

活化 T 细胞核因子在新疆哈萨克族不同级别高血压患者中的表达

孟小攀 谭猛 董建 戴晨 张源明

(新疆医科大学第一附属医院心脏中心, 新疆 乌鲁木齐 830000)

【摘要】目的 研究活化 T 细胞核因子(NFAT)及其相关分子在新疆哈萨克族不同级别高血压患者外周血 T 淋巴细胞中的表达水平变化。**方法** 选取就诊于新疆医科大学第一附属医院高血压病房未经药物干预的新疆哈萨克族高血压 1 级组、2 级组和 3 级组为试验组, 血压正常的哈萨克族健康者为对照组, 各 30 例, 各组男女比例相等。运用 RT-qPCR 技术和 Western blotting 技术分别检测外周血 T 淋巴细胞 NFAT、白介素-17 基因和 NFAT 蛋白表达。**结果** 与对照组相比, 高血压 1 级组、2 级组和 3 级组的 NFAT mRNA 和蛋白以及白介素-17 mRNA 相对表达量明显增加($P < 0.05$)。NFAT mRNA 表达水平与高血压 2 级组和高血压 3 级组均存在正相关关系($P < 0.01$); NFAT 蛋白和白介素-17 mRNA 表达水平与 3 个不同级别高血压组均存在正相关关系($P < 0.05$)。**结论** NFAT 在新疆哈萨克族不同级别高血压患者外周血 T 淋巴细胞上的表达随血压水平的升高而增加并呈正相关关系。

【关键词】 高血压; T 淋巴细胞; 活化 T 细胞核因子

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.11.024

Expression of Nuclear Factor of Activated T Cells in Patients with Different Grades of Hypertension in Xinjiang Kazakh Nationality

MENG Xiaopan, TAN Meng, DONG Jian, DAI Chen, ZHANG Yuanming

(Heart Center, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, Xinjiang, China)

【Abstract】Objective To study the expression level of nuclear factor of activated T cells (NFAT) and its related molecules in T lymphocytes of peripheral blood from patients with different grades of hypertension in Xinjiang Kazakh nationality. **Methods** The Kazakh patients hospitalized in hypertensive ward of The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University with grade 1, grade 2 and grade 3 hypertension without drug intervention were selected as experimental group, and the Kazakh healthy people with normal blood pressure as control group. 30 cases with same proportion of gender were divided into each group. RT-qPCR and Western blotting were used to detect the expression of NFAT, IL-17 gene and NFAT protein in T cells, respectively. **Results** The relative expression of NFAT mRNA, protein and IL-17 mRNA in grade 1, grade 2 and grade 3 hypertension group was significantly increased compared with control group ($P < 0.05$). The expression of NFAT mRNA was positively correlated with grade 2 and grade 3 hypertension group ($P < 0.01$). The expression levels of NFAT protein and IL-17 mRNA were both positively correlated with three grade hypertension groups ($P < 0.05$). **Conclusion** The expression of NFAT in T lymphocytes of peripheral blood from Xinjiang Kazakh patients with different grades of hypertension was increased and positively correlated with elevated blood pressure.

【Key words】 Hypertension; T lymphocytes; Nuclear factor of activated T cells

目前高血压是全世界过早死亡和致残的主要可预防风险因素^[1]。更多的证据表明, 炎症与高血压的关系息息相关^[2]。T 淋巴细胞作为免疫系统的一部分, 可通过活化 T 细胞核因子(nuclear factor of activated T cells, NFAT)促进高血压产生炎症因子[如肿瘤坏死因子- α 、白介素(IL)-6、IL-2 和 IL-17]^[3], 而产生的这些炎性细胞因子又能促进高血压的发展, 在盐敏感性高

血压的所有模型中发现, 免疫细胞的浸润随着高血压严重性的增加而增加^[4]。在高血压中, T 淋巴细胞激活的关键因子是 NFAT 的转录核因子^[5], 本团队前期在新疆哈萨克族高血压患者中的研究也已证实, T 淋巴细胞的增殖和炎性因子的释放是由于 NFAT 的激活, 并能进一步促进高血压的发生和发展^[6-7]。国外研究进一步揭示, T 淋巴细胞基因转录水平 IL-17 的上

基金项目: 国家自然科学基金(81760081)

