

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.08.003

心血管疾病专题

慢性心力衰竭患者血浆外泌体 LncRNA H19、miR-214 表达与炎症因子和左心室重构的关系

苏布道, 梁戎, 灵小, 苏日娜



基金项目: 内蒙古自治区自然科学基金资助项目[2017MS(LH)0851]

作者单位: 010010 呼和浩特, 内蒙古自治区人民医院心血管内科(苏布道、灵小、苏日娜), 干部保健所(梁戎)

通信作者: 梁戎, E-mail: liangrong5618@163.com

【摘要】目的 分析慢性心力衰竭(CHF)患者血浆外泌体长链非编码 RNA H19(LncRNA H19)、微小 RNA-214(miR-214)表达与血清炎症因子和左心室重构的关系。**方法** 选取 2020 年 7 月—2022 年 9 月内蒙古自治区人民医院心血管内科收治 CHF 患者 120 例为 CHF 组,另选取同期医院体检健康志愿者 40 例为健康对照组。采用实时荧光定量聚合酶链式反应检测血浆外泌体 LncRNA H19、miR-214 表达,酶联免疫吸附法检测炎症因子[白介素(IL)-1 β 、IL-6、IL-18、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)]水平,超声心动图检测左心室重构指标[左心室舒张末期内径(LVEDD)、左心室后壁厚度(LVPWT)、舒张末期室间隔厚度(IVST)和左心室心肌质量指数(LVMI)]。通过 StarBase 数据库预测 LncRNA H19 与 miR-214 的关系。采用 Pearson/Spearman 相关性分析 CHF 患者血浆外泌体 LncRNA H19、miR-214 表达与纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级、炎症因子和左心室重构指标的相关性。绘制受试者工作特征曲线(ROC)获得血浆外泌体 LncRNA H19、miR-214 预测 CHF 患者发生左心室重构的效能。**结果** 与健康对照组比较,CHF 组血浆外泌体 LncRNA H19 表达和血清 IL-1 β 、IL-6、IL-18、TNF- α 水平及 LVEDD、LVPWT、IVST、LVMI 升高,miR-214 表达降低($t = 15.837, 93.717, 86.669, 103.761, 76.500, 9.953, 29.647, 30.652, 13.832, 11.256, P$ 均 < 0.001)。NYHA 心功能分级 II 级、III 级、IV 级 CHF 患者血浆外泌体 LncRNA H19 表达和血清 IL-1 β 、IL-6、IL-18、TNF- α 水平及 LVEDD、LVPWT、IVST、LVMI 依次升高,miR-214 表达依次降低($F = 247.164, 182.669, 259.385, 298.349, 235.816, 196.860, 171.320, 182.099, 179.760, 138.863, P$ 均 < 0.001)。经 StarBase 数据库预测,LncRNA H19 与 miR-214 存在互补序列。Pearson/Spearman 相关性分析显示,CHF 患者血浆外泌体 LncRNA H19 与 IL-1 β 、IL-6、IL-18、TNF- α 、NYHA 心功能分级、LVEDD、LVPWT、IVST、LVMI 呈正相关,与 miR-214 呈负相关($r = 0.739, 0.774, 0.789, 0.767, 0.899, 0.753, 0.735, 0.743, 0.752, -0.885, P$ 均 < 0.001);miR-214 与 IL-1 β 、IL-6、IL-18、TNF- α 、NYHA 心功能分级、LVEDD、LVPWT、IVST、LVMI 呈负相关($r = -0.785, -0.783, -0.779, -0.773, -0.839, -0.761, -0.767, -0.745, -0.751, -0.885, P$ 均 < 0.001)。血浆外泌体 LncRNA H19、miR-214 及二项联合预测左心室重构的曲线下面积(AUC)分别为 0.780、0.779、0.877,二项联合的 AUC 高于单项预测($Z = 3.026, 3.114, P = 0.003, 0.002$)。**结论** CHF 患者血浆外泌体 LncRNA H19 高表达,miR-214 低表达,与 CHF 患者炎症反应和左心室重构密切相关,可能成为 CHF 患者病情严重程度和左心室重构的评估指标。

【关键词】 心力衰竭,慢性;血浆外泌体;长链非编码 RNA H19;微小 RNA-214;炎症因子;左心室重构**【中图分类号】** R541.6 **【文献标识码】** A

The relationship between the expression of LncRNA H19 and miR-214 in plasma exosomes and inflammatory factors and left ventricular remodeling in patients with chronic heart failure Su Budao*, Liang Rong, Ling Xiao, Su Rina.*

Department of Cardiology Medicine, People's Hospital of Inner Mongolia Autonomous Region, Hohhot 010010, China

Corresponding author: Liang Rong, E-mail: liangrong5618@163.com

Funding program: Natural Science Foundation of Inner Mongolia Autonomous Region[2017MS(LH)0851]

【Abstract】 Objective To analyze the relationship between the expression of long chain non coding RNA H19(LncRNA H19) and microRNA-214(miR-214) in plasma extracellular vesicles of patients with chronic heart failure(CHF), inflammatory factors, and left ventricular remodeling. **Methods** From July 2020 to September 2022, 120 CHF patients were selected as the CHF group, and 40 healthy volunteers were selected as the healthy control group. The expression of LncRNA H19 and miR-214 in plasma exosomes was detected by real-time fluorescence quantitative Polymerase chain reaction, and the

