急性心肌梗死患者 miR－208a、hs－cTnI 和 MCP－1 表达及临床意义

蒋亚萍 叶丽君 喻长法

摘 要 目的 探讨微小核糖核酸 RNA －208a(miR－208a)、超敏肌钙蛋白 I(hs－cTnI)和单核细胞趋化蛋白－1(MCP－1)在急性心肌梗死(AMI)患者中的表达及临床意义。**方法** 选取 2017 年 3 月～2019 年 2 月在台州市第一人民医院住院的 96 例 AMI 患者为 AMI 组,另选取同期来院体检的健康者 45 例为对照组,检测其外周血中的 miR－208a、hs－cTnI 和 MCP－1,miR－208a、hs－cTnI 和 MCP－1 对 AMI 的诊断效能采用受试者工作特征(ROC)曲线进行评价。**结果** AMI 组 miR－208a、hs－cTnI 和 MCP－1 表达水平显著高于对照组($P<0.05$);AMI 患者经有效治疗后,miR－208a、hs－cTnI 和 MCP－1 表达水平显著降低($P<0.05$);miR－208a 的表达水平与高血压、高血脂有关,hs－cTnI 的表达水平与糖尿病、高血压有关,MCP－1 的表达水平与糖尿病有关($P<0.05$);miR－208a、hs－cTnI 和 MCP－1 对 AMI 的曲线下面积(AUC)分别为 0.912、0.904 和 0.831。**结论** miR－208a、hs－cTnI 和 MCP－1 在 AMI 组患者显著升高,其动态变化对 AMI 的诊断有重要的临床意义。

关键词 急性心肌梗死 微小核糖核酸 RNA －208a 超敏肌钙蛋白 I 单核细胞趋化蛋白－1

中图分类号 R542.2 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.11.026

Expression and Clinical Significance of miR－208a, hs－cTnI and MCP－1 in Patients with Acute Myocardial Infarction. *Jiang Yaping, Ye Lijun, Yu Changfa. The First People's Hospital of Taizhou, Zhejiang 318020, China*

Abstract Objective To investigate the expression and clinical significance of microRNA－208a (miR－208a), hypersensitive troponin I (hs－cTnI) and monocyte chemoattractant protein－1 (MCP－1) in patients with acute myocardial infarction (AMI). **Methods** Ninety－six patients with AMI who were admitted to the First People's Hospital of Taizhou from March 2017 to February 2019 were enrolled in the AMI group. Another 45 healthy subjects who were admitted to the hospital during the same period were selected as the control group to detect miR－208a, hs－cTnI and MCP－1. The t－test was used to analyze the data, and the diagnostic efficacy of miR－208a, hs－cTnI and MCP－1 for AMI was evaluated by receiver operating characteristic (ROC) curve. The used software was SPSS 22.0. **Results** The expression levels of miR－208a, hs－cTnI and MCP－1 in AMI groupwere significantly higher than those in control group ($P<0.05$). The expression levels of miR－208a, hs－cTnI and MCP－1 were significantly decreased after AMI treatment ($P<0.05$). The expression level of miR－208a was related to hypertension and hyperlipidemia. The expression level of hs－cTnIwas related to diabetes and hypertension, and the expression level of MCP－1 was related to diabetes ($P<0.05$). The AUC of miR－208a, hs－cTnI and MCP－1 for AMI were 0.912, 0.904 and 0.831. **Conclusion** miR－208a, hs－cTnI and MCP－1 are significantly elevated in patients with AMI, and their dynamic changes have important clinical significance for the diagnosis and treatment of AMI.

Key words Acute myocardial infarction; MicroRNA－208a; Hypersensitive troponin I; Monocyte chemoattractantprotein－1

急性心肌梗死(acute myocardial infarction,AMI)指在冠状动脉病变的基础上,患者发生冠状动脉血液供应急剧减少或中断,使相应的心肌严重、持久的缺血坏死,可导致心律失常、休克或心力衰竭等严重并发症。随着全球人口老龄化进程的加剧,AMI 的发生率及病死率呈逐年增长的趋势,严重威胁着人们的生命安全,降低患者生活质量[1]。及时诊断和治疗并恢复血液供应是降低 AMI 病死率的关键。微小 RNA(miRNA)是由约 18～25 个核苷酸组成的内源性非编码 RNA,它与靶基因 mRNA 特异性结合,然后影响靶蛋白的表达水平,在蛋白质参与信号通路中发挥作用[2]。近年来随着对 miRNA 研究的深入,有研究认为微小核糖核酸RNA－208a(miR－208a)在 AMI 患者血液中表达异常,对 AMI 的早期诊断有一定价值[3]。本研究旨在探讨 miR－208a、超敏肌钙蛋白 I(hs－cTnI)和单核细胞趋化蛋白－1(MCP－1)在

