

冠心病患者血液外泌体 mRNA、lncRNA 及 circRNA 差异表达谱及竞争性内源 RNA 网络的构建

杨仕俊¹ 周子华¹ 陈芬¹

[摘要] **目的:**通过生物信息学方法构建冠心病患者血液外泌体中的竞争性内源 RNA(ceRNA)调控网络,探讨其发病机制。**方法:**在 exoRbase 数据库中下载冠心病患者和正常对照的血液外泌体测序数据,通过 R 语言分别对外泌体中 mRNA、长链非编码 RNA(lncRNA)、环状 RNA(circRNA)的表达谱作差异表达分析,使用 TargetScan 和 miRanda 数据库共同预测和差异表达 mRNA 结合的微小 RNA(miRNA),使用 miRcode 数据库预测与差异表达 lncRNA 结合的 miRNA,使用 starBase 数据库预测与差异表达 circRNA 结合的 miRNA。对 3 组 miRNA 两两取交集,保留与差异表达 mRNA、lncRNA、circRNA 两者及以上均结合的 miRNA,构建 ceRNA 网络,使用 Cytoscape 软件可视化,并对差异表达基因进行 GO 富集和 KEGG 通路分析。**结果:**冠心病患者外周血液外泌体中差异表达 mRNA 为 569 种,差异表达 lncRNA 为 1408 种,差异表达 circRNA 为 282 种。其中与差异表达 mRNA 相结合的 miRNA 有 178 种,与差异表达 lncRNA 结合的 miRNA 有 207 种,与差异表达 circRNA 结合的 miRNA 有 328 种,两两取交集,共保留 120 个共有的 miRNA 成功构建 ceRNA 网络,GO 分析的结果主要富集在磷酸化、去磷酸化和脂质磷酸化等功能,KEGG 分析的结果主要富集在甘油脂代谢和甘油磷脂代谢通路。**结论:**本研究成功构建冠心病患者血液外泌体中的 ceRNA 调控网络,为冠心病的诊断治疗提供新靶点。

[关键词] 冠心病;外泌体;mRNA;长链非编码 RNA、环状 RNA;微小 RNA;竞争性内源 RNA;调控网络

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2021.07.007

[中图分类号] R541.4 **[文献标志码]** A

Differential expression profile of mRNA, lncRNA and circRNA in peripheral blood exosome and construction of competitive endogenous RNA network in patients with coronary heart disease

YANG Shijun ZHOU Zihua CHEN Fen

(Department of Cardiology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, 430022, China)

Corresponding author: CHEN Fen, E-mail: 54113447@qq.com

Abstract Objective: We aimed to construct the competitive endogenous RNA network in peripheral blood exosome of patients with coronary heart disease, and explore its pathogenesis. **Methods:** The peripheral blood exosome sequencing data of patients with coronary heart disease and normal controls were downloaded from exoRbase database, and the differential expression profiles of mRNA, long non-coding RNA(lncRNA) and circular RNA(circRNA) in exosome were analyzed by R language. The micro RNA(miRNA), combined with mRNA and differentially expressed mRNA was predicted by TargetScan and miRanda database, and the miRNA combined with differentially expressed lncRNA was predicted by miRcode database. StarBase database was used to predict the miRNA combined with differentially expressed circRNA. Three groups of miRNAs were selected and intersected, and the miRNA, combined with differentially expressed mRNA, lncRNA and circRNA was retained to construct ceRNA network. Cytoscape software was used to visualize the differentially expressed genes, and the differentially expressed genes were enriched by GO and analyzed by KEGG pathway. **Results:** In the peripheral blood exosome of patients with coronary heart disease, there were 569 kinds of differentially expressed mRNA, 1408 kinds of differentially expressed lncRNA and 282 kinds of differentially expressed circRNA. Among them, there are 178 species of miRNAs bound to differentially expressed mRNA, 207 species of miRNA bound to differentially expressed lncRNA, 328 species of miRNA bound to differentially expressed circRNA, and a total of 120 common miRNA are retained to successfully construct ceRNA network. The results of GO analysis are mainly enriched in phosphorylation, dephosphorylation and lipid phosphorylation, while the results of KEGG analysis are mainly concentrated in glycerol metabolism and glycerol phospholipid metabolism pathway. **Conclusion:** In this study, we successfully constructed the ceRNA network in the blood exosome of patients with coronary heart disease, which provides a new target for the diagnosis and treatment of coronary heart disease.

