

· 临床研究 ·

冠状病毒感染相关多器官功能障碍综合征分子机制和干预药物的生物信息学预测及其对新型冠状病毒肺炎的意义

杨波^{1,2}, 卢欣³, 于睿莉⁴, 张皓旻^{1,2}, 张钧栋^{1,2}, 迟小华⁵, 叶芳^{6*}, 卢学春^{1,2*}

(¹解放军总医院第二医学中心血液科, ²解放军总医院国家老年疾病临床医学研究中心, 北京 100853; ³吉林省磐石市人民医院电诊科, 磐石 132300; ⁴首都医科大学附属北京世纪坛医院变态反应科, 北京 100038; ⁵火箭军特色医学中心药剂科, 北京 100088; ⁶北京市垂杨柳医院血液科, 北京 100020)

【摘要】目的 通过对冠状病毒感染相关多器官功能障碍综合征(MODS)分子机制及干预药物的生物信息学预测,探索其对新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的意义。**方法** 从公共开放的基因表达数据库(GEO)获取冠状病毒全基因组表达谱数据,利用R语言Impute程序包进行数据标准化,Limma程序包筛选差异表达基因,Robust rank aggregation算法筛选差异显著性基因。进一步的表观调控机制分析利用R语言Clusterprofile程序包,进行GO功能富集、KEGG通路富集分析。再利用本课题组前期建立的表观精准治疗预测平台(EpiMed),筛选潜在干预药物。**结果** 在SARS冠状病毒(SARS-CoV)感染的小鼠中,肺损伤相关通路为哮喘信号通路,心脏损伤相关通路为病毒性心肌炎信号通路,肾脏损伤相关通路为近端小管碳酸氢盐回收信号通路,肝脏损伤相关通路为非酒精性脂肪肝病信号通路,造血功能损伤相关通路为造血细胞谱系信号通路。EpiMed平台筛选出对SARS-CoV感染诱发的MODS具有潜在干预作用的药物,包括肿瘤坏死因子(TNF- α)抑制剂、虎杖、利托那韦、鱼腥草、奈韦拉平、败酱、泛昔洛韦、西多福韦、连翘、 α 干扰素、磷酸氯喹、瑞德西韦和阿比朵尔。**结论** SARS-CoV感染可通过器官特异性相关通路引起MODS,并基于这些通路预测出一系列潜在干预药物,有待进一步通过体内外实验和临床验证。这有助于指导COVID-19相关MODS的临床和基础研究。

【关键词】 老年人;新型冠状病毒肺炎;多器官功能障碍综合征;生物信息学

【中图分类号】 R592; R563; R183

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2020.03.041

Bioinformatics analysis on molecular mechanism and intervention drugs of coronavirus infection-related multiple organ dysfunction syndrome and their significances for coronavirus disease 2019

YANG Bo^{1,2}, LU Xin³, YU Rui-Li⁴, ZHANG Hao-Min^{1,2}, ZHANG Jun-Dong^{1,2}, CHI Xiao-Hua⁵, YE Fang^{6*}, LU Xue-Chun^{1,2*}

(¹Department of Hematology, Second Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China; ²National Clinical Research Center for Geriatric Diseases, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China; ³Department of Electric Diagnosis, Panshi People's Hospital, Panshi 132300, China; ⁴Department of Allergy, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100038, China; ⁵Department of Pharmacy, Rocket Army Characteristic Medical Center, Beijing 100088, China; ⁶Department of Hematology, Chuiyangliu Hospital, Beijing 100020, China)

【Abstract】 Objective To explore the significance of coronavirus infection-related multiple organ dysfunction syndrome (MODS) following coronavirus disease 2019 (COVID-19) by bioinformatics prediction for molecular mechanism and intervention drugs. **Methods** After the whole genome expression profile of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) was obtained from the public database Gene Expression Omnibus (GEO), the Impute package of R language, Limma package and the Robust Rank Aggregation (RRA) algorithm were used respectively to standardize the data, screen differential expression genes (DEGs), and screen significant

收稿日期: 2020-02-28; 接受日期: 2020-03-03

基金项目: 国家老年疾病临床医学研究中心招标课题(NCRCG-PLAGH-2017011); 解放军总医院转化医学项目(2017TM-020); 军队保健专项科研课题(19BJZ28)

