

- 滑膜成纤维细胞的增殖、侵袭和炎症因子分泌的影响[J]. 解剖学杂志, 2021, 44(3): 194-198
- 9 Ostrowska M, Masliński W, Prochorec-Sobieszek M, *et al.* Cartilage and bone damage in rheumatoid arthritis [J]. *Reumatologia*, 2018, 56(2): 111-120
 - 10 范爱玉, 谢卫勇, 骆芳茗, 等. 骨髓间充质干细胞来源的外泌体对弗氏完全佐剂诱导类风湿性关节炎大鼠的治疗作用[J]. 山东医药, 2021, 61(16): 47-51
 - 11 Najm A, Masson FM, Preuss P, *et al.* MicroRNA-17-5p reduces inflammation and bone erosions in mice with collagen-induced arthritis and directly targets the JAK/STAT pathway in rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes [J]. *Arthr Rheumatol*, 2020, 72(12): 2030-2039
 - 12 Wu H, Chen J, Wang C, *et al.* β -adrenoceptor signaling reduction is involved in the inflammatory response of fibroblast-like synoviocytes from adjuvant-induced arthritic rats [J]. *Inflammopharmacology*, 2019, 27(2): 271-279
 - 13 Rui W, Mei Z, Shanshan H, *et al.* Ginsenoside metabolite compound-K regulates macrophage function through inhibition of β -arrestin2

- [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 115: 108909
- 14 Aaron L, Sandra N, Sandra R, *et al.* MMP3 is a reliable marker for disease activity, radiological monitoring, disease outcome predictability, and therapeutic response in rheumatoid arthritis [J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2019, 32(4): 550-562
 - 15 Burrage PS, Mix KS, Brinckerhoff CE. Matrix metalloproteinases: role in arthritis [J]. *Front Biosci*, 2006, 11: 529-543
 - 16 Jimi E, Fei H, Nakatomi C. NF- κ B Signaling regulates physiological and pathological chondrogenesis [J]. *In J Mol Sci*, 2019, 20(24): 6275
 - 17 Sarmiento Salinas FL, Santillán Benítez JC, Hernández Navarro MD, *et al.* NF- κ B1/IKK ϵ gene expression and clinical activity in patients with rheumatoid arthritis [J]. *Lab Med*, 2017, 49(1): 11-17
 - 18 Yarigui B, Yue-Wen S, Jun J, *et al.* Genkwanin ameliorates adjuvant-induced arthritis in rats through inhibiting JAK/STAT and NF- κ B signaling pathways [J]. *Phytomedicine*, 2019, 63: 153036
- (收稿日期: 2021-08-25)
(修回日期: 2021-09-08)

lncRNA CoroMarker 在冠心病患者中的表达差异及意义

杨 毅 张莉晶 孙龙飞 姜海兵

摘 要 目的 探讨 lncRNA CoroMarker、lncRNA IFNG-AS1、lncRNA AF131217.1 在冠状动脉粥样硬化性心脏病 (coronary atherosclerotic heart disease, CAD) 患者中的表达差异及临床意义。**方法** 入选新疆医科大学附属中医医院 2019 年 3 月~2020 年 9 月 CAD 患者 40 例为病例组, 冠状动脉正常者 40 例为对照组, 通过 qRT-PCR 法检测外周血单核细胞中 lncRNA CoroMarker、lncRNA AF131217.1 和 lncRNA IFNG-AS1 表达水平, ELISA 法测定外周血 IL-6、TNF- α 水平。采用 ROC 曲线分析 3 种 lncRNA 对 CAD 患者的诊断价值及与 IL-6、TNF- α 水平的相关性。**结果** 病例组 lncRNA IFNG-AS1、lncRNA AF131217.1 表达水平与对照组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), lncRNA CoroMarker 表达水平显著升高 ($P < 0.05$), IL-6、TNF- α 水平显著升高 ($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示 lncRNA IFNG-AS1、lncRNA AF131217.1 和 lncRNA CoroMarker 的 AUC 分别为 0.360 (95% CI: 0.180~0.540, $P = 0.13$)、0.445 (95% CI: 0.259~0.631, $P = 0.55$)、0.960 (95% CI: 0.908~1.000, $P = 0.00$)。在相关性分析中, lncRNA CoroMarker 与 IL-6、TNF- α 呈线性正相关, r 值分别为 0.437 ($P = 0.005$)、0.740 ($P = 0.000$)。**结论** lncRNA CoroMarker 在 CAD 患者血清单核细胞中表达水平明显高于对照组, lncRNA CoroMarker 可能作为一种潜在的诊断冠心病的血清标志物, 且可能与 IL-6、TNF- α 等炎症因子的表达呈正相关。

