

长链非编码 RNA 牛磺酸上调基因 1 与 冠状动脉支架内再狭窄的相关性*

高小燕^{1,2} 张韶辉² 魏广和²

[摘要] 目的:探讨长链非编码 RNA(LncRNA)牛磺酸上调基因 1(TUG1)在冠状动脉(冠脉)支架内再狭窄(ISR)患者外周血中的表达水平,研究 TUG1 对支架内再狭窄的诊断价值。**方法:**选取 2019 年 5 月—2021 年 6 月于济宁医学院附属医院心内科住院且既往置入过冠脉支架的患者,入院复查冠脉造影评估冠脉支架是否狭窄,根据冠脉造影结果分为支架内再狭窄(ISR)组(26 例)和支架内非狭窄(N-ISR)组(26 例)。首先收集患者外周血,用单核细胞分离液提取单核细胞,从上述细胞中提取 RNA,然后采用实时荧光定量聚合酶链式反应(qRT-PCR)法检测 LncRNA TUG1 表达水平;采用多因素 logistic 回归分析研究 ISR 患者的独立危险因素,采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)来评估 TUG1 对 ISR 的诊断价值。**结果:**ISR 组 TUG1 表达量高于 N-ISR 组[(0.1982±0.2276):(0.0704±0.0869), $P<0.05$],差异有统计学意义。多因素 logistic 回归分析表明,TUG1 为 ISR 的独立危险因素($OR=1.934,95\%CI1.017\sim3.677,P=0.044$)。TUG1 的 ROC 曲线下面积为 0.703,灵敏度为 65.4%,特异度为 73.1%。**结论:**ISR 组患者 TUG1 的表达水平增高。高表达的 TUG1 是 ISR 的独立危险因素,TUG1 可能是预测经皮冠脉介入治疗术后发生 ISR 的新型生物标志物。

[关键词] 冠心病;冠脉支架内再狭窄;长链非编码 RNA 牛磺酸上调基因 1;经皮冠状动脉介入治疗;生物标志物

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2022.01.008

[中图分类号] R541.4 [文献标志码] A

Correlation between long non-coding RNA taurine up-regulated gene 1 and coronary in-stent restenosis

GAO Xiaoyan^{1,2} ZHANG Shaohui² WEI Guanghe²

(¹Clinical Medical College of Jining Medical College, Jining, Shandong, 272000, China; ² Department of Cardiology, Hospital Affiliated to Jining Medical University)

Corresponding author: WEI Guanghe, E-mail: weiguang2018@163.com

Abstract Objective: To investigate the expression level of long non-coding RNA(lncRNA) taurine up-regulated gene 1(TUG1) in peripheral blood of patients with coronary in-stent restenosis(ISR), and to study the diagnostic value of TUG1 for in-stent restenosis. **Methods:** Patients who were hospitalized in the Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Jining Medical University from May 2019 to June 2021 and had previously received coronary stent implantation, were selected. At the same time, coronary angiography was reexamined at this admission to assess whether the coronary stent was stenosed. The patients were divided into in-stent restenosis(ISR) group($n=26$) and in-stent non-stenosis(N-ISR) group($n=26$) according to the results of coronary angiography. First, peripheral blood was collected from patients, monocytes were extracted with monocyte isolation solution, RNA was extracted from the above cells, and then lncRNATUG1 expression levels were detected by real-time polymerase chain reaction(qRT-PCR). Multivariate logistic regression analysis was used to study the independent risk factors of ISR patients, and receiver operating characteristic curve(ROC curve) was used to assess the diagnostic value of TUG1 for ISR. **Results:** The expression of TUG1 in the ISR group was higher than that in the N-

*基金项目:山东省医药卫生科技发展计划项目(No:2019WS367)

¹济宁医学院临床医学院(山东济宁,272000)

²济宁医学院附属医院心内科

通信作者:魏广和,E-mail:weiguang2018@163.com

[19] Phadwal K, Vrahnas C, Ganley IG, et al. Mitochondrial dysfunction: cause or consequence of vascular calcification? [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 611922.

