

• 论 著 •

miR-27a 及其靶标 PPAR- γ 与冠心病合并 2 型糖尿病的相关性分析^{*}

黄昌志¹, 许学忠¹, 刘小菁²

1. 海南省万宁市人民医院急诊内分泌科, 海南万宁 572000; 2. 海南省万宁市妇幼保健院药剂科, 海南万宁 571500

摘要:目的 研究血清 miR-27a 及其靶标过氧化物酶体增殖物激活受体- γ (PPAR- γ)与冠心病合并 2 型糖尿病(T2DM)的相关性及临床意义。**方法** 选取 2018 年 12 月至 2019 年 12 月于万宁市人民医院就诊的 38 例单纯 T2DM 患者作为 T2DM 组, 36 例单纯冠心病(CAD)患者作为 CAD 组, 37 例 CAD 合并 T2DM 患者作为 CAD-T2DM 组, 另外选取 36 例健康人群作为对照组。采用实时荧光定量 PCR 检测血液 miR-27a 的表达情况, 采用 ELISA 检测血清 PPAR- γ 水平, 采用双荧光素酶报告基因分析 miR-27a 及其与 PPAR- γ 的靶向关系。采用多因素 Logistic 回归分析并绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析血清 miR-27a 用于辅助诊断 T2DM 发生 CAD 的临床价值。**结果** 与对照组、T2DM 组、CAD 组比较, CAD-T2DM 组患者血清 miR-27a 表达水平降低, 血清 PPAR- γ 水平升高, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 二者呈负相关($r = -0.808, P < 0.05$)。经荧光素酶报告基因确认, PPAR- γ mRNA 是 miR-27a 的下游靶基因。经多元线性回归模型分析, 血清 miR-27a 低表达可增加 T2DM 发生 CAD 的风险($OR = 0.738, P < 0.05$)。ROC 曲线分析显示, 血清 miR-27a 辅助诊断 T2DM 发生 CAD 的 ROC 曲线下面积为 0.850(95%CI: 0.766~0.934, $P < 0.05$), cut off 值为 0.555 时, 灵敏度和特异度分别为 84.2% 和 70.3%。**结论** CAD 合并 T2DM 患者血清 miR-27a 表达水平降低, 与血清 PPAR- γ 水平升高有关, 检测血清 miR-27a 表达水平对于 T2DM 发生 CAD 有一定的辅助诊断价值, 而且 miR-27a/PPAR- γ 也有望成为未来预防或治疗 CAD 合并 T2DM 的新靶点。

关键词: 冠心病合并 2 型糖尿病; miR-27a; 过氧化物酶体增殖物激活受体- γ

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.16.007 **中图法分类号:**R541.4;R587.1

文章编号:1673-4130(2021)16-1952-06 **文献标志码:**A

Correlation between miR-27a or its target PPAR- γ and coronary artery disease complicated with type 2 diabetes mellitus^{*}

HUANG Changzhi¹, XU Xuezhong¹, LIU Xiaojing²

1. Department of Emergency Endocrinology, Wanning People's Hospital, Wanning, Hainan 572000, China; 2. Department of Pharmacy, Wanning Maternal And Child Health Care Hospital, Wanning, Hainan 571500, China

Abstract: Objective To investigate the correlation between serum mir-27a or its target peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR- γ) and coronary artery disease complicated with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and their clinical significance. **Methods** From December 2018 to December 2019, 38 patients with T2DM admitted in Wanning People's Hospital was taken as T2DM group, 36 patients with coronary artery disease (CAD) was taken as CAD group, 37 patients with coronary artery disease complicated with T2DM was taken as CAD-DM2 group, and 60 healthy people were selected as control group. The expression of serum miR-27a was detected by real-time quantitative PCR, ELISA was used to determine the level of PPAR- γ in blood, the target relationship between miR-27a and PPAR- γ was determined by dual-luciferase assay. Diagnostic value of serum miR-27a for CAD in T2DM was evaluated by multivariate Logistic regression and Receiver operating characteristic curve (ROC curve). **Results** Compared with the control group, T2DM group and

^{*} 基金项目: 海南省卫生厅科研立项(琼卫 2012PT-90)。

作者简介: 黄昌志, 男, 主治医师, 主要从事内分泌疾病方面的研究。

本文引用格式: 黄昌志, 许学忠, 刘小菁. miR-27a 及其靶标 PPAR- γ 与冠心病合并 2 型糖尿病的相关性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(16): 1952-1957.

