

# LncRNA CHRF和miR-23a在急性心肌梗死合并室性心律失常患者中的表达及临床意义

雷军宁 彭利静 叶飞林 王好婕 孙婷 邹倩 张文强 徐杰

**【摘要】 目的:**探究血清长链非编码 RNA (lncRNA) 心脏肥大相关因子 (CHRF) 和微小 RNA-23a (miR-23a) 在急性心肌梗死合并室性心律失常患者中的表达及临床意义。 **方法:**选取 2019 年 6 月至 2021 年 12 月空军第九八六医院心内科 108 例急性心肌梗死合并室性心律失常患者为试验组, 86 例健康体检者为对照组。采用实时荧光定量逆转录聚合酶链反应 (RT-PCR) 检测 2 组血清 lncRNA CHRF 和 miR-23a 表达水平, 应用受试者工作特征 (ROC) 曲线及 logistic 二元回归分析评估 lncRNA CHRF 和 miR-23a 对试验组的诊断价值, 使用 Spearman 和 Pearson 相关性分析评估 lncRNA CHRF 和 miR-23a 与炎症因子肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白细胞介素-1 $\beta$ 、超敏 C 反应蛋白的相关性。 **结果:**对照组 lncRNA CHRF 和 miR-23a 表达水平显著低于试验组 ( $t=-7.445, -7.162, P<0.05$ )。miR-23a、lncRNA CHRF 和两者联合对试验组诊断的 ROC 曲线下面积分别为 0.762、0.816、0.843。miR-23a、lncRNA CHRF 与炎症因子均呈显著正相关。 **结论:**血清 lncRNA CHRF 和 miR-23a 在急性心肌梗死合并室性心律失常患者中高表达, 对其诊断具有一定价值。

**【关键词】** 长链非编码 RNA ; 心脏肥大相关因子 ; 微小 RNA ; 心律失常

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2023.05.016

微小 RNA (miRNA) 和长链非编码 RNA (lncRNA) 在各项生命活动中有重要的调控作用, 包括心律失常、心肌肥大、心力衰竭、心房颤动等心血管疾病<sup>[1-3]</sup>。本研究观察 lncRNA 心脏肥大相关因子 (CHRF) 和微小 RNA-23a (miR-23a) 在急性心肌梗死合并室性心律失常患者血清中的表达情况, 为后期临床心律失常的早期诊断提供新思路。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选取 2019 年 6 月至 2021 年 12 月空军第九八六医院心内科 108 例急性心肌梗死合并心律失常患者为试验组, 其中男性 49 例, 女性 59 例, 年龄 ( $50.12 \pm 16.48$ ) 岁, 范围 27~76 岁。86 例健康体检者为对照组, 其中男性 40 例, 女性 46 例, 年龄 ( $51.46 \pm$ ) 岁, 范围 25~75 岁。2 组年龄 ( $t=1.122,$

$P=0.421$ )、性别 ( $\chi^2=0.231, P=0.631$ ) 差异无统计学意义。纳入标准: (1) 符合急性心肌梗死诊断标准<sup>[4]</sup>, 且经 72 h 连续心电监护检查为心律失常; (2) 年龄  $>18$  周岁; (3) 纽约心脏病协会 (NYHA) 心功能分级为 II~III 级。排除标准: (1) 合并恶性肿瘤、急性感染; (2) 合并甲状腺功能亢进而导致心律失常; (3) 自身免疫病、帕金森综合征; (4) 严重肝肾肺功能不全; (5) 妊娠期或哺乳期妇女; (6) 心肌梗死合并心力衰竭。

### 1.2 逆转录聚合酶链反应 (RT-PCR) 检测血清 lncRNA CHRF 和 miR-23a 表达情况

2 组均禁食 12 h 后取清晨空腹静脉血 5 mL,  $2\ 500 \times g$  离心 15 min 后留取血清。采用 TRIzol 试剂盒 (碧云天生物科技股份有限公司, 中国) 抽提血清总 RNA, 琼脂糖凝胶或分光光度计检测其浓度及纯度, 对纯度合格的 RNA 进行反转录; 取 1  $\mu g$  RNA 用 miRNA 1st Strand cDNA Synthesis Kit 试剂盒 (南京诺唯赞生物科技股份有限公司, 中国) 和 InRcute lncRNA (天根生物有限公司, 中国) 反转录为 cDNA; 使用 SYBR miRNA RT-PCR Kit (Takara,

