

复方七芎降压片通过miR-214治疗高血压大鼠左心室肥厚实验研究

康永清, 吴双华, 易添, 罗勇, 唐新桥, 王欣宇, 王婷

株洲市中心医院, 湖南 株洲 412007

[摘要] 目的: 从 miR-214 角度探讨复方七芎降压片对高血压大鼠血压以及左心室肥厚的影响。方法: 采用无创大鼠尾动脉血压测定系统实时监测大鼠血压变化; 采用超声心动仪测定大鼠心脏结构; 观察大鼠心脏大体形态及心指数、左心室质量指数; 采用苏木精-伊红染色法 (HE) 染色检测大鼠心肌组织病理情况; 采用放射免疫法及酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测大鼠心室肥厚血清学指标及心肌和血浆血管紧张素 II (Ang II) 表达变化; 采用 RT-PCR 检测复方七芎降压片干预后肥大心肌细胞 miR-214 的变化情况。结果: 血压结果显示复方七芎降压片能改善高血压大鼠血压; 超声心动结果显示复方七芎降压片能改善高血压大鼠心脏功能; 病理学结果显示复方七芎降压片能改善高血压大鼠心室肥厚情况; 放射免疫法及 ELISA 结果显示复方七芎降压片能够降低大鼠血清型前胶原 (PCⅢ)、层粘连蛋白 (LN)、透明质酸 (HA) 及心肌和血浆 Ang II 表达, RT-PCR 结果显示复方七芎降压片抑制肥大心肌细胞 miR-214 表达, 以上结果差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论: 复方七芎降压片可能通过抑制 miR-214 表达改善高血压大鼠的血压及心室肥厚水平。

[关键词] 高血压; 左心室肥厚; miR-214; 复方七芎降压片

[中图分类号] R285.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2023) 05-0007-06

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2023.05.002

Experimental Study on the Treatment of Left Ventricular Hypertrophy in Hypertensive Rats with Compound Qishao Jiangya Tablets via miR-214

KANG Yongqing, WU Shuanghua, YI Tian, LUO Yong,
TANG Xinqiao, WANG Xinyu, WANG Ting

Abstract: **Objective:** To investigate the effects of Compound Qishao Jiangya Tablets on blood pressure and left ventricular hypertrophy in hypertensive rats via miR-214. **Methods:** The blood pressure changes of rats were monitored in real time by using a non-invasive tail artery blood pressure measurement system. The structure of rat heart was measured by echocardiography. Cardiac gross morphology, cardiac index and left ventricular mass index were observed. Hematoxylin eosin staining (HE) was used to detect the pathological changes of myocardium in rats. Radioimmunoassay and enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) were used to detect the serum indexes of ventricular hypertrophy and the expression of angiotensin II (Ang II) in myocardium and plasma of rats. RT-PCR was used to detect the changes of miR-214 in hypertrophic cardiomyocytes after the intervention of Compound Qishao Jiangya Tablets. **Results:** The results of blood pressure showed that Compound Qishao Jiangya Tablets could improve the blood pressure of hypertensive rats. The results of echocardiography showed that Compound Qishao Jiangya Tablets could improve the cardiac function of hypertensive rats. The pathological results showed that Compound Qishao Jiangya Tablets could improve the ventricular hypertrophy in hypertensive rats. The results of

[收稿日期] 2022-08-12

[修回日期] 2022-12-30

[基金项目] 湖南省自然科学基金项目 (2018JJ4096, 2019JJ60082); 湖南省中医药科研计划项目 (2021130); 株洲市卫生人才 135 工程科研项目

[作者简介] 康永清 (1976-), 女, 主治医师, E-mail: 810420956@qq.com。

[通信作者] 王婷 (1983-), 女, 副主任医师, E-mail: 3386114@qq.com。

radioimmunoassay and ELISA showed that Compound Qishao Jiangya Tablets could reduce the expression of serum type procollagen (PC III), laminin (LN), hyaluronic acid (HA) and Ang II in myocardium and plasma of rats. The RT-PCR results showed that Compound Qishao Jiangya Tablets inhibited the expression of miR-214 in hypertrophic cardiomyocytes, and the difference of the above results was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion:** Compound Qishao Jiangya Tablets may improve blood pressure and ventricular hypertrophy in hypertensive rats by inhibiting the expression of miR-214.

