

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.08.024  
文章编号: 1005-8982 (2019) 08-0106-05

## 心肌梗死后心力衰竭患者血清 microRNA-155 表达水平及其临床意义

朱江

(绍兴市中医院 重症医学, 浙江 绍兴 312499)

**摘要: 目的** 探讨心肌梗死后心力衰竭患者血清 microRNA-155 (miR-155) 表达水平及临床意义。  
**方法** 选择陈旧性心肌梗死后心力衰竭患者作为心力衰竭组, 陈旧性心肌梗死无心力衰竭患者作为心肌梗死组, 健康体检者作为对照组, 每组 80 例。采用逆转录聚合酶链反应 (RT-PCR) 测定血清 miR-155 水平。采用超声心动图测定左室射血分数 (LVEF)、左室后壁厚度 (LVPW) 及左室舒张末期内径 (LVEDD)。  
**结果** 心力衰竭组患者血清 miR-155 水平高于对照组和心肌梗死组 ( $P < 0.05$ ); 心肌梗死组患者血清 miR-155 水平高于对照组 ( $P < 0.05$ )。血清 miR-155 诊断心肌梗死后心力衰竭的 ROC 曲线下面积为 0.921 (95% CI: 0.842, 0.963), 临界值为 1.670, 敏感性为 88.73% (95% CI: 0.375, 0.964), 特异性为 92.14% (95% CI: 0.792, 0.976)。miR-155 高表达组和 miR-155 低表达组患者年龄、性别、空腹血糖、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、肌酐及甘油三酯比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。miR-155 高表达组患者氨基末端脑钠肽前体水平高于 miR-155 低表达组 ( $P < 0.05$ ); miR-155 高表达组 LVEF 低于 miR-155 低表达组 ( $P < 0.05$ ), 而 LVEDD 高于 miR-155 低表达组 ( $P < 0.05$ ), 两组 LVPW 比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。miR-155 高表达组心功能 III、IV 级患者比例高于 miR-155 低表达组 ( $P < 0.05$ )。  
**结论** 心肌梗死后心力衰竭患者血清 miR-155 水平升高, 对评估病情严重程度具有重要意义。

**关键词:** 心肌梗塞 / 心肌梗死; 心力衰竭; microRNA; 心室功能障碍

**中图分类号:** R542.22

**文献标识码:** A

## Expression of serum miR-155 and its clinical significance in patients with heart failure after myocardial infarction

Jiang Zhu

(Department of Critical Care Medicine, Shaoxing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shaoxing, Zhejiang 312499, China)

**Abstract: Objective** To investigate the expression and clinical significance of serum miR-155 in patients with heart failure after staleness myocardial infarction. **Methods** Eighty patients with heart failure after staleness myocardial infarction were enrolled as heart failure group, 80 patients with myocardial infarction without heart failure were enrolled as myocardial infarction group, and 80 healthy residents were enrolled as control group. The level of serum miR-155 was determined by reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR). The left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular posterior wall thickness (LVPW) and left ventricular end diastolic diameter (LVEDD) were measured by echocardiography. **Results** The levels of serum miR-155 in the heart failure group were higher than those in the control group and the myocardial infarction group ( $P < 0.05$ ). The levels of serum miR-155 in the myocardial infarction group were higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ). The area under the

ROC curve of serum miR-155 for diagnosis of heart failure after myocardial infarction was 0.921 (95% CI: 0.842, 0.963), the critical value was 1.67, the sensitivity was 88.73% (95% CI: 0.375, 0.964), and the specificity was 92.14% (95% CI: 0.792, 0.976). There was no significant difference in the age, sex, fasting blood glucose (FPG), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), creatinine (Cr) and triglyceride (TG) between the miR-155 high expression group and the miR-155 low expression group ( $P > 0.05$ ). The level of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in the miR-155 high expression group was higher than that in the miR-155 low expression group ( $P < 0.05$ ). The LVEF of the miR-155 high expression group was lower than that of the miR-155 low expression group ( $P < 0.05$ ), while the LVEDD was higher than that of the miR-155 low expression group ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in LVPW between the two groups ( $P > 0.05$ ). The proportion of patients with heart function ranged III to IV in the miR-155 high expression group was higher than that in the miR-155 low expression group ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** The serum miR-155 level is elevated in patients with heart failure after myocardial infarction. It is of great significance in the assessment of cardiac function and severity of heart failure after myocardial infarction.

