

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2021.07.008

基于 ACE - Ang II - AT1 轴及 ACE2 - Ang(1 - 7) - Mas 轴探讨原发性高血压的中医证候实质

宋婷婷, 徐慧, 汪莉, 程斌, 董昌武✉

安徽中医药大学中医学院, 安徽省合肥市新站区前江路 1 号, 230012

摘要 原发性高血压 (EH) 是一种由遗传与环境因素共同作用而引起的多基因遗传性疾病。表观遗传学紧密联系环境因素与遗传因素, 而环境因素可能通过影响 EH 相关基因的表观遗传学而造成血压的变化。证候作为机体对内外环境和致病因素做出反应后所处的一种功能状态, 与表观遗传学的动态变化规律具有一致性。微小核糖核酸 (miRNA) 作为表观修饰的方式之一, 在不改变脱氧核糖核酸 (DNA) 序列的情况下, 可通过对基因组的修饰改变遗传表型。肾素-血管紧张素系统 (RAS) 在调节血压方面起关键作用, 血管紧张素转换酶-血管紧张素 II-血管紧张素 II 1 型受体 (ACE-Ang II-AT1) 轴是 RAS 经典代谢途径, 血管紧张素转换酶 2 (ACE2) 可水解 Ang II 产生 Ang (1-7) 通过作用于 Mas 受体发挥舒张血管等作用, 即 ACE2-Ang (1-7)-Mas 轴。基因表达及其信号传导的相关调控因素可能与不同证候的生物学支配机制密切相关, 以 ACE-Ang II-AT1 轴和 ACE2-Ang(1-7)-Mas 轴及其靶向 miRNA 与内外环境的交互作用为切入点, 有助于从系统生物学角度阐明 EH 不同证候形成的可能机制, 进而揭示 EH 的中医证候实质。

关键词 原发性高血压; 中医证候; 血管紧张素 II; 血管紧张素转换酶; 微小核糖核酸

原发性高血压 (essential hypertension, EH) 是导致各种心脑血管疾病发生的重要危险因素。心血管病居城乡居民总死亡原因的首位, 而高血压则是心血管疾病发生的首要病因, 我国现有高血压病患者约 2.45 亿^[1]。有调查 (2012—2015 年) 发现, 我国 18 岁及以上居民高血压患病粗率为 27.9% (加权率 23.2%)^[2]。当前医学与生物学技术飞速发展, 对 EH 发病机制的研究已经取得了很大的进步。但 EH 作为一种由遗传与环境因素共同作用而引起的多基因遗传性疾病, 仍有很多发病机制尚不清楚。

1 EH 现代基因研究的困惑、启示及中医证候研究对策

EH 的相关基因研究一直是研究的热点。自 2007 年高血压病全基因组关联研究工作开展以来, 目前已找到 43 个单核苷酸多态性 (SNP) 与高血压病相关。但是孟德尔遗传与全基因组筛查找到的

高血压病相关变异, 只能解释 2% ~ 3% 的血压变异, 除了一些罕见单基因突变会明确引起高血压病外, 目前多数 SNP 的功能还不是十分清楚^[3]。

我国高血压病发病率持续升高, 患病粗率由 1958 年的 5.1%^[4] 到 2015 年的 27.9%^[2], 也给了我们启示: 如此高的患病率差别不可能全部都是由基因变异所致, 比较合理的解释是, 环境因素可以通过表观遗传机制来影响血压。未来 EH 个体化治疗的研究重点应当更多地关注随着时间推移的社会环境变化, 结合环境因素与遗传机制研究, 而不要仅仅盯住脱氧核糖核酸 (DNA) 序列^[5]。

表观遗传学就是在不改变 DNA 序列的情况下, 在基因表达的水平上通过对基因组的修饰改变遗传表型, 从根本上说是环境因素和遗传因素之间发生交互作用的结果。而 EH 也是遗传因素和环境因素相互作用的结果, 环境因素可能影响到高血压相关基因的表观遗传学改变而造成血压的变化^[6]。表观遗传学作为一种新的研究方法, 可以从基因表达调控的角度去解释 EH 的发病机制。

