

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2022. 09. 05

论著 · 临床

急性 ST 段抬高型心肌梗死患者血浆 UCA1、miR-1 表达水平及相关性分析

侯维维, 郭良敏, 王春彬

作者单位: 610000 西南交通大学附属医院/成都市第三人民医院心内科/成都市心血管病研究所

通信作者: 侯维维, E-mail: 10030380@qq.com

【摘要】目的 探讨急性 ST 段抬高型心肌梗死 (STEMI) 患者血浆尿路上皮癌抗原 1 (UCA1)、微小 RNA-1 (miR-1) 表达与心肌损伤指标的相关性。**方法** 选取 2016 年 3 月—2021 年 3 月成都市第三人民医院心内科收治的 STEMI 患者 124 例为研究对象 (STEMI 组), 同期医院健康体检者 116 例为健康对照组, 2 组受试者均采集血浆进行 UCA1、miR-1 表达及心肌损伤指标肌酸激酶同工酶 (CK-MB)、肌钙蛋白 I (cTnI) 水平检测, 应用 Pearson 相关分析血浆 UCA1 表达与 miR-1、cTnI、CK-MB 水平的相关性。采用 ROC 曲线分析各项指标预测 STEMI 的价值。**结果** STEMI 组血浆 UCA1 表达水平显著低于健康对照组 ($t/P = 31.648 / < 0.001$), 而 miR-1 表达水平及 cTnI、CK-MB 水平均显著高于健康对照组 ($t/P = 32.786 / < 0.001$, $17.663 / < 0.001$, $24.383 / < 0.001$)。经 Pearson 法分析, 血浆 UCA1 表达与 miR-1、cTnI、CK-MB 呈负相关性 ($r = -0.755$, -0.581 , -0.646 , $P < 0.001$)。经 ROC 曲线分析结果表明, 血浆 UCA1、miR-1 表达及 cTnI、CK-MB 水平预测 AMI 的 AUC 分别为 0.992、0.995、0.982、0.972。**结论** ST 段抬高型心肌梗死患者血浆 UCA1 表达显著降低, 而 miR-1 表达显著升高, 两者呈负相关关系, 可成为早期预测 ST 段抬高型心肌梗死的新型标志物。

【关键词】 ST 段抬高型心肌梗死; 尿路上皮癌抗原-1; 微小 RNA-1; 心肌损伤; 相关性

【中图分类号】 R542.2⁺2 **【文献标识码】** A

Expression of UCA1 and miR-1 in plasma of patients with acute ST segment elevation myocardial infarction and its correlation analysis

Hou Weiwei, Guo Liangmin, Wang Chunbin. Department of Cardiology, Affiliated Hospital to South-west China Jiaotong University/Third People's Hospital of Chengdu/Chengdu Cardiovascular Disease Research Institute, Sichuan Province, Chengdu 610000, China

Corresponding author: Hou Weiwei, E-mail: 10030380@qq.com

【Abstract】 Objective To explore the correlation between the expression of plasma urothelial carcinoma antigen 1 (UCA1), microRNA-1 (miR-1) and myocardial injury in patients with acute ST segment elevation myocardial infarction (STEMI).

Methods One hundred and twenty-four patients with STEMI admitted to the Cardiovascular Department of Third Chengdu People's Hospital from March 2016 to March 2021 were selected as the study subjects (STEMI group), and 116 health examinees in the same period were selected as the healthy control group. Plasma was collected from both groups to detect the expression of UCA1, miR-1 and the levels of creatine kinase isoenzyme (CK-MB) and troponin I (cTnI), the indicators of myocardial injury. Pearson correlation analysis was used to analyze the expression of plasma UCA1 and the expression of miR-1, cTnI Correlation of CK-MB levels. The ROC curve is used to analyze various indicators to predict the value of STEMI.

