

不同血压分级原发性高血压患者血清 CysC、CTRP9 水平的表达及临床意义*

李丽贤, 毛蕊[△]

(北京市东城区第一人民医院检验科, 北京 100075)

摘要:目的 探讨不同血压分级原发性高血压患者血清胱抑素 C(CysC)、C1 q /肿瘤坏死因子相关蛋白 9(CTRP9)水平的表达及临床意义。方法 选取该院收治的原发性高血压患者 80 例作为观察组,根据血压水平的差异将观察组患者分为高血压 1 级组(24 例)、高血压 2 级组(36 例)、高血压 3 级组(20 例),另选取同期在该院体检的健康志愿者 50 例作为对照组。检测所有受试者的 CysC、CTRP9、踝臂脉搏波传导速度(baPWV)、颈动脉内膜中层厚度(cIMT)、平均动脉压(MAP)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)的水平,并分析原发性高血压患者 CysC、CTRP9 与 baPWV、cIMT、MAP、HDL-C、LDL-C 的相关性。结果 CysC 水平与 baPWV、cIMT、MAP 呈正相关(r 分别为 0.556、0.488、0.369, $P < 0.05$),CTRP9 水平与 baPWV、cIMT、MAP、LDL-C 呈负相关(r 分别为 -0.437、-0.397、-0.296、-0.203, $P < 0.05$)。结论 CysC、CTRP9 在原发性高血压患者血清中的表达水平与血压分级和动脉粥样硬化相关指标有关,检测血清 CysC、CTRP9 水平有助于评估患者的血压水平和动脉粥样硬化。

关键词:原发性高血压; 胱抑素 C; C1 q/肿瘤坏死因子相关蛋白 9; 相关性; 临床意义

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.04.007

中图法分类号:R446.11+2

文章编号:1673-4130(2019)04-0407-04

文献标识码:A

Expression and clinical significance of serum CysC and CTRP9 levels in patients with essential hypertension with different blood pressure grades*

LI Lixian, MAO Rui[△]

(Department of Laboratory Medicine, Beijing Dongcheng District First People's Hospital, Beijing 100075, China)

Abstract: Objective To explore the expression and clinical significance of serum cystatin C (CysC) and complement-C1 q /TNF-related protein 9 (CTRP9) levels in patients with essential hypertension with with different blood pressure grades. **Methods** 80 patients with essential hypertension who were treated in our hospital were selected as the observation group. According to the difference of blood pressure level, the patients in the observation group were divided into 1 grade hypertension group (24 cases), 2 grade hypertension group (36 cases) and 3 grade hypertension group (20 cases). In addition, 50 healthy volunteers who were received physical examination in our hospital were selected as the control group. The levels of CysC, CTRP9, ankle brachial pulse wave velocity (baPWV), carotid intima media thickness (cIMT), mean arterial pressure (MAP), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) were detected in all subjects. The correlation between CysC, CTRP9 and baPWV, cIMT, MAP, HDL-C and LDL-C in patients with essential hypertension was analyzed. **Results** The level of CysC was positively correlated with baPWV, cIMT and MAP ($r=0.556, 0.488, 0.369, P < 0.05$), and the level of CTRP9 was negatively correlated with baPWV, cIMT, MAP and LDL-C ($r=-0.437, -0.397, -0.296, -0.203, P < 0.05$). **Conclusion** The expression level of CysC and CTRP9 in the serum of patients with essential hypertension is related to blood pressure classification and atherosclerosis related indexes, serum levels of CysC and CTRP9 can be used to assess blood pressure and atherosclerosis.

Key words: essential hypertension; cystatin C; complement-C1 q/TNF-related protein 9; correla-

* 基金项目:北京市卫生计生科项目(6184139)。

作者简介:李丽贤,女,主管检验师,主要从事生化检验方面的研究。△ 通信作者, E-mail:ladjdi@163.com。

本文引用格式:李丽贤,毛蕊.不同血压分级原发性高血压患者血清 CysC、CTRP9 水平的表达及临床意义[J].国际检验医学杂志,2019,40(4):407-410.

