

# GZMK-免疫炎症轴在高血压中的调控作用

宿昕<sup>1,2\*</sup>, 乌力亚苏<sup>1,2</sup>, 苏布道<sup>1,2</sup>, 郭欣君<sup>2#</sup>

<sup>1</sup>内蒙古科技大学包头医学院研究生院, 内蒙古 包头

<sup>2</sup>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: 2026年3月1日; 录用日期: 2026年3月24日; 发布日期: 2026年4月1日

## 摘要

目的: 探讨颗粒酶K (granzyme K, GZMK)在高血压中的表达特征及其与免疫炎症指标CD4、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )的关系, 并分析上述指标在GZMK与高血压之间的中介作用。方法: 收集研究对象临床资料及相关检测指标, 比较不同组间GZMK及免疫炎症指标水平差异。采用散点图结合局部加权回归平滑(LOESS)曲线分析GZMK与CD4、IL-6及TNF- $\alpha$ 之间的相关趋势, 并构建中介效应模型, 评价CD4、IL-6及TNF- $\alpha$ 在GZMK与高血压之间的中介作用。结果: 高血压组GZMK水平高于对照组, 且CD4、IL-6及TNF- $\alpha$ 水平亦呈升高趋势。相关性分析显示, GZMK与CD4、IL-6及TNF- $\alpha$ 均呈正向变化趋势。中介效应分析结果显示, CD4、IL-6及TNF- $\alpha$ 在GZMK与高血压之间均存在显著中介作用, 其中TNF- $\alpha$ 的中介效应最强。结论: GZMK升高与高血压相关免疫炎症反应增强密切相关, 并可能通过CD4、IL-6及TNF- $\alpha$ 介导的免疫炎症通路参与高血压的发生发展。GZMK有望成为高血压免疫炎症研究中的潜在生物学标志物。

## 关键词

高血压, 颗粒酶K, CD4, 白细胞介素-6, 肿瘤坏死因子- $\alpha$ , 中介效应, 免疫炎症

# Regulatory Role of the GZMK-Immune Inflammatory Axis in Hypertension

Xin Su<sup>1,2\*</sup>, Wuliyasu<sup>1,2</sup>, Budao Su<sup>1,2</sup>, Xinjun Guo<sup>2#</sup>

<sup>1</sup>Graduate School, Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science and Technology, Baotou Inner Mongolia

<sup>2</sup>Department of Cardiology, Inner Mongolia People's Hospital, Hohhot Inner Mongolia

Received: March 1, 2026; accepted: March 24, 2026; published: April 1, 2026

\*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 宿昕, 乌力亚苏, 苏布道, 郭欣君. GZMK-免疫炎症轴在高血压中的调控作用[J]. 临床医学进展, 2026, 16(4): 720-729. DOI: 10.12677/acm.2026.1641300

## Abstract

**Objective:** To investigate the expression characteristics of granzyme K (GZMK) in hypertension and its relationships with immune-inflammatory indicators, including CD4, interleukin-6 (IL-6), and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), and to further analyze the mediating effects of these indicators on the association between GZMK and hypertension. **Methods:** Clinical data and related laboratory indicators were collected from the study subjects. Differences in GZMK and immune-inflammatory indicators between groups were compared. Scatter plots combined with locally estimated scatterplot smoothing (LOESS) curves were used to analyze the correlation trends between GZMK and CD4, IL-6, and TNF- $\alpha$ . In addition, a mediation effect model was constructed to evaluate the mediating roles of CD4, IL-6, and TNF- $\alpha$  in the relationship between GZMK and hypertension. **Results:** The level of GZMK was higher in the hypertension group than in the control group, and the levels of CD4, IL-6, and TNF- $\alpha$  also showed an increasing trend. Correlation analysis showed that GZMK was positively associated with CD4, IL-6, and TNF- $\alpha$ . Mediation analysis further demonstrated that CD4, IL-6, and TNF- $\alpha$  all had significant mediating effects on the association between GZMK and hypertension, among which TNF- $\alpha$  showed the strongest mediating effect. **Conclusion:** Elevated GZMK is closely associated with enhanced immune-inflammatory responses in hypertension and may participate in the development and progression of hypertension through immune-inflammatory pathways mediated by CD4, IL-6, and TNF- $\alpha$ . GZMK may serve as a potential biomarker in studies of immune inflammation in hypertension.

