

陕西地区下颌前突患儿相关基因筛选及 GHR 基因多态性相关分析研究

汪瑞芳, 伍宗辉, 冯国维, 李亚奇, 宋佳凝, 杨相笛 (西安市儿童医院口腔科, 西安 710002)

摘要: **目的** 分析陕西地区下颌前突患儿的相关基因及生长激素受体 (growth hormone receptor, GHR) 基因多态性的相关分析。**方法** 选取2018年5月~2020年5月西安市儿童医院口腔科收治的112例陕西地区下颌前突患儿为观察组, 另选取同期112例健康儿童为对照组。在基因表达数据库 (gene expression omnibus, GEO) 下载下颌前突基因患儿相关基因, 再以R软件和Bioconductor筛选差异表达基因, 采用STRING 10.0软件对差异表达基因进行蛋白-蛋白互作分析 (protein-protein interaction, PPI) 和基因本体论 (gene ontology, GO) 富集分析, 筛选核心基因, 分析核心基因的基因多态性和血清GH水平。**结果** 通过GSE38494数据集共获得328个差异基因, 其中上调102个, 下调226个。差异表达基因中最大团中心性 (maximal clique centrality, MCC) 评分前10位的基因依次为GHR, JAK3, STAT3, INS, IRS1, IGF1R, PRL, PTPN11, GH1和SOCS3且均为上调。PPI分析显示GHR是下颌前突患儿致病的关键核心基因。GO富集和KEGG分析显示差异表达基因参与信号通路、内分泌失调、炎症反应、免疫反应及细胞因子活性。两组GHR单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphisms, SNP) 位点rs1673的基因型频率和等位基因频率比较, 差异具有统计学意义 ($\chi^2=11.185, 14.674$, 均 $P<0.05$)。观察组SNP位点rs1673等位基因C频率较对照组显著增加, 下颌前突发病风险显著增加 (95%CI=1.394~3.084, OR=1.726, $P<0.05$)。两组GHR基因SNPs4130113, SNPs4410646, SNPs4866949, SNPs61150458及SNPs6898743位点基因型和等位基因分布比较, 差异均无统计学意义 ($\chi^2=0.574\sim4.098$, 均 $P>0.05$)。观察组患儿血清GH水平为 7.18 ± 2.26 ng/ml, 显著高于对照组 4.50 ± 1.17 ng/ml, 差异具有统计学意义 ($t=11.145$, $P<0.001$)。**结论** 陕西地区下颌前突患儿发病与多个基因差异表达有关, 其中以GHR基因为核心基因, GHR基因SNP位点rs1673突变与患儿下颌前突发病关系密切。

关键词: 下颌前突; 生长激素受体基因; 差异基因; 基因多态性

中图分类号: R782.2; Q786 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2022) 01-056-05

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2022.01.012

Screening of Related Genes and Correlation Analysis of GHR Gene Polymorphism in Children with Mandibular Protrusion in Shaanxi Area

WANG Rui-fang, WU Zong-hui, FENG Guo-wei, LI Ya-qi, SONG Jia-ning, YANG Xiang-di

(Department of Stomatology, Xi'an Children's Hospital, Xi'an 710002, China)

