

交感-肾素-血管紧张素系统基因及其表观遗传参与高血压的形成机制和研究进展

吴超群, 姜文锡

新疆医科大学第五附属医院干部病房, 新疆 乌鲁木齐 830000

关键词: 交感-肾素-血管紧张素系统; 高血压; 基因; 表观遗传学; 微小核糖核酸

中图分类号: R 544.1 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2016)07-0988-04

原发性高血压(essential hypertension, EH)由于其较高的发病率和病死率,已经成为影响人类健康的重大疾病之一,可导致脑卒中、冠心病、肾脏疾病等,全球总患病率逐年增高,预计在 2025 年,全球 EH 的患者可达到 15.6 亿^[1]。EH 是遗传因素和环境因素(压力)相互作用所导致的一种复杂性病症。有研究表明,交感神经系统、肾素-血管紧张素系统和内分泌系统参与血压的调节,其中交感-肾素-血管紧张素系统在 EH 的发生、发展中起着关键作用^[2]。本文就交感-肾素-血管紧张素系统基因及其表观遗传参与高血压的形成机制和研究进展做一综述如下。

1 表观遗传的基本原则

表观遗传是指在基因组序列不变的情况下,可以决定基因表达与否并可稳定遗传下去的调控密码^[3]。表观遗传实际上是 DNA 链三级结构改变,从而使影响和调节基因表达的 DNA 分子更易发生改变。这些改变可由各种各样的影响因子引起,如环境中的化学物质、药物、年龄和饮食等。表观遗传的“遗传缺失”,即在核苷酸序列不变的情况下解释相同的基因组却能表达不同的表型特征。大多数表观遗传的改变仅仅发生于一个生物体的一生,但是如果这种改变发生在配体(精子或卵子)中,则可能遗传给下一代。事实上,如果相应的表观遗传修饰再次发生在新合成的 DNA 或者生物体子代的蛋白质上,那么表观遗传发生的改变就能被遗传,这表明这些形式的表观遗传改变能稳定的遗传而其他的可能被“清除”或者“重置”^[4]。

2 表观遗传与 EH

人群中,约 20% ~ 60% 的血压变异与遗传因素有关^[5]。表观遗传学是指基于非 DNA 序列改变所致的基因表达水平变化,而表观遗传变量则是联系基因组、环境和疾病的重要环

节,表观遗传学的分子机制包括 DNA 甲基化、组蛋白修饰、染色质重塑和 RNA 干扰等^[6],它对个体发展为高血压的影响是极其重要的,至少与经典的遗传学等同,在全基因组关联研究(GWAS)发现了一些血压、高血压的遗传易感位点,但这些位点对人群血压水平影响很小,这一现象在其他复杂性疾病 GWAS 研究中普遍存在,称为遗传性缺失(missing irritability)^[7]。表观遗传学的研究有助于对类似高血压这样的复杂性疾病呈现环境和基因相互作用所致“遗传性缺失”原因的阐释。由于 EH 发病机制的复杂性,近年来国内外学者试图从表观遗传学改变层面寻求 EH 发生的原因。在 Kato 等^[8]一项大型多中心研究中,纳入 320 250 个来自东亚、欧洲及南亚血统的研究对象,对其进行血压表型相关全基因组关联及验证性研究,在 12 个新发现的基因座上找到了与血压相关的基因变异,并发现多个核心 CpG 岛上血压相关单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)的 DNA 甲基化较为丰富,表明在一些确定的基因位点上, DNA 甲基化可能在序列变异影响血压水平的调节通路中起到一定作用。

3 交感-肾素-血管紧张素系统基因及其表观遗传对 EH 的影响

3.1 交感神经系统基因及其表观遗传对 EH 的影响 环境因素(压力)对 EH 的作用机制十分复杂,涉及交感神经系统(sympathetic nerve system, SNS)、下丘脑-垂体-肾上腺轴、垂体激素、细胞因子以及多种神经肽类物质的活性等方面,其中 SNS 的地位尤为重要。SNS 是对抗来自环境压力的第一道防线,尤其是在人体血压调节过程中起着关键作用。越来越多的证据表明, SNS 不仅可以短暂性地调控血压,其在血压的长期调控中也发挥着重要作用,特别是在慢性高血压的形成过程中也被证实起着关键的作用^[9]。

