

益气复脉方对气虚血瘀型阵发性房颤患者疗效及对血清 CACNB2、microRNA-499 水平的影响

王爱亮^{1,2}, 李 瑞¹, 高 想³, 顾 宁^{4*}

1. 南京中医药大学, 江苏 南京 210023

2. 启东市中医院 心内科, 江苏 南通 226200

3. 南通市中医院 心内科, 江苏 南通 226000

4. 南京中医药大学附属南京中医院 心内科, 江苏 南京 210001

摘要: 目的 探讨益气复脉方治疗气虚血瘀型阵发性房颤患者疗效及对患者血清 L 型钙通道 β_2 (CACNB2) 与微小 RNA-499 (miR-499) 水平的影响。方法 选取 2020 年 2 月—2022 年 2 月启东市中医院收治的 110 例气虚血瘀型阵发性房颤患者, 采用随机、非盲法将其分为对照组与试验组, 每组各 55 例。对照组 (脱落 2 例, 纳入 53 例) 采取常规治疗 (口服达比加群酯胶囊及胺碘酮片), 试验组 (脱落 1 例, 纳入 54 例) 在对照组基础上联合益气复脉方 (党参 15 g、法半夏 9 g、黄连 10 g、鬼箭羽 15 g、川芎 15 g、丹参 30 g、赤芍 15 g、白芍 15 g、炙甘草 10 g、磁石 30 g、远志 10 g, 乏力甚者加生黄芪补气治本, 胸闷甚者加郁金、香附等行气开郁) 治疗; 4 周为 1 个疗程, 两组患者均治疗 1 个疗程。评估两组临床疗效及安全性。比较两组治疗前后房颤发作次数、房颤发作持续时间及主要症状改善情况。比较两组治疗前后血清 CACNB2 与 miR-499 水平。结果 试验组治疗总有效率显著高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者房颤发作次数及持续时间均显著低于本组治疗前 ($P < 0.05$), 试验组患者房颤发作次数及持续时间均显著低于对照组 ($P < 0.01$)。治疗后, 两组患者心悸、气短、胸闷、头晕和乏力等症状积分均显著低于本组治疗前 ($P < 0.05$), 试验组患者心悸、气短、胸闷、头晕和乏力等症状积分均显著低于对照组 ($P < 0.01$)。治疗后, 两组患者血清 CACNB2 高于本组治疗前 ($P < 0.05$), 试验组患者血清 CACNB2 水平显著高于对照组 ($P < 0.01$)。治疗后, 两组患者血清 miR-499 水平明显低于本组治疗前 ($P < 0.05$), 试验组患者血清 miR-499 低于对照组 ($P < 0.05$)。两组患者治疗期间均未发生严重不良反应。结论 益气复脉方可有效上调阵发性房颤患者血清 miR-499 表达及降低 CACNB2 表达, 改善患者临床症状, 减少房颤发作次数, 缩短单次发作持续时间, 提高气虚血瘀型阵发性房颤临床疗效。

关键词: 益气复脉方; 气虚血瘀; 阵发性房颤; L 型钙通道 β_2 ; 微小 RNA-499

中图分类号: R973 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2023) 02-0401-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.02.023

Effect of Yiqi Fumai Recipe on serum levels of CACNB2 and microRNA-499 in patients with paroxysmal atrial fibrillation of qi deficiency and blood stasis type

WANG Ailiang^{1,2}, Li Rui¹, GAO Xiang³, GU Ning⁴

1. Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210023, China

2. Department of Cardiology, Qidong Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nantong 226200, China

3. Department of Cardiology, Nantong Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nantong 226000, China

4. Department of Cardiology, Nanjing Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210001, China

Abstract: Objective To explore the therapeutic effect of Yiqi Fumai Recipe on paroxysmal atrial fibrillation of qi deficiency and blood stasis type and its effect on serum L-type calcium channel β_2 (CACNB2) and microRNA-499 (miR-499) levels. **Methods** A total of 110 patients with paroxysmal atrial fibrillation of qi deficiency and blood stasis type treated in Qidong Hospital of

收稿日期: 2022-09-27

基金项目: 南通市科学技术局科研立项课题 (JCZ2022062)