Abstract: Objective To analyze the correlation analysis of related genes and growth hormone receptor (GHR) gene polymorphisms in children with mandibular protrusion in Shaanxi area. **Methods** A total of 112 children with mandibular protrusion in Shaanxi region admitted to the Department of Stomatology, Xi'an Children's Hospital from May 2018 to May 2020 were selected as the observation group, and another 112 healthy children in the same period were selected as the control group. The related genes of children with mandibular protrusion gene were downloaded from Gene Expression Omnibus (GEO) database, and then the differentially expressed genes were screened by R software and Bioconductor. String 10.0 software was used for protein-protein interaction (PPI) and gene ontology (GO) enrichment analysis of differentially expressed genes to screen the core genes. The gene polymorphism of core genes and serum GH level were analyzed. **Results** A total of 328 differential genes were obtained by GSE38494 dataset, among which 102 were up-regulated and 226 were down-regulated. Among the differentially expressed genes, the top 10 genes in maximal clique centrality (MCC) score were GHR, JAK3, STAT3, INS, IRS1, IGF1R, PRL, PTPN11, GH1 and SOCS3, and all of them were up-regulated. PPI analysis showed that GHR was a key core gene in the pathogenesis of children with mandibular protrusion. GO enrichment and KEGG analysis showed that differentially expressed genes were involved in signaling pathways, endocrine dysregulation, inflammatory response, immune response and cytokine activity. There were significant differences in the genotype and allele frequencies of single nucleotide polymorphisms (SNP) rs1673 between the two groups ($\chi^2=11.185, 14.674$, all $P<0.05$). The SNP locus rs1673 allele C frequency

作者简介: 汪瑞芳 (1983-), 女, 硕士, 主治医师, 研究方向: 唇腭裂及颌面部脉管畸形, E-mail: 380175384@qq.com。

通讯作者: 伍宗辉 (1986-), 男, 硕士, 主治医师, 研究方向: 唇腭裂及颌面部脉管畸形, E-mail: wooth12@163.com。

in the observation group was significantly higher than that in the control group, and the risk of mandibular premandibular sudden disease was significantly increased (95%CI=1.394~3.084, OR=1.726, $P<0.05$). The genotype and allele distribution of SNPRS4130113, SNPRS4410646, SNPRS4866949, SNPRS61150458 and SNPRS6898743 of GHR genes between the two groups were not statistically significant ($\chi^2=0.574\sim4.098$, $P>0.05$). The serum GH level in the observation group was 7.18 ± 2.26 ng/ml significantly higher than that in the control group 4.50 ± 1.17 ng/ml, the difference was statistically significant ($t=11.145$, $P<0.001$). **Conclusion** The incidence of mandibular protrusion in children in Shaanxi was related to the differential expression of multiple genes, among which GHR gene was the most important. The rs1673 mutation of GHR gene SNP site was closely related to the incidence of mandibular protrusion.

Keywords: mandibular protrusion; growth hormone receptor gene; differential genes; gene polymorphism

下颌前突是儿科常见的颌面部发育畸形疾病, 研究结果显示下颌前突占正畸矫治治疗患者的比例高达 20.80%^[1]。下颌前突不仅影响儿童成年后正常咀嚼和发音功能, 还损害颌面部形象, 给儿童造成沉重的心理负担, 影响正常家庭生活, 成为引发各种社会问题的潜在诱因。目前已有研究指出生长激素受体 (growth hormone receptor, GHR) 的基因多态性与下颌的发育生长显著关联, 但仍缺乏较系统的研究^[2-4]。本研究选取陕西地区下颌前突患儿为观察组, 同期健康儿童为对照组, 利用基因表达数据库 (gene expression omnibus, GEO), 采用生物信息技术筛选差异表达基因, 并分析核心基因的基因多态性, 以探讨陕西地区下颌前突患儿基因分型特点和基因突变位点, 为临床早期预防和治疗下颌前突提供合理依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取 2018 年 5 月~2020 年 5 月西安市儿童医院口腔科收治的 112 例陕西地区下颌前突患儿为观察组, 男性 74 例, 女性 38 例; 年龄 7.62 ± 3.38 岁, 体重指数 $15.01 \pm 0.49\text{kg/m}^2$ 。另选取同期 112 例健康儿童为对照组, 其中男性 68 例, 女性 44 例; 年龄 7.43 ± 3.21 岁, 体重指数 $14.96 \pm 0.63\text{kg/m}^2$ 。两组一般资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

