

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.20.007

NLR、血清 miR-499 与心脏起搏器植入术后发生心房颤动的关系*

尹 微¹, 王 杰¹, 梁义秀², 许 铎^{3△}

1. 南京大学医学院附属苏州医院心血管内科, 江苏苏州 215153; 2. 复旦大学附属中山医院心血管内科, 上海 200000; 3. 南京大学医学院附属苏州医院重症医学科, 江苏苏州 215153

摘 要:目的 探讨中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)、血清微小核糖核酸-499(miR-499)与心脏起搏器植入术后发生心房颤动(AF)的关系。方法 选取 2021 年 6 月至 2024 年 6 月于南京大学医学院附属苏州医院和复旦大学附属中山医院接受心脏起搏器植入术的 213 例患者作为研究对象, 术后随访 7 d, 根据是否发生 AF, 将其分为 AF 组和非 AF 组。比较 2 组基线资料、NLR 及血清 miR-499 水平。采用多因素 Logistic 回归分析心脏起搏器植入术后发生 AF 的影响因素; 采用限制性立方样条曲线分析 NLR、血清 miR-499 与心脏起搏器植入术后发生 AF 风险的关联性; 绘制受试者工作特征曲线(ROC)分析 NLR、血清 miR-499 对心脏起搏器植入术后发生 AF 的预测价值。结果 213 例接受心脏起搏器植入术患者中发生 AF 54 例(AF 组), 未发生 AF 159 例(非 AF 组)。2 组年龄、有高血压占比、有冠心病占比、左心房内径、使用 β 受体阻滞剂占比比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。AF 组 NLR 及血清 miR-499 水平高于非 AF 组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示, 在校正其他因素后, NLR 升高、血清 miR-499 水平升高仍是心脏起搏器植入术后发生 AF 的独立危险因素($P < 0.05$)。限制性立方样条曲线分析结果显示, NLR、血清 miR-499 与心脏起搏器植入术后发生 AF 呈线性关系(非线性 $P > 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示, NLR、血清 miR-499 单独预测心脏起搏器植入术后发生 AF 的曲线下面积(AUC)分别为 0.790、0.782, 二者联合预测心脏起搏器植入术后发生 AF 的 AUC 为 0.886, 联合预测的 AUC 明显大于各指标单独预测的 AUC($P < 0.05$)。结论 NLR、血清 miR-499 均是心脏起搏器植入术后发生 AF 的独立影响因素, 二者联合检测对心脏起搏器植入术后发生 AF 具有较高预测价值, 可作为临床预测术后 AF 发生风险的新型标志物, 并可指导临床防治。

关键词: 中性粒细胞/淋巴细胞比值; 微小核糖核酸-499; 心脏起搏器植入术; 心房颤动; 预测价值
中图法分类号: R541.75; R446.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-9455(2025)20-2779-07

Relationship between NLR, serum miR-499 and atrial fibrillation after cardiac pacemaker implantation*

YIN Wei¹, WANG Jie¹, LIANG Yixiu², XU Duo^{3△}

1. Department of Cardiovascular Medicine, Suzhou Hospital Affiliated to Nanjing University Medical School, Suzhou, Jiangsu 215153, China; 2. Department of Cardiovascular Medicine, Zhongshan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200000, China; 3. Department of Critical Care Medicine, Suzhou Hospital Affiliated to Nanjing University Medical School, Suzhou, Jiangsu 215153, China

Abstract: Objective To explore the relationship between the neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), serum microRNA-499 (miR-499) and the occurrence of atrial fibrillation (AF) after cardiac pacemaker implantation. **Methods** A total of 213 patients who underwent cardiac pacemaker implantation in Suzhou Hospital Affiliated to Nanjing University School of Medicine and Zhongshan Hospital Affiliated to Fudan University from June 2021 to June 2024 were selected as the research subjects. The patients were followed up for 7 days after operation, and they were divided into AF group and non-AF group according to the occurrence of AF. The baseline information, NLR and serum miR-499 expression levels were compared between the two groups. Multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors for occurrence of AF after cardiac pacemaker implantation. The correlation between NLR, serum miR-499 and the risk of AF after cardiac pacemaker implantation was analyzed by restricted cubic spline curve. The receiver operating characteristic curve

* 基金项目: 江苏省优势建设工程项目(YSHL1931-319)。

作者简介: 尹微, 女, 副主任医师, 主要从事起搏电生理方向的研究。△ 通信作者, E-mail: 691496799@qq.com。

引用格式: 尹微, 王杰, 梁义秀, 等. NLR、血清 miR-499 与心脏起搏器植入术后发生心房颤动的关系[J]. 检验医学与临床, 2025, 22(20):