Results The expression level of UCA1 in STEMI group was significantly lower than that in healthy control group ($t/P = 31.648 / < 0.001$), while the expression level of miR-1, cTnI and CK-MB in STEMI group were significantly higher than that in healthy control group ($t/P = 32.786 / < 0.001$, $17.663 / < 0.001$, $24.383 / < 0.001$). Pearson analysis showed that the expression of UCA1 in plasma was negatively correlated with miR-1, cTnI, CK-MB ($r = -0.755$, -0.581 , -0.646 , $P < 0.001$). The ROC curve analysis showed that the AUC of AMI predicted by the expression of UCA1, miR-1 and the levels of cTnI and CK-MB were 0.992, 0.995, 0.982 and 0.972 respectively.

Conclusion The expression of UCA1 in plasma of patients with ST segment elevation myocardial infarction is significantly decreased, while the expression of miR-1 is significantly increased, which is negatively correlated, and can become a new marker for early prediction of ST segment elevation myocardial infarction.

【Key words】 ST segment elevation myocardial infarction; Urothelial carcinoma antigen 1; Micro RNA-1; Myocardial injury; Relevance

急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 多是因寒冷刺激、暴饮暴食、激动、过劳引起的持续性冠状动脉缺血缺氧,是我国常见急重症,由于病情凶险、预后差,导致病死率一直居高不下,对此需尽早发现、诊断、治疗^[1]。ST 段抬高型心肌梗死是心电图表现为 ST 段弓背向上抬高曲线的 AMI 类型,可伴病理性 Q 波,误诊、漏诊率仍较高,导致治疗时机被延误,故需寻找特异性好、灵敏度高的诊断标志物^[2]。近年来随着基因学及相关临床研究备受关注,学者发现非编码 RNA 常在恶性病变中发挥重要作用^[3]。尿路上皮癌抗原 1 (urothelial cancer antigen 1, UCA1) 是一种发现于膀胱移行的长链非编码 RNA,参与了癌胚基因发生、发展过程,目前已有研究证实其在尿路上皮癌中存在异常表达^[4]。但目前关于 UCA1 与 AMI 关系研究较少,处于探索阶段。基于以往研究结果,本文分析了 AMI 患者中 UCA1 表达情况,并探索了 UCA1 表达与 miR-1 及心肌损伤指标的相关性,以此探究 ST 段抬高型心肌梗死的发生机制,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2016 年 3 月—2021 年 3 月成都市第三人民医院心内科收治的 STEMI 患者 124 例为研究对象 (STEMI 组),其中男 75 例,女 49 例,年龄 54~61 (59.35 ± 4.22) 岁,体质量 58~64 (61.12 ± 3.26) kg,体质量指数 22.90~24.52 (23.51 ± 2.01) kg/m²。同期医院健康体检者 116 例为健康对照组,其中男 66 例,女 50 例,年龄 55~63 (59.41 ± 4.57) 岁,体质量 59~66 (62.33 ± 3.45) kg,体质量指数 23.01~24.27 (23.51 ± 2.01) kg/m²。2 组性别、年龄、体质量等比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。本研究通过医院伦理评审委员会审核,全部受试者均知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 纳入标准:① STEMI 诊断符合“急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南 (2019)”^[5]中关于急性 AMI 诊断标准;② 经心电图检查,发现病理性 Q 波;经冠状动脉造影检查,冠状动脉内存在血栓。排除标准:① 既往有心室扩大、心肌病、心力衰竭、房颤者;② 合并血液系统、自身免疫性疾病者;③ 合并急性脑血管疾病者。

1.3 检测指标与方法 STEMI 组患者入组后第 2 天、健康对照组于体检当日晨起抽取受检者空腹外周静脉血 10 ml,分装 2 管,其中 1 管 5 ml,1 500 r/min 离心 10 min,取血清存放于冰箱 (-20℃) 待检。使用全自动生化检测仪 (日本希森公司 Sysmexbx-5000 型) 检测心肌损伤标志物包括肌钙蛋白 I (troponin I, cTnI)、肌