## Keywords

Hypertension, Granzyme K, CD4, Interleukin-6, Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ , Mediation Effect, Immune Inflammation

Copyright © 2026 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. 前言

### 1.1. 高血压

#### 高血压的流行病学

高血压(hypertension, HBP)是全球范围内最常见的慢性非传染性疾病之一,也是脑卒中、冠心病、心力衰竭、慢性肾脏病及外周血管疾病的重要危险因素。随着人口老龄化、膳食结构变化、肥胖和代谢异常负担增加,高血压患病人数持续上升,已成为影响居民健康水平和加重医疗负担的重要公共卫生问题。血压轻度升高即可带来心脑血管风险的持续累积,而长期、稳定、规范的血压控制能够显著降低卒中、心肌梗死及心力衰竭等事件发生风险。因此,在传统危险因素之外,探索能够反映疾病异质性及炎症免疫状态的新型生物标志物,对于完善高血压风险分层和个体化干预具有现实意义[1]-[3]。

### 1.2. 免疫细胞调节

免疫细胞调节异常被认为是高血压免疫学机制的重要组成部分,其中T细胞在连接适应性免疫、炎症放大和血管功能损伤方面具有关键作用。CD4<sup>+</sup>T细胞不同亚群可通过分泌TNF- $\alpha$ 、IL-6、IFN- $\gamma$ 等介质促进血管炎症反应、影响血管张力与重塑;而调节性T细胞减少则可能削弱免疫制衡,进而推动慢性炎

症状持续存在[4]-[8]。

### 1.3. 颗粒酶 K

颗粒酶(granzymes)传统上被视为细胞毒性 T 细胞与 NK 细胞的效应分子,参与靶细胞凋亡与免疫清除,其作为丝氨酸蛋白酶家族成员之一,除与细胞毒相关效应功能有关外,近年来还被发现具有非经典免疫调节作用,可参与炎症信号放大、促进细胞因子网络激活,并在多种慢性炎症与免疫相关疾病中上调。已有研究提示,GZMK 高表达常见于具有记忆样或效应样特征的 T 细胞群体,在炎症组织中可出现异常富集;此外,细胞外 GZMK 还可能通过激活相关受体或影响细胞间通讯,促进 IL-6、IL-8 等炎症介质释放,从而参与局部炎症微环境重塑。基于这些发现,我们推测 GZMK 可能不仅是免疫活化的伴随指标,也可能在高血压相关慢性炎症过程中发挥一定调节作用[9]-[12]。

## 2. 实验材料与方法

### 2.1. 研究对象与方法

采用病例-对照研究设计,分组 0 为正常组,分组 1 为高血压组。纳入标准依据指南诊断标准(如诊室血压  $\geq 140/90$  mmHg 或正在接受降压治疗);排除标准包括急性感染、免疫系统疾病、恶性肿瘤、严重肝肾功能不全及近期使用免疫抑制剂等。研究数据来源于内蒙古自治区人民医院心血管内科真实临床队列,在数据脱敏后进行录入与质控(双人核对、逻辑校验与缺失值处理),并经伦理委员会审批(SC-07/02KT2024152Y)及获得受试者知情同意。研究设计与报告参照观察性研究报告规范执行[13]。

#### 2.1.1. 试验试剂

(1) GZMK 浓度:采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测外周血清 GZMK 浓度,单位 pg/mL。所有样本均在统一前处理条件下完成离心、分装与保存,检测前设置标准品与质控品,尽量减少批间差异对结果的影响。

(2) 免疫炎症因子:TNF- $\alpha$  与 IL-6 采用 ELISA 或化学发光法检测,单位 pg/mL。检测过程由同一实验室按统一操作规范完成,若结果超出检测线性范围,则按说明书要求进行复测或稀释后复测,以保证定量结果的可靠性。

(3) 免疫细胞指标与血常规:CD4 计数(细胞/ $\mu$ L)、淋巴细胞计数 LY ( $\times 10^9$ /L)与红细胞计数 RBC ( $\times 10^{12}$ /L)采用临床常规检测平台获得。全文对 CD4 指标的表述保持一致,用以反映 T 细胞相关免疫状态;LY 与 RBC 作为对照指标,用于辅助判断结果是否具有特异性。

#### 2.1.2. 免疫组化

采用免疫组织化学(immunohistochemistry, IHC)法检测组织中颗粒酶 K (granzyme K, GZMK)的表达水平。取经 10%中性甲醛固定、石蜡包埋的组织标本,连续切片,厚度为 4  $\mu$ m。切片置于 60 $^{\circ}$ C 恒温烤箱烘片 1~2 h 后,依次经二甲苯脱蜡及梯度乙醇水化至蒸馏水。采用免疫组织化学(immunohistochemistry, IHC)法检测组织中肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)及 CD4 的表达水平。

