

• 专题研究:心脏疾病 •

hsa-miR-130a-3p 在射血分数保留型心力衰竭诊断和预后中的应用研究

方佳乐¹, 邹 钰¹, 李宪琦¹, 刘新建², 王俊宏^{1,3*}

¹南京医科大学第一附属医院心血管内科, 江苏 南京 210029; ²南京医科大学基础医学院, 江苏 南京 211166; ³溧阳市人民医院心血管内科, 江苏 溧阳 213300

[摘要] 目的: 筛选并验证差异表达的循环微小RNA (microRNA, miRNA), 评估其在射血分数保留型心力衰竭 (heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF) 诊断及预后中的潜在价值。方法: 首先纳入 45 例受试者 (非心衰对照组 15 例, HFpEF 组 30 例), 其混合血浆作为发现队列进行高通量 miRNA 测序, 筛选差异表达的候选 miRNA。随后, 连续纳入 133 例 HFpEF 患者及同期住院的非心衰患者 53 例作为验证队列, 采用定量实时逆转录聚合酶链式反应 (quantitative real-time reverse transcription polymerase chain reaction, RT-qPCR) 对候选 miRNA 进行验证。构建受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线并计算曲线下面积 (area under the curve, AUC), 评估其诊断效能。定义主要心血管不良事件 (major adverse cardiovascular events, MACE) 为心血管死亡及因心力衰竭再入院, 对 HFpEF 患者进行中位 (四分位数) 时间 216 (199, 260) d 的随访, 分析血浆 miRNA 与 MACE 发生的关系, 并采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线, 同时通过单因素及多因素 Cox 比例风险回归模型分析影响 HFpEF 患者预后的危险因素。结果: 与对照组相比, hsa-miR-130a-3p 在 HFpEF 患者中显著升高 [1.93 (1.10, 2.96) vs. 0.98 (0.79, 1.19), $P < 0.001$], 其区分 HFpEF 的 AUC 为 0.791 (95%CI: 0.728~0.853, $P < 0.001$), 最佳截断值为 1.459 (灵敏度 62.41%, 特异性 94.34%)。按 miR-130a-3p 表达水平将患者分为高、低表达组, Kaplan-Meier 生存分析显示高表达组 MACE 累积发生率显著高于低表达组 (26.98% vs. 6.15%, Log-rank $P=0.002$)。多因素 Cox 比例风险回归分析进一步证实, 血浆 miR-130a-3p 高表达是 HFpEF 患者不良预后的独立危险因素 [风险比 (hazard ratio, HR)=2.197, 95%CI: 1.254~3.847, $P=0.006$]。结论: 循环中 miR-130a-3p 是 HFpEF 潜在的诊断标志物, 其高表达与患者不良预后密切相关。miR-130a-3p 有望成为 HFpEF 临床诊断及风险分层的新型生物标志物, 其临床应用价值有待进一步在大规模前瞻性队列中验证。

[关键词] 射血分数保留型心力衰竭; microRNA; 诊断; 预后; 生物标志物

[中图分类号] R541.6

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2026)02-163-10

doi: 10.7655/NYDXBNSN251267

Application of hsa - miR - 130a - 3p in the diagnosis and prognosis of heart failure with preserved ejection fraction

FANG Jiale¹, ZOU Yu¹, LI Xianqi¹, LIU Xinjian², WANG Junhong^{1,3*}

¹Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029; ²Basic Medical College, Nanjing Medical University, Nanjing 211166; ³Department of Cardiology, Liyang People's Hospital, Liyang 213300, China

[Abstract] **Objective:** To identify and validate differentially expressed circulating microRNAs (miRNAs) and to evaluate their potential diagnosis and prognosis value in heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF). **Methods:** A total of 45 participants were initially enrolled, including 30 patients with HFpEF and 15 non-heart failure (non-HF) controls. Pooled plasma samples were analyzed by high-throughput miRNA sequencing to screen for differentially expressed candidate miRNAs. Subsequently, 133 HFpEF patients and 53 non-heart failure patients hospitalized during the same period were continuously enrolled as the validation cohort, and quantitative real-time reverse transcription polymerase chain reaction (qRT-PCR) was used to validate the candidate miRNAs. Receiver

[基金项目] 国家自然科学基金 (82170269)

*通信作者 (Corresponding author), E-mail: wangjunhong@jsph.org.cn (ORCID: 0000-0003-2314-1810)

operating characteristic(ROC)curves were constructed and the area under the curve(AUC)were calculated to evaluate their diagnostic performance. Major adverse cardiovascular events (MACE) were defined as cardiovascular death or heart failure rehospitalization. HFpEF patients were followed up for a median duration of 216 days (interquartile range: 199-260 days). The relationship between plasma miRNAs and the occurrence of MACE was analyzed, and survival curves were plotted using the Kaplan-Meier method. At the same time, univariate and multivariate Cox proportional hazards regression models were used to analyze the risk factors affecting the prognosis of HFpEF patients. **Results:** Compared with the control group, plasma hsa-miR-130a-3p was significantly upregulated in HFpEF patients [1.93(1.10, 2.96) vs. 0.98(0.79, 1.19); $P < 0.001$]. ROC analysis showed that miR-130a-3p effectively differentiated HFpEF patients from controls, with an AUC of 0.791 (95% CI: 0.728-0.853, $P < 0.001$) and an optimal cutoff value of 1.459, with a sensitivity of 62.41% and specificity of 94.34%. Based on the levels of miR-130a-3p, HFpEF patients were categorized into high- and low-expression groups. Kaplan-Meier analysis revealed that patients with high miR-130a-3p expression had a significantly higher cumulative incidence of MACE than those with low expression (26.98% vs. 6.15%, log-rank $P=0.002$). Multivariate Cox regression further confirmed that high expression of plasma miR-130a-3p was an independent risk factor for poor prognosis in HFpEF patients [hazard ratio (HR)=2.197, 95% CI: 1.254-3.847, $P=0.006$]. **Conclusion:** Circulating miR-130a-3p is a promising diagnostic and prognostic biomarker for HFpEF. Its high expression is closely associated with adverse cardiovascular outcomes, suggesting that circulating miR-130a-3p may serve as a novel biomarker for HFpEF diagnosis and risk stratification. Further validation in larger multicenter prospective cohorts is warranted.

