

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.11.019

## 急性冠脉综合征患者外周血 miR-378a-3p 的表达及其诊断价值\*

张春生<sup>1</sup> 焦甜甜<sup>2</sup> 许铃浩<sup>2</sup> 王亮<sup>2</sup> 程静<sup>2</sup> 李纪明<sup>1,2Δ</sup>

(1 南京医科大学上海东方临床医学院 上海 200120; 2 同济大学附属东方医院心内科 上海 200120)

**摘要目的:**探讨急性冠脉综合征(ACS)患者外周血 miR-378a-3p 的表达及其诊断价值。**方法:**收集 ACS 患者和健康人(control)血清各 3 份,进行基因芯片检测筛选发现 miR-378a-3p 差异表达最为显著。利用网络药理学分析 miR-378a-3p 与心肌缺血的相关性。构建小鼠心肌缺血再灌注(IR)模型,按缺血再灌注时间不同分为假手术(sham)组、I/R 1h 组、I/R 3h 组、I/R 6h 组、I/R 12h 组,检测外周血 miR-378a-3p 表达水平以及心肌肌钙蛋白 T(cTnT)浓度水平。收集 ACS 患者(101 例)和同期健康体检人群(49 例),进行实时定量 PCR,检测 miR-378a-3p 在 ACS 患者的表达。采用受试者工作特征曲线(ROC)分析 miR-378a-3p 诊断 ACS 的诊断效能,并对 ACS 进行风险评估。**结果:**基因芯片结果显示 miR-378a-3p 在 ACS 患者外周血中表达升高。网络药理学分析提示,miR-378a-3p 与心肌缺血存在共同靶点且 miR-378a-3p 可能通过细胞凋亡和血管生成途径干预心肌缺血,有作为心肌缺血标志物的可能。动物实验证实 miR-378a-3p 表达量随心肌缺血时间变化逐渐上调且在 6h 时表达明显升高,且 miR-378a-3p 表达水平较 cTnT 更早出现在心肌缺血中出现高表达。临床数据分析表明,同健康对照组比较,ACS 患者血清中的 miR-378a-3p 在发生 ACS 的临床症状后,在短时间内可以显著升高。miR-378a-3p 作为 ACS 的特异性诊断指标时,曲线下面积(AUC)为 0.8476(95%可信区间为 0.7749-0.9204,  $P < 0.001$ ),约登指数为 0.6981,采用 0.214 作为 cut-off 值,miR-378a-3p 诊断 ACS 的灵敏度和特异度分别为 86.14% 和 83.76%。进一步的研究显示,在缺血的转化过程中,根据疾病分类的不同,结果显示 miR-378a-3p 的表达趋势也不同,在不稳定型心绞痛(UA)和心肌梗死(MI)组中,miR-378a-3p 都显著上调( $P < 0.001$ ),同 MI 患者相比,UA 患者 miR-378a-3p 表达上调更显著( $P < 0.05$ ),提示在诊断和判断 ACS 的分类中有较好的价值。**结论:**ACS 患者外周血中 miR-378a-3p 表达升高是 ACS 发生的独立危险因素,早期检测 miR-378a-3p 有助于预测 ACS 的发病情况。

**关键词:**急性冠脉综合征;外周血;miR-378a-3p;诊断价值

中图分类号:R541.4 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2024)11-2104-07

## Expression of miR-378a-3p in Peripheral Blood of Patients with Acute Coronary Syndrome and its Diagnostic Value\*

ZHANG Chun-sheng<sup>1</sup>, JIAO Tian-tian<sup>2</sup>, XU Ling-hao<sup>2</sup>, WANG Liang<sup>2</sup>, CHENG Jing<sup>2</sup>, LI Ji-ming<sup>1,2Δ</sup>

(1 Shanghai East Hospital Clinical Medical College, Nanjing Medical University, Shanghai, 200120, China;

2 Department of Cardiology, East Hospital Affiliated to Tongji University, Shanghai, 200120, China)

**ABSTRACT Objective:** To investigate the expression of miR-378a-3p in peripheral blood of patients with acute coronary syndrome (ACS) and its diagnostic value. **Methods:** Three sera each from patients with acute coronary syndrome (ACS) and healthy individuals (control) were collected and screened by gene microarray to find the most significant differential expression of miR-378a-3p. The correlation between miR-378a-3p and myocardial ischemia was analyzed using network pharmacology. A mouse myocardial ischemia reperfusion (IR) model was constructed and divided into sham operation, I/R 1 h, I/R 3 h, I/R 6 h, and I/R 12 h groups according to the time of ischemia and reperfusion, and the miR-378a-3p expression level in peripheral blood as well as the concentration level of cardiac muscle troponin T (cTnT) were detected. Patients with ACS (101 cases) and the same period of healthy physical examination population (49 cases) were collected and real-time quantitative PCR was performed to detect the expression of miR-378a-3p in patients with ACS. The diagnostic efficacy of miR-378a-3p for the diagnosis of ACS was analyzed by using the receiver operating characteristic curve(ROC), and the risk assessment of ACS was performed. **Results:** Gene microarray results showed that miR-378a-3p expression was elevated in the peripheral blood of patients with ACS. Network pharmacological analysis suggested that miR-378a-3p and myocardial ischemia share common targets and that miR-378a-3p may intervene in myocardial ischemia through apoptosis and angiogenic pathways, which may be used as a marker for myocardial ischemia. Animal experiments demonstrated that miR-378a-3p expression was gradually up-regulated with the duration of myocardial ischemia, and the expression was significantly increased at 6 h. Moreover, the expression level of

\* 基金项目:国家自然科学基金项目(82070416)

