

# 新型生物标记物在冠状动脉粥样硬化性心脏病中的研究进展

王刚<sup>1,2</sup>, 莫中成<sup>1</sup>, 赵赛璐<sup>2</sup>, 王斯琦<sup>1</sup>, 唐朝克<sup>1</sup>

(1. 南华大学心血管疾病研究所 动脉粥样硬化化学湖南省重点实验室 医学研究实验中心

湖南省分子靶标新药研究协同创新中心, 湖南省衡阳市 421001; 2. 南华大学附属第一医院心内科, 湖南省衡阳市 421001)

[关键词] 新型生物标记物; 心血管疾病; 冠心病; 心力衰竭; 心肌梗死

[摘要] 冠心病及其并发症是人类死亡的首要致病因素, 故对其防治措施的研究受到了学术界广泛的关注。大量研究表明冠心病发病的主要病理过程为脂质代谢平衡的破坏和炎症反应的激活。若能对冠心病发病过程中的相关蛋白表达的变化规律进行归纳总结, 将为临床诊断冠心病提供有效的方法。新型生物标记物的发现对冠心病的防治具有重要意义。近年新发现大量与心血管疾病密切相关的生物标记物, 如枯草溶菌素转化酶 9、Sortilin 等血脂相关新型生物标记物通过调节体内氧化低密度脂蛋白胆固醇水平参与冠心病的发生发展; 可溶性尿激酶型纤溶酶原激活受体等炎症标记物通过多种途径影响冠心病的病理生理过程。因此, 本文主要综述血脂、炎症等相关新型生物标记物在冠心病中的研究进展, 以为心血管疾病的临床诊断、治疗和预后评估提供新的参考和思路。

[中图分类号] R54

[文献标识码] A

## Research progress of novel biomarkers in coronary atherosclerotic heart disease

WANG Gang<sup>1,2</sup>, MO Zhongcheng<sup>1</sup>, ZHAO Saili<sup>2</sup>, WANG Siqi<sup>1</sup>, TANG Chaoke<sup>1</sup>

(1. Institute of Cardiovascular Disease & Key Laboratory for Arteriosclerosis of Hunan Province & Medical Research Experiment Center & Hunan Province Cooperative Innovation Center for Molecular Target New Drug Study, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China; 2. Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

[KEY WORDS] novel biomarker; cardiovascular disease; coronary heart disease; heart failure; myocardial infarction

[ABSTRACT] Coronary heart disease (CHD) and its complications are the most important risk factors for human mortality, so the research on the prevention and treatment of CHD has been paid more and more attention in academic circles. A large number of studies have shown that the main pathological process of CHD is the destruction of lipid metabolism balance and the activation of inflammatory response. It will provide an effective method for clinical diagnosis of CHD if we can summarize the changes of related protein expression in the course of CHD. The discovery of new biomarkers is of great significance for the prevention and treatment of CHD. In recent years, a large number of biomarkers which are closely related to cardiovascular diseases have been discovered. Novel lipid-related biomarkers such as proprotein convertase subtilisin/kexin 9 and sortilin participates in the occurrence and development of CHD by regulating the level of oxidized low density lipoprotein cholesterol. Inflammatory markers such as soluble urokinase plasminogen activated receptor affect the pathophysiological process of CHD through a variety of pathways. Therefore, this article mainly reviews the research progress of blood lipids, inflammation and other related new biomarkers in CHD, in order to provide a new reference and ideas for the clinical diagnosis, treatment and prognosis evaluation of cardiovascular disease.

冠状动脉粥样硬化性心脏病简称冠心病, 是由于冠状动脉血管内的炎症反应和脂质代谢异常导

致脂质蓄积形成粥样斑块而引起血管腔狭窄和阻塞的病变, 斑块破裂形成的继发性血栓可进一步

[收稿日期] 2018-06-01

[修回日期] 2018-09-10

[基金项目] 国家自然科学基金(81770461); 湖南省教育厅科学研究项目(17C1390); 南华大学研究生科学基金(2018KYY275)

[作者简介] 王刚, 博士研究生, 副主任医师, 研究方向为冠心病的基础与临床, E-mail 为 13875612313@126.com。通信作者 唐朝克, 博士, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为动脉粥样硬化发病的分子机制, E-mail 为 tangchaoke@qq.com。

