

下肢动脉硬化闭塞症患者血浆微小 RNA-93 水平对介入术后支架内再狭窄的预测价值

徐永平¹, 陈伟彬¹, 陈俊卯², 王长友², 杨德久³

(华北理工大学附属医院 1. 医学影像科, 2. 普通外科, 3. 介入医学科, 河北省唐山市 063000)

[关键词] 下肢动脉硬化闭塞症; 微小 RNA-93; 介入术; 支架内再狭窄

[摘要] **目的** 探究下肢动脉硬化闭塞症(LASO)患者血浆微小 RNA-93(miR-93)水平对介入术后支架内再狭窄(ISR)的预测价值。**方法** 选取2016年2月—2019年5月在华北理工大学附属医院就诊的184例LASO患者作为研究对象。根据LASO患者介入术后1年内是否发生ISR将其分为2组:ISR组($n=71$)和非ISR组($n=113$)。采用实时荧光定量PCR法检测LASO患者血浆miR-93水平,并探究其与ISR的关系。**结果** ISR组和非ISR组血浆miR-93水平比较,差异有时间效应、组间效应及时间和组间的交互效应($P<0.01$)。术后14天miR-93诊断ISR的受试者工作特征曲线下面积、灵敏度和特异度分别为0.839、91.55%和70.80%,其诊断ISR的效能高于术前和术后7天miR-93,差异均有统计学意义($P<0.001$)。多因素Logistic回归分析结果显示血管闭塞长度、术后14天miR-93、低密度脂蛋白胆固醇和C反应蛋白是影响LASO患者ISR的独立危险因素($P<0.01$)。限制性立方样条拟合Logistic回归分析结果显示miR-93与LASO患者ISR有关($P<0.001$),且呈非线性关系($P=0.009$)。**结论** LASO患者血浆miR-93水平与ISR有关。介入术后14天血浆miR-93水平高提示LASO患者术后1年内发生ISR的风险高。

[中图分类号] R543.5

[文献标识码] A

Predictive value of plasma microRNA-93 level for in-stent restenosis after interventional surgery in patients with lower extremity arteriosclerosis obliterans

XU Yongping¹, CHEN Weibin¹, CHEN Junmao², WANG Changyou², YANG Dejiu³

(1. Department of Medical Imaging, 2. Department of General Surgery, 3. Department of Interventional Medicine, Affiliated Hospital of North China University of Technology, Tangshan, Hebei 063000, China)

[KEY WORDS] lower extremity arteriosclerosis obliterans; microRNA-93; interventional surgery; in-stent restenosis

[ABSTRACT] **Aim** To explore the predictive value of plasma microRNA-93 (miR-93) level for in-stent restenosis (ISR) after interventional therapy in patients with lower extremity arteriosclerosis obliterans (LASO). **Methods** 184 patients with LASO admitted to the Affiliated Hospital of North China University of Technology from February 2016 to May 2019 were selected as the research objects. According to whether the patients with LASO had ISR within one year after intervention, they were divided into two groups: ISR group ($n=71$) and non-ISR group ($n=113$). Real-time fluorescence quantitative PCR was used to detect the plasma miR-93 level of LASO patients, and to explore the relationship between miR-93 and ISR. **Results** Comparing the plasma miR-93 levels between the ISR group and the non-ISR group, the differences between the two groups including time effect, inter-group effect, and time-to-group interaction effect were statistically significant ($P<0.01$). The area under the receiver operating characteristic curve, sensitivity, and specificity of postoperative 14 days miR-93 in diagnosing ISR were 0.839, 91.55%, and 70.80%, respectively, and its diagnostic efficiency for ISR was higher than those of preoperative miR-93 and postoperative 7 days miR-93, the differences were statistically significant ($P<0.001$). Multivariate Logistic regression analysis showed that the length of vascular occlusion, post-

[收稿日期] 2020-06-04

[修回日期] 2020-09-14

[基金项目] 河北省医学科学研究课题(20191164)

[作者简介] 徐永平, 主管技师, 主要从事腹主动脉分支疾病影像学诊断工作, E-mail 为 50673941@qq.com。通信作者陈伟彬, 副主任医师, E-mail 为 xc12121@sohu.com。

operative 14 days miR-93, low density lipoprotein cholesterol and C-reactive protein were independent risk factors affecting ISR in LASO patients ($P < 0.01$). Restricted cubic spline fitting Logistic regression analysis showed that miR-93 was related to ISR in LASO patients ($P < 0.001$), and there was a non-linear relationship ($P = 0.009$). **Conclusion** Plasma miR-93 level in LASO patients is related to ISR, and the high level of plasma miR-93 at 14 days after interventional surgery suggests that LASO patients have a high risk of ISR within one year after operation.

