

# 冠心舒通胶囊对 STEMI 合并阻塞性睡眠呼吸暂停患者外周血循环微小 RNA-92a 表达的影响

王虹 黎欣欣 梁凯琴 王红丽

广西壮族自治区人民医院, 广西壮族自治区南宁, 530021

通信作者: 王虹, Email: iriswh@163.com

**【摘要】目的** 探讨冠心舒通胶囊对 ST 段抬高型心肌梗死 (STEMI) 合并阻塞性睡眠呼吸暂停 (OSA) 患者外周血循环微小 RNA-92a (miR-92a) 表达及临床预后的影响。**方法** 根据多导睡眠监测 (PSG) 结果, 连续入选 2017 年 8 月至 2019 年 8 月在广西壮族自治区人民医院心内科住院的 90 例 STEMI 合并 OSA 患者, 按随机数字表法分为治疗组和对照组, 每组 45 例。所有 STEMI 患者均接受急诊经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 及常规冠状动脉粥样硬化性心脏病 (冠心病) 二级预防治疗, 治疗组在常规治疗基础上加用冠心舒通胶囊 (每次 0.9 g, 每日 3 次), 均随访 6 个月。所有患者分别在治疗前、PCI 术后 24 h 以及用药后 6 个月随访时抽取外周血, 检测外周血循环 miR-92a 的表达。比较两组患者用药后 6 个月随访期间主要不良心脑血管事件 (MACCE), 包括心源性死亡、非致死性心肌梗死 / 再发心绞痛致再次入院、再次血运重建、脑卒中和心力衰竭 (心衰) 的发生情况。**结果** PCI 术后 24 h, 两组患者的 miR-92a 表达水平均较治疗前明显降低 [ $2^{-\Delta Ct}$ : 治疗组为 80.67 (5.62, 168.59) 比 219.79 (77.62, 293.00), 对照组为 92.86 (10.93, 193.31) 比 189.33 (89.34, 269.25), 均  $P < 0.05$ ]; 用药后 6 个月随访, 治疗组循环 miR-92a 表达水平明显低于对照组 [ $2^{-\Delta Ct}$ : 1.10 (0.13, 4.04) 比 8.39 (4.04, 44.66),  $P < 0.05$ ]。随访期间治疗组 MACCE 总发生率明显低于对照组 [40.0% (18/45) 比 71.1% (32/45),  $P < 0.05$ ], 其中非致死性心肌梗死 / 再发心绞痛致再次入院率以及心衰发生率均明显低于对照组 [非致死性心肌梗死 / 再发心绞痛致再次入院: 2.2% (1/45) 比 20.0% (9/45), 心衰: 20.0% (9/45) 比 40.0% (18/45), 均  $P < 0.05$ ]。**结论** 冠心舒通胶囊可进一步下调接受 PCI 治疗的 STEMI 患者的过表达 miR-92a 水平, 对减少非致死性心肌梗死 / 再发心绞痛致再次入院和心衰以及 MACCE 的发生有益。

**【关键词】** 微小 RNA-92a; ST 段抬高型心肌梗死; 阻塞性睡眠呼吸暂停; 冠心舒通胶囊; 下调

**基金项目:** 广西医疗卫生适宜技术开发与推广应用项目 (S2017077); 广西南宁市青秀区科学研究与技术开发计划项目 (2014S06)

**临床试验注册:** 中国临床试验注册中心, ChiCTR 2000037799

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2021.03.010

**Effect of Guanxinshutong capsule on expression of peripheral blood circulating microRNA-92a in acute ST-segment elevation myocardial infarction patients complicated with obstructive sleep apnea** Wang Hong, Li Xinxin, Liang Kaiqin, Wang Hongli

Department of Cardiovascular Disease, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Corresponding author: Wang Hong, Email: iriswh@163.com

