

心血管疾病研究专题

血浆微小核糖核酸-21 对急性心肌梗死患者
心肌缺血程度及预后的评估价值分析

张 晓, 宗刚军, 沈 沁

(中国人民解放军联勤保障部队第九〇四医院 心血管内科, 江苏 无锡, 214000)

摘要: **目的** 探讨血浆微小核糖核酸-21(miRNA-21)水平评估急性心肌梗死(AMI)患者心肌缺血严重程度及预后的临床价值。**方法** 选取150例急性ST段抬高型心肌梗死患者作为研究对象,根据心肌缺血严重程度将患者分为轻度组(SYNTAX评分<23分)58例、中度组(SYNTAX评分23~32分)48例和重度组(SYNTAX评分>32分)44例。比较3组治疗前后血浆miRNA-21、生化指标水平以及Gensini评分。采用Pearson直线相关分析评估血浆miRNA-21与Gensini评分、SYNTAX评分的相关性。随访1年,依据主要不良心血管事件(MACE)随访结果将患者分为非MACE组108例和MACE组42例,比较上述临床指标的差异。采用多元Logistic回归分析评估上述指标与预后的相关性。应用受试者工作特征(ROC)曲线分析血浆miRNA-21水平对AMI患者预后的诊断性能。**结果** 中度组的血浆miRNA-21、Gensini评分及SYNTAX评分均低于重度组但高于轻度组,差异有统计学意义($P<0.05$)。3组低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、餐后2h血糖(2hPBG)、空腹血糖(FBG)、同型半胱氨酸(Hcy)水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);3组间凝血酶原时间(PT)、国际标准化比率(INR)比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。血浆miRNA-21水平与Gensini评分、SYNTAX评分呈正相关($r=0.823, 0.784, P=0.029, 0.033$)。随访1年, MACE组的血浆miRNA-21水平高于非MACE组,差异有统计学意义($P<0.001$)。血浆miRNA-21水平、Gensini评分与SYNTAX评分是AMI患者随访1年预后的影响因素($OR=3.656, 2.887, 2.913, P=0.013, 0.036, 0.029$)。血浆miRNA-21截断值3.25预测AMI患者随访1年MACE发生的曲线下面积为0.824,灵敏度为83.9%,特异度为87.6%($P=0.023$)。**结论** 血浆miRNA-21能有效评估AMI患者心肌缺血严重程度,对近期预后有良好的预测价值。

关键词: 微小核糖核酸-21; SYNTAX评分; 急性心肌梗死; 心肌缺血; 近期预后

中图分类号: R 542.2; R 540.4 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2021)18-097-05 DOI: 10.7619/jcmp.20212183

Value of plasma microRNA-21 level in prediction of myocardial
ischemia degree and evaluation of prognosis in patients
with acute myocardial infarction

ZHANG Xiao, ZONG Gangjun, SHEN Qin

(Cardiovascular Department of Internal Medicine, the 904th Hospital of the Joint Logistics Support Force of the Chinese People's Liberation Army, Wuxi, Jiangsu, 214000)

Abstract: Objective To explore the clinical value of the plasma microRNA-21(miRNA-21) level in prediction of myocardial ischemia degree and evaluation of prognosis in patients with acute myocardial infarction (AMI). **Methods** A total of 150 patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction were selected as study objects, and were divided into mild group (58 cases, SYNTAX scores ≤ 22), moderate group (48 cases, SYNTAX scores ranging from 23 to 32) and severe group (44 cases, SYNTAX scores ≥ 33) according to the myocardial ischemia degree. The plasma levels of miRNA-21, biochemistry indexes and Gensini scores were compared among three groups before and after treatment. The correlations between plasma miRNA-21 level and the Gensini scores, SYNTAX scores were analyzed by Pearson linear correlation analysis. After follow-up for one year, the patients with AMI were divided into non-MACE group (108 cases) and MACE group (42 cases) based on the major adverse cardiovascular events (MACE) of follow-up results. The above indexes were compared

收稿日期: 2021-05-26

基金项目: 江苏省科学技术厅自然科学基金(BK20201139)

