

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2023.11.014

❖ 临床研究 ❖

# 血清 miR-499-5p、miR-423-5p 及 miR-210-3p 水平对冠心病患者并发左心室肥厚的预测价值

陈少鹏<sup>1</sup>, 李秀琴<sup>2</sup>, 王素星<sup>2</sup>, 邵伟华<sup>2</sup>, 白雪冬<sup>2</sup>, 姚丽霞<sup>2</sup>

(河北省人民医院, 1. 预防保健科; 2. 老年心血管病内二科, 河北 石家庄 050051)

**【摘要】目的:** 探讨血清 miR-499-5p、miR-423-5p 及 miR-210-3p 水平对冠心病患者并发左心室肥厚的预测价值。**方法:** 选取 198 例冠心病患者为研究对象, 根据是否并发左心室肥厚分为并发组 ( $n=82$ ) 和未并发组 ( $n=116$ )。比较两组患者一般资料、血清 miR-499-5p、miR-423-5p、miR-210-3p、血脂及细胞因子水平, Logistic 回归分析影响冠心病患者并发左心室肥厚的因素, 受试者工作特征曲线 (ROC) 分析血清 miR-499-5p、miR-423-5p 及 miR-210-3p 水平对冠心病患者并发左心室肥厚的预测价值。**结果:** 两组患者高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 及低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 水平无统计学差异 ( $P>0.05$ )。并发组患者年龄、血清 miR-499-5p、miR-423-5p、miR-210-3p 及总胆固醇 (TC) 水平、中性粒细胞/淋巴细胞 (NLR) 及血小板/淋巴细胞比值 (PLR) 高于未并发组 ( $P<0.05$ )。Logistic 回归分析结果显示, 患者年龄大、血清 miR-499-5p、miR-423-5p、miR-210-3p 及 TC 水平较高、NLR 及 PLR 值较高是导致患者冠心病患者并发左心室肥厚的相关因素 ( $P<0.05$ )。ROC 曲线分析显示, 年龄、miR-499-5p、miR-423-5p、miR-210-3p、TC、NLR 及 PLR 对预测冠心病患者并发左心室肥厚均较高价值, 且各指标联合预测的价值更高 ( $P<0.05$ )。**结论:** 患者年龄大、微小核核酸 (miR-499-5p、miR-423-5p、miR-210-3p) 及 TC 水平较高、NLR 及 PLR 值较高是导致冠心病患者并发左心室肥厚风险因素, 微小核核酸、TC、NLR 及 PLR 联合检测对预测冠心病患者并发左心室肥厚有较高价值。

**【关键词】** 冠心病; 左心室肥厚; 血清 miR-499-5p; 血清 miR-423-5p; 血清 miR-210-3p; 预测价值

**【中图分类号】** R544.1 **【文献标志码】** A

## Predictive value of serum miR-499-5p, miR-423-5p, and miR-210-3p levels in patients with coronary heart disease complicated with left ventricular hypertrophy

CHEN Shao-peng<sup>1</sup>, LI Xiu-qin<sup>2</sup>, WANG Su-xing<sup>2</sup>, SHAO Wei-hua<sup>2</sup>, BAI Xue-dong<sup>2</sup>, YAO Li-xia<sup>2</sup>

(1. Department of Prevention and Health; 2. Department of Elderly Cardiovascular Disease Internal Medicine II, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, Hebei, China)

