

高血压前期血清中期因子水平表达特点

彭朝胜 田 力 杨 璐 杨晓斌 夏 菁 张文洛

摘 要 **目的** 探讨高血压前期 (prehypertension, PH) 血清中期因子 (midkine, MK) 水平的表达及临床意义。**方法** 选取 2016 年 1 月 ~ 2020 年 3 月笔者医院门诊及住院的单存高血压前期患者 80 例作为 PH 组, 同期理想血压的健康者 60 例作为对照组, 均采用酶联免疫吸附法测定 MK 水平, 同时测定血糖 (FPG)、胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、高敏 C 反应蛋白 (hs - CRP)、糖化血红蛋白 (HbA1c) 和胰岛素 (Ins), 计算胰岛素抵抗指数 (IRI)。**结果** PH 组血清 MK、TC、TG、IRI 及 hs - CRP 水平明显高于对照组 ($P < 0.05$); PH 组 MK 水平与收缩压 (SBP)、hs - CRP、IRI、TG、TC 呈正相关 ($r = 0.351, 0.358, 0.351, 0.377$ 和 $0.394, P < 0.05$)。Logistic 多元回归分析显示, MK 水平、IRI、hs - CRP 与 PH 密切相关。**结论** PH 患者存在异常的 MK 表达, MK 水平与胰岛素抵抗及 hs - CRP 密切相关, 是 PH 的独立危险因素之一。

关键词 中期因子 高血压前期 胰岛素抵抗 高敏 C 反应蛋白

中图分类号 R544.1 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.07.031

Clinical Value of the Expression of Serum Midkine in Patients with Prehypertension. Peng Chaosheng, Tian Li, Yang Lu, et al. Sixth Medical Center of General Hospital of PLA, Beijing 100048, China

Abstract Objective To investigate the clinical significance of the expression lever of serum midkine (MK) in patients with prehypertension. **Methods** The survey was conducted in 80 patients with prehypertension and 60 healthy subjects selected from the sixth medical center of general hospital of PLA between January 2016 to March 2020. The level of serum MK, high - sensitivity c - reactive protein (hs - CRP) and serum insulin were determined by elisa method. The insulin resistance index (IRI) was calculated. **Results** In prehypertension group, the level of serum MK, hs - CRP, and IRI were significantly higher ($P < 0.05$). In patients with prehypertension, the level of serum MK positively correlated with systolic blood pressure, hs - CRP and IRI ($r = 0.351, 0.358, 0.394, 0.377, 0.351, P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that the level of serum MK, hs - CRP and IRI were closely associated with prehypertension. **Conclusion** In patients with prehypertension, there were abnormal MK expression and the MK level is closely related to insulin resistance and hs - CRP. The level of serum MK was one of the independent risk factors for prehypertension.

Key words Midkine; Prehypertension; Insulin resistance; High - sensitivity C - reactive protein

中期因子 (midkine, MK) 作为胚胎发生过程中视黄酸反应基因的产物, 有研究发现它作为体内一种多效蛋白和生长因子能通过多种病理机制参与了众多动脉硬化性疾病的发生、发展及预后转归, 并有望成为该类疾病诊治的新靶点^[1]。目前该因子在心血管不良事件的高危因素 - 高血压前期中的研究尚未见报道。本研究通过观察高血压前期患者血清 MK 表达水平, 初步探讨其在高血压前期发病机制中的作用及临床意义。

资料与方法

1. 一般资料: 选取 2016 年 1 月 ~ 2020 年 3 月中

国人民解放军总医院第六医学中心特需医疗部门门诊及住院的高血压前期患者 80 例作为 PH 组 (男性 43 例, 女性 37 例), 年龄 $31 \sim 68 (50.8 \pm 10.3)$ 岁。均符合 2003 年美国高血压指南 (JNC7) 中诊断标准^[2]。排除高血压病、糖尿病、甲状腺功能亢进、免疫性疾病、肝脏、肾脏功能不全、急慢性炎症性、恶性肿瘤等疾病。并选取同期 60 例 (男性 32 例, 女性 28 例), 年龄 $31 \sim 72 (51.8 \pm 11.9)$ 岁, 符合理想血压 [即血压 $< (120/80) \text{ mmHg}$] 的健康体检者作为对照。所有入选者均签署书面知情同意书。该研究通过笔者医院医学伦理学委员会审核。

