

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.36.013

有氧运动训练前后循环血液中 microRNA-146a 和 222 的动态变化及其对心血管功能的调节作用

曲振琳¹, 李萌², 刘凯³

(1. 山东外贸职业学院基础教学部, 山东青岛 266100; 2. 山东省青岛市第八人民医院心内科 266000; 3. 山东省青岛市市立医院运动医学康复中心 266000)

[摘要] **目的** 探讨有氧运动训练对运动员循环血液中特异微小 RNAs(miRNAs)的影响,研究关键 miRNA 在心血管对运动适应过程中的调节作用。**方法** 选取 10 名大学新生作为研究对象进行为期 8 周有氧运动训练,另外在有氧运动训练前后研究对象分别进行一次急性力竭运动。在训练前后的急性力竭运动中测定研究对象心血管功能相关指标,同时测定研究对象训练前后静息状态及急性力竭运动后循环血液中 miR-133a,miR-21,miR-146a,miR-199a,miR-15a 和 miR-222 6 个心血管功能相关的 miRNA 的水平。**结果** 有氧运动训练后,研究对象静息状态 miR-146a,miR-222,miR-21,miR-15a 和 miR-199a 水平均显著高于训练前($P<0.05$);与有氧运动训练前后的静息状态相比,急性力竭运动使 miR-146a 和 miR-222 显著升高($P<0.05$);有氧运动训练前,急性力竭运动使 miR-21 和 miR-15a 显著升高($P<0.05$),但是有氧运动训练后急性力竭运动与静息状态的 miR-21 和 miR-15a 水平差异无统计学意义($P>0.05$);训练前后静息状态和急性力竭运动中研究对象 miR-133a 水平差异无统计学意义($P>0.05$)。进一步线性相关分析发现研究对象血浆中 miR-146a 表达量与 $VO_{2\max}$ 水平呈正相关($r=0.842, P<0.01$),miR-222 表达改变量与 EF 改变量呈正相关($r=0.920, P<0.01$)。**结论** 运动员循环血液中动态变化的 miRNAs 可以作为反映训练效果的标志物,miR-146a 和 miR-222 在机体有氧运动训练的心血管功能适应起着生理调节介质的作用。

[关键词] 有氧运动;心血管;微 RNAs**[中图分类号]** R54**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2016)36-5081-04

Dynamic change of microRNA-146a and 222 in blood circulation before and after aerobic exercise and its regulation role to cardiovascular function

Qu Zhenlin¹, Li Meng², Liu Kai³

(1. Department of Basic Education, Shandong Foreign Trade Vocational College, Qingdao, Shandong 266100, China; 2. Department of Cardiology, the Eighth People's Hospital of Qingdao City, Qingdao, Shandong 266000, China; 3. Sports Medicine and Rehabilitation Center, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao, Shandong 266000, China)

[Abstract] **Objective** To explore the effects of aerobic exercise training on the circulating miRNAs and their roles in cardiovascular adaption induced by aerobic exercise training. **Methods** Ten freshmen were enrolled. All subjects performed an 8 weeks swimming training. $VO_{2\max}$ and cardiovascular function were measured in acute exhaustive before and after the aerobic endurance training. The key circulating miRNAs (miR-133a, miR-21, miR-146a, miR-199a, miR-15a and miR-222) were measured at rest and immediately following acute exhaustive exercise in competitive male freshmen before and after the aerobic training. **Results** Distinct patterns of c-miRNA response to exercise were observed and adhere to 4 major profiles; after aerobic exercise training, the levels of miR-146a, miR-222, miR-21, miR-15a and miR-199a at rest were significant higher than before training ($P<0.05$). The levels of miR-146a and miR-222 were up-regulated by acute exercise before and after aerobic exercise training ($P<0.05$). Before the aerobic training, acute exhaustive exercise increased miR-21 and miR-15a significantly ($P<0.05$), however, there was no difference between the miR-21 and miR-15a levels in acute exhaustive exercise and resting state after aerobic exercise training ($P>0.05$). There was no difference in the level of miR-133a between resting state and acute exhaustive exercise before and after training ($P>0.05$). Further linear correlation analysis showed that the miR-146a expression in plasma was significantly positively correlated with $VO_{2\max}$ level ($r=0.842, P<0.01$), the change of miR-222 expression in plasma before and after training was significantly positively correlated with EF ($r=0.920, P<0.01$). **Conclusion** MiRNAs can be used as a marker to reflect the effect of training, miR-146a and miR-222 play a role in physiological regulation of the cardiovascular function of aerobic exercise training in the body.

