

## 急性冠状动脉综合征患者经皮冠状动脉介入术后血清 microRNA-224 水平变化及与支架内再狭窄的关系

杜丹, 董利平

(河北北方学院附属第一医院老年科, 河北省张家口市 075000)

[关键词] 急性冠状动脉综合征; microRNA-224; 经皮冠状动脉介入术; 支架内再狭窄

[摘要] **目的** 分析急性冠状动脉综合征(ACS)患者经皮冠状动脉介入术(PCI)后血清 microRNA-224(miR-224)水平的变化及其与支架内再狭窄的关系。**方法** 选取 2016 年 1 月—2018 年 12 月接受治疗的 212 例 ACS 患者作为研究对象。根据是否发生支架内再狭窄将其分为狭窄组( $n=42$ )和非狭窄组( $n=170$ )。采用实时荧光定量 PCR 检测 ACS 患者血清 miR-224 水平,并分析其与支架内再狭窄的关系。**结果** 212 例 ACS 患者接受 PCI 治疗 1 年内有 42 例(19.81%)发生支架内再狭窄。狭窄组低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、糖尿病比例和支架长度均高于非狭窄组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。两组血清 miR-224 水平随时间进展呈升高趋势,狭窄组 PCI 术后 7 天 miR-224 水平低于非狭窄组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。PCI 术后 7 天 miR-224 水平评价 ACS 患者支架内再狭窄的 AUC 为 0.860,高于术后 1 天 miR-224 和术后 3 天 miR-224( $P<0.05$ )。Logistic 多因素回归分析结果显示 LDL-C、糖尿病、支架长度和 PCI 术后 7 天 miR-224 水平与 ACS 患者支架内再狭窄密切相关( $P<0.05$ )。**结论** miR-224 水平与 ACS 患者 PCI 术后 1 年支架内再狭窄关系密切。ACS 患者 PCI 术后 7 天血清 miR-224 水平低提示支架内再狭窄风险较高。

[中图分类号] R541.4

[文献标识码] A

### Changes of serum microRNA-224 level after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome and its relationship with in-stent restenosis

DU Dan, DONG Liping

(Department of Geriatrics, the First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou, Hebei 075000, China)

[KEY WORDS] acute coronary syndrome; microRNA-224; percutaneous coronary intervention; in-stent restenosis

[ABSTRACT] **Aim** To analyze the changes of serum microRNA-224 (miR-224) level after percutaneous coronary intervention (PCI) in patients with acute coronary syndrome (ACS) and its relationship with in-stent restenosis.

**Methods** A total of 212 patients with ACS who were treated from January 2016 to December 2018 were selected as study subjects. They were divided into two groups based on the occurrence of in-stent restenosis: stenosis group ( $n=42$ ) and non-stenosis group ( $n=170$ ). The serum miR-224 level of ACS patients was detected by real-time quantitative PCR, and the relationship between miR-224 level and in-stent restenosis was analyzed.

**Results** In 212 patients with ACS who underwent PCI treatment, 42 patients (19.81%) developed in-stent restenosis within 1 year. The low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), the proportion of diabetes and the length of the stent were higher in the stenosis group than those in the non-stenosis group, and the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). The level of serum miR-224 in the two groups showed an increasing trend with time. The 7-day miR-224 level was lower in the stenosis group than that in the non-stenosis group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The 7-day miR-224 assessment of in-stent restenosis in patients with ACS was 0.860, which was higher than the 1-day miR-224 and the 3-day miR-224 ( $P<0.05$ ). Logistic multivariate regression analysis showed that LDL-C, diabetes, stent length, and 7-day miR-224 level were closely related to in-stent restenosis in ACS patients ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The level of miR-224 is closely related to in-

[收稿日期] 2020-04-14

[修回日期] 2020-06-08

[基金项目] 河北省卫健委医学科学研究课题计划项目(20200560)

[作者简介] 杜丹,主管护师,研究方向为心脑血管疾病,E-mail 为 jcvqu21@163.com。

stent restenosis at 1 year after PCI in patients with ACS. A low serum miR-224 level at 7 days after PCI in patients with ACS indicates a higher risk of in-stent restenosis.

