

# 循环微小 RNA-1 对稳定性冠心病患者发生冠状动脉斑块破裂的早期诊断价值

苏彤<sup>1</sup> 邵小南<sup>2</sup> 杨玲<sup>1</sup> 张晓璞<sup>3</sup> 杨承健<sup>4</sup>

<sup>1</sup>苏州大学附属第三医院,常州市第一人民医院心内科,江苏常州 213003; <sup>2</sup>苏州大学附属第三医院,常州市第一人民医院核医学科,江苏常州 213003; <sup>3</sup>常州市第三人民医院神经内科,江苏常州 213001; <sup>4</sup>南京医科大学附属无锡市第二人民医院心内科,江苏无锡 214000  
通信作者:苏彤, Email: susanmine8786@163.com

**【摘要】** 目的 评估循环微小 RNA-1(miR-1)对稳定性冠心病(SCAD)患者早期发生冠状动脉(冠脉)斑块破裂的诊断价值。方法 采用前瞻性队列研究方法,纳入苏州大学附属第三医院心血管内科 2019年1月至6月收治住院的67例SCAD患者,入选患者均完善冠脉造影(CAG),根据CAG结果进行经皮冠脉介入治疗(PCI)单支架植入或仅行CAG。分别于患者术前(0h)、术后3h取静脉血,通过实时定量反转录-聚合酶链反应(RT-PCR)检测血浆 miR-1 表达量,用电化学发光法检测心肌肌钙蛋白 I(cTnI)水平。比较 PCI 或 CAG 患者术前与术后 miR-1、cTnI 水平的差异,评估其早期诊断 SCAD 患者冠脉斑块破裂的潜力,以受试者工作特征曲线(ROC 曲线)评价其诊断效能。结果 CAG 组 38 例,PCI 组 29 例。两组患者性别、年龄、既往史(除外高血压史)、心功能基线资料比较差异均无统计学意义。PCI 组术后 miR-1 表达量显著高于术前 [ $2^{-\Delta\Delta Ct}$ : 2.11(1.56, 2.73) 比 1.26(1.07, 1.92),  $P < 0.01$ ], 术前与术后 cTnI 水平差异无统计学意义 [ $\mu\text{g/L}$ : 0.00(0.00, 0.02) 比 0.00(0.00, 0.02),  $P > 0.05$ ]; 而 CAG 组术前与术后 miR-1 和 cTnI 水平差异均无统计学意义 [miR-1( $2^{-\Delta\Delta Ct}$ ): 1.09(1.00, 1.40) 比 1.21(1.00, 1.71), cTnI( $\mu\text{g/L}$ ): 0.00(0.00, 0.02) 比 0.00(0.00, 0.02), 均  $P > 0.05$ ]。ROC 曲线分析显示,术后 miR-1 诊断冠脉斑块破裂的 ROC 曲线下面积(AUC)和 95% 可信区间(95%CI)为 0.794(0.687~0.900),  $P < 0.01$ , 敏感度为 82.8%, 特异度为 68.4%, 最佳截断值为 1.51; 术前与术后 miR-1 差值( $\Delta\text{miR-1}$ )诊断冠脉斑块破裂的 AUC 和 95%CI 为 0.704(0.567~0.842),  $P = 0.004$ , 敏感度为 62.1%, 特异度为 84.2%, 最佳截断值为 0.39; 术后 miR-1 与  $\Delta\text{miR-1}$  诊断 SCAD 患者冠脉斑块破裂的能力相当( $Z = 1.287$ ,  $P = 0.198$ ); 而术前 miR-1 不能预测 SCAD 患者是否需要行 PCI(AUC = 0.630,  $P > 0.05$ )。多因素二元 Logistic 回归分析显示,术后 miR-1 表达升高是 SCAD 患者发生冠脉斑块破裂的独立危险因素[优势比(OR) = 2.887, 95%CI 为 1.044~7.978,  $P = 0.041$ ]。结论 循环 miR-1 可能具备早期诊断 SCAD 患者冠脉斑块破裂的潜力。

**【关键词】** 冠心病; 心肌肌钙蛋白; 微小 RNA-1; 斑块破裂; 生物标志物

基金项目:江苏省临床医学科技专项(BL2012042)