inflammatory factor [interleukin (IL)-1 was detected by enzyme-linked immunosorbent assay β , IL-6, IL-18, Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α)] Horizontal, echocardiographic detection of left ventricular remodeling indicators [left ventricular end diastolic diameter (LVEDD), left ventricular posterior wall thickness (LVPWT), end diastolic interventricular septal thickness (IVST), and left ventricular myocardial mass index (LVMI)]. Predict the relationship between LncRNA H19 and miR-214 through the StarBase database. Pearson/Spearman correlation analysis was used to investigate the correlation between the expression of plasma exosomes LncRNA H19 and miR-214 in CHF patients and the New York Heart Association (NYHA) cardiac function grading, inflammatory factors, and left ventricular remodeling indicators. Draw the receiver operating characteristic curve (ROC) to obtain the efficacy of plasma extracellular vesicles LncRNA H19 and miR-214 in predicting left ventricular remodeling in CHF patients. **Results** Compared with the healthy control group, the CHF group showed plasma exosomes LncRNA H19 expression and serum IL-1 β , IL-6, IL-18, TNF- α , and LVEDD, LVPWT, IVST, and LVMI increased, while the expression of miR-214 decreased ($t=15.837, 93.717, 86.669, 103.761, 76.500, 9.953, 29.647, 30.652, 13.832, 11.256$, all $P<0.001$). The expression of plasma extracellular LncRNA H19 and serum IL-1 in patients with NYHA grade II, III, and IV CHF β , IL-6, IL-18, TNF- α , the levels of LVEDD, LVPWT, IVST, and LVMI increased sequentially, while the expression of miR-214 decreased sequentially ($F=247.164, 182.669, 259.385, 298.349, 235.816, 196.860, 171.320, 182.099, 179.760, 138.863$, all $P<0.001$). According to the StarBase database prediction, there is a complementary sequence between LncRNA H19 and miR-214. Pearson/Spearman correlation analysis showed that plasma exosomes LncRNA H19 and IL-1 in CHF patients β , IL-6, IL-18, TNF- α , NYHA cardiac function grading, LVEDD, LVPWT, IVST, LVMI were positively correlated, but negatively correlated with miR-214 ($r=0.739, 0.774, 0.789, 0.767, 0.899, 0.753, 0.735, 0.743, 0.752, -0.885$, $P<0.001$); miR-214 and IL-1 β , IL-6, IL-18, TNF- α , NYHA cardiac function grading, LVEDD, LVPWT, IVST, and LVMI were negatively correlated ($r=-0.785, -0.783, -0.779, -0.773, -0.839, -0.761, -0.767, -0.745, -0.751, -0.885$, all $P<0.001$). The area under the curve (AUC) of plasma extracellular vesicles LncRNA H19, miR-214, and binomial combination for predicting left ventricular remodeling were 0.780, 0.779, and 0.877, respectively. The AUC of binomial combination was higher than that of single prediction ($Z=3.026, 3.114, P=0.003, 0.002$). **Conclusion** The high expression of LncRNA H19 and low expression of miR-214 in plasma exosomes of CHF patients are closely related to inflammatory response and left ventricular remodeling, and may become an evaluation index for the severity of CHF patients' condition and left ventricular remodeling.

【Key words】 Heart failure, chronic; Plasma exosomes; Long non-coding RNA H19; MicroRNA-214; Inflammatory factors; Left ventricular remodeling

慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)是临床常见的一种由心脏结构或功能异常导致的射血功能受损或心室充盈的临床综合征,近年来随着人口老龄化的持续发展和各种心血管疾病患者生存期的延长,CHF发生率逐年上升,给我国造成了巨大的公共卫生负担^[1-3]。左心室重构(left ventricular remodeling, LVR)是心力衰竭发生发展的病理基础,炎症反应在LVR中发挥重要作用^[4-5]。寻找可反映CHF炎症反应和LVR的生物标志物对改善患者预后至关重要。研究表明,外泌体非编码RNA能通过调控炎症反应和LVR等参与心力衰竭发生发展^[6]。长链非编码RNA(long non-coding RNA, LncRNA)H19是最先被发现的LncRNA之一,LncRNA H19能促进心肌细胞炎症反应^[7]。微小RNA(microRNA, miRNA)-214是一种广泛保守的miRNA,研究报道miR-214能抑制心肌细胞炎症反应^[8]。现分析CHF患者血浆外泌体LncRNA H19、miR-214表达与炎症因子和左心室重构的关系,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取2020年7月—2022年9月内蒙古自治区人民医院心血管内科收治CHF患者120例为CHF组,其中男46例,女74例,年龄43~87(60.93±9.03)岁;病程3~17(10.54±2.64)年;纽约心脏病协会(New York Heart Association, NYHA)心功能分级^[9]:Ⅱ级44例,Ⅲ级40例,Ⅳ级36例;诱发疾病:冠心病54例,扩张型心肌病21例,原发性高血压45例;合并症:慢性肾脏病14例,慢性阻塞性肺疾病11例,糖尿病9例,中枢性睡眠呼吸暂停16例。另选取同期医院体检健康志愿者40例为健康对照组,其中男15例,女25例,年龄39~76(61.52±8.44)岁。2组性别、年龄等一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究已经获得医院伦理委员会批准(2020-02-0321),受试者及家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①符合《慢性心力衰竭基层诊疗指南(2019年)》^[10]中CHF诊断标准;②年龄≥18岁。(2)排除标准:①急性心力衰竭;

