



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.03.006

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.03.006

· 论著 ·

清道夫受体 CD36 基因缺陷对正常高值血压患者血压昼夜节律及代谢性指标的影响

冯琼 郭宏伟 张爱军

[摘要] **目的** 探讨清道夫受体 CD36 基因缺陷对正常高值血压患者血压昼夜节律及代谢性指标的影响。**方法** 纳入 200 例初诊正常高值血压患者,通过实时荧光定量聚合酶链反应(PCR)筛选 CD36 基因缺陷者 31 例作为观察组,CD36 基因正常者 169 例作为对照组。比较两组患者 24 小时动态血压及代谢性指标,分析 CD36 基因缺陷与血压昼夜节律及代谢性指标的相关性。**结果** 观察组 24 h 平均动脉压(24h MAP)、非杓型血压患者比例及甘油三酯(TG)水平、BMI、胰岛素抵抗指数均高于对照组($P < 0.05$)。**Logistic** 多元逐步回归分析结果显示,CD36 基因缺陷与正常高值血压患者动态血压节律改变、24h MAP 升高、肥胖、高 TG 血症、胰岛素抵抗具有相关性($P < 0.05$)。**结论** 清道夫受体 CD36 基因缺陷可能对正常高值血压患者的血压昼夜节律及部分代谢性指标产生影响,有必要对 CD36 基因缺陷的正常高值血压患者进行有效的干预措施。

[关键词] 正常高值血压; 清道夫受体; CD36 基因缺陷; 血压昼夜节律; 代谢性指标

[中图分类号] R587.1

[文献标识码] A

Effect of scavenger receptor CD36 gene defect on circadian rhythm of blood pressure and metabolic indexes in patients with normal high blood pressure Feng Qiong, Guo Hongwei, Zhang Aijun.

Department of Cardiology, Wuhan Wuchang Hospital, Wuhan 430063, China

[Abstract] **Objective** To investigate effect of scavenger receptor CD36 gene defect on circadian rhythm of blood pressure and metabolic indexes in patients with high normal blood pressure. **Methods** A total of 200 patients with normal high blood pressure were concluded. Thirty-one patients with CD36 gene defect diagnosed by real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction(PCR) were selected as observation group and 169 patients with normal CD36 gene were taken as control group. 24 h ambulatory blood pressure and metabolic indicators were compared between the two groups. Correlation between CD36 gene defect and circadian rhythm of blood pressure and metabolic indicators was analyzed. **Results** 24 h mean arterial pressure (24h MAP), ratio of patients with non-dipper blood pressure, triglyceride(TG) level and insulin resistance index in the observation group were significantly higher than those in the control group($P < 0.05$). **Logistic** multiple stepwise regression analysis showed that CD36 gene deficiency was significantly correlated with ambulatory blood pressure rhythm changes, 24h MAP increased, obesity, hypertriglyceridemia and insulin resistance in patients with normal high blood pressure($P < 0.05$). **Conclusion** Deficiency of scavenger receptor CD36 gene may affect circadian rhythm of blood pressure and some metabolic indices in patients with normal high blood pressure, so it is necessary to carry out effective intervention measures for patients with CD36 gene deficiency and high normal blood pressure.

[Key words] Normal high blood pressure; Scavenger receptor; CD36 gene defect; Circadian rhythm of blood pressure; Metabolic indicators

清道夫受体 CD36 是一种多功能跨膜糖蛋白,具有多种配体,在氧化应激条件下能够促进血栓形成,导致糖脂代谢紊乱,增加冠状动脉疾病、代谢综合征、2 型糖尿病的风险^[1-2]。通过对心脑血管疾病的病理生理学研究表明,CD36 基因缺陷可能与代谢综合征的

