

基于生物信息学分析探究肺动脉高压关键基因和通路

向杰 刘明鑫 张伟 黄从新

(武汉大学人民医院心内科, 湖北 武汉 430060)

【摘要】目的 通过生物信息学方法寻找肺动脉高压中差异表达的基因, 为肺动脉高压的预防和早期诊断及治疗提供新思路。**方法** 从公共基因数据库(GEO)中下载基因芯片数据集 GSE113439, 使用在线分析工具 GEO2R 筛选出肺动脉高压肺组织和正常肺组织的差异表达基因。利用在线数据库 DAVID 和 STRING 分别进行功能、通路富集分析和蛋白互作分析, 使用 Cytoscape 软件来筛选蛋白相互作用网络中的核心网络基因及显著相互作用模块。**结果** 共筛选出 559 个差异基因, 其中 87 个为上调基因, 472 个为下调基因(调整后 $P < 0.05$, $|\log_2FC| > 1$)。对差异基因进行 GO 和 KEGG 富集分析, GO 富集分析($P < 0.05$)结果提示:(1)生物过程:差异表达基因显著富集于 DNA 双解、DNA 修复、有丝分裂等;(2)细胞单位:差异表达基因显著富集于核质、膜、核仁、细胞质、中心体、核、核斑点、染色体、高尔基体等;(3)分子功能:差异表达基因显著富集于聚(A)RNA 结合、ATP 结合、蛋白质结合、解旋酶活性、微管结合、ATP 依赖性 DNA 解旋酶活性等。KEGG 富集分析结果提示差异表达基因显著富集于真核生物的核糖体生物发生、RNA 转运、类风湿性关节炎、RNA 降解、血管平滑肌收缩、疟疾、癌症中的蛋白多糖等($P < 0.05$)。STRING 分析发现了蛋白质网络互作图中的 10 个关键基因, 分别为 CDK1、CDC5L、KIF11、SMC2、CENPE、TOP2A、NCAPG、CENPF、SMC4 和 SKIV2L2。**结论** 细胞增殖与凋亡等生物学过程和肺血管平滑肌等通路可能在肺动脉高压发生发展过程中起着重要的作用, 采用生物信息学方法筛选可能的核心靶点有利于从基因层面上了解疾病的发生机制, 为肺动脉高压发生机制的进一步研究提供方向。

【关键词】 肺动脉高压; 生物信息学分析; 差异表达基因; 基因芯片

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.04.024

Bioinformatics Analysis of Key Genes and Pathways in Pulmonary Arterial Hypertension

XIANG Jie, LIU Mingxin, ZHANG Wei, HUANG Congxin

(Department of Cardiology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei, China)

【Abstract】Objective To find the differentially expressed genes in pulmonary arterial hypertension by bioinformatics method, and to provide new ideas for the prevention and early diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. **Methods** The gene chip dataset GSE113439 was downloaded from the Gene Expression Omnibus (GEO), and differentially expressed genes in pulmonary arterial hypertension lung tissue and normal lung tissue were screened using the online analysis tool GEO2R. We used the online databases DAVID and STRING for functional, pathway enrichment analysis and protein interaction analysis, and Cytoscape software was also used to screen core network genes and significant interaction modules in protein interaction networks. **Results** A total of 559 differential genes were screened, of which 87 were up-regulated and 472 were down-regulated ($P < 0.05$ after adjustment, $|\log_2FC| > 1$). GO and KEGG enrichment analysis of differential genes, GO enrichment analysis ($P < 0.05$) showed that: (1) Biological process: differentially expressed genes are significantly enriched in DNA duplex unwinding, DNA repair, mitotic nuclear division, etc; (2) Cellular location: differentially expressed genes are significantly enriched in nucleoplasm, membrane, nucleolus, cytoplasm, centrosome, nucleus, nuclear speck, chromosome, Golgi apparatus, etc; (3) Molecular functions: differentially expressed genes are significantly enriched in poly(A) RNA binding, ATP binding, protein binding, helicase activity, microtubule binding, ATP-dependent DNA helicase activity, etc. KEGG enrichment analysis suggested that differentially expressed genes were significantly enriched in Ribosome biogenesis in eukaryotes, RNA transport, rheumatoid arthritis, RNA degradation, vascular smooth muscle contraction, malaria, proteoglycans in cancer and so on ($P < 0.05$). STRING analysis found 10 key genes in the protein network interaction map, namely CDK1, CDC5L, KIF11, SMC2, CENPE, TOP2A, NCAPG, CENPF, SMC4, SKIV2L2. **Conclusion** Biological processes such as cell proliferation and apoptosis and pulmonary vascular smooth muscle may