基金项目: 陕西省自然科学基金基础研究计划 (2021JM-230)  
作者单位: 710054 西安, 空军第九八六医院心内科 (雷军宁, 彭利静, 叶飞林, 邹倩, 张文强, 徐杰), 麻醉科 (王好婕), 门诊部 (孙婷)  
通信作者: 徐杰, E-mail: xujiefmmu@126.com

日本)和 InRcute lncRNA 荧光定量检测试剂盒(天根生物有限公司,中国)进行 PCR 检测。RT-PCR 扩增引物见表 1。RT-PCR 扩增程序为:95 °C 预变性 15 min, 95 °C 30 s, 60 °C 30 s, 共 40 个循环。参照  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  进行相对定量分析, miRNA 内参为 GAPDH, lncRNA 内参为 U6。

表1 RT-PCR扩增引物

引物名称	引物序列
miR-23a上游	5'-GGGGATCACATTGCCAGG-3'
miR-23a下游	5'-AGTGC GTGTCGTGGAGTC-3'
lncRNA CHRF上游	5'-GTGTTAGCCACCACTACCCAGC-3'
lncRNA CHRF下游	5'-CCACAGCCCACAACCTTTCAAG-3'
GAPDH上游	5'-CCCTCAAGATCATCAGCA-3'
GAPDH下游	5'-TGGTCATGAGTCCTTCCA-3'
U6上游	5'-CTTCGGCAGACATATACTAAAT-3'
U6下游	5'-CGCTTCACGAATTTGCGTGTTCAT3'

### 1.3 酶联免疫吸附试验检测炎症因子水平

酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清中肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平。hs-CRP 检测试剂盒购自上海信裕生物科技有限公司, TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  检测试剂盒购自菲恩生物有限公司, 检测方法严格按照试剂盒说明操作。

### 1.4 统计学分析

所有数据进行正态性检验后, 采用 SPSS 23.0 和 Origin 9.1 进行分析。计量数据用均数  $\pm$  标准差表示, 2 组间比较采用独立样本  $t$  检验。采用受试者工作特征(ROC)曲线及二元 logistic 回归分析评估 miR-23a、lncRNA CHRF 对于心律失常的诊断价值。符合正态分布的 IL-1 $\beta$  与 miR-23a、lncRNA CHRF 的相关性采用 Pearson 相关性分析, 不符合正态分布的 hs-CRP 和 TNF- $\alpha$  与 miR-23a、lncRNA CHRF 的相关性采用 Spearman 双变量相关性分析。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 2组血清中lncRNA CHRF和miR-23a的表达

对照组和试验组 miR-23a 的相对表达水平分别为  $0.84 \pm 0.12$ 、 $1.49 \pm 0.24$ ; lncRNA CHRF 的相对表达水平分别为  $1.03 \pm 0.23$ 、 $1.78 \pm 0.35$ 。2 组间 lncRNA CHRF 和 miR-23a 表达水平的差异有统计学意义( $t = -7.445$ ,  $-7.162$ ,  $P < 0.05$ )。

### 2.2 ROC曲线评估lncRNA CHRF和miR-23a对试验组的诊断价值

miR-23a 对试验组诊断的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.762, 敏感度和特异性分别为 62.0%、87.2%, 95%CI: 0.695~0.829。lncRNA CHRF 的 AUC 为 0.816, 敏感度和特异性分别为 76.9%、74.4%, 95%CI: 0.756~0.876。两者联合分析后 AUC 为 0.843, 敏感度和特异性为 75.9%、80.2%, 95%CI: 0.788~0.897。见图 1。

