

本文引用: 朱智显, 张小琴, 蔡虎志, 别明珂, 曾昭文, 欧阳过, 陈新宇. 天牛止眩胶囊对自发性高血压大鼠心肌 lncRNA MEG3/miR-21 调控 PTEN 诱导左心室肥厚的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2023, 43(3): 437-442.

天牛止眩胶囊对自发性高血压大鼠心肌 lncRNA MEG3/miR-21 调控 PTEN 诱导左心室肥厚的影响

朱智显, 张小琴, 蔡虎志, 别明珂, 曾昭文, 欧阳过, 陈新宇*
湖南中医药大学第一附属医院, 湖南 长沙 410007

[摘要] **目的** 分析天牛止眩胶囊对自发性高血压大鼠心肌组织 lncRNA MEG3/miR-21/PTEN 信号通路的影响及作用机制。**方法** 选取 10 只 7 周龄大鼠为正常对照组, 随机将 30 只 7 周龄雄性自发性高血压大鼠分为模型对照组、天牛止眩组及依那普利组, 每组 10 只, 予以相应药物或蒸馏水灌胃 8 周。每周固定时间测量大鼠收缩压, 直至第 8 周末处死大鼠, 称量左心室质量(left ventricular mass, LVM), 计算左心室质量指数(left ventricular mass index, LVMI), 采用实时荧光定量 PCR 法检测心肌组织 lncRNA MEG3/miR-21 基因的表达水平, Western blot 检测 PTEN 蛋白的表达水平。**结果** 治疗结束后, 与正常对照组比较, 模型对照组收缩压、LVM、LVMI 和 miR-21 基因表达均升高($P<0.05$, $P<0.01$), lncRNA MEG3 基因、PTEN 蛋白表达均降低($P<0.01$); 与模型对照组比较, 天牛止眩组和依那普利组收缩压、LVM、LVMI 和 miR-21 基因表达均降低($P<0.01$), lncRNA MEG3 基因、PTEN 蛋白表达均升高($P<0.01$); 与依那普利组比较, 天牛止眩组 lncRNA MEG3 基因、PTEN 蛋白表达均升高($P<0.01$), miR-21 基因表达降低($P<0.01$)。**结论** 天牛止眩胶囊能上调大鼠心肌组织 lncRNA MEG3 表达, 使 miR-21 表达下降, 进而升高 PTEN 蛋白水平, 这可能是该药降低血压及减轻靶器官损伤重要机制之一。

[关键词] 高血压; 左心室肥厚; 天牛止眩胶囊; lncRNA MEG3; miR-21; PTEN

[中图分类号] R256.29 **[文献标志码]** A **[文章编号]** doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2023.03.011

Effects of Tianniu Zhixuan Capsule on left ventricular hypertrophy induced by PTEN regulated by lncRNA MEG3/miR-21 in spontaneously hypertensive rats

ZHU Zhixian, ZHANG Xiaoqin, CAI Huzhi, BIE Mingke, ZENG Zhaowen, OUYANG Guo, CHEN Xinyu*
The First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410007, China

[Abstract] **Objective** To analyze the effects and mechanism of Tianniu Zhixuan Capsule (TNZXC) on the left ventricular hypertrophy induced by lncRNA MEG3/miR-21/PTEN in spontaneously hypertensive rats. **Methods** Ten rats aged 7 weeks were chosen as the normal control group, while 30 male spontaneously hypertensive rats were randomly divided into three groups (10 rats in each group): model control group, TNZXC group, and enalapril group, among which the rats were infused with corresponding drugs or distilled water for 8 weeks. The systolic blood pressure of the rats was measured at a fixed time every week. At the end of 8th week, the rats were sacrificed, and the left ventricular mass (LVM) was weighed to calculate the left ventricular mass index (LVMI). Then the expression of lncRNA MEG3 and miR-21 gene in myocardial tissue as well as PTEN protein expression were detected by real-time fluorescence quantitative PCR and Western blot respectively. **Results** After treatment, compared with the normal control group, the systolic blood pressure, LVM, LVMI and miR-21 gene expression in the model control group increased

[收稿日期] 2022-07-18

[基金项目] 全国名老中医药专家陈新宇传承工作室建设项目(国中医药人教函[2022]75号); 湖南省创新性省份建设专项抗击新冠肺炎项目(2020SK3009); 湖南省科学技术厅重点领域研发计划(2019SK2321); 湖南省科技人才托举工程项目(2020TJ-N01); 湖南省发改委创新引导专项(湘发改投资 2019-412号); 心病“四时调阳”重点研究室建设专项(湘中医药函[2020]51号); “四时调阳”治未病湖南省工程研究中心(湘发改高技[2020]1006号); 湖南中医药大学中医学一流学科开放基金(2022ZYX01, 2022ZYX11, 2021ZYX41)。

