

高血压合并心力衰竭相关基因的筛选、分析及验证

万珍伶¹ 陈军¹ 白煜佳¹ 詹琮¹ 腾中华¹ 屠燕¹ 曾庆春¹

【摘要】 目的:筛选、分析高血压合并心力衰竭(心衰)的差异基因并通过实验验证。**方法:**从 GEO 数据库中搜索并下载与高血压合并心衰相关的 mRNA 芯片数据集 GSE2116 和 GSE19210,使用 R 语言软件分析差异基因并筛选得到二者芯片共同的差异基因。通过 Metascape 对差异基因进行富集分析,运用 STRING 工具构建差异基因的蛋白互作网络,并使用 Cytoscape 分析其中的关键基因。最后构建高血压合并心衰的模型大鼠,并通过 qRT-PCR 检测关键基因在模型大鼠左心室组织的表达情况。**结果:**从芯片中筛选得到 50 个表达上调和 32 个表达下调的共同差异基因,功能分析显示其主要富集于炎症反应、氧化应激反应、PI3K/Akt 信号通路和 Toll 样受体通路。构建蛋白互作网络并从中分析筛选得到 10 个关键的差异基因,qRT-PCR 的结果表明除 Lbp 外其余 9 个关键基因的表达情况与芯片结果一致。**结论:**本实验应用生物信息学分析的方法筛选出高血压合并心衰相关的差异基因,并对其进行了功能分析和实验验证,为寻找与高血压合并心衰发生发展及治疗相关靶点的研究提供了新的思路。

【关键词】 高血压;心力衰竭;差异基因;生物信息学

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2019.07.020

【中图分类号】 R730.5 **【文献标志码】** A

Screening, bioinformatics analysis and validation of hypertension combined with heart failure-related genes

WANG Zhenling CHEN Jun BAI Yujia ZHAN Qiong
TENG Zhonghua TU Yan ZENG Qingchun

(State Key Laboratory of Organ Failure Research, Department of Cardiology, Nanfang Hospital, Guangzhou, 510515)
Corresponding author: ZENG Qingchun, E-mail: qingchunzeng@smu.edu.cn

Abstract Objective: To screen out and validate the co-differentially expressed genes (co-DEGs) related to hypertension combined with heart failure by bioinformatics analysis. **Method:** Two different gene expression profiles related to hypertension combined with heart failure of GSE2116 and GSE19210 were downloaded from Gene Expression Omnibus (GEO). The co-DEGs that up-regulated or down-regulated in both two gene expression profiles were analysed using R project. Metascape was used to enrichment analysis for the co-DEGs. The key DEGs were screen out from PPI network constructed by STRING. Hypertension combined with heart failure model rats were conducted and qRT-PCR was used to measure the mRNA expression level of the key DEGs. **Result:** After intersection, 50 up-regulated and 32 down-regulated co-DEGs were screened out. The co-DEGs were mainly enriched in inflammatory response, response to reactive oxygen species, PI3K-Akt signaling pathway and Toll-like receptor signaling pathway basing on enrichment analysis. 10 key DEGs with high degrees in the protein-protein interaction network were screened out. qRT-PCR approved that the mRNA expression level of the key DEGs in addition to Lbp were consistent with the gene expression profiles. **Conclusion:** In this study, the DEGs associated with hypertension and heart failure were screened by bioinformatics analysis, and their function analysis and experimental verification were carried out, which provided a new idea for the research on the development and treatment of hypertension and heart failure.

Key words hypertension; heart failure; differentially expressed genes; bioinformatics analysis

根据《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018》显示,心力衰竭(心衰)是多种原因导致心脏结构和(或)功能的异常改变,使心室收缩和(或)舒张功能发生障碍,从而引起的一组复杂临床综合征,主要

¹器官衰竭防治国家重点实验室 南方医科大学南方医院心血管内科(广州,510515)
通信作者:曾庆春, E-mail: qingchunzeng@smu.edu.cn

表现为呼吸困难、疲乏和液体潴留(肺淤血、体循环淤血及外周水肿)等^[1]。由于我国人口老龄化加剧,冠心病、高血压、糖尿病、肥胖等慢性病的发病不断增加等原因,导致我国心衰患病率呈持续升高趋势。高血压是发病率最高的心血管疾病,我国患者接近 2.7 亿,是心衰最常见、最重要的危险因素,如不积极加以控制会导致心衰的发生发展,严重威胁患者生命安全,因此应重视并进行科学治