通信作者: 宗刚军, E-mail: zonggj@163.com

between two groups. Multiple Logistic regression analysis was used to evaluate the correlations between the above indicators and prognosis. The diagnostic performance of plasma miRNA-21 level in AMI patients was analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** The plasma levels of miRNA-21, Gensini and SYNTAX scores in the moderate group were lower than the severe group, but higher than the mild group ($P < 0.05$). The levels of low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), 2 h postprandial blood glucose (2 hPBG), fasting blood glucose (FBG), homocysteine (Hcy) levels showed significant differences among three groups ($P < 0.05$), but the levels of prothrombin time (PT) and international standardized ratio (INR) showed no significant differences among three groups ($P > 0.05$). Plasma miRNA-21 level was positively correlated with Gensini score and SYNTAX score ($r = 0.823, 0.784, P = 0.029, 0.033$). The plasma level of miRNA-21 in the MACE group was higher than in the non-MACE group ($P < 0.001$). The index of miRNA-21, Gensini and SYNTAX scores were the risk factors of prognosis after one-year follow-up in patients with AMI ($OR = 3.656, P = 0.013; OR = 2.887, P = 0.036; OR = 2.913, P = 0.029$). When the cut-off value of plasma miRNA-21 was 3.25, the area under the curve was 0.824, the sensitivity was 83.9%, and the specificity was 87.6% ($P = 0.023$). **Conclusion** The plasma levels of miRNA-21 can evaluate the myocardial ischemia degree of patients with AMI, and has good predictive value on the short-term prognosis.

Key words: miRNA-21; SYNTAX score; acute myocardial infarction; myocardial ischemia; short-term prognosis

急性心肌梗死(AMI)是临床较为常见的一种急危重症,目前已成为严重的公共卫生问题之一^[1]。AMI的主要病理基础为内膜浅表糜烂以及不稳定斑块纤维帽破裂,临床治疗原则以尽快开放阻塞的冠状动脉(简称冠脉),确保心肌缺血灶恢复有效血供,减少主要不良心血管事件(MACE)发生,改善预后为主,因此尽早识别AMI患者的心肌缺血严重程度能有效改善其预后结局^[2]。目前,Gensini评分和SYNTAX评分是评估AMI患者心肌缺血程度的常用工具,但其准确性较低且预后预测价值不高^[3]。近年来相关研究^[4-5]发现,微小核糖核酸(miRNA)在抑制动脉粥样硬化斑块炎性反应、改善内皮细胞功能等生理活动方面发挥着重要作用,尤其是微小核糖核酸-21(miRNA-21)被认为与心肌损伤密切相关。本研究探讨了miRNA-21水平评估AMI患者心肌缺血严重程度及预后的临床价值,以期为AMI的临床诊疗提供参考依据,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2017年1月—2018年12月在本院就诊的150例急性ST段抬高型心肌梗死患者作为研究对象,其中男85例,女65例,平均年龄($41.4 \pm$

12.3)岁,均签订知情同意书。本研究获得本院医学伦理委员会审核批准,并全程接受监督。纳入标准:①符合中华医学会心血管病学分会制定的《急性冠脉综合征急诊快速诊疗指南》(2016年修订版)中的AMI诊断依据者^[6];②年龄>18岁者;③发病至治疗时间间隔不长于12h者;④临床资料完善,按医嘱定期随访者。排除标准:①罹患冠脉痉挛、严重心律失常、心肌病、心肌炎、瓣膜性疾病等心脏疾病者;②肾、肝、肺等重要器官功能不全者;③血液系统疾病、恶性肿瘤等严重疾病患者。采用SYNTAX评分评估患者的冠脉病变程度,并根据SYNTAX评分的不同将患者分为轻度组(SYNTAX评分<23分)58例、中度组(SYNTAX评分23~32分)48例和重度组(SYNTAX评分>32分)44例。3组患者年龄、性别、体质量指数(BMI)、吸烟史、饮酒史、家族史、原发疾病比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

1.2 临床治疗方法

3组AMI患者急诊入院后均接受急诊心电图、血常规、凝血常规、肝肾功能等检查,参照临床诊疗指南^[6]术前予以双重抗血小板聚集治疗(阿司匹林片300mg、氯吡格雷片300mg),并进行急诊经皮冠脉介入治疗术(PCI),球囊预扩张充

表 1 3 组一般资料比较($\bar{x} \pm s$) [n(%)]