下肢动脉硬化闭塞症(lower extremity arteriosclerosis obliterans, LASO)临床表现主要为间歇性跛行、静息痛、麻木及缺血性溃疡等,其病理基础为动脉粥样硬化^[1-2]。LASO 患者若不及时接受救治,影响生活质量,严重时威胁生命^[3]。近年来,随着介入手术的推广,多数 LASO 患者接受治疗后症状得到改善,但术后易发生支架内再狭窄(in-stent restenosis, ISR)。有报道显示 LASO 介入术后 ISR 的发生率高达 40% ~ 60%^[4]。因此,探究预示 LASO 介入术后 ISR 的指标具有重要意义。

微小 RNA (microRNA, miRNA, miR) 是一种由 18 ~ 24 个核苷酸组成的不具备编码蛋白质功能的单链 RNA,多数 miRNA 已被证实参与 LASO 发病及进展过程,如 miR-4463、miR-21、miR-1258 和 miR-125b 等^[5-8]。miR-93 曾被报道可靶向抑制三磷酸腺苷结合盒转运体 A1 促进冠状动脉粥样硬化发病及进展^[9];此外,miR-93 还可靶向线粒体融合蛋白 2 促进血管平滑肌细胞增殖和迁移^[10]。基于上述研究,笔者推测 miR-93 与 LASO 患者 ISR 有关,检测其水平或可预判 ISR。因此,笔者开展本研究,现报道如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 2 月—2019 年 5 月在华北理工大学附属医院就诊的 184 例 LASO 患者作为研究对象。参照《下肢动脉硬化闭塞症诊治指南》^[11] 诊断 LASO。诊断标准:(1)有明显 LASO 症状及体征;(2)踝肱指数 < 0.9 ;(3)CT 血管造影检查确诊为 LASO。184 例 LASO 患者中男性 116 例,女性 68 例,年龄 37 ~ 78 岁,平均年龄 (58.43 ± 7.28) 岁。根据 LASO 患者介入术后 1 年内是否发生 ISR 将其分为 2 组:ISR 组($n=71$)和非 ISR 组($n=113$)。本研究所有受试者均签署了知情同意书。本研究经华北理工大学附属医院医学伦理委员会批准。

1.2 病例选择标准

纳入标准:(1)首次经 CT 血管造影检查诊断为 LASO;(2)接受支架植入术治疗;(3)年龄 < 80 岁;

(4)能够配合研究完成相关检查及随访;(5)临床资料完整;(6)介入术后规律服用抗血小板聚集药物(氯吡格雷和阿司匹林)。排除标准:(1)合并大动脉炎;(2)严重肝、肾功能异常;(3)凝血功能异常;(4)合并高同型半胱氨酸血症;(5)有支架植入术治疗禁忌证;(6)合并恶性肿瘤;(7)骨关节炎、多发性硬化症及创伤性脑损伤等。

1.3 临床信息收集

收集所有受试者年龄、性别、体质指数(body mass index, BMI)、糖尿病史、高血压史、高脂血症史、冠心病史、缺血性卒中史、服药情况、血管闭塞位置、血管闭塞长度及闭塞程度、C 反应蛋白(C-reactive proteins, CRP)、空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、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)、收缩压(systolic blood pressure, SBP)和舒张压(diastolic blood pressure, DBP)等信息。采用复诊方式行 CT 血管造影检查了解 LASO 患者介入术后 1 年内 ISR 情况,每 6 个月复诊 1 次。本研究将支架内及支架两端 5 mm 内血管腔狭窄率 $\geq 50\%$ 视为 ISR。

