

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.10.006

血清 miR-130a、miR-449a 对冠心病患者接受经皮冠状动脉介入术后发生支架内再狭窄的预测价值*

王盛尧, 陈 丽, 黄 蕾

四川省资阳市中心医院心血管内科, 四川资阳 641300

摘 要:目的 探讨微小 RNA-130a(miR-130a)和微小 RNA-449a(miR-449a)对冠心病患者接受经皮冠状动脉介入术(PCI)后发生支架内再狭窄(ISR)的预测价值。方法 选取 2019 年 10 月至 2022 年 10 月在该院确诊为冠心病并接受 PCI 的 90 例患者作为研究对象,PCI 后对其进行 6 个月的随访,根据患者是否发生 ISR 分为 ISR 组和非 ISR 组,收集整理临床资料。采用荧光定量聚合酶链反应检测两组血清 miR-130a、miR-449a 水平;采用多因素 Logistic 回归分析影响冠心病患者接受 PCI 后发生 ISR 的因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线评价血清 miR-130a、miR-449a 水平预测冠心病患者接受 PCI 后发生 ISR 的效能。结果 随访 6 个月后,发生 ISR 17 例,未发生 ISR 73 例。ISR 组血清 miR-130a 水平明显高于非 ISR 组,miR-449a 水平明显低于非 ISR 组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。ISR 组和非 ISR 组的年龄、性别、体质量指数、吸烟史、高血压病史及甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇、糖化血红蛋白水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);ISR 组总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇及总胆红素水平明显高于非 ISR 组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。不同病变部位、病变类型、支架大小的 ISR 患者血清 miR-130a 和 miR-449a 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),不同狭窄支数、病变长度的 ISR 患者血清 miR-130a 和 miR-449a 水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,miR-130a、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、总胆红素水平升高均是冠心病患者接受 PCI 后发生 ISR 的独立危险因素($P<0.05$),miR-449a 水平升高是 PCI 后发生 ISR 的独立保护因素($P<0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,血清 miR-130a、miR-449a 单项及二者联合检测预测冠心病患者 PCI 后发生 ISR 的曲线下面积(AUC)分别为 0.805、0.889、0.967,二者联合检测预测 ISR 的 AUC 明显大于 miR-130a、miR-449a 单独检测($Z=2.239, P=0.025; Z=2.266, P=0.024$)。结论 miR-130a、miR-449a 水平与冠心病患者接受 PCI 后发生 ISR 关系密切,且 miR-130a、miR-449a 联合检测对冠心病患者接受 PCI 后发生 ISR 具有较高的临床预测价值。

关键词:微小 RNA-130a; 微小 RNA-449a; 冠心病; 经皮冠状动脉介入术; 支架内再狭窄

中图法分类号:R541.4

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)10-1371-06

Value of serum miR-130a and miR-449a levels for predicting in-stent restenosis after coronary intervention in patients with coronary heart disease*

WANG Shengyao, CHEN Li, HUANG Lei

Department of Cardiovascular Medicine, Ziyang Central Hospital, Ziyang, Sichuan 641300, China

Abstract:Objective To investigate the value of the serum levels of microRNA-130a (miR-130a), microRNA-449a (miR-449a) for predicting in-stent restenosis (ISR) after percutaneous coronary intervention (PCI) in patients with coronary heart disease. **Methods** A total of 90 patients diagnosed with coronary heart disease and underwent PCI in Ziyang Central Hospital from October 2019 to October 2022 were selected as the research objects. They were followed up for 6 months after PCI. According to whether ISR occurred, the patients were divided into ISR group and non-ISR group, and their clinical data were collected. The serum levels of miR-130a and miR-449a in the two groups were detected by fluorescence quantitative polymerase chain reaction. Multivariate Logistic regression was used to analyze the factors affecting ISR in patients with coronary heart disease after PCI. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the efficacy of serum miR-130a and miR-449a levels in the prediction of ISR in patients with coronary heart disease after PCI. **Results** After 6 months of follow-up, there were 17 cases of ISR and 73 cases of non-ISR. The level of

