

本文引用: 田开疆, 周 坤, 桂丹丹, 等. 血浆 miR-1228-5p、miR-34a-5p、miR-192-5p 和 miR-30a-3p 水平与早发冠心病的相关性及其初筛价值[J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(8): 681-690. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2022.08.006.

[文章编号] 1007-3949(2022)30-08-0681-10

· 临床研究 ·

## 血浆 miR-1228-5p、miR-34a-5p、miR-192-5p 和 miR-30a-3p 水平与早发冠心病的相关性及其初筛价值

田开疆<sup>1</sup>, 周 坤<sup>1</sup>, 桂丹丹<sup>1</sup>, 罗 雯<sup>1</sup>, 欧阳劭<sup>2</sup>, 马小峰<sup>3</sup>, 刘 欢<sup>3</sup>, 胡恒境<sup>4</sup>, 姜志胜<sup>1</sup>

(1. 南华大学心血管疾病研究所 动脉硬化化学湖南省重点实验室 湖南省动脉硬化性疾病国际科技创新合作基地,

2. 南华大学附属第二医院心血管内科, 湖南省衡阳市 421001; 3. 南华大学附属南华医院心血管内科,

湖南省衡阳市 421002; 4. 南华大学附属第一医院心血管内科, 湖南省衡阳市 421001)

[关键词] 早发冠心病; 新型生物标志物; miR-1228-5p; miR-34a-5p; miR-192-5p; miR-30a-3p

[摘要] [目的] 探讨血浆 miR-1228-5p、miR-34a-5p、miR-192-5p 和 miR-30a-3p 水平与早发冠心病(PCAD)的相关性及其对 PCAD 的初筛价值。[方法] 根据纳入标准及排除标准, 纳入 6 例明确诊断的 PCAD 患者作为 PCAD 组, 纳入 6 例健康受试者作为对照组, 收集 PCAD 组和对照组血液, 提取血清样本并保存, 使用 DNBseq 平台检测两组血清中 miRNA 水平, 筛选差异水平显著的 miRNA。根据纳入标准及排除标准, 收集 78 例 PCAD 患者、75 例晚发冠心病患者和 69 例健康对照者的血液并对筛选的 miRNA 进行实时荧光定量 PCR 验证。分析 PCAD 患者冠状动脉造影报告, 采用 Gensini 评分评估冠状动脉病变的严重程度。Spearman 相关性检验分析有关 miRNA 水平与冠状动脉狭窄程度的相关性。ROC 曲线分析血浆 miR-1228-5p、miR-34a-5p、miR-192-5p 及 miR-30a-3p 水平对 PCAD 的诊断价值, 多因素 Logistic 回归分析 PCAD 发生的影响因素。[结果] DNBseq 平台分析显示, 差异表达 miRNA 33 个, 其中上调 miRNA 17 个, 下调 miRNA 16 个, 差异水平最为显著的 5 个 miRNA 分别为 miR-1228-5p、miR-34a-5p、miR-192-5p、miR-424-3p 和 miR-30a-3p; 实时荧光定量 PCR 结果显示, 与对照组相比, PCAD 患者血浆 miR-1228-5p 升高 1.7 倍, miR-34a-5p 升高 1.4 倍, miR-192-5p 升高 0.7 倍, miR-30a-3p 升高 2.5 倍 ( $P < 0.05$ ), 两组间血浆 miR-424-3p 水平差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 血浆 miR-1228-5p 和 miR-34a-5p 水平与 PCAD 患者冠状动脉狭窄程度均呈正相关 ( $r = 0.307, P = 0.004; r = 0.238, P = 0.036$ ); ROC 曲线分析显示, miR-1228-5p、miR-34a-5p、miR-192-5p 和 miR-30a-3p 诊断 PCAD 的 ROC 曲线下面积分别为 0.903、0.832、0.731 及 0.798, 其联合诊断 PCAD 的 ROC 曲线下面积为 0.990, 95% CI 为 0.976 ~ 1.000。[结论] PCAD 患者血浆 miR-1228-5p、miR-34a-5p、miR-192-5p 和 miR-30a-3p 水平显著升高, 其联合检测诊断 PCAD 具有较高的准确性, 有望成为初筛 PCAD 的新型生物标志物。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

### Correlation between plasma miR-1228-5p, miR-34a-5p, miR-192-5p and miR-30a-3p levels and premature coronary artery disease and its preliminary screening value

TIAN Kaijiang<sup>1</sup>, ZHOU Kun<sup>1</sup>, GUI Dandan<sup>1</sup>, LUO Wen<sup>1</sup>, OU-YANG Shao<sup>2</sup>, MA Xiaofeng<sup>3</sup>, LIU Huan<sup>3</sup>, HU Hengjing<sup>4</sup>, JIANG Zhisheng<sup>1</sup>

(1. Institute of Cardiovascular Disease, University of South China & Key Laboratory for Arteriosclerosis of Hunan Province & International Joint Laboratory for Arteriosclerotic Disease Research of Hunan Province, Hengyang, Hunan 421001, China;

2. Department of Cardiology, the Second Affiliated Hospital of University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China; 3. Department of Cardiology, the Affiliated Nanhua Hospital of University of South China, Hengyang, Hunan 421002, China; 4. Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

[收稿日期] 2022-03-03

[修回日期] 2022-05-06

[基金项目] 国家自然科学基金项目(91839103, 81670429 和 81470435); 湖南省重点研发计划(2020SK2105)

[作者简介] 田开疆, 硕士研究生, 研究方向为动脉粥样硬化病因发病学与防治基础, E-mail: 842549485@qq.com。通信作者 姜志胜, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为动脉粥样硬化及其发病机制, E-mail: zsjiang2016@163.com。

[**KEY WORDS**] premature coronary artery disease; novel biomarker; miR-1228-5p; miR-34a-5p; miR-192-5p; miR-30a-3p

[**ABSTRACT**] **Aim** To investigate the correlation between plasma miR-1228-5p, miR-34a-5p, miR-192-5p and miR-30a-3p levels and premature coronary artery disease (PCAD) and their early screening value as biomarkers.

**Methods** According to inclusion criteria and exclusion criteria, 6 patients with clearly diagnosed PCAD were included as PCAD group and 6 healthy subjects as control group. Blood was collected from the PCAD group and the control group, and serum samples were extracted and stored. The miRNA levels in the serum of the two groups were detected using DN-Bseq platform, and the miRNA with significant differences were screened. According to inclusion and exclusion criteria, blood from 78 patients with PCAD, 75 patients with late-onset coronary artery disease and 69 healthy subjects were collected and the selected miRNAs were verified by qPCR. Coronary angiography reports of patients with PCAD were analyzed, and the severity of coronary artery disease was evaluated by Gensini score. Spearman correlation test was used to analyze the correlation between the degree of coronary stenosis and the miRNA. ROC curve was used to analyze the diagnostic value of plasma levels of miR-1228-5p, miR-34a-5p, miR-192-5p and miR-30a-3p for PCAD, and multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors of PCAD.

