

浅谈分子生物基因在原发性高血压中的作用

王静¹, 匡时权^{2*}

¹大理大学临床医学院, 云南 大理

²大理大学第一附属医院心血管内科, 云南 大理

收稿日期: 2023年6月11日; 录用日期: 2023年7月5日; 发布日期: 2023年7月12日

摘要

原发性高血压是由遗传和环境等多方面影响的遗传相关的慢性非传染性疾病, 随着它的高发病率被全世界高度关注。流行病学调查显示, 原发性高血压患病人群已趋年轻化。高血压作为心血管疾病的首要危险因素及病因, 具有较高发病率、致残率、致死率。因此, 原发性高血压发病机制的研究就显得尤为重要, 本文通过对原发性高血压分子生物基因方面的研究进展进行相关阐述, 了解其在高血压疾病中的运用, 更好进行早期发现、干预、诊疗, 对降低原发性高血压发病率, 减少心血管疾病发生有着重要意义。

关键词

原发性高血压, 分子生物标志物, 基因多态性, 循环微核糖核酸

The Role of Molecular Biogenes in Essential Hypertension

Jing Wang¹, Shiquan Kuang^{2*}

¹Clinical Medicine School of Dali University, Dali Yunnan

²Department of Cardiovascular Medicine, The First Affiliated Hospital of Dali University, Dali Yunnan

Received: Jun. 11th, 2023; accepted: Jul. 5th, 2023; published: Jul. 12th, 2023

Abstract

Essential hypertension is a chronic non-infectious disease related to heredity, which is affected by heredity, environment and other aspects. With its high incidence rate, it has been highly concerned all over the world. Epidemiological surveys show that the population with primary hypertension is becoming younger. Hypertension, as the primary risk factor and cause of cardiovascular disease,

*通讯作者。

has a high incidence rate, disability rate and mortality rate. Therefore, the research on the pathogenesis of essential hypertension is particularly important. This article describes the research progress in molecular biological genes of essential hypertension, understands its application in hypertension, and better carries out early detection, intervention, diagnosis and treatment, which is of great significance to reduce the incidence rate of essential hypertension and reduce the incidence of cardiovascular diseases.

Keywords

Essential Hypertension, Molecular Biomarkers, Genetic Polymorphism, Circulating Microribonucleic Acid

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

原发性高血压是指以体循环动脉血压升高[舒张压 ≥ 90 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)和/或收缩压 ≥ 140 mmHg]为主要临床特征的遗传相关的慢性非传染性疾病[1]。随着高血压发病率的不断攀升,其中青年高血压发病上升比率比老年人更为显著[2]。尤其高血压前期,在年轻人群中体现的更为明显,若患者在疾病早期未得到及时有效的诊治,长期的高血压状态将诱发心脑血管事件的发生,很大程度上提高了患者的死亡风险[3]。在2017年美国心脏协会提出高血压前期(即收缩压 ≥ 130 mmHg 和/或舒张压 ≥ 80 mmHg)诊断的重要性,并且强调了高血压早期发现、诊疗、干预的关键意义[4]。因此,掌握原发性高血压发病机制并进行早期有效干预对降低原发性高血压发病率,减少心血管疾病发生占有重要地位。因此,本文将从原发性高血压相关分子生物基因进行阐述,期望在临床诊疗中对原发性高血压的预防、发病、诊断、治疗有所帮助。

2. 原发性高血压相关分子生物标志物

2.1. 微小核糖核酸(microRNA, miRNA)

miRNA 是一种小的内源性非编码 RNA 分子,大约由 21~45 个核苷酸组成,参与多种细胞过程,包括细胞增殖,细胞凋亡,分化和疾病的发展[5]。人们一直致力于发现 miRNA 相关疾病生物标志物。特别是,全血或特定血液成分中的 miRNA 是改善疾病诊断的候选指标。miRNA 是近年来研究最深入的 miRNA 之一,也被鉴定为高血压的重要分子生物标志物[6]。