* 基金项目:四川省医学会高血压疾病专项科研课题(25315-1)。

作者简介:王盛尧,女,副主任医师,主要从事心血管内科疾病诊疗研究。

serum miR-130a in ISR group was significantly higher than that in non-ISR group, and the level of miR-449a was significantly lower than that in non-ISR group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). There was no significant difference on age, gender, body mass index, smoking history, and levels of hypertension, triglyceride, high-density lipoprotein cholesterol, glycosylated hemoglobin between ISR group and non-ISR group ($P > 0.05$). The levels of total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol and total bilirubin in ISR group were significantly higher than those in non-ISR group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). There was no significant difference on the serum levels of miR-130a and miR-449a in ISR patients with different lesion location, lesion type and stent size ($P > 0.05$), but there were significant differences on the serum levels of miR-130a and miR-449a in ISR patients with different stenosis number and lesion length ($P < 0.05$). The results of multivariate Logistic regression analysis showed that the increased levels of miR-130a, total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol and total bilirubin were independent risk factors for ISR in patients with coronary heart disease after PCI ($P < 0.05$), the increased level of miR-449a was an independent protective factor for ISR in patients with coronary heart disease after PCI ($P < 0.05$). The results of ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of serum miR-130a, miR-449a levels and their combination in the prediction of ISR in patients with coronary heart disease after PCI were 0.805, 0.889, 0.967 respectively. The AUC of combined detection of miR-130a and miR-449a in the prediction of ISR was significantly higher than that of miR-130a or miR-449a alone ($Z = 2.239, P = 0.025; Z = 2.266, P = 0.024$).

Conclusion The levels of miR-130a and miR-449a relate closely to the occurrence of ISR in patients with coronary heart disease after PCI, and the combination of miR-130a and miR-449a has high clinical prediction value for ISR in patients with coronary heart disease after PCI.

Key words: microRNA-130a; microRNA-449a; coronary heart disease; coronary intervention intervention; in-stent restenosis

冠心病是由于冠状动脉粥样硬化导致冠状动脉狭窄,进而引起心脏和心肌供血不足的一种心血管疾病,是导致心血管疾病患者死亡的主要原因^[1-2]。经皮冠状动脉介入术(PCI)已成为冠心病的主要治疗手段^[3]。然而,大量临床研究表明仍有 3%~20% 的患者接受 PCI 后存在支架内再狭窄(ISR)^[4],这不仅影响患者的生活质量,而且影响其预后。微小 RNA-130a(miR-130a)和微小 RNA-449a(miR-449a)作为微小核糖核酸(miRNA)家族中的重要成员,在多种心脏疾病中发挥重要作用。研究证明,miR-130a 在胚胎心肌组织中高表达,参与心脏发育过程^[5];急性脑梗死患者血清 miR-449a 水平低于健康人群,其参与脑梗死发生过程^[6]。因此,本研究通过检测接受 PCI 后发生 ISR 的冠心病患者血清 miR-130a 和 miR-449a 水平,探究 miR-130a、miR-449a 水平与 ISR 发生的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 10 月至 2022 年 10 月在资阳市中心医院确诊为冠心病并接受 PCI 的 90 例患者作为研究对象。冠心病的诊断参考《高龄老年冠心病诊治中国专家共识》^[7]中的相关诊断标准。纳入标准:(1)首次发病、符合相关诊断标准且接受 PCI;(2)临床资料齐全。排除标准:(1)合并精神疾病;(2)合并肥厚性心肌病、扩张型心肌病等心血管疾病;(3)存在慢性心功能不全;(4)合并恶性肿瘤;(5)存在肝

肾功能不全。冠心病患者接受 PCI 后对其进行 6 个月的随访,根据患者是否发生 ISR 将其分为 ISR 组和非 ISR 组^[8]。所有患者均知情同意本研究,并签署知情同意书。本研究经过本院医学伦理委员会批准(伦理审批号:201908-1402)。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 采集所有研究对象术后次日静脉血 3~5 mL,血液静置后离心,取血清标本置于-20℃冰箱中保存待用。

