

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.18.037

血清 LncRNA MALAT1、miR-150-5p 与心房颤动患者射频消融术后复发的关系研究*

张勇华¹ 陈艳红² 陈 耽² 李 希² 郭在雄² 苏 晞²

(1 华中科技大学同济医学院附属梨园医院心内科 湖北 武汉 430000; 2 武汉亚洲心脏病医院心内科 湖北 武汉 430000)

摘要 目的:探讨血清长链非编码核糖核酸肺腺癌转移相关转录本 1(LncRNA MALAT1)、微小核糖核酸(miRNA)-150-5p 与心房颤动患者射频消融术(RFCA)后复发的关系。**方法:**选取 2021 年 1 月~2022 年 6 月在武汉亚洲心脏病医院和华中科技大学同济医学院附属梨园医院行 RFCA 治疗的 AF 患者 117 例作为 AF 组,另选取同期 76 名体检健康志愿者作为对照组。随访 1 年根据是否复发将 AF 患者分为复发组和未复发组。通过实时荧光定量聚合酶链式反应检测血清 LncRNA MALAT1、miR-150-5p 表达。采用 Pearson 相关性分析 LncRNA MALAT1 与 miR-150-5p 在 AF 血清中表达的相关性。多因素 Logistic 回归分析影响 AF 患者 RFCA 后复发的因素,受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 LncRNA MALAT1、miR-150-5p 对 AF 患者 RFCA 后复发的预测价值。**结果:**与对照组比较,AF 组血清 LncRNA MALAT1 表达升高,miR-150-5p 表达降低($P<0.05$)。AF 患者血清 LncRNA MALAT1 与 miR-150-5p 表达呈负相关($r=-0.737, P<0.001$)。随访 1 年,117 例 AF 患者 RFCA 复发率为 35.04%(41/117)。与未复发组比较,复发组血清 LncRNA MALAT1 表达升高,miR-150-5p 表达降低($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示病程延长、持续性 AF、CHA2DS2-VASc 评分增加、LncRNA MALAT1 升高为 AF 患者 RFCA 后复发的独立危险因素,miR-150-5p 升高为独立保护因素($P<0.05$)。血清 LncRNA MALAT1 联合 miR-150-5p 预测的曲线下面积为 0.893,大于血清 LncRNA MALAT1、miR-150-5p 单独预测的 0.785、0.786。**结论:**AF 患者血清 LncRNA MALAT1 高表达、miR-150-5p 低表达,与 RFCA 后复发密切相关。血清 LncRNA MALAT1 联合 miR-150-5p 对 AF 患者 RFCA 后复发具有较高的预测价值。

关键词:心房颤动;LncRNA MALAT1;miR-150-5p;射频消融术;复发

中图分类号:R734.2;R541.75 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2024)18-3595-06

Study of the Relationship between Serum LncRNA MALAT1, miR-150-5p and Recurrence after Radiofrequency Catheter Ablation in Patients with Atrial Fibrillation*

ZHANG Yong-hua¹, CHEN Yan-hong², CHEN Dan², LI Xi², GUO Zai-xiong², SU Xi²

(1 Department of Cardiology, Liyuan Hospital Affiliated to Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei, 430000, China; 2 Department of Cardiology, Wuhan Asia Heart Hospital, Wuhan, Hubei, 430000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship between serum long non-coding RNA metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1 (LncRNA MALAT1), microRNA (miRNA)-150-5p and recurrence after radiofrequency catheter ablation (RFCA) in patients with atrial fibrillation. **Methods:** 117 AF patients who underwent RFCA in Wuhan Asia Heart Hospital and Liyuan Hospital Affiliated to Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology from January 2021 to June 2022 were selected as AF group, and 76 healthy volunteers were selected as control group. AF patients were divided into recurrence group and non-recurrence group according to whether they relapsed after 1 year of follow-up. The expression of serum LncRNA MALAT1 and miR-150-5p was detected by real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction. The correlation between LncRNA MALAT1 and miR-150-5p expression in AF serum were analyzed by Pearson correlation analysis. The factors affecting the recurrence of AF patients after RFCA were analyzed by multivariate Logistic regression analysis. The predictive value of serum LncRNA MALAT1 and miR-150-5p on the recurrence of AF patients after RFCA were analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results:** Compared with control group, the expression of serum LncRNA MALAT1 in AF group was increased, and the expression of miR-150-5p was decreased ($P<0.05$). Serum LncRNA MALAT1 was negatively correlated with miR-150-5p expression in AF patients ($r=-0.737, P<0.001$). After 1 year of follow-up, the recurrence rate of RFCA in 117 AF patients was 35.04% (41/117). Compared with non-recurrence group, the expression of serum LncRNA MALAT1 in recurrence group was increased, and the expression of miR-150-5p was decreased ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that prolonged course of disease, persistent AF, increased CHA2DS2-VASc

