

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.11.043

MicroRNAs 与帕金森病关系的研究进展*

王 洪 韩 菲 李炜大 张 伟 汤占斌 韩有泽 毕 胜[△]

(哈尔滨医科大学附属第一医院 神经内科 黑龙江 哈尔滨 150000)

摘要: 帕金森病(Parkinson's disease, PD)作为一种复杂的神经系统退行性疾病,已经成为严重影响中老年人健康及生活质量的重要疾病之一。病理变化为中枢神经系统黑质及纹状体通路的多巴胺(Dopamine, DA)能神经元发生退行性变性以及纹状体 DA 含量的减少,导致纹状体内 DA 和乙酰胆碱平衡失调而发病。其发病机制尚不明确,但普遍认为可能是遗传易感性、环境毒素几种因素共同作用的结果,而导致黑质 DA 能神经元变性凋亡则与氧化应激、蛋白酶体功能异常、自我吞噬、蛋白质合成减少、转录信号改变等因素关系密切。近年来,人们从各个相关领域对其进行深入研究,其发病机制正逐步被人们所破解。小 NRA(miRNA, mircoRNA)是一类非编码 miRNA,通过与 mRNA 靶基因互补配对调控转录后水平的基因表达。miRNA 对神经元细胞中的信号调控具有重要作用,目前关于 miRNA 与 PD 之间的关系越来越受到重视。本综述通过对 miRNA 与 PD 关系的探讨,为研究 PD 的致病机制提供新的线索,从而为 PD 患者治疗提供一个新的视角。

关键词: 帕金森病;小 NRA;多巴胺

中图分类号: R742.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2018)11-2197-04

The Research Progress of Relationship between MicroRNAs and Parkinson's Disease*

WANG Hong, HAN Fei, LI Wei-da, ZHANG Wei, TANG Zhan-bin, HAN You-ze, BI Sheng[△]

(Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150000, China)

ABSTRACT: Parkinson's disease (PD) has become one of the important diseases as a complex neurodegenerative disease. It seriously affects the health and quality of life in the elderly. Cumulative evidence confirmed that loss of dopaminergic neurons in the SNpars compacta, which results in loss of dopamine in the striatal projections of these neurons, underlies the motor syndrome of PD. The specific pathogenesis is not clear, our current understanding of the disease points toward a variety of genetic and environmental factors that independently or in combination cause progressive neurodegeneration. These factors lead to oxidative stress, abnormal protein degradation, autophagy, reduced protein synthesis, and altered signal transduction that combined induce neuronal death. In recent years, PD has been researched from all fields. And its pathogenesis is gradually being known well. microRNAs (miRNAs) is kind of endogenous non-coding RNA that regulates gene expression at the post-transcriptional level by base pairing with complementary sequences in their target mRNA. miRNA plays an important role on signaling pathway in neuronal cells. At present, more and more attention has been paid to the relationship between miRNA and PD. The relationship between miRNA and PD has been discussed in this work, with the purpose of providing some new clues for studying the pathogenesis of PD and a new perspective for the treatment of PD patients.

Key words: Parkinson's disease; microRNA; Dopamine

Chinese Library Classification(CLC): R742.5 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2018)11-2197-04

前言

PD 是一种年龄依赖性的进行性神经变性疾病,多巴胺生成的减少是 PD 运动症状的基础。PD 的发病机制及病程进展是由多因素相互作用的结果,最终导致黑质多巴胺能神经元及其他含色素的神经元大量变性丢失,由此产生的运动功能障碍严重影响中老年人生活。故 PD 的诊断与治疗已日趋成为研究的焦点。近来,miRNA 的研究越来越引起关注,这极大地促进

了 miRNA 生物学功能阐明,尤其在神经退行性疾病中的作用。miRNA 参与多巴胺能神经元的增殖、凋亡、分化等过程,说明它与帕金森病的发生与发展密切相关,但确切的发病机制还不是十分明确。目前国内外关于 miRNA 和 PD 关系研究的相关报道较少,目前对 miRNA 与 PD 发病机制的研究刚刚起步,因此我们需找到更有效、更准确检测 miRNA 基因表达及调控的方法,这有助于我们阐明其在 PD 发病机制中起到的重要作用,并且为 PD 的诊断和治疗提供新的策略。