纳入标准: ①下颌前突临床可见面下 1/3 向前突出, 下唇外翻, 上下唇不能闭合; ②年龄 ≤ 12 岁。

排除标准: ①并发唇腭裂或颞下颌关节病者; ②并发口腔软组织损伤者; ③并发有龋齿、口腔黏膜病; ④并发有运动神经元病、周围神经病者; ⑤陕西籍以外儿童。

1.2 仪器与试剂 Agencourt RNACleanXP 型 DNA 提取试剂盒 (贝克曼库尔特商贸有限公司), Alpha-1900S 型双光束紫外可见分光光度计 (上海谱元仪器有限公司), 酶联免疫吸附法 (ELISA) 试剂盒 (上海晶抗生物工程有限公司)。

1.3 方法 数据集采集: 通过 GEO 数据库收集数据, 在 GEO(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gds>) 中搜索关键词 “mandibular protrusion”, “pathogenic gene”, 纳

入标准: 数据集为全基因组表达 mRNA 芯片数据, 排除标准: ①没有健康人群作对照的数据集; ②患者经历药物干预、基因敲除或过表达操作; ③样本来自于非人的模式生物组织。选择与下颌前突相关的一个数据集 GSE38494, 包括下颌前突和配对下颌正常儿童基因芯片的数据集。

差异表达基因筛选和分析: 采用 BRB-Array Tools 中的 RMA 法对原始数据进行标准化处理, 以 Benjamini-Hochberg 对数据进行校正, 确定差异表达基因: ①基因表达差异倍数的对数的绝对值 $\log_2\text{FCI}>1.0$; ② $P<0.05$ 。采用 R 包软件中的 limma 工具分析标准化处理后的基因表达谱数据, 并采用贝叶斯法进行多重检验, 筛选差异表达倍数 >1.0 倍的基因。采用 DAVID 数据库, 在线对差异表达基因行基因本体论 (gene ontology, GO) 功能注释。并利用京都基因和基因组百科全书 (kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 对基因行通路富集分析。

蛋白-蛋白互作分析 (protein-protein interaction, PPI): 采用 STRING 数据库对差异表达基因进行分析, 构建陕西地区儿童下颌前突发病相关基因的 PPI 网络, 以 combined score > 0.4 为筛选条件。采用 cytoscape 软件和 Mocde 插件行可视化和节点分析, 以插入式分子复合物检测 (molecular complex detection, MCODE) 筛选 PPI 网络中的关键基因, 筛选条件: MCODE 评分 > 4 分, 节点数 > 5 个。得到网络中心节点 (Hub Node), 以 Hub Node 对应的基因为核心基因。再采用 CytoHubba 插件计算基因的最大团中心性 (maximal clique centrality, MCC) 得分, 记录得分前 10 位的关键基因, 并将得分最高的基因作为下一步基因多态性检测的指标。

GHR 基因多态性检测: 在国际人类基因组单体型图和美国国立生物信息中心 (National center for biotechnology information, NCBI) 的 SNP 数据库中选择基因单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphisms, SNPs), 选择最小等位基因频率 $\geq 10\%$ 的 SNPs。取观察组和对照组儿童肘静脉血 3.0 ml, 采用 DNA 提取试剂盒提取总 DNA, 测定 DNA 浓度和纯度。采用 Mass Array 平台对样本 SNPs 进行

分析,记录 GHR 基因分型。PCR 引物设计参照 NCBI 人类基因组序列,见表 1。

SNP 位点	PCR 引物 (5' → 3')
rs1673	上游 AGGCTATTAAGTGTAAAAGAATTATATA
	下游 ACGTTTGAGTTTAAATTTCTTGAATTATC
rs4130113	上游 ACGTTGGATAAATGGGTAATTCAGCGAT
	下游 ACGTTGGGTGCCCAATTGTCCACATCTAC
rs4410646	上游 ACTTGGAGAAAGAGGAGTGGAAAGTGTAT
	下游 ACGTTGGATGTCATGCCAGGTAGCGCTTT
rs4866949	上游 ACGTTGCATGGTCATATGTATTTAAAAG
	下游 ACGTTGGATGGGTTACAATAAGAAACAC
rs61150458	上游 ACGTTGGATGGACAGAACATTTACCAG
	下游 ACGTTGATGGGTTACAATAAGAACAATG
rs6898743	上游 ACGTTGGATGCATTTGGTATTTAAAAGC
	下游 ACGTTGGATGGGTTACAATAAGAACAAG