1.2.2 血清 miR-130a、miR-449a 水平检测 采用 Trizol 试剂[爱必信(上海)生物科技有限公司,货号:Abs60154]提取血清标本的总 RNA。将总 RNA 采用反转录试剂盒[翌圣生物科技(上海)股份有限公司,货号:11150ES10]反转录为 cDNA。进一步采用荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)对 cDNA 进行定量分析,qRT-PCR 反应体系包括 20.0 μL SYBR Green Master Mix(江西艾博因生物科技有限公司,货号:IBIO-C583)、4.0 μL cDNA、0.5 μL 正向引物、0.5 μL 反向引物和 5.0 μL 无 RNA 酶水,混匀上述反应体系并瞬时离心后,置于 qRT-PCR 仪(美国 ABI 公司,货号:ABI 7900)反应。反应条件:95℃变性 30 s,60℃退火 34 s,74℃延伸 30 s,进行 38 个循环。引物由生工生物工程(上海)股份有限公司合成,引物序列见表 1。

1.2.3 资料收集 收集所有研究对象性别、年龄、体

质量指数(BMI)、吸烟史、高血压病史及各项实验室指标。

表 1 qRT-PCR 引物序列

项目	正向引物(5′-3′)	反向引物(5′-3′)
miR-130a	TCCAGCTGGGCCCAGTGTTTCAGACTAC	GTGTCGTGGAGTCGGCAATTC
miR-449a	CGCGTGGCAGTGTATTGTTA	AGTGCAGGGTCCGAGGTATT
内参 U6	CTCGCTTCGGCAGCACA	AACGCTTCACGAATTTGCGT

1.3 统计学处理 采用 SPSS 27.0 统计软件进行数据处理及统计分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用方差分析;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用多因素 Logistic 回归分析影响冠心病患者接受 PCI 后发生 ISR 的因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 miR-130a、miR-449a 水平对冠心病患者 PCI 后发生 ISR 的预测效能,并分析各指标的灵敏度及特异度。以 $P < 0.05$ 为差异有统

计学意义。

2 结 果

2.1 两组临床资料比较 随访 6 个月后,发生 ISR 17 例,未发生 ISR 73 例。ISR 组和非 ISR 组的年龄、性别、BMI、吸烟史、高血压病史及甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇、糖化血红蛋白水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);ISR 组总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇及总胆红素水平明显高于非 ISR 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组临床资料比较(n/n 或 $\bar{x} \pm s$)

组别	n	性别(男/女)	年龄(岁)	BMI (kg/m ²)	吸烟史 (有/无)	高血压病史 (有/无)	甘油三酯 (mmol/L)
非 ISR 组	73	39/34	61.37±7.16	23.87±2.71	23/50	38/35	1.53±0.21
ISR 组	17	10/7	62.82±7.95	24.16±2.83	6/11	10/7	1.56±0.25
χ^2/t		0.162	-0.737	-0.394	0.091	0.254	-0.511
P		0.687	0.463	0.694	0.763	0.614	0.610

组别	n	总胆固醇 (mmol/L)	低密度脂蛋白胆固醇 (mmol/L)	高密度脂蛋白胆固醇 (mmol/L)	糖化血红蛋白 (%)	总胆红素 (μmol/L)
非 ISR 组	73	4.15±0.43	2.13±0.26	1.16±0.18	6.37±0.75	9.76±0.99
ISR 组	17	5.61±0.62	2.57±0.31	1.08±0.16	6.42±0.69	12.63±1.36
χ^2/t		-11.528	-6.056	1.683	-0.251	-9.989
P		<0.001	<0.001	0.096	0.802	<0.001

2.2 两组血清 miR-130a、miR-449a 水平比较 ISR 组血清 miR-130a 水平明显高于非 ISR 组,血清 miR-449a 水平明显低于非 ISR 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组血清 miR-130a、miR-449a 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	miR-130a	miR-449a
非 ISR 组	73	1.03±0.11	1.01±0.09
ISR 组	17	1.36±0.27	0.73±0.24
t		-8.053	-7.951
P		<0.001	<0.001