[第一作者] 朱智显, 男, 博士研究生, 医师, 研究方向: 中医药防治心血管疾病。

[通信作者] * 陈新宇, 男, 主任医师, 博士研究生导师, E-mail: chenxinyuchen@163.com。

($P<0.05$, $P<0.01$), while the expression of lncRNA MEG3 gene and PTEN protein was reduced ($P<0.01$). Compared with the model control group, the systolic blood pressure, LVM, LVMI and miR-21 gene expression in the TNZXC and enalapril groups were reduced ($P<0.01$), while the expression of lncRNA MEG3 gene and PTEN protein increased ($P<0.01$). Compared with the enalapril group, the expression of lncRNA MEG3 gene and PTEN protein in the TNZXC group increased ($P<0.01$), while the expression of miR-21 was reduced ($P<0.01$). **Conclusion** TNZXC can up-regulate the expression of lncRNA MEG3 in myocardial tissue of rats, reducing the expression of miR-21 to increase the level of PTEN protein in spontaneously hypertensive rats, which may be one of the most significant mechanisms of the drug to lower blood pressure and alleviate target organ damage.

[**Keywords**] hypertension; left ventricular hypertrophy; Tianniu Zhixuan Capsule; lncRNA MEG3; miR-21; PTEN

原发性高血压是常见的心血管病之一,是以体循环动脉血压升高为主的一种心血管综合征,患病率高,《中国心血管健康与疾病报告 2019》显示我国高血压患病人数已达 2.45 亿人^[1]。长期血压升高会导致一系列继发性靶器官损害,其中,心脏是损伤最常见、最严重的靶器官之一,主要表现为左心室肥厚(left ventricular hypertrophy, LVH)^[2-3]。LVH 是心血管疾病发病和致死的独立危险因素,给患者家庭和社会带来了沉重的负担,早期的诊断和治疗尤为重要^[4-7]。临床常将降压治疗作为逆转 LVH 的基础,首选血管紧张素转化酶抑制剂和血管紧张素 II 受体阻滞剂在降压的同时改善 LVH^[8]。近年来,越来越多学者研究发现,中医药在防治高血压靶器官损害方面具有多靶点干预的优势,尤其是方便服用、依从性较高、易于质控的中成药。本实验选用陈新宇教授自创的天牛止眩胶囊(原名血压平胶囊)^[9-11],通过与血管紧张素转化酶抑制剂类药物依那普利对自发性高血压大鼠血压、左心室质量(left ventricular mass, LVM)、左心室质量指数(left ventricular mass index, LVMI)、lncRNA MEG3、miRNA-21、PTEN 指标的影响作对比,探讨天牛止眩胶囊治疗高血压及 LVH 的作用机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物

研究显示,自发性高血压大鼠出生后交感活性增高,血压随鼠龄不断升高,4 周龄时已出现心脏质量增加,6 周龄时血压已开始明显升高^[12],故本研究选用 30 只雄性 7 周龄自发性高血压大鼠为研究对象,10 只同品同系 7 周龄 WKY 大鼠为对照,两者均购自北京维通利华实验动物技术有限公司。动物合格许可证号:SCXK(京)2016-0006,动物伦理编号:HN-LL-LW-2022-033。动物实验室:湖南中医药大学第一附属医院 SPF 级实验动物中心。饲养条件:自由饮食、12 h 光照/12 h 黑暗、背景噪声(40±10) dB、温度(20±2) °C、湿度 40%~60%。

1.2 主要药物与试剂

天牛止眩胶囊(成分包括天麻、防己、酸枣仁、牛膝、菊花等,湖南中医药大学第一附属医院药剂科,批号:201908);马来酸依那普利片(扬子江药业集团江苏制药股份有限公司,批号:18061651)。

