

论著·临床研究

循环 miR-183 在急性心肌梗死患者血浆中的表达及临床意义

张 艳,翁方中[△],徐 珍,孙云飞,彭 勇

(武汉市第十一医院重症医学科,湖北武汉 430015)

摘 要:**目的** 探究 miR-183 在急性心肌梗死(AMI)患者和健康志愿者血浆中的表达,分析 AMI 患者与健康志愿者间的临床病理学参数的差异,分析 miR-183 表达水平对 AMI 患者预后的影响。**方法** 选取该院 2010 年 8 月至 2015 年 8 月期间收治的经确诊为 AMI 的患者 33 例为 AMI 组,另选取健康志愿者 33 例为对照组,收集其临床病理学资料,采用实时荧光定量 PCR(qPCR)检测 miR-183 在 2 组血浆中的表达。分析 2 组临床病理学参数的差异以及差异参数与 miR-183 表达水平之间的相关性,分析 miR-183 的表达水平与总生存期(OS)和无病生存期(DFS)之间的关系。**结果** miR-183 在 AMI 组患者血浆中的表达水平显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);2 组受试者的年龄、性别、吸烟史、载脂蛋白 B、高密度脂蛋白(HDL)和低密度脂蛋白(LDL)比较差异均无统计学意义($P>0.05$),而载脂蛋白 A1、白细胞、肌酸肌酶同工酶、心肌肌钙蛋白 T 和射血分数比较差异有统计学意义($P<0.05$),且 AMI 组患者中 miR-183 的表达水平与白细胞、肌酸肌酶同工酶、心肌肌钙蛋白 T 呈正相关($P<0.05$),与射血分数和载脂蛋白 A1 呈负相关($P<0.05$);miR-183 高表达的 AMI 患者的 OS 和 DFS 显著低于低表达患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** miR-183 在 AMI 患者血浆中呈高表达,且 AMI 患者的部分临床病理学参数也发生显著变化;miR-183 与 AMI 患者预后相关,有可能作为 AMI 患者预后判断的特异性分子标记物。

关键词:miR-183; 急性心肌梗死; 临床病理学参数; 相关性; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.22.022

中图法分类号:R542.2+2

文章编号:1673-4130(2018)22-2809-05

文献标识码:A

Expression of circulating miR-183 in plasma of patients with acute myocardial infarction and its clinical significance

ZHANG Yan, WENG Fangzhong[△], XU Zhen, SUN Yunfei, PENG Yong

(Department of ICU, the Eleventh Hospital of Wuhan, Wuhan, Hubei 430015, China)

Abstract:**Objective** To explore the expression of circulating miR-183 in the plasma of acute myocardial infarction (AMI) patients and healthy volunteers, and to analyze the difference of clinical parameters between AMI patients and healthy volunteers and the significance of miR-183 expression in predicting the prognosis of AMI patients. **Methods** 33 patients who were diagnosed with AMI in the hospital from August 2010 to August 2015 were selected as the AMI group, and other 33 cases of healthy volunteers were selected as control group. The clinical pathological data of two groups were collected. The quantitative real time-PCR (qPCR) was used to detect the expression of miR-183 in the plasma of patients between the two groups. The difference of clinicopathological parameters between the two groups and its correlation with the expression of miR-183 were analyzed. The correlation between miR-183 expression and overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) were analyzed. **Results** The expression of plasma miR-183 in the AMI group was significantly higher than that in the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). There were no significant differences between the two groups in age, gender, smoking history, apolipoprotein B, high-density lipoprotein (HDL) and low-density lipoprotein (LDL) ($P>0.05$), while there were significant differences in the apolipoprotein A1, white blood cells, creatine kinase MB, cardiac troponin T and ejection fraction ($P<0.05$). The expression of miR-183 in the AMI group was positively correlated with white blood cells, creatine kinase MB and cardiac troponin T, and negatively correlated with ejection fraction and apolipoprotein A1, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). OS and DFS in the AMI group with high expression miR-183 were significantly lower than those with low expression miR-183, and the difference was statistically sig-

作者简介:张艳,女,主治医师,主要从事重症医学方面研究。 [△] **通信作者,** E-mail: zkduen@163.com。

本文引用格式:张艳,翁方中,徐珍,等.循环 miR-183 在急性心肌梗死患者血浆中的表达及临床意义[J].国际检验医学杂志,2018,39(22): 2809-2812.

nificant ($P<0.05$). **Conclusion** MiR-183 is highly expressed in plasma of AMI patients, and some clinical pathological parameters of AMI patients also change significantly. MiR-183 is associated with AMI prognosis and may be a specific molecular marker for AMI prognosis.