[Key words] HFpEF; microRNA; diagnosis; prognosis; biomarker

[J Nanjing Med Univ, 2026, 46(02): 163-172]

心力衰竭(heart failure, HF)是一种由心脏结构和/或功能异常导致心室充盈或射血功能受损的临床综合征,通常被认为是多种心血管疾病发展的终末阶段^[1]。射血分数保留型心力衰竭(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)是心力衰竭的重要亚型,约占所有心衰病例50%。随着全球人口老龄化以及肥胖、糖尿病等共病的日益普遍, HFpEF的发病率和患病负担预计将持续上升^[2-3]。尽管 HFpEF的住院率和病死率与射血分数降低型心力衰竭(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)相当,但其临床诊断仍存在显著挑战。一方面,患者症状和体征常缺乏特异性;另一方面,在合并肥胖、心房颤动或肾功能不全等情况时,常用生物标志物如B型利钠肽(B-type natriuretic peptide, BNP)的诊断性能会显著下降^[3-5]。因此,亟需探索新的生物标志物以实现 HFpEF的早期识别与诊断。循环微小RNA(microRNA, miRNA)是一类长度18~25个核苷酸的内源性非编码小RNA,能够通过促进靶mRNA降解或抑制其翻译来调控基因表达,参与多种生物学过程及疾病的发生发展^[6-8]。miRNA在体液中表现出高度稳定性,使其成为包括心血管疾病在内的多种疾病潜在的理想生物标志物^[9-10]。近年来的研究表明,miRNA与心力衰竭的发生和进展密切相关并在心力衰竭的诊断和预后评估中具有重要价值^[11-12]。此外,研究显示,与单独使用BNP相

比,两种或多种miRNA联合BNP使用可显著提高诊断模型的预测准确性^[13]。基于以上背景,本研究拟通过高通量测序筛选并验证 HFpEF患者中差异表达的循环miRNA,评估其作为 HFpEF诊断标志物的潜力,为 HFpEF的早期诊断及个体化治疗提供新的思路和依据。

1 对象和方法

1.1 对象

本研究为单中心前瞻性研究,纳入2023年12月—2024年11月于南京医科大学第一附属医院心血管内科住院的 HFpEF患者及同期住院的非心衰患者作为对照组。发现队列中纳入45例受试者,包括非心衰对照患者15例和 HFpEF患者30例;验证队列共纳入186例研究对象,其中同期住院非心衰对照组53例, HFpEF患者133例。HFpEF组纳入标准:①年龄 ≥ 18 岁;②符合HF的典型症状和(或)体征;③窦性心律患者N末端前B型利钠肽(N-terminal pro B-type natriuretic peptide, NT-proBNP) ≥ 125 pg/mL,房颤患者 NT-proBNP ≥ 365 pg/mL;④左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF) $\geq 50\%$ 。排除标准:①慢性阻塞性肺疾病急性加重伴呼吸衰竭;②原发性肺动脉高压;③急性冠脉综合征、心肌病或心包疾病;④需外科手术治疗的重度瓣膜性心脏病;⑤甲状腺功能亢进、严重贫血或恶性肿瘤活动

期;⑥严重肝或肾功能不全。非心衰对照组纳入标准:①年龄 ≥ 18 岁;②无HF的典型症状和(或)体征;③NT-proBNP < 125 pg/mL;④LVEF $\geq 50\%$ 。排除标准同HFpEF组。本研究已通过南京医科大学伦理审查委员会的批准(批号:SR-2021-530),并知情同意。

通过医院电子病历系统收集研究对象的临床资料,包括年龄、性别、体重指数(body mass index, BMI)等一般资料、既往病史、药物治疗情况,以及入院后首次实验室检查指标和超声心动图参数等。

1.2 方法

1.2.1 样本的采集及总RNA的提取

采集患者入院次日空腹血2 mL, EDTA抗凝, 4℃条件下以3 000 r/min离心10 min。离心后将上清液转移至无RNA酶污染的离心管(RNA-Free EP管),立即置于-80℃冰箱保存。总RNA提取使用FreeZol Reagent试剂(南京Vazyme公司),操作步骤参照试剂盒说明进行。RNA浓度与纯度通过Nano-Drop 2000分光光度计(Thermo Fisher Scientific, 美国)检测,合格样本储存于-80℃以供后续分析。

1.2.2 miRNA测序及差异表达miRNA的筛选

从发现队列中随机选取非心衰对照组15例、HFpEF组30例血浆样本用于miRNA测序分析。测序人群中HFpEF患者具有高龄、高血压及房颤等典型临床特征,其疾病表型与后续验证队列中HFpEF患者一致。将混合后血浆样本送至上海康成生物工程有限公司进行第二代高通量测序。测序数据经质量控制和标准化处理后,以 \log_2 Fold Change > 1.5 且 $P < 0.05$ 作为筛选标准,识别差异表达miRNA(differentially expressed microRNA, DEM)。从获得的差异表达谱中选取显著上调的10条miRNA作为候选标志物用于后续验证。

1.2.3 RT-qPCR验证

候选miRNA引物由上海生工生物工程技术有限公司设计合成,以cel-miR-39作为外源性对照等量加至每份血浆与miRNA同步提取。逆转录反应采用miRNA 1st Strand cDNA Synthesis Kit (by stem-loop)试剂盒(南京Vazyme公司),定量PCR使用SYBR qPCR Master Mix(南京Vazyme公司)在实时荧光定量PCR仪上检测。miRNA的相对表达量采用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法计算,所有样本均以3次重复取平均值以降低实验误差。

对所有入组的HFpEF患者在统一随访截止日期前进行电话随访。随访时间定义为患者入院至

事件发生或随访截止日期之间的时间间隔。主要复合终点事件定义为首次发生的主要心血管不良事件(major adverse cardiovascular events, MACE),包括心血管死亡及因心力衰竭再入院。心衰再入院定义为患者出院后因心力衰竭症状加重需要再次入院接受静脉药物治疗。对未发生事件或失访患者,以其最后一次随访时间进行删失处理。

1.3 统计学方法

所有数据采用SPSS 27.0、R 4.5.0及Graphpad Prism 10.0软件进行统计分析。对于缺失比例低于20%的变量,采用多重插补法进行数据补充。连续变量的正态性采用Shapiro-Wilk检验评估。符合正态分布的连续变量以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验;不符合正态分布的连续变量以中位数(四分位数)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,组间比较采用Mann-Whitney U 检验。分类变量以例数和百分比[$n(\%)$]表示,组间比较采用卡方或Fisher精确检验。采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析评估差异表达miRNA、可溶性生长刺激表达基因2蛋白(soluble suppression of tumorigenicity 2, sST2)、H₂FPEF评分及三者联合模型对HFpEF的诊断效能,并计算曲线下面积(area under the curve, AUC)和95% CI。根据既往研究^[14],将H₂FPEF评分按 ≥ 6 和 < 6 分为两类(分别代表HFpEF可能性高与低),将其作为分类变量纳入ROC分析。不同ROC曲线间的差异采用DeLong检验比较。采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线,比较不同miR-130a-3p表达水平组MACE的累积发生率,组间差异采用Log-rank检验。进一步通过单因素及多因素Cox比例风险回归模型分析影响HFpEF患者预后的影响因素,结果以风险比(hazard ratio, HR)及95%CI表示,计算方差膨胀因子(variance inflation factor, VIF)以评估纳入多因素Cox回归模型中各变量间的多重共线性。所有检验均为双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

