

急性 ST 段抬高型心肌梗死患者经皮冠状动脉介入术后血清 miR-26a-5p 水平与心力衰竭的关系

滕赞斌, 孙健, 初巍巍, 姜丽, 安娜

(大连市第三人民医院心血管内科, 辽宁省大连市 116033)

[关键词] ST 段抬高型心肌梗死; 经皮冠状动脉介入术; miR-26a-5p; 心力衰竭

[摘要] 目的 探究急性 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)患者经皮冠状动脉介入术(PCI)后血清微小 RNA-26a-5p(miR-26a-5p)水平及与心力衰竭的关系。方法 选择 2018 年 2 月—10 月在本院就诊的 223 例 STEMI 患者作为研究对象。根据 STEMI 患者 PCI 后是否并发心力衰竭将其分为心力衰竭组($n=56$)和非心力衰竭组($n=167$)。采用实时荧光定量 PCR 检测 STEMI 患者外周血中 miR-26a-5p 水平。比较两组临床资料及 miR-26a-5p 水平。ROC 曲线评价 miR-26a-5p 对 STEMI 患者 PCI 后并发心力衰竭的预测价值。结果 心力衰竭组年龄、糖尿病病史、急性前壁型 STEMI 及发病至治疗时间均高于非心力衰竭组($P<0.05$)。两组 PCI 术前、术后 1 天和 7 天 miR-26a-5p 水平比较有时间效应、组间效应及交互效应($P<0.001$)。PCI 术后 7 天 miR-26a-5p 水平评价 STEMI 患者并发心力衰竭的 ROC 曲线下面积高于 PCI 术前和术后 1 天($P<0.001$)。Logistic 回归分析显示,年龄、病变类型、发病至治疗时间和 PCI 术后 7 天 miR-26a-5p 水平与 STEMI 患者并发心力衰竭密切相关($P<0.05$)。结论 miR-26a-5p 与 STEMI 患者 PCI 后并发心力衰竭关系密切,检测 PCI 后 7 天 miR-26a-5p 水平有助于预测心力衰竭的发生。

[中图分类号] R54

[文献标识码] A

Relationship between serum miR-26a-5p level and heart failure in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction after percutaneous coronary intervention

TENG Yunbin, SUN Jian, CHU Weiwei, JIANG Li, AN Na

(Department of Cardiology, Dalian Third People's Hospital, Dalian, Liaoning 116033, China)

[KEY WORDS] ST-segment elevation myocardial infarction; percutaneous coronary intervention; miR-26a-5p; heart failure

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the relationship between serum microRNA-26a-5p (miR-26a-5p) level and heart failure (HF) in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) after percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** 223 patients with STEMI in our hospital from February to October 2018 were selected as the study objects. According to whether patients with STEMI complicated with HF after PCI, they were divided into HF group ($n=56$) and non-HF group ($n=167$). The level of miR-26a-5p in peripheral blood of patients with STEMI was detected by real-time fluorescent quantitative PCR. The clinical data and miR-26a-5p levels were compared between the two groups. The predictive value of miR-26a-5p for HF after PCI in STEMI patients was evaluated by ROC curve.

Results The age, diabetes history, acute anterior wall STEMI and the time from onset to treatment in HF group were higher than those in non-HF group ($P<0.05$). There were time effect, inter group effect and interaction effect in the comparison of miR-26a-5p levels before PCI, 1 day and 7 days after PCI between the two groups ($P<0.001$). The area under ROC curve of miR-26a-5p level 7 days after PCI for evaluating STEMI patients complicated with HF was higher than that before PCI and 1 day after PCI ($P<0.001$). Logistic regression analysis showed that age, lesion type, time from onset to treatment, and miR-26a-5p level 7 days after PCI were closely related to STEMI patients with HF ($P<0.05$). **Conclu-**

[收稿日期] 2020-04-02

[修回日期] 2020-06-08

[基金项目] 大连市医学科学研究计划项目(1712024)

[作者简介] 滕赞斌, 医师, 研究方向为心血管内科, E-mail 为 T2735705178@163.com。通信作者孙健, 主治医师, 研究方向为心血管内科, E-mail 为 hzpoz40@163.com。

sions miR-26a-5p is closely related to HF after PCI in STEMI patients. The detection of miR-26a-5p level 7 days after PCI can help to predict the occurrence of HF.