[20] Moka S, Larivière R, Lamallice L, et al. Hypoxia-inducible factor-1 plays a role in phosphate-induced vascular smooth muscle cell calcification[J]. *Kidney Int*,

2016, 90(3): 598-609.

[21] Martinez-Val A, Bekker-Jensen DB, Högberg A, et al. Data processing and analysis for DIA-based phosphoproteomics using spectronaut[J]. *Methods Mol Biol*, 2021, 2361: 95-107.

(收稿日期:2021-09-11)

ISR group $[(0.1982 \pm 0.2276); (0.0704 \pm 0.0869), P < 0.05]$, and the difference was statistically significant. Multivariate logistic regression analysis showed that TUG1 was an independent risk factor for ISR ($OR = 1.934, 95\%CI 1.017 \sim 3.677, P = 0.044$). The area under the ROC curve (AUC) of TUG1 was 0.703, the sensitivity was 65.4%, and the specificity was 73.1%. **Conclusion:** The expression level of TUG1 was increased in ISR patients. High expression of TUG1 was an independent risk factor for ISR, and TUG1 may be a novel biomarker for predicting ISR after percutaneous coronary intervention.

Key words coronary heart disease; in-stent restenosis; LncRNA TUG1; percutaneous coronary intervention; biomarker

冠心病是由于冠状动脉(冠脉)粥样硬化和(或)痉挛使管腔狭窄或完全闭塞,致使心肌供血不足或中断的一种心肌病变,又称缺血性心脏病^[1-2]。目前,冠心病患者主要通过经皮冠脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)进行治疗^[3]。PCI可使狭窄或闭塞的冠脉重建,恢复心肌正常血供,显著改善患者症状及预后。然而,支架作为一种外源性物质,可引起血管的免疫炎症反应、损伤内皮细胞、引发血管平滑肌细胞异常增殖与迁移,反应性引起新生内膜增生、血栓形成,造成冠脉支架内再狭窄(in-stent restenosis, ISR)^[4]。目前临床针对ISR的干预手段普遍滞后,无法早期识别ISR^[5]。探讨影响ISR的相关危险因素并及早干预,对于改善患者预后具有重要意义^[6]。因此,探讨潜在的新型生物标志物来识别ISR是很有前景的。长链非编码RNA(long non-coding RNA, LncRNA)是由基因组转录而成的不参与编码蛋白质,且长度超过200个核苷酸的核糖核酸分子,广泛存在于生物体内^[7]。已有研究表明,LncRNA牛磺酸上调基因1(taurine-upregulated gene 1, TUG1)在动脉粥样硬化患者中呈高表达水平,与动脉粥样硬化的发生发展密切相关^[8]。此外,TUG1与血管平滑肌细胞异常增殖密切相关^[9]。本研究通过检测ISR患者外周血LncRNA TUG1表达水平,分析其与ISR的相关性,为早期识别ISR、及时采取干预措施以及评估患者病情及预后提供临床依据。

1 对象与方法

1.1 对象

选取2019年5月—2021年6月于济宁医学院附属医院内科住院,且既往于我院植入过冠脉支架,此次欲行冠脉造影复查的患者。选择经冠脉造影证实ISR的患者(ISR组)26例;同时选择支架内未出现狭窄患者(N-ISR组)26例。

ISR入选标准:①既往于本院放置过药物洗脱支架,在支架置入术后患者均遵医嘱规律口服抗血小板、他汀类药物,阿司匹林(100 mg)、氯吡格雷(75 mg)、阿托伐他汀(20 mg);②凝血功能正常;③临床资料完整;④完善冠脉造影检查评估冠脉狭窄情况,造影结果提示:支架内或支架两端5 mm内的狭窄程度 $\geq 50\%$,且至少有2名专业的医师对