¹华中科技大学同济医学院附属协和医院心血管内科(武汉,430022)
通信作者:陈芬,E-mail:54113447@qq.com

Key words coronary heart disease; exosome; mRNA; lncRNA; circRNA; miRNA; ceRNA; regulatory network

冠心病是一种多危险因素导致,发病机制复杂的慢性疾病,是全球病死率最高的疾病之一^[1]。据世界卫生组织官网最新报道,全球每年有 1790 万人死于心血管疾病,其中估计 740 万人死于冠心病^[2]。目前我国冠心病患者达 1100 万,死亡率达 113/10 万,且自 2012 年以来继续呈增加态势^[3-4]。因此,探究冠心病诊断和治疗的潜在新靶点具有重要的意义。外泌体是一种具有脂质双层膜结构,直径 40~100 nm,能被大多数细胞分泌的微小膜泡^[5]。外泌体通过将其包含的生物活性物质(如 DNA、mRNA、miRNA 等)转移到受体细胞或激活靶细胞中的信号传导途径来发挥细胞间通讯的关键功能,具有较高的临床治疗和诊断价值^[6]。近年来发现非编码的 RNA(lncRNA、miRNA 等)在正常的生理功能和病理生理的调控中发挥着重要的作用^[7]。Salmena 等^[8]提出了竞争性内源 RNA 假说,miRNA 通过结合 mRNA 调控其表达,lncRNA 或者 circRNA 通过竞争吸附 miRNA 影响 miRNA 的功能,但在冠心病外周血外泌体中 ceRNA 的调控机制并不清楚。本研究通过对 exoRbase 数据库中冠心病患者和正常对照的血液外泌体测序数据进行重新分析,发现 mRNA、lncRNA 及 circRNA 差异表达谱,并构建内源性竞争 RNA(ceRNA)网络,为探索冠心病诊断和治疗的新靶点提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 数据下载及筛选差异表达的 mRNA、lncRNA、circRNA

在 exoRbase 数据库^[9]中下载冠心病患者和正常对照的血液外泌体测序数据,同时也在 exoRbase 中下载相应的基因注释文件。后整合相应的表达谱矩阵,使用基因注释文献对 circRNA 进行注释。冠心病患者血液外泌体作为实验组,正常人血液外泌体作为对照,分别对外泌体中 mRNA、lncRNA、circRNA 的表达谱作差异表达分析,差异表达的筛选阈值为 $|\log_2FC| > 1$ 且校正后的 $P < 0.05$ 。

1.2 相互作用 miRNA 的预测及 ceRNA 网络的构建

使用 TargetScan 和 miRanda 数据库共同预测和差异表达 mRNA 结合的 miRNA 以得到更高置信度地与差异 mRNA 结合的 miRNA。再使用 miRcode 数据库预测与差异表达 lncRNA 结合的 miRNA,然后使用 starBase 数据库预测与差异表

达 circRNA 结合的 miRNA。最后对 3 组 miRNA 预测结果两两取交集,保留与差异表达 mRNA、lncRNA、circRNA 两者及以上均结合的 miRNA,并提取相应的相互作用情况以构建 ceRNA 网络,使用 Cytoscape(版本 3.8.0)对 ceRNA 网络进行可视化。

1.3 差异 mRNA 的 GO 和 KEGG 通路富集分析

使用 R 包“org. Hs. eg. db”将差异表达 mRNA 由 gene symbol 转换成 entrez ID,后使用 R 包“clusterProfiler”、“org. Hs. eg. db”、“enrichplot”和“ggplot2”对差异表达 mRNA 进行 GO 和 KEGG 的富集分析并进行可视化,以探索差异表达 mRNA 可能起到的潜在作用或影响的潜在通路。

1.4 统计学处理

使用 Perl 编程语言来整理数据,使用 R 语言(版本 4.0.2)做数据分析及绘图,采用 FDR 的方式校正 P 值,显著性均以校正后的 P 值 < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 数据下载及差异分析

