

颗粒酶-K对高血压调控作用的研究进展

宿 昕^{1*}, 陈伟楠²

¹内蒙古科技大学包头医学院研究生院, 内蒙古 包头

²内蒙古自治区人民医院心血管内科, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2025年7月26日; 录用日期: 2025年8月19日; 发布日期: 2025年8月28日

摘 要

高血压是严重威胁人类健康的重大疾病, 既往研究主要关注于RAS激活、交感增强及血管平滑肌细胞(VSMC)功能异常。最近研究表明, 在高血压发生发展过程中, 机体免疫系统的异常激活及慢性炎症反应是导致高血压发生发展的关键因素。其介导的CD8⁺ T细胞活化、血管内皮损伤及免疫衰老进程, 可能通过重塑血管微环境、激活炎症信号网络参与高血压的发生发展。尽管现有文献尚未直接探讨GZMK与高血压的关联, 但基于GZMK在炎症组织浸润、血管内皮损伤及衰老免疫中的核心作用, 深入剖析其潜在的调控路径将为高血压的精准治疗提供新靶点。

关键词

高血压, 颗粒酶-K, 血管内皮功能障碍, 免疫炎症反应

Research Progress on the Regulatory Role of Granzyme-K in Hypertension

Xin Su^{1*}, Weinan Chen²

¹Graduate School of Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science and Technology, Baotou Inner Mongolia

²Department of Cardiovascular Medicine, Inner Mongolia Autonomous Region People's Hospital, Hohhot Inner Mongolia

Received: Jul. 26th, 2025; accepted: Aug. 19th, 2025; published: Aug. 28th, 2025

Abstract

Hypertension is a major disease that seriously threatens human health. Previous studies have mainly

*通讯作者。

文章引用: 宿昕, 陈伟楠. 颗粒酶-K 对高血压调控作用的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(8): 1980-1985.

DOI: 10.12677/acm.2025.1582448

focused on RAS activation, sympathetic hyperactivity, and abnormal functions of vascular smooth muscle cells (VSMCs). Recent studies have shown that abnormal activation of the body's immune system and chronic inflammatory responses are key factors contributing to the occurrence and development of hypertension. The mediated CD8⁺ T cell activation, vascular endothelial injury, and immunosenescence process may be involved in the occurrence and development of hypertension by remodeling the vascular microenvironment and activating the inflammatory signaling network. Although existing literature has not directly explored the association between GZMK and hypertension, based on the core role of GZMK in inflammatory tissue infiltration, vascular endothelial injury, and aging immunity, in-depth analysis of its potential regulatory pathways will provide new targets for the precise treatment of hypertension.

Keywords

Hypertension, Granzyme-K, Vascular Endothelial Dysfunction, Immunoinflammatory Response

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

对于世界范围内的高血压流行情况,一些学者对 2000~2010 年间所有人群进行了系统性的回顾。研究发现,世界范围内高血压的患病率由 2000 年的 26.4%增加至 2010 年的 31.1%,10 年间增加了 5%左右,男女比例呈递增趋势。2019 年,中国伦敦帝国学院(Imperial College London)与世界卫生组织(WHO)联合发布了《世界范围内高血压疫情发展趋势》(Global Trends Report),结果表明,30 年来,我国 30~79 岁人群数量已经从 6000 万增长至 3.1 亿,其中以中国为代表的高血压发病率呈逐年递增趋势。随着血压的升高、高血压病程的延长,以及其他心血管疾病的高危因素的增加,病人的多种心血管疾病的发病率也相应增加。针对这些可改变的风险因素,提前干预高血压患者,将血压控制在一个理想状态,减少内皮细胞损伤,预防肺动脉高压、动脉粥样硬化、冠心病、心肌梗死等心血管病变的发生发展,改善并提高患者的生活质量[1]。目前对高血压的防治仅限于对肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)和交感神经系统(SNS)的抑制,以及 RAAS 的抑制作用。尽管已经在临床上成熟应用,但是高血压的预防和控制仍然是世界性难题,约 1/3 的患者即使进行了最佳治疗,也无法达到降压目标。此外,和血压正常的人群相比,即使在使用现有降压药控制血压达标的高血压患者,仍然存在较高的心血管风险。显然,高血压中存在尚未发现的详实、清晰的高血压发病重要机制,近 50 年都没有发现新的高血压干预靶点,血管紧张素 II (AngII)部分通过激活先天性和适应性免疫来诱发血管损伤。本研究就免疫细胞在高血压发病机制中的作用研究进行综述[2]。