关键词 冠状动脉粥样硬化性心脏病 长链非编码 RNA 诊断意义

中图分类号 R322.1

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.01.022

Expression Difference and Significance of LncRNA CoroMarker in Patients with Coronary Heart Disease. YANG Yi, ZHANG Lijing, SUN Longfei, *et al.* Department of Cardiology, Chinese Medicine Hospital Affiliated to Xinjiang Medical University, Xinjiang 830000, China

Abstract Objective To investigate the effect and clinical significance of lncRNA CoroMarke, lncRNA IFNG-AS1 and lncRNA

基金项目: 省部共建中亚高发病成因与防治国家重点实验室项目 (SKL-HIDCA-2019-ZY8)

作者单位: 830000 乌鲁木齐, 新疆医科大学附属中医医院心内科

通信作者: 姜海兵, 电子邮箱: 15545959@qq.com

AF131217.1 in patients with coronary atherosclerotic heart disease. **Methods** Forty patients with coronary atherosclerotic heart disease was recruited from the Xinjiang Uygur Autonomous Region Traditional Chinese Medicine Hospital affiliated of the Xinjiang Medical University from March 2019 to September 2020. Forty patients with normal coronary angiography served as a normal control group. The relative lncRNA CoroMarker, lncRNA AF131217.1 and lncRNA IFNG - AS1 expression level in monocytes derived from peripheral blood was detected by qRT - PCR. The levels of pro - inflammatory cytokines TNF - α and IL - 6 were measured by ELISA. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the diagnostic value of differentially expressed lncRNA for patients with coronary artery disease (CAD). **Results** No significant difference in expression level of lncRNA IFNG - AS1 and lncRNA AF131217.1 was observed between the two groups ($P > 0.05$). Compared with the normal control group, the expression level of lncRNA CoroMarker and the level of TNF - α and IL - 6 were increased in patients with CAD. ROC analyses showed that lncRNA IFNG - AS1 (AUC = 0.360; 95% CI: 0.180 - 0.540), lncRNA AF131217.1 (AUC = 0.445; 95% CI: 0.259 - 0.631) and lncRNA CoroMarker (AUC = 0.960; 95% CI: 0.908 - 1.000) were predictive of for patients with CAD ($P < 0.05$). IL - 6 ($r = 0.437$, $P = 0.005$) and TNF - α ($r = 0.740$, $P < 0.001$) correlated positively with lncRNA CoroMarker. **Conclusion** Compared with the normal control group, lncRNA CoroMarker expression level in monocytes derived from peripheral blood was increased in patients with CAD. lncRNA CoroMarker may serve as a potential diagnostic biomarker in patients with CAD. And it may be positively correlated with the level of IL - 6, TNF - α and other inflammatory factors.

Key words Coronary atherosclerotic heart disease; Long non coding RNA coroMarker; Diagnostic significance

近年来随着疾病诊断及国民经济水平的提升,越来越多的健康问题被揭示。我国目前有冠状动脉粥样硬化性心脏病(coronary atherosclerotic heart disease, CAD)患者1100余万,其发生率及病死率仍处于上升阶段^[1]。虽然CAD的诊疗手段层出不穷,但仍无法早期准确判断其发病,因此,寻找新诊疗靶点极其重要。近年来,研究表明长链非编码RNA(long non - coding RNA, lncRNA)参与调控细胞众多生理、病理环节,并且在心血管疾病方面发挥着重要作用。lncRNA是一类不编码蛋白质的特殊RNA,长度超过200个核苷酸。研究证实, lncRNA H19和LIPCAR血浆水平的升高与CAD风险增加相关^[2]。Xu等^[3]研究发现,与对照组比较, CAD患者lncRNA IFNG - AS1呈现高表达状态,与患者血清TNF - α 、IL - 1、IL - 6、hs - CRP等炎症因子水平呈正相关。此外, Cai等^[4]研究发现CAD患者lncRNA CoroMarker在外周血单核细胞中的表达水平明显升高。

