

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2023.07.011
文章编号: 1005-8982 (2023) 07-0066-07

临床研究·论著

老年慢性心力衰竭患者血清 microRNA-208a、 CASP3 与心室重构和预后的关系*

张博成¹, 徐艳², 龚韧², 姜醒华²

(1. 新余市中医院 内一科, 江西 新余 338000; 2. 南昌大学第二附属医院 心血管内科, 江西 南昌 330038)

摘要: **目的** 探讨老年慢性心力衰竭(CHF)患者血清 microRNA-208a(miR-208a)、含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶3(CASP3)与心室重构和预后的关系。**方法** 选取2019年1月—2021年9月新余市中医院收治的155例老年CHF患者为CHF组,另选取同期该院体检健康者57例为对照组,CHF组患者根据预后情况分为预后不良组(58例)和预后良好组(97例)。实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)检测miR-208a mRNA相对表达量;酶联免疫吸附试验(ELISA)检测CASP3、B型脑利钠肽(BNP)水平;采用Pearson/Spearman相关系数分析老年CHF患者血清miR-208a、CASP3与BNP、右心室内径(RVD)、左心室舒张末期径(LVEDD)、左心室短轴缩短率(LVFS)、左室射血分数(LVEF)、左心室质量指数(LVMI)的相关性;多因素Logistic回归分析老年CHF患者预后不良的影响因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清miR-208a、CASP3对老年CHF患者预后不良的预测价值。**结果** CHF组血清miR-208a、CASP3、BNP水平, LVMI高于对照组, RVD、LVEDD大于对照组, LVFS、LVEF低于对照组($P < 0.05$)。Pearson/Spearman相关性分析结果显示,老年CHF患者血清miR-208a、CASP3与BNP、RVD、LVEDD、LVMI呈正相关($r/r_s = 0.577, 0.627, 0.535, 0.619$ 和 $0.619, 0.721, 0.601, 0.631$,均 $P < 0.05$),与LVFS、LVEF呈负相关($r/r_s = -0.555, -0.568$ 和 $-0.655, -0.700$,均 $P < 0.05$),血清miR-208a与CASP3呈正相关($r_s = 0.638, P < 0.05$)。多因素Logistic回归分析结果显示,NYHA \geq III级[OR=3.383(95% CI: 1.358, 8.423)],BNP[OR=1.006(95% CI: 1.002, 1.009)],LVMI [OR=1.114(95% CI: 1.005, 1.233)],miR-208a [OR=1.203(95% CI: 1.096, 1.321)],CASP3 [OR=1.196(95% CI: 1.088, 1.315)]为老年CHF患者预后不良的独立危险因素($P < 0.05$),LVEF [OR=0.867(95% CI: 0.753, 0.998)]为独立保护因素($P < 0.05$)。ROC曲线分析结果显示,血清miR-208a、CASP3单独及联合预测老年CHF患者预后不良的ROC曲线下面积(AUC)分别为0.785、0.783和0.867。**结论** 血清miR-208a、CASP3与老年CHF患者心室重构和预后密切相关,可能成为老年CHF患者预后不良的辅助预测指标。

关键词: 慢性心力衰竭;老年;microRNA-208a;含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶3;心室重构;预后

中图分类号: R541.6

文献标识码: A

Association of serum microRNA-208a and CASP3 levels with ventricular remodeling and prognosis in elderly patients with chronic heart failure*

Zhang Bo-cheng¹, Xu Yan², Gong Ren², Jiang Xing-hua²

(1. The First Department of Internal Medicine, Xinyu Traditional Chinese Medicine Hospital, Xinyu, Jiangxi 338000, China; 2. Department of Internal Medicine-Cardiovascular, The Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang, Jiangxi 330038, China)

收稿日期: 2022-12-28

* 基金项目: 江西省卫生厅科研基金资助项目(No: 20194094)

