

· 论 著 ·

# FSTL1 相关 ncRNAs 的生物信息学预测及与 AMI 发病机制的研究

刘长召<sup>1</sup>, 王 玲<sup>1</sup>, 陈文江<sup>2△</sup>

(1. 湖北省恩施土家族苗族自治州中心医院心内科 445000; 2. 广东医科大学研究生学院, 广东湛江 524023)

**摘要:**目的 探讨血清卵泡抑素样蛋白 1(FSTL1)与急性心肌梗死(AMI)的关系及其可能机制。方法 纳入 AMI 患者 80 例作为试验组(AMI 组),以冠状动脉造影(CAG)阴性的住院患者 80 例作为对照组,采取静脉血进行酶联免疫吸附测定(ELISA)检测 FSTL1 表达,通过生物信息学预测其可能的非编码 RNA[如微小 RNA(miRNAs)、长链非编码 RNA(lncRNAs)和环状 RNA(circRNAs)等]及其功能,并采用实时荧光定量-聚合酶链式反应(qRT-PCR)进行初步验证。结果 2 组患者在年龄、性别等一般资料差异无统计学意义( $P > 0.05$ );AMI 组总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇较对照组升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );AMI 组血浆 FSTL1 表达较对照组显著升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析发现,FSTL1 的曲线下面积(AUC)为 0.98(95%CI:0.96~0.99, $P < 0.05$ );生物信息学研究发现 FSTL1 发现主要与 miR-200 家族(hsa-miR-200b-3p,hsa-miR-200c-3p 和 hsa-miR-429)有关,与 CTD-2630F21.1、CTB-92J24.2、RP11-473I1.10、C11orf95 和 XIST 等 lncRNAs 有关,与 C2orf29-hsa-circ-000665、MYO9B-hsa-circ-001731 和 SMAD2-hsa-circ-000030 等 circRNAs 有关;GO、KEGG 和 PANTHER 预测发现主要与 MAPK、PI3K-Akt、TGF-beta、Oxidative stress response、Inflammation mediated by chemokine and cytokine 和 Apoptosis 信号通路等有关。血浆 hsa-miR-200b-3p 表达显著低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );并与 FSTL1 呈负相关(Pearson 相关系数为 -0.665 7, $P < 0.05$ )。结论 FSTL1 可能与 AMI 发病有关,并可作为心肌损伤的生物标志物,可能通过 hsa-miR-200b-3p 介导调控参与炎症反应、氧化应激和细胞凋亡等方式参与 AMI 过程。

**关键词:**血清卵泡抑素样蛋白 1; 心肌梗死; miR-200 家族; 生物标志物; 非编码 RNAs

**DOI:**10.3969/j.issn.1672-9455.2017.09.031 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2017)09-1289-05

## Study on bioinformatic prediction of follistatin-like protein 1 related ncRNAs in acute myocardial infarction

LIU Changzhao<sup>1</sup>, WANG Ling<sup>1</sup>, CHEN Wenjiang<sup>2△</sup>

(1. Department of Cardiology, Central Hospital of Enshi Tujia and Miao Autonomous Prefecture, Enshi, Hubei 445000, China; 2. Graduate School of Guangdong Medical University, Zhanjiang, Guangdong 524023, China)

**Abstract:** **Objective** To study the relationship between follistatin-like protein 1(FSTL1) and acute myocardial infarction(AMI) and its possible mechanism. **Methods** Eighty cases of AMI were enrolled as the experimental group(AMI group), and 80 inpatients with negative AMI were recruited as the control group. Venous blood was collected for detecting plasma FSTL1 expression by ELISA. The non-coding RNA(ncRNAs, such as miRNAs, lncRNAs, circRNAs) and other functions were predicted by bioinformatics, and the preliminary verification was performed by adopting qRT-PCR. **Results** There were no statistical differences in age, gender and basic disease history between the two groups( $P > 0.05$ ); total cholesterol and low density lipoprotein in the AMI group were higher than those in the control group, the difference was statistically significant( $P < 0.05$ ); plasma FSTL1 expression in the AMI group was significantly higher than that in the control group with statistical difference( $P > 0.05$ ), the ROC curve analysis found that the area under curve(AUC) of FSTL1 curve was 0.98(95%CI:0.96-0.99, $P < 0.05$ ); the bioinformatics research found that the FSTL1 find mainly was related with miR-200 family(hsa-miR-200b-3p, hsa-miR-200c-3p and hsa-miR-429), related with lncRNAs of CTD-2630F21.1, CTB-92J24.2, RP11-473I1.10, C11orf95 and XIST, and related with circRNAs of C2orf29-hsa-circ-000665, MYO9B-hsa-circ-001731 and SMAD2-hsa-circ-000030; GO, KEGG and PANTHER prediction was mainly related with the signaling pathway of MAPK, PI3K Akt, TGF beta, Oxidative stress response, Inflammation mediated by chemokine and cytokine and Apoptosis. Plasma hsa-miR-200b-3p expression was significantly lower than the control group with statistical difference( $P < 0.05$ ), and was negatively correlated with FSTL1(Pearson correlation coefficient was -0.665 7, $P < 0.05$ ). **Conclusion** FSTL1 may be associated with AMI onset, and can be used as a biomarker of myocardial injury, which may involve in inflammation, oxidative stress and cell apoptosis in AMI by hsa-miR-200b-3p mediated regulation.

