

## 当归对自发性高血压大鼠心肌 miR-122 的影响及其生物信息学分析

陈蓓蓓<sup>1</sup>, 马睿玲<sup>1</sup>, 孙少伯<sup>2</sup>, 纪禄凤<sup>1</sup>, 石向慧<sup>1</sup>, 伊琳<sup>1</sup>

(甘肃中医药大学 1. 中西医结合学院, 2. 基础医学院, 甘肃省兰州市 730000)

[关键词] 当归; 自发性高血压大鼠; 微小 RNA

[摘要] **目的** 分析当归对自发性高血压大鼠心肌 miR-122 的影响及其生物信息学分析。**方法** 将自发性高血压大鼠分为当归组、模型组、卡托普利组、当归+卡托普利组, 同年龄的 Wistar 大鼠作为正常对照组, 测定用药前后不同组别鼠尾动脉收缩压。分组给药 4 周后, 取大鼠心肌组织进行 miRNA 表达谱的测定。**结果** 当归可降低自发性高血压大鼠的血压水平。当归组表达上调的 miRNA 有 13 个, 表达下调的 miRNA 有 16 个; 卡托普利组表达上调的 miRNA 有 15 个, 表达下调的 miRNA 有 13 个; 当归+卡托普利组表达上调的 miRNA 有 4 个, 表达下调的 miRNA 有 21 个。对在三组中都表达上调的 miR-122 进行生物学过程富集分析, 发现与氨基酸转运相关的基因 Slc7a1。通过对差异表达的 miRNA 进行靶基因预测, 当归组有 8 个 miRNA 含有靶基因 Slc7a1, 卡托普利组有 11 个 miRNA 含有靶基因 Slc7a1, 当归+卡托普利组有 6 个 miRNA 含有靶基因 Slc7a1。**结论** 当归对自发性高血压大鼠 miR-122 表达产生影响, 可能通过其靶基因 Slc7a1 影响内皮功能, 进而调节血压, 为进一步的研究提供了依据。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

### Effect of Angelica on miR-122 in Myocardial Tissue of Spontaneously Hypertensive Rats and Its Bioinformatics Analysis

CHEN Bei-Bei<sup>1</sup>, MA Rui-Ling<sup>1</sup>, SUN Shao-Bo<sup>2</sup>, JI Lu-Feng<sup>1</sup>, SHI Xiang-Hui<sup>1</sup>, and YI Lin<sup>1</sup>

(1. College of Integrated Traditional and Western Medicine, 2. College of Basic Medicine, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou, Gansu 730000, China)

[KEY WORDS] Angelica; Spontaneously Hypertensive Rat; MicroRNA

[ABSTRACT] **Aim** To study the effect of angelica on miR-122 in myocardial tissue of spontaneously hypertensive rats (SHR) and its bioinformatics analysis. **Methods** All the spontaneously hypertensive rats were divided into angelica group, model group, captopril group and angelica captopril group, the same-age Wistar rats as normal control group, then the systolic blood pressure of the tails of all rats in different groups were measured before and after treatments. After 4 weeks, myocardial tissue of the rats were extracted to test miRNA expression profiling. **Results** Angelica can reduce blood pressure levels in SHR. 13 miRNAs were found up-regulated and 16 miRNAs down-regulated in angelica group, and 15 miRNAs were found up-regulated and 13 miRNAs down-regulated in captopril group and 4 miRNAs were found up-regulated and 21 miRNAs down-regulated in angelica captopril group. We made a analysis of biological process of miR-122, which was up-regulated in all of the three groups, and an amino acid transport gene Slc7a1 was found. By miRNA target prediction, 8 miRNAs were found targeted by Slc7a1 in angelica group and 11 miRNAs were found targeted by Slc7a1 in captopril group and 11 miRNAs were found targeted by Slc7a1 in captopril group. **Conclusions** Angelica can regulate the expression of miR-122, with the mechanism that angelica influenced endothelial function by the target gene Slc7a1 of miR-122 and resulted in regulation of blood pressure, which established a foundation of further research.

