

急性冠脉综合征患者微粒中 miR-126 与 NLR 间的关系及其临床意义*

古力斯坦·艾斯卡尔¹ 布祖克拉·阿布都艾尼² 吐尔孙阿依·依斯米提³
米合拉依·玉素³ 穆叶赛·尼加提¹

[摘要] 目的:探讨急性冠脉综合征(ACS)患者微粒中 miR-126 与中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)间的关系及其临床意义。方法:选取 2019 年 1 月—2019 年 10 月期间住院确诊为 ACS 的患者 44 例(病例组),其中急性心肌梗死患者 22 例(AMI 组),不稳定性心绞痛患者 22 例(UA 组);另取冠脉造影排除冠心病的对照组 15 例。收集上述患者冠脉血标本,利用流式细胞仪检测内皮细胞源微粒,用 qRT-PCR 法检测其中的 miR-126 表达水平。结果:AMI 组、UA 组及对照组 AST、cTnT、EF% 水平比较,均差异有统计学意义($P < 0.05$);UA 组 miR-126 表达水平明显高于 AMI 组 and 对照组;AMI 组 NLR 水平明显高于 UA 组 and 对照组。多元 Logistic 回归结果显示,miR-126($OR = 0.000454, 95\%CI: 2.5594E-7 \sim 0.807$)与 ACS 的发生独立相关。miR-126 与 NLR 对 ACS 的诊断价值通过 ROC 工作曲线进行分析,结果显示 miR-126 的曲线下面积 $AUC = 0.439 (95\%CI: 0.285 \sim 0.592, P = 0.481)$; NLR 的曲线下面积 $AUC = 0.721 (95\%CI: 0.587 \sim 0.855, P = 0.011)$,miR-126 与 NLR 联合变量曲线下面积 $AUC = 0.736, (95\%CI: 0.603 \sim 0.870, P = 0.007)$ 。Pearson 相关性分析显示:ACS 患者 Genisi 评分与 miR-126 表达呈负相关($r = -0.303, P = 0.045$);Spearman 相关性分析显示 miR-126 与 NLR 呈负相关($r = -0.189, P = 0.045$)。结论:内皮细胞源微粒中 miR-126 表达水平与 ACS 发生独立相关;miR-126 与 ACS 患者冠脉狭窄程度存在相关性;同时,miR-126 及 NLR 对 ACS 具有诊断价值。

[关键词] 急性冠脉综合征;内皮细胞微粒;miR-126;中性粒细胞/淋巴细胞比值

DOI: 10.13201/j.issn.1009-5918.2021.11.004

[中图分类号] R541.4 **[文献标志码]** A

Clinical significance and correlation of microRNA-126 expression in microparticles and the neutrophil-lymphocyte ratio in patients with acute coronary syndrome

Gulisitan · Asikaer¹ Buzukela · Abuduaini² Tuersunayi · Yisimitila³
Mihelayi · Yusu³ MUYESAI · NEJATI¹

(¹Graduate School of Xinjiang Medical University, Urumqi, 830000, China; ²Department of Intensive Care Center, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University; ³Department of Emergency, Xinjiang Uygur Autonomous Region People's Hospital)

Corresponding author: MUYESAI · NEJATI, E-mail: muyassar11@aliyun.com

Abstract Objective: To explore the Clinical significance and correlation of microRNA-126 (miR-126) expression in microparticles and neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) in patients with acute coronary syndrome (ACS). **Methods:** A selection of 44 patients (case group) who were hospitalized with ACS in the Department of Cardiology of the People's Hospital of the Autonomous Region from January 2019 to October 2019, including 22 patients with acute myocardial infarction (AMI) and 22 patients with unstable angina (UA) cases, and 15 cases in the control group that excluded coronary heart disease by coronary angiography. Collect the coronary blood samples of the above patients, use flow cytometry to detect endothelial cell-derived particles, and use qRT-PCR to detect the expression level of miR-126. **Results:** Among the AMI, UA and control groups, the levels of AST, cTnT, and EF% were different ($P < 0.05$); the expression level of miR-126 in the UA group was significantly higher than that of the AMI group and the control group; the NLR level of the AMI group was significantly higher than that of the UA group and the control group. Control group. The results of multiple Logistic regression showed that miR-126 ($OR = 0.000454, 95\%CI: 2.5594E-7 \sim 0.807$) was independently related to the occurrence of ACS. The diagnostic value of miR-126 and NLR for ACS was analyzed by ROC working curve; the results showed that the area under the curve of miR-126 was $AUC = 0.439 (95\%CI: 0.285 \sim 0.592, P = 0.481)$. The area under the curve of

*基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(No:2019D01C104)

¹新疆医科大学研究生院(乌鲁木齐,830000)

²新疆医科大学第一附属医院重症医学中心二科

³新疆维吾尔自治区人民医院急救中心

通信作者:穆叶赛·尼加提, E-mail: muyassar11@aliyun.com

NLR was $AUC=0.721(95\%CI:0.587-0.855, P=0.011)$, and the area under the curve of the joint variables of miR-126 and NLR was $AUC=0.736(95\%CI:0.603-0.870, P=0.007)$. Pearson correlation analysis showed that Genesi score of ACS patients was negatively correlated with miR-126 expression ($r=-0.303, P=0.045$); Spearman correlation analysis showed that miR-126 ($r=-0.189, P=0.045$) was negatively correlated with NLR.