play an important role in the development of pulmonary hypertension. The use of bioinformatics methods to screen possible core targets is beneficial to understand the mechanism of disease at the genetic level and provide direction for further research on the mechanism of pulmonary arterial hypertension.

【Key words】Pulmonary arterial hypertension; Bioinformatics analysis; Differentially expressed genes; Gene chip

肺动脉高压 (pulmonary arterial hypertension, PAH) 是一种罕见的进行性血管疾病, 主要由小血管重构引起, 从而导致肺血管阻力升高, 其特征是由于内皮细胞功能障碍以及肺动脉平滑肌细胞和成纤维细胞非控制性增殖而导致肺小动脉的闭塞。其发病率为 1~2/100 万^[1]。在无任何潜在的心脏或肺部疾病的情况下, PAH 患者的共同特征主要包括劳累性无力或晕厥、呼吸困难和右心室肥大^[2], 并最终导致心力衰竭^[3]。家族性 PAH 常具有常染色体显性遗传模式, PAH 的发病机制受遗传因素的影响并与基因相关关系密切^[4]。PAH 的一般治疗主要是对症治疗, 取决于疾病的类型、严重程度以及患者的需求, 除了传统的吸氧、利尿、强心和抗凝等治疗, 新型治疗方法如免疫调节治疗、离子通道治疗、细胞治疗及表观遗传学治疗也在进一步研究中, 但其治疗效果仍不理想^[5-6]。因此, 当前迫切需要寻找 PAH 治疗的新靶点, 来调节 PAH 发生发展的异常基因及信号通路途径。

近年来, 随着高通量测序平台及研究方法的产生和发展, 基于高通量数据的基因表达分析在研究疾病发生发展的相关机制及分子诊断方面发挥了重要作用^[7]。本文基于基因表达综合数据库 (gene expression omnibus, GEO), 选取 GSE113439 数据集, 通过生物信息学的方法, 寻找差异表达基因 (differentially expressed gene, DEG), 对差异基因进行功能 (GO) 分析和信号通路 (KEGG) 分析及蛋白质相互作用 (PPI) 网络整合, 筛选有意义的 PPI 模块, 筛选关键基因, 为进一步了解 PAH 的分子机制提供基础。

1 材料与方法

1.1 数据来源

从 GEO 数据库 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>) 下载基因芯片数据集 GSE113439, 由 Marco Mura 等提交, 包括 26 个样本, 其中 15 例为 PAH 患者肺组织和 11 例正常对照肺组织 (取自肺癌切除术旁的正常肺组织)。

1.2 筛选 DEG

利用 GEO 自带的 GEOR2 在线网络分析工具对数据集 GSE113439 进行数据分析, 以调整后 $P < 0.05$, $|\log_2FC| > 1$ 为条件筛选出 DEG。

1.3 DEG 生物信息学分析

利用 DAVID 在线分析软件 (<https://david.ncifcrf.gov/>) 对 PAH 相关 DEG 进行 GO 富集分析和 KEGG 通路分析。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

1.4 PPI 网络构建及分析

将筛选出的差异基因导入在线数据库 String 中进行 PPI 分析, PPI 网络图中综合得分 > 0.7 的蛋白具有统计学意义。利用 Cytoscape 插件 MCODE 筛选出最有意义的两个模块及关键基因。

