

冠状动脉粥样硬化性心脏病患者血清 miR-24-3p 和 MARK4 水平表达与心功能的相关性研究

严双^{1a}, 杜娟^{1b}, 曹露^{1c}, 尹丽娟^{1d}, 钱黎明², 李其勇^{1a} (1. 四川省医学科学院 / 四川省人民医院 a. 心血管内科; b. 老年心血管内科; c. 消化科; d. 肾脏科, 成都 610036; 2. 四川大学华西第二医院产科, 成都 610044)

摘要: **目的** 探讨动脉粥样硬化性心脏病 (coronary atherosclerotic heart disease, CHD) 患者血清中微小 RNA (micro RNA, miR) -24-3p, 微管亲和调节激酶 4 (microtubule affinity-regulating kinase 4, MARK4) 水平与心功能的相关性。 **方法** 选取 2021 年 8 月 ~ 2023 年 4 月间在四川省人民医院就诊的 138 例 CHD 患者为研究对象 (CHD 组), 依据美国纽约心脏病学会 (New York Heart Association, NYHA) 分级, 将 CHD 组患者分为 II 级 ($n=39$), III 级 ($n=68$) 和 IV 级 ($n=31$)。另选取同期健康体检人员 123 例作为健康组。采用实时荧光定量 PCR (qRT-PCR) 法检测 miR-24-3p 及 MARK4 表达水平。检测 CHD 组及健康组人员心功能指标。采用 Pearson 法分析血清 miR-24-3p, MARK4 及与心功能指标间的相关性。 **结果** 与健康组比较, CHD 组患者的 MARK4 (1.19 ± 0.21 vs 1.00 ± 0.20), 左心室收缩末期内径 (LVESd)、左心室舒张末期内径 (LVEDd)、室间隔厚度 (IVS)、左室舒张末期容积 (LVEDv)、左室收缩末期容积 (LVESv) 及左心室质量 (LV mass) 水平升高 ($t=7.462, 18.242, 23.888, 9.941, 2.812, 12.520, 11.029$), miR-24-3p [(0.62 ± 0.11) vs (1.00 ± 0.17)], LVEF 及心输出量 (CO) 水平降低 ($t=20.821, 10.212, 18.188$), 差异具有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。随着心功能分级加重, MARK4 表达水平 ($1.09 \pm 0.19, 1.18 \pm 0.17, 1.32 \pm 0.22$), LVESd, LVEDd, IVS, LVEDv, LVESv 及 LV mass 逐渐升高 ($F=13.025, 10.606, 11.920, 57.956, 29.680, 21.253, 12.954$), miR-24-3p 表达水平 ($0.84 \pm 0.15, 0.61 \pm 0.11, 0.37 \pm 0.08$), LVEF, CO 水平逐渐降低 ($F=139.227, 9.720, 13.411$), 差异具有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。Pearson 相关性分析显示, CHD 组患者血清中 miR-24-3p 与 MARK4 表达呈负相关 ($r=-0.540, P<0.05$)。CHD 组患者血清 miR-24-3p 相对表达量与 LVESd, LVEDd, IVS, LVEDv, LVESv 及 LV mass 呈负相关 ($r=-0.656, -0.636, -0.617, -0.576, -0.492, -0.687$, 均 $P < 0.05$), 与 LVEF 及 CO 呈正相关 ($r=0.570, 0.683$, 均 $P < 0.05$); MARK4 相对表达量与 LVESd, LVEDd, IVS, LVEDv, LVESv 及 LV mass 呈正相关 ($r=0.503, 0.542, 0.508, 0.624, 0.516, 0.560$, 均 $P < 0.05$), 与 LVEF 及 CO 呈负相关 ($r=-0.594, -0.525$, 均 $P < 0.05$)。 **结论** CHD 患者血清中 miR-24-3p 表达降低, MARK4 表达升高, 且二者与心功能指标间存在显著相关性。

关键词: 冠状动脉粥样硬化性心脏病; 微小核糖核酸 -24-3p; 微管亲和调节激酶 4; 心功能

中图分类号: R541.4; R392.11 **文献标志码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2024) 04-010-06

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2024.04.003

Study on the Correlation between Serum miR-24-3p and MARK4 Level Expressions and Cardiac Function in Patients with Coronary Atherosclerotic Heart Disease

YAN Shuang^{1a}, DU Juan^{1b}, CAO Lu^{1c}, YIN Lijuan^{1d}, QIAN Liming², LI Qiyong^{1a}