本课题组在前期的预实验中再次验证 lncRNA IFNG - AS1在CAD患者中呈现高表达。此后在后期扩大实验中进一步检测了该lncRNA及另外两种文献报道与CAD炎症密切相关的lncRNA AF131217.1以及lncRNA CoroMarker,并观察是否上述lncRNA与IL - 6、TNF - α 的血清水平相关,探讨上述3种lncRNA可否作为CAD新的诊断指标,及其与冠状动脉粥样硬化的炎症反应的作用及意义。

对象与方法

1. 研究对象:入选2019年3月~2020年9月在新疆医科大学附属中医医院行择期冠状动脉造影符合CAD诊断标准的患者共40例作为病例组,同时入选同期造影正常者作为对照组,共40例。所有患者签署知情同意,研究通过笔者医院医学伦理学委员会批准。纳入标准:年龄20~80岁,行冠状动脉造影明确或为冠心病或明确为冠状动脉正常患者。排除标准:①其他冠状动脉病变;②心脏瓣膜病、心肌病等其他心脏病变;③急性炎症性疾病;④免疫系统疾病。

2. CAD诊断标准:择期冠状动脉造影,诊断符合中华医学会心血管病学分会制定的慢性稳定性心绞痛诊断与治疗指南,即任一心外膜冠脉血管直径狭窄超过50%且有心绞痛或无创性检查显示患者有心肌缺血证据者^[5]。

3. 观察指标:(1)患者入组时一般特征,包括性别、年龄、体重指数(body mass index, BMI)、是否吸烟、低密度脂蛋白、合并症等情况。(2)外周血IL - 6、TNF - α 水平。(3)外周血单核细胞中lncRNA IFNG - AS1、lncRNA AF131217.1和lncRNA CoroMarker表达水平。

4. 主要试剂和仪器:AU689全自动生化分析仪(美国BechmauConlter公司);PCR扩增引物(新疆欧易生物科技有限公司)合成;RT - PCR仪(美国Applied Biosystems公司,仪器型号:MasterMix - LR/1051845151001);反转录试剂盒及RT - PCR试剂(北京艾可莘生物科技优秀公司)。

5. 实验内容:手术当日,晨起采集空腹静脉血 4ml 于 EDTA 抗凝管中,控温离心机 4℃、3000r/min 离心血液样本 10min,上层血浆样本检测低密度脂蛋白胆固醇及 IL-6、TNF-α;离心下层提取单核细胞中的 RNA,采用实时荧光定量 PCR(quantitative real-time PCR, qRT-PCR)检测外周血单核细胞中 lncRNA IFNG-AS1、lncRNA AF131217.1 和 lncRNA CoroMarker。

6. 实验步骤:(1)RNA 提取步骤及反转录:分离 PBMC 样本,使用 Trizol 法提取 RNA,用 RNase free 的水溶解沉淀。核酸蛋白定量仪检测 RNA 浓度,琼脂

糖电泳检测 RNA 完整性。按照反转录试剂盒说明:各样品均取 800ng RNA,随机引物(0.1 μg/μl)1 μl,2 × SYBR Green PCR Master Mix 10 μl,TransScript® RT/RI Enzyme Mix 1 μl 补 DDW 至 20 μl;65°水浴 5min 后迅速至冰上,加入 5X 缓冲液 4 μl,RNA 酶抑制剂 1 μl,RT 1 μl,DNTP 2 μl 42℃ 孵育 1h 70℃ 孵育 5min 后冰上冷却即完成反转录。(2)RT-PCR 法检测 PBMC 中 IFNG-AS1、AF131217.1 及 CoroMarker 表达情况,通过 Genebank 中 IFNG-AS1、AF131217.1、CoroMarker 序列,使用 primer 6.0 软件设计引物(表 1)。