证候作为机体对致病因素做出反应后所处的一种功能状态, 与致病因素的性质与强弱有关, 更与

基金项目: 安徽省高校自然科学基金项目 (KJ2020ZD41, KJ2018A0272)

✉ 通讯作者: dcw1018@aliyun.com, (0551) 68129423

患者个体的体质因素有关,且由于证候是机体内外环境相互作用出现的一种动态变化过程,其可变性、与表观遗传学的动态性具有更好的相容性,因而有更高的深入研究的价值^[8]。

EH 不同证候是疾病发展过程中某一阶段病理本质的概括,体现着机体从分子、细胞到组织、器官、系统水平的综合动态变化。既然证候是有规律的病理表现,就必然有其生物学支配机制,而基因表达及其信号传导的相关调控因素可能与这种支配机制密切相关。因此,探索 EH 发病过程中相关信号通道及其调控基因与内外环境的交互作用,可以阐明 EH 不同证候形成的可能机制,从而有助于从分子生物学角度去揭示高血压病的中医证候实质。

2 以 ACE-Ang II-AT1 轴和 ACE2-Ang(1-7)-Mas 轴相互拮抗的信号通道作为研究 EH 证候形成机制的切入点

EH 作为一种异质性疾病,其病理机制涉及交感系统及肾素-血管紧张素系统 (renin-angiotensin system, RAS) 激活、内皮功能失调、血管重塑等多个方面,其中 RAS 是一种经典的循环酶通路,可通过多种途径影响血管容积、心血管重塑以及体内盐、水液平衡等,因而在调节血压方面起着关键作用^[9]。RAS 中任一成分功能的异常或表达量的改变必将在高血压病病理过程中发挥极其重要的作用。血管紧张素 II (Ang II) 是此经典通路的重要代谢产物。近年来发现的血管紧张素转换酶 2 (ACE2) 可水解 Ang II 为血管紧张素 1-7 [Ang(1-7)],而 Ang(1-7) 的主要受体为 Mas 受体,共同构成 ACE2-Ang(1-7)-Mas 轴,其与 ACE-Ang II-血管紧张素 II 1 型受体 (AT1R) 轴相拮抗而具有保护性生物学意义^[8]。

以往对 RAS 的研究集中在 ACE-Ang II-AT1R 这一经典代谢途径,血管紧张素转换酶 (ACE) 被认为是该系统的一个关键酶,参与维持血管结构、血管重构和动脉粥样硬化的形成,其活性与体内 Ang II 的水平成正比^[9]。而 ACE2 降解 Ang II 产生的 Ang(1-7) 抵消了 Ang II 的缩血管作用。Ang(1-7) 扩血管降血压的具体机制可能与血管紧张素 II 2 型受体 (AT2R) 的激活以及 AT1R 的部分抑制相关联^[10]。ACE2 对 Ang II 的亲合力是对血管紧张素 I (AgI) 的 400 倍,相比较其他底物,ACE2 和 Ang II 的亲合力是目前已知最高的,故催化 Ang II 转化为 Ang(1-7) 是 ACE2 重要的功能之一^[11]。

ACE2-Ang(1-7)-Mas 轴通过作用于 Mas 受体从而发挥舒张血管、抗血管生成、抗增殖、抗纤维化、抗血栓等广泛的生物学效应,对神经可塑性、记忆和焦虑也具有重要的调节作用^[10,12-13]。

ACE2-Ang(1-7)-Mas 轴的发现增加了 RAS 系统的复杂性。ACE2 和 Ang(1-7) 精确的生理学作用虽有待阐明,但 ACE2 与 ACE 的相互作用维持了 RAS 的平衡是可以肯定的。同时,Ang(1-7) 作为内源性 Ang II 对抗剂,使血管紧张素肽以一定的速率生成和降解^[13],有助于 RAS 对机体内稳态失衡的调节。目前认为 ACE2-Ang(1-7)-Mas 轴已成为 EH 病理过程中作用和诊断的重要靶点,引起人们的广泛关注^[14]。

