

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.01.006

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2018.01.006

# 血浆微小 RNA-214 在冠状动脉疾病患者中的表达及临床意义

符雅菁, 金艳

(南京医科大学附属无锡市第二人民医院心血管科, 江苏 无锡 214002)

**[摘要]** 目的: 探讨冠状动脉疾病(coronary artery disease, CAD)患者血浆微小RNA-214(microRNA-214, miR-214)水平特点, 分析其与CAD患者发病时间和冠状动脉狭窄程度的相关性, 为其成为新的CAD诊断标志物和药物靶提供依据。方法: 选取13例急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)患者和27例健康志愿者进行对比; 22例CAD胸痛患者与8例非CAD胸痛患者进行对照; 154例冠状动脉复杂病变的急性胸痛患者与92例无冠状动脉狭窄的急性胸痛患者进行对照测定所有患者循环miR-214的表达水平和血浆心肌肌钙蛋白I(concentration of cardiac troponin-I, cTnI)浓度, 分析血浆miR-214与CAD发病时间、冠状动脉狭窄的严重程度和患者Gensini评分之间的关系。结果: miR-214在CAD患者的血浆中表达丰富。AMI患者在AMI发生后的早期血浆miR-214浓度显著增加, 与健康对照比较差异有显著性( $P < 0.05$ ), AMI患者的血浆miR-214水平和cTnI浓度呈正相关( $r = 0.596$ ,  $P < 0.05$ ); 血浆miR-214水平与单侧左前降支冠状动脉粥样硬化患者的冠状动脉狭窄严重程度呈正相关( $r = 0.554$ ,  $P < 0.05$ ); miR-214水平与CAD患者Gensini评分呈正相关( $r = 0.480$ ,  $P < 0.001$ )。结论: 循环miR-214可能是CAD的新生物标志物, 也是潜在的诊断工具, 并且miR-214水平升高可用于预测CAD患者冠状动脉病变的存在与严重程度。

**[关键词]** 微小RNA-214; 心肌肌钙蛋白; 冠状动脉疾病; 疾病标志物

## Expression of micRNA-214 and its clinical significance in patients with coronary artery disease

FU Yajing, JIN Yan

(Department of Cardiovascular Disease, Wuxi No. 2 People's Hospital Affiliated, Nanjing Medical University, Wuxi Jiangsu 214002, China)

**Abstract** **Objective:** To detect the expression and characteristics of plasma microRNA-214 (miR-214) in patients with coronary artery disease (CAD) and find the relationship between miR-214 and onset time, level of stenosis and scores of Gensini. Provide the basis for miR-214 become a new CAD diagnostic biomarker and drug target. **Methods:** Thirteen cases of acute myocardial infarction (AMI) patients and 27 cases of healthy volunteers were compared; 22 cases of CAD patients with chest pain and 8 cases of non-CAD patients with chest pain were compared; 154 patients with complex coronary artery lesions in patients with acute chest pain and 92 patients

收稿日期 (Date of reception): 2017-10-19

通信作者 (Corresponding author): 金艳, Email: 879270710@qq.com

基金项目 (Foundation item): 江苏省临床医学科技专项基金 (BL2012042)。This work was supported by Jiangsu Provincial Special Program of Medical Science, China (BL2012042).

without coronary artery stenosis in patients with acute chest pain were compared. All cases' miR-214 expression and concertation of cardiac troponin-I (cTnI) were measured. Analyze the miR-214's relationship with the time of AMI onset time, the degree of coronary artery stenosis, and Gensini score of CAD patients. **Results:** miR-214 was enriched in the plasma of CAD patients. Compared with the healthy control, the miR-214 in AMI patients significantly increased after AMI onset ( $P<0.05$ ), the plasma miR-214 level in AMI patients was positively correlated with cTnI concentration ( $r=0.596, P<0.05$ ); the level of plasma miR-214 was positively correlated with degree of coronary artery stenosis in CAD patients ( $r=0.554, P<0.05$ ); miR-214 level and CAD Gensini score was positively related ( $r=0.480, P<0.001$ ). **Conclusion:** Circulating miR-214 may be a new biomarker and a potential diagnostic tool for CAD, and increased miR-214 level may be used to predict the presence and severity of coronary lesions in CAD patients.

