

· 临床研究 ·

血清 miR-208a 在急性冠状动脉综合征早期鉴别诊断中的价值

耿国英 刘恒亮 赵玉洁 巴宁 毛磊 吴雷 陈文山

郑州人民医院心血管内科 450000

通信作者:刘恒亮,Email:Liuhengliang66@163.com

【摘要】 目的 探讨血清 miR-208a 在急性冠状动脉综合征(ACS)患者早期鉴别诊断中的临床价值。**方法** 选取 2016 年 1 月至 2018 年 1 月在我院心内科收治的 100 例 ACS 患者为研究对象,分为非 ST 端抬高性心肌梗死组(NSTEMI 组)和不稳定型心绞痛组(UA 组),各 50 例;选取同期的 50 例健康人为对照组。对比三组患者入院即刻、4 h、12 h、24 h 血清中 miR-208a、肌钙蛋白 T(cTnT)和肌酸激酶同工酶(CK-MB)的水平变化;ROC 曲线分析入院即刻上述血清指标分别在诊断 NSTEMI 和 UA 中的早期诊断价值,并分析 miR-208a 水平与 cTnT、CK-MB 的相关性。**结果** 治疗入院即刻及对照组空腹状态下,三组血清 miR-208a、cTnT 水平差异存在统计学意义($P < 0.05$);血清 CK-MB 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。不同监测时间点 NSTEMI 组和 UA 组患者血清 miR-208a、cTnT 和 CK-MB 水平差异均存在统计学意义($P < 0.05$);进一步经多重比较,结果发现:(1)两组患者入院即刻血清 miR-208a 和 cTnT 水平比较,结果均存在统计学差异($P < 0.05$),血清 CK-MB 水平无统计学差异($P > 0.05$);(2)入院后 4、12、24 h,组间上述三种生化指标比较,结果均存在统计学差异($P < 0.05$)。ROC 曲线分析显示,miR-208a 在 ACS 中具有较高诊断价值($AUC > 0.9$, $P = 0.004$),其中最佳诊断参数为 9.278;cTnT 在诊断中具有中等诊断价值($0.7 < AUC < 0.9$, $P = 0.013$),最佳诊断值为 5.147 $\mu\text{g/L}$;CK-MB 指标具有较低诊断价值($0.5 < AUC < 0.7$, $P = 0.031$),此时最佳诊断值为 82.716 U/L。ACS 患者中血清 miR-208a 水平与 cTnT 水平呈正相关($P < 0.05$),与 CK-MB 水平无相关性($P > 0.05$)。**结论** 血清 miR-208a 在 ACS 患者的早期诊断效果优于 cTnT 和 CK-MB,对 NSTEMI 的鉴别能力优于 UA。

【关键词】 miR-208a; RNA,信使; 急性冠状动脉综合征

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2020.08.005

The clinical value of serum Mir-208a in early differential diagnosis of acute coronary syndrome

Geng Guoying, Liu Hengliang, Zhao Yujie, Ba Ning, Mao Lei, Wu Lei, Chen Wenshan

Department of Cardiovascular Medicine, Zhengzhou People's Hospital, Zhengzhou 450000, China

Corresponding author: Liu Hengliang, Email: Liuhengliang66@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the clinical value of serum miR-208a in early differential diagnosis of acute coronary syndrome(ACS). **Methods** One hundred ACS patients admitted to our department from January 2016 to January 2018 were randomly divided into the non-ST elevation myocardial infarction(NSTEMI) group($n = 50$) and the unstable angina(UA) group($n = 50$). Fifty healthy people during the same period were included as the control group(control). Serum levels of miR-208a, cardiac troponin-T(cTnT) and creatine kinase MB isoenzyme(CK-MB) were detected immediately, 4 h, 12 h and 24 h after admission and compared among the three groups of NSTEMI, UA and control. Receiver operating characteristic(ROC) curve was used to analyze the early diagnostic value of above serum indexes in NSTEMI and UA group, and the correlations of miR-208a level with cTnT and CK-MB were analyzed. **Results** Serum miR-208a and cTnT levels had significant differences($P < 0.05$), while serum CK-MB level had no significant difference($P > 0.05$) among the NSTEMI and UA groups immediately after admission and the control group in the fasting state. There were significant differences in serum miR-208a, cTnT and CK-MB levels between NSTEMI group and UA group at different time points($P < 0.05$). After further multiple comparisons, the results showed that serum miR-208a and cTnT levels had statistical differences($P < 0.05$) and serum CK-MB level had no difference($P > 0.05$) between the NSTEMI group and the UA group immediately after admission. The above three biochemical indexes showed statistically significant differences between the NSTEMI group and the UA group at 4 h, 12 h and 24 h after admission($P < 0.05$). ROC curve