2.3 不同临床特征 ISR 患者血清 miR-130a、miR-449a 水平比较 不同病变部位、病变类型、支架大小的 ISR 患者血清 miR-130a 和 miR-449a 水平比较,差

异均无统计学意义($P > 0.05$);不同狭窄支数、病变长度的 ISR 患者血清 miR-130a 和 miR-449a 水平比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

2.4 多因素 Logistic 回归分析影响冠心病患者接受 PCI 后发生 ISR 的影响因素 以 PCI 后是否发生 ISR 为因变量($ISR = 1$,非 $ISR = 0$),以血清 miR-130a、miR-449a 水平和 2.1 中差异有统计学意义的临床指标(总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、总胆红素)为自变量(均原值输入),构建 Logistic 回归模型,探究冠心病患者接受 PCI 后发生 ISR 的影响因素。结果显示,miR-130a、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、总胆红素水平升高均是冠心病患者接受 PCI 后发生 ISR 的独立危险因素($P < 0.05$),miR-449a 水平升高是冠心病患者接受 PCI 后发生 ISR 的独立保护因素($P < 0.05$)。见表 5。

表 4 不同临床特征 ISR 患者血清 miR-130a、miR-449a 水平比较

临床特征	n	miR-130a			miR-449a		
		水平($\bar{x}\pm s$)	F/t	P	水平($\bar{x}\pm s$)	F/t	P
病变部位			0.019	0.982		0.228	0.799
前降支	5	1.36±0.27			0.71±0.23		
回旋支	6	1.35±0.26			0.78±0.26		
右冠状动脉	6	1.38±0.29			0.69±0.23		
病变类型			0.195	0.825		0.267	0.770
低危险	7	1.32±0.25			0.78±0.28		
中危险	5	1.36±0.28			0.71±0.22		
高危险	5	1.42±0.30			0.68±0.21		
狭窄支数(支)			3.807	0.048		3.998	0.042
1	5	1.11±0.20			0.93±0.28		
2	7	1.38±0.28			0.75±0.25		
3	5	1.59±0.33			0.50±0.18		
支架大小(mm)			0.825	0.422		1.013	0.327
>4	8	1.42±0.30			0.67±0.21		
≤4	9	1.31±0.25			0.79±0.27		
病变长度(mm)			2.321	0.035		2.217	0.042
>15	6	1.57±0.34			0.55±0.17		
≤15	11	1.25±0.23			0.83±0.28		

表 5 多因素 Logistic 回归分析冠心病患者接受 PCI 后发生 ISR 的影响因素

因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR	OR 的 95%CI
miR-130a	0.597	0.141	17.905	<0.001	1.816	1.378~2.394
miR-449a	-0.451	0.176	6.566	0.010	0.637	0.451~0.899
总胆固醇	0.284	0.132	4.618	0.032	1.328	1.025~1.720
低密度脂蛋白胆固醇	0.462	0.186	6.165	0.013	1.587	1.102~2.285
总胆红素	0.488	0.173	7.956	0.005	1.629	1.161~2.287

2.5 血清 miR-130a、miR-449a 预测冠心病患者接受 PCI 后发生 ISR 的效能 以冠心病患者 PCI 后是否发生 ISR 作为状态变量 (ISR=1, 非 ISR=0), miR-130a、miR-449a 水平为检验变量, 绘制 ROC 曲线评价血清 miR-130a、miR-449a 对 ISR 的预测效能。血清 miR-130a、miR-449a 单独及二者联合检测预测冠心病患者接受 PCI 后发生 ISR 的曲线下面积 (AUC)

分别为 0.805、0.889、0.967, 二者联合检测预测冠心病患者接受 PCI 后发生 ISR 的灵敏度 (94.14%) 高于血清 miR-130a (64.71%)、miR-449a (82.35%) 单项指标, 二者联合检测预测冠心病患者接受 PCI 后发生 ISR 的 AUC 明显大于 miR-130a、miR-449a 单独检测 ($Z=2.239, P=0.025; Z=2.266, P=0.024$)。见表 6、图 1。