作者简介:张春生(1996-),男,在读硕士研究生,研究方向:心力衰竭及冠心病发生发展的分子机制,E-mail: zchunsheng0806@163.com

Δ 通讯作者:李纪明(1976-),男,博士,主任医师,博士研究生导师,研究方向:心力衰竭及冠心病发生发展的分子机制,

E-mail: ljm13303818674@126.com

(收稿日期:2024-02-08 接受日期:2024-02-26)

miR-378a-3p appeared to be higher in myocardial ischemia at an earlier time than that of cTnT. Clinical data analysis showed that miR-378a-3p in the serum of patients with ACS could be significantly elevated within a short period of time after the clinical symptoms of ACS compared with healthy controls. When miR-378a-3p was used as a specific diagnostic indicator for ACS, the area under the curve (AUC) was 0.8476 (95% confidence interval 0.7749- 0.9204,  $P < 0.001$ ), the Yoden index was 0.6981, and the sensitivity and specificity of miR-378a-3p for diagnosing ACS were 0.214 adopted as the cut-off value, respectively were 86.14% and 83.76%. Further studies showed that during the transformation of ischemia, depending on the disease classification, the results showed different trends of miR-378a-3p expression. miR-378a-3p was significantly upregulated in both the unstable angina (UA) and myocardial infarction (MI) groups ( $P < 0.001$ ), and compared with MI, the upregulation of miR-378a-3p expression in peripheral blood of patients with UA was more significantly ( $P < 0.05$ ), suggesting a better value in diagnosis and judgment of ACS classification. **Conclusion:** Elevated miR-378a-3p expression in peripheral blood of patients with ACS is an independent risk factor for the development of ACS, and early detection of miR-378a-3p can help predict the development of ACS.

**Key words:** Acute coronary syndrome; Peripheral blood; miR-378a-3p; Diagnostic value

**Chinese Library Classification(CLC):** R541.4 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2024)11-2104-07

## 前言

急性冠脉综合征(ACS)是临床上常见的由于冠状动脉粥样硬化、斑块不稳定等因素导致的急性心肌缺血、缺氧的进展性综合征<sup>[1]</sup>。根据病情严重程度和临床表现,ACS可分为不稳定型心绞痛(UA)、非ST段抬高型心肌梗死(NSTEMI)和ST段抬高型心肌梗死(STEMI)<sup>[2]</sup>。患者常出现胸痛、胸闷、气短、出汗、头晕等症状,严重者可出现休克、心力衰竭等并发症<sup>[3]</sup>。ACS在我国有着很高的发病率和死亡率<sup>[4]</sup>,是诱发冠心病(CHD)患者死亡的主要原因。近年来,我国ACS发病率呈逐年上升趋势,严重威胁患者生命健康<sup>[5,6]</sup>。因此,寻找与ACS发生发展相关的指标尤为重要。microRNAs(miRNAs)是真核生物中一种长度约为22个核苷酸的非编码小分子RNA,参与基因转录后的水平调控<sup>[7]</sup>。研究表明,miRNAs可以调控分化、增殖、发育、凋亡、代谢和再生等生命过程<sup>[8]</sup>。近年来,miRNAs被广泛用作心血管疾病干预和新药研发的靶分子<sup>[9]</sup>。单个miRNA可以通过与广谱靶基因相互作用来介导多种细胞信号通路<sup>[10]</sup>,通过识别同源序列和干扰转录、翻译过程来调节基因表达,进而调控病理生理过程。因此,miRNAs已成为开发新的诊断和治疗工具的活跃研究领域。miR-378a-3p是一种心脏中表达的miRNA,参与调节多种心脏疾病的病理生理过程,包括心肌肥大、心肌细胞纤维化和血管生成<sup>[11,12]</sup>。Barut Z等人<sup>[13]</sup>发现高循环水平的miR-378可以作为诊断左心室肥大的新生物标志物,Yuan J<sup>[14]</sup>等人发现miR-378基因敲除小鼠在主动脉缩窄手术后表现出更严重的心脏纤维化。然而,关于miR-378a-3p是否参与ACS发生及病理进展的研究则鲜有报道。鉴于此,本研究通过分析ACS患者外周血miR-378a-3p的表达,发掘miR-378a-3p在ACS早期作为生物标志物的可能性,借此识别ACS的早期病理变化以采取相关防治措施。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

1.1.1 临床实验设计与人群 纳入2022年5月至2022年8月同济大学附属东方医院住院的101例ACS患者为ACS组,根据ACS快速诊疗指南,ACS定义为MI和UA,患者均接受

冠状动脉造影。纳入标准:年龄 $\geq 18$ 岁,符合ACS诊断标准。排除标准:临床不稳定(血流动力学或电不稳定);严重肾功能不全( $EGFR < 30$  mL/min);活动性感染或严重的血液、代谢或内分泌功能障碍;需要治疗的活动性恶性肿瘤;怀孕。所有患者根据诊断分为UA组( $n=41$ )和心肌梗死(MI)组( $n=60$ )。所有患者接受相同的标准治疗(阿司匹林/氯吡格雷/替格瑞洛/ACEI/ARB、 $\beta$ -受体阻滞剂和他汀类药物,除非有禁忌症)。纳入同期体检的49例健康体检者为对照组。纳入标准:同期健康体检证实属于身体健康范围者;无任何严重的器质性或功能性疾病;自愿参加本试验研究。排除标准:健康体检不合格;合并其他严重器质性或功能性疾病;不能够配合完成本研究所有患者。本研究按照《赫尔辛基宣言》的原则进行,同济大学附属东方医院医学伦理委员会批准了研究设计并允许使用临床数据;所有符合纳入标准的患者都签署了知情同意书。

