

· 论 著 ·

不稳定型心绞痛患者 PBMC 中 miR-132 和 MCP-1 的表达及其与冠状动脉病变的相关性

李晶瑾¹, 翟阳², 陈茜³, 黄欣¹

1. 西安交通大学第一附属医院心血管内科, 陕西 西安 710061;

2. 陕西省肿瘤医院肿瘤内科, 陕西 西安 710061;

3. 西安交通大学第一附属医院生殖医学科, 陕西 西安 710061

摘要: **目的** 探讨不稳定型心绞痛患者外周血单个核细胞(PBMC)中 miR-132 和单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)的表达及其与冠状动脉(冠脉)病变严重程度的相关性。**方法** 收集 2018 年 10 月至 2019 年 2 月于西安交通大学第一附属医院住院患者共 216 例,其中不稳定型心绞痛(UAP)126 例,非冠心病(NCHD)90 例。用密度梯度离心的方法分离 PBMC,RT-qPCR 检测 miR-132 和 MCP-1 mRNA 相对表达量。比较 miR-132 和 MCP-1 mRNA 的表达分别与冠脉病变血管支数和 Gensini 评分的相关性。**结果** UAP 组 miR-132 及 MCP-1 mRNA 表达水平均显著高于 NCHD 组($P<0.01$)。所有患者 PBMC 中 MCP-1 mRNA 与 miR-132 表达水平呈正相关($r=0.706, P<0.01$)。根据冠脉病变血管支数和 Gensini 评分,将 UAP 患者分为单支、双支及三支病变亚组($n=42,47,37$)和低分、中分及高分亚组($n=45,41,40$)。与单支亚组相比,双支及多支亚组 miR-132 及 MCP-1 表达水平均增高($P<0.05$)。与低分亚组相比,中分和高分亚组 miR-132 及 MCP-1 mRNA 表达水平均增高($P<0.01$)。Gensini 评分分组与 miR-132($r=0.619, P<0.01$)和 MCP-1 mRNA 表达水平($r=0.623, P<0.01$)均呈正相关。ROC 曲线分析示,对冠脉严重病变的诊断,miR-132 的 AUC 为 0.720(95%CI:0.624~0.815, $P<0.01$),MCP-1 的 AUC 为 0.742(95%CI:0.647~0.837, $P<0.01$),均有较高诊断效能。**结论** UAP 患者 PBMC 中 miR-132 表达水平升高,并且与炎症因子 MCP-1 水平呈正相关。UAP 患者 PBMC 中的 miR-132 和 MCP-1 水平有望作为冠脉病变严重程度的预测指标。

关键词: 不稳定型心绞痛; 外周血单个核细胞; 微小核糖核酸-132; 单核细胞趋化蛋白-1; 冠状动脉病变程度
中图分类号: R541.4 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2021)10-1302-06

Expression of miR-132 and MCP-1 in PBMC of patients with unstable angina pectoris and their correlation with coronary artery disease

LI Jing-jin*, ZHAI Yang, CHEN Qian, HUANG Xin

* Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi 710061, China

Corresponding author: HUANG Xin, E-mail: hearthx@126.com

Abstract: Objective To investigate the expression of miR-132 and monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) in peripheral blood mononuclear cells (PBMC) and their correlation with the severity of coronary artery disease in patients with unstable angina pectoris (UAP). **Methods** A total of 216 patients admitted to the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University from October 2018 to February 2019 were collected, among them 126 were UAP (UAP group) and 90 were non-coronary heart disease (NCHD group). PBMC were isolated by density gradient centrifugation, and the relative expression level of miR-132 and MCP-1 mRNA were detected by RT-qPCR. The correlations of the expression of miR-132 and MCP-1 mRNA with the number of diseased coronary arteries or Gensini score were compared. **Results** The expressions levels of miR-132 and MCP-1 mRNA in UAP group were significantly higher than those in NCHD group ($P<0.01$). There was a positive correlation between the expression levels of MCP-1 mRNA and miR-132 in PBMC of all patients ($r=0.706, P<0.01$). According to the number of diseased coronary arteries and Gensini score, patients with

