

# microRNA-499 对急性心肌梗死 诊断价值的 Meta 分析\*

王倩<sup>1</sup> 马俊芬<sup>1</sup> 蒋知云<sup>1</sup> 吴凡<sup>1</sup> 平杰丹<sup>1</sup> 明亮<sup>1</sup>

**[摘要]** **目的:**系统评价 microRNA-499(miRNA-499)在急性心肌梗死(AMI)患者诊断中的临床价值。**方法:**计算机检索 Cochrane Library Medline、Embase、Pubmed、万方数据库、维普中国科技期刊数据库、中国生物医学文献数据库、中国知网数据库有关 miRNA-499 诊断 AMI 的文献。采用 MetaDisc1.4 软件进行系统评价。评价指标为总体灵敏度、特异度、阳性似然比、阴性似然比、诊断优势比以及受试者工作特征曲线(SROC)下面积。**结果:**共纳入 15 篇文献,合计 AMI 患者 1 943 例,健康者 1 867 例。Meta 分析结果显示,miRNA-499 诊断 AMI 的总体灵敏度为 0.83(95% CI: 0.82~0.85);特异度为 0.79(95% CI: 0.77~0.80);阳性似然比为 5.73(95% CI: 3.74~8.78);阴性似然比为 0.21(95% CI: 0.16~0.29);诊断优势比为 26.29(95% CI: 15.24~45.34)。SROC 曲线下面积为 0.881 8。**结论:**miRNA-499 对 AMI 诊断具有较高的灵敏度和特异度,有较强的诊断价值。

**[关键词]** miRNA-499;心肌梗死;诊断;Meta 分析

**doi:**10.13201/j.issn.1001-1439.2017.05.007

**[中图分类号]** R541.4 **[文献标志码]** A

## Diagnosis value of microRNA-499 for acute myocardial infarction: a Meta-analysis

WANG Qian MA Junfen JIANG Zhiyun WU Fan PING Jiedan MING Liang  
(Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, 450052, China)

Corresponding author: MING Liang, E-mail: mingliangzzu1203@163.com

**Abstract Objective:** To systematically evaluate the clinical value of miRNA-499 in the diagnosis of acute myocardial infarction (AMI) patients. **Method:** We searched Cochrane Library Medline, Embase, Pubmed, WF, VIP, CBM, CNKI about miRNA-499 in the diagnosis of AMI. Evaluation indices were pooled sensitivity (Sen), specificity (Spe), positive likelihood ratio (PLR), negative likelihood ratio (NLR), diagnostic odds ratio (DOR), and the area under the summary receiver operating characteristic curve (SROC) using MetaDisc1.4 software. **Result:** A total of 15 articles were included, including 1 943 AMI patients and 1 867 healthy subjects. The results of Meta analysis showed that the pooled Sen was 0.83 (95% CI: 0.82-0.85); Spe was 0.79 (95% CI: 0.77-0.80); PLR was 5.73 (95% CI: 3.74-8.78); NLR was 0.21 (95% CI: 0.16-0.29); DOR was 26.29 (95% CI: 15.24-45.34). AUC of SROC curve was 0.881 8. **Conclusion:** miRNA-499 has high sensitivity and specificity in the diagnosis of AMI, and it has a strong diagnostic value.

**Key words** miRNA-499; myocardial infarction; diagnosis; Meta analysis

急性心肌梗死(AMI)是一种最常见的心血管急症,在全球有着高发病率和死亡率<sup>[1]</sup>。美国心脏协会报道,美国因冠心病死亡的人数在 2007 年超过 400 000 人,约占整体死亡率的 1/6。大约每分钟,就有人死于心脏病发作<sup>[2]</sup>。当经皮冠状动脉介入术(PCI)和溶栓治疗被广泛接受为 AMI 的标准治疗后,AMI 患者的死亡率在急性期逐渐下降<sup>[3]</sup>。然而,由于早期诊断困难,冠状动脉疾病的死亡率在人群中仍然很高。循环心肌损伤标志物,尤其是心肌特