1.1.2 实验动物 SPF级雄性C57BL/6小鼠,8周龄~10周龄,共30只,购自上海斯莱克实验动物有限责任公司,饲养于同济大学动物实验中心SPF级环境,小鼠适应环境一周后进行实验。

### 1.2 实验试剂

HiScript<sup>®</sup> III RT SuperMix for qPCR (+gDNA wiper) [R323-01]、ChamQTM Universal SYBR<sup>®</sup> Qpcr Master Mix [Q312-02]购自Vazyme生物科技有限公司,Trizol试剂[T9424]购自Sigma公司,Mouse cTnT ELISA Kit[E-EL-M1801c]购自Elabscience生物科技有限公司,氯仿、异丙醇、无水乙醇均购自国药集团。

### 1.3 方法

1.3.1 基因芯片分析 收集ACS患者和健康人(control)血清各3份,送至上海其明公司进行miRNA、mRNA基因芯片检测。利用DESeq2对两组进行比较,得到显著性P值,adjusted和基因间的差异倍数(Fold-change),确定两组的差异表达miRNAs。

1.3.2 网络药理学分析 使用miRDB数据库(<https://mirdb.org/>)预测miR-378a-3p的靶基因。从GeneCards数据库(<https://www.GeneCards.org/>)中获得心肌缺血的相关疾病靶点。将交叉靶点输入STRING数据库([HTTP://cn.STRING.db.org/](http://cn.STRING.db.org/)),并使

用 Cytoscape 3.10.1 对核心蛋白进行拓扑分析。将常见靶标导入 Metascape 数据库 (<https://Metascape.org/>), 用于基因本体论 (GO) 和京都基因和基因组百科全书 (KEGG) 途径富集分析。

**1.3.3 构建心肌缺血损伤小鼠模型** 将实验小鼠随机分为假手术 (sham) 组、I/R 1h 组、I/R 3h 组、I/R 6h 组、I/R 12h 组, 每组 6 只。打开小鼠胸腔找到冠状动脉左前降支 (LAD), 穿线结扎前降支阻断其血流, 以造成结扎线以下部位心肌缺血。以心电图显示 S-T 段明显抬高, 心尖颜色变为灰白色作为成功结扎的标志。sham 组小鼠开胸后不结扎 LAD, I/R 组小鼠行 LAD 结扎

30 min 后, 解开结扎线, LAD 重新开放, 心脏表面有苍白变为鲜红表明心肌组织恢复再灌注, 在恢复再灌注 1h、3h、6h、12h 后处死。

**1.3.4 RNA 抽提和 RT-qPCR** 小鼠在处死前取血, 以 3000 r/min 离心 10min 后取上清液置于 -80℃ 冰箱保存待测。通过 Trizol 方法提取血清 RNA, 随后通过 Vazyme 反转录试剂盒转换成 cDNA。通过 Vazyme 的 qPCR 试剂盒, 将 cDNA 作为模板, 使用 U6 作为内参基因, 采用  $2^{-\Delta\Delta C_t}$  的方法计算 miR-378a-3p 相对表达量, 引物序列见表 1。

表 1 RT-qPCR 引物序列

Table 1 Sequence of RT-qPCR primers

Primer name	Primer sequences(5'-3')
miR-378a-3p-F	CGCGACTGGACTTGGAGTC
miR-378a-3p-R	AGTGCAGGGTCCGAGGTATT
U6-F	GTGCTCGCTTCGGCAGCACATATACT
U6-R	AAAAATATGGAACGCTTCACGAATTTG

**1.3.5 ELISA 法检测血清中 cTnT 含量** 小鼠血清离心后, 按照 ELISA 试剂盒说明书操作步骤制备试剂和样品, 加入标准品和样品, 室温避光孵育后洗板、显色, 加入终止液, 混匀后立即测量 450 nm 吸光度值, 制作标准曲线, 计算样本 cTnT 水平含量。

**1.3.6 资料收集及外周血 miR-378a-3p 表达检测** 收集患者的一般资料, 包括性别、年龄、吸烟史、既往病史 (高血压、糖尿病、高脂血症等)。所有患者在入院后 15 min 内, 治疗开始前采集静脉血 5 mL, 置于无抗凝剂的离心管中, 离心分离血清, 采用 ABI 7500 型荧光定量 PCR 仪进行实时荧光定量 PCR。使用  $2^{-\Delta\Delta C_t}$  方法计算 miR-378a-3p 的相对表达水平。

**1.4 统计学处理**

数据分析采用 SPSS 25.0 统计软件包, 计数数据描述为频率(%), 采用  $\chi^2$  检验。连续变量在正态分布时以均数±标准差表示, 在非正态分布时以中位数和四分位间距表示。各组间的差异比较对连续变量采用独立样本 t 检验或 Kruskal-Wallis 检验, 对二分类变量适当时采用卡方检验或 Fisher 精确检验。使用 Kolmogorov-Smirnov 检验来确定分布是正态还是非正态, P 值 <0.05 认为有统计学意义。通过受试者工作特征曲线 (ROC) 分析 miR-378a-3p 诊断 ACS 的敏感度和特异度, 结合临床指标, 对 ACS 进行风险评估。

**2 结果**

**2.1 miR-378a-3p 在 ACS 组中表达上升**

按照差异分析方法及  $P < 0.05$  和 Fold change 大于 1.2 倍及小于 0.83333 倍的筛选标准, 使用芯片技术筛选出 miR-134, miR-199b-5p, miR-378a-3p, miR-1, miR-2, miR-133, miR-208, miR-29b 等 miRNAs 表达量较健康体检人群明显升高, 差异表达最明显的是 miR-378a-3p。见图 1。

