

• 论 著 •

急性心肌梗死患者血清 Arg-1、ADAMTS-9、Ectodysplasins A 水平与 PCI 术后心功能的关系及对 MACE 发生的预测价值

张红玲¹, 田晓星¹, 马胜川², 程 佩¹, 田自开^{1△}

1. 解放军总医院第三医学中心急诊科, 北京 100069; 2. 邯郸市鸡泽县医院心血管内科, 河北邯郸 057350

摘要:目的 探讨急性心肌梗死(AMI)患者血清精氨酸酶-1(Arg-1)、血栓反应蛋白基序 9(ADAMTS-9)、外泌素 A(Ectodysplasins A)水平与经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术后心功能的关系及对主要不良心血管事件(MACE)发生的预测价值。方法 选择 2021 年 1 月至 2023 年 12 月解放军总医院第三医学中心收治的 102 例行 PCI 的 AMI 患者作为 AMI 组,另招募同期体检健康者 110 例作为对照组,采用酶联免疫吸附试验检测血清 Arg-1、ADAMTS-9、Ectodysplasins A 水平,采用彩色超声诊断仪行超声心动图检查,计算左心室质量指数(LVMI);根据患者是否发生 MACE,分为 MACE 组(32 例)和非 MACE 组(70 例);AMI 患者血清 Arg-1、ADAMTS-9、Ectodysplasins A 水平与 PCI 术后 LVMI 水平的相关性采用 Pearson 相关分析;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 Arg-1、ADAMTS-9、Ectodysplasins A 水平对 AMI 患者 PCI 术后发生 MACE 的预测价值,曲线下面积(AUC)比较行 Z 检验;多因素 Logistic 回归分析影响 AMI 患者发生 MACE 的因素。结果 与对照组比较,AMI 组血清 Arg-1、ADAMTS-9、Ectodysplasins A 水平升高($P < 0.05$);AMI 患者血清 Arg-1、ADAMTS-9、Ectodysplasins A 水平与 LVMI 均呈正相关($P < 0.05$);非 MACE 组与 MACE 组患者的性别、体重指数、收缩压、心率、糖尿病史、舒张压、吸烟史、发病到治疗时间、饮酒史、年龄、病程、LVMI 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);MACE 组血清 Arg-1、ADAMTS-9、Ectodysplasins A 水平均高于非 MACE 组($P < 0.05$);Arg-1、ADAMTS-9、Ectodysplasins A 都是 AMI 患者发生 MACE 的独立危险因素($P < 0.05$);血清 Arg-1、ADAMTS-9、Ectodysplasins A 水平预测 AMI 患者发生 MACE 的 AUC 分别为 0.821、0.779、0.818、0.950,三者联合预测价值高于单独预测($Z = 3.137, 3.702, 2.699, P = 0.002, < 0.001, 0.007$)。结论 AMI 患者血清 Arg-1、ADAMTS-9、Ectodysplasins A 水平均升高,三者对 AMI 患者 PCI 术后 MACE 的发生具有一定的预测价值。

关键词:急性心肌梗死; 精氨酸酶-1; 血栓反应蛋白基序 9; 外泌素 A; 经皮冠状动脉介入治疗; 主要不良心血管事件

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.05.019

中图法分类号:R542.2

文章编号:1673-4130(2025)05-0605-05

文献标志码:A

Relationship between serum Arg-1, ADAMTS-9 and Ectodysplasins A levels and cardiac function after PCI in patients with acute myocardial infarction and their predictive value for MACE

ZHANG Hongling¹, TIAN Xiaoxing¹, MA Shengchuan², CHENG Pei¹, TIAN Zikai^{1△}

1. Department of Emergency, Third Medical Center of People's Liberation Army General Hospital, Beijing 100069, China; 2. Department of Cardiovascular, Handan Jize County Hospital, Handan, Heibei 057350, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between serum arginase-1 (Arg-1), thrombomodulin motif 9 (ADAMTS-9), Ectodysplasins A and cardiac function after percutaneous coronary intervention (PCI) in patients with acute myocardial infarction (AMI), and their predictive value for major adverse cardiovascular events (MACE). **Methods** A total of 102 AMI patients who underwent PCI in the Third Medical Center of People's Liberation Army General Hospital from January 2021 to December 2023 were selected as the AMI group, and 110 healthy people were recruited as the control group. The serum levels of Arg-1, ADAMTS-9 and Ectodysplasins A were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. Echocardiography was performed by color Doppler ultrasound, and left ventricular mass index (LVMI) was calculated. Patients were divided into

