

本文引用: 熊佳妮, 白瑞, 任亚娟, 等. 冠心病患者血清 HOTAIR、SRSF1、mTOR 通路标志物、NLRP3 炎症小体及 SIRI 水平的相关性分析及对冠状动脉狭窄程度的预测价值[J]. 中国动脉硬化杂志, 2025, 33(12): 1054-1059, 1082. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2025.12.007.

· 临床研究 ·

[文章编号] 1007-3949(2025)33-12-1054-06

冠心病患者血清 HOTAIR、SRSF1、mTOR 通路标志物、NLRP3 炎症小体及 SIRI 水平的相关性分析及对冠状动脉狭窄程度的预测价值

熊佳妮¹, 白瑞², 任亚娟², 林鑫¹, 冯旸¹, 赵耀¹, 边云飞²

1. 山西医科大学, 2. 山西医科大学第二医院心内科, 山西省太原市 030001

[摘要] [目的] 分析冠心病(CHD)患者血清 HOX 转录反义 RNA(HOTAIR)、富丝氨酸和精氨酸的剪接因子 1(SRSF1)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)通路标志物磷酸化真核翻译起始因子 4E 结合蛋白 1/真核翻译起始因子 4E 结合蛋白 1(p4EBP1/4EBP1)比值、NOD 样受体蛋白 3(NLRP3)炎症小体及全身炎症反应指数(SIRI)水平及相关性,并评估它们对冠状动脉狭窄程度的预测价值。[方法] 纳入 2024 年 1 月—12 月在山西医科大学第二医院心内科收治的 120 例 CHD 患者(轻度、重度狭窄组各 60 例)和 60 例健康对照者。RT-qPCR 检测血清 HOTAIR 水平,ELISA 检测 SRSF1、4EBP1、p4EBP1 和 NLRP3 水平,计算 SIRI,采用 Gensini 评分评估冠状动脉狭窄程度,采用 Spearman 相关、有序 Logistic 回归及 ROC 曲线分析标志物效能。[结果] ①重度狭窄组和轻度狭窄组血清 HOTAIR、SRSF1、p4EBP1/4EBP1 比值、SIRI 较健康对照组显著升高(均 $P < 0.001$)。NLRP3 水平仅在重度组升高($P < 0.001$)。②Spearman 相关分析显示,各指标与冠状动脉狭窄程度之间均呈显著正相关关系,且各指标间亦呈正相关(均 $P < 0.001$);NLRP3 水平与狭窄程度及其他指标呈正相关关系($P < 0.05$),但与 p4EBP1/4EBP1 比值之间无显著相关性($P > 0.05$)。③有序 Logistic 回归分析显示,上述指标升高均为冠状动脉狭窄程度的独立危险因素($P < 0.05$)。④ROC 曲线分析显示,各指标对冠状动脉重度狭窄均具有显著预测效能(均 $P < 0.001$),且 HOTAIR、SRSF1 与 SIRI 水平的预测能力显著高于 p4EBP1/4EBP1 比值和 NLRP3 水平的预测能力。[结论] 冠心病患者血清 HOTAIR、SRSF1、mTOR 通路标志物、NLRP3 及 SIRI 水平呈协同升高趋势,且与冠状动脉狭窄程度密切相关;HOTAIR、SRSF1 与 SIRI 水平对冠状动脉重度狭窄具有高预测价值,为 CHD 的炎症机制研究和无创诊断提供了新方向。

[关键词] 冠心病; HOX 转录反义 RNA; 富丝氨酸和精氨酸的剪接因子 1; 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白; NLRP3 炎症小体; 全身炎症反应指数

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Correlation analysis of serum HOTAIR, SRSF1, mTOR-pathway markers, NLRP3 inflammasome and SIRI levels in patients with coronary heart disease and their predictive value for coronary stenosis severity

XIONG Jiani¹, BAI Rui², REN Yajuan², LIN Xin¹, FENG Yang¹, ZHAO Yao¹, BIAN Yunfei²

1. Shanxi Medical University, 2. Department of Cardiology, the Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China

[ABSTRACT] **Aim** To analyze the levels and correlations of serum HOX transcript antisense RNA (HOTAIR), serine/arginine-rich splicing factor 1 (SRSF1), mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway markers phosphorylated eukaryotic translation initiation factor 4E binding protein 1/eukaryotic translation initiation factor 4E binding protein 1 (p4EBP1/4EBP1) ratio, NOD-like receptor protein 3 (NLRP3) inflammasome, and systemic inflammatory response index (SIRI) in patients with coronary heart disease (CHD), and to evaluate their predictive value for the severity of coronary

[收稿日期] 2025-03-07

[修回日期] 2025-10-19

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(82070472);山西省卫生健康委科研课题(2018060)

