

# 新疆哈萨克族血清钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶Ⅳ水平与原发性高血压的关系

赵若飞<sup>1</sup>, 王忠<sup>2</sup>, 王丽<sup>2</sup>, 郑丽华<sup>1</sup>, 王美方<sup>1</sup>

(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] 新疆哈萨克族; 原发性高血压; 钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶Ⅳ

[摘要] **目的** 探讨新疆哈萨克族血清钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶Ⅳ(CaMKⅣ)水平与原发性高血压的关系。**方法** 选择新疆地区哈萨克族人群居住较为固定的早卡子乡, 纳入原发性高血压患者 70 例, 血压正常者 65 例, 收集纳入者一般资料, 测定血脂等一般生物化学指标, 采用双抗体夹心酶联免疫吸附法检测血清 CaMKⅣ水平。**结果** 原发性高血压患者血清 CaMKⅣ水平明显低于血压正常者( $P < 0.01$ ); 两组血清 CaMKⅣ水平与总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇水平均无相关性( $P > 0.05$ ); 血压正常组血清 CaMKⅣ水平与收缩压、舒张压水平无相关性( $P > 0.05$ ); 原发性高血压组血清 CaMKⅣ水平与收缩压、舒张压水平呈负相关, 且与后者相关性更加明显( $r$  分别为  $-0.291$ 、 $-0.381$ ,  $P < 0.05$ ); 进一步把原发性高血压组以舒张压 = 100 mmHg 为界分为两组, 血清 CaMKⅣ水平与舒张压  $\geq 100$  mmHg 的相关性更加明显( $r = -0.411$ ,  $P < 0.05$ ); Logistic 回归分析显示血清 CaMKⅣ是高血压的保护因素(OR 值为 0.930, 95% CI 为 0.909 ~ 0.952)。**结论** 血清 CaMKⅣ水平与新疆哈萨克族原发性高血压呈负相关, 且不受高血压传统的危险因素影响, 是原发性高血压的独立影响因素。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

## The Relationship Between $Ca^{2+}$ /Calmodulin-dependent Protein Kinase IV Levels in Xinjiang Kazakh Populations and Essential Hypertension

ZHAO Ruo-Fei<sup>1</sup>, WANG Zhong<sup>2</sup>, WANG Li<sup>2</sup>, ZHENG Li-Hua<sup>1</sup>, and WANG Mei-Fang<sup>1</sup>

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

[KEY WORDS] Xinjiang Kazakh Populations; Essential Hypertension;  $Ca^{2+}$ /Calmodulin-dependent Protein Kinase IV

[ABSTRACT] **Aim** To study the relationship between  $Ca^{2+}$ /calmodulin-dependent protein kinase IV (CaMKIV) in Xinjiang Kazakh populations and patients with essential hypertension (EH). **Methods** Based on case-control study, 70 patients with EH and 65 subjects with normal blood pressure were selected from Hankazi township of Xinjiang where Kazakh people live relatively fixed. By physical examination and questionnaire, basic data and blood samples were collected. Serum CaMKIV level was detected by using double antibody sandwich enzyme linked immunosorbent assay. **Results** Serum CaMKIV level in EH group was significantly lower than that in normal blood pressure group ( $P < 0.01$ ). There were no correlation between serum CaMKIV and total cholesterol, triglyceride, low density lipoprotein cholesterol, high density lipoprotein cholesterol (all  $P > 0.05$ ). There were no correlation between serum CaMKIV and systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP) in the normal blood pressure group. There were negative correlation with SBP, DBP in EH group, more obviously correlated with the latter ( $r = -0.291$ ,  $-0.381$ , all  $P < 0.05$ ). CaMKIV had more obvious correlation with patients whose diastolic blood pressure was no less than 100 mmHg ( $r = -0.411$ ,  $P < 0.05$ ). Logistic regression analysis showed that higher serum CaMKIV had evidently protective effect to essential hypertension (OR was 0.930, 95% CI was 0.909 ~ 0.952). **Conclusions** Serum CaMKIV has independently negative cor-

[收稿日期] 2014-07-29

[修改日期] 2014-10-06

[作者简介] 赵若飞, 硕士研究生, 研究方向为心血管内科, E-mail 为 xiangyu1012@163.com。通讯作者王忠, 博士, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为心血管疾病基础与临床, E-mail 为 wangzshz@163.com。王丽, 博士, 主任医师, 副教授, 硕士研究生导师, 研究方向为冠心病、高血压病基础与临床, E-mail 为 mcmwl@163.com。

relation with EH of Kazakh populations in Xinjiang, and it is an independent factor of EH.

