

## vasostatin-2 在轻中度原发性高血压患者 中的表达水平研究\*

陈长源<sup>1</sup> 白明<sup>1</sup> 赵存瑞<sup>1</sup> 牛欢<sup>1</sup> 康宏<sup>1</sup> 乙成成<sup>1</sup> 张钰<sup>1</sup>

**【摘要】** **目的:**观察未经药物治疗的轻中度原发性高血压患者外周血 vasostatin-2(VS-2)水平的变化并阐明其临床意义。**方法:**采用 ELISA 方法检测 89 例原发性高血压患者和 76 例正常血压对照者空腹外周血 VS-2 水平并比较其 BMI、静息心率等指标。**结果:**与对照组比较,高血压组患者血浆 VS-2 水平升高[(0.24±0.04)pg/ml : (0.32±0.06)pg/ml,  $P<0.05$ ]。Pearson 相关分析显示,平均动脉压及静息心率与 VS-2 水平呈正相关( $r$  分别为 0.301、0.427,均  $P<0.01$ ),而年龄、BMI、血脂及空腹血糖与 VS-2 水平无关。多元线性回归分析显示,校正年龄、BMI、血脂、血糖等因素后,平均动脉压及静息心率是血浆 VS-2 水平的独立影响因子(均  $P<0.05$ )。**结论:**未经治疗的原发性高血压患者外周血 VS-2 水平升高,提示其拮抗过度激活的交感神经系统,可能在高血压病理状态下发挥心血管保护作用。

**【关键词】** vasostatin-2;嗜铬粒蛋白 A;高血压,原发性

**doi:**10.13201/j.issn.1001-1439.2016.10.013

**【中图分类号】** R544.1 **【文献标志码】** A

### Changes of circulating plasma vasostatin-2 levels and its significance in patients with mild-to-moderate hypertension

CHEN Changyuan BAI Ming ZHAO Cunrui NIU Huan  
KANG Hong YI Chengcheng ZHANG Zheng

(Department of Cardiology, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou, 730000, China)

Corresponding author: ZHANG Zheng, E-mail: zhangccu@yahoo.com.cn

**Abstract Objective:**To investigate the changes of circulating plasma vasostatin-2(VS-2)levels at fasting and the significance of VS-2 levels in patients with untreated mild-to-moderate hypertension. **Method:** Plasma total VS-2 levels at fasting were measured by ELISA in eighty-nine patients with untreated mild-to-moderate hypertension and seventy-six controls with normal blood pressure. BMI and heart rate (HR) were detected. **Result:** VS-2 levels were significantly higher in hypertension group compared with control group [(0.24±0.04) pg/ml vs(0.32±0.06)pg/ml,  $P<0.05$ ]. Mean arterial pressure (MAP) and HR were positively correlated with VS-2 level( $r=0.301, 0.427$ , both  $P<0.01$ ). Age, BMI, TC, TG and glucose were not correlated with VS-2 level. Multiple regression analysis showed that both MAP and HR were independent influence factors of VS-2 level (both  $P<0.05$ ). **Conclusion:** Circulating plasma VS-2 levels increase in patients with untreated mild-to-moderate hypertension, which suggests VS-2 might play a protective role in the pathological status of hypertension by antagonizing the over-activated sympathetic nervous system.

**Key words** vasostatin-2; chromogranin A; hypertension, essential

嗜铬粒蛋白 A(chromogranin A, CgA)是在内分泌组织、神经内分泌组织及神经组织中广泛表达的一种可溶性酸性蛋白,与儿茶酚胺共同贮存及释放。同时,作为一种激素原,CgA 能够产生多种生物活性多肽<sup>[1]</sup>。vasostatin 是 CgA 经特异性组织蛋白酶在其 N 末端水解后产生的衍生多肽,包括 vasostatin-1

(VS-1,人 CgA1-76)和 vasostatin-2 (VS-2,人 CgA1-113)。既往研究表明,VS-1 能够抑制内皮素-1(ET-1)诱导的动脉血管收缩作用,进而发挥动脉血管舒张效应<sup>[2]</sup>。VS-1 及 VS-2 结构极为相似,研究人员推测二者都通过自分泌、旁分泌及内分泌途径活化后发挥类似的生物学效应<sup>[3]</sup>。VS-2 在临床原发性高血压患者中的表达及相关作用未见报道。本研究拟通过测定轻中度高血压患者血浆 VS-2 水平并对 VS-2 与血压、血脂等因素进行相关性分析,以明确原发性高血压患者中 VS-2 水平的变化及 VS-2 在原发

\* 基金项目:兰州大学中央高校基本科研业务费专项资金 (No:lzujbky-2013-218)

<sup>1</sup> 兰州大学第一医院心脏中心(兰州,730000)