表 1 实验用 PCR 引物序列及扩增片段大小

基因名称	引物序列(5'→3')	扩增片段大小(bp)
IFNG-AS1	正向引物:AGGTAGGCTGGGAGTGTTC A	138
	反向引物:CGGGAAAATTGCCAGTGTGC	
AF131217.1	正向引物:AAGTGAGTGGGCCTGAGTTG	180
	反向引物:CATGGGTGGCTGATTCTTGC	
CoroMarker	正向引物:GATGAGTCGGGCAATGGGT	212
	反向引物:AACTTCTCTGAATGAGGTACAGG	
GAPDH	正向引物:TGTTGCCATCAATGACCCCTT	202
	反向引物:CTCCACGACGTACTCAGCG	

7. 统计学方法:运用 SPSS 22.0 统计学软件对各组中各基因含量进行统计分析,计量资料采用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 *t* 检验,lncRNA 对 CAD 的诊断价值采用受试者工作特征(receiver operator characteristic,ROC)曲线分析,指标间相关性分析采用 Pearson 分析,以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般资料比较:病例组 40 例,其中男性 32 例,女性 8 例,患者年龄 56.4 ± 6.5 岁;对照组 40 例,其中男性 30 例,女性 10 例,患者年龄 57.8 ± 5.9 岁。两组患者在性别、年龄、体重指数(BMI)、吸烟、低密度脂蛋白、合并症等方面比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05,表 2)。

2. 两组 IL-6、TNF-α 比较:IL-6 病例组 2.91 ± 0.33pg/ml,高于对照组 1.07 ± 0.10pg/ml (*P* < 0.05),TNF-α 病例组 46.31 ± 1.81pg/ml,高于对照组 34.18 ± 1.04pg/ml(*P* < 0.05,表 3)。

3. 两组患者行冠脉造影术前服药对比:病例组及对照组在抗血小板药物(包括阿司匹林、氯吡格雷、替格瑞洛、吲哚布芬)、倍他受体阻滞剂(β-blocker)、他汀(Statin)、钙拮抗剂(CCB)、血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(ACEI/ARB)使用情况组间比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05,表 4)。

表 2 两组患者一般临床资料比较[*n*(%)、 $\bar{x} \pm s$]

项目	对照组(<i>n</i> = 40)	病例组(<i>n</i> = 40)	<i>P</i>
男性	30(75.0)	32(80.0)	0.19
年龄(岁)	57.8 ± 5.9	56.4 ± 6.5	0.12
体重指数(kg/m ²)	25.7 ± 2.0	24.6 ± 1.2	0.28
吸烟	17(42.5)	18(45.0)	0.08
低密度脂蛋白(mmol/L)	2.2 ± 1.1	2.0 ± 0.7	0.07
高密度脂蛋白(mmol/L)	1.2 ± 0.2	1.1 ± 0.3	0.53
甘油三酯(mmol/L)	1.7 ± 0.7	1.6 ± 0.8	0.73
糖尿病	10(25.0)	11(27.5)	0.13
射血分数	63.1 ± 3.5	57.8 ± 11.2	0.51
收缩压(mmHg ^Δ)	129.0 ± 11.7	134.0 ± 14.9	0.36

^Δ1mmHg = 0.133kPa

表 3 两组患者分析指标比较($\bar{x} \pm s$,pg/ml)

项目	对照组(<i>n</i> = 40)	病例组(<i>n</i> = 40)	<i>P</i>
IL-6	1.07 ± 0.10	2.91 ± 0.33	0.03
TNF-α	34.18 ± 1.04	46.31 ± 1.81	0.01

表 4 两组患者用药情况对比[*n*(%)]

项目	对照组(<i>n</i> = 40)	病例组(<i>n</i> = 40)	<i>P</i>
抗血小板药物	32(80)	36(90)	0.33
β-blocker	30(75)	30(75)	0.64
CCB	24(60)	28(70)	0.37
Statin	38(95)	40(100)	0.50
ACEI/ARB	30(75)	34(85)	0.35