[作者简介] 熊佳妮, 硕士, 主要研究方向为冠心病基础与临床, E-mail: 2085698063@qq.com。通信作者边云飞, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 主要研究方向为冠心病基础与临床, E-mail: yunfeibian@sina.com。

stenosis. **Methods** During the period from January to December 2024, a total of 120 CHD patients (60 mild and 60 severe stenosis cases) and 60 healthy controls who received care in the Cardiology Department of the Second Hospital of Shanxi Medical University were recruited. Serum level of HOTAIR was measured by RT-qPCR, while SRSF1, 4EBP1, p4EBP1, and NLRP3 levels were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). SIRI was calculated from the neutrophil, monocyte, and lymphocyte counts, the severity of coronary stenosis was evaluated using the Gensini scoring system. The efficacy of these biomarkers was assessed by Spearman correlation analysis, ordinal Logistic regression, and receiver operating characteristic (ROC) curve analysis. **Results** ①In severe stenosis group and mild stenosis group, serum levels of HOTAIR, SRSF1, p4EBP1/4EBP1 ratio, and SIRI were higher than those in healthy control group (all $P < 0.001$). In contrast, NLRP3 level increased only in the severe stenosis group ($P < 0.001$). ②Spearman correlation analysis revealed significant positive correlations between all measured biomarkers and the severity of coronary stenosis, as well as among the biomarkers themselves (all $P < 0.001$). NLRP3 level was positively correlated with stenosis severity and other biomarkers ($P < 0.05$), but not with the p4EBP1/4EBP1 ratio ($P > 0.05$). ③Ordinal Logistic regression analysis showed elevated levels of these biomarkers were all independent risk factors for the severity of coronary stenosis (all $P < 0.05$). ④ROC curve analysis demonstrated that all biomarkers had significant predictive efficacy for severe coronary stenosis (all $P < 0.001$), and the predictive ability of HOTAIR, SRSF1, and SIRI levels was significantly higher than that of the p4EBP1/4EBP1 ratio and NLRP3 level. **Conclusion** Serum levels of HOTAIR, SRSF1, mTOR pathway markers, NLRP3, and SIRI in patients with CHD show a coordinated elevation and are closely associated with the severity of coronary stenosis. HOTAIR, SRSF1, and SIRI demonstrate high predictive value for severe coronary stenosis, offering new insights into the inflammatory mechanisms and noninvasive diagnosis of CHD.

[**KEY WORDS**] coronary heart disease; HOX transcript antisense RNA; serine/arginine-rich splicing factor 1; mammalian target of rapamycin; NLRP3 inflammasome; systemic inflammation response index

冠心病 (coronary heart disease, CHD) 是全球致死致残率最高的心血管疾病之一, 其病理基础为动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As), 与脂质代谢紊乱及慢性炎症密切相关^[1]。研究发现, 长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 通过表观遗传调控参与 As 的进展^[2], 其中 HOX 转录反义 RNA (HOX transcript antisense RNA, HOTAIR) 被报道可通过调节脂质代谢相关基因加重 As 斑块脂质沉积^[3], 但 HOTAIR 是否通过调控炎症信号通路参与 CHD 的慢性炎症反应尚不明确。同时, 富丝氨酸和精氨酸的剪接因子 1 (serine/arginine-rich splicing factor 1, SRSF1) 作为 RNA 剪接核心调控因子, 可激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 通路^[4], 而 mTOR/NOD 样受体蛋白 3 (NOD-like receptor protein 3, NLRP3) 通路的异常活化已被证实是 As 斑块不稳定的关键诱因^[5-6]。然而, HOTAIR 与 SRSF1^[7] 水平在 CHD 中的协同变化模式, 及其与 mTOR/NLRP3 通路活化的关联仍未明确。本研究通过检测血清中 HOTAIR、SRSF1、mTOR 通路标志物、NLRP3 炎症小体, 以及全身炎症反应指数 (systemic inflammation response index, SIRI) 的水平, 分析它们与冠状动脉狭窄程度的关系, 旨在探究其相关性并评估其临床价值。

1 资料和方法

1.1 研究对象

选取 2024 年 1 月—12 月在山西医科大学第二医院心内科收治的 120 例 CHD 患者和 60 例健康体检者 (健康对照组) 为研究对象。依据美国心脏协会/美国心脏病学会 CHD 诊断指南^[8], 诊断标准为任一主要冠状动脉或其直径 > 1.5 mm 的主要分支狭窄 $\geq 50\%$ 。纳入标准: CHD 组为年龄 30~79 岁, 神志清楚且能正常沟通, 因胸痛行冠状动脉造影, 住院后接受阿司匹林联合替格瑞洛/氯吡格雷双抗治疗; 对照组为年龄 30~79 岁, 身体健康, 无胸痛症状及心电图异常, 行冠状动脉 CT 未见异常, 无心血管病史。排除标准: 近两年内有陈旧性心肌梗死、经皮冠状动脉介入治疗或冠状动脉搭桥手术史; 合并恶性心律失常、重度心力衰竭 (III、IV 级)、瓣膜性心脏病者; 合并急性脑血管病者; 伴有肺栓塞、主动脉夹层、急慢性肝肾功能不全、恶性肿瘤、血液系统疾病、自身免疫疾病或急慢性感染性疾病者; 合并严重精神障碍或认知功能障碍无法配合研究者。所有受试者均签署知情同意书, 本研究经医院伦理委员会审批 (批准号为 [2025] YX 第 028 号)。