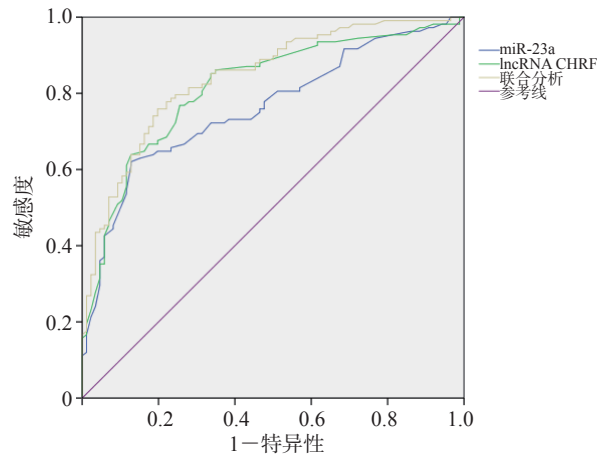


图1 lncRNA CHRF和miR-23a对急性心肌梗死合并心律失常诊断的ROC曲线

### 2.3 试验组血清miR-23a、lncRNA CHRF与炎症因子相关性

试验组血清 miR-23a、lncRNA CHRF 与炎症因子的相关性分析结果显示, miR-23a、lncRNA CHRF 与 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、hs-CRP 均呈显著正相关。见表 2。

表2 试验组血清miR-23a、lncRNA CHRF与炎症因子的相关性分析结果

项目	miR-23a		lncRNA CHRF	
	$r$	$P$	$r$	$P$
IL-1 $\beta$	0.413	$<0.001$	0.531	$<0.001$
TNF- $\alpha$	0.425	$<0.001$	0.448	$<0.001$
hs-CRP	0.338	0.004	0.369	$<0.001$

## 3 讨论

研究发现 miRNA 可通过调控细胞增殖、细胞凋亡、细胞自噬或炎症因子分泌, 在癌症、心肌肥厚、心力衰竭等多种疾病的发生发展中发挥重要作用<sup>[5-7]</sup>。易感因素通过影响钠、钾、钙等离子通

道功能,引发心肌细胞跨膜离子通道电流紊乱,导致心律失常<sup>[8]</sup>。miRNA 参与心肌梗死及室性心律失常的发病过程<sup>[9]</sup>,储时春等<sup>[10]</sup>发现外周血 miR-590 的表达情况和心肌梗死后急性期室性心律失常呈显著正相关。Wang 等<sup>[11]</sup>发现 miR-23a 过表达导致培养心肌细胞中的缝隙连接受损和间隙连接蛋白 43 下调,心脏传导阻滞,可引起绝经后大鼠心律失常。本研究发现,与健康体检者相比,急性心肌梗死合并室性心律失常患者 miR-23a 显著上调,且 miR-23a 对于急性心肌梗死合并心律失常的诊断有一定价值。

lncRNA 可作为心血管疾病的关键检测器和调节器<sup>[12]</sup>。Yao 等<sup>[13]</sup>发现长链非编码 RNA 心肌梗死相关转录本 (lncRNA MIAT) 可作为 miR-133a-3p 的靶点,调节心房颤动及其诱导的心肌纤维化。lncRNA CHRF 可作为 miR-489 的内源性“海绵”,抑制肥大心肌细胞 miR-489 的活性和功能,进而调节下游靶点 MyD88 在肥厚心肌中表达<sup>[14]</sup>。本研究发现, lncRNA CHRF 在心律失常的患者中表达增加,且参与心律失常的发生,与 miR-23a 联合分析后对急性心肌梗死合并室性心律失常的诊断有一定意义。

心律失常多伴有各种心血管基础病变,所以炎症因子的表达情况往往能反映心肌损伤情况,其中最常见的炎症因子有 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、hs-CRP 等<sup>[15-16]</sup>。TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  可以调控心肌细胞钙离子通道开放,并影响心肌细胞动作电位的稳定,从而引发心律失常<sup>[17-19]</sup>。hs-CRP 与动脉粥样硬化引发的心律失常密切相关,是炎症反应中非特异性升高的急性期标志物<sup>[18]</sup>。本研究发现, lncRNA CHRF、miR-23a 与炎症因子 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、hs-CRP 均呈显著正相关。这说明 lncRNA CHRF 和 miR-23a 在炎症反应相关的心律失常进展中起重要作用。

