

的表现较多,而对失败感、自责感或负罪感等方面的表现程度较轻,在抑郁情绪加重的同时,对认知功能的损害程度亦会随之加重。帕金森病患者往往伴有反应性抑郁及内源性抑郁两种形式,其中内源性抑郁在帕金森病伴发抑郁中起到重要作用。内源性抑郁是指因神经生理学改变而导致抑郁,而反应性抑郁是指患者对慢性疾病及功能障碍出现心理反应而导致抑郁,其中环境因素发挥着重要的作用。基于此,应从改善反应性抑郁及内源性抑郁的角度对帕金森病伴发抑郁患者进行临床治疗。药物治疗仍是目前帕金森病伴发抑郁患者的主要治疗方法,如普拉克索和左旋多巴等,通过抗抑郁药的药物作用促使内源性抑郁的神经生理性改变,而目前国内外对反应性抑郁临床治疗的研究报道并不多见。

本研究在帕金森病伴发抑郁患者给予普拉克索治疗的同时,对其采取行为疗法,旨在发挥药物与行为疗法的双重作用以更好地改善患者病情,提高患者日常生活能力。普拉克索是多巴胺 D2/D3 受体激动剂药物之一,该药可通过影响神经元的可塑性发挥减轻帕金森病患者抑郁情绪及运动障碍的作用,这对减缓病情进展,改善患者日常生活能力具有重要意义。而行为疗法可具有改善帕金森病伴发抑郁患者机体对外界环境适应能力的作用,通过自我强化训练及社交活动等促使患者调整良好的心理状态,缓和抑郁症状,积极应对外界环境变化,并作出积极的行为。其次,本研究发现,相比治疗前,治疗后3个月两组患者 HAMD 评分均明显减少;相比对照组,治疗后3个月联合组 HAMD 评分明显减少。结果表明,应用普拉克索联合行为疗法可有效减轻早发帕金森病合并抑郁患者的抑郁情绪。此外,本研究结果显示,治疗后3个月,两组患者 UPDRS 第2部分评分较治疗前均明显减少,且联合组较对照组明显减少。结果表明,早发帕金森病合并抑郁患者应用普拉克索联合行为疗法可有效提高日常生活活动能力,对生活质量的改善具有重要作用。

其次,本研究发现,两组患者治疗后3个月 UPDRS 第3部分评分较治疗前均明显减少,且联合组较对照组明显减少。应用普拉克索联合行为疗法可有效减轻早发帕金森病合并抑郁患者的非运动症状,对病情的改善具有重要意义。

综上所述,早发帕金森病合并抑郁患者应用普拉克索联合行为疗法不仅可有效减轻抑郁情绪,而且具有减轻非运动症状的作用,因此可促进患者调整心理状态,提高日常生活活动能力,对生活质量的改善具有重要作用。

【参考文献】

- [1] Vanle B, Olcott W, Jimenez J, et al. NMDA antagonists for treating the non-motor symptoms in Parkinson's disease[J]. *Transl Psychiatry*, 2018, 8(1):117.
- [2] Randver R. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex to alleviate depression and cognitive impairment associated with Parkinson's disease: A review and clinical implications[J]. *Neurol Sci*, 2018, 393(1):88~99.
- [3] 焦琳娜,章小兵,曹欣,等.盐酸普拉克索对帕金森病合并抑郁患者非运动症状及睡眠质量的影响[J]. *中国医药导报*, 2016, 13(18):153~156.
- [4] 中华医学会精神病学分会.中国精神障碍分类与诊断标准第三版(精神障碍分类)[J]. *中华精神科杂志*, 2001, 34(3):184~188.
- [5] Angel RW, Alston W, Higgins JR. Control of movement in Parkinson's disease[J]. *Brain A Neurol*, 2015, 93(1):1~14.
- [6] Lim J, Bang Y, Choi HJ. Abnormal hippocampal neurogenesis in Parkinson's disease: relevance to a new therapeutic target for depression with Parkinson's disease[J]. *Arch Pharm Res*, 2018, 41(10):943~954.
- [7] 张彬彬,候宇,娄伟,等.普拉克索联合多巴丝肼片治疗帕金森病的疗效及对血清 BDNF 5-HT NE 的影响[J]. *河北医学*, 2018, 24(8):1297~1301.