加重冠心病的发展<sup>[1]</sup>。美国心脏协会(AHA)研究证实,随着环境和饮食习惯等的改变,冠心病的发病率和死亡率急速增高<sup>[2]</sup>。因此,积极寻找防治冠心病的各项手段已成为心血管领域研究的重要方向。正确的诊断是疾病治疗的前提,故寻找冠心病特异性的生物标记物是防治其发生发展的基石。生物标记物是指在疾病的发生、发展或治疗过程中,可以特征性反映系统、器官、组织、细胞及亚细胞结构或功能改变的生物化学指标。肌酸肌酶同工酶、肌钙蛋白等生物标记物已广泛应用于冠心病的临床诊断、治疗和预后评估<sup>[3-4]</sup>。并且,随着各种新型生物标记物的不断发现,人们对冠心病的病理生理过程有了更深入的认识,其诊断及危险分层也将更为准确。我们对新型生物标记物的定义为新颖的、经过充分验证的标记物。因此,在本文中,75%以上的新型生物标记物都经过多于1 000例患者的临床研究验证。本文以冠心病的主要危险因素及病理生理为基础,综述其相关新型标记物的研究进展,以期对冠心病的临床诊断、治疗和预后评估提供新的参考和思路。

## 1 血脂标记物与冠心病

脂质代谢紊乱是动脉粥样硬化的重要病理生理学基础,已被证实是冠心病的独立危险因素。目前,临床已建立以检测血浆低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)和甘油三酯(triglyceride, TG)等经典生物标记物为主的检测体系,但近年研究又发现了枯草溶菌素转化酶9(proprotein convertase subtilisin/kexin 9, PCSK9)和分选蛋白(sortilin)等与血脂相关的新生物标记物<sup>[5]</sup>。

### 1.1 PCSK9

PCSK9是由人类1号染色体短臂(1p32.3)的PCSK9基因编码的一种丝氨酸蛋白酶,其主要在肝细胞的内质网上合成,在高尔基体中自动催化裂解形成Pro-PCSK9(可溶性酶原)并转化为成熟分泌型PCSK9,分泌到血浆中。血浆中的PCSK9通过其富含半胱氨酸和组氨酸的羧基端与低密度脂蛋白受体(low density lipoprotein receptor, LDLR)富含半胱氨酸的表皮生长因子A结合,而后运输LDLR到溶酶体内进行降解,导致血浆LDLC水平随之升高,最终加速动脉粥样硬化及冠心病的发生发展。大量实验研究也进一步佐证了PCSK9基因功能获得性突变可导致

家族性高胆固醇血症,而功能丧失性突变能显著降低血浆LDLC水平,并可预防心血管疾病的发生<sup>[6-7]</sup>。PCSK9作为体内LDLC代谢的关键调节器之一,其表达增加对于冠心病的诊断具有指导意义。

目前,PCSK9作为一种诊断心血管疾病的新型生物标志物,已受到了临床应用的大量认可,并且以其抑制剂为主的降低血浆LDLC水平的降脂疗法也受到了广泛推崇<sup>[8-9]</sup>。现国内外已研究出的PCSK9抑制剂包括Evolocumab、Alirocumab和Bococizumab,它们通过抑制PCSK9与LDLR结合,增加LDLR在血浆中的含量从而达到促进LDL清除和代谢的目的。PCSK9抑制剂作为一类新型降脂药物,具有降脂效率高和耐受性好的特点,其研究均已进入Ⅲ期临床试验阶段。令人振奋的是,2017年我国自主研发的重组PCSK9抑制剂(JS002)也获得中国食品药品监督管理局(CFDA)批准,获得临床试验资格(许可证编号:2017L04295),这表明PCSK9无论是作为一种冠心病诊断的新型生物标记物,还是一种新型降脂治疗手段,都将具有良好的临床应用前景。

