

· 论著 ·

# 核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3与高血压患者发生左心室肥厚的关系研究

扫描二维码  
查看更多

曾莲, 潘宏彬, 罗秀峰, 王新云

**【摘要】** 目的 探讨核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3 (NLRP3) 与高血压患者发生左心室肥厚的关系。方法 回顾性选取2021—2022年广西壮族自治区南溪山医院收治的382例高血压患者为研究对象, 收集患者的临床资料 (人口学资料、实验室检查指标、动态血压监测结果、心脏超声检查结果、血清NLRP3 mRNA相对表达量), 根据血清NLRP3 mRNA相对表达量中位数将患者分为高表达组和低表达组, 比较两组临床资料。采用多因素Logistic回归分析探讨高血压患者发生左心室肥厚的影响因素; 采用ROC曲线分析血清NLRP3 mRNA相对表达量预测高血压患者发生左心室肥厚的价值。**结果** 382例高血压患者血清NLRP3 mRNA相对表达量为0.01~0.75, 中位数为0.34, 高表达组 (血清NLRP3 mRNA相对表达量 $\geq$ 0.34) 194例, 低表达组 (血清NLRP3 mRNA相对表达量 $<$ 0.34) 188例。高表达组血尿酸、24 h平均收缩压 (24 h SBP)、白昼平均脉压 (DPP)、夜间平均脉压 (NPP)、24 h动态脉压、左心室舒张末期室内径 (LVEDD)、左心室收缩末期室内径 (LVESD)、室间隔厚度 (IVST)、左心室后壁厚度 (LVPW)、左心室质量指数 (LVMI) 及左心室肥厚发生率高于低表达组 ( $P<0.05$ )。382例高血压患者发生左心室肥厚108例, 未发生左心室肥厚274例。发生左心室肥厚患者HDL-C、血尿酸、24 h SBP、DPP、NPP、24 h动态脉压、LVEDD、LVESD、IVST、LVPW、血清NLRP3 mRNA相对表达量高于未发生左心室肥厚患者 ( $P<0.05$ )。多因素Logistic回归分析结果显示, 血尿酸、24 h SBP、DPP、NPP、24 h动态脉压和血清NLRP3 mRNA相对表达量是高血压患者发生左心室肥厚的影响因素 ( $P<0.05$ )。ROC曲线分析结果显示, 血清NLRP3 mRNA相对表达量预测高血压患者发生左心室肥厚的AUC为0.706 [95%CI (0.651, 0.761)], 最佳截断值为0.42, 灵敏度为57.41%, 特异度为78.47%。**结论** 血清NLRP3 mRNA相对表达量较高 ( $\geq$ 0.34) 者左心室肥厚发生率较高, 血尿酸、24 h SBP、DPP、NPP、24 h动态脉压和血清NLRP3 mRNA相对表达量是高血压患者发生左心室肥厚的影响因素, 且血清NLRP3 mRNA相对表达量对高血压患者发生左心室肥厚有一定预测价值。

**【关键词】** 高血压; 心脏扩大; 左心室肥厚; NLR家族, 热蛋白结构域包含蛋白3

**【中图分类号】** R 544.1 **【文献标识码】** A **DOI:** 10.12114/j.issn.1008-5971.2023.00.213

## Relationship between NOD-Like Receptor Protein 3 and Left Ventricular Hypertrophy in Hypertensive Patients

ZENG Lian, PAN Hongbin, LUO Xiufeng, WANG Xinyun

Department of Cardiology, Nanxishan Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Guilin 541002, China

Corresponding author: WANG Xinyun, E-mail: 454496912@qq.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the relationship between NOD-like receptor protein 3 (NLRP3) and left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. **Methods** A total of 382 patients with hypertension admitted to Nanxishan Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region from 2021 to 2022 were retrospectively selected as the research subjects. Clinical data (demographic data, laboratory examination indexes, ambulatory blood pressure monitoring results, and cardiac ultrasound examination results, serum relative expression level of NLRP3 mRNA) of patients were collected, the patients were divided into high expression group and low expression group according to the median serum relative expression level of NLRP3 mRNA. The clinical data was compared between the two groups. Multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the influencing factors of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients, and the ROC curve was used to analyze the predictive value of the serum relative expression level of NLRP3 mRNA for left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. **Results** The serum relative expression level of NLRP3 mRNA in 382 hypertensive patients was from 0.01 to 0.75, with a median of 0.34. There were 194 cases in the high expression group (serum relative expression level of NLRP3 mRNA was  $\geq$  0.34) and 188 cases in the low expression group (serum relative expression level of NLRP3 mRNA  $<$  0.34). Uric acid, 24 h systolic blood pressure (24 h

基金项目: 广西壮族自治区卫生健康委员会自筹经费科研课题 (Z20200414)