Abstract: Objective To investigate the relationship of serum microRNA-208a (miR-208a) and cysteinyl aspartate specific proteinase 3 (CASP3) levels with ventricular remodeling and prognosis in elderly patients with chronic heart failure (CHF). **Methods** A total of 155 elderly patients with CHF admitted from January 2019 to September 2021 in Xinyu Traditional Chinese Medicine Hospital (CHF group) were selected and divided into a poor prognosis subgroup ($n = 58$) and a good prognosis subgroup ($n = 97$) according to their prognosis, and another 57 healthy patients (control group) were selected from the hospital physical examination during the same period. The miR-208a level was measured by qPCR and the CASP3 level was measured by ELISA. The correlation between serum miR-208a and CASP3 levels and B-type brain natriuretic peptide (BNP), right ventricular diameter (RVD), left ventricular end diastolic diameter (LVEDD), left ventricular fractional shortening (LVFS), left ventricular ejection fraction (LVEF), and left ventricular mass index (LVMI) in elderly patients with CHF was analyzed using Pearson/Spearman correlation coefficients, multi-factor logistic regression was used to analyze the factors influencing poor prognosis in elderly CHF patients, and ROC curves were used to analyze the predictive value of serum miR-208a and CASP3 levels on poor prognosis in elderly CHF patients. **Results** Serum levels of miR-208a, CASP3, and BNP, and RVD, LVEDD and LVMI were higher in the CHF group than in the control group, and LVFS and LVEF were lower than in the control group ($P < 0.05$). Pearson/Spearman correlation coefficients showed that serum miR-208a and CASP3 levels in elderly CHF patients were positively correlated with BNP, RVD, LVEDD, and LVMI ($r / r_s = 0.577, 0.627, 0.535, 0.619, 0.619, 0.721, 0.601$ and 0.631 , all $P < 0.05$) and negatively correlated with LVFS and LVEF ($r / r_s = -0.555, -0.568, -0.655$ and -0.700 , all $P < 0.05$); serum miR-208a was positively correlated with CASP3 levels ($r_s = 0.638$, $P < 0.05$). Multifactorial logistic regression analysis showed that NYHA classification \geq grade III [$\hat{OR} = 3.383$ (95% CI: 1.358, 8.423)] and BNP [$\hat{OR} = 1.006$ (95% CI: 1.002, 1.009)], LVMI [$\hat{OR} = 1.114$ (95% CI: 1.005, 1.233)], miR-208a [$\hat{OR} = 1.203$ (95% CI: 1.096, 1.321)], and CASP3 [$\hat{OR} = 1.196$ (95% CI: 1.088, 1.315)] were independent risk factors for poor prognosis in elderly CHF patients, and elevated LVEF [$\hat{OR} = 0.867$ (95% CI: 0.753, 0.998)] was an independent protective factor (all $P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve for serum miR-208a and CASP3 levels alone and in combination to predict poor prognosis in elderly CHF patients was 0.785, 0.783 and 0.867, respectively. **Conclusion** Elevated levels of serum miR-208a and CASP3 are closely associated with ventricular remodeling and poor prognosis in elderly CHF patients, and may be an auxiliary predictor of poor prognosis in elderly CHF patients.

Keywords: heart failure, chronic; aged; microRNA-208a; cysteinyl aspartate specific proteinase 3; ventricular remodeling; prognosis

慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)是心室功能不全引起的临床综合征,近年来随着人口老龄化加剧,老年CHF的患病率逐年上升,我国60岁以上人群心力衰竭发病率每年高达2 375/10万人,已成为老年人死亡、失能及医疗费用增加的主要原因^[1-2]。心室重构是心力衰竭基础病理过程,与炎症反应、氧化应激、细胞凋亡等密切相关^[3]。及时评估老年CHF患者心室重构对改善患者预后至关重要。MicroRNA(miRNA)是一类单链小分子非编码RNA,能通过调控炎症反应、氧化应激、细胞凋亡等参与心室重构^[4]。MicroRNA-208a(miRNA-208a)是心脏组织特异性表达的一种miRNA,研究^[5]指出miR-208a与心肌梗死并发心力衰竭有关。含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶3(cysteinyl aspartate specific proteinase 3, CASP3)是一种蛋白酶,能通过裂解细胞DNA促进细胞凋亡^[6]。研究^[7]报道,

