

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.05.026

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2021.05.026>

## HIF-1 $\alpha$ 在心血管病中的作用

郑诗悦 综述 杨阳，赵德超 审校

(哈尔滨医科大学附属第一医院心内科，哈尔滨 150001)

- [摘要]** 缺氧诱导因子(hypoxia inducible factor, HIF)是缺氧诱导细胞所产生的一种蛋白质，包括HIF-1 $\alpha$ 和HIF-1 $\beta$ ，其中HIF-1 $\alpha$ 参与了生物体的氧气供应、细胞代谢等病理生理过程，在心血管疾病中扮演重要的角色，如动脉粥样硬化、高血压、肺动脉高压、心肌病、先天性心脏病、心律失常等。
- [关键词]** 缺氧诱导因子；心血管疾病；动脉粥样硬化；高血压；肺动脉高压；心肌病；先天性心脏病；心律失常

## Role of HIF-1 $\alpha$ in cardiovascular diseases

ZHENG Shiyue, YANG Yang, ZHAO Dechao

(Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China)

**Abstract** Hypoxia inducing factor (HIF) is a protein produced by hypoxia induced cells, including HIF-1 $\alpha$ , and HIF-1 $\beta$ . HIF-1 $\alpha$  is involved in the pathophysiological processes such as oxygen supply and cell metabolism. Meanwhile, HIF-1 $\alpha$  plays an important role in cardiovascular diseases, such as atherosclerosis, hypertension, pulmonary hypertension, cardiomyopathy, congenital heart disease, and arrhythmia.

**Keywords** hypoxia inducing factor; cardiovascular diseases; atherosclerosis; hypertension; pulmonary hypertension; cardiomyopathy; congenital heart disease; arrhythmia

缺氧诱导因子(hypoxia inducible factor, HIF)是缺氧时细胞产生的蛋白质，具有HIF-1 $\alpha$ (120 kD)和HIF-1 $\beta$ (9194 kD)2个亚基，均为Per-Arnt-Sim(PAS)家系的碱性螺旋-环-螺旋(bHLH)蛋白<sup>[1]</sup>。其中HIF-1 $\alpha$ 是缺氧信号通路的主要调节因子，在心血管疾病中表达较普遍。在缺氧条件下，HIF-1 $\alpha$ 不断累积，与HIF-1 $\beta$ 结合形成HIF复合物，进而与缺氧反应基因上的缺氧反应元件(hypoxia responsive element, HRE)结合，缺氧反应基因包括促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)、血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial

growth factor, VEGF)、糖酵解酶、葡萄糖转运蛋白(glucose transporter, GLUT)、细胞存活因子、细胞表面受体、细胞外基质蛋白等，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<sup>[2]</sup>。

### 1 概述

HIF-1 $\alpha$ 是一个重要的转录因子，活化的HIF-1 $\alpha$ 可与转录因子结合形成起始复合物，进而启动靶基因的转录，HIF-1 $\alpha$ 调控的靶基因包括VEGF及

其受体、EPO、GLUT1、GLUT4、诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)等, 在细胞缺氧、氧化应激以及炎症中均起重要的作用<sup>[3]</sup>。HIF-1 $\alpha$ 能激活转录基因编码的蛋白质以调节缺氧适应性反应。随着氧浓度降低, HIF-1 $\alpha$ 亚基的表达呈指数增加<sup>[4]</sup>; 在氧化应激过程中, 氧化应激产生的活性氧ROS能诱发HIF-1 $\alpha$ 表达增加, 促进大量基因的转录, 如内皮素-1(endothelin-1, ET-1)基因, 其表达可对心血管疾病产生有害的影响<sup>[5]</sup>; 在细胞的炎症阶段, 如在脓毒症的超炎症阶段, 伴随着从氧化磷酸化到HIF-1 $\alpha$ 介导糖酵解代谢的转变<sup>[6]</sup>, HIF-1 $\alpha$ 通过上调磷酸甘油酸激酶1(phosphoglycerate kinase 1, PGK1)、丙酮酸脱氢酶激酶(pyruvate dehydrogenase kinase, PDK)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)以及GLUT, 从而促进胞质糖酵解, 使细胞死亡<sup>[7]</sup>。有研究<sup>[8]</sup>表明: HIF-1 $\alpha$ 表达增加能导致一种强有力的促纤维化转录程序的表达, 如I型、III型、IV型胶原, 赖氨酰氧化酶等, 最终导致心肌纤维化, 同时还可以促进IL-6、MCP-1、TNF- $\alpha$ 和IL-1 $\beta$ 等因子的释放, 并增加 $\alpha$ 2胶原前蛋白、转化生长因子 $\beta$ 、NADPH氧化酶和结缔组织生长因子的表达。上述因素共同作用能加速心肌纤维化, 进而加速心脏舒张功能的损害。

