

# 血清 lncRNA PANDA 在 2 型糖尿病合并冠状动脉粥样硬化性心脏病中的诊断价值

周芳 林源

**【摘要】 目的:**探讨 2 型糖尿病 (T2DM) 合并冠状动脉粥样硬化性心脏病 (CHD) 患者血清中长链非编码 RNA (lncRNA) PANDA 的表达及诊断价值。**方法:**收集 2017 年 8 月至 2020 年 8 月西安医学院第二附属医院收治的 108 例 T2DM 合并 CHD 患者作为 T2DM+CHD 组, 105 例单纯 CHD 患者作为 CHD 组, 110 名同期健康体检者作为对照组。通过 Gensini 评分评价冠状动脉病变程度; 实时聚合酶链反应检测血清 lncRNA PANDA 水平; 受试者工作特征曲线评价血清 lncRNA PANDA 对 T2DM 合并 CHD 的诊断效率。**结果:**T2DM+CHD 组受试者冠状动脉的病变程度显著高于 CHD 组 ( $P<0.05$ )。lncRNA PANDA 在 CHD 患者血清中的表达水平显著高于对照组 [(2.08±0.17) 对 (1.02±0.11),  $P<0.05$ ], 在 T2DM+CHD 组患者血清中的表达水平显著高于 CHD 组 [(4.12±0.36) 对 (2.08±0.17), ( $P<0.05$ ) ]。ROC 曲线分析结果显示, 血清 lncRNA PANDA 对诊断 CHD 及区分单纯 CHD 和 T2DM 合并 CHD 均具有较高的价值 (AUC=0.963 和 0.964,  $P$  均  $<0.05$ )。**结论:**血清 lncRNA PANDA 是诊断 T2DM 合并 CHD 患者的潜在标志物。

**【关键词】** 2 型糖尿病; 冠状动脉粥样硬化性心脏病; lncRNA PANDA ; 诊断

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2022.02.018

糖尿病后期可能会并发多种并发症, 其中冠状动脉粥样硬化性心脏病 (CHD) 是 2 型糖尿病 (T2DM) 最常见的心血管并发症之一。有研究显示, T2DM 并发 CHD 的概率高达 25%~35%, 是非糖尿病患者的 2~4 倍<sup>[1]</sup>。

长链非编码 RNA (lncRNA) 在细胞生长分化、生物发育及疾病发生发展过程中扮演着重要的角色。lncRNA 已被证明可参与心力衰竭、心肌梗死、心脏肥大等各种心血管疾病的发生发展<sup>[2-3]</sup>。lncRNA PANDA 位于第 6 号染色体, 在 DNA 损伤的情况下可参与 p53 依赖通路介导的抗凋亡作用。研究表明, lncRNA PANDA 可参与肿瘤的进展, 影响肿瘤的大小及分期<sup>[4-5]</sup>。动脉粥样硬化患者的外周血 lncRNA PANDA 的表达显著升高, 其可通过促进内皮细胞增殖参与动脉粥样硬化的病理过程<sup>[6]</sup>。本研究观察 T2DM 合并 CHD 患者血清中 lncRNA PANDA 的表达, 评估其在诊断中的价值。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

本研究利用世界卫生组织规定的“缺血性心脏病的命名及其诊断标准中”CHD 的诊断标准, 以及《中国 2 型糖尿病防治指南 (2017) 版》的诊断标准, 选取 2017 年 8 月至 2020 年 8 月在西安医学院第二附属医院收治的 108 例 T2DM 合并 CHD 患者作为 T2DM+CHD 组。其中男性 66 例, 女性 42 例, 年龄 55~78 岁, 平均 (66.42±10.83) 岁; 同期收治的 105 例单纯 CHD 患者作为 CHD 组, 其中男性 61 例, 女性 44 例, 年龄 55~77 岁, 平均 (67.02±11.13) 岁; 以同期健康体检者 110 名作为对照组, 其中男性 68 例, 女性 42 例, 年龄 56~77 岁, 平均 (66.83±11.47) 岁。本研究经伦理委员会批准同意, 所有受试者均签署知情同意书。

排除标准: (1) 认知障碍及意识障碍; (2) 甲状腺疾病; (3) 恶性肿瘤; (4) 自身免疫性疾病; (5) 急慢性感染性疾病; (6) 血液系统疾病; (7) 心、肝、肾、脑等重要器官损伤。

## 1.2 方法

受试者于清晨空腹采集静脉血 5 mL, 利用离心机 3 000 g/min 离心 15 min 后分离血清进行相关指标检查或置于 -80 °C 冰箱中保存。

空腹血糖 (FPG)、三酰甘油 (TG)、胆固醇 (TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 及高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 等通过全自动生化分析仪检测; 糖化血红蛋白 (HbA1c) 通过高效液相色谱法检测。

