DOI:10.16016/j.2097-0927.202409009

潜能未定的克隆性造血与肾功能不全冠心病患者冠脉狭窄程度的关系

钟佳琳[1,2*],肖若楠[3*],向姝婷[2],杨彦鹏[2],李 均[2],肖 骏[2] 400044 重庆,重庆大学医学院[1];400014 重庆,重庆市急救医疗中心(重庆大学附属中心医院)心血管内科[2];400042 重庆,重庆医科大学附属第一医院心血管内科[3]

[摘要] **目的** 探讨潜能未定的克隆性造血(clonal hematopoiesis of indeterminate potential,CHIP)与肾功能不全的冠状动脉粥样硬化性心脏病(coronary heart disease,CHD)患者冠状动脉狭窄程度的关联。**方法** 采用病例-对照研究设计方案,纳入2023年12月至2024年7月在重庆市急救医疗中心(重庆大学附属中心医院)和重庆医科大学附属第一医院心血管内科就诊的肾功能不全的CHD患者70例,根据Gensini评分中位数水平分为Gensini评分<44分组(34例)和Gensini评分≥44分组(36例),根据是否携带CHIP突变分为CHIP组(23例)、非CHIP组(47例),分别比较组间临床资料的差异。采用二元Logistic回归分析评估CHIP状态与冠脉病变程度的关系。**结果** 与Gensini评分<44分组比较,Gensini评分≥44分组具有更高的CHIP携带率(17.6% *vs* 47.2%,$P=0.008$)以及NT-proBNP水平(767 *vs* 3 480 ng/L,$P=0.039$)。二元Logistic回归分析显示,在校正NT-proBNP后,CHIP携带仍与较高的Gensini评分相关($OR=3.935$,95%CI:1.153~13.435,$P=0.029$)。进一步按CHIP分组结果提示,与非CHIP组患者比较,CHIP组患者具有较高的Gensini评分(48 *vs* 38,$P=0.004$)、更高的冠脉3支血管病变比例(52.2% *vs* 25.5%,$P=0.040$)和较低的左心室射血分数(55.0% *vs* 58.0%,$P=0.042$)。**结论** CHIP是肾功能不全CHD患者严重冠脉病变的独立危险因素。

[关键词] 潜能未定的克隆性造血;冠状动脉粥样硬化性心脏病;肾功能不全

[中图法分类号] R541.4;R559;R692 [文献标志码] A

Relationship between clonal hematopoiesis of indeterminate potential and severity of coronary stenosis in coronary heart disease patients with renal insufficiency

ZHONG Jialin[1,2], XIAO Ruonan[3], XIANG Shuting[2], YANG Yanpeng[2], LI Jun[2], XIAO Jun[2] [1]School of Medicine, Chongqing University, Chongqing, 400044; [2]Department of Cardiovascular Diseases, Chongqing Emergency Medical Center/Affiliated Central Hospital of Chongqing University, Chongqing, 400014; [3]Department of Cardiovascular Diseases, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, 400042, China

[**Abstract**] **Objective** To investigate the association between clonal hematopoiesis of indeterminate potential (CHIP) and the severity of coronary artery lesions in coronary heart disease (CHD) patients with renal insufficiency. **Methods** A case-control trial was conducted on 70 CHD patients with renal insufficiency admitted in Chongqing Emergency Medical Center (Affiliated Central Hospital of Chongqing University) and Department of Cardiovascular Diseases of the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University from December 2023 to July 2024. According to the median Gensini score, they were classified into the Gensini score <44 group ($n=34$) and ≥44 group ($n=36$), and based on carrying CHIP mutation or not, they were divided into CHIP group ($n=23$) and non-CHIP group ($n=47$). The differences in clinical data were

* 同等贡献者

[基金项目] 重庆市科卫联合医学科研项目(2023MSXM019);重庆市中青年医学高端人才工作室建设经费资助(渝卫人〔2023〕10号);重庆市公共卫生重点专科(学科)建设经费资助(渝卫办发〔2023〕81号)

