

血清 miR-1 对急性心肌梗死的诊断价值研究

张 龙, 秦宗和, 徐 伟[△]

(上海交通大学医学院附属第九人民医院重症医学科, 上海 201999)

摘要:目的 探讨血清 miR-1 对急性心肌梗死的诊断价值。方法 选取 2013 年 2 月至 2016 年 12 月该院急诊就诊的胸痛患者 148 例, 根据急性心肌梗死诊断标准将其分为心梗组(82 例)和非心梗组(66 例), 并选取同期健康体检者 74 例作为健康对照组, 检测 3 组血清 miR-1、心肌肌钙蛋白 I(cTnI)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)水平, 分析心梗组中 miR-1 水平与 cTnI、CK-MB 水平的相关性, 以及 miR-1、cTnI、CK-MB 诊断急性心肌梗死的灵敏度和特异度。结果 心梗组血清 miR-1、cTnI、CK-MB 水平明显高于非心梗组和健康对照组, 而非心梗组血清 miR-1、cTnI、CK-MB 水平高于健康对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 心梗组中, miR-1 水平与 cTnI、CK-MB 水平呈正相关(r 值分别为 0.733、0.779, $P < 0.05$); 受试者工作特征曲线分析显示, miR-1 早期诊断急性心肌梗死的灵敏度和特异度分别为 90.57% 和 97.53%。结论 miR-1 可以作为早期诊断急性心肌梗死和评估其严重程度新指标, 且灵敏度较 cTnI 和 CK-MB 高。

关键词: miR-1; 急性心肌梗死; 心肌肌钙蛋白; 肌酸激酶同工酶

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2018.06.017

中图法分类号: R542.2

文章编号: 1673-4130(2018)06-0693-03

文献标识码: A

Diagnostic value of serum miR-1 on acute myocardial infarction

ZHANG Long, QIN Zonghe, XU Wei[△]

(Department of Intensive Care Medicine, Affiliated Ninth People's Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 201999, China)

Abstract: Objective To explore the diagnostic value of miR-1 in acute myocardial infarction (AMI). **Methods** 148 patients with chest pain in the emergency department of this hospital from February 2013 to December 2016 were selected and divided into the AMI group (82 cases) and non-AMI group (66 cases) according to the diagnostic criteria of acute AMI. Contemporaneous 74 healthy persons undergoing physical examination were selected as the healthy control group. The levels of serum miR-1, cardiac troponin I (cTnI) and creatine kinase isoenzyme (CK-MB) were measured in 3 groups. The correlation between miR-1 level with cTnI and CK-MB levels in the AMI group. The sensitivity and specificity of miR-1, cTnI, and CK-MB in the diagnosis of acute AMI were analyzed. **Results** The serum miR-1, cTnI and CK-MB levels in the AMI group were significantly higher than those in the non-AMI group, while the serum miR-1, cTnI and CK-MB levels in the non-AMI group were higher than those in the healthy control group, the difference among 3 groups was statistically significant ($P < 0.05$); the miR-1 level was positively correlated with cTnI and CK-MB levels in the AMI group ($r = 0.733, 0.779, P < 0.05$); the receiver operating characteristic curve analysis showed that the sensitivity and specificity of miR-1 in the early diagnosis of acute AMI was 90.57% and 97.53% respectively. **Conclusion** miR-1 can be used as a new index for early diagnosing acute AMI and assessing severity degree, moreover its sensitivity is higher than cTnI and CK-MB.

Key words: miR-1; acute myocardial infarction; cardiac troponin I; creatine kinase isoenzyme

随着人群高血压、高血脂发病率的增加, 急性心肌梗死的发病率也在逐年增加, 尤其在中老年人群中的发病率更高。有研究报道目前我国急性心肌梗死的发病率已经达到 0.45%~0.55%, 且发病年龄呈现年轻化趋势^[1]。早发现、早诊断是治疗急性心肌梗死的关键, 目前其主要诊断依据为患者的临床表现、心