1.4 血浆 miR-93 水平检测

采用实时荧光定量 PCR 法^[12]检测 LASO 患者血浆 miR-93 水平。分别于 LASO 患者介入术前、术后 7 天及术后 14 天抽取肘部静脉血 10 mL, 4 000 r/min 离心 10 min, 提取离心后上清液。用 TRIzol 试剂提取总 RNA, 并用紫外分光光度计检测其纯度。用反转录试剂盒将 RNA 反转录成 cDNA, 然后用 PCR 仪进行扩增, 反应条件为 95 °C 5 min, 95 °C 30 s, 60 °C 30 s, 72 °C 30 s, 共 35 个循环。内参为 U6。 $\Delta Ct = Ct_{miR-93} - Ct_{U6}$, 用 $2^{-\Delta Ct}$ 表示 miR-93 的相对表达量。引物序列见表 1。

1.5 统计学分析

用 R 3.5.1 软件进行数据分析, $P < 0.05$ 被视为差异有统计学意义。正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用独立样本 t 检验, 重复测量数据采用重复测量方差分析。计数资料用例和百分比表示, 组间比较采用 χ^2 检验。用受试者工作特征曲

表 1. 引物序列
Table 1. Primer sequences

名称	序列(5'-3')
miR-93	正义链:AGTCTCTGGCTGACTACATCACAG 反义链:CTACTCACAAAACAGGAGTGAATC
U6	正义链:CTCGCTTCGGCAGCACA 反义链:AACGCTTCACGAATTTGCGT

线(receiver operating characteristic curve, ROC)评价 miR-93 诊断 LASO 患者介入术后再狭窄的效能。用 Logistic 多因素回归分析影响 LASO 患者介入术后再狭窄的相关因素。用限制性立方样条拟合

Logistic 回归分析 miR-93 与 LASO 患者 ISR 的关系。

2 结 果

2.1 两组基线资料比较

两组在年龄、性别、BMI、高血压史、高脂血症史、糖尿病史、冠心病史、缺血性卒中史、血管闭塞位置、血管闭塞支数、FBG、TC、TG、HDLc、SBP 和 DBP 方面比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。ISR 组血管闭塞长度、完全闭塞、LDLc 和 CRP 均高于非 ISR 组,差异均有统计学意义($P<0.05$;表 2)。

表 2. 两组基线资料比较
Table 2. Comparison of baseline data between the two groups

项目	ISR 组($n=71$)	非 ISR 组($n=113$)	t/χ^2	P
年龄/岁	59.08±7.38	58.03±7.21	0.960	0.338
男性/[例(%)]	39(54.93)	77(68.14)	3.267	0.071
女性/[例(%)]	32(45.07)	36(31.86)		
BMI/(kg/m ²)	24.16±3.00	23.94±2.71	0.509	0.612
高血压史/[例(%)]	36(50.70)	57(50.44)	0.001	0.972
高脂血症史/[例(%)]	52(73.24)	88(77.88)	0.515	0.473
糖尿病史/[例(%)]	18(25.35)	29(25.66)	0.002	0.962
冠心病史/[例(%)]	18(25.35)	38(33.63)	1.411	0.235
缺血性卒中史/[例(%)]	17(23.94)	31(27.43)	0.275	0.600
血管闭塞位置				
髂-股动脉段/[例(%)]	34(47.89)	46(40.71)	0.915	0.339
腘动脉及远端段/[例(%)]	37(52.11)	67(59.29)		
血管闭塞长度/cm	8.04±2.12	6.26±1.90	5.894	<0.001
完全闭塞/[例(%)]	32(45.07)	29(25.66)	7.410	0.006
血管闭塞支数				
单支/[例(%)]	54(76.06)	95(84.07)	1.818	0.178
双支/[例(%)]	17(23.94)	18(15.93)		
FBG/(mmol/L)	6.41±0.97	6.31±0.97	0.713	0.477
TC/(mmol/L)	4.70±1.22	4.70±1.15	0.021	0.983
TG/(mmol/L)	2.02±0.22	1.99±0.42	0.717	0.474
LDLc/(mmol/L)	3.87±0.53	3.22±0.95	5.981	<0.001
HDLc/(mmol/L)	1.05±0.21	1.10±0.20	1.601	0.111
SBP/mmHg	143.54±18.05	139.30±16.75	1.620	0.107
DBP/mmHg	84.32±7.60	82.85±8.78	1.167	0.245
CRP/(mg/L)	11.08±3.37	7.97±1.92	7.095	<0.001