tion; clinical significance

原发性高血压是指未能发现导致血压升高确切病因的高血压类型,是最为常见的慢性疾病,占高血压的 90% 左右^[1]。原发性高血压可导致患者心脏和血管的功能、结构逐渐发生改变,是动脉粥样硬化和心血管疾病的重要危险因素之一。胱抑素 C(CysC)是一种半胱氨酸蛋白酶抑制剂,在过往研究中多是关于 CysC 与肾小球滤过率的关系^[2],近年来有研究发现 CysC 与动脉粥样硬化的发生、发展密切相关^[3],并且 CysC 可作为心血管疾病的独立预测因子^[4]。C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 9(CTRP9)是一种新型脂肪细胞因子,主要由脂肪组织和血管基底细胞分泌,CTRP9 具有调节糖脂代谢、改善内皮功能、舒张血管的作用^[5]。目前关于 CysC、CTRP9 与原发性高血压患者血压水平和动脉粥样硬化的关系的研究较少,本研究纳入了 80 例原发性高血压患者,分析了 CysC、CTRP9 与动脉粥样硬化相关指标踝臂脉搏波传导速度(baPWV)、颈动脉内膜中层厚度(cIMT)、平均动脉压(MAP)以及脂质代谢指标的关系,旨在为临床预测原发性高血压患者是否发生动脉粥样硬化提供新的思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 5 月至 2017 年 12 月期间在本院接受治疗的原发性高血压患者 80 例作为观察组,80 例原发性高血压患者中男性 43 例,女性 37 例,年龄 48~72 岁,平均(56.38±8.64)岁,体质量 51~79 kg,平均(68.94±5.68)kg,病程 2~10 年,平均(3.69±1.24)年。根据血压水平的差异将观察组患者分为高血压 1 级组(24 例)、高血压 2 级组(36 例)、高血压 3 级组(20 例),其中高血压 1 级组为收缩压 ≥ 140 mm Hg~ ≤ 159 mm Hg 和(或)舒张压 ≥ 90 mm Hg~ ≤ 99 mm Hg;高血压 2 级组为收缩压 ≥ 160 mm Hg~ ≤ 179 mm Hg 和(或)舒张压 ≥ 100 mm Hg~ ≤ 109 mm Hg;高血压 3 级组为收缩压 ≥ 180 mm Hg 和(或)舒张压 ≥ 110 mm Hg^[6]。另选取同期在本院体检的健康志愿者 50 例作为对照组,男性 27 例,女性 23 例,年龄 45~76 岁,平均(57.81±8.68)岁,体质量 50~81 kg,平均(69.62±5.58)kg。对照组和观察组的基线资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究已通过本院伦理委员会的批准。

1.2 纳入和排除标准 纳入标准:(1)所有患者均符合中国高血压防治指南修订委员会制定的《中国高血压防治指南 2017 版》中关于原发性高血压的诊断标准^[6];(2)临床资料完整;(3)依从性良好,完成本研究所有检测项目;(4)患者及其家属对本研究知情同意。排除标准:(1)继发性高血压患者;(2)冠状动脉性心脏病、严重心功能不全者;(3)合并有恶性肿瘤者;(4)

存在严重器质性疾病者;(5)合并有急性或慢性感染性疾病、血液疾病、免疫系统疾病、糖尿病、急性或慢性肾功能不全者;(6)妊娠期或哺乳期妇女。

1.3 方法

1.3.1 血清 CysC、CTRP9 检测 抽取所有受试者的清晨空腹静脉血 5 mL,在室温下静置 60 min,3 000 r/min 离心 10 min,取上清液,置于-20℃的环境下保存。采用乳胶增强免疫透射比浊法(试剂盒购于四川迈克生物科技股份有限公司)检测血清 CysC 水平,采用酶联免疫吸附法(试剂盒购于上海江莱生物科技股份有限公司)检测血清 CTRP9 水平,所有操作均严格参照试剂盒说明书进行。

1.3.2 baPWV 检测 采用动脉硬化诊断仪(英国 DATSUN AS-2000)检测 baPWV,受试者在检测前静息 15 min,保持平静的心态,取仰卧位,采用左右两侧的 baPWV 均值进行分析。若 baPWV <14 m/s 则说明周围动脉硬度正常,若 baPWV ≥ 14 m/s~ <18 m/s 则说明周围动脉存在轻度硬化,若 baPWV >18 m/s 则说明周围动脉存在明显硬化。

1.3.3 cIMT 检测 采用彩色多普勒超声仪(东芝 TA700)检测 cIMT,患者采取平卧位,测量的靶点为颈总动脉分叉前 1 cm 处的血管,比较两侧的 cIMT 值,采用左右两侧中较大的 cIMT 值进行分析。若 cIMT ≤ 1 mm 则内膜正常,若 cIMT >1 mm~ <1.5 mm 为内膜增厚,若 cIMT ≥ 1.5 mm 为斑块形成。