近年来,全球急性心肌梗死的发病率和死亡率均呈上升趋势,已成为第一大因病死亡原因^[1]。据文献^[2]报道,约20%急性心肌梗死患者入院时已并发心力衰竭,经救治存活的心力衰竭患者出院后亦有可能发展为慢性心力衰竭。众所周知,慢性心力衰竭患者需长期、反复住院,生活质量极差^[3]。急性ST段抬高型心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI)是急性心肌梗死的一种类型,预后往往不佳,多合并严重心律失常、心力衰竭,病死率极高^[4]。预防心力衰竭发生对改善预后具有重要意义,然而,目前缺乏有效的生物标志物预测心力衰竭的发生。心肌细胞的肥大、凋亡及心肌纤维化均会导致心脏重构,进而参与心力衰竭的发生、发展过程^[5]。有文献^[6]报道微小RNA-26a-5p(microRNA-26a-5p, miR-26a-5p)可靶向自噬相关基因ULK1调节心脏成纤维细胞的自噬参与心肌纤维化。猜测miR-26a-5p可能通过调节心肌纤维化参与心力衰竭的病理生理过程,可能对心力衰竭的发生有预测作用。因此,本研究旨在探究miR-26a-5p与STEMI患者经皮冠状动脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)后心力衰竭发生的关系。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选择2018年2月—10月在本院就诊的223例STEMI患者作为研究对象。根据《急性ST段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南》^[7]对疑似STEMI患者进行诊断。根据STEMI患者PCI后是否并发心力衰竭将其分为心力衰竭组($n=56$)和非心力衰竭组($n=167$)。心力衰竭组男性31例,女性25例,年龄35~78岁,平均年龄(59.08 ± 9.93)岁;非心力衰竭组男性98例,女性69例,年龄33~77岁,平均年龄(55.46 ± 8.41)岁。本研究所有患者均签署了知情同意书。本研究经本院医学伦理委员会批准。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准:(1)诊断为STEMI;(2)接受PCI治疗;(3)年龄<80岁;(4)同意并配合随访。排除标准:(1)既往有心力衰竭史;(2)合并心肌炎、心瓣膜病、扩张性心肌病及风湿性心脏病等;(3)合并慢性阻塞性肺疾病;(4)合并外周血管疾病;(5)合并卒

中;(6)合并恶性肿瘤;(7)接受冠状动脉旁路移植术治疗;(8)合并严重肝、肾功能异常。

1.3 信息收集及随访

收集所有患者年龄、性别、体质指数(body mass index, BMI)、吸烟史、高血压史、糖尿病史、高脂血症史、卒中史、外周血管疾病史、心血管疾病史、慢性阻塞性肺疾病史、病变支数、病变类型及发病至治疗时间。

于STEMI患者出院后1周开始随访,每月随访1次,随访1年,了解其预后情况。将STEMI患者PCI术后并发心力衰竭或因心力衰竭死亡视为预后不良。

1.4 miR-26a-5p水平检测

参考文献^[8]方法检测miR-26a-5p。分别于PCI术前、术后1天、术后7天抽取外周静脉血10 mL, 4 000 r/min离心10 min,提取上层血清,并于-20℃冰箱中保存,待验。采用实时荧光定量PCR检测STEMI患者外周血中miR-26a-5p水平。用总RNA提取试剂盒提取STEMI患者外周血中总RNA,然后用紫外分光光度计检测其纯度;用反转录试剂盒进行反转录反应获取cDNA,以上所用试剂盒均购自美国Beyotime公司。用PCR仪扩增cDNA,反应条件为94℃ 10 min, 94℃ 45 s, 60℃ 45 s, 72℃ 45 s, 40个循环。以GAPDH为内参,采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算STEMI患者外周血中miR-26a-5p水平。基因序列见表1。

表1. 引物序列

Table 1. Primer sequences

名称	序列
miR-26a-5p	正义链:5'-UCCAUAAGAGGAAACACUACA-3'
	反义链:5'-CAGUACUUUGUGUAGUACAA-3'
U6	正义链:5'-CTCGCTTCGGCAGCACATATACT-3'
	反义链:5'-ACGCTTCACGAATTTGCGTGTG-3'

