

绝经期 H 型高血压大鼠模型的建立*

谢容^{1,2,3}, 陈建¹, 陈健¹, 洪秀琴^{1,2,△}

(1. 湖南师范大学附属第一医院/湖南省人民医院科研部, 长沙 410005; 2. 湖南省分子流行病学重点实验室, 长沙 410013; 3. 湖南省湘潭市疾病预防控制中心 411199)

[摘要] **目的** 探索绝经期 H 型高血压大鼠模型的构建方法。**方法** 选取 6~8 周龄雌性自发性高血压大鼠 27 只分为 con 组(卵巢切除假手术+普通饮水)、2%met 组(卵巢切除假手术+2%蛋氨酸饮水)和 ovx+2%met 组(双侧卵巢切除+2%蛋氨酸饮水), 每组 9 只。观察每组大鼠的周饮水量和收缩压(SBP)变化, 检测血清同型半胱氨酸(Hcy)、雌二醇(E2)和其他血液生化指标水平。**结果** 2%met 组和 ovx+2%met 组大鼠周饮水量均明显低于 con 组($P<0.01$), 而 2%met 组和 ovx+2%met 组大鼠周饮水量无明显差异($P>0.05$)。喂养第 10 周, 2%met 组和 ovx+2%met 组大鼠血清 Hcy 水平均明显高于 con 组($P<0.01$), 喂养第 12 周, 2%蛋氨酸饮水喂养的大鼠血清 Hcy $>10 \mu\text{mol/L}$, H 型高血压大鼠模型建立成功。喂养第 2 周, ovx+2%met 组大鼠血清 E2 水平明显低于 con 组和 2%met 组($P<0.01$)。2%met 组和 ovx+2%met 组大鼠 SBP 在各时间点均高于 con 组, 且从第 8 周期开始差异有统计学意义(0.05 或 $P<0.01$), 而 2%met 组与 ovx+2%met 组大鼠 SBP 在各时间点均无明显差异($P>0.05$)。**结论** SHR 大鼠去卵巢手术结合饮用 2%蛋氨酸水 12 周可以构建绝经期 H 型高血压大鼠模型。

[关键词] H 型高血压; 卵巢; 蛋氨酸; 更年期; 大鼠; 动物模型**[中图法分类号]** R544.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2022)20-3434-04

Establishment of rat model of menopausal H-type hypertension*

XIE Rong^{1,2,3}, CHEN Jian¹, CEHN Jian¹, HONG Xiuqing^{1,2,△}

(1. Research Management Division, the First Affiliated Hospital of Hunan Normal University/Hunan Provincial People's Hospital, Changsha, Hunan 410005, China; 2. Key Laboratory for Molecular Epidemiology, Changsha, Hunan 410013, China; 3. Xiangtan Center for Disease Control and Prevention, Xiangtan, Hunan 411199, China)

[Abstract] **Objective** To explore the method of the establishment of menopausal H-type hypertensive rat model. **Methods** Twenty-seven female spontaneous hypertensive rats (SHR) aged 6–8 weeks old were selected and divided into the con group [ovariectomy (OVX) sham operation + ordinary drinking water], 2%met group [OVX sham operation + 2% methionine (Met) drinking water] and OVX+2%met group (bilateral ovx+2% Met drinking water), 9 rats each group. The changes of weekly drinking water intake and systolic blood pressure (SBP) in each group were observed. The serum levels of homocysteine (Hcy), estradiol (E2) and other blood biochemical indicators were detected. **Results** The weekly water intake in the 2%met group and ovx+2%met group was significantly lower than that in the con group ($P<0.01$), while there was no statistically significant difference in the weekly water intake between the 2%met group and ovx+2%met group ($P>0.05$). At the 10th week of feeding, the serum level of Hcy in the 2%met group and ovx+2%met group was significantly higher than that in the con group ($P<0.01$); at the 12th week of feeding, serum Hcy $>10 \mu\text{mol/L}$ in the rats fed by 2% Met, and the H-type hypertensive rat model was successfully constructed. In 2 weeks after feeding, the serum level of E2 in the ovx+2%met group was significantly lower than that in the con group and 2%met group ($P<0.01$). SBP at each time point in the 2%met group and ovx+2%met group was higher than that in the con group, moreover, the differences from 8 weeks after feeding were statistically significant ($P<0.05$ or 0.01), but there was no statistical difference in SBP at each time point between the ovx+2%met group and 2%met group ($P>0.05$). **Conclusion** OVX in SHR combined with drinking 2% Met

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(81773530); 湖南省自然科学基金项目(2020JJ4047); 湖南省长沙市科技计划项目(kq1801096)。 作者简介: 谢容(1996—), 医师, 硕士, 主要从事分子流行病学研究。 △ 通信作者, E-mail: hldhld@126.com。

water for 12 weeks could build a menopausal H-type hypertensive rat model.