Key words: miR-183; acute myocardial infarction; clinical parameters; correlation; prognosis

急性心肌梗死(AMI)是一种严重的心血管疾病,属于冠状动脉疾病最严重的并发症,早期的检测、诊断和预防可极大地减少其发病率、致残率和病死率^[1-2]。AMI 的传统诊断包括心电图、冠状动脉血管造影术、酶指标检测等,但是上述检查方法仍不足以检测早期的 AMI^[3]。MicroRNAs(miRNAs)是一种由 21~23 个核苷酸组成的微小 RNA,属于非蛋白质编码性质的 RNA,其可与 mRNA 的 3'-非编码区配对结合,使 mRNA 发生降解,阻止 mRNA 蛋白翻译^[4]。miRNAs 参与多种生命过程的调控,包括生长、发育、衰老和死亡等^[5]。研究显示,miRNAs 与多种疾病发生和进展密切相关,可用于多种疾病的预后检测及药物治疗效果监测^[6-7]。有研究显示,多种 miRNAs,如 miR-1、miR-133a/b 和 miR-208 等可影响心血管类疾病,其中就包括 AMI^[8]。miRNA-1 和 miRNA-133a 已被证实可能是诊断早期 AMI 的一种有潜力且新型的生物标志物^[9]。而 miR-183 在多种恶性疾病中存在高表达的现象,如乳腺癌,胃癌,胶质瘤等,研究显示 miR-183 可促进乳腺癌细胞的增殖及转移^[10],miR-183 与胃癌的转移复发和预后密切相关^[11],miR-183 在胶质瘤中高表达并可指示患者的生存和预后^[12]。因此笔者推测 miR-183 的表达水平也可能与 AMI 预后相关,本研究通过探究 miR-183 在 AMI 中的表达及临床意义,以期为 AMI 的临床早期诊断寻找新的分子标志物,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2010 年 8 月至 2015 年 8 月期间入院治疗,经确诊为 AMI 的患者 33 例作为 AMI 组,收集其临床病理学资料。纳入标准:患者均符合 AMI 的标准诊断:存在急性缺血性胸痛,心电图异常,心肌坏死,标志物肌钙蛋白和肌酸激酶的水平值大于正常上限的 2 倍;AMI 患者在症状出现 24 h 内入院治疗;患者知情同意并签署知情同意书。排除标准:既往心肌梗死/经皮冠状动脉介入治疗的患者;患有血液疾病、急慢性感染、显著肝/肾功能衰竭、恶性肿瘤患者。另选同期健康成年志愿者 33 例作为对照组,志愿者的心电图均正常,且无心血管疾病史。本研究经武汉市第十一医院伦理委员会审核并批准实施。33 例 AMI 患者和 33 例健康志愿者的临床病理学参数见表 1。而两组受试者的年龄、性别、吸烟史、载脂蛋白 B、高密度脂蛋白(HDL)和低密度脂蛋白(LDL)比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 仪器与试剂 Trizol 裂解液、逆转录试剂盒(Life Technologies,UK),实时荧光定量聚合酶链式反应提取

和检测试剂盒(Qiagen, USA),实时荧光定量聚合酶链式反应的检测仪器为 BioRad IQTM5 Multicolor(BioRad, USA),RNA 浓度的检测仪器为紫外可见分光光度计(Thermo, Nanodrop 2000, USA)。

