

- 代妇产科进展, 2006, 15(9):715-716.
- 10 尹玲,陶霞,朱毓纯,等. 剖宫产术后子宫瘢痕妊娠 42 例临床分析[J]. 中华妇产科杂志, 2009, 44(8):566-569.
- 11 郭敏,林晓华,陈育梅,等. 介入治疗剖宫产瘢痕部位妊娠 7 例报告[J]. 山东医药, 2006, 46(16):90.
- 12 杨清,朴曙花,王光伟,等. 宫腔镜手术治疗剖宫产术后子宫瘢痕妊娠 64 例临床分析[J]. 中华妇产科杂志, 2010, 45(2):89-92.
- 13 Wang CJ, Yuen LT, Chao AS, et al. Caesarean scar pregnancy successfully treated by operative hysteroscopy and suction curettage[J]. BJOG, 2005, 112(6):839-840.
- 14 Wang YL, Su TH, Chen HS. Operative laparoscopy for unruptured ectopic pregnancy in a caesarean scar[J]. BJOG, 2006, 113(9):1035-1038.
- 15 陈正云,张信关,许泓,等. 宫腔镜联合子宫动脉栓塞术终止剖宫产术后子宫瘢痕妊娠的疗效与安全性[J]. 中华妇产科杂志, 2011, 46(8):591-594.
- 16 苏翠红. 剖宫产子宫切口憩室的诊疗进展[J]. 实用妇产科杂志, 2013, 29(4):262-264.
- 17 鲁海燕,张文华,单君,等. 经阴道手术治疗剖宫产术后子宫瘢痕妊娠 31 例临床分析[J]. 中华妇产科杂志, 2011, 46(12):917-920.
- 18 罗小琴,姚书忠,邹辉璋. 经阴道子宫瘢痕妊娠切除 12 例分析[J]. 中国医师杂志, 2012, 14(4):508-509.
- 19 孟琳. 剖宫产子宫切口早期妊娠绒毛植入的诊治[J]. 实用预防医学, 2005, 12(4):914-915.
- 20 Holland MG, Bienstock JL. Recurrent ectopic pregnancy in a caesarean scar[J]. Obstet Gynecol, 2008, 111(2Pt2):541-545.
- [收稿日期 2014-03-06][本文编辑 谭毅 刘京虹]

新进展综述

microRNA 在急性心肌梗死诊断及预后中的研究进展

龚国平(综述), 王虹(审校)

作者单位: 530021 南宁, 广西中医药大学(龚国平); 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院心血管内科(王虹)

作者简介: 龚国平(1987-), 男, 大学本科, 医学学士, 在读研究生, 研究方向: 心血管内科临床及相关基础研究。E-mail: guopinggong@foxmail.com

通讯作者: 王虹(1975-), 女, 大学本科, 医学硕士, 主任医师, 研究方向: 心血管疾病的临床诊治及相关基础研究。E-mail: iriswh@163.com

[摘要] microRNA(miRNA)是一类长约 18~25 个核苷酸的小分子非编码 RNA, 它通过与靶基因 3'端非翻译序列结合促进靶基因降解或抑制翻译过程, 从而抑制靶基因表达。最近研究表明, miRNA 在血管和心脏中高度表达, 参与调节心脏发育、心律失常、高血压、心肌梗死、心力衰竭等心血管生理病理过程。该文回顾总结有关 miRNA 在急性心肌梗死诊断及预后中的研究进展。

[关键词] microRNA; 心血管疾病; 急性心肌梗死

[中图分类号] R 54 [文献标识码] A [文章编号] 1674-3806(2014)09-0885-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2014.09.31

Research progress of microRNA in diagnosis and prognosis of acute myocardial infarction GONG Guo-ping, WANG Hong. Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530021, China

[Abstract] microRNA(miRNA) are small non-coding RNAs of 18~25 nucleotides, which can negatively regulate the gene expression at post-transcriptional level by interacting with complementary sites in the 3' untranslated sequences of the target gene. Recent studies have identified that miRNAs are highly expressed in vasculature and heart, participate in the regulation of cardiac development, arrhythmia, hypertension, myocardial infarction, heart failure and other cardiovascular physiology and pathology process. Here is to make a review on the research progress regarding the roles of miRNAs in acute myocardial infarction.

