

## 论著·临床研究

## 血清 miR-499 与急性冠脉综合征患者冠状动脉病变严重程度的相关性分析

唐冬娟, 江 来, 江 叶

上海交通大学医学院附属新华医院麻醉与重症医学科, 上海 200092

**[摘要]** **目的**·探讨急性冠脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 患者血清中 miR-499 表达水平对冠状动脉病变严重程度的预测价值。**方法**·纳入就诊于上海交通大学医学院附属新华医院的 ACS 患者 74 例, 根据 Gensini 评分将患者分为轻度组 (30 例)、中度组 (21 例) 及重度组 (23 例)。荧光实时定量聚合酶链反应 (real-time quantitative polymerase chain reaction, qPCR) 技术检测血清 miR-499 的表达量, 同时检测肌钙蛋白 (cTnI)、肌酸激酶同工酶 (CK-MB)、肌红蛋白 (Mb)、脑钠肽 (BNP)、左心室射血分数 (LVEF) 等实验室指标。采用 Spearman 相关分析评估 miR-499 表达水平与 Gensini 评分、冠状动脉病变血管支数的相关性。受试者操作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析 miR-499 对冠状动脉病变严重程度的评估价值。**结果**·miR-499 的表达水平随着冠状动脉病变程度的加重呈上升趋势, 组间差异有统计学意义 ( $P=0.000$ )。miR-499 表达水平与 Gensini 评分、cTnI 水平呈正相关 ( $r$  值分别为 0.331、0.143,  $P<0.05$ ), 与 LVEF 无相关性 ( $P>0.05$ ); Gensini 评分与 cTnI、LVEF 均无相关性 ( $P>0.05$ )。ROC 曲线分析结果显示, miR-499 评估冠状动脉病变严重程度的 AUC 为 0.802 (95% CI 0.698–0.906), 灵敏度为 65.2%, 特异度为 80.4%。miR-499 表达水平随着冠状动脉病变支数的增多呈升高趋势, 且与冠状动脉病变支数呈正相关 ( $r=0.368$ ,  $P<0.05$ )。**结论**·ACS 患者血清中 miR-499 表达水平与冠状动脉病变严重程度及病变支数相关, 对冠状动脉病变严重程度具有一定评估价值。

**[关键词]** miR-499; 急性冠脉综合征; 生物标志物; 冠状动脉狭窄**[DOI]** 10.3969/j.issn.1674-8115.2024.04.007 **[中图分类号]** R543.3 **[文献标志码]** A

## Correlation analysis of serum miR-499 and severity of coronary lesions in patients with acute coronary syndrome

TANG Dongjuan, JIANG Lai, JIANG Ye

Department of Anesthesiology and SICU, Xinhua Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China

**[Abstract]** **Objective**·To explore the value of miR-499 expression levels in the serum of patients with acute coronary syndrome (ACS) in predicting the severity of coronary artery disease. **Methods**·Seventy-four patients with ACS admitted to Xinhua Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine were included and divided into a mild group of 30 cases, a moderate group of 21 cases, and a severe group of 23 cases according to the Gensini score. Real-time quantitative polymerase chain reaction (qPCR) technology was used to detect the expression level of serum miR-499, while troponin (cTnI), creatine kinase isoenzyme (CK-MB), myoglobin (Mb), brain natriuretic peptide (BNP), left ventricular ejection fraction (LVEF), and other laboratory indicators were measured. Spearman correlation analysis was used to analyze the correlation between the expression level of miR-499 and Gensini score, as well as the number of vessel branches in coronary artery disease. The evaluation value of miR-499 in assessing the severity of coronary artery disease was analyzed by using receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results**·The expression level of miR-499 increased with the severity of coronary artery disease ( $P=0.000$ ). The expression level of miR-499 was positively correlated with Gensini score and cTnI ( $r=0.331$ ,  $r=0.143$ ,  $P<0.05$ ), respectively, but not with LVEF ( $P>0.05$ ), while Gensini score was not correlated with cTnI and LVEF ( $P>0.05$ ). ROC analysis showed that the AUC of miR-499 for assessing the severity of coronary artery disease was 0.802 (95% CI 0.698–0.906), with sensitivity of 65.2% and specificity of 80.4%. The expression level of miR-499 increased with the increase of the number of coronary artery lesions, and was positively correlated with the number of coronary artery lesions ( $r=0.368$ ,  $P<0.05$ ). **Conclusion**·The expression level of miR-499 in the serum of ACS patients is correlated with the severity and number of coronary artery lesions, which has a certain evaluation value in evaluating the severity of coronary artery lesions.