2.2 两组血浆 miR-93 水平比较

ISR 组术前、术后 7 天和术后 14 天血浆 miR-93 水平分别为(1.55±0.33)、(1.34±0.28)和(0.90±0.09);非 ISR 组术前、术后 7 天和术后 14 天血浆

miR-93 水平分别为(1.57±0.29)、(1.23±0.20)和(0.76±0.11)。两组血浆 miR-93 水平比较,差异有时间效应($F=431.696, P<0.001$)、组间效应($F=16.947, P<0.001$)及时间和组间的交互效应($F=$

5.526, $P=0.008$)。两组血浆 miR-93 水平均随时间进展呈降低趋势。ISR 组术后 7 天和术后 14 天血浆 miR-93 水平均高于非 ISR 组, 差异均有统计学意义 ($t=3.085, P=0.003; t=8.734, P<0.001$; 图 1)。

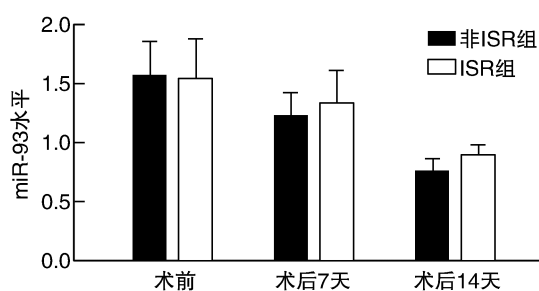


图 1. 两组血浆 miR-93 水平比较

Figure 1. Comparison of plasma miR-93 levels between the two groups

2.3 血浆 miR-93 诊断 ISR 的效能

术前 miR-93 诊断 ISR 的 ROC 曲线下面积 (area under curve, AUC)、最佳截断点、灵敏度和特异度分别为 0.511 (95% CI 0.436 ~ 0.585)、1.37、30.99% 和 79.65%; 术后 7 天 miR-93 诊断 ISR 的 AUC、最佳截断点、灵敏度和特异度分别为 0.619 (95% CI 0.545 ~ 0.690)、1.35、50.70% 和 76.99%; 术后 14 天 miR-93 诊断 ISR 的 AUC、最佳截断点、灵敏度和特异度分别为 0.839 (95% CI 0.778 ~ 0.889)、0.77、

91.55% 和 70.80%。术后 14 天 miR-93 诊断 ISR 的效能高于术前和术后 7 天 miR-93, 差异均有统计学意义 ($Z=6.428, 4.324, P<0.001$; 图 2)。

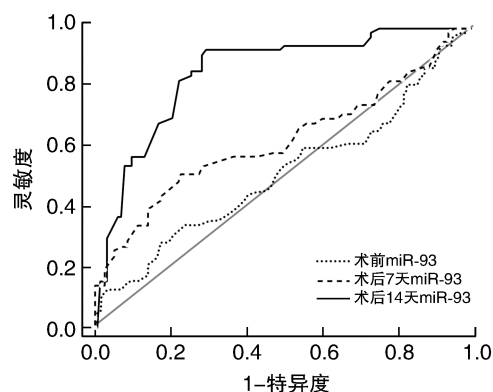


图 2. 血浆 miR-93 诊断 ISR 的 ROC 曲线

Figure 2. ROC curve of plasma miR-93 for diagnosis of ISR

2.4 ISR 影响因素的 Logistic 回归分析

将可能与 ISR 有关的因素性别、血管闭塞长度、完全闭塞、术后 14 天 miR-93、LDLC 和 CRP 作为自变量 (纳入标准 $P \leq 0.1$), 将是否发生 ISR 作为因变量, 纳入多因素 Logistic 回归分析, 结果显示血管闭塞长度、术后 14 天 miR-93、LDLC 和 CRP 是影响 LASO 患者 ISR 的独立危险因素 ($P<0.01$; 表 3)。

表 3. LASO 患者 ISR 影响因素的 Logistic 回归分析

Table 3. Logistic regression analysis of influencing factors of ISR in LASO patients

