

急性ST段抬高型心肌梗死患者miR-199a-5p/Sirt1的变化及临床意义

贾美丽¹,王立波²

(1.佳木斯大学临床医学院,黑龙江 佳木斯 154002;

2.佳木斯大学附属第一医院心内一科,黑龙江 佳木斯 154002)

摘要:目的 研究急性ST段抬高型心肌梗死(STEMI)患者miR-199a-5p/沉默信息调节因子相关酶1(Sirt1)的变化及临床意义。方法 选择2020年12月-2021年6月在佳木斯大学临床医学院接受PCI治疗的60例STEMI患者作为STEMI组,同期在我院体检的60例健康志愿者作为对照组。比较两组外周血miR-199a-5p、Sirt1的表达水平,观察STEMI患者PCI后6个月主要不良心血管事件(MACE)发生情况。结果 STEMI组患者外周血miR-199a-5p的表达水平高于对照组,Sirt1的表达水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);与STEMI组中单支病变、Gensini积分0~40分、未发生MACE患者比较,多支病变、Gensini积分>40分、发生MACE患者的外周血miR-199a-5p的表达水平增加,Sirt1表达水平降低,差异有统计学意义($P<0.05$);经Pearson检验,STEMI组患者外周血miR-199a-5p表达水平与外周血中Sirt1表达水平负相关($r=-0.519$, $P<0.05$);经ROC曲线分析,外周血miR-199a-5p、Sirt1表达水平对STEMI患者PCI后发生MACE具有预测价值。结论 STEMI患者外周血miR-199a-5p表达增加及Sirt1表达降低存在相关性,并且与病情加重、预后不良有关。

关键词:急性ST段抬高型心肌梗死;miR-199a-5p;沉默信息调节因子相关酶1

中图分类号:R541.4

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2022.07.020

文章编号:1006-1959(2022)07-0084-04

Changes and Clinical Significance of miR-199a-5p/Sirt1 Axis in Patients with Acute ST Segment Elevation Myocardial Infarction

JIA Mei-li¹,WANG Li-bo²

(1.School of Clinical Medicine,Jiamusi University,Jiamusi 154002,Heilongjiang,China;

2.The First Department of Cardiology,the First Affiliated Hospital of Jiamusi University,Jiamusi 154002,Heilongjiang,China)

Abstract:Objective To study the changes and clinical significance of miR-199a-5p/silent information regulator transcript-1 (Sirt1) axis in patients with acute ST segment elevation myocardial infarction (STEMI).Methods A total of 60 STEMI patients who received PCI treatment in our hospital from December 2020 to June 2021 were selected as STEMI group, and 60 healthy volunteers who received physical examination in our hospital during the same period were selected as control group. The expression levels of miR-199a-5p and Sirt1 in peripheral blood were compared between the two groups, and the occurrence of major adverse cardiovascular events (MACE) in STEMI patients 6 months after PCI was observed.Results The expression level of miR-199a-5p in peripheral blood of STEMI group was higher than that of control group, and the expression level of Sirt1 was lower than that of control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). Compared patients with single vessel disease, Gensini score 0-40 and no MACE in STEMI group, the expression level of miR-199a-5p in peripheral blood of patients with multi vessel disease, Gensini score>40 and MACE increased and the expression level of Sirt1 decreased, the difference was statistically significant ($P<0.05$). Pearson test showed that there was a negative correlation between the expression level of miR-199a-5p in peripheral blood and the expression level of Sirt1 in peripheral blood in STEMI group ($r=-0.519$, $P<0.05$). ROC curve analysis showed that the expression levels of miR-199a-5p and Sirt1 in peripheral blood could predict MACE in STEMI patients after PCI.Conclusion There is correlation between the increased expression of miR-199a-5p and the decreased expression of Sirt1 in peripheral blood of STEMI patients, and also relates with the aggravation of the disease and poor prognosis.

