

· 临床研究 ·

## 心率和血钙影响2型糖尿病男性患者的QRS波时限

朱海锋, 范庆涛

苏州大学附属第一医院内分泌科, 江苏 苏州 215000

**[摘要]** 目的:研究2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)男性患者QRS波时限(QRS duration, QRSd)变化及其影响因素。方法:选择2012年9月—2018年6月苏州大学附属第一医院内分泌科就诊的513例T2DM男性作为病例组,从同期该院体检中心选择513例年龄完全匹配的健康男性作为对照组,记录心电图和生化指标,采用1985年Forster提出的公式估算血清离子钙(ionized calcium, iCa)。单因素方差分析比较两组指标;Pearson相关分析QRSd与其他指标的相关性;以QRSd为因变量,其他指标为自变量,线性回归分析QRSd的影响因素,为避免共线性,血清总钙(total calcium, tCa)、iCa分别代入不同模型。结果:病例组QRSd、tCa、iCa小于对照组[分别(83.85±9.18)ms vs.(86.55±9.35)ms, (2.28±0.10)mmol/L vs.(2.32±0.11)mmol/L, (1.17±0.05)mmol/L vs.(1.18±0.06)mmol/L;  $P < 0.01$ ],心率(heart rate, HR)大于对照组[(74.07±10.97)次/min vs.(70.78±10.25)次/min,  $P < 0.01$ ]。Pearson相关结果显示,QRSd与tCa、iCa和体重指数(body mass index, BMI)呈正相关( $r$ 分别为0.17、0.12、0.07,  $P < 0.01$ 或0.05),与HR、病程和年龄呈负相关( $r$ 分别为-0.16、-0.10、-0.16,  $P < 0.01$ 或0.05)。线性回归结果显示,tCa和其他指标为自变量时,HR、年龄、tCa是QRSd的独立影响因素( $\beta$ 分别为-0.14、-0.11、11.61,  $P < 0.01$ )。iCa代替tCa纳入模型时,HR、年龄、iCa是QRSd的独立影响因素( $\beta$ 分别为-0.14、-0.12、16.63,  $P < 0.01$ )。结论:T2DM男性QRSd较正常男性缩短,可能与他们HR增快和血钙降低有关。

**[关键词]** T2DM; 男性; QRS波时限; 血钙

**[中图分类号]** R587.1

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2020)08-1231-04

**doi:**10.7655/NYDXBNS20200829

糖尿病会引起糖代谢紊乱导致糖尿病心肌病及心电图改变,故关于糖尿病对心电图影响的研究有很多,诸如心率变异<sup>[1]</sup>、T波改变<sup>[2]</sup>等。但2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者与正常人QRS波时限(QRS duration, QRSd)差异的研究较少,仅有一项研究发现T2DM患者QRSd大于正常人<sup>[3]</sup>,另一项则并未发现他们之间的差别<sup>[4]</sup>,且这些文献样本量较小,没有考虑诸如高血压、电解质紊乱等混杂因素,也没有深究现象的可能原因。研究发现QRSd存在性别差异<sup>[5]</sup>,此前也没有研究单独将某一性别的T2DM患者与正常人QRSd进行比较。本研究选取T2DM男性作为病例组,以健康男性作为对照组,比较两组QRSd的差异,并分析其原因。

### 1 对象和方法

#### 1.1 对象

2012年9月—2018年6月苏州大学附属第一医院十梓街院区内分泌科选取年龄25~79岁的T2DM男性患者。排除标准:高血压;心脏疾病;胸片/透有

异常;血脂异常或服药史,或在院测得血脂不符合以下任何一项,总胆固醇(total cholesterol, TC) < 5.2 mmol/L,甘油三酯(triglyceride, TG) < 1.70 mmol/L,低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL) < 3.4 mmol/L,高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL) ≥ 1.0 mmol/L;血红蛋白 < 120 g/L;甲状腺功能异常;酮症、感染;严重肝肾功能不全;恶性肿瘤;自身免疫性疾病;吸烟;纯酒精摄入量超过40 g/d;在院测得血钾(kalium, K)、血清总钙(total calcium, tCa)、钠(natrium, Na)超出以下范围,3.5 mmol/L ≤ K ≤ 5.3 mmol/L, 2.11 mmol/L ≤ tCa ≤ 2.52 mmol/L, 137 mmol/L ≤ Na ≤ 147 mmol/L;心电图有以下异常,左或右束支传导阻滞,左或右室高电压,病理性Q波。最后513例患者入选病例组,年龄(54.13±12.20)岁,病程(7.65±6.67)年。从同期体检中心区组随机抽取4 200例健康男性,排除标准同病例组,并否认糖尿病史,空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)3.9~6.1 mmol/L。再分层随机抽样,从中选出513例与病例组年龄构成完全一致的