SNS 的过度激活是导致 EH 进展及其靶器官损害的促进因素,特别是在 EH 的遗传危险因素中, SNS 调节的失衡是 EH 发生、发展的一个主要病理学因素。在 EH、SNS 的活性和反应性、肾上腺素受体和靶器官的功能等都有不同程度的改变,而这些异常在某种程度上具有可遗传性。GWAS 已在欧洲人群鉴定了一些与血压和 EH 有关的 SNS 易感基因和含有 SNS 基因的染色体区域^[10]。已有研究对 SNS 一些 EH 相关基因进行测序研究,明确了 6 个与 EH 相关的 SNS 基因,包括人类 TH

基因、DDC 基因、DBH 基因、PNMT 基因、MAO-A 基因、COMT 基因^[11], 深入的数据挖掘分析尚在进行之中。关于上述基因也有另外的研究报道: TH 基因(11p15.5)的 188 bp 等位基因与静息状态下收缩压有关, 其对压力引起的血液动力学反应随着体质指数(body mass index)的增加而显著增加。DDC 基因(7p12.2)的编码产物可以催化多巴脱羧基形成多巴胺。但目前该基因与 EH 关系的研究报道较少。DBH 基因(9q34)其 GT 重复的纯合基因型 A3/A3 与多巴胺-β-羟化酶(dopamine-β-hydroxylase, DBH)的低活性相关, 纯合基因 A4/A4 与 DBH 高活性相关, 杂合基因型 A3/A4 对维持 DBH 中等水平的活性有一定作用^[12]。研究表明, PNMT 基因(17q12)与黑种人 EH 发生有关^[13], 其启动子-353 的一个 SNP 显示与 EH 相关, 该 SNP 的等位基因频率在黑种人高血压群体中显著增高, 提示该 SNP 可能与种族特异性的 EH 发生风险有关^[14]。MAO 基因(Xp11.23)有两种存在形式, 即 MAO-A 基因和 MAO-B 基因。缺乏 MAO-A/B 基因大鼠, 其血压水平比正常对照组低 10~15 mm Hg。研究显示, MAO-A 基因是单胺氧化酶(monoamine oxidase, MAO)活性水平的主要决定因素。COMT 基因(22q11.2)是编码儿茶酚胺氧位甲基转移酶(catechol-O-methyltransferase, COMT)的基因, COMT 是儿茶酚胺的主要代谢酶, 抑制植物神经紊乱个体 COMT 活性, 可激活 SNS 从而导致血压升高, 在健康个体则可以改变儿茶酚胺代谢。相比之下, 阻断鼠的 COMT 基因可增加多巴胺的生物利用度, 增强对盐敏感高血压的抵抗^[15]。然而, 这 6 个 SNS 基因是否存在某些表观遗传学变化, 可以影响血压水平, 导致 EH 的发生发展, 目前国内外相关报道尚不多见。

3.2 肾素-血管紧张素系统(RAS)基因及表观遗传对 EH 影响 整个肾素-血管紧张素-醛固酮受体轴在 EH 的发生发展中是至关重要的, 每个基因任何活跃状态的改变都可能对机体发展成 EH 产生潜移默化的影响。在一项以韩国人群为对象的研究中, 明确了部分 RAS 系统高血压相关基因, 其中包括血管紧张素转换酶(ACE)基因、ACE2 基因、血管紧张素原(AGT)基因、巨噬细胞活化综合征(MAS1)基因、醛固酮合成酶(CYP11B2)基因、糜蛋白酶(CMA1)基因、NR3C2 基因等^[16]。除此之外, 在我们的既往研究中, 发现血管紧张素 II 1 型受体(AGTR1)基因、血管紧张素 II 2 型受体(AGTR2)基因、REN 基因、ENPEP 基因、LNPEP 基因、ANPEP 基因、CDKN2B-AS1 基因、EMILIN1 基因、CTSG 基因、CTSA 基因、THOP1 基因、CPA3 基因、THOP1 基因、NLN 基因、MME 基因等也可能为 EH 易感基因。以下就上述基因的国内外研究进展作概括阐释。(1) ACE 基因: 位于染色体 17q23 位置, ACE 基因第 16 个内含子中由于缺失(deletion, D)或插入(insertion, I)一个长度为 287 bp 序列, 使 ACE 基因呈现插入/缺失(I/D)的多态现象, 即存在 D 和 I 两种等位基因和三种基因型: 插入纯合子(II)、缺失纯合子(DD)和插入/缺失杂合子(ID)。目前多项研究发现, ACE 基因变异是心肌梗死^[17]、脑卒中^[18]等疾病发生风险的预测因子。Rigat 等^[19]首先报道了 ACE 基因 I/D 多态性可影响血浆 ACE 水平, 国内学者研究成果显示: DD 基因型是我国汉族人群 EH 的危险因素^[20]。最近一项对