[通信作者] 肖 骏,E-mail:xj73wy@163.com

2097-0927/Copyright © 2024,陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循CC BY许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

compared between the above 2 pair groups respectively. Binary logistic regression analysis was used to assess the relationship between CHIP status and the severity of coronary artery lesions. **Results** Compared with the Gensini score <44 group, the Gensini score ≥44 group had a higher CHIP carriage rate (17.2% *vs* 47.6%, $P=0.008$) as well as NT-proBNP level (767 *vs* 3 480 ng/L, $P=0.039$). Binary logistic regression analysis showed that CHIP status was still associated with higher Gensini scores after adjustment of NT-proBNP ($OR=3.935$, 95%$CI=1.153\sim13.435$, $P=0.029$). Further CHIP grouping results suggested that the patients in the CHIP group had higher Gensini score (48 *vs* 38, $P=0.004$), larger proportion of 3-vessle disease (52.2% *vs* 25.5%, $P=0.040$), and lower left ventricular ejection fraction (55.0% *vs* 58.0%, $P=0.042$) than those in the non-CHIP group. **Conclusion** CHIP is an independent risk factor for severe coronary artery disease in CHD patients with renal insufficiency.

[**Key words**] clonal hematopoiesis of indeterminate potential; coronary heart disease; renal insufficiency

ZHONG Jialin and XIAO Ruonan contributed equally to the article. Supported by the Joint Medical Research Project of Chongqing Science and Technology Commission and Chongqing Health Commission (2023MSXM019), the Studio Construction Fund for Young and Middle-Aged Medical Top Talents of Chongqing (2023-10), and the Construction Project for Key Specialty (Discipline) in Public Health of Chongqing (2023-81). Corresponding author: XIAO Jun, E-mail: xj73wy@163.com

潜能未定的克隆性造血(clonal hematopoiesis of indeterminate potential, CHIP)是常见的与年龄相关的血液学改变,其特征是造血干细胞及其后代在获得性基因突变后发生克隆扩增,常见的突变基因包括*DNMT3A*、*TET2*、*ASXL1* 和 *JAK2* 等。既往研究发现,CHIP 与血液系统恶性肿瘤的风险增加有关,但那些未发展成血液恶性肿瘤的 CHIP 患者,死亡率也显著增加[1]。据报道,CHIP 携带者的死亡风险每年约增加 40%[2],但只有不到 0.5%的 CHIP 病例进展为明显的血液系统恶性肿瘤[3-4],且主要的死亡原因为造血系统以外的疾病,如心血管疾病、肾脏疾病和其他炎症性疾病[5-7]。

冠状动脉粥样硬化性心脏病(coronary heart disease,CHD)是肾功能不全患者死亡的重要原因之一[8]。研究表明,CHIP 携带者患冠心病的风险是非 CHIP 携带者的 1.9 倍[9]。与肾功能正常的患者相比,合并肾功能不全的冠心病患者具有更高的院内死亡率和心血管病死率[10-11]。CHIP 突变可通过增加促炎细胞因子和趋化因子产生,激发炎性状态,加剧心血管疾病的发生发展[12]。但在合并肾功能不全的冠心病患者中,缺乏关于 CHIP 的携带情况以及 CHIP 对此类患者冠脉狭窄程度及心功能的影响的研究。

因此,本研究拟纳入肾功能不全的 CHD 患者,检测 CHIP 的携带情况,根据患者 Gensini 评分水平或是否存在 CHIP 突变进行分组,分析 CHIP 对于肾功能不全的 CHD 患者冠状动脉病变程度和心功能的影响,为进一步探讨 CHIP 致动脉粥样硬化相关疾病的机制奠定基础,对早期疾病防治及改善患者预后有重要意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究纳入了 2023 年 12 月至 2024 年 7 月期间,在重庆大学附属中心医院和重庆医科大学附属第一医院心血管内科就诊的 70 例肾功能不全的 CHD 患者,其中男性 50 例,女性 20 例,年龄(71±12)岁。纳入标准:①年龄≥18 岁;②临床诊断肾功能不全[13],肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate,eGFR)< 60 mL/(min·1.73 m^2);③经冠状动脉造影明确诊断为冠心病的患者。排除标准:①有既往血液系统恶性肿瘤或再生障碍性贫血病史者;②有活动性血管炎、既往器官移植病史者;③妊娠或处于哺乳期者。参考冠脉病变研究的相关文献[14-16],根据 Gensini 评分中位数,将肾功能不全 CHD 患者分为 Gensini 评分<44 分组($n=34$)和 Gensini 评分≥44 分组($n=36$)。研究方案通过重庆大学附属中心医院[2023 年伦审第(62)号]和重庆医科大学附属第一医院[2023 年科研伦理(2023-357 号)]伦理委员会审查。