MACE group ($n=32$) and non-MACE group ($n=70$) according to the occurrence of MACE. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between serum Arg-1, ADAMTS-9, Ectodysplasin A levels and LVMI after PCI in AMI patients. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive value of serum Arg-1, ADAMTS-9 and Ectodysplasin A levels for MACE in AMI patients after PCI. Z test was used to compare the area under the curve (AUC). Multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the influencing factors of MACE in patients with AMI. **Results** Compared with the control group, the AMI group had significantly higher serum levels of Arg-1, ADAMTS-9 and Ectodysplasin A ($P<0.05$). The serum levels of Arg-1, ADAMTS-9 and Ectodysplasin A in patients with AMI were positively correlated with LVMI ($P<0.05$). There were no significant differences in gender, body mass index, systolic blood pressure, heart rate, history of diabetes, diastolic blood pressure, smoking history, time from onset to treatment, drinking history, age, course of disease, and LVMI between MACE group and non-MACE group ($P>0.05$). The serum levels of Arg-1, ADAMTS-9 and Ectodysplasin A in the MACE group were higher than those in the non-MACE group ($P<0.05$). Arg-1, ADAMTS-9 and Ectodysplasin A were independent risk factors for MACE in AMI patients ($P<0.05$). The AUC of serum Arg-1, ADAMTS-9 and Ectodysplasin A levels in predicting MACE in AMI patients were 0.821, 0.779, 0.818 and 0.950, respectively. The combined prediction value of the three was higher than that of individual prediction ($Z=3.137, 3.702, 2.699, P=0.002, <0.001, 0.007$). **Conclusion** The serum levels of Arg-1, ADAMTS-9 and Ectodysplasin A are increased in AMI patients, and they have certain predictive value for the occurrence of MACE in AMI patients after PCI.

Key words: acute myocardial infarction; arginase-1; thrombospondin motif 9; Ectodysplasin A; percutaneous coronary intervention; major adverse cardiovascular events

急性心肌梗死(AMI)即冠状动脉闭塞,血流减少或突然中断,引起部分心肌组织坏死,临床上出现剧烈、持久的胸骨后疼痛、发热、白细胞增多、红细胞沉降率加快及心电图异常变化等症状^[1]。目前,经皮冠状动脉介入治疗(PCI)是恢复心肌供血的有效方式,但术后仍不可避免地发生心肌细胞坏死,引发一系列强烈的炎症反应,心脏出现过度纤维化,同时诱发心律失常、心力衰竭等多种主要不良心血管事件(MACE),减少心肌损伤及预后不良事件的发生是AMI治疗的重点^[2]。精氨酸酶(Arg)是负责催化水解L-精氨酸生成鸟氨酸和尿素的反应酶,随着冠心病患者的病情逐渐加重,血清Arg水平逐步升高,Arg对冠心病的早预防和诊断具有重要的临床指导价值^[3]。全基因组关联研究表明,具有血栓反应蛋白基序9(ADAMTS-9)的崩解素和金属蛋白酶与动脉粥样硬化的发展有关,且ADAMTS-9水平升高的AMI患者在12个月内发生MACE的风险明显升高,血清ADAMTS-9水平可能有助于冠心病的诊断和AMI患者MACE的预测^[4]。外泌素A(Ectodysplasin A)是最近发现的一种肝因子,在外胚层结构的发育中起作用, TOPRAK 等^[5]发现 Ectodysplasin A 水平在ST段抬高型心肌梗死(STEMI)患者中明显升高,并且Ectodysplasin A水平与冠状动脉疾病的严重程度成正比,可能是STEMI患者临床预后不良的独立预测因子。然而,Arg-1、ADAMTS-9、Ectodysplasin A