**[Key words]** miR-499; acute coronary syndrome; biomarker; coronary artery stenosis**[基金项目]** 上海市科学技术委员会临床重点项目 (17411954700)。**[作者简介]** 唐冬娟 (1992—), 女, 主治医师, 硕士; 电子信箱: 317582862@qq.com。**[通信作者]** 江 叶, 电子信箱: 722008524@shsmu.edu.cn。**[Funding Information]** Key Clinical Project of Science and Technology Commission of Shanghai Municipality (17411954700)。**[Corresponding Author]** JIANG Ye, E-mail: 722008524@shsmu.edu.cn。

急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)是严重的心血管疾病,给家庭和社会带来了极大的经济负担。ACS患者的临床表现变异较大,若不能及时诊断和治疗,可发生严重的心肌梗死、心力衰竭或猝死<sup>[1]</sup>。近年来,ACS的发病率和病死率呈显著上升趋势,并日益年轻化<sup>[2]</sup>。因此,尽早评估ACS患者冠状动脉病变的严重程度及分层,并积极予以治疗,可极大程度地改善预后。目前,临床上常用的确诊冠状动脉病变严重程度的金标准为冠状动脉造影<sup>[3]</sup>;但其费用昂贵,操作有创,且注射造影剂可能引起过敏性休克、肾脏损伤、穿刺部位出血或感染等<sup>[4]</sup>。因此,很难快速确定手术的必要性和价值。目前,急需寻找其他具有辅助诊断价值的血液生化指标,以便在不需冠状动脉造影的情况下可以快速判断冠状动脉病变的严重程度。多项研究<sup>[5-7]</sup>表明,某些miRNA在心肌细胞中特异性表达。例如,miR-499与心肌损伤相关,并且参与心肌祖细胞向心肌细胞的分化<sup>[8]</sup>。研究<sup>[5]</sup>表明,在冠状动脉缺血1 h后,心肌富含的miR-499在外周循环中表达。有研究<sup>[9-10]</sup>已证实,miR-15、miR-378循环表达水平与冠状动脉狭窄的严重程度有关。然而,目前对ACS患者血清中miR-499的表达量与冠状动脉病变严重程度相关性的探索较少。本研究检测了ACS患者血清中miR-499的表达水平,并根据Gensini评分和病变血管支数对其进行分组,分析血清中miR-499水平与ACS患者冠状动脉狭窄程度之间的相关性,以期尽早评估冠状动脉病变严重程度提供依据,进而指导临床早干预、早治疗。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

纳入2018年7月—2019年10月上海交通大学医学院附属新华医院收治的ACS患者74例(包括急性心肌梗死61例、不稳定心绞痛13例)。根据Gensini评分将患者分为轻度组(Gensini评分<60)30例、中度组(Gensini评分60~90)21例、重度组(Gensini评分>90)23例。纳入标准:①符合ACS诊断标准<sup>[11]</sup>。②年龄>18岁。③已接受冠状动脉造影检查。排除标准:冠状动脉痉挛或微血管病变引起缺血性胸痛;合并重肝肾功能障碍、全身免疫性疾病、恶性肿瘤、瓣膜性心脏病、血液系统疾病等。

### 1.2 临床资料收集

收集患者的临床资料,包括性别、年龄、冠心病史、高血压史、糖尿病史、吸烟史、冠状动脉造影结果等;收集入院即刻血常规、肌钙蛋白(cardiac troponin, cTnI)、肌酸激酶同工酶(creatine kinase-MB, CK-MB)、肌红蛋白(myoglobin, Mb)、脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)、左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)等实验室指标。

### 1.3 样本收集与储存

采集患者血样2~3 mL至非抗凝管中,4℃下离心(1 509.3×g)10 min,制备血清;转至无RNA酶EP管中,-80℃冰箱保存,待测。按照RNA提取试剂盒操作步骤提取血清中总RNA,利用反转录试剂盒进行小RNA浓缩。反转录试剂盒和荧光实时定量聚合酶链反应(real-time quantitative polymerase chain reaction, qPCR)试剂盒均购自日本TaKaRa公司。以U6作为内参对照,应用ABI7500实时荧光定量PCR仪(Applied Biosystems, 美国)进行分析,获得扩增产物 $C_T$ 值,采用 $2^{-\Delta\Delta C_T}$ 法分析miRNA的相对表达量。PCR扩增miRNA反应条件:变性95℃,10 s;qPCR×40个循环,95℃5 s,60℃20 s;溶解曲线,95℃60 s,55℃30 s,95℃30 s。实验重复3次,取平均值。miR-499、U6引物由上海生工生物工程有限公司合成。U6引物序列(5'→3')为CGCTTCACGAATTTGCGTGTTCAT;miR-499引物序列(5'→3')为AGCGTTAAGACTTGACAGTGATGTT。

