

急性非 ST 段抬高型心肌梗死早期血浆 microRNA-21 水平检测的临床意义

中国人民解放军武汉总医院 杨捍卫 唐忠志 郝谦*, 武汉 430070

摘要 目的:探讨血浆微小 RNA-21(miRNA-21)水平对于急性非 ST 段抬高型心肌梗死(NSTEMI)的早期诊断价值。方法:选取行冠状动脉造影确诊 NSTEMI 患者 45 例及不稳定型心绞痛(UAP)患者 53 例。另选取同期健康体检者 30 例作为对照组。检测 3 组血浆肌钙蛋白 T(cTnT)及肌酸磷酸同工酶(CK-MB)水平,通过定量逆转录聚合酶链反应(qRT-PCR)检测血浆 miRNA-21 表达水平。采用 ROC 曲线分析各指标对 NSTEMI 的诊断价值。结果:① NSTEMI 组和 UAP 组循环 miRNA-21、cTnT、CK-MB 水平高于对照组(均 $P < 0.01$);且 NSTEMI 组循环 miRNA-21、cTnT 水平高于 UAP 组(均 $P < 0.01$);②相关性分析显示,NSTEMI 组和 UAP 组患者血浆 miRNA-21 与 cTnT、CK-MB 水平均呈正相关($r = 0.634, P = 0.000; r = 0.306, P = 0.002$);③miRNA-21 的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.946(95% CI:0.900~0.993, $P = 0.000$),当 miRNA-21 截断值为 7.12 时,其灵敏度为 91.11%,特异性为 94.34%;cTnT 的 AUC 为 0.774(95% CI:0.683~0.865, $P = 0.000$),当 cTnT 截断值为 0.82 ng/mL 时,其灵敏度为 82.22%,特异性为 64.15%;CK-MB 的 AUC 值为 0.588(95% CI:0.475~0.701, $P = 0.000$)。结论:血浆 miRNA-21 对早期诊断 NSTEMI 有一定的临床意义。

关键词 非 ST 段抬高型心肌梗死; microRNA-21; 诊断

中图分类号 R542.2+2 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjjwzzzz20200112

Clinical significance of detection of plasma microRNA-21 levels in patients with acute non-ST-segment elevation myocardial infarction YANG Han-wei, TANG Zhong-zhi, HAO Qian*. Wuhan General Hospital of PLA, Wuhan 430070, China

Abstract Objective: To analyze the early diagnostic value of plasma microRNA-21 (miRNA-21) for acute non-ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI). Methods: Forty-five patients with NSTEMI and 53 patients with unstable angina pectoris were diagnosed by coronary angiography. Thirty healthy subjects served as control group. The blood samples were collected immediately at emergency. Plasma cTnT and CK-MB levels were measured by electrochemiluminescence-based methods. Plasma miRNA-21 levels were measured by quantitative reverse transcription polymerase chain reaction (qRT-PCR). The ROC curve was used to analyze the diagnostic value of each index in NSTEMI. Results: ①The levels of miRNA-21, cTnT and CK-MB in the NSTEMI group and UAP group were significantly higher than those in the control group (all $P < 0.01$). The levels of miRNA-21 and cTnT in NSTEMI were significantly higher than those in UAP group (all $P < 0.01$). ②The correlation analysis showed that plasma miRNA-21 was respectively positively correlated with cTnT and CK-MB levels in patients with NSTEMI and UAP ($r = 0.634, P = 0.000; r = 0.306, P = 0.002$). ③The area under curve (AUC) for miRNA-21 was 0.946 (95% CI: 0.900-0.993, $P = 0.000$). When the cut-off value of miRNA-21 was 7.12, the sensitivity was 91.11%, the specificity was 94.34%; The AUC for cTnT was 0.774 (95% CI: 0.683-0.865, $P = 0.000$). When the cut-off value of cTnT was 0.82 ng/mL, the sensitivity was 82.22% and the specificity was 64.15%; The AUC value of CK-MB was 0.588 (95% CI: 0.475-0.701, $P = 0.000$). Conclusions: Plasma miRNA-21 has certain clinical significance for early diagnosis of NSTEMI.