## 2 HIF-1 $\alpha$ 与心血管疾病

目前心血管疾病(cardiovascular diseases, CVD)严重威胁人类健康, 其发病率和病死率在我国均居第一位, 迫切需要新的治疗方法和预防战略。由于心脏需要巨大的能量供应, 在心脏功能障碍方面, 能量代谢的变化起关键作用。缺氧, 即氧气供应不足或用氧障碍, 是心血管疾病中较常见的病理过程, 其中HIF及其家族的蛋白质对缺氧条件敏感, 通过调节氧依赖性和后续的信号级联反应起作用。在缺血性疾病和心肌梗死中, 低氧代谢变化是主要驱动力之一, 因此HIF-1 $\alpha$ 可能是一个有吸引力的治疗方向<sup>[9]</sup>。HIF-1 $\alpha$ 在心血管系统的多种细胞中均有不同程度的表达, 显著地影响细胞功能, 在许多心血管疾病中发挥重要作用, 如动脉粥样硬化、高血压、肺动脉高压、心肌病、先天性心脏病、心律失常等。

### 2.1 HIF-1 $\alpha$ 与动脉粥样硬化

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)近年来受到越来越多的关注。目前的研究<sup>[10]</sup>已经证实:

AS是以单核-巨噬细胞浸润、动脉内壁脂质沉积及斑块形成为主要病理过程的炎性疾病, AS消退的主要机制涉及胆固醇从斑块到肝的逆向运输, 腺苷三磷酸结合盒转运体A1(ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1)和载脂蛋白A-1(apolipoprotein A-1, ApoA-1)是上述过程中的两个主要因素。Bogomolova等<sup>[11]</sup>报道: 在AS发病过程中, HIF-1 $\alpha$ 与NF- $\kappa$ B相互作用, 使THP-1巨噬细胞中的ABCA1表达升高并参与ApoA-1的基因表达, 从而起到抗动脉粥样硬化的作用。但是, 血管内压力升高能增加血管平滑肌中的HIF-1 $\alpha$ 表达, 诱导基因表达的变化, 从而促进AS<sup>[12]</sup>。Zhang等<sup>[13]</sup>发现HIF-1 $\alpha$ 信号通路参与了AS斑块的形成和破裂, PI3K/PKB、mTOR、TGF- $\beta$ 、Jak-STAT、TNF、Toll样受体(TLR)等信号通路也参与其中。在细胞缺氧时, HIF-1 $\alpha$ 增强VEGF的转录及表达, 进而刺激新血管生成, 促进AS并增加斑块的不稳定性, 促使斑块破裂<sup>[14]</sup>, 诱发急性心血管病事件, 这可能成为急性冠脉综合征的发病机制。在此基础上, 有研究<sup>[15]</sup>发现lncRNAs可通过HIF-1 $\alpha$ 信号通路, 在非ST段抬高型心肌梗死(non-ST-segment elevation myocardial infarction, NSTEMI)和ST段抬高型心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI)患者中差异表达, 这可能成为鉴别NSTEMI和STEMI的血清学标志物。上述实验表明, 不同细胞中的HIF-1 $\alpha$ 对于AS的调控作用不同, 但哪种作用机制占主导需要进一步研究。

