

· 临床研究 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.16.021

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240616.0001.002\(2024-06-17\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240616.0001.002(2024-06-17))

# lncRNA CHRF 与 NT-proBNP 对急性缺血性脑卒中患者并发脑心综合症的预测价值

马 诚, 许冬梅

(延安大学咸阳医院神经内科, 陕西咸阳 712099)

**[摘要]** **目的** 探讨长链非编码 RNA 心脏肥大相关因子(lncRNA CHRF)与 N 末端 B 型利钠肽原(NT-proBNP)对急性缺血性脑卒中(AIS)患者并发脑心综合症(CCS)的预测价值。**方法** 选取 2021 年 11 月至 2023 年 10 月该院收治的 AIS 患者 121 例为研究对象,按住院期间是否并发 CCS 分为 CCS 组( $n=49$ )与无 CCS 组( $n=72$ ),比较两组临床指标及 lncRNA CHRF、NT-proBNP 水平。采用 Pearson 进行相关性分析,多因素 logistic 回归分析 AIS 并发 CCS 的影响因素,绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析相关指标的预测价值。**结果** CCS 组年龄、血肌酐、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、心肌肌钙蛋白 I(cTnI)、lncRNA CHRF、NT-proBNP 水平高于无 CCS 组( $P<0.05$ ),左心室射血分数(LVEF)低于无 CCS 组( $P<0.05$ )。相关性分析显示,AIS 并发 CCS 患者的 lncRNA CHRF 与 NT-proBNP 水平呈正相关( $P=0.040$ );lncRNA CHRF、NT-proBNP 水平与 CK-MB、cTnI、hs-CRP 水平均呈正相关( $P<0.05$ ),与 LVEF 呈负相关( $P<0.05$ )。多因素 logistic 回归分析显示,LVEF 降低、lncRNA CHRF 升高、NT-proBNP 升高是 AIS 患者并发 CCS 的独立危险因素( $P<0.05$ )。ROC 曲线分析显示,lncRNA CHRF、NT-proBNP 单独及联合的曲线下面积(AUC)分别为 0.673、0.711、0.850。**结论** AIS 患者并发 CCS 的 lncRNA CHRF、NT-proBNP 明显升高,二者联合检测有较高的预测价值。

**[关键词]** 长链非编码 RNA 心脏肥大相关因子;N 末端 B 型利钠肽原;脑卒中;脑心综合症

**[中图分类号]** R742 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2024)16-2508-04

## Predictive value of lncRNA CHRF and NT-proBNP in complicating cerebral-cardiac syndrome in patients with acute ischemic stroke

MA Cheng, XU Dongmei

(Department of Neurology, Xianyang Hospital, Yan'an University, Xianyang, Shaanxi 712099, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the predictive value of long non-coding RNA cardiac hypertrophy-related factor (lncRNA CHRF) and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) in complicating cerebral-cardiac syndrome (CCS) in the patients with acute ischemic stroke (AIS). **Methods** A total of 121 patients with AIS admitted and treated in this hospital from November 2021 to October 2023 were selected as the study subjects and divided into the CCS group ( $n=49$ ) and non-CCS group ( $n=72$ ) according to whether or not complicating CCS during hospitalization. The clinical indicators, lncRNA CHRF and NT-proBNP levels were compared between the two groups. Pearson was adopted to conduct the correlation analysis. The multivariate Logistic regression was used to analyze the independent influencing factors of AIS complicating CCS. The receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the predictive value of the related indicators. **Results** The age, serum creatinine, hypersensitive C reactive protein (hs-CRP), creatine kinase isoenzymes MB (CK-MB), cardiac troponin I (cTnI), lncRNA CHRF and NT-proBNP in the CCS group were higher than those in the non-CCS group ( $P<0.05$ ), and left ventricular ejection fraction (LVEF) was lower than that in the non-CCS group ( $P<0.05$ ). The correlation analysis showed that lncRNA CHRF in the patients with AIS complicating CCS was positively correlated with NT-proBNP ( $P=0.040$ ). The lncRNA CHRF and NT-proBNP levels were positively correlated with CK-MB, cTnI and hs-CRP levels ( $P<0.05$ ), and negatively correlated with LVEF ( $P<0.05$ ). The multivariate logistic regression analysis showed that the decrease of LVEF, increase of lncRNA CHRF and NT-proBNP were the independent risk factors for complicating CCS in the patients with AIS ( $P<0.05$ ). The ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of lncRNA CHRF and NT-proBNP alone and combination were 0.673, 0.711 and 0.850 respectively.

