

## • 临床研究 •

## microRNA-133 诊断急性心肌梗死 Meta 分析研究

李晓芹<sup>1</sup>, 张国明<sup>2\*</sup>, 马建国<sup>1</sup>

(1. 沭阳县中心医院检验科, 江苏宿迁 223300; 2. 沭阳县人民医院检验科, 江苏宿迁 223600)

**摘要:**目的 评价 microRNA-133(miR-133)对急性心肌梗死(AMI)的诊断效能。方法 在 PubMed、EMBASE、MEDLINE、Cochrane 图书馆心脏专业数据库、中国生物医学文献数据库、中国学术期刊数据库(网络版)、万方数据知识服务平台检索 2010 年 1 月至 2015 年 5 月发表的关于 miR-133 诊断 AMI 的研究文献。以诊断试验准确性研究质量评价量表(QUADAS 量表)对文献进行质量评价,采用 Meta-disc1.4 软件进行统计分析,以综合受试者工作特征曲线(SROC 曲线)分析 miR-133 对 AMI 的诊断效能。结果 共纳入 5 篇研究文献,miR-133 对 AMI 的诊断灵敏度为 0.81,特异度为 0.87,阳性似然比为 5.84,阴性似然比为 0.17,诊断优势比为 46.81。结论 miR-133 在 AMI 诊断方面具有一定的临床应用前景。

**关键词:**心肌梗死; microRNA-133; 诊断效能; Meta 分析

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2017.11.042

**文献标识码:**A

**文章编号:**1673-4130(2017)11-1549-03

急性心肌梗死(AMI)是常见心血管疾病之一,诊断依据包括临床症状、体征,以及心电图、实验室检查结果等。常用于 AMI 诊断的实验室指标包括肌钙蛋白和肌酸激酶,但肌酸激酶的诊断效能相对较差,因此肌钙蛋白是目前诊断 AMI 的主要实验室指标。心肌受损时可释放肌钙蛋白进入外周血循环,导致外周血肌钙蛋白水平升高。除 AMI 以外,心衰或/和慢性肾功能不全也可导致外周血肌钙蛋白水平升高,给 AMI 鉴别诊断、早期诊断及新发梗死的判断造成一定的困难<sup>[1-2]</sup>。有研究证实,部分种类的微小 RNA(microRNA)可用于诊断心脏病,例如 microRNA-133(miR-133)可用于 AMI 的诊断<sup>[3]</sup>。由于不同的研究在样本量、研究对象人群族、对照组设置等方面有所差异,所报道的 miR-133 对 AMI 的诊断效能也有所不同,因此有必要采用 Meta 分析的方法明确 miR-133 对 AMI 的诊断效能,为临床提供一定的循证医学证据。

## 1 方 法

**1.1 文献检索与评价** 由两位研究者根据文献纳入与排除标准单独进行文献检索。文献纳入标准:(1)以 AMI 确诊患者为观察组;(2)以非 AMI 因素导致的胸痛患者作为对照组;(3)采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)计算 miR-133 对 AMI 的诊断灵敏度和特异度,并提供 ROC 曲线下面积(AUC)数据。文献排除标准:(1)未进行外周血 miR-133 水平检测;(2)未分析 miR-133 对 AMI 的诊断灵敏度和特异度;(3)仅以健康者作为对照组;(4)二次发表的文献。检索数据库包括 PubMed、EMBASE、MEDLINE、Cochrane 图书馆心脏专业数据库、中国生物医学文献数据库、中国学术期刊数据库(网络版)、万方数

据知识服务平台。检索语言包括中文和英文,中文文献检索关键词为“miR-133”、“microRNA-133”、“心肌梗死”;英文文献检索关键词为“miR-133”、“microRNA-133”、“acute myocardial infarction”、“myocardial infarction”、“AMI”。检索时间段为 2010 年 1 月至 2015 年 5 月。两位研究者单独对检索获得的文献进行评价,当两人意见不同时,则由第 3 为研究者独立给出最终评价结果。采用诊断试验准确性研究质量评价量表(QUADAS 量表)的 14 条标准对纳入的文献进行评分<sup>[4]</sup>。若对文献内容存在疑问,则通过电子邮件向原文研究者索取相关资料。对未获得回应的文献给予不确定处理,并按 QUADAS 量表标准进行评分。

