

## · 论著 ·

ST 段抬高型心肌梗死患者循环  
微 RNA-92a 表达的研究

王虹 林英忠 陆红梅 周莹 罗程 陆山河 赵林 刘斐

**【摘要】** 目的 了解微 RNA-92a(miR-92a)在 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)发生发展中的表达,以及经皮冠状动脉介入治疗(PCI)对循环 miR-92a 表达的影响,探讨 miR-92a 在冠心病临床应用中的可能性。方法 82 例 STEMI 患者及 116 例慢性稳定型心绞痛(SAP)患者按照是否接受 PCI 治疗分为 STEMI 行 PCI 治疗组(58 例)、STEMI 未行 PCI 治疗组(24 例)及 SAP 未行 PCI 治疗组(116 例)3 组,分析比较其循环 miR-92a 表达的差异。结果 STEMI 未行 PCI 患者入院次日循环 miR-92a 表达水平高于 SAP 未行 PCI 者( $0.2869 \pm 0.8167$  比  $-0.0555 \pm 0.9855$ ,  $P=0.121$ )。PCI 治疗 24 h 后 STEMI 行 PCI 患者循环 miR-92a 表达水平低于 STEMI 未行 PCI 者( $-0.0324 \pm 0.9563$  比  $0.2869 \pm 0.8167$ ,  $P=0.156$ )。SAP 未行 PCI 患者出院存活率显著高于 STEMI 未行 PCI 者(100.0% 比 75.0%,  $P=0.001$ ),STEMI 行 PCI 患者出院存活率高于 STEMI 未行 PCI 者(89.7% 比 75.0%,  $P=0.088$ )。结论 STEMI 患者循环 miR-92a 表达增高,PCI 治疗能降低 STEMI 患者循环 miR-92a 表达,miR-92a 表达下调的 STEMI 患者出院时存活率高于表达上调的 STEMI 患者。miR-92a 很可能具有用于诊断或评估 STEMI 危险度、提高急性心肌梗死高危患者筛选的敏感性、准确性以及进行干预治疗的临床实际应用价值。

**【关键词】** 微 RNA-92a; ST 段抬高型心肌梗死; 心绞痛,稳定型,慢性; 循环; 微 RNA-92a 表达下调

**Circulating microRNA-92a in patients with ST-segment elevation myocardial infarction** WANG Hong\*, LIN Ying-zhong, LU Hong-mei, ZHOU Ying, LUO Cheng, LU Shan-he, ZHAO Lin, LIU Fei. \* Department of Cardiovascular Disease, Guangxi People's Hospital, Nanning 530021, Guangxi, China  
Corresponding author: LIN Ying-zhong, Email: yingzhonglin@126.com

**【Abstract】** **Objective** To examine the expression of circulating microRNA-92a (miR-92a) in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI), and the impact of percutaneous coronary intervention (PCI) on such expression. **Methods** The level of circulating miR-92a was measured in three groups of patients: 58 STEMI patients received PCI, 24 STEMI patients received no PCI, and 116 patients with stable angina pectoris (SAP) without PCI. **Results** On the day next to admission, STEMI patients received no PCI were found to have higher level of circulating miR-92a as compared to SAP patients without PCI ( $0.2869 \pm 0.8167$  vs.  $-0.0555 \pm 0.9855$ ,  $F=2.438$ ,  $P=0.121$ ). Twenty-four hours after the PCI, the level of circulating miR-92a in STEMI patients received the procedure was lower than those without it ( $-0.0324 \pm 0.9563$  vs.  $0.2869 \pm 0.8167$ ,  $F=2.054$ ,  $P=0.156$ ). The SAP patients (without PCI) had higher survival rate as compared to the STEMI patients without PCI (100.0% vs. 75.0%  $P=0.001$ ), and the survival rate in STEMI patients received PCI was higher than those without it (89.7% vs. 75.0%,  $P=0.088$ ). **Conclusions** In STEMI patients, the expression of circulating miR-92a is up-regulated. PCI therapy may suppress such up-regulation. Survival rate is higher in patients showing down-regulation of miR-92a. Our data suggest that miR-92a might have potential for diagnosis and therapeutic application in the prevention and treatment of STEMI.