临床注册:中国临床试验注册中心, ChiCTR 1900020594

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200907-00614

## The value of circulating microRNA-1 in the early diagnosis of coronary atherosclerotic plaque rupture in patients with stable coronary heart disease

Su Tong<sup>1</sup>, Shao Xiaonan<sup>2</sup>, Yang Ling<sup>1</sup>, Zhang Xiaopu<sup>3</sup>, Yang Chengjian<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of Cardiology, the Third Affiliated Hospital of Soochow University, the First People's Hospital of Changzhou, Changzhou 213003, Jiangsu, China; <sup>2</sup>Department of Nuclear Medicine, the Third Affiliated Hospital of Soochow University, the First People's Hospital of Changzhou, Changzhou 213003, Jiangsu, China; <sup>3</sup>Department of Neurology, the Third People's Hospital of Changzhou, Changzhou 213001, Jiangsu, China; <sup>4</sup>Department of Cardiology, the Second People's Hospital of Wuxi Affiliated to Nanjing Medical University, Wuxi 214000, Jiangsu, China

Corresponding author: Su Tong, Email: susanmine8786@163.com

**【Abstract】** **Objective** To evaluate the diagnostic value of circulating microRNA-1(miR-1) in early coronary artery plaque rupture in patients with stable coronary artery disease(SCAD). **Methods** A prospective cohort study was conducted. Sixty-seven patients with SCAD admitted to the department of cardiology of the Third Affiliated Hospital of Soochow University from January to June in 2019 were enrolled. All patients had completed coronary angiography(CAG), percutaneous coronary intervention(PCI) single stent implantation or only CAG was performed according to the CAG results. Blood samples were collected before(0 hour) and 3 hours after the procedure. The expression of plasma miR-1 was detected by real-time quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction(RT-PCR), and electrocardiogram was used to detect cardiac troponin I(cTnI) levels. The difference of miR-1 and cTnI levels in PCI or CAG patients before and after procedure were compared, and the value for early diagnosis of coronary artery plaque rupture in SCAD patients was evaluated. The diagnostic efficacy was evaluated by the receiver operator characteristic curve(ROC curve). **Results** There were 38 CAG patients and 29 PCI patients. There were no significant differences in gender,

age, previous history (without hypertension history) and baseline data of cardiac function between the two groups. The expression of miR-1 after PCI was significantly higher than that before PCI [ $2^{-\Delta\Delta Ct}$ : 2.11 (1.56, 2.73) vs. 1.26 (1.07, 1.92),  $P < 0.01$ ], and there was no significant difference in cTnI level before and after PCI [ $\mu\text{g/L}$ : 0.00 (0.00, 0.02) vs. 0.00 (0.00, 0.02),  $P > 0.05$ ]. There were no significant differences in miR-1 and cTnI levels before and after procedure in the CAG group [miR-1 ( $2^{-\Delta\Delta Ct}$ ): 1.09 (1.00, 1.40) vs. 1.21 (1.00, 1.71), cTnI ( $\mu\text{g/L}$ ): 0.00 (0.00, 0.02) vs. 0.00 (0.00, 0.02), both  $P > 0.05$ ]. ROC curve analysis showed that the area under ROC curve (AUC) and 95% confidence interval (95%CI) of miR-1 in the diagnosis of coronary plaque rupture were 0.794 (0.687–0.900),  $P < 0.01$ , the sensitivity was 82.8%, the specificity was 68.4%, and the optimal cut-off value was 1.51. The AUC and 95%CI of the difference of miR-1 before and after operation ( $\Delta$  miR-1) were 0.704 (0.567–0.842),  $P = 0.004$ , the sensitivity was 62.1%, the specificity was 84.2%, and the optimal cut-off value was 0.39. The efficacy of miR-1 and  $\Delta$  miR-1 after procedure to diagnose coronary plaque rupture in patients with SCAD was similar ( $Z = 1.287$ ,  $P = 0.198$ ). However, baseline miR-1 might not predict whether patients with SCAD need PCI or not (AUC = 0.630,  $P > 0.05$ ). Multivariate binary Logistic regression analysis showed that increased postoperative miR-1 expression was an independent risk factor for coronary plaque rupture in SCAD patients [odds ratios (OR) = 2.887, 95%CI was 1.044–7.978,  $P = 0.041$ ]. **Conclusion** Circulating miR-1 might have the value for early diagnosis of coronary artery plaque rupture in SCAD patients.

