

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2025. 23. 023

血清 miR-199-3p、miR-296、miR-26a 对冠心病合并心绞痛患者 PCI 术后非靶血管斑块进展的预测价值

贾红红, 刘洪翠, 吉艳霞

山西省临汾市人民医院全科医学科, 山西临汾 041000

摘要:目的 探讨血清 miR-199-3p、miR-296、miR-26a 对冠心病(CHD)合并心绞痛(AP)患者经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术后非靶血管斑块进展的预测价值。方法 选取 2021 年 4 月至 2023 年 7 月该院收治的拟进行 PCI 术的 225 例 CHD 合并 AP 患者作为观察组。根据 Gensini 评分将观察组分为轻度组、中度组、重度组。另选取同期于该院经冠状动脉造影结果显示冠脉血管无阻塞的 128 例患者为对照组。检测 2 组 miR-199-3p、miR-296、miR-26a 水平。收集观察组基线资料。随访 1 年,根据随访结果将观察组分为进展组与非进展组。采用 Spearman 相关分析观察组血清 miR-199-3p、miR-296、miR-26a 与冠状动脉狭窄程度的相关性。采用多因素 Logistic 回归分析观察组非靶血管斑块进展的影响因素。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 miR-199-3p、miR-296、miR-26a 单独及联合检测对观察组非靶血管斑块进展的预测价值。结果 观察组血清 miR-199-3p、miR-296、miR-26a 水平均低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。中度组、重度组血清 miR-199-3p、miR-296、miR-26a 水平均低于轻度组,Gensini 评分高于轻度组,且重度组血清 miR-199-3p、miR-296、miR-26a 水平均低于中度组,Gensini 评分均高于中度组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。观察组患者血清 miR-199-3p、miR-296、miR-26a 水平与冠状动脉狭窄程度均呈负相关($r = -0.510, -0.526, -0.492, P < 0.001$)。进展组低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平高于未进展组,血清 miR-199-3p、miR-296、miR-26a 水平均低于未进展组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,LDL-C 水平升高、miR-199-3p 水平降低、miR-296 水平降低、miR-26a 水平降低均为观察组患者非靶血管斑块进展的危险因素($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,血清 miR-199-3p、miR-296、miR-26a 单独预测观察组非靶血管斑块进展的曲线下面积(AUC)分别为 0.787、0.768、0.785,三者联合预测的 AUC 为 0.902,联合预测的 AUC 大于血清 miR-199-3p、miR-296、miR-26a 单独预测的 AUC($Z = 2.858, 2.918, 2.769, P < 0.05$)。结论 CHD 合并 AP 患者血清 miR-199-3p、miR-296、miR-26a 水平较低,血清 miR-199-3p、miR-296、miR-26a 与患者冠状动脉狭窄程度及 PCI 术后非靶血管斑块进展有关,联合检测血清 miR-199-3p、miR-296、miR-26a 可预测患者非靶血管斑块进展。

关键词:冠心病合并心绞痛; 冠状动脉狭窄程度; 非靶血管斑块进展; miR-199-3p; miR-296; miR-26a

中图法分类号:R541.4;R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2025)23-3294-07

Predictive value of serum miR-199-3p, miR-296, miR-26a for the progression of non target vascular plaques in patients with coronary heart disease complicated with angina pectoris after PCI

JIA Honghong, LIU Hongcui, JI Yanxia

Department of General Practice, Linfen People's Hospital, Linfen, Shanxi 041000, China

Abstract: Objective To investigate the predictive value of serum miR-199-3p, miR-296 and miR-26a for non-target vessel plaque progression in patients with coronary heart disease (CHD) complicated with angina pectoris (AP) after percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** A total of 225 patients with CHD combined with AP who were admitted to the hospital from April 2021 to July 2023 and planned to undergo PCI were selected as the observation group. According to Gensini score, the observation group was divided into mild group, moderate group and severe group. Another 128 patients without coronary artery occlusion were selected as the control group. The levels of miR-199-3p, miR-296 and miR-26a in the two groups were detected. The baseline data of the observation group were collected. The patients were followed up for 1 year, and the

作者简介:贾红红,女,主治医师,主要从事高血压、心绞痛、心肌梗死、心衰、心律失常等方面的研究。

引用格式:贾红红,刘洪翠,吉艳霞.血清 miR-199-3p、miR-296、miR-26a 对冠心病合并心绞痛患者 PCI 术后非靶血管斑块进展的预测价值[J].检验医学与临床,2025,22(23):3294-3299.

