

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2024. 01. 003

心血管疾病专题

# 慢性心力衰竭合并心房颤动患者血清 miR-126、miR-222 与心功能和主要不良心血管事件的关系

王玉巧, 赵艳丽, 宋梦仙, 张欢, 何红, 王莹



基金项目: 江苏省卫生健康委医学科研立项项目(ZDXKA2021125)

作者单位: 222002 江苏连云港, 徐州医科大学附属连云港医院心内科

通信作者: 王莹, E-mail: 761295271@qq.com

**【摘要】目的** 分析慢性心力衰竭(CHF)合并心房颤动(AF)患者血清微小核糖核酸(miR)-126、miR-222与心功能和主要不良心血管事件(MACE)的关系。**方法** 选取2020年1月—2022年10月徐州医科大学附属连云港医院心内科收治的CHF合并AF患者120例为AF组,根据纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级分为I级22例、II级29例、III级26例、IV级43例。随访3个月,根据是否发生MACE分为MACE亚组和非MACE亚组;选取同期收治的未合并AF的CHF患者100例为非AF组。另选取同期医院体检健康志愿者80例为健康对照组。检测并比较3组及不同NYHA心功能分级CHF合并AF患者血清miR-126、miR-222水平;分析CHF合并AF患者血清miR-126、miR-222水平与NYHA心功能分级的相关性;多因素Logistic回归分析CHF合并AF患者发生MACE的影响因素。受试者工作特征(ROC)曲线分析血清miR-126、miR-222水平对CHF合并AF患者发生MACE的预测价值。**结果** 血清miR-126、miR-222水平AF组<非AF组<健康对照组( $F/P=277.894 / <0.001, 410.653 / <0.001$ );血清miR-126、miR-222水平I级、II级、III级、IV级依次降低( $F/P=147.517 / <0.001, 115.625 / <0.001$ );CHF合并AF患者血清miR-126、miR-222水平与NYHA心功能分级呈负相关( $r_s=-0.501, -0.496, P$ 均<0.001)。随访3个月,CHF合并AF患者120例MACE发生率为31.67%(38/120),NYHA心功能分级III~IV级和N末端前体B型钠尿肽升高为CHF合并AF患者MACE的独立危险因素[OR(95%CI)=1.872(1.381~2.538)、1.002(1.000~1.004)],血清miR-126升高、miR-222升高为独立保护因素[OR(95%CI)=0.679(0.535~0.862)、0.531(0.379~0.743)];血清miR-126、miR-222及二者联合预测CHF合并AF患者发生MACE的AUC分别为0.734、0.741、0.839,二者联合优于各自单独预测效能( $Z=4.235, 4.136, P=0.013, 0.014$ )。**结论** CHF合并AF患者的血清miR-126、miR-222水平降低,与心功能降低和MACE发生有关,血清miR-126、miR-222水平联合检测对CHF合并AF患者MACE具有较高的预测效能。

**【关键词】** 慢性心力衰竭;心房颤动;微小核糖核酸-126;微小核糖核酸-222;主要不良心血管事件;预测价值

**【中图分类号】** R541.6; R541.75

**【文献标识码】** A

**The relationship between serum miR-126, miR-222, cardiac function, and major adverse cardiovascular events in patients with chronic heart failure complicated with atrial fibrillation** Wang Yuqiao, Zhao Yanli, Song Mengxian, Zhang Huan, He Hong, Wang Ying.

Department of Internal Medicine-Cardiovascular, Lianyungang Hospital Affiliated to Xuzhou Medical University, Jiangsu Province, Lianyungang 222002, China

Corresponding author: Wang Ying, E-mail: 761295271@qq.com

Funding program: Jiangsu Provincial Health Commission Medical Research Project (ZDXKA2021125)