GZMK 编码颗粒酶 K,一种促炎性颗粒酶,是颗粒酶家族成员,具有促炎功能,也是免疫功能衰竭的标志物。近年来,研究表明,GZMK 是免疫衰老的关键分子,与免疫衰老密切相关,GZMK 可以促进成纤维细胞分泌 IL-6 等衰老相关分泌表型,促进血管重构和硬化。此外,GZMK 作为一种分泌分子能够损害血管内皮的结构,加重血管损伤。GZMK 也可以在细胞外环境中发现,在那里它们将发挥类似的调节功能,肾脏内 AQP1 + KIM1+近端小管和 CD68+ GrzB+巨噬细胞可以反映肾脏损伤程度,CD8+ TRM 数量可能反映疾病活动度[3]。在健康个体中,血清 GZMK 水平较低或检测不到,而在某些炎症条件下,可溶性 GZMK 水平在循环中显著升高。大量令人信服的研究表明,GZMK 可能在心血管损伤和组织重塑

中发挥独特且有影响力的作用, 我们前期研究发现 GZMK 在心肌缺血再灌注(I/R)损伤中的表达升高。但是目前国内对 GZMK 在高血压中的表达调控作用掌握甚少, 其在高血压中的作用尚不知道, 但是其参与免疫调节、影响内皮和成纤维细胞功能, 很可能是影响血压调控的重要分子。

现如今, 高血压疾病的治疗仍局限在限制肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统(RAAS)、交感神经系统(SNS), 包括 RAAS 系统抑制剂等。尽管治疗高血压的相关药物已经在临床上成熟应用, 但是高血压的预防和控制仍然是世界性难题, 约 1/3 的患者即使进行了最佳治疗, 也无法达到降压目标。分析对心肌细胞 - 心肌成纤维细胞 - 巨噬细胞网络的影响, 从单细胞角度深入揭示作用机制, 并从多细胞交互角度整体阐释其作用机制, 为精准干预高血压性心脏病提供新思路[4]。

2. GZMK 介导血管内皮功能障碍下驱动的免疫炎症网络

2.1. 内皮屏障破坏与血流动力学紊乱

GZMK 可通过切割内皮紧密连接蛋白 ZO-1 和 claudin-5, 显著增加微血管通透性。这一机制在高血压血管病变中具有重要的类比意义: 血管内皮屏障完整性受损可导致血浆成分外渗、血管壁水肿, 进而激活局部肾素 - 血管紧张素系统, 促进血管平滑肌细胞增殖和血管重构。体外研究显示, GZMK 处理的人脐静脉内皮细胞(HUVECs)表现出 VEGF 异常释放和 eNOS 活性抑制, 这两种效应均与高血压时的内皮功能障碍直接相关——VEGF 失衡可破坏血管舒缩功能, 而 eNOS 活性降低导致 NO 生成减少, 削弱血管舒张能力[5]。

2.2. 血管炎症与氧化应激的交互作用

前期研究发现, 慢性牙周炎患者外周血 T 细胞(Treg)高表达 IFN- γ 、TNF- α 等炎症因子, 但具体机制尚不清楚。这些细胞因子在高血压中的作用是: 激活 NADPH 氧化酶: 促进血管壁活性氧(ROS)生成, 氧化修饰 NO 使其失活, 形成“氧化应激 - 内皮功能障碍”恶性循环, 促进 VSMCs 表型转化: 促进 VSMCs 由收缩型向合生型转化, 分泌 ECM, 加重血管壁硬化。未来通过单细胞组学以及空间转录组学针对高血压相关的血管、心脏、肾脏及中枢组织的分析, 有助于我们更好地理解相关组织免疫微环境的调控网络[6]; 增强交感神经敏感性: 通过作用于血管壁感觉神经末梢, 上调 β 肾上腺素能受体表达, 放大血压升高信号。T 细胞作为获得性免疫系统重要的工作细胞, 在高血压的发病中扮演着重要角色[7]。值得注意的是, 高血压时常见的血管外膜炎症浸润与 GZMK⁺ 细胞的组织趋化特性高度吻合, 提示该细胞亚群可能作为“炎症 - 血压”调控轴的关键介质。