observation group was divided into progressive group and non-progressive group according to the follow-up results. Spearman correlation analysis was used to analyze the correlation between serum miR-199-3p, miR-296, miR-26a and the degree of coronary artery stenosis in the observation group. Multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors of non-target vessel plaque progression in the observation group. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive value of serum miR-199-3p, miR-296, miR-26a alone and combined detection for plaque progression in non-target vessels of the observation group. **Results** The serum levels of miR-199-3p, miR-296 and miR-26a in the observation group were lower than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The levels of serum miR-199-3p, miR-296 and miR-26a in moderate and severe groups were lower than those in mild group, and the Gensini score was higher than that in mild group. The levels of serum miR-199-3p, miR-296 and miR-26a in severe group were lower than those in moderate group, and the Gensini score was higher than that in moderate group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The serum levels of miR-199-3p, miR-296, and miR-26a in the observation group were negatively correlated with the degree of coronary artery stenosis ($r = -0.510, -0.526, -0.492, P < 0.001$). The level of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) in the progression group was higher than that in the non-progression group, and the levels of serum miR-199-3p, miR-296, and miR-26a were lower than those in the non-progression group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that increased LDL-C level, decreased miR-199-3p level, decreased miR-296 level, and decreased miR-26a level were all risk factors for non-target vessel plaque progression in the observation group ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of serum miR-199-3p, miR-296, and miR-26a for predicting the progression of non-target vessel plaque in the observation group was 0.787, 0.768, and 0.785, respectively, and the AUC of combined prediction of the three was 0.902, the AUC of combined prediction was greater than that of serum miR-199-3p, miR-296, and miR-26a alone ($Z = 2.858, 2.918, 2.769, P < 0.05$). **Conclusion** The serum levels of miR-199-3p, miR-296 and miR-26a in CHD patients with AP are lower. Serum miR-199-3p, miR-296 and miR-26a are related to the degree of coronary artery stenosis and the progression of non-target vessel plaque after PCI in patients with coronary artery stenosis. Combined detection of serum miR-199-3p, miR-296 and miR-26a can predict the progression of non-target vessel plaque in patients.

Key words: coronary heart disease with angina pectoris; degree of coronary artery stenosis; non-target vessel plaque progression; miR-199-3p; miR-296; miR-26a

冠心病(CHD)是一种由动脉粥样硬化斑块在冠状动脉积聚造成的缺血性心脏病,已影响超过 1.1 亿人的生命健康,在全球心血管死亡原因中排名第一^[1-2]。CHD 合并心绞痛(AP)是常见临床症状,急性期病死率较高^[3]。经皮冠状动脉介入治疗(PCI)现已成为治疗 CHD 的主要方法,在心脏血液再灌注、改善 AP 等症状和预后等方面具有现实意义^[4-5]。然而,CHD 患者 PCI 后仍有发生心肌梗死、再次血运重建等心脏不良事件^[6]。与靶血管相比,非靶血管术后 1~10 年再次血运重建的累积发生率高达 22.4%^[7]。越来越多的证据表明,微小 RNA 在心脏发育、心肌细胞增殖和心脏再生中发挥重要作用,如 miR-302、miR-367、miR-590-3p、miR-199a-3p^[8-9]。血清 miR-199-3p 已被证明是 PCI 术后主要心血管不良事件的预测标志物,其低表达与术后 AP、再次血运重建风险增加有关^[10]。有研究表明,miR-296 对于诊断急性心肌梗死和冠状动脉狭窄具有较高的临床价值,与动脉粥样硬化息息相关^[11-12]。现有对 miR-26a 的研究主要集中在肿瘤、骨质疏松症、器官损伤等炎症相关的

疾病,通常,miR-26a 对心血管具有保护作用,在抑制血管内皮细胞凋亡和动脉粥样硬化进展方面发挥关键作用^[13]。因此,本研究聚焦血清 miR-199-3p、miR-296、miR-26a 表达,深入探讨其对 CHD 合并 AP 患者 PCI 术后非靶血管斑块进展的预测价值,以期患者的临床诊疗和预后提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 4 月至 2023 年 7 月本院收治的拟进行 PCI 术的 225 例 CHD 合并 AP 患者作为观察组,其中男 139 例,女 86 例;平均年龄(58.43 ± 7.55)岁;平均体质指数(BMI)为(22.96 ± 2.15) kg/m^2 ;平均病程(4.16 ± 1.08)年。纳入标准:(1)经心电图和冠状动脉造影检查,且符合《稳定性冠心病诊断与治疗指南》^[14]中 CHD 和 AP 的诊断标准;(2)年龄 ≥ 18 岁;(3) ≥ 1 支冠状动脉狭窄;(4)均首次进行 PCI 术;(5)术后接受随访。排除标准:(1)既往接受冠状动脉手术者;(2)合并心力衰竭、心律失常、心肌病、心脏瓣膜病、先天性心脏病、风湿性心脏病等其他类型心脏疾病;(3)PCI 术后 3 个月内