**【Key words】** MicroRNA-92a; ST-segment elevation myocardial infarction; Stable angina pectoris; Circulating; Down-regulation of microRNA-92a

目前,急性心肌梗死(AMI)是造成人类死亡的主要原因之一<sup>[1]</sup>。根据世界卫生组织(WHO)的统

计,每年有超过 300 万人发生 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI),超过 400 万人发生非 STEMI<sup>[1]</sup>。人口老龄化及肥胖、代谢综合征等合并症更增加了这种缺血性心脏病的发病率和病死率。尽管及时再灌注治疗能显著提高 AMI 患者的存活率,但冠心病仍是全球人类致死及致残的主要原因。为进一步改善传统的诊疗方案,需要进一步明确疾病发生发展的分子水平机制及病理生理特点。

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2011.12.004

基金项目,广西省医药卫生重点科研课题(2010026)

作者单位,530021 南宁,广西壮族自治区人民医院心内科(王虹、林英忠、陆红梅、罗程、陆山河),中心实验室(周莹、赵林),实验中心(刘斐)

通信作者,林英忠,Email,yingzhonglin@126.com

微 RNA (microRNAs, miRNAs) 是近年发现的小的内生性单股无编码、且由 18~24 个核苷酸组成的 RNA, 是基因表达的重要调节器。成熟的单股 miRNAs 进入 RNA 诱导沉默复合物 (RISC)<sup>[2]</sup>; miRNAs 通过碱基配对嵌入 RISC 中并与目标信使 RNA (messenger RNAs, mRNAs) 结合使其翻译减少或降解, 从而调控基因的表达<sup>[3]</sup>。mRNAs 还能直接抑制数百种基因的表达, 从而直接或间接地调控蛋白的合成, 进而调控众多的生理和病理生理过程<sup>[4]</sup>。miR-17~92 簇是一种多顺反子的 miRNAs 基因, 编码 miR-17、miR-18a、miR-19a、miR-19b、miR-20a 和 miR-92a。目前发现这类 miRNAs 可调节心脏的形成、内皮细胞的增殖及血管形成<sup>[5]</sup>。其中, miR-92a 是首先被发现可以通过控制内皮细胞生长、迁徙、凋亡、管样结构形成, 介导新生血管的形成; 体内及体外实验还发现, miR-92a 可以抑制血管的形成; 且在缺血小鼠模型中发现 miR-92a 可以控制新生血管的形成<sup>[6]</sup>。

本研究中主要分析比较 STEMI、慢性稳定型心绞痛 (SAP) 及经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 与循环 miR-92a 表达的关系, 了解 miR-92a 在 STEMI 发生发展中的表达, 以及 PCI 对循环 miR-92a 表达的影响, 探讨 miR-92a 在冠心病临床应用的可能性。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象:** 选择 2010 年 3 月至 2011 年 3 月在广西壮族自治区人民医院心内科住院、且同意入组本试验的 STEMI 患者 82 例及 SAP 患者 116 例。STEMI 诊断依据: 持续心前区疼痛大于 30 min; 连续两个导联 ST 段抬高, 肢体导联  $\geq 1$  mm, 胸前导联  $\geq 3$  mm; 或者出现新发的左束支传导阻滞; 心肌酶谱增高并确诊。SAP 是指心绞痛发作的程度、频度、性质及诱发因素在数周内无显著变化。本研究经医院伦理委员会审议后同意实施, 患者均签署知情同意书。