**1.2 统计学处理** 采用 Meta-disc1.4 软件分析 miR-133 对 AMI 的诊断效能,计算观察组数、对照组数、灵敏度和特异度。根据所有纳入文献的数据,采用综合受试者工作特征曲线(SROC)因本次 Meta 分析纳入文献数为 5 篇,故未进行漏斗图相关分析。

## 2 结 果

**2.1 纳入文献基本情况** 从上述数据库中检索获得相关研究 56 篇,依据纳入与排除标准最终纳入 5 篇文献进行 Meta 分析,4 篇为中国学者研究文献,4 篇文献发表于科学引文索引(SCI)收录期刊,共有 291 例 AMI 患者纳入观察组,312 例非 AMI 因素导致的胸痛患者纳入对照组。符合纳入标准的文献基本情况见表 1。

**2.2 纳入文献质量评价** 所纳入的 5 篇文献均为病例对照研究,QUADAS 量表评分结果见表 1,研究内容基本可靠。

表 1 符合纳入标准的文献基本情况

研究者	年份	总例数(n)	观察组例数(n)	对照组例数(n)	灵敏度	特异度	ROC 曲线下面积	QUADAS 量表评分(分)
Wang 等 <sup>[5]</sup>	2011	79	51	28	0.98	0.73	0.89	11
Kuwabara 等 <sup>[6]</sup>	2011	71	29	42	0.91	0.87	0.93	12
Li 等 <sup>[7]</sup>	2013	67	35	32	0.88	0.96	0.95	8
Liu 等 <sup>[8]</sup>	2014	186	76	110	0.81	0.91	0.91	10
许浩军等 <sup>[9]</sup>	2014	200	100	100	0.68	0.82	0.75	7

\* 共同第一作者。

2.3 诊断效能分析结果 miR-133 诊断 AMI 的灵敏度和特异度分析森林图见图 1~2, 阳性似然比为 5.84(95% 置信区间为 3.43~9.94), 阴性似然比 0.17(95% 置信区间为 0.08~

