

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.02.007

甲亢源性心房颤动与肾素-血管紧张素系统相关发病机制的研究*

郑甲林¹ 张新金^{2Δ} 郭涛¹ 李建美¹ 蔡文峰¹

(1 昆明医科大学附属心血管病医院 / 云南省阜外心血管病医院心内科 云南 昆明 650000;

2 云南省第二人民医院心内科 云南 昆明 650021)

摘要 目的:研究高甲状腺素导致房颤与肾素-血管紧张素系统(RAS)相关的发病机制。**方法:**左旋甲状腺素经腹腔注射,制作甲亢源性房颤易患模型,同时厄贝沙坦经胃管灌胃,乳兔左心房肌细胞培养药物干预;检测房颤诱发率、左心房肌细胞凋亡情况,检测 RAS 相关的细胞因子,凋亡蛋白表达情况。**结果:**中途撤药组、厄贝沙坦组、对照组房颤诱发率低于持续给药组($P<0.05$)。中途撤药组、持续给药组、厄贝沙坦组心肌细胞凋亡率、ACE mRNA 相对表达量、ACE 血浆浓度、表达量、Ang II 血浆浓度、表达量均高于对照组,持续给药组高于中途撤药组、厄贝沙坦组($P<0.05$)。中途撤药组、持续给药组、厄贝沙坦组 PARP、caspase3 相对表达量均高于对照组,持续给药组高于中途撤药组、厄贝沙坦组($P<0.05$)。Ang II 组药物干预后左心房肌细胞凋亡率高于对照组、甲状腺素组($P<0.05$)。**结论:**高甲状腺素所致的房颤发病机制可能是间接过度激活 RAS,循环、组织 Ang II 表达增高,后者诱导心房肌细胞凋亡,左心房发生电-解剖重构。

关键词:心房颤动;甲亢;肾素-血管紧张素系统;心房肌细胞;凋亡

中图分类号:R541.75;R581.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2021)02-228-05

Study on the Pathogenesis of Hyperthyroid Atrial Fibrillation and Renin-Angiotension System*

ZHENG Jia-lin¹, ZHANG Xin-jin^{2Δ}, GUO Tao¹, LI Jian-mei¹, CAI Wen-feng¹

(1 Department of Cardiology, The Affiliated Cardiovascular Hospital of Kunming Medical University (The Fuwai Cardiovascular Hospital of Yunnan Province), Kunming, Yunnan, 650000, China; 2 Department of Cardiology, The Second People's Hospital of Yunnan Province, Kunming, Yunnan, 650021, China)

ABSTRACT Objective: To study the pathogenesis of high thyroxine induced atrial fibrillation and renin-angiotension system (RAS).

Methods: The model of hyperthyroid atrial fibrillation was made by injecting levothyroxine into abdominal cavity of rabbits, at the same time, irbesartan was infused into the stomach through gastric tube, and drug intervention was carried out in the left atrial myocyte culture of suckling rabbits. The induction rate of atrial fibrillation and apoptosis of left atrial myocytes were measured, RAS related cytokines and apoptotic protein expression were measured. **Results:** The induced rate of atrial fibrillation in the withdrawal group, irbesartan group and control group was lower than that in the continuous administration group ($P<0.05$). The cardiomyocyte apoptosis rate, relative expression of ACE mRNA, ACE plasma concentration, expression amount, Ang II plasma concentration and expression amount in the withdrawal group, the continuous administration group and the irbesartan group were higher than those in the control group, and those in the continuous administration group were higher than those in the withdrawal group and the irbesartan group ($P<0.05$). The relative expression of PARP and caspase3 in the withdrawal group, the continuous administration group and the irbesartan group were higher than those in the control group, and those in the continuous administration group were higher than those in the withdrawal group and the irbesartan group ($P<0.05$). The apoptosis rate of left atrial myocytes in Ang II group was higher than that in control group and thyroxine group after drug intervention ($P<0.05$). **Conclusion:** One of the pathogenesis of high thyroxine induced atrial fibrillation may be that it indirectly overactivates RAS, increases the expression of Ang II in circulation and tissue, the latter induces apoptosis of atrial myocytes and electrical anatomical remodeling of left atrium.

