

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.12.019
文章编号: 1005-8982 (2020) 12-0104-05

急性心力衰竭患者血清 microRNA-1 水平 及与心功能和预后的关系

陈婉斐¹, 陈晨²

[1. 台州市中心医院 (台州学院附属医院) 心内科, 浙江 台州 318000; 2. 台州市立医院
心内科, 浙江 台州 318000]

摘要: 目的 探讨急性心力衰竭患者血清 microRNA-1 (miR-1) 水平及其与心功能和预后的关系。
方法 选取 2015 年 1 月—2018 年 12 月在台州市中心医院就诊的急性心力衰竭患者 120 例作为心力衰竭组, 同期健康体检者 120 例作为对照组。逆转录聚合酶链反应 (RT-PCR) 测定血清 miR-1 相对表达量; 采用彩色多普勒心脏超声诊断仪测定患者左房内径 (LAD)、左室舒张末期内径 (LVED), 计算左室射血分数 (LVEF)。**结果** 心力衰竭组血清 miR-1 和 LVEF 低于对照组 ($P < 0.05$); 而 LAD、LVED 高于对照组 ($P < 0.05$)。不同严重程度分级的心力衰竭患者血清 miR-1 比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 随着心力衰竭严重程度增加, 其血清 miR-1 降低。预后不良组血清 miR-1 低于预后良好组 ($P < 0.05$)。心力衰竭患者血清 miR-1 与 LVEF 呈正相关 ($r = 0.578, P < 0.05$); 与 LAD、LVED 呈负相关 ($r = -0.442$ 和 $-0.473, P < 0.05$)。心力衰竭患者预后影响因素 Logistic 回归分析结果显示, miR-1 [$\hat{OR} = 4.152$ (95% CI: 1.846, 5.384)], LVEF [$\hat{OR} = 2.971$ (95% CI: 1.764, 4.037)], LAD [$\hat{OR} = 0.706$ (95% CI: 0.415, 0.923)] 及 LVED [$\hat{OR} = 0.721$ (95% CI: 0.427, 0.928)] 为心力衰竭预后的影响因素。**结论** 心力衰竭患者血清 miR-1 水平降低, 其与心功能和预后关系密切, 是心力衰竭不良预后的独立影响因素。

关键词: 心脏病; 心力衰竭; 微 RNAs; 心脏功能试验; 预后

中图分类号: R541.6

文献标识码: A

Serum miR-1 level in patients with acute heart failure and its relationship with cardiac function and prognosis

Wan-fei Chen¹, Chen Chen²

[1. Department of Cardiology, Taizhou Central Hospital (Taizhou University Hospital), Taizhou, Zhejiang 318000, China; 2. Department of Cardiology, Taizhou State Hospital, Taizhou, Zhejiang 318000, China]

Abstract: Objective To investigate the serum level of miR-1 in patients with acute heart failure and its relationship with cardiac function and prognosis. **Methods** Totally 120 patients with acute heart failure were selected as the heart failure group, and 120 healthy patients were selected as the control group (group C) from January 2015 to December 2018. The serum miR-1 level was determined by reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR). Color doppler echocardiography was used to determine the left atrium diameter (LAD), left ventricular end-diastolic diameter (LVED) of patients and the left ventricular ejection fraction (LVEF) were calculated. **Results** The serum miR-1 level and LVEF relative level in the heart failure group were lower than those in the C group ($P < 0.05$), and LAD level and LVED level were higher than those in the C group ($P < 0.05$). Comparison of serum miR-1 levels

in patients with different severity heart failure, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$), the serum miR-1 levels decreased with the improvement of heart failure severity. The serum miR-1 levels in the poor prognosis group were lower than those in the good prognosis group ($P < 0.05$). The serum miR-1 levels in patients with heart failure were positively correlated with LVEF ($r = 0.578, P < 0.05$), and negatively correlated with LAD ($r = -0.442$) and LVED ($r = -0.473$) ($P < 0.05$). Logistic regression analysis of prognostic influencing factors in patients with heart failure showed that miR-1 level [$\hat{OR} = 4.152$ (95% CI: 1.846, 5.384)], LVEF [$\hat{OR} = 2.971$ (95% CI: 1.764, 4.037)], LAD [$\hat{OR} = 0.706$ (95% CI: 0.415, 0.923)] and LVED ($\hat{OR} = 0.721$ (95% CI: 0.427, 0.928)] were all independent influencing factors of prognosis in heart failure. **Conclusions** The level of serum miR-1 in patients with heart failure is reduced, and its level is closely related to cardiac function and prognosis, which is an independent factor affecting the poor prognosis of heart failure.