**【Abstract】 Objective** To analyze the relationship between serum miR-126, miR-222, cardiac function, and major adverse cardiovascular events (MACE) in patients with chronic heart failure (CHF) and atrial fibrillation (AF). **Methods** 120 patients with CHF combined with AF admitted to the Cardiology Department of Lianyungang Hospital Affiliated to Xuzhou Medical University from January 2020 to October 2022 were selected as the AF group. According to the New York Heart Association (NYHA) cardiac function classification, they were divided into Grade I 22 cases, Grade II 29 cases, Grade III 26 cases, and Grade IV 43 cases. Follow up for 3 months and divide into MACE subgroup and non-MACE subgroup based on the occurrence of MACE. 100 CHF patients without concomitant AF admitted during the same period were selected as the non-AF group. Another 80 healthy volunteers who underwent physical examinations in hospitals during the same period were selected as the healthy control group. Detect and compare the serum levels of miR-126 and miR-222 in three groups of CHF patients

with AF and different NYHA heart function grades. Analyze the correlation between serum miR-126, miR-222 levels and NYHA cardiac function grading in patients with CHF combined with AF. Multivariate logistic regression analysis on the influencing factors of MACE in patients with CHF and AF. The predictive value of receiver operating characteristic (ROC) curve analysis of serum miR-126 and miR-222 levels for MACE in patients with CHF and AF. **Results** The levels of serum miR-126 and miR-222 in the AF group < non AF group < healthy control group ( $F/P=277.894/<0.001, 410.653/<0.001$ ). The levels of serum miR-126 and miR-222 in grades I, II, III, and IV decreased sequentially ( $F/P=147.517/<0.001, 115.625/<0.001$ ). The serum levels of miR-126 and miR-222 in patients with CHF combined with AF were negatively correlated with NYHA cardiac function grading ( $r_s = -0.501$  and  $-0.496, P<0.001$ ). During a 3-month follow-up, the incidence of MACE in 120 patients with CHF and AF was 31.67% (38/120). NYHA heart function grades III-IV and elevated N-terminal precursor B-type natriuretic peptide were independent risk factors for MACE in CHF and AF patients [ $OR (95\% CI) = 1.872 (1.381 - 2.538), 1.002 (1.000 - 1.004)$ ]. Elevated serum miR-126 and miR-222 were independent protective factors [ $OR (95\% CI) = 0.679 (0.535 - 0.862), 0.531 (0.379 - 0.743)$ ]. The AUC of serum miR-126, miR-222, and their combination in predicting MACE in CHF patients with AF were 0.734, 0.741, and 0.839, respectively. The combination of the two was superior to their individual predictive efficacy ( $Z=4.235, 4.136, P=0.013, 0.014$ ). **Conclusion** The decrease in serum miR-126 and miR-222 levels in patients with CHF combined with AF is related to decreased heart function and the occurrence of MACE. The combined detection of serum miR-126 and miR-222 levels has a high predictive power for MACE in patients with CHF combined with AF.

**【Key words】** Chronic heart failure; Atrial fibrillation; Micro ribonucleic acid-126; Micro ribonucleic acid-222; Major adverse cardiovascular events; Predictive value

慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)为各种慢性心脏病基础上逐年发展为心脏疾病的终末阶段,心房颤动(atrial fibrillation, AF)是CHF患者常见的心律失常,可进一步加剧CHF患者心功能恶化,增加主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE)发生风险<sup>[1-2]</sup>。寻找可准确评估CHF合并AF患者心功能和预测MACE发生的血清标志物对预后改善至关重要。相关报道证实,炎症反应介导的心肌纤维化参与了CHF合并AF过程<sup>[3]</sup>。微小核糖核酸(micro ribonucleic acid, miR)可通过调控多种机制参与AF发生发展<sup>[4]</sup>。miR-126是一种血管内皮特异表达miR,能通过抑制血管细胞黏附分子1表达抑制心肌炎性反应发生发展<sup>[5]</sup>。miR-126与心力衰竭和AF患者病情程度相关<sup>[6]</sup>。miR-222是一种心血管系统特异性表达miR,能通过调节多种靶基因抑制心肌炎性反应,miR-222与心力衰竭患者AF发生有关<sup>[7]</sup>。现分析CHF合并AF患者血清miR-126、miR-222与心功能和MACE的关系,以期降低CHF合并AF患者的MACE发生率提供理论依据,报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 选取2020年1月—2022年10月徐州医科大学附属连云港医院心内科收治的CHF合并AF患者120例为AF组,男76例、女44例,年龄36~82(55.81±9.65)岁;CHF病程1~7(4.87±1.83)年;根据纽约心脏病协会(New York Heart Association, NYHA)心功能分级<sup>[8]</sup>: I级22例, II级29例, III级26例, IV级43例;合并症:高血压37例,糖尿病28例,高

