

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.08.020

网络首发 http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20190201.1337.012.html(2019-02-01)

血清 25(OH)D<sub>3</sub>、miR-221 水平与冠状动脉病变程度、内皮功能的关系\*范迎春<sup>1</sup>,李 锋<sup>2</sup>,朱孟霞<sup>3</sup>,朱孟允<sup>4</sup>,卢静海<sup>5△</sup>

(1. 胜利油田胜利医院检验科,山东东营 257055;2. 山东省临沂市经济技术开发区人民医院检验科 276023;

3. 山东省临沂市第三人民医院血液科 276023;4. 山东省临沂市临沭县人民医院

心血管内科 276000;5. 胜利油田胜利医院心内科,山东东营 257055)

**[摘要]** **目的** 探讨血清 25-羟维生素 D<sub>3</sub>[25(OH)D<sub>3</sub>],微 RNA-221(miRNA-221)水平与冠状动脉病变程度、内皮功能的关系。**方法** 选取胜利油田胜利医院心内科收治的冠状动脉粥样硬化性心脏病(CHD)并行冠状动脉造影检查的患者 86 例作为 CHD 组,健康体检者 30 例作为对照组,根据冠状动脉病变计算 Gensini 积分,根据 Gensini 积分分为高分组 26 例,中分组 41 例,低分组 19 例,采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清 25(OH)D<sub>3</sub> 水平,通过实时荧光定量 PCR 检测血清 miR-221 水平,采用外周动脉张力技术(PAT)计算血管反应性充血指数(RHI)评价血管内皮功能,分析血清 25(OH)D<sub>3</sub>、miR-221 水平与 RHI、Gensini 积分变化间的相关性。**结果** CHD 组血清 miR-221 水平明显高于对照组( $P<0.05$ ),血清 25(OH)D<sub>3</sub>、RHI 明显低于对照组( $P<0.05$ );高分组、中分组患者血清 miR-221 水平高于低分组( $P<0.05$ ),且高分组高于中分组( $P<0.05$ );高分组、中分组患者血清 25(OH)D<sub>3</sub>、RHI 低于低分组,高分组低于中分组( $P<0.05$ );通过 Pearson 相关性分析显示,CHD 患者血清 25(OH)D<sub>3</sub>、miR-221 水平与年龄、血糖、低密度脂蛋白(LDL-C)无相关性( $P>0.05$ );25(OH)D<sub>3</sub> 与 RHI 呈显著正相关( $P<0.05$ ),与 Gensini 积分呈显著负相关( $P<0.05$ );miR-221 与 RHI 呈显著负相关( $P<0.05$ ),与 Gensini 积分呈显著正相关( $P<0.05$ );随着血清 25(OH)D<sub>3</sub> 表达降低,miR-221 表达水平呈明显升高趋势,25(OH)D<sub>3</sub> 与 miR-221 表达呈明显负相关( $P<0.05$ );Logistic 回归分析显示,年龄、miR-221 是影响冠状动脉病形成的危险因素( $P<0.05$ ),25(OH)D<sub>3</sub>、高密度脂蛋白(HDL)是影响冠状动脉病形成的保护因素( $P<0.05$ )。**结论** 25(OH)D<sub>3</sub> 是 CHD 保护因素,miR-221 是 CHD 的危险因素,与冠状动脉病变程度和 RHI 相关,血清 25(OH)D<sub>3</sub> 降低与 miR-221 升高可能是冠状动脉病变程度和血管内皮功能损伤的预测指标。

**[关键词]** 冠心病;骨化二醇;miR-221;冠状动脉疾病;内皮功能;相关性**[中图法分类号]** R541.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2019)08-1339-05The relationships analyze of serum 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> and miR-221 levels to severity of coronary artery disease and endothelial function\*FAN Yingchun<sup>1</sup>, LI Feng<sup>2</sup>, ZHU Mengxia<sup>3</sup>, ZHU Mengyun<sup>4</sup>, LU Jinghai<sup>5△</sup>

