

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.13.005

依那普利叶酸片对高血压伴高同型半胱氨酸血症 大鼠左室肥厚干预的研究*

张志敏 赵连友[△] 邹青 卢凡 李雪 丁璐 卫聪颖

(第四军医大学唐都医院心血管内科 陕西 西安 710038)

摘要 目的:观察高同型半胱氨酸对高血压大鼠心肌内质网应激相关因子 GRP94、caspase12 表达的影响,及依那普利叶酸片(简称依叶片)对其表达的干预作用。**方法:**30 只雄性成年自发性高血压大鼠(SHR),随机分为对照组、模型组和依叶片组,每组 10 只。对照组给予普通颗粒饲料喂养同时给予双蒸水灌胃,模型组给予含 3%蛋氨酸的颗粒饲料喂养同时给予双蒸水灌胃,依叶片组给予含 3%蛋氨酸的颗粒饲料喂养同时给予依叶片粉剂 20 mg/kg/d 灌胃。实验第 8 周末,用颈动脉插管法测各组大鼠平均动脉压(MAP),同型半胱氨酸检测仪检测血清同型半胱氨酸(homocystein, Hcy)浓度,称取体质量、全心质量及左心室质量计算大鼠心肌肥厚指数 HWI 及 LVEI,通过 HE 染色观察心肌细胞形态学改变,免疫组化检测大鼠心肌组织中 GRP94 及 caspase12 表达水平。**结果:**①大鼠血清 Hcy 水平的变化。对照组大鼠血清 Hcy 值在正常值范围。与对照组相比,模型组大鼠血清 Hcy 值显著增高($P<0.01$);与模型组相比,依叶片组大鼠血清 Hcy 值明显降低($P<0.01$)。②大鼠 HWI、LVEI 及 MAP 的变化。模型组大鼠的 HWI 及 LVEI 均明显高于对照组($P<0.05$);依叶片干预后大鼠的 HWI 及 LVEI 均明显降低($P<0.05$)。对照组与模型组大鼠的 MAP 均明显增高,但两组大鼠的 MAP 差异无统计学意义($P>0.05$);与模型组相比,依叶片干预后大鼠的 MAP 明显降低($P<0.01$)。③大鼠心肌细胞内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)相关因子 GRP94 及 caspase12 表达。对照组及模型组大鼠心肌细胞 GRP94 及 caspase12 表达均增高。与对照组相比,模型组大鼠心肌细胞 GRP94、caspase12 表达增高更为明显($P<0.05$)。依叶片干预后大鼠心肌细胞 GRP94、caspase12 表达明显降低($P<0.05$)。**结论:**高 Hcy 通过 ERS 途径使高血压大鼠左室肥厚程度加重;依叶片可有效降低血清 Hcy 及血压水平,抑制心肌细胞 ERS,从而有效逆转左室肥厚,其对左室肥厚干预的分子机制为“H 型”高血压的预防及治疗提供了新的理论依据。

关键词:高同型半胱氨酸;高血压;左室肥厚;内质网应激;GRP94;caspase12;依那普利叶酸片

中图分类号:Q95-3,R541.3 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)13-2417-05

Enalapril Maleate and Folic Acid Tables Intervention Effect of Left Ventricular Hypertrophy in SHR Rats with Hyperhomocysteinemia*

ZHANG Zhi-min, ZHAO Lian-you¹, ZOU Qing, LU Fan, LI Xue, DING Xue, WEI Chong-ying

(Department of Cardiology, Tangdu Hospital, Fourth Military University, Xi'an Shaanxi, 710038, China)