Conclusion: The expression level of miR-126 in endothelial cell-derived microparticles is independently correlated with the occurrence of acute myocardial infarction; miR-126 is correlated with the degree of coronary stenosis in patients with ACS; at the same time, miR-126 and NLR have predictive value in the diagnosis of ACS.

Key words acute coronary syndrome; endothelial cell microparticles; miR-126; NLR

急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)是一组以冠状动脉不稳定斑块破裂为病理生理特征的临床综合征,其包括不稳定型心绞痛(unstable angina, UA)和急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)。尽管 ACS 在诊断和治疗方面取得了进步并确立了标准,但其心血管不良事件发生率和死亡率仍^[1-3]。因此,如何及时有效地诊断和治疗 ACS 患者也是临床实践中亟待解决的问题之一。

前期多项研究显示,内皮细胞微粒(microparticles, MPs)参与 ACS 血栓形成的病理生理过程,多数研究结果表明,MPs 水平与导致心血管疾病的各种因素相关^[4]。在细胞激活和凋亡过程中,内皮细胞可以释放出内皮细胞源微粒(endothelial-derived microparticles, EMPs)。EMPs 通过携带多种可进入靶细胞的 microRNA 和蛋白质,并对靶细胞进行调控,而且在细胞间通讯和化合物交换中具有复杂的功能^[5]。MicroRNA(miRNAs, miR)是一组小的非编码单链 RNA,由 22 个核苷酸构成,在进化上高度保守,几乎存在于所有真核生物中。多项研究显示,它们在冠心病的发生发展中起着至关重要的作用^[2,6-7]。Jansen 等^[8-9]发现凋亡的内皮细胞可以释放富含 miR-126 的 EMPs,其可以进入血管平滑肌细胞并影响其增殖。也有研究提示患有支病变和心血管不良事件发生率较高的患者 miR-126 表达下调^[10]。其为冠心病的防治提供新的思路及治疗靶点。前期大量研究又表明,中性粒细胞-淋巴细胞比率(neutrophil-lymphocyte ratio, NLR)在预测冠心病方面也有巨大价值^[11]。Nilsson 等^[12]提出,当 NLR 在非 ST 段抬高心肌梗死中的表达越高,动脉粥样硬化斑块的发生率就会越高。Stakos 等^[13]证明,NLR 可作为血栓形成、支架内再狭窄、冠状动脉搭桥术后粥样硬化斑块破裂和其他心血管疾病的独立危险因素。因此本文探讨 ACS 患者 miR-126 和 NLR 表达水平,以确定它们是否可作为 ACS 诊断和冠脉狭窄程度评估的新指标,从而为 ACS 诊断和冠脉狭窄程度的预测提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集 2019 年 1 月—2019 年 10 月期间就诊于

我院心内科并明确诊断为 ACS 的 44 例患者,分为急性心肌梗死亚组(AMI 组)22 例,不稳定性心绞痛亚组(UA 组)22 例;同时选取年龄、性别、种族相匹配的实施冠脉造影检查排除冠心病的对照组 15 例。

纳入标准:根据《急性冠脉综合征急诊快速诊治指南(2019)》诊断标准^[14]。①急性心肌梗死入选标准:STEMI:cTn>正常参考值上限(ULN)或 CK-MB>99thULN,心电图表现为 ST 段弓背向上抬高,伴有下列情况之一以上:持续缺血性胸痛;超声心动图显示节段性室壁活动异常;冠状动脉造影异常。NSTEMI:cTn>99thULN 或 CK-MB>99thULN,并同时伴有下列情况之一以上:持续缺血性胸痛;心电图表现为新发的 ST 段压低或 T 波低平、倒置;超声心动图显示节段性室壁活动异常;冠状动脉造影异常。②不稳定性心绞痛入选标准:为近 1 个月内新发的心绞痛或 1 个月内心绞痛恶化加重(心绞痛分级至少增加 1 级,或至少达到 III 级,CCS 分级),以及休息时发作的心绞痛,心电图有至少两个相邻到连出现新的或动态的 ST 段或 T 波改变,心脏肌钙蛋白 T(cTnT)检查正常。③对照组入选标准:选取同期年龄、性别、种族与 ACS 组相匹配的同期在自治区人民医院实施冠脉造影检查未见明显异常者。将符合标准的患者纳入试验。