酸激酶同工酶 (creatin kinase isoenzyme, CK-MB)。另 1 管 5 ml 加抗凝后取血浆,使用定量聚合酶链反应检测 miR-1、UCA1 表达水平。提取总 RNA 进行反转录,按照试剂盒要求提取血浆中总 RNA, UCA1 和 miR-1 引物序列由上海吉凯基因公司提供, miR-1 上游引物序列: 5'-GGGGTGAATGTAAAGAA-3', 下游引物序列: 5'-TGCCTGTCGTGGAGTC-3'; UCA1 上游引物序列: 5'-ACGCTAACTGGCACCTTGTT-3', 下游引物序列: 5'-TGGGGATTACTGGGGTAGGG-3', 采用实时荧光定量 PCR 仪 (ABI 公司 PRISM 7900 型), 严格按照说明书进行逆转录。建立 PCR 反应体系 20 μl: PCR Master Mix 10 μl, 目的引物 1 μl, 通用引物 1 μl, 无 DNA 酶水 7 μl, 模板 CDAN 1 μl, 扩增条件: 3 min 95℃, 40 个循环, 77℃ 20 s, 72℃ 20 s, 60℃ 20 s, 95℃ 15 s。miR-1、UCA1 相对表达水平采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 表示。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 20.0 统计学软件进行处理。符合正态分布计量资料用 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 t 检验; 血浆 UCA1 表达与 miR-1、cTnI、CK-MB 相关性采用 Pearson 相关分析, 血浆 UCA1、miR-1 表达及血清 cTnI、CK-MB 预测价值采用 ROC 曲线分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组受试者 UCA1、miR-1 表达及 cTnI、CK-MB 水平比较 STEMI 组血浆 UCA1 表达低于健康对照组, 而 miR-1 表达及 cTnI、CK-MB 水平高于健康对照组, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 1。

表 1 2 组 UCA1、miR-1 表达及 cTnI、CK-MB 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)
Tab. 1 Comparison of UCA1, miR-1 expression and cTnI, CK-MB levels between 2 groups

组别	例数	UCA1	miR-1	cTnI (ng/L)	CK-MB (U/L)
健康对照组	116	1.53 ± 0.37	0.26 ± 0.05	1.21 ± 0.14	21.13 ± 4.55
STEMI 组	124	0.43 ± 0.11	1.85 ± 0.52	2.46 ± 0.75	42.44 ± 8.32
t 值		31.648	32.786	17.663	24.383
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 相关性分析 Pearson 分析结果表明, 血浆 UCA1 表达与 miR-1 表达及 cTnI、CK-MB 均呈显著负相关 ($r/P = -0.755、-0.581、-0.646, P < 0.001$)。

2.2 各项指标预测 STEMI 的 ROC 曲线分析 经 ROC 曲线分析, 血浆 UCA1、miR-1 表达水平及 cTnI、CK-MB 水平预测 STEMI 的 AUC 分别为 0.992、0.995、0.982、0.972, 见表 2、图 1。

3 讨论

急性心肌梗死是临床常见疾病, 其发病率和病死

表 2 血浆 UCA1、miR-1 表达及 cTnI、CK-MB 水平预测 STEMI 的效能

Tab. 2 Efficiency of plasma UCA1, miR-1 expression and cTnI, CK - MB levels in predicting STEMI

指标	Cut-off 值	AUC	95% CI	P	敏感度	特异度	约登指数
UCA1	0.600	0.992	0.981 ~ 0.998	<0.001	1.000	0.984	0.984
miR-1	0.360	0.995	0.987 ~ 0.998	<0.001	0.976	1.000	0.976
cTnI	1.470	0.982	0.959 ~ 0.986	<0.001	0.984	0.966	0.949
CK-MB	29.340	0.972	0.949 ~ 0.989	<0.001	0.903	1.000	0.903