通信作者: 张源明, E-mail: zhangyuanming101@163.com

调是由于 NFAT 的激活^[8]。《中国高血压防治指南》^[9]指出,血压与心脑血管事件的风险呈正相关,不同血压水平,其治疗原则及策略都不相同。现阶段,炎症因子与不同级别高血压关系的研究报道较少,因此,本研究初步探讨 NFAT 在新疆哈萨克族不同级别高血压患者外周血 T 淋巴细胞中的表达水平。

1 研究对象与方法

1.1 对象

就诊于新疆医科大学第一附属医院高血压病房未经药物干预的哈萨克族高血压 1 级组、2 级组和 3 级组患者分别为 30 例,另选哈萨克族健康对照者 30 例,男女对半。

1.2 分组

依据《中国高血压防治指南》^[9],见表 1。

表 1 血压水平分类和定义 单位:mm Hg

| 分类 | 收缩压 | 舒张压 |
|------------|-----------|---------------|
| 正常血压 | <120 | 和 <80 |
| 正常高值血压 | 120 ~ 139 | 和/或 80 ~ 89 |
| 高血压 | ≥140 | 和/或 ≥90 |
| 1 级高血压(轻度) | 140 ~ 159 | 和/或 90 ~ 99 |
| 2 级高血压(中度) | 160 ~ 179 | 和/或 100 ~ 109 |
| 3 级高血压(重度) | ≥180 | 和/或 ≥110 |
| 单纯收缩期高血压 | ≥140 | 和 <90 |

注:当收缩压和舒张压分属于不同级别时,以较高的分级为准;
1 mm Hg=0.133 3 kPa。

排除标准:(1)排除正在进行药物干预的高血压患者;(2)排除继发性高血压、急性冠脉综合征患者;

(3)排除心、脑、肾等重要器官功能衰竭患者;(4)排除急慢性感染、全身免疫系统疾病和糖尿病患者;(5)排除近期有创伤史、手术史以及服用特殊药物史者。

1.3 主要试剂

TRizol (美国 Invitrogen 公司)、反转录试剂盒 (Thermo Scientific 公司)、BCA 定量试剂盒 (Thermo Scientific 公司)、ECL 显色试剂盒 (美国 Thermo Scientific 公司)、抗体 (美国 Abcam 公司) 和实时荧光定量 PCR 试剂盒 (德国 QIAGEN 公司)。

1.4 主要设备

磁珠 (德国美天旎公司)、实时荧光定量 PCR 仪 (美国 BIO-RAD 公司) 和凝胶成像分析系统 (美国 BIO-RAD 公司)。

1.5 T 淋巴细胞培养

采集人外周静脉血 10 ~ 15 mL,分离单个核细胞,免疫磁珠分选 T 淋巴细胞,将所获得的 T 淋巴细胞置于培养基中放入培养箱培养。

1.6 RNA 提取

按 Trizol 法步骤提取 T 淋巴细胞总 RNA,10 ~ 15 μ L 焦碳酸二乙酯水溶解 RNA,取 1 μ L 检测 260/280 nm 处的吸光度值,质量为 1 μ g, $C_{260/280} \geq 2.0$, OD 值在 1.8 ~ 2.0 时计算所需 RNA 量,短期存放 4℃ 冰箱用于后续试验。

1.7 引物设计

在 Pubmed 中查找 NFAT 和 IL-17 基因的 GenBank 序列,按照引物设计原则设计引物,由上海生工合成。引物序列,见表 2。

表 2 引物序列

| 基因名称 | 引物序列(5'-3') | 退火温度(℃) | 产物大小(bp) |
|---------------|--|---------|----------|
| NFAT | F: CAGACCATCAGGCCATCATA R: TCCAGCGTCTCTTCATTCA | 57 | 127 |
| IL-17 | F: GAGGACAAGAACTTCCCCCG R: CTTGCTGGATGGGACAGAG | 57 | 244 |
| β -肌动蛋白 | F: TGGCAGCCAGCACAATGAA R: CTAAGTCATAGTCCGCCTAGAAGCA | 55 | 186 |