(1a. Department of Cardiovascular Medicine; 1b. Department of Geriatric Cardiovascular Medicine; 1c. Department of Gastroenterology; 1d. Department of Nephrology, Sichuan Academy of Medical Sciences / Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610036, China; 2. Department of Obstetrics, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610044, China)

Abstract: Objective To investigate the correlation between serum microRNA (miR) -24-3p, microtubule affinity-regulating kinase 4 (MARK4) level expression and cardiac function in serum of patients with coronary atherosclerotic heart disease (CHD). **Methods** From August 2021 to April 2023, 138 CHD patients who visited Sichuan Provincial People's Hospital were collected as the study subjects (CHD group). According to the New York Heart Association (NYHA) grading, patients in the CHD group were separated into grade II ($n=39$), grade III ($n=68$), and grade IV ($n=31$). Additionally, 123 individuals who underwent physical examinations were selected as the health group during the same period. Real-time fluorescence quantitative PCR (qRT-PCR) method was applied to detect the expression levels of miR-24-3p and MARK4. Cardiac function indicators in the CHD and health

groups were detected. Pearson method was applied to analyze the correlation among serum miR-24-3p, MARK4, and cardiac function indicators. **Results** Compared with the healthy group, the levels of MARK4 (1.19 ± 0.21 vs 1.00 ± 0.20), left ventricular end-systolic dimension (LVESd), left ventricular enddiastolic dimension (LVEDd), interventricular septal thickness (IVS), left ventricular end-diastolic volume (LVEDv), left ventricular end-systolic volume (LVESv), and left ventricular mass (LV mass) in the CHD group were increased ($t=7.462, 18.242, 23.888, 9.941, 2.812, 12.520, 11.029$), while the levels of miR-24-3p (0.62 ± 0.11 vs 1.00 ± 0.18), left ventricular ejection fraction (LVEF), and cardiac output (CO) were reduced ($t=20.821, 10.212, 18.188$), and the differences were statistically significant (all $P<0.05$). As cardiac function grading increased, MARK4 expression levels ($1.09 \pm 0.19, 1.18 \pm 0.17, 1.32 \pm 0.22$), LVESd, LVEDd, IVS, LVEDv, LVESv and LV mass were increased ($F=13.025, 10.606, 11.920, 57.956, 29.680, 21.253, 12.954$), and miR-24-3p expression levels ($0.84 \pm 0.15, 0.61 \pm 0.11, 0.37 \pm 0.08$), LVEF and CO were decreased ($F=139.227, 9.720, 13.411$), and the differences were statistically significant (all $P<0.05$). Pearson correlation analysis showed a negative correlation between miR-24-3p and MARK4 expression in the serum of patients with CHD ($r=-0.540, P<0.05$). The relative expression of miR-24-3p in the serum of patients with CHD was negatively correlated with LVESd, LVEDd, IVS, LVEDv, LVESv and LV mass ($r=-0.656, -0.636, -0.617, -0.576, -0.492, -0.687$, all $P<0.05$), but positively correlated with LVEF and CO ($r=0.570, 0.683$, all $P<0.05$). The relative expression level of MARK4 was positively correlated with LVESd, LVEDd, IVS, LVEDv, LVESv, and LV mass ($r=0.503, 0.542, 0.508, 0.624, 0.516, 0.560$, all $P<0.05$), but negatively correlated with LVEF and CO ($r=-0.594, -0.525$, all $P<0.05$). **Conclusion** The expression of miR-24-3p in the serum of CHD patients was decreased, while the expression of MARK4 was increased. There was an obvious correlation between the two and cardiac function indicators.

Keywords: coronary atherosclerotic heart disease; micro RNA-24-3p; microtubule affinity-regulating kinase 4; cardiac function

