

·文献综述·

循环 microRNA 在冠心病及其中医证候诊断中的作用

彭 岭¹, 郭宗耀¹, 李 杰^{2*}, 胡志希², 简维雄², 张月娟²

(1. 湖南中医药大学研究生教育学院, 湖南 长沙 410208; 2. 湖南中医药大学中医诊断研究所, 湖南 长沙 410208)

〔摘要〕 microRNA 是一类长度约为 22 个核苷酸的内源性非编码 RNA, 并能以特定的方式与靶基因结合, 从而抑制靶基因的翻译或使其降解。microRNA 只有在受到致病因素(如环境因素)的影响以及病理状态下, 其表达量才会发生改变, 因此 microRNA 具有成为各种疾病的诊断生物标志物的可能。目前有大量研究表明 microRNA 参与冠心病发生发展, 但其作用机制尚未完全阐明, 本文从 microRNA 的特性、microRNA 与冠心病、microRNA 与中医证候等方面对近年来国内外的研究做一综述。

〔关键词〕 microRNA; 冠心病; 中医证候; 生物标志物

〔中图分类号〕R259 **〔文献标识码〕**A **〔文章编号〕**doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2016.05.023

Role of Circulating MicroRNA in the Diagnosis of Coronary Heart Disease and TCM Syndrome

PENG Ling¹, GUO Zongyao¹, LI Jie^{2*}, HU Zhixi², JIAN Weixiong², ZHANG Yuejuan²

(1. Graduate School of Education, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China;

2. Institute of TCM Diagnosis, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China)

〔Abstract〕 MicroRNA is a kind of endogenous non encoding RNA with a length of about 22 nucleotides, and can be combined with target genes in a specific way, thereby inhibiting the translation of target genes and degrading them. The expression level of microRNA will change only in the affected and pathological conditions, such as environmental factors. Therefore, microRNA has become the biomarkers of diagnosis of a variety of diseases. At present, a large number of studies have indicated that microRNA is involved in the development of coronary heart disease, but its mechanism is not yet fully clarified. This article reviews the characteristics of microRNA, role of circulating microRNA in the diagnosis of coronary heart disease and TCM Syndrome.

〔Keywords〕 microRNA; coronary artery disease; TCM syndrome; biomarker

循环 microRNA 是一类在血浆中受到高度保护的、内源性非编码的小分子 RNA, 具有较高的组织、疾病特异性及敏感性, 并且 microRNA 在血浆中具有惊人的稳定性, 使得 microRNA 具有成为冠心病诊疗的潜在生物标志物的可能^{〔1〕}。目前血液生化检查作为一种非侵入性、低损伤性、高依从性的检测手段, 在临床上已广泛应用, 也是今后诊断疾病主要的方式之一。因此从循环 microRNA 入手, 寻找冠心病诊疗的新突破点, 以提高冠心病的临床诊疗水平具

有非常重要的科学研究意义, 与此同时这也是科研工作者的又一巨大挑战。本文将从以下几个方面做一综述。

1 microRNA 的来源、生理特性及生物机制

microRNA 是长度约为 22 个核苷酸的非编码 RNA, 其主要功能是通过阻碍特定基因在转录后水平的翻译来调控基因的表达。microRNA 基因常以单拷贝、多拷贝或基因簇等多种形式存在于基因组中,

〔收稿日期〕2015-10-10

〔基金项目〕国家自然科学基金项目(81302883、81202647); 湖南省科技厅计划项目(2013RS4038); 中医内科学省部共建教育部重点实验室开放基金(ZYNK201407); 湖南省中医药科研计划项目(201427)。

〔作者简介〕彭 岭, 女, 在读硕士研究生, 主要从事于中医心脑血管病证本质与证治规律研究。

〔通讯作者〕* 李 杰, 男, 教授, 硕士研究生导师, E-mail: 317768870@qq.com。

在基因组中有固定的基因座位,绝大部分位于蛋白基因的基因间隔区(intergenic region, IGR),其余在内含子,还有个别在编码区的互补链,说明它们的转录独立于其他的基因,具有本身的转录调控机制^[2]。