2.3. 固有免疫识别的分子机制与信号转导

国外学者在固有免疫感知高血压相关危险信号的机制研究中取得了里程碑式进展。有研究发现, 树突状细胞中存在盐敏感感受器 - 血清和糖皮质激素诱导激酶 1, 细胞外 Na⁺浓度升高, 可以激活血清和糖皮质激素诱导激酶 1, 介导 ENaC 的表达增多, 促进 Na⁺进入树突状细胞, 从而导致 SSH 发展[8], 该研究首次确立了 TLR4 作为血压调控免疫检查点的重要地位。NLRP3 炎症小体在高血压肾损伤中扮演关键角色, 该复合物通过感知肾小管上皮细胞内钾离子外流, 促进 IL-1 β 和 IL-18 的成熟与释放, 加剧肾脏炎症与纤维化, 而 NLRP3 特异性抑制剂 MCC950 可显著改善高血压模型的肾功能, 增加的 ROS 和炎症信号在高血压的发展中参与了外泌体介导的内皮功能和行为改变。CExo 通过内皮依赖的方式增加了 SHR 的皮肤微血管灌注[9]。巨噬细胞极化表型的动态调控是近年国外研究的热点, 单细胞测序技术, 在高血压小鼠主动脉中鉴定出 M1-like 和 M2-like 巨噬细胞亚群, 前期研究表明, M1 型巨噬细胞可通过分泌 TNF- α 和 IL-10 发挥抗炎作用, 两者之间的失衡直接影响血压和血管重塑[10]。更具创新性的是, 该团队

发现血管内皮细胞分泌的血管生成素-2 (Ang-2)可作为“极化开关”, 通过 Ang-2/Tie2 信号诱导巨噬细胞向 M1 型极化, 这一发现为干预巨噬细胞表型提供了新靶点[11]。

2.4. 适应性免疫细胞亚群的精准调控网络

Th1/Th17 细胞与 Treg 细胞的平衡失调被认为是高血压适应性免疫机制的核心[12]。许多大型临床研究显示, 高血压患者外周血 Th17 细胞比例及 IL-17 水平与血压呈正相关, 且与颈动脉内膜中层厚度(IMT)显著相关, 提示 Th17 细胞可能参与高血压血管重塑的全过程。在动物实验中证实, IL-17 可通过激活血管平滑肌细胞的 MAPK 信号通路, 促进细胞增殖和迁移, 而中和 IL-17 抗体可显著减轻 AngII诱导的血管重构, 发现免疫炎症反应在高血压前期及其靶器官损害的发生发展中起重要作用, 对高血压前期导致的心、肾等靶器官损害有保护作用[13]。与之相对, 高血压患者 Treg 细胞数量减少且功能缺陷, 其分泌 TGF- β 的能力下降, 导致对效应 T 细胞的抑制作用减弱, 而过继转移 Treg 细胞可通过抑制肾脏炎症改善高血压模型的血压控制。

调节性 B 细胞(Breg)在高血压中的作用逐渐被揭示[14]。高血压小鼠脾脏 Breg 细胞数量减少, 其分泌 IL-10 的能力下降, 导致对 Th1 细胞的抑制作用减弱, 而输注 IL-10 + Breg 细胞可显著降低血压并改善心脏功能, 自然杀伤 T 细胞通过 IL-10 拮抗高血压心肌重塑[15]。研究发现, Breg 细胞可通过分泌外泌体 miR-155 抑制巨噬细胞的 TLR4 信号, 固有免疫是生物体在长期种系发育和进化过程中逐渐建立起来的一系列防御功能, 是机体防御的第一道防线, 免疫机制在人类高血压病理过程中的研究还需要做大量的工作, 需要大量的基础研究以及临床试验去阐明[16], 这一非细胞依赖的免疫调节机制为高血压的生物治疗提供了新思路。

2.5. PVAT 代谢 - 免疫轴的国际研究前沿

国外学者对 PVAT 的免疫代谢调控机制进行了更深入的探索, 而抑制免疫系统活化或上调 TREG 等具有负调节作用的免疫细胞的表达均可以改善血压水平和改善靶器官损害, 从而在目前常规的治疗措施以外, 为将来从免疫方面入手治疗高血压提供了可能[17]。高血压状态下 PVAT 中的脂肪细胞脂解增加, 游离脂肪酸通过 PPAR γ 信号抑制脂联素表达, 我们前期研究发现, 外源性添加 Adiponectin (Adiponectin, Adiponectin)可以通过活化 AMPK 来保护血管内皮功能, GZMK+效应 T 细胞代表了 GBM 微环境中的一个重要 T 细胞子集, 可能具有潜在的治疗意义[18]。PVAT 中的肥大细胞, 发现其激活后释放的类胰蛋白酶可降解血管周围基质中的弹性蛋白, 破坏血管壁结构完整性, 而肥大细胞稳定剂色甘酸钠可显著改善高血压模型的血管顺应性。激活的 Taa 细胞是 GZMK 的主要来源, 它增强了非免疫细胞的炎症功能。在人类中, 与小鼠 Taa 细胞共享转录和表观遗传特征的循环 GZMK+CD8+ T 细胞群的比例在健康衰老期间增加[19]。最新研究表明, PVAT 中的 $\gamma\delta$ T 细胞可通过识别脂质抗原调节局部免疫微环境[19]。高血压小鼠 PVAT 中的 V γ 4 + $\gamma\delta$ T 细胞数量增加, 其通过分泌 IL-17 促进血管炎症, 而敲除 V γ 4 基因可显著降低血压并减轻血管重塑[20]。PVAT 中的脂质抗原呈递细胞(LAPCs)可通过 CD1d 分子提呈氧化磷脂给 $\gamma\delta$ T 细胞, 这一脂质抗原识别机制为靶向 $\gamma\delta$ T 细胞的高血压治疗提供了理论基础[21]。