**【Abstract】 Objective:** To investigate the predictive value of serum miR-499-5p, miR-423-5p and miR-210-3p levels in patients with coronary heart disease complicated with left ventricular hypertrophy. **Methods:** 198 patients with coronary heart disease were selected and divided into concurrent group ( $n=82$ ) and non-concurrent group ( $n=116$ ) according to whether left ventricular hypertrophy was complicated. The general data of the two groups of patients were compared, serum miR-499-5p, miR-423-5p, miR-210-3p levels, blood lipid and serum cytokine levels. Logistic regression analysis was used to analyze the factors that affect left ventricular hypertrophy in patients with coronary heart disease. Receiver operating characteristic curve (ROC) was used to analyze the predictive value of serum miR-499-5p, miR-423-5p, and miR-210-3p levels in patients with coronary heart disease complicated with left ventricular hypertrophy. **Results:** There was no significant difference between the levels of high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) between the two groups ( $P>0.05$ ). The age, serum levels of miR-499-5p, miR-423-5p and miR-210-3p, total cholesterol (TC), neutrophil/lymphocyte (NLR) and platelet/lymphocyte ratio (PLR) were higher than those in the non-concurrent group ( $P<0.05$ ). The results of Logistic analysis showed that the age, miR-499-5p, miR-423-5p, miR-210-3p, TC, NLR and PLR levels were all relevant factors affecting patients with left ventricular hypertrophy ( $P<0.05$ ). ROC curve analysis showed that the age, miR-499-5p, miR-423-5p, miR-210-3p, TC, NLR and PLR had high sensitivity and specificity in predicting whether left ventricular hypertrophy was complicated, and the combined prediction of various indicators had higher value ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** Age, micronu-

基金项目: 河北省卫生计生委医学科学研究重点课题(20180147)

作者简介: 陈少鹏(1984-), 男, 硕士, 主治医师。E-mail: xiuqinli2019@163.com

通讯作者: 姚丽霞, 博士。E-mail: yaolx2022@163.com

cleic acids (miR-499-5p, miR-423-5p, miR-210-3p), TC, NLR and PLR levels will lead to an increased risk of left ventricular hypertrophy in patients with coronary heart disease. Combined detection of micronucleic acids, TC, NLR, and PLR has high value in predicting left ventricular hypertrophy in patients with coronary heart disease.

**[Key words]** Coronary heart disease; Left ventricular hypertrophy; Serum miR-499-5p; Serum miR-423-5p; Serum miR-210-3p; Predictive value

冠心病由冠状动脉狭窄或阻塞引起,可造成血流受限,并诱发心肌缺血,导致患者出现心绞痛及心肌梗塞等临床病症,严重影响患者生活质量及生命安全<sup>[1-2]</sup>。冠心病患者冠状动脉发生狭窄或阻塞,影响心肌供血,将导致心肌质量增加,进而发生左心室肥厚<sup>[3]</sup>。若患者冠状动脉疾病持续存在,则可能导致左心室肥厚病症加重,易使患者出现心肌缺血、心律失常及心绞痛等病症,造成患者预后更差<sup>[4]</sup>。目前临床多采用超声心电图检测左心室质量评估是否发生左心室肥厚,但该种方式在早期预测方面有所不足。血清 miR-499-5p、miR-423-5p、miR-210-3p 均为微小 RNA,研究<sup>[5-6]</sup>表明,其与心血管疾病密切相关,可能作为潜在生物标志物,用于心血管疾病的早期诊断和疾病进展的监测。但目前临床上关于血清 miR-499-5p、miR-423-5p、miR-210-3p 在冠心病患者并发左心室肥厚方面表达及预测的相关研究较少。本研究旨在探讨血清 miR-499-5p、miR-423-5p、miR-210-3p 水平对冠心病患者并发左心室肥厚预测价值。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2021 年 1 月至 2022 年 12 月河北省人民医院体检的 198 例冠心病患者为研究对象,根据患者是否并发左心室肥厚分为并发组( $n = 82$ )及未并发组( $n = 116$ )。本研究经院伦理委员会审核批准,患者及家属知情同意。纳入标准:(1)符合左心室肥厚诊断标准<sup>[7]</sup>,经超声心电图检测后,若男性左心室质量指数  $> 125 \text{ g/m}^2$ ,女性左心室质量指数  $> 110 \text{ g/m}^2$ ,且左心室后壁厚度  $\geq 12 \text{ mm}$ ,则诊断为左心室肥厚。(2)入组体检本人知情同意;(3)患者依从性较好,且临床资料完整;(4)患者符合冠心病诊断标准<sup>[8]</sup>;(5)患者年龄  $> 18$  岁。排除标准:(1)患有精神类疾病或无法正常沟通者;(2)合并其他心脏疾病者;(3)患有恶性肿瘤者;(4)合并肝肾功能不全者。

