

• 论 著 •

血清 miR-210、miR-378、miR-499 水平与 AMI 患者术后左心功能和 MACE 发生情况的关系

王娟^{1,2}, 颜永进², 陆齐^{3△}

1. 南通大学医学院, 江苏南通 226019; 2. 江苏省海安市人民医院心内科, 江苏海安 226600;

3. 南通大学附属医院心内科, 江苏南通 226001

摘要:目的 研究血清微小核糖核酸(miR)-210、miR-378、miR-499 水平与急性心肌梗死(AMI)患者术后左心功能和 MACE 发生情况的关系。方法 采取前瞻性研究, 将 2018 年 1 月到 2019 年 1 月行 PCI 治疗的 120 例 AMI 患者作为研究对象, 按照术后是否发生不良心血管事件(MACE)分为 MACE 组($n=29$)和非 MACE 组($n=91$), 按是否发生左心室重构(LVR)分为 LVR 组($n=44$)和非 LVR 组($n=76$), 比较 MACE 组与非 MACE 组、LVR 组与非 LVR 组患者血清 miR-210、miR-378、miR-499 之间的差异, 分析血清 miR-210、miR-378、miR-499 联合检测对 MACE 以及 LVR 的诊断效能。结果 MACE 组术后 miR-210、miR-378、miR-499 水平均明显高于非 MACE 组($P<0.001$)。LVR 组的术后 miR-210、miR-378、miR-499 水平均明显高于非 LVR 组($P<0.001$)。血清 miR-210、miR-378、miR-499 对 MACE 的诊断临界值分别为 1.71、4.10、4.89, 对 LVR 的诊断临界值分别为 1.82、4.82、5.02。结论 联合检测血清 miR-210、miR-378、miR-499 水平对判断 AMI 患者术后左心功能和 MACE 发生具有指导意义, 可为 AMI 的临床诊断以及预后评价提供科学依据。

关键词:急性心肌梗死; 心室重构; 微小核糖核酸-210; 微小核糖核酸-378; 微小核糖核酸-499

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.11.019

中图法分类号:R446.1

文章编号:1673-4130(2022)11-1369-05

文献标志码:A

Relationship between serum levels of miR-210, miR-378 and miR-499 with postoperative left ventricular function and MACE occurrence in patients with AMI

WANG Juan^{1,2}, YAN Yongjin², LU Qi^{3△}

1. Medical School of Nantong University, Nantong, Jiangsu 226019, China; 2. Department of Cardiology, Hai'an Municipal People's Hospital, Hai'an, Jiangsu 226600, China; 3. Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong, Jiangsu 226001, China

Abstract: Objective To study the relationship between the serum levels of miR-210, miR-378 and miR-499 with the postoperative left ventricular function and major adverse cardiovascular events(MACE) occurrence in the patients with acute myocardial infarction(AMI). **Methods** The prospective study was adopted. A total of 120 patients with AMI undergoing PCI from January 2018 to January 2019 served as the research subjects and divided into the MACE group($n=29$) and non-MACE group($n=91$) according to whether MACE occurred after operation. According to whether the left ventricle remodeling(LVR) occurred, they were divided into the LVR group($n=44$) and non-LVR group($n=76$). The differences of serum miR-210, miR-378 and miR-499 were compared between the MACE group and non-MACE group and between the LVR group and non-LVR group. The diagnostic efficiency of the combined detection of serum miR-210, miR-378 and miR-499 on MACE and LVR was analyzed. **Results** After operation, the levels of miR-210, miR-378 and miR-499 in the MACE group were significantly higher than those in the non-MACE group($P<0.001$). The levels of miR-210, miR-378 and miR-499 in the LVR group were significantly higher than those in the non-LVR group($P<0.001$). The area under the curve (AUC) of combined detection of serum miR-210, miR-378 and miR-499 for the diagnosis of MACE and LVR was significantly higher than that of each index single detection($P<0.01$). The diagnostic critical values of serum miR-210, miR-378 and miR-499 for MACE were 1.71, 4.10 and 4.89

respectively, and for LVR were 1.82, 4.82 and 5.02 respectively. **Conclusion** The combined detection of serum miR-210, miR-378 and miR-499 levels has the significant guiding significance for judging the postoperative left heart function and MACE occurrence in the patients with AMI, and can provide a scientific basis for clinical diagnosis and prognostic evaluation of AMI.