1.3.4 MAP 检测 受试者在检测血压前静息 15 min,排空膀胱,保持平静的心态,30 min 内禁止饮用咖啡、浓茶,禁止吸烟,采用台式水银血压计检测所有受试者的收缩压和舒张压,共测量 2 次,中间间隔 3 min,最终结果取两次的平均值,并根据以下公式计算 MAP,MAP=(收缩压+2×舒张压)÷3。

1.3.5 脂质代谢指标检测 抽取所有受试者的清晨空腹静脉血 5 mL,采用全自动生化分析仪(东芝 TBA-120FR)检测患者的高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)的水平。

1.4 统计学处理 所有数据均用 SPSS19.0 进行统计分析。性别比例等计数资料以率(%)的形式表示,组间比较采用 χ^2 检验。CysC、CTRP9、baPWV、cIMT、MAP 及脂质代谢指标等计量资料以($\bar{x}\pm s$)的形式表示,两组间比较采用成组 t 检验,多组间比较采用 F 检验,多重比较采用 LSD- t 检验。此外,采用 Pearson 法分析 CysC、CTRP9 与 baPWV、cIMT、MAP 及脂质代谢指标的相关性。以 $\alpha=0.05$ 作为检验标准。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对照组和观察组的各项指标比较 观察组的 CysC、baPWV、cIMT、MAP、LDL-C 水平高于对照

组,CTRP9 水平低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),两组患者的 HDL-C 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 不同血压分级原发性高血压患者的各项指标比较 不同血压分级原发性高血压患者的 CysC、CTRP9、baPWV、cIMT、MAP 的比较差异均有统计学意义($P < 0.05$),高血压 2 级、3 级组的 baPWV、cIMT、MAP 以及高血压 3 级组的 CysC 均高于高血压 1 级组,高血压 3 级组的 CysC、baPWV、MAP 高于高血压 2 级组,差异有统计学意义($P < 0.05$);高血压 2 级、3 级组的 CTRP9 低于高血压 1 级组,差异有统计

学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 原发性高血压患者 CysC、CTRP9 与 baPWV、cIMT、MAP、HDL-C、LDL-C 的相关性分析 经 Pearson 相关分析显示,原发性高血压患者 CysC 水平与 baPWV、cIMT、MAP 呈正相关(r 分别为 0.556、0.488、0.369, $P < 0.05$),与 HDL-C、LDL-C 不相关($P > 0.05$);CTRP9 水平与 baPWV、cIMT、MAP、LDL-C 呈负相关(r 分别为 -0.437、-0.397、-0.296、-0.203, $P < 0.05$),与 HDL-C 不相关($P > 0.05$)。见表 3。

表 1 对照组和观察组的各项指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CysC(mg/L)	CTRP9(ng/mL)	baPWV(m/s)	cIMT(mm)	MAP(mm Hg)	HDL-C(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)
对照组	50	0.54±0.24	146.34±30.58	12.43±2.17	0.71±0.35	93.26±10.57	1.15±0.26	2.51±0.84
观察组	80	0.88±0.28	126.45±32.43	23.09±3.06	1.18±0.39	112.74±12.48	1.17±0.31	2.83±0.89
t		7.106	3.477	21.475	6.949	9.169	0.380	2.037
P		0.000	0.001	0.000	0.000	0.000	0.705	0.044

表 2 不同血压分级原发性高血压患者的各项指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CysC(mg/L)	CTRP9(ng/mL)	baPWV(m/s)	cIMT(mm)	MAP(mm Hg)	HDL-C(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)
高血压 1 级组	24	0.78±0.27	140.52±31.47	18.42±3.16	0.99±0.31	104.33±11.26	1.16±0.30	2.79±0.92
高血压 2 级组	36	0.84±0.33	125.84±26.97#	23.34±3.37#	1.21±0.42#	114.27±10.45#	1.18±0.28	2.85±0.96
高血压 3 级组	20	1.09±0.36#*	110.65±27.69#	28.26±3.43#*	1.34±0.37#	120.07±11.24#*	1.17±0.29	2.83±0.98
F		5.638	5.985	48.685	5.030	12.093	0.041	0.029
P		0.005	0.004	0.000	0.009	0.000	0.960	0.972