CASP3参与心肌细胞凋亡。本研究通过分析老年CHF患者血清miR-208a、CASP3变化,探讨两者与心室重构和预后的关系,以期改善老年CHF患者预后提供一定参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2019年1月—2021年9月新余市中医院收治的155例老年CHF患者为CHF组,其中,男性104例,女性51例;年龄60~93岁,平均(71.07±6.96)岁;体质指数17.99~27.18 kg/m²,平均(22.51±1.90)kg/m²;病程5~25年,中位病程15年。另选取同期该院体检健康者57例为对照组,其中,男性35例,女性22例;年龄60~85岁,平均(72.16±6.89)岁;体质指数为18.96~27.19 kg/m²,平均(22.43±1.95)kg/m²。纳入标准:①符合《慢性心力衰

竭基层诊疗指南(2019年)》^[8]的诊断标准;②年龄≥60岁。排除标准:①急性心力衰竭;②院内死亡;③造血、免疫、神经系统损害或恶性肿瘤;④严重肝肾功能不全;⑤妊娠及哺乳期妇女;⑥先天性心脏疾病;⑦资料不完整。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者及家属签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 收集老年CHF患者性别构成、年龄、病程、原发疾病、纽约心脏病协会(New York Heart Association, NYHA)分级^[8]、用药情况等资料。

1.2.2 超声心动图检查 老年CHF患者入院12h内和健康体检者均采用美国GE Voluson E8彩色多普勒超声诊断仪行超声心动图检查,选择4 MHz频率,65/s帧频,参考《超声心动图评估心脏收缩和舒张功能临床应用指南》^[9]检查右心室内径(right ventricular diameter, RVD)、左心室舒张末期内径(left ventricular end diastolic diameter, LVEDD)、左心室短轴缩短率(left ventricular fractional shortening, LVFS)、左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)及计算左心室质量指数(left ventricular mass index, LVMI)。

1.2.3 实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)和酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清miR-208a表达及CASP3、BNP水平 采集老年CHF患者入院次日静脉血3 mL,对照组于体检时采集,3 000 r/min离心15 min(半径15 cm),取上层血清,采用TRIzol法提取总RNA后逆转录为cDNA,按照SYBR[®] Premix Ex Taq[™]试剂盒(上海赫果生物科技有限公司)说明书行qRT-PCR。miR-208a正向引物:5'-ATGCTTGTTCCAGAGCCCAT-3',反向引物:5'-ATGCTTGTCCAGAGCCCAT-3';内参U6正向引物:5'-ATGCTTGTCCAGAGCCCAT-3',反向引物:5'-ATGCTTGTCCAGAGCCCAT-3'。反应条件:95℃预变性90 s,95℃变性30 s,63℃退火30 s,72℃延伸15 s,循环40次后采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算血清miR-208a mRNA相对表达量。采用ELISA法(试剂盒购自上海酶研生物科技有限公司,编号:EK-H10387、EK-H11285)检测CASP3、B型脑利钠肽(B-type brain natriuretic peptide, BNP)水平。

1.2.4 预后分组 老年CHF患者根据指南接受相关治疗,病情稳定出院后随访12个月,统计预后

不良情况(包括再发心力衰竭入院和心源性死亡),根据预后将患者分为预后不良组58例和预后良好组97例。

1.3 统计学方法

数据分析采用SPSS 28.0统计学软件。计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)或中位数和四分位数[M(P_{25}, P_{75})]表示,比较用 t 检验或 U 检验;计数资料以例(%)表示,比较用 χ^2 检验或Fisher确切概率法;影响因素采用多因素Logistic回归分析;相关性采用Pearson/Spearman相关系数分析;绘制受试者工作特征(ROC)曲线。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清miR-208a、CASP3水平及心室重构比较

两组血清miR-208a mRNA、CASP3、BNP、RVD、LVEDD、LVFS、LVEF、LVMI比较,差异有统计学意义($P<0.05$),CHF组血清miR-208a mRNA、CASP3、BNP、RVD、LVEDD大于对照组,LVMI高于对照组,血清LVFS、LVEF低于对照组。见表1。

2.2 miR-208a、CASP3与心室重构的相关性

Pearson/Spearman相关性分析结果显示,老年CHF患者血清miR-208a、CASP3与BNP、RVD、LVEDD、LVMI呈正相关($P<0.05$),与LVFS、LVEF呈负相关($P<0.05$);血清miR-208a与CASP3呈正相关($P<0.05$)。见表2。