三羟甲基氨基甲烷、甘氨酸、甲叉双丙烯酰胺(美国 Sigma 公司,批号分别为 V900483、V900144、0172);总 RNA 抽提试剂(美国 Thermo Fisher 公司,批号:15596026);过硫酸铵、吐温-20、丽春红均购自国药集团上海有限公司(批号分别为 10002618、30189328、71033942);十二烷基硫酸钠、乙二胺四乙酸均购自大连美仑生物技术有限公司(批号分别为 MB2479、MB2514);四甲基乙二胺(上海阿拉丁试剂有限公司,批号:T105497);丙烯酰胺、蛋白酶抑制剂均购自北京金泰宏达生物科技有限公司(批号分别为 0341、583794);脱脂奶粉、蛋白磷酸酶抑制剂、核酸染料均购自北京普利莱基因技术有限公司(批号分别为 P1622、P1260、PB11141);RIPA 裂解液(上海碧云天生物技术有限公司,P0013B);Super ECL Plus 超敏发光液(美国 Advansta 公司,K-12045-D50);显影液、定影液均购自上海佳信物流有限公司(批号分别为 BW-61、BW-62);上样缓冲液、mRNA 逆转录试剂盒、miRNA 逆转录试剂盒、DM2000 Plus DNA 标记均购自北京康为世纪生物科技有限公司(批号分别为 CW0610、CW2569、CW2141、CW0632)。

1.3 主要仪器

摇床(海门市其林贝尔仪器制造有限公司,型号:TS-1);台式冷冻离心机(湖南湘仪科教仪器有限公司,型号:H1650R);荧光定量 RCP 仪(美国赛默飞世尔科技公司,型号:qubit4.0);电泳仪、电泳槽、水平琼脂糖电泳槽均购自北京六一生物技术有限公司(型号分别为 DYY-6C、DYCZ-24DN、DYCZ-40D);电子天平(美国双杰公司,型号:JJ224BC);生物样品均质仪(杭州奥盛仪器有限公司,型号:BioPrep-24);智能无创血压计(北京软隆科技有限责任公司,型号:BP-2010A)等。

1.4 动物分组

适应性喂养 7 d 后,测量大鼠尾动脉血压,连续 3 d,取平均值作为大鼠基础血压。10 只 WKY 大鼠设为正常对照组,30 只自发性高血压大鼠随机分为依那普利组、天牛止眩组、模型对照组,每组 10 只。

1.5 给药方法

参照《药理实验方法学》^[13],采用人鼠体表面积换算法,折合大鼠等效剂量(折算成人体质量为 60 kg),正常对照组、模型对照组每只以 10 mL/kg 蒸馏水灌胃,每天灌胃 3 次,共 8 周;天牛止眩组按照 677 mg/(kg·d)给药,用蒸馏水配制成浓度为 22.6 mg/mL 的天牛止眩胶囊药物溶液,每只以 10 mL/kg 剂量灌胃,每天灌胃 3 次,共 8 周;依那普利组按照 1.07 mg/(kg·d)给药,用蒸馏水配制成浓度为 0.11 mg/mL 的依那普利药物溶液,每只以 10 mL/kg 依那普利药物溶液灌胃 1 次,10 mL/kg 蒸馏水灌胃 2 次,共 8 周。

1.6 样本采集及检测

1.6.1 大鼠收缩压测定 每周日清晨对大鼠常规测量体质量之后再测量血压。测量血压时,保持室内温暖安静,用鼠袋固定大鼠身体,同时暴露大鼠尾巴,并将尾动脉无创血压测量仪的脉搏换能器和气囊套一起套在尾根部,加热使鼠尾血管扩张。将血压测量仪与电脑连接,待电脑显示波形平稳时,按充气按钮,电脑会显示规则且由低到高再到低的规则波形,直到完全放气减压后,读出血压值,连续测量 3 次后取平均值即为最终血压值。

1.6.2 LVMI 测定 8 周后,对实验大鼠常规称量得到大鼠体质量。麻醉起效后,打开胸腔、取出心脏,用眼科剪依次剪去左右心房、右心室游离壁及脂肪血管等多余组织,保留左心室及室间隔,充分冲洗后用滤纸吸干水分,天平称取 LVM,以 LVW 与体质量 (body mass, BW) 之比计算 LVMI (LVMI=LVW/

BW),将心室组织切成小块后放置在 -80 °C 冰箱中保存,用于后续检测。

1.6.3 实时荧光定量 PCR 法检测心肌 lncRNA MEG3 及 miR-21 基因表达水平 配制 0.1% 焦碳酸二乙酯水,浸泡所有提取 RNA 需要的器材,浸泡结束后湿热灭菌并烘干备用;Trizol 提取组织总 RNA,取 5 μL 提取 RNA 与上样缓冲液混匀,并进行琼脂糖凝胶电泳。RNA 反转录以总 mRNA 为模板逆转录合成互补 DNA,25 °C 反应 10 min,42 °C 反应 50 min,85 °C 反应 5 min。反应结束后,取 2 μL PCR 产物稀释 50 倍,作为 qPCR 的模板。qPCR 反应条件为:95 °C 反应 10 min,1 个循环;95 °C 反应 15 s,60 °C 反应 30 s,共 40 个循环。反应结束后,导出各孔 Ct 值。GAPDH 和 5S 作为内参基因。采用 2^{-ΔΔCt} 法进行组间 miRNA 和 lncRNA 表达的差异分析。引物设计详见表 1。