的表达与AMI患者PCI术后心功能及预后的关系尚需进一步探究,本研究将对此展开讨论,旨在为AMI的治疗提供思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2021年1月至2023年12月解放军总医院第三医学中心收治的102例行PCI的AMI患者为AMI组,纳入标准:(1)符合AMI诊断标准^[6];(2)意识清晰,符合PCI手术指征;(3)患者自发病到治疗时间不超过12h;(4)配合治疗。排除标准:(1)合并其他心血管疾病、神经系统疾病、免疫系统疾病、恶性肿瘤、急/慢性感染;(2)肝肾功能严重异常;(3)入组前6个月内接受过PCI治疗。AMI组中男59例,女43例,年龄(69.20 ± 5.24)岁。另招募同期体检健康者110例作为对照组,其中男62例,女48例,年龄(69.32 ± 5.03)岁。两组受试者均签署知情同意书,本研究获解放军总医院第三医学中心伦理委员会批准(批号:20-11054)。

1.2 方法

1.2.1 血清Arg-1、ADAMTS-9、Ectodysplasin A水平测定 体检健康者体检当日、AMI组患者入院次日采集空腹外周静脉血,以3 000 r/min离心20 min,提取上层血清,使用Arg-1(科艾博生物,CB10829-Hu)、ADAMTS-9(泽叶生物,ZY-ADAMTS9-Hu)、Ectodysplasin A(伊艾博科技,E1976h)酶联免疫吸附试验试剂盒分别检测标本中对应指标的水平。

1.2.2 心功能测定 AMI 患者于术后 3 个月采用彩色超声诊断仪(贝登医疗, VOLUSON S6)行超声心动图检查, 计算左心室质量指数(LVMI)。

1.2.3 资料收集及预后随访 收集入选者性别、体重指数(BMI)、收缩压、心率、糖尿病史、舒张压、吸烟史、发病到治疗时间、饮酒史、年龄、病程等指标。所有患者通过门诊复查、电话等方式随访至 2024 年 4 月 30 日, 随访终点事件为 MACE, 包括靶血管重建、恶性心律失常、心脏死亡、急性支架血栓形成、复发性心肌梗死、脑梗死、脑出血等, 发生 MACE 的患者归为 MACE 组(32 例), 其余归为非 MACE 组(70 例)。

1.3 统计学处理 采用 IBM 公司 SPSS25.0 软件统计和分析数据, 呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组比较使用独立样本 t 检验; 计数资料以例数和百分率表示, 两组比较使用 χ^2 检验; AMI 患者血清 Arg-1、ADAMTS-9、Ectodysplasin A 水平与 PCI 术后 LVMI 水平的相关性采用 Pearson 相关分析; 多因素 Logistics 回归分析影响 AMI 患者发生 MACE 的因素; 受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 Arg-1、ADAMTS-9、Ectodysplasin A 水平对 AMI 患者 PCI 术后发生 MACE 的预测价值, 曲线下面积(AUC)比较行 Z 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 对照组和 AMI 组血清 Arg-1、ADAMTS-9、Ectodysplasin A 水平比较 与对照组比较, AMI 组血清 Arg-1、ADAMTS-9、Ectodysplasin A 水平均升高 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 对照组和 AMI 组血清 Arg-1、ADAMTS-9、Ectodysplasin A 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	Arg-1 (U/L)	ADAMTS-9 (ng/mL)	Ectodysplasin A (ng/mL)
对照组	110	3.75±0.42	12.98±2.09	4.66±0.76
AMI 组	102	6.76±0.80	23.76±3.53	13.79±1.52
<i>t</i>		34.650	27.287	55.916
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 AMI 患者血清 Arg-1、ADAMTS-9、Ectodysplasin A 水平与 LVMI 的相关性 AMI 患者血清 Arg-1、ADAMTS-9、Ectodysplasin A 水平与 LVMI 均呈正相关($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 AMI 患者血清 Arg-1、ADAMTS-9、Ectodysplasin A 水平与 LVMI 的相关性

指标	<i>r</i>	<i>P</i>
Arg-1	0.464	<0.001
ADAMTS-9	0.511	<0.001
Ectodysplasin A	0.406	<0.001

2.3 不同预后 AMI 患者血清 Arg-1、ADAMTS-9、Ectodysplasin A 水平及一般资料比较 非 MACE 组与 MACE 组患者的性别、BMI、收缩压、心率、糖尿病史、舒张压、吸烟史、发病到治疗时间、饮酒史、年龄、病程、LVMI 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); MACE 组血清 Arg-1、ADAMTS-9、Ectodysplasin A 水平均高于非 MACE 组 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 不同预后 AMI 患者血清 Arg-1、ADAMTS-9、Ectodysplasin A 水平及一般资料比较 [$\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$]