2.3 老年CHF患者预后不良的单因素分析

随访12个月,155例老年CHF患者再发心力衰竭入院47例,心源性死亡11例,预后不良发生率为37.42%(58/155)。两组病程、NYHA分级≥Ⅲ级、BNP、RVD、LVEDD、LVFS、LVEF、LVMI、miR-208a mRNA、CASP3比较,差异有统计学意义($P<0.05$),与预后良好组比较,预后不良组病程更长,NYHA分级≥Ⅲ级、BNP、LVMI、miR-208a mRNA、CASP3更高,RVD、LVEDD更大,LVFS、LVEF更低($P<0.05$)。见表3。

2.4 老年CHF患者预后不良的多因素Logistic回归分析

老年CHF患者预后为因变量(良好=0,不良=1),以病程、NYHA分级≥Ⅲ级(<Ⅲ级=0,≥Ⅲ级=1)、BNP、RVD、LVEDD、LVFS、LVEF、LVMI、miR-208a

表 1 两组血清 miR-208a mRNA、CASP3 水平和心室重构指标比较

组别	n	miR-208a mRNA ($\bar{x} \pm s$)	CASP3/[pg/mL, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	BNP/[pg/mL, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	RVD/(mm, $\bar{x} \pm s$)
CHF 组	155	1.52 ± 0.32	28.99(23.85, 35.09)	828.08(653.86, 975.97)	29.49 ± 2.51
对照组	57	0.94 ± 0.28	8.49(4.91, 10.64)	280.44(252.85, 307.37)	15.72 ± 2.27
t/U 值		12.143	10.713	10.786	36.281
P 值		0.000	0.000	0.000	0.000

组别	LVEDD/(mm, $\bar{x} \pm s$)	LVFS/(%, $\bar{x} \pm s$)	LVEF/(%, $\bar{x} \pm s$)	LVMI/[g/m ² , M(P ₂₅ , P ₇₅)]
CHF 组	64.38 ± 7.44	18.94 ± 3.75	39.65 ± 3.79	106.76(93.47, 117.42)
对照组	44.33 ± 4.46	34.36 ± 4.34	60.62 ± 4.63	79.99(75.03, 85.32)
t/U 值	23.863	25.416	33.581	9.601
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000

表 2 miR-208a、CASP3 与心室重构指标的相关性

项目	miR-208a		CASP3	
	r _s 值	P 值	r _s 值	P 值
BNP	0.577 [†]	0.000	0.619	0.000
RVD	0.627	0.000	0.721	0.000
LVEDD	0.535	0.000	0.601	0.000
LVFS	-0.555	0.000	-0.655	0.000
LVEF	-0.568	0.000	-0.700	0.000
LVMI	0.619 [†]	0.000	0.631	0.000
miR-208a	-	-	0.638	0.000
CASP3	0.638 [†]	0.000	-	-

注: †为 Spearman 相关性分析。

mRNA、CASP3(均为实测值)为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示, NYHA 分级 ≥ III 级、BNP、LVMI、miR-208a mRNA、CASP3 为老年 CHF 患者预后不良的独立危险因素, LVEF 为独立保护因素(P < 0.05)。见表 4。

2.5 miR-208a、CASP3 对老年 CHF 患者预后不良的预测价值

ROC 曲线分析结果显示, miR-208a、CASP3 单独及两者联合预测老年 CHF 患者预后不良的 ROC 曲线下面积(AUC)分别为 0.785、0.783 和 0.867, 两者联合预测的 AUC 更大(P < 0.05)。见表 5 和图 1。

表 3 老年 CHF 患者预后不良的单因素分析

组别	n	男/女/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	体质量指数/(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	病程/[年, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	原发疾病 例(%)			NYHA 分级 ≥ III 级 例(%)
						冠心病	扩张型心肌病	原发性高血压	
预后不良组	58	38/20	71.88 ± 7.82	22.23 ± 1.70	16.00(10.75, 21.00)	27(46.55)	10(17.24)	21(36.21)	36(62.07)
预后良好组	97	66/31	70.59 ± 6.39	22.68 ± 2.00	13.00(10.00, 18.00)	41(42.27)	20(20.62)	36(37.11)	31(31.96)
χ ² /t/U 值		0.105	1.119	1.427	2.130		0.374		13.409
P 值		0.746	0.265	0.156	0.033		0.830		0.000

