

急性冠脉综合征患者血清miR-22/133a水平与冠脉病变严重程度的相关性分析

周贝贝¹, 王大新^{2*}

¹扬州大学医学院, 江苏 扬州

²扬州大学医学院泰州市人民医院心血管内科, 江苏 泰州

收稿日期: 2025年4月16日; 录用日期: 2025年5月9日; 发布日期: 2025年5月19日

摘要

背景: 急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)作为心血管领域中一类极为严重且复杂的疾病, 已然成为全球公共卫生体系的沉重负担。寻找新的生物标志物和治疗靶点仍是心血管领域亟待解决的关键问题。miRNA-22和miRNA-133a作为在心血管系统中高表达并发挥重要调控作用的miRNA, 已有研究充分表明它们深度参与了心血管疾病的多种病理生理过程。本研究对miRNA-22/133a在ACS患者中的表达水平变化及其与冠脉病变严重程度的相关性做进一步临床研究。目的: 本研究旨在分析急性冠脉综合征(Acute coronary syndrome, ACS)患者血清miRNA22与miRNA133a表达水平与冠脉病变严重程度的相关性及其对ACS患者的预后有无预测价值。方法: 本研究连续收集2023年1月至2024年2月于泰州市人民医院心血管内科住院的ACS患者187例。收集受试者的一般资料、过往病史、实验室检验指标, 并在冠状动脉造影术前, 经受试者右侧桡动脉或股动脉采集5 ml血液样本, 提取出总RNA, 利用实时荧光定量PCR (Real-time fluorescent quantitative PCR, RT-qPCR)技术获取血清miRNA-22/133a的相对表达水平。结果: (1) 血清miRNA-22/133a相对表达水平在不同组间的对比: 相较于对照组, ACS组血清miRNA-22/133a相对表达水平显著升高, 差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。与对照组相比, UA组以及AMI组的血清miRNA-22/133a相对表达水平也显著上升, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。但UA组与AMI组相比, 血清miRNA-22/133a水平差异均不具有统计学意义($P > 0.05$)。 (2) 血清miRNA-22/133a相对表达水平和Gensini评分的相关性分析: 血清miRNA-22/133a ($\beta = 0.274, P < 0.001/\beta = 0.378, P < 0.001$)与Gensini评分均呈正相关。 (3) ACS的Logistic回归: 血清miRNA-22 OR值1.433, 95% CI: 1.089~1.641, $P = 0.011$, 表明血清miRNA-22是ACS发病的危险因素; 血清miRNA-133a OR值1.877, 95% CI: 0.934~2.356, $P = 0.013$, 表明血清miRNA-133a是ACS发病的危险因素。 (4) ROC曲线分析: 血清miRNA-22/133a用于诊断冠状动脉狭窄程度 $\geq 50\%$ 的效能评估, 其曲线下面积(Area under curve, AUC)及95%可信区间(Confidence interval, CI)分别为0.846 (0.759~0.933)、0.808 (0.720~0.895); 二者联合检测(AUC (95% CI): 0.892 (0.823~0.961))优于血清miRNA-22和miRNA-133a各自单独诊断。结论: (1) ACS患者血清中miRNA-22/133a水平均显著上升; (2) 血清miRNA-22/133a水平与冠脉病变严重程度呈正相关; (3) 血清miRNA-22/133a均为ACS发生的危险因素; (4) 血清miRNA-22/133a有望成为诊断冠状动脉狭窄生物标志物。

关键词

急性冠脉综合征, miR-22, miR-133a, 冠脉病变严重程度, 相关性

*通讯作者。

文章引用: 周贝贝, 王大新. 急性冠脉综合征患者血清 miR-22/133a 水平与冠脉病变严重程度的相关性分析[J]. 临床医学进展, 2025, 15(5): 862-875. DOI: 10.12677/acm.2025.1551444

Correlation Analysis of Serum miR-22/133a Level and Severity of Coronary Lesions in Patients with Acute Coronary Syndrome

Beibei Zhou¹, Daxin Wang^{2*}

¹School of Medicine, Yangzhou University, Yangzhou Jiangsu

²Department of Cardiovascular Medicine, Taizhou People's Hospital, Medical College, Yangzhou University, Taizhou Jiangsu

Received: Apr. 16th, 2025; accepted: May 9th, 2025; published: May 19th, 2025

Abstract

Background: Acute coronary syndrome (ACS), as an extremely serious and complex disease in the cardiovascular field, has become a heavy burden on the global public health system. The search for new biomarkers and therapeutic targets remains a key issue in the cardiovascular field. miRNA-22 and miRNA-133a, which are highly expressed and play an important regulatory role in the cardiovascular system, have been fully demonstrated that they are deeply involved in various pathophysiological processes of cardiovascular diseases. In this study, the expression level of miRNA-22/133a in ACS patients and its correlation with the severity of coronary lesions were further studied. **Objective:** To analyze the correlation between the expression levels of serum miRNA-22 and miRNA-133a and the severity of coronary lesions in patients with acute coronary syndrome (ACS), and their predictive value for the prognosis of ACS patients. **Methods:** In this study, 187 patients with ACS who were hospitalized in the Cardiovascular Department of Taizhou People's Hospital from January 2023 to February 2024 were continuously collected. General information, past medical history and laboratory test indicators of the subjects were collected. 5 ml blood samples were collected from the subjects' right radial artery or femoral artery before coronary angiography, and total RNA was extracted. Real-time fluorescent quantitative PCR (RT-qPCR) was used to obtain the relative expression level of serum miRNA-22/133a. **Results:** (1) Comparison of the relative expression level of serum miRNA-22/133a between different groups: Compared with the control group, the relative expression level of serum miRNA-22/133a in the ACS group was significantly increased, with statistical significance ($P < 0.05$). Compared with the control group, the relative expression level of serum miRNA-22/133a in UA and AMI groups was also significantly increased, with statistical significance ($P < 0.05$). However, there was no significant difference in serum miRNA-22/133a level between the UA group and AMI group ($P > 0.05$). (2) Correlation analysis between the relative expression level of serum miRNA-22/133a and Gensini score: Serum miRNA-22/133a ($\beta = 0.274$, $P < 0.001$ / $\beta = 0.378$, $P < 0.001$) was positively correlated with Gensini score. (3) Logistic regression of ACS: serum miRNA-22 OR value was 1.433, 95% CI: 1.089~1.641, $P = 0.011$, indicating that serum miRNA-22 was a risk factor for the onset of ACS. The OR value of serum miRNA-133a was 1.877, 95% CI: 0.934~2.356, $P = 0.013$, indicating that serum miRNA-133a was a risk factor for the incidence of ACS. (4) ROC curve analysis: evaluation of the efficacy of serum miRNA-22/133a in diagnosing coronary artery stenosis $\geq 50\%$. The Area under the curve (AUC) and 95% Confidence interval (CI) were 0.846 (0.759~0.933) and 0.808 (0.720~0.895), respectively. Combined detection (AUC (95% CI): 0.892 (0.823~0.961)) was superior to the separate detection of serum miRNA-22 and miRNA-133a. **Conclusion:** (1) Serum miRNA-22/133a levels in ACS patients were significantly increased; (2) The level of serum miRNA-22/133a was positively correlated with the severity of coronary lesions; (3) Serum miRNA-22/133a were risk factors for ACS. (4) Serum miRNA-22/133a is expected to be a