从 exoRbase 数据库中分别下载正常人群外泌体的测序数据($n=32$)和冠心病患者外周血外泌体的测序数据($n=6$)。将其整合到一起输出为 mRNA 表达谱、lncRNA 表达谱和 circRNA 表达谱 3 个矩阵后,分别对 mRNA、lncRNA 和 circRNA 进行差异分析,筛选出差异表达 mRNA($n=569$),差异表达 lncRNA($n=1408$),差异表达 circRNA($n=282$),其中最显著差异表达的 mRNA、lncRNA、circRNA 各 10 个及其相关信息(表 1)。

2.2 miRNA 的预测及 ceRNA 网络的构建

使用 TargetScan 和 miRanda 数据库共同预测到与差异表达 mRNA 相结合的 miRNA($n=178$),使用 miRcode 数据库预测与差异表达 lncRNA 结合的 miRNA($n=207$),使用 starBase 数据库预测与差异表达 circRNA 结合的 miRNA($n=328$),两两取交集,共保留 120 个共有的 miRNA 用以构建 ceRNA 网络,后提取相互作用网络并使用 Cytoscape 对其可视化(图 1)。

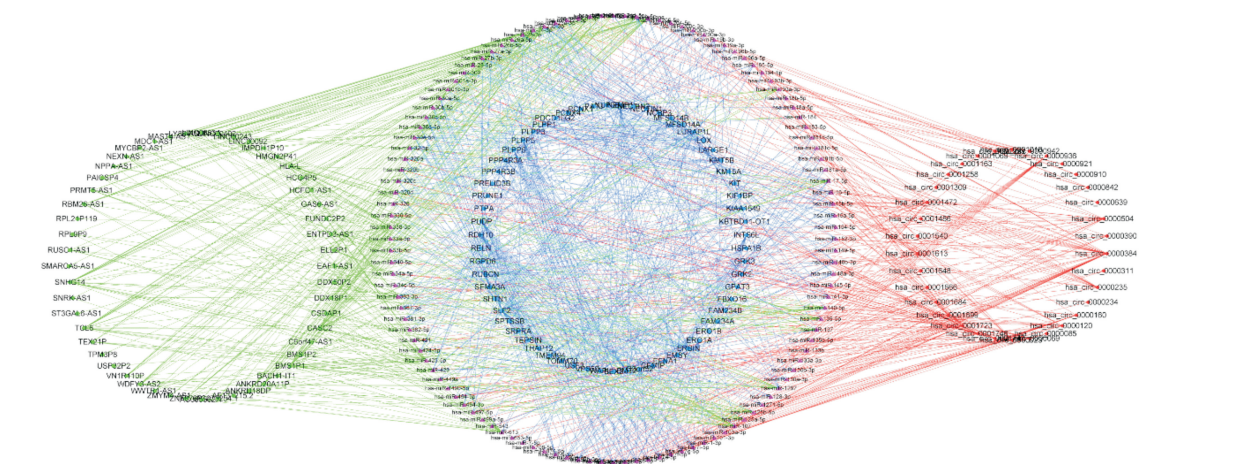
2.3 差异表达基因的 GO 富集分析

将 ceRNA 网络中的差异表达 mRNA 转换为 entrezID 后,分别对差异基因集进行 GO 和 KEGG 富集分析,GO 的结果主要富集在磷酸化、去磷酸化和脂质磷酸化等功能(图 2),KEGG 的结果主要富集在甘油脂代谢和甘油磷脂代谢通路(图 3)。

