

急性冠状动脉综合征患者血清 miR-129-5p 水平及意义

段冰杰, 党颖徐, 刘 坤

(南阳南石医院, 河南省南阳市 473000)

[关键词] 急性冠状动脉综合征; 微小 RNA-129-5p; 预后; 经皮冠状动脉介入术; 主要不良心血管事件

[摘要] 目的 探讨急性冠状动脉综合征(ACS)患者血清微小 RNA-129-5p(miR-129-5p)水平及意义。方法 选取2016年11月至2017年10月我院收治的245例经皮冠状动脉介入术(PCI)后ACS患者作为研究对象。根据血清miR-129-5p预测ACS患者预后的最佳截断点(0.92)将其分为高miR-129-5p组($n=109$)和低miR-129-5p组($n=136$)。采用实时荧光定量PCR法检测血清miR-129-5p相对表达量,并分析其与ACS患者预后的关系。结果 245例PCI后ACS患者中有88例(35.92%)发生主要不良心血管事件(MACE)。血清miR-129-5p预测ACS患者预后的ROC曲线下面积、敏感度、特异性、最佳截断点分别为0.873、79.55%、77.71%、0.92。高miR-129-5p组患者MACE发生率高于低miR-129-5p组,差异有统计学意义($P<0.05$)。高miR-129-5p组患者中位生存时间低于低miR-129-5p组,差异有统计学意义($P<0.05$)。Cox回归分析显示慢性阻塞性肺疾病、左心室射血分数及miR-129-5p与ACS患者预后密切相关。结论 miR-129-5p与PCI后ACS患者预后关系密切,检测血清miR-129-5p水平有助于了解患者预后情况。

[中图分类号] R54

[文献标识码] A

Serum miR-129-5p level and its significance in patients with acute coronary syndrome

DUAN Bingjie, DANG Yingxu, LIU Kun

(Nanshi Hospital of Nanyang, Nanyang, Henan 473000, China)

[KEY WORDS] acute coronary syndrome; microRNA-129-5p; prognosis; percutaneous coronary intervention; major adverse cardiovascular event

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the serum microRNA-129-5p (miR-129-5p) level and its significance in patients with acute coronary syndrome (ACS). **Methods** 245 patients with ACS after percutaneous coronary intervention (PCI) admitted to our hospital from November 2016 to October 2017 were selected as subjects of study. According to the optimal cut-off point (0.92) of serum miR-129-5p in predicting the prognosis of ACS patients, the patients were divided into high miR-129-5p group ($n=109$) and low miR-129-5p group ($n=136$). The relative expression of miR-129-5p in serum was detected by real-time fluorescence quantitative PCR, and its relationship with the prognosis of ACS patients was analyzed. **Results** Major adverse cardiovascular events (MACE) occurred in 88 cases (35.92%) of 245 ACS patients after PCI. Area under curve of ROC, sensitivity, specificity and optimal cut-off point of serum miR-129-5p in predicting the prognosis of ACS patients were 0.873, 79.55%, 77.71% and 0.92, respectively. The incidence of MACE in the high miR-129-5p group was higher than that in the low miR-129-5p group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The median survival time of high miR-129-5p group was lower than that of low miR-129-5p group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). Cox regression analysis showed that chronic obstructive pulmonary disease, left ventricular ejection fraction, and miR-129-5p were closely associated with the prognosis of patients with ACS. **Conclusion** MiR-129-5p is closely related to the prognosis of ACS patients after PCI, and the detection of serum miR-129-5p level is helpful to understand the prognosis of patients.