注:与高血压 1 级组比较, # $P < 0.05$;与高血压 2 级组比较, * $P < 0.05$

表 3 原发性高血压患者 CysC、CTRP9 与 baPWV、cIMT、MAP、HDL-C、LDL-C 的相关性分析

指标	baPWV		cIMT		MAP		HDL-C		LDL-C	
	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P
CysC	0.556	0.000	0.488	0.000	0.369	0.003	0.024	0.952	0.189	0.077
CTRP9	-0.437	0.000	-0.397	0.001	-0.296	0.012	-0.012	0.973	-0.203	0.045

3 讨 论

原发性高血压是一种慢性病,多发于中老年人,其主要特征表现为体循环动脉血压增高,疾病进展缓慢、病程长,长时间的体循环动脉血压过高可导致机体的血管、心脏、肾脏、眼底等靶器官出现病理性改变,进而引发动脉粥样硬化、心血管疾病等多种并发症^[7-8]。据流行病学调查显示,我国成年人中高血压的发病率高达 33.3%,即我国每 3 位成年人中便有 1 位是高血压患者^[9]。我国的一项全国性高血压疾病负担调查显示,在心血管疾病死亡或处于伤残调整寿命年的患者中,高血压的贡献率高达 64.0%,由此可见高血压已成为我国重要的公共卫生问题^[10]。高血压引起的动脉粥样硬化是导致各种心血管疾病发生的病理基础,因此早期评价原发性高血压患者的动脉结构和功能,并及时采取针对性的干预措施对于预防

原发性高血压患者靶器官损害具有重要的临床意义。

baPWV 值是动脉标记部位间的距离与传播时间的比值,是衡量动脉僵硬程度的金标准^[11]。cIMT 是评价动脉粥样硬化的重要指标,大量研究证明 cIMT 数值过高是心血管患病率及病死率的独立危险因素^[12-13]。脂代谢异常与动脉粥样硬化密切相关,当机体发生脂质代谢紊乱时,大量的脂质沉积于血管壁,并被单核细胞及平滑肌细胞吞噬形成泡沫细胞,大量的泡沫细胞聚集可促进动脉粥样硬化的形成^[14]。在本研究中,观察组的 CysC、baPWV、cIMT、MAP、LDL-C 水平高于对照组,CTRP9 水平低于对照组。不同血压分级原发性高血压患者的 CysC、CTRP9、baPWV、cIMT、MAP 整体比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。这说明 CysC、CTRP9 在原发性高血压患者体内异常表达,且其表达水平与血压分级有关。

进一步研究发现,原发性高血压患者 CysC 水平与 baPWV、cIMT、MAP 呈正相关,CTRP9 水平与 baPWV、cIMT、MAP、LDL-C 呈负相关。这说明原发性高血压患者的 CysC、CTRP9 水平与部分动脉粥样硬化相关指标存在内在联系,可通过检测患者体内的 CysC、CTRP9 水平来评估动脉粥样硬化情况。罗昌雄等^[15]的研究显示,高血压合并颈动脉粥样硬化患者的 CysC 水平明显高于单纯的高血压患者,提示 CysC 与颈动脉粥样硬化密切相关,与本研究结果类似。分析其中原因,CysC 可调控半胱氨酸蛋白酶的活性,影响细胞内外蛋白的水解,对于动脉血管壁蛋白溶解和抗蛋白溶解的平衡具有重要作用,当 CysC 水平异常时可影响血管壁基质重构,进而促进动脉粥样硬化的形成^[16-17]。CTRP9 是一种结构与脂联素(APN)具有高度同源性的脂肪细胞因子,已有研究证明 APN 具有抗动脉粥样硬化形成的作用,因此可以推测 CTRP9 可能同样具有抗动脉粥样硬化形成的作用^[18]。林翔东等^[19]的研究显示,CTRP9 在急性脑梗死合并颈动脉粥样硬化患者中呈低表达,且其表达水平与颈动脉粥样硬化程度有关。CTRP9 可通过激活 Adipor1/AMPK/eNOS/NO 信号通路起到舒张血管的作用,具有抑制氧化型低密度脂蛋白的促炎作用,进而降低炎症反应对动脉粥样硬化的促进作用^[20-21]。

4 结 论

CysC、CTRP9 在原发性高血压患者体内呈异常表达,且其表达水平与血压分级和动脉粥样硬化相关指标有关。然而本文选取的病例数较少,可能会对结果造成一定的影响,在后续的研究中应适当增加样本量,以减少此类误差。