STEMI 患者中除 24 例 (男 16 例、女 8 例, 平均年龄  $(68.58 \pm 12.95)$  岁) 因非疾病原因只接受药物治疗而不接受 PCI 治疗外; 其余 58 例 (男 48 例、女 10 例, 平均年龄  $(58.34 \pm 11.89)$  岁) 患者均在发病 24 h 内接受 PCI 治疗, 其中 14 例行血栓抽吸术后再行支架植入术。116 例 SAP 患者 (男 88 例、女 28 例, 平均年龄  $(61.62 \pm 10.77)$  岁) 取样测定循环 miR-92a 时, 均尚未接受 PCI 治疗。将入组患者按治疗分为 STEMI 行 PCI 治疗组 (STEMI+PCI 组)、STEMI 未行 PCI 治疗组 (STEMI-PCI 组) 及 SAP

未行 PCI 治疗组 (SAP-PCI 组) 3 组。分析循环 miR-92a 的变化。

## 1.2 研究方法

**1.2.1 材料:** TRIzol 试剂盒购自美国 Invitrogen 公司, miR-92a、内参基因 snRNA U6 引物以及 All-in-One miRNA 定量聚合酶链反应 (PCR) 检测试剂盒购自美国 GeneCopoeia 公司, 细胞梯度分离液 (Ficoll-Paque) 购自美国 Sigma 公司。

**1.2.2 外周血单个核细胞 (PBMCs) 分离:** STEMI 患者入院后如行急诊 PCI 治疗, 于治疗后次日晨抽外周静脉血 10 ml (即 PCI 治疗后 24 h 内), 其他患者均在入院后次日晨抽血, 与等量含肝素的磷酸盐缓冲液 (PBS) 混匀后, 加入 1.077 g/ml 的 Ficoll-Paque 分离液离心 30 min, 吸取中间界面的白色絮状单核细胞层, 再加入 PBS 并离心, 去除残留的 Ficoll-Paque 分离液。

**1.2.3 总 RNA (tRNA) 抽提:** 在 PBMCs 中加入 TRIzol 裂解, 按产品说明书一步法抽提 tRNA。

**1.2.4 反转录及实时聚合酶链反应 (RT-PCR) 检测 miR-92a:** 使用 All-in-One miRNA 定量 PCR 检测试剂盒, 按说明书步骤进行操作, 采用罗氏 Lightcycler 荧光实时定量 PCR 仪对目的基因 miR-92a 的表达进行特异性检测。反应条件为: 95 °C 10 min, 95 °C 10 s, 之后每 20 s 降低 2 °C, 直至 72 °C 10 s, 共进行 40 个循环, 在循环结束后即进行溶解曲线分析。每个样本经双孔重复。人 miR-92a 基因引物序列为 5'-UAAUGCACUUGUCCCGGCCUGU-3', snRNA U6 引物序列为 5'-CAAGGATGACACGCAAATTCG-3', 产物经溶解曲线单峰验证, 于 T 阶段采集信号获得 Ct 值, 以上由经验丰富的 PCR 实验技师专人操作, 采用双盲法, 计算测试基因与内参基因 snRNA U6 的比值作为相对量。

**1.2.5 荧光定量 RT-PCR 结果分析:** 结合扩增曲线及溶解曲线分析, 排除不合适的扩增样本, 将符合要求的 miR-92a 及 snRNA U6 荧光定量 RT-PCR 原始数据 (采用系统自动分析获取 Ct 值) 取两次的平均值, 用  $2^{-\Delta\Delta C_t}$  法计算 miR-92a 的表达量。

**1.3 统计学处理:** miR-92a 反转录及 RT-PCR 检测结果均值为 55.403, 均值的 95% 可信区间 (95% CI) 为 32.370~78.437, 偏度 4.880, 峰度 27.780。正态性检验 Kolmogorov-Smirnova 0.361,  $P < 0.001$ ; Shapiro-Wilk 0.386,  $P < 0.001$ , 呈正偏态分布。miR-92a 反转录及 RT-PCR 检测结果经 Johnson 转换后均值为 0.000 671, 均值的 95% CI

