

· 临床研究 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.16.012

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240617.1157.015\(2024-06-17\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240617.1157.015(2024-06-17))

## 循环外泌体 miR-485-3p 和 STYX 表达与早发冠心病发病的相关性研究\*

王凡<sup>1,2</sup>, 李庆勇<sup>2△</sup>, 刘宇捷<sup>2</sup>, 骆静彩<sup>1,2</sup>, 苏金玲<sup>2</sup>, 丁同文<sup>2</sup>, 孙琦<sup>2</sup>

(1. 新乡医学院研究生院, 河南新乡 453003; 2. 新乡医学院附属濮阳市人民医院, 河南濮阳 457000)

**[摘要]** **目的** 研究循环外泌体 miR-485-3p 和丝氨酸/苏氨酸/酪氨酸结合蛋白(STYX)表达与早发冠心病发病风险的相关性。**方法** 选取 2023 年 8—12 月于新乡医学院附属濮阳市人民医院住院并经冠状动脉造影或 CT 血管造影(CTA)确诊的早发冠心病患者 50 例作为研究组, 另外选取同期经检查排除冠心病诊断的患者 50 例作为对照组, 收集两组患者的一般临床资料, 检测血浆外泌体 miR-485-3p、STYX 水平。采用 Gensini 评分评估研究组患者的冠状动脉病变程度。采用 Spearman 相关分析研究血浆外泌体 miR-485-3p、STYX 与低密度脂蛋白(LDL)、Gensini 评分的关系。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血浆外泌体 miR-485-3p、STYX 对早发冠心病的诊断价值。采用多因素 logistic 回归确定早发冠心病的独立危险因素。**结果** 与对照组比较, 研究组冠心病家族史、吸烟史、LDL、血浆外泌体 miR-485-3p 水平均升高, 血浆 STYX 水平降低, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); Spearman 相关分析显示, miR-485-3p 与 LDL( $r = 0.546$ )、Gensini 评分( $r = 0.485$ )呈正相关, 与 STYX( $r = -0.576$ )呈负相关( $P < 0.05$ ); STYX 与 LDL( $r = -0.389$ )、Gensini 评分( $r = -0.531$ )呈负相关( $P < 0.05$ )。ROC 曲线显示, miR-485-3p、STYX 及两者联合诊断早发冠心病的曲线下面积分别为 0.821(95%CI: 0.736~0.906)、0.850(95%CI: 0.772~0.927)、0.899(95%CI: 0.837~0.960)。**结论** 在早发冠心病中, 循环外泌体 miR-485-3p 表达上调, STYX 表达下调, 两者与冠状动脉病变程度密切相关, 可作为诊断早发冠心病的潜在生物学标志物。

**[关键词]** 早发冠心病; 外泌体 miRNA-485-3p; STYX; Gensini 评分

**[中图分类号]** R541.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2024)16-2462-05

## Study on correlation between circulating exosome miR-485-3p and STYX expression with onset of premature coronary heart disease\*

WANG Fan<sup>1,2</sup>, LI Qingyong<sup>2△</sup>, LIU Yujie<sup>2</sup>, LUO Jingcai<sup>1,2</sup>, SU Jinling<sup>2</sup>, DING Tongwen<sup>2</sup>, SUN Qi<sup>2</sup>

(1. Graduate School of Xinxiang Medical College, Xinxiang, Henan 453003, China;

2. Affiliated Puyang Municipal People's Hospital, Xinxiang Medical College, Puyang, Henan 457000, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the correlation between the expression of circulating exosome miR-485-3p and STYX with the risk of premature coronary heart disease. **Methods** A total of 50 inpatients with early onset coronary heart disease diagnosed by coronary angiography or CT angiography (CTA) in Affiliated Puyang Municipal People's Hospital of Xinxiang Medical College from August to December 2023 were selected as the study group and 50 patients with excluded coronary artery disease by examination during the same period were included in the control group. The general clinical data of the two groups were collected, the plasma exosome miR-485-3p and STYX levels were detected. The degree of coronary arterial lesions in the patients of the study group was evaluated by the Gensini score. The Spearman correlation analysis was used to analyze the relationship between plasma exosome miR-485-3p and STYX with LDL and Gensini score. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the diagnostic value of plasma exosome miR-485-3p and STYX in the diagnosis of premature coronary heart disease. The multivariate logistic regression was used to determine the independent risk factors for premature coronary heart disease. **Results** Compared with the control group, the family history of coronary heart disease, smoking history, LDL and plasma exosome miR-485-3p level in the study group were increased, the plasma STYX level was decreased and the

differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ); the Spearman correlation analysis showed that miR-485-3p was positively correlated with LDL ( $r = 0.546$ ) and Gensini score ( $r = 0.485$ ), and negatively correlated with STYX ( $r = -0.576$ ). STYX was negatively correlated with LDL ( $r = -0.389$ ) and Gensini score ( $r = -0.531$ ). The ROC curve showed that the area under the curve of miR-485-3p, STYX and their combination in the diagnosis of premature coronary heart disease was 0.821 (95% CI: 0.736–0.906), 0.850 (95% CI: 0.772–0.927) and 0.899 (95% CI: 0.837–0.960) respectively. **Conclusion** The expression of circulating exosome miR-485-3p in premature coronary heart disease is up-regulated and the expression of STYX is down-regulated, the both are closely related to the degree of coronary artery lesion, which could be used as the potential biomarkers for the diagnosis of premature coronary heart disease.

**[Key words]** premature coronary heart disease; exosomal miRNA-485-3p; STYX; Gensini scoring

在我国居民疾病死亡构成比中,心血管疾病常年占据首位,其中又以冠心病最为常见<sup>[1-2]</sup>。近年来,冠心病的诊疗技术得到快速发展,大多数患者能够获得有效治疗,但有关冠心病发病风险预测、早期诊断等方面仍存在诸多难题。早发冠心病是冠心病的一种特殊形式,是指男性 $< 55$ 岁、女性 $< 65$ 岁发生冠心病<sup>[3]</sup>,此类患者无论是社会负担或是心理负担均高于晚发冠心病者。冠状动脉造影是诊断冠心病的“金标准”,但该操作属于有创操作,存在血管损伤、造影剂过敏等风险,且费用较高,患者接受度低,难以普遍用于冠心病的早期筛查。既往研究显示,异常的脂代谢促进动脉粥样硬化的发生、发展,与冠心病的发生、发展密切相关<sup>[4-6]</sup>,但其结果正常亦无法排除冠心病,因此探寻更加及时有效的诊疗标志物十分必要。近年来,分子生物学的发展及基因检测技术的成熟为早发冠心病的早期检测提供了新的思路和方法。研究发现,外泌体微 RNA (micro RNA, miRNA) 参与心血管疾病及肿瘤的发生、发展<sup>[7-9]</sup>。D'ALESSANDRA 等<sup>[10]</sup>发现,血浆 miR-485-3p 在冠心病患者中的表达增加;刘谦等<sup>[11]</sup>指出,血浆丝氨酸/苏氨酸/酪氨酸结合蛋白 (serine/threonine/tyrosine interacting protein, STYX) 低表达是冠心病发生的独立危险因素;在宫颈癌患者中,血浆 miR-485-3p 可靶向调节 STYX 基因,促进肿瘤细胞的生长和发展<sup>[12]</sup>。但循环外泌体 miR-485-3p、STYX 在早发冠心病患者中是否具有某种关联,两者对早发冠心病发病及冠状动脉中重度病变的预测是否具有意义,目前尚缺乏相关研究。因此,本研究拟观察血浆外泌体 miR-485-3p、STYX 对早发冠心病及其病变复杂程度的诊断价值,为早发冠心病的预测、诊断及治疗提供更多参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2023 年 8—12 月新乡医学院附属濮阳市人民医院收治经冠状动脉造影或冠状动脉 CT 血管造影 (CT angiography, CTA) 确诊的冠心病患者 50 例作为研究组,另选取同期入院并排除冠心病及其他系统疾病的健康体检者 50 例作为对照组。收集研究对象

