

原发性高血压患者血浆 SCUBE1 的水平变化及临床意义

王美方¹, 王 忠², 王 丽², 陈少泽², 段军仓², 赵若飞¹, 郑丽华¹

(1. 石河子大学医学院, 新疆石河子市 832002; 2. 石河子大学医学院第一附属医院心内二科, 新疆石河子市 832008)

[关键词] 原发性高血压; SCUBE1; 收缩压; 舒张压; 相关性

[摘要] **目的** 探讨原发性高血压(EH)患者血浆中新型血小板活化蛋白 SCUBE1 的水平变化及其与血压的相关性。**方法** 选择 2013 年 12 月在石河子大学医学院第一附属医院体检中心筛选的 EH 患者 77 例为 EH 组, 选择同期体检的正常健康者 75 例为对照组。用酶联免疫吸附法检测血浆 SCUBE1 水平。测定两组血压、腰臀比、体质指数、空腹血糖、总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、尿素氮、肌酐、尿酸等指标。分析 SCUBE1 与各指标的相关性。**结果** EH 组血浆 SCUBE1 水平显著高于对照组 ($76.95 \pm 13.87 \mu\text{g/L}$ 比 $58.34 \pm 13.06 \mu\text{g/L}$, $P < 0.001$)。EH 组收缩压、舒张压、腰臀比、体质指数、空腹血糖、甘油三酯显著高于对照组 ($P < 0.001$ 或 $P < 0.05$)。相关分析和线性回归分析显示, SCUBE1 与收缩压、舒张压呈显著正相关 ($P < 0.05$)。**结论** EH 患者血浆 SCUBE1 水平升高。SCUBE1 与收缩压、舒张压呈显著正相关。

[中图分类号] R544

[文献标识码] A

Change of Plasma SCUBE1 Level and Its Clinical Significance in the Patients with Essential Hypertension

WANG Mei-Fang¹, WANG Zhong², WANG Li², CHEN Shao-Ze², DUAN Jun-Cang², ZHAO Ruo-Fei¹, and ZHENG Li-Hua¹

(1. Medical College of Shihezi University, Shihezi, Xinjiang 832002, China; 2. Second Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital, Medical College, Shihezi University, Shihezi, Xinjiang 832008, China)

[KEY WORDS] Essential Hypertension; SCUBE1; Systolic Blood Pressure; Diastolic Blood Pressure; Correlation

[ABSTRACT] **Aim** To explore the change of plasma level of the new type platelet activating protein SCUBE1 and its correlation with blood pressure in patients with essential hypertension (EH). **Methods** 77 EH patients screened in Physical Examination Center of the First Affiliated Hospital of Shihezi University were selected for the EH group in December 2013. 75 normal healthy persons during the same period were as the control group. Plasma level of SCUBE1 was detected by enzyme-linked immunosorbent assay. Blood pressure, waist hip ratio (WHR), body mass index (BMI), fasting blood glucose (FBG), total cholesterol, triglyceride (TG), high density lipoprotein cholesterol, low density lipoprotein cholesterol, urea nitrogen, creatinine and uric acid were measured in the two groups. Correlation between SCUBE1 and the indexes was analyzed. **Results** The plasma level of SCUBE1 in EH group was significantly higher than that in control group ($76.95 \pm 13.87 \mu\text{g/L}$ vs $58.34 \pm 13.06 \mu\text{g/L}$, $P < 0.001$). Systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), WHR, BMI, FBG and TG in EH group were significantly higher than those in control group ($P < 0.001$ or $P < 0.05$). Correlation analysis and linear regression analysis showed that SCUBE1 was positively correlated with SBP and DBP ($P < 0.05$). **Conclusions** The plasma level of SCUBE1 is increased in EH patients. SCUBE1 is positively correlated with SBP and DBP.