在细胞核中 DNA 经过 RNA 聚合酶 II 的作用转录成为长度达数千个核苷酸的茎环结构,称为初级 microRNA 分子(pri-microRNA),但随后初级 microRNA 经 Drosha 酶切割成为由 70 个核苷酸组成的具有发卡结构的前体 microRNA(pre-microRNA),绝大多数的 pre-microRNA 在 Ran-GTP 依赖的核质/细胞质转运蛋白 Exportin 5 机制作用下转运到细胞质中,被转运出细胞核的 pre-microRNA 又被 Dicer 酶切割成长度为 19~23 个核苷酸的双链 microRNA,随后,在解旋酶的作用下,双螺旋解旋,其中一条结合到 RNA 诱导的基因沉默复合物(RNA-induced silencing complex, RISC)中,形成非对称 RISC 复合物(asymmetric RISC assembly)^[3]。该复合物能特异性识别靶基因(mRNA)的 3'非编码区(3'UTRs)上的相应靶点,并通过互补配对方式与之结合,在转录后水平上对基因表达进行负调控导致 mRNA 的降解或翻译抑制,从而使得蛋白质翻译抑制,进而抑制蛋白质的合成。而另一条立即被降解^[4]。

早在 1993 年,就已经发现 microRNA 的存在,然而直到 2008 年科研人员才在人体的血液中发现 microRNA,与此同时也发现循环 microRNA 具有惊人的稳定性,它不会被内源的 RNA 聚合酶所降解^[1]。更有科研人员将 microRNA 置于室温下 24 h、极端酸碱环境以及反复冻融等恶劣条件下,循环 microRNA 依然能够稳定的存在,其含量并未受到影响^[5]。目前研究认为 microRNA 之所以能避免被 RNA 聚合酶降解有以下两种可能:(1)循环 microRNAs 被一些微粒(包括微泡、凋亡小体以及外泌体)所包裹;(2)循环 microRNA 与 RNA 结合蛋白(如 Argonaute 2, nucleophosmin1)或载脂蛋白[高密度脂蛋白(HDL)或低密度脂蛋白(LDL)]结合。由于受到这两种方式的保护,能够避免 microRNA 与 RNA 聚合酶直接接触,进而避免受其降解。microRNA 之所以能在血液被检测到是因为 microRNA 能够通过被微粒包裹而进入血液循环或者是作为一种信号传递物质以及细胞受损后被释放至血液循环系统^[6]。

2 microRNA 与冠心病研究进展

表观遗传学(epigenetics)是指基因 DNA 序列不

发生改变的情况下,基因表达水平与功能发生改变,并且这种变化是可遗传的和可逆的,microRNA 参与的基因调控属于表观遗传学范畴。异常的表观遗传修饰会使基因错误地表达,引起代谢紊乱和疾病的发生^[7]。近年来,心血管疾病、肿瘤、II 型糖尿病及代谢综合征,被认为是受表观遗传学规律控制的人类重要疾病^[8]。目前在心血管疾病方面研究的热点主要包括与心脏发育、动脉粥样硬化及外环境变化有关的 DNA 甲基化、非编码 RNA 调控、组蛋白修饰等表观遗传变化^[9]。目前有大量研究表明 microRNA 在许多疾病的发生过程中都发挥了重要作用,并且其对心血管疾病发病机制的作用也正逐渐被阐明。

2.1 microRNA 与冠心病的发生发展

目前研究认为冠心病的发生发展主要与内皮功能障碍、脂质代谢失常、巨噬细胞炎症反应、血小板聚集、血栓形成等机制密切相关^[10]。

血管内皮损伤引起以内皮依赖性血管舒张功能下降,血管通透性风险增加,白细胞粘附、凝血及纤溶等功能改变为主要特征的血管内皮功能障碍,是冠心病发生发展的重要病理基础^[11]。研究发现,在内皮细胞凋亡时释放的微泡(凋亡小体)中 miR-126 高度表达,并且能够对减少细胞趋化因子受体 CXCR4 信号抑制剂的丰度,从而增加其配体 12 [Chemokine (C-X-C motif) ligand 12, CXCL12] 的表达,从而触发了一个愈合反应促使血管再生和组织修复,减少动脉斑块的形成^[12]。另有研究发现 miR-126-5 p 能够抑制 Notch1 抑制剂 δ 样蛋白 1 同源物进而调控内皮细胞的增殖、防止动脉粥样硬化的形成^[13]。李玉媚等^[14]研究发现 miR-21 反义寡核苷酸(AS-miR-21)通过抑制血管内皮细胞增殖相关转录因子 AP1 对内皮型一氧化氮合酶(eNOS)表达及内皮细胞的增殖进行调控。实验结果显示,miR-21 低表达时显著抑制人脐静脉内皮细胞(HUVEC)增殖,尤其是同时转染 AS-miR-21 和 AP1 的 HUVEC 受到抑制的效果极为明显。另外,如 miR-150、miR-143、miR-145 及 miR-9 也参与了内皮细胞的迁移、增殖,血管新生,血管平滑肌细胞增殖及血管平滑肌细胞分化^[15-17]。由此可见,miRNA 能够通过调节特定的受体,进而对内皮细胞进行调节。

