

循环 miRNA 作为冠心病潜在生物标志物的研究进展

刘月娥 关秀茹

(哈尔滨医科大学附属第一医院检验科, 黑龙江 哈尔滨 150001)

【摘要】 冠心病是全球发病率和死亡率较高的一种心血管疾病, 给人类带来严重的社会经济负担。尽管医疗技术在不断地进步, 但目前广泛应用于冠心病诊断及评估的方法仍具有一定的局限性, 因此寻找一种新的用于冠心病早期诊断、严重性评估及预后判断的生物标志物是非常必要的。近年来新发现的循环 miRNA 有望成为许多疾病的潜在生物标志物, 如心血管疾病、癌症和代谢性疾病等。现从循环 miRNA 作为生物标志物的优点以及在冠心病的早期诊断、严重程度评估及预后判断中的作用进行综述。

【关键词】 冠心病; 循环 miRNA; 生物标志物

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.02.019

Circulating miRNA as A Potential Biomarker of Coronary Heart Disease

LIU Yue'e, GUAN Xiuru

(Department of Clinical Laboratory, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang, China)

【Abstract】 Coronary heart disease is a cardiovascular disease with high incidence rate and high mortality rate, which brings enormous socioeconomic burden to mankind. Despite the continuous progress of medical technology, the current methods widely used in the diagnosis and evaluation of coronary heart disease still have certain limitations, so it is necessary to find a new biomarker for the early diagnosis, severity evaluation and prognosis judgment of coronary heart disease. In recent years, the newly discovered circulating miRNA is expected to become a potential biomarker of many diseases, such as cardiovascular diseases, cancer, metabolic diseases, etc. This article reviews the advantages of circulating miRNA as a biomarker and its role in the early diagnosis, severity assessment and prognosis of coronary heart disease.

【Key words】 Coronary heart disease; Circulating miRNA; Biomarkers

冠心病是世界上最常见的心血管疾病之一, 是一种主要由动脉粥样硬化引起的慢性病, 许多研究揭示了冠心病的发病机制, 但冠心病的死亡人数仍在逐年增加^[1]。医疗技术的不断进步也使得冠心病的诊断方法不断完善, 但仍存在一定的局限性, 因此冠心病的早期诊断和有效预防在整个医学界面临着重大的挑战^[2-3]。近年来非侵入性生物标志物 miRNA 的发现为冠心病的预测和诊断提供了强有力的手段, 从而有助于临床医生尽早为冠心病患者提供最佳的预防和治疗措施。

1 冠心病的概述

1.1 冠心病的定义

冠心病是一种主要由动脉粥样硬化引起的慢性炎症性疾病, 是由于动脉粥样硬化斑块引起血管狭窄所致的心肌缺血, 从而导致临床上的一系列症状^[4]。临床上主要分为稳定型心绞痛 (stable angina pectoris,

SAP) 和急性冠脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS), ACS 主要包括不稳定型心绞痛 (unstable angina pectoris, UAP)、非 ST 段抬高心肌梗死 (non-ST segment elevation myocardial infarction, NSTEMI) 和 ST 段抬高心肌梗死 (ST segment elevation myocardial infarction, STEMI)^[5]。尽管医疗技术在不断地进步, 但冠心病仍是发达国家和发展中国家的主要死亡原因, 并给人类带来严重的社会经济负担^[6]。

1.2 冠心病诊断方法的不足

冠状动脉造影 (coronary angiography, CAG) 是诊断冠心病的金标准, 但操作方法有创、繁琐且成本昂贵, 检测范围主要在疾病的末期, 如多个血管受到影响或多处动脉狭窄, CAG 很难进行^[2]。此外, 目前应用最广泛的诊断冠心病的传统生物标志物, 如超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、肌酸激酶 MB (CK-MB)、脑钠肽 (BNP)、高敏肌钙蛋白 T/I (hs-TnT/hs-TnI) 和白细胞