表 1 差异表达基因
 Table 1 Genes expressed differentially

| 基因名 | 正常人群外泌体 平均表达量 | 冠心病人群血液 外泌体平均表达量 | Log ₂ FC | 校正 P 值 | 基因类型 |
|------------------|------------------|---------------------|---------------------|----------|---------|
| ERBIN | 507.4294 | 0 | -Inf | <0.001 | mRNA |
| SLF1 | 44.62932 | 0 | -Inf | <0.001 | mRNA |
| ARHGAP45 | 187.6971 | 0 | -Inf | <0.001 | mRNA |
| GRK3 | 141.9045 | 0 | -Inf | <0.001 | mRNA |
| NRDC | 181.2407 | 0 | -Inf | <0.001 | mRNA |
| HIST2H3C | 1.636204 | 7.946865 | 2.28 | 0.005093 | mRNA |
| DEFA1B | 3.503547 | 16.13279 | 2.20 | 0.000931 | mRNA |
| ZBED1 | 2.08979 | 8.587357 | 2.04 | 0.01317 | mRNA |
| NPR2 | 1.180513 | 4.327858 | 1.87 | 0.011565 | mRNA |
| SLC25A6 | 33.76564 | 100.6248 | 1.58 | <0.001 | mRNA |
| SNHG14 | 16.99033 | 0 | -Inf | <0.001 | lncRNA |
| AC007969.5 | 79.94025 | 0 | -Inf | <0.001 | lncRNA |
| AC098614.2 | 11.05981 | 0 | -Inf | <0.001 | lncRNA |
| AC007238.1 | 7.48212 | 0 | -Inf | <0.001 | lncRNA |
| ABALON | 36.00941 | 0 | -Inf | <0.001 | lncRNA |
| HMG2P41 | 0 | 58.0944 | Inf | 0.00273 | lncRNA |
| HSPA8P8 | 0 | 4.416692 | Inf | 0.028494 | lncRNA |
| NUDT4P2 | 1.149769 | 3.639293 | 1.662314 | 0.027115 | lncRNA |
| TPM3P8 | 0.55449 | 1.64265 | 1.567332 | 0.000113 | lncRNA |
| RPL21P119 | 5.763147 | 12.76442 | 1.147199 | <0.001 | lncRNA |
| hsa_circ_0075796 | 1049.540844 | 0 | -Inf | <0.001 | circRNA |
| hsa_circ_0000982 | 820.5722813 | 0 | -Inf | <0.001 | circRNA |
| hsa_circ_0001072 | 672.5109375 | 0 | -Inf | <0.001 | circRNA |
| hsa_circ_0000842 | 440.217 | 0 | -Inf | <0.001 | circRNA |
| hsa_circ_0000160 | 378.4016563 | 0 | -Inf | <0.001 | circRNA |
| hsa_circ_0006760 | 148.4425625 | 0 | -Inf | <0.001 | circRNA |
| hsa_circ_0008817 | 1675.509625 | 0 | -Inf | <0.001 | circRNA |
| hsa_circ_0007587 | 220.974375 | 0 | -Inf | <0.001 | circRNA |
| hsa_circ_0001603 | 189.6912813 | 0 | -Inf | <0.001 | circRNA |
| hsa_circ_0000997 | 432.9673125 | 0 | -Inf | <0.001 | circRNA |

注: Inf 指冠心病组/正常对照组的比值为 0, 取 log 后值变为 ∞。



注: 蓝色结点为 mRNA, 粉色结点为 miRNA, 绿色结点为 lncRNA, 红色结点为 circRNA, 蓝色连接线表示 miRNA 作用于 mRNA, 红色连接线表示 miRNA 作用于 circRNA, 绿色连接线表示 miRNA 作用于 lncRNA。

图 1 冠心病血液外泌体与正常血液外泌体差异表达基因的 ceRNA 网络

Figure 1 The ceRNA network of genes expressed differentially in blood exosomes between coronary heart disease and normal patients