为-0.144~0.145,偏度-0.124,峰度-0.007。正态性检验 Kolmogorov-Smirnova 0.052,  $P=0.20$ ; Shapiro-Wilk 0.989,  $P=0.233$ ,呈正态分布。将 miR-92a 的表达量以经 Johnson 转换后的数值表示。使用 SPSS 17.0 软件进行统计分析,计数资料用  $\chi^2$  检验,计量资料以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,用  $F$  检验,  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 各组一般资料及 miR-92a 表达比较:**表 1 显示,除 STEMI+PCI 组与 STEMI-PCI 组年龄、高血压病史,以及 STEMI-PCI 组与 SAP-PCI 组年龄、合并高血脂、既往 AMI/PCI 史病例构成差异有统计学意义(均  $P<0.05$ )外,3 组患者间其他临床特征均无明显差异。分析一般资料中有显著差异项 3 组患者循环 miR-92a 表达结果(表 2)可见,除 STEMI-PCI 组与 SAP-PCI 组有 AMI/PCI 史患者 miR-92a 表达差异有统计学意义( $P<0.01$ )外,余各组间差异均无统计学意义。说明 3 组患者一般临床特征大体相似,循环 miR-92a 表达基本具有可比性。

**2.2 3 组患者循环 miR-92a 表达(表 3):**STEMI-

PCI 患者入院次日循环 miR-92a 表达水平高于 SAP-PCI 患者( $P=0.121$ )。PCI 治疗 24 h 后 STEMI+PCI 患者循环 miR-92a 表达水平低于 STEMI-PCI 患者( $P=0.156$ )。表明 STEMI 患者循环 miR-92a 表达增高,PCI 治疗可降低 STEMI 患者循环 miR-92a 表达。

**2.3 miR-92a 表达水平与出院存活率比较(表 4):**SAP-PCI 患者出院存活率显著高于 STEMI-PCI 患者( $P=0.001$ ),STEMI+PCI 患者出院存活率高于 STEMI-PCI 患者( $P=0.088$ )。而 STEMI-PCI 患者 miR-92a 表达水平高于 STEMI+PCI 患者和 SAP-PCI 患者。表明 miR-92a 表达水平低的 STEMI 患者出院存活率高于 miR-92a 表达水平高的 STEMI 患者。

表 4 3 组患者出院存活情况比较

组别	例数	存活[例(%)]	死亡[例(%)]
STEMI+PCI 组	58	52(89.7)	6(10.3)
STEMI-PCI 组	24	18(75.0)	6(25.0)
SAP-PCI 组	116	116(100.0) <sup>a</sup>	0(0) <sup>a</sup>

注,STEMI,ST 段抬高型心肌梗死,PCI,经皮冠状动脉介入治疗,SAP,慢性稳定型心绞痛,与 STEMI-PCI 组比较,<sup>a</sup> $P<0.01$

表 1 3 组患者一般资料比较

组别	例数	男性 [例(%)]	年龄≥75 岁 [例(%)]	合并症[例(%)]			既往史及家族史[例(%)]		
				高血脂	糖尿病	高血压	冠心病	AMI/PCI	吸烟
STEMI+PCI 组	58	48(82.76)	8(13.79)	4(6.90)	14(24.14)	30(51.72)	6(10.34)	6(10.34)	22(37.93)
STEMI-PCI 组	24	16(66.67)	8(33.33) <sup>a</sup>	0(0)	6(25.00)	18(75.00) <sup>a</sup>	0(0)	6(25.00)	6(25.00)
SAP-PCI 组	116	88(75.86)	14(12.07) <sup>b</sup>	26(22.41) <sup>b</sup>	30(25.86)	70(60.34)	4(3.45)	60(51.72) <sup>b</sup>	40(34.48)

注,STEMI,ST 段抬高型心肌梗死,PCI,经皮冠状动脉介入治疗,SAP,慢性稳定型心绞痛,AMI,急性心肌梗死,与 STEMI+PCI 组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与 STEMI-PCI 组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$

