

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.19.021

血清 LncRNA KCNQ1OT1 和 LncRNA MALAT1 水平与短暂性脑缺血发作患者颈动脉不稳定斑块形成的关系研究*

董小雪 秦建宏 张英 贾俊栋 高莹 房婷平[△]

(河北省邯郸市中心医院神经内科 河北 邯郸 056000)

摘要 目的: 探讨血清长链非编码核糖核酸 (LncRNA) 钾电压门控通道亚家族 Q 成员 1 反链/反义转录物 1 (KCNQ1OT1) 和 LncRNA 肺腺癌转移相关转录本 1 (MALAT1) 水平与短暂性脑缺血发作 (TIA) 患者颈动脉不稳定斑块形成的关系。**方法:** 选取 2021 年 1 月~2023 年 1 月我院收治的 117 例 TIA 患者, 根据不稳定颈动脉斑块形成情况分为形成组、未形成组, 分别为 57 例、60 例。比较两组患者血清 LncRNA KCNQ1OT1 和 LncRNA MALAT1 水平和其他临床资料。通过多因素 Logistic 回归分析 TIA 患者颈动脉不稳定斑块形成的影响因素。**结果:** 形成组患者吸烟史、饮酒史、高血压占比和血清 LncRNA KCNQ1OT1、LncRNA MALAT1 水平高于未形成组 ($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示, 吸烟史、饮酒史和血清 LncRNA KCNQ1OT1、LncRNA MALAT1 水平是 TIA 患者颈动脉不稳定斑块形成的独立危险因素 ($P<0.05$)。**结论:** 血清 LncRNA KCNQ1OT1 和 LncRNA MALAT1 水平在颈动脉不稳定斑块形成的 TIA 患者中异常升高, 是 TIA 患者颈动脉不稳定斑块形成的独立危险因素。

关键词: 短暂性脑缺血发作; LncRNA KCNQ1OT1; LncRNA MALAT1; 不稳定斑块

中图分类号: R743 文献标识码: A 文章编号: 1673-6273(2024)19-3682-03

Relationship between Serum LncRNA KCNQ1OT1 and LncRNA MALAT1 Levels and Carotid Unstable Plaque Formation in Patients with Transient Ischemic Attack*

DONG Xiao-xue, QIN Jian-hong, ZHANG Ying, JIA Jun-dong, GAO Ying, FANG Ping-ping[△]

(Department of Internal Medicine-Neurology, Hebei Handan Central Hospital of Hebei Province, Handan, Hebei, 056000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship between serum long non-coding ribonucleic acid (LncRNA) potassium voltage-gated channel subfamily Q member 1 antisense/antisense transcript 1 (KCNQ1OT1) and LncRNA lung adenocarcinoma metastasis-associated transcript 1 (MALAT1) levels and carotid unstable plaque formation in patients with transient ischemic attack (TIA). **Methods:** A total of 117 TIA patients admitted to our hospital from January 2021 to January 2023 were selected, according to the formation of unstable carotid plaque, they were divided into formed and unformed groups, 57 and 60 cases, respectively. Serum LncRNA KCNQ1OT1 and LncRNA MALAT1 levels and other clinical data were compared between both groups. The influencing factors of carotid artery unstable plaque formation in TIA patients were analyzed by multivariate Logistic regression. **Results:** The history of smoking, history of drinking, proportion of hypertension and serum LncRNA KCNQ1OT1 and LncRNA MALAT1 levels in formed group were higher than those of the unformed group ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that history of smoking, history of drinking, serum LncRNA KCNQ1OT1 and LncRNA MALAT1 levels were independent risk factors for carotid unstable carotid plaque formation in patients with TIA ($P<0.05$). **Conclusion:** The levels of serum LncRNA KCNQ1OT1 and LncRNA MALAT1 are abnormally high in TIA patients with unstable carotid plaques, and they are independent risk factors for the formation of unstable carotid plaques in TIA patients.

