

血清 miR-19a-3p 和 miR-194 联合颈动脉超声参数预测冠心病患者冠状动脉重度狭窄

赵鹏程, 宋玉林, 代群丽, 赵磊, 苑文娟

摘要: **目的:** 探讨血清微小 RNA-19a-3p (miR-19a-3p) 和微小 RNA-194 (miR-194) 联合颈动脉超声参数对冠心病患者冠状动脉重度狭窄的预测价值。**方法:** 前瞻性选择 2022 年 7 月至 2024 年 7 月沧州市人民医院收治的冠心病患者为研究对象。本研究主要结局为冠状动脉重度狭窄, 定义为 Gensini 评分 >30 分。采用实时荧光定量逆转录聚合酶链式反应 (qRT-PCR) 法检测 miR-19a-3p、miR-194 表达。采用 Pearson 法分析 miR-19a-3p、miR-194 及颈动脉超声参数 [颈动脉内膜中层厚度 (IMT)、斑块 Crouse 积分] 与冠心病患者 Gensini 评分的相关性。采用多因素 Logistic 回归分析血清 miR-19a-3p、miR-194 及颈动脉超声参数与主要结局的相关性。采用受试者工作特征 (ROC) 曲线评估 miR-19a-3p、miR-194 及颈动脉超声参数对冠心病患者重度狭窄的诊断价值。**结果:** 共纳入 185 例患者进行最终分析, 平均年龄 (62.4 ± 7.2) 岁, 男性 95 例 (51.4%), 其中重度狭窄 83 例 (44.9%)。Pearson 相关分析显示, miR-19a-3p ($r = 0.612, P < 0.001$)、IMT ($r = 0.533, P < 0.001$)、斑块 Crouse 积分 ($r = 0.549, P < 0.001$) 与 Gensini 评分呈正相关, miR-194 ($r = -0.607, P < 0.001$) 与 Gensini 评分呈负相关。多因素 Logistic 回归分析结果显示, miR-19a-3p ($OR 4.29, 95\% CI 2.36 - 7.80$) 和 miR-194 ($OR 0.42, 95\% CI 0.27 - 0.64$) 与重度狭窄存在显著相关性。ROC 曲线结果显示, miR-19a-3p、miR-194 水平、IMT 和斑块 Crouse 积分四者联合评估重度冠状动脉狭窄的曲线下面积 (AUC) 为 0.979 (95% CI 0.962 - 0.996), 显著高于 miR-19a-3p (AUC 0.852, 95% CI 0.797 - 0.906, $Z = 4.318$), miR-194 (AUC 0.837, 95% CI 0.782 - 0.892, $Z = 4.828$), IMT (AUC 0.814, 95% CI 0.753 - 0.875, $Z = 5.610$) 和斑块 Crouse 积分 (AUC 0.853, 95% CI 0.798 - 0.908, $Z = 4.284$), P 均 < 0.001 。**结论:** miR-19a-3p 水平、IMT、斑块 Crouse 积分、miR-194 水平四者联合能较好预测冠心病患者发生重度冠状动脉狭窄。

关键词: 冠心病; 冠状动脉狭窄; 微 RNAs

文章编号: 1008-0074 (2026) 03-395-07

中图分类号: R541.4

文献标识码: A

Doi: 10.3969/j.issn.1008-0074.2026.03.16

Serum miR-19a-3p, miR-194, and carotid ultrasound parameters predict severe coronary artery stenosis in patients with coronary heart disease/ZHAO Peng-cheng, SONG Yu-lin, DAI Qun-li, ZHAO Lei, YUAN Wen-juan//Department of Ultrasound Medicine, Cangzhou People's Hospital, Cangzhou, Hebei, 061001, China
Corresponding author: ZHAO Peng-cheng, E-mail: zhongzx11@sina.com

Abstract: Objective: To explore the predictive value of serum microRNA-19a-3p (miR-19a-3p), microRNA-194 (miR-194) combined with carotid ultrasound parameters for severe coronary artery stenosis in patients with coronary heart disease (CHD). **Methods:** We included patients with CHD admitted to Cangzhou People's Hospital between July 2022 and July 2024 in this prospective observational study. The primary outcome was severe coronary artery stenosis, defined as a Gensini score of 30 points or higher. Real-time fluorescence quantitative reverse transcription polymerase chain reaction (qRT-PCR) was used to detect the expressions of miR-19a-3p and miR-194. Pearson method was used to determine the associations of miR-19a-3p, miR-194 and carotid ultrasound parameters [carotid intima-media thickness (IMT), plaque Crouse score] with the Gensini score. Multivariate Logistic regression was used to determine the association of primary outcome with miR-19a-3p, miR-194, IMT, and plaque Crouse score. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the diagnostic efficacy of miR-19a-3p, miR-194 and carotid ultrasound parameters for severe coronary artery stenosis. **Results:** We included 185 pa-

