

心电图 QRS 波时限联合血清微小 RNA-181b、微小 RNA-146a 可有效诊断扩张型心肌病患者心力衰竭

王夏莉 朱志欣 张岩 于海燕 沈渝玥
西安医学院第二附属医院心内科,陕西西安 710038

摘要 目的:探讨心电图 QRS 波时限联合血清微小 RNA (miR)-181b、miR-146a 对扩张型心肌病 (DCM) 患者心力衰竭 (HF) 的评估价值。方法:选取 DCM 合并 HF 患者 198 例为研究组,另选取同期在本院治疗的 DCM 患者 198 例为对照组。采用实时荧光定量逆转录聚合酶链反应 (qRT-PCR) 法测定血清 miR-181b、miR-146a 水平;采用多因素 Logistic 回归分析 DCM 合并 HF 的影响因素;采用受试者工作特征 (ROC) 曲线分析心电图 QRS 波时限联合血清 miR-181b、miR-146a 水平对 DCM 合并 HF 的诊断价值。结果:与对照组比较,研究组左心室射血分数、血清 miR-181b 水平更低;N 末端 B 型利钠肽原 (NT-proBNP)、miR-146a 水平更高;心电图 QRS 波时限增加 (P 均 < 0.05)。Logistic 回归分析显示,血清 miR-181b 是影响 DCM 患者发生 HF 的保护因素;而血清 miR-146a、NT-proBNP、QRS 波时限是其危险因素 (P 均 < 0.05)。血清 miR-181b、miR-146a 及 QRS 波时限三者联合诊断 DCM 患者 HF 的曲线下面积 (AUC) 最高,优于三者单独诊断 ($Z_{\text{三者联合-miR-181b}} = 6.234, P < 0.001, Z_{\text{三者联合-miR-146a}} = 3.218, P = 0.001, Z_{\text{三者联合-QRS波时限}} = 5.742, P < 0.001$)。结论:血清 miR-181b、miR-146a、QRS 波时限三者联合可更好诊断 DCM 患者 HF 发生。

关键词 心电图 QRS 波时限;微小 RNA-181b;微小 RNA-146a;扩张型心肌病;心力衰竭
中图分类号 R542.2 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20250610

Electrocardiogram QRS wave duration combined with serum microRNA-181b and microRNA-146a can effectively diagnose heart failure in patients with dilated cardiomyopathy WANG Xia-li, ZHU Zhi-xin, ZHANG Yan, YU Hai-yan, SHEN Yu-yue. Department of Cardiology, The Second Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Shaanxi Xi'an 710038, China
Corresponding author: SHEN Yu-yue, E-mail: sy202405@163.com

Abstract Objective: To explore the evaluation value of electrocardiogram QRS wave duration combined with serum microRNA (miR)-181b and miR-146a for heart failure (HF) in patients with dilated cardiomyopathy (DCM). Methods: A total of 198 patients with DCM combined with HF were selected as the research group, while 198 patients with DCM who were treated in our hospital during the same period were selected as the control group. The expression levels of serum miR-181b and miR-146a were measured using quantitative reverse transcription polymerase chain (qRT-PCR). The influencing factors of DCM complicated with HF were analyzed using multivariate logistic regression. Receiver operating characteristic (ROC) curve was applied to analyze the diagnostic value of electrocardiogram QRS wave duration combined with serum miR-181b and miR-146a levels for DCM complicated with HF. Results: The left ventricular ejection fraction and serum miR-181b level in the research group were lower, and the levels of N-terminal B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) and miR-146a were higher than in the control group. The time limit of QRS wave in ECG increased (all $P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that serum miR-181b was the protective factor of HF in DCM patients, while serum miR-146a, NT-proBNP and QRS wave duration were the risk factors (all $P < 0.05$). The AUC of serum miR-181b, miR-146a and QRS wave duration in the diagnosis of HF in DCM patients was the greatest, which was greater than that of the three methods alone ($Z_{\text{combination - miR-181b}} = 6.234, P < 0.001; Z_{\text{combination - miR-146a}} = 3.218, P = 0.001; Z_{\text{combination - QRS wave duration}} = 5.742, P < 0.001$). Conclusion: The combination of serum miR-181b, miR-146a and QRS wave duration can better diagnose the occurrence of HF in DCM patients.

