

心房颤动患者血清 miR-29b 和 miR-135b 水平表达与心房纤维化程度及射频消融术后复发的相关性研究

李晶晶, 刘晓晨, 刘恩香, 王岳胜 (沧州市人民医院心血管内科, 河北沧州 061000)

摘要: 目的 观察心房颤动 (atrial fibrillation, AF) 患者血清微小核糖核酸 (micro RNA, miRNA, miR) -29b 和 miR-135b 的表达变化, 探讨二者表达与心房纤维化程度及射频消融术后复发的关系。方法 选取 2019 年 7 月 ~ 2022 年 7 月于沧州市人民医院心血管内科住院诊治并接受射频消融术治疗的 AF 患者 (病例组, $n=158$) 以及同期体检的健康者 (对照组, $n=126$)。收集 AF 患者的一般临床资料及生化指标, 采用实时荧光定量 PCR 法检测血清 miR-29b 和 miR-135b 相对表达水平。采用多因素 Logistic 回归分析 AF 患者术后复发的影响因素; 绘制受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析血清 miR-29b 和 miR-135b 水平对 AF 患者术后复发的预测价值, 曲线下面积 (area under the curve, AUC) 比较采用 Z 检验。结果 与对照组比较, 病例组血清 miR-29b (0.64 ± 0.13 vs 1.04 ± 0.24) 和 miR-135b 水平 (0.45 ± 0.08 vs 1.00 ± 0.14) 均降低, 差异均有统计学意义 ($t=17.916, 41.604$, 均 $P<0.05$); 与低纤维化组比较, 高纤维化组血清 miR-29b (0.51 ± 0.11 vs 0.76 ± 0.15) 和 miR-135b 水平 (0.34 ± 0.07 vs 0.55 ± 0.09) 均降低, 差异有统计学意义 ($t=11.896, 16.314$, 均 $P<0.05$)。与未复发组比较, 复发组左心房房内径 (45.34 ± 3.56 mm vs 35.23 ± 2.89 mm) 和血清尿酸 (uric acid, UA) 水平 (478.15 ± 68.45 $\mu\text{mol/L}$ vs 421.75 ± 61.76 $\mu\text{mol/L}$) 均升高, 血清 miR-29b (0.54 ± 0.12 vs 0.72 ± 0.14) 和 miR-135b 水平 (0.36 ± 0.06 vs 0.53 ± 0.10) 均降低, 差异有统计学意义 ($t=19.702, 5.441, 8.584, 12.642$, 均 $P<0.05$)。Logistic 回归分析显示, 左心房直径 (OR=1.603, 95%CI: 1.054 ~ 2.439), UA (OR=1.527, 95%CI: 1.202 ~ 1.939), miR-29b (OR=0.657, 95%CI: 0.515 ~ 0.835) 和 miR-135b (OR=0.318, 95%CI: 0.141 ~ 0.719) 水平是影响 AF 患者术后复发的影响因素 (均 $P<0.05$); 血清 miR-29b 和 miR-135b 预测 AF 患者射频消融术后复发的 AUC 分别为 0.843 (95%CI: 0.783 ~ 0.902), 0.901 (95%CI: 0.852 ~ 0.949), 最佳阈值分别为 0.43 和 0.64, 灵敏度分别为 65.1% 和 80.2%, 特异度分别为 88.9% 和 91.7%, 两者联合预测术后复发的 AUC 为 0.947 (95%CI: 0.914 ~ 0.981), 灵敏度和特异度分别为 90.75%, 83.1%。结论 血清 miR-29b 和 miR-135b 水平异常表达与 AF 患者心房纤维化程度及射频消融术后复发有关, 二者联合预测 AF 患者术后复发具有一定的价值。

关键词: 心房颤动; 微小核糖核酸 -29b; 微小核糖核酸 -135b; 射频消融术

中图分类号: R541.75; R392.11 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2023) 06-075-06

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2023.06.014

Correlation between the Expression of miR-29b and miR-135b in Serum of Patients with Atrial Fibrillation and the Degree of Atrial Fibrosis and the Recurrence after Radiofrequency Ablation

LI Jingjing, LIU Xiaochen, LIU Enxiang, WANG Yuesheng

(Department of Cardiovascular Medicine, Cangzhou People's Hospital, Hebei Cangzhou 061000, China)

