

• 论 著 •

血清 miR-199a-3p、TXNIP 与甲亢患者心房颤动的相关性分析

罗兴红¹,汪姜岚¹,史华艳²

1. 武汉市蔡甸区人民医院检验科,湖北武汉 430100;
2. 宜昌市中医医院检验科,湖北宜昌 443008

摘 要:**目的** 探讨血清中微小 RNA-199a-3p(miR-199a-3p)、硫氧还蛋白相互作用蛋白(TXNIP)水平与甲状腺功能亢进症(简称甲亢)患者心房颤动(简称房颤)的相关性。**方法** 选取 2018 年 3 月至 2020 年 9 月蔡甸区人民医院收治的甲亢患者 218 例作为研究对象,按照是否合并房颤分为合并房颤组(98 例)与未合并房颤组(120 例)。采集患者入院后静脉血,检测患者血清中 miR-199a-3p、TXNIP 水平;采用多因素 Logistic 回归分析甲亢患者发生房颤的影响因素;采用 TargetScan Human 网站预测 miR-199a-3p 与 TXNIP 的靶向关系;采用 Pearson 相关分析 miR-199a-3p 与 TXNIP 水平的相关性;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 miR-199a-3p 与 TXNIP 对甲亢患者发生房颤的诊断价值。**结果** 与未合并房颤组比较,合并房颤组患者总胆固醇和血清中 miR-199a-3p 水平较低,年龄、心率、左心房内径、左心室内径、血清中 TXNIP 水平较高($P<0.05$)。总胆固醇、miR-199a-3p 水平升高均是甲亢患者发生房颤的独立保护因素,年龄增加、左心房内径增大、TXNIP 水平升高均是甲亢患者发生房颤的独立危险因素($P<0.05$)。TargetScan Human 网站预测,miR-199a-3p 与 TXNIP 存在靶向结合位点。Pearson 相关分析结果显示,甲亢合并房颤患者血清 miR-199a-3p 与 TXNIP 水平呈负相关($r=-0.226, P=0.025$);血清 miR-199a-3p 水平与心率、左心房内径呈负相关($r=-0.248, -0.260, P=0.037, 0.029$);血清 TXNIP 水平与心率、左心房内径呈正相关($r=0.255, 0.236, P=0.032, 0.042$)。血清 miR-199a-3p、TXNIP 评估甲亢患者发生房颤的曲线下面积分别为 0.848、0.738,灵敏度分别为 95.92%、82.65%,特异度分别为 72.50%、57.50%。**结论** 甲亢合并房颤患者血清 miR-199a-3p 呈低表达, TXNIP 呈高表达,二者对评估甲亢患者发生房颤的风险具有一定的参考价值。

关键词:甲状腺功能亢进症; 心房颤动; 微小 RNA-199a-3p; 硫氧还蛋白相互作用蛋白
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.23.022 **中图法分类号:**R581.1
文章编号:1673-4130(2023)23-2929-05 **文献标志码:**A

Correlation analysis of serum miR-199a-3p, TXNIP and atrial fibrillation
in patients with hyperthyroidism

LUO Xinghong¹, WANG Jianglan¹, SHI Huayan²

1. Department of Clinical Laboratory, Caidian District People's Hospital, Wuhan, Hubei 430199, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Yichang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Yichang, Hubei 443008, China

Abstract: Objective To investigate the correlation between serum microRNA-199a-3p (miR-199a-3p), thioredoxin interacting protein (TXNIP) levels and atrial fibrillation in patients with hyperthyroidism. **Methods** A total of 218 patients with hyperthyroidism admitted to Caidian District People's Hospital from March 2018 to September 2020 were selected as the research objects. According to whether they were complicated with atrial fibrillation, they were divided into atrial fibrillation group (98 cases) and non-atrial fibrillation group (120 cases). Venous blood samples were collected from the patients after admission, and the serum levels of miR-199a-3p and TXNIP were detected. Multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors of atrial fibrillation in patients with hyperthyroidism. TargetScan Human website was used to predict the targeting relationship between miR-199a-3p and TXNIP. Pearson correlation was used to analyze the correlation between miR-199a-3p and TXNIP level. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the diagnostic value of serum miR-199a-3p and TXNIP for atrial fibrillation in patients with hyperthyroidism. **Results** Compared with the non-atrial fibrillation group, the atrial fibrillation group had