1.8 实时荧光定量 PCR 检测 NFAT 和 IL-17 mRNA 的表达

将计算得到的 RNA 进行 cDNA 反转,反应条件为 42℃ 1 h, 70℃ 5 min, 再进行实时荧光定量 PCR 检测,反应条件为 95℃ 2 min, 95℃ 5 s, 60℃ 10 s, 重复 35 ~ 40 个循环,用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法进行扩增结果分析。

1.9 Western blotting 检测 NFAT 的蛋白表达

将加入含蛋白酶抑制剂的 RIPA 裂解液的 T 细胞

放置冰上半小时,以便充分裂解提取蛋白,2,2-联喹啉-4,4-二甲酸二钠法测蛋白浓度,每孔上样量 40 μ g,进行电泳后转至聚偏二氟乙烯膜,脱脂奶粉封闭 2 h,洗三遍后孵育一抗,置于 4℃ 摇床过夜,电化学发光免疫分析法显色,Quantity 图像分析系统分析蛋白灰度值。

1.10 统计学分析

所有数据分析采用 SPSS 21.0 软件,计量资料呈正态分布用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,单因素方差分析

用于多组间比较, LSD-*t* 检验用于组内两两比较, $P < 0.05$ 有统计学意义。相关性采用 Spearman 相关性分析, $P < 0.05$ 有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料比较

所有人群进行年龄、性别、体重指数、白细胞计数、

空腹血糖、肌酐、总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 和高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 等比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。在收缩压和舒张压中高血压 3 个级别组与对照组相比差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 3 个级别组两两相比差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 四组研究对象一般情况 ($\bar{x} \pm s, n=30$)

| 组别 | 对照组 ($n=30$) | 高血压 1 级组 ($n=30$) | 高血压 2 级组 ($n=30$) | 高血压 3 级组 ($n=30$) |
|---|----------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| 年龄 (岁) | 51±12 | 50±9 | 53±8 | 55±9 |
| 性别 (男/女) | 15/15 | 15/15 | 15/15 | 15/15 |
| 收缩压 (mm Hg) | 114±10 | 140±9 ^A | 156±10 ^A | 186±13 ^A |
| 舒张压 (mm Hg) | 68±8 | 91±8 ^A | 96±8 ^A | 101±9 ^A |
| 体重指数 ($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$) | 27±4 | 27±4 | 27±4 | 28±4 |
| 白细胞计数 ($\times 10^9/\text{L}$) | 6.1±1.5 | 6.1±1.3 | 5.8±1.6 | 5.9±1.2 |
| 空腹血糖 ($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$) | 4.8±1.9 | 4.7±1.0 | 4.6±0.7 | 4.8±1.5 |
| 肌酐 ($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$) | 87±13 | 84±16 | 79±19 | 84±19 |
| 总胆固醇 ($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$) | 4.52±0.85 | 4.97±1.07 | 4.52±0.93 | 4.95±1.00 |
| 甘油三酯 ($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$) | 1.44±0.84 | 1.71±1.11 | 1.61±0.64 | 1.81±0.80 |
| LDL-C ($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$) | 2.39±0.68 | 2.19±0.78 | 2.09±0.86 | 2.28±0.73 |
| HDL-C ($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$) | 1.15±0.38 | 1.08±0.44 | 1.15±0.32 | 1.13±0.46 |

注: ^A表示 $P < 0.05$, 1 mm Hg = 0.133 3 kPa。

2.2 不同级别高血压患者 T 淋巴细胞 NFAT mRNA 和 IL-17 mRNA 表达及相关性分析

NFAT mRNA 表达结果: 高血压 1 级组、高血压 2 级组和高血压 3 级组与对照组相比差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 高血压 3 级组与高血压 2 级组和高血压 1 级组相比差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 但高血压 2 级组与高血压 1 级组相比差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 4 和图 1。本研究采用 Spearman 相关性分析判断不同血压级别下的 NFAT mRNA 表达水平的相关性, 结果显示: 高血压 3 级组与高血压 2 级组、高血压 1 级组和对照组之间均存在正相关关系 (相关系数依次为: $r = 0.532, P < 0.01$; $r = 0.382, P < 0.05$; $r = 0.647, P < 0.01$), 高血压 2 级组与对照组之间存在正相关关系 ($r = 0.546, P < 0.05$), 但高血压 2 级组与高血压 1 级组之间不存在正相关关系 ($r = 0.078, P > 0.05$), 高血压 1 级组与对照组之间不存在正相关关系 ($r = 0.125, P > 0.05$), 见表 4。IL-17 mRNA 表达结果: 高血压 1 级组、高血压 2 级组和高血压 3 级组与对照组相比差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 但高血压