收稿日期: 2025-09-23

基金项目: 2022 年沧州市科技计划自筹经费项目 (222106094)

作者单位: 沧州市人民医院 (超声医学科: 赵鹏程, 宋玉林; 心内科: 代群丽, 赵磊; 检验科: 苑文娟), 河北 沧州 061001

通讯作者: 赵鹏程, E-mail: zhongzx11@sina.com

tients in the final analysis. The mean age was (62.4 ± 7.2) years, and 95 (51.4%) was male. A total of 83 (44.9%) patients had severe coronary artery stenosis. Pearson correlation analysis showed that miR-19a-3p ($r = 0.612, P < 0.001$), IMT ($r = 0.533, P < 0.001$), plaque Crouse score ($r = 0.549, P < 0.001$) were positively associated with the Gensini score, while miR-194 ($r = -0.607, P < 0.001$) was inversely associated with the Gensini score. Multivariate Logistic regression analysis showed that miR-19a-3p (OR 4.29, 95%CI 2.36-7.80) and miR-194 (OR 0.42, 95%CI 0.27-0.64) were significantly associated with the primary outcome. ROC curve showed that a combination of miR-19a-3p, miR-194 levels, IMT, and plaque Crouse score had significantly larger area under the curve (AUC 0.979, 95%CI 0.962-0.996) for diagnosing severe coronary artery stenosis compared to miR-19a-3p (AUC 0.852, 95%CI 0.797-0.906), miR-194 (AUC 0.837, 95%CI 0.782-0.892), IMT (AUC 0.814, 95%CI 0.753-0.875) and plaque Crouse score (AUC 0.853, 95%CI 0.798-0.908) alone ($Z = 4.318, 4.828, 5.610, 4.284, P < 0.001$ all). **Conclusion:** A combination of miR-19a-3p, miR-194 levels, IMT, and plaque Crouse score may predict severe coronary artery stenosis in patients with coronary heart disease.

Key words: Coronary disease; Coronary stenosis; MicroRNAs

Funding: supported by 2022 Cangzhou City Science and Technology Program Self-Funded Projects (222106094)

冠心病是一种由于冠状动脉供血不足而导致的 心脏疾病, 主要由冠状动脉粥样硬化病变引起, 最终导致心力衰竭、心肌梗死和卒中等不良心血管事件的发生, 是严重威胁人类生命健康、具有较高发病率和死亡率的慢性心血管疾病^[1]。冠状动脉狭窄主要是由动脉粥样硬化引起脂肪沉积物、胆固醇等在动脉壁内积聚, 从而造成血管狭窄或堵塞, 冠状动脉血流灌注下降是冠心病的病理生理改变及主要影像学特征^[2]。高血压、高脂血症、糖尿病、炎症反应等多种危险因素会加速冠状动脉狭窄进展, 故及时评估冠状动脉狭窄程度, 对采取干预措施延缓堵塞尤为重要^[3]。冠状动脉造影可清晰显示冠状动脉的形态、狭窄程度等信息, 是诊断冠心病的“金标准”, 但因其为有创性检查, 存在一定局限性^[4]。近年来, 颈动脉超声作为一种无创、实时的影像学检查手段, 能够有效反映全身动脉粥样硬化病变及狭窄程度, 但超声图像的质量受操作人员技术水平和设备条件的影响较大, 可能导致诊断结果的不一致性^[5]。因此, 寻找与冠状动脉狭窄程度关系密切的血清标志物联合颈动脉超声参数, 对提高冠心病患者冠状动脉狭窄程度的评估效能至关重要。研究表明, 炎症反应、脂质代谢、内皮损伤等均为冠状动脉狭窄发生的重要因素, 微小 RNA-19a-3p (microRNA-19a-3p, miR-19a-3p) 在多种心血管疾病中上调表达, 其在动脉粥样硬化患者中通过调控转化生长因子 $\beta 1$ /SMAD 家族成员 3 通路活化, 参与内皮细胞炎症及凋亡响应等病理过程^[6]。微小 RNA-194 (microRNA-194, miR-194) 与多种心血管疾病的发生发展相关, 已有研究报道 miR-194 在心肌疾病中的异常表达与心肌细胞凋