3. 靶向 GZMK 的高血压治疗策略：从理论到临床的转化挑战

在临床转化方面, 国外学者已开展针对免疫靶点的高血压治疗探索。抗 TNF- α 单克隆抗体II期临床试验显示, 该药物可显著降低难治性高血压患者的血压水平, 并改善血管内皮功能, 尤其对合并慢性炎症的患者效果更佳, CAFs 上的 Gal-9 诱导 CD8+ T 细胞功能障碍, 并降低了肿瘤浸润 TCF1 + CD8+ T 细胞的比例。总体而言, MHC-IhiGal-9 + CAFs 的鉴定促进了对 CAFs 在癌症免疫逃避中的确切作用的理解, 并为 HNSCC 更有效的免疫疗法铺平了道路[22]。JAK 抑制剂托法替布可通过抑制 JAK-STAT 信号

通路,减少 Th17 细胞分化,在高血压小鼠模型中表现出良好的降压效果,且对血糖、血脂代谢无明显影响,这一发现为 JAK-STAT 通路作为高血压免疫治疗靶点提供了依据,在这里,我们证明了 GZMK 可以通过切割 C2 和 C4 来激活补体级联反应。新生的 C4b 和 C2a 片段形成裂解 C3 的 C3 转化酶,允许进一步组装裂解 C5 的 C5 转化酶。由此产生的转化酶触发补体级联反应中的每一个重大事件,产生过敏毒素类 C3a 和 C5a、调理素 C4b 和 C3b 以及膜攻击复合物[23]。

4. 总结与展望: 构建 GZMK-高血压研究的跨学科框架

总之,在高血压的发病过程中,免疫调节机制的研究已经取得了重要的进展。国内研究侧重免疫细胞动态变化、PVAT 免疫微环境及传统医学干预机制,为高血压的早期防治提供了新思路;国外研究则在固有免疫信号通路、适应性免疫细胞亚群精准调控及临床转化方面取得突破,推动了免疫靶向治疗的发展。

但目前尚有几个问题有待解决:① 血管内皮细胞和平滑肌细胞等非免疫细胞间的相互作用关系尚不清楚。② 不同高血压亚型(如盐敏感性高血压、妊娠高血压)的免疫机制异质性有待深入研究;③ 免疫靶向治疗的特异性与安全性仍需大规模临床验证[24]。

本课题将:① 应用单细胞测序等技术,对高血压病人的区域免疫细胞进行检测,明确其主要亚群。② 通过基因芯片和蛋白组学等技术,探讨高血压的发病机制。③ 探索免疫代谢通路(如 mTOR、AMPK)在血压调控中的作用,寻找新的药物靶点;④ 开展多中心、长周期的免疫调节治疗临床试验,推动基础研究向临床实践的转化。随着免疫高血压学这一交叉学科的蓬勃发展,有望为高血压的精准预防与个体化治疗开辟新的路径[25]。