* 基金项目:黑龙江省博士后启动基金项目(LBH-Q04071);哈尔滨医科大学科技创新基金项目(YISCX2014-33HYD)

作者简介:王洪(1987-),硕士研究生,主要研究方向:帕金森病,电话:15946080600, E-mail: wanghong1590600@163.com

[△] 通讯作者:毕胜,博士,副教授,主要研究方向:帕金森病, E-mail: 13224510036@163.com

(收稿日期:2017-10-28 接受日期:2017-10-23)

1 帕金森病的概述

PD 又称为震颤麻痹(paralysis agitans, shakingpalsy),是一种年龄依赖性的进行性神经系统退行性疾病,也是中老年人最常见的锥体外系疾病。是我国第二大神经退行性疾病,其发病率仅次于阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)。越来越多的证据表明黑质部分的致密层中多巴胺能神经元(Dopaminergic neuron, DN)的丢失,这些神经元纹状体突出部分中多巴胺的丢失,成为PD运动症状的病理基础。其后在残存神经元胞浆中发现路易小体(Lewy body, LB)的形成,和 α -突触核蛋白(α -synuclein, α -Syn)异常堆积,使DA缺乏而导致PD的发生^[1]。随着人口老龄化的日益加剧,PD的发病率与患病率逐年增加。然而PD的病因及其发病机制尚未明确,可能与遗传因素、环境因素、免疫学因素、线粒体功能障碍等有关。是多种机制协同作用的结果,其中,miRNA广泛参与了多巴胺能神经元的分化、增殖、凋亡等过程,在PD的发生、发展中起着重要作用^[2]。

2 MicroRNA 的概述

miRNA 是一类丰富的由长度为 21-25 个核苷酸组成的内源性非编码单链 RNA,通过与靶基因 mRNA 的碱基互补配对,引起靶 mRNA 的降解或翻译抑制,调控基因在转录水平后的表达^[3]。miRNA 通过 RNA 聚合酶 II 转录到一个被切割成长度为 70 个碱基对的具有发夹结构的前体 miRNA 上。在转运蛋白 5(exportin-5, EXP-5)作用下,前体 miRNA 由细胞核转运到细胞质中,由 Dicer 酶切割加工成长度为 23 个碱基对的双链 miRNA^[4]。Dicer 酶将双链 miRNA 剪切成两条单链 miRNA,一条由长度为 20-25 个碱基对组成的成熟 miRNA,另一条为与其互补配对的未成熟 miRNA,成熟的 miRNA 与 Argonaute(Ago)蛋白结合,形成沉默复合体,指导 miRNA 与靶基因 mRNA 的 3'-非翻译区(3'-untranslated regions, 3'-UTRs)的特异性结合,通过降解或抑制靶 mRNA 在蛋白质翻译水平上的表达,从而对靶 mRNA 的表达进行调控^[5]。miRNA 由于其长度较短,结构相对简单,在重大的疾病,如癌症、心血管疾病、胰岛素分泌、生殖系统、病毒感染性疾病及神经退行性疾病的治疗中具有很大潜力^[6]。

3 MiRNA 与 PD 的关系

随着对 miRNA 研究的逐渐深入,miRNA 参与多个重要的生理和疾病的发生过程,如干细胞生物学和神经细胞分化等。研究表明,miRNA 的负调控可能导致中脑多巴胺神经元的丢失,从而导致 PD 的发生。而各个 miRNA 的表达也与 PD 的发病机理密切联系。如 miRNA-7, miRNA-153, miRNA-205, miRNA-126 等。故我们推测 miRNA 在 PD 的发生、发展过程中扮演重要的角色。

3.1 MiRNAs 和 α -突触核蛋白在 PD 中的表达

α -突触核蛋白(α -Synuclein, α -Syn)为一类小分子蛋白质,多位于中枢神经系统神经突触前末梢,其淀粉样纤维聚集体是 PD 患者大脑中 LB 的主要成分,在 PD 的发生和发展中起着关键作用。从人类基因研究和实验模型表明,过量的 α -Syn 的表

