

心肌纤维化研究的新领域——长链非编码 RNA

孙敬辉 于永慧 王承龙

(中国中医科学院西苑医院心血管中心, 北京 100091)

【摘要】 心肌纤维化是心室重塑的重要特征, 可诱发心律失常和心力衰竭。目前, 心肌纤维化的具体发病机制尚不清楚, 临床上缺乏有效的治疗方法。随着越来越多长链非编码 RNA 的发现, 其与心肌纤维化的联系也逐渐受到人们的重视。通过调节长链非编码 RNA 的表达可以调控心肌纤维化的病理过程, 这为心肌纤维化的研究开辟了一个崭新的领域。

【关键词】 心肌纤维化; 长链非编码 RNA; 心室重塑

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.09.012

Long Non-coding RNA: A New Field of Myocardial Fibrosis

SUN Jinghui, YU Yonghui, WANG Chenglong

(Center for Cardiovascular Diseases, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Science, Beijing 100091, China)

【Abstract】 Myocardial fibrosis is an important feature of ventricular remodeling, which can induce arrhythmia and heart failure. At present, the specific pathogenesis of myocardial fibrosis is still unclear, and there is a lack of effective treatment in clinical practice. With the discovery of more and more long non-coding RNAs (lncRNAs), their relationship with myocardial fibrosis has attracted increasing attention. The regulation of lncRNAs expression through either inhibiting disease-upregulated lncRNAs or increasing disease-downregulated lncRNAs can improve the pathological process of myocardial fibrosis, which opens up a new field for the study of myocardial fibrosis.

【Key words】 Myocardial fibrosis; Long non-coding RNA; Ventricular remodeling.

心肌纤维化 (myocardial fibrosis, MF) 是多种心血管病诱发心室重塑的重要特征, 其特点是心肌成纤维细胞 (CFs) 异常增殖, 细胞外基质 (ECM) 和胶原累积, 导致心功能紊乱^[1]。在正常条件下, ECM 中蛋白的合成和降解维持着动态平衡。然而, 在负荷增加或缺血损伤等病理状态下, CFs 会被激活增殖, 并转化为肌成纤维细胞, 加速胶原蛋白和平滑肌 α 肌动蛋白 (α -SMA) 的合成, 导致 ECM 的过度沉积, 进而影响心电传导和心肌硬度, 诱发心律失常和心力衰竭^[2]。然而, 目前 MF 的具体机制尚不清楚, 缺乏有效的治疗方案。长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 的研究, 为 MF 的研究开辟了一个崭新的领域。

lncRNA 是一类缺乏蛋白编码能力的核苷酸 > 200 个的 RNA 转录物, 可通过影响染色质修饰, 转录和转录后调控以及竞争性结合 miRNA, 来发挥其生物功能^[3-4]。近年来, 大量的研究显示 lncRNA 与 MF 的

病理过程密切相关, 通过调节 lncRNA 的表达可改变 MF 的病理进程。因此, 有必要对此类文章进行总结分析, 为 MF 的防治提供新的思路。

1 lncRNA 与 MF 相关性

研究发现, 血管紧张素 II (Ang II) 干预后 CFs 中的 lncRNAs 有 282 个表达呈现 > 2 倍的变化, 且上调和下调的基因主要与细胞周期途径有关^[5]。提示 lncRNAs 可能通过调节 CFs 的增殖和凋亡参与 MF 的病理过程。另一项研究检测了心肌梗死 (MI) 小鼠梗死周围组织中 lncRNAs 的表达差异, 发现有 263 个显著上调, 282 个显著下调, 提示 lncRNA 与 MI 后 MF 的形成有关^[6]。RNA 深度测序, 发现 lncRNAs 在小鼠 CFs 和人缺血性心肌病中, 调控着 ECM 基因的表达与 MF 的过程, 且 lncRNAs 的作用与转化生长因子- β (TGF- β) 信号通路有关^[7]。以上实验说明 lncRNAs 与 MF 的病理过程密切相关, 然而 lncRNAs 的种类繁

基金项目: 国家自然科学基金 (81874410)