电图的特征性波形及心肌酶谱的改变。但是, 急性心肌梗死患者早期心电图可能无明显异常; 肌钙蛋白 I (cTnI) 水平在心肌梗死后 3 h 左右才会明显升高, 且在其他疾病中也可能增高; 而肌酸激酶同工酶 (CK-MB) 诊断急性心肌梗死的特异度较低^[2]。因此寻找一个能够早期诊断急性心肌梗死的实验室指标极其

作者简介: 张龙, 男, 主治医师, 主要从事重症医学临床研究。 [△] 通信作者, E-mail: ssgreen@sina.com。

本文引用格式: 张龙, 秦宗和, 徐伟. 血清 miR-1 对急性心肌梗死的诊断价值研究[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(6): 693-695.

重要。微小 RNA(miRNA)是一种非编码微小,通过调控基因表达来调节生物的生长、发育及细胞凋亡^[3]。miR-1 为心肌细胞中的特异性 miRNA,在心肌正常功能中起着重要的作用^[3]。有研究报道,miRNA 在诊断早期急性心肌梗死中较 cTnI、CK-MB 具有更高的灵敏度^[4]。本研究通过对 148 例急诊胸痛患者进行研究,旨在探讨血浆 miR-1 对急性心肌梗死的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 2 月至 2016 年 12 月本院急诊胸痛患者 148 例作为研究对象,其中男 103 例,女 45 例,年龄 46~81 岁,平均(64.6±7.4)岁。纳入标准:患者以胸痛为主诉,且发病时间小于 3 h。排除标准:患者发病时间大于 3 h,或心电图检查显示已非急性期病变;患者 cTnI、CK-MB 水平已经接近峰值,随病程发展没有明显升高;严重肾功能不全或者肿瘤患者。急性心肌梗死诊断标准^[5]:胸痛时间大于 30 min;心电图显示 ST-T 段抬高或压低,出现病理性 Q 波,出现左室传导阻滞;超声心电图发现心室壁反常运动或丧失活性。患者满足以上 3 项中任何 1 项,且血清 cTnI、CK-MB 水平明显升高即可确诊。根据研究对象是否存在急性心肌梗死,将其分为心梗组(82 例)和非心梗组(66 例)。心梗组中男 56 例,女 26 例,年龄 47~78 岁,平均(63.9±7.1)岁;非心梗组中男 47 例,女 19 例,年龄 46~81 岁,平均(64.9±7.8)岁,其中心绞痛 49 例,心包炎 4 例,主动脉夹层 3 例,急性心力衰竭 6 例,肺栓塞 1 例,胃食管返流病 3 例。同时选取 74 例健康体检者作为健康对照组,其中男 53 例,女 21 例,年龄 48~82 岁,平均(64.8±7.7)岁。所有研究对象及家属知情并签署同意书。3 组性别、年龄比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法 患者急诊就诊时采血 5 mL,放置于有抗凝剂的血样管中高速离心。采用 Siemens Immulite 2000 自动检测仪检测血清 cTnI 水平;采用电化学发光法检测血清 CK-MB 水平;采用 RNAiso™ Plus 提取血清 RNA,miR-1 的上、下游引物序列分别为:5'-GCG CTG GAA TGT AAA GAA GT-3'和 5'-GTG CAG GGT CCG AGG T-3';采用 miScript Reverse Transcription Kit 对提取的 RNA 进行反转录,并采用 PCR 技术检测血清 miR-1 水平,每份标本检测 3 次,取平均值,采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法进行计算。

1.3 统计学处理 采用 SPSS18.0 软件进行统计学处理;计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以百分率或频数表示,组间比较采用 χ^2 检验;相关性分析采用 Spearman 相关进行分析;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 miR-1、cTnI、CK-MB 对急性心肌梗死的诊断价值;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组血清 miR-1、cTnI、CK-MB 水平比较 心梗组血清 miR-1、cTnI、CK-MB 水平明显高于非心梗组和健康对照组,而非心梗组血清 miR-1、cTnI、CK-MB 水平高于健康对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 3 组血清 cTnI、CK-MB、miR-1 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	miR-1	cTnI($\mu\text{g/L}$)	CK-MB(U/L)
心梗组	82	4.04±1.17	4.13±1.37	34.82±8.55
非心梗组	66	1.53±0.69	0.24±0.05	15.29±3.18
健康对照组	74	0.68±0.17	0.00±0.00	7.76±1.49
F		5.226	11.538	6.249
P		0.004	0.000	0.002