CAD group, the expression of serum miR-27a in the CAD-T2DM group was decreased, while the level of serum PPAR- γ in the CAD-T2DM group was increased, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The expression of serum miR-27a was negatively correlated with PPAR- γ ($r = -0.808, P < 0.05$). It was confirmed by luciferase reporter gene that PPAR- γ mRNA was the downstream target gene of miR-27a. Multiple linear regression model analysis results showed that low expression of serum miR-27a increased the risk of CAD in T2DM ($OR = 0.738, P < 0.05$). ROC curve results showed that AUC of serum miR-27a for the diagnosis of CAD in T2DM was 0.850 (95% $CI: 0.766 - 0.934, P < 0.05$), the cut-off value was 0.555, and the sensitivity and the specificity at this cut-off value were 84.2% and 70.3%, respectively. **Conclusion** The expression of serum miR-27a in patients with CAD-T2DM is decreased, which is related to the increase of serum PPAR-level. The detection of serum miR-27a expression certain auxiliary value in diagnosing CAD in T2DM, while miR-27a/PPAR- γ is expected to become a new target for prevention and treatment of CAD with T2DM in the future.

Key words: coronary artery disease complicated with type 2 diabetes mellitus; miR-27a; peroxisome proliferator-activated receptor- γ

2 型糖尿病(T2DM)是冠心病(CAD)的高风险因素之一^[1]。微小 RNA(miRNA)已经成为多种疾病预测或诊断中最具潜力的生物学分子^[2]。CHEN 等^[3]研究发现,miR-27a 能够通过靶向抑制过氧化物酶体增殖物激活受体- γ (PPAR- γ)表达促进胰岛素抵抗并影响糖脂代谢。PPAR- γ 属于一类配体激活转录因子,在控制糖脂代谢过程中发挥关键作用^[4]。目前,已知 PPAR- γ 与多种代谢性疾病有关,如高脂血症、糖尿病和 CAD^[5]。为了明确 miR-27a 在预测 CAD 合并 T2DM 方面的作用,本研究分析了 CAD、T2DM 及 CAD 合并 T2DM 患者中循环 miR-27a 及其靶点 PPAR- γ 的表达差异。

1 资料与方法

1.1 一般资料 经万宁市人民医院医学伦理委员会批准,并提供书面知情同意书。选取万宁市人民医院 2018 年 12 月至 2019 年 12 月的 147 例受试者作为研究对象,男 89 例,女 58 例,年龄 37~82 岁,平均(54.39 $\pm$ 12.95)岁。男选取 36 例健康人群作为对照组,空腹血糖(FBG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、血生化指标均正常;既往无 T2DM、高血压、CAD 或其他心血管疾病史,入组前 3 个月未因任何慢性疾病服用药物。选取 38 例单纯 T2DM 患者作为 T2DM 组,根据美国糖尿病协会指南^[7],患者 HbA1c 水平 $\geq 6.5\%$,无其他糖尿病并发症,且排除不稳定型心绞痛患者、无创心功能检查阳性、脑血管疾病、冠状动脉疾病、外周动脉疾病、急性冠状动脉综合征者。选取 36 例单纯 CAD 患者作为 CAD 组,根据阳性病史(心肌梗死、心绞痛和冠状动脉旁路移植术)和/或常规 12 导联心电图上的缺血性变化(包括 ST 段压低或 Q 波改变)和/或血管造影结果(至少有 1 根冠状动脉狭窄 $> 70\%$)诊断。选取 37 例 CAD 合并 T2DM 患者作为

CAD-T2DM 组,诊断为 CAD,且患者 HbA1c 水平 $\geq 6.5\%$,具有 T2DM 病史。除上述以外,所有研究对象还需排除 1 型糖尿病、脑卒中、心肌梗死、恶性肿瘤、肝肾功能障碍、慢性炎症、自身免疫性疾病。