2 结果

2.1 筛选 DEG

以 $P < 0.05$, $|\log_2FC| > 1$ 为标准筛选出 559 个差异基因, 其中 87 个上调基因, 472 个下调基因。上调和下调表达差异前 10 的基因见表 1、表 2。

表 1 上调 DEG (TOP 10)

序号	P 值	基因名	基因注释
1	0.000 000 000 075	SCARNA4	small Cajal body-specific RNA 4
2	0.000 004 96	SOSTDC1	sclerostin domain containing 1
3	0.000 000 306	S100A3	S100 calcium binding protein A3
4	0.000 000 006 9	RAMP2	receptor activity modifying protein 2
5	0.000 019 5	RNU5D-1	RNA, U5D small nuclear 1
6	0.000 004 73	MS4A15	membrane spanning 4-domains A15
7	0.000 000 13	HIGD1B	HIG1 hypoxia inducible domain family member 1B
8	0.000 003 94	MYOZ1	myozenin 1
9	0.000 000 000 010 6	GPR146	G protein-coupled receptor 146
10	0.000 000 279	VTRNA1-1	vault RNA 1-1

2.2 对 DEG 进行 GO 富集分析和 KEGG 分析

应用 DAVID 在线工具对 559 个 DEG 进行 GO 富

集分析和 KEGG 分析, GO 分析 (见表 3) 结果提示: (1) 生物过程: DEG 显著富集于 DNA 双解、DNA 修复

和有丝分裂等;(2)细胞组成:DEG 显著富集于核质、膜、核仁、细胞质、中心体、核、核斑点、染色体和高尔基体等;(3)分子功能:DEG 显著富集于聚(A)RNA 结合和 ATP 结合、蛋白质结合、解旋酶活性、微管结合和

ATP 依赖性 DNA 解旋酶活性等。KEGG 分析(见表 4)结果提示 DEG 显著富集于真核生物的核糖体生物发生、RNA 转运、类风湿性关节炎、RNA 降解、血管平滑肌收缩、疟疾和癌症中的蛋白多糖等。

表 2 下调 DEG(TOP10)

序号	P 值	基因名	基因注释
1	0.000 000 407	POSTN	periostin
2	0.000 000 406	SLC7A11	solute carrier family 7 member 11
3	0.000 000 275	PI15	peptidase inhibitor 15
4	0.000 071 2	TD02	tryptophan 2,3-dioxygenase
5	0.001 28	VSIG1	V-set and immunoglobulin domain containing 1
6	0.000 804	SPP1	secreted phosphoprotein 1
7	0.000 001 11	TTN	titin
8	0.000 702	MMP8	matrix metalloproteinase 8
9	0.000 000 522	HSPH1	heat shock protein family H (Hsp110) member 1
10	0.000 000 104	SNORD20	vault RNA 1-1

表 3 DEG 的 GO 分析

类型	分类编号	基因数	P 值	基因功能
GOTERM_BP	GO:0032508	12	0.000 000 027 9	DNA 双解
	GO:0006281	23	0.000 000 985	DNA 修复
	GO:0007067	22	0.000 008 46	有丝分裂
GOTERM_CC	GO:0005654	146	0.000 000 000 000 001 31	核质
	GO:0016020	113	0.000 000 000 029 2	膜
	GO:0005730	59	0.000 000 000 169	核仁
	GO:0005737	199	0.000 000 044 8	细胞质
	GO:0005813	34	0.000 000 083 3	中心体
	GO:0005634	198	0.000 001 25	核
	GO:0016607	20	0.000 002 8	核斑点
	GO:0005694	14	0.000 005 72	染色体
	GO:0005794	47	0.000 012 4	高尔基体
GOTERM_MF	GO:0044822	83	0.000 000 000 000 000 979	聚(A)RNA 结合
	GO:0005524	95	0.000 000 000 000 043 1	ATP 结合
	GO:0005515	307	0.000 000 011 6	蛋白质结合
	GO:0004386	16	0.000 000 012 3	解旋酶活性
	GO:0008017	22	0.000 000 417	微管结合
	GO:0004003	8	0.000 023 8	ATP 依赖性 DNA 解旋酶活性