表型表达有关,后者常与动脉粥样硬化性心脑血管疾病有关,提示 CD36 缺乏可能是危及生命的心脑血管疾病的重要遗传背景^[3]。正常高值血压是正常血压发展为高血压的过渡阶段,而正常高值血压患者血压昼夜节律的改变与靶器官损害有一定关系,并较已确诊高血压阶段存在更多的心脑血管疾病危险因素^[4]。因此,我们对二者之间的关联展开研究,并探讨 CD36 基因缺陷对正常高值血压患者的血压昼夜节律及代谢性指标是否产生影响。

基金项目:湖北省卫生健康委指导性项目(WJ2019F018)

作者单位:430063 武汉市武昌医院 武汉科技大学附属武昌医院心内科

通讯作者:张爱军, E-mail: zhang1918@126.com

对象与方法

1. 对象:2018 年 10 月~2019 年 2 月于我院心内科门诊就诊的 200 例初诊正常高值血压患者,正常高值血压参照《2010 年中国高血压防治指南》定义^[5-6]:即收缩压 120~139 mmHg 和(或)舒张压 80~89 mmHg。其中男 122 例,女 78 例,年龄 32~78 岁,平均年龄(44.98±9.06)岁。排除标准:(1)糖尿病、结缔组织病、急慢性肾脏疾病、恶性肿瘤、慢性阻塞性肺疾病及因动脉粥样硬化性心脑血管疾病住院;(2)女性妊娠期和月经期;(3)最近 1 个月内有感染病史。所有受试者均未接受过任何降压、调脂及抗血小板聚集药物治疗。本研究经过我院医学伦理委员会审核批准,所有患者均自愿参加该研究并签署书面知情同意书。

2. 方法

(1)分组:抽取所有患者清晨空腹外周血 5 ml,采用全血基因组 DNA 试剂盒(北京原平皓生物技术有限公司)提取基因组 DNA。将提取的外周血进行聚合酶链反应(PCR)检测,以鉴定 CD36 基因缺陷,PCR 合成条件为:20 μl 反应体系扩增分 3 步进行:94 ℃ 4 min;94 ℃ 30 s,60 ℃ 30 s,72 ℃ 30 s,共 35 个循环;72 ℃ 10 min,引物及探针设计按照亚洲人常见的缺陷类型及部位进行(表 1)。所选择的突变位点是亚洲人群中导致 CD36 表达缺失的常见位点^[7]。将 10 μl PCR 产物在 2% 琼脂糖凝胶中进行电泳,电泳图中出现缺失的条带则为 CD36 有缺陷。共筛选出 CD36 基因缺陷的正常高值血压患者 31 例作为观察组,检出率为 15.5%,并纳入同期确诊的 CD36 基因正常的正常高值血压 169 例患者作为对照组。

表 1 CD36 引物及探针信息

突变位点	引物序列	片段长度 (bp)
C268T	上游:5'-TATTCTGGCTGACTCAAGGC-3' 下游:5'-ATGGTCAAGGTAAGACTGTCTCA-3'	296
329-330del	上游:5'-TAAGACCCCTTCTCGTTAGTTT-3' 下游:5'-CCAAATGACCATGCCTCC-3'	487
619-624ins	上游:5'-CATTTGAGTAACCACTGATTGAGA-3' 下游:5'-CAGAACAGGAGTTTCCAGAGC-3'	338
949ins	上游:5'-CTTGGCTATTGAGTTTCTAGTATGTG-3' 下游:5'-TGCCACCATTTCTTCTCTG-3'	576
1228-1239de	上游:5'-GAGTCATTACAGGAACAAATC-3' 下游:5'-TGGGTAATGGAAATACATATAGCTT-3'	290

(2)动态血压监测:采用日本 TM2430 型无创便携式动态血压监测仪对所有患者进行 24 h 动态血压监测,袖带均缚于左上臂,设置白天时间为上午 6 时~下午 10 时,每隔 20 min 自动充气测量 1 次,设置夜间时间为下午 10 时~次日凌晨 6 时,每隔 30 min 自动充气

