

SPECT 代谢异常的引导下,CT 通过定位病变是在椎体、椎弓根或是椎小关节和棘突,以方便鉴别良、恶性<sup>[9]</sup>;并通过密度改变辨别病灶是骨化性还是溶骨性。SPECT 检查时基于局部骨血流量和骨盐代谢的状况,在病变早期有明显改变,通常较 X 线发现病变早 3~6 个月,故全身骨显像对骨骼病变,尤其对于无症状转移性骨肿瘤的早期诊断具有重要价值,其阳性率可达 74.5%~97.0%<sup>[10]</sup>。本研究阳性率为 89.81%,与文献一致。所以 SPECT 和 CT 综合分析结果(93.05%)均优于两者的单独诊断结果,而且高于文献[2]中的报道:SPECT/CT 融合显像能明确诊断 87.34% 的病灶。其原因可能有:文献报道的为多种肿瘤患者综合分析结果,各种肿瘤生物学行为及显像特性不同;文献中病例数较多(358 例),本文仅 68 例。至于 SPECT/CT 融合显像在乳腺癌骨转移中的诊断价值,还需经一步研究。

#### 参考文献:

[1] Chen H H, Su W C, Guo H R, et al. Clinical significance and outcome of one or two rib lesions on bone scans in breast cancer patients without known metastases[J]. Nucl Med Commun, 2003, 24(11):1167-1174.

[2] 孟德刚,孙晓光,黄钢,等. SPECT/CT 骨显像在骨扫描诊断中的诊断价值[J]. 医学影像学杂志,2011,21(2):274-279.

[3] Jemal A, Bray F, Center M M, et al. Global cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2):69-90.

[4] 何丹丹,王春芳,曹莉莉,等. 上海市闵行区女性乳腺癌发病流行趋势分析[J]. 中国肿瘤,2010,19(2):108-110.

[5] Beaumont T, Leadbeater M. Treatment and care of patients with metastatic breast cancer[J]. Nurs Stand, 2011, 25(40):49-56.

[6] Mollabashy A, Scarborough M. The mechanism of metastasis[J]. Orthop Clin North Am, 2000(31):529-535.

[7] Kondo N I, Yoshida S, Kajiyama H, et al. Metastasis of breast cancer to a uterine leiomyoma[J]. Breast Cancer, 2009, 16(2):157-161.

[8] Withofs N, Collignon J, Hustinx R. Imaging bone metastases in breast cancer[J]. Rev Med Liege, 2011, 66(5-6):291-298.

[9] 李伟,屈婉莹,李威,等. SPECT/CT 骨显像鉴别诊断脊柱良恶性病变的价值[J]. 中华核医学杂志,2002, 22(6):343-345.

[10] 朱韧,徐建芳,张海平. 全身骨扫描在临床诊断肺癌骨转移中的作用[J]. 中国癌症杂志,2008,18(5):389-392.

收稿日期:2015-02-23

(本文编辑:王作利)

作者简介:高海燕(1982-),女,山西省长治市人,硕士学位,医师,主要从事 PET/CT 及 SPECT 诊断工作。

文章编号:1671-8631(2015)07-0489-04

## microRNA-133a 对非 ST 抬高型急性心肌梗死老年患者的诊断价值

王 静

(首都医科大学石景山教学医院,北京市石景山医院,北京 100040)

**摘要** 目的:心电图改变及肌钙蛋白 T(cTnT)在非 ST 抬高型心肌梗死(NSTEMI)老年患者中的诊断价值有限, microRNA 在心肌梗死病变过程中具有重要的调控作用。探讨 microRNA-133a 作为老年 NSTEMI 患者生物标志物的可能性。方法:选择 2011 年 7 月—2014 年 1 月于北京市石景山医院重症监护室(CCU)就诊的年龄>65 岁患者 59 例,其中 NSTEMI 28 例(NSTEMI 组),无冠状动脉病变急性心力衰竭患者 31 例(急性心衰组)。另选择年龄大于 65 岁无心血管疾病的健康人 33 例为对照组。除常规 cTnT 检测外,3 组患者分别经 RT-PCR 检测血清 microRNA-1, microRNA-21 和 microRNA-133a 的表达,并且对 microRNA 和 cTnT 表达进行相关分析。结果:与健康对照组相比, NSTEMI 组 microRNA-1, microRNA-21 和 microRNA-133a 的表达显著增高,而与急性心衰组相比, microRNA-1 和 microRNA-133a 表达均显著增高。而且在老年 NSTEMI 患者中, microRNA-133a 具有和 cTnT 一致的判断价值。此外,对 cTnT 中度升高(0.03~0.10 ng/mL)的老年患者, microRNA-133a 在 NSTEMI 与急性心衰的鉴别诊断中具有更高的准确性(ROC 曲线下面积 0.85 对 0.73,  $P<0.05$ )。结论: microRNA-133a 在老年 NSTEMI 患者中血清表达显著增高,在 cTnT 中度升高的患者中具有重要的鉴别诊断价值。