Key words: Atrial fibrillation; Hyperthyroidism; Renin-angiotension system; Atrial cardiomyocyte; Apoptosis

Chinese Library Classification(CLC): R541.75; R581.1 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)02-228-05

* 基金项目: 云南省 2018 年度科技厅科技计划项目(2018FE001-285)

作者简介: 郑甲林(1979-), 男, 博士, 副主任医师, 研究方向: 心血管疾病, E-mail: zhengjialin@163.com

Δ 通讯作者: 张新金(1979-), 男, 博士, 副主任医师, 研究方向: 心血管疾病, E-mail: zxjgry2004@sina.com

(收稿日期: 2020-03-28 接受日期: 2020-04-23)

前言

甲状腺功能亢进症(简称甲亢)与心脏疾病,特别是心房颤动(简称房颤)有紧密的联系^[1-3]。甲状腺激素受体位于其靶器官细胞核内,其与受体结合后对靶器官产生直接作用,同时还发现其对机体的某些效应是先激活其它系统如肾素-血管紧张素系统(Renin-angiotension system, RAS)、交感神经系统等,再对靶器官产生间接作用^[4,5]。血管紧张素原经肾素作用生成血管紧张素 I,血管紧张素转化酶(Angiotension converting enzyme, ACE)催化血管紧张素 I 产生血管紧张素 II (Angiotensin II, Ang II),Ang II 是 RAS 的最关键效应产物^[6,7]。甲亢时 ACE 的活性明显增强,RAS 被激活,Ang II 表达水平明显升高,Ang II 在心肌细胞凋亡中发挥重要作用^[8,9]。心肌发生重构的关键机制之一心肌细胞发生凋亡,心房结构、功能发生不可逆改变,为房颤发生、发展提供病理基础^[10]。本研究探讨甲状腺素、RAS 与左心房肌细胞凋亡和房颤发生的相关性,以及高甲状腺素导致房颤与 RAS 相关的发病机制。

1 对象与方法

1.1 动物、试剂、实验设备

成年健康日本大耳兔 60 只,出生 48 小时内日本大耳乳兔 10 只,昆明医科大学动物房提供(清洁级),许可证号:SCXK(滇)K2015-0005。左旋甲状腺素钠(美国 MCE 公司),PCR 试剂盒(瑞士 Roche 公司),cDNA 试剂盒(美国 KAPA 公司),PVDF 膜(美国 millipore 公司),PARP 蛋白多克隆抗体小鼠抗兔(小鼠抗兔)、caspase3 蛋白多克隆抗体(小鼠抗兔)、 β -actin 蛋白单克隆抗体(小鼠抗兔)、IgG 辣根过氧化物酶标记二抗(美国 Santa Cruz 公司),TUNEL 凋亡检测试剂盒(瑞士 Roche 公司),兔血管紧张素转化酶 ELISA 试剂盒(上海邦景实业公司),兔血管紧张素 II ELISA 试剂盒(美国 DRG 公司),胰蛋白酶(Difco 公司),II 型胶原酶(Invitrogen 公司),DMEM 培养基(Gibco 公司),人血管紧张素 II(购至 MCE 公司),Annexin V-FITC/PI 试剂盒(南京凯基生物公司)。心脏多通道电生理记录仪(美国 GE 公司),特制十极标测电极(北京心诺普医疗公司),荧光定量 PCR 仪(瑞士 Roche 公司),RM2135 石蜡切片机(美国 Leica 公司),超低温冰箱(日本 SANYO 公司),CHA 光学显微镜(日本 OLYMPUS 公司),垂直电泳仪、蛋白印迹转膜仪(BIO-RAD 公司),恒温二氧化碳培养箱(美国 New Brunswick Scientific),流式细胞仪(美国 BD 公司)。

1.2 建立兔甲亢源性房颤易患模型

日本大耳兔 60 只,随机分 4 组,即中途撤药组(20 只)、持续给药组(20 只)、厄贝沙坦组(10 只)、对照组(10 只);中途撤药组:每天甲状腺素 50 $\mu\text{g/kg}$ 经腹腔注射,2 月后停止注射药物,改注射盐水;持续给药组:每天甲状腺素 50 $\mu\text{g/kg}$ 经腹腔注射;厄贝沙坦组:每天甲状腺素 50 $\mu\text{g/kg}$ 经腹腔注射,同期每天厄贝沙坦 50 mg/kg 经胃管灌胃。对照组:每天盐水经腹腔注射。4 月后结束实验,经兔耳缘静脉注射 3%戊巴比妥钠麻醉(30 mg/kg),通过新生儿咽喉镜充分暴露兔食道,沿食道插入十极电极,经多通道电生理记录仪做兔心脏程序刺激,检测兔甲亢源性房颤易患模型房颤诱发率。实验结束后耳缘静脉采取

