

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2023. 03. 005

心血管疾病专题

血清 miR-208a、miR-17-5p 表达与急性心肌梗死患者左心室重构和预后的关系

张蕾, 贺建勋, 张琳琳, 翟光耀, 范雪松, 袁慧

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81902155)

作者单位: 100029 首都医科大学附属北京安贞医院检验科(张蕾、贺建勋、范雪松、袁慧), 心脏内科冠心病中心(张琳琳、翟光耀)

通信作者: 袁慧, E-mail: 18911662931@189.cn

【摘要】 目的 分析血清微小 RNA-208a(miR-208a)、miR-17-5p 表达与急性心肌梗死(AMI)患者左心室重构(LVR)和预后的关系。方法 选取 2021 年 1—8 月首都医科大学附属北京安贞医院心脏内科冠心病中心收治 AMI 患者 133 例,根据随访 6 个月时左心室收缩末期容积(LVESV)分为 LVR 组 51 例和非 LVR 组 82 例,并根据 6 个月时是否发生主要不良心血管事件分为预后不良组 44 例和预后良好组 89 例。采用 qPCR 检测患者血清 miR-208a、miR-17-5p 的表达水平,超声心动图检查左心室舒张末期径(LVEDD)、舒张末期室间隔厚度(IVST)、左心室后壁厚度(LVPWT)、左心室质量指数(LVMI)、LVESV。Spearman 相关性分析 LVR 组患者血清 miR-208a、miR-17-5p 表达与确诊时 LVESV 的相关性,多因素 Logistic 回归分析 AMI 患者预后不良的影响因素,受试者工作特征曲线(ROC)分析血清 miR-208a、miR-17-5p 表达对 AMI 患者预后不良的预测价值。结果 LVR 组血清 miR-208a、miR-17-5p 表达水平高于非 LVR 组($t/Z=7.432、10.964$, P 均 <0.001); LVR 组 LVEDD、IVST、LVPWT、LVMI、LVESV 高于非 LVR 组($t/Z=11.774、8.611、6.416、9.676、5.336$, P 均 <0.001)。预后不良组血清 miR-208a、miR-17-5p 表达高于预后良好组($t/Z=5.270、5.376$, P 均 <0.001)。Spearman 相关性分析显示, LVR 组血清 miR-208a、miR-17-5p 表达与确诊时 LVESV 呈正相关($r_s=0.868、0.735$, P 均 <0.001)。多因素 Logistic 回归分析显示,年龄大、Killip 分级 \geq III 级和血清 miR-208a、miR-17-5p 升高为 AMI 患者预后不良的独立危险因素 [$OR(95\% CI)=1.058(1.005 \sim 1.114)、4.984(1.564 \sim 15.880)、1.051(1.007 \sim 1.097)、1.098(1.027 \sim 1.175)$], LVEF 升高为其独立保护因素 [$OR(95\% CI)=0.932(0.892 \sim 0.975)$]。ROC 曲线分析显示,血清 miR-208a、miR-17-5p 及二者联合预测 AMI 患者预后不良的曲线下面积分别为 0.781、0.795、0.866,二者联合预测的价值高于单项指标($Z/P=2.102/0.025、2.511/0.014$)。结论 AMI 患者血清 miR-208a、miR-17-5p 表达升高与 LVR 和预后不良相关,可作为 AMI 患者预后不良的辅助预测指标。

【关键词】 心肌梗死;急性;微小 RNA-208a;微小 RNA-17-5p;左心室重构;预后**【中图分类号】** R542.2+2 **【文献标识码】** A

The relationship between the expression of miR-208a and miR-17-5p in serum and left ventricular remodeling and prognosis in patients with acute myocardial infarction Zhang Lei^{*}, He Jianxun, Zhang Linlin, Zhai Guangyao, Fan Xuesong, Yuan Hui. ^{*} Clinical Laboratory, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing 100029, China

Corresponding author: Yuan Hui, E-mail: 18911662931@189.cn

Funding program: National Natural Science Foundation of China (81902155)

Funding program: National Natural Science Foundation of China (81902155)

【Abstract】 Objective To analyze the relationship between the expression of microRNA-208a (miR-208a) and miR-17-5p in serum and left ventricular remodeling (LVR) and prognosis in patients with acute myocardial infarction (AMI).

Methods 133 patients with AMI were selected from the Coronary Heart Disease Center of the Department of Cardiology, Beijing Anzhen Hospital affiliated to Capital Medical University from January to August 2021. According to the left ventricular end-systolic volume (LVESV) at the follow-up of 6 months, they were divided into LVR group (51 cases) and non-LVR group (82 cases), and were divided into poor prognosis group (44 cases) and good prognosis group (89 cases) according to whether major adverse cardiovascular events occurred at the time of 6 months. The expression levels of serum miR-208a and miR-17-5p were detected by qPCR. The left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD), end-diastolic ventricular septal thickness (IVST), left ventricular posterior wall thickness (LVPWT), left ventricular mass index (LVMI) and LVESV were examined by echocardiography. Spearman correlation analysis was used to analyze the correlation between the expression of miR-208a and miR-17-5p in serum of patients with LVR and LVESV at the time of diagnosis, multivariate logistic regression