### 参 考 文 献

- [1] Huang Y. The novel regulatory role of lncRNA-miRNA-mRNA axis in cardiovascular diseases[J]. J Cell Mol Med, 2018, 22(12):5768-5775.
- [2] 李达, 彭卫平, 沈莉, 等. miRNA-133 与冠心病的关系[J]. 中国动脉硬化杂志, 2015, 23(8):851-854.
- [3] Xu X, Zhang Q, Song HQ, et al. Effects of artemisinin on ventricular arrhythmias in response to left ventricular afterload increase and microRNA expression profiles in Wistar rats[J]. Peer J, 2018, 6:e6110.
- [4] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 急性ST段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南(2019)[J]. 中华心血管病杂志, 2019, 47(10):766-783.
- [5] Lai L, Chen JZ, Wang NF, et al. MiRNA-30e mediated cardioprotection of ACE2 in rats with Doxorubicin-induced heart failure through inhibiting cardiomyocytes autophagy[J]. Life Sci, 2017, 169:69-75.
- [6] Zhang JH, Xing Q, Zhou XH, et al. Circulating miRNA-21 is a promising biomarker for heart failure[J]. Mol Med Rep, 2017, 16(5):7766-7774.
- [7] Yang FM, Ning ZQ, Ma L, et al. Exosomal miRNAs and miRNA dysregulation in cancer-associated fibroblasts[J]. Mol Cancer, 2017, 16(1):148.
- [8] Bai JY, Yin RL, Wang KQ, et al. Mechanisms underlying the emergence of post-acidosis arrhythmia at the tissue level: a theoretical study[J]. Front Physiol, 2017, 8:195.
- [9] 肖祥, 黄亮. miR-1 和 AMI 后室性心律失常的相关性研究[J]. 中国急救医学, 2016, 36(1):70-74.
- [10] 储时春, 成威. 血浆 microRNA-590 水平与急性心肌梗死后室性心律失常的关系[J]. 中国心血管病研究, 2021, 19(9):786-791.
- [11] Wang N, Sun LY, Zhang SC, et al. MicroRNA-23a participates in estrogen deficiency induced gap junction remodeling of rats by targeting GJA1[J]. Int J Biol Sci, 2015, 11(4):390-403.
- [12] Zhu LW, Li N, Sun LB, et al. Non-coding RNAs: the key detectors and regulators in cardiovascular disease[J]. Genomics, 2021, 113(1):1233-1246.
- [13] Yao LX, Zhou BL, You L, et al. lncRNA MIAT/miR-133a-3p axis regulates atrial fibrillation and atrial fibrillation-induced myocardial fibrosis[J]. Mol Biol Rep, 2020, 47(4):2605-2617.
- [14] Wang K, Liu F, Zhou LY, et al. The long noncoding RNA CHRF regulates cardiac hypertrophy by targeting miR-489[J]. Circ Res, 2014, 114(9):1377-1388.
- [15] 王利霞. 瑞舒伐他汀治疗急性冠状动脉综合征合并心律失常的炎症因子变化分析[J]. 医学理论与实践, 2017, 30(4):500-501.
- [16] 兰振和, 马婧, 赵金霞. 瑞舒伐他汀治疗急性冠脉综合征合并心律失常的疗效及其对血清炎症因子的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2018, 22(3):41-43, 47.
- [17] 赵小卡. 血清 TNF- $\alpha$  和高敏 C 反应蛋白水平与室性心律失常的相关性研究[J]. 医药界, 2020, 7:1.
- [18] 胡克诚, 孙先义, 朱新庆, 等. CD40L 与 TNF- $\alpha$  和 hs-CRP 在不同类型急性冠状动脉综合征患者中的水平以及与室性心律失常的相关性[J]. 中国心血管病研究, 2019, 17(2):151-155.
- [19] 牟宗毅. 调整肝肾以治心大法对急性心肌梗死后室性心律失常大鼠血清 MCP-1、IL-1、TNF- $\alpha$  浓度的影响[J]. 世界最新医学信息文摘, 2016, 16(47):52, 58.

(收稿:2023-06-26 修回:2023-08-13)

(本文编辑:洪玮)