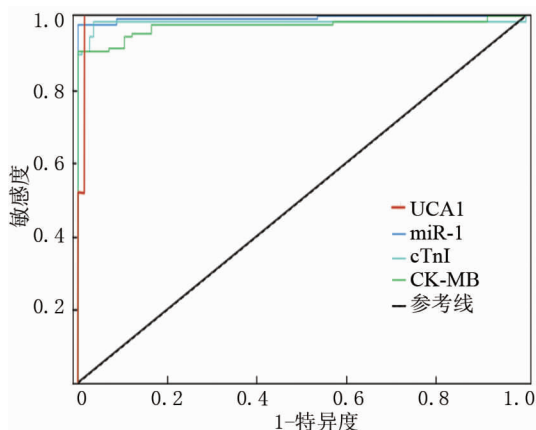


图 1 血浆 UCA1、miR-1 及血清 cTnI、CK-MB 预测 STEMI 的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curve of plasma UCA1, miR-1 and serum cTnI, CK-MB in predicting STEMI

率均较高,给人民生命健康带来巨大的威胁,造成沉重的社会和经济负担。其发病主要是因冠状动脉血流减少、急性梗阻引起的心肌缺血缺氧,早期可出现持续性剧烈胸痛后疼痛,随着病情恶化,可并发心力衰竭、休克、心律失常。ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)患者具有典型的缺血性胸痛,一般持续时间超过 20 min,在心电图检查中可见典型 ST 段抬高表征,威胁患者生存质量和健康,需尽早诊治^[6-7]。目前多项研究表明,采用冠状动脉介入、药物治疗能够解除 AMI 患者动脉血流受限,改善心肌供血和预后。但常规介入和药物治疗的整体疗效受治疗时机影响,无法有效保证整体预后。因此,早期准确诊断显得尤为重要。随着临床对 AMI 病理机制研究不断深入,学者发现非编码 RNA 在多种疾病发生发展中存在重要意义,蔡华荣等^[8]研究发现长链非编码 RNA UCA1 在非小细胞肺癌中存在异常表达失调,且有学者通过动物实验,发现长链 RNA 作为核受体信号转导的共激活因子,可引起心室肌收缩功能障碍,故学者推测长链非编码 RNA 在 AMI 诊断中可能存在一定价值^[9]。

本研究结果表明,STEMI 组相较于健康对照人群,cTnI、CK-MB 水平明显升高,UCA1 表达显著降低,说

明 cTnI、CK-MB、UCA1 在 AMI 人群中存在异常表达,可作为预测心肌损伤的重要生物指标。UCA1 是一种存在于血浆中的长链非编码 RNA,最早在膀胱移行细胞癌中发现,可在膀胱癌中出现异常表达,但无编码蛋白质的功能,故常作为诊断膀胱癌的潜在标志物^[10]。近年来随着学者研究不断深入,发现 UCA1 在心肌损伤中也有一定异常表现。推测原因是,在高糖刺激下,心肌细胞 UCA1 可逐渐减少,导致机体热休克蛋白被抑制,加速心肌细胞凋亡,同时还可促使细胞色素 C 释放、线粒体功能下降,减少心肌葡萄糖摄取,降低葡萄糖转运体 4 水平,从而影响心肌能量代谢,加重心力衰竭^[11-12]。本研究经 Pearson 相关分析发现,UCA1 表达与 cTnI、CK-MB 水平呈负相关,考虑是由于 UCA1 表达在心功能保护中发挥一定作用,与刘崇韬等^[13]研究结果相符。