表 2 3 组患者一般资料有显著差异的项目中循环 miR-92a 表达比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	miR-92a		无高血脂 miR-92a	miR-92a		miR-92a	
	<75 岁	≥75 岁		有高血压	无高血压	有 AMI/PCI 史	无 AMI/PCI 史
STEMI+PCI 组	0.045±1.021(50)	0.048±0.373(8)		-0.043±0.918(30)	-0.020±1.012(28)		
STEMI-PCI 组	0.266±0.648(16)	0.328±1.134(8)	0.286±0.816(24)	-0.239±0.911(18)	0.431±0.458(6)	1.204±0.322(6)	-0.018±0.689(18)
SAP-PCI 组	-0.119±0.987(102)	0.444±0.857(14)	-0.042±0.952(90)	-0.049±0.994(70)	-0.065±0.985(46)	0.041±0.987(60) <sup>a</sup>	-0.162±0.984(56)

注,各值为经 Johnson 转化后的相对表达量;miR-92a,微 RNA-92a,STEMI,ST 段抬高型心肌梗死,PCI,经皮冠状动脉介入治疗,SAP,慢性稳定型心绞痛,AMI,急性心肌梗死,与 STEMI-PCI 组比较,<sup>a</sup> $P<0.01$ ;括号内为病例数;空白代表未测

表 3 3 组患者循环 miR-92a 表达的统计学指标比较

组别	例数	$\bar{x}$	$s$	$s_x$	$M$	$\bar{x}$ 的 95%CI	$F$ 值	$P$ 值
STEMI+PCI 组	58	-0.032 4	0.956 3	0.125 5	-0.069 8	-0.283 9~0.218 9	2.054	0.156
STEMI-PCI 组	24	0.286 9	0.816 7	0.166 7	0.205 4	-0.057 8~0.631 8	2.438	0.121
SAP-PCI 组	116	-0.055 5	0.985 5	0.105 0	-0.046 3	-0.264 3~0.153 2		

注,各值为经 Johnson 转化后的相对表达量, $\bar{x}$ ,均数, $s$ ,标准差, $s_x$ ,标准误, $M$ ,中位数,95%CI,95%可信区间

### 3 讨论

本研究显示 STEMI+PCI、STEMI-PCI 及 SAP-PCI 3 组患者一般临床资料大致相近,表明 3 组循环 miR-92a 表达差异主要源于 PCI、STEMI 与 SAP。

Bonauer 等<sup>[6]</sup>在用前降支封堵制备的鼠 AMI 模型中发现 miR-92a 上调;Wu 等<sup>[7]</sup>发现在无前向性血流的摆动剪切流时 miR-92a 过表达。本研究结果显示,STEMI-PCI 患者循环 miR-92a 表达较 SAP-PCI 的患者上调,显示 STEMI 患者循环 miR-92a 表达增高,这可能与 STEMI、SAP 发病机制不同,以及 miR-92a 作用性质有关。

SAP 患者的罪犯血管以动脉粥样硬化(AS)为主,在细胞水平,心肌氧需求增加或心肌氧供减少导致 SAP。对于血红蛋白及血氧饱和度稳定的患者,代偿性血管舒张自身调节缺陷,血管收缩可导致心肌氧供减少;心动过速、未控制的高血压、心肌收缩力增加可导致心肌氧需求增加。STEMI 过程中的梗死缺血损伤是因血栓或冠状动脉(冠脉)粥样硬化斑块急性改变引发冠脉血流供应严重受损,导致心肌缺血损伤。病理机制主要是 AS 斑块破裂或侵蚀,伴不同程度的血栓重叠形成或远端血管血栓形成。AS 血栓形成是一个源于脂质的全身免疫炎症反应,冠脉血栓下破裂斑块中炎症反应尤其频繁和强烈。许多 STEMI 患者存在全冠脉炎症表现及多发的、活化的、复杂的、迅速进展的冠脉斑块,并非单一病灶。斑块破裂、内皮系统的激活可引起微粒子及凋亡细胞的残余部分释放,进而可能引起 miRNAs 在循环血中表达升高<sup>[8]</sup>。