analysis showed that miR-208a had a high diagnostic value in ACS ($AUC > 0.9$, $P = 0.004$), and the best diagnostic cut-off point was 9.278. The cTnT had a medium diagnostic value in ACS ($0.7 < AUC < 0.9$, $P = 0.013$), and the diagnostic cut-off point was $5.147 \mu\text{g/L}$. CK-MB had a low diagnostic value in ACS ($0.5 < AUC < 0.7$, $P = 0.031$), and the diagnostic cut-off point was 82.716 u/L . Serum miR-208a level was positively correlated with cTnT level in ACS patients ($P < 0.05$), and there was no correlation between serum miR-208a level and CK-MB level ($P > 0.05$). **Conclusions** Serum miR-208a has a higher value in early diagnosis of ACS than cTnT and CK-MB, and it has a better differentiation ability of NSTEMI than UA.

【Key words】 miR-208a; RNA, messenger; Acute coronary syndrome

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2020.08.005

急性冠状动脉综合征(ACS)是一组由冠状动脉内不稳定的粥样斑块破裂或糜烂,引起血栓形成并导致急性心肌缺血的临床综合征,临床多以胸痛和心律失常为首要症状^[1]。心脏肌钙蛋白(cTn)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)为临床诊断心肌损伤坏死的主要血清标志物。cTn 的敏感性和准确性优于 CK-MB,但两者对于 ACS 早期诊断的意义并不明显^[2-3],研究指出 miR-208a 可在早期心肌缺血后即刻升高,但在 ACS 患者中是否具有早期诊断意义尚不明确^[4]。为此,本研究通过采用检测患者外周血中 miR-208a 含量,探讨其对于 ACS 早期诊断的临床价值。

对象和方法

一、对象

选取 2016 年 1 月至 2018 年 1 月在我院心血管内科收治的 ACS 患者,遵循入院标准及排除标准,共纳入 100 例患者,根据病情类型分为非 ST 端抬高性心肌梗死组(NSTEMI 组)和不稳定型心绞痛组(UA 组),每组 50 例。NSTEMI 组男 31

例,女 19 例,年龄 $34 \sim 89$ 岁,平均 (58.2 ± 14.0) 岁;UA 组男 28 例,女 22 例,年龄 $37 \sim 87$ 岁,平均 (59.0 ± 11.5) 岁。另选取同时期我院体检的 50 例健康人纳入对照组,男 24 例,女 26 例,年龄 $39 \sim 85$ 岁,平均 (61.4 ± 10.6) 岁。患者一般临床资料,见表 1。

纳入标准:(1)患者存在胸痛症状,且舌下含服硝酸甘油不能完全缓解;(2)心电图波形呈现一过性 ST 段和 T 波改变;(3)患者自胸痛症状发作至入院,时间间隔 $< 4 \text{ h}$;(4)患者一般情况良好,无恶性肿瘤病史,近 3 个月无严重感染、手术、放疗及药物服用史;(5)患者依从性良好,能坚持定期随访者。排除标准:(1)ACS 发病机制不明者;(2)症状发作至入院间隔 $> 4 \text{ h}$ 者;(3)既往心脑血管疾病史或仅半年内存在心肌梗死病史者;(4)存在血液系统疾病或免疫功能障碍者。