基金项目:浙江省台州市科技计划项目(1801KY65)

作者单位:318020 台州市第一人民医院

通讯作者:喻长法,主任技师,电子信箱: hbmcycf@163.com

AMI 患者中的表达变化来指导 AMI 的诊断和疗效观察。

对象与方法

1. 研究对象：选取 2017 年 3 月～2019 年 2 月在台州市第一人民医院就诊的 96 例经皮冠状动脉介入(PCI)治疗的 AMI 患者作为 AMI 组。纳入标准：①胸痛时间≥30min；②心电图检查可见相邻两个及以上导联 ST 段抬高；③经冠脉造影结果证实。排除标准：①合并严重感染；②自身免疫性疾病、血液系统疾病、恶性肿瘤等；③肝肾功能不全。AMI 组中男性 49 例，女性 47 例，患者年龄 48～84 岁，平均年龄为 65.0±15.5 岁。另选同期于笔者医院体检的健康体检者 45 例设为对照组，其中男性 24 例，女性 21 例，年龄 47～82 岁，平均年龄为 64.5±14.5 岁。两组研究对象性别、年龄比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。

2. 研究方法：测量患者静息状态下血压、身高、体重，计算体重指数(BMI)。抽取空腹 8h 后静脉血，用日立 Labospect 008AS 全自动生化仪检测血糖、血脂；用贝克曼 DXI 800 全自动化学免疫分析仪测 hs－cTnI；用 ELISA 法检测 MCP－1(上海西唐生物科技有限公司)；miR－208a 检测用 7500 型实时荧光定量 PCR 仪(美国 ABI 公司)，RNA 提取液(美国 Qiagen 公司)提取总 miRNA，用反转录试剂盒(美国 Qiagen 公司)反转录成 cDNA，引物及 PCR 扩增试剂(日本 TaKaRa 公司)，以 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算各组间 miR－208a 的相对表达量，反应条件为 95 ℃预变性 10min，95℃变性 15s，退火 60℃ 15s，40 个循环。miR－208a、hs－cTnI 和 MCP－1 的变化与可能合并的危险因素的关系按中位数分为高表达组和低表达组。

3. 统计学方法：采用 SPSS 22.0 统计学软件对数据进行处理分析。计量资料用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示，组间比较采用 t 检验，计数资料以例数(n)表示，组间比较采用 χ^2 检验。血清指标对 AMI 的诊断价值分析采用受试者工作特征(receiver operating characteristic curve，ROC)曲线，以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结　　果

1. 两组血清 miR－208a、hs－cTnI 和 MCP－1 表达：AMI 组患者 miR－208a、hs－cTnI 和 MCP－1 表达水平均显著高于对照组($P<0.05$)，详见表 1。

表 1　两组血清 miR－208a、hs－cTnI 和 MCP－1 表达水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	miR－208a	hs－cTnI(pg/ml)	MCP－1(ng/L)
对照组	45	1.19±0.35	13.09±4.90	69.06±26.83
AMI 组	96	2.36±0.78	39.74±18.97	128.75±52.98
t		9.425	9.263	7.132
P		<0.05	<0.05	<0.05

2. AMI 组患者 PCI 治疗前、后 miR－208a、hs－cTnI、MCP－1 变化：经 PCI 有效治疗后，AMI 组患者 miR－208a、hs－cTnI 和 MCP－1 表达水平显著低于治疗前($P<0.05$)，详见表 2。

表 2　AMI 组患者 PCI 治疗前、后 miR－208a、hs－cTnI、MCP－1 变化比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	miR－208a	hs－cTnI(pg/ml)	MCP－1(ng/L)
治疗前	96	2.36±0.78	39.74±18.97	128.75±52.98
治疗后	96	1.22±0.36	15.22±5.14	72.35±26.91
t		8.917	8.562	6.871
P		<0.05	<0.05	<0.05

3. miR－208a、hs－cTnI 和 MCP－1 的变化与可能合并的危险因素的关系：miR－208a 的表达水平与高血压、高血脂有关，hs－cTnI 的表达水平与糖尿病、高血压有关，MCP－1 的表达水平与糖尿病有关($P<0.05$)，详见表 3。