计数等,它们不仅受到年龄、遗传背景、心脏相关疾病、药物和生活方式的混杂影响,且特异性不高,不能用于疾病的早期诊断,也不能预测冠心病的未来并发症^[3]。

2 miRNA 的概述

成熟 miRNA 是一种存在于所有真核生物中的由 18~25 个氨基酸组成的非编码短链 RNA^[7]。miRNA 前体通过特定的核糖核酸酶将茎环和末端环依次切割形成成熟的 miRNA。大多数物种的 miRNA 都具有高度精确的末端,因此 miRNA 可通过与靶 mRNA 的 3' 非翻译区(UTR)末端完全或部分互补结合,调节转录后基因表达,不仅可诱导 mRNA 切割和抑制 mRNA 翻译,且可通过去甲基化、去帽和核外消化机制促使 mRNA 降解,从而降低蛋白的表达^[8]。在某些情况下,miRNA 也可增强基因的转录或 mRNA 的翻译,从而提高蛋白质产物的水平^[9]。

miRNA 一直是备受关注的话题,已有研究表明 miRNA 在发育时间、细胞分化、胚胎发生、新陈代谢、器官发生和凋亡等许多生物学功能中发挥着重要的作用^[10],且它们的异常表达参与许多疾病的发生与发展,包括心血管疾病、代谢性疾病、癌症和病毒的感染等^[11]。其中,循环 miRNA 在体液中具有许多优势,成为许多疾病很有前途的治疗和诊断工具,并有望成为潜在的生物标志物^[12-13]。

3 循环 miRNA 作为潜在生物标志物的优点

循环 miRNA 作为生物标志物具有许多优点,与冠心病的传统生物标志物相比,循环 miRNA 不仅在体液中稳定存在,表达量在年龄、性别或采样时间之间的差异较小,且检测方法快速、简单、灵敏和经济^[3,14]。此外,循环 miRNA 在大多数体液临床标本中表达丰富,比传统的生物标志物更早地被检测到,且具有较高的组织类型、疾病状态特异性和敏感性^[1,12]。与确诊冠心病金标准的 CAG 相比,循环 miRNA 具有无创、方便和成本低廉的优点^[2]。

4 循环 miRNA 作为冠心病潜在生物标志物的临床应用研究

4.1 冠心病的早期诊断

冠心病在早期一般无任何症状,很难被发现,但冠心病的预测和早期诊断可使临床医生对患者进行危险分层,以便选择和决定合适的治疗方案,从而减轻冠状动脉并发症的发生^[15]。目前,已有多种研究表明循环 miRNA 可能是冠心病预测和早期诊断的新型生物标志物。

Kumar 等^[16]将受试者分为冠心病、动脉粥样硬化前正常冠状动脉(normal coronary artery, NCA)及健康

受试者三组,结果显示循环 miR-133b 和 miR-21 在 NCA、SAP 和 ACS 患者血浆中的表达水平较健康受试者显著下调或上调,并随疾病的不断进展逐渐降低或增高。由于循环 miR-133b 和 miR-21 在动脉粥样硬化前状态即可发生显著变化,因此可能作为冠心病早期诊断的潜在生物标志物。也有研究发现无保护左主干病变(unprotected left main coronary artery disease, uLMCAD)患者血浆中高表达的 miR-182-5p 和低表达的 miR-5187-5p 都有可能在有创诊断性 CAG 前区分 uLMCAD 患者和非冠状动脉疾病(coronary artery disease, CAD)对照组。因此,血浆 miR-182-5p 和 miR-5187-5p 有望成为 uLMCAD 患者早期诊断的合适生物标志物^[17]。

更为重要的是,一些循环 miRNA 在冠心病早期与传统的标志物相比,能更早地诊断冠心病。Li 等^[18]发现,急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)患者早期血浆中 miR-22-5p 和 miR-150-3p 的水平显著升高,表达高峰早于心脏肌钙蛋白 I(cardiac troponin I, cTnI);相反,循环 miR-132-5p 在 AMI 早期维持在低水平。且受试者操作特性曲线分析显示这三种 miRNA 组合与任何单一 miRNA 相比,区分 AMI 与对照组的能力显著提高。Bialek 等^[19]的研究也证实该结论,他们的结果显示 STEMI 患者入院时,血浆 miR-208a 水平显著升高,3 h 达到高峰,较心肌梗死传统的生物标志物 cTnI 和 CK-MB 出现得更早,达高峰的时间更早。