达会导致 PD 中特定的运动神经元损伤及其多巴胺神经细胞的凋亡,产生 PD 的典型症状^[6]。miRNA-7 和 miRNA-153 为新近报道的 miRNAs 家族成员,随着对 miRNA 的逐渐深入研究,在肿瘤及神经退行性疾病中,功能缺失突变学说越来越有力的阐明了 miRNA 的生物学功能,包括在发育、细胞分化、寿命中起到的重要作用等。研究人员发现 miRNA-7 主要在神经细胞中表达,通过作用于 α -突触核蛋白 mRNA(SNCA)的 3'非编码区(3'-UTR)来下调 α -Syn 的表达水平。最重要的,miRNA-7 介导的下调 α -Syn 表达机制可保护细胞免受氧化应激的损伤^[7,8]。MiRNA-7 已被证实通过转录后修饰调节 α -突触核蛋白的水平。miRNA-7 的过表达显著降低了内源性 α -Syn 的水平。鉴于以上观点,可推测 miRNA-7 在 PD 外周血单个核细胞中应该存在低表达情况。1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, MPTP)可抑制泛素-蛋白酶体途径,然而 α -Syn 通过泛素-蛋白酶体降解,所以 MPTP 可直接或间接影响 α -Syn 的降解,使 α -Syn 增加。然而研究表明 miRNA-153 可降低 MPTP 所导致的 α -Syn 增加^[5,9-11]。由此可见,miRNA-7 和 miRNA-153 通过调节 α -Syn 表达水平影响多巴胺能神经元存活,与 PD 的发生过程存在密切相关,并为今后的基因靶向治疗提供新的治疗靶点。

3.2 MiRNA-205 和富亮氨酸激酶在 PD 中的表达

富亮氨酸激酶 LRRK2 (Leucine-rich repeat kinase 2, LRRK2)基因在一个家族性常染色体显性遗传的 PD 中被发现,是最常见的致病基因,迄今为止在 LRRK2 的区域内发现有 30 多个与 PD 相关的致病突变位点与晚发性 PD 相关。LRRK2 的蛋白突变可引起细胞死亡,诱导 PD 的发生^[12]。miRNA-205 是 miRNAs 家族中的一员,是一种广泛分布在高等生物鳞状上皮组织中的 RNA 分子,既往对 miRNA-205 的研究主要是在诸多肿瘤的病理过程中。然而,近些年对 miRNA 的广泛研究,miRNA-205 与神经系统的微妙联系渐渐被人们揭开。miRNA-205 通过 LRRK2 基因上的 3'-UTR 非编码区的结合位点抑制 LRRK2 的蛋白表达,研究表明,miRNA-205 在散发的 PD 患者脑中的表达显著下调,而体内 LRRK2 的蛋白质水平有所增高,而且经细胞系的体外研究和初级神经元的研究进一步证实了 miRNA-205 在体内调节 LRRK2 蛋白表达水平的作用。另外,miRNA-205 在与 PD 相关的 LRRK2 R1441G 突变体的神经元表达中阻止了神经轴突的生长缺失。所以,通过下调 miRNA-205 的表达可能导致 PD 患者脑中潜在的致病因素 LRRK2 蛋白表达的提高,故我们可以通过提高 miRNA-205 的表达为 PD 患者提供一个新的治疗策略^[13]。

3.3 MiRNA-126 和胰岛素/胰岛素样生长因子-1 在 PD 中的表达

PD 是一种严重的神经系统疾病,其主要特征之一是黑质 DA 神经元的逐渐丧失。其发病特点是遗传因素及环境因素,其在 DA 神经元细胞功能中存在影响关键信号转导通路的作用。然而,这些失调通路的机制,仍是未知的。生长因子(Growth factor, GF)信号通路是神经元的功能和存活的关键,它们的功能紊乱与衰老过程和神经退行性疾病过程中神经元数量的减少和死亡有关。特别是,胰岛素/胰岛素样生长因子-1(in-