【文章编号】1006-6233(2019)08-1243-06

缺血性心力衰竭患者外周血 miR-19a 水平与 BNP 及心功能的关系

孟文勤, 李彩霞, 于海霞, 吕云云

(内蒙古自治区人民医院 ICU, 内蒙古 呼和浩特 010010)

【摘要】目的:探究缺血性心力衰竭患者外周血 miR-19a 水平与 B 型尿钠肽(Brain natriuretic peptide, BNP)及心功能的关系。方法:将本院 100 例缺血性心力衰竭患者依据心功能 NYHA 分级,分

为Ⅱ级35例、Ⅲ级42例、Ⅳ级23例。另选取同期进行体检的50例健康者作为对照组,超声心动图检测左室射血分数(LVEF)、左室前后径(LAD)、左室舒张末期内径(LVEDD),采用电化学发光免疫法测定血清BNP水平,实时荧光定量PCR(qRT-PCR)检测外周血miR-19a表达,Pearson相关性分析miR-19a、BNP与LVEF、LAD、LVEDD相关性,受试者工作特征曲线(ROC)评估miR-19a、BNP对缺血性心力衰竭患者心功能分级的预测价值。**结果:**缺血性心力衰竭组谷丙转氨酶、谷草转氨酶、肌酐、尿素氮、尿酸、血糖显著高于对照组,血红蛋白、总胆固醇显著低于对照组($P<0.05$)。随着NYHA分级的升高,患者LAD、LVEDD逐渐升高,LVEF逐渐降低;血清BNP、miR-19a表达逐渐升高($P<0.05$)。BNP与LAD、LVEDD呈显著性正相关($r=0.382, r=0.358, P$ 均 <0.001),与LVEF呈显著性负相关($r=-0.402, P<0.001$)。miR-19a与LAD、LVEDD呈显著性正相关($r=0.415, r=0.336, P$ 均 <0.001),与LVEF呈显著性负相关($r=-0.392, P<0.001$)。BNP对缺血性心衰患者心功能Ⅲ级的预测的AUC值为0.753,对心功能Ⅳ级预测的AUC值为0.704。miR-19a对缺血性心衰患者心功能Ⅲ级的预测的AUC值为0.838,对心功能Ⅳ级预测的AUC值为0.795。**结论:**缺血性心力衰竭患者外周血miR-19a、BNP水平均升高,与患者心功能参数呈正相关,可作为心功能分级的预测因子。

[关键词] 缺血性心力衰竭; 心功能; B型尿钠肽; 微小RNA

[文献标识码] A **[doi]**10.3969/j.issn.1006-6233.2019.08.04

The Relationship Between the Level of MiR-19a in Peripheral Blood with BNP and Heart Function of Patients with Ischemic Heart Failure

MENG Wenqin, LI Caixia, YU Haixia, et al

(People's Hospital of Inner Mongolia Autonomous Region, Inner Mongolia Hohhot 010010, China)