人群作为对照组。本研究的糖尿病诊断遵循WHO标准(1999),血脂诊断遵循《中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版)》,生化指标遵循“临床常用生化检验项目参考区间”(WS/T404,2018),心电图诊断遵循“心电图标准化和解释的建议”(AHA/ACC/HRS,2009)。本研究经医院伦理委员会审核批准,所有对象知情同意。

1.2 方法

在心电图室使用力康心电图机对受试者行12导联心电图检查,心率(heart rate, HR)、QRSd通过仪器分析获得。受试者静坐休息10 min后,使用水银血压计测量坐位右上臂血压,记录收缩压(systolic blood pressure, SBP)和舒张压(diastolic blood pressure, DBP)。测量受试者身高、体重,计算体重指数(body mass index, BMI)。空腹10 h后抽取肘部静脉血,日立7600自动生化分析仪检测FBG、TG、TC、LDL、HDL、K、Na、tCa、白蛋白(albumin, ALB)水平,估算血清离子钙(ionized calcium, iCa)浓度,  $iCa = [0.9 + 0.55 \times tCa - 0.3 \times ALB] / 4$ , iCa单位mmol/L, tCa单位mg/mL(1 mmol/L=4 mg/dL), ALB单位g/dL。高效液相色谱法测定糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)。

1.3 统计学方法

使用SPSS22.0进行数据处理,计量资料使用均值±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用单因素方差分析。QRSd与其他指标的相关性分别行Pearson相关和线性回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病例组和对照组指标比较

病例组QRSd、HDL、K、tCa、iCa低于对照组,HR、FBG、HbA1c高于对照组(表1)。

2.2 Pearson相关分析QRSd与其他指标的相关性

Pearson相关分析显示,QRSd与tCa( $r=0.17, P < 0.01$ )、iCa( $r=0.12, P < 0.01$ )和BMI( $r=0.07, P < 0.05$ )呈正相关,与HR( $r=-0.16, P < 0.01$ )、病程( $r=-0.10, P < 0.05$ )和年龄( $r=-0.16, P < 0.01$ )呈负相关,与SBP( $r=-0.03$ )、DBP( $r=-0.01$ )、Na( $r=0.01$ )、K( $r=-0.02$ )、TG( $r=-0.03$ )、TC( $r=-0.01$ )、LDL( $r=-0.01$ )、HDL

表1 病例组和对照组数据比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

指标	病例组 (n=513)	对照组 (n=513)	F值	P值
HR(次/min)	74.07 ± 10.97	70.78 ± 10.25	24.72	< 0.01
QRSd(ms)	83.85 ± 9.18	86.55 ± 9.35	21.82	< 0.01
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	23.12 ± 3.14	23.09 ± 2.47	0.02	0.89
SBP(mmHg)	122.31 ± 9.67	121.75 ± 9.27	0.89	0.35
DBP(mmHg)	76.03 ± 5.66	76.49 ± 6.42	1.48	0.22
Na(mmol/L)	142.68 ± 2.23	142.89 ± 2.18	2.34	0.13
K(mmol/L)	3.98 ± 0.35	4.08 ± 0.29	23.13	< 0.01
tCa(mmol/L)	2.28 ± 0.10	2.32 ± 0.11	25.21	< 0.01
iCa(mmol/L)	1.17 ± 0.05	1.18 ± 0.06	10.47	< 0.01
TG(mmol/L)	0.97 ± 0.36	0.99 ± 0.32	1.58	0.21
TC(mmol/L)	4.04 ± 0.62	4.08 ± 0.61	0.94	0.33
LDL(mmol/L)	2.41 ± 0.54	2.42 ± 0.49	0.02	0.90
HDL(mmol/L)	1.33 ± 0.25	1.37 ± 0.26	6.57	< 0.05
FBG(mmol/L)	7.72 ± 2.83	4.89 ± 0.49	499.75	< 0.01
HbA1c(%)	9.45 ± 2.45	5.31 ± 0.46	163.43	< 0.01

