

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.10.014
文章编号: 1005-8982 (2021) 10-0070-04

临床研究·论著

MicroRNA-155与沙库巴曲缬沙坦治疗心肌梗死后射血分数降低心力衰竭患者疗效的关系

李慧, 吕哲, 俞传青

(聊城市第四人民医院 老年科, 山东 聊城 252000)

摘要: **目的** 分析沙库巴曲缬沙坦治疗心肌梗死后心力衰竭患者的疗效及microRNA-155 (miR-155) 水平与左心室射血分数的关系。**方法** 选取2019年1月—2020年12月在聊城市第四人民医院就诊的心肌梗死后射血分数降低心力衰竭患者80例。随机分为试验组和对照组, 每组40例。对照组患者给予利尿剂等基础治疗。试验组患者在对照组治疗基础上额外给予沙库巴曲缬沙坦治疗。比较两组患者治疗前后LVEDVi、LVESVi、LVEF以及miR-155水平的差异, 并分析miR-155水平与LVEF水平的相关性。**结果** 试验组治疗前后LVEDV、LVESV的差值小于对照组 ($P < 0.05$), LVEF水平及6min步行距离小于对照组 ($P < 0.05$)。试验组治疗前后miR-155相对表达量的差值大于对照组 ($P < 0.05$)。miR-155相对表达量与LVEF的表达水平呈负相关 ($r = -0.447, P < 0.05$)。**结论** 心肌梗死后射血分数降低的心力衰竭患者经沙库巴曲缬沙坦治疗后, 患者心功能评级明显改善, miR-155水平明显下降, 且LVEF与miR-155水平呈负相关。

关键词: 心力衰竭; miR-155/基因; 治疗结果

中图分类号: R541.61

文献标识码: A

The relationship between microRNA-155 and therapeutic efficacy of sacubitril/valsartan in patients with heart failure with reduced ejection fraction after myocardial infarction

Hui Li, Zhe Lü, Chuan-qing Yu

(Department of Geriatrics, The Fourth People's Hospital of Liaocheng, Liaocheng, Shandong 252000, China)

Abstract: Objective To analyze the efficacy of sacubitril/valsartan in the treatment of patients with heart failure after myocardial infarction and the relationship between microRNA-155 (miR-155) level and left ventricular ejection fraction (LVEF). **Methods** A total of 80 patients with heart failure with reduced ejection fraction after myocardial infarction admitted to our hospital from January 2019 to December 2020 were enrolled. They were randomly divided into experimental group and control group, with 40 cases in each group. The control group was given diuretics and other basic treatment, while the experimental group was additionally treated with sacubitril/valsartan. The differences of left ventricular end-diastolic volume index (LVEDVI), left ventricular end-systolic volume index (LVESVI), LVEF and miR-155 level before and after treatment in the two groups were measured, and the relationship between miR-155 level and LVEF was analyzed. **Results** Compared with the control group, the differences of LVEDV and LVESV before and after the treatment were higher ($P < 0.05$), while those of LVEF and 6-min walk distance before and after the treatment were lower in the experimental group ($P < 0.05$). The difference of miR-155 level before and after the treatment in the experimental group was higher than that in the control group ($P <$

收稿日期: 2021-01-27

0.05)。Besides, the relative expression level of miR-155 negatively correlated with LVEF ($r = -0.447, P < 0.05$).

Conclusions After the treatment with sacubitril/valsartan, heart failure patients with reduced ejection fraction after myocardial infarction exhibited improved cardiac function and decreased miR-155 level, and LVEF was negatively correlated with miR-155 level.