脂质代谢紊乱,如胆固醇内稳态失调和脂肪酸过氧化等,可引起动脉粥样硬化(atherosclerosis As)。有研究表明,microRNAs 参与调控脂质代谢及炎症因子表达,介导 As 的形成,其在胆固醇代谢,尤其

是胆固醇逆向转运 (reverse cholesterol transport, RCT)方面的重要作用^[18]。miR-33 是脂质代谢调控的主要元件,它参与胆固醇的合成,促进细胞内胆固醇流出并形成 HDL,还参与了肝脏内 HDL 合成,提示 miR-33 对血浆 HDL 水平调控具有重要意义^[19-20]。所有的细胞都能合成胆固醇,但绝大多数的胆固醇还是在肝脏内合成,肝脏胆固醇的生物合成途径在平衡总体胆固醇的作用也是非常独特的,肝脏调控胆固醇的摄取、外排以及酯化。目前研究发现 microRNA 可能是胆固醇调节网络的关键元件, microRNA 可以通过直接调控胆固醇合成基因 (mRNA) 的表达以此来调节胆固醇的合成或降解。多项研究表明,miR-122 参与错综复杂的脂质代谢过程,miR-122 在肝脏内大量存在可能超越了以往在肝内发现的任何一种 microRNA,通过过度表达或敲除 miR-122,小鼠体内胆固醇合成出现了明显的变化^[21]。另外,miR-370, miR-125 a-Sp, miR-27, miR-320 等,也参与调控胆固醇、甘油三脂、脂肪酸代谢及脂肪细胞分化^[22-24]。

2.2 microRNA 与冠心病的诊断

目前探索将 microRNA 作为生物标志物主要集中在各型肿瘤、心血管疾病、II 型糖尿病代谢综合征等研究,另外有研究表明 microRNA 有助于类风湿性关节炎、药物性肝损伤等疾病病理状态的诊断^[25-28]。

而在冠心病方面,研究发现 miR-208 与 miR-499 特异性作用于心肌组织中,并且仅在急性心肌梗死后异常表达,其升高的时间演变规律与 cTnI 相似,而几乎不表达于充血性心衰和正常心脏组织中^[29]。另外,在急性心肌梗死大鼠的坏死心肌中 miR-1 显著升高,而其靶基因 Cx43 蛋白的表达降低^[30];Cheng 等^[31]通过人为造成急性心肌梗死小鼠模型发现急性心梗小鼠血浆中 miR-1 水平的升高与心梗面积及 CK-MB 水平的升高呈正相关。以上研究提示 miR-1、miR-208 与 miR-499 可能作为诊断急性心肌梗死 (AMI) 及评估 AMI 严重程度新的生化标记物。

Fichtlscherer 等^[32]在研究中发现经 microRNA 芯片筛选后有 46 个 microRNAs 在冠心病患者中下调,而有 20 个 microRNAs 上调,进一步研究发现,miR-126 在冠心病患者中表达明显下降。另外,有研究者将冠心病患者分为稳定型心绞痛型和不稳定型心绞痛型,对比发现稳定型心绞痛患者血浆

中 miR-126 表达水平显著上调,这一发现提示 miR-126 可能与冠心病心肌受损程度有关系,其血浆浓度与心肌受损程度可能成负相关^[33]。

2.3 microRNA 与冠心病的辨证分型

冠心病属于中医学“胸痹”的范畴,其中医证候分型主要分为寒凝心脉、气滞心胸、痰浊闭阻、瘀血痹阻、心气不足、心阴亏损、心阳不振 7 个证型^[34]。《素问·脉要精微论》云:“脉者……血之府也……涩则心痛。”强调胸痹心痛病位在心,病机关键在于血脉瘀阻。同时历代医籍中记载了大量的以活血化瘀药为主组成的治疗胸痹心痛的有效方剂^[35]。而一些学者根据自己的临床经验不同又提出了不同的临床分型,而这些研究都表明血瘀证为冠心病中医证候分型中最常见的一种证候^[36-37]。