**关键词** 急性心肌梗死;非 ST 抬高型;心肌梗死;microRNA

**中图分类号:** R542.2<sup>+</sup>2 **文献标识码:** B

**Diagnostic value of serum microRNA-133a in older patients with acute non ST-elevation myocardial infarction**

WANG Jing

( Shijingshan Teaching Hospital of Capital Medical University, Shijingshan Hospital of Beijing, Beijing 100040, China )

**Abstract** Objective: Abstract Objective; The diagnostic value of electrocardiogram and cardiac troponin T ( cTnT ) elevation in geriatric patients ( >65 years old ) patients with acute non ST - elevation myocardial infarction ( NSTEMI ) always present are limited. And microRNA has key roles in the pathophysiology of acute myocardial infarction. To discuss whether microRNA - 133a to be a potential biomarkers of patients with NSTEMI. Methods: Patients with a diagnosis of NSTEMI group (  $n=28$  ), acute heart failure with non coronary artery etiology group (  $n=31$  ) and healthy control group (  $n=33$  ) were enrolled in Shijingshan Hospital of Beijing from July 2011 to January 2014. Beside cTnT, serum microRNA - 1, microRNA - 21 and microRNA - 133a were detected by RT - PCR, and the correlation between microRNA and cTnT were analyzed. Results: Serum microRNA - 1, microRNA - 21 and microRNA - 133a showed significant elevation in NSTEMI group compared with healthy control group. And only microRNA - 133a showed significant increase in acute heart failure patients compared with healthy control group. In older patients with NSTEMI, microRNA - 133a was comparable to cTnT in discrimination NSTEMI compared with healthy control group. And in older patients with moderate elevation of serum cTnT (  $0.03 \sim 0.10 \text{ ng/mL}$  ), microRNA - 133a has a higher diagnostic accuracy than acute heart failure ( area under ROC curve  $0.85$  vs  $0.73$ ,  $P < 0.05$  ). Conclusion: Serum microRNA - 133a is significantly elevated in patients with NSTEMI, and it is a sensitive biomarker in diagnostic accuracy in modest cTnT elevation patients.

**Key words** acute myocardial infarction; non ST - elevation; myocardial infarction; microRNA

心血管疾病是严重危害人民健康的一大类疾病,急性心肌梗死具有极高的发病率和死亡率。非ST抬高型急性心肌梗死(NSTEMI)缺乏特异性心电图表现,而心肌酶肌钙蛋白T等指标在老年患者中诊断价值有限<sup>[1]</sup>。microRNA在心肌梗死的病理过程具有重要的调控作用。本研究探讨了microRNA - 1, microRNA - 21 和 microRNA - 133a 作为 NSTEMI 生物标志物的可能性。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择2011年7月—2014年1月就诊于我院重症监护室(CCU)、年龄大于65岁、因非ST抬高型心肌梗死(NSTEMI)患者28例(NSTEMI组)和非心肌梗死诱发的急性心力衰竭患者31例(急性心衰组),另选择年龄大于65岁无心血管疾病的健康人33例为对照组。NSTEMI诊断根据欧洲心脏病学会指南<sup>[2]</sup>,包括以下至少两条:第一,典型的胸痛或突发呼吸困难。第二,典型心电图改变,包括短暂或持续ST段抬高或降低 $>1 \text{ mm}$ 、T波倒置,及新发左束支传导阻滞。第三,入CCU后48~72h以内肌钙蛋白T显著升高,随后下降。所有NSTEMI患者经心脏超声检测确定梗死面积和室壁运动。急性心衰的诊断基于症状、体征及心脏超声和心衰标志物NT - proBNP增加,纳入包括肺动脉栓塞、瓣膜病和高血压危象等非冠脉病变导致的心衰。上述两组均进行常规血浆cTnT水平检测。ELISA法测定的血清cTnT $<0.03 \text{ ng/mL}$ 设定为正常。本组共纳入受试者92例,男52例,女40例。其中NSTEMI患者(NSTEMI

