

论 著

缺血性疾病患者血清lncRNA PVT1和FOXM1表达水平及联合心脏磁共振延迟强化成像与预后的关系*

尹晓翔¹ 赵 森^{1,*} 郭 颖²
刘梦雯¹ 庄 琰¹

1.河南大学第一附属医院医学影像科

(河南 开封 475000)

2.河南大学第一附属医院医政科

(河南 开封 475000)

【摘要】目的 探讨缺血性疾病患者血清长链非编码RNA浆细胞瘤转化迁移基因1(lncRNA PVT1)和叉头框转录因子M1(FOXM1)表达水平及联合心脏钆对比剂延迟增强磁共振成像(LGE-MRI)与预后的关系。方法 选取2021年2月-2022年2月我院收治的缺血性心脏病患者118例即为研究组,随访一年根据随访过程中是否发生主要心脏不良事件(MACE),分为MACE组32例,无MACE组86例。同期选择在我院体检健康的志愿者118例为对照组。实时荧光定量PCR(qRT-PCR)检测血清lncRNA PVT1的相对表达量。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测FOXM1水平。受试者工作特征(ROC)曲线分析LGE-MRI、血清lncRNA PVT1和FOXM1对缺血性心脏病患者预后发生MACE的预测价值。结果 研究组患者DBP、SBP、TG、TC、LDL-C、GLU水平与对照组相比显著升高,HDL-C水平显著降低($P<0.05$)。与对照组相比,研究组的血清中lncRNA PVT1和FOXM1水平显著升高($P<0.05$)。与无MACE组相比,MACE组患者DBP、SBP、TC、LDL-C水平显著升高,HDL-C水平显著降低($P<0.05$)。与无MACE组相比,MACE组患者血清中lncRNA PVT1和FOXM1水平显著升高($P<0.05$)。MACE组的LGE-MRI阳性数量显著高于无MACE组($P<0.05$)。与LGE-MRI、血清lncRNA PVT1和FOXM1单独预测相比,三者联合预测MACE发生的AUC更高($Z=7.221$, $P<0.001$; $Z=7.737$, $P<0.001$; $Z=7.091$, $P<0.001$)。结论 缺血性心脏病预后发生MACE的患者血清lncRNA PVT1和FOXM1水平呈高表达,二者联合LGE-MRI对MACE的发生有一定的预测价值。

【关键词】长链非编码RNA浆细胞瘤转化迁移基因1;
叉头框转录因子M1;
心脏钆对比剂延迟增强磁共振成像;
预后;缺血性疾病

【中图分类号】R445.2

【文献标识码】A

【基金项目】河南省医学科技攻关计划项目
(LHGJ20210565)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2024.03.023

The Expression Levels of lncRNA PVT1 and FOXM1 in Serum of Patients with Ischemic Diseases and the Relationship between the Expression Levels Combined Late Gadolinium Enhancement Magnetic Resonance Imaging and Prognosis*

YIN Xiao-xiang¹, ZHAO Sen^{1,*}, GUO Ying², LIU Meng-wen¹, ZHUANG Yan¹.

1.Department of Medical Imaging, The First Affiliated Hospital of Henan University, Kaifeng 475000, Henan Province, China

2.Department of Medical Administration, The First Affiliated Hospital of Henan University, Kaifeng 475000, Henan Province, China