项目	非 MACE 组(<i>n</i> = 70)	MACE 组(<i>n</i> = 32)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
年龄(岁)	69.17±5.20	69.27±5.32	0.089	0.929
男性	40(57.14)	19(59.38)	0.045	0.832
BMI(kg/m ²)	22.42±3.15	22.98±3.36	0.816	0.417
病程(年)	8.28±1.57	8.63±1.66	1.026	0.307
发病到治疗时间(h)	6.22±2.13	6.52±2.45	0.629	0.531
心率(次/分)	79.19±5.23	80.02±5.25	0.743	0.459
收缩压(mmHg)	132.05±10.16	133.45±11.97	0.610	0.543
舒张压(mmHg)	85.04±7.52	85.91±8.05	0.530	0.597
吸烟史	36(51.43)	20(62.50)	1.087	0.297
饮酒史	14(20.00)	9(28.13)	0.830	0.362
糖尿病史	23(32.86)	16(50.00)	2.733	0.098
LVMI(g/m ²)	95.83±7.68	98.92±8.23	1.844	0.068
Arg-1(U/L)	6.42±0.77	7.49±0.83	6.355	<0.001
ADAMTS-9(ng/mL)	21.84±3.35	26.61±3.72	6.444	<0.001
Ectodysplasin A(ng/mL)	13.05±1.50	15.41±1.82	6.886	<0.001

2.4 影响 AMI 患者发生 MACE 的多因素 Logistic 回归分析 以 AMI 患者是否发生 MACE(是=1,否=0)为因变量,以 2.3 分析中差异有统计学意义的各连续变量指标 Arg-1、ADAMTS-9、Ectodysplasin A 为自变量行多因素 Logistic 回归分析,结果提示,Arg-1、ADAMTS-9、Ectodysplasin A 均是 AMI 患者发生 MACE 的独立危险因素($P<0.05$)。见表 4。

2.5 血清 Arg-1、ADAMTS-9、Ectodysplasin A 对

AMI 患者发生 MACE 的预测价值 以 AMI 组血清 Arg-1、ADAMTS-9、Ectodysplasin A 水平为检验变量,以患者是否发生 MACE 为状态变量绘制 ROC 曲线,结果提示血清 Arg-1、ADAMTS-9、Ectodysplasin A 水平预测 AMI 患者发生 MACE 的 AUC 分别为 0.821、0.779、0.818、0.950,三者联合预测价值高于单独预测($Z=3.137、3.702、2.699,P=0.002、<0.001、0.007$)。见表 5。

表 4 多因素 Logistic 回归分析

影响因素	β	SE	Wald χ^2	OR	95%CI	P
Arg-1	1.164	0.336	12.010	3.204	1.658~6.191	<0.001
ADAMTS-9	0.711	0.183	15.095	2.036	1.422~2.914	<0.001
Ectodysplasin A	0.880	0.242	13.212	2.410	1.500~3.873	<0.001

表 5 血清 Arg-1、ADAMTS-9、Ectodysplasin A 预测 AMI 患者发生 MACE 的价值

指标	AUC	95%CI	灵敏度(%)	特异度(%)	最佳临界值
Arg-1	0.821	0.733~0.890	75.00	85.71	6.94 U/L
ADAMTS-9	0.779	0.686~0.855	62.38	84.29	25.81 ng/mL
Ectodysplasin A	0.818	0.729~0.887	61.38	91.43	14.59 ng/mL
三者联合	0.950	0.887~0.983	84.37	84.29	—

注:—为此项无数据。

3 讨 论

AMI 的发病率逐年升高且呈年轻化趋势,不仅会对心肌细胞造成损害,还会损害冠状动脉循环,破坏毛细血管,形成结构性损害,导致微血管阻塞、心肌内出血等一系列心脏疾病^[7]。目前采用手术、溶栓和抗血小板疗法等西医疗法,以及单味中药及其提取物、中药复方制剂和辩证论治等中医疗法治疗,其中 PCI 已经成为治疗血管病变的首选手段,但治疗效果不一,患者预后情况依然不容乐观^[8-9]。心功能对 AMI 患者长期预后显著影响,LVMI 是衡量心功能不全的有效指标,已经受到研究人员的高度重视^[10]。