**【Abstract】Objective** To investigate the influence of Guanxinshutong capsule on the peripheral blood circulating monocytes microRNA-92a (miR-92a) expression and the clinical outcome of patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) complicated with obstructive sleep apnea (OSA). **Methods** According to the results of polysomnography (PSG), 90 patients with STEMI complicated with OSA admitted to the department of cardiology of the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region from August 2017 to August 2019 were selected as the study objects; the patients were randomly assigned into a control group and an experimental group using random number table method (45 cases in each group). All the patients underwent percutaneous coronary intervention (PCI) therapy and conventional secondary prevention therapy of coronary heart disease; on the basis of above therapies (control group), the patients in experimental group were additionally treated by Guanxinshutong capsule (once 0.9 g, three times per day) and the patients in two groups were all followed up for 6 months. The peripheral blood was extracted at the following time points for all the patients in the two groups for the examinations and assessments of expression levels of miR-92a before PCI and at 24 hours and 6 months after PCI. The major adverse cardiovascular and cerebro-vascular events (MACCE), including the incidences of cardiac death, re-hospitalization because of nonfatal myocardial infarction or recurrence of angina pectoris, repeated revascularization, heart failure and stroke in 6-month follow up were recorded and compared between the two groups. **Results** The expression levels of monocytes miR-92a from STEMI patients complicated with OSA in both groups were lower after PCI therapy for 24 hours than those before the interference [ $2^{-\Delta Ct}$ : experimental group was 80.67 (5.62, 168.59) vs. 219.79 (77.62, 293.00), control group was 92.86 (10.93, 193.31) vs. 189.33 (89.34, 269.25), all  $P < 0.05$ ]; the expression level of monocytes miR-92a was markedly lower in experimental group than that in the control group after 6-month follow-up [ $2^{-\Delta Ct}$ : 1.10 (0.13, 4.04) vs. 8.39 (4.04, 44.66),  $P < 0.05$ ]. During follow-up, the incidence of MACCE in experimental group was significantly lower than that in control group [40.0% (18/45) vs. 71.1% (32/45),  $P < 0.05$ ], and among the incidences of MACCE, the downward trends of ratios of re-hospitalization because of

nonfatal myocardial infarction or recurrence of angina pectoris [2.2% (1/45) vs. 20.0% (9/45)] and heart failure [20.0% (9/45) vs. 40.0% (18/45)] in experimental group were more significant compared with those in control group (all  $P < 0.05$ ).

**Conclusion** Guanxinshutong capsule can further down-regulate over expression level of circulating miR-92a in STEMI patients complicated with OSA treated with PCI, and clinically it is shown that the capsule is beneficial to reduce the incidences of heart failure and MACCE, as well as to decrease the readmission of patients due to non-fatal myocardial infarction or recurrent angina pectoris.

**【Key words】** MicroRNA-92a; ST-segment elevation myocardial infarction; Obstructive sleep apnea; Guanxinshutong capsule; Down-regulation

**Fund program:** Guangxi Medical and Health Appropriate Technology Development, Promotion and Application Project (S2017077); Scientific Research and Technology Development Project of Qingxiu District, Nanning, Guangxi Zhuang Autonomous Region (2014S06)

**Trial Registration:** Chinese Clinical Trial Registry, ChiCTR 2000037799

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2021.03.010

据统计, 2019 年中国心血管疾病患者数至少为 2.9 亿, 由于受到人口老龄化等多种因素影响, 冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)是中国城乡居民的主要死亡原因之一。近年来, 冠心病患者病死率逐年上升<sup>[1]</sup>, 其中 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)患者病死率高于其他类型冠心病<sup>[1]</sup>。我国 STEMI 诊疗技术虽然持续改善, 进行了各级胸痛中心的建设, 患者血运重建比例逐年升高, 但病死率降低情况仍不理想<sup>[1]</sup>。阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)与冠心病有着密切的关系, 研究显示, 急性心肌梗死(AMI)患者中 OSA 发病率高达 50%~66%<sup>[2-3]</sup>, 而 OSA 的患者合并 STEMI 病情更为严重, 左室收缩功能更低<sup>[4-6]</sup>。但 SAVE 及 RICCADSA 研究表明, 使用持续气道正压(CPAP)治疗并不能改善 OSA 合并冠心病患者的远期预后<sup>[7-8]</sup>。因此, 确定能进一步改善远期预后的治疗方法及其预测因素, 进而优化 STEMI 管理变得尤为重要。冠心舒通胶囊具有通经活络、活血化瘀、行气止痛的作用, 但目前尚无对于接受血运重建治疗后 STEMI 合并 OSA 患者能否从冠心舒通胶囊中进一步获益及其可能机制的相关研究。本课题组前期的研究显示, STEMI 患者循环微小 RNA-92a(miR-92a)表达水平升高, 经皮冠状动脉介入治疗(PCI)可以降低 STEMI 患者循环 miR-92a 的表达, miR-92a 表达下调的 STEMI 患者出院存活率高于高水平表达者<sup>[9]</sup>。本研究主要探讨冠心舒通胶囊对接受 PCI 治疗的 STEMI 患者循环 miR-92a 表达及短期(6 个月)预后的影响, 现报告如下。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象及分组:** 顺序纳入 2017 年 8 月至 2019 年 8 月在广西壮族自治区人民医院心内科住院并同意入组本研究, 且在入院后行多导睡眠监测(PSG)检查确诊 OSA 的 STEMI 患者 90 例, 患者均在发病 12 h 内接受 PCI 治疗。根据随机数字表法将患者分为治疗组和对照组, 每组 45 例。