**[Key words]** Coronary heart disease; Cardiac troponin; MicroRNA-1; Plaque rupture; Biomarker

**Fund program:** Jiangsu Clinical Medicine Scientific Special Foundation of China (BL2012042)

**Trial Registration:** Chinese Clinical Trial Registry, ChiCTR 1900020594

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200907-00614

急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)是较常见的导致较高短期病死率以及不良预后的心血管疾病之一,冠状动脉(冠脉)粥样硬化斑块破裂是其始动因素<sup>[1]</sup>。我国ACS病死率总体呈上升态势,早期诊疗对改善预后十分重要<sup>[2]</sup>。球囊扩张可导致进行经皮冠脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)的患者和动脉粥样硬化模型动物的冠脉斑块破裂<sup>[3-5]</sup>。光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)也证明支架植入可能引起斑块损伤,并且斑块损伤的频率在稳定和不稳定斑块之间没有差异<sup>[6]</sup>。因此,PCI引起的斑块损伤可用于模拟冠心病(coronary artery disease, CAD)患者发生斑块破裂,可能是研究冠脉斑块破裂生物标志物的良好模型。

循环微小RNA(microRNA, miRNA)是一类调控基因表达、高度保守的非编码短链RNA(21~24 nt),参与多种信号通路的调节,维持机体内环境稳态,并且在健康者与各种疾病患者表达谱存在显著差异;同时,其稳定存在于外周血中,具备成为生物学标志物的潜力<sup>[7]</sup>。其中,循环miR-1具有心肌细胞表达特异性,是首个被发现与心血管疾病发展相关的miRNA,本课题组前期研究显示,miR-1有望成为早期诊断急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)的生物学标志物<sup>[8]</sup>。本研究旨在通过PCI引起的冠脉斑块破裂,进一步评估循环miR-1是否可以作为稳定性冠心病(stable coronary artery disease, SCAD)患者早期斑块破裂的生物标志物。

## 1 资料与方法

**1.1 病例纳入及排除标准:**采用前瞻性队列研究方

法,纳入2019年1月至6月苏州大学附属第三医院学血管内科收治的SCAD患者。

**1.1.1 纳入标准:**①符合欧洲心脏病学会指南SCAD诊断标准<sup>[9]</sup>;②根据冠脉造影(coronary angiography, CAG)结果,A型病变行PCI并植入单支架患者或仅行CAG患者;③年龄 $\geq 18$ 周岁;④研究对象本人或授权家属知情同意。同时满足以上条件者方可纳入。

**1.1.2 排除标准:**①4周内发生AMI或行冠脉旁路移植术者;②基线心肌肌钙蛋白I(cardiac troponin I, cTnI) $\geq 0.04 \mu\text{g/L}$ ;③严重肝、肾功能障碍;④慢性或进行性炎症疾病;⑤肿瘤患者;⑥妊娠期妇女。

**1.2 伦理学:**本研究按照《赫尔辛基宣言》进行,得到苏州大学附属第三医院伦理委员会同意(审批号:2018-048),并于中国临床试验注册中心注册(注册号:ChiCTR 1900020594),所有入选患者均已签署书面知情同意书。

**1.3 分组:**根据入选的SCAD患者是否行单支架植入分为PCI组以及单纯CAG组。

## 1.4 研究方法

**1.4.1 标本收集和处理:**收集患者入院48 h内一般资料,包括性别、年龄、体质指数(body mass index, BMI)、个人史、既往史以及心率(静息)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、三酰甘油(triglycerides, TG)、血肌酐(serum creatinine, SCr)、肌酸激酶同工酶(MB isoenzyme of creatine kinase, CK-MB)等,取首次检测结果进行统计。PCI

患者于术前(0 h)和球囊扩张术后(3 h)取血,如果没有预扩张,则支架扩张的时间认定为斑块破裂的发生时间;仅行CAG者于CAG术前(0 h)和CAG术后(3 h)采血。将静脉血样本5 mL收集到含乙二胺四乙酸二钾试管中,并在3 h内以3 000 r/min(离心半径6.9 cm)离心10 min取血浆,-80 °C保存待测。