Key words: acute myocardial infarction; ventricular remodeling; miR-210; miR-378; miR-499

急性心肌梗死(AMI)是临床上较为常见的冠状动脉急性、持续性缺血缺氧的心肌坏死性疾病,其主要表现为胸骨后疼痛,又以过度劳累、寒冷以及心理波动较强状态下发生为主^[1]。而在诸多因素的影响下,AMI患者左心室的形态以及大小均会发生显著改变,这种改变在临床上被称为左心室重构(LVR),随着LVR的不断加剧,势必会造成患者不良心血管事件(MACE)发生风险的显著升高^[2]。所以在临床对AMI的治疗中,通过有效指标预测患者的LVR及MACE发生风险对改善和判断患者的预后有积极的意义。微小核糖核酸主要存在于真核细胞中,对于上游的基因表达以及下游蛋白的翻译具有显著的意义^[3],所以检测患者微小核糖核酸在患者病情的预测中具有重要的意义^[4]。微小核糖核酸-210(miR-210)在缺血以及缺氧的状态下,受到缺氧诱导因子的影响,其水平呈现显著上升趋势,通过对机体miR-210水平的检测,对于机体组织缺氧状态的预测有重要意义^[5]。血清微小核糖核酸-378(miR-378)在动脉粥样硬化疾病中呈现显著上升的趋势^[6]。血清微小核糖核酸-499(miR-499)主要在心肌细胞中表达,血清miR-499可通过对血管内皮功能的损伤作用以及对血栓形成的促进作用进一步影响患者的预后^[7]。本研究主要通过分析血清miR-210、miR-378、miR-499水平与AMI患者术后左心功能和MACE发生情况

的关系,为AMI的临床诊断以及预后评价提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究采取前瞻性研究,将2018年1月至2019年1月在海安市人民医院行PCI治疗的120例AMI患者作为研究对象。所有患者中男53例,女67例;年龄52~74岁,平均(65.26±5.19)岁;体质指数(BMI)平均(24.11±2.03)kg/m²;前壁心肌梗死46例,下壁或下壁正后壁心肌梗死41例,侧壁或高侧壁心肌梗死33例;心功能Killip分级^[5]:Ⅰ期49例,Ⅱ期50例,Ⅲ期21例;术后3个月内发生心肌梗死、室速、室颤等MACE 29例(MACE组),非MACE 91例(非MACE组);根据超声检测结果,与治疗前相比,治疗后3周患者的左心室舒张末期容积增加超过20%则认定为LVR,LVR组44例,非LVR组76例。MACE组与非MACE组、LVR组与非LVR组患者的一般资料间差异均无统计学意义($P>0.05$),见表1、2。所有患者均签署知情同意书,本研究经海安市人民医院伦理委员会审核通过。

纳入标准:(1)患者均符合AMI的诊断标准^[8];(2)所有手术患者均符合PCI手术治疗指征。排除标准:(1)陈旧性心肌梗死再发心肌梗死患者;(2)结缔组织病患者;(3)瓣膜病变患者;(4)肝肾功能不全患者;(5)活动性出血患者。

表1 MACE组与非MACE组患者的一般资料比较

组别	n	年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	性别(男/女,n/n)	梗死部位	Killip 分级
					(前/下/侧,n/n/n)	(Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ,n/n/n)
MACE组	29	65.02±2.06	24.09±2.36	15/14	11/10/8	10/10/9
非MACE组	91	65.34±2.09	24.12±2.45	38/53	35/31/25	39/40/12
<i>t</i> 或 χ^2		0.726	0.059	0.891	0.002	4.851
<i>P</i>		0.469	0.953	0.347	0.998	0.088

1.2 方法 取所有研究对象外周静脉血4 mL,加入氯仿,3 500 r/min离心15 min,取血清,加入等体积的异丙醇,以Trizol试剂进行总RNA提取,以PCR进行扩增。miR-210上游引物序列为5'-TACATCTGGCTACTGGGTGTCGTATC-3',下游引物序列为