疗^[2-3]。尽管现代治疗手段能有效控制血压,但心衰的病死率仍居高不下。因此,研究高血压合并心衰的发生发展机制,寻求潜在确切有效的治疗方案成为当今医学意义重大的重要任务。研究表明,高血压合并心衰是由多基因共同参与调控的复杂过程,其发生涉及到多基因的差异表达^[4-5]。因此,通过高通量的基因芯片技术结合生物信息学方法筛选高血压合并心衰相关的基因,对研究其发生发展机制具有重要意义。

1 材料与方法

1.1 基因芯片数据收集

从基因表达数据库 GEO (Gene Expression Omnibus, www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/) 中检索并下载 ID 号为 GSE2116 和 GSE19210 的 mRNA 芯片数据,其中从 GSE2116 中挑选 6 例高血压合并心衰的大鼠心室样本和 6 例正常大鼠心室样本,从 GSE19210 中挑选 4 例高血压合并心衰的大鼠心室样本和 4 例正常大鼠心室样本。上述高血压合并心衰模型皆使用 12 周的自发性高血压大鼠 (spontaneously hypertensive rats, SHR), 同时使用与 SHR 相匹配的同源正常血压大鼠 (wistar-Kyoto, WKY) 作为对照。

1.2 差异基因筛选

将 GSE2116 和 GSE19210 的芯片数据集导入 R 语言 (<https://www.r-project.org/>) 软件中,使用 affy 包对上述两个芯片数据集的原始数据进行过滤和标准化处理,运用 limma 包中的经验贝叶斯方法分别筛选出差异表达基因,筛选阈值设为校正后 P 值 < 0.05 , 差异表达倍数 $|\log FC| \geq 1$, 然后使用 edgeR 包绘制反映差异基因整体分布趋势的热图。此外,使用 VENN2.1 在线工具将 2 个数据集中表达上调或下调的基因分别取交集,筛选出共同表达上调或下调的基因作进一步分析。

1.3 差异基因富集分析

将差异基因导入 Metascape 数据库 (<http://metascape.org/gp/index.html>) 中进行 GO 功能和 KEGG 通路富集分析 (分析参数: Min Overlap ≥ 3 , Min Enrichment ≥ 1.5 , $P < 0.05$)。通过 Fisher Exact Test 计算 P 值,以 $P < 0.05$ 作为筛选条件。

1.4 蛋白质相互作用网络分析

使用 String10.5 (<https://string-db.org>) 构建差异基因的蛋白互作 (protein-protein interaction network, PPI) 网络,将最低互作分值设置成高度可信 (high confidence = 0.7), 并将分析结果转入 Cytoscape 软件中作进一步的可视化处理,然后使用 Cytoscape 软件中的 Network analyzer 插件筛选出 Degree 值前 10 位的差异基因作为蛋白相互作用网络中的核心基因。

1.5 高血压合并心衰动物模型的建立

动物:模型组选用 12 周龄的雄性 SHR 8 只,体重 (209.72 ± 12.53) g; 对照组则选用同年龄同性别的正常血压的 WKY 大鼠 8 只,体重 (216.33 ± 9.8) g,皆由北京维通利华实验动物技术有限公司提供,动物合格证编号:SCXK (粤) 2017-0006。饲养于南方医科大学实验动物科学部 SPF 级动物房 (伦理委员会编号: L2018010), 喂食标准饲料并自由饮水。

大鼠过渡饲养 5 d 后,使用小动物无创尾压仪和无创血压分析系统对两组大鼠的收缩压 (SBP) 和舒张压 (DBP) 进行测定,观察并记录大鼠的血压水平。此外,使用彩色多普勒超声诊断仪于 M 型超声心动图模式下观察大鼠心脏左室二尖瓣的张合幅度和心室肌厚度,据此计算出评价心脏功能的两个指标:射血分数 (EF) 和短轴缩短率 (FS)。以上测量均由同一操作者完成并记录数据,在同一部位重复至少 3 次并取其平均值。