Abstract: Objective To observe the changes of serum micro RNA(miR)-29b and miR-135b expression in patients with atrial fibrillation (AF), and explore the relationship between their expression and the degree of atrial fibrosis and recurrence after radiofrequency ablation. **Methods** A total of 158 patients with AF hospitalized in the Department of Cardiovascular Medicine of Cangzhou People's Hospital from July 2019 to July 2022 and treated with radiofrequency ablation (case group) and 126 healthy people who underwent physical examination meantime (control group) were selected, the general clinical data and biochemical indexes of AF patients were collected, and the relative expression levels of miR-29b and miR-135b in serum were detected by real-time fluorescence quantitative PCR. Multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors of postoperative recurrence in AF patients. Receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the predictive value of serum miR-29b and miR-135b levels for postoperative recurrence in AF patients. Area under

基金项目: 河北省卫生健康委科研基金项目 (编号: 20200292); 房颤射频消融术后复发的多因素分析。

作者简介: 李晶晶 (1989-), 女, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 心内科常见疾病及多发病, E-mail: lll7n3@sina.com。

通讯作者: 刘晓晨 (1981-), 男, 硕士研究生, 副主任医师, 研究方向: 心内科常见病以及心律失常介入治疗, E-mail: lxc13463726331@163.com。

the curve(AUC) was compared using Z test. **Results** Compared with the control group, the levels of miR-29b (0.64 ± 0.13 vs 1.04 ± 0.24) and miR-135b (0.45 ± 0.08 vs 1.00 ± 0.14) in the case group decreased, and the differences were statistically significant ($t=17.916, 41.604$, all $P<0.05$). Compared with low fibrosis group, serum miR-29b (0.51 ± 0.11 vs 0.76 ± 0.15) and miR-135b levels (0.34 ± 0.07 vs 0.55 ± 0.09) in patients with high fibrosis were decreased, and the differences were statistically significant ($t=11.896, 16.314$, all $P<0.05$). Compared with the non-relapsed group, the left atrial diameter ($45.34 \pm 3.56\text{mm}$ vs $35.23 \pm 2.89\text{mm}$) and serum UA level ($478.15 \pm 68.45 \mu\text{mol/L}$ vs $421.75 \pm 61.76 \mu\text{mol/L}$) in the relapsed group increased, serum miR-29b (0.54 ± 0.12 vs 0.72 ± 0.14), miR-135b level (0.36 ± 0.06 vs 0.53 ± 0.10) were decreased, the difference were statistically significant ($t=19.702, 5.441, 8.584, 12.642$, all $P<0.05$). Logistic regression analysis showed that left atrial diameter (OR=1.603, 95%CI: 1.054 ~ 2.439), UA (OR=1.527, 95%CI: 1.202 ~ 1.939), miR-29b (OR=0.657, 95%CI: 0.515 ~ 0.835), and miR-135b (OR=0.318, 95%CI: 0.141 ~ 0.719) levels were the influencing factors for postoperative recurrence in AF patients (all $P<0.05$). The AUC of serum miR-29b and miR-135b in predicting the recurrence of AF patients after radiofrequency ablation were 0.843 (95%CI: 0.783 ~ 0.902) and 0.901 (95%CI: 0.852 ~ 0.949), the optimal threshold was 0.43 and 0.64, the sensitivity was 65.1% and 80.2%, and the specificity was 88.9% and 91.7%, respectively. The AUC of postoperative recurrence predicted by the combination of the two methods was 0.947 (95%CI: 0.914 ~ 0.981), the sensitivity and the specificity was 90.75%, 83.10%, respectively. **Conclusion** Abnormal expression of serum miR-29b and miR-135b levels was related to the degree of atrial fibrosis and the recurrence after radiofrequency ablation in AF patients, and the combination of the two has certain value in predicting postoperative recurrence in AF patients.