大量研究证明, microRNA 与冠心病有着非常密切的联系,并且 microRNA 有可能成为冠心病新的诊断标志物及治疗的新靶点。但是,目前 microRNA 用于冠心病中医证型的客观研究十分少见,冠心病中医证候的客观研究主要在经皮冠脉造影术、心电图、血脂、易感基因的多态性等方面进行。

有研究通过对冠心病血瘀证、冠心病非血瘀证、非冠心病血瘀证患者和正常健康者外周血 microRNA 差异显示获得差异条带反向 Northern 法阳性验证克隆测序并进行生物信息学分析,得到 28 条真实差异基因片段序列,其中 b13、23b 从不同途径导致或参与了脂代谢、血液高黏高聚高凝状态的形成,并通过分泌炎性细胞因子调控细胞凋亡,参与了内皮损伤和动脉硬化的形成^[38]。另外,鲍岩岩等^[39]发现,经 microRNA 基因芯片筛选结果显示,冠心病血瘀证大鼠的心脏组织中 16 个 microRNA 的表达有显著性变化,其中 12 个上调,4 个下调;并且发现 miR-384-Sp 可与 PIK3CD 3'-UTR 区域结合,并通过下调其表达,靶向调节 PIK3CD,对心脏起到重要的保护作用。目前 miRNA 与冠心病中医证型相关性的研究还很少,如何将 miRNA 与中医证型相结合也是我们需要继续深入思考与研究的课题。

3 问题与展望

自从 microRNA 被发现以来,科研人员在心血管疾病方面已做了大量研究,但是目前 microRNA 与中医心血管疾病证候之间的联系研究还十分少见。目前已有许多学者从证候生物学基础研究中发现:冠心病血瘀证的形成与体内凝血功能异常、血管

内皮损伤、脂质代谢紊乱等病理生理过程相似,这些发现为进一步开展冠心病血瘀证本质的研究奠定了一定的基础。但是,目前观察到与冠心病血瘀证相关联的指标,并不能成为病证实质上的特征性或特异性的指标,而且重复验证常出现较大的偏差。表观遗传学在阐明基因和环境相互作用,并改变疾病进程方面发挥了重要作用,特别是应用于冠心病这类复杂性疾病研究中,主要包括与动脉粥样硬化及环境变化有关的DNA甲基化、非编码RNA调控、组蛋白修饰等表观遗传变化。目前大量研究表明 microRNA 在心血管尤其是冠心病发挥了重要作用, microRNA 与体内凝血功能异常,血管内皮损伤,脂质代谢紊乱等病理生理过程存在密切联系, microRNA 因其在人体内含量较少而其调控基因数量多,加上 microRNA 对于冠心病具有较高的组织、疾病特异性及敏感性。因此从 microRNA 入手找到与冠心病中医证候相关的特异性 microRNA 并且构建出与冠心病中医证候相关的 microRNA 调控网络具有较高的科学研究意义。与此同时也不可避免的将面临许多困难,比如:(1)虽然目前有大量研究表明 miRNA 具有成为冠心病诊断生物标志物的潜力,但各个研究之间的结果差异较大,且研究样本量较少,缺乏大样本量的验证;(2)miRNA 作用机制十分复杂,通常一个 miRNA 可能调控多个靶基因,或者多个 miRNA 调控同一个靶基因,加上目前尚有许多 miRNA 的靶基因难以明确,因此要建立 miRNA 对于冠心病的调控网络还需要十分巨大的工作投入;(3)miRNA 在血浆中的含量较于组织内数量非常少,并且 miRNA 易受到 RNA 酶的降解,因此提取与检测难度较大。

综上所述,大量研究表明 microRNA 与冠心病及其中医证候具有显著的相关性。miRNA 属于表观遗传学范畴,只有受到致病因素(如环境因素)的影响以及病理状态下,其表达量才会发生改变,因此 miRNA 具有成为各种疾病的诊断生物标志物的可能。目前循环 miRNA 在冠心病的研究中尚处于起步阶段,miRNA 对冠心病的影响机制也还在不断探索中,无论是诊断还是干预治疗的方面都需进一步研究。而中医的证是对疾病过程中所处一定(当前)阶段的病位、病因、病性以及病势等所作出的对疾病本质的概括。证是对致病因素与机体反应性两方面的综合,是对疾病当前本质所作的结论。而在 miRNA 之前同属于表观遗传学的 DNA 甲基化与冠心