2. 研究方法: (1) 询问病史 (包括吸烟、饮酒史), 于抽血当日清晨测量身高、体重, 取其平均值。(2) 抽取空腹 12h 后的晨起静脉血, 室温静置 $1 \sim 2 \text{ h}$, 3000 r/min 离心 15 min , 取上清液。采用 BeckmanCx5 全自动生化分析仪测定 FPG、TC、TG 和 hs - CRP; 用

作者单位: 100048 北京, 中国人民解放军总医院第六医学中心 (彭朝胜、田力、杨璐、杨晓斌、夏菁); 102206 北京, 北大医疗康复医院 (张文洛)

通讯作者: 张文洛, 电子邮箱: pcsbl@sina.com

化学发光法测定 FIns(试剂盒购自美国 Bayer 公司),采用稳态模型 HOMA 计算 IRI;IRI = (FPG × FIns)/22.5。剩余标本立即置于 -80℃ 冰箱冷冻保存,标本收集完全之后统一采用酶联免疫吸附法测定血清 MK 水平,操作方法参照人检测系统严格按说明书进行。试剂盒购自北京环亚泰克生物医药技术有限公司(品牌 BlueGene,型号 E01MI0292)。

3. 统计学方法:采用 SPSS 20.0 统计学软件对数据进行处理分析,计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较用独立样本 *t* 检验。计数资料以例(百

分率)[*n*(%)]表示,比较采用 χ^2 检验。*Logistic*多元回归分析筛选危险因素,指标间的关系判定采用单因素 *Pearson* 相关性分析,以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般资料比较:两组年龄、吸烟、饮酒史、BMI、FPG 和 FINS 比较,差异无统计学意义。PH 组 SBP、DBP、MK、TG、TC、IRI 和 hs - CRP 明显高于对照组 (*P* < 0.05),详见表 1。

表 1 两组一般资料[*n*(%), $\bar{x} \pm s$]

组别	例数(男性/女性)	年龄(岁)	吸烟	饮酒	BMI(kg/m ²)	FPG(mmol/L)	Fins(mU/L)
对照组	60(32/28)	48.70 ± 9.64	14(23.3)	29(48.3)	22.03 ± 2.18	4.87 ± 0.47	12.03 ± 1.78
PH 组	80(47/33)	49.67 ± 9.45	29(36.2)	41(51.2)	23.02 ± 1.88	4.99 ± 0.55	12.41 ± 0.67
统计量(<i>t</i> / χ^2)	0.410	0.503	2.690	0.120	1.432	1.162	0.928
<i>P</i>	0.815	0.616	0.261	0.942	0.154	0.245	0.354

组别	SBP(mmHg)	DBP(mmHg)	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	IRI	hs - CRP(mg/L)	MK(ng/ml)
对照组	109.10 ± 6.47	70.03 ± 4.70	4.45 ± 1.02	1.39 ± 0.33	2.75 ± 0.67	2.56 ± 0.78	0.95 ± 0.22
PH 组	128.80 ± 6.33 *	83.40 ± 3.42 *	4.89 ± 0.96 *	1.65 ± 0.51 *	3.16 ± 0.79 *	3.01 ± 0.81 *	1.11 ± 0.29 *
统计量(<i>t</i> / χ^2)	15.791	15.410	2.512	2.275	2.691	2.543	2.661
<i>P</i>	0.000	0.000	0.013	0.024	0.008	0.012	0.009

BMI. 体重指数;SBP. 收缩压;DBP. 舒张压;FPG. 血糖;TC. 总胆固醇;TG. 甘油三酯;Fins. 空腹胰岛素;IRI. 胰岛素抵抗指数;hs - CRP. 高敏 C 反应蛋白。与对照组比较,**P* < 0.05

2. PH 危险因素的 *Logistic* 回归分析:以是否患 PH 为应变量,除去血压值选择单因素分析中有意义的 MK、TG、TC、IRI 和 hs - CRP 为自变量,经标准化

后进行 *Logistic* 多元回归分析,最终进入回归方程的有 3 个因素,即 MK、IRI 和 hs - CRP,详见表 2。

表 2 PH 影响因素的 *Logistic* 多元回归分析

危险因素	回归系数	SE	Wald	<i>P</i>	OR	95% CI
MK	1.642	0.782	2.004	0.013	3.021	0.903 ~ 2.568
hs - CRP	1.412	0.681	3.855	0.031	2.028	2.012 ~ 10.121
IRI	0.926	0.261	6.083	0.017	2.114	1.012 ~ 2.453