急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)是冠状动脉内不稳定粥样斑块破裂导致的心脏急性缺血综合征,包括ST段抬高型心肌梗死、非

ST段抬高型心肌梗死和不稳定型心绞痛^[1-2]。近年来,ACS的发病率逐年升高,且有年轻化的趋势^[3]。目前,临床常用于ACS的治疗方法有溶栓治疗及经

皮冠状动脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI),目的是改善心肌的急性缺血情况,降低 ACS 患者的死亡率^[4]。然而笔者在临床随访中发现,治疗后仍有相当部分患者发生主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular event, MACE),严重影响患者预后康复。近年来,ACS 患者的预后评估一直是临床研究的热点。此前,PCI 后 1 年进行冠状动脉造影检查为评估患者预后的主要方法,但部分患者可能为异地就诊,检查不具便利性,是以部分患者可能不进行此项检查,对了解患者预后造成障碍。血清指标具有便捷、快速的优点,有学者利用 C 反应蛋白^[5]及 D-二聚体^[6]等血清学指标预测 ACS 患者短期预后情况,但 C 反应蛋白易受炎症性疾病的影响,而服用阿司匹林等抗血小板药物可干扰 D-二聚体浓度,是以二者预测 ACS 患者预后的临床应用价值有限。因此临床急需探寻新的生物标记物,用于 ACS 患者的预后评估。ACS 的发病与动脉粥样硬化密切相关,血管平滑肌细胞异常增殖可促进动脉粥样硬化的进展,诱导 ACS 的发生、发展^[7]。微小 RNA-129-5p(miRNA-129-5p, miR-129-5p)已被证实可通过 Wnt5a 信号通路调节血管平滑肌细胞增殖^[8]。笔者推测 miR-129-5p 可能参与 ACS 的病理生理过程。但关于 miR-129-5p 在 ACS 患者中的表达及其与 ACS 患者预后的关系未见报道。因此,笔者开展本研究,以期评估 ACS 患者预后提供帮助。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 11 月至 2017 年 10 月我院收治的 245 例 ACS 患者作为研究对象。根据血清 miR-129-5p 预测 ACS 患者预后的最佳截断点(0.92)将其分为高 miR-129-5p 组(miR-129-5p $\geq$ 0.92, $n=109$)和低 miR-129-5p 组(miR-129-5p<0.92, $n=136$)。

纳入标准:(1)ACS 诊断符合《急性冠状动脉综合征急诊快速诊疗指南》^[9]中的标准;(2)初次确诊为 ACS;(3)入组前未接受抗血小板治疗;(4)发病 24 h 内入院;(5)均接受 PCI 治疗;(6)签署知情同意书。排除标准:(1)合并恶性肿瘤;(2)不能耐受双联抗血小板药物治疗或对药物过敏;(3)合并自身免疫系统疾病、急性感染性疾病;(4)严重肝、肾功能障碍;(5)近 6 月内接受过输血;(6)近 3 月内接受过外科手术;(7)有脑梗死史;(8)随访失联。

采用 PASS 15 软件进行样本量计算,通过 Log-

Rank 法比较 2 组生存时间差异,试验需要 245 例患者才能在 $\alpha=0.05$ 的显著水平下获得 90% 的把握度检测到此差异。该试验计划入组 12 月,随访 24 月,在 88 例发生 MACE 时进行最终分析。本研究获得我院医学伦理委员会批准。

1.2 资料收集

收集患者年龄、性别、体质指数、糖尿病、高血压、高脂血症、脑血管病、慢性阻塞性肺疾病、吸烟、疾病类型、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin A1c, HbA1c)、血肌酐(serum creatinine, SCr)、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、白细胞计数(white blood cell count, WBC)、病变支数、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)等资料。