[收稿日期] 2015-11-23

[修回日期] 2016-01-14

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81460669); 甘肃省第十批科技计划项目(1310RJZA084)

[作者简介] 陈蓓蓓, 硕士研究生, 主要研究方向为高血压, E-mail 为 comeonchenbeibe@163.com。马睿玲, 硕士, 讲师, 主要研究方向为中西医结合治疗心血管疾病。通讯作者伊琳, 博士, 副主任医师, 副教授, 主要研究方向为心血管疾病, E-mail 为 xxxlyyy@163.com。

原发性高血压是一种由多种遗传因素和环境因素共同作用所致的复杂的疾病,作为心血管事件的重要危险因素,常引起严重的心、脑、肾并发症<sup>[1-2]</sup>。微小 RNA (microRNA, miRNA) 是进化中高度保守的微小非编码 RNA 分子,长度为 18~25 个核苷酸,是由一段具有发夹环结构的长度为 70~80 个核苷酸的 miRNA 前体剪切后形成。通过与其靶基因 mRNA 的 3' 非编码区 (untranslated region, UTR) 结合引导 RNA 诱导的沉默复合体 (RNA-induced silencing complex, RISC) 促进其靶 mRNA 的降解或阻碍其靶 mRNA 的翻译,在转录后水平影响基因的表达<sup>[3]</sup>。自从 1993 年 miRNA 发现至今,miRNA 在心脑血管疾病中的作用被日益重视,在心脑血管疾病如左心室肥大、缺血性心脏病、心力衰竭、冠心病、心律失常、高血压中作为重要的生物标记物<sup>[4-6]</sup>。

当归为伞形科植物当归的干燥根,性味甘、辛、温,归肝、心、脾经,具有补血活血、调经止痛、润肠滑肠的功效<sup>[7]</sup>。研究发现当归联合苯那普利的降压疗效优于单用苯那普利<sup>[8]</sup>,当归制剂具有明显的降压疗效和症状疗效,对血脂和免疫都具有双向调节的作用,且对致粥样硬化指数和血液流变学指标均有一定的下降作用<sup>[9]</sup>。

本研究主要结合已有的 miRNA 差异表达谱数据,分析当归对自发性高血压大鼠 (spontaneously hypertensive rat, SHR) miR-122 及其靶基因 L-精氨酸转运体基因 Slc7a1 的影响,为进一步探讨其在高血压发生发展过程中 miRNA 作用机制和靶点提供科学依据。

## 1 材料和方法

### 1.1 动物选择

8 周龄雄性自发性高血压大鼠及正常血压 Wistar 大鼠,体重 180~220 g,分别购自北京维通利华实验动物有限责任公司(动物合格证号为 11400700069126,动物检疫合格证明为 1100520455)和甘肃中医药大学实验动物中心。实验程序和方法得到甘肃中医药大学伦理学会批准。

### 1.2 试剂和仪器

超临界 CO<sub>2</sub> 萃取当归挥发油(甘肃省岷县康达药业开发有限责任公司提供),PowerLab 信号采集分析系统(PowerLab Data Acquisition systems AD Instruments, Australia, 型号为 ML845 PowerLab 4/25)。

### 1.3 分组、给药及血压测量

采用 PowerLab 信号采集分析系统无创性套尾法测定大鼠清醒状态下尾动脉收缩压。测定血压前将大鼠鼠尾放入 37±1℃ 温水内预热,安装尾套,同时使大鼠尾动脉与 PowerLab 信号采集分析系统的脉搏传感器紧密接触。待动物安静后并出现稳定的脉搏波时即可开始测定血压。待大鼠适应环境血压稳定后将自发性高血压大鼠随机分为三组:模型组(蒸馏水)和当归组[100 mg/(kg·d)]、卡托普利组[12.5 mg/(kg·d)]、当归[50 mg/(kg·d)]+卡托普利[6.25 mg/(kg·d)]组,正常对照组给予蒸馏水灌胃,每组 8 只,连续给药 4 周,测每周血压,每只测量 5 次血压,取平均值。

### 1.4 样本采集与 miRNA 表达谱芯片检测

给药 4 周后,将动物禁食 12 h,称重,水合氯醛麻醉后将大鼠颈椎脱臼处死,开胸取出心肌组织。DEPC 水冲洗后,取心肌组织约 100 mg,立即置于液氮保存。后取出组织按照要求寄送北京博奥晶典生物技术有限公司进行 RNA 提取及表达谱的测定。采用 Affymetrix miRNA 4.0 芯片杂交技术进行 miRNA 表达谱的检测分析。样品制备方法编号为 AG-SP-RI21-01-2012,样品质量控制方法及标准编号为 AG-AO-QC01-01-2012。