表 1 AMI 患者和健康志愿者的临床病理学参数比较				
参数	AMI 组 (n=33)	对照组 (n=33)	χ^2/t	P
miR-183 高表达(n)	30	9	27.641	0.000
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	63.21 $\pm$ 7.91	64.23 $\pm$ 8.21	0.541	0.609
男/女(n/n)	24/9	22/11	0.287	0.592
吸烟史(有/无,n/n)	7/26	4/29	0.982	0.322
HDL($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	0.97 $\pm$ 0.15	1.03 $\pm$ 0.12	1.794	0.077
LDL($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	2.53 $\pm$ 0.86	2.60 $\pm$ 1.11	0.286	0.776
载脂蛋白 A1($\bar{x}\pm s$,g/L)	1.27 $\pm$ 0.05	1.44 $\pm$ 0.07	11.352	0.000
载脂蛋白 B($\bar{x}\pm s$,g/L)	1.01 $\pm$ 0.36	0.87 $\pm$ 0.19	1.976	0.053
白细胞($\bar{x}\pm s$, $\times 10^9$ /L)	9.68 $\pm$ 3.08	7.32 $\pm$ 2.37	3.488	0.001
肌酸肌酶同工酶($\bar{x}\pm s$,U/L)	69.88 $\pm$ 50.02	15.72 $\pm$ 7.18	6.157	0.000
心肌肌钙蛋白 T($\bar{x}\pm s$,ng/mL)	1.47 $\pm$ 1.73	0.06 $\pm$ 0.13	4.669	0.000
射血分数($\bar{x}\pm s$,%)	55.27 $\pm$ 8.43	61.82 $\pm$ 7.22	3.390	0.001

1.3 临床样本 分别收集 33 例 AMI 患者和 33 例健康志愿者的静脉血样 5 mL,置于 EDTA 抗凝管中,样品在 3 000 r/min、4 ℃ 的条件下离心 10 min,随后将上清液转移至另一干净 EP 管中,将上清液在 12 000 r/min、温度 4 ℃ 的条件下离心 10 min。最后将收集的血浆储存到-80 ℃ 的超低温冰箱,用于后期 RNA 提取。

1.4 方法

1.4.1 血浆 RNA 的提取和浓度/纯度测定 RNA 的提取:所有受试者的血液样本各取 250 μ L 转移到 2 mL EP 管中,每管加入 750 μ L 的 Trizol 裂解液,用枪头轻轻吹打并在涡旋器上混匀 60 s,随后将样品静置 20 min 使样本充分变性,再向样本中加入 750 μ L 的氯仿,在涡旋器混匀 60 s 后静置 20 min。随后在 4 ℃ 条件下以 12 000 r/min 的转速离心 20 min,将上清液转移到新的 2 mL 无酶 EP 管中,加入 375 μ L 的异丙醇并混匀,室温静置 15 min,在 4 ℃ 条件下以 12 000 r/min 的转速离心 20 min,并将上清液弃去。随后加入 500 μ L 的 75% 的乙醇对沉淀进行清洗,在 4 ℃ 条件下以 12 000 r/min 的转速离心 5 min 并去上清液,将 EP 管的盖子打开,置于室温中干燥 2 min,最后每管中加入 25 μ L 的无 RNase 双蒸水溶解 RNA,取 1 μ L 用于 RNA 浓度和纯度的检测,余下的 RNA 立即

置于-20℃冰箱内保存备用。RNA 浓度和纯度的检测:取各样本提取的 RNA 各 1 μL,检测每个 RNA 样本的 A_{260}/A_{280} 值,无酶水进行空白校正,在 A_{260}/A_{280} 值 <3 时,表示可进行 RNA 浓度测量。 A_{260}/A_{280} 值落在 1.8~2.0 时,该样本可用于实时荧光定量聚合酶链式反应,可记录 RNA 浓度值。

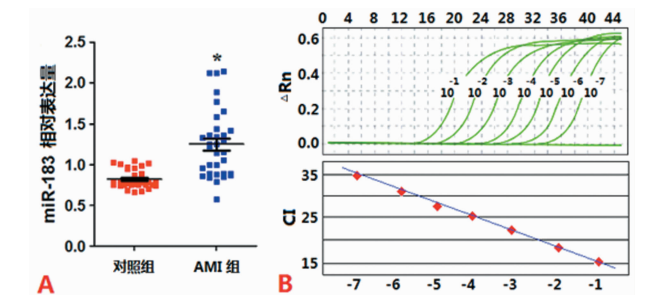
1.4.2 实时荧光定量聚合酶链式反应的检测 以 1.5.1 中提取的总 RNA 为模板,按照逆转录试剂盒说明书进行操作,以逆转录生成的 cDNA 为模板,按实时荧光定量 PCR(qPCR)的说明书进行操作。miR-183 的引物和内参 U6 序列均由 Thermo 公司合成,miR-183 在对照组和 AMI 组中的相对表达量用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 来计算,具体计算公式为 $\Delta\Delta C_t = (C_t \text{ miRNA} - C_t \text{ U6})_{\text{target}} - (C_t \text{ miRNA} - C_t \text{ U6})_{\text{control}}$ 。其中 qPCR 的反应体系是 20 μL,每组实验含 3 个复孔。