**1.1.1 西医诊断标准:** STEMI 诊断依据《急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南(2019)》<sup>[10]</sup>。OSA 诊断依据《成人阻塞性睡眠呼吸暂停基层诊疗指南(实践版·2018)》<sup>[11]</sup>。OSA 轻重程度根据睡眠呼吸暂停低通气指数(AHI)判定: 5 次/h  $\leq$  AHI < 15 次/h 为轻度 OSA; 15 次/h  $\leq$  AHI < 30 次/h 为中度 OSA; AHI  $\geq$  30 次/h 为重度 OSA<sup>[12]</sup>。

**1.1.2 纳入标准:** ①符合上述西医诊断标准; ②年龄 > 18 岁; ③签署知情同意书。

**1.1.3 排除标准:** ①患有 1 型糖尿病; ②患有恶性肿瘤; ③合并慢性炎症性疾病(如类风湿性关节炎等); ④有急性出血或输血史, 使用促红细胞生成素; ⑤绝经前或妊娠期妇女; ⑥中枢性睡眠呼吸暂停; ⑦心源性休克[收缩压 < 90 mmHg (1 mmHg  $\approx$  0.133 kPa)], 心搏骤停; ⑧无法耐受或不能完成睡眠监测检查; ⑨既往应用 CPAP 治疗或出院后规律接受 CPAP 治疗。

**1.1.4 伦理学:** 本研究符合医学伦理学标准, 并获得广西壮族自治区人民医院伦理委员会批准(审批号: KY-SY-2017-1), 所有治疗和检测均获得患者或家属的知情同意。

## 1.2 研究方法

**1.2.1 资料获取:** 患者入选后即询问病史并进行体格检查。使用澳大利亚 Compumedics PSG 仪进行全夜( $\geq 7$  h)PSG 监测, 项目包括脑电图、心电图、眼电图、下颌肌电图、胸腹呼吸运动、口鼻气流量、血氧饱和度监测、体位、鼾声、腿动。数据经软件分析后由人工校正, 依据美国睡眠医学会 2012 更新版的标准<sup>[12]</sup>进行判读。

**1.2.2 治疗方法:** 两组患者在急诊 PCI 术后均接受优化药物治疗, 包括应用阿司匹林、氯吡格雷、他汀类药物, 其他如血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)、选择性阻断血管紧张素 II 受体(ARB)、 $\beta$  受体阻滞剂、单硝酸酯类药物等, 由患者的主治医师根据患

者病情决定是否应用。治疗组在常规治疗基础上加用冠心舒通胶囊,每次 0.9 g、每日 3 次(陕西步长制药有限公司,国药准字 Z20020055)。两组患者疗程均为 6 个月。

### 1.3 观察指标和方法

**1.3.1 外周血单核细胞分离:**入组病例于入院后即刻及急诊 PCI 术后 24 h 取血样测定循环 miR-92a 水平,并于治疗 6 个月后(如患者存活)再次采血测定循环 miR-92a 水平。抽取患者 10 mL 外周静脉血,与等量含肝素的磷酸盐缓冲液(PBS)混匀后,加入密度为 1 077 g/L 的 Ficoll-Paque(细胞梯度分离液,美国 Sigma 公司,批号:GE17544202),以 2 200 r/min 离心 20 min(离心半径 15 cm,室温),吸取中间界面白色絮状单核细胞层,加入 PBS 离心,去除残留 Ficoll-Paque 分离液。使用流式细胞仪(美国 BD 公司,型号: FACSCanto II)检测并证实单核细胞纯度 >92%。