analysis was used to analyze the factors affecting the poor prognosis of patients with AMI, and the working characteristic curve (ROC) of subjects was used to analyze the predictive value of the expression of miR-208a and miR-17-5p in serum on the poor prognosis of patients with AMI. **Results** The expression levels of serum miR-208a and miR-17-5p in LVR group were higher than those in non-LVR group ($t/Z = 7.432, 10.964, P < 0.001$). LVEDD, IVST, LVPWT, LVMI and LVESV in LVR group were higher than those in non-LVR group ($t/Z = 11.774, 8.611, 6.416, 9.676, 5.336, P < 0.001$). The expression of miR-208a and miR-17-5p in the poor prognosis group was higher than that in the good prognosis group ($t/Z = 5.270, 5.376, P < 0.001$). Spearman correlation analysis showed that the expression of miR-208a and miR-17-5p in serum of LVR group was positively correlated with LVESV at the time of diagnosis ($r_s = 0.868, 0.735, P < 0.001$). Multivariate logistic regression analysis showed that older age, Killip grade \geq III, and miR-208a, miR-17-5p elevation were independent risk factors for poor prognosis of AMI patients [$OR (95\% CI) = 1.058 (1.005 - 1.114), 4.984 (1.564 - 15.880), 1.051 (1.007 - 1.097), 1.098 (1.027 - 1.175)$], and LVEF elevation was its independent protective factor [$OR (95\% CI) = 0.932 (0.892 - 0.975)$]. The ROC curve analysis showed that the area under the curve of serum miR-208a, miR-17-5p and their combination to predict the poor prognosis of patients with AMI were 0.781, 0.795 and 0.866, respectively. The value of their combination prediction was higher than the single index ($Z/P = 2.102/0.025, 2.511/0.014$). **Conclusion** The increased expression of miR-208a and miR-17-5p in serum of patients with AMI is related to LVR and poor prognosis, and can be used as an auxiliary predictor of poor prognosis in patients with AMI.

【Key words】 Myocardial infarction acute; MicroRNA-208a; MicroRNA-17-5p; Left ventricular remodeling; Prognosis

冠心病是我国居民死亡的重要原因,据 2022 年中国心血管健康与疾病报告显示,我国冠心病患者高达 1 139 万,城市与农村病死率分别为 121.59/10 万、130.14/10 万^[1]。急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)是冠心病最严重的类型,尽管近年来静脉溶栓和经皮冠状动脉介入治疗的发展极大地改善了 AMI 患者血流灌注,但仍有部分患者因左心室重构(left ventricular remodeling, LVR)导致心力衰竭、猝死,进而导致预后不良^[2]。因此,及时评估 AMI 患者 LVR 对促进其改善预后和心脏功能至关重要。微小 RNA(microRNA, miRNA)是一类单链小分子非编码 RNA,能通过调控多种基因表达和蛋白翻译参与心血管疾病的发生发展^[3]。miR-208a 是心脏组织特异性表达的一种 miRNA,有研究报道,miR-208a 可作为 AMI 并发心力衰竭的预测指标^[4]。miR-17-5p 是 miR-17-92 基因簇的一员,研究报道 miR-17-5p 是 AMI 和心力衰竭患者差异性表达的 miRNA 之一^[5-6]。目前,关于血清 miR-208a、miR-17-5p 表达与 AMI 患者 LVR 及预后关系的报道较少,基于此本研究报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2021 年 1—8 月首都医科大学附属北京安贞医院心脏内科冠心病中心收治 AMI 患者 133 例,男 95 例,女 38 例,年龄 34~86(64.53 ± 11.86)岁;体质指数 18.03~30.33(22.54 ± 2.72) kg/m²。根据随访 6 个月内是否发生主要不良心血管事件分为预后不良组 44 例和预后良好组 89 例。预后不良组年龄、Killip 分级 \geq III 级比例、LDL-C 高于预后

良好组, LVEF 低于预后良好组($P < 0.05$),其余资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。本研究经医院伦理委员会批准(2022145X),患者及家属均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“急性冠脉综合征急诊快速诊治指南(2019)”^[7]中 AMI 诊断标准;②年龄 \geq 18 岁;③临床资料完整。(2) 排除标准:①合并免疫系统疾病、血液系统疾病、恶性肿瘤和肝、肾等重要脏器功能损害;②先天性心脏病;③既往血管旁路手术治疗或经皮冠状动脉介入治疗史;④近期接受外科手术治疗;⑤不能接受随访或失访;⑥院内死亡。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 miR-208a、miR-17-5p 表达检测:收集患者入院时次日清晨空腹静脉血 5 ml,离心留取上层血清置于冰箱中保存。Trizol 法提取血清总 RNA 后反转录为 cDNA,按照 SYBR[®] Premix Ex Taq[™] 试剂盒(上海赫果生物科技有限公司)说明书进行 qPCR 检测,miR-208a 上游引物:5'-ATGCTTGTCCAGAGCCCAT-3',下游引物:5'-ATGCTTGTCCAGAGCCCAT-3'; miR-208a 内参上游引物:5'-ATGCTTGTCCAGAGCCCAT-3',下游引物:5'-ATGCTTGTCCAGAGCCCAT-3'; miR-17-5p 上游引物:5'-GCGGCTATGCCACTGCTAGAA-3',下游引物:5'-GTGCAGGGTCCGAGGTATTC-3'; miR-17-5p 内参上游引物:5'-CTCGCTTCGGCAGCACA-3',下游引物:5'-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3'。反应条件:95℃ 90 s,95℃ 30 s,63℃ 30 s,72℃ 15 s,循环 40 次