[Abstract] Objective: To investigate the relationship between the level of miR-19a in peripheral blood with brain natriuretic peptide (BNP) and heart function of patients with ischemic heart failure. **Methods:** According to the NYHA classification of heart function, 100 patients with ischemic heart failure were divided into 35 cases of grade II, 42 cases of grade III, 23 cases of grade IV, another 50 healthy persons in the same period were selected as control group. Left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular anteroposterior diameter (LAD) and left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD) were measured by echocardiogram, the serum BNP level was measured by electrochemiluminescence immunoassay, real time fluorescence quantitative PCR (qRT-PCR) was used to detect the expression of miR-19a in peripheral blood, Pearson correlation analyzed the correlations between miR-19a, BNP with LVEF, LAD, LVEDD, receiver operating characteristic curve (ROC) was used to assess the predictive values of miR-19a and BNP for cardiac function classification in patients with ischemic heart failure. **Results:** Alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, creatinine, urea nitrogen, uric acid and blood glucose in the ischemic heart failure group were significantly higher than those in the control group, while hemoglobin and total cholesterol were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$). With the increase of NYHA grade, LAD and LVEDD gradually increased, LVEF gradually decreased, BNP and miR-19a expressions gradually increased ($P<0.05$). BNP was positively correlated with LAD and LVEDD ($r = 0.382, r = 0.358, P<0.001$) and negatively correlated with LVEF ($r = -0.402, P <0.001$). MiR-19a was positively correlated with LAD and LVEDD ($r = 0.415, r = 0.336, P <0.001$), and negatively correlated with LVEF ($r = -0.392, P <0.001$). The AUC value of BNP for predicting grade III of heart function was 0.753, and the AUC value of BNP for predicting grade IV of heart function was 0.704. The AUC value of miR-19a for predicting grade III of heart function was 0.838, and the AUC value of miR-19a for predicting grade IV of heart function was 0.795. **Conclusion:** The levels of microRNA-19a and BNP in peripheral blood of patients with ischemic heart failure were increased, which were positively correlated with cardiac function parameters, and could be used as predictors of cardiac function classification.

[Key words] Ischemic heart failure; Cardiac function; Brain natriuretic peptide; Micro RNA

心血管疾病是影响人类健康的严重疾病之一,心力衰竭为心血管疾病发展的最终阶段,是导致心血管疾病患者死亡的主要原因,心力衰竭发生发展机制较为复杂,目前尚未有统一定论^[1]。缺血性心力衰竭常伴有心功能不全,患者预后较差,因此对患者心功能进行评估对于提高患者预后具有积极意义。B型尿钠肽(Brain natriuretic peptide, BNP)是脑利钠肽激素原分泌的活性片段,BNP水平升高与心力衰竭患者严重程度密切相关,大量研究均证实其在心力衰竭诊断、病情程度、预后评估中有肯定的临床价值^[2,3]。微小RNA(microRNA, miRNA)与心血管的发生、进展密切相关,已逐渐用于心力衰竭在内的多种心血管疾病的诊断、预后、化治疗。miR-19a与血管内皮细胞增殖有关,其水平的升高与心肌细胞肥大相关,可能引发心肌病^[4],然而是否与心力衰竭的发生、发展有关,目前尚不明确。本研究通过检测缺血性心力衰竭患者外周血中BNP、miR-19a水平,分析其与心功能的关系,为缺血性心力衰竭治疗、预后提供一定的参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料:选取2016年11月至2018年8月在本院进行治疗的缺血性心力衰竭患者100例,其中男57例,女43例,年龄34~88岁,平均(65.29±10.57)岁。依据心功能NYHA分级,其中Ⅱ级35例、Ⅲ级42例、Ⅳ级23例,其中冠心病20例,扩张型心肌病26例。纳入标准:患者均符合中国心力衰竭和治疗指南^[5];年龄>18岁;病例资料完整。排除标准:急性心肌梗死、心肌炎、心源性休克;感染、心肌肥厚以及重度瓣膜病;合并恶性肿瘤;肝肾功能不全;妊娠期者。另选取同期在本院进行体检的正常者50例,作为对照组,男28例,女22例,年龄37~86岁,平均年龄(61.47±8.49)岁。所有研究对象均对本研究内容知情,且签署知情同意书。本研究经内蒙古自治区人民医院伦理委员会审批通过。

1.2 超声心动图检测:由本院两名资深超声科医师负责检测,连续测量3次记录检测平均值,检测指标主要包括左室射血分数(Left ventricular ejection fraction, LVEF)、左室前后径(left atrial diameter, LAD)、左室舒张末期内径(Left ventricular end diastolic diameter, LVEDD),所有指标均重复测量3次,取平均值。