亡和内质网应激密切相关^[7]。目前, miR-19a-3p、miR-194 水平变化是否与冠心病患者冠状动脉狭窄程度有关, 二者联合颈动脉超声参数是否可以用于评估冠心病患者冠状动脉狭窄程度, 尚未明确。因此, 本研究拟通过前瞻性观察性研究探讨血清 miR-19a-3p、miR-194 联合颈动脉超声参数对冠心病患者冠状动脉狭窄程度的评估价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

前瞻性选择 2022 年 7 月至 2024 年 7 月沧州市人民医院收治的 185 例冠心病患者。纳入标准: (1) 符合冠心病的诊断标准^[8]; (2) 经冠状动脉造影检查确认存在冠状动脉狭窄, 即至少存在 1 支主要冠状动脉狭窄 $\geq 50\%$; (3) 年龄 30~75 岁; (4) 病历完整。排除标准: (1) 合并严重心、肝、肾等重要脏器功能障碍, 如心力衰竭、心律失常、肝肾功能不全; (2) 近半年内进行过心脏手术或其他重大手术; (3) 妊娠或哺乳期; (4) 长期使用影响心血管系统的药物; (5) 重度感染者。患者及家属同意参与研究且签署同意书, 本研究经本院医学伦理委员会批准 [批件号: K2022-批件-058 (12.16)]。

1.2 方法

1.2.1 一般资料收集: 通过患者电子病历收集冠心病患者的一般资料, 主要包括性别、年龄、吸烟史、高血压史、糖尿病、血脂四项等。

1.2.2 血清指标检测: 采集冠心病患者入组当日外周静脉血 6 ml, 以 3000 r/min 离心 15 min 收集上层血清, 分装在无核糖核酸酶微量离心管中, 储存于 -80°C 冰箱待测。

使用 TRIzol 法提取总 RNA, 逆转录为 cDNA 用于实时荧光定量逆转录聚合酶链式反应(quantitative reverse transcription polymerase chain reaction, qRT-PCR)。在 Applied Biosystems 7500 仪器上进行 qRT-PCR, 反应体系为: 2 × Talent qPCR PreMix 10 μl, 正/反向引物各 0.6 μl, cDNA 模板 0.4 μl, 50 × ROX Reference Dye 0.4 μl, 添加 RNase-Free ddH₂O 至 20 μl。反应程序为: 95℃ 3 min, 95℃ 5 s, 59℃ 10 s, 72℃ 15 s, 40 个循环。引物序列: miR-19a-3p(F: 5'-GGGGGGGTGTGCAAATCT-3'; R: 5'-GTGCGTGTCGTGGAGTCG-3'), miR-194(F: 5'-GTGCAGGGTCCGAGGT-3'; R: 5'-GCCGCTGGCAGTGTCTTAGCTG-3'), 以 U6 作为内参标准, U6(F: 5'-GCGCGTCGTCGTGAAGCTGT-3'; R: 5'-GTGCAGGGTCCGAGGT-3'), 2^{-ΔΔCt} 法计算 miR-19a-3p, miR-194 相对表达量。

1.2.3 主要结局: 本研究主要终点为冠状动脉重度狭窄, 定义为 Gensini 评分 > 30 分^[9]。Gensini 评分 = 病变部位权重系数 × 狭窄程度对应评分, Gensini 分值越大, 狭窄程度越重。

1.2.4 颈动脉超声检查: 采用 PHILIPS EPIQ 7 EXP 彩色超声诊断仪, 对冠心病患者(平卧位)颈内动脉、颈动脉分叉部及颈总动脉等部位进行颈动脉超声检查, 根据二维超声颈动脉灰阶超声图像, 观察颈动脉内中膜及斑块情况, 记录冠心病患者的颈动脉内中膜厚度(intima-media thickness, IMT), 计算颈动脉斑块 Crouse 积分(包括颈总动脉、颈内动脉、颈动脉分叉部, 所有颈动脉斑块最

