

低氧诱导因子 1 α 在急性 ST 段抬高型心肌梗死患者左心室重构及预后中的作用^{*}

万俊¹ 徐凤¹ 程景林¹ 刘泽岩¹

[摘要] 目的:分析急性 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)患者体内低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)表达水平对左心室重构(VR)及远期预后的影响,以及两者间的相关性。方法:选取我院就诊的 STEMI 患者 100 例,其中男 76 例,女 24 例;检测入院时 HIF-1 α 、CK-MB、Myo、cTNI 及 NT-proBNP 水平。所有患者均行急诊血管再通治疗。根据术后 3 d、3 个月、6 个月及 12 个月的心脏彩超的水平判断心梗后 VR 的发生率。以 HIF-1 α 的中位数值(59.23 pg/mL)为界,将 100 例患者分为 HIF-1 α 高表达组(50 例)和低表达组(50 例),分析患者不同 HIF-1 α 表达水平与 VR 的关系。对不同表达组患者进行出院后随访,并用 Kaplan-Meier 生存曲线分析不同表达组的 3 个月、6 个月及 12 个月主要心血管不良事件(MACE)的发生情况。结果:HIF-1 α 高表达组入院时 CK-MB、Myo、cTNI 水平较低表达组明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组患者入院时 NT-proBNP 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者术后 3 d 左心室舒张末期内径(LVEDd)比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);但高表达组术后 3 d 左心室射血分数(LVEF)较低表达组明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。与低表达组相比,高表达组术后 3 个月、6 个月及 12 个月 LVEDd 明显增大,伴随 LVEF 明显降低($P < 0.05$)。高表达组术后 3 个月累计发生 VR 患者 3 例(6%),显著高于低表达组(1 例,2%);术后 6 个月累计发生 VR 6 例(12%),显著高于低表达组(3 例,6%);随访至术后 12 个月,高表达组累计发生 VR 10 例(20%),显著高于低表达组(5 例,10%),两组比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。外周血 HIF-1 α 水平与术后 12 个月 LVEDd 呈正相关($r = 0.75$, $P < 0.001$),与 LVEF 呈负相关($r = -0.621$, $P < 0.001$)。高表达组随访 12 个月累计发生 MACE 7 例,显著高于低表达组(3 例),差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:HIF-1 α 表达水平与心肌损伤程度、VR 及 MACE 存在一定相关性。

[关键词] 心肌梗死;低氧诱导因子-1 α ;心室重构

DOI: 10.13201/j.issn.1009-5918.2022.04.004

[中图分类号] R542.22 **[文献标志码]** A

Diagnostic value of HIF-1 α in acute ST segment elevation myocardial infarction and its relationship with ventricular remodeling

WAN Jun XU Feng CHENG Jinglin LIU Zeyan

(Department of Emergency Internal Medicine, the Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, 230601, China)

Corresponding author: XU Feng, E-mail: ayd2fyemergency@163.com

Abstract Objective: To analyze the correlation of peripheral blood hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α) level in patients with acute ST segment elevation myocardial infarction(STEMI) with ventricular remodeling(VR) and major adverse cardiovascular effects(MACE). **Methods:** A total of 100 STEMI patients(76 males and 24 females) admitted to our hospital were selected to detect the levels of HIF-1 α , CK-MB, Myo, cTNI and NT-proBNP on admission. All patients were treated with emergency recanalization. The incidence of VR after acute myocardial infarction was evaluated according to the level of color doppler echocardiography at 3, 6 and 12 months after discharge. Based on the median value of HIF-1 α (59.23 pg/mL), 100 patients were divided into HIF-1 α high expression group and HIF-1 α low expression group, and the relationship between different HIF-1 α expression levels and VR was analyzed. Patients in different expression groups were followed up after discharge, and Kaplan-Meier survival curve was used to analyze the occurrence of MACE at 3, 6 and 12 months in different expression groups. **Results:** The levels of CK-MB, Myo and cTNI in the high expression group were significantly higher than those in the low expression group at admission, and the difference was statistically significant($P < 0.05$). There was no significant difference in NT-proBNP between the two groups at admission. There was no significant difference in 3 d left ventricular end-diastolic diameter(LVEDd) between 2 groups after surgery, but 3 d left ventricular ejection fraction(LVEF) in the high expression group was significantly lower than that in the low expression group, the difference was statistically significant($P < 0.05$). Compared with the low expression group, the LVEDd in the