MK. 中期因子;IRI. 胰岛素抵抗指数;hs - CRP. 高敏 C 反应蛋白

3. MK 与各指标相关性分析:对 PH 患者行 *Pearson* 相关分析显示,MK 与 SBP、hs - CRP、TG、TC 及 IRI 呈正相关,相关系数 *r* 分别为 0.351、0.358、0.377、0.393 和 0.351 (*P* 均 < 0.05);与年龄、性别、BMI、DBP、FPG 和 FINS 相关性比较,差异无统计学意义,详见图 1。

讨 论

高血压前期是 2003 年美国高血压指南(JNC7)中正式提出并明确定义为未使用降血压药物、两次或者两次以上不同时间测得的收缩压(SBP)在 120 ~

139mmHg(1mmHg = 0.133kPa)和(或)舒张压(DBP)在 80 ~ 90mmHg 范围内的一种临床状态。分为两个阶段:PH1 阶段即血压值在 120 ~ 129mmHg/80 ~ 84mmHg,PH2 阶段即血压值在 130 ~ 139mmHg/85 ~ 89mmHg^[2]。该疾病发生率高,一项纳入了 18 项各国流行病学调查前瞻性研究的 Meta 分析显示,PH 在不同人群中发生率约 25.2% ~ 46.0%,同时发现该病人群多具有年龄偏大、超重、有饮酒习惯、缺乏锻炼、血脂高等特点^[3]。本研究也证实 PH 人群存在血脂(TG、TC)升高现象。研究中虽未得出与年龄、性