1.5 统计学方法

采用SPSS 26.0软件进行统计学分析。正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验。计数资料用[例(%)]表示,组间比较采用卡方检验。两组PCI术前、术后1天、术后7天miR-26a-5p水平比较,采用重复测量方差分析。采用受试者工作特征(receiver operating characteristic

curve, ROC) 曲线评价 miR-26a-5p、模型 A 和模型 B 评估 STEMI 患者预后的效能。用 Logistic 多因素回归分析影响 STEMI 患者并发心力衰竭的相关因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料比较

223 例 STEMI 患者 PCI 术后有 56 例 (25.11%) 并发心力衰竭。两组患者在性别、BMI、吸烟史、高血压史、高脂血症史、病变支数及血管病变位置方面比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。心力衰竭组患者年龄、糖尿病史、急性前壁型 STEMI 及发病至治疗时间均高于非心力衰竭组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$; 表 2)。

表 2. 两组基线资料比较
Table 2. Comparison of baseline data between the two groups

项目	心力衰竭组 ($n=56$)	非心力 衰竭组 ($n=167$)	t/χ^2	P
年龄/岁	59.08±9.93	55.46±8.41	2.658	0.008
男性/[例(%)]	31(55.36)	98(58.68)	0.190	0.663
女性/[例(%)]	25(44.64)	69(41.32)		
BMI/(kg/m^2)	26.42±5.48	27.01±5.65	0.681	0.496
吸烟史/[例(%)]	21(37.50)	62(37.13)	0.003	0.960
高血压史/[例(%)]	24(42.86)	60(35.93)	0.858	0.354
糖尿病史/[例(%)]	25(44.64)	48(28.74)	4.815	0.028
高脂血症史/ [例(%)]	28(50.00)	90(53.89)	0.255	0.614
病变支数/[例(%)]			0.020	0.889
1 支	18(32.14)	52(31.14)		
≥2 支	38(67.86)	115(68.86)		
病变类型/[例(%)]			16.914	<0.001
急性前壁型	23(41.07)	25(14.97)		
非急性前壁型	33(58.93)	142(85.03)		
发病至治疗时间/h	6.25±1.05	3.28±0.92	20.161	<0.001
血管病变位置/ [例(%)]			0.878	0.831
左主干	6(10.71)	12(7.19)		
前降支	31(55.36)	99(59.28)		
回旋支	9(16.07)	24(14.37)		
右冠状动脉	10(17.86)	32(19.16)		

2.2 两组 miR-26a-5p 水平比较

两组 PCI 术前、术后 miR-26a-5p 水平比较, 有时间效应 ($F = 76.313, P < 0.001$), 即两组 miR-26a-5p 水平随时间变化有升高趋势, 非心力衰竭组升高更为明显。两组 PCI 术前、术后 miR-26a-5p 水平比较, 有组别效应 ($F = 38.221, P < 0.001$), 即两组 miR-26a-5p 水平比较, 差异有统计学意义。两组 PCI 术前、术后 miR-26a-5p 水平比较, 存在时间和组间的交互效应 ($F = 28.102, P < 0.001$), 即两组 miR-26a-5p 水平差异有随时间变化而升高趋势 (表 3)。

表 3. 两组 miR-26a-5p 水平比较
Table 3. Comparison of miR-26a-5p levels between the two groups

分组	n	PCI 术前	PCI 术后 1 天	PCI 术后 7 天
心力衰竭组	56	4.39±1.20	4.62±0.96	5.01±1.37
非心力衰竭组	167	4.37±1.16	4.96±0.94	6.80±1.47

2.3 miR-26a-5p 评价 STEMI 患者并发心力衰竭的价值

PCI 术后 7 天 miR-26a-5p 评价 STEMI 患者并发心力衰竭的 ROC 曲线下面积 (area under curve, AUC) 高于 PCI 术前和术后 1 天, 差异均有统计学意义 ($Z = 5.341, P < 0.001; Z = 3.725, P < 0.001$; 图 1 和表 4)。