作者单位: 541002广西壮族自治区桂林市, 广西壮族自治区南溪山医院心内科

通信作者: 王新云, E-mail: 454496912@qq.com

SBP), day pulse pressure (DPP), night pulse pressure (NPP), 24-hour dynamic pulse pressure, left ventricular end diastolic dimension (LVEDD), left ventricular end systolic dimension (LVESD), interventricular septal thickness (IVST), left ventricular posterior wall (LVPW), left ventricular mass index (LVMI) and the incidence of left ventricular hypertrophy in the high expression group were higher than those in the low expression group ( $P < 0.05$ ). Among 382 hypertensive patients, 108 had left ventricular hypertrophy and 274 did not. HDL-C, uric acid, 24 h SBP, DPP, NPP, 24-hour dynamic pulse pressure, LVEDD, LVESD, IVST, LVPW, serum relative expression level of NLRP3 mRNA in the patients with left ventricular hypertrophy were higher than those in the patients without left ventricular hypertrophy ( $P < 0.05$ ). Multivariate Logistic regression analysis showed that the uric acid, 24 h SBP, DPP, NPP, 24-hour dynamic pulse pressure and serum relative expression level of NLRP3 mRNA were the influencing factors of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients ( $P < 0.05$ ). The results of ROC curve analysis showed that the AUC of the serum relative expression level of NLRP3 mRNA in predicting left ventricular hypertrophy in hypertensive patients was 0.706 [95%CI (0.651, 0.761)], the best cut-off value was 0.42, sensitivity was 57.41%, and specificity was 78.47%. **Conclusion**

The incidence of left ventricular hypertrophy is higher in patients with higher serum relative expression level of NLRP3 mRNA ( $\geq 0.34$ ), uric acid, 24 h SBP, DPP, NPP, 24-hour dynamic pulse pressure and serum relative expression level of NLRP3 mRNA are the influencing factors of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. Serum relative expression level of NLRP3 mRNA has certain predictive value for left ventricular hypertrophy in hypertensive patients.

**【Key words】** Hypertension; Cardiomegaly; Left ventricular hypertrophy; NLR family, pyrin domain-containing 3 protein

左心室肥厚作为高血压患者最常见的靶器官损伤,可引起心力衰竭、脑梗死等心脑血管疾病,其已被证实是高血压患者发生心脑血管疾病和全因死亡的独立危险因素<sup>[1-2]</sup>。临床试验证实,尽管高血压患者的血压得到长期有效控制,但仍有部分患者会发生左心室肥厚,提示左心室压力和容量负荷并非左心室肥厚的单一致病因素<sup>[3-4]</sup>。炎症反应在高血压及其靶器官损伤的发生发展过程中发挥了关键性作用<sup>[5]</sup>。核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3 (NOD-like receptor protein 3, NLRP3)是广泛存在于细胞质的多蛋白复合物,其可调节白介素(interleukin, IL)-1 $\beta$ 、IL-18等多种促炎细胞因子的成熟和分泌,进而调控炎症反应<sup>[6-7]</sup>。已有研究证实,高血压患者NLRP3及IL-1 $\beta$ 水平明显升高<sup>[8]</sup>。且NLRP3激活后也可参与多种心血管疾病的进展过程<sup>[9]</sup>。目前仅有一项研究表明,NLRP3与高血压患者心肌功能损伤有关<sup>[10]</sup>,尚未见NLRP3与高血压患者发生左心室肥厚关系的研究。因此,本研究旨在探讨NLRP3与高血压患者发生左心室肥厚的关系,现报道如下。

## 1 对象与方法

1.1 研究对象 回顾性选取2021—2022年广西壮族自治区南溪山医院收治的382例高血压患者为研究对象,其中男203例,女179例;年龄40~67岁,平均(53.9 $\pm$ 4.8)岁。纳入标准:(1)符合《中国高血压防治指南(2018年修订版)》<sup>[11]</sup>中高血压的诊断标准;(2)完成动态血压监测及心脏超声检查;(3)临床资料完整。排除标准:(1)继发性高血压者;(2)肝、肾功能不全者;(3)合并恶性肿瘤者;(4)接受激素治疗者;(5)合并先天性心脏病、心肌病者;

(6)伴有认知障碍、精神疾病者;(7)伴有视、听觉障碍者;(8)急性冠脉综合征者。本研究通过广西壮族自治区南溪山医院医学伦理委员会批准(审批号:nxsyy-2021-037)。