通信作者:张钰,E-mail: zhangccu@yahoo.com.cn

性高血压病程中的作用。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

连续入选 2013-06—2015-12 于我院心内科门诊就诊并被诊断为原发性高血压的患者 89 例(高血压组),年龄 50~69 岁。血压测量方法和原发性高血压诊断标准参照《中国高血压防治指南 2010》<sup>[4]</sup>,记录收缩压和舒张压,计算平均动脉压。患者均为轻中度高血压水平,即安静状态多次测量情况下,收缩压为 140~179 mmHg 和(或)舒张压为 90~109 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),未服用过任何类型的降压药物。排除标准:继发性高血压、曾使用降压药物、心脏病、血脂异常、1 型及 2 型糖尿病、结核、肿瘤、脑血管病、外周血管疾病、急慢性感染性疾病、严重肝肾功能不全及自身免疫性疾病等。同期入选健康体检且收缩压 <140 mmHg 和(或)舒张压 <90 mmHg 者 76 例为对照组,排除标准同高血压组。

### 1.2 观察指标测定方法

采集患者清晨 7:00—8:00 空腹外周静脉血,并保存于含有 EDTA-2Na(1 mg/ml)的采血管中,随后立即以 4℃、1 600 × g 离心,血浆冻存于 -80℃ 冰箱备用。人 VS-2 ELISA Kit 试剂盒购自美国 AVISCERA BIOSCIENCE 公司。采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定受试者血浆 VS-2 水平,具体工作由兰州瑞德生物科技有限公司完成,质控符合国家相关要求的标准,批内和批间变异系数均小于 5%。

### 1.3 统计学处理

采用 SPSS13.0 统计软件分析,正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,高血压组和对照组空腹外周血 VS-2 水平的比较采用独立样本 Student's *t* 检验,相关性分析采用 Pearson 线性相关分析及多元线性回归分析。以  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 基线特征描述

对照组和高血压组年龄及平均动脉压差异有统计学意义,静息心率、血脂、血糖及 BMI 均差异无统计学意义。见表 1。

### 2.2 各组血浆 VS-2 水平比较

对照组血浆 VS-2 水平为(0.24±0.04)pg/ml,高血压组为(0.32±0.06)pg/ml,两组差异具有统计学意义( $P=0.000$ )。

### 2.3 相关性分析结果

Pearson 相关分析显示,平均动脉压、静息心率与 VS-2 水平呈正相关( $r$  分别为 0.301、0.427,均  $P < 0.01$ ),而年龄、BMI、总胆固醇、三酰甘油及空腹血糖与 VS-2 水平无相关性。多元线性回归分析显示,校正年龄、BMI、血脂、血糖等因素后,平均动

脉压与静息心率是血浆 VS-2 水平的独立影响因子( $r$  分别为 0.394、0.350,均  $P < 0.05$ )。

表 1 基线临床资料

Table 1 Clinical data

| 指标                          | $\bar{x} \pm s$ |                         |
|-----------------------------|-----------------|-------------------------|
|                             | 对照组<br>(76 例)   | 高血压组<br>(89 例)          |
| 女:男/例                       | 36:40           | 41:48                   |
| 年龄/岁                        | 58.5±4.7        | 61.0±4.8 <sup>1)</sup>  |
| BMI                         | 24.8±0.6        | 24.8±2.0                |
| 静息心率/(次·min <sup>-1</sup> ) | 72.4±4.7        | 71.9±4.9                |
| 平均动脉压/mmHg                  | 124.1±6.9       | 156.6±7.7 <sup>1)</sup> |
| 三酰甘油/(mmo·L <sup>-1</sup> ) | 1.77±0.04       | 1.78±0.03               |
| 总胆固醇/(mmo·L <sup>-1</sup> ) | 4.87±0.08       | 4.88±0.35               |
| 空腹血糖/(mmo·L <sup>-1</sup> ) | 5.60±0.50       | 5.60±0.30               |

与对照组比较,<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ 。

## 3 讨论

既往研究发现,CgA 基因是原发性高血压的易感基因,在原发性高血压及其他心血管疾病患者中水平增高,提示其可能是预测交感肾上腺素系统活性的有效指标<sup>[5]</sup>。研究表明,VS-2 具有与 CgA 同样的心脏抑制作用,在心血管系统发挥浓度依赖的抑制心肌收缩力和促使血管扩张效应<sup>[6-7]</sup>。Imbrogno 等<sup>[8]</sup>研究显示,重组人 VS-2 作用于美洲鳗鱼心肌细胞,能够通过减少心肌每搏输出量及每搏做功发挥负性肌力作用。VS-2 既往研究多集中于实验动物水平,缺乏高质量的心血管领域中的临床研究,其心血管效应是否具有临床意义尚不清楚<sup>[9]</sup>。2012 年,Lu 等<sup>[10]</sup>研究发现,冠心病患者血清 VS-2 水平显著下降,与冠心病严重程度呈负相关,推测 VS-2 可能通过抗炎作用减轻血管炎性病变,延缓心肌缺血进展。2016 年,Pan 等<sup>[11]</sup>通过对 450 例心肌梗死后慢性心力衰竭患者的 3 年随访研究,发现血清 VS-2 水平降低与缺血导致不良心血管事件(MACE)显著相关。这些试验结果表明 VS-2 在临床心血管病程中的作用值得重视。目前,VS-2 与原发性高血压患者血压水平的关系及其对高血压病理状态的影响还缺乏相关研究。本研究证实原发性高血压患者血浆 VS-2 水平升高,表明 VS-2 可能在原发性高血压病程中发挥作用。