组别	n	年龄/岁	性别		BMI/(kg/m ²)	吸烟史	饮酒史	家族史	高血压病史	糖尿病史
			男	女						
轻度组	58	39.6 ± 12.9	32(55.2)	26(44.8)	20.8 ± 2.0	28(48.3)	24(41.4)	30(51.7)	32(55.2)	23(39.7)
中度组	48	42.5 ± 10.5	28(58.3)	20(41.7)	21.9 ± 1.7	25(52.1)	22(45.8)	27(56.3)	28(58.3)	20(41.7)
重度组	44	40.8 ± 11.8	25(56.8)	19(43.2)	21.2 ± 1.3	24(54.5)	22(50.0)	26(59.1)	26(59.1)	19(43.2)

BMI: 体质质量指数。

分后置入雷帕霉素药物洗脱支架,在球囊后扩展,造影显示残余狭窄低于 5%,支架有效贴壁,无慢血流、夹层、无复流等现象。术后继续予以阿司匹林片 100 mg、氯吡格雷片 75 mg 双重抗血小板治疗。

1.3 血清 miRNA-21 表达及生化指标水平检测方法

采用实时荧光定量聚合酶链反应(PCR)法检测血清 miRNA-21 表达水平。入院后在冠脉造影前抽取患者外周静脉血 3 mL,应用高速离心机离心 20 min,转速为 3 000 转/min,离心半径为 10 cm。分离样本上清待检。应用 TRIzol 试剂盒(购自 Invitrogen 公司)提取血细胞总 RNA,以血细胞总 RNA 为模板,通过 TaqMan 逆转录酶作用,将总 RNA 反转录成 cDNA,反应条件为 95 °C 预变性 60 s,95 °C 变性 30 s,60 °C 退火 30 s,72 °C 延伸 42 s,连续循环 40 次。选取 U6 为内参基因,依据 Taqman 探针试剂盒操作标准,通过荧光定量 PCR 扩增仪(购自 ABI 公司)检测 miRNA-21 基因相对表达量,以 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 表示相对表达量结果,其中 $\Delta\Delta Ct = (Ct_{目的基因} - Ct_{U6}) - (Ct_{对照目的基因} - Ct_{对照U6})$ 。采用全自动生化仪检测低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、餐后 2 h 血糖(2 hPBG)、空腹血糖(FBG)、凝血酶原时间(PT)、国际标准化比值(INR)、同型半胱氨酸(Hcy)等生化指标水平。

1.4 冠脉病变程度评估方法

采用冠脉病变 SYNTAX 评分与 Gensini 评分定量计算 3 组 AMI 患者的冠脉病变程度,2 种评分法均是对患者冠脉每个分支的病变严重程度进行评估赋值,再将所有分支的评分值累积计算,即得到该 AMI 患者的冠脉病变程度。本研究中,SYNTAX 评分与 Gensini 评分由 2 名有经验的专科医师独立评估,评估结果差距较大时由第三方医师进行独立评估。AMI 患者冠脉病变 SYNTAX 评分与 Gensini 评分越高,表示冠脉病变程度越严重。

1.5 随访及预后评估

3 组患者出院后均接受 1 年随访,每隔 1 个月随访 1 次,共随访 6 次,门诊随访过程中记录每例患者发生 MACE 的具体类型及时间等。MACE 包括心源性死亡、非致命性再次心肌梗死、严重心力衰竭、室颤以及恶性室性心动过速等严重心血管事件。依据随访 MACE 发生情况将 AMI 患者分为非 MACE 组 108 例和 MACE 组 42 例,比较 2 组患者的血清 miRNA-21 基因表达水平、SYNTAX 评分与 Gensini 评分差异。

1.6 统计学分析

采用 SPSS 21.0 统计学软件分析数据。符合正态分布且齐性检验的计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,3 组数据比较应用 ANOVA 检验,组间比较采用 SNK-*t* 检验。计数资料采用[n(%)]表示,比较行 χ^2 检验。采用 Pearson 直线分析评估血浆 miRNA-21 指标与 Gensini 评分及 SYNTAX 评分的相关性。应用多元 Logistic 回归分析探讨上述指标与 MACE 发生的相关性。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血浆 miRNA-21 水平对 AMI 患者预后的诊断性能。以 $\alpha = 0.05$ 为检验水准, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床指标比较