(1. Department of Clinical Laboratory, Shengli Oilfield Victory Hospital, Dongying, Shandong 257055, China; 2. Department of Cardiology, Hospital of Linyi Economic and Technological Development Zone, Linyi, Shandong 276023, China; 3. Department of Hematology, Third People's Hospital of Linyi city, Linyi, Shandong 276023, China; 4. Department of Cardiovascular Medicine, People's Hospital of Linyi county, Linyi, Shandong 276000, China; 5. Department of Cardiology, Shengli Hospital, Shengli Oilfield, Dongying, Shandong 257055, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the relationship between serum 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> [25(OH)D<sub>3</sub>], miR-221 level and severity of coronary artery disease and endothelial function. **Methods** Eighty-six cases of coronary heart disease (CHD) patients underwent coronary angiography treated in the Shengli Oilfield Victory Hospital were selected as the CHD group and 30 healthy persons as the control group, the Gensini score was calculated according to the coronary artery disease. According to Gensini score, 26 cases were divided into high score group, 41 cases were divided into the middle score group and 19 cases were divided into the low score group, Serum 25(OH)D<sub>3</sub> level was detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), and serum miR-221 level

was detected by real-time fluorescent quantitative PCR. Peripheral arterial tension (PAT) technique was used to calculate vascular reactive hyperemia index (RHI) to evaluate vascular endothelial function, and the serum 25(OH)D<sub>3</sub> and miR-221 level, RHI and Gensini scores and their correlations were compared and analyzed. **Results** Serum miR-221 level in the CHD group was significantly higher than that in the control group ( $P < 0.05$ ), serum 25(OH)D<sub>3</sub>, RHI were significantly lower than that in the control group ( $P < 0.05$ ). The serum miR-221 level of the high score group and the middle score group were higher than that of the low score group ( $P < 0.05$ ), the high score group was higher than the middle score group ( $P < 0.05$ ); the serum 25(OH)D<sub>3</sub>, RHI of the high score group and the middle score group were lower than that of the low score group, the high score group was lower than the middle score group ( $P < 0.05$ ). Pearson correlation analysis showed that serum levels of 25(OH)D<sub>3</sub> and miR-221 in CHD patients were not associated with age, blood glucose, and low density lipoprotein (LDL-C),  $P > 0.05$ , there was a significant positive correlation between serum 25(OH)D<sub>3</sub> and RHI in CHD patients ( $P < 0.05$ ), and a significant negative correlation between serum 25(OH)D<sub>3</sub> and Gensini score in CHD patients ( $P < 0.05$ ), there was a significantly negative correlation between serum miR-221 and RHI in CHD patients ( $P < 0.05$ ), and a significant positive correlation between serum miR-221 level and Gensini score in CHD patients ( $P < 0.05$ ); With the decrease of serum 25(OH)D<sub>3</sub> expression, the expression level of miR-221 showed a significant increase, there was a significant negative correlation between 25(OH)D<sub>3</sub> level and miR-221 in CHD patients ( $P < 0.05$ ). Logistic regression analysis showed that age and miR-221 were the risk factors for the formation of coronary artery disease ( $P < 0.05$ ), 25(OH)D<sub>3</sub> and high density lipoprotein (HDL) were protective factors that affecting the formation of coronary artery disease ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** 25(OH)D<sub>3</sub> is a protective factor for CHD, miR-221 is a risk factor for CHD, they are related to the severity of coronary artery disease and RHI, the decrease of serum 25(OH)D<sub>3</sub> and increase of serum miR-221 may be a predictor of severity of coronary artery disease and vascular endothelial dysfunction.