[Key words] H-type hypertension; ovary; methionine; climacteric period; rats; animal model

原发性高血压伴血浆同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)升高($Hcy > 10 \mu\text{mol/L}$)称为 H 型高血压^[1], 约占总高血压人群的 80%^[2], H 型高血压患者罹患心脑血管疾病的风险较单纯原发性高血压增加。研究表明, H 型高血压患者脑卒中发生率为单纯原发性高血压患者的 12.7 倍^[3], 心肌梗死发生率为单纯原发性高血压患者的 5 倍^[4]。女性进入绝经期, 体内雌激素水平持续下降, 影响内皮功能的正常调节, 内皮依赖性血管舒张降低, 引起血压明显波动^[5]。绝经期高血压患者伴发高同型半胱氨酸血症(hyperhomocysteinemia, HHcy)使病情控制难度增大, 同时还增加心血管疾病发生风险。目前的动物研究以 H 型高血压大鼠模型和雌激素匮乏型高血压模型为主, 鲜有对绝经期 H 型高血压模型的探索。因此, 本研究通过将 H 型高血压大鼠模型和雌激素匮乏模型整合, 探索绝经期 H 型高血压动物模型的建立方法, 并探讨其可行性, 从而为更好地研究这一特殊群体的病理生理特点提供支持。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物

雌性无特殊病原体(SPF)级自发性高血压(SHR)大鼠 27 只(北京维通利华公司), 6~8 周龄, 体重 160~180 g。动物合格证号: SCXK(京)2016-0006。

1.1.2 药品与试剂

DL-蛋氨酸粉末(张家港市华昌药业有限公司); 2%蛋氨酸饮水(2 g DL-蛋氨酸粉末加入双蒸水定容至 100 mL 制备)。

1.1.3 实验仪器

BP-300A 全自动大鼠无创血压监测仪(成都泰盟软件有限公司); 日立 7600 生化分析仪(日本 HITA-CHI 公司), 安图 A2000 化学发光仪(郑州安图生物工程股份有限公司), 湘仪 H1650R 离心机(湖南湘仪实验室仪器开发有限公司)。

1.2 方法

1.2.1 实验动物分组

SHR 大鼠适应性喂养 1 周, 分为 con 组、2%met 组和 ovx+2%met 组, 各 9 只。con 组为正常对照组, 进行假手术, 普通饮水; 2%met 组为 H 型高血压模型组, 进行假手术, 饮用 2%蛋氨酸水; ovx+2%met 组为绝经期 H 型高血压模型组, 进行双侧卵巢切除术, 给予 2%蛋氨酸水。

1.2.2 实验动物模型的制备

适应性喂养 1 周后, 各组大鼠在无菌条件下进行腹腔麻醉注射。动物备皮后, ovx+2%met 组采用背部双切口进行大鼠双侧卵巢切除, 假手术组(con 组和 2%met 组)则在粉色卵巢组织周边切除同等大小的脂肪。术后采用红霉素抗感染处理。伤口愈合后, 2%met 组和 ovx+2%met 组用 2%蛋氨酸水喂养, con 组喂养普通饮用水。

1.2.3 饮水量的记录

以 7 d 为 1 个周期, 每个周期第 1 天在大鼠饮水瓶加入 250 mL 水, 1 周后测量剩余饮水量, 获得大鼠的周饮水量, 连续收集 12 周。

1.2.4 大鼠收缩压(SBP)的测量

利用 BP-300A 全自动大鼠无创血压监测仪收集喂养后第 2、4、6、8、10、12 周的 SBP。测量血压前预热无创血压检测仪, 进行系统漏气检测。根据大鼠体重采用不同固定器固定。待大鼠平稳安静后, 将鼠尾插入加压套至尾巴根部, 将鼠尾脉搏传感器置于鼠尾上 1/3 尾动脉处。

1.2.5 血生化指标检测

通过眼眶采血的方式收集大鼠血液标本后送至湖南省人民医院马王堆院区检验科进行血生化指标的检测。利用安图安图 A2000 化学发光仪在喂养后第 2 周检测雌二醇(E2)水平; 利用日立 7600 生化分析仪在喂养第 6、10、12 周检测 Hcy 水平, 在喂养第 12 周检测血浆葡萄糖(BS)、总蛋白(TP)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)和高密度脂蛋白(HDL)水平。

