

• 论 著 •

eHSP70、CRP 在 H 型高血压辅助诊断及风险监测中的应用研究*

李 勇¹, 徐 飞¹, 方诗琪², 任碧琼^{1△}

(1. 湖南省第二人民医院检验科, 湖南长沙 410007; 2. 成都中医药大学, 四川成都 610075)

摘 要:目的 初步探讨热休克蛋白 70(eHSP70)、C 反应蛋白(CRP)等指标在 H 型高血压辅助诊断及风险监测中的应用。方法 分别收集体检健康者、非 H 型高血压及 H 型高血压患者血液标本, 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清中 eHSP70 的水平变化, 全自动生化分析仪检测各组血清 CRP、血脂等指标, 全自动血液分析仪检测全血白细胞总数(WBC)。结果 与健康对照组相比, 非 H 型高血压组和 H 型高血压组 eHSP70 和 CRP、WBC、三酰甘油均显著升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 胆固醇差异无统计学意义($P > 0.05$)。H 型高血压组较非 H 型高血压组 eHSP70 和 CRP 水平有显著升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 高风险组($Hcy \geq 20 \mu\text{mol/L}$)较低风险组($10 \mu\text{mol/L} \leq Hcy < 20 \mu\text{mol/L}$)eHSP70 和 CRP 也有显著升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 H 型高血压患者血清 eHSP70 和 CRP 均有显著升高, 且与风险程度呈正相关关系, 可将其作为 H 型高血压的临床辅助诊断和风险监测的实验室指标。

关键词: H 型高血压; 热休克蛋白 70; C 反应蛋白

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.11.012

中图法分类号: R544.1

文章编号: 1673-4130(2020)11-1329-04

文献标识码: A

Application of eHSP70 and CRP in the diagnosis and risk monitoring of H-type hypertension*

LI Yong¹, XU Fei¹, FANG Shiqi², REN Biqiong^{1△}

(1. Department of Clinical Laboratory, the Second People's Hospital of Hunan Province, Changsha, Hunan 410007, China; 2. Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu, Sichuan 610075, China)

Abstract: **Objective** To explore the application of heat shock protein 70 (eHSP70) and C-reactive protein (CRP) in the auxiliary diagnosis and risk monitoring of H-type hypertension. **Methods** Blood samples of healthy people, non-H type hypertension and H type hypertension were collected, the level of eHSP70 in serum was detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), serum CRP, blood lipid and other indexes were detected by automatic biochemical analyzer, and total WBC was detected by automatic blood analyzer. **Results** Compared with the healthy control group, eHSP70, CRP, WBC and triacylglycerol in the non-H type hypertension and H type hypertension groups were significantly higher, the difference was statistically significant ($P < 0.05$), and the difference in cholesterol was not statistically significant. The level of eHSP70 and CRP in H-type hypertension group was significantly higher than that in non-H hypertension group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$), and the level of eHSP70 and CRP in high-risk group ($Hcy \geq 20 \mu\text{mol/L}$) was significantly higher than that in low-risk group ($10 \mu\text{mol/L} \leq Hcy < 20 \mu\text{mol/L}$), and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** The serum levels of eHSP70 and CRP in patients with H-type hypertension significantly increased, which is positively correlated with the risk level. It could be used as a laboratory index for clinical auxiliary diagnosis and risk monitoring of H-type hypertension.

Key words: type H hypertension; heat shock protein 70; C-reactive protein

脑卒中是人类疾病死亡的三大原因之一^[1]。H 型高血压是指伴有同型半胱氨酸(Hcy)升高的一类高血压($Hcy \geq 10 \mu\text{mol/L}$), 是脑卒中最重要的高风险

因素之一^[2]。H 型高血压早期诊断和风险监测是脑卒中防治工作中急需解决的难题。有研究表明: 炎症反应伴随着高血压的发生与发展^[3]。热休克蛋白 70

* 基金项目: 湖南教育厅基金项目(16C1207), 湖南省第二人民医院重点专科基金项目(2017B04)。

作者简介: 李勇, 男, 主管技师, 主要从事免疫学检验方面的研究。△ 通信作者, E-mail: 13809491211@qq.com。

本文引用格式: 李勇, 徐飞, 方诗琪, 等. eHSP70、CRP 在 H 型高血压辅助诊断及风险监测中的应用研究[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(11): 1329-1332.