Keywords: Hypertension; Left ventricular hypertrophy; miR-214; Compound Qishao Jiangya Tablets

原发性高血压是一种发病机制尚未明了,以体循环动脉压升高为主要表现,并且同时伴有心、脑、肾等器官功能性或器质性改变的疾病。随着人口老龄化和肥胖症的增加,高血压病的患病率也在不断增加。左心室肥厚(LVH)是高血压研究中新提出的,也是最引人瞩目的热点问题之一。LVH具有相当高的发病率,研究表明血压超过160/95 mm Hg(1 mm Hg $\approx$ 0.133 kPa)的患者中LVH的发病率比血压正常者高出10倍^[1-2],坐位舒张压100~115 mm Hg之间的高血压患者中有62%患有LVH。越来越多的证据表明,LVH不仅是高血压病的并发症,而且是独立于血压病之外的一种危险因素^[3-5]。高血压病患者中约有三分之一会出现LVH,部分患者LVH甚至先于高血压病出现,已经严重影响高血压病患者的生活质量与生存时间。因此如何逆转高血压LVH成为临床迫切需要解决的重要课题。

微小核糖核酸(miRNA)是一类高度保守的非编码小分子RNA,由约22个核苷酸构成,通过对mRNA进行切割或抑制翻译,促进mRNA降解或抑制其转录发挥蛋白水平的调节功能,从而参与许多重要的生物进程。研究表明miRNA在高血压病的发生发展中起到重要的作用^[6],可作为高血压病的潜在生物标志物。通过高通量的miRNA芯片技术,鉴定了几十种在正常心脏和肥大心脏中差异表达的miRNA^[7-9],其发现miR-214在肥厚性心肌病和终末期心力衰竭中表达上调,心肌细胞miR-214过表达后可导致细胞肥大性生长。已有研究通过功能试验明确证实了miRNA参与心肌肥厚的调控通路,但其在心肌肥厚中的调控机制尚不清楚^[10]。

中医药在防治高血压LVH方面取得了一定的成就,已成为国内外寻找防治高血压LVH药物的热

点。复方七芎降压片是根据高血压病肝肾阴虚、瘀血阻络的病理特点,经过多年的临床实践研制的有效验方,临床应用十余年,卓有疗效。既往研究表明,复方七芎降压片有改善血液高凝状态,达到治疗高血压病血栓前状态的作用^[11]。中药对高血压病造成的靶器官损害的保护作用也成为近年来研究的热点,突出表现为逆转LVH,保护肾功能,抑制血管平滑肌细胞增生及其凋亡,从而延缓血管重塑。

本研究在前期基础上,以miRNA为切入点,探讨复方七芎降压片对自发性高血压大鼠(SHR)血压和LVH水平的影响,为开发具有中国特色的新型药物提供新思路 and 实验依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物 选用健康清洁级12周龄LVH SHR雄性大鼠45只,以及健康清洁级12周龄血压正常Wistar-Kyoto大鼠(WKY)15只,雄性,均由北京维通利华实验动物技术有限公司提供,并于军事医学科学院实验动物中心饲养[动物合格许可证编号:SCXK(京)2012-0001],每笼15只,适应性喂养1周,给予规律光照(昼夜各12 h),自由饮食饮水,环境温度(20 $\pm$ 2) $^{\circ}$ C,相对湿度45%~70%。

