

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.05.006

论著 · 临床

血清 Nrf2、MCPIP1、BRD4 水平与心房颤动患者射频消融术后复发的相关性及其预测意义

张佰爽, 谭春淼, 高一飞, 李彩莹

基金项目: 黑龙江省卫生健康委科研课题项目(2023-262)

作者单位: 150088 哈尔滨 北大荒集团总医院心血管二科

通信作者: 张佰爽, E-mail: eryl7@163.com



【摘要】 目的 探究心房颤动(AF)患者血清核因子 E2 相关因子 2(Nrf2)、单核细胞趋化蛋白诱导蛋白 1(MCPIP1)、溴结构域蛋白 4(BRD4)水平与射频消融术(RFA)后复发的相关性及其预测意义。方法 选取 2023 年 7 月—2024 年 7 月北大荒集团总医院心血管二科收治的 AF 患者 136 例为 AF 组 根据 RFA 后复发情况分为复发亚组($n=52$)与非复发亚组($n=84$) 另选取同期医院健康体检者 136 例为 NC 组。采用 ELISA 法检测血清 Nrf2、MCPIP1、BRD4 水平;多因素 Logistic 回归模型筛选影响 AF 患者 RFA 后复发的相关因素;基于受试者工作特征(ROC)曲线探究血清 Nrf2、MCPIP1、BRD4 水平对 AF 患者 RFA 后复发的预测价值;决策曲线分析(DCA)联合预测模型的临床实用价值。结果 与 NC 组比较,AF 组患者血清 Nrf2 水平降低,血清 MCPIP1、BRD4 水平升高($t/P=8.026/<0.001$ 、 $12.905/<0.001$ 、 $12.889/<0.001$);与非复发亚组比较,复发亚组心率快、左心房内径(LAD)大,血清 Nrf2 水平降低,血清 MCPIP1 与 BRD4 水平升高($t/P=6.075/<0.001$ 、 $4.944/<0.001$ 、 $6.596/<0.001$ 、 $8.550/<0.001$ 、 $7.507/<0.001$);心率快、LAD 大、MCPIP1 高、BRD4 高是 AF 患者 RFA 后复发的危险因素 [$OR(95\%CI)=1.083(1.023\sim 1.145)$ 、 $1.165(1.055\sim 1.287)$ 、 $4.746(1.765\sim 12.763)$ 、 $4.385(1.681\sim 11.439)$] Nrf2 高是保护因素 [$OR(95\%CI)=0.036(0.005\sim 0.250)$];血清 Nrf2、MCPIP1、BRD4 水平及三者联合预测 AF 患者 RFA 后复发的 AUC 分别为 0.813、0.820、0.819、0.921,且三者联合预测的 AUC 显著高于其各自单独预测($Z/P=2.560/0.010$ 、 $2.300/0.021$ 、 $2.323/0.020$);在高风险阈值 0.07~0.84 范围内,血清 Nrf2、MCPIP1、BRD4 水平联合模型预测 AF 患者 RFA 后复发的净获益率高于单独预测。结论 AF 患者血清 Nrf2 水平下调,血清 MCPIP1、BRD4 水平上调,与患者 RFA 后复发紧密相关,且能够作为预测 AF 患者术后复发的生物标志物。

【关键词】 心房颤动;射频消融术;复发;核因子 E2 相关因子 2;单核细胞趋化蛋白诱导蛋白 1;溴结构域蛋白 4

【中图分类号】 R541.7⁺5 **【文献标识码】** A

Correlation and predictive significance of serum Nrf2, MCPIP1 and BRD4 expression with postoperative recurrence in atrial fibrillation patients undergoing radiofrequency ablation Zhang Baishuang, Tan Chunmiao, Gao Yifei, Li Caiying. The Second Department of Cardiovascular Disease, Beidahuang Group General Hospital, Heilongjiang, Harbin 150088, China

Funding program: Research Project of the Health Commission of Heilongjiang Province (2023-262)