Key words Electrocardiogram QRS wave duration; MicroRNA-181b; MicroRNA-146a; Dilated cardiomyopathy; Heart failure

扩张型心肌病 (dilated cardiomyopathy, DCM) 特征是心室扩大和心肌收缩功能减退,常导致心功能不全和心力衰竭 (cardiac failure, HF),严重影响患者的生活质量和预期寿命^[1~3]。心电图 QRS 波时限的改变已被证实与心室电活动异常、心肌结构改变及 HF 密切相关^[4,5]。微小 RNA (microRNA,

miRNA)在心血管疾病中的作用也逐渐被揭示^[6]。miR-181b、miR-146a 通过调控相关过程,可能与 DCM 患者心肌重构、心功能有关,有望成为 DCM 合并 HF 评估的新指标^[7,8]。本研究将探讨心电图 QRS 波时限联合血清 miR-181b、miR-146a 水平对 DCM 患者 HF 的评估价值。

资料与方法

1. 研究对象:选取 2022 年 8 月-2023 年 8 月西安医学院第二附属医院收治的 DCM 合并 HF 患者 198 例为研究组,另选取同期在本院治疗的 DCM 患者 198 例为对照组。纳入标准:①符合 DCM 诊断标准^[9];②研究组符合 HF 的诊断标准^[10];③年龄≥18 岁。排除标准:①免疫功能异常;②合并血液系统疾病;③合并恶性肿瘤;④合并严重心律失常。本研究经医院伦理委员会批准(批号:2022-019),患者或家属均知情并签署同意书。

2. 方法:
(1)资料收集:收集所有研究对象性别、年龄、体质量指数(body mass index, BMI)、病程、心率、收缩压、舒张压、N 末端 B 型利钠肽原(N-terminal b-type natriuretic peptide, NT-proBNP)、左心室射血分数、左心室收缩末期容积、左心室舒张末期容积。

(2)血清 miR-181b、miR-146a 表达:采集所有研究对象入院 24 h 内空腹外周静脉血 5 mL,以 3 500 转/min 离心 10 min,分离血清,在 -80℃ 条件下保存备用。待测样本通过 Trizol 试剂提取总 RNA,采用逆转录试剂盒将总 RNA 合成 cDNA,按照说明书的操作步骤严格执行,U6 作为 miRNA 的内源性对照,引物由 Primer-BLAST 网站设计,并通过北京索莱宝科技有限公司合成,引物序列见附表 1(扫描文前二维码查看全文及附件)。以 cDNA 为模板通过实时荧光定量逆转录聚合酶链反应(quantitative reverse transcription polymerase chain, qRT-PCR)仪检测血清 miR-181b、miR-146a 水平,采用 2^{-△△Ct}法计算目的基因 miR-181b、miR-146a 的相对表达量。

3. 心电图 QRS 波时限检查:记录 12 导联体表心电图,测量最宽 QRS 波以确定 QRS 波时限。设置参数为走纸速度:25 mm/s、刻度:0.1 mV/mm。

4. 统计学分析:采用 SPSS 25.0 统计学软件,符合正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料以百分数(%)表示,2 组间比较采用 χ^2 检验;Pearson 相关性分析 NT-

proBNP 与 miR-181b、miR-146a 水平的相关性;采用多因素 Logistic 回归分析 DCM 合并 HF 的影响因素;采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析心电图 QRS 波时限联合血清 miR-181b、miR-146a 水平对 DCM 合并 HF 的诊断价值,并计算曲线下面积(area under curve, AUC)。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 临床资料:与对照组比较,研究组 NT-proBNP 水平更高,左心室射血分数更低(*P* < 0.05),见表 1。2 组其余临床资料比较,差异无统计学意义(*P* 均 > 0.05,见附表 2,扫描文前二维码查看全文及附件)。

表 1 临床资料比较($\bar{x} \pm s$)