**[Key words]** coronary heart disease; calcifediol; miR-221; coronary artery disease; endothelial function; relevance

冠状动脉粥样硬化性心脏病(coronary heart disease, CHD)又名冠心病,是冠状动脉发生动脉粥样硬化,造成血管腔狭窄甚至阻塞,供血不足引起心肌缺血、缺氧或坏死的慢性炎症性疾病,是当今社会危害生命健康的主要严重疾病之一<sup>[1]</sup>。冠状动脉发生病变一般预示着 CHD 的开始,冠状动脉病变可通过冠状动脉造影术检测手段确诊,根据冠状动脉造影结果结合 Gensini 积分结果即可判定冠状动脉病变程度<sup>[2]</sup>。而血管内皮功能障碍是动脉硬化向严重心血管病终点发展的关键因素,也是 CHD 的始动因素,血管内皮功能障碍可通过外周动脉张力测定(peripheral arterial tension, PAT)技术计算反应性充血指数(reactive hyperemia index, RHI)诊断血管内皮功能障碍程度<sup>[3]</sup>。25-羟维生素 D<sub>3</sub>[25(OH)D<sub>3</sub>]是机体维生素 D 营养状况的检测指标,可直接反应机体维生素 D 是否缺乏,近年来有研究显示维生素 D 与心血管疾病的发生发展密切相关。同时越来越多的研究发现微 RNA(microRNA, miRNA)与心血管疾病密切相关,而 miR-221 在急性心肌梗死中高表达,且与心肌肥大、心律失常、心力衰竭及心肌重塑等多种心血管疾病紧密相关,在动脉粥样硬化中能抑制血管生成<sup>[4]</sup>。因此,本研究旨在探究血清 25(OH)D<sub>3</sub>、miR-221 水平与冠状动脉病变程度、内皮功能的关系。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2017 年 1 月至 2018 年 2 月胜

利油田胜利医院心内科收治的 CHD 并行冠状动脉造影检查的患者 86 例作为 CHD 组,健康体检者 30 例作为对照组。纳入标准:(1)冠状动脉造影确诊的 CHD 患者;(2)受试者自愿参与本研究,并签署知情同意书;(3)经该院伦理委员会批准。排除标准:(1)肝肾功能不全者;(2)合并感染性疾病者;(3)合并继发性高血压者;(4)合并心瓣膜疾病者;(5)合并其他器官性心脏病者;(6)合并糖尿病、脑血管及周围血管栓塞性疾病者;(7)近期有非类固醇类抗炎药或糖皮质激素类使用史者。CHD 组男 49 例,女 37 例;年龄 37~82 岁,平均(58.13±9.17)岁;冠状动脉单支病变 23 例,双支病变 19 例,多支病变 44 例。对照组男 17 例,女 13 例;年龄 35~81 岁,平均(56.73±8.91)岁。两组受试者性别、年龄等一般资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

**1.2 样本采集** 所有受试者清晨空腹抽取肘静脉血 5 mL 于乙二胺四乙酸二钾(EDTA-K<sub>2</sub>)抗凝管中,3 000 r/min 离心 5 min,分离血清于无 RNA 酶管中,置于-80 °C 冷冻保存备用。

**1.3 仪器与试剂** 25(OH)D<sub>3</sub> ELISA 试剂盒购自英国 IDS 公司,总 RNA 提取试剂盒、TaqMan miRNA 试剂盒、SYBR Green qPCR Mix 购自美国 Applied Biosystems 公司,酶标仪、实时荧光定量 RT-PCR 仪(iCycler iQ)购自美国 Bio-Rad 公司,凝胶成像分析系统购自美国 UVP 公司,内皮功能检测仪(ZX7-Endo-

pat2000)购自奥德亨医疗(中国)有限公司,全自动生化分析仪(BeckmanAU5800)购自美国 Beckman Coulter 有限公司,PCR 引物由上海生工公司合成。