0.34), 诊断优势比为 46.81(95% 置信区间为 14.61~150.02)。SROC 曲线分析结果及 AUC、Q 值见图 3。

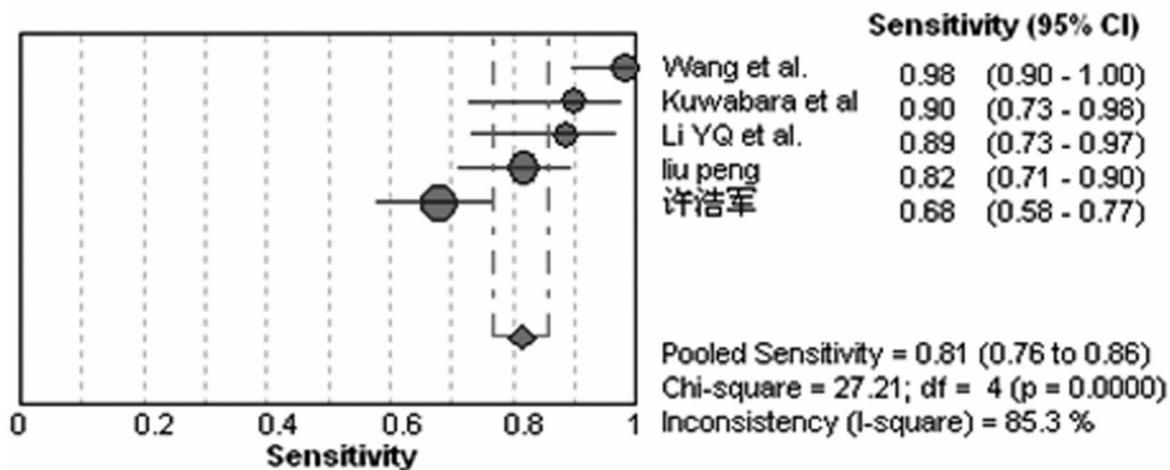


图 1 miR-133 诊断 AMI 灵敏度分析森林图

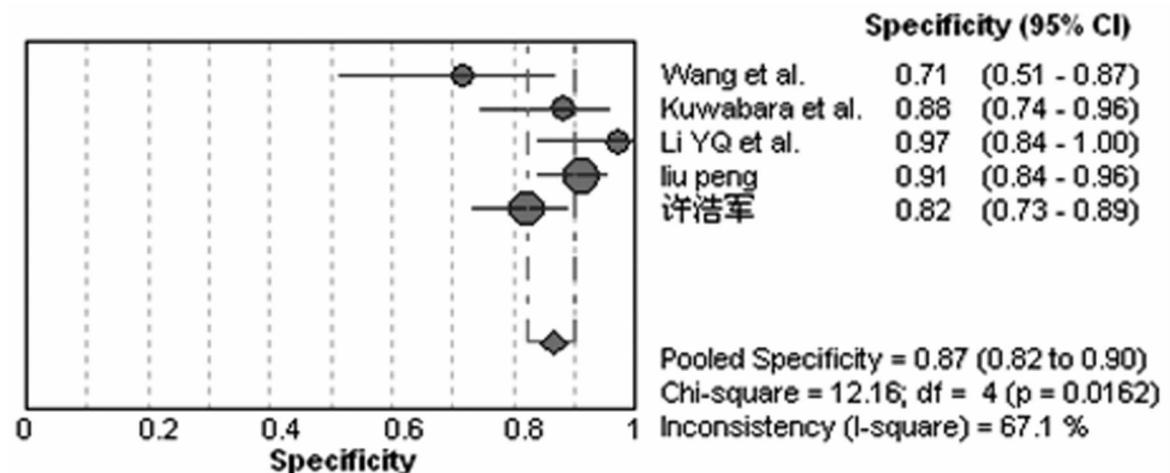


图 2 miR-133 诊断 AMI 特异度分析森林图

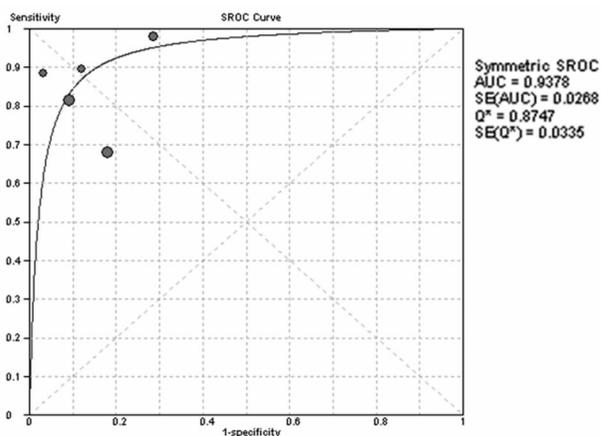


图 3 miR-133 诊断 AMI SROC 曲线图

### 3 讨 论

胸痛是 AMI 主要临床症状, 发生胸痛后诊治不及时, 可导致严重的后果, 即使 AMI 导致的胸痛暂时缓解, 若发生再梗死, 则后果更为严重。AMI 诊断常用心肌标志物为肌钙蛋白, 综合应用介入治疗则可进一步改善患者远期预后。尽管心电