脂血症18例;吸烟40例;饮酒18例。未合并AF的CHF患者100例为非AF组,男63例、女37例,年龄37~79(55.89±9.04)岁;CHF病程1~8(4.67±1.59)年。另选取医院同期体检健康者80例为健康对照组,男51例、女29例;年龄18~75(54.47±8.51)岁。3组性别、年龄比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究已经获得医院伦理委员会批准(XYFY2019-0648),患者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 纳入标准:(1) CHF诊断标准参考《慢性心力衰竭基层诊疗指南(2019年)》<sup>[8]</sup>:具备心力衰竭症状和/或体征,利钠肽升高并符合以下任一条:①心脏舒张功能异常;②左心室肥厚和/或左心房扩大;(2) AF诊断标准参考《心房颤动基层诊疗指南(2019年)》<sup>[9]</sup>:经体表心电图或单导联心电记录装置记录到心房颤动心电图且持续超过30s;(3) 临床资料完整。排除标准:(1) 退行性病变、器质性心脏病、遗传等非CHF导致的AF;(2) 合并急慢性感染、自身免疫性疾病;(3) 急性心力衰竭或慢性心力衰竭急性失代偿;(4) 妊娠及哺乳期妇女;(5) 精神疾病;(6) 伴有恶性肿瘤;(7) 肝肾功能不全;(8) 先天性、风湿性心脏病所致心力衰竭。

## 1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清miR-126、miR-222水平检测:收集患者入院次日和健康对照组体检时空腹肘静脉血3ml,离心留取上层血清待测。采用实时荧光定量聚合酶链式反应(RT-PCR)检测血清miR-126、miR-222水平。具体

过程如下:使用 TRIzol 试剂盒 [购自生工生物工程(上海)股份有限公司,货号 B511321]提取血清总 RNA。按照 TaKaRa 逆转录试剂盒(购自上海金畔生物科技有限公司,货号 RR013B)说明书将 RNA 逆转录为 cDNA。最后使用 RT-PCR 系统(购自西安天隆科技有限公司,型号 Genesy 96T)并按照 PCR 试剂盒(购自北京百迈客生物科技有限公司,货号 RK02006)说明书进行扩增。引物由生工生物工程(上海)股份有限公司设计、合成,以 U6 作为内参。内参 U6 上游引物 5'-AGAAACACGTCTGGCTAGGAG-3'、下游引物 5'-GCATGAAGGCAAGTTGGGTAG-3'; miR-126 上游引物 5'-TGGCAGAAAACAACCTGAACC-3'、下游引物 5'-CCTCAAACCTCCAAAAGACCACTG-3'; miR-222 上游引物 5'-TGATTGCACCCACCCTGTAG-3'、下游引物 5'-GGTCCCAGCTTTTCCGTTTC-3'。反应总体积共 25  $\mu$ l, cDNA 1  $\mu$ l、上下游引物各 1  $\mu$ l、2  $\times$  Hieff<sup>®</sup> PCR Master Mix 10  $\mu$ l、去离子水 7  $\mu$ l; 扩增循环参数:90 $^{\circ}$ C 5 min, 90 $^{\circ}$ C 30 s、60 $^{\circ}$ C 25 s、70 $^{\circ}$ C 26 s, 共计 35 次。采用 2<sup>- $\Delta\Delta$ CT</sup>法计算血清 miR-126、miR-222 相对表达量。

1.3.2 心功能检测:所有患者入院次日使用美国 GE 公司生产的 Voluson E8 彩色多普勒超声诊断仪行超声心动图检测,通过 Simpson 法测量左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、左心室舒张末期径(left ventricular end diastolic diameter, LVEDD);并于入院次日采集空腹肘静脉血 3 ml 使用武汉明德生物科技股份有限公司提供的免疫层析法试剂盒检测 N 末端前体 B 型钠尿肽(N-terminal pro B type natriuretic peptide, NT-proBNP)水平。

1.3.3 预后及分组:CHF 并发 AF 患者出院后通过门诊复查或电话回访的方式随访 3 个月,随访起始于患者出院当天,随访终止事件为随访至 2023 年 1 月或发生 MACE; MACE 包括再发心力衰竭入院、严重心律失常、心绞痛、心源性死亡、缺血性脑卒中、急性心肌梗死等<sup>[9]</sup>。根据是否发生 MACE 分为 MACE 亚组和非 MACE 亚组。