ACE2 与 ACE 通路相互对抗可维持 RAS 的稳态,主要是 ACE2-Ang(1-7)-Mas 轴与 ACE-Ang II-AT1R 轴起对抗调节和平衡作用,其相互消长平衡的生物学效应对于 EH 证候形成的机制研究具有借鉴意义。研究^[15]发现,RAS 关键基因 ACE、血管紧张素原 (AGT)、AT1R 基因位点之间交互作用对 EH 中医证型的形成确有影响,且 ACE、AGT 基因之间存在协同作用,并与 EH 肝火亢盛证、痰湿壅盛证和阴阳两虚证发病有关。ACE 是 EH 阴虚阳亢证基因网络中联系最为密切的基因之一^[16],而 EH 肝火亢盛证和肝阳上亢证的发生机制可能与 Ang II 含量改变相关^[17-18]。另有研究表明,中医药治疗方法可激活 ACE2-Ang(1-7)-Mas 轴,与 ACE-Ang II-AT1R 轴相拮抗,对可能具有肝阳上亢证候特征的自发性高血压大鼠起到有效的治疗作用^[19-21]。

3 微小核糖核酸 (miRNA) 可能是中医证候形成的内在生物学标志物之一

miRNA 是一类长 21~26 个核苷酸的小分子非编码 RNA,作为转录后调控因子可以调节内源性基因的表达,从而影响蛋白质的合成^[22-23]。miRNA 与表观遗传的相互作用非常复杂,在序列、结构、丰度和表达及功能等多个方面都不同程度地表现出多样性,其转录独立于其他基因,并不翻译成蛋白质,而是具有调节其他基因表达的活性的作用,从而参与细胞的发生、新陈代谢、增殖、分化、凋亡等多种生物过程^[24],对基因表达、细胞周期调控乃至个体发育产生重要影响。miRNA 本身也能调节表观遗传组分的表达,如 DNA 甲基转移酶、组蛋白脱乙酰酶、多梳抑制复合物基因等,

从而产生可高度控制的反馈反应^[23]。可以看出, 一个变异的 miRNA 组, 也就是一个特异的基因组的全谱 miRNA, 很可能揭示疾病潜在的病理及生理机制。

EH 发病过程中涉及复杂的遗传和代谢信号系统, miRNA 分子通过对关键基因的调控广泛参与高血压病的发生发展, 是心血管疾病最重要的调控因子之一^[24], 在血管重构及心、肾等脏器损伤中发挥重要的生物学功能^[27-28]。miRNA 可以作为 EH 发病机制的新型生物标志物, 有望成为预防和诊治 EH 新的目标靶点^[29]。随着 miRNA 研究的不断深入, 越来越多的证据表明, miRNA 具有 2 大特征, 一是 miRNA 的表达具有时序特异性与组织特异性; 二是每种 miRNA 有多个潜在靶基因, 具有时空动态变化的特性^[30]。在 EH 发生发展的不同阶段许多 miRNA 表现出特定的表达水平, 起到了“阶段性标识”的功能, 其表达水平的高低在一定程度上反映了高血压病的病情轻重^[31]。

中医的“证”是机体某一阶段的病理本质的概括, 也有即时性与差异性的特点, 与 miRNA 具有的时空特异性表达特点相似。有学者^[32]认为, 人体患病的可能分子机制之一是由于体内相关的 miRNA 异常表达, 导致受其调控的靶基因异常表达, 使相关 miRNA 与靶基因制约关系的消长平衡状态被破坏, 即机体阴阳的对立制约关系被破坏, 从而导致疾病的发生。因此, miRNA 可能参与了证候的发生与动态变化。