Keywords: atrial fibrillation; miR-29b; miR-135b; radiofrequency ablation

心房颤动 (atrial fibrillation, AF) 简称房颤, 是临床上常见的快速心律失常疾病^[1]。AF 是心功能不全、脑卒中等疾病的独立危险因素, 易引起严重的并发症^[2]。关于 AF 的发病机制目前尚未明确, 有观点认为其可能与心房重构、心房纤维化等病理生理改变有关^[3]。目前, 治疗 AF 的主要方法有药物保守治疗、外科手术和射频消融术。其中射频消融术在治疗效果上较药物治疗、外科手术治疗要好, 可以更好地维持患者的窦性心律, 提高患者的运动耐力^[4]。但射频消融术术后复发率较高, 严重影响患者预后转归。因此, 早期预测患者术后复发对于干预措施的制定具有一定临床意义。微小核糖核酸 (microRNA, miRNA, miR) 是一种小的非编码单链 RNA, 21 ~ 23 个核苷酸, 在转录后调控基因表达水平^[5]。miRNAs 在细胞分化、胚胎发育及人类疾病的发病机制中发挥着重要作用^[6]。有研究表明, miRNAs 可能与心肌纤维化也有关^[7], miRNAs 作用于心脏成纤维细胞并调控心脏成纤维细胞的存活^[8]。miRNAs 可在不同环节参与心房的结构重构, 并参与 AF 的发生。近年来, 关于 miRNAs 与 AF 关系的研究也越来越多^[9], 但目前关于 miRNAs 的表达与射频消融术术后复发相关性的研究还处于初步阶段, 因此, 本研究检测 AF 患者血清 miR-29b 和 miR-135b 的表达, 并分析 miR-29b 和 miR-135b 的表达与心房纤维化及 AF 患者射频消融术术后复发的相关性, 旨在为 AF 患者术后复发预测相关生物标志物的寻找提供理论依据, 期望改善 AF 患者预后。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取 2019 年 7 月 ~ 2022 年 7 月于沧州市人民医院心血管内科住院诊治并接受射频消融术治疗的 AF 患者 158 例 (病例组), 其中男性 82 例, 女性 76 例, 平均年龄 67.23 ± 5.1 岁, 身体质量指数 (body mass index, BMI) $23.53 \pm 3.12 \text{ kg/m}^2$ 。纳入标准: ①患者符合人民卫生出版社第八版《内科学》指定的 AF 诊断标准^[10]; ②临床资料完整, 基本资料匹配。排除标准: ①瓣膜性房颤 (机械瓣或生物瓣置换术后、二尖瓣修复后的房颤), 心房血栓形成及病态窦房结综合征者; ②既往接受过房颤消融术或起搏器植入术, 环肺静脉隔离术后加行二尖瓣峡部、左房房顶、三尖瓣峡部、碎裂电位消融; ③心电图质量较差影响测量, 不能接受随访的患者。另选同期在本院体检的健康者 126 例 (对照组), 其中男性 62 例, 女性 64 例, 平均年龄 68.29 ± 4.85 岁, BMI $23.46 \pm 3.10 \text{ kg/m}^2$ 。两组一般资料比较差异无统计学意义 ($\chi^2/t=0.001, 1.377$, 均 $P>0.05$)。本研究经本院医学伦理委员会批准 (审批号: 20190522), 两组受试者均签署知情同意书。

1.2 仪器与试剂 日立 7180 全自动生化分析仪 (江西仁隆生物技术), ABI 7500 型 qRT-PCR 仪 (美国 ABI 公司), RNA 提取试剂 (赛默飞世尔科技), 逆转录试剂盒 (德国 Qiagen 公司), SYBR Green Master Mix (2 ×) (北京伊塔生物科技有限公司), HD6 彩色多普勒超声诊断系统 (荷兰 Philips 公司)。

1.3 方法

1.3.1 一般资料收集: 收集所有 AF 患者入院后的一般临床资料: 包括性别、年龄、体重指数、吸烟史、糖尿病史、冠心病史等情况。

1.3.2 样本采集: 采集所有患者术前清晨空腹肘静脉血 5ml, 低温静置 30min, 3 000r/min 离心 10min, 留取上清, 分装于无菌 EP 管中, 于 -20℃ 冰箱中保存, 待测。

1.3.3 生化指标测定: 射频消融术后, HD6 彩色多普勒超声诊断系统收集患者的左心室射血分数 (left ventricular fraction, LVEF)、左心房内径资料; 采用全自动生化分析仪测定患者的空腹血糖 (fasting plasma glucose, FPG)、低密度脂蛋白-胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、三酰甘油 (triglyceride, TG)、谷氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT)、门冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST)、血肌酐 (creatinine, CR)、尿酸 (uric acid, UA) 和血尿素 (UREA)。