**Keywords** micro RNA-214; cardiac troponin-I; coronary artery disease; disease marker

近年来, 心血管疾病已经超过癌症成为威胁人类健康最主要的疾病。早期及时、确切的诊断, 对于积极采取有效的治疗措施、保证心脏及时再灌注以减少病死率及患者的早期治疗与良好的预后起决定性作用, 具有重要的临床意义。现有的诊断标志物在敏感性及特异性上的缺陷, 所以高敏感性及高特异性的新生物标志物对冠状动脉疾病(coronary artery disease, CAD)诊断及治疗具有重要的临床价值, 是目前研究的焦点。

微小RNA(microRNA-214, miRNA)为长度为21~25个核苷酸的内源小型非编码RNA。与靶mRNA的3'UTR配对后, miRNA可以通过mRNA的降解或蛋白质翻译的抑制来调节转录后的蛋白质编码基因<sup>[1]</sup>。目前, 已经鉴定了约700种人类miRNA, 其中大多数被发现具有组织特异性或细胞特异性<sup>[2]</sup>。越来越多的证据<sup>[3-5]</sup>表明miRNA在各种生理与病理过程中起关键作用, miRNA功能障碍与各种疾病的病理生理相关。有研究<sup>[6-8]</sup>表明: miRNA在体液中大量存在, 可用作某些疾病的生物标志物。在大量的心肌相关miRNA中, miR-214是肌肉特异性miRNA, 在心肌细胞中表达丰富<sup>[9]</sup>, 且相关研究较少。本研究旨在确认血浆miR-214作为CAD生物标志物的作用, 为其成为新的诊断标志物和药物靶提供依据。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

本研究纳入2015年9月至2017年7月在无锡市无锡第二人民医院住院或门诊的患者316例, 共包括3个部分。第一部分为13例急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)患者与27例健康志愿

者。第二部分为22例伴有胸痛、冠状动脉左前降支病变的CAD患者与8例冠状动脉造影结果阴性的非CAD胸痛患者。第三部分为154例冠状动脉复杂病变的CAD急性胸痛患者与92例非CAD急性胸痛患者。AMI患者的诊断标准为: 1)24 h内急性缺血性胸痛; 2)AMI心电图变化(病理性Q波, ST段抬高或降低); 3)血浆cTnI>0.1 ng/mL。CAD患者均由冠状动脉造影术确认冠状动脉病变。排除并发其他脏器功能衰竭或严重病变(如肺癌、肝肾功能衰竭等)及过敏性疾病和自身免疫性疾病的患者。健康志愿者无心血管病史, 心电图、胸片、肝肾功能、生化常规检查正常, 排除合并感染、肿瘤等。

AMI患者入院后, 立即收集初始血样并在第1次收集后的第4, 12, 24, 48, 72小时分别获得其余5个血液样品。健康志愿者及参与第二、三部分研究的所有患者入院后立即采集单次血液样本。本研究根据赫尔辛基宣言进行实验, 符合医学伦理学标准, 患者均签署知情同意书。

### 1.2 方法

静脉穿刺后收集血样。通过离心分离后, 将血浆转移到无RNA酶的管中, 于-80 °C环境下储存, 直到进一步处理。

#### 1.2.1 RNA 分离

通过TRIzol LS试剂(美国Invitrogen公司), 根据厂商的实验方案<sup>[10]</sup>分离总RNA。从500  $\mu$ L血浆中纯化总RNA, 最终洗脱到25  $\mu$ L无RNase的水中。

#### 1.2.2 实时 PCR 检测和定量 miRNA

根据厂商的方案<sup>[10]</sup>, 使用Transcript First-strand cDNA synthesis SuperMix(北京TransGen Biotech公司)将2  $\mu$ g总RNA反转录。根据厂商