本研究已经我院伦理委员会批准(YTC2015265132),所有入组人员均对本研究方案详细了解并签署知情同意书。

表 1 三组患者入院时一般临床资料比较

项目	NSTEMI 组(50 例)	UA 组(50 例)	对照组(50 例)	F、t 或 χ^2 值	P 值
年龄	58.2 ± 14.0	59.0 ± 11.5	61.4 ± 10.6	2.646	0.266
性别(例)				1.996	0.369
男	31	28	24		
女	19	22	26		
入院间隔时间($\bar{x} \pm s, \text{h}$)	1.91 ± 0.85	2.04 ± 0.87	—	-0.779	0.438
吸烟史(例)	39	34 ^a	16	24.259	0.000
糖尿病史(例)	15	10	13	1.339	0.512
收缩压($\bar{x} \pm s, \text{mmHg}$)	158.4 ± 20.3	161.4 ± 16.9^a	124.7 ± 10.2	6.832	0.004
舒张压($\bar{x} \pm s, \text{mmHg}$)	95.3 ± 12.1	100.4 ± 11.5^a	87.4 ± 9.6	4.164	0.039
总胆固醇($\bar{x} \pm s, \text{mmol/L}$)	7.47 ± 2.12	7.92 ± 2.39^a	3.16 ± 0.62	9.121	0.000
三酰甘油($\bar{x} \pm s, \text{mmol/L}$)	2.46 ± 0.68	2.53 ± 1.03^a	0.76 ± 0.11	7.183	0.000
HDL-C($\bar{x} \pm s, \text{mmol/L}$)	0.84 ± 0.12	0.73 ± 0.17	0.91 ± 0.22	2.837	0.221
LDL-C($\bar{x} \pm s, \text{mmol/L}$)	6.84 ± 2.16	7.03 ± 1.88^a	2.14 ± 0.83	6.924	0.000
白细胞($\bar{x} \pm s, \times 10^9/\text{L}$)	7.32 ± 2.15	7.91 ± 1.63	6.84 ± 2.43	1.349	0.423
血红蛋白($\bar{x} \pm s, \text{g/L}$)	176.32 ± 24.51	183.65 ± 27.22	180.31 ± 19.74	1.564	0.411
血小板($\bar{x} \pm s, \times 10^9/\text{L}$)	316.72 ± 46.54	328.47 ± 37.71^a	247.13 ± 31.62	5.831	0.000

注:—示无数据;HDL-C:高密度脂蛋白胆固醇,LDL-C:低密度脂蛋白胆固醇;NSTEMI:非 ST 端抬高性心肌梗死;UA:不稳定型心绞痛;NSTEMI 组与 UA 组比较,^a $P > 0.05$

二、方法

1. 标本采集: ACS 患者在入院即刻及各监测时间点, 采用静脉采血方式抽取外周血 3~4 ml; 对照组健康患者采用晨起空腹采血方式, 收集等量外周血标本。均置于 4℃ 下保存并进行测定。

2. 实时荧光定量 PCR(qRT-PCR) 监测 miR-208a 表达: 取全血标本 4℃ 下置于低温离心机(美国 Sigma 公司) 2 000 r/min 离心 10 min, 取上层血浆转移至 1.5 ml EP 管中, 15 000 r/min 离心 10 min。吸取 400 μ l 样品采用 RNAeasy 试剂盒(美国 Abbiotec 公司) 提取总 RNA, 并经 NanoDrop One 分光光度计(美国 ThermoFisher Scientific) 检测 RNA 浓度。miR-208a 引物有广州吉赛生物科技有限公司设计合成, 引物序列: Forward: 5'-GCGGACCAATCCTAGTATGC-3', Reverse: 5'-CAATACTGCCAGCTACCGTC-3'。使用 qRT-PCR 试剂盒(德国 QIAGEN 公司) 通过 miScript II RT Kit 进行反转录获得 cDNA, 在 0.2 ml EP 管中配制反应溶液, 震荡后置于 PCR 分析仪(瑞士罗氏公司) 中进行测定, 总反应体积为 25 μ l。其中 Premix Taq 12.5 μ l, cDNA 2.0 μ l, 上下游引物各为 0.5 μ l。反应条件: 5℃ 预变性 30 s, 95℃ 变性 5 s, 60℃ 退火 30 s, 72℃ 延伸 20 s, 共 40 个循环。应用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 计算相对表达量, 每例样本重复测量 3 次。

