

• 论 著 •

血清 hsa-miR-34a-3p 及 hsa-miR-206 表达对妊娠合并甲减患者子代心肌损害的预测研究*

杜 丽¹, 程 佳^{1△}, 欧阳龙², 万凤超¹

1. 宜宾市第二人民医院妇产科, 四川宜宾 644000; 2. 宜宾市中医院检验科, 四川宜宾 644000

摘 要:目的 探讨血清 hsa-miR-34a-3p 及 hsa-miR-206 表达对妊娠合并甲状腺功能减退(简称甲减)患者子代心肌损害的预测价值。方法 选取 2019 年 8 月至 2021 年 8 月宜宾市第二人民医院收治的妊娠合并甲减患者 248 例作为观察组,另选取同期健康体检孕妇 236 例为对照组,均采用实时荧光定量聚合酶链反应法检测血清 hsa-miR-34a-3p 及 hsa-miR-206 表达情况并进行比较;随访至妊娠结束,观察并比较两组子代心肌损害发生情况;观察组根据子代是否发生心肌损害将妊娠合并甲减患者进一步分为发生组和未发生组,比较此两组血清 hsa-miR-34a-3p、hsa-miR-206 水平;采用多因素 Logistic 回归分析法分析妊娠合并甲减患者子代心肌损害的影响因素,受试者工作特征(ROC)曲线分析各血清指标单项及联合对妊娠合并甲减患者子代心肌损害的预测价值。结果 观察组血清 hsa-miR-34a-3p、hsa-miR-206 水平高于对照组($P<0.05$);随访至妊娠结束,观察组子代心肌损害的发生率为 20.97%(52/248),对照组子代心肌损害的发生率为 1.69%(4/236);发生组血清 hsa-miR-34a-3p、hsa-miR-206 水平高于未发生组($P<0.05$);多因素 Logistic 回归分析显示血清 hsa-miR-34a-3p、hsa-miR-206、促甲状腺激素(TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)、总三碘甲状腺原氨酸(TT3)、总甲状腺素(TT4)均是影响妊娠合并甲减患者子代心肌损害的影响因素($P<0.05$);ROC 曲线分析显示,hsa-miR-34a-3p、hsa-miR-206 联合预测妊娠合并甲减患者子代心肌损害的灵敏度均高于单独预测($P<0.05$),曲线下面积(AUC)也高于单独预测($P<0.05$),特异度与单独预测比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 妊娠合并甲减患者血清 hsa-miR-34a-3p、hsa-miR-206 水平异常升高,此可能会增加子代心肌损害发生风险,且二者对妊娠合并甲减患者子代心肌损害具有一定的预测价值。

关键词:妊娠; 甲状腺功能减退; 子代心肌损害; hsa-miR-34a-3p; hsa-miR-206
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.15.013 **中图法分类号:**R714.256
文章编号:1673-4130(2023)15-1858-06 **文献标志码:**A

Prediction of serum hsa-miR-34a-3p and hsa-miR-206 expression on myocardial damage in offspring of pregnant patients with hypothyroidism*

DU Li¹, CHENG Jia^{1△}, OUYANG Long², WAN Fengchao¹

1. Department of Obstetrics and Gynecology, Yibin Second People's Hospital, Yibin, Sichuan 644000, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Yibin Hospital of Traditional Chinese Medicine, Yibin, Sichuan 644000, China

Abstract: **Objective** To investigate the predictive value of serum hsa-miR-34a-3p and hsa-miR-206 expression for myocardial damage in offspring of pregnant patients with hypothyroidism. **Methods** Totally of 248 cases of pregnancy complicated with hypothyroidism treated in Yibin Second People's Hospital from August 2019 to August 2021 were selected as the observation group, and 236 pregnant women with physical examination in the same period were selected as the control group. The expressions of hsa-miR-34a-3p and hsa-miR-206 in serum were detected by real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction and compared between the two groups. Follow up to the end of pregnancy, the incidence of myocardial damage in offspring of the two groups was observed and compared. The observation group was further divided into the occurrence group and the non occurrence group according to whether the offspring had myocardial damage, and the levels of serum hsa-miR-34a-3p and hsa-miR-206 were compared between the two groups. Multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the influencing factors of myocardial damage in the offspring of pregnant patients with hypothyroidism, and the predictive value of single and combined serum indexes on my-