的性别、年龄、BMI、既往史、个人史、家族史等基本信息及实验室资料。研究组纳入标准:冠心病的诊断符合世界卫生组织关于《缺血性心脏病的命名和诊断标准》,且经冠状动脉造影或冠状动脉 CTA 证实至少 1 支冠状动脉狭窄 $\geq 50\%$ 。对照组纳入标准:经冠状动脉造影或冠状动脉 CTA 检查排除冠心病及其他系统疾病。排除标准:(1)合并感染、恶性肿瘤、血液系统疾病、自身免疫性疾病、严重肝肾功能不全、急性脑血管病等其他系统疾病;(2)患有先天性心脏病、心力衰竭、心律失常;(3)既往有心肌梗死、冠状动脉支架植入术或冠状动脉搭桥术史。本研究已获得新乡医学院附属濮阳市人民医院伦理委员会批准(审批号:IEC-2024-EA-06),所有入组患者知情同意。

### 1.2 仪器与试剂

Hieff Quick exosome isolation kit 外泌体提取试剂盒(翌圣生物科技有限公司)、SuperScript III 逆转录试剂盒(美国 Invitrogen 公司)、UltraPure Agarose (美国 Invitrogen 公司)、SYBR qPCR mix (美国 Invitrogen 公司)、TRIzol 试剂(美国 Invitrogen 公司)、台式高速冷冻离心机(美国 Thermo Fisher Scientific 公司)、荧光定量 PCR 仪(美国 ABI 公司)、电泳仪[伯乐生命医学产品(上海)有限公司]、凝胶成像仪[伯乐生命医学产品(上海)有限公司]。

### 1.3 方法

#### 1.3.1 血清脂代谢指标检测

所有患者入院次日清晨空腹状态下抽取肘正中静脉血 5 mL,采用 ELISA 测定甘油三酯 (triglyceride, TG)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白 (low-density lipoprotein, LDL)、高密度脂蛋白 (high-density lipoprotein, HDL)。

#### 1.3.2 血浆外泌体 miR-485-3p 及 STYX 的检测

所有患者入院次日于清晨空腹状态下抽取肘正中静脉血,置于乙二胺四乙酸抗凝管内,1 h 内离心,分离血浆后置于干燥 EP 管,保存于 $-80^{\circ}\text{C}$ 冰箱内待检。采用 Hieff Quick exosome isolation kit 外泌体提取试剂盒,按照说明书提取血浆外泌体;采用 TRIzol 试剂提取外泌体中的总 RNA,用 SuperScript III

逆转录试剂盒合成 cDNA 链。miR-485-3p 以 U6 作为标准内参,STYX 以 Actin 作为标准内参,进行实时荧光定量 PCR 检测,反应条件为:95 °C 10 s,58 °C 20 s,72 °C 20 s,共 40 个循环,使用  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  法表示 miR-485-3p 和 STYX 的相对表达水平。引物序列见表 1。

表 1 引物序列

| 项目         | 方向 | 引物序列(5'-3')                       |
|------------|----|-----------------------------------|
| U6         | 正向 | CAG CAC ATA TAC TAA AAT TGG AAC G |
|            | 反向 | ACG AAT TTG CGT GTC ATC C         |
| miR-485-3p | 正向 | CTC AAC TGG TGT CGT GGA           |
|            | 反向 | TCG GCA GGG TCA TAC ACG GCT CTC   |
| Actin      | 正向 | TCC TCC TGA GCG CAA GTA CTC C     |
|            | 反向 | CAT ACT CCT GCT TGC TGA TCC AC    |
| STYX       | 正向 | AAT ATG AAG CCA TCT ACC TAG C     |
|            | 反向 | TTC ATG TGT TCT CTT CAA ACT GC    |