1.3.4 血清 miR-29b 和 miR-135b 测定: 采用实时

荧光定量 PCR 法检测血清 miR-29b 和 miR-135b 水平。按照总 RNA 提取试剂操作步骤分离提取血清总 RNA, 并测定其浓度和纯度, 按逆转录试剂盒操作步骤逆转录合成 cDNA, 合成的 cDNA 保存于 -80℃ 冰箱中。用合成的 cDNA 模板进行实时荧光定量聚合酶链反应 (qRT-PCR), 采用 ABI 7500 型 qRT-PCR 仪检测血清 miR-29b 和 miR-135b 相对表达水平, 内参基因为 U6, 引物经设计软件设计后由上海生工生物工程有限公司合成, 引物序列见表 1。荧光定量 PCR 反应体系共 20 μ l: cDNA (50 ng/ μ l) 2 μ l, qRT-PCR 检测使用 SYBR Green Master Mix (2 \times) 10 μ l, PCR 上下游引物 (10 μ mol/L) 各 1 μ l, 加 ddH₂O 至 20 μ l。反应程序为: 95℃ 5min, 95℃ 15s, 60℃ 45s, 反应 40 个循环后, 采集数据, 采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 计算 miR-29b 和 miR-135b 基因的相对表达量。

表 1 miR-29b, miR-135b 和 U6 qRT-PCR 引物序列

基因	上游引物	下游引物
miR-29b	5'-TAGCGGCCGCTGCTGTTGAC-3'	5'-ATACGCGTTCCGAGGCACT-3'
miR-135b	5'-CCAGGCTTCCAGTACCATTAGG-3'	5'-GCTTATGGCTTTTCATTCT-3'
U6	5'-CTCGCTTCGGCAGCACA-3'	5'-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3'

1.3.5 心房纤维化程度检测: 158 例患者均进行射频消融术, 术中留取心肌标本。采用福尔马林固定、石蜡包埋、切片、脱蜡, 参考李庆勇等^[11]的方法。每张切片随机取 10 个高倍镜视野, 测定每个视野中的胶原面积, 计算胶原容积分数 (collagen volume fraction, CVF)。根据 AF 患者心房组织 CVF 平均数, 将患者分为高纤维化组 ($n=77$) 和低纤维化组 ($n=81$)。

1.3.6 随访: 所有患者术后进行为期 6 个月的随访, 随访方式以电话或者门诊复查方式。随访频次为术后每两个月 1 次, 若患者有心悸等症状及时记录常规心电图及 24h 动态心电图。复发定义为术后 3 个月空白期后, 24h 动态心电图记录 ≥ 30 s 的房颤、房扑或房速。根据患者 AF 是否复发, 分为复发组 ($n=72$) 和未复发组 ($n=86$)。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 13.0 统计软件进行数据分析, 正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 描述, 组间比较采用独立样本 t 检验; 计数资料以“百分率 (%)”表示, 组间比较采用卡方检验。采用多因素 Logistic 回归分析 AF 患者术后复发的影响因素; 受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析血清 miR-29b 和 miR-135b 水平对 AF 患者的术后复发的预测价值, 曲线下面积 (area under the curve, AUC) 比

较采用 Z 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 对照组与病例组血清 miR-29b 和 miR-135b 相对表达水平比较 与对照组相比, AF 患者血清 miR-29b (0.64 ± 0.13 vs 1.04 ± 0.24) 和 miR-135b (0.45 ± 0.08 vs 1.00 ± 0.14) 的相对表达水平降低, 差异具有统计学意义 ($t=17.916, 41.604$, 均 $P<0.05$)。

2.2 不同心房纤维化程度患者血清 miR-29b 和 miR-135b 相对表达水平比较 与低纤维化患者比较, 高纤维化患者的血清 miR-29b (0.51 ± 0.11 vs 0.76 ± 0.15), miR-135b (0.34 ± 0.07 vs 0.55 ± 0.09) 相对表达水平降低, 差异具有统计学意义 ($t=11.896, 16.314$, 均 $P<0.05$)。