### 1.4 Gensini评分

冠状动脉病变严重程度采用Gensini评分表示。①定量评定:对狭窄程度最严重处进行评分,直径<25%计1分,25%≤直径<50%计2分,50%≤直径<75%计4分,75%≤直径<90%计8分,90%≤直径<99%计16分,≥99%计32分。②病变血管系数:左主干为5;左前降支近段为2.5,中段为1.5,远段为1;第一对角支为1,第二对角支为0.5;左回旋支近段为2.5,远段和后段降支均为1,后侧支为0.5;右冠近、中、远段和后降支均为1。Gensini评分=定量评分×病变血管系数。

### 1.5 统计学分析

应用GraphPad Prism 7.0和SPSS 23.0软件处理数据。定性资料用例数及百分比( $n, \%$ )表示;定性资

料以 $\bar{x}\pm s$ 的表示,采用 $t$ 检验进行组间比较;采用 Spearman 相关分析评估 miR-499 表达量与 Gensini 评分及冠状动脉病变支数的相关性。采用受试者操作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线下面积评估血清 miR-499 表达量对 ACS 患者冠状动脉病变严重程度的诊断价值。 $P\leq 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 miR-499 在不同冠状动脉病变严重程度患者中的表达差异

轻、中、重度组患者的 Gensini 评分分别为  $35.57\pm 18.54$ 、 $77.26\pm 8.52$ 、 $119.1\pm 26.12$ , 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。3 组患者一般资料及部分实验室

指标比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。miR-499 在轻、中、重度 3 组患者血清中的表达水平,随着冠状动脉病变程度加重呈升高趋势,组间差异有统计学意义( $P=0.000$ )。详见表 1。

2.2 miR-499、Gensini 评分与各指标的相关性

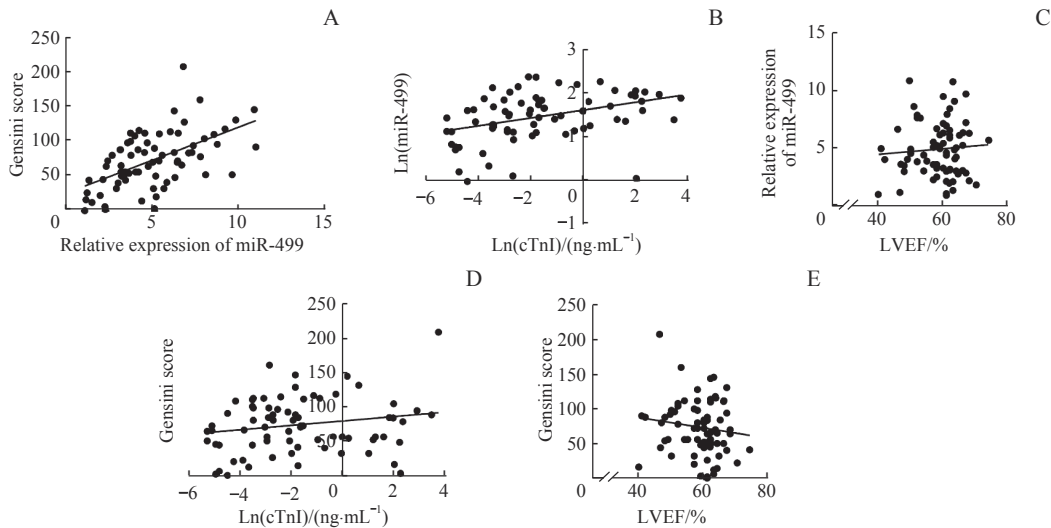
Spearman 分析结果显示,miR-499 与 Gensini 评分呈正相关( $r=0.331$ ,  $P=0.000$ )。cTnI 的临床实测值不符合正态分布,对数据进行 Ln 转换后进行分析。结果显示,cTnI 与 miR-499 表达水平呈正相关( $r=0.143$ ,  $P=0.001$ );LVEF 与 miR-499 表达水平无相关性( $r=0.005$ ,  $P=0.554$ );Gensini 评分与 cTnI 和 LVEF 均无相关性( $r=0.030$ ,  $P=0.114$ ;  $r=0.017$ ,  $P=0.264$ )。详见图 1。