ABSTRACT

Objective To investigate the expression levels of long non-coding RNA plasmacytoma variant translocation gene 1 (lncRNA PVT1) and fork head box transcription factor M1 (FOXM1) in serum of patients with ischemic disease, and the relationship between the expression levels combined with late gadolinium enhancement magnetic resonance imaging (LGE-MRI) and prognosis. **Methods** From February 2021 to February 2022, 118 patients with ischemic heart disease admitted to our hospital were regarded as the study group, during the one-year follow-up, 32 patients were grouped into the MACE group and 86 patients without MACE group based on whether major adverse cardiac events (MACE) occurred during the follow-up process. During the same period, 118 healthy volunteers who underwent physical examinations in our hospital were regarded as the control group. Real-time fluorescence quantitative PCR (qRT-PCR) was applied to detect the relative expression of lncRNA PVT1 in serum. Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) was applied to detect FOXM1 level. Receiver operating characteristic (ROC) curve was applied to analyze the predictive value of LGE-MRI, serum lncRNA PVT1, and FOXM1 for MACE in patients with ischemic heart disease. **Results** The levels of DBP, SBP, TG, TC, LDL-C, and GLU in the study group were obviously higher than those in the control group, while the level of HDL-C was obviously lower ($P<0.05$). Compared with the control group, the serum levels of lncRNA PVT1 and FOXM1 in the study group were obviously increased ($P<0.05$). Compared with the non MACE group, the levels of DBP, SBP, TC, and LDL-C in the MACE group were obviously higher, while the level of HDL-C was obviously lower ($P<0.05$). Compared with the non MACE group, the serum levels of lncRNA PVT1 and FOXM1 in the MACE group were obviously increased ($P<0.05$). The number of LGE-MRI positive in the MACE group was obviously higher than that in the non MACE group ($P<0.05$). Compared with LGE-MRI, serum lncRNA PVT1, and FOXM1 alone, the combination of the three in predicting MACE had a higher AUC ($Z=7.221$, $P<0.001$; $Z=7.737$, $P<0.001$; $Z=7.091$, $P<0.001$). **Conclusion** The serum lncRNA PVT1 and FOXM1 levels are highly expressed in patients with MACE after ischemic heart disease, and the combination of the two and LGE-MRI has certain predictive value for the occurrence of MACE.

Keywords: Long Non-coding RNA Plasmacytoma Variant Translocation Gene 1; Fork Head Box Transcription Factor M1; Late Gadolinium Enhancement Magnetic Resonance Imaging; Prognosis; Ischemic Diseases

缺血性心脏病通常被认为是全世界死亡和残疾的主要原因^[1],可能由动脉粥样硬化性疾病、心源性脑栓塞、小血管或穿透性动脉疾病、高凝性疾病、梗死诱发^[2]。缺血性心脏病患者易发生不良心脏结局,导致预后效果较差,因此早期对预后不良患者进行预测,及时治疗 and 干预,能够降低其死亡率^[3]。心脏钆对比剂延迟增强磁共振成像(LGE-MRI)对心脏结构和功能进行高分辨率评估,且对心脏几何形状横断面评估,是一种无创的检测方法^[4]。长链非编码RNA浆细胞瘤转化迁移基因1(lncRNA PVT1)属于一类长非编码RNA(lncRNA),在骨骼肌等其他细胞类型中,PVT1定位于细胞核和细胞质部分,而在心肌细胞中,PVT1主要在细胞质中表达^[5]。血清lncRNA PVT1水平在冠状动脉疾病中明显上调,可区分轻度和重度患者^[6]。lncRNA PVT1表达在缺血再灌注(I/R)诱导的心肌组织以及缺氧/复氧(H/R)诱导的H9C2细胞中显示出明显的上调^[7]。叉头框转录因子M1(FOXM1)在小鼠肾小管上皮损伤期间上调^[8]。前人对于lncRNA PVT1和FOXM1在缺血性疾病中的研究甚少,因此,本研究通过检测缺血性疾病患者血清中lncRNA PVT1和FOXM1水平变化,旨在探究二者联合LGE-MRI对缺血性疾病患者预后的预测价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2021年2月至2022年2月我院收治的缺血性心脏病患者118例即为研究组,随访一年根据随访过程中是否发生主要心脏不良事件(MACE),分为MACE组32例,无MACE组86例。其中MACE组男性18例,女性14例,年龄在55-71岁,平均年

【第一作者】尹晓翔,男,副主任医师,主要研究方向:医学影像学。E-mail: avystea@163.com

【通讯作者】赵 森,男,副主任医师,主要研究方向:医学影像学。E-mail: dianpoy9814@163.com

龄为(63.31±6.82)岁，身体质量指数(BMI)为(22.41±2.34)kg/m²，根据美国纽约心脏病学会(NYHA)心功能等级分类分为 I - II 级17例，III-IV级15例。无MACE组男性45例，女性41例，年龄在55-71岁，平均年龄为(63.20±6.79)岁，BMI为(22.38±2.31)kg/m²，NYHA心功能等级分类分为 I - II 级40例，III-IV级46例。同期选择在我院体检健康的志愿者118例为对照组，男性60例，女性58，年龄在53-70岁，平均年龄为(63.21±6.79)岁，BMI为(22.37±2.28)kg/m²。