静脉血 2 mL,抗凝(EDTA)后 4℃,离心半径 10 cm,转速 3000 r/m,离心 10 min,分离上层血浆存储于 1.5 mL EP 管内,-70℃保存;采用注射空气法经耳缘静脉处死兔,去胸毛碘伏消毒后,劈开胸骨,游离心脏剪取左心房肌组织。用 PBS 反复冲洗左心房肌组织后分成两部分,一部分甲醛固定,一部分无菌离心管,-70℃保存。

1.3 细胞凋亡率的检测

取 4%多聚甲醛固定的左心房肌组织,TUNEL 法检测兔左心房肌细胞凋亡率,随机选 3 个高倍视野,TUNEL 阳性反应为细胞核呈棕褐色或棕黄色颗粒,再加上镜下观察细胞有凋亡形态特征即判定左心房肌细胞发生凋亡,凋亡率为(凋亡细胞数/细胞总数) $\times 100\%$,3 次计数取均值。

1.4 RAS 相关因子检测

qPCR 检测 ACE mRNA 表达水平,GADPH 为内参(前向引物 ATTCGGCATGGGCCAAGGTT,反向引物 GGTTGTCC-CCTGGTTGACTG)。ELISA 检测兔 ACE、Ang II 血浆浓度及左心房肌组织表达量。

1.5 PARP、caspase3 表达情况

Western blot 检测左心房肌组织 PARP、caspase3 剪切体表达情况,以所检测目的蛋白条带与内参 β -actin 条带光密度比值为相对表达量。

1.6 左心房肌细胞凋亡率检测

胰酶、II 型胶原酶(酶工作浓度均为 0.1%)混合酶消化法完成乳兔左心房肌细胞的分离、培养、纯化,间接免疫荧光法(小鼠抗兔 α -横纹肌肌动蛋白抗体)鉴定^[11]。取第二代培养 7 天细胞随机分 3 组:对照组(加生理盐水);Ang II 组(Ang II 1×10^{-6} mol/L);甲状腺素组(甲状腺素 1×10^{-7} mol/L);药物干预 24 小时后流式细胞仪检测凋亡率(Annexin V-FITC/PI 法)。

1.7 统计学方法

使用统计软件 SPSS20.0 对数据做统计分析。58 例纳入统计(持续给药组、厄贝沙坦组各死亡 1 例)。观测数据均为计数资料,以均值 $\pm$ SD 描述。多组间采用单因素方差分析+组间两两比较 HSD-q 检验。计数资料以例数或率描述,组间比较采用卡方检验。以 $P < 0.05$ 认为有统计学差异。

2 结果

2.1 房颤诱发率比较

中途撤药组、厄贝沙坦组、对照组房颤诱发率低于持续给药组($P < 0.05$),对照组、中途撤药组、厄贝沙坦组间无差异($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 各组心肌细胞凋亡情况比较

中途撤药组、持续给药组、厄贝沙坦组心肌细胞凋亡率高于对照组,持续给药组高于中途撤药组、厄贝沙坦组($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 各组 RAS 相关因子比较

中途撤药组、持续给药组、厄贝沙坦组 ACE mRNA 相对表达量、ACE 血浆浓度、表达量、Ang II 血浆浓度、表达量均高于对照组,持续给药组高于中途撤药组、厄贝沙坦组($P < 0.05$);厄贝沙坦组 ACE 表达量高于中途撤药组($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 各组心房颤诱发率比较[n(%)]

Table 1 Comparison of atrial fibrillation induction rate in each group[n(%)]

Groups	n	Atrial fibrillation induction	
		Yes	No
Control group	10	0(0.00)	10(100.00)
Withdrawal group	20	3(15.00)	17(85.00)
Continuous administration group	19	11(57.89)abc	8(42.11)
Irbesartan group	9	1(11.11)	8(88.89)
χ^2		15.908	
<i>P</i>		0.001	

表 2 各组心肌细胞凋亡情况比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of cardiomyocyte apoptosis in each group($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	Cardiomyocyte apoptosis rate(%)
Control group	10	4.58±1.75
Withdrawal group	20	21.13±6.36 ^a
Continuous administration group	19	37.51±9.57 ^{abc}
Irbesartan group	9	20.49±6.74 ^a
<i>F</i>		51.887
<i>P</i>		0.000

Note: Compared with control group, ^a*P*<0.05; Compared with withdrawal group, ^b*P*<0.05; Compared with irbesartan group, ^c*P*<0.05.

