

miR-376b-5p 联合免疫炎症指标对急性心肌梗死患者住院死亡的预测价值

牛媛媛¹ 付建平² 张宏博² 朱保月¹ 王璞¹

¹衡水市人民医院急诊科,衡水 053000; ²衡水市人民医院心血管内科,衡水 053000

通信作者:付建平, Email: jianping216@163.com

【摘要】 目的 探讨血清微小 RNA-376b-5p (miR-376b-5p) 联合免疫炎症指标对急性心肌梗死 (AMI) 患者住院期间全因死亡的早期预测效能。**方法** 采用前瞻性观察性研究方法,纳入 2023 年 6 月至 2025 年 6 月衡水市人民医院心血管内科收治的 316 例 AMI 患者。于经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 术前即刻 (入院后 24 h 内) 采集外周静脉血检测血清 miR-376b-5p 及中性粒细胞/淋巴细胞比值 (NLR)、系统性免疫炎症指数 (SII)、血小板/淋巴细胞比值 (PLR) 及超敏 C-反应蛋白 (hs-CRP) 水平。所有患者均接受急诊或择期 PCI,以住院期间发生全因死亡为结局事件,将患者分为死亡组 (52 例) 和存活组 (264 例)。比较两组临床资料及上述指标水平;采用多因素 Logistic 回归分析 AMI 患者住院期间死亡的影响因素;绘制受试者工作特征曲线 (ROC 曲线) 评估血清 miR-376b-5p 和免疫炎症指标对 AMI 患者住院死亡风险的预测价值,计算曲线下面积 (AUC)。**结果** 死亡组患者 Killip 分级Ⅲ级比例及血清 miR-376b-5p、NLR、SII、PLR 及 hs-CRP 水平均高于存活组 (均 $P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示,NLR [优势比 (OR)=2.097,95% 置信区间 (95%CI) 为 1.453~3.027]、SII (OR=2.011,95%CI 为 1.286~3.144)、PLR (OR=1.067,95%CI 为 1.034~1.101) 和 miR-376b-5p (OR=1.831,95%CI 为 1.282~2.616) 水平升高均为 AMI 患者住院期间死亡的独立危险因素 (均 $P<0.05$)。ROC 曲线显示,NLR、SII 和 PLR 对 AMI 患者住院期间死亡均有一定预测价值,三者联合预测的价值高于单独预测 (AUC=0.859),敏感度和特异度分别为 82.69%、76.89%;血清 miR-376b-5p 预测 AMI 患者住院期间死亡的 AUC=0.812,敏感度和特异度分别为 75.00%、75.38%;血清 miR-376b-5p 联合 NLR+SII+PLR 的 AUC 提升至 0.903,高于二者单独预测 (均 $P<0.05$),敏感度和特异度分别为 88.46%、82.58%。**结论** PCI 术前即刻血清 miR-376b-5p 及 NLR、SII、PLR 水平升高均为 AMI 患者住院期间死亡的独立危险因素,血清 miR-376b-5p 联合 NLR+SII+PLR 对 AMI 患者住院期间死亡的预测价值较高。

【关键词】 微小 RNA-376b-5p;免疫炎症指标;急性心肌梗死;死亡风险;预测

基金项目: 河北省医学科学研究课题计划项目 (20232173)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20260324-00136

miR-376b-5p and immune-inflammatory indicators for predicting in-hospital mortality in acute myocardial infarction

Niu Yuanyuan¹, Fu Jianping², Zhang Hongbo², Zhu Baoyue¹, Wang Pu¹

¹Department of Emergency, Hengshui People's Hospital, Hengshui 053000, China; ²Department of Cardiovascular Medicine, Hengshui People's Hospital, Hengshui 053000, China

Corresponding author: Fu Jianping, Email: jianping216@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the early predictive efficacy of serum microRNA-376b-5p (miR-376b-5p) combined with immuno-inflammatory markers for all-cause mortality during hospitalization in patients with acute myocardial infarction (AMI). **Methods** A prospective observational study was conducted. A total of 316 patients with AMI admitted to the Department of Cardiovascular Medicine of Hengshui People's Hospital from June 2023 to June 2025 were enrolled. Peripheral venous blood was collected immediately before percutaneous coronary intervention (PCI, within 24 hours after admission) to detect serum miR-376b-5p, neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), Systemic Immune Inflammation Index (SII), platelet/lymphocyte ratio (PLR) and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) levels. All patients underwent emergency or elective PCI. The outcome event was all-cause mortality during hospitalization, and patients were divided into a death group (52 cases) and a survival group (264 cases). The clinical data and the levels of the aforementioned indicators were compared between the two groups. Multivariate logistic regression analysis was used to identify the influencing factors of in-hospital mortality; receiver operator characteristic curves (ROC curves) were plotted to evaluate the predictive value of serum miR-376b-5p and immune inflammation indicators for in-hospital mortality risk in AMI patients, and the area under the curve (AUC) was calculated. **Results** The proportion of patients with Killip class Ⅲ in the death group and the levels of serum miR-376b-5p, NLR, SII, PLR, and hs-CRP were all higher than those in the survival group (all $P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that elevated levels of NLR [odds ratio (OR)=2.097, 95% confidence interval (95%CI) was 1.453~3.027], SII (OR=2.011, 95%CI was 1.286~3.144), PLR (OR=1.067, 95%CI was 1.034~1.101), and miR-376b-5p (OR=1.831, 95%CI was 1.282~2.616)