1.3 统计学处理

运用 SPSS25.0 软件进行统计分析, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 组间两两比较采用 LSD-*t* 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠周饮水量比较

3 组平均周饮水量比较, 差异有统计学意义($F = 173.46, P < 0.01$), 且 2%met 组与 ovx+2%met 组周饮水量均明显小于 con 组($P < 0.01$), 而 2%met 组与 ovx+2%met 组周饮水量无明显差异($P > 0.05$), 见图 1。

2.2 各组大鼠血清 Hcy 水平比较

不同喂养时间各组间大鼠血清 Hcy 水平比较, 差异均有统计学意义($P < 0.01$); 喂养第 6 周, ovx+2%met 组大鼠血清 Hcy 水平明显高于 con 组和 2%met 组($P < 0.01$), con 组与 2%met 组无明显差异($P > 0.05$); 喂养第 10 周, ovx+2%met 组和 2%met

组大鼠血清 Hcy 水平明显高于 con 组 ($P < 0.01$), 且 ovx+2%met 组与 2%met 组大鼠血清 Hcy 水平也有明显差异 ($P < 0.01$); 喂养第 12 周, 2%met 组和 ovx+2%met 组大鼠血清 Hcy 水平均超过 $10 \mu\text{mol/L}$, ovx+2%met 组大鼠血清 Hcy 水平明显高于 2%met 组 ($P < 0.05$), 且两组血清 Hcy 水平均明显高于 con 组 ($P < 0.01$), 见表 1。

2.3 各组大鼠血清 E2 水平比较

喂养第 2 周, 3 组大鼠血清 E2 水平比较, 差异有统计学意义 ($F = 29.990, P < 0.01$); ovx+2%met 组大鼠血清 E2 水平明显低于 con 组和 2%met 组 ($P <$

0.01), 且 con 组和 2%met 组大鼠血清 E2 水平无明显差异 ($P > 0.05$), 见图 2。

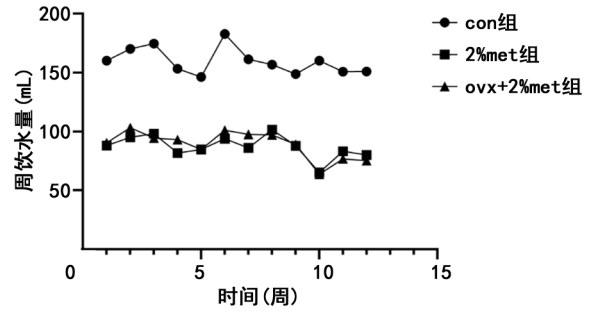
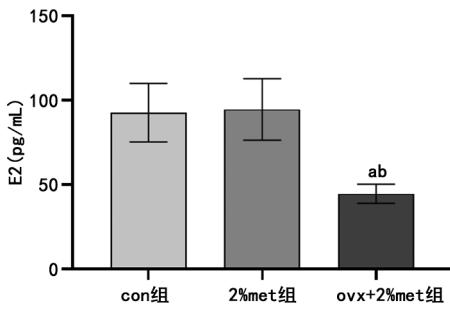


图 1 大鼠周饮水量曲线图

表 1 各组大鼠不同喂养时间血清 Hcy 水平比较 ($n = 9, \bar{x} \pm s, \mu\text{mol/L}$)

组别	第 6 周	第 10 周	第 12 周	F	P
con 组	4.84 ± 0.89	5.46 ± 0.74	8.77 ± 1.02	50.816	<0.001
2%met 组	4.13 ± 0.48	8.06 ± 0.56 ^a	13.07 ± 0.65 ^a	554.357	<0.001
ovx+2%met 组	6.98 ± 2.34 ^{ab}	9.58 ± 1.16 ^{ab}	14.20 ± 1.29 ^{ac}	42.405	<0.001
F	9.126	52.961	70.882		
P	0.001	<0.001	<0.001		

^a: $P < 0.01$, 与 con 组相比; ^b: $P < 0.01$, ^c: $P < 0.05$, 与 2%met 组相比。



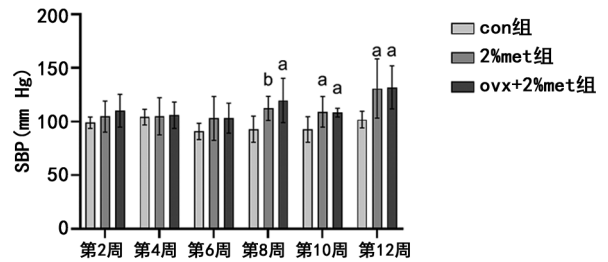
^a: $P < 0.01$, 与 con 组相比; ^b: $P < 0.01$, 与 2%met 组相比。

