

急性冠脉综合征患者血清 miR-139-5p 表达水平与短期预后的关联性分析

高彦琳, 成 威, 朱梦宇, 刘定红, 戎 李, 赵 胜

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(编号:81970313); 安徽医科大学科研基金资助项目(编号:2021xkj125,2021xkj117); 安徽省临床重点专科建设项目

作者单位: 230000 合肥,安徽省第二人民医院心内科

作者简介: 高彦琳,医学硕士,主治医师,研究方向:冠心病的基础与临床研究。E-mail:247366903@qq.com

通信作者: 赵 胜,医学硕士,副主任医师,硕士研究生导师,研究方向:心血管疾病的临床研究。E-mail:zhao_1979553@sohu.com

[摘要] **目的** 分析急性冠脉综合征(ACS)患者血清 miR-139-5p 表达水平与短期预后的关联性。**方法** 招募 2021 年 1 月至 2021 年 9 月安徽省第二人民医院收治的因胸痛入院的 ACS 患者 176 例,其中不稳定型心绞痛(UAP)患者 100 例(UAP 组)、急性心肌梗死(AMI)患者 76 例(AMI 组)。另选择同期因胸痛入院,并经冠脉造影检查排除冠心病的 28 例患者为对照组。于患者入院次日抽静脉血检测血清 miR-139-5p 和血管内皮细胞生长因子受体-1(VEGFR-1)表达水平,并收集患者其他临床资料。对所有患者进行 6 个月随访,记录其主要心血管不良事件(MACE)发生情况。**结果** 与对照组比较,UAP 组和 AMI 组血清 miR-139-5p 表达水平更高,VEGFR-1 表达水平更低,差异有统计学意义($P<0.05$)。且 AMI 组血清 miR-139-5p 表达水平较 UAP 组显著升高($P<0.05$),但两组血清 VEGFR-1 表达水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。Pearson 相关性分析结果显示,ACS 患者血清 miR-139-5p 表达水平与 VEGFR-1 表达水平呈负相关($r=-0.189, P=0.010$)。Cox 回归分析结果显示,较高的血清 miR-139-5p 表达水平是促进 MACE 发生的危险因素($P<0.05$)。受试者工作特征(ROC)曲线分析结果显示,血清 miR-139-5p 表达水平能有效预测术后 MACE 发生[$AUC(95\% CI)=0.81(0.73\sim0.89), P<0.001$],其最佳截断值为 2.08,对应的灵敏度为 82.83%,特异度为 66.28%。K-M 曲线分析结果显示,血清 miR-139-5p 表达水平 ≥ 2.08 的 ACS 患者的无 MACE 生存时间较血清 miR-139-5p 表达水平 <2.08 者更短,差异有统计学意义($P<0.001$)。**结论** ACS 患者具有较高的血清 miR-139-5p 表达水平,血清 miR-139-5p 表达水平 ≥ 2.08 时提示患者发生 MACE 的风险较大,应引起临床医师关注。

[关键词] 急性冠脉综合征; miR-139-5p; 主要心血管不良事件; 短期预后
[中图分类号] R 543.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2023)07-0705-07
doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2023.07.13

Analysis of the correlation between serum miR-139-5p expression level and short-term prognosis in patients with acute coronary syndrome GAO Yan-lin, CHENG Wei, ZHU Meng-yu, et al. Department of Cardiology, Anhui No. 2 Provincial People's Hospital, Hefei 230000, China

[Abstract] **Objective** To analyze the correlation between serum miR-139-5p expression level and the short-term prognosis in patients with acute coronary syndrome(ACS). **Methods** One hundred and seventy-six ACS patients who were admitted to Anhui No. 2 Provincial People's Hospital due to chest pain from January 2021 to September 2021 were recruited, including 100 patients with unstable angina pectoris(UAP)(UAP group) and 76 patients with acute myocardial infarction(AMI)(AMI group). Other 28 patients who were admitted to the hospital due to chest pain and were excluded from coronary heart disease by coronary angiography were selected as control group. On the next day of admission, the venous blood of the patients was drawn to detect the expression levels of serum miR-139-5p and vascular endothelial growth factor receptor-1(VEGFR-1), and the other clinical data of the patients were collected. All the patients were followed up for 6 months to record the occurrence of major adverse cardiovascular events(MACE). **Results** Compared with the control group, the UAP group and the AMI group had higher serum expression levels of miR-139-5p and lower serum expression levels of VEGFR-1, and the differences were statistically significant($P<0.05$). The serum