biomarker for the diagnosis of coronary artery stenosis.

Keywords

Acute Coronary Syndrome, miR-22, miR-133a, Severity of Coronary Lesions, Correlation

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)作为心血管领域中一类极为严重且复杂的疾病,已然成为全球公共卫生体系的沉重负担。据估计,每年因ACS导致的死亡人数约700万,其不仅严重威胁患者的生命健康,还对社会经济发展造成了巨大的负面影响[1]。目前明确ACS患者冠脉狭窄情况金标准仍是冠脉造影,然而冠脉造影是有创性检查,价格昂贵,为患者带来巨大心理与经济负担,因此寻找新的预测因子对冠脉狭窄情况具有重要意义。随着分子生物学技术的迅猛发展,不同种类的miRNA在心血管组织中呈现出高度特异性的表达模式,而且其表达水平的动态变化与心血管疾病的发生、发展进程、病情严重程度以及患者预后紧密相连[2]。miRNA-22/133a作为在心血管系统中发挥重要调控作用的miRNA,已有研究充分表明它们深度参与了心血管疾病的多种病理生理过程。本研究将从这两种miRNA在ACS患者中的表达水平变化及其与冠脉病变严重程度的相关性做进一步研究。

2. 研究对象与方法

2.1. 研究对象及分组

2.1.1. 研究对象

连续收集2023年1月至2024年2月在泰州市人民医院心血管内科住院的ACS患者187例,根据纳入标准和排除标准选取ACS患者60例(其中急性心肌梗死(AMI)患者19例,平均年龄 66.63 ± 10.24 ;不稳定心绞痛(UA)患者41例,平均年龄 66.27 ± 8.78),选择同期冠脉造影结果显示冠状动脉无狭窄或狭窄程度 $< 50\%$ 的30例患者作为Control组(平均年龄 63.97 ± 9.41)。泰州市人民医院伦理委员会已对本课题完成审核,批件编号为KY2024-042-01。

2.1.2. 纳入标准

具体标准根据2014/2015年美国心脏病学会/美国心脏协会(ACA/AHA)指南指定[3]。

2.1.3. 排除标准

(1) 严重肝肾功能不全。(2) 难治性恶性肿瘤、严重感染或者严重免疫系统及血液系统疾病。(3) 符合急性心肌梗死的诊断标准,但冠脉造影结果却未呈现出血管存在狭窄的情况。(4) 合并其他严重心血管疾病(爆发性心肌炎、严重心衰等)。(5) 患者主观拒绝入组,或者患有精神心理方面的疾病。

2.2. 研究方法

2.2.1. 分组

依据ACS诊断标准,将患者划分为Control组、UA组以及AMI组。

2.2.2. 临床资料收集

(1) 收集患者一般情况及既往病史即年龄、性别、血压、心率、BMI, 以及有无吸烟史、饮酒史, 高血压史、糖尿病史、脑卒中史、高脂血症病史; 患者入院后空腹血检主要包括总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、肌酐、白细胞计数、中性粒细胞百分比、肌酸激酶同工酶、肌钙蛋白、C-反应蛋白、白蛋白、肾小球滤过率以及胱抑素等各项实验室检测指标。

(2) 患者冠脉造影结果:依据美国心脏病学会和美国心脏协会颁布的造影指南(ACC/AHA) [3], 运用国际普遍使用的直径计算法, 从多角度分析血管形态、狭窄程度等关键指标, 并计算 Gensini 积分[4], 标准如表 1 所示。

Table 1. Gensini score

表 1. Gensini 评分

狭窄程度	评分	病变部位	评分
1%~25%	1	左主干	5
26%~50%	2	左前降支近段或左回旋支近段	2.5
51%~75%	4	左前降支中段	1.5
76%~90%	8	左前降支远段	1
91%~99%	16	左回旋支中、远段	1
闭塞	32	右冠状动脉	1
		小分支	0.5

注: 每处病变的评分为狭窄程度评分 × 病变部位评分, 所有病变的评分的总和为 Gensini 评分。

2.3. 血液标本采集及保存

冠脉造影术前从患者桡动脉或股动脉采集 5 ml 动脉血, 注入无抗凝剂的采血管。采集到的血样于室温下静置, 促使血液自然凝固, 需在 4 小时内开展后续离心操作。在 4℃ 环境下, 将血液样本以 3000 转/分钟的速率进行 15 分钟的离心操作, 完成后, 将所得的上清液移至 1.5 ml 的 EP 管内。将获取的血清编号后存放于-80℃冰箱内。