miR-1 是心脏中表达丰度较高的 miRNA,且特异表达于心肌细胞。miR-1 在抑制转录后基因表达中具有一定作用,可介导细胞分化、增殖,促进靶向 mRNA 降解过程中负向调节功能,在心肌细胞中存在特异性表达,且对心血管病变发生、发展有着重要作用^[14]。本结果显示,STEMI 组 miR-1 表达高于健康对照组,分析原因,系机体发生 AMI 后,可通过受损破裂的心肌细胞渗入至体循环,加入微囊泡主动分泌,使得 miR-1 表达水平升高^[15]。而经相关性分析,miR-1 与 UCA1 表达呈负相关性,是因为 miR-1 可通过介导氧化,下调 UCA1 表达,当机体发生 AMI 后,miR-1 表达升高,从而间接或直接影响 UCA1 结合,抑制 UCA1 表达,随之 miR-1 降低,UCA1 可从受损心肌释放至血液中,使得体内 UCA1 水平逐渐上升。此外,通过线性回归分析,miR-1 会对血浆 UCA1 表达产生显著的负向影响关系,但 cTnI、CK-MB 并不会对血浆 UCA1 表达产生直接关系,说明 AMI 体内 UCA1 表达含量变化与 miR-1 更具有直接关系,可能是因 miR-1、UCA1 有着相同特点,均直接参与调控心肌重塑过程,是心血管病变重要的靶向分子和生物标志物^[16]。

综上所述,STEMI 患者存在 UCA1 表达降低,且与 miR-1 cTnI、CK-MB 均呈显著负相关,可为今后 STEMI

疾病诊断、病情评估、预后预测提供科学依据。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

侯维维:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;郭良敏:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;王春杉:课题设计,进行统计学分析,论文撰写

参考文献

[1] 张悦,刘焯然,汤婷婷,等. 尿路上皮癌抗原 1 在子宫内膜异位症患者位在内膜中的表达及意义[J]. 中国妇幼保健,2017,32(22):5733-5735. DOI:10.7620/zgfybj.j.issn.1001-4411.2017.22.79.
Zhang Y, Liu KR, Tang TT, et al. Expression and significance of urothelial carcinoma associated antigen 1 in eutopic endometrium of patients with endometriosis[J]. Maternal & Child Health Care of China,2017,32(22):5733-5735. DOI:10.7620/zgfybj.j.issn.1001-4411.2017.22.79.

[2] Shan L,Liu C,Ma C. High expression of serum UCA1 may be a potential biomarker for clinical diagnosis of gastric cancer[J]. Clin Lab, 2019, 65 (9): 1719-1725. DOI: 10. 7754/Clin. Lab. 2019. 190317.

[3] 蔡静静,周永春. 长链非编码 RNA 尿路上皮癌胚抗原 1 在实体瘤中的作用和机制[J]. 中国医药,2019,14(4):166-169. DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2019.04.039.
Cai JJ,Zhou YC. Roles and mechanisms of long non-coding RNA urothelial cancer associated 1 in solid tumors[J]. China Medicine,2019,14(4):166-169. DOI:10.3760/j.issn.1673-4777.2019.04.039.

[4] 张争,杨阳,宋毅,等. 尿路上皮癌胚抗原 1 (UCA1) 在人膀胱癌组织及膀胱癌细胞株中特异表达[J]. 中国生物化学与分子生物学报,2012,28(1):66-70.
Zhang Z, Yang Y, Song Y, et al. Specific expression of urothelial carcinoma antigen 1 in human bladder carcinoma tissues and cultured bladder cancer cells[J]. Chinese Journal of Biochemistry and Molecular Biology,2012,28(1):66-70.

[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. 急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南(2019)[J]. 中华心血管病杂志,2019,47(10):766-783.

[6] 王琴,江希,王引利. 急性心肌梗死患者血浆 MEG3 及 UCA1 表达水平与冠状动脉病变的相关性[J]. 贵州医科大学学报,2021,46(2):232-237. DOI: 10.19367/j.cnki.2096-8388.2021.02.018.
Wang Q, Jiang X, Wang YL. Correlation between the expression levels of serum MEG3 and UCA1 and coronary artery lesions in patients with acute myocardial infarction[J]. Journal of Guizhou Medical University, 2021, 46 (2): 232-237. DOI: 10. 19367/j. cnki. 2096-8388. 2021. 02. 018.