* 基金项目:湖北省卫生计生科研基金全新团队资助项目(WJ2018H0043);武汉市医学科研项目(WX20C28)

作者简介:张勇华(1977-),男,硕士,副主任医师,从事心律失常及电生理机制方向的研究,E-mail:WSlyzyh123@126.com

(收稿日期:2024-01-26 接受日期:2024-02-21)

score, and increased LncRNA MALAT1 were independent risk factors for recurrence after RFCA in AF patients, and increased miR-150-5p was an independent protective factor ($P < 0.05$). The area under the curve predicted by serum LncRNA MALAT1 combined with miR-150-5p was 0.893, which was greater than 0.785 and 0.786 predicted by serum LncRNA MALAT1 and miR-150-5p alone.

Conclusions: High expression of serum LncRNA MALAT1 and low expression of miR-150-5p in AF patients, which are closely relate to recurrence after RFCA. Serum LncRNA MALAT1 combine with miR-150-5p has a high predictive value for recurrence in AF patients after RFCA.

Key words: Atrial fibrillation; LncRNA MALAT1; miR-150-5p; Radiofrequency catheter ablation; Recurrence

Chinese Library Classification(CLC): R734.2; R541.75 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2024)18-3595-06

前言

心房颤动 (atrial fibrillation, AF) 是心律失常最常见的形式,能通过促进心房内附壁血栓形成,增加心衰、卒中、痴呆、冠心病、认知功能障碍和死亡风险^[1]。近年来随着我国人口老龄化持续加剧,AF 患病率也随之上升,2021 年中国 AF 患者多达 2000 万,给社会、经济及医疗系统造成了严重负担^[2]。射频消融术 (radiofrequency catheter ablation, RFCA) 是 AF 的 I 类推荐治疗方案,尤其是针对抗心律失常药物无效或不耐受患者,但仍有部分患者 RFCA 后复发^[3,4]。及时预测 RFCA 后复发对改善 AF 患者预后至关重要,但目前尚缺乏相关预测指标。研究表明,非编码核糖核酸 (ribonucleic acid, RNA) 作为表观遗传重要调控因子,能通过调控炎症反应、心房纤维化、钙离子通道失调等参与 AF 发生发展^[5]。肺腺癌转移相关转录本 1 (metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1) 是新近发现的一种长链非编码 RNA (long non-coding RNA, LncRNA), 有研究报道 LncRNA MALAT1 在心律失常大鼠模型心肌中高表达,能通过抑制心脏电传导促进心律失常^[6]。微小 RNA (microRNA, miRNA)-150-5p 是一种高度保守的 miRNA, miR-150-5p 与新发 AF 患者发生心血管不良事件有关^[7]。然而关于血清 LncRNA MALAT1、miR-150-5p 表达与 AF 患者 RFCA 后复发的临床意义尚不清楚,因而本研究旨在探讨血清 LncRNA MALAT1、miR-150-5p 与 AF 患者 RFCA 后复发的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2021 年 1 月~2022 年 6 月在武汉亚洲心脏病医院和华中科技大学同济医学院附属梨园医院行 RFCA 治疗的 AF 患者 117 例 (AF 组)。AF 组纳入标准:(1)年龄 ≥ 18 岁;(2)初次行 RFCA;(3)符合《心房颤动基层诊疗指南(2019 年)》^[8] AF 诊断标准:心电图记录到持续 > 30 s 的 AF (不规则心房激动、无明确重复 P 波、不规则 RR 间期);(4)患者或家属自愿签署知情同意书;(5)有 RFCA 指征 (如 AF 症状分级 II b 以上阵发性/持续性 AF,抗心律失常药物不耐受、不佳等),且有手术意愿^[9];(6)临床资料完整。排除标准:(1)严重肝肾功能不全;(2)合并血液系统、自身免疫性疾病;(3)恶性肿瘤;(4)急慢性感染;(5)遗传性心律失常、永久性 AF;(6)先天性心脏病、心脏手术史。AF 患者年龄范围 29~77 岁,平均 (61.80 \pm 8.45) 岁;女 36 例、男 81 例;病程范围 2~9 年,中位 6.00 (5.00,7.00) 年;AF