**Conclusion** The lncRNA CHRF and NT-proBNP levels are significantly increased in the patients with AIS complicating CCS, and their combined detection has high predictive value.

**[Key words]** long non-coding RNA cardiac hypertrophy-related factors; N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; stroke; cerebral-cardiac syndrome

急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke, AIS) 约占所有脑卒中病例的 2/3, 其发病急骤, 可对脑细胞造成不可逆的损伤, 还会损伤心、肾、肺等器官功能, 引起一系列并发症<sup>[1-2]</sup>。脑心综合征(cerebral-cardiac syndrome, CCS)是 AIS 的严重并发症, 可造成急性心肌缺血、心肌梗死、心律失常、心力衰竭等, 增加患者的残疾与死亡风险<sup>[3]</sup>。但由于 CCS 起病较为隐匿, 易被 AIS 症状所掩盖, 导致未被及时识别而错过最佳治疗时机, 影响患者预后。长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA)广泛参与多种生理病理过程, 可影响神经系统功能, 在心力衰竭、心肌肥厚、心律失常、心房颤动、心肌急性坏死等疾病中起着重要作用<sup>[4]</sup>。N 末端 B 型利钠肽原(N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP)主要由心室分泌进入血液, 是诊断心脏疾病的重要指标<sup>[5]</sup>。血清标志物具有取样方便、无创、可重复检查等优点, 在监测患者病情变化方面具有重要价值, 但目前关于预测 AIS 患者并发 CCS 的血清标志物方面的研究较少。因此, 本研究分析 AIS 患者血清 lncRNA 心脏肥大相关因子(cardiac hypertrophy-related factors, CHRF)与 NT-proBNP 水平预测并发 CCS 的应用价值, 以期为临床防治提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2021 年 11 月至 2023 年 10 月本院收治的 121 例 AIS 患者为研究对象。纳入标准:(1)符合 AIS 诊断标准<sup>[6]</sup>, 且为首次发病;(2)住院时间 $\geq 7$  d;(3)美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health stroke scale, NIHSS)评分 $\geq 5$ 分;(4)临床资料完整。排除标准:(1)有短暂性脑缺血病史、心脏病史;(2)合并恶性肿瘤;(3)合并感染性疾病、免疫系统疾病;(4)合并严重肝、肾系统器质性病变;(5)合并凝血功能障碍。根据患者住院期间是否并发 CCS 分为 CCS 组( $n=49$ )与无 CCS 组( $n=72$ )。符合以下任意一项指标即诊断为 CCS:(1)AIS 后心肌损伤指标增高且超出正常范围;(2)心电图异常;(3)超声心动图检查左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF) $< 50\%$ 或室壁运动异常;(4)心室舒张功能障碍。本研究经医院伦理委员会批准(审批号: YDXY-KY-2023-016)。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 临床资料收集

通过电子病历系统收集患者性别、年龄、BMI, 有无基础疾病、吸烟史、饮酒史, 心率、空腹血糖、胆固醇、血肌酐、肌酸激酶同工酶(creatinine kinase isoenzymes

MB, CK-MB)、心肌肌钙蛋白 I(cardiac troponin I, cTnI)、超敏 C 反应蛋白(hypersensitive C reactive protein, hs-CRP)、颈动脉内膜中层厚度、LVEF 等。

#### 1.2.2 lncRNA CHRF、NT-proBNP 检测

入院 24 h 内采集患者空腹静脉血 5 mL, 常规分离血清, 采用 RT-PCR 检测 lncRNA CHRF 水平, 试剂盒购自天根生物技术有限公司。扩增引物为上游: 5'-GTG TTA GCC ACC ACT ACC CAG C-3', 下游: 5'-CCA CAG CCC ACA ACT TTC AAG-3'。扩增程序: 95 °C 预变性 15 min, 95 °C 30 s, 60 °C 30 s, 共 40 个循环。参照 2<sup>- $\Delta\Delta Ct$</sup>  进行相对定量分析, 内参为 U6。采用电化学发光法检测 NT-proBNP 水平, 试剂盒购自美国 Abeam 公司, 严格按试剂盒说明书进行检测。