* 基金项目: 宜宾市卫生健康委员会科研课题(2020YW028)。
作者简介: 杜丽, 女, 主治医师, 主要从事产科并发症及合并症的诊疗研究。 △ 通信作者, E-mail: pximu89@163.com。

ocardial damage in the offspring of pregnant patients with hypothyroidism was analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** The levels of serum hsa-miR-34a-3p and hsa-miR-206 in the observation group were higher than those in the control group ($P<0.05$). From follow-up to the end of pregnancy, the incidence rate of myocardial damage in the offspring of observation group was 20.97% (52/248), and that in the control group was 1.69% (4/236). The serum levels of hsa-miR-34a-3p and hsa-miR-206 in the occurrence group were higher than those in the non occurrence group ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that serum hsa-miR-34a-3p, hsa-miR-206, thyroid stimulating hormone (TSH), free triiodothyronine (FT3), free thyroxine (FT4), total triiodothyronine (TT3) and total thyroxine (TT4) were the influencing factors for myocardial damage in offspring of patients with pregnancy complicated with hypothyroidism ($P<0.05$). ROC curve analysis showed that the sensitivity of hsa-miR-34a-3p and hsa-miR-206 in predicting myocardial damage in the offspring of pregnant patients with hypothyroidism was higher than that predicted alone ($P<0.05$), and the area under the curve (AUC) was also higher than that predicted alone ($P<0.05$), but there was no significant difference in specificity between combination and single prediction ($P>0.05$). **Conclusion** The serum levels of hsa-miR-34a-3p and hsa-miR-206 in patients with pregnancy combined with hypothyroidism are abnormally elevated, which may increase the risk of myocardial damage in offspring, and both of them have certain predictive value for myocardial damage in offspring of pregnant patients with hypothyroidism.

Key words: pregnancy; hypothyroidism; myocardial damage in offspring; hsa-miR-34a-3p; hsa-miR-206

妊娠合并甲状腺功能减退(简称甲减)是妇产科常见疾病,其发病机制主要是母体甲状腺素合成和分泌减少,从而造成机体的代谢功能衰退^[1]。妊娠合并甲减易诱发流产、胎儿生长受限、胎盘剥离、胎儿心肌损害等并发症,严重影响妊娠结局^[2]。伴随生活方式的改变,妊娠合并甲减的发病率呈上升趋势,不利于孕妇及胎儿健康。目前,临床多采用药物治疗妊娠合并甲减,可调节孕妇甲状腺激素水平^[3],改善妊娠结局,但经药物治疗后仍有部分妊娠合并甲减患者存在子代心肌损害的情况,因此,及时有效地预测妊娠合并甲减子代心肌损害情况以制订有效治疗方案至关重要。近年来,微小核糖核酸(miRNA)逐渐受到临床研究关注,有研究报道,miRNA 可通过调控靶基因表达水平进而参与心血管疾病的发生、发展过程^[4]。hsa-miR-34a-3p 和 hsa-miR-206 是 miRNA 家族的重要成员,相关研究表明,二者水平变化异常与心率失常及冠状动脉病变关系密切^[5-6]。但目前关于 hsa-miR-34a-3p、hsa-miR-206 与妊娠合并甲减患者子代心肌损害的关系报道较少,故本研究通过分析血清 hsa-miR-34a-3p、hsa-miR-206 在妊娠合并甲减患者血清中的表达水平,探讨二者对妊娠合并甲减患者子代心肌损害的预测价值,以为临床病情评估及干预提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 8 月至 2021 年 8 月宜宾市第二人民医院收治的妊娠合并甲减患者 248 例作为观察组,另选取同期健康体检孕妇 236 例为对照组。观察组年龄为 22~41 岁,平均(31.08±2.21)岁;孕周 27~36 周,平均(31.42±2.36)周;孕产史:

初产妇 152 例,经产妇 96 例。对照组年龄为 23~39 岁,平均(30.35±2.47)岁;孕周 28~35 周,平均(31.15±2.24)周;孕产史:初产妇 138 例,经产妇 98 例。两组年龄、孕周、孕产史比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。纳入标准:(1)观察组均符合妊娠期合并甲减临床诊断标准^[7],均遵医嘱用药;(2)孕妇年龄均>18 岁;(3)所有研究对象均为单胎妊娠。排除标准:(1)合并妊娠期糖尿病、妊娠期高血压等妊娠期合并症;(2)基因遗传病孕妇;(3)既往有甲状腺相关病史;(4)宫内感染;(5)精神疾病孕妇;(6)近 1 个月内服用过免疫抑制剂、糖皮质激素。本研究已通过医院伦理委员会审批(批号:201906-002),受试者或家属均知晓情况并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 血清 hsa-miR-34a-3p、hsa-miR-206 水平检测 采用实时荧光定量聚合酶链反应(PCR)法检测血清 hsa-miR-34a-3p、hsa-miR-206 水平,分别采集对照组体检当天及观察组入院时静脉血 5 mL,分别保存于抗凝试管中,常温静置血液 30 min 后采取离心处理,于 10 min 后分离上清液,−80 ℃ 保存以待使用。使用 miRNA 提取试剂盒(北京百奥莱博科技有限公司)提取血清中 miRNA,用 cDNA 合成试剂盒(北京天根生化科技公司)进行反转录。采用实时荧光定量 PCR 法对 hsa-miR-34a-3p、hsa-miR-206 表达量进行检测,条件为 95 ℃ 反应 5 min、95 ℃ 反应 30 s、58 ℃ 反应 30 s、72 ℃ 反应 30 s,共循环 40 次;以 U6 为内参,采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算每个 miRNA 的相对表达量,为保证数据准确,每个样本重复 3 次。引物序列见表 1。

1.2.2 治疗方法 妊娠合并甲减患者入院后采用左甲状腺素钠片治疗,并根据患者甲状腺激素功能情况调节用药剂量。

1.3 随访情况 两组均随访至妊娠结束,观察两组子代心肌损害发生情况。其中心肌损害判定标准参照文献[8]:超声心动图检查显示新生儿左心室舒末端内径或者左心房内径大于同龄新生儿,或者新生儿右心室内径或右心房内径大于同龄新生儿,或新生儿右心室心肌收缩峰速度、右心室舒张期峰值速度降低,或者收缩期峰值应变、收缩期峰值应变率降低;心

电图检查可发现 Q-T 间期延长,或 ST 段水平压低,或异常 Q 波,或 T 波倒置,或窦性心动过缓/过速,或频发室早,或 QT 离散度增大,或房室传导阻滞等;血清心肌酶谱检查可发现磷酸肌酸激酶、磷酸肌酸激酶同工酶、乳酸脱氢酶、天门冬氨酸氨基转移酶、 α -羟丁酸脱氢酶水平较正常同龄新生儿明显升高;或伴随气促气急、呼吸困难、心律不齐(心跳加快、心跳节律紊乱)等临床表现。根据观察组子代心肌损害发生情况将观察组患者进一步分为发生组 52 例和未发生组 196 例。

表 1 hsa-miR-34a-3p、hsa-miR-206 引物序列

目的 RNA	引物	序列
hsa-miR-34a-3p	上游	5'-CTCAACTGGTGTCTGGAGTCGA-3'
	下游	5'-ACACTCCAGCTGGGTGGCAGTG-3'
hsa-miR-206	上游	5'-GTGTTGTGTGGAATGTAAGGAAGT3'
	下游	5'-TATGGTTTTGACGACTGTGTGAT-3'
U6	上游	5'-CTCGCTTCGGCAGCACATATACT-3'
	下游	5'-ACGCTTCAGGAATTTCGTGTC-3'