### 1.5 统计学方法

尾动脉收缩压数据分析采用 SPSS 21.0 软件包进行统计学处理,数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用单因素方差分析, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 当归对自发性高血压大鼠尾动脉收缩压的影响

模型组自发性高血压大鼠收缩压显著高于正常对照组( $P < 0.01$ );连续给药 4 周后,当归组、当归+卡托普利组自发性高血压大鼠收缩压均显著下降,与模型组比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),当归可在一定程度上降低自发性高血压大鼠血压水平(表 1)。

### 2.2 当归对自发性高血压大鼠 miRNA 表达谱的影响

采用信号值比值法进行差异基因筛选,当归组与模型组比较呈差异性表达的 miRNA 共 29 个,表达上调 13 个 (Ratio>2.0),表达下调 16 个 (Ratio<0.5;表 2);卡托普利组与模型组比较呈差异性表达的 miRNA 共 28 个,表达上调 15 个 (Ratio>2.0),表达下调 13 个 (Ratio<0.5;表 3);当归+卡托普利组与模型

组比较呈差异性表达的 miRNA 共 25 个,表达上调 4 个(Ratio>2.0),表达下调 21 个(Ratio<0.5;表 4)。

表 1. 当归对自发性高血压大鼠尾动脉收缩压的影响(mmHg)

Table 1. Effect of angelica on systolic blood pressure in SHR(mmHg)

时间	正常对照组	模型组	卡托普利组	当归组	当归+卡托普利组
给药前	138.65±1.99	187.58±5.90 <sup>a</sup>	186.85±4.45 <sup>a</sup>	187.22±8.45 <sup>a</sup>	185.49±7.24 <sup>a</sup>
给药 1 周	140.38±4.01	193.52±9.35 <sup>a</sup>	172.94±1.85 <sup>ab</sup>	181.86±7.90 <sup>ab</sup>	185.33±8.55 <sup>ab</sup>
给药 2 周	140.65±3.54	198.54±4.06 <sup>a</sup>	163.50±1.42 <sup>ab</sup>	172.08±2.20 <sup>ab</sup>	177.51±5.91 <sup>ab</sup>
给药 3 周	140.53±2.86	200.62±2.66 <sup>a</sup>	145.29±3.12 <sup>ab</sup>	168.74±2.15 <sup>ab</sup>	171.20±2.50 <sup>ab</sup>
给药 4 周	140.13±3.33	198.51±3.22 <sup>a</sup>	129.40±1.78 <sup>ab</sup>	154.67±8.55 <sup>ab</sup>	164.06±7.18 <sup>ab</sup>

a 为  $P<0.01$ ,与正常对照组比较;b 为  $P<0.01$ ,与模型组比较。

表 2. 当归组差异表达 miRNA

Table 2. Differential expression of miRNA on angelica group

名称	调节	比值	名称	调节	比值
miR-3068	上调	3.4268	miR-328a	下调	0.4838
miR-362	上调	2.1368	miR-330	下调	0.4567
miR-326	上调	4.4115	miR-342	下调	0.3849
miR-101b	上调	3.0411	miR-125a	下调	0.3513
let-7i	上调	2.0592	miR-127	下调	0.1661
miR-19a	上调	2.5352	miR-138	下调	0.277
miR-101a	上调	3.5109	miR-181c	下调	0.4951
miR-122	上调	87.8397	miR-211	下调	0.4334
miR-187	上调	2.0357	miR-298	下调	0.3686
miR-200b	上调	2.2357	miR-487b	下调	0.432
miR-181a	上调	2.0829	miR-881	下调	0.3681
miR-499	上调	2.3822	miR-455	下调	0.4722
miR-664	上调	2.931	miR-671	下调	0.4617
			miR-708	下调	0.4126
			miR-547	下调	0.3894
			miR-3473	下调	0.3831

表 3. 卡托普利组差异表达 miRNA

Table 3. Differential expression of miRNA on captopril group

名称	调节	比值	名称	调节	比值
miR-326	上调	6.668	miR-99b	下调	0.4728
miR-350	上调	2.28	miR-138	下调	0.248
miR-101b	上调	3.3552	miR-150	下调	0.4684
miR-10a	上调	2.0078	miR-193	下调	0.4746
miR-21	上调	2.1748	miR-211	下调	0.3838
miR-26b	上调	2.1485	miR-298	下调	0.316
miR-98	上调	2.8538	miR-542	下调	0.4966
miR-122	上调	105.4213	miR-487b	下调	0.4922
miR-194	上调	2.0963	miR-425	下调	0.3978
miR-450a	上调	2.1075	miR-671	下调	0.3828
miR-451	上调	2.437	miR-708	下调	0.2185
miR-494	上调	3.3366	miR-678	下调	0.3733
miR-505	上调	2.3663	miR-127	下调	0.2355
miR-499	上调	2.0595			
miR-3068	上调	4.4283			