Key words: Acute ST segment elevation myocardial infarction;miR-199a-5p;Silent information regulator transcript-1

急性ST段抬高型心肌梗死(acute ST-elevation myocardial infarction,STEMI)的病情危重、起病急、预后差、病死率高^[1,2],需要准确评估STEMI的病情、预测STEMI的预后。但目前STEMI的发病机制尚不完全清楚,研究在STEMI发病过程中起关键作用的分子,有助于阐明疾病发病机制、发现评价STEMI病情及预后新的标志物。近些年,微小RNA(microRNA,miR)在心血管疾病中的作用受到越来越多关注。miR-199a是一类具有促凋亡、促炎、促氧

化应激作用的miR,沉默信息调节因子相关酶1(silent information regulator transcript-1,Sirt1)是miR-199a的靶基因之一。miR-199a-5p/Sirt1轴在多种心血管系统疾病中发挥重要作用,参与心力衰竭、心肌纤维化、心肌肥大等的调控^[3],但miR-199a-5p/Sirt1轴在STEMI中的作用尚不清楚。基于此,本研究观察miR-199a-5p/Sirt1在STEMI发病中的作用及临床意义,旨在为该病的诊治提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2020年12月-2021年6月在佳木斯大学临床医学院接受PCI治疗的60例STEMI患者作为STEMI组。入组标准:①符合STEMI的诊断标准^[4];②首次发病;③发病后12h内接受PCI且

作者简介:贾美丽(1973.11-),女,黑龙江佳木斯人,硕士,主治医师,主要从事心血管内科研究工作

通讯作者:王立波(1964.3-),男,黑龙江鹤岗人,本科,主任医师,教授,主要从事心力衰竭、冠心病等心血管疾病相关研究与工作

手术成功;④临床资料及随访资料完整。排除标准:①既往有心肌梗死、脑梗死病史;②合并恶性肿瘤、血液系统疾病、感染性疾病、自身免疫性疾病;③合并肝肾功能异常。另取同期在我院体检的60例健康志愿者作为对照组。STEMI组男34例,女26例;年龄46~65岁,平均年龄(58.59±10.39)岁。对照组男35例,女25例;年龄45~65岁、平均年龄(56.52±11.24)岁。两组性别、年龄比较,差异无统计学意义($P>0.05$),有可比性。本研究经医院伦理委员会批准,研究对象知情同意并签署同意书。

1.2 方法

1.2.1 Gensini 评分 根据 PCI 术中情况分为单支病变和多支病变,进行 Gensini 评分:管腔狭窄 1%~25%为 1 分、26%~50%为 2 分、51%~75%为 4 分、76%~90%为 8 分、91%~99%为 16 分、100% (即闭塞)为 32 分,左主干狭窄×5、左前降支近段或左回旋支近段×2.5、左前降支中段×1.5、左前降支远段及左回旋支中远段及右冠状动脉近、中、远段后降支×1、其他小分支×0.5。

1.2.2 血 miR-199a-5p、Sirt1 表达水平的检测 入院后即刻采集 STEMI 组患者的肘静脉血 3~5 ml,体检时采集对照组志愿者的肘静脉血 3~5 ml,采用全血 RNA 提取分离试剂盒(北京天根公司)分离外周血 RNA,而后采用 cDNA 第一链合成试剂盒(北京天根公司)将静脉血中提取得到的 RNA 反转录为 cDNA,最后采用荧光定量检测试剂盒(北京天根公司)进行荧光定量 PCR 检测,反应体系如下:cDNA 2 μ l、试剂盒内反应液 10 μ l、10 μ mol/L 上下游引物各 0.4 μ l、去离子水补足至 20 μ l,分别在荧光定量 PCR 仪(Bio-rad 公司)中扩增目的基因 miR-199a-5p 及内参基因 U6、目的基因 Sirt1 及内参基因 β -actin,反应程序如下:95 $^{\circ}$ C,15 min 后 94 $^{\circ}$ C 20 s、60 $^{\circ}$ C 34 s,重复 40 个循环。反应结束后生成循环曲线并得到循环阈值,以 U6 为内参、计算 miR-199a-5p 的表达量,以 β -actin 为内参、计算 Sirt1 的表达水平。