患者的冠脉造影结果进行评估。排除标准:①同时患有其他严重心脏疾病(如支架断裂、冠脉旁路移植术、其他心血管手术或心脏移植史、合并复杂心肌病、瓣膜病等);②患有其他重大疾病(如严重肝肾功能衰竭、恶性肿瘤等);③不配合治疗。

N-ISR入选标准:①②③同ISR组;④完善冠脉造影检查评估冠脉狭窄情况,造影结果提示:支架内或支架两端5 mm内的狭窄程度 $< 50\%$,且至少有2名专业的医师对患者的冠脉造影结果进行评估。排除标准:与ISR组同。ISR组、N-ISR组在性别、年龄、血压、心肌酶、肝功能、肾功能、血脂、血细胞上的差异无统计学意义,具有可比性。本研究均取得了患者的知情同意,并得到了我院伦理委员会的批准。

1.2 初始评估与数据收集

根据病史、体格检查、检验结果、影像结果等对患者进行初步评估。之后收集了以下数据:年龄、性别、BMI、吸烟史、高血压病史、糖尿病史、饮酒史、冠心病家族史、收缩压、舒张压、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、门冬氨酸氨基转移酶(AST)、白细胞(WBC)、血小板(PLT)、血红蛋白(HB)、D-二聚体、血清肌酐、血尿素、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、乳酸脱氢酶、 α -羟丁酸脱氢酶、左心室射血分数(LVEF)等。

1.3 主要试剂与仪器

单核细胞分离液购自北京索莱宝科技有限公司, Super Real Pre Mix Plus(SYBR Green)试剂盒购自北京天根生化科技有限公司, TRIzol, ever-tAid First Strand cDNA Synthesis Kit 购自赛默飞世尔科技有限公司, β -action 和 TUG1 上下游引物由北京鼎国昌盛生物技术有限责任公司负责合成。实时荧光定量逆转录聚合酶链反应仪(型号:美国ABI Step One Plus)购自安捷伦科技(中国)有限公司。

1.4 实验方法

入选患者在入院后采集清晨空腹静脉血约5 mL于抗凝管中。①首先在离心管中加入3 mL单核细胞分离液,然后把样本缓慢吸入离心管中,将上述样本以2000 r/min离心20 min。②离心后,

小心吸取离心管中间白色浑浊层到新的离心管中,加PBS缓冲液至10 mL,4000 r/min离心5 min。③离心后,弃掉上层液体后见白色沉淀物,加入PBS缓冲液至1.5 mL,轻轻吹起白色沉淀物,混合均匀,然后转移到1.5 mL EP管中以6000 r/min离心5 min。④弃掉EP管中的液体,将所得沉淀物置于-80℃冰箱里冻存。⑤取出冻存样本,添加TRIzol裂解液,并严格按照RNA提取试剂盒说明书提取RNA,然后根据反转录试剂盒说明书将提取的RNA逆转录合成cDNA。参考PCR检测试剂盒、SYBR Green试剂盒说明书配制反应体系,进行扩增、检测。LncRNA TUG1以 β -action为内参基因,LncRNA TUG1正向引物序列为5'-AC-GACTGAGCAAGCACTACC-3';反向引物序列为5'-CTCAGCAATCAGGAGGCACA-3'。每个样本设置2个复孔,最后用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算LncRNA TUG1相对表达量。

1.5 统计学处理

采用SPSS 23.0软件进行统计学分析。计数资料用例(%)表示,行 χ^2 检验;计量资料用 $X \pm S$ 表示,行 t 检验;采用多因素logistic回归分析ISR的独立危险因素。用受试者工作特征曲线(ROC)评估TUG1对PCI术后发生ISR的预测价值。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 基线特征

通过比较两组患者的一般临床基线资料发现,ISR组的吸烟率和糖尿病的比例明显高于N-ISR组,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组一般情况无统计学差异。见表1。