大厚度之和)^[10]。

1.3 统计学方法

数据处理采用 SPSS 27.0 及 MedCalc 15.2.2 统计软件。符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 组间比较采用独立样本 *t* 检验, 组内比较用配对样本 *t* 检验; 非正态分布的计量资料采用中位数及四分位间 *M* (*P*₂₅, *P*₇₅) 形式表示, 组间差异采用 Mann-Whitney U 检验; 计数资料以百分率表示, 比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率检验。采用 Pearson 法分析 miR-19a-3p、miR-194 及颈动脉超声参数与冠心病患者 Gensini 评分的相关性。将单因素分析 *P* < 0.05 的变量纳入多因素 Logistic 回归模型, 分析 miR-19a-3p、miR-194 及颈动脉超声参数与重度冠状动脉狭窄的相关性; 采用受试者操作特征(receiver operating characteristic, ROC) 曲线评估 miR-19a-3p、miR-194 及颈动脉超声参数对重度冠状动脉狭窄的预测价值, 曲线下面积(area under the curve, AUC) 比较采用 DeLong 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料的比较

共纳入 185 例患者进行最终统计分析, 平均年龄(62.4 ± 7.2)岁, 男性 95 例(51.4%), 其中重度狭窄 83 例(44.9%)。与轻度狭窄组相比, 重度狭窄组吸烟占比、低密度脂蛋白胆固醇、白细胞计数均显著升高, 高密度脂蛋白胆固醇水平显著降低(*P* 均 < 0.01, 见表 1)。

表 1 两组患者一般资料比较

资料	轻度狭窄组 (<i>n</i> = 102)	重度狭窄组 (<i>n</i> = 83)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
性别 <i>n</i> (%)			0.230	0.632
男	54(52.9)	41(49.4)		
女	48(47.1)	42(50.6)		
年龄(岁)	62.6 ± 7.5	62.1 ± 7.4	0.454	0.651
吸烟史 <i>n</i> (%)			12.957	<0.001
有	43(42.2)	57(68.7) ^{△△}		
无	59(57.8)	26(31.3)		
高血压 <i>n</i> (%)			3.078	0.079
有	47(46.1)	49(59.0)		
无	55(53.9)	34(41.0)		
糖尿病 <i>n</i> (%)			2.082	0.149
有	42(41.2)	43(51.8)		
无	60(58.8)	40(48.2)		

(续上表)

资料	轻度狭窄组 (n = 102)	重度狭窄组 (n = 83)	t/χ ²	P
总胆固醇(mmol/L)	5.24 ± 1.15	5.30 ± 1.21	0.345	0.731
甘油三酯(mmol/L)	1.55 ± 0.35	1.63 ± 0.38	1.488	0.139
低密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	4.12 ± 1.08	5.37 ± 1.32 ^{△△}	7.085	<0.001
高密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	1.14 ± 0.22	0.83 ± 0.14 ^{△△}	11.131	<0.001
白细胞计数(×10 ⁹ /L)	6.11 ± 1.25	6.65 ± 1.46 ^{△△}	2.710	0.007
血小板计数(×10 ⁹ /L)	201.67 ± 24.39	204.58 ± 25.45	0.792	0.430
纤维蛋白原(g/L)	3.88 ± 0.75	4.07 ± 1.11	1.384	0.168
血红蛋白(g/L)	135.66 ± 12.42	137.59 ± 12.74	1.039	0.300

注:与轻度狭窄组比较[△]P<0.05,^{△△}P<0.01。

2.2 两组 miR-19a-3p、miR-194 及颈动脉超声参数、Gensini 评分比较

典型颈动脉超声图见图 1。与轻度狭窄组相比，

重度狭窄组 miR-19a-3p 水平、IMT、斑块 Crouse 积分、Gensini 评分显著升高，miR-194 水平显著下降 (P 均<0.001，见表 2)。

表 2 两组 miR-19a-3p、miR-194 及颈动脉超声参数、Gensini 评分的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	miR-19a-3p	miR-194	IMT (mm)	斑块 Crouse 积分 (分)	Gensini 评分 (分)
轻度狭窄组(n = 102)	1.01 ± 0.22	0.98 ± 0.19	1.09 ± 0.17	1.84 ± 0.45	24.29 ± 4.57
重度狭窄组(n = 83)	1.34 ± 0.23 ^{△△}	0.74 ± 0.20 ^{△△}	1.42 ± 0.35 ^{△△}	2.95 ± 0.76 ^{△△}	46.84 ± 5.23 ^{△△}
t	9.942	8.345	8.387	12.335	31.280
P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:miR-19a-3p:微小 RNA-19a-3p,miR-194:微小 RNA-194,IMT:颈动脉内膜中层厚度。与轻度狭窄组比较[△]P<0.05,^{△△}P<0.01。