杨波, 卢欣, 于睿莉, 为共同第一作者

通信作者: 卢学春, E-mail: luxuechun@126.com; 叶芳, E-mail: yefang2006369@163.com

DEGs. Then epigenomic mechanism analysis was performed using the R language Clusterprofile package for GO function enrichment and KEGG pathway enrichment analysis. EpiMed (Epigenomic Precision Medicine Prediction platform) established earlier by us was used to screen potential intervention drugs. **Results** Bioinformatics analysis indicated that in the SARS-CoV-2 infected mice, lung injury was based on asthma signaling pathways, heart damage on viral myocarditis signaling pathways, kidney damage on proximal tubule bicarbonate recycle signaling pathways, liver injury on nonalcoholic fatty liver disease signaling pathways, and hematopoietic function damage on hematopoietic cell lineage signaling pathways. EpiMed platform screened out the drugs with potential intervention effect on SARS-CoV-2 infection-induced MODS, including TNF-1 inhibitors, polygonum cuspidatum, ritonavir, houttuynia cordata, nevirapine, patrinia, famciclovir, siduofovir, forsythia, interferon- α , chloroquine phosphate, remdesivir and abidol. **Conclusion** SARS-CoV-2 infection can cause MODS through organ-specific related pathways, and a series of potential intervention drugs are predicted based on these pathways, which need further *in vivo* and *in vitro* experiments and clinical validation. Our study helps to guide clinical and basic research on COVID-19 related MODS.

【Key words】 aged; coronavirus disease 2019; multiple organ dysfunction syndrome; bioinformatics

This work was supported by the Foundation of National Clinical Research Center for Geriatric Disease (NCRCG-PLAGH-2017011) and the Translational Medicine Project of Chinese PLA General Hospital (2017TM-020) and the Army Health Care Special Project (19BJZ28).

YANG Bo, LU Xin and YU Rui-Li are co-first authors who contributed equally to this work.

Corresponding author: LU Xue-Chun, E-mail: luxuechun@126.com; YE Fang, E-mail: yefang2006369@163.com

新型冠状病毒肺炎 (coronavirus disease 2019, COVID-19) 是一种由新型冠状病毒 (2019 novel coronavirus, 2019-nCoV) 引起的新发传染性疾病, 具有传染性强、感染后危重患者进展快, 以及容易诱发多器官功能障碍综合征 (multiple organ dysfunction syndrome, MODS) 的临床特征。人类进入 21 世纪以来, 短短 20 年已爆发 3 次冠状病毒疫情, 即严重急性呼吸综合征 (severe acute respiratory syndrome, SARS)、中东呼吸综合征 (Middle East respiratory syndrome, MERS) 和本次的 COVID-19。自 COVID-19 爆发以来, 中国政府采取了高效的防控措施, 各领域学者集智攻关, 已对本病有了一定程度的认识。根据一系列临床观察研究报道, 尽管目前看来本病总体病死率较 SARS、MERS 低, 但对于重症和危重症患者来讲, 短期内病情进展快速, 往往累及两个或两个以上的器官损伤, 即 MODS, 从而导致其治疗难度大、病死率高。目前, 关于本病的重症和危重症的临床病理机制尚不十分明确, 也缺乏针对性的干预治疗方案。本文通过对感染人类的 SARS 冠状病毒 (SARS coronavirus, SARS-CoV) 多组学生物信息学分析, 探索 COVID-19 相关 MODS 的分子机制及潜在干预药物。

1 对象与方法

1.1 研究对象

以“coronavirus”为检索词在基因表达汇编 (gene

expression omnibus, GEO) 公共数据库进行检索, 查看所有“series”。具体数据筛选标准如下: (1) 物种为人或小鼠; (2) 至少 3 个生物重复; (3) 实验设计思路清晰、数据质量好。在详细查看所有数据的注释文件、确定数据集中样本类型及数量后进行分析。本研究使用的冠状病毒基因表达谱数据来自 GEO 数据库, 数据具体信息如下: 芯片实验编号 59185, 物种来源为小鼠, 实验设计为 SARS 冠状病毒野生型/ ΔE / $\Delta 3$ / $\Delta 5$ /空白对照, 5 组中每组均为 3 只, 基因芯片平台号为 13912。