4 基于 ACE-AngII-AT1 轴、ACE2-Ang(1-7)-Mas 轴及其靶向 miRNA 表达与内外环境交互作用研究 EH 不同证候形成的分子机制

EH 是一种遗传、环境与不良生活方式等多因素交互作用的复杂性疾病, 其发病具有明显的遗传倾向性和外在环境因素的易感性, 就 EH 的中医证候形成的分子生物学机制来说, 必须坚持宏观与微观辨证结合, 提高中医辨证的准确性。

从微观层面来看, miRNA 广泛介导基因的转录后调控, 参与 RAS 对血压调节的各个环节, 围绕相互拮抗的 ACE-Ang II-AT1 轴与 ACE2-Ang(1-7)-Mas 轴构成了相互联系的调控网络^[33]。如 miR-145、miR-27a/27b 和 miR-483-3p 通过直接作用于靶目标的 3' 非翻译区的结合位点下调 ACE 转录, 从而抑制 ACE-Ang II-AT1R 轴的活性, 其中 miR-145 和 ACE 之间存在一个负反馈环, 介导了血管

平滑肌细胞表型分化到去分化的转换^[34]。miR-155 过表达可抑制 Ang II/AT1R 信号转导的作用, 而 Ang II 通过 AT1R 可调节 miR-138、miR-132、miR-212 和 miR-26a 表达^[34-36], 导致心血管系统增生、重构和血压升高。miR-483-3p 能调节 ACE、ACE2 和 AT2R 水平的平衡和稳态, 表明 miRNA 可能具有作为 RAS 系统调节器的功能^[37]。而 miR-143 和 miR-421 作为 ACE2 的负调控因子, 调节 Ang II 降解和 Ang(1-7) 生成之间的平衡, 从而导致血管增殖与重塑、血压升高^[38-39]。爱帕琳肽 (Apelin) 是 ACE2 的另一种肽类催化物, 对心血管系统具有保护作用, Apelin 与其表面受体血管紧张素 II 1 型受体相关蛋白 (APJ) 结合, 参与 EH 发生发展的过程^[40]。Apelin/APJ 通过调节 miR-133a、miR-20 和 miR-1 的表达, 作为心脏肥大和收缩功能的负调控因子; 同时调节 miR-424/miR-503-FGF 信号来改善心血管肥厚和重构, ACE2/Apelin 信号与 ACE-Ang II-AT1 轴与 ACE2-Ang(1-7)-Mas 轴相关 miRNA 在 EH 病理生理过程中形成调控网络^[41]。

从宏观层面来看, miRNA 的表达特征与中医学的整体观念和辨证论治理念契合。现代医学认为, EH 是一个遗传与环境相互作用所引起的以外周动脉血压升高为特征的多因素复杂性疾病, 其发病因素涉及种族、地域、年龄、性别、精神压力、饮食习惯等; 而中医学认为, EH 不同证候表现的形成与先天禀赋、气候环境、饮食劳倦、年老肾亏以及情志失调等密切相关^[42], 二者在病因学认识上相似。miRNA 的多靶点与中医药的全身治疗有很大的相似性, 其动态表达与中医“证”的动态变化也有相似性, 相关研究^[43]为 miRNA 作为高血压病的治疗靶点提供了有力依据。

证候是机体内因和环境外因综合作用的机体反应状态, 随着病程的发展而相应发生变化。“有诸内必形诸外”, 证候体现着从微观到宏观的综合动态变化。ACE-Ang II-AT1 轴与 ACE2-Ang(1-7)-Mas 轴的相互对立与消长贯穿于 EH 发生发展的全过程, 其相关因子生物效应的发挥同样离不开受内外环境因素影响的 miRNA 表达的调控。目前研究发现, 不同中医证型患者血清 miRNA 的表达不同^[44], 且 EH 主要证候要素基本明确, 并已在某些证候相关 miRNA 的基因筛选和研究上取得一定进展^[45-46]。