排除标准:①合并有先天性心脏病、恶性心律失常、心脏瓣膜病;②造血系统疾病(再生障碍性贫血、骨髓增生异常、骨髓瘤);③严重肝或肾功能不全(肾衰竭、尿毒症、肝衰竭、肝炎);④甲状腺疾病、自身免疫性疾病(类风湿、系统性红斑狼疮和干燥综合征);⑤感染性疾病,急慢性传染病;⑥近期出现的梗死性疾病(脑梗死、肺栓塞);⑦未行冠脉造影检查及未经知情同意的患者。

1.2 方法

1.2.1 样本收集 所有研究对象行冠脉造影术中抽吸出的冠脉血样标本放入含 EDTA 的抗凝管充分混匀。室温下离心机 2000 r/min 离心处理 20 min 后取上清液,分装储存于 -80℃ 冰箱备用。用于内皮细胞微粒的测定及其中 miR-126 表达水平的测定。

1.2.2 资料收集 包括患者一般资料(年龄、性

别、BMI、入院血压等)以及生化指标(血常规、肝功能、肾功能、血脂分析、心肌损伤标志物等),同时收集心脏超声结果及冠脉造影结果。

1.2.3 冠脉血 EMPs 中 miR-126 表达水平测定 通过流式细胞术进行微粒的定性、定量分析。具体步骤:将标本移入流式试管中,测量微粒的光的散射及荧光的强度,计量微粒的数量;提取的微粒在室温下快速溶解、离心,加入 CD31 抗体避光孵育 30 min。孵育结束后,加入 PBS 稀释微粒,流式细胞仪进行检测,CD31 的表达百分率即 EMPs 的相对含量;采用荧光定量聚合酶链反应(PCR)法检测 EMPs 中的 miR-126。

1.3 统计学方法

患者临床数据录入 Excel 表格进行指控后,导入 SPSS 23.0 统计软件进行统计分析,计量资料满足正态分布时用 $\bar{x} \pm s$ 表示,不符合则用中位数(四分位数)来表示。3 组数据均符合正态分布用方差性检验,不符合用非参数检验。计数资料用 χ^2 检验并用百分比表示。相关性分析满足时正态分布用 Pearson 相关,不满足则用 Spearman 相关分析。绘制受试者工作特征(ROC)曲线,计算曲线下面积。Logistic 回归分析 ACS 危险因素。以 $P <$

0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 AMI、UA 及正常组患者基线资料比较

AMI 组、UA 组和对照组患者一般临床资料分析,3 组患者在年龄、性别、BMI、入院收缩压、舒张压、有无高血压、糖尿病、吸烟病史等方面比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。3 组患者生化指标和心脏超声结果分析,3 组患者谷草转氨酶、CK、射血分数值水平比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$);甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白、谷丙转氨酶、肌酐、尿素氮、CKMB 等指标比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

2.2 AMI、UA 及对照组 miR-126 表达和 NLR 水平比较

AMI 组、UA 组及对照组 miR-126 与 NLR 指数比较得出,UA 组 miR-126 水平[0.382(0.258, 0.519)]比 AMI 组[0.140(0.079, 0.245)]及对照组[0.242(0.207, 0.444)]高,差异有统计学意义($P < 0.001$)。AMI 组 NLR 水平[3.816(2.628, 7.235)]显著高于 UA 组[2.15(1.60, 3.09)]及对照组[2.040(1.630, 2.500)],差异有统计学意义($P < 0.001$),见表 2 和图 1。