1.2 临床资料收集 (1)人口学资料:记录患者的性别、年龄、BMI、高血压病程、吸烟史、饮酒史、糖尿病史。(2)实验室检查指标:血脂指标(TC、TG、HDL-C、LDL-C)、血尿酸。(3)动态血压监测结果:采用深圳市星脉医疗仪器有限公司生产的WBP-02A型动态血压监测仪收集患者24 h平均收缩压(24 h systolic blood pressure, 24 h SBP)、24 h平均舒张压(24 h diastolic blood pressure, 24 h DBP)、白昼平均脉压(day pulse pressure, DPP)、夜间平均脉压(night pulse pressure, NPP)及24 h动态脉压。(4)心脏超声检查结果:采用美国GE公司生产的Fortis彩色多普勒超声仪测量左心室舒张末期内径(left ventricular end diastolic dimension, LVEDD)、左心室收缩末期内径(left ventricular end systolic dimension, LVESD)、室间隔厚度(interventricular septal thickness, IVST)、左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)及左心室后壁厚度(left ventricular posterior wall, LVPW),计算左心室质量指数(left ventricular mass index, LVMI)。LVMI=左心室质量(left ventricular mass, LVM)/体表面积,其中LVM=0.8 $\times$ 1.04 $\times$ [(IVST+左心室后壁厚度+LVEDD)<sup>3</sup>-LVEDD<sup>3</sup>]+0.6;体表面积=0.006 1 $\times$ 身高(cm)+0.012 8 $\times$ 体质量(kg)-0.152 9。LVMI>115 g/m<sup>2</sup>(男性)、>95 g/m<sup>2</sup>(女性)判定为左心室肥厚<sup>[12]</sup>。(5)NLRP3 mRNA相

对表达量：入院时采集患者清晨空腹静脉血5 ml，采用实时荧光定量聚合酶链式反应检测血清NLRP3 mRNA相对表达量，采用SYBR Premix Ex Taq™ II 荧光定量试剂盒（购自Takara公司），上游引物为：5'-CTTTGGTATCGTGGAAGGACTC-3'，下游引物为：5'-GTAGAGGCAGGGATGATGTTCT-3'，以甘油醛-3-磷酸脱氢酶（glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH）作为内参。反应体系严格按照说明书配置，反应条件为95 ℃ 30 s、95 ℃ 5 s、60 ℃ 30 s，共50个循环。反应结束后，确认PCR的扩增曲线及溶解曲线，设置3个复孔，取平均值。采用Ct值计算NLRP3 mRNA相对表达量， $\Delta Ct = Ct_{NLRP3} - Ct_{GAPDH}$ 。根据血清NLRP3 mRNA相对表达量中位数将高血压患者分为高表达组和低表达组。

1.3 统计学方法 采用SPSS 25.0统计学软件进行数据处理。计数资料以相对数表示，组间比较采用 $\chi^2$ 检验；计量资料符合正态分布以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示，两组间比较采用成组t检验；采用多因素Logistic回归分析探讨高血压患者发生左心室肥厚的影响因素；采用ROC曲线分析血清NLRP3 mRNA相对表达量预测高血压患者发生左心室肥厚的价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 临床资料 382例高血压患者血清NLRP3 mRNA相对表达量为0.01 ~ 0.75，中位数为0.34，高表达组（血清NLRP3 mRNA相对表达量 $\geq 0.34$ ）194例，低表达组（血清NLRP3 mRNA相对表达量 $< 0.34$ ）188例。两组性别、年龄、BMI、高血压病程、有吸烟史者占比、有饮酒史者占比、有糖尿病史者占比、TC、TG、HDL-C、LDL-C、24 h DBP、LVEF比较，差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）；高表达组尿酸、24 h SBP、DPP、NPP、24 h动态脉压、LVEDD、LVESD、IVST、LVPW、LVMI及左心室肥厚发生率高于低表达组，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ），见表1。

2.2 高血压患者发生左心室肥厚影响因素的单因素分析 382例高血压患者发生左心室肥厚108例，未发生左心室肥厚274例。未发生左心室肥厚与发生左心室肥厚患者性别、年龄、BMI、高血压病程、有吸烟史者占比、有饮酒史者占比、有糖尿病史者占比、TC、TG、LDL-C、24 h DBP、LVEF比较，差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）；发生左心室肥厚患者HDL-C、尿酸、24 h SBP、DPP、NPP、24 h动态脉压、LVEDD、LVESD、IVST、LVPW、血清NLRP3 mRNA相对表达量高于未发生左心室肥厚患者，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ），见表2。

2.3 高血压患者发生左心室肥厚影响因素的多因素 Logistic回归分析 以高血压患者是否发生左心室肥厚

表1 高表达组与低表达组临床资料比较

Table 1 Comparison of clinical data between high expression group and low expression group