中度组的血浆 miRNA-21 水平、Gensini 评分及 SYNTAX 评分均低于重度组且高于轻度组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。3 组间 LDL-C、HDL-C、2 hPBG、FBG、Hcy 水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。3 组 PT、INR 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

2.2 血浆 miRNA-21 水平与 Gensini 评分、SYNTAX 评分的相关性分析

Pearson 相关分析结果显示,AMI 患者血浆 miRNA-21 水平与 Gensini 评分、SYNTAX 评分呈显著正相关($P < 0.05$),见表 3。

表 2 3 组患者相关临床指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

指标	轻度组(n=58)	中度组(n=48)	重度组(n=44)	F/ χ^2	P
miRNA-21	1.4 ± 0.3	3.0 ± 1.0	4.9 ± 1.1	4.176	0.002
Gensini 评分/分	39.8 ± 9.3	65.5 ± 19.8	81.8 ± 10.5	3.724	0.016
SYNTAX 评分/分	20.8 ± 5.4	26.9 ± 3.7	36.1 ± 1.9	3.125	0.040
LDL-C/(mmol/L)	2.0 ± 0.7	2.3 ± 0.7	2.5 ± 0.8	3.011	0.046
HDL-C/(mmol/L)	1.0 ± 0.2	0.9 ± 0.2	0.8 ± 0.1	3.064	0.043
2 hPBG/(mmol/L)	9.3 ± 2.4	10.5 ± 2.0	11.3 ± 2.8	3.276	0.032
FBG/(mmol/L)	6.3 ± 1.3	6.8 ± 1.7	7.1 ± 2.3	3.172	0.038
PT/s	10.8 ± 2.0	10.2 ± 2.2	9.8 ± 1.8	1.505	0.221
INR	0.6 ± 0.2	0.6 ± 0.4	0.5 ± 0.3	1.871	0.132
Hcy/(μ mol/L)	17.0 ± 2.2	18.3 ± 2.6	19.4 ± 2.9	3.564	0.025

miRNA-21: 微小核糖核酸-21; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; 2 hPBG: 餐后 2 h 血糖; FBG: 空腹血糖; PT: 凝血酶原时间; INR: 国际标准化比值; Hcy: 同型半胱氨酸。

表 3 AMI 患者血浆 miRNA-21 水平与 Gensini 评分、SYNTAX 评分的相关性分析

指标	血浆 miRNA-21 水平	
	r	P
Gensini 评分	0.823	0.029
SYNTAX 评分	0.784	0.033

2.3 不同预后的 AMI 患者相关临床指标比较

随访 1 年, MACE 组的血浆 miRNA-21 水平、Gensini 评分及 SYNTAX 评分均高于非 MACE 组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 MACE 组与非 MACE 组相关临床指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	miRNA-21	Gensini 评分/分	SYNTAX 评分/分
MACE 组	42	4.6 ± 1.3*	75.7 ± 12.3*	30.1 ± 5.6*
非 MACE 组	108	1.9 ± 0.7	50.8 ± 8.4	23.9 ± 7.4

miRNA-21: 微小核糖核酸-21; MACE: 主要不良心血管事件。与非 MACE 组比较, * $P < 0.05$ 。

表 5 AMI 患者预后影响因素的多元 Logistic 回归分析

检测指标	回归系数 β	S. E.	Wald	OR	P	95% CI
LDL-C	0.218	0.177	1.521	1.244	0.088	0.896 ~ 1.504
HDL-C	0.439	0.283	2.405	1.551	0.071	0.927 ~ 2.038
2 hPBG	0.709	0.422	2.819	2.031	0.062	1.214 ~ 2.925
FBG	0.886	0.512	2.996	2.426	0.058	1.589 ~ 3.261
Hcy	0.704	0.408	2.974	2.031	0.059	1.725 ~ 2.386
血浆 miRNA-21	1.296	0.483	7.204	3.656	0.013	2.867 ~ 4.460
Gensini 评分	1.060	0.498	4.532	2.887	0.036	2.295 ~ 3.512
SYNTAX 评分	1.069	0.462	5.356	2.913	0.029	2.462 ~ 3.423

2.5 血浆 miRNA-21 水平诊断 AMI 患者预后不良的 ROC 曲线分析

ROC 曲线分析结果显示, 血浆 miRNA-21 截断值 3.25 预测 AMI 患者随访 1 年预后不良的曲线下面积 (AUC) 为 0.824, P 值为 0.023, 敏感度为 83.9%, 特异度为 87.6%, 见图 1。