1.3 BNP水平检测:所有研究对象均在清晨空腹状态下用无抗凝剂真空管采集肘部静脉血3mL,3000rpm离心15min分离血浆后冻存于-20℃,血清中BNP采用电化学发光免疫法测定,设备采用全自动生化分析

仪以及配套BNP测定试剂盒(美国Roche公司),参照试剂盒以及仪器使用说明书进行操作。

1.4 实时荧光定量PCR(real time quantitative-PCR, qRT-PCR)检测外周血miR-19a表达:参照mirVana PARI S试剂盒提取总RNA,并根据反转录试剂盒(PrimeScript First Strand cDNA)进行逆转录实验。采用miRNA qRT-PCR检测试剂盒(Taraka公司)的定量进行qRT-PCR反应。引物:miR-19a正向引物:5'-CT-TCCCTAGGGGATTTTCAGG-3',反向引物:5'-GCCCA-CAGGAACAAGTCCTA-3' U6正向引物:5'-GGTGGTG-GAGAACTCTTCA-3',反向引物:5'-GAGCAGCGTCT-TCAGGAGCA-3'。反应体系为10μL:cDNA 1μL,正反向引物各0.3μL,SYBR Premix Ex Taq 5μL, H₂O 3.7μL。PCR扩增程序如下:95℃预变性5min,95℃变性15s,60℃退火1min,40个循环,72℃延伸10min,每个样本设置3个重复,参照2^{-ΔΔCT}计算miR-19a的相对量。以小核U6 RNA作为内参。

1.5 统计学方法:采用SPSS20.0分析软件进行分析。所有数据进行正态性检验。计量资料以平均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用独立样本t检验,多组间采用方差分析,进一步两两比较采用SNK_{k-q}检验;计数资料以百分率“%”表示,采用χ²检验;Pearson相关性分析miR-19a和BNP与心功能相关指标LVEF、LAD、LVEDD相关性;采用受试者工作特征曲线(Receiver operating characteristic, ROC)与曲线下面积(Area under curve, AUC)评估miR-19a和BNP在缺血性心力衰竭患者心功能分级中的诊断价值。以P<0.05,为有统计学差异。

2 结果

2.1 两组患者临床资料比较:缺血性心力衰竭组、对照组性别、年龄、BMI、甘油三酯比较差异无显著性(P>0.05)。缺血性心力衰竭组谷丙转氨酶、谷草转氨酶、肌酐、尿素氮、尿酸、血糖显著高于对照组,血红蛋白、总胆固醇显著低于对照组(P<0.05),见表1。

2.2 不同心功能分级患者超声心动图检测结果比较:与对照组相比,不同NYHA分级患者LAD、LVEDD升高,LVEF降低(P<0.05)。随着NYHA分级的升高,患者LAD、LVEDD逐渐升高,LVEF逐渐降低(P<0.05),见表2。

2.3 不同心功能分级患者血清BNP、miR-19a水平比较:与对照组相比,不同NYHA分级患者BNP、miR-19a均升高,随着NYHA分级的升高,患者BNP、miR-19a逐渐升高(P<0.05)。见表3。

表1 两组患者临床资料对比 [($\bar{x}\pm s$), n (%)]

项目	缺血性心力衰竭(n=100)	对照组(n=50)	t/ χ^2	P
男/女	57/43	28/22	0.014	0.907
年龄	65.29±10.57	63.47±8.49	1.058	0.292
BMI	23.54±3.16	24.26±2.57	1.396	0.165
血红蛋白	136.47±17.23	145.46±14.07	3.194	0.002
谷丙转氨酶	35.14±5.29	22.57±5.09	13.376	<0.001
谷草转氨酶	33.27±5.08	22.13±6.55	11.466	<0.001
肌酐	83.54±17.48	67.59±14.43	5.570	<0.001
尿素氮	7.85±2.04	5.67±1.24	6.936	<0.001
尿酸	447.59±86.38	285.67±64.26	11.724	<0.001
总胆固醇	3.74±0.57	4.52±0.78	6.959	<0.001
甘油三酯	1.43±0.55	1.52±0.46	0.996	0.321
血糖	6.23±0.94	5.21±0.72	6.743	<0.001