**Results** DNBseq platform analysis showed 33 differentially expressed miRNAs, including 17 up-regulated miRNAs and 16 down-regulated miRNAs. The 5 miRNAs with the most significant difference levels were miR-1228-5p, miR-34a-5p, miR-192-5p, miR-424-3p and miR-30a-3p. qPCR results showed that compared with the control group, plasma miR-1228-5p, miR-34a-5p, miR-192-5p and miR-30a-3p levels were increased by 1.7 times, 1.4 times, 0.7 times and 2.5 times in patients with PCAD ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in miR-424-3p level between the two groups ( $P > 0.05$ ). Spearman correlation analysis showed that plasma levels of miR-1228-5p and miR-34a-5p were positively correlated with the degree of coronary stenosis in patients with PCAD ( $r = 0.307$ ,  $P = 0.004$ ;  $r = 0.238$ ,  $P = 0.036$ ). ROC curve analysis showed that the areas under ROC curve for the diagnosis of PCAD by miR-1228-5p, miR-34a-5p, miR-192-5p and miR-30a-3p were 0.903, 0.832, 0.731 and 0.798, respectively. The area under ROC curve of the combined diagnosis was 0.990, and 95% CI was 0.970 ~ 1.000.

**Conclusions** The plasma levels of miR-1228-5p, miR-34a-5p, miR-192-5p and miR-30a-3p in patients with PCAD were significantly increased. The combined detection showed high accuracy in the diagnosis of PCAD, which is expected to be new biomarkers for preliminary screening of PCAD.

冠心病是全球死亡率和发病率最高的疾病<sup>[1]</sup>。根据《全球心血管疾病和危险因素负担 1990—2019》报道,心血管疾病占全球所有死亡人数的 1/3,其中主要为缺血性心脏病<sup>[2]</sup>。近年来,我国冠心病发病率和病死率继续增长,发病年龄越来越年轻化<sup>[3]</sup>。根据美国国家胆固醇教育计划成人治疗组第 3 次指南(ATP III),将冠心病发病年龄男性 $\leq 55$ 岁,女性 $\leq 65$ 岁称为早发冠心病(premature coronary artery disease, PCAD),约占冠心病发病的 25%<sup>[4]</sup>。PCAD 发病隐匿,起病急骤,临床表现更为严重,由于其特殊的年龄段,往往会造成家庭劳动力的丧失,给社会带来沉重的压力及经济负担<sup>[5]</sup>。故早期预警 PCAD 以及有效预防具有重要意义<sup>[1]</sup>。

目前,冠心病的诊断主要包括冠状动脉造影(coronary angiography, CAG)、心电图和血清学检查。CAG 是诊断冠心病最直接、最准确的方法,是国内外学者公认的诊断 CAD 的金标准,但其作为一种有创检查,存在血管损伤、造影剂引起受试者过敏等风险以及价格昂贵,患者接受度低等弊端<sup>[6-7]</sup>。心电图是所有疑似冠心病患者的必要检查,当心电图

与心肌缺血表现一致时,则支持心绞痛的诊断,但静息心电图正常并不能排除冠心病<sup>[8-9]</sup>。血清学检测主要包括心肌肌钙蛋白 I(cardiac troponin I, cTnI)、肌红蛋白(myoglobin, Mb)、肌酸激酶(creatine kinase, CK)及其同工酶(creatine kinase-MB, CK-MB)等心肌缺血损伤指标以及血脂等冠心病相关危险因素指标,血清学检测简单、便捷,更易被患者接受,但检测结果正常仍不能有效排除冠心病<sup>[10]</sup>。抑制冠心病的发病甚至致死的根本途径在于早期预警和预防。尽管上述检测方法在冠心病诊断中发挥重要作用,但并不适用于 PCAD 的预警及筛查。探索新型生物标志物,构建 PCAD 血清学预警及筛查模型,对于降低其发病率及死亡率具有重要的临床意义<sup>[11]</sup>。

微小 RNA(microRNA, miRNA)是一类内生的、长度约为 20~24 个核苷酸的非编码 RNA,其在细胞内具有多种重要的调节作用。miRNA 通过半互补的方式与靶 mRNA 结合,在转录后促进靶 mRNA 降解或抑制靶 mRNA 转录来参与基因表达调控<sup>[12]</sup>。近年来研究发现,miRNA 广泛参与心血管疾病的调控,本研究通过筛选 DNBseq 检测的差异表达 miRNA,分析其

与 PCAD 的相关性,旨在构建一种血清学指标联合检测的方法,并评估其对 PCAD 的筛查价值。

## 1 资料和方法

### 1.1 DNBseq 研究对象

选取 2018 年 6 月—2020 年 9 月在南华大学附属南华医院心血管内科住院的 PCAD 患者 6 例,另纳入健康志愿者 6 例。PCAD 组纳入标准:①冠状动脉造影结果显示至少 1 支血管狭窄程度  $\geq 50\%$ <sup>[13]</sup>;②发病年龄男性  $\leq 55$  岁,女性  $\leq 65$  岁<sup>[14]</sup>;③遵守医嘱,服从管理者;④知情同意,签署知情同意书。排除标准:①6 个月内接受冠状动脉血管重建术者;②非首次诊断为冠心病且长期服药者;③伴随其他心脏疾病者,如心律失常、房颤、心脏瓣膜病及心衰者;④伴有血液病、恶性肿瘤、免疫系统疾病、肾脏疾病及肝脏疾病者<sup>[15]</sup>;⑤长期大量吸烟的患者<sup>[16]</sup>。对照组(健康志愿者)纳入标准:①冠状动脉造影结果显示冠状动脉无明显狭窄;②年龄男性  $\leq 55$  岁,女性  $\leq 65$  岁;③遵守医嘱,服从管理者,签署知情同意书。排除标准:①伴随糖尿病、高血压、高尿酸血症等增加心血管风险的慢性疾病者;②长期大量吸烟的健康志愿者。研究方案经南华大学附属南华医院伦理委员会批准。

### 1.2 筛选差异 miRNA

对上述两组样本的基因数据进行标准化处理后,使用 Audic 等检测差异表达基因的方法,对差异检验的  $P$  值作多重假设检验,通过控制错误发现率(false discovery rate, FDR)的大小来决定  $P$  值的阈值。多次校正后的  $P$  值称为  $Q$  值。本次研究设定 FDR 值  $\leq 0.05$ ,差异表达基因筛选标准为: $|\log_2 FC| > 1$  和  $Q$  值  $< 0.001$ 。

### 1.3 实时荧光定量 PCR 研究对象

研究对象选取 2021 年 6 月 1 日—12 月 31 日因胸痛或其他症状疑似冠心病而在南华大学附属第二医院住院治疗明确诊断为冠心病的患者 326 例,根据纳入标准和排除标准,共纳入 78 例 PCAD 患者作为 PCAD 组,75 例晚发冠心病患者作为晚发冠心病组。PCAD 组纳入标准:①根据《冠状动脉粥样硬化性心脏病诊断标准》确诊冠心病患者,冠状动脉造影结果显示至少 1 支血管狭窄程度  $\geq 50\%$ <sup>[17]</sup>;②男性患者年龄  $\leq 55$  岁,女性患者  $\leq 65$  岁;③遵守医嘱,服从管理者;④知情同意,签署知情同意书。排除标准:①6 个月内接受冠状动脉血管重建术者;②非首次诊断为冠心病且长期服药