[Key words] microRNA(miRNA); Cardiovascular diseases; Acute myocardial infarction

microRNA (miRNA) 是近年发现的由约 22 个核苷酸组成的一类内源性非编码单股小 RNA^[1]。miRNA 具有最广泛的基因调节功能,其通过沉默靶基因转录后产物 messenger RNA (mRNA) 使其翻译减少或降解,对机体基因表达起到精细调节的作用,一个 miRNA 平均可以调控 200 多个靶基因^[2]。自 1993 年 Victor Ambros 发现 miRNA (lin-4) 以来,数以万计的 miRNA 陆续被发现。根据 miRBase 网站统计,截止到 2013-06,发现并报道的 miRNA 已达到 24 521 个。miRNA 能通过上调或下调表达,对基因活动各个层面进行调节,参与生命过程中一系列重要进程。科学家发现通过检测某些 miRNA 的表达,可为相关疾病及疾病的进程提供新的依据。急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 具有起病急,致死致残率高等特点,要有效控制 AMI 的发生发展,需要及时的诊断及预防,且需要科学合理地评估患者预后。因此,必须研究出对 AMI 具有更早识别、更高的高灵敏度、特异度的实验室标记物,这对 AMI 的早诊断、早预防、早治疗具有深远的应用前景。

1 miRNA 与急性心肌梗死

在 AMI 中,罪犯血管由于血栓或冠状动脉粥样硬化斑块急性改变引起其血流供应严重受损导致心肌缺血缺氧损伤。在此过程中,多个 miRNA 发生改变。意大利学者 D'Alessandra 等^[3]观察了在人和鼠 AMI 中 microRNA 水平,发现 AMI 患者血 miRNA 中 miRNA-1、miRNA-133a、miRNA-133b 和 miRNA-499-5p 表达水平是健康对照组的 15 ~ 140 倍,而 miRNA-122 和 miRNA-375 比对照组降低 87% ~ 90%。再通过对 33 例 ST 段抬高型心肌梗死 (STEMI) 患者同时测量 miRNA 及肌钙蛋白 I (TnI),发现 miRNA-1、miRNA-133a 和 miRNA-133b 和 TnI 峰值的表达时间近似,miRNA-499-5p 表达时程短一些。随后对 AMI 大鼠模型的研究中发现,miRNA-1、miRNA-133a、miRNA-133b 和 miRNA-499-5P 的情况与 STEMI 患者的情况相似,且心脏组织中这 miRNA 表达水平的变化与血中的变化是一致的。此研究表明,miRNA-1、miRNA-133a、miRNA-133b 和 miRNA-499-5p 可作为心脏损伤生物标记物而成为 AMI 的诊断依据。

1.1 miRNA-1 miRNA-1 是肌肉及心肌组织中富含的一种 miRNA。Ai 等^[4]通过对 AMI 和非 AMI 的患者进行研究,从受试者的血清中分离出 miRNA,采用实时荧光 PCR 检测 miRNA-1 表达量。结果发

现在 AMI 患者急性期 miRNA-1 表达量显著升高,在 AMI 发生 2 周后下降至基础水平,且 miRNA-1 随着心电图 QRS 波增宽而升高,相关性有统计学意义。其独立于心脏肌钙蛋白 I (cTnI)、肌酸激酶同工酶 (CK-MB) 和肌红蛋白 (Mb) 的升高,表明 miRNA-1 可作为诊断 AMI 新的生化标记物。

1.2 miRNA-499 Adachi 等^[5]通过研究发现,miRNA-499 在心肌细胞中具有高度的特异性,且只在 AMI 发生后明显升高,而在正常心脏及充血性心衰中几乎不表达。这表明 miRNA-499 可对 AMI 做出诊断。李颖庆等^[6]比较分析了心肌特异性 miRNA-499 与心肌肌钙蛋白 T (cTnT) 在早期诊断 AMI 中的价值。实验收集 67 例 AMI 患者和 32 名健康人的血浆标本,通过定量逆转录聚合酶链反应 (qRT-PCR) 检测血浆中 miRNA-499 的含量,同时通过电化学发光法检测血浆 cTnT 的变化。发现循环 miRNA-499 可作为 AMI 诊断的生物标志物,但在 AMI 早期诊断价值上不优于 cTnT。