*基金项目:安徽医科大学青年科学基金项目(No:2021xkj286)

¹安徽医科大学第二附属医院急诊内科(合肥,230601)

通信作者:徐凤,E-mail:ayd2fyemergency@163.com

high expression group was significantly increased at 3 months, 6 months and 12 months after surgery, accompanied by a significant decrease in LVEF($P<0.05$). In the high expression group, 3 patients had accumulated VR 3 months after surgery, which was significantly higher than that in the low expression group(1 case). 6 months after operation, 6 cases had VR, which was significantly higher than 3 cases in the low expression group. Up to 12 months after operation, 10 cases of high expression group developed VR, which was significantly higher than 5 cases of low expression group($P<0.01$). Peripheral blood HIF-1 α level was positively correlated with LVEDd 12 months after discharge($r=0.75$, $P<0.001$) and negatively correlated with LVEF($r=-0.621$, $P<0.001$). During 12 months of follow-up, 7 cases of MACE occurred in the high expression group, which was significantly higher than 3 cases in the low expression group($P<0.05$). **Conclusion:** The expression level of HIF-1 α was correlated with the degree of myocardial injury, VR and MACE.

Key words myocardial infarction; hypoxia-inducible factor-1 α ; ventricular remodeling

近年来,急性心肌梗死的发病率逐年递增,越来越呈现出发病年轻化的趋势,发病率和病死率总体呈上升趋势^[1]。虽然随着规范化胸痛中心的广泛建设,急诊PCI的快速发展,极大地缩短了D-to-B时间(门球时间),最大程度挽救濒死心肌,一定程度上减少了急性心肌梗死患者短期病死率和住院时间^[2],但部分患者术后仍不可避免地发生心室重构(ventricular remodeling, VR),即梗死区心肌变薄、拉长和非梗死区域心肌细胞的代偿性肥厚,进而导致左心室进行性扩张变形,伴随心功能持续性降低,极大地影响了患者生存率及生活质量。临床发现时心脏结构往往已发生不可逆的重塑,如何早期发现和诊治心梗后心室重构也成为了当今研究的难点和热点。

低氧诱导因子(hypoxia-inducible factor, HIF-1)是一种异源二聚体转录因子,HIF-1由组成表达的 β 亚基(HIF-1 β)和氧依赖的 α 亚基(HIF-1 α)组成。其中HIF-1 α 是缺氧信号通路的主要调节因子,在常氧条件下,HIF-1 α 被蛋白酶体快速降解,然而,在缺氧条件下,HIF-1 α 的降解被停止,亚基迅速积累^[3]。HIF-1 α 调控了多种涉及葡萄糖代谢、血管生成、血管张力和细胞存活的下游基因^[4-5]。多项研究证实其在心血管疾病中广泛表达,如急性心肌梗死、心衰以及心肌病等,在调节细胞供氧和能量代谢、细胞增殖和凋亡及新生血管等方面均具有重要的作用^[6-7],且HIF-1 α 已在多项研究中被证实参与心肌纤维化、心肌肥厚等VR过程^[8-9]。但HIF-1 α 与急性心梗后左心室VR的关系研究较少。本研究通过检测急性ST段抬高型心肌梗死(STEMI)患者HIF-1 α 的表达水平,探讨HIF-1 α 与患者VR及主要心血管不良事件(major adverse cardiovascular effects, MACE)的相关性。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取2018年5月—2020年10月期间我院胸痛中心就诊的STEMI患者114例,其中5例第1个月内死亡,9例因无法配合完成后期随访而排

除,最终入选患者100例。其中男76例,女24例;年龄23~89岁,平均(62±15)岁;所有患者符合STEMI诊断和治疗指南。以患者HIF-1 α 的中位数值(59.23 pg/mL)为界,将100例患者分为HIF-1 α 高表达组和低表达组,各50例。

纳入标准:12 h时间窗内行PCI治疗,冠脉造影证实均为急性前降支闭塞型病变的急性前壁心肌梗死,D-to-B时间均≤90 min。排除标准:既往明确诊断的心肌炎、心肌病、心衰、心脏瓣膜病等基础心脏疾病患者;严重的肝肾功能不全、严重感染、近期卒中、肿瘤、慢性阻塞性肺疾病及呼吸衰竭患者;近期使用激素;活动期的风湿免疫疾病;病情严重需左心室辅助装置的患者。本研究经我院医学伦理委员会审核并批准[No: PJ-YX2018-015(F1)],患者及家属均签署知情同意书。