通讯作者: 王承龙, E-mail: wcl796@163.com

多,其对 MF 的作用趋势和作用机制也不尽相同。

2 促纤维化作用的 lncRNAs

2.1 LncRNA n379519

在 MI 大鼠和 TGF- β 1 诱导的 CFs 中 lncRNA n379519 的表达明显升高,抑制 n379519 表达可保护心脏,改善 MF。这主要与 n379519 靶向抑制 miR-30 的表达,增加 I 型和 III 型胶原的沉积有关^[8]。I 型和 III 型胶原是心肌细胞间充质的主要蛋白成份,其中 I 型胶原占心肌细胞间充质结构的 80% ~ 85%,起着维持心脏结构强度的作用;III 型胶原占 10% ~ 12%,可维持心肌的弹性和张力^[9]。I 型和 III 型胶原的累积,必然促进 MF 的进展。此外,现已证实过表达 miR-30 可降低结缔组织生长因子(CTGF)水平,减少胶原沉积^[10]。因此,n379519 可能通过抑制 miR-30 的表达,增加胶原的沉积,促进 MF 的进展。

2.2 LncRNA PFL

LncRNA PFL 即 NONMMUT022555 在 MI 小鼠和 TGF- β 1 或 Ang II 干预后的 CFs 中表达明显升高。过表达的 PFL 可促进 CFs 的增殖及向肌成纤维细胞的转化;而沉默 PFL 的表达则可减轻 MF,改善心功能。通过机制研究发现,PFL 是 miR-let-7d 的竞争性内源 RNA。在 MI 小鼠和活化的 CFs 中 miR-let-7d 水平降低,降低的 miR-let-7d 可引起 CFs 增殖、转化和胶原沉积;而过表达 miR-let-7d 可抑制血小板活化因子受体的表达,逆转 PFL 的促纤维化作用^[11]。因此,在 MF 的病理过程中 PFL 上调与 miR-let-7d 竞争性结合,减轻 miR-let-7d 对血小板活化因子受体的抑制,促进 MF 的形成。

2.3 LncR-30245

LncR-30245 即 NONMMUT030245,是一种主要存在于细胞质且在人和小鼠之间高度保守的 lncRNA,其表达在 MI 心脏和 TGF- β 1 干预的 CFs 中显著增加。过表达的 lncR-30245 可促进胶原蛋白生成和 CFs 增殖;敲除 lncR-30245 则产生相反的结果,这是因为 lncR-30245 过表达可抑制过氧化物酶体增殖激活受体 γ (PPAR- γ) 的表达,增强下游 CTGF 的表达,而敲除 lncR-30245 则产生相反的效果。PPAR- γ 受体激动剂可显著抑制 CFs 中 lncR-30245 诱导的 CTGF 上调和胶原蛋白的产生,而 PPAR- γ 拮抗剂则可产生相反的效果^[12]。因此,lncR-30245/PPAR- γ /CTGF 通路可介导 MI 后 MF 病理过程。

2.4 LncRNA Wisper

Wisper 是一种在 CFs 中富集的 lncRNA,其表达与 ECM 沉积相关的 mRNA 高度相关。沉默 Wisper 可明显减弱 CFs 的增殖、分化和迁移能力,降低 ECM 沉积

相关 mRNA 的表达,改善 MI 后纤维化。进一步研究发现,Wisper 与细胞凋亡抑制相关蛋白(TIAR)密切相关,沉默 Wisper 可抑制 TIAR 的核异位^[13]。TIAR 可通过调节赖氨酰羟化酶 2 的表达参与组织纤维化的过程,说明 Wisper 的促纤维化作用可能与 TIAR/赖氨酰羟化酶 2 通路有关^[14]。在 MI 的小鼠体内预防性和治疗性沉默 Wisper 均可抑制 MF 的病理过程,但急性期预防性沉默 Wisper 可增加左心室壁破裂的风险,提示过早沉默 Wisper 抑制 CFs 活性,会损害心脏急性伤口的愈合^[13]。提示选取合适的干预时间对于梗死后 MF 的治疗至关重要。

2.5 LncRNA HOXA11-ASz

在小鼠 CFs 中过表达 lncRNA HOXA11-AS 能够增加 TGF- β 1 及其下游信号通路中 α -SMA、I 型胶原和纤连蛋白的表达。此外,HOXA11-AS 的表达和 CFs 的增殖和迁移能力呈正相关,而在过表达 HOXA11-AS 的 CFs 中敲除 TGF- β 1 能够抑制 CFs 的增殖和迁移能力^[15]。提示 HOXA11-AS 通过 TGF- β 1 信号通路影响 CFs 的增殖、迁移和 ECM 成份,但 HOXA11-AS 与 TGF- β 1 之间的作用机制有待进一步研究。