2.4. 血清 miR-22 与 miR-133a 的提取与检测

2.4.1. 主要仪器、试剂及耗材

实验所需主要仪器、试剂及耗材如表 2 所示。

Table 2. Main experimental instruments

表 2. 主要仪器、试剂及耗材

试剂	厂家
miRNA 第一链 cDNA 合成(加尾法)	上海生工
2X SG Fast qPCR 预混液(高 Rox)	上海生工
血清/血浆 miRNA 提取分离试剂盒	广州小凡科技公司
Trizol 试剂	广州唐穗科技有限公司
氯仿	上海安谱云实验用品有限公司
无水乙醇	上海阿拉丁生化科技有限公司

续表

PCR 引物	上海生工
PCR 扩增仪	美国 ABI 公司
NanoDropND-2000 分光光度计	美国 Thermo 公司
Bioanalyzer 2100 system	美国 Agilent 公司

2.4.2. qRT-PCR 法检测血清

根据血清 miRNA 提取分离试剂盒操作流程严格参照试剂盒所附说明书来执行，提取出总 miRNA；按照 miRNA 第一链 cDNA 合成(加尾法)说明书逆转录合成 cDNA，最后运用 qPCR 仪检测 miRNA-22/133a 相对表达水平。

(1) 引物序列

引物名称	引物序列(5', →3',)
miR-22 forward primer	CAAGCTGCCAGTTGAAGAACTGT
miR-133a forward primer	TTTGGTCCCCCTTCAACCAGCTG

(2) 配制反应体系

- 溶解并混匀所有组分，简单离心；
- 根据下表准备反应体系。

组分	20 μl 体系
2X SG Fast qPCR Master Mix (High Rox)	10 μl
10 μM Forward Primer	0.4 μl
10 μM Reverse Primer	0.4 μl
Template DNA	As required
DNF Buffer (Optional)	2 μl
PCR-grade water	Up to 20 μl

(3) 把配好的体系转移至 96 孔板中，把 96 孔板放入离心机，在 4℃ 环境下，以 3000 转/分钟的转速离心 2 分钟。随后借助 qPCR 方法对 miRNA 的表达水平展开检测，U6 内参及上下游引物皆由上海生工试剂盒内部提供。miR-22/133a 相对表达水平的测算方式由 miR-22/133a 的相对表达量采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 来体现。

2.5. 统计学分析

采用 SPSS 27.0 及 Graphpad Prism 9.5.1 进行统计分析。连续变量数据，符合正态分布，以均值 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，两组间差异运用两独立样本 t 检验，多组间比较采用 One-way ANOVA 检验；非正态分布，用中位数(四分位数间距)表示。分类变量数据以例数(百分比) n (%) 表示。相关性分析运用 Pearson 或者 Spearman 相关分析；通过多元线性回归分析血清 miRNA-22/133a 相对表达水平与 Gensini 评分的线性关系。多因素分析运用 Logistic 回归。诊断价值运用 ROC 曲线，计算 AUC。以 $P < 0.05$ 具有统计学意义。

3. 研究结果

3.1. 受试者临床资料对比

3.1.1. 三组间一般临床资料对比

Control 组、UA 组和 AMI 组三组间在性别、年龄、DBP、HR、BMI 方面差异均无统计学意义($P > 0.05$)。与 Control 组相比, AMI 组收缩压更高, 有统计学差异($P < 0.05$); 对三组的冠心病危险因素和既往病史展开比较。在饮酒史、合并高血压以及既往脑卒中史的比率方面, 三组患者之间无统计学意义($P > 0.05$)。与 Control 组相比, UA 组患者在合并糖尿病比率、合并高脂血症比率以及吸烟史比率显著升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。AMI 组患者的合并糖尿病比率、合并高脂血症比率以及吸烟史比率同样显著高于 Control 组($P < 0.05$)。此外, AMI 组患者的合并高脂血症比率相较于 UA 组明显更高($P < 0.05$) (表 3)。

Table 3. Comparison of general clinical data in the Control group, UA group and AMI group

表 3. Control 组、UA 组与 AMI 组一般临床资料对比

变量	Control (n = 30)	UA (n = 41)	AMI (n = 19)	统计量	P
年龄(岁)	63.97 ± 9.41	66.27 ± 8.78	66.63 ± 10.24	0.684	0.507
性别(n, %)				2.095	0.351
男性	16 (53.3)	26 (63.4)	14 (73.7)		
女性	14 (46.7)	15 (36.6)	5 (26.3)		
收缩压(mmHg)	138.07 ± 13.75	139.68 ± 16.17	152.47 ± 19.12*	5.418	0.016
舒张压(mmHg)	86.73 ± 11.43	86.56 ± 11.99	87.00 ± 13.07	4.442	0.237
BMI (kg/m ²)	25.41 ± 2.56	24.83 ± 3.97	25.66 ± 2.68	0.503	0.606
心率(次/分)	73 (68, 80)	70 (60, 78)	80 (67, 86)	5.676	0.059
危险因素(n, %)					
高血压	22 (73.3)	31 (75.6)	15 (78.9)	0.199	0.905
糖尿病	5 (16.7)	18 (43.9)*	8 (42.1)*	6.317	0.042
既往脑卒中史	-	5 (12.2)	2 (10.5)	4.166	0.121
高脂血症	-	5 (12.2)*	4 (21.1)*#	6.568	0.026
吸烟史	6 (20.0)	21 (51.2)*	10 (52.6)*	8.295	0.016
饮酒史	4 (13.3)	7 (17.1)	7 (36.8)	4.421	0.110

注: 与 Control 组相比, * $P < 0.05$; 与 UA 组相比, # $P < 0.05$ 。

3.1.2. 三组间实验室指标对比

对 Control 组、UA 组及 AMI 组实验室检查展开比较。与 Control 组相比, UA 组 WBC、NEU%、cTnI 显著升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$); AMI 组相较 Control 组 WBC、NEU%、cTnI、CK-MB、CRP 明显升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 同时 HDL-c (mmol/l)、Alb 相较 Control 组显著降低($P < 0.05$); 较 UA 组, AMI 组 CK-MB、CRP 显著升高($P < 0.05$), Alb 明显降低($P < 0.05$), 余指标无统计学差异(表 4)。

Table 4. Comparison of laboratory indexes in Control group, UA group and AMI group
表 4. Control 组、UA 组与 AMI 组实验室指标对比