### 1.2 方法

1.2.1 微小核糖核酸检测 体检当日清晨抽取患者空腹静脉血 5 mL,离心后取上清液,置于  $-80 \text{ }^\circ\text{C}$  冰箱中保存备用;采用 RT-qPCR 检测患者血清 miR-499-5p、miR-423-5p、miR-210-3p 水平,同时以  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  方式对其水平进行表达,反应条件设置为

$95 \text{ }^\circ\text{C}$  下变性 2 min,随后在  $94 \text{ }^\circ\text{C}$  下变性 20 s,  $60 \text{ }^\circ\text{C}$  退火,延伸 34 s,共 45 个循环;miR-499-5p 的引物为 5'-CGTGTGACCAAGTCTGGGGTCAAAGAGAAG-3' 及 5'-TGTGTGACGGTCATGAGCTTGTGAGGTTTC-3';miR-423-5p 的引物为 5'-CCGCCAATIGCGATTC-3' 及 5'-CCCTCAACTCGGCTTC-3';miR-210-3p 的引物为 5'-CCTCAGCGAGCGGAGCACAACTC-3' 及 5'-TGCCTTCCTCTATATTCCAG-3'。

1.2.2 血脂检测 体检当日清晨抽取患者空腹静脉血 3 mL,采用罗氏 Cobas C701 全自动生化分析仪检测患者总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)及低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平。

1.2.3 血清细胞因子检测 体检当日清晨抽取患者空腹静脉血 3 mL,采用全自动血细胞分析仪检测中性粒细胞计数、血小板计数及淋巴细胞计数。

### 1.3 观察指标

(1)一般资料:包含性别、年龄、体质指数、是否吸烟、是否饮酒、是否患有糖尿病及是否有家族史等。(2)微小核糖核酸:包括血清 miR-499-5p、miR-423-5p、miR-210-3p 水平。(3)血脂:包括 TC、HDL-C 及 LDL-C 水平。(4)血清细胞因子:包括中性粒细胞/淋巴细胞(NLR)及血小板/淋巴细胞比值(PLR)。(5)各差异指标对患者并发左心室肥厚的预测价值。

### 1.4 统计学分析

采用 SPSS21.0 软件对数据进行处理与分析。计量资料符合正态分布且方差齐性,以  $(\bar{x} \pm s)$  表示,组间比较行独立样本  $t$  检验;计数资料以  $[n (\%)]$  表示,组间比较行独立样本  $\chi^2$  检验;影响因素采用 Logistic 回归分析;预测价值采用 ROC 曲线分析。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者一般资料比较

两组患者性别、体质指数、是否吸烟、是否饮酒、是否患有糖尿病及是否有家族史占比差异无统计学意义( $P > 0.05$ );并发组患者年龄高于未并发组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

### 2.2 两组患者血清微小核酸比较

并发组患者血清 miR-499-5p、miR-423-5p 及 miR-210-3p 水平均高于未并发组,差异有统计学意

义 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 1 两组患者一般资料比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

资料	并发组 ( $n=82$ )	未并发组 ( $n=116$ )	$t/\chi^2$ 值	$P$ 值
男/女 (例)	45/37	59/57	0.311	0.577
年龄 (岁)	62.67 ± 4.46	58.35 ± 5.15	6.140	<0.001
体质量指数 ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	24.23 ± 1.14	23.97 ± 1.01	1.691	0.092
吸烟 (是/否, 例)	11/71	19/97	0.328	0.567
饮酒 (是/否, 例)	16/66	24/92	0.041	0.839
患有糖尿病 (是/否, 例)	7/75	12/104	0.181	0.670
有家族史 (是/否, 例)	5/77	9/107	0.202	0.653

表 2 两组患者血清微小 RNA 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	miR-499-5p	miR-423-5p	miR-210-3p
并发组 ( $n=82$ )	1.13 ± 0.30	1.26 ± 0.23	4.25 ± 0.87
未并发组 ( $n=116$ )	0.86 ± 0.21	0.80 ± 0.25	3.44 ± 0.74
$t$ 值	7.452	7.499	7.050
$P$ 值	<0.001	<0.001	<0.001