图检查和肌钙蛋白检测对 AMI 有一定的筛查意义, 但仍有可能因患者未在胸痛发作后及时就诊, 或未进行必要检查等, 导致 AMI 患者诊治贻误。此外, 心衰和/或肾功能低下等疾病也可导致外周血肌钙蛋白水平上升, 影响了肌钙蛋白检测对 AMI 早期诊断和新发梗死的诊断。目前已发现多种 microRNA 可用于心肌损伤诊断, 其中包括 miR-133。尽管 miR-133 对 AMI 具有一定的诊断价值, 但不同研究报道结果存在一定的变异性, 可能与研究结果准确性、可靠性和稳定性受观察组与对照组研究对象例数影响较大有关。本次 Meta 分析极大地扩大了观察组患者例数, 增加了结果稳健性, 为 miR-133 应用于 AMI 临床诊断提供了循证医学证据。本次 Meta 分析共纳入 5 项研究, 诊断效能分析结果显示, miR-133 诊断 AMI 的灵敏度为 0.81、特异度为 0.87、诊断优势比为 46.8, 为 miR-133 应用于 AMI 临床诊断奠定了一定的循证医学基础。

由于临界值的大小直接影响检测指标对疾病的诊断灵敏度和特异度, 进而影响检测指标诊断效能分析结果。但是, 本次 Meta 分析采用 SROC 曲线分析了 miR-133 对 AMI 的诊断效能, 结果显示 AUC 为 0.937 8, Q 值为 0.874 7, 提示 miR-133 在 AMI 诊断方面具有一定的临床应用前景。

参考文献

[1] Winter RJ, Koster RW, Sturk A, et al. Value of myoglobin, troponin T, and CK-MBmass in ruling out an acute myocardial infarction in the emergency room[J]. Circulation, 1995, 92(12): 3401-3407.

[2] Lewandrowski K, Chen A, Januzzi J. Cardiac markers for myocardial infarction; a brief review [J]. Am J Clin Pathol, 2002, 118(Suppl): S93-99.

[3] Gupta SK, Bang C, Thum T. Circulating microRNAs as biomarkers and potential paracrine mediators of cardiovascular disease[J]. Circ Cardiovasc Genet, 2010, 3(5): 484-488.

[4] Whiting P, Rutjes AW, Reitsma JB, et al. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews [J/OL]. BMC Med Res Methodol, 2003-03-25 [2016-07-16], <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC305345/>.

[5] Wang RR, Li N, Zhang YH, et al. Circulating microRNAs

are promising novel biomarkers of acute myocardial infarction[J]. Intern Med, 2011, 50(17): 1789-1795.

[6] Kuwabara Y, Ono K, Horie T, et al. Increased microRNA-1 and microRNA-133a levels in serum of patients with cardiovascular disease indicate myocardial damage [J]. Circ Cardiovasc Genet, 2011, 4(4): 446-454.

[7] Li YQ, Zhang MF, Wen HY, et al. (2013) Comparing the diagnostic values of circulating microRNAs and cardiac troponin T in patients with acute myocardial infarction [J]. Clinics(Sao Paulo), 2013, 68(1): 75-80.

[8] Liu P, Qiu CG, Li BF, et al. Clinical impact of circulating miR-133, miR-1291 and miR-663b in plasma of patients with acute myocardial infarction[J]. Diagn Pathol, 2014, 9(1): 89-96.

[9] 许浩军, 顾明, 于宗良, 等. 循环 miRNA 检测在诊断急性冠脉综合征中的意义[J]. 江苏大学学报: 医学版, 2014, 24(1): 59-62.

(收稿日期: 2016-12-12 修回日期: 2017-02-11)

• 临床研究 •

## 血细胞参数及心肌损伤标志物在冠心病患者中的应用研究

安志斌<sup>1</sup>, 陈 飞<sup>1</sup>, 安 雯<sup>2</sup>

(1. 湖北省钟祥市妇幼保健院检验科, 湖北荆门 431000; 2. 湖北省钟祥市中医院内四科, 湖北荆门 431900)