图 1 患者 B 超检查情况

注:患者为老年女性,70岁,冠心病入院。简单病史:患者 2 d 前情绪激动后突发胸闷伴心前区疼痛。扫查颈动脉,切面选择颈动脉分叉处至颈内动脉近段长轴,颈总动脉主干及颈内动脉内中膜光滑,未见显著增厚及硬化斑块,颈总动脉球部内中膜显示增厚。

2.3 miR-19a-3p、miR-194 及颈动脉超声参数与 Gensini 评分的相关性

Pearson 相关性分析结果显示,miR-19a-3p ($r = 0.612$, $P < 0.001$)、IMT ($r = 0.533$, $P < 0.001$)、斑块 Crouse 积分 ($r = 0.549$, $P < 0.001$) 与 Gensini 评分呈正相关,miR-194 ($r = -0.607$, $P < 0.001$) 与 Gensini 评分呈负相关。

2.4 miR-19a-3p、miR-194 及颈动脉超声参数与重度冠状动脉狭窄的相关性

多因素 Logistic 分析结果显示,吸烟史 (OR 2.53, 95%CI 1.48 - 4.32)、低密度脂蛋白胆固醇 (OR 3.43, 95%CI 1.85 - 6.35)、miR-19a-3p (OR 4.29, 95%CI 2.36 - 7.80) 与重度冠状动脉狭窄正相关,高密度脂蛋白胆固醇 (OR 0.53, 95%CI 0.34 - 0.81) 和 miR-194 (OR 0.42, 95%CI 0.27 - 0.64) 与重度冠状动脉狭窄负相关,见表 3。

表 3 miR-19a-3p、miR-194 及颈动脉超声参数与重度冠状动脉狭窄的相关性

变量	β	S. E.	Wald χ^2	OR	95% CI	P
吸烟史	0.928	0.273	11.551	2.53	1.48-4.32	0.001
低密度脂蛋白胆固醇	1.232	0.314	15.401	3.43	1.85-6.35	<0.001
高密度脂蛋白胆固醇	-0.642	0.217	8.765	0.53	0.34-0.81	0.003
白细胞计数	0.380	0.224	2.875	1.46	0.94-2.27	0.090
miR-19a-3p	1.457	0.305	22.805	4.29	2.36-7.80	<0.001
miR-194	-0.879	0.224	15.415	0.42	0.27-0.64	<0.001

注:miR-19a-3p:微小 RNA-19a-3p,miR-194:微小 RNA-194。

2.5 miR-19a-3p、miR-194 及颈动脉超声参数对冠心病患者发生重度冠状动脉狭窄的诊断价值

ROC 曲线结果显示, miR-19a-3p、miR-194 水平及 IMT、斑块 Crouse 积分分别诊断冠心病患者发生重度冠状动脉狭窄的 AUC 为 0.852 (95% CI 0.797 - 0.906)、0.837 (95% CI 0.782 -

0.892)、0.814 (95% CI 0.753 - 0.875)、0.853 (95% CI 0.798 - 0.908), 四者联合评估的 AUC 为 0.979 (95% CI 0.962 - 0.996), 显著高于上述指标单一诊断的 AUC (Z = 4.318、4.828、5.610、4.284, P 均<0.001,。见表 4、图 2)。

表 4 miR-19a-3p、miR-194 及颈动脉超声参数对重度冠状动脉狭窄的诊断价值

项目	AUC	95% CI	敏感度 (%)	特异性 (%)	截断值	约登指数
miR-19a-3p	0.852	0.797-0.906	83.10	70.60	1.14	0.537
miR-194	0.837	0.782-0.892	77.10	71.60	0.84	0.487
IMT	0.814	0.753-0.875	75.90	63.70	1.25 mm	0.396
斑块 Crouse 积分	0.853	0.798-0.908	88.00	70.60	2.32 分	0.586
联合诊断	0.979	0.962-0.996	95.20	90.20		0.854

