

# 急性冠脉综合征患者血清 miR-361-5p 和 COMP 表达水平及其与短期预后的相关性研究

周倩<sup>1</sup>, 陈诚<sup>1</sup>, 陈智龙<sup>2</sup> (1. 鄂东医疗集团黄石市中心医院 / 湖北理工学院附属医院老年病科, 湖北黄石 435002; 2. 黄石市中医院心血管内科, 湖北黄石 435099)

**摘要:** **目的** 研究急性冠脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 患者血清微小核糖核酸 (micro RNA, miRNA)-361-5p 和软骨寡聚基质蛋白 (cartilage oligomeric matrix protein, COMP) 表达水平及其与短期预后的相关性。**方法** 选取 2020 年 1 月 ~ 2021 年 1 月鄂东医疗集团黄石市中心医院收治的 170 例 ACS 患者为 ACS 组, 根据 Gensini 积分分为重度狭窄组 ( $n=41$ )、中度狭窄组 ( $n=78$ ) 和轻度狭窄组 ( $n=51$ )。另选取同期 66 例体检健康者为对照组。qRT-PCR 与 ELISA 检测血清 miR-361-5p 和 COMP 水平; Pearson 相关性分析 ACS 患者血清 miR-361-5p 和 COMP 水平与 Gensini 评分的相关性; 多因素 Logistic 回归分析 ACS 患者短期预后不良影响因素, 受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清 miR-361-5p 和 COMP 水平对 ACS 发病和短期预后的预测价值。**结果** 与对照组比较, ACS 组血清 miR-361-5p ( $0.58 \pm 0.21$  vs  $0.33 \pm 0.18$ ) 和 COMP ( $143.64 \pm 25.23$  ng/ml vs  $112.35 \pm 19.09$  ng/ml) 水平均升高, 差异有统计学意义 ( $t=8.625$ ,  $10.277$ , 均  $P < 0.001$ )。轻度狭窄组、中度狭窄组和重度狭窄组血清 miR-361-5p ( $0.34 \pm 0.11$ ,  $0.63 \pm 0.15$ ,  $0.76 \pm 0.12$ ) 和 COMP [ $118.01$  ( $108.29, 125.52$ ) ng/ml,  $147.71$  ( $134.72, 158.63$ ) ng/ml,  $162.32$  ( $158.74, 177.71$ ) ng/ml] 水平依次升高, 差异有统计学意义 ( $F=131.941$ ,  $H=101.001$ , 均  $P < 0.001$ )。Pearson 相关性分析显示, ACS 患者血清 miR-361-5p 和 COMP 水平与 Gensini 评分呈正相关 ( $r=0.765$ ,  $0.755$ , 均  $P < 0.001$ )。随访 3 个月, 170 例 ACS 患者主要不良心血管事件发生率为 13.53% ( $23/170$ ), 多因素 Logistic 回归分析显示, miR-361-5p ( $OR=1.524$ , 95%CI:  $1.240 \sim 2.023$ ,  $P=0.004$ )、COMP ( $OR=1.646$ , 95%CI:  $1.318 \sim 2.075$ ,  $P=0.001$ ) 是 ACS 患者短期预后不良的独立影响因素。ROC 曲线显示, miR-361-5p 预测 ACS 发病和短期预后不良的曲线下面积 (AUC) 为 0.813 和 0.776, COMP 预测 ACS 发病和短期预后不良的 AUC 为 0.836 和 0.782, miR-361-5p + COMP 联合预测 ACS 发病和短期预后不良的 AUC 为 0.904 和 0.863。miR-361-5p + COMP 联合预测 ACS 发病和短期预后不良的 AUC 大于 miR-361-5p 和 COMP 单独预测, 差异均有统计学意义 ( $Z=4.684, 4.573; 2.494, 2.617$ , 均  $P < 0.05$ )。**结论** ACS 患者血清 miR-361-5p 和 COMP 水平升高, 与冠状动脉狭窄程度密切相关, 可作为 ACS 发病和短期预后不良的预测指标。

**关键词:** 急性冠脉综合征; 微小核糖核酸-361-5p; 软骨寡聚基质蛋白

**中图分类号:** R541.4; R392.11 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2022) 05-105-08

**doi:** 10.3969/j.issn.1671-7414.2022.05.021

## Study of Serum miR-361-5p and COMP Expression Levels in Patients with Acute Coronary Syndrome and Their Correlation with Short-term Prognosis

ZHOU Qian<sup>1</sup>, CHEN Cheng<sup>1</sup>, CHEN Zhi-long<sup>2</sup>

(1. Department of Geriatrics, Huangshi Central Hospital of Edong Healthcare Group / Affiliated Hospital of Hubei Polytechnic University, Hubei Huangshi 435002, China; 2. Department of Cardiology, Huangshi Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hubei Huangshi 435099, China)

**Abstract: Objective** To study the expression levels of serum micro RNA (miRNA)-361-5p and cartilage oligomeric matrix protein (COMP) in patients with acute coronary syndrome (ACS) and their correlation with short-term prognosis. **Methods** A total of 170 ACS patients admitted to Huangshi Central Hospital of Edong Healthcare Group from January 2020 to January 2021 were selected as ACS group. According to Gensini scores, they were divided into severe stenosis group ( $n=41$ ) and moderate stenosis group ( $n=78$ ), mild stenosis group ( $n=51$ ), and 66 healthy people who had physical examination during the same period were selected as the control group. Serum miR-361-5p and COMP levels were measured by qRT-PCR with ELISA. Pearson correlation was used to analyze the correlation between serum miR-361-5p and COMP levels and Gensini score in ACS patients. Analysis of factors influencing poor prognosis in patients with ACS by multifactorial logistic regression. The predictive