异性肌钙蛋白,有利于早期诊断 AMI。AMI 患者胸痛发作 3.5 h 后,肌钙蛋白水平增加,但其释放时间相对延迟。microRNA-499(miRNA-499)是一个新近发现的由肌球蛋白基因家族编码的 miRNA,已被证明在哺乳动物心肌和骨骼肌中特异表达<sup>[4]</sup>。在正常生理状态下,miRNA-499 表达水平较低,可以调节 β-肌球蛋白重链的表达,参与心肌氧代谢和增强心肌耐受性<sup>[5]</sup>。因此,miRNA-499 有望成为临床辅助诊断 AMI 的指标,但不同研究所获结果差异较大<sup>[6-7]</sup>。本研究通过系统评价的方法分析 miRN-499 对 AMI 的诊断价值。

\* 基金项目:河南省科技攻关项目(No:162102310142)  
<sup>1</sup> 郑州大学第一附属医院检验科(郑州,450052)  
通信作者:明亮,E-mail:mingliangzzu1203@163.com

## 1 材料与方 法

### 1.1 纳入和排除标准

纳入标准:①研究类型:国内外公开发表的关于 miRNA-499 对 AMI 患者诊断价值的研究;②研究对象:根据 2007 年 10 月欧洲心脏病学会(ESC)、美国心脏病学会(ACC)、美国心脏学会(AHA)和世界心脏联盟(WHF)联合颁布的全球心肌梗死统一诊断标准诊断的 AMI 患者;③评价指标:灵敏度、特异度、SROC 下面积(AUC),及其 95%CI;④不限制年龄、性别及种族。排除标准:①无对照组的 研究;②非人类的研究;③综述、会议摘要、社论等无实验数据的文献;④无上述评价指标的文献。

### 1.2 检索范围及筛选

以“miRNA-499”、“microRNA-499”、“AMI”、“myocardial infarction”、“Acute Coronary Syndrome”、“ACS”为检索词检索 Cochrane Library Medline、Embase、Pubmed 等英文数据库;以“miRNA-499”、“microRNA-499”、“AMI”、“心肌梗死”、“急性冠脉综合征”、“ACS”为关键词检索万方数据库、维普中国科技期刊数据库、中国生物医学文献数据库、中国知网数据库。检索截止时间为 2016 年 11 月。由 2 名研究者根据纳入及排除标准独立检索并筛选相关文献,通过阅读文献的题目和摘要,必要时阅读全文排除文献,意见冲突时由第 3 名研究者进行判断。

### 1.3 数据提取和质量评价

根据纳入及排除标准,由两名研究者分别从符合条件的研究中提取相关数据,包括第 1 作者、出版年份、国家、样本类型、样本大小、敏感度、特异度、真阳性数、假阳性数、假阴性数、真阴性数和 AUC。对纳入的文献采用 QUADAS 工具标准的 14 个条目进行评价,分为“是”“否”“不清楚”3 个选项。

### 1.4 统计学处理

统计分析采用 MetaDisc1.4 软件。采用  $\chi^2$  和  $I^2$  检验进行统计学异质性分析, $\chi^2$  检验各个研究的异质性, $I^2$  检验异质性的 大小。若  $I^2 > 50\%$  或  $P < 0.1$ ,表示研究结果之间有异质性,采用随机效应模型;当  $I^2 < 50\%$  或  $P > 0.1$ ,表示结果之间无异质性,采用固定效应模型。miRNA-499 诊断 AMI 的总体灵敏度、特异度、AUC、OR 值通过各个数据汇总得出。

## 2 结果

### 2.1 文献检索基本情况

共检出 253 篇相关文章。通过标题或摘要筛选后,排除 177 篇重复和 55 篇与研究目的无关的文献;然后排除 2 篇综述,4 篇数据信息不足的文献。最后剩余 15 篇文献,QUADAS 得分均在 12~14,纳入 Meta 分析。纳入文献中,AMI 患者共 1 943 例,健康者共 1 867 例;研究国家包括比利时、意大利、卢森堡、瑞士、埃及和中国。所有文献检测 miRNA 的表达方法均为实时定量 PCR(qRT-PCR)。符合条件的研究文献基本特征见表 1。