5'-TCGCAGGGTCCGAGGTATTC-3';miR-378上游引物序列为5'-CCGCTCGAGCCCTCCCC CA AAC-3',下游引物序列为5'-GAATGCGGCCGCTGGGAGTG-GTAAAAGGGGAGGAT -3';miR-499上游引物序列为5'-ACACTCCAGCTGGGTGGATTTTGG-3',下游引

物序列为 5'-CTCAACTGGTGTCTGGA-3'。以 5SrRNA 作为内参基因,使用 2^{-ΔΔCt} 计算血清 miR-210、miR-378、miR-499 的相对表达量。检测试剂由上海吉

马制药技术有限公司提供,检测过程严格按照试剂说明书进行操作。

表 2 LVR 组与非 LVR 组患者的一般资料比较

组别	<i>n</i>	年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	性别(男/女, <i>n</i> / <i>n</i>)	梗死部位 (前/下/侧, <i>n</i> / <i>n</i> / <i>n</i>)	Killip 分级 (Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ, <i>n</i> / <i>n</i> / <i>n</i>)
LVR 组	44	65.11±2.12	24.07±2.15	21/23	15/19/10	17/17/10
非 LVR 组	76	65.35±2.42	24.13±2.69	32/44	31/22/23	32/33/11
<i>t</i> 或 χ^2		0.726	0.059	0.362	2.552	1.321
<i>P</i>		0.469	0.953	0.550	0.279	0.517

1.3 观察指标 (1)分别对 MACE 组与非 MACE 组患者术后血清 miR-210、miR-378、miR-499 水平进行比较。(2)分别对 LVR 组与非 LVR 组患者术后血清 miR-210、miR-378、miR-499 水平进行比较。(3)分析血清 miR-210、miR-378、miR-499 单项及联合检测对 MACE 以及 LVR 的诊断效能。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件包进行统计学分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验;计数资料以例数、百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 miR-210、miR-378、miR-499 单项检测及联合检测诊断 MACE 以及 LVR 的效能。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 MACE 组与非 MACE 组患者的血清 miR-210、miR-378、miR-499 水平比较 MACE 组患者术后血清 miR-210、miR-378、miR-499 水平均明显高于非 MACE 组(*P*<0.001),见表 3。

表 3 MACE 组与非 MACE 组患者术后血清 miR-210、miR-378、miR-499 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	miR-210	miR-378	miR-499
MACE 组	29	1.78±0.63	4.12±1.56	4.96±1.46
非 MACE 组	91	1.06±0.26	2.95±1.04	2.41±0.85
<i>t</i>		5.994	3.780	8.935
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 LVR 组与非 LVR 组患者的血清 miR-210、miR-378、miR-499 水平比较 LVR 组患者术后 miR-210、miR-378、miR-499 水平均明显高于非 LVR 组(*P*<0.001),见表 4。

2.3 血清 miR-210、miR-378、miR-499 单项及联合检测对 MACE 的诊断效能 术后血清 miR-210、

miR-378、miR-499 联合检测诊断 MACE 的曲线下面积(AUC)显著高于各单项检测的 AUC(*P*<0.05)。术后血清 miR-210、miR-378、miR-499 检测对 MACE 的诊断临界值分别为 1.71、4.10、4.89。见图 1 和表 5。

表 4 LVR 组与非 LVR 组患者的术后血清 miR-210、miR-378、miR-499 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	miR-210	miR-378	miR-499
LVR 组	44	1.88±0.64	4.85±0.15	5.03±1.09
非 LVR 组	76	0.86±0.27	2.30±0.28	1.87±0.23
<i>t</i>		10.066	64.918	18.987
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