Keywords: miR-155; sacubitril/valsartan; heart failure

心力衰竭(以下简称心衰)是急性心肌梗死的严重并发症^[1]。心衰是一个重要的全球公共卫生问题,其症状包括呼吸困难、疲劳和运动耐力受限,通常还包括伴随的积液,最明显的是在肺部、腹部和下肢。在美国低射血分数的心力衰竭约占所有心衰病例的50%,并与大量的发病率和生活质量降低有关。沙库巴曲缬沙坦属于首个血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂,能明显改善患者心脏的重构和预后。微RNA已被证明在心血管疾病如冠状动脉粥样硬化性心脏病(以下简称冠心病)和心衰中介导了多种病理、生理过程。microRNA-155(miR-155)在冠心病患者血清中含量明显升高。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取2019年1月—2020年12月在聊城市第四人民医院就诊的心肌梗死后射血分数降低心衰患者80例。随机分为试验组和对照组,每组40例。纳入标准:①有症状的低射血分数心衰患者;②年龄>20岁者;③纽约心脏协会分级Ⅱ~Ⅳ级,超声心动图测量左心室射血分数(LVEF)≤40%;④接受标准的心衰治疗者,接受肾素血管紧张素系统抑制剂和-阻滞剂(除非沙库巴曲缬沙坦治疗前有禁忌证或不能耐受)。排除标准:①拒绝接受医疗建议或失去随访的患者;②非窦性心律(心房起搏、心房颤动或心房扑动)或静息心率<70次/min的窦性心律。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经医院医学伦理委员会

批准,患者签署知情同意书。见表1。

1.2 方法

对照组给予利尿剂、 β 受体阻滞剂(BBs)、血管紧张素受体阻断剂(ARBs)等基础药物治疗。利尿剂治疗:通常从小剂量开始,氢氯噻嗪(山西云鹏制药有限公司,国药准字H14020796)25 mg/d,逐渐加量,一旦病情控制(肺部音消失、水肿消退、体重稳定),即以最小有效量长期维持。BBs:美托洛尔(英国阿斯利康制药有限公司,国药准字H32025391)12.5~25.0 mg口服,2次/d。ARBs:曲美他嗪(涿州东乐制药有限公司,国药准字H20143092)20 mg/次,3次/d。试验组患者在对照组的基础上额外给予沙库巴曲缬沙坦(北京诺华制药有限公司,国药准字J20190001)治疗,口服,剂量50 mg/d,所有治疗持续10周。

1.3 观察指标

在收缩期末胸骨旁位测量左心房前后内径,计算左室舒张末期容积(LVEDV)、左室收缩末期容积(LVESV)和LVEF。LVEF采用核素心室造影、超声心动图、左心室造影或心脏磁共振测量。

血清miR-155测定:采集参与者的外周静脉血,并将其与抗凝剂乙二胺四乙酸混合。以1 500 r/min离心10 min,分离血清。总RNA用Trizol试剂(美国Thermo Fisher Science公司)提取,并根据操作指南使用试剂盒逆转录成cDNA。miR-155正向引物:5'-TGCCTCGAAGCTGCACTCGTAG-3',反向引物:5'-GCCAGCAGAATAATAGGAC-3',引物长度分别为23 bp和26 bp。选U6作为内参。miR-155相对表

表1 两组患者一般资料比较 ($n=40$)

组别	男/女 例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	心功能分级/例				高血压/糖尿病/中风/ 心房颤动病史/例	LVEF/(%, $\bar{x} \pm s$)
			I级	II级	III级	IV级		
对照组	26/14	63.25 ± 7.41	0	16	19	5	20/9/4/12	30.45 ± 7.63
试验组	28/12	62.34 ± 7.31	0	15	18	7	21/8/4/10	29.69 ± 6.12
χ^2/t 值	0.228	0.553		0.393			0.220	0.491
P 值	0.633	0.582		0.822			0.974	0.625

达量以 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法表示。

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; 计数资料以率(%)表示, 比较用 χ^2 检验。相关性分析用Pearson法。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后心功能指标的变化

两组患者治疗前后LVEDV、LVESV、LVEF水平及6 min步行距离的差值比较, 差异有统计学意义($P<0.05$), 试验组LVEDV、LVESV大于对照组, LVEF及6 min步行距离小于对照组。见表2。

表2 两组患者治疗前后心功能指标的差值比较
($n=40, \bar{x}\pm s$)