lower levels of total cholesterol, TSH, and serum miR-199a-3p, while age, heart rate, left atrial diameter, left ventricular diameter, and serum TXNIP levels were higher ($P<0.05$). Increased levels of total cholesterol and miR-199a-3p were independent protective factors for atrial fibrillation in patients with hyperthyroidism. Increased age, increased left atrial diameter and increased TXNIP level were independent risk factors for atrial fibrillation in patients with hyperthyroidism ($P<0.05$). TargetScan Human website predicted that there were targeted binding sites between miR-199a-3p and TXNIP. Pearson correlation analysis showed that serum miR-199a-3p was negatively correlated with TXNIP level in patients with hyperthyroidism and atrial fibrillation ($r=-0.226, P=0.025$). The level of serum miR-199a-3p was negatively correlated with heart rate and left atrial diameter ($r=-0.248, -0.260, P=0.037, 0.029$). The serum TXNIP level was positively correlated with heart rate and left atrial diameter ($r=0.255, 0.236, P=0.032, 0.042$). The area under the curve of serum miR-199a-3p and TXNIP in predicting atrial fibrillation in patients with hyperthyroidism was 0.848 and 0.738, the sensitivity was 95.92% and 82.65%, and the specificity was 72.50% and 57.50%.

Conclusion The expression of miR-199a-3p is low and TXNIP is high in patients with hyperthyroidism and atrial fibrillation. Both of them have certain reference value in evaluating the risk of atrial fibrillation in patients with hyperthyroidism.

Key words: hyperthyroidism; atrial fibrillation; microRNA-199a-3p; thioredoxin interacting proteins

甲状腺功能亢进症(简称甲亢)是由于甲状腺释放或分泌过多的甲状腺激素作用于外周组织器官,导致机体出现不同程度的代谢亢奋,临床主要表现为心悸、多汗、焦躁等^[1-2]。甲亢可能会引发心脏疾病,其中心房颤动(简称房颤)是甲亢最易引发的心脏并发症,有研究表明,一般人群中房颤的患病率在 0.5%~9.0%,甲亢患者发生房颤的概率却在 10%~20%^[3]。房颤可能会诱发心力衰竭或脑卒中,这也是房颤患者死亡的主要原因^[4-6]。研究表明,房颤的发生与机体的氧化应激和炎症反应有一定关系^[7]。微小 RNA(miRNA)是一类小分子单链 RNA,在心血管疾病的发展过程中起到重要的作用^[8],研究已经证实 miR-199a-3p 可以有效激活心肌细胞的增殖^[9]。硫氧还蛋白相互作用蛋白(TXNIP)是含有抑制素结构域的蛋白,广泛参与细胞的增殖、分化、凋亡过程,也与基因的调控和表达息息相关^[10]。目前有关 miR-199a-3p、TXNIP 与甲亢患者房颤的相关性分析鲜少报道。鉴于此,本研究将通过检测甲亢患者血清中 miR-199a-3p、TXNIP 水平,分析其与房颤的相关性,探讨其在疾病诊断、病情进展中的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 3 月至 2020 年 9 月在蔡甸区人民医院进行治疗的甲亢患者 218 例为研究对象,根据心电图检查结果及 2016 年欧洲心脏病学会心房颤动管理指南^[11]将 218 例甲亢患者分为两组:合并房颤组 98 例,其中男 20 例、女 78 例,平均年龄(51.96 ± 7.88)岁;未合并房颤组 120 例,其中男 26 例、女 94 例,平均年龄(48.33 ± 8.95)岁。纳入标准:(1)符合第 8 版《内科学》甲亢相关诊断标准^[12];(2)合并房颤患者首次经心电图检查确诊为房颤;(3)患者