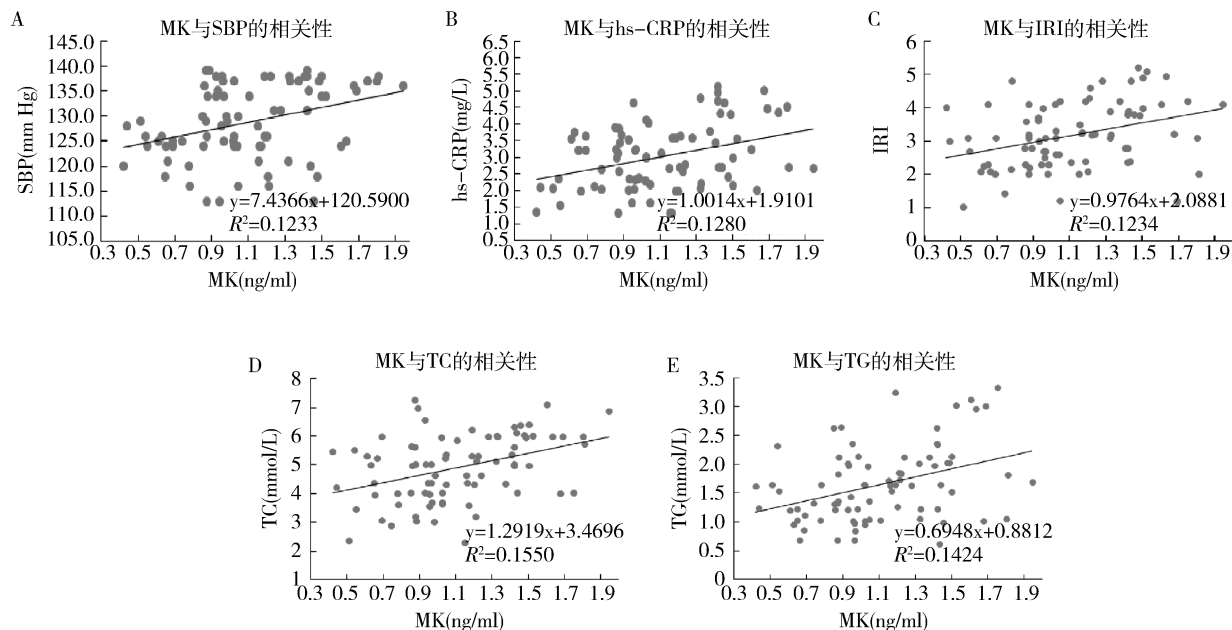


图1 MK与各指标的相关性

A. SBP; B. hs - CRP; C. IRI; D. TC; E. TG

别、BMI和饮酒的相关性,但考虑与实验入组的人群和数量有关。

PH患者高血压发生的风险明显增加,已伴有不同程度的靶器官损害和心血管事件(CVD)。Lihaung等^[4]心脏研究结果发现年龄35~64岁PH第2阶段人群发展为高血压的概率是理想血压者的5~12倍。一项入组468561例患者的前瞻性队列研究的Meta分析显示,PH组冠心病、CVD、脑卒中患病风险和病死率明显升高,同理想血压组比较RR值1.32~1.50,而且该疾病人群血压水平与心脑血管事件发生率呈连续性正相关,其远期并发症可使患者寿命减少5年以上^[5]。近年来国内外的相关研究也得到了类似结果,认为PH和高血压、糖尿病一样,已成为CVA与脑卒中的一个独立危险因素^[6-8]。该疾病发病机制尚未完全阐明。大多研究认为该疾病与胰岛素抵抗、肾素-血管紧张素系统的紊乱、炎症反应、氧化应激、内皮功能及自身免疫反应的异常等有关^[9,10]。基于这些机制的相关致病因子的研究也很多,但尚未找到一个关键的靶向因子能够很好地解释该疾病的发生与发展。因此进一步探寻这种的关键致病因子,对该疾病的早期预警及有效治疗靶点的确立有重要现实意义。

中期因子(midkine, MK)是体内一种内分泌性肝素结合多功能蛋白,主要表达于胚胎中期,成年后仅在肺、甲状腺、肾脏及小肠黏膜等组织有微量表达,当

体内某些组织存在病变时,能导致其表达的异常^[11]。越来越多的证据显示其与众多心血管疾病的发生与发展密切相关。有研究发现切除大部肾脏的野生型小鼠出现了血压的升高,在MK基因敲除的小鼠中未出现了类似现象,而在重组MK蛋白干预后也出现了显著的血压升高,由此认为其可能是肾性高血压的启动因子之一^[12]。Kosugi等^[13]、Guzel等^[14]研究发现,高血压患者的MK增高,进一步发现MK基因是缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)的一个靶基因,具有氧化反应元件,同时MK本身也是一种很强的炎症趋化剂,能激活MCP-1的释放,促进巨噬细胞、中性粒细胞等炎性细胞的募集,导致炎症反应。血压升高的启动可能是通过机体某些致病因子直接或间接导致HIF-1 α 激活,经多条途径诱导MK的异常表达与分泌,从而引起下游包括肾素血管紧张素系统、氧化应激、炎性细胞与介质等出现一系列异常反应,并形成复杂的相互反馈的网络系统引起血管的平滑肌增生和动脉粥样硬化,导致了血压的升高。笔者前期对某些高血压相关疾病基于MK的研究也都显示了非常相似的结果^[15]。高血压前期作为临界血压异常的范畴,期间MK是否已存在异常表达,是否在其发病中发挥重要作用以及临床意义如何,目前尚缺乏相关研究。

本研究通过对PH人群血清MK表达水平的观察,发现在年龄、性别、BMI、吸烟、饮酒等危险因素差异无统计学意义的情况下,MK水平的表达在PH人

群中明显升高 ($P < 0.05$); 同时对基于 PH 的多因素 Logistic 回归分析也显示 MK 水平同传统的 hs-CRP、IRI 两项指标一样是 PH 的独立危险因素, OR 值高于 hs-CRP、IRI, 达到 3.021。以上发现提示 MK 参与了 PH 的发生、发展。对实验数据进一步行相关性分析发现 MK 与 SBP 呈正相关, 但舒张压未显示类似关系, 是否可提示在 PH 人群中 MK 对收缩压的升高影响更大, 其意义及机制有待于进一步研究。

脂质代谢异常、胰岛素抵抗、异常炎症反应是目前公认的导致血压异常及心脑血管事件的主要致病机制。本研究发现在 PH 人群中存在这 3 种现象, 同时发现 MK 水平与 TG、TC、IRI 和 hs-CRP 呈正相关 (P 均 < 0.05), 说明 MK 与 PH 人群的脂质代谢异常、胰岛素抵抗和异常炎症反应均关系密切, 可能是三者致病的主要纽带, 但是否为众多致病因素的关键启动因子有待于进一步研究。

参考文献

- Lin CH, Pan JY, Chang J, *et al.* Involvement of endothelial nitric oxide synthase activation in midkine-mediated central hypotensive effects[J]. *Chin J Physiol*, 2017, 60(6): 353-362
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, *et al.* The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report[J]. *JAMA*, 2003, 289(19): 2560-2572
- Lihaung Y, Sheng W, Xiaoyan C, *et al.* Prehypertension and incidence of cardiovascular disease: a Meta-analysis[J]. *BMC Medicine*, 2013, 11: 177
- Vasan RS, Larson MG, Leip EP, *et al.* Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the