### 1.3.3 Gensini 评分

采用 Gensini 评分评估入组患者冠状动脉狭窄程度。根据冠状动脉病变部位确定系数:左主干为 5.0,左前降支或回旋支近段为 2.5,左前降支中段为 1.5;左前降支远段、左回旋支中、远段、右冠状动脉为 1.0,其余小分支为 0.5。根据冠状动脉狭窄程度确定分数:无狭窄为 0 分,狭窄 $\leq 25\%$ 记 1 分,狭窄 $> 25\% \sim 50\%$ 记 2 分,狭窄 $> 50\% \sim 70\%$ 记 4 分,狭窄 $> 75\% \sim 90\%$ 记 8 分,狭窄 $> 90\%$ 记 16 分,全闭塞记 32 分。各冠状动脉病变部位系数与狭窄程度得分的乘积之和即为 Gensini 评分<sup>[13]</sup>。

### 1.4 统计学处理

采用 SPSS26.0 软件进行数据分析。满足正态分布和方差齐性检验的计量资料,以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用  $t$  检验。不符合正态分布和方差齐性的计量资料以  $M(Q_1, Q_3)$  表示,组间比较采用秩和检验。计

数资料以例数或百分比表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。采用 Spearman 相关分析研究血清外泌体 miR-485-3p、STYX、LDL、Gensini 评分的相关性,多因素 logistic 回归确定早发冠心病的独立危险因素。采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析血清外泌体 miR-485-3p、STYX 对早发冠心病的诊断价值。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者一般资料比较

两组患者性别、年龄、BMI、高血压史、糖尿病、饮酒方面比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );研究组吸烟、冠心病家族史占比高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 2。

表 2 两组研究对象一般资料比较

| 项目   | 研究组<br>( $n=50$ ) | 对照组<br>( $n=50$ ) | $\chi^2/t$ | $P$    |
|--|-------------------|-------------------|------------|--------|
| 性别[ $n(\%)$ ]                              |                   |                   | 0.050      | 0.830  |
| 男  | 34(68.0)          | 33(66.0)          |            |        |
| 女  | 16(32.0)          | 17(34.0)          |            |        |
| 年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)                   | 48.60 $\pm$ 7.40  | 47.50 $\pm$ 7.61  | 0.730      | 0.466  |
| BMI( $\bar{x} \pm s$ , kg/m <sup>2</sup> ) | 25.93 $\pm$ 2.91  | 26.11 $\pm$ 3.42  | -0.290     | 0.777  |
| 高血压史[ $n(\%)$ ]                            | 25(50.0)          | 27(54.0)          | 0.160      | 0.689  |
| 糖尿病[ $n(\%)$ ]                             | 11(22.0)          | 11(22.0)          | <0.001     | >0.999 |
| 吸烟[ $n(\%)$ ]                              | 21(42.0)          | 11(22.0)          | 4.596      | 0.032  |
| 饮酒[ $n(\%)$ ]                              | 24(48.0)          | 16(32.0)          | 2.670      | 0.102  |
| 冠心病家族史[ $n(\%)$ ]                          | 10(20.0)          | 3(6.0)            | 4.332      | 0.037  |

### 2.2 两组患者实验室指标及 Gensini 评分比较

与对照组比较,研究组患者 LDL 水平、miR-485-3p 水平、Gensini 评分升高,STYX 水平降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );两组 TG、TC、HDL 水平比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 3。

表 3 两组患者检验指标及 Gensini 评分比较

| 项目                             | 研究组( $n=50$ )       | 对照组( $n=50$ )    | $Z/t$  | $P$    |
|--------------------------------|---------------------|------------------|--------|--------|
| TG[ $M(Q_1, Q_3)$ , mmol/L]    | 2.02(1.48, 3.13)    | 1.75(1.24, 2.90) | -1.169 | 0.243  |
| TC( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)  | 4.92 $\pm$ 1.30     | 4.54 $\pm$ 1.02  | 1.617  | 0.109  |
| HDL( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L) | 1.04 $\pm$ 0.25     | 1.05 $\pm$ 0.27  | -0.130 | 0.894  |
| LDL( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L) | 2.96 $\pm$ 0.87     | 2.07 $\pm$ 0.66  | 5.777  | <0.001 |
| miR-485-3p[ $M(Q_1, Q_3)$ ]    | 1.65(1.24, 2.07)    | 0.91(0.69, 1.14) | -5.533 | <0.001 |
| STYX[ $M(Q_1, Q_3)$ ]          | 0.61(0.33, 0.83)    | 1.16(0.97, 1.59) | -6.026 | <0.001 |
| Gensini 评分[ $M(Q_1, Q_3)$ , 分] | 41.00(29.75, 52.50) | 0(0, 2.00)       | -8.750 | <0.001 |