急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)是一种常见的心血管内科疾病,包括 ST 段抬高型心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI)、非 ST 段抬高型心肌梗死(non-ST-segment elevation myocardial infarction, NSTEMI)和不稳定型心绞痛<sup>[1]</sup>。经皮冠状动脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)可有效改善心肌血供和氧供<sup>[2]</sup>,但 PCI 后仍有部分患者发生支架内再狭窄,严重影响患者预后。尽管应用药物洗脱支架可降低支架内再狭窄的发生率,但药物洗脱支架仍会影响血管内皮细胞,诱发血管内皮增厚,致使支架内再狭窄<sup>[3]</sup>。据统计,应用药物洗脱支架后支架内再狭窄的发生率仍高达 10%,情况不容乐观<sup>[4]</sup>。探寻判断支架内再狭窄的生物标志物意义重大。

微小 RNA(microRNA, miRNA)是一种由 18~22 个核苷酸组成的不具有编码蛋白质功能的 RNA,广泛参与细胞的增殖、自噬、凋亡等病理生理活动<sup>[5-7]</sup>。miR-224 作为其中一员,已被证实冠状动脉粥样硬化性心脏病患者中低表达<sup>[8]</sup>,此外,有基础研究<sup>[9]</sup>表明 miR-224 低表达还可靶向转化生长因子  $\beta$ /Smad 信号转导通路加重动脉粥样硬化斑块形成及血管重塑。但关于 miR-224 与 ACS 患者 PCI 术后支架内再狭窄的关系还鲜有研究报道。因此,本研究拟探讨急性冠状动脉综合征患者经皮冠状动脉介入术后血清 miR-224 水平变化及与支架内再狭窄的关系,以期 ACS 患者 PCI 后支架内再狭窄的预防提供参考。

## 1 资料和方法

### 1.1 一般资料

前瞻性选取 2016 年 1 月—2018 年 12 月在本院接受治疗的 212 例 ACS 患者作为研究对象,根据《急性冠脉综合征急诊快速诊疗指南》<sup>[10]</sup> 诊断为 ACS。212 例 ACS 患者中男性 153 例,女性 59 例,年龄 31~70 岁,平均(54.08 $\pm$ 8.65)岁,体质指数(body mass index, BMI)为(25.86 $\pm$ 3.00) kg/m<sup>2</sup>; STEMI 153 例, NSTEMI 47 例,不稳定型心绞痛 12 例。收集所有患者吸烟史、高血压史、糖尿病史、总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、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)、支架直径、支架长度、冠状动脉病变位置、病变支数、支架数目等资料。根据是否发生支架内再狭窄将其分为两组:狭窄组( $n=42$ )和非狭窄组( $n=170$ )。本研究经本院医学伦理委员会批准。

### 1.2 纳入及排除标准

纳入标准:(1)经冠状动脉造影确诊为 ACS;(2)接受 PCI 治疗;(3)年龄 $\leq 70$  岁;(4)能够配合完成检查和随访;(5)PCI 术后规律服用抗血小板聚集药物和降脂药物等;(6)签署了知情同意书;(7)PCI 后 1 年因出现疑似心绞痛症状复查冠状动脉血管造影。

排除标准:(1)存在 PCI 禁忌证或不接受 PCI 治疗;(2)合并慢性阻塞性肺疾病;(3)合并外周血管疾病,如下肢动脉硬化闭塞症;(4)合并扩张型心肌病、肥厚性心肌病、心肌炎等;(5)合并恶性肿瘤;(6)合并自身免疫性疾病;(7)严重肝、肾功能异常。

### 1.3 血清 miR-224 水平检测

采用实时荧光定量 PCR 检测 ACS 患者血清 miR-224 水平<sup>[11]</sup>。步骤如下:(1)分别抽取 ACS 患者 PCI 术后 1、3、7 天空腹外周静脉血 10 mL,离心后提取血清,将其在 -20℃ 冰箱中保存,待检;(2)总 RNA 提取试剂盒提取血清中总 RNA,用紫外分光光度计检测总 RNA 纯度;(3)反转录试剂盒将总 RNA 反转录成 cDNA;(4)PCR 扩增仪进行扩增反应,反应条件为 95℃ 30 s, 95℃ 10 s, 60℃ 20 s, 75℃ 34 s, 40 个循环。miR-224 引物序列为 F:5'-CTGGTAGGTAAGTCACTA-3', R:5'-TCAACTGGTGTCTGGAG-3';内参  $\beta$ -actin 引物序列:正向为 5'-ACGAGGCCAGAGCAAGA-3',反向为 5'-TTGGTTACAATGCCGTGTTC-3'。用  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  计算 miR-224 表达水平。