本研究结果显示 STEMI+PCI 患者 miR-92a 表达较 STEMI-PCI 患者下调,说明 PCI 治疗降低了 STEMI 患者的循环 miR-92a 表达。Wu 等<sup>[7]</sup>发现了固定方向的脉动剪切流可下调 miR-92a 的表达。miR-92a 被前向血流(包括稳定的层流或者脉动剪切流)在转录水平及后转录水平所高度诱导。本研究中 STEMI+PCI 患者出院存活率高于 STEMI-PCI 患者,说明及时正确的 PCI 可显著提高 STEMI 患者存活率。值得注意的是,本研究中 STEMI+PCI 患者循环 miR-92a 表达水平低于 STEMI-PCI 患者,且 miR-92a 表达水平低的 STEMI 患者出院时的存活率高于表达水平高的 STEMI 患者,提示循环 miR-92a 表达水平可能与 STEMI 疗效存在相关。Bonauer 等<sup>[6]</sup>在制备 AMI 模型后不同时间点静脉注射 miR-92a 抑制剂,发现与对照组比较,其左

心功能改善,心肌梗死面积明显减小,凋亡细胞减少,灌注外源凝集素(lectin)阳性血管增多,上述表现在梗死边界区域更为明显。应用 miR-92a 抑制剂治疗后平滑肌肌动蛋白阳性血管亦增多。在体外实验中发现,miR-92a 是内皮细胞源性血管形成抑制物,在心肌缺血或肢端缺血的小鼠动物模型中其抑制血管形成作用更明显<sup>[6]</sup>。Wu 等<sup>[7]</sup>在人脐静脉内皮细胞体外实验中发现,miR-92a 过表达可以减少抗粥样硬化血流调控性转录因子 KLF2 的表达。KLF2 是内皮系统形成及血管功能稳定的关键调控因子<sup>[9-11]</sup>。miR-92a 在其 3'UTR 端结合位点被抑制,其靶基因如内皮型一氧化氮合酶(eNOS)、血栓调节蛋白(TM)、血管性血友病因子(vWF)、胎肝激酶-1(FLK1)、酪氨酸蛋白激酶-2(Tie-2)表达减少,继而影响内皮功能<sup>[7]</sup>。KLF2 在 mRNA 及蛋白质水平调控 eNOS 及 TM<sup>[12]</sup>。TM 是由血管内皮细胞合成,并附于内皮细胞表面的单链糖蛋白,有显著的抗炎活性,可抑制白细胞黏附到激活的内皮细胞上<sup>[13]</sup>。TM 还是一种抗凝蛋白<sup>[14]</sup>,它可以与凝血酶以 1:1 的比例进行特异性结合,引起凝血酶构型改变,形成凝血酶-TM 复合物,在细胞因子 Ca 参与下特异地结合蛋白 C,并激活之,然后形成凝血酶-TM-蛋白 C 复合物,即活化蛋白 C(APC)<sup>[15]</sup>。APC 在蛋白 S 的参与下灭活因子 Va 和因子 VIIa,同时抑制纤溶酶原激活物抑制剂(PAI),发挥抗凝和促纤溶作用。当凝血酶与 TM 结合后凝血酶的促凝活性丧失,可阻止血小板聚集释放的功能,阻止纤维蛋白形成和激活因子 V 和因子 VIII,这在防止血栓形成中有重要的生理意义<sup>[16]</sup>。

综上所述,miR-92a 很可能成为 STEMI 诊断的、新的、无创的生物标记指标,具有用于诊断或评估 STEMI 危险度,提高 AMI 高危患者筛选的敏感性与准确性,以及进行干预治疗的临床实用价值。