近年来,原发性高血压(essential hypertension, EH)的发病率逐年升高,多因素共同影响导致原发

[收稿日期] 2014-12-30

[修回日期] 2015-04-06

[基金项目] 新疆生产建设兵团医药专项课题(2012AB014)

[作者简介] 王美方,硕士研究生,主要研究方向为高血压、冠心病的基础和临床,E-mail 为 meifangwang999@163.com。通讯作者王忠,主任医师,硕士研究生导师,主要研究方向为高血压、冠心病的基础和临床,E-mail 为 wangzshz@163.com。王丽,主任医师,硕士研究生导师,主要研究方向为高血压基础和临床,E-mail 为 wangli@163.com。

性高血压的发病机制已被普遍认知。高血压病的危害不仅在于其本身血压升高而更在于相关并发症,如心、脑、肾病变,其中血栓性并发症如急性冠状动脉综合征、缺血性脑卒中等尤为严重,且发生率显著升高。Lip^[1]研究表明高血压患者血液处于血栓前状态(prethrombotic state, PTS), PTS 成为引发靶器官损伤的重要原因。最近研究发现,一种新型血小板活化蛋白——信号肽 CUB 域表皮生长因子样蛋白 1 [signal peptide-CUB-EGF (epidermal growth factor) domain-containing protein 1, SCUBE1],其血浆含量会伴随血小板的激活而升高,可能构成高血压病复杂发生发展机制中重要的一环。相关研究表明在急性冠状动脉综合征及急性缺血性脑卒中时,患者血浆 SCUBE1 特异性显著增高^[2]。关于血浆 SCUBE1 与 EH 的相关性研究在国内鲜见报道。本项研究通过病例对照试验,测定高血压患者与健康对照人群血浆 SCUBE1 水平变化的差异,初步探讨其与血压水平的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用随机数字法选择 2013 年 12 月在石河子大学医学院第一附属医院体检中心检查的 EH 患者 77 例为 EH 组,男 37 例,女 40 例,年龄 30 ~ 70 岁,平均 52.65 ± 7.20 岁;选择同期体检的正常健康者 75 例为对照组,男 37 例,女 38 例,年龄 30 ~ 70 岁,平均年龄 55.03 ± 8.14 岁。EH 组与对照组之间年龄、性别、体重等指标差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。EH 诊断符合 2010 年中国高血压防治指南^[3]推荐的标准。EH 患者均为初次确诊,2 周内未服用任何降压药、抗血小板药物,并维持饮食和体重相对稳定。除外严重肝肾功能不全、肿瘤、继发性高血压、糖尿病、出血性疾病、脑卒中、不稳定型心绞痛、心肌梗死、心功能 2 级或以上、妊娠、哺乳期或长期服用避孕药者。根据知情同意原则参与本研究的所有对象均签署知情同意书。

1.2 研究方法

血压测量使用经校正后的标准台式血压计,测量坐位右上臂血压,取 Koritkoff 第 1 和第 5 音为收缩压 (systolic blood pressure, SBP) 和舒张压 (diastolic blood pressure, DBP),连续测 3 次,每次间隔时间不少于 2 min,取 3 次读数的平均值为受试者血压。脱鞋,免冠,着单衣裤,测量身高、体重、腰围、臀围等。所有受检者均于隔夜禁食 12 h 后晨起空腹采肘前静脉血 10

mL,置于乙二胺四乙酸抗凝离心管,现场 4000 r/min 离心 5 min,吸取上层血浆分装到 EP 管中,所有标本统一编号,置于 - 80℃ 冰箱保存备用,待测血浆 SCUBE1。当日的标本当日检测。血浆 SCUBE1 浓度的测定采用酶联免疫吸附双抗体夹心法试剂盒(购自上海西塘有限责任公司),板内、板间变异系数均 < 10%,严格按照试剂盒说明书进行。采用石河子大学医学院第一附属医院检验科的日立 7100 型全自动生物化学分析仪,分别检测血标本中空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、甘油三酯 (triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDLC)、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC)、尿素氮、肌酐、尿酸等。

1.3 统计学方法

所得数据经 SPSS 17.0 软件进行处理并作统计分析,所收集的计量资料符合正态分布,用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,相关分析采用 Pearson 直线相关及线性回归分析,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组临床资料及 SCUBE1 比较

EH 组腰围、腰臀比、体质指数 (body mass index, BMI)、SBP、DBP 显著高于对照组 ($P < 0.001$)。血浆 SCUBE1 水平 EH 组为 76.95 ± 13.87 μg/L,对照组为 58.34 ± 13.06 μg/L,差异具有统计学意义 ($P < 0.001$;表 1)。

表 1. 两组临床资料及 SCUBE1 的比较
Table 1. Comparison of the clinical data and SCUBE1 level between EH group and control group