**1.3.2 总 RNA 抽提:**将 PBMCs 加入 TRIzol(美国 invitrogen 公司,批号:252612)裂解,按产品说明书抽提总 RNA(tRNA)。

**1.3.3 逆转录及实时聚合酶链反应(PCR)检测 miR-92a:**使用 All-in-One miRNA Q-PCR 检测试剂盒(GeneCopoeia 公司,批号:A22WP1501),按说明书进行操作,采用罗氏 Lightcycler 荧光实时定量 PCR 仪对目的基因 miR-92a 的表达进行特异性检测。每例样本均经双孔重复。hsa-miR-92a 基因引物序列为 5'-UUAUGCAGUUGUCCCGGCCUGU-3'; U6 序列为 5'-CAAGGATGACACGCAAATTCG-3'产物经溶解曲线单峰验证,于 T 阶段采集信号获得 Ct 值,以上由经验丰富的 PCR 实验技师专人操作,采用双盲法,计算目的基因与内参基因 snRNA U6 比值进行相对量分析。

**1.3.4 荧光定量实时 PCR 结果分析:**结合扩增曲线和溶解曲线分析,排除不合适的扩增样本,将符合

要求的 miR-92a 及 U6 荧光定量 RT-PCR 原始数据(采用系统自动分析获取 Ct 值),取两次平均值,用  $2^{-\Delta Ct}$  法计算 miR-92a 表达量。

**1.4 随访及主要研究终点:**对冠心病合并 OSA 患者在用药后 6 个月进行门诊随访(如患者存活),否则进行死因回顾性分析。主要研究终点为主要不良心脑血管事件(MACCE),包括心源性死亡、非致死性心肌梗死/再发心绞痛致再次入院、再次血运重建、心力衰竭(心衰)和脑卒中。

**1.5 统计学方法:**使用 SPSS 17.0 统计软件分析数据。呈正态分布的计量资料以均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用  $t$  检验;呈非正态分布的计量资料以中位数(四分位数)[ $M(Q_L, Q_U)$ ]表示,采用秩和检验。计数资料以例(%)表示,采用  $\chi^2$  检验。相关性分析使用 Spearman 相关分析。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 基线资料(表 1):**两组患者性别、年龄等基线资料比较差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。

**2.2 miR-92a 表达(表 2):**入院时两组循环 miR-92a 表达水平比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。急诊 PCI 术后 24 h 两组循环 miR-92a 表达水平均较治疗前明显下降(治疗组  $Z = 1.849$ ,  $P = 0.002$ ;对照组  $Z = 1.117$ ,  $P = 0.016$ ),但两组间比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。服药 6 个月后,两组存活患者循环 miR-92a 表达水平亦明显低于治疗前(治疗组  $Z = 2.190$ ,  $P = 0.000$ ;对照组  $Z = 2.788$ ,  $P = 0.000$ ),治疗组 miR-92a 表达水平明显低于对照组( $P < 0.01$ )。

**2.3 PSG 各参数与 miR-92a 表达水平的相关性:**相关性分析显示,miR-92a 表达水平与 AHI、血氧饱和度降低指数(ODI)、最低动脉血氧饱和度( $SaO_2$ )、平均  $SaO_2$ 、 $SaO_2 < 0.90$  睡眠时间占比均无明显相关性( $r < 0.2$ ,  $P > 0.1$ )。