### 1.3 统计学处理

采用 SPSS19.0 软件进行统计学分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 采用  $t$  检验; 计数资料以例数或百分比表示, 采用  $\chi^2$  检验。采用 Pearson 进行相关性分析, 多因素 logistic 回归分析 AIS 并发 CCS 的影响因素, 绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析相关指标的预测价值。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组临床资料比较

CCS 组年龄、血肌酐、hs-CRP、CK-MB、cTnI、lncRNA CHRF、NT-proBNP 水平高于无 CCS 组( $P < 0.05$ ), LVEF 低于无 CCS 组( $P < 0.05$ ), 见表 1。

表 1 两组临床资料比较

项目	CCS 组 ( $n=49$ )	无 CCS 组 ( $n=72$ )	$\chi^2/t$	$P$
性别( $n$ )			0.057	0.811
男	31	44		
女	18	28		
年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	68.83 $\pm$ 7.31	65.24 $\pm$ 8.60	2.391	0.018
BMI( $\bar{x} \pm s$ , kg/m <sup>2</sup> )	25.21 $\pm$ 1.46	25.13 $\pm$ 1.34	0.317	0.752
合并高血压( $n$ )	33	48	0.006	0.938
合并糖尿病( $n$ )	13	20	0.023	0.880
合并高脂血症( $n$ )	21	29	0.080	0.777
吸烟史( $n$ )	18	23	0.299	0.585
饮酒史( $n$ )	22	31	0.040	0.841
心率( $\bar{x} \pm s$ , 次/min)	84.69 $\pm$ 3.13	85.13 $\pm$ 4.22	0.622	0.535
空腹血糖( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	6.43 $\pm$ 1.11	6.27 $\pm$ 1.04	0.808	0.421

续表 1 两组临床资料比较

项目	CCS 组 (n=49)	无 CCS 组 (n=72)	$\chi^2/t$	P
胆固醇( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	4.53±1.45	4.32±1.27	0.843	0.401
血肌酐( $\bar{x} \pm s$ , $\mu$ mol/L)	89.74±21.56	67.83±17.26	6.190	<0.001
hs-CRP( $\bar{x} \pm s$ , mg/L)	42.84±12.38	23.96±11.63	8.540	<0.001
颈动脉内膜中层厚度 ( $\bar{x} \pm s$ , mm)	0.93±0.14	0.94±0.10	0.458	0.647
CK-MB( $\bar{x} \pm s$ , U/L)	21.82±3.25	16.26±2.32	10.983	<0.001
cTnI( $\bar{x} \pm s$ , $\mu$ g/L)	1.52±0.85	0.88±0.47	5.312	<0.001
LVEF( $\bar{x} \pm s$ , %)	52.18±5.22	58.84±5.27	6.850	<0.001
lncRNA CHRF( $\bar{x} \pm s$ )	1.83±0.42	1.11±0.31	10.846	<0.001
NT-proBNP( $\bar{x} \pm s$ , ng/L)	793.84±131.48	326.72±89.74	23.242	<0.001

## 2.2 相关性分析

AIS 并发 CCS 患者的 lncRNA CHRF 与 NT-proBNP 水平呈正相关( $r = 0.294, P = 0.040$ ); lncRNA CHRF、NT-proBNP 水平与 hs-CRP、CK-MB、cTnI 水平均呈正相关, 与 LVEF 呈负相关( $P < 0.05$ ), 见表 2。

## 2.3 多因素 logistic 回归分析 AIS 患者并发 CCS 的影响因素

多因素 logistic 回归分析显示, LVEF 降低、lncRNA CHRF 升高、NT-proBNP 升高是 AIS 患者并发 CCS 的独立危险因素( $P < 0.05$ ), 见表 3。

表 2 lncRNA CHRF、NT-proBNP 与临床指标的相关性分析

项目	lncRNA CHRF		NT-proBNP	
	r	P	r	P
年龄	0.121	0.183	0.093	0.195
血肌酐	-0.089	0.198	0.110	0.192
hs-CRP	0.413	<0.001	0.332	0.020
CK-MB	0.314	0.024	0.473	<0.001
cTnI	0.328	0.021	0.446	<0.001
LVEF	-0.289	0.046	-0.301	0.043

## 2.4 ROC 曲线分析

ROC 曲线分析显示, lncRNA CHRF、NT-proBNP 单独及联合预测 AIS 患者并发 CCS 的曲线下面积(area under curve, AUC)分别为 0.673、0.711、0.850, 见表 4。