第一作者: 王爱亮 (1977—), 男, 在读博士, 副主任医师, 研究方向为心力衰竭及高血压的诊治。E-mail: wangailiang77@126.com

*通信作者: 顾 宁 (1963—), 男, 博士, 主任医师, 研究方向为心力衰竭的中医药治疗。E-mail: wangailiang77@126.com

Traditional Chinese Medicine from February 2020 to February 2022 were randomly divided into control group and experimental group, with 55 cases in each group. Patients in control group (two cases of abscission, the remaining 53 cases) were treated with routine treatment (orally administration with Dabigatran Ester Capsules and Amiodarone Tablets), and patients in experimental group (one case of abscission, the remaining 54 cases) were treated with Yiqi Fumai Formula based on control group. Four weeks was a course of treatment, and both groups received one course of treatment. The clinical efficacy and safety of the two groups were evaluated. The frequency of atrial fibrillation attack, duration of atrial fibrillation attack and improvement of main symptoms were compared between the two groups before and after treatment. The levels of serum CACNB2 and microRNA-499 were compared between the two groups before and after treatment. **Results** The clinical overall effective rate of the experimental group was significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the frequency and duration of atrial fibrillation in two groups were significantly lower than before treatment, and the frequency and duration of atrial fibrillation in experimental group were significantly lower than control group ($P < 0.01$). After treatment, the symptom scores of palpitation, shortness of breath, chest tightness, dizziness and fatigue in the two groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.01$), and the symptom scores of palpitation, shortness of breath, chest tightness, dizziness and fatigue in the experimental group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum CACNB2 of the two groups after treatment was higher than that before treatment ($P < 0.01$), the serum CACNB2 level in the experimental group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$), the serum miR-499 level in the two groups was significantly lower than that before treatment ($P < 0.05$), and the serum miR-499 level in the experimental group was lower than that in the control group ($P < 0.05$). No serious adverse reactions occurred in both groups during treatment. **Conclusion** Yiqi Fumai Formula can effectively up regulate the expression of miR-499 and reduce the expression of CACNB2 in serum of patients with paroxysmal atrial fibrillation, improve its clinical symptoms, reduce the number of episodes of atrial fibrillation, shorten the duration of episodes, and improve the clinical therapeutic effect.

Key words: Yiqi Fumai Formula; qi deficiency and blood stasis; paroxysmal atrial fibrillation; L-type calcium channel β_2 ; microRNA-499

心房颤动(简称房颤)是临床最常见的1种心律失常,随着我国老年人口增多,房颤发病率呈现出日益增长的趋势^[1]。阵发性房颤是1种常见类型的房颤,是指多重折返小波导致心房不规则且间歇性快速颤动,虽然其数分钟或数天内可自行转复为窦性心率,但一旦治疗不及时可能转变为永久性房颤,并导致致残率及致死率成倍增加,现已成为心血管疾病患者死亡的重要病因之一^[2]。现代医学治疗房颤包括微创介入手术及药物治疗,尽管取得一定疗效,但存在术后易复发及药物不良反应明显等问题^[3]。中医药在治疗房颤疾病方面具有独特优势,其认为该病多继发于肺胀、胸痹、心痹,病情较易反复,病程迁延不愈,日久耗损正气,属于本虚标实之证^[4]。中医药擅于调整机体脏腑、气血与阴阳,可从整体上调节机体机能,降低疾病复发率,进而改善患者远期生存质量^[5]。益气复脉方组方包括党参、丹参、半夏、黄连、鬼箭羽、赤芍、川芎、白芍、炙甘草,具有祛瘀化痰、益气活血、复脉定神等功效,在病理或生理状态下均能有效抗室性心律失常^[6-7]。L型钙通道 β_2 (CACNB2)是L型钙通道在细胞内胞浆面上的一个亚基,其与房颤的发生关系密切^[8]。微小RNA-499(miR-499)是心脏上特异性表达的一种微小RNA,miR-449的高表达会使细胞增强因子