**2.2 网络药理学分析显示 miR-378a-3p 与心肌缺血相关联**

预测得到 miR-378a-3p 的靶基因 308 个, 心肌缺血的相关

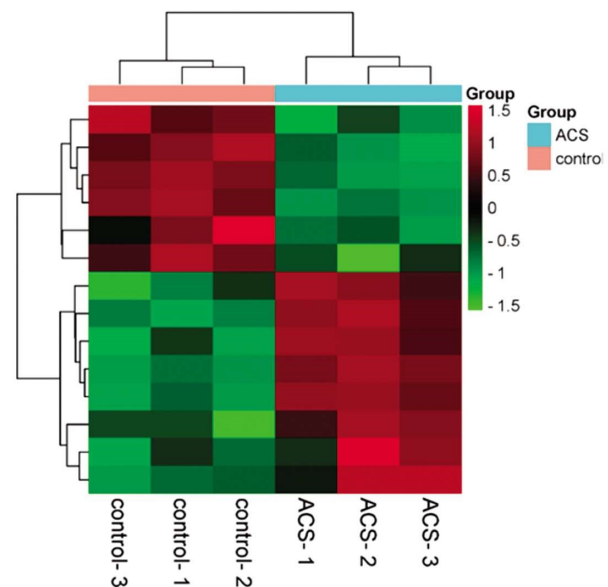


图 1 差异表达 miRNAs 表达值双向层次聚类热图

Fig.1 Bi-directional hierarchical clustering heatmap of expression values of differentially expressed miRNAs

Note: Blue color indicates samples from ACS group and red color indicates samples from control group.

疾病靶点共 3047 个。将 miR-378a-3p 的靶基因与疾病靶点相交, 得到 41 个基因, 作为 miR-378a-3p 干预心肌缺血的潜在靶点。构建蛋白质 - 蛋白质相互作用 PPI 网络, 颜色越深, 说明其越重要。AKT、PTPN1、VEGF 等蛋白是 PPI 网络的核心。这些蛋白在细胞凋亡和血管生成的过程中发挥重要作用。说明 miR-378a-3p 极有可能通过上述分子干预心肌缺血, 有作为心肌缺血标志物的可能。GO 分析和 KEGG 富集分析发现, miR-378a-3p 干预心肌缺血主要富集在 "调节磷代谢"、"Toll 样受体信号通路" 以及 "细胞因子受体" 等方面。见图 2-4。

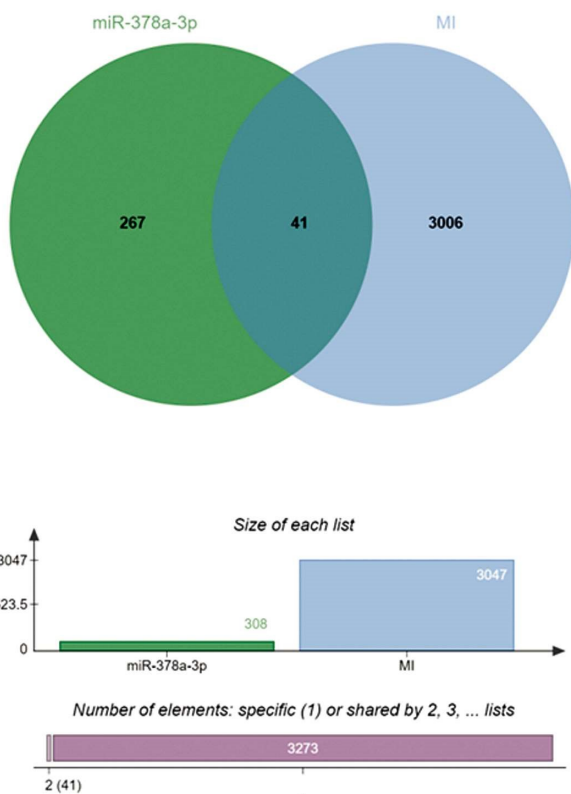


图 2 miR-378a-3p 靶基因与心肌缺血相关基因交集

Fig. 2 Intersection of miR-378a-3p target genes and myocardial ischemia-related genes

### 2.3 各组小鼠 miR-378a-3p 与 cTnT 表达量

与 sham 组相比, 小鼠心肌缺血损伤早期, miR-378a-3p 表达量随时间变化逐渐上调且在 6 h 时表达量明显升高。与 cTnT 在各组心肌缺血损伤小鼠中表达量相比, miR-378a-3p 表达水平更早达到高峰。见图 5。

### 2.4 三组基线资料比较

三组性别、年龄、吸烟史、饮酒史、体质量指数 (BMI) 等基线资料比较差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 但 MI 组和 UA 组的肌钙蛋白 (TnT) 和肌酸激酶同工酶 (CK-MB) 显著高于健康对照组, 差别具有统计学意义 ( $P < 0.001$ )。见表 2。

### 2.5 miR-378a-3p 对 ACS 的预测效能及在冠脉缺血转化过程中的表达量

同健康对照组比较, ACS 患者血清中的 miR-378a-3p 在发病后短时间内可以显著升高。miR-378a-3p 作为 ACS 的特异性诊断指标时, 曲线下面积 (AUC) 为 0.8476 (95% 可信区间为 0.7749-0.9204;  $P < 0.001$ ), 约登指数为 0.6981, 采用 0.214 作为 cut-off 值, miR-378a-3p 诊断 ACS 的灵敏度和特异度分别为 86.14% 和 83.76%。见图 6。进一步的研究显示, 在缺血的转化过程中, 根据疾病分类的不同, miR-378a-3p 的表达趋势也不同, 在 UA 和 MI 组中, miR-378a-3p 都显著上调 ( $P < 0.001$ ), 同 MI 患者相比, UA 患者 miR-378a-3p 表达上调更显著 ( $P < 0.05$ )。见图 7。