表 1 不同治疗方法两组 STEMI 合并 OSA 患者基线资料比较

| 组别  | 例数<br>(例) | 男性<br>[例(%)]                   | 年龄<br>(岁, $\bar{x} \pm s$ )    | 吸烟<br>[例(%)]                      | 饮酒<br>[例(%)]                      | 高血压史<br>[例(%)]                                | 脑卒中史<br>[例(%)]    | 陈旧性心梗史<br>[例(%)] | BMI<br>( $kg/m^2$ , $\bar{x} \pm s$ ) | 颈围<br>(cm, $\bar{x} \pm s$ ) | 腰围<br>(cm, $\bar{x} \pm s$ ) |
|-----|-----------|--------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------|------------------|---------------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| 治疗组 | 45        | 35(77.8)                       | 67.09 $\pm$ 12.95              | 24(53.3)                          | 16(35.6)                          | 31(68.9)                                      | 10(22.2)          | 4(8.9)           | 26.91 $\pm$ 3.53                      | 38.71 $\pm$ 3.13             | 95.84 $\pm$ 9.00             |
| 对照组 | 45        | 31(68.9)                       | 65.93 $\pm$ 10.47              | 20(44.5)                          | 15(33.3)                          | 34(75.6)                                      | 6(13.3)           | 1(2.2)           | 27.21 $\pm$ 3.50                      | 38.64 $\pm$ 3.46             | 96.13 $\pm$ 9.57             |
| 组别  | 例数<br>(例) | PSG 监测结果                       |                                |                                   |                                   |                                               | 不同程度 OSA 分布[例(%)] |                  |                                       |                              |                              |
|     |           | AHI<br>(次/h, $\bar{x} \pm s$ ) | ODI<br>(次/h, $\bar{x} \pm s$ ) | 最低 $SaO_2$<br>( $\bar{x} \pm s$ ) | 平均 $SaO_2$<br>( $\bar{x} \pm s$ ) | $SaO_2 < 0.90$ 睡眠时间占比<br>[% , $M(Q_L, Q_U)$ ] | 轻度 OSA            | 中度 OSA           | 重度 OSA                                |                              |                              |
| 治疗组 | 45        | 23.68 $\pm$ 17.37              | 19.19 $\pm$ 13.41              | 0.806 $\pm$ 0.060                 | 0.937 $\pm$ 0.026                 | 28(9.4, 97.5)                                 | 15(33.3)          | 17(37.8)         | 13(28.9)                              |                              |                              |
| 对照组 | 45        | 24.56 $\pm$ 17.99              | 21.91 $\pm$ 13.48              | 0.807 $\pm$ 0.070                 | 0.931 $\pm$ 0.041                 | 26(6.5, 94.5)                                 | 18(40.0)          | 11(24.4)         | 16(35.6)                              |                              |                              |

注:对照组采用常规冠心病二级预防治疗,治疗组在对照组基础上加用冠心舒通胶囊治疗;STEMI 为 ST 段抬高型心肌梗死,OSA 为阻塞性睡眠呼吸暂停,BMI 为体质指数,PSG 为多导睡眠监测,AHI 为睡眠呼吸暂停低通气指数,ODI 为血氧饱和度降低指数, $SaO_2$  为动脉血氧饱和度

表 2 不同治疗方法两组 STEMI 合并 OSA 患者治疗前后各时间点 miR-92a 表达情况比较 [ $M(Q_L, Q_U)$ ]

| 组别  | 例数<br>(例) | miR-92a 表达 ( $2^{-\Delta\Delta C_t}$ ) |                                      |                                    |
|-----|-----------|----------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|
|     |           | 治疗前                                    | PCI 术后 24 h                          | 6 个月后随访                            |
| 治疗组 | 45        | 219.79<br>(77.62, 293.00)              | 80.67<br>(5.62, 168.59) <sup>a</sup> | 1.10<br>(0.13, 4.04) <sup>a</sup>  |
| 对照组 | 45        | 189.33<br>(89.34, 269.25)              | 92.86<br>(10.93, 193.31)             | 8.39<br>(4.04, 44.66) <sup>a</sup> |
| Z 值 |           | 0.738                                  | 2.424                                | 3.373                              |
| P 值 |           | 0.648                                  | 0.927                                | 0.000                              |

注: 对照组采用常规冠心病二级预防治疗, 治疗组在对照组基础上加用冠心舒通胶囊治疗; STEMI 为 ST 段抬高型心肌梗死, OSA 为阻塞性睡眠呼吸暂停, miR-92a 为微小 RNA-92a; 与本组治疗前比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$

2.4 MACCE 发生情况(表 3): 治疗组 MACCE 总发生率明显低于对照组( $P < 0.05$ ), 其中非致死性心肌梗死/再发心绞痛致再次入院率及心衰发生率均明显低于对照组(均  $P < 0.05$ )。随访时两组间心源性死亡、再次血运重建、脑卒中发生率比较差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。

表 3 不同治疗方法两组 STEMI 合并 OSA 患者 MACCE 发生情况比较

| 组别         | 例数<br>(例) | 心源性死亡<br>[例(%)] | 非致死性心肌梗死/<br>再发心绞痛致<br>再次入院[例(%)] | 再次血运重建<br>[例(%)] |
|------------|-----------|-----------------|-----------------------------------|------------------|
| 治疗组        | 45        | 7(15.6)         | 1(2.2)                            | 4(8.9)           |
| 对照组        | 45        | 12(26.7)        | 9(20.0)                           | 8(17.8)          |
| $\chi^2$ 值 |           | 1.668           | 7.200                             | 1.538            |
| P 值        |           | 0.151           | 0.008                             | 0.176            |