### 参考文献

- [1] World Health Organization. Regions for health network in Europe, actions towards health equity. [2005-11-25]. [http://www.euro.who.int/\\_data/assets/pdf\\_file/0020/134390/e89941.pdf](http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0020/134390/e89941.pdf).
- [2] Gregory RI, Chendrimada TP, Cooch N, et al. Human RISC couples microRNA biogenesis and posttranscriptional gene silencing. *Cell*, 2005, 123, 631-640.
- [3] Bartel DP. MicroRNAs, genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell*, 2004, 116, 281-297.
- [4] Crosby ME, Kulshreshtha R, Ivan M, et al. MicroRNA regulation of DNA repair gene expression in hypoxic stress. *Cancer Res*, 2009, 69, 1221-1229.
- [5] Bonauer A, Dimmeler S. The microRNA-17-92 cluster, still a

- miRacle? Cell Cycle, 2009, 8, 3866-3873.
- [6] Bonauer A, Carmona G, Iwasaki M, et al. MicroRNA-92a controls angiogenesis and functional recovery of ischemic tissues in mice. Science, 2009, 324, 1710-1713.
- [7] Wu W, Xiao H, Laguna-Fernandez A, et al. Flow-dependent regulation of kruppel-like factor 2 is mediated by microRNA-92a. Circulation, 2011, 124, 633-641.
- [8] Zerneck A, Bidzhekov K, Noels H, et al. Delivery of micro RNA-126 by apoptotic bodies induces CXCL12-dependent vascular protection. Sci Signal, 2009, 2, ra81.
- [9] Atkins GB, Jain MK. Role of Kruppel-like transcription factors in endothelial biology. Circ Res, 2007, 100, 1686-1695.
- [10] Nayak L, Lin Z, Jain MK. "Go with the flow": how Kruppel-like factor 2 regulates the vasoprotective effects of shear stress. Antioxid Redox Signal, 2011, 15, 1449-1461.
- [11] Boon RA, Horrevoets AJ. Key transcriptional regulators of the vasoprotective effects of shear stress. Hamostaseologie, 2009, 29, 39-40, 41-43.
- [12] Parmar KM, Larman HB, Dai G, et al. Integration of flow-dependent endothelial phenotypes by Kruppel-like factor 2. J Clin Invest, 2006, 116, 49-58.
- [13] Wei HJ, Li YH, Shi GY, et al. Thrombomodulin domains attenuate atherosclerosis by inhibiting thrombin-induced endothelial cell activation. Cardiovasc Res, 2011, 92, 317-327.
- [14] 房巍, 郭振辉, 张保全, 等. C5a 对内皮细胞表达血栓调节蛋白的影响. 中国危重病急救医学, 2009, 21, 168-171.
- [15] 刘旭盛, 杨宗城. 血栓调节蛋白与炎症反应. 中国危重病急救医学, 2000, 12, 375-377.
- [16] Frommhold D, Tschada J, Braach N, et al. Protein C concentrate controls leukocyte recruitment during inflammation and improves survival during endotoxemia after efficient in vivo activation. Am J Pathol, 2011, 179, 2637-2650.

(收稿日期, 2011-10-08)

(本文编辑, 李银平)