血清钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶IV ( $\text{Ca}^{2+}$ /calmodulin-dependent protein kinase IV, CaMK IV) 作为钙调蛋白激酶家族中的一员, 是  $\text{Ca}^{2+}$  信号转导过程中的一个关键激酶, 既往研究多局限于神经、免疫系统。近年来国外研究发现人类 CaMK IV 基因多态性与原发性高血压 (essential hypertension, EH) 相关, 在调节血管弹性方面发挥着重要作用。新疆哈萨克族是我国原发性高血压发病率较高的民族之一, 并且还有逐年增高的趋势<sup>[1,2]</sup>。本研究通过检测新疆哈萨克族人群血清 CaMK IV 水平, 探讨 CaMK IV 与原发性高血压的关系, 分析其与高血压传统危险因素的相关性, 以期对高血压防治提供新的思路。

## 1 资料和方法

### 1.1 研究对象

本研究采取整群抽样法选择新疆哈萨克族较为固定, 且仍保留着传统和典型民族特征的早卡子乡人群, 研究对象年龄在 35~75 岁, 血压正常组 65 例, 其中男性 33 例, 女性 32 例, 年龄  $56.82 \pm 9.55$  岁; 原发性高血压组 70 例, 其中男性 37 例, 女性 33 例, 年龄  $59.86 \pm 9.82$  岁。高血压诊断标准采用《中国高血压防治指南 2010》<sup>[3]</sup>: ①未使用降压药物的情况下, 非同日 3 次监测血压, 收缩压  $\geq 140$  mmHg 和 (或) 舒张压  $\geq 90$  mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa); ②患者既往有高血压病史, 近两周未使用任何降压药物。排除继发性高血压、糖尿病、心肌病、心脏瓣膜病、外周血管病, 脑出血或脑梗塞 < 6 个月患者, 明确诊断肿瘤并接受放疗及化疗者, 妊娠、哺乳期及长期服用避孕药物者。

### 1.2 一般资料收集

测量所有研究对象的腰围、臀围、身高、体重, 计算体质指数 (body mass index, BMI)。测血压前静坐 5~10 min, 血压的测量严格按照《2011 中国血压测量指南》<sup>[4]</sup> 由专业医护人员采用标准的台式水银血压计测量 3 次, 以柯氏音第 1 音和第 5 音时的读数分别记为收缩压和舒张压, 两次测量间隔 1 min, 取 3 次测量的平均值。

### 1.3 生物化学指标检测

抽取入选者空腹外周静脉血 5 mL, 现场 4000 r/min 离心 5 min, 取上清液,  $-80^\circ\text{C}$  保存。所有生物化学指标采用 OLYMPUS AU-2700 全自动生化分

析仪检测, 包括总胆固醇 (total cholesterol, TC)、甘油三酯 (triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC)、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDLC) 等。

### 1.4 血清 CaMK IV 检测

采用上海联硕生物科技有限公司提供的 CaMK IV ELISA 试剂盒, 采用酶联免疫吸附法检测血清 CaMK IV 水平, 检测的敏感度为 4 ng/L, 批内变异系数小于 9%, 批间变异系数小于 15%, 严格对其进行质量控制。

### 1.5 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据分析, 计量资料服从正态分布的以  $\bar{x} \pm s$  表示, 不服从正态分布的用中位数 (四分位间距) 表示; 组间比较采用两独立样本 *t* 检验或 Wilcoxon 秩和检验, 计数资料采用  $\chi^2$  检验; 相关性分析采用 Spearman 相关分析。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料比较

原发性高血压组性别构成、年龄与血压正常组比较均无差异, 两组具有可比性; 原发性高血压组 BMI、TC、TG、LDLC 偏高, 但与血压正常组比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ; 表 1)。

### 2.2 血清 CaMK IV 水平比较

与血压正常组比较, 原发性高血压组血清 CaMK IV 水平明显降低, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.001$ ; 表 2)。