2.3 AF 患者射频消融术后复发组与未复发组临床资料比较 见表 2。与未复发组比较, 复发组的左心房内径、UA 水平增加, 差异具有统计学意义 (均 $P<0.05$), 其他临床资料差异无统计学意义 (均 $P>0.05$)。

2.4 复发组与未复发组血清 miR-29b 和 miR-135b 表达水平比较 与未复发组相比, 复发组的血清 miR-29b (0.54 ± 0.12 vs 0.72 ± 0.14), miR-135b (0.53 ± 0.10 vs 0.36 ± 0.06) 的相对表达水平降低, 差异具有统计学意义 ($t=8.584, 12.642$, 均 $P<0.05$)。

表2 复发组与未复发组临床资料比较 [$n(\%)$, ($\bar{x} \pm s$)]

类别	复发组 ($n=72$)	未复发组 ($n=86$)	t/χ^2	P 值
性别 男	41 (56.94)	44 (51.16)	0.527	0.468
女	31 (43.06)	42 (48.84)		
年龄 (岁)	67.34 \pm 5.24	67.14 \pm 5.00	0.245	0.807
体重指数 (kg/m^2)	23.75 \pm 3.54	23.35 \pm 2.23	0.863	0.389
吸烟史	40 (55.56)	42 (48.84)	0.709	0.400
高血压史	23 (31.94)	21 (24.42)	1.105	0.296
糖尿病史	12 (16.67)	15 (17.44)	0.017	0.897
冠心病史	14 (19.44)	13 (15.12)	0.518	0.472
FPG (mmol/L)	6.21 \pm 1.15	6.14 \pm 1.06	0.0398	0.691
LVEF(%)	59.23 \pm 3.21	58.23 \pm 4.12	1.677	0.096
左心房内径 (mm)	45.34 \pm 3.56	35.23 \pm 2.89	19.702	0.001
LDL-C (mmol/L)	2.97 \pm 0.86	2.81 \pm 0.64	1.339	0.183
TC (mmol/L)	3.88 \pm 1.16	3.78 \pm 1.08	0.560	0.576
TG (mmol/L)	1.53 \pm 0.45	1.51 \pm 0.36	0.310	0.757
ALT (U/L)	26.47 \pm 5.14	25.17 \pm 4.89	1.636	0.106
AST (U/L)	28.14 \pm 5.67	29.45 \pm 5.47	1.474	0.142
CR ($\mu\text{mol}/\text{L}$)	78.76 \pm 20.17	74.47 \pm 18.45	1.395	0.165
UA ($\mu\text{mol}/\text{L}$)	478.15 \pm 68.45	421.75 \pm 61.76	5.441	0.001
UREA (mmol/L)	10.45 \pm 2.46	9.83 \pm 2.11	1.705	0.090

2.5 影响 AF 患者术后复发的 Logistic 多因素分析见表 3。以 AF 患者射频消融术后是否复发为因变量 (是=1, 否=0), 左心房直径、UA, miR-29b

和 miR-135b 为自变量, 行 Logistic 回归分析, 结果显示, 左心房直径、UA, miR-29b 和 miR-135b 是 AF 患者术后复发的影响因素 (均 $P < 0.05$)。

表3 AF 患者射频消融术后复发的多因素 Logistic 回归分析

项目	β 值	标准误	OR 值	95%CI	P 值
左心房直径	0.472	0.214	1.603	1.054 ~ 2.439	0.027
UA	0.423	0.122	1.527	1.202 ~ 1.939	0.001
miR-29b	-0.442	0.123	0.657	0.515 ~ 0.835	0.001
miR-135b	-1.415	0.416	0.318	0.141 ~ 0.719	0.006

2.6 血清 miR-29b 和 miR-135b 对 AF 患者射频消融术后复发的预测价值分析 见图 1。miR-29b 和 miR-135b 预测 AF 患者射频消融术后复发的 AUC 分别为 0.843 (95%CI: 0.783 ~ 0.902), 0.901 (95%CI: 0.852 ~ 0.949), miR-29b 和 miR-135b 联合预测的 AUC 最大, 为 0.947 (95%CI: 0.914 ~ 0.981), 灵敏度分别为 65.1%, 80.2% 和 90.75%, 特异度分别为 88.9%, 91.7% 和 83.1%, 具有良好的预测价值。二者联合与血清 miR-29b, miR-135b 单独检测比较差异无统计学意义 ($Z=2.288, 1.493, P=0.135, 0.022$)。