纳入标准：符合《磁共振延迟扫描缺血性心脏病的诊断价值》的诊断标准^[9]；均为缺血性心脏病患者。排除标准：患有先天性心脏病的患者；患有心肌梗死以及进行支架置入的患者；患有肝脏、肾脏功能异常的患者；认知功能障碍，无法进行正常交流的患者；患有恶性肿瘤的患者。本研究已获得本院伦理委员会的审核批准，所有研究均获得研究人员的知情同意。

1.2 方法

1.2.1 收集资料 收集研究组患者入院时以及对照组体检当天舒张压(DBP)、收缩压(SBP)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、血糖(GLU)水平，询问吸烟史、饮酒史并记录。

1.2.2 实时荧光定量PCR(qRT-PCR)检测血清lncRNA PVT1的相对表达量 抽取患者入院时和体检健康者体检当天清晨空腹静脉血10mL，以4000rpm速度离心20min，取其上清液置于-80℃冰箱内待用，取所有血清样本，加入1mL Trizol试剂（购自于Invitrogen 货号：15596026）提取总RNA，采用超微量分光光度法检验RNA的纯度，A260/A280的值在1.8-2.0之间，采用反转录试剂盒(货号：R3564，北京康瑞纳生物科技有限公司)进行反转录后为cDNA，cDNA的浓度稀释10倍，使用2×SYBR Green qPCR Master Mix (货号：A0001-R2，北京百奥创新科技有限公司)进行qRT-PCR。引物序列详见表1。反应体系共16μL：2×SYBR Green qPCR Master Mix 8μL，cDNA 1μL，上下引物各0.5μL，ddH2O 6μL。反应条件为：95℃，3min；95℃，20s；58℃，35s；以GAPDH作为内参，采用2-ΔΔCT法分析lncRNA PVT1的表达水平。lncRNA lncRNA PVT1和GAPDH引物序列由上海基因化学有限公司合成。

表1 qRT-PCR引物序列

基因	正向引物5' -3'	反向引物5' -3'
lncRNA PVT1	AGCATCGATCGAGTCAAAAGCT	CGATCAGGATAGCGAAAT
GAPDH	CTTTGGTATCGTGAAGGACTC	GTAGAGGCAGGGATGATGTCT

1.2.3 酶联免疫吸附试验(ELISA)检测FOXM1水平 采用ELISA法检测所有血清样本中FOXM1水平，选用试剂盒货号为SP19286(购自于武汉塞培生物科技有限公司)，试验严格根据试剂盒说明书进行。

1.2.4 心脏磁共振检查 所有呈患者仰卧位，使用磁共振检查仪，心脏4通道专用门控线圈，进行常规的心脏影像扫描，在前臂静脉处注射造影剂行左心室灌注成像，再次注射相同剂量的造影剂延迟10min使用LGE-MRI。根据美国心脏协会(AHA)17节段划分法^[10]区分阳性(54例)和阴性(64例)。

1.2.5 随访 对所有患者进行出院后1年的随访，每三个月进行一次，随访截止于2023年2月或发生MACE(心源性猝死、心率失常或心力衰竭)。

1.2.6 统计学方法 使用SPSS 25.0软件对本研究数据进行处理。将符合正态分布的计量数据用均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示，采用独立样本t检验分析两组之间的差异；计数资料用例表示，组间比较采用卡方检验。受试者工作特征(ROC)曲线分析LGE-MRI、血清lncRNA PVT1和FOXM1对缺血性心脏病患者预后发生MACE的预测价值。P<0.05认为具有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般资料比较 研究组患者DBP、SBP、TG、TC、LDL-C、GLU水平与对照组相比显著升高，HDL-C水平显著降低

(P<0.05)。两组之间性别、年龄、BMI、吸烟史、饮酒史比较差异不具有显著性(P>0.05)，见表2所示。

表2 一般资料比较

资料	研究组(n=118)	对照组(n=118)	χ^2/t	P
性别(男/女)	63/55	60/58	0.153	0.696
年龄(岁)	63.23±6.80	63.21±6.79	0.023	0.982
BMI(kg/m ²)	22.39±2.32	22.37±2.28	0.067	0.947
吸烟史(是/否)	19/99	20/98	0.031	0.861
饮酒史(是/否)	21/97	22/96	0.028	0.866
DBP(mmHg)	79.45±8.12	75.84±7.93	3.455	0.001
SBP(mmHg)	146.32±16.08	135.41±15.32	5.336	<0.001
TG(mmol/L)	1.78±0.23	1.65±0.20	4.633	<0.001
TC(mmol/L)	4.35±0.43	3.86±0.42	8.855	<0.001
LDL-C(mmol/L)	2.71±0.31	2.60±0.30	2.770	0.006
HDL-C(mmol/L)	1.19±0.14	1.31±0.15	6.353	<0.001
GLU(mmol/L)	5.45±0.56	3.74±0.41	26.764	<0.001