表 3　miR－208a、hs－cTnI 和 MCP－1 的变化与可能合并的危险因素的关系

危险因素	miR－208a				hs－cTnI				MCP－1			
	高表达	低表达	χ^2/t	P	高表达	低表达	χ^2/t	P	高表达	低表达	χ^2/t	P
性别	26/22	23/25	0.375	0.540	25/23	24/24	0.042	0.838	23/25	26/22	0.375	0.540
年龄	66.0±16.5	65.5±16.5	0.184	0.855	65.5±15.5	65.0±16.0	0.157	0.876	66.0±16.0	65.5±15.5	0.271	0.787
体重指数	22.95±2.30	22.62±2.26	0.284	0.777	22.80±2.25	22.43±2.19	0.161	0.873	22.72±2.17	22.54±2.10	0.047	0.962
糖尿病	29	21	2.671	0.102	30	19	5.044	0.025	33	22	5.151	0.023
高血压	30	20	4.174	0.041	34	23	5.225	0.022	27	24	0.376	0.539
饮酒史	29	26	0.383	0.536	27	25	0.168	0.682	26	21	1.042	0.307
吸烟史	26	23	0.375	0.54	28	21	2.043	0.153	29	20	3.376	0.066
高血脂	34	23	5.225	0.022	31	24	2.086	0.149	35	27	2.915	0.088

4. miR－208a、hs－cTnI 和 MCP－1 对 AMI 的诊断效能评价：miR－208a、hs－cTnI 和 MCP－1 对 AMI 的曲线下面积(AUC)分别为 0.912、0.904 和 0.831，均具有较高的诊断效能(图 1)。

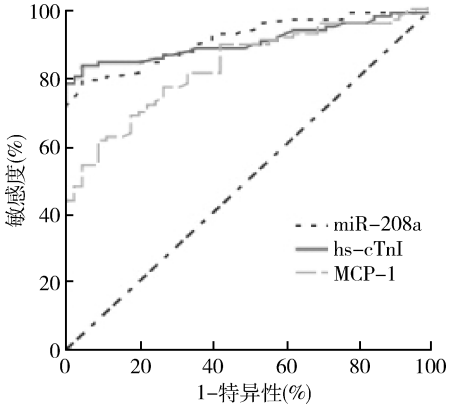


图 1　miR－208a、hs－cTnI 和 MCP－1 对 AMI 的诊断效能

讨　论

AMI 是急性冠状动脉综合征中最严重疾病，主要临床表现为持续性心前区压榨性疼痛。急诊科每年因胸痛就诊的患者约占就诊人数的 5% ～10%，漏诊的可疑 AMI 患者比诊断为 AMI 入院的患者 30 天死亡的风险高两倍[4]。欧美等国家是 AMI 高发地区，中国近年来发生率呈现上升趋势。有研究发现，血管阻塞后约 30min 心肌开始坏死，6～8h 可完全坏死，越早恢复血液供应，存活的心肌就越多[5,6]。因此，AMI 的早期诊断显得极为重要。

miR－208a 在心肌细胞中特异性表达，其在心脏发生、心脏功能和病理学中起着重要作用。miR－208a 位于重链肌球蛋白基因的内含子中，其功能为调节收缩蛋白的表达，miR－208a 的表达上调，导致心律失常、加速细胞凋亡、纤维化、肥大和组织重塑[7]。TnI 是心肌组织中特有的肌钙蛋白，hs－cTnI 并不是一类新的心肌生物学标志物，因其检测下限远低于传统的肌钙蛋白而得名[8]。MCP－1 是由 76 个氨基酸残基组成的碱性蛋白质，对单核－吞噬细胞可起到特异性的趋化激活作用，导致炎性反应的发生和发展。MCP－1 可促进动脉粥样硬化斑块的不稳定和破裂，在 AMI 发生后心室重塑起着重要的作用[9]。本研究结果显示，AMI 组 miR－208a、hs－cTnI 和 MCP－1 表达水平显著高于对照组；经 PCI 有效治疗后，AMI 组患者 miR－208a、hs－cTnI 和 MCP－1 表达水平显著降低($P<0.05$)；miR－208a 的表达水平与高血压、高血脂有关，hs－cTnI 的表达水平与糖尿病、高血压有关，MCP－1 的表达水平与糖尿病有关($P<0.05$)；miR－208a、hs－cTnI 和 MCP－1 对 AMI 的曲线下面积(AUC)分别为 0.912、0.904 和 0.831，均具有较高的诊断效能，与研究报道一致[10,11]。