**1.4.2 循环 miR-1 检测:**从血浆样品中提取总RNA,进行反转录。使用实时荧光定量反转录-聚合酶链反应(reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR)测定 miR-1 水平,以 U6 RNA 作为内参照,用  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  法计算 miR-1 表达量。由 2 名不知道患者临床特征的研究者独立评估和分析血浆 miR-1 水平。

**1.4.3 cTnI 检测:**用电化学发光法检测血清 cTnI 水平,具体操作由检验科医师完成。

**1.4.4 手术过程:**常规消毒术野皮肤,1%利多卡因局部麻醉,所有 CAG 患者手术径路均选择右侧桡动脉,以 Seldinger 法穿刺,由至少 2 名心血管内科医师在患者不同体位下观察血管病变,根据 SCAD 诊疗指南决定是否需要行 PCI<sup>[10]</sup>。

**1.4.5 观察指标及方法:**比较两组基线资料的差异,以及两组术前、术后 miR-1、cTnI 水平变化,评估 miR-1 对 SCAD 患者冠脉斑块破裂的早期诊断价值。

**1.5 统计学方法:**应用 SPSS 19.0 和 MedCalc 15.2.2 软件进行数据分析。分类变量以例数和百分比表示,组间比较采用 Pearson  $\chi^2$  检验、连续性校正  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法;非正态分布的连续变量以中位数(四分位数)[ $M(Q_L, Q_U)$ ]表示,组间比较采用 Mann-Whitney 检验,术前与术后连续变量以配对样本 Wilcoxon 检验进行比较。构建受试者工作特

征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC 曲线)以评价循环 miR-1 和 cTnI 对 SCAD 斑块破裂的诊断效能,计算 ROC 曲线下面积(area under ROC curve, AUC), $AUC < 0.5$  表示无诊断价值, $AUC = 1.0$  为最理想检测指标;McNemar 检验和 Z 检验用于多个诊断试验的比较。采用二元 Logistic 回归分析冠脉斑块破裂独立预测因素;用 Spearman 秩相关分析多因素之间的相关性。双侧检验, $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 患者基线资料(表 1):**CAG 组 38 例;PCI 组 29 例,均植入单支架,其中前降支病变 12 例,回旋支病变 8 例,右冠脉病变 9 例。两组患者除高血压史( $P < 0.05$ )外,其他基线资料差异均无统计学意义。

**2.2 两组患者 miR-1、cTnI 水平变化比较(表 2):**PCI 组术后 miR-1 表达量显著高于术前( $P < 0.01$ ),术前与术后 cTnI 水平差异无统计学意义。而 CAG 组术前与术后 miR-1、cTnI 水平差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。

表 2 不同治疗方法两组 SCAD 患者术前与术后循环 miR-1、cTnI 水平变化比较 [ $M(Q_L, Q_U)$ ]

组别	例数(例)	miR-1 ( $2^{-\Delta\Delta Ct}$ )	
		术前	术后 3 h
CAG 组	38	1.09 (1.00, 1.40)	1.21 (1.00, 1.71)
PCI 组	29	1.26 (1.07, 1.92)	2.11 (1.56, 2.73) <sup>a</sup>

组别	例数(例)	cTnI ( $\mu\text{g/L}$ )	
		术前	术后 3 h
CAG 组	38	0.00 (0.00, 0.02)	0.00 (0.00, 0.02)
PCI 组	29	0.00 (0.00, 0.02)	0.00 (0.00, 0.02)

注:CAG为冠状动脉造影,PCI为经皮冠状动脉介入治疗,SCAD为稳定性冠心病,miR-1为微小RNA-1,cTnI为心肌肌钙蛋白I;与本组术前比较,<sup>a</sup> $P < 0.01$