1.2 临床资料和实验室资料收集

收集基本临床资料, 包括性别、年龄、身高、体

重、体质指数 (body mass index, BMI)、吸烟史 (每日吸烟至少 1 支, 且持续 6 个月以上)^[9]、高血压史 (收缩压 ≥ 140 mmHg 和/或舒张压 ≥ 90 mmHg 诊断为高血压)^[10]、糖尿病史 (随机血糖 ≥ 11.1 mmol/L 或者空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L 诊断为糖尿病)^[11]。入院后采集静脉血, 采用全自动血细胞分析仪检测血红蛋白、血小板计数、白细胞计数、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、单核细胞计数, 使用高效液相色谱法测定总胆固醇 (total cholesterol, TC), 磷酸甘油氧化酶法测定甘油三酯 (triglyceride, TG), 超速离心法测定高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDLC) 及低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC), 通过尿素酶-谷氨酸脱氢酶法检测血尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN), 苦味酸法检测血清肌酐 (serum creatinine, SCr), 并据此计算 SIRI (SIRI = 中性粒细胞 \times 单核细胞/淋巴细胞)。

1.3 冠状动脉狭窄分组

所有 CHD 患者的冠状动脉造影检查均依据标准 Judkins 方法^[12]实施。冠状动脉狭窄程度的评估由两名具备高级职称的心血管专科医师独立完成, 参照 Gensini 评分系统^[12-13]量化分析。各血管节段的权重系数: 冠状动脉左主干为 5, 左前降支近段、左回旋支近段各为 2.5, 左前降支中段为 1.5, 左前降支远段、左回旋支远段、右冠状动脉、后降支、第一对角支均为 1, 第二对角支及其他小分支各为 0.5。管腔狭窄百分比计分: 1% ~ 25% 计 1 分, 26% ~ 50% 计 2 分, 51% ~ 75% 计 4 分, 76% ~ 90% 计 8 分, 91% ~ 99% 计 16 分, 完全闭塞计 32 分。Gensini 评分为各血管节段权重系数与对应狭窄评分的乘积之和。基于冠状动脉造影及 Gensini 评分结果, 将 CHD 患者分为两组: 轻度狭窄组 (Gensini 评分 1 ~ 29 分, $n=60$) 和重度狭窄组 (Gensini 评分 ≥ 30 分, $n=60$)。

1.4 实验设计

所有研究对象均采集空腹静脉血 5 mL, 分离血清和外周血单个核细胞 (peripheral blood mononuclear cell, PBMC), 经 Trizol 提取 RNA (OD_{280}/OD_{260} 1.8 ~ 2.0), 反转录为 cDNA。采用 SYBR Green 法行实时 PCR, 以 HOTAIR 为目的基因、18S rRNA 为内参, 在 20 μ L 反应体系中进行 40 个循环后计算 Δ Ct、 $\Delta\Delta$ Ct 和相对表达量。ELISA 检测血清中 SRSF1、真核翻译起始因子 4E 结合蛋白 1 (eukaryotic translation initiation factor 4E binding protein 1, 4EBP1)、磷酸化真核翻译起始因子 4E 结合蛋白 1 (phosphorylated eu-

karyotic translation initiation factor 4E binding protein 1, p4EBP1) 及 NLRP3 蛋白浓度, 并依据标准曲线将 OD 值转为浓度。

1.5 统计学分析

使用 SPSS 27.0 及 R 语言 (4.4.2 版本) 软件进行统计学分析。所有统计检验均以双侧 $P < 0.05$ 为显著性阈值。定性变量采用 χ^2 检验 (Pearson、连续校正或 Fisher 确切概率法), 以频数 (%) 描述各组特征。定量变量的正态性检验采用 Kolmogorov-Smirnov 检验, 对于满足正态性假设的变量, 数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用单因素方差分析 (One-way ANOVA); 对于非正态分布变量, 数据以中位数和四分位数表示, 组间比较采用 Kruskal-Wallis 检验, 显著性差异组间采用 Dunn 检验进行两两比较。采用 Spearman 秩相关进行相关性分析。通过多重检验校正 (FDR 法)、共线性诊断 ($VIF > 5$ 为阈值) 筛选变量, 采用有序 Logistic 回归模型分析冠状动脉狭窄的独立预测因素。采用 ROC 曲线分析相关因素预测冠心病的效能。