DOI: 10.13429/j.cnki.ejcr.2021.10.002

基金项目: 陕西省 2019 年重点研发计划 (2019SF-164)

通信作者: 黄欣, E-mail: hearthx@126.com

UAP were divided into single-vessel, two-vessel and three-vessel lesion subgroup ($n=42, 47, 37$) and low-, middle- and high-score subgroup ($n=45, 41, 40$). Compared with single-vessel subgroup, the expression levels of miR-132 and MCP-1 in the two-vessel and three-vessel lesion subgroup were significantly higher ($P<0.05$). Compared with the low-score subgroup, the expression levels of miR-132 and MCP-1 mRNA in middle- and high-score subgroup were significantly higher ($P<0.01$). Gensini score grouping was positively correlated with the expression levels of miR-132 ($r=0.619, P<0.01$) and MCP-1 ($r=0.623, P<0.01$). ROC curve analysis showed that for the diagnosis of severe coronary lesions, the AUC of miR-132 was 0.720 (95%CI: 0.624–0.815, $P<0.01$), and the AUC of MCP-1 was 0.742 (95%CI: 0.647–0.837, $P<0.01$), all of which had high diagnostic efficiency. **Conclusions** The expression level of miR-132 in PBMC of UAP patients is increased and positively correlated with the level of inflammatory cytokine MCP-1. The levels of miR-132 and MCP-1 in PBMC of UAP patients are expected to be used as predictors of coronary lesion severity.

Keywords: Unstable angina pectoris; Peripheral blood mononuclear cell; Micro ribonucleic acid-132; Monocyte chemoattractant protein-1; Severity of coronary artery disease

Fund program: Key Research and Development Program of Shaanxi Province in 2019 (2019SF-164)

炎症在动脉粥样硬化的发病机制中起关键作用。炎症细胞和致炎因子参与了动脉粥样硬化形成和斑块易损发生,促进动脉粥样硬化性心脏病的发生发展^[1]。微小核糖核酸(microRNAs, miRNAs, miR)是一类内源性非编码RNA,能调节基因表达,具有广泛的生理病理效应^[2]。研究发现,miR-126、miR-132、miR-146、miR-155和miR-221是多种炎症相关介质的关键转录调节因子,在炎症反应的进展中起重要作用^[3]。miRNAs也是动脉粥样硬化发生、发展的关键调节因子,参与细胞表型转换、剪切应力反应、细胞衰老、黏附分子表达、巨噬细胞对氧化低密度脂蛋白的反应、Toll样受体4表达、内膜损伤形成、斑块血管生成和细胞胆固醇稳态等动脉粥样硬化发生的关键环节^[4]。

miR-132作为炎症调节因子,被证实在慢性炎症性疾病如类风湿性关节炎患者外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC)中明显升高^[5],但其是否参与冠状动脉粥样硬化的发生尚不明确。研究发现miR-132靶向信息调节因子1(silent information regulator 1, SIRT1)3'未翻译区域(3'UTR)并降低其活性^[6]。沉默SIRT1被证实可以通过去乙酰化核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)复合物的p65亚基直接抑制NF- κ B信号传导,SIRT1通过激活腺苷酸激活蛋白激酶(AMPK)、过氧化物酶体增殖物激活受体 α (PPAR α)和过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子1 α (PGC-1 α)刺激氧化能的产生,同时这些因子也能抑制NF- κ B信号传导和炎症^[7]。有研究证实在原代人脂肪干细胞中诱导miR-132降低SIRT1介导的p65脱乙酰化,可以激活NF- κ B、IL-8和单核细胞趋化蛋白-1(monocyte

chemotactic protein 1, MCP-1)的转录^[8]。以上研究结果提示,miR-132抑制SIRT1活性,可能在PBMC中具有促进炎症的作用。因此,本研究旨在探讨不稳定型心绞痛(unstable angina pectoris, UAP)患者PBMC中miR-132及MCP-1的表达及其与冠状动脉病变严重程度的相关性。