(ROC) was drawn to analyze the predictive value of NLR and serum miR-499 for AF after cardiac pacemaker implantation. **Results** Among the 213 patients undergoing cardiac pacemaker implantation in this study, 54 cases had AF, which was included in the AF group, and 159 cases did not have AF, which was included in the non-AF group. There were significant differences in age, proportion of hypertension, proportion of coronary heart disease, left atrial diameter and proportion of β -blocker use between the two groups ($P<0.05$). The NLR and serum miR-499 expression level in the AF group were higher than those in the non-AF group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The results of multivariate Logistic regression analysis showed that after adjusting for related factors, the increased NLR and serum miR-499 expression level were still independent risk factors for AF after cardiac pacemaker implantation ($P<0.05$). The results of restrictive cubic spline curve analysis showed that NLR and serum miR-499 were linearly correlated with AF after cardiac pacemaker implantation (nonlinear $P>0.05$). The results of ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of NLR and serum miR-499 alone in predicting AF after cardiac pacemaker implantation was 0.790 and 0.782, respectively, and the AUC of NLR combined with serum miR-499 in predicting occurrence of AF after cardiac pacemaker implantation was 0.886, which was significantly better than the AUC predicted by each index alone ($P<0.05$). **Conclusion** Both NLR and serum miR-499 are independent influencing factors for occurrence of AF after cardiac pacemaker implantation, and the combined detection of NLR and serum miR-499 has a high predictive value for AF after cardiac pacemaker implantation, which can be used as a new marker to predict the risk of postoperative AF and guide clinical prevention and treatment.

Key words: neutrophil/lymphocyte ratio; microRNA-499; cardiac pacemaker implantation; atrial fibrillation; predictive value

心脏起搏器植入术是指通过人工植入心脏起搏器,经特定脉冲电流刺激心脏,代替起搏点带动心脏搏动,是当前临床治疗重症慢性心律失常等心脏疾病的重要干预方式之一^[1]。多数患者术后可稳定心律、缓解心功能障碍,但仍有部分患者术后易出现心房颤动(AF)等较严重并发症,增加患者脑卒中、血栓栓塞等风险^[2-3]。因此,早期预测心脏起搏器植入术后是否新发 AF,已成为当前临床亟待解决的难题及研究热点。中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)属新型炎症指标,与急性冠脉综合征等多种心血管疾病发生、进展及预后具有紧密联系^[4-5]。有研究表明,血清微小核糖核酸(miRNA)-499(miR-499)具有高度保守性,是心肌细胞特异性 miRNA,可参与调控心肌损伤、缺血等病理情况^[6]。但既往学者多注重 NLR、miR-499 在心血管疾病发生、进展中的应用价值,关于二者在心脏起搏器植入术后新发 AF 预测中的作用尚处于初步探讨阶段,国内外相关临床研究鲜有报道,因此,本研究尝试性分析 NLR、血清 miR-499 联合对心脏起搏器植入术后发生 AF 的预测价值,以期临床提供参考依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 6 月至 2024 年 6 月于南京大学医学院附属苏州医院和复旦大学附属中山医院接受心脏起搏器植入术的 213 例患者作为研究对象。纳入标准:均符合接受心脏起搏器植入手术指征。排除标准:(1)就诊期间已参与其他临床研究;(2)合并恶性病变;(3)合并严重感染性疾病;(4)合并循环、免疫系统病变;(5)合并其他重要脏器损伤;(6)

合并行为、精神障碍,无法配合本研究方案;(7)合并先天性心脏疾病;(8)既往有心脏疾病手术史;(9)近期服用抗心律失常药物(排除 β 受体阻滞剂)。脱落标准:(1)研究期间突发其他重大疾病、失联或院内死亡;(2)术后未遵医嘱规律用药;(3)主动要求退出研究,或研究人员认为应退出研究。所有患者或家属对研究方案风险及获益均知情同意,并签署知情同意书。本研究通过南京大学医学院附属苏州医院医学伦理委员会批准(审批号:2021007011)和复旦大学附属中山医院医学科伦理委员会批准(审批号:20210012)。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 选取 2 名研究组成员共同查阅医院电子病案系统,采集患者临床病历资料,包括性别、年龄、体质量指数(BMI)、心脏起搏器植入指征[病态窦房结综合征(SSS)、房室传导阻滞(AVB)、AVB+SSS]、有无基础疾病(高血压、糖尿病、冠心病)、超声心动图参数[左室舒张末期内径(LVEDD)、左心室射血分数(LVEF)、右心房内径(RAD)、左心房内径(LAD)]、有无吸烟史、有无饮酒史及植入后心房起搏百分比(AP%)、植入后心室起搏百分比(VP%)、用药情况[他汀类药物、血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素 II 受体拮抗剂(ACEI/ARB)、钙离子通道拮抗剂、 β 受体阻滞剂]等。

1.2.2 质量控制 研究组成员均接受统一培训、考核,熟练掌握研究目的及意义,严格筛选病例,并遵守保密及公平公正原则。数据录入、核对均采用双人形式,统一使用 Excel2021 软件,信息采集完成后随机抽