血清 GH 水平检测方法:取观察组和对照组儿童肘静脉血 3.0 ml,离心后取血清液,冷冻备用。采用 ELISA 检测血清 GH 水平,具体操作按试剂盒说明进行。

1.4 统计学分析 选用 SPSS 20.0 软件对数据进行统计学分析,基因型和基因频率分布行 Hardy-Weinberg 平衡检验, $P > 0.01$ 为符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡法则,采用 Class comparison 进行分类比较,计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间行 t 检验,计数资料以频数(频率)表示,组间行 χ^2 检验,以比值比(odds ratio, OR)表示等位基因关联强度, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 下颌前突患儿差异表达基因筛选结果 采用 BRB-Array Tools 软件对芯片数据进行标准化处理。分类比较在数据集 GSE38494 中发现差异基因共 328 个,其中上调基因 102 个,下调基因 226 个,差异表达基因的火山图见图 1。差异表达基因中 MCC 评分前 10 位的基因依次为 GHR, JAK3, STAT3, INS, IRS1, IGF1R, PRL, PTPN11, GH1 和 SOCS3 且均为上调,聚类热图见图 2。

2.2 PPI 分析结果 见图 3。PPI 分析结果显示, GHR, JAK3, STAT3, INS 及 IRS1 与其他蛋白作用关系紧密,其中以 GHR 最为突出,是下颌前突患儿致病的关键核心基因,作为基因多态性分析的目标基因,作为下一步多态性分析指标。GO 富集和 KEGG 分析显示差异表达基因参与信号通路、内分泌失调、炎症反应、免疫反应及细胞因子活性,见表 2。