类型:持续性 AF (能自行终止,大多于 48 h 内停止,部分可能持续至 7 d) 者有 44 例、阵发性 AF (持续 ≥ 7 d 后通过直流电复律或药物终止) 者有 73 例。另选取同期 76 名体检健康志愿者 (对照组),年龄范围 21~75 岁,平均 (61.52 \pm 8.22) 岁;女 23 例、男 53 例。两组性别、年龄无统计学差异 ($P > 0.05$),具有可比性。本研究经相关医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 血清 LncRNA MALAT1、miR-150-5p 表达检测 采集 AF 患者 RFCA 前和对照组体检时 3 mL 空腹静脉血入真空采集管,4℃ 3000 \times g 离心 (半径 15 cm) 25 min,收集上层血清 -80℃ 保存。用上海嵘崑达实业有限公司的 TRIzol 试剂 (编号: 15596026) 提取血清总 RNA,上海易汇生物科技有限公司的 Takara 试剂 (编号:H202) 将 RNA 逆转录为互补 DNA。以互补 DNA 为模板,根据制造商说明,用上海宇玫生物科技有限公司的 SYBR® Premix Ex Taq™ 试剂 (编号:UR32071) 构建反应体系:互补 DNA 2.0 μ L、SYBR Green 染料 12.5 μ L、上下游引物各 1.5 μ L、RNase-free ddHO 7.5 μ L。LncRNA MALAT1 以 GAPDH 为内参,miR-150-5p 以 U6 为内参进行实时荧光定量聚合酶链式反应。反应条件:95℃ 10 min 1 次,97℃ 10 s、60℃ 10 s、70℃ 30 s 40 次。LncRNA MALAT1 上游引物 5'-GGGT-GTTTACGTAGACCAGAACC-3',下游引物 5'-CTTC-CAAAAGCCTTCTGCCTTAG-3';GAPDH 上游引物 5'-TGAAGGTCGGAGTCAACGGATTT-3',下游引物 5'-AAAT-GAGCCCCAGCCTTCTCCAT-3';miR-150-5p 上游引物 5'-TGAGAACTGTCCTTACGTGACC-3',下游引物 5'-AGAG-CACCAAGACTGGCTCT-3';U6 上游引物 5'-CTGGTCCC-CAAGGCTTCCAAGGTC-3',下游引物 5'-CCATCATTTCAC-GAGCACCAGCA-3'。血清 LncRNA MALAT1、miR-150-5p 表达用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法表示。

1.2.2 临床资料收集 收集 AF 患者性别、年龄、病程、吸烟、饮酒、AF 类型、既往史、左心房内径 (left atrium diameter, LAD)、左室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF)、CHA2DS2-VASc 评分^[10] (总分值 0~9 分,得分越高表示 AF 患者卒中风险更高)、AF 症状分级、血脂四项和术后抗凝药应用类型 [华法林、达比加群、阿哌沙班、利伐沙班]、术后并发症 (腹股沟血肿、左心房食管瘘、膈神经麻痹、心包积液) 资料。

1.3 随访

所有 AF 患者均按照《射频导管消融治疗快速心律失常指南 (修订版)》^[11] 进行 RFCA 治疗,术后应用抗凝药物 2 个月以上,并随访 1 年,随访期间有胸闷、心悸等不适症状的患者立即

行心电图检查,将房颤、心房扑动或房性心动过速持续>30 s 定义为复发。根据随访期间是否再次发生 AF 分为复发组和未复发组。

1.4 统计学分析

采用 SPSS28.0 软件。计数资料例(%)表示,行 χ^2 检验;计量资料若为正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组行 t 检验;若为偏态分布,以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,两组行 U 检验;LncRNA MALAT1 与 miR-150-5p 在 AF 血清中表达的相关性用 Pearson 相关性分析;用多因素 Logistic 回归分析影响 AF 患者 RFCA 后复发的

因素;用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析血清 LncRNA MALAT1、miR-150-5p 表达对 AF 患者 RFCA 后复发的预测价值, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清 LncRNA MALAT1、miR-150-5p 在 AF 组和对照组中表达比较