表 6 血清 miR-130a、miR-449a 对冠心病患者接受 PCI 后发生 ISR 的预测效能

变量	AUC	截断值	AUC 的 95%CI	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
miR-130a	0.805	1.18	0.708~0.881	64.71	91.78	0.565
miR-449a	0.889	0.89	0.806~0.946	82.35	86.30	0.687
联合检测	0.967	—	0.906~0.993	94.14	89.04	0.832

注: — 为无数据。

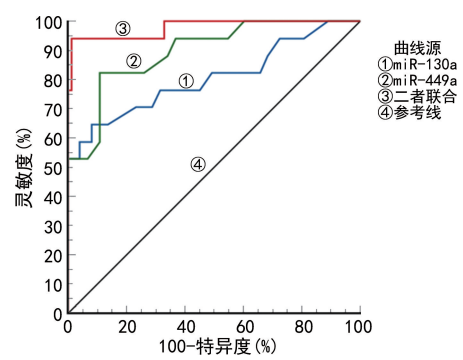


图1 血清 miR-130a、miR-449a 水平预测冠心病患者接受 PCI 后发生 ISR 的 ROC 曲线

3 讨 论

随着人们生活水平的提高,冠心病日益成为全球健康问题,且在全球发病率不断升高,并成为人类过早死亡的主要原因之一^[9]。许多风险因素会导致冠心病风险增加,包括高血压、高脂血症、衰老和糖尿病^[10]。冠心病的基本病理涉及血管和心肌的功能障碍,缺血、缺氧、氧化应激、炎症和细胞凋亡等因素诱发和加剧了这些过程^[11-12]。PCI 已成为治疗冠心病的重要方法之一^[13]。然而,ISR 的发生严重影响了冠心病患者 PCI 的疗效^[3]。虽然药物洗脱支架可以在短期内降低 ISR 的发生率,但 ISR 的发生率仍然很高,给临床工作带来了很大困难^[14]。长期以来,冠心病的早期预防、早期诊断、早期干预是降低冠心病发病率和病死率的重要环节。

miRNA 是一种非编码的内源性小分子 RNA,参与细胞的分化、增殖、凋亡、细胞代谢和疾病的发生、发展,已知 miRNA 参与多种心脏疾病的调节,包括动脉粥样硬化、高血压、心律失常、心力衰竭、心血管介入治疗后 ISR 等^[15-16]。近年来,miRNA 在心脏疾病发病机制中的作用日益受到重视,既往研究表明,miRNA 可以作为评估急性心肌梗死及其相关症状(包括动脉粥样硬化斑块)的生物标志物,可在疾病诊断、血小板激活监测和预后预测中发挥重要作用^[17]。已有研究表明,miR-130a 在胚胎心肌组织中表达,参与心脏发育过程,提示 miR-130a 在胚胎心肌细胞中表达上调可能引起心肌变薄,导致心脏结构异常^[5]。此外,miR-130a 的过表达已被证明降低了小鼠心脏缝隙连接蛋白 43 的水平,导致房性和室性心律失常^[18]。本研究结果显示,ISR 组血清 miR-130a 水平明显高于非 ISR 组,且不同狭窄支数、病变长度的 ISR 患者血清 miR-130a 水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。进一步进行多因素 Logistic 回归分析结果显示,miR-130a 水平升高是冠心病患者接受 PCI 后发生 ISR 的独立危险因素($P<0.05$)。提示 miR-130a 参与了冠心病患者接受 PCI 后发生 ISR 的过程,究其原因,可能是因为过表达的 miR-130a 促进了脑细胞

的增殖、分化和凋亡等过程。ROC 曲线分析结果显示,血清 miR-130a 预测冠心病患者接受 PCI 后发生 ISR 的 AUC 为 0.805,灵敏度为 64.71%,特异度为 91.78%,说明血清 miR-130a 可作为临床预测冠心病患者接受 PCI 后发生 ISR 的辅助指标。