表 1. 两组一般资料比较

Table 1. Comparison of baseline data in the two groups

| 项目                             | 原发性高血压组<br>( $n = 70$ ) | 血压正常组<br>( $n = 65$ ) |
|--------------------------------|-------------------------|-----------------------|
| 男/女 (例)                        | 37/33                   | 33/32                 |
| 年龄 (岁)                         | $59.86 \pm 9.82$        | $56.82 \pm 9.55$      |
| BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) | $27.12 \pm 4.49$        | $26.37 \pm 3.65$      |
| TG (mmol/L)                    | $1.19 \pm 0.51$         | $1.11 \pm 0.54$       |
| TC (mmol/L)                    | $5.37 \pm 0.78$         | $5.24 \pm 1.18$       |
| LDLC (mmol/L)                  | $3.09 \pm 0.79$         | $2.97 \pm 0.86$       |
| HDLC (mmol/L)                  | $1.80 \pm 0.36$         | $1.87 \pm 0.54$       |

表 2. 两组血清 CaMKIV 水平 [M(QL, QU)]

Table 2. Serum CaMKIV levels in the two groups [M(QL, QU)]

| 分 组     | 例数 | CaMKIV (ng/L)                   |
|---------|----|---------------------------------|
| 原发性高血压组 | 70 | 74.65(67.40,81.87) <sup>a</sup> |
| 血压正常组   | 65 | 123.78(105.86,168.99)           |

a 为  $P < 0.001$ , 与血压正常组比较。

### 2.3 Spearman 相关性分析

血压正常组血清 CaMKIV 水平与收缩压、舒张压水平无相关性;原发性高血压组血清 CaMKIV 水平与收缩压、舒张压水平呈负相关;把原发性高血压组按照舒张压 = 100 mmHg 为界分为两组,血清 CaMKIV 水平与舒张压  $\geq 100$  mmHg 的相关性更加明显;两组血清 CaMKIV 水平与 TG、TC、LDLC 及 HDLC 水平均无相关性(表 3 和 4、图 1-3)。

表 3. 血清 CaMKIV 水平与血压正常组各指标的 Spearman 相关性分析

Table 3. Spearman correlation analysis between serum CaMKIV levels and index in normal blood pressure group

| 指标            | r 值    | P 值   |
|---------------|--------|-------|
| 收缩压 (mmHg)    | -0.081 | 0.519 |
| 舒张压 (mmHg)    | 0.02   | 0.877 |
| 甘油三酯 (mmol/L) | -0.204 | 0.103 |
| 总胆固醇 (mmol/L) | -0.141 | 0.263 |
| LDLC (mmol/L) | -0.08  | 0.525 |
| HDLC (mmol/L) | -0.117 | 0.353 |

表 4. 血清 CaMKIV 水平与原发性高血压组各指标的 Spearman 相关性分析

Table 4. Spearman correlation analysis between serum CaMKIV levels and index in essential hypertension group

| 指标                  | r 值    | P 值   |
|---------------------|--------|-------|
| 收缩压 (mmHg)          | -0.291 | 0.015 |
| 舒张压 (mmHg)          | -0.381 | 0.001 |
| 舒张压 $\geq 100$ mmHg | -0.411 | 0.014 |
| 舒张压 $< 100$ mmHg    | 0.15   | 0.391 |
| 甘油三酯 (mmol/L)       | 0.063  | 0.604 |
| 总胆固醇 (mmol/L)       | 0.139  | 0.251 |
| LDLC (mmol/L)       | 0.145  | 0.23  |
| HDLC (mmol/L)       | 0.009  | 0.939 |