MI组)28例,男16例,女12例,年龄( $78.3 \pm 5.8$ )岁;非冠脉病变引发的急性心力衰竭患者(急性心衰组)31例,男20例,女11例,年龄( $76.7 \pm 6.2$ )岁;健康对照组33例,男14例,女19例,年龄( $76.3 \pm 7.8$ )岁。其中cTnT $>0.03$ 者NSTEMI组28例,急性心衰组17例,健康对照组0例; $0.03 < \text{cTnT} < 0.1$ 者NSTEMI组13例,急性心衰组17例,健康对照组0例。所有受试者均签署知情同意书,并经北京市石景山医院伦理委员会批准。

### 1.2 方法

RNA抽提和microRNA表达检测:于症状出现3~8h内收集外周静脉血置于EDTA抗凝管。总RNA于各组血浆中( $200 \mu\text{L}$ )抽提,通过qRT - PCR法测定microRNA - 1, microRNA - 21 和 microRNA - 133a表达(TaqMan试剂盒, Applied Biosystems, 美国),内参选择U6。通过 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法测定microRNA相对表达,每个受试者至少测定3次。

### 1.3 统计学方法

数据分析应用SPSS12.0 Windows版,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用Student's  $t$ 检验,ROC曲线分析评估microRNA诊断准确性,诊断指标为曲线下面积(AUC)。通过Pearson相关系数评估参数间相互关系。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结 果

### 2.1 92例受试者生化值比较见表1。

### 2.2 microRNA的表达状况

92例受试者均检测血浆microRNA表达。与健康对照组相比,NSTEMI组microRNA - 1, microRNA

表 1 92 例受试者生化值比较  $\bar{x} \pm s$

| 组 别                       | cTnT( ng/mL ) | CRP( mg/L ) | CK - MB( nmol/L ) | LVEF( % )  |
|---------------------------|---------------|-------------|-------------------|------------|
| NSTEMI 组( <i>n</i> = 28 ) | 0.68 ± 0.07   | 8.45 ± 3.18 | 0.45 ± 0.10       | 41.5 ± 7.3 |
| 急性心衰组( <i>n</i> = 31 )    | 0.08 ± 0.05   | 5.10 ± 1.65 | 0.08 ± 0.07       | 40.9 ± 4.5 |
| 健康对照组( <i>n</i> = 33 )    | 0.02 ± 0.01   | 2.53 ± 0.89 | 0.05 ± 0.03       | 59.1 ± 9.3 |

注:cTnT 为肌钙蛋白 T;CRP 为 C 反应蛋白;CK - MB 为肌酸磷酸激酶同工酶;LVEF 为左室射血分数。

-21 和 microRNA - 133a 表达均显著增高,而急性心衰组 microRNA - 1 和 microRNA - 133a 表达显著增高。NSTEMI 组与急性心衰组相比,仅有 microRNA - 133a 表达显著增高( 见图 1 )。

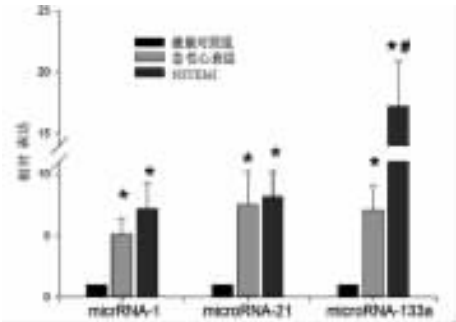


图 1 血清 microRNA - 1,microRNA - 21 和 microRNA - 133a 在三组中的相对表达

急性心衰组、NSTEMI 组与健康对照组相比差异有统计学意义(  $P < 0.05$  );NSTEMI 组与急性心衰组相比差异有统计学意义(  $P < 0.05$  )。

2.3 microRNA - 133a 表达模式

与健康对照组相比,microRNA - 133a 在 NSTEMI 组不仅表达显著增高( 增加 17 倍,  $P < 0.05$  ),而且与急性心衰组有明确区分的表达模式( 见图 2 )。