1.2 细胞株 人肥大心肌细胞株HMC-1和人正常心肌细胞株HMC(上海酶研生物科技有限公司)。

1.3 药物与试剂 复方七芎降压片[由三七、白芍、桑寄生、丹参、天麻、杜仲、地龙、罗布麻、葛根、炒香附、甘草等药物组成,1 g折合生药4.26 g,湖南中医药大学第一附属医院药剂科制备(压片前状态),批号:040519];Valsartan(缬沙坦片,规格:80 mg/片,北京诺华制药公司);其余试剂均为国产分析纯。

1.4 主要仪器 LS3810液体闪烁仪(Beckman公司,

美国);天平(MettlerToledo,瑞士);pH计(Mettler Toledo,瑞士);倒置显微镜(Axiovert100,Zeiss公司,德国);BP-6动物无创血压测试系统(成都泰盟科技有限公司,中国);BL-820通用8道生物机能系统(成都泰盟科技有限公司,中国);ALc-nibp无创尾动脉压测量分析系统(上海奥尔特有限责任公司,中国);台式高速冷冻离心机(德国HETTICH公司);Rotro-Gene Q实时定量PCR仪(QIANEN,德国)。

1.5 实验分组 动物部分:正常组(WKY大鼠)、模型组(SHR大鼠)、复方七芎降压片组(SHR大鼠110 g/(10 mL·kg·d)灌胃法给药,连续给药4周)、缬沙坦组(SHR大鼠3 mg/(10 mL·kg·d)的剂量灌胃,连续给药4周],每组动物均为15只。细胞部分:正常组(HMC细胞)、模型组(HMC-1细胞)、复方七芎降压片组(复方七芎降压片含药血清作用于HMC-1细胞)。

1.6 血压测量 采用无创大鼠尾动脉血压测定系统实时监测清醒动物血压变化,测量3次取其均值。记录大鼠清醒状态下的血压,各组动物给药前测量血压1次,给药后每隔1 h测血压1次,连续4 h,此后每周测血压1次。

1.7 心脏相关检测 ①超声心动图测定大鼠心脏结构。采用频率为15 MHz高频西门子超声仪(Contrast Pulse SequencingTM,Sequoia 512,德国)置于大鼠左侧胸前,2D超声示左室短轴切面,在乳头肌水平应用M模式超声记录左心室运动情况,左室收缩末内径(LVIDs)、左室舒张末内径(LVIDd)和左室收缩期后壁厚度(LVPWs),并按照如下公式计算:左室短轴缩短率(LVFS)=[(LVIDd-LVIDs)/LVIDd]×100%,射血分数(LVEF)=[(舒张末期容积-收缩末期容积)/舒张末期容积]×100%。②心脏大体形态及心指数、左心室质量指数测定。断头处死大鼠,迅速开胸取出心脏,用PBS缓冲液冲洗干净残余的血液,再用滤纸吸干净残余的液体,观察心脏大体形态,调整心脏位置,使心尖竖直向下,拍照并比较大鼠心脏的大体形态。然后用电子天平精确称量全心的质量(HW),然后将心脏放置于冰块上,仔细去除大血管及心包组织,沿室间隔去除心房和右心室,只保留左心室和室间隔,电子天平精确称量左心室质量(LVM)和体质量(BW),然后按照公式计算出心脏质量指数(HMI),HMI=全心质量/体质量(HW/BW),

左心室心肌质量指数(LVMI),LVMI=左心室重量/体质量(LVM/BW)。测量舒张末期室间隔厚度(IVSTd),舒张末期左室后壁厚度(LVPWTd),舒张末期左室内径(LVEDd),计算相对室壁厚度(RWT),RWT=(LVPWTd+IVSTd)/LVEDd。③心室肥厚血清学指标及心肌、血浆血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)检测。抽取大鼠静脉血,分离血清,置于-20℃低温冰箱。采用放射免疫法测定(试剂盒由上海海军医学研究所生物技术中心提供)血清型前胶原(PCⅢ)、层粘连蛋白(LN)、透明质酸(HA)等指标。AngⅡ采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测,具体操作步骤参照说明书。