expression level of miR-139-5p in the AMI group was significantly higher than that in the UAP group($P < 0.05$), but there was no significant difference in the serum expression level of VEGFR-1 between the two groups($P > 0.05$). The results of Pearson correlation analysis showed that the serum expression level of miR-139-5p in the ACS patients was negatively correlated with the expression level of VEGFR-1($r = -0.189$, $P = 0.010$). The results of Cox regression analysis showed that higher serum expression level of miR-139-5p was a risk factor for MACE development($P < 0.05$). The results of receiver operating characteristic(ROC) curve analysis showed that the serum expression level of miR-139-5p could effectively predict the occurrence of postoperative MACE [AUC(95% CI) = 0.81(0.73-0.89), $P < 0.001$], and its optimal cut-off value was 2.08, and the corresponding sensitivity and specificity were 82.83% and 66.28%, respectively. The results of K-M curve analysis showed that the free-MACE survival time of the ACS patients with serum expression level of miR-139-5p ≥ 2.08 was shorter than that of the ACS patients with serum expression level of miR-139-5p < 2.08 , and the difference was statistically significant($P < 0.001$). **Conclusion** Patients with ACS have a relatively high expression level of serum miR-139-5p, and when the expression level of serum miR-139-5p ≥ 2.08 , it indicates that the patients are at a greater risk of developing MACE, which should be concerned by clinicians.

[**Key words**] Acute coronary syndrome(ACS); miR-139-5p; Major adverse cardiovascular events(MACE); Short-term prognosis

急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)是冠心病的常见类型,发病机制主要是冠脉内斑块破裂或血栓形成引起急性心肌供血减少或中断,在临床中具有较高的发病率和致死率^[1-2]。近年来,随着冠脉介入技术的应用,ACS患者预后得到显著改善,然而仍有部分患者在正规治疗之后发生主要心血管不良事件(major adverse cardiovascular events, MACE)^[3-4]。目前,学者们还在对ACS的病理、生理学机制进行研究,探寻对本病诊断和预后评估敏感的预测指标,从而指导临床工作。微小RNA(micro ribonucleic acids, miRNAs)是由核苷酸组成的非编码单链小分子RNA,能与目标mRNA结合,通过调控蛋白质合成控制细胞的生长、发育、分化和凋亡^[5]。有证据表明,miR-139-5p与内皮和平滑肌细胞增殖密切相关,在内皮和间充质干细胞中,miR-139-5p可通过CD44/miR-139-5p通路调控血管增殖^[6]。在内皮细胞中,miR-139-5p过表达可抑制内皮细胞功能及定向分化^[7]。Wang等^[8]研究发现,miR-139-5p与急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)密切相关,其可通过血管内皮细胞生长因子受体-1(vascular endothelial growth factor receptor-1, VEGFR-1)调控内皮细胞功能,促进心肌梗死病程进展,但miR-139-5p和VEGFR-1在ACS患者中的表达水平及其预后风险的预测价值仍未得到阐明。鉴此,本研究通过检测ACS患者血清miR-139-5p、VEGFR-1的表达水平,分析两者在不稳定型心绞痛(unstable angina pectoris, UAP)和AMI中的表达水平及与患者预后的关联性,从而为ACS患者的病情评估、预后判断和个体化治疗提供理论基础。

1 对象与方法

1.1 研究对象 招募2021年1月至2021年9月安

徽省第二人民医院收治的因胸痛入院的ACS患者176例。根据患者病史、冠脉造影检查及其他临床检查结果将其分UAP组(100例)和AMI组(76例)。纳入标准:符合《急性冠脉综合征急诊快速诊治指南(2019)》中关于UAP或AMI的诊断标准,经冠脉造影检查明确诊断^[9-10]。排除标准:(1)合并严重电解质紊乱及严重感染性疾病者;(2)合并急性脑出血或急性脑梗死者;(3)合并严重肝肾功能不全、恶性肿瘤者。选择同期因胸痛入院,并经冠脉造影检查排除冠心病的28例患者为对照组。研究获医院医学伦理委员会批准。

1.2 治疗方法 根据《急性冠脉综合征急诊快速诊治指南(2019)》^[9]中ACS的治疗原则进行治疗。本研究中,需急诊手术者仅处理梗死相关血管,血栓抽吸或糖蛋白Ⅱb/Ⅲa抑制剂的使用由医师根据术中情况决定。其余患者的手术治疗方案由具有造影资质的医师根据实际情况制定。

1.3 一般临床资料收集 记录患者年龄、性别、慢性病史(高血压病、糖尿病、血脂异常等)等资料。冠状动脉造影由我院心血管内科专业医师操作完成,依据造影检查结果及血管病变狭窄程度计算Gensini评分^[11-12]。

1.4 血液检查及心脏彩超检查 于入院后次日清晨或急诊冠脉介入术前抽取患者肘静脉血送检验科检测。应用SYSMEX XN1000全血自动分析仪检测白细胞(white blood cell, WBC)、红细胞(red blood cell, RBC)水平;应用LABOSPECT 008AS全自动化学发光免疫分析仪检测血肌酐(serum creatinine, SCr)、尿酸(uric acid, UA)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C)水平。应用ACUSON