者;③伴随其他心脏疾病者,如心律失常、房颤、心脏瓣膜病及心衰者;④伴有血液病、恶性肿瘤、风湿免疫系统疾病、肾脏疾病及肝脏疾病者<sup>[10]</sup>;⑤1 个月内伴有严重的全身疾病,如重度感染、严重烧伤、行手术者;⑥血液标本保存不当致溶血。晚发冠心病组除年龄以外,其他标准与 PCAD 组相同,晚发冠心病组男性患者年龄  $> 55$ ,女性患者年龄  $> 65$ <sup>[18-19]</sup>。另选取同期体检明确身体健康的对照者 69 例纳入对照组,并签署知情同意书。

### 1.4 资料收集及生物化学指标测定

详细记录研究对象的临床资料,包括性别、年龄、吸烟史、饮酒史、糖尿病史及高血压史等。清晨采集空腹静脉血,3 000 r/min 离心 15 min,分离血清,所有病例均测定空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、cTnI、Mb、CK、CK-MB、N 末端脑钠肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)、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)水平。采集全血检测血常规和凝血功能等相关指标。研究方案经南华大学附属第二医院伦理委员会审核批准,患者签署知情同意书。

### 1.5 冠状动脉病变严重程度评估

根据冠状动脉造影结果,采用 Gensini 评分评估冠状动脉病变的严重程度。冠状动脉狭窄程度:25% 狭窄定义为 1 分,25% ~ 49% 狭窄定义为 2 分,50% ~ 74% 狭窄定义为 4 分,75% ~ 89% 狭窄定义为 8 分,90% ~ 99% 狭窄定义为 16 分,100% 狭窄定义为 32 分。不同节段再乘以倍增因子:左主干 $\times 5$ ,前降支近段、回旋支近段 $\times 2.5$ ,前降支中段 $\times 1.5$ ,前降支远段、第一对角支、回旋支远段、钝缘支、右冠状动脉、后降支、左室后侧支 $\times 1$ ,第二对角支 $\times 0.5$ 。最后将各狭窄段总积分相加,即为该患者的 Gensini 评分<sup>[20]</sup>。

### 1.6 血浆 miRNA 水平测定

所有患者于入院次日清晨以 EDTA 抗凝管采集静脉血 2 mL,3 000 r/min 离心 10 min,提取血浆,于  $-80^\circ\text{C}$  低温冰箱中保存以备。选用血浆 miRNA 提取试剂盒(美国 TIANGEN 公司)提取血浆中的 miRNA,依据试剂盒说明书操作,采用实时荧光定量 PCR 检测筛选出 miRNA 在两组中的表达差异。应用 miRNA 反转录试剂盒(中国生物公司)制备 cDNA。依据实时荧光定量 PCR 试剂盒(中国生物工程公司)说明书配置 qPCR 体系并放入 PCR 仪(美国 ABI 公司,型号为 step one)进行扩增,反应条

件为 95 ℃ 预变性 3 min, 95 ℃ 变性 3 s, 62 ℃ 退火延伸 30 s, 共 40 个循环。以 U6 为检测内参, miRNA 表达量以 Ct 值表示, 确保 3 次重复检测的 Ct 值误差控制在  $\pm 0.5$  以内, 采用  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  法计算 miRNA 在 PCAD 组及对照组中的相对表达量。

### 1.7 统计学分析

应用 SPSS 25.0 统计软件, 正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 采用独立样本  $t$  检验; 计数资料以百分率表示, 采用  $\chi^2$  检验; 相关 miRNA 与冠状动脉严重程度的相关性采用 Spearman 法分析; PCAD 的独立危险因素采用多因素 Logistic 回归分析, 并绘制相关 miRNA 诊断 PCAD 的 ROC 曲线。以  $P < 0.05$  作为检验水准。

## 2 结果

### 2.1 差异水平 miRNA

本研究通过 DNBseq 平台检测了 12 个血清样本(分别来自 6 名 PCAD 患者和 6 名健康志愿者)。通过对比基因组, 样品的平均比对率为 47.26%。共检测出 339 个 miRNA, 使用基因参考组 GRCh38 对比分析基因数据。共发现 33 个差异表达 miRNA, 其中 17 个 miRNA 上调, 16 个 miRNA 下调, 差异水平最显著的 5 个 miRNA 分别是 miR-1228-5P、miR-34a-5P、miR-192-5p、miR-424-3p 及 miR-30a-3p(表 1 和图 1)。

表 1. 17 个上调和 16 个下调差异表达 miRNA  
Table 1. 17 up-regulated miRNAs and 16 down-regulated miRNAs

基因 ID	基因名或转录 ID	$\log_2 FC$	$Q$ 值	趋势
hsa-miR-122-3p	PTPN14	1.190e+1	8.436e-10	上调
hsa-miR-1228-5p	ACOX3	1.314e+1	5.554e-3	上调
hsa-miR-126-5p	circ0009544	1.098e+1	6.154e-13	上调
hsa-miR-1287-5p	circ0072193	1.048e+1	3.024e-11	上调
hsa-miR-154-5p	circ0120958	1.061e+1	8.457e-10	上调
hsa-miR-185-5p	circ0111772	9.848e+0	3.160e-2	上调
hsa-miR-192-5p	circ0079516	1.021e+1	1.417e-3	上调
hsa-miR-23b-5p	SSU72	1.103e+1	1.113e-11	上调
hsa-miR-30a-3p	LOC105376325	7.311e+0	3.741e-2	上调
hsa-miR-34a-5p	circ029559	7.659e+0	3.062e-2	上调
hsa-miR-424-3p	EME2	8.775e+0	4.021e-2	上调
hsa-miR-4732-5p	ASTN1	1.255e+1	4.394e-2	上调
hsa-miR-485-3p	circ0125425	1.169e+1	5.476e-12	上调
hsa-miR-654-5p	circ0006649	8.531e+0	4.993e-12	上调
hsa-miR-6879-3p	KRT74	1.074e+1	1.190e-11	上调
hsa-miR-877-5p	EIDI	9.014e+0	4.824e-2	上调
hsa-miR-80-5p	KCNCI	1.127e+1	5.292e-12	上调
hsa-miR-1296-5p	circ0075393	-9.853e+0	3.529e-13	下调
hsa-miR-140-5p	circ0094932	-1.065e+1	2.418e-13	下调
hsa-miR-144-3p	circ0076381	-1.046e+1	3.979e-12	下调
hsa-miR-181-3p	CNST	-1.280e+1	1.048e-17	下调
hsa-miR-184	circ0014329	-6.078e+0	1.003e-3	下调
hsa-miR-412-5p	circ0009577	-9.794e+0	7.768e-13	下调
hsa-miR-4437	YDJC	-1.074e+1	3.529e-13	下调
hsa-miR-504-3p	LINC00608	-1.054e+1	1.098e-13	下调
hsa-miR-615-3p	LOC105379035	-1.034e+1	5.591e-13	下调
hsa-miR-625-3p	circ0010052	-1.081e+1	2.418e-13	下调
hsa-miR-6749-3p	NCKI	-1.061e+1	5.940e-13	下调
hsa-miR-6810-3p	FOXI2	-9.369e+0	1.742e-3	下调
hsa-miR-744-5p	circ0009224	-1.108e+1	6.337e-14	下调
hsa-miR-92b-5p	FN3K	-1.089e+1	6.337e-14	下调
hsa-miR-138-3p	LOC101929989	-1.054e+1	3.673e-13	下调
hsa-miR-151-5p	PPIE	-1.136e+1	1.098e-13	下调