再行血运重建者；(4)合并免疫系统、内分泌系统、血液系统疾病；(5)合并恶性肿瘤。另选取同期于本院经冠状动脉造影结果显示冠脉血管无阻塞的 128 例患者为对照组，其中男 72 例，女 56 例；平均年龄 (57.96 ± 7.38) 岁；平均 BMI (22.74 ± 2.11) kg/m²。观察组与对照组性别、年龄、BMI 比较，差异均无统计学意义($P>0.05$)，具有可比性。所有研究对象及其亲属均知情同意本研究并签署知情同意书。本研究通过本院医学伦理委员会审核批准(2021-01172)。

1.2 方法

1.2.1 血清 miR-199-3p、miR-296、miR-26a 水平检测 采集所有研究对象入院检查当日清晨空腹静脉血 4 mL，室温凝固后 4 000 r/min 离心 10 min，分离血清冷冻保存。低温下融化血清样本，利用 TRIzol 法提取其中的总 RNA，并用紫外分光光度计检测 RNA 的浓度和纯度。利用反转录试剂盒对提取的总 RNA 进行反转录合成 cDNA，并利用 qPCR 对 miR-199-3p、miR-296、miR-26a、U6 进行检测，最终通过 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算 miR-199-3p、miR-296、miR-26a 的相对表达水平。miR-199-3p 正向引物序列为 5'-ACACTCCAGCTGGGTCCCTGAGACCCTTTA-3'，反向引物序列为 5'-CTCAACTGGTGTCTGTGAGTTCGGCAATTCA-3'；miR-296 正向引物序列为 5'-TGCCTAATTTCAGAGGGTTGG-3'，反向引物序列为 5'-CTCCACTCCTGGCACACAG-3'；miR-26a 正向引物序列为 5'-GCGCTTCAAGTAATCCAG-3'，反向引物序列为 5'-TATCCAGTGCAGGGTCC-3'；U6 正向引物序列为 5'-CTCGCTTCGGCAGCA-3'，反向引物序列为 5'-ACGCTTCACGAATTTGCGT-3'。

1.2.2 冠状动脉狭窄程度评估 Gensini 评分系统对冠状动脉管腔狭窄程度和病变血管位置给予不同权重系数，管腔狭窄程度和病变血管位置的对应权重系数乘积即为最终 Gensini 评分，评分越高，表明病情越严重。若观察组患者 Gensini 评分 <20 分则纳入轻度组，20~40 分则纳入中度组， >40 分则纳入重度组。狭窄程度 0%~25% 为 1 分， $>25\%\sim50\%$ 为 2 分， $>50\%\sim75\%$ 为 4 分， $>75\%\sim90\%$ 为 8 分， $>90\%\sim99\%$ 为 16 分，100% 为 32 分；病变血管位置在小分支为 0.5 分，在右冠状动脉、左回旋支中远段和左前降支远段为 1 分，在左前降支中段为 1.5 分，在左前降支、回旋支近段为 2.5 分，在左主干为 5 分^[15]。

1.2.3 基线资料收集 收集观察组基线资料，包括病变血管位置、病变数量、有无糖尿病、有无高血压、有无高脂血症、有无 CHD 家族史，以及甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平等。

1.2.4 随访 对治疗出院后的观察组受试者进行为期 1 年的随访，每月通过门诊、电话方式沟通记录受

试者的心血管事件，若发现出现典型 AP 症状，尽快接受二次冠状动脉造影检查，出现以下任意一项事件即认定非靶血管斑块进展：(1)原稳定斑块转变为不稳定斑块；(2)原正常冠状动脉部位新增 $\geq 30\%$ 直径狭窄的病变；(3)原 $<50\%$ 直径狭窄的病变再减少 $\geq 30\%$ ；(4)原 $\geq 50\%$ 直径狭窄的病变再减少 $\geq 10\%$ ；(5)原病变节段成为完全闭塞。出现进展的受试者纳入进展组，未出现进展的受试者则纳入未进展组^[16]。

