

老年慢性心力衰竭患者血清人类母系表达基因3的水平与预后的相关性研究

陈 伟, 侯湘岭 (保定市第二医院心血管内科, 河北保定 071000)

摘要: 目的 探讨老年慢性心力衰竭 (chronic heart failure, CHF) 患者血清人类母系表达基因3 (maternally expressed gene 3, MEG3) 表达与预后的相关性。方法 回顾性分析2019年1月~12月保定市第二医院收治的118例CHF患者的临床资料。比较NYHA分级Ⅱ级和Ⅲ级患者的血清肌酸激酶同工酶 (creatinine kinase isoenzyme-MB, CK-MB)、心肌肌钙蛋白I (cardiac troponin I, cTnI)、B型尿钠肽 (B-type natriuretic peptide, BNP)、MEG3表达、左室收缩末期内径 (left ventricular end-systolic dimension, LVESD)、左室舒张末期内径 (left ventricular end-diastolic dimension, LVEDD)、左室射血分数 (left ventricular ejection fractions, LVEF)。采用Spearman相关性分析上述指标与心功能分级的相关性。根据患者随访12个月期间是否出现心脏事件分为预后不良组和预后良好组, 比较两组临床资料, 采用多因素Logistic回归分析确定预后影响因素, 绘制血清MEG3表达预测老年CHF预后的ROC曲线。结果 与心功能Ⅱ级相比较, 心功能Ⅲ级患者血清CK-MB (57.70 ± 5.46 IU/L vs 68.19 ± 6.53 IU/L), cTnI (1.95 ± 0.47 ng/L vs 2.37 ± 0.63 ng/L), BNP (336.43 ± 67.38 pg/ml vs 581.21 ± 98.73 pg/ml), MEG3表达 (7.32 ± 2.25 vs 11.65 ± 3.09) 及LVESD (39.63 ± 7.28 mm vs 44.18 ± 8.4 mm), LVEDD (53.05 ± 8.78 mm vs 58.73 ± 9.02 mm) 升高, LVEF ($43.19\% \pm 5.66\%$ vs $37.55\% \pm 5.94\%$) 降低, 差异具有统计学意义 ($t = 2.690 \sim 12.932$, 均 $P < 0.05$)。经Spearman相关分析, 心功能分级与CK-MB, cTnI, BNP, MEG3表达及LVESD, LVEDD均呈显著正相关 ($r = 0.339 \sim 0.472$, 均 $P < 0.05$), 与LVEF呈显著负相关 ($r = -0.443$, $P < 0.05$)。与预后良好组相比, 预后不良组患者中年龄71~80岁占比 (32.93% vs 55.56%) 和NYHA分级Ⅲ级占比 (65.85% vs 88.89%), 血清CK-MB (56.91 ± 6.76 IU/L vs 84.84 ± 9.79 IU/L), cTnI (1.87 ± 0.44 ng/L vs 3.14 ± 0.87 ng/L), BNP (320.91 ± 74.13 pg/ml vs 956.53 ± 121.72 pg/ml), MEG3表达 (7.19 ± 2.04 vs 17.96 ± 4.81) 和LVESD (36.75 ± 7.79 mm vs 57.06 ± 10.05 mm), LVEDD (52.59 ± 7.11 mm vs 67.67 ± 9.46 mm) 升高, LVEF ($42.38\% \pm 5.93\%$ vs $31.56\% \pm 4.43\%$) 降低, 差异均有统计学意义 ($\chi^2 = 5.345, 6.716, t = 7.876 \sim 27.650$, 均 $P < 0.05$)。多因素Logistic回归分析显示, 年龄 (OR=3.615, 95%CI: 1.189 ~ 10.991), NYHA分级 (OR=3.911, 95%CI: 1.324 ~ 11.553), 血清CK-MB (OR=3.554, 95%CI: 1.397 ~ 9.041), cTnI (OR=4.193, 95%CI: 1.583 ~ 11.106), BNP (OR=2.842, 95%CI: 1.319 ~ 6.124), MEG3表达 (OR=5.003, 95%CI: 1.297 ~ 19.298), LVEF (OR=0.396, 95%CI: 0.184 ~ 0.876) 是预后影响因素 (均 $P < 0.05$)。血清MEG3表达预测CHF预后的曲线下面积0.874 (95%CI: 0.778 ~ 0.948), 当血清MEG3表达 $= 12.52 \times 2^{-\Delta\Delta Ct}$ 时, 敏感度与特异度最高, 分别为0.869, 0.724。结论 年龄、NYHA分级、血清CK-MB, cTnI, BNP, MEG3表达及LVEF是CHF患者的预后影响因素, 积极检测血清MEG3表达有利于预测患者预后。

关键词: 老年患者; 慢性心力衰竭; 人类母系表达基因3

中图分类号: R541.6; R446.11 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2022) 03-026-07

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2022.03.006

Study on the Correlation between Serum Human Maternally Expressed Gene 3 Levels and Prognosis in Elderly Patients with Chronic Heart Failure

CHEN Wei, HOU Xiang-ling

(Department of Cardiovascular Medicine, the Second Hospital of Baoding, Hebei Baoding 071000, China)