**Key words:** follistatin-like protein 1; acute myocardial infarction; miR-200 family; biomarkers; NcRNAs

血清卵泡抑素样蛋白 1(FSTL1)又名转化生长因子 β1 诱导蛋白 36(TSC-36)或者卵泡抑素相关蛋白(FRP),可由多种细胞分泌,主要参与细胞增殖、凋亡、分化和免疫反应等<sup>[1-3]</sup>。研究表明,FSTL1 可以通过调控 PI3K-Akt 信号通路、转化生长因子(TGF)-β 受体及其通路、雌激素受体及其通路等参与机体炎症反应的发生<sup>[4-6]</sup>。笔者前期研究发现<sup>[7]</sup>:FSTL1 可能与

冠心病(CAD)发病有关,并可能作为急性心肌梗死(AMI)心肌损伤的生物标志物,其受试者工作特征曲线(ROC 曲线)的曲线下面积(AUC)为 0.990 1,可能会在 AMI 的临床诊治方面存在巨大潜力。研究发现,非编码 RNA(ncRNAs),尤其是微小 RNA(miRNAs)、长链非编码 RNA(lncRNAs)和环状 RNA(circRNAs)等,可能与 AMI 发病机制密切相关<sup>[8-12]</sup>。因此,笔

者拟对 FSTL1 相关 ncRNAs 进行生物信息学探索,并对候选 ncRNAs 进行 AMI 患者临床样本初步验证研究。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 本次研究选取 2015 年 3—9 月入院的 AMI 患者 80 例作为试验组(AMI 组),以冠状动脉造影(CAG)阴性的住院患者 80 例作为对照组。所有纳入研究对象于入院 6 h 内以乙二胺 4 乙酸(EDTA)抗凝管抽取患者 2 mL 静脉血,并于 4 h 内进行离心(3 000 r/min,4 ℃,10 min)分离血浆,保存于-80 ℃冰箱,以备后续试验用。入院后收集患者基本病史和生化检测指标。

**1.2 入选标准及排除标准** AMI 组入选标准:(1)持续典型胸痛超过 30 min;(2)典型心电图的动态改变;(3)心电图肌损伤标志物[肌酸激酶同工酶(CK-MB)、肌红蛋白和肌钙蛋白 I(cTnI)]升高;(4)急诊 CAG 或者经皮冠状动脉介入治疗(PCI)证实 3 支主要冠状动脉中至少一支冠状动脉管腔狭窄大于 50%。具备上述 4 条中的 2 条即可确诊。排除标准:严重的心、肺、肝、肾功能不全;合并脑卒中;合并恶性肿瘤;急性感染及患全身免疫性疾病患者;合并外周血管疾病;合并甲状腺疾病;各种器官移植患者。所有入选者均签署知情同意书。

**1.3 酶联免疫吸附测定(ELISA)** 人 FSTL1(EK0965,检测范围为 0.312~20.000 ng/mL)夹心法 ELISA 试剂盒由武汉博士德生物工程有限公司提供,具体步骤按照试剂盒说明书进行。

**1.4 FSTL1 相关 ncRNAs 生物信息预测** 采用 targetScan、picTar、RNA22、PITA 和 miRanda 等软件对 FSTL1 相关 miRNAs 进行生物信息学分析<sup>[13-14]</sup>;采用 starBase 预测其相关 lncRNAs、circRNAs、生物信息学功能和 KEGG 信号通路等<sup>[15-16]</sup>;采用 CircNet 和 circBase 对 FSTL1 相关 miRNAs 和 circRNAs 进行生物信息学分析<sup>[17-18]</sup>。