3 级组与高血压 2 级组和高血压 1 级组相比差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 高血压 2 级组与高血压 1 级组相比差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 4 和图 2。本研究采用 Spearman 相关性分析判断不同血压级别下的 IL-17 mRNA 表达水平的相关性, 结果显示: 高血压 3 级组与高血压 1 级组和对照组之间均存在正相关关系 (相关系数依次为: $r = 0.451, P < 0.05$; $r = 0.677, P < 0.01$), 高血压 2 级组与对照组之间存在正相关关系 ($r = 0.451, P < 0.05$), 高血压 1 级组与对照组之间存在正相关关系 ($r = 0.492, P < 0.01$), 但高血压 3 级组与高血压 2 级组之间不存在正相关关系 ($r = 0.286, P > 0.05$), 高血压 2 级组与高血压 1 级组之间不存在正相关关系 ($r = 0.152, P > 0.05$), 见表 4。

2.3 不同级别高血压患者 T 淋巴细胞 NFAT 蛋白表达及相关性分析

NFAT 蛋白表达结果: 高血压 1 级组、高血压 2 级组和高血压 3 级组与对照组相比差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 高血压 3 级组与高血压 2 级组和高血压 1 级组相比差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 高血压 2 级

组与高血压 1 级组相比差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 5 和图 3。本研究采用 Spearman 相关性分析判断不同血压级别下的 NFAT 蛋白表达水平的相关性, 结果显示: 高血压 3 级组与高血压 1 级组和对照组之间均存在正相关关系 (相关系数依次为: $r = 0.517, P < 0.01; r = 0.455, P < 0.05$), 高血压 2 级组与高血压 1 级组和对照组之间均存在正相关关系 (相关系数依次为: $r = 0.603, P < 0.01; r = 0.467, P < 0.01$), 高血压 1 级组与对照组之间存在正相关关系 ($r = 0.431, P < 0.05$), 但高血压 3 级组与高血压 2 级组之间不存在正相关关系 ($r = 0.076, P > 0.05$), 见表 5。NFAT 蛋白电泳结果见图 4。

表 4 不同级别高血压患者 T 淋巴细胞 NFAT mRNA 和 IL-17 mRNA 表达及相关性分析 ($\bar{x} \pm s, n = 30$)

| 组别 | 例数 | NFAT mRNA | IL-17 mRNA |
|----------|----|-----------------------------|-----------------------------|
| 对照组 | 30 | 1.46 ± 1.47 ^B | 1.76 ± 1.90 ^B |
| 高血压 1 级组 | 30 | 2.47 ± 1.70 ^{AB} | 3.62 ± 2.77 ^{Aa} |
| 高血压 2 级组 | 30 | 2.83 ± 1.20 ^{ABa} | 3.90 ± 2.41 ^{Aa} |
| 高血压 3 级组 | 30 | 4.38 ± 2.06 ^{ABac} | 4.44 ± 2.17 ^{ABab} |

注: ^A表示与对照组比较, $P < 0.05$; ^B表示与高血压 3 级组比较, $P < 0.05$; ^a表示与对照组相关, $P < 0.05$; ^b表示与高血压 1 级组相关, $P < 0.05$; ^c表示与高血压 2 级组相关, $P < 0.05$ 。