表 1 AMI、UA 及正常组患者基线资料比较

例(%), $\bar{x} \pm s$

项目	AMI 组(n=22)	UA 组(n=22)	对照组(n=15)	F/ χ^2	P
年龄/岁	58.00±10.40	58.32±8.38	62.47±11.86	0.963	0.388
性别					0.189
男	16(72.70)	19(86.40)	9(60.00)	3.333	
女	6(27.30)	3(13.60)	6(40.00)	0.373	
高血压病史	8(53.30)	11(50.0)	13(59.01)	5.475	0.830
糖尿病病史	9(40.90)	3(13.60)	2(13.30)	3.385	0.065
吸烟史	9(40.90)	8(36.4)	8(36.40)	1.155	0.184
SBP/mmHg	132.23±21.91	127.40±15.04	123.68±17.34	2.768	0.322
DBP/mmHg	81.00(68.75,94.25)	71.50(67.75,86.25)	80.00(72.00,85.00)	1.972	0.251
HR/(次·min ⁻¹)	80.09±10.44	71.18±18.32	76.13±14.89	1.926	0.149
BMI	26.54±3.30	26.77±2.47	28.51±3.86	39.934	0.329
CK/(U·L ⁻¹)	208.00(54.34,577.38)	78.00(53.50,98.00)	70.00(47.00,80.74)	7.068	0.029
CKMB/(U·L ⁻¹)	23.05(1.98,43.75)	17.00(6.65,21.00)	16.00(2.33,20.60)	2.205	0.332
TC/(mmol·L ⁻¹)	1.68±0.87	1.34±0.77	1.40±0.73	1.876	0.329
TG/(mmol·L ⁻¹)	4.19±0.87	3.73±1.03	3.58±1.15	1.106	0.163
LDL/(mmol·L ⁻¹)	2.45±0.90	2.06±0.86	2.16±0.93	0.160	0.338
HDL/(mmol·L ⁻¹)	1.01±0.30	0.99±0.22	0.96±0.22	0.329	0.853
BUN/(mg·dL ⁻¹)	5.87±2.35	5.94±1.83	5.45±1.08	0.140	0.721
Cr/(μ mol·L ⁻¹)	72.99±35.59	72.57±10.72	69.00±15.07	2.697	0.870
ALT/(μ mol·L ⁻¹)	35.09±17.38	28.91±15.28	23.56±9.98	7.931	0.076
AST/(μ mol·L ⁻¹)	36.50(18.00,79.95)	20.53(16.75,25.00)	19.53(17.00,20.0)	5.323	0.019
EF/%	55.23±4.47	59.27±4.15	59.07±5.06	0.963	0.008

注:1 mmHg=0.133 kPa。

表 2 比较 AMI、UA 及正常 miR-126 表达和 NLR 水平比较

项目	AMI 组 (n=22)	UA 组 (n=22)	对照组 (n=15)	F	P
NLR	3.816(2.628,7.235)	2.15(1.60,3.09)	2.040(1.630,2.500)	17.121	<0.001
Micro-126	0.140(0.079,0.245)	0.382(0.258,0.519)	0.242(0.207,0.444)	18.958	<0.001

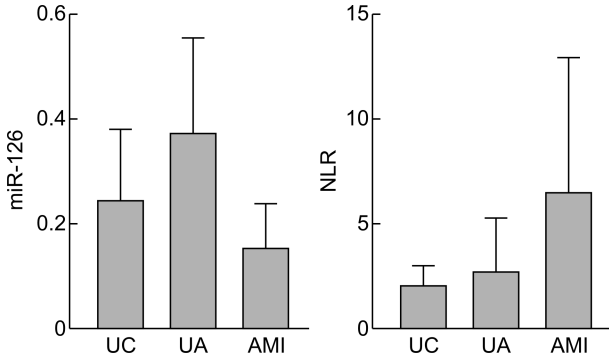


图 1 AMI、UA、正常组患者 miR-126、NLR 水平比较

2.3 Logistic 回归分析 ACS 患者危险因素

入院时 AST、EF、NLR, miR-126、CK 是发生 ACS 的危险因素 (P<0.05)。进一步做多因素分析, miR-126 与 ACS 的发生独立相关 (P<0.05), 如表 3。

表 3 Logistic 回归分析 ACS 患者危险因素

变量	单因素回归分析			多因素回归分析		
	OR	95%CI	P	OR	95%CI	P
AST	1.077	1.003~1.157	<0.041	1.066	0.982~1.159	0.128
EF(%)	0.824	0.701~0.969	<0.019	0.873	0.696~1.097	0.244
NLR	1.694	1.049~2.734	<0.031	1.919	0.914~4.031	0.085
miR-126	0.000049	6.278×10 ⁻⁸ ~0.038	<0.004	0.000454	2.5594×10 ⁻⁷ ~0.807	0.044
CK	1.014	1.000~1.029	0.052			