1 资料与方法

1.1 临床资料 本研究为前瞻性研究,纳入2018年10月至2019年2月于西安交通大学第一附属医院住院患者。纳入标准:符合《2020年欧洲心脏病学会非ST段抬高型急性冠状动脉综合征管理指南》^[9]中UAP诊断标准,表现为>20 min静息心绞痛,或新发心绞痛,或近1月内稳定型心绞痛症状加重,或心肌梗死1月内发作的心绞痛,心电图可出现ST段及T波改变,心肌损伤标志物检测结果为阴性,进行造影确诊为冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)患者为UAP组。冠状动脉造影或冠状动脉CTA排除冠状动脉疾病的非冠心病(non-coronary heart disease, NCHD)患者为对照组。排除标准:(1)合并有结缔组织疾病、自身免疫性疾病、恶性肿瘤者;(2)中重度肾功能不全[基于MDRD方程计算得出的肾小球滤过率估计值<60 ml/(min·1.73 m²)或长期接受透析];(3)中重度肝功能不全(ALT \geq 正常高限3倍);(4)近1月出现过明确感染者;(5)近1月有外科手术史、活动性出血史者;(6)合并心肌病、心脏瓣膜病,严重心律失常、严重心力衰竭(超声测得的左心室射血分数<30%)患者。本研究经伦理委员会批准,所有研究对象均对相关研究知情同意。

1.2 标本采集并提取 PBMC 纳入研究的患者,入院 24 h 内(次日清晨)采集空腹静脉血 5 ml(采血前均未给予药物治疗或手术干预),2 000 转/min,离心半径 8.7 cm,离心 10 min,血细胞转入离心管加 PBS 至 10 ml 混匀。取 15 ml 离心管加入人外周血淋巴细胞分离液 5 ml,将血细胞悬液缓慢铺于人外周血淋巴细胞分离液的液面上,室温下 2 000 转/min,离心半径 8.7 cm,离心 20 min(升降速度均调为 0),吸取中间云雾状的淋巴细胞层即为 PBMC,用 PBS 清洗后无酶 EP 管-80 °C 冻存。

1.3 RT-qPCR 采用 RT-qPCR 的方法检测所提取 PBMC 中 miR-132 和 MCP-1 mRNA 相对表达量。RNAfast200 试剂盒按说明提取总 RNA,用 Nano Drop 检测 RNA 浓度及纯度,选取 $1.8 \leq A260/A280 \leq 2.1$ 的样本逆转录为 cDNA,-20 °C 冻存。引物序列(5'→3'),miR-132 上游引物:ACA CTC CAG CTG GGT AAC AGT CTA CAG CCA,miR-132 下游引物:CTC AAC TGG TGT CGT GGA GTC GGC AAT TCA GTT GAG CGA CCA TG;MCP-1 上游引物:AAT CAA TGC CCC AGT CAC CT,MCP-1 下游引物:TCA GCA CAG ATC TCC TTG GC。分别以 U6、GAPDH 为内参,反应条件:95 °C 10 s 预变性,95 °C 5 s 变性,60 °C 15 s 退火,72 °C 10 s 延伸,重复 45 循环。Real-time PCR Bio-Rad iQ5 采集扩增产物的荧光信号并自动分析,获得扩增曲线、溶解曲线,并根据检测结果得出 Ct 值,相对表达量用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 进行计算。

1.4 冠状动脉病变程度评价 冠状动脉造影结果判定由两位有经验的冠状动脉介入医师独立盲法分析。病变血管范围根据冠状动脉内径狭窄($\geq 50\%$)累及左前降支、左回旋支、右冠状动脉任意 1 支为单支病变,任意 2 支为双支病变,3 支均累及为三支病变,大的分支血管对角支、钝缘支、右心室支分别记入左前降支、左回旋支、右冠状动脉。左主干受累狭窄超过 50% 计为双支病变。按冠状动脉病变血管数目将 UAP 组分为单支病变、双支病变及三支病变亚组。另采用 Gensini 评分作为冠状动脉病变严重程度的标准,Gensini 评分 <15 为低分组, $15 \leq$ Gensini 评分 <30 为中分组,Gensini 评分 ≥ 30 为高分组。

1.5 统计学方法 用 SPSS 20.0 软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用成组 t 检验进行组间比较;计数资料以百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。多组间比较使用方差分析,两两比较采用 LSD- t 检验。相关性分析,连续变量采取 Pearson 相关性分析