表 1 纳入文献的基本特征

Table 1 General characteristics of the included literatures

第一作者	发表时间	发表国家	AMI/健康对照/例	敏感度/%	特异度/%	AUC
Corsren <sup>[8]</sup>	2010	比利时	32/36	84.0	89.0	0.918
Wang <sup>[9]</sup>	2010	中国	33/33	60.0	90.3	0.822
Olivieri <sup>[10]</sup>	2012	意大利	92/81	88.0	75.0	0.880
Devaux <sup>[11]</sup>	2012	卢森堡	500/87	95.0	100.0	0.980
Gidlof <sup>[12]</sup>	2013	瑞士	319/88	75.0	72.0	0.790
Li <sup>[13]</sup>	2013	中国	67/32	79.0	94.0	0.884
Li <sup>[14]</sup>	2013	中国	117/100	80.0	93.0	0.755
Devaux <sup>[15]</sup>	2013	卢森堡	224/931	78.0	75.0	0.650
Zhao <sup>[16]</sup>	2015	中国	59/60	86.4	93.5	0.915
Liu <sup>[17]</sup>	2015	中国	70/72	82.0	94.0	0.880
Zhang <sup>[18]</sup>	2015	中国	142/85	80.0	80.0	0.860
Shalaby <sup>[19]</sup>	2016	埃及	48/25	93.4	100.0	0.970
李颖庆 <sup>[20]</sup>	2012	中国	67/32	80.6	90.6	0.884
许浩军 <sup>[21]</sup>	2014	中国	68/100	68.0	81.0	0.730
章丽珠 <sup>[22]</sup>	2015	中国	105/105	86.0	45.0	0.680

### 2.2 异质性检验

各研究间异质性明显( $I^2 = 81.9\%$ ,  $P < 0.05$ )。进一步分析异质性来源:AUC 不呈“肩臂状”点分布(图 1),提示各研究结果间不存在阈值效应;灵敏

度对数与(1-特异度)对数的 Spearman 等于-0.379,  $P = 0.164$ ,进一步提示不存在阈值效应,异质性可能来源于非阈值效应,用随机效应模型分析统计量。

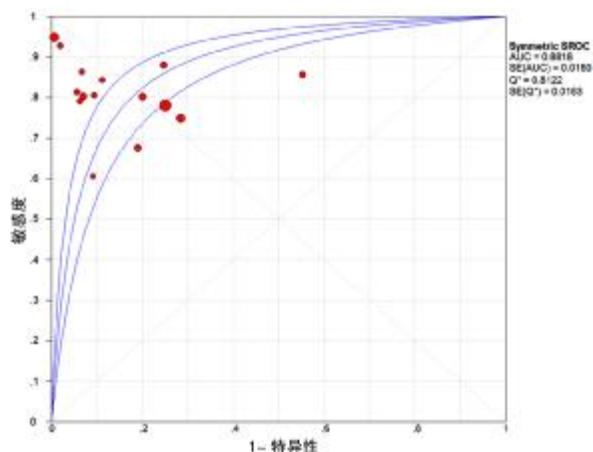


图 1 miRNA-499 诊断 AMI 的 SROC 曲线图  
Figure 1 The SROC of miRNA-499 in diagnosing AMI

### 2.3 诊断性能分析

miRNA-499 诊断 AMI 的总体灵敏度为 0.83 (95% CI: 0.82~0.85), 见图 2; 特异度为 0.79 (95% CI: 0.77~0.80), 见图 3; 阳性似然比为 5.73 (95% CI: 3.74~8.78); 阴性似然比为 0.21 (95% CI: 0.16~0.29); 诊断优势比为 26.29 (95% CI: 15.24~45.34)。SROC 曲线的 AUC 为 0.8818, 见图 1。

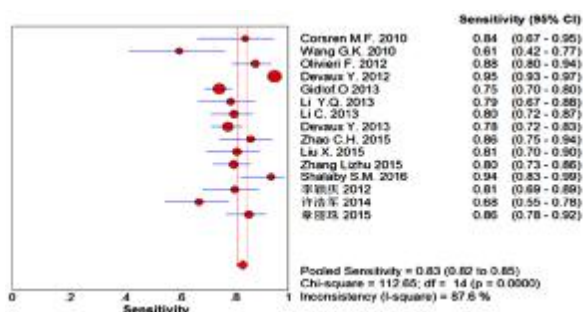


图 2 miRNA-499 诊断 AMI 灵敏度森林图  
Figure 2 The sensitivity of miRNA-499 in diagnosing AMI

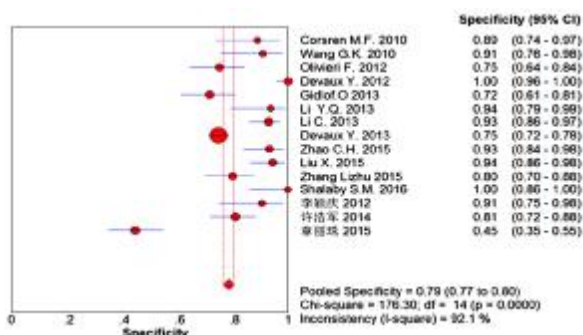


图 3 miRNA-499 诊断 AMI 特异度森林图  
Figure 3 The specificity of miRNA-499 in diagnosing AMI