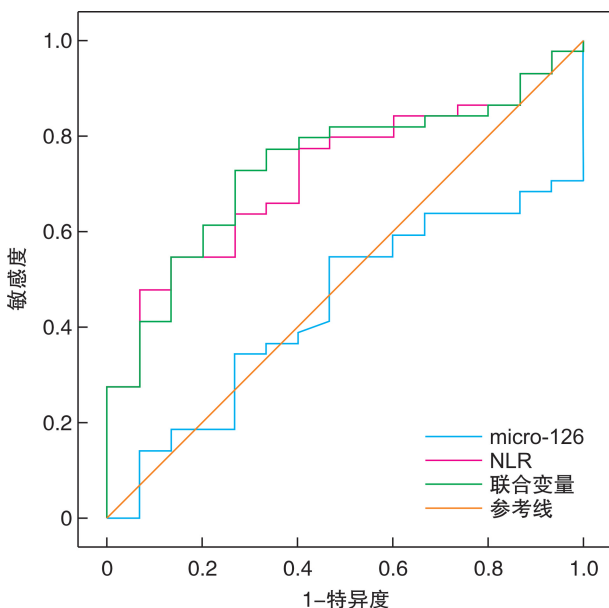


图 2 miR-126 和 NLR 的 ROC 曲线用于诊断 ACS

2.4 ROC 曲线分析 miR-126 与 NLR 对 ACS 的诊断价值

分析结果显示, miR-126 对 ACS 的诊断价值通过 ROC 工作曲线来进行, 曲线下面积 AUC=0.439, 95%CI: 0.285~0.592, P=0.481。ROC 曲线约登指数最大值的对应值为截断点, miR-126 值 0.243 为判断患 ACS 的最佳截断点; NLR 曲线下面积 AUC=0.721, 95%CI: 0.587~0.855, P=0.011; NLR 值 2.57 为判断患 ACS 的最佳截断点; miR-126 与 NLR 联合变量曲线下面积 AUC=0.736, 95%CI: 0.603~0.870, P=0.007, 见图 2。

2.5 ACS 患者 miR-126 与冠脉狭窄程度 (Genisi 评分) 相关性分析

Pearson 相关性分析显示, ACS 患者微粒源型 miR-126 (r=-0.303, P=0.045) 与冠脉狭窄程度 (Genisi 评分) 呈负相关。见图 3。

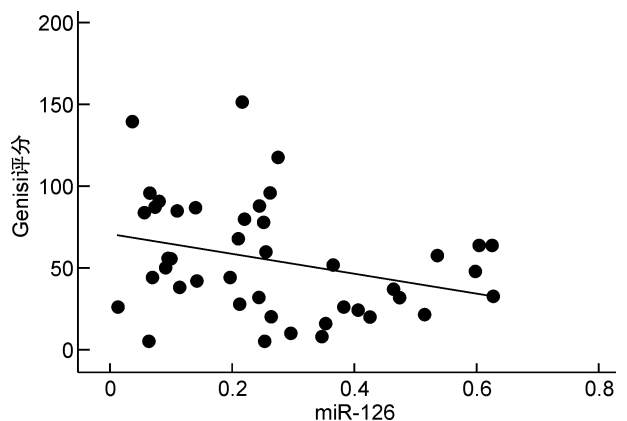


图 3 miR-126 与 Genisi 评分相关性分析

2.6 ACS 患者 miR-126 与 NLR 相关性分析

Spearman 相关性分析显示, 患者内皮细胞微粒中的 miR-126 (r=-0.189, P=0.045) 与 NLR 水平呈负相关。见图 4。

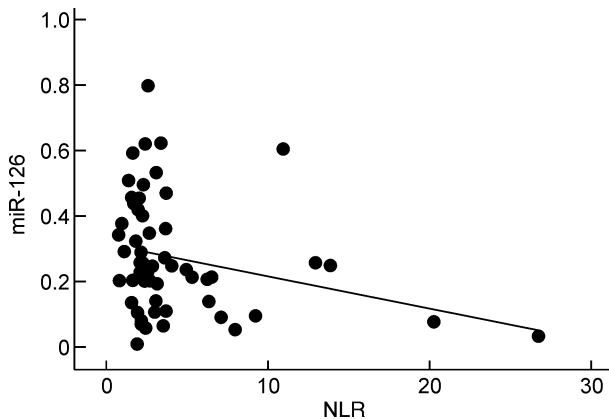


图 4 miR-126 与 NLR 相关性分析

3 讨论

ACS 是冠心病最严重的类型,迫切需要新的早期诊断及治疗靶点。前期多项研究已证实,miRNA 参与了冠心病的不同阶段病理生理过程^[15-16]。Wang 等^[17]对 ACS 患者各亚组间进行比较并得出,miR-499 和 miR-210 可作为诊断 UA 和非 ST 段抬高心肌梗死的新生物标记物。Li 等^[18]研究发现 miR-122 特异表达于肝脏,miR-140-3p、miR-720、miR-2861 以及 miR-3149 在心脏中高表达。Wang 等^[17]研究又发现,循环 miR-208 作为诊断 ACS 的潜在生物标记物。由此可见,miRNA 在 ACS 的发生发展中起到关键作用。