2.6 LncRNA MALAT1

在 MI 和 Ang II 诱导的 CFs 中,lncRNA MALAT1 表达上调,而 miR-145 下调。通过沉默 MALAT1 可上调 miR-145 的表达,改善 MI 后心功能,阻止 CFs 增殖分化和胶原蛋白沉积。机制研究发现,MALAT1 能直接调控 miR-145 的水平,而 miR-145 则可通过减少 Furin 表达来抑制 TGF- β 1 活性^[16]。Furin 是一种前蛋白转化酶,能将潜在的前体蛋白加工成具有生物活性的产品,在激活 TGF- β 1 促进 MF 的过程中扮演着重要角色^[17]。因此,MALAT1 通过抑制 miR-145 的表达,进而激活 Furin 和 TGF- β 1,参与 MF 的病理过程。

2.7 LncRNA MIAT

LncRNA MIAT 在 MI 心脏和 Ang II 干预的 CFs 中显著上调,通过调控 MIAT 的表达能够改善 MI 后 MF。机制研究发现,MIAT 是 miR-24 的竞争性内源 RNA,而 Furin 是 miR-24 的一个直接靶点,miR-24 表达减少能够提升 Furin 的水平,从而增加 TGF- β 1 活性^[18]。所以,在 MI 的过程中 MIAT 通过调节 miR-24/Furin/TGF- β 1 通路参与 MF 的病理过程。

肥厚性心肌病(HCM)是一种常见的遗传性心脏病,而 MF 是 HCM 的早期特征,其严重程度能够提示 HCM 预后。与 HCM 无纤维化患者相比,HCM 纤维化患者中 miR-29a 表达明显升高,而 MIAT 的表达降低。荧光素酶检测发现 MIAT 通过直接负向调控 miR-29a 发挥作用^[19]。与 MI 中不同是,MIAT 在 HCM 中表达

明显降低,这可能与二者的病理机制不同有关。

2.8 LncRNA H19

LncRNA H19 在 MF 组织和活化的 CFs 中表达明显升高,升高的 H19 能够下调双特异性磷酸酶 5 (DUSP5) 的表达,从而促进细胞外信号调节激酶 1/2 (ERK1/2) 磷酸化,加速 CFs 的增殖^[20]。因此,H19 能够通过 DUSP5/ERK1/2 通路调控 MF 病理过程。

另一项在糖尿病小鼠心肌和 Ang II 干预的 CFs 实验发现,miR-455 是 H19 的另一个靶点,而 CTGF 则是 miR-455 的靶基因。H19 在糖尿病小鼠心肌和 Ang II 诱导的 CFs 中过表达。转染 si-H19 的 CFs 中,CTGF 的 mRNA 和蛋白表达均被抑制,miR-455 抑制剂则可恢复 CTGF 的表达^[21]。可知,敲除 H19 可增强 miR-455 的抗纤维化作用,降低 CTGF 表达。

2.9 LncRNA Meg3

在小鼠主动脉缩窄诱发的心室重塑晚期模型中,LncRNA Meg3 在 CFs 中明显下调。进一步研究发现,在 CFs 中沉默 Meg3 能够抑制基质金属蛋白酶-2 (MMP-2) 启动子上 P53 的活性,从而抑制 MMP-2 的产生。同样,在主动脉缩窄小鼠体内敲除 Meg3 也可抑制 MMP-2 的诱导作用,从而改善 MF 和舒张功能^[22]。因此,压力性心肌重构早期对 Meg3 预防性抑制可能改善 MF。

2.10 LncRNA TUG1

慢性缺氧是间质纤维化的重要诱导因素^[23]。研究发现,先天性心脏病患者的氧饱和度降低,LncRNA TUG1 表达上调,CFs 比例升高,MF 明显加重。这一现象在慢性缺氧的小鼠中也得到了验证。在缺氧情况下,沉默 TUG1 可显著减少 CFs 的增殖和转化,降低 I 型胶原和 α -SMA 的水平。进一步研究表明,过表达 miR-29c 可改善缺氧诱导的 CFs 向肌成纤维细胞的转化,且 miR-29c 上存在着与 TUG1 结合的位点^[24]。因此,在慢性缺氧条件下,TUG1 可能通过抑制 miR-29c 表达,促进 CFs 的分化和胶原蛋白的积累。