变量	Control (n = 30)	UA (n = 41)	AMI (n = 19)	P
TC (mmol/l)	4.25 ± 0.95	4.12 ± 1.01	4.39 ± 1.54	0.675
TG (mmol/l)	1.53 (1.17, 1.83)	1.5 (0.88, 2.67)	2.44 (1.02, 3.30)	0.618
HDL-c (mmol/l)	1.19 (1.01, 1.26)	1.12 (0.96, 1.23)	1.00 (0.80, 1.15)*	0.035
LDL-c (mmol/l)	2.69 ± 0.77	2.60 ± 0.77	2.78 ± 1.02	0.718
Cr (umol/l)	69.30 ± 22.41	70.46 ± 12.13	77.88 ± 24.2	0.424
Cys C (mg/l)	0.81 ± 0.20	0.82 ± 0.14	0.83 ± 1.78	0.890
WBC (*10 ⁹ /l)	5.17 ± 1.59	6.36 ± 1.88*	9.93 ± 4.45*	<0.001
NEU%	62.40 ± 8.90	69.52 ± 9.37*	79.90 ± 10.60*	<0.001
CK-MB (ng/ml)	9.67 ± 3.16	11.32 ± 4.16	64.42 ± 56.48*#	<0.001
cTnI (ng/l)	0.016 (0.00, 0.21)	0.032 (0.022, 0.041)*	13.14 (1.28, 14.28)*	<0.001
CRP (mg/l)	2.53 (0.55, 3.06)	2.2 (0.33, 2.24)	12.22 (1.36, 17.55)*#	0.002
Alb (g/l)	40.36 ± 3.48	41.06 ± 4.10	38.16 ± 3.40*#	0.024
eGFR (ml/min/1.73m ²)	100.90 ± 11.20	95.49 ± 12.16	89.72 ± 22.39	0.063

注：与 Control 组相比，*P < 0.05；与 UA 组相比，#P < 0.05。

3.1.3. 三组间 Gensini 评分比较

冠脉狭窄程度以 Gensini 评分量化评估。UA 组和 AMI 组的 Gensini 评分与 Control 组相比，均有显著提升，差异有统计学意义(P < 0.05)。并且，AMI 组的 Gensini 评分相较于 UA 组，同样显著增高(P < 0.05)。这表明从 Control 组到 UA 组再到 AMI 组，患者冠状动脉狭窄程度逐步加剧(见表 5)。

Table 5. Comparison of Gensini scores among the Control group, the UA group and the AMI group
表 5. Control 组、UA 组及 AMI 组 Gensini 评分对比

变量	Control (n = 30)	UA (n = 41)	AMI (n = 19)	P
Gensini 评分	0 (0, 2)	31 (17, 47)*	61 (40, 87)*#	<0.001

注：与 Control 组相比，*P < 0.05；与 UA 组相比，#P < 0.05。

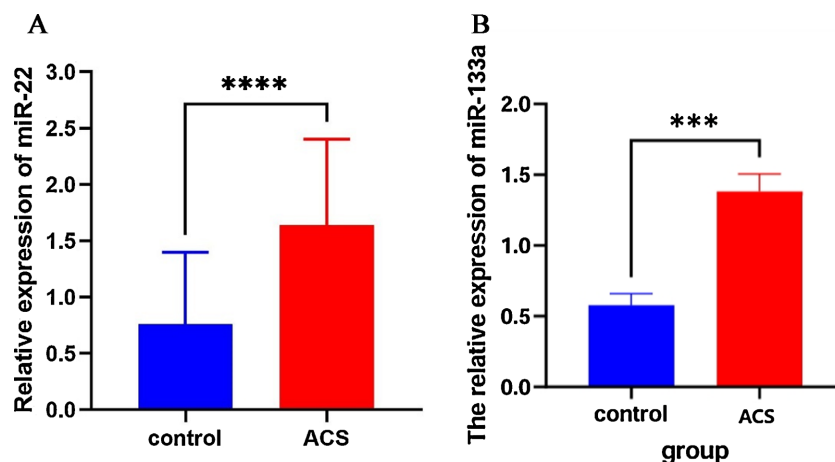
3.2. 血清 miRNA 相对表达水平的组间比较

3.2.1. Control 组、ACS 组 miR-22/133a 相对表达水平对比

与 Control 组相比，ACS 组血清 miRNA-22、miRNA-133a 相对表达水平均显著升高，差异均具有统计学意义(P 均 < 0.05) (见图 1)。

3.2.2. Control 组、UA 组、AMI 组 miR-22/133a 相对表达水平对比

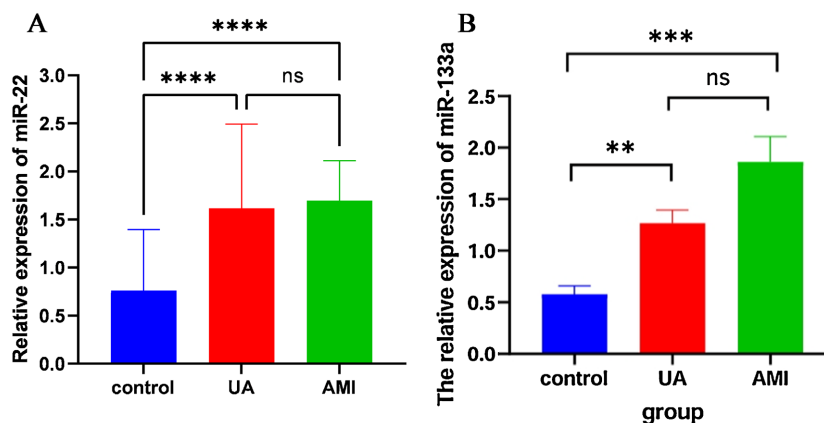
与 Control 组相比，UA 组血清 miRNA-22/133a 相对表达水平均显著升高，差异有统计学意义(P < 0.05)。与 Control 组相比，AMI 组血清 miRNA-22/133a 相对表达水平均显著升高，差异具有统计学意义(P < 0.05)。与 UA 组相比，AMI 组血清 miRNA-22/133 差异均无统计学意义(P > 0.05) (见图 2)。