### 2.2 HIF-1 $\alpha$ 与高血压

目前高血压患者日益增加, 而高血压的机制尚未完全阐明, 但许多研究表明HIF-1 $\alpha$ 在高血压的发病机制中起重要作用。Semenza<sup>[16]</sup>证实在血管平滑肌中层, 缺氧可导致HIF-1 $\alpha$ 表达升高, 激活VEGF的转录并增强VEGF的表达, 从而导致血压增高, 而血压升高又可以进一步导致组织缺氧, 诱发HIF-1 $\alpha$ 表达, 升高血压。因此, 在高血压重塑过程中, 生长因子或细胞因子诱导的HIF-1 $\alpha$ 激活参与了VEGF的表达激活, 影响血压的变化<sup>[17]</sup>。Li<sup>[18]</sup>发现HIF-1 $\alpha$ 和肾炎症参与了高血压的调节, 他们发现肾髓质中的HIF-1 $\alpha$ 可能在盐敏感高血压中发挥作用。研究证实, 脯氨酰羟化酶2(prolyl-hydroxylase 2, PHD2)能降解HIF-1 $\alpha$ 在肾髓质中的高表达, 而高盐摄入能抑制PHD2, 增加HIF-1 $\alpha$ 的表达, 从而参与盐敏感性高血压的控制, 这可能被用来作为盐过敏高血压的治疗策略。Kocyigit

等<sup>[19]</sup>研究发现：在多囊肾伴发高血压的患者中，HIF-1 $\alpha$ 参与高血压的形成，但机制尚未明确。综上所述，在高血压发病过程中，HIF-1 $\alpha$ 表现为有害作用。

### 2.3 HIF-1 $\alpha$ 与肺动脉高压

肺动脉高压(pulmonary hypertension, PH)是由于缺氧引起肺血管发生收缩、血管重塑、肺循环阻力增加，进而导致肺动脉压力升高，但其机制尚不清楚。iNOS和ET-1都参与了PH的发生和发展，在缺氧条件下，HIF-1 $\alpha$ 能激活并增加iNOS基因的表达<sup>[20]</sup>，同时也促进ET-1基因的表达<sup>[21]</sup>，进而使肺血管收缩，这可能是PH形成的机制。更有研究<sup>[22]</sup>表明：CD146-HIF-1 $\alpha$ 的相互调节是血管重建、重塑和PH形成的病理机制的一个关键因素，HIF-1 $\alpha$ 和CD146的表达相互促进，加速血管的重塑及PH的形成。抑制CD146-HIF-1 $\alpha$ 的交叉效应能降低慢性缺氧导致的肺血管重塑及PH，并增强心脏功能。因此，抑制HIF-1 $\alpha$ 的表达也许能成为治疗PH的潜在靶点。

### 2.4 HIF-1 $\alpha$ 与心肌病

心肌病(cardiomyopathy)是一组引起心脏结构和功能异常的异质性疾病，其发生和发展的机制尚不清楚。Chen等<sup>[23]</sup>的研究表明：HIF-1 $\alpha$ 和FoxO3a对心肌细胞的凋亡有协同作用，他们使用相关检测技术，确定了在高葡萄糖合并缺氧条件下，HIF-1 $\alpha$ 和FoxO3a的协同功能导致BNIP3的表达增强，诱发心肌细胞死亡，进一步引起心肌病。有研究<sup>[24]</sup>证实，缺氧诱导有丝分裂因子(hypoxia-induced mitogenic factor, HIMF)在心肌肥厚中起重要作用，其分子机制涉及到HIF-1 $\alpha$ ，在乳鼠心肌细胞中，HIMF过表达能增加HIF-1 $\alpha$ 的表达，而抑制HIMF能抑制HIF-1 $\alpha$ 的上调。敲除HIF-1 $\alpha$ 能减弱HIMF导致的心肌细胞肥大从而抑制心肌肥厚，这或许能成为治疗心肌肥厚的潜在靶点。Krishnan等<sup>[25]</sup>报道HIF-1 $\alpha$ 和PPAR $\gamma$ 分别是糖酵解和脂质合成代谢的重要调节因子，在肥厚型心肌病(hypertrophic cardiomyopathy, HCM)中的表达均增高，并作为关键因素共同调节和参与心脏代谢的变化，而心脏中HIF-1 $\alpha$ 的累积仅限于人类和小鼠的病理性心脏肥大，而不是生理肥大。目前，HIF-1 $\alpha$ 与病毒性心肌炎，尤其是CVB3导致的继发性心肌病的关系暂无文献报道，因此，在原发性心肌病中，HIF-1 $\alpha$ 表现为有害作用，但对于继发性心肌病，HIF-1 $\alpha$ 的作用及机制尚不明确。