表 3 各组 RAS 相关因子比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of RAS related factors in each group($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	Relative expression of ACE mRNA	ACE plasma concentration (ng/mL)	ACE expression amount (ng/100 mg)	Ang II plasma concentration (ng/mL)	Ang II expression amount (ng/100 mg)
Control group	10	0.0180±0.0035	3.61±0.58	517.91±85.26	0.32±0.09	0.16±0.05
Withdrawal group	20	0.0270±0.0118 ^a	6.41±0.77 ^a	758.38±73.42 ^a	0.59±0.14 ^a	0.29±0.06 ^a
Continuous administration group	19	0.0593±0.0284 ^{abc}	13.42±1.99 ^{abc}	1392.41±153.84 ^{abc}	1.28±0.19 ^{abc}	0.64±0.09 ^{abc}
Irbesartan group	9	0.0324±0.0056 ^a	6.72±0.91 ^a	880.13±106.9 ^{ab}	0.53±0.09 ^a	0.26±0.03 ^a
<i>F</i>		15.355	157.306	167.100	120.218	132.379
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

Note: Compared with control group, ^a*P*<0.05; Compared with withdrawal group, ^b*P*<0.05; Compared with irbesartan group, ^c*P*<0.05.

2.4 各组 PARP、caspase3 表达情况比较

对表达量均高于对照组,持续给药组高于中途撤药组、厄贝沙

中途撤药组、持续给药组、厄贝沙坦组 PARP、caspase3 相 坦组(*P*<0.05)。见表 4。蛋白剪切体表达图见图 1。

表 4 各组 PARP、caspase3 表达情况比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of expression of PARP and caspase3 in each group($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	Relative expression of PARP	Relative expression of caspase3
Control group	10	0.48±0.09	0.38±0.06
Withdrawal group	20	0.61±0.08 ^a	0.52±0.11 ^a
Continuous administration group	19	0.83±0.06 ^{abc}	0.68±0.09 ^{abc}
Irbesartan group	9	0.62±0.05 ^a	0.54±0.08 ^a
<i>F</i>		46.326	23.995
<i>P</i>		0.000	0.000

Note: Compared with control group, ^a*P*<0.05; Compared with withdrawal group, ^b*P*<0.05; Compared with irbesartan group, ^c*P*<0.05.

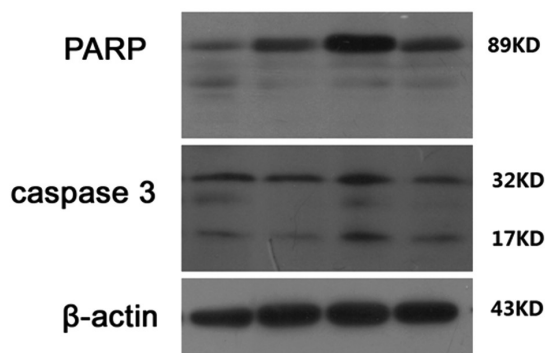


图1 左心房肌组织 PARP、caspase3 蛋白剪切体表达图

Fig.1 Expression of PARP and caspase3 protein in left atrial muscle

Note: Control group, withdrawal group, continuous administration group, irbesartan group in turn.