miRNA-126 是一种短小非编码 RNA,来源于 EGFL7 基因^[10]。miR-126 高度表达在内皮细胞中,其可通过调节内皮细胞功能来影响动脉粥样硬化的过程^[19]。AMI 发生后,内皮细胞相关的 miR-126-3p 和 miR-126-5p 在微粒中高度表达^[20]。本研究通过比较 AMI、UA、及正常组患者冠脉血中微粒源性 miRNA-126 表达水平,发现 UA 患者微粒源性 miR-126 表达量明显高于正常组。与本实验结果相一致是 D'Alessandra 等^[21]发现,在 UA 患者 miR-126 表达量上调,并且对 UA 有良好的诊断价值。他们研究结果又显示,ACS 患者心绞痛发作时,内皮细胞特异性的 miR-126 表达水平上调,可能反映了 ACS 期间微循环发生缺血导致内皮功能障碍^[21]。本研究中又发现,AMI 患者 miR-126 表达水平低于正常组。前期几项研究证明,与正常对照组对比,循环中 miR-126 水平在 AMI 患者中显著下降^[22]。上述结果支持了这样假设,miR-126 在内皮细胞中保持着增殖储备状态,以防止动脉粥样硬化病变的形成,而观察到的 miR-126 的表达下调,反映了冠状动脉粥样硬化性心脏病 (coronary artery disease, CAD) 患者的内皮细胞和血小板功能发生障碍^[23]。miR-126 通过上调内皮细胞的 CXCL12,抑制内皮细胞凋亡,这有助于内皮祖细胞动员和内皮细胞的修复,值得注意的是,

AMI 会导致内皮损伤和全身内皮激活。因此,miR-126 表达水平升高可能导致血管损伤^[24-25]。值得注意的是,miR-126 在经过冠状动脉罪犯血管时表达量明显下降,表明其已消耗^[25]。除了内皮细胞外,miR-126 的在血小板表达量较低,但是当血小板激活和血栓形成时,其在循环中表达量明显增加^[26-27]。综上所述,miR-126 在 ACS 发生发展阶段会有动态变化。当患者从 UA 阶段向 AMI 发展并还处于代偿阶段时,miR-126 表达水平明显增加,间接提示冠脉病变逐步加重。但是,当 AMI 后内皮细胞和血小板功能已发生障碍,或出现心血管不良事件时 miR-126 表达会下降。在本研究中 AMI 患者 miR-126 表达水平低于 UA 组,原因可能是因为 AMI 患者不同时间段 miR-126 表达水平不同有关。龙广文等^[28]研究支持上述观点,他们对急性心肌梗死患者症状出现后 4 h(±30 min)、8 h(±30 min)、12 h(±30 min)、24 h(±30 min)、48 h(±30 min)、72 h(±30 min)和 1w(±60 min)时的 miR-126 及 cTnI 水平进行动态观察,发现急性心肌梗死患者的 miR-126 呈时间依赖性并且 miR-126 和 cTnI 表现出相同的趋势,但没有显著的交互作用。

不少文献报道,NLR 不仅参与了 ACS 的发生过程,还参与心血管不良事件发生,如动脉粥样硬化斑块破裂^[29]。近年来,大量研究表明,NLR 对 AMI 有显著的诊断价值,也可作为评估冠心病预后指标^[30]。在本研究,ACS 患者中 NLR 水平明显高于正常组。Aya 等^[31]发现,ST 段抬高型心肌梗死患者 NLR 水平明显高,与我们的研结果一致。此外,基于 miR-126 与 NLR 在 ACS 的发生中的协同作用,本研究进一步绘制 ROC 曲线预测 miR-126 与 NLR 在 ACS 中的诊断价值,发现上述联合变量在 ACS 中的诊断价值较单纯 miR-126 与 NLR 更好,进一步证实了两者在 ACS 的发生发展中存在着协同作用。尽管已有大量研究证实 miR-126 在心血管疾病中的作用,但具体在心血管疾病中扮演怎样的角色仍不明确。因此,需要进一步行细胞学研究和动物模型来深入探索内皮损伤、内皮细胞源微粒中 miR-126 表达在心血管疾病中的确切机制。

此外,本研究对 ACS 患者 miR-126 表达水平与冠脉狭窄程度做了相关性分析。目前冠状动脉造影术是确定冠状动脉狭窄程度的最有效的方法^[32]。然而,但此方法有一些缺点,包括费用高、侵入性手段,而且只能在医院使用复杂的机器来完成等。前期多项研究证明,miR-155 水平与冠状动脉狭窄(Gensini 评分)的严重程度呈反相关^[33],外周血中 miR-133a 水平也与 Gensini 评分呈正相关^[34]。本研究利用 Pearson 相关的方法分析了

ACS 患者中 miR-126 和 Gensini 评分之间的相关性,结果显示,miR-126 的表达与 Gensini 评分呈负相关,上述研究结果表明 miR-126 与 Gensini 评分之间存在着密切的关系。最终,本研究又发现,miR-126 表达与 NLR 水平呈负相关,也表明 miR-126 与 NLR 之间也存在着密切的关系。