### 2.3 两组患者血脂及血清细胞因子比较

两组患者 HDL-C 及 LDL-C 水平差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。并发组患者 TC 水平、NLR 及 PLR 值高于未并发组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 两组患者血脂及血清细胞因子比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	TC (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	NLR	PLR
并发组 ( $n=82$ )	6.93 ± 1.88	1.42 ± 0.35	2.84 ± 0.46	3.23 ± 0.66	167.56 ± 12.08
未并发组 ( $n=116$ )	5.53 ± 1.54	1.36 ± 0.29	2.91 ± 0.38	2.84 ± 0.53	156.41 ± 10.73
$t$ 值	5.746	1.315	1.169	4.603	6.835
$P$ 值	<0.001	0.190	0.244	<0.001	<0.001

### 2.4 影响冠心病患者并发左心室肥厚的因素

以是否并发左心室肥厚为因变量, 以年龄、miR-499-5p、miR-423-5p、miR-210-3p、TC、NLR 及 PLR 为协变量, 进行赋值: 并发左心室肥厚为 1, 未并发左心室肥厚为 0。回归分析结果显示, 年龄较大、miR-499-5p、miR-423-5p、miR-210-3p 及 TC 水平较高、NLR 及 PLR 值较高是导致冠心病患者并发左心室肥厚的相关因素 ( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 4 影响冠心病患者并发左心室肥厚的因素

因素	$\beta$ 值	SE 值	Wald 值	$P$ 值	OR 值	95% CI
年龄	0.337	0.085	15.783	<0.001	1.400	1.186 ~ 1.653
miR-499-5p	5.737	1.526	14.140	<0.001	310.198	15.593 ~ 6170.879
miR-423-5p	4.630	1.465	9.982	0.002	102.486	5.799 ~ 1811.332
miR-210-3p	2.471	0.507	23.720	<0.001	11.829	4.377 ~ 31.970
TC	0.621	0.188	10.876	0.001	1.860	1.286 ~ 2.690
NLR	1.235	0.557	4.916	0.027	3.437	1.154 ~ 10.237
PLR	0.099	0.030	10.639	0.001	1.105	1.040 ~ 1.173
常量	-63.897	11.348	31.707	<0.001	0.000	

### 2.5 各差异指标对冠心病患者并发左心室肥厚的预测价值

ROC 曲线分析显示, 患者年龄、miR-499-5p、

miR-423-5p、miR-210-3p、TC、NLR 及 PLR 均对预测是否并发左心室肥厚有较高敏感度及特异度, 各指标联合预测的价值更高 ( $P < 0.05$ )。见表 5 及图 1。

表 5 各差异指标对患者并发左心室肥厚的预测价值

指标	AUC 值	SE 值	$P$ 值	95% CI	约登指数	敏感度	特异度
年龄	0.734	0.035	<0.001	0.665 ~ 0.803	0.347	0.683	0.664
miR-499-5p	0.771	0.035	<0.001	0.702 ~ 0.841	0.462	0.634	0.828
miR-423-5p	0.780	0.033	<0.001	0.716 ~ 0.844	0.440	0.793	0.647
miR-210-3p	0.764	0.035	<0.001	0.696 ~ 0.833	0.418	0.573	0.845
TC	0.719	0.037	<0.001	0.646 ~ 0.792	0.369	0.671	0.698
NLR	0.682	0.039	<0.001	0.605 ~ 0.759	0.318	0.585	0.733
PLR	0.754	0.035	<0.001	0.685 ~ 0.823	0.396	0.732	0.664
联合	0.980	0.007	<0.001	0.966 ~ 0.994	0.855	0.976	0.879