1.6 qRT-PCR 验证关键基因的表达

确定高血压合并心衰模型构建成功后,使用 30% 的氨基甲酸乙酯麻醉大鼠并固定四肢,迅速开胸取出心脏,放入冰浴预冷的 PBS 缓冲液中冲洗血污并修剪去除血管。

使用 Trizol 提取大鼠心脏左心室组织的总 RNA。按照逆转录试剂盒 (PrimeScript™ RT reagent Kit with gDNA Eraser, Takara) 说明书合成 cDNA, 然后根据 SYBR 定量 PCR 试剂盒 (TB Green™ Premix Ex Taq™, Takara) 操作步骤配制反应体系,在 qPCR 仪 (LightCycler96, Roche) 上进行反应。选用 GAPDH 作为内参基因,根据 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 值计算关键差异基因在高血压合并心衰模型大鼠左心室中的 mRNA 相对表达量。各基因引物序列见表 1。

1.7 统计学处理

所有计量资料数据以 $\bar{x} \pm s$ 的形式表示,组间比较采用配对 t 检验,应用 SPSS22.0 软件包进行统计分析,以 $P < 0.05$ 为有统计学差异。

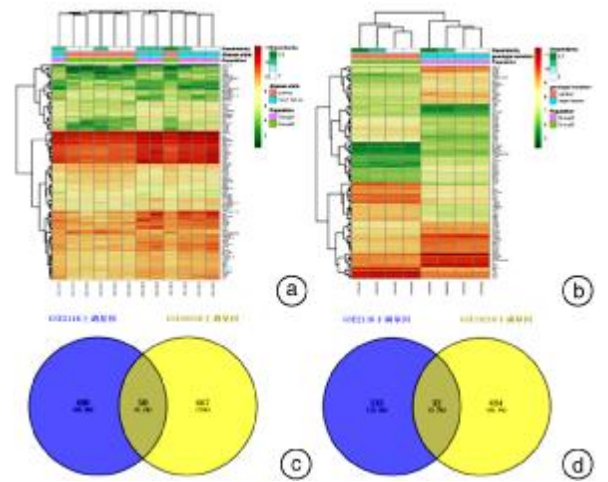
2 结果

2.1 筛选的共同差异基因

在 GSE19210 筛选得到 717 个在高血压合并心衰大鼠左心室组织中表达上调和 726 个表达下调的差异基因;在 GSE2116 筛选得到 546 个在高血压合并心衰大鼠左心室组织中表达上调和 165 个表达下调的差异基因 (P 值 < 0.05 , $|\log FC| \geq 1$)。差异基因的热图如图 1a、b 所示。分别对 GSE19210 和 GSE2116 中表达上调和下调的差异基因取交集,最终得到 50 个表达上调和 32 个表达下调的共同差异基因 (图 1c、d)。

表 1 引物序列
Table 1 Primer sequences

基因名	Forward(5'→3')	Reversed(5'→3')
Ptgs2	CAGCCATGCAGCAAATCCTT	AAGTGGTAACCGCTCAGGTG
Spp1	CCAGCCAAGGACCAACTACA	GCTGGCAGTGAAGGACTCAT
Timp1	CGCTAGAGCAGATACCACGA	AGCGTCGAATCCTTTGAGCA
Ccl5	CTCCCCATATGGCTCGGACA	ATCCCCAGCTGGTTAGGACT
Fn1	CTGGTTACCTTCCACACCC	ACACGTTGCTTCATGGGGAT
Apoa1	GGCAAACAGCTGAACCTGAAT	TCGCGTTTTTGTGAAGCTCG
Ncam1	TCGTGTTCAGGACTTCAGCC	TCTACAGGACCCTTCTCGGG
Lbp	GCGCAGATCCTTCGTGAAAC	GTTGGAGTCAGGCGGTAACA
Pgf	TGCGAATGCAGGCCTATTCT	CATCACAGGTGGGGTTCCTC
Akt1	CCCTTCCTTACAGCCCTCAAG	CCACACACTCCATGCTGTCAT
GAPDH	AGTGCCAGCCTCGTCTCATA	GATGGTGATGGGTTTCCCGT



a:芯片 GSE19210 差异基因热图;b:芯片 GSE2116 差异基因热图;c:表达上调差异基因韦恩图;d:表达下调差异基因韦恩图。

图 1 差异基因热图和韦恩图
Figure 1 Heat maps and Venn Diagrams of differentially expressed genes

2.2 共同差异基因的 GO 功能和 KEGG 通路富集分析
富集分析结果显示,在耐药株中表达上调的共

同差异基因主要富集于炎症反应、氧化应激反应、PI3K-AKT 和 Toll 样受体信号通路等;表达下调的共同差异基因则主要富集于酸分泌、多元醇运输和黏着斑等。见表 2。