2.2. 在原发性高血压中相关 miRNA 基因表达类型

microRNA-21 (miR-21)在心血管系统中广泛表达,在心血管疾病的发生和发展中起着重要作用。它是一种保守的单链非编码 RNA,由 17~25 个核苷酸组成,可以在转录后水平调节基因表达。研究发现,miR-21 的表达参与高血压患者动脉粥样硬化过程的早期阶段[7]。miR-21 与高血压密切相关,参与高血压及相关靶器官疾病的发生发展,包括肾素血管紧张素系统、炎症细胞因子、内皮功能障碍等,有望成为预测和治疗高血压的新靶点[8]。Ken Watanabe 等人[9]研究发现, MiR-21 与高血压引起的心脏重塑相关,通过抑制 miR-21 表达可以调节程序化细胞死亡 4 (PDCD4, miR-21 的主要靶点)和转录激活蛋白 1

(TGF- β 1)、转化生长因子- β 1 (TGF- β 1)信号通路来预防心脏重塑。在最新的研究中发现, miR-21、脂质代谢和右心重塑对原发性高血压存在潜在的相互作用[10], 其中 HDLC ($r = -0.209, P = 0.037$)和 apoA1 ($r = -0.269, P = 0.007$)的水平与 miR-21 表达显著相关, 众所周知, 血脂异常是高血压的危险因素, 尤其在中青年高血压患者中常常合并血脂异常, 那么在中青年人血脂异常的患者中检测 miR-21 的表达水平, 可在高血压发生之前进行靶向治疗, 有望阻断高血压的发生。

microRNA-483 (miR-483)的表达与内皮功能相关, 有望成为高血压治疗的潜在靶点。研究证明, 内皮功能障碍可能导致一氧化氮(NO)和内皮素-1 (ET-1)之间的平衡打破, 从而导致收缩压和舒张压升高[11]。而平滑肌细胞(SMC)可以调节血管稳态, 并维持血管收缩和血管舒张之间的平衡[12]。Fenqing Shang 等人[13]在培养的内皮细胞(EC)中发现 miR-483 靶向许多内皮功能障碍的相关基因, 例如转化生长因子 β (TGF- β), 结缔组织生长因子(CTGF), 血管紧张素转换酶 1 (ACE1)和内皮素-1 (ET-1), 其中 EC 中 miR-483-3p 的过表达抑制 Ang II 诱导的内皮功能障碍, 使 TGF- β , CTGF, ACE1 和 ET-1 的表达降低。此外, 相邻的 SMC 可以通过外泌体途径将 EC 分泌的 miR-483-3p 吸收, 从而降低 SMC 中的内皮功能障碍的相关基因。

microRNA-136 (miRNA-136)的表达与 RASS 生化标志物相关, 如血管紧张素转换酶(ACE)活性、肾素(RA)和血管紧张素 II (Ang II)和醛固酮(ALD)的表达水平相关。H-T Chu 等人[14]在外周血血清中, 发现 miRNA-136 表达与 RASS 的生化标志物呈显著负相关, 高水平的 miRNA-136 可预测 EH 患者在服药后预后良好情况。因此, miRNA-136 可作为 EH 诊断的潜在生物标志物。

随着对 miRNA 进一步深入研究, 也发现越来越多与 EH 相关的生物基因, 如血浆 miR-30a、miR-29、miR-133、MiR-296 和 miR-155 的表达均与白大衣高血压相关[15] [16], 与收缩压和舒张压呈正相关。MiR-296 具有区分白大衣高血压与高血压患者的能力, Mahir Cengiz 等人[17]的研究中, 与正常血压组相比, 高血压患者 MiR-296-5p 表达水平显著下调, 白大衣高血压患者表达水平上调(分别为 $P = 0.049$ 和 $P = 0.039$), 这一发现为白大衣高血压的预防提供了新的可行性。另外, 在难治性高血压中, Matshazi 等人[18]发现, miR-3135b 和 miR-107 的表达与难治性高血压相关。

2.3. miRNA 基因表达的干扰因素

早在其他学者专注于单核苷酸多态性和 miRNA 结合位点之间的相互作用之时, Marques 等人[19]通过动物研究表明, 血管紧张素 II, 高盐饮食和运动会改变高血压中的 miRNA 水平。相关学者提出, 常量营养素和微量营养素都会中断调节性 miRNA 表达, 从而改变导致原发性高血压及其合并症的多个细胞过程。Golanka 等人[20]通过分析碳水化合物、脂质、蛋白质、盐和钾如何在原发性高血压期间改变 miRNA 的特征, 其中, miRNA 表达的破坏会对通讯系统产生负面影响, 例如过度激活 RAAS, 调节血管平滑肌细胞表型, 以及促进血管生成以支持原发性高血压, 最后提出 miRNA 谱的饮食依赖性扰动是肠肝轴内决定原发性高血压发展的一种机制。这也表明, 运动、血脂、饮食结构在高血压预防中的重要性。