**1.5 miRNA 实时荧光定量检测** 将研究对象血浆按照血清/血浆 miRNAs 提取分离试剂盒(DP503,天根生化科技有限公司)说明书提取 miRNAs 后按照配套 miRcute miRNAs cDNA 第一链合成试剂盒(KR201,天根生化科技有限公司)说明书分别进行逆转录,然后按照 miRcute miRNAs 荧光定量检测试剂盒(FP401,天根生化科技有限公司)说明书进行 miRNA-200 家族的检测。hsa-miR-200b-3p(MIMAT0000318,UAA UAC UGC CUG GUA AUG AUG A)、hsa-miR-429(MIMAT0001536,UAA UAC UGU CUG GUA AAA CCG U)、hsa-miR-200c-3p(MIMAT0000617,UAA UAC UGC CGG GUA AUG AUG GA)及内参 U6 引物均由天根生化科技有限公司提供。荧光定量检测条件:94 ℃变性 2 min;聚合酶链式反应(PCR)循环中模板 94 ℃变性 20 s;60 ℃退火、延伸 34 s。本研究采用  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  相对定量: $\Delta\Delta Ct(\text{AMI 组}) = Ct(\text{AMI 组 miRNAs}) - Ct(\text{AMI 组 U6})$ ;  $\Delta\Delta Ct(\text{对照组}) = Ct(\text{对照组 miRNAs}) - Ct(\text{对照组 U6})$ 。

**1.6 统计学处理** 应用 GraphPad Prism 5 统计学软件处理相关数据和作图;计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料采用百分数表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 检验;相关性检验用 Pearson 相关进行分析;以  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 入选研究人群基本特征** 本研究共纳入 160 例患者,AMI 组和对照组各 80 例。AMI 组与对照组患者的性别、年龄、吸烟史等基本病史和心血管相关药物应用等方面差异无统

计学意义( $P > 0.05$ );2 组患者血生化检查如肌酐、血糖、三酰甘油等差异无统计学意义( $P > 0.05$ );总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇的表达差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 两组研究对象基本病史和生化检查情况

项目	AMI 组( <i>n</i> =80)	对照组( <i>n</i> =80)
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	56.67±1.46	54.56±2.98
男/女( <i>n</i> / <i>n</i> )	52/28	49/31
体质量指数( $\bar{x} \pm s$ ,kg/m <sup>2</sup> )	24.55±2.57	24.18±3.67
吸烟史( <i>n</i> )	54	50
高血压( <i>n</i> )	40	43
糖尿病( <i>n</i> )	35	33
β受体阻滞剂( <i>n</i> )	40	38
钙通道阻滞剂( <i>n</i> )	33	36
血管紧张素转化酶抑制剂( <i>n</i> )	35	33
血管紧张素II受体阻滞剂( <i>n</i> )	30	31
血清肌酐( $\mu\text{mol/L}$ , $\bar{x} \pm s$ )	68.54±11.39	67.42±12.79
血糖( $\mu\text{mol/L}$ , $\bar{x} \pm s$ )	6.55±1.88	6.51±1.79
总胆固醇( $\mu\text{mol/L}$ , $\bar{x} \pm s$ )	5.22±1.42*	4.56±0.98
三酰甘油( $\mu\text{mol/L}$ , $\bar{x} \pm s$ )	1.62±0.56	1.60±0.84
高密度脂蛋白胆固醇( $\text{mmol/L}$ , $\bar{x} \pm s$ )	1.05±0.90*	1.68±0.68
低密度脂蛋白胆固醇( $\text{mmol/L}$ , $\bar{x} \pm s$ )	3.55±0.88*	2.53±0.73

注:对照组比较,\* $P < 0.05$ 。

**2.2 血浆中 FSTL1 的表达及 ROC 曲线分析情况** 通过对 2 组患者血浆进行 ELISA 检测发现,AMI 组血浆中 FSTL1 的表达[(15.99±2.55)ng/mL]较对照组[(1.55±0.67)ng/mL]显著升高,差异有统计意义( $P < 0.05$ )。对 AMI 组和对照组患者血浆中 FSTL1 的表达进行 ROC 曲线分析发现,AMI 患者相对于对照组 FSTL1,ROC 曲线的 AUC 为 0.98,95%CI 为 0.96~0.99,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