miR-449 簇位于 5 号染色体 CDC20B 的第二内含子上,miR-449a 是 miR-449 家族中的一员。研究证明,miR-449a 是一种有效的细胞凋亡、细胞周期停滞和细胞分化的诱导剂,此外,它在肿瘤的生长、增殖和分化中起着重要的作用^[19]。急性脑梗死患者血清中的 miR-449a 水平低于健康人群,且与取栓前 miR-449a 水平比较,患者取栓 12 h 后 miR-449a 水平明显升高,说明 miR-449a 水平参与脑梗死发生过程^[6]。此外,YU 等^[20]构建了动物模型用于研究 miR-449a 在脑缺血损伤中的作用,结果表明脑缺血损伤时 miR-449a 表达下调,在脑缺血/再灌注损伤大鼠模型中,miR-449a 的过表达可使神经功能恢复。本研究结果显示,与非 ISR 组比较,ISR 组血清 miR-449a 水平明显降低,且不同狭窄支数、病变长度的 ISR 患者血清 miR-449a 水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),且 miR-449a 水平升高是冠心病患者 PCI 后发生 ISR 的独立保护因素($P<0.05$)。说明 miR-449a 参与了 ISR 的发生、发展过程,其参与 ISR 的作用机制可能是通过缺失表达或者低表达使得脑细胞凋亡,促使机体发生炎症反应,冠心病患者接受 PCI 后存在支架和损伤,从而介导血管斑块的形成^[8]。ROC 曲线分析结果显示,血清 miR-449a 预测冠心病患者接受 PCI 后发生 ISR 的 AUC 为 0.889,灵敏度为 82.35%,特异度为 86.30%,说明血清 miR-449a 可以作为临床预测冠心病患者接受 PCI 后发生 ISR 的重要指标。

此外,ROC 曲线分析结果显示,血清 miR-130a、miR-449a 二者联合应用预测冠心病患者接受 PCI 后发生 ISR 的 AUC 为 0.967,灵敏度为 94.14%,特异度为 89.04%,二者联合检测预测 ISR 的 AUC 大于 miR-130a、miR-449a 单独检测($Z=2.239, P=0.025; Z=2.266, P=0.024$)。以上结果提示两项指标联合检测可用于预测冠心病患者接受 PCI 后发生 ISR,并提示临床及时采取治疗措施对改善患者的生活质量及预后都有重大意义。

综上所述,血清 miR-130a 高表达、miR-449a 低表达是冠心病患者接受 PCI 后发生 ISR 的危险因素,临床上可通过检测 miR-130a、miR-449a 水平早期预测 ISR。但二者在 ISR 发生中的具体作用机制有待进一步研究。

参考文献

[1] BENJAMIN E J,VIRANI S S,CALLAWAY C W,et al.

Heart disease and stroke statistics-2018 update; a report from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2018,137(12):e67-e492.

[2] YURDAGUL A J R, FINNEY A C, WOOLARD M D, et al. The arterial microenvironment; the where and why of atherosclerosis[J]. *Biochem J*, 2016, 473(10):1281-1295.

[3] HEE L, TERLUK A, THOMAS L, et al. Late clinical outcomes for SeQuent please paclitaxel-coated balloons in PCI of instent restenosis and de novo lesions; a single-center, real world registry[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2017, 89(3): 375-382.

[4] LI S, LUO C, CHEN H. Risk factors of in-stent restenosis in patients with diabetes mellitus after percutaneous coronary intervention; a protocol for systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(15):e25484-e25487.

[5] LIU H, HUAN L, YIN J, et al. Role of microRNA-130a in myocardial hypoxia/reoxygenation injury[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 13(2):759-765.

[6] 盛文乾君, 贾若飞, 钟金浩, 等. miR-449a 与 miR-19b-3p 在急性脑梗死介入取栓前后的水平变化及检测价值[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2022, 14(5):852-856.

[7] 中华医学会老年医学分会高龄老年冠心病诊治中国专家. 高龄老年冠心病诊治中国专家共识[J]. *中华老年医学杂志*, 2016, 35(7):683-691.

[8] 崔明月. 血清 TLR4、肌腱蛋白-C 水平与冠心病介入术后再狭窄的关系研究[J]. *中国疗养医学*, 2021, 30(7):755-757.

[9] ALBARRATI A M, ALGHAMDI M S M, NAZER R I, et al. Effectiveness of low to moderate physical exercise training on the level of low-density lipoproteins; a systematic review[J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018:1-16.