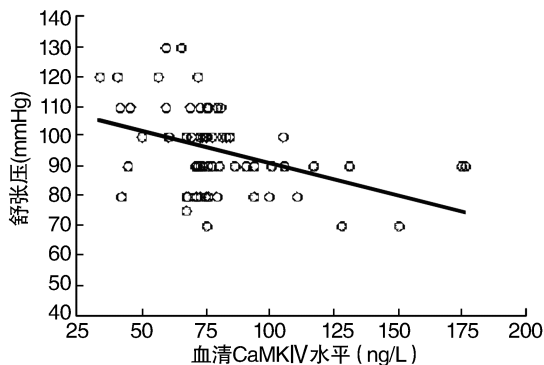


图 1. 血清 CaMKIV 与舒张压的相关性

Figure 1. Relationship between serum CaMKIV and diastolic blood pressure

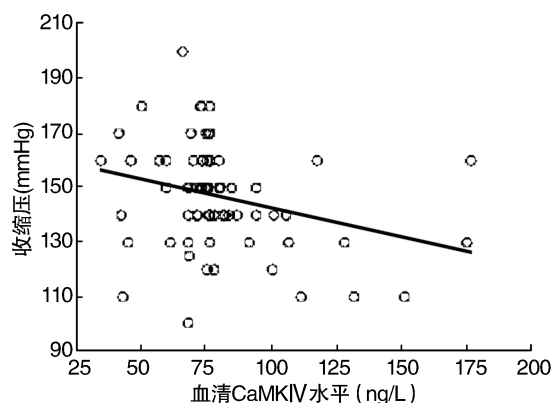


图 2. 血清 CaMKIV 与收缩压的相关性

Figure 2. Relationship between serum CaMKIV and systolic blood pressure

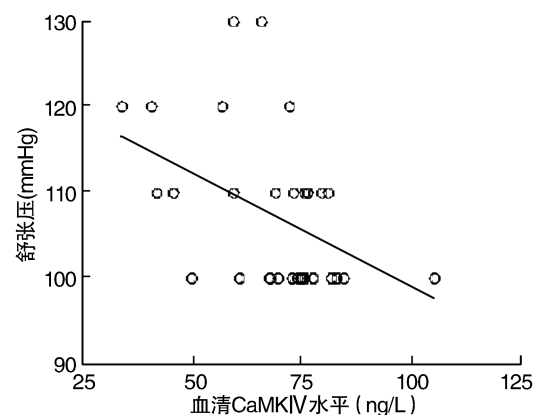


图 3. 血清 CaMKIV 与舒张压  $\geq 100$  mmHg 的相关性

Figure 3. Relationship between serum CaMKIV and diastolic blood pressure  $\geq 100$  mmHg

### 2.4 Logistic 回归分析

以是否为高血压为应变量,年龄、性别、BMI、TG、TC、LDLC、HDLC、血清 CaMKIV 水平为自变量进行 Logistic 回归分析,结果显示,血清 CaMKIV 是高

血压的保护因素(表5)。

表 5. Logistic 回归分析

Table 5. Logistic regression analysis

| 自变量    | B 值    | SE 值  | $\chi^2$ | OR 值  | 95% CI      | P 值   |
|--------|--------|-------|----------|-------|-------------|-------|
| CaMKIV | -0.072 | 0.012 | 38.035   | 0.930 | 0.909~0.952 | <0.05 |

### 3 讨论

新疆地处我国西北,独特的地理环境与饮食习惯,使得新疆地区高血压发病有其特有的流行病学特点。调查显示新疆地区哈萨克族高血压患病率为 36.5%,高于同期调查的汉族、维吾尔族(后者分别为 30.2%、29.2%)<sup>[5]</sup>。哈萨克族多以游牧业为生,居住分散,基层医生相对不足,牧区高血压患者认知现状并不乐观。申婧等<sup>[6]</sup>报道哈萨克族牧民的高血压药物治疗率为 30.2%,控制率仅 9.9%,远低于 2010 年公布的中国高血压控制率 30.6%<sup>[7]</sup>,因此哈萨克族原发性高血压的检测与防控工作任重而道远。

钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶(Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent protein kinase, CaMK)是一类多功能的钙调蛋白依赖性的蛋白激酶,属于丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶家族,通过对酶或蛋白质的磷酸化修饰产生相应的调节作用,其亚型主要包括 I、II、III 和 IV 四种<sup>[8]</sup>,心脏中主要为 I、II 和 IV 三种类型,其中 CaMK II 含量最多,研究也最深入。目前研究认为, CaMK II 信号系统在心律失常<sup>[9]</sup>、心肌肥厚<sup>[10]</sup>、缺血性心脏病<sup>[11]</sup>、心力衰竭<sup>[12]</sup>和扩张性心肌病<sup>[13]</sup>的发生和发展中起着重要作用;CaMK I 的作用尚不清楚,在心脏病中其活性和表达未见改变;CaMK IV 含量较少,既往关于 CaMK IV 的研究局限在神经系统和免疫系统<sup>[14]</sup>。