1.4 观察指标 (1)观察组与对照组血清 hsa-miR-34a-3p、hsa-miR-206 水平比较。(2)观察组与对照组子代心肌损害发生情况。(4)发生组、未发生组血清 hsa-miR-34a-3p、hsa-miR-206 水平比较。(5)分析妊娠合并甲减患者子代心肌损害的影响因素:比值比(OR)、95%可信区间(95%CI)。(6)血清 hsa-miR-34a-3p、hsa-miR-206 单独及联合检测对妊娠合并甲减患者子代心肌损害的预测价值:最佳截断点(cut-off 值)、灵敏度、特异度、曲线下面积(AUC)、95%CI,其中联合预测阳性以任一指标预测阳性为准。

1.5 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件进行数据分析,计量资料符合正态分布的以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用独立样本 t 检验;多因素 Logistic 回归分析法分析妊娠合并甲减患者子代心肌损害的影响因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线以评价血清 hsa-miR-34a-3p、hsa-miR-206 水平对妊娠合并甲减患者子代心肌损害的诊断价值。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 对照组和观察组血清 hsa-miR-34a-3p、hsa-miR-206 表达水平比较 观察组血清 hsa-miR-34a-3p、hsa-miR-206 水平高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.2 观察组与对照组子代心肌损害发生情况 随访至妊娠结束,对照组子代心肌损害的发生率为 1.69%(4/236),观察组子代心肌损害的发生率为 20.97%(52/248)。

2.3 发生组、未发生组血清 hsa-miR-34a-3p、hsa-miR-206 水平比较 发生组血清 hsa-miR-34a-3p、

hsa-miR-206 水平高于未发生组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 对照组和观察组血清 hsa-miR-34a-3p、hsa-miR-206 表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	hsa-miR-34a-3p	hsa-miR-206
观察组	248	0.97±0.11	1.07±0.11
对照组	236	0.68±0.12	0.75±0.14
<i>t</i>		27.734	28.034
<i>P</i>		<0.001	<0.001

表 3 发生组和未发生组血清 hsa-miR-34a-3p、hsa-miR-206 表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	hsa-miR-34a-3p	hsa-miR-206
发生组	52	1.10±0.16	1.31±0.28
未发生组	196	0.94±0.10	1.01±0.10
<i>t</i>		8.916	12.368
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.4 妊娠合并甲减患者子代心肌损害的影响因素 发生组与未发生组年龄、孕周、孕产史及甲状腺家族史占比比较无统计学意义($P > 0.05$),发生组促甲状腺激素(TSH)高于未发生组($P < 0.05$),游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)、总三碘甲状腺原氨酸(TT3)、总甲状腺素(TT4)低于未发生组($P < 0.05$)。见表 4。收集影响妊娠合并甲减患者子代心肌损害的影响因素,如年龄、孕周、孕产史、甲状腺家族史、TSH、FT3、FT4、TT3、TT4、血清 hsa-miR-

34a-3p、hsa-miR-206 水平将其作为自变量,另将子代心肌损害发生情况作为因变量,对变量进行赋值,见表 5。经 Logistic 回归分析可知 hsa-miR-34a-3p、hsa-miR-206、FT3、FT4、TSH、TT3、TT4 是妊娠合并甲减患者子代心肌损害的影响因素($P<0.05$),见表 6。

表 4 发生组和未发生组一般资料比较
[$\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$]

指标	发生组 ($n=52$)	未发生组 ($n=196$)	χ^2/t	P
年龄	31.23 $\pm$ 2.46	31.04 $\pm$ 2.15	0.549	0.583
孕周	31.26 $\pm$ 2.54	31.47 $\pm$ 2.31	0.571	0.569
孕产史				
初产	30(57.69)	122(62.24)	0.359	0.549
经产	22(42.31)	74(37.76)		
甲状腺家族史	15(28.85)	34(17.35)	3.428	0.064
TSH(mU/L)	10.26 $\pm$ 1.35	8.47 $\pm$ 0.69	13.204	<0.001
FT3(pmoL/L)	1.15 $\pm$ 0.43	2.04 $\pm$ 0.21	21.075	<0.001
FT4(pmoL/L)	6.24 $\pm$ 1.36	7.23 $\pm$ 1.42	4.508	<0.001
TT3(mmoL/L)	5.31 $\pm$ 1.02	7.16 $\pm$ 1.27	9.702	<0.001
TT4(mmoL/L)	128.56 $\pm$ 10.31	135.41 $\pm$ 11.43	3.918	<0.001

