

高血压病患者血清 CXCL9 和 SGK1 水平检测 与心肌纤维化的相关性研究

陈伟芝¹, 张宁²

(1. 西安交通大学附属红会医院检验科, 西安 710054; 2. 咸阳市泾阳县医院检验科, 陕西泾阳 713700)

摘要: 目的 探讨血清 CXC 趋化因子配体 9(CXC chemokine ligand, CXCL9) 和血清糖皮质激素诱导蛋白激酶 1 (serum glucocorticoid-inducible kinase 1, SGK1) 水平与高血压病患者心肌纤维化的相关性。方法 收集 2018 年 9 月~2019 年 9 月期间在西安交通大学附属红会医院就诊的 93 例原发性高血压患者的临床资料进行回顾性分析。依据心肌增强前 T1 值及心肌细胞外容积分数 (extracellular volume fraction, ECV) 将高血压患者分为纤维化组 (53 例) 和非纤维化组 (40 例)。血清 CXCL9 和 SGK1 水平采用酶联免疫吸附法检测; 采用心脏磁共振纵向弛豫时间 T1 (T1 mapping) 成像技术测定心肌增强前 T1 值及细胞外容积分数 (extracellular volume fraction, ECV) 评价心肌纤维化程度。选择 45 例同期体检健康者作为对照组, 比较分析以上指标的变化与高血压心肌纤维化的相关性。结果 在对照组、非纤维化组和纤维化组中, 血清 CXCL9 (ng/ml) 和 SGK1 (pg/L) 水平分别为 7.20 ± 2.08 , 8.73 ± 2.50 , 11.09 ± 3.67 和 24.39 ± 6.23 , 40.79 ± 12.85 , 52.67 ± 15.32 。与对照组比较, 纤维化组和非纤维化组的 CXCL9 和 SGK1 水平均显著增高, 纤维化组增高更显著 ($F=135.93 \sim 167.96$, P 均 $=0.000$)。在纤维化组中, 血清 SGK1 和 CXCL9 水平有正相关性 ($r=0.869$, $P<0.01$)。在纤维化组中, SGK1 和 CXCL9 水平分别与增强前 T1 值和 ECV 有正相关性 ($r_{\text{SGK1}}=0.857$, 0.803 , $r_{\text{CXCL9}}=0.842$, 0.797 , 均 $P<0.01$)。结论 SGK1 及 CXCL9 与高血压心肌纤维化的发生发展有关。检测血清 SGK1 及 CXCL9 水平可以预测高血压心肌纤维化的发生并为其治疗提供理论依据。

关键词: 高血压; 心肌纤维化; T1 值; 心肌细胞外容积分数 (ECV); 血清糖皮质激素诱导蛋白激酶 1 (SGK1); CXC 趋化因子配体 9 (CXCL9)

中图分类号: R544.1; R392.11 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2020) 03-047-04

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2020.03.011

Correlation between Serum CXCL9 and SGK1 Levels and Myocardial Fibrosis in Hypertension

CHEN Wei-zhi¹, ZHANG Ning²

(1. Department of Clinical Laboratory, Honghui Hospital Affiliated to Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710054, China;
2. Department of Clinical Laboratory, the Hospital of Jingyang County, Shaanxi Jingyang 713700, China)

Abstract: Objective To investigate the correlation between serum CXC chemokine ligand 9 (CXCL9), serum and glucocorticoid inducible kinase 1 (SGK1) levels and myocardial fibrosis in patients with hypertension. **Methods** The clinical data of 93 patients with essential hypertension from September 2018 to September 2019 in Honghui Hospital Affiliated to Xi'an Jiaotong University were collected for retrospective analysis. According to the results of T1 value before myocardial enhancement and extracellular volume fraction (ECV) measured by T1 mapping, the patients were divided into fibrosis group (53 cases) and non fibrosis group (40 cases). 45 healthy persons in the same period were selected as the control group. The correlation between the changes of the above indexes and the myocardial fibrosis in hypertension was compared and analyzed. **Results** In the control group, non fibrosis group and fibrosis group, the serum levels of CXCL9 (ng/ml) and SGK1 (pg/L) were 7.20 ± 2.08 , 8.73 ± 2.50 , 11.09 ± 3.67 and 24.39 ± 6.23 , 40.79 ± 12.85 , 52.67 ± 15.32 , respectively. Compared with the control group, the levels of CXCL9 and SGK1 in fibrosis group and non fibrosis group were significantly higher with a more significant increase in fibrosis group ($F=135.93 \sim 167.96$, $P=0.000$). In fibrosis group, SGK1 and CXCL9 were positively correlated ($r=0.869$, $P<0.01$). In fibrosis group, SGK1 and CXCL9 was positively correlated with pre enhanced T1 and ECV ($r_{\text{SGK1}}=0.857$, 0.803 , $r_{\text{CXCL9}}=0.842$, 0.797 , all $P<0.01$). **Conclusion** SGK1 and CXCL9 are related to the occurrence and development of myocardial fibrosis in hypertension. The detection of the levels of SGK1 and CXCL9 in serum can predict the occurrence of myocardial fibrosis