②先天性心脏疾病;③妊娠及哺乳期妇女;④造血、免疫、神经系统损害;⑤合并严重肝肾功能不全、恶性肿瘤。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 血浆外泌体 LncRNA H19、miR-214 基因表达检测:使用枸橼酸钠采血管收集受试人员空腹静脉血 3 ml,离心留取血浆置于离心管,再次离心收集上清液保存于离心管,放置于 -80℃ 冰箱冻存。室温下解冻血浆取 1 ml 至离心管,经缓冲液 XBP、XWP、XE 350 加入和离心后,孵育再离心收集洗脱液。透射电子显微镜(日立高新技术公司,型号:HT7800)观察分离所得血浆外泌体(直径为 30 ~ 150 nm 类圆形双层膜囊泡)。取血浆外泌体 200 μl,Trizol 试剂盒(赛默飞世尔科技公司)提取血清总 RNA,鉴定纯度、浓度合格后,Takara 反转录试剂盒(北京智杰方远科技有限公司)合成 cDNA,反应条件:37℃ 1 h、80℃ 5 s。按照 SYBR® Premix Ex Taq™ 试剂盒(南京诺唯赞生物科技股份有限公司)进行实时荧光定量聚合酶链式反应,反应体系共 20 μl:cDNA 1 μl、上下游引物各 0.5 μl、Universal miRNA qPCR primer 0.5 μl、2 × TransStart® Top Green qPCR SurperMix 10 μl、无核酸酶水 7.5 μl;反应条件:95℃ 90 s(1 次),95℃ 30 s、63℃ 30 s、72℃ 15 s(循环 40 次)。LncRNA H19 以 GAPDH 为内参,miR-214 以 U6 为内参,2^{-ΔΔCT}法计算血浆外泌体 LncRNA H19、miR-214 相对表达量。LncRNA H19 正向引物:5'-TCCCAGAACCCACAACATGAA-3',反向引物:5'-TTCACCTTCCAGAGCCGATTC-3'; GAPDH 正向引物:5'-AGCCACATCGCTCAGACAC-3',反向引物:5'-GCCCAATACGACCAAATCC-3';miR-214 正向引物:5'-CGTGTGCAAATCCATGCAA-3',反向引物:5'-CGTGTGCAAATCCATGCAA-3';U6 正向引物:5'-CTCGCTTCGCGACACA-3',反向引物:5'-AACGCTTCACGAATTTCCGT-3'。

1.3.2 血清炎性因子检测:患者入院翌日晨和健康对照组体检时采集空腹肘静脉血 3 ml,离心留取上层血清,采用酶联免疫吸附法(武汉纯度生物科技有限公司)检测白介素(interleukin, IL)-1β、IL-6、IL-18、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)水平。

1.3.3 超声心动图检查:研究对象均采用 M 型彩色多普勒超声诊断仪(荷兰飞利浦,型号:EPIQ7)行超声心动图检查,参考《超声心动图评估心脏收缩和舒张功能临床应用指南》^[11]通过双平面法(改良 Simpson)检测左心室舒张末期内径(left ventricular end diastolic diameter, LVEDD)、左心室后壁厚度(left ventricular

posterior wall thickness, LVPWT)、舒张末期室间隔厚度(interventricular septal thickness, IVST),使用体表面积校正左心室质量计算左心室心肌质量指数(left ventricular myocardial mass index, LVMI)。

1.4 统计学方法 选用 SPSS 28.0 软件对数据统计分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验,多组比较采用 *F* 检验;计数资料以频数或率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。Pearson 相关或 Spearman 秩相关系数描述血浆外泌体 LncRNA H19、miR-214 与临床指标之间的相关性;绘制受试者工作特征曲线(receiver operator characteristics curve, ROC)获得血浆外泌体 LncRNA H19、miR-214 预测 CHF 患者发生左心室重构的效能,采用 *Z* 检验比较曲线下面积(area under curve, AUC)差异。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血浆外泌体 LncRNA H19、miR-214 表达比较 CHF 组血浆外泌体 LncRNA H19 表达高于健康对照组,miR-214 表达低于健康对照组(*P* < 0.01),见表 1。

表 1 健康对照组与 CHF 组血浆外泌体 LncRNA H19、miR-214 表达比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Comparison of the expression of LncRNA H19 and miR-214 in plasma exosomes between the healthy control group and the CHF group

组别	例数	LncRNA H19	miR-214
健康对照组	40	1.18 ± 0.20	1.61 ± 0.33
CHF 组	120	1.87 ± 0.33	0.99 ± 0.21
<i>t</i> 值		15.837	11.256
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.2 不同 NYHA 心功能分级 CHF 患者血浆外泌体 LncRNA H19、miR-214 表达比较 NYHA 心功能分级Ⅱ级、Ⅲ级、Ⅳ级 CHF 患者血浆外泌体 LncRNA H19 表达依次升高,miR-214 表达依次降低(*P* < 0.01),见表 2。

表 2 不同 NYHA 心功能分级 CHF 患者血浆外泌体 LncRNA H19、miR-214 表达比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of Plasma Extracellular LncRNA H19 and miR-214 Expressions in CHF Patients with Different NYHA Cardiac Function Grades

组别	例数	LncRNA H19	miR-214
Ⅱ级	44	1.50 ± 0.15	1.21 ± 0.12
Ⅲ级	40	1.88 ± 0.11	0.99 ± 0.07
Ⅳ级	36	2.22 ± 0.17	0.78 ± 0.14
<i>F</i> 值		247.164	138.863
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.3 2 组血清炎性因子和左心室重构指标比较
CHF 组血清 IL-1 β 、IL-6、IL-18、TNF- α 水平高于健康对照组 ($P < 0.01$), 见表 3。CHF 组 LVEDD、LVPWT、IVST、LVMI 高于健康对照组 ($P < 0.01$), 见表 4。

2.4 不同 NYHA 心功能分级 CHF 患者血清炎性因子和左心室重构指标比较
NYHA 心功能分级 II 级、III 级、IV 级 CHF 患者血清 IL-1 β 、IL-6、IL-18、TNF- α 水平依次升高 ($P < 0.01$), 见表 5。NYHA 心功能分级 II 级、III 级、IV 级 CHF 患者 LVEDD、LVPWT、IVST、LVMI 依次升高 ($P < 0.01$), 见表 6。

2.5 CHF 患者血浆外泌体 LncRNA H19、miR-214 表达与炎性因子、NYHA 心功能分级和左心室重构指标的相关性
经 StarBase 数据库 <https://starbase.sysu.edu.cn/> 预测, LncRNA H19 与 miR-214 存在互补序列,

