

# 高血压基础研究现状与进展

付士辉<sup>1</sup> 李玉龙<sup>2</sup> 骆雷鸣<sup>2</sup> 沈明志<sup>1</sup> 田进文<sup>1</sup> 邓珏琳<sup>1</sup>

(1. 中国人民解放军总医院海南医院心内科, 海南 三亚 572013; 2. 中国人民解放军总医院第二医学中心心内科, 北京 100853)

**【摘要】** 高血压是最常见的心脑血管疾病, 也是最常见的慢性非传染性疾病。高血压及其相关机制的基础研究是从高血压发病机制的根本出发, 对于其防控具有非常重要的实际意义。现对高血压基础研究现状与进展进行综述。

**【关键词】** 高血压; 基础研究; 进展

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.09.004

## Status and Progress of Basic Researches about Hypertension

FU Shihui<sup>1</sup>, LI Yulong<sup>2</sup>, LUO Leiming<sup>2</sup>, SHEN Mingzhi<sup>1</sup>, TIAN Jinwen<sup>1</sup>, DENG Juelin<sup>1</sup>

(1. Cardiology Department, Hainan Hospital of Chinese PLA General Hospital, Sanya 572013, Hainan, China; 2. Cardiology Department, The Second Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

**【Abstract】** Hypertension is the most common cardiovascular and cerebrovascular disease, and the most common chronic non-communicable disease. Based on the fundamental pathogenesis of hypertension, the basic researches about hypertension and its related mechanisms are of great significance for its prevention and control in practice. The review aims to the status and progress of basic researches about hypertension.

**【Key words】** Hypertension; Basic researches; Progress

高血压是最常见的心脑血管疾病, 其患病率在全球范围内呈逐年上升的趋势<sup>[1]</sup>。中国高血压人口超过 2.5 亿。同时, 高血压是心脑血管疾病的首要危险因素, 高血压及其并发症已占全球死亡原因的首位, 不仅严重影响患者的预期寿命和生存质量, 而且造成了巨大的社会危害和经济负担。高血压及其相关机制的基础研究是从高血压的发病机制和发展过程的根本出发, 对于其防控具有非常重要的实际意义, 可能取得突破性的防控效果。

### 1 高血压相关基因多态性分析

高血压是一种多基因遗传病, 是遗传因素和环境因素共同作用的结果, 其发病机制至今尚未完全明确。随着分子生物学技术的发展, 高血压研究进入了基因检测时代。开展针对高血压遗传基因的研究对于了解发病机制和制定预防策略具有重要意义, 也为高血压的精准治疗提供了分子遗传方面的理论基础。肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) 在高血压的发生发展中发挥

着重要作用, 其相关基因, 如血管紧张素转换酶、血管紧张素原和血管紧张素 II 受体基因等的多态性对高血压有重要影响<sup>[2]</sup>。醛固酮合酶、一氧化氮合酶、细胞色素 P450 酶系统和过氧化物酶体增殖物激活受体的基因多态性与高血压的发生发展明显相关<sup>[3]</sup>。转化生长因子- $\beta$  信号通路的基因多态性也可能与高血压, 特别是高盐诱导高血压相关<sup>[4]</sup>。单核细胞趋化蛋白参与高血压的炎症反应过程, 其基因多态性可能与高血压的发病有关。同时, 线粒体基因的多态性可能导致线粒体氧化磷酸化功能受损, 细胞功能下降。线粒体基因的多态性在高血压中的作用也受到越来越多的关注。

### 2 高血压相关的表观遗传学调控

与血压调节相关的基因启动子区域发生甲基化或去甲基化会影响相关酶和受体的表达, 从而引起血压升高<sup>[5]</sup>。内皮素转换酶 1、11 $\beta$  羟基类固醇脱氢酶 2、血管紧张素转换酶、血管紧张素原、血管紧张素受体和脂肪细胞测定与分化依赖因子 1 等基因的甲基化

或去甲基化与原发高血压的发生发展密切相关, Alu 和 TLR4 基因的 DNA 甲基化还可介导环境颗粒物间接影响血压水平。组蛋白去乙酰化酶 (histone deacetylase, HDAC) 是表观遗传的调控子, 调控着组蛋白尾、核染色质构象、蛋白-脱氧核酸之间的相互作用, 转录及转录后的修饰等。HDAC 对高血压发挥着重要的调控作用, 与高血压的发生发展密切相关。抑制 HDAC 对心血管的保护发挥着重要作用, 可成为高血压诊断治疗的新方法。