项目	高表达组 (n=194)	低表达组 (n=188)	t ( $\chi^2$ ) 值	P值
性别 [n (%)]			1.012 <sup>*</sup>	0.314
男性	108 (55.67)	95 (50.53)		
女性	86 (44.33)	93 (49.47)		
年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	54.0 ± 4.9	53.7 ± 4.7	0.670	0.503
BMI ( $\bar{x} \pm s$ , kg/m <sup>2</sup> )	26.0 ± 1.8	25.8 ± 1.8	1.087	0.278
高血压病程 ( $\bar{x} \pm s$ , 年)	10.1 ± 2.9	10.3 ± 2.9	0.613	0.540
吸烟史 [n (%)]	80 (42.24)	76 (40.43)	0.026 <sup>*</sup>	0.872
饮酒史 [n (%)]	90 (46.39)	88 (46.81)	0.007 <sup>*</sup>	0.935
糖尿病史 [n (%)]	17 (8.76)	14 (7.45)	0.222 <sup>*</sup>	0.638
TC ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	4.72 ± 1.23	4.80 ± 1.15	0.648	0.517
TG ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	1.45 ± 0.28	1.48 ± 0.31	0.991	0.322
HDL-C ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	1.10 ± 0.32	1.05 ± 0.30	1.571	0.117
LDL-C ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	2.92 ± 0.81	2.83 ± 0.74	1.134	0.258
尿酸 ( $\bar{x} \pm s$ , $\mu$ mol/L)	442 ± 90	343 ± 69	12.020	<0.001
24 h SBP ( $\bar{x} \pm s$ , mm Hg)	129 ± 15	123 ± 12	4.485	<0.001
24 h DBP ( $\bar{x} \pm s$ , mm Hg)	74 ± 8	73 ± 7	1.948	0.052
DPP ( $\bar{x} \pm s$ , mm Hg)	55 ± 11	49 ± 10	5.371	<0.001
NPP ( $\bar{x} \pm s$ , mm Hg)	54 ± 11	49 ± 9	5.557	<0.001
24 h动态脉压 ( $\bar{x} \pm s$ , mm Hg)	53 ± 11	50 ± 9	3.663	<0.001
LVEDD ( $\bar{x} \pm s$ , mm)	48.8 ± 4.5	47.1 ± 4.8	3.637	<0.001
LVESD ( $\bar{x} \pm s$ , mm)	30.9 ± 4.1	27.9 ± 4.1	7.084	<0.001
IVST ( $\bar{x} \pm s$ , mm)	11.1 ± 1.7	10.2 ± 1.5	5.818	<0.001
LVEF ( $\bar{x} \pm s$ , %)	66.3 ± 6.2	66.0 ± 5.8	0.502	0.616
LVPW ( $\bar{x} \pm s$ , mm)	10.6 ± 1.6	9.7 ± 1.4	5.933	<0.001
LVMI ( $\bar{x} \pm s$ , g/m <sup>2</sup> )	100.4 ± 23.3	95.2 ± 24.2	2.140	0.033
左心室肥厚 [n (%)]	67 (34.54)	41 (21.81)	7.627 <sup>*</sup>	0.006

注：24 h SBP=24 h平均收缩压，24 h DBP=24 h平均舒张压，DPP=白昼平均脉压，NPP=夜间平均脉压，LVEDD=左心室舒张末期内径，LVESD=左心室收缩末期内径，IVST=室间隔厚度，LVEF=左心室射血分数，LVPW=左心室后壁厚度，LVMI=左心室质量指数；<sup>\*</sup>表示 $\chi^2$ 值；1 mm Hg=0.133 kPa

（赋值：否=0，是=1）为因变量，以表2中差异有统计学意义的变量（排除心脏超声检查指标）（HDL-C、尿酸、24 h SBP、DPP、NPP、24 h动态脉压、血清NLRP3 mRNA相对表达量）为自变量（均为实测值），进行多因素Logistic回归分析，结果显示，尿酸、24 h SBP、DPP、NPP、24 h动态脉压和血清NLRP3 mRNA相对表达量是高血压患者发生左心室肥厚的独立影响因素（ $P < 0.05$ ），见表3。

2.4 血清NLRP3 mRNA相对表达量预测高血压患者发生左心室肥厚的价值 ROC曲线分析结果显示，血清NLRP3 mRNA相对表达量预测高血压患者发生左心室肥厚的AUC为0.706 [95%CI (0.651, 0.761)]，最佳截断值为0.42，灵敏度为57.41%，特异度为78.47%，见图1。

### 3 讨论

高血压左心室肥厚指因高血压导致的左心室重量增加,其病理表现为左心室室壁增厚及心肌重量增加和以心肌细胞肥大、心肌纤维化为主的心肌重构,进而增加高血压患者预后不良的发生风险<sup>[13]</sup>。本研究Logistic回

表2 未发生左心室肥厚与发生左心室肥厚患者临床资料比较

Table 2 Comparison of clinical data between patients without left ventricular hypertrophy and patients with left ventricular hypertrophy