项 目	对照组	EH 组	t 值	P 值
男/女 (例)	37/38	37/40	-	-
年龄 (岁)	55.03 ± 8.14	52.65 ± 7.20	1.899	0.059
身高 (cm)	169.10 ± 8.63	166.60 ± 8.71	-1.798	0.074
体重 (kg)	69.50 ± 10.83	72.00 ± 10.19	1.414	0.159
腰围 (cm)	87.30 ± 7.62	96.80 ± 9.53	6.729	<0.001
臀围 (cm)	103.10 ± 7.51	103.90 ± 8.07	0.672	0.503
腰臀比	0.80 ± 0.05	0.90 ± 0.06	9.936	<0.001
BMI (kg/m ²)	24.20 ± 2.46	25.80 ± 1.72	4.676	<0.001
SBP (mmHg)	120.90 ± 10.17	169.90 ± 15.30	23.091	<0.001
DBP (mmHg)	77.85 ± 6.61	99.20 ± 11.97	13.513	<0.001
SCUBE1 (μg/L)	58.34 ± 13.06	76.95 ± 13.87	8.481	<0.001

2.2 两组血生物化学指标比较

EH 组 FBG、TG 水平显著高于对照组,差异有

统计学意义($P < 0.05$; 表 2), 其他生物化学指标两组无显著差异($P > 0.05$)。

表 2. 两组血生物化学指标的比较

Table 2. Comparison of the blood biochemical indexes between EH group and control group

指 标	对照组	EH 组	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
FBG (mmol/L)	4.97 ± 0.52	5.91 ± 2.87	3.43	0.001
TC (mmol/L)	7.44 ± 0.85	4.37 ± 1.03	-1.01	0.313
TG (mmol/L)	1.54 ± 0.85	1.88 ± 1.17	2.03	0.04
HDLc (mmol/L)	2.60 ± 0.75	1.23 ± 0.39	0.71	0.48
LDLC (mmol/L)	2.60 ± 0.75	2.41 ± 0.77	-1.50	0.14
尿素氮 (mmol/L)	5.14 ± 1.37	5.38 ± 1.84	0.91	0.37
肌酐 (μmol/L)	86.31 ± 17.01	77.15 ± 24.90	-2.63	0.09
尿酸 (μmol/L)	283.84 ± 87.43	294.63 ± 96.95	0.72	0.47

2.3 相关性分析

无论 EH 组还是对照组, 血浆 SCUBE1 水平与 SBP、DBP 均呈显著正相关($P < 0.05$), 而与其他各临床指标及生物化学指标均无相关性($P > 0.05$; 表 3、表 4)。线性回归分析显示, SCUBE1 与 SBP、DBP 呈显著正相关($R^2 = 0.623, R^2 = 0.421, P < 0.05$; 图 1)。

表 3. SCUBE1 与各临床指标的相关性

Table 3. Correlation between SCUBE1 and clinical indexes in EH group and control group

临床指标	对照组		EH 组	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
年龄	0.064	>0.05	0.308	>0.05
身高	0.035	>0.05	-0.081	>0.05
体重	0.210	>0.05	-0.085	>0.05
腰围	0.198	>0.05	-0.052	>0.05
臀围	0.255	>0.05	0.005	>0.05
腰臀比	-0.001	>0.05	-0.102	>0.05
BMI	0.295	>0.05	-0.061	>0.05
SBP	0.762	<0.05	0.748	<0.05
DBP	0.424	<0.05	0.422	<0.05

表 4. SCUBE1 与各生物化学指标的相关性

Table 4. Correlation between SCUBE1 and biochemical indexes in EH group and control group

生物化学指标	对照组		EH 组	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
FBG (mmol/L)	0.215	>0.05	0.132	>0.05
TC (mmol/L)	0.116	>0.05	-0.103	>0.05
TG (mmol/L)	0.094	>0.05	0.133	>0.05
HDLc (mmol/L)	-0.060	>0.05	0.013	>0.05
LDLC (mmol/L)	-0.066	>0.05	-0.206	>0.05
尿素氮 (mmol/L)	0.154	>0.05	0.176	>0.05
肌酐 (μmol/L)	0.135	>0.05	0.022	>0.05
尿酸 (μmol/L)	0.025	>0.05	-0.034	>0.05