(eHSP70) 是热休克蛋白家族中的一种,被称之为“分子伴侣”,这种“分子伴侣”不仅存在于细胞内,还可以通过不同的机制从细胞内释放到细胞外,进入体液中,扮演与细胞内完全不同的角色^[4]。国内外对 Hcy 及细胞 eHSP70 的研究尚处于起步阶段,尤其对 eHSP70 与 Hcy 之间关系的研究尚属空白。本课题试图通过研究 H 型高血压患者血液中 eHSP70、C 反应蛋白(CRP)等炎性指标表达情况来阐明 eHSP70、CRP 是否可以作为 H 型高血压的早期筛查、诊断及风险评估实验室指标,为进一步研究其治疗预后以及 eHSP70、CRP 与 Hcy 相互作用关系提供理论依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 依据 1999 年 WHO/ISH 的高血压诊断标准,收集 2016 年 6 月至 2017 年 10 月在湖南省第二人民医院(下称本院)住院并确诊的原发性高血压患者 165 例及体检健康者 60 例。从原发性高血压患者中选取伴高同型半胱氨酸血症(Hcy≥10 μmol/L)患者 60 例为 H 型高血压组,其中男 34 例,女 26 例,年龄 38~73 岁,平均(55.0±17.0)岁;同时选取不伴高同型半胱氨酸血症(Hcy<10 μmol/L)的原发性高血压患者 60 例为非 H 型高血压组;其中男 32 例,女 28 例,年龄 35~68 岁,平均(53.0±14.0)岁。选取体检健康者 60 例为健康对照组,其中男 30 例,女 30 例,年龄 28~65 岁,平均(48.0±13.0)岁。所有入选者除了测量身高、体质量、血压、血常规等常规指标外,结合 B 超、影像学检查排除继发性高血压,心、脑、肾及肝脏等器官的严重并发症及其他合并炎症性疾病。

1.2 方法 各组受试者在入院晨间抽取空腹静脉血 5 mL 放入普通生化管内,2 mL 放入血常规管内,血常规在 30 min 内在迈瑞 BC-5390 全自动血液细胞分

析仪上检测白细胞(WBC),生化管在 1 h 内分离出血清,并于当日检测三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、CRP 及 Hcy 水平等。生化指标均在西门子 ADVIA 2400 全自动生化分析仪上检测,相关试剂盒均为仪器自配试剂盒,严格依照说明书的步骤实施操作。

1.3 eHSP70 测定 血清 eHSP70 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测,试剂为武汉默沙克生物公司的 HSP70 ELISA 试剂盒。仪器为 Thermo Lab-systems Multi-skam MK3 全自动酶标仪。

1.4 统计学处理 采用 SPSS13.0 统计软件分析,计量资料数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组间一般情况比较 3 组之间平均年龄及性别构成比较差异无统计学意义(*P*>0.05);非 H 型高血压组和 H 型高血压组的收缩压和舒张压均明显高于健康对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05),而 H 型高血压组和非 H 型高血压组之间收缩压和舒张压差异无统计学意义(*P*>0.05)。

2.2 各组之间主要指标的表达比较 各组之间主要指标的表达比较见表 1。H 型高血压组和非 H 型高血压组 eHSP70、CRP、WBC、TG 均明显高于健康对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05),而 TC、LDL-C、HDL-C 差异无统计学意义(*P*>0.05);非 H 型高血压组 Hcy 与健康对照组比较,差异无统计学意义(*P*>0.05),H 型高血压组 Hcy 明显高于健康对照组和非 H 型高血压组,差异有统计学意义(*P*<0.05);与非 H 型高血压组比较,H 型高血压组的 eHSP70、CRP 均显著升高,差异有统计学意义(*P*<0.05)。

表 1 各组实验室主要指标比较($\bar{x} \pm s$)