Keywords: heart disease; heart failure; micrnas; heart function tests; prognosis

心力衰竭为心功能减退综合征, 是心脏疾病发展的终末阶段。近年来随着人口的不断老龄化, 心力衰竭的发生率和死亡率逐年升高, 临床转归不理想。心力衰竭发病机制复杂, 研究发现心力衰竭的发生、发展与一些基因的表达和功能异常关系密切。microRNA (miRNA) 为非编码单链 RNA, 长度为 22 个核苷酸, 在动植物基因翻译和转录调控中发挥重要作用, 可调节胚胎发育、细胞增殖和凋亡等多个病理生理过程, 并在外周血中存在, 在心血管疾病的发生、发展中具有重要价值^[1-2]。microRNA-1 (miR-1) 主要在心肌和骨骼肌组织中表达, 在肌肉生成、发育及重塑中发挥重要的调控作用, 参与心脏正常功能的维持, 参与心肌肥大、心肌梗死及心力衰竭等心脏疾病的发生发展过程^[3]。何芮等^[4]研究发现, 输注 miR-1 可改善异丙肾肾上腺素诱导的小鼠心力衰竭。目前关于 miR-1 在心力衰竭中的作用主要集中在动物实验和细胞研究^[5], 在心力衰竭血清中的表达及意义尚需进一步研究, 本文对心力衰竭患者血清 miR-1 水平进行研究, 探讨其与心功能和预后的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2015 年 1 月—2018 年 12 月在台州市中心医院就诊的急性心力衰竭患者 120 例作为心力衰竭组, 同期健康体检者 120 例作为对照组。心力衰竭患者根据严重程度分为 I 级 21 例, II 级 30 例, III 级 32 例, IV 级 37 例; 根据 1 年内预后情况分为预后良好组 77 例, 预后不良组 43 例包括再次发生心力衰竭 28 例和死亡 15 例)。预后良好组男性 39 例, 女性 38 例; 年龄 (65.02 ± 6.13) 岁; 基础疾病: 瓣膜性心脏病 24 例, 缺血性心脏病 21 例, 高血压性心脏病 17, 扩张型心脏病 15 例。预后不良组男性 22 例, 女性 21 例; 年龄 (64.52 ± 5.78) 岁; 基础疾病: 瓣膜性心脏病 13 例, 缺血性心脏病 11 例, 高血压性心脏病 11 例, 扩张型心脏病 9 例。预后良好组与预后不良组患者年龄、性别及基础疾病比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。本研究通过医院伦理委员会批准。心力衰竭组与对照组年龄、性别、体重指数、血压、总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG) 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组一般资料比较 ($n=120$)

组别	年龄 / 岁	男 / 女 / 例	体重指数 / (kg/m^2 , $\bar{x} \pm s$)	收缩压 / (mmHg , 舒张压 / (mmHg , $\bar{x} \pm s$)	TC / (mmol/L , $\bar{x} \pm s$)	TG / (mmol/L , $\bar{x} \pm s$)
对照组	64.27 ± 5.16	63/57	23.01 ± 2.43	116.21 ± 9.24	75.63 ± 5.24	4.51 ± 1.02
心力衰竭组	64.81 ± 5.28	61/59	22.87 ± 2.35	115.62 ± 9.18	75.16 ± 5.08	4.46 ± 1.13
t/χ^2 值	0.801	0.067	0.454	0.496	0.705	0.360
P 值	0.424	0.796	0.650	0.620	0.481	0.719

1.1.1 心力衰竭诊断标准 心力衰竭诊断标准参照中华医学会心血管病学会心力衰竭学组的《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018》^[6]。