Corresponding author: Zhang Baishuang, E-mail: eryl7@163.com

【Abstract】 Objective To explore the correlation and predictive significance of serum nuclear factor E2-related factor 2 (Nrf2), monocyte chemoattractant protein-induced protein 1 (MCPIP1), and bromodomain-containing protein 4 (BRD4) expression with postoperative recurrence in patients with atrial fibrillation (AF) undergoing radiofrequency ablation (RFA). **Methods** From July 2023 to July 2024, 136 patients with atrial fibrillation (AF) admitted to the Second Department of Cardiovascular Medicine, Beidahuang Group General Hospital were selected as the AF group. According to the recurrence status after radiofrequency ablation (RFA), they were further divided into a recurrence subgroup ($n=52$) and a non-recurrence subgroup ($n=84$). Meanwhile, 136 healthy individuals who underwent physical examinations at the same hospital during the same period were enrolled as the normal control (NC) group. ELISA method was implemented to detect serum Nrf2, MCPIP1, and BRD4 levels. Multi-factor Logical regression analysis was applied to identify factors related to post-RFA recurrence in AF patients. ROC curve analysis was used to explore the predictive value of serum Nrf2, MCPIP1 and BRD4. DCA was performed

to assess the clinical utility of the combined model. **Results** Compared with the NC group, the AF group had a lower serum Nrf2 level and higher serum MCP1 and BRD4 levels ($t/P = 8.026 / < 0.001$, $t/P = 12.905 / < 0.001$, $t/P = 12.889 / < 0.001$). Compared with the non-recurrence subgroup, the recurrence subgroup showed a decreased serum Nrf2 level, as well as increased left atrial diameter (LAD), heart rate, and serum levels of MCP1 and BRD4 ($t/P = 6.596 / < 0.001$, $t/P = 6.705 / < 0.001$, $t/P = 4.944 / < 0.001$, $t/P = 8.550 / < 0.001$, $t/P = 7.507 / < 0.001$). Multivariate analysis revealed that larger LAD, faster heart rate, and higher serum levels of MCP1 and BRD4 were risk factors for post-RFA recurrence in AF patients, while higher serum Nrf2 level was a protective factor [odds ratio (95% confidence interval) = 1.165 (1.055-1.287), 1.083 (1.023-1.145), 4.746 (1.765-12.763), 4.385 (1.681-11.439), 0.036 (0.005-0.250)]. The area under the receiver operating characteristic curve (AUC) of serum Nrf2, MCP1, BRD4 alone, and their combination for predicting post-RFA recurrence in AF patients was 0.813, 0.820, 0.819, and 0.921, respectively. Notably, the combined AUC was significantly higher than that of each single indicator ($Z/P = 2.560 / 0.010$, $Z/P = 2.300 / 0.021$, $Z/P = 2.323 / 0.020$). Within the high-risk threshold range of 0.07~0.84, the combined model of serum Nrf2, MCP1, and BRD4 levels had a higher net benefit rate in predicting recurrence in AF patients after post-RFA recurrence than their individual predictions. **Conclusion** In AF patients, serum Nrf2 level is downregulated, while serum MCP1 and BRD4 levels are upregulated. They are closely related to recurrence post-RFA recurrence and can serve as biomarkers for predicting postoperative recurrence in AF patients.

【Key words】 Atrial fibrillation; Radiofrequency ablation; Postoperative recurrence; Nuclear factor E2-related factor 2; Monocyte chemoattractant protein-induced protein 1; Bromine domain protein 4

心房颤动(atrial fibrillation, AF)是临床上常见的心律失常,全球患病人数已超过 3 300 万,该病可显著增加脑卒中、外周栓塞的发生风险及患者的死亡风险^[1]。目前,射频消融术(radiofrequency ablation, RFA)是治疗 AF 的有效手段之一,能够减少 AF 发作,但术后复发仍是影响临床疗效的主要问题,复发率高达 33.0%~60.7%^[2]。因此,寻找能够预测 AF 患者 RFA 后复发的生物标志物,对于改善患者预后具有重要意义。核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor E2-related factor 2, Nrf2)作为机体氧化还原状态的关键调控因子,通过与抗氧化反应元件结合,上调多种保护性抗氧化基因的表达。研究表明,Nrf2 过表达不仅可减轻心肌纤维化,还能缓解心肌氧化损伤,参与 AF 等多种心脏疾病的病理过程^[3-4]。单核细胞趋化蛋白诱导蛋白 1(monocyte chemoattractant protein-induced protein 1, MCP1)是一种具有核糖核酸酶活性的蛋白,广泛表达于心肌细胞、血管内皮细胞及血管平滑肌细胞中,已有研究证实其在加重心脏重构方面发挥重要作用,并参与多种心血管疾病的发生发展^[5-6]。溴结构域蛋白 4(bromine domain protein 4, BRD4)在心血管疾病中的作用亦受到关注,其在心肌细胞中高表达,并通过调控心肌纤维化、炎症反应及氧化应激等过程参与心血管疾病的发病机制^[7]。然而,目前关于血清 Nrf2、MCP1、BRD4 在 AF 患者中的表达水平及其与 RFA 后复发关系的研究仍较少。因此,本研究旨在探讨 AF 患者血清 Nrf2、MCP1、BRD4 水平及其与 RFA 后复