2 结果

2.1 基线特征与组间差异

健康对照组、轻度狭窄组和重度狭窄组在性别、吸烟史、高血压史、糖尿病史、单核细胞计数等指标差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。与健康对照组相比, 轻度狭窄组的年龄、BMI、中性粒细胞计数和 TG、SCr 升高, 血红蛋白、血小板计数、淋巴细胞计数、TG 和 HDLC 下降, 重度狭窄组的年龄、BMI、白细胞计数、中性粒细胞计数、LDLC、TC、BUN、SCr 均升高, 淋巴细胞计数、TG 和 HDLC 下降 ($P < 0.05$)。与轻度狭窄组相比, 重度狭窄组血红蛋白、血小板计数、白细胞计数、中性粒细胞计数、LDLC、TC、BUN 和 SCr 水平显著升高, 而 TG、HDLC 水平降低 ($P < 0.05$)。与疾病严重程度相关的分子标志物 HOTAIR、SRSF1、NLRP3、p4EBP1/4EBP1 比值, 以及炎症指标 SIRI 在各组间差异有显著性 ($P < 0.05$)。进一步行两两比较, 发现重度狭窄组血清 HOTAIR、SRSF1、p4EBP1/4EBP1 比值、SIRI 为轻度狭窄组的 1.93 倍、1.24 倍、1.23 倍和 1.28 倍 (均 $P < 0.05$), 为健康对照组的 8.59 倍、1.72 倍、1.45 倍和 1.95 倍 (均 $P < 0.05$); 轻度狭窄组血清 HOTAIR、SRSF1、p4EBP1/4EBP1 比值、SIRI 为健康对照组的 4.44 倍、1.38 倍、1.17 倍和 1.53 倍 (均 $P < 0.05$)。重

度狭窄组 NLRP3 水平均为轻度狭窄组和健康对照组的 1.36 倍($P<0.05$),而轻度狭窄组与健康对照组间差异无统计学意义($P>0.05$;表 1)。

表 1. 三组人群资料比较
Table 1. Comparison of data among the three groups

变量	健康对照组	轻度狭窄组	重度狭窄组	<i>P</i>
男性/[例(%)]	37(61.7)	30(50.0)	46(76.7)	>0.05
年龄/岁	54.50(42.25,67.50)	66.50(61.25,70.75) ^a	66.00(56.50,71.75) ^a	<0.05
BMI/(kg/m ²)	23.55(21.47,26.95)	26.06(23.01,28.49) ^a	25.22(22.84,27.56) ^a	<0.05
吸烟/[例(%)]	36(60.0)	27(45.0)	42(70.0)	>0.05
高血压/[例(%)]	24(40.0)	31(51.7)	35(58.3)	>0.05
糖尿病/[例(%)]	18(30.0)	23(38.3)	24(40.0)	>0.05
血红蛋白/(g/L)	144.00(134.00,152.75)	138.00(134.00,143.00) ^a	145.50(136.25,157.25) ^b	<0.05
血小板计数/($\times 10^9$ L ⁻¹)	239.00(182.00,299.00)	201.50(169.00,253.25) ^a	238.50(198.00,254.00) ^b	<0.05
白细胞计数/($\times 10^9$ L ⁻¹)	5.32(4.37,6.78)	5.64(5.04,6.23)	7.65(7.00,8.83) ^{ab}	<0.05
单核细胞计数/($\times 10^9$ L ⁻¹)	0.48 \pm 0.14	0.48 \pm 0.14	0.54 \pm 0.22	>0.05
中性粒细胞计数/($\times 10^9$ L ⁻¹)	3.05(2.46,3.66)	3.47(2.90,4.73) ^a	5.05(4.17,6.50) ^{ab}	<0.05
淋巴细胞计数/($\times 10^9$ L ⁻¹)	2.27(1.64,3.03)	1.69(1.29,2.35) ^a	1.75(1.19,2.17) ^a	<0.05
TG/(mmol/L)	2.19(1.39,4.14)	3.78(1.49,7.20) ^a	1.98(1.21,2.34) ^{ab}	<0.05
HDLc/(mmol/L)	1.77(1.32,2.31)	1.27(0.97,1.59) ^a	1.08(0.87,1.28) ^{ab}	<0.05
LDLc/(mmol/L)	1.90(1.54,2.67)	2.35(1.76,2.70)	3.68(2.52,4.37) ^{ab}	<0.05
TC/(mmol/L)	4.38(3.72,5.41)	4.10(3.48,4.54) ^a	4.57(4.25,6.69) ^{ab}	<0.05
BUN/(mmol/L)	4.65(3.60,5.45)	4.9(4.03,5.58)	5.60(4.43,6.78) ^{ab}	<0.05
SCr/(μ mol/L)	62.35(52.30,71.78)	68.00(58.43,79.33) ^a	71.60(65.33,82.35) ^{ab}	<0.05
HOTAIR	0.75(0.55,1.02)	3.33(1.93,3.97) ^a	6.44(4.11,12.29) ^{ab}	<0.05
SRSF1/(ng/L)	448.45(386.25,492.95)	620.56(493.61,824.85) ^a	772.47(616.21,957.20) ^{ab}	<0.05
p4EBP1/4EBP1	0.98(0.76,1.14)	1.15(1.07,1.29) ^a	1.42(1.19,1.84) ^{ab}	<0.05
NLRP3/(ng/L)	511.39(377.24,658.08)	510.10(388.28,662.51)	695.42(453.16,951.78) ^{ab}	<0.05
SIRI/($\times 10^9$ L ⁻¹)	0.64(0.55,0.75)	0.98(0.66,1.35) ^a	1.25(1.08,1.79) ^{ab}	<0.05