AF 组血清 LncRNA MALAT1 表达高于对照组, miR-150-5p 表达低于对照组($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 血清 LncRNA MALAT1、miR-150-5p 在 AF 组和对照组中表达比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of serum LncRNA MALAT1 and miR-150-5p expression in AF group and control group($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	LncRNA MALAT1	miR-150-5p
AF group	117	1.61± 0.39	0.92± 0.15
Control group	76	1.06± 0.11	1.30± 0.19
t	-	11.979	-15.459
P	-	<0.001	<0.001

2.2 LncRNA MALAT1 与 miR-150-5p 在 AF 患者血清中表达的相关性

Pearson 相关性分析显示,AF 患者血清 LncRNA MALAT1 与 miR-150-5p 表达呈负相关($r = -0.737, P < 0.001$)。见图 1。

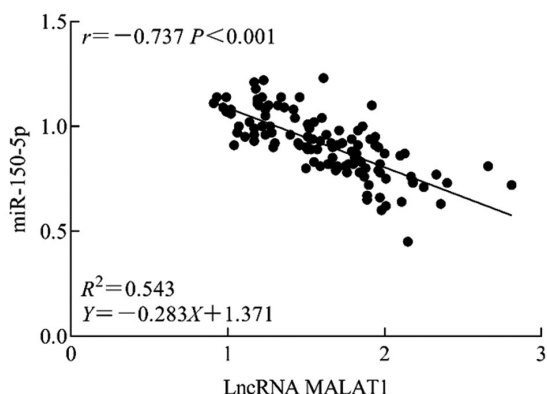


图 1 LncRNA MALAT1 与 miR-150-5p 的相关性

Fig.1 Correlation between LncRNA MALAT1 and miR-150-5p

2.3 AF 患者 RFCA 后复发的单因素分析

117 例 AF 患者 RFCA 后随访 1 年有 41 例复发,复发率为 35.04%(41/117)。单因素分析显示,复发组年龄大于未复发组,病程长于未复发组,持续性 AF 比例、LAD、CHA2DS2-VASc 评分、LncRNA MALAT1 高于未复发组,LVEF、miR-150-5p 低于未复发组($P < 0.05$),两组吸烟、饮酒、AF 症状分级等其他资料比较无差异($P > 0.05$)。见表 2。

2.4 多因素 Logistic 回归分析影响 AF 患者 RFCA 后复发的因素

以 AF 患者 RFCA 后复发为因变量(是/否=1/0),以表 2 单因素有差异($P < 0.05$):年龄、病程、AF 类型(持续性/阵发性=1/0)、CHA2DS2-VASc 评分、LAD、LVEF、LncRNA MALAT1、miR-150-5p(连续变量均原值录入)为自变量。结果显示,病程延长、持续性 AF、CHA2DS2-VASc 评分增加、LncR-

NA MALAT1 升高为 AF 患者 RFCA 后复发的独立危险因素, miR-150-5p 升高为独立保护因素($P < 0.05$)。见表 3。

2.5 血清 LncRNA MALAT1、miR-150-5p 表达对 AF 患者 RFCA 后复发的预测价值

绘制血清 LncRNA MALAT1、miR-150-5p 表达单独与联合预测 AF 患者 RFCA 后复发的 ROC 曲线,计算和比较曲线下面积(area under the curve, AUC)。结果显示,血清 LncRNA MALAT1 联合 miR-150-5p 表达预测的 AUC 为 0.893,大于血清 LncRNA MALAT1、miR-150-5p 表达单独预测的 0.785、0.786。见表 4 和图 2。

3 讨论

RFCA 是 AF 微创介入治疗手段之一,其原理是通过射频导管释放射频电流,使局部心肌组织在接触电流后形成阻抗热,提升病变心肌组织温度以热传导破坏心肌细胞,将该病变心肌组织间的电传导通路,恢复窦性心律,从而抑制 AF 发生^[10]。研究表明,相比接受抗心律失常药物治疗,RFCA 不仅能延缓阵发性 AF 向持续性 AF 转变时间,还能显著降低卒中、出血、心脏骤停发生率^[11,12];但 RFCA 后复发率仍然较高,严重影响手术疗效并造成了巨大的医疗负担^[13]。本研究中 AF 患者 RFCA 后复发率为 35.04%,提示 AF 患者 RFCA 后复发率较高,因而准确地预测其发生,对降低 AF 患者 RFCA 后复发率和改善 AF 患者长期预后意义重大。