1.3 血清 miR-129-5p 相对表达量检测

采用实时荧光定量 PCR 法(real-time fluorescence quantitative PCR, RT-qPCR)检测血清 miR-129-5p 相对表达量。抽取患者入组后 24 h 内空腹静脉血 10 mL, 4℃ 4 000 r/min 离心 15 min, 分离上层血清,置于 -20℃ 冰箱,待测。Trizol 试剂提取血清中的总 RNA,将 2 μ g 的总 RNA 添加至 20 μ L 反应液中,采用 PrimeScript 反转录酶反向转录合成 cDNA,最后 PCR 扩增。反应条件为:92℃ 10 min, 92℃ 30 s, 50℃ 30 s 退火, 72℃ 30 s, 40 个循环。GAPDH 正向:5'-UAGCUUAUCAGACUGAUGUUGA-3', 反向:5'-GTCAGTCGCTTGGGCTGT-3'。miR-129-5p 正向:5'-GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGG-3', 反向 5'-TATTCGCACTGGATACGACCCTTCT-3'。以 GAPDH 为内参,采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算血清 miR-129-5p 相对表达量。

1.4 随访

采用复诊及电话随访等方式了解患者 MACE 事件发生情况。随访起始时间为 2016 年 12 月 4 日,截止时间为 2019 年 10 月 27 日,期间每月随访 1 次。MACE 事件包括心源性死亡、再发心肌梗死、血运重建、不稳定型心绞痛等^[10]。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 23.0 统计学软件进行数据处理。服从正态分布的计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 t 检验。计数资料用例(%)表示,采用卡方检验。用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)分析 miR-129-5p 预测 ACS 患者预后的价值。采用 Kaplan-Meier 和 Log-Rank 比较不同 miR-129-5p 相对表达量的 ACS 患者预后情况。采用 Cox 单因素及多因素回归分析

影响 ACS 患者预后的相关因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ACS 患者 PCI 后 MACE 发生情况

245 例 ACS 患者 PCI 后有 88 例 (35.92%) 发生 MACE, 其中再发心肌梗死 22 例 (25.00%)、不稳定型心绞痛发作 28 例 (31.82%)、血运重建 30 例 (12.24%)、心源性死亡 8 例 (9.09%)。血清 miR-129-5p 预测 ACS 患者预后的 ROC 曲线下面积 (area under curve, AUC)、敏感度、特异性、最佳截断点、最大约登指数分别为 0.873 (0.825 ~ 0.912)、79.55%、77.71%、0.92、0.573 (图 1)。

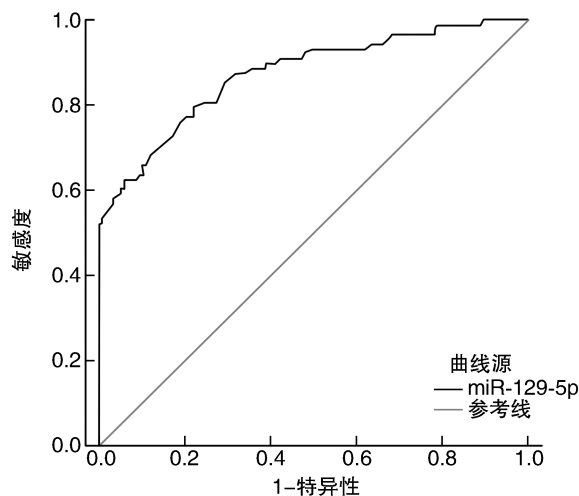


图 1. 血清 miR-129-5p 预测 ACS 患者预后的 ROC 曲线

Figure 1. ROC curve of serum miR-129-5p in predicting the prognosis of ACS patients

2.2 2 组基线资料比较

根据血清 miR-129-5p 预测 ACS 患者预后的最佳截断点 (0.92) 将其分为高 miR-129-5p 组 (miR-129-5p ≥ 0.92 , $n = 109$) 和低 miR-129-5p 组 (miR-129-5p < 0.92 , $n = 136$)。2 组在年龄、性别、体质指数、糖尿病、高血压、高脂血症、脑血管病、慢性阻塞性肺疾病、吸烟、疾病类型、病变位置、HbA1c、SCr、BUN、WBC 方面比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 在病变支数、CRP、LVEF 方面比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$; 表 1)。