  

| 组别         | 例数<br>(例) | 脑卒中<br>[例(%)] | 心力衰竭<br>[例(%)] | MACCE 总发生率<br>[% (例)] |
|------------|-----------|---------------|----------------|-----------------------|
| 治疗组        | 45        | 4(8.9)        | 9(20.0)        | 40.0(18)              |
| 对照组        | 45        | 5(11.1)       | 18(40.0)       | 71.1(32)              |
| $\chi^2$ 值 |           | 0.123         | 4.286          | 8.820                 |
| P 值        |           | 0.500         | 0.032          | 0.003                 |

注: 对照组采用常规冠心病二级预防治疗, 治疗组在对照组基础上加用冠心舒通胶囊治疗; STEMI 为 ST 段抬高型心肌梗死, OSA 为阻塞性睡眠呼吸暂停, MACCE 为主要不良心脑血管事件

### 3 讨论

有研究表明, OSA 与 PCI 术后及 STEMI 患者远期不良预后有关<sup>[13]</sup>, 亦与 ACS 患者短期(6 个月)不良预后有关<sup>[14]</sup>, 但 CPAP 未能改善冠心病合并 OSA 患者的临床预后<sup>[7-8, 15]</sup>。miR-92a 是首个被发现可以通过控制内皮细胞生长、迁徙、凋亡等影响其形成新生血管的能力<sup>[16]</sup>。本课题组既往研究显示, 通过优化药物治疗、血运重建治疗可以下调 STEMI 患者 miR-92a 的表达, 而且与患者的预后有关<sup>[9, 17-18]</sup>。既往研究表明, 中西医结合治疗睡眠呼吸暂停综合征并发心脑血管疾病患者可以取得良好的效果<sup>[19]</sup>。

冠心舒通胶囊由广枣、丁香、丹参、冰片、天竺黄等药材组成, 研究表明, 冠心舒通胶囊能明显降低缺氧复氧心肌细胞内的  $Ca^{2+}$  浓度, 抑制其胞内受体 CaM、抑制 CaMPK II  $\delta$  mRNA 的表达, 从而抑制依赖性蛋白激酶 CaMPK II  $\delta$  的活性, 实现对抗心肌细胞钙超载, 进而抗心肌缺血<sup>[20]</sup>。冠心舒通胶囊还可能通过促进梗死区新生毛细血管形成, 增高血管密度, 改善梗死心肌组织形态, 降低心肌纤维化程度, 缩小梗死面积, 降低凋亡指数, 达到保护心功能的作用<sup>[21]</sup>。本研究显示, 服药 6 个月后治疗组存活患者的循环 miR-92a 表达水平明显低于对照组, 以心源性死亡、非致死性心肌梗死/再发心绞痛致再次入院、再次血运重建、脑卒中和心衰作为终点事件, MACCE 总发生率显著低于对照组, 其中非致死性心肌梗死/再发心绞痛致再次入院率及心衰的发生率明显低于对照组, 说明在优化药物治疗和及时血运重建的基础上加用冠心舒通胶囊, 可进一步改善 STEMI 合并 OSA 患者的临床预后。Yudi 等<sup>[22]</sup>统计了 2005 年至 2014 年墨尔本介入系统中 9 615 例行急诊 PCI 存活出院的 AMI 患者, 其中 12.2% 患者在 1 年内因非致死性心肌梗死/再发心绞痛致再次入院, 而 1 年随访期全因再次入院率达 33.5%, 其中 OSA、糖尿病等是患者再入院的主要影响因素。

OSA 患者由于慢性间歇性低氧, 促进氧化应激, 诱导血管炎症反应, 单核细胞趋化及黏附能力增强, 转变为泡沫细胞, 加剧动脉粥样硬化进程<sup>[23]</sup>, OSA 引起的缺氧/复氧可导致活性氧产生过多以及细胞受损, 间歇性缺氧不仅可以破坏内皮细胞的完整性, 还可以减少血中内皮祖细胞(EPCs)的数量<sup>[24]</sup>。但间断低氧也可能在 AMI 患者急性期对心肌产生保护作用<sup>[23]</sup>, Berger 等<sup>[25]</sup>研究显示, 与无睡眠呼吸紊乱的 AMI 患者相比, 合并轻中度睡眠呼吸紊乱的 AMI 患者 EPCs 的动员、增殖及血管形成的能力、血管生成 T 细胞数量、单核细胞中血管内皮生长因子表达增加, 表明间断低氧可能诱导 EPCs 介导的代偿性血管生成。周生辉等<sup>[2]</sup>发现, 中重度 OSA 是 AMI 患者 1 年内发生 MACCE 的独立危险因素。虽然及时的血运重建以及药物干预可以提高 STEMI 患者心肌缺血的治疗效果, 但是缺血的心肌组织在血液复流过程中仍易引起心肌再灌注损伤, 导致预后不良。Hinkel 等<sup>[26]</sup>的研究结果显示, 将锁核酸 miR-92a(LNA-92a)注入 AMI 模型猪体内, LNA-92a 可抑制 miR-92a 表达水平, 缩小梗死面积, 降低缺血后心功能受损程度, LNA-92a 具有保护细胞、促进