2C上调,而后者是心脏收缩基因激活及心脏结构形成的重要转录因子,这表明miR-449可能参与了机体心血管疾病的发生与发展^[9]。基于此,本研究探讨益气复脉方治疗气虚血瘀型阵发性房颤患者临床疗效及对血清CACNB2、miR-499水平的影响,旨在为阵发性房颤治疗及用药提供参考和依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用样本量粗略估算法进行估算,按照变量数的1~5倍取样本量,本研究共纳入5个变量,每个变量取18个样本量,考虑20%脱落率,共取样 $N=5 \times 18 \times (1+20\%) \approx 110$ 例。选取2020年2月—2022年2月启东市中医院收治的气虚血瘀型阵发性房颤患者。纳入标准:所有患者诊断标准与《内科学》(第8版)^[10]中阵发性房颤相关诊断标准相符合;中医辨证分型与《中医诊断学》^[11]中气虚血瘀型描述相符,主证为心悸、气短、乏力、神倦,次症为心烦、胸闷、头晕、失眠,面色晦滞或淡白,口唇紫暗,舌质隐青、紫暗或瘀斑;房颤发作次数 >2 次,发作持续时间 <48 h且 >1 h。排除标准:合并各类室颤动、心肌病、重度心功能不全、急性冠脉综合征等严重心律失常或器质性心脏病者;合并肿瘤及甲亢等原发疾病者;伴有电解质紊乱及肝肾功能重度不

全者;处于妊娠期或哺乳期者;对研究药物有禁忌症者。入选患者均自愿参与本研究且签署知情同意书,本研究经启东市中医院伦理委员会批准(伦理批号:201903217)。

1.2 方法

将纳入的110例患者随机分为对照组与试验组,每组各55例。对照组采取常规方法治疗:口服达比加群酯胶囊(正大天晴药业集团股份有限公司,国药准字H20203098,规格:每粒110 mg,生产批号:20190914、20200604、20210911),每次110 mg,每天2次;口服胺碘酮片[赛诺菲(杭州)制药有限公司,国药准字H19993254,规格:每片0.2 g,生产批号:20191114、20200703、20210512],第1周每次0.2 g、每天3次,第2周每次0.2 g、每天2次,第3、4周每次0.2 g、每天1次。试验组在对照组基础上联合益气复脉方治疗,方剂组成包括党参15 g、法半夏9 g、黄连10 g、鬼箭羽15 g、川芎15 g、丹参30 g、赤芍15 g、白芍15 g、炙甘草10 g、磁石30 g、远志10 g,乏力甚者加生黄芪补气治本,胸闷甚者加郁金、香附等行气开郁;组方药材均由本院中药房提供,加水400 mL煎煮至150 mL,每天1剂,早晚各服1次。4周为1个疗程,两组患者均治疗1个疗程。

1.3 观察指标

①评估两组临床疗效^[12]:显效指治疗后阵发性房颤偶尔发作或完全不发作,症状积分降低70%及其以上;好转指治疗后阵发性房颤发作次数降低50%以上,症状积分降低程度<70%且≥30%;无效指治疗后阵发性房颤发作次数降低≤50%,症状积分降低程度<30%。

总有效率=(显效+好转)例数/总例数

②比较两组治疗前后房颤发作次数、房颤发作持续时间。

③比较两组患者治疗前后主要症状改善情况,根据《中药新药临床研究指导原则》^[13]对主证和次证予以分析,主证按照轻、中及重度评分为2、4、6分,次证按照轻、中及重度评分为1、2、3分。

④比较两组治疗前后血清CACNB2与miR-499水平,于治疗前后当天晨起空腹状态下取肘静脉血5 mL,以3 000 r·min⁻¹离心,10 min后收集血清,先用TRIzol试剂盒(北京百奥森泰生物技术有限公司)提取血清总RNA,经Takara逆转录试剂盒(北京中杉金桥生物技术有限公司)转录合成cDNA,分别加入miR-499引物(正向引物:5'-CAAA GTCTTCACTTCCCTGCCA-3',反向引物:5'-GATGTTTAACTCCTCTCCACGTGATC-3'),CACNB2引物(正向引物:5'-ATGCGACAGGACGTCTGA-3',反向引物:5'-TTAGAGCGGCTCCACTTGG-3'),采用美国AB7500实时荧光定量PCR仪进行实时荧光定量PCR(qRT-PCR)检测。miR-499反应条件为95℃、60 s,94℃、5 s,63℃、30 s,72℃、15 s,依此循环40次,选取U6为内参对照(正向引物:5'-AT TGGAACGATACAGAAGATT-3',反向引物:5'-GGAACGCTTCACGAATTG-3');CACNB2反应条件为95℃、600 s,95℃、15 s,58℃、45 s,72℃、30 s,依此循环40次,72℃延伸600 s,选取β-actin为内参对照(正向引物:5'-TGACGTGGACAT CCGCAAAG-3',反向引物:5'-CTGGAAGGTG GACAGCGAGG-3')。2^{-ΔΔCt}法计算血清miR-499和CACNB2相对表达量。