1.2 治疗方法

所有STEMI患者均术前负荷剂量阿司匹林肠溶片300 mg、替格瑞洛180 mg嚼服强化抗血小板治疗,术中抗凝治疗,术后继续阿司匹林、替格瑞洛、他汀、ACEI类等常规冠心病二级预防治疗。

1.3 标本采集与检测

所有患者入院即刻采集静脉血2 mL,EDTA抗凝,5 min内分离血清,放置-30℃冰箱保存备用。ELISA法检测血清各组HIF-1 α 水平,各项操作均严格按照说明说进行。所有患者均入院时检测CK-MB、Myo、cTNI及NT-proBNP水平。

1.4 心脏彩超

检测STEMI患者术后3 d、3个月、6个月及12个月的心脏彩超的水平判断心梗后VR的情况。记录左心室舒张末期内径(LVEDd)、左心室射血分数(LVEF),以2次记录之间LVEDd增加20%以上判定有VR发生^[10]。

1.5 MACE统计

随访患者1年时间,通过门诊复查、电话等方式随访左心室重构及MACE事件发生情况。

1.6 统计学方法

采用SPASS 22.0统计学软件进行统计学分析,计量资料用 $\bar{X}\pm S$ 表示,组内比较采用t检验,

计数资料选择 χ^2 检验。相关性分析采用 Spearman 相关性分析。采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析不同 HIF-1 α 水平患者 MACE 发生情况,组间生存比较采用 log-rank 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者 CK-MB、Myo、cTNI 及 NT-proBNP 水平比较

HIF-1 α 高表达组患者入院时 CK-MB、Myo、cTNI 水平均较低表达组明显升高,两组比较差异

有统计学意义($P < 0.01$)。两组患者入院时 NT-proBNP 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 两组患者 LVEDd、LVEF 的比较

术后 3 d 两组间 LVEDd 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);但高表达组 LVEF 较低表达组明显减低,差异有统计学意义($P < 0.01$)。高表达组术后 3 个月、术后 6 个月及术后 12 个月 LVEDd 均较同期低表达组明显升高,同时伴随着 LVEF 的显著降低,差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 2。

表 1 两组患者入院时 CK-MB、Myo、cTNI 及 NT-proBNP 水平比较

组别	例数	CK-MB/(ng·mL ⁻¹)	Myo/(ng·mL ⁻¹)	cTNI/(ng·mL ⁻¹)	NT-proBNP/(pg·mL ⁻¹)
高表达组	50	23.3±5.7 ¹⁾	137.1±38.2 ¹⁾	2.8±0.7 ¹⁾	287.0±103.2
低表达组	50	17.9±4.5	98.6±29.3	1.7±0.5	291.7±98.4

与低表达组相比,¹⁾ $P < 0.01$ 。

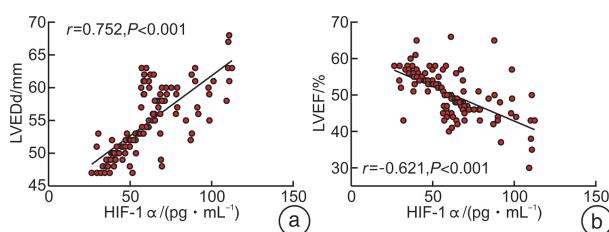
表 2 两组患者术后 3 d、3 个月、6 个月和 12 个月 LVEDd 及 LVEF 比较

组别	例数	术后 3 d		术后 3 个月		术后 6 个月		术后 12 个月	
		LVEDd/mm	LVEF/%	LVEDd/mm	LVEF/%	LVEDd/mm	LVEF/%	LVEDd/mm	LVEF/%
高表达组	50	49±4	53±5 ¹⁾	52±3 ¹⁾	52±3 ¹⁾	54±4 ¹⁾	50±4 ¹⁾	58±5 ¹⁾	47±4 ¹⁾
低表达组	50	48±5	56±4	49±4	56±3	49±5	57±5	50±3	55±3