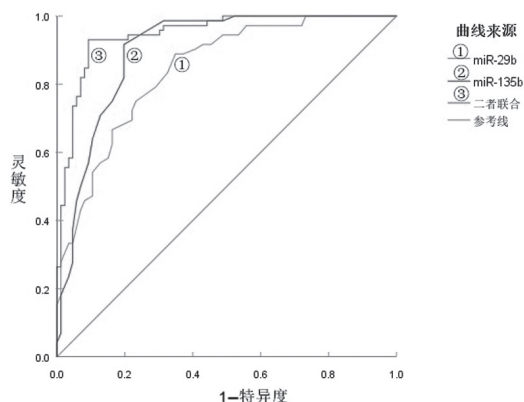


图1 血清 miR-29b, miR-135b 预测 AF 患者射频消融术后复发的 ROC 曲线

3 讨论

心房颤动(AF)的典型特征是快速无规律的心跳,可能无症状或出现心悸、呼吸困难和头晕等症状。AF还可能伴有严重的并发症,包括心力衰竭、中风等,甚至可能导致死亡^[12]。我国成人的AF患病率为0.77%,随着年龄的增长AF的患病率逐渐升高^[13]。射频消融术是临床上AF治疗的最为有效的手段之一,然而术后复发依然是困扰临床工作的常见问题。本文通过对AF患者血清miR-29b和miR-135b的研究,希望发现其预测AF患者射频消融术后复发的价值。

AF患者心房结构重塑突出特征为心房纤维化。心房纤维化即异常胶原纤维在正常心房间质中沉积,使正常心房间质中胶原纤维含量增加,进而导致心肌间质中不同类型的胶原蛋白比例失调、胶原纤维排列紊乱^[14]。miRNAs可对多种疾病及细胞增殖和分化进行调控^[15]。有研究表明,miRNAs在调控AF的发生中具有潜在作用,在房颤中,miRNAs参与电重构和结构重构,miRNAs的异常表达可导致AF发生的易感性增加^[16]。HAN等^[17]研究表明,miR-29b在AF患者的心房组织及心房成纤维化细胞中表达下降,心房纤维化程度加重。YU等^[18]研究表明,miR-29b通过抑制I型胶原 $\alpha 1$ (collagen type I alpha chain 1 gene, COL1A1)、II型胶原- $\alpha 1$ (COL2A1)和III型胶原- $\alpha 1$ (COL3A1)等胶原合成潜力,参与纤维化的过程。高雅等^[19]研究表明,非瓣膜性心房颤动(non-valvular atrial fibrillation, NVAf)患者外周血miR-29b呈低表达,且miR-29b的表达越低,NVAf的发病风险就越高。贾伟佳等^[20]研究表明,miR-135b在多种疾病中参与表达,miR-135b在心律失常性右室心肌病(arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, ARVC)中表达降低,ROC分析表明miR-135b与ARVC有关。WANG等^[21]研究中,miR-135b在大鼠AF组织中表达下调,与大鼠的心房纤维化有关。以上研究均表明血清miR-29b和miR-135b与AF等心血管疾病的发生发展关系密切。本研究中血清miR-29b和miR-135b在AF患者中的表达水平低于对照组,且随着心肌纤维化程度的增加而降低,提示miR-29b和miR-135b可能通过参与心肌纤维化造成心房结构重构而导致AF的发生。分析原因,①miR-29b可调节心房心肌病患者心房TASK-1钾通道表达,miR-29b或可通过miR-29b-VEGFA/TGF- β 轴在房颤进展中发挥重要作用^[22-23];②miR-135b能够抑制TGF- β /Smads通路,从而抑制成纤维化细胞的增殖、肌成纤维细胞分化和胶原沉积,抑制心房组织纤维化,从而减轻房

颤^[21]。本研究接着研究了影响AF患者射频消融术后复发影响因素,发现复发组左心房内径和血清UA水平高于未复发组,提示左心房内径和UA水平可能与AF患者术后复发有关。进一步Logistic多因素回归分析发现,左心房直径、UA增加以及miR-29b, miR-135b降低是AF患者射频消融术后复发的影响因素,提示miR-29b和miR-135b可能在AF患者射频消融术后复发的过程中起保护作用。此外,本文中血清miR-29b和miR-135b预测AF患者射频消融术后复发的AUC分别为0.843, 0.901,二者联合预测的AUC为0.923,提示检测血清miR-29b和miR-135b对预测AF患者术后复发有较高的预测效能。故对AF患者血清miR-29b和miR-135b水平的检测有望应用于临床,来预测AF患者术后复发。