实验室指标	健康对照组(<i>n</i> =60)	非 H 型高血压组(<i>n</i> =60)	H 型高血压组(<i>n</i> =60)	<i>P</i>
eHSP70(ng/mL)	9.26±3.15	15.36±4.24	23.25±6.54	<i>P</i> ₁ <0.05*
				<i>P</i> ₂ <0.05*
				<i>P</i> ₃ <0.05*
Hcy(μmol/L)	6.35±1.04	7.80±0.96	17.03±5.26	<i>P</i> ₁ >0.05
				<i>P</i> ₂ <0.05*
				<i>P</i> ₃ <0.05*
CRP(mg/L)	0.77±0.36	2.53±1.80	3.73±2.64	<i>P</i> ₁ <0.05*
				<i>P</i> ₂ <0.05*
				<i>P</i> ₃ <0.05*
WBC(×10 ⁹ /L)	4.25±1.28	5.81±1.35	6.05±1.64	<i>P</i> ₁ <0.05*
				<i>P</i> ₂ <0.05*
				<i>P</i> ₃ >0.05

续表 1 各组实验室主要指标比较($\bar{x}\pm s$)

实验室指标	健康对照组($n=60$)	非 H 型高血压组($n=60$)	H 型高血压组($n=60$)	P
TG(mmol/L)	0.96±0.38	1.58±0.61	1.56±1.03	$P_1<0.05^*$
				$P_2<0.05^*$
				$P_3>0.05$
TC(mmol/L)	4.17±1.13	4.62±0.86	4.45±1.08	$P_1>0.05$
				$P_2>0.05$
				$P_3>0.05$
LDL-C(mmol/L)	2.46±0.86	2.74±0.73	2.57±0.95	$P_1>0.05$
				$P_2>0.05$
				$P_3>0.05$
HDL-C(mmol/L)	1.24±0.29	1.29±0.36	1.26±0.35	$P_1>0.05$
				$P_2>0.05$
				$P_3>0.05$

注: P_1 为健康对照组与非 H 型高血压组的比较; P_2 为健康对照组与 H 型高血压组的比较; P_3 为非 H 型高血压组与 H 型高血压组的比较 * $P<0.05$ 。

2.3 低风险($10\text{ }\mu\text{mol/L}<\text{Hcy}<20\text{ }\mu\text{mol/L}$)组和高风险($\text{Hcy}>20\text{ }\mu\text{mol/L}$)组 eHSP70、CRP 的水平比较
与低风险组比较,高风险组 Hcy、eHSP70、CRP 均有明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。

3 讨 论

近年研究表明,在高血压病程中伴随着局部和系统性的炎性反应,免疫炎症机制参与高血压的发生与发展^[3]。本研究结果显示高血压患者的 eHSP70、CRP、WBC、TG 均明显高于健康对照组,而 TC 并无明显差异;CRP、WBC 这些常见的炎性指标的升高说明在高血压病程中伴随着一定的炎性反应,这与其他学者的研究结果一致^[5]。TG 是血脂的重要成分,TG 在血管内皮的堆积是引起高血压的重要诱因,且有研究表明 TG 与炎症反应的严重程度呈正相关关系^[6]。

eHSP70 是一种可通过帮助新生的和变性的蛋白质正确折叠,促进不可恢复的变性蛋白质的降解,对蛋白质和细胞起质量控制作用的“分子伴侣”。eHSP70 不仅存在于细胞内,还可以通过不同的机制从细胞内释放到细胞外,进入体液中,扮演与细胞内完全不同的角色。有研究发现 eHSP70 家族有刺激人类单核细胞的 TLR-2/TLR-4 以及 CD14 相关路径的能力,导致核转录因子 κB (NF- κB)及干扰素调节因子(IRF)信号通路的活化,这种伴侣分子功能通过包括白细胞介素 1(IL-1),IL-6 以及肿瘤坏死因子 α (TNF- α)等前炎症因子的分泌刺激固有免疫系统^[7-8]。本文的前期研究基础显示 eHSP70 作为免疫系统警示因子在急性创伤、肿瘤以及感染性疾病患者外周血中明显升高,是疾病诊断和预后判断的血清学标志物^[9-12]。本研究中笔者发现 H 型高血压组较非 H 型高血压组和健康对照组 eHSP70 显著升高。表明 H 型高血压患者较非 H 型高血压患者存在更加明显的炎性反应,这可能是由于高浓度 eHSP70 的释放作为一种类似