Key words: Transient ischemic attack; LncRNA KCNQ1OT1; LncRNA MALAT1; Unstable plaque

Chinese Library Classification (CLC): R743 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2024)19-3682-03

前言

短暂性脑缺血发作 (TIA) 是脑血管病常见的类型之一, 颈

动脉粥样硬化 (AS) 参与 TIA 发生发展, AS 斑块不稳定是 TIA 进展为急性缺血性卒中 (AIS) 的重要原因^[1]。因此准确预测 TIA 患者颈动脉斑块不稳定形成, 对降低 TIA 患者 AIS 风险非

* 基金项目: 河北省重点研发计划项目 (21377870D); 邯郸市科学技术研究与发展计划项目 (2242083081ZC)

作者简介: 董小雪 (1984-), 女, 硕士, 主治医师, 研究方向: 脑血管病诊治, E-mail: xue17731056787@163.com

[△] 通讯作者: 房婷平 (1984-), 女, 硕士, 副主任医师, 研究方向: 脑血管病诊治, E-mail: fangpingping01@sina.com

(收稿日期: 2024-02-12 接受日期: 2024-02-28)

常重要。研究表明,长链非编码核糖核酸(LncRNA)在AS斑块不稳定破裂中扮演重要角色^[2]。钾电压门控通道亚家族Q成员1反链/反义转录物1(KCNQ1OT1)和肺腺癌转移相关转录本1(MALAT1)是新近发现的LncRNA,二者均参与炎症反应和氧化应激过程,有研究表明二者可能通过介导炎症反应参与AIS发生发展^[3,4]。本研究探讨血清LncRNA KCNQ1OT1、LncRNA MALAT1水平与TIA患者颈动脉不稳定斑块形成的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取我院2021年1月~2023年1月收治的117例TIA患者,女52例、男65例;年龄范围44~86岁,平均(61.79±6.94)岁。TIA患者纳入标准:(1)符合TIA诊断标准^[5];(2)临床资料完整。排除标准:(1)既往脑血管疾病史;(2)近2个月内使用用降脂或抗凝药;(3)合并自身免疫性疾病;(4)恶性肿瘤患者;(5)血液系统疾病。本研究经我院伦理委员会批准进行。

1.2 方法

1.2.1 血清LncRNA KCNQ1OT1和LncRNA MALAT1水平检测 采集TIA患者入院时3 mL静脉血,离心处理收集上层血清。使用TRIzol试剂盒从血清中分离总RNA,紫外光分度计确定RNA合格后,使用Takara反转录试剂盒将其逆转录为cRNA。然后使用实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)试剂盒通过qRT-PCR检测血清LncRNA KCNQ1OT1和LncRNA MALAT1水平。

1.2.2 资料收集 收集TIA患者年龄、性别、饮酒史、吸烟史、基础疾病(高脂血症、糖尿病、高血压)、入院时血脂四项[总胆固醇、三酰甘油、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)]等资料。

1.3 分组及不稳定斑诊断标准

使用彩色多普勒超声诊断仪对TIA患者行颈动脉超声检查,测量颈动脉内中膜厚度并观察动脉斑块形态。不稳定斑块定义为:(1)溃疡型斑块或斑块破裂;(2)斑块内出血或大的脂质核心;(3)血管成膜提示斑块内新生血管存在(高回声光点从外膜到斑块内)。根据是否发生不稳定颈动脉斑块分为形成组、未形成组。

1.4 统计学方法

采用SPSS26.0统计学软件进行数据处理。计量资料采用t检验,以 $\bar{x} \pm s$ 表示;计数资料采用 χ^2 检验,以例(%)表示;采用多因素Logistic回归分析TIA患者颈动脉不稳定斑块形成的影响因素; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清LncRNA KCNQ1OT1、LncRNA MALAT1水平和临床资料比较

117例TIA患者中不稳定斑块形成患者有57例,发生率为48.72%(57/117)。根据不稳定颈动脉斑块形成情况分为形成组(n=57)和未形成组(n=60)。形成组患者吸烟史、饮酒史、高血压占比和血清LncRNA KCNQ1OT1、LncRNA MALAT1水平高于未形成组($P < 0.05$)。见表1。