3. 酶联免疫法检测 cTnT、CK-MB 表达: 取全血样本 4℃ 下 2 000 r/min 离心 20 min, 收集上清, 按照 cTnT 和 CK-MB 酶联免疫吸附试剂盒(南京卡米洛生物公司) 操作方法, 采用 Elecsys 2010 分析仪进行指标含量测定。

4. 评估指标: (1) 详细记录三组患者性别、年龄、入院间隔时间、相关病史及各项血清生化指标等一般临床资料数据; (2) 监测入院即刻及入院后 4、12、24 h, NSTEMI 组和 UA 组患者的血清 miR-208a、cTnT、CK-MB 含量水平; (3) 入院即刻及空腹状态下, 根据三组患者上述指标血清含量水平, 采用 ROC 曲线下面积(AUC) 评估对 ACS 的诊断价值, 并计算最佳诊断阈值(cut off 值); (4) 分析血清 miR-208a 水平与 cTnT、CK-MB 的相关性。

三、统计学方法

用 SPSS20.0 统计学软件对数据进行分析。计量资料符合正态分布用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用独立样本 t 检验, 三组间各指标比较采用单因

素方差分析, 计数型数据组间比较采用 χ^2 检验。不同时间 miR-208a、cTnT、CK-MB 水平比较采用重复测量方差分析和多重比较; 采用 ROC 曲线分析各指标的诊断效能, 相关性采用 Pearson 分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、血清学指标变化

空腹状态下, 对照组健康人群血清 miR-208a 相对表达量为 (1.27 ± 0.33) , cTnT 水平为 $(0.12 \pm 0.05) \mu\text{g/L}$, CK-MB 为 $(24.13 \pm 4.62) \text{U/L}$ 。NSTEMI 组和 UA 组上述各指标水平见表 2。两组患者入院即刻及对照组空腹状态下血清各项指标结果经单因素方差分析及两两比较提示: (1) 三组血清 miR-208a 水平差异存在统计学意义 ($F = 62.316, P = 0.000$), 三组间两两比较结果均存在统计学意义 ($P < 0.05$); (2) 三组间血清 cTnT 水平不全相同 ($F = 31.258, P = 0.037$), 其中 NSTEMI 组水平与 UA 组、对照组比较均存在统计学差异 ($P < 0.05$), UA 组与对照组间水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$); (3) 三组间血清 CK-MB 水平比较, 差异无统计学意义 ($F = 19.831, P = 0.462$)。

两组患者不同时点血清 miR-208a、cTnT 和 CK-MB 水平差异均存在统计学意义; 进一步选取各时间点生化指标水平进行多重比较, 结果提示: (1) 两组患者入院即刻血清 miR-208a 和 cTnT 水平比较, 结果差异均存在统计学意义 ($t = -3.351, -1.686, P = 0.002, 0.031$), 血清 CK-MB 水平差异无统计学意义 ($t = 1.317, P = 0.384$); (2) 入院后 4、12、24 h, 组间上述三种生化指标比较, 结果差异均存在统计学意义 ($P < 0.05$)。

二、ROC 曲线分析 miR-208a、cTnT、CK-MB 的诊断效能

miR-208a 诊断价值较高 ($\text{AUC} > 0.9$, 其中最佳诊断参数为 9.728; cTnT 诊断价值中等 ($0.7 < \text{AUC} < 0.9$), 最佳诊断值为 5.147 $\mu\text{g/L}$; CK-MB 指标诊断价值较低 ($0.5 < \text{AUC} < 0.7$), 最佳诊断值为 82.716 U/L。见表 3。