3. 原发性高血压相关基因多态性

3.1. E-选择素(E-sectin)基因多态性

大家熟知, 高血压与内皮细胞功能障碍有关。而 E-选择素是一种内皮细胞粘附分子, 对内皮细胞活化具有特异性。大量研究报道显示, E-选择素基因多态性(A561C)和原发性高血压相关。一项中国人群的荟萃分析[21]显示, E-选择素基因多态性(A561C)的 C 等位基因携带者可能在中国人群中易患原发性高血压。国外一项研究[22]通过分析 250 例原发性高血压患者和 250 例正常对照者的 Leu554Phe 多态性和 E-选择素基因的表达。作者观察到, 与对照组相比, 患者的 E-选择素蛋白表达水平升高(高达 1.9 倍)。因此

得出 E-选择素(Leu554Phe)基因与患者 E-选择素基因在 mRNA 和蛋白水平的表达增加显著相关, 可能与原发性高血压的遗传易感性有关。

3.2. 利钠肽受体 3 (Natriuretic Peptide Receptor 3, NPR3)基因多态性

NPR3 是表达最广泛和最丰富的利钠肽受体, 缺乏鸟苷酸环化酶活性。通过结合和内化利钠肽最终降解, 它被称为清除受体。主要参与调节血容量、血压、心室肥大、肺动脉高压、脂肪代谢和长骨生长 [23] [24]。

匡德宝等人[25]的一项单中心病例对照实验中表明, NPR3 rs2270915 多态性与中国汉族原发性高血压患者收缩压水平的降低有关, 并且多态性可通过降低 NPR3 mRNA 表达和心房钠尿肽水平起作用。随后刘晓等人[26]进一步研究了中国东北汉族人群中 C4BPA 基因 5'上游区域单核苷酸多态性与原发性高血压的关联, 他们在 C4BPA 的 5'上游区域共确定了四个 SNP, rs73079108, rs74148971, rs77660718 和 rs11120211。关联分析表明, rs73079108 的基因型频率在原发性高血压和对照组间差异显著, 原发性高血压中 A 等位基因频率较低。并通过 Logistic 回归分析表明, rs73079108 多态性与原发性高血压密切相关, A 等位基因可能是保护因子。进一步分析表明, rs73079108 与收缩压($P < 0.001$)、舒张压($P = 0.001$)和快血糖(FBG) ($P = 0.021$)相关。此外, rs73079108 GA 和 GG 载体报告 C4BPA 编码的蛋白质水平显著高于 AA 载体。C4BPA 上游 5'区域的 rs73079108 多态性与原发性高血压相关, rs73079108-A 可能是一个独立的预测因子。

3.3. 乙醛脱氢酶-2 (Aldehyde Dehydrogenase 2, ALDH2)基因多态性

ALDH2 主要存在于线粒体内, 是一种在酒精代谢过程中将乙醛氧化成乙酸的酶。研究表明, ALDH2 可将环境及机体中有害的醛类物质清除, 在抗氧化应激相关疾病中发挥着出色的作用[27] [28]。

ALDH2 rs671 多态性与原发性高血压之间的关系至今仍存在一定争议。在早年 Zhan-Ming Li 等人[29]在 1923 名原发性高血压患者和 1115 名对照受试者中分析了 ALDH2 rs671 的基因型, 他们发现 ALDH2 rs671 与原发性高血压风险或原发性高血压相关的定量血液化学值之间没有关联。而近几年, 研究发现 ALDH2 在心血管疾病中也发挥着重要作用[30]。Danchen Wang 等人[31]研究显示 ALDH2 rs671 的多态性与中国人群中心血管危险因素聚集有关, 尤其是男性的高血压和糖尿病, 但与女性无关。这一结论可能与男性酒精摄入相关, 酒精摄入也与该基因有关。我们都知道 ALDH2 是一种在酒精代谢过程中将乙醛氧化成乙酸的酶。许多研究表明, ALDH2 基因中的 rs671 GG 基因型可能在增加与喝酒相关的高血压风险方面起关键作用。之前 Y Wang 等人[32]提出 ALDH2 基因中 rs671 与喝酒者对原发性高血压的易感性, 血压升高和血清脂质谱芜杂相关的证据, 但在非喝酒者中没有。ALDH2 rs671 G > A 多态性作为 ALDH2 的变体, Xiao-Fei Mei 等人[27]研究表明 ALDH2 rs671 G > A 多态性可以降低原发性高血压的风险, 可能是原发性高血压基因治疗的有吸引力的候选者。