发的相关性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2023 年 7 月—2024 年 7 月北大荒集团总医院心血管二科收治的 AF 患者 136 例为 AF 组,男 83 例,女 53 例,年龄 45~75(60.21±7.02)岁, BMI(23.43±2.82) kg/m²。另选取同期医院健康体检者 136 例为 NC 组(NC 组体检者无心脏疾病史,心电图及心脏超声检查正常,无基础疾病,肝肾功能及血脂血糖等实验室指标均处于正常范围),男 81 例,女 55 例,年龄 42~73(59.56±6.95)岁, BMI(23.18±2.77) kg/m²。2 组性别、年龄、BMI 比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究已获得医院伦理委员会批准(KY202302-036),受试者和/或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准:①符合 AF 相关诊断标准^[8];②符合 RFA 治疗指征,且自愿接受 RFA 治疗;③首次接受 RFA 治疗。(2) 排除标准:①有心脏手术史;②瓣膜性 AF 患者;③心力衰竭、冠心病等其他心脏疾病;④患有免疫功能相关障碍疾病。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 临床资料收集:收集人口学特征(性别、年龄、BMI)、生活习惯(吸烟史、饮酒史)、基础疾病史(高血压、糖尿病)、心脏超声指标[左心室射血分数(LVEF)、左心房内径(LAD)、左心室舒张末期内径(LVEDD)采用飞利浦 EPIQ7C 彩色多普勒超声诊断仪检测]、心率、实验室指标(TC、TG、LDL-C、HDL-C、FPG)等。

1.3.2 血清 Nrf2、MCPIP1、BRD4 水平检测: 于患者入院次日及体检者体检当天, 采集空腹肘静脉血 5 ml, 低速离心后留取血清于 -80℃ 保存备用。使用 ELISA 法检测血清 Nrf2(上海恒雅生物公司, 货号 XY2183A)、MCPIP1(科邦兴业公司, 货号 JL48030)、BRD4(武汉博欧特生物公司, 货号 orb779256) 水平, 严格按照试剂盒说明书进行操作, 包括样本稀释、加样、孵育、洗涤、显色、终止等步骤, 最后通过酶标仪(美国赛默飞科技公司, 型号: Thermo Multiskan MK3) 读取 450 nm 波长处的吸光度, 根据标准曲线计算各指标的浓度值。

1.3.3 术后随访: 对 RFA 治疗后的 AF 患者开展为期 12 个月的随访, 每 2 个月门诊复查 1 次, 同步完成常规心电图与 24 h 动态心电图检查, 将术后 3 个月空白期后, 出现持续时间 ≥ 30 s 的快速房性心律失常定义为 AF 复发, 并根据术后复发情况分为复发亚组 (n = 52) 与非复发亚组 (n = 84)。

1.4 统计学方法 采用 SPSS (26.0 版) 统计软件对数据分析。计数资料以频数或构成比 (%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 2 组间比较采用独立样本 *t* 检验; 多因素 Logistic 回归模型筛选影响 AF 患者 RFA 后复发的相关因素; 基于受试者工作特征 (ROC) 曲线探究血清 Nrf2、MCPIP1、BRD4 水平对 AF 患者 RFA 后复发的预测价值; 决策曲线分析 (DCA) 评估联合预测模型的临床实用价值。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血清 Nrf2、MCPIP1、BRD4 水平比较 与 NC 组比较, AF 组患者血清 Nrf2 水平降低, 血清 MCPIP1、BRD4 水平升高 (P 均 < 0.01), 见表 1。

表 1 AF 组与 NC 组血清 Nrf2、MCPIP1、BRD4 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g/L}$)

Tab.1 Comparison of serum Nrf2, MCPIP1 and BRD4 levels between AF group and NC group

组别	例数	Nrf2	MCPIP1	BRD4
NC 组	136	1.93±0.48	2.95±0.62	1.84±0.38
AF 组	136	1.50±0.40	4.07±0.80	2.73±0.71
<i>t</i> 值		8.026	12.905	12.889
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 2 亚组 AF 患者临床资料比较 与非复发亚组比较, 复发亚组心率快、LAD 大 (P < 0.01); 2 组其他临床资料比较, 差异均无统计学意义 (P > 0.05), 见表 2。

2.3 2 亚组 AF 患者血清 Nrf2、MCPIP1、BRD4 水平比较 复发亚组血清 Nrf2 水平低于非复发亚组, 血清 MCPIP1、BRD4 水平高于非复发亚组 (P < 0.01), 见表 3。