1.4 检测方法

1.4.1 ELISA 检测 25(OH)D<sub>3</sub> 水平 标准品液配制;加血清样本与标准液混匀;37 °C 温箱孵育 2 h;反复 3 次洗涤液冲洗,纸上拍干;加一抗工作液 100 μL (除空白孔),混匀;37 °C 温箱孵育 1 h;洗涤液冲洗 3 次,吸水纸上拍干;每孔加入辣根过氧化物酶标记链霉亲和素工作液 100 μL;37 °C 温箱孵育 30 min;洗涤液冲洗 3 次,吸水纸上拍干;每孔加底物工作液 100 μL 混匀,避光,37 °C 温箱孵育 15 min;加终止液 100 μL;测定光密度(OD)值;45 nm 波长测定 OD 值。操作步骤严格按照说明书执行。以 OD 值为纵坐标,标准品为横坐标绘制标准曲线,根据 OD 值计算出相应血清 25(OH)D<sub>3</sub> 水平。

1.4.2 实时荧光定量 PCR (quantitative Real-time PCR, qRT-PCR) 检测血清 miR-221 水平 (1) 总 RNA 提取:将血清加入无 RNA 酶离心管中,加裂解液,充分混匀裂解,提取步骤按照试剂盒说明书操作,分光光度计测浓度及纯度,RNA 纯度高,无降解、无 DNA 污染即可用于 cDNA 合成。(2) 反转录合成 cDNA:反应体系为 RNA 模板 2.0 μL, RT 引物 2.0 μL, 5 × RT Buffer 5.0 μL, dNTP 2.0 μL, 40 U/μL RNase Inhibitor 0.5 μL, 20 U/μL RT 酶 0.5 μL, dd H<sub>2</sub>O 24.0 μL。参照反转录试剂盒步骤将 RNA 逆转成 cDNA。(3) qRT-PCR 检测:以 U6 做内参基因,以反转录合成 cDNA 为模板,反应体系:2 × SYBR Green qPCR Mix 10 μL, 正反向引物各 1 μL, cDNA 1 μL, 焦碳酸二乙酯 (DEPC) 水 7 μL, 反应总体积 20 μL, 每个目的基因做 3 个重复, 反应条件:94 °C, 5 min; 94 °C 30 min, 59 °C 30 s, 72 °C, 10 min, 30 个循环。启动 iCycler iQ qRT-PCR 仪进行 PCR 扩增,引物序列见表 1。

表 1 qRT-PCR 扩增引物序列

基因	方向	引物序列(5'-3')	产物大小 (bp)
miR-221	正向	GGGATGAACCTGGCATACAA	86
	反向	CTACCTGGAAACATGTTCTC	
U6	正向	CTCGCTTCGGCAGCACA	107
	反向	AACGCTTCACGAATTTGCGT	

1.4.3 内皮功能检测 采用内皮功能检测仪对受试者内皮功能进行检测,受试者静卧 30 min 以上,左上臂佩戴充气袖,双手食指佩戴生物传感器,打开 Endopat 软件,待信号稳定,记录 3 次:记录 5 min 指端血管床血流作为基线信号,快速充气袖带 (> 200 mm Hg),此时一侧指端血流信号消失,记录 5 min 后袖带快速放气(0 mm Hg),指端血流信号恢复后记录 5 min,结束检测。计算 RHI, RHI ≥ 1.67 为正常,

RHI 越小,表示血管内皮功能障碍严重。

1.4.4 冠状动脉造影 取桡动脉为入路,左冠状动脉取 6 个体位:左前斜+头位、左前斜+足位、正头位、正足位、右前斜+头位、右前斜+足位;右冠状动脉至少取 3 个体位:左前斜位、右前斜位、头位。病变程度评估采用 Gensini 评分系统对冠状动脉病变狭窄程度进行评分<sup>[6]</sup>,正常记 0 分,狭窄直径小于或等于 25% 记 1 分, >25%~50% 记 2 分, >50%~75% 记 4 分, >75%~90% 记 8 分, >90%~99% 记 16 分,完全闭塞记 32 分;参照不同冠状动脉分支确定系数,左主干病变 × 5;左前降支近段 × 2.5,中段 × 1.5,远段 × 1.0;对角支病变:第一对角支 × 1.0,第二对角支 × 0.5;左回旋支近段 × 2.5,钝缘支 × 1.0,远段 × 1.0,后降支 × 1.0,后侧支 × 0.5;右冠状脉近、中、远和后降支均 × 1。根据冠状动脉狭窄积分乘以该病变部位相应的系数,最终乘积即为 Gensini 积分,评分越高病变越严重。根据 Gensini 积分分为高分组 26 例 (>0~<20),中分组 41 例 (20~<40),低分组 19 例 (≥40 分)。