Abstract: Objective To investigate the relationship between the expression of serum human maternally expressed gene 3 (MEG3) and prognosis in elderly patients with chronic heart failure (CHF). **Methods** The clinical data of 118 CHF patients admitted to the Second Hospital of Baoding from January 2019 to December 2019 were retrospectively analyzed. The serum creatine kinase isoenzyme (CK-MB), cardiac troponin I (cTnI), B-type natriuretic peptide (BNP), MEG3 expression, and left ventricular end-systolic diameter (LVESD), left ventricular end diastolic diameter (LVEDD), left ventricular ejection fraction (LVEF) were compared in NYHA grade II and III patients. Spearman correlation was used to analyze the correlation between the

above indicators and the classification of cardiac function. Patients were divided into poor prognosis group and good prognosis group according to whether there were cardiac events during the 12-month follow-up period. The clinical data of the two groups were compared, multivariate logistic regression analysis was used to determine the prognostic factors, and the ROC curve of serum MEG3 expression to predict the prognosis of elderly CHF was drawn. **Results** Compared with cardiac function grade II, serum CK-MB in patients with cardiac function grade III (57.70 ± 5.46 IU/L vs 68.19 ± 6.53 IU/L), cTnI (1.95 ± 0.47 ng/L vs 2.37 ± 0.63 ng/L), BNP (336.43 ± 67.38 pg/ml vs 581.21 ± 98.73 pg/ml), MEG3 expression (7.32 ± 2.25 vs 11.65 ± 3.09) and LVESD (39.63 ± 7.28 mm vs 44.18 ± 8.4 mm), LVEDD (53.05 ± 8.78 mm vs 58.73 ± 9.02 mm) were increased, the LVEF ($43.19\% \pm 5.66\%$ vs $37.55\% \pm 5.94\%$) was decreased, the difference were statistically significant ($t = 2.690 \sim 12.932$, all $P < 0.05$). According to Spearman correlation analysis, cardiac function classification was significantly positively correlated with CK-MB, cTnI, BNP, MEG3 expression and LVESD, LVEDD ($r = 0.339 \sim 0.472$, all $P < 0.05$), and significantly negatively correlated with LVEF ($r = -0.443$, $P < 0.05$). Compared with the good prognosis group, the proportion of patients aged 71 to 80 years old in poor prognosis group (32.93% vs 55.56%) and the proportion of NYHA grade III (65.85% vs 88.89%), serum CK-MB (56.91 ± 6.76 IU/L vs 84.84 ± 9.79 IU/L), cTnI (1.87 ± 0.44 ng/L vs 3.14 ± 0.87 ng/L), BNP (320.91 ± 74.13 pg/ml vs 956.53 ± 121.72 pg/ml), MEG3 expression (7.19 ± 2.04 vs 17.96 ± 4.81), LVESD (36.75 ± 7.79 mm vs 57.06 ± 10.05 mm), LVEDD (52.59 ± 7.11 mm vs 67.67 ± 9.46 mm) were increased, the LVEF ($42.38\% \pm 5.93\%$ vs $31.56\% \pm 4.43\%$) was decreased, the difference were statistically significant ($\chi^2 = 5.345, 6.716, t = 7.876 \sim 27.650$, all $P < 0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that age (OR=3.615, 95%CI: 1.189 ~ 10.991), NYHA classification (OR=3.911, 95%CI: 1.324 ~ 11.553), serum CK-MB (OR=3.554, 95%CI: 1.397 ~ 9.041), cTnI (OR=4.193, 95%CI: 1.583 ~ 11.106), BNP (OR=2.842, 95%CI: 1.319 ~ 6.124), MEG3 expression (OR=5.003, 95%CI: 1.297 ~ 19.298), LVEF (OR=0.396, 95%CI: 0.184 ~ 0.876) were prognostic factors (all $P < 0.05$). The area under the curve of serum MEG3 expression predicting the prognosis of CHF was 0.874 (95%CI: 0.778 ~ 0.948). When serum MEG3 expression = $12.52 \times 2^{-\Delta\Delta Ct}$, the sensitivity and specificity were 0.869 and 0.724 respectively for the highest. **Conclusion** The age, NYHA grade, serum CK-MB, cTnI, serum BNP, MEG3 expression, LVEF are the prognostic factors of CHF patients. Active detecting the serum MEG3 expression level of patients has great predictive value for the prognosis of patients.

Keywords: elderly; chronic heart failure; maternally expressed gene 3

慢性心力衰竭 (chronic heart failure, CHF) 为常见心血管疾病之一, 多发于老年人, 发病与神经内分泌、激素代谢、炎症因子等多种因素有关, 可引起脏器血流量灌注不足, 造成休克、心脏骤停甚至死亡等严重后果^[1]。积极进行病情和预后评估是改善 CHF 预后的关键。近年来, 非编码 RNA 在各种疾病发病中的作用及其表达受到临床关注, 既往研究发现^[2], 非编码 RNA 参与心血管疾病的发病。刘崇韬等^[3]的研究证实, 急性心肌梗死患者的血清人类母系表达基因 3 (maternally expressed gene 3, MEG3) 显著升高, 可作为急性心肌梗死诊断和病情评估的标志物, 但有关其在 CHF 患者中表达的相关研究仍较为缺乏。此次研究通过分析老年 CHF 患者血清 MEG3 表达水平, 探讨其水平表达与预后的关系。