1.6.4 Western blot 检测心肌 PTEN 蛋白表达水平

剪取 0.02 g 组织充分冲洗后加入裂解液反复研磨心肌组织后置于冰上裂解 10 min,离心后分装备用;制胶、样品准备、电泳、转膜、封闭、一抗孵育、二抗孵育、显色。

1.7 统计学处理方法

数据统计采用 SPSS 21.0 软件,计量资料用“ $\bar{x} \pm s$ ”表示,各组数据若满足正态分布和方差齐时,组间比较采用方差分析,方差不齐则用秩和检验,同组比较采用成组 *t* 检验。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠治疗前后收缩压的变化

治疗前、4 周后、6 周后、8 周后,与正常对照组比较,模型对照组收缩压均升高 (*P*<0.01)。6 周后、8 周后,与模型对照组比较,天牛止眩组、依那普利组收缩压均降低 (*P*<0.01)。详见表 2。

表 1 PCR 引物设计

引物	正向序列	反向序列	引物长度/bp
GAPDH	ACAGCAACAGGCTGCTGGAC	TTTGAGGTCAGCGAACTT	252
5S	GCCTACAGCCATACCACCCGGAA	CCTACAGCACCCGGTATCCCA	116
MEG3	GACTCTGTAGCCCCTATGCC	AAACCTGAGCAAGAGCCGTTT	199
miR-21	TAGCTTATCAGACTGATGTTGA	CAG TGCAGGTCAGGAT	155

表 2 各组大鼠治疗前后收缩压比较 (mmHg, $\bar{x} \pm s$, *n*=10)

组别	治疗前	4 周后	6 周后	8 周后
正常对照组	120.78±4.74	121.30±2.92	122.62±3.13	122.87±2.03
模型对照组	174.78±8.84 ^{▲▲}	184.40±11.45 ^{▲▲}	193.83±11.13 ^{▲▲}	201.87±10.68 ^{▲▲}
天牛止眩组	175.08.40±6.30	168.38±6.29	159.92±5.56 ^{◇◇}	153.22±5.06 ^{◇◇}
依那普利组	176.75±5.86	168.70±5.60	161.27±6.13 ^{◇◇}	152.34±5.31 ^{◇◇}

注:与正常对照组比较,▲▲*P*<0.01,与模型对照组比较,◇◇*P*<0.01。

2.2 天牛止眩胶囊对自发性高血压大鼠 LVM、LVMI 的影响

与正常对照组比较,模型对照组 LVM、LVMI 均升高($P<0.05$, $P<0.01$)。与模型对照组比较,天牛止眩组、依那普利组 LVM、LVMI 均降低($P<0.01$)。天牛止眩组与依那普利组间 LVM、LVMI 比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。详见表 3。

表 3 各组大鼠 LVM、LVMI 比较($\bar{x}\pm s$, $n=10$)

组别	LVM/mg	LVMI
正常对照组	411.90±36.49	1.75±0.11
模型对照组	676.20±28.61 [▲]	2.84±0.23 ^{▲▲}
天牛止眩组	470.30±16.42 ^{◇◇}	1.99±0.56 ^{◇◇}
依那普利组	456.70±16.25 ^{◇◇}	1.97±0.06 ^{◇◇}

注:与正常对照组比较,[▲] $P<0.05$,^{▲▲} $P<0.01$;与模型对照组比较,^{◇◇} $P<0.01$ 。

2.3 各组大鼠心肌 lncRNA MEG3、miR-21 基因表达的情况

与正常对照组比较,模型对照组 lncRNA MEG3 基因表达降低($P<0.01$),miR-21 基因表达升高($P<0.01$)。与模型对照组比较,天牛止眩组、依那普利组 lncRNA MEG3 基因表达均升高($P<0.01$),miR-21 基因表达均降低($P<0.01$)。与依那普利组比较,天牛止眩组 lncRNA MEG3 基因表达升高($P<0.01$),miR-21 基因表达降低($P<0.01$)。详见表 4。