的方案<sup>[10]</sup>及Rotor-Gene 6000系统(德国希尔登QIAGEN, Corbett Life Science公司), 采用Bulge-Loop<sup>TM</sup>miRNA qRT-PCR检测试剂盒(广州Ribobio公司)与SYBR Green PCR SuperMix试剂盒(北京TransGen Biotech公司)进行实时PCR检测miR-214的相对含量, U6为内源性对照, 用于归一化实验性qRT-PCR数据。每个样品平行测量3次。阈值周期(Ct)定义为荧光超过阈值的周期数。本研究中Ct值的检测限定义为40, qRT-PCR检测的超过40的Ct值被视为40<sup>[9,11-13]</sup>。

### 1.2.3 心肌肌钙蛋白测定

通过人肌钙蛋白I ELISA试剂盒(台湾Abnova公司)测量心肌肌钙蛋白I(concentration of cardiac troponin-I, cTnI)的浓度。

### 1.2.4 miRNA 定量 RT-PCR

如文献[6]所述进行RNA提取与RT-qPCR。根据厂商的说明书, 使用Tri Reagent(美国圣路易斯Sigma-Aldrich公司)提取总RNA。对于miRNA qPCR, 使用茎环RT-PCR检测特异性miRNA的表达水平<sup>[14]</sup>。miRNA的通用PCR反向引物为5'-GTGCAGGGTCCGAGGT-3'。使用特异性引物Maxima SYBR Green qPCR Master Mix(K0222, Fermentas)与StepOne序列检测器(美国Applied Biosystems公司)进行标志基因的扩增。每个miRNA的设计引物列于表1中; 内源性U6与miR-16分别作为细胞与血浆中miRNA表达归一化的内部对照<sup>[6]</sup>。将VEGF mRNA表达数据归一化为GAPDH与 $\beta$ -肌动蛋白的平均值。

## 1.3 统计学处理

应用SPSS 20.0统计学软件进行分析。Kruskal-Wallis H检验和卡方检验用于分析各组的表达率。使用单因素方差分析(ANOVA)来分析组间的差异。当方差分析的概率统计学显著时, 使用多重比较的LSD方法, 使用线性回归分析相关性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 AMI患者中血浆 miR-214 水平与 cTnI 比较

AMI患者和健康志愿者的年龄、性别、血压、空腹血糖及其他生化指标(常规血液检查和肝肾功能)差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。与健康对照组相比, 所有患者AMI发生后的早期(4, 12, 24 h)的循环miR-214浓度显著增加( $P < 0.05$ )。循环miR-214在4 h达到峰值(~72.1倍), 之后3 d内逐渐恢复到接近对照水平。AMI患者的同一血液样本中cTnI浓度在AMI早期显著增加, 在4 h达到峰值(~2 445.2倍), 3 d内逐渐下降, 接近正常对照组水平, 类似于miR-214。此外, 相关分析显示AMI患者的miR-214循环水平与cTnI浓度呈正相关( $r = 0.596$ ,  $P < 0.05$ ; 图1)。

### 2.2 血浆 miR-214 水平与 CAD 患者冠状动脉病变严重程度的相关性

根据冠状动脉狭窄的严重程度, 第二部分研究的所有患者分为4个小组。第1小组8例CAD患者伴有重度冠状动脉狭窄(81%~100%, LAD 1); 第2小组包括7例CAD患者伴中度冠状动脉狭窄(51%~80%, LAD 2); 第3小组包括7例CAD患者伴轻度冠状动脉狭窄(30%~50%, LAD 3); 第4组包括8例非CAD患者, 冠状动脉血管造影结果阴性(非CAD)。miR-214定量分析显示: 与非CAD患者相比, LAD 1和LAD 2组的循环miR-214水平显著升高, 特别是LAD 1组(~5倍,  $P < 0.05$ ), LAD 3与非CAD患者相比, miR-214水平差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。各小组中血浆cTnI的浓度差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 仅在第1组与第2组中血浆cTnI的浓度略高。线性回归分析显示血浆miR-214水平与单侧左前降支冠状动脉粥样硬化患者的冠状动脉狭窄严重程度呈正相关( $r = 0.554$ ,  $P < 0.01$ ), 但血浆cTnI与冠状动脉狭窄程度无关(图2)。