表 1 不同治疗方法两组 SCAD 患者基线临床特征

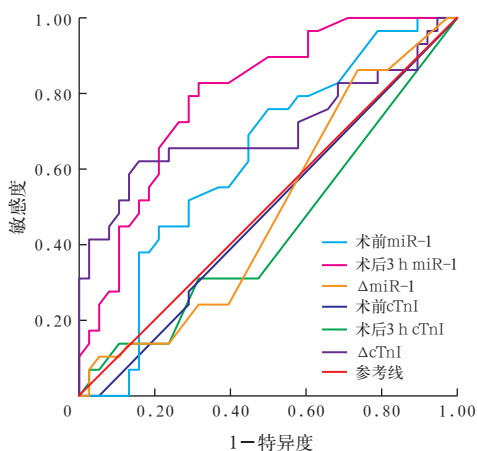
组别	例数(例)	男性 [例(%)]	年龄 [岁, $M(Q_L, Q_U)$ ]	BMI [ $\text{kg/m}^2$ , $M(Q_L, Q_U)$ ]	吸烟史 [例(%)]	高血压史 [例(%)]	糖尿病史 [例(%)]	冠心病史 [例(%)]	心率 [次/min, $M(Q_L, Q_U)$ ]	TG [ $\text{mmol/L}$ , $M(Q_L, Q_U)$ ]
CAG 组	38	30 (78.9)	67.0 (60.8, 75.0)	23.6 (19.9, 26.0)	10 (26.3)	24 (63.2)	12 (31.6)	6 (15.8)	74 (61, 84)	1.25 (0.93, 2.18)
PCI 组	29	18 (62.1)	67.0 (60.5, 74.5)	23.0 (19.9, 25.5)	9 (31.0)	25 (86.2)	9 (31.0)	7 (24.1)	68 (56, 80)	1.38 (0.86, 1.92)
$\chi^2/Z$ 值		2.306	0.234	0.424	0.180	4.447	0.002	0.733	0.760	0.380
P 值		0.129	0.815	0.672	0.671	0.035	0.962	0.392	0.447	0.704

组别	例数(例)	TC [ $\text{mmol/L}$ , $M(Q_L, Q_U)$ ]	HDL-C [ $\text{mmol/L}$ , $M(Q_L, Q_U)$ ]	LDL-C [ $\text{mmol/L}$ , $M(Q_L, Q_U)$ ]	Scr [ $\mu\text{mol/L}$ , $M(Q_L, Q_U)$ ]	CK-MB [U/L, $M(Q_L, Q_U)$ ]	cTnI [ $\mu\text{g/L}$ , $M(Q_L, Q_U)$ ]	miR-1 [ $2^{-\Delta\Delta Ct}$ , $M(Q_L, Q_U)$ ]
CAG 组	38	3.81 (3.31, 4.39)	1.05 (0.82, 1.32)	2.58 (1.95, 3.49)	76.2 (64.8, 94.8)	14.7 (12.0, 18.5)	0.00 (0.00, 0.02)	1.09 (1.00, 1.40)
PCI 组	29	3.74 (3.49, 4.88)	1.16 (0.96, 1.32)	2.54 (2.06, 3.11)	76.2 (64.8, 94.8)	15.6 (14.3, 17.8)	0.00 (0.00, 0.02)	1.26 (1.07, 1.92)
Z 值		0.658	1.317	0.285	0.646	0.779	0.322	0.133
P 值		0.510	0.188	0.776	0.519	0.436	0.748	0.070

注:CAG为冠状动脉造影,PCI为经皮冠状动脉介入治疗,SCAD为稳定性冠心病,BMI为体质指数,TG为三酰甘油,TC为总胆固醇,HDL-C为高密度脂蛋白胆固醇,LDL-C为低密度脂蛋白胆固醇,Scr为血肌酐,CK-MB为肌酸激酶同工酶,cTnI为心肌肌钙蛋白I,miR-1为微小RNA-1

**2.3 循环 miR-1 对 SCAD 患者发生冠脉斑块破裂的诊断效能(图 1; 表 3):** ROC 曲线分析显示, 术后 miR-1 及术前与术后 miR-1 差值(ΔmiR-1)具备早期诊断 SCAD 冠脉斑块破裂的潜力(均  $P < 0.01$ ); 进一步分析显示, 二者总体诊断能力相当, AUC 比较差异无统计学意义( $Z = 1.287, P = 0.198$ ), 但其最佳截断值存在统计学意义( $P = 0.002$ ), 提示术后 miR-1 的敏感度优于 ΔmiR-1, 而 ΔmiR-1 的特异度优于术后 miR-1。但联合术后 miR-1 和 ΔmiR-1 两个标志物时发现, 总体诊断效能并未提高 [AUC=0.760, 95% 可信区间(95% confidence interval, 95%CI) 为 0.639 ~ 0.881,  $P < 0.001$ ], 并且术前 miR-1 及 cTnI 均无法预测 SCAD 患者是否需要行单支架 PCI。