注: A: Control 组和 ACS 组血清 miRNA-22 相对表达水平的对比; B: Control 组和 ACS 组血清 miRNA-133a 相对表达水平的对比; * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$ 。

Figure 1. Comparison of serum miRNA-22/133a expression levels between the Control group and the ACS group

图 1. Control 组和 ACS 组血清 miRNA-22/133a 相对表达水平对比



注: A: 三组间血清 miRNA-22 表达水平对比; B: 三组间血清 miRNA-133a 表达水平的对比; * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$; ns: $P > 0.05$ 。

Figure 2. Comparison of the relative expression levels of serum miRNA-22/133a in Control group, UA group and AMI group

图 2. Control 组、UA 组和 AMI 组血清 miRNA-22/133a 相对表达水平对比

3.3. miRNA22/133a 与 Gensini 评分的关系

3.3.1. 不同分组下 miRNA 与 Gensini 评分的相关性分析

在全体人群中, 血清 miRNA-22 相对表达水平与 Gensini 评分呈正相关($r = 0.331$, $P = 0.001$)。分别对 Control 组、UA 组、AMI 组以及 ACS 组进行观察时, 血清 miRNA-22 相对表达量和 Gensini 评分之间均未呈现出显著的相关性($P > 0.05$) (见表 6)。

在全体人群中, 血清 miRNA-133a 相对表达水平与 Gensini 评分呈正相关($r = 0.530$, $P < 0.001$)。在 UA 组中, 血清 miRNA-133a 相对表达水平与 Gensini 评分呈正相关($r = 0.354$, $P = 0.023$)。在 Control 组、AMI 组、ACS 组中, 血清 miRNA-133a 相对表达水平与 Gensini 评分均无显著相关性($P > 0.05$) (见表 7)。

3.3.2. Gensini 评分的多元线性回归分析

以 Gensini 评分为因变量, 以一般临床资料、实验室指标、血清 miRNA-22 为自变量, 进行多元线性

回归, 收缩压($\beta = 0.470, P < 0.001$)、舒张压($\beta = 0.217, P = 0.008$)、吸烟史($\beta = 0.226, P = 0.003$)、NEU% ($\beta = 0.179, P < 0.001$)、血清 miRNA-22 ($\beta = 0.274, P < 0.001$)进入回归方程, 血清 miRNA-22 与 Gensini 评分呈正性线性相关(见表 8)。

Table 6. Correlation analysis between miRNA-22 and Gensini scores in different groups
表 6. 不同分组下 miRNA-22 与 Gensini 评分的相关性分析

分组	Gensini 评分	
	r	P
全体人群	0.331	0.001
UA 组	0.005	0.997
AMI 组	0.041	0.867
ACS 组	0.063	0.319
Control 组	0.118	0.533

注: $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

Table 7. Correlation analysis between miRNA-133a and Gensini scores in different groups
表 7. 不同分组下 miRNA-133a 与 Gensini 评分的相关性分析

分组	Gensini 评分	
	r	P
全体人群	0.530	<0.001
UA 组	0.354	0.023
AMI 组	0.184	0.451
ACS 组	0.093	0.625
Control 组	0.069	0.716

注: $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

Table 8. Multiple linear regression analysis (1)
表 8. 多元线性回归分析(1)

	Gensini 评分	
	β	P
miRNA-22	0.274	<0.001
收缩压	0.470	<0.001
舒张压	0.217	0.008
吸烟史	0.226	0.003
NEU%	0.179	<0.001

注: $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

同样进行多元逐步线性回归, 吸烟史($\beta = 0.253, P < 0.001$)、舒张压($\beta = 0.158, P = 0.038$)、WBC ($\beta = 0.156, P < 0.001$)、血清 miRNA-133a ($\beta = 0.378, P < 0.001$)进入回归方程, 血清 miRNA-133a 与 Gensini 评分呈正相关(见表 9)。

Table 9. Multiple linear regression analysis (2)**表 9.** 多元线性回归分析(2)

	Gensini 评分	
	β	P
miR-133a	0.378	<0.001
吸烟史	0.253	<0.001
舒张压	0.158	0.038
WBC	0.156	<0.001

注: P < 0.05 表示差异具有统计学意义。

3.3.3. Logistic 多因素二分类回归分析

开展多因素逐步 Logistic 回归分析, 结果显示, 肌酐、吸烟史、糖尿病史、NEU%、血清 miRNA-22 (OR 值分别为 1.566、1.453、2.245、1.534、1.433; 95%置信区间与 P 值分别为: 1.047~1.921, P = 0.009; 0.067~1.786, P = 0.017; 1.675~3.886, P = 0.013; 1.134~1.733, P = 0.010; 1.089~1.641, P = 0.011)进入回归方程, 血清 miRNA-22 为 ACS 发病的危险因素(见表 10)。

Table 10. Multivariate binary Logistic regression (1)**表 10.** 多因素二分类 Logistic 回归(1)

	ACS	
	OR (95% CI)	P
miRNA-22	1.433 (1.089~1.641)	0.011
肌酐	1.566 (1.047~1.921)	0.009
吸烟史	1.453 (0.067~1.786)	0.017
糖尿病史	2.245 (1.675~3.886)	0.013
NEU%	1.534 (1.134~1.733)	0.010

注: P < 0.05 表示差异具有统计学意义。

同样开展多因素逐步 Logistic 回归分析, 结果显示, 肌酐、吸烟史、糖尿病史、NEU%、血清 miRNA~133a (OR 95% CI 与 P 值分别为: 1.435, 95% CI: 1.023~1.779, P = 0.002; 2.556, 95% CI: 1.156~3.877, P = 0.005; 2.012, 95% CI: 1.494~3.22, P < 0.001; 1.467, 95% CI: 1.234~1.86, P = 0.001; 1.877, 95% CI: 0.934~2.356, P = 0.013)进入回归方程, 表明血清 miRNA~133a 为 ACS 发病的危险因素(见表 11)。