⑤统计两组不良反应发生率。

1.4 统计学方法

采用SPSS 20.0处理数据,符合正态分布的计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用独立样本或配对样本t检验;计数资料以例或百分比表示,采用 χ^2 或Fisher确切概率法检验,等级资料采用秩和检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线资料

2020年2月—2022年2月启东市中医院收治的气虚血瘀型阵发性房颤患者110例,随机分为对照组和试验组,两组患者性别、年龄、病程、合并疾病等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表1。

表1 两组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of general information of patients between two groups

组别	n/例	性别/例(男/女)	年龄/岁	病程/年	合并疾病情况/例(占比/%)		
					糖尿病	高血压	冠心病
对照	55	27/28	53.17±2.42	3.82±1.20	13(84.91)	15(84.91)	30(84.91)
试验	55	24/31	53.32±2.23	3.77±1.26	15(98.15)	12(84.91)	34(84.91)

2.2 两组临床疗效比较

对照组脱落2例,最终纳入53例;试验组脱落1例,最终纳入54例。试验组治疗总有效率显著优于对照组($P<0.05$)。见表2。

表2 两组临床疗效比较

Table 2 Comparison of clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/ 例(%)	好转/ 例(%)	无效/ 例(%)	总有效 率/%
对照	53	25(47.17)	20(37.74)	8(15.09)	84.91
试验	54	33(61.11)	20(37.04)	1(1.85)	98.15*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

2.3 两组治疗前后房颤发作次数及持续时间比较

两组治疗前房颤发作次数及持续时间差异无统计学意义($P>0.05$),两组患者治疗后房颤发作次数及持续时间均显著低于本组治疗前($P<0.05$);治疗后,试验组患者房颤发作次

数及持续时间均显著低于对照组($P<0.05$)。见表3。

2.4 两组治疗前后主要症状改善情况比较

两组治疗前主要症状比较差异无统计学意义($P>0.05$),两组患者治疗后心悸、气短、胸闷、头晕和乏力等症状积分均显著低于本组治疗前($P<0.05$);治疗后,试验组患者心悸、气短、胸闷、头晕和乏力等症状积分均显著低于对照组($P<0.05$)。见表4。

2.5 两组治疗前后血清 CACNB2 与 miR-499 水平比较

两组治疗前 CACNB2 与 miR-499 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$),两组患者治疗后血清 CACNB2 表达水平均高于本组治疗前($P<0.05$);治疗后,试验组患者血清 CACNB2 表达水平显著高于对照组($P<0.05$);两组患者治疗后血清 miR-499 表达水平明显低于本组治疗前($P<0.05$),治疗后,试验组患者血清 miR-499 表达水平低于对照组($P<0.05$)。见表5。

表3 两组治疗前后房颤发作次数及持续时间比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of atrial fibrillation attack times and duration between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	n/例	房颤发作次数(1个月)		每次房颤持续时间/h	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	53	8.33±0.90	4.48±0.50*	14.14±1.39	6.24±0.89*
试验	54	8.38±0.84	2.27±0.40* [#]	14.33±1.14	4.34±0.50* [#]

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组治疗后比较: [#] $P<0.05$

* $P<0.05$ vs same group before treatment; [#] $P<0.05$ vs control group after treatment