注: miR-1 为微小 RNA-1, cTnI 为心肌肌钙蛋白 I, Δ 为术前与术后的差值, SCAD 为稳定性冠心病, ROC 曲线为受试者工作特征曲线

**图 1 miR-1、cTnI 早期诊断 SCAD 患者斑块破裂的 ROC 曲线**

**表 3 miR-1、cTnI 对 SCAD 患者斑块破裂的早期诊断价值**

标志物	AUC	95%CI	P 值	敏感度 (%)	特异度 (%)	最佳截断值
术前 miR-1	0.630	0.495 ~ 0.764	0.070			
术前 cTnI	0.482	0.342 ~ 0.621	0.800			
术后 3 h miR-1	0.794	0.687 ~ 0.900	0.000	82.8	68.4	1.51
术后 3 h cTnI	0.437	0.297 ~ 0.578	0.383			
ΔmiR-1	0.704	0.567 ~ 0.842	0.004	62.1	84.2	0.39
ΔcTnI	0.490	0.350 ~ 0.630	0.884			

注: miR-1 为微小 RNA-1, cTnI 为心肌肌钙蛋白 I, Δ 为术前与术后的差值, SCAD 为稳定性冠心病, AUC 为受试者工作特征曲线下面积, 95%CI 为 95% 可信区间; 空白代表无此项

**2.4 SCAD 患者发生冠脉斑块破裂的独立预测因素(表 4):** 单因素 Logistic 回归分析显示, 高血压、术后 3 h miR-1、ΔmiR-1 差异存在统计学意义(均  $P < 0.05$ )。将单因素分析中  $P < 0.15$  的自变量纳入多因素二元 Logistic 回归分析, 结果显示, 仅术后 miR-1

是 SCAD 患者发生冠脉斑块破裂的独立预测因素( $P < 0.05$ )。采用 Spearman 秩相关性分析显示, 术后 miR-1 与高血压无相关性( $r = 0.118, P = 0.343$ ), 与 ΔmiR-1 呈显著正相关( $r = 0.514, P < 0.001$ ), 但  $r < 0.7$ , 对多因素分析结果无显著影响。

**表 4 SCAD 患者发生冠状动脉斑块破裂预测因素的单因素及多因素二元 Logistic 回归分析**

指标	单因素 Logistic 回归分析		
	OR 值	95%CI	P 值
男性	2.292	0.777 ~ 6.762	0.133
年龄	0.997	0.961 ~ 1.034	0.877
吸烟史	1.260	0.433 ~ 3.665	0.671
高血压史	3.646	1.050 ~ 12.654	0.042
糖尿病史	0.975	0.344 ~ 2.765	0.962
HDL-C	2.193	0.524 ~ 9.179	0.283
LDL-C	0.949	0.597 ~ 1.510	0.825
术前 miR-1	1.208	0.568 ~ 2.572	0.623
术后 3 h miR-1	4.354	1.908 ~ 9.932	0.000
ΔmiR-1	4.124	1.728 ~ 9.840	0.001
指标	多因素二元 Logistic 回归分析		
	OR 值	95%CI	P 值
男性	1.233	0.311 ~ 4.886	0.766
高血压	3.237	0.783 ~ 13.386	0.105
术后 3 h miR-1	2.887	1.044 ~ 7.978	0.041
ΔmiR-1	2.154	0.757 ~ 6.128	0.150

注: SCAD 为稳定性冠心病, HDL-C 为高密度脂蛋白胆固醇, LDL-C 为低密度脂蛋白胆固醇, miR-1 为微小 RNA-1, Δ 为术前与术后的差值, OR 为优势比, 95%CI 为 95% 可信区间