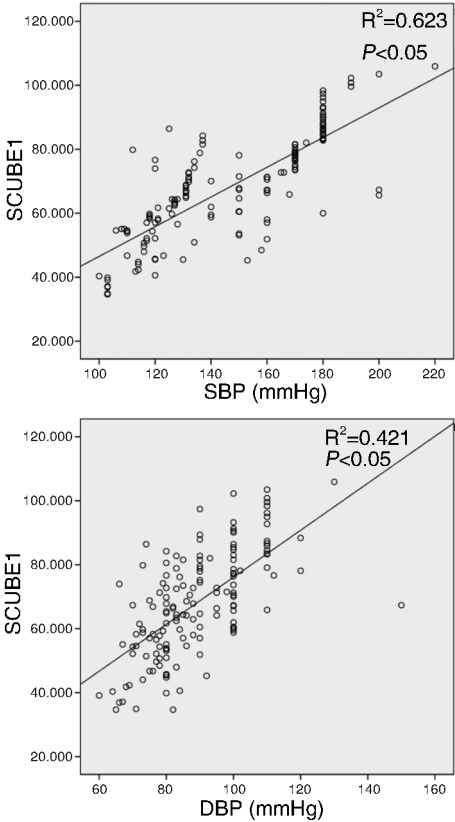


图 1. SCUBE1 与 SBP、DBP 的线性回归分析
Figure 1. Linear regression analysis between SCUBE1 and SBP, DBP

3 讨论

高血压是一种以血流动力学改变为主要特征的全身血管性疾病, 随着人们生活水平不断的提高, 高血压的发病率日益增高, 其导致的心脑血管疾病患病率逐渐增高^[4]。多年来强调控制高血压水平, 但高血压所致的靶器官损害和心脑血管事件仍很严重。同时流行病学研究也发现, 高血压病同心肌梗死、脑梗死等的发生具有明显量效关系, 可以认为高血压是血栓性疾病的重要病因。这提示除了对高血压控制力度及对其危险因素重视不够外, 可能还与忽视高血压的 PTS 有关。在促进血栓形成过程中, 较高的血流侧压力使血管内皮发生损伤, 导致内皮功能紊乱, 抗原暴露, 激发血小板活化使其聚集及黏附^[5]。被激活的血小板将其标志物显露, 其中新型血小板活化因子 SCUBE1 可能成为其中较为有价值的标志物。

SCUBE 家族包含 3 个同种亚型 (SCUBE1-3)^[6]。SCUBE1 在鼠的发育和人的内皮细胞中都有表达, Tu 等^[7]研究发现, SCUBE1 在血小板内高表达, 储存在未活化的血小板 α 颗粒, 当血小板受到

刺激被激活时改变其分布位置,转移到血小板表面,然后水解成小分子可溶性片段,参与血栓形成。进一步免疫组织化学、免疫印迹研究显示:SCUBE1 沉积在人内皮下基质,促使动脉硬化发生。Tu 等^[8]经大量细胞实验研究发现其 N-端 EGF 样重复序列参加依赖钙离子的细胞间黏附,能增加血小板黏附和瑞斯西丁素诱导的血小板聚集,这可能与 SCUBE1 独特的分子结构密切相关。由此看来,SCUBE1 可能作为一新型血小板内皮细胞黏附分子在心血管疾病发生发展中起着重要的作用。

本研究初步证实新型血小板活化标志物 SCUBE1 在健康人也有一定表达,但在 EH 患者其血浆水平显著升高,这与国外 Ozkan 等^[9]的研究报道相符。导致这种差别的原因,可能是由于 SCUBE1 表达受高血压病程的影响及在不同种族人群的表达存在差异;研究表明可溶性 CD40 配体 (soluble CD40 ligand, sCD40L) 在高血压患者血浆中高表达, sCD40L 和 SCUBE1 之间存在正相关关系, SBP、DBP、尿酸、TC、TG 和 LDLC 影响 SCUBE1 表达水平。本研究所入选的研究对象不存在糖脂代谢紊乱, SCUBE1 与各生物化学指标之间不存在相关性,提示 SCUBE1 可能独立参与高血压的发病机制。