1.2 研究方法

1.2.1 研究设计 采用病例-对照研究设计方案,同时考虑 CHIP 在慢性肾脏病及冠心病中的携带情况,纳入 70 例肾功能不全的 CHD 患者[17-19]。收集并记录其年龄、性别、吸烟史(连续或累积吸烟≥6 个月)、饮酒史(1 周平均饮酒≥1 次)、糖尿病史、高血压病史等基本资料。患者隔夜禁食 10 h 以上,取空腹静脉血完成白细胞、中性粒细胞绝对值、红细胞计数、血红蛋白、超敏 C 反应蛋白(C-reactive protein,hs-CRP)、

氨基末端脑利钠肽前体(N-terminal proBNP, NT-proBNP)、尿素氮、肌酐、eGFR、空腹血糖、总胆固醇(total cholesterol,TC)、甘油三酯(triglycerides, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density liptein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol,LDL-C)等生化检查,通过经胸超声心动图评估患者的左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)。根据是否携带 CHIP 突变分为 CHIP 组(23 例)、非 CHIP 组(47 例),分别比较组间临床资料的差异。

1.2.2 CHIP 携带的检测方法 为识别样本中 CHIP 突变的存在,根据文献[20]报道,检测了包含 24 个 CHIP 相关基因的体细胞变异,将 CHIP 携带定义为存在 1 个或多个变异等位基因频率(variant allele frequency,VAF)>2%的突变基因,根据每个突变基因存在的患者人数描述 CHIP 携带的分布情况。从外周血中分离 DNA,质控合格后进行测序。序列读数与 hg38 人类参考基因组对齐,使用 GATK 进行变异检出,并使用 ANNOVAR 进行变异注释。此外,在队列中超过 8%的患者中出现的变异被认为是技术伪影并被排除在外,并且过滤掉了<1 000 个读数的变异。此外,VAF 为 0.4%~0.6%或≥0.9%的变异被认为是潜在的种系变异并被排除在外。

1.2.3 冠脉狭窄程度评估 所有患者根据冠状动脉造影结果,如果 1 支或 1 支以上主要血管狭窄程度达到 50%以上,则被诊断为冠心病,冠脉狭窄程度评估采用 Gensini 评分[21],总分是所有分支分数的总和,每处病灶评分为单一病灶狭窄程度的评分与病变部位的系数的乘积。狭窄程度评分如下:狭窄程度在 1%~25%记 1 分,>25%~50%记 2 分,>50%~75%记 4 分,>75%~90%记 8 分,>90%~<100%记 16 分,100%记 32 分。病变部位系数如下:左主干(left main, LM)病变记为 5 分,左前降支(left anterior descending, LAD)近段和回旋支(left circumflex artery, LCX)近段病变记为 2.5 分,LAD 中段病变记为 1.5 分,右冠(right coronary artery, RCA)病变记为 1 分,LAD 远段、第 1 对角支 D1、钝缘支(obtuse marginal, OM)、LCX 远段和后降支(posterior descending, PD)病变均记为 1 分,第 2 对角支和左室后支病变记为 0.5 分。

1.3 统计学分析

使用 SPSS 26.0 统计分析软件对数据进行分析。连续变量均使用 Shapiro-Wilk 分析检验数据的正态性。正态分布的连续变量以 $\bar{x}\pm s$ 表示,非正态分布的连续变量以 $M(P_{25},P_{75})$ 表示,分类变量用例(%)表示。连续变量如果符合正态分布则使用独立样本 t 检验分析组间差异,如果不符合正态分布则使用 Mann-Whitney U 检验分析组间差异;分类变量的组间差异采用 χ^2 检验;在校正基线混杂因素后,使用二元 Logistic 回归分析评估 CHIP 状态与冠脉病变程度的关系;以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 不同 Gensini 评分患者的临床基线资料比较

Gensini 评分≥44 分组具有更高的 CHIP 携带率及更高的 NT-proBNP 水平。2 组在年龄、性别、吸烟史、饮酒史、糖尿病史、高血压病史、心率、收缩压、舒张压、血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitors, ACEI)或血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂(angiotensin Ⅱ type 1 receptor blockers, ARB)服药史、β 受体阻滞剂服药史、钙离子通道阻滞剂(calcium channel blocker, CCB)服药史等方面的差异无统计学意义($P>0.05$,表 1)。