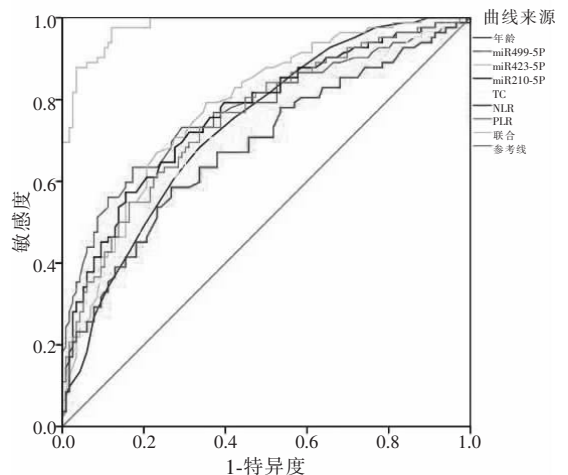


图 1 各指标对冠心病患者并发左心室肥厚预测价值 ROC 曲线

### 3 讨论

左心室肥厚为冠心病患者严重的并发症之一, 随着左心室心肌持续增厚, 会导致左心室腔缩小及心肌收缩功能减退, 造成心脏泵血功能下降, 阻碍外周组织血流供应, 同时患者出现胸闷、心悸及呼吸困难的临床症状, 并增加并发心绞痛等的风险, 甚至可能导致患者发生心衰, 严重影响患者预后质量<sup>[9-10]</sup>。

研究<sup>[11]</sup>表明, 血清 miR-499-5p、miR-423-5p、miR-210-3p 在心血管疾病患者的血清样本中存在表达水平差异, 可用于心血管疾病的早期诊断及病情监测。miR-499-5p 与多种心血管疾病相关, 可影响心肌细胞 L-钙电流, 加重心肌损伤, 而心肌损伤又将导致心肌细胞破裂及死亡, 进而将含有 miR-499-5p 的细胞内容物释放到血液中, 造成血液中 miR-499-5p 水平升高, 形成恶性循环; 同时 miR-499-5p 具有调控心肌细胞增殖及分化功能, 因此在左心室肥厚发生过程中, 左心室心肌持续增厚, miR-499-5p 水平升高并参与肌原纤维细胞增殖及重塑过程<sup>[12]</sup>。miR-423-5p 为一种诊断心衰的标志物, 分泌及释放的具体机制尚未完全清除, 目前推测与炎

症反应、氧化应激及血管损伤和重塑有关。另外, miR-423-5p 已被证实可调控血管平滑肌细胞增殖、迁移及血管壁重塑等过程,因此在发生左心室肥厚过程中,心脏结构和形态发生改变,造成 miR-423-5p 水平升高<sup>[13]</sup>。miR-210-3p 为一种与低氧适应及血管新生有关的微小 RNA,在缺氧或低氧环境下,将激活低氧诱导因子-1 $\alpha$  等转录因子,并通过结合 miR-210 启动子区域调节 miR-210-3p 表达,而冠心病及左心室肥厚均将导致心肌供血不足,从而易导致心肌出现缺氧状况,造成 miR-210-3p 水平升高。

本研究结果显示,并发组患者年龄高于未并发组( $P < 0.05$ );回归分析显示年龄较大将提高并发左心室肥厚风险( $P < 0.05$ ),与欧筱雯等<sup>[14]</sup>研究一致。原因可能为患者年龄较大,可能长期存在冠状动脉病变,因心脏长期处于负荷过重状态,将增加并发左心室肥厚风险。另外,并发组血清 miR-499-5p、miR-423-5p、miR-210-3p 水平高于未并发组( $P < 0.05$ );回归分析显示其水平较高为影响患者并发左心室肥厚的相关因素( $P < 0.05$ ),原因可能为 miR-499-5p、miR-423-5p 及 miR-210-3p 均为一种微小 RNA 分子,且均与心肌细胞损伤及重塑密切相关,当患有冠心病后,将导致心肌供血不足,并诱导左心室心肌发生适应性生理反应而逐渐增厚,在此过程中,心肌细胞受损且发生重塑,从而将调节其释放。并发组 TC、NLR 及 PLR 水平高于未并发组( $P < 0.05$ );回归分析显示其水平偏高亦将导致并发左心室肥厚风险升高( $P < 0.05$ ),原因可能为冠心病主要病理基础是动脉粥样硬化,而 TC 水平偏高为动脉粥样硬化发生及发展的重要危险因素,因此 TC 水平偏高,可能加剧冠心病病症发展进程,并增加发生左心室肥厚发生风险;NLR 及 PLR 均可反映患者炎症反应及免疫系统活性,当发生左心室肥厚后,将造成心肌细胞受到压力及负荷影响而发生改变,可能引起炎症反应,从而导致中性粒细胞计数增加,同时抑制淋巴细胞数量,并且炎症反应亦将加重患者病症程度,导致心肌细胞受损,进而增加并发左心室肥厚发生风险。此外,ROC 曲线分析显示,年龄、miR-499-5p、miR-423-5p、miR-210-3p、TC、NLR 及 PLR 均对预测冠心病患者并发左心室肥厚有较高敏感度及特异度,且各项指标联合诊断效果更优( $P < 0.05$ ),可作为临床辅助预测冠心病患者并发左心室肥厚的参考指标。