1.3 miRNA-208 Ji 等^[7]通过研究 AMI 大鼠模型中发现,miRNA-208 在 AMI 后的心脏中表达量明显升高,且 miRNA-208 表达量的变化规律与肌钙蛋白变化规律相似。随后 Wang 等^[8]通过对 AMI 患者及模型大鼠心肌细胞内 miRNA 表达的研究,发现在 AMI 患者及模型大鼠的心脏中相对于 miRNA-133、miRNA-1 和 miRNA-499、miRNA-208 具有更高的特异性,且 miRNA-208 在正常心肌中无表达。在 AMI 模型大鼠中,miRNA-208 在 1 h 内已显著升高,3 h 时达到峰值,6 ~ 12 h 后开始逐渐下降,24 h 后降至基线。在对 AMI 患者 miRNA-208 表达的分析中发现,在诊断 AMI 中 miRNA-208 具有 90.9% 的敏感性和 100.0% 的特异性。以上研究均表明 miRNA-208 可作为 AMI 的早期诊断的生物学指标,且具有更高的敏感性及特异性。

2 miRNA 与 AMI 后心律失常

发生 AMI 时,由于自主神经功能增强,代谢产物积聚,室壁张力改变和心肌再灌注损伤等因素导致细胞膜离子通道功能异常,心律失常发生率非常高,甚至可发生致死性恶性心律失常,严重影响 AMI 患者预后。但目前只看到 miRNA-1 在梗死后心律失常关系的相关报道。AMI 时,miRNA-1 表达上调,通过调节缝隙蛋白 43 (connexin43, GJA1) 和钾通道亚单位 Kir2.1 (KCNJ2),从而使心肌细胞膜去极化,导致心律失常的发生^[9]。Lu 等^[10]通过对 AMI 小鼠模型进行研究,发现 β 肾上腺素能受体-cAMP 蛋白

激酶 A (PKA) 信号通路可被普萘洛尔阻断, 从而抑制血浆反应因子 (SRF) 的表达来下调 miRNA-1。miRNA-1 的下调使细胞膜的去极化状态得以保持, 降低兴奋传导速度, 恢复了缝隙连接蛋白 43 和内向整流性钾通道亚单位 Kir2. 1, 从而减轻了缺血对心肌细胞的损伤, 抑制心律失常发生。

3 miRNA 与 AMI 后血管新生

AMI 后新生血管通过在梗死动脉附近形成侧支血管使梗死组织内发生再血管化, 对梗死区心肌细胞再灌注, 这对 AMI 患者预后有重要意义。新近研究发现, miRNA 在血管生成调节中发挥了重要作用。

3.1 miRNA-92a Bonaur 等^[11] 研究发现 miRNA-92a 可通过对内皮细胞生长、迁徙、凋亡的管样结构形成过程进行控制, 从而调控血管的新生。Wu 等^[12] 通过对人脐静脉内皮细胞进行体外实验, 发现抗粥样硬化血流调控性转录因子 KLF2 的表达因 miRNA-92a 表达上调而下降。KLF2 的下降影响内皮系统形成及血管功能稳定, 导致动脉粥样硬化形成。Bonauer 等^[11] 发现 miR-92a 在人类内皮细胞中的过表达可以抑制体外内皮细胞血管再生和形成, 抑制内皮细胞的迁移及与纤维连接蛋白的粘附作用。体内外实验表明注射 miRNA-92a 拮抗剂 (2'-O-methylantisense oligoribonucleotides, 2'-O-甲基反义硫代寡脱氧核苷酸) 能增加血管的形成。在心肌梗死小鼠模型中, 分别在梗死后 0、2、4、7 d 全身分次注射 miRNA-92a 拮抗剂, 发现 miRNA-92a 拮抗后可显著改善左室收缩和舒张功能, 坏死细胞数量减少, 梗死面积减小, 梗死区新生血管的数量增加。

3.2 miRNA-126 Fish 等^[13] 研究发现 miRNA-126 可通过调节内皮细胞生存、迁移, 细胞骨架的重组及毛细血管网络的稳定性, 从而影响血管的生物学特性。研究结果表明, 单个的 miRNA 改变可以影响血管的完整性和血管生成。Wang 等^[14] 研究发现, miRNA-126 可抑制 Spred-1 过度表达, miRNA-126 缺陷可干扰成纤维细胞生长因子 (FGF) 和血管内皮生长因子 (VEGF) 在细胞间的信号传递, 使血管生成障碍, 表明 miRNA-126 的表达可促进血管生成。

3.3 miRNA-221、miRNA-222 miRNA-221 和 miRNA-222 具有共同的靶向基因, 同属一个家族。共同调节干细胞因子 (SCF) 酪氨酸激酶受体 (c-Kit), 从而抑制血管内皮细胞的迁移、增殖以及血管形成。通过使人脐静脉内皮细胞中 miRNA-221 和 miRNA-222 过表达, 可使细胞迁移和脉管形成减少。同时 miRNA-221 和 miRNA-222 可以阻止内皮细胞一氧