### 3 讨论

AMI 是一种常见的临床心血管疾病。由于其发病突然,进展迅速,病死率高,已成为目前威胁人类健康的主要疾病<sup>[1]</sup>。早期发现、诊断和治疗对 AMI 患者的预后具有重要意义。目前有许多标志物可用于 AMI 的临床诊断,包括肌酸激酶、肌酸激酶同工酶、肌钙蛋白 I/T 和肌红蛋白。肌钙蛋白 I/T 和肌酸激酶同工酶是公认的最可靠的生物标志物,但也不能早期准确地确诊或排除 AMI。因此,有必要寻求更敏感和特异的新的生物标志物用于 AMI 的诊断。

越来越多的循环 miRNAs 被报道可能成为 AMI 的潜在生物标志物。心肌细胞分泌的 miRNA 会在血液中累积,miRNA 有望反映针对心血管危险因素和各种病理状态下的心肌损伤。因此,心脏特异性或富集的循环 miRNA (如 miR-208、miR-499 和 miR-133) 可能成为诊断和治疗 AMI 独特的生物标志物<sup>[23]</sup>。编码 miR-499 基因位于心室肌球蛋白重链,在心脏几乎完全表达<sup>[24]</sup>。Gidlöf 等<sup>[25]</sup>研究表明,与健康对照组相比,急性 ST 段抬高心肌梗死 (STEMI) 患者血浆 miRNA-499 表达水平增加 250 倍;AMI 患者增加 100 倍。

本研究共纳入 15 篇文献,Meta 分析结果显示,miRNA-499 诊断 AMI 总体灵敏度为 0.83 (95% CI: 0.82~0.85), 特异度为 0.79 (95% CI: 0.77~0.80); 具有很高的诊断灵敏度和特异度。诊断优势比越大,表明诊断精确性越好,本研究中诊断优势比为 26.29 (95% CI: 15.24~45.34), 说明 miRNA-499 对 AMI 有一定的诊断价值。SROC 曲线是评价诊断总体精确性的指标,本研究中, SROC 曲线下 AUC 为 0.8818,提示可用于 AMI 的诊断。上述表明,miRNA-499 可以作为 AMI 诊断的有效生物学标志物。

本系统评价存在一些局限性。首先,入选的研究存在异质性。异质性可能来源于人群、地区、年龄、样本大小、取样时间、AMI 的严重程度。另外,虽然一些研究发现 AMI 患者的 miRNA-499 变化,但是由于研究目的不同,有些数据没有满足需求,为确保研究的可靠性,排除了这些文献。因此需要更多的研究进一步评价 miRNA-499 对 AMI 的诊断价值。

总之,尽管有上面提到的一些局限性,miRNA-499 仍可能是 AMI 的有效诊断标志物。由于 miRNA 对疾病早期诊断的可能性,miRNA 检测技术越来越受到关注,准确、快速、方便、廉价的检测方法,可能会在不久的将来在世界各地的医院使用。

### 参考文献

[1] VELIBEY Y, ERBAY A, OZKURT E, et al. Acute myocardial infarction associated with blood transfu-