### 3 讨论

心血管疾病死亡占我国城乡居民死亡原因的首位, 心血管疾病的高发病率和高死亡率, 严重制约了我国社会和经济的发展, 已经成为愈发严峻的公共卫生问题<sup>[15]</sup>, 其中近一半的死亡是缺血性心脏病所致。CHD 是由于冠状动脉粥样硬化使血管腔狭窄导致心肌缺血缺氧而引起的心脏病, 是影响全球人口的主要心血管疾病之一, 也是发病率最高、死亡人数最多的心脑血管疾病<sup>[16,17]</sup>。ACS 是 CHD 的一种, 其形成和发病是一个渐进的过程<sup>[18]</sup>, 早期病理改变主要是心肌的缺血缺氧<sup>[19]</sup>。目前国内外针对 ACS 诊断指标的研究主要集中于 D-二聚体 (D-D)、cTnT、C 反应蛋白 (CRP) 等<sup>[20]</sup>, 但由于这些指标在机体内常常受到多种疾病的影响, 影响因素众多, 并不能特异性针对 ACS 做出早期预测。如 cTnT 水平通常在心肌缺血症状出现后 6 小时才会升高<sup>[21]</sup>, 在此期间心肌处于持续缺血状态, 继发炎症等再灌注损伤, 最终导致心肌细胞死亡<sup>[22]</sup>。如果能发现 ACS 早期病理标志物的变化, 就可以提前采取防治措施, 避免其进一步恶化。所以, 发掘 ACS 特异性生物标志物具有重要临床意义。

近年来发现了众多 miRNAs 具有成为非侵入性生物标志物的潜力, 这些 miRNAs 通过高效结合转录物复合位点而对基因的表达水平进行调节, 众多的 miRNAs 已经在动物模型中通过靶向心脏病理学的不同方面对各种心血管疾病的治疗进行

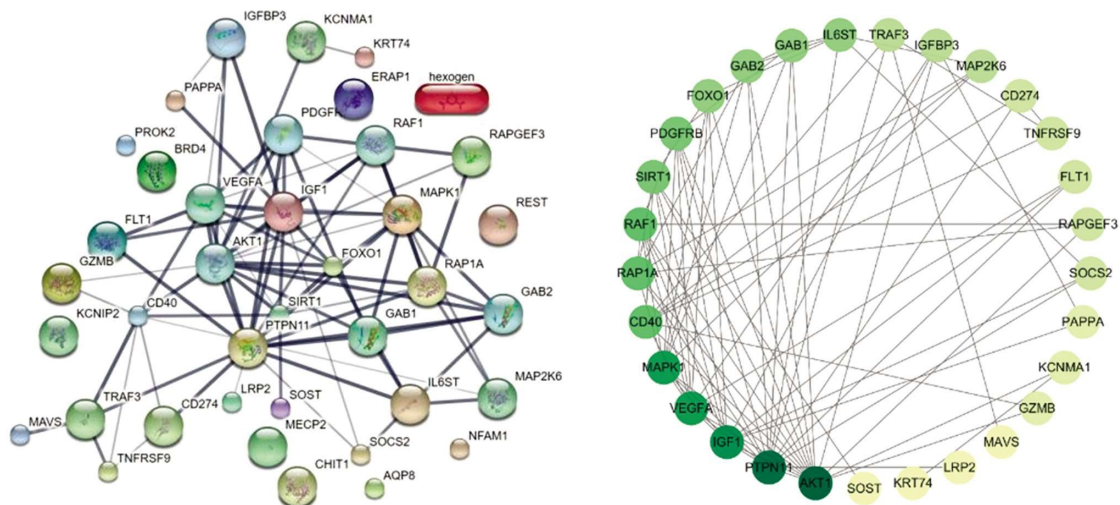


图 3 干预靶点蛋白质 - 蛋白质作用网络

Fig. 3 Protein-protein interaction network of intervention targets

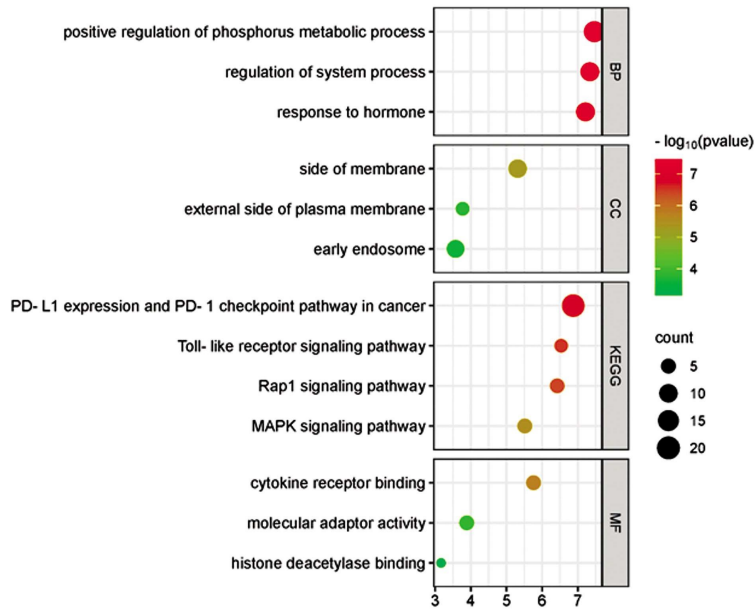


图 4 基因本体论 (GO) 和京都基因和基因组百科全书 (KEGG) 富集分析

Fig.4 Gene ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) enrichment analysis