指标	研究组 (n = 198)	对照组 (n = 198)	<i>t</i> / χ^2 值	<i>P</i> 值
NT-proBNP (ng/mL)	5.03 ± 1.21	4.48 ± 1.15	4.636	<0.001
左心室射血 分数(%)	37.45 ± 5.69	39.06 ± 5.98	2.745	0.007

2. 血清 miR-181b、miR-146a 水平及心电图 QRS 波时限:与对照组比较,研究组血清 miR-181b 水平降低,miR-146a 水平升高,心电图 QRS 波时限水平增加(*P* 均 < 0.05),见表 2。

表 2 血清 miR-181b、miR-146a 水平及 QRS 波时限比较($\bar{x} \pm s$)

指标	研究组 (n = 198)	对照组 (n = 198)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
miR-181b	0.81 ± 0.24	1.01 ± 0.21	8.825	<0.001
miR-146a	1.26 ± 0.25	1.02 ± 0.23	9.941	<0.001
QRS 波时限 (ms)	124.81 ± 11.24	115.04 ± 9.21	9.461	<0.001

3. NT-proBNP 与 miR-181b、miR-146a 水平的相关性:Pearson 相关性分析显示,NT-proBNP 与血清 miR-181b 水平呈负相关(*r* = -0.568, *P* < 0.05),与血清 miR-146a 水平呈正相关(*r* = 0.617, *P* < 0.05)。

4. 多因素 Logistic 分析影响 DCM 患者 HF 的因素:以 DCM 患者是否并发 HF 情况(0 = “未并发”, 1 = “并发”)为因变量,以血清 miR-181b、miR-146a、NT-proBNP、左心室射血分数、QRS 波时限为自变量(均为连续变量),进行 Logistic 回归分析。结果显示,血清 miR-181b 是影响 DCM 患者 HF 的保护因素,血清 miR-146a、NT-proBNP、QRS 波时限是其危险因素(*P* 均 < 0.05),见表 3。

表 3 多因素 Logistic 分析影响 DCM 患者 HF 的因素

影响因素	β 值	SE 值	Wald χ^2 值	P 值	OR	95% CI
miR-181b	-0.247	0.056	19.483	0.000	0.781	0.700 ~ 0.872
miR-146a	0.819	0.204	16.114	0.000	2.268	1.521 ~ 3.383
NT-proBNP	0.522	0.263	3.930	0.047	1.685	1.006 ~ 2.823
左心室射血分数	-0.197	0.106	3.462	0.063	0.821	0.667 ~ 1.011
QRS 波时限	0.771	0.208	13.741	0.000	2.162	1.438 ~ 3.250

5. 心电图 QRS 波时限联合血清 miR-181b、miR-146a 对 DCM 患者 HF 的评估价值:以 DCM 患者是否并发 HF 情况作为因变量(0 = “未并发”,1 = “并发”),以 QRS 波时限、血清 miR-181b、miR-146a 水平为检验变量(均为连续变量),绘制 ROC 曲线。血清 miR-181b、miR-146a、QRS 波时限单独和三者联合诊断 DCM 患者 HF 的 AUC 分别为 0.719、0.782、0.740、0.876,三者联合诊断 DCM 患者 HF 的 AUC 最高,优于三者单独诊断($Z_{\text{三者联合-miR-181b}} = 6.234$ 、 $P < 0.001$, $Z_{\text{三者联合-miR-146a}} = 3.218$ 、 $P = 0.001$, $Z_{\text{三者联合-QRS波时限}} = 5.742$ 、 $P < 0.001$),敏感度为 85.35%,特异性为 74.75%,见图 1、表 4。