SC2000 行心脏彩超检查,获取左室射血分数(left ventricular ejection fraction,LVEF)值。

1.5 实时荧光定量聚合酶链式反应(quantitative real-time polymerase chain reaction,qRT-PCR)法检测血清 miR-139-5p 水平 取冻存血清,解冻后采用 Trizol 法提取总 RNA,通过反转录试剂盒(上海优选生物科技有限公司)将其逆转录为 cDNA,并以 cDNA 为模板进行 qRT-PCR。miR-139-5p 引物序列^[13]:上游,5'-GTACACTCTGTGACTCTCAG-3';下游,5'-ATCGTAC-TTGATACAC-3'。以 U6 为内参,通过 2^{-ΔΔCt} 法计算 miR-139-5p 的相对表达量。

1.6 酶联免疫吸附测定(enzyme-linked immunosorbent assay,ELISA)法检测血清 VEGFR-1 表达水平 取冻存血清,解冻后采用 ELISA 法检测血清 VEGFR-1 表达水平,试剂盒购自上海优选生物科技有限公司,实验操作严格按照试剂盒说明书进行。

1.7 随访 患者出院后每月通过电话或门诊方式进行随访,记录 MACE 发生情况。AMCE 包括再发胸痛、心力衰竭、脑卒中、再发心肌梗死、脏器出血、再次血运重建、支架内血栓、支架内再狭窄、死亡等事件^[14-15]。随访时间 6 个月。

1.8 统计学方法 应用 SPSS22.0 统计软件进行数

据分析。符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 LSD-*t* 检验;两组间比较采用成组 *t* 检验。不符合正态分布的计量资料以中位数(下四分位数,上四分位数)[*M*(*P*₂₅,*P*₇₅)]表示,组间比较采用非参数秩和检验。计数资料以例数(百分率)[*n*(%)]表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Pearson 相关分析探讨指标间的相关性。采用 Cox 回归分析血清 miR-139-5p 水平对 ACS 患者术后 MACE 发生风险的影响。通过受试者工作特征(receiver operating characteristic,ROC)曲线评估血清 miR-139-5p 表达水平预测 ACS 患者术后发生 MACE 的效能。通过 K-M 曲线分析不同组无 MACE 生存时间的差异。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组临床资料比较 三组 WBC、SCr、TG、LDL-C 和 LVEF 水平比较差异有统计学意义(*P* < 0.05)。与对照组相比,AMI 组 WBC、SCr、TG、LDL-C 水平更高,LVEF 降低,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。AMI 组 WBC、TG、LDL-C 和 Gensini 评分高于 UAP 组,LVEF 水平低于 UAP 组,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 1。

表 1 三组临床资料比较 [$\bar{x} \pm s$],*M*(*P*₂₅,*P*₇₅),*n*(%)]

组 别	例数	性别		年龄 (岁)	高血压	糖尿病	脑卒中	WBC (×10 ⁹ /L)	RBC (×10 ¹² /L)
		男	女						
AMI 组	76	53(69.74)	23(30.26)	60.00(49.25,73.75)	42(55.26)	21(27.63)	19(25.00)	8.12(6.87,10.62)**	4.48±0.57
UAP 组	100	59(59.00)	41(41.00)	66.00(56.00,74.00)	69(69.00)	28(28.00)	41(41.00)	6.01(5.01,7.49)	4.29±0.56
对照组	28	13(46.43)	15(53.57)	61.50(53.25,69.75)	16(57.14)	4(14.29)	9(32.14)	6.47(5.56,7.43)	4.35±0.43
<i>F</i> / <i>H</i> / <i>Z</i> / χ^2	—	5.112		3.387	3.829	2.311	4.980	36.898	2.826
<i>P</i>	—	0.078		0.184	0.147	0.315	0.083	<0.001	0.062

组 别	例数	SCr (μmol/L)	UA (μmol/L)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	LVEF (%)	Gensini 评分 (分)
AMI 组	76	69.00 (58.25,86.50)*	354.00 (298.25,441.25)	4.46 (3.62,5.19)	2.16±1.48**	2.43±0.83**	0.59 (0.54,0.65)**	60.00 (40.50,80.00)#
UAP 组	100	69.00 (54.25,81.00)*	346.00 (275.25,427.75)	3.88 (3.32,4.97)	1.70±0.92	2.30±0.81	0.65 (0.62,0.67)	15.00 (8.00,28.00)
对照组	28	59.00 (50.25,67.00)	331.50 (256.50,402.50)	4.13 (3.73,4.68)	1.65±0.55	2.28±0.60	0.66 (0.64,0.69)	—
<i>F</i> / <i>H</i> / <i>Z</i> / χ^2	—	11.939	2.046	2.869	3.512	4.613	27.503	8.337
<i>P</i>	—	0.003	0.132	0.238	0.032	0.011	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,**P* < 0.05;与 UAP 组比较,#*P* < 0.05