### 2.5 HIF-1 $\alpha$ 与先天性心脏病

先天性心脏病(congenital heart disease, CHD)是先天性畸形中最常见的一类，根据血流动力学可分为：无分流型(无青紫型)、左向右分流型(潜伏青紫型)、右向左分流型(青紫型)，其中青紫型先天性心脏病(cyanotic congenital heart disease, CCHD)患者通常会发生缺氧反应，引起内皮功能发生改变，导致血管重塑、形成血栓，即使在紧急手术干预后也是如此<sup>[26]</sup>。目前已有研究<sup>[27]</sup>表明：PHD2(由EGLN1编码)/HIF-1 $\alpha$ 通路是缺氧反应的关键调节因子，在常氧条件下，PHD2触发HIF-1 $\alpha$ 内ODD的氧依赖羟基化。然而，在缺氧时，这种羟化作用被阻断，导致HIF-1 $\alpha$ 积聚、血管重塑。Zhou等<sup>[28]</sup>在此基础上，证明了EGLN1突变(380G>C)可能通过PHD2/HIF-1 $\alpha$ 通路减轻CCHD的缺氧反应，这可能成为治疗CCHD的有效靶点。

### 2.6 HIF-1 $\alpha$ 与心律失常

心律失常是一类重要的心血管疾病。它可单独发病，亦可与其他心血管疾病伴发。在临幊上，心房颤动(atrial fibrillation, AF)是最常见的心律失常类型之一，在患者中表现出很高的致残率和病死率，已证实其发病与MMP-9有关，MMP-9活性增加可导致心房纤维化，诱发AF<sup>[29]</sup>。Su等<sup>[30]</sup>进一步证明了HIF-1 $\alpha$ 通过促进AngII的表达，刺激下游因子TGF- $\beta_1$ ，导致MMP-9高表达，抑制HIF-1 $\alpha$ 的表达，可以使TGF- $\beta_1$ 和MMP-9的表达水平相应降低，从而减轻心房纤维化程度，它们之间可能存在一条信号转导途径，为进一步研究AF的发病机制和开辟治疗AF的药物的新方向提供了重要的理论依据。

## 3 HIF-1 $\alpha$ 的研究意义

作为心血管病的潜在发病机制，HIF-1 $\alpha$ 作为始动因子，激活VEGF、iNOS、NF- $\kappa$ B和ET-1等因子，直接或间接地参与心血管病的发生发展，同时很多研究也证实了熊去氧胆酸等药物能够抑制心肌细胞缺氧过程中HIF-1 $\alpha$ 和p53蛋白的活化，从而保护心肌细胞<sup>[31]</sup>；七氟醚处理后可通过上调HIF-1 $\alpha$ 的表达而改善线粒体呼吸功能，起到心肌保护作用<sup>[32]</sup>；参麦注射液可通过降低HIF-1 $\alpha$ 的表达，减轻体外循环心脏瓣膜置换术后患者的认知功能障碍<sup>[33]</sup>，这些药物都可以通过作用于HIF-1 $\alpha$ 途径，在一定程度上起到治疗或心脏保护的作用，这将会使HIF-1 $\alpha$ 成为治疗心血管疾病的有效靶点，为治疗心血管疾病提供新思路。