2.2 miR-1 水平与 cTnI、CK-MB 水平相关性 将心梗组按 miR-1 水平分为 <2.0 、 $2.0\sim 4.0$ 、 >4.0 等 3 个等级,结果显示,随着 miR-1 水平的升高,血清 cTnI、CK-MB 水平也逐渐升高,且 miR-1 水平与 cTnI、CK-MB 水平呈正相关(r 值分别为 0.733、0.779, $P<0.05$)。见表 2。

表 2 miR-1 水平与 cTnI、CK-MB 水平的相关性($\bar{x}\pm s$)

miR-1 水平分级	n	miR-1	cTnI($\mu\text{g/L}$)	CK-MB(U/L)
<2.0	27	1.42±0.41	3.25±0.77	21.73±5.82
$2.0\sim 4.0$	31	2.73±0.97	4.26±1.41	36.33±8.72
>4.0	24	4.84±1.74	5.58±2.37	43.48±10.97
F		6.982	4.425	5.449
P		0.001	0.006	0.003

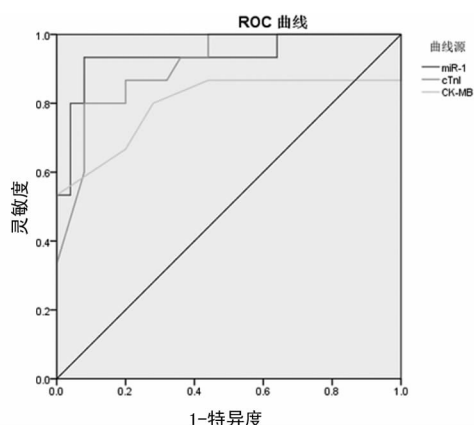


图 1 miR-1、cTnI、CK-MB 诊断急性心肌梗死的 ROC 曲线

表 3 miR-1、cTnI、CK-MB 对急性心肌梗死的诊断价值

检测指标	曲线下面积	95%CI	P	灵敏度 (%)	特异度 (%)
miR-1	0.916	0.847~0.964	0.000	90.57	97.53
cTnI	0.904	0.833~0.955	0.000	84.61	95.62
CK-MB	0.825	0.758~0.895	0.001	72.68	93.84

2.3 miR-1、cTnI、CK-MB 对急性心肌梗死的诊断价值 miR-1 早期诊断急性心肌梗死的灵敏度高于 cTnI 和 CK-MB, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见图 1、表 3。

3 讨论

急性心肌梗死起病急, 患者病死率高, 预后差, 治疗时间窗口窄, 因此对急性心肌梗死的早期诊断是治疗的关键。目前, 临床上诊断急性心肌梗死主要依据患者的症状、心电图和 cTnI、CK-MB 指标。而临床症状个体差异较大, 心电图诊断早期心肌梗死的灵敏度较低, 故临床上诊断急性心肌梗死的主要实验室指标为 cTnI、CK-MB。cTnI 是心肌收缩的调节蛋白, 在心脏未发生病变时, 人体血液中水平极低; 在心肌受损时, cTnI 会大量释放到外周血中^[6]。有研究报道, 急性心包炎、肺栓塞、急性心力衰竭、肾衰竭等疾病也可引起患者血清 cTnI 水平升高^[7]。CK-MB 主要存在于心肌细胞中, 当患者心肌损伤时, CK-MB 可释放入外周血中, 从而导致其水平升高; 同时, CK-MB 也存在于肌肉、脑等组织中, 当患者的这些组织病变时, 也可导致其水平升高^[8]。因此, 采用 cTnI 和 CK-MB 诊断心肌梗死也存在的一定局限性。