表1 目标miRNA的设计引物

目标	寡核苷酸序列
MiR-214	5'-GTC GTA TCC AGT GCA GGG TCC GAG GTA TTCGCA CTG GAT ACG ACA ACC GAT-3'
U6 snRNA	5'-AAA ATA TGG AAC GCT TCA CGA ATT TG-3'

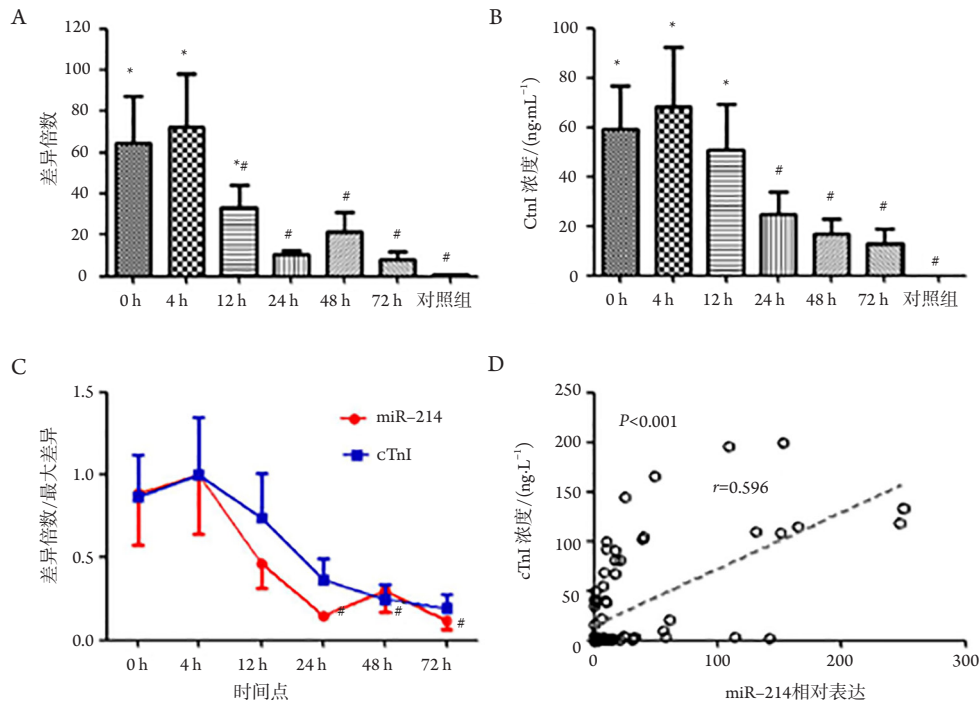


图1 CAD患者循环miR-214与cTnI的表达

Figure 1 Expression of circulating miR-214 and cTnI in CAD patients

(A)不同时间点循环miR-214在CAD患者中的表达；(B)不同时间点cTnI在CAD患者中的表达；(C)不同时间点CAD患者循环miR-214与血浆cTnI差异倍数比较；(D)循环miR-214与血浆cTnI相关性分析。与健康对照组比较，\* $P<0.05$ ；与峰值比较，<sup>#</sup> $P<0.05$ 。

(A) Expressions of circulating miR-214 in CAD patients at various time points; (B) Expressions of cTnI in CAD patients at various time points; (C) Time courses of circulating miR-214 and cTnI in CAD patients; (D) Correlation analysis between miR-214 and cTnI in plasma from CAD patients. Compared with the healthy group, \* $P<0.05$ ; compared with the peak value, <sup>#</sup> $P<0.05$ .