表4 两组治疗前后主要症状积分改善情况比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 4 Comparison of improvement of main symptoms score between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	n/例	心悸		气短		乏力		胸闷		头晕	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	53	4.25±0.56	2.62±0.38*	4.54±0.39	2.82±0.26*	4.14±0.38	3.04±0.27*	2.34±0.30	1.84±0.19*	2.24±0.26	1.79±0.22*
试验	54	4.35±0.44	2.46±0.22* [#]	4.60±0.32	2.30±0.18* [#]	4.05±0.30	2.64±0.30* [#]	2.43±0.26	1.54±0.23* [#]	2.30±0.20	1.50±0.18* [#]

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组治疗后比较: [#] $P<0.05$

* $P<0.05$ vs same group before treatment; [#] $P<0.05$ vs control group after treatment

表5 两组治疗前后血清 CACNB2 与 miR-499 表达水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 5 Comparison of expression levels of serum CACNB2 and miR-499 between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	n/例	CACNB2 相对表达量		miR-499 相对表达量	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	53	1.10±0.12	1.21±0.20*	2.54±0.26	1.84±0.20*
试验	54	1.06±0.18	1.31±0.14* [#]	2.50±0.23	1.30±0.15* [#]

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组治疗后比较: [#] $P<0.05$

* $P<0.05$ vs same group before treatment; [#] $P<0.05$ vs control group after treatment

2.6 两组不良反应情况比较

两组患者治疗期间血常规、大便常规、尿常规及肾功能均无明显异常,均未发生严重不良反应。

3 讨论

房颤是临床上1种常见的心律失常疾病,有研究发现,在年龄<50岁人群中房颤发生率少于2%,70岁以上人群中房颤发生率达到13%,随着病程发展,房颤发作持续时间及发作频次不断增加,严重者进展为持续性或永久性房颤,并对心脏功能造成损伤,甚至导致休克及死亡^[14]。现代医学认为,房颤可能是各种电生理机制共同作用的结果,其发生通常为心房及相关结构中局部电异常兴奋,诱发多个异位起搏点波动,并于心房传导过程中出现多处微型折返所致^[15]。国外研究报道,阵发性房颤可导致心肌结构重构或电重构,心肌动作电位时程缩短,导致心脏发生间质纤维增生,合并器质性心脏损伤患者同时存在心间质纤维化和心房增大,造成心电传导降低,从而发生局部传导折返或阻滞,致使房颤加重^[16]。目前对于房颤西医治疗方案主要包括药物治疗,主要有抗凝、控制心室率、药物复律几个方面;以及左心耳封堵术和射频消融。房颤的药物治疗往往需要进行长期抗凝,但患者用药依从性较差,致使其治疗失败,而行射频消融术后患者房颤复发率较高^[17],所以针对房颤寻找有效且安全的治疗措施非常重要。

中医认为房颤属于“怔忡”“心悸”等范畴,其病机在于本虚标实,心气虚是诱发房颤的基本原因,同时也是疾病发展的关键,即“本虚”;脾失健运,运化不畅可生痰饮,心气不足,血运不畅导致血瘀,痰饮、瘀血进一步阻滞气机,郁而化为痰热,即为“标实”^[18]。阵发性房颤患者心气不足,多种病理要素影响,导致心神不宁、心失所养,引发心悸不安,故治疗应以行气活血、益气养阴为原则^[19]。本研究所用益气复脉方中党参、丹参合用为君,补气养血、凉血通瘀。《古今名医方论》记载:“丹参之寒以本清血中之火,心血足而神自藏矣”。半夏、黄连相伍,辛开苦降、清心化痰、宁心安神。鬼箭羽、赤芍清热活血,配合川芎开郁散结、行气活血不留瘀;白芍养血柔肝,远志、磁石交通心肾、安神止悸;炙甘草补中兼通、益气复脉、宁心止悸。纵观全方,气血同调,以补气生血治本,以活血祛瘀、清热化痰治标,从而发挥益气活血、清心化痰、定神复脉之功效^[20]。