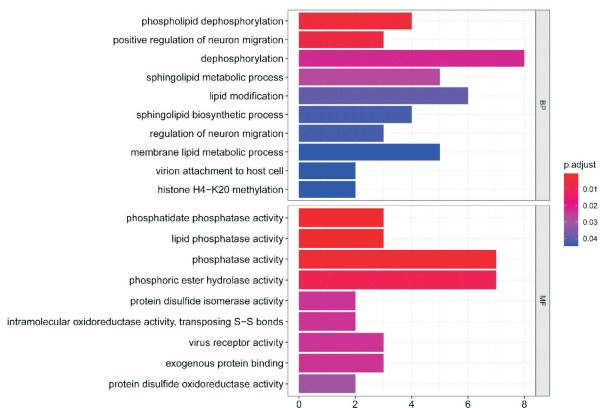


图2 差异 mRNA 的 GO 富集分析

Figure 2 GO enrichment analysis of differential mRNA

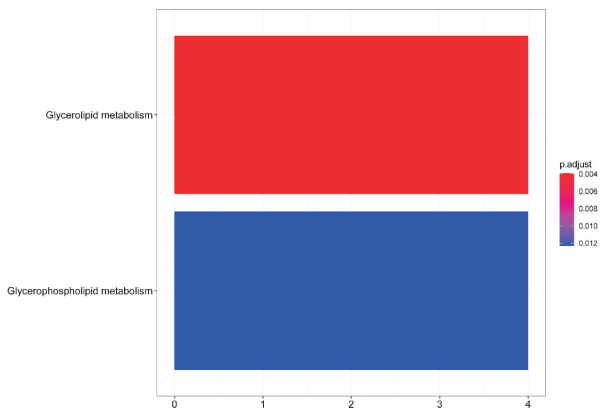


图3 差异 mRNA 的 KEGG 富集分析

Figure 3 KEGG enrichment analysis of differential mRNA

3 讨论

冠心病是全球病死率最高的疾病之一,寻找冠心病新的诊断与治疗的靶点成为亟待解决的问题。外泌体由于富含生物活性分子,包括 DNA、mRNA、miRNA 和蛋白质等,成为近年来研究的热点。外泌体通过转移它们的生物活性组分,来发挥细胞间通讯的关键功能,具有重大的研究价值^[10]。有研究表明急性 ST 段抬高型心肌梗死患者、稳定型心绞痛患者和健康成年人外周血中外泌体所含有的 miRNA 表达有显著差异,其中部分特异性的 miRNA 与心血管疾病的发生发展有着密切的关系^[11]。而近年来,ceRNA 假说作为一种解释 RNA 间相互作用的新机制,正逐渐进入我们的视野,各种非编码 RNA 作为 ceRNA 也成为针对多种疾病的一大研究热点^[12]。miRNA 作为一个转录后调控的重要因子,其活性可被 lncRNA 通过“海绵”吸附的方式调控 ceRNA。lncRNA 或 circRNA 作为 ceRNA 竞争性地与 miRNA 结合从而影响 miRNA 导致的基因沉默,从而调节编码基因的蛋白质水平,参与靶基因的表达调控^[13]。大量前沿研究

表明,ceRNA 调控网络广泛参与调控动脉粥样硬化发生的各个阶段^[14]。但在冠心病外周血外泌体中 ceRNA 的调控机制仍有待进一步探究。

本研究利用 exoRbase 数据库分析正常人群外泌体和冠心病患者外周血外泌体的测序数据。共筛选出差异表达 mRNA 569 个,差异表达 lncRNA 1408 个,差异表达 circRNA 282 个。同时构建了以 120 个共有的 miRNA 为基础的 ceRNA 网络。通过构建的 ceRNA,在既可以通过数据库查询相互作用关系的同时,也能确定这些基因是否是冠心病的差异基因,使分析结果更为准确。通过对差异基因集进行 GO 和 KEGG 富集分析,我们发现这些差异表达的 mRNA 主要与 2 个信号通路相关。磷酸化、去磷酸化和脂质磷酸化等功能以及甘油脂代谢和甘油磷脂代谢通路。

蛋白质结构调节的方式较多,其中最为重要和普遍的是可逆磷酸化修饰,即蛋白质特定位点(如丝氨酸、苏氨酸或酪氨酸等含有羟基的氨基酸)通过添加或去除磷酸基团而影响蛋白质的活性。蛋白质的磷酸化与去磷酸化参与多种疾病的病理生理过程,其中包括动脉粥样硬化。血管内皮细胞是血液和所有组织间的重要界面,内皮细胞活性和功能衰退是诱发动脉粥样硬化的条件之一^[15]。VEGF-AKT 是经典的促内皮细胞增殖与存活,抑制细胞凋亡、促进血管新生的信号通路^[16]。AKT 本身的磷酸化和去磷酸化,以及其介导 eNOS 磷酸化、血管松弛和血管生成在动脉粥样硬化病理过程中起重要作用^[17]。PPAR γ 是一种配体激活型转录因子,可调控肥胖、脂代谢紊乱、糖尿病、胰岛素抵抗等多种与动脉粥样硬化发生相关的危险因素^[18]。有研究表明 PPAR γ 的磷酸化可诱导巨噬细胞内脂质代谢紊乱,最终导致泡沫细胞形成^[19]。脂质代谢异常是冠心病的独立危险因素之一^[20]。本研究也发现冠心病患者血液外泌体 ceRNA 网络中差异的 mRNA 在甘油脂代谢和甘油磷脂代谢通路起到非常重要的作用。这与以往的一些报道是相似的。一项基于全基因组单核苷酸多态性数据的研究表明,多种途径可能参与了冠心病的基本分子过程,如心肌收缩、甘油脂代谢和糖胺聚糖的生物合成等^[21]。De las Fuentes 等^[22]对另一个独立的 GWAS 数据集进行了基于路径的分析,发现甘油脂代谢途径与冠心病显著相关。此外,还有研究发现血清甘油三酯(甘油三酯是甘油脂代谢的关键元素)水平可以作为冠心病风险的有效预测因子^[23]。最近的数据表明,除了胆固醇和甘油三酯等已确定的脂类风险因素外,甘油磷脂和鞘脂也有助于动脉粥样硬化的发生^[24]。冠心病患者血浆中各种甘油磷脂和鞘脂含量也显著降低^[25]。