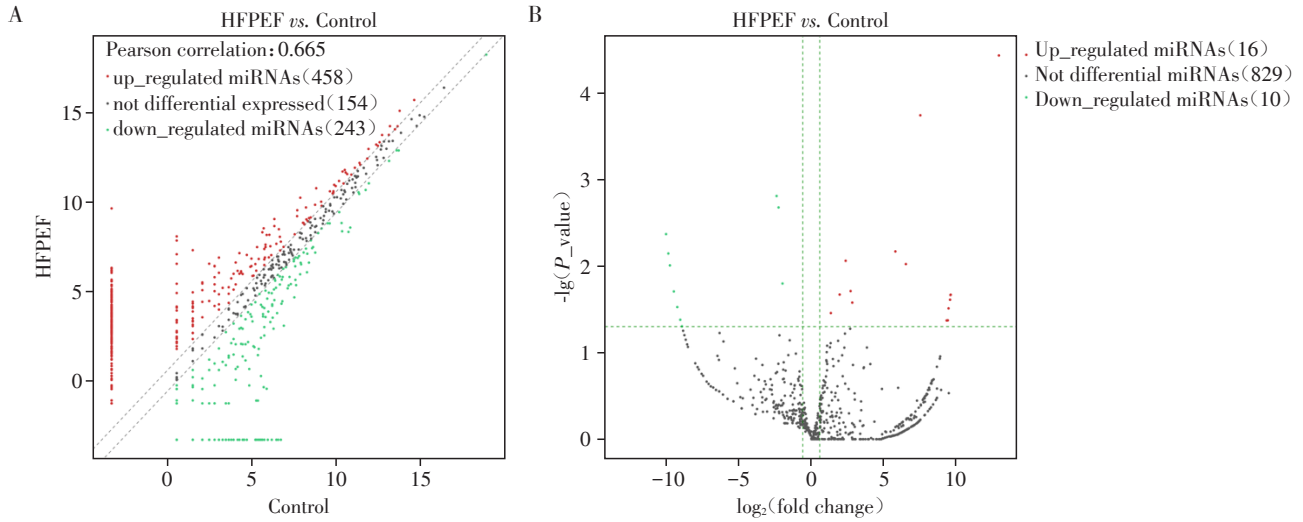
2 结果

本研究共有170例符合HFpEF诊断的住院患者,排除慢性阻塞性肺病急性加重患者1例、原发性肺动脉高压患者3例、自身免疫病患者4例、严重肾功能不全患者2例、重度瓣膜病患者8例、恶性肿瘤和严重贫血患者4例以及心肌病患者15例。最终纳入133例HFpEF患者以及同期住院的53例非心衰对照组进入分析。

2.1 血浆 miRNA 测序结果

对 HFpEF 患者与非心衰对照组的混合血浆样本进行高通量 miRNA 测序分析。结果显示两组间共有 701 条差异表达 miRNA (图 1A), 其中上调 458

条, 下调 243 条。根据 $|\log_2 \text{Fold Change}| > 1.5$ 且 $P < 0.05$ 的标准, 筛得 26 条显著差异表达 miRNA, 其中上调 16 条、下调 10 条 (图 1B)。根据上调倍数由高到低排序, 选取前 10 条 miRNA 进入后续验证实验。



A: Scatter plot showing the miRNA expression profiles between the HFpEF group and the control group. Red dots represent upregulated miRNAs ($n=458$), green dots represent downregulated miRNAs ($n=243$), and black dots represent miRNAs with no significant differential expression ($n=154$). B: Volcano plot illustrating differentially expressed miRNAs between the HFpEF group and the control group.

图1 HFpEF与非心衰对照组差异表达miRNA分析

Figure 1 Analysis of differentially expressed miRNAs between HFpEF group and non-heart failure control groups

2.2 RT-qPCR 验证筛选的 miRNA

为验证高通量测序结果的可靠性, 对 10 条候选 miRNA 进行了 RT-qPCR 定量检测。在初步小规模样本验证中 (非心衰对照患者 6 例 vs. HFpEF 患者 10 例), 6 条候选 miRNA 中仅 miR-130a-3p 在两组之间显示与测序结果一致的差异表达 (图 2A); 另有 4 条候选 miRNA 未能成功有效扩增 (血浆中表达量低或扩增产物非特异)。因此选择 miR-130a-3p 作为候选 miRNA 进行下一步研究。与非心衰对照组相比, HFpEF 患者血浆中 miR-130a-3p 表达显著上调 [1.93 (1.10, 2.96) vs. 0.98 (0.79, 1.19), $P < 0.001$], 提示 miR-130a-3p 可能具有潜在诊断价值 (图 2B)。