### 3 讨论

随着医学影像学技术的发展, 特别是血管内超声(intravenous ultrasound, IVUS)以及 OCT 在临床广泛应用, 临床医师对血管腔内的病变进一步理解, 对冠脉病变的认识不仅仅局限于血管腔的狭窄程度, 对血管内斑块性质的深层次研究也在引导着临床的治疗策略。目前临床诊断冠脉斑块破裂主要依靠 CAG、IVUS 和 OCT 等有创介入方法, 而以心肌肌钙蛋白为代表的无创心肌标志物仅对心肌损伤更具有特异度, 所以目前尚无早期诊断冠脉斑块破裂的生物学标志物<sup>[11]</sup>。既往研究提示, miRNA 参与了动脉粥样硬化斑块发生、发展和破裂的整个病理过程, 包括 SCAD、ACS 等<sup>[12-15]</sup>; 其中, miR-1 是心肌细胞中表达量最高的 miRNA, 在维持心肌细胞的正常生理功能中发挥重要作用, 如调节内皮功能、血管生成和细胞凋亡等<sup>[16-17]</sup>; 但是无论传统还是新型生物学标志物, 对于易损斑块的研究较多, 而对于识别斑块破裂的生物学标志物研究则较少。Li 等<sup>[18]</sup>首次提供证据表明, 循环 miRNA 可能可以作为 SCAD 患者斑块破裂的生物学标志物; 本研究在

此基础上,发现 miR-1 可能具备早期诊断 SCAD 患者发生冠脉斑块破裂的能力。但是需要注意以下几点:首先,本研究排除了肿瘤患者,因已有文献报道 miR-1 与肿瘤相关,从而避免选择偏倚<sup>[19]</sup>。其次,根据第三版全球心肌梗死定义<sup>[20]</sup>,选择术后 3 h miR-1、cTnI 水平来评估早期诊断斑块破裂的潜力,一方面符合心肌梗死发生后 cTnI 的时间窗,另一方面可鉴别 miR-1 的变化是否因出现 4a 型心肌梗死引起,因为已有较多研究提示 miR-1 可作为 AMI 的生物学标志物<sup>[8, 10, 16, 21]</sup>,而本研究无患者发生 4a 型心肌梗死,暂可排除此干扰。再者,术中造影剂的使用可不同程度对心脏产生影响,本研究中通过比较 CAG 组术前与术后 cTnI、miR-1 的差异,发现两个标志物在手术前后均无差异,从而排除造影剂对试验的干扰。另外,PCI 组选取冠脉 A 型病变并且术中植入单支架的患者,从而避免因复杂病变导致术中长时间操作所致的研究偏倚。

与此同时,本研究仍存在以下局限性:第一,样本量相对较小;第二,PCI 引起的冠脉斑块损伤不一定伴有继发的急性血栓形成和冠脉闭塞,这是 PCI 后血管损伤与自然状态下斑块破裂最重要的不同之处,所以本研究仅能提示 miR-1 存在早期诊断 SCAD 患者斑块破裂的可能性,而对于是否可以早期诊断 I 型心肌梗死还需进一步研究;第三,PCI 引起的斑块损伤多数不伴有显著的心肌损伤,与自然状态下发生 ACS 不同,而在这种情况下 miR-1 水平的改变能否反映自然状态下冠脉斑块破裂还需进一步研究;第四,PCI 组术前与术后 miR-1 的差异表达是来自不同释放机制还是细胞内的调控尚不明确。