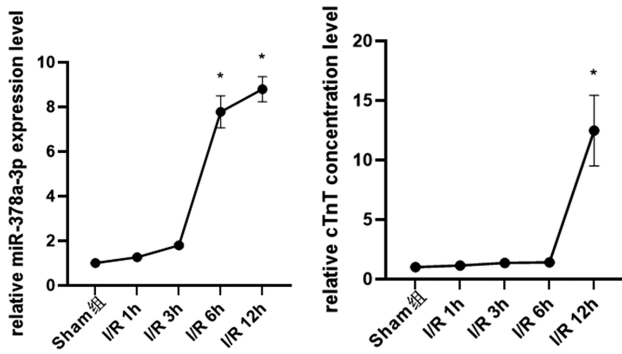


图 5 心肌缺血损伤小鼠模型各时间点 miR-378a-3p 与 cTnT 表达水平 (n=6, \*P<0.05)

Fig.5 Expression levels of miR-378a-3p and cTnT at various time points in mouse models of myocardial ischemic injury(n=6, \*P<0.05)

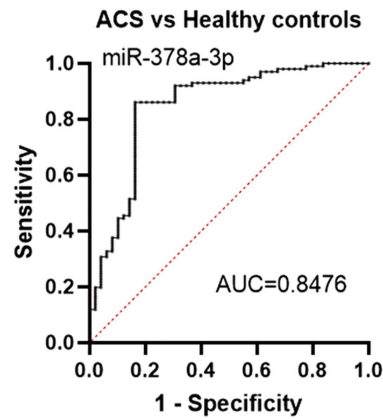


图 6 miR-378a-3p 对 ACS 的预测效能

Fig. 6 Predictive efficacy of miR-378a-3p for ACS

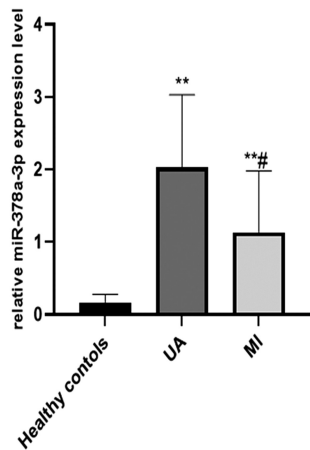


图 7 miR-378a-3p 在冠脉缺血转化过程中的表达量 (\*P<0.05,\*\*P<0.001)

Fig. 7 Expression of miR-378a-3p in the process of coronary ischemia transformation(\*P<0.05,\*\*P<0.001)

了评估<sup>[23-25]</sup>。最近有研究发现,不同 miRNAs 水平在 ACS 患者之间存在显著差异,循环中的 miR-1<sup>[26]</sup>、miR-499<sup>[27]</sup>和 miR-21<sup>[28]</sup>

等在 ACS 患者与健康体检人群的血液中表达水平有显著差异,可以用于 ACS 的早期诊断。而 miR-132、miR-150 和 miR-186 等表达水平<sup>[29]</sup>与 ACS 患者的预后相关,有利于更好地评估患者的预后,制定更个性化的治疗计划。这些发现表明,miRNAs 可能是 ACS 患者预后的潜在标志物,并且可能有助于预测心血管事件的风险。因此需要进一步探索 miRNAs 在 ACS 中的作用,并确定它们是否可以作为治疗靶点或用于改善疾病预后。

本研究通过构建基因芯片分析筛选出 miR-134、miR-199b-5p、miR-378a-3p、miR-1、miR-2、miR-133、miR-208、miR-29b 等 miRNAs 在 ACS 患者中差异表达,其中 miR-378a-3p 在 ACS 患者中表达差异最为显著,因此推测 miR-378a-3p 可能在 ACS 的发生发展中发挥重要作用,进一步采用网络药理学方法分析了 miR-378a-3p 干预心肌缺血的潜在靶点,发现 miR-378a-3p 在细胞凋亡和血管生成的过程中发挥重要作用,有作为心肌缺血标志物的可能。构建不同时间点心肌缺血损伤小鼠模型,发现 miR-378a-3p 在小鼠心肌缺血早