测量 1 次。受试者日常活动不受限制,计算机自动记录每次血压数值,记录时间≥22 h,监测成功率≥85%有效。观察指标包括 24 h 平均收缩压(24h SBP)、24 h 平均舒张压(24h DBP)、昼间平均收缩压(dSBP)、昼间平均舒张压(dDBP)、夜间平均收缩压(nSBP)、夜间平均舒张压(nDBP)、24 h 平均动脉压(24h MAP)。血压昼夜节律=(白昼均值-夜间均值)/白昼均值,血压昼夜节律≥10%为杓型,<10%为非杓型。

(3)实验室检查:所有患者均抽取清晨空腹肘静脉血 5 ml 行血生化和空腹胰岛素检查。生化指标检测采用日本东芝全自动生化检测仪测定。空腹胰岛素采用放射免疫法测定。采用 HOMA 法计算的胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)=[空腹血糖(FPG,mmol/L)×空腹胰岛素(mIU/L)]/22.5^[8]。

(4)各测量指标的诊断标准:肥胖诊断标准:BMI≥28 kg/m²^[9]。血脂异常诊断标准:高胆固醇血症:总胆固醇(TC)≥5.18 mmol/L 或低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)≥3.37 mmol/L;高甘油三酯(TG)血症: TG≥1.70 mmol/L^[10]。血糖异常诊断标准:FPG 调节受损:FPG 为 6.1~7.0 mmol/L。胰岛素抵抗:HOMA-IR>2.68^[11]。取入组患者 24 h 动态血压各项计量指标的上四分位值,在此区间者视为升高。正常动态血压节律为杓型,非杓型即为动态血压节律改变。

3. 统计学处理:应用 SPSS 18.0 软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验;计数资料以例数和百分比表示,两组间比较采用 χ^2 检验。采用 logistic 多元逐步回归法分析 CD36 基因缺陷与其他指标的相关性。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者一般资料比较:两组患者性别、年龄、职业、文化程度等一般资料比较差异均无统计学意义(*P*>0.05),见表 2。

2. 两组患者动态血压监测结果比较:观察组 24h MAP 和非杓型血压患者比例均高于对照组(*P*<0.05),而两组患者动态血压监测中的其余指标比较差异均无统计学意义(*P*>0.05)。见表 3。

3. 两组患者代谢性指标比较:观察组患者 TG 水平、BMI、HOMA-IR 均高于对照组(*P*<0.05),而两组患者 TC、HDL-C、LDL-C 及 FPG 水平比较差异均无统计学意义(*P*>0.05)。见表 4。

4. CD36 基因缺陷与血压昼夜节律及代谢性指标的相关性分析:以 CD36 基因缺陷为因变量,以单因素比较中差异有统计学意义的指标为自变量进行 logistic 多元逐步回归分析,结果显示,CD36 基因缺陷与正常

高值血压患者动态血压节律改变、24h MAP 升高、肥胖、高 TG 血症、胰岛素抵抗具有相关性 ($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 CD36 基因缺陷与血压昼夜节律及代谢性指标的相关性分析

自变量	β 值	Wald 值	OR 值	95% CI	P 值
动态血压节律改变	1.443	16.654	6.235	4.896 ~ 16.882	0.001
24h MAP 升高	1.238	13.212	5.876	4.461 ~ 15.128	0.001
高 TG 血症	0.985	10.746	4.358	2.234 ~ 10.175	0.012
肥胖	1.147	11.650	5.651	4.239 ~ 14.356	0.001
胰岛素抵抗	0.839	8.542	4.124	1.890 ~ 5.237	0.015

讨 论

正常高值血压是介于正常血压与需降压药物治疗的高血压之间的临界血压。研究发现在正常高值血压阶段即已存在动脉弹性功能损害和靶器官损害^[12]。正常人的血压昼夜节律呈“双峰一谷”的长柄杓型,杓型血压对于适应机体活动、保护心脑血管等靶器官的正常结构与功能发挥了重要作用,而非杓型血压患者由于紊乱的血压昼夜节律使心血管系统较长时间处于高负荷状态,导致内皮细胞功能受损,进而促进动脉粥样硬化形成,因此其靶器官的损伤和心血管事件的风