表 3 多因素 logistic 回归分析 AIS 患者并发 CCS 的影响因素

项目	B	SE	Wald	P	OR	95%CI
年龄	0.158	0.183	0.832	0.321	1.033	0.644~1.539
血肌酐	0.219	0.271	1.282	0.127	1.086	0.732~1.354
hs-CRP	0.316	0.289	1.625	0.089	1.156	0.824~1.464
CK-MB	0.382	0.172	2.271	0.058	1.382	0.853~1.632
cTnI	0.334	0.121	2.181	0.063	1.232	0.758~1.542
LVEF	-0.511	0.054	5.283	<0.001	0.783	0.682~0.942
lncRNA CHRF	0.431	0.089	4.281	<0.001	1.582	1.035~4.282
NT-proBNP	0.371	0.074	4.972	<0.001	1.931	1.212~5.771

表 4 lncRNA CHRF、NT-proBNP 预测 AIS 患者并发 CCS 的 ROC 曲线分析

项目	AUC	SE	P	95%CI	最佳截断值	灵敏度(%)	特异度(%)
lncRNA CHRF	0.673	0.049	<0.001	0.577~0.769	1.52	69.72	70.93
NT-proBNP	0.711	0.047	<0.001	0.619~0.804	619.82 ng/L	72.68	71.64
联合	0.850	0.035	<0.001	0.781~0.920		86.92	88.67

## 3 讨论

AIS 可导致机体多个脏器受损, 对心脏功能的影响尤其严重。AIS 可不同程度损害心室收缩与舒张功能, 导致心肌细胞异常伸展、心肌组织缺血缺氧, 最终引起心律失常甚至心力衰竭<sup>[7-8]</sup>。有研究表明<sup>[9-11]</sup>, AIS 后 CCS 发生率可达 25%~75%, 是导致患者死亡的重要原因。早期识别 CCS 并及时有效干预对于提高缺血性脑卒中患者的救治效果至关重要。

lncRNA 在基因转录调控及转录后调控等方面具有重要作用, 广泛参与各项生命活动<sup>[12]</sup>。lncRNA 可

作为包括心律失常、心肌肥大、心力衰竭、心房颤动等心血管疾病的关键检测器与调节器<sup>[13]</sup>。WANG 等<sup>[14]</sup>研究发现, lncRNA CHRF 可通过影响心肌细胞中微 RNA-489 (microRNA-489, miRNA-489) 表达, 而影响心肌肥大的病情进展。动物实验证实, lncRNA 可与 miRNA 互相作用调控心肌纤维化过程<sup>[15-17]</sup>。本研究结果显示, lncRNA CHRF 升高、NT-proBNP 升高是 AIS 患者并发 CCS 的独立危险因素, 分析其作用机制可能与免疫炎症反应有关。有研究报道, 急性心肌梗死合并心律失常患者 lncRNA

CHRF 水平与 hs-CRP、肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白细胞介素-1 $\beta$  等指标水平呈正相关<sup>[4]</sup>。hs-CRP 是急性期炎症反应标志物,参与动脉粥样硬化所致心律失常的发生<sup>[18]</sup>;肿瘤坏死因子- $\alpha$  与白细胞介素-1 $\beta$  可影响心肌细胞钙离子通道的调节,进而破坏心肌细胞动作电位的稳定性,导致心律失常<sup>[19]</sup>。这说明 lncRNA CHRF 在炎症反应相关的心脏损伤中起重要作用。而免疫炎症反应被认为是 CCS 发病的重要原因<sup>[20]</sup>。AIS 后触发全身炎症反应,促炎细胞因子、趋化因子等大量合成与分泌,通过靶向受体造成心脏损伤<sup>[21]</sup>。lncRNA CHRF 可能通过影响 miRNA、炎症因子等途径,加重心肌损伤与微循环障碍,影响心脏功能,参与 CCS 的发病,但其作用机制还有待进一步深入探讨。NT-proBNP 是心室肌细胞在受到牵拉刺激后反应性分泌的蛋白,具有调节机体血压、维持水及电解质稳定、抑制血管收缩及扩张血管等多重作用,与心脏功能密切相关<sup>[22-25]</sup>。NT-proBNP 既是心室功能障碍的生物指标之一,也是心力衰竭、肺动脉高压、冠心病、心源性卒中等疾病的预测因子及预后评估指标<sup>[18]</sup>。AIS 后发生 CCS 的患者由于心脏功能受损,NT-proBNP 快速合成释放入血,导致血清 NT-proBNP 升高<sup>[17-18]</sup>。