组别	BNP/[pg/mL, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	RVD/(mm, $\bar{x} \pm s$)	LVEDD/(mm, $\bar{x} \pm s$)	LVFS/(%, $\bar{x} \pm s$)	LVEF/(%, $\bar{x} \pm s$)	LVMI/[g/m ² , M(P ₂₅ , P ₇₅)]
预后不良组	919.06(812.06, 1 103.58)	30.31 ± 2.81	67.22 ± 7.75	17.61 ± 3.17	38.23 ± 3.50	113.81(100.04, 129.56)
预后良好组	749.97(588.87, 910.49)	29.00 ± 2.40	62.68 ± 6.73	19.74 ± 3.86	40.50 ± 3.71	104.66(91.03, 113.22)
χ ² /t/U 值	4.678	3.204	3.830	3.540	3.768	3.868
P 值	0.000	0.002	0.000	0.001	0.000	0.000

组别	用药情况 例(%)				miR-208a mRNA ($\bar{x} \pm s$)	CASP3/[pg/mL, M(P ₂₅ , P ₇₅)]
	硝酸酯	米力农	β受体阻滞剂	洋地黄		
预后不良组	58(100.00)	27(46.55)	33(56.90)	58(100.00)	1.73 ± 0.27	35.09(27.48, 38.82)
预后良好组	97(100.00)	44(45.36)	49(50.52)	96(98.97)	1.40 ± 0.28	26.36(20.92, 32.82)
χ ² /t/U 值		0.021	0.593	-	7.075	5.892
P 值		0.885	0.441	1.000	0.000	0.000

注:“-”为 Fisher 确切概率法。

表 4 老年 CHF 患者预后不良的多因素 Logistic 回归分析参数

自变量	b	S_b	Wald χ^2	P 值	\hat{OR}	95% CI	
						下限	上限
病程	0.010	0.064	0.024	0.877	1.010	0.891	1.144
NYHA 分级 \geq III 级	1.219	0.465	6.855	0.009	3.383	1.358	8.423
BNP	0.006	0.002	11.453	0.001	1.006	1.002	1.009
RVD	0.230	0.154	2.227	0.136	1.259	0.930	1.703
LVEDD	0.032	0.021	2.276	0.131	1.032	0.990	1.076
LVFS	-0.182	0.096	3.572	0.059	0.834	0.690	1.007
LVEF	-0.143	0.072	3.955	0.047	0.867	0.753	0.998
LVMI	0.108	0.052	4.254	0.039	1.114	1.005	1.233
miR-208a mRNA	0.185	0.048	15.167	0.000	1.203	1.096	1.321
CASP3	0.179	0.048	13.729	0.000	1.196	1.088	1.315

表 5 miR-208a、CASP3 对老年 CHF 患者预后不良的预测效能分析

因素	最佳截断值	约登指数	AUC	95% CI		敏感性/ %	95% CI		特异性/ %	95% CI	
				下限	上限		下限	上限		下限	上限
miR-208a mRNA	1.38	0.409	0.785	0.712	0.847	91.38	0.810	0.971	49.48	0.392	0.598
CASP3	34.73 pg/mL	0.414	0.783	0.710	0.845	51.72	0.382	0.650	89.69	0.819	0.949
两者联合	-	0.543	0.867	0.803	0.916	86.21	0.747	0.939	68.04	0.578	0.771