[7] 牟沧浪,杜春华,高苏芬,等. LncRNA-UCA1、HMGB1/RAGE 在非小细胞肺癌中的表达和意义[J]. 重庆医科大学学报,2020,45(11):1545-1550. DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002400.
Mou CL, Du CH, Gao SS, et al. Expression and significance of lncRNA-UCA1, HMGB1/RAGE in non-small cell lung cancer [J]. Journal of Chongqing Medical University, 2020, 45(11):1545-1550. DOI:10.13406/j.cnki.cyx.002400.

[8] 蔡华荣,王志强,江跃全. 长链非编码 RNA UCA1 靶向调控 miR-185-5p 对非小细胞肺癌 A549 细胞的作用及其机制[J]. 中国肿

瘤生物治疗杂志,2018,25(6):555-561. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2018.06.002.
Cai HR, Wang ZQ, Jiang YQ. Effect and mechanism of lncRNA UCA1 target regulating miR-185-5p on non-small cell lung cancer A549 cell[J]. Chinese Journal of Cancer Biotherapy,2018,25(6):555-561. DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2018.06.002.

[9] Wongtrakoongate P, Riddick G, Fucharoen S, et al. Association of the Long Noncoding RNA steroid receptor RNA activator (SRA) with TrxG and PRC2 complexes [J]. PLoS Genet, 2015, 11(10):e1005615.

[10] 田建海,李晓娟,郭怀远,等. 膀胱癌组织中 UCA1, miR-141 的表达及临床意义[J]. 中国医药导报,2019,16(20):121-124.
Tian JH, Li XJ, Guo HY, et al. Expression and clinical significance of UCA1 and miR-141 in bladder cancer tissue [J]. China Medical Herald,2019,16(20):121-124.

[11] 程琳,孙荣凯,付茂辉,等. 膀胱癌细胞及组织中长链非编码 RNA UCA1、miR-195 表达变化及其与患者预后的关系[J]. 山东医药,2018,58(46):11-15. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2018.46.003.
Cheng L, Sun RK, Fu MH, et al. Expression of UCA1 and miR-195 in bladder cancer cells and tissues and its correlation [J] Shandong Medical Journal,2018,58(46):11-15. DOI:10.3969/j.issn.1002-266X.2018.46.003.

[12] Zhao W, Sun C, Cui Z. A long noncoding RNA UCA1 promotes proliferation and predicts poor prognosis in glioma[J]. Clin Transl Oncol,2017,19(6):735-741.

[13] 刘崇韬,翁志远,郑志虹. 急性心肌梗死患者血浆中 MEG3 和 UCA1 的表达水平及临床意义[J]. 心血管康复医学杂志,2019,28(3):285-289. DOI:10.3969/j.issn.1008-0074.2019.03.06.

[14] 何亚磊,魏引,蔡叶锐,等. 急性冠状动脉综合征患者血浆 miR-133a、miR-208b 表达水平及其与心肌损伤和冠状动脉病变程度的相关性[J]. 疑难病杂志,2021,20(4):329-333. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2021.04.002.
He YL, Wei Y, Cai YR, et al. Plasma expression levels of miR-133a and miR-208b in patients with acute coronary syndrome and their correlation with the degree of myocardial injury and coronary artery disease[J]. Chin J Diffic and Compl Cas, 2021, 20(4):329-333. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2021.04.002.

[15] 胡龙刚,安毅. 急性心肌梗死患者血浆中 microRNA-1、尿路上皮癌相关 1 基因的表达及临床意义[J]. 中国循证心血管医学杂志,2017,9(12):1468-1470,1477. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4055.2017.12.16.
Hu LG, An Y. Expressions and clinical significance of plasma microRNA-1 and urothelial carcinoma associated 1 gene in patients with acute myocardial infarction [J]. Chinese Journal of Evidence-Bases Cardiovascular Medicine, 2017, 9(12):1468-1470,1477. DOI:10.3969/j.issn.1674-4055.2017.12.16.

[16] Jin B, Gong Y, Li H, et al. C/EBP beta promotes the viability of human bladder cancer cell by contributing to the transcription of bladder cancer specific lncRNA UCA1 [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 506(3):674-679.

(收稿日期:2022-05-25)