取 20% 进行核查, 以确保数据真实性及结果可靠性, 再进行数据统计学分析。

1.2.3 计算 NLR 及血清 miR-499 水平检测 采集所有患者入组时清晨空腹外周静脉血 2 管, 每管 3~5 mL。一管充分混匀后使用全自动生化分析仪 (iMag-iC-M7 型, 深圳市库贝尔生物公司) 进行血常规检测, 并计算 NLR。另一管混匀后静置 30 min, 使用离心机 (Avanti JXN-30 智能型, 美国贝克曼库尔特公司), 在 4℃ 条件下, 以 3 500 r/min、半径 10 cm 离心 10 min, 取上清液, 于 -80℃ 冷冻保存待测; 使用 TRIzol 试剂盒提取总 RNA, 以反转录聚合酶链反应 (RT-PCR) 生成信使 RNA (cDNA), 使用 PCR 仪 (ABI7500 型, 美国应用生物系统公司) 进行 PCR 扩增。扩增程序: 95℃ 90 s, 95℃ 30 s, 60℃ 30 s, 72℃ 延伸 15 s, 共 40 个循环。以 U6 作为内参, 根据 PCR 扩增曲线, 获取样本循环周期数, 通过 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算 miR-499 水平。miR-499 正向引物序列为 5'-UUAAGACUUGCAGUGAUGUUU-3', 反向引物序列为 5'-AAACAUCACUGCAAGUCUUA-3'; U6 正向引物序列为 5'-UAGCGACUAAACACAUCAA-3', 反向引物序列为 5'-UGUCCGAGUUGCUUC-CCGA-3'。所有检测试剂盒及基因引物均购自美国应用生物公司, 检测期间室内质控均在控, 质评合格。

1.2.4 起搏器植入手术 选取 ADAPT 系列起搏器 (美国美敦力公司), 经左锁骨下静脉, 以 Seldinger 血管穿刺法植入心室、心房电极导线, 心室为螺旋电极, 心房为翼状电极, 并于胸大肌筋膜做符合起搏器体积囊袋, 确定电极定位及起搏阈值, 感知阻抗良好后, 连接电极与起搏器, 并埋置、固定于囊袋。

1.2.5 随访 自心脏起搏器植入当日起, 所有患者均接受为期 7 d 随访观察, 持续心电监护, 并由 2 名研究组成员密切关注相关数据变化, 详细记录术后 AF 发生情况。若心电监护显示 P 波消失, RR 间期不规则, 可见形态各异、快速且大小不等的 AF 波, 350~

600 次/min, 且持续时间不低于 10 min, 则判定为术后发生 AF^[7]。以发生 AF 或到达观察截止时间为随访终点。术后 AF 判定由 2 名具有 5 年以上临床经验的心内科医师协作完成, 对有争议病例, 需协商后给出一致结果。发生 AF 患者纳入 AF 组, 未发生 AF 患者纳入非 AF 组。

1.3 观察指标 (1) 比较 2 组基线资料、NLR 及血清 miR-499 水平; (2) 分析心脏起搏器植入术后发生 AF 的影响因素; (3) 分析 NLR、miR-499 与术后发生 AF 风险的关联性; (4) 分析 NLR、miR-499 预测心脏起搏器植入术后发生 AF 的价值。

1.4 统计学处理 应用 SPSS 27.0 统计软件进行数据处理和分析。计量资料经正态分布 (Kolmogorov-Smirnov 法) 检验, 符合或近似符合正态分布时以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 2 组间比较采用独立样本 *t* 检验; 计数资料以 *n*(%) 表示, 2 组间比较采用 χ^2 检验; 采用多因素 Logistic 回归分析心脏起搏器植入术后发生 AF 的影响因素; 采用限制性立方样条曲线分析 NLR、血清 miR-499 与心脏起搏器植入术后发生 AF 之间的剂量-反应关系; 绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线分析 NLR、血清 miR-499 对心脏起搏器植入术后发生 AF 的预测价值, 曲线下面积 (AUC) 的比较采用 DeLong 检验, 综合判别改善指数 (NRI)、净重新分类指数 (IDI) 评估模型预测效能改善程度。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 随访结果 本研究 213 例接受心脏起搏器植入术患者均随访 7 d, 无脱落病例。发生 AF 54 例 (25.35%), 纳入 AF 组; 未发生 AF 159 例 (74.65%), 纳入非 AF 组。

2.2 AF 组与非 AF 组基线资料比较 2 组年龄、有高血压占比、有冠心病占比、LAD、使用 β 受体阻滞剂占比比较, 差异均有统计学意义 (*P* < 0.05); 2 组其他临床指标比较, 差异均无统计学意义 (*P* > 0.05)。见表 1。

表 1 AF 组与非 AF 组基线资料比较 [*n*(%) 或 $\bar{x} \pm s$]