2.3 2 组预后情况比较

高 miR-129-5p 组患者 MACE 发生率高于低 miR-129-5p 组 [54.13% (59/109) 比 21.32% (29/136), $\chi^2 = 28.290$, $P < 0.001$]。高 miR-129-5p 组患

者中位生存时间低于低 miR-129-5p 组患者 (21 月比 24 月, Log-Rank Chi-square = 26.699, $P < 0.001$; 图 2)。

表 1. 2 组基线资料比较

Table 1. Comparison of baseline data between two groups

项目	高 miR-129-5p 组 ($n = 109$)	低 miR-129-5p 组 ($n = 136$)	t/χ^2	P
年龄 (岁)	58.63 $\pm$ 9.34	58.10 $\pm$ 9.14	0.447	0.656
男性 [例 (%)]	83 (76.15)	101 (74.26)	0.115	0.735
女性 [例 (%)]	26 (23.85)	35 (25.74)		
体质指数 (kg/m ²)	25.22 $\pm$ 3.24	24.89 $\pm$ 3.16	0.803	0.423
糖尿病 [例 (%)]	32 (29.36)	37 (27.21)	0.138	0.710
高血压 [例 (%)]	73 (66.97)	81 (58.27)	1.424	0.233
高脂血症 [例 (%)]	69 (63.30)	91 (66.91)	0.348	0.555
脑血管病 [例 (%)]	14 (12.84)	13 (9.56)	0.666	0.414
慢性阻塞性肺疾病 [例 (%)]	6 (5.50)	5 (3.68)	0.471	0.491
吸烟 [例 (%)]	60 (55.05)	71 (52.21)	0.196	0.658
病变支数 [例 (%)]			7.448	0.006
单支	45 (41.28)	80 (58.82)	1.976	0.372
多支	64 (58.72)	56 (41.18)		
疾病类型 [例 (%)]				
ST 段抬高型心肌梗死	30 (27.52)	28 (20.59)	1.806	0.614
非 ST 段抬高型心肌梗死	51 (46.69)	65 (47.79)		
不稳定型心绞痛	28 (25.69)	43 (31.62)		
病变位置 [例 (%)]			10.852	<0.001
左前降支	67 (61.47)	88 (64.71)		
回旋支	13 (11.93)	12 (8.82)		
右冠状动脉	21 (19.27)	30 (22.06)		
左主干	8 (7.34)	6 (4.41)	0.769	0.443
CRP (mg/L)	6.15 $\pm$ 1.74	4.27 $\pm$ 0.92		
HbA1c (%)	6.82 $\pm$ 1.37	6.69 $\pm$ 1.27		
SCr (μ mol/L)	71.82 $\pm$ 18.74	68.21 $\pm$ 19.04	1.485	0.139
WBC ($\times 10^9$ /L)	7.05 $\pm$ 1.83	6.74 $\pm$ 1.72	1.363	0.174
BUN (mmol/L)	5.78 $\pm$ 1.64	5.65 $\pm$ 1.58	0.629	0.530
LVEF (%)	51.06 $\pm$ 15.53	55.98 $\pm$ 16.83	2.365	0.019

2.4 影响 ACS 患者预后的因素

将年龄、性别、体质指数、糖尿病、高血压、高脂血症、脑血管病、慢性阻塞性肺疾病、吸烟、疾病类型、HbA1c、SCr、BUN、WBC、病变支数、CRP、LVEF 及 miR-129-5p 作为自变量纳入 Cox 单因素分析, 结果显示糖尿病、高脂血症、慢性阻塞性肺疾病、CRP、LVEF、miR-129-5p 可能与 ACS 患者预后存在联系。按纳入标准 $\alpha \leq 0.10$, 将相关因素纳入 Cox 多因素分析, 结果显示慢性阻塞性肺疾病、LVEF 及 miR-129-5p 与 ACS 患者预后密切相关 (表 2、表 3)。