方法,非连续变量采取 Spearman 秩相关分析方法。ROC 曲线分析指标的诊断价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者临床特点 研究共纳入 UAP 患者 126 例,NCHD 患者 90 例。UAP 组及 NCHD 组在年龄、性别、糖尿病史、高血压史、吸烟史方面的差异均无统计学意义($P > 0.05$)。本研究所有入选患者近 1 月内均无抗生素及抗病毒药物服用史。UAP 组均为初诊的冠心病患者,对比 UAP 组及 NCHD 组服药情况,两组患者入院时在他汀类药物、血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素 II 受体拮抗剂、 β 受体阻滞剂及阿司匹林在内的基线药物治疗方面差异无统计学意义($P > 0.05$)。对两组患者临床生化指标[白细胞计数(WBC)、淋巴细胞计数(LYM)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(CHOL)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)]进行分析,与 NCHD 组比较,UAP 组 CHOL、LDL-C 增高($P < 0.05$),两组间 WBC、LYM、TG、HDL-C 差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 NCHD 组和 UAP 组 PBMC 中 miR-132、MCP-1 mRNA 的表达 UAP 组 miR-132 相对表达水平显著高于 NCHD 组(3.62 ± 2.29 vs 1.00 ± 0.69 , $t = 10.37$, $P < 0.01$),MCP-1 mRNA 的表达也显著高于 NCHD 组(3.03 ± 1.91 vs 0.72 ± 0.78 , $t = 10.59$, $P < 0.01$)。

2.3 PBMC 中 miR-132 与 MCP-1 mRNA 表达的相关性分析 所有患者 PBMC 中 MCP-1 mRNA 与 miR-132 相对表达量呈正相关($r = 0.706$, $P < 0.01$)。见图 1A。UAP 组 PBMC 中 MCP-1 mRNA 与 miR-132 相对表达量也呈正相关($r = 0.673$, $P < 0.01$)。见图 1B。

2.4 PBMC 中 miR-132 和 MCP-1 对 UAP 的诊断价值 miR-132 对 UAP 诊断的 ROC 曲线下面积为 0.821(95%CI:0.765~0.878, $P < 0.01$),诊断敏感度为 0.786,特异度为 0.778,最佳截断值为 1.610;MCP-1 mRNA 对 UAP 的 ROC 曲线下面积为 0.728(95%CI:0.661~0.795, $P < 0.01$),诊断敏感度为 0.683,特异度为 0.700,最佳截断值为 0.639。见图 2A。

2.5 不同冠脉病变组患者 PBMC 中 miR-132、MCP-1 表达水平的差异 根据冠状动脉造影结果,将 UAP 患者分为冠心病单支病变组($n = 42$)、双支病变组($n = 47$)和三支病变组($n = 37$)。随着冠脉病变数递增,miR-132 和 MCP-1 表达递升,总体比较($P < 0.01$)和两两比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

见表2。

2.6 不同冠脉 Gensini 评分组患者 PBMC 中 miR-132、MCP-1 表达的差异 根据冠脉 Gensini 评分将 UAP 患者分为低分组($n=45$)、中分组($n=41$)和高分组($n=40$)。随着冠脉 Gensini 评分递增,miR-132 和 MCP-1 表达递升,总体比较($P<0.01$)和两两比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

2.7 UAP 患者 PBMC 中 miR-132 和 MCP-1 表达量与 Gensini 评分分级的关系 UAP 患者 Gensini 评分分级与 miR-132 表达呈正相关($r=0.619, P<0.01$),与 MCP-1 表达呈正相关($r=0.623, P<0.01$)。

2.8 UAP 患者 PBMC 中 miR-132 和 MCP-1 表达量对冠状动脉严重病变的诊断价值 UAP 患者中, Gensini 评分 <30 分为冠状动脉轻度及中度病变, Gensini 评分 ≥ 30 分为冠状动脉严重病变。miR-132 对 UAP 冠状动脉严重病变(Gensini 评分 ≥ 30)诊断的 ROC 曲线下面积为 0.720(95%CI:0.624~0.815, $P<0.01$),诊断敏感度为 0.700,特异度为 0.674,最佳截断值为 2.981;MCP-1 对 UAP 冠状动脉严重病变(Gensini 评分 ≥ 30)诊断的 ROC 曲线下面积为 0.742(95%CI:0.647~0.837, $P<0.01$),诊断敏感度为 0.650,特异度为 0.674,最佳截断值为 1.830。见图 2B。