作者简介: 陈伟芝 (1984-), 女, 本科学历, 主管检验师, 研究方向: 高血压疾病的实验室诊断, E-mail: 2191515872@qq.com。

通讯作者: 张宁 (1973-), 女, 本科学历, 主管检验师, 研究方向: 高血压疾病的实验室诊断, E-mail: 1787320474@qq.com。

and provide theoretical basis for its treatment.

Keywords: hypertension; myocardial fibrosis; pre enhanced T1 value; ECV; SGK1; CXCL9

心肌纤维化是高血压病的并发症之一。研究显示,血管紧张素 II 可以触发心肌成纤维细胞的分化与增殖,进而导致心肌纤维化^[1]。近年来的研究表明上调血清糖皮质激素诱导蛋白激酶 1 (serum glucocorticoid-inducible kinase 1, SGK1) 的活性可以刺激血管紧张素 II 释放,促进高血压病心肌细胞的纤维化和重塑^[2]。另外的报道认为 CXC 趋化因子配体 9 (CXC chemokine ligand, CXCL9) 与高血压病心肌纤维化及心室重塑的发生发展有关^[3]。本研究通过分析 93 例高血压患者血清 CXCL9 和 SGK1 水平的变化,旨在探讨两指标在高血压病心肌纤维化中的作用,进一步揭示其诱导心肌纤维化的作用机制。

1 材料与方法

1.1 研究对象 收集 2018 年 9 月~2019 年 9 月期间在西安交通大学附属红会医院就诊的 93 例原发性高血压患者的临床资料进行回顾性分析。其中包括高血压 I 级 40 例,高血压 II 级 33 例和高血压 III 级 20 例。依据心肌增强前 T1 值及心肌细胞外容积分数 (extracellular volume fraction, ECV) 将高血压患者分为纤维化组 ($n=53$) 和非纤维化组 ($n=40$), 纤维化组男性 30 例,女性 23 例,平均年龄 56.19 ± 7.38 岁,高血压病程 7.89 ± 5.17 年;非纤维化组男性 22 例,女性 18 例,平均年龄 55.03 ± 8.19 岁,高血压病程 7.70 ± 4.38 年。排除标准:近半个月有服用降脂类药物者;继发性高血压者;并发明明显肝肾功能不全、严重肺部感染或其他严重全身疾病如糖尿病、自身免疫性疾病及慢性阻塞性肺疾病等患者。另选择 45 例同期体检健康人群作为对照组,其中男性 24 例,女性 21 例,平均年龄 55.37 ± 8.43 岁,无心血管病史。高血压两组的病程比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。纤维化组、非纤维化组和对照组的性别和年龄比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。所有高血压研究对象均符合原发性高血压诊断标准。本研究经西安交通大学附属红会医院和泾阳县医院医学伦理委员会批准,并得到所有研究对象的知情同意。

1.2 仪器和试剂 CXCL9 和 SGK1 水平检测分别采用合肥莱尔生物科技有限公司试剂盒和上海莱尔生物科技有限公司试剂盒。采用德国 Siemens Verio3.0 T 磁共振扫描仪检测心肌增强前 T1 值和心肌 ECV。

1.3 方法 采用心脏磁共振 T1 mapping 成像技术检测心肌增强前 T1 值及细胞外容积分数 (extracellular

volume fraction, ECV) 评估心肌纤维化程度。采用酶联免疫吸附法检测血清 CXCL9 和 SGK1 水平。

1.3.1 标本采集: 所有研究对象均禁食 8 h 后,次晨抽取肘静脉血 5 ml 置于促凝管中分离血清用于检测血清 CXCL9 和 SGK1 水平。

1.3.2 心脏磁共振检查: 心脏磁共振 T1 mapping 成像技术测定心肌增强 T1 值及心肌 ECV 可准确评估心肌纤维化程度^[4]。磁共振成像序列包括:①心脏电影成像采用电影稳态自由进动成像。②运动自动校正反转恢复真实稳态自由进动 T1 mapping 成像。③延迟钆增强成像。④对比增强 T1 mapping 成像。