1 材料与方法

1.1 研究对象 回顾性分析保定市第二医院 2019 年 1 月 ~ 12 月收治的 118 例 CHF 患者的临床资料, 其中男性 62 例, 女性 56 例; 年龄 60 ~ 80 (66.83 ± 5.59) 岁; 发病至入院时间 1 ~ 4 h, 平均 2.95 ± 0.61 h。纳入标准: ①符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014》^[4] 中诊断标准; ②年龄 60 ~ 75 岁; ③美国纽约心脏病学会 (New York

heart association, NYHA) 分级为 II ~ III 级; ④左室射血分数 (left ventricular ejection fractions, LVEF) $< 50\%$; ⑤入组前 3 个月内无相关药物治疗史或临床新诊断为 CHF 未治疗患者; ⑥完成随访; ⑦临床资料完善。排除标准: ①伴心肌梗死、心肌炎等其他心脏疾病者; ②有先天性心脏病史者; ③伴感染、恶性肿瘤、血液系统疾病者; ④伴严重肝、肾功能障碍者; ⑤临床资料不全。

所有患者住院期间均接受规范药物治疗, 收集相关资料, 根据心功能 NYHA 分级^[5], 将研究对象分为心功能 II 级组和心功能 III 级组, 2 组性别、年龄、体质量指数、吸烟史、饮酒史、心血管病家族史等基线资料的差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。另根据随访结果将患者分为预后不良组 (随访出现心脏事件者) 和预后良好组 (随访未出现心脏事件者), 比较两组一般资料、血细胞检测 (血红蛋白、白细胞、淋巴细胞计数)、血糖和血脂、血清学指标、心脏彩超等结果。本研究方案得到医学伦理委员会批准后执行。

1.2 仪器与试剂 彩色超声诊断仪 (飞利浦公司); 肌酸激酶同工酶 (creatine kinase isoenzyme-MB, CK-MB), 心肌肌钙蛋白 I (cardiac troponin I, cTnI) 的酶联免疫吸附检测试剂盒 (上海华壹生物);

聚合酶链反应 (polymerase chain reaction, PCR) 仪 (苏州阿尔法生物实验器材有限公司); Trizol (上海索宝生物科技有限公司)。

1.3 方法

1.3.1 心脏彩超检查: 使用彩色超声诊断仪沿左室长轴测定左室收缩末期内径 (left ventricular end-systolic dimension, LVESD)、左室舒张末期内径 (left ventricular end-diastolic dimension, LVEDD), 取心尖四腔切面测左室射血分数 (left ventricular ejection fractions, LVEF)。共测 3 个不同心动周期, 检查由 5 年以上临床经验的专科医生进行。

1.3.2 实验室检测: 患者均于心功能检查当天采集肘正中静脉血 6 ml, 分为 2 管, 其中 1 管于 3 000 r/min 速度下离心 15 min, 留取上清液, 采用酶联免疫吸附法测定 CK-MB, cTnI。荧光免疫法测定 B 型尿钠肽 (B-type natriuretic peptide, BNP) 水平。另外 1 管取 250 μ l 血清样品, 加入 750 μ l 的 Trizol, 采用 Real-time PCR 检测血清 MEG3 表达, 根据目标基因设计合成上下游引物进行 PCR 扩增, 内参物为 GAPDH。PCR 反应在定量 PCR 反应仪上进行, 所得结果用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 表示^[6]。

1.3.3 随访结果: 所有患者出院后均通过电话 + 门诊复查的形式进行了至少 12 个月的随访, 每个月电话随访 1 次, 间隔 3 个月回院复查 1 次心功能, 记录根据随访 12 个月期间心脏事件, 包括心力衰竭加重再入院、心源性死亡、全因死亡等, 出现心脏事件者参照《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014》^[4] 进行治疗。

1.4 统计学分析 采用 SPSS19.0 进行统计学处理, 计量资料用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较采取 t 检验; 计数资料用例 (%) 表示, 比较采取 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义; 相关性采用 Spearman 相关分析, 采用多因素 Logistic 回归分析明确老年 CHF 预后的影响因素, 绘制受试者工作特征 (receiver operating characteristic curve, ROC) 曲线分析血清 MEG3 表达预测患者预后的价值。

2 结果

2.1 不同心功能分级患者的血清学指标及心脏彩超参数比较 见表 1。心功能 III 级患者的血清 CK-MB, cTnI, BNP, MEG3 表达和 LVESD, LVEDD 高于 II 级患者, LVEF 低于 II 级患者, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。

2.2 心功能分级与血清 CK-MB, cTnI, MEG3 表达及 LVESD, LVEDD, LVEF 的相关性 经 Spearman 相关分析, 心功能分级与 CK-MB ($r = 0.358$), cTnI ($r = 0.339$), BNP ($r = 0.406$), MEG3 表达 ($r = 0.472$) 和 LVESD ($r = 0.378$),

LVEDD ($r = 0.394$) 均呈显著正相关, 与 LVEF ($r = -0.443$) 呈显著负相关, 差异有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。

表 1 不同心功能分级患者血清学指标及

心脏彩超参数比较 ($\bar{x} \pm s$)