1.2 方法

1.2.1 人体测量学和生物化学测量 采用标准公式[体质量(kg)/身高²(m²)]计算体质量指数(BMI)。此外,使用标准血压计测量研究对象休息 15 min 后的收缩压(SBP)和舒张压(DBP)。禁食 8 h 以上收集所有研究对象的静脉血,检测 FBG、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)和肌酐(Cr)。另外采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定空腹胰岛素(Fins)水平。胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)的计算公式如下:HOMA-IR=[FBG(mg/dL)] $\times$ [Fins(μ U/mL)]/405。

1.2.2 采用实时荧光定量 PCR 检测血清 miR-27a 表达水平 抽取静脉血 10 mL,使用 750 μ L TRIzol[®] LS 试剂(美国 Invitrogen 公司)从 250 μ L 血清中提取循环 RNA,并用 35 μ L 预热(65 $^{\circ}$ C)洗脱液进行洗脱。血清与三唑醇混合后,加入 10 μ L 秀丽隐杆线虫 miR-39(0.05 μ mol/L,由中国上海基因公司合成)。使用 NanoDrop 1000(美国 Thermo Fisher Scientific 公司)进行 RNA 定量。用 Taqman MicroRNA 反转录试剂盒(美国 Applied Biosystems 公司)进行反转录。qPCR 在 20 μ L 体积反应中进行,并用 Bio Rad IQ5 热循环仪(美国 Bio Rad Laboratories 公司)进行热循环处理:94 $^{\circ}$ C 1 min,然后 94 $^{\circ}$ C 15 s+60 $^{\circ}$ C 30 s 循环 40 次。使用 2^{- $\Delta\Delta$ C_q} 方法计算 miR-27a 相对于其内参的表达水平。引物序列如下:miR-27a 正向为 5'-GCG

GAA CTT AGC CAC TGT GA-3';反向为 5'-TGA GGA GCA GGG CTT AGC TG-3'。

1.2.3 血清 PPAR-γ 水平检测 根据制造商说明书,采用人 PPAR-γ ELISA 试剂盒(美国 Protein Tech 公司)检测血清 PPAR-γ 水平,在 450 nm 波长处测定吸光度(A 值)。根据拟合的标准浓度 A 值曲线计算血清样本中 PPAR-γ 水平(pg/mL)。

1.2.4 双荧光素酶报告基因分析 经在线软件 TargetScan Human7.2 预测血清 miR-27a 及靶基因 PPAR-γ 的结合位点,采用 Genecreate 设计并构建报告基因 pmirGLO-PPARγ-3' UTR-WT、pmirGLO-PPARγ-3'UTR-MUT。荧光素酶试验是采用双荧光素酶报告分析系统(美国 Promega 公司),根据产品说明执行。HEK293T 细胞分别与 miR-27a、miR-NC、ppmirGLO-PPARγ-3' UTR-WT、pmirGLO-PPARγ-3'UTR-MUT 共转染 36 h。将细胞溶解并测量荧光素酶活性。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据分析处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,多组间两两比较采用 SNK-*q* 检验;偏态分布的计量资料以 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,采用非参数检验;计数资料以例数或百分率表示,采用 χ^2 检验。以 Pearson 分析各项指标间的关系。绘制受试者工作特性曲线(ROC 曲线)并分析 ROC 曲线下面积(AUC)、灵敏度及特异度。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 4 组研究对象一般资料及生化指标水平比较 与对照组比较,CAD-T2DM 组患者 SBP、HbA1c、FBG、HOMA-IR、TG、TC、LDL-C 水平均明显升高,HDL-C 水平明显降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$);4 组其他一般资料和生化指标比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 4 组研究对象一般资料及生化指标水平比较 $[\bar{x} \pm s/n(\%)/M(P_{25}, P_{75})]$