2.5 药物干预后左心房肌细胞凋亡率比较

Ang II 组药物干预后左心房肌细胞凋亡率高于对照组、甲

状腺素组($P<0.05$)。见表5。流式细胞仪检测图见图2。

3 讨论

甲亢与房颤显著相关,统计发现甲亢患者中约 9%-22%合并心房颤动,而房颤患者约 13%的患者伴有甲状腺激素指标异常^[12-14]。亚临床甲亢和甲亢患者有同等的房颤发病率,亚临床甲亢发病率较高,其也是房颤发作的一个危险因素^[15,16]。另有研究甲亢源性房颤患者未经治疗或仅给予抗甲亢治疗后,56%的患者可以恢复窦性心律,但是转复率与年龄、房颤持续时间负相关^[17,18]。然而有观察发现,高达 40%的甲亢源性房颤患者即使给予抗甲亢治疗后房颤仍持续发作,提示有导致房颤持续发作的病理机制存在^[19]。有关甲亢源性房颤的发病机制未完全明确,有研究提示高甲状腺素可能间接激活 RAS,进一步导致心房肌细胞肥大、凋亡,心房肌纤维化^[20-22]。甲亢时,RAS 活性明显增强,RAS 介导了甲状腺素的部分心血管效应,高甲状腺素水平也可过度激活 RAS^[23,24]。

表5 药物干预后左心房肌细胞凋亡率比较($\bar{x} \pm s$)Table 5 Comparison of apoptosis rate of left atrial myocytes after drug intervention($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	Apoptosis rate(%)
Control group	10	0.04± 0.01 ^a
Ang II group	10	51.31± 6.05
Thyroxine group	10	6.12± 2.83 ^a
F		158.164
P		0.000

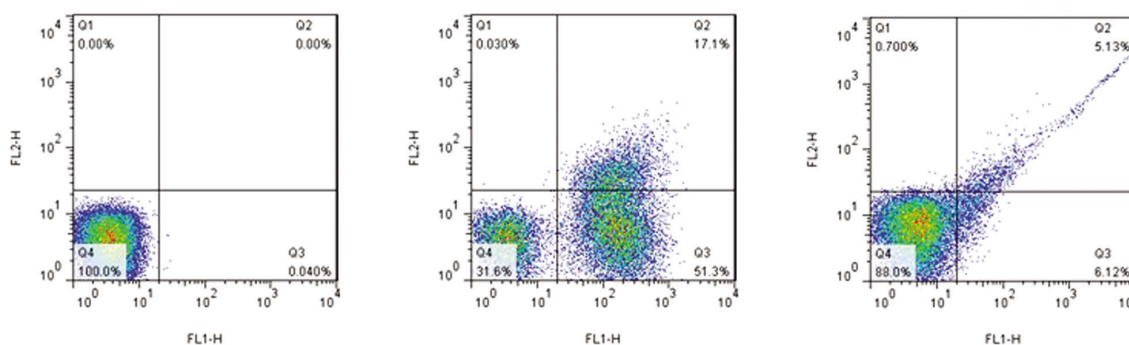
Note: Compared with Ang II group, ^a $P<0.05$.

图2 各组流式细胞仪检测图

Fig.2 Flow cytometry detection chart of each group

Note: Control group, Ang II group, Thyroxine group in turn.

本研究发现,持续高甲状腺素水平房颤诱发率增高,部分兔停止甲状腺素药物注射,或给予厄贝沙坦灌胃后房颤诱发率下降。兔甲亢房颤模型 ACE mRNA 表达量持续给药组较对照组、中途撤药组、厄贝沙坦组增高,中途停止甲状腺素药物注射,或给予厄贝沙坦灌胃可降低 ACE mRNA 表达量。ACE 血浆浓度、左心房肌组织表达量持续给药组较对照组、中途撤药组、厄贝沙坦组增高,中途停止甲状腺素药物注射,或给予厄贝沙坦灌胃 ACE 血浆浓度、组织表达量下降。Ang II 血浆浓度、左心房肌组织表达量持续给药组较对照组、中途撤药组、厄贝沙坦组增高,经中途停止注射甲状腺素,或给予厄贝沙坦灌胃 Ang II 血浆浓度、组织表达量下降。以上均提示高甲状腺素致房颤过程中,ACE 活性增加,RAS 过度激活,Ang II 高表达。高

甲状腺素致房颤的过程中有 RAS 参与,通过抑制 RAS 可部分改善高甲状腺素致房颤发生^[25]。

动物房颤模型中 RAS 激活与心房肌细胞凋亡关系密切,相关研究已证实 Ang II 可诱导心肌细胞凋亡^[26]。Ang II 与心肌细胞共同孵育 24 小时,实验组凋亡心肌细胞百分率较正常对照组增加 5 倍。caspase3(32kD)是 caspase 家族成员之一,它的活化标志着细胞凋亡进入不可逆阶段,被认为细胞凋亡直接执行者。caspase3 以为酶原形式存在,当被剪切为 17kD 和 12kD 两个活性片段时,又进一步作用其相应的底物^[27,28]。多聚(ADP-核糖)聚合酶 (PARP, 116kD)是 caspase3 最主要的底物,PARP 主要功能是参与修复 DNA、保持基因完整。当细胞发生凋亡时,PARP 被活化的 caspase3 剪切成 89kD、24kD 两个片段而