ABSTRACT Objective: To observe the influence of hyperhomocysteine on the expression of the correlation factors GRP94 and caspase12 of endoplasmic reticulum stress in SHR rat heart, and the intervention effect of Enalapril Maleate and Folic Acid Tables against it. **Methods:** Thirty male SHR rats were randomly divided into control group (hypertensive rats by feeding normal die group), model group (hypertensive rats by feeding 3% methionin die group) and EMFA group (hypertensive rats by feeding 3% methionin die plus Enalapril Maleate and Folic Acid Tables [20 mg/kg/d] treatment). After 8 weeks treatment, plasma homocystein, HWI, LVWI and mean arterial pressure (MAP) were measured, expression of GRP94 and caspase12 in rat myocardial tissues were examined by immunohistochemistry. **Results:** ① In control group, serum Hcy concentration was in the normal range, and it was dramatically higher in model group than that in control group ($P<0.01$), and that was lower in EMFA group than in model group ($P<0.01$). ② The index of left ventricular hypertrophy HWI, LVWI were significantly higher in model group than that in control group ($P<0.05$), and that was lower in EMFA group than in model group ($P<0.05$). ③ The average value of MAP was significantly increased in control group and model group, but there was no significant statistical difference between the two groups ($P>0.05$). Compared with model group, the average value of MAP significantly decreased in EMFA group ($P<0.01$). ④ The average values of protein expressions of GRP94 and caspase12 were higher in model group than those in control group ($P<0.05$), and those were lower in EMFA group than those in control group ($P<0.05$). **Conclusions:** Hyperhomocysteine may be involved in ERS, which may exacerbate ERS induced by hypertension, and eventually results in an increase in left ventricular hypertrophy. Enalapril Maleate and Folic Acid Tables can effectively reduce plasma homocystein and

* 基金项目:陕西省科学技术攻关课题(2005K13-G1-3)

作者简介:张志敏(1984-),男,硕士,医师,研究方向:高血压发病机制,电话:18583370682, Email:18583370682@163.com

[△]通讯作者:赵连友, Email:doctorzhao@sina.com

(收稿日期:2013-12-10 接受日期:2014-01-09)

blood pressure levels, inhibit ERS, thus improve left ventricular hypertrophy. The molecular mechanisms provides a new theoretical basis for prevention and treatment of H-type hypertension.

Key words: HHcy; Hypertension; Left ventricular hypertrophy; Endoplasmic reticulum stress; GRP94; Caspase12; Enalapril Maleate and Folic Acid Tablets

Chinese Library Classification(CLC): Q95-3, R541.3 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)13-2417-05

前言

同型半胱氨酸是一种含硫氨基酸,是蛋氨酸循环的重要中间代谢产物,以遗传因素营养因素为主的多种因素均可使 Hcy 代谢失衡,导致血 Hcy 水平升高^[1]。人体血清中 Hcy 水平在 10 $\mu\text{mol/L}$ 以上称为高同型半胱氨酸血症 (Hyperhomocysteinemia, HHcy)^[2]。HHcy 作为一个新的心血管疾病危险因素日益受到重视。近年来研究发现,HHcy 不仅与冠心病、动脉粥样硬化、脑血管病等密切相关^[3],还参于高血压左室肥厚的发生发展,影响左心室结构及功能,具体机制尚不清楚^[4,5]。以往研究证实,高血压可触发心肌细胞 ERS,使心肌细胞内质网腔内未折叠和错误折叠蛋白聚集及钙离子平衡紊乱,应激相关因子 GRP94、caspase12 表达增高,最终导致心肌细胞肥大凋亡,临床上出现左室肥厚 (Left Ventricular Hypertrophy, LVH)^[6]。HHcy 是否通过 ERS 参于高血压 LVH 尚不清楚。依那普利叶酸片为我国自主研发的新型复合降压药,可有效治疗高血压合并 HHcy,适合“H 型”高血压患者,但对其改善心肌肥厚的效果及作用机制研究甚少。本研究通过给予 SHR 大鼠高蛋白饮食建立高血压伴 HHcy 大鼠模型观察 HHcy 对高血压大鼠心肌细胞 ERS 相关因子 GRP94、caspase12 表达的影响,为进一步探讨 HHcy 对高血压左室肥厚的作用途径以及依叶片对其干预的分子机制提供新的思路。