### 2.3 研究组血浆外泌体 miR-485-3p、STYX、LDL、Gensini 评分的相关性分析

miR-485-3p 与 STYX 呈负相关,与 LDL、Gensi-

ni 评分呈正相关( $P < 0.05$ );STYX 与 LDL、Gensini 评分呈负相关( $P < 0.05$ );LDL 与 Gensini 评分呈正相关( $P < 0.05$ ),见表 4。

### 2.4 miRNA-485-3p、STYX 对早发冠心病的诊断价值

miR-485-3p、STYX 及两者联合诊断早发冠心病的曲线下面积分别为 0.821 (95% CI: 0.736 ~ 0.906)、0.850 (95% CI: 0.772 ~ 0.927)、0.899 (95% CI: 0.837 ~ 0.960), 见表 5。

表 4 研究组 miR-485-3p、STYX、LDL、Gensini 评分的相关性分析 (r)

| 项目         | miR-485-3p          | STYX                | LDL                |
|------------|---------------------|---------------------|--------------------|
| STYX       | -0.576 <sup>a</sup> |                     |                    |
| LDL        | 0.546 <sup>a</sup>  | -0.389 <sup>a</sup> |                    |
| Gensini 评分 | 0.485 <sup>a</sup>  | -0.531 <sup>a</sup> | 0.348 <sup>a</sup> |

<sup>a</sup>: P < 0.05。

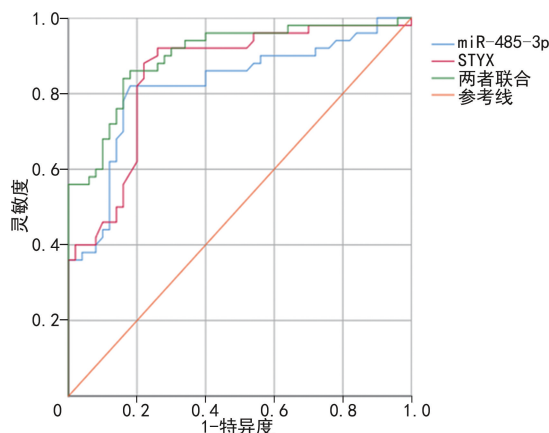
### 2.5 影响早发冠心病的多因素 logistic 回归分析

以是否发生早发冠心病为因变量 (赋值: 早发冠心病 = 1, 无早发冠心病 = 0), 将上述各个危险因素作为自变量 (LDL、miR-485-3p 及 STYX 以实际值进行赋值; 吸烟 = 1, 不吸烟 = 0; 有冠心病家族史 = 1, 无冠心病家族史 = 0) 进行多因素 logistic 回归分析。结果显示, 高水平 miR-485-3p、高水平 LDL、吸烟、冠心病家族史为早发冠心病的独立危险因素, 高水平 STYX

是早发冠心病的独立保护因素, 见表 6。

表 5 miRNA-485-3p、STYX 对早发冠心病的诊断价值

| 项目         | 曲线下面积 | 95%CI         | 最佳截断值 | 灵敏度  | 特异度  |
|------------|-------|---------------|-------|------|------|
| miR-485-3p | 0.821 | 0.736 ~ 0.906 | 1.215 | 0.82 | 0.82 |
| STYX       | 0.850 | 0.772 ~ 0.927 | 0.960 | 0.78 | 0.88 |
| 两者联合       | 0.899 | 0.837 ~ 0.960 | 0.445 | 0.86 | 0.82 |