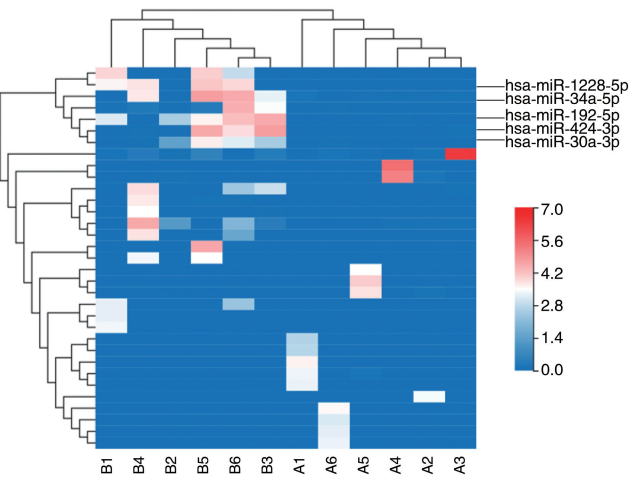


图 1. 差异基因聚类热图

Figure 1. Heatmap for differential gene expressions

2.2 一般资料比较

三组间性别、吸烟史、饮酒史、高血压史比例及血脂指标(TG、TC、HDLc、LDLC)、凝血功能指标[凝血酶原时间(prothrombin time,PT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time,APTT)、凝血酶时间(thrombin time,TT)、血小板计数]的差异均无统计学意义。与对照组相比,PCAD 组白细胞计数升高 18.1%,中性粒细胞计数升高 44.2%,中性粒细胞百分比升高 19.7%,差异均具有统计学意义( $P<0.01$ )。此外,与对照组相比,PCAD 组肌酐水平升高 43.6% ( $P=0.02$ ),FBG 水平升高 42.3% ( $P<0.01$ ),NT-proBNP 水平升高 2.82 倍( $P=0.02$ ),HDLc 水平降低 53.1% ( $P=0.03$ )。PCAD 组与晚发冠心病组除年龄具有统计学差异外,PCAD 组 HDLC 水平与晚发冠心病组相比降低 42.0% ( $P<0.05$ ;表 2)。

表 2. 三组一般资料比较

Table 2. Comparison of general data in the three groups

项目	对照组( $n=69$ )	PCAD 组( $n=78$ )	晚发冠心病组( $n=75$ )	$P$
男性/[例(%)]	41(59.42)	50(64.10)	47(62.67)	0.29
年龄/岁	52.49 $\pm$ 1.09	51.72 $\pm$ 1.23 <sup>b</sup>	64.32 $\pm$ 2.13 <sup>a</sup>	0.04
吸烟史/[例(%)]	34(49.31)	42(53.81)	39(52.00)	0.29
饮酒史/[例(%)]	28(40.60)	37(47.42)	34(45.33)	0.06
高血压史/[例(%)]	22(31.90)	31(39.70)	32(42.67)	0.07
糖尿病史/[例(%)]	19(27.50)	27(34.65)	28(37.30)	0.09
TG/(mmol/L)	2.35 $\pm$ 0.37	2.45 $\pm$ 0.48	2.38 $\pm$ 0.75	0.85
TC/(mmol/L)	4.89 $\pm$ 0.16	5.17 $\pm$ 0.15	5.23 $\pm$ 0.31	0.20
FBG/(mmol/L)	5.94 $\pm$ 0.21	8.45 $\pm$ 0.57 <sup>a</sup>	7.35 $\pm$ 0.67 <sup>a</sup>	<0.01
HDLc/(mmol/L)	2.86 $\pm$ 1.70	1.34 $\pm$ 0.03 <sup>ab</sup>	2.31 $\pm$ 1.42	0.03
LDLC/(mmol/L)	2.94 $\pm$ 0.11	2.96 $\pm$ 0.13	3.12 $\pm$ 0.24	0.87
肌酐/( $\mu$ mol/L)	66.91 $\pm$ 2.09	96.09 $\pm$ 12.01 <sup>a</sup>	89.26 $\pm$ 21.43 <sup>a</sup>	0.02
FIB/(g/L)	2.82 $\pm$ 0.26	2.82 $\pm$ 0.13	3.12 $\pm$ 0.35	0.99
PT/s	11.11 $\pm$ 0.15	12.15 $\pm$ 0.41	13.12 $\pm$ 0.51	0.07
APTT/s	29.01 $\pm$ 1.24	33.06 $\pm$ 3.09	30.02 $\pm$ 2.37	0.35
TT/s	20.39 $\pm$ 0.53	20.50 $\pm$ 0.34	22.35 $\pm$ 0.79	0.85
血小板计数/( $\times 10^9 L^{-1}$ )	220.50 $\pm$ 10.67	214.70 $\pm$ 8.27	227.35 $\pm$ 14.35	0.66
MPV/FL	15.27 $\pm$ 3.78	11.33 $\pm$ 2.14	14.03 $\pm$ 2.13	0.24
白细胞计数/( $\times 10^9 L^{-1}$ )	6.57 $\pm$ 0.26	7.76 $\pm$ 0.36 <sup>a</sup>	7.53 $\pm$ 0.75 <sup>a</sup>	0.01
中性粒细胞计数/( $\times 10^9 L^{-1}$ )	4.00 $\pm$ 0.20	5.77 $\pm$ 0.36 <sup>a</sup>	5.63 $\pm$ 0.44 <sup>a</sup>	<0.01
中性粒细胞百分比/%	60.16 $\pm$ 1.29	72.04 $\pm$ 1.37 <sup>a</sup>	69.23 $\pm$ 1.35 <sup>a</sup>	<0.01
淋巴细胞计数/( $\times 10^9 L^{-1}$ )	1.94 $\pm$ 0.08	1.33 $\pm$ 0.07 <sup>a</sup>	1.45 $\pm$ 0.09 <sup>a</sup>	<0.01
淋巴细胞/%	30.53 $\pm$ 1.11	19.69 $\pm$ 1.17 <sup>a</sup>	21.53 $\pm$ 1.29 <sup>a</sup>	<0.01
单核细胞计数/( $\times 10^9 L^{-1}$ )	0.44 $\pm$ 0.02	0.47 $\pm$ 0.02	0.45 $\pm$ 0.23	0.34
单核细胞/%	6.76 $\pm$ 0.24	6.37 $\pm$ 0.23	6.85 $\pm$ 0.37	0.24
cTnI/( $\mu$ g/L)	0.28 $\pm$ 0.19	2.04 $\pm$ 0.69	1.93 $\pm$ 0.86	0.08
Mb/( $\mu$ g/L)	40.33 $\pm$ 9.91	66.92 $\pm$ 9.88	57.23 $\pm$ 11.32	0.08
CK/( $\mu$ g/L)	110.70 $\pm$ 12.78	150.43 $\pm$ 22.53	127.52 $\pm$ 31.25	0.18
CK-MB/( $\mu$ g/L)	14.20 $\pm$ 1.65	25.00 $\pm$ 3.85	23.34 $\pm$ 4.21	0.18
CRP/( $\mu$ g/L)	3.14 $\pm$ 0.91	8.69 $\pm$ 2.44 <sup>a</sup>	5.63 $\pm$ 2.75 <sup>a</sup>	0.10
NT-proBNP/( $\mu$ g/L)	527.10 $\pm$ 199.00	2 017.00 $\pm$ 419.20 <sup>a</sup>	1 809.24 $\pm$ 352.23 <sup>a</sup>	0.02