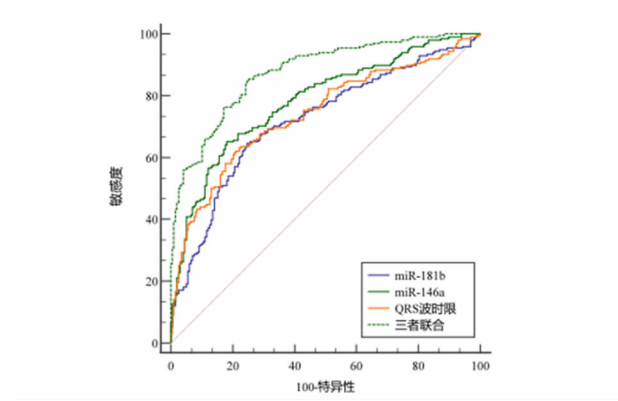


图 1 心电图 QRS 波时限联合血清 miR-181b、miR-146a 诊断 DCM 患者 HF 的 ROC 曲线

讨论

在 DCM 中心脏的扩张和心肌收缩减弱会导致心脏泵血效率降低,导致一系列症状和体征,其中 HF 是较为常见的临床表现^[11]。心电图 QRS 波时限指的是自 QRS 波群起点至 QRS 波群终点的时

间,其长短能够反映心室电活动的异常情况^[12]。心电图 QRS 波时限延长通常与心室扩大、心肌肥厚及传导系统异常等病理改变有关^[13]。心电图 QRS 波时限的测定是评估 DCM 患者 HF 的一个重要指标^[14,15]。有研究显示,在 DCM 患者中,由于心肌的广泛纤维化和重构,心室扩大,导致心室电活动异常,表现为 QRS 波时限的延长^[16],与本研究结论一致,提示 QRS 波时限可作为反映 DCM 患者 HF 的参考指标。但 QRS 波时限的延长也可能出现在其他心脏疾病中,其延长程度与 DCM 患者 HF 之间并非完全线性相关,还需要其他血清标志物进行联合诊断 HF 的发生。

miRNA 在多种生物过程中发挥作用,用于评估心血管疾病,具有无创、便捷、可定量检测的优点^[17]。miR-181b 可通过调控心血管组织中的相关靶基因调节细胞因子、蛋白酶及受体的表达,参与调控心血管系统的生理及病理状态^[18]。李伟艺等^[19]研究发现,急性 HF 患者经治疗后血清 miR-181b 显著高于治疗前。宫柏琪等^[20]研究表明,miR-181b 在冠心病慢性 HF 患者血清中呈异常低表达,且表达水平与炎症反应程度、左心室射血分数存在一定相关性。本研究中,研究组血清 miR-181b 水平低于对照组,提示 miR-181b 低表达可能会导致 DCM 患者发生 HF 的概率增加,与赵宏宇等^[21]研究一致。血清 miR-181b 可能通过调控炎症反应的相关基因,来减轻心肌的炎症反应,延缓 HF 进展^[22]。

miR-146a 与多种心血管疾病(冠心病、急性冠脉综合征、急性心肌梗死等)有关^[23]。李蔚娟等^[24]研究表明,老年慢性 HF 患者血清 miR-146a 水平高于健康体检者。miR-146a 通过调节免疫炎症反应、

表 4 心电图 QRS 波时限联合血清 miR-181b、miR-146a 对 DCM 患者 HF 的诊断效能

变量	AUC	截断值	95% CI	敏感度(%)	特异性(%)	Youden 指数
miR-181b	0.719	0.898	0.672 ~ 0.762	64.65	75.25	0.399
miR-146a	0.782	1.164	0.738 ~ 0.822	65.15	81.82	0.470
QRS 波时限	0.740	121.140(ms)	0.694 ~ 0.782	63.64	77.27	0.409
三者联合	0.876		0.839 ~ 0.907	85.35	74.75	0.601

血管形成等在多种心血管疾病中发挥作用,在射血分数保留性 HF 患者中,血清 miR-146a 表达升高^[25]。本研究中,研究组血清 miR-146a 水平高于对照组,提示 miR-146a 高表达会促进 DCM 患者发生 HF。可能是血清 miR-146a 能够促进心肌纤维化的发生和发展,通过调节纤维化相关基因的表达来增加心肌组织的纤维化程度,增加 HF 进展^[26]。