项 目	心功能 II 级 ($n=32$)	心功能 III 级 ($n=86$)	t 值	P 值
CK-MB (IU/L)	57.70 \pm 5.46	68.19 \pm 6.53	8.090	0.000
cTnI (ng/L)	1.95 \pm 0.47	2.37 \pm 0.63	3.429	0.001
BNP (pg/ml)	336.43 \pm 67.38	581.21 \pm 98.73	12.932	0.000
MEG3 ($2^{-\Delta\Delta C_t}$)	7.32 \pm 2.25	11.65 \pm 3.09	7.237	0.000
LVESD (mm)	39.63 \pm 7.28	44.18 \pm 8.47	2.690	0.008
LVEDD (mm)	53.05 \pm 8.78	58.73 \pm 9.02	2.956	0.004
LVEF (%)	43.19 \pm 5.66	37.55 \pm 5.94	4.643	0.000

2.3 不同预后患者的临床资料比较 见表 2。随访结果显示, 118 例患者中预后不良 36 例, 预后良好 82 例。预后不良组患者年龄 71 ~ 80 岁和 NYHA 分级 III 级的占比, 血清 CK-MB, cTnI, BNP, MEG3 表达和 LVESD, LVEDD 显著高于预后良好组, LVEF 显著低于预后良好组, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。

2.4 老年 CHF 患者预后的多因素分析 见表 3。以患者预后作为因变量 (预后不良 = 1, 预后良好 = 0), 将单因素分析中 $P < 0.05$ 的变量纳入多因素 Logistic 回归分析, 自变量处理: 年龄赋值: 60 ~ 70 岁 = 0, 71 ~ 80 岁 = 1; NYHA 分级: II 级 = 0, III 级 = 1; CK-MB, cTnI, BNP, MEG3 表达, LVESD, LVEDD, LVEF 均以原始数据录入。结果显示, 年龄 (OR = 3.615, 95%CI: 1.189 ~ 10.991), NYHA 分级 (OR = 3.911, 95%CI: 1.324 ~ 11.553), 血清 CK-MB (OR = 3.554, 95%CI: 1.397 ~ 9.041), cTnI (OR = 4.193, 95%CI: 1.583 ~ 11.106), BNP (OR = 2.842, 95%CI: 1.319 ~ 6.124), MEG3 表达 (OR = 5.003, 95%CI: 1.297 ~ 19.298), LVEF (OR = 0.396, 95%CI: 0.184 ~ 0.876) 是预后影响因素 (均 $P < 0.05$)。

2.5 血清 MEG3 表达预测老年 CHF 患者预后的 ROC 曲线 见图 1。以患者随访 12 个月内出现心脏不良事件为终点, 血清 MEG3 表达为自变量, 绘制血清 MEG3 表达预测老年 CHF 患者预后的 ROC 曲线下面积 0.874 (95%CI: 0.778 ~ 0.948), 截断值为 $12.52 \times 2^{-\Delta\Delta C_t}$ 时, 敏感度与特异度分别为 0.869, 0.724。

3 讨论

慢性心力衰竭 (CHF) 是一种复杂的病理状态, 一旦发生即便处于临床稳定阶段, 病情仍会不断发

展。证据表明^[7], CHF 患者出现明显症状后的 5 年和 10 年存活率分别在 40% 和 20% 左右。早期诊断并积极进行预后评估对提高 CHF 患者治疗效果、

预防并发症、提高生存率具有重要意义。CHF 发病机制复杂, 加之个人体质的不同, 给患者的预后评估带来困难。

表 2 预后良好组与预后不良组的单因素比较 [n (%), $\bar{x} \pm s$]

类别	预后良好组 ($n=82$)	预后不良组 ($n=36$)	t/χ^2	P 值
性别				
男	43 (52.44)	19 (52.78)	0.001	0.973
女	39 (47.56)	17 (47.22)		
年龄 (岁)				
60 ~ 70	55 (67.07)	16 (44.44)	5.345	0.021
71 ~ 80	27 (32.93)	20 (55.56)		
体质量指数 (kg/m^2)				
≤ 26	47 (57.32)	22 (61.11)	0.148	0.700
> 26	35 (42.68)	14 (38.89)		
吸烟史				
有	20 (24.39)	11 (30.56)	0.491	0.483
无	62 (75.61)	25 (69.44)		
饮酒史				
有	23 (28.05)	12 (33.33)	0.335	0.563
无	59 (71.95)	24 (66.67)		
心血管病家族史				
有	7 (8.54)	2 (5.56)	0.299	0.585
无	75 (91.46)	34 (94.44)		
NYHA 分级				
Ⅱ级	28 (34.15)	4 (11.11)	6.716	0.009
Ⅲ级	54 (65.85)	32 (88.89)		
糖尿病				
有	24 (29.27)	11 (30.56)	0.020	0.888
无	58 (70.73)	25 (69.44)		
高血压				
有	31 (37.80)	16 (44.44)	0.460 ^b	0.498
无	51 (62.20)	20 (55.56)		
血红蛋白 (g/L)	107.62 \pm 38.43	114.71 \pm 32.75	0.996	0.321
白细胞 ($\times 10^9/\text{L}$)	8.19 \pm 2.44	7.45 \pm 2.01	1.675	0.097
淋巴细胞 ($\times 10^9/\text{L}$)	1.50 \pm 0.47	1.36 \pm 0.39	1.637	0.104
三酰甘油 (mmol/L)	1.17 \pm 0.41	1.09 \pm 0.37	1.014	0.313
低密度脂蛋白 (mmol/L)	2.21 \pm 0.66	1.99 \pm 0.58	1.764	0.080
CK-MB (IU/L)	56.91 \pm 6.76	84.84 \pm 9.79	14.855	0.000
cTnI (ng/L)	1.87 \pm 0.44	3.14 \pm 0.87	7.876	0.000
BNP (pg/ml)	320.91 \pm 74.13	956.53 \pm 121.72	27.650	0.000
MEG3 表达 ($2^{-\Delta\Delta Ct}$)	7.19 \pm 2.04	17.96 \pm 4.81	12.237	0.000
LVESD (mm)	36.75 \pm 7.79	57.06 \pm 10.05	10.326	0.000
LVEDD (mm)	52.59 \pm 7.11	67.67 \pm 9.46	8.189	0.000
LVEF (%)	42.38 \pm 5.93	31.56 \pm 4.43	10.716	0.000