注:a 为  $P<0.05$ ,与对照组比较;b 为  $P<0.05$ ,与晚发冠心病组比较。

### 2.3 血浆 miRNA 水平

与对照组相比,PCAD 组血浆 miR-1228-5p 水平升高 1.7 倍,miR-34a-5p 水平升高 1.4 倍,miR-192-5p 水平升高 0.7 倍,miR-30a-3p 水平升高 2.5 倍(均  $P<0.05$ ),两组间血浆 miR-424-3p 水平差异无统计

学意义( $P>0.05$ )。与晚发冠心病组相比,PCAD 组血浆 miR-30a-3p 水平升高 0.45 倍( $P<0.05$ ),但血浆 miR-1228-5p、miR-34a-5p、miR-192-5p 及 miR-424-3p 水平差异无统计学意义( $P>0.05$ ;表 3)。

表 3. 对照组、早发冠心病组、晚发冠心病组血浆 miRNA 水平

Table 3. Plasma miRNA levels in control group, PCAD group and late-onset coronary artery disease group

项目	对照组( $n=69$ )	PCAD 组( $n=78$ )	晚发冠心病组( $n=75$ )	$P$
miR-1228-5p	1.20±0.09	3.23±0.23 <sup>a</sup>	3.04±0.29 <sup>a</sup>	<0.001
miR-34a-5p	1.47±0.15	3.59±0.27 <sup>a</sup>	4.43±0.31 <sup>a</sup>	<0.001
miR-192-5p	1.73±0.18	2.94±0.34 <sup>a</sup>	3.25±0.42 <sup>a</sup>	0.003
miR-424-3p	1.28±0.11	1.58±0.12	1.77±0.22	0.270
miR-30a-3p	1.39±0.14	4.86±0.53 <sup>ab</sup>	3.35±0.19 <sup>a</sup>	0.004

注:a 为  $P<0.05$ ,与对照组比较;b 为  $P<0.05$ ,与晚发冠心病组比较。

### 2.4 血浆 miRNA 水平与冠状动脉狭窄程度的关系

Spearman 相关性分析显示,血浆 miR-1228-5p 和 miR-34a-5p 水平与 PCAD 患者冠状动脉狭窄程度呈显著正相关( $r=0.307$ , $P=0.004$ ; $r=0.238$ , $P=$

0.036),血浆 miR-192-5p 和 miR-30a-3p 水平与 PCAD 患者冠状动脉狭窄程度无明显相关性( $r=0.197$ , $P=0.105$ ; $r=0.182$ , $P=0.146$ ;图 2)。

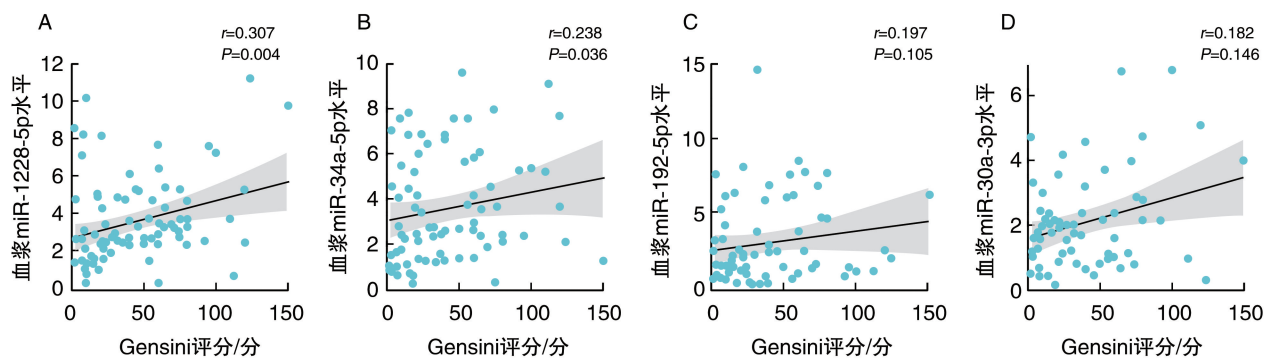


图 2. 血浆 miR-1228-5p、miR-34a-5p、miR-192-5p 和 miR-30a-3p 水平与 PCAD 患者冠状动脉狭窄程度的关系

Figure 2. The correlation between plasma levels of miR-1228-5p, miR-34a-5p, miR-192-5p and miR-30a-3p and the degree of coronary artery stenosis in premature coronary artery disease

### 2.5 血浆 miRNA 单独及联合检测诊断 PCAD 的效能

通过 ROC 曲线分析发现,血浆 miR-1228-5p 诊断 PCAD 的 ROC 曲线下面积(area under curve, AUC)为 0.903,临界值为 1.999,95% CI 为 0.835 ~ 0.971;miR-34a-3p、miR-192-5p 及 miR-30a-3p 诊断 PCAD 的 ROC 曲线下面积分别为 0.832、0.731、0.798,临界值分别为 3.582、3.074、2.701。联合检测上述四种 miRNA,其 ROC 曲线下面积为 0.990,95% CI 为 0.976 ~ 1.000;通过对比三种 miRNA 联合及两两联合诊断,结果表明联合检测血浆 miR-1228-5p、miR-34a-5p、miR-192-5p 及 miR-30a-3p 对于鉴别

PCAD 具有高度敏感度和特异度,诊断价值最高(图 3、表 4 和表 5)。

### 2.6 影响 PCAD 发生的多因素 Logistic 回归分析

纳入 miR-1228-5p、miR-34a-3p、miR-192-5p 及 miR-30a-3p 来构建多因素 Logistic 回归方程,均以实际值赋值。多因素二元 Logistic 回归分析显示,血浆 miR-1228-5p 水平对 PCAD 的影响具有统计学意义( $OR=10.853$ ,95% CI 为 3.939 ~ 29.906, $P<0.001$ ),血浆 miR-34a-5p 水平对 PCAD 的影响具有统计学意义( $OR=2.365$ ,95% CI 为 1.432 ~ 3.904, $P<0.05$ ),可能是影响 PCAD 形成的独立危险因素

(表 6)。Logistic 回归模型 =  $-11.865 + 3.569 \times 0.461 \times \text{miR-30a-3p} + \text{miR-1228-5p} + 0.334 \times \text{miR-34a-5p} + 1.506 \times \text{miR-192-5p} +$