**2.3 FSTL1 相关 ncRNAs 生物信息学预测** 本研究采用 targetScan、picTar、RNA22、PITA 和 miRanda 等软件对 FSTL1 相关 miRNAs 进行生物信息学分析,发现相关靶 miRNAs 有 69 种,包括 hsa-miR-200b-3p、hsa-miR-429、hsa-miR-186-5p、hsa-miR-137、hsa-miR-92b-3p 和 hsa-miR-9-5p 等。各个软件预测位点,见表 2。通过 targetScan 预测 FSTL1 与相关 miRNAs 的 3' UTR 发现 FSTL1 主要与 miR-200 家族(miR-200a、miR-200b、miR-200c 和 miR-429 等)有保守靶位点,主要与 hsa-miR-200b-3p、hsa-miR-200c-3p 和 hsa-miR-429 有结合靶位点。同时,笔者采用 starBase 对 hsa-miR-200b-3p、hsa-miR-200c-3p 和 hsa-miR-429 相关的 lncRNAs 和 circRNAs 进行了生物信息学探索,发现其 lncRNAs 主要有 CTD-2630F21.1、CTB-92J24.2、RP11-473I1.10、AC005154.5、RP13-507I23.1、RP11-18F14.2、RP11-214C8.5、OIP5-AS1、CTD-3099C6.9、C11orf95、XIST、RP5-1085F17.3 和 LINC00641 等,而其 circRNAs 主要有 HP1BP3-hsa-circ-000809、RICTOR-hsa-circ-001169、STXBP3-hsa-circ-001217、ACTR2-hsa-circ-000926、RALGPS2-hsa-circ-000804、SLK-hsa-circ-001008、FAM108B1-hsa-circ-001339、C2orf29-hsa-circ-000665、PEX26-hsa-circ-001884、FOXO1-hsa-circ-000576、MYO9B-hsa-circ-001731 和

SMAD2-hsa-circ-000030 等。通过 GO 分子功能预测发现 hsa-miR-200b-3p、hsa-miR-200c-3p 和 hsa-miR-429 主要与 transforming growth factor beta receptor signaling pathway、activation of MAPKK activity、regulation of JNK cascade、SMAD protein import into nucleus、heart morphogenesis 和 smooth muscle contraction 等有关;KEGG 信号通路预测发现其主要与 MAPK signaling pathway、PI3K-Akt signaling pathway、VEGF signaling pathway 和 TGF-beta signaling pathway 等有关;PANTHER 信号通路预测发现其主要与 Oxidative stress response、Inflammation mediated by chemokine and cytokine signaling pathway 和 Apoptosis signaling pathway 等有关。采

用 CircNet 和 circBase 对 FSTL1 相关 miRNAs 和 circRNAs 进行生物信息学汇总分析发现 FSTL1 与多种 miRNAs 和 circRNAs 有互相调控作用。见表 2、3。

**2.4 AMI 患者血浆 miRNA-200 家族表达及与 FSTL1 相关分析** 本研究对 FSTL1 可能的靶 miRNA-200 家族在 AMI 患者血浆中进行验证,通过血浆 hsa-miR-200b-3p 的实时荧光定量检测发现,AMI 组血浆 hsa-miR-200b-3 表达(0.008 9 ± 0.000 6)显著低于对照组(0.235 8 ± 0.015 6),差异有统计学意义( $P < 0.05$ );通过相关性分析发现,FSTL1 与血浆 hsa-miR-200b-3p 呈负相关,Pearson 相关系数为 -0.665 7(95% CI: -0.744 0 ~ -0.569 3,  $P < 0.05$ )。