Key words Non-ST-segment elevation myocardial infarction; MicroRNA-21; Diagnosis

微小 RNA(miRNA, miRNA) 是长度约 18~25 个核苷酸组成的小的非编码单链 RNA。冠心病和急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)患者血浆 miRNA-21 明显增高,可能是心肌损伤的潜在生物标志物。miRNA-21 在大鼠心肌梗死后交界区组织中的表达上调,参与心肌梗死后的心室重构^[1,2]。本研究拟通过检测 NSTEMI 患者血浆 miRNA-21 水平的变化,探讨其在 NSTEMI 早期诊断中的价值。

资料与方法

一般资料 选取 2015 年 4 月~2016 年 12 月因急性胸痛发作 6h 内急诊疑似诊断急性非 ST 段抬高型心肌梗死(non-ST-segment elevation myocardial infarction, NSTEMI)患者 98 例,行冠状动脉造影术(coronary angiography, CAG),确诊 NSTEMI 患者 45 例(NSTEMI 组),不稳定型心绞痛(unstable angina pectoris, UAP)患者 53 例(UAP 组),另选取同期体检健康者 30 例作为对照组。

*通信作者:郝谦, E-mail: 53777624@qq.com

纳入与排除标准 纳入标准:①胸痛症状,发病在 6 h 内;②符合 2007 年中华医学会心血管病学会和中华心血管病杂志编委制定的《不稳定型心绞痛和非 ST 段抬高心肌梗死诊断与治疗指南》的诊断标准^[3]。排除标准:①急性创伤、肺栓塞、主动脉夹层等引起的胸痛;②合并有肝肾功能不全、心脏瓣膜病、急性感染、血液系统疾病、恶性肿瘤等。本研究经医院伦理委员会批准,患者知情并签署同意书。

检测指标 患者在急诊就诊即刻抽取静脉血,健康体检者于体检当日早晨空腹采集静脉血。肌钙蛋白 T(cTnT)采用全自动电化学发光免疫分析仪(Elecsys 2010, Roche 公司)进行测定。cTnT > 0.1 ng/mL 为阳性,cTnT > 0.5 ng/mL 为 AMI 诊断参考值。CK-MB 采用全自动生化分析仪(日立 HITACHI7170A),CK-MB > 24 U/L 为阳性。采用 qRT-PCR 检测 miRNA-21 水平。按照 TaqMan microRNA 逆转录试剂盒说明书(Ambion 公司,美国)进行逆转录,定量检测血浆样品中 microRNA。使用 2- $\Delta\Delta CT$ 方法计算相对表达水平,使用 U6 作为 miRNA-21 表达的内部对照。

统计学处理 采用 SPSS 18.0 统计软件包。正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 LSD 法;计数资料以百分数(%)表示,采用 χ^2 检验,两指标之间的相关性采用 Pearson 相关分析;利用 ROC 曲线评价各指标诊断 NSTEMI 的能力。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

一般资料 3 组受试者在年龄、性别、体质指数(body mass index,BMI)等方面比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$);而在收缩压、舒张压方面,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 一般资料

组别	例	年龄 (岁)	性别(例)		BMI (kg/m ²)	饮酒史 (例)	吸烟史 (例)	高血压 (例)	糖尿病 (例)	高脂血症 (例)	阳性家族史 (例)
			男	女							
对照组	30	57.8 ± 5.8	17	13	24.6 ± 1.8	10	11	9	3	7	6
UAP 组	53	58.6 ± 4.7	28	25	25.1 ± 2.2	18	25	23	12	15	13
NSTEMI 组	45	59.4 ± 7.8	26	19	24.2 ± 1.3	17	21	18	10	14	19
组别	例	收缩压(mmHg)*	舒张压(mmHg)*		肌酐(μmol/L)	总胆固醇(mmol/L)		LDL-C(mmol/L)			
对照组	30	130.44 ± 6.59	75.36 ± 7.64		70.63 ± 10.43	4.05 ± 0.76		2.43 ± 0.82			
UAP 组	53	133.32 ± 7.43	79.15 ± 8.37		73.25 ± 16.57	3.97 ± 0.54		2.48 ± 0.73			
NSTEMI 组	45	135.26 ± 9.12	80.24 ± 8.54		74.38 ± 18.29	4.12 ± 0.87		2.53 ± 0.83			