**Keywords:** myocardial infarction; heart failure; microRNAs; ventricular dysfunction

心力衰竭发病机制较复杂，其临床症状、体征等缺乏特异性，发病率、住院率及死亡率较高，临床常用检查方法不能很好的评估患者病情<sup>[1]</sup>。MicroRNA (miRNA) 可介导多种病理生理过程，其在冠状动脉粥样硬化性心脏病（以下简称冠心病）、心力衰竭等心血管疾病的发生、发展中具有重要意义<sup>[2]</sup>。miR-155 在冠心病患者血清中水平升高<sup>[3-4]</sup>。但 miR-155 在心肌梗死后心力衰竭患者中的水平及意义尚不清楚。本文对心肌梗死后心力衰竭患者血清 miR-155 水平进行研究，探讨其临床意义。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2016 年 1 月—2017 年 12 月绍兴市中医院收治的陈旧性心肌梗死后心力衰竭患者作为心力衰竭组，陈旧性心肌梗死无心衰患者作为心肌梗死组，健康体检者作为对照组，每组 80 例。心力衰竭组：男性 48 例，女性 32 例；年龄（ $63.31 \pm 7.29$ ）岁。心肌梗死组：男性 46 例，女性 34 例；年龄（ $62.79 \pm 7.42$ ）岁。对照组：男性 45 例，女性 35 例，年龄（ $63.41 \pm 7.13$ ）岁。Framingham 心力衰竭诊断标准：患者有基础心血管疾病病史，休息或运动时出现乏力、呼吸困难及下肢浮肿等症状；有呼吸急促、心动过速、胸腔积液、颈静脉压力增高、肺部啰音、外周水肿及肝肿大等体征；有心脏杂音、第三心音、心腔扩大、超声心动图异常及利钠肽水平升高等心脏功能、结构异常证据；收缩性或舒张性心力衰竭特征，则可做出心力衰竭诊断。纳入标准：心力衰竭组和心肌梗死组均有陈旧性

心肌梗死，心力衰竭组符合 Framingham 心力衰竭诊断标准<sup>[5]</sup>，心肌梗死组不符合心力衰竭诊断标准；对照组身体健康。排除标准：妊娠期及哺乳期女性；严重肝肾功能障碍；患先天性心脏病、肥厚性心肌病及主动脉夹层等其他心脏疾病；心源性休克、严重心律失常及心源性晕厥史；恶性肿瘤、严重感染性疾病及拒绝参与。3 组年龄、性别比较，差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

### 1.2 方法

收集患者年龄、性别、实验室检查指标及心功能等临床资料。

**1.2.1 血清 miR-155 水平测定** 抽取 3 组外周静脉血 4 ml，与乙二胺四乙酸抗凝管中放置 15 min，3 000 r/min 离心 10 min，取上清液置于环氧树脂管中，提取血清总 RNA（试剂盒购自美国 Sigma 公司），采用逆转录聚合酶链反应（reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR）（试剂盒购自美国 Sigma 公司）测定血清 miR-155（引物由广州复基因有限公司设计合成）水平。miR-155 引物，正向引物：5'-TGCCTCGAACTGCACTCGTAG-3'；反向引物：5'-GCCGACGAGAGAATAATAGGAC-3'。以 U6 为内参，反应条件：95℃ 预变性 5 s，60℃ 变性 20 s，62℃ 退火 1 s，72℃ 延伸 1 s，共 40 个循环，血清 miR-155 以  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  法表示。

**1.2.2 心功能测定** 采用超声心动图（德国西门子-18 彩色多普勒超声显像仪）测定左心室射血分数（left ventricular ejection fraction, LVEF）、左室后壁厚度（left ventricular posterior wall thickness, LVPW）及左室

舒张末期内径 (left ventricular end diastolic diameter, LVEDD)。所有患者由 2 名经验丰富的超声科医生进行超声心动图检查, 采用常规超声心动图的检查方法于胸骨旁左心长轴切面, 用 M 型超声在左室腱索水平测量 LVPW 和 LVEDD, 用双平面改良 Simpson 法于心尖四腔心切面测量 LVEF。

### 1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS20.0 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, 进一步两两比较用 LSD- $t$  检验; 计数资料以构成比或率 (%) 表示, 比较用  $\chi^2$  检验, 绘制 ROC 曲线,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 3 组血清 miR-155 水平比较