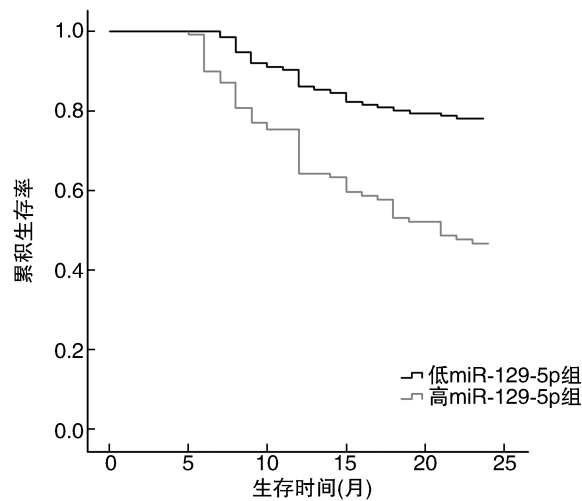


图 2. 不同 miR-129-5p 表达量 ACS 患者生存时间曲线
Figure 2. Survival time curve of ACS patients with different miR-129-5p expression

表 2. 赋值情况

Table 2. Assignment situation

因素	赋值
性别	女=0,男=1
糖尿病	无=0,有=1
高血压	无=0,有=1
高脂血症	无=0,有=1
脑血管病	无=0,有=1
慢性阻塞性肺疾病	无=0,有=1
吸烟	无=0,有=1
病变支数	单支=0,多支=1
疾病类型	非 ST 段抬高型心肌梗死、不稳定型心绞痛=0,ST 段抬高型心肌梗死=1

表 3. 影响 ACS 患者预后的 Cox 回归分析

Table 3. Cox regression analysis affecting the prognosis of ACS patients

因素	Cox 单因素分析			Cox 多因素分析		
	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
年龄	1.305	0.734 ~ 2.289	0.158	—	—	—
性别	0.776	0.386 ~ 1.537	0.481	—	—	—
体质指数	0.628	0.322 ~ 1.273	0.552	—	—	—
糖尿病	1.761	1.108 ~ 2.822	0.021	1.293	0.942 ~ 2.228	0.095
高血压	1.265	0.690 ~ 2.204	0.196	—	—	—
高脂血症	1.507	1.028 ~ 2.483	0.042	0.873	0.438 ~ 1.963	0.190
脑血管病	1.182	0.637 ~ 2.014	0.241	—	—	—
慢性阻塞性肺疾病	1.842	1.172 ~ 2.863	0.005	1.585	1.042 ~ 2.273	0.043
吸烟	0.860	0.521 ~ 1.684	0.352	—	—	—
病变支数	0.962	0.537 ~ 1.740	0.314	—	—	—
疾病类型	0.806	0.495 ~ 1.624	0.388	—	—	—
CRP	1.665	1.062 ~ 2.608	0.033	1.038	0.832 ~ 2.073	0.153
HbA1c	0.693	0.371 ~ 1.341	0.490	—	—	—
SCr	0.838	0.514 ~ 1.672	0.360	—	—	—
WBC	1.073	0.610 ~ 1.952	0.287	—	—	—
BUN	1.228	0.674 ~ 2.152	0.174	—	—	—
LVEF	0.427	0.346 ~ 0.639	<0.001	0.613	0.493 ~ 0.406	<0.001
miR-129-5p	2.042	1.166 ~ 3.182	0.001	1.722	1.065 ~ 2.419	0.008

3 讨论

ACS 临床常表现为胸痛、休克等,研究^[11]指出,ACS 随病情进展极易引起心功能急剧恶化。据统计,尽管目前已广泛应用冠心病的二级预防药物,

但每年仍有约 4% ~ 5% 的 ACS 患者发生心肌梗死或心力衰竭等 MACE^[12]。近年来研究^[13-14]发现心肌梗死和心力衰竭等心功能恶化症状与心肌细胞炎症反应密切相关,其中微小 RNA 在心肌细胞炎症反应过程中起着重要的调节作用^[15-16]。miR-129-5p