1.5 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行数据处理,计量资料用  $\bar{x} \pm s$  描述,组间比较采用 *t* 检验;多组间变量比较采用方差分析;采用 Pearson 进行相关性分析,以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组血清 25(OH)D<sub>3</sub>, miR-221 水平及 RHI 比较 CHD 组血清 25(OH)D<sub>3</sub>、RHI 明显低于对照组 (*P* < 0.05), miR-221 水平明显高于对照组 (*P* < 0.05),见表 2。

表 2 两组血清 25(OH)D<sub>3</sub>, miR-221 水平及 RHI 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	25(OH)D <sub>3</sub> (μg/L)	miR-221	RHI
对照组	30	22.06 ± 5.28	0.25 ± 0.05	1.82 ± 0.45
CHD 组	86	11.13 ± 3.85	0.68 ± 0.17	1.41 ± 0.29
<i>t</i>		12.101	13.615	5.721
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000

2.2 不同病变程度冠状动脉血清 25(OH)D<sub>3</sub>、miR-221 水平、Gensini 积分及 RHI 比较 高分组、中分组患者血清 miR-221 水平高于低分组 (*P* < 0.05),且高分组高于中分组 (*P* < 0.05);高分组、中分组患者血清 25(OH)D<sub>3</sub>、RHI 低于低分组,高分组低于中分组 (*P* < 0.05),见表 3。

2.3 CHD 患者血清 25(OH)D<sub>3</sub>、miR-221 水平与相关指标相关性分析 通过 Pearson 相关性分析显示,CHD 患者血清 25(OH)D<sub>3</sub>、miR-221 水平与年龄、血糖、低密度脂蛋白 (LDL-C) 无相关性 (*P* > 0.05); 25(OH)D<sub>3</sub> 与 RHI 呈显著正相关 (*P* < 0.05),与 Gensini 积分呈显著负相关 (*P* < 0.05); miR-221 与 RHI 呈显著负相关 (*P* < 0.05),与 Gensini 积分呈显著正相关 (*P* < 0.05),见表 4。

表 3 不同 Gensini 积分组血清 25(OH)D<sub>3</sub>、miR-221 水平及 RHI 比较( $\bar{x}\pm s$ )

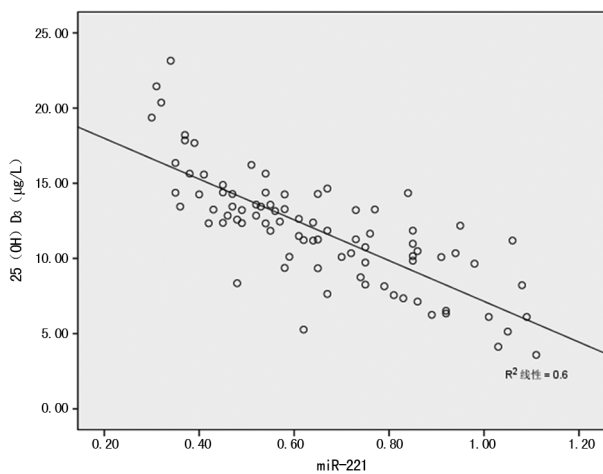
组别	n	25(OH)D <sub>3</sub> ( $\mu\text{g/L}$ )	miR-221	RHI	Gensini 积分(分)
低分组	19	18.75 $\pm$ 4.27	0.42 $\pm$ 0.11	1.63 $\pm$ 0.21	16.37 $\pm$ 4.17
中分组	41	10.83 $\pm$ 3.11 <sup>a</sup>	0.61 $\pm$ 0.14 <sup>a</sup>	1.47 $\pm$ 0.25 <sup>a</sup>	31.85 $\pm$ 7.54 <sup>a</sup>
高分组	26	5.96 $\pm$ 2.05 <sup>ab</sup>	0.83 $\pm$ 0.23 <sup>ab</sup>	1.29 $\pm$ 0.27 <sup>ab</sup>	49.62 $\pm$ 5.73 <sup>ab</sup>