表 4. 当归+卡托普利组差异表达 miRNA

Table 4. Differential expression of miRNA on angelica captopril group

名称	调节	比值	名称	调节	比值
miR-326	上调	2.5543	miR-181c	下调	0.3941
miR-122	上调	26.8641	miR-192	下调	0.4427
miR-503	上调	2.2242	miR-211	下调	0.3923
miR-632	上调	2.2419	miR-224	下调	0.155
			miR-487b	下调	0.4315
			miR-872	下调	0.4087
			miR-881	下调	0.1742
			miR-671	下调	0.3092
			miR-708	下调	0.3331
			miR-92b	下调	0.2792
			miR-547	下调	0.3569
			miR-1949	下调	0.4603
			let-7d	下调	0.2395
			miR-140	下调	0.2019
			miR-148b	下调	0.2426
			miR-338	下调	0.492
			miR-23b	下调	0.3273
			miR-27b	下调	0.4178
			miR-128	下调	0.4177
			miR-127	下调	0.137
			miR-138	下调	0.3041

### 2.3 miR-122 靶基因基因本体富集分析

当归组、卡托普利组及当归+卡托普利组 miR-122 均为差异表达上调 miRNA 且差异表达倍数最大,将 miR-122 已经验证的且已知生物学过程的靶基因进行基因本体(gene ontology,GO)富集分析,共获得 54 个 Cluster(表 5)。

### 2.4 相关 miRNA 靶基因预测结果

使用 miRDB、miRWalk、PITA、TargetsCan、PITA 等预测网站对差异表达明显的 miRNA 靶基因进行预测,选择至少两个网站的交叉结果,结合 miR-122 靶基因富集分析结果同时结合既往与 miR-122 研究相关的文章将靶基因锁定在与氨基酸转运相关的

Slc7a1 靶基因上。预测到各组相关差异表达 miRNA 含有靶基因 Slc7a1 (表 6-8)。

表 5. 已知生物学过程的靶基因功能分类

Table 5. Categories of target genes with specific biological process

生物学过程	Cluster 数目
与对刺激反应调节有关	9
与细胞周期凋亡有关	4
与转录调节有关	2
与蛋白质修饰有关	4
与信号转导有关	3
与生殖发育和分化有关	11
与代谢有关	9
与酶活性调节有关	3
与细胞内稳态有关	1
与蛋白质转运有关	3
与细胞黏着与运动有关	3
与行为记忆有关	1
与氨基酸转运有关	1

表 6. 当归组相关 miRNA 及其靶基因预测网站

Table 6. MiRNA on angelica group and predicted websites

名称	预测网站	网站数目
miR-122	miRDB, miRWalk, PITA, Targetscan	4
miR-342	miRWalk, PITA, Targetscan	3
miR-138	miRWalk, PITA, Targetscan	3
miR-298	miRWalk, PITA, Targetscan	3
miR-881	miRWalk, PITA, Targetscan	3
miR-125a	PITA, Targetscan	2
miR-138	miRWalk, PITA	2
miR-708	miRWalk, PITA	2

表 7. 卡托普利组相关 miRNA 及其靶基因预测网站

Table 7. MiRNA on captopril group and predicted websites

名称	预测网站	网站数目
miR-26b	miRDB, miRWalk, PITA, Targetscan	4
miR-122	miRDB, miRWalk, PITA, Targetscan	4
miR-10a	miRWalk, PITA, Targetscan	3
miR-450a	miRWalk, PITA, Targetscan	3
miR-499	miRWalk, PITA, Targetscan	3
miR-494	miRWalk, PITA	2
miR-138	miRanda, miRWalk, PITA, Targetscan	3
miR-193	miRWalk, PITA, Targetscan	3
miR-298	miRWalk, PITA, Targetscan	3
miR-542	miRWalk, PITA	2
miR-708	miRWalk, PITA	2