1 材料和方法

1.1 材料

成年雄性 SHR 大鼠 30 只,8-10 周龄,体质量 200-240g(第四军医大学实验动物中心提供);蛋氨酸(美国 Sigma 公司);马来酸依那普利叶粉剂(深圳奥萨制药有限公司);兔抗大鼠 GRP94 抗体及兔抗大鼠 caspase12 抗体(美国 Abcam 公司);碱性磷酸酶标记的羊抗兔 IgG(北京中杉金桥生物技术有限公司);DAB 显色试剂盒(博士德公司);AP90Hcy 检测试剂盒及 AUSA 340II 同型半胱氨酸检测仪(深圳奥萨制药有限公司);RM-6280 型多道智能生理记录及分析处理系统(成都仪器厂);BX41 型光学显微镜(日本奥林巴斯株式会社);DP71 型显微摄像系统(日本奥林巴斯株式会社);图像分析软件(美国 Media Cybernetics 公司)。

1.2 方法

1.2.1 高同型半胱氨酸血症大鼠模型的建立及实验分组 将 30 只 SHR 大鼠随机分为对照组、模型组及依叶片组,每组 10 只。对照组给予普通颗粒饲料喂养同时给予双蒸水灌胃,模型组给予含 3%蛋氨酸颗粒饲料喂养同时给予双蒸水灌胃,依叶

片组给予含 3%蛋氨酸颗粒饲料喂养同时给予依叶片粉剂 20 mg/kg/d 灌胃。8 周后实验结束。

1.2.2 各组大鼠血压及心率的测量 称取大鼠体质量(BW),用 1%戊巴比妥钠(40 mg/kg)麻醉大鼠,将麻醉后的大鼠仰卧位固定于鼠板上,颈部备皮,沿颈部正中中线切开皮肤,拨开颈部肌肉探寻及分离右颈总动脉,结扎远端颈总动脉,近端以血管钳夹闭,于血管壁上做“V”形小切口,将测压导管抽满含 1%肝素钠生理盐水并将液体石蜡涂于导管前端管壁,缓慢将导管插入右颈总脉至升主动脉,连接压力换能器,稳定 10 min 后,用多道生理记录仪描记动脉收缩压(SBP)、舒张压(DBP),计算平均动脉压(MAP), $\text{MAP}=\text{DBP}+1/3(\text{SBP}-\text{DBP})$ 。

1.2.3 血清同型半胱氨酸的测定 将测压后的大鼠以心脏穿刺取血 2 ml,室温下放置 30 min,3000 r/min 离心 15 min,取上清移至 EP 管中,放入 -80 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存,以便分批检测 Hcy 值。取冻存血清及 AP90Hcy 检测试剂盒恢复至室温,按照同型半胱氨酸检测仪操作步骤检测血清 Hcy 值。

1.2.4 心肌肥厚指数 HWI 及 LVEI 的测定 心脏穿刺取血后,迅速开胸取出大鼠心脏以 4 $^{\circ}\text{C}$ PBS 冲洗,后将心脏置于冰上,剪去多余血管及脂肪组织,滤纸吸干,称取全心质量(HW)。快速剪去心房及右心室,保留室间隔及左心室,称取左室质量(LVW)。计算 HWI(HW/BW)和 LVEI(LVW/BW)比值。后将心肌组织置于 4 g/L 多聚甲醛中固定,用于免疫组化检测。

1.2.5 大鼠心肌组织形态学观察 剪取大鼠左室心肌组织置于 4 $^{\circ}\text{C}$ 4 g/L 多聚甲醛中固定,24 h 后酒精梯度脱水,石蜡包埋,沿纵轴连续切取 4 μm 厚切片数张,经 HE 染色后于光镜下观察心肌组织形态改变。

1.2.6 大鼠心肌组织中 GRP94 及 caspase12 表达的免疫组化检测 将心肌组织的石蜡切片经烤片、脱蜡、水化、PBS 洗涤后,30 ml/L 双氧水封闭 15 min,高压锅至最大压力后连续喷气 3 min 抗原修复,室温下山羊血清封闭 20 min,滴加 1:500 稀释兔抗大鼠 GRP94 抗体孵育(4 $^{\circ}\text{C}$ 过夜)。复温 20 min 后 PBS 洗涤,滴加 1:500 稀释羊抗兔 IgG(37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 25 min),滴加 DAB 显色,复染、脱水、透明、中性树胶封片,镜下观察结果并测定阳性物质的 OD 值。Caspase12 检测方法同 GRP94。