此外, 将血清 miRNA 引入到 EH 中医辨证论治的研究体系中还有一个显著优势, 即循环血中

miRNA 可作为 EH 理想的生物标志物, 原因除了 miRNA 具有良好的稳定性外, 还能迅速地反映机体的变化^[3]。因为 miRNA 不需要 RNA 修饰、翻译、细胞器加工等繁琐的过程, 能更迅速地响应环境对机体的刺激^[4]。目前灵敏、成熟的 miRNA 检测技术能有效检测到组织和细胞中 miRNA 的表达情况, 可以随时观察到任何一种 miRNA 的特异性变化^[5]。

5 展望

ACE-Ang II-AT1 轴及 ACE2-Ang(1-7)-Mas 轴作为 EH 发病过程中重要的信号传导通道, 其靶向调控的 miRNA 在机体内外环境因素的作用下, 通过基因表观遗传修饰影响相关蛋白表达改变, 导致该通道相关生物信号转导紊乱, 进而引起生物表型和临床表型的差异是 EH 不同证候形成的内在生物学机制之一。

目前, 中医药基于 ACE-Ang II-AT1 轴及 ACE2-Ang(1-7)-Mas 轴的相互拮抗机制防治 EH 已经初见成效^[9,49], 从调控相关 miRNA 表达研究中中医药治疗 EH 作用靶点进行了新的探索^[50-51], 但将 ACE-Ang II-AT1 轴及 ACE2-Ang(1-7)-Mas 轴靶向 miRNA 表达与内外环境交互作用相结合起来, 从表观遗传学的角度去研究 EH 不同证候形成的分子机制还比较少。尽管对 miRNA 的研究很多, 但是仍有很多问题有待解决, 如随着生物信息学的发展, 通过序列分析可以预测成百上千的 miRNA 靶点, 但大部分的靶点还需要实验验证。对 miRNA 的转运、特异性和反效性机制等目前还认识不足。此外, miRNA 通过 ACE-Ang II-AT1 轴及 ACE2-Ang(1-7)-Mas 轴如何有效地靶定所需基因, 与其他基因调控因子之间有无相互作用, 与体内生物表型、临床表型间的关系如何等问题都需进一步的深入研究。

因此, 利用分子生物学技术和生物信息学技术, 明确 ACE-Ang II-AT1 轴与 ACE2-Ang(1-7)-Mas 轴作为 RAS 信号通道相互拮抗的各相关因子在 EH 不同证候形成过程的作用和作为诊断靶点的临床价值, 进一步预测和筛选相关调控 miRNA, 研究相关候选 miRNA 血清表达与 EH 不同证候易感因素的关联关系, 建立与证候形成有关的 miRNA 调控网络, 有可能从转录后水平阐明中医“证”本质的科学内涵, 将为中医药防治 EH 提供有效的生物标志物和防治策略提供理论支撑。