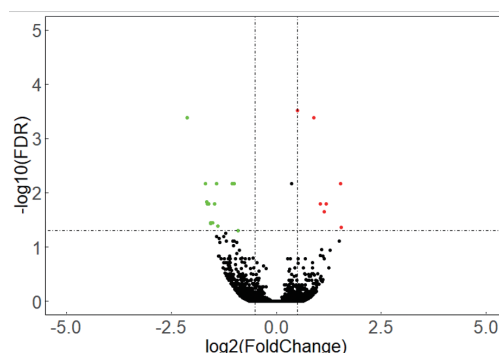


图 1 差异表达基因分布的火山图

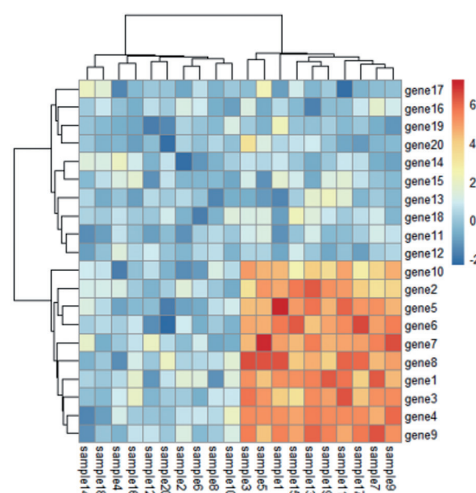


图 2 差异表达基因的聚类热图

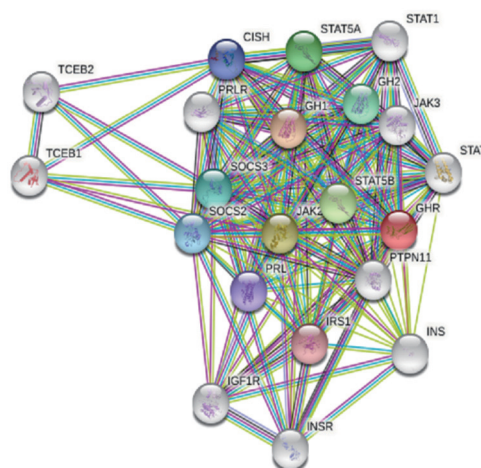


图 3 PPI 分析

表 2 GO 富集和 KEGG 分析

生物学功能	富集基因数量	P 值
BMP-Smad 信号通路	16	<0.001
Notch 信号通路	12	<0.001
JAK2-STAT3 信号通路	10	0.014
内分泌失调	9	0.019
炎症反应	18	<0.001
免疫反应	14	<0.001
细胞因子活性	7	0.004

2.3 GHR 基因多态性分析 两组儿童 GHR 基因 SNPrs1673 位点的基因型频率和等位基因频率比较, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。观察组 GHR rs1673 等位基因 C 频率较对照组显著增加, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 下颌前突发病风险显著增加 (95%CI=1.394~3.084, OR=1.726)。两组儿童 GHR 基因 SNPrs4130113, SNPrs4410646, SNPrs4866949, SNPrs61150458 及 SNPrs6898743 位点基因型和等位基因分布比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 GHR 基因多态性分析

基因类别		观察组	对照组	χ^2	P	
SNPrs1673	等位基因	A	36	66	14.674	0.001
		C	188	158		
	基因型	AC	28	46	11.185	0.004
		CC	80	56		
		AA	4	10		
SNPrs4130113	等位基因	A	48	38	2.124	0.145
		C	176	186		
	基因型	AC	38	30	1.603	0.449
		CC	69	78		
		AA	5	4		
SNPrs4410646	等位基因	A	70	56	2.438	0.118
		C	54	168		
	基因型	AC	42	36	1.948	0.378
		CC	56	66		
		AA	14	10		
SNPrs4866949	等位基因	A	80	78	1.008	0.315
		C	144	146		
	基因型	AC	44	30	4.098	0.129
		CC	50	58		
		AA	18	24		
SNPrs61150458	等位基因	G	96	98	0.574	0.449
		C	128	126		
	基因型	GG	22	19	1.143	0.565
		GC	52	60		
		CC	38	33		
SNPrs6898743	等位基因	G	67	77	0.723	0.395
		C	157	147		
	基因型	GG	16	20	0.810	0.667
		CC	61	55		
		GC	35	37		

2.4 两组血清 GH 水平的比较 观察组患儿血清 GH 水平为 $7.18 \pm 2.26 \text{ ng/ml}$, 显著高于对照组 $4.50 \pm 1.17 \text{ ng/ml}$, 差异具有统计学意义 ($t=11.145$,

$P < 0.001$)。

3 讨论

下颌前突的家族聚集性特征已成为临床共识, 因而遗传因素与下颌前突的关系逐渐引起临床重视^[5]。基于基因组学水平的分析不仅有助于从分子层面揭示下颌前突的成因, 对指导临床进行早期防治也具有重要意义。多基因遗传是由两对及以上致病基因累积效应引起的遗传模式^[6], CASTELLANOS 等^[7]研究发现 HSPG2 和 MATN1 基因可能是下颌前突的致病基因, SUGIME 等^[8]则认为 HOX 基因突变使下颌前突风险显著增加。研究还表明, COLCA1 表达水平与下颌骨生长有显著相关性, 其 rs1793953 位点是下颌前突的保护因素^[9]。因而, 下颌前突属多基因遗传病。目前, 有关下颌前突多基因遗传尚处于探索阶段, 但随着生物基因芯片技术的发展, 有关下颌前突致病基因的数据被传至数据库^[10], 这为下颌前突发病机制的探讨提供新的途径。