[Key words] aerobic exercise; cardiovascular; microRNAs

长期有氧运动训练会使运动员心血管系统发生适应性改变,包括心肌细胞线粒体合成增多、心肌细胞重构及心肌血管增生^[1-3]。运动员训练过程中心血管的适应程度直接影响着训练的效果及能力的发挥。因此,改善和提高训练过程中运动员的心血管适应效果是运动医学专家关注的的关键问题。虽然很

多研究已经阐述了长期有氧运动训练对机体运动能力及身体健康的作用,但是造成这种适应改变的深层次细胞和分子机制还尚不明朗。

微小核糖核酸(miRNA)虽然只占人类基因总数的2%,却调控着人类30%以上的基因表达^[4-5]。至今,研究者在各物

种中发现了 7 597 种 miRNA,其中,在人体中发现并已经通过实验研究证实的就有 692 种^[6]。对 miRNA 的发现使研究者们对基因表达调控有了全新的认识,目前已是生物科学领域颇受关注的焦点。近来,研究者在运动医学领域发现微小 RNAs (microRNAs, miRNAs)在运动员对训练的适应过程中起着非常重要的细胞内固有调节作用,包括血管增生、炎症反应、线粒体代谢、心肌和骨骼肌收缩、组织细胞肥大等等^[7-9]。Zhang 等^[7]研究认为循环血液中 miRNAs 在心血管疾病的发生和发展中起着重要的作用,同时某些 miRNAs 还可以作为预测心血管疾病的标志物和治疗的靶位点。Cheng 等^[10]发现运动可以使机体各组织和器官细胞缺血、缺氧产生应激,细胞应激可以诱导特异性 miRNA 的表达,这些 miRNA 可以被释放到血液循环中并随着血液循环到达靶器官,通过对靶基因的调控来影响机体对运动的适应。

本研究在前人研究的基础上猜测长期有规律的有氧运动可以诱导机体产生特异表达的 miRNA,它们通过对靶器官的调节作用影响机体心血管功能。由此,首先通过阅读相关参考文献筛选出 6 个候选基因,它们是心肌和骨骼肌收缩相关的 miR-133a^[11]和 miR-21^[12],细胞缺氧适应相关的 miR-146a^[13]和 miR-15a^[6],血管生成相关的 miR-199a^[14]和 miR-222^[6]作为候选分析 miRNAs,再用实时定量的 PCR 来测定机体在不同有氧运动训练前后它们的表达量。最后通过 miRNA 与心血管功能指标表达的相关分析,找出有氧运动训练后反映机体心血管适应能力的标志物,同时为研究机体对有氧运动训练适应的分子机制提供新的思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料

研究对象为某大学 2013 年 9 月刚入学的非运动专业的男性新生,汉族。试验开始前排除以前有长期有氧运动训练史、有生活环境而导致的长期耐力性活动史、有家族性心肺疾病史及近期有服用合成类固醇代谢药物者,并无吸烟史、高血压且已熟练掌握蛙泳技术,可以能够进行长时间的有氧运动。共招收 15 名受试者参加,因试验的周期较长(持续 8 周),直至试验结束后,实际完成人数为 10 名。研究对象的年龄(19.3±0.5)岁,身高(174.3±7.8)cm,体质量(69.4±3.3)kg,在试验期间,研究对象未患任何疾病,没有进行其他任何大强度、大运动量的训练。本研究得到青岛大学附属医院伦理委员会的批准,受试者在试验前已得知本次研究的目的及内容,并且是自愿参加。