CK-MB、cTnI 均为心肌损伤的较为敏感指标,本研究中 CCS 组 CK-MB、cTnI 水平高于无 CCS 组,但多因素分析中未进入回归模型,可能是与 NT-proBNP 的相关性较大有关。LVEF 反映左心室舒张末期容积及左心室功能,本研究显示 LVEF 也与 AIS 患者并发 CCS 有关。

本研究显示,lncRNA CHRF、NT-proBNP 预测 AIS 患者并发 CCS 的 AUC 分别为 0.673、0.711,二者联合预测的 AUC 更高(0.850),提示同时检测血清 lncRNA CHRF、NT-proBNP 对于预测 AIS 后发生 CCS 有临床指导价值。

综上所述,AIS 并发 CCS 患者的 lncRNA CHRF、NT-proBNP 水平明显升高,二者联合检测有较高的预测价值,但 lncRNA CHRF 参与 AIS 后并发 CCS 的具体机制还需进一步探索。本研究样本量较小,且作为横断面研究仅一次性收集数据,未能反映病程不同阶段上述指标的变化趋势,有待后续更多研究进一步完善。

## 参考文献

[1] EDWARDS M D, HUGHES T A T. Managing blood pressure in acute cerebral infarction[J]. *J Neurol*, 2021, 268(6): 2294-2296.

[2] 王增武, 马志毅, 薛素芳, 等. 基层冠心病与缺血性脑卒中患管理专家共识 2022[J]. *中国心血管病研究*, 2022, 20(9): 772-793.

[3] 苏亚坤, 张羽, 李萌, 等. 三种血清标志物水平与

脑心综合征患者预后的相关分析[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2021, 23(12): 1288-1291.

- [4] 雷军宁, 彭利静, 叶飞林, 等. LncRNA CHRF 和 miR-23a 在急性心肌梗死合并室性心律失常患者中的表达及临床意义[J]. *国际心血管病杂志*, 2023, 50(5): 330-332.
- [5] CUNNINGHAM J W, MYHRE P L. NT-proBNP response to heart failure therapies: an imperfect surrogate[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 78(13): 1333-1336.
- [6] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018[J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51(9): 666-682.
- [7] LIN H B, LI F X, ZHANG J Y, et al. Cerebral-cardiac syndrome and diabetes: cardiac damage after ischemic stroke in diabetic state[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 737170.
- [8] 廖勇. 脑卒中并发脑心综合征的机制及临床特点[J]. *中国老年保健医学*, 2023, 21(5): 122-125.
- [9] WANG M, PENG Y. Advances in brain-heart syndrome: attention to cardiac complications after ischemic stroke[J]. *Front Mol Neurosci*, 2022, 15: 1053478.
- [10] 胡春影, 冯敏. 血清糖类抗原 199 联合 N 末端 B 型利钠肽原对急性脑梗死并发脑心综合征的预测价值[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2023, 26(10): 1211-1215.
- [11] 王金航, 韩毅. 急性脑梗塞并发脑心综合征患者血清内源性孤啡肽与血清 S-100 钙结合蛋白  $\beta$  水平变化的研究[J]. *中国心血管病研究*, 2023, 21(7): 601-606.
- [12] 马孟洁. 暴发性心肌炎儿童小细胞外囊泡中 mRNA 和 lncRNA 的表达谱分析及功能预测[D]. 济南: 山东大学, 2023.
- [13] ZHU L W, LI N, SUN L B, et al. Non-coding RNAs: the key detectors and regulators in cardiovascular disease [J]. *Genomics*, 2021, 113(1): 1233-1246.
- [14] WANG K, LIU F, ZHOU L Y, et al. The long noncoding RNA CHRF regulates cardiac hypertrophy by targeting miR-489[J]. *Circ Res*, 2014, 114(9): 1377-1388.
- [15] LANG M, OU D, LIU Z, et al. LncRNA MHRT promotes cardiac fibrosis via miR-3185 pathway following myocardial infarction[J]. *Int Heart J*, 2021, 62(4): 891-899.
- [16] 王玉松, 李培, 饶国敏. 基于 lncRNA-MIAT/miR-324-3p/Notch 通路探究大鼠脑缺血再灌注损伤的作用机制[J]. *脑与神经疾病杂志*, 2023, 31(8): 488-494. (下转第 2519 页)