1.4 统计学方法 选用 SPSS 26.0 统计学软件进行数据处理。计数资料以频数或率(%)表示,比较采用  $\chi^2$  检验(或校正  $\chi^2$  检验);符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,2 组间比较采用 *t* 检验(或校正 *t* 检验),多组间比较采用 *F* 检验(单因素方差分析),组内两两比较采用 LSD 检验;非正态分布的计量资料以 *M*(*Q*<sub>1</sub>, *Q*<sub>3</sub>)表示,比较采用 *Z* 检验;趋势分析采用两分类转化后的 Cochran Armitage 趋势检验。CHF 合并 AF 患者血清 miR-126、miR-222 水平与 NYHA 心功能分级的相

关性采用 Spearman 相关性分析; CHF 合并 AF 患者近期 MACE 的影响因素采用多因素 Logistic 回归分析,并据以构建多因子联合应用预测模型(Log P 模型);血清 miR-126、miR-222 水平对 CHF 合并 AF 患者近期 MACE 的预测效能采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 3 组血清 miR-126、miR-222 水平比较 血清 miR-126、miR-222 水平 AF 组 < 非 AF 组 < 健康对照组 (*P* < 0.01),见表 1。

表 1 健康对照组、非 AF 组、AF 组血清 miR-126、miR-222 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 1 Comparison of serum miR-126 and miR-222 levels among healthy control group, non AF group, and AF group

组别	例数	miR-126	miR-222
健康对照组	80	1.45 $\pm$ 0.34	1.11 $\pm$ 0.18
非 AF 组	100	1.27 $\pm$ 0.28	0.86 $\pm$ 0.15
AF 组	120	0.67 $\pm$ 0.16	0.48 $\pm$ 0.15
<i>F</i> 值		277.894	410.653
<i>P</i> 值		< 0.001	< 0.001

2.2 不同 NYHA 心功能分级 CHF 合并 AF 患者血清 miR-126、miR-222 水平比较 血清 miR-126、miR-222 水平 I 级 > II 级 > III 级 > IV 级,差异均有统计学意义 (*P* < 0.01),见表 2。

表 2 不同 NYHA 心功能分级 CHF 合并 AF 患者血清 miR-126、miR-222 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 2 Comparison of serum miR-126 and miR-222 levels in CHF patients with AF and different NYHA heart function grades

NYHA 心功能分级	例数	miR-126	miR-222
I 级	22	0.89 $\pm$ 0.09	0.69 $\pm$ 0.10
II 级	29	0.75 $\pm$ 0.04	0.55 $\pm$ 0.05
III 级	26	0.67 $\pm$ 0.06	0.48 $\pm$ 0.05
IV 级	43	0.50 $\pm$ 0.09	0.33 $\pm$ 0.09
<i>F</i> 值		147.517	115.625
<i>P</i> 值		< 0.001	< 0.001

2.3 AF 组与非 AF 组心功能指标比较 AF 组 LVEF 低于非 AF 组, LVEDD、NT-proBNP 高于非 AF 组 (*P* < 0.01),见表 3。

2.4 CHF 合并 AF 患者血清 miR-126、miR-222 水平与 NYHA 心功能分级的相关性 Spearman 相关性分析显示, CHF 合并 AF 患者血清 miR-126、miR-222 与 NYHA 心功能分级呈负相关(*r*<sub>s</sub> = -0.501、-0.496, *P* 均 < 0.001)。

2.5 2 亚组患者临床资料比较 随访 3 个月,120 例 CHF 合并 AF 患者发生 MACE 38 例(31.67%)。2 亚组患者的性别、年龄、吸烟、饮酒、合并症、用药情况、WBC、Hb、ALT、AST、SCr、BUN、血钙、血钠、APTT、LVEF、LVEDD 比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。而 MACE 亚组患者 CHF 病程、NYHA 分级 III ~ IV 级、血钾、PT、NT-proBNP 高于非 MACE 亚组,miR-126、miR-222 水平低于非 MACE 亚组( $P < 0.05$ ),见表 4。

2.6 CHF 合并 AF 患者发生 MACE 的多因素 Logistic 回归分析 以 CHF 合并 AF 患者发生 MACE 为因变量(赋值:是为“1”;否为“0”),以上述结果中  $P < 0.05$  项目为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示:NYHA 心功能分级 III ~ IV 级、NT-proBNP 升高为 CHF 合并 AF 患者发生 MACE 的独立危险因素,血清 miR-126 升高、miR-222 升高则为独立保护因素( $P < 0.05$ ),见表 5。

表 3 AF 组与非 AF 组心功能指标比较

Tab. 3 Comparison of cardiac function indicators between AF group and non AF group