ISR组与N-ISR组患者在支架置入术后均规律口服抗血小板、他汀类药物,例如:阿司匹林(100 mg)、氯吡格雷(75 mg)、瑞舒伐他汀钙片(20 mg)。药物方面差异无统计学意义。

2.2 两组患者TUG1的表达量

研究发现两组患者外周血中TUG1的表达量存在差异:TUG1在ISR组的表达量高于N-ISR组 $[(0.1982 \pm 0.2276) : (0.0704 \pm 0.0869)]$, $P < 0.05$,差异有统计学意义。见图1。

2.3 多因素回归分析显示ISR的危险因素

多因素logistic回归分析显示,糖尿病、高表达的TUG1、吸烟为ISR的独立危险因素($P < 0.05$)。见表2。

2.4 TUG1诊断价值的ROC分析

TUG1的ROC曲线分析显示,循环TUG1诊断PCI术后发生ISR的曲线下面积为0.703。约登指数为0.385,灵敏度为65.4%,特异度为73.1%。见图2。

表1 基线资料比较

Table 1 General data 例(%), $X \pm S$

基线变量	ISR组(26例)	N-ISR组(26例)	t/χ^2	P值
男性/例(%)	19(73.1)	13(50.0)	2.925	0.087
年龄/岁	63.31±11.40	63.96±10.39	-0.216	0.830
收缩压/mmHg	133.96±20.37	134.35±18.59	-0.071	0.940
舒张压/mmHg	76.38±9.782	79.96±10.91	-1.245	0.220
BMI/(kg·m ⁻²)	26.17±3.25	26.24±3.38	-0.76	0.940
吸烟史/例(%)	17(65.4)	7(26.9)	7.738	0.005
糖尿病/例(%)	15(57.7)	6(23.1)	6.47	0.011
饮酒史/例(%)	10(38.5)	9(34.6)	0.083	0.773
高血压病/例(%)	18(69.2)	17(65.4)	0.087	0.768
TG/(mmol·L ⁻¹)	1.32±0.49	1.39±0.64	-0.39	0.700
TC/(mmol·L ⁻¹)	3.56±0.98	3.90±0.98	-1.227	0.230
LDL-C/(mmol·L ⁻¹)	2.12±0.80	2.25±0.79	-0.579	0.570
HDL-C/(mmol·L ⁻¹)	1.13±0.28	1.35±0.36	-2.505	0.020
脂蛋白a/(mg·L ⁻¹)	348.73±373.68	451.12±404.59	-0.948	0.350
尿素/(mmol·L ⁻¹)	5.13±1.75	5.29±1.67	-0.34	0.740
肌酐/(μ mol·L ⁻¹)	67.26±12.31	69.30±15.61	-0.524	0.600
ALT/(U·L ⁻¹)	22.86±12.79	27.87±28.02	-0.829	0.410
AST/(U·L ⁻¹)	22.73±14.17	23.46±11.95	-0.2	0.840
WBC/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	7.04±1.59	7.47±2.42	-0.757	0.450
HB/(g·L ⁻¹)	135.96±16.41	136.69±16.83	-0.159	0.880
PLT/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	244.81±69.69	247.69±54.77	-0.166	0.870
D-二聚体/(mg·L ⁻¹)	0.32±0.15	0.51±0.28	-2.998	0.005
肌酸激酶/(U·L ⁻¹)	113.38±95.52	115.81±61.41	-0.109	0.914
LVEF/%	57.81±6.35	59.19±2.50	-1.035	0.308
CK-MB/(ng·mL ⁻¹)	5.67±9.03	5.66±13.21	0.003	0.997
乳酸脱氢酶/(U·L ⁻¹)	221.31±185.98	187.85±22.40	0.911	0.371
α -羟丁酸脱氢酶/(U·L ⁻¹)	179.19±170.00	151.00±19.00	0.84	0.408