作为微小 RNA 家族一员,其可调节血清骨桥蛋白的水平参与炎症反应^[17],而骨桥蛋白可诱导心肌细胞白细胞介素 17 的大量聚集,参与 ACS 的发生、发展过程^[18]。然而探究 miR-129-5p 与 ACS 患者预后的关系尚无文献报道,因此本研究对其进行探讨。

刘越等^[19]研究显示,ACS 患者支架植入术后 2 年内 MACE 的发生率为 32.6%。本研究通过对接受 PCI 治疗的 ACS 患者进行随访,了解患者预后情况,结果发现 ACS 患者 PCI 后 MACE 发生率为 35.92%,与上述研究相近。同时本研究构建了血清 miR-129-5p 预测 ACS 患者预后的 ROC 曲线,结果发现 miR-129-5p 预测 ACS 患者预后的 AUC 高于 0.8,表明 miR-129-5p 预测 ACS 患者预后的效能较高。笔者进一步比较高 miR-129-5p 组与低 miR-129-5p 组 MACE 发生率,结果显示高 miR-129-5p 组患者 MACE 发生率高于低 miR-129-5p 组,此外,高 miR-129-5p 组平均生存时间低于低 miR-129-5p 组,上述结果表明 miR-129-5p 与 ACS 患者预后可能存在联系。为进一步明确 miR-129-5p 与 ACS 患者预后的关系,笔者采用 Cox 回归分析影响 ACS 患者预后的因素,结果显示慢性阻塞性肺疾病、LVEF 及 miR-129-5p 与 ACS 患者预后密切相关。

冠状动脉粥样硬化斑块的形成与血管壁中的内皮细胞、淋巴细胞、单核/巨噬细胞及平滑肌细胞的异常增殖关系密切,其中血管平滑肌细胞约占动脉粥样硬化斑块的 70%^[20]。血管平滑肌细胞的异常增殖、迁移及合成细胞外基质是引起动脉粥样硬化早期损伤的诱因,并且血管平滑肌细胞可分泌促炎、促增殖细胞因子,并可通过自分泌或旁分泌的方式激活巨噬细胞,将巨噬细胞聚集到受损的部位,加重对受损部位的破坏,引起疾病的发生及发展^[21]。此外,血管平滑肌细胞可通过自身细胞膜表面的脂蛋白受体摄取脂质,形成泡沫细胞,平滑肌细胞形成的泡沫细胞不能脱离冠状动脉粥样硬化斑块,导致大量泡沫细胞聚集,引起斑块破裂,进一步加重病情^[22]。此前报道^[8]已证实 miR-129-5p 可通过 Wnt5a 信号通路调节血管平滑肌细胞的增殖。笔者推测,当冠状动脉壁受到刺激后,可通过 miR-129-5p 调节血管平滑肌细胞的增殖,进而诱发血管内皮细胞的炎症反应,使巨噬细胞等在受损的血管内聚集,引起动脉斑块破裂,最终导致 ACS 的发生及进展。关于其病理生理机制仍需进一步研究。

综上所述,血清 miR-129-5p 与 ACS 患者预后关系密切,检测 miR-129-5p 表达情况有助于预防 MACE 的发生。本研究团队下一步将动态监测血清

miR-129-5p 并开展基础研究,分析 miR-129-5p 诱发 MACE 的病理生理机制。

[参考文献]