与低表达组相比,¹⁾ $P < 0.01$ 。

2.3 HIF-1 α 水平与心脏彩超指标的相关性分析

随访至术后 12 个月,患者外周血 HIF-1 α 水平与 LVEDd 与呈正相关($r=0.752, P < 0.001$),与 LVEF 呈负相关($r=-0.621, P < 0.001$),见图 1。



a. HIF-1 α 与 LVEDd; b. HIF-1 α 与 LVEF。

图 1 HIF-1 α 水平与心脏彩超指标的相关性

2.4 两组患者 VR 发生情况比较

高表达组术后 3 个月累计发生 VR 患者 3 例(6%),显著高于低表达组 1 例(2%);术后 6 个月累计发生 VR 6 例(12%),显著高于低表达组 3 例(6%);随访至术后 12 个月高表达组累计发生 VR 10 例(20%),显著高于低表达组 5 例(10%),($P < 0.01$)。见表 3。

2.5 两组患者之间 MACE 发生率比较

累计随访 12 个月,高表达组患者再发心肌梗死 2 例、急性脑梗死 1 例、严重心衰 4 例,累计 7

例。低表达组严重心衰住院 2 例,急性脑梗死 1 例,累计 3 例。高表达组 MACE 发生率明显高于低表达组(log-rank $\chi^2=4.4, P < 0.05$)。见图 2。

表 3 两组患者术后 3 个月、6 个月、12 个月累计 VR 情况对比

组别	例数	术后 3 个月	术后 6 个月	术后 12 个月
高表达组	50	3 ¹⁾	6 ¹⁾	10 ¹⁾
低表达组	50	1	3	5

与低表达组比较,¹⁾ $P < 0.01$ 。

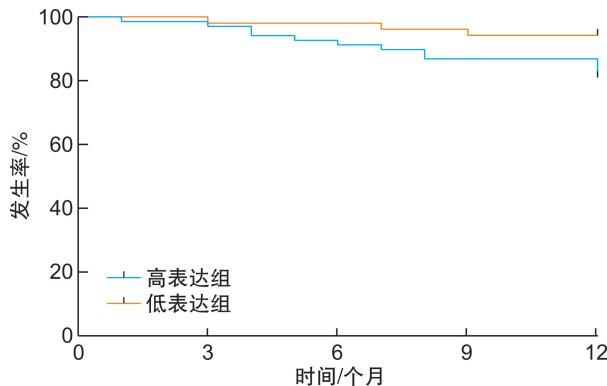


图 2 两组 MACE 事件发生率的比较

3 讨论

STEMI的发病机制为冠脉内粥样斑块破裂,继而血小板黏附、聚集,在此基础上引起血栓形成,导致血管急性闭塞而引起的急性心肌缺血和坏死。急诊PCI现已成为时间窗内STEMI的首选治疗方案。随着患者对于急性心肌梗死的普遍认知的提高,以及各级标准化胸痛中心的建设,STEMI患者在时间窗内接受溶栓和急诊介入治疗的病例明显提高^[2]。成功的血管再通治疗可有效开通罪犯血管,恢复濒死心肌血供,挽救缺血心肌,减少梗死范围。但部分STEMI患者术后仍发生VR,逐渐演化成缺血性心肌病、顽固性心力衰竭。目前通过临床诊断发现VR时,心脏的结构多已发生不可逆的改变,治疗棘手,因此,寻找一种有效的方法,在心梗后早期识别出VR风险较高的患者,从而进一步干预预防左室扩大是十分必要的。

STEMI患者VR的病理基础为靶血管支配区域心肌细胞缺血坏死后的心肌纤维化及疤痕修复。HIF-1 α 已被证实在多种疾病中参与了病理性纤维化的发生和血管重塑^[11-13]。研究发现HIF-1 α 的表达增加导致了一种有效的促纤维化转录程序的表达,净效应是胶原纤维的形成导致纤维化。HIF-1 α 还介导炎症相关的M1巨噬细胞,释放IL-6、MCP-1、TNF- α 和IL-1 β ,并增加血栓反应素、 α 2(I)胶原蛋白、转化生长因子 β 、NADPH氧化酶和结缔组织生长因子的表达。这些因素可加速心脏纤维化,损害心脏功能,导致心脏功能损害,致使VR^[6-7]。Shyu等^[14]在大鼠模型中发现HIF-1 α 的水平与大鼠VR有明显相关,心室肥厚的大鼠体内HIF-1 α 的表达水平明显升高。过表达诱导的新生大鼠心室肌细胞中HIF-1 α 表达上调,诱发了心肌细胞肥大和心肌纤维化;相反,敲基因敲除抑制了小鼠中HIF-1 α 的上调,则减轻了心肌重构的发生发展,并改善了心室肥厚。以上研究均证实HIF-1 α 与VR密切相关。