1.2 方法

1.2.1 有氧运动训练方案

有氧训练方案根据刘佳^[15]、高欢^[16]的训练研究方法适当调整进行。有氧运动持续时间为 10 周,其中有包括适应性训练 2 周和 8 周有氧运动训练。研究对象首先要通过严格的身体机能、泳姿与游泳水平等项目的筛选,检测合格者进入每周 3 次、共 2 周的适应性训练。由本次试验的负责人向受试者讲解自我控制运动强度、心率的测量、动作划频等与试验相关的问题并指导参与者尽快熟练掌握。研究对象要在训练前后的静息状态及随后的急性力竭运动后立即抽取 4 mL 静脉血,使用 EDTA 进行抗凝,将各装取血液样本的试管在 4 ℃、2 000 g 转速下离心 10 min,分离试管上层的血浆于-80 ℃的冰箱里保存备用。所有参与者除了每次训练课必要的准备和整理活动之外,水中的有效锻炼量为 1 200 m,运动强度为 60%~70%心率储备(HRR),每次训练课前对研究对象进行安静时血压与心率的测量,以监测研究对象机体状态情况。研究对象除了这项运动训练,不再安排进行

其他的运动训练。

1.2.2 生理学指标的测定

1.2.2.1 一般生理指标的测定

受试者身高、体质量、动脉血压、静脉血压和心率在训练前后各测定一次,具体标准参照中国国民体质测量标准要求实施,两次测试时的条件基本一致,并且由同一运动人体科学专业的研究生完成。

1.2.2.2 最大耗氧量(VO_{2max})和心血管功能指标的测定

有氧运动训练前后各进行一次急性力竭运动,同时在运动中测定研究对象 VO_{2max} 及相应的心肺功能指标,其具体方法简要叙述如下:(1)调整跑台(Quasar 专业级运动跑台,德国)坡度为 0,让所有受试者空腹在跑台上试跑 5 min,以适应跑台的运动方式;(2)正式试验时,采用递增运动负荷的方式,0~1 min,跑台坡度保持为 0,速度逐渐增加至 7.5 km/h,受试者由自然散步逐步变为跑步,保持 2 min;(3)从第 3 分钟开始,跑台速度增至 10.0 km/h,坡度仍为 0,保持 2 min;(4)从第 5 分钟开始,跑台速度增至 12.0 km/h,此速度为适宜的极限下负荷速度,坡度还为 0,保持 5 min;(5)从第 10 分钟开始,跑台速度增至 12.5 km/h,同时跑台坡度增加 2%;(6)从第 11 分钟往后,跑台坡度每分钟递增 2%,并且速度每分钟递增 0.5 km/h,直至受试者精疲力竭无法再坚持下去^[17]。在此过程中分别使用气体代谢分析系统(Moxus,美国)测定摄氧量绝对值(VO_2)、通气阈(VE),使用超声心动图仪(ALOKA,型号:SSC-290,中日合资)测定最大心率(HR_{max})、心脏最大每搏输出量(SV_{max})、心脏最大输出量(CO_{max})、心脏最大射血分数(EF_{max})和心脏最短射血时间(ET_{min})。在急性力竭试验中,当连续两次吸氧量变化在 5%或在 150 mL/min 或 2 mL·kg⁻¹·min⁻¹以下,呼吸商接近 1.1,受试者筋疲力尽再也无法跟上跑台速度时的 VO_2 即定义为 VO_{2max} 。

1.2.3 实时定量 PCR 检测候选 miRNA 的表达量

选用 6 个候选 miRNA,分别为 miR-133a、miR-21、miR-146a、miR-199a、miR-15a 和 miR-222。每个研究对象不同时间点的血浆样品是用血浆提取总 RNA,因为血浆是保存在-80 ℃中,因此在提取前应该首先在 37 ℃的温度下解冻,随后采用 TRIzol 试剂(产品编号:R0016,碧云天生物技术有限公司)说明书的步骤,提取出血浆中的总 RNA^[18-24]。应用紫外分光光度计测定总 RNA 的吸光度 A_{260} 值和 A_{280} 值,用 A_{260} 值计算总 RNA 浓度,计算 A_{260}/A_{280} 值检测提取的总 RNA 的纯度;最后用琼脂糖凝胶电泳进一步检测 RNA 质量。