### 2.2. 统计学方法

计量资料先行正态性与方差齐性检验;若满足正态分布则以均值 $\pm$ 标准差表示并采用 t 检验,否则以 M (P25, P75)表示并采用 Mann-Whitney U 检验(以 Z 值表示)。计数资料采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 精确检验。相关性分析采用 Spearman 相关( $\rho$ ),分别报告总体与按组分层结果,并绘制散点图结合 LOESS 平滑曲线进行可视化,以更直观展示相关方向及潜在非线性趋势。回归分析:以是否高血压为因变量(0/1),以 GZMK 为自变量,必要时纳入年龄、性别、BMI、合并症等协变量,采用 Logistic 回归报告 OR 及 95% CI。先

构建单因素模型，再逐步纳入潜在混杂因素建立多因素模型，以评估 GZMK 与高血压之间是否存在独立统计学关联。

### 3. 试验结果与分析

#### 3.1. 基线免疫及血常规指标比较

表 1 显示，正常组与高血压组各 90 例。两组比较发现，高血压组 TNF- $\alpha$  水平为 6.65 (6.03, 7.42) pg/mL，高于正常组的 6.31 (5.31, 7.17) pg/mL，差异有统计学意义( $Z=2.202, P=0.029$ )；高血压组 IL-6 水平为 2.09 (1.62, 2.59) pg/mL，高于正常组的 1.86 (1.48, 2.33) pg/mL，差异有统计学意义( $Z=1.985, P=0.049$ )；高血压组 CD4 水平为 596.10 (533.52, 661.33) 细胞/ $\mu\text{L}$ ，亦高于正常组的 580.85 (492.65, 625.20) 细胞/ $\mu\text{L}$ ，差异有统计学意义( $Z=2.219, P=0.028$ )。而两组淋巴细胞计数(LY)和红细胞计数(RBC)比较差异均无统计学意义(均  $P>0.05$ )。本研究进一步进行了相关性分析，结果显示 GZMK 与 TNF- $\alpha$ 、IL-6 及 CD4 呈正相关(均  $P<0.05$ )，提示 GZMK 可能参与高血压相关炎症反应及 T 细胞免疫调节过程。

**Table 1.** Comparison of baseline immune and routine blood indicators between the normal group and the hypertension group [M (P25, P75)]

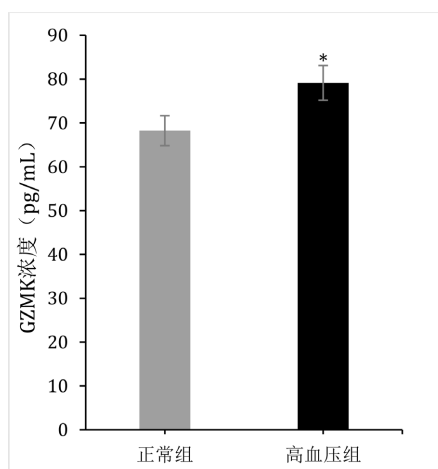
**表 1.** 正常组与高血压组基线免疫及血常规指标比较[M (P25, P75)]

项目	正常组(n=90)	高血压组(n=90)	Z/t/ $\chi^2$	P
TNF- $\alpha$ /(pg/mL)	6.31 (5.31, 7.17)	6.65 (6.03,7.42)	2.202	0.029
IL-6/(pg/mL)	1.86 (1.48, 2.33)	2.09 (1.62, 2.59)	1.985	0.049
CD4/(细胞/ $\mu\text{L}$ )	580.85 (492.65, 625.20)	596.10 (533.52, 661.33)	2.219	0.028
LY/( $\times 10^9/\text{L}$ )	1.81 (1.66, 2.41)	1.98 (1.67, 2.36)	-0.28	0.78
RBC/( $\times 10^{12}/\text{L}$ )	4.73 (4.49, 4.89)	4.64 (4.44, 4.85)	-0.337	0.736