2.4 AMI 患者预后影响因素的多元 Logistic 回归分析

以 AMI 患者随访 1 年预后结局为因变量, 以 LDL-C、HDL-C、2 hPBG、FBG、Hcy、血浆 miRNA-21、Gensini 评分及 SYNTAX 评分为自变量, 进行多元 Logistic 回归分析。结果表明, 血浆 miRNA-21 水平、Gensini 评分与 SYNTAX 评分是 AMI 患者随访 1 年预后的影响因素($OR = 3.656, 2.887, 2.913, P = 0.013, 0.036, 0.029$)。见表 5。

3 讨论

冠脉主干及分支发生阻塞性病变导致的严重心肌缺血是 AMI 发病的病理基础, 与患者的预后结局密切相关^[7]。AMI 的临床治疗关键是尽快开通阻塞冠脉, 改善心肌缺血, 以降低病死率和改

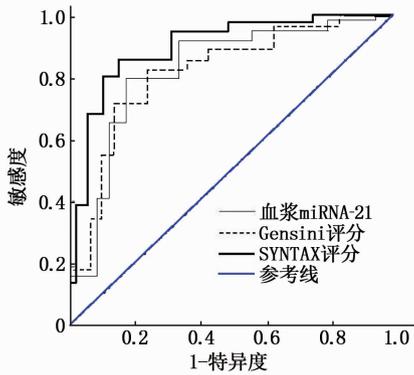


图 1 3 种指标预测 AMI 患者随访 1 年后的 ROC 曲线图

善心功能,因此可靠准确地评价 AMI 患者的心肌缺血程度,能有效评估患者预后以及 MACE 发生情况^[8]。目前,临床可用于评估 AMI 患者心肌缺血情况的指标较多,其中最常用的为 Gensini 评分及 SYNTAX 评分等冠脉系统病变评分,这些评分指标对分析早期接受血管再通治疗 AMI 患者的临床治疗方案有重要参考价值^[9-10]。但临床研究^[11]也证实,这些评分指标对预后尤其是 MACE 发生的诊断准确度不佳,因此深入研究 AMI 患者心肌缺血病理过程进而探寻能反映 MACE 发生情况的临床指标已成为近年来的研究热点之一。

miRNA 是一类由 20~30 个核苷酸构成的内源性非编码 RNA 分子^[12-14]。临床研究^[11, 15-16]发现,miRNA 参与心力衰竭、冠心病、心肌病等心血管疾病的发生发展过程,其中 miRNA-21 是最受关注的一种 miRNA。miRNA-21 不仅能特异性调控血管损伤的修复过程,而且能有效调节心肌细胞代谢活性,进而影响心肌收缩舒张功能^[17]。多项临床实验^[18-19]显示,冠心病患者循环中 miRNA-21 呈高水平表达,并且与心肌缺血程度存在一定相关性,可作为新的心肌损伤标志物。国外研究^[20]证实,miRNA-21 不仅能早期评估冠心病患者 PCI 术后再狭窄情况,而且其血浆水平与再狭窄程度存在相关性。研究^[21]发现,AMI、不稳定型心绞痛及非心源性心绞痛等不同类型的急性冠脉综合征患者血浆 miRNA-21 水平存在差异,提示血浆 miRNA-21 水平与心肌缺血程度可能存在一定相关性,因此推测 miRNA-21 表达梯度能评估 AMI 患者的心肌缺血程度,进而较好地预测患者预后^[22]。

本研究以 SYNTAX 评分为依据将 AMI 患者分成 3 组,通过筛选研究对象,确保年龄、吸烟史、家族史以及高血压、糖尿病病史等重要一般因素

没有组间差异,保证系统偏移最小。本研究结果显示,血浆 miRNA-21 水平、Gensini 评分及 SYNTAX 评分在不同程度冠脉病变组别中存在梯度差异,即重度组高于中度组,中度组高于轻度组。本研究还发现,血浆 miRNA-21 与 Gensini 评分及 SYNTAX 评分均呈正相关,表明血浆 miRNA-21 与冠脉病变程度存在正相关关系,因此血浆 miRNA-21 水平能有效评估心肌缺血程度。随访 1 年结果显示,发生 MACE 的 AMI 患者血浆 miRNA-21 水平更高,说明血浆 miRNA-21 与预后结局也存在相关性。多元 Logistic 回归分析结果证实,血浆 miRNA-21、Gensini 评分及 SYNTAX 评分均是 AMI 患者发生 MACE 的影响因素。此外,与 Gensini 评分及 SYNTAX 评分相比,血浆 miRNA-21 诊断 AMI 患者预后结局的临床价值显著更优,特异性和敏感性也显著更高,因此更宜用于预测 AMI 患者术后 MACE 发生概率。