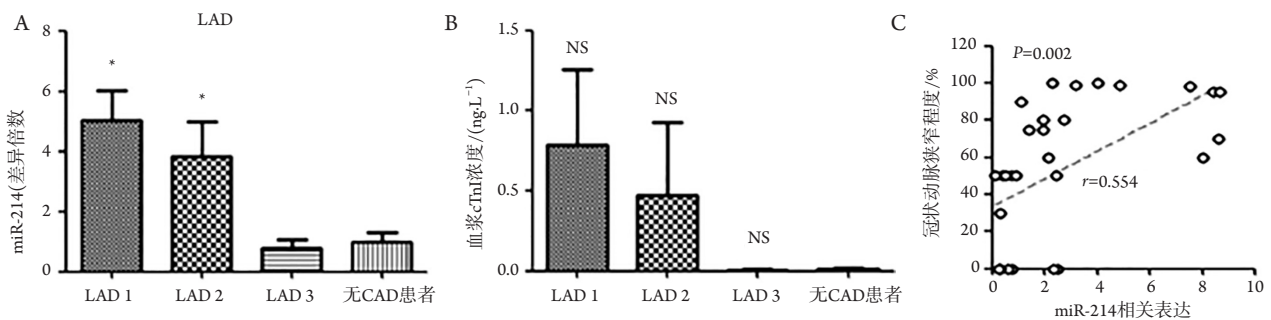


图2 单纯冠状动脉左前降支狭窄患者的循环miR-214与血浆cTnI比较

Figure 2 Comparison of circulating miR-214 and cTnI in CAD patients with single stenosis in the proximal of left anterior descending coronary artery

(A)不同狭窄程度的单纯冠状动脉左前降支狭窄患者循环miR-214差异倍数比较；(B)不同狭窄程度的单纯冠状动脉左前降支狭窄患者血浆miR-214浓度；(C)循环miR-214与冠状动脉左前降支狭窄程度相关分析。与无冠状动脉狭窄的胸痛患者比较，\* $P<0.05$ 。

(A) Expressions of circulating miR-214 in CAD patients with single stenosis of coronary artery; (B) Expressions of cTnI in CAD patients with single stenosis of coronary artery; (C) Correlation between plasma miR-214 and the degree of coronary atherosclerotic stenosis in CAD patients with single stenosis in the proximal of left anterior descending coronary artery. Compared with patients with chest pain without coronary artery stenosis, \* $P<0.05$ .

### 2.3 循环 miR-214 水平与 Gensini 评分之间的相关性

将第三部分研究的154例CAD胸痛患者通过Gensini评分进行评估冠状动脉病变的严重程度,以92例非CAD胸痛患者作为对照。与非CAD患者相比,CAD患者的循环miR-214水平增加了4.5倍,血浆cTnI浓度增加了87倍。使用线性回归模型分析显示:循环miR-214水平与CAD患者Gensini评

分呈正相关( $r=0.480$ ,  $P<0.001$ ),而血浆cTnI与Gensini评分无相关性( $r=0.116$ ,  $P>0.05$ )。154例CAD患者中有140例测得血浆cTnI浓度,其中72例患者血浆cTnI水平较高,与非CAD患者相比增加了约169倍。但其余68例CAD患者的cTnI水平非常低( $\leq 0.05$  ng/mL),与冠状动脉狭窄严重程度无关(图3)。