此外,研究者也关注到冠心病患者发病过程中

的 ceRNA 网络,他们分离提取冠心病患者和正常人群的外周血中的 circRNA,并对其进行测序和生物信息学的分析,最后发现 2283 个显著下调的 circRNA 和 85 个显著上调的 circRNA,并由此进行验证和 ceRNA 网络的构建^[26]。然而,该做法并未明确 circRNA 的来源,本研究结果则明确了所有的差异分析来源均为外周血的外泌体,使得研究更加严谨。Kang 等^[27]也根据 GEO 数据库中的基因芯片数据进行了相关的差异表达生物信息学分析,随后进行 ceRNA 网络的预测和构建,研究思路与本研究相似,但是多个芯片的数据来源所致的异质性一定程度上也会影响研究结果的准确性。Liang 等^[28]在 2017 年的一项研究也很有趣,他们通过对奶牛的肝脏组织进行测序,然后分析早期泌乳阶段奶牛和泌乳高峰期奶牛的肝脏组织差异表达编码 RNA 和非编码 RNA,构建出 ceRNA 网络,并且发现该 ceRNA 网络主要影响脂代谢,从而影响牛乳脂的合成。无独有偶,Huang 等^[29]在非酒精性脂肪肝小鼠动物模型中发现 lncRNA MEG3 通过与 LRP6 竞争性结合 miR-21,从而调控脂代谢,诱导了细胞内脂质的蓄积。

本研究有一定的局限性,首先,纳入的样本数量有限,这可能导致筛选的 circRNA、lncRNA、miRNA 和 mRNA 的数量有所偏差,所分析的生物学过程也有所缺失;其次,本研究仅采用生物信息学方法进行初步探索,有待进一步的实验进行验证。

综上所述,冠心病是一种由多种因素导致的心血管疾病,发病机制复杂。本研究通过分析冠心病患者血液外泌体中 circRNA、lncRNA、miRNA 和 mRNA 表达差异,成功地构建相关的 ceRNA 调控网络,同时揭示了差异表达的 mRNA 富集在磷酸化、去磷酸化和脂质磷酸化以及甘油代谢和甘油磷脂代谢等通路来参与冠心病的发病过程,为冠心病的作用机理研究提供了新的思路,为其诊断和治疗提供了潜在的靶点。然而,未来还需要进一步的实验研究来验证和探索其具体作用机制。

参考文献

[1] GBD 2016 Mortality Collaborators. Global, regional, and national under-5 mortality, adult mortality, age-specific mortality, and life expectancy, 1970-2016; a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016[J]. *Lancet*, 2017, 390(10100):1084-1150.
[2] 世界卫生组织. 心血管疾病. <https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases>, 2020-09-24.
[3] 国家卫生健康委员会. 中国卫生健康统计年鉴 2019 版[M]. 北京:中国协和医科大学出版社, 2019: 284, 298.
[4] 胡盛寿,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告 2018》概要[J]. *中国循环杂志*, 2019, 34(3):209-220.