1.3 统计学处理

实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,使用 SPSS17.0 统计软件进行统计学分析。两组均数间比较采用单因素方差分析(one way ANOVA),多组均数间比较采用 LSD-t 检验。 $P < 0.05$ 及 $P < 0.01$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠血清 Hcy 值结果

实验第 8 周末,对照组大鼠血清 Hcy 值在正常值范围。与对照组比较,模型组大鼠血清 Hcy 值显著增高($P<0.01$),且远高于正常值范围。与模型组比较,依叶片干预后大鼠血清 Hcy

值明显下降($P<0.01$),结果见表 1。

2.2 各组大鼠血压及心率测定结果

对照组及模型组大鼠 MAP 均明显增高,但两组间比较 MAP 差异无统计学意义($P>0.05$)。依叶片干预后,大鼠 MAP 较模型组明显降低($P<0.01$)。各组大鼠心率未见明显差异,结果见表 1。

表 1 各组大鼠 Hcy、MAP 及 HR 的比较($n=10, \bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of Hcy, MAP and HR of rats in each group ($n=10, \bar{x} \pm s$)

Group	Hcy(μ mol/L)	MAP(mmHg)	HR(bit/min)
Controls group	7.56 $\pm$ 2.52	172.83 $\pm$ 9.57	358.32 $\pm$ 10.57
Model group	71.85 $\pm$ 12.73 ^a	176.24 $\pm$ 10.84 ^c	362.08 $\pm$ 11.25
EMFA group	18.32 $\pm$ 5.51 ^{ab}	132.25 $\pm$ 4.26 ^{ad}	355.67 $\pm$ 10.42

注:与对照组比较, a $P<0.01$;与模型组比较, b $P<0.01$ 。与对照组比较, c $P>0.05$;与模型组比较, d $P<0.01$ 。

Note: V.S. controls, a $P<0.05$; V.S. model group, c $P<0.05$. V.S. controls, c $P>0.05$; V.S. model group, d $P<0.01$.

2.3 各组大鼠左室肥厚指标检测结果

对照组及模型组 HWI 和 LVWI 值均有增高,且模型组增

高较对照组更为明显($P<0.05$);与模型组相比,依叶片组 HWI 和 LVWI 值明显降低($P<0.05$)。结果见表 2。

表 2 各组大鼠左室肥厚指标的比较($n=10, \bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of HWI and LVWI of rats in each group ($n=10, \bar{x} \pm s$)

Group	BW(g)	HW(g)	HWV(g)	LVWI(mg/g)	HW/BW(mg/g)
Control group	348.12 $\pm$ 10.24	1.24 $\pm$ 0.0	1.05 $\pm$ 0.03	2.87 $\pm$ 0.12	3.42 $\pm$ 0.12
Model group	350.27 $\pm$ 8.36	1.52 $\pm$ 0.03	1.36 $\pm$ 0.01	3.62 $\pm$ 0.08 ^a	4.21 $\pm$ 0.16 ^a
EMFA group	345.68 $\pm$ 10.67	1.12 $\pm$ 0.02	0.79 $\pm$ 0.02	2.16 $\pm$ 0.11 ^{ab}	3.15 $\pm$ 0.13 ^{ab}

注:与对照组比较, a $P<0.05$;与模型组比较, b $P<0.05$ 。

Note: Compared with control group, a $P<0.05$; Compared with model group, c $P<0.05$.