2.2 Gensini 评分分组的二元 Logistic 回归分析

多因素 Logistic 回归分析显示,在调整 NT-proBNP 后,肾功能不全 CHD 患者 CHIP 携带仍与更高的 Gensini 评分相关($OR=3.935$,95%CI: 1.153~13.435, $P=0.029$,表 2)。

2.3 CHIP 相关突变基因的分布及患病人数

随年龄增长,携带 CHIP 的患者比例逐渐增加,年龄<70 岁,70~80 岁,>80 岁患者 CHIP 的阳性率分别是 14.3%(4/28),32.0%(8/25),64.7%(11/17)。18 例患者只携带 1 个 CHIP 突变,3 例患者携带 2 个 CHIP 突变基因,2 例患者携带 4 个 CHIP 突变(图 1A)。

CHIP 相关突变基因在图 1B 中列出,其中主要突变集中在 *DNMT3A*($n=6$)、*TET2*($n=5$)、*PPM1D*($n=5$)、*ASXL1*($n=5$)4 个基因上,其他基因包括:*PRPF40B*、*CHEK2*、*SF3B1*、*GNB1*、*SRCAP* 和 *SRSF2* 等,携带其突变发生均≤2 例。

2.4 不同 CHIP 分组患者冠脉病变程度及心脏功能比较

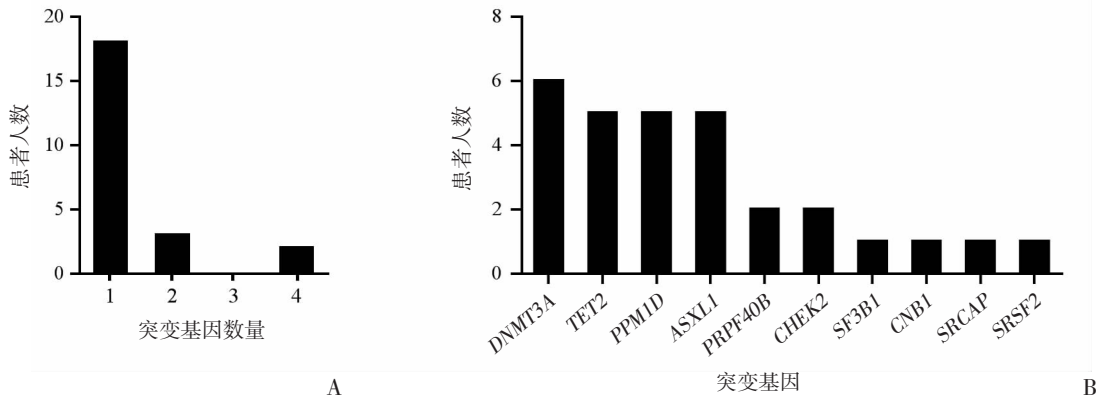
CHIP 组患者具有更高水平的 Gensini 评分($P=0.004$)。非 CHIP 组患者冠脉 1 支病变和 2 支病变的人数更多,LVEF 值更高;而 CHIP 组患者冠脉 3 支病变的人数更多,LVEF 值更低。见表 3。

表 1 不同 Gensini 评分患者的临床基线资料[例(%),$M(P_{25},P_{75})$,$\bar{x}\pm s$]