1.1.2 心力衰竭严重程度分级 肢体温暖、肺部干净为 I 级；肢体温暖、肺部湿啰音为 II 级；肢体冷、肺部干净为 III 级；肢体冷、肺部湿啰音为 IV 级^[7]。

1.1.3 纳入标准 ①心力衰竭患者纽约心脏病协会 (New York Heart Association, NYHA) 分级 \geq II 级；②对照组患者体检身体健康；③两组年龄 >18 岁；④资料完整，患者签署知情同意书。

1.1.4 排除标准 ①合并其他心血管疾病；②严重肝肾功能异常；③恶性肿瘤；④自身免疫系统疾病；⑤精神病史。

1.2 方法

1.2.1 逆转录聚合酶链反应 (reverse transcription polymerase chain reaction, RT-PCR) 测定血清 miR-1 心力衰竭患者于入院第 2 天清晨、对照组于体检当日清晨采集外周静脉血 5 ml, 室温下 2 500 r/min 离心 10 min, 分离血清。向血清中加入 Trizol 试剂, 室温放置 20 min, 4℃、2 000 r/min 离心 15 min, 吸取上清液, 18 000 r/min 离心 10 min, 吸取上清液, 提取总 RNA。PCR 反应条件: 95℃ 预变性 8 min, 95℃ 变性 15 s, 58℃ 退火 60 s, 35℃ 延伸 10 s, 共 40 个循环, 以 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 miR-1 相对表达量。miR-1 引物及逆转录试剂盒购自上海英

杰公司。

1.2.2 心功能测定 采用 IE33 彩色多普勒心脏超声诊断仪 (购自荷兰飞利浦公司) 测定患者左心房内径左心房内径 (left atrial dimension, LAD)、左心室舒张末期内径 (left ventricular end-diastolic dimension, LVEDd), 计算左心室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF)。

1.3 随访

心力衰竭患者治疗后随访 1 年, 定期门诊随访, 由专门护士详细登记随访过程中病情变化。再次发生心力衰竭或死亡为预后不良。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 20.0 统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较用 t 检验或方差分析, 进一步的两两比较用 LSD- t 检验, 影响因素的分析用多因素 Logistic 回归模型, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清 miR-1 和心功能指标比较

心力衰竭组与对照组血清 miR-1 和 LVEF、LAD 及 LVEDd 比较, 经 t 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 心力衰竭组血清 miR-1 和 LVEF 低于对照组; 而 LAD、LVEDd 水平高于对照组。见表 2。

表 2 两组血清 miR-1 和心功能指标比较 ($n=120, \bar{x} \pm s$)

组别	miR-1	LVEF/%	LAD/mm	LVEDd/mm
对照组	1.00 \pm 0.05	65.87 \pm 5.64	31.02 \pm 10.35	44.26 \pm 5.38
心力衰竭组	0.46 \pm 0.04	42.61 \pm 5.42	47.25 \pm 11.43	57.34 \pm 5.49
t 值	92.383	32.574	11.530	18.641
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000

2.2 不同严重程度分级的心力衰竭患者血清 miR-1 相对表达量比较

I、II、III、IV 级心力衰竭患者血清 miR-1 相对表达量分别为 (0.61 \pm 0.04)、(0.53 \pm 0.05)、(0.42 \pm 0.06) 和 (0.31 \pm 0.05), 经方差分析, 差异有统计学意义 ($F=187.257, P=0.000$), 且进一步两两比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。不同严重程度分级的心力衰竭患者随心力衰竭严重程度的增加, 血清 miR-1 降低。

2.3 不同预后的心力衰竭患者血清 miR-1 比较

预后良好组与预后不良组患者血清 miR-1 相对表达量分别为 (0.55 \pm 0.04) 和 (0.31 \pm 0.06), 经 t 检验, 差异有统计学意义 ($t=26.219, P=0.000$), 预后不良组低于预后良好组。

2.4 心力衰竭患者血清 miR-1 与心功能指标的相关性分析

心力衰竭患者血清 miR-1 与 LVEF 呈正相关 ($P < 0.05$); 与 LAD、LVEDd 呈负相关 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.5 心力衰竭患者预后影响因素的 Logistic 回归分析