项目	例数	LVEF( $\bar{x} \pm s, \%$ )	LVEDD( $\bar{x} \pm s, \text{mm}$ )	NT-proBNP [ $M(Q_1, Q_3)$ , ng/L]
非 AF 组	100	45.60 ± 2.77	55.78 ± 3.49	888.35( 571.48, 1595.88)
AF 组	120	39.13 ± 4.38	60.44 ± 4.57	2 290.39( 1 204.77, 3 118.02)
F 值		12.780	8.573	7.028
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

表 4 非 MACE 亚组及 MACE 亚组患者临床资料比较

Tab. 4 Comparison of clinical data between non MACE subgroup and MACE subgroup patients

项目		非 MACE 亚组( $n = 82$ )	MACE 亚组( $n = 38$ )	$\chi^2/Z$ 值	P 值
性别	男	54(65.85)	22(57.89)	0.708	0.400
	女	28(34.15)	16(42.11)		
年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)		54.74 ± 9.44	58.11 ± 9.82	1.796	0.075
CHF 病程( $\bar{x} \pm s$ , 年)		4.59 ± 1.78	5.47 ± 1.80	2.510	0.013
吸烟[例(%)]		26(31.71)	14(36.84)	0.308	0.579
饮酒[例(%)]		9(10.98)	9(23.68)	3.289	0.070
合并症[例(%)]	高血压	25(30.49)	12(31.58)	0.014	0.904
	糖尿病	18(21.95)	10(26.32)	0.277	0.599
	高脂血症	11(13.41)	7(18.42)	0.510	0.475
NYHA 心功能分级[例(%)]	I ~ II 级	42(51.22)	9(23.68)	8.056	0.005
	III ~ IV 级	40(48.78)	29(76.32)		
用药情况[例(%)]	$\beta$ 受体阻滞剂	54(65.85)	31(81.58)	3.108	0.078
	血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素 II 受体拮抗剂	50(60.98)	21(55.26)	0.351	0.554
	胺碘酮	16(19.51)	9(23.68)	0.147	0.701
	华法林	46(56.10)	22(57.89)	0.034	0.853
实验室检查	WBC [ $M(Q_1, Q_3)$ , $\times 10^9/L$ ]	13.76(9.34, 16.57)	13.90(10.17, 18.33)	0.869	0.385
	Hb( $\bar{x} \pm s$ , g/L)	115.04 ± 21.23	110.80 ± 17.88	1.066	0.288
	ALT [ $M(Q_1, Q_3)$ , U/L]	57.35(34.65, 89.97)	55.85(38.88, 93.69)	0.835	0.404
	AST [ $M(Q_1, Q_3)$ , U/L]	89.97(53.11, 136.18)	101.83(65.88, 139.33)	0.970	0.332
	SCr( $\bar{x} \pm s$ , $\mu\text{mol/L}$ )	83.48 ± 17.22	83.61 ± 15.80	0.039	0.969
	BUN( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	5.11 ± 1.49	5.48 ± 1.34	1.307	0.194
	血钙( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	2.55 ± 0.27	2.57 ± 0.95	0.105	0.916
	血钠( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	137.25 ± 4.04	133.32 ± 12.44	1.902	0.064
	血钾 [ $M(Q_1, Q_3)$ , mmol/L]	4.33(4.07, 4.68)	4.58(4.28, 5.41)	2.835	0.005
	PT [ $M(Q_1, Q_3)$ , s]	15.00(12.00, 17.00)	16.00(14.00, 19.00)	2.904	0.004
	APTT( $\bar{x} \pm s$ , s)	28.83 ± 2.83	29.05 ± 3.09	0.385	0.701
	LVEF( $\bar{x} \pm s$ , %)	39.64 ± 4.46	38.04 ± 4.05	1.887	0.062
	LVEDD( $\bar{x} \pm s$ , mm)	59.90 ± 4.60	61.61 ± 4.34	1.931	0.056
NT-proBNP [ $M(Q_1, Q_3)$ , ng/L]	1 866.89(821.81, 2 751.66)	2 901.45(1 958.43, 4 040.04)	4.369	<0.001	
miR-126( $\bar{x} \pm s$ )	0.72 ± 0.15	0.56 ± 0.14	5.549	<0.001	
miR-222( $\bar{x} \pm s$ )	0.53 ± 0.13	0.37 ± 0.14	6.120	<0.001	