见图 1。Pearson/Spearman 相关性分析显示, CHF 患者血浆外泌体 LncRNA H19 与 IL-1 β 、IL-6、IL-18、TNF- α 、NYHA 心功能分级、LVEDD、LVPWT、IVST、LVMI 呈正相关, 与 miR-214 呈负相关 ($P < 0.01$); miR-214 与 IL-1 β 、IL-6、IL-18、TNF- α 、NYHA 心功能分级、LVEDD、LVPWT、IVST、LVMI 呈负相关 ($P < 0.01$), 见表 7。

2.6 血浆外泌体 LncRNA H19、miR-214 预测 CHF 患者发生左心室重构的效能
绘制血浆 LncRNA H19、miR-214 预测 CHF 患者发生左心室重构的 ROC 曲线, 并计算 AUC。结果显示, 血浆外泌体 LncRNA H19、miR-214 及二者联合预测左心室重构的 AUC 分别为 0.780、0.779、0.877, 二者联合的 AUC 高于单项预测 ($Z = 3.026, 3.114, P = 0.003, 0.002$), 见表 8、图 2。

表 3 健康对照组与 CHF 组血清炎性因子水平比较 ($\bar{x} \pm s, \text{ng/L}$)

Tab. 3 Comparison of serum inflammatory factor levels between healthy control group and CHF group

组别	例数	IL-1 β	IL-6	IL-18	TNF- α
健康对照组	40	30.43 \pm 5.82	53.89 \pm 11.04	34.41 \pm 3.71	49.10 \pm 6.96
CHF 组	120	331.08 \pm 33.66	339.19 \pm 19.79	170.67 \pm 8.01	215.08 \pm 20.48
<i>t</i> 值		93.717	86.669	103.761	76.500
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 4 健康对照组与 CHF 组左心室重构指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 4 Comparison of left ventricular remodeling indicators between the healthy control group and the CHF group

组别	例数	LVEDD (mm)	LVPWT (mm)	IVST (mm)	LVMI (g/m^2)
健康对照组	40	40.82 \pm 5.61	9.16 \pm 1.11	8.97 \pm 1.02	80.89 \pm 8.25
CHF 组	120	50.34 \pm 3.90	15.20 \pm 1.15	15.07 \pm 1.11	108.39 \pm 16.44
<i>t</i> 值		9.953	29.647	30.652	13.832
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 5 不同 NYHA 心功能分级 CHF 患者血清炎性因子水平比较 ($\bar{x} \pm s, \text{ng/L}$)

Tab. 5 Comparison of Serum Inflammatory Factor Levels in CHF Patients with Different NYHA Cardiac Function Grades

级别	例数	IL-1 β	IL-6	IL-18	TNF- α
II 级	44	294.85 \pm 22.92	317.02 \pm 9.35	162.13 \pm 3.53	192.98 \pm 10.81
III 级	40	332.09 \pm 8.06	339.93 \pm 5.73	169.91 \pm 1.92	214.54 \pm 5.00
IV 级	36	366.29 \pm 15.77	360.61 \pm 9.98	179.95 \pm 4.00	237.70 \pm 10.61
<i>F</i> 值		182.669	259.385	298.349	235.816
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 6 不同 NYHA 心功能分级 CHF 患者左心室重构指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 6 Comparison of Left Ventricular Remodeling Indicators in CHF Patients with Different NYHA Cardiac Function Grades

级别	例数	LVEDD (mm)	LVPWT (mm)	IVST (mm)	LVMI (g/m^2)
II 级	44	46.06 \pm 2.17	13.96 \pm 0.75	13.89 \pm 0.59	90.78 \pm 8.96
III 级	40	50.54 \pm 0.87	15.26 \pm 0.24	15.08 \pm 0.29	108.79 \pm 3.30
IV 级	36	54.42 \pm 2.29	16.38 \pm 0.64	16.25 \pm 0.70	125.60 \pm 10.55
<i>F</i> 值		196.860	171.320	182.099	179.760
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 7 CHF 患者血浆外泌体 LncRNA H19、miR-214 表达与 NYHA 心功能分级、炎症因子和左心室重构指标的相关性

Tab. 7 Correlation between the expression of plasma exosomes LncRNA H19 and miR-214 in CHF patients and NYHA cardiac function grading, inflammatory factors, and left ventricular remodeling indicators

项 目	LncRNA H19		miR-214	
	r 值	P 值	r 值	P 值
IL-1β	0.739	<0.001	-0.785	<0.001
IL-6	0.774	<0.001	-0.783	<0.001
IL-18	0.789	<0.001	-0.779	<0.001
TNF-α	0.767	<0.001	-0.773	<0.001
NYHA 心功能分级	0.899	<0.001	-0.839	<0.001
LVEDD	0.753	<0.001	-0.761	<0.001
LVPWT	0.735	<0.001	-0.767	<0.001
IVST	0.743	<0.001	-0.745	<0.001
LVMi	0.752	<0.001	-0.751	<0.001
LncRNA H19	-	-	-0.885	<0.001
miR-214	-0.885	<0.001	-	-



图 1 LncRNA H19 与 miR-214 互补序列示意图

Fig. 1 Schematic diagram of complementary sequences of LncRNA H19 and miR-214

表 8 LncRNA H19、miR-214 预测 CHF 患者发生左心室重构的效能比较

Tab. 8 Comparison of the efficacy of LncRNA H19 and miR-214 in predicting left ventricular remodeling in CHF patients

指 标	截断值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	约登指数
LncRNA H19	≥2.00	0.780	0.695 ~ 0.850	0.525	0.925	0.450
miR-214	≤1.03	0.779	0.694 ~ 0.849	0.763	0.675	0.438
二项联合		0.877	0.804 ~ 0.930	0.825	0.800	0.625