冠状动脉粥样硬化性心脏病(coronary atherosclerotic heart disease, CHD)^[1]是临床上常见的心血管疾病之一,能够引起脑梗死、冠心病和心肌缺氧缺血等并发症,严重威胁到患者的生命安全。CHD患者的心脏结构通常表现异常,具体体现为结构异常增大、功能异常减退,且心脏结构异常还与其出现的并发症关系密切^[2]。因此,寻找合适的生物指标,探讨其与心功能的相关性,对于CHD的预防及治疗具有重要意义。褚福永等^[3]在动物试验的研究中发现,微小RNA(microRNA, miR)-24-3p在心肌凋亡的过程中具有重要作用,当大鼠心肌中miR-24-3p呈现高表达时,其心肌细胞的凋亡程度显著下降。微管亲和调节激酶4(microtubule affinity-regulating kinase 4, MARK4)^[4-5]属于微管亲和调节激酶蛋白的一种,具有多种潜在的生物学功能(如影响脂质代谢、胰岛素信号、炎症等)。研究发现^[6],与邻近区域相比,人类动脉粥样硬化病变中MARK4的表达显著增加。然而,miR-24-3p和MARK4的表达水平与CHD的关系尚不清楚,因此,本研究主要探讨CHD患者血清中miR-24-3p和MARK4水平的表达及二者与心功能的相关性,以期CHD的预防及治疗提供参考。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取2021年8月~2023年4月间在四川省人民医院就诊的138例CHD患者为研究对象(CHD组),其中男性70例,女性68例;年龄 ≥ 45 岁97例, < 45 岁41例;吸烟史82例,

饮酒史95例,冠心病家族史55例,体质指数(BMI) $\geq 24\text{kg/m}^2$ 72例, $< 24\text{kg/m}^2$ 66例。另从本院选取同期健康体检人员123例作为健康组,其中男性63例,女性60例;年龄 ≥ 45 岁65例, < 45 岁58例;吸烟史67例,饮酒史70例,冠心病家族史52例,体质指数(BMI) $\geq 24\text{kg/m}^2$ 68例, $< 24\text{kg/m}^2$ 55例。两组间性别、吸烟史、冠心病家族史、BMI比较,差异均无统计学意义($\chi^2/t=0.006, 0.650, 0.158, 0.253$,均 $P>0.05$);与健康组相比,CHD组患者年龄 ≥ 45 岁、有饮酒史患者比例升高,差异具有统计学意义($\chi^2/t=8.406, 3.981$,均 $P<0.05$)。依据美国纽约心脏病学会(New York Heart Association, NYHA)分级^[7],将CHD组患者分为Ⅱ级($n=39$),Ⅲ级($n=68$)和Ⅳ级($n=31$)。本研究经四川省人民医院伦理委员会批准(伦理号:21007152609)。

纳入标准:①符合CHD诊断标准[8];②临床资料完整;③本人或近亲属知情同意。排除标准:①先天性心脏病患者;②并发其它恶性肿瘤患者;③近三个月内接受心脏手术治疗;④并发全身感染性疾病患者。

1.2 仪器与试剂 迈瑞多普勒超声诊断仪(深圳迈瑞生物医疗有限公司,型号:DC-26);miRNA提取试剂盒,反转录试剂盒和PCR反应试剂盒(上海翌圣生物科技股份有限公司,货号:19331ES08,11119ES60,11201ES03)。

1.3 方法

1.3.1 临床资料：收集 CHD 患者及健康组人员的临床资料，主要包括性别、年龄、吸烟史、饮酒史、冠心病家族史、身体质量指数（body mass index, BMI）、空腹血糖、总胆固醇、收缩压、舒张压、高密度脂蛋白-胆固醇（high density lipid-cholesterol, HDL-C）及低密度脂蛋白-胆固醇（low density lipid-cholesterol, LDL-C）等。

1.3.2 血清 miR-24-3p 和 MARK4 水平检测：采集 CHD 患者入院 24h 内及健康人员体检当日的静脉血标本，离心收集上层血清，置于 -80℃ 下保

表 1 qRT-PCR 引物序列

基因	上游引物	下游引物
miR-24-3p	5'-GAGGGGCAGAAGAAATCATGGTCCCGG-3'	5'-GAGAATTATACGCGCCAAAUCGACA-3'
MARK4	5'-GCTTCTTCTCCACCTACCA-3'	5'-CCGATTCTCTCAGGTTCTGTC-3'
U6	5'-CTCGCTTCGGCAGCACAT-3'	5'-TTTGGTGTGATCCTTGCG-3'
GAPDH	5'-GTCTCTCTGACTTCAACAGCG-3'	5'-ACCACCCTGTGTGCTGTAGCCAA-3'