表 1 NCHD 及 UAP 患者的临床特点

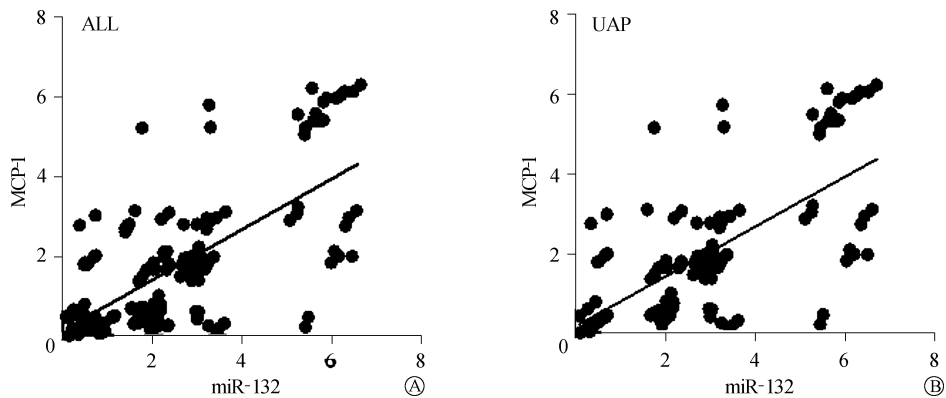
项目	NCHD($n=90$)	UAP($n=126$)	t/χ^2 值	P 值
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	55.50 \pm 9.87	61.32 \pm 9.36	0.61	0.71
男性[例(%)]	67(74.44)	102(80.95)	1.31	0.52
高血压[例(%)]	50(55.56)	57(45.24)	2.24	0.15
糖尿病[例(%)]	11(12.22)	21(16.67)	0.82	0.84
吸烟史[例(%)]	46(51.11)	81(64.28)	3.16	0.36
WBC($\times 10^9/L, \bar{x}\pm s$)	5.25 \pm 1.18	5.89 \pm 1.64	1.04	0.95
LYM($\times 10^9/L, \bar{x}\pm s$)	1.53 \pm 0.66	1.46 \pm 0.85	0.28	0.32
TG(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	1.76 \pm 1.28	2.04 \pm 1.46	0.47	0.65
CHOL(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	4.00 \pm 1.56	4.50 \pm 1.42	0.84	0.02
HDL-C(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	1.15 \pm 0.31	1.08 \pm 0.35	0.55	0.21
LDL-C(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	2.21 \pm 0.46	2.86 \pm 0.69	2.65	0.01
基线用药[例(%)]				
他汀类	16(17.18)	24(19.05)	0.06	0.86
ACEI/ARB	20(22.22)	31(24.60)	0.17	0.74
β 受体阻滞剂	5(5.56)	9(7.14)	0.22	0.78
阿司匹林	11(12.22)	20(15.87)	0.57	0.56