接下来以每个样本血浆总 RNA 2 μg 作为初始模板,按照说明书配制总反应体系 20 μL,应用第一链 cDNA 合成试剂盒(60906-10 型,上海科兴生物科技有限公司)在核酸扩增仪(ABI9700 型,上海智岩科学仪器有限公司)进行逆转录合成 cDNA。随后取 1 μL 上述合成的 cDNA 为模板,以 U6 作为内参,每个检测样本做 3 个复孔,在实时荧光定量 PCR 系统(7900HT Fast,美国 ABI 公司)进行实时定量 PCR,具体步骤严格按照说明书进行。试验中所用引物均由美国 ABI 公司合成。采用 2^{-ΔΔCT} 法计算样品中 miRNA 的相对含量(倍数),CT 代表 PCR 反应检测到的荧光强度值显著大于背景值的循环数,ΔC_i 代表样本 C_i 值减去同一种样本内参基因 C_i 所得的差值,ΔΔC_i 代表上述试验样本 ΔC_i 减去对照样本 ΔC_i 的差值。

1.3 统计学处理

所有数据采用处理应用 SPSS16.0 软件统计包完成。研究对象的基本特征、生理指标以及血浆中 miRNA 表达量以 $\bar{x} \pm s$ 表示。训练前后各生理指标先用 K-S 方法检测是否符合正态分布,若数据符合正态分布,则训练前后各

生理指标采用配对样本 *t* 检验;若数据不符合正态分布则采用非参数 Wilcoxon's 配对检验。训练前后不同状态下各 miRNA 的多重比较采用重复测量资料方差分析。采用相关性检验 miRNA 及其改变量与各生理指标的关系。所有的统计学检验均为双侧概率检验, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 研究对象的基本情况 有氧运动训练前后,研究对象 BMI 和动脉血压方面差异无统计学意义 (*P* > 0.05); 有氧运动训练后研究对象安静状态下静脉血压和心率(HR)均低于训练前,其中静脉血压下降了 10.4%, HR 下降了 11.9%, 差异均有统计学意义 (*P* < 0.05)。见表 1。

表 1 研究对象有氧运动训练前后的基本情况 ($\bar{x} \pm s$)

变量	训练前	训练后	<i>t</i>	<i>P</i>
体质量(kg)	69.4 ± 3.3	68.1 ± 3.6	0.842	0.422
BMI(kg/m ²)	23.4 ± 0.8	23.1 ± 0.9	0.789	0.450
动脉血压(mm Hg)	118.5 ± 7.4	116.8 ± 8.1	0.490	0.636
静脉血压(mm Hg)	69.3 ± 4.7	62.1 ± 4.3	3.574	0.006
HR(b/min)	72.4 ± 7.1	63.8 ± 7.5	2.633	0.027

2.2 有氧运动训练前后研究对象心血管功能状况 训练前后研究对象 VE、HR_{max}、CO_{max} 和 ET_{min} 差异无统计学意义 (*P* > 0.05); 训练后研究对象 VO_{2 max}、SV_{max} 和 EF_{max} 均高于训练前, 差异均有统计学意义 (*P* < 0.05)。最大摄氧量的相对值训练前后分别为 52.07 ± 12.31、60.76 ± 11.89, 差异无统计学意义 (*P* = 0.126)。见表 2。

表 2 研究对象有氧运动训练前后急性力竭运动过程中心肺功能指标水平 ($\bar{x} \pm s$)

变量	训练前	训练后	<i>t</i>	<i>P</i>
VO _{2 max}	3 614.00 ± 317.00	4 138.00 ± 349.00	-3.515	0.007
VE	85.6 ± 10.8	92.30 ± 11.10	-1.368	0.204
HR _{max} (b/min)	192.00 ± 14.00	188.00 ± 13.00	0.662	0.525
SV _{max} (mL/b)	90.40 ± 15.30	105.50 ± 14.70	-2.351	0.043
CO _{max} (mL/min)	7.60 ± 1.20	8.40 ± 1.50	-1.317	0.220
EF _{max} (%)	84.34 ± 3.12	95.56 ± 4.56	-6.422	<0.01
ET _{min} (s)	0.87 ± 0.17	0.83 ± 0.15	0.558	0.590