表 2 FSTL1 相关 miRNAs 及预测靶位点汇总

miRNAs	targetScanSites	picTarSites	RNA22Sites	PITASites	miRandaSites
hsa-miR-200b-3p	1[1,5]	0[0,0]	0[0,0]	1[1,5]	2[4,95]
hsa-miR-429	1[1,5]	0[0,0]	0[0,0]	1[1,5]	2[4,95]
hsa-miR-186-5p	0[0,0]	0[0,0]	0[0,0]	0[0,0]	1[10,1 963]
hsa-miR-137	1[3,19]	2[4,24]	0[0,0]	0[0,0]	0[0,0]
hsa-miR-92b-3p	1[3,19]	1[3,19]	0[0,0]	0[0,0]	0[0,0]
hsa-miR-9-5p	1[8,1 922]	4[9,3 201]	2[3,1 471]	1[8,1 922]	2[9,3 393]
hsa-miR-214-3p	0[0,0]	0[0,0]	1[1,54]	0[0,0]	0[0,0]
hsa-miR-181b-5p	0[0,0]	0[0,0]	0[0,0]	0[0,0]	1[7,379]
hsa-miR-181a-5p	0[0,0]	0[0,0]	0[0,0]	0[0,0]	1[7,379]
hsa-miR-29c-3p	1[8,1 922]	3[8,4 198]	0[0,0]	0[0,0]	2[8,2 115]
hsa-miR-29b-3p	1[8,1 922]	3[8,4 198]	1[8,1 922]	0[0,0]	2[8,2 115]

表 3 miRNA-200 家族 GO 分子功能、KEGG 和 PANTHER 信号通路预测

ID 号	名称	靶基因	P	Bonferroni P
GO 分子功能				
GO:0008285	negative regulation of cell proliferation	ASPH, BAP1, CDC73, CDKN1B, CNOT7, CNOT8, CTBP2, CUL4A, DLC1, ETS1, GLI3, HDAC4, JUN, KANK2	0.000 1	0.002
GO:0007179	transforming growth factor betareceptor signaling pathway	MAP3K1, PPP1CB, RHOA, SMAD2, SMURF1, SMURF2, TRIM33, UBE2D1	0.000 2	0.136
GO:0000186	activation of MAPKK activity	FRS2, KRAS, MAP3K1, MAP3K13, MAP3K5, PLCG1	0.000 3	0.231
GO:0046328	regulation of JNK cascade	AKT2, DIXDC1, MAP4K4, MAPK9	0.001 0	0.888
GO:0008543	fibroblast growth factor receptor signaling pathway	PPP2CA, PRKARIA, PRKCA, PTEN, SHCBP1, SHOC2	0.000 1	0.004
GO:0002042	cell migration involved in sprouting angiogenesis	EFNB2, KDR, SRF, VEGFA	0.001 5	1.000
GO:0030433	ER associated protein catabolic process	AMFR, DNABJ9, ERLIN1, JKAMP, SYVN1, YOD1	0.001 7	1.000
GO:0007184	SMAD protein import into nucleus	JUN, SPTBN1, TOB1	0.002 5	1.000
GO:0003007	heart morphogenesis	DLC1, MKL2, NIPBL, PTCHI, VEGFA	0.004 8	1.000
GO:0006939	smooth muscle contraction	CNN3, EDNRA, MYLK, ROCK2	0.004 8	1.000
KEGG Pathway				
hsa04150	mTOR signaling pathway	IKBKB, PDPK1, PRKCA, PTEN, RPS6KA2, VEGFA	0.000 1	0.010
hsa04010	MAPK signaling pathway	IKBKB, JUN, KRAS, MAP3K1, MAP3K13, MAP3K5, MAP4K3, MAP4K4, MAPK9	0.000 1	0.015
hsa04151	PI3K-Akt signaling pathway	BCL2, IKBKB, ITGB3, VEGFA	0.010 0	0.123
hsa04370	VEGF signaling pathway	AKT2, KDR, KRAS, PLCG1, PRKCA, RAC1, VEGFA	0.011 6	1.000
hsa04910	Insulin signaling pathway	IKBKB, IRS2, KRAS, MAPK9, PDPK1, PRKARIA	0.001 8	0.264
hsa04350	TGF-beta signaling pathway	CREBBP, RPS6KB1, SMAD2, SMURF1, SMURF2	0.007 2	0.087

续表 3 miRNA-200 家族 GO 分子功能、KEGG 和 PANTHER 信号通路预测

ID号	名称	靶基因	P	Bonferroni P
PANTHER Pathways				
P00046	Oxidative stress response	BCL2,DUSP1,DUSP7,JUN,MAPK9,STYX	0.006 4	0.321
P00031	Inflammation mediated by chemokine and cytokine signaling pathway	AKT2,CASK,IKBKB,ITPR1,JUN,KRAS,MYLK,PAK2	0.001 9	0.099
P00047	PDGF signaling pathway	AKT2, JUN,PDPK1,PLCG1,PRKCA	0.000 1	0.003
P04393	Ras Pathway	ETS1,JUN, KRAS, MAP3K1, MAPK9, PAK2, PDPK1, RAC1, RGL1, RHOA, RPS6KA2,SRF	0.000 1	0.000 3
P00006	Apoptosis signaling pathway	AKT2, APAF1, ATF 7, BCL2, IKBKB, JUN, MAP3K5, MAP4K3, MAPK9, PRK-CA, XIAP	0.001 55 268	0.077 634 2