2.11 LncRNA AK081284

糖尿病性心肌病是糖尿病引起的心脏结构和功能发生改变,导致心功能受损,其中主要改变即 MF^[25-26]。敲除白介素-17 (IL-17) 可改善链脲佐菌素诱发的糖尿病小鼠心功能不全,减少胶原 mRNA 的表达,减轻间质纤维化。通过机制研究,发现高糖或 IL-17 处理后的 CFs 中 LncRNA AK081284 水平升高,AK081284 过表达可刺激 CFs 产生胶原蛋白和 TGF- β 1,而沉默 AK081284 可逆转高糖和 IL-17 对胶原蛋白和 TGF- β 1 产生的刺激作用^[27]。因此,IL-17/AK081284/TGF- β 1 信号通路参与了高糖诱导 MF 的过程,然而 AK081284 对 TGF- β 1 表达的具体调节机制

尚不清楚。

3 抑纤维化的 lncRNAs

3.1 LncRNA GAS5

LncRNA GAS5 是控制细胞增殖和生长的重要因子,在 MF 组织和激活的 CFs 中 GAS5 的表达降低,而 GAS5 降低可促进 CFs 的增殖活化。通过机制研究,发现 miR-21 在 MF 组织和活化的 CFs 均明显增加,与 GAS5 呈负相关^[28]。有证据表明,miR-21 可通过磷酸酶和紧张素同系物 (PTEN) 通路调控 MMP-2 的表达^[29-30]。因此,GAS5 在 MF 中可能通过负向调控 miR-21 的表达,抑制 CFs 的增殖活化。

3.2 LncRNA NRON

心房纤维化是心房颤动进展的结构基础。研究表明,在心房颤动患者的心房组织中 LncRNA NRON 的表达显著下调。通过增加 NRON 的表达可抑制 CFs 的增殖和胶原的累积。机制研究发现,NRON 可显著促进活化 T 细胞核因子 c3 磷酸化,抑制其从细胞质向细胞核的转运,从而减轻心房纤维化^[31]。因此,NRON 可能成为心房颤动治疗的靶点。

3.3 LncRNA CRNED

CRNED 是一种心脏特异性 lncRNA,且在 CFs 中的含量明显高于心肌细胞。过表达 CRNED 明显减少胶原沉积,提高左室射血分数;而敲除 CRNED 则产生相反的结果。体外实验表明,CRNED 对 CFs 向肌成纤维细胞的转化具有负调控作用。进一步研究发现,信号传导蛋白 Smad3 可以转录激活 CRNED,而 CRNED 能够直接绑定 Smad3,阻断 Smad3 的转录激活,抑制 α -SMA 的表达^[32]。因此,CRNED 与 Smad3 之间形成了一个负反馈回路,调节着 MF 的病理过程。

4 小结和展望

作者总结了近年来 lncRNA 在 MF 病理过程中的相关研究,不同的 lncRNA 在 MF 中具有不同的作用趋势和作用机制(表 1)。通过基因治疗恢复紊乱的 lncRNA 表达,可改善 MF,这为临床治疗 MF 开辟了新的领域。但目前对于 lncRNA 的研究尚处于初步阶段,仍有许多问题亟需解决。首先,lncRNA 参与 MF 的发病机制相当复杂,lncRNA 通过表达的上调和下调,调控 mRNA 和 miRNA 的表达,进而影响 MF 病理过程。而在此过程中一个 lncRNA 可能同时通过多种方式起作用,也可能多个 lncRNA 共同发挥作用,这为寻找精确的治疗靶点增加了难度。其次在 MF 中发挥调节作用的 lncRNA 是否会影响其他的生理过程也仍未可知,这使得 lncRNA 相关药物的使用存在安全隐患。因此,深入研究 lncRNA 在 MF 中的作用机制至关重要,这将为 MF 的治疗提供坚实的基础。

表 1 lncRNA 对 MF 的调控作用

作用趋势	lncRNA	靶基因/蛋白	参考文献
促纤维化	n379519	miR-30	8
	PFL	miR-let-7d	11
	lncR-30245	PPAR- γ /CTGF	12
	Wisper	TIA1 相关蛋白	13
	HOXA11-AS	TGF- β 1	15
	MALAT1	miR-145	16
	MIAT	miR-24、miR-29a	18,19
	H19	DUSP5/ERK1/2、miR-455	20,21
	Meg3	MMP-2	22
	TUG1	miR-29c	24
	AK081284	TGF- β 1	27
抑纤维化	GASS	miR-21	28
	NRON	NFATc3	31
	CRNED	Smad3	32