**基金项目:** 湖北省卫健委科研基金 (WJ2019H491)。

**作者简介:** 周倩 (1986-), 女, 硕士, 主治医师, 研究方向: 老年病, E-mail: zhouqian6678@163.com。

**通讯作者:** 陈诚 (1985-), 男, 硕士, 主治医师, 研究方向: 老年病, E-mail: chencheng990a@163.com。

value of serum miR-361-5p and COMP levels on the onset and short-term prognosis of ACS was analyzed by plotting receiver operating characteristic (ROC) curves. **Results** Serum miR-361-5p ( $0.58 \pm 0.21$  vs  $0.33 \pm 0.18$ ) and COMP ( $143.64 \pm 25.23$  ng/ml vs  $112.35 \pm 19.09$  ng/ml) levels were increased in the ACS group compared with the control group, with statistically significant differences ( $t=8.625, 10.277$ , all  $P < 0.001$ ). Serum miR-361-5p ( $0.34 \pm 0.11, 0.63 \pm 0.15, 0.76 \pm 0.12$ ) and COMP [ $118.01(108.29, 125.52)$  ng/ml,  $147.71(134.72, 158.63)$  ng/ml,  $162.32(158.74, 177.71)$  ng/ml] levels were sequentially increased in the mild, moderate and severe stenosis groups, with statistically significant differences ( $F=131.941, H=101.001$ , all  $P < 0.001$ ). Pearson correlation analysis showed that serum miR-361-5p and COMP levels were positively correlated with Gensini score in ACS patients ( $r=0.765, 0.755$ , all  $P < 0.001$ ). At 3-month follow-up, the incidence of major adverse cardiovascular events was 13.53% (23/170) in 170 patients with ACS, and multifactor logistic regression analysis showed that miR-361-5p (OR=1.524, 95% CI: 1.240 ~ 2.023,  $P=0.004$ ) and COMP (OR=1.646, 95% CI: 1.318 ~ 2.075,  $P=0.001$ ) were independent influences on the poor short-term prognosis of ACS patients. The ROC curves showed that the area under the curve (AUC) for miR-361-5p predicting ACS onset and short-term poor prognosis were 0.813 and 0.776 respectively, the AUC for COMP predicting ACS onset and short-term poor prognosis were 0.836 and 0.782 respectively, and the AUC for miR-361-5p + COMP combined predicting ACS onset and short-term poor prognosis were 0.904 and 0.863 respectively. The combined AUC of miR-361-5p + COMP predicted greater ACS onset and short-term poor prognosis than miR-361-5p and COMP alone, with statistically significant differences ( $Z=4.684, 4.573; 2.494, 2.617$ , all  $P < 0.05$ ). **Conclusion** Elevated serum miR-361-5p and COMP levels in ACS patients were closely associated with the degree of coronary stenosis and can be used as predictors of ACS onset and poor short-term prognosis.

**Keywords:** acute coronary syndrome; microRNA-361-5p; cartilage oligomeric matrix protein

急性冠脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 是冠心病常见类型, 临床表现包括不稳定性心绞痛 (unstable angina, UA) 和急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI), 目前对 ACS 发病机制了解有限, 相关 ACS 早期筛查和预后评估标志物较少。动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 斑块不稳定破裂或表面侵蚀引起的血栓形成是 ACS 发生发展的重要原因, 目前研究证实, 血管内皮细胞 (vascular endothelial cells, VEC) 功能障碍、血管平滑肌细胞增殖和向动脉内膜迁移在 AS 斑块发生和破裂中发挥关键作用<sup>[1-2]</sup>。微小核糖核酸 (microRNA, miRNA) 是一类小的非编码单链 RNA, 参与多种细胞因子转录调控, 可作为包括 ACS 在内的心血管疾病患者的诊断和预后评估的生物标志物<sup>[3-4]</sup>。研究指出, miR-361-5p 能通过调节内皮细胞活性发挥抗血管生成作用<sup>[5]</sup>。且研究报道抑制 miR-361-5p 能恢复血管内皮生长因子表达, 改善小鼠缺血四肢的血流量<sup>[6]</sup>。然而关于 miR-361-5p 与 ACS 的关系尚不清楚。软骨寡聚基质蛋白 (cartilage oligomeric matrix protein, COMP) 是肌肉骨骼中的一种基质蛋白, 主要由血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cells, VSMC) 表达, 能维持 VSMC 的稳态<sup>[7]</sup>。研究指出, 血清 COMP 水平与冠心病和维持性血液透析患者冠状动脉钙化有关<sup>[8-9]</sup>。但关于 miR-361-5p, COMP 与 ACS 的关系却缺乏研究报道。本研究旨在分析 ACS 患者血清 miR-361-5p, COMP 表达水平, 评价二者在 ACS 筛查和近期预后中的应用价值, 以期开发 ACS

相关生物标志物提供新的思路。

## 1 材料与方法

1.1 研究对象 选取 2020 年 1 月 ~ 2021 年 1 月鄂东医疗集团黄石市中心医院收治的 170 例 ACS 患者为 ACS 组, 均依据《急性冠脉综合征急诊快速诊治指南 (2019)》<sup>[10]</sup> 诊断, 其中男性 123 例, 女性 47 例; 年龄  $38 \sim 86 (64.51 \pm 12.09)$  岁, 体质指数  $19 \sim 32 (24.05 \pm 2.82) \text{ kg/m}^2$ ; 病史: 92 例高血压, 44 例糖尿病, 99 例高脂血症; 疾病类型: 81 例 UA, 38 例 ST 段抬高型心肌梗死 (ST elevation myocardial infarction, STEMI), 51 例非 ST 段抬高型心肌梗死 (non-ST elevation myocardial infarction, NSTEMI); KILLIP 分级<sup>[11]</sup>: I 级 27 例, II 级 132 例, III 级 9 例, IV 级 2 例。纳入标准: ①符合 ACS 诊断标准; ②年龄  $\geq 18$  岁; ③患者及家属均知情研究; ④临床资料完整者。排除标准: ①既往血管旁路手术治疗或 PCI 史者; ②近期接受外科手术手术治疗者; ③不能接受随访者; ④并发恶性肿瘤者; ⑤肝、肾等重要脏器功能损害者; ⑥先天性心脏病者; ⑦并发免疫系统疾病、血液系统疾病者。另选取同期 66 例体检健康者为对照组, 经冠状动脉造影证实无冠状动脉狭窄, 其中男性 48 例, 女性 18 例; 年龄  $27 \sim 82 (62.58 \pm 10.87)$  岁, 体质指数  $19 \sim 27 (23.75 \pm 2.74) \text{ kg/m}^2$ 。排除自身免疫性疾病、急慢性传染病、严重肝肾功能不全、恶性肿瘤者。两组基线资料比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。本研究经医院伦理委员会批准。