2.3 蛋白相互作用网络分析
蛋白互作分析得到包含 84 个节点的 PPI 网络(图 2)。通过从 PPI 网络中筛选出 Degree 值较高的 10 个基因 Ptgs2、Spp1、Timp1、Ccl5、Fn1、Apoa1、Ncam1、Lbp、Pgf 和 Akt1,并绘制成网络网(图 3)。以上 10 个基因与其他基因有较多连接,提示其可能在高血压合并心衰的发生发展过程中起关键作用。

2.4 高血压合并心衰动物模型的建立
如图 4、5 所示,与 WKY 组相比,SHR 组大鼠的血压水平包括 SBP 和 DBP 均明显升高,而反映心脏功能的 EF 和 FS 均显著降低(均 $P<0.001$),提示高血压合并心衰动物模型成功构建。

2.5 qRT-PCR 检测结果
运用 qRT-PCR 验证 10 个关键差异基因的 mRNA 表达情况。结果如图 6 所示,Ptgs2、Spp1、Fn1、Apoa1、Ncam1、Lbp、Pgf 和 Akt1 在 SHR 组左心室组织中的 mRNA 表达量均分别高于 WKY

表 2 差异基因的 GO 功能和 KEGG 通路富集分析(部分)
Table 2 Gene Ontology annotation and KEGG pathway enrichment of differentially expressed genes

条目	功能	基因数	P 值
表达上调基因			
GO:0006954	炎症反应	11	5.78×10^{-5}
GO:0015791	氧化应激反应	7	4.69×10^{-6}
KEGG:rno04151	PI3K-Akt 信号通路	9	4.45×10^{-4}
KEGG:rno04620	Toll 样受体信号通路	5	2.01×10^{-3}
表达下调基因			
GO:0046717	酸分泌	4	4.31×10^{-7}
GO:0015791	多元醇运输	3	2.43×10^{-3}
KEGG:rno04510	黏着斑	8	2.37×10^{-4}

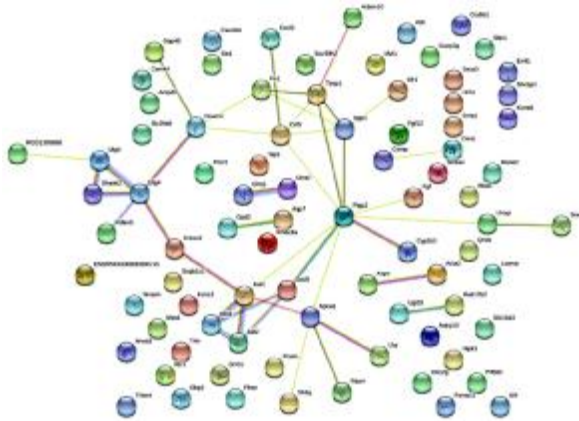
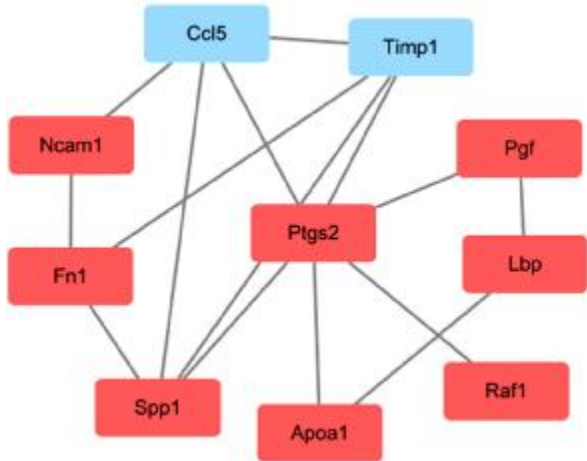


图 2 共同差异基因的蛋白互作网络图
Figure 2 The network of protein-protein interactions of differentially expressed genes



红色表示上调基因,蓝色表示下调基因。
图 3 核心差异基因网络图
Figure 3 The network of key differentially expressed genes

