

原发性高血压患者血浆 ARR, CTRP9 和 miR-663 表达水平与靶器官损害的相关性研究

陈 诚, 周 倩 (鄂东医疗集团黄石市中心医院 / 湖北理工学院附属医院老年病科, 湖北黄石 435000)

摘要: **目的** 探讨原发性高血压患者醛固酮肾素比值 (aldosterone-renin ratio, ARR), C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 9 (C1q/tumor necrosis factor-related protein 9, CTRP9) 和 miR-663 表达水平与靶器官损害的相关性。**方法** 选择 2020 年 5 月~2022 年 5 月鄂东医疗集团黄石市中心医院收治的 162 例原发性高血压患者为研究对象, 根据靶器官损害状况分为复合损害组、单一损害组和无损害组。比较三组一般资料、ARR, CTRP9 和 miR-663 水平。应用 Spearman 相关性分析观察 ARR, CTRP9 和 miR-663 水平与原发性高血压患者靶器官损害的关系。绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线分析 ARR, CTRP9 和 miR-663 对原发性高血压患者出现单一、复合靶器官损害的预测效能。**结果** 复合损害组 ARR 水平 (18.26 ± 2.29) 高于单一损害组 (15.06 ± 2.47)、无损害组 (13.59 ± 2.60), 差异有统计学意义 ($F = 50.799, P = 0.000$); 单一损害组 ARR 水平高于无损害组, 差异有统计学意义 ($t = 2.768, P = 0.007$)。复合损害组 CTRP9 (112.45 ± 22.57 ng/ml) 和 miR-663 (0.42 ± 0.15) 水平均低于单一损害组 (125.37 ± 24.45 ng/ml, 0.56 ± 0.18)、无损害组 (145.84 ± 27.38 ng/ml, 0.71 ± 0.20), 差异有统计学意义 ($F = 21.861, 33.514$, 均 $P = 0.000$); 单一损害组 CTRP9, miR-663 水平均低于无损害组, 差异有统计学意义 ($t = 3.796, 3.971$, 均 $P = 0.000$)。Spearman 相关性分析发现, ARR 水平与原发性高血压患者靶器官损害呈正相关 ($r = 0.706, P = 0.000$), CTRP9 和 miR-663 水平与原发性高血压患者靶器官损害呈负相关 ($r = -0.593, -0.641$, 均 $P = 0.000$); 绘制 ROC 曲线分析显示, ARR, CTRP9 和 miR-663 联合预测原发性高血压患者出现单一、复合靶器官损害的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.815, 0.970, 均高于单一指标预测。**结论** 原发性高血压患者 ARR, CTRP9 和 miR-663 表达水平与靶器官损害密切相关, 联合检测可为患者靶器官损害预测提供一定参考依据。**关键词:** 醛固酮肾素比值; C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 9; 微小核糖核酸 -663; 原发性高血压; 靶器官损害
中图分类号: R544.11; R392.11 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2023) 02-063-07

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2023.02.012

Study on the Relationship between the Expression of ARR, CTRP9 and miR-663 in Plasma and Target Organ Damage in Patients with Essential Hypertension

CHEN Cheng, ZHOU Qian (Department of Geriatrics, Huangshi Central Hospital of Edong Healthcare Group/
Affiliated Hospital of Hubei Polytechnic University, Hubei Huangshi 435000, China)

Abstract: Objective To investigate the correlation between aldosterone-renin ratio (ARR), C1q/tumor necrosis factor-related protein 9 (CTRP9) and miR-663 expression and target organ damage in patients with essential hypertension. **Methods** 162 patients with essential hypertension who were admitted to Huangshi Central Hospital of Edong Medical Group from May 2020 to May 2022 were selected as the study subjects, and they were divided into compound damage group, single damage group, no damage group. The general data of the three groups were compared, and the levels of ARR, CTRP9 and miR-663 were detected and compared in the three groups. Spearman correlation analysis was used to observe the relationship between ARR, CTRP9, miR-663 levels and target organ damage in patients with essential hypertension. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis of the predictive power of ARR, CTRP9 and miR-663 for single and compound target organ damage in patients with essential hypertension. **Results** The ARR levels of the compound damage group (18.26 ± 2.29) were higher than those of the single damage group (15.06 ± 2.47) and the no damage group (13.59 ± 2.60), and the differences were statistically significant ($F=50.799, P=0.000$). The ARR level of the single damage group was higher than that of the no damage group, the difference was statistically significant ($t=2.768, P=0.007$). The levels of CTRP9 (112.45 ± 22.57 ng/ml) and miR-663 (0.42 ± 0.15) in the compound damage group were lower than those in the single damage group (125.37 ± 24.45 ng/ml, 0.56 ± 0.18) and the no damage group (145.84 ± 27.38 ng/ml, 0.71 ± 0.20), and the differences were statistically significant ($F=21.861, 33.514$,