参考文献

- [1] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2019 概要 [J]. 中国循环杂志, 2020, 35(9): 833-854.
- [2] WANG Z, CHEN Z, ZHANG L, et al. Status of hypertension in China: results from the China hypertension survey, 2012-2015 [J]. Circulation, 2018, 137(22): 2344-2356.
- [3] BURRELLO J, MONTICONE S, BUFFOLO F, et al. Is there a role for genomics in the management of hypertension? [J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(6): 1131. doi: 10.3390/ijms18061131.
- [4] 惠汝太, 孔涛, 赵晟, 等. 高血压相关基因研究进展 [J]. 中国实用内科杂志, 2019, 39(1): 27-37.
- [5] LEOW MK. Environmental origins of hypertension: phylogeny, ontogeny and epigenetics [J]. Hypertens Res, 2015, 38(5): 299-307.
- [6] 薛梅, 史大卓, 陈可冀. 精准医学、基因多态性与心血管病证结合研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(10): 1255-1260.
- [7] 徐慧, 董昌武. 肾素-血管紧张素系统关键基因与原发性高血压中医证型相关性研究进展 [J]. 安徽中医学院学报, 2013, 32(1): 91-93.
- [8] SANTOS RAS, SAMPAIO WO, ALZAMORA AC, et al. The ACE2/Angiotensin-(1-7)/MAS axis of the renin-angiotensin system: focus on Angiotensin-(1-7) [J]. Physiol Rev, 2018, 98(1): 505-553.
- [9] 范刚, 范卫华, 王长印. 脑梗死患者 ACE 活性及基因多态性的变化 [J]. 山东医药, 2002, 42(15): 23.
- [10] ROMERO A, SAN HIPÓLITO-LUENGO Á, VILLALOBOS LA, et al. The angiotensin-(1-7)/Mas receptor axis protects from endothelial cell senescence via klotho and Nrf2 activation [J]. Aging Cell, 2019, 18(3): e12913. doi: 10.1111/ace1.12913.
- [11] LIAO W, WU J. The ACE2/Ang(1-7)/MasR axis as an emerging target for antihypertensive peptides [J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2020; 1-15. doi: 10.1080/10408398.2020.1781049.
- [12] MIRABITO COLAFELLA KM, BOVÉE DM, DANSER AHJ. The renin-angiotensin-aldosterone system and its therapeutic targets [J]. Exp Eye Res, 2019, 186: 107680. doi: 10.1016/j.exer.2019.05.020.
- [13] DE MELO LA, ALMEIDA-SANTOS AF. Neuropsychiatric properties of the ACE2/Ang(1-7)/Mas pathway: a brief review [J]. Protein Pept Lett, 2019, 27(6): 476-483.