1.2 方法

1.2.1 数据处理及差异表达分析 在 Bioconductor (<http://www.bioconductor.org>) 网站下载生物信息分析的 R 语言程序包。应用 Bioconductor 中的 Impute 程序包对已获取表达谱进行归一化处理, 使各个样本的数据归一化。同时应用 Bioconductor 中的注释包对数据进行注释, 将探针对应到基因上, 如果多个探针对应一个基因, 那么用所有探针表达值的平均值代表这个基因的表达值。最后应用 biomaRt 软件包, 将小鼠基因对应回人类基因组上。最终获得用于后续分析的表达谱。

随后应用 Bioconductor 中的 Limma 软件包分别筛选表达谱中各亚型 SARS 病毒感染小鼠与空白小鼠的差异基因。首先使用 $P < 0.05$ 初步筛选, 而后应用 Bonferroni 算法来校正假发现率 (false discovery rate, FDR) 的原始 P 值, 并计算倍数变化 (fold

change, FC)。本研究中,差异基因的筛选标准是 $FDR < 0.05$, $|\log_2 FC| > 1$ 。4组数据集的差异结果保存用于后续分析。

1.2.2 富集分析及关键基因的筛选 R语言中的clusterProfiler软件包是生物信息学常用的聚类分析工具^[1]。本研究对前述筛选的4组差异基因分别进行聚类,聚类结果以 $P < 0.05$ 为阈值进行初步筛选。随后查阅文献筛选其中免疫相关信号通路,同时提取富集在这些信号通路中的差异基因作为关键基因做进一步分析,最后应用R语言对结果进行可视化展示。

1.2.3 潜在干预药物的筛选 本研究课题组前期基于“系统生物学”和“比较功能基因组学”理论设计了“整合多组学分析”算法,并以此为基础建立了涵盖各类疾病、9 000多种临床常用药物、1 000多种中药以及近10万种化合物人体功能基因组学大数据的临床生物信息学表观精准治疗预测平台(EpiMed)^[2]。应用该平台对上述关键基因进行多组学关联分析。首先我们选取结果中负相关结果作为具有治疗作用的药物,随后依据关联系数 > 0.11 , $P < 0.05$ 为阈值作为筛选条件。

2 结果

2.1 SARS-CoV 感染相关肺损伤

发现肺损伤相关信号通路7个,设置 $P < 0.05$ 为阈值进行筛选,哮喘信号通路具有显著意义。其中上调基因8个,包括 *CD40*、*IL-10*、*IL-13*、*IL-5*、*MBP*、*Eotaxin*、*TNF- α* 、*Fc ϵ RI*,无下调基因,符合差异表达基因截取阈值。

2.2 SARS-CoV 感染相关心脏损伤

发现心脏损伤相关信号通路5个,设置 $P < 0.05$ 为阈值进行筛选,病毒性心肌炎信号通路具有显著意义。其中上调基因7个,包括 *CD40*、*perforin*、*ICAM-1*、*CD80/86*、*SGCB*、*Bid*、*CASP3*,下调基因4个,包括 *DAF*、*myosin*、*caveolin-1*、*laminin*,符合差异表达基因截取阈值。

2.3 SARS-CoV 感染相关肾脏损伤

发现肾脏损伤相关信号通路3个,设置 $P < 0.05$ 为阈值进行筛选,近端小管碳酸氢盐回收信号通路具有显著意义。其中下调基因2个,为 *ATPase*、*AQP1*,无上调基因,符合差异表达基因截取阈值。

2.4 SARS-CoV 感染相关肝脏损伤

发现肝脏损伤相关信号通路4个,设置 $P < 0.05$ 为阈值进行筛选,非酒精性脂肪肝信号通路具有显著意义。其中上调基因12个,包括 *IL-1*、*IL-6*、

TNF- α 、*FasL*、*Fas*、*CASP3*、*Bid*、*Bax*、*Bim*、*CHOP*、*ATF4*、*SOCS3*,下调基因10个,包括 *AMPK*、*PI3K*、*CxI*、*CxIV*、*ACDC*、*IL-6R*、*ChREBP*、*IRS-1/2*、*C/EBP α* 、*CYP2E1*,符合差异表达基因截取阈值。