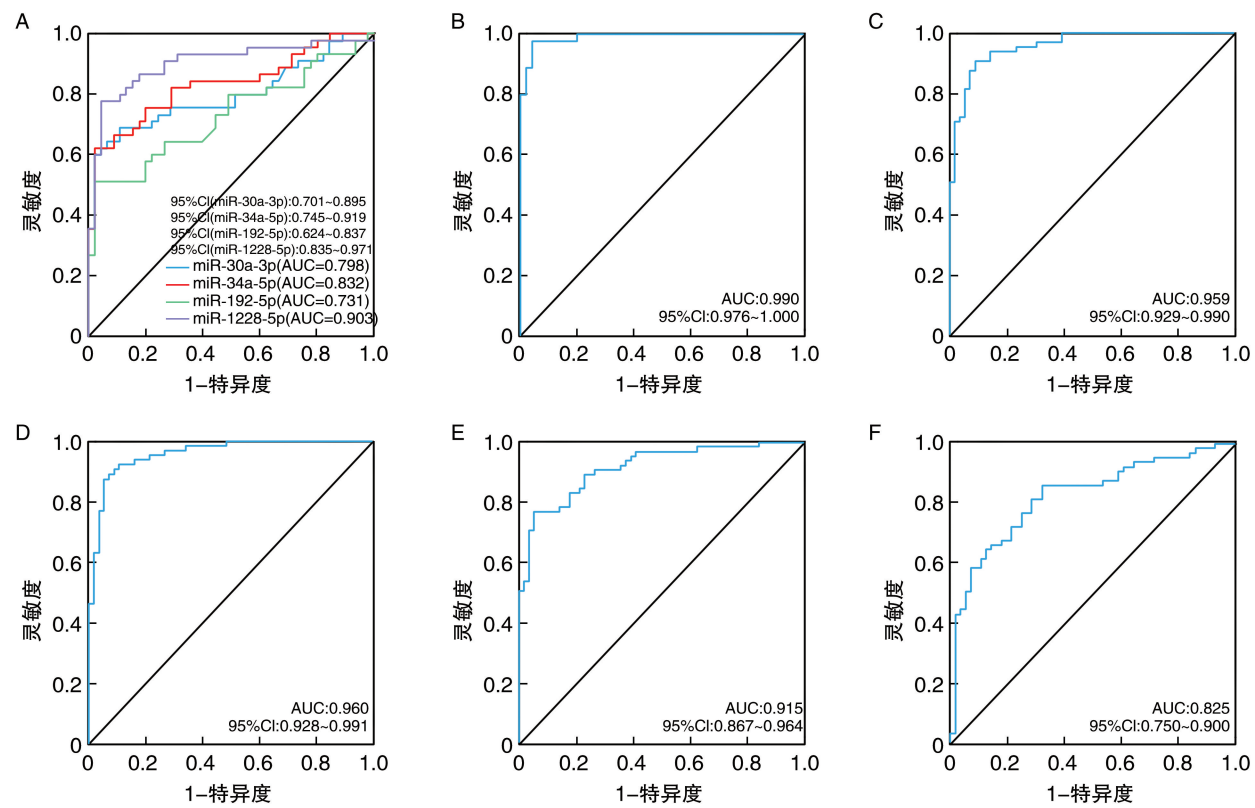


图 3. 血浆 miR-1228-5p、miR-34a-5p、miR-192-5p 和 miR-30a-3p 单独及联合诊断 PCAD 的 ROC 曲线分析  
A 为四种 miRNA 单独诊断的 ROC 曲线,B 为四种 miRNA 联合诊断的 ROC 曲线,C 为 miR-1228-5p、miR-34a-5p、miR-192-5p 联合  
诊断的 ROC 曲线,D 为 miR-1228-5p 与 miR-34a-5p 联合诊断的 ROC 曲线,E 为 miR-1228-5p 与 miR-192-5p 联合诊断的  
ROC 曲线,F 为 miR-34a-5p 与 miR-192-5p 联合诊断的 ROC 曲线。

Figure 3. ROC curve analysis of plasma miR-1228-5p, miR-34a-5p, miR-192-5p and miR-30a-3p  
in the diagnosis of PCAD alone and in combination

表 4. 单独检测血浆 miR-1228-5p、miR-34a-5p、miR-192-5p 和 miR-30a-3p 的诊断效能

预测变量	cut-off 值	灵敏度	特异度	阳性预测值	阴性预测值	约登指数
miR-1228-5p	1.999	0.738	0.946	0.941	0.757	0.685
miR-34a-5p	3.582	0.708	0.804	0.807	0.703	0.511
miR-192-5p	3.074	0.292	0.964	0.905	0.540	0.257
miR-30a-3p	2.701	0.631	0.643	0.672	0.600	0.274

表 5. 联合检测血浆 miR-1228-5p、miR-34a-5p、miR-192-5p 和 miR-30a-3p 的诊断效能

预测变量	cut-off 值	灵敏度	特异度	阳性预测值	阴性预测值	约登指数
四种 miRNA 联合	0.279	0.978	0.956	0.957	0.977	0.933
miR-1228-5p、miR-34a-5p、miR-192-5p 联合	0.088	0.908	0.911	0.922	0.895	0.818
miR-1228-5p 与 miR-34a-5p 联合	0.615	0.877	0.946	0.950	0.869	0.823
miR-1228-5p 与 miR-192-5p 联合	0.571	0.769	0.946	0.943	0.779	0.716
miR-34a-5p 与 miR-192-5p 联合	-0.355	0.862	0.679	0.757	0.809	0.540

表 6. Logistic 回归模型  
Table 6. Logistic regression models

变量	B	标准误	Wald 值	P	OR	95% CI
miR-30a-3p	0.360	0.144	6.284	0.053	1.433	1.082 ~ 1.900
miR-34a-5p	0.120	0.066	3.324	0.022	2.365	1.432 ~ 3.904
miR-192-5p	0.327	0.169	3.714	0.157	1.386	0.994 ~ 1.932
miR-1228-5p	1.523	0.438	12.068	<0.001	10.853	3.939 ~ 29.906

### 3 讨 论

近年来,我国 PCAD 发病率和病死率持续增长,严重威胁人们身体健康的同时,给家庭和社会带来沉重负担。冠心病的发作多表现为活动或激动时胸痛,少数严重者休息时也可发生疼痛,急性发作可直接导致心肌梗死、心力衰竭、猝死。有效预防、及早干预对于延缓冠心病发作,改善预后以及降低经济损失发挥着重要作用。这就使得在人群中广泛开展 PCAD 的早期筛查具有重要意义<sup>[21]</sup>。然而,当前的冠心病筛查方法并不完备。心电图一般适合于正在发生胸痛的患者,多数冠心病患者不能被发现。运动平板试验通过分级运动来增加心脏负荷,使心脏耗氧量增加,激发心肌缺血,虽然可以提高检查的准确率,但不适合有严重胸痛的患者<sup>[22]</sup>。值得注意的是,心电图难以达到筛查实验要求的快速简便,难以在我国广大人群中广泛开展。冠状动脉造影虽是冠心病检测的金标准,但其作为一种有创检查,价格昂贵,患者接受度低,同样不适用于广泛筛查。当前血清学检测指标主要检测心肌损伤指标及冠心病危险因素指标,虽然检测简单、便捷,但检测结果缺乏准确性,目前暂未筛选出 PCAD 的关键预警因子<sup>[8]</sup>。miRNA 参与多种心血管疾病的的发生发展,在心律失常、心肌肥大、心肌重构等心脏疾病中发挥重要的调控作用<sup>[23]</sup>。因此,在 miRNA 中筛选 PCAD 的预警因子具有重要的临床意义。