表 2 基线资料表

Table 2 Baseline information sheet

Baseline information	Total(n=150)	MI(n=60)	UA(n=41)	Control(n=49)	$\chi^2/H$ value	P value
Gender(Male,%)	92(61.3)	41(68.3)	23(56.1)	28(57.1)	2.076	0.374
Smoking(n,%)	55(36.7)	24(40.0)	11(26.8)	20(40.8)	2.359	0.318
Hypertension(n,%)	113(75.3)	45(75)	34(82.9)	34(69.4)	2.208	0.331
Diabetes(n,%)	48(32.0)	22(36.7)	11(26.8)	15(30.6)	1.148	0.571
Hyperlipidemia(n,%)	5(3.3)	1(1.7)	2(4.9)	2(4.1)	0.906	0.619
Atrial fibrillation(n,%)	15(10)	5(8.3)	4(9.8)	6(12.2)	0.462	0.792
Age(years)	67(60.75-74)	58.25(67-76.75)	68(62-74.5)	67(62-73)	0.052	0.974
Body mass index(kg/m <sup>2</sup> )	25.1(23.42-27.3)	23.84 (25.43-27.38)	25.71 (23.49-27.94)	24.32(23.13-26.56)	2.264	0.322
Systolic blood pressure (mmHg)	134(121.75-150)	122(131-150.75)	138 (123.5-151.5)	130(118-148.5)	2.080	0.354
Diastolic blood pressure (mmHg)	78.01±10.56	77.27±10.67	79.49±9.9	77.67±11.04	1.501	0.541
Heart rate(bpm)	78(68-86)	68(76-84)	78(71-89.5)	79(67-87)	1.850	0.397
C-reactive protein(mg/L)	1.51(0.99-3.45)	1.02(1.52-4.59)	1.69(1.38-2.47)	1.24(0.96-2.94)	1.581	0.454
White blood cell count (*10 <sup>9</sup> /L)	6.57(5.56-7.87)	5.26(6.42-7.74)	6.57(5.81-8.09)	6.84(5.83-7.98)	1.099	0.577
creatinine( $\mu$ mol/L)	73.25(61.8-91.3)	59.65(75.85-92.2)	72.6(65.85-88.5)	71.6(60.15-92.5)	0.082	0.960
Blood glucose(mmol/L)	5.32(4.76-6.32)	4.94(5.41-6.64)	5.16(4.64-6.1)	5.25(4.76-6.31)	2.904	0.234
Total cholesterol(mmol/L)	3.56(3-4.23)	2.94(3.44-4.1)	3.97(3.19-4.23)	3.51(2.93-4.5)	3.135	0.209
Triglyceride(mmol/L)	1.19(0.91-1.45)	0.92(1.21-1.44)	1.24(1.03-1.71)	1.11(0.77-1.44)	4.010	0.135
High density lipoprotein (mmol/L)	1.11(0.95-1.39)	0.91(1.09-1.37)	1.08(0.95-1.29)	1.24(1.01-1.47)	4.411	0.110
Low density lipoprotein (mmol/L)	2.16(1.57-2.86)	1.53(2.05-2.86)	2.47(1.84-2.85)	2.17(1.49-3.01)	1.140	0.566
NT-proBNP(ng/L)	129.5(64.1-317.83)	65.5(166.3-397.8)	117.4 (49.26-243.7)	128.9(58.64-411.4)	1.564	0.457
TnT (ng/mL)	0.260(0.006-0.269)	0.267 (0.261-0.289)	0.264 (0.260-0.273)	0.005(0.003-0.006)	101.066	<0.001
CK-MB (U/L)	18.07(1.24-19.30)	19.05 (18.13-21.87)	18.50 (17.99-19.61)	1.120(0.830-1.243)	100.637	<0.001

期即可检测到表达升高,且比 cTnT 表达差异出现的时间更早。鉴于这一现象,本研究设计了队列研究以分析 ACS 患者血清 miR-378a-3p 的表达,结果显示,同健康对照组比较,ACS 患者血清中的 miR-378a-3p 在发生临床症状后,在短时间内可以显著升高。进一步的研究显示,在缺血的转化过程中,根据疾病分类的不同,结果显示 miR-378a-3p 的表达趋势也不同,在 UA 和 MI 组中,miR-378a-3p 都显著上调,但 MI 组相比,UA 组表达上调更显著,提示 miR-378a-3p 在诊断和判断 ACS 的分类中有较好的价值。

综上所述,心肌缺血是 ACS 发作前的一种可逆情况,尽早诊断心肌缺血至关重要。miR-378a-3p 在 ACS 中可以作为具有高度敏感性和特异性的生物标志物,帮助快速准确地识别 ACS 的早期缺血变化。通过使用这种生物标志物预测疾病的发生,采取及时的防治措施,可有效降低 ACS 的发病率和死亡率。这

一发现为 ACS 的早期诊断和治疗提供了新的思路和方法。

#### 参考文献(References)

- [1] Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation [J]. Eur Heart J, 2021, 42(14): 1289-1367.
- [2] van Oosterhout REM, de Boer AR, Maas AHM, et al. Sex Differences in Symptom Presentation in Acute Coronary Syndromes: A Systematic Review and Meta-analysis[J]. J Am Heart Assoc, 2020, 9(9): e014733.
- [3] Tamis-Holland JE, Jneid H, Reynolds HR, et al. Contemporary Diagnosis and Management of Patients With Myocardial Infarction in the Absence of Obstructive Coronary Artery Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association [J]. Circulation, 2019, 139(18): e891-e908.