化氮合酶的表达, 在调节血管紧张性和血管形成方面起着重要作用^[15]。

3.4 miRNA-210 Pulkkinen、Fasanaro^[16,17] 等研究发现缺氧和 Hif-1- α 作用下可使 miRNA-210 的表达增加。Ephrin-A3 是 eph 相关受体酪氨酸激酶配体 3, miRNA-210 在缺氧和 Hif-1- α 条件下直接作用于 Ephrin-A3。在体外实验中证实 miRNA-210 是通过抑制 Ephrin-A3 表达, 从而促进血管的新生。在血管内皮细胞中过表达 miRNA-210, 可在缺氧条件下促进血管形成, 促进内皮细胞的迁移。相反, 在敲除 miRNA-210 后, 内皮细胞的生长及毛细血管的形成均受抑制, 细胞的凋亡减少。

4 miRNA 与心梗后心肌纤维化和重构

AMI 后激活成纤维细胞, 使成纤维细胞大量增生和分泌, 最终导致心肌重构, 严重降低了心肌收缩力。同样 miRNA 在梗死后心肌重构的病理过程中发挥着重要的作用。van Rooij 等^[18] 发现了 miRNA-29 家族通过对一系列 miRNA 进行调节, 参与了纤维化的过程。心梗后随着 miRNA-29 表达下调, 蛋白质如胶原、原纤维蛋白和弹力蛋白表达增加。实验发现人为使 miRNA-29b 的下调, 组织中胶原的表达显著增加, 说明 miRNA-29 的下调使胶原 mRNA 的表达上升。进一步研究发现, 肿瘤坏死因子- β 可抑制 miRNA-29 表达, 诱导成纤维细胞转化为成肌纤维细胞, 在心肌纤维化过程中起到重要作用。以上研究表明 miRNA-29 可抑制心肌纤维化。Roy 等^[19] 在对心肌缺血再灌注 (IR) 中 miRNA 变化的研究中发现, 心脏成纤维细胞 (CFS) 的磷酸酶和张力蛋白同源物 (PTEN) 是 miRNA-21 的直接目标。miR-21 调控基质金属蛋白酶 2 (MMP-2) 表达是通过 PTEN 途径。PTEN 在梗死区的表达显著下降, 使基质金属蛋白酶 2 (MMP-2) 增加, 从而导致心脏重构。

5 展望

目前诊断 AMI 的实验室依据主要有心肌肌钙蛋白 (cardiac troponin, cTn)、肌酸激酶同工酶 (creatinine kinase isoenzyme, CK-MB) 以及肌红蛋白 (myoglobin, MYO)。但上述心肌坏死标志物在诊断 AMI 及梗死预后的评估中并非尽善尽美。MYO 及 CK-MB 广泛存在于肌肉组织中, 特异性较差。cTn 是目前诊断 AMI 最具敏感性和特异性的标志物, 但在部分疾病, 如主动脉夹层、肺栓塞、中风、败血症等中 cTn 水平亦有升高, 这一定程度降低了 cTn 作为诊断 AMI 标志物的特异性^[20]。再者, 目前多数 AMI 的实验室诊断标志物在心梗发生的 2~4 h 内敏感

度较低^[21]。所以,寻找能早期诊断 AMI,且特异性、敏感性更高的标志物是非常必要的。在 AMI 过程中,无论从开始的血管堵塞心肌损伤和心律失常的发生,还是后期的血管新生和心肌重构,始终伴随着相关 miRNA 的改变。可通过对相关 miRNA 的检测,提前诊断 AMI 及判断患者预后情况,从而提前作出干预。随着 miRNA 在心血管系统中的作用逐渐被发现和阐明,有理由相信 miRNA 能协同或取代目前的心肌坏死标志物成为 AMI 诊断及预后的新标志。