表1 两组血清LncRNA KCNQ1OT1、LncRNA MALAT1水平和临床资料比较

Table 1 Comparison of serum LncRNA KCNQ1OT1 and LncRNA MALAT1 levels and clinical data between the two groups

Factor	formed group(n=57)	Unformed group(n=60)	χ^2/t	P	
Gender[n(%)]	Male	32(56.14)	33(55.00)	0.015	0.901
	Female	25(43.86)	27(45.00)		
Age(years, $\bar{x} \pm s$)	63.02± 6.18	60.62± 7.46	1.891	0.061	
History of smoking[n(%)]	27(47.37)	17(28.33)	6.356	0.012	
History of Drinking[n(%)]	22(38.60)	11(18.33)	5.927	0.015	
Complication [n(%)]	Diabetes	24(42.11)	18(30.00)	1.861	0.172
	Hypertension	43(75.44)	33(55.00)	5.364	0.021
	Hyperlipidemia	11(19.30)	7(11.67)	1.308	0.253
Total cholesterol(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	5.02± 1.15	4.81± 1.21	0.961	0.338	
Triacylglycerol(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.53± 0.70	1.34± 0.49	1.708	0.090	
HDL-C(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.10± 0.41	1.17± 0.34	-1.007	0.316	
LDL-C(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	2.84± 0.72	2.74± 0.68	0.755	0.452	
LncRNA KCNQ1OT1($\bar{x} \pm s$)	1.55± 0.32	1.19± 0.32	6.082	<0.001	
LncRNA MALAT1($\bar{x} \pm s$)	2.78± 0.55	2.14± 0.55	6.291	<0.001	

2.2 TIA患者颈动脉不稳定斑块形成的多因素Logistic回归分析

以吸烟史(赋值:有/无=1/0)、饮酒史(赋值:有/无

=1/0)、高血压(赋值:有/无=1/0)、和血清LncRNA KCNQ1OT1、LncRNA MALAT1水平(赋值:均原值录入)为自变量,颈动脉不稳定斑块是否形成(赋值:是/否=1/0)为因变

量,建立多因素 Logistic 回归模型。结果显示:吸烟史、饮酒史 患者颈动脉不稳定斑块形成的独立危险因素($P<0.05$)。见表2。和血清 LncRNA KCNQ1OT1、LncRNA MALAT1 水平是 TIA

表 2 TIA 患者颈动脉不稳定斑块形成的多因素 Logistic 回归分析
Table 2 Multivariate Logistic regression analysis of the formation of unstable carotid plaques in TIA patients

Variable	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
History of smoking	1.128	0.544	4.295	0.038	3.091	1.063~8.985
History of Drinking	0.916	0.456	4.047	0.044	2.500	1.024~6.105
Hypertension	1.029	0.580	3.147	0.076	2.799	0.898~8.727
LncRNA KCNQ1OT1	0.044	0.011	16.329	<0.001	1.045	1.023~1.068
LncRNA MALAT1	0.223	0.059	14.068	<0.001	1.249	1.112~1.403

3 讨论

AS 是多因素参与的复杂过程,炎症反应能引起斑块破裂和血栓形成;氧化应激反应可降解斑块外基质使纤维帽变薄,增加斑块不稳定性^[6]。LncRNA KCNQ1OT1 是位于人染色体 11p15.5 中的一个 LncRNA,LncRNA KCNQ1OT1 异常表达能促进炎症反应和氧化应激过程^[7];LncRNA MALAT1 能调控多种靶基因参与炎症反应和氧化应激过程^[8]。上述研究表明,LncRNA KCNQ1OT1 和 LncRNA MALAT1 异常表达与炎症反应和氧化应激密切相关。同时 Xu 等^[9]实验报道,敲除 LncRNA KCNQ1OT1 能靶向 miR-1/ 肿瘤坏死因子 α 诱导蛋白 137 轴抑制炎症反应和氧化应激,进而抑制 AS 发生发展。Wang 等^[10]实验报道,敲除 LncRNA MALAT1 能靶向 miR-181b/ 高迁移率组蛋白抑制内皮细胞炎症反应和氧化应激,进而抑制 AS 发生发展。然而关于 LncRNA KCNQ1OT1、LncRNA MALAT1 与 TIA 患者颈动脉不稳定斑块形成的关系尚未可知。本研究结果显示,形成组血清 LncRNA KCNQ1OT1、LncRNA MALAT1 水平升高,是颈动脉不稳定斑块形成的独立危险因素。说明血清 LncRNA KCNQ1OT1、LncRNA MALAT1 水平升高参与 TIA 发生,并会增加 TIA 患者颈动脉不稳定斑块形成风险。其原因可能是血清 LncRNA KCNQ1OT1、LncRNA MALAT1 水平升高能调控多种靶基因促进炎症反应和氧化应激发展,通过降低斑块纤维帽抗张强度和降解斑块外基质,使斑块纤维帽机械稳定性丧失和纤维帽变薄,导致颈动脉不稳定斑块形成风险增加^[11,12]。