1.3 观察指标及评价标准 比较两组外周血 miR-199a-5p、Sirt1 的表达水平,观察 STEMI 患者 PCI 后 6 个月主要不良心血管事件 (major adverse cardiovascular events, MACE) 发生情况。MACE 的随访方法如下:PCI 术后 6 个月时进行回访,随访内容为是否发生 MACE, MACE 包括再次血运重建、再发心绞痛、非致命性心肌梗死、心源性死亡、非致死性卒中。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 21.0 软件进行分析, STEMI 组与对照组、单支病变与多支病变 STEMI 患者、Gensini 积分 0~40 分与 >40 分 STEMI 患者 miR-199a-5p、Sirt1 表达的差异比较采用 t 检验;通过 Pearson 检验分析 miR-199a-5p、Sirt1 的相关性;

通过 ROC 曲线分析 miR-199a-5p、Sirt1 对 MACE 的预测价值, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 STEMI 组与对照组外周血 miR-199a-5p、Sirt1 表达水平的比较 STEMI 组患者外周血 miR-199a-5p 的表达水平高于对照组,血清 Sirt1 含量低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组外周血 miR-199a-5p、Sirt1 表达水平的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	miR-199a-5p	Sirt1
STEMI 组	60	1.27±0.26	0.68±0.20
对照组	60	1.00±0.20	1.00±0.22
<i>t</i>		6.376	7.934
<i>P</i>		0.000	0.000

2.2 STEMI 组中不同病情患者外周血 miR-199a-5p、Sirt1 表达水平的比较 STEMI 组中多支病变患者外周血 miR-199a-5p 的表达水平高于单支病变患者、外周血中 Sirt1 的表达水平低于单支病变患者,差异有统计学意义($P<0.05$);Gensini 积分 >40 分患者外周血 miR-199a-5p 的表达水平高于 Gensini 积分 0~40 分患者,外周血中 Sirt1 的表达水平低于 Gensini 积分 0~40 分患者,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 STEMI 组中不同病情患者外周血 miR-199a-5p、Sirt1 表达水平的比较($\bar{x}\pm s$)

病情	分类	<i>n</i>	miR-199a-5p	Sirt1
病变数目	单支病变	34	1.22±0.18	0.70±0.19
	多支病变	26	1.41±0.24*	0.60±0.18*
Gensini 积分(分)	0~40	36	1.14±0.20	0.74±0.20
	>40	24	1.52±0.26#	0.56±0.18#

注:与单支病变患者比较,* $P<0.05$;与 Gensini 积分 0~40 分患者比较,# $P<0.05$

2.3 STEMI 组外周血 miR-199a-5p 表达水平与外周血中 Sirt1 表达水平的相关性 经 Pearson 检验, STEMI 组患者外周血 miR-199a-5p 表达水平与外周血中 Sirt1 表达水平负相关($r=-0.519$, $P<0.05$),见图 1。

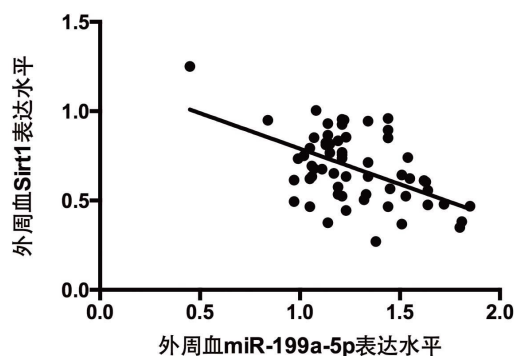


图 1 STEMI 组外周血 miR-199a-5p 表达水平与外周血中 Sirt1 表达水平的相关性

2.4 STEMI 组不同 miR-199a-5p、Sirt1 表达水平患者预后的比较 STEMI 组在发生 MACE 患者外周血 miR-199a-5p 的表达水平较未发生 MACE 患者升高、外周血中 Sirt1 的表达水平较未发生 MACE 患者降低,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