表 4 DEG 的 KEGG 分析

通路 ID	通路注释	基因数	P 值	基因
hsa03008	Ribosome biogenesis in eukaryotes	11	0.000 134	WDR75、WDR3、NOP58、NXF3、HEATR1、RIOK1、GNL2、WDR43、XRN1、RIOK2、GNL3
hsa03013	RNA transport	13	0.002 881 539	UPF2、EIF5、EIF5B、NXF3、FXR1、PNN、EIF3A、EIF2S1、EIF1AX、EIF2S2、RANBP2、TPR、THOC2
hsa05323	Rheumatoid arthritis	8	0.010 877 559	ATP6V1C1、CCL20、TLR2、HLA-DRB5、CXCL8、CCL5、ATP6V1D、MMP1
hsa03018	RNA degradation	7	0.019 660 249	DIS3、TTC37、DHX36、SKIV2L2、HSPD1、XRN1、HSPA9
hsa04270	Vascular smooth muscle contraction	8	0.043 732 014	RAMP2、ROCK1、ROCK2、CALD1、PLA2G2A、PPP1R12A、PPP1R14A、ITPR2
hsa05144	Malaria	5	0.046 261 301	PECAM1、MET、TLR2、CXCL8、SELE

2.3 PPI 分析

将所筛选出来的差异基因导入 String 数据库,绘

制 PPI 网络图(图 1)。该图筛选出 523 个节点蛋白, 1 364 条边,富集 P 值<0.001。应用 Cytoscape 插件

MCODE 对 PPI 网络图进行分析,筛选出 2 种最显著的模块(图 2、图 3)及相关信息见表 5。筛选出度值>10 且度值最高的 10 个枢纽节点为 CDK1、CDC5L、KIF11、SMC2、CENPE、TOP2A、NCAPG、CENPF、SMC4 和 SKIV2L2,此 10 个基因均为下调基因见表 6 及图 4。