HIF-1 α 属于转录因子,在转录水平介导了大多数细胞对缺氧的反应^[15]。STEMI患者心肌细胞组织的急性缺血缺氧,导致HIF-1 α 的升高,而HIF-1 α 升高的程度恰有可能反映缺血缺氧及心肌坏死的严重程度,并调节组织重塑过程。临幊上涉及心肌损伤、VR的常规检查项目如CTnI、NT-proBNP,心脏彩超等,均滞后于心肌损伤及VR的发生。心肌损伤坏死后才有肌钙蛋白释放入血从而被检出。出现心衰时才能发现BNP异常。尤其是VR,临幊上通过心脏彩超或磁共振诊断VR时,心脏结构已经发生明显扩大及不可逆改变。而HIF-1 α 在缺氧条件下迅速累积,在心肌缺血缺氧开始时及重构早期即可检测到,且与缺血缺氧的程度正相关。临幊上可早期判断缺血缺氧的程度和

后期重构风险,可早期进行干预。

这也与我们的研究结果一致,我们的研究发现HIF-1 α 高表达组入院时CK-MB、Myo、cTNI水平较低表达组明显升高,HIF-1 α 表达水平与心肌损伤呈正相关。HIF-1 α 高表达组术后3个月、6个月及12个月的VR发生率及MACE发生率均明显高于低表达组。HIF- α 信号参与组织重塑过程,我们推测STEMI患者术后VR后的发生和发展与HIF-1 α 介导的信号通路密切相关。因此,它不仅可以作为评价STEMI严重程度的评估指标,更有可能成为STEMI患者术后早期发现左VR并进行干预的一种治疗靶点。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] 胡盛寿,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告2018》概要[J].中国循环杂志,2019,34(3):209-219.
- [2] 张芹,邹利群,张伟,等.胸痛中心成立对急性心肌梗死患者诊疗效率和效果的影响[J].中华危重病急救医学,2016,28(7):640-642.
- [3] Shukla SD, Walters EH, Simpson JL, et al. Hypoxia-inducible factor and bacterial infections in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Respirology, 2020, 25(1):53-63.
- [4] Fitzpatrick SF. Immunometabolism and sepsis: a role for HIF? [J]. Front Mol Biosci, 2019, 6:85.
- [5] Archid R, Solass W, Tempfer C, et al. Cachexia anorexia syndrome and associated metabolic dysfunction in peritoneal metastasis[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(21):5444.
- [6] 高敏雁,吴红艳,丁雪茹,等.血清缺氧诱导因子1 α 和心型脂肪酸结合蛋白水平与急性心肌梗死患者发生心力衰竭的相关性[J].中华实用诊断与治疗杂志,2021,35(2):147-150.
- [7] Luo Y, Teng X, Zhang L, et al. CD146-HIF-1 α hypoxic reprogramming drives vascular remodeling and pulmonary arterial hypertension[J]. Nat Commun, 2019, 10(1):3551.
- [8] Warbrick I, Rabkin SW. Hypoxia-inducible factor 1-alpha(HIF-1 α) as a factor mediating the relationship between obesity and heart failure with preserved ejection fraction[J]. Obes Rev, 2019, 20(5):701-712.
- [9] Morariu M, Hodas R, Benedek T, et al. Impact of inflammation-mediated response on pan-coronary plaque vulnerability, myocardial viability and ventricular remodeling in the postinfarction period-the VITALITY study: Protocol for a non-randomized prospective clinical study [J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(17):e15194.
- [10] Bolognese L, Neskovic AN, Parodi G, et al. Left ventricular remodeling after primary coronary angioplasty: patterns of left ventricular dilation and long-term prognostic implications [J]. Circulation, 2002, 106(18):2351-2357.