4.2 冠心病的鉴别诊断

循环 miRNA 可用来区分冠心病与非冠心病患者, Bukauskas 等^[20]发现在心肌梗死后前 24 h 内, STEMI 患者血清中低表达的 miR-30d-5p、miR-146a-5p 和 miR-23a-3p 对 STEMI 患者与健康对照者具有一定的区分能力[受试者操作特征曲线下面积(area under the curve, AUC)值分别为 0.745、0.800 和 0.806]。类似的,血浆中上调的 miR-126-5p、miR-20a-5p、miR-22-3p、miR-29a-3p、miR-30e-5p 和 miR-93-5p 以及下调的 miR-3184-3p 和 miR-671-3p 均可区分冠心病与 NCA 患者(AUC 值均>0.700)^[21]。Horvath 等^[22]也报道 STEMI 患者血浆中高表达的 miR-151-3p 和 miR-331 能显著区分 STEMI 患者和对照组,AUC 值均>0.750,但这两种 miRNA 的组合并不能提高诊断性能。

由于单一的循环 miRNA 对冠心病诊断的特异性和敏感性较低,因此多种循环 miRNA 的组合被许多学者提出。Nariman-Saleh-Fam 等^[23]的研究结果显示外周血单核细胞中的 miR-25、miR-21 和 PETN 基因这三种指标组合起来与任何单一指标相比,区分冠心病与其他各组之间的能力提高 5%~28%。Zhang

等^[24]发现,严重冠心病患者血浆中高表达的 let-7i-5p、miR-26a-5p、miR-32-3p 和 miR-3149 对诊断严重冠心病患者具有较高的特异性和敏感性,它们的 AUC 值分别为 0.634、0.745、0.795 和 0.818,且这四个 miRNA 的组合与任何一个 miRNA 相比,显示出更好的诊断性能(AUC 值为 0.837)。此外,另一项研究也证实,高表达的循环 miR-29a-3p、miR-574-3p 和 miR-574-5p 对冠心病具有较高的诊断能力(AUC 值分别为 0.830、0.792 和 0.789),且它们的组合将使诊断能力提高 8%~13%^[25]。因此,多种 miRNA 的组合将显著提高对冠心病的诊断性能,有望成为未来研究的新方向。

4.3 冠心病严重程度的评估

冠心病的严重程度与死亡率密切相关,因此冠心病严重程度的评估是至关重要的^[26]。许多研究表明,冠心病经 CAG 后,常使用 Gensini 评分(Gensini score, GS)、SYNTAX 评分(SYNTAX score, SS)及急性生理学和慢性健康状况评价 II(Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II, APACHE II)评分评估冠心病的严重程度和复杂性,从而更好地预测经皮冠脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)和冠状动脉旁路移植术的心血管风险和预后^[20,27]。

Bukauskas 等^[20]研究表明,STEMI 患者血清中 miR-23a-3p 的表达水平与 APACHE 评分呈负相关。Wang 等^[26]发现 SS>32(高 SS)组血浆 miR-208b 和 miR-499 水平明显高于 SS≤22(低 SS)组和 22<SS≤32(中 SS)组,且血浆 miR-208b 和 miR-499 水平与 SS 呈显著正相关,多因素 logistic 分析结果也显示 miR-208b 和 miR-499 是高 SS 的独立预测因子。类似的, Coban 等^[28]和 Li 等^[29]的研究结果表明冠心病患者外周血中的 has-miR-584-5p 和 miR-378 的表达水平明显低于健康对照组,且表达水平与 GS 呈负相关。其他的研究也报道,冠心病患者血浆中的 miR-155 和 miR-223 的水平高于对照组,且随 GS 的增加,含量均显著增加^[30-31]。以上所述的循环 miRNA 均可用于评估冠心病的严重程度,并可作为冠心病严重程度评估的新型生物标志物。

4.4 作为冠心病预后的标志物

miRNA 被认为是心血管疾病,特别是冠心病潜在的诊断性生物标志物。但很少有研究对未来心血管事件的风险分层进行分析。近年来有些研究表明一些循环 miRNA 可作为冠心病风险评估和预后的生物标志物^[32]。