本研究结果显示,试验组患者治疗总有效率、房颤发作次数、持续时间以及心悸、气短、胸闷、头

晕和乏力等症状改善均显著优于对照组($P<0.05$ 、 0.01),提示益气复脉方可改善气虚血瘀型阵发性房颤患者主要临床症状,减少房颤发作次数及缩短发作持续时间,提升治疗效果。现代药理研究发现,小檗碱能抑制羟自由基活性,保护心肌细胞膜,避免细胞内钙离子超负荷,阻滞其所触发的迟后除极,进而改善心律失常^[21];丹参酮II_A是丹参主要成分,可促进心肌供血恢复,抗心律失常^[22];甘草不仅能保护心肌细胞,同时还能增加心肌细胞动作电位,调节心肌细胞钠与钙离子通道,以起到抗心律失常作用^[23]。分析推测益气复脉方改善阵发性房颤的疗效可能与方中黄连、丹参及甘草改善心肌供血及减轻细胞内钙离子超载有关。

miR是1种长度约为22个核苷酸的非编码RNA,近几年的研究证实,miR的多种亚型与心律失常的发生相关,且L型钙通道表达的变化也与房颤有关。miR-499属于肌球蛋白基因内含子编码的miR家族成员,其在心脏中可见特异性表达,主要通过介导成纤维细胞分化为心肌细胞,参与心脏疾病的发生^[24-26]。L型钙通道是已知与房颤电重构相关的主要离子通道之一,CACNB2表达水平增加,可相应提高L型钙通道活性,增加钙电流,升高细胞内钙离子水平,引起钙超载,进而诱导房颤发生^[27]。Ling等^[28]研究报道,CACNB2是miR-499的下游靶点,miR-499可通过调节CACNB2的表达在房颤电重构中发挥重要作用。本研究结果显示,与对照组相比,试验组患者治疗后血清CACNB2表达水平增加更为明显($P<0.01$),而miR-499水平降低更为显著($P<0.01$),提示益气复脉方可减少房颤的发生,其机制可能与下调miR-499及上调CACNB2表达有关。

本研究表明益气复脉方治疗气虚血瘀型阵发性房颤患者的疗效和安全性均较高,可改善患者临床症状,降低阵发性房颤发作次数,缩短发作持续时间,其机制可能与miR-499的下调导致CACNB2上调,并影响房颤电重构有关。然而本研究中纳入患者例数有限且为单中心研究,可能存在偏倚,后续应进一步纳入更多病例,开展多中心临床研究,深入探讨益气复脉方的临床应用价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 郑道阔,葛振伟,王保才,等.心房颤动外科治疗的研究进展[J].中华实用诊断与治疗杂志,2021,35(1):105-108.