<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ , 与低分组比较; <sup>b</sup>:  $P < 0.05$ , 与中分组比较

表 4 CHD 患者血清 25(OH)D<sub>3</sub>、miR-221 水平与相关指标相关性分析

项目	25(OH)D <sub>3</sub>		miR-221	
	r	P	r	P
年龄	0.115	0.203	0.137	0.325
血糖	0.191	0.435	0.305	0.372
LDL-C	0.189	0.092	0.086	0.631
RHI	0.768	0.000	-0.862	0.000
Gensini 积分	-0.815	0.000	0.910	0.000

**2.4 CHD 患者血清 25(OH)D<sub>3</sub> 与 miR-221 水平相关性分析** 随着血清 25(OH)D<sub>3</sub> 水平降低, miR-221 表达水平呈明显升高趋势, 25(OH)D<sub>3</sub> 与 miR-221 表达呈明显负相关( $r = -0.725, P = 0.000$ ), 见图 1。

图 1 CHD 患者血清 25(OH)D<sub>3</sub> 与 miR-221 水平相关性分析

**2.5 冠状动脉病变相关因素的 Logistic 回归分析** 以冠状动脉病变为因变量, 年龄、TC、TG、HDL、25(OH)D<sub>3</sub>、miR-221 为自变量, 进行 Logistic 回归分析显示, 年龄、miR-221 是影响冠状动脉病变形成的危险因素( $P < 0.05$ ), HDL、25(OH)D<sub>3</sub> 是影响冠状动脉病变形成的保护因素( $P < 0.05$ ), TC、TG 与冠状动脉病变形成无相关性( $P > 0.05$ ), 见表 4。

表 4 冠状动脉病变相关因素的 Logistic 回归分析

因素	B	OR	95%CI	P
年龄	0.193	1.213	1.017~1.446	0.031
TC	0.347	1.415	0.675~2.966	0.237
TG	0.290	1.337	0.812~2.201	0.158
HDL	-0.263	0.769	0.613~0.965	0.013
25(OH)D <sub>3</sub>	-0.091	0.913	0.857~0.973	0.000
miR-221	0.851	2.341	1.257~4.360	0.000

### 3 讨论

近年来, 随着国民经济发展和饮食习惯的改变, CHD 发病患者日趋年轻化; 并且随着老龄化人口增多, CHD 发病率和病死率呈逐年递增趋势, 严重危害生命健康。CHD 病理基础是由于冠状动脉内皮细胞受到损伤、血浆脂质出现沉积、单核细胞浸润、血管平滑肌细胞的增殖和迁移、泡沫细胞的形成及凋亡等因素引起粥样硬化斑块破裂, 随血液循环在血管内形成不同程度的血栓甚至远端血管栓塞, 引起冠状动脉不完全或完全堵塞所致<sup>[5-7]</sup>。引起冠状动脉病变的因素众多复杂, 研究发现维生素 D、miRNA 与多种心血管疾病的发生发展及预后密切相关<sup>[8-9]</sup>。