1.4.3 病例随访 截止 2015 年 10 月,对符合入选条件的 33 例 AMI 患者进行预后的随访工作,患者的生存率采用总生存期(OS)和无病生存期(DFS)进行评估,具体的时间范围为自患者确诊 AMI 到随访时间结束或该例 AMI 患者发生死亡,其中 OS 和 DFS 的计量时间均为月。

1.5 统计学处理 采用软件 SPSS19.0 对数据进行统计学分析,计数资料以率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,多组间数据的比较采用单因素方差分析及 LSD- t 检验,数据间的相关性分析采用 Spearman 秩相关分析,患者生存率的数据分析及作图采用 Kaplan-Meier 曲线和 Logrank 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 miR-183 在 AMI 患者和健康志愿者血浆中的表达比较 采用 qPCR 检测 miR-183 在 2 组受试者血浆中的表达,结果显示,与对照组相比,miR-183 在 AMI 组患者血浆中表达显著上调,差异有统计学意义($P<0.05$),见图 1。



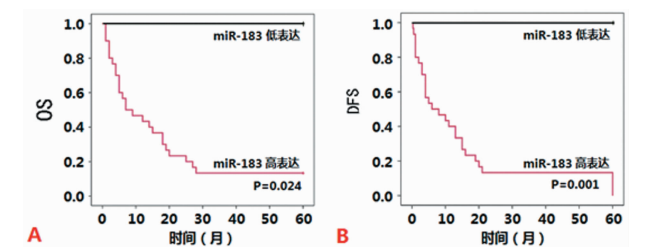
注:A 为 miR-183 在 AMI 患者血浆中高表达,与对照组比较,* $P<0.05$;B 为 qPCR 荧光定量扩增曲线及定量检测曲线

图 1 miR-183 在 AMI 患者和健康志愿者血浆中的表达

2.2 AMI 患者的临床特点及 miR-183 表达水平与异常参数的相关性 对照组 miR-183 相对表达水平的平均值为 0.856,以该平均值为参照,统计 AMI 组

中 miR-183 高表达(≥ 0.856)和低表达(<0.856)的例数。结果显示,AMI 组患者的 miR-183 高表达例数、载脂蛋白 A1、白细胞、肌酸肌酶同工酶、心肌肌钙蛋白 T 和射血分数与对照组比较差异均有统计学意义($P<0.05$),提示 AMI 可引起患者上述病理学参数的改变。随后采用 Spearman 秩相关分析法分析 AMI 组患者中 miR-183 的表达水平与载脂蛋白 A1、白细胞、肌酸肌酶同工酶、心肌肌钙蛋白 T 和射血分数之间的相关性。结果显示,miR-183 的表达水平与白细胞、肌酸肌酶同工酶、心肌肌钙蛋白 T 呈正相关($r_{\text{白细胞}} = 0.512, P = 0.003; r_{\text{肌酸肌酶同工酶}} = 0.637, P = 0.009; r_{\text{心肌肌钙蛋白 T}} = 0.712, P = 0.043$);与射血分数和载脂蛋白 A1 呈负相关($r_{\text{射血分数}} = -0.703, P = 0.018; r_{\text{载脂蛋白 A1}} = -0.672, P = 0.041$),提示 miR-183 的高表达水平可能引起 AMI 的病理学变化。

2.3 miR-183 表达水平与 AMI 患者预后的关系 截至 2015 年 10 月随访结束,共获得 33 例 AMI 患者的随访资料。其中 miR-183 高表达的患者有 30 例,miR-183 低表达的有 3 例。miR-183 高表达的 AMI 患者 OS 为 14 个月,低表达患者 OS 为 60 个月。至随访结束,miR-183 高表达的 AMI 患者中有 86.67% (26/30) 已死亡,而 miR-183 低表达的 AMI 患者中有 0.00% (0/3) 死亡。Kaplan-Meier 曲线法分析 AMI 患者中 miR-183 的表达水平对 OS 和 DFS 的影响。结果显示,miR-183 高表达的 AMI 患者的 OS 和 DFS 显著低于低表达患者(Logrank 检验: $P_{\text{OS}} = 0.024, P_{\text{DFS}} = 0.001$),即 miR-183 的表达水平与 AMI 患者的预后有关。见图 2。