1.2 仪器与试剂 全自动生化分析仪 (深圳迈瑞

生物医疗电子股份有限公司, 型号: BS-280), 彩色多普勒超声诊断仪(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司, 型号: DC-N2S), 酶标仪(赛默飞 Multiskan™ FC), Trizol 总 RNA 抽提试剂盒(浙江简石生物技术有限公司, 货号: TR205-50), Takara 逆转录试剂盒(北京宝日医生物技术有限公司, 货号: 6215A), RT-PCR 试剂盒(北京索莱宝科技有限公司, 货号: RP1100), COMP 试剂盒(北京百奥莱博科技有限公司, 货号: ZN2113-GKP)。

### 1.3 方法

1.3.1 基础资料收集: 收集 ACS 患者基础资料, 包括性别、年龄、体质指数[体重(kg)/身高(cm)<sup>2</sup>]、吸烟史(≥1支/天, 连续≥6个月)、病史、发病至就诊时间、疾病类型、病变支数、KILLIP 分级、血压、总胆固醇(total cholesterol, TC)、三酰甘油(triacylglycerols, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、住院用药, 彩色多普勒超声诊断仪行心脏彩超测定入院后 6h 内左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)。

1.3.2 血清 miR-361-5p, COMP 水平检测: 采集 ACS 组入院时和对照组体检时静脉血, 3 000r/min 离心 10 min (8cm), 取上清液置于 -80℃ 冰箱中待检, 72h 内完成检测。取出部分血清标本使用 Trizol 总 RNA 抽提试剂盒提取血清总 RNA, 紫外分光光度计验证纯度, 使  $A_{260nm}/A_{280nm}$  为 1.8 ~ 2.0, Takara 逆转录试剂盒合成 cDNA, 进行 qRT-PCR 扩增。miR-361-5p 正向引物: 5'-ATAAAGTGCTGAC AGTGCAGATAGTG-3', 反向引物: 5'-TCAAGTAC CCACAGTGC GGT-3'; 内参 U6 正向引物: 5'-CTCG CTTCGGCAGCAGCACATATA-3', 反向引物: 5'-AA ATATGGAACGCTTCACGA-3'。反应体系(共 10.0 μl): 5.0 μl SYBR Premix Ex Taq; 0.2 μl 上游引物; 0.2 μl 下游引物; 0.2 μl ROX Reference Dye; 1.0 μl cDNA 模板; 3.4 μl RNase-free ddH<sub>2</sub>O。反应条件: 95℃ 90s (1 个循环), 95℃ 30s, 63℃ 30s, 72℃ 15s (40 个循环), 反应结束后得到各反应管  $C_t$ , 血清 miR-361-5p 相对表达量采用  $2^{-\Delta\Delta C_t}$  法计算。部分血清标本使用 ELISA 测定血清 COMP 水平, 所有操作严格按照试剂盒说明书进行。

1.3.3 冠状动脉造影: ACS 患者选用飞利浦 FD20 血管造影机行冠脉造影, 常规穿刺股动脉或桡动脉, 多角度和多体位照射血管, 左、右冠状动脉至少按照 5 个与 2 个体位, 采用 Gensini 积分<sup>[12]</sup>评价冠状动脉狭窄程度, 冠脉狭窄程度计分: 狭窄 < 25%

(1 分), 25% ~ < 50% (2 分), 50% ~ < 75% (4 分), 75% ~ < 90% (8 分), 90% ~ < 99% (16 分), 99% ~ 100% (32 分)。病变部位计分: 小分支 (0.5 分), 右冠状动脉、左回旋支中或远段、左前降支远段 (各 1 分), 左前降支中段 (1.5 分), 左前降支或回旋支近段 (2.5 分), 左主干 (5 分)。冠状动脉狭窄程度 = 冠脉狭窄程度计分 × 病变部位计分, 总积分为所有病变积分之和。根据 Gensini 积分将 ACS 患者分为重度狭窄组 (≥ 41 分,  $n=41$ )、中度狭窄组 (18 ~ < 41 分,  $n=78$ )、轻度狭窄组 (0 ~ < 18 分,  $n=51$ )。

1.3.4 随访: 对 ACS 患者随访 3 个月, 统计主要不良心血管事件 (major adverse cardiovascular events, MACE) 发生情况, 包括支架内血栓形成、再发心绞痛、血运重建、再发心肌梗死、全因死亡等。3 个月内发生 MACE 定义为短期预后不良, 根据是否发生 MACE 分为 MACE 组 ( $n=23$ ) 和非 MACE 组 ( $n=147$ )。

1.4 统计学分析 选用 SPSS26.0 统计学软件, 计数资料以  $n$  (%) 表示,  $\chi^2$  或 Fisher 检验; 计量资料正态分布以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 两组间  $t$  检验, 多组间单因素方差分析, 组间两两比较 Bonferroni 校正; 偏态分布以  $M (P_{25}, P_{75})$  表示, 两组间  $U$  检验, 多组间  $H$  检验, 组间两两比较 Bonferroni 校正; Pearson 相关性分析 ACS 患者血清 miR-361-5p, COMP 水平与 Gensini 评分的相关性; 多因素 Logistic 回归分析 ACS 患者预后不良影响因素受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析血清 miR-361-5p, COMP 水平对 ACS 发病和短期预后的预测价值, 曲线下面积 (area under the curve, AUC) 采用 Hanley & McNeil 检验;  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 ACS 组与对照组血清 miR-361-5p, COMP 水平比较 ACS 组血清 miR-361-5p, COMP 水平分别为  $0.58 \pm 0.21$ ,  $143.64 \pm 25.23$  ng/ml, 对照组分别为  $0.33 \pm 0.18$ ,  $112.35 \pm 19.09$  ng/ml, ACS 组血清 miR-361-5p, COMP 水平明显高于对照组, 差异有统计学意义 ( $t=8.625$ ,  $10.277$ , 均  $P < 0.001$ )。