1.8 实时荧光定量PCR(RT-PCR)检测 miRNA采用Trizol法提取各组细胞的总RNA;上机95℃,3 min;95℃,12 s;62℃,35 s,共35个循环。见表1。

表1 引物序列

基因	方向	序列(5'-3')	长度(bp)
miR-214	正向	TCTACCTGTCCCAGTTCAA	276
	反向	CATACCGAGTCCGATTGTA	
β-actin	正向	AAAGAAAGGGTGTAAAACGCA	488
	反向	TCAGGTCATCACTATCGGCAAT	

1.9 统计学方法 采用SPSS17.0统计软件进行分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,先进行正态性检验和方差齐性检验,取 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。方差齐者,完全随机设计的两均数比较采用 t 检验,多组间均数的比较采用单因素方差分析(ANOVA)检验,不同组比较采用Dunnet- t 法。方差不齐时,采用Mann-Whitney U 秩和检验。

2 结果

2.1 各组大鼠给药前后血压比较 见表2。模型组、复方七芎降压片组、缬沙坦组大鼠给药前血压比较,差异无统计学意义($P>0.05$),但都明显高于正常组大鼠,差异有统计学意义($P<0.05$)。给药后复方七芎降压片、缬沙坦治疗组大鼠血压较治疗前均有下降,与模型组大鼠相比较,差异有统计学意义($P<0.05$),给药2周后复方七芎降压片组和缬沙坦组比较,差异无统计学意义($P>0.05$),而给药4周后2组大鼠血压比较,差异有统计学意义($P<0.05$),且给药4周后复方七芎降压片组、缬沙坦组

大鼠血压分别与治疗前比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表2 各组大鼠给药前后血压比较($\bar{x}\pm s$) mm Hg

组别	鼠数	收缩压		
		给药前	给药2周	给药4周
正常组	15	122±10	119±11	118±10
模型组	15	202±12 ^①	205±10 ^①	209±9 ^①
复方七芎降压片组	15	202±10 ^①	182±9 ^{①②③}	156±8 ^{①②③④}
缬沙坦组	15	200±8 ^①	176±7 ^{①②③}	161±8 ^{①②③}

注:①与正常组比较, $P<0.05$; ②与模型组同时时间比较, $P<0.05$; ③与本组给药前比较, $P<0.05$; ④与缬沙坦组同时时间比较, $P<0.05$

2.2 各组心脏功能比较 见表3。复方七芎降压片组、缬沙坦组治疗后与模型组比较, LVEF 和 LVFS 均有减少, 差异有统计学意义($P<0.05$)。缬沙坦组 LVPWTd 与模型组比较, 差异有统计学意义($P<0.05$)。

表3 各组心脏功能比较($\bar{x}\pm s$)

组别	鼠数	LVEF(%)	LVFS(%)	LVPWTd(mm)
模型组	15	89.79±3.40	55.07±4.18	24.67±3.48
复方七芎降压片组	15	85.73±5.42 ^①	49.87±6.20 ^①	23.93±3.35
缬沙坦组	15	84.40±5.60 ^①	48.40±7.44 ^①	22.47±2.17 ^①

注:①与模型组比较, $P<0.05$

2.3 各组 LVMI、RWT 比较 见表4。模型组大鼠 LVMI、RWT 均大于正常组大鼠, 差异有统计学意义($P<0.05$)。复方七芎降压片组、缬沙坦组大鼠 LVMI、RWT 均小于模型组大鼠, 差异有统计学意义($P<0.05$); 而复方七芎降压片组大鼠 LVMI、RWT 均大于缬沙坦组大鼠, 但差异无统计学意义($P>0.05$)。

表4 各组 LVMI、RWT 比较($\bar{x}\pm s$)