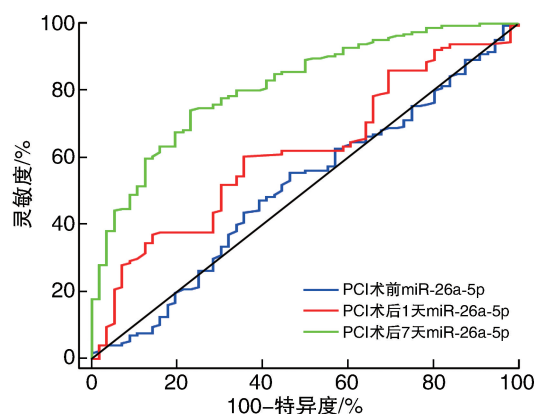


图 1. miR-26a-5p 评价 STEMI 患者并发心力衰竭的 ROC 曲线

Figure 1. ROC curve of miR-26a-5p to evaluate heart failure in STEMI patients

2.4 影响 STEMI 患者并发心力衰竭的相关因素分析

将 STEMI 患者并发心力衰竭作为因变量, 年龄、糖尿病史、病变类型、发病至治疗时间及 PCI 术

后 7 天 miR-26a-5p 作为自变量, 纳入 Logistic 回归分析, 结果显示年龄、病变类型、发病至治疗时间及

PCI 术后 7 天 miR-26a-5p 与 STEMI 患者并发心力衰竭密切相关 ($P < 0.05$; 表 5)。

表 4. miR-26a-5p 评价 STEMI 患者并发心力衰竭的效能比较

Table 4. Comparison of the efficacy of miR-26a-5p in evaluating heart failure in STEMI patients

指标	AUC	95% CI	约登指数	Cut-off 值	灵敏度/%	特异度/%
PCI 术前 miR-26a-5p	0.508	0.440 ~ 0.575	0.093	4.41	53.57	55.69
PCI 术后 1 天 miR-26a-5p	0.615	0.548 ~ 0.680	0.248	4.75	64.29	60.48
PCI 术后 7 天 miR-26a-5p	0.814	0.756 ~ 0.862	0.510	5.95	76.79	74.25

表 5. 影响 STEMI 患者并发心力衰竭的相关因素

Table 5. Related factors affecting heart failure in STEMI patients

因素	β	Wald	OR	95% CI	P
年龄	1.190	5.437	2.532	1.941 ~ 5.295	0.034
糖尿病史	0.681	2.145	1.825	0.904 ~ 3.211	0.204
病变类型	1.363	4.052	3.021	1.285 ~ 6.582	0.044
发病至治疗时间	1.842	21.037	6.532	2.984 ~ 12.818	<0.001
PCI 术后 7 天 miR-26a-5p	-0.891	4.575	0.410	0.310 ~ 0.543	0.038

2.5 STEMI 并发心力衰竭模型建立

采用年龄、病变类型、发病至治疗时间联合构建评估 STEMI 患者并发心力衰竭的模型, 将其命名为模型 A, 方程 $F = -4.112 + 0.047 \times \text{年龄} + 1.371 \times \text{病变类型} + 0.142 \times \text{发病至治疗时间}$; 模型 A 评估 STEMI 患者并发心力衰竭的 ROC AUC、灵敏度和特异度分别为 0.686 (95% CI: 0.620 ~ 0.746)、60.71% 和 70.06%。采用年龄、病变类型、发病至治疗时间和 PCI 术后 7 天 miR-26a-5p 联合构建评估 STEMI 患者并发心力衰竭的模型, 将其命名为模型 B, 方程 $F = 1.019 + 0.047 \times \text{年龄} + 1.297 \times \text{病变类型} + 0.149 \times \text{发病至治疗时间} - 0.875 \times \text{PCI 术后 7 天 miR-26a-5p}$; 模型 B 评估 STEMI 患者并发心力衰竭的 ROC AUC、灵敏度和特异度分别为 0.929 (95% CI: 0.887 ~ 0.959)、87.50% 和 92.81%。模型 B 评估 STEMI 患者并发心力衰竭的 ROC AUC 高于模型 A, 差异有统计学意义 ($Z = 4.826, P < 0.001$; 图 2)。

3 讨论

目前, 针对急性心肌梗死后心力衰竭的指标较多, 如脑钠肽 (brain natriuretic peptide, BNP)、血清总三碘甲状腺氨酸及总三碘甲状腺氨酸/游离甲状腺素等, 但均存在一定不足。李慧娣等^[9]对急性心肌梗死后血 BNP 水平及其对心力衰竭的诊断价值做了相关研究, 发现血 BNP 水平与急性心肌梗死患