图像处理:磁共振采集数据后首先进行心功能测定,记录每位患者的左心室射血分数 (Left ventricular ejection fraction, LEVF), 左心室舒张末内径 (left ventricular end diastolic diameter, LVEDD), 随后进行延迟强化分析,阅读全部图像后确定延迟强化病灶,定量分析 T1 mapping 图像,手动描绘感兴趣区域,计算机软件自动输出该区域增强前后心肌的平均 T1 值。同样方法计算机软件自动输出该层面增强前后血池平均 T1 值。采用以下公式测得每位患者的 $ECV = (1 - \text{红细胞压积}) \times (\text{心肌增强前 T1} - \text{心肌增强后 T1}) / (\text{血增强前 T1} - \text{血增强后 T1})$, 本研究选择心肌增强前 T1 值和 ECV 评价心肌纤维化的程度。

1.4 统计学分析 采用 SPSS22.0 统计软件进行实验资料分析。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。CXCL9, SGK1, 年龄、收缩压、舒张压、LVEDD, 增强前 T1 值、ECV 和 LEVF 的比较采用单因素方差分析和 q 检验分析。高血压病程比较采用独立样本 t 检验。相关性分析采用 Pearson 法。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 高血压患者临床资料及心脏磁共振结果比较 见表 1。与对照组比较,纤维化组和非纤维化组的收缩压和舒张压均显著增高,纤维化组增高更显著。与对照组比较,纤维化组的 LVEDD, 增强前 T1 值和 ECV 显著增高,而 LEVF 则显著降低。差异均有统计学意义 (均 $P < 0.01$)。非纤维化组和对照组的 LVEDD, LEVF, 增强前 T1 值和 ECV 比较差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。

2.2 高血压患者血清 CXCL9 和 SGK1 水平比较 见表 2。与对照组比较,纤维化组和非纤维化组的 SGK1 和 CXCL9 水平均显著增高,其中纤维化组的 SGK1 和 CXCL9 水平增高更显著,差异均有统计

学意义 (均 $P < 0.01$)。

表 1 高血压病患者临床资料及心脏磁共振结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组 (n=45)	非纤维化组 (n=40)	纤维化组 (n=53)	F	P
收缩压 (mmHg)	119.96 ± 10.79	156.75 ± 13.20 [*]	170.25 ± 18.15 ^{**#}	109.24	0.000
舒张压 (mmHg)	75.27 ± 5.43	97.37 ± 7.56 [*]	109.54 ± 9.28 ^{**#}	146.17	0.000
LVEDD(mm)	47.29 ± 5.01	47.73 ± 5.09 [*]	51.93 ± 5.37 ^{**#}	32.46	0.000
T1 值 (ms)	1 257.75 ± 36.10	1 260.13 ± 37.38 [*]	1 313.29 ± 45.17 ^{**#}	17.35	0.000
ECV(%)	26.37 ± 2.28	26.79 ± 2.53 [*]	30.13 ± 3.38	36.28	0.000
LEVF(%)	58.23 ± 6.39	56.32 ± 6.12 [*]	49.23 ± 5.69 ^{**#}	27.16	0.000

注: 与对照组比较, ^{*} $P < 0.01$, ^{*} $P > 0.05$; 与非纤维化组比较, [#] $P < 0.01$ 。

表 2 高血压病患者血清 CXCL9 和 SGK1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

检测项目	对照组 (n=45)	非纤维化组 (n=40)	纤维化组 (n=53)	F	P
SGK1(μg/L)	24.39 ± 6.23	40.79 ± 12.85	52.67 ± 15.32	135.93	0.000
CXCL9(ng/ml)	7.20 ± 2.08	8.73 ± 2.50	11.09 ± 3.67	167.96	0.000

2.3 相关性分析 在纤维化组中, 血清 SGK1 和 CXCL9 水平有正相关性 ($r=0.869$, $P < 0.01$)。在纤维化组中, SGK1 和 CXCL9 水平分别与 LVEDD, 增强前 T1 值和 ECV 有正相关性, 而与 LEVF 则有负相关性 ($r_{\text{SGK1}}=0.879$, 0.857 , 0.803 , -0.827 , $r_{\text{CXCL9}}=0.835$, 0.842 , 0.797 , -0.819 , 均 $P < 0.01$)。