病关系的研究也被大量报道,因此今后的研究方向可以从 miRNA 与 DNA 甲基化共同作用机制入手,建立表观遗传学调控网络,并通过建立表观遗传学调控网络来探索中医病与证的本质,也将会给中医证的研究注入新的血液。

参考文献:

- [1] Mitchell PS, Parkin RK, Kroh E M, et al. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2008,105(30):10 513-10 518.
- [2] Li SC, Tang P, Lin WC. Intronic MicroRNA: Discovery and Biologic Implications[J]. *DNA Cell Biol*,2007,26(4):67-71.
- [3] Salvatore De Rosa, Antonio Curcio, Ciro Indolfi. Emerging Role of MicroRNAs in Cardiovascular Diseases [J]. *Circ J*, 2014, 78: 567-575.
- [4] Bronze-Da-Rocha E. MicroRNAs expression profiles in cardiovascular diseases [J]. *Biomed Research International*, 2014, article ID: 985408.
- [5] Chen X, Ba Y, Ma L, et al. Characterization of microRNAs in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases[J]. *Cell Res*,2008,18(10):997-1 006.
- [6] 张月娟,唐文颀,袁肇凯.冠心病相关循环 microRNA[J].*激光生物学报*,2013,22(4):300-305.
- [7] 陈琳,吴悦陶.微小 RNA 前体区域基因多态性与冠心病易感性和预后的关联研究 [J]. *西安交通大学学报·医学版*,2013,34(4): 495-499.
- [8] Kao YH, Chen YC, Cheng CC, et al. Tumor necrosis factor- α decreases sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase expressions via the promoter methylation in cardiomyocytes [J]. *Crit Care Med*,2010,38(1):217-222.
- [9] Movassagh M, Choy MK, Goddard M, et al. Differential DNA methylation correlates with differential expression of angiogenic factors in human heart failure [J]. *PloS one*, 2010, 5(1): e8564.
- [10] Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Inflammation in Atherosclerosis[J]. *JA (Jornal of h Amran ollg of ardology)*, 2009, (23): 2 129-2 138.
- [11] Turchinovich A, Weiz L, Langheinz A, et al. Characterization of extracellular circulating microRNA. [J]. *Nucleic Acids Research*, 2011, 39(16):7 223.
- [12] Alma Z, Kiril B, Heidi N, et al. Delivery of microRNA-126 by apoptotic bodies induces CXCL12-dependent vascular protection[J]. *Science Signaling*, 2009, 2(100):ra81-ra81.
- [13] Andreas Schober, Maliheh Nazari-Jahantigh, et al. MicroRNA-126-5p promotes endothelial proliferation and limits atherosclerosis by suppressing Dlk1 [J]. *Nature Medicine*, 2014 (20):368-376.
- [14] 李玉媚,王辉,张文宇. miR-21 反义寡核苷酸对 eNOS 基因调