表 2 非复发亚组与复发亚组 AF 患者临床资料比较

Tab.2 Comparison of clinical data between recurrence subgroup and non-recurrence subgroup

项目	非复发亚组 (n = 84)	复发亚组 (n = 52)	<i>t</i> / χ^2 值	<i>P</i> 值
性别 [例 (%)]			0.071	0.790
男	52 (61.90)	31 (59.62)		
女	32 (38.10)	21 (40.38)		
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	59.67±6.88	61.08±7.25	1.138	0.257
BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m^2)	23.27±2.75	23.68±2.94	0.823	0.412
吸烟史 [例 (%)]	26 (33.33)	14 (26.92)	0.251	0.616
饮酒史 [例 (%)]	32 (38.10)	18 (34.62)	0.167	0.683
高血压 [例 (%)]	25 (30.49)	17 (32.69)	0.129	0.719
糖尿病 [例 (%)]	22 (26.19)	15 (28.85)	0.114	0.735
心率 ($\bar{x} \pm s$, 次/min)	93.52±10.18	105.62±12.89	6.075	<0.001
LVEF ($\bar{x} \pm s$, %)	60.29±7.36	59.37±7.24	0.713	0.477
LAD ($\bar{x} \pm s$, mm)	36.46±5.98	41.73±6.14	4.944	<0.001
LVEDD ($\bar{x} \pm s$, mm)	47.08±5.43	47.21±5.49	0.135	0.893
TC ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	4.87±0.66	5.07±0.72	1.658	0.100
TG ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.39±0.19	1.45±0.24	1.616	0.108
LDL-C ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	2.34±0.35	2.43±0.38	1.410	0.161
HDL-C ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.19±0.25	1.11±0.22	1.897	0.060
FPG ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	5.77±0.76	5.98±0.82	1.519	0.131

表 3 非复发亚组与复发亚组 AF 患者血清 Nrf2、MCPIP1、BRD4 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g/L}$)

Tab.3 Comparison of serum Nrf2, MCPIP1 and BRD4 levels between recurrence subgroup and non-recurrence subgroup

组别	例数	Nrf2	MCPIP1	BRD4
非复发亚组	84	1.68±0.46	3.61±0.72	2.37±0.63
复发亚组	52	1.21±0.29	4.82±0.92	3.32±0.84
<i>t</i> 值		6.596	8.550	7.507
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.4 多因素 Logistic 回归分析 AF 患者 RFA 后复发的影响因素 以 AF 患者 RFA 后复发为因变量 (赋值: 是“1”; 否为“0”), 以上述结果中 P < 0.05 项目 [LAD、心率、Nrf2、MCPIP1、BRD4 (连续变量, 原值代入)] 为自变量, 进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示: LAD 大、心率快、MCPIP1 高、BRD4 高是 AF 患者 RFA 后复发的危险因素, Nrf2 高是保护因素 (P < 0.01), 见表 4。

2.5 血清 Nrf2、MCPIP1、BRD4 水平预测 AF 患者 RFA 后复发的价值 绘制血清 Nrf2、MCPIP1、BRD4 水平预测 AF 患者 RFA 后复发的 ROC 曲线, 并计算曲线下面积 (AUC), 结果显示: 血清 Nrf2、MCPIP1、BRD4 水平及三者联合预测 AF 患者 RFA 后复发的 AUC 分别为 0.813、0.820、0.819、0.921, 且三者联合预测的 AUC 显著高于其各自单独预测 (Z/P = 2.560/0.010、2.300/0.021、2.323/0.020), 见图 1、表 5。

表 4 多因素 Logistic 回归分析 AF 患者 RFA 后复发的影响因素

Tab.4 Multivariate Logistic regression analysis of factors affecting recurrence of AF patients after RFA

自变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
常量	-20.241	4.452	20.671	<0.001	<0.001	-
心率快	0.079	0.029	7.598	0.006	1.083	1.023~1.145
LAD 大	0.153	0.051	9.021	0.003	1.165	1.055~1.287
Nrf2 高	-3.314	0.984	11.331	0.001	0.036	0.005~0.250
MCPIP1 高	1.557	0.505	9.518	0.002	4.746	1.765~12.763
BRD4 高	1.478	0.489	9.518	0.003	4.385	1.681~11.439

表 5 血清 Nrf2、MCPIP1、BRD4 水平预测 AF 患者 RFA 后复发的价值

Tab.5 The value of serum Nrf2 , MCPIP1 and BRD4 levels in predicting the recurrence of AF patients after RFA