Arg-1 是一种反应酶,表达于肝细胞、平滑肌、红细胞、中性粒细胞、巨噬细胞等多种类型细胞,长度为 322 个氨基酸,具有一定的活性。有研究表明,通过永久结扎左冠状动脉前降支建立心肌梗死小鼠模型,骨髓源性巨噬细胞 Arg-1 mRNA 水平明显升高^[11]。与健康对照者比较,AMI 患者单核细胞中 Arg-1 水平也是升高的,Arg-1 可以作为一种心脏急性期标志物^[12]。AMI 模型小鼠通过治疗后,巨噬细胞 M2 极化被激活,减弱结构和神经重塑,同时 Arg-1 水平降低^[13]。本研究对 102 例 AMI 患者和 110 例体检健康者血清进行检测,结果发现 AMI 患者血清 Arg-1 水平升高,血清 Arg-1 与患者 PCI 术后 LVMI 呈正相

关,说明 Arg-1 的高表达可能关系到患者的心力衰竭、心室重构等过程;此外,发生 MACE 的 AMI 患者血清 Arg-1 水平高于未发生 MACE 者,提示高表达的 Arg-1 可能是患者发生预后不良的不利因素。

众所周知,ADAMTS 酶可以裂解细胞外基质中的各种底物,与细胞外基质周转、凝血、排卵和黑素细胞发育有关,ADAMTS 还参与了癌症、血管生成、动脉粥样硬化、关节炎和伤口愈合,ADAMTS-9 是 ADAMTS 酶之一,也具有抗血管生成功能^[14-15]。冠心病新生儿血清 ADAMTS-9 水平明显高于健康新生儿,出生 24 h 内血液 ADAMTS-9 水平超过 27.86 ng/mL 可以预测新生儿冠心病的发展,灵敏度和特异度均较高^[16]。本研究也发现,AMI 患者血清 ADAMTS-9 水平较高,其中 PCI 术后发生 MACE 者 ADAMTS-9 水平更高,ADAMTS-9 水平与 LVMI 呈正相关,说明患者 PCI 术后 ADAMTS-9 的高表达可能通过抗血管生成影响心肌细胞损伤的修复,从而影响预后。

Ectodysplasin A 信号最初被认为是一种形态发生信号,可调节皮肤附属物的形成,包括哺乳动物的牙齿、毛囊、外分泌腺、鸟类的羽毛和鱼类的鳞片,其基因突变可导致少汗性外胚层发育不良。有研究表明,Ectodysplasin A 及其受体可以调节癌细胞的增

殖、凋亡、分化和迁移,从而可能调节肿瘤的发生和癌症的进展,而其作为一种新发现的肝细胞因子,也可以通过调节糖脂代谢参与非酒精性脂肪性肝病和 2 型糖尿病的发病过程^[17]。Ectodysplasin A 是最常见的 X 连锁型外胚层发育不良(ED)的病因,可引起 ED 常染色体隐性和常染色体显性形式,导致多种外胚层衍生物的发育和(或)稳态受损^[18-19]。Ectodysplasin A 在心血管疾病方面的研究较少,本研究结果发现,Ectodysplasin A 在 AMI 患者血清中水平升高,并与患者 PCI 术后心功能和 MACE 有关,推测高表达的 Ectodysplasin A 可能通过调节外胚层衍生物使稳态受损,影响患者的系统平衡供能和心功能,不利于患者的预后。

本研究还通过多因素 Logistic 回归分析发现,Arg-1、ADAMTS-9、Ectodysplasin A 都是 AMI 患者发生 MACE 的独立危险因素,三项指标联合预测 AMI 患者发生 MACE 的价值较高,对于此类患者应予以重视,这也为 AMI 患者 PCI 术后 MACE 的评估提供了更多的预测指标,具有重要的临床意义。

综上所述,AMI 患者血清 Arg-1、ADAMTS-9、Ectodysplasin A 水平均升高,三者对 AMI 患者 PCI 术后 MACE 的发生具有一定的预测价值。然而,本研究存在不足,相对于临床试验来说,此次选取的观察对象仍较少,结果可能存在偏倚,后续需要注意扩大样本量,增加数据的丰富性和可靠性。