ulin/IGF-1)信号转导通路,已证实与年龄相关性神经元功能紊乱和神经退行性疾病相关,如PD和AD^[14-16]。在衰老和神经退行性疾病中GF功能障碍具体的机制,仍然没有得到很好的理解。有证据表明,miRNA基因是转录后的基因表达调节器,这可能在GF的功能中对年龄和疾病相关的变化起着至关重要的作用。miRNA参与神经退行性疾病的发生,但对其功能仍知之甚少。在这里,我们推测miRNA可能与PD中DA神经元的异常基因表达网络有关。我们发现,SN DA神经元有一个独特的miRNA表达谱,并且miRNA在PD中的表达是失调的。miRNA-126在PD中的表达是上调的,miRNA-126曾与内皮细胞,癌,肝和心肌细胞中胰岛素样生长因子/磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K信号转导IGF-1)有关^[17],这一途径与衰老和神经退行性疾病的发病机制密切相关,其中包括AD和PD^[15,18,19]。在DA神经元细胞系统中miRNA-126的功能分析显示其神经毒性是通过损伤IGF-1/PI3K/Akt的信号进行传达,而且miRNA-126抑制增加IGF-1的营养作用和神经保护作用。因为在激活PI3K/Akt和ERK在神经元的功能和功能障碍或疾病相关的信号中GF的关键作用,我们推测,miRNA-126可能在调节或对GFS在神经元的影响中发挥各种作用,包括神经生长因子(NGF)的营养作用,对胆碱能神经元的营养作用减弱与认知能力下降有关,总之,我们关于DA神经元新机制的数据,表明了miRNA-126可以调节胰岛素的信号转导通路保护细胞免受毒性的侵害,并表明在PD的发病机制中的作用。

3.4 MiRNA-124在PD中的表达

miRNA约占蠕虫、果蝇和哺乳动物基因的1-2%^[20]。通过翻译抑制使mRNA脱腺苷化^[21,22]。它们在胚胎发育、细胞增殖和分化等生物学过程中的作用是众所周知的^[23,24]。此外,特异性miRNA的参与了癌症、心脏疾病和神经退行性疾病^[25-27]。可能由于每个miRNA可以针对多个基因,所以有非常大的监管潜力^[28]。在PD发病机制中,随着miRNA异常表达证据的增加,特定的miRNA的改变将为疾病的分子机制提供重要的见解,并帮助产生新的治疗干预的靶点^[29]。在这种情况下,MPTP诱导的PD动物模型中,并没有足够的文献数据能够显示miRNA的表达变化。在MPTP诱导的PD小鼠模型中,通过实验显示miRNA-124在miRNA表达的黑质中的存在显著变化。miRNA-124是大脑中丰富表达的miRNA^[30],在中枢神经系统的发展及神经元的形成过程中发挥各式各样的作用^[31-33]。同时,在神经系统和免疫系统之间,miRNA-124也被提出了具有协同作用^[34]。大脑中miRNA-124所预测的不同靶点用来评估其在PD中的作用,并且在如何调节PD的致病过程中提供重要的借鉴。钙蛋白酶是钙激活非溶酶体蛋白酶,通过细胞周期蛋白依赖性激酶5(CDK5)通路^[35]和被miRNA-124的调制,参与PD中多巴胺能神经元的损失。在MPTP诱导的PD模型中,miRNA-124对其活化过程的参与尚未建立。因此,我们研究的目的是在钙蛋白酶/Cdk5通路、MPTP诱导的PD模型小鼠和MPP碘治疗MN9D多巴胺能神经元中调查miRNA-124的调节作用。研究表明,在MPTP诱导的PD小鼠模型中miRNA-124的表达是下调的,并且在多巴胺能神经元中其表达是缺失的。上

述结果表明在多巴胺神经元中miRNA-124调节钙蛋白酶/Cdk5的通路蛋白的表达,所以,更好地了解控制miRNA-124表达的机制将有助于我们为PD的治疗提供更好的策略。

4 小结与展望

综上所述,miRNA的研究受到研究方法、调查人群等因素的影响,切实应用到临床还需要进一步的探讨,随着对基础和临床研究的不断深入,miRNA在神经退行性疾病的诊断和治疗中拥有很大前景。同时,miRNA各种亚型的表达在多巴胺能神经元中起着直接或间接的作用,对PD的发病机制进行调控。因此miRNA与PD的相关研究逐渐成为一个新的趋势,故我们应该扩大miRNA与PD的相关性研究,加深对PD发病机制的探索,积极寻找新的靶点,并找到更为准确、有效的方法对miRNA基因的表达及调控进行检测,从而阐明其与PD病的相关性。为PD病的诊断和治疗提供广阔的应用前景。期望在未来可以通过靶向治疗为PD患者带来福音。

参考文献(References)