注:ACEI为血管紧张素转化酶抑制剂;ARB为血管紧张素II受体拮抗剂。

表 2 冠心病单支、双支、三支病变组 miR-132 和 MCP-1 表达

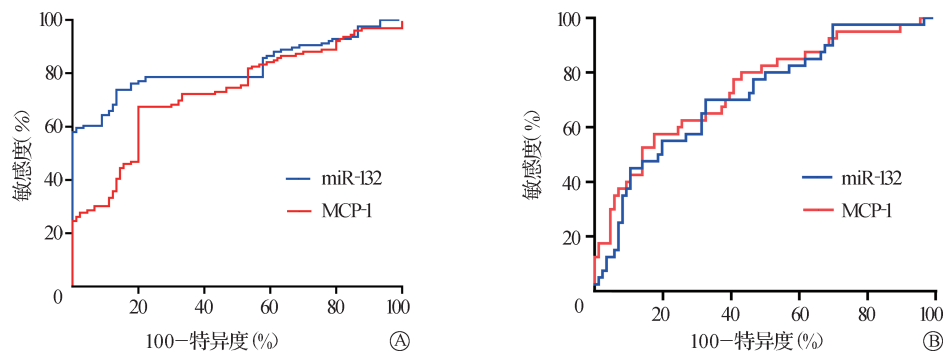
组别	例数	miR-132	MCP-1 mRNA
单支病变组	42	2.04 \pm 1.67	0.95 \pm 0.81
双支病变组	47	2.86 \pm 1.63 ^a	2.05 \pm 1.69 ^a
三支病变组	37	3.88 \pm 1.87 ^{ab}	3.13 \pm 1.97 ^{ab}
F 值		11.36	19.35
P 值		<0.01	<0.01

注:与单支病变组比较,^a $P<0.05$;与双支病变组比较,^b $P<0.05$ 。



注:A为在所有患者 PBMC 中;B为在 UAP 组 PBMC 中。

图 1 PBMC 中 MCP-1 mRNA 与 miR-132 表达量相关性分析



注:A为对 UAP 的诊断;B为对 Gensini 评分 ≥ 30 冠脉严重病变的诊断。

图 2 miR-132 和 MCP-1 对 UAP 和对 Gensini 评分 ≥ 30 冠脉严重病变诊断的 ROC 曲线

表 3 不同 Gensini 评分组 miR-132 和 MCP-1 的表达

组别	例数	miR-132	MCP-1 mRNA
低分组	45	1.85±1.58	1.13±1.05
中分组	41	2.96±1.57 ^a	1.89±1.59 ^a
高分组	40	3.98±1.79 ^{ab}	3.09±2.03 ^{ab}
F 值		17.90	16.78
P 值		<0.01	<0.01

注:与低分组比较,^a $P<0.05$;与中分组比较,^b $P<0.05$ 。

3 讨论

miRNAs 是包含 18~22 个核苷酸的内源性、非编码的小 RNA。miRNAs 通过与靶 mRNA 的 3' 和 5' UTR 不完全碱基配对,调节基因表达,导致 mRNA 降解或翻译抑制^[10]。动脉粥样硬化的发展同代谢紊乱和炎症直接相关,miRNA 作为一种调节基因表达的小分子,已被证实能够调节糖代谢、胆固醇代谢、炎症因子表达等过程,影响动脉粥样硬化的发生和发展^[11]。在肥胖、代谢综合征、2 型糖尿病、高血压、血脂异常时,血浆或血清中的某些 miRNAs 升高或降低,促进动脉粥样硬化的发生。研究发现,miR-122、miR-126、miR-132、miR-133 和 miR-370 与冠状动脉疾病进展有关^[12],miR-1 和 miR-145b 是急性冠脉综合征的潜在生物标志物^[13]。miR-132 与内膜增生和血管内皮炎症中的平滑肌细胞增殖有关^[14]。miRNAs 能在转录后水平调控基因表达,参与机体病理生理过程,在动脉粥样硬化和冠心病的发生和发展过程中发挥至关重要的作用^[15]。

PBMC 主要包含淋巴细胞、单核细胞,能够反映机体炎症状态,并参与炎症调节,在多种炎症性疾病中均起到重要作用,同时也对动脉粥样硬化的发生、发展有直接的影响^[16]。PBMC、巨噬细胞、内皮细胞和血管平滑肌,通常在病理生理条件下和免疫激发后能够合成大量一氧化氮(NO),以对某些炎性细胞因子(包括 IFN- γ 、IL-6、IL-1 β 、TNF- α 和 IL-15)做出反应,PBMC 相关的生物标志物为心血管疾病的发病机制和诊断提供了新的思路^[17]。炎症因子脂多糖(Lipopolysaccharide, LPS)刺激单核细胞,诱导其高表达 miR-132^[18];在类风湿性关节炎患者 PBMC 中 miR-132 的表达明显升高^[19]。miR-132 在人脂肪源性干细胞中通过抑制 SIRT1,减少 p65 去乙酰化,增加 NF- κ B 的活化,从而增加 MCP-1 表达^[8]。内皮细胞、血管平滑肌细胞和单核细胞/巨噬细胞 SIRT1 缺乏导致氧化应激、炎症、泡沫细胞形成、衰老,NO 生成和自噬受损,从而促进血管老化和动脉粥样硬化^[20],miR-132 可以靶向 SIRT1 3'UTR 并降低其活性,具有促进