参考文献

- [1] MITSISA S, AMBROSE J A. Understanding myocardial infarction[J]. *Curr Cardiol Rev*, 2021, 17(4): e230421189013.
- [2] 喻珮,徐承义,宋丹. 急性心肌梗死后心脏损伤修复的研究进展[J]. *临床心血管病杂志*, 2023, 39(7): 558-562.
- [3] 丁建丽,陈宁,李国晨. 精氨酸酶和高敏 C-反应蛋白在冠心病患者中的临床价值[J]. *医学理论与实践*, 2021, 34(2): 303-305.
- [4] WEI M, PAN H, GUO K. Association between plasma ADAMTS-9 levels and severity of coronary artery disease[J]. *Angiology*, 2021, 72(4): 371-380.
- [5] TOPRAK K, KAPLANGORAY M, PALICE A, et al. Ectodysplasin A is associated with the presence and severity of coronary artery disease and poor long-term clinical outcome in patients presenting with ST-elevation myocardial infarction[J]. *Acta Clin Belg*, 2023, 78(4): 270-279.
- [6] 中国医师协会中西医结合医师分会,中国中西医结合学会心血管病专业委员会,中国中西医结合学会重症医学专业委员会,等. 急性心肌梗死中西医结合诊疗指南[J]. *中国中西医结合杂志*, 2018, 38(3): 272-284.

- [7] ARRIGO M, JESSUP M, MULLENS W, et al. Acute heart failure[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2020, 6(1): 16.
- [8] 徐煜城,张志强. 急性心肌梗死临床研究的研究进展[J]. *当代医药论丛*, 2023, 21(7): 75-78.
- [9] BAUMANN A A W, MISHRA A, WORTHLEY M I, et al. Management of multivessel coronary artery disease in patients with non-ST-elevation myocardial infarction: a complex path to precision medicine[J]. *Ther Adv Chronic Dis*, 2020, 11(1): 1-23.
- [10] 陈婷婷,张蓓,李莎,等. 左室质量指数联合心功能生化指标对不同病因心功能不全患者的诊断价值[J]. *贵州医科大学学报*, 2023, 48(12): 1495-1500.
- [11] ZHANG J, HUANG F, CHEN L, et al. Sodium lactate accelerates M2 macrophage polarization and improves cardiac function after myocardial infarction in mice[J]. *Cardiovasc Ther*, 2021, 2021: 5530541.
- [12] SHAO X, WU B, CHEN P, et al. Circulating CX3CR1⁺ CD163⁺ M2 monocytes markedly elevated and correlated with cardiac markers in patients with acute myocardial infarction[J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(9): 578.
- [13] YANG M, XIONG J, ZOU Q, et al. Sinapic acid attenuated cardiac remodeling after myocardial infarction by promoting macrophage M2 polarization through the PPAR γ pathway[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 915903.
- [14] KAHRAMAN C Y, TATAR A, KELES M, et al. Is there an association between nasal polyposis and ADAMTS genes expressions[J]. *Eurasian J Med*, 2021, 53(1): 19-21.
- [15] YONEYAMA S, SAKURADA Y, KIKUSHIMA W, et al. Genetic factors associated with response to as-needed aflibercept therapy for typical neovascular age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 7188.
- [16] BECERIR C, TAYMAN C, KURT A, et al. Serum ADAMTS-9 level in newborn babies with congenital heart disease[J]. *Am J Perinatol*, 2023, 41(S1): e2555-e2561.
- [17] YANG R H, MEI Y L, JIANG Y H, et al. Ectodysplasin A (EDA) signaling: from skin appendage to multiple diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(16): 8911.
- [18] KOVALSKAIA V A, CHEREVATOVA T B, POLYAKOV A V, et al. Molecular basis and genetics of hypohidrotic ectodermal dysplasias [J]. *Vavilovskii Zhurnal Genet Selektii*, 2023, 27(6): 676-683.
- [19] PAN Y H, LU T, PENG L, et al. Functional analysis of ectodysplasin-A mutations in X-linked nonsyndromic hypodontia and possible involvement of X-chromosome inactivation[J]. *Stem Cells Int*, 2021, 2021: 7653013.