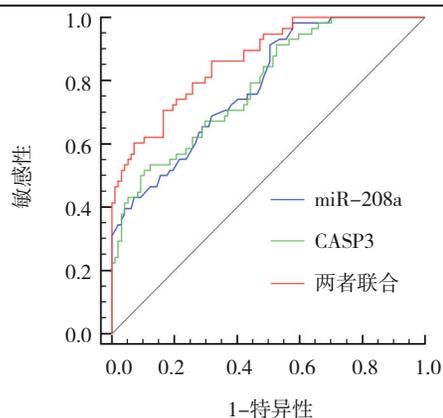


图 1 miR-208a、CASP3 预测老年 CHF 患者预后不良的 ROC 曲线

3 讨论

CHF 是大多数心血管疾病的最终结局, 尽管近年来在心力衰竭治疗领域取得较大进展, 但由于老年 CHF 患者多病共存, 存在多种心血管疾病危险因素、多种综合征、多重用药、机体功能自然减退等特点, 极易发展为重症 CHF, 病死率和再住院率仍然居高不下^[10]。本研究中, 155 例老年 CHF 患者预后不良发生率为 37.42%, 高于张海平

等^[11]报道的 30.77%, 考虑与本研究患者均为老年 CHF 患者有关。早期评估患者预后对促进个体化治疗、降低医疗费用及预后改善具有重要意义。目前临床常用 BNP 评估心力衰竭患者预后, 但 BNP 易受肥胖、重组钠尿肽治疗及肾功能不全等非心源性疾病影响, 影响预后评估准确性^[12]。因此还需探索新的生物标志物。

心室重构是 CHF 发生、发展及决定患者预后的关键因素, 该过程涉及炎症反应、氧化应激、神经内分泌系统激活、心肌纤维化、心肌细胞凋亡等诸多机制^[13]。近年研究发现, 表观遗传学参与 CHF 发生、发展, miRNA 是表观遗传学一个新的研究热点, 能通过降解或抑制 mRNA 翻译调控基因, 进而参与心室重构^[4]。如 miR-128-3p 能抑制炎症, 减少心肌纤维化延缓心室重构过程^[14]。miR-208a 是近年来新近发现的一种在心肌中具有特异性表达的 miRNA, 当心肌受损时能大量释放进入体液。LIU 等^[15]通过过氧化氢复制心肌细胞损伤模型发现, miR-208a 表达上调能促进氧化应激来加重心肌细胞损伤。SHI 等^[16]通过缺血/再灌注损伤复制大鼠心肌细胞损伤模型发现, miR-208a 表达上调能

降低心肌细胞活力,增加心肌细胞凋亡比例。这些研究说明 miR-208a 在心肌损伤中发挥重要作用。同时临床报道,miR-208a 可作为心力衰竭的诊断指标^[17]。但关于 miR-208a 与老年 CHF 患者心室重构的关键尚未可知。本研究结果显示,老年 CHF 患者血清 miR-208a mRNA 显著升高,考虑与老年 CHF 患者心脏受损引起 miR-208a 释放有关。目前临床主要通过超声心动图评估心室重构,心室重构后可表现为 RVD、LVEDD 变大, LVMI 升高, LVFS、LVEF 降低,同时作为反映心肌容量负荷和预后最经典的标志物,BNP 也会在心室重构后进入血液。本研究结果显示,老年 CHF 患者血清 miR-208a 与 BNP、RVD、LVEDD、LVMI 呈正相关,与 LVFS、LVEF 呈负相关,提示血清 miR-208a mRNA 相对表达量升高与心室重构有关,分析与 miR-208a 能通过炎症反应、氧化应激及心肌细胞凋亡促进心室重构有关^[18]。

细胞凋亡是程序性细胞死亡的高度调控形式,生理状态下细胞内存在存活与死亡途径,细胞受到特定信号后能激活死亡途径引起细胞主动死亡,心肌细胞凋亡后能阻断金属蛋白酶信号途径,促进受损心肌细胞纤维化,进而促进心室重构^[19]。CASP 是一组以酶原形式存在细胞质内的半胱氨酸蛋白酶,其家族成员活性位点均包含半胱氨酸残基,能特异性切割靶蛋白天冬氨酸残基的肽键,介导细胞膜表面死亡受体导致细胞不可逆凋亡^[20]。CASP3 是 CASP 家族介导细胞凋亡的关键执行分子,在凋亡早期被激活,能裂解相应的胞浆胞核底物导致细胞凋亡^[21]。多项实验^[22-24]显示,CASP3 高表达与心肌细胞凋亡密切相关。同时实验显示,抑制 CASP3 表达能减轻 CHF 大鼠心肌损伤,改善心功能^[25]。本研究结果显示,老年 CHF 患者血清 CASP3 显著升高,分析是心力衰竭发生过程中凋亡途径被激活引起 CASP3 大量释放。结果还显示,老年 CHF 患者血清 CASP3 与 BNP、RVD、LVEDD、LVMI 呈正相关,与 LVFS、LVEF 呈负相关,提示血清 CASP3 水平升高与心室重构相关,分析是 CASP3 激活反映凋亡途径被激活,CASP3 表达上调反映心肌细胞凋亡增加,促进心室重构。本研究多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清 miR-208a mRNA、CASP3 升高会增加老年 CHF 患者预后不良