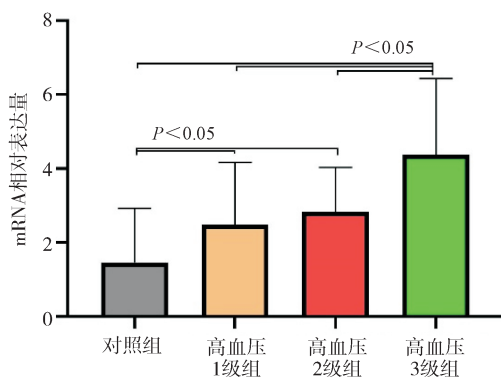


图 1 NFAT mRNA 相对表达量

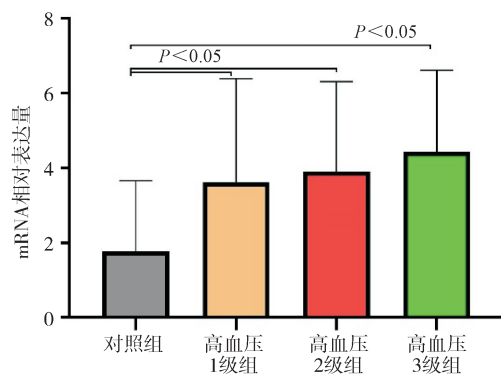


图 2 IL-17 mRNA 相对表达量

表 5 NFAT 蛋白表达情况 ($\bar{x} \pm s, n = 30$)

| 组别 | 例数 | NFAT |
|----------|----|------------------------------|
| 对照组 | 30 | 0.08 ± 0.04 |
| 高血压 1 级组 | 30 | 0.16 ± 0.05 ^{ABCac} |
| 高血压 2 级组 | 30 | 0.19 ± 0.04 ^{ABab} |
| 高血压 3 级组 | 30 | 0.21 ± 0.05 ^{Ab} |

注: ^A表示与对照组比较, $P < 0.05$; ^B表示与高血压 3 级组比较, $P < 0.05$; ^C表示与高血压 2 级组比较, $P < 0.05$; ^a表示与对照组相关, $P < 0.05$; ^b表示与高血压 1 级组相关, $P < 0.05$; ^c表示与高血压 2 级组相关, $P < 0.05$ 。

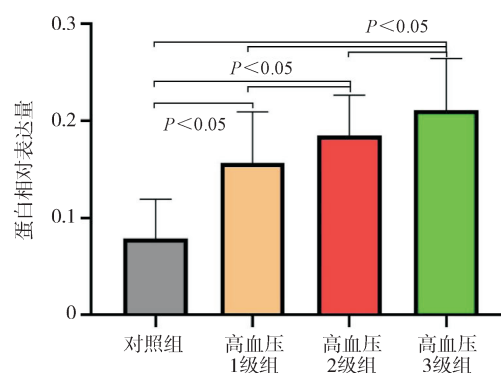


图 3 NFAT 蛋白的相对表达量

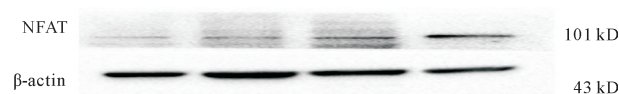


图 4 NFAT 蛋白电泳图

2.4 不同级别血压下的高血压患者血压水平与 T 淋巴细胞 NFAT mRNA、IL-17 mRNA 表达水平及 NFAT 蛋白表达水平的相关性分析

本研究采用 Spearman 相关性分析判断不同血压级别下的 NFAT mRNA、IL-17 mRNA 表达水平及 NFAT 蛋白表达水平的相关性, 结果显示: NFAT mRNA 表达水平与高血压 2 级组和高血压 3 级组之间均存在正相关关系 ($P < 0.01$), 但与高血压 1 级组之间不存在正相关关系 ($P > 0.05$); IL-17 mRNA 表达水平与高血压 1 级组、高血压 2 级组和高血压 3 级组之间均存在正相关关系 ($P < 0.05$); NFAT 蛋白表达水平与高血压 1 级组、高血压 2 级组和高血压 3 级组之间均存在正相关关系 ($P < 0.05$), 见表 6。

表 6 不同血压级别下的 NFAT mRNA、IL-17 mRNA 表达水平及 NFAT 蛋白表达水平的相关性分析

| 血压级别 | NFAT mRNA | IL-17 mRNA | NFAT 蛋白 |
|----------|---------------------|---------------------|---------------------|
| 高血压 1 级组 | 0.125 | 0.492 ^{**} | 0.431 [*] |
| 高血压 2 级组 | 0.546 ^{**} | 0.451 [*] | 0.467 ^{**} |
| 高血压 3 级组 | 0.647 ^{**} | 0.677 ^{**} | 0.455 [*] |