注:AUC:曲线下面积,miR-19a-3p:微小 RNA-19a-3p,miR-194:微小 RNA-194,IMT:颈动脉内膜中层厚度。

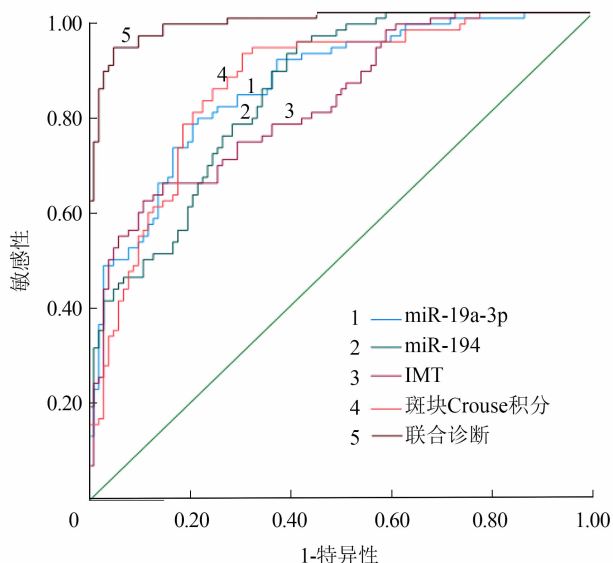


图 2 受试者工作特征曲线

注: miR-19a-3p: 微小 RNA-19a-3p, miR-194: 微小 RNA-194, IMT: 颈动脉内膜中层厚度。

3 讨论

本前瞻性观察性研究结果显示, 血清 miR-19a-3p、miR-194、IMT 和斑块 Crouse 积分与冠状动脉狭窄程度存在相关性。四者联合检测能较好预测重度冠状动脉狭窄, 提示血清 miR-19a-3p 与 miR-194 联合颈动脉超声参数可能作为一种无创、可靠的辅助手段, 用于早期识别冠心病患者中冠状动脉重度狭窄的高危人群, 有助于临床风险分层与个体化干预。

颈动脉超声检查是临床上评估冠心病患者冠状动脉病变的常用检查, 具有无创、有效且重复性高的特点, 通过超声技术能够清晰显示动脉壁病变, 可用于评估全身动脉粥样硬化的程度及冠状动脉狭窄情况^[11]。IMT 和斑块 Crouse 积分是评估动脉粥样硬化和冠状动脉狭窄的重要指标。本研究结果显示, IMT 和斑块 Crouse 积分与冠状动脉狭窄程度

相关；ROC 结果显示，IMT 和斑块 Crouse 积分诊断重度冠状动脉狭窄的 AUC 分别为 0.814 (95%CI 0.753 - 0.875) 和 0.853 (95%CI 0.798 - 0.908)，说明两者均具备一定的诊断价值。与付瑶等^[11]研究结果一致，该研究显示颈动脉斑块 Crouse 积分、IMT 单独评估中重度冠状动脉狭窄的 AUC 分别为 0.884 (95%CI 0.819 - 0.949)、0.783 (95%CI 0.694 - 0.873)。然而，尽管颈动脉超声参数在临床中应用广泛，单一指标诊断仍存在敏感性与特异性不足的局限，因此结合血清标志物构建联合预测模型具有重要临床意义。

miRNA 作为单链小型非编码 RNA 家族的重要成员，近年来被视为动脉粥样硬化、急性心肌梗死、卒中等心脑血管疾病的新生物标志物，miR-19a-3p 在动脉粥样硬化等心血管疾病中的作用也受到广泛关注^[12]。Gou 等^[13]研究发现，心肌梗死患者血清中 miR-19a-3p 表达水平升高，其通过靶向低氧诱导因子-1 α 抑制内皮细胞增殖和血管生成，导致心肌梗死小鼠心脏功能受损。Liu 等^[14]研究发现，无症状颈动脉狭窄患者血清 miR-19a-3p 水平高于健康人群，miR-19a-3p 高水平与无症状颈动脉狭窄严重程度密切相关，是无症状颈动脉狭窄患者发生脑缺血事件的独立预测因子。Chai 等^[15]研究发现，miR-19a-3p 在大鼠脑缺血/再灌注损伤脑组织和氧-葡萄糖剥夺再灌注诱导的 SH-SY5Y 细胞中显著上调，下调 miR-19a-3p 可保护大鼠大脑免受脑缺血/再灌注损伤、减少梗死体积、抑制炎症和细胞凋亡。本研究结果显示，与轻度狭窄组相比，重度狭窄组 miR-19a-3p 水平显著升高，提示其或可促进冠心病患者冠状动脉狭窄进展。miR-19a-3p 水平与重度冠状动脉狭窄的呈正相关，提示其水平升高可增加重度冠状动脉狭窄发生的风险。综合以上结果，推测 miR-19a-3p 可能通过促进氧化修饰低密度脂蛋白诱导的内皮损伤，靶向调控并抑制抗炎基因和抗凋亡基因表达，促进炎症反应及活性氧生成、抑制一氧化氮合成，从而导致内皮功能障碍，加速斑块形成与血管硬化进展，在心肌缺血状态下加剧冠状动脉狭窄^[6, 15]。