1.3.3 心功能相关指标测定：采用迈瑞多普勒超声诊断仪对 CHD 组患者和健康组人员心功能相关指标进行测定。主要包括左心室收缩末期内径（left ventricular end-systolic dimension, LVESd）、左心室舒张末期内径（left ventricular end-diastolic dimension, LVEDd）、左心室射血分数（left ventricular ejection fraction, LVEF）、心输出量（cardiac output, CO）、室间隔厚度（interventricular septal thickness, IVS）、左室舒张末期容积（left ventricular end-diastolic volume, LVEDv）、左室收缩末期容积（left ventricular end-systolic volume, LVESv）及左心室质量（left ventricular mass, LV mass）。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 25.0 进行统计学分析。计数资料以 n （%）表示，组间比较采用卡方（ χ^2 ）检验；计量资料符合正态分布以均数 \pm 标准差（ $\bar{x} \pm s$ ）表示，组间比较采用独立样本 t 检验。多组之间比较采用单因素方差分析，进一步两两比较采用 SNK- q 检验。采用 Pearson 法分析血清 miR-24-3p, MARK4 间及与心功能指标间的相关性。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 CHD 组和健康组血清 miR-24-3p 和 MARK4 水平比较 CHD 组 miR-24-3p 水平（ 0.62 ± 0.11 ）显著低于健康组（ 1.00 ± 0.18 ），而 MARK4 水平（ 1.19 ± 0.21 ）显著高于健康组（ 1.00 ± 0.20 ），差异有统计学意义（ $t=20.821, 7.462$ ，均 $P < 0.001$ ）。

2.2 CHD 组和健康组临床指标及心功能指标水平比较 见表 2。两组间总胆固醇及舒张压相比较，差异均无统计学意义（ $P > 0.05$ ）；与健康组相比较，CHD 组患者的空腹血糖、收缩压、LDL-C、

存，以供后续检测。采用实时荧光定量 PCR（real-time quantitative PCR, qRT-PCR）法检测 miR-24-3p 及 MARK4 表达水平。引物序列由广州吉赛生物科技股份有限公司合成，miR-24-3p 以 U6 为内参，MARK4 以 GAPDH 为内参，引物序列见表 1。PCR 反应体系：PCR Master Mix 5.5 μ l，上、下游引物各 0.5 μ l，cDNA 模板 2 μ l，加双蒸水至 20 μ l；扩增条件：95℃ 5min；95℃ 30s，58℃ 20s，72℃ 15s，共 40 个循环。采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 miR-24-3p 及 MARK4 的相对表达量。

LVESd, LVEDd, IVS, LVEDv, LVESv 及 LV mass 水平显著升高，HDL-C, LVEF 及 CO 水平显著降低，差异具有统计学意义（均 $P < 0.05$ ）。

表 2 CHD 组与健康组临床指标及心功能指标水平比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

项目	CHD 组 ($n=138$)	健康组 ($n=123$)	t 值	P 值
空腹血糖 (mmol/L)	5.85 ± 0.68	4.41 ± 0.55	18.665	0.001
总胆固醇 (mmol/L)	4.68 ± 0.52	4.76 ± 0.55	1.207	0.228
收缩压 (mmHg)	139.28 ± 20.06	127.63 ± 18.44	4.864	0.001
舒张压 (mmHg)	76.84 ± 8.59	77.02 ± 9.32	0.162	0.871
HDL-C (mmol/L)	1.02 ± 0.23	1.19 ± 0.28	5.381	0.001
LDL-C (mmol/L)	3.31 ± 0.59	2.47 ± 0.46	12.716	0.001
LVESd (mm)	46.39 ± 6.03	32.94 ± 5.85	18.242	0.001
LVEDd (mm)	73.04 ± 9.69	48.57 ± 6.28	23.888	0.001
LVEF (%)	47.52 ± 6.31	56.24 ± 7.48	10.212	0.001
CO (ml/min)	5.64 ± 0.75	7.43 ± 0.84	18.188	0.001
IVS (mm)	11.52 ± 2.41	9.06 ± 1.39	9.941	0.001
LVEDv (ml)	103.47 ± 16.94	98.52 ± 10.28	2.812	0.005
LVESv (ml)	46.15 ± 6.49	37.58 ± 4.17	12.520	0.001
LV mass (g/m^2)	53.07 ± 7.64	43.26 ± 6.61	11.029	0.001

2.3 不同心功能分级 CHD 患者血清 miR-24-3p, MARK4 相对表达量及心功能指标比较 见表 3。Ⅱ级、Ⅲ级和Ⅳ级 CHD 患者 miR-24-3p, MARK4 相对表达量、LVESd, LVEDd, LVEF, CO, IVS, LVEDv, LVESv 及 LV mass 水平比较，差异具有统计学意义（均 $P < 0.05$ ）。与Ⅱ级 CHD 患者比较，Ⅲ级和Ⅳ级 CHD 患者的 MARK4 相对表达