变量	Gensini 评分<44 分(n=34)	Gensini 评分≥44 分(n=36)	$t/Z/\chi^2$	P
携带 CHIP	6(17.6)	17(47.2)	6.933	0.008
年龄/岁	72(65,75)	75(67,82)	-1.406	0.160
男性	22(64.7)	28(77.8)	1.464	0.226
吸烟史	14(41.2)	14(38.9)	0.038	0.845
饮酒史	7(20.6)	7(19.4)	0.014	0.905
糖尿病史	18(52.9)	22(61.1)	0.477	0.490
高血压病史	29(85.3)	29(80.6)	0.276	0.599
心率/(次/min)	84±15	81±15	0.701	0.486
收缩压/mmHg	133±27	136±29	-0.446	0.657
舒张压/mmHg	74±14	76±16	-0.745	0.459
ACEI 或 ARB 服药史	6(17.6)	6(16.7)	0.012	0.913
β 受体阻滞剂服药史	15(44.1)	15(41.7)	0.043	0.836
CCB 服药史	12(35.3)	14(38.9)	0.005	0.756
白细胞/(10^9/L)	7.53(5.62,10.55)	7.24(5.55,9.85)	-0.141	0.888
中性粒细胞绝对值/(10^9/L)	5.69(3.90,8.72)	5.51(4.00,7.92)	-0.182	0.855
红细胞计数/(10^{12}/L)	4.04±0.83	3.92±0.88	0.585	0.560
hs-CRP/(mg/L)	0.67(0.50,5.85)	2.48(0.75,15.94)	-1.453	0.146
NT-proBNP/(ng/L)	767.00(180.00,5 782.00)	3 480.00(1 710.00,13 023.00)	-2.059	0.039
尿素氮/(mmol/L)	11.10(7.80,19.30)	11.20(7.20,14.10)	-0.651	0.515
肌酐/(μmol/L)	135.00(122.00,272.00)	142.00(122.00,234.00)	-0.112	0.911
eGFR/[mL/(min·1.73m^2)]	45.94(17.02,55.66)	44.38(23.88,53.22)	-0.182	0.855
空腹血糖/(mmol/L)	7.20(6.03,9.35)	6.51(5.36,8.26)	-0.728	0.467
TC/(mmol/L)	3.71(2.89,4.52)	3.15(2.81,3.91)	-1.430	0.153
TG/(mmol/L)	1.43(0.82,2.22)	1.31(0.94,1.95)	-0.026	0.980
HDL-C /(mmol/L)	1.08±0.32	1.01±0.28	0.968	0.337
LDL-C /(mmol/L)	1.95(1.27,2.74)	1.70(1.18,2.13)	-1.276	0.202

表 2 肾功能不全 CHD 患者 Gensini 评分分组的二元 Logistic 回归分析

变量	β	SE	$Wald$	OR	95%CI	P
携带 CHIP	1.37	0.626	4.782	3.935	1.153~13.435	0.029
NT-proBNP	0	0	1.122	1.000	1.000~1.000	0.289



A:携带 CHIP 突变的患者数量;B: 有 1 个或多个 CHIP 相关突变基因的患者总数

图 1 肾功能不全 CHD 患者 CHIP 相关突变基因及患病人数

表 3 根据 CHIP 携带情况分组的冠脉病变程度及心脏功能[例(%),$M(P_{25},P_{75})$]

一变量	总体(n=70)	非 CHIP(n=47)	携带 CHIP(n=23)	Z	P
Gensini 评分	44(30,62)	38(28,56)	48(42,90)	-2.877	0.004
病变支数				-2.054	0.040
1 支	14(20.0)	11(23.4)	3(13.0)		
2 支	32(45.7)	24(51.1)	8(34.8)		
3 支	24(34.3)	12(25.5)	12(52.2)		
LVEF/%	57.0(46.5,61.5)	58.0(49.3,62.8)	55.0(39.5,59.5)	-2.037	0.042

3 讨论

冠心病是肾功能不全患者常见的并发症,而肾功能不全也是冠心病患者死亡的常见危险因素,合并肾功能不全的冠心病患者具有更高的心血管风险和更差的预后。CHIP 作为一种致病潜能未定、与年龄相关的造血干细胞扩增,与动脉粥样硬化疾病的发生密切相关[22-23]。CHIP 相关突变(如 *DNMT*3*A*、*TET*2、*JAK*2 等)可激活炎症相关信号通路,诱发局部炎症反应,促进动脉粥样硬化斑块形成。同时,有报道显示,在晚期慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)患者中,CHIP 的存在与 eGFR 恶化和加速 CKD 进展有关,提示 CHIP 突变与肾功能下降存在关联[19]。目前尚缺乏研究报道 CHIP 突变是否会增加肾功能不全 CHD 患者的心血管风险。

3.1 肾功能不全 CHD 患者中常见的 CHIP 突变基因

*DNMT*3*A*、*TET*2 和 *ASXL*1 是增加动脉粥样硬化性心血管疾病风险最常见的 CHIP 突变基因,并且大部分携带 CHIP 突变的个体只有 1 个基因突变[4,9,24]。本研究发现,肾功能不全 CHD 患者最常见的 CHIP 突变集中在 *DNMT*3*A*、*TET*2、*PPM*1*D* 和 *ASXL*1 4 个基因,与 JAISWAL 等[24]的研究结果部分一致。本研究中 PPM1D 体细胞突变高表达,这一结果可能与本研究纳入的患者均合并肾功能不全有关[25]。VLASSCHAERT 等[19]报道,在纳入晚期 CKD 患者的 CanPREDDICT 队列中,*DNMT*3*A*、*TET*2 和 *PPM*1*D* 体细胞突变是 CKD 患者 CHIP 突变最多的 3 个驱动基因,这与本研究结果一致。PPM1D-CHIP 小鼠模型的研究表明,*PPMID* 突变可通过增加 IL-6 和 IL-1β 水平加重心血管疾病风险,但 *PPM*1*D* 体细胞突变对冠状动脉病变以及肾脏疾病的影响机制仍需研究进一步探讨[26]。