确诊甲亢前未发生过房颤;(4)临床资料完整;(5)患者知情同意本研究并自愿签署知情同意书。排除标准:(1)合并其他心血管疾病,如高血压、冠心病、心力衰竭、先天性心脏病等;(2)患者近期患有感染性疾病;(3)合并恶性肿瘤、血液系统疾病。本研究所有试验程序均符合《赫尔辛基宣言》。

1.2 方法

1.2.1 实时荧光定量 PCR(qRT-PCR)检测血清中 miR-199a-3p 水平 采集甲亢患者入院后空腹静脉血 4 mL,以 2 500 r/min 离心 15 min,取血清按照 Trizol 试剂盒(上海源叶生物科技有限公司)操作步骤分离提取总 RNA,并测定其浓度和纯度,按逆转录试剂盒(上海通蔚实业)操作步骤逆转录合成 cDNA,采用 ABI 7500 型 qRT-PCR 仪(美国 ABI 公司)检测血清中 miR-199a-3p 的相对表达水平,以 U6 为内参,miR-199a-3p 引物序列:正向引物 5'-ACACTCCAGCTGGGACAGTAGTCTGCACAT-3';反向引物 5'-TG-GTGTCGTGGAGTCC-3',引物由上海生工生物工程有限公司合成,使用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 方法(C_t 为循环阈值)计算血清中 miR-199a-3p 的相对表达水平。

1.2.2 酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清中 TXNIP 水平 采用 ELISA 检测患者血清 TXNIP 水平(人 TXNIP 试剂盒购自上海茁彩生物科技有限公司),严格按照说明书的操作方法配制一系列标准溶液绘制标准曲线,测定各标本 450 nm 处的吸光度值,依据标准回归曲线计算血清 TXNIP 水平。

1.2.3 临床资料收集 收集两组患者临床资料,包括甲状腺功能 3 项[促甲状腺激素(TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT_3)、游离甲状腺素(FT_4)]、血脂(甘油三酯、总胆固醇)、既往病史等,其中实验室资料由蔡

甸区人民医院检验科统一监测。使用康泰 TLC 4000 型动态心电图仪记录患者 24 h 动态心电图,使用 GE Vivid E9 型超声心动图仪器测量左、右心房和心室内径,结果由蔡甸区人民医院心电图室技师判读后发送报告。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 软件对数据进行处理和分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用多因素 Logistic 回归分析影响甲亢患者发生房颤的危险因素;采用 TargetScan Human 网站预测靶向关系;采用 Pearson 相关分析甲亢合并房颤患者血清 miR-199a-3p、TXNIP 水平的相关性;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 miR-199a-3p、TXNIP 水平对甲亢患者发生房颤的评估价值,并计算曲线下面积(AUC),采用 Z 检验进行比较。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组临床资料比较 合并房颤组患者年龄、心率、左心房内径、左心室内径、血清 TXNIP 水平均高于未合并房颤组患者($P < 0.05$),而总胆固醇和血清 miR-199a-3p 水平均低于未合并房颤组患者($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组一般资料比较[$\bar{x} \pm s$ 或 n/n 或 $n(\%)$]				
临床资料	合并房颤组 ($n=98$)	未合并房颤组 ($n=120$)	t/χ^2	P
年龄(岁)	51.96 $\pm$ 7.88	48.33 $\pm$ 8.95	3.142	0.002
性别(男/女)	20/78	26/94	0.051	0.821
心率(次/分)	116.00 $\pm$ 13.36	98.57 $\pm$ 12.98	9.734	<0.001
总胆固醇(mmol/L)	2.76 $\pm$ 0.75	3.30 $\pm$ 0.86	4.882	<0.001
甘油三酯(mmol/L)	1.18 $\pm$ 0.27	1.24 $\pm$ 0.31	1.506	0.134
糖尿病史[$n(\%)$]	7(7.14)	10(8.33)	0.106	0.744
房/室内径(mm)				
左心房	39.65 $\pm$ 8.67	30.43 $\pm$ 5.35	9.623	<0.001
右心房	37.24 $\pm$ 4.32	36.58 $\pm$ 5.44	0.976	0.330
左心室	45.21 $\pm$ 6.52	41.62 $\pm$ 4.28	4.763	<0.001
右心室	42.64 $\pm$ 5.54	41.74 $\pm$ 3.79	1.419	0.157
TSH(mIU/L)	0.08 $\pm$ 0.01	0.10 $\pm$ 0.01	0.655	0.513
FT ₃ (pmol/L)	19.45 $\pm$ 6.89	18.26 $\pm$ 5.53	1.415	0.159
FT ₄ (pmol/L)	37.04 $\pm$ 9.84	35.68 $\pm$ 9.43	1.039	0.300
miR-199a-3p	0.43 $\pm$ 0.12	0.84 $\pm$ 0.27	13.945	<0.001
TXNIP(pg/mL)	67.24 $\pm$ 18.22	53.22 $\pm$ 15.18	6.198	<0.001