2.2 三组血清 miR-139-5p 和 VEGFR-1 表达水平比较 与对照组比较,UAP 组和 AMI 组血清 miR-139-5p 表达水平更高,VEGFR-1 表达水平更低,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。且 AMI 组血清 miR-139-5p 表

达水平较 UAP 组显著升高(*P* < 0.05),但两组血清 VEGFR-1 表达水平比较差异无统计学意义(*P* > 0.05)。见图 1。

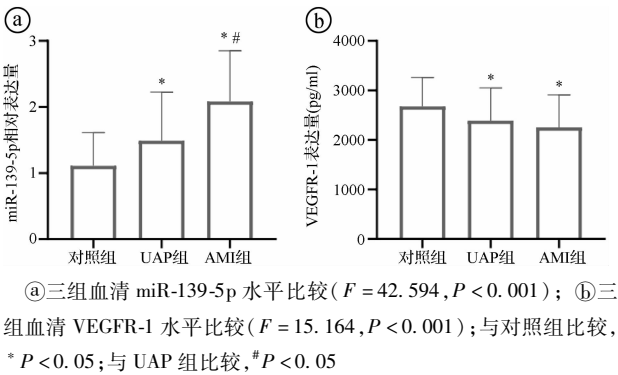


图 1 三组血清 miR-139-5p、VEGFR-1 表达水平比较图

2.3 ACS 患者血清 miR-139-5p 表达水平与 VEGFR-1 表达水平的相关性分析结果 Pearson 相关性分析结果显示,ACS 患者血清 miR-139-5p 表达水平与 VEGFR-1 表达水平呈负相关($r = -0.189, P = 0.010$)。见图 2。

2.4 MACE 组与非 MACE 组临床资料比较 176 例

ACS 患者失访 2 例。在随访期间,发生 MACE 29 例(MACE 组),其中再发胸痛 13 例,心力衰竭 6 例,再次血运重建 5 例,卒中 2 例,脏器出血 2 例,支架后再狭窄 1 例;未发生 MACE 145 例(非 MACE 组),两组出院后的用药情况差异无统计学意义($P > 0.05$)。与非 MACE 组比较,MACE 组血清 miR-139-5p、Gensini 评分、SCr 升高,LVEF 降低($P < 0.05$),但 VEGFR-1 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

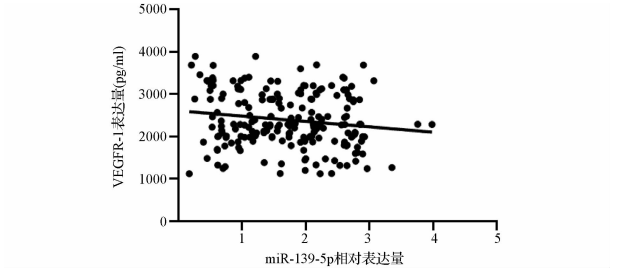


图 2 ACS 患者血清 miR-139-5p、VEGFR-1 表达水平的散点图

表 2 MACE 组与非 MACE 组临床资料比较 [($\bar{x} \pm s$), M(P_{25}, P_{75}), n(%)]										
组 别	例数	性别		年龄 (岁)	miR-139-5p	VEGFR-1 (pg/ml)	Gensini 评分 (分)	高血压	糖尿病	
		男	女							
非 MACE 组	145	90(62.07)	55(37.93)	65.00 (43.00,73.00)	1.63 (0.97,2.22)	2267.00 (1931.50,2896.50)	26.00 (6.00,50.00)	90(62.07)	41(28.28)	
MACE 组	29	21(72.41)	8(27.59)	66.00 (49.00,77.00)	2.65 (2.09,2.87)	2288.00 (2040.00,3873.50)	60.00 (14.44,98.00)	20(68.97)	8(27.59)	
$t/Z/\chi^2$	-	1.120		1.279	5.286	0.638	4.090	0.494	0.005	
P	-	0.290		0.201	<0.001	0.523	<0.001	0.482	0.940	
组 别	例数	脑卒中	WBC($\times 10^9/L$)	RBC($\times 10^{12}/L$)	SCr($\mu\text{mol}/L$)	UA($\mu\text{mol}/L$)	TC(mmole/L)	TG(mmole/L)		
非 MACE 组	145	45(31.03)	6.86 (4.38,8.40)	4.38 $\pm$ 0.56	67.00 (28.20,81.00)	357.30 $\pm$ 104.50	4.18 (2.96,5.06)	1.52 (0.87,2.15)		
MACE 组	29	14(48.28)	7.32 (4.82,10.08)	4.36 $\pm$ 0.64	75.00 (59.00,98.50)	392.18 $\pm$ 133.82	4.24 (2.96,5.15)	1.53 (0.90,2.33)		
$t/Z/\chi^2$	-	3.206	1.462	0.171	2.611	1.566	0.293	0.472		
P	-	0.073	0.144	0.870	0.009	0.119	0.637	0.607		
组 别	例数	LDL-C (mmol/L)	LVEF (%)	出院后用药情况						
				阿司匹林	氯吡格雷	替格瑞洛	他汀类药物	β -受体阻滞剂	ACEI/ARB/ARNI	
非 MACE 组	145	2.48 $\pm$ 0.86	0.64 (0.53,0.67)	133(91.72)	42(28.97)	112(77.24)	145(100.00)	104(71.72)	121(83.45)	
MACE 组	29	2.35 $\pm$ 0.85	0.62 (0.41,0.64)	25(86.21)	8(27.59)	22(75.86)	29(100.00)	19(65.52)	20(68.97)	
$t/Z/\chi^2$	-	0.783	2.312	0.881	0.829	0.026	-	0.449	3.330	
P	-	0.434	0.021	0.348	0.363	0.872	-	0.503	0.069	