因 STYX 与早发冠心病呈负相关, 采用 1/STYX 形式表示。

图 1 miR-485-3p、STYX 及两者联合诊断的 ROC 曲线

表 6 影响早发冠心病发病的多因素 logistic 回归分析

| 项目         | B      | SE    | Wald   | OR     | 95%CI           | P      |
|------------|--------|-------|--------|--------|-----------------|--------|
| miR-485-3p | 2.543  | 0.804 | 9.999  | 12.717 | 2.629 ~ 61.505  | 0.002  |
| STYX       | -3.578 | 0.929 | 14.837 | 0.028  | 0.005 ~ 0.173   | <0.001 |
| LDL        | 0.968  | 0.464 | 4.350  | 2.632  | 1.060 ~ 6.537   | 0.037  |
| 吸烟史        | 1.946  | 0.760 | 6.555  | 6.997  | 1.578 ~ 31.027  | 0.010  |
| 冠心病家族史     | 2.814  | 1.175 | 5.733  | 16.671 | 1.666 ~ 166.799 | 0.017  |

## 3 讨论

近年来, 我国冠心病患者呈低龄化趋势<sup>[14]</sup>, 早发冠心病逐渐受到广泛关注, 其发病受遗传因素与环境因素共同影响。外泌体是直径为 40 ~ 100 nm 的双层脂质膜囊泡, 内含多种分子, 包括蛋白质、脂质、DNA 和 miRNA 等<sup>[15-16]</sup>。研究表明, 外泌体与血管生物学改变和功能异常密切相关, 提示外泌体可能参与血管老化的过程<sup>[17]</sup>。有研究指出, miRNAs 的表达可能作为亚临床动脉粥样硬化疾病到急性冠状动脉综合征等冠心病不同阶段的诊断和预后标志物<sup>[10]</sup>。而外泌体的脂质双层可保护 miRNA 免受体液的酶促降解, 导致相对较长时间且表达稳定<sup>[18]</sup>。SORRENTINO 等<sup>[19]</sup>研究结果显示, 循环外泌体中的 miRNA 与动脉粥样硬化的严重程度密切相关, 具有强大的诊断潜力。STYX 存在于介导酪氨酸磷酸化作用的蛋白质中, 与细胞的增殖、分化、迁移、黏附和凋亡等生命活动密切相关<sup>[20]</sup>。目前, 有关 STYX 的研究大多集中

在肿瘤方面<sup>[21-23]</sup>, 缺乏对冠心病患者 STYX 表达方面的研究。

本研究对 50 例早发冠心病患者和 50 例健康患者临床资料进行分析, 发现研究组 LDL 水平、冠心病家族史及吸烟者占比较高, 与既往研究结果一致<sup>[24-25]</sup>。对血浆外泌体 miR-485-3p 及 STYX 进行检测, 发现早发冠心病患者血浆外泌体 miR-485-3p、STYX 水平分别呈高表达、低表达。有关 miR-485-3p 在冠心病及动脉粥样硬化中的表达情况, 存在不同研究结论。LIN 等<sup>[25]</sup>进行动物实验发现, 来源于巨噬细胞的 miR-485-3p 可能与动脉粥样硬化的发展呈负相关; LIU 等<sup>[26]</sup>发现在冠状动脉粥样硬化患者中, 来源于心外膜脂肪组织的外泌体 miR-485-3p 水平降低。然而, 这些发现可能并不矛盾, 因为 miRNA 来源于不同类型的细胞 (巨噬细胞、血管平滑肌细胞和内皮细胞) 或组织 (血管)。miRNA 在不同细胞中的不同作用值得进一步探索。

本研究结果显示,在早发冠心病患者中,血浆外泌体 miR-485-3p 与 LDL 水平、Gensini 评分呈正相关,与血浆外泌体 STYX 水平呈负相关,STYX 水平与 LDL 水平、Gensini 评分呈负相关,推测血浆外泌体 miR-485-3p、STYX 影响动脉粥样硬化发生的途径之一可能是通过脂质代谢,但仍需更进一步的临床研究及体外实验来解释外泌体 miR-485-3p 和 STYX 在早发冠心病发生、发展中的潜在机制。多因素 logistic 回归分析结果显示血浆外泌体高水平 miR-485-3p 是早发冠心病的独立危险因素,血浆外泌体高水平 STYX 是早发冠心病的独立保护因素。ROC 曲线显示,miR-485-3p、STYX 对早发冠心病具有较高的诊断效能。由于条件的限制,本研究尚存在一定的局限性,研究的样本量相对较小,且对入组患者的预后情况的随访暂未完成,未来将进一步扩大样本量,并对入组患者进行随访,以进一步验证血浆外泌体 miR-485-3p 及 STYX 在早发冠心病过程中的作用。