1.3 统计学处理 采用 SPSS27.0 统计软件进行数据处理与统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示，2 组间比较采用独立样本 t 检验。多组间比较采用单因素方差分析，组间两两比较采用 SNK- q 检验。采用 Spearman 相关分析观察组血清 miR-199-3p、miR-296、miR-26a 与冠状动脉狭窄程度的相关性。采用多因素 Logistic 回归分析观察组非靶血管斑块进展的影响因素。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 miR-199-3p、miR-296、miR-26a 单独及联合检测对观察组非靶血管斑块进展的预测价值。计数资料以例数或百分率表示，组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对照组、观察组血清 miR-199-3p、miR-296、miR-26a 水平比较 观察组血清 miR-199-3p、miR-296、miR-26a 水平均低于对照组，差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 对照组、观察组血清 miR-199-3p、miR-296、miR-26a 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	miR-199-3p	miR-296	miR-26a
对照组	128	1.03±0.18	1.01±0.15	1.01±0.20
观察组	225	0.71±0.14	0.65±0.12	0.69±0.17
<i>t</i>		18.568	24.700	15.931
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 轻度组、中度组、重度组血清 miR-199-3p、miR-296、miR-26a 水平及 Gensini 评分比较 中度组、重度组血清 miR-199-3p、miR-296、miR-26a 水平均低于轻度组，Gensini 评分高于轻度组，且重度组血清 miR-199-3p、miR-296、miR-26a 水平均低于中度组，Gensini 评分均高于中度组，差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 观察组患者血清 miR-199-3p、miR-296、miR-26a 水平与冠状动脉狭窄程度的相关性 Spearman 相关分析结果显示，观察组患者血清 miR-199-3p、miR-296、miR-26a 水平与冠状动脉狭窄程度均呈负相关($r=-0.510$ 、 -0.526 、 -0.492 ， $P<0.001$)。

2.4 未进展组与进展组临床资料比较 未进展组纳入 183 例，进展组纳入 42 例。进展组与未进展组的性别、年龄、BMI、病变血管位置、病变数量、糖尿病、

高血压、高脂血症、CHD 家族史,以及 TG、TC、HDL-C 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。进展组 LDL-C 水平高于未进展组,血清 miR-199-3p、miR-296、miR-26a 水平均低于未进展组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 2 轻度组、中度组、重度组血清 miR-199-3p、miR-296、miR-26a 水平及 Gensini 评分比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	miR-199-3p	miR-296	miR-26a	Gensini 评分(分)
轻度组	85	0.80±0.17	0.74±0.16	0.78±0.18	15.38±3.85
中度组	74	0.72±0.16 [*]	0.67±0.14 [*]	0.69±0.15 [*]	32.14±6.43 [*]
重度组	66	0.57±0.13 ^{*#}	0.51±0.11 ^{*#}	0.56±0.14 ^{*#}	54.20±8.75 ^{*#}
<i>F</i>		40.868	51.124	35.439	672.624
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与轻度组相比,^{*} $P<0.05$;与中度组相比,[#] $P<0.05$ 。

表 3 未进展组与进展组临床资料比较[$n(\%)$ 或 $\bar{x}\pm s$]

组别	<i>n</i>	性别		年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	病变血管位置			
		男	女			左前降支	右冠状动脉	回旋支	左主干
未进展组	183	110(60.11)	73(39.89)	58.67±7.18	22.94±2.11	106(57.92)	57(31.15)	65(35.52)	24(13.11)
进展组	42	29(69.05)	13(30.95)	57.40±6.63	23.05±2.16	22(52.38)	19(45.24)	17(40.48)	8(19.05)
χ^2/t		1.156		1.048	—0.303	0.428	3.032	0.362	0.986
<i>P</i>		0.282		0.296	0.762	0.513	0.082	0.547	0.321

组别	<i>n</i>	病变数量			糖尿病		高血压		高脂血症	
		单支	双支	多支	有	无	有	无	有	无
未进展组	183	105(57.38)	63(34.43)	15(8.20)	34(18.58)	149(81.42)	58(31.69)	125(68.31)	27(14.75)	156(85.25)
进展组	42	23(54.76)	12(28.57)	7(16.67)	11(26.19)	31(73.81)	16(38.10)	26(61.90)	8(19.05)	34(80.95)
χ^2/t		2.899			1.237		0.634		0.479	
<i>P</i>		0.235			0.266		0.426		0.489	