2.5 SARS-CoV 感染相关造血功能损伤

发现造血功能损伤相关信号通路3个,设置 $P < 0.05$ 为阈值进行筛选,造血细胞谱系信号通路具有显著意义。其中上调基因13个,包括 *CD127*、*IL-5*、*TNF*、*CD64*、*CD14*、*CD61*、*G-SCF*、*IL-6*、*IL-11*、*IL-1*、*CD49*、*CD121*、*M-SCF*,下调基因11个,包括 *SCF*、*CD117*、*CD126*、*CD55*、*CD10*、*CD19*、*CD20*、*CD21*、*CD23*、*CD36*、*EPOR*,符合差异表达基因截取阈值。

2.6 SARS-CoV 感染相关 MODS 的潜在干预药物

通过EpiMed平台进行关联分析,筛选出的对SARS相关MODS具有潜在干预作用的药物及其关联靶分子详见表1。

3 讨论

基于国际病毒分类系统关于病毒种类划分的规定,新发现的冠状病毒在保守结构域中与已发现的病毒有90%以上的同源性,则认为新发现的病毒属于该物种,这是“种”作为病毒分类系统中最小分类阶元的划分标准。2019-nCoV与SARS病毒的7个基因片段的同源性高于90%,据此判定,这两种病毒属于同一个“种”。自2019-nCoV感染人类爆发以来,中国武汉市是主要疫区,占中国(含港澳台)COVID-19病例总数超过60%,并在其他国家相继发生,为此,世界卫生组织于2020年1月31日宣布,COVID-19为国际公共卫生紧急事件。随着中国政府采取了强有力的措施,截至目前,此病传染得到很大程度控制。现已初步认识到,2019-nCoV与SARS-CoV都是通过其表面的刺突蛋白(spike protein,简称S蛋白)与人类细胞表面的受体,即血管紧张素转化酶2(angiotensin-converting enzyme 2, ACE2),相互识别而诱导病毒进入细胞致病。最近研究显示,在COVID-19患者的上下呼吸道、血液、尿液、粪便中均可分离出2019-nCoV,这在重症患者尤为明显。这一方面提示病毒从肺部进入人体后复制形成完整病毒颗粒并向全身多个器官播散,另一方面也提示可能具有除呼吸道以外的其他传播途径。利用GeneCards数据库查找,ACE2的mRNA能够在血液、淋巴结、心脏、动脉、骨骼肌、小肠、结肠、脂肪细胞、肾脏、肝脏、肺、多种内分泌腺体、皮肤和生殖器官等检测出,其编码蛋白在心脏、胎儿心脏、胎儿肠道、肾脏、胰腺、胰液、胆囊、尿道、胎盘、卵巢和睾丸中的表

表1 EpiMed 预测出的对 SARS 相关 MODS 具有潜在干预作用的药物及关联靶分子

Table 1 Drugs and related target molecules predicted by EpiMed that have potential intervention effect on SARS related MODS