- [1] 阳姿,欧阳征仁,孟莉娟. 急性冠状动脉综合征与动脉粥样硬化血栓性脑梗死患者颈动脉斑块高频超声特征[J]. 中国动脉硬化杂志, 2018, 26(7): 720-724.
- [2] Ye F, Silverstein BV, Jansen M, et al. Sinoatrial arrest caused by ticagrelor after angioplasty in a 62-year-old woman with acute coronary syndrome[J]. Tex Heart Inst J, 2019, 46(3): 203-206.
- [3] Alamoudi BM, Ibrahim NK, Kalo B. Are proton pump inhibitors among the risk factors for acute coronary syndrome? --A multi-centric case-control study between patients attending governmental hospitals in western Saudi Arabia[J]. Saudi Med J, 2019, 40(11): 1098-1104.
- [4] Luke K, Purwanto B, Herawati L, et al. Predictive value of hematologic indices in the diagnosis of acute coronary syndrome[J]. Open Access Maced J Med Sci, 2019, 7(15): 2428-2433.
- [5] 安冬梅,宗刚军,曹丽,等. 急性冠状动脉综合征患者 FDP 及 D-二聚体与短期预后的相关性[J]. 中国动脉硬化杂志, 2016, 24(8): 829-832.
- [6] 王伟. CysC、hs-CRP 水平在急性冠状动脉综合征 PCI 术后心血管不良事件发生中的预测价值[J]. 医学综述, 2016, 22(3): 614-616.
- [7] Han TW, Zhou SS, Jiantao LI, et al. Homocysteine is associated with the progression of non-culprit coronary lesions in elderly acute coronary syndrome patients after percutaneous coronary intervention[J]. J Geriatr Cardiol, 2016, 13(4): 299-305.
- [8] Zhang Y, Liu Z, Zhou M, et al. MicroRNA-129-5p inhibits vascular smooth muscle cell proliferation by targeting Wnt5a[J]. Exp Ther Med, 2016, 12(4): 2651-2656.
- [9] 中国医师协会急诊医师分会, 中华医学会心血管病学分会, 中华医学会检验医学分会. 急性冠状动脉综合征急诊快速诊疗指南[J]. 中国急救医学, 2016, 36(3): 207-214.
- [10] 张建华,王昌会,徐嘉,等. 红细胞膜总胆固醇水平与急性冠状动脉综合征患者预后的相关性研究[J]. 中华心血管病杂志, 2019, 47(4): 305-310.
- [11] Gragnano F, Manavifar N, Gargiulo G, et al. Femoral access with or without vascular closure device or radial access in acute coronary syndrome[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2019, 12(20): 2116-2118.
- [12] Debabrata D. Current status of antiplatelet therapy in acute coronary syndrome[J]. Cardiovasc Hematol Agents Med Chem, 2015, 13(1): 40-49.

- [9] 高 静, 刘相飞, 陈玉东. 黄三角地区人群中 PDGF-C 基因多态性与冠心病的相关性[J]. 中国动脉硬化杂志, 2016, 24(9): 944-948.
- [10] Van RCRC, Martin IV, Drescher A, et al. Identification of platelet-derived growth factor C as a mediator of both renal fibrosis and hypertension[J]. *Kidney Int*, 2019, 95(5): 1103-1119.
- [11] 温进坤. 不要低估血管平滑肌细胞在动脉粥样硬化斑块形成中的作用[J]. 中国动脉硬化杂志, 2018, 26(7): 649-654.
- [12] Wågsäter D, Zhu C, Björck HM, et al. Effects of pdgf-c and pdgf-d on monocyte migration and mm-2 and mm-9 expression[J]. *Atherosclerosis*, 2009, 202(2): 415-423.
- [13] Son D, Na YR, Hwang ES, et al. Platelet-derived growth factor-C (pdgf-c) induces anti-apoptotic effects on macrophages through akt and bad phosphorylation[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(9): 6225-6235.
- [14] Parisi L, Gini E, Baci D, et al. Macrophage polarization in chronic inflammatory diseases: killers or builders? [J]. *J Immunol Res*, 2018, 2018(1): 1-25.
- [15] Yang Q, Wang Y, Pei G, et al. Bone marrow-derived ly6C-macrophages promote ischemia-induced chronic kidney disease[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(4): 291-307.
- [16] Mouton AJ, Ma Y, Gonzalez OJR, et al. Fibroblast polarization over the myocardial infarction time continuum shifts roles from inflammation to angiogenesis [J]. *Basic Res Cardiol*, 2019, 114(2): 6-21.
- [17] Li Y, Hu D, Lv P, et al. Expression of platelet-derived growth factor-C in aqueous humor of patients with neovascular glaucoma and its correlation with vascular endothelial growth factor[J]. *Eur J Ophthalmol*, 2019, 26(1): 1-6.
- [18] Moriya J, Ferrara N. Inhibition of protein kinase C enhances angiogenesis induced by platelet-derived growth factor C in hyperglycemic endothelial cells[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2015, 14(1): 1-19.
- [19] Eicher JD, Wakabayashi Y, Vitseva O, et al. Characterization of the platelet transcriptome by rna sequencing in patients with acute myocardial infarction [J]. *Platelets*, 2016, 27(3): 230-239.
- [20] Zeng ZY, Gui C, Li L, et al. Effects of percutaneous coronary intervention on serum angiopoietin-2 in patients with coronary heart disease[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2016, 129(6): 631-635.
- [21] Rampidis GP, Benetos G, Benz DC, et al. A guide for gensini score calculation[J]. *Atherosclerosis*, 2019, 287(1): 181-183.