参考文献

- [1] GUPTA M M, BANKER A, SHETE S, et al. Essential hypertension vs. secondary hypertension among children [J]. *Am J Hypertens*, 2015, 28(1): 73-80.
- [2] 何流, 陈世银, 陈志富, 等. 血清胱抑素 C 及其估算肾小球滤过率在亚临床肝肾综合征诊断中的应用[J]. *现代生物医学进展*, 2016, 16(34): 6742-6745.
- [3] 张晓东. 血清脂蛋白 CysC Hcy 及 hs-CRP 水平变化与动脉粥样硬化性疾病的相关性分析[J]. *山西医药杂志*, 2015, 44(24): 2853-2855.
- [4] 王伟. CysC、hs-CRP 水平在急性冠状动脉综合征 PCI 术后心血管不良事件发生中的预测价值[J]. *医学综述*, 2016, 22(3): 614-617.
- [5] 胡梦蝶, 曹世平. 新脂肪细胞因子 CTRP9 的研究进展[J]. *心脏杂志*, 2014, 26(1): 94-96.
- [6] 郑海农, 林益芳, 蒋爱敏. 积极修订高血压新指南 迎接 2018 国际高血压学会年会-2017 年全国高血压防治策略研讨会纪要[J]. *心脑血管病防治*, 2017, 17(2): 148.
- [7] GKALIAGKOUSI E, GAVRIILAKI E, TRIANTAFYLLOU A, et al. Clinical significance of endothelial dysfunction in essential hypertension[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2015, 17(11): 85.
- [8] BOTZER A, GROSSMAN E, MOULT J, et al. A system view and analysis of essential hypertension[J]. *J Hypertens*, 2018, 36(5): 1094-1103.
- [9] 李镒冲, 王丽敏, 姜勇, 等. 2010 年中国成年人高血压患病情况[J]. *中华预防医学杂志*, 2012, 46(5): 409-413.
- [10] 刘明波, 李镒冲, 刘世炜, 等. 2010 年中国人群高血压疾病负担[J]. *中华流行病学杂志*, 2014, 35(6): 680-683.
- [11] 程蓉岐, 沈睿, 陈川, 等. 颈动脉粥样硬化患者臂踝脉搏波传导速度 baPWV 与颈动脉内中膜厚度 IMT 相关性研究[J]. *河南中医*, 2015, 35(1): 102-103.
- [12] 黄玮, 聂维齐, 李雯, 等. 中老年人群理想心血管健康评分变化与颈动脉内中膜厚度的关系[J]. *中华心血管病杂志*, 2015, 43(12): 1078-1082.
- [13] MATSUDA Y, KAWATE H, MATSUZAKI C, et al. Eplerenone improves carotid intima-media thickness (IMT) in patients with primary aldosteronism[J]. *Endocr J*, 2016, 63(3): 249-255.
- [14] TRIANTAFYLLOU H, PAVLIDIS G, TRIVILOU P, et al. The association of elevated HDL levels with carotid atherosclerosis in Middle-Aged women with untreated essential hypertension[J]. *Angiology*, 2015, 66(10): 904-910.
- [15] 罗昌雄, 文彩云, 包佳佳, 等. 高血压患者颈动脉粥样硬化与胱抑素 C 的相关性[J]. *医学综述*, 2014, 20(22): 4218-4219.
- [16] 梁登攀, 周鹏, 王秋林, 等. 血清胱抑素 C 浓度与颈动脉粥样硬化的关系[J]. *岭南心血管病杂志*, 2016, 22(5): 563-565.
- [17] 李静, 徐彤彤, 余帆. 原发性高血压患者血清 IMD、CysC、FGF23 与动脉粥样硬化的关系[J]. *山东大学学报(医学版)*, 2014, 52(10): 49-54.
- [18] 任新宇, 孙岩, 周玉杰. 脂联素通过调节巨噬细胞自噬水平发挥抗动脉粥样硬化作用的机制研究[J]. *心肺血管病杂志*, 2017, 36(4): 314-318.
- [19] 林翔东, 邵爱民. ACI 患者血清 CTRP9/APN 水平与颈动脉粥样硬化的相关性分析[J]. *浙江临床医学*, 2015, 17(1): 93-95.
- [20] 李俊, 李婷婷, 张鹏, 等. 肿瘤坏死因子相关蛋白 9 抑制核因子 κ B 核转位对巨噬细胞炎症因子表达的影响[J]. *中华老年医学杂志*, 2015, 34(6): 664-666.
- [21] 张正伟, 刘明. 肿瘤坏死因子相关蛋白 9 与冠心病的关系[J]. *中华老年医学杂志*, 2016, 35(5): 478-481.

(收稿日期:2018-10-24 修回日期:2019-01-06)