4. lncRNA 表达: qRT-PCR 表明, CAD 病例组患者 lncRNA IFNG-AS1、lncRNA AF131217.1 的表达水平与对照组比较, 无明显增高, 差异无统计学意义

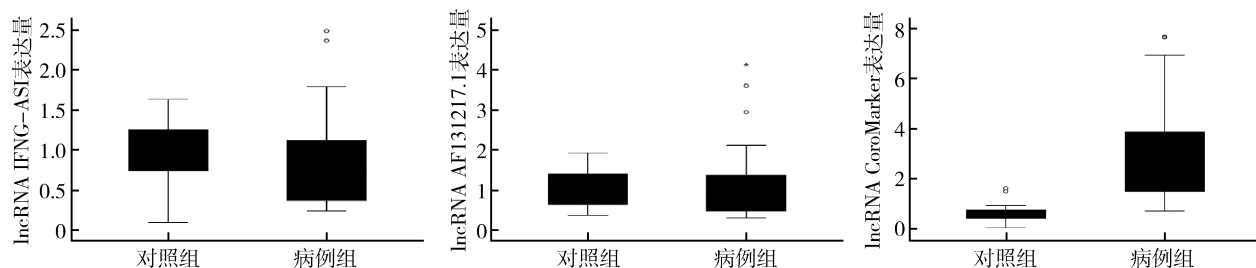


图1 3种 lncRNA 在病例组与对照组 PBMC 中的表达

5. ROC 曲线结果: lncRNA IFNG-AS1 的 AUC 为 0.360, lncRNA AF131217.1 的 AUC 为 0.445, 在本研究中对冠心病不具有诊断意义。lncRNA CoroMarker 的 AUC 为 0.960, 标准误为 0.026, 95% CI: 0.908 ~ 1.000 ($P=0.000$), 同时结果还显示 lncRNA CoroMarker 诊断 CAD 敏感度和特异性分别为 90.0% 和 90.0%, cut-off 值为 1.081, 详见图 2。

6. CAD 组 lncRNA CoroMarker 与 IL-6、TNF- α 相关性分析: CAD 组外周血单核细胞中 lncRNA CoroMarker 与血浆 IL-6 呈线性正相关 ($r=0.437$, $P=0.005$), 与血浆 TNF- α 呈线性正相关 ($r=0.740$, $P=0.000$), 详见图 3。

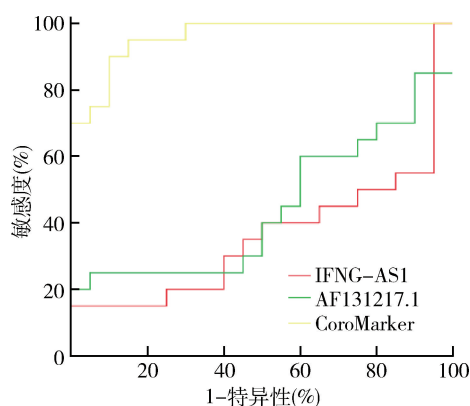


图2 3种 lncRNA 诊断 CAD 的 ROC 曲线

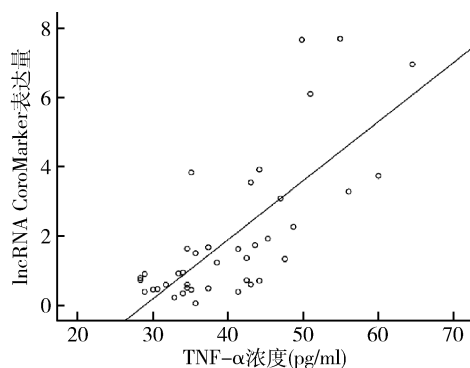
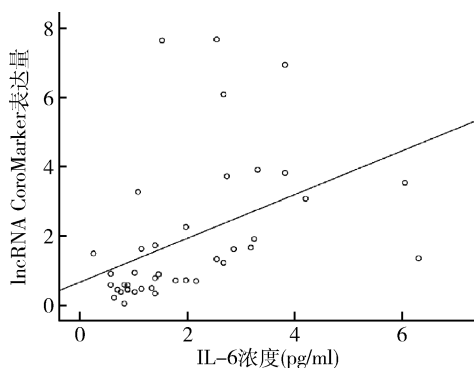