注: ^{*}表示 $P < 0.05$, ^{**}表示 $P < 0.01$ 。

3 讨论

高血压是导致全球高死亡风险的因素,目前仍有一半高血压患者的血压很难控制^[10]。随着生活习惯的明显改变,高血压的发病率快速上升,炎症程度与高血压水平密切相关^[11]。高血压是一种低度炎症反应,炎症通过降低内皮依赖性血管舒张因子,促进高血压的发生^[12]。高血压演变的必要条件是 T 淋巴细胞^[13-14],高血压患者中 T 淋巴细胞浸润,并释放多种促炎因子(如 IL-6、IL-17 和转化生长因子- β_1 等),而 IL-17 具有较强的促炎功能。目前研究已证实,IL-17 在高血压患者中的水平升高^[15]。

国外研究发现,在人 T 淋巴细胞中,NFAT 途径是 IL-17 产生所必需的^[16]。NFAT 是 T 淋巴细胞的主要激活剂,可增加 T 淋巴细胞的转录并激活^[17]。NFAT 的活化过程依赖于胞内 Ca^{2+} 的浓度,随着浓度的增加,胞质内处于磷酸化状态的 NFAT 脱磷酸化被激活从而进入细胞核启动靶基因的转录。如肿瘤坏死因子- α 、IL-2、IL-4、IL-6 和 IL-17 等基因的特异性表达^[18-19]。上述研究均表明 NFAT 在高血压的发生和发展中扮演着重要角色。

本研究此次主要探讨 NFAT 在新疆哈萨克族不同级别高血压患者中的表达水平变化。本研究结果表明新疆哈萨克族 3 个级别组高血压 T 淋巴细胞 NFAT mRNA、IL-17 mRNA 和 NFAT 蛋白表达明显高于对照组并呈正相关关系。首先笔者分析了高血压 3 个级别之间 NFAT mRNA、IL-17 mRNA 和 NFAT 蛋白相对表达量之间的差异性,结果显示,总体趋势呈现高血压 3 个级别组与对照组、高血压 3 个级别组之间大部分结果具有差异统计学意义;其次,笔者又做了不同血压级别下的 NFAT mRNA、IL-17 mRNA 表达水平及 NFAT 蛋白表达水平的相关性分析发现,3 个血压级别之间总体趋势呈正相关关系,高血压 3 个级别组之间大部分结果具有两两相关性。上述研究表明,NFAT 在不同级别的高血压中相对表达量不同,并呈现增高趋势,但具体机制仍不清楚。分析原因:Wenzel 等^[20]报道中提及,在小鼠中已证实,IL-17 是由辅助性 T 细胞 17(T helper cell 17, TH17)产生,且 IL-17 和炎症反应具有协同升高血压的作用,然而在高血压小鼠中,NFAT5 或血清和糖皮质激素诱导的蛋白激酶 1 的基因敲低或封锁可阻止 Na^+ 介导的 TH17 诱导,血清和糖皮质激素诱导的蛋白激酶 1 是 NFAT5 的下游目标,IL-17 的诱导也依赖于血清和糖皮质激素诱导的蛋白激酶 1。又有国外学者在动物体内研究发现,表达过度活跃的 NFAT1 的小鼠表现出分化后 IL-17 产生细胞的频率明显增加^[21]。而在缺乏 NFAT 的小鼠中,IL-17 的表达

量明显减少^[22]。不仅如此,使用 NFAT 阻滞剂环孢素 A,还可用于抑制移植物排斥反应^[23]。笔者的前期研究在人高血压外周血 T 淋巴细胞中使用 NFAT 药物干预发现,下游炎症因子的表达明显减少^[7]。以上研究证明 NFAT 参与了高血压的炎症反应,这些结果与笔者的试验研究结果不谋而合,但都不能充分反映出本次研究的真正目的:炎症因子的表达与高血压程度的关系。笔者查阅大量文献,尚未发现 NFAT 与不同级别高血压的相关研究,这一结果值得深思。另外,值得考虑的是出现上述参差不同结果的原因很大可能是样本量不够,试验方法单一,不能完全证明,但能进一步为炎症反应参与高血压的发生和发展提供试验依据,本课题组今后将扩大样本量,增加验证方法,采取药物干预和基因沉默等多种试验方法,进一步研究 NFAT 参与不同级别高血压发生和发展的具体机制,为不同程度高血压的治疗带来新契机。