一方面,循环 miRNA 可能是冠心病风险评估的有价值的生物标志物。Bukauskas 等^[20]发现,STEMI

患者血清中 miR-23a-3p 的下调与全球急性冠状动脉事件注册(GRACE)死亡率风险评分呈显著的负相关,但 Kaplan-Meier 生存曲线预测和 Cox 回归分析显示,miR-23a-3p 可能只对 STEMI 患者提供有限的短期预后价值。同样的, Mayer 等^[33]通过对冠心病患者的前瞻性研究发现,在稳定的慢性冠状动脉疾病患者中,miR-19a 的低表达与独立于其他传统心血管危险因素死亡风险显著增加相关。此外,一项对冠心病患者进行的 6 年随访研究也证实,血清中较高的 miR-423-3p 水平可显著提高经典心血管危险因素对冠心病的预测能力^[34]。

另一方面,循环 miRNA 可用来预测冠心病患者的主要心血管不良事件(major adverse cardiovascular events, MACEs)、死亡率、冠状动脉狭窄进展和再狭窄。He 等^[35]的研究表明,ACS 患者血浆中 miR-21 的表达水平越高,斑块越不稳定,发生急性心血管事件的风险越高。Tang 等^[36]发现,在接受 PCI 的使用阿司匹林和氯吡格雷的双重抗血小板治疗的冠心病患者中,高血浆 miR-142 水平与 MACEs 的显著高风险相关。同样的, Kim 等^[37]的一项 meta 分析证实,循环 miR-133a、miR-208b、miR-126、miR-197、miR-223 和 miR-122-5p 的高表达与高死亡率相关,而循环 miR-208b、miR-499-5p、miR-134、miR-328 和 miR-34a 的高表达与 MACEs 有关。此外,有研究报道,经 PCI 并植入药物洗脱支架的冠心病患者血浆中 let-7f、miR-19a、miR-210 和 miR-296 的水平与快速血管造影狭窄进展(rapid angiographic stenotic progression, RASP)风险降低独立相关,而血浆中 miR-19a、miR-126、miR-210 和 miR-378 与再狭窄风险降低独立相关^[38]。以上研究虽未进一步证实循环 miRNA 与冠心病患者 MACEs、死亡率以及冠状动脉狭窄的因果关系,但现阶段依然可通过检测循环血中某些特定 miRNA 的水平,对冠心病患者进行早期预测。本文所选择的对冠心病有诊断及预后作用的各种循环 miRNA 的总结见表 1。

5 总结及展望

循环 miRNA 在体液中具有稳定存在和表达丰富的优点,有望成为冠心病潜在的新型生物标志物,从而有助于冠心病患者的早期诊断、鉴别诊断、严重程度以及预后的评估,但在临床上的应用仍受到许多限制,因此对循环 miRNA 用于诊断的可行性有许多不确定性。首先大多数研究中的样本量较小,收集的样本处于疾病的不同阶段,导致同一种循环 miRNA 在冠心病中的升高或降低程度不一致,甚至有些 miRNA 在不同报告中呈相反的趋势。其次,检测循环 miRNA 的方法虽已

很成熟,但循环 miRNA 的含量较低而检测不出的情况时有发生。此外,循环 miRNA 的提取、定量方法及使用的参照基因未统一,导致检测结果无可比性。所以,稳定的循环 miRNA 作为冠心病的潜在生物标志物虽