对照组、心肌梗死组、心力衰竭组血清 miR-155 水平分别为 ( $1.00 \pm 0.11$ )、( $1.42 \pm 0.17$ ) 和 ( $1.87 \pm 0.16$ ), 经方差分析, 差异有统计学意义 ( $F = 682.162$ ,  $P = 0.000$ ); 心力衰竭组患者血清 miR-155 水平高于对照组和心肌梗死组 ( $P < 0.05$ ), 心肌梗死组患者血清 miR-155 水平高于对照组 ( $P < 0.05$ )。

### 2.2 血清 miR-155 对心肌梗死后心力衰竭的诊断价值

血清 miR-155 诊断心肌梗死后心力衰竭的 ROC 曲线下面积为 0.921 (95% CI : 0.842, 0.963), 临界值为 1.670, 敏感性为 88.73% (95% CI : 0.375, 0.964),

特异性为 92.14% (95% CI : 0.792, 0.976)。以血清 miR-155  $\geq 1.67$  (临界值) 为高表达,  $< 1.67$  为低表达, 则 miR-155 高表达 51 例, 低表达 29 例。见图 1。

### 2.3 血清 miR-155 与心肌梗死后心力衰竭患者一般情况和生物化学指标的关系

miR-155 高表达组和 miR-155 低表达组患者年龄、性别、空腹血糖 (fasting blood sugar, FPG)、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、肌酐 (Creatinine, Cr) 及甘油三酯 (Triglyceride, TG) 比较, 经  $t$  或  $\chi^2$  检验, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。miR-155 高表达组和 miR-155 低表达组患者氨基 N 末端 B 型脑钠肽前体 (N terminal pro B type natriuretic peptide, NT-proBNP) 水平比较, 经  $t$  检验, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); miR-155 高表达组高于 miR-155 低表达组。见表 1。

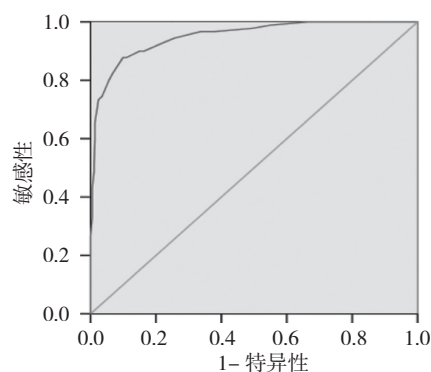


图 1 血清 miR-155 诊断心肌梗死后心力衰竭的 ROC 曲线

表 1 两组患者一般情况和生物化学指标比较

组别	n	年龄 / (岁, $\bar{x} \pm s$ )	男 / 女 / 例	FPG / (mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	HDL-C / (mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	LDL-C / (mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	Cr / (mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	TG / (mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	NT-proBNP / (mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )
miR-155 高表达组	51	63.24 $\pm$ 7.31	31/20	6.28 $\pm$ 1.56	1.11 $\pm$ 0.27	2.42 $\pm$ 0.77	92.13 $\pm$ 12.46	1.06 $\pm$ 0.31	5314.32 $\pm$ 636.24
miR-155 低表达组	29	63.38 $\pm$ 7.26	17/12	5.97 $\pm$ 1.83	1.02 $\pm$ 0.26	2.53 $\pm$ 0.81	88.54 $\pm$ 13.41	1.14 $\pm$ 0.26	4215.47 $\pm$ 642.75
$t/\chi^2$ 值		0.083	0.036	0.802	1.452	0.603	1.205	1.174	7.399
P 值		0.934	0.849	0.425	0.150	0.548	0.232	0.244	0.000

### 2.4 两组患者超声心动图检查结果比较

miR-155 高表达组和 miR-155 低表达组 LVEF 和 LVEDD 水平比较, 经  $t$  检验, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); miR-155 高表达组 LVEF 低于 miR-155 低表达组, miR-155 高表达组 LVEDD 高于 miR-155 低表达组。两组 LVPW 比较, 经  $t$  检验, 差异无统计学

意义 ( $P > 0.05$ )。见表 2。

### 2.5 两组患者心功能分级构成比比较

miR-155 高表达组与 miR-155 低表达组心功能分级构成比比较, 经  $\chi^2$  检验, 差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 23.854$ ,  $P = 0.000$ ); miR-155 高表达组 III、IV 级患者比例高于 miR-155 低表达组。见表 3。

表 2 两组患者超声心动图检查结果比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	LVEF/%	LVPW/mm	LVEDD/mm
miR-155 高表达组	51	28.78 ± 1.87	11.53 ± 1.67	71.24 ± 8.57
miR-155 低表达组	29	32.12 ± 1.94	10.94 ± 1.82	54.35 ± 8.46
t 值		7.577	1.470	8.513
P 值		0.000	0.146	0.000