于病原体的危险信号与 Toll 样受体结合通过上调黏附分子、共刺激分子、细胞因子和趋化因子分泌触发促炎反应^[13]。CRP 是机体受到微生物入侵或组织损伤等炎症性刺激时肝细胞合成的急性时相蛋白。有研究表明 CRP 亦可介导某些炎症的发生^[14]。本文发现 H 型高血压患者较非 H 型高血压患者和健康对照组 CRP 亦有显著升高,这可能是由于高浓度 CRP 可直接参与局部和全身炎性反应并导致血管内皮细胞的损伤,使血管对内皮依赖性舒血管物质的反应性减弱,血管阻力进一步增加,从而加重动脉血管损伤,增加炎性反应的发生率^[15]。

研究表明,血浆 Hcy 是导致脑卒中发生的一个重要危险因素,血清 Hcy 每升高 $5\text{ }\mu\text{mol/L}$,脑血管疾病的风险增加 59%,冠心病的风险增加 32%;而 Hcy 每下降 $3\text{ }\mu\text{mol/L}$,脑卒中的风险下降 19%,缺血性心脏病风险下降 11%。而且高血压与高 Hcy 具有强烈的协同作用,可导致血管疾病的风险远远高于高 Hcy 和其他危险因素联合作用的风险^[14-15]。本文根据 Hcy 的水平高低将 H 型高血压分为高风险($\text{Hcy}\geq 20\text{ }\mu\text{mol/L}$)组和低风险($10\text{ }\mu\text{mol/L}\leq \text{Hcy}<20\text{ }\mu\text{mol/L}$)组,比较两组 eHSP70、CRP 表达水平,高风险组较低风险组 eHSP70、CRP 水平均显著升高,这提示 eHSP70、CRP 可作为一项有效的生物标志物用于 H 型高血压的风险监测。

4 结 论

H 型高血压患者血清 eHSP70 和 CRP 等炎性指标较非 H 型高血压患者和健康者均有显著升高,且与风险程度呈正相关关系,可将其作为 H 型高血压的临床诊断和风险监测的实验室指标。eHSP70 和 CRP 对于 H 性高血压的疗效及预后的判断,以及它们的水平和 Hcy 的代谢之间存在怎样的相互作用机制还有待进一步研究。

参考文献

- [1] ZHAO D, LIU J, WANG W, et al. Epidemiological transition of stroke in China: twenty-one-year observational study from the Sino-MONICA-Beijing Project[J]. *Stroke*, 2008, 39(6): 1668-1674.
- [2] CASAS J P, BAUTISTA L E, SMEETH L, et al. Homocysteine and stroke: evidence on a causal Link from mendelian randomisation[J]. *Lancet*, 2005, 365(9455): 224-232.
- [3] KRUPINSKI J, FONT A, LUQUE A, et al. Angiogenesis and inflammation in carotid atherosclerosis[J]. *Front Biosci*, 2008, 13: 6472-6482.
- [4] 任碧琼, 余平. eHSP 的研究进展[J]. *国际病理科学与临床杂志*, 2011, 31(5): 439-443.
- [5] 胡兆霆, 侯庆臻, 赵素玲, 等. H 型高血压患者颈动脉结构和功能变化及与亚临床炎症的相关性[J]. *南方医科大学学报*, 2012, 32(8): 1175-1178.
- [6] 舒燕, 何森, 陈晓平, 等. 三酰甘油和高密度脂蛋白胆固醇与炎症的关系[J]. *中华心血管病杂志*, 2012, 40(2): 125-130.
- [7] ASEA A, KRAEFT S K, KURT-JONES E A, et al. HSP70 stimulates cytokine production through a CD14-dependant pathway, demonstrating its dual role as a chaperone and cytokine[J]. *Nat Med*, 2000, 6(4): 435-442.
- [8] ASEA A, REHLI M, KABINGU E, et al. Novel signal transduction pathway utilized by extracellular HSP70: role of toll-like receptor (TLR) 2 and TLR4[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(17): 15028-15034.
- [9] REN B Q, ZOU G Y, HUANG Y R, et al. Serum levels of

HSP70 and other DAMP proteins can aid in patient diagnosis after traumatic injury[J]. *Cell Stress Chaperones*, 2016, 21(4): 677-686.