组别	<i>n</i>	性别		年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	心脏起搏器植入指征		
		男	女			AVB	SSS	AVB+SSS
AF 组	54	30(55.56)	24(44.44)	69.25±5.01	23.08±1.17	15(27.78)	31(57.41)	8(14.81)
非 AF 组	159	85(53.46)	74(46.54)	65.79±4.73	22.79±1.05	49(30.82)	84(52.83)	26(16.35)
<i>t</i> / χ^2		0.071		4.575	1.703		0.192	
<i>P</i>		0.789		<0.001	0.090		0.909	

组别	<i>n</i>	基础疾病			有吸烟史	有饮酒史	超声心动图参数			
		有高血压	有糖尿病	有冠心病			LVEDD(mm)	LVEF(%)	RAD(mm)	LAD(mm)
AF 组	54	34(62.96)	18(33.33)	39(72.22)	20(37.04)	17(31.48)	50.03±4.08	50.67±4.92	38.25±2.24	39.31±1.37
非 AF 组	159	72(45.26)	41(25.79)	66(41.51)	42(26.42)	44(27.67)	50.76±4.19	52.19±5.06	38.71±2.38	34.16±1.25
<i>t</i> / χ^2		5.04	1.146	15.212	2.204	0.286	-1.113	-1.920	-1.245	25.521
<i>P</i>		0.025	0.284	<0.001	0.138	0.593	0.267	0.056	0.214	<0.001

续表 1 AF 组与非 AF 组基线资料比较[*n*(%)或 $\bar{x}\pm s$]

组别	<i>n</i>	植入后 AP%	植入后 VP%	植入后用药情况			
				他汀类药物	ACEI/ARB	钙离子通道拮抗剂	β受体阻滞剂
AF 组	54	58.94±13.46	37.72±8.31	31(57.41)	26(48.15)	30(55.56)	28(51.85)
非 AF 组	159	57.68±12.93	38.11±8.87	71(44.65)	73(45.91)	86(54.09)	45(28.30)
<i>t</i> /χ ²		0.612	—0.284	2.627	0.081	0.035	9.924
<i>P</i>		0.541	0.777	0.105	0.776	0.852	0.002

2.3 AF 组与非 AF 组 NLR 及血清 miR-499 水平比较
与非 AF 组相比,AF 组 NLR 及血清 miR-499 水平明显升高,差异均有统计学意义(*P*<0.05)。见表 2。

表 2 AF 组与非 AF 组 NLR 及血清 miR-499 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	NLR	血清 miR-499
AF 组	54	5.83±1.46	1.57±0.34
非 AF 组	159	2.52±0.75	1.21±0.30
<i>t</i>		21.486	7.360
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.4 多因素 Logistic 回归分析心脏起搏器植入术后发生 AF 的影响因素
以心脏起搏器植入术后是否发生 AF 为因变量(未发生=0,发生=1),以表 1、表 2 中差异有统计学意义的指标[年龄(实际值代入)、高血压(无=0,有=1)、冠心病(无=0,有=1)、LAD(实际值代入)、β受体阻滞剂(未使用=0,使用=1)及

NLR(原值输入)、血清 miR-499(原值输入)]为自变量进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,年龄增大、有高血压、有冠心病、使用 β受体阻滞剂、NLR 升高及血清 miR-499 水平升高均是术后发生 AF 的影响因素(*P*<0.05)。为进一步验证 NLR、miR-499 的独立预测价值,构建模型 2,在校正年龄、高血压、冠心病及 β受体阻滞剂使用情况后,结果显示,NLR 升高及血清 miR-499 水平升高仍是心脏起搏器植入术后发生 AF 的独立危险因素(*P*<0.05)。见表 3。

2.5 NLR、血清 miR-499 与心脏起搏器植入术后发生 AF 的限制性立方样条曲线
限制性立方样条曲线分析结果显示,NLR、血清 miR-499 与心脏起搏器植入术后发生 AF 风险存在明显关联性;NLR、血清 miR-499 均与心脏起搏器植入术后发生 AF 呈线性关系(非线性 *P*>0.05),心脏起搏器植入术后发生 AF 风险随 NLR、miR-499 水平升高而升高。见图 1、图 2。

表 3 多因素 Logistic 回归分析心脏起搏器植入术后发生 AF 的影响因素

因素	β	<i>S. E.</i>	<i>Wald</i> χ ²	<i>OR</i>	<i>OR</i> 的 95% <i>CI</i>	<i>P</i>
模型 1						
年龄	0.306	0.152	4.045	1.358	1.036~1.779	0.031
高血压	0.922	0.211	19.085	2.514	2.008~3.147	<0.001
冠心病	0.895	0.195	21.044	2.446	1.988~3.010	<0.001
LAD	0.358	0.199	3.234	1.430	1.124~1.820	0.086
β受体阻滞剂	0.760	0.216	12.375	2.138	1.796~2.545	<0.001
NLR	0.681	0.198	11.837	1.976	1.295~3.016	<0.001
血清 miR-499	0.717	0.206	12.099	2.047	1.408~2.977	<0.001
常数项	—2.604	0.202	12.016	1.989	—	<0.001
模型 2						
NLR	0.685	0.203	11.382	1.983	1.301~3.024	<0.001
血清 miR-499	0.720	0.211	11.633	2.054	1.413~2.985	<0.001
常数项	—2.658	0.194	11.583	2.010	—	<0.001