AF 发病涉及环境或遗传等多种因素,非编码 RNA 表观遗传修饰在其中扮演重要角色^[5]。LncRNA 是长度>200 个核苷酸的非编码 RNA,能海绵 miRNA 或直接调节靶基因表达参与 AF 过程^[14]。LncRNA MALAT1 最初被发现为肺腺癌差异表达基因,并与多种恶性肿瘤有关^[15]。Chen 等^[16]研究报道,抑制 LncRNA MALAT1 能靶向 miR-26b-5p/ 线粒体融合蛋白 1 轴,减轻心肌梗死大鼠氧化应激、线粒体损伤和细胞凋亡,进而促进心肌梗死后心功能修复。Zhao 等^[17]研究报道,LncRNA

表 2 AF 患者 RFCA 后复发的单因素分析
Table 2 Univariate analysis of recurrence in AF patients after RFCA

Factors	Recurrence group (n=41)	Non-recurrence group(n=76)	$\chi^2/t/U$	<i>P</i>
Gender [n(%)]				
Male	26(63.41)	55(72.37)	1.002	0.317
Female	15(36.59)	21(27.63)		
Age(years, $\bar{x} \pm s$)	65.00 \pm 8.32	60.08 \pm 8.06	3.115	0.002
Course of disease [years, $M(P_{25}, P_{75})$]	6.00(6.00,7.00)	5.00(4.00,6.00)	-3.852	<0.001
Smoke [n(%)]	17(41.46)	26(34.21)	0.603	0.438
Drink [n(%)]	14(34.15)	17(22.37)	1.897	0.168
AF type [n(%)]				
Persistent	24(58.54)	20(26.32)	11.784	0.001
Paroxysmal	17(41.46)	56(73.68)		
History of past illness [n(%)]				
Diabetes mellitus	6(14.63)	8(10.53)	0.126	0.723
Hypertension	14(34.15)	29(38.16)	0.184	0.668
Cerebral apoplexy	9(21.95)	15(19.74)	0.080	0.777
CHA2DS2-VASc score [scores, $M(P_{25}, P_{75})$]	2.00(2.00,2.00)	1.00(1.00,2.00)	-5.258	<0.001
AF symptom grade [n(%)]				
III level	30(73.17)	66(86.84)	3.380	0.066
IV level	11(26.83)	10(13.16)		
LAD(mm, $\bar{x} \pm s$)	44.86 \pm 3.37	43.28 \pm 3.11	2.537	0.013
LVEF(% , $\bar{x} \pm s$)	53.84 \pm 4.71	56.33 \pm 4.75	-2.719	0.008
Cholesterol total(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	4.32 \pm 0.64	4.17 \pm 0.82	1.031	0.305
Triacylglycerol [mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	1.56(1.33,2.14)	1.50(1.21,1.90)	-1.545	0.122
High density lipoprotein cholesterol (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.11 \pm 0.19	1.15 \pm 0.12	-1.255	0.214
Low density lipoprotein cholesterol (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	3.41 \pm 0.38	3.23 \pm 0.65	1.628	0.106
Type of anticoagulant application after surgery [n(%)]				
Warfarin	28(68.29)	42(55.26)	4.198	0.241
Dabigatran	6(31.71)	24(31.58)		
Apixaban	5(12.20)	8(10.53)		
Rivaroxaban	2(4.88)	2(2.63)		
Postoperative complication [n(%)]				
Ventricular hematoma	3(7.32)	2(2.63)	0.513	0.474
Left atrial esophageal fistula	1(2.44)	0(0.00)	-	0.350
Diaphragmatic paralysis	2(4.88)	1(1.32)	0.303	0.582
Pericardial effusion	2(4.88)	0(0.00)	-	0.121
LncRNA MALAT1	1.87 \pm 0.36	1.47 \pm 0.33	6.030	<0.001
miR-150-5p	0.82 \pm 0.13	0.97 \pm 0.13	-6.064	<0.001

MALAT1 能靶向 miR-532-3p 上调低密度脂蛋白受体, 促进心力衰竭大鼠心肌炎症、氧化应激和凋亡,加重心肌损伤。这些研究表明 LncRNA MALAT1 在心肌损伤中发挥重要作用。近年来 LncRNA MALAT1 已被认为是多种心血管疾病的生物标记物,如心肌梗死、心力衰竭等^[18,19]。更重要的是,高 LncRNA