基金项目: 湖北省卫健委科研基金 WJ2019H491 面上项目。

作者简介: 陈诚 (1985-), 男, 硕士, 主治医师, 研究方向: 老年病, E-mail: chencheng990a@163.com。

通讯作者: 周倩 (1986-), 女, 主治医师, 研究方向: 老年病, E-mail: zhouqian6678@163.com。

all $P=0.000$), and the levels of CTRP9 and miR-663 in the single damage group were lower than those in the no damage group, the differences were statistically significant ($t=3.796, 3.971$, all $P=0.000$). Spearman correlation analysis found that ARR levels were positively correlated with target organ damage in patients with essential hypertension ($r = 0.706, P = 0.000$), while CTRP9 and miR-663 levels were negatively correlated with target organ damage in patients with essential hypertension ($r = -0.593, -0.641$, all $P = 0.000$). The ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of ARR, CTRP9 and miR-663 combined to predict single and compound target organ damage in patients with essential hypertension were 0.815 and 0.970, respectively, which were higher than those predicted by a single index. **Conclusion** The expression levels of ARR, CTRP9 and miR-663 in patients with essential hypertension were closely related to target organ damage, and the combined detection can provide a certain reference for the prediction of target organ damage in patients.

Keywords: aldosterone-renin ratio; C1q/tumor necrosis factor-related protein 9; miR-663; essential hypertension; target organ damage

原发性高血压 (primary hypertension, EH) 是临床上多见的一种慢性疾病, 据资料统计, 全球成年人中高血压患病人群已超过 10 亿, 且其中原发性高血压占 90% ~ 95%, 而血压持续增高可引起血管、心脏、肾脏等靶器官损害, 增加预后不良风险^[1]。相关研究发现, 原发性高血压患者其靶器官损害与醛固酮增多、细胞因子分泌异常及基因多态性有关^[2]。醛固酮肾素比值 (aldosterone-renin ratio, ARR) 一般用于原发性醛固酮增多症筛查, 但近年来研究显示, ARR 表达与高血压进展、发生不良心血管事件风险等有关^[3]。有研究指出, 微小核糖核酸 (micro-RNA, miR) -663 水平下降可导致肾素表达增高, 可促进高血压病情进展^[4]。C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 9 (C1q/tumor necrosis factor-related protein 9, CTRP9) 为新型的脂肪细胞因子, 可起到调节脂质代谢、抗炎、改善内皮细胞与血管平滑肌细胞功能、舒张血管等作用, 与原发性高血压发生、进展密切相关^[5]。本研究旨在探讨 ARR, CTRP9 和 miR-663 水平与原发性高血压患者靶器官损害的关系以及三者对靶器官损害的预测价值, 以期为高血压靶器官损害临床诊治提供新途径。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选择 2020 年 5 月 ~ 2022 年 5 月鄂东医疗集团黄石市中心医院 162 例原发性高血压患者为研究对象, 纳入标准: ①符合原发性高血压有关诊断标准^[6]; ②性别不限, 年龄 ≥ 18 岁; ③近 2 周末应用 β -受体阻断剂、血管紧张素转换酶抑制剂等降压药; ④可正常沟通交流; ⑤临床资料齐全; ⑥签订知情同意书。排除标准: ①肾实质性高血压、肾血管性高血压与库欣综合征、药源性因素等引起的继发性高血压; ②原发性醛固酮增多症; ③并发先天性心脏病、急性心力衰竭、风湿性心脏病、恶性心律失常、重度心脏瓣膜病、外周血管病; ④并发严重贫血、低蛋白血症、低血容量; ⑤并发自身免疫性疾病、结缔组织病、严重感染、血液系统疾病、糖尿病、恶性肿瘤; ⑥并发严重肝肾功能、甲状腺

功能障碍; ⑦近期有外科手术史、创伤史。鄂东医疗集团黄石市中心医院伦理委员会经审查同意本研究, 伦理学批件号为: HSSZXYY20200306008。

1.2 仪器与试剂 AU5400 全自动生化分析仪 (日本 Olympus 公司); EPIQ7C 彩色超声心动图仪 (荷兰飞利浦公司); LIAISON 全自动化学发光分析仪 (意大利索灵公司); CTRP9 检测试剂盒 (武汉菲恩生物科技有限公司, 货号: EH2732); miRvana PARIS Kit 试剂盒 (上海恒斐生物科技有限公司, 货号: AM1556); TaqMan micro RNA 反转录试剂盒 (北京百奥莱博科技有限公司, 货号: MT0006); Maxima SYBR Green qPCR (实时荧光定量聚合酶链反应) Kit 试剂盒 (上海玉博生物科技有限公司, 货号: K0222)。