表2 各组患者检测结果超声心动图对比 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	LAD(mm)	LVEDD(mm)	LVEF(%)
对照组	50	33.59±4.64	47.49±4.38	59.64±5.64
NYHA II级	35	41.65±3.88	54.64±5.06	52.66±5.17
NYHA III级	42	43.49±4.07	59.18±4.13	43.57±4.06
NYHA IV级	23	46.18±5.34	66.43±4.58	36.59±6.45
F		59.877	107.219	129.104
P		<0.001	<0.001	<0.001

表3 各组患者血清中BNP、miR-19a水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	BNP(ng/mL)	miR-19a
对照组	50	0.13±0.03	0.24±0.05
NYHA II级	35	0.48±0.13*	0.36±0.06*
NYHA III级	42	0.55±0.16*#	0.40±0.08*#
NYHA IV级	23	0.64±0.18*#a	0.45±0.09*#a
F		125.298	66.717
P		<0.001	<0.001

注:与对照组相比,*P<0.05;与NYHA II级相比,#P<0.05;与NYHA III级相比,aP<0.05

2.4 缺血性心衰患者BNP、miR-19a与心功能参数相关性:Pearson相关性分析显示,BNP与LAD、LVEDD

呈显著性正相关($r=0.382, P<0.001; r=0.358, P<0.001$),与LVEF呈显著性负相关($r=-0.402, P<0.001$)。miR-19a与LAD、LVEDD呈显著性正相关($r=0.415, P<0.001; r=0.336, P<0.001$),与LVEF呈显著性负相关($r=-0.392, P<0.001$),见图1、图2。

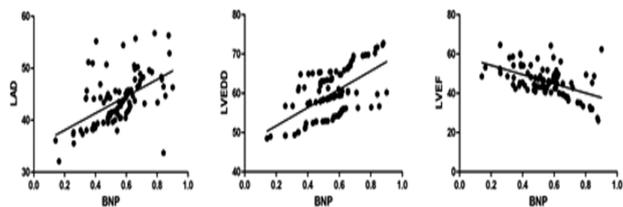


图1 BNP与LAD、LVEDD、LVEF相关性分析图

2.5 BNP对缺血性心衰患者心功能分级的预测价值:

ROC分析显示, BNP对缺血性心衰患者心功能Ⅲ级的预测的AUC值为0.753, 最佳截断值为0.498, 敏感性为76.92%, 特异性68.57%。BNP对缺血性心衰患者

心功能Ⅳ级预测的AUC值为0.704, 最佳截断值为0.618, 敏感性为65.87%, 特异性72.37%。见图3、图4、表4。

表4 BNP预测缺血性心衰患者心功能分级的ROC分析结果

检测指标	AUC	95%CI	标准误	Z统计	P	约登指数
BNP对Ⅲ级	0.753	0.656~0.833	0.049	5.132	<0.001	0.459
BNP对Ⅳ级	0.704	0.580~0.771	0.066	2.735	<0.001	0.336