量, LVESd, LVEDd, IVS, LVEDv, LVESv 及 LV mass 水平显著升高 ($t=23.548, 3.375, 7.199, 3.907, 6.899, 3.388, 6.235; 7.313, 8.660, 15.210, 6.736, 8.910, 4.100, 7.190$, 均 $P < 0.05$); miR-24-3p 相对表达量、LVEF, CO 显著降低 ($t=13.804, 3.949, 6.486; 3.538, 6.213, 10.884$, 均 $P < 0.05$); 与

Ⅲ级 CHD 患者比较, Ⅳ级 CHD 患者的 MARK4 相对表达量、LVESd, LVEDd, IVS, LVEDv, LVESv 及 LV mass 显著升高 ($t=4.865, 3.541, 4.039, 8.862, 6.325, 3.650, 4.183$, 均 $P < 0.05$); miR-24-3p 相对表达量、LVEF, CO 显著降低 ($t=13.351, 3.783, 4.841$, 均 $P < 0.05$)。

表 3 不同心功能分级 CHD 患者血清 miR-24-3p, MARK4 水平及心功能指标比较					
指标	Ⅱ级 (n=39)	Ⅲ级 (n=68)	Ⅳ级 (n=31)	F 值	P 值
miR-24-3p/U6	0.84 ± 0.15	0.61 ± 0.11	0.37 ± 0.08	139.227	0.001
MARK4/GAPDH	1.10 ± 0.19	1.18 ± 0.17	1.32 ± 0.22	12.002	0.001
LVESd (mm)	43.65 ± 5.06	46.35 ± 6.98	49.93 ± 7.39	7.828	0.001
LVEDd (mm)	69.54 ± 8.13	73.13 ± 8.23	77.25 ± 8.54	7.510	0.001
LVEF (%)	50.08 ± 6.23	47.49 ± 5.49	44.37 ± 5.57	8.592	0.001
CO (ml/min)	6.03 ± 0.74	5.68 ± 0.93	5.06 ± 0.72	11.787	0.001
IVS (mm)	9.85 ± 1.23	11.58 ± 1.25	13.49 ± 1.87	57.956	0.001
LVEDv (ml)	93.28 ± 9.58	103.85 ± 11.26	115.46 ± 15.69	29.680	0.001
LVESv (ml)	41.88 ± 5.03	46.91 ± 5.21	49.85 ± 5.63	21.253	0.001
LV mass (g/m ²)	49.56 ± 5.54	53.43 ± 6.85	56.69 ± 7.42	10.139	0.001

2.4 血清 miR-24-3p, MARK4 相关性分析 见图 1, 2。Starbase 在线预测血清 miR-24-3p 与 MARK4 存在结合位点。Pearson 相关性分析显示, CHD 组

患者血清中 miR-24-3p 与 MARK4 表达呈负相关性 ($r=-0.540, P<0.001$)。

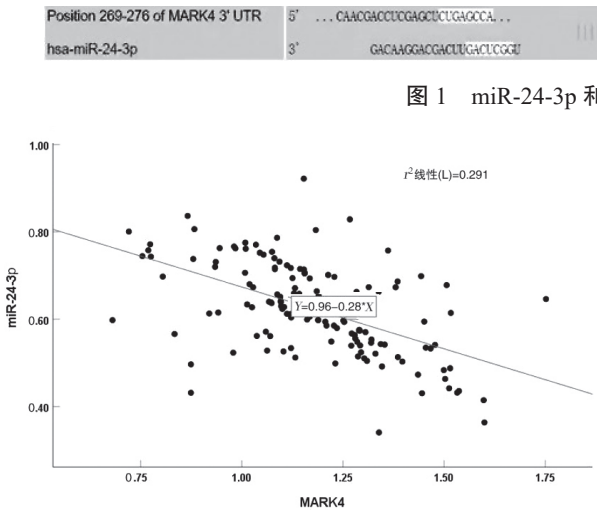
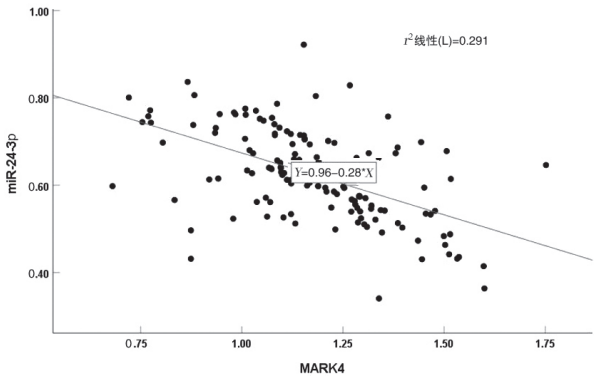