3 讨论

血清糖皮质激素诱导激酶 1(SGK1) 是丝氨酸 / 苏氨酸激酶基因家族的成员。研究表明, SGK1 参与血压及心血管系统的生理病理调节, 其通过影响醛固酮、胰岛素及胰岛素样生长因子等的活性调节多个离子通道的活性^[5]。李海龙等^[6]研究发现 SGK1 通过诱导高血压患者 Th17 细胞的分化促进了高血压病的炎症过程, 进而引起血压升高。近年来的研究认为, SGK1 可能参与高血压心脏纤维化的病理过程^[5]。GAN 等^[2]研究发现抑制 SGK1 的活性能够改善心脏纤维化的病变进展。值得注意的是, SGK1 通过纤维化、炎症和氧化途径参与复杂的细胞内信号传导, 进而促进由醛固酮诱导的心肌肥厚和纤维化。以前的报道认为 SGK1 可能参与巨噬细胞募集及 M2 巨噬细胞的活化, 这些过程引起高血压患者释放过量的血管紧张素 II 进而导致心肌纤维化^[2]。本研究结果也印证了 SGK1 在高血压病中的作用, 同时发现纤维化组 SGK1 水平显著增加。进一步分析显示 SGK1 水平与 LVEDD, LEVF, 增强前 T1 值和 ECV 有相关性。这些结果表明 SGK1 可能通过诱导炎症反应的发生促进高血压病心肌纤维化的发生和发展。

趋化因子是一个小细胞因子家族, 可分为四类: CXC, CC, C 和 CX3C。最近的研究发现 CXC 趋化因子配体 12(CXCL12) 与缺血性卒中的发生有关^[7]。LIN 等^[8]的研究结果提供了有价值的信息, 他们认为 CXCL9 与某些心肌病的发生相关。心肌梗死后血清 CXCL9 水平升高可能激活心肌成纤维细胞的增殖和迁移, 从而最终导致心肌纤维化的形成。SZENTES 等^[3]认为 CXCL9 促进 T 细胞分化为效应细胞 Th1/Th17 并释放促炎介质, 这些持续的炎症作用可导致心肌纤维化及扩张性心室重塑的发生。心肌细胞在高压力负荷的刺激下可诱发肥厚性生长, 主要表现为心肌细胞肥大、心肌纤维化及细胞质蛋白合成增强等^[9]。研究发现 CXCL9 的高表达与心室肥厚有关, 下调 CXCL9 的表达可以改善左心室肥厚的进展。高血压伴左室肥厚患者经过治疗后的数据显示, 患者的收缩压、舒张压、左心室舒张末期内径、左心室后壁厚度及 CXCL9 水平均显著降低^[10]。提示 CXCL9 可能参与高血压心肌纤维化的病理过程, 本研究结果显示高血压患者 CXCL9 水平显著增高, 同时发现纤维化组患者呈现更高的 CXCL9 水平。进一步分析也发现 CXCL9 水平与心肌纤维化指标增强前 T1 值和 ECV 有相关性, 推测 CXCL9 水平的上调可以激活心肌成纤维细胞的活性, 进而促进高血压病心肌纤维化的病变进展。

综上所述, 通过本研究发现 SGK1 及 CXCL9 与高血压病心肌纤维化的发生发展有关。检测血清 SGK1 及 CXCL9 水平可以预测高血压病心肌纤维化的发生并为其治疗提供理论依据。

参考文献:

- [1] 严芳英, 单晓兰, 李静媛, 等. 吡格列酮通过调控 Sirt3 改善高血压引起的心肌纤维化机制 [J]. 山东大学学报(医学版), 2017, 55(5): 13-18.
YAN Fangying, SHAN Xiaolan, LI Jingyuan, et al. Pioglitazone ameliorates cardiac fibrosis induced by hypertension via regulating Sirt3 [J]. Journal of Shandong University (Health Science), 2017, 55(5): 13-18.
- [2] GAN Wenqiang, REN Jingyuan, LI Tiegang, et al. The SGK1 inhibitor EMD638683, prevents Angiotensin II-induced cardiac inflammation and fibrosis by blocking NLRP3 inflammasome activation[J]. Biochimica et Biophysica Acta Molecular Basis of Disease, 2018, 1864(1): 1-10.
- [3] SZENTES V, GAZDAG M, SZOKODI I, et al. The role of CXCR3 and associated chemokines in the development of atherosclerosis and during myocardial infarction[J]. Frontiers in Immunology, 2018, 9: 1932.
- [4] 赵宗磊, 杜松, 沈淑馨, 等. 磁共振纵向弛豫时间 T1 技术评价老年人缺血性心肌病心肌纤维化与 N 末端 B 型脑钠肽前体的相关性 [J]. 中华老年医学杂志, 2018, 37(11): 1196-1199.
ZHAO Zonglei, DU Song, SHEN Shuxin, et al. Relationship between myocardial fibrosis evaluated by cardiac magnetic resonance T1 mapping and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in elderly patients with ischemic cardiomyopathy [J]. Chinese Journal of Geriatrics, 2018, 37(11): 1196-1199.
- [5] 杜雅楠, 许建忠, 张宝丽, 等. 血清和糖皮质激素诱导的蛋白激酶 1 介导外膜成纤维细胞表型转化 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2018, 20(3): 294-297.
DU Yanan, XU Jianzhong, ZHANG Baoli, et al. Serum/ glucocorticoid regulated kinase 1 promotes adventitial fibroblasts phenotypic transformation [J]. Chinese Journal of Geriatric Heart Brain and Vessel Diseases, 2018, 20(3): 294-297.
- [6] 李海龙, 吕雅丽, 鱼丽娟, 等. SGK1 调节 Th17 细胞分化在高血压中的作用 [J]. 中国医药生物技术, 2016, 11(5): 426-431.
LI Hailong, LÜ Yali, YU Lijuan, et al. The function of SGK1 in hypertension by regulating Th17 differentiation [J]. Chinese Medicinal Biotechnology, 2016, 11(5): 426-431.
- [7] 林芳, 任阳, 李亚. 缺血性卒中不同亚型患者血清 CXCL12 水平急性期动态观察 [J]. 现代检验医学杂志, 2017, 32(5): 48-51.
LIN Fang, REN Yang, LI Ya. Dynamic observation of serum CXCL-12 in patients with different subtypes of acute ischemic stroke [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2017, 32(5): 48-51.
- [8] LIN Chaofeng, SU C J, LIU Jiahong, et al. Potential effects of CXCL9 and CCL20 on cardiac fibrosis in patients with myocardial infarction and isoproterenol-treated rats [J]. Journal of Clinical Medicine, 2019, 8(5): pii:359.
- [9] 韩巍, 韩艳丛, 邱拥华, 等. 高血压合并左心室肥厚患者血清 miRNA-29a-3p 水平与心肌纤维化的相关性 [J]. 河北医科大学学报, 2019, 40(7): 773-776, 793.
HAN Wei, HAN Yancong, QIU Yonghua, et al. Relationship between miRNA-29a-3p and myocardial fibrosis in patients of hypertension with left ventricular hypertrophy [J]. Journal of Hebei Medical University, 2019, 40(7): 773-776, 793.
- [10] 刘积伦, 曹蕊, 刘二伟. 阿利沙坦酯与雷米普利对高血压伴左室肥厚的疗效比较 [J]. 西南国防医药, 2018, 28(7): 673-675.
LIU Jilun, CAO Rui, LIU Erwei. Comparison of the efficacy of alisartan and ramipril on hypertension with left ventricular hypertrophy[J]. Medical Journal of National Defending Forces in Southwest China, 2018, 28(7): 673-675.

收稿日期: 2020-01-16

修回日期: 2020-01-30

(上接第35页)

- [14] 李佳丽, 曾东风, 李杰平, 等. 白血病患者全血微量元素含量变化及其意义 [J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2013, 7(24): 11877-11879.
LI Jiali, ZENG Dongfeng, LI Jieping, et al. Changes of trace elements in whole blood of children with leukemia and their significance [J]. Chin J Clinicians(Electronic Edition), 2013, 7(24): 11877-11879.
- [15] EBY G A. Treatment of acute lymphocytic leukemia using zinc adjuvant with chemotherapy and radiation - A case history and hypothesis[J]. Medical Hypotheses, 2005, 64(6): 1124-1126.
- [16] 刘印彩. 白血病患者血清中微量元素锌、铜、硒、镁水平研究 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2015.
LIU Yincui. The research about serum zinc, copper, selenium, magnesium of leukemia patient and disease outcome[D]. Shijiazhuang: Hebei Medical University, 2015.
- [17] NANNYA Y, SHINOHARA A, ICHIKAWA M, et al. Serial profile of vitamins and trace elements during the acute phase of allogeneic stem cell transplantation[J]. Biology of Blood and Marrow Transplantation, 2014, 20(3): 430-434.
- [18] WALLACE G, JODELE S, HOWELL J, et al. Vitamin D deficiency and survival in children after hematopoietic stem cell transplant[J]. Biology of Blood and Marrow Transplantation, 2015, 21(9): 1627-1631.

收稿日期: 2019-12-12

修回日期: 2020-02-22