表 3 老年 CHF 患者预后的多因素 Logistic 回归分析

类别	b 值	标准误	Wald χ^2 值	P 值	OR 值	95%CI
年龄	1.285	0.567	5.131	0.024	3.615	1.189 ~ 10.991
NYHA 分级	1.364	0.553	6.090	0.014	3.911	1.324 ~ 11.553
CK-MB	1.268	0.476	7.085	0.008	3.554	1.397 ~ 9.041
cTnI	1.433	0.497	8.319	0.004	4.193	1.583 ~ 11.106
BNP	1.045	0.392	7.113	0.008	2.842	1.319 ~ 6.124
MEG3 表达	1.610	0.689	5.464	0.019	5.003	1.297 ~ 19.298
LVESD	0.929	0.537	2.987	0.084	2.531	0.883 ~ 7.255
LVEDD	0.763	0.434	3.090	0.079	2.144	0.916 ~ 5.018
LVEF	-0.926	0.391	5.611	0.018	0.396	0.184 ~ 0.876

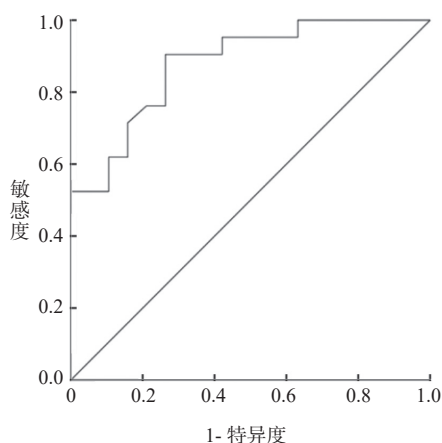


图1 血清MEG3表达预测老年CHF患者预后的ROC曲线

研究发现^[8], CHF患者的多种生物标志物浓度升高, 其在患者预后评估中的作用也受到认可, 是疾病预后预测的简便方法。如何在众多生物标志物中找到敏感度和特异度高、检测快速准确的理想生物标志物引起关注。以往临床多采用血清BNP对CHF患者预后进行评估和预测, BNP水平的变化与心室容积、压力负荷等有关, CHF患者心脏容量负荷增大, 心室壁压力增大, 使心肌细胞分泌更多的BNP, 因此CHF患者的血清BNP水平异常升高, 且与心功能分级呈正相关^[9]。CK-MB, cTnI均是反映心肌细胞损伤程度的标志物, 也常被临床用于CHF患者的预后评估中。CHF患者随着病情的加重, 心肌损伤程度加重, 心功能分级也因此升高^[10]。本研究结果也证实, 心功能Ⅲ级患者的血清CK-MB, cTnI, BNP均显著高于Ⅱ级患者, 且与心功能分级呈正相关, 是CHF患者预后的影响因素($P < 0.05$), 与以往研究结论相符^[11]。另外, LVEF也是CHF预后的影响因素, 这可能与CHF患者交感神经系统、肾素-血管紧张素系统被激活, 水钠潴留, 损伤心肌并引起结构重塑, 造成心肌收缩性和顺应性下降, LVEF减小^[12]。而心肌收缩性和顺应性下降是CHF患者心脏不良事件的重要病理过程, 这是LVEF成为预后影响因素的主要原因之一。

长链非编码RNA (long non-coding RNAs, lncRNAs) 是无蛋白质编码功能的RNA, 占人类基因组基因98%左右, 广泛参与机体生物学功能^[13]。研究发现^[14], lncRNAs在心脏发育、心血管疾病也有一定调控作用, 可为心血管疾病提供治疗靶点。有专家^[15]对心肌成纤维细胞的全lncRNA测序发现, lncRNA MEG3在心肌成纤维细胞中高表达且呈现差异。进一步体内外实验证实^[16], 沉默MEG3基因可启动子区域结合, 预防心肌纤维化和心脏收缩与