组别	鼠数	LVMI(mg/g)	RWT
正常组	15	2.70±0.21	0.44±0.06
模型组	15	4.55±0.20 ^①	0.70±0.13 ^①
复方七芎降压片组	15	3.98±0.18 ^②	0.51±0.08 ^②
缬沙坦组	15	3.85±0.16 ^②	0.47±0.09 ^②

注:①与正常组比较, $P<0.05$; ②与模型组比较, $P<0.05$

2.4 各组心室肥厚血清学指标比较 见表5。模型组大鼠 PCⅢ、LN 及 HA 均高于正常组大鼠, 差异有统计学意义($P<0.05$), 复方七芎降压片组和缬沙坦组大鼠的各项心室肥厚血清学指标均小于模型组大鼠, 差异均有统计学意义($P<0.05$), 而复方七芎降

压片组大鼠各项心室肥厚血清学指标均大于缬沙坦组大鼠, 但差异无统计学意义($P>0.05$)。

表5 各组心室肥厚血清学指标比较($\bar{x}\pm s$) $\mu\text{g/L}$

组别	鼠数	PCⅢ	LN	HA
正常组	15	108.9±14.3	111.7±18.0	87.1±25.3
模型组	15	185.2±22.4 ^①	198.5±20.1 ^①	172.3±28.8 ^①
复方七芎降压片组	15	127.2±17.7 ^②	124.3±15.1 ^②	109.3±17.6 ^②
缬沙坦组	15	124.5±19.0 ^②	118.7±12.8 ^②	102.7±16.2 ^②

注:①与正常组比较, $P<0.05$; ②与模型组比较, $P<0.05$

2.5 各组心肌、血浆 Ang II 比较 见表6。模型组大鼠的心肌和血浆 Ang II 均高于正常组大鼠, 复方七芎降压片组和缬沙坦组大鼠的心肌和血浆 Ang II 均小于模型组大鼠, 差异有统计学意义($P<0.05$); 而复方七芎降压片组大鼠的心肌和血浆 Ang II 均大于缬沙坦组大鼠, 但差异无统计学意义($P>0.05$)。

表6 各组心肌、血浆 Ang II 比较($\bar{x}\pm s$)

组别	鼠数	心肌 Ang II (pg/g)	血浆 Ang II (pg/mL)
正常组	15	321.7±40.6	502.7±42.8
模型组	15	548.7±39.5 ^①	748.0±37.3 ^①
复方七芎降压片组	15	396.0±36.1 ^②	592.2±31.4 ^②
缬沙坦组	15	388.3±25.5 ^②	576.3±29.5 ^②

注:①与正常组比较, $P<0.05$; ②与模型组比较, $P<0.05$

2.6 RT-PCR 检测药物干预后心肌细胞 miR-214 的表达情况比较 见表7。以正常组细胞为对照, 结果发现 miR-214 在模型组细胞中的表达上调, 且随着培养时间的延长而上调更为明显, 各个时间点2组相比较, 差异均有统计学意义($P<0.05$), 提示 miR-214 可能作为促肥大 miRNA 参与心肌肥厚的发生发展过程。而复方七芎降压片含药血清作用48 h后 miR-214 表达下调, 作用48 h、72 h及96 h复方七芎降压片组与模型组同时时间点相比, 差异均有统计学意义($P<0.05$), 复方七芎降压片组作用72 h与48 h相比 miR-214 表达下调明显, 差异有统计学意义($P<0.05$), 作用96 h与72 h组内相比 miR-214 表达下调差异不明显, 差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

目前国际上已达成共识, 无论是心肌本身的肥大还是其间质的增生, LVH 在一定条件下均可逆转。逆转 LVH 对于降低心室僵硬、改善心室充盈、增加冠脉储备、改善心肌血液供应, 减少室性

表7 RT-PCR检测药物干预后心肌细胞

miR-214的表达情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	48h	72h	96h
正常组	15	1.06±0.25	1.05±0.23	1.08±0.29
模型组	15	2.20±0.33 ^①	2.27±0.40 ^①	2.31±0.38 ^①
复方七芎降压片组	15	1.70±0.24 ^{①②}	1.41±0.29 ^{①②③}	1.36±0.31 ^{①②}