另外, Ma Cong 等人[33]通过筛选出 4018 名接受健康检查的中国汉族成人作为受试者, 了解其生活方式, 研究发现 ALDH2 rs671 基因型的频率分别为 68.67% (GG)、28.67% (GL)、2.66% (LL), 携带 L 等位基因的人们不太可能患上高血压, L 基因型组的食物频率与高血压之间存在显著关联。油炸食品摄入量显著增加 L 基因型组高血压风险。他们研究表明, ALDH2 rs671 L 基因型是汉族高血压的保护因子, 食用油炸食品加速了乙醛代谢不良个体高血压的发展。近年, Yawei Zheng 等人[34]进行了一项针对 ALDH-2 rs671 与原发性高血压风险或血压水平之间的关系的系统评价和荟萃分析, 这项荟萃分析的集体结果表明, ALDH-2 rs671 多态性是高血压发展中的重要遗传标志物。但考虑到证据的整体质量和相对较小的汇总样本量, 仍需要更多进行良好的高质量研究来验证上述结论。

3.4. G 蛋白 $\beta 3$ 亚基基因多态性

G 蛋白是又称为三磷酸鸟苷酸结合蛋白, 一般含有 α 、 β 和 γ 三个亚基, 是肾素-血管紧张素系统、内皮系统及自主神经系统等血压调控系统特异受体的偶联蛋白。参与细胞外的信息向细胞内传递的过程[35]。GNB3 基因存在多个多态性位点, 其中广大学者研究最多的是 825T 等位基因。

G 蛋白 $\beta 3$ 亚基基因 C825T 多态性(GNB3-C825T)与原发性高血压相关。在早期 Winfried Siffert 等[36]提出, 在高血压中, C825T 等位基因与低肾素活性相关。经几十年的研究, 但结果仍存在争议。一项涉及 36802 名受试者的荟萃分析结果显示[37], GNB3-C825T 多态性与整个人群(高加索人和中国人)的原发性高血压风险有关。随后, SLKokoè Méline Gbadoe 等[38]进行了一项更大的荟萃分析表明: GNB3 C825T 多态性仅与高加索人的原发性高血压增加有关。一项包含了 34 项研究的荟萃分析发现 GNB3-C825T 基因多态性在白种人中与高血压之间存在显著相关性, 而在亚洲人群中这一相关性不显著[39]。此外, 在中国人群中根据地区不同也存在不同结论[40] [41] [42]。原发性高血压发病机制的复杂性可能也意味着同样是原发性高血压, 由于个体差异、生活环境及种族的不同, 从而造成不同的研究报道结果。尽管 GNB3-C825T 多态性与原发性高血压相关性仍有待商榷, 但给高血压的早期防治提供了一个新的方向。

4. 检测方法

高通量测序又称为二代测序, 是目前广泛应用于基因组 DNA 序列测定和 DNA 扩增子测序等, 得到的基因组信息丰富, 并可进行变异分型和未知变异分析。在高通量测序技术成功的推动下, 这使得生物标志物谱从试验台开始向临床中转化。

目前 miRNAs 检测通常通过高通量测序方法生成, 如微阵列或并行测序, 然后使用 RT-qPCR 等低至中等吞吐量验证。但高通量测序技术往往也存在偏差[43], 再加上复杂的实验工作流程和较长的周转时间, 限制了微阵列和高通量测序在临床常规诊断中的应用。近几年, 有学者提出了其他快速、可靠的 miRNAs 分析检测方式。Hofmann 等人[44]提出了一种双链连接分析, 可在 30 分钟内产生结果。Liu 等人[45]提出了一种基于马赫-森德干涉仪的方法, 其周期更短, 为 15 分钟。尽管这些分析 miRNAs 的技术创新大多处于概念验证阶段, 但是相信在不久的将来会普及到临床检测中, 以更高效、更精准的方式。