### 3 讨 论

据《中国心血管病报告 2015》显示<sup>[19]</sup>,AMI 病死率呈逐年上升趋势,2014 年城市 AMI 病死率为 55.32/10 万,而农村为 68.6/10 万,为社会和个人带来了极大负担。关于 AMI 防治,目前主要在于危险因素控制预防和发病后 PCI 治疗。近年来,医学界逐渐提出 AMI 早发现、早诊断、早治疗和早预防的观点。关于 AMI 的诊治,主要依靠临床症状、心电图和心肌标志物等,目前临床上常用生物标志物以 CK-MB 和 cTnI 为主。相关研究发现,FSTL1 与 CAD,尤其是与 AMI 密切相关。笔者前期研究发现,FSTL1 与 CAD 发病可能有关<sup>[1,5,20-21]</sup>。本研究发现,AMI 患者血浆中 FSTL1 的表达 15.99±2.55)ng/mL 较对照组(1.55±0.67)ng/mL 显著升高,差异有统计学意义( $P<0.05$ );ROC 曲线分析发现,FSTL1 的 AUC 为 0.98,95% CI 为 0.96~0.99,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),与笔者前期研究也较为一致<sup>[7]</sup>,说明 FSTL1 与 AMI 确实有关,并有可能作为 AMI 临床诊治的生物标志物,只是其具体机制还不清楚。近年来,研究发现大量 ncRNAs(如 miRNAs、lncRNAs、circRNAs 等)可能与 AMI 发病机制密切相关,因此,笔者对 FSTL1 进行了生物信息学探讨,以期发现其与 AMI 发病的具体机制。

通过生物信息学研究发现 FSTL1 发现主要与 miR-200 家族(hsa-miR-200b-3p、hsa-miR-200c-3p 和 hsa-miR-429)有关,其相关 lncRNAs 主要有 CTD-2630F21.1、CTB-92J24.2、RP11-473I1.10、C11orf95 和 XIST 等,而其 circRNAs 主要有 HP1BP3-hsa-circ-000809、C2orf29-hsa-circ-000665、PEX26-hsa-circ-001884、FOXO1-hsa-circ-000576、MYO9B-hsa-circ-001731 和 SMAD2-hsa-circ-000030 等,其中 MYO9B-hsa-circ-001731 和 SMAD2-hsa-circ-000030 等都可能与心肌损伤有关。通过 GO 分子功能预测、KEGG 信号通路和 PANTHER 信号通路预测发现 miR-200 家族主要与 regulation of JNK cascade、SMAD protein import into nucleus、MAPK signaling pathway、PI3K-Akt signaling pathway、VEGF signaling pathway、TGF-beta signaling pathway、Oxidative stress response、Inflammation mediated by chemokine and cytokine signaling pathway 和 Apoptosis signaling pathway 等有关,由此可知 miR-200 可能主要与氧化应激、炎性反应、细胞凋亡和 TGF-β/SMAD 通路等有关,而且笔者前期研究也发现 TGF-β1 与 FSTL1 呈高度正相关,说明 miR-200 可能通过参与细胞凋亡、炎性反应和氧化应激等方式参与 AMI 过程。因此,笔者对 hsa-miR-200b-3p 进行了临床标本检测,发现 AMI 组血浆 hsa-miR-200b-3 表达显著低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );并发现 FSTL1 与血浆 hsa-miR-200b-3p 呈负相关(Pearson 相关系数为 -0.665 7, $P<0.05$ ),说明 hsa-miR-200b-3p 有可能通过负性调节 FSTL1 而导致 AMI 的发生。

