



电针对脓毒症心肌损伤病人microRNA-133a表达影响

孙芳园, 张纬, 袁林, 汪淼, 许开亮, 韩耀国, 陈刚, 沈伟鸿

引用本文:

孙芳园, 张纬, 袁林, 等. 电针对脓毒症心肌损伤病人microRNA-133a表达影响[J]. 蚌埠医学院学报, 2020, 45(3): 335-337,341.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.03.013>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

曲美他嗪治疗脓毒症心肌损伤的临床研究

Clinical research of trimetazidine in the treatment of myocardial injury in sepsis

蚌埠医学院学报. 2016, 41(11): 1443-1445 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2016.11.011>

乌司他丁对脓毒症患者血清肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素10、肌钙蛋白I和C反应蛋白水平的影响
Effect of ulinastatin on the serum levels of tumor necrosis factor α , interleukin 10, troponin I and C-reactive protein

蚌埠医学院学报. 2016, 41(12): 1635-1638 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2016.12.031>

脓毒症病人血清中Prdx1和Prdx6水平变化及临床意义

Change and clinical significance of the serum levels of Prdx1 and Prdx6 in sepsis patients

蚌埠医学院学报. 2019, 44(10): 1333-1335 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2019.10.011>

纤溶酶对非ST段抬高性心肌梗死非手术治疗病人炎症因子的干预研究

Effect of fibrinolytic enzyme on inflammatory factors in non-ST-segment elevation myocardial infarction patients

蚌埠医学院学报. 2017, 42(10): 1347-1348,1352 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2017.10.016>

参附注射液对脓毒症病人急性肾损伤的效果

Effect of Shenfu injection on acute renal injury induced by sepsis

蚌埠医学院学报. 2019, 44(7): 872-875 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2019.07.008>

电针对脓毒症心肌损伤病人 microRNA-133a 表达影响

孙芳园¹, 张 纬¹, 袁 林¹, 汪 淼², 许开亮¹, 韩耀国¹, 陈 刚¹, 沈伟鸿¹

[摘要] **目的:**探讨电针对脓毒症心肌损伤病人 microRNA-133a 表达影响。**方法:**60 例脓毒症心肌损伤病人随机分为对照组与电针组,各 30 例,对照组给予西医常规治疗,电针组在西医常规治疗基础上加用电针,疗程 7 d。比较 2 组治疗前后 microRNA-133a、急性生理学及慢性健康状况 (APACHE II) 评分、肌钙蛋白 (cTnT)、白细胞介素 6 (IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶 3 (caspase-3)、B 淋巴细胞瘤-2 基因 (Bcl-2)、左心室射血分数 (LVEF)。**结果:**治疗后 2 组病人 microRNA-133a、APACHE II 评分、cTnT、IL-6、TNF- α 、caspase-3、Bcl-2、LVEF 均明显改变,电针组明显优于对照组 ($P < 0.01$); microRNA-133a 与 APACHE II 评分、cTnT、IL-6、TNF- α 、Bcl-2 存在线性关系。**结论:**电针对于脓毒症心肌损伤有效, microRNA-133a 可以作为诊断脓毒症心肌损伤的指标之一。

[关键词] 脓毒症; 心肌损伤; 电针; microRNA-133a

[中图分类号] R 631 **[文献标志码]** A **DOI:** 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.03.013

Effect of electroacupuncture on the expression level of microRNA-133a in sepsis patients complicated with myocardial injury

SUN Fang-yuan¹, ZHANG Wei¹, YUAN Lin¹, WANG Miao², XU Kai-liang¹, HAN Yao-guo¹, CHEN Gang¹, SHEN Wei-hong¹

(1. ICU, The Seventh People's Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200137;

2. Library and Information Center, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the effects of electroacupuncture on the expression level of microRNA-133a in sepsis patients complicated with myocardial injury. **Methods:** Sixty sepsis patients complicated with myocardial injury were randomly divided into the electroacupuncture group and control group (30 cases in each group). Two groups were treated with routine method, and the electroacupuncture group were additionally treated with electroacupuncture for 7 d. The expression level of microRNA-133a, APACHE II score, and levels of caspase-3, Bcl-2, TNF- α , IL-6, cTnT and LVEF in two groups were compared between before and after treatment.