2.3 有氧运动训练前后研究对象循环血液中 miRNA 动态变化情况 有氧运动训练前,研究对象急性力竭运动后循环血液中 miR-146a、miR-222、miR-21 和 miR-15a 表达水平与静息状态相比差异均有统计学意义 (*P* < 0.05), 而 miR-199a 和 miR-133a 差异均无统计学意义 (*P* > 0.05)。在有氧运动训练后,研究对象静息状态下,循环血液中 miR-146a、miR-222、miR-21、miR-15a 和 miR-199a 表达水平均高于训练前 (*P* < 0.05), 同时与训练前急性力竭运动后水平相当。miR-133a 在训练前后静息状态下差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。有氧运动训练后,研究对象进行急性力竭运动发现循环血液中 miR-146a、miR-222 表达水平均显著高于训练前后静息状态 (*P* < 0.05); miR-21、miR-15a 和 miR-199a 表达水平均显著高于训练前静息状态 (*P* < 0.05), 但是与训练后静息状态比较差异无统计学意义 (*P* > 0.05); miR-133a 与训练前静息状态比较差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。见表 3。

表 3 有氧运动训练前后研究者循环血液中 miRNA 水平 ($\bar{x} \pm s$)

miRNA	训练前		训练后	
	静息	力竭运动后	静息	力竭运动后
miR-146a	9.72 ± 1.34	22.37 ± 4.92	20.46 ± 4.38	50.54 ± 10.37
miR-222	10.37 ± 1.62	17.63 ± 2.35	18.42 ± 2.96	37.33 ± 8.42
miR-21	46.72 ± 12.35	88.77 ± 25.43	86.41 ± 27.12	91.37 ± 28.65
miR-15a	9.43 ± 1.54	30.18 ± 8.91	31.56 ± 10.23	33.21 ± 11.45
miR-199a	47.28 ± 12.91	49.37 ± 15.67	146.57 ± 38.45	139.65 ± 36.81
miR-133a	2.49 ± 1.12	1.38 ± 2.31	1.98 ± 2.01	2.69 ± 2.45

2.4 研究对象循环血液中 miRNA 与心血管功能指标的相关关系 结果发现,研究对象血浆中 miR-146a 表达量与其 VO_{2 max} 水平呈正相关 (*P* < 0.01), miR-222 表达改变量与 EF 改变量呈正相关 (*P* < 0.01)。见图 1、2。

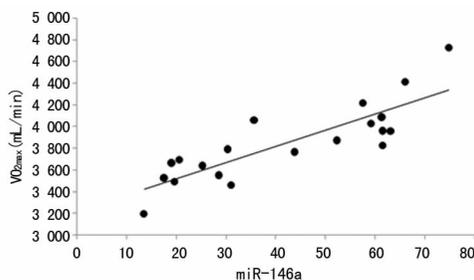


图 1 训练前后循环血液中 miR-146a 水平与 VO_{2 max} 的相关关系

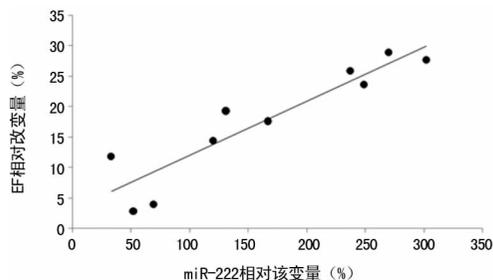


图 2 训练前后循环血液中 miR-222 改变量与 EF 改变量的相关关系

3 讨 论

本研究探讨了有氧运动训练对运动员循环血液中特异 miRNAs 的影响,以及关键 miRNA 在心血管对运动适应过程中的调节作用。结果发现运动员循环血液中动态变化的 miRNAs 可以作为反映训练效果的标志物, miR-146a 和 miR-222 在机体有氧运动训练的心血管功能适应起着生理调节介质的作用。

Safdar 等^[25]在大鼠中研究发现 miRNAs 通过基因转录后调节作用参与了大鼠耐力训练中的骨骼肌适应。Nielsen 等^[26]在 10 名年轻健康男性中研究发现在 12 周耐力训练前急性运动会导致 miR-133a 和 miR-1 表达增加,但是 12 周耐力训练后研究者再进行急性运动,上述肌肉特异性 miRNAs 并没有发生变化。Davidsen 等^[8]发现抗阻训练会导致特异 miRNAs 在肌肉组织中富集从而使肌肉组织增生肥大。然而迄今为止,在有氧运动训练中探讨运动员循环血液中的 miRNAs

的调节作用和功能的研究很少。本研究发现运动会导致机体循环血液中 miRNAs 表达量发生变化,并且这种变化不仅与单次急性力竭运动有关,还和长期有氧运动训练有关联。