3 讨 论

CHF 是所有心血管疾病的必然终点,主要因原发性心肌损害和异常引起,尽管近年来在其预防、诊疗和综合管理等领域取得较大进展,心脏再同步治疗等治疗技术和“新四联”药物被应用于 CHF 治疗,但 CHF 再住院率和病死率仍然居高不下^[12-13]。目前临床已普遍使用 B 型钠尿肽或 N 末端 B 型利钠肽前体诊断 CHF 和评估其病情、预后,但二者易受到性别、年龄、肥胖、肾功能、药物、贫血等多种因素影响^[14],还需寻找新的生物标志物。

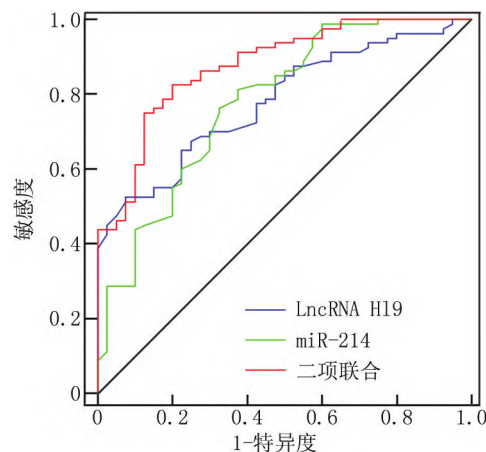


图 2 LncRNA H19、miR-214 预测 CHF 患者发生左心室重构的 ROC 曲线

Fig. 2 Receiver operating characteristic of LncRNA H19 and miR-214 predicting left ventricular remodeling in CHF patients

左心室重构是 CHF 发生发展和决定病情、预后的病理基础,其过程涉及炎症反应、氧化应激、细胞凋亡、细胞纤维化等诸多机制,炎症反应能通过促进心肌细胞凋亡促进左心室重构^[4-5]。IL-1β、IL-6、IL-18、TNF-α 是临床常用的炎症因子指标。目前临床主要通过超声心动图评估左心室重构,左心室重构后表现为 LVEDD、LVPWT、IVST、LVMi 升高^[4,11]。本研究结果显示,与健康对照组比较,CHF 组血清 IL-1β、IL-6、IL-18、TNF-α 水平和 LVEDD、LVPWT、IVST、LVMi 升高,说明 CHF 患者存在明显的炎症反应和左心室重构,符合 CHF 患者病理变化。结果还显示,NYHA 心功能分级 II 级、III 级、IV 级 CHF 患者血清 IL-1β、IL-6、IL-18、TNF-α 水平和 LVEDD、LVPWT、IVST、LVMi 依次升高,说明 CHF 患者随着病情加重,炎症反应和左心室重构会进一步加重。

外泌体是来源于多种细胞的一种直径 30 ~ 150 nm 的囊泡,能通过运载脂质、蛋白质、非编码 RNA 等物质传递细胞和组织间的信息,其内携带的多种遗传物质能通过自分泌和旁分泌途径被细胞、组织、器官吸收,参与多种病理生理过程^[15]。近年研究表明,非编码 RNA 能通过调控炎症反应、氧化应激、细胞凋亡、细胞纤维化等诸多机制参与左心室重构过程^[16]。LncRNA H19 是最早被证实的肿瘤相关 LncRNA^[17]。近年研究发现,LncRNA H19 还参与其他疾病过程,Wang 等^[18]研究报道,LncRNA H19 在心肌细胞代谢紊乱中发挥至关重要的作用,与心脏功能密切相关。Luo 等^[19]研究报道,敲低或抑制 LncRNA H19 能减少心肌细胞炎症因子 IL-1β、IL-6、TNF-α 表达,抑制心肌细胞

缺血/再灌注后炎症反应和凋亡。Tang 等^[20] 研究报道,抑制 LncRNA H19 能减少糖尿病大鼠心肌细胞炎症反应和凋亡,促进大鼠心功能改善。上述研究表明,LncRNA H19 与心肌细胞炎症反应和凋亡密切相关。本研究结果显示,CHF 患者血浆外泌体 LncRNA H19 表达上调,并随着 NYHA 心功能分级增加而上调,说明血浆外泌体 LncRNA H19 表达上调参与 CHF 发生发展。结果还显示,CHF 患者血浆外泌体 LncRNA H19 与 IL-1 β 、IL-6、IL-18、TNF- α 、LVEDD、LVPWT、IVST、LVMI 呈正相关,说明血浆外泌体 LncRNA H19 高表达与 CHF 炎症反应和左心室重构有关。最近 Choong 等^[21] 研究也报道,下调 LncRNA H19 能抑制小鼠心肌梗死后左心室重构。

miR-214 是一种骨代谢关键调控的 miRNA^[22]。近年研究发现,miR-214 还参与其他疾病过程,陈贻人等^[23] 研究报道,上调 miR-214 表达能抑制脂多糖诱导的 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、Bax 表达,抑制心肌细胞炎症反应和凋亡。Lan 等^[24] 研究报道,上调 miR-214 表达能抑制缺氧诱导的 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 和丙二醛、超氧化物歧化酶表达,抑制心肌细胞炎症反应和氧化应激,改善心肌细胞损伤。上述研究表明,miR-214 能通过抑制炎症反应改善心肌损伤。同时 Gholaminejad 等^[25] 通过基因集富集分析发现,miR-214 在心力衰竭中差异表达,可能是心力衰竭新的标志物。本研究结果显示,CHF 患者血浆外泌体 miR-214 表达下调,并随着 NYHA 心功能分级增加而下调,说明血浆外泌体 miR-214 表达下调参与 CHF 发生发展。结果还显示,CHF 患者血浆外泌体 miR-214 与 IL-1 β 、IL-6、IL-18、TNF- α 、LVEDD、LVPWT、IVST、LVMI 呈负相关,说明血浆外泌体 miR-214 低表达与 CHF 炎症反应和左心室重构有关。Du 等^[26] 实验也报道,上调 miR-214 能抑制心肌梗死后左心室重构。