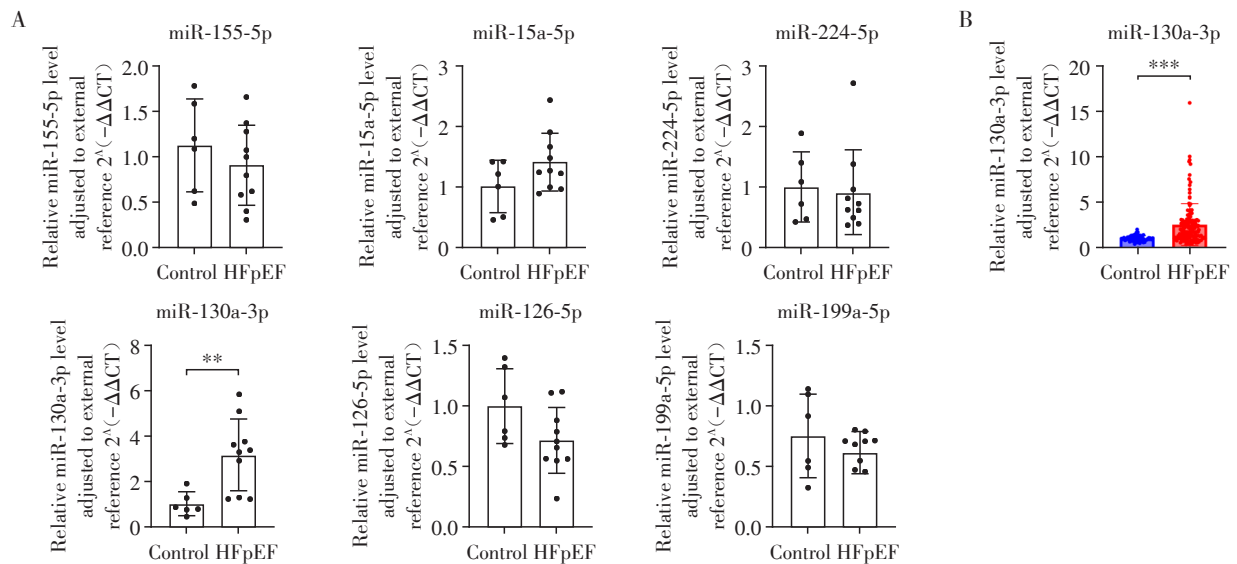
2.3 基线临床资料比较

验证队列共纳入 186 例受试者, 其中 HFpEF 组 133 例, 对照组 53 例 (表 1)。两组性别分布差异无统计学意义 ($P=0.24$)。与对照组相比, HFpEF 患者平均年龄较大, 高血压、糖尿病和房颤的患病率更高且用药种类更多。超声心动图结果提示, HFpEF 组患者左心房直径 (left atrial diameter, LAD) 增大、肺动脉收缩压 (pulmonary artery systolic pressure, PASP) 升高, 而 LVEF 在两组间差异无统计学意义

($P=0.40$)。结果显示, HFpEF 患者血红蛋白 (hemoglobin, Hb) 较低、肌酐 (creatinine, Cr) 较高、糖化血红蛋白 (glycated hemoglobin A1c, HbA1c) 升高。同时, 高敏肌钙蛋白 T (high-sensitivity cardiac troponin T, hs-cTnT)、NT-proBNP 及血浆 miR-130a-3p 水平均显著高于对照组 (P 均 < 0.001)。

2.4 血浆 miR-130a-3p 水平的独立影响因素及与临床特征的相关性分析

鉴于 HFpEF 组与对照组在糖尿病和房颤患病率方面存在统计学差异, 为明确上述共病因素是否对 miR-130a-3p 水平产生独立影响, 本研究进一步构建了多因素线性回归模型 (表 2)。模型以血浆 miR-130a-3p 表达水平为因变量, 将 HFpEF、糖尿病及房颤 (atrial fibrillation, AF) 作为自变量, 同时校正模型中其他变量影响。结果显示, HFpEF 与 miR-130a-3p 水平呈显著正相关 ($\beta=1.397$, 95%CI: 0.486~2.307, $P=0.003$), 而糖尿病及房颤与 miR-130a-3p 水平均无显著独立相关性。为进一步分析 miR-130a-3p 与各临床特征间的相关性, 研究采用 Spearman 相关性分析评估 miR-130a-3p 与各临床特征的关系。结果未发现 miR-130a-3p 与各项临床指标间显著的



A: In the preliminary validation, plasma miR-130a-3p was significantly upregulated in patients with HFpEF, whereas miR-155-5p, miR-15a-5p, miR-224-5p, miR-126-5p, and miR-199a-5p showed no significant differences (** $P < 0.01$). B: In the full validation cohort, plasma miR-130a-3p expression was markedly increased in patients with HFpEF (** $P < 0.001$).

图2 RT-qPCR验证候选miRNA

Figure 2 Validation of candidate miRNAs by RT-qPCR

单变量相关(P 均 > 0.05),提示在本样本中未观察到明显的线性关系(图3)。

2.5 血浆 miR-130a-3p 对于 HFpEF 的诊断价值

ROC 曲线分析显示, miR-130a-3p 区分 HFpEF 与对照组的 AUC 为 0.791 (95% CI: 0.728~0.853, $P < 0.001$), 提示其具有较高的区分能力。根据约登指数确定的最佳截断值为 1.459, 对应的灵敏度为 62.41%, 特异度为 94.34%。sST2 的 AUC 为 0.662 (95% CI: 0.576~0.749, $P < 0.001$), H₂FPEF 评分的 AUC 为 0.620 (95% CI: 0.584~0.657, $P < 0.001$)。三者联合模型(miR-130a-3p+sST2+H₂FPEF)的 AUC 提升至 0.871 (95% CI: 0.822~0.920, $P < 0.001$), 表现出更优的诊断效能(图 4A)。DeLong 检验结果显示, 联合模型的 AUC 显著高于各单独指标(P 均 < 0.001), 而 miR-130a-3p 的诊断效能显著优于 sST2 和 H₂FPEF 评分(P 均 < 0.001)。这些结果提示 miR-130a-3p 具有较高的独立诊断价值, 且与传统指标联合后能显著提高 HFpEF 诊断的准确性。各指标及联合模型的灵敏度、特异度、阳性预测值及阴性预测值见表 3。

为了进一步评估 miR-130a-3p 诊断效能的稳定性, 基于 H₂FPEF 评分对 HFpEF 患者进行了敏感性分析(图 4B)。结果显示, 在 H₂FPEF 评分为 2~5 分及 ≥ 6 分的不同亚组中, miR-130a-3p 均表现出良好的诊断效能, 且两组间 AUC 差异无统计学意义($Z =$

0.55, $P = 0.583$), 这进一步证实了 miR-130a-3p 作为 HFpEF 生物标志物的稳定性。

2.6 血浆 miR-130a-3p 表达水平与 HFPEF 患者临床预后的关系

本研究共纳入 133 例患者进入随访分析, 其中 130 例完成随访, 失访 3 例, 随访中位(四分位数)时间为 216 (199, 260) d。随访期间, 共发生 21 例 MACE, 其中包括心力衰竭再入院 19 例和心血管死亡 2 例。根据 miR-130a-3p 表达水平的中位数, 将 HFpEF 患者分为高表达组和低表达组。Kaplan-Meier 生存分析显示(图 5), 高表达组患者的 MACE 累积发生率显著高于低表达组 (26.98% vs. 6.15%, Log-rank $P = 0.002$), 表明 miR-130a-3p 高表达与 HFpEF 患者预后不良密切相关。在单因素 Cox 回归分析中, miR-130a-3p (HR=2.174, 95% CI: 1.302~3.361, $P = 0.003$)、LAD (HR=1.080, 95% CI: 1.026~1.137, $P = 0.003$)、左室舒张末期直径(left ventricular end-diastolic diameter, LVDd) (HR=0.894, 95% CI: 0.807~0.990, $P = 0.032$) 及 NT-proBNP (HR=3.635, 95% CI: 1.318~10.029, $P = 0.013$) 与 MACE 发生风险显著相关, 将其纳入多因素 Cox 回归分析。在构建多因素 Cox 回归模型前, 我们将纳入的变量进行了多重共线性检验, VIF 分析显示, 纳入的 4 个变量的 VIF 值均 < 5 (平均 VIF=1.101), 表明变量之间不存在显著的多重共线性。多因素 Cox 回归分析结果显示,