表 5 CHF 合并 AF 患者发生 MACE 的多因素 Logistic 回归分析

Tab. 5 Multivariate logistic regression analysis of MACE occurrence in patients with CHF combined with AF

指标	$\beta$ 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
常数	0.171	0.076	5.016	0.025	-	-
CHF 病程长	0.081	0.043	3.602	0.058	1.084	0.997 ~ 1.179
血钾升高	0.025	0.053	0.220	0.639	1.025	0.924 ~ 1.137
PT 升高	0.056	0.038	2.156	0.142	1.058	0.981 ~ 1.141
NYHA 分级 III~IV 级	0.627	0.155	16.287	<0.001	1.872	1.381 ~ 2.538
NT-proBNP 升高	0.002	0.001	5.227	0.022	1.002	1.000 ~ 1.004
miR-126 升高	-0.387	0.122	10.103	0.001	0.679	0.535 ~ 0.862
miR-222 升高	-0.633	0.171	13.636	<0.001	0.531	0.379 ~ 0.743

2.7 血清 miR-126、miR-222 水平预测 CHF 合并 AF 患者发生 MACE 的效能 绘制血清 miR-126、miR-222 水平预测 CHF 合并 AF 患者发生 MACE 的效能 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:血清 miR-126、miR-222 及二者联合预测 CHF 合并 AF 患者发生 MACE 的 AUC 分别为 0.734、0.741、0.839,二者联合优于各自单独预测效能(用 DeLong 法对其差异进行比较)( $Z = 4.235, 4.136, P = 0.013, P = 0.014$ ),见表 6、图 1。

表 6 血清 miR-126、miR-222 水平预测 CHF 合并 AF 患者发生 MACE 的效能分析

Tab. 6 Efficacy analysis of serum miR-126 and miR-222 levels in predicting MACE in patients with CHF and AF

指标	cut-off 值	AUC(95% CI)	敏感度	特异度	约登指数
miR-126	<0.65	0.734 (0.501 ~ 0.947)	0.763	0.695	0.458
miR-222	<0.45	0.741 (0.497 ~ 0.959)	0.711	0.732	0.443
二者联合	-0.54	0.839 (0.720 ~ 0.931)	0.842	0.817	0.659

注:联合应用虚拟指标的阈值按  $\ln(P/1-P)$  模型(无常数项)计算得出。

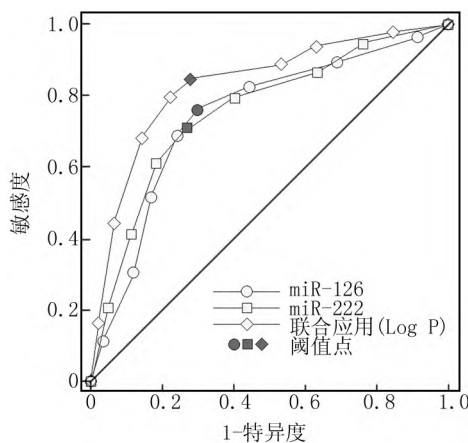


图 1 血清 miR-126、miR-222 水平预测 CHF 合并 AF 患者发生 MACE 的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curve of serum miR-126 and miR-222 levels predicting MACE in patients with CHF and AF

### 3 讨论

CHF 主要通过促进心肌纤维化、自主神经兴奋、心房结构重构等导致心房动作电位和自律性异常,从而诱发 AF,AF 会通过不规则心室节律、心房收缩丧失、心动过速、弥漫性纤维化等过程进一步降低 CHF 患者心功能,二者相互促进形成恶性循环加速疾病进展<sup>[1]</sup>。CHF 合并 AF 不仅能加剧心功能恶化,同时还能降低心脏泵血功能引起心房内血流淤积形成血栓,增加急性心肌梗死、缺血性脑卒中等栓塞疾病风险,导致 MACE 发生率增加,导致不良预后<sup>[10]</sup>。因此,寻找与 CHF 合并 AF 患者心功能以及与 MACE 发生有关的血清标志物,对指导临床预防 MACE 发生和改善患者预后具有重大意义。