[5] Brinton LT, Sloane HS, Kester M, et al. Formation and role of exosomes in cancer[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2015, 72(4):659-671.
[6] Bei Y, Das S, Rodosthenous RS, et al. Extracellular vesicles in cardiovascular theranostics[J]. *Theranostics*, 2017, 7(17):4168-4182.
[7] Panni S, Lovering RC, Porras P, et al. Non-coding RNA regulatory networks[J]. *Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech*, 2020, 1863(6):194417.
[8] Tay Y, Kats L, Salmena L, et al. Coding-independent regulation of the tumor suppressor PTEN by competing endogenous mRNAs[J]. *Cell*, 2011, 147(2):344-57.
[9] Li S, Li Y, Chen B, et al. exoRBase: a database of circRNA, lncRNA and mRNA in human blood exosomes[J]. *Nucleic Acids Res*, 2018, 46(D1):D106-D112.
[10] 贺继刚,严丹,李贝贝,等. 过表达 GATA-4 骨髓间充质干细胞通过外泌体修复心肌损伤的探讨[J]. *临床心血管病杂志*, 2017, 33(9):896-901.
[11] 张海涛,林文勇,解曼曼,等. 冠心病患者外周血外泌体中 microRNA 基因芯片的差异性表达[J]. *临床心血管病杂志*, 2019, 35(6):501-505.
[12] Tay Y, Rinn J, Pandolfi PP. The multilayered complexity of ceRNA crosstalk and competition[J]. *Nature*, 2014, 505(7483):344-352.
[13] Ballantyne MD, McDonald RA, Baker AH. lncRNA/MicroRNA interactions in the vasculature[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2016, 99(5):494-501.
[14] 刘家汝,王超,关秀茹. ceRNA 调控网络在动脉粥样硬化中的研究进展[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2020, 12(10):1270-1272.
[15] Menghini R, Stöhr R, Federici M. MicroRNAs in vascular aging and atherosclerosis[J]. *Ageing Res Rev*, 2014, 17:68-78.
[16] 向本旭,刘婷婷,孙芳玲,等. VEGF 相关信号通路在血管新生中的研究进展[J]. *中国比较医学杂志*, 2015, 8(12):81-86.
[17] Abeyrathna P, Su Y. The critical role of Akt in cardiovascular function[J]. *Vascul Pharmacol*, 2015, 74:38-48.
[18] Chandra M, Miriyala S, Panchatcharam M. PPAR γ and its role in cardiovascular diseases[J]. *Par Res*, 2017, 2017:1-10.
[19] 沈娜,贺晶,邸研博,等. CDK5 介导的 PPAR γ 磷酸化在动脉粥样硬化泡沫细胞形成过程中的作用[J]. *天津医药*, 2019, 47(10):1045-1049.
[20] Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity[J]. *Circulation*, 2009, 120(16):1640-1645.