1.3 方法

1.3.1 临床资料收集: 由经统一培训医护人员记录患者年龄、性别、体质量指数、病程、吸烟史、饮酒史、高血压分级、血脂、空腹血糖及肌酐等基线资料。

1.3.2 血浆 ARR, CTRP9 和 miR-663 检测: 在入院次日清晨采集患者空腹 12h 以上肘静脉血 4 ml, 离心取上层血清。采用酶联免疫吸附法测定 CTRP9 水平, 具体操作按照仪器与试剂说明书进行。取血清样本应用 miRvana PARIS Kit 试剂盒进行 miRNA 的提取与纯化, 将提取的 miRNA 以 TaqMan microRNA 反转录试剂盒反转录为 cDNA, 引物合成由上海吉玛制药技术有限公司设计合成, 将 U6 作为内参, 有关引物序列: miR-663 下游引物 5'-ACTATGGTGTCTCGTGGAGTCG-3', 上游引物 5'-A CACTCCAGCTGGGAGATG-3', 内参 U6 下游引物 5'-GTGCAGGGTCCGAGGT-3', 上游引物 5'-CTCG CTTCGGCAGCACA-3'; 使用 Maxima SYBR Green qPCR Kit 试剂盒测定 miR-663 表达, 反应条件: 95 °C 下 15 min 预变性, 95 °C 下 20s 变性, 30s 退火, 72 °C 下 40s 延伸, 共 40 个循环, 以 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 表示 miR-663 相对表达量。患者均保持空腹 12h 以上,

于第2天凌晨三点钟起选取平卧体位2h,五点钟时抽取肘静脉血3ml,以全自动化学发光分析仪测定醛固酮(卧位时采血)、肾素值(通过立位时测血管紧张素I反映),最后计算ARR(ARR=醛固酮/肾素)值。

1.3.3 靶器官损害指标检测及判定:应用彩色超声心动图仪行超声心动图与颈动脉彩色多普勒超声检查,获取颈动脉内中膜厚度(carotid intima-media thickness, CIMT)、舒张末期室间隔厚度(inter-ventricular septal thickness, IVST)、左心室后壁厚度(left ventricular posterior wall thickness, LVP-WT)和左心室舒张末内径(left ventricular end-diastolic diameter, LVEDD)值,计算出左心室重量(left ventricular weight, LVM), $LVM = 0.8 \times 1.04 \times [(IVST + LVPWT + LVEDD)^3 - LVEDD^3] + 0.6$ 与左心室质量指数(left ventricular mass index, LVMI), $LVMI = LVM / \text{体表面积}$,并依据肌酐值、年龄、性别计算出肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR), $eGFR = 175 \times \text{肌酐}^{-1.234} \times \text{年龄}^{-0.179} \times 0.779$ (女性)。据此进行高血压靶器官损害情况评估^[7]:①左心室肥厚:女性 $LVMI \geq 120 \text{ g/m}^2$,男性 $LVMI \geq 125 \text{ g/m}^2$;②颈动脉硬化: CIMT $\geq 1.0 \text{ mm}$ (包含斑块与内膜增厚);③肾损害: eGFR $< 60 \text{ ml/ (min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 。无任何一项靶器官损害为无损害组($n=36$),存在任何一项靶器官损害为单一损害组($n=60$),存在任何两项及以上靶器官损害为复合损害组

($n=66$)。

1.4 统计学分析 应用SPSS22.0软件处理数据。计数资料以率(%)表示,组间比较行 χ^2 检验。等级资料采取Ridit分析,组间比较行 U 检验;符合正态分布计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较行单因素方差分析,两两比较行SNK- q 检验,两组间比较行独立样本 t 检验。应用Spearman相关系数分析ARR,CTRP9和miR-663水平与原发高血压患者靶器官损害关系。受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析ARR,CTRP9和miR-663对原发性高血压患者出现单一、复合靶器官损害的预测效能,联合预测时采取Logistic二元回归拟合,返回预测概率Logit(p),以其为独立检验变量。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组一般资料比较 见表1。三组性别、体质量指数、吸烟史、饮酒史、空腹血糖、LDL-C, HDL-C, TC和TG水平相比,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$);三组年龄、病程、高血压分级相比,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),复合损害组年龄、病程、高血压3级均高于单一损害组($t=2.230, 2.249, 4.661, P=0.027, 0.026, 0.003$)、无损害组($t=0.833, 4.920, 18.099$,均 $P=0.000$),单一损害组年龄、病程、高血压3级均高于无损害组($t=2.060, 3.332, 5.657, P=0.042, 0.001, 0.029$),差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。

表1 三组患者一般资料比较 [n (%), ($\bar{x} \pm s$)]