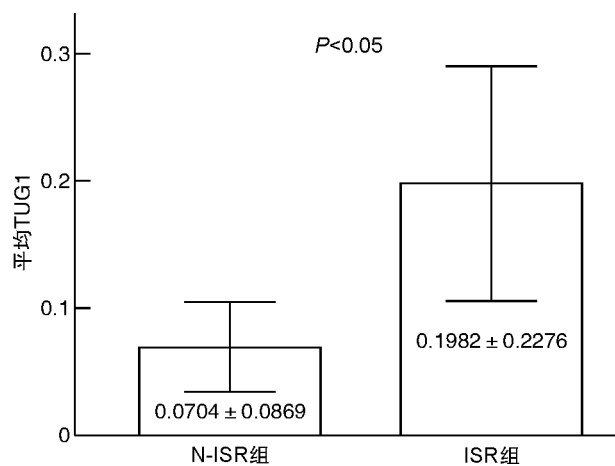


图1 ISR组与N-ISR组TUG1表达水平

Figure 1 TUG1 expression in ISR and N-ISR group

表2 多因素Logistic回归分析结果

Table 2 Logistic analysis

变量	β	Wald χ^2	OR	95%CI	P值
吸烟	1.435	4.296	4.200	1.081~16.316	0.038
糖尿病	1.835	6.509	6.267	1.530~25.666	0.011
TUG1	6.593	4.044	1.934	1.017~3.677	0.044

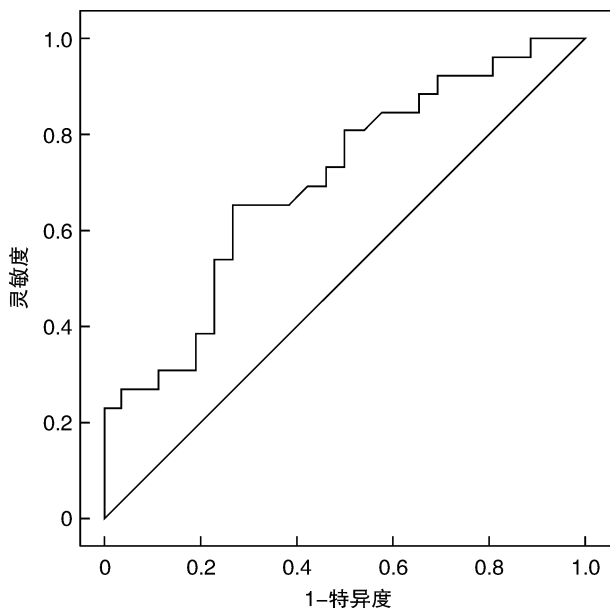


图 2 ROC 曲线

Figure 2 ROC curve

3 讨论

冠心病是一种病因复杂的心血管疾病,致残率及病死率均较高,其特征是进行性冠脉粥样硬化斑块的形成,导致管腔狭窄或闭塞,最终造成心肌缺血坏死,表现为心前区压榨性疼痛,是常见的心源性猝死的原因。近年来,冠心病在世界范围内的发病率逐渐增加,严重威胁人类生命健康,给社会带来巨大经济负担^[10]。PCI 是治疗冠心病的有效策略,用于重建狭窄或阻塞的冠脉,恢复心肌正常的血供,这显著改善了冠心病患者的症状及临床预后。然而支架置入后支架部位的内皮机械损伤、脂质沉积、炎症级联反应、血管平滑肌细胞的异常增殖、细胞外基质的沉积、新生内膜形成导致 ISR 的发生^[11]。术后 ISR 可造成心肌缺血,导致患者心血管不良事件的发生率显著增加,严重制约着 PCI 术后远期疗效。ISR 是指支架内或支架边缘 5 mm 内管腔直径小于或等于参照段血管直径的 50%,临床定义为靶血管血运重建后再狭窄,表现为心绞痛或急性心肌梗死等^[12]。ISR 的具体发生机制尚不明确,可能与新生内膜过度增生、内皮机械损伤、受损部位血栓形成、血管平滑肌细胞异常增殖与迁移、细胞外基质过度堆积、炎症反应等环节有关。ISR 严重降低冠心病介入治疗后患者的生存质量,是冠心病介入治疗领域亟待解决的难题^[13]。冠脉造影是明确患者冠脉狭窄程度的金标准,但该检查是一种有创的检查方法,会给患者身体造成一定伤害。冠脉造影可能会产生以下并发症,如血管损伤与血管炎、急性肾损伤、严重心律失常、心包压塞、出血等。因此,探索无创诊断 ISR 的生物标志物对于接受 PCI 治疗的冠心病患者至关重要。