### 3 高血压相关非编码基因调控

据统计, 超过 98% 的人类基因组被转录为非编码核糖核酸 (RNA), 非编码 RNA 在多种疾病的发生发展中起着调控作用。已知大多数与高血压关联的遗传基因致病位点位于非编码区, 非编码 RNA 在高血压等遗传相关性疾病中的作用尤为突出<sup>[6]</sup>。微小核糖核酸 (miRNA) 调控多种靶细胞基因表达, 参与高血压的发生发展<sup>[7]</sup>。如血压升高时, 血小板受到刺激发生活化, 其包含的多种 miRNA 就释放进入胞外环境, 调节各类靶细胞的应答反应。MiRNA 可作为高血压的治疗靶点, 通过对 miRNA 的调控, 可发挥其治疗功能<sup>[7]</sup>。同时, 长链非编码 RNA 能精确化地调控基因表达。随着对高血压作用机制及预防治疗的进一步研究, 长链非编码 RNA 也可能成为高血压诊断的新兴生物标志物<sup>[8]</sup>。

### 4 高血压相关外泌体研究

细胞外囊泡是细胞释放到细胞外微环境的膜性囊泡, 可携带母细胞来源特异性的生物分子, 包括蛋白质、信使 RNA 和 miRNA 等, 其介导细胞间信号转导, 具有重要的生物学功能<sup>[9]</sup>。外泌体是最小的细胞外囊泡。研究显示, 高表达血管紧张素 II 1 型受体的 HEK293T 细胞释放出的外泌体也富含此受体, 而主动脉缩窄致血压升高动物的血浆外泌体的此受体表达也增加了 100 倍。同时, 高表达血管紧张素 II 1 型受体的外泌体还将此功能性受体传递给了普通 HEK293T 细胞和敲除此受体动物的心肌。此外, 外泌体中特征性的 miRNA 表达谱与高血压的病理生理状态密切相关, 在高血压发生发展中具有重要作用。由于外泌体的生物学特异性, 结合一部分 miRNA 的组织和功能特异性, 循环中外泌体相关 miRNA, 将很有可能成为疾病诊断和预后的一类新型生物学指标<sup>[10]</sup>。

### 5 高血压相关肠道菌群研究

近年来随着高通量测序技术、微生物环境基因组学和生物信息学等的广泛应用, 使得肠道菌群与疾病的相关性研究不断发展, 其在肠道疾病和肠外疾病中的作用也逐渐显现<sup>[11]</sup>。越来越多的研究证实, 肠道微生物群的生态失衡与高血压发病机制之间存在关联, 且某些肠道微生物可能在高血压的发展中起到致病

或保护作用<sup>[12]</sup>。肠道菌群的代谢产物直接参与血压的调节。肠道神经系统与交感神经系统关系密切, 同时肠道的免疫反应也会对血压产生影响<sup>[13]</sup>。

### 6 高血压相关免疫机制分析

高血压是一种慢性低级别炎症反应性疾病。高血压患者免疫调节功能异常主要涉及非特异性免疫中的吞噬细胞对组织的浸润、树突细胞的抗原递呈、自然杀伤细胞的活化以及特异性免疫中 T 细胞的活化等。目前认为固有免疫和适应性免疫均参与了高血压的发生发展。Toll 样受体识别抗原启动免疫系统, 从而引发炎症是高血压免疫机制的关键。同时, 自主神经系统也与高血压的发生发展密切相关, 且自主神经对免疫具有调节作用。高血压患者自主神经失衡, 导致免疫调节异常, 引发心血管损伤, 造成血管舒缩功能异常, 从而加剧高血压的发展。因此, 对神经免疫调节的研究有望为高血压的治疗提供新的策略。CD4<sup>+</sup> T 细胞诱导的炎症免疫反应也是高血压重要的发病机制。补体激活通过调节先天免疫和特异性免疫应答, 参与高血压及高血压相关靶器官损伤的病理机制。补体 C3 和 C5 的裂解片段可发挥抗炎作用以减弱炎症反应损伤<sup>[14]</sup>。