北印度人的研究也证实, ACE 基因与 EH 的发生有关^[21], 然而一些国外研究结果尚未得到明显阳性结果^[22]。Zill 等^[23]在一项病例对照研究中发现, ACE 基因启动子区域的甲基化水平与血清 ACE 浓度呈负相关, 当 ACE 基因处于低甲基化时, 血清 ACE 浓度增高, 血管紧张素 I 转化为血管紧张素 II 的量增加, 血管紧张素 II 作用于血管平滑肌, 使全身小动脉收缩, 动脉血压升高。Goyal 等^[24]研究发现, 低蛋白饮食引起胎鼠 ACE-1 基因启动子区域 CpG 岛低甲基化, 导致 ACE-1 上调, 使成年大鼠患高血压病。Rivière^[25]等研究发现 ACE 启动子区域甲基化可抑制 ACE 的表达; 反之, ACE 分泌增加, ACE 的低甲基化可能参与高血压的发生发展。(2) ACE2 基因: 位于染色体 Xp22 位点。最新的研究表明, ACE2 基因的表达不但与 EH 的发生发展相关, 且与 EH 发生发展的性别差异也有一定联系^[26]。其表观遗传学变化对血压的影响尚无相关报道。(3) AGT 基因: 位于染色 1q42.2, 血管紧张素(angiotensinogen, AGT)是 RAS 系统的重要组成成分, 目前研究已经证实 AGT 基因 M235t 多态性与 EH、冠脉疾病、房颤、心功能不全等心血管疾病的发生有关^[27]。但当前关于 AGT 基因表观遗传学与 EH 相关报道较少。(4) AGTR1 基因、AGTR2 基因: AGTR 基因为调控血管紧张素受体表达的基因, 它包括 AGTR1 基因、AGTR2 基因, 其中 AGTR1 基因又分为 AGTR1a 基因和 AGTR1b 基因。人类 AGTR1 基因位于染色体 3q24, 该基因的启动子区域有一个易发生甲基化的 CpG 岛。已有研究表明, AGTR1b 基因启动子区域的甲基化可调控高血压的发生和发展。在一组动物实验研究中, Bogdarina 等^[28]给予妊娠大鼠低蛋白饲料, 1 周后, 其子代肾上腺 AGTR1b 基因启动子区域的 CpG 岛发生显著的去甲基化, AGTR1b 基因的表达也有所增强, 受体蛋白及肾上腺血管紧张素表达随之增加, 引起子代对血管紧张素的反应性升高, 收缩压、舒张压均高于正常。这表明 AT1b 受体基因的低甲基化与血压水平相关, 很可能是 EH 的危险因素之一。随后, 对 pGL3AT1b 的 Y1 细胞进行体外转染, 并用糖皮质激素对其干预 6 h, 结果显示, AGTR1b 基因启动子区甲基化水平有较明显的降低, ARTR1b 基因表达也随之上调。而在另一项动物实验研究中发现, 胚胎时期有害因素的短暂暴露也会导致 AGTR1b 基因启动子区域甲基化水平的改变, 在该实验中, SP1 位点发生了去甲基化, 而且这种去甲基化状态一直持续到成年时期, 最终因 AGTR1b 基因低甲基化及基因的表达上调, 导致血压升高^[29]。以上的几个实验结果表明, AGTR1b 基因启动子区低甲基化或去甲基化很可能是 EH 的潜在病因之一。但目前有关 AGTR2 基因表观遗传学变化与血压关系研究报道较少。(5) CAM1 基因: 位于染色体 14q11.2, 是糜蛋白酶编码基因, 糜蛋白酶可将血管紧张素 I 转化为血管紧张素 II, 其过程不依赖于血管紧张素转换酶。有研究发现, EH 大鼠体内糜蛋白酶水平上调。近年一项基于中国汉族人群的研究报道, EH 的发生与 CAM1 基因多态性相关^[30]。但关于该基因在 EH 中甲基化异常的表观遗传学研究尚未见报道。