三、相关性分析

Pearson 相关性分析结果表明, ACS 患者中血清 miR-208a 水平与 cTnT 水平呈正相关 ($r = 1.573, P = 0.021$), 血清 miR-208a 水平与 CK-MB 水平无相关性 ($r = -0.194, P = 0.218$)。

表 2 不同时间二组患者血清 miR-208a、cTnT、CK-MB 指标变化($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	miR-208a				F 值	P 值
		入院即刻	4 h	12 h	24 h		
NSTEMI 组	50	22.27 $\pm$ 9.58	48.19 $\pm$ 13.74	64.36 $\pm$ 21.51	93.51 $\pm$ 22.67	47.214	0.012
UA 组	50	13.45 $\pm$ 4.74	31.24 $\pm$ 10.52	50.19 $\pm$ 17.44	72.31 $\pm$ 16.23	51.834	0.009
组别	例数	cTnT(μ g/L)				F 值	P 值
		入院即刻	4 h	12 h	24 h		
NSTEMI 组	50	1.41 $\pm$ 0.37	12.35 $\pm$ 4.68	62.82 $\pm$ 17.34	113.57 $\pm$ 32.41	91.483	0.000
UA 组	50	0.13 $\pm$ 0.06	7.31 $\pm$ 2.57	56.33 $\pm$ 12.61	84.39 $\pm$ 27.32	76.524	0.000
组别	例数	CK-MB(U/L)				F 值	P 值
		入院即刻	4 h	12 h	24 h		
NSTEMI 组	50	25.47 $\pm$ 5.81	42.16 $\pm$ 9.83	163.42 $\pm$ 31.37	201.52 $\pm$ 40.44	82.316	0.000
UA 组	50	24.79 $\pm$ 3.26	33.71 $\pm$ 7.25	132.84 $\pm$ 29.76	183.31 $\pm$ 36.87	92.474	0.000

注:cTnT 为肌钙蛋白 T,CK-MB 为肌酸激酶同工酶;NSTEMI 为非 ST 段抬高性心肌梗死;UA 为不稳定型心绞痛

表 3 miR-208a、cTnT 及 CK-MB 诊断效能 ROC 曲线分析结果

指标	AUC 值	P 值	截断值	敏感度(%)	特异度(%)	95%CI 值
miR-208a	0.954	0.004	9.728	92.31	80.25	0.924~0.537
cTnT(μ g/L)	0.814	0.013	5.147	87.64	90.11	0.918~0.654
CK-MB(U/L)	0.682	0.031	82.716	63.52	82.21	0.827~0.639

注:cTnT 为肌钙蛋白 T,CK-MB 为肌酸激酶同工酶

讨 论

miRNAs 是一类由内源基因编码的长度约 20~24 个核苷酸的小 RNA 分子,可通过调控相应靶基因的转录过程对维持组织稳态和正常生理功能进行精细调节^[5]。临床观察显示,非 ST 段抬高的急性冠脉综合征(NSTE-ACS)可占有 ACS 病例的 90%,并已逐渐成为一种常见的心血管疾病,严重影响老年人群的生命健康安全^[6]。在 NSTE-ACS 类型中主要包括不稳定型心绞痛(UA)和非 ST 段抬高型心肌梗死(NSTEMI),两者虽在致病原因和临床表现中相似,但在缺血严重程度和是否导致心肌严重损害方面存在不同,因此在临床症状发作后 4 h 内早期诊断并识别 ACS,对于改善患者预后意义重大^[7]。

本研究通过检测不同类型 ACS 患者和健康人群中血清 miR-208a 水平,并与常规生化指标进行对比,结果显示在 ACS 患者入院时,血清 miR-208a 水平即出现明显升高,且 NSTEMI 组患者上升幅度高于 UA 组;NSTEMI 组患者血清 cTnT 水平明显上升,而 UA 组患者水平与正常生理水平并无明显改变;ACS 患者和健康人群的血清 CK-MB 水平均无明显升高。随发病时间延长,ACS 患者上述三种指标水平均呈持续上升趋势,且 NSTEMI 组水平均高于 UA 组。miR-208 是高度保守的 miRNAs 家族,