指 标	截断值 ($\mu\text{g/L}$)	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
Nrf2	1.53	0.813	0.741~0.884	0.865	0.690	0.556
MCPIP1	3.89	0.820	0.745~0.894	0.827	0.702	0.529
BRD4	2.91	0.819	0.744~0.893	0.711	0.857	0.569
三者联合		0.921	0.877~0.964	0.904	0.774	0.678

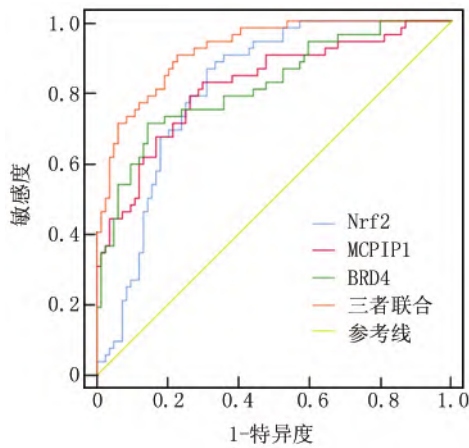


图 1 血清 Nrf2、MCPIP1、BRD4 水平预测 AF 患者 RFA 后复发的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of serum Nrf2 , MCPIP1 and BRD4 levels in predicting recurrence of AF patients after RFA

2.6 血清 Nrf2、MCPIP1、BRD4 水平联合模型预测 AF 患者 RFA 后复发的临床适用性分析 在高风险阈值 0.07~0.84 范围内,血清 Nrf2、MCPIP1、BRD4 水平联合模型预测 AF 患者 RFA 后复发的净获益率高于单独预测,见图 2。

3 讨论

AF 的核心病理特征是心房电活动出现紊乱,最终导致正常窦性心律被抑制。作为诱发血栓栓塞性脑卒

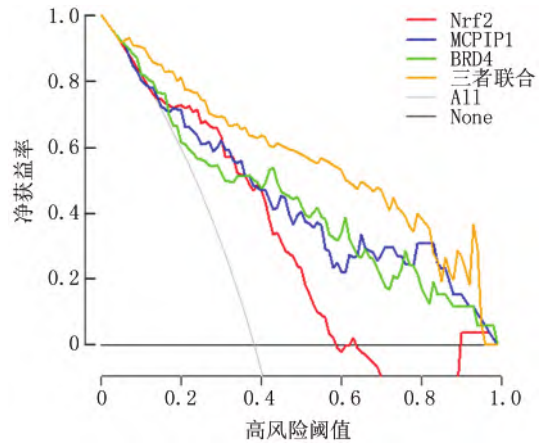


图 2 AF 患者 RFA 后复发单独指标及联合预测模型的 DCA 曲线

Fig.2 DCA curve of single indicator and combined prediction models for recurrence of AF patients after RFA

中、心力衰竭及死亡的主要危险因素,AF 对人体健康构成严重威胁^[9]。心房纤维化是 AF 发生与发展的关键病理基础,且与患者 RFA 后复发风险紧密相关。与此同时,炎症反应与氧化应激作为 AF 的中枢介质,一定程度上会影响心房纤维化,加重心脏重塑,进一步加速 AF 的病理进展^[10]。尽管 RFA 是能够控制 AF 发作以及减少 AF 负荷的有效治疗方法,但术后复发率高仍给患者预后带来不良影响^[11]。因此,找寻与 AF 患者 RFA 后复发相关的特异性标志物,具有重要临床意义。

Nrf2 作为氧化还原稳态调控网络中的关键因子,其核心功能在于调控下游氧化还原信号通路的活化状态,有效清除过量活性氧,保护心肌细胞免受氧化应激损伤。在心脏疾病中,Nrf2 的保护作用已得到广泛证实,既往研究发现,抑制 Nrf2 表达会削弱细胞的抗氧化应激能力,打破心肌组织氧化-抗氧化平衡,进而促进心房重构,增加 AF 的发生风险^[12]。还有研究表明,Nrf2 可参与其下游抗氧化与抗纤维化通路的激活过程,从而发挥对心脏的保护作用^[13]。本研究结果显示,AF 患者血清 Nrf2 水平下降,提示 Nrf2 可能参与 AF 病理过程,同时术后复发患者血清 Nrf2 水平也呈下降趋势,与王敏燕等^[14]在心肌梗死患者中的研究结果一致,提示 Nrf2 影响 AF 患者术后复发过程。推测可能 Nrf2 低表达削弱抗氧化应激能力,加剧心房肌细胞的氧化损伤,同时抑制抗纤维化信号,加速心房纤维化进程,导致 AF 的发生,增加术后复发概率^[12-13]。