VS 作为多功能调节肽经自分泌、旁分泌和(或)内分泌机制发挥抗肾上腺素效应,从而抑制心脏正性肌力及血管收缩<sup>[12]</sup>。我们既往通过经静脉注射研究 VS-2 对自发性高血压大鼠血流动力学的影响,发现中等及高剂量 VS-2 能够显著降低大鼠心率、平均动脉压并升高压力反射敏感性,推测 VS-2 可能在高血压病程中具有拮抗动脉血压升高、维持血管稳态的心血管保护效应<sup>[13]</sup>。本研究显示,在原发性高血压患者中,平均动脉压及静息心

率与 VS-2 水平呈正相关,且是 VS-2 水平的独立影响因子,推测 VS-2 可能作为一种新的心血管系统调节肽,在高血压病理状态下代偿性升高以拮抗过度激活的交感肾上腺素系统,从而发挥降低心肌收缩力及减慢心率的心血管保护作用。

原发性高血压由于其高发病率已成为目前主要的大众健康问题,其作为一种渐进性发展的慢性疾病,可导致包括心、脑、肾等多个重要靶器官的损害。因此,对高血压病理状态靶器官损害风险的预测及早期有效治疗非常重要。VS-2 作为 CgA 的一种衍生多肽,已被动物及细胞水平实验提示可能具有对抗肾上腺素导致的心肌收缩力增强以及动脉血管收缩,发挥在应激状态下调节动脉血管稳态的作用<sup>[14]</sup>。本文结果亦表明,VS-2 在原发性高血压患者外周血中水平升高,提示其可能通过拮抗过度激活的交感神经系统发挥心血管保护作用,这对今后原发性高血压的早期诊断、风险评估及治疗可能具有重要价值。

本研究存在以下值得改善的问题:既往研究表明 VS-2 通过抗肾上腺素效应发挥维持心血管稳态的调节作用,具体作用机制及细胞内信号转导途径还需要进一步阐明;纳入试验样本较少,试验结果还需要今后大规模前瞻性研究进一步证实。

#### 参考文献

- [1] DAMICO M A, GHINASSI B, IZZICUPO P, et al. Biological function and clinical relevance of chromogranin A and derived peptides [J]. *Endocr Connect*, 2014, 29: R45-54.
- [2] AARDAL S, HELLE K B, ELSAYED S, et al. Vasostatin, comprising the N-terminal domain of chromogranin A, suppress tension in isolated human blood vessel segments [J]. *J Neuroendocrinol*, 1993, 5:405-412.
- [3] HELLE K B, AUNIS D. A physiological role for the granins as prohormones for homeostatically important regulatory peptides? A working hypothesis for future research [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2000, 482: 389-397.
- [4] 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]. *中华高血压杂志*, 2011, 19(8): 701-743.
- [5] SAHU B S, SONAWANE P J, MAHAPATRA N R. Chromogranin A: a novel susceptibility gene for essential hypertension [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2010, 67: 861-874.
- [6] TOTA B, ANGELONE T, CERRA M C. The surging role of Chromogranin A in cardiovascular homeostasis [J]. *Front Chem*, 2014, 2: 64.
- [7] HELLE K B, CORTI A. Chromogranin A: a paradoxical player in angiogenesis and vascular biology [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2015, 72: 339-348.
- [8] IMBROGNO S, ANGELONE T, CORTI A, et al. Influence of vasostatin, the chromogranin A-derived peptides, on the working heart of the eel (*Anguilla anguilla*): negative inotropy and mechanism of action [J]. *Gen Comp Endocrinol*, 2004, 139: 20-28.
- [9] CORTI A, MANNARINO C, MAZZA R, et al. Vasostatin exerts negative inotropism in the working heart of the frog [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2002, 971: 362-365.
- [10] LU L, WANG Y N, LI M C, et al. Reduced serum levels of vasostatin-2, an anti-inflammatory peptide derived from chromogranin A, are associated with the presence and severity of coronary artery disease [J]. *Eur Heart J*, 2012, 33: 2297-2306.
- [11] PAN W Q, HE Y H, SU Q, et al. Association of decreased serum vasostatin-2 level with ischemic chronic heart failure and with MACE in 3-year follow-up: Vasostatin-2 prevents heart failure in myocardial infarction rats [J]. *Int J Cardiol*, 2021: 1-11.
- [12] TOTA B, QUINTIERI A M, DI FELICE V, et al. New biological aspects of chromogranin-A derived peptides: focus on vasostatin [J]. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*, 2007, 147: 11-18.
- [13] 陈长源,白明,康宏,等. 经静脉注射血管内皮抑制因子-2 对自发性高血压大鼠血流动力学影响的研究 [J]. *中国循环杂志*, 2016, 31(2): 180-184.
- [14] 陈长源,白明,张钰. 嗜铬粒蛋白 A 衍生多肽在心血管领域研究进展 [J]. *临床心血管病杂志*, 2016, 32(1): 82-85.

(收稿日期:2016-02-25 修回日期:2016-08-01)