本研究中选择心肌和骨骼肌收缩相关的 miR-133a 和 miR-21,细胞缺氧适应相关的 miR-146a 和 miR-15a,血管生成相关的 miR-199a 和 miR-222 作为候选分析 miRNAs,并且检测了它们在循环血液中的表达量。miR-133a 表达量均较低,为低表达水平 miRNAs;miR-15a、miR-146a 和 miR-222 表达量均较高,为中等表达水平 miRNAs;miR-21、miR-199a 表达量最高,为高表达水平 miRNAs。这与 Mitchell 等^[27]在健康非运动员人群中检测到的范围是一致的,同时与 Fichtlscherer 等^[28]在冠心病队列人群中检测的范围也在人群正常变异范围内一致。这就保证了笔者检测方法的正确性,为接下来分析不同时间点下相关 miRNAs 的动态变化打下了基础,虽然可能具有种族差异,但是仅在本研究数据反映来看,是非常一致的,这只是从一个侧面上支持与反映笔者本次的研究检测是正确的。研究中发现急性力竭运动使运动员循环血液中 miR-146a 和 miR-222 表达量显著增加,这可能是由于急性力竭运动使机体骨骼肌和心肌细胞缺氧产生应激,从而诱导机体骨骼肌或心肌细胞产生大量 miR-146a,miR-146a 可以通过结合到靶基因肿瘤坏死因子受体相关蛋白 6 (TRAF6) 和白细胞介素-1 受体相关激酶 1 (IRAK1) 上抑制相关炎性蛋白的表达,从而发挥抗细胞缺氧造成的炎性反应^[24];同时,会降低细胞周期调节蛋白基因的表达,从而在促进机体血管生成中发挥重要作用^[29]。本研究还发现,研究对象血浆中 miR-146a 表达量与其 $VO_2\text{max}$ 水平显著正相关,这可能是由于受试者循环血液中 miR-146a 水平越高者更容易耐受运动造成细胞缺氧,同时促进机体产生适应性变化更大程度的携带氧。训练前后血浆中 miR-222 表达改变量与 EF 改变量显著正相关,这可能是由于 miR-222 在机体内起着促进血管增生的作用^[29]。有氧运动训练后 miR-222 产生越多者,其越能促进心肌组织中血管增生,从而使心肌细胞获得足够的氧气和能量,这样心肌细胞在运动中收缩得更有力,因此 EF 也就越大。

通过检测有氧运动训练前后运动员静息和急性力竭状态下循环血液中 miRNAs 表达水平,笔者发现:运动员循环血液中 miRNAs 在生理应激和运动适应过程中呈现不同的表达水平。因此,运动员循环血液中动态变化的 miRNAs 可以作为反映运动适应和应激的标志物。miR-146a 和 miR-222 在机体有氧运动训练的心血管功能适应起着生理调节介质的作用。这项研究结果为使运动员的心血管系统更好地适应高强度有氧运动训练及保护运动员免受急性运动损伤提供了新的思路 and 方向。

参考文献

- [1] Uhlemann M, Möbiuswinkler S, Fikenzer S, et al. Circulating microRNA-126 increases after different forms of endurance exercise in healthy adults [J]. *Euro J Prev Cardiol*, 2014, 21(4): 484-491.
- [2] Kim KH, Kim YJ, Ohn JH, et al. Long-term effects of sildenafil in a rat model of chronic mitral regurgitation; benefits of ventricular remodeling and exercise capacity [J]. *Circulation*, 2012, 125(11): 1390-1401.
- [3] Olver TD, Ferguson BS, Laughlin MH. Molecular mechanisms for exercise training-induced changes in vascular

structure and function; skeletal muscle, cardiac muscle, and the brain[J]. *Prog Mol Biol Tran Sci*, 2015, 135: 227-257.