表1 HFpEF组与非心衰对照组基线特征

Table 1 Baseline characteristics of patients with HFpEF and non-heart failure controls

Characteristic	Overall(n=186)	Control(n=53)	HFpEF(n=133)	P
Age[years, $M(P_{25}, P_{75})$]	69(60, 76)	56(51, 62)	74(67, 78)	<0.001
Sex[n(%)]				0.24
Female	97(52)	24(45)	73(55)	
Male	89(48)	29(55)	60(45)	
BMI[kg/m ² , $M(P_{25}, P_{75})$]	24.91(22.85, 27.55)	25.06(22.72, 26.73)	24.86(22.86, 27.68)	0.75
Comorbidities[n(%)]				
Hypertension	124(67)	19(36)	105(79)	<0.001
Diabetes	33(18)	4(7.5)	29(22)	0.022
AF	119(64)	5(9.4)	114(86)	<0.001
CAD	64(34)	17(32)	47(35)	0.67
Medications[n(%)]				
ACEI/ARB	36(19)	8(15)	28(21)	0.35
ARNI	46(25)	5(9.4)	41(31)	0.002
β-blockers	73(39)	11(21)	62(47)	0.001
Diuretic	48(26)	2(3.8)	46(35)	<0.001
MRA	37(20)	0(0)	37(28)	<0.001
SGLT-2i	50(27)	2(3.8)	48(36)	<0.001
Laboratory parameters				
LAD[mm, $M(P_{25}, P_{75})$]	42(37, 46)	35(33, 37)	44(41, 47)	<0.001
LVDd[mm, $M(P_{25}, P_{75})$]	48(45, 50)	47(45, 49)	48(46, 50)	0.12
LVEF[% , $M(P_{25}, P_{75})$]	62.7(61.2, 64.4)	63.0(61.9, 64.3)	62.7(61.0, 64.4)	0.40
PASP[mmHg, $M(P_{25}, P_{75})$]	30(26, 36)	25(24, 28)	33(29, 38)	<0.001
SBP[mmHg, $M(P_{25}, P_{75})$]	129(116, 139)	125(117, 135)	129(116, 142)	0.13
DBP[mmHg, $M(P_{25}, P_{75})$]	78(69, 86)	79(74, 86)	77(66, 86)	0.20
WBC[*10 ⁹ /L, $M(P_{25}, P_{75})$]	5.40(4.58, 6.38)	5.41(4.79, 6.74)	5.35(4.55, 6.07)	0.18
Hb[g/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	132(121, 142)	135(123, 143)	129(118, 141)	0.045
ALT[U/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	18.0(12.0, 27.0)	20.0(13.0, 28.2)	17.0(12.0, 27.0)	0.29
AST[U/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	22.0(18.0, 27.0)	21.0(18.0, 26.0)	22.0(18.0, 28.0)	0.21
Glu[mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	4.65(4.18, 5.22)	4.64(4.18, 4.98)	4.65(4.15, 5.41)	0.60
Cr[μmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	76.0(64.0, 88.0)	70.1(60.0, 82.0)	78.0(65.0, 90.7)	0.015
HbA1c(% , $\bar{x} \pm s$)	6.01 ± 1.08	5.62 ± 0.64	6.17 ± 1.18	<0.001
Hs-cTnT[ng/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	10.53(7.12, 15.35)	7.26(4.47, 9.75)	12.57(8.81, 17.65)	<0.001
NT-proBNP[ng/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	490.85(74.16, 1 073.00)	60.00(17.98, 60.00)	819.90(390.70, 1 396.60)	<0.001
miR-130a-3p[$M(P_{25}, P_{75})$]	1.34(0.97, 2.46)	0.98(0.79, 1.19)	1.93(1.10, 2.96)	<0.001
H ₂ FPEF[n(%)]				
≥6			32(24.06)	
2-5			101(75.94)	

Abbreviations: AF, atrial fibrillation; CAD, coronary artery disease; ACEI/ARB, angiotensin - converting enzyme inhibitor/angiotensin receptor blocker; ARNI, angiotensin receptor-neprilysin inhibitor; β-blockers, beta-blockers; Diuretic, diuretics; MRA, mineralocorticoid receptor antagonist; SGLT-2i, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor; LAD, left atrial diameter; LVDd, left ventricular end-diastolic diameter; LVEF, left ventricular ejection fraction; PASP, pulmonary artery systolic pressure; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; WBC, white blood cell count; Hb, hemoglobin; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; Glu, glucose; Cr, creatinine; HbA1c, glycosylated hemoglobin; hs-cTnT, high-sensitivity cardiac troponin T; NT-proBNP, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide.

LAD (HR=1.109, 95% CI: 1.043~1.180, P=0.001)、LVDd (HR=0.883, 95% CI: 0.783~0.996, P=0.043) 及

miR - 130a - 3p (HR=2.197, 95% CI: 1.254~3.847, P=0.006) 仍然是 HFpEF 患者预后不良的独立危险因素

表2 血浆 miR-130a-3p 水平的多因素线性回归分析
Table 2 Multivariable linear regression analysis of plasma miR-130a-3p levels

Variable	β	95%CI	P
HFpEF	1.397	(0.486-2.307)	0.003
Diabetes	0.555	(-0.196-1.305)	0.149
AF	0.064	(-0.781-0.909)	0.882

素, 提示 miR-130a-3p 可作为独立的预后标志物, 在 HFpEF 患者风险分层中具有重要价值(表4)。

3 讨论

本研究通过高通量测序筛选并经 RT-qPCR 验证, 在国内首次发现循环 miR-130a-3p 在 HFpEF 患者血浆中显著上调, 且其高表达与 MACE 的发生密切