- sion: case report and literature review[J]. *Transfus Apher Sci*, 2014,50:260—262.
- [2] ROGER V L, GO A S, LLOYD-JONES D M, et al. Heart disease and stroke statistics—2011 update: a report from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2011,123:e18—e209.
- [3] YEH R W, SIDNEY S, CHANDRA M, et al. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction[J]. *N Engl J Med*, 2010,362:2155—2165.
- [4] ROSSI A C, MAMMUCARI C, ARGENTINI C, et al. Two novel/ancient myosins in mammalian skeletal muscles; MYH14/7b and MYH15 are expressed in extraocular muscles and muscle spindles[J]. *J Physiol*, 2010,588:353—364.
- [5] WILSON K D, HU S, VENKATASUBRAHMANYAM S, et al. Dynamic microRNA expression programs during cardiac differentiation of human embryonic stem cells: role for miR-499[J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2010,3:426—435.
- [6] OLIVIERI F, ANTONICELLI R, SPAZZAFUMO L, et al. Admission levels of circulating miR-499-5p and risk of death in elderly patients after acute non-ST elevation myocardial infarction [J]. *Int J Cardiol*, 2014,172:e276—278.
- [7] GORETTI E, VAUSORT M, WAGNER D R, et al. Association between circulating microRNAs, cardiovascular risk factors and outcome in patients with acute myocardial infarction [J]. *Int J Cardiol*, 2013,168:4548—4550.
- [8] CORSTEN M F, DENNERT R, JOCHEMS S, et al. Circulating MicroRNA-208b and MicroRNA-499 reflect myocardial damage in cardiovascular disease[J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2010,3:499—506.
- [9] WANG G K, ZHU J Q, ZHANG J T, et al. Circulating microRNA: a novel potential biomarker for early diagnosis of acute myocardial infarction in humans [J]. *Eur Heart J*, 2010,31:659—666.
- [10] OLIVIERI F, ANTONICELLI R, LORENZI M, et al. Diagnostic potential of circulating miR-499-5p in elderly patients with acute non ST-elevation myocardial infarction[J]. *Int J Cardiol*, 2013,167:531—536.
- [11] DEVAUX Y, MUELLER M, HAAF P, et al. Diagnostic and prognostic value of circulating microRNAs in patients with acute chest pain[J]. *J Int Med*, 2015,277:260—271.
- [12] GIDLOF O, SMITH JG, MIYAZU K, et al. Circulating cardio-enriched microRNAs are associated with long-term prognosis following myocardial infarction [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2013,13:12.
- [13] LI Y Q, ZHANG M F, WEN H Y, et al. Comparing the diagnostic values of circulating microRNAs and cardiac troponin T in patients with acute myocardial infarction [J]. *Clinics*, 2013,68:75—80.
- [14] LI C, FANG Z, JIANG T, et al. Serum microRNAs profile from genome-wide serves as a fingerprint for diagnosis of acute myocardial infarction and angina pectoris [J]. *BMC Med Genomics*, 2013,6:16.
- [15] DEVAUX Y, VAUSORT M, GORETTI E, et al. Use of circulating microRNAs to diagnose acute myocardial infarction[J]. *Clin Chem*, 2012,58:559—567.
- [16] ZHAO C H, CHENG G C, HE R L, et al. Analysis and clinical significance of microRNA-499 expression levels in serum of patients with acute myocardial infarction[J]. *Genet Mol Res*, 2015,14:4027—4034.
- [17] LIU X, FAN Z, ZHAO T, et al. Plasma miR-1, miR-208, miR-499 as potential predictive biomarkers for acute myocardial infarction: An independent study of Han population[J]. *Exp Gerontol*, 2015,72:230—238.
- [18] ZHANG L, CHEN X, SU T, et al. Circulating miR-499 are novel and sensitive biomarker of acute myocardial infarction[J]. *J Thorac Dis*, 2015,7:303—308.
- [19] SHALABY S M, EL-SHAL A S, SHOUKRY A, et al. Serum miRNA-499 and miRNA-210: A potential role in early diagnosis of acute coronary syndrome[J]. *IUBMB Life*, 2016,68:673—682.
- [20] 李颖庆,李欣,胡春林,等. 循环 microRNA-499 与肌钙蛋白 T 早期诊断急性心肌梗死[J]. *中山大学学报(医学科学版)*, 2012,33(6):787—791.
- [21] 许浩军,顾明,于宗良,等. 循环 miRNA 检测在诊断急性冠脉综合征中的意义[J]. *江苏大学学报(医学版)*, 2014,24(1):59—62.
- [22] 章丽珠,陈曦,叶新和,等. 循环 microRNA\_499 与急性心肌梗死诊断的相关性[J]. *临床心血管病杂志*, 2015,31(4):395—399.
- [23] MARGULIES K B. MicroRNAs as novel myocardial biomarkers[J]. *Clin Chem*, 2009,55:1897—189.
- [24] SHIEH J T, HUANG Y, GILMORE J, et al. Elevated miR-499 levels blunt the cardiac stress response [J]. *PLoS One*, 2011,6:e19481.
- [25] GIDLOF O, ANDERSSON P, VAN DER PALS J, et al. Cardiospecific microRNA plasma levels correlate with troponin and cardiac function in patients with ST elevation myocardial infarction, are selectively dependent on renal elimination, and can be detected in urine samples[J]. *Cardiology*, 2011,118:217—226.

(收稿日期:2017-01-05)