(此文编辑 朱雯霞)

(上接第 446 页)

- [13] Kim C, Sung J, Lee JH, et al. Clinical practice guideline for cardiac rehabilitation in Korea: recommendations for cardiac rehabilitation and secondary prevention after acute coronary syndrome[J]. *Korean Circ J*, 2019, 49(11): 1066-1111.
- [14] Grosdidier C, Blanz KD, Deharo P, et al. Platelet CD40 ligand and bleeding during P2Y12 inhibitor treatment in acute coronary syndrome[J]. *Res Pract Thromb Haemost*, 2019, 3(4): 684-694.
- [15] Miskowiec D, Lipiec P, Wierzbowska-Drabik K, et al. Association between microRNA-21 concentration and lipid profile in patients with acute coronary syndrome without persistent ST-segment elevation [J]. *Pol Arch Med Wewn*, 2016, 126(1-2): 48-57.
- [16] Wei T, Folkersen L, Ehrenborg E, et al. MicroRNA 486-3P as a stability marker in acute coronary syndrome[J]. *Biosci Rep*, 2016, 36(3): e00351-e00351.
- [17] Chen Y, Ou Y, Dong J, et al. Osteopontin promotes collagen I synthesis in hepatic stellate cells by miR-129-5p inhibition[J]. *Exp Cell Res*, 2018, 362(2): 343-348.
- [18] Mazzone A, Parri MS, Giannesi D, et al. Osteopontin plasma levels and accelerated atherosclerosis in patients with CAD undergoing PCI: a prospective clinical study [J]. *Coron Artery Dis*, 2011, 22(3): 179-187.
- [19] 刘 越, 姚 懿, 唐晓芳, 等. 入院超敏 C 反应蛋白对急性冠状动脉综合征行药物洗脱支架置入患者预后的影响[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(27): 2162-2167.
- [20] Chistiakov DA, Orekhov AN, Bobryshev YV. Vascular smooth muscle cell in atherosclerosis [J]. *Acta Physiol*, 2015, 214(1): 33-50.
- [21] Ivey ME, Osman N, Little PJ. Endothelin-1 signalling in vascular smooth muscle: Pathways controlling cellular functions associated with atherosclerosis [J]. *Atherosclerosis*, 2008, 199(2): 237-247.
- [22] Choe N, Kwon JS, Kim JR, et al. The microRNA miR-132 targets Lrrfp1 to block vascular smooth muscle cell proliferation and neointimal hyperplasia[J]. *Atherosclerosis*, 2013, 229(2): 348-355.

(此文编辑 曾学清)