3.2 CHIP 携带是肾功能不全 CHD 患者严重冠脉病变的独立危险因素

本研究结果显示,携带 CHIP 的肾功能不全 CHD 患者冠状动脉 3 支血管病变人数更多、Gensini 评分更高,即使在调整 NT-proBNP 后,CHIP 状态仍与冠脉狭窄程度显著正相关。这与 WANG 等[20]在 ST 段抬高型心肌梗死患者中的研究结果一致,他们在超过 10% 的 ST 段抬高型心肌梗死患者中观察到 VAF≥2% 的 CHIP 突变,携带 CHIP 突变的患者死亡发生率(30.9% *vs* 15.5%,P=0.001)和主要心脏不良事件(major aderse cardiac event, MACE)(44.5% *vs* 21.8%,P<0.001)发生率显著增加。在另一项研究中,WANG 等[27]报道,携带克隆造血的 HIV 感染者患中/重度冠状动脉狭窄的概率明显高于无克隆造血的患者[6/20(30%) *vs* 6/64(9%); P=0.021],且在调整混杂因素后差异仍然显著。同样,这一发现与 BICK 等[28]的报告结果一致,在健康人群中(即使调整了传统心血管危险因素)携带克隆性造血的患者仍具有冠状动脉疾病加重趋势。本研究在肾功能不全 CHD 患者中再次印证了 CHIP 是影响冠状动脉粥样硬化的独立危险因素,且在合并 CKD 的人群中相关性更加明显。CHIP 对冠脉病变的影响机制已在多个冠心病小鼠模型中得到验证,这与几种不同的 CHIP 驱动基因的研究结论基本一致[29-30]。CHIP 驱动基因突变通过炎性小体的激活和慢性炎症状态等炎性机制增加心血管疾病风险,较为经典的是 TET2 通过诱导 NLRP3 炎性小体、IL-6、IL-8、IL-1β 循环水平升高,增强促炎状态,导致动脉粥样硬化加速[31-32]。

3.3 CHIP 携带的肾功能不全 CHD 患者具有更差的心脏功能

本研究发现,携带 CHIP 的患者心脏功能更差,这与 YU 等[33]报道的结果一致,他们发现 CHIP 使心衰的前瞻性风险增加,且 ASXL1 体细胞突变与 LVEF 降低显著相关。本研究分析,由于 CHIP 突变与冠脉 3 支血管动脉粥样硬化紧密相关,携带 CHIP 突变患者罹患缺血性心脏病的比例更高,在心脏超声结果中表现为更低的射血分数和更差的心脏收缩功能。此外,本研究还发现,随着年龄的增长,携带 CHIP 突变的患者比例逐渐增加。CHIP 是一种与衰老相关的造血细胞的广泛扩增,本研究的发现与既往的研究结果一致[34]。

通过检测肾功能不全 CHD 患者中 CHIP 突变基因类型和比例,分析 CHIP 与冠脉病变程度和心脏功能的关系,发现 CHIP 与肾功能不全 CHD 患者的冠脉血管病变严重程度和心功能减退密切相关。因此,携带 CHIP 相关突变可能有助于解释肾功能不全 CHD 患者的发病机制,或可用作此类疾病新的冠脉病变的生物标志物。

本研究存在一定的局限性。首先,本研究样本量较小,在后面的研究中将继续扩大样本,进一步探讨 CHIP 与冠脉病变之间的联系。其次,本研究为横断面研究,未能获得所纳入患者的随访资料,CHIP 对肾功能不全的 CHD 患者长期预后的影响,还有待进一步探索。

参考文献:

[1] LIBBY P, EBERT B L. CHIP (clonal hematopoiesis of indeterminate potential): potent and newly recognized contributor to cardiovascular risk[J]. Circulation, 2018, 138(7): 666-668. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034392.