图3 观察组 lncRNA CoroMarker 与 IL-6、TNF- α 相关性比较

讨 论

冠心病危险因素众多,除了血脂异常、高血糖、高血压、肥胖、吸烟等,也与炎症损伤及炎症介质密切相关,IL-6、TNF- α 是传统炎症标志物,与冠心病的发生、发展关系密切^[6-8]。本研究发现 CAD 患者 IL-6、TNF- α 明显高于对照组,说明 IL-6、TNF- α 在动脉硬化发生、发展中有重要的作用。但传统炎症标志物与长链非编码 RNA 有无相关性,具体如何影响,

($P>0.05$), lncRNA CoroMarker 表达水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$, 图 1)。

目前仍不明确。

lncRNAs 参与调控细胞众多生理、病理环节,前述研究发现 CAD 患者 lncRNA IFNG-AS1、lncRNA AF131217.1、lncRNA CoroMarker 明显升高^[2-4]。李文杰等^[9]研究发现,冠心病患者血清 lncRNA UCA1 在老年冠心病患者中低表达,且与低密度脂蛋白胆固醇、Gensini 评分、预后情况有关。张浩等^[10]研究发现,冠脉介入术后再狭窄组患者血清 lncRNA

MIR155HG 表达水平明显升高,与 Gensini 评分呈正相关,对冠心病患者 PCI 后冠状动脉再狭窄具有一定诊断价值。李孟婷等^[11]研究显示 lncRNA TUG1 可能通过改变炎症因子表达水平从而影响血管内皮细胞功能,参与冠心病的发生、发展过程。可见 lncRNAs 参与冠心病的机制比较复杂。同时更有研究显示在服用氯吡格雷作为冠心病二级预防用药的患者中,lncRNA 表达的差异与患者氯吡格雷抵抗及患者的长期预后相关^[12]。

本研究中 lncRNA IFNG - AS1、lncRNA AF131217.1 没有发现明显的高表达,可能与研究样本量较小、研究入选人群不同、合并疾病与相关研究不同有关。本研究发现观察组患者 lncRNA CoroMarker 明显高于对照组,与既往研究结果一致^[13]。lncRNA CoroMarker 诊断冠心病的 AUC 为 0.960,标准误为 0.026,95% CI 为 0.908 ~ 1.000 ($P = 0.000$)。CoroMarker 诊断 CAD 敏感度和特异性分别为 90.0% 和 90.0%,cut-off 值为 1.081。在相关性分析中发现,患者 IL-6、TNF- α 随着 lncRNA CoroMarker 的升高而升高,呈现线性正相关 ($r = 0.437$, $P = 0.005$)。考虑 lncRNA CoroMarker 可能通过炎症通路影响了 IL-6、TNF- α 的表达,促进了 CAD 患者的发生、发展,具体机制需要进一步研究。

综上所述,在 CAD 患者血清单核细胞中 lncRNA CoroMarker 差异性高表达,对 CAD 的诊断具有较高的敏感度及特异性,具有成为诊断 CAD 及评估病情严重程度的生物学标志物的潜能,与 IL-6、TNF- α 水平呈线性正相关,考虑 lncRNA CoroMarker 通过炎症通路促进 CAD 的发生、发展。

(接第 159 页)

- 5 李康,朱长真,康维明,等.本科临床医学专业教育中不同教学方法的特点及合理应用[J].中华医学教育探索杂志,2015,14(6):589-592
- 6 荆薇.LBL-CBL-TBL 教学在肿瘤科临床本科见习中的应用和意义[J].继续医学教育,2020,34(11):20-22
- 7 刘桂元,刘逢秋,张永慧,等.PBL 联合 TBL 教学模式在肝胆外科临床见习教学中的应用价值[J].检验医学与临床,2020,17(24):3698-3700
- 8 Karimi R. Interface between problem-based learning and a learner-centered paradigm[J]. Adv Med Educ Pract, 2011,2:117-125
- 9 Zhao W, He L, Deng W, et al. The effectiveness of the combined problem-based learning (PBL) and case-based learning (CBL) teaching method in the clinical practical teaching of thyroid disease[J]. BMC Med Edu, 2020, 20(1): 381
- 10 Liu CX, Ouyang WW, Wang XW, et al. Comparing hybrid problem-based and lecture learning (PBL + LBL) with LBL pedagogy on clin-