2.4 各组大鼠心肌的组织病理学检测

HE 染色结果示,对照组大鼠心肌细胞部分肥大,排列紊乱。与对照组相比,模型组心肌细胞普遍肥大,排列紊乱,且细

胞核畸形,肌纤维断裂,细胞分支多。与模型组相比,依叶片组大鼠心肌细胞未见明显增大、增粗,心肌纤维排列较为整齐,未见明显肌纤维增粗,胞核较规则,胞浆染色均匀。见图 1。

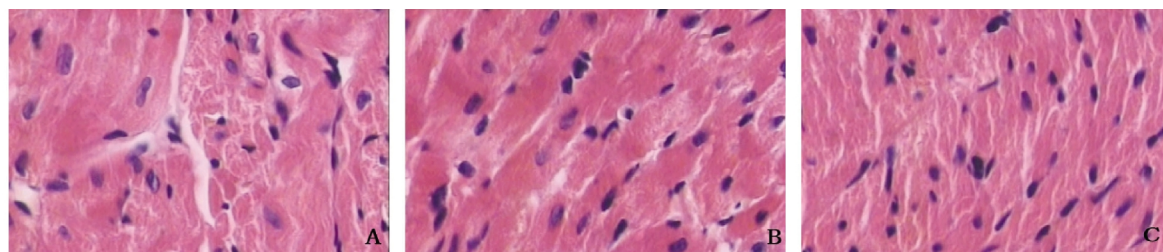


图 1 各组大鼠心肌组织的 HE 染色($\times 400$)

注: A 对照组, B 模型组, C 依叶片组

Fig.1 The myocardial tissues of each group by HE staining ($\times 400$)

Note: A control group, B model group, C EMFA group

2.5 免疫组化检测心肌细胞内质网应激相关因子 GRP94、caspase12 表达结果

心肌细胞 ERS 相关因子 GRP94、caspase12 表达位于胞浆中,阳性表达可见为棕黄色颗粒。实验 8 周末,对照组大鼠心肌组织中 GRP94、caspase12 呈阳性表达,OD 值分别为 0.59 ± 0.02 及 0.61 ± 0.03 ;与对照组相比,模型组大鼠心肌组织中 GRP94、caspase12 表达增高更为明显,胞浆内充满棕黄色颗粒,呈强阳性表达,OD 值分别为 0.74 ± 0.03 及 0.82 ± 0.02 ,均

高于对照组($P<0.05$);与模型组相比,依叶片组大鼠心肌组织中 GRP94、caspase12 表达明显减弱,为弱阳性表达,OD 值分别为 0.48 ± 0.02 及 0.56 ± 0.02 ,均明显低于模型组($P<0.05$)。见图 2-5。

3 讨论

原发性高血压伴有血清 Hcy 水平升高被称为“H 型”高血压,与西方人群相比,我国人群的血浆 Hcy 水平普遍偏高,高达

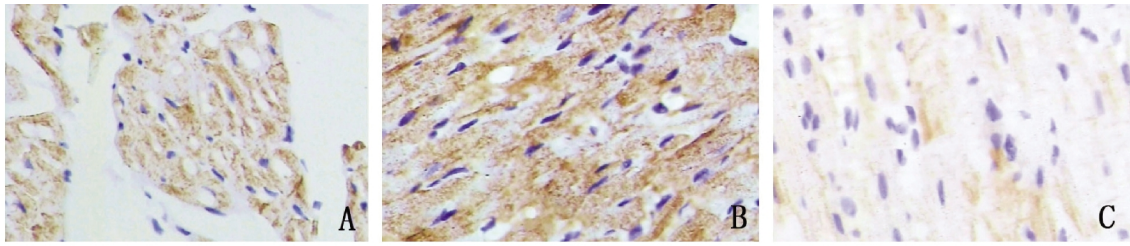


图 2 各组大鼠心肌组织 GRP94 表达的免疫组化染色法检测 ($\times 400$)

注: A 对照组, B 模型组, C 依叶片组

Fig. 2 The expression of GRP94 in myocardial tissues of each group by immunohistochemistry ($\times 400$)