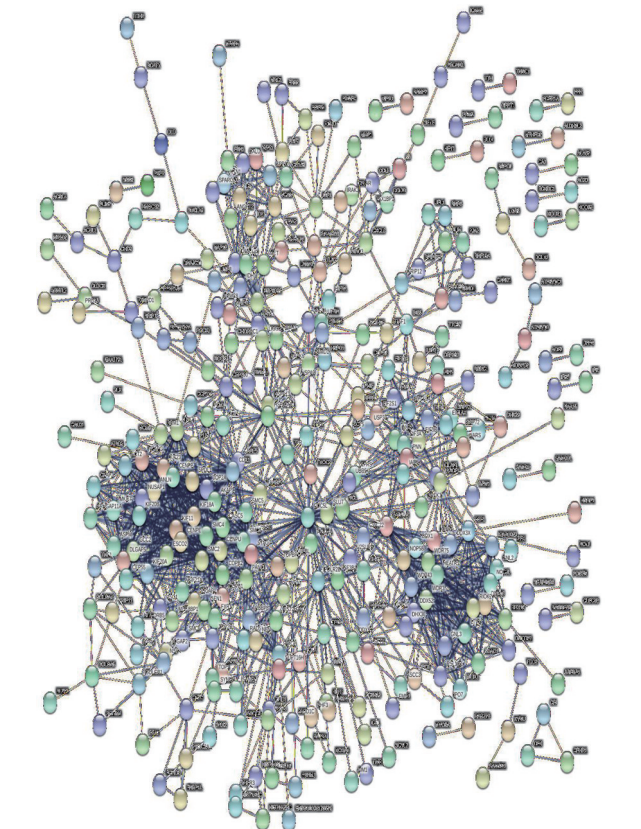


图 1 PPI 网络图

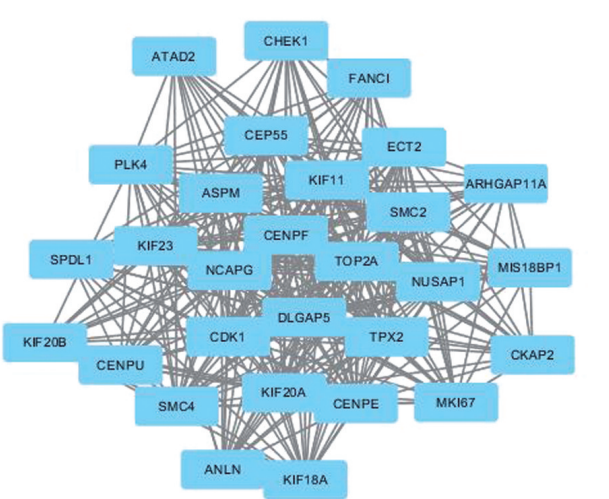


图 2 模块一

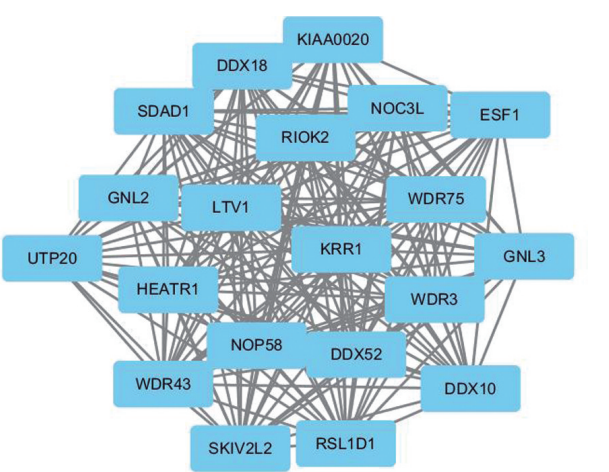


图 3 模块二

表 5 模块信息

模块	MOCDE 得分	节点	边	基因
一	22.929	29	321	MIS18BP1、NUSAP1、MKI67、FANCI、KIF20B、CHEK1、TOP2A、TPX2、KIF18A、ASPM、KIF20A、ECT2、CENPU、CENPE、CENPF、ARHGAP11A、KIF11、CDK1、KIF23、CEP55、DLGAP5、NCAPG、CKAP2、ATAD2、SPDL1、SMC2、SMC4、ANLN、PLK4
二	19.158	20	182	SDAD1、WDR75、NOC3L、WDR43、RSL1D1、UTP20、GNL2、DDX18、HEATR1、GNL3、ESF1、DDX10、SKIV2L2、KRR1、NOP58、WDR3、RIOK2、LTV1、KIAA0020、DDX52

表 6 10 个关键基因列表

序号	度值	基因名	中文名称
1	55	CDK1	细胞周期蛋白依赖性激酶 1
2	51	CDC5L	细胞分裂周期 5 样
3	40	KIF11	驱动蛋白家族成员 11
4	37	SMC2	2 号染色体的结构维持
5	37	CENPE	着丝粒蛋白 E
6	37	TOP2A	拓扑异构酶 (DNA) II α
7	33	NCAPG	非平滑肌收缩素 I 复合亚单位 G
8	33	CENPF	着丝粒蛋白 F
9	32	SMC4	4 号染色体的结构维持
10	32	SKIV2L2	Ski2 样 RNA 螺旋酶 2

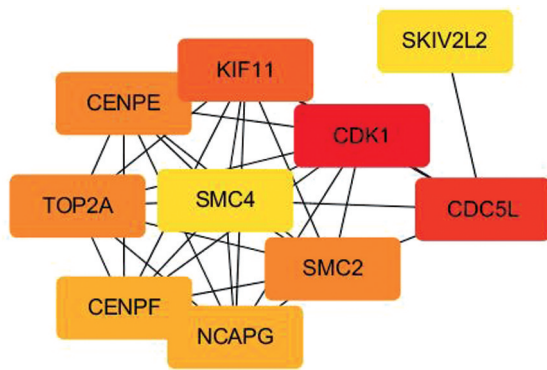


图 4 关键基因蛋白互作网(颜色越深,度值越大)