5. 小结

目前原发性高血压病因和发病机制仍未完全明确。国内外学者均认为原发性高血压是多因素性的, 生活环境、遗传等多个因素参与高血压的发生和发展过程。原发性高血压仍是我国乃至全球所面临的一道难关。目前尽管有大量相关机制及药物的研究, 但原发性高血压发病率仍呈逐年上升的趋势, 这其中很大的原因之一可能与遗传因素相关。对有原发性高血压潜在危险因素的人群进行高血压生物标志物筛查, 及早阻断疾病的进一步发展, 从而降低原发性高血压的发病率, 同时也降低心脑血管疾病的发病率。也对其治疗提供更多的可能性。

参考文献

- [1] 中国高血压防治指南 2018 年修订版[J]. 心脑血管病防治, 2019, 19(1): 1-44.
- [2] Wang, Z., Chen, Z., Zhang, L., et al. (2018) Status of Hypertension in China: Results from the China Hypertension Survey, 2012-2015. *Circulation*, **137**, 2344-2356. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032380>
- [3] 荣海艳, 胡红娟. 中青年体检人群高血压前期流行现状及高风险因素分析[J]. 中国社区医师, 2022, 38(7): 146-148.
- [4] Whelton, P.K., Carey, R.M., Aronow, W.S., et al. (2018) 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guide-