2.2 甲亢患者发生房颤的多因素 Logistic 回归分析 以甲亢患者是否发生房颤为因变量,以年龄、总胆固醇、左心房内径、左心室内径、miR-199a-3p、TXNIP 为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显

示,总胆固醇、miR-199a-3p 水平升高均是甲亢患者发生房颤的独立保护因素,年龄增加、左心房内径增大、TXNIP 水平升高均是甲亢患者发生房颤的独立危险因素($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 miR-199a-3p 靶向 TXNIP 的生物信息学分析 Target Scan Human 网站预测结果显示,miR-199a-3p 与 TXNIP 存在靶向结合位点,见图 1。

2.4 甲亢合并房颤患者血清 miR-199a-3p、TXNIP 水平相关性分析 Pearson 相关分析结果显示,甲亢合并房颤患者血清中 miR-199a-3p、TXNIP 水平呈负相关($r = -0.226, P = 0.025$)。

表 2 甲亢患者发生房颤的多因素 Logistic 回归分析						
指标	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
年龄	0.380	0.125	9.232	0.002	1.462	1.144~1.868
总胆固醇	-0.601	0.192	9.814	0.002	0.548	0.376~0.798
左心房内径	0.584	0.261	5.014	0.025	1.794	1.076~2.992
左心室内径	0.301	0.236	1.625	0.202	1.351	0.851~2.146
miR-199a-3p	-0.667	0.225	8.801	0.003	0.513	0.330~0.797
TXNIP	0.458	0.178	6.622	0.010	1.581	1.115~2.241



图 1 miR-199a-3p 靶向 TXNIP 的生物信息学分析

2.5 血清 miR-199a-3p、TXNIP 水平与各临床指标的相关性分析 Pearson 相关分析结果显示,甲亢患者血清 miR-199a-3p 水平与心率、左心房内径呈负相关($P < 0.05$);血清 TXNIP 水平与心率、左心房内径呈正相关($P < 0.05$),二者与年龄、总胆固醇、左心室内径无明显相关性。见表 3。

表 3 血清 miR-199a-3p、TXNIP 水平与各临床指标的相关性分析				
项目	miR-199a-3p		TXNIP	
	r	P	r	P
年龄	-0.157	0.243	0.185	0.248
心率	-0.248	0.037	0.255	0.032
总胆固醇	0.179	0.225	-0.203	0.178
左心房内径	-0.260	0.029	0.236	0.042
左心室内径	-0.206	0.186	0.197	0.116

2.6 血清中 miR-199a-3p、TXNIP 水平对甲亢患者发生房颤的评估价值 血清 miR-199a-3p、TXNIP 及二者联合评估甲亢患者发生房颤的 AUC 分别为 0.848、0.738、0.878,二者联合诊断的特异度有所升高,但灵敏度不如单独使用 miR-199a-3p 检测,相比之下,二者联合诊断的效能明显大于单独使用 TX-