表 4 各组大鼠 lncRNA MEG3、miR-21 基因表达比较($\bar{x}\pm s$, $n=10$)

组别	lncRNA MEG3	miR-21
正常对照组	0.947±0.113	0.979±0.112
模型对照组	0.296±0.036 ^{▲▲}	3.622±0.624 ^{▲▲}
天牛止眩组	0.685±0.049 ^{◇◇#}	1.554±0.139 ^{◇◇#}
依那普利组	0.473±0.063 ^{◇◇}	2.570±0.228 ^{◇◇}

注:与正常对照组比较,^{▲▲} $P<0.01$;与模型对照组比较,^{◇◇} $P<0.01$;与依那普利组比较,[#] $P<0.01$ 。

2.4 各组大鼠心肌 PTEN 蛋白的表达情况

与正常对照组比较,模型对照组 PTEN 蛋白表达水平降低($P<0.01$)。与模型对照组比较,天牛止眩组、依那普利组 PTEN 蛋白表达水平均升高($P<0.01$)。与依那普利组比较,天牛止眩组 PTEN 蛋白表达水平升高($P<0.01$)。详见表 5、图 1。

3 讨论

高血压 LVH 是机体对长期增加的血液动力学负荷的一种适应性改变,主要表现为心室壁的增厚,多因心肌细胞肥大和凋亡、心肌间质增加、心肌纤维

表 5 各组大鼠心肌 PTEN 蛋白表达水平比较($\bar{x}\pm s$, $n=10$)

组别	PTEN/GADPH
正常对照组	0.836±0.040
模型对照组	0.098±0.009 ^{▲▲}
天牛止眩组	0.595±0.057 ^{◇◇#}
依那普利组	0.402±0.034 ^{◇◇}

注:与正常对照组比较,^{▲▲} $P<0.01$;与模型对照组比较,^{◇◇} $P<0.01$;与依那普利组比较,[#] $P<0.01$ 。

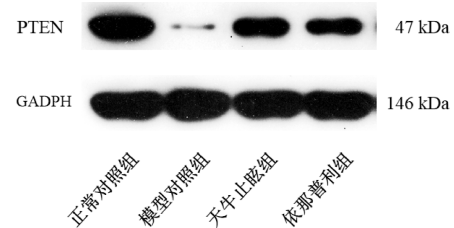


图 1 各组大鼠治疗 8 周后心肌 PTEN 蛋白电泳图

化、心肌重构等引起^[14-15]。其形成机制错综复杂,主要与血流动力学^[16-17]、细胞因子^[18]、神经体液^[19]、基因与遗传^[20]等因素相关,其中,基因与遗传相关性越来越受到重视。特别是对非编码 RNA 研究的不断深入,越来越多的学者发现,曾经被视为“无效基因”的 lncRNA 可以与其他 RNA 转录本竞争,作为竞争性内源性 RNA (competitive endogenous RNA, ceRNA) 结合相同的 miRNA,从而实现对多种生物学过程的调控^[21-22]。研究表明,lncRNA MEG3 可以作为一种 ceRNA 抑制 miR-21 的表达,调控细胞增殖和凋亡,从而达到抑制肿瘤增殖目的^[23-25]。近年来,lncRNA MEG3 在心脏发育及心血管疾病中的作用逐渐被揭示^[26]。PICCOLI 等^[27]发现心肌成纤维细胞中 lncRNA MEG3 具有保护心脏、阻碍心肌肥厚的作用。UCHIDA^[28]在此基础上进一步研究发现,心肌 lncRNA MEG3 在延缓心室重构中发挥重要作用。WU 等^[29]发现与正常人比较,心血管疾病患者体内的 lncRNA MEG3 表达水平明显下调,进一步研究证实,过表达 MEG3 通过抑制 miR-21 的表达,从而减少胶原蛋白聚集和抑制内皮细胞增殖以保护心脏。