MALAT1 表达影响心律失常大鼠的心肌电生理^[6]。因此推测血清 LncRNA MALAT1 可能与 AF 患者 RFCA 复发有关。本研究表明,AF 患者血清 LncRNA MALAT1 表达上调,是 RFCA 后复发的独立危险因素,说明血清 LncRNA MALAT1 高表达会增加 AF 患者 RFCA 后复发风险。其机制可能与

表 3 多因素 Logistic 回归分析影响 AF 患者 RFCA 后复发的因素

Table 3 Multivariate Logistic regression analysis of the factors affecting the recurrence of AF patients after RFCA

Variable	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
Increased age	0.067	0.035	3.712	0.054	1.070	0.999~1.146
Prolonged course of disease	0.657	0.247	7.085	0.008	1.929	1.189~3.128
Persistent AF	1.392	0.579	5.782	0.016	4.025	1.294~12.520
Increased CHA2DS2-VASc score	1.334	0.444	9.019	0.003	3.796	1.589~9.064
Increased LAD	0.078	0.105	0.554	0.457	1.081	0.881~1.327
Increased LVEF	-0.102	0.084	1.486	0.223	0.903	0.765~1.064
Increased LncRNA MALAT1	0.093	0.030	9.536	0.002	1.097	1.034~1.164
Increased miR-150-5p	-0.231	0.076	9.239	0.002	0.794	0.684~0.921

表 4 血清 LncRNA MALAT1、miR-150-5p 表达对 AF 患者 RFCA 后复发的预测价值

Table 4 Predictive value of serum LncRNA MALAT1 and miR-150-5p expression on recurrence in AF patients after RFCA

Indexs	AUC	95%CI	Best cut-off value	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Maximum Joden Index
LncRNA MALAT1	0.785	0.699~0.856	1.50	90.24	53.95	0.442
miR-150-5p	0.786	0.701~0.856	0.86	60.98	78.95	0.399
Combination	0.893	0.822~0.942	-	90.24	72.37	0.626

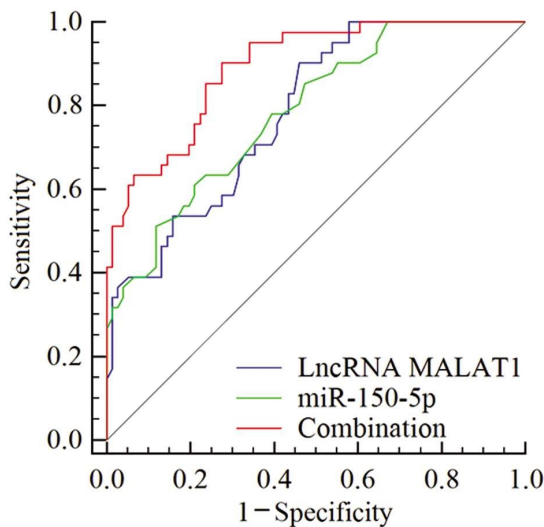


图 2 血清 LncRNA MALAT1、miR-150-5p 表达预测 AF 患者 RFCA 后复发的 ROC 曲线

Fig.2 ROC curve of serum LncRNA MALAT1 and miR-150-5p expression in predicting recurrence in AF patients after RFCA

LncRNA MALAT1 能抑制瞬时外向钾电流有关。瞬时外向钾电流是心肌细胞复极化的重要钾通道,对维持心肌细胞动作电位复极化至关重要,瞬时外向钾电流阻断可导致心电稳态、电活动失衡,促进 AF 发生发展^[20]。

miRNA 是长度仅 19~25 个核苷酸的非编码 RNA,能与靶 mRNA 相互作用靶基因转录后/翻译水平参与 AF 过程^[21]。miR-150-5p 是一种参与干细胞分化、胚胎发育、造血系统发生和免疫系统调控的 miRNA,据报道参与多种心血管疾病过程,如上调 miR-150-5p 能靶向下调基质金属蛋白酶 14,抑制心力衰竭大鼠心肌纤维化和心脏重构^[22]。上调 miR-150-5p 能通过抗心肌纤维化作用,促进心肌梗死小鼠心肌梗死后组织修复^[23]。