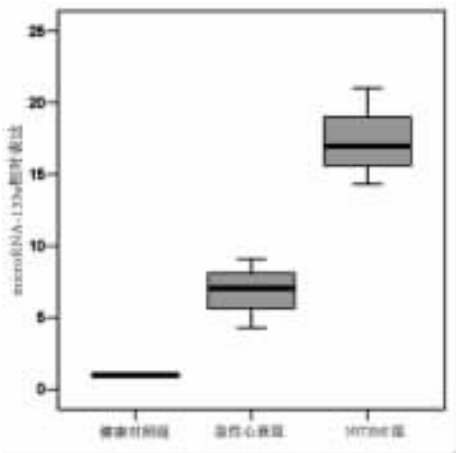


图 2 血清 microRNA - 133a 在三组中的相对表达模式

2.4 microRNA - 133a 作为 NSTEMI 生物标志物

microRNA - 133a 在所有 92 例受试者的血清表达水平与 cTnT 的表达显著相关( Spearman 相关系

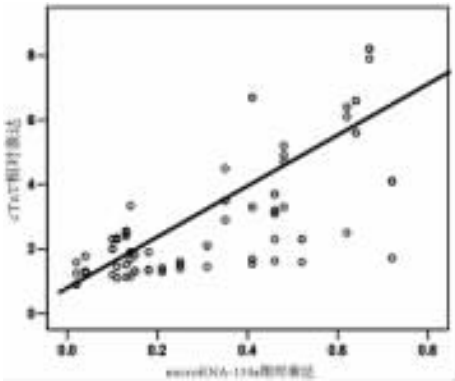


图 3 所有受试者血清 microRNA - 133a 与 cTnT 表达的相关关系

数 0.79,  $P < 0.001$ , 见图 3 );同时,microRNA - 133a 的表达在 NSTEMI 组与 cTnT 显著相关( Spearman 相关系数 0.61,  $P < 0.001$ , 见图 4 )。

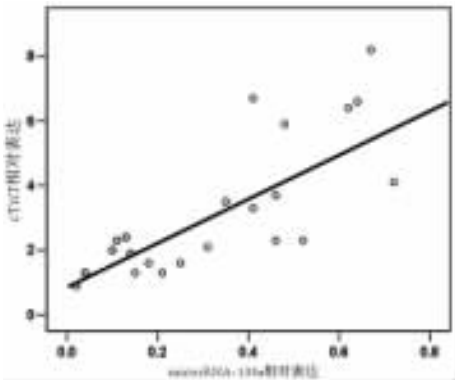
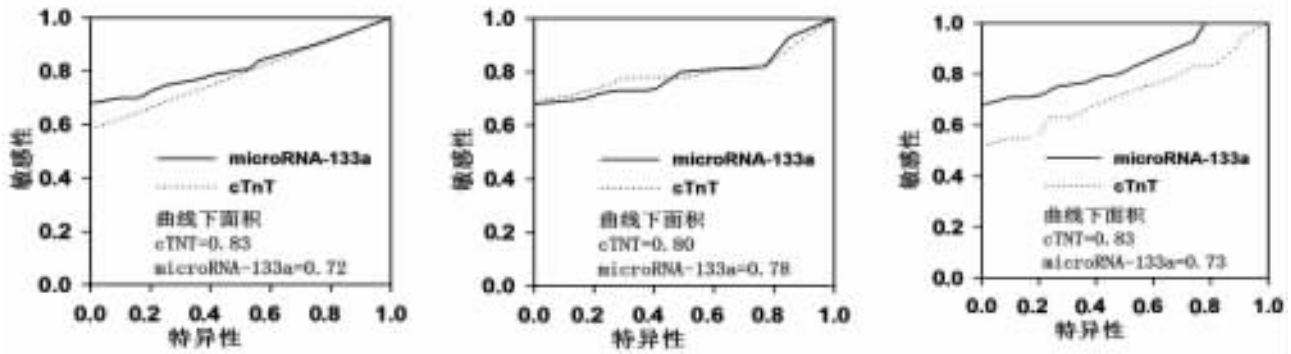


图 4 NSTEMI 组血清 microRNA - 133a 与 cTnT 表达的相关关系

通过 ROC 曲线 microRNA - 133a 分析作为 NSTEMI 生物标志物的诊断准确性,并与 cTnT 进行了对比。与健康对照组相比,NSTEMI 组 microRNA - 133a 的曲线下面积显著高于 cTnT(  $P < 0.05$ , 见图 5A )。而急性心衰组 microRNA - 133a 的曲线下面积略高于 cTnT,但是差异无统计学意义(  $P > 0.05$ , 见图 5B )。由于非冠脉病变引发的急性心衰血清 cTnT 多在 0.03 ~ 0.10 ng/mL 水平波动,我们选择了血清 cTnT 在此水平的 13 例 NSTEMI 患者及 17 例急性心衰患者进行分析。cTnT 在此水平变化时,microRNA - 133a 显示出显著的诊断准确性(  $P < 0.001$ , 见图 5C )。