were independent risk factors for in-hospital mortality in patients with AMI (all $P<0.05$). The ROC curve indicated that NLR, SII, and PLR all had predictive value for in-hospital mortality in patients with AMI, and the combined prediction of NLR+SII+PLR had a higher predictive value than each individual marker ($AUC=0.859$), with sensitivity and specificity of 82.69% and 76.89%, respectively. The AUC of serum miR-376b-5p for predicting in-hospital mortality in patients with AMI was 0.812, with sensitivity and specificity of 75.00% and 75.38%, respectively. The AUC of serum miR-376b-5p combined with NLR+SII+PLR increased to 0.903, which was higher than that of each individual marker (both $P<0.05$), with sensitivity and specificity of 88.46% and 82.58%, respectively. **Conclusions** Elevated serum miR-376b-5p, NLR, SII and PLR levels immediately before PCI are independent risk factors for in-hospital death in AMI patients. Serum miR-376b-5p combined with NLR+SII+PLR has a higher predictive value for in-hospital death in AMI patients.

【Key words】 MicroRNA-376b-5p; Immune inflammation index; Acute myocardial infarction; Risk of death; Predictive

Fund program: Medical Research Project Funding of Hebei Province (20232173)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20260324-00136

急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI)

为心血管疾病中危急的临床类型之一,该病起病突然,病情进展迅速,致残率和致死率均较高^[1]。尽管再灌注治疗和二级预防策略可显著改善 AMI 患者预后,但仍有相当比例的患者在住院期间死亡^[2]。因此,准确预测 AMI 患者的住院死亡风险对临床医师制定个性化治疗方案、改善患者预后具有至关重要的意义。炎症反应为 AMI 病理生理的核心环节^[3],目前已有相关炎症指标被用于 AMI 患者的预后评估,如中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil/lymphocyte ratio, NLR)、血小板/淋巴细胞比值(platelet/lymphocyte ratio, PLR)等^[4-5],这些指标在一定程度上能反映患者体内的炎症状态,为临床决策提供参考依据。然而,单一炎症指标的预测效能往往有限,难以全面准确地评估患者的死亡风险。微小 RNA (microRNA, miRNA) 可在转录后水平调控基因表达,参与心血管疾病发生发展的全过程^[6-7]。Zorbaz 等^[8] 研究报道, miR-376b-5p 可通过抑制脑源性神经营养因子表达加重心肌缺血损伤,直接介导心肌细胞坏死与凋亡,同时可参与机体炎症通路调控,串联心肌器质性损伤与全身炎症反应,在 AMI 病理进展中发挥双重调控作用,是极具临床价值的新型心肌损伤标志物。考虑到目前 AMI 预后相关临床研究多单独检测 miRNA 或炎症指标,忽视 AMI 发病过程中心肌局部损伤与全身免疫炎症协同致病的特点,鲜见研究验证 miR-376b-5p 联合免疫炎症指标对 AMI 短期预后的预测价值,缺乏兼顾心肌特异性损伤与全身炎症水平的联合预警方案。鉴于此,本研究拟分析血清 miR-376b-5p 联合免疫炎症指标对 AMI 患者住院期间死亡的预测价值,旨在弥补单一标志物检测的局限性,为 AMI 高危患者早期风险分层提供新的思路和方法。

1 资料与方法

1.1 研究对象: 采用前瞻性观察性研究方法,选择 2023 年 6 月至 2025 年 6 月衡水市人民医院心血管内科收治的 316 例 AMI 患者作为研究对象。

1.1.1 纳入标准: ① 经临床确诊为急性 ST 段抬高型心肌梗死,即患者具有典型急性胸痛症状,持续时间超过 30 min,休息或含服硝酸甘油不能缓解;心电图呈 ST 段抬高或压低、T 波倒置、病理性 Q 波等特征性改变;血清心肌标志物(如肌钙蛋白、肌酸激酶同工酶等)水平升高且超过正常参考范围上限。满足上述任意 2 项即可确诊^[9]。② 年龄 ≥ 18 岁。③ 患者或家属对本研究知情同意。