由 miR-208a、miR-208b 和 miR-499 组成,三者具有相似的核苷酸序列和组织表达形式。miR-208a 由 Myh6 基因第 29 号内含子编码并在心脏中特异性表达,通过调节心脏肌球蛋白容量和肌纤维性能,参与动脉粥样硬化斑块形成、心肌梗死以及血管损伤后修复过程;miR-208b 则在啮齿类动物胚胎时期心脏中表达量较高,至成年后表达水平显著下降。有学者认为,miR-208a 和 miR-208b 为不同发育时期以相同 mRNAs 为靶点的不同表现形式^[8-9]。血清 miR-208a 在急性心肌梗死(AMI)发生即刻至 1 h 内可显著升高约 60 倍,并在 5 h 达峰^[10];同样在临床测定中发现 miR-208a 在 AMI 患者中显著升高(30/33),这与本研究结果相一致,提示血清 miR-208a 在 ACS 临床诊断中具有一定作用。肌钙蛋白 T(cTnT)是肌肉收缩和舒张过程的重要调节蛋白,只在心肌表达并可作为心肌损伤坏死的标志物,对 AMI 和 UA 的诊断和危险分层有重要临床意义。临床研究证实,cTnT 在 AMI 发生 3~6 h 开始释放,10~24 h 达峰,10~15 d 恢复正常,且浓度水平与心肌损伤程度存在高度相关性^[11]。肌酸激酶同工酶(CK-MB)主要存在于心肌组织中,占血清 CK 含量的 0~4%,血清含量增高可见于急性心肌梗死和骨骼肌损伤,并在损伤后 5~7 h 释放入血。张一凡^[12]等研究发现,尽管 cTnT 在心血管疾病诊断中的敏感度和心肌特异性均优于 CK-MB,并逐渐取代

CK-MB 成为 AMI 诊断生化标志物的金指标,但由于传统实验室标记物在症状发作后 4 h 内不是持续升高,因此两者对于 ACS 疾病的早期诊断价值均不明显。结合既往研究结果,本研究推测 miR-208a 在 ACS 早期诊断方面优于 cTnT 和 CK-MB。

本研究结果显示,miR-208a 对于 ACS 具有较高的诊断价值,诊断效能强于 cTnT 和 CK-MB。Corsten^[13]指出,miR-208a 与心肌增厚、心肌细胞损伤与心力衰竭密切相关,可作为心脏性死亡和心衰的有力预测因子,结合本研究发现,笔者推测血清中 miR-208a 水平早期升高可能与 ACS 患者冠状动脉内血栓形成引发急性心肌损伤有关,但具体诱发机制尚需进一步探讨。另外,本研究中 miR-208a 水平与 cTnT 呈正相关,与 CK-MB 水平无相关性;同样,部分学者^[14]也在临床研究中有类似报道,以上结果均表明 miR-208a 能够较 cTnT 更快速(0~4 h 内)反映心肌损伤的发生。