本研究多因素 Logistic 分析显示,血清miR-181b 是 DCM 患者 HF 的保护因素,miR-146a、NT-proB-NP、QRS 波时限是其危险因素,提示血清 miR-181b、miR-146a 可能在 HF 发生中发挥重要调节作用。血清 miR-181b、miR-146a 及 QRS 波时限三者联合诊断 DCM 患者 HF 的 AUC 最高,优于三者单独诊断,提示血清 miR-181b、miR-146a、QRS 波时限联合诊断 DCM 患者 HF 的有效性提高,可为临床 DCM 患者的治疗及预防提供参考价值。

本研究仍存在一些局限性,本研究样本量较少可能结果会出现偏倚,后期需要扩大样本量,有待设计动物实验进行论证,提高实验的准确度。

参 考 文 献

1 毛周琳,刘云,沈颢.血清高迁移率族蛋白 B1/可溶性晚期糖基化终产物受体水平对急性失代偿性心力衰竭预后有评估价值[J]. 内科急危重症杂志,2024,30(1):31-34,63.

2 Heymans S,Lakdawala NK,Tschöpe C,et al. Dilated cardiomyopathy: causes,mechanisms,and current and future treatment approaches [J]. Lancet,2023,402(10406):998-1011.

3 满建秀.血清分形趋化因子联合结缔组织生长因子对扩张型心肌病的诊断价值及与病情严重程度的关系研究[J]. 中国处方药,2022,20(4):177-179.

4 徐超,肖勇,高妍,等.心电图 QRS 波时限联合血清铁蛋白检测对 T2DM 合并冠心病患者心功能不全的诊断价值[J]. 心血管康复医学杂志,2022,31(3):330-334.

5 任晓敏,于万德,胡作英,等.心电图 QRS 波时限、左室射血分数与老年心力衰竭患者心功能的关系及对心功能恶化的预测价值研究[J]. 现代生物医学进展,2024,24(6):1095-1099,1081.

6 孙玉敏,李绒.冠心病患者血清 miR-21、miR-29a 表达水平与心电图 QRS 波时限相关性分析[J]. 陕西医学杂志,2021,50(6):713-716.

7 牛君义,陈凤英,狄祥龙,等.血清 miR-146a 与 miR-34a 表达水平对 ACS 冠脉病变及预后评估价值[J]. 临床心血管病杂志,2020,36(9):815-818.

8 张学飞,张甜田. miR-146a、Gal-3 在射血分数保留型心力衰竭患者中的表达及与心室重构的相关性分析[J]. 医学理论与实践,2024,37(7):1187-1189.

9 中华医学会心血管病学分会,中国心肌炎心肌病协作组. 中国扩张型心肌病诊断和治疗指南[J]. 临床心血管病杂志,2018,34

(5):421-434.

10 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组,中国医师协会心力衰竭专业委员会中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018[J]. 中华心血管病杂志,2018,46(10):760-789.

11 郑义雄,梁培琴,李珉珉. 血清 Hey、β2-MG 水平与扩张型心肌病患者心力衰竭风险的相关性[J]. 国际检验医学杂志,2021,42(6):695-699,703.

12 陈可斌,史超,寻增艳,等. 心电图 ST 段压低、QTc、QTd 及投影间夹角有助于判断慢性心力衰竭患者心脏同步化治疗的预后[J]. 内科急危重症杂志,2022,28(4):301-304.

13 张琳,焦锦玉,刘鸣. 慢性心力衰竭患者心电图 QRS 波时限与心室电-机械不同步的关系[J]. 实用心电图学杂志,2024,33(1):104-108.

14 张艳,王初,章东,等. 慢性心力衰竭患者心电图 QRS 波时限特征及其与预后相关性[J]. 中国老年学杂志,2022,42(24):5935-5938.

15 侯玉娜,杨秀玲. 心力衰竭患者心电图 QRS 波时限、NT-proBNP 水平及相关性分析[J]. 河北医药,2022,44(12):1826-1828,1832.

16 郑小刚. 心电图在扩张型心肌病中的诊断价值[J]. 医药论坛杂志,2024,45(8):851-854.

17 Schütte JP,Manke MC,Hemmen K,et al. Platelet-Derived MicroRNAs Regulate Cardiac Remodeling After Myocardial Ischemia [J]. Circ Res,2023,132(7):96-113.