Table 11. Multivariate binary Logistic regression (2)**表 11.** 多因素二分类 Logistic 回归(2)

	ACS	
	OR (95% CI)	P
miRNA-133a	1.877 (0.934~2.356)	0.013
肌酐	1.435 (1.023~1.779)	0.002
吸烟史	2.556 (1.156~3.877)	0.005
糖尿病史	2.012 (1.494~3.226)	<0.001
NEU%	1.467 (1.234~1.867)	0.001

注: P < 0.05 表示差异具有统计学意义。

3.4. 血清 miRNA-22/133a 相对表达水平预测冠状动脉狭窄 $\geq 50\%$ 的价值

以全体人群冠状动脉狭窄程度是否达到 50%及以上作为划分界限,绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线),从而得出血清 miRNA-22/133a 对预测冠状动脉狭窄程度 $\geq 50\%$ 时的曲线下面积(AUC)。研究发现血清 miRNA-22 的 AUC 及 95% CI 为 0.846 (0.759~0.933)、miRNA-133a 的 AUC 及 95% CI 为 0.808 (0.720~0.895); 另外发现,二者联合检测(AUC (95% CI): 0.892 (0.823~0.961))优于血清 miRNA-22 和 miRNA-133a 各自单独诊断(表 12) (见图 3)。

Table 12. Value of serum miRNA-22/133a and their combination in predicting $\geq 50\%$ coronary artery stenosis
表 12. 血清 miRNA-22/133a 及两者联合预测冠状动脉狭窄 $\geq 50\%$ 的价值

	AUC		临界值	敏感度(%)	特异度(%)
	AUC (95% CI)	P			
miRNA-22	0.846 (0.759~0.933)	<0.0001	0.923	88.30	77.33
miRNA-133a	0.808 (0.720~0.895)	<0.0001	1.336	51.70	96.67
两者联合检测	0.892 (0.823~0.961)	<0.0001	0.814	70.00	96.67

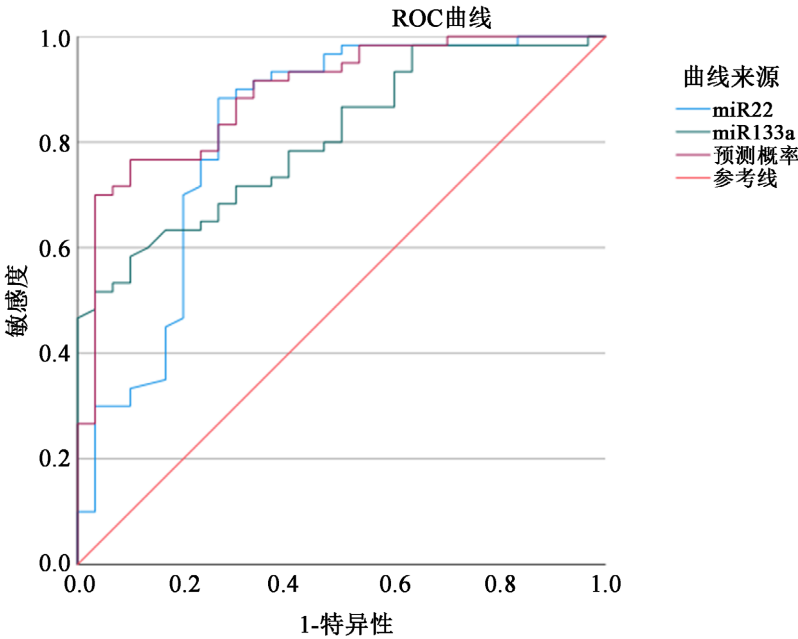


Figure 3. ROC curve of serum miRNA-22/133a and the combination of miRNA-22/133A for coronary artery stenosis $\geq 50\%$
图 3. 血清 miRNA-22/133a 及两者联合判断冠状动脉狭窄 $\geq 50\%$ 的 ROC 曲线

4. 讨论

冠状动脉疾病(Coronary artery disease, CAD)是严重威胁人类健康的病因之一,全球发病率与死亡率均居高不下。中国卫生健康统计年鉴 2022 数据显示,2021 年中国城市居民 CHD 死亡率为 135.08/10 万,农村为 148.19/10 万[5]。这种严峻形势提示人们更要多加重视心血管疾病带来的严重危害并对其进行防治。急性冠脉综合征(Acute coronary syndrome, ACS)的发病机制极为复杂,冠状动脉粥样硬化是其主要病理基础,在血流动力学变化、血压波动等因素影响下,斑块极易发生破裂或糜烂。破裂或糜烂的斑块表面迅速激活血小板,启动凝血瀑布级联反应,大量血小板聚集形成血栓,致使冠状动脉急性狭窄或完全

阻塞, 心肌因急剧缺血、缺氧而发生损伤甚至坏死, 最终引发 ACS [6] [7]。

微小 RNA (miRNA) 是一类长度约为 18~25 个核苷酸的内源性非编码单链 RNA 分子[8]。在动物体内, miRNA 的生物合成过程包含以下重要环节[9]: RNA 聚合酶 II 负责转录, 促使生成带帽结构与多聚腺苷酸尾的初级 miRNA (pri-miRNA), 该转录本随即被核内 RNase III 型酶 Drosha 加工为长度约 70~100 个核苷酸的发夹状前体 miRNA (pre-miRNA)。随后, pre-miRNA 通过核输出蛋白 exportin-5 转运至细胞质基质。在胞质中, 另一种 RNase III 型酶 Dicer 进一步将 pre-miRNA 切割为约 22 个核苷酸的双链 miRNA 中间体。该双链体的一条链会被选择性整合到 RNA 诱导沉默复合体(RISC)中, 与 Argonaute (AGO)蛋白结合形成效应复合体。成熟的 miRNA 通过其 5'端前 8 个核苷酸组成的“种子区”与靶 mRNA 的 3'非翻译区(3'UTR)进行不完全互补配对, 从而介导基因表达调控[10]。微小 RNA (miRNA)通过多种机制调控靶基因表达, 其作用方式与互补配对程度密切相关。当 miRNA 与靶 mRNA 的 3'非翻译区(3'UTR)呈现高度互补时, RISC 复合体可介导特异性识别并切割靶 mRNA, 这一过程在肿瘤细胞中尤为显著[11]。某些抑癌 miRNA 通过完全互补配对高效切割致癌基因 mRNA, 从而抑制肿瘤细胞的增殖与转移能力。当互补配对程度较低时, miRNA-RISC 复合体主要通过结合靶 mRNA 的翻译起始位点或核糖体结合区域, 抑制蛋白质合成过程, 但不影响 mRNA 的稳定性。这些多层次的调控机制共同影响着细胞的增殖、分化、凋亡等核心生物学过程。