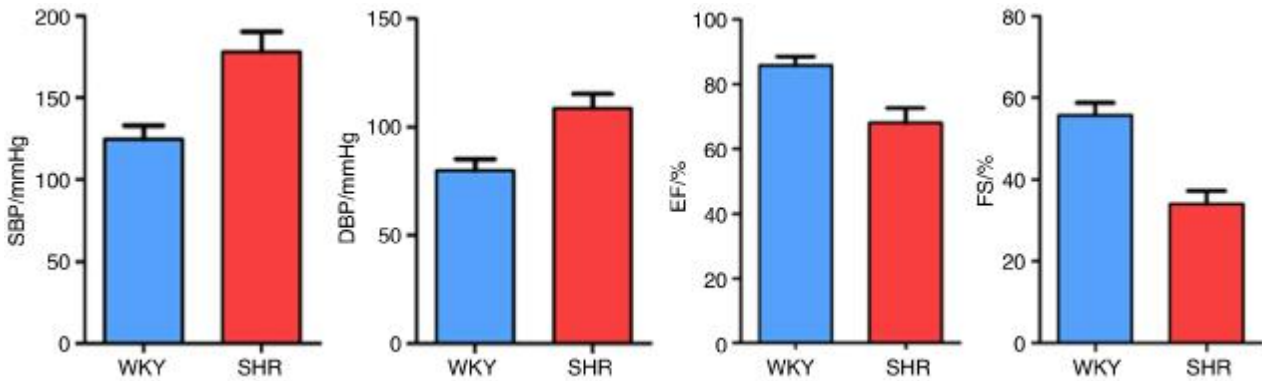


图 4 大鼠血压和心脏功能指标
Figure 4 Indices of blood pressure and cardiac function



图 5 大鼠心脏超声图像
Figure 5 Ultrasound images of cardiac

组(均 $P<0.05$),Timp1 和 Ccl5 在 SHR 组左心室组织中的 mRNA 表达量均低于 WKY 组(均 $P<0.05$),与芯片结果一致。Lbp 在 SHR 组左心室组织中的 mRNA 表达量与 WKY 组之间没有统计学差异。

3 讨论

GEO 数据库属于美国国立生物技术信息中心,拥有当今最大、最全面且公开的基因表达数据资源。近年来,国内外学者使用基因芯片对所研究的疾病进行了大量的基因分析,并将研究所得到的

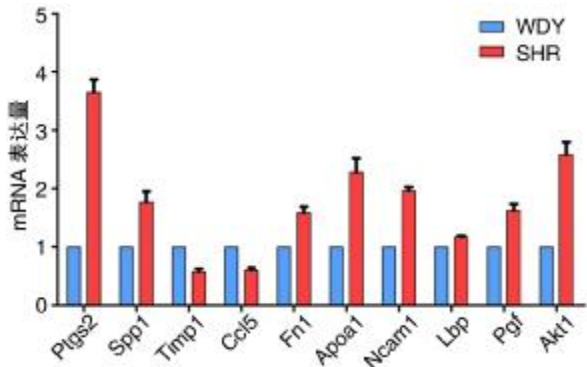


图 6 10 个关键差异基因在 SHR 和 WKY 左心室组织中的 mRNA 表达量
Figure 6 Expressions of 10 key differentially expressed genes in left ventricular tissues of SHR and WKY

基因信息分享到 GEO 数据库中。由于高血压合并心衰研究的差异性和独立性,大量相关的基因信息并未得到很好的利用。本实验通过生物信息学的

方法挖掘 GEO 数据库中两份与高血压合并心衰相关的芯片数据,分析其共同的差异基因,再通过生物功能富集、信号通路富集分析及蛋白相互作用等方法对数据进行二次分析,以期对高血压合并心衰的发生机制及治疗靶点提供新的研究数据。