2.2 不同冠脉病变程度 ACS 患者血清 miR-361-5p, COMP 水平比较及与 Gensini 评分的相关性 见图 1。轻度、中度、重度狭窄组血清 miR-361-5p ( $0.34 \pm 0.11$ ,  $0.63 \pm 0.15$ ,  $0.76 \pm 0.12$ ), COMP 水平 [ $118.01 (108.29, 125.52)$  ng/ml,  $147.71 (134.72, 158.63)$  ng/ml,  $162.32 (158.74, 177.71)$ ] 依次升高, 差异均有统计学意义 ( $F=131.941$ ,  $H=101.001$ ,



均  $P < 0.001$ ); 重度狭窄组、中度狭窄组与轻度狭窄组比较 ( $t=17.510, 12.688; U=7.848, 8.382$ ), 重度狭窄组与中度狭窄组比较 ( $t=5.046, U=5.077$ ), 差异均有统计学意义 (均  $P < 0.001$ )。

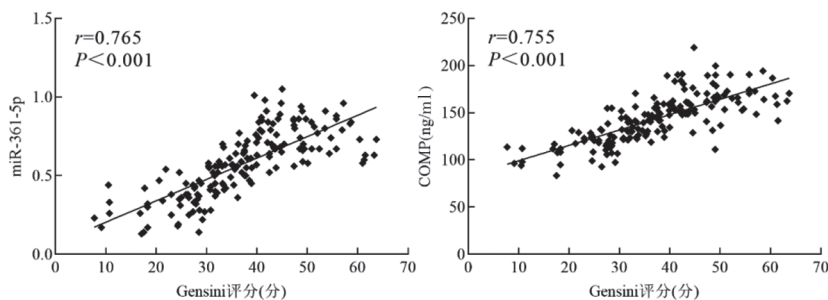


图1 ACS患者血清miR-361-5p, COMP水平与Gensini评分的相关性

2.3 血清miR-361-5p, COMP水平单独及联合诊断对ACS发病的预测价值 见表1和图2。ROC曲线显示, miR-361-5p + COMP联合诊断ACS发

ACS组 Gensini 评分为  $(37.34 \pm 11.71)$  分, Pearson 相关性分析显示, ACS患者血清miR-361-5p, COMP水平与Gensini评分呈正相关 ( $r=0.765, 0.755$ , 均  $P < 0.001$ )。

病的AUC显著大于miR-361-5p, COMP单独检测, 差异有统计学意义 ( $Z=4.684, 4.573$ , 均  $P < 0.001$ )。

表1 血清miR-361-5p, COMP水平单独及联合检测对ACS发病的预测价值

项目	AUC (95%CI)	Youden	Cut-off	敏感度 (%)	特异度 (%)	准确度 (%)
miR-361-5p	0.813 (0.757 ~ 0.861)	0.488	0.54	59.41	89.39	67.80
COMP	0.836 (0.782 ~ 0.881)	0.551	120.31ng/ml	82.35	72.73	79.66
联合检测	0.904 (0.859 ~ 0.938)	0.645	-	81.18	83.33	81.78

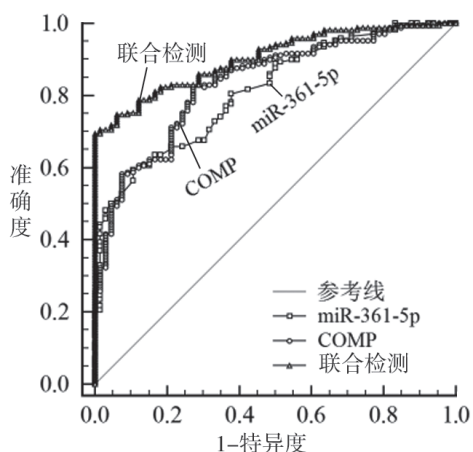


图2 血清miR-361-5p, COMP水平单独及联合预测ACS发病的ROC曲线

2.4 ACS患者短期预后不良影响因素的单因素分析 见表2。170例ACS患者3个月内MACE发生率为13.53% (23/170), 其中1例心源性死亡, 3例支架内血栓形成, 9例再发UA, 5例血运重建, 5例再发心肌梗死。单因素分析显示, MACE组年龄、体质指数明显大于非MACE组, 发病至就诊时间明显长于非MACE组, LVEF明显低于非MACE组, 血清miR-361-5p, COMP水平明显高于非MACE组, 差异有统计学意义 ( $t=4.271, 4.979$ , 均  $P < 0.05$ )。

2.5 ACS患者短期预后不良影响因素的多因素 Logistic 回归分析 见表3。以年龄、体质指数、发病至就诊时间、LVEF, miR-361-5p, COMP为自

变量, 短期预后为因变量 (发生MACE=1, 未发生MACE=0), 多因素 Logistic 回归分析显示, 调整其他混杂因素后, miR-361-5p, COMP是ACS患者短期预后不良的独立影响因素 ( $P < 0.05$ )。

2.6 血清miR-361-5p, COMP水平单独及联合诊断对ACS患者短期预后不良的预测价值 见表4和图3。ROC曲线显示, miR-361-5p + COMP联合预测ACS患者短期预后不良的AUC显著大于miR-361-5p, COMP单独预测, 差异有统计学意义 ( $Z=2.494, 2.617, P=0.013, 0.001$ )。