组别	LVEDV/ ml	LVESV/ ml	LVEF/ %	6 min步行 距离/m
对照组	8.44 \pm 3.17	14.13 \pm 4.54	-11.45 \pm 3.64	-6.98 \pm 3.45
试验组	17.14 \pm 5.69	28.15 \pm 6.19	-24.62 \pm 5.11	-36.77 \pm 7.13
t 值	8.448	11.551	13.276	23.786
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000

2.2 两组患者治疗前后miR-155相对表达量的差值比较

对照组患者治疗前后miR-155相对表达量的差值为(5.35 \pm 1.21), 试验组患者为(11.63 \pm 1.34), 经 t 检验, 差异有统计学意义($t=21.999, P=0.000$), 试验组大于对照组。

2.3 miR-155水平与LVEF的相关性

miR-155相对表达量与LVEF的表达水平呈负相关($r=-0.447, P=0.029$)。

3 讨论

沙库巴曲缬沙能够明显改善患者心脏的重构和预后^[2-4]。此外, 脑啡肽酶(NEP)抑制会增加其他血管活性肽的血浆水平。NEP抑制剂的最终结果也取决于NEP对底物的不同亲和力^[5]。血浆中血管收缩素特别是血管紧张素I和血管紧张素II水平的升高, 常导致单一的NEP抑制没有临床疗效^[6]。相反, 沙库巴曲缬沙坦同时抑制NEP和血管紧张素AT1受体, 具有同时阻断促纤维化/促肥厚机制

(ARB成分)的优势, 同时刺激抗纤维化/抗肥厚机制^[7]。这种双重抑制的优点是, 在刺激抗纤维化/抗肥大性机制(中性溶酶抑制剂成分)的同时, 阻断了促纤维化/促肥大性机制(血管紧张素受体阻断剂成分)^[8]。

本研究结果显示, 经沙库巴曲缬沙坦治疗后, LVEDV、LVESV、LVEF水平及6 min步行距离较治疗前相比均有一定程度的改变。引起心肌重构并导致心肌肥厚及纤维化, 是导致心力衰竭的重要原因。沙库巴曲缬沙坦可通过拮抗RAAS而降低交感神经兴奋性及心肌耗氧量, 改善血流动力学, 抑制心肌纤维化, 有利于延缓心力衰竭进展。与肾素血管紧张素系统抑制剂比较, 沙库巴曲缬沙坦具有利钠、利尿特性, 提供更好的血压控制, 并改善心室-动脉耦合。因此, 与单独的血管紧张素受体阻滞剂治疗相比, 沙库巴曲缬沙坦可提供更大的靶器官保护, 包括心脏, 血管和肾脏保护。

miR-155是一种抑癌基因, 在许多恶性肿瘤中异常表达, 其表达于B细胞、T细胞和内皮细胞, 并参与细胞的增殖、分化和凋亡^[9-10]。它也在造血和免疫调节中发挥重要作用, 促进肺纤维化, 并被证明通过调节巨噬细胞凋亡参与冠心病的发病^[11-12]。有研究指出心衰患者中miR-155水平与正常健康组相比显著提高^[13]。在小鼠模型中, 抑制miR-155可明显改善心肌细胞的凋亡^[14]。一些环状RNA被报道通过靶向miRNA在病理性肥大和心衰中起到保护作用。例如miR-223被证明是环状RNA的靶标, 其下调导致肥大反应减弱^[15]。但有关miR-155在心衰过程中的作用机制报道较少。有学者发现, 血清miR-155诊断心肌梗死后心衰的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^[16]。LVEF是诊断心衰的重要指标, 能灵敏地评估患者心室功能。本研究结果指出LVEF与miR-155水平呈负相关, 提示miR-155可作为沙库巴曲缬沙坦治疗后病情评估的标志物之一。此外, 有报道显示, miR-155被证明在急性病毒性心肌炎期间通过抑制核因子 κB 来减轻心脏损伤, 并且似乎参与胎儿和成人的心脏重构^[17]。说明miR-155在心脏保护中起重要作用。