通过 TRIzol 试剂提取血清中的总 RNA, 用 Nanodrop 2000 (Thermo Fisher Science, USA) 测定 RNA 水平。用反转录试剂盒 (Takara, 日本) 合成 cDNA。用 Takara SYBR Green PCR 试剂盒 (Takara, 日本) 进行实时聚合酶链反应 (RT-PCR), 扩增引物见表 1。反应条件为: 95 °C 预变性 10 min, 95 °C 变性 20 s、60 °C 退火 40 s, 共 40 个循环。采用  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  法进行相对定量分析, 内参为 GAPDH。

CHD 组和 T2DM+CHD 组受试者行冠状动脉造影, 通过 Gensini 评分评价冠状动脉的病变程度。

## 1.3 统计学分析

通过 SPSS 20.0 统计软件对数据进行分析。计量数据用均数 ± 标准差表示, 多组间比较采用单因素方差分析; 计数资料用例、百分比表示, 多组间比较采用卡方检验; 采用工作受试者曲线 (ROC) 评价血清 lncRNA PANDA 水平对 T2DM 合并 CHD

的预测效能。以  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

表 1 RT-PCR所需引物序列

引物 (5'→3')	
PANDA	上游: CTGTAAAGGTGGTGGCATTG 下游: GGAGGCTCATACTGGCTGAT
GAPDH	上游: CGCTCTCTGCTCCTCTGTTC 下游: ATCCGTTGACTCCGACCTTCAC

## 2 结果

### 2.1 各组临床资料比较

3 组在性别、年龄、体质量指数 (BMI)、高血压史、TC、LDL-C、HDL-C 等方面差异无统计学意义。与对照组和 CHD 组相比, T2DM+CHD 组吸烟史比例, FPG、TG 及 HbA1c 水平显著升高 ( $P$  均  $< 0.05$ )。与对照组相比, CHD 组吸烟史比例及 HbA1c 水平显著升高 ( $P$  均  $< 0.05$ )。T2DM+CHD 组 Gensini 评分显著高于 CHD 组 ( $P < 0.05$ ), 提示冠状动脉的病变程度更高。见表 2。

### 2.2 各组血清 lncRNA PANDA 水平比较

对照组、CHD 组和 T2DM+CHD 组血清 lncRNA PANDA 的相对表达水平分别为  $1.02 \pm 0.11$ ,  $2.08 \pm 0.17$  和  $4.12 \pm 0.36$ 。与对照组相比, CHD 组和 T2DM+CHD 组血清 lncRNA PANDA 水平均显著升高; 与 CHD 组相比, T2DM+CHD 组血清 lncRNA PANDA 水平显著升高 ( $P$  均  $< 0.05$ )。

表 2 各组临床资料比较

项目	对照组 ( $n=110$ )	CHD组 ( $n=105$ )	T2DM+CHD组 ( $n=108$ )
男性/例 (%)	68 (61.82)	61 (58.1)	66 (61.11)
年龄/岁	$66.83 \pm 11.47$	$67.02 \pm 11.13$	$66.42 \pm 10.83$
BMI/kg·m <sup>-2</sup>	$23.92 \pm 2.73$	$24.47 \pm 3.02$	$24.83 \pm 2.49$
吸烟史/例 (%)	36 (32.73)	48 (45.71) <sup>(1)</sup>	55 (50.93) <sup>(1)(2)</sup>
高血压史/例 (%)	56 (50.91)	55 (52.38)	61 (56.48)
FPG/mg·dL <sup>-1</sup>	$5.08 \pm 0.57$	$5.21 \pm 0.23$	$10.68 \pm 0.46$ <sup>(1)(2)</sup>
TG/mg·dL <sup>-1</sup>	$1.17 \pm 0.34$	$1.42 \pm 0.74$	$2.83 \pm 1.22$ <sup>(1)(2)</sup>
TC/mg·dL <sup>-1</sup>	$5.07 \pm 0.79$	$4.88 \pm 0.62$	$5.35 \pm 1.32$
LDL-C/mg·dL <sup>-1</sup>	$2.57 \pm 0.52$	$2.83 \pm 0.74$	$2.74 \pm 0.83$
HDL-C/mg·dL <sup>-1</sup>	$1.08 \pm 0.33$	$1.22 \pm 0.26$	$1.14 \pm 0.29$
HbA1c/%	$5.62 \pm 0.48$	$6.47 \pm 0.61$ <sup>(1)</sup>	$8.77 \pm 0.92$ <sup>(1)(2)</sup>
Gensini评分	0	$45.76 \pm 7.98$ <sup>(1)</sup>	$66.23 \pm 8.76$ <sup>(1)(2)</sup>