风险,分析与两者能加剧心室重构从而影响预后有关。本研究相关性分析还发现,老年 CHF 患者血清 miR-208a 与 CASP3 呈正相关,提示两者可能共同参与心室重构和影响预后。近期刘国星等^[18]实验也发现,沉默心肌梗死大鼠 miR-208a 表达能靶向抑制 CASP3 表达而抑制心肌细胞凋亡,进而改善心室重构。最后笔者通过绘制 ROC 曲线发现,血清 miR-208a、CASP3 最佳截断值分别为 1.38 和 34.73 pg/mL,预测老年 CHF 患者预后不良的 AUC 分别为 0.785 与 0.783,两者联合预测的 AUC 达到 0.867,说明两者可能成为 CHF 的预后辅助预测指标,且两者联合能提升老年 CHF 患者预后不良的预测价值,更好地指导临床治疗。

综上所述,老年 CHF 患者血清 miR-208a、CASP3 可能共同参与心室重构并影响预后,可作为老年 CHF 患者预后不良的辅助预测指标,且两者联合的预测价值更高。但本研究结果仍需多中心研究验证,并需进一步研究 miR-208a、CASP3 影响 CHF 心室重构和预后的机制。

参 考 文 献 :

- [1] 中华医学会老年医学分会心血管疾病学组,《老年慢性心力衰竭诊治中国专家共识》编写组. 老年人慢性心力衰竭诊治中国专家共识(2021)[J]. 中华老年医学杂志, 2021, 40(5): 550-561.
- [2] 谷慧平,卢周舟,徐琢,等. 老年射血分数保留心力衰竭患者蛋白尿的相关因素分析[J]. 中国医师杂志, 2022, 24(3): 423-425.
- [3] 中国医疗保健国际交流促进会急诊医学分会,中华医学会急诊医学分会,中国医师协会急诊医师分会,等. 急性心力衰竭中国急诊管理指南(2022)[J]. 中国急救医学, 2022, 42(8): 648-670.
- [4] 韩克丽,赵国安,朱丽,等. 微RNA调节心脏重构的病理生理机制研究进展[J]. 新乡医学院学报, 2021, 38(12): 1200-1204.
- [5] 成静,白向威,于运福,等. NLR 联合 miR-208a 检测对急性 ST 段抬高型心肌梗死患者并发急性心衰的预测价值[J]. 安徽医学, 2021, 42(12): 1360-1364.
- [6] ASADI M, TAGHIZADEH S, KAVIANI E, et al. Caspase-3: structure, function, and biotechnological aspects[J]. Biotechnol Appl Biochem, 2022, 69(4): 1633-1645.
- [7] 朱思行,严世芸,徐燕,等. 基于 PI3K/Akt/Caspase-9 信号通路研究严氏强心饮对心力衰竭大鼠心肌细胞凋亡的影响[J]. 康复学报, 2022, 32(2): 131-139.
- [8] 中华医学会,中华医学会杂志社,中华医学会全科医学分会,等. 慢性心力衰竭基层诊疗指南(2019年)[J]. 中华全科医师杂志, 2019, 18(10): 936-947.
- [9] 中华医学会超声医学分会超声心动图学组,中国医师协会心血管分会超声心动图专业委员会. 超声心动图评估心脏收缩和舒张功能临床应用指南[J]. 中华超声影像学杂志, 2020, 29(6):