1.1.2 排除标准: ① 既往有明确心肌梗死病史;既往有经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)或冠状动脉旁路移植术等血运重建病史。② 合并其他严重心脏疾病,如心肌病、心脏瓣膜病、先天性心脏病等。③ 存在严重肝肾功能障碍。④ 患有恶性肿瘤、自身免疫性疾病。⑤ 近 1 个月内有感染性疾病史。

1.2 伦理学: 本研究符合医学伦理学标准,并经医院医学伦理委员会批准(审批号:2022-1-036)。

1.3 样本量估算: 主要结局事件定义为 AMI 患者住院期间死亡,用二分类结局事件样本量计算公式:

$$n = \frac{Z_{1-\alpha/2}^2 \times P \times (1-P)}{E^2}$$

其中, $Z_{1-\alpha/2}$ 为标准正态分布分位数, 95% 置信区间(95% confidence interval, 95%CI)对应的 $Z_{1-\alpha/2}=1.96$, 允许误差 $E=5\%$ 。根据既往文献报道^[10], 本研究预设结局事件发生率 $P=12\%$, 代入公式计算得 163 例。考虑到研究过程中可能存在 10% 的脱离率, 最终样本量需扩展至 182 例。本研究实

际纳入 316 例患者,满足所要求的最小样本量标准,同时兼顾次要结局的检验效能。

1.4 研究方法

1.4.1 血液样本采集:于患者 PCI 术前即刻(入院后 24 h 内)采集空腹外周血 5 mL。室温下静置 30 ~ 60 min,待血液充分凝固后,以 3 000 r/min 的速度离心 15 min(离心半径 8 cm),分离血清,置于 -80 °C 冰箱中保存。

1.4.2 血清 miR-376b-5p 表达水平检测:采用实时荧光定量聚合酶链反应(real-time fluorescent quantitative polymerase chain reaction, qRT-PCR)检测血清中 miR-376b-5p 的表达水平。采用 Trizol 法(Trizol 试剂购自美国 Invitrogen 公司,货号 15596026,批次 228K8312)提取外周血单个核细胞中的总 RNA,使用逆转录试剂盒(购自日本 TaKaRa 公司,货号 RR047A,批次 AG2806),将提取的总 RNA 逆转录为互补 DNA(complementary DNA, cDNA),以 cDNA 为模板进行 qPCR 扩增,反应条件为 95 °C 预变性 30 s,然后进行 40 个循环的 95 °C 变性 5 s、60 °C 退火延伸 30 s,在每个循环的退火延伸阶段收集荧光信号。以 U6 作为内参,采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算血清 miR-376b-5p 的相对表达量,最终结果取 3 次重复操作的平均值。引物序列见表 1。

表 1 miR-376b-5p 和 U6 的引物序列

基因	上游引物(5'~3')	下游引物(5'~3')
miR-376b-5p	TGCGCATCATAGAGGAAATCC	CAGTGCCTGTCTGGACT
U6	CTCGCTTCGGCAGCAC	AACGCTTCACGAATTTGCGT

注:miR-376b-5p 为微小 RNA-376b-5p

1.4.3 免疫炎症指标检测:使用迈瑞 BC-3200 型全自动血细胞分析仪检测血常规,获取中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、单核细胞计数和血小板计数,计算 NLR、PLR 和系统性免疫炎症指数(Systemic Inflammatory Index, SII)。采用免疫比浊法检测超敏 C-反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP);使用日立 7180 全自动生化分析仪检测三酰甘油(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)和血肌酐(serum creatinine, SCr)水平。

1.4.4 临床资料收集:患者入组后,由经过统一培训的研究人员根据预先制定的病例报告表系统性采集和评估以下数据,包括年龄、性别、体质量指数、吸烟史、饮酒史、基础疾病、梗死部位、Killip 分级^[11]、药物治疗情况。

1.5 结局定义及分组:最终结局定义为患者住院期

间全因死亡,据此将患者分为死亡组(52 例)和存活组(264 例)。次要结局定义为住院期间发生非致死性主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular event, MACE),包括心搏骤停后成功复苏、心源性休克、急性心力衰竭或心功能恶化(Killip 分级 ≥ 3 级)。由于主要结局已涵盖死亡时间,次要结局的分析仅在存活组患者中独立进行,即比较发生非致死性 MACE 与未发生 MACE 的存活患者之间各指标水平的差异。