注:3 组间比较,* $P < 0.05$

血浆 miRNA-21、cTnT、CK-MB 水平 各组循环 miRNA-21、cTnT、CK-MB 水平之间差异有显著性(均 $P < 0.01$);进一步两两比较,NSTEMI 组和 UAP 组循环 miRNA-21、cTnT、CK-MB 水平明显高于对照组(均 $P < 0.01$);且 NSTEMI 组循环 miRNA-21、cTnT 水平明显高于 UAP 组(均 $P < 0.01$),而 CK-MB 略高于 UAP 组,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

表 2 3 组 miRNA-21、cTnT、CK-MB 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例	CK-MB (U/L)	miRNA-21	cTnT (ng/mL)
对照组	30	15.53 ± 5.91	1.54 ± 0.46	0.06 ± 0.03
UAP 组	53	50.92 ± 19.65*	5.07 ± 1.49*	0.68 ± 0.33*
NSTEMI 组	45	57.89 ± 20.99*	9.51 ± 2.10*#	1.01 ± 0.22*#

注:与对照组比较,* $P < 0.01$;与 UAP 组比较,# $P < 0.01$

血浆 miRNA-21 水平与 cTnT、CK-MB 水平的相关性分析 Pearson 相关分析显示:NSTEMI 组和 UAP 组患者血浆 miRNA-21 与 cTnT、CK-MB 水平均呈正相关($r = 0.634$, $P = 0.000$; $r = 0.306$, $P = 0.002$),见图 1,2。

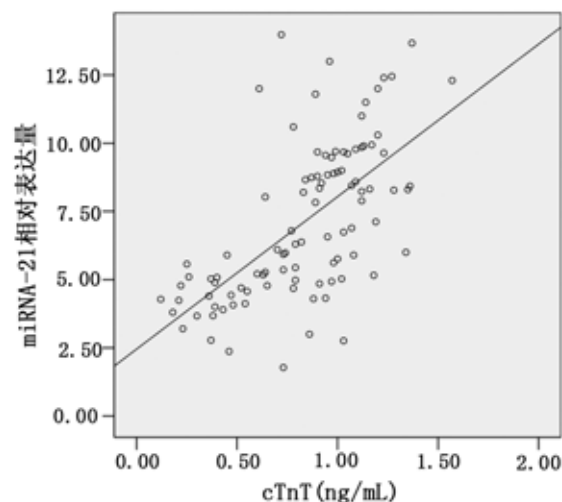


图 1 miRNA-21 与 cTnT 的相关性

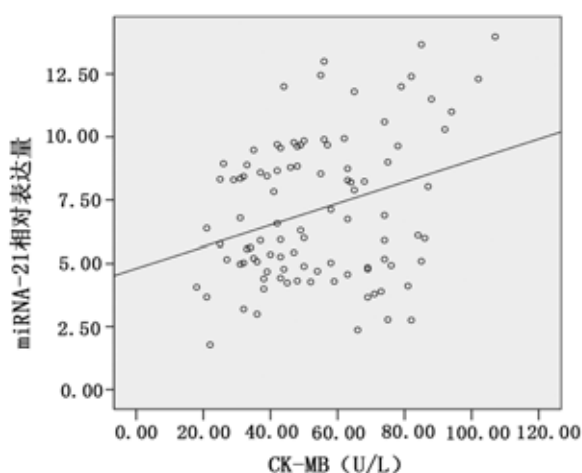


图2 miRNA-21与CK-MB的相关性

miRNA-21、cTnT、CK-MB对NSTEMI的诊断价值 绘制miRNA-21、cTnT、CK-MB对98例急性胸痛患者诊断NSTEMI的ROC曲线,当miRNA-21截

断值为7.12时,其灵敏度为91.11%,特异性为94.34%;当cTnT截断值为0.82ng/mL时,其灵敏度为82.22%,特异性为64.15%;当CK-MB截断值为40U/L时,其灵敏度为80%,特异性为37.74%,见图3,表3。