- [14] MACHADO-SILVA A, PASSOS-SILVA D, SANTOS RA, et al. Therapeutic uses for Angiotensin-(1-7) [J]. Expert Opin Ther Pat, 2016, 26(6): 669-678.
- [15] 汪莉, 周雪梅, 吴传云, 等. 肾素-血管紧张素系统关键基因交互作用对原发性高血压病中医证候的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2017, 31(3): 867-871.
- [16] 袁野, 申春梯, 陈炳为. 高血压病阴虚阳亢证的基因网络研究 [J]. 南京中医药大学学报, 2016, 32(1): 6-9.
- [17] 马雪玲, 王田, 刘婧玮, 等. 从高血压肝火亢盛证的应激变化探讨肝主疏泄的生物学基础 [J]. 世界中医药, 2017, 12(12): 3063-3067.
- [18] 姚佳梅, 陈雨丝, 杨斌, 等. 原发性高血压病肝阳上亢证与临床指标的相关性分析 [J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(10): 2318-2323.
- [19] 甘海宁, 占心伶, 黄丹娥, 等. 复方芪麻胶囊对 SHR 大鼠 RAS 系统 ACE-Ang II-AT1 轴与 ACE2-Ang(1-7)-Mas 轴动态平衡的调控作用研究 [J]. 山西医药杂志, 2019, 48(12): 1395-1398.
- [20] 王紫娟, 纪智, 袁静云, 等. 电针“百会”“太冲”对自发性高血压大鼠主动 Ang II、Ang(1-7) 蛋白表达的影响 [J]. 中国中医急症, 2019, 28(3): 402-405.
- [21] 伊琳, 曲强, 纪禄凤, 等. 当归挥发油对自发性高血压大鼠 ACE2/Ang1-7/Mas 受体轴的影响 [J]. 临床心血管病杂志, 2017, 33(6): 584-587.
- [22] CORREIA DE SOUSA M, GJORGIEVA M, DOLICKA D, et al. Deciphering miRNAs' action through miRNA editing [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(24): 6249.
- [23] TIWARI A, MUKHERJEE B, DIXIT M. MicroRNA key to angiogenesis regulation: miRNA biology and therapy [J]. Curr Cancer Drug Targets, 2018, 18(3): 266-277.
- [24] 成捷, 刘新光, 熊兴东. miRNA, lncRNA 与心血管疾病 [J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2014, 30(4): 328-335.
- [25] FRIAS-LASSERRE D, VILLAGRA CA. The importance of ncRNAs as epigenetic mechanisms in phenotypic variation and organic evolution [J]. Front Microbiol, 2017, 8: 2483. doi: 10.3389/fmicb.2017.02483.
- [26] 王阶, 姚魁武, 邢雁伟, 等. 冠心病病证结合临床研究与实践 [J]. 中医杂志, 2015, 56(24): 2089-2092.
- [27] ARIF M, SADAYAPPAN S, BECKER RC, et al. Epigenetic modification: a regulatory mechanism in essential hypertension [J]. Hypertens Res, 2019, 42(8): 1099-1113.
- [28] CENGİZ M, YAVUZER S, KILIÇKIRAN AVCI B, et al. Circulating miR-21 and eNOS in subclinical atherosclerosis in patients with hypertension [J]. Clin Exp Hypertens, 2015, 37(8): 643-649.
- [29] NEMECZ M, ALEXANDRU N, TANKO G, et al. Role of microRNA in endothelial dysfunction and hypertension [J]. Curr Hypertens Rep, 2016, 18(12): 87.
- [30] 李洁, 秦性良, 邵宁生. microRNA 及其靶基因的时空特异性与动态变化 [J]. 生物化学与生物物理进展, 2013, 40(7): 617-626.
- [31] 唐青, 邢晓为, 黄利华, 等. miRNA 在高血压疾病中的应用及调控机制 [J]. 中华高血压杂志, 2013, 21(2): 121-126.
- [32] 虞桂, 王阶. miRNA 及其调控网络与中医治病求本机制研究 [J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(11): 2789-2791.
- [33] 段练, 熊兴江, 王阶. MicroRNA 与高血压病 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(3): 397-401.
- [34] COLPAERT RMW, CALORE M. MicroRNAs in cardiac diseases [J]. Cells, 2019, 8(7): 737.
- [35] PANKRATZ F, BEMTGEN X, ZEISER R, et al. MicroRNA-155 exerts cell-specific antiangiogenic but pro-arteriogenic effects during adaptive neovascularization [J]. Circulation, 2015, 131(18): 1575-1589.
- [36] 张文倩, 王巧竹, 施佩菲, 等. AT1R/miR-26a 通路在高血压血管重塑中的调控机制 [J]. 第三军医大学学报, 2020, 42(1): 59-66.
- [37] KEMP JR, UNAL H, DESNOYER R, et al. Angiotensin II-regulated microRNA 483-3p directly targets multiple components of the renin-angiotensin system [J]. J Mol Cell Cardiol, 2014, 75: 25-39. doi: 10.1016/j.yjmcc.2014.06.008.
- [38] 徐冉, 钟久昌. 微小 RNA 和血管紧张素转换酶 2/血管紧张素(1~7) 信号与高血压 [J]. 上海医学, 2015, 38(4): 343-346.
- [39] LAMBERT DW, LAMBERT LA, CLARKE NE, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is subject to post-transcriptional regulation by miR-421 [J]. Clin Sci (Lond), 2014, 127(4): 243-249.
- [40] KUBA K, SATO T, IMAI Y, et al. Apelin and Elabela/Toddler; double ligands for APJ/Apelin receptor in heart development, physiology, and pathology [J]. Peptides, 2019, 111: 62-70. doi: 10.1016/j.peptides.
- [41] CHEN LJ, XU R, YU HM, et al. The ACE2/Apelin signaling, microRNAs, and hypertension [J]. Int J Hypertens, 2015, 2015: 896861. doi: 10.1155/2015/896861.
- [42] 付长庚. 血清或血浆 miRNAs 表达特征与高血压肝阳上亢证相关性分析 [J]. 康复学报, 2016, 26(3): 59-62.
- [43] 李建豫, 岳桂华, 马晓聪, 等. miRNA 在高血压发生发展和治疗中的作用及与中医药的相关性 [J]. 辽宁中