NIP($Z=4.941, P<0.001$)的诊断效能,但与单独使用 miR-199a-3p 相比差异无统计学意义($Z=1.568,$

$P=0.117$)。见表 4。

表 4 血清中 miR-199a-3p、TXNIP 水平对甲亢患者发生房颤的评估价值

变量	AUC	最佳临界值	95%CI	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
miR-199a-3p	0.848	0.60	0.794~0.893	95.92	72.50	0.684
TXNIP	0.738	54.02 pg/mL	0.674~0.795	82.65	57.50	0.402
二者联合	0.878	—	0.827~0.918	89.80	76.67	0.665

注:—为此项无数据。

3 讨 论

房颤是临床较为常见的心律失常,由房室激活不同步导致,且随着年龄的增长,房颤发病率逐渐升高^[13]。甲亢与房颤有关,甲亢患者体内甲状腺激素分泌过多导致代谢亢奋,患者会出现神经、消化、心血管等系统异常兴奋,高水平甲状腺激素的长期刺激使心脏耗氧量增加,负担增大,因此心悸是甲亢患者最为常见的症状^[14],长此以往可能会引发房颤、心力衰竭,增加猝死的风险。

甲亢合并房颤的发生因素较为复杂,参与调控的基因和蛋白也有很多。一般认为,心房纤维化是心脏房性心律失常的重要标志,而 miRNA 对心房纤维化起着重要的调控作用^[15]。魏飞宇等^[16]在研究中发现,miR-199-3p 在房颤患者外周血和心房组织中表达均下调,且 miR-199-3p 表达与左心房纤维化呈负相关;LYU 等^[17]在研究中发现,miR-27b-3p 过表达可通过靶向 Wnt3a 调节 Wnt/ β -Catenin 信号通路减轻心房纤维化,为房颤的治疗提供了一个新的思路。TXNIP 是一种内源性抗氧化剂,在炎症反应和氧化应激反应中发挥着重要的作用。房颤发生时,心肌细胞会受到过度拉伸、缺氧、氧化应激等刺激,因而房颤往往伴随心肌细胞的凋亡^[18]。心肌细胞凋亡后,局部成纤维细胞活化以修复细胞缺失部分,进而导致心房纤维化。王雪娇等^[19]研究表明,心肌梗死后心肌组织中 TXNIP 水平明显升高,敲除 TXNIP 基因可抑制 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3(NLRP3)炎症小体的活化,减轻心肌组织的炎症反应,减少心肌细胞凋亡;另外有研究发现 TXNIP 通过介导炎症和氧化应激反应,致使黏附因子表达,导致冠状动脉堵塞^[20]。本研究中,合并房颤组患者年龄、左心房和左心室内径明显高于未合并房颤组患者,而总胆固醇、TSH 水平低于未合并房颤组患者;此外,合并房颤组患者血清 miR-199a-3p 水平低于未合并房颤组患者,血清 TXNIP 水平高于未合并房颤组患者,且多因素 Logistic 回归分析结果显示,高 miR-199a-3p 水平是甲亢患者发生房颤的独立保护因素,高 TXNIP 水平是甲亢患者发生房颤的独立危险因素,提示血清 miR-199a-3p、TXNIP 水平可能与甲亢患者发生房颤

有一定的相关性;此外,年龄、左心房内径增加均是甲亢患者发生房颤的独立危险因素,分析原因,甲亢患者随着年龄的增长,心房肌逐渐纤维化及电生理传导改变,导致心房去极化及传导速度异常,有效不应期缩短等,进而诱发房颤^[21];心房重构是房颤发生发展的核心,而左心房内径的增大会引起心肌重构,使心房结构及电生理传导发生改变,进而促使心房活化、有效不应期缩短、传导时间延长,形成折返,最终诱发房颤^[22];本研究还发现高总胆固醇水平是甲亢患者发生房颤的独立保护因素,推测与氧化应激有关。