本研究结果又显示,三组患者 AST、CK 水平差异具有统计学意义,而且心肌缺血损伤严重组 CK、AST 水平明显高于缺血损伤较轻组。在发生缺氧缺血损伤时,心肌细胞内酶与相关结构分子会释放到血液循环中,成为可以反映心肌损伤程度评估的标志物。CK、AST 等是广泛存在于心肌、骨骼肌细胞和平滑肌细胞中,在一定程度上可以用于判断心肌损伤程度,但其特异度相对较差^[35]。AMI 后导致心室重塑影响收缩和舒张功能,是心力衰竭的病因,也是心力衰竭加重的诱因。EF 值是评价左室收缩功能最常用的指标,也是预测收缩性心功能不全患者临床预后的重要指标^[36]。本研究中 AMI 患者 EF 值最低,并且三组间有差异,说明纳入为 AMI 组的患者左室收缩功能已出现障碍。

然而,本研究仍有一些局限性。首先,样本量较少。其次,检测 miR-126 水平比检测 NLR 更贵,长期检测会增加患者的经济负担。再次,临床实验中 miR-126 与 Gensini 评分,miR-126 与 NLR 的明确关系尚不清楚。在未来研究中加入相关实验,探讨 miR-126 与 NLR 的关系,并证明研究结果。但我们相信在检验技术的进一步发展下,miRNA-126 可能成为 ACS 早期诊断与治疗的新靶点。

参考文献

- [1] Wang Y, Liu J, Chen X, et al. Dysfunctional endothelial-derived microparticles promote inflammatory macrophage formation via NF- κ B and IL-1 β signal pathways[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(1):476-486.
- [2] Small EM, Olson EN. Pervasive roles of microRNAs in cardiovascular biology [J]. *Nature*, 2011, 469(7330):336-342.
- [3] Centner AM, Bhide PG, Salazar G. Nicotine in Senescence and Atherosclerosis[J]. *Cells*, 2020, 9(4):1035.
- [4] Alexandru N, Costa A, Constantin A, et al. Microparticles: From Biogenesis to Biomarkers and Diagnostic Tools in Cardiovascular Disease[J]. *Curr Stem Cell Res Ther*, 2017, 12(2):89-102.
- [5] Zhu H, Fan GC. Extracellular/circulating microRNAs and their potential role in cardiovascular disease[J]. *Am J Cardiovasc Dis*, 2011, 1(2):138-149.
- [6] Welten SM, Goossens EA, Quax PH, et al. The multifactorial nature of microRNAs in vascular remodelling [J]. *Cardiovasc Res*, 2016, 110(1):6-22.
- [7] Widmer RJ, Lerman LO, Lerman A. MicroRNAs: small molecule, big potential for coronary artery disease[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(22):1750-1752.
- [8] Harris TA, Yamakuchi M, Ferlito M, et al. MicroRNA-126 regulates endothelial expression of vascular cell adhesion molecule 1[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(5):1516-1521.
- [9] Jansen F, Yang X, Hoelscher M, et al. Endothelial microparticle-mediated transfer of MicroRNA-126 promotes vascular endothelial cell repair via SPRED1 and is abrogated in glucose-damaged endothelial microparticles[J]. *Circulation*, 2013, 128(18):2026-2038.
- [10] Jansen F, Yang X, Proebsting S, et al. MicroRNA expression in circulating microvesicles predicts cardiovascular events in patients with coronary artery disease[J]. *J Am Heart Assoc*, 2014, 3(6):e001249.
- [11] Gazi E, Bayram B, Gazi S, et al. Prognostic Value of the Neutrophil-Lymphocyte Ratio in Patients With ST-Elevated Acute Myocardial Infarction[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2015, 21(2):155-159.
- [12] Nilsson L, Wieringa WG, Pundziute G, et al. Neutrophil/Lymphocyte ratio is associated with non-calcified plaque burden in patients with coronary artery disease [J]. *PLoS One*, 2014, 9(9):e108183.
- [13] Stakos DA, Kambas K, Konstantinidis T, et al. Expression of functional tissue factor by neutrophil extracellular traps in culprit artery of acute myocardial infarction[J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(22):1405-1414.
- [14] 中国医师协会急诊医师分会, 国家卫计委能力建设与继续教育中心急诊学专家委员会, 中国医疗保健国际交流促进会急诊急救分会. 急性冠脉综合征急诊快速诊治指南(2019)[J]. *临床急诊杂志*, 2019, 20(4):253-262.
- [15] Small EM, Olson EN. Pervasive roles of microRNAs in cardiovascular biology [J]. *Nature*, 2011, 469(7330):336-342.
- [16] Wang R, Dong LD, Meng XB, et al. Unique MicroRNA signatures associated with early coronary atherosclerotic plaques[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 464(2):574-579.
- [17] Wang W, Li T, Gao L, et al. Diagnostic and prognostic impact of circulating microRNA-208b and microRNA-499 in patients with acute coronary syndrome[J]. *Biomark Med*, 2020, 14(2):87-95.
- [18] Li XD, Yang YJ, Wang LY, et al. Elevated plasma miRNA-122, -140-3p, -720, -2861, and -3149 during early period of acute coronary syndrome are derived from peripheral blood mononuclear cells [J]. *PLoS One*, 2017, 12(9):e0184256.
- [19] Rasmussen KD, Simmini S, Abreu-Goodger C, et al. The miR-144/451 locus is required for erythroid homeostasis[J]. *J Exp Med*, 2010, 207(7):1351-1358.
- [20] Cheng XW, Wan YF, Zhou Q, et al. MicroRNA-126 inhibits endothelial permeability and apoptosis in apolipoprotein E-knockout mice fed a high-fat diet [J].