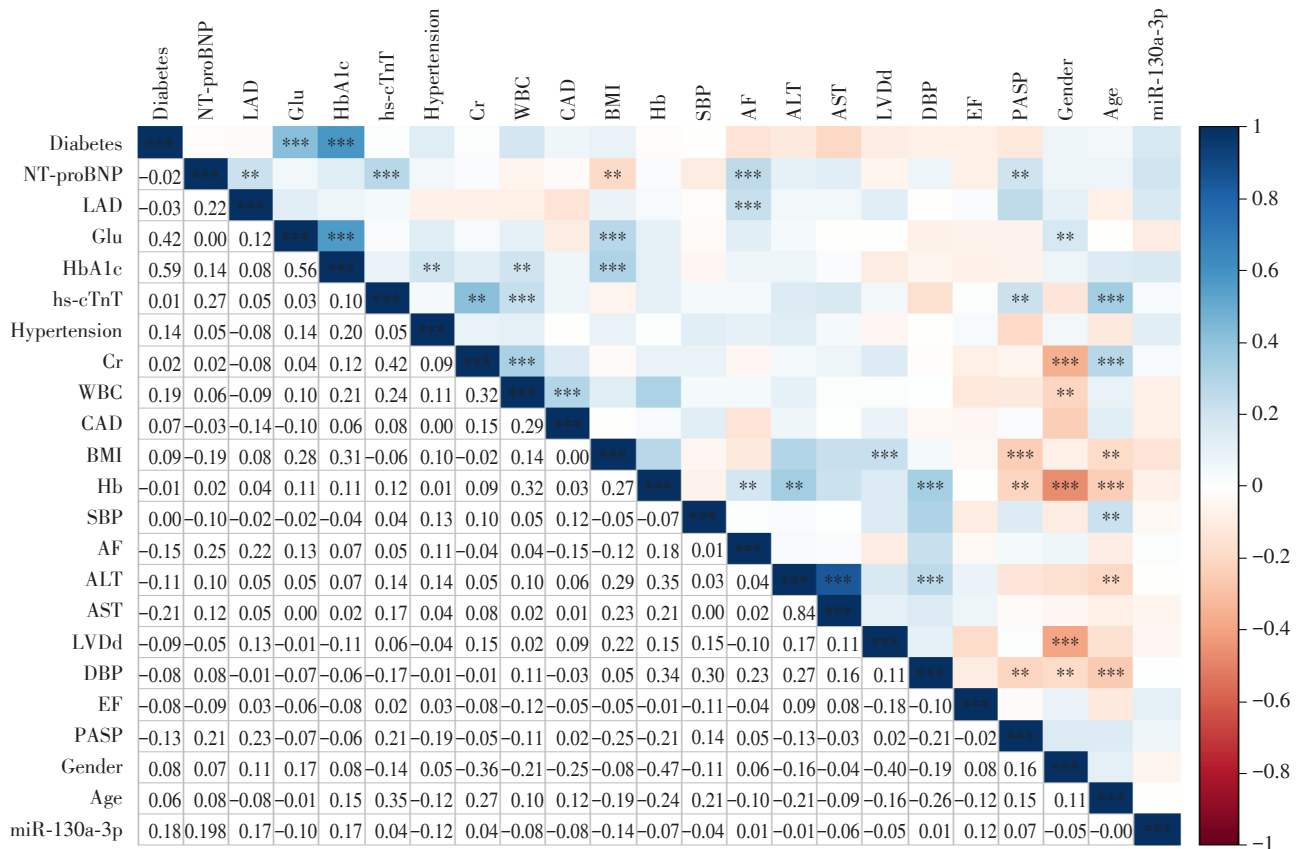


图3 miR-130a-3p与临床指标的Spearman相关性分析
Figure 3 Spearman correlation analysis between plasma miR-130a-3p and clinical parameters

相关。ROC曲线分析显示, miR-130a-3p对HFpEF具有较高的诊断效能(AUC=0.791), 优于H₂FPEF评分(AUC=0.620)和sST2(AUC=0.662), 提示其可作为HFpEF潜在的血浆生物标志物。联合miR-130a-3p、H₂FPEF评分及sST2后, 诊断模型的AUC提升至0.871, 表明分子标志物与传统临床参数的联合应用能够显著提高HFpEF的诊断准确性。鉴于HFpEF患者与对照人群在糖尿病及房颤患病率方面存在差异, 本研究采用了多因素线性回归分析评估相关共病因素对miR-130a-3p水平的潜在影响。结果显示, 在校正混杂因素后, HFpEF仍与miR-130a-3p水

平显著相关, 而糖尿病和房颤未显示独立相关性, 提示miR-130a-3p的升高主要反映HFpEF本身的病理状态, 而非由共病因素单独驱动。此外, 基于H₂FPEF评分分层的敏感性分析结果显示, miR-130a-3p在不同评分区间内均表现出较好的诊断效能, 提示其在不同HFpEF诊断可能性层级中具有较好的一致性, 进一步增强了其作为稳定生物标志物的临床应用潜力。Kaplan-Meier生存分析及Cox比例风险回归分析进一步证实, miR-130a-3p高表达是HFpEF患者不良预后的独立危险因素, 提示其在风险分层和预后评估中具有潜在价值。

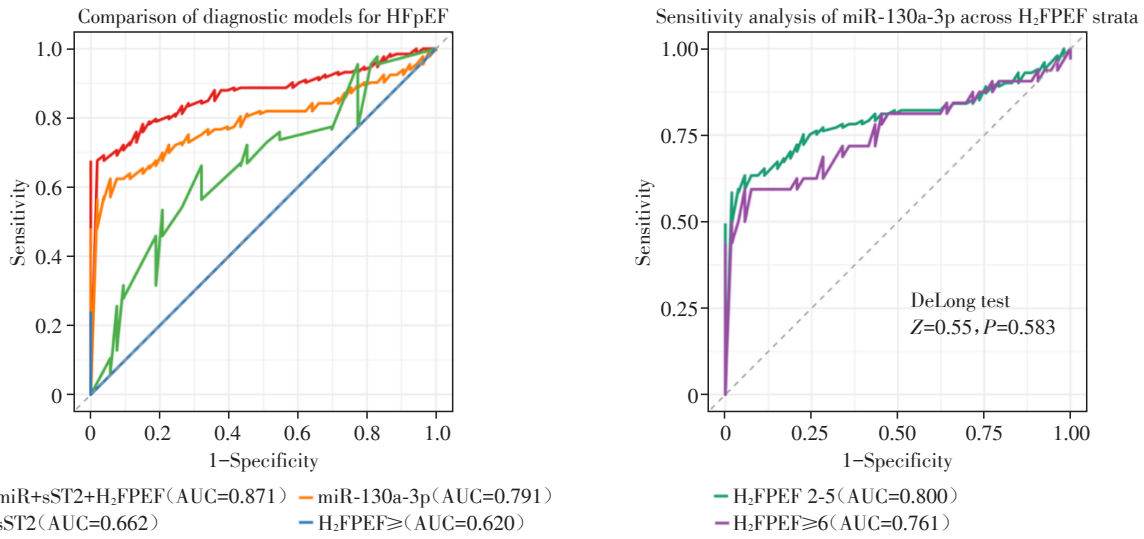


图4 诊断模型的ROC曲线分析及基于H₂FPEF评分的miR-130a-3p敏感性分析

Figure 4 ROC curve analysis of diagnostic models and sensitivity analysis of miR-130a-3p based on H₂FPEF score