AMI 的发病机制仍不完全清楚,有可能是多因素、多机制共同导致。近年来 ncRNAs 与 AMI 的研究为 AMI 的防治提供了新思路、新方向<sup>[10,22-23]</sup>。笔者还发现,miR-200 的竞争性 RNA(ceRNA)包括 SEC24A、ILF3、BAP1、HIST1H2AG-hsa-circ-001436、ATP5A1P2、CTB-52I2.4、CTD-2301A4.1、RP11-145M9.3、RP11-466P24.2、CTD-2516K3.3、RP11-347H15.2 和 BAGE2 等,其假基因包括 ATP5A1P2、CTB-52I2.4、CTD-2301A4.1、RP11-8H2.1、RP11-145M9.3、RP11-466P24.2、RP11-367G18.2、AC027612.3 和 AFG3L1P 等,其 sncRNA 包括 MIR16-1、SCARNA17、SNORD72、MIR3942、SNORA56、MT-RNR2 和 MIR580 等。由此可通过 miRNAs、lncRNAs、circRNAs、ceRNA、sncRNA 和假基因等多方向进行研究,更有利于阐明其发病机制,从而为 AMI 的防治提供有效方法。

### 参考文献

- [1] Wei K, Serpooshan V, Hurtado C, et al. Epicardial FSTL1 reconstitution regenerates the adult mammalian heart[J]. Nature, 2015, 525(7570): 479-485.
- [2] Altekoester AK, Harvey RP. Bioengineered FSTL1 patches restore cardiac function following myocardial infarction[J]. Trends Mol Med, 2015, 21(12): 731-733.
- [3] 莫丽莎,魏强华. Follistatin-like protein 1 的生物学作用及其研究进展[J]. 免疫学杂志, 2012(7): 637-641.
- [4] Miller M, Beppu A, Rosenthal P, et al. Fstl1 promotes asthmatic airway remodeling by inducing oncostatin M [J]. J Immunol, 2015, 195(8): 3546-3556.
- [5] 蔡天志,李朝兰,张科林,等. 血清 FSTL-1 在急性冠脉综合征的表达及临床意义[J]. 山西医科大学学报, 2015, 46(2): 119-121.
- [6] Kudo-Saito C, Fuwa T, Murakami K, et al. Targeting FSTL1 prevents tumor bone metastasis and consequent immune dysfunction[J]. Cancer Res, 2013, 73(20): 6185-6193.
- [7] 刘长召,王玲,陈文江. 血清卵白抑素样蛋白 1 表达和冠心病的相关性研究[J]. 成都医学院学报, 2016, 11(2): 224-228.
- [8] Cai Y, Yang Y, Chen X, et al. Circulating 'lncRNA OT-THUMT00000387022' from monocytes as a novel biomarker for coronary artery disease[J]. Cardiovasc Res, 2016, 112(3): 714-724.
- [9] Liao J, He Q, Li M, et al. LncRNA MIAT; myocardial infarction associated and more[J]. Gene, 2016, 578(2): 158-161.

- [10] Beermann J, Piccoli M, Viereck J, et al. Non-coding RNAs in Development and Disease; Background, Mechanisms, and Therapeutic Approaches [J]. *Physiol Rev*, 2016, 96(4):1297-1325.
- [11] Salzman J. Circular RNA expression: its potential regulation and function [J]. *Trends Genet*, 2016, 32(5): 309-316.
- [12] Geng HH, Li R, Su YM, et al. The circular RNA Cdr1as promotes myocardial infarction by mediating the regulation of miR-7a on its target genes expression [J]. *PLoS One*, 2016, 11(3): e0151753.
- [13] Agarwal V, Bell GW, Nam JW, et al. Predicting effective microRNA target sites in mammalian mRNAs [J]. *Elife*, 2015(4): e05005.
- [14] Fromm B, Billipp T, Peck LE, et al. A uniform system for the annotation of vertebrate microRNA genes and the evolution of the human microRNAome [J]. *Annu Rev Genet*, 2015, 49(1): 213-242.
- [15] Zheng LL, Li JH, Wu J, et al. deepBase v2. 0: identification, expression, evolution and function of small RNAs, LncRNAs and circular RNAs from deep-sequencing data [J]. *Nucleic Acids Res*, 2016, 44(D1): D196-D202.
- [16] Li JH, Liu S, Zhou H, et al. starBase v2. 0: decoding miRNA-ceRNA, miRNA-ncRNA and protein-RNA interaction networks from large-scale CLIP-Seq data [J]. *Nucleic Acids Res*, 2014, 42(D1): D92-D97.
- [17] Liu YC, Li JR, Sun CH, et al. CircNet: a database of circular RNAs derived from transcriptome sequencing data [J]. *Nucleic Acids Res*, 2016, 44(D1): D209-D215.
- [18] Glazar P, Papavasileiou P, Rajewsky N. circBase: a database for circular RNAs [J]. *RNA*, 2014, 20(11): 1666-1670.
- [19] 陈伟伟, 高润霖, 刘力生, 等. 《中国心血管病报告 2015》概要 [J]. *中国循环杂志*, 2016, 31(6): 521-528.
- [20] 孙黎明, 陈斌, 周哲, 等. 急性冠状动脉综合征患者血清卵泡抑素样蛋白 1 水平的变化及其临床意义 [J]. *重庆医学*, 2015, 44(9): 1256-1258.
- [21] 李艳, 张菲斐, 邱春光, 等. 急性冠脉综合征患者血清卵泡抑素样蛋白 1 与病变严重程度的关系 [J]. *郑州大学学报 (医学版)*, 2013, 48(5): 678-680.
- [22] Li M, Zhang J. Circulating MicroRNAs: potential and emerging biomarkers for diagnosis of cardiovascular and cerebrovascular diseases [J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 730535.
- [23] Kitow J, Derda AA, Beermann J, et al. Mitochondrial long noncoding RNAs as blood based biomarkers for cardiac remodeling in patients with hypertrophic cardiomyopathy [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2016, 311(3): H707-H712.