## 参考文献

1. Khomenko T, Deng X, Sandor Z, et al. Cysteamine alters redox state, HIF-1alpha transcriptional interactions and reduces duodenal mucosal oxygenation: novel insight into the mechanisms of duodenal ulceration[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2004, 317(1): 121-127.
2. Levy AP, Levy NS, Wegner S, et al. Transcriptional regulation of the rat vascular endothelial growth factor gene by hypoxia[J]. J Biol Chem, 1995, 270(22): 13333-13340.
3. Yu AY, Shimoda LA, Iyer NV, et al. Impaired physiological responses to chronic hypoxia in mice partially deficient for hypoxia-inducible factor 1alpha[J]. J Clin Invest, 1999, 103(5): 691-696.
4. 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.
5. Belaïdi E, Morand J, Gras E, et al. Targeting the ROS-HIF-1-endothelin axis as a therapeutic approach for the treatment of obstructive sleep apnea-related cardiovascular complications[J]. Pharmacol Ther, 2016, 168: 1-11.
6. Fitzpatrick SF. Immunometabolism and sepsis: a role for HIF?[J]. Front Mol Biosci, 2019, 6: 85.
7. 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.
8. Warbrick I, Rabkin SW. Hypoxia-inducible factor 1-alpha (HIF-1 $\alpha$ ) as a factor mediating the relationship between obesity and heart failure with preserved ejection fraction[J]. Obes Rev, 2019, 20(5): 701-712.
9. Sousa Fialho MDL, Abd Jamil AH, Stannard GA, et al. Hypoxia-inducible factor 1 signalling, metabolism and its therapeutic potential in cardiovascular disease[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2019, 1865(4): 831-843.
10. Mogilenko DA, Orlov SV, Trulioff AS, et al. Endogenous apolipoprotein A-I stabilizes ATP-binding cassette transporter A1 and modulates Toll-like receptor 4 signaling in human macrophages[J]. FASEB J, 2012, 26(5): 2019-2030.
11. Bogomolova AM, Shavva VS, Nikitin AA, et al. Hypoxia as a factor involved in the regulation of the apoA-1, ABCA1, and complement C3 gene expression in human macrophages[J]. Biochemistry (Mosc), 2019, 84(5): 529-539.
12. Liu D, Lei L, Desir M, et al. Smooth muscle hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$  links intravascular pressure and atherosclerosis—brief report[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2016, 36(3): 442-445.
13. 张静, 李素芳, 陈红, 等. miR-106b-5p在调节内皮细胞基因表达谱中的作用[J]. 北京大学学报: 医学版, 2019, 51(2): 221-227.
- ZHANG Jing, LI Sufang, CHEN Hong, et al. Role of miR-106b-5p in the regulation of gene profiles in endothelial cells[J]. Journal of Peking University: Health Sciences, 2019, 51(2): 221-227.
14. Forsythe JA, Jiang BH, Iyer NV, et al. Activation of vascular endothelial growth factor gene transcription by hypoxia-inducible factor 1[J]. Mol Cell Biol, 1996, 16(9): 4604-4613.
15. Zhong Z, Hou J, Zhang Q, et al. Differential expression of circulating long non-coding RNAs in patients with acute myocardial infarction[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(51): e13066.
16. Semenza GL. HIF-1: mediator of physiological and pathophysiological response to hypoxia[J]. J Appl Physiol (1985), 2000, 88(4): 1474-1480.
17. Kuwahara F, Kai H, Tokuda K, et al. Hypoxia-inducible factor-1alpha/vascular endothelial growth factor pathway for adventitial vasa vasorum formation in hypertensive rat aorta[J]. Hypertension, 2002, 39(1): 46-50.
18. Li N. Hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ -mediated gene activation in the regulation of renal medullary function and salt sensitivity of blood pressure[J]. Am J Cardiovasc Dis, 2012, 2(3): 208-215.
19. Kocyigit I, Taheri S, Eroglu E, et al. Systemic succinate, hypoxia-inducible factor-1 alpha, and IL-1 $\beta$  gene expression in autosomal dominant polycystic kidney disease with and without hypertension[J]. Cardiorenal Med, 2019, 9(6): 370-381.
20. Hu R, Dai A, Tan S. Hypoxia-inducible factor 1 alpha upregulates the expression of inducible nitric oxide synthase gene in pulmonary arteries of hypoxic rat[J]. Chin Med J (Engl), 2002, 115(12): 1833-1837.
21. 故启林, 郝春荣, 熊密, 等. 低氧诱导因子-1 $\alpha$ 和内皮素-1基因在大鼠低氧性肺动脉高压中的表达[J]. 中华病理学杂志, 2002, 31(2): 140-142.
- AO Qinlin, HAO Chunrong, XIONG Mi, et al. Expression of hypoxia-inducible factor-1 alpha and endothelin-1 gene in hypoxic pulmonary hypertension[J]. Chinese Journal of Pathology, 2002, 31(2): 140-142.
22. Luo Y, Teng X, Zhang L, et al. CD146-HIF-1 $\alpha$  hypoxic reprogramming drives vascular remodeling and pulmonary arterial hypertension[J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 3551.
23. Chen YF, Pandey S, Day C, et al. Synergistic effect of HIF-1 $\alpha$  and FoxO3a trigger cardiomyocyte apoptosis under hyperglycemic ischemia condition[J]. J Cell Physiol, 2018, 233(4): 3660-3671.
24. Kumar S, Wang G, Liu W, et al. Hypoxia-induced mitogenic factor promotes cardiac hypertrophy via calcium-dependent and hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  mechanisms[J]. Hypertension, 2018, 72(2): 331-342.
25. Krishnan J, Suter M, Windak R, et al. Activation of a HIF1alpha-PPARgamma axis underlies the integration of glycolytic and lipid anabolic pathways in pathologic cardiac hypertrophy[J]. Cell Metab, 2009, 9(6): 512-524.
26. Cordina RL, Celermajer DS. Chronic cyanosis and vascular function: implications for patients with cyanotic congenital heart disease[J].