综上所述,AF患者血清miR-29b和miR-135b水平降低,二者与AF患者心房纤维化程度及射频消融术后复发相关,对AF患者术后复发有较好的预测价值。本研究中的随访时间较短,不能为长期随访的预后提供较为准确的依据,后续还需延长随访时间并加大样本量,对血清miR-29b和miR-135b水平参与AF患者术后复发的通路及其可能机制进行进一步研究。

参考文献:

- [1] CHUNG M K, REFAAT M, SHEN W K, et al. Atrial fibrillation: JACC council perspectives[J]. Journal of the American College of Cardiology, 2020, 75(14): 1689-1713.
- [2] 薄小雯,左嵩,蒋超,等.空腹血糖水平与非瓣膜性心房颤动患者血栓栓塞事件发生的关系[J].中华心血管病杂志,2022,50(3): 243-248.
- [3] BO Xiaowen, ZUO Song, JIANG Chao, et al. The relationship between fasting blood glucose level and thromboembolism events in patients with non-valvular atrial fibrillation[J]. Chinese Journal of Cardiology, 2022, 50(3): 243-248.
- [4] BLACK-MAIER E, STEINBERG B A, TRULOCK K M, et al. Effectiveness of catheter ablation of atrial fibrillation according to heart failure etiology[J]. Journal of Arrhythmia, 2020, 36(1): 84-92.
- [5] OSAKA Y, ONO Y, TAO S, et al. Feasibility and safety of uninterrupted apixaban in patients undergoing radiofrequency ablation for atrial fibrillation[J]. Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology, 2020, 58(1): 35-41.
- [6] SHEN Fangyuan, LIU Yefang, WANG Lanchun, et al. Identification of HIV-1-specific cascaded microRNA-mRNA regulatory relationships by parallel mRNA and microRNA expression profiling with AIDS patients after antiviral treatment[J]. Medicine (Baltimore), 2021, 100(44): e27428.