图 2 各组大鼠血清 E2 水平柱状图

2.4 各组大鼠不同喂养时间 SBP 比较

喂养第 8、10、12 周, 3 组大鼠血清 SBP 水平比较, 差异均有统计学意义 ($F = 5.183, P < 0.05$; $F = 6.259, P < 0.01$; $F = 173.500, P < 0.01$); ovx+2%met 组与 2%met 组大鼠 SBP 在各时间点均高于 con 组, 且从第 8 周开始, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$ 或 0.01), ovx+2%met 组与 2%met 组大鼠

SBP 在各时间点均无明显差异 ($P > 0.05$), 见图 3。



^a: $P < 0.01$, ^b: $P < 0.05$, 与 con 组相比。

图 3 各组大鼠 SBP 变化

2.5 各组大鼠生化指标水平比较

喂养第 12 周, 3 组大鼠血浆 TC、HLD 水平比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.01$); 2%met 组和 ovx+2%met 组大鼠血浆 TC、HDL 水平均明显高于 con 组 ($P < 0.01$), 且 ovx+2%met 组大鼠血浆 TC、HDL 水平均明显高于 2%met 组 ($P < 0.01$ 或 0.05), 见表 2。

表 2 各组大鼠生化指标水平比较 ($n = 9, \bar{x} \pm s$)

组别	BS(mmol/L)	TP(g/L)	TC(nmol/L)	TG(nmol/L)	HDL(nmol/L)
con 组	4.81 ± 1.98	63.22 ± 5.16	2.44 ± 0.22	1.48 ± 0.65	1.40 ± 0.13
2%met 组	5.38 ± 1.17	64.82 ± 1.68	2.75 ± 0.18 ^b	1.48 ± 0.66	1.61 ± 0.71 ^b
ovx+2%met 组	5.19 ± 1.64	63.17 ± 3.11	3.23 ± 0.46 ^{ac}	1.09 ± 0.26	1.84 ± 0.29 ^{ad}
F	0.284	0.609	14.620	1.515	11.573
P	0.755	0.552	<0.001	0.240	<0.001

^a: $P < 0.01$, ^b: $P < 0.05$, 与 con 组相比; ^c: $P < 0.01$, ^d: $P < 0.05$, 与 2%met 组相比。

3 讨 论

两侧卵巢手术切除所致绝经称为人工绝经,术后雌激素水平降低,可出现血管舒缩障碍。双侧卵巢切除术由于具有控制因素单一、手术成功率高和造模结果稳定等优点,目前已被广泛应用于模拟绝经导致的雌激素水平匮乏^[6-7]。预实验与赵梓妍等^[8]研究显示,与经腹部的双侧卵巢切除术相比,经背部双侧卵巢切除术所造成的伤口小,轻微剥开切口处脂肪即可看到粉色输卵管和卵巢组织,避免了探查过程造成的临近脏器损害或肠扭转。所以,本实验采用雌性 SHR 大鼠经背部双侧卵巢切除术建立高血压绝经模型。研究结果表明,与 con 组和 2% met 组相比,ovx + 2% met 组大鼠血清 E2 水平明显降低。该现象可反映高血压女性人工绝经后的雌激素水平状态。

高蛋氨酸饮食可诱导 HHcy 的发生。Hcy 是蛋氨酸的中间产物,当机体摄入过量的蛋氨酸时,会影响胱硫醚-β-合成酶的活性,使得胱硫醚合成受阻,Hcy 代谢受阻^[9];同时,蛋氨酸过量使甜菜碱水平明显降低,蛋氨酸再生障碍,造成 Hcy 堆积^[10]。在通过饮食增加蛋氨酸负荷来制造 HHcy 模型的研究中,蛋氨酸常见浓度为 0.5%~5.0%,造模成功时间从 2 周至 3 个月不等。任晓丽等^[11]研究表明,SD 大鼠给予 5% 蛋氨酸饮食在第 8 周时 Hcy 水平达到(10.07 ± 0.09) μmol/L,而给予 1% 蛋氨酸饮食 Hcy 水平则为(9.04 ± 0.06) μmol/L;同时,该研究提示饮食中蛋氨酸浓度 > 3% 可能导致生长毒性。SHR 大鼠是公认的模拟人类原发性高血压发病机制最稳定、最具代表的实验动物模型^[12]。而蛋氨酸饲料属于特殊饲料,难以获得,自行制备不易。因此,本实验采用 SHR + 2% 蛋氨酸饮水构建 H 型高血压大鼠模型。喂养第 12 周,2% met 组血清 Hcy 水平达到(13.07 ± 0.65) μmol/L,ovx + 2% met 组血清 Hcy 水平达到(14.20 ± 1.29) μmol/L。根据 H 型高血压的判定标准(Hcy > 10 μmol/L)^[1],SHR 大鼠经 12 周 2% 蛋氨酸饮水能建立稳定的 H 型高血压大鼠模型。