- [4] Ha M, Kim VN. Regulation of MicroRNA Biogenesis [J]. *Nature Rev Mol Cell Biol*, 2014, 15(8): 509-524.
- [5] Yates LA, Norbury CJ, Gilbert RJC. The long and short of microRNA [J]. *Cell*, 2013, 153(3): 516-519.
- [6] 田迎. 血清及体液中微小核糖核酸的检测,表达及临床意义分析[D]. 南京:南京师范大学,2009.
- [7] Zhang C. MicroRNAs in vascular biology and vascular disease [J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2010, 3(3): 235-240.
- [8] Davidsen PK, Gallagher IJ, Hartman JW, et al. High responders to resistance exercise training demonstrate differential regulation of skeletal muscle microRNA expression [J]. *J Appl Physiol*, 2011, 110(2): 309-317.
- [9] Williams AH, Liu N, Van Rooij E, et al. MicroRNA control of muscle development and disease [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2009, 21(3): 461-469.
- [10] Cheng Y, Zhu P, Yang J, et al. Ischaemic preconditioning-regulated miR-21 protects heart against ischaemia/reperfusion injury via anti-apoptosis through its target PDCD4 [J]. *Cardiovasc Res*, 2010, 87(3): 431-439.
- [11] 陆永光,李浪. 微小核糖核酸与冠心病关系的研究进展 [J]. *中国循环杂志*, 2010, 25(6): 484-486.
- [12] 钟建利,杨巍. 微小分子核糖核酸与动脉粥样硬化发生发展的关系 [J]. *心血管病学进展*, 2012, 33(1): 70-73.
- [13] 熊玮,董少红,袁建辉,等. 微小 RNA-146a 影响血管平滑肌细胞增殖和凋亡的机制 [J]. *中国组织工程研究*, 2012, 16(20): 3715-3719.
- [14] 许旭东,宋晓伟,荆清,等. 微小 RNA-199 a 对大鼠心肌肥厚的影响 [J]. *中华心血管病杂志*, 2011, 39(5): 446-450.
- [15] 刘佳. 游泳运动后血压反应及有氧运动的影响效果研究 [D]. 北京:北京体育大学,2011.
- [16] 高欢. 汉族优秀游泳运动员 VDR 基因 SNP 与有氧运动能力的关联研究 [D]. 上海:华东师范大学,2007.
- [17] 席翼,张得保,王国军,等. 跑节省化评价有氧耐力及其训练效果实验研究 [J]. *中国运动医学杂志*, 2008, 27(1): 15-19.
- [18] Carè A, Catalucci D, Felicetti F, et al. MicroRNA-133 controls cardiac hypertrophy [J]. *Nat Med*, 2007, 13(5): 613-618.
- [19] Dews M, Homayouni A, Yu D, et al. Augmentation of tumor angiogenesis by a Myc-activated microRNA cluster [J]. *Nat Genet*, 2006, 38(9): 1060-1065.
- [20] 王忠波,吴燕红,周琪,等. 温泉游泳训练对飞行员心脏功能和大脑中动脉血流动力学指标的影响 [J]. *中国疗养医学*, 2010, 19(8): 673-676.
- [21] Polisenio L, Tuccoli A, Mariani L, et al. MicroRNAs modulate the angiogenic properties of HUVECs [J]. *Blood*, 2006, 108(9): 3068-3071.
- [22] Eulalio A, Mano M, Dal Ferro M, et al. Functional screening identifies miRNAs inducing cardiac(下转第 5087 页)

NP 水平与心功能级别呈正相关,故而本研究整体上具有较高的 NT-proBNP 水平。体内的 NT-proBNP 水平受肾脏功能受损^[12]和体质量等多种因素的影响,超重和肥胖的 AHF 患者的 NT-proBNP 水平相对较低^[13]。本研究中未纳入体质量和血清肌酐清除率资料,尚不能确定样本 NT-proBNP 水平是否受到患者肾功能和体质量等因素影响。同时,这种不同也提示,对于构成特征不同的心力衰竭人群,诊断所适用的截断值可能也不相同。国内外关于心力衰竭指南中,不同时间推荐使用的 NT-proBNP 截断值不同在一定程度上支持此观点^[2]。

需要指出的是,即使采用年龄相关的截断点,用 NT-proBNP 诊断 AHF 的特异度也只达到 77%,这与非 AHF 患者合并的其他因素如感染、心律失常等也可引起较明显的 NT-proBNP 水平升高有关^[6]。因此,将 NT-proBNP 用于临床实践中时,需与其他临床资料包括患者病史、体格检查及其他辅助检查的结果相结合。