险都远高于杓型高血压患者^[13]。张省亮等^[14]发现在老年正常高值血压人群中,血压节律性改变与早期肾脏损害、颈动脉粥样硬化及左心室壁厚等相关,进一步证实了在血压正常高值阶段就已经存在靶器官损伤,并与血压的昼夜节律改变密切相关。胡明昕等^[15]研究发现正常高值血压水平人群已经开始出现代谢异常,且已有较明显的动脉早期亚临床损害表现,提示正常高值血压与血脂、血糖等代谢性指标互相联系、互相影响,共同导致血管内皮损害、血管弹性改变等病理性损伤,促进动脉粥样硬化进展,加快高血压靶器官损伤,增加心脑血管疾病的发病率、致死率及致残率^[16]。

CD36 是一种 88 kDa 的完整膜蛋白,在血小板、单核巨噬细胞、微血管内皮细胞、脂肪组织、骨骼肌和心肌等脂肪酸代谢活跃的组织中表达,在肠道中也有表达,它具有多种配体,在介导细胞内信号传递和摄取长链脂肪酸等生物活性物质方面起重要作用。CD36 与配体结合参与机体多种生理病理过程,主要包括脂质代谢、动脉粥样硬化、固有免疫、炎症反应等。遗传性 CD36 基因缺失在亚洲和非洲人群中很常见,并作为一种常染色体显性性状传播。国外一些研究发现 CD36 是巨噬细胞氧化低密度脂蛋白的主要受体之一,CD36

表 2 两组患者一般资料比较[例,(%)]

组别	例数	性别 (男/女)	年龄		职业		文化程度		已婚
			≤45 岁	>45 岁	公职、专技人员	其他	初中及以下	高中及以上	
观察组	31	21/10	17(54.8)	14(45.2)	13(41.9)	18(58.1)	8(25.8)	23(74.2)	18(58.1)
对照组	169	101/68	84(49.7)	85(50.3)	70(41.4)	99(58.6)	48(28.4)	121(71.6)	102(60.4)
χ^2 值		0.701	0.276		0.003		0.088		0.057
P 值		0.402	0.559		0.957		0.767		0.811

组别	例数	城镇居民	吸烟	饮酒	清淡饮食	日常锻炼	伴肝症	高血压家族史	其他家族慢性病史
观察组	31	25(80.6)	11(35.5)	9(29.0)	19(61.3)	11(35.5)	7(22.6)	6(19.4)	5(16.1)
对照组	169	130(76.9)	62(36.7)	53(31.4)	95(56.2)	65(38.5)	43(25.4)	38(22.5)	48(28.4)
χ^2 值		0.208	0.016	0.132	0.276	0.451	0.115	0.150	2.026
P 值		0.648	0.898	0.716	0.600	0.502	0.735	0.699	0.155

表 3 两组患者动态血压监测结果比较($\bar{x} \pm s$, mmHg)

组别	例数	dSBP	dDBP	nSBP	nDBP	24h SBP	24h DBP	24h MAP	非杓型血压 [例(%)]
观察组	31	127.35 ± 7.62	80.10 ± 4.78	115.12 ± 4.86	67.08 ± 2.77	121.35 ± 8.48	76.28 ± 3.71	102.64 ± 7.30	23(74.19)
对照组	169	125.97 ± 6.86	79.85 ± 4.54	100.67 ± 4.32	66.24 ± 2.63	120.85 ± 7.91	68.74 ± 3.42	89.45 ± 5.85	48(28.84)
t/χ^2 值		0.408	1.915	2.258	1.268	1.488	2.386	8.988	23.988
P 值		0.683	0.062	0.050	0.208	0.120	0.050	0.010	<0.001