表 8. 当归+卡托普利组相关 miRNA 及其靶基因预测网站

Table 8. MiRNA on angelica captopril group and predicted websites

名称	预测网站	网站数目
miR-122	miRDB, miRWalk, PITA, Targetscan	4
miR-138	miRWalk, PITA, Targetscan	3
miR-181c	miRWalk, PITA, Targetscan	3
miR-224	miRWalk, PITA, Targetscan	3
miR-881	miRWalk, PITA, Targetscan	3
miR-708	miRWalk, PITA	2

### 3 讨论

高血压仍是心血管疾病和肾脏疾病最重要的危险因素,世界范围内的高血压治疗现状仍面临严重挑战,研究表明降低老年人血压可降低心力衰竭与中风的风险,甚至死亡率<sup>[10]</sup>,防治高血压是全球范围内的公共健康问题。自发性高血压大鼠是目前国际上公认的最接近人类原发性高血压的动物模型,其已广泛应用于原发性高血压及抗高血压药物筛选的基础研究<sup>[11]</sup>。我们以此探讨当归降压的疗效和机制,为高血压药物治疗提供新的靶点。以往研究发现中药当归可以对自发性高血压大鼠脑组织基因表达谱产生影响<sup>[12]</sup>,且与信号转导相关基因有关<sup>[13]</sup>。随着高通量技术的发展,微阵列技术在 miRNA 芯片中有重要的应用<sup>[14]</sup>。近年来,作为表观遗传学的重要组成,miRNA 调控参与高血压发病机制的研究报道为高血压发病新机制的探索提供了新的视角。本研究采用 Affymetrix miRNA 4.0 芯片杂交技术进行 miRNA 表达谱的检测分析,研究结果发现,当归组与模型组比较呈差异性表达的 miRNA 共 29 个,表达上调 13 个,表达下调 16 个;卡托普利组与模型组比较呈差异性表达的 miRNA 共 28 个,表达上调 15 个,表达下调 13 个;当归+卡托普利组呈差异性表达的 miRNA 共 25 个,表达上调 4 个,表达下调 21 个。miR-122 差异表达倍数在当归组中为 87.8397,在卡托普利组中为 105.4213,在当归+卡托普利组为 26.8641。miR-122 在这三组中表达上调且差异表达倍数最高,我们推测当归在高血压的发生发展进程中起作用。我们通过已验证的 miR-122 的靶基因对其进行功能分析,因此对 miR-122 的靶基因进行生物学过程的 GO 富集分析,结果发现与氨基酸转运相关的基因 Slc7a1。研究发现 miR-122 在促进脂质合成抑制脂肪酸氧化起着重要作用,且血浆 miR-122 水平增高可增加高脂血症患者心血管病的风险,因此使其在代谢和心血管疾病

中作为重要的药物作用靶点<sup>[15]</sup>。miR-122 的一个靶基因即 L-精氨酸转运体基因 Slc7a1。已有的研究发现,SLC7 有 2 个亚群,阳离子氨基酸转运体(cationic amino acid transporter, CAT)和 L 型氨基酸转运蛋白(L-type amino acid transporter, LAT)。在一些细胞内,CAT 家族通过调节 NO 合酶的反应底物 L-精氨酸的吸收调控 NO 的合成率<sup>[16]</sup>。由于内皮细胞合成 NO 需要底物 L-精氨酸和辅酶因子的参与<sup>[17]</sup>,因而 CAT 家族与内皮合成 NO 密切相关。NO 生物利用度降低导致的内皮功能紊乱是原发性高血压的一个主要因素,Slc7a1 基因 3'UTR 的基因多多态性影响内皮功能,高血压患者与血压正常的人相比,伴有内皮功能降低和精氨酸代谢异常,并且即使血压正常的个体,其 L-精氨酸转运功能降低患高血压的风险会提高<sup>[18]</sup>。Slc7a1 基因 ss52051869 位点次等位基因 T 更倾向于有较长的 3'UTR,而主要等位基因 C 更倾向于有较短的 3'UTR。高血压患者中,增强的 T 等位基因频率更易产生较长的 3'UTR,降低 Slc7a1 基因在蛋白水平的表达。Slc7a1 基因 3'UTR 功能性多态现象很可能是 miR-122 与之作用的结果<sup>[19]</sup>。本研究中,对 miRNA 进行预测,发现当归组中 miR-122、miR-342、miR-138、miR-298、miR-881、miR-125a、miR-138、miR-708 中含有 Slc7a1 靶基因,我们推测当归可能通过调控这些 miRNA 中的 Slc7a1 靶基因,调控 L-精氨酸的转运及 NO 利用度来影响内皮功能进而影响血压调节。由于 miRNA 与其靶基因间呈多对多的调控关系,一个 miRNA 可能调控多个靶基因,而一个靶基因也可能受多个 miRNA 调控,我们只是对一个靶基因 Slc7a1 进行预测,具体调控网络及 miRNA 表达量的验证,miRNA 的作用路径,需要进一步研究以证实我们的推测。