组别	<i>n</i>	年龄 (岁)	男性比例	BMI (kg/m ²)	吸烟史	饮酒史	SBP (mm Hg)
对照组	36	52.31±13.85	22(61.11)	23.59±3.85	6(16.67)	8(22.22)	116.47±6.22
T2DM 组	38	54.34±12.91	17(44.74)	23.17±2.28	10(26.32)	12(31.58)	125.42±14.65
CAD 组	36	54.50±14.67	24(66.67)	24.10±3.75	12(33.33)	12(33.33)	136.69±21.85 [*]
CAD-T2DM 组	37	56.38±13.76	26(70.27)	23.50±3.17	12(32.43)	14(37.84)	138.54±28.70 ^{*#}
<i>F/χ²/H</i>		0.530	6.010	0.498	3.227	2.186	9.954
<i>P</i>		0.662	0.111	0.684	0.358	0.535	<0.001

组别	<i>n</i>	DBP (mm Hg)	HbA1c (%)	FBG (mg/dL)	HOMA-IR	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)
对照组	36	78.44±5.60	5.42±0.43	97.0(88.0,107.0)	0.95±0.56	1.48±0.39	3.95±0.82
T2DM 组	38	81.61±8.95	7.95±1.03 [*]	189.0(156.0,239.2) [*]	2.85±1.04 [*]	1.60±0.65	4.81±1.72 [*]
CAD 组	36	82.36±11.27	5.54±0.35 [#]	97.5(82.7,109.5) [#]	0.96±0.47 [#]	1.85±0.73 [*]	4.96±1.26 [*]
CAD-T2DM 组	37	82.68±12.39	8.53±0.89 ^{*#△}	198.2(153.5,257.8) ^{*△}	3.38±1.25 ^{*△}	2.34±1.01 ^{*#△}	5.74±1.63 ^{*#}
<i>F/χ²/H</i>		1.389	173.408	47.256	73.012	10.095	9.879
<i>P</i>		0.249	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

组别	<i>n</i>	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	AST (U/L)	ALT (U/L)	Cr (mg/dL)	eGFR [mL/(min·1.73 m ²)]
对照组	36	2.38±0.74	1.40±0.35	18.39±4.86	18.70±5.74	0.82±0.17	77.86±13.95
T2DM 组	38	2.98±1.30 [*]	1.17±0.27 [*]	19.87±6.20	21.34±6.18	0.89±0.24	84.49±13.40
CAD 组	36	3.14±1.48 [*]	1.11±0.25 [*]	20.18±6.22	20.79±8.35	0.90±0.21	82.49±17.60
CAD-T2DM 组	37	4.35±1.78 ^{*#△}	0.85±0.39 ^{*#△}	20.45±5.74	22.60±8.19	0.93±0.28	86.45±18.74
<i>F/χ²/H</i>		13.129	18.215	0.914	1.855	1.499	1.913
<i>P</i>		<0.001	<0.001	0.436	0.140	0.218	0.130

注:与对照组比较,^{*} $P < 0.05$;与 T2DM 组比较,[#] $P < 0.05$;与 CAD 组比较,[△] $P < 0.05$ 。

2.2 4 组研究对象血清 miR-27a、PPAR- γ 水平比较 与对照组比较, T2DM 组、CAD 组、CAD-T2DM 组患者血清 miR-27a 表达水平降低, 血清 PPAR- γ 水平升高, 差异均有统计学意义($P<0.05$); 与 T2DM 组、CAD 组比较, CAD-T2DM 组患者血清 miR-27a 表达水平进一步降低, 血清 PPAR- γ 水平则进一步升高, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 4 组血清 miR-27a、PPAR- γ 水平比较 [$\bar{x}\pm s/M(P_{25}, P_{75})$]			
组别	<i>n</i>	血清 miR-27a	PPAR- γ (pg/mL)
对照组	36	1.00 $\pm$ 0.11	27.30(15.29, 40.38)
T2DM 组	38	0.80 $\pm$ 0.24 [*]	86.54(39.50, 217.40) [*]
CAD 组	36	0.84 $\pm$ 0.21 [*]	48.76(23.18, 89.40) ^{*#}
CAD-T2DM 组	37	0.43 $\pm$ 0.24 ^{*#Δ}	189.75(57.65, 510.43) ^{*#Δ}
<i>F/H</i>		49.351	56.508
<i>P</i>		<0.001	<0.001