( $r=-0.01$ )、FBG( $r=-0.04$ )、HbA1c( $r=-0.05$ )等其他因素无相关性( $P > 0.05$ )。

2.3 线性回归分析QRSd的影响因素

以QRSd为因变量,tCa和其他指标为自变量时,HR、年龄、tCa为QRSd的独立影响因素(表2)。使用iCa代替tCa进行分析,HR、年龄、iCa为QRSd独立影响因素( $\beta$ 分别-0.14, -0.12, 16.63,  $P$ 均<0.01)。将病例组根据病程不同进行再分组,结果显示,随着患者病程的逐渐延长,患者年龄逐渐增大,病程在2年以上的患者tCa、iCa低于病程<2年的患者,病程在12年以上的患者QRSd低于病程<2年的患者(表3)。

3 讨论

QRSd代表心室除极综合时间,主要受束支传导阻滞、心肌肥厚等心脏性因素影响。此外一些非心脏性因素,如体表浮肿也会对QRSd造成影响。

本研究中,T2DM男性的QRSd低于健康男性。推测造成这种差异的原因有:首先,病例组HR较大。HR增加导致QRSd缩短<sup>[6]</sup>,本研究亦证实了这一点。即便如此,在控制HR因素后,两组间QRSd差异仍然存在( $r=0.12, P < 0.01$ , 偏相关),证明除

表2 线性回归分析QRSd的影响因素(含tCa模型)

变量	$\beta$	SE	$\beta'$	t值	P值	95%CI
HR	-0.14	0.03	-0.16	-5.35	< 0.01	-0.19~-0.09
年龄	-0.11	0.02	-0.14	-4.67	< 0.01	-0.16~-0.06
tCa	11.61	2.75	0.13	4.22	< 0.01	6.22~17.00

表3 不同病程亚组间比较

( $\bar{x} \pm s$ )

病程(年)	例数(%)	QRSd(ms)	HR(次/min)	年龄(岁)	tCa(mmol/L)	iCa(mmol/L)
<2	116(22.61)	85.08 ± 8.71	73.68 ± 11.04	46.31 ± 11.41	2.31 ± 0.10	1.19 ± 0.05
2~<7	141(27.49)	83.62 ± 9.42	74.62 ± 10.98	51.35 ± 11.71*	2.28 ± 0.10*	1.17 ± 0.05*
7~<12	136(26.51)	84.26 ± 9.13	74.49 ± 11.01	56.24 ± 10.60**	2.27 ± 0.10*	1.16 ± 0.05*
≥12	120(23.39)	82.48 ± 9.32*	73.34 ± 10.92	62.58 ± 8.95**Δ	2.27 ± 0.09*	1.17 ± 0.05*
F值	-	1.70	0.41	49.98	4.69	4.32
P值	-	0.17	0.75	<0.01	<0.01	<0.01