A 与健康对照组相比, microRNA - 133a 在诊断 NSTEMI 的敏感性和特异性显著高于 cTnT

B 与急性心衰组相比, microRNA - 133a 在诊断 NSTEMI 的敏感性和特异性与 cTnT 无显著区别

C cTnT 在 0.03 ~ 0.10 ng/mL 时, 与急性心衰组相比, microRNA - 133a 诊断 NSTEMI 的敏感性和特异性显著高于 cTnT

图 5 ROC 曲线观察 microRNA - 133a 的诊断准确性

### 3 讨 论

随着社会经济的发展,居民生活方式的变化,人口老龄化进程加快,心血管危险因素水平持续增加,心血管病已成为重大的公共卫生问题。美国人每年以急性心肌梗死入院的患者仅有 1/4 存在心电图 ST 段抬高,而 cTnT 改变在年龄 >65 岁的老年患者很不典型,迫切需要寻找具有高灵敏性和特异性的的心衰标志物。microRNA 作为内源性非编码 RNA,通过下调蛋白编码基因的表达在多个生理及病理过程中发挥调控作用。其中动物实验和人体试验报道 microRNA - 1 和 microRNA - 133a 等在梗死心肌中显著增高,并具有重要的调控作用<sup>[3-5]</sup>,microRNA - 21 在心肌高表达,而且随年龄增加显著升高<sup>[6]</sup>。既往曾有研究探讨血清 microRNA 在 NSTEMI 和急性心衰过程中的诊断价值,然而对于年龄 >65 岁的特殊老年人群,很少有研究涉及。我们选择了 microRNA - 1, microRNA - 21 和 microRNA - 133a 进行研究。发现与健康对照组相比, microRNA - 1, microRNA - 21 和 microRNA - 133a 在 NSTEMI 组显著增高, microRNA - 1 和 microRNA - 133a 在急性心衰组表达显著增高。而与急性心衰组相比, NSTEMI 组 microRNA - 133a 表达显著增高。与既往研究类似,老年 NSTEMI 及急性心衰患者 microRNA 均显著增加。此外,在 cTnT 中度增加 (0.03 ~ 0.10 ng/mL) 的老年患者中, microRNA - 133a 在 NSTEMI 患者鉴别诊断急性心衰方面具有很大的敏感性和特异性,这在老年患者 NSTEMI 诊断方面具有极大的价值。老年 NSTEMI 患者并不具有典型的胸痛表现,常常以呼吸困难和腹上区不适就诊,心电图改变并不典型, cTnT 中度升高。而 cTnT 中度增高也可

见于冠心病病变导致的心衰、肺栓塞和心包炎等疾病。cTnT 的中度增高,有可能导致 NSTEMI 的早期误诊。血清 microRNA - 133a 很有可能是老年急性 NSTEMI 患者的潜在生物标志物,并对其诊断、观察疗效和预后具有临床实用价值。

### 参考文献:

- [1] Agewall S, Giannitsis E, Jernberg T, et al. Troponin elevation in coronary vs. non - coronary disease[ J ]. Eur Heart J, 2011, 32( 4 ): 404 - 411.
- [2] Alexander K P, Newby L K, Armstrong P W, et al. Acute coronary care in the elderly. part II: ST - segment - elevation myocardial infarction: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology; in collaboration with the Society of Geriatric Cardiology[ J ]. Circulation, 2007, 115( 19 ): 2 570 - 2 589.
- [3] Ai J, Zhang R, Li Y, et al. Circulating microRNA - 1 as a potential novel biomarker for acute myocardial infarction[ J ]. Biochem Biophys Res Commun, 2010, 391( 1 ): 73 - 77.
- [4] Kuwabara Y, Ono K, Horie T, et al. Increased microRNA - 1 and microRNA - 133a levels in serum of patients with cardiovascular disease indicate the existence of myocardial damage[ J ]. Circ Cardiovasc Genet, 2011, 4( 4 ): 446 - 454.
- [5] D'Alessandra Y, Devanna P, Limana F, et al. Circulating microRNAs are new and sensitive biomarkers of myocardial infarction[ J ]. Eur Heart J, 2010, 31( 22 ): 2 765 - 2 773.
- [6] 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( 2 ): 531 - 536.

收稿日期: 2015 - 02 - 17

( 本文编辑: 贺富荣 )