1.6 统计学分析:使用 SPSS 27.0 软件分析数据。连续变量经 Shapiro-Wilk 检验,符合正态分布且方差齐(Levene 检验)的计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以频率(百分比)表示,两组间变异性评估采用 χ^2 检验。通过多因素 Logistic 回归模型分析 AMI 患者住院期间死亡的独立影响因素,采用向前 LR 法进行变量筛选,纳入标准为 $\alpha=0.05$,剔除标准为 $\alpha=0.10$;采用 Hosmer-Lemeshow 检验评估最终模型的校准度(拟合优度),以 $P>0.05$ 表示模型校准良好;通过受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC 曲线)评估血清 miR-376b-5p 联合免疫炎症指标对 AMI 患者住院期间死亡的预测价值,曲线下面积(area under the curve, AUC)比较采用 Delong 检验。检验水准 α 值取双侧 0.05。

2 结果

2.1 死亡组与存活组基本资料比较(表 2):与存活组相比,死亡组患者 Killip 分级Ⅲ级比例更高($P<0.05$),其余指标差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。

2.2 死亡组与存活组实验室指标比较(表 3):死亡组 NLR、SII、PLR、hs-CRP 及 miR-376b-5p 表达水平均高于存活组(均 $P<0.05$)。

2.3 MACE 组与非 MACE 组存活患者实验室指标比较(表 4):264 例存活 AMI 患者中,有 74 例(占 28.0%)患者发生非致死性 MACE,其 NLR、SII、PLR 及 miR-376b-5p 水平均高于未发生 MACE 的存活患者(均 $P<0.05$)。

2.4 AMI 患者住院期间死亡的多因素 Logistic 回归分析(表 5):以 AMI 患者住院期间是否发生死亡作为因变量(死亡=1,存活=0);以死亡组与存活组间差异有统计学意义的参数作为自变量,包括 Killip 分级(赋值:Ⅲ级=1,Ⅰ~Ⅱ级=0)以及 NLR、SII、PLR、hs-CRP 和 miR-376b-5p(赋值均为实际值),采用向前 LR 法进行变量筛选。模型构建前对上述自

表 2 死亡组与存活组 AMI 患者的基本资料比较

指标	死亡组 (52 例)	存活组 (264 例)	统计量值	P 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	65.29 $\pm$ 10.70	63.41 $\pm$ 10.45	$t = -1.181$	0.238
性别[例(%)]			$\chi^2 = 0.848$	0.357
男性	31 (59.6)	139 (52.7)		
女性	21 (40.4)	125 (47.3)		
体质指数 (kg/m^2 , $\bar{x} \pm s$)	22.71 $\pm$ 1.59	22.34 $\pm$ 1.43	$t = -1.674$	0.095
吸烟史[例(%)]	13 (25.0)	55 (20.8)	$\chi^2 = 0.447$	0.504
饮酒史[例(%)]	15 (28.8)	61 (23.1)	$\chi^2 = 0.784$	0.376
基础疾病 [例(%)]				
高血压	19 (36.5)	88 (33.3)	$\chi^2 = 0.199$	0.655
糖尿病	16 (30.8)	82 (31.1)	$\chi^2 = 0.002$	0.967
梗死部位[例(%)]			$\chi^2 = 1.501$	0.221
前壁	32 (61.5)	138 (52.3)		
非前壁	20 (38.5)	126 (47.7)		
Killip 分级[例(%)]			$\chi^2 = 6.358$	0.012
I ~ II 级	28 (53.8)	189 (71.6)		
III 级	24 (46.2)	75 (28.4)		
药物治疗[例(%)]				
他汀类药物	43 (82.7)	211 (79.9)	$\chi^2 = 0.211$	0.646
β 受体阻滞剂	41 (78.8)	202 (75.5)	$\chi^2 = 0.133$	0.715
抗血小板治疗	47 (90.4)	218 (82.6)	$\chi^2 = 1.957$	0.162

注: AMI 为急性心肌梗死

变量进行共线性诊断,结果显示,所有自变量的方差膨胀因子(variance inflation factor, VIF) < 3 ,不存在共线性。多因素 Logistic 回归分析显示, NLR、SII、PLR 和 miR-376b-5p 升高均为 AMI 患者住院期间死亡的独立危险因素(均 $P < 0.05$)。hs-CRP 因未达到纳入标准而未进入最终回归方程。对最终模型的 Hosmer-Lemeshow 检验显示 $\chi^2 = 1.329$ 、 $P = 0.205$,表明该模型校准度良好,预测风险与实际风险具有较好的一致性。

表 3 死亡组与存活组 AMI 患者的实验室指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数(例)	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	NLR	SII	PLR	hs-CRP (mg/L)	SCr ($\mu\text{mol/L}$)	miR-376b-5p
死亡组	52	1.62 $\pm$ 0.35	4.72 $\pm$ 0.89	8.20 $\pm$ 1.52	817.44 $\pm$ 61.98	144.48 $\pm$ 12.62	9.15 $\pm$ 1.76	82.21 $\pm$ 11.75	1.65 $\pm$ 0.33
存活组	264	1.71 $\pm$ 0.42	4.53 $\pm$ 0.84	7.12 $\pm$ 1.05	753.30 $\pm$ 87.35	133.14 $\pm$ 12.77	8.24 $\pm$ 1.65	78.95 $\pm$ 11.36	1.28 $\pm$ 0.25
t 值		1.449	1.476	4.857	6.327	5.864	3.516	1.881	7.579
P 值		0.148	0.141	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.001	0.061	< 0.001