- [6] 肖西洋, 金光, 崔鹤松. miRNAs在肝细胞癌发病机制中的作用研究进展[J]. 延边大学医学学报, 2021, 44(3): 232-234.
XIAO Xiyang, JIN Guang, CUI Hesong. Progress in the role of miRNAs in the pathogenesis of hepatocellular carcinoma[J]. Journal of Medical Science Yanbian University, 2021, 44(3): 232-234.
- [7] WANG Wei, ZHENG Hao. Myocardial infarction: the protective role of miRNAs in myocardium pathology[J]. Frontiers in Cardiovascular Medicine, 2021, 8: 631817.
- [8] 王强利, 赵玥, 国海东, 等. 心肌特异性 microRNA 在心肌梗死中作用的研究进展[J]. 基础医学与临床, 2021, 41(8): 1190-1194.
WANG Qiangli, ZHAO Yue, GUO Haidong, et al. Progress on the role of cardiac-specific microRNA in myocardial infarction[J]. Basic & Clinical Medicine, 2021, 41(8): 1190-1194.
- [9] 汪尊冬. 微小 RNA 在心房颤动中的研究进展[J]. 重庆医学, 2022, 51(10): 1783-1787, 1793.
WANG Zundong. Research progress of microRNAs in atrial fibrillation[J]. Chongqing Medicine, 2022, 51(10): 1783-1787, 1793.
- [10] 葛均波, 徐永健. 内科学[M]. 8版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 147-149.
GE Junbo, XU Yongjian. Internal medicine[M]. 8th Ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2013: 147-149.
- [11] 李庆勇, 袁向珍, 汤宝鹏, 等. 心房颤动患者血清 TGF- β 1, Omentin-1, Gal-3 水平变化及与心房纤维化的关系[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2021, 13(5): 554-557, 561.
LI Qingyong, YUAN Xiangzhen, TANG Baopeng, et al. Changes of serum TGF- β 1, Omentin-1, Gal-3 levels in patients with atrial fibrillation and their relationship with atrial fibrosis[J]. Chinese Journal of Evidence-Based Cardiovascular Medicine, 2021, 13(5): 554-557, 561.
- [12] 温旭涛, 杨希立, 舒建坤, 等. 术前血清可溶性 ST2 水平对心房颤动射频消融术后复发的预测价值研究[J]. 现代检验医学杂志, 2022, 37(3): 191-197.
WEN Xutao, YANG Xili, SHU Jiankun, et al. Value of preoperative serum soluble ST2 level in predicting recurrence of atrial fibrillation after radiofrequency ablation[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2022, 37(3): 191-197.
- [13] SHIGETA T, YAMAUCHI Y, ODA A, et al. Prevalence of gastric hypomotility after additional cryoballoon ablation of the left atrial roof[J]. Pacing and Clinical Electrophysiology, 2022, 45(1): 5-13.
- [14] 冶敦清, 祁国荣, 路霖, 等. MicroRNA-155/FOXO3a 在心脏手术后心房颤动患者心房组织中的表达及与心房纤维化的关系[J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(8): 40-44.
YE Dunqing, QI Guorong, LU Lin, et al. Expression of miR-155/FOXO3a axis in atrial tissue of patients with atrial fibrillation after cardiac surgery and its relationship with atrial fibrosis[J]. China Journal of Modern Medicine, 2020, 30(8): 40-44.
- [15] LEHMANN T P, GUDERSKA U, KAŁEK K, et al. The regulation of collagen processing by miRNAs in disease and possible implications for bone turnover[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 23(1): 91.
- [16] 汪盛平, 何雨鲜, 梁涛, 等. 循环中外泌体 miRNAs 在心房颤动中的研究进展[J]. 四川医学, 2021, 42(8): 846-850.
WANG Shengping, HE Yuxian, LIANG Tao, et al. Research progress of circulating exocrine miRNAs in atrial fibrillation[J]. Sichuan Medical Journal, 2021, 42(8): 846-850.
- [17] HAN Xinyuan, WANG Shunda, YONG Zhijun, et al. MiR-29b ameliorates atrial fibrosis in rats with atrial fibrillation by targeting TGF- β -RI and inhibiting the activation of smad-2/3 pathway[J]. Journal of Bioenergetics and Biomembranes, 2022, 54(2): 81-91.
- [18] YU C hengchia, LIAO Yiwen, HSIEH Peiling, et al. Targeting lncRNA H19/miR-29b/COL1A1 axis impedes myofibroblast activities of precancerous oral submucous fibrosis[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22(4): 2216.
- [19] 高雅, 高俊峰. 非瓣膜性心房颤动患者血 miR-29b, miR-150, miR-223 表达与心功能的相关性[J]. 中南医学科学杂志, 2022, 50(3): 373-376.
GAO Ya, GAO Junfeng. Correlation of blood miR-29b, miR-150, miR-223 expression and cardiac function in patients with nonvalvular atrial fibrillation[J]. Medical Science Journal of Central South China, 2022, 50(3): 373-376.
- [20] 贾伟佳, 赵楠楠, 于晓迪, 等. MicroRNA-135b 在 ARVC 中的表达及其调控机制[J]. 黑龙江医药科学, 2019, 42(3): 40-42.
JIA Weijia, ZHAO Nannan, YU Xiaodi, et al. Expression of microRNA-135b in ARVC and its regulation mechanism[J]. Heilongjiang Medicine and Pharmacy, 2019, 42(3): 40-42.
- [21] WANG Hongtao, JIANG Wei, HU Yanchao, et al. Quercetin improves atrial fibrillation through inhibiting TGF- β /smads pathway via promoting miR-135b expression[J]. Phytomedicine, 2021, 93: 153774.
- [22] WIEDMANN F, KRAFT M, KALLENBERGER S, et al. MicroRNAs regulate TASK-1 and are linked to myocardial dilatation in atrial fibrillation[J]. Journal of the American Heart Association, 2022, 11(7): e023472.
- [23] GUO Feng, TANG Chengchun, HUANG Bo, et al. LncRNA H19 drives proliferation of cardiac fibroblasts and collagen production via suppression of the miR-29a-3p/miR-29b-3p-VEGFA/TGF- β axis[J]. Molecules and Cells, 2022, 45(3): 122-133.

收稿日期: 2023-02-22

修回日期: 2023-07-06