注:A 表示 miR-183 高表达和低表达的 AMI 患者 OS 比较;B 表示 miR-183 高表达和低表达的 AMI 患者 DFS 比较

图 2 Kaplan-Meier 生存曲线分析

3 讨论

AMI 为持续或严重缺血引起的心肌组织的急性心肌梗死,是冠心病中的急症和重症,为冠心病患者死亡的主要原因。近年来 AMI 的发病率逐年增加,发病年龄也逐年降低^[13]。临床上 AMI 治疗的原则为尽早地充分并且持续打开梗死血管^[14],常用溶栓药物如阿司匹林、他汀类药物、 β 受体阻滞剂,或三者联用^[15]。研究表明,AMI 治疗的预后和多种因素有关,包括年龄、溶栓时机和并发症等^[16],目前 AMI 治疗的预后影响因素还不明确,本研究对 AMI 患者的临床资料进行收集整理,分析各项因素与健康志愿者之间

的差异。AMI 的预后与多种因素相关,研究显示 AMI 患者发病 1 周后死亡的比例高达 75%,主要原因有:患者活动增加,AMI 后首次大便如在 7 d 内,则正处于坏死心肌液化期,极易发生心脏破裂,AMI 发生后的心电不稳、心律失常和乳头肌断裂等^[17]。最终导致 AMI 患者死亡的常见原因有心肌缺血(24 h 内)、心肌坏死(>1~<30 d)、冠心病慢性演变(随访期)^[18]。

miRNAs 可参与多种疾病的发生和发展,且与多种疾病的生存和预后密切相关,使得 miRNAs 成为多种疾病诊断及监测的分子标志物^[19]。已有文献表明,病变组织中存在的 miRNAs 可在脂质或者脂蛋白的帮助下,通过主动分泌的形式进入人体的血液循环系统。血液中 miRNAs 表达量的检测不需要进行手术或穿刺取得组织样本,检测灵敏度高,患者无不反感^[20]。miRNAs 作为一种性质稳定的非编码单链核苷酸,在人体内不易发生结构改变^[21]。另外血液中的 miRNAs 可十分灵敏地体现人体疾病的进展,具有较好的特异度和灵敏度,除此之外,血液中 miRNAs 的获得方法也十分便利,通过静脉采血即可,重现性高^[22]。因此本研究中通过基础实验和临床数据分析得出的血浆 miR-183 可反映 AMI 预后是可行的。由于血浆 miR-183 在乳腺癌的诊断、治疗和预后的指示上作用显著^[23],因此本研究拟从血浆 miR-183 的角度来探讨其是否也可以运用于 AMI 的预后检测和早期诊断。

本研究结果显示,AMI 组患者的 miR-183 高表达例数、载脂蛋白 A1、白细胞、肌酸肌酶同工酶、心肌肌钙蛋白 T 和射血分数与对照组比较差异有统计学意义($P<0.05$),采用 Spearman 秩相关分析法分析发现 miR-183 的表达水平与白细胞、肌酸肌酶同工酶、心肌肌钙蛋白 T 呈正相关($P<0.05$),与射血分数和载脂蛋白 A1 呈负相关($P<0.05$),最后 Kaplan-Meier 生存曲线分析也验证了 miR-183 与 AMI 患者 OS 和 DFS 的关系。将本研究结果与已有文献报道进行比较,发现 miR-183 在 AMI 中的表达水平与在乳腺癌、胃癌和胶质瘤等多种疾病中一致,均存在过表达的现象^[10-12]。本研究证实了 miR-183 在 AMI 患者血浆中也存在过表达这一现象,明确了 miR-183 的表达与 AMI 临床病理学参数间的关系,并分析了 miR-183 高表达对 AMI 患者 OS 和 DFS 的意义。上述实验结果预示 miR-183 的高表达与 AMI 的发生和发展有密切联系,检测 miR-183 的表达水平将对 AMI 的诊断和预后具有一定的指导意义。由于本次实验样本量较少,因此下一步将扩大样本量继续分析血浆 miR-183 在 AMI 预后监测中的意义,并从分子生物学的角度揭示 miR-183 指示 AMI 预后的分子机制。