注: AMI 为急性心肌梗死, TG 为三酰甘油, TC 为总胆固醇, NLR 为中性粒细胞/淋巴细胞比值, SII 为全身免疫炎症指数, PLR 为血小板/淋巴细胞比值, hs-CRP 为超敏 C-反应蛋白, SCr 为血肌酐, miR-376b-5p 为微小 RNA-376b-5p

表 4 MACE 组与非 MACE 组 AMI 患者的实验室指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数(例)	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	NLR	SII	PLR	hs-CRP (mg/L)	SCr ($\mu\text{mol/L}$)	miR-376b-5p
MACE 组	74	1.75 $\pm$ 0.41	4.61 $\pm$ 0.92	8.05 $\pm$ 1.54	789.41 $\pm$ 70.24	139.72 $\pm$ 12.62	8.45 $\pm$ 1.61	80.14 $\pm$ 11.51	1.51 $\pm$ 0.37
非 MACE 组	190	1.69 $\pm$ 0.40	4.50 $\pm$ 0.85	6.76 $\pm$ 1.32	740.05 $\pm$ 69.61	130.46 $\pm$ 12.58	8.16 $\pm$ 1.53	78.49 $\pm$ 11.24	1.19 $\pm$ 0.29
t 值		1.087	0.923	6.798	5.162	5.367	1.363	1.064	7.429
P 值		0.278	0.357	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.174	0.288	< 0.001

注: MACE 为主要不良心血管事件, AMI 为急性心肌梗死, TG 为三酰甘油, TC 为总胆固醇, NLR 为中性粒细胞/淋巴细胞比值, SII 为全身免疫炎症指数, PLR 为血小板/淋巴细胞比值, hs-CRP 为超敏 C-反应蛋白, SCr 为血肌酐, miR-376b-5p 为微小 RNA-376b-5p

表 5 AMI 患者住院期间死亡影响因素的多因素 Logistic 回归分析

变量	β 值	s_e	χ^2 值	OR 值(95%CI)	P 值
NLR	0.740	0.187	15.630	2.097 (1.453 ~ 3.027)	< 0.001
SII	0.699	0.288	9.389	2.011 (1.286 ~ 3.144)	0.002
PLR	0.065	0.016	16.607	1.067 (1.034 ~ 1.101)	< 0.001
miR-376b-5p	0.605	0.182	11.045	1.831 (1.282 ~ 2.616)	0.001
常数	-31.380	4.405	50.742		

注: AMI 为急性心肌梗死, NLR 为中性粒细胞/淋巴细胞比值, SII 为全身免疫炎症指数, PLR 为血小板/淋巴细胞比值, miR-376b-5p 为微小 RNA-376b-5p, OR 为优势比, 95%CI 为 95% 置信区间; 空白代表无此项

2.5 免疫炎症指标与血清 miR-376b-5p 单独及联合检测对 AMI 患者住院期间死亡的预测价值(表 6; 图 1): ROC 曲线显示, NLR、SII 和 PLR 对 AMI 患者住院期间死亡均有一定预测价值。将三者纳入二元 Logistic 回归模型,以住院期间死亡为因变量,拟合各患者死亡概率作为新的联合预测因子。ROC 曲线显示, NLR+SII+PLR 联合预测的价值高于三者单独预测, AUC=0.859,敏感度和特异度分别为 82.69%、76.89%。此外,血清 miR-376b-5p 预测 AMI 患者住院期间死亡的 AUC=0.812,敏感度和特异度分别为 75.00%、75.38%;联合 NLR+SII+PLR 后,其 AUC 提升至 0.903,均高于二者单独预测(均 $P < 0.05$),敏感度和特异度分别为 88.46%、82.58%。

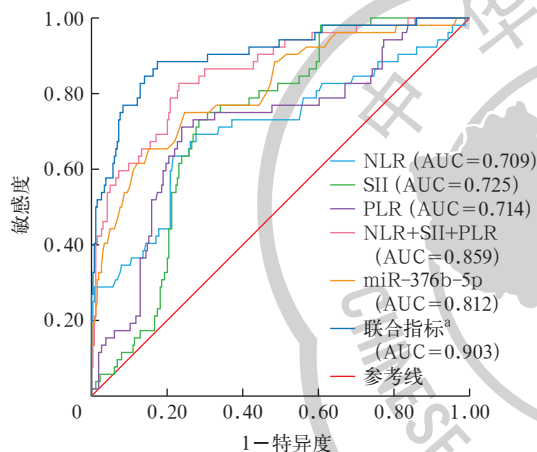
3 讨论

免疫炎症反应是 AMI 发生后机体的核心病理生理过程,不仅参与心室重构的启动和进展,还与心肌损伤及纤维化等过程密切相关^[12]。本研究显示,死亡组 NLR、SII、PLR 和 hs-CRP 水平均高于存活组,且多因素分析结果证实 NLR、SII 和 PLR 水平升