具有很高的应用价值,但目前还不能用于临床,需扩大研究的样本量并优化检测方法,对循环 miRNA 的应用进行大规模的验证。

表 1 从冠心病近期研究选取的循环 miRNA 总结

| miRNA | 变化 | 研究群体 | 检测方法 | 作用 | 样本类型 | 参考文献 |
|---|--|--|-----------------------|---------------------|------|------|
| miR-133b miR-21 | 下调 上调 | CAD($n=78$) NCA($n=15$) vs HC($n=54$) | qRT-PCR | 早期诊断 | 血浆 | [16] |
| miR-5187-5p miR-182-5p | 下调 上调 | uLMCAD($n=27$) vs non-CAD($n=38$) | NGS qRT-PCR | 早期诊断 | 血浆 | [17] |
| miR-22-5p miR-150-3p miR-132-5p | 上调 上调 下调 | AMI($n=35$) vs control($n=55$) | qRT-PCR | 早期诊断 | 血浆 | [18] |
| miR-208a | 上调 | STEMI($n=19$) SCAD($n=12$) control($n=8$) | qRT-PCR | 早期诊断 | 血浆 | [19] |
| miR-30d-5p miR-146a-5p miR-23a-3p | 下调 下调 下调 | STEMI($n=62$) vs HC($n=26$) | qRT-PCR | 鉴别诊断 严重性评估 预后 | 血清 | [20] |
| miR-126-5p miR-20a-5p miR-22-3p miR-29a-3p miR-30e-5p miR-93-5p miR-3184-3p miR-671-3p | 上调 上调 上调 上调 上调 上调 下调 下调 | CAD($n=40$) vs NCA($n=10$) | NGS qRT-PCR | 鉴别诊断 | 血浆 | [21] |
| miR-151-3p miR-331 | 上调 上调 | STEMI($n=20$) vs SCAD($n=20$) NCA($n=20$) | qRT-PCR | 鉴别诊断 | 血浆 | [22] |
| miR-25 miR-21 | 上调 上调 | CAD($n=72$) ICAD($n=30$) vs control($n=74$) | qRT-PCR | 鉴别诊断 | PBMC | [23] |
| miR-26a-5p let-7i-5p miR-32-3p miR-3149 | 上调 上调 上调 上调 | CAD($n=40$) vs control($n=69$) | microarray qRT-PCR | 鉴别诊断 | 血浆 | [24] |
| miR-29a-3p miR-574-3p miR-574-5p | 上调 上调 上调 | CAD($n=88$) vs non-CAD($n=69$) | qRT-PCR | 鉴别诊断 | 血浆 | [25] |
| miR-208b miR-499 | 上调 上调 | CAD($n=195$) | qRT-PCR | 严重程度 评估 | 血浆 | [26] |

续表

| miRNA | 变化 | 研究群体 | 检测方法 | 作用 | 样本类型 | 参考文献 |
|--|--|---|---------------------------------|---------------|-------------------|---------|
| has-miR-584-5p | 下调 | CAD(<i>n</i> = 26) vs non-CAD(<i>n</i> = 36) | microarray qRT-PCR | 严重程度 评估 | 血清 | [28] |
| miR-378 | 下调 | CAD(<i>n</i> = 215) vs non-CAD(<i>n</i> = 52) | qRT-PCR | 严重程度 评估 | 血浆 | [29] |
| miR-155 miR-223 | 上调 上调 | CHD(<i>n</i> = 300) vs control(<i>n</i> = 100) | qRT-PCR | 严重程度 评估 | 血浆 | [30-31] |
| miR-19a | 下调 | CAD(<i>n</i> = 487) post-stroke(<i>n</i> = 329) | | 预后 (风险评估) | 血浆 | [33] |
| miR-423-3p | 上调 | CAD(<i>n</i> = 69) vs HC(<i>n</i> = 60) | small RNA sequencing qRT-PCR | 预后 (风险评估) | 血清 PBMC ECs | [34] |
| miR-21 | 上调 | ACS(<i>n</i> = 44) vs control(<i>n</i> = 25) | qRT-PCR | 预后 (MACEs) | 血浆 | [35] |
| miR-142 | 上调 | CAD(<i>n</i> = 1 345) | NGS qRT-PCR | 预后 (MACEs) | 血浆 | [36] |
| miR-133a miR-208b miR-126 miR-197 miR-223 miR-122-5p miR-499-5p miR-134 miR-328 miR-34a | 上调 上调 上调 上调 上调 上调 上调 上调 上调 上调 | CAD(<i>n</i> = 3 112) | qRT-PCR | 预后(死亡率、MACEs) | 血清 血浆 | [37] |
| miR-19a let-7f miR-210 miR-296 | 下调 下调 下调 下调 | RASP(<i>n</i> = 113) vs non-RASP(<i>n</i> = 173) | qRT-PCR | 预后(RASP) | 血浆 | [38] |
| miR-19a miR-126 miR-210 miR-378 | 下调 下调 下调 不变 | retenosis(<i>n</i> = 64) vs non-retenosis(<i>n</i> = 222) | qRT-PCR | 预后(再狭窄) | 血浆 | [38] |