MCPIP1 作为具有核糖核酸酶活性的多功能蛋白,主要通过调控 mRNA 的降解过程参与细胞内基因

表达的转录后调控,在脂肪生成、血管生成、细胞分化、癌症发生、炎症反应等过程中发挥重要调控作用^[15]。研究证明,MCPIP1 功能已延伸至心血管疾病领域,与多种心脏疾病的进展密切相关^[6]。既往研究报道,在大鼠 AF 模型中,MCPIP1 可通过其核糖酶活性,加重心房纤维化程度,促进心房重构。本研究中,AF 患者血清 MCPIP1 水平升高,表明 MCPIP1 高水平可能影响 AF 的发生。术后复发患者血清 MCPIP1 水平高于未复发患者,提示 MCPIP1 高水平与 AF 患者术后复发存在密切关联。推测可能 MCPIP1 通过核糖酶活性靶向调控 miR-26a-5p/FRAT/Wnt 信号轴,促进成纤维细胞增殖与胶原合成,加剧心房重构,从而增加 AF 的易感性与术后复发风险^[5]。

BRD4 不仅是含双重溴结构域的染色质衔接蛋白,同样也是一种可调控病理性心脏重构的蛋白,在心脏相关疾病中发挥重要作用^[16]。研究显示,在心力衰竭患者中,BRD4 表达上调,且与免疫细胞有很强的关联,能够作为诊断心力衰竭发生的标志物^[17]。在本研究中,AF 患者血清 BRD4 水平上调,提示 BRD4 可能参与 AF 的发生过程。王龙等^[18]报道,AF 患者血清 BRD4 mRNA 水平升高与病情严重程度及术后复发紧密相关,与本研究结果一致。此外,本研究同样发现术后复发患者血清 BRD4 水平高于未复发患者,提示 BRD4 高水平可能影响 AF 患者术后复发。从分子机制分析,BRD4 高水平可能通过双重途径促进 AF 复发:一方面,其在心肌成纤维细胞中的持续激活能增强 MEOX1 等纤维化相关基因表达,加速心房胶原沉积;另一方面,BRD4 可能驱动巨噬细胞中 IL-1 β 促炎因子释放,放大局部炎症反应,进一步加重心肌损伤与重构^[17]。郭昱瑄等^[19]在心肌梗死研究中发现,BRD4 抑制剂可通过抑制心脏纤维化减轻术后心脏损伤,这为后续开发以 BRD4 为靶点的干预策略提供了思路。

本研究多因素 Logistic 回归分析结果显示,LAD、心率、血清 Nrf2、MCPIP1、BRD4 水平均是 AF 患者 RFA 后复发的影响因素,进一步显示上述指标对 AF 患者术后复发影响的重要性,其中,LAD 增大与心率加快作为传统临床风险指标,反映了心房结构与功能的损伤程度,Nrf2、MCPIP1、BRD4 的异常表达则从分子层面揭示了复发的核心机制,三者共同参与氧化应激、炎症反应与心房纤维化的调控网络。进一步行 ROC 曲线分析显示,血清 Nrf2、MCPIP1、BRD4 水平预测 AF 患者 RFA 后复发的 AUC 分别为 0.813、0.820、0.819,提示各指标具有一定的临床预测价值,而三者联合预测的 AUC 提升至 0.921,敏感度提升至 0.904,

高于单独预测,提示血清 Nrf2、MCPIP1、BRD4 水平联合检测显著提升了 AF 患者 RFA 后复发的预测准确性。同时,DCA 结果分析证实了血清 Nrf2、MCPIP1、BRD4 水平联合模型对 AF 患者 RFA 后复发的可行性与临床适用性。故在临床上,需要重视血清 Nrf2、MCPIP1、BRD4 水平检测结果,结合检测结果及其最佳截断值评估患者术后复发风险,提前针对性干预,降低术后复发风险。

4 结论

综上所述,AF 患者血清 Nrf2 水平降低,MCPIP1、BRD4 水平升高,与患者 RFA 后复发紧密相关,三者联合检测对 AF 患者 RFA 后复发有较高的预测价值和临床应用价值,提示临床可通过检测上述指标精准识别术后高复发风险患者,为临床制定个性化干预方案提供可靠参考。然而本研究仍存在一定的局限性,一方面样本量相对有限,且为单中心研究,数据可能存在偏倚,影响结论的外推性,后续需扩大样本量开展多中心研究验证本研究结论;另一方面,本研究仅探究了血清 Nrf2、MCPIP1、BRD4 对 AF 患者 RFA 后复发的预测效能,未深入探讨三者之间的相互调控关系,其协同作用机制仍需体外细胞实验与动物实验进一步阐明。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