表 6 免疫炎症指标与血清 miR-376b-5p 单独及联合检测对 AMI 患者住院期间死亡的预测价值

指标	AUC(95%CI)	约登指数	最佳截断值	P 值	敏感度 (%)	特异度 (%)
NLR	0.709 (0.656 ~ 0.759)	0.419	8.12	<0.001	63.46	78.41
SII	0.725 (0.673 ~ 0.774)	0.447	800.17	<0.001	73.08	71.59
PLR	0.714 (0.661 ~ 0.763)	0.473	141.24	<0.001	71.15	76.14
NLR+SII+PLR	0.859 (0.816 ~ 0.896)	0.596	0.15	<0.001	82.69	76.89
miR-376b-5p	0.812 (0.764 ~ 0.854)	0.504	1.44	<0.001	75.00	75.38
联合指标 ^a	0.903 (0.865 ~ 0.934)	0.710		<0.001	88.46	82.58

注：NLR 为中性粒细胞 / 淋巴细胞比值，SII 为全身免疫炎症指数，PLR 为血小板 / 淋巴细胞比值，miR-376b-5p 为微小 RNA-376b-5p，AMI 为急性心肌梗死，AUC 为曲线下面积，95%CI 为 95% 置信区间；^a 联合指标为 NLR+SII+PLR 与 miR-376b-5p 联合；空白代表无此项



注：NLR 为中性粒细胞 / 淋巴细胞比值，SII 为全身免疫炎症指数，PLR 为血小板 / 淋巴细胞比值，miR-376b-5p 为微小 RNA-376b-5p，AMI 为急性心肌梗死，ROC 曲线为受试者工作特征曲线，AUC 为曲线下面积；^a 联合指标为 NLR+SII+PLR 与 miR-376b-5p 联合

图 1 免疫炎症指标与血清 miR-376b-5p 单独及联合检测预测 AMI 患者住院期间死亡的 ROC 曲线

高均为 AMI 患者住院期间死亡的独立危险因素，提示免疫炎症紊乱在 AMI 病情进展及预后中的关键作用。中性粒细胞可通过释放多种炎症介质和细胞毒性物质，参与心肌组织的损伤和修复过程^[13]。NLR 升高反映促炎反应增强，也提示淋巴细胞介导的抗炎功能抑制，二者失衡可加重心肌再灌注损伤及心肌纤维化^[14]。既往研究报道，活化的血小板可释放多种炎症介质，加剧血管内皮损伤与血栓形成^[15]。PLR 水平升高往往提示血小板过度活化，对心血管预后有潜在的影响。Xu 等^[16]研究发现，PLR 与高血压患者全因死亡和心血管死亡风险呈正相关，可作为高血压患者病死率的重要预测因子，与本研究结果有一定相似性。SII 不仅反映炎症状态，还可体现凝血功能异常^[17]。在冠状动脉疾病和其他疾病

患者中，SII 升高与较高的病死率密切相关^[18]。值得注意的是，hs-CRP 虽在两组间存在差异，但未进入多因素独立影响因素队列，可能原因为，hs-CRP 作为经典急性时相反应蛋白，虽能反映炎症激活程度，但特异度较低，易受感染、组织损伤等其他因素干扰，其预测效能弱于 NLR、SII、PLR 等免疫炎症指标。以上免疫炎症指标均在 AMI 的病情变化中发挥着重要作用：一方面，这些细胞因子可以调节炎症细胞的活化、增殖和迁移，促进炎症介质释放，进一步加重心肌组织损伤；另一方面，还可以影响心肌细胞的代谢和功能，参与心肌重构和心力衰竭的发生发展过程^[19]。因此，检测这些免疫炎症指标的水平，对于深入了解 AMI 的病理生理机制、评估患者的病情和预后具有重要意义。