综上所述,血浆 miRNA-21 能简便准确地评估 AMI 患者心肌缺血程度,预测近期随访预后结局,存在较好的特异性,具有较好的临床应用价值。然而本研究存在单中心、样本量较小、随访时间较短等不足,未来还需进一步深入研究加以验证,并探讨血浆 miRNA-21 对 AMI 患者远期预后的预测价值。

参考文献

- [1] LING H, GUO Z, SHI Y, *et al.* Serum exosomal miRNA-21, MicroRNA-126, and PTEN are novel biomarkers for diagnosis of acute coronary syndrome[J]. *Front Physiol*, 2020, 11: 654.
- [2] 余明, 陈涛, 张欢, 等. 急性冠脉综合征患者血浆微小 RNA-130a 表达水平及其临床意义[J]. *广西医学*, 2020, 42(1): 5-9.
- [3] MIŠKOWIEC D, LIPIEC P, WIERZBOWSKA-DRABIK K, *et al.* Association between miRNA-21 concentration and lipid profile in patients with acute coronary syndrome without persistent ST-segment elevation[J]. *Pol Arch Med Wewn*, 2016, 126(1/2): 48-57.
- [4] LI X, WEI Y X, WANG Z G. miRNA-21 and hypertension[J]. *Hypertens Res*, 2018, 41(9): 649-661.
- [5] GAO L, ZENG H, ZHANG T, *et al.* miRNA-21 deficiency attenuated atherogenesis and decreased macrophage infiltration by targeting Dusp-8[J]. *Atherosclerosis*, 2019, 291: 78-86.
- [6] 中国医师协会急诊医师分会, 中华医学会心血管病学分会, 中华医学会检验医学分会. 急性冠脉综合征急诊快速诊疗指南[J]. *中华危重症医学杂志: 电子版*, 2016, 9(2): 73-80.
- [7] HE W W, ZHU L Y, HUANG Y, *et al.* The relationship of miRNA-21 and plaque stability in acute coronary syndrome[J]. *Medicine*, 2019, 98(47): e18049.

- [4] 王芮, 关圆, 张雨, 等. 臭氧预处理对家兔全心缺血-再灌注损伤的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2020, 36(3): 279 - 283.
- [5] LATINI E, CURCI ER, MASSIMIANI A, *et al.* Ultrasonography for oxygen-ozone therapy in musculoskeletal diseases[J]. *Med Gas Res*, 2019, 9(1): 18 - 23.
- [6] WANG L, CHEN Z, LIU Y, *et al.* Ozone oxidative preconditioning inhibits oxidative stress and apoptosis in renal ischemia and reperfusion injury through inhibition of MAPK signaling pathway[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2018, 12: 1293 - 1301.
- [7] 李鸿超, 何才桢, 梁健英, 等. 丹参川芎嗪联合臭氧大自血治疗冠心病 86 例疗效分析[J]. 临床医学工程, 2019, 26(7): 969 - 970.
- [8] 中华医学会麻醉学分会疼痛学组, 中国医师协会麻醉医师分会, 中国民族医药学会疼痛分会三氧学组. 三氧自体血疗法专家共识[J]. 转化医学杂志, 2018, 7(6): 326 - 328, 345.
- [9] 马艳丽, 郭磊, 戴仲秋, 等. 医用三氧自体血回输治疗的临床研究进展[J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(83): 197 - 197.
- [10] 彭桂芳, 余孔清, 李梅, 等. 不同浓度医用三氧自体血回输治疗急性痛风性关节炎效果比较[J]. 山东医药, 2021, 61(5): 79 - 81.
- [11] 苏建林, 王诗瑶. 富血小板联合三氧大自血治疗急性期带状疱疹临床效果及对炎症因子的影响[J]. 广东医学, 2021, 42(4): 444 - 448.
- [12] MENG W, XU Y, LI D, *et al.* Ozone protects rat heart against ischemia-reperfusion injury: A role for oxidative preconditioning in attenuating mitochondrial injury[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 88: 1090 - 1097.
- [13] 刘湘君, 王廉一, 李洪银, 等. TAPSE 联合 Tei 指数评价 Ebstein 畸形手术前后右室功能[J]. 中国临床医学影像杂志, 2020, 31(3): 196 - 199, 203.
- [14] SESSLER D I, KHANNA AK. Perioperative myocardial injury and the contribution of hypotension[J]. *Intensive Care Med*, 2018, 44(6): 811 - 822.