注:血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitors,ACEI);血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂(angiotensin receptor blockers,ARB);血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(angiotensin receptor neprilysin inhibitors,ARNI)

2.5 血清 miR-139-5p 表达水平与 MACE 发生的关联性分析结果 以 MACE 发生情况为因变量(发生 =1,未发生 =0)进行 Cox 回归分析,经不同风险校正后结果显示,较高的血清 miR-139-5p 表达水平是促进 MACE 发生的危险因素($P < 0.05$)。见表 3。

2.6 血清 miR-139-5p 表达水平预测 ACS 患者术后发生 MACE 的效能分析结果 ROC 曲线分析结果显示,血清 miR-139-5p 表达水平能有效预测术后 MACE 发生[$AUC(95\%CI) = 0.81(0.73 \sim 0.89), P < 0.001$],其最佳截断值为 2.08,对应的灵敏度为 82.83%,特

异度为 66.28%。见图 3。进一步通过 K-M 曲线分析发现,血清 miR-139-5p 表达水平 ≥ 2.08 的 ACS 患者的无 MACE 生存时间较血清 miR-139-5p 表达水平 < 2.08 者更短,差异有统计学意义($P < 0.001$)。见图 4。

表 3 血清 miR-139-5p 表达水平与 MACE 发生的 Cox 回归分析结果

模 型	HR(95CI%)	P
Model 1	4.52(2.57 ~ 7.95)	<0.01
Model 2	4.92(2.71 ~ 8.93)	<0.01
Model 3	3.03(1.75 ~ 6.25)	<0.01

注:Model 1:仅以 miR-139-5p 为自变量;Model 2:在 Model 1 基础上校正年龄、性别、高血压、糖尿病、卒中;Model 3:在 Model 2 基础上校正 WBC、RBC、SCr、UA、TC、TG、LDL-C、LVEF、Gensini 评分

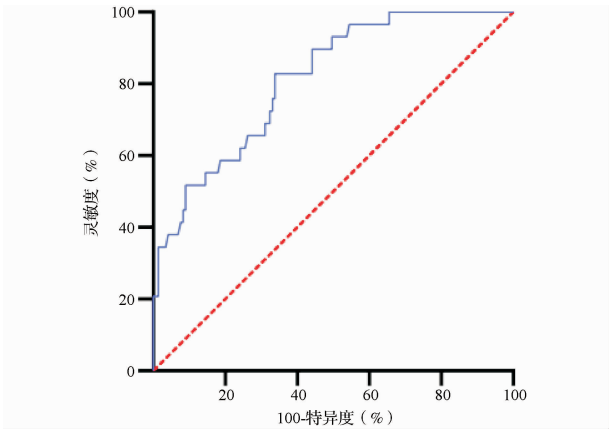


图 3 血清 miR-139-5p 表达水平预测 ACS 患者术后 MACE 发生的 ROC 曲线图

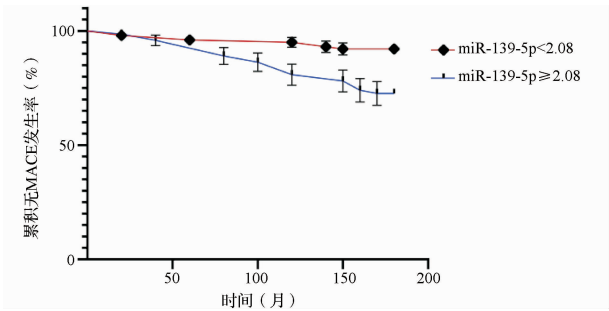


图 4 miR-139-5p 表达水平 ≥ 2.08 者与 miR-139-5p 表达水平 < 2.08 者的 K-M 曲线图

3 讨论

3.1 近年来,miRNAs 在心血管疾病中的作用逐渐受到关注,研究不同疾病状态下相关 miRNAs 的表达情况及调控机制对心血管疾病的诊治及进展评估具有重要意义。大量研究证实 miRNAs 与冠心病的发生、发展有关^[16-18]。作为其中的一员,miR-139-5p 可调控肿瘤细胞增殖、凋亡^[19],近期研究发现,miR-139-5p 与