AMI 患者 miR－208a 在胸痛发作 1h 就开始明显升高，3h 达到高峰，与 CK－MB 和 cTnI 呈正相关[12]。AMI 组 miR－208a 表达量显著升高，与 Gensini 评分显著正相关，可作为早期诊断 AMI 的标志物，并有评价冠状动脉粥样硬化严重程度和进行危险分层的潜力[13]。miR－208a 作为早期诊断 ST 段抬高心肌梗死和心肌梗死疾病监测的生物学标志物，不仅可用于 AMI 的诊断，还能用于梗死后的预后[14]。国外有研究报道，对于 hs－cTnI＜LOD，单独或与正常 ECG 组合，以及 hs－cTnI＜5ng/L 与正常 ECG 相结合，阴性预测值和安全性结果的敏感度非常好，单独使用hs－cTnI 或与正常心电图结合使用的策略可以立即识别不太可能患有 AMI 且 30 天内不良事件风险极低的患者[15]。Body 等[16]进一步研究认为，hs－cTnI 在 1.5ng/L 临界值时，对 AMI 具有良好的敏感度，在 0.8ng/L 时，急性冠状动脉综合征的敏感度较高，hs－cTnI 检测可以立即排除 40% 患者的 AMI 和＞25% 的急性冠状动脉综合征，由于其在低浓度下的高准确度，对于临床应用具有重要的价值。AMI 患者 MCP－1 表达显著上调，MCP－1 加强了中性粒细胞和单核－吞噬细胞的趋化、黏附和吞噬功能，加速了 AMI 的发生和发展[17,18]。血清 MCP－1 表达水平与 AMI 患者 PCI 术后再狭窄有密切关系，监测其变化可在早期更加有效地预防 AMI 患者 PCI 术后发生再狭窄的风险[19]。

综上所述，miR－208a、hs－cTnI 和 MCP－1 在 AMI 组患者早期显著升高，对 AMI 有较高的诊断效能，其动态变化对 AMI 的诊断有重要的临床意义。

参考文献

1　隋辉，陈伟伟，王文.《中国心血管病报告 2015》要点解读[J]. 中国心血管杂志，2016，21(4)：259－261

2　Nishimoto M，Nishikawa S，Kondo N，*et al*. Prognostic impact of TP53INP1 gene expression in estrogen receptor α－positive breast cancer patients[J]. Jpn J Clin Oncol，2019，49(6)：567－575

3　Slawomir B，Dariusz G，Agnieszka Z，*et al*. Release kinetics of circulating miRNA－208a in the early phase of myocardial infarction [J]. Kardiol Polska，2015，73(8)：613－619

4　Shiyovich A，Plakht Y，Gilutz H. Serum calcium levels independently predict in hospital mortality in patients with acute myocardial infarction[J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis，2018，28(5)：510－516

(下转第 122 页)

6 Tas S, Korkusuz F, Erden Z. Neck muscle stiffness in participants with and without chronic neck pain: ashear - wave elastography study [J]. J Manipula Physiolo Therapeut, 2018, 41(7): 580 - 588
7 卢艳丽, 孙建梅, 戴润清. 深部肌肉刺激治疗对颈肩痛患者肌肉特性及表面肌电信号的影响 [J]. 中华保健医学杂志, 2019, 21(1): 32 - 35
8 陈波, 苏敏, 尹正录, 等. 超声引导下体外冲击波治疗颈肩肌筋膜疼痛综合征的疗效观察 [J]. 中华老年骨科与康复电子杂志, 2019, 5(5): 262 - 268
9 徐茂晟, 郑超, 董雁雁, 等. 超声技术在骨骼肌病变中的应用及进展 [J]. 医学研究杂志, 2020, 514(10): 168 - 171
10 Koppenhaver SL, Scutella D, Sorrell BA, *et al*. Normative parameters and anthropometric variability of lumbar muscle stiffness using ultrasound shear - wave elastography [J]. Clin Biomech (Bristol, Avon), 2019, 62: 113 - 120
11 Sawada T, Okawara H, Nakashima D, *et al*. Reliability of trapezius muscle hardness measurement: acomparison between portable muscle hardness meter and ultrasound strain elastography [J]. Sensors (Basel, Switzerland), 2020, 20(24): 7200
12 Kuo WH, Jian DW, Wang TG, *et al*. Neck muscle stiffness quantified by sonoelastography is correlated with body mass index and chronic neck pain symptoms [J]. Ultrasound Med Biol, 2013, 39(8): 1356 - 1361
13 Kumbhare D, Singh D, Rathbone HA, *et al*. Ultrasound - guided interventional procedures: myofascial trigger points with structured literature review [J]. Reg Anesth Pain Med, 2017, 42(3): 407 - 412
14 Gerwin RD. Myofascial trigger point pain syndromes [J]. Semin Neurol, 2016, 36(5): 469 - 473
15 Manafnezhad J, Salahzadeh Z, Salimi M, *et al*. The effects of shock wave and dry needling on active trigger points of upper trapezius muscle in patients with non - specific neck pain: a randomized clinical trial [J]. J Back Musculoskelet Rehabil, 2019, 32(5): 811 - 818
16 Albornoz - cabello M, Perez - marmol JM, Barriosquinta CJ, *et al*. Effect of adding interferential current stimulation to exercise on outcomes in primary care patients with chronic neck pain: a randomized controlled trial [J]. Clin Rehabil, 2019, 33(9): 1458 - 1467
17 张永红, 吴婷, 沈威, 等. 基于超声弹性成像的浮针对颈肩部疼痛患肌厚度及弹性的影响 [J]. 中国针灸, 2020, 9: 31 - 33