PTEN 是 1997 年发现的一种抑癌基因,PTEN 能调控细胞的生长、分化、凋亡、增殖和迁移等过程^[30-35],其主要通过控制细胞信号转导通路发挥生物学功能。具有磷酸酶活性的 PTEN 能抵抗磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)的作用,使 3,4,5-三磷酸磷脂酰肌醇脱磷酸形成磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸,从而下调 3,4,5-三磷酸磷脂酰肌醇水平。3,4,5-三磷酸磷脂酰肌醇能激活原癌基因产物丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶(serine-threonine

kinase, Akt),从而参与细胞的生长和生存。PTEN/PI3K/Akt 信号通路可调控心肌细胞生长、增殖、凋亡及血管再生等过程,故与心肌细胞功能调节密切相关^[36]。PI3K/Akt 信号通路的短暂激活,可调控血管内皮生长因子介导血管生成,调节内皮细胞迁移来减缓心脏功能障碍的速度,但 Akt 长期活化,会造成血管生成异常、心肌病理性肥大、心肌细胞增殖、心肌纤维化等^[37]。PTEN 是通过负性调控 PI3K/Akt 信号通路发挥保护心脏的作用,一方面能抑制 Akt 的活性而控制细胞的生长延缓心肌肥厚,一方面也可抑制心脏成纤维细胞的增殖和迁移,进而延缓心肌纤维化^[33,38]。高血压时,在心脏负荷增加和局部促肥大因子的作用下,心肌细胞 PTEN 表达水平下调,对 PI3K/Akt 途径的抑制作用解除,下游激酶及转录因子活性改变,从而启动心肌肥厚和心肌纤维化过程。PTEN 是 miR-21 的直接靶分子,miR-21 水平升高可抑制 PTEN 基因表达,从而调控 PI3K/Akt 信号通路诱导心室肥厚^[39-41]。ZHU 等^[42]发现 lncRNA MEG3 表达下调,通过使 miR-21 表达增加以抑制 PTEN 的活性,诱导心脏成纤维细胞的增殖和迁移,证实 lncRNA MEG3/miR-21 对 PTEN 调控作用在高血压 LVH 的形成过程中非常重要。

天牛止眩胶囊,原名血压平胶囊,由天麻、牛膝、酸枣仁、菊花、防己等组成。天麻,归肝经,其性甘、平,有平肝息风止痉之功效。酸枣仁,与天麻共为君药,归心、肝二经,其性甘、平,有宁心安神、滋阴柔肝之功效。菊花为臣药,质地轻清,性味甘润,归肝、肾经,有清肝平肝、滋养肝肾之功效,且有明目定眩之功。防己,归肾、膀胱经,有利水以泻心火、坚肾阴之效;牛膝与防己共为佐使药,归肝、肾二经,有补肝肾、强筋骨之功效。该方重在治肝肾,兼顾于心,共奏养肝滋肾,平肝潜阳,利尿定眩之功,临床用于原发性高血压患者具有较好的降压作用,对于阴虚阳亢型眩晕、头痛、失眠等疗效甚佳,临床运用较为广泛^[9-11]。课题组成员在前期研究发现,天牛止眩胶囊可以通过抑制血管紧张素 II 降低血压及逆转血管重塑,下调心肌组织 Toll 样受体 4、Toll 样受体 2、髓样分化因子的表达,从而抑制核因子- κ B 信号通路的表达,改善靶器官损害,且其作用明显优于阳性药物依那普利^[43-44]。

本实验从 lncRNA MEG3/miR-21/PTEN 信号通路入手,通过动物实验比较天牛止眩胶囊和依那普

利片控制血压及改善心室肥厚的作用及其可能的机制。结果表明,天牛止眩胶囊具有与依那普利相似的降压和改善 LVH 作用,这与课题组前期的研究结果一致^[43-44]。天牛止眩胶囊为纯中药制剂,在服用的安全性、耐药性、依从性等方面优于依那普利,因此,临床运用前景更广^[43]。此外,实验表明,天牛止眩胶囊与依那普利均能使 lncRNA MEG3 表达水平上调,miR-21 表达水平下调,PTEN 蛋白水平升高,而且天牛止眩胶囊调节作用更强。由此可见,天牛止眩胶囊可能通过调控 lncRNA MEG3/miR-21 的表达水平、促进 PTEN 表达来发挥控制血压及延缓 LVH 的作用。这也从基因调控的层面论证了天牛止眩胶囊的作用机制,为今后进一步临床研究奠定了基础。