组别	<i>n</i>	CHD 家族史		TG(mmol/L)	TC(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)
		有	无			
未进展组	183	19(10.38)	164(89.62)	1.71±0.24	4.68±0.65	0.98±0.17
进展组	42	7(16.67)	35(83.33)	1.79±0.26	4.82±0.73	0.93±0.14
χ^2/t		1.320		—1.918	—1.230	1.772
<i>P</i>		0.251		0.056	0.220	0.078

组别	<i>n</i>	LDL-C(mmol/L)	miR-199-3p	miR-296	miR-26a
未进展组	183	2.31±0.38	0.74±0.15	0.68±0.13	0.73±0.18
进展组	42	2.54±0.42	0.56±0.11	0.52±0.08	0.53±0.10
χ^2/t		—3.468	7.332	7.643	6.951
<i>P</i>		0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.5 多因素 Logistic 回归分析观察组非靶血管斑块进展的影响因素 将观察组患者是否发生非靶血管斑块进展(是=1,否=0)作为因变量,表 3 中差异有统计学意义的变量的 LDL-C(原值输入)、miR-199-3p(原值输入)、miR-296(原值输入)、miR-26a(原值输入)作为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,LDL-C 水平升高、miR-199-3p 水平降低、miR-296 水平降低、miR-26a 水平降低均为观察组患者非靶血管斑块进展的危险因素($P<0.05$)。见表 4。

2.6 血清 miR-199-3p、miR-296、miR-26a 单独及联合检测对观察组非靶血管斑块进展的预测价值 以进展组作为阳性样本、非进展组作为阴性样本进行 ROC 曲线分析。结果显示,血清 miR-199-3p、miR-296、miR-26a 单独预测观察组非靶血管斑块进展的曲线下面积(AUC)分别为 0.787、0.768、0.785,三者联合预测的 AUC 为 0.902,联合预测的 AUC 大于血清 miR-199-3p、miR-296、miR-26a 单独预测的 AUC ($Z=2.858、2.918、2.769,P<0.05$)。见表 5、图 1。

表 4 多因素 Logistic 回归分析观察组非靶血管斑块进展的影响因素

因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR	OR 的 95%CI
LDL-C	0.951	0.272	12.221	<0.001	2.588	1.519~4.411
miR-199-3p	-1.444	0.349	17.117	<0.001	0.236	0.119~0.468
miR-296	-1.306	0.285	20.987	<0.001	0.271	0.155~0.474
miR-26a	-1.415	0.336	17.727	<0.001	0.243	0.126~0.469

表 5 血清 miR-199-3p、miR-296、miR-26a 单独及联合检测对观察组非靶血管斑块进展的预测价值

变量	AUC	AUC 的 95%CI	最佳截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数	P
miR-199-3p	0.787	0.725~0.850	0.647	73.81	74.86	0.487	<0.05
miR-296	0.768	0.695~0.841	0.598	64.29	75.41	0.397	<0.05
miR-26a	0.785	0.720~0.851	0.643	76.19	67.76	0.440	<0.05
三者联合	0.902	0.853~0.950	—	92.86	67.21	0.601	<0.05