### 1.4 支架内再狭窄判定

于 PCI 后 1 年再次行冠状动脉造影,了解支架内再狭窄情况。本研究将支架腔内两端(距支架边缘 $\leq 5$  mm)或支架内加两端的管腔内径狭窄程度 $\geq 50\%$  定义为支架内再狭窄<sup>[12]</sup>。

### 1.5 统计学分析

采用 SPSS 23.0 软件进行统计学分析。正态分布的定量资料采用  $\bar{x}\pm s$  表示,两组间比较采用独立样本  $t$  检验;重复测量的定量资料采用重复测量方差分析。定性资料采用例和百分比表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。采用受试者工作特征(ROC)曲线评

价 miR-224 诊断 ACS 患者支架内再狭窄的效能。Logistic 回归分析影响 ACS 患者支架内再狭窄的相关因素。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组基线资料比较

212 例接受 PCI 治疗的 ACS 患者中有 42 例 (19.81%) 发生支架内再狭窄。狭窄组与非狭窄组在年龄、性别、BMI、吸烟、TC、TG、HDL、C、高血压、支架直径、疾病类型、冠状动脉病变位置、病变支数、支架数目方面比较, 差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ ); 狭窄组 LDLC、糖尿病占比和支架长度均高于非狭窄组, 差异均有统计学意义 ( $P<0.05$ ; 表 1)。

### 2.2 ACS 患者 PCI 术后血清 miR-224 水平动态变化

两组血清 miR-224 水平比较有时间效应 ( $F=233.752, P<0.001$ )、组别效应 ( $F=33.412, P<0.001$ ) 及时间与组别的交互作用 ( $F=25.850, P<0.001$ )。两组血清 miR-224 水平随时间进展呈升高趋势, 狭窄组 PCI 术后 7 天 miR-224 水平低于非狭窄组, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ; 表 2)。

### 2.3 血清 miR-224 水平评价 ACS 患者支架内再狭窄的效能

PCI 术后 7 天 miR-224 水平评价 ACS 患者支架内再狭窄的 AUC 为 0.860 (95% CI: 0.806 ~ 0.904), 高于术后 1 天 miR-224 和术后 3 天 miR-224 评价 ACS 患者支架内再狭窄的 AUC, 差异均有统计学意义 ( $Z=4.929, 4.367, P<0.001$ ; 表 3 和图 1)。

### 2.4 血清 miR-224 与 ACS 患者支架内再狭窄的关系

将可能影响 ACS 患者支架内再狭窄的因素年龄、LDLC、糖尿病、支架长度和 PCI 术后 7 天 miR-224 (各变量赋值见表 4) 作为自变量 (纳入标准  $\alpha \leq 0.1$ ), 将是否发生支架内再狭窄作为因变量纳入 Logistic 多因素回归分析, 结果显示 LDLC、糖尿病、支架长度和 PCI 术后 7 天 miR-224 水平与 ACS 患者支架内再狭窄密切相关 ( $P<0.05$ ; 表 5)。

表 1. 两组基线资料比较

Table 1. Comparison of baseline data between the two groups

项目	非狭窄组 ( <i>n</i> =170)	狭窄组 ( <i>n</i> =42)	<i>t</i> / $\chi^2$	<i>P</i>
年龄/岁	54.62±8.46	51.97±9.19	1.789	0.075
性别/[例(%)]			0.070	0.791
男性	122(71.76)	31(73.81)		
女性	48(28.24)	11(26.19)		
BMI/(kg/m <sup>2</sup> )	25.88±3.15	25.77±2.29	0.262	0.794
吸烟/[例(%)]	91(53.53)	23(54.76)	0.021	0.886
TC/(mmol/L)	5.35±1.02	5.28±0.97	0.402	0.688
TG/(mmol/L)	2.20±0.76	2.12±0.88	0.592	0.555
LDLC/(mmol/L)	2.95±0.59	3.41±0.85	3.315	0.001
HDL/C/(mmol/L)	1.42±0.39	1.38±0.40	0.592	0.554
高血压/[例(%)]	71(41.76)	18(42.86)	0.017	0.898
糖尿病/[例(%)]	48(28.24)	28(66.67)	21.630	<0.001
支架直径/mm	3.08±0.46	3.11±0.50	0.372	0.710
支架长度/mm	28.05±6.49	35.76±8.64	5.418	<0.001
冠状动脉病变部位/[例(%)]			0.374	0.946
左主干	3(1.76)	1(2.38)		
左前降支	83(48.82)	22(52.38)		
左回旋支	15(8.82)	4(9.52)		
右冠状动脉	69(40.59)	15(35.71)		
病变支数/[例(%)]			0.407	0.523
单支	74(43.53)	16(38.10)		
多支	96(56.47)	26(61.90)		
支架数量/枚	1.90±0.92	1.75±0.85	0.960	0.338
疾病类型/[例(%)]			3.909	0.142
STEMI	124(72.94)	29(69.05)		
NSTEMI	39(22.94)	8(19.05)		
不稳定型心绞痛	7(4.12)	5(11.90)		