本实验共筛选出与高血压合并心衰相关的差异基因 82 个,包括上调基因 50 个,下调基因 32 个。通过 GO 和 KEGG 分析后发现,上调的基因主要参与炎症反应、氧化应激反应、PI3K-Akt 信号通路和 Toll 样受体信号通路等,下调的基因主要参与酸分泌、多元醇运输和黏着斑等。研究表明,炎症反应作为一种生物学机制,可通过介导心肌收缩力下降,降低左室功能,导致心力衰竭。在大鼠的体内实验研究中发现,大鼠循环血中高浓度的炎症因子肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)能够导致心肌持续的负性收缩效应,这一效应可以在心肌细胞水平检测到,而且这种负性收缩效应在降低 TNF 的浓度后得到显著逆转^[6-7]。此外,氧化应激反应也是心衰发生发展过程中的重要病理反应。研究发现,氧自由基可改变心脏结构、导致心脏功能异常,促进心衰的演变进程。当氧自由基抵抗物质活性下降或产生过度,将导致氧自由基沉积,进而攻击细胞膜脂质发生过氧化反应,最终可引发心律失常,加速心肌细胞凋亡进而导致心肌重塑并加重心衰^[8-9]。PI3K-Akt 通路与生长、增殖密切相关,在促进细胞生长、调控细胞凋亡、维持细胞生存等机制中具有重要作用,是一种重要的内源性心肌肥大调节通路,其在心衰方面的作用表现为:在受到一定阈值的压力负荷或炎症因子刺激后,PI3K-Akt 通路可激活心肌细胞生长,而过度的激活可导致心肌肥厚和心力衰竭的发生^[10-11]。Toll 样受体是先天免疫系统的重要受体,研究表明 Toll 样受体是连接炎症反应与心衰的桥梁,而 Toll 样受体的激活能启动一系列的免疫应答反应,包括增加炎症因子、白细胞趋化因子和共刺激分子的产生,对心衰的预后具有重要作用,因此抑制 Toll 样受体信号通路可能是新的治疗靶点^[12-13]。

蛋白质相互作用分析共筛选出 Ptgs2、Spp1、Timp1、Ccl5、Fn1、Apoa1、Ncam1、Lbp、Pgf 和 Akt1 等 10 个基因作为高血压合并心衰的关键调控基因。前期研究发现,Ptgs2 基因编码的环氧化酶 2 是前列腺素 E2 的主要合成酶,而前列腺素 E2 又是一种普遍存在的中枢促炎递质,能激活下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴和肾素-血管紧张素-醛固酮(RAAS)轴,从而导致水钠储溜、血压升高和心脏压力后负荷升高,最终导致心衰的发生^[14]。Spp1 可编码焦磷酸蛋白 1,这是一种具有多种功能的分泌型酸性糖蛋白且具有多种生物学功能,包括细胞黏附、信号转导等;在心肌梗死的模型中,Spp1

基因水平及蛋白水平均出现升高,同时敲除 Spp1 基因后可见心室的纤维化水平显著下降,表明 Spp1 参与了心室重构的形成过程。基质金属蛋白酶(MMPs)是一组能特异地降解细胞外基质(extracellular matrix, ECM)成分的 Zn^{2+} 依赖的酶家族,能溶解纤维胶原,在心衰发展阶段的心室重构中起重要作用。而基质金属蛋白酶抑制剂 1 (TIMP1)能阻断 MMPs 与底物结合,进而抑制其溶解胶原的活性,最终起到延缓心室重构发展的作用^[15]。Ccl5 是一种血小板趋化因子,目前在心衰的联合检测中作为血清标志物使用,其具体调控机制尚不明确^[16]。Fn1 能编码纤维连接蛋白,纤维连接蛋白通常在体内发挥积极作用,帮助形成结缔组织中的支撑细胞的基质,在受伤后有助于组织修复。但在心脏病发作后,纤维连接蛋白却会过度表达、汇集从而产生大量的连接基质,使心肌成纤维细胞功能失调,最终损害心脏功能^[17]。Apoa1 可编码载脂蛋白 a1,是高密度脂蛋白的主要结构蛋白,过去认为 Apoa1 蛋白水平的升高对冠心病有预防和保护作用,但是来自美国心衰学会会议的研究显示,Apoa1 的水平与心衰预后之间呈负相关关系,这个结果也提示在心衰的病理生理过程有该蛋白质的介入^[18]。神经细胞粘附分子 1(Ncam1)是一种糖蛋白,能介导细胞与细胞及细胞与细胞外基质间相互作用,最近的研究发现 Ncam1 可能通过影响血流动力学参数从而参与心衰的发生发展过程^[19]。Akt1 是一种丝氨酸/苏氨酸激酶,在细胞代谢、细胞周期调控、转录调控等多种生物学过程中发挥着重要作用,参与了炎症、癌症、糖尿病及心血管疾病的发生发展;研究表明 Akt 信号通路在心肌肥厚和重塑中起着重要作用,但心脏中长期的 Akt1 激活可以导致病理性肥厚,如收缩功能障碍乃至心衰等^[20]。此外,Lbp 和 Pgf 基因在高血压合并心衰与正常组织对比中同样具有表达差异,但这些基因在高血压合并心衰中的作用尚不明确。因此需要进一步的实验探讨其与心衰的关系。