后收集 Ct 值 ,采用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法计算血清 miR-208a、miR-17-5p 的表达水平。

表 1 预后良好组与预后不良组 AMI 患者临床资料比较

Tab.1 Comparison of clinical data of AMI patients in the group with good prognosis and the group with poor prognosis

项 目	预后良好组 (n=89)	预后不良组 (n=44)	χ^2/t 值	P 值
性别(男/女)	66/23	29/15	0.982	0.322
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	62.49 ± 12.19	68.66 ± 10.06	2.900	0.004
体质指数($\bar{x} \pm s$ kg/m ²)	22.22 ± 2.56	23.17 ± 2.96	1.919	0.057
吸烟[例(%)]	55(61.80)	30(68.18)	0.520	0.471
基础疾病[例(%)]				
高血压	47(52.81)	26(59.09)	0.469	0.493
糖尿病	22(24.72)	14(31.82)	0.752	0.386
高脂血症	25(56.82)	15(34.09)	0.504	0.478
罪犯血管[例(%)]			1.202	0.341
左主干	1(1.12)	2(4.55)		
左前降支	39(43.82)	14(31.82)		
右冠状动脉	27(30.34)	15(34.09)		
左旋支动脉	22(24.72)	13(29.54)		
病变支数[例(%)]			1.263	0.207
单支	68(76.40)	29(65.91)		
双支	14(15.73)	10(22.73)		
多支	7(7.87)	5(11.36)		
Killip 分级≥Ⅲ级[例(%)]	8(8.99)	11(25.00)	6.164	0.013
LVEF($\bar{x} \pm s$, %)	58.90 ± 9.71	53.75 ± 8.17	3.027	0.003
TC($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	4.55 ± 0.96	4.78 ± 1.03	1.254	0.212
TG($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.61 ± 0.45	1.73 ± 0.46	1.348	0.180
HDL-C($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	0.99 ± 0.24	0.91 ± 0.27	1.777	0.078
LDL-C($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	2.84 ± 0.46	3.08 ± 0.35	3.014	0.003
出院用药[例(%)]				
阿司匹林	88(98.88)	43(97.73)	-	1.000*
氯吡格雷/替格瑞洛	88(98.88)	43(97.73)	-	1.000*
β-受体阻滞剂	67(75.28)	26(59.09)	3.670	0.055
ACEI/ARB	69(77.53)	33(75.00)	0.105	0.746
他汀类	83(92.36)	43(97.73)	0.453	0.501

注: * 为 Fisher 检验。

1.3.2 超声心动图检查: 患者入院时和出院后 6 个月内(当心电图或心功能指标检测反映心功能下降时进行超声心动图检查)采用美国 GE 公司生产的 Voluson S8 型彩色多普勒超声诊断仪行超声心动图检查,通过胸骨旁左心室长轴 M 型超声测量左心室舒张末期内径(left ventricular end diastolic diameter, LVEDD)、舒张末期室间隔厚度(interventricular septal thickness, IVST)、左心室后壁厚度(left ventricular posterior wall thickness, LVPWT)并根据 Devereux 公式计算左心室质量指数(left ventricular mass index, LVMI)。通过双平面法测量左心室收缩末期容积(left ventricular end-systolic volume, LVESV)。参考“急性心肌梗死后心室

重构防治专家共识”^[8]将 LVESV 从初始检测到随访 6 个月内增加超过 15% 诊断为 AMI 后 LVR。根据是否发生 LVR 分为 LVR 组 51 例和非 LVR 组 82 例。

1.3.3 预后随访: 患者出院后电话或门诊随访 6 个月,随访截止时间 2022 年 2 月,统计主要不良心血管事件: 包括心力衰竭、心绞痛、心源性休克、心源性死亡、恶性心律失常等。

1.4 统计学方法 选用 SPSS 28.0 软件分析数据。计数资料以频数或率(%)表示,组间比较采用 χ^2 或 Fisher 检验,等级资料采用 U 检验;正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;偏态分布的计量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,组间比较使用 U 检验; Spearman 相关性分析 LVR 组血清 miR-208a、miR-17-5p 表达与确诊时 LVESV 的相关性;多因素 Logistic 回归分析 AMI 患者预后不良的影响因素;受试者工作特征曲线(ROC)分析血清 miR-208a、miR-17-5p 表达对 AMI 患者预后不良的预测价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 LVR 组与非 LVR 组血清 miR-208a、miR-17-5p 表达比较 LVR 组血清 miR-208a、miR-17-5p 表达水平高于非 LVR 组(P 均 < 0.01) ,见表 2。

表 2 LVR 组与非 LVR 组 AMI 患者血清 miR-208a、miR-17-5p 表达比较

Tab.2 Comparison of the expression of miR-208a and miR-17-5p in serum of AMI patients in LVR group and non-LVR group

组 别	例数	miR-208a [$M(Q_1, Q_3)$]	miR-17-5p ($\bar{x} \pm s$)
非 LVR 组	82	1.23(1.09, 1.39)	1.03 ± 0.19
LVR 组	51	1.97(1.49, 2.91)	1.85 ± 0.51
t/Z 值		7.432	10.964
P 值		< 0.001	< 0.001