表 2. 两组血清 miR-224 水平动态变化

Table 2. Dynamic changes of serum miR-224 levels in the two groups

分组	<i>n</i>	术后 1 天	术后 3 天	术后 7 天
非狭窄组	170	1.51±0.37	1.88±0.36	2.71±0.33
狭窄组	42	1.52±0.51	1.80±0.33	2.15±0.40
<i>t</i>		0.123	1.322	9.362
<i>P</i>		0.903	0.187	<0.001

表 3. miR-224 评价 ACS 患者支架内再狭窄的效能

Table 3. Efficacy of miR-224 in evaluating in-stent restenosis in ACS patients

指标	AUC	SE	95% CI	约登指数	截断点	灵敏度/%	特异度/%
术后 1 天 miR-224	0.514	0.054	0.444 ~ 0.583	0.102	1.99	19.05	91.18
术后 3 天 miR-224	0.579	0.047	0.509 ~ 0.646	0.164	2.18	95.24	21.18
术后 7 天 miR-224	0.860	0.038	0.806 ~ 0.904	0.656	2.26	71.43	94.12

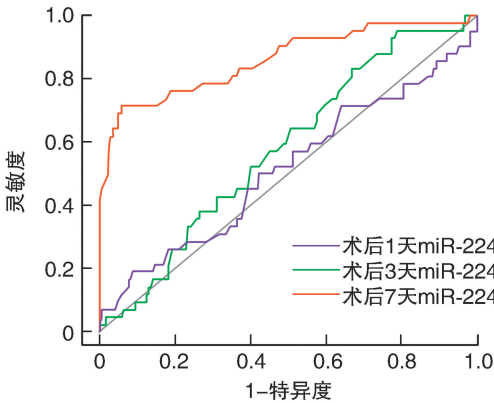


图 1. miR-224 评价 ACS 患者支架内再狭窄的 ROC 曲线  
Figure 1. ROC curve of miR-224 in diagnosing in-stent restenosis in ACS patients

表 4. 变量赋值  
Table 4. Variable assignment

变量	赋值
年龄	≤60 岁 = 0, >60 岁 = 1
LDLC	≤3.04 mmol/L = 0, >3.04 mmol/L = 1
糖尿病	否 = 0, 是 = 1
支架长度	≤29.58 mm = 0, >29.58 mm = 1
PCI 术后 7 天 miR-224	>2.26 = 0, ≤2.26 = 1

表 5. 影响 ACS 患者支架内再狭窄的 Logistic 多因素回归分析  
Table 5. Logistic multivariate regression analysis of influencing factors of in-stent restenosis in ACS patients

因素	β	SE	Wald	P	OR	95% CI
年龄	1.175	0.822	1.273	0.105	1.030	0.885 ~ 2.317
LDLC	2.240	0.987	5.401	0.021	2.541	1.322 ~ 9.260
糖尿病	2.568	1.203	4.622	0.030	4.352	1.276 ~ 8.945
支架长度	0.270	0.094	9.118	<0.001	1.214	1.029 ~ 3.467
术后 7 天 miR-224	0.475	0.159	8.673	0.003	1.584	1.121 ~ 4.722