表 1 各组一般临床资料比较

Tab 1 Comparison of clinical baseline data among the groups

Item	Mild group (n=30)	Moderate group (n=21)	Severe group (n=23)	P value
Age/year	64.6±12.2	63.1±12.2	63.9±8.5	0.903
Gender/(male/female)/n	21/9	19/2	19/4	0.191
Diabetes/n(%)	6 (20.0)	8 (38.1)	8 (34.8)	0.319
CHD/n(%)	6 (20.0)	5 (23.8)	3 (13.0)	0.658
Smoking/n(%)	16 (53.3)	11 (52.4)	12 (52.2)	0.996
Hypertension/n(%)	19 (63.3)	13 (61.9)	13 (56.5)	0.879
HDL-C/(mmol·L <sup>-1</sup> )	1.22±0.26	1.19±0.27	1.22±0.21	0.867
LDL-C/(mmol·L <sup>-1</sup> )	2.70±0.88	2.56±0.66	2.91±0.97	0.414
Mb/(ng·mL <sup>-1</sup> )	43.00 (19.38–234.45)	52.80 (24.65–123.85)	113.20 (51.20–259.50)	0.392
CK-MB/(ng·mL <sup>-1</sup> )	2.95 (1.45–42.25)	3.30 (2.10–7.30)	4.40 (2.50–21.30)	0.528
cTnI/(ng·mL <sup>-1</sup> )	0.15 (0.02–1.57)	0.12 (0.03–0.20)	0.15 (0.05–0.74)	0.660
LVEF/%	56.26±7.03	57.97±7.51	58.43±6.22	0.795
miR-499	3.36±1.99	4.81±1.66	6.79±2.34	0.000

Note: CHD—coronary heart disease; HDL-C—high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C—low-density lipoprotein cholesterol.



Note: A. Expression level of miR-499 and Gensini score. B. Expression level of miR-499 and cTnI. C. Expression level of miR-499 and LVEF. D. Gensini score and cTnI. E. Gensini score and LVEF.

图 1 miR-499 表达水平和 Gensini 评分与各指标的相关性分析

Fig 1 Correlation between expression level of miR-499 and Gensini scores and various indicators

### 2.3 miR-499 表达水平对 ACS 患者冠状动脉病变严重程度的评估价值

ROC 曲线分析结果显示, miR-499 表达水平评估 ACS 患者冠状动脉病变严重程度的 AUC 为 0.802 (95%CI 0.698~0.906) ( $P=0.000$ )。当约登指数取最大值时, 截断值为 5.83, 灵敏度为 65.2%, 特异度为 80.4% (图 2)。

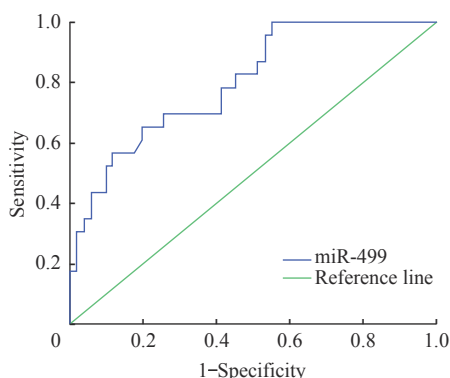


图 2 miR-499 表达水平对冠状动脉病变严重程度评估价值的 ROC 曲线分析

Fig 2 ROC curve analysis of the value of miR-499 expression level in evaluating the severity of coronary artery disease

### 2.4 不同冠状动脉病变支数患者血清 miR-499 表达水平

将不同冠状动脉病变支数患者血清中 miR-499 表达量进行比较, 结果显示: 单支病变患者 miR-499 表达量 ( $3.65 \pm 1.85$ ) 低于双支病变患者 ( $5.53 \pm 2.44$ ) 和多支病变患者 ( $5.83 \pm 2.37$ ), 差异有统计学意义 (均  $P=0.020$ ); 但双支病变患者与多支病变患者的血清 miR-499 水平比较, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。miR-499 的表达量与冠状动脉病变支数呈正相关 ( $r=0.368$ ,  $P<0.05$ )。