表 5 变量赋值

变量	赋值	变量	赋值
年龄	实测值	FT4	实测值
孕周	实测值	TT3	实测值
孕产史	初产=0,经产=1	TT4	实测值
甲状腺家族史	无=0,有=1	hsa-miR-34a-3p 水平	实测值
TSH	实测值	hsa-miR-206 水平	实测值
FT3	实测值	子代心肌损害	否=0,是=1

表 6 多因素 Logistic 回归分析

因素	β	SE	wald χ^2	P	OR	95%CI
hsa-miR-34a-3p	0.854	0.369	5.356	0.012	2.349	1.876~2.743
hsa-miR-206	0.723	0.315	5.268	0.016	2.061	1.672~2.495
TSH	0.967	0.415	5.429	0.009	2.630	2.059~3.011
FT3	-1.012	0.452	5.013	0.021	0.363	0.114~0.632
FT4	-0.533	0.227	5.513	0.001	0.586	0.325~0.833
TT3	-0.641	0.302	4.505	0.031	0.527	0.231~0.817
TT4	-0.448	0.213	4.424	0.039	0.639	0.346~0.958

表 7 血清 hsa-miR-34a-3p、hsa-miR-206 单独及联合检测对妊娠合并甲减患者子代心肌损害的预测价值

指标	cut-off 值	灵敏度 (%)	特异度 (%)	AUC	95%CI
hsa-miR-34a-3p	0.99	75.00	87.76	0.790	0.734~0.839
hsa-miR-206	1.10	78.85	85.71	0.795	0.740~0.844
联合检测	—	94.23	82.65	0.920	0.879~0.950

注:—表示无数据。

2.5 血清 hsa-miR-34a-3p、hsa-miR-206 水平单独及联合检测对妊娠合并甲减患者子代心肌损害的预测价值 血清 hsa-miR-34a-3p、hsa-miR-206 水平联合预测妊娠合并甲减患者子代心肌损害的灵敏度均高于单独预测($\chi^2=7.386, P=0.007; \chi^2=5.283, P=0.022$), AUC 也高于单独预测($Z=2.420, P=0.015; Z=2.332, P=0.019$), 特异度与单独预测比较差异无统计学意义($\chi^2=2.024, P=0.155; \chi^2=0.690, P=0.406$)。见图 1、表 7。

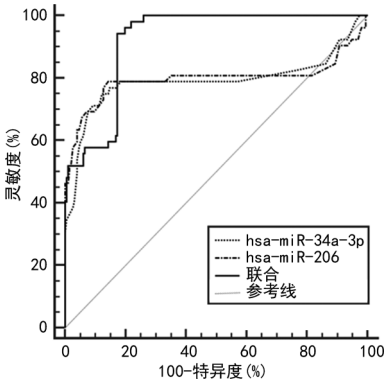


图 1 血清 hsa-miR-34a-3p、hsa-miR-206 单独及联合预测妊娠合并甲减患者子代心肌损害的 ROC 曲线

3 讨论

妊娠合并甲减是妊娠期一种常见并发症,且发病率较高,约占妊娠期合并症的 5.6%^[9],严重威胁孕妇及胎儿健康。临床多采用左甲状腺素钠片等药物治疗妊娠合并甲减,其可有效调节患者甲状腺激素功能,但仍有部分患者在接受治疗后出现子代心肌损害的情况。本研究结果显示,观察组子代心肌损害的发生率为 20.97%,发病率较高,可能与所纳入的妊娠合

并甲减患者病情严重程度、个体特性及对药物的耐受性等有关。因此早期预测妊娠合并加减患者子代心肌损害的发生情况以制订有效干预措施意义重大,但目前尚缺乏早期预测妊娠合并加减子代心肌损害的有效指标。