18 刘相城,付宏,刘春柏,等. 结合外周血微 RNA-181b 表达水平探讨急性脑梗死病人侧支循环形成的影响因素[J]. 安徽医药,2024,28(3):602-607.

19 李伟艺. 柴牡四物方联合重组人脑利钠肽对急性心力衰竭病人左室舒张功能及血清 TRPC1、miR-181b、心肌细胞凋亡因子的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2022,20(16):2983-2987.

20 宫柏琪,张琳,王娜,等. miR-181b 在冠心病慢性心力衰竭患者血清中的表达及其临床意义[J]. 现代生物医学进展,2020,20(11):2110-2113,2041.

21 赵宏宇,王舒,周帆. miR-181b、E-selectin、sST2 在急性心力衰竭中的表达及相关性研究[J]. 承德医学院学报,2022,39(5):392-396.

22 Lai YJ,Tsai FC,Chang GJ,et al. miR-181b targets semaphorin 3A to mediate TGF-β-induced endothelial-mesenchymal transition related to atrial fibrillation[J]. J Clin Invest,2022,132(13):1-14.

23 司大姐,乔雯雯,袁玲霞. 冠心病患者血清 miR-146a、miR-155 水平及与冠脉狭窄程度的关系[J]. 中国循证心血管医学杂志,2022,14(4):427-430.

24 李蔚娟,张正勋. 血清 miR-146a、miR-21、miR-133 在老年慢性心力衰竭患者中的表达及与心室重构的相关性[J]. 慢性病学杂志,2023,24(11):1653-1655,1659.

25 包秋红,贾海玉,张勇,等. 射血分数保留型心力衰竭患者血清 miR-146a、IRAK-1 表达水平与血管内皮功能、心室重构的相关性分析[J]. 现代检验医学杂志,2023,38(3):109-113,127.

26 Xiao Y,Qiao W,Wang X,et al. MiR-146a mediates TLR-4 signaling pathway to affect myocardial fibrosis in rat constrictive pericarditis model[J]. J Thorac Dis,2021,13(2):935-945.

附表 1 qRT-PCR 引物序列

基因	上游引物 5'-3'	下游引物 5'-3'
miR-181b	CTGGCCCTCTCTGCCCTT	GTGCAGGGTCCGAGGT
miR-146a	GAGAACTGAATTCCATGG	GAACATGTCTGCGTATCTC
U6	GCTTCGGCAG CACATATACTAAAAAT	CGCTTCACGAATTTGCGTGTCAT

附表 2 临床资料比较

指标	研究组 (n=198)	对照组 (n=198)	t/χ^2 值	P 值
男性[例(%)]	108 (54.55)	105 (45.45)	0.091	0.762
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	65.35 $\pm$ 7.43	65.89 $\pm$ 7.15	0.737	0.462
BMI (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	22.43 $\pm$ 2.35	22.18 $\pm$ 2.27	1.077	0.282
DCM 病程 (年, $\bar{x} \pm s$)	3.38 $\pm$ 1.35	3.25 $\pm$ 1.32	0.969	0.333
心率 (次/min, $\bar{x} \pm s$)	69.29 $\pm$ 3.25	69.78 $\pm$ 3.32	1.484	0.139
收缩压 (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	127.25 $\pm$ 11.68	127.31 $\pm$ 11.53	0.051	0.959
舒张压 (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	81.14 $\pm$ 2.53	81.07 $\pm$ 2.46	0.279	0.780
NT-proBNP (ng/mL, $\bar{x} \pm s$)	5.03 $\pm$ 1.21	4.48 $\pm$ 1.15	4.636	<0.001
左心室射血分数 (% , $\bar{x} \pm s$)	37.45 $\pm$ 5.69	39.06 $\pm$ 5.98	2.745	0.007
左心室收缩末期容积 (mL, $\bar{x} \pm s$)	80.24 $\pm$ 10.36	78.33 $\pm$ 9.65	1.898	0.058
左心室舒张末期容积 (mL, $\bar{x} \pm s$)	40.16 $\pm$ 4.18	39.48 $\pm$ 3.57	1.741	0.083