本研究通过 DNBseq 平台检测了 6 名 PCAD 患者与 6 名健康对照者血清中的 miRNA,分析结果发现,两组间差异最显著的 5 个 miRNA 分别为 miR-1228-5p、miR-34a-5p、miR-192-5p、miR-424-3p 及 miR-30a-3p。通过对 78 例 PCAD 患者、75 例晚发冠心病患者和 69 例健康对照者上述 5 种 miRNA 进行实时荧光定量 PCR 检测,验证了 miR-1228-5p、miR-34a-5p、miR-192-5p 及 miR-30a-3p 在 PCAD 患者血浆中呈现出高水平。本研究在 miRNA 水平与 Gensini 评分的相关性分析中发现,血浆 miR-1228-5p 和 miR-34a-5p 水平与 Gensini 评分呈显著正相关,说明 miR-1228-5p

和 miR-34a-5p 水平与冠状动脉狭窄程度存在相关性。目前很少有涉及血浆 miRNA 水平与冠心病患者冠状动脉病变狭窄程度相关性的研究,miR-1228-5p 和 miR-34a-5p 可能同已经发现的 miR-133、miR-208、miR-499 一样,其血浆水平对判定冠状动脉狭窄程度具有参考价值<sup>[24]</sup>。通过 ROC 分析发现,联合检测四种血浆 miRNA (miR-1228-5p、miR-34a-5p、miR-192-5p 及 miR-30a-3p) 较三种或两种联合对 PCAD 具有最高的诊断效能。冠状动脉造影是诊断冠心病的金标准,但其作为一种有创检查,存在动脉损伤的风险及价格昂贵的弊端,本研究发现,通过联合检测血浆 miRNA 对鉴别 PCAD 患者和健康人群具有较高的准确性,有望应用于筛查 PCAD 患者或作为冠状动脉造影的适应证。进一步的 Logistic 回归分析表明,miR-1228-5p 可能是影响 PCAD 发生的独立危险因素。

研究表明,相比于健康人群,急性心肌梗死患者外周血 miR-1228-5p 水平具有显著差异<sup>[25]</sup>。另一项基于血清 miRNA 的中风风险预测的研究中,研究人员通过使用微阵列分析 1 523 名受试者的血清 miRNA,发现 miR-1228-5p 与中风具有显著的相关性,miR-1228-5p 同样可能在冠状动脉粥样硬化中发挥作用<sup>[26]</sup>。动脉粥样硬化发病机制复杂,涉及众多发病因素,如氧化应激、脂质代谢异常、内皮细胞功能紊乱等,miR-1228-5p 是否参与促进动脉粥样硬化尚无明确报道。

本研究中,PCAD 组血浆 miR-30a-3p 水平相比晚发冠心病组升高 0.45 倍,差异具有统计学意义。相比其他 miRNA,miR-30a-3p 更有可能是 PCAD 的关键预警因子。在一项对 62 例正常对照和 62 例心力衰竭样本血浆 miRNA 研究中,研究人员发现血浆 miR-30a-3p 可能是心力衰竭及相关疾病的新型诊断生物标志物<sup>[27]</sup>。目前 miR-30a-3p 在心血管疾病的研究中仍较少,本研究首次发现 PCAD 患者血浆 miR-30a-3p 水平升高,有望成为 PCAD 新的研究靶点。

血浆中水平异常的 miRNA 从何而来,如何释放



以及如何在血浆中稳定存在值得深入思考。尽管血浆中存在大量降解 RNA 的核酸酶,但同样存在保护 miRNA 免受降解的机制。研究发现,循环血浆中的大多数 miRNA 都存在于外泌体和微泡中,张辰宇团队提出了两种模型来解释细胞外 miRNA 的稳定性:①细胞外囊泡膜结构对 miRNA 的保护;②通过形成蛋白质-miRNA 复合物来稳定 miRNA。该团队提出了细胞外 miRNA 产生的三种主要途径:①细胞外囊泡依赖的选择性主动分泌;②与 RNA 结合蛋白结合,由供体细胞释放;③由于组织损伤、细胞凋亡或坏死而从破碎或损坏的细胞中被动释放<sup>[28]</sup>。本研究发现了 PCAD 患者血浆中异常水平的 miRNA,进一步探索其水平升高的原因有望发现动脉粥样硬化发生的新机制。

本研究发现,三组间基线资料多项指标存在显著差异,相比对照组,PCAD 组和晚发冠心病组 FBG、肌酐水平升高, HDLC 水平降低,这些指标作为 PCAD 的危险因素,与当前普遍的研究结果一致。但本研究亦存在一些不足:首先,样本量相对较少,尚需要大规模、多中心研究去验证相关 miRNA 与 PCAD 的关系;其次,本研究为横断面研究,关于 miRNA 对 PCAD 的初筛价值需要进一步的连续监测来证实。

综上所述, miR-1228-5p、miR-34a-5p、miR-192-5p 及 miR-30a-3p 在 PCAD 患者血浆中显著增高,可能成为 PCAD 的新型生物标志物,其联合检测具有较高的筛查价值。此外,本研究通过验证 miRNA 在 PCAD 患者血浆中的差异水平为动脉粥样硬化机制的进一步研究提供了新的思路。