另外,miRNA 可以识别靶基因序列,调控靶基因表达,从而控制多种疾病包括癌症等的发生发展,如 miR-199a 可以调控 NADPH 氧化酶 4/低氧诱导因子-1 α /血管内皮生长因子-A 通路控制格雷夫斯病患者病情进展,miR-199a 调控沉默信息调节因子 1 蛋白的表达改变与冠状动脉旁路移植术后房颤的发生有关^[23-24],TargetScan Human 网站预测 miR-199a-3p 与 TXNIP 存在靶向结合位点,以上均表明 miR-199a-3p 可通过调控靶基因表达参与疾病的发生,而本研究相关性结果同样提示 miR-199a-3p 与 TXNIP 呈负相关,与网站预测结果相符,提示二者可能相互作用、共同调控甲亢患者房颤的发生过程,关于其具体机制后续还需进一步研究。ROC 曲线分析结果显示,血清 miR-199a-3p 评估甲亢患者发生房颤的 AUC 为 0.848,当甲亢患者血清 miR-199a-3p 水平 <0.60 时,提示甲亢患者发生房颤的可能性较大。相关研究显示,miR-199a-3p 可以有效激活心肌细胞增殖,对受损心肌细胞的恢复具有重要意义^[25];另有研究表明,miR-199-3p 可通过靶向甲基化 CpG 结合蛋白 2 抑制炎症反应^[26],因此推测 miR-199a-3p 水平的降低可能一方面阻碍了受损心肌细胞的恢复,一方面促进了炎症反应,因而对甲亢患者房颤的发生具有一定调节作用,对甲亢患者发生房颤的风险具有一定评估意义;血清 TXNIP 水平评估甲亢患者发生房颤的 AUC 为 0.738,灵敏度为 82.65%,特异度为 57.50%,当患者血清 TXNIP 水平 >54.02 pg/mL 时,提示甲亢患者发生房颤的可能性较大。氧化应激和炎症反应在房颤的发生过程中发挥重要的调节作用,TXNIP 过度

表达已被证实与氧化应激和炎症密切相关, TXNIP 通过线粒体和 NADPH 氧化酶介导活性氧的产生, 同时可能与 NLRP3 炎症体结合, 增强炎症反应^[27], 而导致房颤的发生。

综上所述, 甲亢合并房颤患者血清中 miR-199a-3p 水平降低, TXNIP 水平升高, 二者水平呈负相关, 二者可对评估甲亢患者发生房颤的风险提供一定的参考价值。