项目	复合损害组($n=66$)	单一损害组($n=60$)	无损害组($n=36$)	$\chi^2/U/F$ 值	P 值
年龄(岁)	62.38 \pm 7.24	59.62 \pm 6.59	56.68 \pm 7.06	8.018	0.001
性别					
男	34(51.52)	32(53.33)	21(58.33)	0.441	0.802
女	32(48.48)	28(46.67)	15(41.67)		
体质量指数(kg/m^2)	24.72 \pm 3.64	24.29 \pm 3.58	24.06 \pm 3.82	0.434	0.649
病程(年)	20.84 \pm 7.26	18.15 \pm 6.03	14.24 \pm 4.68	12.790	0.000
吸烟史	24(36.36)	20(33.33)	11(30.56)	0.367	0.833
饮酒史	20(30.30)	17(28.33)	10(27.78)	0.980	0.613
高血压分级					
3级	32(48.48)	21(35.00)	6(16.67)	18.051	0.001
2级	25(37.88)	22(36.67)	12(33.33)		
1级	9(13.64)	17(28.33)	18(50.00)		
空腹血糖(mmol/L)	5.18 \pm 0.64	5.07 \pm 0.60	5.13 \pm 0.58	0.507	0.603
LDL-C(mmol/L)	2.98 \pm 1.09	2.87 \pm 1.14	2.80 \pm 1.06	0.344	0.709
HDL-C(mmol/L)	1.09 \pm 0.36	1.15 \pm 0.39	1.18 \pm 0.41	0.747	0.475
TC(mmol/L)	4.85 \pm 1.26	4.70 \pm 1.12	4.64 \pm 1.03	0.462	0.631
TG(mmol/L)	1.74 \pm 0.63	1.63 \pm 0.58	1.57 \pm 0.56	1.078	0.343

2.2 三组 ARR, CTRP9 和 miR-663 水平比较 见表2。三组 ARR, CTRP9 和 miR-663 水平相比, 复合损害组 ARR 水平高于单一损害组 ($t=7.546$, $P=0.00$) 和无损害组 ($t=9.379$, $P=0.00$), 单一损害组 ARR 水平高于无损害组 ($t=2.768$, $P=0.000$);

表2 三组 ARR, CTRP9, miR-663 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	复合损害组 ($n=66$)	单一损害组 ($n=60$)	无损害组 ($n=36$)	F 值	P 值
ARR	18.26 ± 2.29	15.06 ± 2.47	13.59 ± 2.60	50.799	0.000
CTRP9 (ng/ml)	112.45 ± 22.57	125.37 ± 24.45	145.84 ± 27.38	21.861	0.000
miR-663	0.42 ± 0.15	0.56 ± 0.18	0.71 ± 0.20	33.514	0.000

2.3 RR, CTRP9 和 miR-663 水平与原发性高血压患者靶器官损害关系 Spearman 相关性分析发现, ARR 水平与原发性高血压患者靶器官损害呈正相关 ($r = 0.706$, $P = 0.000$); CTRP9, miR-663 水平与原发性高血压患者靶器官损害呈负相关 ($r = -0.593$, -0.641 , 均 $P = 0.000$)。

表3 ARR, CTRP9 和 miR-663 对原发性高血压患者出现单一、复合靶器官损害的预测效能

项目	AUC	标准误	95%CI	P 值	最佳阈值	灵敏度 (%)	特异度 (%)
单一靶器官损害	ARR	0.756	0.050	0.659 ~ 0.853	0.000	14.47	81.67
	CTRP9	0.683	0.058	0.569 ~ 0.797	0.003	135.26 ng/ml	95.00
	miR-663	0.717	0.055	0.610 ~ 0.825	0.000	0.64	66.67
	联合预测	0.815	0.043	0.730 ~ 0.899	0.000	-	70.00
复合靶器官损害	ARR	0.914	0.027	0.861 ~ 0.966	0.000	15.73	77.27
	CTRP9	0.817	0.043	0.732 ~ 0.902	0.000	127.69 ng/ml	60.61
	miR-663	0.888	0.042	0.805 ~ 0.970	0.000	0.59	89.39
	联合预测	0.970	0.015	0.941 ~ 0.999	0.000	-	95.45

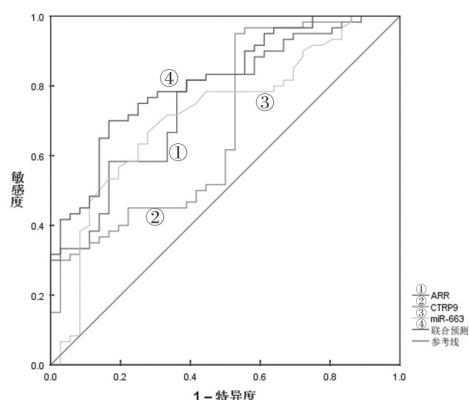


图1 ARR, CTRP9 和 miR-663 对原发性高血压患者出现单一靶器官损害的预测价值

3 讨论

高血压靶器官损害为高血压进程重要一环, 涉及脑、肾脏、心脏及血管等多个器官, 脑与肾功能损害主要是由于中小血管与微血管病变导致, 心功能损害主要是左心室肥厚, 是疾病高致残率、高致死率重要原因之一。高血压靶器官损害病机较复杂, 但目前临床尚缺少诊断多靶器官损害的灵敏手段,

CTRP9, miR-663 水平低于单一损害组 ($t=3.084$, 4.758 , $P=0.003$, 0.000) 和无损害组 ($t=6.615$, 9.259 , 均 $P=0.000$), 单一损害组 CTRP9, miR-663 水平均低于无损害组 ($t=3.796$, 3.791 , 均 $P=0.000$), 差异有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。

2.4 ARR, CTRP9 和 miR-663 对原发性高血压患者出现单一、复合靶器官损害的预测效能 见表3, 图1, 2。绘制 ROC 曲线分析显示, ARR, CTRP9 和 miR-663 联合预测原发性高血压患者出现单一、复合靶器官损害具有较高敏感度及特异度, 联合检测的效能均高于单一指标检测。