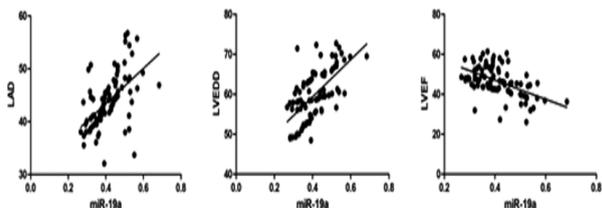


图2 miR-19a与LAD、LVEDD、LVEF相关性分析图

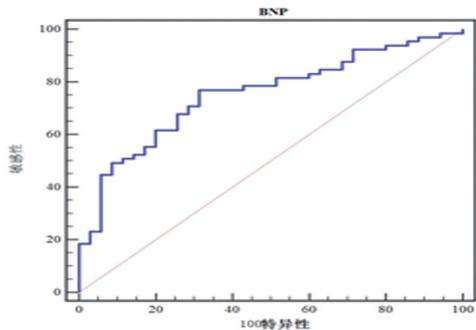


图3 BNP对缺血性心衰患者心功能Ⅲ级诊断的ROC曲线分析

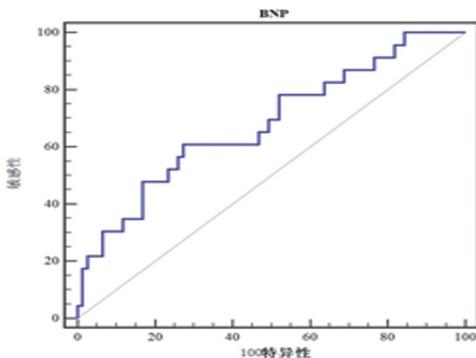


图4 BNP对缺血性心衰患者心功能Ⅳ级诊断的ROC曲线分析

2.6 BNP对缺血性心衰患者心功能评估价值: ROC分析显示, miR-19a对缺血性心衰患者心功能Ⅲ级的预测的AUC值为0.838, 最佳截断值为0.408, 敏感性为75.15%, 特异性91.43%。miR-19a对缺血性心衰患者心功能Ⅳ级预测的AUC值为0.795, 最佳截断值为0.458, 敏感性为73.91%, 特异性83.12%。见图5、图6、表5。

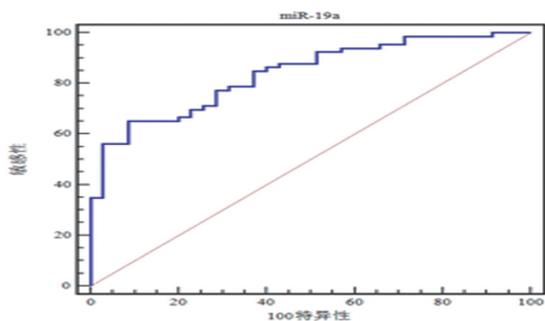


图5 miR-19a对缺血性心衰患者心功能Ⅲ级诊断的ROC曲线分析

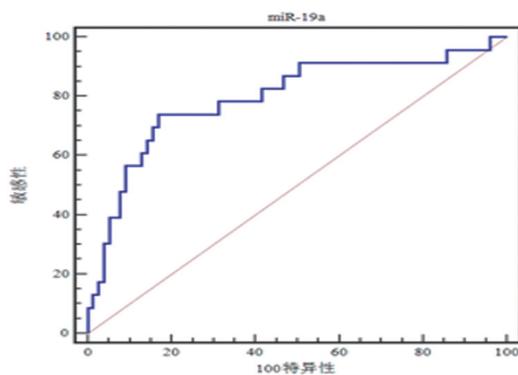


图6 miR-19a对缺血性心衰患者心功能Ⅳ级诊断的ROC曲线分析

表5 miR-19a 预测缺血性心衰患者心功能的 ROC 分析结果

检测指标	AUC	95%CI	标准误	Z 统计	P	约登指数
miR-19a 对Ⅲ级	0.838	0.751~0.904	0.039	8.638	<0.001	0.565
miR-19a 对Ⅳ级	0.795	0.703~0.869	0.060	4.913	<0.001	0.570

3 讨论

心力衰竭是心血管疾病患者发展末期心功能不全的临床综合征,患者心肌收缩力不足导致心排量降低,无法满足代谢需要,同时使左心室舒张末压增高,导致肺周围循环不足^[6]。研究显示,缺血性心衰患者存在细胞因子活化、神经内分泌激活、血液动力学异常等,造成心室功能恶化,最终发展为终末期心力衰竭^[7]。