- Cardiol Young, 2010, 20(3): 242-253.
27. Bigham AW, Lee FS. Human high-altitude adaptation: forward genetics meets the HIF pathway[J]. Genes Dev, 2014, 28(20): 2189-2204.
28. Zhou Y, Ouyang N, Liu L, et al. An EGLN1 mutation may regulate hypoxic response in cyanotic congenital heart disease through the PHD2/HIF-1A pathway[J]. Genes Dis, 2018, 6(1): 35-42.
29. Nakano Y, Niida S, Dote K, et al. Matrix metalloproteinase-9 contributes to human atrial remodeling during atrial fibrillation[J]. J Am Coll Cardiol, 2004, 43(5): 818-825.
30. Su F, Zhang W, Chen Y, et al. Significance of hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$  expression with atrial fibrosis in rats induced with isoproterenol[J]. Exp Ther Med, 2014, 8(6): 1677-1682.
31. Mohamed AS, Hanafi NI, Sheikh Abdul Kadir SH, et al. Ursodeoxycholic acid protects cardiomyocytes against cobalt chloride induced hypoxia by regulating transcriptional mediator of cells stress hypoxia inducible factor 1 $\alpha$  and p53 protein[J]. Cell Biochem Funct, 2017, 35(7): 453-463.
32. Yang L, Xie P, Wu J, et al. Sevoflurane postconditioning improves myocardial mitochondrial respiratory function and reduces myocardial ischemia-reperfusion injury by up-regulating HIF-1[J]. Am J Transl Res, 2016, 8(10): 4415-4424.
33. Chen L, Wang L, Zhuo Q, et al. Effect of Shenmai injection on cognitive function after cardiopulmonary bypass in cardiac surgical patients: a randomized controlled trial[J]. BMC Anesthesiol, 2018, 18(1): 142.

**本文引用:** 郑诗悦, 杨阳, 赵德超. HIF-1 $\alpha$ 在心血管病中的作用[J]. 临床与病理杂志, 2021, 41(5): 1146-1150. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.05.026

**Cite this article as:** ZHENG Shiyue, YANG Yang, ZHAO Dechao. Role of HIF-1 $\alpha$  in cardiovascular diseases[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2021, 41(5): 1146-1150. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.05.026