注:—表示无数据。

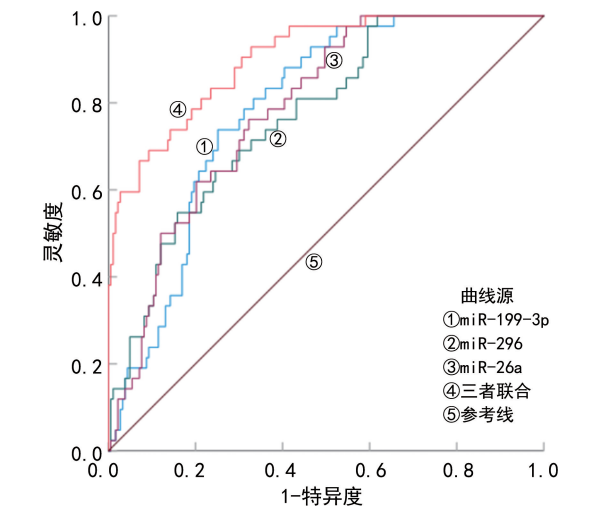


图 1 血清 miR-199-3p、miR-296、miR-26a 单独及联合检测预测观察组非靶血管斑块进展的 ROC 曲线

3 讨 论

尽管 PCI 术与新兴药物结合在治疗 CHD、改善血管狭窄和支架后再狭窄及靶血管病变血运重建方面具有积极作用,但仍不能避免非靶血管斑块进展,导致更高的非靶血管血运重建发生率,极大地增加患者痛苦^[7,17]。因此,有必要分析 PCI 术后非靶血管斑块进展的影响因素,探索非靶血管斑块进展的有效预测指标,从而降低 CHD 合并 AP 患者 PCI 术后非靶血管血运重建发生率,改善患者预后。微小 RNA 是调节其靶基因翻译后表达的小非编码 RNA,从结构上来看,微小 RNA 具有分子小、易递送且多靶标的优势,能够发挥多效性功能,在最大程度上发挥其治疗效果^[18-19]。因此,不断有研究探索在心血管疾病中发挥效用的微小 RNA,用于开发有效的治疗方法。

CHD 的主要特征是冠状动脉狭窄或血管闭塞,影响血氧供应,导致血管炎症、氧化应激、心肌细胞纤维化等多种生物过程,对心肌造成严重损伤,引发心肌细胞缺血和死亡^[20-21]。心肌细胞增殖是心肌功能

恢复和心脏再生的关键机制,早期研究证明 miR-199a-3p 是心肌细胞增殖的有效微小 RNA,作为促进心肌细胞增殖的激活剂靶向抑制其下游基因表达,诱导心脏再生^[22-23]。据报道,miR-199-3p 参与主动脉瓣的钙化,其表达下调促进血管内皮功能障碍和动脉粥样硬化,从而诱导衰老个体主动脉瓣纤维化和钙沉积^[24];同时,miR-199-3p 过表达可降低核因子 κ B 炎症途径蛋白的表达,抑制动脉炎症和动脉粥样硬化^[25]。RUAN 等^[10]研究表明,血清 miR-199-3p 水平降低与血脂指标异常有关,强调血清 miR-199-3p 在动脉粥样硬化进程中的重要性。本研究结果显示,血清 miR-199-3p 在 CHD 合并 AP 患者中水平降低,并与冠状动脉狭窄程度呈负相关,随着冠状动脉狭窄程度上升而下降,表明 miR-199-3p 在患者心肌损伤、动脉粥样硬化和斑块积聚中发挥重要作用。另外,在 RUAN 等^[10]的研究中,血清 miR-199-3p 具有良好的预后意义,其水平降低提示 2 型糖尿病合并 CHD 患者 PCI 术后发生复发性 AP、急性心力衰竭、靶血管血运重建、全因死亡等主要心血管不良事件的发生。而本研究则证明在 CHD 合并 AP 群体中,miR-199-3p 在非靶血管斑块进展方面发挥关键作用,其水平降低是非靶血管斑块进展的危险因素。

氧化低密度脂蛋白(OX-LDL)是诱导血栓形成的重要因素,PAN 等^[26]研究表明,OX-LDL 以剂量依赖性抑制 miR-296 的表达,miR-296 表达下降会进一步加重 OX-LDL 诱导的内皮细胞损伤,然而,过表达 miR-296 可减少其下游蛋白表达,通过抑制内皮细胞凋亡和氧化应激逆转内皮细胞损伤,减少促血栓形成相关因子的释放,抑制血栓形成。另一项研究也表明,动脉粥样硬化患者血液标本中 miR-296 表达下降,若增加 miR-296 的水平,则可抑制动脉粥样硬化病变^[27]。miR-296 在动脉粥样硬化进展中发挥保护作用,高表达或许有利于阻止动脉粥样硬化相关疾病

的发展。本研究结果显示,血清 miR-296 水平与 CHD 合并 AP 患者的冠状动脉狭窄程度有关,与 XU 等^[12]的研究结果一致,充分体现 miR-296 与动脉粥样硬化的相关性。此外,从本研究预后结果来看,血清 miR-296 在非靶血管预后中发挥生物效应,其低表达可反映非靶血管的不良预后,对血栓的促进作用或许起着关键作用。