表 3 两组患者心功能分级构成比较 例 (%)

组别	n	心功能分级	
		I、II 级	III、IV 级
miR-155 高表达组	51	15 (29.41)	36 (70.59)
miR-155 低表达组	29	25 (86.21)	4 (13.79)

### 3 讨论

冠心病是中老年人死亡的主要原因之一，其中急性心肌梗死病情危重，因此受到重视。心肌梗死指因冠状动脉痉挛或冠状动脉斑块破裂引起的冠状动脉血管急性持续闭塞而造成的心肌组织缺血缺氧，从而导致心肌坏死的疾病。随着血管成形术和新型药物的广泛应用，多数心肌梗死患者得到有效救治，但有部分患者经历心室的不良重构，增加心肌梗死后心力衰竭的发生<sup>[6]</sup>。因心肌梗死后心力衰竭住院率和病死率比较高，早期进行诊断和治疗具有重要意义。目前临床常用的评估心力衰竭严重程度的方法有超声、心电图、心室射血分数、步行实验及心脏耐力实验等，但由于心力衰竭的临床症状和体征不典型，常规方法不能很好的评估患者病情。

miRNA 为内源性非编码小分子单链 RNA，其机制为通过降解目标 mRNA 或抑制目标 mRNA 的翻译而发挥生物学作用<sup>[7]</sup>。miRNA 可参与细胞的增殖、分化、凋亡及组织发育等多种病理生理过程的调节，在心血管疾病的发病过程中发挥重要作用<sup>[8]</sup>。miR-155 是 miRNA 家族成员之一，其在 B 细胞、T 细胞、单核细胞及内皮细胞等多种细胞中表达，参与细胞的增殖、分化、凋亡及组织发育等过程的调节<sup>[9]</sup>。miR-155 为抑癌基因，在多种恶性肿瘤中表达异常<sup>[10-11]</sup>。miR-155 在造血和免疫调节中也具有重要作用<sup>[12-13]</sup>，其还参与肺纤维化过程，对肺纤维化具有促进作用<sup>[14]</sup>。miR-155 在冠心病的发病过程中也具有重要作用<sup>[15]</sup>，miR-155 可调节巨噬细胞凋亡，通过巨噬细胞调节对冠心病的发生产生影响；miR-155 与免疫炎症反应关

系也比较密切，可参与天然免疫应答反应和获得性免疫应答反应，通过促进炎症反应促进冠心病的发展<sup>[16-17]</sup>。

血清 miR-155 诊断心肌梗死后心力衰竭的 ROC 曲线下面积结果表明，血清 miR-155 在心肌梗死后心力衰竭的诊断中具有重要价值，可作为心肌梗死后心力衰竭的潜在诊断指标。NT-proBNP 在体外可稳定存在 24 h，半衰期为 60 ~ 120 min，具有较高的敏感性，是评估心力衰竭病情严重程度的生物标志物。NT-proBNP 水平越高表示心力衰竭的进展越快<sup>[18]</sup>。LVEF 是诊断心力衰竭的重要指标，可敏感的反应患者的心室功能，为心脏收缩期和舒张期的比值。当 LVEF > 50% 时表示患者心功能较差<sup>[19]</sup>；LVEDD 也是评估心脏功能的重要指标，LVEDD 水平升高提示心脏功能减退<sup>[20]</sup>；心功能分级也反映患者的心脏功能状态，心功能分级越高，表明心功能越差<sup>[21]</sup>。本研究结果表明，血清 miR-155 可作用心肌梗死后心力衰竭病情严重程度的标志物。miR-155 低表达组和 miR-155 高表达组 LVPW 比较无差异，考虑可能与本文样本量有限有关，需后续增加样本量进一步研究。

综上所述，心肌梗死后心力衰竭患者血清 miR-155 水平升高，在心肌梗死后心力衰竭的诊断和病情评估中具有重要作用，有望成为心肌梗死后心力衰竭诊断和病情严重程度评估的标志物。

#### 参考文献：

- [1] LEACH J P, HEALLEN T, ZHANG M, et al. Hippo pathway deficiency reverses systolic heart failure after infarction[J]. Nature, 2017, 12, 550(7675): 260-264.
- [2] SHAH P, BRISTOW M R, PORT J D. MicroRNAs in heart failure, cardiac transplantation, and myocardial recovery: biomarkers with therapeutic potential[J]. Curr Heart Fail Rep, 2017, 14(6): 454-464.
- [3] 谢文超, 李平, 王正东. 微小 RNA-155 在冠心病的研究进展 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2017, 19(3): 319-321.
- [4] WANG J, YAN Y, SONG D, et al. The association of plasma miR-155 and VCAM-1 levels with coronary collateral circulation[J]. Biomark Med, 2017, 11(2): 125-131.