动脉粥样硬化的作用。

MCP-1 是单核细胞趋化和 T 淋巴细胞分化的关键介导因子^[21],在动脉粥样斑块中高度表达,是单核细胞向动脉内膜募集的介质。单核细胞黏附、迁移进入动脉内膜,转化成巨噬细胞。巨噬细胞摄取脂质,最终成为泡沫细胞,在动脉粥样硬化疾病的进展中发挥作用,影响斑块的不稳定性和破裂^[22]。MCP-1 能够通过 CC 趋化因子受体 2 结合来调节单核细胞趋化性和 T 淋巴细胞分化,调节炎症性疾病中单核细胞的募集和 T 淋巴细胞亚群的激活,在炎症性疾病、动脉粥样硬化和癌症的发病机制中起着重要作用^[23]。抗炎和抗动脉粥样硬化药物(如他汀类药物、血管紧张素 II 受体阻滞剂等)已被证明对 MCP-1 的产生和活性具有非选择性抑制作用^[24-25]。MCP-1 及其受体在动脉粥样硬化和心肌梗死等疾病中具有重要意义^[26]。

本研究通过对 UAP 和 NCHD 患者 PBMC 中 miR-132 和 MCP-1 的表达进行比较,发现 UAP 患者 PBMC 中 miR-132 及 MCP-1 的表达增高,相关性分析显示 MCP-1 与 miR-132 正相关,提示,miR-132 和 MCP-1 可能与冠状动脉粥样硬化的发生发展相关,结合以往研究结果及 miR-132 的作用靶点,通过 SIRT1/NF- κ B 信号通路发挥作用是其可能的机制,但仍有待细胞实验进一步证实。在对不同冠脉病变严重程度 UAP 患者 PBMC 中 miR-132 和 MCP-1 的表达水平进行比较后发现,冠脉多支病变的患者以及具有较高 Gensini 评分的患者,PBMC 中 miR-132 和 MCP-1 的表达水平增高,并且 miR-132 及 MCP-1 表达水平和 Gensini 评分分级相关;ROC 曲线发现,miR-132、MCP-1 对 Gensini 评分 ≥ 30 分的冠脉严重病变均有较高诊断效能,提示,PBMC 中 miR-132 和 MCP-1 与冠脉病变严重程度有关,可为临床诊断提供新的思路。

综上所述,miR-132 作为一种新的非编码 RNA,在 UAP 患者 PBMC 中表达水平升高,并且与炎症因子 MCP-1 表达水平正相关。UAP 患者 PBMC 中 miR-132 和 MCP-1 水平有望作为预测冠脉病变严重程度的生物学新指标。

参考文献

- Geovanini GR, Libby P. Atherosclerosis and inflammation: overview and updates[J]. Clin Sci (Lond), 2018, 132(12): 1243-1252.
- Laffont B, Rayner KJ. MicroRNAs in the pathobiology and therapy of atherosclerosis[J]. Can J Cardiol, 2017, 33(3): 313-324.
- Marques-Rocha JL, Samblas M, Milagro FI, et al. Noncoding RNAs,