(本文编辑: 梁琥)

(上接第 101 面)

- [8] YANG D, YANG Z, CHEN L, *et al.* Dihydropyridin increases endothelial nitric oxide production and inhibits atherosclerosis through miRNA-21 in apolipoprotein E-deficient mice[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(10): 5911 - 5925.
- [9] 李晓婷, 王太昊, 崔晓燕, 等. 急性冠脉综合征患者血清 miRNA-21 的表达及其与斑块稳定性的关系[J]. 中国临床研究, 2020, 33(9): 1197 - 1199, 1203.
- [10] DARABI F, AGHAEI M, MOVAHEDIAN A, *et al.* Association of serum miRNA-21 levels with Visfatin, inflammation, and acute coronary syndromes[J]. *Heart Vessels*, 2017, 32(5): 549 - 557.
- [11] LU S, WANG S, ZHAO J, *et al.* Classical triplex molecular beacons for miRNA-21 and vascular endothelial growth factor detection[J]. *ACS Sens*, 2018, 3(11): 2438 - 2445.
- [12] 涂玥, 万毅刚, 顾一煌, 等. 非编码 RNA 调控自噬的分子机制及中药的干预作用[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(21): 4545 - 4551.
- [13] 叶静雯, 陈艳, 王熙才. PD-1/PD-L1 与 microRNA 在非小细胞肺癌中的研究进展[J]. 国际遗传学杂志, 2019, 42(3): 215 - 220.
- [14] 索金珊, 王欣玲. microRNA 在眼部的表达及研究进展[J]. 中国医科大学学报, 2019, 48(6): 555 - 557, 573.
- [15] 刘银河, 杨建安, 杨璐, 等. 血浆 miRNA-21 作为急性主动脉夹层分子标记物的初步探索[J]. 中国动脉硬化杂志, 2019, 27(5): 421 - 425.
- [16] 周丽华, 杨威, 吉中蛟. 老年慢性心力衰竭患者血清 MR-ProADM, miRNA-21 水平变化与预后的关系研究[J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(23): 2904 - 2907, 2910.
- [17] WANG Y H, ZHANG L N, CUI K, *et al.* Paper-supported self-powered system based on a glucose/O₂ biofuel cell for visual miRNA-21 sensing[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, 11(5): 5114 - 5122.
- [18] DARABI F, AGHAEI M, MOVAHEDIAN A, *et al.* The role of serum levels of miRNA-21 and matrix metalloproteinase-9 in patients with acute coronary syndrome[J]. *Mol Cell Biochem*, 2016, 422(1/2): 51 - 60.
- [19] 郝中坚, 吕吉元, 郭红菊, 等. miRNA-21 与经皮冠状动脉介入术后急性冠脉综合征病人预后的关系探讨[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(24): 4093 - 4095.
- [20] SHI L, LEI J, ZHANG B, *et al.* Ultrasensitive and facile detection of MicroRNA via a portable pressure meter[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10(15): 12526 - 12533.
- [21] SHORTRIDGE M D, WALKER M J, PAVELITZ T, *et al.* A macrocyclic peptide ligand binds the oncogenic miRNA-21 precursor and suppresses dicer processing[J]. *ACS Chem Biol*, 2017, 12(6): 1611 - 1620.
- [22] ZHU D, HUANG J X, LU B, *et al.* Intracellular MicroRNA imaging with MoS₂-supported nonenzymatic catalytic assembly of DNA hairpins[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, 11(23): 20725 - 20733.

(本文编辑: 陆文娟)