- Mol Med Rep, 2017, 16(3): 3061-3068.
- [21] DAlessandra Y, Carena MC, Spazzafumo L, et al. Diagnostic potential of plasmatic MicroRNA signatures in stable and unstable angina[J]. PLoS One, 2013, 8(11): e80345.
- [22] Ewelina K, Eljaszewicz A, Kazimierczyk R, et al. Altered microRNA dynamics in acute coronary syndrome[J]. Postepy Kardiologii Interwencyjnej, 2020, 16(3): 287-293.
- [23] Fichtlscherer S, De Rosa S, Fox H, et al. Circulating microRNAs in patients with coronary artery disease[J]. Circ Res, 2010, 107(5): 677-684.
- [24] Zernecke A, Bidzhekov K, Noels H, et al. Delivery of microRNA-126 by apoptotic bodies induces CXCL12-dependent vascular protection[J]. Sci Signal, 2009, 2(100): ra81.
- [25] De Rosa S, Fichtlscherer S, Lehmann R, et al. Transcoronary concentration gradients of circulating microRNAs[J]. Circulation, 2011, 124(18): 1936-1944.
- [26] Zampetaki A, Willeit P, Tilling L, et al. Prospective study on circulating MicroRNAs and risk of myocardial infarction[J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 60(4): 290-299.
- [27] de Boer HC, van Solingen C, Prins J, et al. Aspirin treatment hampers the use of plasma microRNA-126 as a biomarker for the progression of vascular disease[J]. Eur Heart J, 2013, 34(44): 3451-3457.
- [28] Long G, Wang F, Duan Q, et al. Human circulating microRNA-1 and microRNA-126 as potential novel indicators for acute myocardial infarction[J]. Int J Biol Sci, 2012, 8(6): 811-818.
- [29] Lucas AR, Korol R, Pepine CJ. Inflammation in atherosclerosis: some thoughts about acute coronary syndromes[J]. Circulation, 2006, 113(17): e728-732.
- [30] Gao C, Zhao D, Wang J, et al. Clinical significance and correlation of microRNA-21 expression and the neutrophil-lymphocyte ratio in patients with acute myocardial infarction[J]. Clinics (Sao Paulo), 2019, 74: e1237.
- [31] Ayca B, Akin F, Celik O, et al. Neutrophil to Lymphocyte Ratio is Related to Stent Thrombosis and High Mortality in Patients With Acute Myocardial Infarction[J]. Angiology, 2015, 66(6): 545-552.
- [32] Members T F, Montalescot G, Sechtem U, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease; the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology[J]. Eur Heart J, 2013, 34(38): 2949-3003.
- [33] Zhu GF, Yang LX, Guo RW, et al. microRNA-155 is inversely associated with severity of coronary stenotic lesions calculated by the Gensini score[J]. Coron Artery Dis, 2014, 25(4): 304-310.
- [34] Wang F, Long G, Zhao C, et al. Plasma microRNA-133a is a new marker for both acute myocardial infarction and underlying coronary artery stenosis[J]. J Transl Med, 2013, 11: 222.
- [35] 刘辰庚, 梁巍, 王培昌. 成年人脑脊液 CK, AST, LDH 和 GPx 活性检测对脑血管病的鉴别诊断价值[J]. 现代检验医学杂志, 2018, 33(5): 4-7.
- [36] 余航, 肖懿慧, 郜珊珊, 等. 急性心肌梗死患者血清脂蛋白相关磷脂酶 A2 水平与左室射血分数的关系[J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(11): 2870-2875.

(收稿日期: 2021-08-19)