Results: After treatment, the obvious changes of the APACHE II score, levels of microRNA-133a, caspase-3, Bcl-2, TNF- α , IL-6, cTnT and LVEF were found in two groups, and those in electroacupuncture group were significantly better than those in control group ($P < 0.01$). There were the linear relationships between microRNA-133a, and APACHE II score, caspase-3, Bcl-2, TNF- α , IL-6 and cTnT.

Conclusions: The effect of electroacupuncture in treating sepsis patients complicated with myocardial injury is good, and microRNA-133a can be used as an indicator in diagnosing sepsis complicated with myocardial injury.

[Key words] sepsis; myocardial injury; electroacupuncture; microRNA-133a

脓毒症是感染引起的全身炎症反应综合征,进一步可发展为脓毒性休克及多器官功能障碍,患病率和死亡率高^[1]。脓毒症的高发病率及病死率使其成为严峻的世界性医学问题,心脏作为循环系统的中心,是脓毒症重要的受损靶器官^[2]。研究^[3]表

明,有 40% ~ 50% 的脓毒症病人具有心肌损伤,其病死率高达 70% ~ 90%,而不具有心肌损伤的病死率远远减低,为 20%,临床表现为心脏心室扩张、射血分数下降和对容量负荷收缩反应差等。电针治疗脓毒症心肌损伤,有独特优势。本人就电针对脓毒症心肌损伤病人 microRNA-133a 表达及 microRNA-133a 在脓毒症心肌损伤病理过程的调控作用作一探讨。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择上海市第七人民医院 2015 年 10 月至 2017 年 10 月收治住院的脓毒症心肌损伤病人 60 例,男 31 例,女 29 例,年龄 47 ~ 85 岁。按入住 ICU 先后随机分组,对照组 30 例,男 16 例,女

[收稿日期] 2017-12-29 [修回日期] 2019-06-22

[基金项目] 上海市卫生和计划生育委员会中医特色诊疗技术提升项目 (zyjx-2017021); 浦东新区科技发展基金民生科研项目 (PKJ2019-Y16); 国家体育总局科技攻关计划项目 (QG2017061); 上海中医药大学预算内项目 (18LK068); 上海中医药大学附属第七人民医院人才培养计划 (XX2018-02, XX2019-20)

[作者单位] 1. 上海中医药大学附属第七人民医院 重症医学科,上海 200137; 2. 上海中医药大学 图书信息中心,上海 201203

[作者简介] 孙芳园 (1988 -), 女, 硕士, 主治医师。

14例,年龄(65.37 ± 8.29)岁;电针组30例,男15例,女15例,年龄(66.42 ± 9.15)岁。原发病分布:肺部感染(包括肺炎和慢性阻塞性肺疾病、哮喘)18例,腹腔感染(肝脏和胆道感染)15例,肾结石并泌尿系感染9例,手术后败血症13例,其他5例。2组一般资料具有可比性。病例排除标准:感染性心内膜炎,风湿性心脏病,瓣膜性心肌病,先天性心脏病,代谢性心肌病,原发性心肌病等严重心脏病病人;心肺复苏术后病人;合并肿瘤及自身免疫性疾病病人;针刺部位皮肤溃破、晕针病人;不同意参加临床试验。所有受试者均签署知情同意书,并经上海市第七人民医院伦理委员会批准。

1.2 治疗方法

1.2.1 对照组 西医常规治疗。按重症监护室治疗方案,按EGDT标准初始复苏;感染的诊断、感染源控制、早期抗菌药物治疗;液体治疗、缩血管药物(统一使用去甲肾上腺素)、正性肌力药物治疗;皮质醇激素治疗;血液制品应用;免疫球蛋白;镇静、镇痛和肌松剂;机械通气;连续性肾脏替代治疗;碳酸氢钠应用;血糖控制;深静脉血栓的预防;应激性溃疡的预防;营养支持。