参考文献

- [1] 陈静芝,王飞,章莹,等.高血压病与痰湿体质的相关性研究进展[J].中医临床研究,2022,14(20):127-130.
- [2] 曾晓娟,王维维,李燕秋,等.BNP、PTX-3 及 Gal-3 在高血压合并左室肥厚患者中的水平变化及其与心功能的相关性分析[J].中国分子心脏病学杂志,2021,21(3):3962-3966.
- [3] XU M, GE Z X, HUANG J, et al. Modified Cornell electrocardiographic criteria in the assessment of left ventricular hypertrophy geometry of patients with essential hypertension [J]. Journal of Clinical Hypertension, 2020, 22(7): 1239-1246.
- [4] 邢广栋,李寒冰.原发性高血压患者中性粒细胞/淋巴细胞、血小板/淋巴细胞、平均血小板体积与左室肥厚的相关性研究[J].医药论坛杂志,2022,43(8):51-54,58.
- [5] 吴立国,高景芳,张书春,等.高血压左心室肥厚患者血清 miR-21、TGF- β 1 表达及临床意义[J].国际检验医学杂志,2021,42(20):2482-2486.
- [6] CUSPIDI C, TADIC M, SALA C, et al. Targeting concentric left ventricular hypertrophy in obstructive sleep apnea syndrome: A meta-analysis of echocardiographic studies[J]. American Journal of Hypertension, 2020, 33(4): 310-315.
- [7] CORSI E, TODIERE G, BARISON A, et al. Comparison between echocardiography and cardiac magnetic resonance for differential diagnosis of left ventricular hypertrophy[J]. European Heart Journal, 2020, 41(Supplement 2): 206.
- [8] 陈欣.厄贝沙坦氢氯噻嗪对高血压患者血压变异性和左心室肥厚的影响[J].中国社区医师,2021,37(7):26-27.
- [9] 王春燕.血压平胶囊对阴虚阳亢证高血压病患者血压及血清 SOD、MDA 的影响[D].长沙:湖南中医药大学,2007.
- [10] 陈明嘉.血压平胶囊治疗肝阳上亢型原发性高血压的临床研究及其对血浆 ET、NO 的影响[D].长沙:湖南中医药大学,2006.
- [11] 石刚.血压平胶囊治疗阴虚阳亢型原发性高血压临床研究及对血浆 ET、CGRP 的影响[D].长沙:湖南中医学院,2004.
- [12] 易达松,袁善斌,曾俊义,等.自发性高血压大鼠年龄相关性左心