注: 与对照组相比, <sup>(1)</sup>  $P < 0.05$ ; 与CHD组相比, <sup>(2)</sup>  $P < 0.05$

## 2.3 lncRNA PANDA对T2DM合并CHD的临床诊断价值

ROC 表明, 血清 lncRNA PANDA 水平能区分健康人群与 CHD 患者, 其曲线下面积 (AUC) 为

0.963 (95%CI: 0.94~0.987), 敏感度为 97.7%, 特异度为 90%, 其血清 lncRNA PANDA 临界值为 1.405, 见图 1A)。将 CHD 组和 T2DM+CHD 组的血清 lncRNA PANDA 水平再进行 ROC 分析, 发

现 AUC 为 0.94 (95%CI :0.909~0.97,  $P<0.05$ ), 敏感度为 71.7%, 特异度为 82.0%, 其血清 lncRNA

PANDA 临界值为 3.285, 见图 1B。

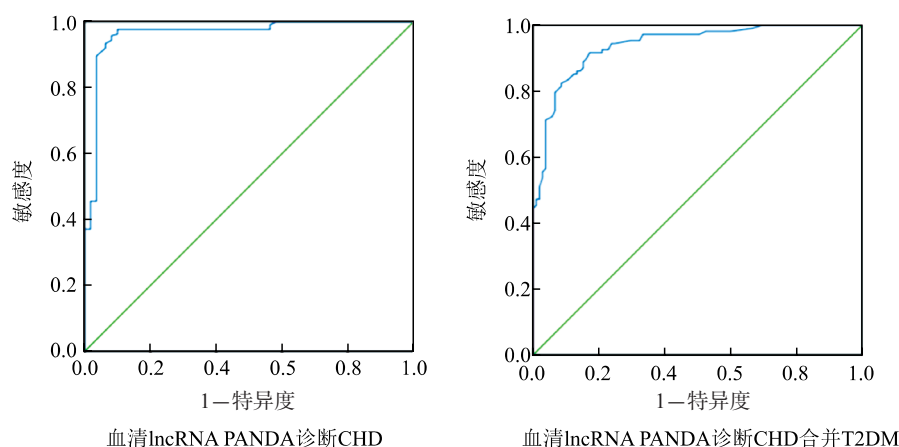


图 1 血清 lncRNA PANDA 诊断的 ROC 曲线

### 3 讨论

lncRNA 是一类非编码 RNA 分子, 广泛存在于血浆、血清及各组器官组织中, 可作为心血管疾病重要的诊断和预测标志物。lncRNA 可调节包括糖脂代谢及免疫反应在内的生物学过程, 在转录和翻译水平上发挥作用。叶青青等<sup>[7]</sup>研究发现, 血浆 lncRNA NEAT1 表达水平在对照组及 CHD 组患者间差异显著, 有助于提高 CHD 诊断水平。lncRNA TUG1 过表达已被证明可通过 Wnt 信号通路刺激内皮细胞的增殖, 从而促进糖尿病动脉粥样硬化疾病的进程<sup>[8]</sup>。

lncRNA PANDA 是从细胞周期基因启动子区域转录的 lncRNA 之一, 该区域可能受 p53 调控<sup>[9]</sup>。p53 是调节多种细胞生物学行为的关键分子, 在调控细胞凋亡、修复 DNA 损伤等方面发挥重要作用。已有证据显示, p53 可调控血管平滑肌细胞及内皮细胞的增殖与凋亡, 参与动脉粥样硬化的发生发展<sup>[10]</sup>。陈晓英等<sup>[6]</sup>研究发现, 急性心肌梗死患者外周血中 lncRNA PANDA 的表达水平显著高于健康对照组, 且在内皮细胞模型中, 沉默 lncRNA PANDA 的表达可降低细胞增殖水平。因此, 本研究推测 lncRNA PANDA 可能是诊断 CHD 的潜在生物标志。

本研究发现, 与健康人群相比, CHD 患者血清中 lncRNA PANDA 的表达显著升高, 而 T2DM 合并 CHD 患者血清中 lncRNA PANDA 的表达水平较单纯 CHD 患者更高。结合两组患者的临床资料发现, T2DM 合并 CHD 患者冠状动脉的病变程度

更高, 血清 lncRNA PANDA 表达水平可能与 CHD 的进程有关。ROC 曲线分析结果发现, lncRNA PANDA 在健康人群与 CHD 患者之间具有较高的诊断价值, 其对单纯 CHD 与 T2DM 合并 CHD 之间的鉴别诊断价值也较高。