注:与对照组比较, ^{*} $P<0.05$; 与 T2DM 组比较, [#] $P<0.05$; 与 CAD 组比较, ^{Δ} $P<0.05$ 。

2.3 多因素 Logistic 回归分析血清 miR-27a 与健康

表 3 单因素和多因素 Logistic 回归分析血清 miR-27a 与及健康人群 T2DM、CAD 发生风险及 T2DM 患者 CAD 发生风险的相关性						
疾病	单因素 Logistic 回归模型			多因素 Logistic 回归模型		
	OR	95%CI	<i>P</i>	OR	95%CI	<i>P</i>
T2DM ^a	0.846	0.755~0.956	<0.001	0.870	0.784~0.953	<0.001
CAD ^b	0.903	0.824~0.973	0.001	0.912	0.833~0.978	0.022
CAD-T2DM ^c	0.715	0.608~0.835	<0.001	0.738	0.626~0.899	<0.001

注: ^a 校正 HbA1c、FBG、HOMA-IR、TC、LDL-C、HDL-C 因素; ^b 校正 SBP、TG、TC、LDL-C、HDL-C 因素; ^c 校正 SBP、HbA1c、TG、TC、LDL-C、HDL-C 因素。

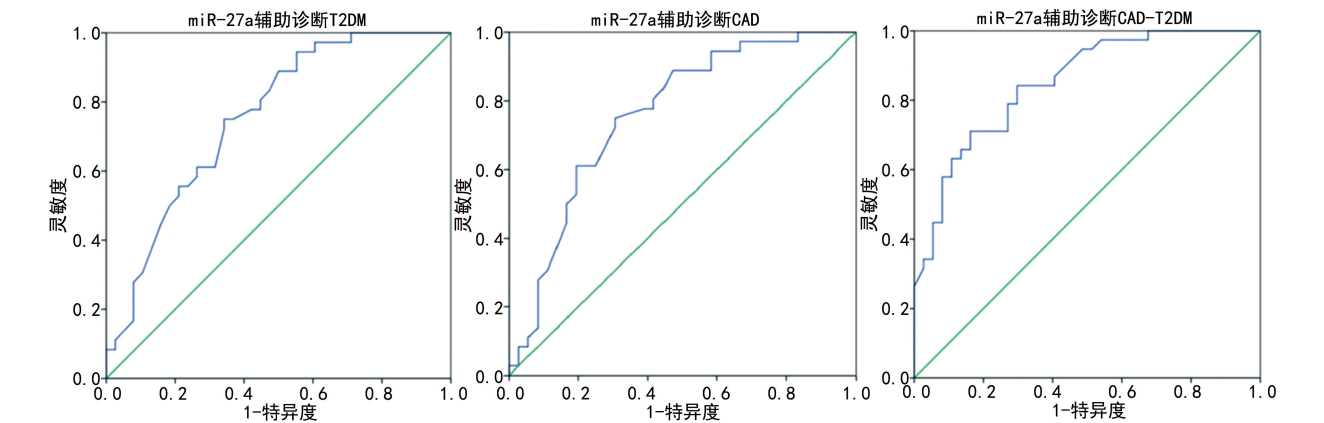


图 1 血清 miR-27a 用于辅助诊断 T2DM、CAD、CAD-T2DM 的 ROC 曲线

2.5 血清 miR-27a 和 PPAR- γ 靶向调控关系 经 TargetScan 数据库分析, miR-27a 存在与 PPAR- γ mRNA 相结合的互补序列。经双荧光素酶报告基因分析, miR-27a mimics 和 PPAR γ -3'UTR-WT 共转染