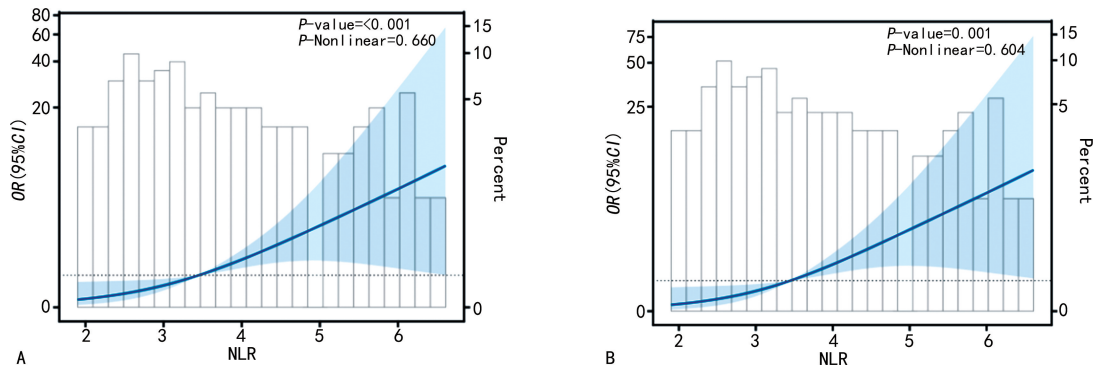
注:—表示无数据;模型 2 是校正了年龄、高血压、冠心病及 β受体阻滞剂使用情况。

2.6 NLR、血清 miR-499 预测心脏起搏器植入术后发生 AF 的价值
以心脏起搏器植入术后是否发生 AF 为状态变量(未发生=1,发生=2),以 NLR、血清 miR-499 为检验变量绘制 ROC 曲线。分析结果显示,NLR、血清 miR-499 单独预测心脏起搏器植入术

后发生 AF 的 AUC 分别为 0.790、0.782。为了解 NLR、血清 miR-499 联合应用是否可提高预测效能,根据 2.4 中模型 2 结果进行拟合,获得 NLR、血清 miR-499 联合预测模型:Logit(*P*)=—2.658+0.720*X*_{miR-499}+0.685*X*_{NLR},将其作为独立检验变量绘

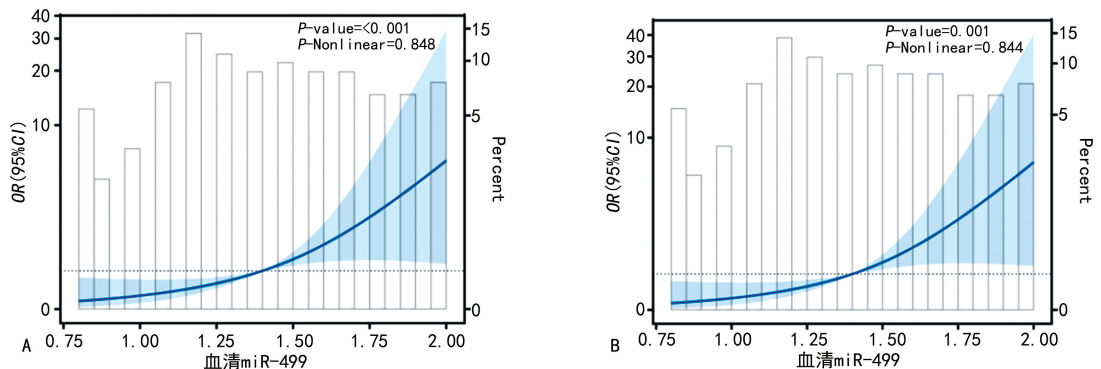
制 ROC 曲线。分析结果显示,NLR、miR-499 联合预测心脏起搏器植入术后发生 AF 的 AUC 为 0.886,明显大于 NLR、miR-499 单独预测的 AUC($Z=2.825$ 、 2.476 ,均 $P<0.05$)。见表 4、图 3。2 项联合预测与

NLR、miR-499 单独预测比较,NRI 为 0.024(95%CI:0.019~0.032)、0.031(95%CI:0.025~0.038),IDI 为 0.030(95%CI:0.026~0.047)、0.035(95%CI:0.028~0.051),NRI、IDI 均 $>0(P<0.05)$ 。