Item	Type	r	P value	Related target molecule
TNF-α inhibitor	Drug	-0.76	<0.01	<i>CFD, THRSP, ADIPOQ, TMEM45B, OGN, DCN, HLF, ZNF212, ITGB5, DGAT2, SCD, FMO1, WFDC12, PSME1, MAFF, TUBB6, NOD2, MXD1, SERPINA3, IFITM3, NAMPT, HBEGF, ZFP36, LY6D, S100A4, TGM1, APOL1, CFB, IL1B, APOD, GBP3, NT5C3A, GBP2, NMI, UBE2L6, ATF3, ALDH1A3, C15orf48, MX1, OASL, CCL2, IL6</i>
<i>Polygonum cuspidatum</i>	Herb	-0.748	<0.01	<i>MYH7, TNF</i>
Ritonavir	Drug	-0.58	<0.01	<i>CXCL10, ITPA, CYP2E1, Gadd45a, AIF1, IGFBP3, CTSF, GDFL5, LGALS3, PSME1, GATM, NR2F2, UBL3, RAB11B, C1QB, IRF7, NEDD4, PDK2, ADA, FMO1</i>
<i>Houttuynia cordata</i>	Herb	-0.396	<0.01	<i>CCL2, STAT1, TNF, SOCS1</i>
Nevirapine	Drug	-0.314	<0.01	<i>LY6E, FASN, C15orf48, TIMP1, POLE4, COX7C, CHURC1, PSMA5, CENPWCUEDC1, MARCKSL1, LYRM1, DYNLL1, CFD, NT5C3A, OSTC, S100A4, SPATS2L, S100A10, GDF15, IGFBP6, SCD, CFB, SERPINA3, ISG15, ALDH1A3, MANF, ASS1, IFITM3, PPA1</i>
<i>Patrinia scabiosaefolia</i>	Herb	-0.208	<0.01	<i>IL1B, TNF</i>
Famciclovir	Drug	-0.204	<0.01	<i>CTSF, STAT2, PYCARD, C1QB, MARCKSL1, NFE2, LGALS3BP, PSMA5, CHD4, UBL3, PSMB9, IRF7, ITPA, SPLA0, S100A4, PSME1, NEDD4, TNF</i>
Cidofovir	Drug	-0.186	<0.01	<i>OSTC, DSP, S100A10, SMOC1, TIMP1, SNRPF, FAM102B, CKS1B, DYNCH12, ALDH1A3, GADD45A, IRF9, S100A14, MAMDC2, IFITM3, S100A4, IL1B, ISG15, TUBB6, PLAU, ASS1, CENPW, CSTA, GGCT, C1orf198, NAA20, IGFBP3, MX1, DYNLL1</i>
Forsythia	Herb	-0.129	<0.01	<i>TNF, BAX, PRTN3</i>
Natural alpha interferon	Drug	-0.08	<0.01	<i>COX7C, OAS1, DYNLL1, PARP12, LY6E, OAS3, PSMA5, ISG20, PALLD, IRF9, LAP3, PSMB8, TAP1, IFIT3, SNRPF, ISG15, APOL1, PML, PSMB9, DSP, IFITM3, TREX1, TRIM5, LGALS3BP, IGFBP6, IFIT2, EIF2AK2, NAMPT, CCL2, ADAR, PLAU, S100A10, OGFR, RSAD2, OASL, UBE2L6, MX1, PSME1, XAF1, AIDA, IFI35, OAS2, HERC6, DDX58, NMI, STAT1, IFIH1, IRF7</i>
Chloroquine Phosphate	Drug	-0.06	0.009	<i>UBL3, HCK, PELI2, CFD, GDF15, ADORA2B, MAMDC2, ARMCX2, GBP2, GOLIM4, ASS1, AIDA, ATXN7L3B, PALLD, ABCA1, SGPP1, MAP2K1, CHURC1, C15orf48, CMG1, TIMP1, ALDH1A3, IL-6, RAD21, DYNCH12</i>
Remdesivir	Drug	-0.05	0.003	<i>S100A10, MANF, TMEM192, DDIT3, OSTC, GADD45A, MTHFD2, SNRPF, APP, CENPW, MARCKSL1, RPF2, SCD, GINS1, TUBB6, ASS1, PLAU, DYNLL1, ISG15, TRIB3, NAMPT</i>
Arbidol	Drug	-0.02	0.016	<i>AIDA, GGCT, CKS1B, TUBB6, COX7C, SNRPF, S100A14, RPF2, IGFBP6, DYNCH12, TIMP1, IFITM3, PPA1, DYNLL1, CSTA, S100A10, DSP, ARHGEF18, MANF, ALDH1A3, TMEM126A, CENPW, SRP19</i>

SARS: severe acute respiratory syndrome; MODS: multiple organ dysfunction syndrome; TNF-α: tumor necrosis factor-alpha.

达量尤为显著。这更进一步提示,人体内多个组织器官可能是 2019-nCoV 的靶点。有理由推测, COVID-19 是一种可以累及全身多个系统的传染性疾病。老年人由于存在自然的免疫衰老及合并疾病多,导致对病毒的清除能力差和脏器功能贮备下降,预期发生 MODS 的机率也就比其他人群要高。这与临床所见相一致,即 MODS 多发生在 2019-nCoV 感染的老年人。鉴于 SARS-CoV 和 2019-nCoV 在基因组类型、感染人体机制及临床病理特征上具有高度

相似性,因此,通过对 SARS 相关 MODS 分子机制及干预药物的生物信息学分析及预测,对于深入探索 COVID-19 相关 MODS 的病理机制及潜在治疗手段具有很好的指导和借鉴作用。尤其是在当前尚未获得 2019-nCoV 感染人或实验动物的基因组学数据的情况下,这项工作显得尤为重要。本研究采用 SARS-CoV 感染后发生 MODS 的小鼠为研究对象,系统分析了感染小鼠的全基因组表达谱芯片,着重分析了肺、心脏、肾脏、肝脏及造血 5 个器官的组学变