4 微小核糖核酸(MicroRNA, miRNA)与 EH

miRNA 是一类长约 21~25 个核苷酸的小分子非编码

RNA,有序列特异性,通过与靶基因信使 RNA(mRNA)分子 3'端翻译区域(3'-untranslated region,3'UTR)特异性结合,从而使 mRNA 降解或抑制 mRNA 翻译,导致特定基因沉默^[31]。miRNA 对表观遗传基因表达调控起到极其重要的作用。miRNA 尤其是长 miRNA 对表观遗传的位点和基因特异性起到极其重要的作用^[32]。最新研究表明,miRNA 在高血压及其他心血管疾病中可能作为疾病发生和发展的标志^[33]。以 Dot1 为例,si-RNA 已用来敲掉 Dot1 基因的转录^[34]。此外,除了 RAS 基因甲基化过程,miRNA 似乎也能调节 ACE mRNA 的转录^[24]。高血压患者和正常血压人相比,miRNA 明显不同。Romero 等^[35]的报道中讲述了关于 miRNA 的功能,它用人类肾上腺皮质细胞的细胞模型作为研究,AGT II 与 miRNAs 的关系与醛固酮分泌有关,这是我们已知的高血压病激素调节的主要 a 通路。在上述研究中,研究者发现 AGT 使 miRNA-21 表达上调,并且 miRNA-21 的过度表达引起醛固酮分泌和细胞增殖。他们推测 miRNA-21 表达水平的改变、异常的 AGT 信号和人类肾上腺异常分泌醛固酮的潜在能力与 EH 有关。最新的研究表明:miRNA-124 和 miRNA-135a 抑制 MR NR3C2 3'-UTR 的启动子活性,MR NR3C2 基因是家族性高血压和维持肾脏盐平衡基因中的成员之一^[36]。在高盐饮食下,有中风倾向的自发性高血压大鼠和无中风的自发性高血压大鼠的动物模型中,观察到肾解链蛋 2 基因和蛋白质表达水平与大鼠 miRNA-24 和 34a 基因表达有关,因此也就揭示通过解链蛋白 2 基因的表观遗传调节,可对高血压大鼠模型预防肾损害提供靶向预防^[37]。

据观察高盐引起的高血压大鼠模型中,通过使用微阵列技术分析大鼠主动脉,发现 miRNA-320 和 miRNA-26b 的表达升高而 miRNA-21 表达降低。胰岛素生长因子-1 受体(IGFIR)视为假定的 miRNA-320 靶目标,10 号染色体上的同源性磷酸酶-张力蛋白(PTEN)是 miRNA-26b 和 miRNA-21 的靶目标,在大鼠主动脉上,由于 IGFIR 的表达下调和 PTEN 表达的上调使高盐饮食引起血管重构并使血管纤维化,导致高血压的发生^[38]。一项研究表明:miRNAs、miRNA-143、miRNA-145、miRNA-21、miRNA-133 和 miRNA-1,它们对血管平滑肌细胞表型的调节和动脉重构的病理生理影响与高血压有关。通过从高血压患者外周血中提取单核细胞来评估 miRNA,据观察,高血压患者组与对照组的 miRNA-143、miRNA-145 和 miRNA-133 的表达水平降低与 miRNA-21 和 miRNA-1 的表达水平升高。在高血压患者中,miRNA-143、miRNA-145、miRNA-21 和 miRNA-133 的相关性表达与高血压患者 24 h 收缩压有关^[39]。

从不同的高血压大鼠基因模型中(BPH/2J),高血压是由于交感神经的过度激活引起,鉴别出先前调节人类的 mRNA,因此提出了交感神经兴奋性增加引起肾素合成增加可能是由 miRNA-181a 低水平所调节的假设^[40]。在高血压中,之前马奎斯等人研究的结论阐明了 miRNA-181a 作为新调控者的重要性,他们通过分析肾癌患者无肿瘤的肾组织,发现了高血压受试对象中 miRNA-181a 低表达和肾素 mRNA 的超表达。miRNA-155 的靶目标是 AGTR1 3'UTR 的高血压相关的单个核苷酸多态性(rs5186)。