2.2 两组血清中lncRNA PVT1和FOXM1水平比较 与对照组相比，研究组的血清中lncRNA PVT1和FOXM1水平显著升高(P<0.05)。见表3所示。

表3 两组血清中lncRNA PVT1和FOXM1水平比较

组别	例数	lncRNA PVT1	FOXM1(ng/mL)
研究组	118	1.20±0.13	11.45±1.20
对照组	118	1.01±0.11	10.30±1.16
t	-	12.120	7.485
P	-	<0.001	<0.001

2.3 MACE组和无MACE组一般资料比较 与无MACE组相比，MACE组患者DBP、SBP、TC、LDL-C水平显著升高，HDL-C水平显著降低(P<0.05)。两组之间性别、年龄、BMI、NYHA心功能等级、吸烟史、饮酒史、TG、GLU比较差异不具有显著性(P>0.05)。见表4所示。

表4 MACE组和无MACE组一般资料比较

资料	MACE组(n=32)	无MACE组(n=86)	χ^2/t	P
性别(男/女)	18/14	45/41	0.144	0.704
年龄(岁)	63.31±6.82	63.20±6.79	0.078	0.938
BMI(kg/m ²)	22.41±2.34	22.38±2.31	0.063	0.950
NYHA心功能等级				
I - II 级	17	40	0.408	0.523
III-IV级	15	46		
吸烟史(是/否)	5/27	14/72	0.007	0.932
饮酒史(是/否)	7/25	14/72	0.499	0.480
DBP(mmHg)	84.32±8.13	77.64±8.12	3.972	<0.001
SBP(mmHg)	158.84±16.18	141.66±16.04	5.160	<0.001
TG(mmol/L)	1.82±0.24	1.77±0.22	1.071	0.287
TC(mmol/L)	4.52±0.44	4.28±0.42	2.724	0.007
LDL-C(mmol/L)	2.88±0.32	2.65±0.30	3.636	<0.001
HDL-C(mmol/L)	1.25±0.15	1.33±0.13	2.848	0.005
GLU(mmol/L)	5.48±0.57	5.44±0.56	0.343	0.732

2.4 MACE组和无MACE组血清中lncRNA PVT1和FOXM1水平比较

与无MACE组相比, MACE组患者血清中lncRNA PVT1和FOXM1水平显著升高($P<0.05$)。见表5。

表5 MACE组和无MACE组血清中lncRNA PVT1和FOXM1水平比较

组别	例数	lncRNA PVT1	FOXM1(ng/mL)
MACE组	32	1.32±0.14	12.62±1.32
无MACE组	86	1.16±0.12	11.02±1.15
t	-	6.149	6.451
P	-	<0.001	<0.001

2.5 两组LGE-MRI状态比较

MACE组的LGE-MRI阳性数量显著高于无MACE组($P<0.05$)。见表6所示。

表6 两组LGE-MRI状态比较

组别	例数	LGE-MRI	
		阳性	阴性
MACE组	32	24(75.00)	8(25.00)
无MACE组	86	30(34.88)	56(65.12)
χ^2		15.122	
P		<0.001	

2.6 LGE-MRI、血清lncRNA PVT1和FOXM1对缺血性心脏病患者预后发生MACE的预测价值

ROC曲线结果显示, 血清lncRNA PVT1预测缺血性心脏病患者预后发生MACE的ROC曲线下面积(AUC)为0.871(0.801-0.941), 敏感度为70.80%, 特异性为81.80%, 截断值为6.397, 血清FOXM1预测MACE发生的AUC为0.778(0.681-0.874), 敏感度为71.90%, 特异性为79.10%, 截断值为11.631ng/mL, LGE-MRI预测MACE发生的AUC为0.701(0.595-0.806), 敏感度为50.90%, 特异性为80.00%。三者联合预测MACE发生的AUC为0.896(0.836-0.956), 敏感度为90.60%, 特异性为76.70%, 与LGE-MRI、血清lncRNA PVT1和FOXM1单独预测相比, 三者联合预测MACE发生的AUC更高($Z=7.221$, $P<0.001$; $Z=7.737$, $P<0.001$; $Z=7.091$, $P<0.001$)。见图1所示。