[2] JAISWAL S, FONTANILLAS P, FLANNICK J, *et al*. Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes[J]. N Engl J Med, 2014, 371(26): 2488-2498. DOI: 10.1056/NEJMoa1408617.

[3] STEENSMA D P, BEJAR R, JAISWAL S, *et al*. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and its distinction from myelodysplastic syndromes[J]. Blood, 2015, 126(1): 9-16. DOI: 10.1182/blood-2015-03-631747.

[4] GENOVESE G, KAHLER A K, HANDSAKER R E, *et al*. Clonal hematopoiesis and blood-cancer risk inferred from blood DNA sequence[J]. N Engl J Med, 2014, 371(26): 2477-2487. DOI: 10.1056/NEJMoa1409405.

[5] BOLTON K L, KOH Y, FOOTE M B, *et al*. Clonal hematopoiesis is associated with risk of severe Covid-19[J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 5975. DOI: 10.1038/s41467-021-26138-6.

[6] PASUPULETI S K, RAMDAS B, BURNS S S, *et al*. Obesity-induced inflammation exacerbates clonal hematopoiesis[J]. J Clin Invest, 2023, 133(11): e163968. DOI: 10.1172/JCI163968.

[7] DAWOUD A A Z, GILBERT R D, TAPPER W J, *et al*. Clonal myelopoiesis promotes adverse outcomes in chronic kidney disease[J]. Leukemia, 2022, 36(2): 507-515. DOI: 10.1038/s41375-021-01382-3.

[8] HAGE F G, VENKATARAMAN R, ZOGHBI G J, *et al*. The scope of coronary heart disease in patients with chronic kidney disease[J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 53(23): 2129-2140. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.02.047.

[9] JAISWAL S, NATARAJAN P, SILVER A J, *et al*. Clonal hematopoiesis and risk of atherosclerotic cardiovascular disease[J]. N Engl J Med, 2017, 377(2): 111-121. DOI: 10.1056/NEJMoa1701719.

[10] PARFREY P S, FOLEY R N. The clinical epidemiology of cardiac disease in chronic renal failure[J]. J Am Soc Nephrol, 1999, 10(7): 1606-1615. DOI: 10.1681/ASN.V1071606.

[11] LI C, HU D Y, SHI X B, *et al*. A multicentre prospective evaluation of the impact of renal insufficiency on in-hospital and long-term mortality of patients with acute ST-elevation myocardial infarction[J]. Chin Med J, 2015, 128(1): 1-6. DOI: 10.4103/0366-6999.147330.

[12] ROSS R. Atherosclerosis: an inflammatory disease[J]. N Engl J Med, 1999, 340(2): 115-126. DOI: 10.1056/NEJM199901143400207.

[13] LEVEYA S, STEVENS L A, SCHMID C H, *et al*. A new equation to estimate glomerular filtration rate[J]. Ann Intern Med, 2009, 150(9): 604-612. DOI: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006.

[14] WANG J, LI Y, GUO Y K, *et al*. The adverse impact of coronary artery disease on left ventricle systolic and diastolic function in patients with type 2 diabetes mellitus: a 3.0T CMR study[J]. Cardiovasc Diabetol, 2022, 21(1): 30. DOI: 10.1186/s12933-022-01467-y.

[15] WANG J, YANG Z G, GUO Y K, *et al*. Incremental effect of coronary obstruction on myocardial microvascular dysfunction in type 2 diabetes mellitus patients evaluated by first-pass perfusion CMR study[J]. Cardiovasc Diabetol, 2023, 22(1): 154. DOI: 10.1186/s12933-023-01873-w.

[16] ANH D T, MINH H V, BINH H A, *et al*. Age related differences in acute coronary syndrome: an observation at a central hospital in Vietnam[J]. J Transl Int Med, 2021, 9(1): 32-37. DOI: 10.2478/jtim-2021-0012.

[17] JIANG Z X, LI Y, YAN C H, *et al*. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention in the absence of traditional risk factors[J]. Clin Res Cardiol, 2023, 112(4): 506-517. DOI: 10.1007/s00392-022-02039-6.

[18] AKHIYAT N, LASHO T, GANJI M, *et al*. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential is associated with coronary microvascular dysfunction in early nonobstructive coronary artery disease[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2023, 43(5): 774-783. DOI: 10.1161/ATVBAHA.122.318928.