- 节及血管内皮细胞增殖相关转录因子 AP 1 的作用机制 [J]. 临床心血管病杂志, 2014, (10):900-902.
- [15] Zhang Y, Liu D, Xi C, et al. Secreted Monocytic miR-150 Enhances Targeted Endothelial Cell Migration [J]. *Molecular Cell*, 2010, 39(1):133-144.
- [16] Hergenreider E, Heydt S, Tréguer K, et al. Atheroprotective communication between endothelial cells and smooth muscle cells through miRNA[J]. *Nature Cell Biology*, 2012, 14(3):249-256.
- [17] Zhuang G, Wu X, Jiang Z, et al. Tumour-secreted miR-9 promotes endothelial cell migration and angiogenesis by activating the JAK-STAT pathway[J]. *Embo Journal*, 2012, 31(17):3 513-3 523.
- [18] 廖端芳. 胆固醇逆向转运基础与临床 [M]. 北京: 科学出版社, 2009:1-26.
- [19] Rayner KJ, Yajaira S, Alberto D, et al. MiR-33 Contributes to the Regulation of Cholesterol Homeostasis [J]. *Science*, 2010, 328(5985):1 570-1 573.
- [20] Hani NS, Fjoralba K, Yingxia L, et al. MicroRNA-33 and the SREBP host genes cooperate to control cholesterol homeostasis. [J]. *Science*, 2010, 328(5985):1 566-1 569.
- [21] Vickers K C, Remaley A T. MicroRNAs in atherosclerosis and lipoprotein metabolism. [J]. *Current Opinion in Endocrinology Diabetes & Obesity*, 2010, 17(2):150-155.
- [22] Dimitrios I, Konstantinos S, Yaeko H, et al. MicroRNA-370 controls the expression of MicroRNA-122 and Cpt1 and affects lipid metabolism [J]. *Journal of Lipid Research*, 2010, 51(6):1 513.
- [23] Chen T, Huang Z, Wang L, et al. MicroRNA-125a-5p partly regulates the inflammatory response, lipid uptake, and ORP9 expression in oxLDL-stimulated monocyte/macrophages [J]. *Cardiovascular Research*, 2009, 83(1):131-139.
- [24] Yun KS, A Young K, Hyun Woo L, et al. miR-27a is a negative regulator of adipocyte differentiation via suppressing PPARgamma expression. [J]. *Biochemical & Biophysical Research Communications*, 2010, 392(3):323-328.
- [25] Murata K, Furu M, Yoshitomi H, et al. Comprehensive microRNA Analysis Identifies miR-24 and miR-125a-5p as Plasma Biomarkers for Rheumatoid Arthritis[J]. *Plos One*, 2013, 8(7):295-298.
- [26] Yi Z, Yin J, Ruiying Z, et al. Plasma MicroRNA-122 as a Biomarker for Viral, Alcohol and Chemical-Related Hepatic Diseases[J]. *Clinical Chemistry*, 2010, 56(12):1 830-1 838.
- [27] Si H, Sun X, Chen Y, et al. Circulating microRNA-92a and microRNA-21 as novel minimally invasive biomarkers for primary breast cancer.[J]. *Journal of Cancer Research & Clinical Oncology*, 2013, 139(2):223-229.
- [28] Pescador N, Pérez-Barba M, Ibarra JM, et al. Serum circulating microRNA profiling for identification of potential type 2 diabetes and obesity biomarkers [J]. *PloS one*, 2013, 8(10): e77251.
- [29] Adachi T, Nakanishi M, Otsuka Y, et al. Plasma microRNA 499 as a biomarker of acute myocardial infarction [J]. *Clin Chem*, 2010, 56 (7):1 183-1 185.
- [30] Shan ZX, Lin QX, Fu YH, et al. Upregulated expression of miR-1/miR-206 in a rat model of myocardial infarction [J]. *Biochem Bioph Res Commun*, 2009, 381(4):597-601.
- [31] Cheng Y, Tan N, Yang J, et al. A trnrelational study of circulating cell-free microRNA-1 in acute myocardial infarction [J]. *Clin Sci*, 2010, 119(2):87-95.
- [32] De Rosa S, Fichtlscherer S, Lehmann R, et al. Transcoronary concentration gradients of circulating microRNAs[J]. *Circulation*, 2011, 124(18):1 936-1 944.
- [33] Zhang Q, Kandic I, Kutryk M J. Dysregulation of angiogenesis-related microRNAs in endothelial progenitor cells from patients with coronary artery disease[J]. *Biochemical & Biophysical Research Communications*, 2011, 405(1):42-46.
- [34] 邢亚楠,杨冠华,刘苏宁,等.冠心病血瘀证研究概述[J].*中国医药导报*.2009,6(2):5-7.
- [35] 周仲瑛.中医内科学[M].北京:中国中医药出版社,2003.
- [36] 王阶,虞桂. microRNA 与冠心病中医证候研究 [J].*中国中西医结合杂志*, 2012, 11(23):1 562-1 565.
- [37] 肖飞.冠心病心绞痛中医辨证治疗效果观察[J]. *中国社区医师(医学专业)*, 2012, 14(32):192-193.
- [38] 张琳,于鑫婷,徐浩.冠心病中医证候特点的分析与思考[J].*中西医结合心脑血管病杂志*, 2009, 7(5):578-581.
- [39] 鲍岩岩. MicroRNAs 在冠心病血瘀证中的分子机制研究 [D]. 北京:中国中医科学院, 2013.

(本文编辑 匡静之)