### 3 讨论

急性冠脉综合征 (ACS) 是冠状动脉内不稳定的AS斑块破裂或糜烂继发血栓形成所致的心脏急性缺血综合征, 目前我国包括ACS在内的心血管病患者人数达3.30亿, 已成为城乡居民死亡的主要原因<sup>[13]</sup>。虽然近年来ACS的诊断和治疗取得了长足进展, 但早期再灌注率仍然较低, 我国仅有约1/3的STEMI患者在指南规定的时间内得到有效再灌注, 省级、地市级、县级STEMI患者院内病死率分别为3.1%, 5.3%, 10.2%<sup>[14]</sup>。且再灌注患者仍然有较大几率出现不良结局, ACS患者出院后1年总冠状动脉时间发生率和2年内死亡率分别为12.5%, 5.2%<sup>[15-16]</sup>。因此研究ACS发生发展的关键分子通路, 对ACS早期诊断和促进预后改善具有重要意义。

表2 ACS患者短期预后不良影响因素的单因素分析 [ $n$  ( % ) ,  $M$  (  $P_{25}$ ,  $P_{75}$  ) ]

项 目	MACE组 ( $n=23$ )	非 MACE组 ( $n=147$ )	$\chi^2/t/Z$	$P$
男性	15 ( 65.22 )	108 ( 73.47 )	0.677	0.411
年龄 ( 岁 )	66.39 $\pm$ 9.18	64.21 $\pm$ 12.49	3.202	0.003
体质指数 ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	25.00 $\pm$ 2.72	23.91 $\pm$ 2.81	2.951	0.004
吸烟史	16 ( 69.57 )	94 ( 63.95 )	0.275	0.600
病史 高血压	14 ( 60.87 )	78 ( 53.06 )	0.488	0.485
糖尿病	7 ( 30.43 )	37 ( 25.17 )	0.287	0.592
高血脂症	15 ( 65.22 )	84 ( 57.14 )	0.533	0.465
发病至就诊时间 ( h )	14.00 ( 13.00,15.00 )	13.00 ( 12.00,14.00 )	-3.684	< 0.001
疾病类型 UA	10 ( 43.48 )	71 ( 48.30 )		
STEMI	6 ( 26.09 )	32 ( 21.77 )	0.265	0.876
NSTEMI	7 ( 30.43 )	44 ( 29.93 )		
病变支数 单支	3 ( 13.04 )	22 ( 14.97 )		
双支	12 ( 52.17 )	98 ( 66.67 )	2.963	0.227
多支	8 ( 34.78 )	27 ( 18.37 )		
KILLIP 分级 I 级	3 ( 13.04 )	24 ( 16.33 )		
II 级	17 ( 73.91 )	115 ( 78.23 )	-1.019	0.308
III 级	2 ( 8.70 )	7 ( 4.76 )		
IV 级	1 ( 4.35 )	1 ( 0.68 )		
收缩压 ( mmHg )	121.47 $\pm$ 26.63	126.24 $\pm$ 24.24	0.866	0.388
舒张压 ( mmHg )	73.61 $\pm$ 14.70	76.84 $\pm$ 16.87	0.868	0.389
LVEF ( % )	54.17 $\pm$ 9.90	59.69 $\pm$ 8.85	-2.299	0.023
TC ( mmol/L )	1.73 $\pm$ 0.65	1.68 $\pm$ 0.58	0.378	0.706
TG ( mmol/L )	4.21 $\pm$ 0.90	4.17 $\pm$ 0.87	0.204	0.839
HDL-C ( mmol/L )	1.27 $\pm$ 0.39	1.30 $\pm$ 0.40	-0.336	0.738
LDL-C ( mmol/L )	2.53 $\pm$ 0.65	2.34 $\pm$ 0.45	1.762	0.080
住院用药 阿司匹林	22 ( 95.65 )	144 ( 97.96 )	-	0.444
氯吡格雷 / 替格瑞洛	22 ( 95.65 )	144 ( 97.96 )	-	0.444
$\beta$ -受体阻滞剂	14 ( 60.87 )	110 ( 74.83 )	1.964	0.161
ACEI/ARB	17 ( 73.91 )	113 ( 76.87 )	0.097	0.756
他汀类	22 ( 95.65 )	137 ( 93.20 )	0.000	1.000
miR-361-5p	0.74 $\pm$ 0.20	0.55 $\pm$ 0.20	4.271	< 0.001
COMP ( ng/ml )	166.45 $\pm$ 25.86	140.07 $\pm$ 23.27	4.979	< 0.001

表3 ACS患者短期预后不良影响因素的多因素 Logistic 回归分析

变量	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	$P$	OR ( 95%CI )
年龄	0.270	0.124	4.712	0.030	1.309 ( 1.027 ~ 1.670 )
体质指数	0.027	0.029	0.857	0.354	1.027 ( 0.970 ~ 1.088 )
发病至就诊时间	0.480	0.206	5.440	0.020	1.616 ( 1.080 ~ 2.419 )
LVEF	-0.180	0.064	7.945	0.005	0.835 ( 0.737 ~ 0.947 )
miR-361-5p	0.513	0.254	8.431	0.004	1.524 ( 1.240 ~ 2.023 )
COMP	0.542	0.114	10.728	0.001	1.646 ( 1.318 ~ 2.075 )

表4 血清 miR-361-5p, COMP 水平单独及联合检测对 ACS 患者短期预后不良的预测价值

项目	AUC (95%CI)	Youden	Cut-off	敏感度 (%)	特异度 (%)	准确度 (%)
miR-361-5p	0.776 (0.706 ~ 0.837)	0.400	0.83	86.93	53.06	77.46
COMP	0.782 (0.713 ~ 0.842)	0.451	174.88ng/ml	69.57	75.51	71.23
联合检测	0.863 (0.802 ~ 0.911)	0.638	-	86.96	76.87	84.14