1.2.2 电针组 中西医结合治疗。在西医常规治疗的基础上,予以电针取穴,取双侧内关、足三里、神门、太冲、血海、膈腧、三阴交、合谷。每日2次,每次30 min。

1.3 观察指标 入院24 h内采集肘静脉血液2~3 mL,置于EDTA抗凝管。3 000 r/min离心血液,取上清于去RNAase的EP管内,储存于 -80°C 冰箱备用。治疗前和治疗7 d后酶联免疫吸附法检测肌钙蛋白(cTnT)、白细胞介素6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶3(caspase-3)、B淋巴细胞瘤-2基因(Bcl-2)含量。酶联免疫试剂盒购自深圳市科润达生物工程有限公司。qRT-PCR法测定microRNA-133a表达(TaqMan试剂盒,Applied Biosystems,美国),内参选择U6。通过 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法测定microRNA相对表达。床旁超声检测左心室射血分数(LVEF),计算急性生理与慢性健康评分(APACHE II)。

1.4 统计学方法 采用 t 检验和Pearson相关分析。

2 结果

2.1 治疗后受试者临床指标比较 电针组病人cTnT、LVEF、APACHE II较对照组有明显改变($P <$

0.01)(见表1)。

表1 治疗后受试者临床指标比较($\bar{x} \pm s$)

分组	<i>n</i>	cTnT/(ng/mL)	LVEF/%	APACHE II/分
电针组	30	0.16 ± 0.05	58.2 ± 7.3	10.31 ± 2.14
对照组	30	0.35 ± 0.04	44.6 ± 5.8	15.54 ± 3.85
<i>t</i>	—	15.64	7.98	6.5
<i>P</i>	—	<0.01	<0.01	<0.01

2.2 2组病人TNF- α 、Bcl-2、IL-6含量比较 经过治疗后,电针组病人Bcl-2表达水平明显高于对照组($P < 0.01$),TNF- α 、IL-6均明显低于对照组($P < 0.01$)(见表2)。

表2 2组血清TNF- α 、Bcl-2、IL-6含量比较($\bar{x} \pm s$)

分组	<i>n</i>	TNF- α /(ng/L)	Bcl-2	IL-6/(ng/L)
电针组	30	21.48 ± 2.54	51.29 ± 5.73	57.43 ± 10.69
对照组	30	35.27 ± 4.68	44.18 ± 7.06	91.38 ± 12.75
<i>t</i>	—	14.18	4.29	11.17
<i>P</i>	—	<0.01	<0.01	<0.01

2.3 2组病人cTnT、microRNA-133a、caspase-3含量比较 电针组病人cTnT、microRNA-133a及caspase-3表达水平均明显低于对照组($P < 0.01$)(见表3)。

表3 2组血清microRNA-133a、cTnT、caspase-3表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

分组	<i>n</i>	cTnT/(ng/mL)	microRNA-133a	caspase-3
电针组	30	0.16 ± 0.05	3.28 ± 1.67	2.97 ± 0.35
对照组	30	0.35 ± 0.04	6.58 ± 1.45	4.63 ± 1.75
<i>t</i>	—	15.64	8.18	5.12
<i>P</i>	—	<0.01	<0.01	<0.01

2.4 各指标与miRNA-133a相关性分析 TNF- α 、Bcl-2、IL-6、cTnT与miRNA-133a表达均呈明显正相关关系($r = 0.91, 0.92, 0.94, 0.89, 0.93, P < 0.01$)(见图1~3)。

3 讨论

脓毒症心肌损伤死亡率高,容易加重病情,转化为严重脓毒症、多脏器功能损伤而使病情急转直下,早期识别并治疗脓毒症心肌损伤具有重大的意义^[1]。心肌损伤的主要诊断指标为cTnT、超声心动图,但都存在着一定的局限性。明确心肌损伤的病