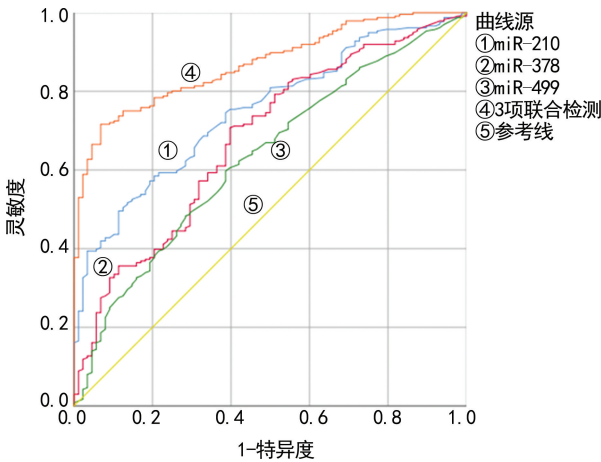


图 1 血清 miR-210、miR-378、miR-499 单项及联合检测诊断 MACE 的 ROC 曲线

2.4 血清 miR-210、miR-378、miR-499 单项及联合检测对 LVR 的诊断效能 术后血清 miR-210、miR-378、miR-499 联合检测诊断 LVR 的 AUC 显著高于各单项检测的 AUC(*P*<0.05)。术后血清 miR-210、miR-378、miR-499 检测对 LVR 的诊断临界值分别为 1.82、4.82、5.02。见表 6 和图 2。

表 5 血清 miR-210、miR-378、miR-499 单项及联合检测对 MACE 的诊断效能分析

指标	诊断临界值	准确率(%)	灵敏度(%)	特异度(%)	标准误	AUC	AUC 的 95%CI	P
miR-210	1.71	51.67	65.52	69.35	11.231	0.775	0.520~0.872	0.017
miR-378	4.10	52.50	82.76	61.90	9.252	0.603	0.600~0.746	<0.001
miR-499	4.89	59.17	75.86	69.01	9.665	0.622	0.230~0.774	<0.001
3 项联合检测		86.67	62.07	82.69	12.23	0.823	0.126~0.996	<0.001

表 6 血清 miR-210、miR-378、miR-499 单项及联合检测对 LVR 的诊断效能分析

指标	诊断临界值	准确率(%)	灵敏度(%)	特异度(%)	标准误	AUC	AUC 的 95%CI	P
miR-210	1.82	79.17	95.45	55.79	9.663	0.732	0.624~0.839	<0.001
miR-378	4.82	67.50	90.91	50.62	7.885	0.694	0.618~0.762	<0.001
miR-499	5.02	74.17	88.64	56.18	4.952	0.688	0.591~0.772	<0.001
3 项联合检测		90.83	84.09	66.06	11.458	0.852	0.747~0.957	<0.001

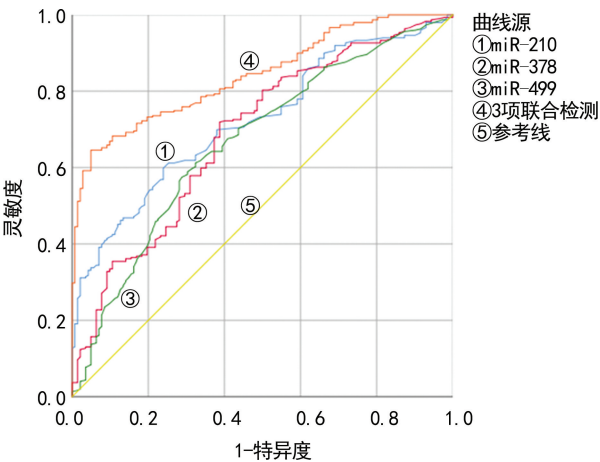


图 2 血清 miR-210、miR-378、miR-499 单项及联合检测诊断 LVR 的 ROC 曲线

3 讨 论

心肌梗死是临床较为凶险的心脏疾病之一，其发病机制主要是由于心肌细胞的缺血或者缺氧造成大面积心肌细胞的损伤或梗死^[9]。而心肌细胞一旦发生梗死，其恢复情况较差，对于患者的预后具有负面影响。LVR 的主要原因是心肌细胞的凋亡以及神经内分泌系统的激活，进一步造成心肌梗死患者的炎症细胞因子以及相关信号转导通路异常激活^[10]。而在心肌梗死进展过程中，微小核糖核酸主要通过通过对基因转录因子的表达调控参与心肌细胞以及血管平滑肌的传导。近年来的研究显示，在心肌梗死的进展过程中，较高水平的微小核糖核酸在一定程度上造成患者心肌细胞的凋亡，进而造成患者的 LVR，严重影响患者的预后^[11]。