内皮及平滑肌细胞增殖、迁移,以及心肌细胞凋亡、血管再生等心血管病理过程关系密切^[5-7]。Zhang 等^[20]研究发现,miR-139-5p 与血管生成密切相关。在平滑肌细胞模型中,miR-139-5p 可抑制胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 表达而促进血管平滑肌细胞增殖并抑制其凋亡^[6]。在缺氧诱导的心肌细胞凋亡模型中,孟宪玉等^[21]发现,miR-139-5p 可促进缺氧状态下心肌细胞凋亡。在颈动脉粥样硬化中,miR-139-5p 水平与颈动脉厚度密切相关^[22]。在心肌梗死患者中,Wang 等^[8]发现,miR-139-5p 在 AMI 中呈高表达,并可通过抑制 VEGFR-1 表达调控内皮细胞功能,进而影响 AMI 病情进展。VEGFR-1 作为一种跨膜蛋白,可与内皮细胞生长因子特异结合,在内皮和平滑肌细胞增殖、白细胞活化、血管生成等方面发挥重要作用。相关研究显示 VEGFR-1 可被 miR-139-5p 靶向激活并发挥功能^[23]。

3.2 目前,关于 miR-139-5p 在心血管疾病中的表达情况尚未定论。有研究发现,在大脑缺血再灌注损伤中,miR-139-5p 表达水平升高能够减轻缺氧引起的脑损伤,从而发挥负向调控作用^[24-25]。与既往研究相似,本研究结果显示 ACS 患者血清 miR-139-5p 表达水平升高,VEGFR-1 表达水平降低,且两指标呈负相关。进一步分析发现,血清 miR-139-5p 表达水平对预测 ACS 患者术后发生 MACE 具有应用价值,当 miR-139-5p 表达水平 ≥ 2.08 时,ACS 患者发生 MACE 的风险显著升高。笔者猜测当冠脉血管狭窄或闭塞时,miR-139-5p 被激活释放进入循环中,并可能通过以下途径来调控相关病理过程:(1)通过 c-jun/血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)/血小板衍生生长因子-B(platelet-derived growth factor-B, PDGF-B)通路降低内皮细胞增殖、迁徙和修复能力^[26],未被修复的内皮细胞更容易受到级联反应影响,从而加重血管阻塞;(2)通过影响 GLP-1 和 VEGFR-1 功能而促进平滑肌细胞增殖、迁徙,加重动脉粥样硬化^[6,8];(3)促进缺氧状态下心肌细胞凋亡,增加受损心肌面积,从而加重病情进展^[21]。

3.3 目前,关于 miR-139-5p 对 ACS 发生、发展的作用机制尚不明确。有关研究显示,在心肌缺血再灌注损伤中,miR-139-5p 具有潜在的心脏保护作用^[27],在心肌组织中高水平的 miR-139-5p 可通过蛋白激酶 B (protein kinase B, AKT)/糖原合成酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β) 信号通路消除细胞内氧化应激产物,并发挥抗凋亡作用^[28]。而在 H9C2 心肌母细胞中,miR-139-5p 可受 lncRNA H19 调控,通过调

节转录因子 Sox8 的活性减轻心肌细胞损伤^[29]。在大脑缺血再灌注损伤模型中,miR-139-5p 也可通过调控叉头框蛋白 O1/Kelch 样 ECH 相关蛋白 1/核转录因子红素 2 相关因子 2 轴发挥抗焦亡和血管保护作用^[30]。因此,关于 miR-139-5p 在心血管疾病中的具体作用及调控机制仍有待进一步研究。

综上所述,血清 miR-139-5p 和 VEGFR-1 表达水平与 ACS 关系密切,可能是影响 ACS 患者预后的独立危险因素。但本研究也有一定的局限性:(1)本研究仅为单中心研究,纳入研究对象代表性有限;(2)未能根据患者的治疗方案进行分层分析;(3)随访时间较短;(4)miR-139-5p 的具体作用机制尚需进一步研究。