失活^[29,30]。

本研究发现,对照组左心房肌细胞凋亡率显著低于其他3组;中途停止注射甲状腺素,或给予厄贝沙坦灌胃左心房肌细胞凋亡率下降。PARP、caspase3 蛋白剪切体相对表达量持续给药组较对照组、中途撤药组、厄贝沙坦组增高,经中途停止注射甲状腺素,或给予厄贝沙坦灌胃 PARP、caspase3 蛋白剪切体相对表达量下降。药物干预后,Ang II 组左心房肌细胞凋亡率较对照组、甲状腺素组明显增高。以上均提示高甲状腺素导致房颤过程中有左心房肌细胞凋亡发生,并有 Ang II 参与诱导左心房肌细胞凋亡。

本研究已证实高甲状腺素导致房颤过程中有左心房肌细胞凋亡,并伴有 RAS 激活,甲状腺功能亢进导致心房颤动的病理机制是一个复杂、多重机制参与的过程,且目前尚未明确,本研究发现高甲状腺素所致的房颤发病机制之一,可能是其间接过度激活 RAS,循环、组织 Ang II 表达增高,后者诱导心房肌细胞凋亡,左心房发生电-解剖重构,此为甲状腺素的间接作用机制。但甲状腺素直接对心肌细胞 Na^+ 、 K^+ 等离子通道电流产生影响可能是其致心律失常的关键、直接作用机制。同时 RAS 与多种心血管疾病(包括房颤)密切相关,具有普遍性,甲状腺源性房颤与 RAS 可能缺乏特异的相关性。

参考文献(References)