参考文献

- 1 胡盛寿. 中国心血管健康与疾病报告 2019 概要[J]. 中国循环杂志, 2020, 35(9): 833-854
- 2 Zhang Z, Gao W, Long QQ, et al. Increased plasma levels of lncRNA H19 and LIPCAR are associated with increased risk of coronary artery disease in a Chinese population[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 7491
- 3 Xu Y, Shao B. Circulating lncRNA IFNG - AS1 expression correlates with increased disease risk, higher disease severity and elevated inflammation in patients with coronary artery disease[J]. J Clin Lab Anal, 2018, 32(7): e22452
- 4 Cai Y, Yang Y, Chen X, et al. Circulating lncRNA OT-THUMT00000387022' from monocytes as a novel biomarker for coronary artery disease[J]. Cardiovasc Res, 2016, 112(3): 714-724
- 5 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 慢性稳定性心绞痛诊断与治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(3): 195-206
- 6 范剑峰, 汤圣兴. 与动脉粥样硬化有关的炎症标记物[J]. 中华高血压杂志, 2009, 17(4): 300-302
- 7 Wang J, Liu W, Chen H, et al. Novel insights into the interaction between the autonomic nervous system and inflammation on coronary physiology: a quantitative flow ratio study[J]. Front Cardiovasc Med, 2021, 8: 700943
- 8 伍慧妍, 沈昱民. 冠心病患者 CRP, SAA, PCT, IL-6 水平与冠状动脉粥样硬化的相关性研究[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(9): 1250-1253
- 9 李文杰, 张方, 李晓兰. 老年冠心病病人循环 lncRNA UCA1 表达及其与预后的关系探讨[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(17): 2829-2832
- 10 张浩, 徐寅, 郭明凯, 等. 血清 lncRNA MIR155HG 对冠心病患者 PCI 后冠状动脉再狭窄的预测价值[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2020, 12(8): 984-987
- 11 李孟婷, 李宏帆, 杨彬, 等. lncRNA TUG1 在血管内皮细胞功能紊乱中的作用研究[J]. 中国分子心脏病学杂志, 2016, 16(2): 1649-1653
- 12 谢剑剑, 黄贝贝, 殷倩, 等. lncRNA 在冠心病氯吡格雷抵抗患者中的差异性表达[J]. 中南大学学报医学版, 2019, 44(1): 15-19
- 13 Yang Y, Cai Y, Wu G, et al. Plasma long non-coding RNA, coroMarker, a novel biomarker for diagnosis of coronary artery disease[J]. Clin Sci, 2015, 129(8): 675-685

(收稿日期: 2021-07-30)

(修回日期: 2021-09-13)

ical curriculum learning for medical students in China: a Meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Medicine, 2020, 99(16): e19687

- 11 Yang LH, Jiang LY, Xu B, et al. Evaluating team-based, lecture-based, and hybrid learning methods for neurology clerkship in China: a method-comparison study [J]. BMC Med Edu, 2014, 14(1): 98
- 12 Burke J, Ditchfield C, Flynn MA, et al. Lessons learned from problem-based learning [J]. Clin Teacher, 2020, 17(6): 719-722
- 13 Burgess A, Van Diggele C, Roberts C, et al. Team-based learning: design, facilitation and participation [J]. BMC Med Edu, 2020, 20: 461
- 14 Liu H, Mi XF, Huang ZZ, et al. Challenges and strategies in developing team-based learning in Chinese medical education [J]. Med Teacher, 2020, 42(11): 1243-1249

(收稿日期: 2021-08-18)

(修回日期: 2021-09-02)