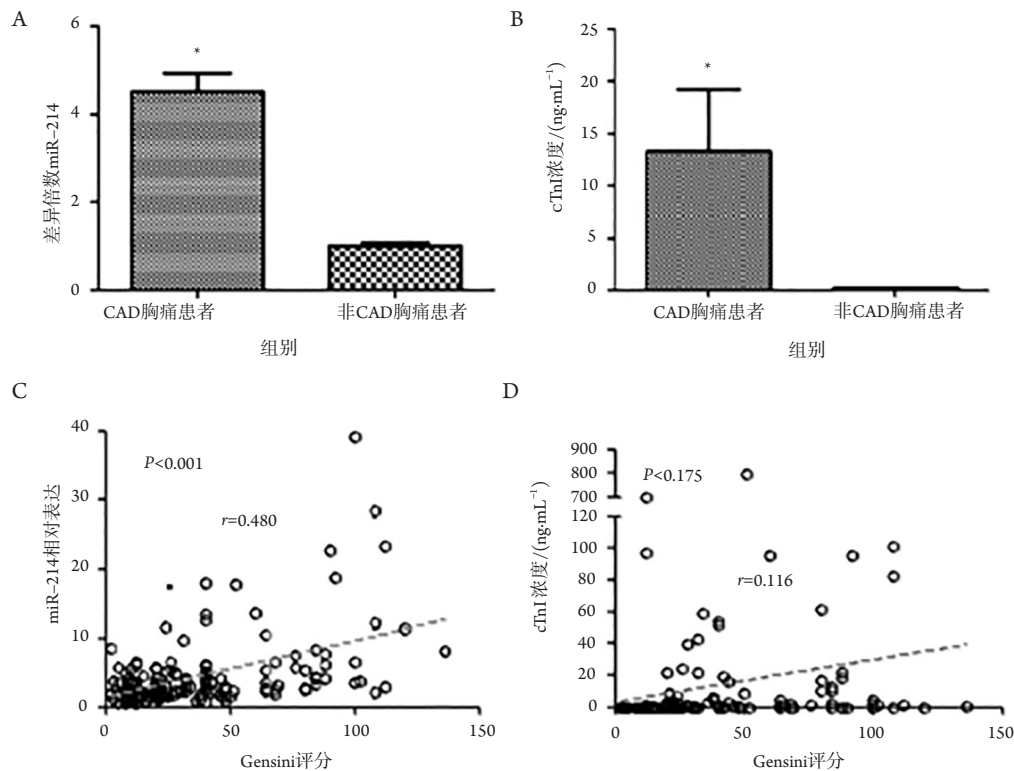


图3 有无CAD胸痛患者的循环miR-214与血浆cTnI比较

#### Figure 3 Comparison of circulating miR-214 and cTnI between CAD and non-CAD patients

(A)冠状动脉复杂病变胸痛患者与无CAD胸痛患者循环miR-214比较;(B)冠状动脉复杂病变胸痛患者与无CAD胸痛患者血浆cTnI比较;(C)CAD患者循环miR-214与Gensini评分相关性分析;(D)CAD患者血浆cTnI与Gensini评分相关性分析。与非CAD胸痛患者比较,\* $P<0.05$ 。

(A) Expressions of circulating miR-214 in CAD patients with complex stenosis of coronary artery; (B) expressions of cTnI in CAD patients with complex stenosis of coronary artery; (C) correlation between circulating miR-214 and the Gensini scores in total CAD patients; (D) correlation between cTnI, and the Gensini scores in total CAD patients. Compared with non-CAD chest pain patients, \* $P<0.05$ .

## 3 讨论

自1993年首个miRNA被发现以来,相继在动物与人类中发现了大量的miRNAs。miRNAs的发现被视为表观遗传学调控领域的重大突破。疾病引起的miRNAs改变可稳定而特异地反映在血清或血浆中,这一特性使得miRNAs可作为疾病诊断和预后判断的生物标志物<sup>[15-16]</sup>。研究<sup>[17-18]</sup>显示miRNAs

在心血管系统中高表达,几乎参与了所有病理生理过程,与心肌缺血再灌注损伤、心肌肥厚、心肌细胞凋亡及心肌纤维化等心室重构过程紧密相关。

体内外实验<sup>[19-20]</sup>已证实心肌组织miR-214(miR-214)在心力衰竭及心肌缺血中发挥重要作用。心肌细胞由于缺血、缺氧导致细胞坏死,机体启动自我保护机制,相关生物分子的表达发生