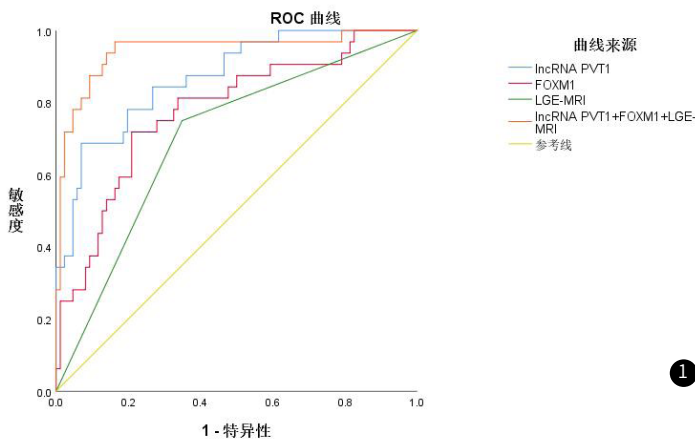


图1 LGE-MRI、血清lncRNA PVT1和FOXM1对缺血性心脏病患者预后发生MACE的预测价值

3 讨论

缺血性心脏病患者其预后效果差, 能够造成恶性心律失常等引发患者死亡, 严重威胁患者的生命健康^[11]。LGE-MRI是一种无创影像工具用于评价心肌纤维化程度, 有较高的重复性和敏感性, LGE-MRI状态是左心室射血分数恶化的独立预测指标^[12]。然而单纯依靠LGE-MRI对缺血性心脏病患者预后评估价值较低。为弥补其不足, 本研究旨在探究LGE-MRI联合血清学指标对缺血性心脏病患者预后发生MACE的预测价值。

lncRNA在脑卒中、恶性肿瘤、慢性肺病和心血管疾病等多种疾病的生理过程中起着重要的调节作用^[13]。lncRNA PVT1的敲低抑制血管平滑肌细胞的凋亡, 且可缓解心肌纤维化和心房颤动^[14]。lncRNA PVT1在急性缺血性脑卒中患者血清中明显升高, 是一种潜在的诊断生物标志物^[15]。lncRNA PVT1敲低可能对缺氧复氧诱导的神经损伤具有改善作用^[16]。本次研究中, 与对照组相比, 研究组的血清中lncRNA PVT1水平显著升高, 表明lncRNA PVT1水平与缺血性心脏病的发生有关, 推测其在疾病中起促炎及细胞凋亡的作用。与无MACE组相比, MACE组患者血清中lncRNA PVT1水平显著升高, 提示lncRNA PVT1水平与预后状况有关, 有成为评估缺血性心脏病预后的生物学标志物。

FOXM1在机体发育过程中起到重要作用^[6], 参与染色体分离、细胞分裂以及DNA断裂修复^[17]。已发现FOXM1在器官损伤后被激活, 例如肺、肝脏和胰腺^[18]。在脑梗死患者脑组织中, FOXM1表达上调^[19]。本次研究表明, 与对照组相比, 研究组的血清中FOXM1水平显著升高, 提示在缺血性心脏病患者血清中FOXM1被激活, 与疾病的发生有关。与无MACE组相比, MACE组患者血清中FOXM1水平显著升高, 提示, FOXM1水平与缺血性心脏病预后有关。

MACE组的LGE-MRI阳性数量显著高于无MACE组, 表明LGE-MRI可识别心功能变化。与LGE-MRI、血清lncRNA PVT1和FOXM1单独预测相比, 三者联合预测MACE发生的AUC更高, 提示三者联合预测MACE发生的价值较高, 能够弥补单一指标的不足, 可有效提早筛查MACE的发生。

综上所述, MACE患者血清lncRNA PVT1和FOXM1水平均显著升高, LGE-MRI、lncRNA PVT1和FOXM1联合对缺血性心脏病患者预后有一定的预测价值。但本次研究的数量较少, 后期研究中会扩大样本量进一步评估。