- cytokines, and inflammation-related diseases[J]. *FASEB J*, 2015, 29(9):3595-3611.
- [4] Hosin AA, Prasad A, Viiri LE, et al. MicroRNAs in atherosclerosis [J]. *J Vasc Res*, 2014, 51(5):338-349.
- [5] Singh A, Patro PS, Aggarwal A. MicroRNA-132, miR-146a, and miR-155 as potential biomarkers of methotrexate response in patients with rheumatoid arthritis [J]. *Clin Rheumatol*, 2019, 38(3):877-884.
- [6] Qazi TJ, Lu J, Duru L, et al. Upregulation of mir-132 induces dopaminergic neuronal death via activating SIRT1/P53 pathway [J]. *Neurosci Lett*, 2021, 740:135465.
- [7] Kauppinen A, Suuronen T, Ojala J, et al. Antagonistic crosstalk between NF- κ B and SIRT1 in the regulation of inflammation and metabolic disorders [J]. *Cell Signal*, 2013, 25(10):1939-1948.
- [8] Strum JC, Johnson JH, Ward J, et al. MicroRNA 132 regulates nutritional stress-induced chemokine production through repression of SirT1 [J]. *Mol Endocrinol*, 2009, 23(11):1876-1884.
- [9] 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.
- [10] Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function [J]. *Cell*, 2004, 116(2):281-297.
- [11] Small EM, Frost RJ, Olson EN. MicroRNAs add a new dimension to cardiovascular disease [J]. *Circulation*, 2010, 121(8):1022-1032.
- [12] Štrauskienė A, Navickas R, Laucevičius A, et al. miR-1, miR-122, miR-132, and miR-133 Are Related to Subclinical Aortic Atherosclerosis Associated with Metabolic Syndrome [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18(4):1483.
- [13] 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.
- [14] Choe N, Kwon JS, Kim JR, et al. The microRNA miR-132 targets Lrrip1 to block vascular smooth muscle cell proliferation and neointimal hyperplasia [J]. *Atherosclerosis*, 2013, 229(2):348-355.
- [15] Liu X, You L, Zhou R, et al. Significant association between functional microRNA polymorphisms and coronary heart disease susceptibility: a comprehensive meta-analysis involving 16484 subjects [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(4):5692-5702.
- [16] Tabas I, Lichtman AH. Monocyte-macrophages and T cells in atherosclerosis [J]. *Immunity*, 2017, 47(4):621-634.
- [17] Saadatian Z, Nariman-Saleh-Fam Z. Dysregulated expression of STAT1, miR-150, and miR-223 in peripheral blood mononuclear cells of coronary artery disease patients with significant or insignificant stenosis [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(12):19810-19824.
- [18] Nahid MA, Yao B, Dominguez-Gutierrez PR, et al. Regulation of TLR2-mediated tolerance and cross-tolerance through IRAK4 modulation by miR-132 and miR-212 [J]. *J Immunol*, 2013, 190(3):1250-1263.
- [19] 苏显都, 林明利, 符步远, 等. 类风湿关节炎患者外周血单核细胞 miR-24、miR-132 表达及临床意义 [J]. *中国免疫学杂志*, 2020, 36(1):90-93.
- [20] Kitada M, Ogura Y, Koya D. The protective role of Sirt1 in vascular tissue: its relationship to vascular aging and atherosclerosis [J]. *Aging (Albany NY)*, 2016, 8(10):2290-2307.
- [21] 黄蕾, 肖蓓, 王佳. SF/MCP-1 水平与糖尿病肾病透析患者感染的相关性研究 [J]. *热带医学杂志*, 2020, 20(7):963-965, 985.
- [22] Mahler SA, Register TC, Riley RF, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 as a predictor of coronary atherosclerosis in patients receiving coronary angiography [J]. *Crit Pathw Cardiol*, 2018, 17(2):105-110.
- [23] Bianconi V, Sahebkar A, Atkin SL, et al. The regulation and importance of monocyte chemoattractant protein-1 [J]. *Curr Opin Hematol*, 2018, 25(1):44-51.
- [24] Romano M, Diomedea L, Sironi M, et al. Inhibition of monocyte chemoattractant protein-1 synthesis by statins [J]. *Lab Invest*, 2000, 80(7):1095-1100.
- [25] Miura S, Karnik SS, Saku K. Review: angiotensin II type 1 receptor blockers: class effects versus molecular effects [J]. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2011, 12(1):1-7.
- [26] França CN, Izar MCO, Hortêncio MNS, et al. Monocyte subtypes and the CCR2 chemokine receptor in cardiovascular disease [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2017, 131(12):1215-1224.

收稿日期:2021-06-11 修回日期:2021-08-02 编辑:石嘉莹