图 1 miR-24-3p 和 MARK4 的结合位点图



2.5 血清 miR-24-3p, MARK4 与心功能指标间的相关性分析 见表 4。CHD 组患者血清 miR-24-3p 相对表达量与 LVESd, LVEDd, IVS, LVEDv, LVESv 及 LV mass 呈负相关, 与 LVEF 及 CO 呈正相关 (均 $P < 0.05$); MARK4 相对表达量与 LVESd, LVEDd, IVS, LVEDv, LVESv 及 LV mass 呈正相关, 与 LVEF 及 CO 呈负相关 (均 $P < 0.05$)。

表 4 血清 miR-24-3p 和 MARK4 水平与心功能指标的相关性				
项目	miR-24-3p		MARK4	
	r	P	r	P
LVESd	-0.656	0.001	0.503	0.001
LVEDd	-0.636	0.001	0.542	0.001
LVEF	0.570	0.001	-0.594	0.001
CO	0.683	0.001	-0.525	0.001
IVS	-0.617	0.001	0.508	0.001
LVEDv	-0.576	0.001	0.624	0.001
LVESv	-0.492	0.001	0.516	0.001
LV mass	-0.687	0.001	0.560	0.001

3 讨论 CHD 属于常见的心血管疾病的一种, 是冠状动脉发生粥样硬化后引起血管腔堵塞, 导致患者出现脑梗死、心肌缺氧缺血甚至坏死等并发症, 严重威胁患者的生命安全^[9-10]。研究发现^[11-12], CHD 患者常出现的一系列并发症与其心脏结构异常有关,

而心脏结构异常通常表现为左心结构异常增大伴随功能异常减退。目前,左心结构功能指标已成为CHD预测的因素之一。因此,寻找合适的生物指标,探讨其与心功能的相关性,对于CHD的预防及治疗具有重要意义。本研究显示,年龄、饮酒史、空腹血糖、收缩压、LDL-C, HDL-C水平与CHD的发生有密切联系。

miRNA属于内源性非编码RNA,研究发现^[13-14], miRNA能够存在于心肌细胞和其余心血管组织中,当机体发生心血管疾病(如冠心病、心力衰竭等)时,其能够发挥基因调控等重要作用。褚福永等^[3]的研究发现, miR-24-3p在心肌凋亡的过程中具有不可或缺的作用,即大鼠心肌中miR-24-3p呈现高表达时,其心肌细胞的凋亡程度显著下降。TAN等^[9]的研究发现, miR-24-3p在缺血再灌注大鼠心肌细胞中呈现显著低表达,当miR-24-3p呈现高表达时,可明显降低凋亡蛋白的表达,且能够通过激活Nrg2-Keap1通路保护心肌细胞。另外,也有研究显示miR-24-3p在冠状动脉疾病中明显下调,与动脉狭窄分级呈负相关,其表达降低可能通过引发炎症反应诱导内皮功能障碍进而促进动脉粥样硬化的进展^[16]。本研究显示,与健康对照组相比,CHD患者miR-24-3p水平明显降低,提示miR-24-3p低表达与CHD的发生及发展有关。MARK4属于微管亲和调节激酶蛋白家族的一员,由一个长度为752个氨基酸残基的多肽组成,具有重要的生物学功能^[17]。研究发现^[18-20], MARK4主要集中在细胞质和细胞骨架中,参与调节细胞骨架的重组和细胞运动,并在哺乳动物细胞中广泛表达,且在大脑中含量最高,具有多种潜在的生物学功能,包括影响脂质代谢、炎症、胰岛素信号和葡萄糖稳态、白色脂肪细胞褐变和氧化应激等。有研究显示MARK4水平增加会导致tau蛋白过度磷酸化,进而加重神经炎症,促进阿尔兹海默症的发生和进展^[21]。另外,牙周炎患者牙龈组织中MARK4水平明显升高,其可将NLRP3炎症小体驱动到微管组织中心来参与NLRP3炎症小体的激活,并调控促炎因子释放,影响牙周炎的发展^[22]。CLEMENT等^[6]也研究发现,与邻近区域相比,人类动脉粥样硬化病变中MARK4的表达显著增加。SUN等^[20]研究也发现, MARK4富集在中风损伤的皮质神经元中。本研究结果显示, CHD患者MARK4水平明显高于健康对照组,提示MARK4高表达与CHD的发生及发展有关。