### 1.2 Sortilin

分选受体Sortilin又称神经降压素受体3(neurotensin receptor-3, NT3),是由人1号染色体短臂(1p13.3)的SORT1基因编码的单跨膜受体蛋白。Sortilin主要定位于细胞内的反面高尔基网上,作为溶酶体分选受体,参与了蛋白质运输出高尔基体的分选过程<sup>[10]</sup>。而定位于肝细胞、巨噬细胞、血管平滑肌细胞、T淋巴细胞和脂肪细胞等与脂代谢相关细胞的细胞膜表面的Sortilin则可诱导大量脂代谢相关蛋白进入细胞内代谢,进而调节细胞内脂代谢平衡<sup>[11]</sup>。低密度脂蛋白(low density lipoproteins, LDL)主要来源于肝脏对极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)的降解,其主要成分为载脂蛋白B100(apolipoprotein B100, ApoB100)。实验证实,Sortilin与高尔基体内的富含ApoB100的脂蛋白结合可促进VLDL的合成和释放,提高血浆LDLC水平<sup>[12]</sup>。此外,Sortilin与PCSK9相互作用促进PCSK9分泌,加速LDLR的降解,进一步增加血浆内LDLC水平<sup>[13]</sup>。在动脉粥样硬化模型鼠中过表达或敲除Sortilin的实验进一步验证了Sortilin可以调节血浆LDLC水平<sup>[14]</sup>。Sortilin还能促进白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )等炎症因子分泌,加速动脉粥样硬化的进展。因此,Sortilin也是新颖的心血管疾病风险生物标志物<sup>[15-16]</sup>。

## 2 炎症标记物与冠心病

脂质代谢异常引起的机体紊乱常伴随着炎症反应的发生,故炎症也是反映冠心病发病、发展的重要指标,炎症标记物不仅反映动脉粥样硬化斑块的稳定程度,同时也是冠心病重要的诊断手段<sup>[17]</sup>。除 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、高敏 C 反应蛋白(high sensitive C-reactive protein, hs-CRP)、IL-6、基质金属蛋白酶 9(matrix metalloproteinase, MMP-9)、脂蛋白相关磷脂酶 A(lipoprotein related phospholipase A, Lp-PLA)等与心血管疾病相关的经典炎症标记物外,目前关注较多的还有可溶性尿激酶型纤溶酶原激活受体(soluble urokinase plasminogen activated receptor, suPAR)、生长分化因子 15(growth differentiation factor-15, GDF-15)和正五聚素蛋白 3(pentraxin 3, PTX3)等新型生物标记物。

### 2.1 suPAR

suPAR 是尿激酶型纤溶酶原激活受体(urokinase plasminogen activator receptor, uPAR)的可溶形式。uPAR Ⅲ 折叠区域的糖基化磷脂酰肌醇(glycosyl phosphatidylinositol, GPI)结构可将其锚定在单核巨噬细胞、中性粒细胞、T 淋巴细胞、内皮细胞和平滑肌细胞等细胞膜表面,发挥溶解血栓、降解细胞外基质和诱导细胞黏附的作用。当机体内发生炎症反应时,多种蛋白酶共同作用导致 uPAR 中的 GPI 被切割并从细胞膜表面脱落,形成 suPAR<sup>[18]</sup>。因此, suPAR 能有效反映机体的免疫活化水平,是一种高度敏感性的新型炎症标志物。

粥样斑块形成增加导致血管狭窄是冠心病的主要病理改变。流行病学研究表明, suPAR 水平与冠状动脉狭窄程度呈正相关<sup>[19]</sup>。此外,不稳定性斑块破裂导致血栓形成及栓塞是冠心病主要的致死原因,而 suPAR 表达上调提示动脉粥样硬化斑块的稳定性降低<sup>[20]</sup>。冠心病患者体内 suPAR 水平升高程度还可反映心力衰竭发生率,其升高幅度越大,发生心力衰竭的可能性就越大<sup>[21]</sup>。作为一种冠心病新型生物标记物, suPAR 不仅具备在体液中稳定表达且不受饮食影响的特征,在通过归因分析控制年龄、性别、体质指数、CRP、收缩压、心率、 $\gamma$ -谷氨酰转肽酶、吸烟、糖化血红蛋白、TG/HDL-C 比值、肌酐、艾滋病病毒状况、服用抗高血压药物等相关因素后, suPAR 仍然与冠心病发病率呈正相关关系<sup>[22]</sup>。因此, suPAR 可作为冠心病发生的独立危险因素。