在本研究中，MACE 组以及 LVR 组的血清 miR-210、miR-378、miR-499 水平均明显高于非 MACE 组以及非 LVR 组。本研究分析认为，在心肌细胞缺氧以及缺血状态下，miR-210 水平显著升高，造成心肌细胞的数量显著下降，病灶部位的肝脏发生显著改

变，进而升高了心脏发生心力衰竭的风险^[12]。在以往的研究中，已经证实心力衰竭患者 miR-210 水平显著高于健康者，AMI 合并心力衰竭患者的 miR-210 水平显著高于单纯性心肌梗死患者^[13]。陈谦等^[14]在对 AMI 患者的疾病进展研究中，发现患者的 miR-378 水平呈现显著升高趋势，与本研究结论一致。这是因为在缺血及缺氧状态下，患者的 miR-378 转录水平显著升高，造成血清 miR-378 水平呈现显著升高趋势^[15]。羊子伦等^[16]在对心肌梗死患者的分析中发现，发生心室重构的患者 miR-499 水平显著高于非心室重构患者，与本研究结果一致。这是由于 miR-499 主要表达于患者的心肌细胞中，随着心肌细胞的显著凋亡，患者 miR-499 水平呈现显著的升高趋势，进一步加剧了患者心室结构的变化。同时本研究结果显示，联合检测血清 miR-210、miR-378、miR-499 对 MACE 以及 LVR 的诊断效能显著高于各指标单独检测，并且血清 miR-210、miR-378、miR-499 的临界值对于患者术后 MACE 以及 LVR 的诊断具有一定的指导意义。但是由于本研究纳入的样本量较小，对于本研究结论在临床的推广应用有一定的局限性，有待在日后的大样本研究中进行验证。

综上所述，联合检测血清 miR-210、miR-378、miR-499 水平对判断 AMI 患者术后左心功能和 MACE 发生具有指导意义，可为 AMI 的临床诊断以及预后评价提供科学依据。

参考文献

[1] 张云,刘咏梅,陈恒文,等. miR-210 参与心肌缺血损伤修复机制及中药调控靶点分析[J]. 中国中西医结合杂志, 2020,40(1):125-128.

[2] 李胜男,李玉子. 血浆微小 RNA-208 a、210、506 与急性心肌梗死的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(24): 6112-6113.

- [3] 王香云,张东伟. 二甲基乙二酰基甘氨酸对间充质干细胞外泌体生物学特性的影响[J]. 重庆医学, 2019, 48(24): 4151-4156.
- [4] 郭勇英,常丽萍,张军芳,等. 通心络对糖尿病足大鼠缺血下肢移植外周血间充质干细胞的微环境影响[J]. 中国药理学通报, 2017, 33(7): 1032-1033.
- [5] 陈海荣,李名兰,潘碧云,等. 代谢综合征对 ST 段抬高型心肌梗死患者远期预后的影响研究[J]. 中国全科医学, 2020, 23(17): 2126-2131.
- [6] 李娟,陈俊,王学忠,等. N 端 B 型利钠肽原对 ST 段抬高型心肌梗死患者病情及预后评估的价值[J]. 中国动脉硬化杂志, 2018, 26(8): 812-816.
- [7] ZHAO L, ZHENG M, GUO Z, et al. Circulating Serpina3 levels predict the major adverse cardiac events in patients with myocardial infarction[J]. Int J Cardiol, 2020, 300: 34-38.
- [8] BACKHAUS S J, KOWALLICK J T, STIERMAIER T, et al. Cardiac magnetic resonance myocardial feature tracking for optimized risk assessment after acute myocardial infarction in patients with type 2 diabetes[J]. Diabetes, 2020, 69(7): 1540-1548.
- [9] KRISTONO G A, HOLLEY A S, HARDING S A, et al. White blood cell subtypes as predictors of adverse cardiac events[J]. Coron Artery Dis, 2020, 31(5): 446-450.
- [10] SCHUSTER A, BACKHAUS S J, STIERMAIER T, et al. Impact of right atrial physiology on heart failure and adverse events after myocardial infarction[J]. J Clin Med, 2020, 9(1): 210-213.
- [11] HUDSON M. In suspected AMI, an extended algorithm increased sensitivity and decreased specificity for predicting 30-day MACE[J]. Ann Intern Med, 2020, 172(2): JC11.
- [12] ALVES-FERREIRA J, ROCHA-NEVES J, DIAS-NETO M, et al. Poor long-term outcomes after carotid endarterectomy: a retrospective analysis of two portuguese centers[J]. Scand Cardiovasc J, 2019, 53(5): 266-273.
- [13] 王寅,徐颖杰,叶永刚. 急性心肌梗死合并心力衰竭病人血清 miR-210 表达与 cTnI、BNP 及预后的相关性[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(6): 932-936.
- [14] 陈谦,蒋文强. 急性心肌梗死病人血清 miR-378 表达水平及其临床意义[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(21): 3146-3148.
- [15] IANNACCONE M, D' ASCENZO F, PIAZZA F, et al. Optimal medical therapy vs. coronary revascularization for patients presenting with chronic total occlusion: a meta-analysis of randomized controlled trials and propensity score adjusted studies[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2019, 93(6): E320-E325.
- [16] 羊子伦,羊壮绵,郑伟民,等. 血清 miR-1 及 miR-499 在老年急性心肌梗死患者中的表达及其与左室重构的关系[J]. 中国急救医学, 2019, 39(3): 248-253.