注: NFATc3; T 细胞核因子 c3。

参考文献

- [1] Zhang SY, Gao SX, Wang YB, et al. lncRNA SRA1 promotes the activation of cardiac myofibroblasts through negative regulation of miR-148b[J]. *DNA Cell Biol*, 2019,38(4):385-394.
- [2] Huang SQ, Zhang L, Song JW, et al. Long noncoding RNA MALAT1 mediates cardiac fibrosis in experimental postinfarct myocardium mice model[J]. *J Cell Physiol*, 2019,234(3):2997-3006.
- [3] Li N, Ponnusamy M, Li MP, et al. The role of microRNA and lncRNA-micro RNA interactions in regulating ischemic heart disease[J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2017,22(2):105-111.
- [4] Kotake Y, Nakagawa T, Kitagawa K, et al. Long non-coding RNA ANRIL is required for the PRC2 recruitment to and silencing of p15(INK4B) tumor suppressor gene[J]. *Oncogene*, 2011,30(16):1956-1962.
- [5] Jiang XY, Ning QL. Expression profiling of long noncoding RNAs and the dynamic changes of lncRNA-NR024118 and Cdkn1c in angiotensin II-treated cardiac fibroblasts[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014,7(4):1325-1336.
- [6] Qu X, Song X, Yuan W, et al. Expression signature of lncRNAs and their potential roles in cardiac fibrosis of post-infarct mice[J]. *Biosci Rep*, 2016, 36(3):e00337.
- [7] Huang ZP, Ding Y, Chen J, et al. Long non-coding RNAs link extracellular matrix gene expression to ischemic cardiomyopathy[J]. *Cardiovasc Res*, 2016, 112(2): 543-554.
- [8] Wang X, Yong C, Yu K, et al. Long noncoding RNA (lncRNA) n379519 promotes cardiac fibrosis in post-infarct myocardium by targeting miR-30[J]. *Med Sci Monit*, 2018,24(6):3958-3965.
- [9] Ladouceur M, Baron S, Nivet-Antoine V, et al. Role of myocardial collagen degradation and fibrosis in right ventricle dysfunction in transposition of the great arteries after atrial switch[J]. *Int J Cardiol*, 2018,258(1):76-82.
- [10] Duisters RF, Tijssen AJ, Schroen B, et al. MiR-133 and miR-30 regulate connective tissue growth factor implications for a role of microRNAs in myocardial matrix remodeling[J]. *Circ Res*, 2009,104(2):170-178.
- [11] Liang HH, Pan ZW, Zhao XG, et al. lncRNA PFL contributes to cardiac fibrosis by acting as a competing endogenous RNA of let-7d[J]. *Theranostics*, 2018, 8(4):1180-1194.
- [12] Zhuang Y, Li T, Zhuang Y, et al. Involvement of lncR-30245 in myocardial infarction-induced cardiac fibrosis through PPAR- γ -mediated CTGF signaling pathway[J]. *Can J Cardiol*, 2019,35(4):480-489.
- [13] Micheletti R, Plaisance I, Abraham BJ, et al. The long noncoding RNA Wisper controls cardiac fibrosis and remodeling[J]. *Sci Transl Med*, 2017,9(395): pii:eaa9118.
- [14] Yeowell HN, Walker LC, Mauger DM, et al. TIA nuclear proteins regulate the alternate splicing of lysyl hydroxylase 2[J]. *J Invest Dermatol*, 2009,129(6):1402-1411.
- [15] Wang JT, Liu XW, Zhuang Q, et al. Long noncoding RNA homeobox A11 antisense promotes transforming growth factor β 1-induced fibrogenesis in cardiac fibroblasts[J]. *Mol Med Rep*, 2019,19(4):2817-2284.
- [16] Kong P, Christia P, Frangogiannis NG. The pathogenesis of cardiac fibrosis[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2014,71(4):549-574.
- [17] Wang J, Huang W, Xu R, et al. MicroRNA-24 regulates cardiac fibrosis after myocardial infarction[J]. *J Cell Mol Med*, 2012,16(9):2150-2160.
- [18] Qu X, Du Y, Shu Y, et al. MIAT is a pro-fibrotic long non-coding RNA governing cardiac fibrosis in post-infarct myocardium[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(2): 42657.
- [19] Zhou J, Zhou Y, Wang CX. lncRNA MIAT regulates fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy (HCM) by mediating the expression of miR-29a-3p[J]. *J Cell Biochem*, 2018, 120(5): 7265-7275.
- [20] Tao H, Cao W, Yang JJ, et al. Long noncoding RNA H19 controls DUSP5/ERK1/2 axis in cardiac fibroblast proliferation and fibrosis[J]. *Cardiovasc Pathol*, 2016,25(5):381-389.
- [21] Huang ZW, Tian LH, Yang B, et al. Long noncoding RNA H19 acts as a competing endogenous RNA to mediate CTGF expression by sponging miR-455 in cardiac fibrosis[J]. *DNA Cell Biol*, 2017,36(9):759-766.
- [22] Piccoli MT, Gupta S, Viereck J, et al. Inhibition of the cardiac fibroblast-enriched lncRNA meg3 prevents cardiac fibrosis and diastolic dysfunction[J]. *Circ Res*, 2017,121(5):575-583.
- [23] Higgins DF, Kimura K, Iwano M, et al. Hypoxia-inducible factor signaling in