- 医杂志, 2017, 44(1): 207-210.
- [4] 刘俊峰, 莫秀梅, 孟威威, 等. 血清 miRNA 对中医辨证论治的指导意义 [J]. 陕西中医, 2015, 36(7): 891-893.
- [5] 蔡云飞, 梁秋儿, 陈旭东, 等. 高血压病 4 种血瘀证型特有 miRNAs 及基因筛选研究 [J]. 时珍国医国药, 2018, 29(12): 3050-3053.
- [6] 黄守清, 许艺惠, 尹莲花. 血管内皮细胞 miRNAs 与高血压病血瘀证的相关性研究进展 [J]. 医学综述, 2016, 22(11): 2085-2088.
- [7] WANG GK, ZHU JQ, ZHANG JT, et al. Circulating microRNA: a novel potential biomarker for early diagnosis of acute myocardial infarction in humans [J]. Eur Heart J, 2010, 31(6): 659-666.
- [8] LAYNE TR, GREEN RA, LEWIS CA, et al. microRNA detection in blood, urine, semen, and saliva stains after compromising treatments [J]. J Forensic Sci, 2019, 64(6): 1831-1837.
- [9] 刘亚洋, 李鹤, 汪再舫, 等. 基于 ACE2-Ang(1-7)-Mas 受体轴探讨益气强心汤对心衰大鼠的作用机制研究 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21(9): 43-46.
- [10] 何铃, 方梅霞, 陈利国. 高血压病血瘀证相关 miRNA 的筛选 [J]. 中国病理生理杂志, 2015, 31(5): 817-822.
- [11] 刘坤, 徐贵成, 尹倚艰, 等. 天麻舒心方对自发性高血压大鼠血压及肠系膜三级动脉组织 ACE、ACE2、Mas 的 mRNA 及蛋白表达的影响 [J]. 中国医药导报, 2019, 16(12): 4-8.

Exploring the Essence of Traditional Chinese Medicine Syndromes Matched with Essential Hypertension through ACE - Ang II - AT1 Axis and ACE2 - Ang(1-7) - Mas Axis

SONG Tingting, XU Hui, WANG Li, CHENG Bin, DONG Changwu

School of Traditional Chinese Medicine, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei, 230012

ABSTRACT Essential hypertension (EH) is a polygenic hereditary disease caused by the combined action of genetic and environmental factors. Epigenetics is closely related to environmental factors and genetic factors, and environmental factors may cause changes in blood pressure by affecting the epigenetics of EH-related genes. Traditional Chinese medicine (TCM) syndrome, as a functional state reflecting the body responses to internal and external environments and pathogenic factors, is consistent with the dynamic law of epigenetics. Microribonucleic acid (miRNA) is an apparent modification method, and can change the genetic phenotype by modifying the genome without changing the sequence of deoxyribonucleic acid (DNA). The renin-angiotensin system (RAS) plays an important role in regulating blood pressure, and the angiotensin-converting enzyme-angiotensin II-angiotensin II receptor type 1 (ACE-Ang II-AT1) axis is the classic metabolic pathway of RAS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) hydrolyzes Ang II to produce Ang(1-7), and Ang(1-7) acts on Mas receptors to relax blood vessels, all of which is the ACE2-Ang(1-7)-Mas axis. The regulatory factors of gene expression and signal transduction may be closely related to the biological control mechanism of different TCM syndromes. The ACE-Ang II-AT1 axis, ACE2-Ang(1-7)-Mas axis and the interaction between their targeted miRNAs with internal and external environment may provide a biological foundation to clarify the possible mechanism of the formation of different syndromes of EH, and then to reveal the essence of TCM syndromes of EH.

Keywords essential hypertension; traditional Chinese medicine syndromes; angiotensin II; angiotensin converting enzyme; microribonucleic acid

(收稿日期: 2020-06-01; 修回日期: 2020-12-29)

编辑: 王利芬