3 讨论

支架内再狭窄是影响 PCI 远期预后的重要因素之一,其主要通过调节收缩血管重构、炎症反应和血管平滑肌细胞增殖、迁移参与其病理生理过程<sup>[13]</sup>。目前有关判断支架内再狭窄的生物标志物较少。miR-224 位于人染色体 Xq28,已被报道参与肝细胞癌、乳腺癌、胶质母细胞瘤、星形细胞瘤、前列腺癌和胰腺癌等发病过程<sup>[14-18]</sup>。但关于 miR-224 与 ACS 患者 PCI 后支架内再狭窄的研究尚未曾报道。本研究通过比较两组 PCI 术后 1 天、3 天和 7 天血清 miR-224 水平,发现两组血清 miR-224 水平随时间进展有升高趋势,且狭窄组 PCI 后 7 天血清 miR-224 水平低于非狭窄组,该结果提示经 PCI 治疗后,ACS 患者血清 miR-224 水平逐渐升高,其原因可能与 PCI 治疗后血管再通有关;此外,PCI 后 7 天血清 miR-224 水平可能对支架内再狭窄有一定预测作用。

本研究通过复诊了解到有 19.81% ACS 患者 PCI 后发生支架内再狭窄,该结果略低于郑阳等<sup>[19]</sup>人调查结果,可能与本研究样本量大小及个体差异有关。本研究构建了 PCI 后 1 天、3 天和 7 天血清

miR-224 水平诊断 ACS 患者 PCI 后支架内再狭窄的 ROC 曲线,结果显示 PCI 后 7 天 miR-224 诊断 ACS 患者 PCI 后支架内再狭窄的 AUC 为 0.860,高于 PCI 后 1 天 miR-224 和 3 天 miR-224 诊断 ACS 患者 PCI 后支架内再狭窄的 AUC,该结果表明 PCI 后 7 天 miR-224 诊断 ACS 患者 PCI 后支架内再狭窄的效能较高,可辅助判断 PCI 后支架内再狭窄。卫艳宁等<sup>[20-21]</sup>研究曾证实 LDLC、糖尿病、支架长度与 ACS 患者 PCI 后支架内再狭窄有关。为进一步探明 miR-224 与 ACS 患者 PCI 后支架内再狭窄的关系,本研究采用 Logistic 多因素回归分析影响 ACS 患者 PCI 后支架内再狭窄的相关因素,结果显示 LDLC、糖尿病、支架长度和 PCI 后 7 天 miR-224 与 ACS 患者 PCI 后支架内再狭窄密切相关,与上述研究结果一致。

本研究证实 PCI 后 7 天 miR-224 与 ACS 患者 PCI 后支架内再狭窄密切相关,推测其原因可能有以下几点:(1)ACS 发病后,miR-224 水平降低,并通过激活转化生长因子 β/Smad 信号转导通路调节内皮素 1、一氧化氮和基质金属蛋白酶 2 等水平参与易损动脉粥样硬化斑块形成及血管重塑过程,进而



参与支架内再狭窄<sup>[9]</sup>; (2) 在人冠状动脉平滑肌细胞中 miR-224 以等位基因特异性方式靶向转录因子 21 调控转化生长因子  $\beta$  和血小板源生长因子信号传导, 进而参与冠状动脉粥样硬化过程<sup>[8]</sup>。

综上所述, ACS 患者 PCI 后血清 miR-224 水平随时间进展而升高。miR-224 水平与 ACS 患者 PCI 后 1 年支架内再狭窄关系密切。ACS 患者 PCI 后 7 天血清 miR-224 水平低提示支架内再狭窄风险较高。本研究仍存在一定不足, 下一步将开展多中心研究, 避免样本量大小及个体差异对实验结果造成偏倚。此外, 将增加检测 ACS 患者 PCI 后血清 miR-224 水平的时间梯度, 以确定最佳评价 ACS 患者 PCI 后支架内再狭窄的时间。