因素	β	SE	Wald	P	OR	95% CI
性别	-0.749	0.508	2.178	0.140	0.473	0.175 ~ 1.279
血管闭塞长度	0.454	0.137	11.046	0.001	1.574	1.205 ~ 2.057
完全闭塞	0.743	0.508	2.136	0.144	2.102	0.776 ~ 5.691
术后 14 天 miR-93	2.996	0.603	24.719	<0.001	20.001	6.140 ~ 65.153
LDLC	0.915	0.345	7.050	0.008	2.497	1.271 ~ 4.908
CRP	0.458	0.106	18.494	<0.001	1.580	1.283 ~ 1.947

2.5 血浆 miR-93 水平与 ISR 的相关分析

用限制性立方样条拟合 Logistic 回归分析 miR-93 与 LASO 患者 ISR 的关系, 当节点个数为 4 时, 赤池信息准则 (Akaike information criterion, AIC) 值最小 ($AIC = 182.430$)。分析结果显示 miR-93 与 LASO 患者 ISR 有关 ($\chi^2 = 50.37, P<0.001$), 且呈非线性关系 ($\chi^2 = 9.39, P=0.009$)。以术后 14 天 miR-93 诊断 ISR 的最佳截断点作为参考点, 当 miR-93 <

0.77 时, 发生 ISR 的风险降低; 当 miR-93 > 0.77 时, 发生 ISR 的风险升高 (图 3)。

3 讨论

介入术后 ISR 发生率较高, 严重影响了 LASO 患者预后。探究预示 LASO 介入术后 ISR 的指标具有重要意义, 不仅可预测 ISR 发生风险, 还可帮助临

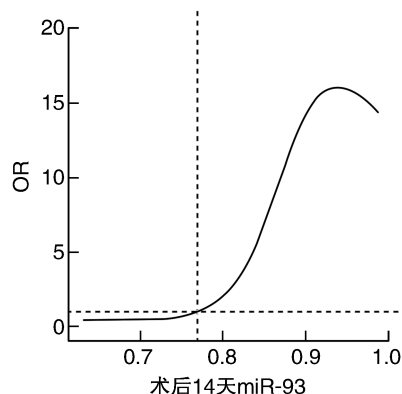


图3. miR-93与LASO患者ISR的限制性立方样条图
Figure 3. Restricted cubic spline of miR-93 and ISR in LASO patients

床医师制定针对性干预方案以预防和治疗LASO。周欣峰等^[13]研究显示LASO患者介入术后ISR的发生率为38.35%。本次研究中有38.59% (71/184)的LASO患者介入术后发生ISR,与上述研究结果接近。

据研究报告,miR-93参与了乳腺癌^[14]、胃癌^[15]、鼻咽癌^[16]及肺腺癌^[17]等发病及进展过程,但关于其与LASO ISR的关系鲜有报道。动脉粥样硬化和血管平滑肌的异常增殖均与ISR关系密切,而miR-93可通过不同信号传导通路参与动脉粥样硬化和血管平滑肌的异常增殖^[9-10],因此,检测LASO患者血浆miR-93水平可能有助于判断ISR。本研究通过比较ISR组和非ISR组血浆miR-93水平,发现两组血浆miR-93水平均随时间进展呈降低趋势,且非ISR组血浆miR-93水平降低程度更大,该结果表明miR-93与ISR有关,其水平或可预示ISR。本研究构建了miR-93诊断LASO患者ISR的ROC曲线,结果显示术后14天miR-93诊断ISR的ROC AUC、灵敏度和特异度分别为0.839、91.55%和70.80%,其诊断ISR的效能高于术前和术后7天miR-93,上述结果表明术后14天miR-93诊断LASO ISR的效能较高,但特异度偏低,可辅助评价LASO ISR。

ISR严重影响了LASO患者的日常生活及预后,给支架应用带来了重大挑战。研究ISR的病因具有重要意义。曾有研究^[18]表明糖尿病、高血压是LASO患者ISR的独立危险因素,但在本研究中ISR组和非ISR组在糖尿病、高血压方面比较未见明显差异,笔者推测其原因可能与纳入研究的样本量及地域因素等有关,仍需开展大样本、多中心研究予以证实。李志超等^[3]研究表明LDLC是LASO ISR