高血压的发病机制尚不完全明确,目前研究多认为是多基因与环境因素长期相互作用的结果<sup>[15]</sup>。本研究发现哈萨克族人群中超重、血脂代谢紊乱发生较多,与周玲等<sup>[16]</sup>关于新疆哈萨克族人群肥胖的流行病学调查相一致,推测可能与哈萨克族特有的饮食习惯及遗传体质相关,这也可能是哈萨克族高血压患病率高的原因之一。王先酉等<sup>[17]</sup>动物实验表明高脂饮食引起大鼠胸主动脉和肾动脉粥样硬化改变,提示可以早期对哈萨克族人群进行饮食干预及健康指导。Framingham 心脏研究中心全基因组分析表明<sup>[18]</sup>,人类 CaMK IV rs10491334 T/C 单核苷酸多态性与舒张压升高具有关联性。这一发现

首次把这种曾经被认为是局限于神经组织的激酶与心血管疾病联系起来。为了验证 CaMK IV 与原发性高血压的相关性, Santulli 等<sup>[19]</sup>进一步检测了人群中 rs10491334 T/C 基因多态性的频率分布,发现该基因多态性与 CaMK IV 表达水平下降有关<sup>[20]</sup>。

本研究对 135 例哈萨克族人群血清 CaMK IV 水平进行检测,研究发现,与血压正常组相比,哈萨克族原发性高血压患者血清 CaMK IV 水平明显降低,提示 CaMK IV 水平降低可能与高血压发生相关。本次调查中发现哈萨克族原发性高血压患者 TG、TC、LDLC 水平均有不同程度的升高,血清 CaMK IV 水平与收缩压、舒张压呈负相关,而血压正常组血清 CaMK IV 水平与收缩压、舒张压无相关性,两组 CaMK IV 水平均与 TG、TC、LDLC 无相关性。Logistic 回归分析显示, CaMK IV 是高血压的独立保护因素,且不受传统危险因素的影响。本研究发现传统的危险因素 BMI、TG、TC 等在两组中差异并无统计学意义,提示在哈萨克族人群中血脂代谢紊乱发生较多。对原发性高血压组以舒张压 = 100 mmHg 为界进行分组后发现,血清 CaMK IV 水平与舒张压  $\geq$  100 mmHg 的相关性更加明显,与 Santulli 等<sup>[19]</sup>研究一致,推测血清 CaMK IV 水平降低可能与高血压分级相一致,因此检测血清 CaMK IV 水平对高血压的预防、诊断具有一定的临床意义。

本研究结果表明血清 CaMK IV 水平与哈萨克族高血压密切相关,但其参与原发性高血压作用机制尚不明确,其作用途径可能为:①CaMK IV 影响内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)磷酸化过程而调节 eNOS 活性,使 NO 生成及生物利用度降低,导致内皮舒缩功能障碍,促进高血压的病理生理进程。Levy 等<sup>[18]</sup>研究发现实验小鼠内皮钙诱导的 eNOS Ser1177 磷酸化水平降低, eNOS 活性降低,而这些内皮细胞中 CaMK II 水平不受影响,推测与内皮细胞中 CaMK IV 表达水平和活性降低有关,通过恢复实验小鼠的 CaMK IV 基因发现该小鼠内皮细胞 eNOS 活性得到纠正。②CaMK IV 水平降低可以使高血压患者早期出现靶器官损害。Santulli 等<sup>[19]</sup>实验发现 6 个月时小鼠出现室间隔及左心室后壁增厚,左心室出现向心性肥厚;18 个月时小鼠出现了蛋白尿,所以通过检测血清 CaMK IV 水平可以对哈萨克族原发性高血压患者的靶器官损害程度进行评估,对评估原发性高血压的预后及指导临床用药有一定的现实意义。

综上所述,临床医生应该对血清 CaMK IV 水平降低的人群进行早期干预,以降低高血压的致残

率、致死率。由于本研究中纳入样本量较少,关于 CaMKIV 与哈萨克族原发性高血压的关系尚需进一步研究,以期对哈萨克族原发性高血压的发病机制提供新的理论依据,为评估预后提供新的指标。而目前国内外关于 CaMKIV 与原发性高血压发病机制的研究尚无明确定论,今后需设计更加完善、样本量更大、多民族之间的研究以期对今后的高血压防治工作提供一定的理论基础。

#### [参考文献]

[1] 唐景霞,郭淑霞,张翼华,等. 哈萨克族居民高血压患病率及相关知识调查[J]. 中国公共卫生, 2007, 23 (8): 993-994.