- [1] Schulz JB. Mechanisms of neurodegeneration in idiopathic Parkinson's disease[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2007, 13 (Suppl 3): 306-308
- [2] Banerjee R, Starkov AA, Beal MF, et al. Mitochondrial dysfunction in the limelight of Parkinson's disease pathogenesis[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1792(7): 651-663
- [3] Wahid F, Khan T, Kim YY. MicroRNA and diseases: therapeutic potential as new generation of drugs[J]. *Biochimie*, 2014, 104: 12-26
- [4] Harraz MM, Dawson TM, Dawson VL. MicroRNAs in Parkinson's disease[J]. *J Chem Neuroanat*, 2011, 42(2): 127-130
- [5] Saugstad JA. MicroRNAs as effectors of brain function with roles in ischemia and injury, neuroprotection, and neurodegeneration [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2010, 30(9): 1564-1576
- [6] Mouradian MM. MicroRNAs in Parkinson's disease[J]. *Neurobiol Dis*, 2012, 46(2): 279-284
- [7] Junn E, Lee KW, Jeong BS, et al. Repression of alpha-synuclein expression and toxicity by microRNA-7 [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(31): 13052-13057
- [8] Choi DC, Chae YJ, Kabaria S, et al. MicroRNA-7 Protects against 1-Methyl-4-Phenylpyridinium Induced Cell Death by Targeting RelA [J]. *J Neurosci*, 2014, 34(38): 12725-12737
- [9] Venda LL, Cragg SJ, Buchman VL, et al. a-Synuclein and dopamine at the crossroads of Parkinson's disease [J]. *Trends Neurosci*, 2010, 33 (12): 559-568
- [10] Doxakis E. Post-transcriptional regulation of alpha-synuclein expression by mir-7 and mir-153 [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(17): 12726-12734
- [11] Fragkouli A, Doxakis E. miR-7 and miR-153 protect neurons against MPP⁺-induced cell death via upregulation of mTOR pathway [J]. *Front Cell Neurosci*, 2014, 8: 182
- [12] Li JQ, Tan L, Yu JT. The role of the LRRK2 gene in Parkinsonism[J]. *Mol Neurodegener*, 2014, 9: 47
- [13] Cho HJ, Liu G, Jin SM, et al. MicroRNA-205 regulates the expression of Parkinson's disease-related leucine-rich repeat kinase 2 protein[J]. *Hum Mol Genet*, 2013, 22(3): 608-620