[10] AYDIN N S, DOGAN S C, YUCELE H, et al. Effects of hospital-based cardiac rehabilitation and home-based exercise program in patients with previous myocardial infarction[J]. *Cumh Med J*, 2018, 40:49552815.

[11] KHOSRAVI M, POURSALEH A, GHASEMPOUR G, et al. The effects of oxidative stress on the development of atherosclerosis[J]. *Biol Chem*, 2019, 400(6):711-732.

[12] WANG S, CHENG Z, CHEN X. Promotion of PTEN on apoptosis through PI3K/Akt signal in vascular smooth muscle cells of mice model of coronary heart disease[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(9):14636-14644.

[13] JIANG H, ZHANG H, YANG Y, et al. Associations of myeloperoxidase, interleukin-17A and heparin-binding EGF-like growth factor levels with in-stent restenosis after percutaneous coronary intervention; a single-centre case-control study in China[J]. *BMJ Open*, 2020, 10(11): e039405-e039412.

[14] NÚÑEZ-GIL I J, BAUTISTA D, CERRATO E, et al. Incidence, management, and immediate- and long-term outcomes after iatrogenic aortic dissection during diagnostic or interventional coronary procedures [J]. *Circulation*, 2015, 131(24):2114-2119.

[15] WAGNER R, SOUCEK P, ONDRASEK J, et al. Plasma levels of myocardial microRNA-133a increase by intraoperative cytokine hemoabsorption in the complex cardiovascular operation[J]. *J Clin Med Res*, 2019, 11(12):789-797.

[16] LEW J K, PEARSON J T, SAW E, et al. Exercise regulates microRNAs to preserve coronary and cardiac function in the diabetic heart[J]. *Circ Res*, 2020, 127(11): 1384-1400.

[17] 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-e23110.

[18] OSBOURNE A, CALWAY T, BROMAN M, et al. Down-regulation of connexin43 by microRNA-130a in cardiomyocytes results in cardiac arrhythmias[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2014, 74:53-63.

[19] HE Y M, JI A J, XU X Y, et al. miR-449a; a potential therapeutic agent for cancer[J]. *Anticancer Drugs*, 2017, 28(10):1067-1078.

[20] YU Y, ZHANG X, HAN Z, et al. Expression and regulation of miR-449a and AREG in cerebral ischemic injury [J]. *Metab Brain Dis*, 2019, 34(3):821-832.

(收稿日期:2023-11-02 修回日期:2024-02-12)

(上接第 1370 页)

[17] 郭传, 尹德海. 糖尿病肾病微炎症状态的中西医研究概况[J]. *世界中西医结合杂志*, 2013, 8(2):157-160.

[18] 许兰, 徐进. 阿托伐他汀对早期糖尿病肾病患者肾功能及血清 IL-1, IL-10, TNF- α 水平的影响[J/CD]. *现代医学与健康研究(电子版)*, 2020, 4(13):38-39.

[19] 杨朔, 胡俊华, 王亚娟, 等. 雷公藤乙素对糖尿病肾病大鼠肾组织 p-p38 MAPK TNF- α 及 IL-1 β 表达的影响[J]. *中国中医药科技*, 2021, 17(6):897-900.

[20] HU Y J, SUN W W, ZHAO T C, et al. Cyclin D1 overexpression enhances chemosensitivity to TPF chemotherapy agents via the caspase-3 pathway in oral cancer [J]. *Oncol Lett*, 2020, 20(5):154.

[21] 王平, 陈晓红, 郭娅琼, 等. miR-122 低表达对糖尿病肾病足细胞损伤和 IKK/NF- κ B 信号通路的抑制作用研究[J]. *微循环学杂志*, 2023, 33(2):16-23.

[22] 陈亚琼, 高鹏, 沈慧. 黄芪甲苷通过 miR-126/NF- κ B 信号通路调控人牙髓成纤维细胞增殖及凋亡的分子机制[J]. *中国老年学杂志*, 2023, 43(4):921-925.

(收稿日期:2023-10-23 修回日期:2024-02-11)