### 2.2 GDF-15

GDF-15 是一种血清分泌性糖蛋白,属于转化生长因子  $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )家族,

它通过作用于 TGF- $\beta$  受体 I 和 TGF- $\beta$  受体 II 抑制中性粒细胞整合素活化,从而降低中性粒细胞招募。正常的心肌细胞内不表达 GDF-15,但在缺血再灌注损伤、心力衰竭和缺氧导致脏器损伤等应激状态下, GDF-15 在心肌细胞中大量表达,诱导心肌重塑和心肌细胞凋亡。研究显示,与单纯高血压患者相比,高血压伴有心室肥大的患者血清中 GDF-15 水平成倍增加,提示 GDF-15 可作为潜在的诊断心室肥厚的指标<sup>[23]</sup>。在疾病早期, GDF-15 表达水平升高可用于心血管相关事件和死亡的预测,甚至还可以作为心肌梗死预后以及评估心力衰竭患者死亡率的指标<sup>[24]</sup>。并且,将 GDF-15 与 GRACE 评分相结合,可提高非 ST 段抬高型心肌梗死患者心血管不良事件风险发生率的预测准确度<sup>[25]</sup>。综上所述, GDF-15 作为一种新的诊断冠心病的生物标记物,具有很大的发展前景,并将对不同心血管疾病的诊疗策略作出积极的指导。

### 2.3 PTX3

PTX3 是通过炎症因子如 IL-1 和 TNF- $\alpha$  刺激单核巨噬细胞、内皮细胞、树突状细胞、成纤维细胞和平滑肌细胞后产生的急性反应蛋白,与 CRP 属同一个家族,参与体液免疫,并与心血管疾病和中枢神经系统疾病密切相关<sup>[26]</sup>。目前,研究发现 PTX3 具有在血液中存留时间长、基因表达稳定、易检测等特点,受干扰因素更少,比 CRP 更敏感,是反映机体内炎症活动水平的可靠新型生物标记物。Casula 等<sup>[27]</sup>通过实验证实血液 PTX3 浓度与急性心肌梗死后心力衰竭发生率呈正相关,因此 PTX3 可作为 3 个月内急性心肌梗死患者死亡风险的指标。同时发现慢性心力衰竭患者血浆的 PTX3 水平与心力衰竭严重程度呈正相关,可反映心力衰竭的严重程度<sup>[28]</sup>。以上研究证明,作为一种新型的有前景的生物标志物, PTX3 可以为临床诊断冠心病提供有效的方法和手段。

## 3 其他标记物与冠心病

### 3.1 非编码 RNA

非编码 RNA(non-coding RNA, ncRNA)是指不编码蛋白质的 RNA,主要包括有微小 RNA(micro RNA, miRNA)、长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA)和环形 RNA(circular RNA, circRNA)。在冠心病患者体内, miR-126 表达增加,表明 miR-126 与冠心病心肌梗死的风险呈正相关,而 miR-197 和 miR-223 表达水平则与冠心病发病率呈负相关<sup>[29]</sup>。Leistner 等<sup>[30]</sup>通过光学相干断层扫