2.2 LVR 组与非 LVR 组超声心动图指标比较 LVR 组 LVEDD、IVST、LVPWT、LVMI、LVESV 均高于非 LVR 组(P 均 < 0.01) ,见表 3。

2.3 预后良好组与预后不良组血清 miR-208a、miR-17-5p 表达比较 预后不良组血清 miR-208a、miR-17-5p 表达水平高于预后良好组($P < 0.05$) ,见表 4。

2.4 LVR 组血清 miR-208a、miR-17-5p 表达与确诊时 LVESV 的相关性分析 Spearman 相关性分析显示,血清 miR-208a、miR-17-5p 表达与 LVESV 均呈正相关($r_s = 0.868, 0.735$ P 均 < 0.001) 。

表 3 LVR 组与非 LVR 组 AMI 患者超声心动图指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of echocardiographic indexes of AMI patients in LVR group and non-LVR group

指 标	非 LVR 组 (n=82)	LVR 组 (n=51)	t/Z 值	P 值
LVEDD(mm)	42.86 ± 5.65	55.32 ± 6.36	11.774	<0.001
IVST(mm)	10.65 ± 1.16	12.47 ± 1.23	8.611	<0.001
LVPWT(mm)*	9.749(9.19, 10.48)	11.86(10.71, 13.03)	6.416	<0.001
LVMI(g/m ²)*	73.56(69.15, 77.27)	238.15(219.98, 261.79)	9.676	<0.001
LVESV(ml)*	38.52(31.77, 44.16)	58.96(40.15, 65.93)	5.336	<0.001

注: * 为 M(Q₁, Q₃)

表 4 预后良好组与预后不良组 AMI 患者血清 miR-208a、miR-17-5p 表达比较

Tab. 4 Comparison of the expression of miR-208a and miR-17-5p in the serum of AMI patients with good prognosis and poor prognosis

组 别	例数	miR-208a[M(Q ₁ , Q ₃)]	miR-17-5p($\bar{x} \pm s$)
预后良好组	89	1.26(1.08, 1.49)	1.07 ± 0.34
预后不良组	44	1.75(1.37, 2.96)	1.45 ± 0.46
Z/t 值		5.270	5.376
P 值		<0.001	<0.001

2.5 AMI 患者预后不良的多因素 Logistic 回归分析
以年龄、Killip 分级(≥Ⅲ级为“1”, <Ⅲ级为“0”)、LVEF、LDL-C、miR-208a、miR-17-5p 为自变量, 预后(预后不良为“1”, 预后良好为“0”)为因变量, 多因素 Logistic 回归分析显示, 年龄大、Killip 分级≥Ⅲ级和血清 miR-208a、miR-17-5p 升高为 AMI 患者预后不良的独立危险因素, LVEF 升高为其独立保护因素(P < 0.05), 见表 5。

表 5 AMI 患者预后不良的多因素 Logistic 回归分析

Tab. 5 Multifactor logistic regression analysis of poor prognosis of AMI patients

因 素	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
年龄大	0.056	0.026	4.556	0.033	1.058	1.005 ~ 1.114
Killip 分级≥Ⅲ级	1.606	0.591	7.378	0.007	4.984	1.564 ~ 15.880
LVEF 升高	-0.070	0.023	5.271	0.022	0.932	0.892 ~ 0.975
LDL-C 升高	0.039	0.033	1.417	0.234	1.040	0.975 ~ 1.108
miR-208a 升高	0.050	0.022	6.267	0.012	1.051	1.007 ~ 1.097
miR-17-5p 升高	0.094	0.034	8.568	0.003	1.098	1.027 ~ 1.175

2.6 血清 miR-208a、miR-17-5p 表达预测 AMI 患者预后不良的价值 绘制 ROC 曲线结果显示, 血清 miR-208a、miR-17-5p 及二者联合预测 AMI 患者预后不良的曲线下面积(AUC)分别为 0.781、0.795、0.866, 二者联合预测价值高于单项预测(Z=2.102、2.511, P=

0.025、0.014), 见表 6、图 1。

表 6 血清 miR-208a、miR-17-5p 表达单独与联合预测 AMI 患者预后不良的价值

Tab. 6 The value of serum miR-208a, miR-17-5p expression alone and in combination to predict poor prognosis in patients with AMI

因 素	最佳截断值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	Youden 指数
miR-208a	>1.45	0.781	0.701 ~ 0.848	0.705	0.730	0.435
miR-17-5p	>1.27	0.795	0.716 ~ 0.860	0.932	0.539	0.471
二者联合		0.866	0.797 ~ 0.919	0.800	0.775	0.575

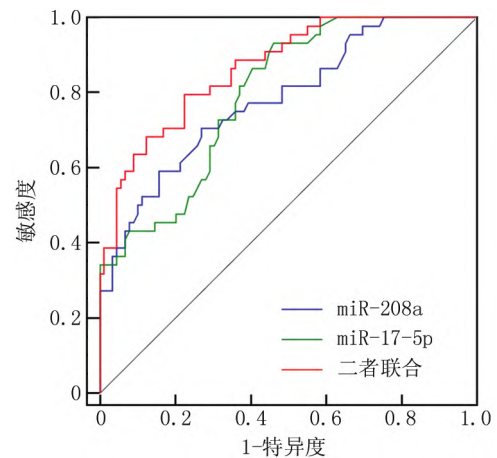


图 1 血清 miR-208a、miR-17-5p 表达水平预测 AMI 患者预后不良的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curve of serum miR-208a and miR-17-5p expression levels predicting poor prognosis in patients with AMI