化特征,筛选出了各器官损伤的差异信号通路,包括哮喘信号通路、病毒性心肌炎信号通路、近端小管碳酸氢盐回收信号通路、非酒精性脂肪肝病信号通路和造血细胞谱系信号通路。哮喘信号通路中上调的基因包括 *CD40*、*IL-10*、*IL-13*、*MBP*、*Eotaxin*、*TNF- α* 等;病毒性心肌炎信号通路中上调的基因包括 *CD40*、*perforin*、*ICAM-1*、*CD80/86*、*CASP3*,下调的基因包括 *DAF*、*myosin*、*caveolin-1*、*laminin*;近端小管碳酸氢盐回收信号通路中仅有 2 个下调基因,即 *ATPase* 和 *AQP1*;非酒精性脂肪肝病信号通路中上调的基因包括 *IL-1*、*IL-6*、*TNF- α* 、*FasL*、*Fas*、*CASP3* 等,下调的基因包括 *AMPK*、*PI3K*、*CxI*、*CxIV* 等;造血细胞谱系信号通路中上调的基因包括 *CD127*、*CD5*、*TNF*、*CD64*、*CD14*、*CD61*、*G-SCF*、*IL-6*、*IL-11*、*IL-1* 等,下调的基因包括 *SCF*、*CD117*、*CD126*、*CD55* 等。从上述差异信号通路及影响的基因来看,SARS-CoV 感染后发生 MODS 可能涉及到炎症促发、白细胞及其组分迁移、血管黏附性增高、凋亡和坏死增加、器官特异性蛋白组分降解、单核/巨噬细胞释放、巨核细胞活化、造血干细胞生长受抑、红细胞膜不稳定等病理生理过程。EpiMed 平台筛选出了具有潜在干预作用的药物,包

括肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor alpha, TNF- α)抑制剂、虎杖、利托那韦、鱼腥草、奈韦拉平、败酱、泛昔洛韦、西多福韦、连翘、 α 干扰素、磷酸氯喹、瑞德西韦和阿比朵尔。

总之,本研究对深刻理解 COVID-19 的临床病理特征及诱发的 MODS 分子机制具有良好的指导意义。EpiMed 平台预测的上述潜在治疗药物值得在 COVID-19 进行深入探索和临床试验。

【参考文献】

- [1] Yu GC, Wang LG, Han YY, *et al.* ClusterProfiler: an R package for comparing biological themes among gene clusters[J]. *OMICS*, 2012, 16(5): 284-287. DOI: 10.1089/omi.2011.0118.
- [2] 卢学春, 杨波, 张皓旻. 表观功能基因组学是解开恶性肿瘤治疗的钥匙[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2019: 30-33.
Lu XC, Yang B, Zhang HM. Epigenomics is the key to cancer treatment[M]. Beijing: China Union Medical University Press, 2019: 30-33.

(编辑: 吕青远)

· 消 息 ·

《中华老年多器官疾病杂志》调整文末参考文献著录格式

自 2017 年 1 月起,本刊调整录用稿件的文末参考文献著录格式:(1)中文参考文献采用中英文双语著录,中文在前,英文在后;(2)参考文献如有“数字对象唯一标识符(DOI)”编码,应著录,列于末尾。

示例:

- [1] Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, *et al.* Intensive vs standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged ≥ 75 years: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2016, 315(24): 2673-2682. DOI: 10.1001/jama.2016.7050.
- [2] 李葳, 邓雅丽, 卓琳, 等. 阿司匹林对于心血管疾病一级预防的效果及安全性的系统综述及 meta 分析[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2016, 15(12): 896-901. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.12.215.
Li W, Deng YL, Zhuo L, *et al.* Effect and safety of aspirin for primary prevention of cardiovascular diseases: a systematic review and meta analysis[J]. *Chin J Mult Organ Dis Elderly*, 2016, 15(12): 896-901. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.12.215.

地址: 100853 北京市复兴路 28 号,《中华老年多器官疾病杂志》编辑部

电话: 010-66936756

网址: www.mode301.cn

E-mail: zhlnldqg@mode301.cn