目前大量研究表明, miRNA 与疾病的发生发展有着密切的关系, 不仅在患者病变组织中呈现异常表达, 在外周血中也可呈现异常表达, 如肺癌、肝癌、骨髓瘤等疾病患者外周血中都有与疾病相关的异常表达的 miRNA^[9]。研究发现, 与心脏疾病有关的 miRNA 主要有 miR-1、miR-133a、miR-208a 等, 这些 miRNA 对心脏的发育和心血管系统的生理功能也起着重要作用^[10]。另有研究表明, miR-1 在心肌组织中表达最丰富, 与心脏发育、心律失常、心肌缺血等有着密切的联系^[11]。miR-1 可以抑制热休克蛋白活性, 还能使细胞线粒体功能降低, 促进细胞色素 C 释放, 达到加速心肌细胞凋亡的效果^[3]。CHENG 等^[12]研究发现, 心肌梗死模型大鼠血清 miR-1 表达迅速上升, 6 h 即达到高峰, 且 miR-1 水平的高低与心肌梗死面积呈正相关, 这些特性是心肌中其他 miRNA 所不具有的。因此, 本研究选取 miR-1 作为研究急性心肌梗死的指标, 结果显示, 心梗组血清 miR-1、cTnI、CK-MB 水平明显高于非心梗组和健康对照组, 心梗组 miR-1 水平与 cTnI、CK-MB 水平呈正相关。这表明 miR-1 与 cTnI、CK-MB 一样可以作为诊断急性心肌梗死和评估其严重程度的新指标。同时, ROC 曲线分析结果显示, miR-1 在早期诊断急性心肌梗死方面具有更高的灵敏度。

综上所述, miR-1 可以作为早期诊断急性心肌梗死和评估其严重程度的新指标, 且灵敏度较 cTnI 和 CK-MB 高。

参考文献

- [1] 苏懿, 王磊, 张敏州. 急性心肌梗死的流行病学研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2012, 10(4): 467-469.
- [2] 蒲泽晏, 龚国忠, 刘世军, 等. 心肌标志物检测在早期诊断急性心肌梗死中的价值[J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(2): 144-145.
- [3] LIU X, FAN Z, ZHAO T, et al. Plasma miR-1, miR-208, miR-499 as potential predictive biomarkers for acute myocardial infarction; an independent study of Han population [J]. *Exp gerontol*, 2015, 72: 230-238.
- [4] LI C, FANG Z, JIANG T, et al. Serum microRNAs profile from genome-wide serves as a fingerprint for diagnosis of acute myocardial infarction and angina pectoris [J]. *BMC medical genomics*, 2013, 6(1): 16.
- [5] 贾振华, 李叶双, 吴以岭, 等. 急性心肌梗死证候诊断标准规范化研究[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2007, 14(4): 195-199.
- [6] 杨硕, 怀伟, 刘桂花, 等. 高敏心肌肌钙蛋白 T 在急性心肌梗死早期诊断中的临床价值[J]. 中华检验医学杂志, 2014, 37(2): 150-154.
- [7] ISHIHARA M, FUJINO M, OGAWA H, et al. Clinical presentation, management and outcome of Japanese patients with acute myocardial infarction in the troponin era-Japanese registry of acute myocardial infarction diagnosed by universal definition (J-MINUET) [J]. *Circ J*, 2015, 79(6): 1255-1262.
- [8] SUTTER I, KLINGENBERG R, OTHMAN A, et al. Decreased phosphatidylcholine plasmalogens—a putative novel lipid signature in patients with stable coronary artery disease and acute myocardial infarction [J]. *Atherosclerosis*, 2016, 246: 130-140.
- [9] 易红, 张政. lncRNA 与 miRNA 相互作用对疾病的影响 [J]. 基础医学与临床, 2016, 36(2): 267-271.
- [10] 王宁, 刘启龙, 郑丽红, 等. 微小 RNA 对心肌梗死中心肌细胞活性的影响及治疗前景 [J]. 第二军医大学学报, 2016, 37(8): 996-1001.
- [11] 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.
- [12] CHENG Y, TAN N, YANG J, et al. A translational study of circulating cell-free microRNA-1 in acute myocardial infarction [J]. *Clinical Science*, 2010, 119(2): 87-95.