综上所述,本实验应用生物信息学分析的方法筛选出高血压合并心衰相关的差异表达基因,并对其进行了功能分析和实验验证,为寻找与高血压合并心衰发生发展机制及治疗相关靶点的研究提供了新的思路。

参考文献

- [1] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组,中国医师协会心力衰竭专业委员会,中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018[J]. 中华心血管病杂志,2018,46(10):760—789.
- [2] Pfeffer MA. Heart failure and hypertension[J]. Med Clin North Am,2017,101(1):19—28.
- [3] Ahmad FS, Ning H, Rich JD, et al. Hypertension, obe-

- sity, diabetes, and heart failure-free survival: The Cardiovascular Disease Lifetime Risk Pooling Project[J]. JACC Heart Fail, 2016, 4(12): 911–919.
- [4] Aubdool AA, Thakore P, Argunhan F, et al. A novel α -calcitonin gene-related peptide analogue protects against end-organ damage in experimental hypertension, cardiac hypertrophy, and heart failure[J]. Circulation, 2017, 136(4): 367–383.
- [5] Cao Y, Yang Y, Wang L, et al. Analyses of long non-coding RNA and mRNA profiles in right ventricle myocardium of acute right heart failure in pulmonary arterial hypertension rats [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 106: 1108–1115.
- [6] 杨帆. 炎症介质对心力衰竭患者左室功能影响的研究[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(88): 317–317.
- [7] 徐标, 孙璇. 炎症在心肌损伤和修复中的作用[J]. 临床心血管病杂志, 2018, 34(7): 633–635.
- [8] Wrigley BJ, Lip GYH, Shantsila E. The role of monocytes and inflammation in the pathophysiology of heart failure[J]. Eur J Heart Fail, 2011, 13(11): 1161–1171.
- [9] 郭丽, 邓萌, 王露露, 等. 心力衰竭大鼠氧化应激水平与炎症因子、细胞凋亡因子间的相关性[J]. 心血管康复医学杂志, 2018, 27(5): 495–498.
- [10] 范亮亮, 马立宁, 彭元亮, 等. PI3K/AKT 信号通路与心力衰竭[J]. 生命科学研究, 2015, 19(1): 85–90.
- [11] 薛一涛, 焦华琛, 陈炜, 等. 心衰与 PI3K-Akt-GSK3 β 通路的关系及中医药的研究进展[J]. 中国中医急症, 2016, 25(6): 1066–1069.
- [12] 陈韶玲, 徐新. Toll 样受体与心力衰竭的关系[J]. 中国心血管杂志, 2010, 15(1): 71–73.
- [13] 郭刚, 刘美霞, 刘向群. Toll 样受体与心血管疾病关系的研究进展[J]. 山东医药, 2012(13): 99–100.
- [14] Yu Y, Kang Y, Zhang Z, et al. Increased cyclooxygenase-2 expression in hypothalamic paraventricular nucleus in rats with heart failure [J]. Hypertension, 2007, 49(3): 511–518.
- [15] 印芳颖, 姜伟栋, 孙景辉. 慢性充血性心力衰竭患者血清基质金属蛋白酶与骨桥蛋白变化的相关性研究[J]. 中国实验诊断学, 2007, 11(1): 61–62.
- [16] 刘丹, 张静, 刘英丽, 等. 多项标志物联合检测在心力衰竭中的应用[J]. 标记免疫分析与临床, 2015, 22(10): 982–985.
- [17] Valiente-Alandi I, Potter SJ, Salvador AM, et al. Inhibiting fibronectin attenuates fibrosis and improves cardiac function in a model of heart failure[J]. Circulation, 2018, 138(12): 1236–1252.
- [18] Bhalla V, Georgiopoulou V, Gupta D, et al. Apolipoprotein A-1 levels and heart failure outcomes[J]. J Cardiac Fail, 2012, 18(8): S71–S72.
- [19] Nagao K, Sowa N, Inoue K, et al. Myocardial expression level of neural cell adhesion molecule correlates with reduced left ventricular function in human cardiomyopathy[J]. Circ Heart Fail, 2014, 7(2): 351–358.
- [20] 苗艳菊, 杨敏, 郑娇, 等. Akt1 在高血压心肌纤维化中的作用及其机制[J]. 中华高血压杂志, 2013, 21(3): 265–271.

(收稿日期: 2018-12-24)