在细胞和动物生物学层面,miR-26a 在诱导损伤的心肌细胞和组织中水平降低^[28]。过表达 miR-26a 靶向抑制磷酸酶和张力蛋白同源物增加心肌细胞活力和抗凋亡能力,减少心肌细胞丢失,从而缩小心肌梗死面积,发挥心脏保护作用^[29-30]。在临床 CHD 的病理条件下,血清 miR-26a 水平也会下降,miR-26a 通过对血管内皮细胞的增殖产生促进作用,减少细胞炎症损伤和凋亡,从而降低 CHD 患者冠状动脉狭窄程度和动脉粥样硬化事件的发生风险^[13]。该研究结论在血清 miR-26a 与冠状动脉狭窄程度相关性方面与本研究相关性分析结果一致,提示血清 miR-26a 水平下降对动脉粥样硬化的有利影响。本研究对血清 miR-26a 在非靶血管中的作用进行探讨,证明 miR-26a 水平降低是非靶血管斑块进展的危险因素,对 miR-26a 加以控制或许能达到降低非靶血管斑块进展风险的目的。本研究结果显示,血清 miR-199-3p、miR-296、miR-26a 水平降低可区分非靶血管斑块进展与未进展的 CHD 合并 AP 个体,联合检测在预测 CHD 合并 AP 患者非靶血管斑块进展方面具有很大的潜力。

综上所述,CHD 合并 AP 患者血清 miR-199-3p、miR-296、miR-26a 水平异常下降,与冠状动脉狭窄程度有关,且血清 miR-199-3p、miR-296、miR-26a 水平降低会提升术后非靶血管斑块进展风险,联合检测对于预测非靶血管斑块进展事件发生具有较高的应用价值。

参考文献

- TAO S, TANG X, YU L, et al. Prognosis of coronary heart disease after percutaneous coronary intervention: a bibliometric analysis over the period 2004—2022[J]. *Eur J Med Res*, 2023, 28(1): 311-318.
- VADUGANATHAN M, MENSAH G A, TURCO J V, et al. The global burden of cardiovascular diseases and risk: a compass for future health[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2022, 80(25): 2361-2371.
- LI L, FENG P, ZHOU W, et al. Efficacy and safety of tongxinluo capsule for angina pectoris of coronary heart disease: an overview of systematic reviews and Meta-analysis[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2024, 11(2): 12-19.
- AKBARI T, AL-LAMEE R. Percutaneous coronary intervention in multi-vessel disease [J]. *Cardiovasc Revasc Med*, 2022, 44(2): 80-91.
- AZZALINI L, KARMPALITOTIS D, SANTIAGO R, et al. Contemporary issues in chronic total occlusion percutaneous coronary intervention[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2022, 15(1): 1-21.
- VAN DEN EYNDE J, BOMHALS K, NOÉ D, et al. Revascularization strategies in patients with multivessel coronary artery disease: a Bayesian network Meta-analysis [J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2022, 34(6): 947-957.
- COUGHLAN J J, AYTEKIN A, XHEPA E, et al. Target and non-target vessel related events at 10 years post percutaneous coronary intervention [J]. *Clin Res Cardiol*, 2022, 111(7): 787-794.
- BRAGA L, ALI H, SECCO I, et al. Non-coding RNA therapeutics for cardiac regeneration[J]. *Cardiovasc Res*, 2021, 117(3): 674-693.
- SCHÜTTE J P, MANKE M C, HEMMEN K, et al. Platelet-derived microRNAs regulate cardiac remodeling after myocardial ischemia[J]. *Circ Res*, 2023, 132(7): 96-113.
- RUAN R, LIU Y, ZHANG X. Circulating mir-199-3p screens the onset of type 2 diabetes mellitus and the complication of coronary heart disease and predicts the occurrence of major adverse cardiovascular events [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2023, 23(1): 563-570.
- BAKHSI A, KHANI M, ALIPOUR PARSA S, et al. Investigating the expression level of miR-17-3p, miR-101-3p, miR-335-3p, and miR-296-3p in the peripheral blood of patients with acute myocardial infarction[J]. *Mol Cell Biochem*, 2024, 479(4): 859-868.
- XU L, FU T, WANG Y, et al. Diagnostic value of peripheral blood miR-296 combined with vascular endothelial growth factor B on the degree of coronary artery stenosis in patients with coronary heart disease[J]. *J Clin Ultrasound*, 2023, 51(3): 520-529.
- LI J, CHEN Z, WANG X, et al. LncRNA UCA1, miR-26a, and miR-195 in coronary heart disease patients: correlation with stenosis degree, cholesterol levels, inflammatory cytokines, and cell adhesion molecules[J]. *J Clin Lab Anal*, 2022, 36(1): 240-247.
- 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.
- 徐涛良, 夏梦远, 倪润泽, 等. 纤维蛋白原/白蛋白比值和平均血小板体积与冠状动脉病变程度的相关性研究[J]. *中国心血管病研究*, 2022, 20(11): 967-972.
- 吴雷, 耿国英, 姬劲锐. 血清 miR-122 表达水平与冠心病绞痛患者 PCI 后非靶血管斑块进展的关系[J]. *中国老年学杂志*, 2024, 44(2): 259-263.
- GITTO M, STICCHI A, CHIARITO M, et al. Drug-coated balloon angioplasty for de novo lesions on the left anterior descending artery[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2023, 16(12): 323-329.