2.5 外周血 miR-199a-5p、Sirt1 表达水平预测 STEMI

MI 预后的 ROC 曲线分析 经 ROC 曲线分析,外周血 miR-199a-5p、Sirt1 表达水平对 STEMI 预后发生 MACE 具有预测价值,曲线下面积分别为 0.870、0.730,灵敏度分别为 82.93%、60.98%,特异性分别为 78.95%、73.68%,见图 2。

表 3 STEMI 组 miR-199a-5p、Sirt1 表达水平与 MACE 的关系($\bar{x}\pm s$)

预后情况	n	miR-199a-5p	Sirt1
发生 MACE 患者	19	1.49±0.21	0.58±0.16
未发生 MACE 患者	41	1.17±0.21	0.73±0.19
t		5.491	2.982
P		0.000	0.004

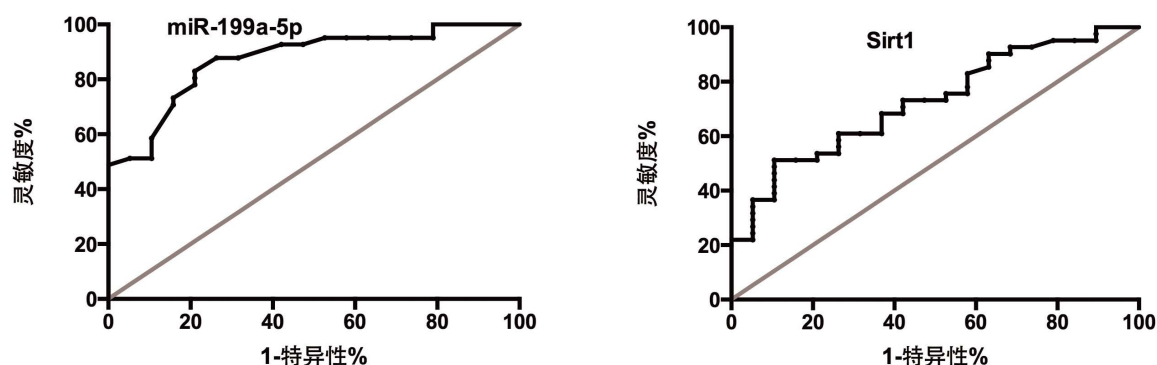


图 2 外周血 miR-199-5p、Sirt1 表达水平预测 STEMI 预后的 ROC 曲线

3 讨论

STEMI 是冠心病的严重类型,具有急性发作、病情重、预后差的特点。PCI 是治疗 STEMI 的有效手段,再通冠脉的效果确切,极大的降低了疾病的致残率及死亡率。但部分 STEMI 患者 PCI 术后远期会发生心血管事件,影响疾病的近期预后并增加死亡率。Gershlick AH 等^[9]及 Kim YH 等^[10]的研究显示,STEMI 患者在 PCI 术后 6~12 个月内心血管事件的发生率为 15%~30%。因此,早期评估 STEMI 病情、预测 PCI 术后无复流及心血管事件的发生风险,有助于及早进行干预和防治,进而改善疾病预后。

近年来,随着心血管疾病相关基础研究的不断拓展,关于 STEMI 发病机制的认识也不断深入。miR 是心血管领域的热门分子,具有广泛的生物学作用,在 STEMI 发病过程中参与细胞凋亡、炎症反应、氧化应激、内质网应激、细胞自噬等多个生物学过程的调控^[7-10]。miR-199a-5p 在心血管系统中发挥重要调控作用。Liu DW 等^[11]的细胞实验发现,缺氧复氧的心肌细胞中 miR-199a-5p 表达增加,敲低 miR-199a-5p 的表达能够减轻缺氧复氧引起的心肌细胞损伤;Zhong Z 等^[12]和 Xue S 等^[13]的研究均发现,急性心肌梗死患者外周血中 miR-199a-5p 的表达水