3 讨论

PAH 在临床中并不少见,影响全球约 1% 的人口^[5],在 65 岁以上的人群中,PAH 的患病率约为 10%^[8]。但是,各种形式的 PAH 的发病率和患病率存在着很大的差异。左心疾病患者中约 50% 会发展为 PAH^[8],而 80% 的射血分数保留性心力衰竭患者会发展为 PAH^[9]。虽然在过去三十年中,PAH 患者的预期寿命有所增加,3 年生存率为 70% ~ 80%^[10],但其仍给人们的健康水平带来了巨大威胁。本研究通过分析 15 例 PAH 患者肺组织与 11 例正常患者肺组织的基因表达谱进行生物信息学分析,筛选了涉及 PAH 发生发展的差异基因,发现与正常对照组相比,PAH 患者中有 87 个表达上调差异基因,472 个表达下调差异基因。GO 分析结果表明:(1)生物过程:DEG 显著富集于 DNA 双解、DNA 修复、有丝分裂等;(2)细胞单位:DEG 显著富集于核质、膜、核仁、细胞质、中心体、核、核斑点、染色体和高尔基体等;(3)分子功能:DEG 显著富集于聚(A)RNA 结合、ATP 结合、蛋白质结合、解旋酶活性、微管结合和 ATP 依赖性 DNA 解旋酶活性等。研究表明,在不同类型的 PAH 发生发展进程中,肺血管重构是共有的病理特征^[11-12]。在正常生理状况下,细胞的增殖与凋亡处于平衡状态,而当内皮功能的这种平衡被打破时,会导致促生长因子相对增多,进而促进肺血管重构^[13]。血小板衍生因子(platelet derived growth factor, PDGF)是一种强烈的促有丝分裂剂,是促进细胞增殖、分化和迁移的生长因子家族。PDGF 主要通过激活 PDGF 受体(PDGFR)发挥生物学效应,使 PAH 患者远端肺小动脉 PDGF 和 PDGFR 表达增加,而 PDGFR 抑制剂能改善野百合碱诱导 PAH 大鼠和缺氧诱导 PAH 小鼠的肺动脉重构^[14],即表明有丝分裂生物过程参与了 PAH 的肺动脉重构。根据 GO 分析的结果可以发现,DEG 主要参与了细胞的增殖与凋亡等生物学过程,从而影响肺血管重构,参与 PAH 的发生发展,与本研究结果一致。

KEGG 富集分析结果表明:DEG 显著富集于真核生物的核糖体生物发生、RNA 转运、类风湿性关节炎、RNA 降解、血管平滑肌收缩、疟疾和癌症中的蛋白多糖等通路。目前上述关于 PAH 信号通路研究最多的为血管平滑肌,而 PAH 发病最关键的因素就在于肺血管平滑肌细胞增殖、迁移。研究表明,肺动脉重构主要是由于平滑肌细胞的异常生长、过度增殖和抗凋亡能力减弱所致^[15-16]。上述分析结果提示这些生物学过程和信号通路的变化可能在 PAH 的演变过程中发挥着重要的作用。

通过构建 PPI 网络图分析得到关键基因,筛选得到 10 个最重要的 DEG: CDK1、CDC5L、KIF11、SMC2、CENPE、TOP2A、NCAPG、CENPF、SMC4 和 SKIV2L2。而目前 PAH 相关性基因研究较多的主要为: BMPR2、ACVRL1、CAV1、SERT 和 KCNK3 等基因^[17-21]。本文筛选出的关键基因与 PAH 的关系研究较少,可能为 PAH 发病的新基因,这不仅为深入研究 PAH 发生机制提供方向,也可能成为 PAH 潜在的分子诊断标志物。