[2] 刘芬,马依彤,杨毅宁,等. 新疆不同民族高血压现况的流行病学调查[J]. 中华高血压杂志, 2010, 90 (46): 3 259-263.

[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]. 中华高血压杂志, 2011, 19 (8): 701-743.

[4] 中国血压测量工作组. 中国血压测量指南 2011[J]. 中华高血压杂志, 2011, 19 (12): 1 101-113.

[5] 马晓佳,张眉,郭淑霞,等. 新疆农村地区维吾尔族、哈萨克族与汉族人群高血压患病率[J]. 中华高血压杂志, 2013, 21 (12): 1 164-168.

[6] 申婧,马儒林,丁玉松,等. 哈萨克族牧民高血压患者治疗依从性调查分析[J]. 中华疾病控制杂志, 2013, 17 (2): 114-117.

[7] 胡大一,刘力生,于金明,等. 中国门诊高血压患者治疗现状登记研究[J]. 中华心血管病杂志, 2010, 38 (3): 230-238.

[8] Hudmon A, Schulman H. Structure-function of the multifunctional  $Ca^{2+}$ /calmodulin-dependent protein kinase II [J]. *Biochem J*, 2002, 364 (Pt3): 593-611.

[9] Park H, Park S, Jeon H, et al. Alpha B-crystallin prevents the arrhythmogenic effects of particulate matter isolated from ambient air by attenuating oxidative stress [J]. *Toxicol App Pharmacol*, 2013, 266 (2): 267-275.

[10] 刘艳丽,刘奔,屈扬扬,等. 氧化应激和钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II 参与  $\beta$  肾上腺素受体持久激动引起的大鼠心肌肥厚[J]. *生理学报*, 2013, 65 (1): 1-7.

[11] Singh MV, Swaminathan PD, Luczak ED, et al. MyD88 mediated inflammatory signaling leads to CaMK II oxidation, cardiac hypertrophy and death after myocardial infarction [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2012, 52 (5): 1 135-144.

[12] Swaminathan PD, Purohit A, Soni S, et al. Oxidized CaMK II causes cardiac sinus node dysfunction in mice [J]. *Clin Invest*, 2011, 121 (8): 3 277-288.

[13] Toko H, Takahashi H, Kayama Y, et al.  $Ca^{2+}$ /calmodulin-dependent kinase II $\delta$  causes heart failure by accumulation of p53 in dilated cardiomyopathy [J]. *Circulation*, 2010, 122 (9): 891-899.

[14] Evankovich J, Zhang R, Cardinal JS, et al. Calcium/calmodulin-dependent protein kinase IV limits organ damage in hepatic ischemia-reperfusion injury [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2012, 303 (2): G189-G198.

[15] Kunes J, Zicicha J. The interaction of genetic and environmental factors in the etiology of hypertension [J]. *Physiol Res*, 2009, 58 (2): S 33-41.

[16] 周玲,李南方,洪静,等. 新疆维汉哈三民族人群肥胖的流行病学调查研究[J]. *中国预防医学杂志*, 2011, 12 (2): 139-142.

[17] 王先酉,赵秀华,王峰,等. 高脂饮食引起大鼠动脉血管内皮细胞衰老[J]. *国际病理科学与临床杂志*, 2010, 30 (2): 118-122.

[18] Levy D, Larson MG, Benjamin EJ, et al. Framingham Heart Study 100K Project: genome-wide associations for blood pressure and arterial stiffness [J]. *BMC Med Genet*, 2007, 8 (Suppl 1): S3.

[19] Santulli G, Cipolletta E, Sorriento D, et al. CaMK4 gene deletion induces hypertension [J]. *J Am Heart Assoc*, 2012, 1 (4): e001081.

(此文编辑 文玉珊)