(收稿日期: 2021-09-12 修回日期: 2022-03-21)

(上接第 1368 页)

- placental implantation unify early-onset and late-onset preeclampsia[J]. Pediatr Dev Pathol, 2019, 22(2): 112-122.
- [14] 刘沙沙,左俊芳,崔洪艳. 长链非编码 RNA 与子痫前期相关机制的研究进展[J]. 国际妇产科学杂志, 2018, 45(3): 250-253.
- [15] 余卫中,张刚,甘洪颖. 血清自分泌运动因子诊断非酒精性脂肪肝合并肝纤维化的价值研究[J]. 临床内科杂志, 2020, 37(11): 789-791.
- [16] 邵营波,刘慧. ATX-LPA 生物学功能及其在乳腺癌中的研究进展[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2015, 22(3): 235-238.
- [17] 尹楠,张俊杰. Autotaxin-LPA 轴在肥胖及其相关疾病中的作用[J]. 生物化学与生物物理进展, 2021, 48(7): 768-778.
- [18] ERENEL H, YILMAZ N, CIFT T, et al. Maternal serum autotaxin levels in early- and late-onset preeclampsia[J]. Hypertens Pregnancy, 2017, 36(4): 310-314.
- [19] ARVIZU M, AFEICHE MC, HANSEN S, et al. Fat intake during pregnancy and risk of preeclampsia: a prospective cohort study in Denmark[J]. Eur J Clin Nutr, 2019, 73(7): 1040-1048.
- [20] 潘丽华,周凤,柯雁飞. 子痫前期孕妇血清 CTRP3、CTRP9 水平与糖脂代谢的相关性[J]. 中国医师杂志, 2020, 22(2): 233-236.
- [21] 周巧莲,李琴. 血清补体 C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白 3、亲环素 A 与子痫前期患者脂代谢异常的相关性研究[J/CD]. 中华妇幼临床医学杂志(电子版), 2019, 15(4): 382-388.
- [22] 廖桂英,段庆红,周舟,等. 彩色超声多普勒检测脐动脉血流动力学在子痫前期诊疗中的价值[J]. 贵州医科大学学报, 2019, 44(12): 1453-1457.
- [23] 宋慧敏,张利平,张秀华. 动态血压监测联合胎心监护、脐血流阻力 S/D 值对子痫前期不良围产儿预后的预测价值[J]. 新疆医科大学学报, 2020, 43(9): 1204-1208.
- [24] 门晓玉,黄小艳,陈珂珂,等. 子痫前期孕妇肾脏血流超声参数与血清氧化应激指标的相关性[J]. 中国计划生育学杂志, 2021, 29(5): 1008-1011.
- [25] 庄旭,林建华. 子痫前期患者 24 h 尿蛋白值与不良妊娠结局的相关性[J]. 中华妇产科杂志, 2014, 49(7): 538-540.

(收稿日期: 2021-09-13 修回日期: 2022-03-18)