- Zheng D K, Ge Z W, Wang B C, et al. Surgical treatment of atrial fibrillation [J]. J Chin Pract Diagn Ther, 2021, 35 (1): 105-108.
- [2] 周尚蓉, 何凤珍, 陈宇晴, 等. 心房颤动易感基因的研究进展 [J]. 医学综述, 2021, 27(4): 648-652.
Zhou S R, He F Z, Chen Y Q, et al. Research progress in susceptible genes of atrial fibrillation [J]. Med Recapitul, 2021, 27(4): 648-652.
- [3] 黄力. 中西医结合在心房颤动治疗中的优势 [J]. 中国中西医结合杂志, 2020, 40(3): 358-360.
Huang L. Advantages of integrated Chinese and western medicine for treatment of atrial fibrillation [J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2020, 40(3): 358-360.
- [4] 冯琳琳, 纪文岩. 从《伤寒杂病论》探析心房颤动辨治规律 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(3): 526-528.
Feng L L, Ji W Y. Analysis of syndrome differentiation and treatment of atrial fibrillation from treatise on febrile diseases and miscellaneous diseases [J]. Chin J Integr Med Cardio Cerebrovasc Dis, 2021, 19(3): 526-528.
- [5] 王莹, 芦瑞霞, 杨志旭. 基于文献检索的心房颤动中医病名、病因病机、证候研究 [J]. 北京中医药, 2021, 40 (6): 660-663.
Wang Y, Lu R X, Yang Z X. Research on TCM disease Name, etiology, pathogenesis and syndromes of atrial fibrillation based on literature retrieval [J]. Beijing J Tradit Chin Med, 2021, 40(6): 660-663.
- [6] 胡继强, 李彤, 王轩, 等. 益气复脉合剂治疗室性期前收缩的临床研究 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(20): 3073-3075.
Hu J Q, Li T, Wang X, et al. Cliniclal effects of Yiqi Fumai Mixture in the treatment of premature ventricular contractions [J]. Chin J Integr Med Cardio / cerebrovascular Dis, 2019, 17(20): 3073-3075.
- [7] 韦玲, 闾明, 田永红. 注射用益气复脉(冻干)联合比索洛尔治疗充血性心力衰竭的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2021, 36(4): 782-786.
Clinical study on Yiqi Fumai Injection (freezed-dried) combined with bisoprolol in treatment of congestive heart failure [J]. Drugs Clin, 2021, 36(4): 782-786.
- [8] 李菲. MicroRNA-101、L型钙通道 β_2 及钠钙交换体在房颤病人血清中的表达变化及临床意义 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15(6): 712-714.
Li F. The expression changes and clinical significance of microRNA-101, L-type calcium channel β_2 and ncx in serum of patients with atrial fibrillation [J]. Chin J Integr Med Cardio / cerebrovascular Dis, 2017, 15(6): 712-714.
- [9] Wilson K D, Hu S J, Shivkumar V S, et al. Dynamic microRNA expression programs during cardiac differentiation of human embryonic stem cells: role for miR-499 [J]. Circ-Cardiovasc Gene, 2010, 3(5): 426-35.
- [10] 葛均波, 徐永健. 内科学 [M]. 第8版. 北京: 人民卫生出版社, 2013.
Ge J B, Xu Y J. Internal Medicine [M]. 8th Ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2013.
- [11] 朱文锋. 中医诊断学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007.
Zhu W F. Diagnostics of Traditional Chinese Medicine [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2007.
- [12] 黄从新, 张澍, 黄德嘉, 等. 心房颤动: 目前的认识和治疗的建议-2018 [J]. 中国心脏起搏与心电生理杂志, 2018, 32(4): 315-368.
Huang C X, Zhang P, Huang D J, et al. Atrial fibrillation: current understanding and treatment suggestions [J]. Chin J Cardiac Arrhyth, 2018, 32(4): 315-368.
- [13] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则: 试行 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002.
Zheng X Y. Guiding Principles for Clinical Research of New Traditional Chinese Medicine [M]. Beijing: China Medical Science and Technology Press, 2002.
- [14] 谢煌烈, 韩鹏宇, 郑朝阳, 等. 单中心非瓣膜性心房颤动患者抗栓现状分析及建议 [J]. 中国全科医学, 2021, 24 (14): 1758-1763.
Xie H L, Han P Y, Zheng C Y, et al. Antithrombotic therapies for patients with nonvalvular atrial fibrillation: A single-center comparative analysis and recommendations [J]. Chin Gen Pract, 2021, 24(14): 1758-1763.
- [15] 宁玉桦, 罗国刚, 李国良. 房性心房性心脏病与不明原因栓塞性卒中 [J]. 中国心血管病研究, 2021, 19(3): 284-288.
Ning Y Y, Luo G G, Li G L. Atrial cardiomyopathy and embolic stroke of undetermined source [J]. Chin J Cardiovasc Res, 2021, 19(3): 284-288.
- [16] Hu J Q, Kuang W, Cui X Y, et al. Concealed pulmonary vein bigeminy during sinus rhythm in patients with paroxysmal atrial fibrillation: A useful marker for pulmonary vein firing [J]. Cardiol Res Pract, 2018, 2018: 1834514.
- [17] 陶诗怡, 张瑾, 于林童, 等. 中西医结合治疗原发性高血压并发心房颤动有效性和安全性的Meta分析 [J]. 中草药, 2021, 52(20): 6336-6343.
Tao S Y, Zhang J, Yu L T, et al. Efficacy and safety of traditional Chinese medicine combined with western medicine in treating essential hypertension complicated with atrial fibrillation: A Meta-analysis [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2021, 52(20): 6336-6343.
- [18] 胡元会, 王欢. 基于中医“治未病”理论的芪珀生脉颗粒治疗房颤的应用研究 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2021, 35(10): 723-724.