目前大量研究表明, 以免疫细胞浸润为标志的血管炎症反应在高血压的发生发展机制中发挥了重要作用。炎症反应所涉及的介质和细胞信号传导通路很多, 其中核转录因子  $\kappa$ B 信号通路起着主导作用。该通路调控的靶基因产物多为炎症反应介质, 包括炎性细胞因子、炎性酶、黏附分子和受体四大类型, 均与高血压关系密切<sup>[15]</sup>。趋化因子与其相应受体在高血压发病机制中扮演着重要角色。应用影响趋化因子及其受体的药物, 抑制血管壁的炎症反应过程, 可能可以有效控制血压, 甚至成为临床上药物治疗高血压的新靶点<sup>[15]</sup>。

### 7 高血压相关血管重塑研究

血管内皮细胞通过自分泌和旁分泌方式维持血流动态平衡以及血管张力稳定, 因此血管内细胞功能障碍与高血压密切相关<sup>[16]</sup>。血管重塑是高血压病的一种显著性病理特征, 早期是一种适应性的过程, 但最终变为适应不良和失代偿, 损害心、脑、肾等靶器官, 引发高血压并发症。血流动力学紊乱是高血压病理过程中促进血管重塑发生发展的重要原因。由其引起的异常剪切力和环形张力可以被细胞表面的力学感受器识别, 并转化为细胞内生物学信号, 引起血管结构和功能上的改变, 介导血管重塑, 增加高血压的发生风险。因此, 明确血管重塑过程中的力学调控机制, 对预防和改善高血压具有重要意义<sup>[17]</sup>。

### 8 高血压相关离子通道研究

细胞内钙稳态失衡是形成高血压的主要因素。

钙离子浓度变化依赖于钙离子跨膜转运、细胞内钙库释放以及再摄取钙离子等过程的动态平衡,而瞬时受体电位通道(transient receptor potential channel, TRPC) 3 和 TRPC 6 作为细胞膜上的非选择性阳离子通道恰是参与这些过程的重要分子<sup>[18]</sup>。近年来,研究发现 TRPC3、TRPC6 在高血压中发挥重要作用。同时,肾脏是调节水、钠平衡的重要器官,肾脏功能障碍导致的水钠排泄异常是盐敏感性高血压的发病机制。上皮细胞钠离子通道影响了肾脏的水钠排泄和高血压的发生发展<sup>[19]</sup>。同时,泛素化修饰在盐敏感性高血压的发生发展中发挥重要作用,通过参与介导蛋白质降解、调控细胞活动,影响与血清离子代谢相关通道如上皮细胞钠离子通道、钠氯共转运、肾脏外髓钾离子通道和氯共转运体的表达与作用,参与动脉硬化、肾小管损伤、高糖所致血管损伤等病变,导致盐敏感性高血压的发生与发展。

## 9 高血压相关氧化应激研究

氧化应激是引起血管损伤的一个重要因素,也可能是高血压的发病机制之一<sup>[20]</sup>。同型半胱氨酸在体内大量蓄积可能是导致血管损伤的主要途径之一,可能的具体机制主要包括内皮细胞损伤、氧化应激、促进血管重塑和作用于 RAAS 等<sup>[21]</sup>。也有研究指出,维生素 D 与血压调节及心血管活动有关,其缺乏会导致高血压的罹患风险增加,并且维生素 D 作为一种抗氧化剂能减少血管内皮的氧化应激反应<sup>[21]</sup>。同时,线粒体不仅为细胞提供重要能量,而且参与细胞信号转导与凋亡调节。与线粒体功能障碍有关的供能不足和氧化损伤是高血压产生的危险因素<sup>[22]</sup>。

## 10 高血压相关体液调控研究

血浆 RAAS 活性是高血压发生发展的重要机制,且与靶器官损伤密切相关。研究表明,血管紧张素 II 升高和血管紧张素 II 1 型受体上调,是造成高血压的关键因素<sup>[23]</sup>。同时,肾素-肾素前体受体是 RAAS 的重要成员之一,能够与肾素-肾素前体结合,增强血管紧张素转换酶的活性进而影响心血管系统,同时可以诱导非 RAAS 细胞内的信号转导,如丝裂原活化蛋白激酶通路和经典的 Wnt 通路等,而诱发高血压<sup>[24]</sup>。利钠肽系统具有多重生物学效应,包括利尿、利钠、扩血管、维持血容量平衡和抑制交感神经系统与 RAAS,以及影响线粒体能量代谢、内皮细胞功能和抗心肌重构等作用,均与高血压的发生发展明显相关<sup>[25]</sup>。内皮素是一种由内皮细胞分泌的血管收缩肽,且与高血压密切相关。高血压患者血浆中内皮素水平高于健康者,且其水平与高血压严重程度呈正相关<sup>[26]</sup>。