综上所述,本研究采用生物信息学的方法对 GEO 数据库中 PAH 基因芯片数据进行了二次挖掘,筛选差异基因并经 GO 及 KEGG 富集分析,得到可能与 PAH 相关的基因和信号通路。其中,细胞增殖与凋亡和肺血管平滑肌等可能在 PAH 发生发展过程中起着重要的作用。此外,通过构建蛋白互作网络图得到 10 个关键基因,但其在 PAH 中的作用尚未明确,有待进一步研究。

参考文献

- [1] Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJ, et al. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension[J]. *Eur Respir J*, 2007, 30(1): 104-109.
- [2] Gaine SP, Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension[J]. *Lancet*, 1998, 352(9129): 719-725.
- [3] Tudor RM, Archer SL, Dorfmueller P, et al. Relevant issues in the pathology and pathobiology of pulmonary hypertension[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(25 Suppl): D4-D12.
- [4] Southgate L, Machado RD, Graf S, et al. Molecular genetic framework underlying pulmonary arterial hypertension[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(2): 85-95.
- [5] Hoeper MM, Ghofrani HA, Grünig E, et al. Pulmonary hypertension[J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2017, 114(5): 73-84.
- [6] 石文海, 黄玮, 蔡琳. 肺动脉高压新型治疗方式展望[J]. *心血管病学进展*, 2017, 38(1): 57-59.
- [7] Guo Y, Bao Y, Ma M, et al. Identification of key candidate genes and pathways in colorectal cancer by integrated bioinformatical analysis[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(4): 722.
- [8] Hoeper MM, Humbert M, Souza R, et al. A global view of pulmonary hypertension[J]. *Lancet Respir Med*, 2016, 4(4): 306-322.
- [9] Rosenkranz S, Gibbs JS, Wachter R, et al. Left ventricular heart failure and pulmonary hypertension[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(12): 942-954.
- [10] Hoeper MM, Huscher D, Ghofrani HA, et al. Elderly patients diagnosed with

- idiopathic pulmonary arterial hypertension; results from the COMPERA registry [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168(2):871-880.
- [11] Ke R, Wu Y, Wang G, et al. Research progress in the correlation between insulin resistance and pulmonary arterial hypertension[J]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 2015, 35(2):301-305.
- [12] Chin KM, Rubin LJ. Pulmonary arterial hypertension[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51(16):1527-1538.
- [13] Greer-Short A, Musa H, Alsina KM, et al. Calmodulin kinase II regulates atrial myocyte late sodium current, calcium handling and atrial arrhythmia[J]. *Heart Rhythm*, 2019, S1547-5271(19)30922-1.
- [14] de Mendonca L, Felix NS, Blanco NG, et al. Mesenchymal stromal cell therapy reduces lung inflammation and vascular remodeling and improves hemodynamics in experimental pulmonary arterial hypertension[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2017, 8(1):220.
- [15] Tuder RM, Abman SH, Braun T, et al. Development and pathology of pulmonary hypertension[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54(1 Suppl):S3-S9.
- [16] Schermuly RT, Ghofrani HA, Wilkins MR, et al. Mechanisms of disease: pulmonary arterial hypertension[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2011, 8(8):443-455.
- [17] Machado RD, Aldred MA, James V, et al. Mutations of the TGF-beta type II receptor BMPR2 in pulmonary arterial hypertension[J]. *Hum Mutat*, 2006, 27(2):121-132.
- [18] Harrison RE, Berger R, Haworth SG, et al. Transforming growth factor-beta receptor mutations and pulmonary arterial hypertension in childhood [J]. *Circulation*, 2005, 111(4):435-441.
- [19] Austin ED, Ma L, LeDuc C, et al. Whole exome sequencing to identify a novel gene (caveolin-1) associated with human pulmonary arterial hypertension[J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2012, 5(3):336-343.
- [20] Eddahibi S, Humbert M, Fadel E, et al. Serotonin transporter overexpression is responsible for pulmonary artery smooth muscle hyperplasia in primary pulmonary hypertension[J]. *J Clin Invest*, 2001, 108(8):1141-1150.
- [21] Ma L, Chung WK. The genetic basis of pulmonary arterial hypertension[J]. *Hum Genet*, 2014, 133(5):471-479.