- [5] JANUZZI J L J R, LYASS A, LIU Y, et al. Circulating proneurotensin concentrations and cardiovascular disease events in the community: the framingham heart study[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 36(8): 1692-1697.
- [6] KATARZYNA R. Adult Stem Cell Therapy for cardiac repair in patients after acute myocardial infarction leading to ischemic heart failure: an overview of evidence from the recent clinical trials[J]. *Curr Cardiol Rev*, 2017, 13(3): 223-231.
- [7] ZHANG J, XING Q, ZHOU X, et al. Circulating miRNA-21 is a promising biomarker for heart failure[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(5): 7766-7774.
- [8] MURACH K A, MCCARTHY J J. MicroRNAs, heart failure, and aging: potential interactions with skeletal muscle[J]. *Heart Fail Rev*, 2017, 22(2): 209-218.
- [9] XUE X, LIU Y, WANG Y, et al. MiR-21 and MiR-155 promote non-small cell lung cancer progression by downregulating SOCS1, SOCS6, and PTEN[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(51): 84508-84519.
- [10] KHOSHINANI H M, AFSHAR S, PASHAKI A S, et al. Involvement of miR-155/FOXO3a and miR-222/PTEN in acquired radioresistance of colorectal cancer cell line[J]. *Jpn J Radiol*, 2017, 35(11): 664-672.
- [11] LI D P, FAN J, WU Y J, et al. MiR-155 up-regulated by TGF- $\beta$  promotes epithelial-mesenchymal transition, invasion and metastasis of human hepatocellular carcinoma cells in vitro[J]. *Am J Transl Res*, 2017, 9(6): 2956-2965.
- [12] MILLÁN O, BUDDÉ K, SOMMERER C, et al. Urinary miR-155-5p and CXCL10 as prognostic and predictive biomarkers of rejection, graft outcome and treatment response in kidney transplantation[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2017, 83(12): 2636-2650.
- [13] XU M, ZUO D, LIU X, et al. MiR-155 contributes to Th17 cells differentiation in dextran sulfate sodium (DSS) -induced colitis mice via Jarid2[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 488(1): 6-14.
- [14] CHRISTMANN R B, WOOTEN A, SAMPAIO-BARROS P, et al. miR-155 in the progression of lung fibrosis in systemic sclerosis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2016, 18(1): 155.
- [15] 李星辰, 贾克刚, 刘晓程. miR-155 及血管生成素样蛋白 2 在动脉粥样硬化作用中的研究进展 [J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2018, 32(3): 307-309.
- [16] LI S, SUN Y, ZHONG L, et al. The suppression of ox-LDL-induced inflammatory cytokine release and apoptosis of HCAECs by long non-coding RNA-MALAT1 via regulating microRNA-155/SOCS1 pathway[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2018, 28(11): 1175-1187.
- [17] 黄珊, 李天发, 王军, 等. 冠心病患者血浆 microRNA155 和 TNF- $\alpha$  变化水平及相关性研究 [J]. *医学临床研究*, 2016, 33(3): 454-457.
- [18] IACOB D, BUTNARIU A, LEUCUȚA D C, et al. Evaluation of NT-proBNP in children with heart failure younger than 3 years old[J]. *Rom J Intern Med*, 2017, 55(2): 69-74.
- [19] HSU J J, ZIAEIAN B, FONAROW G C. Heart Failure With Mid-Range (Borderline) Ejection Fraction: Clinical Implications and Future Directions[J]. *JACC Heart Fail*, 2017, 5(11): 763-771.
- [20] WU X, FU C, ZHANG S, et al. Adaptive servoventilation improves cardiac dysfunction and prognosis in heart failure patients with sleep-disordered breathing: a meta-analysis[J]. *Clin Respir J*, 2017, 11(5): 547-557.
- [21] CHIONCEL O, LAINSCAK M, SEFEROVIC P M, et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC heart failure long-term registry[J]. *Eur J Heart Fail*, 2017, 19(12): 1574-1585.

(唐勇 编辑)