- Framingham Heart Study: a cohort study[J]. *Lancet*, 2001, 358(9294): 1682-1686
- Egan BM, Stevens Fabry S. Prehypertension - prevalence, health risks, and management strategies[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2015, 12(5): 289-300
- 严心, 陈晓平. 高血压前期人群心血管病及靶器官损害的研究进展[J]. *中华高血压杂志*, 2019, 27(5): 483-488
- 王金秀, 李浩, 张蕊, 等. 正常高值血压研究概况[J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(5): 1259
- Barbarash NA, Kuvshinov DY. Prehypertension: synopsis and prospects. *Fundament*[J]. *Klin Med*, 2016, 1(1): 73-77
- Stamler J, Chan Q, Daviglus ML, *et al.* Relation of dietary sodium (salt) to blood pressure and its possible modulation by other dietary factors: the INTER MAP study[J]. *Hypertension*, 2018, 71(4): 631-637
- Albarwani S, Al-Siyabi S, Tanira MO. Prehypertension: underlying pathology and therapeutic options[J]. *World J Cardiol*, 2014, 6(8): 728-743
- Muramatsu T. Structure and function of midkine as the basis of its pharmacological effects[J]. *Br J Pharmacol*, 2014, 171(4): 814-826
- Hobo A, Yuzawa Y, Kosugi T, *et al.* The growth factor midkine regulates the rennin angiotensin system in mice[J]. *J Clin Invest*, 2009, 119(6): 1616-1625
- Kosugi T, Sato W. Midkine and the kidney: health and diseases[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2012, 27(1): 16-21
- Guzel SS, Cinemre FB, Guzel EC, *et al.* Midkine levels and its relationship with atherosclerotic risk factors in essential hypertensive patients[J]. *Nigerian J Clin Pract*, 2018, 21(7): 894-900
- 曹悦鞍, 彭朝胜, 何继东, 等. 肥胖伴血压晨峰患者血清中期因子水平与胰岛素抵抗的关系[J]. *转化医学杂志*, 2015, 4(2): 81-83

(收稿日期: 2021-01-25)

(修回日期: 2021-02-20)

(上接第 125 页)

- Gallamini A, Fiore F, Sorasio R, *et al.* Interim positron emission tomography scan in Hodgkin lymphoma: definitions, interpretation rules, and clinical validation[J]. *Leuk Lymphoma*, 2009, 50(11): 1761-1764
- Shanbhag S, Ambinder RF. Hodgkin lymphoma: a review and update on recent progress[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(2): 116-132
- Eichenauer DA, Aleman BMP, André M, *et al.* Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(Suppl 4): iv19-iv29
- 张菁, 范磊, 李建勇. 霍奇金淋巴瘤治疗进展[J]. *中华血液学杂志*, 2019, 40(11): 969-972
- Law MF, Ng TY, Chan HN, *et al.* Clinical features and treatment outcomes of Hodgkin's lymphoma in HongKong Chinese[J]. *Arch Med Sci*, 2014, 10(3): 498-504
- Connors JM, Cozen W, Steidl C, *et al.* Hodgkin lymphoma[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2020, 6(1): 61
- 虞文嫣, 糜坚青. PET-CT 在霍奇金淋巴瘤临床应用中的进展与思考[J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37(5): 437-440
- Zauchar JM, Chauvie S, Zaucha R, *et al.* The role of PET/CT in the

- modern treatment of Hodgkin lymphoma[J]. *Cancer Treat Rev*, 2019, 77: 44-56
- Chow A, Phillips M, Siew T, *et al.* Prognostic nomogram for diffuse large B-cell lymphoma incorporating the International Prognostic Index with interim-positron emission tomography findings[J]. *Intern Med J*, 2013, 43(8): 932-939
- Lanic H, Mareschal S, Mechken F, *et al.* Interim positron emission tomography scan associated with international prognostic index and germinal center B cell-like signature as prognostic index in diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Leuk Lymphoma*, 2012, 53(1): 34-42
- Maraldo MV, Giusti F, Vogelius IR, *et al.* Cardiovascular disease after treatment for Hodgkin's lymphoma: an analysis of nine collaborative EORTC-LYSA trials[J]. *Lancet Haematol*, 2015, 2(11): e492-502
- Froudarakis M, Hatzimichael E, Kyriazopoulou L, *et al.* Revisiting bleomycin from pathophysiology to safe clinical use[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2013, 87: 90-100

(收稿日期: 2021-02-24)

(修回日期: 2021-03-03)