LncRNA 作为调节靶基因表达及转录的重要信号分子被广泛研究,其参与多种疾病的发生发展,与疾病的预后密切相关,可以作为一种新的诊断及预后生物标志物^[14]。LncRNA 可以在表观遗传、转录、转录后及翻译水平调节免疫反应、炎症反应、细胞新陈代谢、血管发育等生物学过程,参与调控心血管疾病的发生发展^[15]。TUG1 是一类新发现的长链非编码 RNA,位于人类基因组染色体 22q12.2 上,与心血管疾病关系密切,在表观遗传和转录水平上参与心血管疾病的发病与进展^[16]。Li 等^[17]研究发现,LncRNA TUG1 通过靶向调控 miRNA-21 降低磷酸酶和张力蛋白同源物活性,促进血管平滑肌细胞的异常增殖,促进新生内膜的增生。Yan 等^[18]等研究发现过表达的 TUG1 通过 Wnt 途径相关信号通路刺激内皮细胞的异常增殖。以上研究表明,TUG1 极有可能参与调控支架内新生内膜的形成,进而导致支架部位管腔再狭窄。冠脉 ISR 有以下临床分型:①局限型 ISR,再狭窄长度 < 10 mm;②弥漫型 ISR,再狭窄长度 ≥ 10 mm,仅限于支架内,不延伸至支架边缘外;③增殖型 ISR,再狭窄的长度 > 10 mm,并且超出支架边缘延伸到了临近节段;④闭塞型 ISR,指支架内完全闭塞。本研究中 ISR 的类型主要是局限型,即病变长度 < 10 mm^[19-21]。本研究中,ISR 组的 LncRNA TUG1 表达水平明显高于对照组,且 ROC 曲线下面积为 0.703,提示 LncRNA TUG1 对 ISR 的发生具有一定的预测价值。冠心病患者在 PCI 治疗后是否出现 ISR 与其体内 TUG1 表达水平密切相关,提示外周血 TUG1 可能参与 PCI 术后发生 ISR 的进程,这为早期识别并干预支架内再狭窄的发生提供了新方向。然而 LncRNA 调控心血管疾病的具体机制非常复杂,目前尚在探索研究阶段^[22]。而且 LncRNA 在物种间保守性较差,使得 LncRNA 在临床工作中的应用受到限制。未来需进一步研究 LncRNA TUG1 调控 ISR 的具体信号通路。且本研究样本量较少,后期将继续增加样本进行研究。

综上,LncRNA TUG1 是预测 ISR 患者危险程度及预后的新型无创生物标志物。LncRNA 的靶向治疗在心血管疾病的治疗领域具有很大的前景。TUG1 有望成为 ISR 新的诊断和治疗靶标,为冠心病患者支架置入术后的随访以及识别高危患者提供了新的无创性评估手段。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Bradley SM, Borgerding JA, Wood GB, et al. Incidence, risk factors, and outcomes associated with in-hospital acute myocardial infarction[J]. JAMA Netw Open, 2019, 2(1): e187348.