4 结 论

本研究初步验证 AMI 患者血浆中 miR-183 的表

达水平与 AMI 患者预后有关,血浆 miR-183 有可能作为 AMI 患者早期检测的特异性分子标记物,指导 AMI 的临床诊断和治疗。

参考文献

- [1] HIRSCH K, BOHLEY S, MAU W, et al. The RHESA-CARE study: an extended baseline survey of the regional myocardial infarction registry of Saxony-Anhalt (RHESA) design and objectives[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2016, 16(1): 159.
- [2] SHIYOVICH A, PLAKHT Y, BELINSKI K, et al. Characteristics and Long-Term prognosis of holocaust survivors presenting with acute myocardial infarction[J]. Isr Med Assoc J, 2016, 18(5): 252-256.
- [3] PYATI A K, DEVARANAVADAGI B B, SAJJANNAR S L, et al. Heart-type fatty acid-binding protein, in early detection of acute myocardial infarction: comparison with CK-MB, troponin I and myoglobin[J]. Indian J Clin Biochem, 2016, 31(4): 439-445.
- [4] 潘霞, 王智慧, 雷小勇. microRNAs 与 ABC 转运蛋白介导的肿瘤多药耐药研究进展[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2015, 22(8): 644-648.
- [5] MENDES-SILVA A P, PEREIRA K S, TOLENTINO-ARAUJO G T, et al. Shared biologic pathways between alzheimer disease and major depression: a systematic review of MicroRNA expression studies[J]. Am J Geriatr Psychiatry, 2016, 24(10): 903-912.
- [6] DU Y, YANG S, LI S, et al. Circulating microRNAs as novel diagnostic biomarkers for very early-onset (≤ 40 years) coronary artery disease[J]. Biomed Environ Sci, 2016, 29(8): 545-554.
- [7] ZHANG L, CAO D, TANG L, et al. A panel of circulating miRNAs as diagnostic biomarkers for screening multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis[J]. Int J Lab Hematol, 2016, 38(6): 589-599.
- [8] THUM T, GALUPPO P, WOLF C, et al. MicroRNAs in the human heart: a clue to fetal gene reprogramming in heart failure[J]. Circulation, 2007, 116(3): 258-267.
- [9] XU C, LU Y, PAN Z, et al. The muscle-specific microRNAs miR-1 and miR-133 produce opposing effects on apoptosis by targeting HSP60, HSP70 and caspase-9 in cardiomyocytes[J]. J Cell Sci, 2007, 120(17): 3045-3052.
- [10] MIHELICH B L, DAMBAL S, LIN SHAOXIA, et al. miR-182, of the miR-183 cluster family, is packaged in exosomes and is detected in human exosomes from serum, breast cells and prostate cells[J]. Oncol Lett, 2016, 12(2): 1197-1203.
- [11] LI C, DENG L, ZHI Q, et al. MicroRNA-183 functions as an oncogene by regulating PDGFR α in gastric cancer[J]. Anticancer Agents Med Chem, 2016, 16(4): 447-455.
- [12] YE Z, ZHANG Z, WU L, et al. Upregulation of miR-183 expression and its clinical significance in human brain glioma[J]. Neurol Sci, 2016, 37(8): 1341-1347. (下转第 2816 页)