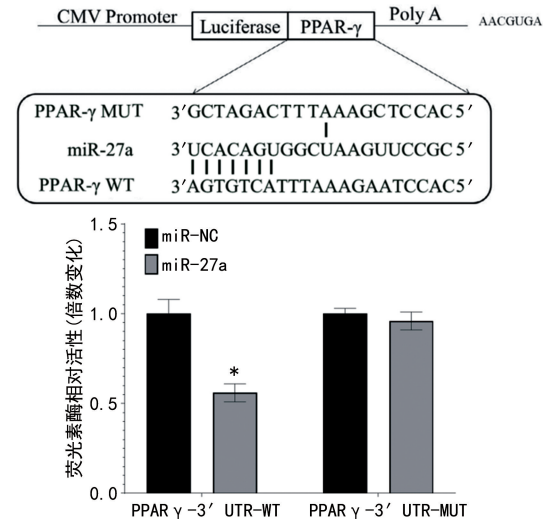
人群 T2DM、CAD 发生风险及 T2DM 患者 CAD 发生风险的相关性 分别以健康人群是否发生 T2DM(赋值 1=T2DM, 0=对照组)、健康人群是否发生 CAD(赋值 1=CAD, 0=对照组)、T2DM 患者是否发生 CAD(赋值 1=CAD-T2DM, 0=T2DM)作为因变量, 校正各种混杂因素后, 经多元线性回归模型分析, 血清 miR-27a 低表达水平可增加健康人群发生 T2DM、CAD 的风险或 T2DM 发生 CAD 的风险($OR=0.870, 0.912, 0.738, P<0.05$)。见表 3。

2.4 血清 miR-27a 表达水平对 T2DM、CAD、CAD-T2DM 的辅助诊断价值 经 ROC 曲线分析发现, 血清 miR-27a 辅助诊断健康人群发生 T2DM、CAD 及 T2DM 发生 CAD 的 AUC 分别为 0.755(95%CI: 0.646~0.864, $P<0.05$)、0.759(95%CI: 0.646~0.872, $P<0.05$)、0.850(95%CI: 0.766~0.934, $P<0.05$), cut off 值分别为 0.835、0.870、0.555, 灵敏度分别为 94.4%、88.9%、84.2%, 特异度分别为 44.7%、52.8%、70.3%。见图 1。

后, 可降低荧光素酶活性($P<0.05$), 但是与 PPAR γ -3'UTR-MUT 共转染后, 荧光素酶活性无明显变化($P>0.05$)。见图 2。

2.6 CAD-T2DM 组患者血清 miR-27a 和 PPAR- γ

水平的关系 经 Pearson 分析发现,CAD-T2DM 组患者 miR-27a 表达水平与血液 PPAR- γ 水平呈负相关($r=-0.808, P<0.05$)。见图 3。



注:与 miR-NC 比较, * $P<0.05$ 。

图2 miR-27a 和 PPAR- γ 靶向调控关系

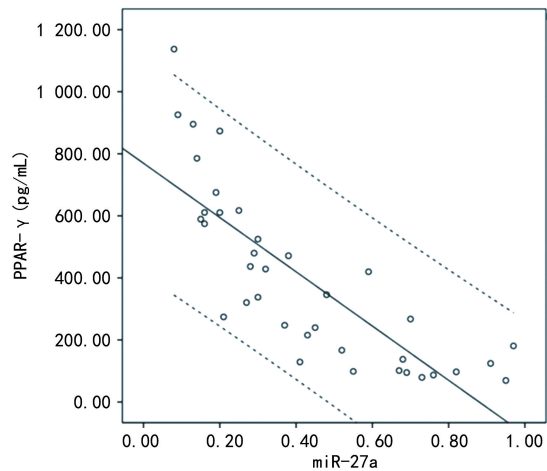


图3 CAD-T2DM 组患者血清 miR-27a 和 PPAR- γ 水平的关系

3 讨 论

CAD 是严重威胁人类健康和生命的心血管疾病,多发于 40 岁以上人群,受高血压、高血脂和 T2DM 等多种因素影响^[6]。流行病学调查结果显示,我国 CAD 患者合并 T2DM 呈逐年升高趋势^[7]。与单纯 T2DM 或单纯 CAD 患者比较,CAD-T2DM 患者病情更加严重,且会出现弥漫性改变征象,因而具有较高的病死率和致残率。及时采取有效的治疗和控制措施,对 CAD-T2DM 患者有重要意义。

本研究结果显示,与对照组、T2DM 组和 CAD 组比较,CAD-T2DM 组患者血清 miR-27a 表达水平明显降低,而且经单因素和多因素 Logistic 回归分析显示,血清 miR-27a 低表达水平是增加健康人群发生 T2DM、CAD 及 T2DM 发生 CAD 的独立危险因素。