表 4 两组患者代谢性指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	FPG (mmol/L)	BMI (kg/m ²)	HOMA-IR
观察组	31	1.79 ± 0.90	4.08 ± 1.36	1.34 ± 0.33	3.12 ± 0.87	4.50 ± 1.27	24.73 ± 5.35	2.46 ± 1.22
对照组	169	1.41 ± 0.79	4.33 ± 1.28	1.39 ± 0.51	3.17 ± 1.09	4.48 ± 1.11	21.92 ± 3.21	1.46 ± 0.75
t 值		2.088	0.291	0.356	0.523	0.270	4.785	4.459
P 值		0.045	0.773	0.724	0.605	0.789	<0.001	<0.001

缺陷的巨噬细胞与氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)的结合减少了 50%,CD36 是长链脂肪酸(LCFA)的转运体,CD36 基因缺陷可致 LCFA 的代谢发生改变,CD36 脂肪酸转运体(FAT)的小鼠同系物可能与胰岛素抵抗有关,而 Miyaoka 等^[17]进一步研究也发现人类 CD36 基因缺陷与胰岛素抵抗有关。Drover 等^[18]通过检测野生型(WT)小鼠和 CD36 缺陷小鼠对急性和慢性脂肪喂养的脂肪酸(FAs)利用及脂蛋白分泌的影响,发现 CD36 对肠道脂蛋白的分泌和清除均较重要,CD36 基因缺陷会导致餐后和禁食状态下的高 TG 血症,也可能是饮食导致 2 型糖尿病和心血管疾病的危险因素。Yamashita 等^[19]也发现 CD36 基因缺陷患者多数伴有轻度高血压、高脂血症(以高 TG 血症为主)及残余脂蛋白增多、基于胰岛素抵抗的葡萄糖代谢受损,是代谢综合征的遗传背景之一;此外,CD36 基因缺陷人群冠心病的发生率提高。也有研究发现 CD36 基因缺陷可导致血糖、血脂调节障碍,并在脑梗死的发病进程中发挥重要作用^[20]。

正常高值血压与急性心脑血管事件的发生率呈连续性正相关,而清道夫受体 CD36 参与了机体多种生理病理过程,尤其是动脉粥样硬化及糖脂代谢等,因此,我们有必要探讨 CD36 基因缺陷对正常高值血压患者血压节律改变及代谢性指标的影响,发现其潜在的危害因素及提示因素。本研究在 200 例初诊正常高值血压患者中发现 CD36 基因缺陷发生率达 15.5%,远高于国内正常人群的发生率。且观察组 24h MAP、非杓型血压患者比例、TG 水平、HOMA-IR 均高于对照组,表明清道夫受体 CD36 基因缺陷可能影响正常高值血压患者的发病或疾病进程。进一步的 logistic 多元逐步回归分析结果显示,CD36 基因缺陷与正常高值血压患者 24 h 动态血压节律改变、24h MAP 升高、高 TG 血症、肥胖及胰岛素抵抗具有相关性,表明 CD36 基因缺陷可能对正常高值血压患者的血压昼夜节律、MAP 及部分代谢性指标产生影响,进一步证实了正常高值血压可能与血脂、血糖等代谢性指标互相影响,从而促进高血压发病或加快心脑血管疾病进程。

综上所述,本研究初步发现了清道夫受体 CD36 基因缺陷与正常高值血压之间的内在联系,即正常高值血压患者中清道夫受体 CD36 基因缺陷可能导致代谢性障碍(主要表现为 TG 升高、胰岛素抵抗、肥胖),并影响血压的昼夜节律变化,从而促进动脉粥样硬化的发生和发展,导致靶器官的损害。因此,我们推测清道夫受体 CD36 基因缺陷可能会对患者的血压和代谢产生一定影响,进而加速疾病的进展,故 CD36 基因缺陷可作为一个潜在的观察或作用靶点而用于正常高值

血压的早期预防,尽早干预血管壁病变,对延缓和减少心脑血管事件的发生具有重要临床意义。CD36 基因缺陷对正常高值血压患者靶器官损害、动脉粥样硬化及代谢综合征的影响及三者之间的相互关系值得进一步更加深入的研究,后续有待对两组患者展开随访并比较。本研究为高血压的早期防控提供了新思路和新方法,但由于受地域、样本量小等因素的限制,加上本研究未对清道夫受体 CD36 基因缺陷类型进行细分,所以系统性误差在所难免,有待后续进一步的研究加以纠正。