项目	未发生左心室肥厚患者 (n=274)	发生左心室肥厚患者 (n=108)	t (χ <sup>2</sup> ) 值	P值
性别 [n (%)]			0.297 <sup>a</sup>	0.586
男性	148 (54.01)	55 (50.93)		
女性	126 (45.99)	53 (49.07)		
年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	54.0 ± 4.9	53.7 ± 4.6	0.508	0.612
BMI ( $\bar{x} \pm s$ , kg/m <sup>2</sup> )	25.8 ± 1.8	26.0 ± 1.8	0.975	0.330
高血压病程 ( $\bar{x} \pm s$ , 年)	10.3 ± 3.0	10.0 ± 2.8	1.008	0.314
吸烟史 [n (%)]	116 (42.34)	40 (37.04)	0.900 <sup>a</sup>	0.343
饮酒史 [n (%)]	122 (44.53)	56 (51.85)	1.671 <sup>a</sup>	0.196
糖尿病史 [n (%)]	20 (7.30)	11 (10.19)	0.865 <sup>a</sup>	0.352
TC ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	4.82 ± 1.19	4.61 ± 1.19	1.520	0.129
TG ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	1.47 ± 0.29	1.45 ± 0.30	0.535	0.593
HDL-C ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	1.06 ± 0.31	1.13 ± 0.32	1.984	0.048
LDL-C ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	2.86 ± 0.77	2.92 ± 0.79	0.742	0.458
血尿酸 ( $\bar{x} \pm s$ , μmol/L)	376 ± 91	436 ± 89	5.769	<0.001
24 h SBP ( $\bar{x} \pm s$ , mm Hg)	124 ± 14	131 ± 12	4.240	<0.001
24 h DBP ( $\bar{x} \pm s$ , mm Hg)	74 ± 7	74 ± 8	0.099	0.921
DPP ( $\bar{x} \pm s$ , mm Hg)	51 ± 10	56 ± 11	4.492	<0.001
NPP ( $\bar{x} \pm s$ , mm Hg)	50 ± 10	55 ± 10	4.017	<0.001
24 h动态血压 ( $\bar{x} \pm s$ , mm Hg)	50 ± 10	54 ± 11	3.382	0.001
LVEDD ( $\bar{x} \pm s$ , mm)	47.4 ± 4.5	49.4 ± 5.0	3.707	<0.001
LVESD ( $\bar{x} \pm s$ , mm)	28.9 ± 4.4	30.7 ± 3.9	3.705	<0.001
IVST ( $\bar{x} \pm s$ , mm)	10.4 ± 1.7	11.1 ± 1.6	3.513	<0.001
LVEF ( $\bar{x} \pm s$ , %)	66.3 ± 6.0	65.7 ± 6.0	0.792	0.429
LVPW ( $\bar{x} \pm s$ , mm)	10.0 ± 1.5	10.6 ± 1.5	3.769	<0.001
血清NLRP3 mRNA相对表达量 ( $\bar{x} \pm s$ )	0.32 ± 0.15	0.43 ± 0.14	6.655	<0.001

注: NLRP3=核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3; <sup>a</sup>表示χ<sup>2</sup>值

表3 高血压患者发生左心室肥厚影响因素的多因素Logistic回归分析

Table 3 Multivariate Logistic regression analysis of influencing factors of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients

变量	β	SE	Wald χ <sup>2</sup> 值	P值	OR值	95%CI
常量	-9.492	1.556	37.222	<0.001	-	-
血尿酸	0.003	0.002	3.961	0.047	1.003	(1.000, 1.006)
24 h SBP	0.020	0.009	4.216	0.040	1.020	(1.001, 1.039)
DPP	0.025	0.013	3.973	0.046	1.025	(1.000, 1.051)
NPP	0.025	0.013	3.957	0.047	1.025	(1.000, 1.051)
24 h动态血压	0.024	0.012	3.913	0.048	1.024	(1.000, 1.048)
血清NLRP3 mRNA相对表达量	2.602	0.967	7.243	0.007	13.495	(2.028, 89.792)

注: -表示无此项数据

归分析结果显示,血尿酸、24 h SBP、DPP、NPP、24 h动态血压和血清NLRP3 mRNA相对表达量是高血压患者发生左心室肥厚的影响因素。

血尿酸可促进IL-1β、超敏C反应蛋白等炎症因子的表达及I型胶原蛋白的生成,促使心肌纤维化和I型肌纤维转换为II型肌纤维,从而促进左心室肥厚的发生和发展<sup>[14]</sup>。24 h SBP、DPP、NPP、24 h动态血压均为动态血压监测指标,这些指标升高提示患者血压较高、血压波动大、动脉僵硬增加,从而导致左心室负荷和心肌耗氧量增加,引起左心室肥厚<sup>[15]</sup>。已有研究表明,在高血压导致左心室肥厚的过程中除血压、脉压等血流动力学因素发挥重要作用外,炎症因子、信号转导通路等也可能发挥了重要作用<sup>[16]</sup>。炎症因子可抑制内皮细胞合成、分泌一氧化氮,进而导致血管收缩和舒张功能失调,且可促进细胞间黏附分子1、血管细胞黏附分子1的产生,加强单核细胞和淋巴细胞对心肌组织的浸润,促使心肌纤维化和心室重构,从而引起左心室肥厚<sup>[17]</sup>。MIYAGAWA等<sup>[18]</sup>研究指出,肿瘤坏死因子α (tumour necrosis factor-α, TNF-α)作为一种促炎因子在左心室肥厚的发生、发展中起重要作用,其可以通过NF-κB和p38 MAPK途径抑制过氧化物酶体增殖物激活受体γ辅助活化因子1α,提高葡萄糖的氧化能力,下调酮酸脱氢酶激酶4,降低过氧化物酶体增殖物激活受体及甾醇相关受体α的转录因子的DNA结合活性,从而促使心室肥厚。此外,有研究表明,IL-18与左心室肥厚的发生、发展密切相关,IL-18与其受体结合后可诱导细胞因子、黏附分子等的表达,加重炎症反应,从而导致心肌细胞肥大,进而引起左心室肥厚<sup>[19]</sup>。