综上所述,研究 miRNA 对血压调节基因表达的调控和遗传改变,可为 EH 发病机制的深入探索提供重要参考。

参考文献

- [1] Kearney PM,Whelton M,Reynolds K,et al. Global burden of hypertension: Analysis of worldwide data [J]. *Lancet*,2005,365(9455): 217-223.
- [2] Joyner MJ,Charkoudian N,Wallin BG. Sympathetic nervous system and blood pressure in humans: individualized patterns of regulation and their implications [J]. *Hypertension*,2010,56(1): 10-16.
- [3] López-Jaramillo P,Velandia-Carrillo C,Alvarez-Camacho J,et al. Inflammation and hypertension: are there regional differences? [J]. *Int J Hypertens*,2013,2013:492094.
- [4] Kuneš J,Kadlecová M,Vaněčková I,et al. Critical developmental periods in the pathogenesis of hypertension [J]. *Physiol Res*,2012,61(1 Suppl): S9-S17.
- [5] Kurtz TW,Spence MA. Genetics of essential hypertension [J]. *Am J Med*,1993,94(1): 77-84.
- [6] Hamer M,Endrighi R,Venuraju SM,et al. Cortisol responses to mental stress and the progression of coronary artery calcification in healthy men and women [J]. *PLoS One*,2012,7(2): e31356.
- [7] Harrison DG,Guzik TJ,Lob HE,et al. Inflammation, immunity, and hypertension [J]. *Hypertension*,2011,57(2): 132-140.
- [8] Kato N,Loh M,Takeuchi F,et al. Trans-ancestry genome-wide association study identifies 12 genetic loci influencing blood pressure and implicates a role for DNA methylation [J]. *Nat Genet*,2015,47(11): 1282-1293.
- [9] Lohmeier TE,Irwin ED,Rossing MA,et al. Prolonged activation of the baroreflex produces sustained hypertension [J]. *Hypertension*,2004,43(2): 306-311.
- [10] Padmanabhan S,Melander O,Johnson T,et al. Genome-wide association study of blood pressure extremes identifies variant near UMOD associated with hypertension [J]. *PLoS genet*,2010,6(10): e100177.
- [11] Franco MC,Casarini DE,Carneiro-Ramos MS,et al. Circulating renin-angiotensin system and catecholamines in childhood: is there a role for birthweight? [J]. *Clin Sci*,2008,114(5/6): 375-380.
- [12] Zabetian CP,Buxbaum SG,Elston RC,et al. The structure of linkage disequilibrium at the DBH locus strongly influences the magnitude of association between diallelic markers and plasma dopamine beta-hydroxylase activity [J]. *Am J Hum Genet*,2003,72(6): 1389-1400.
- [13] Cui J,Zhou X,Chazaro I,et al. Association of polymorphisms in the promoter region of the PNMT gene with essential hypertension in African Americans but not in whites [J]. *Am J Hypertens*,2003,16(10): 859-863.
- [14] Peters WR,MacMurry JP,Walker J,et al. Phenylethanolamine N-methyltransferase G-148A genetic variant and weight loss in obese women [J]. *Obes Res*,2003,11(3): 415-419.
- [15] Doyle AE,Goodman JE,Silber PM,et al. Catechol-O-methyltransferase low activity genotype (COMTLL) is associated with low levels of COMT protein in human hepatocytes [J]. *Cancer Lett*,2004,214