本研究进一步评估CHD患者心功能指标,结果显示CHD的发生发展与心功能指标间存在密切联系,且随着心功能分级加重, miR-24-3p水平逐

步降低, MARK4水平逐步升高,相关性分析表明miR-24-3p水平与LVESd, LVEDd, IVS, LVEDv, LVESv及LV mass呈负相关,与LVEF及CO呈正相关; MARK4水平与LVESd, LVEDd, IVS, LVEDv, LVESv及LV mass呈正相关,与LVEF及CO呈负相关,提示miR-24-3p, MARK4参与了CHD的发生及发展过程,并与CHD患者心功能指标存在密切相关性。另外,本研究经过starbase在线预测发现血清miR-24-3p与MARK4存在结合位点,且CHD组患者血清中miR-24-3p与MARK4表达呈负相关性,提示miR-24-3p, MARK4之间可能存在靶向负调控关系参与CHD的发生发展。

综上所述, CHD患者血清中miR-24-3p表达降低, MARK4表达升高,且二者与心功能指标间存在显著相关性。此外,本研究所选择样本量较少,可能造成统计结果的偏差,后续本研究将进行前瞻性的大样本研究,进一步证实血清miR-24-3p, MARK4与CHD患者心功能指标之间的关系。

参考文献:

- [1] 关小明,陈锴,王文会. 冠状动脉粥样硬化性心脏病患者血清骨形态发生蛋白4, N1-甲基烟酰胺和血管生成素样蛋白8水平检测的临床意义[J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(4): 15-20.
GUAN Xiaoming, CHEN Kai, WANG Wenhui. Clinical significance of detection of serum bone morphogenetic protein 4, N1-methylnicotinamide and angiopoietin-like protein 8 levels in patients with coronary atherosclerotic heart disease[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2021, 36(4): 15-20.
- [2] 黄文军,张靖,马勇翔,等. 老年冠心病患者动脉硬化相关参数与心脏结构和功能的相关性研究[J]. 河北医药, 2021, 43(21): 3304-3306.
HUANG Wenjun, ZHANG Jing, MA Yongxiang, et al. Study on the correlation between parameters of pulse wave conduction velocity and cardiac structure and function in patients with coronary heart disease[J]. Hebei Medical Journal, 2021, 43(21): 3304-3306.
- [3] 褚福永,刘巍,刘红旭. 益气逐瘀方对急性心肌梗死大鼠miR-24表达及心肌细胞凋亡的影响[J]. 世界中医药, 2016, 11(3): 392-394.
CHU Fuyong, LIU Wei, LIU Hongxu. Effects of Shen Yuan Dan on miR-24 expression and myocardium cell apoptosis in myocardial infarction rats[J]. World Chinese Medicine, 2016, 11(3): 392-394.
- [4] VOURA M, ANWAR S, SIGALA I, et al. Synthesis, structural modification, and bioactivity evaluation of substituted acridones as potent microtubule Affinity-Regulating kinase 4 inhibitors[J]. ACS Pharmacology & Translational Science, 2023, 6(7): 1052-1074.
- [5] 于莉莉,尚莎莎,周阳,等. 微管亲和调节激酶4的生理功能及其在心血管疾病中的研究进展[J]. 解放