的独立危险因素。周欣峰等^[13]研究表明血管病变长度、完全闭塞是LASO ISR的独立危险因素。本研究采用多因素Logistic回归分析影响LASO患者ISR的危险因素,结果显示血管闭塞长度、术后14天miR-93、LDLC和CRP是影响LASO患者ISR的独立危险因素,与上述研究结果存在一定出入,笔者推测其原因可能与纳入研究的样本量有关。为进一步明确miR-93与LASO患者ISR的关系,笔者采用限制性立方样条拟合Logistic回归进行分析,结果显示miR-93与LASO患者ISR有关,且呈非线性关系,当miR-93<0.77时,发生ISR的风险降低;当miR-93>0.77时,发生ISR的风险升高。笔者推测miR-93可能通过分别调控三磷酸腺苷结合盒转运体A1和线粒体融合蛋白2参与动脉粥样硬化及血管平滑肌细胞增殖过程,诱发ISR,因此,其水平可预示ISR。

综上所述,LASO患者血浆miR-93水平与ISR有关。术后14天血浆miR-93水平高提示LASO患者介入术后1年内发生ISR的风险高。本研究仍存在一定不足,纳入研究的样本量偏小,且为单中心研究,选择偏倚可能影响实验分析结果,下一步将开展大样本、多中心研究,以弥补本研究不足。

[参考文献]

- [1] LI H, GUI H, YUAN G, et al. Increased plasma olfactomedin 2 after interventional therapy is a predictor for restenosis in lower extremity arteriosclerosis obliterans patients[J]. Scand J Clin Lab Invest, 2018, 78(4): 269-274.
- [2] YONG J, WANG Y, XING S, et al. Efficacy of trimetazidine and plasmin combined with alprostadil in treatment of lower extremity arteriosclerosis obliterans [J]. Exp Ther Med, 2019, 17(6): 4554-4560.
- [3] 李志超, 孟钰, 段会然, 等. 单核细胞/高密度脂蛋白比值与2型糖尿病合并下肢动脉硬化闭塞症的相关性分析[J]. 中国动脉硬化杂志, 2020, 28(3): 242-246.
- [4] 武雪亮, 屈明, 薛军, 等. 下肢动脉硬化闭塞症患者腔内治疗术后支架内再狭窄的原因和治疗进展[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2018, 17(8): 626-630.
- [5] YU Z H, WANG H T, 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.
- [6] HE X M, ZHENG Y Q, LIU S Z, et al. Altered plasma microRNAs as novel biomarkers for arteriosclerosis obliterans[J]. J Atheroscler Thromb, 2016, 23(2): 196-206.
- [7] 何雪梅, 王雪琴, 杜超, 等. miR-4463在下肢动脉硬化闭塞症中的表达及意义[J]. 中国动脉硬化杂志, 2017, 25(8): 812-817.

(下转第712页)