理生理过程,分子机制将为脓毒症心肌损伤的诊断

和治疗带来重要的启示。

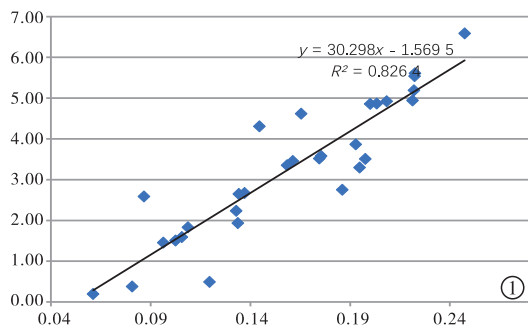


图1 cTnT与miRNA-133a相关性分析

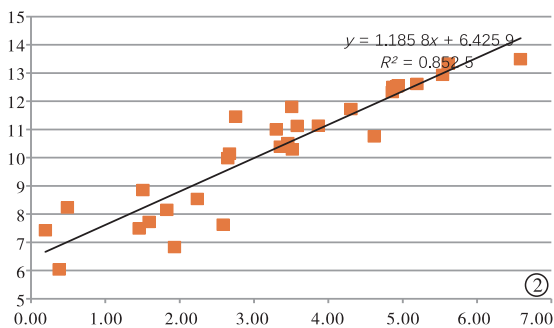


图2 miRNA-133a与APACHE II相关性分析

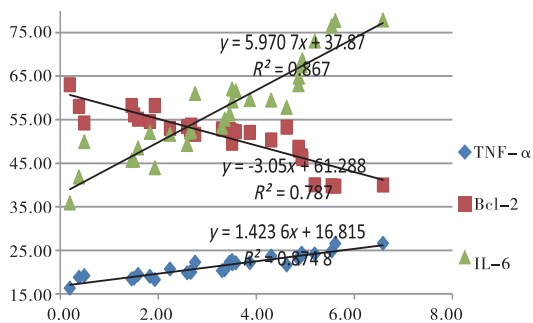


图3 miRNA-133a与TNF- α 、Bcl-2、IL-6相关性分析

细胞凋亡是受基因严格控制的,有研究^[5]表明,在心肌缺血梗死的过程中有心肌细胞凋亡的发生,众多 miRNA 参与了凋亡过程。miRNA 种类繁多,不编码蛋白质,但能与 mRNA 特异结合,抑制转录后基因表达,从而调控细胞的生长、发育、分化和凋亡。

miRNA-133 是肌肉组织表达特异性的 miRNA,广泛参与了心脏发育、心肌肥厚、心肌损伤、凋亡和心律失常等心脏生理和病理过程^[5]。miRNA-133 家族中的 miRNA-133a 对于心肌细胞的抗凋亡作用极其强大,可通过间接抑制 caspase-3 活性,进而抑制心肌细胞凋亡^[6],但在人体中是如何变化的,尚无一定结论。本研究发现,脓毒症心肌损伤时,miRNA-133a 升高,随着治疗的进行,逐渐减低,在电针组治疗降得更低,提示与病情变化负相关,与动物实验的部分结论相悖,考虑可能的原因是人体和动物实验有别,且炎症反应是个双向化的过程,其中很多通路尚未阐明,有待进一步实验验证。

Caspase 家族、Bcl-2 家族在细胞凋亡过程中扮演着关键的调控作用^[7]。Caspase-3 是执行凋亡程序的关键分子,是细胞凋亡过程中的主要执行者和效应因子^[8]。Bcl-2 家族蛋白可在线粒体上与其他凋亡蛋白协作,共同调控线粒体的稳定性,发挥执行

细胞凋亡的主要作用^[7]。我们推测抗凋亡因子 Bcl-2 及促凋亡因子 caspase-3 都接受 miRNA-133a 的调控,本研究发现 miRNA-133a 与 Bcl-2、TNF- α 、IL-6 都存在着显著的线性关系,证实心肌凋亡通路是与这些因子相关的,但具体的变化时限和程度,则有待进一步的实验加以验证。本研究还证实,miRNA-133a 与 cTnT、APACHE II 存在相关性,可以作为临床诊断脓毒症心肌损伤的一个指标,在早期即实施基因检测,明确病人病情,及时对因对症治疗。