收稿日期:2019-10-19

(上接第 394 页)

- [18] Lurbe E, Redon J. Isolated systolic hypertension in young people is not spurious and should be treated; con side of the argument [J]. *Hypertension*, 2016, 68(2):276-280.
- [19] McEniery CM, Yasmin, Wallace S, et al. Increased stroke volume and aortic stiffness contribute to isolated systolic hypertension in young adults [J]. *Hypertension*, 2005, 46(1):221-226.
- [20] Palatini P, Julius S. Heart rate and the cardiovascular risk [J]. *J Hypertens*, 1997, 15(1):3-17.
- [21] Jose AD, Taylor RR. Autonomic blockade by propranolol and atropine to study intrinsic myocardial function in man [J]. *Clin Invest*, 1969, 48(11):2019-2031.
- [22] Julius S, Pascual AV, London R. Role of parasympathetic inhibition in the hyperkinetic type of borderline hypertension [J]. *Circulation*, 1971, 4(3):413-418.
- [23] Palatini P, Rosei EA, Avolio A. Isolated systolic hypertension in the young: a position paper endorsed by the European Society of Hypertension [J]. *J Hypertens*, 2018, 36(6):1222-1236.
- [24] Palatini P, Longo D, Zaetta V, et al. Evolution of blood pressure and cholesterol in stage 1 hypertension: role of autonomic nervous system activity [J]. *J Hypertens*, 2006, 24(7):1375-1381.
- [25] Sorof JM, Poffenbarger T, Franco K, et al. Isolated systolic hypertension obesity and hyperkinetic hemodynamic states in children [J]. *Pediatrics*, 2002, 140(6):660-666.
- [26] Hu J, Chu GP, Huang FF, et al. Relation of body mass index (BMI) to the prevalence of hypertension in children: a 3 years' school-based prospective study in Suzhou, China [J]. *Int J Cardiol*, 2016, 222:270-274.
- [27] Grebla RC, Rodriguez CJ, Borrell LN, et al. Prevalence and determinants of isolated systolic hypertension among young adults: the 1999-2004 US National health and nutrition examination survey [J]. *J Hypertens*, 2010, 28(1):15-23.
- [28] Asgari S, Khalili D, Mehrabi Y, et al. Incidence and risk factors of isolated systolic and diastolic hypertension: a 10 year follow-up of the Tehran Lipids and Glucose Study [J]. *Blood Press*, 2016, 25(3):177-183.
- [29] Mancia G, Grassi G. The autonomic nervous system and hypertension [J]. *Circ Res*, 2014, 114(11):1804-1814.
- [30] Rocchini AP, Key J, Bondie D, et al. The effect of weight loss on the sensitivity of blood pressure to sodium in obese adolescents [J]. *N Engl J Med*, 1989, 321(9):580-585.
- [31] Serazin V, Santos ED, Morot M, et al. Human adipose angiotensinogen gene expression and secretion are stimulated by cyclic AMP via increased DNA cyclic AMP responsive element binding activity [J]. *Endocrine*, 2004, 25(2):97-104.
- [32] Strazzullo P, Barbato A, Vuotto P, et al. Relationships between salt sensitivity of blood pressure and sympathetic nervous system activity: a short review of evidence [J]. *Clin Exp Hypertens*, 2001, 23(1-2):25-33.
- [33] Ando K, Fujita T. Pathophysiology of salt sensitivity hypertension [J]. *Ann Med*, 2012, 44(suppl 1):S119-S126.
- [34] 刘治全. 血压的盐敏感性及盐敏感性高血压 [J]. *心脏杂志*, 2005, 3(13):131.
- [35] Falkner B, Daniels SR. Summary of the fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents [J]. *Hypertension*, 2004, 44(4):387-388.
- [36] 张文, 黄星, 荷李静. 高血压的流行趋势和治疗进展 [J]. *心血管病学进展*, 2019, 40(3):331-337.

收稿日期:2019-10-23