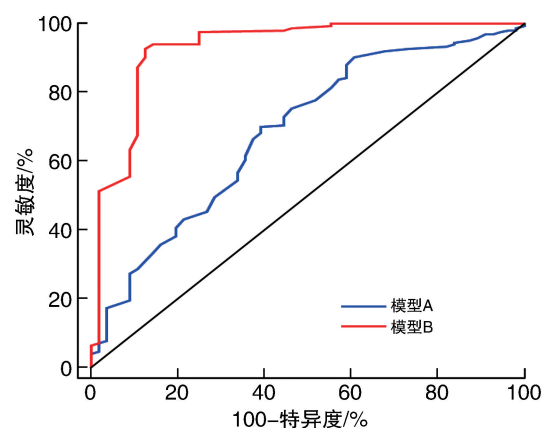


图 2. 模型 A、B 评价 STEMI 患者并发心力衰竭的 ROC 曲线

Figure 2. ROC curves of models A and B to evaluate heart failure in STEMI patients

者年龄、BMI 及急性前壁型心肌梗死独立相关, 对于年长、体形消瘦的急性前壁型心肌梗死患者而言, 其心功能即使尚好, 血 BNP 水平也可能很高; 对于年轻、肥胖的非急性前壁型心肌梗死患者而言, 其血 BNP 水平可能较低, 但心功能较差, 因此不能仅凭 BNP 水平评价心力衰竭, 易造成漏诊。血清总三碘甲状腺氨酸、总三碘甲状腺氨酸/游离甲状腺素评价急性心肌梗死后心力衰竭发生的 ROC AUC 分别为 0.763、0.795^[10], 二者诊断效能尚可, 但不适用于甲状腺功能异常患者。

miRNA 是一种约 18 ~ 24 个核苷酸组成的非编

码蛋白质的 RNA,具有调控细胞增殖、迁移、凋亡或自噬等功能^[11]。miR-26 作为 miRNA 中一员,已被报道在心脏肥大大鼠模型中水平降低,过表达 miR-26 可抑制糖原合酶激酶 3 β 表达,进而抑制心肌肥大^[12]。还有研究^[13]证实 miR-26a 还可通过调控心脏肥大大鼠模型血管紧张素 II 诱导的心肌细胞锌指转录蛋白 4 表达抑制心肌肥大。此外,Kong 等^[14]研究还证实了过表达 miR-26a-5p 可减弱冠状动脉微栓塞诱发的心脏功能减弱及心肌炎症。基于上述文献结论,推测 miR-26a-5p 可能通过上述机制参与了心力衰竭的病理生理过程。

本研究纳入 STEMI 患者 PCI 术后心力衰竭发生率为 25.11%,与银剑斌等^[15]研究结果接近。通过分析心力衰竭组和非心力衰竭组 PCI 术前、术后 1 天、术后 7 天 miR-26a-5p 水平发现,随时间进展,两组 miR-26a-5p 水平有上升趋势,但非心力衰竭组 PCI 术后 1 天、术后 7 天 miR-26a-5p 水平均高于心力衰竭组,该结果提示 miR-26a-5p 可能参与了 STEMI 患者 PCI 后心力衰竭的病理生理过程,有望用其评价患者是否并发心力衰竭。为此,构建了 PCI 术前、术后 1 天、术后 7 天 miR-26a-5p 评价 STEMI 患者 PCI 后并发心力衰竭的 ROC 曲线,结果显示 PCI 术后 7 天 miR-26a-5p 评价 STEMI 患者并发心力衰竭的 ROC AUC 为 0.814,高于 PCI 术前 miR-26a-5p 和 PCI 术后 1 天 miR-26a-5p 评价 STEMI 患者并发心力衰竭的 ROC AUC,有较高的诊断效能。进一步采用 Logistic 回归分析影响 STEMI 患者 PCI 后并发心力衰竭的相关因素,结果发现年龄、病变类型、发病至治疗时间及 PCI 术后 7 天 miR-26a-5p 与 STEMI 患者 PCI 后并发心力衰竭密切相关,与已报道文献^[1,16-17]结果一致。构建了模型 B 诊断 STEMI 患者 PCI 后并发心力衰竭的 ROC 曲线,发现其评估 STEMI 患者并发心力衰竭的 ROC AUC 为 0.929,高于模型 A,该结果表明增加 PCI 术后 7 天 miR-26a-5p 的模型可有效提升诊断效能,同时也弥补了 PCI 术后 7 天 miR-26a-5p 评估 STEMI 患者并发心力衰竭的不足。