内关穴是手厥阴心包经之络穴,八脉交会穴之一,针刺内关穴是治疗心腹诸病的重要穴位,历来就有“心胸内关谋”的经典论述。近年来,对内关穴治疗心血管疾病的实验室研究较多,如林亚平等^[9-10]通过对电针内关对心肌缺血再灌注损伤模型的研究,提示电针内关穴可减少心肌缺血再灌注损伤过程中肌钙蛋白 T 的释放。根据李忠仁《实验针灸学》进行定位,电针刺足三里可减轻脓毒症大鼠心肌受损程度,改善血流动力学指标,起到心脏保护作用,其机制可能与抑制炎症因子 TNF- α 和 IL-6 释放,减轻过氧化损伤有关^[11-12]。组方配穴还选取了神门、三阴交、太冲、合谷、血海、膈腧,心主血脉,心病推动无力,则有血瘀,血海、膈腧活血化瘀;太冲、合谷为四关穴,针四关有行气血,通经络,清滞瘀之效果;神门为心经原穴,主心病,补益心气,安定心神,配三阴交安神定志。全方共奏补心气、通血脉、化瘀滞之效果。本研究研究发现,电针辅助治疗可以显著改善脓毒症心肌损伤病人的 miRNA-133a、Bcl-2、caspase-3、TNF- α 、IL-6 等指标,为临床推广应用提供了良好的依据,对研究针灸防治脓毒症心肌损伤具有重要意义。本试验所有受试病人未见明显不良反应。

(下转第 341 页)

镜活检的具体部位,明确病灶切除范围,提高早期食管癌及癌前病变的检出率具有重要意义。国内研究^[15]报道,窄带成像放大内镜与超声内镜在评估 HGIN 浸润深度及早期食管癌方面的准确率相当,均高于 86%。另有国内研究^[16]指出,相比普通白光胃镜检查,窄带成像放大内镜活检病理与最终病理的一致率明显升高(高达 90%)。本研究发现,其中,ESD 术前行窄带成像放大内镜诊断 35 例,准确判断浸润深度者 30 例,准确率为 85.71%(30/35),与上述研究报道相符。结果表明,行窄带成像放大内镜诊断辅助病理检查对提高 ESD 术前病理评估的准确性具有重要临床意义。

综上所述,ESD 术前病理提示食管 LGIN 病人术后出现病理升级的情况并不少见,且结节样改变、黏膜表面发红是 ESD 术后出现病理升级的危险因素,临床中对此类病人应提高警惕,行窄带成像放大内镜诊断辅助病理检查对提高 ESD 术前病理评估的准确性具有重要临床意义。

[参 考 文 献]

- [1] CHEN W, HE Y, ZHENG R, *et al.* Esophageal cancer incidence and mortality in China, 2009 [J]. *J Thorac Dis*, 2013, 5(1): 19.
- [2] 兰青, 贺璐璐, 韦娜, 等. M2 型巨噬细胞对食管癌移植瘤脉管生成的影响 [J]. *郑州大学学报(医学版)*, 2017, 52(6): 677.
- [3] 朱相展, 张彦婷, 韩康, 等. β -胡萝卜素对食管癌细胞凋亡与 Cav-1 表达的影响 [J]. *郑州大学学报(医学版)*, 2016, 51(6): 695.
- [4] 周震萍. 内镜黏膜下剥离术在消化道黏膜下肿瘤治疗中的疗效研究 [J]. *河北医学*, 2016, 22(12): 2047.
- [5] SCHLEMPER RJ, RIDDELL RH, KATO Y, *et al.* The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia [J]. *Gut*, 2000, 47(2): 251.
- [6] KUWANO H, NISHIMURA Y, OYAMA T, *et al.* Guidelines for

diagnosis and treatment of carcinoma of the esophagus April 2012 edited by the Japan Esophageal Society [J]. *Esophagus*, 2015, 12(1): 1.