与病程<2年比较,\* $P < 0.05$ ;与病程2~<7年比较,\* $P < 0.05$ ;与病程7~<12年比较,Δ $P < 0.05$ 。

HR外还有其他影响因素。其次,病例组血钾浓度较低。钾降低,静息电位变大(更负),膜的兴奋性降低,导致传导速度下降、QRSd变大<sup>[7]</sup>。据此理论,病例组QRSd应该较宽,而实际恰相反,故我们推测血钾不是造成两组QRSd差异的主要原因。Pearson相关性分析也没有发现两者之间关联( $r = -0.02, P = 0.58$ )。第三,病例组tCa、iCa偏低。糖尿病患者维生素D缺乏,肾丢失增多,甲状旁腺激素释放值重设定等均可导致血钙降低<sup>[8]</sup>。血钙降低减弱血钾低造成的超极化效应,并通过与肌膜的直接相互作用增加兴奋性,血钙增高则相反<sup>[9]</sup>。研究证实,高钙血症人群QRSd延长<sup>[10]</sup>,但该研究以及其他一些关于电解质和心电图关系的报道中<sup>[11]</sup>,均没有揭示QRSd与tCa或iCa呈线性正相关。我们猜测,QRSd和血钙的关联可能有性别差异,先前研究并未将男性单独探讨。我们以同样方法收集了T2DM和健康女性各424人,她们之间QRSd差异有统计学意义[(79.48 ± 8.49)ms vs. (80.94 ± 8.48)ms,  $F = 6.33, P < 0.05$ ];Pearson相关示,QRSd与HR、LDL呈负相关( $r$ 分别为-0.13、-0.07,  $P < 0.01$ 或0.05),与tCa、iCa和年龄不相关;线性回归示,仅HR为QRSd的独立影响因素[ $\beta = -0.12, P < 0.01$ ],造成此性别差异的原因尚不明确,有待深究。第四,病例组HDL较低,FBG、HbA1c较高,虽然他们与心血管疾病密切相关,但对QRSd的作用却没有证实。本研究也没有发现他们与QRSd有关联。此外,Pearson相关示T2DM男性QRSd与病程负相关,这是否预示着T2DM男性患者QRSd随病程增加而降低?为此,我们将病例组根据病程长短再分组(表3),发现病程在12年以上的QRSd低于病程在2年以内的患者,但其他组间QRSd差异无统计学意义,提示T2DM患者QRSd与病程的关联还需进一步研究。

本研究发现QRSd与年龄负相关。之前许多研究认为QRSd随年龄增长而变宽,但大多对诸如高血压等混杂因素控制不足,包括一项涉及3353例中

国人的研究<sup>[12]</sup>。有2项关于健康人群心电图的研究结果与我们相似,一项涉及5360例健康中国人<sup>[13]</sup>,根据文中数据,QRSd在30~39岁、40~49岁、50~59岁、60岁以上人群依次下降,可惜作者并未就此说明。另一项纳入了440例健康男性<sup>[14]</sup>,随访10年,采集始末心电图,配对比较发现QRSd随着年龄增长变短,并且该研究随访初期数据显示,QRSd在<30岁、30~39岁、40~49岁人群中依次减少。结合本研究,我们认为排除如高血压等因素影响,男性人群QRSd随年龄增长而下降。随着年龄增长,钙流失增加,肠道、肾脏吸收下降,导致血钙水平下降<sup>[15]</sup>。是否男性QRSd随年龄增大而下降与血钙降低有关,或另有原因,尚需证实。此外,Pearson相关显示,QRSd与BMI正相关。此前研究表明,BMI与左室质量正相关<sup>[16]</sup>,而QRSd与左室质量和舒张末体积正相关<sup>[17]</sup>。

QRSd延长常预示着潜在的心肌受损,对心衰的预后具有重要预测价值<sup>[18]</sup>。而QRSd缩短往往提示心室舒张不完全,影响心室充盈和冠脉供血<sup>[19]</sup>。然而似乎尚未有确切证据证实QRSd缩短与某种心血管事件相关。T2DM男性QRSd缩短,与心血管事件有无关联,如果对造成这一差异的可能原因——钙进行干预,能否扭转这一变化,对心血管事件的发生和预后带来何种改变,均有待进一步研究。

本研究中T2DM男性QRSd较健康男性缩短,可能是其HR快和血钙低所致。本实验也有一些不足:首先,对照组纳入人群,没有行口服葡萄糖耐量试验,不排除混进少数糖耐量异常甚至糖尿病人群;其次,因条件限制,本文iCa通过公式计算所得,可能和真实离子钙水平有偏差;第三,病例组有部分人群使用降糖药物,我们收集患者入院前1个月内使用的降糖药物,在控制年龄因素后,使用偏相关分析各种降糖方案的群体以及不用药人群间QRSd、tCa、iCa差异并没有统计学意义,可以认为药物对本实验结果的影响较小;最后,本实验数据收

集时间跨度70个月,有可能存在显著的组内差异,而在此段时间内,检测仪器、试剂种类均没有改变,在一定程度上减少了组内差异。

[参考文献]