综上所述, 心肌梗死后射血分数降低的心衰患

者经沙库巴曲缬沙坦治疗后, 患者心功能评级明显改善, miR-155 水平明显下降, 且 LVEF 与 miR-155 水平呈负相关。miR-155 可作为沙库巴曲缬沙坦治疗后病情评估的标志物。

参 考 文 献 :

- [1] 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, 038(1): 112-116.
- [2] 李德民, 张金盈. 低剂量沙库巴曲缬沙坦治疗扩张型心肌病心力衰竭的短期效果观察[J]. 中国实用医刊, 2019, 46(5): 115-118.
- [3] 姜阳, 董鹏, 刘芳, 等. 沙库巴曲缬沙坦治疗慢性心力衰竭的有效性及安全性研究[J]. 中国分子心脏病学杂志, 2020, 20(2): 3297-3300.
- [4] 秦少强, 王亚玲, 刘俊峰, 等. 芪苈强心胶囊联合沙库巴曲缬沙坦钠片治疗慢性心功能不全临床效果[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(4): 209-211.
- [5] 刘赛磊, 张雪娥, 靳妮, 等. 血清脑啡肽酶与慢性心力衰竭的相关性研究[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2020, 12(6): 748-751.
- [6] 赵洋. 血管紧张素II受体1脑啡肽酶双重阻滞经白介素-1 β /线粒体氧化应激改善射血分数保留心力衰竭的相关机制研究[D]. 兰州: 兰州大学, 2020.
- [7] 郑丽, 张亚同, 张卫娜, 等. 沙库巴曲缬沙坦钠对比血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素II受体拮抗剂治疗心力衰竭的安全性和有效性的荟萃分析[J]. 中国心血管杂志, 2020, 25(6): 575-580.
- [8] 段晓睿, 李广平. 沙库巴曲缬沙坦抑制心脏重构的研究进展[J]. 天津医药, 2020, 48(12): 110-113.
- [9] 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.
- [10] LI D P, FAN J, WU Y J, et al. miR-155 up-regulated by TGF- β promotes epithelial-mesenchymal transition, invasion and metastasis of human hepatocellular carcinoma cells in vitro[J]. Am J Transl Res, 2017, 9(6): 2956-2965.
- [11] MILLÁN O, BUDE 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.
- [12] de SANTIS R, LIEPELT A, MOSSANEN J C, et al. miR-155 targets Caspase-3 mRNA in activated macrophages[J]. RNA Biol, 2016, 13(1): 43-58.
- [13] ZHANG B J, LI B, QIN F, et al. Expression of serum microRNA-155 and its clinical importance in patients with heart failure after myocardial infarction[J]. J Int Med Res, 2019, 47(12): 6294-6302.
- [14] WANG H, BEI Y, HUANG P, et al. Inhibition of miR-155 protects against LPS-induced cardiac dysfunction and apoptosis in mice[J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2016, 5(10): e374.
- [15] WANG K, LONG B, LIU F, et al. A circular RNA protects the heart from pathological hypertrophy and heart failure by targeting miR-223[J]. Eur Heart J, 2016, 37(33): 2602-2611.
- [16] 朱江. 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[J]. 中国现代医学杂志, 2019, 29(8): 106-110.
- [17] 李小霞, 单艳华, 罗淞元, 等. 成人重症病毒性心肌炎患者血清 miR-155, miR-146b 表达与恶性心律失常的相关性[J]. 中国实用医刊, 2020, 47(24): 41-44.

(李科 编辑)

本文引用格式: 李慧, 吕哲, 俞传青. MicroRNA-155 与沙库巴曲缬沙坦治疗心肌梗死后射血分数降低心力衰竭患者疗效的关系[J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(10): 70-73.

Cite this article as: LI H, LÜ Z, YU C Q. The relationship between microRNA-155 and therapeutic efficacy of sacubitril/valsartan in patients with heart failure with reduced ejection fraction after myocardial infarction[J]. China Journal of Modern Medicine, 2021, 31(10): 70-73.