BNP 是由心室细胞分泌的多肽,对血管具有一定的扩张作用,可降低患者交感神经兴奋性,抑制内皮素的释放,进而降低心室重构的速度^[8]。miRNA 可调控心肌细胞生长、心肌细胞收缩能力等心脏功能,而心脏内 miRNA 表达异常可能引发心脏功能紊乱^[9]。BNP 水平与心室压力负荷值呈显著性正相关,与心功能分级呈显著正相关。体外研究发现 miR-19a 过表达通过靶向 ADRB1 参与心力衰竭的发生;临床研究显示先天性心脏病肺动脉高压患者血清中 miR-19a 水平明显升高,认为血清中 miR-19a 可作为该病新型诊断标志物^[10]。本研究结果显示缺血性心力衰竭患者血清中 miR-19a 表达高于正常者,且随着患者 NYHA 分级的升高,患者血清 BNP、miR-19a 表达水平逐渐升高,相关性分析显示 BNP、miR-19a 与心功能参数指标 LAD、LVEDD 均呈显著性正相关,与 LVEF 呈显著性负相关,表明 BNP、miR-19a 表达水平可能与心功能分级有关,心室收缩能力与 BNP、miR-19a 表达水平呈负相关,与喻盛杰等^[11]研究结果一致,提示 BNP、miR-19a 表达水平可作为缺血性心力衰竭患者病情严重程度、心功能状态的预测指标之一。

基于缺血性心力衰竭不同心功能分级患者血清中 miR-19a、BNP 水平的异常,假设 miR-19a、BNP 可能对缺血性心力衰竭患者心功能分级具有潜在的评估价值。ROC 显示发现 BNP 对缺血性心衰患者心功能Ⅲ级预测的 AUC 值为 0.753,对心功能Ⅳ级预测的 AUC 值为 0.704。miR-19a 对缺血性心衰患者心功能Ⅲ级预测的 AUC 值为 0.838,对心功能Ⅳ级预测的 AUC 值为 0.795,提示,血清 miR-19a、BNP 可能是缺血性心衰心功能分级潜在诊断标志物。

综上所述,缺血性心力衰竭患者血清 miR-19a、BNP 水平与病情严重程度、心功能分级密切相关,可

能作为心功能评定的新型标志物。本研究也存在一定的局限性,病例纳入数量较少,结果可能存在一定偏差,还需要后期扩大样本量深入探究。

【参考文献】

- [1] 刘明波,王文,周脉耕.2004-2010 年中国心血管病死亡流行趋势分析[J].中华流行病学杂志,2013,34(10):985~988.
- [2] 周云,付永平,沙振球.老年心力衰竭感染患者血钠、B 型钠尿肽、尿酸的水平与心功能的相关性研究[J].中华医院感染学杂志,2015,25(8):1798~1800.
- [3] 王洪静,周雪艳.心力衰竭患者血清脂蛋白相关磷脂酶 A2 和 B 型尿钠肽的表达[J].中国老年学杂志,2017,37(4):847~848.
- [4] Song D W, Ryu J Y, Kim J O, et al. The miR-19a/b family positively regulates cardiomyocyte hypertrophy by targeting atrogin-1 and MuRF-1 [J]. Biochemical Journal, 2014, 457(1):151~162.
- [5] 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.中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014[J].中华心血管病杂志,2014,42(2):98~122.
- [6] 周浩斌,安冬琪,詹琼,等.不同射血分数心力衰竭患者临床特征和预后的回顾性分析[J].中华内科杂志,2017,56(4):253~257.
- [7] 黄洁.终末期心力衰竭患者心肺运动功能评估及其与 N 末端 B 型利钠肽原、超声心动图及有创血流动力学指标相关性的研究[J].中国循环杂志,2015,30(z1):153.
- [8] 陈骅,刘昕.重组人脑利钠肽对急性前壁心肌梗死经皮冠状动脉介入术后心室重塑和心功能的影响[J].中国医药导报,2018,15(2):126~128.
- [9] Chistiakov D A, Orekhov A N, Bobryshev Y V. Cardiac-specific miRNA in cardiogenesis, heart function, and cardiac pathology (with focus on myocardial infarction) [J]. Journal of Molecular & Cellular Cardiology, 2016, 94(5):107~121.
- [10] Miao Y, Chen H, Li M. miR-19a overexpression contributes to heart failure through targeting ADRB1 [J]. International Journal of Clinical & Experimental Medicine, 2015, 8(1):642~648.
- [11] 喻盛杰,陈威.慢性心力衰竭患者血清 CA125 及 BNP 水平与心功能的相关性[J].山东医药,2017,57(33):49~50.