Note: A control group, B model group, C EMFA group

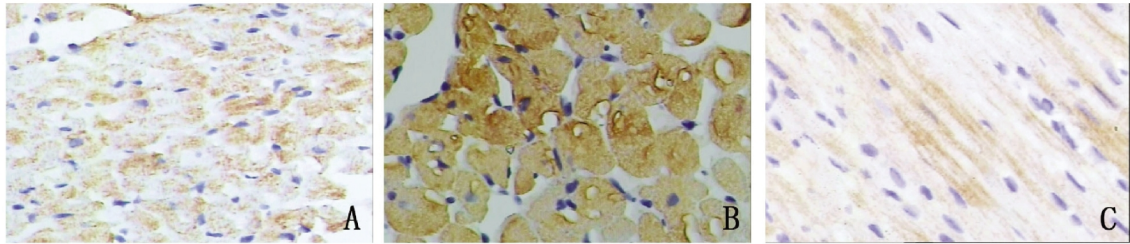


图 3 各组大鼠心肌组织 caspase12 表达的免疫组化染色法检测 ($\times 400$)

注: A 对照组, B 模型组, C 依叶片组

Fig. 3 The expression of caspase12 in myocardial tissues of each group by immunohistochemistry ($\times 400$)

Note: A control group, B model group, C EMFA group

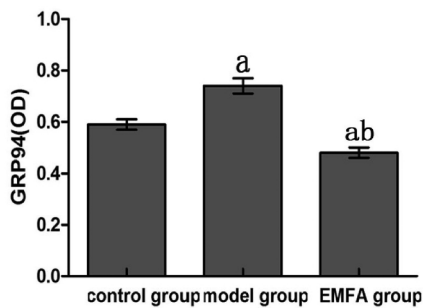


图 4 各组大鼠心肌组织中 GRP94 表达的定量分析
(n=10)

注: 与对照组比较, $aP<0.05$; 与模型组比较, $bP<0.05$

Fig. 4 The quantitative analysis of GRP94 in myocardial tissue in each group (n=10)

Note: Compared with Control group, $aP<0.05$;
Compared with model group, $bP<0.05$

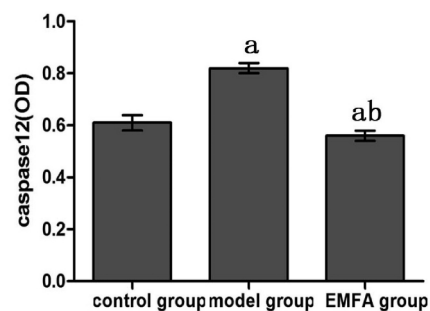


图 5 各组大鼠心肌组织中 caspase12 表达定量分析
(n=10)

Fig. 5 The quantitative analysis of caspase12 in myocardial tissues in each group (n=10)

注: 与对照组比较, $aP<0.05$; 与模型组比较, $bP<0.05$

Note: Compared with Control group, $aP<0.05$;
Compared with model group, $bP<0.05$

75%高血压患者伴有 HHcy, 且两者协同作用使心血管病风险比达到 11.3, 远高于 HHcy 与其它危险因素联合作用的风险^[7,8]。已有研究发现血浆 Hcy 浓度与左心室心肌重量指数、左心室后壁厚度、室间隔厚度呈正相关^[9]。Blacher 等发现在肾脏疾病终末期的患者中校正其他影响因素后血浆 Hcy 浓度与左心室重量指数相关^[10]。Sundstrom 等在其心脏研究中心人选的 2697 例患者中发现血浆 Hcy 浓度与女性患者左心室重量指数正相关^[11]。Walker 等研究饮食诱导 2 周的 HHcy 大鼠模型心脏超声检测舒张末和收缩末的左室容积增加、左室后壁变薄, 心脏的舒张功能下降而收缩功能未改变^[12]。Joseph 等在 HHcy 的高血压大鼠模型上观察到 HHcy 能加重高血压引起的心脏重构如心肌肥大、心肌纤维化的改变, 使心脏舒张功能不全^[13]。Sulochana

等研究发现长期高 Hcy 对高血压大鼠心肌结构及功能有明显的影响, 但其具体作用机制目前仍不清楚^[14]。

以往研究证实, 内质网应激作为一种新的细胞凋亡通路, 参与了高血压 LVH 的发生发展^[15]。心肌细胞在理化因素的作用下, 内质网腔内未折叠及错误折叠蛋白增多和钙失调, 引发 ERS。其过程主要为诱导伴侣蛋白 GRP94、GRP78 与跨膜蛋白 IRE1、PERK、ATF 解离来启动传导应激信号发生应激反应, 持久过强的 ERS 激活促凋亡因子 caspase-12、CHOP/GADD153 介导心肌细胞凋亡^[16]。ERS 是否为 HHcy 与高血压协同作用机制参与 LVH 的发生发展尚未可知。