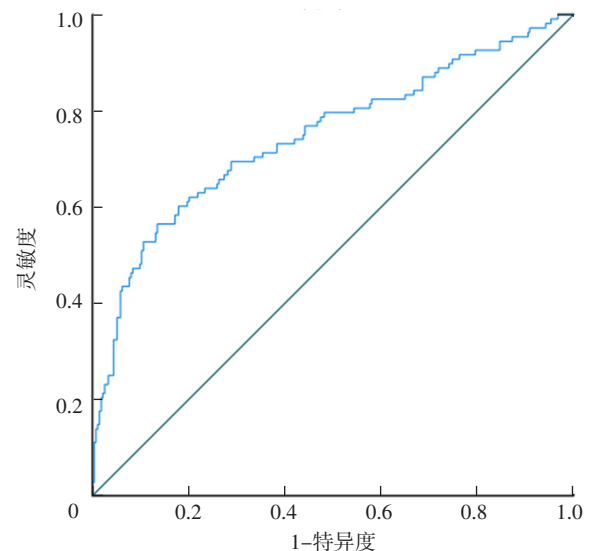


图1 血清NLRP3 mRNA相对表达量预测高血压患者发生左心室肥厚的ROC曲线

Figure 1 ROC curve of serum NLRP3 mRNA relative expression in predicting left ventricular hypertrophy in hypertensive patients

血清NLRP3可激活IL-18等炎症因子,进而激活炎症信号通路,引发和加重炎症反应<sup>[20]</sup>。目前研究已证实,NLRP3信号通路在高血压患者中被激活进而诱发血管内炎症反应,促进高血压病情进展<sup>[21]</sup>。而这一作用机制可导致高血压患者心室压力负荷长期过大,促使心肌细胞肥大和心肌纤维化,进而诱导左心室肥厚的发生。动物实验证实,血清NLRP3表达水平与IL-1 $\beta$ 、IL-18、TNF- $\alpha$ 水平呈正相关,NLRP3表达水平升高可放大炎症级联反应,引发炎症性损伤<sup>[22]</sup>。由此可见,血清NLRP3也可能通过调节IL-1 $\beta$ 、IL-18、TNF- $\alpha$ 等炎症因子而介导炎症反应,进而促使高血压患者发生左心室肥厚。同时,本研究ROC曲线分析结果显示,血清NLRP3 mRNA相对表达量预测高血压患者发生左心室肥厚的AUC为0.706 [95%CI (0.651, 0.761)],具有一定预测价值。

一项研究发现,抗炎药吡非尼酮可下调NLRP3水平,进而减少心肌细胞中IL-1 $\beta$ 水平,有利于治疗高血压引起的心肌纤维化<sup>[23]</sup>。此外,有动物实验证实,NLRP3抑制剂可降低对高血压大鼠收缩压,减轻血压波动,提示可通过NLRP3这一靶点治疗高血压及逆转其引起的靶器官损伤<sup>[24]</sup>。但目前尚未见将NLRP3抑制剂应用于高血压治疗的临床研究,未来还有待开展多中心、大样本量的前瞻性研究进行证实,以为高血压伴发左心室肥厚患者的防治提供新思路。

综上所述,血清NLRP3 mRNA相对表达量较高( $\geq 0.34$ )者左心室肥厚发生率较高,血尿酸、24 h SBP、DPP、NPP、24 h动态血压和血清NLRP3 mRNA相对表达量是高血压患者发生左心室肥厚的独立影响因素,且血清NLRP3 mRNA相对表达量对高血压患者发生左心室肥厚有一定预测价值。但本研究仍存在一定局限性:本研究为回顾性研究,可能存在一定偏倚;不同性别左心室肥厚的诊断标准不一致,性别与NLRP3也可能具有交互作用;未观察患者血清NLRP3 mRNA相对表达量的动态变化情况。

作者贡献:曾莲进行文章的构思与设计,论文撰写及修订;王新云进行研究的实施与可行性分析,负责文章的质量控制及审校,对文章整体负责、监督管理;潘宏彬进行资料收集,统计学处理;罗秀峰进行资料整理。

本文无利益冲突。

## 参考文献

- [1] YILDIZ M, OKTAY A A, STEWART M H, et al. Left ventricular hypertrophy and hypertension [J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2020, 63 (1): 10-21. DOI: 10.1016/j.pcad.2019.11.009.
- [2] 闫玉敏,王希柱,张振飞,等.平均血小板体积与血小板计数比值、微小RNA-26b相对表达量、微小RNA-195相对表达量

与高血压性左心室肥厚的关系及其对患者预后的预测价值研究 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2021, 29 (3): 39-45. DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2021.00.010.