维生素 D 是人体必需的脂溶性维生素之一, 大部分来自于皮肤经中波紫外线照射在肝脏、肾脏中合成, 25(OH)D<sub>3</sub> 在人体内水平较高, 且稳定, 半衰期长, 能够较准确地反应体内维生素 D 水平。李南阳等<sup>[10]</sup>研究发现冠心病患者血清 25(OH)D<sub>3</sub> 水平显著降低, 其水平变化与冠状动脉病变程度密切相关。miR-221 属于 miRNA 的一种, 在多种疾病中都有异常表达, 参与血细胞生成、血管生成、乳腺发育、肝癌、胰腺癌、胃癌、宫颈癌等发育及疾病发生过程, 特别是恶性疾病, 且可作为生物标记物。MACKENZIE 等<sup>[11]</sup>研究发现, miR-221 表达上调抑制血管平滑肌细胞中细胞周期调节器 p27kip1, 从而介导血管钙化引起动脉粥样硬化及狭窄。血管内皮功能障碍是冠心病的始动环节, 导致其产生的主要原因是内皮型一氧化氮合酶表达异常, 内皮型一氧化氮合酶是内皮细胞增殖、迁移及血管重塑的重要因子, 同时其降低还是动脉粥样硬化和缺血性心肌病患者的特征性标志, 而 miR-221 表达上调时可直接降低内皮型一氧化氮合酶的表达, 参与动脉粥样硬化的发生发展过程<sup>[12]</sup>。RHI 可直接反应血管内皮功能障碍程度, 具有高敏感性, 且以自身为参照, 有效排除心理、环境等因素引起的血管变化影响, 诊断准确性高。何珊珊等<sup>[13]</sup>研究显示 RHI 下降与 CHD 血管内皮功能障碍密切相关。本研究结果显示, CHD 组血清 miR-221 水平明显高于对照组, 25(OH)D<sub>3</sub>、RHI 明显低于对照组, 这与 CHIS-TIAKOV 等<sup>[14]</sup> 和刘晓辉等<sup>[15]</sup> 研究结果基本一致。说明 CHD 患者存在血清 miR-221 水平上调, RHI 降低现象。本研究结果还显示, 随着冠状动脉病变程度越高 miR-221 表达水平越高, 25(OH)D<sub>3</sub>、RHI 降低越明显, 表明 25(OH)D<sub>3</sub>、miR-221 可能参与 CHD 患者冠状动脉病变的发生发展过程, 并可预测冠状动脉病变程度。通过 Pearson 相关性分析显示, 25(OH)

D<sub>3</sub> 与 RHI 呈显著正相关,与 Gensini 积分呈显著负相关;miR-221 与 RHI 呈显著负相关,与 Gensini 积分呈显著正相关,这与 JIA 等<sup>[16]</sup>的研究结果基本一致。提示 25(OH)D<sub>3</sub>、miR-221 可能通过调节内皮功能参与 CHD 病程,可通过补充维生素 D 及降低 miR-221 表达水平改善血管内皮功能,延缓疾病进展及减少并发症发生。这可能是 25(OH)D<sub>3</sub> 缺乏时可刺激血管平滑肌细胞增殖,并促进向内膜迁移,降低血管张力的调节功能,而 miR-221 表达水平升高降低内皮型一氧化氮合酶的表达,内皮型一氧化氮合酶能够抑制血管平滑肌细胞增殖及内皮细胞黏附,引起细胞内皮功能紊乱所致<sup>[17-18]</sup>。Logistic 回归分析显示,年龄、miR-221 是影响冠状动脉病变形成的危险因素,25(OH)D<sub>3</sub>、HDL 是影响冠状动脉病变形成的保护因素。提示对血清 25(OH)D<sub>3</sub>、miR-221 水平进行早期检测可作为冠状动脉病变及内皮功能障碍的检测指标,并通过补充维生素 D 与下调 miR-221 水平对冠状动脉病变及内皮功能障碍形成具有一定保护作用。

综上所述,经研究发现,CHD 患者血清 25(OH)D<sub>3</sub> 表达水平降低,与冠状动脉病变程度呈负相关,miR-221 表达水平上调,与冠状动脉病变程度呈正相关,维生素 D 缺乏越严重及 miR-221 表达水平越高,血管内皮功能障碍越严重,25(OH)D<sub>3</sub>、miR-221 可能通过对管内皮功能的调节参与冠状动脉病变的发生发展,可作为冠状动脉病变程度的潜在生物标记物。