- (2):189-195.
- [16] Song SB, Jin HS, Hong KW, et al. Association between renin - angiotensin - aldosterone system-related genes and blood pressure in a Korean population[J]. Blood Pressure, 2011, 20(4):204-210.
- [17] Baruah S, Chaliha MS, Borah PK, et al. Insertion/Deletion Genotype of Angiotensin I-Converting-Enzyme Gene Predicts Risk of Myocardial Infarction in North East India[J]. Biochem Genet, 2016, 54(2):134-146.
- [18] Carpenter AM, Singh IP, Gandhi CD, et al. Genetic risk factors for spontaneous intracerebral haemorrhage[J]. Nat Rev Neurol, 2016, 12(1):40-49.
- [19] Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, et al. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels[J]. J Clin Invest, 1990, 86(4):1343-1346.
- [20] Ji LD, Zhang LN, Shen P, et al. Association of angiotensinogen gene M235T and angiotensin-converting enzyme gene I/D polymorphisms with essential hypertension in Han Chinese population; a meta-analysis[J]. J Hypertens, 2010, 28(3):419-428.
- [21] Rizvi S, Raza ST, Siddiqi Z, et al. Association of Angiotensin-Converting Enzyme and Glutathione S-Transferase Gene Polymorphisms with Body Mass Index among Hypertensive North Indians[J]. Sultan Qaboos Univ Med J, 2015, 15(4):e477-e485.
- [22] Tascilar N, Dursun A, Ankarali H, et al. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism has no effect on the risk of atherosclerotic stroke or hypertension[J]. J Neurol Sci, 2009, 285(1/2):137-141.
- [23] Zill P, Baghai TC, Schüle C, et al. DNA methylation analysis of the angiotensin converting enzyme (ACE) gene in major depression[J]. PLoS One, 2012, 7(7):e40479.
- [24] Goyal R, Goyal D, Leitzke A, et al. Brain renin - angiotensin system: fetal epigenetic programming by maternal protein restriction during pregnancy[J]. Reprod Sci, 2010, 17(3):227-238.
- [25] Rivière G, Lienhard D, Andrieu T, et al. Epigenetic regulation of somatic angiotensin-converting enzyme by DNA methylation and histone acetylation[J]. Epigenetics, 2011, 6(4):478-489.
- [26] Chen K, Bi J, Su Y, et al. Sex-Specific Changes in Renal Angiotensin-Converting Enzyme and Angiotensin-Converting Enzyme 2 Gene Expression and Enzyme Activity at Birth and Over the First Year of Life[J]. Reprod Sci, 2016, 23(2):200-210.
- [27] Imen T, Grissa MH, Boubaker H, et al. AGT M235t polymorphism and heart failure in a cohort of Tunisian population: diagnostic and prognostic value [J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(9):16346-16351.
- [28] Bogdarina I, Haase A, Langley-Evans S, et al. Glucocorticoid effects on the programming of AT1b angiotensin receptor gene methylation and expression in the rat[J]. PLoS One, 2010, 5(2):e9237.
- [29] Peterson CL, Laniel MA. Histones and histone modifications [J]. Curr Biol, 2004, 14(14):R546-R551.
- [30] Wu Y, Yang H, Yang B, et al. Association of polymorphisms in prolylcarboxypeptidase and chymase genes with essential hypertension in the Chinese Han population[J]. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst, 2013, 14(3):263-270.
- [31] Zhang L, Hou D, Chen X, et al. Exogenous plant MIR168a specifically targets mammalian LDLRAP1: evidence of cross-kingdom regulation by microRNA[J]. Cell Res, 2012, 22(1):107-126.
- [32] Esteller M. Non-coding RNAs in human disease [J]. Nat Rev Genet, 2011, 12(12):861-874.
- [33] Wang GK, Zhu JQ, Zhang JT, et al. Circulating microRNA: a novel potential biomarker for early diagnosis of acute myocardial infarction in humans[J]. Eur Heart J, 2010, 31(6):659-666.
- [34] Yu Z, Kong Q, Kone BC. CREB trans-activation of disruptor of telomeric silencing-1 mediates forskolin inhibition of CTGF transcription in mesangial cells[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2010, 298(3):F617-F624.
- [35] Romero DG, Plonczynski MW, Carvajal CA, et al. Microribonucleic acid-21 increases aldosterone secretion and proliferation in H295R human adrenocortical cell[J]. Endocrinology, 2008, 149(5):2477-2483.
- [36] Söber S, Laan M, Annilio T. MicroRNAs miR-124 and miR-135a are potential regulators of the mineralocorticoid receptor gene (NR3C2) expression[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2010, 391(1):727-732.
- [37] Di Castro S, Scarpino S, Marchitti S, et al. Differential modulation of uncoupling protein 2 in kidneys of stroke-prone spontaneously hypertensive rats under high - salt /low-potassium diet[J]. Hypertension, 2013, 61(2):534-541.
- [38] Ling S, Nanhawn M, Qian J, et al. Modulation of microRNA in hypertension-induced arterial remodeling through the β 1 and β 3-adrenoreceptor pathways[J]. J Mol Cell Cardiol, 2013, 65:127-136.
- [39] Kontaraki JE, Marketou ME, Zacharis EA, et al. Differential expression of vascular smooth muscle-modulating microRNAs in human peripheral blood mononuclear cells; novel targets in essential hypertension[J]. J Hum Hypertens, 2014, 28(8):510-516.
- [40] Jackson KL, Marques FZ, Watson AM, et al. A novel interaction between sympathetic overactivity and aberrant regulation of renin by miR-181a in BPH/2J genetically hypertensive mice[J]. Hypertension, 2013, 62(4):775-781.

收稿日期:2016-04-04 修回日期:2016-04-19 编辑:周永彬