参 考 文 献

- [1] Hirano K, Kuwasako T, Nakagawatomaya Y, et al. Pathophysiology of human genetic CD36 deficiency[J]. Trends Cardiovasc Med, 2003, 13(4): 136-141.
- [2] 张爱军, 杨放. 清道夫受体 CD36 基因缺陷对正常高值血压患者动态血压参数的影响[J]. 中国医药, 2020, 15(2): 187-190.
- [3] Zhang Y, Zang J, Wang B, et al. CD36 genotype associated with ischemic stroke in Chinese Han[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(9): 16149-16157.
- [4] 张莎莎, 王新宴. 正常高值血压的研究进展[J]. 福建医药杂志, 2017, 39(S1): 19-25.
- [5] 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.
- [6] 苏晓莉, 王选琦, 吴晓鹏, 等. 替米沙坦和呋达帕胺对伴腹型肥胖的正常高值血压人群的治疗效果[J]. 临床内科杂志, 2019, 36(1): 28-31.
- [7] Rač ME, Safranow K, Poncyljusz W. Molecular basis of human CD36 gene mutations[J]. Mol Med, 2006, 13(5-6): 288-296.
- [8] Haffner SM, Miettinen H, Stern MP. The Homeostasis Model in the San Antonio Heart Study[J]. Diabetes Care, 1997, 20(7): 1087-1092.
- [9] 中国超重/肥胖医学营养治疗专家共识编写委员会. 中国超重/肥胖医学营养治疗专家共识(2016 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2016, 8(9): 525-540.
- [10] 许海燕, 项志敏, 陆宗良. 中国成人血脂异常防治指南(2007)概要及解读[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2008, 10(3): 238-240.
- [11] 梁爽, 康静, 徐亚坤, 等. 不同肥胖指数与胰岛素抵抗的相关性比较[J]. 中国实验诊断学, 2017, 21(3): 423-425.
- [12] 杨靓宇, 华明明, 陈磊, 等. 正常高值血压人群动脉弹性及影响因素相关性[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2017, 11(6): 887-890.
- [13] 屈箫箫, 张丽丽, 王舒. 动态血压监测指标与高血压靶器官损害相关性研究进展[J]. 陕西医学杂志, 2015, 44(5): 629-631.
- [14] 张省亮, 谈世进, 夏瑾玮. 老年人血压正常高值的昼夜节律变化与靶器官损害的相关性研究[J]. 蚌埠医学院学报, 2009, 34(5): 414-416.
- [15] 胡明听, 于力, 吴媛媛, 等. 不同血压水平血管病变情况评估及相关危险因素分析[J]. 中国实验诊断学, 2017, 21(7): 1221-1225.
- [16] 王金秀, 李浩, 张蕊, 等. 正常高值血压研究概况[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(5): 1259-1261.
- [17] Miyaoka K, Kuwasako T, Hirano K, et al. CD36 deficiency associated with insulin resistance. [J]. Lancet, 2001, 357(9257): 686-687.
- [18] Drover VA, Ajmal M, Nassir F, et al. CD36 deficiency impairs intestinal lipid secretion and clearance of chylomicrons from the blood[J]. J Mol Cell Cardiol, 2005, 115(5): 1290-1297.
- [19] Yamashita S, Hirano K I, Kuwasako T, et al. Physiological and pathological roles of a multi-ligand receptor CD36 in atherogenesis insights from CD36-deficient patients[J]. Mol Cell Biochem, 2007, 299(1-2): 19-22.
- [20] 刘莉. 脑梗死患者 CD36 抗原缺失的基因检测及临床意义[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2016, 19(10): 19-21.

(收稿日期: 2020-01-13)

(本文编辑: 周三凤)