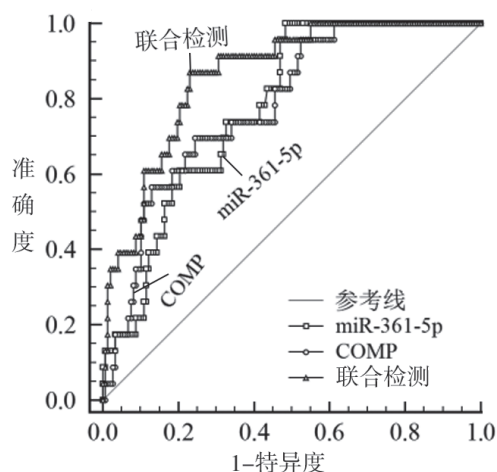


图3 血清 miR-361-5p, COMP 水平单独及联合预测 ACS 患者短期预后不良的 ROC 曲线

血管内皮细胞 (VEC) 功能障碍是 AS 发生的始动因素, 目前一些研究指出可溶性血管细胞黏附分子、P 选择素等可反映 VEC 功能障碍的分子能作为评估 ACS 发生和进展的指标<sup>[17-18]</sup>。因此探索 VEC 功能相关分子与 ACS 的关系有望发现潜在的生物标记物。miRNAs 是一类由 19 ~ 24 个核苷酸组成的内源性单链非蛋白质编码 RNA, 通过与靶基因 mRNA 的 3' - 非翻译区的碱基互补结合调节靶基因功能, 参与 VEC 功能调节<sup>[19]</sup>。miR-361-5p 定位于人染色体 Xq21.2, 既往研究多报道其与肿瘤的关系<sup>[20]</sup>。近期 WANG 等<sup>[21]</sup>在绝经后骨质疏松症中研究发现, miR-361-5p 能靶向血管内皮生长因子调节血管生成。这项研究表明, miR-361-5p 参与调节 VEC 功能。本研究结果显示, ACS 组血清 miR-361-5p 水平表达上调, 且随着冠状动脉病变程度加重而进一步升高, 说明 miR-361-5p 参与 ACS 发生和发展, 其机制可能与 miR-361-5p 能靶向抑制血管内皮生长因子和内皮祖细胞活性导致 VEC 功能障碍有关。血管内皮生长因子是调节 VEC 增殖、分裂、移动等行为的重要糖蛋白, 能通过维持 VEC 功能和内膜完整性抑制 AS 形成, 内皮祖细胞是 VEC 前体细胞, 参与血管发生和损伤后修复, 其活性降低是 VEC 功能障碍的重要原因<sup>[22]</sup>。WANG 等<sup>[6]</sup>研究显示, miR-361-5p 能抑制血管内皮细胞表达和内皮祖细胞活性, 敲除 miR-361-5p 能恢复血管内皮生长因子表达和内皮祖细胞活性。

胶原纤维、弹性蛋白等细胞外基质是组成 AS 斑块和斑块纤维帽的重要部分, AS 形成过程中 VSMC 自中膜向内膜迁移, 由收缩表型转化为合成表型, 可生成大量细胞外基质, 因此迁移是斑块形成和破裂的重要原因是一种五聚体细胞外基质糖蛋白, 能刺激软骨细胞增殖和软骨形成, 近年研究发现 VSMC 也能分泌 COMP, 具有抑制 VSMC 表型转化作用, 当 VSMC 中 COMP 浓度降低时, VSMC 可由收缩表型转化为合成表型, 由此推测 COMP 可能参与 AS 形成<sup>[23-24]</sup>。近期 SANDSTEDT 等<sup>[25]</sup>报道了颈动脉狭窄的脑卒中患者血液中 COMP 表达上调。本研究结果显示, ACS 组血清 COMP 水平表达上调, 且随着冠状动脉病变程度加重而进一步升高, 说明 COMP 参与 ACS 发生和发展, 分析与 ACS 过程中 COMP 过度降解, 导致外周血 COMP 浓度升高有关。COMP 作为一种细胞外基质糖蛋白, AS 发展过程中, 中层 VSMC 向内膜迁移时需要穿越致密的细胞外基质, 而细胞外基质降解有利于 VSMC 迁移, 因此血管中膜、粥样斑块、粥样硬化损伤处能检测到大量降解细胞外基质的基质金属蛋白酶<sup>[26]</sup>。所以我们推测当 COMP 在细胞外基质中过度降解时, 外周血 COMP 浓度升高, COMP 作用降低, 导致 VSMC 转化为合成表型, 这也解释了为什么血清 COMP 水平升高与 ACS 发生和发展有关。但目前相关机制报道较少, 其参与 ACS 的机制还需进一步研究。MACE 是 ACS 患者残疾和死亡的重要原因, 我们研究结果显示, 在调整其他混杂因素后, miR-361-5p, COMP 仍然能独立影响 ACS 患者短期预后, 说明 miR-361-5p, COMP 还可能成为 ACS 短期预后不良评估指标。ROC 曲线分析表明, 血清 miR-361-5p, COMP 水平均可作为 ACS 发病和短期预后不良的预测指标, 且二者联合预测的 AUC 显著增加, 说明联合检测血清 miR-361-5p, COMP 水平有助于更好预测 ACS 发病和短期预后。

综上所述, ACS 患者血清 miR-361-5p, COMP 水平升高, 与冠状动脉狭窄程度密切相关, 可作为 ACS 发病和短期预后不良的预测指标。但目前尚不完全明确 miR-361-5p, COMP 参与 ACS 发生发展的机制, 同时本研究为单中心小样本研究, 随访时间较短, 还需多中心大样本研究证实。