以预后为因变量, miR-1、LVEF、LAD 及 LVEd 为自变量, 进行一般多因素 Logistic 回归分析, 检验水准为 0.05, 以各变量的实际值赋值。结果显示 miR-1、LVEF、LAD 及 LVEd 为心力衰竭预后的影响因素 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 3 心力衰竭患者心功能指标与血清 miR-1 水平的相关性

心功能指标	r 值	P 值
LVEF	0.578	0.000
LAD	-0.442	0.000
LVEd	-0.473	0.000

表 4 心力衰竭患者预后影响因素的 Logistic 回归分析参数

变量	b	S _b	Wald χ^2	P 值	OR	95% CI	
						下限	上限
miR-1	1.348	0.124	15.746	0.000	4.152	1.846	5.384
LVEF	1.131	0.243	13.756	0.000	2.971	1.764	4.037
LAD	-0.325	0.078	12.064	0.000	0.706	0.415	0.923
LVEd	-0.216	0.083	13.102	0.000	0.721	0.427	0.928

3 讨论

心力衰竭是由心脏收缩和舒张功能发生障碍引起的心脏循环障碍, 包括急性和慢性心力衰竭。其中急性心力衰竭是由于急性心肌负荷增加, 心肌负荷过重导致心脏排出量骤减, 循环阻力增加, 肺充血导致肺淤血、肺水肿, 并且伴有组织灌注不足所引起的一种临床综合征。目前对急性心力衰竭的诊断比较完善, 但对心力衰竭患者的疗效评价及预后状况评估主要采用心脏彩超, 但心脏彩超检查效果不完善, 存在一定局限性。miRNA 在靶基因降解和调控转录后基因表达方面发挥重要的调节作用, 参与基因活动各个层面的调节, 在胚胎发育、细胞增殖、细胞死亡、细胞凋亡及脂肪代谢等生命过程中发挥重要作用^[8]。miRNA 的表达具有高度组织特异性和细胞特异性, 在心脏中大量表达的有 miR-24、miR-126、miR-133 及 miR-1 等多种 miRNA^[9]。近来研究发现, 多种 miRNA 参与心肌肥厚、心肌缺血、心律失常、心肌病及心力衰竭等多种心脏疾病的病理生理过程^[10-11]。

miRNA 在血清中稳定表达, 研究发现 miR-1 在急性心肌梗死的早期诊断中具有重要价值^[12-13]。本研究发现, 心力衰竭患者血清 miR-1 降低, 在心力衰竭心肌组织中 miR-1 表达下调。miR-1 为肌肉和心脏特异性 miRNA, 为心脏中含量比较丰富的 miRNA, miR-1 高表达对生长相关基因的表达具有抑制作用^[14-15], 其表达下调可通过调控心肌肥大相关基因水平上调,

从而介导心肌肥大的发生^[16]。心力衰竭时 miR-1 表达下调, 靶基因肌细胞增强因子-2 和钙调蛋白表达增强, 钙调蛋白为心肌肥大信号的重要介质, 其可活化钙神经素, 导致转录因子激活 T 细胞核因子, 导致其活化, 从而导致心肌肥大的产生^[17]。故分析心力衰竭时心肌组织 miR-1 表达下调, 通过多种途径介导心力衰竭的发生; 因心力衰竭时心肌组织中 miR-1 表达下调, 其释放入血的 miR-1 也降低, 故心力衰竭患者血清 miR-1 降低。

本研究发现心功能 NYHA 分级越高血清 miR-1 越低; 预后不良组患者血清 miR-1 低于预后良好组; 血清 miR-1 与 LVEF 呈正相关, 与 LAD、LVEd 呈负相关; 多因素 Logistic 回归分析显示 miR-1 为心力衰竭预后的独立影响因素。心功能 NYHA 分级为按照诱发心力衰竭症状的活动程度对心功能受损状况进行的分级, 其级别越高, 表明心功能受损程度越重。LVEF 可从容积方面反映心室的射血功能, 为判断心脏功能的主要指标之一, 其值越低表明心功能越差。LAD、LVEd 也为心功能的常用指标, 其值越高表明心功能越差。故本研究结果表明 miR-1 在反映心功能方面具有一定价值, 其值越低在一定程度上可反映心功能越差; miR-1 为心力衰竭不良预后的独立影响因素, 其值越低心力衰竭的预后越差。