Goren 等^[24] 研究显示,心力衰竭合并 AF 患者血小板 miR-150-5p 表达较单纯心力衰竭患者降低 3.2 倍。然而关于 miR-150-5p 与 AF 患者 RFCA 后复发的关系尚未可知。本研究结果显示,AF 患者血清 miR-150-5p 表达下调,miR-150-5p 升高是 RFCA 后复发的独立保护因素,说明血清 miR-150-5p 高表达能降低 AF 患者 RFCA 后复发风险。其原因可能与 miR-150-5p 能抑制心肌纤维化有关。心肌纤维化能通过改变心房电传导和兴奋度促进 AF 发生和持续^[25]。在心力衰竭和心肌梗死中 miR-150-5p 均具有抗心肌纤维化作用^[22,23]。Shen 等^[26]细胞实验也显示,miR-150-5p 能靶向早期生长反应因子 1 抑制心肌纤维化,敲低 miR-150-5p 会导致心肌纤维化加重。因此推测原因可能是血清 miR-150-5p 表达升高能通过抗心肌纤维化作用,抑制心肌纤维化引起的心肌细胞电异常活动,改善心房电传导,进而降低 AF 患者 RFCA 后复发风险。

本研究结果还显示,LncRNA MALAT1 与 miR-150-5p 在 AF 血清中表达呈负相关,提示 LncRNA MALAT1 与 miR-150-5p 可能共同影响 AF 患者 RFCA 后复发。LncRNA MALAT1 与 miR-150-5p 的靶向关系在肝脏缺血/再灌注损伤中得到验证^[27]。但关于 LncRNA MALAT1 是否靶向 miR-150-5p 参与 AF 过程还需进一步实验证实。此外本研究还发现,病程延长、持续性 AF、CHA2DS2-VASc 评分增加会提升 AF 患者 RFCA 后复发风险,分析原因如下:病程越长的 AF 患者可能存在更严重的心脏机构损伤和心电活动异常,复发风险更高;持续性 AF 会延长 AF 持续时间,其病情较阵发性 AF 更严重,复发风险更高;CHA2DS2-VASc 评分越高提示患者血栓形成风险高,伴有更多的 AF 危险因素,复发风险更高^[10,13]。本研究 ROC 曲线显示,血清 LncRNA MALAT1、miR-150-5p 预测 AF 患者 RFCA 后复发的 AUC 为 0.785、0.786,血清 LncRNA MALAT1 联合 miR-150-5p 表达预测的 AUC 为 0.893,大于血

清 LncRNA MALAT1、miR-150-5p 单独预测。这说明检测血清 LncRNA MALAT1、miR-150-5p 有助于预测 AF 患者 RFCA 后复发,同时检测两者可以提升预测价值。

综上所述,血清 LncRNA MALAT1 高表达和 miR-150-5p 低表达与 AF 患者 RFCA 后复发密切相关,血清 LncRNA MALAT1 联合 miR-150-5p 预测 AF 患者 RFCA 后复发的价值较高。但 RFCA 后复发因素较多,本研究可能未完全纳入相关影响因素而影响结果,同时也未考察血清 LncRNA MALAT1、miR-150-5p 与 RFCA 治疗效果的关系。今后将进一步进行相关研究,以验证 LncRNA MALAT1、miR-150-5p 与 AF 患者 RFCA 后复发的关系。

参考文献(References)