Hcy 水平升高是高血压的危险因素之一。Hcy 异常升高会引起内皮功能障碍,导致内皮细胞分泌的一氧化氮(NO)生成减少,血管紧张素 II(Ang II)、内皮素(ET)生成增加。舒血管物质减少,缩管物质增加,血管舒张功能障碍,使血压升高^[13]。雌激素参与维持血压调节。雌激素能激活血管内皮一氧化氮合酶(eNOS),促进内皮细胞释放 NO 并提高其生物利用度;降低 Ang II 水平,调节肾素-血管紧张素-醛固酮系统,发挥稳定血压的作用^[14-15]。有研究显示,卵巢切除加重 HHcy 大鼠 ET 表达,使 eNOS 生成明显降低,补充雌激素通过降低血浆 Hcy 水平并拮抗 eNOS 表达来减轻 HHcy 带来的血管内皮细胞损害^[16]。曹艳丽等^[17]研究报道,喂养 1 周后,给予 2% 蛋氨酸饮水的 SHR 大鼠 SBP 明显高于双蒸水喂养组($P <$

0.05);张志敏等^[18]研究表明,从第 8 周起 2% 蛋氨酸组与对照组的 SBP 比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。本研究结果表明,2% 蛋氨酸喂养的大鼠 SBP 在各时间点均高于 con 组,且从第 8 周起,差异有统计学意义($P < 0.01$),与上述文献报道结果相似。但是,本研究中大鼠的 SBP 差异是否因切除卵巢后雌激素水平改变所致尚未能体现。

综上所述,本实验通过 12 周的 2% 蛋氨酸饮水 + SHR 大鼠卵巢切除术成功构建了稳定的绝经期 H 型高血压实验大鼠模型。

参考文献

- [1] 刘力生. 中国高血压防治指南 2010[J]. 中华高血压杂志,2011,19(8):701-743.
- [2] HUO Y, LI J, QIN X, et al. Efficacy of folic acid therapy in primary prevention of stroke among adults with hypertension in China[J]. JAMA, 2015,313(13):1325-1335.
- [3] LI J, JIANG S, ZHANG Y, et al. H-type hypertension and risk of stroke in Chinese adults: a prospective, nested casecontrol study [J]. J Transl Int Med, 2015,3(4):171-178.
- [4] 高颖. 叶酸对 H 型高血压同型半胱氨酸水平和主要心血管事件的影响[J]. 当代医学, 2019, 25(17):102-104.
- [5] WEHBE Z, NASSER S A, EL-YAZBI A, et al. Estrogen and bisphenol A in hypertension[J]. Curr Hypertens Rep, 2020,22(3):23.
- [6] SANCHES I C, BUZIN M, CONTI F F, et al. Combined aerobic and resistance exercise training attenuates cardiac dysfunctions in a model of diabetes and menopause [J]. PLoS One, 2018,13(9):e0202731.
- [7] WU X, KIM M J, YANG H J, et al. Chitosan alleviated menopausal symptoms and modulated the gut microbiota in estrogen-deficient rats [J]. Eur J Nutr, 2021,60(4):1907-1919.
- [8] 赵梓妍, 张艳丽, 常文慧, 等. 双侧卵巢切除术建立雌激素缺乏大鼠模型的研究[J]. 山西医科大学学报, 2020,51(3):269-274.
- [9] 石丽丽, 韩超, 刘帅, 等. 蛋氨酸对胱硫醚-β-合成酶活性的影响[J]. 卫生研究, 2019,48(3):463-467.
- [10] KIM Y G, LIM H H, LEE S H, et al. Betaine inhibits vascularization via suppression of Akt in the retinas of streptozotocin-induced hyperglycemic rats[J]. Mol Med Rep, 2015,12(2):1639-1644.