- [7] 陈欣然, 曲艺, 郝青, 等. 可溶性协同刺激分子 B7-H4 在食管癌前病变病人血清的表达 [J]. *河北医学*, 2018, 24(8): 1242.
- [8] BORGREVE AS, MOOK S, VERHEIJ M, *et al.* Preoperative image-guided identification of response to neoadjuvant chemoradiotherapy in esophageal cancer (PRIDE): a multicenter observational study [J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 1006.
- [9] 中华医学会消化内镜学分会, 中国抗癌协会肿瘤内镜专业委员会. 中国早期食管癌筛查及内镜诊治专家共识意见精简版 (2014 年, 北京) [J]. *中华消化杂志*, 2015, 35(5): 294.
- [10] LIU S, GUO L, CHEN Q, *et al.* The improved cure fraction for esophageal cancer in Linzhou city [J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 949.
- [11] CHUA T, FUKAMI N. Upfront endoscopic submucosal dissection for superficial squamous cell carcinoma is superior to upfront surgical therapy [J]. *Gastrointest Endosc*, 2018, 88(4): 634.
- [12] NAKAJO K, YODA Y, HORI K, *et al.* Technical feasibility of endoscopic submucosal dissection for local failure after chemoradiotherapy or radiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Gastrointest Endosc*, 2018, 88(4): 637.
- [13] 朱顺其, 卢忠生, 梁浩, 等. 胃镜活检在食管黏膜病变治疗中的价值 [J]. *解放军医学院学报*, 2014, 35(5): 427.
- [14] LIU L, WEI H, FU J. Autologous esophageal mucosa transplantation to prevent esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection: promising, but too early to draw a conclusion [J]. *Gastrointest Endosc*, 2018, 88(4): 784.
- [15] 丁炎波, 陈炳芳, 王莉, 等. 三种方法预测食管早癌及高级别上皮内瘤变浸润深度的对比观察 [J]. *中华消化内镜杂志*, 2014, 31(11): 665.
- [16] 王芳军, 汪娟, 赵可, 等. 放大结合窄带成像在上消化道内镜检查中指导靶向活检的价值 [J]. *中华消化内镜杂志*, 2014, 31(7): 393.

(本文编辑 刘畅)

(上接第 337 页)

[参 考 文 献]

- [1] 黄永光, 霍保善, 罗威. 脓毒症心肌抑制对脓毒症病人心功能及预后的影响研究 [J]. *中国医药科学*, 2017, 7(19): 224.
- [2] 蔡莉芬, 侯桂英, 董建霞, 等. 心肌损伤标志物水平变化与脓毒症心肌病病人的预后质量分析 [J]. *河北医药*, 2017, 39(19): 2971.
- [3] 张宏伟, 魏立友, 赵刚, 等. 血必净注射液对老年脓毒症病人心肌损伤的保护作用 [J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37(19): 4863.
- [4] 杨永丽, 何静, 肖志英. 血浆 miR-499 在脓毒症合并心肌损伤的诊断价值 [J]. *中山大学学报(医学科学版)*, 2015, 36(2): 279.
- [5] 周海英, 茹倩影, 朱世伦. 微小 RNA-133a 在缺血性心衰病人中的表达及其临床意义 [J]. *广西医学*, 2016, 38(2): 214.
- [6] 王静. microRNA-133a 对非 ST 抬高型急性心肌梗死老年病人的诊断价值 [J]. *临床医药实践*, 2015, 24(7): 489.
- [7] 陈伟, 谢敏, 李焱, 等. 观察参麦对脓毒症病人外周血淋巴细胞

抗凋亡因子 Bcl-2 及促凋亡因子 caspase-3 的影响 [J]. *中外医学研究*, 2017, 15(20): 149.

- [8] 郑婉婷, 曹奕, 王玉影, 等. 针灸通督法对缺血性脑卒中病人 Caspase-3、Caspase-9 水平影响的临床研究 [J]. *浙江中医药大学学报*, 2014, 38(9): 1106.
- [9] 林亚平, 严洁, 王超, 等. 电针内关对心肌缺血再灌注损伤大鼠 cTnT 及 bax 基因表达的影响 [J]. *湖南中医学院学报*, 2006, 26(2): 40.
- [10] 郑宏, 宴军. 针刺内关穴治疗心血管急症的临床应用和思考 [J]. *中国中医急症*, 2012, 21(4): 678.
- [11] 雷鸣, 许开亮, 赵龙殊, 等. 电刺激迷走神经对感染性休克大鼠钙结合蛋白 S100A8 表达的影响 [J]. *中国临床医学*, 2014, 21(5): 526.
- [12] LEI M, LIU XX. Vagus nerve electrical stimulation inhibits serum levels of S100A8 protein in septic shock rats [J]. *Molecular Reports*, 2016, 13(5): 4122.

(本文编辑 姚仁斌)