综上,miR-208a 可在 ACS 患者血清中高表达,表达时间均较 cTnT 和 CK-MB 缩短,诊断效能优于上述两种实验室指标,可作为一种新型生物学指标用于的早期识别和诊断急性冠状动脉综合征。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Stucchi M, Cantoni S, Piccinelli E, et al. Anemia and acute coronary syndrome: current perspectives [J]. Vasc Health Risk Manag, 2018, 14: 109-118. DOI: 10.2147/VHRM.S140951.
- [2] Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 64 (24): e139-e228. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.09.017.
- [3] Piironen M, Ukkola O, Huikuri H, et al. Trends in long-term prognosis after acute coronary syndrome [J]. Eur J Prev Cardiol, 2017, 24(3): 274-280. DOI: 10.1177/2047487316679522.
- [4] 王洁, 刘学波. miRNA 在心脏疾病中的研究进展 [J]. 同济大学学报(医学版), 2014, 35(6): 124-128. DOI: 10.3969/j.issn1008-0392.2014.06.026.
Wang J, Liu XB. Research advances on miRNA in heart disease [J]. J Tongji Univ (Med Sci), 2014, 35(6): 124-128. DOI: 10.3969/j.issn1008-0392.2014.06.026.
- [5] 范嘉元, 刘丹, 张广伟. 动脉粥样硬化相关 miRNAs 研究新进展 [J]. 实用医学杂志, 2019, 35 (18): 2967-2972. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2019.18.030.
- [6] Fan ZY, Liu D, Zhang GW. Recent advances in miRNAs associated with atherosclerosis [J]. J Prac Med, 2019, 35 (18): 2967-2972. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2019.18.030.
- [7] Hedayati T, Yadav N, Khanagavi J. Non-ST-Segment Acute Coronary Syndromes [J]. Cardiol Clin, 2018, 36 (1): 37-52. DOI: 10.1016/j.ccl.2017.08.003.
- [7] 袁晓燕, 隋秀梅, 张道强, 等. 可溶性 ST2 与超敏 C 反应蛋白在急性冠脉综合征中的诊断价值 [J]. 标记免疫分析与临床, 2019, 26 (11): 1814-1817. DOI: 10.11748/bjmy.issn.1006-1703.2019.11.004.
Yuan XY, Sui XM, Zhang DQ, et al. The diagnostic value of soluble ST2 and high-sensitivity C-reactive protein in acute coronary syndrome [J]. Lab Immun Clin Med, 2019, 26 (11): 1814-1817. DOI: 10.11748/bjmy.issn.1006-1703.2019.11.004.
- [8] Hortmann M, Walter JE, Benning L, et al. Droplet digital PCR of serum miR-499, miR-21 and miR-208a for the detection of functionally relevant coronary artery disease [J]. Int J Cardiol, 2019, 275: 129-135. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.08.031.
- [9] Noszczyk-Nowak A, Zacharski M, Michalek M. Screening for circulating MiR-208a and b in different cardiac arrhythmias of dogs [J]. J Vet Res, 2018, 62 (3): 359-363. DOI: 10.2478/jvetres-2018-0051.
- [10] Oliveira-Carvalho V, Carvalho VO, Bocchi EA. The emerging role of miR-208a in the heart [J]. DNA Cell Biol, 2013, 32(1): 8-12. DOI: 10.1089/dna.2012.1787.
- [11] Wang F, Yuan Y, Yang P, et al. Extracellular vesicles-mediated transfer of miR-208a/b exaggerate hypoxia/reoxygenation injury in cardiomyocytes by reducing QKI expression [J]. Mol Cell Biochem, 2017, 431 (1-2): 187-195. DOI: 10.1007/s11010-017-2990-4.
- [12] 张一凡, 谢莲娜, 司瑞, 等. 循环 miR-208 在心血管疾病中的价值探索 [J]. 中国心血管病研究, 2015, 13 (8): 678-681. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5301.2015.08.002.
Zhang YF, Xie LN, Si R, et al. The value exploration of circulation miR-208 in cardiovascular disease [J]. Chin J Cardio Res, 2015, 13 (8): 678-681. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5301.2015.08.002.
- [13] Corsten MF, Dennert R, Jochems S, et al. Circulating MicroRNA-208b and MicroRNA-499 reflect myocardial damage in cardiovascular disease [J]. Circ Cardiovasc Genet, 2010, 3(6): 499-506. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.110.957415.
- [14] 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, 321. DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.000000.
Wang M, Hu F, Zeng LR, et al. Study on the relationship between the expression of microRNA-133, microRNA-208 and microRNA-499 in plasma and the severity of coronary artery stenosis [J]. Chin J Cene Prac, 2020, 18(2): 252-254, 321. DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.000000.

(收稿日期: 2020-03-23)

(本文编辑: 于普林)