综上所述,miR-26a-5p 与 STEMI 患者 PCI 后并发心力衰竭关系密切,检测 PCI 术后 7 天 miR-26a-5p 水平可预测心力衰竭的发生。由年龄、病变类型、发病至治疗时间和 PCI 术后 7 天 miR-26a-5p 构建的模型 B 对 STEMI 患者 PCI 后心力衰竭的发生有较高的预测价值。本研究仍存在一定不足,下一步将增加观察指标,以构建预测 STEMI 患者 PCI 后心力衰竭发生的诊断价值更高的模型。

[参考文献]

- [1] 古丽娜尔·白托拉,郑颖颖,马翔,等.急性前壁心肌梗死患者出院后慢性心力衰竭的影响因素研究[J].实用心脑血管病杂志,2018,26(1):14-17.
- [2] 张帅,林文辉,宋于康.重组人脑钠肽与硝酸甘油治疗老年急性前壁心肌梗死合并失代偿性心力衰竭的临床研究[J].现代实用医学,2016,28(3):306-307.
- [3] MCGRATH R, LEE D C, KRAEMER W J, et al. Weakness is associated with time to incident chronic heart failure in aging Americans[J]. J Nutr Health Aging, 2020, 24(1): 16-19.
- [4] EL-AHMADI A, ABASSI M S, ANDERSSON H B, et al. Acute kidney injury--a frequent and serious complication after primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction[J]. PLoS One, 2019, 14(12): e0226625.
- [5] GHIMIRE R, DHUNGANA S P. Evaluation of drugs used in chronic heart failure at tertiary care centre: a hospital based study [J]. J Cardiovasc Thorac Res, 2019, 11(2): 79-84.
- [6] ZHENG L, LIN S, LV C. miR-26a-5p regulates cardiac fibroblasts collagen expression by targeting ULK1[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 2104.
- [7] 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[J].中华心血管病杂志,2015,43(5):380-393.
- [8] CHI Y, DI Q, HAN G, et al. miR-29b mediates the regulation of Nrf2 on airway epithelial remodeling and Th1/Th2 differentiation in COPD rats[J]. Saudi J Biol Sci, 2019, 26(8): 1915-1921.
- [9] 李慧娣,向定成,张金霞,等.急性心肌梗死早期脑钠肽浓度的动态演变规律及其对心力衰竭的诊断价值[J].南方医科大学学报,2018,38(1):112-116.
- [10] 李明亮,陈强.血清总 T3 和游离 T4 水平与急性心肌梗死后心力衰竭发生的相关性研究[J].临床心血管病杂志,2018,34(4):338-342.
- [11] JIN H, XUE L, MO L, et al. Downregulation of miR-200c stabilizes XIAP mRNA and contributes to invasion and lung metastasis of bladder cancer[J]. Cell Adh Migr, 2019, 13(1): 236-248.
- [12] ZHANG Z H, LI J, LIU B R, et al. MicroRNA-26 was decreased in rat cardiac hypertrophy model and may be a promising therapeutic target[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2013, 62(3): 312-319.
- [13] LIU Y, WANG Z, XIAO W. MicroRNA-26a protects against cardiac hypertrophy via inhibiting GATA4 in rat model and cultured cardiomyocytes[J]. Mol Med Rep, 2016, 14(3): 2860-2866.
- [14] KONG B, QIN Z, YE Z, et al. MicroRNA-26a-5p affects myocardial injury induced by coronary microembolization by modulating HMGA1[J]. J Cell Biochem, 2019, 120(6): 10756-10766.
- [15] 银剑斌,郭予洁,陈见红,等.心肌梗死患者 PCI 术前血清 D-D 水平对术后心力衰竭的预测作用[J].山东医药,2018,58(4):84-86.
- [16] 李沅洋,张宇凡,徐月,等.急性心肌梗死患者 PCI 术后心力衰竭风险预测模型建立与评估[J].临床心血管病杂志,2019,35(10):916-922.
- [17] 韩江莉,何立芸,崔鸣,等.急性心肌梗死直接冠状动脉介入治疗患者微循环阻力指数检测的可行性及临床价值探讨[J].中华医学杂志,2017,97(29):2261-2265.

(此文编辑 曾学清)