张佰爽:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;谭春森:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;高一飞:实施研究过程,资料搜集整理,进行统计学分析;李彩莹:课题设计,参与论文撰写及修改

参考文献

- [1] Sadat B, Al Taii H, Sabayon M, et al. Atrial fibrillation complicating acute myocardial infarction: Prevalence, impact, and management considerations [J]. *Curr Cardiol Rep*, 2024, 26(5): 313-323. DOI: 10.1007/s11886-024-02040-7.
- [2] 王岳胜,刘晓晨,刘恩香,等.持续性心房颤动患者血清 miR-133a-3p 和 miR-324-3p 表达与射频消融术后房颤复发的关系 [J]. *现代检验医学杂志*, 2024, 39(6): 108-112. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7414.2024.06.021.
- [3] Gutiérrez-Cuevas J, Galicia-Moreno M, Monroy-Ramírez HC, et al. The role of NRF2 in obesity-associated cardiovascular risk factors [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(2): 235-262. DOI: 10.3390/antiox11020235.
- [4] Wu L, Li Z, Xu L, et al. Nrf2 ameliorates atrial fibrosis during antithrombotic therapy for atrial fibrillation by modulating CYP2C9 activity [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2024, 84(4): 440-450. DOI: 10.1097/FJC.0000000000001411.
- [5] Li K, Sun H, Bo Y, et al. MCPIP1 promotes atrial remodeling by exacerbating miR-26a-5p/FRAT/Wnt axis-mediated atrial fibrosis in a rat model susceptible to atrial fibrillation [J]. *FASEB J*, 2024, 38(18): 70068-70081. DOI: 10.1096/fj.202400489R.

- [6] Yan B, Guo Y, Gui Y, et al. Multifunctional RNase MCP1P1 and its role in cardiovascular diseases [J]. *Curr Med Chem*, 2021, 28 (17): 3385-3405. DOI: 10.2174/0929867328666210331154135.
- [7] 何磊,董泉彬,李菊香. 含溴结构域蛋白 4 在心血管疾病发病机制中的研究进展 [J]. *中国病理生理杂志*, 2024, 40(6): 1141-1146. DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2024.06.022.
- [8] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 心房颤动基层诊疗指南(实践版·2019) [J]. *中华全科医师杂志*, 2020, 19(6): 474-481. DOI: 10.3760/cma.j.cn114798-20200423-00419.
- [9] Saleh K, Haldar S. Atrial fibrillation: A contemporary update [J]. *Clin Med (Lond)*, 2023, 23(5): 437-441. DOI: 10.7861/clinmed.2023-0465.
- [10] 韩莹, 张娟. 心房纤维化在房颤复发中的研究新进展 [J]. *临床医学进展*, 2024, 14(4): 835-840. DOI: 10.12677/ACM.2024.144118.
- [11] 杨艳, 刘虹, 李双菲, 等. 心房颤动患者血清金属蛋白酶抑制剂 4 和微小核糖核酸-29b 表达与心房纤维化和射频消融后复发的关系 [J]. *中国心血管病研究*, 2024, 22(12): 1090-1095. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5301.2024.12.008.
- [12] Jiang XX, Zhang R, Wang HS. Neferine mitigates angiotensin II-induced atrial fibrillation and fibrosis via upregulation of Nrf2/HO-1 and inhibition of TGF- β /p-Smad2/3 pathways [J]. *Aging (Albany NY)*, 2024, 16(10): 8630-8644. DOI: 10.18632/aging.204670.
- [13] Yin P, Wu Y, Long X, et al. HACE1 expression in heart failure patients might promote mitochondrial oxidative stress and ferroptosis by targeting NRF2 [J]. *Aging (Albany NY)*, 2023, 15(23): 13888-13900. DOI: 10.18632/aging.204448.
- [14] 王敏燕, 季俭, 郝晓娇. 血清 NRF2 和 FGF21 水平与 ST 段抬高型心肌梗死患者 PCI 术后恶性心律失常的相关性 [J]. *医学研究生学报*, 2023(7): 755-759. DOI: 10.16571/j.cnki.1008-8199.2023.07.013.
- [15] Musson R, Szukala W, Jura J. MCP1P1 RNase and its multifaceted role [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(19): 7183-7196. DOI: 10.3390/ijms21197183.
- [16] Kim SY, Zhang X, Schiattarella GG, et al. Epigenetic reader BRD4 (bromodomain-containing protein 4) governs nucleus-encoded mitochondrial transcriptome to regulate cardiac function [J]. *Circulation*, 2020, 142(24): 2356-2370. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048646.
- [17] Li K, Han L, Wang X, et al. BRD4 as the key lactylation related gene in heart failure identified through bioinformatics analysis [J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 11107-11116. DOI: 10.1038/s41598-025-59245-8.
- [18] 王龙, 钟莉莉, 周海燕, 等. 房颤患者血清溴结构域蛋白 4 的表达及临床意义 [J]. *贵州医科大学学报*, 2024, 49(3): 423-429. DOI: 10.19367/j.cnki.2096-8388.2024.03.022.
- [19] 郭昱瑄, 乔博康, 王媛, 等. 表观转录元件溴结构域蛋白 4 抑制剂减轻心肌梗死后心脏损伤 [J]. *心肺血管病杂志*, 2024, 43(3): 306-311. DOI: 10.3969/j.issn.1007-5062.2024.03.012.