- [1] Reddy V, Taha W, Kundumadam S, et al. Atrial fibrillation and hyperthyroidism: A literature review [J]. Indian Heart J, 2017, 69 (4): 545-550
- [2] Nakano S, Suzuki M, Haruna H, et al. Gallstone formation due to rapid weight loss through hyperthyroidism [J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2019, 32(12): 1395-1398
- [3] 龚华平, 李威, 宋文荣, 等. 甲状腺功能亢进性心脏病患者血清 BNP 及 CRP 水平及其与心功能的关系[J]. 现代生物医学进展, 2018, 18 (18): 3498-3501
- [4] Dizaye K, Mustafa ZA. The effect of eplerenone on the renin-angiotensin-aldosterone system of rats with thyroid dysfunction [J]. J Pharm Pharmacol, 2019, 71(12): 1800-1808
- [5] Neggazi S, Canaple L, Hamlat N, et al. Thyroid Hormone Receptor Alpha Deletion in ApoE^{-/-} Mice Alters the Arterial Renin-Angiotensin System and Vascular Smooth Muscular Cell Cholesterol Metabolism [J]. J Vasc Res, 2018, 55(4): 224-234
- [6] Anyetel-Anum CS, Roggero VR, Allison LA. Thyroid hormone receptor localization in target tissues [J]. J Endocrinol, 2018, 237 (1): R19-R34
- [7] Tai HM, Li CC, Hung CY, et al. Production of functional peptides with inhibition ability against angiotensin I-Converting enzyme using P. pastoris expression system [J]. J Food Drug Anal, 2018, 26 (3): 1097-1104
- [8] 王冰, 张再重, 王邓超, 等. 甲状腺功能亢进时血中血管紧张素(1-7)、血管紧张素 II 比值变化及其意义[J]. 临床外科杂志, 2017, 25 (3): 219-222
- [9] Cheng Z, Zhang M, Hu J, et al. Cardiac-specific Mst1 deficiency inhibits ROS-mediated JNK signalling to alleviate Ang II-induced cardiomyocyte apoptosis[J]. J Cell Mol Med, 2019, 23(1): 543-555
- [10] Frangogiannis NG. The extracellular matrix in myocardial injury, repair, and remodeling[J]. J Clin Invest, 2017, 127(5): 1600-1612
- [11] 张敏杰, 高玉芳, 徐晓莉, 等. 间接免疫荧光法检测抗核抗体对干燥综合征诊断价值的 meta 分析 [J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40 (17): 2096-2102, 2106
- [12] Sun D, 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
- [13] 陈婷, 张美英. 甲亢患者血清尿酸水平与发生房颤的相关性分析[J]. 中国现代医学杂志, 2017, 27(8): 117-121
- [14] Li J, Liu Z, Zhao H, et al. Alterations in atrial ion channels and tissue structure promote atrial fibrillation in hypothyroid rats[J]. Endocrine, 2019, 65(2): 338-347
- [15] Gold MR. Response by Gold to Letter Regarding Article, "Treatment of Subclinical Atrial Fibrillation: Does One Plus One Always Equal Two?"[J]. Circulation, 2018, 138(1): 124
- [16] 许小进, 耿金, 胡婷婷, 等. 亚临床甲亢对 2 型糖尿病患者不良心血管事件的影响[J]. 山东医药, 2017, 57(14): 68-71
- [17] 刘寿东. 厄贝沙坦氢氯噻嗪联用胺碘酮对持续性房颤转复后维持窦性心律的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2014, 23(14): 1538-1540
- [18] Lillevang-Johansen M, Abrahamsen B, Jørgensen HL, et al. Duration of Hyperthyroidism and Lack of Sufficient Treatment Are Associated with Increased Cardiovascular Risk[J]. Thyroid, 2019, 29(3): 332-340
- [19] 王恩德, 王爱媛, 王修卫, 等. 缬沙坦对高血压病合并阵发性心房颤动的作用及机制[J]. 中国临床研究, 2011, 24(5): 369-371
- [20] Mayyas F, Saadeh N, Al-Muqbel K, et al. Plasma endothelin-1 levels are increased in atrial fibrillation patients with hyperthyroidism [J]. PLoS One, 2018, 13(12): e0208206
- [21] 王冰, 张再重, 姜一帆, 等. 丙硫氧嘧啶对高甲状腺素血症大鼠心肌的保护作用及其机制 [J]. 中华实验外科杂志, 2017, 34(4): 626-630
- [22] Rashid M, Agarwal A, Pradhan R, et al. Genetic Alterations in Anaplastic Thyroid Carcinoma [J]. Indian J Endocrinol Metab, 2019, 23(4): 480-485
- [23] 张敏, 聂鑫, 董建一, 等. 甲状腺激素对 Ras 癌基因诱导的肝肿瘤抑制作用研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2015, 22(20): 1596-1601
- [24] Senger N, Melo MB, Diniz GP, et al. Angiotensin- (1-7) reduces cardiac effects of thyroid hormone by GSK3 β /NFATc3 signaling pathway[J]. Clin Sci (Lond), 2018, 132(11): 1117-1133
- [25] 任岩春, 赵永峰, 张晓蕾, 等. 心可舒片对房颤合并焦虑状态患者的临床疗效及对皮质醇和甲状腺素水平的影响[J]. 标记免疫分析与临床, 2019, 26(7): 1110-1112
- [26] 王新陆, 崔琳, 王幼平, 等. 基于 Ang II 诱导心肌细胞凋亡探讨中医药在离体实验中的研究方法[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(10): 4699-4704
- [27] 宋影, 李三强, 李明, 等. Bax 和 Caspase-3 在小鼠急性酒精性肝损伤过程中的表达变化 [J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(15): 1600-1602
- [28] 陈运清, 王琳, 苏晔, 等. 风湿性心房颤动患者 calpain- I /calpastatin 和 caspase-3 与细胞凋亡的关系及其作用[J]. 中华心血管病杂志, 2006, 34(4): 303-307
- [29] Póti Á, Gyergyák H, Németh E, et al. Correlation of homologous recombination deficiency induced mutational signatures with sensitivity to PARP inhibitors and cytotoxic agents [J]. Genome Biol, 2019, 20 (1): 240
- [30] Ji Y, Wang Q, Zhao Q, et al. Autophagy suppression enhances DNA damage and cell death upon treatment with PARP inhibitor Niraparib in laryngeal squamous cell carcinoma[J]. Appl Microbiol Biotechnol, 2019, 103(23-24): 9557-9568