- of aldosterone production as a novel approach to the management of high blood pressure; efficacy and tolerability of the aldosterone synthase inhibitor LCI699 in patients with stage 1-2 hypertension [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(10):582.
- [6] GAC P, POREBA R, POREBA M, et al. Effect of environmental exposure to cigarette smoke on blood pressure in 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in patients with essential hypertension [J]. *Pol Arch Med Wewn*, 2014, 124(9):436-442.
- [7] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 2010 [J]. *中国医学前沿杂志*, 2011, 3(5):42-93.
- [8] SOHN I S, KIM C J, AHN T, et al. Efficacy and tolerability of combination therapy versus monotherapy with candesartan and/or amlodipine for dose finding in essential hypertension: a phase II multicenter, randomized, double-blind clinical trial [J]. *Clin Ther*, 2017, 39(8):1628-1638.
- [9] YUE L, FAN ZHI-QING, SUN LIN, et al. Prevalence of essential hypertension and its complications among Chinese population at high altitude [J]. *High Alt Med Biol*, 2017, 18(2):140-144.
- [10] PTINOPOULOU A G, PIKILIDOU M I, TZIOLAS I M, et al. Changes in kidney function in a population with essential hypertension in real life settings [J]. *Iran J Kidney Dis*, 2017, 11(3):192-200.
- [11] UNEDA K, TAMURA K, WAKUI H, et al. Comparison of direct renin inhibitor and angiotensin II receptor blocker on clinic and ambulatory blood pressure profiles in hypertension with chronic kidney disease [J]. *Clin Exp Hypertens*, 2016, 38(8):738-743.
- [12] CHO J S, IHM S H, JANG S W, et al. Negative association between plasma aldosterone concentration/plasma renin activity and morning blood pressure surge in never-treated hypertensive patients [J]. *Clin Exp Hypertens*, 2014, 36(4):195-199.
- [13] 张玉杰, 李南方, 张菊红, 等. 高血压患者中血浆醛固酮水平与左心室结构的相关性 [J]. *中华心血管病杂志*, 2013, 41(7):583-586.
- [14] SCOTT L, WOODIWISS A J, MASEKO M J, et al. Aldosterone-to-Renin ratio and the relationship between urinary salt excretion and blood pressure in a community of African ancestry [J]. *Am J Hypertens*, 2011, 24(8):951-957.
- [15] GRUEBLER M R, KIENREICH K, GAKSCH M A, et al. Aldosterone to active renin ratio is associated with nocturnal blood pressure in obese and treated hypertensive patients: the styrian hypertension study [J]. *J Clin Hypertens*, 2014, 16(4):289-294.
- [16] 邓敏, 谢勇, 张秀菊, 等. 原发性高血压患者醛固酮/肾素比值与夜间血压的关系 [J]. *心脏杂志*, 2018, 30(1):49-52.
- [17] MENTE A, O'DONNELL M J, RANGARAJAN S, et al. Association of urinary Sodium and Potassium excretion with blood pressure [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(7):601-611.
- (收稿日期:2018-06-02 修回日期:2018-08-06)
-
- (上接第 2812 页)
- [13] PATEL A B, QUAN HUDE, WELSH R C, et al. Validity and utility of ICD-10 administrative health data for identifying ST- and non-ST-elevation myocardial infarction based on physician chart review [J]. *CMAJ Open*, 2015, 3(4):E413-418.
- [14] GUPTA S, GUPTA M M. No reflow phenomenon in percutaneous coronary interventions in ST-segment elevation myocardial infarction [J]. *Indian Heart J*, 2016, 68(4):539-551.
- [15] 张力俨, 张翠丽. 急性心肌梗死药物治疗研究进展 [J]. *心血管病学进展*, 2011, 32(2):212-216.
- [16] AISSAOUI N, PUYMIRAT E, JUILLIERE Y, et al. Fifteen-year trends in the management of cardiogenic shock and associated 1-year mortality in elderly patients with acute myocardial infarction: the FAST-MI programme [J]. *Eur J Heart Fail*, 2016, 18(9):1144-1152.
- [17] 李存仁, 李雪锋, 刘丽娟. 心因性因素对心血管疾病的影响 [J]. *广东医学*, 2015, 36(10):1531-1533.
- [18] STECHOVSKY C, HAJEK P, CIPRO S, et al. Mechanical chest compressions in prolonged cardiac arrest due to ST elevation myocardial infarction can cause myocardial contusion [J]. *Int J Angiol*, 2016, 25(3):186-188.
- [19] MACHIDA T, TOMOFUJI T, MARUYAMA T, et al. miR-1246 and miR-4644 in salivary exosome as potential biomarkers for pancreatobiliary tract cancer [J]. *Oncol Rep*, 2016, 36(4):2375-2381.
- [20] YANG Z, LI Q, YAO S, et al. Down-Regulation of miR-19a as a biomarker for early detection of silicosis [J]. *Anat Rec (Hoboken)*, 2016, 299(9):1300-1307.
- [21] GILLET V, HUNTING D J, TAKSER L. Turing Revisited: Decoding the microRNA messages in brain extracellular vesicles for early detection of neurodevelopmental disorders [J]. *Curr Environ Health Rep*, 2016, 3(3):188-201.
- [22] MARZI M J, MONTANI F, CARLETTI R M, et al. Optimization and standardization of circulating MicroRNA detection for clinical application: the miR-Test case [J]. *Clin Chem*, 2016, 62(5):743-754.
- [23] CHANG C W, WU H, TERRY M B, et al. microRNA expression in prospectively collected blood as a potential biomarker of breast cancer risk in the BCFR [J]. *Anticancer Res*, 2015, 35(7):3969-3977.
- (收稿日期:2018-04-02 修回日期:2018-06-08)