- [3] LI T G, WANG W Q, GAN W Q, et al. Comprehensive bioinformatics analysis identifies LAPT5 as a potential blood biomarker for hypertensive patients with left ventricular hypertrophy [J]. *Aging*, 2022, 14 (3): 1508-1528. DOI: 10.18632/aging.203894.
- [4] 王新云,谈礼武,阳维德,等.血清自噬相关蛋白9a、褪黑素水平诊断高血压合并左心室肥厚价值研究 [J]. *临床军医杂志*, 2021, 49 (5): 555-556, 559. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2021.05.23.
- [5] CUI T, WANG J, SHUI W, et al. The relationship of interleukin-6 and C-reactive protein with left ventricular geometry and function in patients with obstructive sleep apnea syndrome and pre-hypertension [J]. *Echocardiography*, 2022, 39 (2): 286-293. DOI: 10.1111/echo.15305.
- [6] AL-QAZAZI R, LIMA P D A, PRISCO S Z, et al. Macrophage-NLRP3 activation promotes right ventricle failure in pulmonary arterial hypertension [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2022, 206 (5): 608-624. DOI: 10.1164/rccm.202110-22740C.
- [7] 周声志,陈建英.炎症及NLRP3炎性小体在肺动脉高压中的作用研究进展 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2020, 28 (5): 116-120. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2020.05.023.
- [8] MAO S, CHEN P P, PAN W J, et al. Exacerbated post-infarct pathological myocardial remodelling in diabetes is associated with impaired autophagy and aggravated NLRP3 inflammasome activation [J]. *ESC Heart Fail*, 2022, 9 (1): 303-317. DOI: 10.1002/ehf2.13754.
- [9] 黄芷祺,宁一博,贺润斌,等.NLRP3炎性小体与糖尿病心肌病的发生发展 [J]. *中国药理学通报*, 2021, 37 (4): 463-467. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1978.2021.04.005.
- [10] 陈晨,蒋汝红.NLRP3炎性小体在高血压患者早期心肌功能损伤中的作用 [J]. *中华全科医学*, 2018, 16 (11): 1829-1831. DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.000498.
- [11] 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中国医师协会高血压专业委员会,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. DOI: 10.3969/j.issn.1007-5410.2019.01.002.
- [12] 张宁,郝丽慧,兰建强,等.简易胰岛素抵抗指标对高血压患者发生左心室肥厚的预测价值研究 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2023, 31 (9): 7-11. DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2023.00.135.
- [13] IYENGAR S S, RAM C V S. Concentric vs. eccentric left ventricular hypertrophy: does it matter? It is all "blood pressure centered" [J]. *Am J Hypertens*, 2021, 34 (6): 581-582. DOI: 10.1093/ajh/hpab037.
- [14] 陆川,姚巍.血清尿酸、胱抑素C、 $\beta_2$ 微球蛋白与高血压左心室肥厚关系的研究进展 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2022, 20 (5): 866-868.

- 学组, 彭斌, 等.中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018 [J].中华神经科杂志, 2018, 51 (9): 666-682.
- [9] MATSUMOTO Y, IBRAHIM O M A. Application of in vivo confocal microscopy in dry eye disease [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2018, 59 (14): DES41-47. DOI: 10.1167/iov.17-23602.
- [10] 李小琴, 余广兰. 芬戈莫德对急性缺血性脑卒中患者炎症反应、神经功能及预后的影响 [J]. 吉林医学, 2022, 43 (6): 1552-1554. DOI: 10.3969/j.issn.1004-0412.2022.06.038.
- [11] TAN C H, WANG H D, GAO X X, et al. Dynamic changes and prognostic value of gut microbiota-dependent trimethylamine-N-oxide in acute ischemic stroke [J]. Front Neurol, 2020, 11: 29. DOI: 10.3389/fneur.2020.00029.
- [12] 王洪海, 周颖臻, 刘利娟, 等. JAK2/STAT3信号通路对大鼠脑缺血-再灌注后神经功能及凋亡蛋白的影响 [J]. 江苏医药, 2021, 47 (4): 325-328, 320. DOI: 10.19460/j.cnki.0253-3685.2021.04.001.
- [13] ZHAO Y X, LUAN H F, JIANG H, et al. Gegen Qinlian Decoction relieved DSS-induced ulcerative colitis in mice by modulating Th17/Treg cell homeostasis via suppressing IL-6/JAK2/STAT3 signaling [J]. Phytomedicine, 2021, 84: 153519. DOI: 10.1016/j.phymed.2021.153519.
- [14] 韩玉惠, 杨雅玲, 卢武生. 丁苯酞氯化钠注射液联合胞磷胆碱钠注射液对老年脑梗死患者神经功能及 JAK2/STAT3信号转导通路的影响 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2020, 20 (3): 304-307, 311. DOI: 10.14009/j.issn.1672-2124.2020.03.012.
- [15] 吕明义, 邓淑玲, 郭文晏, 等. 木犀草素抑制 JAK2/STAT3 信号通路减轻大鼠脑缺血再灌注损伤作用的研究 [J]. 天津医药, 2022, 50 (4): 363-368. DOI: 10.11958/20212381.
- [16] MIZUNO S, SOMA S, INADA H, et al. SOCS1 antagonist-expressing recombinant Bacillus calmette-guérin enhances antituberculosis protection in a mouse model [J]. J Immunol, 2019, 203 (1): 188-197. DOI: 10.4049/jimmunol.1800694.
- [17] 王薇薇, 郝琦, 项洁. 小鼠脑缺血后 SOCS1 动态变化及其对氧糖剥夺/复氧后 BV2 细胞中炎症反应的影响 [J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2023, 30 (2): 115-122. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2963.2023.02.007.
- [18] WU G, MCBRIDE D W, ZHANG J H. Axl activation attenuates neuroinflammation by inhibiting the TLR/TRAF/NF- $\kappa$ B pathway after MCAO in rats [J]. Neurobiol Dis, 2018, 110: 59-67. DOI: 10.1016/j.nbd.2017.11.009.
- [19] 金连峰, 石健, 王秀婷, 等. 新止骨增生丸对膝关节炎软骨细胞 JAK-STAT 信号通路下 JAK2、P-JAK2 表达及 SOCS1 负反馈影响 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2020, 22 (5): 4-8. DOI: 10.13194/j.issn.1673-842x.2020.05.002.
- [20] 李景磊, 辛茜, 马龙, 等. 基于 JAK2/STAT3 信号通路探讨头针结合艾灸对缺血缺氧脑瘫幼鼠模型的影响及作用机制 [J]. 现代生物医学进展, 2022, 22 (3): 427-431. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.03.006.
- [21] 蒋磊, 方兴刚, 兰培敏, 等. 类风湿关节炎患者肠道菌群分布及与血清炎症指标、免疫指标水平的关系 [J]. 疑难病杂志, 2022, 21 (12): 1288-1292. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.12.012.