脂肪组织的另一个重要身份是内分泌器官。脂肪激素在脂肪组织和其他系统之间传递信号,影响全身代谢,引起高血压等慢性疾病<sup>[27]</sup>。瘦素是一种由肥

胖基因编码的 167 个氨基酸组成的蛋白质类激素,主要由脂肪细胞合成和分泌。瘦素进入血液循环后作用于中枢和外周不同亚型的瘦素受体,主要功能是通过中枢系统抑制食欲、增加能量消耗以调节能量平衡。另外,瘦素具有广泛的生物学效应,如调节免疫、炎症和造血等,还能通过各种方式参与高血压的发生发展<sup>[28]</sup>。

## 11 总结

高血压是当今全世界心脑血管病最主要的危险因素,也是威胁人类健康和致死死亡的原因之一。针对高血压发生发展的调控机制,目前开展了大量深入的基础研究,涉及上述基因调控、分子机制、免疫应答和神经体液调节等。高血压发病机制的基础研究,非常有助于高血压的预防和治疗,降低心脑血管事件的发生率<sup>[29]</sup>。

## 参考文献

- [1] Bakris G, Ali W, Parati G. ACC/AHA versus ESC/ESH on hypertension guidelines: JACC guideline comparison[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(23): 3018-3026.
- [2] Arendse LB, Danser AHJ, Poglitsch M, et al. Novel therapeutic approaches targeting the renin-angiotensin system and associated peptides in hypertension and heart failure[J]. *Pharmacol Rev*, 2019, 71(4): 539-570.
- [3] 王晓蓉,任明. 三种基因多态性与原发性高血压的研究进展[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2019, 21(1): 97-99.
- [4] Raman M, Cobb MH. TGF-beta regulation by Emilin1: new links in the etiology of hypertension[J]. *Cell*, 2006, 124(5): 893-895.
- [5] Demura M, Saijoh K. The role of DNA methylation in hypertension[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 956: 583-598.
- [6] 邵琳琳,姜月华,杨传华,等. 长链非编码 RNA 在原发性高血压及其并发症中的作用机制研究进展[J]. *中华高血压杂志*, 2018, 26(11): 1013-1019.
- [7] Li X, Cai W, Xi W, et al. MicroRNA-31 regulates immunosuppression in Ang II (angiotensin II)-induced hypertension by targeting Ppp6c (protein phosphatase 6c)[J]. *Hypertension*, 2019, 73(5): e14-e24.
- [8] Wang YN, Shan K, Yao MD, et al. Long noncoding RNA-GAS5: a novel regulator of hypertension-induced vascular remodeling[J]. *Hypertension*, 2016, 68(3): 736-748.
- [9] Pironti G, Strachan RT, Abraham D, et al. Circulating exosomes induced by cardiac pressure overload contain functional angiotensin II type 1 receptors[J]. *Circulation*, 2015, 131(24): 2120-2130.
- [10] Perez-Hernandez J, Olivares D, Forner MJ, et al. Urinary exosome miR-146a is a potential marker of albuminuria in essential hypertension[J]. *J Transl Med*, 2018, 16(1): 228.
- [11] 谢丹,张沐诗,李树春. 肠道菌群与高血压相关性的研究进展[J]. *实用医药杂志*, 2019, 36(2): 177-181.
- [12] Tanaka M, Itoh H. Hypertension as a metabolic disorder and the novel role of the gut[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2019, 21(8): 63.
- [13] 叶谢承,杨宁,杨国红,等. 肠道菌群参与高血压形成的机制[J]. *医学综述*, 2018, 24(22): 4390-4394.
- [14] Mikolajczyk TP, Guzik TJ. Adaptive immunity in hypertension[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2019, 21(9): 68.
- [15] Tang H, Wu K, Wang J, et al. Pathogenic role of mTORC1 and mTORC2 in pulmonary hypertension[J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2018, 3(6): 744-762.
- [16] Schiffrin EL. Vascular remodeling in hypertension: mechanisms and treatment[J]. *Hypertension*, 2012, 59(2): 367-374.
- [17] Renna NF, de Las Heras N, Miatello RM. Pathophysiology of vascular remode-