描述证实 miR-126、miR-145、miR-155、miR-29b 在体内的升高幅度与冠状动脉的狭窄程度相关,对确定冠状动脉粥样硬化的严重程度有一定的作用。miR-208a 在心肌中特异性表达,它具有调节肌球蛋白的作用。最近研究发现,冠心病患者血浆 miR-208a 变化水平与 Gensini 评分评估的冠状动脉斑块面积呈正相关,说明血浆中 miR-208a 水平可能具有预测冠状动脉狭窄严重程度的作用<sup>[31]</sup>。肺癌转移相关转录本 1 (metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1) 最初在非小细胞肺癌中被发现,又名核富集常染色体转录产物 2 (nuclear-enriched autosomal transcript 2, NEAT2),是 lncRNA 家族的重要成员<sup>[32]</sup>。早期研究多集中在 MALAT1 在各种肿瘤发病过程中的作用。最新研究发现, MALAT1 不仅参与多种肿瘤的发病过程,还与糖尿病性动脉粥样硬化、糖尿病性微血管疾病、糖尿病视网膜病变等关系密切<sup>[33-34]</sup>。在糖尿病性动脉粥样硬化大鼠模型中,巨噬细胞内 MALAT1 表达水平异常升高,促进巨噬细胞发生焦亡<sup>[33]</sup>。细胞焦亡是一种以高度炎症形式为特征的程序性细胞死亡,它是机体一种重要的天然免疫反应<sup>[35]</sup>。免疫细胞识别外在危险因素,释放大量促炎症因子导致自身发生肿胀、破裂和死亡<sup>[35]</sup>。研究指出,细胞焦亡在糖尿病性动脉粥样硬化疾病过程中的作用举足轻重<sup>[36-37]</sup>。这说明 MALAT1 参与了糖尿病性动脉粥样硬化的病变过程。此外, circRNA 参与了动脉粥样硬化过程的调控。Li 等<sup>[38]</sup>研究了 circRNA 在氧化低密度脂蛋白 (oxidized low density lipoprotein, ox-LDL) 诱导的血管内皮细胞中的作用,结果发现在其研究的 circRNA 中,只有 Hsa\_circ\_0003575 显著升高,而抑制其表达后促进了 ox-LDL 诱导的血管内皮细胞的增殖和血管生成能力,减缓了动脉粥样硬化进程,故 Hsa\_circ\_0003575 可促进动脉粥样硬化的发生和发展。Holdt 等<sup>[39]</sup>发现 9p21 号染色体上转录的 circANRIL 可通过控制 rRNA 的成熟来调控动脉粥样硬化。circANRIL 是一种前核糖体装配因子,调节血管平滑肌细胞和巨噬细胞中 Pre-rRNA 的加工,并抑制核糖体的生物功能,增加核应激,导致细胞凋亡并抑制增殖,最终加重动脉粥样硬化。以上大量研究表明, ncRNA 可以作为预测、评估心力衰竭、心肌梗死等心血管疾病预后的标记物。

### 3.2 高敏心肌肌钙蛋白 T

高敏心肌肌钙蛋白 T (high-sensitivity cardiac troponin T, hs-cTnT) 是比心肌肌钙蛋白 T (cardiac troponin T, cTnT) 更敏感、升高时间更早的一种蛋白质分子,在急性胸痛患者的临床诊断与危险分层中

具有重要的临床意义。Meller 等<sup>[40]</sup>研究显示,检测 hs-cTnT 水平可在 1 h 内有效排除疑似急性心肌梗死的胸痛患者,其阴性预测值为 99.1%。采用检测 hs-cTnT 法排除急性心肌梗死的标准是: hs-cTnT < 12 ng/L, 且 1 小时 hs-cTnT 水平变化值 < 3 ng/L; 诊断急性心肌梗死的标准是: hs-cTnT ≥ 52 ng/L, 且 1 小时 hs-cTnT 水平变化值 ≥ 5 ng/L<sup>[40]</sup>。hs-cTnT 的增加不仅反映心肌损伤的严重程度,而且与心力衰竭的严重程度和预后呈正相关,可作为评估心功能及预后的有效指标<sup>[41]</sup>。

## 4 结 语

近年来,越来越多的新型生物标记物不断被发现,这些生物标记物在疾病发生发展过程中的具体作用也在进一步的认知中。PCSK9、hs-cTnT 等新型标记物已应用于诊断、治疗冠心病及判断预后,但绝大多数生物标记物的确切作用仍需进一步大规模的临床试验验证。而且,许多生物标记物仅作为判断疾病严重程度的指标,在临床医师制定相应治疗方案过程中的作用甚微。目前,联合检测多种标记物可以进一步提高患者疾病诊断正确率、细化分层以及判断预后,为临床治疗方案的制定提供准确方向。通过明确各种生物标记物在冠心病发病机制中的作用,采取针对性的干预措施,对心血管疾病精准医疗的发展起着举足轻重的作用。