(收稿日期: 2023-08-08; 修回日期: 2023-09-27)

(本文编辑: 崔丽红)

(上接第54页)

- [15] 周冰青, 寿家玲, 张余, 等. 动态脉压与原发高血压患者左室肥厚的关系及预测价值 [J]. 西部医学, 2021, 33 (3): 384-387. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3511.2021.03.015.
- [16] IMPROTA-CARIA A C, ARAS M G, NASCIMENTO L, et al. microRNAs regulating renin-angiotensin-aldosterone system, sympathetic nervous system and left ventricular hypertrophy in systemic arterial hypertension [J]. Biomolecules, 2021, 11 (12): 1771. DOI: 10.3390/biom11121771.
- [17] ZAN Y, WANG J, WANG W J, et al. Inflammatory cytokines and their correlations with different left ventricular geometries and functions in PHT patients [J]. Echocardiography, 2022, 39 (12): 1589-1600. DOI: 10.1111/echo.15495.
- [18] MIYAGAWA S, MIYAMOTO T, SATO Y. Soluble tumour necrosis factor- $\alpha$  receptor improved the function, hypertrophy, and granular sparkling appearance of the left ventricular myocardium in systemic amyloid A amyloidosis: a case report [J]. Eur Heart J Case Rep, 2020, 4 (3): 1-7. DOI: 10.1093/ehjcr/ytaa048.
- [19] BARSUKOV A V, KOROVIN A E, CHURILOV L P, et al. Heart dysfunction in essential hypertension depends on systemic proinflammatory influences: a retrospective clinical pathophysiological study [J]. Pathophysiology, 2022, 29 (3): 453-468. DOI: 10.3390/pathophysiology29030036.
- [20] 闫磊, 张文静, 查才军, 等. NLRP3 炎性小体在动脉粥样硬化中的研究进展 [J]. 国际免疫学杂志, 2021, 44 (3): 355-358. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4394.2021.03.022.
- [21] 朱新华, 吕忠英, 李霞. 血清 NLRP3 炎性小体在高血压病人中的表达水平及临床意义 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18 (6): 951-954. DOI: 10.12102/j.issn.1672-1349.2020.06.022.
- [22] 陈军明. Nod 样受体蛋白 3 炎症小体激活与脊髓损伤小鼠炎症反应相关性分析 [J]. 山西医药杂志, 2020, 48 (11): 1336-1339. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9926.2020.11.008.
- [23] 黄纬凌, 杨俊, 杨简. NLRP3 介导炎症反应在心血管疾病中的研究进展 [J]. 中国老年学杂志, 2016, 36 (24): 6289-6290. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2016.24.118.
- [24] 马玉珍, 彭朋, 秦永生, 等. NLRP3 炎性小体抑制剂 VX-765 对急性心肌梗死大鼠心功能及线粒体能量代谢的影响 [J]. 武警后勤学院学报 (医学版), 2017, 26 (9): 742-745. DOI: 10.16548/j.2095-3720.2017.09.002.

(收稿日期: 2023-04-18; 修回日期: 2023-07-10)

(本文编辑: 陈素芳)