本研究以 Gensini 评分作为量化指标, 发现 ACS 患者血清 miRNA-22/133a 水平随 Gensini 评分增大呈现出明显的上升趋势。在心肌梗死的动物模型研究中, 当心肌组织发生缺血梗死时, miRNA-22 的表达随即上调[12]。miRNA-22 水平与冠脉病变严重程度的正相关关系, 多因素分析表明血清 miRNA-22 (OR 值 1.433, 95% CI: 1.089~1.641, $P = 0.011$)为 ACS 发病的危险因素。多项研究表明[13]-[15], 微小核糖核酸-22 (miRNA-22)在冠心病(CHD)及动脉粥样硬化(AS)发展中作用关键。血管平滑肌细胞(VSMC)行为受 miRNA-22 显著影响。甲基 CpG 结合蛋白 2 (Methyl-CpG-binding protein 2, MECP2)是 miRNA-22 靶点, 二者负相关, miRNA-22 通过结合 MECP2 的 3'-UTR 区域抑制其翻译, MECP2 能结合 SM α 和 SM22 α 基因启动子调控 VSMC 基因表达[16]。此外, EVI1 参与 VSMC 表型转换中的基因表达调控, 与相关基因启动子结合, 导致 H3K9me3 聚集抑制基因表达。CHD 病变病人中, miRNA-22 表达上升, MECP2 和 EVI1 表达下降, 高血压和高脂血症会影响 EVI1 表达。在动脉硬化性闭塞患者中, miRNA-22-3p 与 SM- α 肌动蛋白共域且表达下调, 高迁移率族蛋白 box-1 是其直接靶点, 这表明 miRNA-22-3p 高表达可抑制 VSMC 增殖和迁移[17]。

本研究通过分析 ACS 患者的血清 miRNA-133a 水平与 Gensini 评分的关联, 发现冠脉病变程度越严重, 血清 miRNA-133a 水平显著升高($P < 0.05$), 且多因素分析表明 miRNA-133a (OR 值 1.877, 95% CI: 0.934~2.356, $P = 0.013$)为 ACS 发病的危险因素。在冠脉病变进展中, miRNA-133a 的升高可能反映机体对缺血损伤的适应性反应。例如, miRNA-133a 可通过抑制凋亡蛋白(如 Caspase-3)减少心肌细胞死亡, 但其持续高表达可能引发负反馈失衡, 导致纤维化修复过度(如促进胶原沉积) [18]。另外, 有研究表明, 斑块微环境中的炎症因子(如 IL-6、TNF- α)可能通过激活 NF- κ B 通路促进 miRNA-133a 转录。例如, 氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)刺激内皮细胞时, miRNA-133a 表达上调以清除自由基, 但过度表达可能干扰线粒体功能, 加剧氧化损伤[19]。高表达的 miRNA-133a 可能通过靶向金属蛋白酶抑制剂(如 TIMP-1), 促进细胞外基质降解, 加速血管平滑肌细胞(VSMC)迁移和斑块纤维帽变薄[18]。

研究结果表明, 血清 miRNA-22 (AUC (95% CI) 0.846 (0.759~0.933))与 miRNA-133a (AUC (95% CI) 0.808 (0.720~0.895))有望成为诊断冠状动脉狭窄 $\geq 50\%$ 的新型生物学标志物, 二者联合检测(AUC (95% CI): 0.892 (0.823~0.961))优于血清 miRNA-22 和 miRNA-133a 各自单独诊断, 具有一定的诊断意义($P < 0.05$), 可能提高 ACS 早期诊断的准确性。在目前的临床实践中, ACS 的早期诊断主要依赖于患者的临床

症状、心电图改变以及心肌损伤标志物检测[20]。然而, 患者的临床症状如胸痛、胸闷等缺乏特异性, 容易与其他疾病混淆; 心电图在部分 ACS 患者中可能表现为不典型改变, 尤其是在发病早期, 容易出现漏诊; 传统的心肌损伤标志物如肌钙蛋白, 虽然在心肌梗死后会升高, 但存在检测窗口期的限制, 在发病早期可能无法及时检测到。相比之下, miRNA 检测具有快速、便捷、灵敏度高等优势。血液中的 miRNA 相对稳定, 不易被降解, 且可以通过实时定量 PCR 等技术快速准确地检测其表达水平[21]。

本研究虽在急性冠脉综合征(ACS)相关机制及微小核糖核酸(miRNA)表达探索上取得成果, 但存在局限性。研究为单中心且样本量有限, 样本来源单一, 无法全面反映目标人群情况, 易受抽样误差干扰产生偏倚, 影响结果普遍性与代表性, 难以广泛适用于广大 ACS 患者群体。全球不同地区、种族人群在遗传背景、生活环境、饮食习惯等方面差异显著, 这些差异会影响 ACS 发病机制及 miRNA 表达, 如遗传背景中不同种族基因库构成影响相关基因及 miRNA 表达调控; 生活环境中气候、污染、医疗资源等因素以及饮食习惯引发的代谢变化, 都与 miRNA 相互作用影响 ACS 发病机制。鉴于此, 未来应开展多中心、大样本研究, 整合不同地区样本, 涵盖广泛人群特征, 全面分析各种因素与 ACS 发病及 miRNA 表达关系, 验证现有结果, 探索新关联和机制, 提高结论可靠性与推广性, 为 ACS 临床诊疗及预防奠定更坚实基础, 让更多患者受益。