注: ①与正常组比较, $P < 0.05$; ②与模型组比较, $P < 0.05$; ③与本组48h比较, $P < 0.05$

心律失常的发生均有重要意义^[12-13]。LVH已被列为高血压防治指南中靶器官损害的评价指标, 逆转LVH成为高血压病治疗的最终目标。

近年来, 中医药在防治高血压LVH方面, 取得了可喜的成就。中药防治高血压病的机制十分复杂, 涉及肾素-血管紧张素系统、交感神经系统、内皮细胞功能、基因等, 以及对一些危险因子的控制, 从而能在多个环节上达到防治高血压病的目的。复方七芎降压片系湖南中医学院第一附属医院治疗高血压病的院内制剂, 全方由三七、白芍、桑寄生、天麻、杜仲、地龙、丹参、罗布麻、葛根、炒香附、甘草等11味药组成, 具有养阴柔肝、化痰通络的功效, 临床使用4年疗效较好。

心脏作为内分泌器官, 可产生和分泌多种生物活性物质, 包括RAS^[14]。目前所知的RAS的生物效应几乎均通过Ang II与相应受体作用介导。研究提示Ang II可刺激心脏蛋白的合成。而循环中Ang II常是一种强的血管收缩剂, 参与高血压形成^[15]。Ang II可刺激内皮素-1、醛固酮、心房肽、肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素等激素及细胞因子的释放。这些活性物质增加可促进心肌细胞肥厚和间质细胞增殖, 共同参与心室肥厚的过程^[16]。还可促进交感神经末梢释放儿茶酚胺, 后者通过 α 或 β 受体激活磷酸肌醇代谢系统, 间接促进心室肥厚^[17]。其他导致心室肥厚的机制还有: 抑制基质蛋白酶I的活性, 促进细胞内钙离子的释放等^[18]。miR-214是最近在一系列研究发现在心肌组织中高表达的miRNA^[19-20]。研究发现miR-214过表达可以抑制EZH2蛋白产生, 进而对心肌肥厚产生影响, 提示miR-214可以作为心肌肥厚新一代分子靶向药物进行研发^[21]。

本研究在前期基础上, 以miRNA为切入点, 探讨复方七芎降压片对SHR大鼠血压和LVH水平的影

响。血压结果显示复方七芎降压片能显著改善SHR大鼠血压($P < 0.05$); 超声心动结果显示复方七芎降压片能显著改善SHR大鼠心脏功能($P < 0.05$); 放射免疫法及ELISA结果显示复方七芎降压片能够显著降低PC III、LN、HA及心肌和Ang II表达($P < 0.05$); RT-PCR结果显示复方七芎降压片能显著抑制肥大心肌细胞miR-214表达($P < 0.05$), 提示复方七芎降压片可能通过miR-214发挥降压及治疗左心室肥厚作用。

复方七芎降压片作为我国的传统中药制剂, 药源丰富, 它的药用价值不断被人们所认识和利用, 因其心血管系统的独到作用和抑制胶原合成的潜在活性成分, 探讨其对高血压病及LVH的治疗作用, 将为临床治疗心室肥厚开辟新的思路, 但其作用具体机制还有待进一步探讨。

[参考文献]