SCUBE1 促进高血压发病的机制尚不明确,可能机制为:(1) 血管在较高的血流侧压力下,内皮发生损伤,内皮功能发生紊乱,激发血小板活化、黏附及聚集^[5]。SCUBE1 分子 N-端 EGF 样重复序列介导多个 SCUBE1 之间的相互作用,在外界钙离子参与下使细胞间同质性黏附,导致血管内皮增生、血管狭窄,外周循环阻力增加,血压升高。(2) 随着血小板活化,内皮细胞、血小板 α 颗粒持续释放 SCUBE1,活化的血小板因子可能引起血管内皮细胞对一氧化氮的舒张功能减弱,两者相互作用,致使血管壁处于持续收缩状态。(3) 炎症状态下,血管内皮在促炎因子作用下 SCUBE1 表达增加^[2],后者在促炎因子下可能激活 BMP2/TGF β /Hh 信号通路^[10-12],进一步促进 BMP2、Hh、TGF β 、VEGF 等的表达,血管长期的慢性炎性病变促进血管增生、血管纤维化,促使粥样斑块形成、血管硬化,外周阻力增加。SCUBE1 促进高血压发生发展的具体机制仍未探明,通常认为血浆 SCUBE1 升高是高血压病的危险因素,进而促进心血管疾病发生发展。因而,在给予高血压患者降血压治疗的同时,抗血小板治疗有可能进一步减少高血压相关并发症的发生。

鉴于活化血小板在高血压病程中的独特作用,对高血压患者体内血小板活化情况进行实时监测

对鉴别心脑血管事件高风险人群以及对抗血小板药物治疗效果的评估尤为重要^[13]。原发性高血压是由环境因素与遗传因素共同影响而导致的一种多因素疾病,发病机制极其复杂。SCUBE1 是否因 SCUBE 基因多态性表达存在差异,是否确实独立引发高血压而促进动脉硬化及血栓性疾病的发生,将有待今后加大样本量、多中心、多人群做进一步研究证实,为临床合理应用具有抗血小板活性的降压药物提供参考依据。本研究的不足之处在于受检人数相对比较少,且未能进行长期随访、追踪、调查高血压患者的心脑血管事件发生率。

[参考文献]

[1] Lip GY. Target organ damage and the prothrombotic state in hypertension[J]. Hypertension, 2000, 36(6): 975-977.

[2] Dai DF, Thjeb P, Tu CF, et al. Plasma concentration of SCUBE1, a novel platelet protein, is elevated in patients with acute coronary syndrome and ischemic stroke[J]. J Am Coll Cardiol, 2008, 51(22): 2 173-180.

[3] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 2010 [J]. 中华心血管病杂志, 2011, 39(7): 579-615.

[4] 冀元元, 张晓刚. 血清脂联素与不同程度原发性高血压患者的相关性分析[J]. 重庆医学, 2013, 42(15): 1 765-766.

[5] Haouari M, Rosado JA. Platelet activation in hypertension[J]. Blood Cells Mol Dis, 2009, 42(1): 38-43.

[6] Yang RB, Ng CK, Wasserman SM, et al. Identification of a novel family of cell-surface proteins expressed in human vascular endothelium[J]. J Biol Chem, 2002, 277(48): 46 364-373.

[7] Tu CF, Su YH, Huang YN, et al. Localization and characterization of a novel secreted protein SCUBE1 in human platelets[J]. Cardiovasc Res, 2006, 71(3): 486-495.

[8] Tu CF, Yan YT, Wu SY, et al. Domain and functional analysis of a novel platelet-endothelial cell surface protein, SCUBE1[J]. J Biol Chem, 2008, 283(18): 12 478-488.

[9] Ozkan G, Ulusoy S, Mentese A. New marker of platelet activation, SCUBE1, is elevated in hypertensive patients[J]. Am J Hypertens, 2013, 26(6): 748-752.

[10] Bijlsma MF, Groot AP, Odoro JP, et al. Hypoxia induces a hedgehog response mediated by HIF-1 α [J]. J Cell Mol Med, 2009, 13(8B): 2 053-060.

[11] Tseng WP, Yang SN, Lai CH, et al. Hypoxia induces BMP-2 expression via ILK, Akt, mTOR, and HIF-1 pathways in osteoblasts[J]. J Cell Physiol, 2010, 223(3): 810-818.

[12] Konisti S, Kiriakidis S, Paleolog EM. Hypoxia-a key regulator of angiogenesis and inflammation in rheumatoid arthritis[J]. Nat Rev Rheumatol, 2012, 8(3): 153-162.

[13] 徐士新, 肖振霞, 焦连亭. 血小板活化标志物检测临床应用的 评价[J]. 国际检验医学杂志, 2009, 30(2): 137-138, 140.

(此文编辑 曾学清)