- ling in hypertension[J]. *Int J Hypertens*, 2013, 2013: 808353.
- [18] Álvarez-Miguel I, Ciudad P, Pérez-García MT, et al. Differences in TRPC3 and TRPC6 channels assembly in mesenteric vascular smooth muscle cells in essential hypertension[J]. *J Physiol*, 2017, 595(5): 1497-1513.
- [19] 宋金萍,王松,郭丽荣. 上皮细胞钠离子通道及其相关调控因素在盐敏感性高血压中的作用[J]. *中华高血压杂志*, 2019, 27(1):20-24.
- [20] 张闻丽,马宏. H 型高血压的研究现状及进展[J]. *中外医学研究*, 2019, 17(2):186-188.
- [21] Renna NF, Oxidative stress, vascular remodeling, and vascular inflammation in hypertension[J]. *Int J Hypertens*, 2013, 2013: 710136.
- [22] Fernández-Ruiz I. Hypertension: promising mitochondria-targeting drug for PAH[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2018, 15(1): 4-5.
- [23] 张志军,冯奕奕. 高血压中枢发病机制的研究进展[J]. *医学理论与实践*, 2018, 31(16):2389-2390.
- [24] Charoen P, Eu-Ahsunthornwattana J, Thongmung N, et al. Contribution of four polymorphisms in renin-angiotensin-aldosterone-related genes to hypertension in a Thai population[J]. *Int J Hypertens*, 2019, 2019: 4861081.
- [25] Rodríguez-Padial L, Akerström F, Barderas MG, et al. Progression of renal insufficiency in patients with essential hypertension treated with renin angiotensin aldosterone system blockers: an electrocardiographic correlation[J]. *Diseases*, 2017, 5(4). pii: E33.
- [26] Seccia TM, Caroccia B, Muiesan ML, et al. Atrial fibrillation and arterial hypertension: a common duet with dangerous consequences where the renin angiotensin-aldosterone system plays an important role[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 206: 71-76.
- [27] Cano-Martínez LJ, Marroquín C, Coral-Vázquez RM, et al. Expression of adipokines and their receptors in adipose tissue of women with class 3 obesity with or without hypertension[J]. *Gene*, 2019, 702: 148-152.
- [28] Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA, et al. Obesity, kidney dysfunction and hypertension: mechanistic links [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2019, 15(6): 367-385.
- [29] 吕婷婷,孙丙毅,李圆,等. 高血压发病机制及相关进展[J]. *医学综述*, 2018, 24(23): 4689-4693.

收稿日期:2019-10-09

## H 型高血压与心房颤动的关系研究进展

周超飞 郭毅 邓珏琳

(解放军总医院海南医院,海南 三亚 572003)

**【摘要】**心房颤动是临床常见的心律失常之一,与高血压常同时存在,高血压患者合并高同型半胱氨酸血症称为 H 型高血压, H 型高血压与心房颤动的病理生理机制越来越受到更多临床医生的关注。血清高同型半胱氨酸水平与心房颤动和高血压的发生、发展和预后相关,治疗高同型半胱氨酸血症对高血压及心房颤动的治疗有协同作用。

**【关键词】**心房颤动;高血压;高同型半胱氨酸血症

**【DOI】**10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.09.005

## H-type Hypertension and Atrial Fibrillation

ZHOU Chaofei, GUO Yi, DENG Juelin

(Hainan Hospital of PLA General Hospital, Sanya 572003, Hainan, China)

**【Abstract】** Atrial fibrillation (AF) is one of the common arrhythmias in clinical practice, which often exists together with hypertension. Patients with hypertension combined with hyperhomocysteinemia are called H-type hypertension. The pathophysiological mechanism of H-type hypertension and atrial fibrillation has been attracted more attention by clinicians. The level of hyperhomocysteinemia is associated with the occurrence, development and prognosis of atrial fibrillation and hypertension. The administration of hyperhomocysteinemia has synergistic effects on the treatment of hypertension and atrial fibrillation.

**【Key words】** Atrial fibrillation; Hypertension; Hyperhomocysteinemia

基金项目:国家老年疾病临床医学研究中心 2018 年开放课题(NCRCG-PLAGH-2018014);海南省重点研发(ZDYF2019188)

通讯作者:邓珏琳, E-mail: JueLinD2012@163.com