对心脑血管功能损害主要依据超声检查, 但血管病变发病隐匿、缓慢, 患者一般无自觉症状, 易引起漏诊; 肾功能损害主要依据尿素氮、肌酐等生化指标, 但易受到机体代谢、膳食情况的影响, 对早期病变评定效果较差。故探索预测高血压靶器官损害的灵敏指标以进行早期防治对降低患者病死率与病残率、改善患者预后具有积极意义。

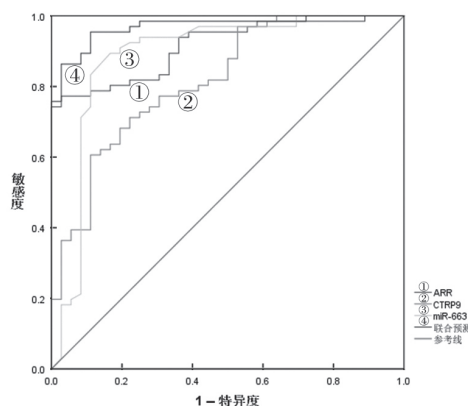


图2 ARR, CTRP9 和 miR-663 对原发性高血压患者出现复合靶器官损害的预测价值

ARR 为醛固酮、肾素两者之间比值,前者主要是经肾上腺与部分腺外醛固酮合成酶两种途径所合成,可调控水盐平衡,属人体内不可缺少的盐皮质类激素,后者主要通过分泌成熟肾素经调解途径与分泌肾素原结构途径所分泌及合成,经由剪切肝脏生成的血管紧张素,能形成血管紧张素 I,并被血管紧张素转化酶剪切为血管紧张素 II,从而促使血管收缩,加速醛固酮与抗利尿激素分泌,并刺激下丘脑产生渴觉,引发高血压。醛固酮水平易受到盐摄入、体位等因素的影响,ARR 可重复性更好,不仅能反映醛固酮活性异常,且可综合体现醛固酮、肾素状况,能更好地反映高血压发生、进展情况。有关研究报道,即使 ARR 处于正常范围,随着其水平增高,患者舒张压、收缩压也会随之增高^[8]。国外研究指出,高血压患者中 ARR 高水平组心血管事件发生率为 ARR 低水平组的 2.7 倍,可显著提高心血管事件发生风险^[9]。徐茵等^[10]研究报道,ARR 与高血压患者夜间血压、左心室肥厚有关,在高血压靶器官损害中发挥着重要作用。本研究显示,复合损害组 ARR 水平均高于单一损害组、无损害组,单一损害组 ARR 水平高于无损害组,相关性分析也显示 ARR 水平与患者靶器官损害呈正相关,与上述研究相符。表明 ARR 与原发高血压患者靶器官损害密切相关。ARR 增高可反映肾素活性基础上醛固酮相对增多,醛固酮表达增高可引起活性氧簇含量增多,造成细胞炎症、收缩、生长、迁移与胶原沉积等一系列信号途径激活(主要是发生在动脉壁与心室),在长期作用下可加剧血管炎症、纤维化及血管重构,对心脏与血管内皮功能造成损害,引起左心室肥厚与动脉粥样硬化,故 ARR 增高可增加左心室肥厚、心血管事件及其他靶器官损害发生概率^[11]。本研究绘制 ROC 曲线分析也显示,ARR 对预测原发性高血压患者出现单一、复合靶器官损害均有一定预测价值。也进一步证实了 ARR 与患者靶器官损害的关系,对 ARR 表达异常患者临床应及时确认有无靶器官损害,做到尽早鉴别及预防。

miRNA 为一类非编码单链小分子的 RNA,可对相应靶基因 mRNA 发挥作用,于细胞增殖、分化、凋亡及神经发育等生命活动中具有重要调控作用。近期国内外研究发现,有多种 miRNA 均可参与高血压发生、进展^[12-14]。SHI 等^[15]研究报道,miR-107 和 miR-3135b 为严重高血压潜在的生物标志物。SUN 等^[16]研究报道,miR-34a 可调节转化生长因子(TGF)- β 1/Smads 信号通路对高血压大鼠产生肥厚型心肌病产生作用。CHENG 等^[17]研究发现,内源性 miR-204 可保护肾脏免受高血压的慢性损伤。

本研究显示,复合损害组 miR-663 水平低于单一损害组、无损害组,单一损害组 miR-663 水平低于无损害组,且其表达与患者靶器官损害呈负相关。说明 miR-663 水平与原发高血压患者靶器官损害密切相关。结合有关研究分析,miR-663 表达与高血压患者肾素-血管紧张素-醛固酮系统活性有关,其表达增高可抑制高血压患者肾素-血管紧张素-醛固酮系统活性,降低肾素、血管紧张素 II、醛固酮表达,进而影响高血压病情进展及靶器官损害发生^[18]。国内外研究显示,miR-663 还与机体炎症、血管损伤、动脉粥样硬化等有关,这可能也是其参与了高血压靶器官损害的重要原因^[19-20]。本研究显示,miR-663 对原发性高血压患者出现单一、复合靶器官损害价值尚可,有望成为预测患者靶器官损害的预警标志物,可在高血压靶器官损伤患者的临床诊治活动中作为参考。