本研究结果显示,观察组血清 hsa-miR-34a-3p、hsa-miR-206 水平高于对照组,提示妊娠合并甲减患者体内 hsa-miR-34a-3p、hsa-miR-206 水平异常表达。hsa-miR-34a-3p 与动脉粥样硬化具有相关性,其水平高表达可加重冠状动脉粥样硬化程度,这与 hsa-miR-34a 作用机制相同^[10]。妊娠期合并甲减可使机体内脂代谢紊乱,进而使内皮细胞功能损伤,并通过氧化应激反应加重冠状动脉粥样硬化^[11],进而使 hsa-miR-34a 水平升高。有研究发现,hsa-miR-206 在患有甲减的小鼠中的表达高于甲状腺功能正常的小鼠^[12]。相关研究指出,桥本氏甲状腺炎患者血清 hsa-miR-206 显著高于健康对照人群,证实 hsa-miR-206 可能与甲状腺功能的调节作用密切相关,且 hsa-miR-206 参与了甲状腺功能减退的发生过程^[13]。另有研究显示,甲状腺功能亢进患者 miR-206 水平降低^[14],本研究中妊娠合并甲减患者 miR-206 水平降低,与其研究结果具有相似性。

近年来研究发现,miRNA 参与多种疾病的发病进程,与心肌损害密切相关,异常表达的 miRNA 可预测心肌损害发生情况^[15-16]。另有研究指出,hsa-miR-34a-5p 在心肌纤维化的大鼠中表达上调,进一步提示 miRNA 与心肌损害具有相关性^[17]。本研究结果显示,发生组血清 hsa-miR-34a-3p、hsa-miR-206 水平高于未发生组,经 Logistic 回归分析可知 hsa-miR-34a-3p、hsa-miR-206 高表达是妊娠合并甲减患者子代心肌损害的独立危险因素。hsa-miR-34a-3p 可通过减少心肌细胞凋亡而减轻心肌损害,抑制 hsa-miR-34a-3p 表达可减少心肌细胞肥大、凋亡,改善心肌损害。有研究显示,hsa-miR-34a-3p 水平升高可增加冠状动脉粥样硬化进程,进而造成心肌细胞损伤^[18]。hsa-miR-206 是一种肌源性 miRNA,心肌肥大以及心肌细胞存活密切相关,在心脏的发育及心血管疾病中可发挥重要作用^[19]。DING 等^[20]研究发现,hsa-miR-206 可通过抑制自噬相关基因的表达,进而降低心肌细胞的凋亡,使心肌损害减轻。另有研究证实,炎症性心脏病患者 hsa-miR-206 异常高表达,本研究结果与其具有一致性^[21]。母体血清 hsa-miR-34a-3p、hsa-miR-206 可通过胎盘进入胎儿体内,进而对胎儿心肌细胞发育产生影响,导致子代心肌损害。本研究 ROC 曲线分析显示,血清 hsa-miR-34a-3p、hsa-miR-206 水平联合预测的灵敏度和 AUC 均高于单独预测,且二者均对妊娠合并甲减患者子代心肌损害具有

预测价值。因此,临床应加强监测血清 hsa-miR-34a-3p、hsa-miR-206 水平,从而指导临床工作者及时采取相应干预措施,进而降低妊娠合并甲减患者子代心肌损害发生率。另本研究结果显示,FT3、FT4、TSH、TT3、TT4 亦均是妊娠合并甲减患者子代心肌损害的影响因素,可能是 TSH 水平越高,FT3、FT4、TT3、TT4 越低,妊娠合并甲减患者病情越严重,子代心肌损害的概率越大^[22]。

综上所述,妊娠合并加减患者血清 hsa-miR-34a-3p、hsa-miR-206 水平呈现高表达,此两项血清指标对妊娠合并加减患者子代心肌损害具有一定的预测价值,对临床防控可能有指导意义。但本研究存在一定的局限性,未能深入研究血清 hsa-miR-34a-3p、hsa-miR-206 影响妊娠合并加减患者子代心肌损害的具体作用机制,缺少细胞/分子层面的研究,后续需进一步对此展开探索分析。

参考文献

[1] BEHARIER O, WALFISCH A, WAINSTOCK T, et al. Maternal hypothyroidism during pregnancy and the risk for infectious morbidity of the offspring[J]. Am J Perinatol, 2020, 37(3): 291-295.