参考文献

- [1] GBD 2016 Brazil Collaborators. Burden of disease in Brazil, 1990-2016: a systematic subnational analysis for the Global Burden of Disease Study 2016[J]. *Lancet*, 2018,392(10149):760-775.
- [2] Sattler SM, Skibshye L, Linz D, et al. Ventricular arrhythmias in first acute myocardial infarction: epidemiology, mechanisms, and interventions in large animal models[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2019,6:158.
- [3] Klein MD, Williams AK, Lee CR, et al. Clinical utility of CYP2C19 genotyping to guide antiplatelet therapy in patients with an acute coronary syndrome or undergoing percutaneous coronary intervention[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019,39(4):647-652.
- [4] Xu C, Dong M, Deng Y, et al. Relation of direct, indirect, and total bilirubin to adverse long-term outcomes among patients with acute coronary syndrome[J]. *Am J Cardiol*, 2019,123(8):1244-1248.
- [5] Ambros V. The functions of animal microRNAs[J]. *Nature*, 2004,431(7006):350-355.
- [6] Luo Y, Liang F, Wan X, et al. Hyaluronic acid facilitates angiogenesis of endothelial colony forming cell combining with mesenchymal stem cell via CD44/microRNA-139-5p pathway[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2022,10:794037.
- [7] Luo YF, Wan XX, Zhao LL, et al. MicroRNA-139-5p upregulation is associated with diabetic endothelial cell dysfunction by targeting c-jun [J]. *Aging (Albany NY)*, 2020,13(1):1186-1211.
- [8] Wang C, Yang D, Xu C, et al. MicroRNA-139-5p inhibits vascular endothelial cell viability and serves as a diagnostic biomarker in acute myocardial infarction patients[J]. *Exp Gerontol*, 2021,152:111453.
- [9] 中国医师协会急诊医师分会,国家卫健委能力建设与继续教育中心急诊学专家委员会,中国医疗保健国际交流促进会急诊急救分会.急性冠脉综合征急诊快速诊治指南(2019)[J]. *临床急诊杂志*,2019,20(4):253-262.
- [10] 孟军军,郭真力,宋明哲,等.STEMI 患者血清多克隆联合游离轻链与 PCI 术后心功能早期改善及预后的关联性分析[J]. *中国临床新医学*,2023,16(3):248-254.
- [11] Smith SC Jr, Dove JT, Jacobs AK, et al. ACC/AHA guidelines of percutaneous coronary interventions(revision of the 1993 PTCA guidelines)—executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (committee to revise the 1993 guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty)[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2001,37(8):2215-2239.
- [12] Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease[J]. *Am J Cardiol*, 1983,51(3):606.
- [13] 郑奋薇,蔡桂程,梁美莲,等.术前血清 miR-148a-3p 及 miR-139-5p 表达水平预测前列腺癌患者术后复发转移的价值[J]. *重庆医科大学学报*,2019,44(12):1612-1616.
- [14] Baluja A, Rodríguez-Mañero M, Cordero A, et al. Prediction of major adverse cardiac, cerebrovascular events in patients with diabetes after acute coronary syndrome[J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2020,17(1):1479164119892137.
- [15] Zhang Z, Chen M, Zhang L, et al. The impact of cytochrome 450 and paraoxonase polymorphisms on clopidogrel resistance and major adverse cardiac events in coronary heart disease patients after percutaneous coronary intervention[J]. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2020,21(1):1.
- [16] Li SH, Zhang YY, Sun YL, et al. Inhibition of microRNA-802-5p inhibits myocardial apoptosis after myocardial infarction via Sonic Hedgehog signaling pathway by targeting PTCH1[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2021,25(1):326-334.
- [17] Li Q,Xu Y,Lv K,et al.Small extracellular vesicles containing miR-486-5p promote angiogenesis after myocardial infarction in mice and nonhuman primates[J]. *Sci Transl Med*, 2021,13(584):eabb0202.
- [18] Gabisonia K, Prosdocimo G, Aquaro GD, et al. MicroRNA therapy stimulates uncontrolled cardiac repair after myocardial infarction in pigs[J]. *Nature*, 2019,569(7756):418-422.
- [19] Chen JA, Yu Y, Xue C, et al. Low microRNA-139 expression associates with poor prognosis in patients with tumors: a meta-analysis[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2019,18(4):321-331.
- [20] Zhang Z, Song C, Wang T, et al. MiR-139-5p promotes neovascularization in diabetic retinopathy by regulating the phosphatase and tensin homolog[J]. *Arch Pharm Res*, 2021,44(2):205-218.
- [21] 孟宪玉,白雪,杨晓敏.微小 RNA-139-5p 在缺氧诱导的原代心肌细胞凋亡中的作用及机制[J]. *中华高血压杂志*,2019,27(10):937-944.
- [22] 白蓓蓓,刘伟,王海萍.微小 RNA-139-5p 对 AS 患者血管平滑肌细胞增殖和迁移作用的研究[J]. *东南大学学报(医学版)*, 2020,39(4):447-451.
- [23] Jiao W, Zhang J, Wei Y, et al. MiR-139-5p regulates VEGFR and downstream signaling pathways to inhibit the development of esophageal cancer[J]. *Dig Liver Dis*, 2019,51(1):149-156.
- [24] Yao Y, Hu S, Zhang C, et al. Ginsenoside Rd attenuates cerebral ischemia/reperfusion injury by exerting an anti-pyrototic effect via the miR-139-5p/FoxO1/Keap1/Nrf2 axis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2022,105:108582.
- [25] Fei S, Cao L, Li S. MicroRNA-139-5p alleviates neurological deficit in hypoxic-ischemic brain damage via HDAC4 depletion and BCL-2 activation[J]. *Brain Res Bull*, 2021,169:73-80.
- [26] Luo YF, Wan XX, Zhao LL, et al. MicroRNA-139-5p upregulation

is associated with diabetic endothelial cell dysfunction by targeting c-jun [J]. Aging(Albany NY), 2020,13(1):1186-1211.