## 3 讨论

miRNA 参与 ACS 发生和发展的多个阶段, 包括脂代谢紊乱、内皮受损、粥样硬化斑块的形成及其破裂出血等<sup>[12-14]</sup>。WANG 等<sup>[15]</sup>通过结扎大鼠的冠状动脉左前降支, 发现在相应的缺血心肌区域 miR-499 的表达水平升高, 非缺血区域的 miR-499 表达量较低。miR-499 可能是从受损心肌细胞中释放后进入血液循环。可能的机制是 miR-499 通过抑制心肌细胞的程序性死亡因子 4 (PDCD4) 和磷酸丝氨酸酸性簇排列蛋白 2 (PACS2) 表达来保护心肌, 从而抑制心肌细胞

凋亡。研究<sup>[16]</sup>结果显示, 与非心源性胸痛患者相比, miR-106b/25 簇、miR-17/92a 簇、miR-21/590-5p 家族、miR-126 和 miR-451 在 ACS 患者血浆中的表达水平显著升高。在急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 患者血清中, miR-1、miR-208、miR-133a、miR-499 的表达水平显著升高<sup>[17-18]</sup>。DEVAUX 等<sup>[19]</sup>发现 AMI 患者胸痛后 3 h 内 miR-499 水平显著升高, 并与高敏肌钙蛋白 (hs-TnT) 呈正相关; miR-499 诊断 AMI 的阳性率达到 93%, 其灵敏度和特异度高于 hs-TnT。然而, 这些研究大多集中在 ACS 的急性期。一个理想的生物标志物不仅应该具有较高的敏感度和特异度, 而且应该可以对心肌损伤的程度具有预测价值。本研究旨在探讨心肌特异性 miR-499 是否与冠状动脉病变的严重程度有关。

Gensini 评分系统是冠心病研究领域使用最广泛的量化方法, 不仅用于量化狭窄程度, 而且可以准确、客观地反映冠状动脉不同部位的狭窄严重程度<sup>[20]</sup>。本研究根据 Gensini 评分将 ACS 患者分为 3 组, 比较各组患者血清中 miR-499 的表达量。结果提示 miR-499 的表达量随着 Gensini 评分的升高而上升, 在 3 组患者中的表达差异有统计学意义; 而 cTnI 在 3 组患者中的表达无明显差异。Spearman 分析结果显示, 血清 miR-499 与 Gensini 评分、cTnI 均呈正相关; Gensini 评分和 miR-499 均与 LVEF 无明显相关性。可见, miR-499 与心肌损伤的程度和病变血管的严重程度具有一定的相关性。

ROC 曲线分析结果显示, miR-499 对 ACS 患者冠状动脉病变严重程度具有评估价值。进一步的分析中, 按照病变的血管支数将患者分为单支病变、双支病变和多支病变组。结果显示, 双支病变和多支病变患者 miR-499 的表达水平明显高于单支病变患者, 但双支病变与多支病变患者间的 miR-499 水平并无显著差异。相关性分析显示, miR-499 表达水平与病变血管支数呈正相关。以上结果提示, miR-499 具有用于预测血管狭窄严重程度的潜力。

本研究探索了血清 miR-499 与 ACS 病变严重程度的相关性, 结果提示 miR-499 在一定程度上可预测 ACS 患者的血管狭窄程度, 可以为复杂的经皮冠状动脉介入治疗提供参考。但本研究入选的均为 ACS 患者, 并未区分不稳定型心绞痛、急性非 ST 段抬高型心肌梗死以及急性 ST 段抬高型心肌梗死; 而临床上, 对于不同类型的 ACS 患者所采取的治疗策略并



不相同,故 miR-499 在其中扮演的角色也不同。如何建立 miR-499 与冠心病治疗策略的流程模型,仍需要进一步研究。

#### 利益冲突声明/Conflict of Interests

所有作者声明不存在利益冲突。

All authors disclose no relevant conflict of interests.

#### 伦理批准和知情同意/Ethics Approval and Patient Consent

本研究已通过上海交通大学医学院附属新华医院伦理委员会审批(审批号 XHEC-C-2016-023-2)。受试对象或其亲属已经签署知情同意书。

All the protocols in this study were reviewed and approved by the Ethics Committee of Xinhua Hospital, Shanghai Jiao Tong University

School of Medicine (Approval Letter No. XHEC-C-2016-023-2). Consent letters have been signed by the research participants or their relatives.