[2] KIRAN Z, SHEIKH A, HUMAYUN K N, et al. Neonatal outcomes and congenital anomalies in pregnancies affected by hypothyroidism[J]. Ann Med, 2021, 53(1): 1560-1568.

[3] 於黎明. 不同剂量左甲状腺素治疗妊娠合并甲状腺功能减退症的疗效及安全性评价[J]. 中国全科医学, 2021, 24(2): 140-142.

[4] SIASOS G, BLETSA E, STAMPOULOGLOU P K, et al. MicroRNAs in cardiovascular disease[J]. Hellenic J Cardiol, 2020, 61(3): 165-173.

[5] 宫婷, 卢长林. 血清微小 RNA-206、微小 RNA-590-3p 水平与室性心律失常患者预后的关系[J]. 中国心血管杂志, 2020, 25(2): 141-145.

[6] 王少芬, 李倩, 李君庆. 胎儿肺静脉血流参数联合母体外周血血清 miR-34a、miR-206 表达水平对胎儿心血管畸形的诊断价值[J]. 中国优生与遗传杂志, 2021, 29(8): 1051-1055.

[7] BEIN M, YU O H Y, GRANDI S M, et al. Levothyroxine and the risk of adverse pregnancy outcomes in women with subclinical hypothyroidism: a systematic review and meta-analysis[J]. BMC Endocr Disord, 2021, 21(1): 34.

[8] 江载芳, 申昆玲, 沈颖诸. 福棠实用儿科学(第 8 版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015.

[9] KOYYADA A, ORSU P. Role of hypothyroidism and associated pathways in pregnancy and infertility: clinical insights[J]. Tzu Chi Med J, 2020, 32(4): 312-317.

[10] 唐宇姣, 冯贤荣, 杨东东, 等. 血清 mir-34a 和 Sirt1 水平与老年脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块稳定性的关系[J]. 西部医学, 2020, 32(6): 873-877. (下转第 1867 页)

moglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(9):800-811.

[7] JAMIALAHMADI T, BARATZADEH F, REINER Z, et al. The effects of statin dose, lipophilicity, and combination of statins plus ezetimibe on circulating oxidized low-density lipoprotein levels; a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Mediators Inflamm*, 2021, 2021(1):9661752.

[8] 史亦男, 张楠, 崔圆, 等. 氧化应激与糖尿病及其血管并发症研究进展[J]. *中国老年学杂志*, 2016, 36(18):4664-4666.

[9] 谢锦桃, 刘军, 伍远征, 等. 2011 年美国糖尿病协会糖尿病诊疗标准执行纲要解读[J]. *中国全科医学*, 2011, 14(18):1993-1997.

[10] 沈烨渠, 沈渠深, 张秋子. 氧化应激与糖尿病血管并发症的关系[J]. *中国糖尿病杂志*, 2014, 22(9):856-858.

[11] 骆莹莹, 姚树桐, 王大新, 等. 氧化应激在动脉粥样硬化发生发展中作用的研究新进展[J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2013, 21(1):46-50.

[12] 刘晓晨, 朱蓉喆, 薛秋朋, 等. 酒精致心肌损伤的分子机制研究进展[J]. *中国药物依赖性杂志*, 2022, 31(1):7-14.

[13] SONG P, FANG Z, WANG H Y, et al. Global and regional prevalence, burden, and risk factors for carotid atherosclerosis: a systematic review, meta-analysis, and modeling study[J]. *Lancet Glob Health*, 2020, 8(5):721-729.

[14] 高睿, 于波. 通过颈动脉斑块特征评价冠状动脉斑块特征[J]. *中国循环杂志*, 2019, 34(12):1240-1243.

[15] ZHUANG J L, LIU Y Y, LI Z Z, et al. Amentoflavone prevents ox-LDL-induced lipid accumulation by suppressing the PPAR γ /CD36 signal pathway[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2021, 431(1):115733.

[16] 张鹤, 刘庆平. 氧化型低密度脂蛋白的致病性及检测方法研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2016, 24(6):633-638.