舒张功能失调。在心脏方面对lncRNAs的研究仍处于起步阶段, 有关lncRNA MEG3与CHF疾病的研究仍鲜有报道。外周血中含稳定表达的lncRNAs, 其在心肌组织中的表达具有组织特异度, 对心肌重塑、心肌再生等有独特功能特性, 这是其作为心血管疾病靶向分子和生物标志物的理论基础^[17]。本研究检测了CHF患者的血清MEG3表达, 结果显示, 心功能Ⅲ级患者的血清MEG3表达显著高于Ⅱ级患者, 且与心功能分级有显著相关性。这一结果考虑与MEG3可调控心肌细胞凋亡有关, CHF患者早期, 心脏压力增大、细胞凋亡, 触发心肌细胞发生代偿性增生。随着病情进展, 心肌负荷进一步增加, 心肌细胞的增生/凋亡平衡再次被打破, 导致心功能进行性下降。MEG3可诱导心肌细胞凋亡, 加速心肌细胞增生/凋亡平衡的破坏, 因此MEG3高表达患者的心功能分级往往更高。VIERECK等^[18]的研究也发现, 正常状态下人血清lncRNA MEG3表达极低, 心肌梗死的发生会造成血清lncRNA MEG3大幅上调, 其对于心肌损伤的评估有一定价值, 与本研究结论一致。血管内皮细胞位于血管最里层, 内皮细胞障碍会引发高血压、动脉粥样硬化等。再内皮化是血管损伤修复的关键环节, 依赖于内皮细胞的增殖和迁移, MEG3表达对内皮细胞增殖既有促进作用也有抑制作用, 与所处的细胞周期和条件以及MEG3表达水平的不同有关, 因此MEG3表达对血管形成、心脏重构等过程具有调控作用^[19]。已有证据表明^[20], 冠状动脉疾病大鼠的血清MEG3表达较正常动脉组织的大鼠出现明显变化。动物实验发现^[21], 微小RNA-21可调控内皮细胞增殖和血管生成, 拮抗心肌细胞损伤。而MEG3可通过对微小RNA-21表达的调控影响心肌细胞的增殖和血管内皮功能, 从而保护心肌细胞, 改善心功能。也有专家发现^[22], 心脏重构早期抑制MEG3表达可降低基质金属蛋白酶2活性从而减轻心肌纤维化和肥大, 保护心脏。本研究多因素Logistic回归分析显示, 血清MEG3表达是预后影响因素, 对预后有较高的预测价值, 加之MEG3表达情况可通过血清样本进行检测, 可重复性高, 对患者损伤小。夏芳等^[23]分析了5种生物标志物诊断心力衰竭的价值, 但其对预后的预测价值有限。黄晖等^[24]的研究显示, 强离子隙对急性心力衰竭也有一定的预测价值, 但对检测设备的要求较高, 且需要动态监测阴离子隙、血液钾离子、pH值等多项指标来计算强离子隙, 过程较为复杂与繁琐。因此与上述研究相比, 本研究结果表明血清MEG3表达是具有较高推广价值的心力衰竭预后的预测指标。

综上所述,老年 CHF 患者血清 MEG3 表达与心功能分级呈显著正相关,是患者预后影响因素,且操作简便,可通过积极检测患者血清 MEG3 表达水平预测患者预后。本研究局限之处在于随访时间尚短,且为单中心研究,另外本研究为回顾性分析,患者检测的生物学标志物可能不全面,有待后续完善。

参考文献:

- [1] 刘兆杰,杨娟,李文茜.慢性心力衰竭相关的炎症因子的探讨[J].心血管病学进展,2018,39(3):388-391. LIU Zhaojie, YANG Juan, LI Wenqian. Investigation of inflammatory factors associated with chronic heart failure [J]. Advances in Cardiovascular Diseases, 2018,39(3):388-391.
- [2] 周杨,孟祥丽,张继伟,等.长链非编码 RNA 在心血管疾病中的研究进展[J].基因组学与应用生物学,2017,36(5):1876-1881. ZHOU Yang, MENG Xiangli, ZHANG Jiwei, et al. Research progress of long non-coding RNA in cardiovascular disease [J]. Genomics and Applied Biology, 2017,36(5):1876-1881.
- [3] 刘崇韬,翁志远,郑志虹.急性心肌梗死患者血浆中 MEG3 和 UCA1 的表达水平及临床意义[J].血管康复医学杂志,2019,28(3):285-289. LIU Chongtao, WENG Zhiyuan, ZHENG Zhihong. Plasma expression levels of MEG3 and UCA1 in patients with acute myocardial infarction and their clinical significance [J]. Chinese Journal of Cardiovascular Rehabilitation Medicine, 2019, 28(3):285-289.
- [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.中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014[J].中华心血管病杂志,2014,42(2):98-122. Chinese Society of Cardiology, Editorial Board of Chinese Journal of Cardiology. Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of heart failure 2014 [J]. Chinese Journal of Cardiology, 2014, 42(2):98-122.
- [5] 刘晓灵,高世定.不同 NYHA 分级慢性心力衰竭患者心肌纤维化指标水平与心电图变化的临床意义[J].武警医学,2018,29(11):1028-1031,1035. LIU Xiaoling, GAO Shiding. Changes of myocardial fibrosis indexes and of ST-T and T peaks in patients with chronic heart failure with different NYHA classification and their clinical significance [J]. Medical Journal of the Chinese People's Armed Police Force, 2018, 29(11):1028-1031,1035.
- [6] 张旭,付强,秦涛,等.急性胰腺炎患者血清长链非编码 RNA-MEG3 表达及意义[J].中华实用诊断与治疗杂志,2018,32(1):28-30. ZHANG Xu, FU Qiang, QIN Tao, et al. Expression and significance of serum long non-coding RNA-MEG3 in patients with acute pancreatitis [J]. Journal of Chinese Practical Diagnosis and Therapy, 2018, 32(1):28-30.
- [7] 赵彦叶,潘国忠,张爱真.脂联素与慢性心力衰竭能量代谢的相关研究[J].中华心脏与心律电子杂志,2017,5(1):54-56. ZHAO Yanye, PAN Guozhong, ZHANG Aizhen, et al. Study on the relationship between adiponectin and energy metabolism in chronic heart failure[J]. Chinese Journal of Medicinal Guide, 2017, 5(1):54-56.
- [8] 杨晓梅,方明明,王艳,等.老年慢性心力衰竭患者血清炎症因子水平变化及其与心衰标志物和心功能指标的相关性分析[J].微循环学杂志,2020,30(4):60-63. YANG Xiaomei, FANG Mingming, WANG Yan, et al. Changes of serum inflammatory factors in elderly patients with chronic heart failure and their correlation with heart failure markers and cardiac function indicators [J]. Chinese Journal of Microcirculation, 2020, 30(4):60-63.
- [9] 蔡珠虹,赵静,刘天佳,等.慢性心力衰竭患者 N 端脑钠肽前体、脑钠肽与患者心脏超声参数及炎症因子的关系[J].现代生物医学进展,2019,19(8):1459-1462. CAI Zhuhong, ZHAO Jing, LIU Tianjia, et al. Relationship between N terminal pro-brain natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, cardiac ultrasound parameters and inflammatory factors in patients with chronic heart failure[J]. Progress in Modern Biomedicine, 2019,19(8):1459-1462.
- [10] 赵金宝,单毅,赵力,等.CK-MB 和 cTnI 在尿毒症合并急性左心衰竭患者中的变化趋势[J].中国循证心血管医学杂志,2017,9(5):563-565. ZHAO Jinbao, SHAN Yi, ZHAO Li, et al. Variation trend of creatine kinase MB and cardiac troponin I in patients with uremia complicated by acute left ventricular failure[J]. Chinese Journal of Evidence-Based Cardiovascular Medicine, 2017, 9(5):563-565.
- [11] 陈怡粤,余小平,陈胜华.心力衰竭超声指数评价射血分数中间范围型心力衰竭的临床价值[J].中国老年学杂志,2018,38(10):2342-2344. CHEN Yiyue, YU Xiaoping, CHEN Shenghua, et al. The clinical value of heart failure ultrasound index in evaluating heart failure with mid-range ejection fraction[J]. Chinese Journal of Gerontology, 2018, 38(10):2342-2344.
- [12] 尉若川,李虹,石衍煤,等.左室射血分数保留性心力衰竭住院患者回顾性分析[J].中国老年学杂志,2018,38(10):2328-2329. WEI Ruochuan, LI hong, SHI Yanmei, et al. Retrospective analysis of inpatients with heart failure with preserved left ventricular ejection fraction[J]. Chinese Journal of Gerontology, 2018, 38(10):2328-2329.
- [13] LORENZEN J M, THUM T. Long noncoding RNAs in kidney and cardiovascular diseases[J]. Nature Reviews Nephrology, 2016, 12(6):360-373.
- [14] 张旭慧,孔鹏,韩梅. MicroRNA 和 lncRNA: 衰老相关心血管疾病的重要调控因子[J].中国生物化学与分子生物学报,2017,33(7):645-649. ZHANG Xuhui, KONG Peng, HAN Mei. MicroRNA and lncRNA: the important regulatory factors of aging related cardiovascular diseases [J]. Chinese Journal of Biochemistry and Molecular Biology, 2017, 33(7):645-649.
- [15] WANG Zhihua, ZHANG Xiaojing, JI Yanxiao, et al. The long noncoding RNA Chaer defines an epigenetic