研究表明,LncRNA 能通过海绵 miRNA 调控相关病理过程^[27]。笔者通过 StarBase 数据库预测发现,LncRNA H19 与 miR-214 存在互补序列,相关性分析也发现,LncRNA H19 与 miR-214 在 CHF 患者血浆外泌体中表达呈负相关,提示 LncRNA H19 与 miR-214 可能共同通过炎症反应和左心室重构参与 CHF 过程。张苾榕等^[28] 研究也显示,沉默 LncRNA H19 能靶向上调 miR-214,抑制心肌细胞炎症反应和凋亡,改善心肌损伤。最后本研究通过绘制 ROC 曲线分析外泌体 LncRNA H19、miR-214 表达对 CHF 患者发生左心室重构的效能发现,血浆 LncRNA H19、miR-214 及二者联合预测左心室重构的 AUC 分别为 0.780、0.779、0.877,

二项联合的 AUC 最大,这说明血浆外泌体 LncRNA H19、miR-214 可能成为 CHF 患者左心室重构的评估指标,且二者联合检测能提升其评估价值。

综上所述,CHF 患者血浆外泌体 LncRNA H19 表达升高,miR-214 表达降低,二者可能共同影响 CHF 患者病情严重程度、炎症反应和左心室重构。但本研究结果仍需多中心研究验证。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

苏布道:设计研究方案,收集整理数据,论文撰写;梁戎:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;灵小:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;苏日娜:收集数据,进行统计学分析,论文修订

参考文献

- [1] 中华医学会老年医学分会心血管疾病学组,《老年慢性心力衰竭诊治中国专家共识》编写组. 老年人慢性心力衰竭诊治中国专家共识(2021)[J]. 中华老年医学杂志,2021,40(5):550-561. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2021.05.002. Cardiovascular Group, Geriatrics Branch, Chinese Medical Association, Editing Group of Chinese Expert Consensus on the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure in the Elderly. Chinese experts consensus on the diagnosis and treatment of chronic heart failure in the elderly[J]. Chin J Geriatr, 2021, 40(5):550-561. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2021.05.002.
- [2] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2021 概要[J]. 心脑血管病防治,2022,22(4):20-36,40. DOI: 10.3969/j.issn.1009-816x.2022.04.002. The Writing Committee of the Report on Cardiovascular Health and Diseases in China. Report on cardiovascular health and diseases in China 2021: An updated summary[J]. Cardio-Cerebrovasc Dis Prev Treat, 2022, 22(4):20-36, 40. DOI: 10.3969/j.issn.1009-816x.2022.04.002.
- [3] 中国心衰中心联盟,苏州工业园区心血管健康研究院,中国心血管健康联盟. 中国心衰中心工作报告(2021)——心力衰竭患者的诊疗现状[J]. 中国介入心脏病学杂志,2022,30(5):328-336. DOI: 10.3969/j.issn.1004-8812.2022.05.002. China Heart Failure Center Alliance, Suzhou Industrial Park Cardiovascular Health Research Institute, China Cardiovascular Health Alliance. Work report of China Heart Failure Center (2021)——Current status of diagnosis and treatment of patients with heart failure[J]. Chin J Intervent Cardiol, 2022, 30(5):328-336. DOI: 10.3969/j.issn.1004-8812.2022.05.002.
- [4] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组,中国医师协会心力衰竭专业委员会,中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018[J]. 中华心力衰竭和心肌病杂志:中英文,2018,2(4):196-225. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-3076.2018.12.002. Heart Failure Group, Cardiovascular Branch of Chinese Medical Association, Heart Failure Professional Committee of Chinese Medical Doctor Association, Editorial Board of Chinese Journal of Cardiovas-