#### 作者贡献/Authors' Contributions

唐冬娟负责收集临床资料;唐冬娟、江叶参与数据分析和论文撰写;江来负责指导研究设计及修改论文。所有作者均阅读并同意了最终稿件的提交。

TANG Dongjuan collected the clinical data. TANG Dongjuan and JIANG Ye analyzed the data and wrote the manuscript. JIANG Lai designed the study and revised the manuscript. All the authors have read the last version of paper and consented for submission.

• Received: 2023-09-18

• Accepted: 2024-03-04

• Published online: 2024-04-28

### 参 · 考 · 文 · 献

- [1] WADA H, MIYAUCHI K, DAIDA H. Gender differences in the clinical features and outcomes of patients with coronary artery disease[J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2019, 17(2): 127-133.
- [2] TONG K L, MAHMOOD ZUHDI A S, WAN AHMAD W A, et al. Circulating microRNAs in young patients with acute coronary syndrome[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(5): E1467.
- [3] GRÜNTZIG A R, SENNING A, SIEGENTHALER W E. Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty[J]. *N Engl J Med*, 1979, 301(2): 61-68.
- [4] GOELLER M, ACHENBACH S, CADET S, et al. Pericoronary adipose tissue computed tomography attenuation and high-risk plaque characteristics in acute coronary syndrome compared with stable coronary artery disease[J]. *JAMA Cardiol*, 2018, 3(9): 858-863.
- [5] 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.
- [6] LIU X, FAN Z, ZHAO T, et al. Plasma miR-1, miR-208, miR-499 as potential predictive biomarkers for acute myocardial infarction: an independent study of Han population[J]. *Exp Gerontol*, 2015, 72: 230-238.
- [7] CORSTEN M F, 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.
- [8] LI H Y, ZHAO X, LIU Y Z, et al. Plasma microRNA-126-5p is associated with the complexity and severity of coronary artery disease in patients with stable angina pectoris[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 39(3): 837-846.
- [9] 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.
- [10] ZHU G F, YANG L X, GUO R W, et al. MicroRNA-155 is inversely associated with severity of coronary stenotic lesions calculated by the Gensini score[J]. *Coron Artery Dis*, 2014, 25(4): 304-310.
- [11] 中国医师协会急诊医师分会. 2015 中国急诊急性冠脉综合征临床实践指南(二): 诊断篇[J]. *中国急救医学*, 2016, 36(1): 9-11.
- [12] Emergency Physician Branch of Chinese Medical Doctor Association. 2015 China emergency acute coronary syndrome clinical practice guidelines (II): diagnosis section[J]. *Chinese Journal of Critical Care Medicine*, 2016, 36(1): 9-11.
- [13] CHENG J, CHENG A, CLIFFORD B L, et al. MicroRNA-144 silencing protects against atherosclerosis in male, but not female mice[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40(2): 412-425.
- [14] ARDERIU G, PEÑA E, ALEDO R, et al. MicroRNA-145 regulates the differentiation of adipose stem cells toward microvascular endothelial cells and promotes angiogenesis[J]. *Circ Res*, 2019, 125(1): 74-89.
- [15] 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.
- [16] WANG J, JIA Z, ZHANG C, et al. MiR-499 protects cardiomyocytes from H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced apoptosis via its effects on *Pdcd4* and *Pacs2*[J]. *RNA Biol*, 2014, 11(4): 339-350.
- [17] REN J, ZHANG J, XU N, et al. Signature of circulating microRNAs as potential biomarkers in vulnerable coronary artery disease[J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e80738.
- [18] ROMAIN S P, TOMASZEWSKI M, CONDORELLI G, et al. MicroRNAs in cardiovascular disease: an introduction for clinicians[J]. *Heart*, 2015, 101(12): 921-928.
- [19] AI J, ZHANG R, LI Y, et al. Circulating microRNA-1 as a potential novel biomarker for acute myocardial infarction[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 391(1): 73-77.
- [20] DEVAUX Y, VAUSORT M, GORETTI E, et al. Use of circulating microRNAs to diagnose acute myocardial infarction[J]. *Clin Chem*, 2012, 58(3): 559-567.
- [21] NEELAND I J, PATEL R S, ESHTEHARDI P, et al. Coronary angiographic scoring systems: an evaluation of their equivalence and validity[J]. *Am Heart J*, 2012, 164(4): 547-552. e1.

[本文编辑] 吴 洋