参考文献

- [1] Drummond GR, Vinh A, Guzik TJ, et al. Immune mechanisms of hypertension [J]. *Nat Rev Immunol*, 2019, 19(8): 517-532.
- [2] 季也, 蔡虎志, 陈青扬, 等. 炎症细胞因子与原发性高血压发病机制关系的探究 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2017, 15(21): 2712-2715.
- [3] Moshfegh CM, Case AJ. The redox-metabolic couple of T lymphocytes: potential consequences for hypertension [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2020, 10, 1089/ars. 2020. 8042. DOI: 10. 1089/ars. 2020. 8042.
- [4] Ren J, Crowley SD. Role of T-cell activation in salt-sensitive hypertension [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2019, 316(6): H1345-H1353.
- [5] Carnagarin R, Matthews V, Zaldivia MTK, et al. The bidirectional interaction between the sympathetic nervous system and immune mechanisms in the pathogenesis of hypertension [J]. *Br J Pharmacol*, 2019, 176(12): 1839-1852.
- [6] Huang SS, He SL, Zhang YM. The effects of telmisartan on the nuclear factor of activated T lymphocytes signalling pathway in hypertensive patients [J]. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2016, 17(2): 1470320316655005.
- [7] 贺思利, 张源明, 黄莎莎, 等. 活化的 T 细胞核因子信号通路在新疆哈萨克族高血压患者中的表达及其药物干预的试验研究 [J]. *中华临床医师杂志 (电子版)*, 2016, 10(7): 913-918.
- [8] Götz MR, Collado JA, Fernández-Ruiz J, et al. Structure-effect relationships of novel semi-synthetic cannabinoid derivatives [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1284.
- [9] 中国高血压防治指南修订委员会, 高血压联盟, 中华医学会心血管病学分会中国医师协会高血压专业委员会, 等. 中国高血压防治指南 (2018 年修订版) [J]. *中国心血管杂志*, 2019, 24(1): 24-56.
- [10] Wen Y, Crowley SD. Renal effects of cytokines in hypertension [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1165: 443-454.
- [11] 马建华. 高血压患者动态血压相关指数与患者血清中 C 反应蛋白和 IL-17 水平的关系 [J]. *中西医结合心脑血管病电子杂志*, 2018, 6(14): 50-51.
- [12] Zhao ZG, Wang HF, Wang YW, et al. The mechanisms of Ang II-induced hypertensive vascular remodeling under suppression of CD68 in macrophages [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(18): 6093-6099.
- [13] Rucker AJ, Rudemiller NP, Crowley SD. Salt, hypertension, and immunity [J]. *Annu Rev Physiol*, 2018, 80(1): 283-307.
- [14] Lu X, Crowley SD. Inflammation in salt-sensitive hypertension and renal damage [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2018, 20(12): 103.

- [15] 范婷婷,何非,王晓晨. IL-6, IL-17, TGF- β_1 与高血压模型大鼠肾纤维化的相关性[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2019, 11(7): 96-99.
- [16] Lozano T, Villanueva L, Durántez M, et al. Inhibition of FOXP3/NFAT interaction enhances T cell function after TCR stimulation [J]. J Immunol, 2015, 195(7): 3180-3189.
- [17] Chen R, Yan J, Liu P, et al. The role of nuclear factor of activated T cells in pulmonary arterial hypertension[J]. Cell Cycle, 2017, 16(6): 508-514.
- [18] Vaeth M, Feske S. NFAT control of immune function; New Frontiers for an Abiding Trooper[J]. F1000Res, 2018, 7: 260.
- [19] Xu XP, Yao YM, Zhao GJ, et al. Role of the Ca^{2+} -calcineurin-nuclear factor of activated T cell pathway in mitofusin-2-mediated immune function of Jurkat cells [J]. Chin Med J (Engl), 2018, 131(3): 330-338.
- [20] Wenzel UO, Bode M, Kurts C, et al. Salt, inflammation, IL-17 and hypertension [J]. Br J Pharmacol, 2019, 176(12): 1853-1863.
- [21] Ghosh S, Koralov SB, Stevanovic I, et al. Hyperactivation of nuclear factor of activated T cells 1 (NFAT1) in T cells attenuates severity of murine autoimmune encephalomyelitis[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010, 107(34): 15169-15174.
- [22] Reppert S, Zinser E, Holzinger C, et al. NFATc1 deficiency in T cells protects mice from experimental autoimmune encephalomyelitis [J]. Eur J Immunol, 2015, 45(5): 1426-1440.
- [23] Baur J, Otto C, Steger U, et al. The transcription factor NFATc1 supports the rejection of heterotopic heart allografts[J]. Front Immunol, 2018, 9: 1338.