表3 各指标及联合模型对HFpEF的诊断效能比较

Table 3 Comparison of the diagnostic performance of individual indicators and the combined model for HFpEF

Model	Sen(%)	Spe(%)	PPV(%)	NPV(%)
miR-130a-3p	62.4	94.3	96.5	50.0
sST2	66.2	67.9	83.8	44.4
H ₂ FPEF	24.1	100.0	100.0	34.4
miR+sST2+H ₂ FPEF	67.7	100.0	100.0	55.2

Abbreviations: Sen, sensitivity; Spe, specificity; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value.

HFpEF的病理机制复杂,涉及心肌舒张功能障碍、血管内皮功能异常、慢性炎症反应及心肌间质纤维化等多种途径^[3,15-16]。既往研究显示,miR-130a参与调控心肌纤维化、血管生成及炎症反应等多种生物过程。研究发现miR-130a在心衰组织中上调,抑制miR-130a可减弱血管紧张素II诱导的小鼠心肌纤维化^[17]。这与本研究HFpEF患者血浆中miR-130a-3p上调的结果一致,提示miR-130a家族在心脏纤维化及结构重构中可能发挥致病作用。Yan等^[18]发现,miR-130a在心肌缺血再灌注模型中通过调控线粒体自噬及代谢稳态,加剧心肌细胞损伤。此外,miR-130a还参与内皮功能调控,与微血管炎症密切相关^[19]。这些研究共同支持了miR-130a-3p在HFpEF多环节病理过程中可能发挥重要作用。本研究结果提示,miR-130a-3p有望成为HFpEF的潜在血液生物标志物。ROC分析显示其诊断AUC达0.7905,特异性高达94%,在利钠肽受限的情况下具有补充诊断价值;此外,高表达组患者MACE发生

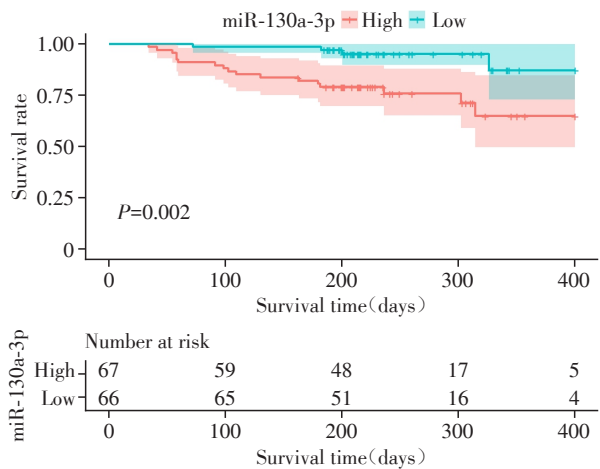


图5 不同miR-130a-3p表达水平的HFpEF患者MACE发生率的Kaplan-Meier曲线

Figure 5 Kaplan-Meier curves for MACE incidence in HFpEF patients stratified by miR-130a-3p expression levels

率显著升高,提示其在预后风险分层中的独立预测作用。结合其功能机制推测,miR-130a-3p亦可能成为HFpEF靶向干预的潜在分子。

本研究结果进一步显示,miR-130a-3p在HFpEF的诊断与预后评估中均具有潜在临床价值。ROC分析提示其诊断特异性高达94%,在肥胖、房颤等利钠肽诊断效能受限的亚群中具有一定补充价值;同时,高表达组患者MACE发生率显著升高,提示miR-130a-3p亦可作为HFpEF风险分层的独立预测因子。综上,miR-130a-3p可能与疾病进展密切相关,未来有望成为HFpEF靶向干预的潜在分子靶点。

本研究存在若干局限:首先,本研究为单中心、

表4 HFpEF患者MACE风险因素的Cox回归分析
Table 4 Cox regression analysis of risk factors for MACE in patients with HFpEF

Variable	Univariate		Multivariate	
	P	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)
Age	0.120	1.044(0.989-1.101)		
Sex	0.443	1.412(0.585-3.410)		
BMI	0.474	0.958(0.853-1.077)		
Hypertension	0.729	0.837(0.306-2.289)		
Diabetes	0.848	1.103(0.404-3.015)		
AF	0.229	25.671(0.129-5 094.568)		
CAD	0.202	0.520(0.190-1.420)		
LAD	0.003	1.080(1.026-1.137)	0.001	1.109(1.043-1.180)
LVDd	0.032	0.894(0.807-0.990)	0.043	0.883(0.783-0.996)
LVEF	0.501	1.047(0.915-1.198)		
PASP	0.155	1.023(0.991-1.055)		
SBP	0.778	0.996(0.972-1.021)		
DBP	0.512	0.989(0.956-1.023)		
WBC	0.691	0.945(0.716-1.248)		
Hb	0.896	0.999(0.979-1.019)		
ALT	0.771	0.999(0.990-1.007)		
AST	0.974	1.000(0.989-1.011)		
Glu	0.987	1.002(0.808-1.243)		
Cr	0.919	1.001(0.981-1.022)		
hs-cTnT	0.107	3.060(0.787-11.908)		
NT-proBNP	0.013	3.635(1.318-10.029)	0.228	2.067(0.634-6.740)
HbA1c	0.995	1.001(0.712-1.409)		
miR-130a-3p	0.003	2.174(1.302-3.361)	0.006	2.197(1.254-3.847)
ACEI/ARB	0.627	0.762(0.254-2.282)		
ARNI	0.669	0.813(0.315-2.100)		
β-blockers	0.748	0.868(0.365-2.061)		
Diuretics	0.892	1.083(0.439-2.578)		
MRA	0.371	0.667(0.275-1.168)		
SGLT-2i	0.429	1.419(0.598-3.376)		

Abbreviations: AF, atrial fibrillation; CAD, coronary artery disease; ACEI/ARB, angiotensin-converting enzyme inhibitor/angiotensin receptor blocker; ARNI, angiotensin receptor-neprilysin inhibitor; β-blockers, beta-blockers; Diuretic, diuretics; MRA, mineralocorticoid receptor antagonist; SGLT-2i, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor; LAD, left atrial diameter; LVDd, left ventricular end-diastolic diameter; LVEF, left ventricular ejection fraction; PASP, pulmonary artery systolic pressure; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; WBC, white blood cell count; Hb, hemoglobin; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; Glu, glucose; Cr, creatinine; HbA1c, glycosylated hemoglobin; Hs-cTnT, high-sensitivity cardiac troponin T; NT-proBNP, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide.