- cular Disease. Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of heart failure 2018[J]. Chin J Heart Fail & Cardiomyopathy, 2018, 2(4): 196-225. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2096-3076. 2018. 12. 002.
- [5] 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 国家心血管病专家委员会心力衰竭专业委员会, 中华心力衰竭和心肌病杂志编辑委员会. 心力衰竭生物标志物临床应用中国专家共识[J]. 中华心力衰竭和心肌病杂志, 2022, 6(3): 175-192. DOI: 10. 3760/cma. j. cn101460-20220810-00071.
- Chinese Heart Failure Association of Chinese Medical Doctor Association, National Expert Committee on Cardiovascular Diseases and Professional Committee on Heart Failure, Editorial Board of Chinese Journal of Heart Failure and Cardiomyopathy. Chinese expert consensus on clinical application of biomarkers for heart failure [J]. Chin J Heart Fail & Cardiomyopathy, 2022, 6(3): 175-192. DOI: 10. 3760/cma. j. cn101460-20220810-00071.
- [6] Zheng D, Huo M, Li B, et al. The role of exosomes and exosomal microRNA in cardiovascular disease[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 8: 616161. DOI: 10. 3389/fcell. 2020. 616161.
- [7] Han Y, Dong B, Chen M, et al. LncRNA H19 suppresses pyroptosis of cardiomyocytes to attenuate myocardial infarction in a PBX3/CYP1B1-dependent manner[J]. Mol Cell Biochem, 2021, 476(3): 1387-1400. DOI: 10. 1007/s11010-020-03998-y.
- [8] 杨曦艳, 关晓楠, 赵文淑, 等. miR-214-5p 靶向 PAK4 对缺血再灌注大鼠的心肌损伤和免疫反应的调节作用[J]. 中国病理生理杂志, 2020, 36(3): 394-400. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-4718. 2020. 03. 002.
- Yang XY, Guan XN, Zhao WS, et al. Regulatory effect of miR-214-5p on myocardial injury and immune response in ischemia-reperfusion rats by targeting PAK4[J]. Chin J Pathophysiol, 2020, 36(3): 394-400. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-4718. 2020. 03. 002.
- [9] Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (committee to update the 1997 exercise testing guidelines) [J]. J Am Coll Cardiol, 2002, 40(8): 1531-1540. DOI: 10. 1016/s0735-1097(02)02164-2.
- [10] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 慢性心力衰竭基层诊疗指南(2019 年)[J]. 中华全科医师杂志, 2019, 18(10): 936-947. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1671-7368. 2019. 10. 008.
- Chinese Medical Association, Chinese Medical Journals Publishing House, Chinese Society of General Practice, et al. Guideline for primary care of chronic heart failure (2019) [J]. Chin J Gen Pract, 2019, 18(10): 936-947. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1671-7368. 2019. 10. 008.
- [11] 中华医学会超声医学分会超声心动图学组, 中国医师协会心血管分会超声心动图专业委员会. 超声心动图评估心脏收缩和舒张功能临床应用指南[J]. 中华超声影像学杂志, 2020, 29(6): 461-477. DOI: 10. 3760/cma. j. cn131148-20200227-00115.
- Echocardiography Group, Echocardiography Branch of Chinese Medical Association, Echocardiography Professional Committee of Cardiovascular Branch of Chinese Medical Doctor Association. Clinical application guidelines for echocardiography to evaluate systolic and diastolic function [J]. Chin J Ultrasonogr, 2020, 29(6): 461-477. DOI: 10. 3760/cma. j. cn131148-20200227-00115.
- [12] 中华医学会心电生理和起搏分会, 中国医师协会心律学专业委员会. 心脏再同步治疗慢性心力衰竭的中国专家共识(2021 年修订版)[J]. 中华心律失常学杂志, 2021, 25(6): 465-478. DOI: 10. 3760/cma. j. cn113859-20210901-00177.
- Chinese Society of Pacing and Electrophysiology, Chinese Society of Arrhythmias. Chinese expert consensus on the cardiac resynchronization therapy in patients with chronic heart failure (update 2021) [J]. Chin J Arrhythm, 2021, 25(6): 465-478. DOI: 10. 3760/cma. j. cn113859-20210901-00177.
- [13] 中国医师协会心血管内科医师分会, 中国心衰中心联盟, 《慢性心力衰竭“新四联”药物治疗临床决策路径专家共识》工作组. 慢性心力衰竭“新四联”药物治疗临床决策路径专家共识[J]. 中国循环杂志, 2022, 37(8): 769-781. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-3614. 2022. 08. 003.
- Chinese College of Cardiovascular Physicians, Chinese Heart Failure Center Alliance, The Task Force for Expert Consensus Decision Pathway for Quadruple Pharmacotherapy Management of Chronic Heart Failure. Expert consensus on decision-making pathway for quadruple pharmacotherapy management of chronic heart failure [J]. Chinese Circulation Journal, 2022, 37(8): 769-781. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-3614. 2022. 08. 003.
- [14] 中国医师协会检验医师分会心血管专家委员会. B 型利钠肽及 N 末端 B 型利钠肽前体实验室检测与临床应用中国专家共识[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(35): 2738-2754. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112137-20220714-01553.
- Cardiovascular Expert Committee of Laboratory Physician Branch of Chinese Medical Doctor Association. Chinese expert consensus on laboratory detection and clinical application of B-type natriuretic peptide and N-terminal B-type natriuretic peptide precursors [J]. Natl Med J China, 2022, 102(35): 2738-2754. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112137-20220714-01553.
- [15] 马晓楠, 路陆, 黄琰潼, 等. 外泌体 microRNA 在心血管疾病中的研究进展及其法医学应用前景[J]. 法医学杂志, 2022, 38(2): 258-262. DOI: 10. 12116/j. issn. 1004-5619. 2020. 400911.
- Ma XN, Lu L, Huang YT, et al. Research progress of exosomal microRNA in cardiovascular disease and its forensic application prospects [J]. Journal of Forensic Medicine, 2022, 38(2): 258-262. DOI: 10. 12116/j. issn. 1004-5619. 2020. 400911.
- [16] Laura Francés J, Musolino E, Papait R, et al. Non-coding RNAs in cell-to-cell communication: Exploiting physiological mechanisms as therapeutic targets in cardiovascular pathologies[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(3): 2205. DOI: 10. 3390/ijms24032205.
- [17] 朱敏, 郝雪艳, 杜伯雨. LncRNA H9 在肿瘤发病中的作用机制研究进展[J]. 中国免疫学杂志, 2021, 37(7): 883-887. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-484X. 2021. 07. 022.
- Zhu M, Xi XY, Du BY. Research progress on the mechanism of LncRNA H9 in tumor pathogenesis [J]. Chinese J Immunol, 2021, 37(7): 883-887. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-484X. 2021. 07. 022.