血清 miR-376b-5p 作为稳定且具有组织特异性的非编码小分子 RNA，在 AMI 的病理进程中发挥重要作用。本研究显示，死亡组患者血清 miR-376b-5p 水平高于存活组，是影响患者住院死亡风险的重要因素。miR-376b-5p 可通过调节核转录因子- κ B 信号通路影响炎症因子释放与炎症细胞活化，加剧心肌组织损伤，与患者不良预后密切相关^[20-21]。此外，miR-376b-5p 还可靶向调控相关基因表达，影响心肌细胞凋亡和增殖平衡。有研究表明，miR-376b-5p 可通过靶向抑制抗凋亡基因表达，促进心肌细胞凋亡，扩大心肌梗死面积^[22-23]。本研究进一步证实，miR-376b-5p 可独立预测 AMI 患者的住院死亡风险，其表达水平的升高可作为心肌损伤程度与炎症反应强度的潜在分子标志物，弥补了传统炎症指标仅能反映机体宏观炎症状态的不足，为从分子层面评估 AMI 患者预后提供了新的切入点。

ROC 曲线显示，血清 miR-376b-5p 联合免疫炎症指标预测患者住院死亡的 AUC 提升至 0.903，优于单一指标预测。miR-376b-5p 反映分子层面的调控异常，而 NLR、SII、PLR 体现宏观炎症与免疫状态，二者联合可从分子、细胞及整体层面覆盖 AMI 进展的核心病理环节，有效提高鉴别诊断的维度。该联合预测模型有助于临床医师在 AMI 患者入院早期快速识别高危人群，为及时调整治疗策略（如强化抗炎治疗、优化心肌再灌注方案等）提供依据，降低住院病死率。本研究比较发生与未发生非致死性 MACE 两组存活患者的血清指标，结果显示，MACE 组 NLR、SII、PLR 和 miR-376b-5p 水平均高于非 MACE 组，提示上述指标不仅对死亡终点具有

预测价值,亦与 AMI 后非致死性心血管并发症的发生存在关联。然而,由于本研究主要聚焦于全因死亡的预测模型构建,未对 MACE 进行进一步的 ROC 曲线分析及独立危险因素筛选,该部分结果仅为探索性发现,其独立预测价值有待后续研究验证。

本研究也存在一定局限性:①本研究为单中心设计,样本量有限,可能存在选择偏倚,结果外推性会受到限制。未来需进行多中心、大样本量的研究进一步验证。②NLR、SII 和 PLR 为外周血炎症细胞比值指标,miR-376b-5p 为炎症调控相关分子指标,均聚焦于 AMI 后的炎症级联反应、免疫细胞活化及组织损伤修复过程,虽然统计学层面的共线性无异常,但无法完全规避生物学层面的功能关联性所引发的潜在偏倚,后续可通过分层分析,按是否行再灌注治疗、Killip 分级等关键临床特征分层,验证各预测因子在不同亚组中的预测效能稳定性,排除共线性偏倚对亚组结果的干扰。③本研究主要聚焦于血清 miR-376b-5p 及 NLR、SII、PLR 等指标,未纳入其他潜在影响因素(如基因多态性)。未来可综合其他多方面信息,进一步提高对患者住院死亡风险的预测准确性。

综上所述,血清 miR-376b-5p 及 NLR、SII、PLR 均为 AMI 患者住院期间死亡的独立危险因素,联合检测可显著提升预测效能,具有潜在的临床应用价值。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 牛媛媛: 酝酿和设计实验、起草文章、统计分析; 付建平: 酝酿和设计实验、对文章的知识性内容作批评性审阅; 张宏博、朱保月: 对文章的知识性内容作批评性审阅、获取研究经费; 王璞: 对文章的知识性内容作批评性审阅、获取研究经费、指导