#### [参考文献]

- [1] MALAKAR A K, CHOUDHURY D, HALDER B, et al. A review on coronary artery disease, its risk factors, and therapeutics[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(10): 16812-16823.
- [2] MENSAH G A, ROTH G A, ADEMI Z, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990-2019 [J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 76(25): 2982-3021.
- [3] 《中国心血管健康与疾病报告》编写组.《中国心血管健康与疾病报告 2019》要点解读 [J]. 中国心血管杂志, 2020, 25(5): 401-410.  
THE WRITING COMMITTEE OF THE REPORT ON CARDIOVASCULAR HEALTH AND DISEASES IN CHINA. Interpretation of report on cardiovascular health and diseases in China 2019 [J]. Chin J Cardiovasc, 2020, 25(5): 401-410.
- [4] SAILAM V, KARALIS D G, AGARWAL A, et al. Prevalence of emerging cardiovascular risk factors in younger individuals with a family history of premature coronary heart disease and low Framingham risk score [J]. Clin Cardiol, 2008, 31(11): 542-545.
- [5] 彭琴,周琴怡,黄柯,等. 早发冠心病相关脂质代谢基因变异的研究进展 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2021, 29(3): 264-270.  
PENG Q, ZHOU Q Y, HUANG K, et al. Research progress of the genetic variations in lipid metabolism related with premature coronary heart disease [J]. Chin J Arterioscler, 2021, 29(3): 264-270.
- [6] PICARD F, SAYAH N, SPAGNOLI V, et al. Vasospastic angina: a literature review of current evidence [J]. Arch Cardiovasc Dis, 2019, 112(1): 44-55.
- [7] NEWBY D, WILLIAMS M, HUNTER A, et al. CT coronary angiography in patients with suspected angina due to coronary heart disease (SCOT-HEART): an open-label, parallel-group, multicentre trial [J]. Lancet, 2015, 385(9985): 2383-2391.
- [8] COLLET J P, THIELE H, BARBATO E, et al. 2020 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation [J]. Rev Esp Cardiol (Engl Ed), 2021, 74(6): 544.
- [9] 章丽云. 动态心电图与常规心电图诊断冠心病的应用价值 [J]. 中国卫生标准管理, 2021, 12(23): 88-91.  
ZHANG L Y. Application value of dynamic electrocardiogram and conventional electrocardiogram in diagnosing coronary heart disease [J]. Chin Health Stand Manag, 2021, 12(23): 88-91.
- [10] 韩笑,王美英. 血清同型半胱氨酸和脂蛋白(a)检测对冠心病的诊断价值 [J]. 宁夏医科大学学报, 2021, 43(10): 1072-1074.  
HAN X, WANG M Y. Diagnostic value of detection of serum homocysteine and lipoprotein (a) on coronary heart disease [J]. J Ningxia Med Univ, 2021, 43(10): 1072-1074.
- [11] 张美荣,赵明芬. 基于“治未病”思想指导下的冠心病风险预警研究 [J]. 中医药临床杂志, 2021, 33(9): 1646-1649.  
ZHANG M Y, ZHAO M F. Research on the risk of coronary heart disease based on the guidance of the idea of “treating the disease before it is treated” [J]. Clin J Tradit Chin Med, 2021, 33(9): 1646-1649.
- [12] WANG G K, ZHU J Q, ZHANG J T, et al. Circulating microRNA: a novel potential biomarker for early diagnosis of acute myocardial infarction in humans [J]. Eur Heart J, 2010, 31(6): 659-666.
- [13] 彭琴. 早发冠心病脂代谢差异表达基因筛选及研究 [D]. 衡阳: 南华大学, 2021: 000229.

- PENG Q. Screening and study of differential expression genes of lipid metabolism in early-onset coronary heart disease[D]. Hengyang: University of South China, 2021: 000229.
- [14] 张岳飞, 蔺鹏阳, 郭辉芳, 等. 红细胞分布宽度、平均血小板体积与早发冠心病的相关性[J]. 中国动脉硬化杂志, 2019, 27(10): 881-886.
- ZHANG Y F, LIN P Y, GUO H F, et al. Correlation between red blood cell distribution width and mean platelet volume and early-onset coronary heart disease[J]. Chin J Arterioscler, 2019, 27(10): 881-886.
- [15] 张书萌. 基于 iTRAQ 技术探讨家系早发冠心病血瘀证与 ITLN1、CFH 差异蛋白的相关性研究[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2021: 000197.
- ZHANG S M. Based on iTRAQ technology, the correlation between early-onset coronary heart disease blood stasis and ITLN1 and CFH differential proteins was discussed[D]. Changsha: Hunan University of Traditional Chinese Medicine, 2021: 000197.
- [16] 王娟, 许浩博, 乔树宾, 等. 吸烟对冠状动脉慢性完全闭塞病变患者的影响[J]. 中国分子心脏病学杂志, 2021, 21(6): 4292-4295.
- WANG J, XU H B, QIAO S B, et al. Effect of smoking on patients with chronic complete occlusive coronary artery lesions[J]. Chin J Mol Cardiol, 2021, 21(6): 4292-4295.
- [17] 吴坤, 梁晓娜, 王玲玲, 等. 冠心病心肌缺血患者心功能与血清生化指标的相关性[J]. 中国动脉硬化杂志, 2021, 29(5): 428-432.
- WU K, LIANG X N, WANG L L, et al. Correlation between cardiac function and serum biochemical indexes in patients with coronary heart disease myocardial ischemia[J]. Chin J Arterioscler, 2021, 29(5): 428-432.
- [18] 胡莉华, 胡桃红, 丁力平, 等. 早发和老年急性心肌梗死发病特点的比较[J]. 心血管康复医学杂志, 2012, 21(5): 492-495.
- HU L H, HU T H, DING L P, et al. Comparison of the pathogenesis characteristics of early onset and acute myocardial infarction in the elderly[J]. J Cardiovasc Rehabil Med, 2012, 21(5): 492-495.
- [19] 柳强, 胡有志, 薛雪. 冠心病患者单核细胞/淋巴细胞比率与冠状动脉病变严重程度的相关性分析[J]. 中国动脉硬化杂志, 2019, 27(10): 868-873.
- LIU Q, HU Y Z, XUE X. Correlation analysis between monocyte/lymphocyte ratio and severity of coronary artery disease in patients with coronary heart disease[J]. Chin J Arterioscler, 2019, 27(10): 868-873.
- [20] GENSINI G G. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease[J]. Am J Cardiol, 1983, 51(3): 606.
- [21] 闻志楠, 陈欣, 刘迎午, 等. 不同程度冠状动脉病变冠心病患者的代谢组学特点及诊断价值[J]. 中国动脉硬化杂志, 2020, 28(2): 134-140.
- WEN Z N, CHEN X, LIU Y W, et al. Metabolomics characteristics and diagnostic value of patients with coronary heart disease with different degrees of coronary artery disease[J]. Chin J Arterioscler, 2020, 28(2): 134-140.
- [22] 李华. 运动平板实验心电图对老年冠心病的诊断价值[J]. 影像研究与医学应用, 2021, 5(6): 86-87.
- LI H. Diagnostic value of exercise plate experimental ECG on elderly coronary heart disease[J]. Imag Res Med Applicat, 2021, 5(6): 86-87.
- [23] LI B, LI Y, HU L, et al. Role of circular RNAs in the pathogenesis of cardiovascular disease[J]. J Cardiovasc Transl Res, 2020, 13(4): 572-583.
- [24] 王猛, 胡芳, 曾莉容, 等. 血浆 miR-133、miR-208 及 miR-499 表达与冠状动脉狭窄程度的关系[J]. 中华全科医学, 2020, 18(2): 252-254.
- WANG M, HU F, ZENG L R, et al. Relationship between plasma miR-133, miR-208 and miR-499 expression and degree of coronary artery stenosis[J]. Chin J Gen Med, 2020, 18(2): 252-254.
- [25] ZHONG Z, WU H, ZHONG W, et al. Expression profiling and bioinformatics analysis of circulating microRNAs in patients with acute myocardial infarction[J]. J Clin Lab Anal, 2020, 34(3): e23099.
- [26] SONODA T, MATSUZAKI J, YAMAMOTO Y, et al. Serum microRNA-based risk prediction for stroke[J]. Stroke, 2019, 50(6): 1510-1518.
- [27] DING H, WANG Y, HU L, et al. Combined detection of miR-21-5p, miR-30Fa-3p, miR-30a-5p, miR-155-5p, miR-216a and miR-217 for screening of early heart failure diseases[J]. Biosci Rep, 2020, 40(3): 142-157.
- [28] CHEN X, BA Y, MA L J, et al. Characterization of microRNAs in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases[J]. Cell Res, 2008, 18(10): 997-1006.

(此文编辑 文玉珊)