CTRP9 是 2009 年被发现的新型脂肪细胞因子,主要是由脂肪组织所分泌,与脂联素有高度同源性,于心血管系统中呈高表达。郭靛等^[21]研究报道,CTRP9 与原发高血压患者血压分级及动脉粥样硬化有关。本研究显示,复合损害组 CTRP9 水平低于单一损害组、无损害组,单一损害组 CTRP9 水平低于无损害组,且其表达与靶器官损害密切相关。也表明 CTRP9 在原发高血压患者靶器官损害发生、进展中具有重要作用。CTRP9 与胰岛素抵抗、血管内皮功能、血管炎症反应均有密切关系,可促进血管扩张,改善血管内皮功能,降低核转录因子-kB 介导的单核细胞趋化蛋白-1、血管细胞黏附分子-1、黏附分子如细胞内黏附分子-1 表达,阻断肿瘤坏死因子- α 介导的单核细胞黏附,抑制血管炎症,保护血管内皮细胞,阻止动脉粥样硬化进展^[22]。秦霄玥^[23]研究还报道,CTRP9 可通过改善血管内皮功能、减轻平滑肌细胞损伤、调节脂质代谢、抑制炎症、舒张血管等一系列机制对高血压肾损害起到保护作用。本研究还发现,CTRP9 可用于预测原发性高血压患者出现单一、复合靶器官损害的风险,有望作为患者靶器官损害预测的新途径。但应用单一指标预测靶器官损害存在准确性欠佳的问题,本研究尝试通过 Logistic 二元回归拟合,得出预测概率 Logit(p),将其作为检验变量,观察 ARR,CTRP9 和 miR-663 联合预测原发性高血压患者出现单一、复合靶器官损害的价值,ROC 曲线结果显示各指标联合预测原发性高血压患者出现单一、复合靶器官损害的 AUC 均高于单一指标预测。提示联合检测 ARR,CTRP9 和 miR-663 可为预测靶器官损害情况提供更全面的信息,提高预测效能,为临床判定患者有无靶器官损害提供依据。

综上,原发性高血压患者ARR,CTRP9和miR-663表达水平与靶器官损害密切相关,联合检测可为患者靶器官损害与复合靶器官损害预测提供一定参考,临床应用价值较高。但本研究未观察ARR,CTRP9和miR-663是否在促进靶器官损害中具有协同作用,三者之间的相关性仍有待将来实验研究论证,且受研究条件限制,本研究入选样本量有限,仍有待将来多中心、大样本研究进一步探讨。

参考文献:

- [1] 吉亚京,王晓丽,钱盼盼,等.老年原发性高血压病靶器官损害与25羟基维生素D水平的关系研究[J].中国全科医学,2020,23(4):430-436.
JI Yajing, WANG Xiaoli, QIAN Panpan, et al. Target organ damage in elderly patients with essential hypertension and 25-hydroxyvitamin D level [J]. Chinese General Practice, 2020, 23(4): 430-436.
- [2] 陈丽媛.原发性高血压患者血清Ficolin-3, Cys C和Hcy水平与颈动脉内膜中层厚度的相关性分析[J].现代检验医学杂志,2021,36(4):139-141,151.
CHEN Liyuan. Analysis on the correlation between serum ficolin 3, Cys C and Hcy levels and carotid intima-media thickness in patients with essential hypertension[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2021, 36(4): 139-141, 151.
- [3] CAREY R M. Does the aldosterone: renin ratio predict future blood pressure in young adults?[J]. Hypertension, 2021, 78(2): 397-399.
- [4] MARQUES F Z, CAMPAIN A E, TOMASZEWSKI M, et al. Gene expression profiling reveals renin mRNA overexpression in human hypertensive kidneys and a role for microRNAs[J]. Hypertension, 2011, 58(6): 1093-1098.
- [5] ZHOU Qi, CHENG Wenli, WANG Zuoguang, et al. C1q/TNF-related protein-9 is elevated in hypertension and associated with the occurrence of hypertension-related atherogenesis[J]. Cell Biology International, 2021, 45(5): 989-1000.
- [6] 中国高血压防治指南修订委员会,高血压联盟(中国),中华医学会心血管病学分会,等.中国高血压防治指南(2018年修订版)[J].中国心血管杂志,2019,24(1):24-56.
Chinese Guidelines for the Management of Hypertension, Chinese Hypertension League, Chinese Society of Cardiology of Chinese Medical Association, et al. Chinese guidelines for the management of hypertension (Writing Group of 2018) [J]. Chinese Journal of Cardiovascular Medicine, 2019, 24(1): 24-56.
- [7] 陈磊,张鑫,叶润宇,等.高血压靶器官损害评估新进展[J].中华高血压杂志,2021,29(10):1002-1009.
CHEN Lei, ZHANG Xin, YE Runyu, et al. New progress in evaluation of target organ damage in hypertension[J]. Chinese Journal of Hypertension, 2021, 29(10): 1002-1009.
- [8] 周坤,郑遵荣,周玉珍,等.高血压五项激素水平与原发性高血压的相关性研究[J].中国医师进修杂志,2020,43(3):231-235.
ZHOU Kun, ZHENG Zunrong, ZHOU Yuzhen, et al. Relationship between five hormone levels of hypertension and essential hypertension[J]. Chinese Journal of Postgraduates of Medicine, 2020, 43(3): 231-235.
- [9] KISAKA T, OZONO R, ISHIDA T, et al. Association of elevated plasma aldosterone-to-renin ratio with future cardiovascular events in patients with essential hypertension[J]. Journal of Hypertension, 2012, 30(12): 2322-2330.
- [10] 徐茵,程云鹏,刘佳,等.原发性高血压患者醛固酮与肾素活性比值和夜间血压及靶器官损害的关系[J].中华高血压杂志,2020,28(7):624-629.
XU Yin, CHENG Yunpeng, LIU Jia, et al. Correlation of aldosterone to renin ratio with nighttime blood pressure and target organ damage in patients with essential hypertension[J]. Chinese Journal of Hypertension, 2020, 28(7): 624-629.
- [11] 周娜,王丽萍.原发性高血压患者醛固酮肾素比值与心电图指标及夜间血压的相关性分析[J].检验医学与临床,2022,19(1):72-75,79.
ZHOU Na, WANG Liping. Correlation analysis of aldosterone renin ratio with electrocardiogram indicators and nocturnal blood pressure in essential hypertension patients [J]. Laboratory Medicine and Clinic, 2022, 19(1): 72-75, 79.
- [12] LÜ Lingchun, SHEN Jiayi, XU Jian, et al. MiR-124-3p reduces angiotensin II-dependent hypertension by down-regulating EGR1[J]. Journal of Human Hypertension, 2021, 35(8): 696-708.
- [13] 邓百路,叶少武,宋博,等.高血压合并左心室肥厚患者血清微小RNA-1,27b和195水平及联合检测与病情评估和预后的关系[J].中华高血压杂志,2020,28(12):1213-1217.
DENG Bailu, YE Shaowu, SONG Bo, et al. Serum levels of microRNA-1,27b and 195 in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy and the relationship between their combined detection and disease assessment and prognosis[J]. Chinese Journal of Hypertension, 2020, 28(12): 1213-1217.
- [14] HUO Kugeng, RICHER C, BERILLO O, et al. miR-431-5p knockdown protects against angiotensin II-Induced hypertension and vascular injury[J]. Hypertension, 2019, 73(5): 1007-1017.
- [15] SHI Jikang, REN Yaxuan, LIU Yunkai, et al. Circulating miR-3135b and miR-107 are potential biomarkers for severe hypertension[J]. Journal of Human Hypertension, 2021, 35(4): 343-350.
- [16] SUN Ying, REN Jian, WU Wenzhen. Effect of miR-34a on hypertension-induced hypertrophic cardiomyopathy in rats via the TGF- β 1/Smads signaling pathway[J]. Minerva Medica, 2021, 112(3): 405-406.
- [17] CHENG Yuan, WANG Dandan, WANG Feng, et al. Endogenous miR-204 protects the kidney against chronic injury in hypertension and diabetes[J]. Journal of the American Society of Nephrology, 2020, 31(7): 1539-1554.
- [18] 刘文果,陈石磊,万志佳,等.原发性高血压患者血清miRNA-663水平与RAAS生化标志物的相关性分析[J].检验医学与临床,2018,15(19):2899-2901,2905.
(下转第74页)