- [18] Wang SH, Zhu XL, Wang F, et al. LncRNA H19 governs mitophagy and restores mitochondrial respiration in the heart through pink1/parkin signaling during obesity[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(6):557. DOI:10.1038/s41419-021-03821-6.
- [19] Luo H, Wang J, Liu D, et al. The lncRNA H19/miR-675 axis regulates myocardial ischemic and reperfusion injury by targeting PPAR α [J]. *Mol Immunol*, 2019, 105:46-54. DOI: 10.1016/j.molimm.2018.11.011.
- [20] Tang H, Zhong H, Liu W, et al. Melatonin alleviates hyperglycemia-induced cardiomyocyte apoptosis via regulation of long non-coding RNA H19/miR-29c/MAPK axis in diabetic cardiomyopathy [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2022, 15(7):821. DOI: 10.3390/ph15070821.
- [21] Choong OK, Chen CY, Zhang J, et al. Hypoxia-induced H19/YB-1 cascade modulates cardiac remodeling after infarction[J]. *Theranostics*, 2019, 9(22):6550-6567. DOI:10.7150/thno.35218.
- [22] 李冬冬, 廖红兵. miR-214 参与骨组织代谢的调控[J]. *中国组织工程研究*, 2021, 25(11):1779-1784. DOI: 10.3969/j.issn.2095-4344.3080.
Li DD, Liao HB. miR-214 participates in the regulation of bone tissue metabolism [J]. *CJTER*, 2021, 25(11):1779-1784. DOI: 10.3969/j.issn.2095-4344.3080.
- [23] 陈贻人, 罗长阳, 吴多志. 依托咪酯通过调控 miR-214-3p/TBL1XR1 分子轴抑制脂多糖诱导心肌细胞炎症及凋亡[J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2021, 42(11):1155-1160. DOI: 10.3760/cma.j.cn321761-20210601-00408.
Chen YR, Luo CY, Wu DZ. Etomidate inhibits lipopolysaccharide induced myocardial inflammation and apoptosis by regulating the miR-214-3p/TBL1XR1 molecular axis[J]. *International Journal of Anesthesiology and Resuscitation*, 2021, 42(11):1155-1160. DOI: 10.3760/cma.j.cn321761-20210601-00408.
- [24] Lan Z, Wang T, Zhang L, et al. CircSLC8A1 exacerbates hypoxia-induced myocardial injury via interacting with miR-214-5p to upregulate TEAD1 expression [J]. *Int Heart J*, 2022, 63(3):591-601. DOI:10.1536/ihj.21-547.
- [25] Gholaminejad A, Zare N, Dana N, et al. A meta-analysis of microRNA expression profiling studies in heart failure[J]. *Heart Fail Rev*, 2021, 26(4):997-1021. DOI:10.1007/s10741-020-10071-9.
- [26] Du Y, Wang X, Li L, et al. miRNA-mediated suppression of a cardio-protective cardiokine as a novel mechanism exacerbating post-MI remodeling by sleep breathing disorders[J]. *Circ Res*, 2020, 126(2):212-228. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.119.315067.
- [27] 苏忆玲, 陆齐. lncRNA-miRNA-mRNA 轴与心血管疾病发病相关性的研究进展[J]. *南京医科大学学报:自然科学版*, 2021, 41(10):1552-1557, 1564. DOI:10.7655/NYDXBNS20211025.
Su YL, Lu Q. Research progress on the correlation between ncRNA miRNA mRNA axis and cardiovascular disease incidence[J]. *Journal of Nanjing Medical University: Natural Science Edition*, 2021, 41(10):1552-1557, 1564. DOI:10.7655/NYDXBNS20211025.
- [28] 张苡榕, 邓永兰, 唐一锋, 等. LncRNA H19 调控 miR-214/Caspase-1 轴参与大鼠慢性心力衰竭的机制研究[J]. *中国胸心血管外科临床杂志*:1-10[2023-04-13]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/51.1492.R.20221008.1520.002.html>.
Zhang YR, Deng YL, Tang YF, et al. The mechanism of LncRNA H19 regulating miR-214/Caspase-1 axis in chronic heart failure in rats[J]. *Chinese Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*:1-10[2023-04-13]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/51.1492.R.20221008.1520.002.html>.

(收稿日期:2023-04-13)

(上接 795 页)

- Gong XW, Cai HJ, Li W, et al. Correlation of serum CLU and MGP levels with inflammatory response, glucose and lipid metabolism and cardiac function indicators in patients with acute coronary syndrome [J]. *Chin J Diffic and Compl Cas*, 2020, 19(12):1200-1204. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2020.12.004.
- [17] 吴永茂, 李泽荣, 朱深政. 血清 KLK1, RBP4 及 SYNTAX-11 评分预测血运重建后 STEMI 患者预后的临床价值[J]. *中国急救复苏与灾害医学杂志*, 2022, 17(2):217-220. DOI: 10.3969/j.issn.1673-6966.2022.02.022.
Wu YM, Li ZR, Zhu SS. Clinical value of serum KLK1 and RBP4 and SYNTAX-11 score in predicting the prognosis of STEMI after revascularization[J]. *China Journal of Emergency Resuscitation and Disaster Medicine*, 2022, 17(2):217-220. DOI: 10.3969/j.issn.1673-6966.2022.02.022.
- [18] 殷雪娇, 李慧, 梁荣珍, 等. 血清 sTWEAK, KLK1 水平预测老年急性非 ST 段抬高型心肌梗死病人急诊 PCI 预后的研究[J]. *实用老年医学*, 2022, 36(4):364-368. DOI: 10.3969/j.issn.1003-9198.2022.04.010.
Yin XJ, Li H, Liang RZ, et al. Prediction value of sTWEAK and KLK1 for the prognosis of elderly patients with acute non-ST segment elevation myocardial infarction receiving emergency percutaneous coronary intervention[J]. *Practical Geriatrics*, 2022, 36(4):364-368. DOI:10.3969/j.issn.1003-9198.2022.04.010.
- [19] Luan Y, Cui K, Tang Z, et al. Human tissue kallikrein 1 improves erectile dysfunction of streptozotocin-induced diabetic rats by inhibition of excessive oxidative stress and activation of the PI3K/AKT/eNOS pathway [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020:68342326. DOI:10.1155/2020/6834236.
- [20] 李锦宏, 张登峰, 刘志昂, 等. 组织激肽释放酶 8 与原发高血压严重程度的相关性[J]. *检验医学*, 2019, 34(12):1077-1081. DOI:10.3969/j.issn.1673-8640.2019.12.004.
Li JH, Zhang DF, Liu ZA, et al. Relationship between kallikrein-related peptidase 8 and the severity of primary hypertension[J]. *Laboratory, Medicine*, 2019, 34(12):1077-1081. DOI: 10.3969/j.issn.1673-8640.2019.12.004.

(收稿日期:2023-03-27)