### [参考文献]

- [1] Thiara B. Cardiovascular disease[J]. Nurs Stand, 2015, 29(33): 60.
- [2] Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 63(25 Pt B): 2889-2934.
- [3] Wroblewski F. The significance of alterations in serum glutamic oxaloacetic transaminase in experimental and clinical states[J]. Trans NY Acad Sci, 1956, 18(5): 444-450.
- [4] Jialal I, Sokoll LJ. Clinical utility of lactate dehydrogenase a historical perspective[J]. Am J Clin Pathol, 2015, 143(2): 158-159.
- [5] Albers JJ, Slee A, Fleg JL, et al. Relationship of baseline HDL subclasses, small dense LDL and LDL triglyceride to cardiovascular events in the AIM-HIGH clinical trial[J]. Atherosclerosis, 2016, 251: 454-459.
- [6] Liberale L, Carbone F, Bertolotto M, et al. Serum PCSK9 levels predict the occurrence of acute coronary syndromes in patients with severe carotid artery stenosis[J]. Int J Cardiol, 2018, 263: 138-141.
- [7] Ridker PM, Rose LM, Kastelein JJP, et al. Cardiovascular event reduction with PCSK9 inhibition among 1578 patients with familial hypercholesterolemia: Results from the SPIRE randomized trials of bococizumab[J]. J Clin Lipidol, 2018, 12(4): 958-965.