平明显增加。本研究也证实,STEMI 患者外周血 miR-199a-5p 的表达水平较健康志愿者增加,表明 miR-199a-5p 表达增加与 STEMI 的发病有关,STEMI 发病后缺血缺氧刺激可能造成 miR-199a-5p 表达增加、而高表达的 miR-199a-5p 能够引起心肌细胞损伤。

目前,miR-199a-5p 在急性心肌梗死发病及病情发展中的作用及机制尚不十分清楚。Sirt1 是已知的 miR-199a 靶基因,Yin WL 等^[14]和 Chen J 等^[15]的研究分别在大脑缺血再灌注损伤模型和宫内生长受限模型中证实了 miR-199a-5p 对 Sirt1 的靶向调控作用。此外,张灼等^[3]的研究以心力衰竭大鼠模型为对象,证实了 miR-199a-5p 靶向抑制 Sirt1 的表达并促进心肌纤维化。以上结果提示靶向 Sirt1 可能是 miR-199a-5p 参与 STEMI 发病的分子机制。Sirt1 具有去乙酰化酶的活性,在心肌缺血再灌注损伤过程中发挥抗炎、抗凋亡、抗氧化等保护作用。已有临床研究证实,心肌梗死、脑梗死患者外周血中 Sirt1 含量降低^[16,17]。本研究证实 STEMI 患者外周血 Sirt1 的表达水平较健康志愿者降低且与 miR-199a-5p 负相关,表明 STEMI 发病过程中高表达的 miR-199a-5p 可能通过靶向 Sirt1 发挥作用。

凋亡基因 p53^[18]、炎症基因 NF- κ B^[19]、抗氧化基因 NRF2^[20]是受到 Sirt1 调控的下游分子,Sirt1 能够在心肌缺血再灌注损伤过程中通过抗凋亡、抗炎、抗氧化应激等途径发挥保护作用。本研究进一步观察了 miR-199a-5p/Sirt1 在 STEMI 病情发展变化中的作用,病变数目及 Gensini 积分增加,预后发生 MACE 的 STEMI 患者外周血 miR-199a-5p 表达增加、Sirt1 表达降低,表明 miR-199a-5p 高表达、Sirt1 低表达与 STEMI 病变加重、预后恶化有关。本研究还通过 ROC 曲线分析证实 miR-199a-5p、Sirt1 表达对发生 MACE 具有预测价值。

综上所述,miR-199a-5p/Sirt1 参与 STEMI 的发生及发展。STEMI 患者外周血 miR-199a-5p 表达增加及 Sirt1 表达降低存在相关性,并且与病情加重、预后不良有关。

参考文献:

- [1]Hausenloy DJ,Chilian W,Crea F,et al.The coronary circulation in acute myocardial ischaemia/reperfusion injury: a target for cardioprotection[J].Cardiovasc Res,2019,115(7):1143-1155.
- [2]González-Montero J,Brito R,Gajardo AI,et al.Myocardial reperfusion injury and oxidative stress:Therapeutic opportunities [J].World J Cardiol,2018,10(9):74-86.
- [3]张灼,朱杰宁,肖珍,等.微小 RNA-199a-5p 通过靶向 SIRT1 促进心肌纤维化相关基因表达[J].中国病理生理杂志,2017,33(10):1781-1787.
- [4]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.急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南[J].中华心血管病杂志,2015,43(5):380-393.
- [5]Gershlick AH,Banning AS,Parker E,et al.Long-Term Follow-Up of Complete Versus Lesion-Only Revascularization in STEMI and Multivessel Disease:The CvLPRIT Trial [J].J Am Coll Cardiol,2019,74(25):3083-3094.
- [6]Kim YH,Her AY,Jeong MH,et al.Impact of stent generation on 2-year clinical outcomes in ST-segment elevation myocardial infarction patients with multivessel disease who underwent culprit-only or multivessel percutaneous coronary intervention [J].Catheter Cardiovasc Interv,2020,95(2):E40-E55.
- [7]Sivri S,Sökmen E,Çelik M,et al.Nesfatin-1 Levels Predict Angiographic No-Reflow in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction [J].Acta Cardiol Sin,2020,36(4):318-325.
- [8]Dogdu O.Assessment of Growth Differentiation Factor 15 Levels on Coronary Flow in Patients with STEMI Undergoing Primary PCI[J].Diseases,2020,8(2):16.
- [9]Yang L,Dong H,Lu H,et al.Serum YKL-40 predicts long-term outcome in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction[J].Medicine (Baltimore),2019, 98(12):e14920.
- [10]Li J,Hu HP,Li Y,et al.Influences of remifentanyl on myocardial ischemia-reperfusion injury and the expressions of Bax and Bcl-2 in rats[J].Eur Rev Med Pharmacol Sci,2018,22(24):8951-8960.
- [11]Liu DW,Zhang YN,Hu HJ,et al.Downregulation of microRNA-199a-5p attenuates hypoxia/reoxygenation-induced cytotoxicity in cardiomyocytes by targeting the HIF-1 α -GSK3 β -mPTP axis[J].Mol Med Rep,2019,19(6):5335-5344.
- [12]Zhong Z,Wu H,Zhong W,et al.Expression profiling and bioinformatics analysis of circulating microRNAs in patients with acute myocardial infarction [J].J Clin Lab Anal,2020,34(3):e23099.
- [13]Xue S,Zhu W,Liu D,et al.Circulating miR-26a-1,miR-146a and miR-199a-1 are potential candidate biomarkers for acute myocardial infarction[J].Mol Med,2019,25(1):18.
- [14]Yin WL,Yin WG,Huang BS,et al.LncRNA SNHG12 inhibits miR-199a to upregulate SIRT1 to attenuate cerebral ischemia/reperfusion injury through activating AMPK signaling pathway[J].Neurosci Lett,2019,18(690):188-195.
- [15]Chen J,Gong X,Huang L,et al.miR-199a-5p regulates sirtuin1 and PI3K in the rat hippocampus with intrauterine growth restriction[J].Sci Rep,2018,8(1):13813.
- [16]Kiziltunç E,Kösem A,Özkan C,et al.Serum Sirtuin 1,3 and 6 Levels in Acute Myocardial Infarction Patients [J].Arq Bras Cardiol,2019,113(1):33-39.
- [17]唐淑俊,黄涛,张静云,等.血清微小 RNA-34a、沉默信息调节因子 2 相关酶 1 水平与老年脑梗死病人颈动脉粥样硬化斑块稳定性的关系研究[J].安徽医药,2021,25(3):568-571.
- [18]Xu RY,Xu XW,Deng YZ,et al.Resveratrol attenuates myocardial hypoxia/reoxygenation-induced cell apoptosis through DJ-1-mediated SIRT1-p53 pathway [J].Biochem Biophys Res Commun,2019,514(2):401-406.
- [19]Li D,Wang X,Huang Q,et al.Cardioprotection of CAPE-oNO (2) against myocardial ischemia/reperfusion induced ROS generation via regulating the SIRT1/eNOS/NF- κ B pathway in vivo and in vitro[J].Redox Biol,2018(15):62-73.
- [20]Yu LM,Dong X,Xue XD,et al.Protection of the myocardium against ischemia/reperfusion injury by punicalagin through an SIRT1-NRF-2-HO-1-dependent mechanism [J].Chem Biol Interact,2019,1(306):152-162.

收稿日期:2021-07-15;修回日期:2021-08-10

编辑/肖婷婷