注:a为 $P<0.05$,与健康对照组比较;b为 $P<0.05$,与轻度狭窄组比较。

2.2 血清 HOTAIR、SRSF1、NLRP3、p4EBP1/4EBP1 比值及 SIRI 水平与冠状动脉狭窄程度的相关性分析

Spearman 相关分析显示,血清 HOTAIR、SRSF1、p4EBP1/4EBP1 比值、SIRI 水平之间及上述指标与冠状动脉狭窄程度之间均呈显著正相关($P<0.001$)。NLRP3 水平与冠状动脉狭窄程度、HOTAIR、SRSF1、SIRI 呈显著正相关($P<0.05$),与 p4EBP1/4EBP1 比值之间无显著相关关系($P>0.05$;表 2)。

2.3 基线变量和血清 HOTAIR、SRSF1、NLRP3、p4EBP1/4EBP1 比值及 SIRI 与冠状动脉狭窄程度有序 Logistic 回归分析

对基线特征中差异有显著性的变量及血清生物标志物进行共线性诊断,排除了 6 个方差膨胀因子

表 2. 血清生物标志物与冠状动脉狭窄程度的 Spearman 相关性分析

Table 2. Spearman correlation analysis between serum biomarkers and the severity of coronary stenosis

变量	冠状动脉狭窄程度	HOTAIR	NLRP3	SRSF1	p4EBP1/4EBP1
HOTAIR	0.858 ^b				
NLRP3	0.312 ^b	0.269 ^b			
SRSF1	0.624 ^b	0.595 ^b	0.315 ^b		
p4EBP1/4EBP1	0.541 ^b	0.470 ^b	0.103	0.353 ^b	
SIRI	0.638 ^b	0.545 ^b	0.165 ^a	0.382 ^b	0.239 ^b

注:表中数据为相关系数。a为 $P<0.05$,b为 $P<0.001$ 。

(variance inflation factor, VIF) >5 的指标, 进行单因素和多因素有序 Logistic 回归分析, 结果表明, 校正年龄、HDLc、LDLc、TG、TC、BUN、SCr、血红蛋白、血小板计数等混杂因素后, 血清 HOTAIR、SRSF1、NLRP3、p4EBP1/4EBP1 比值及 SIRI 仍是冠状动脉狭窄程度的独立危险因素 ($P < 0.05$; 表 3 和表 4)。

表 3. 基线变量、血清生物标志物与冠状动脉狭窄程度的单因素有序 Logistic 回归分析

Table 3. Univariate ordinal Logistic regression analysis of the relationship between baseline variables, serum biomarkers and the severity of coronary stenosis

变量	β	SE	P	OR(95% CI)
年龄	0.052	0.012	<0.001	1.053(1.028 ~ 1.079)
HDLc	-3.221	0.443	<0.001	0.040(0.012 ~ 0.132)
LDLc	1.603	0.223	<0.001	4.968(2.203 ~ 11.257)
TG	-0.110	0.066	>0.05	0.896(0.786 ~ 1.021)
TC	0.382	0.123	<0.01	1.464(1.152 ~ 1.852)
BUN	0.617	0.125	<0.001	1.853(1.393 ~ 2.466)
SCr	0.060	0.012	<0.001	1.062(1.036 ~ 1.088)
血红蛋白	0.017	0.011	>0.05	1.017(0.994 ~ 1.041)
血小板计数	-0.001	0.002	>0.05	0.999(0.995 ~ 1.002)
HOTAIR	1.239	0.150	<0.001	3.450(2.383 ~ 5.275)
SRSF1	0.006	0.001	<0.001	1.006(1.004 ~ 1.008)
p4EBP1/4EBP1	3.533	0.522	<0.001	34.27 (10.544 ~ 111.371)
NLRP3	0.003	0.001	<0.001	1.003(1.002 ~ 1.005)
SIRI	2.344	0.390	<0.001	10.460(5.667 ~ 19.258)

表 4. 基线变量、血清生物标志物与冠状动脉狭窄程度的多因素有序 Logistic 回归分析

Table 4. Multivariate ordinal Logistic regression analysis of the relationship between baseline variables, serum biomarkers and the severity of coronary stenosis

变量	β	SE	P	OR(95% CI)
年龄	0.018	0.026	>0.05	1.018(0.968 ~ 1.071)
HDLc	-3.460	1.079	<0.01	0.031(0.004 ~ 0.261)
LDLc	1.564	0.494	<0.01	4.778(1.814 ~ 12.582)
TC	0.361	0.348	>0.05	1.435(0.725 ~ 2.838)
BUN	0.680	0.299	<0.05	1.974(1.099 ~ 3.547)
SCr	0.028	0.029	>0.05	1.028(0.972 ~ 1.089)
HOTAIR	1.445	0.293	<0.001	4.242(2.389 ~ 7.533)
SRSF1	0.006	0.002	<0.01	1.006(1.002 ~ 1.010)
p4EBP1/4EBP1	3.699	0.852	<0.001	40.407 (7.607 ~ 214.631)
NLRP3	0.004	0.002	<0.05	1.004(1.000 ~ 1.008)
SIRI	2.159	0.713	<0.01	8.662(2.142 ~ 35.040)