综上,本研究提示 miR-1 可能具备早期诊断 SCAD 患者发生冠脉斑块破裂的潜力,但仍需要大规模多中心的前瞻性研究来进一步证实。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- Desai NR, Kennedy KF, Cohen DJ, et al. Contemporary risk model for in-hospital major bleeding for patients with acute myocardial infarction: the acute coronary treatment and intervention outcomes network (ACTION) registry<sup>®</sup>-Get With The Guidelines (GWTG)<sup>®</sup> [J]. *Am Heart J*, 2017, 194: 16-24. DOI: 10.1016/j.ahj.2017.08.004.
- 陈伟伟,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告 2017》概要 [J]. *中国循环杂志*, 2018, 33 (1): 1-8. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2018.01.001.  
Chen WW, Gao RL, Liu LS, et al. Summary of *China cardiovascular disease report 2017* [J]. *Chin Circul J*, 2018, 33 (1): 1-8. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2018.01.001.
- Mizuno K, Kurita A, Imazeki N. Pathological findings after percutaneous transluminal coronary angioplasty [J]. *Br Heart J*, 1984, 52 (5): 588-590. DOI: 10.1136/hrt.52.5.588.
- Block PC, Myler RK, Stertzer S, et al. Morphology after transluminal angioplasty in human beings [J]. *N Engl J Med*, 1981, 305 (7): 382-385. DOI: 10.1056/NEJM198108133050706.
- Angelini A, Rubartelli P, Mistrorigo F, et al. Distal protection with a filter device during coronary stenting in patients with stable and unstable angina [J]. *Circulation*, 2004, 110 (5): 515-521. DOI: 10.1161/01.CIR.0000137821.94074.EE.
- Gonzalo N, Serruys PW, Okamura T, et al. Optical coherence tomography assessment of the acute effects of stent implantation on the vessel wall: a systematic quantitative approach [J]. *Heart*, 2009, 95 (23): 1913-1919. DOI: 10.1136/hrt.2009.172072.
- Condorelli G, Latronico MV, Dorn GW 2nd. MicroRNAs in heart disease: putative novel therapeutic targets? [J]. *Eur Heart J*, 2010, 31 (6): 649-658. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp573.
- Su T, Shao X, Zhang X, et al. Circulating microRNA-1 in the diagnosis and predicting prognosis of patients with chest pain: a prospective cohort study [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2019, 19 (1): 5. DOI: 10.1186/s12872-018-0987-x.
- Task Force Members. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology [J]. *Eur Heart J*, 2013, 34 (38): 2949-3003. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz296.
- D'Alessandra Y, Devanna P, Limana F, et al. Circulating microRNAs are new and sensitive biomarkers of myocardial infarction [J]. *Eur Heart J*, 2010, 31 (22): 2765-2773. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq167.
- Baker JO, Reinhold J, Redwood S, et al. Troponins: redefining their limits [J]. *Heart*, 2011, 97 (6): 447-452. DOI: 10.1136/hrt.2010.205617.
- Zeller T, Keller T, Ojeda F, et al. Assessment of microRNAs in patients with unstable angina pectoris [J]. *Eur Heart J*, 2014, 35 (31): 2106-2114. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu151.
- Devaux Y, Mueller M, Haaf P, et al. Diagnostic and prognostic value of circulating microRNAs in patients with acute chest pain [J]. *J Intern Med*, 2015, 277 (2): 260-271. DOI: 10.1111/joim.12183.
- Andreou I, Sun X, Stone PH, et al. MiRNAs in atherosclerotic plaque initiation, progression, and rupture [J]. *Trends Mol Med*, 2015, 21 (5): 307-318. DOI: 10.1016/j.molmed.2015.02.003.
- 王若涛,吴敏校,王开宇.复方丹参滴丸对急性心肌梗死患者经皮冠状动脉介入治疗术后血清微小 RNA-1 表达的影响 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2019, 26 (3): 302-305. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2019.03.012.  
Wang RT, Wu MX, Wang KY. Effect of compound Danshen dripping pills on expression of miR-1 in serum after percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2019, 26 (3): 302-305. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2019.03.012.
- Cheng Y, Tan N, Yang J, et al. A translational study of circulating cell-free microRNA-1 in acute myocardial infarction [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2010, 119 (2): 87-95. DOI: 10.1042/CS20090645.
- 仇佳,王安,许映娜,等.微小 RNA-1 介导的 AMPK 通路在高糖培养大鼠心肌成纤维细胞致纤维化中的作用 [J]. *中华危重病急救医学*, 2018, 30 (2): 145-150. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.02.010.
- Qiu J, Wang A, Xu YN, et al. Role of microRNA-1-mediated AMP-activated protein kinase pathway in cardiac fibroblasts induced by high glucose in rats [J]. *Chin Crit Care Med*, 2018, 30 (2): 145-150. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.02.010.
- Li S, Lee C, Song J, et al. Circulating microRNAs as potential biomarkers for coronary plaque rupture [J]. *Oncotarget*, 2017, 8 (29): 48145-48156. DOI: 10.18632/oncotarget.18308.
- Han C, Yu Z, Duan Z, et al. Role of microRNA-1 in human cancer and its therapeutic potentials [J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 428371. DOI: 10.1155/2014/428371.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60 (16): 1581-1598. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.08.001.
- Oerlemans MI, Mosterd A, Dekker MS, et al. Early assessment of acute coronary syndromes in the emergency department: the potential diagnostic value of circulating microRNAs [J]. *EMBO Mol Med*, 2012, 4 (11): 1176-1185. DOI: 10.1002/emmm.201201749.

(收稿日期: 2020-09-07)