ACS 患者血浆纤维蛋白原与冠状动脉病变严重程度的关系*

郑淑苹¹ 罗超迪¹ 王萍¹ 栾慧¹ 曹丽菲¹ 罗醒¹ 王小可¹ 张晓玉¹ 朱丹军¹ 田刚¹

[摘要] 目的:探讨急性冠状动脉综合征(ACS)患者血浆纤维蛋白原(fibrinogen,FIB)水平与冠状动脉(冠脉)病变严重程度的关系。方法:选择2018-11-01—2019-11-01就诊于西安交通大学第一附属医院心血管内科诊断为ACS的患者1106例(病例组),以及294例冠脉造影正常的患者(对照组)。应用Gensini评分和冠脉病变支数等评估冠脉病变的严重程度,采用Von Clauss法检测血浆FIB。按照ACS患者FIB水平的三分位数,分为T1组(FIB \leq 2.83 g/L)、T2组(2.83 g/L<FIB<3.48 g/L)、T3组(FIB \geq 3.48 g/L);按照冠脉病变支数,分为单支病变组、双支病变组、3支病变组;按照Gensini评分的三分位数,分为轻度狭窄组、中度狭窄组、重度狭窄组;按照ACS的临床类型,分为不稳定型心绞痛组(UA组)、非ST段抬高型心肌梗死组(NSTEMI组)、ST段抬高型心肌梗死组(STEMI组)。分析各组血浆FIB水平及其特点;采用Spearman相关分析法分析血浆FIB水平与冠脉Gensini评分、冠脉病变支数的关系;进一步行多因素Logistic回归分析评估血浆FIB水平与ACS患者高Gensini评分的关系。结果:①病例组患者血浆FIB水平明显高于对照组[(3.28 \pm 1.02) g/L:(2.98 \pm 0.65) g/L, P <0.01];②Gensini评分T3组>T2组>T1组(均 P <0.05),T3组冠脉病变支数明显多于T2组、T1组[分别为(2.27 \pm 0.82)支、(2.05 \pm 0.84)支和(1.94 \pm 0.86)支,均 P <0.05],T3组、T2组冠脉狭窄 \geq 75%患者比例明显高于T1组[分别为82.6%、78.7%和69.8%,均 P <0.05];③FIB水平3支病变组>双支病变组>单支病变组(均 P <0.05),重度狭窄组FIB水平>中度狭窄组>轻度狭窄组(均 P <0.05),STEMI组和NSTEMI组FIB水平高于UA组[分别为(3.47 \pm 1.56) g/L、(3.51 \pm 0.96) g/L和(3.15 \pm 0.71) g/L, P <0.01];④Spearman相关性分析显示,ACS患者血浆FIB水平与Gensini评分($r_s=0.201$, P <0.001)、冠脉病变支数($r_s=0.171$, P <0.001)存在正相关;多因素Logistic回归分析在调整了混杂因素后显示,FIB是ACS患者高Gensini评分的危险因素之一(OR=1.38,95%CI 1.20~1.60, P <0.001)。结论:ACS患者血浆FIB水平与Gensini评分、冠脉病变支数呈正相关,是评估冠脉病变严重程度的危险因素之一。

[关键词] 急性冠状动脉综合征;纤维蛋白原;Gensini评分

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2021.07.008

[中图分类号] R541.4 **[文献标志码]** A

*基金项目:国家自然科学基金项目(No:81873513,81600574,30871042);陕西省科学技术研究发展计划重点项目(No:2018ZDXM-SF-049);西安交通大学第一附属医院临床研究重点项目(No:XJ-TU1AF-CRF-2018-005)

¹西安交通大学第一附属医院心血管内科(西安,710061)

通信作者:田刚,E-mail:tiangang@xjtu.edu.cn

- [21] Zhao X,Luan YZ,Zuo X,et al. Identification of Risk Pathways and Functional Modules for Coronary Artery Disease Based on Genome-wide SNP Data[J]. Genomics Proteomics Bioinformatics, 2016, 14(6): 349-356.
- [22] de las Fuentes L, Yang W, Dávila-Román VG, et al. Pathway-based genome-wide association analysis of coronary heart disease identifies biologically important gene sets[J]. Eur J Hum Genet, 2012, 20(11):1168-1173.
- [23] Manninen V, Tenkanen L, Koskinen P, et al. Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study. Implications for treatment[J]. Circulation, 1992, 85(1):37-45.
- [24] Ekroos K, Jänis M, Tarasov K, et al. Lipidomics: a tool for studies of atherosclerosis[J]. Curr Atheroscler Rep, 2010, 12(4):273-281.
- [25] Sutter I, Klingenberg R, Othman A, et al. Decreased phosphatidylcholine plasmalogens--A putative novel lipid signature in patients with stable coronary artery disease and acute myocardial infarction[J]. Atherosclerosis, 2016, 246:130-40.
- [26] Yu F, Tie Y, Zhang Y, et al. Circular RNA expression profiles and bioinformatic analysis in coronary heart disease[J]. Epigenomics, 2020, 12(5):439-454.
- [27] Wang QC, Wang ZY, Xu Q, et al. lncRNA expression profiles and associated ceRNA network analyses in epicardial adipose tissue of patients with coronary artery disease[J]. Sci Rep, 2021, 11(1):1567.
- [28] Liang R, Han B, Li Q, et al. Using RNA sequencing to identify putative competing endogenous RNAs (ceRNAs) potentially regulating fat metabolism in bovine liver[J]. Sci Rep, 2017, 7(1):6396.
- [29] Huang P, Huang FZ, Liu HZ, et al. lncRNA MEG3 functions as a ceRNA in regulating hepatic lipogenesis by competitively binding to miR-21 with LRP6[J]. Metabolism, 2019, 94:1-8.

(收稿日期:2020-12-30)