参考文献

- Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function[J]. Cell, 2004, 116(2): 281-297.
- Esquela-Kemcher A, Slack FJ. Oncomirs-microRNAs with a role in cancer [J]. Nat Rev Cancer, 2006, 6(4): 259-269.
- D'Alessandra Y, Devanna P, Limana F, et al. Circulating microRNAs are new and sensitive biomarkers of myocardial infarction [J]. Eur Heart J, 2010, 31(22): 2765-2773.
- Ai J, Zhang R, Li Y, et al. Circulating microRNA-1 as a potential novel biomarker for acute myocardial infarction [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2010, 391(1): 73-77.
- Adachi T, Nakanishi M, Otsuka Y, et al. Plasma microRNA-499 as a biomarker of acute myocardial infarction [J]. Clin Chem, 2010, 56(7): 1183-1185.
- 李颖庆, 李欣, 胡春林, 等. 循环 microRNA-499 与肌钙蛋白 T 早期诊断急性心肌梗死 [J]. 中山大学学报(医学科学版), 2012, 33(6): 787-791.
- Ji X, Takahashi R, Hiura Y, et al. Plasma miR-208 as a biomarker of myocardial injury [J]. Clin Chem, 2009, 55(11): 1944-1949.
- Wang GK, Zhu JQ, Zhang JT, et al. Circulating microRNA: a novel potential biomarker for early diagnosis of acute myocardial infarction in humans [J]. Eur Heart J, 2010, 31(6): 659-666.
- Shan HL, Li XL, Pan ZW, et al. Tanshinone II A protects against sudden cardiac death induced by lethal arrhythmias via repression of microRNA-1 [J]. Br J Pharmacol, 2009, 158(5): 1227-1235.
- Lu Y, Zhang Y, Shan H, et al. MicroRNA-1 down regulation by propranolol in a rat model of myocardial infarction: a new mechanism for ischaemic cardioprotection [J]. Cardiovasc Res, 2009, 84(3): 434-441.
- Bonauer A, Carmona G, Iwasaki M, et al. microRNA-92a controls angiogenesis and functional recovery of ischemic tissues in mice [J]. Science, 2009, 324(5935): 1710-1713.
- Wu W, Xiao H, Laguna-Fernandez A, et al. Flow-dependent regulation of kruppel-like factor 2 is mediated by microRNA-92a [J]. Circulation, 2011, 124(5): 663-641.
- Fish JE, Santoro MM, Morton SU, et al. miR-126 regulates angiogenic signaling and vascular integrity [J]. Dev Cell, 2008, 15(2): 272-284.
- Wang S, Aurora AB, Johnson BA, et al. The endothelial-specific microRNA miR-126 governs vascular integrity and angiogenesis [J]. Dev Cell, 2008, 15(2): 261-271.
- Poliseno L, Tuccoli A, Mariani L, et al. MicroRNAs modulate the angiogenic properties of HUVECs [J]. Blood, 2006, 108(9): 3068-3071.
- Pulkkinen K, Malm T, Turunen M, et al. Hypoxia induces microRNA-210 in vitro and in vivo ephrin-A3 and neuronal pentraxin 1 are potentially regulated by miR-210 [J]. FEBS Lett, 2008, 582(16): 2397-2401.
- Fasanaro P, D'Alessandra Y, Di Stefano V, et al. MicroRNA-210 modulates endothelial cell response to hypoxia and inhibits the receptor tyrosine kinase ligand Ephrin-A3 [J]. Biol Chem, 2008, 283(23): 15878-15883.
- van Rooij E, Sutherland LB, Thatcher JE, et al. Dysregulation of microRNAs after myocardial infarction reveals a role of miR-29 in cardiac fibrosis [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2008, 105(35): 13027-13032.
- Roy S, Khanna S, Hussain SR, et al. MicroRNA expression in response to murine myocardial infarction: miR-21 regulates fibroblast metalloproteinase-2 via phosphatase and tensin homologue [J]. Cardiovasc Res, 2009, 82(1): 21-29.
- Agewall S, Giannitsis E, Jernberg T, et al. Troponin elevation in coronary vs. non-coronary disease [J]. Eur Heart J, 2011, 32(4): 404-411.
- Lippi G, Filippozzi L, Montagnana M, et al. Clinical usefulness of measuring red blood cell distribution width on admission in patients with acute coronary syndromes [J]. Clin Chem Lab Med, 2009, 47(3): 353-357.

[收稿日期 2014-05-13][本文编辑 谭毅 吕文娟]

《中国临床新医学》杂志编辑部启事

为了加强与市、县医疗单位的交流与合作,提高广大业务技术人员医学论文的写作水平,《中国临床新医学》杂志编辑部的有关专家将分期分批赴各市、县医疗卫生单位进行“医学论文写作”、“医学文献检索”和“医学统计学应用”等有关方面的学术讲课。各医疗卫生单位如有这方面的需求,敬请与编辑部联系。联系电话:0771-2186013。

· 本刊编辑部 ·