参考文献

- [1] Bhatt, D.L., Lopes, R.D. and Harrington, R.A. (2022) Diagnosis and Treatment of Acute Coronary Syndromes: A Review. *JAMA*, **327**, 662-675. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.0358>
- [2] Zheng, D., Huo, M., Li, B., Wang, W., Piao, H., Wang, Y., et al. (2021) The Role of Exosomes and Exosomal MicroRNA in Cardiovascular Disease. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **8**, Article 616161. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.616161>
- [3] Endorsed by the Latin American Society of Interventional Cardiology, PCI Writing Committee, Levine, G.N., et al. (2016) 2015 ACC/AHA/SCAI Focused Update on Primary Percutaneous Coronary Intervention for Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction: An Update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention and the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Catheterization and Cardiovascular Interventions: Official Journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*, **87**, 1001-1019.
- [4] He, Q., Zhang, P., Li, Y., et al. (2021) The Application of Gensini Score and IL-1ra In Assessing the Condition and Prognosis of Patients with Coronary Artery Disease. *American Journal of Translational Research*, **13**, 10421-10427.
- [5] 李明波, 何新叶, 杨晓红, 等. 《中国心血管健康与疾病报告 2023》要点解读[J]. 临床心血管病杂志, 2024, 40(80): 599-616.
- [6] Crea, F. and Libby, P. (2017) Acute Coronary Syndromes: The Way forward from Mechanisms to Precision Treatment. *Circulation*, **136**, 1155-1166. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.117.029870>
- [7] Yuan, D., Chu, J., Qian, J., Lin, H., Zhu, G., Chen, F., et al. (2023) New Concepts on the Pathophysiology of Acute Coronary Syndrome. *Reviews in Cardiovascular Medicine*, **24**, Article 112. <https://doi.org/10.31083/j.rcm2404112>
- [8] Colpaert, R.M.W. and Calore, M. (2021) Epigenetics and MicroRNAs in Cardiovascular Diseases. *Genomics*, **113**, 540-551. <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2020.12.042>
- [9] Donzelli, S., Mori, F., Biagioni, F., Bellissimo, T., Pulito, C., Muti, P., et al. (2014) MicroRNAs: Short Non-Coding Players in Cancer Chemoresistance. *Molecular and Cellular Therapies*, **2**, Article No. 16. <https://doi.org/10.1186/2052-8426-2-16>
- [10] Chen, L., Heikkinen, L., Wang, C., Yang, Y., Sun, H. and Wong, G. (2019) Trends in the Development of miRNA Bioinformatics Tools. *Briefings in Bioinformatics*, **20**, 1836-1852. <https://doi.org/10.1093/bib/bby054>
- [11] Ma, L., Li, C., Yin, H., Huang, J., Yu, S., Zhao, J., et al. (2023) The Mechanism of DNA Methylation and miRNA in Breast Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 9360. <https://doi.org/10.3390/ijms24119360>
- [12] Christodoulou, F., Raible, F., Tomer, R., Simakov, O., Trachana, K., Klaus, S., et al. (2010) Ancient Animal MicroRNAs and the Evolution of Tissue Identity. *Nature*, **463**, 1084-1088. <https://doi.org/10.1038/nature08744>
- [13] Yang, F., Chen, Q., He, S., Yang, M., Maguire, E.M., An, W., et al. (2018) MIR-22 Is a Novel Mediator of Vascular

- Smooth Muscle Cell Phenotypic Modulation and Neointima Formation. *Circulation*, **137**, 1824-1841. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.117.027799>
- [14] Zhao, H., Wen, G., Huang, Y., Yu, X., Chen, Q., Afzal, T.A., *et al.* (2015) MicroRNA-22 Regulates Smooth Muscle Cell Differentiation from Stem Cells by Targeting Methyl CPG-Binding Protein 2. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **35**, 918-929. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.114.305212>
- [15] Cong, B.H., Zhu, X.Y. and Ni, X. (2017) The Roles of MicroRNA-22 in Myocardial Infarction. *Acta Physiologica Sinica*, **69**, 571-578.
- [16] Tong, D., Zhang, J., Wang, X., Li, Q., Liu, L., Lu, A., *et al.* (2020) miR-22, Regulated by MeCP2, Suppresses Gastric Cancer Cell Proliferation by Inducing a Deficiency in Endogenous S-Adenosylmethionine. *Oncogenesis*, **9**, Article No. 99. <https://doi.org/10.1038/s41389-020-00281-z>
- [17] Zhang, M., Hu, Y., Li, H., Guo, X., Zhong, J. and He, S. (2022) miR-22-3p as a Potential Biomarker for Coronary Artery Disease Based on Integrated Bioinformatics Analysis. *Frontiers in Genetics*, **13**, Article 936937. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.936937>
- [18] Bonafé, G.A., Boschiero, M.N., Sodr , A.R., Ziegler, J.V., Rocha, T. and Ortega, M.M. (2022) Natural Plant Compounds: Does Caffeine, Dipotassium Glycyrrhizinate, Curcumin, and Euphol Play Roles as Antitumoral Compounds in Glioblastoma Cell Lines? *Frontiers in Neurology*, **12**, Article 784330. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.784330>
- [19] Casella, S., Bielli, A., Mauriello, A. and Orlandi, A. (2015) Molecular Pathways Regulating Macrovascular Pathology and Vascular Smooth Muscle Cells Phenotype in Type 2 Diabetes. *International Journal of Molecular Sciences*, **16**, 24353-24368. <https://doi.org/10.3390/ijms161024353>
- [20] Bergmark, B.A., Mathenge, N., Merlini, P.A., Lawrence-Wright, M.B. and Giugliano, R.P. (2022) Acute Coronary Syndromes. *The Lancet*, **399**, 1347-1358. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)02391-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)02391-6)
- [21] Taylor, S.C., Nadeau, K., Abbasi, M., Lachance, C., Nguyen, M. and Fenrich, J. (2019) The Ultimate QPCR Experiment: Producing Publication Quality, Reproducible Data the First Time. *Trends in Biotechnology*, **37**, 761-774. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2018.12.002>