- [8] Leander K, Malarstig A, Van't Hooft FM, et al. Circulating proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) predicts future risk of cardiovascular events independently of established risk factors [J]. *Circulation*, 2016, 133(13): 1230-1239.
- [9] Russell C, Sheth S, Jacoby D. A clinical guide to combination lipid-lowering therapy[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2018, 20(4): 19.
- [10] Zhong LY, Cayabyab FS, Tang CK, et al. Sortilin: A novel regulator in lipid metabolism and atherogenesis[J]. *Clin Chim Acta*, 2016, 460: 11-17.
- [11] Kjolby M, Nielsen MS, Petersen CM. Sortilin, encoded by the cardiovascular risk gene SORT1, and its suggested functions in cardiovascular disease[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2015, 17(4): 496.
- [12] Kjolby M, Andersen OM, Breiderhoff T, et al. Sort1, encoded by the cardiovascular risk locus 1p13.3, is a regulator of hepatic lipoprotein export[J]. *Cell Metab*, 2010, 12(3): 213-223.
- [13] Leren TP. Sorting an LDL receptor with bound PCSK9 to intracellular degradation[J]. *Atherosclerosis*, 2014, 237(1): 76-81.
- [14] Willer CJ, Sanna S, Jackson AU, et al. Newly identified loci that influence lipid concentrations and risk of coronary artery disease [J]. *Nat Genet*, 2008, 40(2): 161-169.
- [15] 钟丽园, 彭田红, 高安博, 等. 分拣受体 Sortilin 促进巨噬细胞内脂质蓄积[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2018, 26(2): 139-143.
- [16] Goettsch C, Kjolby M, Aikawa E. Sortilin and its multiple roles in cardiovascular and metabolic diseases [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38(1): 19-25.
- [17] Jones DP, Patel J. Therapeutic approaches targeting inflammation in cardiovascular disorders[J]. *Biolog (Basel)*, 2018, 7(4): pii: E49. doi: 10.3390/biology7040049.
- [18] Hodges GW, Bang CN, Wachtell K, et al. suPAR: A new biomarker for cardiovascular disease? [J]. *Can J Cardiol*, 2015, 31(10): 1293-1302.
- [19] Persson M, Engstrom G, Bjorkbacka H, et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor in plasma is associated with incidence of CVD: Results from the Malmo Diet and Cancer Study [J]. *Atherosclerosis*, 2012, 220(2): 502-505.
- [20] Olson FJ, Thurison T, Ryndel M, et al. Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor forms in plasma as markers of atherosclerotic plaque vulnerability [J]. *Clin Biochem*, 2010, 43(1-2): 124-130.
- [21] Borne Y, Persson M, Melander O, et al. Increased plasma level of soluble urokinase plasminogen activator receptor is associated with incidence of heart failure but not atrial fibrillation[J]. *Eur J Heart Fail*, 2014, 16(4): 377-383.
- [22] Botha S, Fourie CM, Schutte R, et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor as a prognostic marker of all-cause and cardiovascular mortality in a black population[J]. *Int J Cardiol*, 2015, 184: 631-636.
- [23] Xue H, Fu Z, Chen Y, et al. The association of growth differentiation factor-15 with left ventricular hypertrophy in hypertensive patients[J]. *PLoS One*, 2012, 7(10): e46534.
- [24] Falk M, Huhn R, Behnenburg F, et al. Biomechanical stress in myocardial infarctions: can endothelin-1 and growth differentiation factor 15 serve as immunohistochemical markers? [J]. *Int J Legal Med*, 2018, 132(2): 509-518.
- [25] Wiedera C, Pencina MJ, Meisner A, et al. Adjustment of the GRACE score by growth differentiation factor 15 enables a more accurate appreciation of risk in non-ST-elevation acute coronary syndrome[J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(9): 1095-1104.
- [26] Bonavita E, Gentile S, Rubino M, et al. PTX3 is an extrinsic oncosuppressor regulating complement-dependent inflammation in cancer[J]. *Cell*, 2015, 160(4): 700-714.
- [27] Casula M, Montecucco F, Bonaventura A, et al. Update on the role of Pentraxin 3 in atherosclerosis and cardiovascular diseases [J]. *Vascul Pharmacol*, 2017, 99: 1-12.
- [28] 李涛, 张云鹤, 安书强. 慢性心力衰竭患者血浆五聚素 3 水平变化[J]. *临床误诊误治*, 2017, 30(4): 82-84.
- [29] Zampetaki A, Willeit P, Tilling L, et al. Prospective study on circulating MicroRNAs and risk of myocardial infarction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60(4): 290-299.
- [30] Leistner DM, Boeckel JN, Reis SM, et al. Transcoronary gradients of vascular miRNAs and coronary atherosclerotic plaque characteristics[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(22): 1738-1749.
- [31] Zhang Y, Li HH, Yang R, et al. Association between circulating microRNA-208a and severity of coronary heart disease[J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2017, 77(5): 379-384.
- [32] Ji P, Diederichs S, Wang W, et al. MALAT-1, a novel noncoding RNA, and thymosin beta4 predict metastasis and survival in early-stage non-small cell lung cancer[J]. *Oncogene*, 2003, 22(39): 8031-8041.
- [33] Han Y, Qiu H, Pei X, et al. Low-dose sinapic acid abates the pyroptosis of macrophages by downregulation of lncRNA-MALAT1 in rats with diabetic atherosclerosis [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2018, 71(2): 104-112.
- [34] Liu JY, Yao J, Li XM, et al. Pathogenic role of lncRNA-MALAT1 in endothelial cell dysfunction in diabetes mellitus[J]. *Cell Death Dis*, 2014, 5: e1506.
- [35] Bergsbaken T, Fink SL, Cookson BT. Pyroptosis: host cell death and inflammation[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2009, 7(2): 99-109.
- [36] Wu X, Zhang H, Qi W, et al. Nicotine promotes atherosclerosis via ROS-NLRP3-mediated endothelial cell pyroptosis [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(2): 171.
- [37] Xu YJ, Zheng L, Hu YW, et al. Pyroptosis and its relationship to atherosclerosis[J]. *Clin Chim Acta*, 2018, 476: 28-37.
- [38] Li CY, Ma L, Yu B. Circular RNA hsa\_circ\_0003575 regulates oxLDL induced vascular endothelial cells proliferation and angiogenesis[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 95: 1514-1519.
- [39] Holdt LM, Stahringer A, Sass K, et al. Circular non-coding RNA ANRIL modulates ribosomal RNA maturation and atherosclerosis in humans[J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 12429.
- [40] Meller B, Cullen L, Parsonage WA, et al. Accelerated diagnostic protocol using high-sensitivity cardiac troponin T in acute chest pain patients[J]. *Int J Cardiol*, 2015, 184: 208-215.
- [41] Velders MA, Wallentin L, Becker RC, et al. Biomarkers for risk stratification of patients with ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention: Insights from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes trial [J]. *Am Heart J*, 2015, 169(6): 879-889.