2.4 血清 HOTAIR、SRSF1、NLRP3、p4EBP1/4EBP1 比值及 SIRI 预测冠状动脉重度狭窄的效能

ROC 曲线分析显示, 血清 HOTAIR ($AUC = 0.9997$)、SRSF1 ($AUC = 0.9239$)、NLRP3 ($AUC = 0.7176$)、p4EBP1/4EBP1 比值 ($AUC = 0.8353$) 及 SIRI ($AUC = 0.9319$) 对冠状动脉重度狭窄均具有显著预测效能 (均 $P < 0.001$), 且 HOTAIR、SRSF1 和 SIRI 的预测能力 ($AUC > 0.9$) 显著高于 p4EBP1/4EBP1 比值和 NLRP3 水平 ($AUC < 0.85$; 图 1)。

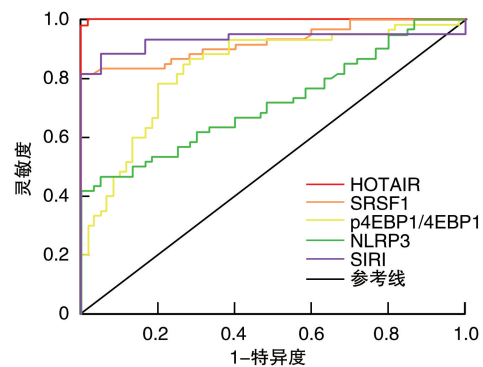


图 1. 血清生物标志物预测冠状动脉重度狭窄的 ROC 曲线

Figure 1. The ROC curve of serum biomarkers for predicting severe coronary stenosis

3 讨论

本研究通过检测冠心病患者血清中 HOTAIR、SRSF1、mTOR 通路标志物 (p4EBP1/4EBP1 比值)、NLRP3 炎症小体及 SIRI 的水平, 发现多项指标在不同冠状动脉狭窄程度人群中差异有显著性。血清 HOTAIR、SRSF1、p4EBP1/4EBP1 比值及 SIRI 在轻度狭窄组即显著升高, 并随冠状动脉狭窄程度加重呈梯度上升趋势, 而 NLRP3 水平仅在重度狭窄组上调。相关性分析显示, 血清 HOTAIR、SRSF1、p4EBP1/4EBP1 比值和 SIRI 与冠状动脉狭窄程度呈中至强度正相关, 彼此间也存在显著的关联性; NLRP3 水平与冠状动脉狭窄程度及其他指标相关, 但相关系数非常低, 与 p4EBP1/4EBP1 比值无显著相关。进一步的多因素 Logistic 回归分析表明, 上述指标水平升高, 在校正血脂、肾功能等混杂因素后, 仍是冠状动脉狭窄程度的独立危险因素。

从生物学意义来看, 首先, HOTAIR 与 SRSF1 水平在 CHD 中存在显著协同升高趋势, 且均与冠状动脉狭窄程度强相关, 提示二者可能参与炎症应答调控过程。已有文献报道, HOTAIR 可通过竞争性结合 SRSF1 和 miR-126, 解除 miR-126 对 SRSF1 的抑

制,从而上调 SRSF1 表达并加剧心肌缺血再灌注损伤相关的氧化应激、炎症和凋亡^[7]。但本研究仅证实二者在 CHD 中的表达关联性,其交互作用机制需通过基因干预实验进一步验证。其次,p4EBP1/4EBP1 比值在轻度狭窄组即显著升高,提示 mTOR 信号通路可能在早期 As 进展中活化^[14];NLRP3 水平仅在重度狭窄组升高,表明 NLRP3 炎症小体可能更多参与 CHD 晚期炎症反应^[15];二者与 HOTAIR 和 SRSF1 水平的相关性存在差异,提示 HOTAIR 与 SRSF1 可能更直接参与 mTOR 通路调控。而 NLRP3 与冠状动脉狭窄程度及其他指标相关性微弱,可能因 NLRP3 炎症小体受多因素影响导致,其与 p4EBP1/4EBP1 比值无显著相关,可能源于二者处于炎症通路不同层级,即 p4EBP1/4EBP1 比值反映 mTORC1 上游调控活性,直接响应生长因子信号,NLRP3 作为下游效应器需二次激活信号才能组装,导致相关性衰减^[14-16]。此外,SIRI 作为基于外周血三种免疫细胞的整合指标,表现出良好的相关性和预测价值,检测便捷,成本较低,具备临床推广潜力^[17]。

ROC 曲线分析结果显示,HOTAIR、SRSF1 和 SIRI 对冠状动脉重度狭窄的预测效能($AUC>0.9$)显著高于 p4EBP1/4EBP1 比值($AUC=0.8353$)和 NLRP3 水平($AUC=0.7176$)。其中,HOTAIR 和 SRSF1 反映局部血管炎症的分子状态^[18-19],SIRI 则量化系统性免疫失衡^[20],三者联合可从多维度评估 CHD 风险,构建更具准确性和实用性的无创分层模型。