[19] VLASSCHAERT C, MCNAUGHTON A J M, CHONG M, *et al*. Association of clonal hematopoiesis of indeterminate potential with worse kidney function and anemia in two cohorts of patients with advanced chronic kidney disease[J]. J Am Soc Nephrol, 2022, 33(5): 985-995. DOI: 10.1681/ASN.2021060774.

[20] WANG S F, HU S N, LUO X, *et al*. Prevalence and prognostic significance of DNMT3A- and TET2- clonal haematopoiesis-driver mutations in patients presenting with ST-segment elevation myocardial infarction [J]. EBioMedicine, 2022, 78: 103964. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.103964.

[21] GENSINI G G. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease[J]. Am J Cardiol, 1983, 51(3): 606. DOI: 10.1016/s0002-9149(83)80105-2.

[22] JAISWAL S, LIBBY P. Clonal haematopoiesis: connecting ageing and inflammation in cardiovascular disease[J]. Nat Rev Cardiol, 2020, 17(3): 137-144. DOI: 10.1038/s41569-019-0247-5.

[23] AVAGYAN S, ZON L I. Clonal hematopoiesis and inflammation—the perpetual cycle[J]. Trends Cell Biol, 2023, 33(8): 695-707. DOI: 10.1016/j.tcb.2022.12.001.

[24] JAISWAL S, FONTANILLAS P, FLANNICK J, *et al*. Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes[J]. N Engl J Med, 2014, 371(26): 2488-2498. DOI: 10.1056/NEJMoa1408617.

[25] KLEIBLOVA P, SHALTIEL I A, BENADA J, *et al*. Gain-of-function mutations of PPM1D/Wip1 impair the p53-dependent G1 checkpoint[J]. J Cell Biol, 2013, 201(4): 511-521. DOI: 10.1083/jcb.201210031.

[26] YURA Y, MIURA-YURA E, KATANASAKA Y, *et al*. The cancer therapy-related clonal hematopoiesis driver gene *Ppm1d* promotes inflammation and non-ischemic heart failure in mice[J]. Circ Res, 2021, 129(6): 684-698. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.319314.

[27] WANG S Y, PASCA S, POST W S, *et al*. Clonal hematopoiesis in men living with HIV and association with subclinical atherosclerosis [J]. AIDS, 2022, 36(11): 1521-1531. DOI: 10.1097/QAD.0000000000003280.

[28] BICK A G, POPADIN K, THORBALL C W, *et al*. Increased prevalence of clonal hematopoiesis of indeterminate potential amongst people living with HIV[J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 577. DOI: 10.1038/s41598-021-04308-2.

[29] MARNELL C S, BICK A, NATARAJAN P. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential (CHIP): linking somatic mutations, hematopoiesis, chronic inflammation and cardiovascular disease[J]. J Mol Cell Cardiol, 2021, 161: 98-105. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2021.07.004.

[30] POLIZIO A H, PARK E, WALSH K. Clonal hematopoiesis: connecting aging and inflammation in atherosclerosis[J]. Curr Atheroscler Rep, 2023, 25(3): 105-111. DOI: 10.1007/s11883-023-01083-5.

[31] FUSTER J J, MACLAUCHLAN S, ZURIAGA M A, *et al*. Clonal hematopoiesis associated with TET2 deficiency accelerates atherosclerosis development in mice [J]. Science, 2017, 355(6327): 842-847. DOI: 10.1126/science.aag1381.

[32] ZHANG Q, ZHAO K, SHEN Q C, *et al*. Tet2 is required to resolve inflammation by recruiting Hdac2 to specifically repress IL-6[J]. Nature, 2015, 525(7569): 389-393. DOI: 10.1038/nature15252.

[33] YU B, ROBERTS M B, RAFFIELD L M, *et al*. Supplemental association of clonal hematopoiesis with incident heart failure[J]. J Am Coll Cardiol, 2021, 78(1): 42-52. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.04.085.

[34] LIBBY P, SIDLOW R, LIN A E, *et al*. Clonal hematopoiesis: crossroads of aging, cardiovascular disease, and cancer: JACC review topic of the week[J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 74(4): 567-577. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.06.007.

(**收稿**:2024-09-02;**修回**:2024-11-07)

(编辑 刘秋池)

勘误

《陆军军医大学学报》2024年46卷第6期刊登的文章《CT影像组学分层鉴别三种常见孤立性肺结节的价值》伦理审查编号有误(正文第609页,“1.1 研究对象”的第1段第2行),现更正如下:“审核批准(2020-研第147-01)”。