- the development of tissue fibrosis[J]. *Cell Cycle*, 2008, 7(9):1128-1132.
- [24] Zhu Y, Feng Z, Zhao J, et al. Long noncoding RNA TUG1 promotes cardiac fibroblast transformation to myofibroblasts via miR-29c in chronic hypoxia[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(3):3451-3460.
- [25] Pappachan JM, Varughese GI, Sriraman R, et al. Diabetic cardiomyopathy: pathophysiology, diagnostic evaluation and management[J]. *World J Diabetes*, 2013, 4(5):177-189.
- [26] Goyal BR, Mehta AA. Diabetic cardiomyopathy: pathophysiological mechanisms and cardiac dysfunction[J]. *Hum Exp Toxicol*, 2013, 32(6):571-590.
- [27] Zhang Y, Zhang YY, Li TT, et al. Ablation of interleukin-17 alleviated cardiac interstitial fibrosis and improved cardiac function via inhibiting long non-coding RNA-AK081284 in diabetic mice[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2018, 115(1):64-72.
- [28] Tao H, Zhang JG, Qin RH, et al. LncRNA GAS5 controls cardiac fibroblast activation and fibrosis by targeting miR-21 via PTEN/MMP-2 signaling pathway[J]. *Toxicology*, 2017, 386(5):11-18.
- [29] He W, Wang C, Mu R, et al. MiR-21 is required for anti-tumor immune response in mice: an implication for its bi-directional roles[J]. *Oncogene*, 2017, 36(29):4212-4223.
- [30] Shishodia G, Shukla S, Srivastava Y, et al. Alterations in microRNAs miR-21 and let-7a correlate with aberrant STAT3 signaling and downstream effects during cervical carcinogenesis[J]. *Mol Cancer*, 2015, 14(6):116-129.
- [31] Wang YP, Xu P, Zhang CX, et al. LncRNA NRON alleviates atrial fibrosis via promoting NFATc3 phosphorylation[J]. *Mol Cell Biochem*, 2019, 457(1-2):169-177.
- [32] Zheng DZ, Zhang Y, Hu YH, et al. Long noncoding RNA Crnde attenuates cardiac fibrosis via Smad3-Crnde negative feedback in diabetic cardiomyopathy[J]. *FEBS J*, 2019, 286(9):1645-1655.

收稿日期:2019-05-21

高血压时间治疗学的研究与展望

罗富健 赵若楠

(首都医科大学电力教学医院, 北京 100073)

【摘要】 高血压时间治疗学是基于个体血压昼夜节律, 依据不同降压药物的特点调整给药剂量和时间的新兴学科, 其目的是提高高血压管理质量, 为高血压患者带来更多的临床获益。现综述近年来高血压时间治疗学的研究进展。

【关键词】 高血压; 昼夜节律; 时间治疗学

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.09.013

Chronotherapy of Hypertension

LUO Fujian, ZHAO Ruonan

(Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China)

【Abstract】 The chronotherapy of hypertension is a new subject which is based on the diurnal rhythm of individual blood pressure, adjusting dosage and time of administration according to the characteristics of different antihypertensive drugs. The aim is to improve the quality of blood pressure management and bring more clinical benefits to patients with hypertension. This paper reviewed the research progress on chronotherapy of hypertension.

【Key words】 Hypertension; Diurnal rhythm; Chronotherapy

全球疾病经济负担相关研究显示, 高血压在中国人群伤残调整寿命年的贡献中居首位, 高血压在所有

心脑血管疾病危险因素中居首位^[1]。1959年、1979年、1991年、2002年、2015年五次全国高血压调查显