综上所述,血浆外泌体 miR-485-3p 和 STYX 表达在早发冠心病发病过程中可能发挥重要调控作用,miR-485-3p、STYX 对早发冠心病的诊断价值较高,可为临床预防和诊断早发冠心病,以及对冠状动脉病变严重程度的判断提供一定的参考价值。

## 参考文献

- [1] 北京高血压防治协会,中国卒中学会高血压预防与管理分会,中国老年保健协会养老与健康专业委员会,等. 基层冠心病与缺血性脑卒中共患管理专家共识 2022[J]. 中国心血管病研究,2022,20(9):772-793.
- [2] World Health Organization. The top 10 causes of death: 2020 update [M]. Geneva: World Health Organization,2020.
- [3] CARA L S, MATTHEW S, SRINATH A, et al. Evolution and outcomes of premature coronary artery disease[J]. *Curr Cardiol Rep*,2021,23(4):36.
- [4] 彭琴,周琴怡,黄柯,等. 早发冠心病相关脂质代谢基因变异的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志,2021,29(3):264-270.
- [5] GABRIEL E S, THORSTEN M L, STEVEN R J, et al. Coronary heart disease risk: low-density lipoprotein and beyond[J]. *Trends Cardiovasc Med*,2022,32(4):181-194.
- [6] DU J C, WU W, ZHU B, et al. Recent advances in regulating lipid metabolism to prevent coronary heart disease[J]. *Chem Phys Lipids*,2023,255:105325.
- [7] LIAO J, WANG J, LIU Y, et al. Transcriptome sequencing of lncRNA, miRNA, mRNA and interaction network constructing in coronary heart disease[J]. *BMC Med Genomics*,2019,12(1):124.
- [8] 武庆娟,陈恒文,高健,等. 外泌体 miRNA 在心血管疾病中的研究进展[J]. 中国病理生理杂志,2020,36(2):371-377.
- [9] LI S J, LV D Q, YANG H, et al. A review on the current literature regarding the value of exosome miRNAs in various diseases [J]. *Ann Med*,2023,55(1):2232993.
- [10] D'ALESSANDRA Y, CARENA M C, SPAZZA-FUMO L, et al. Diagnostic potential of plasmatic microRNA signatures in stable and unstable angina[J]. *PLoS One*,2013,8(11):e80345.
- [11] 刘谦,孟繁波. STYX 基因在外周血中异常表达与冠心病的关系[C]//2016 亚太心脏大会论文集. 北京:中华医学会,2016:47.
- [12] LIU J, LIU X J, LI R. LncRNA SNHG6 enhances the radioresistance and promotes the growth of cervical cancer cells by sponging miR-485-3p[J]. *Cancer Cell Int*,2020,20:424.
- [13] GENSINI G G. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease[J]. *Am J Cardiol*,1983,51(3):606.
- [14] 滕雅群,杜天,田然,等. 遗传性早发冠状动脉疾病的分型与研究进展[J]. 中华内科杂志,2021,60(6):578-584.
- [15] CHADANAT N, VISITH T. Exosome-inflammasome crosstalk and their roles in inflammatory responses[J]. *Theranostics*,2021,11(9):4436-4451.
- [16] JIAN Z, SHA L, LU L, et al. Exosome and exosomal microRNA: trafficking, sorting, and function [J]. *Genomics Proteomics Bioinformatics*,2015,13(1):17-24.
- [17] PAN W, LIANG J, TANG H, et al. Differentially expressed microRNA profiles in exosomes from vascular smooth muscle cells associated with coronary artery calcification[J]. *Int J Biochem Cell Biol*,2020,118:105645.
- [18] HUNTER M P, ISMAIL N, ZHANG X, et al. Detection of microRNA expression in human peripheral blood microvesicles[J]. *PLoS One*,2008,3(11):e3694.