参考文献

- [1] 刘丹. 甲亢患者血清胎球蛋白 A 水平与胰岛素抵抗相关性分析[J]. 数理医药学杂志, 2021, 34(4): 505-506.
- [2] 赵善坤, 申茂磊, 刘世雄, 等. 甲状腺功能亢进与男性勃起功能障碍风险的研究进展[J]. 中国医学科学院学报, 2023, 45(1): 143-148.
- [3] 王丽颖, 王新康. 甲状腺功能亢进患者发生房颤的危险因素[J]. 实用心电学杂志, 2021, 30(2): 104-107.
- [4] ODUTAYO A, WONG C X, HSHIAO A J, et al. Atrial fibrillation and risks of cardiovascular disease renal disease, and death: systematic review and meta-analysis[J]. BMJ, 2016, 354: i4482.
- [5] SUN D Y, LI W, ZHENG W, et al. Direct bilirubin level is an independent risk factor for atrial fibrillation in thyrotoxic patients receiving radioactive iodine therapy[J]. Nucl Med Commun, 2019, 40(12): 1289-1294.
- [6] LI J Q, LIU Z R, ZHAO H W, et al. Alterations in atrial ion channels and tissue structure promote atrial fibrillation in hypothyroid rats[J]. Endocrine, 2019, 65(2): 338-347.
- [7] 蒙延海, 王水云. 炎症和氧化应激在心脏术后心房颤动中的作用[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2020, 12(3): 377-379.
- [8] HE D, RUAN Z B, SONG G X, et al. miR-15a-5p regulates myocardial fibrosis in atrial fibrillation by targeting Smad7[J]. PeerJ, 2021, 9: e12686.
- [9] EULALIO A, MANO M, DAL FERRO M, et al. Functional screening identifies miRNAs inducing cardiac regeneration[J]. Nature, 2012, 492(7429): 376-381.
- [10] HU J H, YU Y B. The function of thioredoxin-binding protein-2 (TBP-2) in different diseases[J]. Oxid Med Cell Longev, 2018, 2018: 4582130.
- [11] KIRCHHOF P, BENUSSI S, KOTTECHA D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS[J]. Eur Heart J, 2016, 37(11): 1609-1678.
- [12] 葛均波, 徐永健. 内科学[M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 689.
- [13] 李敏, 崔文竹, 董玉江. 中医辅助治疗房颤的研究现状[J]. 中国中医药现代远程教育, 2022, 20(15): 206-208.
- [14] 栾雨薇, 崔鹏. 甲亢心悸的治疗现状及六经辨证与论治规律[J]. 中国医药指南, 2022, 20(11): 61-65.
- [15] SYGITOWICZ G, MACIEJAK-JASTRZEBSKA A, SIT-KIEWICZ D. A review of the molecular mechanisms underlying cardiac fibrosis and atrial fibrillation[J]. J Clin Med, 2021, 10(19): 4430.
- [16] 魏飞宇, 范洁, 高田, 等. miR-199-3p 通过靶向调控 SP1 促进成纤维细胞增殖对心房颤动心房重构的影响[J]. 临床心血管病杂志, 2020, 36(6): 523-530.
- [17] LYU X W, LI J Y, HU Y S, et al. Overexpression of miR-27b-3p targeting Wnt3a regulates the signaling pathway of Wnt/ β -Catenin and attenuates atrial fibrosis in rats with atrial fibrillation[J]. Oxid Med Cell Longev, 2019, 2019: 5703764.
- [18] 杨菲, 张敏, 刘蓉. 普罗布考通过 p38MAPK 途径对房颤动物模型心房肌细胞凋亡的影响[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2021, 13(9): 1093-1095.
- [19] 王雪娇, 史文娟, 张燕, 等. 硫氧还蛋白相互作用蛋白介导的炎症反应及细胞凋亡在心肌梗死中的作用[J]. 中国组织工程研究, 2023, 27(11): 1715-1721.
- [20] 黄为俊, 李艺乐, 李同社. 血清 CX3CL1、TXNIP 和 Vasp 表达水平与冠心病患者病变程度的关系[J]. 心脑血管病防治, 2019, 19(4): 318-321.
- [21] ISMAIL M F, EL-MAHROUK A F, HAMOUDA T H, et al. Factors influencing postoperative atrial fibrillation in patients undergoing on-pump coronary artery bypass grafting, single center experience [J]. J Cardiothorac Surg, 2017, 12(1): 40.
- [22] ZHU N, CHEN H, ZHAO X Y, et al. Left atrial diameter in heart failure with left ventricular preserved, mid-range, and reduced ejection fraction[J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(48): e18146.
- [23] CRAPS J, JORIS V, BALDESCHI L, et al. miR-199a downregulation as a driver of the NOX4/HIF-1 α /VEGF-A pathway in thyroid and orbital adipose tissues from Graves' patients[J]. Int J Mol Sci, 2021, 23(1): 153.
- [24] YAMAC A H, KUCUKBUZCU S, OZANSOY M, et al. Altered expression of micro-RNA 199a and increased levels of cardiac SIRT1 protein are associated with the occurrence of atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery[J]. Cardiovasc Pathol, 2016, 25(3): 232-236.
- [25] TAO Y, ZHANG H J, HUANG S Q, et al. MiR-199a-3p promotes cardiomyocyte proliferation by inhibiting Cd151 expression[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2019, 516(1): 28-36.
- [26] WANG Z J, SHEN W, ZHU M Y, et al. MiR-199-3p suppressed inflammatory response by targeting MECP2 to alleviate TRX-induced PHN in mice[J]. Cell Transplant, 2022, 31: 9636897221108192.
- [27] DOMINGUES A, JOLIBOIS J, MARQUET DE ROUGÉ P, et al. The emerging role of TXNIP in ischemic and cardiovascular diseases; a novel marker and therapeutic target[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(4): 1693.