- [1] YILDIZ M, OKTAY A A, STEWART M H, et al. Left ventricular hypertrophy and hypertension[J]. Prog Cardiovasc Dis, 2020, 63(1): 10-21.
- [2] 刘培, 肖隋熙, 罗颖, 等. 自发性高血压大鼠左心室肥厚的蛋白质组研究[J]. 湖南中医药大学学报, 2018, 38(6): 605-613.
- [3] GRAJEWSKI K G, STOJANOVSKA J, IBRAHIM E H, et al. Left Ventricular Hypertrophy: Evaluation With Cardiac MRI[J]. Curr Probl Diagn Radiol, 2020, 49(6): 460-475.
- [4] NWABUO C C, VASAN R S. Pathophysiology of Hypertensive Heart Disease: Beyond Left Ventricular Hypertrophy[J]. Curr Hypertens Rep, 2020, 22(2): 11.
- [5] 简维雄, 肖隋熙, 刘培, 等. 自发性高血压大鼠左心室肥厚的代谢组学研究[J]. 湖南中医药大学学报, 2018, 38(4): 365-371.
- [6] 陶臻博, 张泽波, 何昕, 等. 微小RNA与高血压关系研究进展[J]. 生命科学, 2021, 33(7): 869-875.
- [7] YANG T, GU H, CHEN X, et al. Cardiac hypertrophy and dysfunction induced by overexpression of miR-214 in vivo[J]. J Surg Res, 2014, 192(2): 317-325.
- [8] WANG J, DENG B, LIU Q, et al. Pyroptosis and ferroptosis induced by mixed lineage kinase 3 (MLK3) signaling in cardiomyocytes are essential for myocardial fibrosis in response to pressure overload[J]. Cell Death Dis, 2020, 11(7): 574.
- [9] 朱丹, 胡大春. microRNA在原发性高血压病理机制中的研究进展[J]. 医学综述, 2020, 26(20): 3992-3998.
- [10] 朱贲贲, 白在先, 杨鹏杰. miRNA对心肌细胞肥大的调控作用及在心肌肥厚发病中的分子生物学作用机制研究进展[J]. 山东医药, 2020, 60(24): 112-115.

- [11] 谭元生, 邓圣明, 谭超. 复方七芎降压片治疗高血压病的临床疗效及机理研究[J]. 中国保健, 2004(1): 73-75.
- [12] SAHAY S. Evaluation and classification of pulmonary arterial hypertension[J]. J Thorac Dis, 2019, 11(Suppl 14): S1789-S1799.
- [13] KLINGER J R, ELLIOTT C G, LEVINE D J, et al. Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension in Adults: Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report[J]. Chest, 2019, 155(3): 565-586.
- [14] CUSPIDI C, DELL'ORO R, SALA C, et al. Renal artery stenosis and left ventricular hypertrophy: an updated review and meta-analysis of echocardiographic studies[J]. J Hypertens, 2017, 35(12): 2339-2345.
- [15] LOVIC D, NARAYAN P, PITTARAS A, et al. Left ventricular hypertrophy in athletes and hypertensive patients[J]. J Clin Hypertens(Greenwich), 2017, 19(4): 413-417.
- [16] ARBUSTINI E, FAVALLI V, NARULA N, et al. Left Ventricular Noncompaction: A Distinct Genetic Cardiomyopathy?[J]. J Am Coll Cardiol, 2016, 68(9): 949-966.
- [17] SLIVNICK J, LAMPERT B C. Hypertension and Heart Failure[J]. Heart Fail Clin, 2019, 15(4): 531-541.
- [18] MARIAN A J, BRAUNWALD E. Hypertrophic Cardiomyopathy: Genetics, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Therapy[J]. Circ Res, 2017, 121(7): 749-770.
- [19] WANG J, XU R, LIN F, et al. MicroRNA: novel regulators involved in the remodeling and reverse remodeling of the heart[J]. Cardiology, 2009, 113(2): 81-88.
- [20] LI J, SALVADOR A M, LI G, et al. Mir-30d Regulates Cardiac Remodeling by Intracellular and Paracrine Signaling[J]. Circ Res, 2021, 128(1): e1-e23.
- [21] YANG T, ZHANG G F, CHEN X F, et al. MicroRNA-214 provokes cardiac hypertrophy via repression of EZH2[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2013, 436(4): 578-584.

(责任编辑: 吴凌, 李海霞)