血清 lncRNA PANDA 可能成为 T2DM 合并 CHD 的诊断的生物标志物, 但本研究为单中心、小样本研究, 后续需扩大样本量, 并进一步探索 lncRNA PANDA 的具体调控机制。

### 参考文献

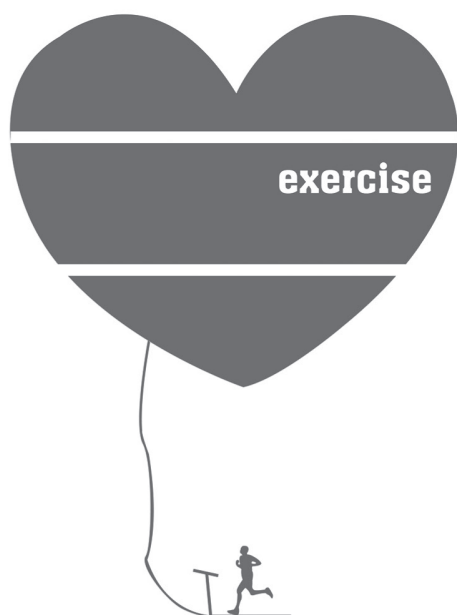
- [1] 崔小丽, 范春雨, 李军, 等. 糖尿病合并冠心病不同性别病人临床特点及经皮冠状动脉介入治疗疗效分析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(17):2049-2051.
- [2] Gu Q, Wang B, Zhao H, et al. LncRNA promoted inflammatory response in ischemic heart failure through regulation of miR-455-3p/TRAF6 axis[J]. Inflamm Res, 2020, 69(14):667-681.
- [3] Li Y, Juan, Wang J, Sun L, et al. LncRNA myocardial infarction-associated transcript (MIAT) contributed to cardiac hypertrophy by regulating TLR4 via miR-93[J]. Eur J Pharmacol, 2018, 818:508-517.
- [4] Abdelmohsen K, Panda A, Kang MJ, et al. SAL-RNAs: Senescence-associated long non-coding RNAs[J]. Aging Cell, 2013, 12(5):890-900.
- [5] Zou Y, Zhong Y, Wu J, et al. Long non-coding PANDAR as a novel biomarker in human cancer: a systematic review[J]. Cell Prolif, 2018, 51(Suppl 7):e12422.
- [6] 陈晓英. lncRNA PANDA 通过抑制细胞凋亡调控动脉粥样硬化发展过程[D]. 汕头: 汕头大学, 2016.
- [7] 叶青青. 血浆 lncRNA-NEAT1 在冠心病患者中的表达和临床价值研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2019.

- [8] Yan HY, Bu SZ, Zhou WB, et al. TUG1 promotes diabetic atherosclerosis by regulating proliferation of endothelial cells via Wnt pathway[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(20):6922-6929.
- [9] Hock AK, Vigneron AM, Carter S, et al. Regulation of p53 stability and function by the deubiquitinating enzyme USP42[J]. EMBO J, 2014, 30(24):4921-4930.
- [10] Cao RY, Eves R, Jia L, et al. Effects of p53-knockout in vascular smooth muscle cells on atherosclerosis in mice[J]. PLoS ONE, 2017, 12(3):e0175061.
- (收稿:2021-06-15 修回:2021-09-22)  
(本文编辑:丁媛媛)

=====

(上接第 108 页)

- [34] Zarifis J, Kallistratos M, Katsivas A, et al. Antianginal efficacy of ivabradine/metoprolol combination in patients with stable angina[J]. Clin Cardiol, 2016, 39(12):697-702.
- [35] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组, 中华医学会心血管病学分会动脉粥样硬化与冠心病学组, 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会, 等. 稳定性冠心病诊断与治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(9):680-694.
- [36] Ferrari R, Rosano G. 2019 guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: congratulations and criticism[J]. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother, 2020, 6(5):331-332.
- [37] 谭萃妍, 王孔丘, 李松彪. 伊伐布雷定对慢性阻塞性肺疾病所致慢性肺源性心脏病失代偿期患者心肺功能的影响[J]. 中国心血管病研究, 2018, 16(11):1044-1047.
- [38] Yue-Chun L, Guang-Yi C, Li-Sha G, et al. The protective effects of ivabradine in preventing progression from viral myocarditis to dilated cardiomyopathy[J]. Front Pharmacol, 2016, 7:408.
- [39] Li-Sha G, Li L, De-Pu Z, et al. Corrigendum: ivabradine treatment reduces cardiomyocyte apoptosis in a murine model of chronic viral myocarditis[J]. Front Pharmacol, 2019, 10:1126.
- (收稿:2021-04-09 修回:2021-12-10)  
(本文编辑:胡晓静)
- =====



运动演绎精彩

健康成就未来