- checkpoint in cardiac hypertrophy[J]. *Nature Medicine*, 2016, 22(10): 1131-1139.
- [16] UCHIDA S. Besides imprinting: Meg3 regulates cardiac remodeling in cardiac hypertrophy[J]. *Circulation Research*, 2017, 121(5): 486-487.
- [17] 赵洋, 刘洋, 杨一波, 等. 长链非编码 RNA 与心血管病的研究进展 [J]. *中国实验诊断学*, 2017, 21(8): 1463-1466.
- ZHAO Yang, LIU Yang, YANG Yibo, et al. Research progress of non-coding RNA and cardiovascular disease[J]. *Chin J Lab Diag*, 2017, 21(8):1463-1466.
- [18] VIERECK J, KUMARSWAMY R, FOINQUINOS A, et al. Long non-coding RNA Chast promotes cardiac remodeling[J]. *Science Translational Medicine*, 2016, 8(326): 326ra22.
- [19] 马骏, 黄岚. 长链非编码 RNA 在心血管系统中的研究进展 [J]. *中国循环杂志*, 2016, 31(12): 1248-1250.
- MA Jun, HUANG Lan. Research progress of long non-coding RNA in cardiovascular system[J]. *Chinese Circulation Journal*, 2016, 31(12):1248-1250.
- [20] GU Meng, ZHENG Aibin, TU Wenjuan, et al. Circulating lncRNAs as novel, non-invasive biomarkers for prenatal detection of fetal congenital heart defects[J]. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 2016, 38(4): 1459-1471.
- [21] PICCOLI M T, GUPTA S K, VIERECK J, et al. Inhibition of the cardiac Fibroblast-enriched lncRNA meg3 prevents cardiac fibrosis and diastolic dysfunction[J]. *Circulation Research*, 2017, 121(5): 575-583.
- [22] 徐大伟, 马鹏举, 高国军, 等. 长链非编码 RNA MEG3 靶向 miR-21 对胶质瘤 U251 细胞增殖、侵袭和迁移的影响 [J]. *肿瘤学杂志*, 2019, 25(6): 524-530.
- XU Dawei, MA Pengju, GAO Guojun, et al. The effect of long non-coding RNA MEG3 on cell proliferation, migration and invasion of glioma cell line U251 via targeting miR-21 [J]. *Journal of Chinese Oncology*, 2019, 25(6):524-530.
- [23] 夏芳, 汪隆海, 方超, 等. 血清 5 种生物标志物水平联合检测对心力衰竭的诊断价值 [J]. *现代检验医学杂志*, 2019, 34(4): 22-27.
- XIA Fang, WANG Longhai, FANG Chao, et al. Combined detection of serum 5 biomarkers for the diagnostic value of heart failure [J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2019, 34(4):22-27.
- [24] 黄晖, 郭玉刚, 朱伟俊. 强离子隙对急性心肌梗死致急性心力衰竭的预测作用研究 [J]. *现代检验医学杂志*, 2020, 35(4): 143-146.
- HUANG Hui, GUO Yugang, ZHU Junwei. Effect of strong ion gap on prediction of acute heart failure induced by myocardial infarction [J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2020, 35(4): 143-146.
- 收稿日期: 2021-03-02
修回日期: 2021-11-15
-
- (上接第 20 页)
- ZHENG Rui, ZHANG Xin, NIE Mingming, et al. Mechanism of the interaction between circular RNA KRT17 and miR-485-5p to regulate Wnt/β-catenin signaling pathway and affect the progression of gastric cancer [J]. *Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 2020, 12(6):565-570.
- [14] 胡秀秀, 潘玉琴, 王书奎. MicroRNA-485-5p 抑制人结直肠癌细胞增殖和侵袭作用的研究 [J]. *东南大学学报 (医学版)*, 2018, 37(5):814-819.
- HU Xiuxiu, PAN Yuqin, WANG Shukai. Study on the role of microRNA-485-5p inhibiting proliferation and invasion of human colorectal cancer cells [J]. *Journal of Southeast University (Medical Edition)*, 2018, 37(5):814-819.
- [15] PIATAWAH S, VENOOK A P. Targeted therapy for colorectal cancer metastases: A review of current methods of molecularly targeted therapy and the use of tumor biomarkers in the treatment of metastatic colorectal cancer[J]. *Cancer*, 2019, 125(23): 4139-4147.
- [16] 陈安玥, 李志高. miR-485-5p 在恶性肿瘤中的研究进展 [J]. *现代肿瘤医学*, 2018, 26(15):2464-2467.
- CHEN Anyue, LI Zhigao. Research progress of miR-485-5p in malignant tumors [J]. *Journal of Modern Oncology*, 2018, 26(15):2464-2467.
- [17] JANNEY A, POWRIE F, MANN E H. Host-microbiota maladaptation in colorectal cancer[J]. *Nature*, 2020, 585(7826): 509-517.
- [18] 宋韬, 周颖, 吴煌福, 等. MiR-1207-3p 靶向 XRCC6 对结直肠癌细胞 HT-29 凋亡的影响 [J]. *转化医学杂志*, 2020, 9(3):142-146.
- SONG Tao, ZHOU Ying, WU Huangfu, et al. Effect of miR-1207-3p targeting XRCC6 on apoptosis of colorectal cancer cell line HT-29 [J]. *Translational Medicine Journal*, 2020, 9(3):142-146.
- [19] WROBEL P, AHMED S. Current status of immunotherapy in metastatic colorectal cancer[J]. *International Journal of Colorectal Disease*, 2019, 34(1): 13-25.
- [20] 朱利芹, 冯莹, 曹惠芳, 等. MiR-1207-3p 靶向 XRCC6 对结直肠癌细胞 HT-29 凋亡的影响研究 [J]. *贵州医药*, 2021, 45(1):10-12.
- ZHU Liqin, FENG Ying, CAO Huifang, et al. Influence study on miR-1207-3p targeted regulation of XRCC6 on colorectal cancer cell HT-29 apoptosis [J]. *Guizhou Medical Journal*, 2021, 45(1):10-12.
- [21] No Authors Listed. Colorectal cancer screening[J]. *Medical Letter Drugs and Therapeutics*, 2019, 61(1575):97-99.
- [22] 徐明, 唐澍, 刘琦, 等. MiR-590-3p 对结直肠癌细胞顺铂耐药的影响及其机制 [J]. *山东医药*, 2020, 60(11):6-10.
- XU Ming, TANG Shu, LIU Qi, et al. Effect of miR-590-3p on cisplatin resistance of colorectal cancer cells and its mechanism [J]. *Shandong Medical Journal*, 2020, 60(11):6-10.
- 收稿日期: 2021-05-08
修回日期: 2021-08-20