本研究仍存在以下局限性:因采用横断面设计,无法明确因果关系,需借助动物模型如载脂蛋白 E 基因敲除 (apolipoprotein E knockout, ApoE^{-/-}) 小鼠来验证其功能;样本量相对较小($n=180$),且为单中心研究,可能会引入选择偏倚;尽管健康对照组已完成冠状动脉 CT 检查,但未进行侵入性造影,仍有可能漏检亚临床病变;未检测 mTOR 通路关键蛋白,如雷帕霉素机制靶标复合物 1 (mechanistic target of rapamycin complex 1, mTORC1)、mTOR 调节相关蛋白 (regulatory-associated protein of mTOR, Raptor) 的活性,需补充分子互作实验,如免疫共沉淀 (co-immunoprecipitation, Co-IP)、染色质免疫沉淀 (chromatin immunoprecipitation, ChIP)。后期将进一步完善研究方案并深入开展探索。

[参考文献]

- [1] 冯巧丽, 吴佳逢, 孟娟, 等. 冠心病患者血清 sdLDL、hs-CRP、MPV/PLT 水平与冠状动脉病变严重程度相关性[J]. 中国动脉硬化杂志, 2023, 31(6): 491-498.
- [2] ZHAO L, GU M, SUN Z, et al. The role of exosomal lncRNAs in cardiovascular disease: emerging insights based on molecular mechanisms and therapeutic target level[J]. Noncoding RNA Res, 2024, 10: 198-205.
- [3] TAGHVIMI S, SOLTANI FARD E, KHATAMI S H, et al. lncRNA HOTAIR and cardiovascular diseases[J]. Funct Integr Genomics, 2024, 24(5): 165.
- [4] PAZ S, RITCHIE A, MAUER C, et al. The RNA binding protein SRSF1 is a master switch of gene expression and regulation in the immune system[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2021, 57: 19-26.
- [5] WANG G, JING S Y, LIU G, et al. miR-99a-5p: a potential new therapy for atherosclerosis by targeting mTOR and then inhibiting NLRP3 inflammasome activation and promoting macrophage autophagy[J]. Dis Markers, 2022, 2022: 7172583.
- [6] LI X, ZHANG X, PAN Y, et al. mTOR regulates NLRP3 inflammasome activation via reactive oxygen species in murine lupus[J]. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai), 2018, 50(9): 888-896.
- [7] SUN Y, HU Z Q. lncRNA HOTAIR aggravates myocardial ischemia-reperfusion injury by sponging microRNA-126 to upregulate SRSF1[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(17): 9046-9054.
- [8] RYAN T J, BAUMAN W B, KENNEDY J W, et al. Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. A report of the American heart association/American college of cardiology task force on assessment of diagnostic and therapeutic cardiovascular procedures (committee on percutaneous transluminal coronary angioplasty)[J]. Circulation, 1993, 88(6): 2987-3007.
- [9] YU L, CHENG J, CUI X, et al. Province-specific smoking-attributable cancer mortality in China 2013[J]. Tob Induc Dis, 2020, 18: 49.
- [10] 中国老年医学学会高血压分会, 北京高血压防治协会, 国家老年疾病临床医学研究中心(中国人民解放军总医院, 首都医科大学宣武医院). 中国老年高血压管理指南 2023[J]. 中华高血压杂志, 2023, 31(6): 508-538. Geriatric Hypertension Branch of Chinese Geriatrics Society, Beijing Hypertension Prevention & Treatment Association, National Clinical Research Center for Geriatric Diseases (Chinese People's Liberation Army General Hospital, Capital Medical University Xuanwu Hospital). Chinese guidelines for the management of hypertension in the elderly(2023)[J]. Chin J Hypertens, 2023, 31(6): 508-538.
- [11] 中华医学会糖尿病学分会, 国家基层糖尿病防治管理办公室. 国家基层糖尿病防治管理指南(2022)[J]. 中华内科杂志, 2022, 61(3): 249-262. Chinese Diabetes Society, National Office for Primary Diabetes Care. National guidelines for the prevention and control of diabetes in primary care (2022)[J]. Chin J Inter Med, 2022, 61(3): 249-262.