在 ROC 曲线分析中,血清 miR-27a 可以用来分析健康人群与 CAD 患者或 T2DM 患者及 T2DM 患者与 CAD-T2DM 患者之间的区别。经 Pearson 相关分析显示,CAD-T2DM 组患者血清 miR-27a 和 PPAR- γ 水平呈负相关。生物信息学和荧光素酶报告基因证明,miR-27a 可以直接靶向 PPAR- γ 基因的 3' UTR 并介导其相关转录。上述研究数据表明,miR-27a 与 T2DM 和 CAD 的发生均有关,可能是两种疾病的共病机制之一,而且 miR-27a 与 PPAR- γ 基因存在靶向调控关系,miR-27a 低表达可能是引起 PPAR- γ 表达上调的重要原因。

CAD 合并 T2DM 的发生是环境与多种基因联合作用进而影响相关通路活性改变的复杂疾病^[8]。PPAR- γ 基因位于 3 号染色体,其编码的 PPAR- γ 是核激素受体家族成员之一,主要在脂肪组织、造血细胞和大肠中表达。PPAR- γ 控制着大量基因的表达,这些基因涉及代谢稳态、脂质、葡萄糖和能量代谢、脂肪形成和炎症等^[9]。有研究证实,PPARs 调节大量代谢通路,与代谢综合征、T2DM、非酒精性脂肪肝和心血管疾病等代谢性疾病的发病机制有关^[10]。例如 PPAR- γ 可通过减少基质金属蛋白酶 9 的表达来降低斑块的稳定性,并通过刺激氧化低密度脂蛋白的摄入来促进泡沫细胞形成,这也可能被 PPAR- γ 依赖或独立的反调节机制所抵消^[11]。QIAN 等^[12]研究发现,PPAR- γ 基因外显子中 C161T 的多态性可能会影响促炎细胞因子的分泌,并影响对 CAD 的易感性。HASAN 等^[13]研究证实,埃及人群中 PPAR- γ 基因 rs1801282 位点单核苷酸多态性可以增加 T2DM 发生 CAD 的风险。PPAR- γ 可以将脂质和糖代谢的改变与 CAD 的发展联系起来,尤其是在 CAD 合并 T2DM 中。有研究证实,PPAR- γ 在 CAD-T2DM 患者血清中呈高表达,而通过 PPAR- γ 激动剂(如噻唑烷二酮类)诱导 PPAR- γ 活化后,导致 PPAR- γ 构象发生改变,血清 PPAR- γ 表达水平下降^[14]。目前,很多人工合成的 PPAR- γ 激动剂,如曲格列酮、吡格列酮、罗格列酮被证实可以降低 T2DM 发生 CAD 的风险,并且能够改善 CAD-T2DM 的预后,但是其具体调控机制有待进一步研究。

miRNA 是一种内源性非编码 RNA,可以调控靶基因转录后翻译过程,其中 miR-27a 被证实与胰岛素抵抗及血脂代谢途径有关。YU 等^[15]研究证实,miR-27a 可能参与了糖尿病的病理机制,如脂质代谢紊乱、氧化应激、细胞外基质沉积、肾纤维化等。本研究结果显示,与对照组、CAD 组和 T2DM 组比较,CAD-T2DM 组患者血清 miR-27a 水平明显下降,这表明与冠状动脉事件的风险呈负相关,该结果与之前的基础

研究结论基本一致。PPAR- γ 为单亚基,具有 N 端区(A/B 区)、居中高度保守的 DNA 结合区(C 区)和 C 端的激素结合区(E 区)。本研究通过 TargetScan 在线数据库预测,PPAR- γ mRNA 可能含有与 miR-27a 结合的靶向位点。通过双荧光素酶报告基因分析,miR-27a mimics 和 PPAR γ -3'UTR-WT 共转染后,可降低荧光素酶活性,说明 miR-27a 可以直接靶向 PPAR γ -3'UTR 并介导相关转录。进一步通过 Pearson 相关分析显示,在 CAD-T2DM 患者 miR-27a 和 PPAR- γ 之间存在明显负相关,说明 miR-27a 低表达可能是影响 PPAR- γ 基因转录的重要上游机制之一。另外,ROC 曲线分析显示,血清 miR-27a 用于辅助诊断 T2DM、CAD、CAD-T2DM 发生的灵敏度较高,说明血清 miR-27a 不仅可以作为一项潜在的风险预测参数,而且还可以作为 1 项生物标志物来区分发生 CAD 的 T2DM 患者和未发生 CAD 的 T2DM 患者。本研究纳入的样本量相对较小,miR-27a 用于鉴别的实用性还需要进一步确认。