参考文献

- [1] 王魏魏,姜婷,李华,等. 评价 BNP/NT-proBNP 对心力衰竭诊断价值的 Meta 分析[J]. 中国急救医学,2015,35(5):418-425.
- [2] McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 of the European society of cardiology, developed in collaboration with the heart failure association (HFA) of the ESC[J]. Eur Heart J,2012,33(14):1787-1847.
- [3] Clyde WY, Mariell J, Biykem B, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the management of heart failure[J]. Circulation,2013,128(3):e240-327.
- [4] 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]. 中国实用乡村医生杂志,2014(24):3-10.
- [5] Raymond I, Groenning BA, Hildebrandt PR, et al. The influence of age, sex and other variables on the plasma level of N-terminal pro brain natriuretic peptide in a large sample of the general population[J]. Heart,2003,89(7):745-751.
- [6] Shafiq U, Rehman, MD, James L, et al. MDNatriuretic peptide testing in clinical medicine[J]. Card Rev,2008,16(2):240-249.
- [7] Januzzi JL, Camargo CA, Anwaruddin S, et al. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study[J]. Am J Cardiol,2005,95(8):948-954.
- [8] 邵勉,姚晨玲,黄培志. 氨基端前脑钠肽在不同年龄心力衰竭中的界值选择[J]. 中华急诊医学杂志,2008,17(5):479-482.
- [9] Januzzi JL, Van Kimmenade R, Lainchbury J, et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure:an international pooled analysis of 1256 patients:the International Collaborative of NT-proBNP Study[J]. Eur Heart J,2006,27(3):330-337.
- [10] Pu DR, Chiong JR, Zhou QC. Clinical applications of N-terminal pro B-type natriuretic peptide in heart failure and other cardiovascular diseases[J]. Heart Fail Rev,2010,15(4):293-304.
- [11] Schou MO, Gustafsson F, Kjaer A, et al. Long term clinical variation of NT-proBNP in stable chronic heart failure patients[J]. Eur Heart J,2007,28(2):177-182.
- [12] Chenevier-Gobeaux C, Claessens YE, Voyer S, et al. Influence of renal function on N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in patients admitted for dyspnoea in the Emergency Department; comparison with brain natriuretic peptide (BNP)[J]. Clin Chim Acta,2005,361(1/2):167-175.
- [13] Krauser DG, Lloyd-Jones DM, Chae CU, et al. Effect of body mass index on natriuretic peptide levels in patients with acute congestive heart failure;a ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) substudy[J]. Am Heart J,2005,149(4):744-750.

(收稿日期:2016-07-22 修回日期:2016-09-16)

(上接第 5084 页)

- regeneration [J]. Nature,2012,492(7429):376-381.
- [23] Urbich C, Kuehbach A, Dimmeler S. Role of microRNAs in vascular diseases, inflammation, and angiogenesis [J]. Cardiovasc Res,2008,79(4):581-588.
- [24] Taganov KD, Boldin MP, Chang KJ, et al. NF-kappaB-dependent induction of microRNA miR-146, an inhibitor targeted to signaling proteins of innate immune responses [J]. Proc Natl Acad Sci U S A,2006,103(33):12481-12486.
- [25] Safdar A, Abadi A, Akhtar M, et al. miRNA in the regulation of skeletal muscle adaptation to acute endurance exercise in C57Bl/6J male mice [J]. PLoS One,2009,4(5):e5610.
- [26] Nielsen S, Scheele C, Yfanti C, et al. Muscle specific microRNAs are regulated by endurance exercise in human skeletal muscle [J]. J Physiol,2010,588(Pt 20):4029-4037.
- [27] Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM, et al. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection[J]. Proc Natl Acad Sci U S A,2008,105(30):10513-10518.
- [28] Fichtlscherer S, De Rosa S, Fox H, et al. Circulating microRNAs in patients with coronary artery disease[J]. Circ Res,2010,107(5):677-684.
- [29] Fan Y, Wei W, Zhou C, et al. MiR-221/222 promote human glioma cell invasion and angiogenesis by targeting TIMP2 [J]. Tumour Biol J Int Soci Oncod Biol Med,2015,36(5):3763-3773.

(收稿日期:2016-07-18 修回日期:2016-10-16)