样本量有限的观察性研究, 结论仍需在更大规模、多中心前瞻性队列中验证; 其次, miR-130a-3p在其他心血管及非心血管疾病中亦有异常表达^[20-21], 其特异性仍待进一步阐明; 第三, 不同研究中 miRNA 提取和检测方法存在差异, 可能导致批次效应, 临床应用仍需建立标准化体系; 最后, 单一 miRNA 的预测能力有限, 未来可考虑建立多 miRNA 联合模型或 miRNA-蛋白复合标志物模型以提高诊断及预后评估准确性。

综上所述, 本研究首次揭示循环 miR-130a-3p

在 HFpEF 患者血浆中显著升高, 具有良好的诊断和预后价值。其有望成为 HFpEF 临床诊断及风险分层的新型生物标志物, 为心衰精准分型及靶向治疗提供新的研究方向。

利益冲突声明:

所有作者声明无利益冲突。

Conflict of Interest:

The authors declare no competing interests.

作者贡献声明:

方佳乐负责实验操作、统计分析和论文撰写; 邹钰负责

数据分析和实验操作;李宪琦负责数据收集和处理;王俊宏与刘新建负责研究指导和论文审阅。

Author's Contributions:

FANG Jiale was responsible for experimental operations, statistical analysis and manuscript writing; ZOU Yu was responsible for data analysis and experimental operations; LI Xianqi was responsible for data collection and processing; WANG Junhong and LIU Xinjian were responsible for research guidance and manuscript revision.

[参考文献]

- [1] 中华医学会心血管病学分会, 中国医师协会心血管内科医师分会, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 等. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2024[J]. 中华心血管病杂志, 2024, 52(3): 235-275
Chinese Society of Cardiology, Chinese Medical Association, Chinese College of Cardiovascular Physician, et al. Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of heart failure 2024 [J]. Chinese Journal of Cardiology, 2024, 52(3): 235-275
- [2] SHAHIM B, KAPELIOS C J, SAVARESE G, et al. Global public health burden of heart failure: an updated review [J]. Card Fail Rev, 2023, 9: e11
- [3] BORLAUG B A, SHARMA K, SHAH S J, et al. Heart failure with preserved ejection fraction: JACC scientific statement[J]. J Am Coll Cardiol, 2023, 81(18): 1810-1834
- [4] MCDONAGH T A, METRA M, ADAMO M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure[J]. Eur Heart J, 2021, 42(36): 3599-3726
- [5] CANNATA A, MCDONAGH T A. Heart failure with preserved ejection fraction[J]. N Engl J Med, 2025, 392(2): 173-184
- [6] BARTEL D P. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function[J]. Cell, 2004, 116(2): 281-297
- [7] SEIDA M, OGAMI K, YOSHINO S, et al. Fine regulation of MicroRNAs in gene regulatory networks and pathophysiology[J]. Int J Mol Sci, 2025, 26(7): 2861
- [8] CHEN L, KIM V N. Small and long non-coding RNAs: past, present, and future[J]. Cell, 2024, 187(23): 6451-6485
- [9] ZHOU S, JIN J, WANG J, et al. miRNAs in cardiovascular diseases: potential biomarkers, therapeutic targets and challenges[J]. Acta Pharmacol Sin, 2018, 39(7): 1073-1084
- [10] 孙 玥, 周奕廷, 丁 栩, 等. 外泌体 microRNA 在糖尿病性心脏病中的研究进展[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2024, 44(4): 573-578
SUN Y, ZHOU Y T, DING Xu, et al. Research progress of exosome-derived microRNA in diabetic heart disease[J]. Journal of Nanjing Medical University(Natural Sciences), 2024, 44(4): 573-578
- [11] D' AMATO A, PROSPERI S, SEVERINO P, et al. MicroRNA and heart failure: a novel promising diagnostic and therapeutic tool[J]. J Clin Med, 2024, 13(24): 7560
- [12] BOICHENKO V, NOAKES V M, REILLY-O'DONNELL B, et al. Circulating non-coding RNAs as indicators of fibrosis and heart failure severity[J]. Cells, 2025, 14(7): 553
- [13] PARVAN R, BECKER V, HOSSEINPOUR M, et al. Prognostic and predictive microRNA panels for heart failure patients with reduced or preserved ejection fraction: a meta-analysis of Kaplan-Meier-based individual patient data[J]. BMC Med, 2025, 23(1): 409
- [14] REDDY Y N V, CARTER R E, OBOKATA M, et al. A simple, evidence-based approach to help guide diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction[J]. Circulation, 2018, 138(9): 861-870
- [15] DE LUCA M, CRISCI G, ARMENTARO G, et al. Endothelial dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction-an updated review of the literature [J]. Life (Basel), 2023, 14(1): 30
- [16] PAULUS W J, ZILE M R. From systemic inflammation to myocardial fibrosis: the heart failure with preserved ejection fraction paradigm revisited [J]. Circ Res, 2021, 128(10): 1451-1467
- [17] LI L, BOUNDS K R, CHATTERJEE P, et al. MicroRNA-130a, a potential antifibrotic target in cardiac fibrosis[J]. J Am Heart Assoc, 2017, 6(11): e006763
- [18] YAN Y, TIAN L, JIA Q, et al. MiR-130a-3p regulates FUNDC1-mediated mitophagy by targeting GJA1 in myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. Cell Death Discov, 2023, 9(1): 77
- [19] GU M, LIU K, XIONG H, et al. MiR-130a-3p inhibits endothelial inflammation by regulating the expression of MAPK8 in endothelial cells [J]. Heliyon, 2024, 10(2): e24541
- [20] DE GONZALO - CALVO D, CENARRO A, GARLASCHELLI K, et al. Translating the microRNA signature of microvesicles derived from human coronary artery smooth muscle cells in patients with familial hypercholesterolemia and coronary artery disease[J]. J Mol Cell Cardiol, 2017, 106: 55-67
- [21] WANG M, WANG X, LIU W. MicroRNA-130a-3p promotes the proliferation and inhibits the apoptosis of cervical cancer cells via negative regulation of RUNX3 [J]. Mol Med Rep, 2020, 22(4): 2990-3000
(收稿: 2025-11-21; 修回: 2026-01-07; 录用: 2026-01-07)
(本文编辑: 唐 震)