本实验给予 SHR 大鼠含 3% 蛋氨酸颗粒饲料喂养, 8 周后血清 HCY 浓度可高达 86 $\mu\text{mol/L}$, 成功建立高血压伴 HHcy 大

鼠模型,与孟斌等报道一致^[17]。实验结果显示,伴 HHcy 的高血压大鼠较单纯高血压大鼠左室肥厚程度更为严重,左室重构指数明显增高,与 Joseph 等报道相符。研究还发现,对照组与模型组大鼠心肌组织 ERS 应激相关因子 GRP94、caspase12 均有过表达,模型组大鼠心肌组织应激相关因子 GRP94、caspase12 表达明显高于对照组。提示,HHcy 可能通过 ERS 参与高血压左室肥厚的发生发展,ERS 可能为 HHcy 与高血压协同作用的分子机制。

目前已知降低 Hcy 最安全有效的方法是补充叶酸,可以合并或不合并使用维生素 B12 或维生素 B6^[18]。依那普利叶酸片是由我国自主研发的体现多重危险因素综合防治的创新型复方制剂,叶酸和依那普利按一定的比例合成,既能有效降低血 Hcy 水平减少长期服用叶酸带来的毒副作用,又能有效降低血压水平,对于“H 型”高血压具有双重治疗作用,在降低心血管事件上具有显著的协同作用^[19]。孙宁玲等研究发现,固定配方中高叶酸剂量组较自由联合方案中高叶酸剂量组降低 Hcy 相对有效率提高 10%,降压或降 Hcy 相对有效率提高 22%^[20]。实验使用依那普利叶酸片粉剂给高血压伴 HHcy 大鼠灌胃,结果发现大鼠血压及血清 Hcy 水平均显著降低,有效率为 87%。且通过依那普利叶酸片的干预,大鼠左室肥厚程度明显减轻,肥厚指标及心肌 ERS 相关因子 GRP94 及 caspase12 表达明显降低,表明依那普利叶酸片可能通过抑制 ERS 延缓或逆转心肌肥厚的发展。

综上所述,ERS 可能是 HHcy 与高血压对左室肥厚的协同作用机制,依那普利叶酸片的双重治疗作用使得高血压及 HHcy 得到控制,抑制心肌细胞的 ERS,从而有效改善左室肥厚。我们从分子水平上进一步研究了 HHcy 可能的致病机制,以及依那普利叶酸片对其的干预途径,为更好地预防和治疗心血管疾病提供了新的研究思路。随着分子生物学及基因学的发展,我们将对 HHcy 通过 ERS 致病的信号传导通路进行深入的研究,以提供更充分的理论依据。

参考文献(References)

- [1] Williams KT, Schalinske KL. Homocysteine metabolism and its relation to health and disease[J]. Biofactors, 2010, 36(1): 19-24
- [2] Sacco RL, Adams R, Albers G, et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association / American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of the guideline[J]. Circulation, 2006, 113(10): 409-449
- [3] Lippi G, M Plebani. Hyperhomocysteinemia in health and disease: where we are now, and where do we go from here? [J]. Clin Chem Lab Med, 2012, 50(12): 2075-2080
- [4] Alter P, Rupp H, Rominger MB, et al. Association of hyperhomocysteinemia with left ventricular dilatation and mass in human heart[J]. Clin Chem Lab Med, 2010, 48(4): 555-560
- [5] Lovcic V, Kes P, Reiner Z. Characteristics of hyperhomocysteinemia in dialysis patients[J]. Acta Med Croatica, 2006, 60(1): 6-21
- [6] 刘静,赵连友,郭丽,等.坎地沙坦对高血压大鼠左室重构的抑制作用