血管生成及抗炎反应作用,提示抑制 miR-92a 可能是预防心肌再灌注损伤的新策略<sup>[9,26]</sup>。本研究相关性分析显示,miR-92a 表达水平与 AHI、ODI、最低 SaO<sub>2</sub>、平均 SaO<sub>2</sub>、SaO<sub>2</sub><0.90 睡眠时间占比均不相关。提示 OSA 对于 STEMI 患者存在多方面的影响,单纯使用 CPAP 治疗 OSA 可能无法明显改善上述患者的临床预后。

本研究显示,中重度 OSA 在 STEMI 患者中占比达 63.3%(57/90)。一项前瞻性多中心注册研究显示,5 个国家共 1 311 例接受 PCI 治疗的冠心病患者中,45.3% 为中重度 OSA 患者<sup>[27]</sup>。国内有研究报道,中重度 OSA 患者在 AMI 合并 OSA 患者中占 48.8%(211/432)<sup>[2]</sup>。中重度 OSA 是 AMI 患者远期预后不良重要的危险因素,采取适当有效的治疗对改善患者预后非常重要。本研究为进一步改善 STEMI 合并 OSA 患者的临床预后提供了新的观察指标及治疗方法。

综上所述,冠心舒通胶囊可进一步降低 STEMI 合并 OSA 患者的循环 miR-92a 表达,改善患者的临床预后,特别是减少因非致死性心肌梗死/再发心绞痛致再次入院率及心衰的发生,且无不良反应,为中西医结合治疗冠心病提供了一定的理论依据。由于本研究为单中心、小样本研究,结论尚需进一步研究证实。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] 胡盛寿,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告 2018》概要[J].中国循环杂志,2019,34(3):209-220. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2019.03.001.
- [2] 周生辉,王晓,范婧尧,等.中/重度阻塞性睡眠呼吸暂停对急性心肌梗死患者预后影响的前瞻性队列研究[J].中华心血管病杂志,2018,46(8):622-628. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2018.009.
- [3] 王莉,赵良平,王永园,等.急性 ST 段抬高型心肌梗死患者睡眠呼吸暂停患病情况及其对预后的影响研究[J].中国全科医学,2018,21(33):4062-4066. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2018.33.006.
- [4] Leão S, Conde B, Fontes P, et al. Effect of obstructive sleep apnea in acute coronary syndrome[J]. Am J Cardiol, 2016, 117(7): 1084-1087. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.12.053.
- [5] Morra S, Bughin F, Solecki K, et al. Prevalence of obstructive sleep apnoea in acute coronary syndrome: routine screening in intensive coronary care units[J]. Ann Cardiol Angeiol (Paris), 2017, 66(4): 223-229. DOI: 10.1016/j.ancard.2017.04.018.
- [6] Gessner V, Bitter T, Horstkotte D, et al. Impact of sleep-disordered breathing in patients with acute myocardial infarction: a retrospective analysis[J]. J Sleep Res, 2017, 26(5): 657-664. DOI: 10.1111/jsr.12540.
- [7] Mokhlesi B, Ayas NT. Cardiovascular events in obstructive sleep apnea: can CPAP therapy SAVE lives? [J]. N Engl J Med, 2016, 375(10): 994-996. DOI: 10.1056/NEJMe1609704.
- [8] Wallström S, Balcan B, Thunström E, et al. CPAP and health-related quality of life in adults with coronary artery disease and nonsleepy obstructive sleep apnea in the RICCADSA trial[J]. J Clin Sleep Med, 2019, 15(9): 1311-1320. DOI: 10.5664/jcsm.7926.
- [9] 王虹,林英忠,陆红梅,等. ST 段抬高型心肌梗死患者循环微 RNA-92a 表达的研究[J].中国危重病急救医学,2011,23(12): 718-722. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2011.12.004.
- [10] 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.急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南(2019)[J].中华心血管病杂志,2019,47(10): 766-783. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2019.10.003.
- [11] 中华医学会,中华医学会杂志社,中华医学会全科医学分会,等.成人阻塞性睡眠呼吸暂停基层诊疗指南(实践版·2018)[J].中华全科医师杂志,2019,18(1): 30-35. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2019.01.008.
- [12] Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the sleep apnea definitions task force of the American Academy of sleep medicine[J]. J Clin Sleep Med, 2012, 8(5): 597-619. DOI: 10.5664/jcsm.2172.