- 室肥厚的动态变化[J].基础医学与临床,2022,42(10):1481-1486.
- [13] 徐叔云,卞如濂,陈修.药理学实验方法学[M].3版.北京:人民卫生出版社,2002:826-827.
- [14] 张国栋,张纯,李辉.心脏彩超检查在高血压左室肥厚伴左心衰竭诊断中的应用价值[J].影像研究与医学应用,2022,6(7):52-54.
- [15] 骆雷鸣,任金霞.高血压心脏形态、结构改变及危害[J].中华保健医学杂志,2021,23(6):555-560.
- [16] 武玉琳,齐新,魏丽萍,等.老年高血压患者的无创血流动力学参数与心脏结构变化的关系[J].中华老年心脑血管病杂志,2020,22(1):10-14.
- [17] EL MOKADEM M, BOSHRA H, ABD EL HADY Y, et al. Correlation between blood pressure variability and subclinical target organ damage in patients with essential hypertension[J]. Journal of Human Hypertension, 2020, 34(9): 641-647.
- [18] 龚姝,李弘,刘叶倩,等.复方七芎降压片对高血压大鼠LVH及心肌MMPs和p-P65表达的影响[J].中药材,2020,43(3):725-729.
- [19] DA SILVA A A, DO CARMO J M, LI X, et al. Role of hyperinsulinemia and insulin resistance in hypertension: Metabolic syndrome revisited[J]. Canadian Journal of Cardiology, 2020, 36(5): 671-682.
- [20] 韩萌,习玲,陈李娟.老年人原发性高血压左心室肥厚致病机制的研究进展[J].中西医结合心脑血管病杂志,2021,19(18):3127-3132.
- [21] 郝静,杨鹏杰,赵能君.长链非编码RNA在心肌肥厚过程中的研究进展[J].医学理论与实践,2022,35(12):2012-2014,2025.
- [22] XU L, WANG H J, JIANG F, et al. LncRNA AK045171 protects the heart from cardiac hypertrophy by regulating the SP1/MG53 signalling pathway[J]. Aging, 2020, 12(4): 3126-3139.
- [23] 黄颖,史耀琪,胡佳明,等.姜黄素调控LncRNA MEG3/miR-21/PTEN通路促HPV阳性宫颈癌细胞凋亡[J].温州医科大学学报,2022,52(2):115-120.
- [24] 苏利佳,苏华华,王艳华,等. MiR-21与胃癌的关系[J].生物技术通讯,2020,31(6):743-748.
- [25] 李醒,黄俊星. LncRNA MEG3作为miR-21的ceRNA在恶性肿瘤中的作用[J].国际肿瘤学杂志,2020,47(1):35-38.
- [26] 刘益凤,曲雪峰,陈一豪,等.长链非编码RNA MEG3对心脏作用的研究进展[J].生命科学,2022,34(4):437-447.
- [27] PICCOLI M T, GUPTA S K, VIERECK J, et al. Inhibition of the cardiac fibroblast-enriched lncRNA Meg3 prevents cardiac fibrosis and diastolic dysfunction[J]. Circulation Research, 2017, 121(5): 575-583.
- [28] UCHIDA S. Besides imprinting: Meg3 regulates cardiac remodeling in cardiac hypertrophy[J]. Circulation Research, 2017, 121(5): 486-487.
- [29] WU Z H, HE Y Y, LI D L, et al. Long noncoding RNA MEG3 suppressed endothelial cell proliferation and migration through regulating miR-21[J]. American Journal of Translational Research, 2017, 9(7): 3326-3335.
- [30] ZHUANG C C, GUO Z Y, ZHU J M, et al. PTEN inhibitor attenuates cardiac fibrosis by regulating the M2 macrophage phenotype via the PI3K/AKT/TGF- β /Smad 2/3 signaling pathway[J]. International Journal of Cardiology, 2022, 356: 88-96.
- [31] HAN X, ZHANG G Y, CHEN G H, et al. Buyang Huanwu Decoction promotes angiogenesis in myocardial infarction through suppression of PTEN and activation of the PI3K/Akt signalling pathway[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2022, 287: 114929.
- [32] 袁媛,韩大鹏,朱永新. MiR-21通过激活PI3K/Akt信号通路对缺氧诱导的大鼠心肌细胞活性的作用机制[J].重庆医学,2021,50(13):2165-2170.
- [33] 王萌,余再新,李唐志铭. PTEN/PI3K/Akt信号转导通路在心肌缺血再灌注损伤中的研究进展[J].医学综述,2020,26(23):4588-4592,4598.
- [34] FENG Q T, LI X, QIN X, et al. PTEN inhibitor improves vascular remodeling and cardiac function after myocardial infarction through PI3k/Akt/VEGF signaling pathway [J]. Molecular Medicine, 2020, 26(1): 111.
- [35] 刘蕾,赵鹏,张军,等.急性心肌梗死患者血浆外泌体miR-21-3p/PTEN/AKT表达水平及诊断价值研究[J].现代检验医学杂志,2022,37(5):118-122.
- [36] 黄利勇,吴芳华,郑志刚. PI3K/Akt信号通路相关蛋白在胆管癌中的表达及其临床意义[J].中国医学创新,2020,17(14):7-11.
- [37] 何德全,陈友权,王世祥.丹参酮IIA通过调节PI3K/AKT通路对异丙肾上腺素诱导的大鼠心肌肥厚及纤维化的影响[J].中国循证心血管医学杂志,2022,14(7):811-815.
- [38] 谢延峥,马金,邹旭.PI3K/Akt信号通路串扰在心肌缺血再灌注损伤中的作用及中医药防治进展[J].中国实验方剂学杂志,2020,26(24):201-210.
- [39] 林琴琴,张伟超,王湘怡,等.间歇运动激活miR-21-PTEN-Akt通路抑制NLRP3炎症小体表达保护心梗心功能[J].中国体育科技,2022,58(2):82-88.
- [40] WATANABE K, NARUMI T, WATANABE T, et al. The association between microRNA-21 and hypertension-induced cardiac remodeling[J]. PLoS One, 2020, 15(2): e0226053.
- [41] 陈融融,李彦红. MiR-21与心血管疾病的研究进展[J].中西医结合心脑血管病杂志,2022,20(2):256-259.
- [42] ZHU B, GONG Y, YAN G, et al. Down-regulation of lncRNA MEG3 promotes hypoxia-induced human pulmonary artery smooth muscle cell proliferation and migration via repressing PTEN by sponging miR-21[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2018, 495(3): 2125-2132.
- [43] 危致平,李佑飞,蔡虎志,等.血压平胶囊对自发性高血压大鼠心肌Toll样受体2、4、MyD88表达的影响[J].中成药,2017,39(5):1067-1070.
- [44] 季也,蔡虎志,陈青扬,等.血压平胶囊对自发性高血压大鼠心肌NF- κ B及其下游相关因子影响的实验研究[J].中医药导报,2017,23(6):33-36.