注:qRT-PCR:定量实时聚合酶链反应;HC:健康对照组;control:对照组;SCAD:稳定型冠状动脉疾病;NGS:高通量测序;non-CAD:非冠状动脉疾病;ICAD:无明显狭窄的冠状动脉疾病;microarray:基因芯片;post-stroke:卒中后;small RNA sequencing:小RNA测序;non-RASP:非快速血管造影狭窄进展;retenosis:再狭窄;non-retenosis:非再狭窄;PBMC:外周血单个核细胞;ECs:内皮细胞。

参 考 文 献

- [1] Melak T, Baynes HW. Circulating microRNAs as possible biomarkers for coronary artery disease; a narrative review[J]. EJIFCC, 2019, 30(2): 179-194.
- [2] Su M, Niu Y, Dang Q, et al. Circulating microRNA profiles based on direct S-Poly(T) Plus assay for detection of coronary heart disease[J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(11): 5984-5997.
- [3] Zhang L, Zhang Y, Zhao Y, et al. Circulating miRNAs as biomarkers for early diagnosis of coronary artery disease[J]. Expert Opin Ther Pat, 2018, 28(8): 591-601.
- [4] Zhang Y, Zhang L, Wang Y, et al. MicroRNAs or long noncoding RNAs in diagnosis and prognosis of coronary artery disease[J]. Aging Dis, 2019, 10(2): 353-366.
- [5] Parizadeh SM, Ferns GA, Ghandehari M, et al. The diagnostic and prognostic value of circulating microRNAs in coronary artery disease; a novel approach to disease diagnosis of stable CAD and acute coronary syndrome[J]. J Cell Physiol, 2018, 233(9): 6418-6424.
- [6] GBD 2016 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex

- specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016; a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016[J]. *Lancet*, 2017, 390(10100):1151-1210.
- [7] van Meter EN, Onyango JA, Teske KA. A review of currently identified small molecule modulators of microRNA function[J]. *Eur J Med Chem*, 2020, 188: 112008.
- [8] Carthew RW, Sontheimer EJ. Origins and mechanisms of miRNAs and siRNAs[J]. *Cell*, 2009, 136(4):642-655.
- [9] Valinezhad Orang A, Safaralizadeh R, Kazemzadeh-Bavili M. Mechanisms of miRNA-mediated gene regulation from common downregulation to mRNA-specific upregulation[J]. *Int J Genomics*, 2014, 2014:970607.
- [10] Ha M, Kim VN. Regulation of microRNA biogenesis[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2014, 15(8):509-524.
- [11] Saliminejad K, Khorram Khorshid HR, Soleymani Fard S, et al. An overview of microRNAs: biology, functions, therapeutics, and analysis methods[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(5):5451-5465.
- [12] Mori MA, Ludwig RG, Garcia-Martin R, et al. Extracellular miRNAs: from biomarkers to mediators of physiology and disease[J]. *Cell Metab*, 2019, 30(4):656-673.
- [13] Sabre L, Punga T, Punga AR. Circulating miRNAs as potential biomarkers in myasthenia gravis: tools for personalized medicine[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 213.
- [14] Doxakis E. Cell-free microRNAs in Parkinson's disease: potential biomarkers that provide new insights into disease pathogenesis[J]. *Ageing Res Rev*, 2020, 58: 101023.
- [15] Kaudewitz D, Zampetaki A, Mayr M. MicroRNA biomarkers for coronary artery disease? [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2015, 17(12):70.
- [16] Kumar D, Narang R, Sreenivas V, et al. Circulatory miR-133b and miR-21 as novel biomarkers in early prediction and diagnosis of coronary artery disease[J]. *Genes (Basel)*, 2020, 11(2):164.
- [17] Zhu L, Chen T, Ye W, et al. Circulating miR-182-5p and miR-5187-5p as biomarkers for the diagnosis of unprotected left main coronary artery disease[J]. *J Thorac Dis*, 2019, 11(5):1799-1808.
- [18] Li H, Zhang P, Li F, et al. Plasma miR-22-5p, miR-132-5p, and miR-150-3p are associated with acute myocardial infarction[J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 5012648.
- [19] Bialek S, Gorko D, Zajkowska A, et al. Release kinetics of circulating miRNA-208a in the early phase of myocardial infarction[J]. *Kardiol Pol*, 2015, 73(8):613-619.
- [20] Bukauskas T, Mickus R, Cereskevicius D, et al. Value of serum miR-23a, miR-30d, and miR-146a biomarkers in ST-elevation myocardial infarction[J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25:3925-3932.
- [21] Zhong Z, Zhong W, Zhang Q, et al. Circulating microRNA expression profiling and bioinformatics analysis of patients with coronary artery disease by RNA sequencing[J]. *J Clin Lab Anal*, 2020, 34(1):e23020.
- [22] Horvath M, Horvathova V, Hajek P, et al. MicroRNA-331 and microRNA-151-3p as biomarkers in patients with ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):5845.
- [23] Nariman-Saleh-Fam Z, Vahed SZ, Aghaee-Bakhtiari SH, et al. Expression pattern of miR-21, miR-25 and PTEN in peripheral blood mononuclear cells of patients with significant or insignificant coronary stenosis[J]. *Gene*, 2019, 698:170-178.
- [24] Zhang X, Cai H, Zhu M, et al. Circulating microRNAs as biomarkers for severe coronary artery disease[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(17):e19971.
- [25] Zhang L, Zhang Y, Xue S, et al. Clinical significance of circulating microRNAs as diagnostic biomarkers for coronary artery disease[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(1):1146-1150.
- [26] Wang W, Li T, Gao L, et al. Plasma miR-208b and miR-499: potential biomarkers for severity of coronary artery disease[J]. *Dis Markers*, 2019, 2019: 9842427.
- [27] Verma B, Katyal D, Patel A, et al. Relation of systolic and diastolic epicardial adipose tissue thickness with presence and severity of coronary artery disease (The EAT CAD study)[J]. *J Family Med Prim Care*, 2019, 8(4):1470-1475.
- [28] Coban N, Pirim D, Erkan AF, et al. Hsa-miR-584-5p as a novel candidate biomarker in Turkish men with severe coronary artery disease[J]. *Mol Biol Rep*, 2020, 47(2):1361-1369.
- [29] Li H, Gao F, Wang X, et al. Circulating microRNA-378 levels serve as a novel biomarker for assessing the severity of coronary stenosis in patients with coronary artery disease[J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(5):BSR20182016.
- [30] Guo JF, Zhang Y, Zheng QX, et al. Association between elevated plasma microRNA-223 content and severity of coronary heart disease[J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2018, 78(5):373-378.
- [31] Qiu XK, Ma J. Alteration in microRNA-155 level correspond to severity of coronary heart disease[J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2018, 78(3):219-223.
- [32] Schulte C, Molz S, Appelbaum S, et al. miRNA-197 and miRNA-223 predict cardiovascular death in a cohort of patients with symptomatic coronary artery disease[J]. *PLoS One*, 2015, 10(12):e0145930.
- [33] Mayer O Jr, Seidlerová J, Černá V, et al. The low expression of circulating microRNA-19a represents an additional mortality risk in stable patients with vascular disease[J]. *Int J Cardiol*, 2019, 289:101-106.
- [34] Wang X, Dong Y, Fang T, et al. Circulating microRNA-423-3p improves the prediction of coronary artery disease in a general population-six-year follow-up results from the China-Cardiovascular Disease Study[J]. *Circ J*, 2020, 84(7):1155-1162.
- [35] He W, Zhu L, Huang Y, et al. The relationship of microRNA-21 and plaque stability in acute coronary syndrome[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(47):e18049.
- [36] Tang QJ, Lei HP, Wu H, et al. Plasma miR-142 predicts major adverse cardiovascular events as an intermediate biomarker of dual antiplatelet therapy[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2019, 40(2):208-215.
- [37] Kim JS, Pak K, Goh TS, et al. Prognostic value of microRNAs in coronary artery diseases: a meta-analysis[J]. *Yonsei Med J*, 2018, 59(4):495-500.
- [38] Dai R, Liu Y, Zhou Y, et al. Potential of circulating pro-angiogenic microRNA expressions as biomarkers for rapid angiographic stenotic progression and restenosis risks in coronary artery disease patients underwent percutaneous coronary intervention[J]. *J Clin Lab Anal*, 2020, 34(1):e23013.

收稿日期:2020-07-08