用[J]. 心脏杂志, 2013, 25(3): 323-326

- [7] Liu Jing, Zhao Lian-you, Guo Li, et al. Protective effects of candesartan against left ventricular remodeling[J]. Chin Heart J, 2013, 25(3): 323-326
- [8] 胡大一,徐希平.有效控制“H 型”高血压—预防卒中的新思路[J]. 中华内科杂志, 2008, 47(12): 976-977
- [9] Hu Da-yi, Xu Xi-ping. Effective control of H-hypertension-New ideas for stroke prevention[J]. Chin J Med, 2008, 47(12): 976-977
- [10] Graham IM, Daly LE, Refsum HM, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project[J]. Jama, 1997, 277(22): 1775-1781
- [11] Kharlamova UV, Il'icheva OE. Effect of homocysteine on left ventricular structural and functional parameters in patients on programmed hemodialysis[J]. Ter Arkh, 2013, 85(3): 90-93
- [12] Blacher J, Demuth K, Guerin AP, et al. Association between plasma homocysteine concentrations and cardiac hypertrophy in end-stage renal disease[J]. J Nephrol, 1999, 12(4): 248-255
- [13] Sundstrom J, Sullivan L, Selhub J, et al. Relations of plasma homocysteine to left ventricular structure and function: the Framingham Heart Study [J]. European Heart Journal, 2004, 25(6): 523-530
- [14] Walker E, Rupp H, Rominger MB, et al. Effect of experimental hyperhomocysteinemia on cardiac structure and function in the rat[J]. Ann Clin Lab Sci, 2004, 34(2): 175-180
- [15] Joseph J, Washington A, Joseph L, et al. Hyperhomocysteinemia leads to adverse cardiac remodeling in hypertensive rats [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2002, 283(6): 2567-2574
- [16] Sulochana Devi, Richard H, Kennedy, et al. Effect of long-term hyperhomocysteinemia on myocardial structure and function in hypertensive rats[J]. Cardiovasc Pathol, 2006, 15(2): 75-82
- [17] 刘秀华. 内质网应激与心肌肥大[J]. 生理学报, 2009, 61(1): 9-14
- [18] Liu Xiu-hua. Endoplasmic reticulum stress and myocardial hypertrophy[J]. Acta Physiologica Sinica, 2009, 61(1): 9-14
- [19] Lin JH, Li H, Yasumura D, et al. IRE1 signaling affects cell fate during the unfolded protein response [J]. Science, 2007, 318(5852): 944-949
- [20] 孟斌,高蔚娜,杨继军,等.高蛋氨酸饲料喂养的大鼠高同型半胱氨酸血症模型的实验研究 [J]. 氨基酸和生物资源, 2011, 33(2): 53-56
- [21] Meng Bin, Gao Wei-na, Yang Ji-jun, et al. Study of high homocysteine acid-emia rats model fed with the homomethionine diet [J]. Amino Acids & Biotic Resources, 2011, 33(2): 53-56
- [22] Albert CM, Cook NR, Gaziano JM, et al. Effect of folic acid and B vitamins on risk of cardiovascular events and total mortality among women at high risk for cardiovascular disease: a randomized trial[J]. Jama, 2008, 299(17): 2027-2036
- [23] 罗俊.解读 H 型高血压[J]. 心血管病学进展, 2012, 33(2): 250-252
- [24] Luo Jun. H-Type Hypertension with Elevated Homocysteine [J]. Adv Cardiovasc Dis, 2012, 33(2): 250-252
- [25] 孙宁玲,秦献辉,李建平等.依那普利叶酸片固定复方与依那普利和叶酸自由联合在 H 型高血压人群中降低同型半胱氨酸的疗效比较[J]. 中国新药杂志, 2009, 18(17): 1635-1640
- [26] Sun Ning-ling, Qin Xian-hui, Li Jian-ping, et al. Efficacy of fixed vs free combination of enalapril folic acid tablet in controlling elevated plasma homocysteine in patients with H-type hypertension [J]. Chinese Journal of New Drugs, 2009, 18(17): 1635-1640