• 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.23.024

骨质疏松性椎体压缩骨折术后延迟愈合的血清骨代谢标志物变化及机制研究进展^{*}

徐磊^{1,2}, 厉锋^{3△}综述, 刘大勇³审校

1. 山东第二医科大学临床医学院, 山东潍坊 261053; 2. 山东省安丘市人民医院手足显微外科, 山东潍坊 261053; 3. 山东省潍坊市人民医院脊柱微创外科, 山东潍坊 261041

摘 要:骨质疏松性椎体压缩骨折(OVCF)是临床最常见的脆性骨折,其发病率近年来持续升高。约 15% 的 OVCF 患者术后会发生延迟愈合,可造成椎体再发骨折、后凸畸形或持续存在残余腰痛等不良后果,甚至需二次手术治疗,因此早期诊断至关重要。目前尚缺乏能够早期准确诊断延迟愈合的理想方法,而骨代谢标志物因其便捷性、微创性和特异性,成为评估和预测骨愈合进程的有效工具。该文从分子与病理生理角度,系统综述血清骨代谢标志物与 OVCF 术后延迟愈合的关联,总结其在早期诊断中的价值。现有证据显示,骨吸收标志物[如 I 型胶原 β -异构化 C 末端肽(β -CTX)]与骨形成标志物[如 I 型前胶原 N 末端前肽(PINP)]的动态失衡是延迟愈合的核心机制。该文提出基于危险分层的监测策略:高危患者(年龄 >75 岁、椎体裂隙征)建议术后早期检测 β -CTX 和 PINP,并结合骨特异性碱性磷酸酶与 MRI 评估;中低危患者可定期监测 t-PINP/ β -CTX 比值并辅以影像学随访。然而,当前研究仍存在检测方法异质性、新型标志物成本高、因果机制不明等局限。未来需聚焦于确立标志物的动态变化规律与临界值,并探索新的调控靶点,以推动骨代谢标志物在个体化康复中的有效应用。

关键词:骨质疏松性椎体压缩骨折; 延迟愈合; 骨代谢指标; 骨吸收/形成失衡**中图法分类号:**R683.2;R589.5**文献标志码:**A**文章编号:**1672-9455(2025)23-3300-06

Research progress on changes and mechanisms of serum bone metabolic markers in delayed union after osteoporotic vertebral compression fracture surgery^{*}

XU Lei^{1,2}, LI Feng^{3△}, LIU Dayong³

1. Clinical College of Shandong Second Medical University, Weifang, Shandong 261053, China;

2. Department of Hand and Foot Microsurgery, Anqiu People's Hospital, Weifang, Shandong 261053, China; 3. Department of Minimally Invasive Spine Surgery, Weifang People's

Hospital, Weifang, Shandong 261041, China

Abstract: Osteoporotic vertebral compression fracture (OVCF) is the most common fragility fracture in clinical practice, and its incidence has been increasing in recent years. About 15% of patients with OVCF have delayed union after surgery, which can cause adverse consequences such as re-fracture of the vertebral body, kyphosis, persistent residual low back pain, and even need second surgery. Therefore, early diagnosis is very important. At present, there is still a lack of ideal methods to diagnose delayed healing early and accurately. Bone metabolic markers have become effective tools to evaluate and predict the process of bone healing because of their convenience, minimally invasive and specificity. This article systematically reviews the association between serum bone metabolic markers and delayed healing after OVCF surgery from the molecular and pathophysiological perspectives, and summarizes their value in early diagnosis. Existing evidence shows that the dynamic imbalance between bone resorption markers [such as β -isomerized C-terminal peptide of type I collagen (β -CTX-1)] and bone formation markers [such as N-terminal propeptide of type I procollagen (PINP)] is the core mechanism of delayed healing. This article proposes a monitoring strategy based on risk stratification. For high-risk patients (age >75 years, vertebral cleft sign), β -CTX and PINP are recommended to be detected early after surgery, and Bone-specific alkaline phosphatase and MRI evaluation are combined. The ratio of t-PINP/ β -CTX can be monitored regularly in patients with low and medium risk, supplemented

^{*} 基金项目: 山东省自然科学基金面上项目(ZR2020MH093)。[△] 通信作者, E-mail: fenglispine@163.com。