- lines. *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)*, **71**, e13-e115. <https://doi.org/10.1161/HYP.0000000000000076>
- [5] Henning, R.J. (2021) Cardiovascular Exosomes and MicroRNAs in Cardiovascular Physiology and Pathophysiology. *Journal of Cardiovascular Translational Research*, **14**, 195-212. <https://doi.org/10.1007/s12265-020-10040-5>
- [6] Çakmak, H.A. and Demir, M. (2020) MicroRNA and Cardiovascular Diseases. *Balkan Medical Journal*, **37**, 60-71. <https://doi.org/10.4274/balkanmedj.galenos.2020.2020.1.94>
- [7] Sekar, D., Shilpa, B.R. and Das, A.J. (2017) Relevance of microRNA 21 in Different Types of Hypertension. *Current Hypertension Reports*, **19**, Article No. 57. <https://doi.org/10.1007/s11906-017-0752-z>
- [8] Li, X., Wei, Y. and Wang, Z. (2018) microRNA-21 and Hypertension. *Hypertension Research: Official Journal of the Japanese Society of Hypertension*, **41**, 649-661. <https://doi.org/10.1038/s41440-018-0071-z>
- [9] Watanabe, K., Narumi, T., Watanabe, T., *et al.* (2020) The Association between microRNA-21 and Hypertension-Induced Cardiac Remodeling. *PLOS ONE*, **15**, e0226053. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226053>
- [10] Wang, Y., *et al.* (2022) The Relationship between Serum miR-21 Levels and Left Atrium Dilation in Elderly Patients with Essential Hypertension. *Journal of Geriatric Cardiology: JGC*, **19**, 833-842.
- [11] Konukoglu, D. and Uzun, H. (2017) Endothelial Dysfunction and Hypertension. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, **956**, 511-540. https://doi.org/10.1007/5584_2016_90
- [12] Shi, N., Mei, X. and Chen, S.Y. (2019) Smooth Muscle Cells in Vascular Remodeling. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **39**, e247-e252. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.312581>
- [13] Shang, F., Guo, X., Chen, Y., *et al.* (2022) Endothelial MicroRNA-483-3p Is Hypertension-Protective. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2022**, Article ID: 3698219. <https://doi.org/10.1155/2022/3698219>
- [14] Chu, H.T., Li, L., Jia, M., *et al.* (2020) Correlation between Serum microRNA-136 Levels and RAAS Biochemical Markers in Patients with Essential Hypertension. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **24**, 11761-11767.
- [15] Huang, Y.Q., Huang, C., Zhang, B., *et al.* (2020) Association of Circulating miR-155 Expression Level and Inflammatory Markers with White Coat Hypertension. *Journal of Human Hypertension*, **34**, 397-403. <https://doi.org/10.1038/s41371-019-0250-7>
- [16] Huang, Y.Q., Huang, C., Chen, J.Y., *et al.* (2016) The Association of Circulating miR-30a, miR-29 and miR-133 with White-Coat Hypertension. *Biomarkers in Medicine*, **10**, 1231-1239. <https://doi.org/10.2217/bmm-2016-0215>
- [17] Cengiz, M., Karatas, O.F., Koparir, E., *et al.* (2015) Differential Expression of Hypertension-Associated microRNAs in the Plasma of Patients with White Coat Hypertension. *Medicine*, **94**, e693. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000693>
- [18] Matshazi, D.M., Weale, C.J., Erasmus, R.T., *et al.* (2021) Circulating Levels of MicroRNAs Associated with Hypertension: A Cross-Sectional Study in Male and Female South African Participants. *Frontiers in Genetics*, **12**, Article ID: 710438. <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.710438>
- [19] Marques, F.Z. and Charchar, F.J. (2015) microRNAs in Essential Hypertension and Blood Pressure Regulation. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, **888**, 215-235. https://doi.org/10.1007/978-3-319-22671-2_11
- [20] Golonka, R.M., Cooper, J.K., Issa, R., *et al.* (2021) Impact of Nutritional Epigenetics in Essential Hypertension: Targeting microRNAs in the Gut-Liver Axis. *Current Hypertension Reports*, **23**, Article No. 28. <https://doi.org/10.1007/s11906-021-01142-9>
- [21] Ouyang, Y., Wu, H., Tan, A., *et al.* (2015) E-selectin Gene Polymorphism (A561C) and Essential Hypertension. Meta-Analysis in the Chinese Population. *Herz*, **40**, 197-202. <https://doi.org/10.1007/s00059-014-4122-1>
- [22] Srivastava, K., Chandra, S., Narang, R., *et al.* (2018) E-selectin Gene in Essential Hypertension: A Case-Control Study. *European Journal of Clinical Investigation*, **48**, e12868. <https://doi.org/10.1111/eci.12868>
- [23] Burnett, J.C. (2006) Novel Therapeutic Directions for the Natriuretic Peptides in Cardiovascular Diseases: What's on the Horizon. *Journal of Cardiology*, **48**, 235-241.
- [24] Chen, Y.L., Daneva, Z., Kuppusamy, M., *et al.* (2022) Novel Smooth Muscle Ca²⁺-Signaling Nanodomains in Blood Pressure Regulation. *Circulation*, **146**, 548-564. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.058607>
- [25] Kuang, D.B., Zhou, J.P., Li, M.P., *et al.* (2017) Association of NPR3 Polymorphism with Risk of Essential Hypertension in a Chinese Population. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, **42**, 554-560. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12549>
- [26] Liu, X., Jiang, C. and Yang, P. (2017) Association of Single Nucleotide Polymorphisms in the 5' Upstream Region of the C4BPA Gene with Essential Hypertension in a Northeastern Han Chinese Population. *Molecular Medicine Reports*, **16**, 1289-1297. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.6736>
- [27] Mei, X.F., Hu, S.D., Liu, P.F., *et al.* (2020) ALDH2 Gene rs671 Polymorphism May Decrease the Risk of Essential