[17] 李秀锋, 徐旭, 梁国威, 等. 血清小而密低密度脂蛋白胆固醇与颈动脉粥样硬化的相关性[J]. *中华医学杂志*, 2017, 97(48):3802-3805.

[18] 范子胤, 张钰. 冠心病患者血浆 Ox-LDL 与残余胆固醇的相关性研究[D]. 兰州: 兰州大学, 2021.

[19] 闻华, 张润玲. 小而密低密度脂蛋白胆固醇临床检测应用的研究进展[J]. *标记免疫分析与临床*, 2017, 24(12):1440-1442.

[20] TANI M, KAWAKAMI A, MIZUNO Y, et al. Small dense LDL enhances THP-1 macrophage foam cell formation[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2011, 18(8):698-704.

[21] 封锐, 王丹丹, 师帅, 等. 骐龙血脉健方对 ApoE $^{-/-}$ 小鼠动脉粥样硬化及 CD36 蛋白表达、Ox-LDL 水平的影响[J]. *山西医科大学学报*, 2022, 53(1):59-64.

[22] CHOROMANŠKA B, MYSLIWIEC P, CHOROMANŠKA K, et al. The role of CD36 receptor in the pathogenesis of atherosclerosis[J]. *Adv Clin Exp Med*, 2017, 26(4):717-722.

(收稿日期: 2022-11-11 修回日期: 2023-06-09)

(上接第 1862 页)

[11] ZHOU J, DONG X, LIU Y, et al. Gestational hypothyroidism elicits more pronounced lipid dysregulation in mice than pre-pregnant hypothyroidism[J]. *Endocr J*, 2020, 67(6):593-605.

[12] CHEN Z L, LIU J Y, WANG F, et al. Suppression of MALAT1 ameliorates chronic constriction injury-induced neuropathic pain in rats via modulating miR-206 and ZEB2[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(9):15647-15653.

[13] 袁洪波, 陈辉根, 孟佩盈, 等. 桥本甲状腺炎患者血清 miR-206 表达及与免疫平衡的关系[J]. *中国卫生检验杂志*, 2021, 31(20):2477-2481.

[14] 王洪涛, 梁育岑, 秦文科. 甲状腺功能亢进症患者外周血单个核细胞 miR-206 表达水平与 Wnt/ β -catenin 通路相关性分析[J]. *中华地方病学杂志*, 2021, 40(9):694-698.

[15] CLIMENT M, VIGGIANI G, CHEN Y W, et al. MicroRNA and ROS crosstalk in cardiac and pulmonary diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(12):4370.

[16] KURA B, BACOVA B S, KALOCAYOVA B, et al. Oxidative stress-responsive MicroRNAs in heart injury[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(1):358.

[17] 黄俊, 张明霞, 吴均芳, 等. 1 型糖尿病大鼠心肌纤维化 microRNA 表达变化筛选[J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(7):1689-1691.

[18] MARÍ-ALEXANDRE J, BARCELÓ-MOLINA M, SANZ-SÁNCHEZ J, et al. Thickness and an altered mirna expression in the epicardial adipose tissue is associated with coronary heart disease in sudden death victims[J]. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2019, 72(1):30-39.

[19] 邴艳萍, 宋璇, 姜楠, 等. lncRNA NEAT1 调控 miR-206 对缺氧复氧大鼠心肌细胞氧化应激损伤和凋亡的影响[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2020, 28(12):1034-1041.

[20] DING S, ABUDUPATAER M, ZHOU Z, et al. Histamine deficiency aggravates cardiac injury through miR-206/216b-Atg13 axis-mediated autophagic-dependant apoptosis[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(6):694.

[21] OBRADOVIC D, ROMMEL K P, BLAZEK S, et al. The potential role of plasma miR-155 and miR-206 as circulatory biomarkers in inflammatory cardiomyopathy[J]. *ESC Heart Fail*, 2021, 8(3):1850-1860.

[22] 张璇. 甲状腺素治疗妊娠合并甲减患者的临床效果及对 FT3、FT4 和 hs-CRP 水平的影响[J]. *临床医学研究与实践*, 2020, 5(11):83-85.

(收稿日期: 2022-10-17 修回日期: 2023-06-11)