## 参考文献

- [1] MCCLELLAND R L, JORGENSEN N W, BUDOFF M, et al. 10-Year coronary heart disease risk prediction using coronary artery Calcium and traditional risk factors[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 66(15):1643-1653.
- [2] ALLAJBEU I, HAJRO E, TEMALI I, et al. The role of CT angiography of coronaries in early diagnosis of coronary artery plaques in albanian People with no history of cardiovascular disease in correlation with traditional risk factors[J]. *Mater Sociomed*, 2016, 26(3):163-167.
- [3] SCHOENENBERGER A W, URBANEK N, BERGNER M, et al. Associations of reactive hyperemia index and intravascular ultrasound-assessed coronary plaque morphology in patients with coronary artery disease[J]. *Am J Cardiol*, 2012, 109(12):1711-1716.
- [4] DING X Q, GE P C, LIU Z, et al. Interaction between microRNA expression and classical risk factors in the risk of coronary heart disease[J]. *Sci Rep*, 2015, 5(2):14925.
- [5] GENSINI G G. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease[J]. *Am J Cardiol*, 1983, 51(3):606.
- [6] 徐文娟,陈哈梅,方善春. 128 层螺旋 CT 评价冠状动脉粥样硬化斑块及与冠状动脉狭窄关系的研究[J]. *中国继续医学教育*, 2015, 15(7):202-203.
- [7] SCHNATZ P F, JIANG X Z, ARAGAKI A K, et al. Effects of Calcium, vitamin D, and hormone therapy on cardiovascular disease risk factors in the women's health initiative a randomized controlled trial[J]. *Obstet Gynecol*, 2017, 129(1):121-129.
- [8] 杨莉莉,赵宇,王丽,等. 急性冠状动脉综合征 PCI 术后非靶病变进展与 miRNA 及 hs-CRP 的关系[J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2016, 37(9):1121-1123.
- [9] 梁宝今,梁涛,周卓东,等. 微小 RNA 治疗学及其在冠心病中的应用研究进展[J]. *广西医学*, 2016, 38(2):243-245.
- [10] 李南阳,孙世坤,李勋. 冠心病患者血清 25(OH)D<sub>3</sub> 水平的改变及其与冠状动脉病变严重程度的相关性[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2016, 24(1):77-80.
- [11] MACKENZIE N, STAINES K A, ZHU D, et al. miRNA-221 and miRNA-222 synergistically function to promote vascular calcification[J]. *Cell Biochem Funct*, 2014, 32(2):209-216.
- [12] RIPPE C, BLIMLINE M, MAGERKO K A, et al. MicroRNA changes in human arterial endothelial cells with senescence: relation to apoptosis, eNOS and inflammation [J]. *Exp Gerontol*, 2012, 47(1):45-51.
- [13] 何姗姗,王晓燕,赵英帅,等. 冠心病患者冠状动脉病变程度与血清胱抑素 C 及内皮功能相关性分析[J]. *重庆医学*, 2017, 46(1):64-67, 71.
- [14] CHISTIYAKOV D A, SOBENIN I A, OREKHOV A N. Human miR-221/222 in physiological and atherosclerotic vascular remodeling [J]. *Biomed Res Int*, 2015 (14): 354517.
- [15] 刘晓辉,孟显达,周杰,等. 血清 25 羟基维生素 D<sub>3</sub> 与冠状动脉病变的相关性[J]. *心脏杂志*, 2017, 29(6):679-681.
- [16] JIA Q W, CHEN Z H, DING X Q, et al. Predictive effects of circulating miR-221, miR-130a and miR-155 for coronary heart disease: a Multi-Ethnic study in China[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 42(2):808-823.
- [17] 张雪梅,徐新,陶军. MiR-221/222 在动脉粥样硬化相关性血管重塑中的作用[J]. *中华高血压杂志*, 2016, 24(10):923-927.
- [18] SOGOMONIAN R, ALKHAWAM H, JOLLY J, et al. Serum vitamin D levels correlate to coronary artery disease severity: a retrospective chart analysis[J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2016, 14(8):977-982.

(收稿日期:2018-12-14 修回日期:2019-01-28)