参考文献

- [1] Clemente-Moragón A, Suárez-Barrientos A, Gómez Tech M, et al. Pharmacogenomics and chronotherapy of drug-induced cardioprotection in acute myocardial infarction[J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 10450. DOI: 10.1038/s41467-025-65385-9.
- [2] Chen Y, Xie KL, Han YY, et al. An easy-to-use nomogram based on SII and SIRI to predict in-hospital mortality risk in elderly patients with acute myocardial infarction[J]. *J Inflamm Res*, 2023, 16: 4061-4071. DOI: 10.2147/JIR.S427149.
- [3] Jiang Y, Luo BL, Lu W, et al. Association between the aggregate index of systemic inflammation and clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction: a retrospective study[J]. *J Inflamm Res*, 2024, 17: 7057-7067. DOI: 10.2147/JIR.S481515.
- [4] Chen Y, Chen SY, Han YY, et al. A combined index constructed based on NLR and PLR is associated with in-hospital mortality risk in patients with acute myocardial infarction[J]. *Am J Transl Res*, 2023, 15(6): 4118-4128.
- [5] 王瑜, 陈焱, 韩元元, 等. 血小板-淋巴细胞比值可预测老年急性心肌梗死患者住院期间死亡风险[J]. *中国全科医学*, 2023, 26(33): 4137-4142. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0116.
- [6] Qi L, Wang J, Yan JG, et al. Engineered extracellular vesicles with sequential cell recruitment and osteogenic functions to effectively promote senescent bone repair[J]. *J Nanobiotechnology*, 2025, 23(1): 107. DOI: 10.1186/s12951-025-03168-6.
- [7] Liu P, Wang SY, Li KY, et al. Exosomal microRNA-4516, microRNA-203 and SFRP1 are potential biomarkers of acute myocardial infarction[J]. *Mol Med Rep*, 2023, 27(6): 124. DOI: 10.3892/mmr.2023.13010. Erratum in: *Mol Med Rep*, 2024, 30(3): 165. DOI: 10.3892/mmr.2024.13289.
- [8] Zorbaz T, Madrer N, Soreq H. Cholinergic blockade of neuroinflammation: from tissue to RNA regulators[J]. *Neuronal Signal*, 2022, 6(1): NS20210035. DOI: 10.1042/NS20210035.
- [9] Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018)[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(18): 2231-2264. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.08.1038.
- [10] Sawayama Y, Takashima N, Harada A, et al. Incidence and in-hospital mortality of acute myocardial infarction: a report from a population-based registry in Japan[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2023, 30(10): 1407-1419. DOI: 10.5551/jat.63888.
- [11] Zhang LL, Zeng JP, Huang HB, et al. Impact of chest pain center quality control indicators on mortality risk in ST-segment elevation myocardial infarction patients: a study based on Killip classification[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2024, 10: 1243436. DOI: 10.3389/fcvm.2023.1243436.
- [12] Marchi F, Pylypiv N, Parlanti A, et al. Systemic immune-inflammation index and systemic inflammatory response index as predictors of mortality in ST-elevation myocardial infarction[J]. *J Clin Med*, 2024, 13(5): 1256. DOI: 10.3390/jcm13051256.
- [13] Chen QW, Gu QQ, Yin AW, et al. Neutrophil percentage as a potential biomarker of acute kidney injury risk and short-term prognosis in patients with acute myocardial infarction in the elderly[J]. *Clin Interv Aging*, 2024, 19: 503-515. DOI: 10.2147/CIA.S455588.
- [14] Hammami B, Zare N, Sohrabi A, et al. NLR/inflammasome pathway in cardiovascular disorders: from pathogenesis to potential therapies[J]. *Acta Cardiol*, 2025, 80(8): 810-834. DOI: 10.1080/00015385.2025.2515322.
- [15] Jiang ZQ, Jiang XR, Chen AJ, et al. Platelet activation: a promoter for psoriasis and its comorbidity, cardiovascular disease[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1238647. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1238647.
- [16] Xu R, Chen L, Yan CS, et al. Elevated platelet-to-lymphocyte ratio as a predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive individuals[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2025, 27(1): e14980. DOI: 10.1111/jch.14980.
- [17] Wang H, Nie HY, Bu G, et al. Systemic immune-inflammation index (SII) and the risk of all-cause, cardiovascular, and cardio-cerebrovascular mortality in the general population[J]. *Eur J Med Res*, 2023, 28(1): 575. DOI: 10.1186/s40001-023-01529-1.
- [18] Zheng TT, Luo CD, Xu SN, et al. Association of the systemic immune-inflammation index with clinical outcomes in acute myocardial infarction patients with hypertension[J]. *BMC Immunol*, 2025, 26(1): 10. DOI: 10.1186/s12865-025-00690-y.
- [19] Duan DP, Fan TF, Zhang LL, et al. The correlation between cardiac oxidative stress and inflammatory cytokine response following myocardial infarction[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2023, 29: 10760296231211907. DOI: 10.1177/10760296231211907.
- [20] Li W, Yu J, Yang YL, et al. M₃ subtype of muscarinic acetylcholine receptor inhibits cardiac fibrosis via targeting microRNA-29b/beta-site app cleaving enzyme 1 axis[J]. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2024, 14(1): 143-157. DOI: 10.21037/cdt-23-309.
- [21] Sheng JQ, Luo YM, Lv EJ, et al. LINC01980 induced by TGF- β promotes hepatocellular carcinoma metastasis via miR-376b-5p/E2F5 axis[J]. *Cell Signal*, 2023, 112: 110923. DOI: 10.1016/j.cellsig.2023.110923.
- [22] Li PH, Huang D, Gu XY. Interplay between TGF- β signaling and long non-coding RNAs in digestive system cancers: mechanisms and biological implications[J]. *Hum Cell*, 2025, 39(1): 25. DOI: 10.1007/s13577-025-01341-5.
- [23] 胡月华, 陈强, 邢海生, 等. 丹参酮 II A 通过抑制 miR-376b-5p 降低急性心肌梗死大鼠致炎细胞因子分泌并减轻心肌损伤研究[J]. *中草药*, 2023, 54(12): 3887-3894. DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.12.015.

(收稿日期: 2026-03-24)

(本文编辑: 张耘菲)