- atherosclerotic cardiovascular disease[J]. *Medicine*(Baltimore), 2022, 101(32): e29609.
- [23] BAUMANN M, PAN C R, ROOS M, et al. Pulsatile stress correlates with (micro-) albuminuria in renal transplant recipients[J]. *Transpl Int*, 2010, 23(3): 292-298.
- [24] HASHIMOTO J, ITO S. Central pulse pressure and aortic stiffness determine renal hemodynamics: pathophysiological implication for microalbuminuria in hypertension[J]. *Hypertension*, 2011, 58(5): 839-846.
- [25] ZAMAMI R, ISHIDA A, MIYAGI T, et al. A high normal ankle-brachial index is associated with biopsy-proven severe renal small artery intimal thickening and impaired renal function in chronic kidney disease[J]. *Hypertens Res*, 2020, 43(9): 929-937.
- [26] KIM C S, KIM H Y, KANG Y U, et al. Association of pulse wave velocity and pulse pressure with decline in kidney function[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2014, 16(5): 372-377.
- [27] CHEN Y F, CHEN C. Estimated glomerular filtration rate and arterial stiffness in Japanese population: a secondary analysis based on a cross-sectional study[J]. *Lipids Health Dis*, 2019, 18(1): 57.
- [28] LINDEMAN R D, TOBIN J, SHOCK N W. Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age[J]. *J Am Geriatr Soc*, 1985, 33(4): 278-285.
- [29] GUO Y, WANG H, ZHAO X, et al. Sequential changes in renal function and the risk of stroke and death in patients with atrial fibrillation[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168(5): 4678-4684.
- [30] SHOJAMORADI MH, SABERI ISFEEDVAJANI M, MAHDAVI-MAZDEH M, et al. Chronic kidney disease progression in elderly Iranian patients: a cohort study[J]. *Nephrourol Mon*, 2014, 6(5): e20748.
- [31] BONGARTZ L G, CRAMER M J, DOEVENDANS P A, et al. The severe cardiorenal syndrome: 'guyton revisited'[J]. *Eur Heart J*, 2005, 26(1): 11-17.
- [32] 季春鹏, 汪国栋, 黄喆, 等. 估算的脉搏波传导速度对新发心力衰竭的影响[J]. *中国循环杂志*, 2023, 38(10): 1030-1035.
- JI C P, WANG G D, HUANG Z, et al. Association between estimated pulse wave velocity and risk of new onset heart failure[J]. *Chin Circ J*, 2023, 38(10): 1030-1035.
- [33] NERPIN E, INGELSSON E, RISÉRUS U, et al. The association between glomerular filtration rate and left ventricular function in two independent community-based cohorts of elderly[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2014, 29(11): 2069-2074.
- [34] KELLY J T, SU G, ZHANG L, et al. Modifiable lifestyle factors for primary prevention of CKD: a systematic review and Meta-analysis[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2021, 32(1): 239-253.
- [35] KUMA A, KATO A. Lifestyle-related risk factors for the incidence and progression of chronic kidney disease in the healthy young and middle-aged population[J]. *Nutrients*, 2022, 14(18): 3787.
- [36] ISEKI K, ISEKI C, IKEMIYA Y, et al. Risk of developing end-stage renal disease in a cohort of mass screening[J]. *Kidney Int*, 1996, 49(3): 800-805.
- (此文编辑 许雪梅)

(上接第 1059 页)

- [12] GENSINI G G. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease[J]. *Am J Cardiol*, 1983, 51(3): 606.
- [13] SULLIVAN D R, MARWICK T H, FREEDMAN S B. A new method of scoring coronary angiograms to reflect extent of coronary atherosclerosis and improve correlation with major risk factors[J]. *Am Heart J*, 1990, 119(6): 1262-1267.
- [14] FU Q, TAN X, TANG H, et al. CCL21 activation of the MAL-AT1/SRSF1/mTOR axis underpins the development of gastric carcinoma[J]. *J Transl Med*, 2021, 19(1): 210.
- [15] XIAO Y, BI X, ZHANG R, et al. Restoration of vascular dysfunction resulting from maternal high-fat diet via modulation of the NLRP3/IL-1 β axis[J]. *Clin Exp Hypertens*, 2025, 47(1): 2440342.
- [16] ZHANG X, TANG Y, WANG J, et al. Heat stress enhances the expression of METTL3 to mediate N6-methyladenosine modification of SOS₂ and NLRP3 inflammasome activation in boar Sertoli cells[J]. *J Hazard Mater*, 2025, 488: 137432.
- [17] MANGALESH S, DUDANI S, MAHESH N K, et al. Development of a novel inflammatory index to predict coronary artery disease severity in patients with acute coronary syndrome[J]. *Angiology*, 2023, 75(3): 231-239.
- [18] DASHTI N R, FADAVI D, REZAEI R, et al. Circulating lncRNA HOTAIR is a biomarker for pediatric acute lymphoblastic leukemia and mediator of miR-326 exosomal export[J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 4901.
- [19] BHANDARI K, KONG J S, HO W T, et al. Arginine demethylation of serine/arginine-rich splicing factor 1 enhances miRNA enrichment in small extracellular vesicles derived from pancreatic ductal adenocarcinoma cells[J]. *FASEB J*, 2025, 39(1): e70287.
- [20] 唐锴, 刘磊, 谭震, 等. 外周血衍生炎症标志物 SII 和 SIRI 对急性心肌梗死患者院内不良心血管事件的预测价值[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2024, 32(7): 606-612.
- TANG K, LIU L, TAN Z, et al. The predictive value of peripheral blood-derived inflammatory markers SII and SIRI for in-hospital adverse cardiovascular events in patients with acute myocardial infarction[J]. *Chin J Arterioscler*, 2024, 32(7): 606-612.
- (此文编辑 许雪梅)