- 军医学院学报, 2022, 43(5): 613-617.
- YU Lili, SHANG Shasha, ZHOU Yang, et al. Research advances in physiological function of MARK4 and its role in cardiovascular diseases[J]. Academic Journal of Chinese PLA Medical School, 2022, 43(5): 613-617.
- [6] CLEMENT M, CHEN Xiao, CHENOWETH H L, et al. MARK4 (microtubule affinity-regulating kinase 4)-dependent inflammasome activation promotes atherosclerosis-brief report[J]. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 2019, 39(8): 1645-1651.
- [7] 许秋雯, 郭自强. 慢性心力衰竭心功能评价方法现状分析 [J]. 中国医药导报, 2020, 17(10): 35-37, 49.
- XU Qiuwen, GUO Ziqiang. Status analysis of function evaluate methods in chronic heart failure[J]. China Medical Herald, 2020, 17(10): 35-37, 49.
- [8] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 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 2018[J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(10): 760-789.
- Heart Failure Group of Chinese Society of Cardiology of Chinese Medical Association, Chinese Heart Failure Association of Chinese Medical Doctor Association, Editorial Board of Chinese Journal of Cardiology. Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of heart failure 2018[J]. Chinese Journal of Cardiology, 2018, 46(10): 760-789.
- [9] 张芙成, 苏淑红, 常丹阳, 等. IL-36 在冠状动脉粥样硬化性心脏病患者中的表达及其对 CD8⁺T 细胞的功能调控 [J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2023, 43(6): 464-472.
- ZHANG Fucheng, SU Shuhong, CHANG Danyang, et al. Expression of IL-36 and its regulatory effects on CD8⁺ T cell function in patients with coronary atherosclerotic heart disease[J]. Chinese Journal of Microbiology and Immunology, 2023, 43(6): 464-472.
- [10] 刘昌燕, 严其高, 徐刚锋, 等. 冠状动脉粥样硬化性心脏病经皮冠状动脉介入治疗术后患者出血事件发生风险模型及验证 [J]. 中国药业, 2023, 32(11): 81-85.
- LIU Changyan, YAN Qigao, XU Gangfeng, et al. Risk model and validation of bleeding events in patients with coronary heart disease underwent percutaneous coronary intervention[J]. China Pharmaceuticals, 2023, 32(11): 81-85.
- [11] RIAD M. Association of helicobacter pylori infection with coronary artery disease: is it an Independent risk factor?[J]. The Egyptian Heart Journal, 2021, 73(1): 61.
- [12] YAO Tianci, LU Weilin, KE Jinshan, et al. Residual risk of coronary atherosclerotic heart disease and severity of coronary atherosclerosis assessed by ApoB and LDL-C in participants with statin treatment: a retrospective cohort study[J]. Frontiers in Endocrinology, 2022, 13: 865863.
- [13] 李艳, 于永丽, 董子豪, 等. 同型半胱氨酸调控 miR-NA 在心血管疾病中的作用研究进展 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2023, 31(8): 725-730.
- LI Yan, YU Yongli, DONG Zihao, et al. Research progress on the role of homocysteine regulated miRNA in cardiovascular diseases[J]. Chinese Journal of Arteriosclerosis, 2023, 31(8): 725-730.
- [14] RASO A, DIRKX E, PHILIPPEN L E, et al. Therapeutic delivery of miR-148a suppresses ventricular dilation in heart failure[J]. Molecular Therapy, 2019, 27(3): 584-599.
- [15] TAN Hong, QI Jie, FAN Boyuan, et al. MicroRNA-24-3p attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury by suppressing RIPK1 expression in mice[J]. Cellular Physiology and Biochemistry, 2018, 51(1): 46-62.
- [16] KAZEMIAN S, AHMADI R, FERNS G A, et al. Correlation of miR-24-3p and miR-595 expression with CCL3, CCL4, IL1-beta, TNFalphaIP3, and NF-kappaBalpha genes in PBMCs of patients with coronary artery disease[J]. EXCLI Journal, 2022, 21: 1184-1195.
- [17] NAQVI A A T, JAIRAJPURI D S, HUSSAIN A, et al. Impact of glioblastoma multiforme associated mutations on the structure and function of MAP/microtubule affinity regulating kinase 4[J]. Journal of Biomolecular Structure & Dynamics, 2021, 39(5): 1781-1794.
- [18] YANG Kun, CAI Jiarui, PAN Miao, et al. Mark4 inhibited the browning of white adipose tissue by promoting adipocytes autophagy in mice[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2020, 21(8): 2752.
- [19] TIAN Liang, LIU Guangfan, KANG Ziqi, et al. Microtubule affinity-regulating kinase 4 promotes oxidative stress and mitochondrial dysfunction by activating NF- κ B and inhibiting AMPK pathways in porcine placental trophoblasts[J]. Biomedicines, 2022, 10(1): 165.
- [20] SUN Jiadong, LIAO Wenting, SU Kai, et al. Suberoylanilide hydroxamic acid attenuates interleukin-1 β -induced interleukin-6 upregulation by inhibiting the microtubule affinity-regulating kinase 4/nuclear factor- κ B pathway in synovium-derived mesenchymal stem cells from the temporomandibular joint[J]. Inflammation, 2020, 43(4): 1246-1258.
- [21] ALAM M, AHMED S, ABID M, et al. Therapeutic targeting of microtubule affinity-regulating kinase 4 in cancer and neurodegenerative diseases[J]. Journal of Cellular Biochemistry, 2023, 124(9): 1223-1240.
- [22] WANG Lulu, PU Wenchen, WANG Chun, et al. Microtubule affinity regulating kinase 4 promoted activation of the NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis in periodontitis[J]. Journal of Oral Microbiology, 2022, 14(1): 2015130.

收稿日期: 2023-10-09

修回日期: 2023-12-19