注:A 为校正混杂因素前;B 为校正混杂因素后。

图 1 NLR 与心脏起搏器植入术后发生 AF 关系的限制性立方样条曲线



注:A 为校正混杂因素前;B 为校正混杂因素后。

图 2 血清 miR-499 与心脏起搏器植入术后发生 AF 关系的限制性立方样条曲线

表 4 NLR、血清 miR-499 单独及联合预测心脏起搏器植入术后发生 AF 的价值

指标	AUC	AUC 的 95%CI	最佳截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数	P
NLR	0.790	0.729~0.843	4.85	77.78	67.30	0.451	<0.001
血清 miR-499	0.782	0.721~0.836	1.48	62.96	80.50	0.435	<0.001
2 项联合	0.886	0.835~0.925	—	88.89	76.10	0.650	<0.001

注:—表示无数据。

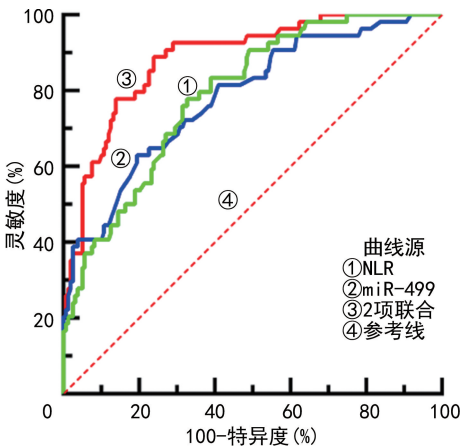


图 3 NLR、血清 miR-499 单独及联合预测心脏起搏器植入术后发生 AF 的 ROC 曲线

3 讨 论

相关数据显示,近年来随着心脏起搏器植入技术不断进步及其推广应用,临床中接受心脏起搏器植入患者逐年增多^[8-9]。但心脏起搏器植入术后存在发生 AF 风险,若未及时发现并有效干预,可导致血流动力学紊乱,心排出量减少,心功能下降,亦可逐步进展为持续性或永久性 AF,明显增加患者脑卒中、心力衰竭等风险,具有较高致残、致死率^[10]。本研究结果显示,213 例患者心脏起搏器植入术后 AF 发生率为 25.35%,接近李建强等^[11]、肖红霞等^[12] 近期研究结果(23.73%、25.39%),临床应加强心脏起搏器植入术后 AF 发生的防治工作。故探寻相关准确度较高的生化指标辅助预测术后是否发生 AF,并指导临床实施个性化干预,以降低术后 AF 发生率及致死率,

对起搏器植入患者极为重要。

炎症与 AF 发生具有紧密联系以来,炎症反应在 AF 中的关注度越来越高,多项临床研究已证实炎症反应与心房结构重构、电重构密切相关,C 反应蛋白等炎症因子可能参与了 AF 发生、进展等病理生理过程^[13-14]。本研究结果显示,AF 组 NLR 高于非 AF 组,提示 NLR 与术后 AF 发生密切相关。NLR 作为新型炎症标志物,主要含有 2 种淋巴细胞亚型相关信息,提示机体中性粒细胞与淋巴细胞平衡状态,且可作为炎症反应激活的有效指标,更全面反映机体炎症状态^[15]。心脏起搏器植入术后,机体内环境多存在炎症及氧化应激反应,中性粒细胞是体内非特异性炎症细胞,被诱导、激活后,其水平逐渐升高,淋巴细胞在免疫防御过程中被消耗,NLR 升高,而高水平中性粒细胞作用于心肌细胞离子通道,引起钙超载,加速心肌细胞损伤、凋亡,进而造成心肌结构重构,心房肌发生纤维化,心功能受损,电传导紊乱,心房细胞动作电位时程及有效不应期异常改变,可增加 AF 发生风险^[16-17]。既往多项研究已表明,年龄、LAD、冠心病等是 AF 发生的影响因素,本研究亦有类似结果,分析其原因在于,心脏电重构、结构重构等病理生理变化是 AF 发生、维持及进展基础,年龄越大,心脏病理生理结构改变越明显,心肌纤维化进程加快、心房容积扩大、心室顺应性下降等均可造成传导系统异常,形成异常折返通路,增加 AF 发生风险或加速其病理进展^[18-19]。因此,为避免过度拟合,本研究多因素 Logistic 回归分析中校正年龄等相关因素后,结果显示,NLR 升高仍是心脏起搏器植入术后发生 AF 的独立危险因素。究其原因,NLR 越大提示机体炎症及氧化应激反应程度越大,炎症激活因子与炎症调节因子之间的失衡状态加剧,心肌损伤加重,心房结构重构、电重构概率提高,AF 发生风险增加^[20]。

miRNA 与细胞增殖、胚胎发育等存在紧密联系,是心脏功能性组织形成中的重要调节剂^[21]。本研究发现,血清 miR-499 是心脏起搏器植入术后发生 AF 的影响因素。miR-499 作为心肌特异性 miRNA,主要表达于心肌细胞,可通过调节多种机制参与 AF 等心脏疾病发病进程,心脏起搏器植入术患者往往存在较严重心肌缺血、损伤,受损心肌细胞可释放大量 miR-499 进入血液,发挥加剧心血管炎症、损伤血管内皮细胞等功效,而高表达 miR-499 可经小电导钙激活钾离子通道 3,影响胞膜上离子通道流动,引起细胞内外离子浓度失衡,心肌细胞膜电位改变,钙离子产生的 L 型钙离子电流及电流振幅减缓并失去活力,心房发生电重构,最终可导致 AF^[22-23]。本研究多因素 Logistic 回归分析结果显示,校正相关因素后,血清 miR-499 水平升高仍是心脏起搏器植入术后发生 AF 的危险因素,考虑与血清 miR-499 水平升高可加速心房电重构相关,心房发生电重构,其主导的折返环