3 讨论

AMI 是冠状动脉不稳定斑块破裂、糜烂、侵蚀和内皮损伤基础上继发血栓形成而导致的急性心肌缺血性坏死, 虽然随着药物与非药物手段的发展和区域协同救治体系的逐渐完善, AMI 患者残疾和死亡风险大幅度降低, 但心血管事件发生率仍然较高, 严重影响患者预后^[9]。AMI 后 LVR 是指 AMI 后心室持续发生大小、结构和功能改变的过程, 根据 LVR 发生时间可分为早期 LVR 与晚期 LVR, 由于晚期 LVR 通常于 AMI 后数周或数月内发生, 故专家建议对 AMI 随访 6 个月评价 LVR^[8]。据报道, AMI 后无症状左心室收缩功能障碍发生率高达 30% ~ 60%^[10], 即使已成功行经皮冠状动脉介入治疗, AMI 后心力衰竭发生率仍然倍增, 是决定 AMI 患者心功能和预后的主要因素^[11]。因此及时评估 AMI 患者 LVR 和预后具有重要意义。

AMI 后 LVR 涉及心肌细胞丢失(心肌细胞坏死和

凋亡)、自噬、免疫炎症反应、氧化应激和内分泌系统激活等病理机制^[9,12]。近年来随着生命科学的快速发展,研究发现,表观遗传学对心血管疾病发生发展至关重要,miRNA 是一个新的表观遗传学研究热点,能通过结合 mRNA 的 3'-非翻译区而降解或抑制其翻译而参与基因调控,进而参与 AMI 后 LVR 发生发展^[13-14]。如 miR-21 能抑制 Toll 样蛋白 4/髓样分化因子 88/核因子-κB 信号通路激活,抑制 AMI 后 LVR^[15]。miR-208a 定位于人 14 号染色体前臂 11.2,近年研究发现其是心脏特异性表达 miRNA 之一,在心脏受损后被大量释放。氧化应激诱导心肌细胞损伤模型中,miR-208a 大量表达能通过促进氧化应激而加重心肌细胞损伤^[16]。脓毒症诱导的小鼠心肌损伤模型中,miR-208a 大量表达能通过促进核因子-κB/缺氧诱导因子-1α 信号通路激活,促进心肌细胞凋亡^[17]。另有实验显示,抑制 miR-208a 能减轻大鼠心肌缺血后的炎症反应,发挥心肌保护作用^[18]。这些研究说明 miR-208a 在心肌损伤中发挥重要作用。已有研究报道,AMI 患者血清 miR-208a 表达显著升高,可作为 AMI 诊断指标^[19]。本研究结果显示,LVR 组血清 miR-208a 表达显著升高,且随着确诊时 LVESV 升高而升高,这说明血清 miR-208a 表达升高参与 AMI 患者 LVR 发生。分析与 miR-208a 表达升高能通过上调 B 淋巴细胞瘤-2、胱天蛋白酶 3 表达,促进心肌细胞氧化应激、凋亡,进而导致 LVR 有关^[20]。

miR-17-5p 位于人 13 号染色体前臂 31.3,既往研究发现其作为一种癌基因参与多种恶性肿瘤进展,近年研究发现,miR-17-5p 也参与心血管疾病发生发展。在缺血/再灌注诱导的心肌细胞损伤模型中,miR-17-5p 大量表达能抑制信号传导及转录激活因子 3 促进心肌细胞炎症反应和凋亡^[21]。在脓毒症诱导的心肌病模型中,miR-17-5p 大量表达能通过多聚 ADP 核糖聚合酶 1/高迁移率族蛋白 B1 轴促进心肌细胞氧化应激损伤和凋亡^[22]。这些研究说明 miR-17-5p 在心肌损伤中发挥重要作用。同时实验报道,miR-17-5p 能靶向肿瘤易感基因 101 促进 AMI 发生^[23]。本研究结果显示,LVR 组血清 miR-17-5p 表达显著升高,且随着确诊时 LVESV 升高而升高,说明血清 miR-17-5p 表达升高参与 AMI 患者 LVR 发生,其机制可能与 miR-17-5p 能促进心肌细胞自噬有关。自噬是细胞内的再循环系统,能通过降低细胞内变性蛋白保护细胞,但 AMI 时自噬增强可导致心肌细胞过度降解而死亡,导致 LVR^[24]。信号传导及转录激活因子 3 是细胞内重要的信号转导因子,在多种细胞中对自

噬发挥抑制作用,miR-17-5p 能靶向信号传导及转录激活因子 3 促进心肌细胞自噬,进而促进 LVR^[25]。LVR 是决定 AMI 患者心功能和预后的主要因素^[11],本研究中 AMI 患者血清 miR-208a、miR-17-5p 表达升高与 LVR 有关,是否也参与影响 AMI 患者预后有待进一步研究。本结果显示,血清 miR-208a、miR-17-5p 升高为 AMI 患者预后不良的独立危险因素,原因分析为血清 miR-208a、miR-17-5p 表达升高能通过多种途径引起 LVR,导致心功能持续下降,因此患者预后更差。本研究结果还显示,年龄、Killip 分级、LDL-C、LVEF 也能独立影响 AMI 患者预后,考虑年龄越大、Killip 分级越高和 LVEF 越低的 AMI 患者心功能更差,因此随访期间更易发生不良心血管事件。本研究通过绘制 ROC 曲线分析显示,血清 miR-208a、miR-17-5p 表达单独预测 AMI 患者预后不良的曲线下面积为 0.781、0.795,而二者联合预测的曲线下面积为 0.866,说明血清 miR-208a、miR-17-5p 表达可能成为 AMI 患者预后不良的辅助预测指标,且联合检测血清 miR-208a、miR-17-5p 表达能提升 AMI 患者预后不良的预测价值。