综上所述, 急性心力衰竭患者血清 miR-1 降低, 检测血清 miR-1 对评估患者心功能和预后具有一定的参考价值。

参 考 文 献:

- [1] XIAO N, ZHANG J, CHEN C, et al. miR-129-5p improves cardiac function in rats with chronic heart failure through targeting HMGB1[J]. *Mamm Genome*, 2019, 30(9-10): 276-288.
- [2] RASO A, DIRKX E, PHILIPPEN L E, et al. Therapeutic delivery of mir-148a suppresses ventricular dilation in heart failure[J]. *Mol Ther*, 2019, 27(3): 584-599.
- [3] HE R, DING C, YIN P, et al. miR-1a-3p mitigates isoproterenol-induced heart failure by enhancing the expression of mitochondrial ND1 and COX1[J]. *Exp Cell Res*, 2019, 378(1): 87-97.
- [4] 何芮, 丁畅, 何丽, 等. miR-1 改善异丙肾上腺素诱导的小鼠心力衰竭 [J]. *第三军医大学学报*, 2019, 41(14): 1357-1364.
- [5] SCHULTE C, BARWARI T, JOSHI A, et al. Comparative analysis of circulating noncoding rnas versus protein biomarkers in the detection of myocardial injury[J]. *Circ Res*, 2019, 125(3): 328-340.
- [6] 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]. *中华心血管病杂志*, 2018, 46(10): 760-789.
- [7] 张健, 王运红. 2015 年急性心力衰竭指南解读 [J]. *临床内科杂志*, 2016, 33(1): 5-7.
- [8] QIAO L, HU S Q, LIU S Y, et al. MicroRNA-21-5p dysregulation in exosomes derived from heart failure patients impairs regenerative potential[J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(6): 2237-2250.
- [9] HUANG Y M, LI W W, WU J, et al. The diagnostic value of circulating microRNAs in heart failure[J]. *Exp Ther Med*, 2019, 17(3): 1985-2003.
- [10] LIN X P, ZHANG S H, HUO Z X. Serum circulating miR-150 is a predictor of post-acute myocardial infarction heart failure[J]. *Int Heart J*, 2019, 60(2): 280-286.
- [11] LI H P, FAN J H, ZHAO Y X, et al. Nuclear miR-320 mediates diabetes-induced cardiac dysfunction by activating transcription of fatty acid metabolic genes to cause lipotoxicity in the heart[J]. *Circ Res*, 2019, 125(12): 1106-1120.
- [12] PINCHI E, FRATI P, AROMATARIO M, et al. miR-1, miR-499 and miR-208 are sensitive markers to diagnose sudden death due to early acute myocardial infarction[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(9): 6005-6016.
- [13] 苏彤, 张晓璞, 韩志君, 等. 循环微小 RNA-1 对胸痛患者发生急性心肌梗死的早期诊断价值 [J]. *中华危重病急救医学*, 2016, 28(7): 607-611.
- [14] WÜST S, DRÖSE S, HEIDLER J, et al. Metabolic maturation during muscle stem cell differentiation is achieved by mir-1/133a-mediated inhibition of the dlk1-dio3 mega gene cluster[J]. *Cell Metab*, 2018, 27(5): 1026-1039.
- [15] 莫伟波, 黎必万. 微 RNA-1 与心脏疾病及恶性肿瘤的关系研究进展 [J]. *医学综述*, 2017, 23(11): 2171-2175.
- [16] TOMANIAK M, SYGITOWICZ G, BŁASZCZYK O, et al. miR-1, miR-21, and galectin-3 in hypertensive patients with symptomatic heartfailure and left ventricular hypertrophy[J]. *Kardiol Pol*, 2018, 76(6): 1009-1011.
- [17] LUO S L, CHEN Y H, HE R, et al. Rescuing infusion of miRNA-1 prevents cardiac remodeling in a heart-selective miRNA deficient mouse[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 495(1): 607-613.

(唐勇 编辑)

本文引用格式: 陈婉斐, 陈晨. 急性心力衰竭患者血清 microRNA-1 水平及与心功能和预后的关系 [J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(12): 104-108.