#### [参考文献]

- [1] Krzesinski JM, Saint-Remy A. Essential hypertension, a complex trait[J]. *Revue medicale de Liege*, 2011, 67 (5-6): 279-285.
- [2] Levine DA, Lewis CE, Williams OD, et al. Geographic and demographic variability in 20-year hypertension incidence the CARDIA study[J]. *Hypertension*, 2011, 57 (1): 39-47.
- [3] Carroll AP, Goodall GJ, Liu B. Understanding principles of miRNA target recognition and function through integrated biological and bioinformatics approaches[J]. *Wiley Interdiscip Rev RNA*, 2014, 5 (3): 361-379.
- [4] 冯荣,傅广,黄树斌,等. miR-328, miR-147 和 miR-22 在冠心病患者中的表达变化及临床意义[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2015, 23 (8): 812-816.
- [5] 黄春兰,汤永红. MicroRNA-34a 在神经系统疾病中的研究进展[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2014, 41 (3): 293-296.
- [6] Romaine SPR, Tomaszewski M, Condorelli G, et al. MicroRNAs in cardiovascular disease: an introduction for clinicians[J]. *Heart*, 2015, 101 (12): 921-928.
- [7] 李曦,张丽宏,王晓晓,等. 当归化学成分及药理作用研究进展[J]. *中药材*, 2013, 36 (6): 1 023-027.
- [8] 王晓君,黄文增,张步延. 当归联合苯那普利治疗高血压 30 例疗效观察[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2006, 14 (9): 711-712.
- [9] 程远,吕圭源,陈素红. 浅谈当归制剂降血压的临床应用[J]. *亚太传统医药*, 2011, 7 (4): 138-139.
- [10] Handschin A, Henny-Fullin K, Buess D, et al. Hypertension in the elderly[J]. *Ther Umsch*, 2015, 72 (6): 397-403.
- [11] 高婷,刘健,樊小农,等. 自发性高血压大鼠模型的应用概况[J]. *实验动物科学*, 2013, 30 (6): 57-60.
- [12] 伊琳,赵昕,李屹. 当归对原发性高血压大鼠脑组织基因表达谱的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2014, 24 (11): 24-27.
- [13] 伊琳,赵昕,李屹. 当归对自发性高血压大鼠脑组织 Tnfaip812, Ahsg 及 Tlr3 基因表达的影响[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2013, 21 (10): 891-893.
- [14] 李万琴,贺荣芳,甘润良. miRNA 的检测方法概述[J]. *临床与病理杂志*, 2015, 35 (7): 1 413-417.
- [15] Gao W, He HW, Wang ZM, et al. Plasma levels of lipometabolism-related miR-122 and miR-370 are increased in patients with hyperlipidemia and associated with coronary artery disease[J]. *Lipids Health Dis*, 2012, 11 (55): 1-8.
- [16] Fotiadis D, Kanai Y, Palacín M. The SLC3 and SLC7 families of amino acid transporters[J]. *Mol Aspects Med*, 2013, 34 (2): 139-158.
- [17] Yang Z, Kaye DM. Endothelial dysfunction and impaired L-arginine transport in hypertension and genetically predisposed normotensive subjects[J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2006, 16 (4): 118-124.
- [18] Schlaich MP, Parnell MM, Ahlers BA, et al. Impaired L-arginine transport and endothelial function in hypertensive and genetically predisposed normotensive subjects[J]. *Circulation*, 2004, 110 (24): 3 680-686.
- [19] Yang Z, Kaye DM. Mechanistic insights into the link between a polymorphism of the 3'UTR of the SLC7A1 gene and hypertension[J]. *Hum Mutat*, 2009, 30 (3): 328-333.

(此文编辑 文玉珊)