综上所述,血清 miR-208a、miR-17-5p 表达升高与 AMI 患者 LVR 和预后不良相关,可能成为 AMI 患者预后不良的辅助预测指标,且二者联合预测价值更高。但本研究结果还需扩大样本量证实,也需进一步延长随访时间分析血清 miR-208a、miR-17-5p 表达与 AMI 患者 LVR 和预后的关系。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

张蕾、贺建勋:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;张琳琳、翟光耀:提出研究思路,分析试验数据、资料搜集整理;范雪松:进行统计学分析、论文修改;袁慧:论文审核

参考文献

- [1] 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]. 中国循环杂志, 2022, 37(6): 553-578. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2022.06.001.
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]. Chinese Circulation Journal, 2022, 37(6): 553-578. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2022.06.001.
- [2] 中国医师协会心血管内科医师分会, 中国心血管健康联盟, 心肌梗死后心力衰竭防治专家共识工作组. 2020 心肌梗死后心力衰竭防治专家共识[J]. 中国循环杂志, 2020, 35(12): 1166-1180. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2020.12.002.
Branch of Cardiovascular Physicians, Chinese Medical Doctor Association, China Cardiovascular Health Alliance, The Expert Consensus Working Group on the Prevention and Treatment of Heart Failure Af-

- ter Myocardial Infarction. 2020 Expert Consensus on the Prevention and Treatment of Heart Failure After Myocardial Infarction [J]. Chinese Circulation Journal 2020, 35(12): 1166-1180. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2020.12.002.
- [3] 车璐,许建刚,喻文立,等.微小 RNA 与心血管疾病发生和发展调控的研究进展[J].江苏医药 2022, 48(3): 307-310. DOI: 10.19460/j.cnki.0253-3685.2022.03.021.
- Che L, Xu JG, Yu WL, et al. Research progress of microRNA and the regulation of the occurrence and development of cardiovascular diseases [J]. Jiangsu Med J, 2022, 48(3): 307-310. DOI: 10.19460/j.cnki.0253-3685.2022.03.021.
- [4] 成静,白向威,于运福,等.NLR 联合 miR-208a 检测对急性 ST 段抬高型心肌梗死患者并发急性心衰的预测价值[J].安徽医学, 2021, 42(12): 1360-1364. DOI: 10.3969/j.issn.1000-0399.2021.12.007.
- Cheng J, Bai XW, Yu YF, et al. Predictive value of NLR and miR-208a levels in patients with acute ST segment elevation myocardial infarction complicated with acute heart failure [J]. Anhui Medicine Journal, 2021, 42(12): 1360-1364. DOI: 10.3969/j.issn.1000-0399.2021.12.007.
- [5] Zhelankin AV, Stonogina DA, Vasiliev SV, et al. Circulating extracellular miRNA analysis in patients with stable CAD and acute coronary syndromes [J]. Biomolecules 2021, 11(7): 962. DOI: 10.3390/biom11070962.
- [6] 张悦,严光,顾辨辨,等.老年心力衰竭患者血浆中环状 RNA 的差异化表达[J].中国临床保健杂志 2022, 25(2): 204-207. DOI: 10.3969/j.issn.1672-6790.2022.02.015.
- Zhang Y, Yan G, Gu BB, et al. Differential expression of plasma circular RNA in elderly patients with heart failure [J]. Chin J Clin Healthc 2022, 25(2): 204-207. DOI: 10.3969/j.issn.1672-6790.2022.02.015.
- [7] 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].中国急救医学 2019, 39(4): 301-308. DOI: 10.3969/j.issn.1002-4949.2019.04.001.
- Emergency Physicians Branch of Chinese Medical Doctor Association, Emergency Expert Committee of Capacity Building and Continuing Education Center of National Health Commission, Emergency First Aid Branch of China International Exchange and Promotion of Healthcare. Guidelines for rapid diagnosis and treatment of acute coronary syndromes (2019) [J]. Chin J Emerg Med 2019, 39(4): 301-308. DOI: 10.3969/j.issn.1002-4949.2019.04.001.
- [8] 中国医师协会胸痛专业委员会,中华心血管病杂志(网络版)编辑委员会.急性心肌梗死后心室重构防治专家共识起草组.急性心肌梗死后心室重构防治专家共识[J].中华心血管病杂志:网络版,2020, 3(1): 1-7. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-4588.2020.1000051.
- Chest pain Committee of Chinese Medical Doctor Association, Editorial board of Chinese Journal of Cardiovascular Disease (online), drafting group of expert consensus on prevention and treatment of ventricular remodeling after acute myocardial infarction. Expert consensus on the prevention and treatment of ventricular remodeling after acute myocardial infarction [J]. Chin J Cardiology: Online 2020, 3(1): 1-7. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-4588.2020.1000051.
- [9] 黄钊涛,陈业群.心肌梗死后主要心脑血管不良事件现状及防治进展[J].实用心电学杂志 2022, 31(1): 7-12. DOI: 10.13308/j.issn.2095-9354.2022.01.002.
- Huang ZT, Chen YQ. Post-myocardial infarction major adverse cardiovascular and cerebrovascular events: current perspectives, and preventive and therapeutic approach [J]. Journal of Practical Electrocardiology 2022, 31(1): 7-12. DOI: 10.13308/j.issn.2095-9354.2022.01.002.
- [10] Weir RA, McMurray JJ, Velazquez EJ. Epidemiology of heart failure and left ventricular systolic dysfunction after acute myocardial infarction: prevalence, clinical characteristics, and prognostic importance [J]. Am J Cardiol 2006, 97(10A): 13F-25F. DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.03.005.
- [11] 冯凯歌,王新全,杨怡,等.心肌梗死后心力衰竭的诊疗进展[J].实用医学杂志 2022, 38(8): 923-928. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2022.08.002.
- Feng KG, Wang XQ, Yang Y, et al. Advances in diagnosis and treatment of heart failure after myocardial infarction [J]. The Journal of Practical Medicine 2022, 38(8): 923-928. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2022.08.002.
- [12] Kologrivova I, Shtatolkina M, Suslova T, et al. Cells of the immune system in cardiac remodeling: Main players in resolution of inflammation and repair after myocardial infarction [J]. Front Immunol, 2021, 12: 664457. DOI: 10.3389/fimmu.2021.664457.
- [13] Moukette B, Barupala NP, Aonuma T, et al. Interactions between non-coding RNAs as epigenetic regulatory mechanisms in cardiovascular diseases [J]. Methods Cell Biol, 2021, 166: 309-348. DOI: 10.1016/bs.mcb.2021.06.002.
- [14] Henning RJ. Cardiovascular exosomes and microRNAs in cardiovascular physiology and pathophysiology [J]. J Cardiovasc Transl Res, 2021, 14(2): 195-212. DOI: 10.1007/s12265-020-10040-5.
- [15] 董扬,张芬,李幸幸,等.黄芪多糖对急性心肌梗死大鼠心室重构及 miRNA-21 的影响[J].海南医学院学报,2021, 27(8): 572-578. DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20201127.001.
- Dong Y, Zhang F, Li XX, et al. Effects of astragalus polysaccharides on ventricular remodeling and miRNA-21 in rats with acute myocardial infarction [J]. Journal of Hainan Medical College 2021, 27(8): 572-578. DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20201127.001.
- [16] Liu F, Zhang H, Zhang Z, et al. MiR-208a aggravates H₂O₂-induced cardiomyocyte injury by targeting APC [J]. Eur J Pharmacol 2019, 864: 172668. DOI: 10.1016/j.ejphar.2019.172668.
- [17] Ouyang H, Tan Y, Li Q, et al. MicroRNA-208-5p regulates myocardial injury of sepsis mice via targeting SOCS2-mediated NF-κB/HIF-1α pathway [J]. Int Immunopharmacol 2020, 81: 106204. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106204.