综上所述,CAD 合并 T2DM 患者表现为血清 miR-27a 表达水平降低,这可能是导致血清 PPAR- γ 水平升高的重要原因之一。检测血清 miR-27a 表达水平对于辅助诊断 T2DM 并发 CAD 有一定临床价值,而且 miR-27a 和 PPAR- γ 也有望成为未来预防或治疗 CAD 合并 T2DM 的新靶点。

参考文献

- [1] 李莉莉. 不同剂量卡维地洛治疗冠心病合并 2 型糖尿病的效果对比[J]. 糖尿病新世界,2020,23(1):74-75.
- [2] 张韶辉,赵永亮,魏广和,等. 靶向 PPAR γ 的 miRNA 在冠脉支架内再狭窄中的表达及意义[J]. 中国动脉硬化杂志,2017,25(6):582-589.
- [3] CHEN T,ZHANG Y,LIU Y,et al. MiR-27a promotes insulin resistance and mediates glucose metabolism by targeting PPAR-gamma-mediated PI3K/AKT signaling[J]. Aging (Albany NY),2019,11(18):7510-7524.
- [4] JANANI C,RANJITHA KUMARI B D. PPAR gamma gene-a review[J]. Diabetes Metab Syndr,2015,9(1):46-50.
- [5] HOSEINI A,NAMAZI G,FARROKHIAN A,et al. The effects of resveratrol on metabolic status in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease[J]. Food Funct,2019,10(9):6042-6051.
- [6] NAITO R,MIYAUCHI K. Coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus[J]. Int Heart J,2017,58(4):475-480.
- [7] 辛琦,孙洪涛. 冠心病合并糖尿病临床治疗的研究进展[J/CD]. 中西医结合心血管病电子杂志,2018,6(12):12-14.
- [8] LI Y,JIN D,XIE W,et al. PPAR- γ and Wnt regulate the differentiation of MSCs into adipocytes and osteoblasts respectively[J]. Curr Stem Cell Res Ther,2018,13(3):185-192.
- [9] 朱磊,路瑛丽,冯连世,等. 低氧训练诱导 miR-27/PPAR γ 调控肥胖大鼠腓肠肌脂代谢的研究[J]. 体育科学,2019,39(6):55-61.
- [10] HAN L,SHEN W J,BITTNER S,et al. PPARs:regulators of metabolism and as therapeutic targets in cardiovascular disease. Part II:PPAR- β/δ and PPAR- γ [J]. Future Cardiol,2017,13(3):279-296.
- [11] 冯曼,殷佳,王鹏伟,等. 基于 PPAR γ 通路的冠心病痰瘀互结证小鼠发病机制研究[J]. 中草药,2020,27(5):1273-1278.
- [12] QIAN Y,LI P,ZHANG J,et al. Association between peroxisome proliferator-activated receptor-alpha, delta, and gamma polymorphisms and risk of coronary heart disease:a case-control study and meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore),2016,95(32):e4299.
- [13] HASAN N S,KAMEL S A,HAMED M,et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma polymorphism (rs1801282) is associated with obesity in Egyptian patients with coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus[J]. J Genet Eng Biotechnol,2017,15(2):409-414.
- [14] 刘慧,李海剑,高传玉,等. 替米沙坦联合瑞舒伐他汀对 2 型糖尿病合并冠心病患者肝细胞生长因子和过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 的影响[J]. 中国糖尿病杂志,2016,23(4):335-338.
- [15] YU Y,DU H,WEI S,et al. Adipocyte-derived exosomal miR-27a induces insulin resistance in skeletal muscle through repression of PPARgamma [J]. Theranostics,2018,8(8):2171-2188.

(收稿日期:2021-01-05 修回日期:2021-04-21)