- [4] Yang N, Liu J, Liu J, et al. In-hospital outcomes of ticagrelor versus clopidogrel in patients 75 years or older with acute coronary syndrome: findings from the Improving Care for Cardiovascular Disease in China (CCC)-Acute Coronary Syndrome Project [J]. *Age Ageing*, 2022, 51(11): afac231.
- [5] Yong JW, Xing YY, Zhou MG, et al. Regional Differences in the Ratio of Observed and Expected In-hospital Mortality for Acute Coronary Syndrome Patients in China: The Improving Care for Cardiovascular Disease in China-Acute Coronary Syndrome Project Analysis [J]. *Angiology*, 2022, 73(4): 357-364.
- [6] Aronow WS. Approach to symptomatic coronary disease in the elderly: TIME to change[J]. *Lancet*, 2001, 358(9286): 945-946.
- [7] Chen L, Heikkinen L, Wang C, et al. Trends in the development of miRNA bioinformatics tools[J]. *Brief Bioinform*, 2019, 20(5): 1836-1852.
- [8] Saliminejad K, Khorram Khorshid HR, Soleymani Fard S, et al. An overview of microRNAs: Biology, functions, therapeutics, and analysis methods[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(5): 5451-5465.
- [9] Wojciechowska A, Braniewska A, Kozar-Kamińska K. MicroRNA in cardiovascular biology and disease[J]. *Adv Clin Exp Med*, 2017, 26(5): 865-874.
- [10] Diener C, Keller A, Meese E. Emerging concepts of miRNA therapeutics: from cells to clinic[J]. *Trends Genet*, 2022, 38(6): 613-626.
- [11] Nagalingam RS, Sundaresan NR, Gupta MP, et al. A cardiac-enriched microRNA, miR-378, blocks cardiac hypertrophy by targeting Ras signaling[J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(12): 5123.
- [12] Pinti MV, Hathaway QA, Hollander JM. Role of microRNA in metabolic shift during heart failure [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2017, 312(1): H33-H45.
- [13] Barut Z, Cabbar AT, Yilmaz SG, et al. Investigation of Circulating miRNA-133, miRNA-26, and miRNA-378 as Candidate Biomarkers for Left Ventricular Hypertrophy. *In Vivo*. 2021. 35(3): 1605-1610.
- [14] Yuan J, Liu H, Gao W, et al. MicroRNA-378 suppresses myocardial fibrosis through a paracrine mechanism at the early stage of cardiac hypertrophy following mechanical stress[J]. *Theranostics*, 2018, 8(9): 2565-2582.
- [15] Li Y, Yin L, Shen Y, et al. Distribution of risk factors differs from coronary heart disease and stroke in China: a national population survey[J]. *BMJ Open*, 2022, 12(11): e065970.
- [16] Sanchis-Gomar F, Perez-Quilis C, Leischik R, et al. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome [J]. *Ann Transl Med*, 2016, 4(13): 256.
- [17] Liu JD, Gong R, Xu JS, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Chinese Patients with Premature Acute Coronary Syndrome[J]. *Int Heart J*, 2023, 64(2): 128-136.
- [18] Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease[J]. *Circulation*, 2005, 111(25): 3481-3488.
- [19] Carey MG. Acute Coronary Syndrome and ST Segment Monitoring [J]. *Crit Care Nurs Clin North Am*, 2016, 28(3): 347-355.
- [20] Bhatt DL, Lopes RD, Harrington RA. Diagnosis and Treatment of Acute Coronary Syndromes: A Review [J]. *JAMA*, 2022, 327(7): 662-675.
- [21] Pourafkari L, Tajlil A, Nader ND. Biomarkers in diagnosing and treatment of acute heart failure [J]. *Biomark Med*, 2019, 13(14): 1235-1249.
- [22] Kumar A, Cannon CP. Acute coronary syndromes: diagnosis and management, part I[J]. *Mayo Clin Proc*, 2009, 84(10): 917-938.
- [23] Peng Y, Liao B, Zhou Y, et al. Ginsenoside Rb2 improves heart failure by down-regulating miR-216a-5p to promote autophagy and inhibit apoptosis and oxidative stress[J]. *J Appl Biomed*, 2023, 21(4): 180-192.
- [24] Wu YX, Xu RY, Jiang L, et al. MicroRNA-30a-5p Promotes Chronic Heart Failure in Rats by Targeting Sirtuin-1 to Activate the Nuclear Factor-kappaB/NOD-Like Receptor 3 Signaling Pathway [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2023, 37(6): 1065-1076.
- [25] Zhu W, Wang Q, Zhang J, et al. Exosomes derived from mir-214-3p overexpressing mesenchymal stem cells promote myocardial repair [J]. *Biomater Res*, 2023, 27(1): 77.
- [26] Ewelina K, Eljaszewicz A, Kazimierz R, et al. Altered microRNA dynamics in acute coronary syndrome [J]. *Postepy Kardiologii Interwencyjnej*, 2020, 16(3): 287-293.
- [27] Wang W, Li T, Gao L, et al. Diagnostic and prognostic impact of circulating microRNA-208b and microRNA-499 in patients with acute coronary syndrome[J]. *Biomark Med*, 2020, 14(2): 87-95.
- [28] He W, Zhu L, Huang Y, et al. The relationship of MicroRNA-21 and plaque stability in acute coronary syndrome[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(47): e18049.
- [29] Navickas R, Gal D, Laucevičius A, et al. Identifying circulating microRNAs as biomarkers of cardiovascular disease: a systematic review[J]. *Cardiovasc Res*, 2016, 111(4): 322-337.

(上接第 2168 页)

- [23] 刘海平, 赵学凌, 吴雪梅, 等. 巨噬细胞炎症蛋白 1 $\alpha$  在小鼠深静脉血栓模型中的表达及其意义 [J]. *重庆医学*, 2013, 42(4): 367-369, 372.
- [24] 田丁元, 党连生. MIP-1 $\alpha$ , DFR 对老年卧床静脉血栓栓塞症的预测价值[J]. *天津医药*, 2019, 47(9): 966-970.
- [25] 刘莹, 陈卓, 赵晴, 等. 巨噬细胞炎症蛋白 1- $\alpha$ 、同型半胱氨酸在预测卧床卒中患者下肢深静脉血栓形成中的价值分析[J]. *中国实验诊断学*, 2020, 24(7): 1078-1081.
- [26] Najem MY, Couturaud F, Lemarié CA. Cytokine and chemokine regulation of venous thromboembolism[J]. *J Thromb Haemost*, 2020, 18(5): 1009-1019.
- [27] 王子莲, 耿慧珍, 赵先兰, 等. 中国九家医院孕产妇静脉血栓栓塞症的发病现状及危险因素调查 [J]. *中华妇产科杂志*, 2020, 55(10): 667-672.
- [28] 张秀双, 李晓光, 曹秀玲, 等. 蛛网膜下腔麻醉在剖宫产麻醉中的应用效果及对泌乳素、IL-10 及循环系统的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2022, 22(4): 660-664.