- Hypertension. *International Heart Journal*, **61**, 562-570. <https://doi.org/10.1536/ihj.19-259>
- [28] Sharma, S., Ruffenach, G., Umar, S., *et al.* (2016) Role of Oxidized Lipids in Pulmonary Arterial Hypertension. *Pulmonary Circulation*, **6**, 261-273. <https://doi.org/10.1086/687293>
- [29] O'Brien, P.J., Siraki, A.G. and Shangari, N. (2005) Aldehyde Sources, Metabolism, Molecular Toxicity Mechanisms, and Possible Effects on Human Health. *Critical Reviews in Toxicology*, **35**, 609-662. <https://doi.org/10.1080/10408440591002183>
- [30] Zhang, J., Guo, Y., Zhao, X., *et al.* (2023) The Role of Aldehyde Dehydrogenase 2 in Cardiovascular Disease. *Nature Reviews Cardiology*, **20**, 495-509. <https://doi.org/10.1038/s41569-023-00839-5>
- [31] Wang, D., Zou, Y., Yu, S., *et al.* (2020) The Effect of ALDH2 rs671 Gene Mutation on Clustering of Cardiovascular Risk Factors in a Big Data Study of Chinese Population: Associations Differ between the Sexes. *BMC Cardiovascular Disorders*, **20**, Article No. 509. <https://doi.org/10.1186/s12872-020-01787-5>
- [32] Wang, Y., Zhang, Y., Zhang, J., *et al.* (2013) Association of a Functional Single-Nucleotide Polymorphism in the ALDH2 Gene with Essential Hypertension Depends on Drinking Behavior in a Chinese Han Population. *Journal of Human Hypertension*, **27**, 181-186. <https://doi.org/10.1038/jhh.2012.15>
- [33] Ma, C., Yu, B., Zhang, W., *et al.* (2017) Associations between Aldehyde Dehydrogenase 2 (ALDH2) rs671 Genetic Polymorphisms, Lifestyles and Hypertension Risk in Chinese Han People. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 11136. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-11071-w>
- [34] Zheng, Y., Ning, C., Zhang, X., *et al.* (2020) Association between ALDH-2 rs671 and Essential Hypertension Risk or Blood Pressure Levels: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Genetics*, **11**, Article No. 685. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.00685>
- [35] Benjafeld, A.V., Jeyasingam, C.L., Nyholt, D.R., *et al.* (1998) G-Protein beta3 Subunit Gene (GNB3) Variant in Causation of Essential Hypertension. *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)*, **32**, 1094-1097. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.32.6.1094>
- [36] Siffert, W. (2003) G-Protein beta3 Subunit 825T Allele and Hypertension. *Current Hypertension Reports*, **5**, 47-53. <https://doi.org/10.1007/s11906-003-0010-4>
- [37] Zheng, H., Xu, H., Cui, B., *et al.* (2013) Association between Polymorphism of the G-Protein $\beta 3$ Subunit C825T and Essential Hypertension: An Updated Meta-Analysis Involving 36,802 Subjects. *Biological Research*, **46**, 265-273. <https://doi.org/10.4067/S0716-97602013000300007>
- [38] Gbadoe, K.M., Berdouzi, N., Aguiñano, A.A.A., *et al.* (2016) Cardiovascular Diseases-Related GNB3 C825T Polymorphism Has a Significant Sex-Specific Effect on Serum Soluble E-selectin Levels. *Journal of Inflammation (London, England)*, **13**, Article No. 39. <https://doi.org/10.1186/s12950-016-0146-z>
- [39] Bagos, P.G., Elefsinioti, A.L., Nikolopoulos, G.K., *et al.* (2007) The GNB3 C825T Polymorphism and Essential Hypertension: A Meta-Analysis of 34 Studies Including 14,094 Cases and 17,760 Controls. *Journal of Hypertension*, **25**, 487-500. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e328011db24>
- [40] 付凌雨, 金辉, 时玥, 等. 中国汉族原发性高血压患者 G 蛋白 $\beta 3$ 亚单位 825C/T 多态性 Meta 分析[J]. 中国全科医学, 2008(16): 1439-1441.
- [41] 宋洁, 鲁双, 高晓红, 等. 牡丹江地区汉族及朝鲜族高血压人群中 G 蛋白 $\beta 3$ 亚单位 825C/T 的多态性[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(50): 9491-9495.
- [42] 李小溪, 阿衣古丽·玉努斯, 黄静静, 等. G 蛋白 $\beta 3$ 亚单位基因 C825T 多态性与高血压维医分型的关系[J]. 中国中西医结合杂志, 2014, 34(3): 297-302.
- [43] Backes, C., Sedaghat-Hamedani, F., Frese, K., *et al.* (2016) Bias in High-Throughput Analysis of miRNAs and Implications for Biomarker Studies. *Analytical Chemistry*, **88**, 2088-2095. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.5b03376>
- [44] Hofmann, S., Huang, Y., Paulicka, P., *et al.* (2015) Double-Stranded Ligation Assay for the Rapid Multiplex Quantification of MicroRNAs. *Analytical Chemistry*, **87**, 12104-12111. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.5b02850>
- [45] Liu, Q., Shin, Y., Kee, J.S., *et al.* (2016) Corrigendum to "Mach-Zehnder Interferometer (MZI) Point-of-Care System for Rapid Multiplexed Detection of microRNAs in Human Urine Specimens" [Biosens. Bioelectron. 71 (2015) 365-372]. *Biosensors & Bioelectronics*, **85**, 996. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2016.05.011>