成多个异常小折返通路,心房节律呈现无效收缩、无序激动等紊乱失常状态,最终导致心脏起搏器植入术后 AF 发生与维持^[24]。黄江伟等^[25]的研究结论与本研究观点相符。此外,随年龄增长,可逐步出现心房纤维化、心肌损伤及电传导均一性受损, β 受体密度亦随年龄增长呈下降趋势,交感-迷走神经功能失衡;而长期高血压可增加心房压力负荷,造成间质纤维化及心房重构;冠心病患者心肌灌注不足可引起局部炎症、氧化应激反应,亦可削弱 β 受体阻滞剂药效、损伤心电稳定性^[26-27]。故推测年龄、有高血压、有冠心病、使用 β 受体阻滞剂亦可致使 AF 易感性增加,本研究数据分析也证实这一观点。

为进一步了解 NLR 及血清 miR-499 对心脏起搏器植入术后发生 AF 的预测价值,本研究绘制限制性立方样条曲线及 ROC 曲线,发现 NLR、血清 miR-499 均与术后发生 AF 风险存在明显关联性,NLR 越大、血清 miR-499 水平越高,发生 AF 风险越高,且二者均对心脏起搏器植入术后发生 AF 具有一定预测价值,后又推测 2 项指标联合应用可能存在优势互补作用,有助于提高整体预测效能,故将二者进行拟合,发现 NLR、血清 miR-499 联合对术后发生 AF 的预测价值明显优于各指标单独预测,可作为临床早期预测心脏起搏器植入术后发生 AF 风险的辅助指标。血液检测具有操作便捷、几乎无创、费用低、可重复等优势,临床医师及患者接受度均较高,再结合上述结果,建议临床将 NLR 及血清 miR-499 检测作为接受心脏起搏器植入术患者常规检测项目,并结合患者年龄、LAD 等已知影响因素,有助于早期识别术后发生 AF 高风险人群,进而指导临床针对此类患者进行个性化防治,对降低心脏起搏器植入术后 AF 发生率、防控 AF 病情进展及改善患者预后等具有重要意义,值得临床推广应用。

综上所述,NLR 及血清 miR-499 水平与心脏起搏器植入术后发生 AF 密切相关,二者联合对术后发生 AF 具有较高预测价值,可为临床预测术后 AF 发生风险提供参考,并对临床防治工作提供一定决策支持。但本研究尚有不足之处,未进一步分析通过药物干预下调 NLR 及血清 miR-499 水平是否可降低术后 AF 发生率,未来研究仍需对此进行更深层次探讨,以期临床工作提供更多参考。

参考文献

- [1] HUANG J,BHATIA N K,LLOYD M S,et al. Outcomes of leadless pacemaker implantation after cardiac surgery and transcatheter structural valve interventions[J]. J Cardiovasc Electrophysiol,2023,34(11):2216-2222.
- [2] WU Y S,XU H Q,TU X M,et al. Review of the epidemiology,pathogenesis and prevention of atrial fibrillation after pacemaker implantation[J]. Adv Clin Exp Med,2023,