- Hu Y H, Wang H. Application research of qiposhengmai granule in treating atrial fibrillation based on the theory of "preventing disease" in traditional Chinese medicine [J]. Chin J Pharmacol Toxicol, 2021, 35(10): 723-724.
- [19] 解宇, 赵立志. 中药治疗心房颤动用药规律分析——基于数据挖掘 [J]. 亚太传统医药, 2021, 17(7): 134-137.
- Xie Y, Zhao L Z. Analysis on the rule of traditional Chinese medicine in the treatment of atrial fibrillation based on data mining technology [J]. Asia Pac Tradit Med, 2021, 17(7): 134-137.
- [20] 李文博, 邝春华. 益气通脉汤加减在冠心病心力衰竭治疗中的疗效及对左室功能、血浆N端脑钠肽前体水平的影响研究 [J]. 贵州医药, 2021, 45(2): 200-201.
- Li W B, Kuang C H. Effect of Yiqi Tongmai Decoction in the treatment of coronary heart disease with heart failure and its influence on left ventricular function and plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide level [J]. Guizhou Med J, 2021, 45(2): 200-201.
- [21] 陈凯, 向莉莉, 裴芳, 等. 黄连素对大鼠心肌缺血再灌注所致心肌损伤的保护作用 [J]. 中南药学, 2017, 15(1): 32-35.
- Chen K, Xiang L L, Pei F, et al. Protective effect of berberine on myocardium ischemia reperfusion induced-myocardial damage [J]. Central South Pharm, 2017, 15(1): 32-35.
- [22] 高兰, 孙海燕, 王真, 等. 丹参酮II_A磺酸钠对急性心梗再灌注治疗患者室性心律失常的作用及机制 [J]. 泰山医学院学报, 2020, 41(9): 667-670.
- Gao L, Sun H Y, Wang Z, et al. Effect and mechanism of sodium tanshinone II_A sulfonate on ventricular arrhythmias in acute myocardial infarction patients with reperfusion therapy [J]. J Taishan Med Coll, 2020, 41(9): 667-670.
- [23] 张序文, 陈晓. 炙甘草汤的理论梳理及其治疗病毒性心肌炎的研究进展 [J]. 陕西中医, 2018, 39(5): 678-681.
- Zhang X W, Chen X. Literature documentation review on Zhigancao Decoction, and the research progress on it's treatment of viral myocarditis [J]. Shaanxi J Tradit Chin Med, 2018, 39(5): 678-681.
- [24] 李庆学, 王雪芹, 张红品, 等. 肌肉特异性microRNAs在运动防治糖尿病性心脏病中的研究进展 [J]. 中国糖尿病杂志, 2021, 29(1): 70-73.
- Li Q X, Wang X Q, Zhang H P, et al. The review of muscle-specific microRNAs in exercise intervention for prevention and treatment of diabetic heart disease [J]. Chin J Diabetes, 2021, 29(1): 70-73.
- [25] 王强利, 赵玥, 国海东, 等. 心肌特异性microRNA在心肌梗死中作用的研究进展 [J]. 基础医学与临床, 2021, 41(8): 1190-1194.
- Wang Q L, Zhao Y, Guo H D, et al. Progress on the role of cardiac-specific microRNA in myocardial infarction [J]. Basic Clin Med, 2021, 41(8): 1190-1194.
- [26] 李世樱, 杨玲英, 张栋梅, 等. miR-499-5p靶向调控钙通道电压依赖性 β_1 蛋白在慢性心房颤动、心房重构中的作用研究 [J]. 陕西医学杂志, 2021, 50(4): 403-408.
- Li S Y, Yang L Y, Zhang D M, et al. Role of miR-499-5p targeting and regulating CACN β_1 in atrial remodeling in chronic atrial fibrillation [J]. Shaanxi Med J, 2021, 50(4): 403-408.
- [27] Zhang Q, Chen J J, Qin Y, et al. Mutations in voltage-gated L-type calcium channel: Implications in cardiac arrhythmia [J]. Channels, 2018, 12(1): 201-218.
- [28] Ling T Y, Wang X L, Chai Q, et al. Regulation of cardiac CACNB2 by microRNA-499: Potential role in atrial fibrillation [J]. BBA Clin, 2017, 7: 78-84.

[责任编辑 刘东博]