- 461-477.
- [10] 中国老年医学学会心电及心功能分会, 中国医师协会心血管内科分会, 中国心衰中心联盟专家委员会. 慢性心力衰竭加重患者的综合管理中国专家共识 2022[J]. 中国循环杂志, 2022, 37(3): 215-225.
- [11] 张海平, 赵静敏, 屠艳辉, 等. 慢性心力衰竭患者血清 SDC4、CatS 水平与心室重构及预后的关系[J]. 疑难病杂志, 2022, 21(7): 700-705.
- [12] 中国医疗保健国际交流促进会循证医学分会, 海峡两岸医药卫生交流协会老年医学专业委员会. 心力衰竭生物标志物中国专家共识[J]. 中华检验医学杂志, 2020, 43(2): 130-141.
- [13] 中国医师协会心血管内科医师分会, 中国心衰中心联盟, «慢性心力衰竭"新四联"药物治疗临床决策路径专家共识»工作组. 慢性心力衰竭"新四联"药物治疗临床决策路径专家共识[J]. 中国循环杂志, 2022, 37(8): 769-781.
- [14] 邢佳依, 梁卓, 邢爱君, 等. LncRNA MIAT 靶向调节 miR-128-3p 对心房颤动大鼠心室重构和心肌纤维化的影响[J]. 天津医药, 2022, 50(9): 932-937.
- [15] LIU F, ZHANG H, ZHANG Z, et al. MiR-208a aggravates H₂O₂-induced cardiomyocyte injury by targeting APC[J]. Eur J Pharmacol, 2019, 864: 172668.
- [16] SHI H H, WANG Z Q, ZHANG S. MiR-208a participates with sevoflurane post-conditioning in protecting neonatal rat cardiomyocytes with simulated ischemia-reperfusion injury via PI3K/AKT signaling pathway[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(2): 943-955.
- [17] LI D M, LI B X, YANG L J, et al. Diagnostic value of circulating microRNA-208a in differentiation of preserved from reduced ejection fraction heart failure[J]. Heart Lung, 2021, 50(1): 71-74.
- [18] 刘国星, 杜见霞, 刘秀红, 等. 沉默 miR-208a 对急性心肌梗死大鼠心室重构的影响及机制研究[J]. 河北医药, 2022, 44(1): 36-40.
- [19] 李伟, 赵卓, 赵添, 等. 细胞自噬与心室重构的相关研究进展[J]. 心肺血管病杂志, 2022, 41(4): 436-439.
- [20] DHANI S, ZHAO Y, ZHIVOTOVSKY B. A long way to go: caspaseinhibitorsinclinicaluse[J]. CellDeathDis, 2021, 12(10): 949.
- [21] 张海燕, 都镇先, 孟欣, 等. 胱天蛋白酶 3 介导 BAG3 蛋白剪切的研究[J]. 中国医科大学学报, 2012, 41(7): 603-606.
- [22] 吕梦, 纪晓迪, 刘珂珂, 等. 稳心颗粒对心肌梗死大鼠 BCL-2/BAX/Caspase 凋亡途径基因表达的影响[J]. 海南医学院学报, 2022, 28(7): 493-498.
- [23] 陈豫贤, 于淑君, 姜正明, 等. lncRNA Gm4419 靶向 miR-204-5p 调控 LPS 诱导的心肌细胞损伤机制[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(6): 1459-1463.
- [24] 刘枫, 张韩, 李彦明, 等. lncRNA SLC8 A1-AS1 在脓毒症大鼠心肌组织中的表达及其对心肌细胞凋亡和炎症因子分泌的影响[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(6): 1430-1435.
- [25] 张燕飞, 张博, 陈苏宁. 苓桂术甘汤加味联合卡托普利对慢性心力衰竭大鼠 BNP、ET-1、Caspase-3 水平影响的研究[J]. 陕西中医, 2021, 42(6): 701-704.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 张博成, 徐艳, 龚韧, 等. 老年慢性心力衰竭患者血清 microRNA-208a、CASP3 与心室重构和预后的关系[J]. 中国现代医学杂志, 2023, 33(07): 66-72.

Cite this article as: ZHANG B C, XU Y, GONG R, et al. Association of serum microRNA-208a and CASP3 levels with ventricular remodeling and prognosis in elderly patients with chronic heart failure[J]. China Journal of Modern Medicine, 2023, 33(7): 66-72.