(收稿日期: 2016-12-25 修回日期: 2017-01-16)

(上接第 1288 页)

- C-reactive protein levels are not associated with increased risk for colorectal cancer in women [J]. *Ann Intern Med*, 2005, 142(6): 425-432.
- [18] Strauss HG, Laban C, Lautenschlager C, et al. SCC antigen in the serum as an independent prognostic factor in operable squamous cell carcinoma of the cervix [J]. *Eur J Cancer*, 2002, 38(15): 1987-1991.
- [19] Thombre PS, Deodhar SD. Inhibition of liver metastases in murine colon adenocarcinoma by liposomes containing human C-reactive protein or crude lymphokine [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 1984, 16(3): 145-150.
- [20] Copur S, Ledakis P, Novinski D, et al. Squamous cell carcinoma of the colon with an elevated serum squamous cell carcinoma antigen responding to combination chemotherapy [J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2001, 1(1): 55-58.
- [21] Touloupidis S, Zisimopoulos A, Giannakopoulos S, et al. Clinical usage of the squamous cell carcinoma antigen in patients with penile cancer [J]. *Int J Urol*, 2007, 14(2): 174-176.
- [22] Hegarty PK. EAU guidelines for management of penile cancer [J]. *Indian J Urol*, 2007, 23(1): 81.
- [23] Pizzocaro G, Algaba F, Horenblas S, et al. EAU penile cancer guidelines 2009 [J]. *Eur Urol*, 2010, 57(6): 1002-1012.
- [24] Foucher Y, Danger R. Time dependent ROC curves for the estimation of true prognostic capacity of microarray data [J]. *Stat Appl Genet Mol Biol*, 2012, 11(6): 263-282.
- [25] McMillan DC, Canna K, McArdle CS. Systemic inflammatory response predicts survival following curative resection of colorectal cancer [J]. *Br J Surg*, 2003, 90(7): 215-219.
- [26] Kato H, Torigoe T. Radioimmunoassay for tumor antigen of human cervical squamous cell carcinoma [J]. *Cancer*, 1977, 40(4): 1621-1628.
- [27] Kawaguchi H, Ohno S, Miyazaki M, et al. CYFRA 21-1 determination in patients with esophageal squamous cell carcinoma: clinical utility for detection of recurrences [J]. *Cancer*, 2000, 89(7): 1413-1417.
- [28] Chen HH, Wang HM, Fan KH, et al. Pre-treatment levels of C-reactive protein and squamous cell carcinoma antigen for predicting the aggressiveness of pharyngolaryngeal carcinoma [J]. *PLoS One*, 2013, 8(1): e55327.
- [29] Huang SF, Wei FC, Liao CT, et al. Risk stratification in oral cavity squamous cell carcinoma by preoperative CRP and SCC antigen levels [J]. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19(12): 3856-3864.
- [30] Takeda A, Kajiya A, Iwasawa A, et al. Aberrant expression of serpin squamous cell carcinoma antigen 2 in human tumor tissues and cell lines: evidence of protection from tumor necrosis factor mediated apoptosis [J]. *Biol Chem*, 2002, 383(7/8): 1231-1236.

(收稿日期: 2016-11-25 修回日期: 2017-01-17)