- [2] Severino P, D'Amato A, Pucci M, et al. Ischemic heart disease pathophysiology paradigms overview: from plaque activation to microvascular dysfunction[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(21):111.
- [3] Jian W, Li L, Wei XM, et al. Prognostic value of angiotensin-2 for patients with coronary heart disease after elective PCI[J]. *Medicine(Baltimore)*, 2019, 98(5):e14216.
- [4] Aoki J, Tanabe K. Mechanisms of drug-eluting stent restenosis[J]. *Cardiovasc Interv Ther*, 2021, 36(1):23-29.
- [5] Pleva L, Kukla P, Hlinomaz O. Treatment of coronary in-stent restenosis: a systematic review[J]. *J Geriatr Cardiol*, 2018, 15(2):173-184.
- [6] 王尚, 刘源, 郑璐, 等. 总胆红素、纤维蛋白原/白蛋白比值及二者联合检测预测 PCI 术后支架内再狭窄的价值[J]. *临床心血管病杂志*, 2021, 37(8):714-719.
- [7] Kopp F, Mendell JT. Functional classification and experimental dissection of long noncoding RNAs[J]. *Cell*, 2018, 172(3):393-407.
- [8] Zhang S, Li L, Wang J, et al. Recent advances in the regulation of ABCA1 and ABCG1 by lncRNAs[J]. *Clin Chim Acta*, 2021, 516:100-110.
- [9] Wang S, Cao W, Gao S, et al. TUG1 regulates pulmonary arterial smooth muscle cell proliferation in pulmonary arterial hypertension[J]. *Can J Cardiol*, 2019, 35(11):1534-1545.
- [10] Dorje T, Zhao G, Scheer A, et al. SMARTphone and social media-based Cardiac Rehabilitation and Secondary Prevention (SMART-CR/SP) for patients with coronary heart disease in China: a randomised controlled trial protocol [J]. *BMJ Open*, 2018, 8(6):e021908.
- [11] Wang Z, Liu C, Fang H. Blood cell parameters and predicting coronary in-stent restenosis[J]. *Angiology*, 2019, 70(8):711-718.
- [12] Lundy EF, Shlofmitz ES, Jeremias A, et al. Intraoperative optical coherence tomography of the saphenous vein conduit in patients undergoing coronary artery bypass surgery[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2021, 14(10):e011109.
- [13] Correction to: restenosis of drug-eluting stents: a new classification system based on disease mechanism to guide treatment and state-of-the-art review[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2019, 12(10):e000044.
- [14] Statello L, Guo CJ, Chen LL, et al. Author correction: gene regulation by long non-coding RNAs and its biological functions[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22(2):159.
- [15] Huang Y. The novel regulatory role of lncRNA-miRNA-mRNA axis in cardiovascular diseases[J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(12):5768-5775.
- [16] 付楚涵, 陈敏, 胡双海, 等. 牛磺酸上调基因 1 与疾病的关系[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2020, 45(9):1127-1135.
- [17] Li FP, Lin DQ, Gao LY. LncRNA TUG1 promotes proliferation of vascular smooth muscle cell and atherosclerosis through regulating miRNA-21/PTEN axis[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(21):7439-7447.
- [18] Yan HY, Bu SZ, Zhou WB, et al. TUG1 promotes diabetic atherosclerosis by regulating proliferation of endothelial cells via Wnt pathway [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(20):6922-6929.
- [19] Redfors B, Généreux P, Witzensbichler B, et al. Percutaneous coronary intervention of lesions with in-stent restenosis: A report from the ADAPT-DES study [J]. *Am Heart J*, 2018, 197:142-149.
- [20] Omeh DJ, Shlofmitz E. Restenosis. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; August 11, 2021.
- [21] Mehran R, Dangas G, Abizaid AS, et al. Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome [J]. *Circulation*, 1999, 100(18):1872-1878.
- [22] 尹亮, 甘露, 史博群, 等. 长链非编码 RNA 在冠状动脉慢性完全闭塞病变的应用展望[J]. *临床心血管病杂志*, 2021, 37(2):172-177.

(收稿日期:2021-07-11)