## 参考文献:

- [1] MUNJAL A, KHANDIA R. Atherosclerosis: orchestrating cells and biomolecules involved in its activation and inhibition[J]. *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology*, 2020, 120(2020): 85-122.
- [2] AHERRAHROU R, GUO Liang, NAGRAJ V P, et al. Genetic regulation of Atherosclerosis-Relevant phenotypes in human vascular smooth muscle cells[J]. *Circulation Research*, 2020, 127(12): 1552-1565.
- [3] 赵莉, 白延平, 谢园媛. 急性冠状动脉综合征(ACS)患者血清 miR-186-5p, miR-23 和 miR-652 水平检测的临床意义[J]. *现代检验医学杂志*, 2020, 35(6): 64-67, 124.  
ZHAO Li, BAI Yanping, XIE Yuanyuan. Clinical value of serum miR-186-5p, miR-23b and miR-652 levels in patients with acute coronary syndrome(ACS)[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2020, 35(6): 64-67, 124.
- [4] 程涛, 黄刚. 血清 miRNA-21, miRNA-126 表达在诊断 PCI 术后冠状动脉再狭窄的临床应用价值[J]. *现代检验医学杂志*, 2018, 33(1): 59-62, 66.  
CHENG Tao, HUANG Gang. Clinical value of serum miRNA-21 and miRNA-126 expression in diagnosis of the coronary artery restenosis after PCI [J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2018, 33(1): 59-62, 66.
- [5] DAL MONTE M, LANDI D, MARTINI D, et al. Antiangiogenic role of miR-361 in human umbilical vein endothelial cells: functional interaction with the peptide somatostatin[J]. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 2013, 386(1): 15-27.
- [6] WANG H W, LO H H, CHIU Y L, et al. Dysregulated miR-361-5p/VEGF axis in the plasma and endothelial progenitor cells of patients with coronary artery disease[J/OL]. *PLoS One*, 2014, 9(5): e98070.
- [7] MA Baihui, YAO Fang, XIE Nan, et al. Cartilage oligomeric matrix protein is a novel notch ligand driving embryonic stem cell differentiation towards the smooth muscle lineage[J]. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 2018, 121: 69-80.
- [8] 何雨峰, 李宁侠, 李建华, 等. 冠心病患者血清软骨寡聚基质蛋白水平变化及其与冠状动脉钙化的关系[J]. *中国医学装备*, 2018, 15(11): 87-90.  
HE Yufeng, LI Ningxia, LI Jianhua, et al. Changes of serum COMP level and its the relationship with coronary artery calcification in patients with CHD [J]. *China Medical Equipment*, 2018, 15(11): 87-90.
- [9] HA L, SHI Junbao, YU Haiyi, et al. Association between serum cartilage oligomeric matrix protein and coronary artery calcification in maintenance hemodialysis patients[J]. *Journal of Geriatric Cardiology*, 2020, 17(2): 67-73.
- [10] 中国医师协会急诊医师分会, 国家卫健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]. *中国急救医学*, 2019, 39(4): 301-308.  
Emergency Medical Branch of Chinese Medical Doctor Association, Emergency Medicine Expert Committee of National Health Commission Capacity Building and Continuing Education Center, Emergency First Aid Branch of China International Exchange and Promotion Association for of Medical and Health Care. Emergency rapid diagnosis and treatment guide for acute coronary syndrome (2019)[J]. *Chinese Journal of Critical Care Medicine*, 2019, 39(4): 301-308.
- [11] WERN S W, BATES E R. The enduring value of Killip classification[J]. *American Heart Journal*, 1999, 137(2): 213-215.
- [12] GENSINI G G. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease[J]. *The American Journal of Cardiology*, 1983, 51(3): 606.
- [13] 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 2020 概要[J]. *中国循环杂志*, 2021, 36(6): 521-545.  
The Writing Committee of the Report on Cardiovascular Health and Diseases in China. Report on cardiovascular health and diseases burden in China: an updated summary of 2020 [J]. *Chinese Circulation Journal*, 2021, 36(6): 521-545.
- [14] XU Haiyan, YANG Yuejin, WANG Chuangshi, et al. Association of hospital-level differences in care with outcomes among patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction in China[J/OL]. *JAMA Network Open*, 2020, 3(10): e2021677.
- [15] HUO Yong, LEE S W, SAWHNEY J P, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of the EPICOR Asia study (long-term follow-up of antithrombotic management patterns in acute coronary syndrome patients in Asia) [J]. *Clin Cardio*, 2015, 38(9): 511-519.
- [16] HUO Yong, LEE S W, SAWHNEY J P S, et al. Two-year outcomes post-discharge in Asian patients with acute coronary syndrome: Findings from the EPICOR Asia study[J]. *International Journal of Cardiology*, 2020, 315: 1-8.
- [17] HAYEK A, PACCALET A, MECHTOUFF L, et al. Kinetics and prognostic value of soluble VCAM-1 in ST-segment elevation myocardial infarction patients[J]. *Immunity, Inflammation and Disease*, 2021, 9(2): 493-501.
- [18] 张志强, 朱云霞, 崔晓敬, 等. P 选择素对急性冠脉综合征患者预后判断价值研究[J]. *临床军医杂志*, 2020, 48(4): 417-419.  
ZHANG Zhiqiang, ZHU Yunxia, CUI Xiaojing, et al. The value of P-selectin in prognostic judgment of patients with acute coronary syndrome[J]. *Clinical Journal of Medical Officers*, 2020, 48(4): 417-419.
- [19] HENNING R J. Cardiovascular exosomes and MicroRNAs in cardiovascular physiology and pathophysiology[J]. *Journal of Cardiovascular Translational Research*, 2021, 14(2): 195-212.
- [20] LING Jianmei, HE Panwen. MiR-361-5p regulates ovarian cancer cell proliferation and apoptosis by targeting TRAF3[J]. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2021, 21(3): 199.
- [21] WANG Ziyi, GE Xinghua, WANG Yan, et al. Mechanism of dexmedetomidine regulating osteogenesis-angiogenesis coupling through the miR-361-5p/VEGFA axis in postmenopausal osteoporosis[J]. *Life Sciences*, 2021, 275: 119273.