AF 的发生和持续发展受到多种因素的共同影响,心肌纤维化导致的心房重构被认为是 AF 发生中重要病理生理机制之一,炎症反应能通过诱导心肌细胞凋亡引起心肌纤维化,再通过心房重构导致 AF 发生<sup>[11]</sup>。近年研究表明,miR 作为一类短链非编码 RNA,能通过调节神经激素、炎症反应、心房重构、电重构等机制参与 AF 发生发展<sup>[12]</sup>。miR-126 是位于人染色体 9q34.3 上的一个 miR,因其特异性表达于血管内皮细胞,并能通过抑制血管细胞黏附分子 1 表达发挥抗炎作用,通过保护血管功能发挥心脑血管保护作用,因此在心力衰竭、心肌梗死等心血管疾病中得以广泛研究<sup>[5]</sup>。既往实验指出<sup>[13]</sup>,上调 miR-126 表达能抑制心脏肥大和心肌梗死大鼠的心肌纤维化,反之会促进心肌纤维化发展。同时有研究报道,内皮祖细胞中 miR-126 表达能预测 CHF 患者心血管疾病死亡风险<sup>[14]</sup>。miR-222 是位于人染色体 Xp11.3 上的一个 miR,特异性表达于心肌细胞、血管平滑肌细胞、内皮细胞等心血管系统,具有重要的心血管系统保护作用<sup>[7]</sup>。近年研究表明<sup>[15]</sup>,miR-222 不仅能通过抑制单核细胞趋化蛋白 1、血管细胞黏附分子 1 等促炎因子生成发挥抗炎作用,同时还能通过抑制 Wnt/ $\beta$ -连环蛋白、转化生长因子- $\beta$ /母亲抗肢瘫同系物信号通路活化,抑制糖尿病和心力衰竭引起的心肌纤维化。Lu 等<sup>[16]</sup>通过基因芯片检测发现,心力衰竭合并 AF 患者血浆 miR-222 低于心力衰竭患者。同时有学者通过生物信息学方法分析发现,miR-222 有助于心力衰竭、心肌梗死等心血管疾病的预测<sup>[17]</sup>。然而关于 miR-126、miR-222 与 CHF 合并 AF 患者心功能和 MACE 的关系尚未可知。

本结果显示,CHF 合并 AF 患者血清 miR-126、miR-222 水平降低,这与既往研究报道结果相符<sup>[6]</sup>;血清 miR-126、miR-222 水平随着 NYHA 心功能分级增加

而降低,且血清 miR-126、miR-222 水平升高是近期 MACE 发生的独立保护因素。这说明血清 miR-126、miR-222 水平降低与 CHF 合并 AF 患者心功能降低密切相关,并且会增加 CHF 合并 AF 患者近期 MACE 的发生风险。分析原因可能是血清 miR-126、miR-222 均具有抗纤维化作用有关。血清 miR-126、miR-222 水平降低可使血管细胞黏附分子 1 等促炎因子活化,激活磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B、Wnt/ $\beta$ -连环蛋白、转化生长因子- $\beta$ /母亲抗肢瘫同系物信号通路,促进心肌纤维化导致 AF 加重,进一步减少心排血量和加重心房内血流淤积,导致心功能持续降低并增加 MACE 发生风险<sup>[18]</sup>。本研究结果还显示,NYHA 心功能分级 III ~ IV 级和 NT-proBNP 升高为 CHF 合并 AF 患者发生 MACE 的独立危险因素,其原因可能是 NYHA 心功能分级和 NT-proBNP 越高表示患者心功能越差,因此 MACE 发生风险更高。目前临床主要依靠 B 型利钠肽或 NT-proBNP 预测 CHF 合并 AF 患者预后,但其受影响因素较多,预测效能存在一定局限性。血清 miR-126、miR-222 水平在 0.65、0.45 时预测 CHF 合并 AF 患者发生 MACE 的 AUC 为 0.734、0.741,联合预测的 AUC 为 0.839,提示联合预测较单一指标预测效能更佳。说明血清 miR-126、miR-222 水平可能成为 CHF 合并 AF 患者发生 MACE 的辅助预测指标,且联合检测血清 miR-126、miR-222 水平能提升预测价值。

综上所述,CHF 合并 AF 患者血清 miR-126、miR-222 水平下降,是 MACE 发生的独立影响因子,血清 miR-126、miR-222 水平联合预测 CHF 合并 AF 患者 MACE 的效能较高。

**利益冲突:** 所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

王玉巧:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写,论文修改;赵艳丽、宋梦仙:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;张欢、何红:进行统计学分析;王莹:提出研究思路,分析试验数据,论文审核

**参考文献**

[1] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2021 概要 [J]. 心脑血管病防治, 2022, 22(4): 20-36, 40. DOI: 10.3969/j.issn.1009-816x.2022.04.002.