- [1] RIBEIRO I J S, PEREIRA R, VALENCA NETO P F, et al. Relationship between diabetes mellitus and heart rate variability in community-dwelling elders [J]. *Medicina*, 2017, 53(6):375-379
- [2] ZHEN Z, CHEN Y, LIU J H, et al. Increased T-wave alternans is associated with subclinical myocardial structural and functional abnormalities in patients with type 2 diabetes [J]. *J Cardiol*, 2016, 68(4):329-334
- [3] YANG Q, KIYOSHIGE K, FUJIMOTO T, et al. Signal-averaging electrocardiogram in patients with diabetes mellitus [J]. *Int Heart J*, 1990, 31(1):25-33
- [4] ZHOU Y L, JELINEK H, HAMBLY B D, et al. Electrocardiogram QRS duration and associations with telomere length: a cross-sectional analysis in Australian rural diabetic and non-diabetic population [J]. *J Electrocardiol*, 2017, 50(4):450-456
- [5] HNATKOVA K, SMETANA P, TOMAN O, et al. Sex and race differences in QRS duration [J]. *Europace*, 2016, 18(12):1842-1849
- [6] CHILADAKIS J, KALOGEROPOULOS A, ZAGKLI F, et al. Effect of heart rate on the intrinsic and the ventricular-paced QRS duration [J]. *Electrocardiol*, 2015, 48(4):689-695
- [7] KISHIDA H, SURAWICZ B, FU L T. Effects of  $K^+$  and  $K^+$ -induced polarization on  $(dV/dt)_{max}$ , threshold potential, and membrane input resistance in guinea pig and cat ventricular myocardium [J]. *Circ Res*, 1979, 44(6):800-814
- [8] KHANDUKER S, AHMED R, KHONDKER F, et al. Electrolyte disturbances in patients with diabetes mellitus [J]. *Bangladesh J Med Biochem*, 2017, 10(1):27-35
- [9] HOFFMAN B F, SUCKLING E E. Effect of several cations on transmembrane potentials of cardiac muscle [J]. *Am J Physiol*, 1956, 186(2):317-324
- [10] SONODA K, WATANABE H, HISAMATSU T, et al. High frequency of early repolarization and brugada-type electrocardiograms in hypercalcemia [J]. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 2016, 21(1):30-40
- [11] NOORDAM R, YOUNG W J, SALMAN R, et al. Effects of calcium, magnesium, and potassium concentrations on ventricular repolarization in unselected individuals [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(24):3118-3131
- [12] TAN E S J, YAP J, XU C F, et al. Association of age, sex, body size and ethnicity with electrocardiographic values in community-based older Asian adults [J]. *Heart Lung Circ*, 2016, 25(7):705-711
- [13] WU J, JAN A K, RIJNBEEK P R, et al. Normal limits of the electrocardiogram in Chinese subjects [J]. *Int J Cardiol*, 2003, 87(1):37-51
- [14] BACHMAN S, SPARROW D, SMITH L K. Effect of aging on the electrocardiogram [J]. *Am J Cardiol*, 1981, 48(3):513-516
- [15] VELDURTHY V, WEI R, OZ L, et al. Vitamin D, calcium homeostasis and aging [J]. *Bone Res*, 2016, 4:16041
- [16] OZTURK C, APARCI M, KARADUMAN M, et al. Relationship of systolic blood pressure and body mass index with left ventricular mass and mass index in adolescents [J]. *Angiology*, 2016, 67(1):58-65
- [17] VANCHERI F, VANCHERI S, HENEIN M. Relationship between QRS measurements and left ventricular morphology and function in asymptomatic individuals [J]. *Echocardiography*, 2017, 35(3):301-307
- [18] 王凯, 王慧敏, 吴倩芸, 等. 心电图参数在心力衰竭预后评估中的应用 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2017, 37(3):261-266
- [19] SANDHYA M, UMESH B, SHRUT M, et al. Impact of chronic smoking on lipid peroxidation and electrocardiogram in ischemic heart disease patients [J]. *Natl J Physiol Pharm Pharmacol*, 2017, 7(11):1182-1185

[收稿日期] 2019-04-10