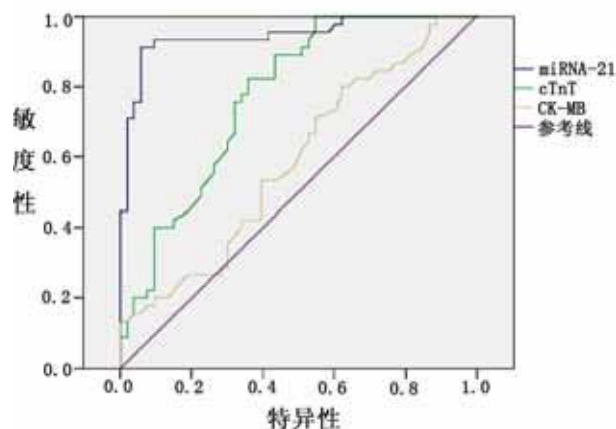


图3 miRNA-21、cTnT、CK-MB诊断NSTEMI的ROC曲线

表3 miRNA-21、cTnT、CK-MB诊断NSTEMI的ROC曲线分析

指标	AUC值	标准误	Z值	P值	95% CI	
					下限	上限
miRNA-21	0.946	0.024	18.802	0.000	0.900	0.993
cTnT	0.774	0.046	5.877	0.000	0.683	0.865
CK-MB	0.588	0.058	1.519	0.135	0.475	0.701

讨论

研究发现在AMI发病6h内,梗死边缘和梗死区域中有多种miRNA异常表达^[4]。管文娟等^[5]报道,冠心病患者外周血miRNA-21高表达,AMI组血浆miRNA-21表达水平显著高于心绞痛组,且与冠脉病变的严重程度具有正相关性。Darabi等^[6]认为,急性冠脉综合征(acute coronary syndromes, ACS)患者血清miRNA-21水平显著高于稳定型冠状动脉疾病患者,miRNA-21增高可能通过促进炎症反应来参与ACS的发病机制。而抑制miRNA-21表达可通过M2巨噬细胞的抗炎作用来减少支架再狭窄^[7]。miRNA-21参与冠状动脉粥样硬化过程,与调控炎症因子、促进炎症反应来影响斑块稳定性有关,miRNA-21增高导致冠心病患者心血管事件发生风险增高。Zhang等^[8]报告,AMI患者血浆miRNA-21水平显著升高。与CK、CK-MB和cTnT相比,miRNA-21具有诊断AMI相似之处。

本研究结果显示,98例急性胸痛患者中,血浆miRNA-21相对表达水平明显高于正常对照组,且NSTEMI患者循环miRNA-21水平明显高于UAP患者。ROC曲线分析显示,miRNA-21、cTnT、CK-MB的

AUC值分别为0.946、0.774、0.588,根据Swets的诊断标准,当AUC在0.7~0.9之间时,ROC曲线更准确,AUC>0.9表示高准确率。因此血浆miRNA-21水平对诊断NSTEMI具有较高的灵敏度和特异性。

参考文献

- 1 秦玉凤,杨旸,杨廷桐,等. miRNA-21表达对大鼠心肌梗死交界区MHC- α mRNA的影响[J]. 临床心血管病杂志,2014,30(3):263-265.
- 2 何凤屏,徐新,张社兵,等. 血浆miRNA-21和TGF- β 1水平在心肌梗死后与心室重构的关系[J]. 国际检验医学杂志,2016,37(18):2513-2516.
- 3 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. 不稳定型心绞痛和非ST段抬高心肌梗死诊断与治疗指南[J]. 中华心血管病杂志,2007,35(4):295-304.
- 4 Dong S, Cheng Y, Yang J, et al. MicroRNA expression signature and the role of microRNA-21 in the early phase of acute myocardial infarction[J]. J Biol Chem,2009,284(43):29514-29525.
- 5 管文娟,牛锁成. 冠心病患者外周血miRNA-21的表达及与冠状动脉病变程度的关系[J]. 中国老年学杂志,2017,37(2):376-378.
- 6 Darabi F, Aghaei M, Movahedian A, et al. Association of serum microRNA-21 levels with Visfatin, inflammation, and acute coronary syndromes[J]. Heart Vessels,2016 32(5):549-557.
- 7 McDonald RA, Halliday CA, Miller AM, et al. Reducing isent restenosis: therapeutic manipulation of miRNA in vascular remodeling and inflammation[J]. J Am Coll Cardiol,2015,65(21):2314-2327.
- 8 Zhang Y, Liu YJ, Liu T, et al. Plasma microRNA-21 is a potential diagnostic biomarker of acute myocardial infarction[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci,2016,20(2):323-329.

(2017-05-04收稿 2019-07-03修回)