收稿日期: 2020-05-19

(上接第 1198 页)

- [14] Kulbertus HE. Concept of left hemiblocks revisited. A histopathological and experimental study[J]. Adv Cardiol, 1975, 14: 126-135.
- [15] Demoulin JC, Kulbertus HE. Histopathological correlates of sinoatrial disease [J]. Br Heart J, 1978, 40(12): 1384-1389.
- [16] Uhley HN, Rivkin LM. Visualization of the left branch of the human atrioventricular bundle[J]. Circulation, 1959, 20: 419-421.
- [17] Spach MS, Huang S, Armstrong SI, et al. Demonstration of peripheral conduction system in human hearts[J]. Circulation, 1963, 28: 333-338.
- [18] Kulbertus HE, Coyne JJ, Hallidie-Smith KA. Conduction disturbances before and after surgical closure of ventricular septal defect[J]. Am Heart J, 1969, 77(1): 123-131.
- [19] El-Sherif N, Amay-Y-Leon F, Schonfield C. Normalization of bundle branch block patterns by distal His bundle pacing. Clinical and experimental evidence of longitudinal dissociation in the pathologic His bundle[J]. Circulation, 1978, 57(3): 473-483.
- [20] Mafi-Rad M, Luermans JG, Blaauw Y, et al. Feasibility and acute hemodynamic effect of left ventricular septal pacing by transvenous approach through the interventricular septum [J]. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2016, 9(3): e003344.
- [21] Chen KP, Li YQ, Dai Y, et al. Comparison of electrocardiogram characteristics and pacing parameters between left bundle branch pacing and right ventricular pacing in patients receiving pacemaker therapy [J]. Europace, 2019, 21(4): 673-680.
- [22] Hou XF, Qian ZY, Wang Y, et al. Feasibility and cardiac synchrony of permanent left bundle branch pacing through the interventricular septum [J]. Europace, 2019, 21(11): 1694-1702.
- [23] Jiang Z, Chang Q, Wu Y, et al. Typical BBB morphology and implantation depth of 3830 electrode predict QRS correction by left bundle branch area pacing [J]. Pacing Clin Electrophysiol, 2020, 43(1): 110-117.
- [24] Chen X, Wu S, Su L, et al. The characteristics of the electrocardiogram and the intracardiac electrogram in left bundle branch pacing [J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2019, 30(7): 1096-1101.
- [25] Cheng LT, Zhang JM, Wang ZF, et al. Recent approaches to His-Purkinje system pacing [J]. Chin Med J, 2019, 132(2): 190-196.
- [26] Li X, Li H, Ma W, et al. Permanent left bundle branch area pacing for atrioventricular block: feasibility, safety, and acute effect [J]. Heart Rhythm, 2019, 16(12): 1766-1773.
- [27] 蔡彬妮, 李琳琳, 黄心怡, 等. 左束支起搏的心脏电学和机械同步性及中远期导线稳定性研究[J]. 中国循环杂志, 2020, 35(1): 55-61.
- [28] 李玉秋, 陈柯萍. 左束支起搏的现状与困惑 [J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2019, 39(6): 793-796.
- [29] Anderson RH, Yanni J, Boyett MR, et al. The anatomy of the cardiac conduction system [J]. Clin Anat, 2009, 22(1): 99-113.
- [30] Anderson RH, Boyett MR, Dobrzynski H, et al. The anatomy of the conduction system: implications for the clinical cardiologist [J]. J Cardiovasc Transl Res, 2013, 6(2): 187-196.
- [31] Chandler N, Aslanidi O, Buckley D, et al. Computer three-dimensional anatomical reconstruction of the human sinus node and a novel paranodal area [J]. Anat Rec (Hoboken), 2011, 294(6): 970-979.
- [32] Chandler NJ, Greener ID, Tellez JO, et al. Molecular architecture of the human sinus node: insights into the function of the cardiac pacemaker [J]. Circulation, 2009, 119(12): 1562-1575.

收稿日期: 2020-07-31