miR-194 也被证明在抗炎、抗肿瘤及心血管疾病中发挥重要作用，尤其是在心血管疾病方面的作用近年来已有较多研究证实^[16]。Zhang 等^[17]研究发现，miR-194-5p 在缺氧/复氧诱导的 H9c2 细胞和脑缺血/再灌注小鼠中表达下调，miR-194-5p 的异常表达可能由心肌缺血性损伤介导，其通

过磷酸酶与张力蛋白同源物/丝氨酸/苏氨酸激酶通路靶向丝裂原活化蛋白激酶 1 表达，抑制心肌细胞凋亡和氧化应激。Li 等^[18]研究发现，miR-194-3p 在冠状动脉粥样硬化大鼠血管组织中表达水平降低，恢复 miR-194-3p 水平可降低炎症反应、增强内皮细胞增殖和抑制细胞凋亡。Qu 等^[19]研究发现，过表达 miR-194 后，人真皮微血管内皮细胞通透性、炎症因子水平显著降低，miR-194 通过抑制慢性特发性荨麻疹患者血小板反应蛋白 1 表达，影响转化生长因子- β /Sma 和 Mad 相关蛋白通路，从而降低炎症反应和人真皮微血管内皮细胞通透性。本研究结果显示，与轻度狭窄组相比，重度狭窄组 miR-194 水平显著降低，提示其可能参与冠心病患者冠状动脉狭窄的发展。miR-194 水平与重度冠状动脉狭窄的呈负关，提示其高表达可能降低重度动脉狭窄风险。综合以上结果，推测在冠心病患者中，miR-194 在冠状动脉粥样硬化的发生发展中发挥重要调控作用，其上调通过激活丝裂原活化蛋白激酶 1 表达，促进丝裂原活化蛋白激酶信号传导，从而下调肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-6 等促炎因子表达，减轻炎症反应，同时恢复一氧化氮合酶活性和抑制平滑肌细胞异常增殖与迁移，改善内皮依赖性舒张功能，进而延缓斑块形成与血管重构^[20]。

本研究发现，miR-19a-3p、miR-194 水平及 IMT、斑块 Crouse 积分四者联合评估冠心病患者发生重度冠状动脉狭窄的 AUC 为 0.979 (95%CI 0.962 - 0.996) 高于单一诊断的 AUC，提示四者联合预测价值较高。

本研究尚存在一些局限性。(1) 本研究为单中心研究，样本的代表性有限，缺乏多中心、多种族背景下的数据支持；(2) 以 U6 snRNA 作为内参基因对 miRNA 表达进行归一化，但 U6 在血清/血浆样本中的 Ct 值波动较大，不同实验批次、样本来源间差异显著，影响数据的可比性和重现性，但本研究已最大程度控制同一实验批次进行实验；(3) 尽管本研究采用多因素 Logistic 回归对混杂因素进行矫正，但是无法排除未测量变量对结果的影响。

综上所述，血清 miR-19a-3p、miR-194 结合颈动脉超声参数 (IMT 与斑块 Crouse 积分) 能够有效区分冠心病患者中的冠状动脉重度狭窄人群。由上述指标构建的联合预测模型展现出较高的预测效能，为临床提供了一种集血清分子标志物与无创影像学特征于一体的综合评估手段。可用于辅助判

断冠心病患者冠状动脉狭窄严重程度, 并为后续治疗决策提供参考。

利益冲突: 所有作者声明无利益冲突。

参考文献:

- [1] WU H, CHIOU J. Potential Benefits of Probiotics and Prebiotics for Coronary Heart Disease and Stroke [J]. *Nutrients*, 2021, 13 (1): 2878–2902.
- [2] MA R, ZHOU X, ZHANG G, et al. Association between composite dietary antioxidant index and coronary heart disease among US adults: a cross-sectional analysis [J]. *BMC Public Health*, 2023, 23 (1): 2426–2437.
- [3] WU L, SHI Y, KONG C, et al. Dietary Inflammatory Index and Its Association with the Prevalence of Coronary Heart Disease among 45, 306 US Adults [J]. *Nutrients*, 2022, 14 (21): 4553–4566.
- [4] SIMANTIRIS S, PAPASTAMOS C, ANTONOPOULOS A S, et al. Oxidative stress biomarkers in coronary artery disease [J]. *Curr Top Med Chem*, 2023, 23 (22): 2158–2171.
- [5] CHEN X, CHU Y, HOU X, et al. Application of Model-Building Based on Arterial Ultrasound Imaging Evaluation to Predict CHD Risk [J]. *Comput Math Methods Med*, 2022, 2022 (1): 4615802–4615812.
- [6] JIN Q, DENG Y, LI L, et al. miR-19a-3p affected ox-LDL-induced SDC-1/TGF- β 1/Smad3 pathway in atherosclerosis [J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2023, 69 (3): 75–81.
- [7] FA H, XIAO D, CHANG W, et al. MicroRNA-194-5p Attenuates Doxorubicin-Induced Cardiomyocyte Apoptosis and Endoplasmic Reticulum Stress by Targeting P21-Activated Kinase 2 [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9 (1): 815916–815930.
- [8] 颜红兵, 马长生, 霍勇. 临床冠心病诊断与治疗指南 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 134–136.
- [9] GENSINI G G. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease [J]. *Am J Cardiol*, 1983, 51 (3): 606–611.
- [10] CROUSE J R, HARPOLD G H, KAHL F R, et al. Evaluation of a scoring system for extracranial carotid atherosclerosis extent with B-mode ultrasound [J]. *Stroke*, 1986, 17 (2): 270–275.
- [11] 付瑶, 张媛媛, 聂颖, 等. 血清 hs-CRP、Hcy 联合颈动脉超声参数在冠心病患者冠状动脉狭窄程度评估中的应用价值 [J]. *广西医学*, 2023, 45 (19): 2301–2304, 2330.
- [12] LUO J, WANG L, CUI C, et al. MicroRNA-19a-3p inhibits endothelial dysfunction in atherosclerosis by targeting JCAD [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2024, 24 (1): 394–406.
- [13] GOU L, XUE C, TANG X, et al. Inhibition of Exo-miR-19a-3p derived from cardiomyocytes promotes angiogenesis and improves heart function in mice with myocardial infarction via targeting HIF-1 α [J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12 (1): 23609–23618.
- [14] LIU X, ZHENG X, WANG Y, et al. Dysregulation Serum miR-19a-3p is a Diagnostic Biomarker for Asymptomatic Carotid Artery Stenosis and a Promising Predictor of Cerebral Ischemia Events [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2021, 27 (1): 1–7.
- [15] CHAI Z, GONG J, ZHENG P, et al. Inhibition of miR-19a-3p decreases cerebral ischemia/reperfusion injury by targeting IGFBP3 in vivo and in vitro [J]. *Biol Res*, 2020, 53 (1): 17–27.
- [16] CHEN Z, HAN Y, DENG C, et al. Inflammation-dependent downregulation of miR-194-5p contributes to human intervertebral disc degeneration by targeting CUL4A and CUL4B [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234 (1): 19977–19989.
- [17] ZHANG Q, WU X, YANG J. miR-194-5p protects against myocardial ischemia/reperfusion injury via MAPK1/PEN/AKT pathway [J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9 (8): 654–666.
- [18] LI Y, GENG Y, ZHOU B, et al. Long Non-coding RNA GAS5 Worsens Coronary Atherosclerosis Through MicroRNA-194-3p/TXNIP Axis [J]. *Mol Neurobiol*, 2021, 58 (7): 3198–3207.
- [19] QU S, YANG L, LIU Z. MicroRNA-194 reduces inflammatory response and human dermal microvascular endothelial cells permeability through suppression of TGF-beta/SMAD pathway by inhibiting THBS1 in chronic idiopathic urticaria [J]. *J Cell Biochem*, 2020, 121 (1): 111–124.
- [20] DUAN L, LIU Y, LI J, et al. Panax notoginseng Saponins Alleviate Coronary Artery Disease Through Hypermethylation of the miR-194-MAPK Pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 829416.

(责任编辑: 刘 丰)