**摘要:**目的 探讨血小板相关参数、红细胞分布宽度(RDW)及心肌损伤标志物在冠心病患者中的应用价值。方法 随机选择 2015 年 6 月至 2016 年 5 月于笔者所在医院就诊的 CHD 患者 188 例, 分为急性心绞痛(AP)组 102 例、急性心肌梗死(AMI)组 86 例。同期体检健康者 100 例纳入对照组。检测并比较 RDW、血小板压积(PCT)、血小板计数(PLT)、血小板平均体积(MPV)、血小板分布宽度(PDW)、肌酸激酶同工酶 MB(CK-MB)、心肌肌钙蛋白 T(cTnT)、心肌肌钙蛋白 I(cTnI)、高敏 cTnT(hs-cTnT)水平和阳性率。结果 AP 组、AMI 组 RDW 水平与对照组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。各研究组间 CK-MB、cTnT、cTnI、hs-cTnT 水平比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。AP 组 CK-MB、cTnT、cTnI、hs-cTnT 检测阳性率低于 AMI 组( $P < 0.05$ )。AMI 患者入院时、治疗后 2 d 与治疗 7、14 d, 以及治疗后 7 d 与 14 d, cTnT、cTnI、hs-cTnT 水平比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), CK-MB 水平未见明显变化( $P > 0.05$ )。结论 RDW、cTnT 水平可准确反映 CHD 患者病情严重程度。部分病情严重 CHD 患者血小板相关参数可能会发生一定的动态变化, 需加以关注, 避免误诊、漏诊。

**关键词:** 血小板相关参数; 红细胞分布宽度; 心肌肌钙蛋白; 冠心病

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2017. 11. 043

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2017)11-1551-04

冠状动脉性心脏病(CHD)是冠状动脉器质性或功能性病变引发心肌供血与冠状动脉供血不平衡导致的心肌损伤, 发病机制主要是因为脂质代谢异常, 脂质沉着于动脉内膜, 形成斑块, 导致动脉腔狭窄, 血流受阻, 心肌缺血<sup>[1-2]</sup>。若斑块破裂或形成溃疡, 血栓形成, 可导致急性心肌梗死(AMI), 严重者甚至导致患者猝死<sup>[3]</sup>。早期诊断并确定病因, 可有效提高 AMI 救治率<sup>[4]</sup>。CHD 发生、发展与红细胞分布宽度(RDW)、心肌肌钙蛋白 T(cTn)、血小板相关参数关系密切<sup>[5]</sup>。本研究分析了 RDW、cTnT 及 PLT 相关参数在 CHD 风险判定中的应用价值。现将研究结果报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 随机选择 2015 年 6 月至 2016 年 5 月于笔者所在医院就诊的 CHD 患者 188 例, 男 116 例(61.70%)、女 72 例(38.30%), 年龄 38~86 岁, 平均(65.68±7.19)岁; 临床症状包括胸闷、胸痛、心悸、气促及心前区不适; 均经冠状动脉造

影检查确诊; 包括合并高血压 98 例(52.13%), 糖尿病 69 例(36.70%), 脑梗死 16 例(8.51%)。纳入标准: 符合《急性心肌梗死诊断和治疗指南》中 CHD 相关诊断标准<sup>[6]</sup>; 冠状动脉造影提示冠状动脉重要分支或主干直径狭窄至少 1/2; 签署知情同意书。排除标准: 合并心肌病及其他严重心脏病; 合并肝肾功能不全; 合并其他重症疾病、贫血; 妊娠期或哺乳期女性患者。依据国内 CHD 分类标准, 将分为急性心绞痛(AP)组 102 例, AMI 组 86 例。选择同期于本院体检健康者 100 例纳入对照组, 男 62 例(61.70%)、女 38 例(38.30%), 年龄 37~85 岁, 平均(65.49±7.08)岁。AP 组、AMI 组、对照组年龄、性别比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

**1.2 方法** CHD 患者于确诊住院后及治疗 2、7、14 d, 体检者于体检当日, 采集空腹静脉血标本, 1 h 内采用美国贝克曼库尔特公司 LH750 型全自动血细胞分析仪、AU5800 全自动生化分析仪及配套试剂进行 RDW、血小板压积(PCT)、血小板计