综上,患者年龄大、微小核酸(miR-499-5p、miR-423-5p、miR-210-3p)及 TC 水平较高、NLR 及 PLR 值较高是会导致冠心病患者并发左心室肥厚的风险

升高,可用于辅助预测冠心病患者是否会并发左心室肥厚。

## 参考文献

- [1] 曹丽慧,孟宪杰. 冠心病伴 2 型糖尿病患者外周血 miR-6089 水平与冠状动脉狭窄程度的关系[J]. 中南医学科学杂志,2023,51(3):395-398.
- [2] Dugani SB, Moorthy MV, Li C, et al. Association of lipid, inflammatory, and metabolic biomarkers with age at onset for incident coronary heart disease in women[J]. JAMA Cardiology, 2021, 6(4):437.
- [3] Sun JH, Liu XK, Zhang Q, et al. Study on the correlation between Left Ventricular Hypertrophy and Coronary Artery disease in the very elderly patients with hypertension [J]. Pakistan Journal of Medical Sciences, 2021, 37(5):1382-1386.
- [4] 明志红,陈勇华. 冠心病合并高血压患者血清游离脂肪酸、前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 水平与患者左心室肥厚的相关性[J]. 心脑血管病防治,2022,22(1):93-96.
- [5] 李秀琴,陈少鹏,邵伟华,等. 血清 miR-423-5p、miR-499-5p 和 miR-210-3p 在慢性心力衰竭大鼠中的表达及意义[J]. 山西医科大学学报,2022,53(10):1248-1252.
- [6] Rincón LM, Rodríguez-Serrano M, Conde E, et al. Serum microRNAs are key predictors of long-term heart failure and cardiovascular death after myocardial infarction[J]. ESC Heart Failure, 2022, 9(5):3367-3379.
- [7] 中国高血压防治指南修订委员会,高血压联盟(中国),中华医学会心血管病学分会中国医师协会高血压专业委员会,等. 中国高血压防治指南(2018 年修订版)[J]. 中国心血管杂志,2019,24(1):24-56.
- [8] 郑刚. 指导临床实践的新指南——2007 年冠心病诊治指南[J]. 华夏医学,2008,21(3):575-577.
- [9] 梅剑巧,姚艳芝,李金璐. 肾动脉阻力指数在肾功能正常的老年高血压患者左心室肥厚中的评价作用[J]. 现代实用医学,2022,34(7):913-916.
- [10] Nadarajah R, Patel PA, Tayebjee MH. Is hypertensive left ventricular hypertrophy a cause of sustained ventricular arrhythmias in humans? [J]. Journal of Human Hypertension, 2021, 35(6):492-498.
- [11] 陈少鹏,李秀琴,邵伟华,等. 老年慢性心力衰竭患者血浆 miR-423-5p、miR-499-5p、miR-210-3p 水平与其营养状况和睡眠质量的相关性[J]. 中南医学科学杂志,2022,50(6):869-872.
- [12] 余琴,梁丽艳,刘超群,等. 急性心肌梗死患者血清 miR-133a、miR-499-5p 表达与 PCI 术后冠状动脉无复流的关系[J]. 国际检验医学杂志,2023,44(9):1059-1063.
- [13] Zhu X, Lu X. miR-423-5p inhibition alleviates cardiomyocyte apoptosis and mitochondrial dysfunction caused by hypoxia/reoxygenation through activation of the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway via targeting MYBL2 [J]. Journal of Cellular Physiology, 2019, 234(12):22034-22043.
- [14] 欧筱雯,蔡晓琪,吴萍萍,等. 原发性高血压患者及非高血压人群中脂肪肝指数与左心室质量指数的关系[J]. 中华高血压杂志,2023,31(1):67-77.

(收稿日期:2023-08-01

修回日期:2023-09-02)