本研究以 GEO 为平台, 采用生物信息法获取数据集, 对下颌前突的相关基因进行筛选, 并对差异表达基因进行 GO 富集和 PPI 分析, 结果显示 GHR 处于蛋白质相互作用的核心位置, 其 MCC 评分与基因差异倍数最高, 提示 GHR 在下颌前突患儿发病中可能起到关键作用。GHR 定位于染色体 5p12-13.1, 存在多个磷酸化位点, 参与软骨分化生长、信号通路激活及分子功能, 其生物学功能活跃, 是儿童生长激素重要的信号传递中介, 因而 GHR 与机体生长发育密切相关。本研究还证实 GHR 和 JAK3, STAT3, INS, IRS1, PRL, PTPN11, GH1 及 SOCS3 等蛋白存在蛋白相互作用, 这有助于介导其他生理功能, 参与细胞外基质结合、成骨细胞分化过程, 影响下颌骨发育。但有研究显示 GHR mRNA 在不同发育阶段、不同地域儿童中表达水平差异显著^[11], 提示 GHR 可能存在特异性。GHR 通过与 GH 结合, 可介导 BMP-Smad, JAK2/STAT3 等信号通路, 参与各种生物学行为。而一旦 GHR 基因发生突变, 则可能引起 GHR 细胞外功能障碍, 进而破坏正常信号传导, 影响软骨正常生长发育, 增加下颌前突的易感性。PPI 分析结果也显示 GHR 基因是下颌前突相关蛋白相互作用网络中的核心蛋白, 提示 GHR 基因在下颌前突患儿发病过程中可能发挥重要作用。本研究对比西安市儿童医院两组儿童血清 GHR 水平, 以验证 GHR 在下颌前突致病中的作用, 结果也显示观察组患儿血清 GHR 显著高于对照组儿童, 这一结果说明血清 GHR 水平异常表达可能是陕西地区儿童下颌前突的致病因素。但目前有关 GHR 基因多态性在国内外也存在争议,

提示 GHR 基因在下颌前突发病中的作用可能有地域差异。

为进一步明确 GHR 基因突变位点,本研究对两组儿童 GHR 基因进行多态性分析,结果显示在 GHR 基因 6 个标签 SNPs 中,仅发现 rs1673 位点基因型和等位基因分布差异有统计学意义,说明陕西地区儿童下颌前突发病可能与 GHR 基因 SNP1673 位点突变有关。在该位点上,碱基发生由 A→C 的突变,引起 GHR 基因编码发生蛋白一级结构改变,造成生物学功能障碍,影响细胞内生长信号传递,导致成骨细胞分化异常,诱发下颌前突的发生。张磊等^[12]认为基因碱基由 A→C 突变可通过影响细胞生长信号通路传导进而引起 GH-胰岛素样生长因子功能轴的异常改变,影响软骨细胞分化和增殖,最终造成下颌前突。薛凡等^[13]还发现香港地区下颌前突患者 GHR 基因 SNP 位点 rs6898743 基因型和等位基因分布差异有统计学意义,而本研究并未见此差异,这一结果也提示下颌前突可能存在地域差异和遗传异质性。但下颌前突作为多基因遗传病,GHR 基因是否与其他基因间存在累积效应,GHR 与其他基因间的协同作用是否增加疾病发生机率仍有待今后深入研究。

综上,陕西地区下颌前突患儿发病与多个基因的差异表达有关,参与信号通路传导,其中 GHR 基因 SNP 位点 rs1673 与下颌前突关联性强。

参考文献:

- [1] 王恒阳,代昕,刘洋,等.202例正畸患者的再矫治原因分析[J].中华口腔医学杂志,2018,53(3):205-208.
WANG Hengyang, DAI Xin, LIU Yang, et al. Analysis on the reasons for orthodontic retreatment [J]. Chinese Journal of Stomatology, 2018, 53(3):205-208.
- [2] 孙榕榕.下颌前突畸形遗传学病因的研究进展[J].口腔颌面外科杂志,2017,27(6):441-445.
SUN Rongrong. Genetic etiology of mandibular prognathism [J]. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 2017, 27(6):441-445.
- [3] CHOI Y T, KIM Y J, YANG K S, et al. Bone availability for mandibular molar distalization in adults with mandibular prognathism[J]. The Angle Orthodontist, 2018, 88(1): 52-57.
- [4] 陈明珠,尹康.Ⅱ类功能矫形治疗对颞下颌关节影响的研究进展[J].口腔医学研究,2018,34(3):223-225.
CHEN Mingzhu, YIN Kang. A review of influence of class II functional orthopedic treatment on temporomandibular joint [J]. Journal of Oral Science Research, 2018, 34(3):223-225.
- [5] 李昂,吴维青,吕辛,等.高通量测序技术对常染色体隐性 Alport 综合征两个家系遗传特征实验诊断研究[J].现代检验医学杂志,2018,33(3):1-4,7.
LI Ang, WU Weiqing, LÜ Xin, et al. Experimental
- diagnostic study on the genetic characteristics of two families with autosomal recessive alport syndrome using next generation sequencing technology [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2018, 33(3):1-4,7.
- [6] ROBERTS G, PAUL S, YORGOV D, et al. Family clustering of autoimmune vitiligo results principally from polygenic inheritance of common risk alleles[J]. American Journal of Human Genetics, 2019, 105(2): 364-372.
- [7] CASTELLANOS B S, REYES-NAVA N G, QUINTANA A M. Knockdown of HSPG2 is associated with abnormal mandibular joint formation and neural crest cell dysfunction in zebrafish[J]. BMC Developmental Biology, 2021, 21: 7.
- [8] SUGIME Y, OGUCHI K, GOTOH H, et al. Termite soldier mandibles are elongated by dachshund under hormonal and Hox gene controls[J]. Development (Cambridge, England), 2019, 146(5): dev171942.
- [9] JASKARI J, SAHLSTEN J, JÄRNSTEDT J, et al. Deep learning method for mandibular canal segmentation in dental cone beam computed tomography volumes[J]. Scientific Reports, 2020, 10(1): 5842.
- [10] 李丽红,李新刚.1986~2015年8月SCI数据库临床分子诊断的文献分析[J].现代检验医学杂志,2016(1):89-91,95.
LI Lihong, LI Xingang. Bibliometric analysis of clinical molecular diagnosis based on SCI database from 1986 to Aug.2015[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2016(1):89-91,95.
- [11] 张灿,谢星怡,周柯均,等.Turner综合征患儿临床特征、生长激素受体基因 Ex3 多态性以及 rhGH 疗效相关性分析[J].中国优生与遗传杂志,2020,28(2):175-179.
ZHANG Can, XIE Xingyi, ZHOU Kejun, et al. Clinical characteristics of children with Turner syndrome, growth hormone receptor gene Ex3 polymorphism and correlation with rhGH efficacy[J]. Chinese Journal of Birth Health & Heredity, 2020, 28(2):175-179.
- [12] 张磊,王耀邦,高凤,等.生长激素-胰岛素样生长因子轴功能检测在矮小症儿童病因诊断中的意义[J].临床和实验医学杂志,2019,18(22):2441-2444.
ZHANG Lei, WANG Yaobang, GAO Feng, et al. Significance of growth hormone-insulin-like growth factor axis function in the diagnosis of children with dwarfism[J]. Journal of Clinical and Experimental Medicine, 2019, 18(22):2441-2444.
- [13] 薛凡,陈红.香港地区汉族人群下颌前突与候选基因 GHR 多态性关联研究[J].医学研究生学报,2019,32(2):183-186.
XUE Fan, CHEN Hong. Association between mandibular prognathism and the candidate gene GHR in the Han Chinese in Hong Kong[J]. Journal of Medical Postgraduates, 2019, 32(2):183-186.

收稿日期: 2021-06-08

修回日期: 2021-06-22