脓毒症患者血清 LGALS3BP、FGF-21 和 Trx-1 表达及其预后的关系*

任洁¹ 任敬¹ 潘云¹ 王丽娜¹ 郭皓¹

[摘要] 目的:探讨脓毒症患者血清半乳糖凝集素-3结合蛋白(LGALS3BP)、成纤维细胞生长因子-21(FGF-21)、硫氧还蛋白-1(Trx-1)表达及其预后的关系。方法:选取2019年1月—2021年5月期间在我院重症医学科接受治疗的脓毒症患者135例作为观察组。同期,另选取我院体检健康志愿者100例作为对照组。采用酶联免疫吸附法检测各组血清LGALS3BP、FGF-21、Trx-1表达水平。根据脓毒症患者28 d的预后情况,将其分为存活组(100例)和死亡组(35例)。采用多因素logistic回归分析影响脓毒症患者死亡的危险因素。应用ROC曲线,分析LGALS3BP、FGF-21、Trx-1对脓毒症患者死亡的预测价值。结果:与对照组相比,观察组血清LGALS3BP、FGF-21、Trx-1水平明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。死亡组APACHE II评分、SOFA评分、血清LGALS3BP、FGF-21、Trx-1水平分别与生存组相比,差异有统计学意义($P < 0.05$)。Pearson相关性分析示,血清LGALS3BP、FGF-21、Trx-1分别与APACHE II评分、SOFA评分呈正相关($P < 0.05$)。多因素logistic回归分析示,APACHE II评分、SOFA评分及血清LGALS3BP、FGF-21、Trx-1升高是脓毒症患者死亡的重要危险因素($P < 0.05$)。ROC曲线示:APACHE II评分、SOFA评分及血清LGALS3BP、FGF-21、Trx-1预测脓毒症患者死亡的曲线下面积分别为0.777、0.754、0.802、0.783、0.825。结论:脓毒症患者血清LGALS3BP、FGF-21、Trx-1表达升高,并与患者的不良预后有关,对预测脓毒症患者28 d死亡具有较高的临床价值。

[关键词] 脓毒症;半乳糖凝集素-3结合蛋白;成纤维细胞生长因子-21;硫氧还蛋白-1;预后

DOI: 10.13201/j.issn.1009-5918.2022.04.005

[中图分类号] R459.7 [文献标志码] A

The expression of serum LGALS3BP, FGF-21, Trx-1 and their relationship with prognosis in patients with sepsis

REN Jie REN Jing PAN Yun WANG Lina GUO Hao

(Department of Intensive Care Unit, Handan Central Hospital, Handan, Hebei, 056110, China)

Corresponding author: GUO Hao, E-mail: 13313301218guohao1974@163.com

Abstract Objective: To investigate the expression and prognosis of serum galectin-3 binding protein (LGALS3BP), fibroblast growth factor-21(FGF-21), and thioredoxin-1(Trx-1) in patients with sepsis relation. **Methods:** One hundred and thirty five sepsis patients(observation group) who were treated in our department from January 2019 to May 2021 were selected. During the same period, another 100 healthy volunteers(control group) were selected for physical examination in our hospital. Enzyme-linked immunosorbent assay was used to detect the expression levels of serum LGALS3BP, FGF-21 and Trx-1 in each group. According to the 28-day prognosis of patients with sepsis, they were divided into survival group($n=100$) and death group($n=35$). Multivariate logistic regression was used to analyze the risk factors that affect the death of patients with sepsis. The ROC curve was used to analyze the predictive value of LGALS3BP, FGF-21, Trx-1 on the death of patients with sepsis. **Results:**

*基金项目:河北省2018年度医学科学研究重点课题计划(No:20181705)

¹邯郸市中心医院重症医学科(河北邯郸,056001)

通信作者:郭皓,E-mail:13313301218guohao1974@163.com

- [11] Heger LA, Kerber M, Hortmann M, et al. Expression of the oxygen-sensitive transcription factor subunit HIF-1 α in patients suffering from secondary Raynaud syndrome[J]. Acta Pharmacol Sin, 2019, 40(4): 500-506.
- [12] Su F, Zhang W, Chen Y, et al. Significance of hypoxia-inducible factor-1 α expression with atrial fibrosis in rats induced with isoproterenol[J]. Exp Ther Med, 2014, 8(6): 1677-1682.
- [13] Shyu KG, Liou JY, Wang BW, et al. Carvedilol prevents cardiac hypertrophy and overexpression of hy-

poxia-inducible factor-1alpha and vascular endothelial growth factor in pressure-overloaded rat heart[J]. J Biomed Sci, 2005, 12(2): 409-420.

- [14] Kumar S, Wang G, Liu W, et al. Hypoxia-Induced Mitogenic Factor Promotes Cardiac Hypertrophy via Calcium-Dependent and Hypoxia-Inducible Factor-1 α Mechanisms[J]. Hypertension, 2018, 72(2): 331-342.
- [15] Abe H, Semba H, Takeda N. The Roles of Hypoxia Signaling in the Pathogenesis of Cardiovascular Diseases[J]. J Atheroscler Thromb, 2017, 24(9): 884-894.

(收稿日期:2022-01-20)