(下转 265 页)

- on the development of atheromatous plaque and lipid metabolic profiles in an atherosclerosis-prone mouse model [J]. *Int J Mol Sci* , 2020 21(18) : 6836. DOI: 10. 3390/ijms21186836.
- [28] 张锦,尚茹茹,王兴兴,等. 冠状动脉粥样硬化性心脏病患者血清 SFRP5、FGF21、IGF-I 水平与血脂和冠状动脉病变严重程度的相关性研究[J]. *现代生物医学进展* 2022 ,22(2) : 315-319. DOI: 10. 13241/j. cnki. pmb. 2022. 02. 022.
- Zhang J ,Shang RR ,Wang XX ,et al. Correlation study of serum SFRP5 , FGF21 , IGF-I levels and blood lipids and severity of coronary artery disease in patients with coronary atherosclerotic heart disease [J]. *Progress in Modern Biomedicine* 2022 ,22(2) : 315-319. DOI: 10. 13241/j. cnki. pmb. 2022. 02. 022.
- [29] Aleem M ,Maqsood H ,Younus S ,et al. Fibroblast growth factor 21 and its association with oxidative stress and lipid profile in type 2 diabetes mellitus [J]. *Cureus* 2021 , 13(9) : e17723. DOI: 10. 7759/ cureus. 17723.
- [30] 陈立志,江飞飞,杨铭. 高血压合并腔隙性脑梗死患者认知功能障碍的影响因素分析 [J]. *中华老年心脑血管病杂志* 2022 ,24(4) : 408-411. DOI: 10. 3969/ j. issn. 1009-0126. 2022. 04. 019.
- Chen ZZ ,Jiang FF ,Yang M. Influencing factors of cognitive dysfunction in hypertension patients with lacunar cerebral infarction [J]. *Chinese Journal of Geriatric Heart Brain and Vessel Diseases* 2022 , 24(4) : 408-411. DOI: 10. 3969/ j. issn. 1009-0126. 2022. 04. 019.
- [31] Wang X ,Ge J. Hypertension aggravates atherosclerosis: A matter of pressure remodeling of myofibroblasts or LDL accumulation [J]. *J Am Coll Cardiol* ,2021 ,77(20) : 2619-2620. DOI: 10. 1016/ j. jacc. 2021. 03. 305.
- [32] 闵媛媛,吴华,杨婕,等. 患者血清中 sdLDL-C、hs-CRP、MMP-3 与颈动脉粥样硬化程度的相关性 [J]. *广东医学* 2022 ,43(4) : 477-481. DOI: 10. 13820/ j. cnki. gdx. 20211245.
- Min YT ,Wu H ,Yang J ,et al. The correlations of serum sdLDL-C ,hs-CRP ,MMP-3 with the degree of carotid atherosclerosis [J]. *Guangdong Medical Journal* ,2022 ,43(4) : 477-481. DOI: 10. 13820/ j. cnki. gdx. 20211245.
- [33] 雷延成,刘著,王进鹏,等. 高海拔地区缺血性卒中患者单核细胞/HDL-C 比值与脑动脉粥样硬化性狭窄的相关性 [J]. *中国卒中杂志* 2022 ,17(8) : 829-833. DOI: 10. 3969/ j. issn. 1673-5765. 2022. 08. 007.
- Lei YC ,Liu Z ,Wang JP ,et al. Correlation between the ratio of monocyte/HDL-C and cerebral atherosclerotic stenosis in high altitude area [J]. *Chinese Journal of Stroke* 2022 ,17(8) : 829-833. DOI: 10. 3969/ j. issn. 1673-5765. 2022. 08. 007.