- [14] Bassil F, Fernagut PO, Bezard E, et al. Insulin, IGF-1 and GLP-1 signaling in neurodegenerative disorders: targets for disease modification?[J]. *Prog Neurobiol*, 2014, 118: 1-18
- [15] Deak F, Sonntag WE. Aging, synaptic dysfunction, and insulin-like growth factor (IGF)-1[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2012, 67A(6): 611-625
- [16] de la Monte SM, Tong M. Brain metabolic dysfunction at the core of Alzheimer's disease[J]. *Biochem Pharmacol*, 2014, 88(4): 548-559
- [17] Sonntag KC, Woo TU, Krichevsky AM. Converging miRNA functions in diverse brain disorders: a case for miR-124 and miR-126 [J]. *Exp. Neurol*, 2012, 235(2): 427-435
- [18] Bomfim TR, Forny-Germano L, Sathler LB, et al. An anti-diabetes agent protects the mouse brain from defective insulin signaling caused by Alzheimer's disease-associated Ab oligomers [J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(4): 1339-1353
- [19] de la Monte SM. Brain insulin resistance and deficiency as therapeutic targets in Alzheimer's disease [J]. *Curr Alzheimer Res*, 2012, 9(1): 35-66
- [20] Ebert MS, Sharp PA. Roles for microRNAs in conferring robustness to biological processes[J]. *Cell*, 2012, 149(3): 515-524
- [21] Jackson RJ, Standart N. How do microRNAs regulate gene expression?[J]. *Sci STKE*, 2007, 2007(367): re1
- [22] Pillai RS, Bhattacharyya SN, Filipowicz W. Repression of protein synthesis by miRNAs: how many mechanisms?[J]. *Trends Cell Biol*, 2007, 17(3): 118-126
- [23] Wurdinger T, Tannous BA, Saydam O, et al. MiR-296 regulates growth factor receptor overexpression in angiogenic endothelial cells [J]. *Cancer Cel*, 2008, 14(5): 382-393
- [24] Gangaraju VK, Lin H. MicroRNAs: key regulators of stem cells[J]. *Nat Rev Mol Cell Bio*, 2009, 10(2): 116-125
- [25] Johnson R, Zuccato C, Belyaev ND, et al. A microRNA-based gene dysregulation pathway in Huntington's disease [J]. *Neurobiol Dis*, 2008, 29(3): 438-445
- [26] Ha TY. MicroRNAs in human diseases: from cancer to cardiovascular disease[J]. *Immune Netw*, 2011, 11(3): 135-154
- [27] Skalsky RL, Cullen BR. Reduced expression of brain-enriched microRNAs in glioblastomas permits targeted regulation of a cell death gene[J]. *PLoS One*, 2011, 6(9): 24248
- [28] Sassen S, Miska EA, Caldas C. MicroRNA: implications for cancer [J]. *Virchows Arch*, 2008, 452(1): 1-10
- [29] Junn E, Mouradian MM. MicroRNAs in neurodegenerative diseases and their therapeutic potential [J]. *Pharmacol Ther*, 2012, 133(2): 142-150
- [30] He L, Hannon GJ. MicroRNAs: small RNAs with a big role in gene regulation[J]. *Nat Rev Genet*, 2004, 5(7): 522-531
- [31] Makeyev EV, Zhang J, Carrasco MA, et al. The MicroRNA miR-124 promotes neuronal differentiation by triggering brain-specific alternative pre-mRNA splicing[J]. *Mol Cell*, 2007, 27(3): 435-448
- [32] Yu JY, Chung KH, Deo M, et al. MicroRNA miR-124 regulates neurite outgrowth during neuronal differentiation [J]. *Exp Cell Res*, 2008, 314(14): 2618-2633
- [33] Cheng LC, Pastrana E, Tavazoie M, et al. MiR-124 regulates adult neurogenesis in the subventricular zone stem cell niche [J]. *Nat Neurosci*, 2009, 1(4): 399-408
- [34] Soreq H, Wolf Y. NeurimmiRs: microRNAs in the neuroimmune interface[J]. *Trends Mol Med*, 2011, 17(10): 548-555
- [35] Vosler PS, Brennan CS, Chen J. Calpain-mediated signaling mechanisms in neuronal injury and neurodegeneration [J]. *Mol Neurobiol*, 2008, 38(1): 78-100

(上接第 2161 页)

- [14] Tada H, Kawashiri MA, Konno T, et al. Prevalence, clinical features, and prognosis of patients with extremely low high-density lipoprotein cholesterol[J]. *J Clin Lipidol*, 2016, 10(6): 1311-1317
- [15] Saito I, Yamagishi K, Kokubo Y, et al. Association of high-density lipoprotein cholesterol concentration with different types of stroke and coronary heart disease: The Japan Public Health Center-based prospective (JPHC) study[J]. *Atherosclerosis*, 2017, 265: 147-154
- [16] Annema W, Willemsen HM, de Boer JF, et al. HDL function is impaired in acute myocardial infarction independent of plasma HDL cholesterol levels[J]. *J Clin Lipidol*, 2016, 10(6): 1318-1328
- [17] Hom EK, Duprez DA, Jacobs DR, et al. Comparing Arterial Function Parameters for the Prediction of Coronary Heart Disease Events: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)[J]. *Am J Epidemiol*, 2016, 184(12): 894-901
- [18] Li S, Zhang Y, Zhu CG, et al. Identification of familial hypercholesterolemia in patients with myocardial infarction: A Chinese cohort study[J]. *J Clin Lipidol*, 2016, 10(6): 1344-1352
- [19] Klesareva EA, Afanas'eva OI, Donskikh VV, et al. Characteristics of Lipoprotein (a)-Containing Circulating Immune Complexes as Markers of Coronary Heart Disease[J]. *Bull Exp Biol Med*, 2016, 162(2): 231-236
- [20] Lim TS, Yun JS, Cha SA, et al. Elevated lipoprotein(a) levels predict cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus: a 10-year prospective cohort study [J]. *Korean J Intern Med*, 2016, 31(6): 1110-1119