变化, 心肌特异性miRNA通过调节目标基因分子开始发挥生物学功能, 其中一部分miRNA被释放到血液循环中。

miR-214对心肌缺血再灌注损伤具有保护作用, 其机制可能是通过抑制Ncx1及其下游钙离子信号通路调节心肌细胞钙离子平衡, 减轻心肌缺血再灌注损伤时的钙超载<sup>[21]</sup>。也有研究<sup>[22]</sup>认为miR-214通过对血管内皮因子的靶作用抑制CAD患者内皮祖细胞活性从而进行调节。

miRNA以非常稳定的形式大量存在, 可以在外周循环中检测到<sup>[6,23]</sup>。越来越多的循环miRNA(包括心脏、血管及肌肉特异性miRNA)已被报道为多种心血管疾病的新生物标志物<sup>[24]</sup>。本研究结果显示: AMI早期循环miR-214表达的动态变化与cTnI类似, 均在入院采样后4 h达到峰值(~72.1倍), 3 d内逐渐恢复到接近对照水平; 重要的是, AMI患者循环miR-214的表达与cTnI呈正相关。miR-214作为标志物敏感性与肌钙蛋白相当。这些结果表明循环miR-214可以作为诊断AMI的生物标志物。

此外, 本研究结果表明循环miR-214水平在AMI早期阶段表现为时间依赖性增加, 与AMI患者cTnI的趋势相似: 两者一开始就迅速增加, AMI症状出现后(21.6±4.5) h达到峰值, 随后逐渐恢复正常水平。血浆中miR-214的升高比cTnI能更好地反映左前降支冠状动脉狭窄病变的非AMI的CAD患者冠状动脉狭窄严重程度, 证明了循环miR-214与CAD患者冠状动脉狭窄严重程度之间呈正相关性。而CAD患者cTnI水平与冠状动脉狭窄严重程度无关。既往研究<sup>[25]</sup>显示: cTnI在多种疾病治疗过程中均明显升高, 对CAD早期诊断及心肌再梗死诊断存在缺陷。因此将miR-214作为诊断CAD的标志物可能具有更好的特异度。

综上所述, miRNA有望成为CAD新的生物标志物与药物靶标, 未来尚需多中心、大样本、长期的实践验证。miR-214与冠状动脉狭窄程度关系的生物学机制也需进一步研究。

## 参考文献

- Nabialek E, Wańha W, Kula D, et al. Circulating microRNAs (miR-423-5p, miR-208a and miR-1) in acute myocardial infarction and stable coronary heart disease[J]. *Minerva Cardioangiol*, 2013, 61(6): 627-637.
- Vickers KC, Moore KJ. Small RNA overcomes the challenges of