- [1] 中华医学会心血管病学分会,中国生物医学工程学会心律分会.心房颤动诊断和治疗中国指南[J].中华心血管病杂志,2023,51(6):572-618.
- [2] Shi S, Tang Y, Zhao Q, et al. Prevalence and risk of atrial fibrillation in China: A national cross-sectional epidemiological study[J]. *Lancet Reg Health West Pac*, 2022, 4(23): 100439.
- [3] 蒋汝红,陶宇航,蒋晨阳.心房颤动导管消融治疗[J].中国实用内科杂志,2023,43(2):102-105,117.
- [4] 中国研究型医院协会,中国医师协会房颤专家委员会.心房颤动外科治疗中国专家共识2020版[J].中华胸心血管外科杂志,2021,37(3):129-144.
- [5] 李艳伟,崔巍,李玉强,等. lncRNA GAS5 与 JAK1/STAT3 信号通路对大鼠心肌细胞缺氧损伤影响[J].锦州医科大学学报,2022,43(4):26-32.
- [6] Zhu P, Yang M, Ren H, et al. Long noncoding RNA MALAT1 downregulates cardiac transient outward potassium current by regulating miR-200c/HMGB1 pathway[J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(12): 10239-10249.
- [7] da Silva AMG, de Araújo JNG, de Oliveira KM, et al. Circulating miRNAs in acute new-onset atrial fibrillation and their target mRNA network[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2018, 29(8): 1159-1166.
- [8] 中华医学会,中华医学会杂志社,中华医学会全科医学分会,等.心房颤动基层诊疗指南(2019年)[J].中华全科医师杂志,2020,19(6):465-473.
- [9] 中国生物医学工程学会心脏起搏与电生理分会,中华医学会心电生理和起搏分会.射频导管消融治疗快速心律失常指南(修订版)[J].中国心脏起搏与心电生理杂志,2002,16(2):81-95.
- [10] 赵翌,赵春慧,宋凌慧,等.血浆 ATF4、vWF 水平对持续性心房颤动患者射频消融术后复发的预测效能[J].疑难病杂志,2022,21(7):694-699.
- [11] 华伟,刘曦.2021年美国心律学会年会心律失常领域最新临床试验进展[J].中华心律失常学杂志,2021,25(5):457-460.
- [12] Schwennesen HT, Andrade JG, Wood KA, et al. Ablation to reduce atrial fibrillation burden and improve outcomes: JACC review topic of the week[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2023, 82(10): 1039-1050.
- [13] 吕海玉,林慧君,黎檀香,等.血清脑钠肽、超敏 C 反应蛋白、可溶性 ST2 对阵发性心房颤动患者射频消融术后复发的预测价值研究[J].现代生物医学进展,2023,23(3):524-528.
- [14] 韩翠敏,梅佳慧,王勋,等.长链非编码 RNA 在心房颤动中作用机制的研究进展[J].中国临床实用医学,2022,13(4):66-69.
- [15] 李悄,李国政,张博,等.长链非编码 RNA MALAT1 在肿瘤诊治中的研究进展[J].实用医学杂志,2021,37(16):2164-2167.
- [16] Chen Y, Li S, Zhang Y, et al. The lncRNA Malat1 regulates microvascular function after myocardial infarction in mice via miR-26b-5p/Mfn1 axis-mediated mitochondrial dynamics [J]. *Redox Biol*, 2021, 5(41): 101910.
- [17] Zhao P, Wang Y, Zhang L, et al. Mechanism of long non-coding RNA metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1 in lipid metabolism and inflammation in heart failure [J]. *Int J Mol Med*, 2021, 47(3): 5.
- [18] 王星,胡亚红.急性心肌梗死患者血清 lncRNA MALAT1 水平与心肌损伤标志物、凝血功能指标的相关性研究[J].医学临床研究,2022,39(4):553-556.
- [19] 王新庄,孟建涛.慢性心力衰竭患者血清 lncRNA MALAT1 的表达水平及其临床意义[J].现代检验医学杂志,2022,37(1):141-144.
- [20] 汪艳丽,李洪,刘金凤,等.瞬时外向钾电流及通道异常致心力衰竭心律失常的研究进展[J].中华老年多器官疾病杂志,2021,20(11):859-861.
- [21] 汪尊冬.微小 RNA 在心房颤动中的研究进展[J].重庆医学,2022,51(10):1783-1787,1793.
- [22] Gu Y, Zhang S, Chen X, et al. LongShengZhi alleviated cardiac remodeling via upregulation microRNA-150-5p with matrix metalloproteinase 14 as the target [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 6(291): 115156.
- [23] Madonna R, Pieragostino D, Rossi C, et al. Transplantation of telomerase/myocardin-co-expressing mesenchymal cells in the mouse promotes myocardial revascularization and tissue repair [J]. *Vascul Pharmacol*, 2020, 12(135): 106807.
- [24] Goren Y, Meiri E, Hogan C, et al. Relation of reduced expression of MiR-150 in platelets to atrial fibrillation in patients with chronic systolic heart failure[J]. *Am J Cardiol*, 2014, 113(6): 976-981.
- [25] 中华医学会心电生理和起搏分会,中国医师协会心律学专业委员会,中国房颤中心联盟心房颤动防治专家工作委员会.心房颤动:目前的认识和治疗建议(2021)[J].中华心律失常学杂志,2022,26(1):15-88.
- [26] Shen J, Xing W, Gong F, et al. MiR-150-5p retards the progression of myocardial fibrosis by targeting EGR1 [J]. *Cell Cycle*, 2019, 18(12): 1335-1348.
- [27] Sun Q, Gong J, Gong X, et al. Long non-coding RNA MALAT1 aggravated liver ischemia-reperfusion injury via targeting miR-150-5p/AZIN1[J]. *Bioengineered*, 2022, 13(5): 13422-13436.