参考文献

- [1] 赵晓梅. 痿痹康复汤治疗以气虚血瘀为主证的缺血性中风恢复期的临床疗效技术报告[J]. 中文科技期刊数据库(全文版) 医药卫生, 2021, 2(7): 1-2.
- [2] 许芸, 李煜, 唐铁骑, 等. 颈动脉超声诊断急性缺血性脑卒中患者颈动脉粥样斑块的效果观察[J]. 中文科技期刊数据库(全文版) 医药卫生, 2021, 2(5): 194-195.
- [3] 何小涛. 超声心动图联合心电图检查对慢性肺源性心脏病患者诊断结果的影响[J]. 罕见疾病杂志, 2022, 29(7): 42-44.
- [4] 秦玲玲, 邓学东, 徐凤兰, 等. 冠状动脉CTA、超声心动图在冠状动脉粥样硬化性心脏病心肌缺血的临床诊断价值[J]. 中国CT和MRI杂志, 2023, 21(3): 87-88, 99.
- [5] 熊万成, 郝玉玲, 尹芳芳, 等. lncRNA PVT1在结直肠癌组织和细胞中的表达及其对顺铂化疗敏感性的影响及机制[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2019, 26(7): 743-750.
- [6] Liu X, Wang T, Jing P, et al. Knockdown of PVT1 exerts neuroprotective effects against ischemic stroke injury through regulation of miR-214/Gpx1 axis[J]. Biomed Res Int, 2022, 8(1): 1393177-1393186.
- [7] 黄柳, 崔坤, 贾妍, 等. lncRNA PVT1通过靶向miR-761对缺氧复氧诱导的心肌细胞损伤的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2021, 29(4): 295-300.
- [8] 熊婷. 叉头框蛋白M1和甲硫氨酸腺苷转移酶的相互调节对肝癌的作用[D]. 南华大学, 2023.
- [9] 高元柱, 安宁豫, 蔡幼铨, 等. 磁共振延迟扫描缺血性心脏病的诊断价值[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2003, 5(5): 303-306.
- [10] 楼滨城, 朱继红. 2015美国心脏协会(AHA)心肺复苏与心血管急救更新指南解读之三心脏骤停后治疗及特殊病种心肺复苏[J]. 临床误诊误治, 2016, 29(3): 57-62.
- [11] 毛政尧, 毛政林, 梁慧达. 心脏腺苷负荷磁共振成像与双源CT冠状动脉造影在冠心病早期诊断中的临床应用分析[J]. 罕见疾病杂志, 2023, 30(7): 45-46.
- [12] 程凤燕, 张文巨, 张添辉, 等. 多参数心脏MR对心尖肥厚型心肌病诊断及分型价值研究[J]. 中国CT和MRI杂志, 2022, 20(8): 85-87.
- [13] 覃伟峰, 仇红刚. lncRNA在心血管疾病中作用的研究进展[J]. 中国病理生理杂志, 2016, 32(8): 1471-1477.
- [14] Chen Z, Fan T, Zhao X, et al. Depleting SOX2 improves ischemic stroke via lncRNA PVT1/microRNA-24-3p/STAT3 axis[J]. Mol Med, 2021, 27(1): 107-118.
- [15] 冯维熙, 孙秀兰. 长链非编码RNA调节缺血性脑卒中损伤和修复的研究进展[J]. 生命科学研究, 2015, 19(5): 457-464.
- [16] 郭丽梅, 戴守勇. 宫颈癌组织FoxM1蛋白的表达特点及其与病理学特征、预后的相关性[J]. 癌症进展, 2018, 16(5): 640-642.
- [17] 李永峰, 朱世泽. Foxm1在细胞周期和肿瘤中的研究进展[J]. 国际肿瘤学杂志, 2011, 38(5): 332-335.
- [18] 凌洪, 张晶晶, 卿国志, 等. FOXM1在SAP/ALI小鼠肺组织修复过程中的变化及其意义[J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(35): 12-17.
- [19] 杨军华, 郝彦超, 朱杰. 人参皂苷Rg1对脑缺血再灌注损伤大鼠神经细胞凋亡及FZD1, PIWIL1, FOXM1表达的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2019, 7(9): 751-756, 795.

(收稿日期: 2023-07-10)

(校对编辑: 孙晓晴)