- 32(6):707-718.
- [3] MAIR H, VOGT F, GÖPPL J, et al. DefiPaceTM system, a new device for cardioversion of atrial fibrillation after cardiac surgery-preliminary results[J]. *Rev Cardiovasc Med*, 2022, 23(4):143-143.
- [4] 段洁莹, 杨鹏, 王越, 等. NLR 对心房颤动伴心力衰竭患者射频消融术后心房颤动复发的影响[J]. *中华心血管病杂志*, 2022, 50(11):1074-1079.
- [5] DENG Y J, ZHOU F G, LI Q, et al. Associations between neutrophil-lymphocyte ratio and monocyte to high-density lipoprotein ratio with left atrial spontaneous echo contrast or thrombus in patients with non-valvular atrial fibrillation[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2023, 23(1):234.
- [6] HAN X Y, WANG S D, YONG Z J, et al. Effect of miR-499-5p/SOX6 axis on atrial fibrosis in rats with atrial fibrillation[J]. *Open Med (Wars)*, 2023, 18(1):20230654.
- [7] KIRCHHOF P, BENUSSI S, KOTECHE D, et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(38):2893-2962.
- [8] KOWALEWSKI M, PASIERSKI M, FINKE J, et al. Permanent pacemaker implantation after valve and arrhythmia surgery in patients with preoperative atrial fibrillation[J]. *Heart Rhythm*, 2022, 19(9):1442-1449.
- [9] SHIVAMURTHY P, MILLER M A, EL-ESHMAWI A, et al. Leadless pacemaker implantation under direct visualization during valve surgery[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2022, 163(5):1818-1825.
- [10] KONIARI I, PAPAGEORGIOU A, ARTOPOULOU E, et al. Prevalence and impact of atrial fibrillation on prognosis in takotsubo cardiomyopathy patients[J]. *Angiology*, 2022, 73(9):800-808.
- [11] 李建强, 张杰, 高攀, 等. 冠心病患者非体外循环冠状动脉旁路移植术后新发房颤与血清微小 RNA-146a、微小 RNA-499 的关系[J]. *中华实验外科杂志*, 2022, 39(1):133-136.
- [12] 肖红霞, 刘长霞. 和肽素、心钠素及脑钠素对双腔起搏器植入术后心房颤动发生的预测价值[J]. *川北医学院学报*, 2022, 37(8):1008-1012.
- [13] AJOOLABADY A, NATTEL S, LIP G Y H, et al. Inflammasome signaling in atrial fibrillation: JACC State-of-the-Art review[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2022, 79(23):2349-2366.
- [14] LIN K B, FAN F H, CAI M Q, et al. Systemic immune inflammation index and system inflammation response index are potential biomarkers of atrial fibrillation among the patients presenting with ischemic stroke[J]. *Eur J Med Res*, 2022, 27(1):106.
- [15] ERDEDE Ö, SARI E, KÜLCÜ N U, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and the systemic immune-inflammation index: biomarkers in infants with bronchiolitis: a cross-sectional study[J]. *Jpn J Infect Dis*, 2023, 76(6):351-357.
- [16] CHANG C, ZHOU J D, CHOU O H I, et al. Predictive value of neutrophil-to-lymphocyte ratio for atrial fibrillation and stroke in type 2 diabetes mellitus: the Hong Kong diabetes study[J]. *Endocrinol Diabetes Metab*, 2023, 6(1):e397.
- [17] SIVRI F, GÜNGÖR H, ÇOKPINAR S, et al. Value of preoperative platelet-to-lymphocyte and neutrophil-to-lymphocyte ratios in predicting postoperative atrial fibrillation in patients undergoing lung resection[J]. *J Tehran Heart Cent*, 2022, 17(4):236-242.
- [18] 孙广龙, 仲昭澎, 伯平, 等. 中性粒细胞淋巴细胞比值与非体外循环冠状动脉旁路移植术后新发房颤相关性研究[J]. *中国心血管病研究*, 2022, 20(4):340-343.
- [19] LEKKALA S P, MELLACHERUVU S P, GILL K S, et al. Association between preablation and postablation neutrophil-lymphocyte ratio and atrial fibrillation recurrence: a Meta-analysis[J]. *J Arrhythm*, 2024, 40(2):214-221.
- [20] KUNDNANI N R, SHARMA A, LIGHEZAN D F, et al. Use of neutrophil-to-lymphocyte ratio to predict in-hospital mortality in patients admitted with acute decompensation of atrial fibrillation[J]. *J Clin Med*, 2024, 13(16):4719.
- [21] LIU X, ZENG Y Q, LIU Z, et al. Bioinformatics analysis of the circRNA-miRNA-mRNA network for atrial fibrillation[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2022, 101(34):e30221.
- [22] MARTINS H C, GILARDI C, SUNGUR A Ö, et al. Bipolar-associated miR-499-5p controls neuroplasticity by downregulating the Cav1.2 subunit CACNB2[J]. *EMBO Rep*, 2022, 23(10):e54420-e54420.
- [23] HUANG Z, HE Y, LI Q J, et al. Postconditioning attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury by inhibiting complement activation and upregulation of miR-499[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 22(1):684.
- [24] CHUA S K, WANG B W, YU Y J, et al. Cyclic stretching boosts microRNA-499 to regulate Bcl-2 via microRNA-208a in atrial fibroblasts[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(6):3113-3123.
- [25] 黄江伟, 李招兵, 蒋长荣, 等. 射频消融治疗心房颤动患者血浆中 miR-328、miR-499、miR-1 及 miR-21 的变化及对复律后复发的预测作用探讨[J]. *心血管病防治知识*, 2021, 11(18):11-14.
- [26] 薛文静, 魏艺, 胡元会. 高血压病患者合并心房颤动的临床诊断模型的建立与验证[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2024, 16(5):593-598.
- [27] BUCCI T, ROMITI G F, SHANTSILA A, et al. Risk of death and cardiovascular events in Asian patients with atrial fibrillation and chronic obstructive pulmonary disease: a report from the prospective APHRS registry[J]. *J Am Heart Assoc*, 2024, 13(7):e032785.