综上所述,TIA 患者血清 LncRNA KCNQ1OT1 和 LncRNA MALAT1 水平升高,是颈动脉不稳定斑块形成的独立危险因素,可作为评估颈动脉不稳定斑块形成的辅助手段。

参考文献(References)

[1] 刘辉,董爱勤,侯丽颖,等. 3.0 T HR-MRI 评估椎-基底动脉粥样硬化斑块在 TIA 病情发展中的价值[J]. 脑与神经疾病杂志, 2020, 28(06): 337-341.
[2] 韩同磊,孙羽东,魏小龙,等. 长链非编码 RNA 在动脉粥样硬化及

斑块稳定性中的研究进展 [J]. 中国血管外科杂志 (电子版), 2019, 11(1): 66-69.
[3] 于诗嘉. KCNQ1OT1 调控 miR-200a/FOXO3/ATG7 介导急性缺血性脑卒中的分子机制研究[D]. 中国医科大学, 2019.
[4] Fathy N, Kortam MA, Shaker OG, et al. Long noncoding RNAs MALAT1 and ANRIL gene variants and the risk of cerebral ischemic stroke: An association study [J]. ACS Chem Neurosci, 2021, 12(8): 1351-1362.
[5] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国各类主要脑血管病诊断要点 2019 [J]. 中华神经科杂志, 2019, 52(9): 710-715.
[6] 胡昊,李茜楠,王腾玉,等. 动脉粥样硬化不稳定斑块的蛋白质组学研究的进展[J]. 心血管康复医学杂志, 2022, 31(03): 354-357.
[7] Xin H, Li C, Cai T, et al. LncRNA KCNQ1OT1 contributes to hydrogen peroxide-induced apoptosis, inflammation, and oxidative stress of cardiomyocytes via miR-130a-3p/ZNF791 axis [J]. Cell Biol Int, 2022, 46(12): 2018-2027.
[8] Ou M, Zhao H, Ji G, et al. Long noncoding RNA MALAT1 contributes to pregnancy-induced hypertension development by enhancing oxidative stress and inflammation through the regulation of the miR-150-5p/ET-1 axis[J]. FASEB J, 2020, 34(5): 6070-6085.
[9] Xu C, Chen L, Wang RJ, et al. LncRNA KCNQ1OT1 knockdown inhibits ox-LDL-induced inflammatory response and oxidative stress in THP-1 macrophages through the miR-137/TNFAIP1 axis [J]. Cytokine, 2022, 155(7): 155912.
[10] Wang L, Qi Y, Wang Y, et al. LncRNA MALAT1 suppression protects endothelium against oxLDL-induced inflammation via inhibiting expression of miR-181b target gene TOX [J]. Oxid Med Cell Longev, 2019, 12(6): 8245810.
[11] Yu S, An J, Sun R, et al. LncRNA KCNQ1OT1 predicts further cerebral events in patients with transient ischemic attack [J]. Front Pharmacol, 2022, 13(10): 961190.
[12] Shi Z, Zheng Z, Lin X, et al. Long noncoding RNA MALAT1 regulates the progression of atherosclerosis by miR-330-5p/NF- κ B signal pathway[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2021, 78(2): 235-246.