## • 科研新闻速递 •

### 心率是多器官功能障碍综合征患者的独立危险因素: 一项前瞻性调查

为了证明多器官功能障碍综合征(MODS)患者 28 d 病死率增加与基础心率和发病最初 4 d 内心率的联系, 德国研究人员对 89 例 MODS 患者进行了前瞻性调查。89 例 MODS 患者急性生理学与慢性健康状况评分系统 I (APACHE I) 评分均  $\geq 20$  分, 基础心率是指患者在确诊 MODS 后 60 min 内心率值, 研究的主要指标为 28 d 病死率, 将发病 4 d 内 APACHE I 评分作为研究的第二指标, 用多参数 COX 回归分析统计心率与指标间的相关性。结果发现: 发病 28 d, 存活者与死亡者的平均基础心率分别为 83 次/min 和 92 次/min; 患者心率低于 90 次/min 和高于 90 次/min 的 28 d 病死率分别为 32% 和 61%。病死率增加的比值比(OR)为 2.3, 95% 可信区间 1.21~4.36 ( $P=0.001$ ); 此外, 发病 0~4 d, 所有患者(存活者与死亡者)心率均出现上升, 且与心率大于 90 次/min 还是小于 90 次/min 无关。研究人员认为, 心率大于 90 次/min 是 MODS 患者 28 d 病死率增加的独立危险因素。对患有心血管疾病如冠心病或慢性心力衰竭等患者, 降低心率疗法可作为治疗初期的一个目标。

姚甲瑞, 编译自《Clin Res Cardiol》, 2011-11-03(电子版); 胡森, 审校

### 左心室功能障碍和二次冠状动脉旁路移植术应用逐渐减少但重要性持续增加: 一项回顾性研究

加拿大学者研究、评价了近 18 年来接受冠状动脉旁路移植术(CABG)患者医院病死率的预估变化, 结果显示左心室功能障碍及二次 CABG 显著减少, 但与该两个危险因素相关的病死率却增加。研究者收集了 1991 年至 2008 年共 23 445 例患者的数据。为了研究时间对患者病死率风险预测及结果的影响, 研究者将患者分为 3 组: 1991 年至 1996 年 8 280 例患者, 1997 年至 2002 年 9 801 例患者, 2003 年至 2008 年 5 364 例患者, 使用多变量 logistic 回归模型辨别各组间及组内病死率的预测因素。结果显示医院病死率从 1991 年至 1996 年的 2.4% 下降到 2003 年至 2008 年的 1.2% ( $P<0.0001$ )。急诊手术、左心室功能不全、二次 CABG、年龄增长、女性、高血压、心源性休克、充血性心力衰竭、外周血管疾病、左总干疾病、早期手术(1991 年至 1996 年)为独立的医院病死率预测因素。18 年来, 大多数病死率相关的危险因素的使用增加了, 然而, 严重的左心室功能不全和二次 CABG 的使用显著减少, 与之相关的病死率却随时间在上升, 这表明左心室功能不全和二次 CABG 对患者预后起到越来越重要的作用。

赵莹, 编译自《J Thorac Cardiovasc Surg》, 2011-11-18(电子版); 胡森, 审校

### 血管紧张素转换酶基因插入/缺失的多形性及其血浆水平与严重脓毒症患者的预后无关

目前对于血管紧张素转换酶(ACE)基因插入/缺失(I/D)的多形性和 ACE 血浆水平对严重脓症患者临床结果的影响尚未明了, 因此, 希腊研究人员进行了研究。该研究共选入患有脓毒症、严重脓毒症和脓毒性休克的高加索人种 186 例, 记录患者流行病学资料、临床数据、并发症、严重程度得分等, 并测定血浆 ACE 活性和 ACE 的 I/D 多形性基因分型。主要结果是 28 d 和 90 d 的病死率, 次要结果是研究记录后 28 d 内无肾衰竭、心血管衰竭并且自由通气的天数。结果显示, 28 d 病死率和 90 d 病死率均与 ACE 的 I/D 多形性 ( $P_1=0.59, P_2=0.34$ )、ACE 血浆水平 ( $P_1=0.17, P_2=0.25$ ) 无关。同样, ACE 多样性和 ACE 血浆水平也与自由通气天数 ( $P_1=0.14, P_2=0.25$ )、无心血管衰竭天数 ( $P_1=0.14, P_2=0.81$ )、无肾衰竭天数 ( $P_1=0.64, P_2=0.27$ ) 无关。因此, 研究人员认为, ACE 的 I/D 多形性和 ACE 血浆水平都与严重脓毒症患者的临床结果无关。

钟毓贤, 编译自《Clin Chem Lab Med》, 2011-10-21(电子版); 胡森, 审校