(收稿日期: 2025-12-18)

(上接 529 页)

- [13] Suzuki S, Toyoma S, Abe T, et al. ¹⁸F-FDG-PET/CT can be used to predict distant metastasis in hypopharyngeal squamous cell carcinoma [J]. *J Otolaryngol Head Neck Surg*, 2022, 51(1): 13. DOI: 10.1186/s40463-022-00568-8.
- [14] 夏前之, 咸娴, 何超, 等. ¹⁸F-FDG PET/CT 代谢参数在单发骨转移非小细胞肺癌患者中的预后价值 [J]. *标记免疫分析与临床*, 2025, 32(3): 532-536. DOI: 10.11748/bjmy.issn.1006-1703.2025.03.017.
- [15] 张金磊, 李枫, 武红, 等. miRNA-29b 及膜联蛋白 A2 在子宫内膜癌中的表达及临床意义 [J]. *福建医科大学学报*, 2024, 58(4): 234-240. DOI: 1672-4194(2024)04-0234-07.
- [16] Cheng L, Tong Q. Interaction of FLNA and ANXA2 promotes gefitinib resistance by activating the Wnt pathway in non-small-cell lung cancer [J]. *Mol Cell Biochem*, 2021, 476(10): 3563-3575. DOI: 10.1007/s11010-021-04179-1.
- [17] 李璐璐, 贾红燕, 董亮, 等. 血清 ANXA2, ANXA6, ANXA7 与乳腺癌患者聚乙二醇多柔比星脂质体相关新辅助化疗方案治疗疗效的关系研究 [J]. *现代生物医学进展*, 2024, 24(10): 1996-2000. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.10.040.
- [18] 马凯明, 陈素华, 陈新, 等. 膜联蛋白 A2 与胶质母细胞瘤患者预后的相关性研究 [J]. *中国微创外科杂志*, 2023, 23(3): 186-191. DOI: 10.3760/cma.j.cn112050-20231107-00156.
- [19] 赵景宏, 乔彦, 张荣驿, 等. 重症心力衰竭患者血清 CXCL16, sST2 水平变化及其与预后的关系 [J]. *中国医药导报*, 2023, 20(2): 56-59. DOI: 10.20047/j.issn1673-7210.2023.02.12.
- [20] Palakurthi B, Fross SR, Guldner IH, et al. Targeting CXCL16 and STAT1 augments immune checkpoint blockade therapy in triple-negative breast cancer [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 2109. DOI: 10.1038/s41467-023-37727-y.
- [21] 邢力刚, 马晓林. 2021 版《中华医学会肿瘤学分会肺癌临床诊疗指南》非小细胞肺癌诊疗更新专家解读 [J]. *疑难病杂志*, 2022, 21(6): 557-560. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.06.001.
- [22] 毛维, 王丹萍, 张消. 化療通络方联合多西他赛加顺铂化疗方案治疗非小细胞肺癌的临床研究 [J]. *河北中医*, 2024, 46(1): 37-40. DOI: 10.3969/j.issn.1002-2619.2024.01.009.
- [23] 高红果, 魏娜, 朱红梅. 白蛋白紫杉醇联合顺铂对非小细胞肺癌患者 T 细胞亚群及血清肿瘤标志物水平的影响 [J]. *中国临床实用医学*, 2023, 14(5): 22-27. DOI: 10.3760/cma.j.cn115570-20230828-01286.
- [24] 梁艳, 张学良, 白晓蓉, 等. 血清 MCP-1, CXCL16 与乳腺癌新辅助化疗效果和预后关系研究 [J]. *陕西医学杂志*, 2025, 54(5): 645-648. DOI: 10.3969/j.issn.1000-7377.2025.05.014.

(收稿日期: 2025-12-16)