- [10] 任碧琼, 朱浩稳, 徐国锋, 等. 急性创伤患者血清总胆固醇浓度的临床评估[J]. *中国急救医学*, 2004, 12(12): 16-17.
- [11] 任碧琼, 余平, 刘丰伟, 等. 循环血 HSP70 在急性创伤患者诊治中的作用[J]. *实用预防医学*, 2010, 17(1): 4-6.
- [12] 任碧琼, 贺军宇, 刘丰伟, 等. 颅脑损伤患者血清热休克蛋白 70 水平的变化[J]. *检验医学*, 2008, 23(6): 664-665.
- [13] VEGA V L, RODRIGUEZ-SILVA M, FREY T, et al. HSP70 translocates into the plasma membrane after stress and is released into the extracellular environment in a membrane-associated form that activates macrophages[J]. *J Immunol*, 2008, 180(6): 4299-4307.
- [14] ZHANG Q, QIU D X, FU R L, et al. H-Type hypertension and C reactive protein in recurrence of ischemic stroke[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2016, 13(5): 477-486.
- [15] AMAR J, RUIDAVETS J B, PEYRIEUX J C, et al. C-reactive protein elevation predicts pulse pressure reduction in hypertensive subjects[J]. *Hypertension*, 2005, 46(1): 151-155.
- [16] Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis[J]. *JAMA*, 2002, 288(16): 2015-2022.
- [17] TOWFIGHI A, MARKOVIC D, OVBIAGELE B. Pronounced association of elevated serum homocysteine with stroke in subgroups of individuals: a nationwide study[J]. *J Neurol Sci*, 2010, 298(1/2): 153-157.

(收稿日期: 2019-09-25 修回日期: 2020-02-13)

(上接第 1328 页)

声诊断产前胎盘植入的灵敏度较低, 特异度较高, 而 AFP、CK、VEGF 和 sFlt-1 的灵敏度及特异度均较高, 联合 AFP、CK、VEGF 和 sFlt-1 可以提高超声诊断的灵敏度。血清 AFP、CK、VEGF 和 sFlt-1 联合彩色多普勒超声能有效提高对胎盘植入的诊断, 有较强可行性, 具临床指导意义。

参考文献

- [1] 顾盛奕, 金敏菲, 花晓琳. 胎盘植入相关因子的研究进展[J]. *国际妇产科学杂志*, 2018, 45(4): 365-368.
- [2] 姜玉新, 王志刚. *医学超声影像学*[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 312.
- [3] 丁秋丽, 宫凌, 胡海霞. 三维超声体积自动测量技术联合 MRI 动态增强对中央型前置胎盘诊断的应用[J]. *湖南师范大学学报(医学版)*, 2019, 16(1): 99-102.
- [4] GOH W A, ZALUD I. Placenta accreta: diagnosis, management and the molecular biology of the morbidly adherent placenta[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2016, 29(11): 1795-1800.
- [5] 王凯, 管陈安, 王新萍, 等. 胎盘植入的产前诊断及保守治疗现状[J]. *现代实用医学*, 2014, 26(11): 1462-1464.

- [6] 刘亚坤, 杨海澜, 韩方, 等. 胎盘植入诊断现状分析[J]. *中国现代医药杂志*, 2017, 19(5): 106-108.
- [7] 曹泽毅. *中华妇产科学(临床版)*[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 150.
- [8] 杨松玉, 舒雪梅, 周海慧, 等. 彩色多普勒超声检查联合 AFP、CK 监测对产前胎盘植入诊断的价值研究[J]. *中国妇幼保健研究*, 2017, 28(2): 131-133.
- [9] 王丰, 刘剑羽. 磁共振功能成像在胎盘中的应用进展[J]. *磁共振成像*, 2018, 9(3): 235-240.
- [10] 吴海燕, 毕红, 曹森杨. 产前肌酸激酶检测辅助 B 超检查在胎盘植入诊断中的价值[J]. *中国妇幼保健*, 2018, 33(21): 4996-4999.
- [11] 黄小杰, 王凯, 周倩. EG-VEGF 与病理性妊娠的关系[J]. *现代妇产科进展*, 2016, 25(1): 69-71.
- [12] MORROW D, HATCH E, HAMM K, et al. Flk-1/KDR mediates ethanol stimulated endothelial cell Notch signaling and angiogenic activity[J]. *J Vasc Res*, 2014, 51(4): 315-324.
- [13] 张艳, 袁玉红. 彩色多普勒超声检查联合血清 VEGF、sFlt-1 检测在胎盘植入产前诊断中的应用价值[J]. *中国妇幼保健*, 2018, 33(7): 1622-1624.

(收稿日期: 2019-08-05 修回日期: 2019-12-25)