- [15] ASKEW R L, CARMEN P T, SANGHA R, et al. Trade-offs in quality-of-life assessment between the modified Rankin Scale and Neuro-Qol measures - sciencedirect[J]. Value in Health, 2020, 23(10):1366-1372.
- [16] KEARNS K N, IRONSIDE N, PARK M S, et al. Neuroprotective therapies for spontaneous intracerebral hemorrhage[J]. Neurocritical Care, 2021, 35(3):862-886.
- [17] 郑瑞娟, 张耀龙, 吴立爱, 等. 成人自发性脑出血患者临床预后不良危险因素分析[J]. 临床军医杂志, 2021, 49(8):916-917, 920.
- ZHENG Ruijuan, ZHANG Yaolong, WU Liai, et al. Analysis of risk factors for poor clinical prognosis in adult patients with spontaneous intracerebral hemorrhage[J]. Clinical Journal of Medical Officers, 2021, 49(8):916-917, 920.
- [18] YAMAMOTO S, KOH M, MATSUMURA K, et al. Impact of low ambient temperature on the occurrence of spontaneous intracerebral hemorrhage-analysis of population-based stroke registry in toyama, Japan [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2022, 31(1):106156.
- [19] KUOHN L R, LEASURE A C, ACOSTA J N, et al. Cause of death in spontaneous intracerebral hemorrhage survivors multistate longitudinal study[J]. Neurology, 2020, 95(20): e2736-e2745.
- [20] PASEBAN M, MARJANEH R M, BANACH M, et al. Modulation of microRNAs by aspirin in cardiovascular disease [J]. Trends Cardiovasc Med, 2020, 30(5):249-254.
- [21] PAN Guangtao, LIU Yuhan, SHANG Luorui, et al. EMT-associated microRNAs and their roles in cancer stemness and drug resistance[J]. Cancer Commun (Lond), 2021, 41(3):199-217.
- [22] 王贺, 赵长福. miRNA-124 在自发性脑出血患者血清中表达及其临床意义 [J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(22): 4729-4731.
- WANG He, ZHAO Changfu. Expression of miRNA-124 in serum of patients with spontaneous intracerebral hemorrhage and its clinical significance[J]. Chinese Journal of Gerontology, 2020, 40(22):4729-4731.
- [23] BAI Ying, ZHANG Yuan, HAN Bing, et al. Circular RNA DLGAP4 Ameliorates ischemic stroke outcomes by targeting miR-143 to regulate endothelial-mesenchymal transition associated with blood-brain barrier integrity[J]. The Journal of Neuroscience, 2018, 38(1):32-50.
- [24] YANG Xiaobo, GUO Zongduo, CAO Fang, et al. Rs41291957 polymorphism in the promoter region of microRNA 143 serves as a prognostic biomarker for patients with intracranial hemorrhage[J]. Mol Med Rep, 2021, 23(4):295.
- [25] 郭春宣, 钟纯正, 李琦, 等. 循环 miR-143 和 miR-182 预测急性缺血性卒中患者转归的价值 [J]. 国际脑血管病杂志, 2021, 29(3):184-188.
- GUO Chunxuan, ZHONG Chunzheng, LI Qi, et al. Predictive value of circulating miR-143 and miR-182 for the outcome in patients with acute ischemic stroke [J]. International Journal of Cerebrovascular Diseases, 2021, 29(3):184-188.
- [26] LI Yinuo, QIANG Wenan, GRIFFIN B B, et al. HMGA2-mediated tumorigenesis through angiogenesis in leiomyoma [J]. Fertil Steril, 2020, 114(5):1085-1096.
- [27] JIN Jun, ZHOU Feng, ZHU Jie, et al. MiR-26a inhibits the inflammatory response of microglia by targeting HMGA2 in intracerebral hemorrhage [J]. J Int Med Res, 2020, 48(6): 300060520929615.
- [28] HUANG Shaoyue, HONG Zhen, ZHANG Leguo, et al. HMGA2 promotes brain injury in rats with cerebral infarction by activating TLR4/NF- κ B signaling pathway[J]. Mediators Inflamm, 2022, 2022(1): 1376959.
- 收稿日期: 2022-09-02
修回日期: 2022-11-12

(上接第68页)

- LIU Wenguo, CHEN Shilei, WAN Zhijia, et al. Analysis on correlation between serum miRNA-663 level and biochemical markers of RAAS in patients with essential hypertension[J]. Laboratory Medicine and Clinic, 2018, 15(19): 2899-2901, 2905.
- [19] 周文倩, 林琳, 王啟华, 等. MiR-663a 在炎症和肿瘤中的表达及作用机制 [J]. 生命的化学, 2020, 40(11): 2000-2005.
- ZHOU Wenqian, LIN Lin, WANG Qihua, et al. Advances in the research of the expression and mechanism of miRNA-663a in inflammation and cancer[J]. Chemistry of Life, 2020, 40(11): 2000-2005.
- [20] KUMAR S, KIM C W, SIMMONS R D, et al. Role of flow-sensitive microRNAs in endothelial dysfunction and atherosclerosis: mechanosensitive athero-miRs[J]. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 2014, 34(10): 2206-2216.
- [21] 郭靛, 赵鑫, 强雪芹. 不同血压分级原发性高血压患者血清 CysC 和 CTRP9 水平的表达及临床意义 [J]. 临床和实验医学杂志, 2019, 18(19): 2078-2081.
- GUO Liang, ZHAO Xin, QIANG Xueqin. Expression and clinical significance of serum Cys C and CTRP9 levels in patients with essential hypertension with different blood pressure grades[J]. Journal of Clinical and Experimental Medicine, 2019, 18(19): 2078-2081.
- [22] LIU Longhua, SHI Zunhan, JI Xiaohui, et al. Adipokines, adiposity, and atherosclerosis[J]. Cellular and Molecular Life Sciences, 2022, 79(5): 272.
- [23] 秦霄玥. 原发性高血压患者血浆 CTRP9 水平与早期肾损害的相关性研究 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2020.
- QIN Xiaoyue. Correlation of CTRP9 and early renal damage in patients with essential hypertension[D]. Shijiazhuang: Hebei Medical University, 2020.
- 收稿日期: 2022-07-21
修回日期: 2023-02-04