#### [参考文献]

- [1] Du GL, Luo JY, Wang DL, et al. MIF gene rs755622 polymorphism positively associated with acute coronary syndrome in Chinese Han population: case-control study[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 140.
- [2] Zhang X, Tian G, Shi Z, et al. Initiate danhong injection before or after percutaneous coronary intervention for microvascular obstruction in ST-elevation myocardial infarction (DIRECTION): study protocol for a randomized controlled trial[J]. *Trials*, 2020, 21(1): 48.
- [3] 马伟涛, 夏大胜, 夏伟, 等. 冠状动脉支架内再狭窄与炎症标志物及组织因子的关系[J]. *天津医药*, 2019, 47(6): 646-650.
- [4] Núñez-Gil IJ, Bautista D, Cerrato E, et al. Incidence, management, and immediate-and long-term outcomes after i-atrogenic aortic dissection during diagnostic or interventional coronary procedures [J]. *Circulation*, 2015, 131(24): 2114-2119.
- [5] Qi W, Gao C, Zhang L, et al. miR-3196, a p53-responsive microRNA, functions as a tumor suppressor in hepatocellular carcinoma by targeting FOXP4 [J]. *Am J Cancer Res*, 2019, 9(12): 2665-2678.
- [6] Yu ZH, Wang HT, Tu C. Diagnostic value of microRNA-143 in predicting in-stent restenosis for patients with lower extremity arterial occlusive disease [J]. *Eur J Med Res*, 2017, 22(1): 2.
- [7] Gu Y, Cheng Y, Song Y, et al. Retraction: microRNA-493 suppresses tumor growth, invasion and metastasis of lung cancer by regulating E2F1 [J]. *PLoS One*, 2019, 14(12): e0227503.
- [8] Miller CL, Haas U, Diaz R, et al. Coronary heart disease-associated variation in TCF21 disrupts a miR-224 binding site and miRNA-mediated regulation [J]. *PLoS Genet*, 2014, 10(3): e1004263.
- [9] Xu HM, Sui FH, Sun MH, et al. Downregulated microRNA-224 aggravates vulnerable atherosclerotic plaques and vascular remodeling in acute coronary syndrome through activation of the TGF- $\beta$ /Smad pathway [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(3): 2537-2551.
- [10] 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. 急性冠脉综合征急诊快速诊疗指南 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2016, 25(4): 397-404.
- [11] Wu J, Gu J, Shen L, et al. Exosomal microRNA-155 inhibits enterovirus a71 infection by targeting PICALM [J]. *Int J Biol Sci*, 2019, 15(13): 2925-2935.
- [12] 胡艳超, 刘晓唤, 郑阳, 等. AIP 及血清胆红素与冠脉支架内再狭窄的相关性分析 [J]. *西安交通大学学报(医学版)*, 2018, 39(4): 463-465.
- [13] 朱小卫. 心血管基因、药物纳米递送系统的构建及在血管再狭窄治疗中的应用 [D]. 北京: 协和医学院, 2017.
- [14] Hung JH, Li CH, Yeh CH, et al. MicroRNA-224 down-regulates Glycine N-methyltransferase gene expression in hepatocellular carcinoma [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 12284.
- [15] Liu F, Liu Y, Shen J, et al. MicroRNA-224 inhibits proliferation and migration of breast cancer cells by down-regulating Fizzled 5 expression [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(31): 49130-49142.
- [16] Huang S, Qi P, Zhang T, et al. The HIF-1 $\alpha$ /miR-224-3p/ATG5 axis affects cell mobility and chemosensitivity by regulating hypoxia-induced protective autophagy in glioblastoma and astrocytoma [J]. *Oncol Rep*, 2019, 41(3): 1759-1768.
- [17] Gan BL, Zhang LJ, Gao L, et al. Downregulation of miR-224-5p in prostate cancer and its relevant molecular mechanism via TCGA, GEO database and in silico analyses [J]. *Oncol Rep*, 2018, 40(6): 3171-3188.
- [18] Zhu G, Zhou L, Liu H, et al. MicroRNA-224 promotes pancreatic cancer cell proliferation and migration by targeting the TXNIP-mediated HIF1 $\alpha$  pathway [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 48(4): 1735-1746.
- [19] 郑阳, 刘晓唤, 马维冬, 等. 冠脉支架植入后患者血浆 big ET-1、NT-proBNP 与支架内再狭窄的关系 [J]. *西安交通大学学报(医学版)*, 2018, 39(3): 332-335.
- [20] 卫艳宁, 徐晓辉, 耿蓬勃, 等. Toll 样受体 4 在不同类型冠心病患者中的表达及与经皮冠状动脉介入术后支架内再狭窄的危险因素的相关性 [J]. *中国心血管杂志*, 2019, 24(5): 419-423.
- [21] 吴天源, 李韶南, 罗义, 等. CYP2C19 中代谢型急性冠脉综合征患者 PCI 术后支架内再狭窄的影响因素分析 [J]. *中国心血管病研究*, 2017, 15(12): 1098-1101.

(此文编辑 许雪梅)