[27] Varga ZV,Zvara A,Faragó N,et al. MicroRNAs associated with ischemia-reperfusion injury and cardioprotection by ischemic pre- and postconditioning: protectomiRs[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2014, 307(2):H216-H227.

[28] Li T, Liang S, Zhang Y, et al. Effects of microRNA-139 on myocardial cell injury induced by oxidative stress[J]. Int J Clin Exp Med, 2015,8(11):19994-20001.

[29] Gong LC, Xu HM, Guo GL, et al. Long non-coding RNA H19 protects H9c2 cells against hypoxia-induced injury by targeting microrNA-139[J]. Cell Physiol Biochem, 2017,44(3):857-869.

[30] Yao Y, Hu S, Zhang C, et al. Ginsenoside Rd attenuates cerebral ischemia/reperfusion injury by exerting an anti-pyrototic effect via the miR-139-5p/FoxO1/Keap1/Nrf2 axis[J]. Int Immunopharmacol, 2022,105:108582.

[收稿日期 2023-03-02][本文编辑 余 军 吕文娟]

本文引用格式
高彦琳,成 威,朱梦宇,等. 急性冠脉综合征患者血清 miR-139-5p 表达水平与短期预后的关联性分析[J]. 中国临床新医学,2023,16(7): 705-711.

论著

系统性红斑狼疮患者外周血 AC007278. 2、MX2 表达水平与疾病活动度及补体水平的关联性分析

房 丽, 叶 婷, 刘 睿

基金项目: 湖北省临床医学科研项目(编号:BL2018028)

作者单位: 430000 湖北,武汉亚心总医院肾内科(房 丽,刘 睿); 430000 武汉,中部战区总医院肾脏病科(叶 婷)
作者简介: 房 丽,大学本科,医学学士,主治医师,研究方向:肾脏疾病的诊治。E-mail:fangli9185k@163.com
通信作者: 刘 睿,医学硕士,副主任医师,研究方向:肾脏疾病的诊治。E-mail:liurui0204@163.com

[摘要] **目的** 分析系统性红斑狼疮(SLE)患者外周血长链非编码 RNA AC007278. 2、MX 动力蛋白样 GTP 酶 2(MX2)表达水平与疾病活动度、补体水平的关联性。**方法** 招募 2018 年 11 月至 2020 年 2 月武汉亚心总医院及中部战区总医院收治的 SLE 患者 168 例(SLE 组)。根据患者入院 24 h 内进行 SLE 疾病活动指数-2000(SLEDAI-2000)评分,其中疾病活动度为无活动者 42 例,轻度活动者 45 例,中度活动者 42 例,重度活动者 39 例。招募同期健康人群 80 名作为对照组。比较不同组的临床资料,采用 Pearson 相关分析探讨 AC007278. 2、MX2 水平与补体 C3、C4 水平及疾病活动度的相关性,采用多元线性回归分析影响 SLE 疾病活动度的因素。**结果** SLE 组 AC007278. 2、MX2 水平高于对照组,补体 C3、C4 及白细胞(WBC)、淋巴细胞、血小板(PLT)、血红蛋白(Hb)水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。Pearson 相关分析结果显示,SLE 患者 AC007278. 2、MX2 水平与补体 C3、C4 水平呈负相关($P<0.05$),与 SLEDAI-2000 评分呈正相关($P<0.05$)。多元线性回归分析结果显示,AC007278. 2($\beta=0.410$)、MX2($\beta=0.512$)与 SLE 疾病活动度呈正关联($P<0.05$),补体 C3($\beta=-0.362$)、C4($\beta=-0.528$)与 SLE 疾病活动度呈负关联($P<0.05$)。**结论** SLE 患者外周血 AC007278. 2、MX2 表达水平升高,与 SLE 疾病活动度及补体 C3、C4 具有关联性。

[关键词] 系统性红斑狼疮; AC007278. 2; MX 动力蛋白样 GTP 酶 2; 疾病活动度; 补体

[中图分类号] R 593.24*1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2023)07-0711-05
doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2023.07.14

Analysis on the correlation of expression levels of AC007278. 2 and MX2 in the peripheral blood of the systemic lupus erythematosus patients with disease activity and complement level FANG Li, YE Ting, LIU Rui. Department of Nephrology, Wuhan Asia General Hospital, Hubei 430000, China

[Abstract] **Objective** To analyze the correlation of expression levels of long non-coding RNA AC007278. 2 and MX dynamin-like GTPase 2(MX2) in the peripheral blood of the systemic lupus erythematosus(SLE) patients with