- [8] ZHANG H, LI Y, DE CARVALHO-BARBO-SA M, et al. Dorsal root ganglion infiltration by macrophages contributes to paclitaxel chemotherapy-induced peripheral neuropathy [J]. *J Pain*, 2016, 17(7):775-786.
- [9] MATSUBARA K, MATSUSHITA Y, SAKAI K, et al. Secreted ectodomain of sialic acid-binding Ig-like lectin-9 and monocyte chemoattractant protein-1 promote recovery after rat spinal cord injury by altering macrophage polarity [J]. *J Neurosci*, 2015, 35(6):2452-2464.
- [10] JANELSINS M C, MASTRANGELO M A, ODDO S, et al. Early correlation of microglial activation with enhanced tumor necrosis factor-alpha and monocyte chemoattractant protein-1 expression specifically within the entorhinal cortex of triple transgenic Alzheimer's disease mice [J]. *J Neuroinflammation*, 2005, 2:23.
- [11] BONIFACIC D, TOPLAK A, BENJAK I, et al. Monocytes and monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1) as early predictors of disease outcome in patients with cerebral ischemic stroke [J]. *Wien Klin Wochenschr*, 2016, 128(1/2):20-27.
- [12] ZHANG X, CHEN C, MA S, et al. Inhibition of monocyte chemoattractant peptide-1 decreases secondary spinal cord injury [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 11(6):4262-4266.
- [13] MIAO L, LIU Y, HUANG H, et al. mTORC1 is necessary but mTORC2 and GSK3 β are inhibitory for AKT3-induced axon regeneration in the central nervous system [J]. *Elife*, 2016, 5:e14908.
- [14] DÓCS K, HEGYI Z, HOLLÓ K, et al. Selective axonal and glial distribution of monoacylglycerol lipase immunoreactivity in the superficial spinal dorsal Horn of rodents [J]. *Brain Struct Funct*, 2015, 220(5):2625-2637.
- [15] 邹李晶. 趋化因子 MCP-1 对辣椒素受体 (TRPV1) 功能的易化作用及其机制研究 [D]. 上海: 第二军医大学, 2011.
- [16] GAO Y J, ZHANG L, SAMAD O A, et al. JNK-induced MCP-1 production in spinal cord astrocytes contributes to central sensitization and neuropathic pain [J]. *J Neurosci*, 2009, 29(13):4096-4108.
- [17] LIM H, LEE H, NOH K, et al. IKK/NF- κ B-dependent satellite glia activation induces spinal cord microglia activation and neuropathic pain after nerve injury [J]. *Pain*, 2017, 158(9):1666-1677.

(收稿日期:2022-02-21 修回日期:2022-06-13)

(上接第 3437 页)

- [11] 任晓丽, 杨波, 陈锡文, 等. 高蛋氨酸饲料饮食诱导血管内皮细胞损伤大鼠模型建立 [J]. *温州医科大学学报*, 2017, 47(1):47-51.
- [12] 李正欢, 张晓云. 高血压动物模型应用概况与研究进展 [J]. *中华高血压杂志*, 2017, 25(8):727-732.
- [13] 陶燕楠, 杨传华, 杨洁, 等. 高同型半胱氨酸血症与正常高值血压相关性的研究进展 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2019, 17(11):1645-1647.
- [14] 臧金凤, 赵丕文, 陈梦, 等. 雌激素或雌激素样物质对心血管系统的影响及其作用途径与机制 [J]. *世界中医药*, 2016, 11(6):1131-1136.
- [15] XUE B J, JOHNSON A K, HAY M. Sex differences in angiotensin II and aldosterone-induced hypertension: the central protective effects of estrogen [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2013, 305(5):R459-463.
- [16] ZHEN P P, DUAN J H, ZHAO Q, et al. Phytoestrogen α -zearalanol improves vascular function in ovariectomized hyperhomocysteinemic rats [J]. *Atherosclerosis*, 2011, 215(2):309-315.
- [17] 曹艳丽, 徐瑞. H 型高血压大鼠模型的建立及评价 [J/CD]. *中华临床医师杂志 (电子版)*, 2017, 11(4):616-621.
- [18] 张志敏, 赵连友, 卢凡, 等. 高同型半胱氨酸对高血压大鼠心肌细胞 GRP78 和 CHOP 表达及左室肥厚的影响 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2014, 7(2):223-226, 228.

(收稿日期:2022-01-16 修回日期:2022-05-22)