(收稿日期: 2021 - 06 - 23)
(修回日期: 2021 - 06 - 30)

(上接第 117 页)

5 Zhang L, Sun Z, Ren P, *et al*. Localized delivery of shRNA against PHD2 protects the heart from acute myocardial infarction through ultrasound - targeted cationic microbubble destruction [J]. Theranostics, 2017, 7(1): 51 - 66
6 杨莉, 柴国祥. 急性心肌梗死患者血清 IMA、miR - 1、H - FABP 水平变化及其诊断价值分析[J]. 山东医药, 2019, 59 (8): 64 - 66
7 Chistiakov DA, Orekhov AN, Bobryshev YV. Cardiac - specific miRNA in cardiogenesis, heart function, and cardiac pathology (with focus on myocardial infarction) [J]. J Mol Cell Cardiol, 2016, 94(2): 107 - 121
8 Hamaya R, Yonetsu T, Kanaji Y, *et al*. Interrelationship in the prognostic efficacy of regional coronary flow reserve, fractional flow reserve, high - sensitivity cardiac troponin - I and NT - proBNP in patients with stable coronary artery disease[J]. Heart Vessels, 2019, 34(3): 410 - 418
9 李世英, 李峥, 张晋霞, 等. 单核细胞趋化蛋白 1 和血管内皮细胞钙黏蛋白水平与脑梗死进展及颈动脉粥样硬化的关系[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2016, 18(1): 87 - 88
10 刘新秀, 葛智儒, 赵汉君. 血清 miR - 208a 在急性心肌梗死早期及急诊 PCI 前后表达的研究[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2016, 8(6): 718 - 720
11 汤勇才, 任惠铭, 黄小媛, 等. 超敏肌钙蛋白 I 对早期心肌梗死和脑血管意外的诊断价值[J]. 热带医学杂志, 2018, 18(6): 787 - 791
12 聂明攀, 杨春城. 急性心肌梗死病人血清 miR - 208a、miR - 208b、miR - 1 水平变化及其临床意义[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(9): 1354 - 1356
13 李胜男, 李玉子. 血浆微小 miR - 208a、210、506 与急性心肌梗死的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(24): 6112 - 6114
14 Wang C, Jing Q. Non - coding RNAs as biomarkers for acute myocardial infarction[J]. Acta Pharmacol Sin, 2018, 39(7): 1110 - 1119
15 Sandoval Y, Smith SW, Love SA, *et al*. Single high - sensitivity cardiac troponin I to rule out acutemyocardial infarction[J]. Am J Med, 2017, 130(9): 1076 - 1083
16 Body R, Twerenbold R, Austin C, *et al*. Diagnostic accuracy of a high - sensitivity cardiac troponin assay with a single serum test in the emergency department[J]. Clin Chem, 2019, 65(8): 1006 - 1014
17 Li CR, Wang LM, Gong Z, *et al*. Expression characteristics of neutrophil and mononuclear - phagocyte related genes mRNA in the stable angina pectoris and acute myocardial infarction stages of coronary artery disease[J]. J Geriatr Cardiol, 2015, 12(3): 279 - 286
18 韩培天, 郭为佳, 杜彬彬, 等. 心肌梗死患者经皮冠状动脉介入术后左心室舒张功能的影响因素分析[J]. 中国临床医生杂志, 2020, 48(12): 1411 - 1413
19 刘瑞东, 王小丽, 陈莉莉. 血清 MCP - 1、OPG 水平与急性心肌梗死患者 PCI 术后血管再狭窄的关系[J]. 山东医药, 2019, 59(1): 67 - 69

(收稿日期: 2021 - 04 - 27)
(修回日期: 2021 - 06 - 03)