- disease with second-generation drug-eluting stents (from failure in left main study with 2nd generation stents-cardiogrroup III study) [J]. *Am J Cardiol*, 2017, 119(7): 978-982.
- [11] CHEN X, LI X, ZHANG J J, et al. 3-Year outcomes of the DKCRUSH-V trial comparing DK crush with provisional stenting for left main bifurcation lesions[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2019, 12(19): 1927-1937.
- [12] 杨森, 何菊, 李胜玉, 等. 准分子激光治疗股腘动脉支架内再狭窄的临床研究[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2019, 27(4): 349-353.
- [13] SHLOFMITZ E, KHALID N, WAKSMAN R. In-stent restenosis: a second chance to get it right[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(11): 1389-1390.
- [14] NEUMANN F J, SOUSA-UVA M, AHLSSON A, et al. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization[J]. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2019, 72(1): 73.
- [15] 陈韵岱, 王建安, 刘斌, 等. 药物涂层球囊临床应用中国专家共识[J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2016, 24(2): 61-67.
- [16] KUFNER S, CASSESE S, VALESKINI M A, et al. Long-term efficacy and safety of paclitaxel-eluting balloon for the treatment of drug-eluting stent restenosis 3-year results of a randomized controlled trial [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2015, 8(7): 877-884.
- [17] SAKAMOTO Y, YAMAWAKI M, ARAKI M, et al. Comparison of 12-month angiographic outcomes between repeat drug-eluting stent implantation and drug-coated balloon treatment for restenotic lesion caused by stent fracture [J]. *Heart Vessels*, 2019, 34(10): 1589-1594.
- [18] ALFONSO F, PÉREZ-VIZCAYNO M J, CUESTA J, et al. 3-Year clinical follow-up of the RIBS IV clinical trial: a prospective randomized study of drug-eluting balloons versus everolimus-eluting stents in patients with in-stent restenosis in coronary arteries previously treated with drug-eluting stents[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2018, 11(10): 981-991.
- [19] SIONTIS G C, STEFANINI G G, MAVRIDIS D, et al. Percutaneous coronary interventional strategies for treatment of in-stent restenosis: a network Meta-analysis[J]. *Lancet*, 2015, 386(9994): 655-664.
- [20] LEE J M, PARK J, KANG J, et al. Comparison among drug-eluting balloon, drug-eluting stent, and plain balloon angioplasty for the treatment of in-stent restenosis: a network Meta-analysis of 11 randomized, controlled trials[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2015, 8(3): 382-394.
- [21] HABARA S, KADOTA K, KANAZAWA T, et al. Paclitaxel-coated balloon catheter compared with drug-eluting stent for drug-eluting stent restenosis in routine clinical practice[J]. *EuroIntervention*, 2016, 11(10): 1098-1105.
- [22] NAGANUMA T, LATIB A, COSTOPOULOS C, et al. Drug-eluting balloon versus second-generation drug-eluting stent for the treatment of restenotic lesions involving coronary bifurcations[J]. *EuroIntervention*, 2016, 11(9): 989-995.
- (此文编辑 许雪梅)

(上接第 706 页)

- [8] 何琼, 王冕, 常光其, 等. 下肢动脉硬化闭塞症的 microRNA 表达特点分析[J]. *中国血管外科杂志(电子版)*, 2014, 6(2): 83-87.
- [9] HE Y, LIN L, CAO J, et al. Up-regulated miR-93 contributes to coronary atherosclerosis pathogenesis through targeting ABCA1 [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(1): 674-681.
- [10] FENG S, GAO L, ZHANG D, et al. miR-93 regulates vascular smooth muscle cell proliferation, and neointimal formation through targeting Mfn2[J]. *Int J Biol Sci*, 2019, 15(12): 2615-2626.
- [11] 中华医学会外科学分会血管外科学组. 下肢动脉硬化闭塞症诊治指南[J]. *中华医学杂志*, 2015, 95(24): 1883-1896.
- [12] SU Y, LI Q, ZHENG Z, et al. Integrative bioinformatics analysis of miRNA and mRNA expression profiles and identification of associated miRNA-mRNA network in aortic dissection[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(24): e16013.
- [13] 周欣峰, 戚韶红, 周俊文, 等. 血清 sTREM-1 对下肢动脉硬化闭塞症支架植入术后血管再狭窄的预测价值[J]. *山东医药*, 2020, 60(10): 18-22.
- [14] LI N, MIAO Y, SHAN Y, et al. miR-106b and miR-93 regulate cell progression by suppression of PTEN via PI3K/Akt pathway in breast cancer[J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(5): e2796.
- [15] LARKI P, AHADI A, ZARE A, et al. Up-regulation of miR-21, miR-25, miR-93, and miR-106b in gastric cancer[J]. *Iran Biomed J*, 2018, 22(6): 367-373.
- [16] ZHANG Y, XU Z. miR-93 enhances cell proliferation by directly targeting CDKN1A in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(2): 1723-1727.
- [17] WANG L, LIANG Y, MAO Q, et al. Circular RNA circCRIM1 inhibits invasion and metastasis in lung adenocarcinoma through the microRNA (miR)-182/miR-93-leukemia inhibitory factor receptor pathway[J]. *Cancer Sci*, 2019, 110(9): 2960-2972.
- [18] 曾仲衍, 李嘉宏, 黄敏捷, 等. 下肢动脉硬化闭塞介入治疗后狭窄的危险因素分析[J]. *福建医药杂志*, 2020, 42(2): 51-55.
- (此文编辑 曾学清)