- therapeutic targeting of microsomal triglyceride transfer protein[J]. *Circ Res*, 2013, 113(11): 1189-1191.
- Sun X, He S, Wara AK, et al. Systemic delivery of microRNA-181b inhibits nuclear factor- $\kappa$ B activation, vascular inflammation, and atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice[J]. *Circ Res*, 2014, 114(1): 32-40.
- Wang F, Long G, Zhao C, et al. Plasma microRNA-133a is a new marker for both acute myocardial infarction and underlying coronary artery stenosis[J]. *J Transl Med*, 2013, 11(11): 222.
- Lu HQ, Liang C, He ZQ, et al. Circulating miR-214 is associated with the severity of coronary artery disease[J]. *J Geriatr Cardiol*, 2013, 10(1): 34-38.
- Jansen F, Yang X, Hoelscher M, et al. Werner N endothelial microparticle-mediated transfer of MicroRNA-126 promotes vascular endothelial cell repair via SPRED1 and is abrogated in glucose-damaged endothelial microparticles[J]. *Circulation*, 2013, 128(18): 2026-2038.
- Tousoulis D, Papageorgiou N, Androulakis E, et al. Diabetes mellitus-associated vascular impairment: novel circulating biomarkers and therapeutic approaches[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(8): 667-676.
- Liao XB, Zhang ZY, Yuan K, et al. MiR-214 modulates osteogenic differentiation of vascular smooth muscle cells[J]. *Endocrinology*, 2013, 154(9): 3344-3352.
- Danowski N, Manthey I, Jakob HG, et al. Decreased expression of miR-214 but not of miR-1 is associated with signs of heart failure in patients undergoing coronary bypass surgery[J]. *Cardiology*, 2013, 125(2): 125-130.
- Greliche N, Zeller T, Wild PS, et al. Cardiogenics consortium comprehensive exploration of the effects of miRNA SNPs on monocyte gene expression[J]. *PLoS One*, 2012, 7(9): e45863.
- Zhu J, Chen T, Yang L, et al. Regulation of microRNA-155 in atherosclerotic inflammatory responses by targeting MAP3K10[J]. *PLoS One*, 2012, 7(11): e46551.
- Sun X, Zhang M, Sanagawa A, et al. Circulating microRNA-126 in patients with coronary artery disease: correlation with LDL cholesterol[J]. *Thromb J*, 2012, 10(1): 16.
- Cardin S, Guasch E, Luo XB, et al. Role for MicroRNA-21 in atrial profibrillatory fibrotic remodeling associated with experimental postinfarction heart failure[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2012, 5(5): 1027-1035.
- Hutcheson R, Terry R, Chaplin J, et al. MicroRNA-145 restores contractile vascular smooth muscle phenotype and coronary collateral growth in the metabolic syndrome[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013, 33(4): 727-736.
- Cortez MA, Calin GA. MicroRNA identification in plasma and serum: a new tool to diagnose and monitor diseases[J]. *Expert Opin Biol Ther*,

- 2009, 9(6): 703-711.
16. Kroh EM, Parkin RK, Mitchell PS, et al. Analysis of circulating microRNA biomarkers in plasma and serum using quantitative reverse transcription-PCR (qRT-PCR)[J]. *Methods*, 2010, 50(4): 298-301.
  17. Widmer RJ, Lerman LO, Lerman A. MicroRNAs: small molecule, big potential for coronary artery disease[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(22): 1750-1752.
  18. Xu X, Li H. Integrated microRNA gene analysis of coronary artery disease based on miRNA and gene expression profiles[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(4): 3063-3073.
  19. Wang GK, Zhu JQ, Zhang JT, 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.
  20. D'Alessandra Y, Devanna P, Limana F, et al. Circulating microRNAs are new and sensitive biomarkers of myocardial infarction[J]. *Eur Heart J*, 2010, 31(22): 2765-2773.
  21. Aurora AB, Mahmoud AI, Luo X, et al. MicroRNA-214 protects the mouse heart from ischemic injury by controlling  $Ca^{2+}$  overload and cell death[J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(4): 1222-1232.
  22. Jin Y, Yang CJ, Xu X, et al. MiR-214 regulates the pathogenesis of patients with coronary artery disease by targeting VEGF[J]. *Mol Cell Biochem*, 2015, 402(1/2): 111-122.
  23. Coleman CB, Lightell DJ Jr, Moss SC, et al. Elevation of miR-221 and -222 in the internal mammary arteries of diabetic subjects and normalization with metformin[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2013, 374(1/2): 125-129.
  24. Huang F, Li ML, Fang ZF, et al. Overexpression of microRNA-1 improves the efficacy of mesenchymal stem cell transplantation after myocardial infarction[J]. *Cardiology*, 2013, 125(1): 18-30.
  25. Agewall S, Giannitsis E, Jernberg T, et al. Troponin elevation in coronary vs. non-coronary disease[J]. *Eur Heart J*, 2011, 32(4): 404-411.

本文引用: 符雅菁, 金艳. 血浆miRNA-214在冠状动脉疾病患者中的表达及临床意义[J]. 临床与病理杂志, 2018, 38(1): 28-34. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.01.006

**Cite this article as:** FU Yajing, JIN Yan. Expression of micRNA-214 and its clinical significance in patients with coronary artery disease[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2018, 38(1): 28-34. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.01.006