- 急诊治疗指南(2018)[J]. 临床急诊杂志, 2018, 19(9): 567-588.
- CAO Yu, CHAI Yanfen, DENG Ying, et al. Emergency treatment guidelines for Sepsis/Septic shock in China (2018)[J]. Journal of Clinical Emergency, 2018, 19(9):567-588.
- [4] GUILLEN-GUIO B, LORENZO-SALAZAR J M, MA S F, et al. Sepsis-associated acute respiratory distress syndrome in individuals of European ancestry: a genome-wide association study[J]. The Lancet Respiratory Medicine, 2020, 8(3): 258-266.
- [5] RANGARAJAN S, RICHTER J R, RICHTER R P, et al. Heparanase-enhanced shedding of syndecan-1 and its role in driving disease pathogenesis and progression [J]. J Histochem Cytochem, 2020, 68(12): 823-840.
- [6] LAMBERT J, MAKIN K, AKBAREIAN S, et al. ADAMTS-1 and syndecan-4 intersect in the regulation of cell migration and angiogenesis[J]. Journal of Cell Science, 2020, 133(7): jcs235762.
- [7] SHANKAR-HARI M, PHILLIPS G S, LEVY M L, et al. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3)[J]. the Journal of the American Medical Association, 2016, 315(8): 775-787.
- [8] ARDS Definition Task Force, RANIERI V M, RUBENFELD G D, et al. Acute respiratory distress syndrome the Berlin definition[J]. the Journal of the American Medical Association, 2012, 307(23): 2526-2533.
- [9] MATTHAY M A, ARABI Y M, SIEGEL E R, et al. Phenotypes and personalized medicine in the acute respiratory distress syndrome[J]. Intensive Care Medicine, 2020, 46(12): 2136-2152.
- [10] LELIGDOWICZ A, CHUN L F, JAUREGUI A, et al. Human pulmonary endothelial cell permeability after exposure to LPS-stimulated leukocyte supernatants derived from patients with early Sepsis[J]. American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology, 2018, 315(5): L638-L644.
- [11] KAKU S, NGUYEN C D, HTET N N, et al. Acute respiratory distress syndrome: etiology, pathogenesis, and summary on management[J]. Journal of Intensive Care Medicine, 2020, 35(8): 723-737.
- [12] 常慧静, 公兵, 王东进. Syndecan-1 在心脏相关疾病中的研究进展 [J]. 中国分子心脏病学杂志, 2019, 19(1):2774-2777.
- CHANG Huijing, GONG Bing, WANG Dongjin. Research progress of Syndecan-1 in cardiac-related diseases [J]. Molecular Cardiology of China, 2019, 19(1):2774-2777.
- [13] SOLIMAN N, YUSSIF S M, SHEBL A M. Syndecan-1 could be added to hormonal receptors and HER2/neu in routine assessment of invasive breast carcinoma, relation of its expression to prognosis and clinicopathological parameters[J]. Pathology Research and Practice, 2019, 215(5): 977-982.
- [14] IBA T, LEVY J H. Derangement of the endothelial glycocalyx in sepsis[J]. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2019, 17(2): 283-294.
- [15] 唐丽, 夏瑞, 李弦. 血管内皮细胞糖萼在大鼠急性肺损伤中的作用 [J]. 中外医学研究, 2018, 16(3): 162-163.
- TANG Li, XIA Rui, LI Xian. To role of vascular endothelial cell glycocalyx in acute lung injury in rats[J]. Chinese and Foreign Medical Research, 2018, 16(3):162-163.
- [16] 齐颖, 李真玉, 王斌, 等. Wnt5a 与 Syndecan-1 在小鼠脓毒症致急性肺损伤中的表达研究 [J]. 中国急救医学, 2017, 37(1): 43-48, 封3.
- QI Ying, LI Zhenyu, WANG Bin, et al. To expression and significance of Wnt5a and Syndecan-1 in sepsis-induced acute lung injury of mice [J]. Chinese Journal of Critical Care Medicine, 2017, 37(1):43-48, F 3.
- [17] LI Hui, HAO Yu, YANG Lili, et al. MCTR1 alleviates lipopolysaccharide-induced acute lung injury by protecting lung endothelial glycocalyx[J]. Journal of Cellular Physiology, 2020, 235(10): 7283-7294.
- [18] 李芬, 邢柏, 李诗阳. 基于数据挖掘评估累积液体平衡对重症患者 ICU 重返率及死亡率的影响 [J]. 临床急诊杂志, 2019, 20(12): 935-940.
- LI Fen, XING Bai, LI Shiyang. Evaluation of the influence of cumulative fluid balance on ICU readmission rates and mortality in critically ill patients based on data mining [J]. Journal of Clinical Emergency, 2019, 20(12):935-940.
- [19] KAJITA Y, TERASHIMA T, MORI H, et al. A longitudinal change of syndecan-1 predicts risk of acute respiratory distress syndrome and cumulative fluid balance in patients with septic shock: a preliminary study[J]. Journal of Intensive Care, 2021, 9(1): 27.

收稿日期: 2021-08-02 修回日期: 2022-05-29

(上接第 111 页)

- [22] BRAILE M, MARCELLA S, CRISTINZIANO L, et al. VEGF-A in cardiomyocytes and heart diseases[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2020, 21(15): 5294.
- [23] MALY K, ANDRES S E, FARRELL E, et al. COMP and TSP-4: functional roles in articular cartilage and relevance in osteoarthritis[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22(5): 2242.
- [24] JIA Yiting, WANG Meili, MAO Chenfeng, et al. COMP-prohibitin 2 interaction maintains mitochondrial homeostasis and controls smooth muscle cell identity[J]. Cell Death & Disease, 2018, 9(6): 676.
- [25] SANDSTEDT J, VARGMAR K, BJÖRKMAN K, et al. COMP (cartilage oligomeric matrix protein) neoepitope: A novel biomarker to identify symptomatic carotid stenosis[J]. Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology, 2021, 41(3): 1218-1228.
- [26] OLEJARZ W, ŁACHETA D, KUBIAK-TOMASZEWSKA G. Matrix metalloproteinases as biomarkers of atherosclerotic plaque instability[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2020, 21(11): 3946.

收稿日期: 2021-10-17 修回日期: 2022-01-29