(收稿日期: 2022 - 11 - 22)

(上接 252 页)

- [18] 杨伟,陈洪艳,陈文栋,等. miR-208a 通过调控 QKI5 表达对大鼠心肌缺血再灌注损伤的影响 [J]. *昆明医科大学学报* 2022 ,43(7) : 18-24. DOI: 10. 12259/ j. issn. 2095-610X. S20220724.
- Yang W ,Chen HY ,Chen WD ,et al. Effects of miR-208a on myocardial ischemia-reperfusion injury by regulating the expression of QKI5 in rats [J]. *Journal of Kunming Medical University* 2022 ,43(7) : 18-24. DOI: 10. 12259/ j. issn. 2095-610X. S20220724.
- [19] 蒋亚萍,叶丽君,喻长法. 急性心肌梗死患者 miR-208a、hs-cTnI 和 MCP-1 表达及临床意义 [J]. *医学研究杂志* 2021 ,50(11) : 115-117 ,122. DOI: 10. 11969/ j. issn. 1673-548X. 2021. 11. 026.
- Jiang YP ,Ye LJ ,Yu CF. Expression and clinical significance of miR-208a , hs-cTnI and MCP-1 in patients with acute myocardial infarction [J]. *J Med Res* 2021 ,50(11) : 115-117 ,122. DOI: 10. 11969/ j. issn. 1673-548X. 2021. 11. 026.
- [20] 刘国星,杜见霞,刘秀红,等. 沉默 miR-208a 对急性心肌梗死大鼠心室重构的影响及机制研究 [J]. *河北医药* 2022 ,44(1) : 36-40. DOI: 10. 3969/ j. issn. 1002-7386. 2022. 01. 007.
- Liu GX ,Du JX ,Liu XH ,et al. Effects and mechanism of silencing miR-208a on ventricular remodeling in rats with acute myocardial infarction [J]. *Hebei Medical Journal* 2022 ,44(1) : 36-40. DOI: 10. 3969/ j. issn. 1002-7386. 2022. 01. 007.
- [21] 徐艺,张颖,肖骏,等. 丙泊酚对大鼠心肌缺血再灌注损伤的影响 [J]. *中国临床药理学杂志* 2021 ,37(16) : 2184-2186 ,2190. DOI: 10. 13699/ j. cnki. 1001-6821. 2021. 16. 021.
- Xu Y ,Zhang Y ,Xiao J ,et al. Effect of propofol on myocardial ischemia reperfusion injury in rats [J]. *Chin J Clin Pharmacol* 2021 ,37(16) : 2184-2186 ,2190. DOI: 10. 13699/ j. cnki. 1001-6821. 2021. 16. 021.
- [22] Qiu Y ,Yu Y ,Qin XM ,et al. CircTLK1 modulates sepsis-induced cardiomyocyte apoptosis via enhancing PARP1/HMGB1 axis-mediated mitochondrial DNA damage by sponging miR-17-5p [J]. *J Cell Mol Med* 2021 ,25(17) : 8244-8260. DOI: 10. 1111/ jcm. 16738.
- [23] Zhao L ,Jiang S ,Wu N ,et al. MiR-17-5p-mediated endoplasmic reticulum stress promotes acute myocardial ischemia injury through targeting Tsg101 [J]. *Cell Stress Chaperones* 2021 ,26(1) : 77-90. DOI: 10. 1007/ s12192-020-01157-2.
- [24] 林娜,郭航远. 自噬在病理刺激下导致的心室重构中的作用 [J]. *心脑血管病防治* 2021 ,21(1) : 68-71. DOI: 10. 3969/ j. issn. 1009-816x. 2021. 01. 015.
- Lin N ,Guo HY. The role of autophagy in ventricular remodeling induced by pathological stimulation [J]. *Cardio-Cerebrovasc Dis Prev Treat* 2021 ,21(1) : 68-71. DOI: 10. 3969/ j. issn. 1009-816x. 2021. 01. 015.
- [25] Chen B ,Yang Y ,Wu J ,et al. microRNA-17-5p downregulation inhibits autophagy and myocardial remodelling after myocardial infarction by targeting STAT3 [J]. *Autoimmunity* 2022 ,55(1) : 43-51. DOI: 10. 1080/08916934. 2021. 1992754.

(收稿日期: 2022 - 09 - 13)