- [13] Barger LK, Rajaratnam SMW, Cannon CP, et al. Short sleep duration, obstructive sleep apnea, shiftwork, and the risk of adverse cardiovascular events in patients after an acute coronary syndrome[J]. J Am Heart Assoc, 2017, 6(10): e006959. DOI: 10.1161/JAHA.117.006959.
- [14] Maia FC, Goulart AC, Drager LF, et al. Impact of high risk for obstructive sleep apnea on survival after acute coronary syndrome: insights from the ERICO registry[J]. Arq Bras Cardiol, 2017, 108(1): 31-37. DOI: 10.5935/abc.20160195.
- [15] Yu J, Zhou Z, McEvoy RD, et al. 睡眠呼吸暂停综合征患者气道正压与心血管事件和死亡的关系:一项系统回顾和荟萃分析[J].喻文,罗红敏,译.中华危重病急救医学,2017,29(9): 847.
- [16] Bonauer A, Carmona G, Iwasaki M, et al. MicroRNA-92a controls angiogenesis and functional recovery of ischemic tissues in mice[J]. Science, 2009, 324(5935): 1710-1713. DOI: 10.1126/science.1174381.
- [17] 林英忠,王虹,金献萍,等.地奥心血康胶囊对急性 ST 段抬高型心肌梗死患者循环微 RNA-92a 表达的影响[J].广西医学,2014,36(11): 1538-1541. DOI: 10.11675/j.issn.0253-4304.2014.11.10.
- [18] 王虹,王琳,刘伶,等.循环微小 RNA-92a 对经皮冠状动脉介入术致血管内皮损伤的评价作用[J].中国危重病急救医学,2012,24(12): 721-724. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2012.12.006.
- [19] 慈书平,倪竞全,高义,等.睡眠呼吸暂停综合征并发心脑血管病的中西医结合急诊处理[J].中国中西医结合急救杂志,2011,18(1): 44-45. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2011.01.016.
- [20] 黄壮壮,聂西洲,陈衍斌,等.冠心舒通胶囊对心肌细胞 Ca<sup>2+</sup>-CaM-CaMK II  $\delta$  信号系统的影响[J].中成药,2017,39(8): 1701-1705. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1528.2017.08.034.
- [21] 梁卓,姚天明,霍煜,等.冠心舒通对急性心肌梗死大鼠心功能的保护作用[J].中华内科杂志,2012,51(3): 225-227. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2012.03.013.
- [22] Yudi MB, Clark DJ, Farouque O, et al. Trends and predictors of recurrent acute coronary syndrome hospitalizations and unplanned revascularization after index acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention[J]. Am Heart J, 2019, 212: 134-143. DOI: 10.1016/j.ahj.2019.02.013.
- [23] Javaheri S, Barbe F, Campos-Rodriguez F, et al. Sleep apnea: types, mechanisms, and clinical cardiovascular consequences[J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 69(7): 841-858. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.11.069.
- [24] Mochol J, Gawrys J, Gajecski D, et al. Cardiovascular disorders triggered by obstructive sleep apnea: a focus on endothelium and blood components[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(10): 5139. DOI: 10.3390/ijms22105139.
- [25] Berger S, Aronson D, Lavie P, et al. Endothelial progenitor cells in acute myocardial infarction and sleep-disordered breathing[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 187(1): 90-98. DOI: 10.1164/rccm.201206-1144OC.
- [26] Hinkel R, Penzkofer D, Zühlke S, et al. Inhibition of microRNA-92a protects against ischemia/reperfusion injury in a large-animal model[J]. Circulation, 2013, 128(10): 1066-1075. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001904.
- [27] Lee CH, Sethi R, Li R, et al. Obstructive sleep apnea and cardiovascular events after percutaneous coronary intervention[J]. Circulation, 2016, 133(21): 2008-2017. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019392.

(收稿日期: 2020-07-10)