参考文献

- [1] 陆微, 卢健棋, 张蕴力, 等. 基于血管内皮探讨高血压诱发心血管病变的研究进展[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2025, 17(4): 510-512.
- [2] 杨蓝蓝, 谭炜, 张灵, 等. 从免疫学角度论述高血压的发病机制[J]. 黑龙江医学, 2024, 48(21): 2677-2679+2682.
- [3] 张江南. ANCA 相关性血管炎免疫细胞谱系特点及临床分析[D]: [硕士学位论文]. 重庆: 中国人民解放军陆军军医大学, 2024.
- [4] 高琳. 基于单细胞转录组测序技术研究滋肾活络方对自发性高血压大鼠心肌重塑的影响及机制[D]: [硕士学位论文]. 济南: 山东中医药大学, 2024.
- [5] 蒙妮, 李文俊, 姬燕梅, 等. 免疫炎症与降低血压的相关研究进展[J]. 重庆医学, 2024, 53(7): 1089-1094.
- [6] 沈一聪, 付毅. 免疫微环境与高血压[J]. 生命的化学, 2023, 43(7): 1059-1071.
- [7] 李丹云, 朱成振, 杨澜, 等. 高血压中补体与 T 淋巴细胞的相互作用[J]. 医学研究与教育, 2022, 39(6): 9-14.
- [8] 张娅袁, 杨莉, 倪晴, 等. 盐敏感性高血压免疫机制的研究进展[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2022, 24(7): 772-774.
- [9] 杨锐. 高血压免疫微环境特征及外泌体干预对高血压微循环功能作用的研究[D]: [硕士学位论文]. 北京: 北京协和医学院, 2022.
- [10] 葛伟鹏. 免疫球蛋白 E 在高血压中的作用与机制研究[D]: [博士学位论文]. 北京: 北京协和医学院, 2022.
- [11] 史云聪, 左庆娟, 李刚. 免疫细胞和高血压[J]. 中华高血压杂志, 2020, 28(11): 1019-1024.
- [12] 李育林, 赵明升, 张利宁. PVAT 免疫微环境与血管疾病[J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(9): 1143-1149.
- [13] 张丽丽, 史慧妍, 王舒. 免疫炎症反应与高血压前期及其靶器官损害的关系及针刺干预作用研究进展[J]. 针刺研究, 2018, 43(12): 754-758+766.
- [14] 阮承超, 高平进. 免疫与炎症参与高血压发生发展的机制探讨[J]. 中华高血压杂志, 2017, 25(4): 319-321.
- [15] 李文君, 田翠, 鄢雯, 等. 自然杀伤 T 细胞通过 IL-10 拮抗高血压心肌重塑[J]. 中国病理生理杂志, 2015, 31(10): 1799.

-
- [16] 黄晶晶, 孙跃民. 高血压免疫机制的研究进展[J]. 中华高血压杂志, 2015, 23(8): 731-735.
- [17] 郭统帅, 牟建军. 免疫系统与高血压发病关系的研究进展[J]. 中华高血压杂志, 2014, 22(10): 924-928.
- [18] Wang, A.Z., Mashimo, B.L., Schaettler, M.O., Sherpa, N.D., Leavitt, L.A., Livingstone, A.J., *et al.* (2024) Glioblastoma-infiltrating CD8+ T Cells Are Predominantly a Clonally Expanded GZMK+ Effector Population. *Cancer Discovery*, **14**, 1106-1131. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-23-0913>
- [19] Mogilenko, D.A., Shpynov, O., Andhey, P.S., Arthur, L., Swain, A., Esaulova, E., *et al.* (2021) Comprehensive Profiling of an Aging Immune System Reveals Clonal GZMK+ CD8+ T Cells as Conserved Hallmark of Inflammaging. *Immunity*, **54**, 99-115.e12. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.11.005>
- [20] Jonsson, A.H., Zhang, F., Dunlap, G., Gomez-Rivas, E., Watts, G.F.M., Faust, H.J., *et al.* (2022) Granzyme K⁺ CD8 T Cells Form a Core Population in Inflamed Human Tissue. *Science Translational Medicine*, **14**, eabo0686. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abo0686>
- [21] Flemming, A. (2020) GZMK+ T Cells a Hallmark of Immune Ageing. *Nature Reviews Immunology*, **21**, 1. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-00486-8>
- [22] Li, C., Guo, H., Zhai, P., Yan, M., Liu, C., Wang, X., *et al.* (2023) Spatial and Single-Cell Transcriptomics Reveal a Cancer-Associated Fibroblast Subset in HNSCC That Restricts Infiltration and Antitumor Activity of CD8+ T Cells. *Cancer Research*, **84**, 258-275. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-23-1448>
- [23] Donado, C.A., Jonsson, A.H., Theisen, E., *et al.* (2024) Granzyme K Drives a Newly-Intensified Pathway of Complement Activation. *bioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2024.05.22.595315>
- [24] Schalck, A., Sakellariou-Thompson, D., Forget, M., Sei, E., Hughes, T.G., Reuben, A., *et al.* (2022) Single-Cell Sequencing Reveals Trajectory of Tumor-Infiltrating Lymphocyte States in Pancreatic Cancer. *Cancer Discovery*, **12**, 2330-2349. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-21-1248>
- [25] Smit, V., de Mol, J., Schaftenaar, F.H., Depuydt, M.A.C., Postel, R.J., Smeets, D., *et al.* (2023) Single-Cell Profiling Reveals Age-Associated Immunity in Atherosclerosis. *Cardiovascular Research*, **119**, 2508-2521. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvad099>