[2] Farmakis D, Chrysohoou C, Giamouzis G, et al. The management of atrial fibrillation in heart failure: An expert panel consensus [J]. Heart Fail Rev, 2021, 26(6): 1345-1358. DOI: 10.1007/s10741-020-09978-0.

[3] Li Z, Zhao H, Wang J. Metabolism and chronic inflammation: The links between chronic heart failure and comorbidities [J]. Front Cardiovasc Med, 2021, 8(1): 650278. DOI: 10.3389/fcvm.2021.650278.

[4] 汪尊冬. 微小 RNA 在心房颤动中的研究进展 [J]. 重庆医学,

2022, 51(10): 1783-1787, 1793. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2022.10.035.

[5] 顾燕妮, 谢春毅. miRNA 与动脉粥样硬化炎症机制研究进展 [J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(20): 2544-2549. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2019.20.021.

[6] Wei XJ, Han M, Yang FY, et al. Biological significance of miR-126 expression in atrial fibrillation and heart failure [J]. Braz J Med Biol Res, 2015, 48(11): 983-989. DOI: 10.1590/1414-431X20154590.

[7] 林延艳, 赵林双. microRNA222 在心血管疾病中的研究进展 [J]. 中国糖尿病杂志, 2017, 25(6): 565-568. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6187.2017.06.018.

[8] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 慢性心力衰竭基层诊疗指南(2019 年) [J]. 中华全科医师杂志, 2019, 18(10): 936-947. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2019.10.008.

[9] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 心房颤动基层诊疗指南(2019 年) [J]. 中华全科医师杂志, 2020, 19(6): 465-473. DOI: 10.3760/cma.j.cn114798-20191118-00838.

[10] 孙媛媛, 余其贵, 鲁朝玉, 等. 心力衰竭超声指数联合血清肌钙蛋白 I、脑钠肽对老年舒张性心力衰竭患者不良心血管事件的预测价值分析 [J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(14): 2753-2757. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.14.033.

[11] 全进伟, 吴立群, 谢玉才. 心房颤动与心力衰竭共存的病理机制 [J]. 中华心律失常学杂志, 2021, 25(2): 174-177. DOI: 10.3760/cma.j.cn.113859-20201022-00272.

[12] Li H, Tian X, Ruan Y, et al. Asiatic acid alleviates Ang-II induced cardiac hypertrophy and fibrosis via miR-126/PIK3R2 signaling [J]. Nutr Metab (Lond), 2021, 18(1): 71. DOI: 10.1186/s12986-021-00596-7.

[13] Namino F, Yamakuchi M, Iriki Y, et al. Dynamics of soluble thrombomodulin and circulating miRNAs in patients with atrial fibrillation undergoing radiofrequency catheter ablation [J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2019, 12(25): 1076029619851570. DOI: 10.1177/1076029619851570.

[14] Qiang L, Hong L, Ningfu W, et al. Expression of miR-126 and miR-508-5p in endothelial progenitor cells is associated with the prognosis of chronic heart failure patients [J]. Int J Cardiol, 2013, 168(3): 2082-2088. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.01.160.

[15] Wang Z, Wang Z, Gao L, et al. miR-222 inhibits cardiac fibrosis in diabetic mice heart via regulating Wnt/ $\beta$ -catenin-mediated endothelium to mesenchymal transition [J]. J Cell Physiol, 2020, 235(3): 2149-2160. DOI: 10.1002/jcp.29119.

[16] Lu Y, Hou S, Huang D, et al. Expression profile analysis of circulating microRNAs and their effects on ion channels in Chinese atrial fibrillation patients [J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(1): 845-853. DOI: 10.21203/rs.2.15759/v1.

[17] 姚道敏, 谢亮, 宫剑滨, 等. 基于生物信息学方法分析心肌梗死大鼠 miRNA 芯片 [J]. 中国药理学通报, 2021, 37(5): 673-680. DOI: 10.3969/j.issn.1001-4978.2021.05.015.

[18] Moghaddam AS, Afshari JT, Esmacili SA, et al. Cardioprotective microRNAs: Lessons from stem cell-derived exosomal microRNAs to treat cardiovascular disease [J]. Atherosclerosis, 2019, 285: 1-9. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.03.016.

(收稿日期: 2023-09-11)