#### 3.2. GZMK 浓度与 IHC 评分的组间差异

##### 3.2.1. 浓度对比

图 1 显示，正常组与高血压组外周血 GZMK 水平存在明显差异。正常组 GZMK 浓度约为 68 pg/mL，



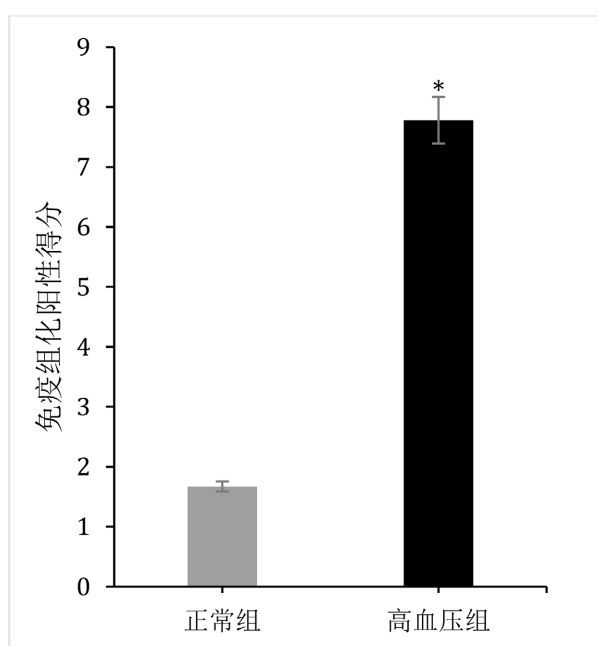
**Figure 1.** Comparison of GZMK concentrations between the normal group and the hypertension group (Note: \* $P<0.05$  vs the normal group)

**图 1.** 正常组与高血压组 GZMK 浓度对比(注: \*表示与正常组相比,  $P<0.05$ )

高血压组约为 79 pg/mL。高血压组 GZMK 水平明显高于正常组，图中以“\*”标注提示两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。该结果表明，高血压患者 GZMK 表达升高，提示其可能参与高血压相关的免疫炎症过程。结合既往研究，GZMK 作为与 T 细胞效应功能相关的分子，可能在高血压慢性低度炎症状态中发挥一定调节作用。

### 3.2.2. 免疫组化结果

图 2 显示，正常组与高血压组的免疫组化阳性评分存在明显差异。正常组阳性评分约为 1.6 分，高血压组约为 7.8 分。高血压组免疫组化阳性评分明显高于正常组，图中“\*”提示两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。该结果表明，高血压组组织中目标分子表达明显增强，提示其在组织层面存在更高水平的阳性表达。结合前面外周血 GZMK 浓度升高的结果，可初步认为高血压患者不仅在循环水平存在 GZMK 升高，在组织局部亦存在表达增强，二者方向一致。进一步分析显示，高血压组外周血 GZMK 浓度明显高于正常组，差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。结合外周血 GZMK 水平升高的结果，提示 GZMK 异常在循环和组织层面具有一致性，可能参与高血压相关局部免疫炎症反应及病理重构过程。



**Figure 2.** Comparison of GZMK concentrations and immunohistochemical positive scores between the normal group and the hypertension group (Note: \* $P < 0.05$  versus the normal group)

**图 2.** 正常组与高血压组 GZMK 浓度及免疫组化阳性评分对比(注: \*表示与正常组相比,  $P < 0.05$ )

## 3.3. GZMK 与炎症因子及炎症因子的相关性

### 3.3.1. GZMK 浓度 vs CD4 浓度的关系

图 3 示在 GZMK 浓度 vs CD4 散点图中，正常组(组 0)主要分布于较低 GZMK、较低 CD4 区域，而高血压组(组 1)主要分布于较高 GZMK、较高 CD4 区域，两组点云分离较为明显。正常组 GZMK 大致集中在 20~40 pg/mL，对应 CD4 多分布在 350~600 细胞/ $\mu$ L；高血压组 GZMK 主要集中在 58~86 pg/mL，对应 CD4 多分布在 580~800 细胞/ $\mu$ L。该图提示，GZMK 升高可能与 CD4 阳性 T 细胞相关免疫活化同步存在。由于 CD4 是适应性免疫的重要指标，其升高可能反映 T 细胞介导的炎症反应增强，因此 GZMK 与 CD4 的同向变化从图形上支持了 GZMK 可能参与高血压相关免疫调节过程。

### 3.3.2. GZMK 浓度 vs IL-6 浓度的关系

图 4 示在 GZMK 浓度 vs IL-6 散点图中, 正常组主要分布于较低 GZMK、较低 IL-6 区域, 而高血压组主要分布于较高 GZMK、较高 IL-6 区域, 组间分层较明显。正常组 GZMK 大致集中在 20~40 pg/mL, 对应 IL-6 多分布于 0.2~2.8 pg/mL; 高血压组 GZMK 主要集中在 58~86 pg/mL, 对应 IL-6 多分布于 2.0~4.3

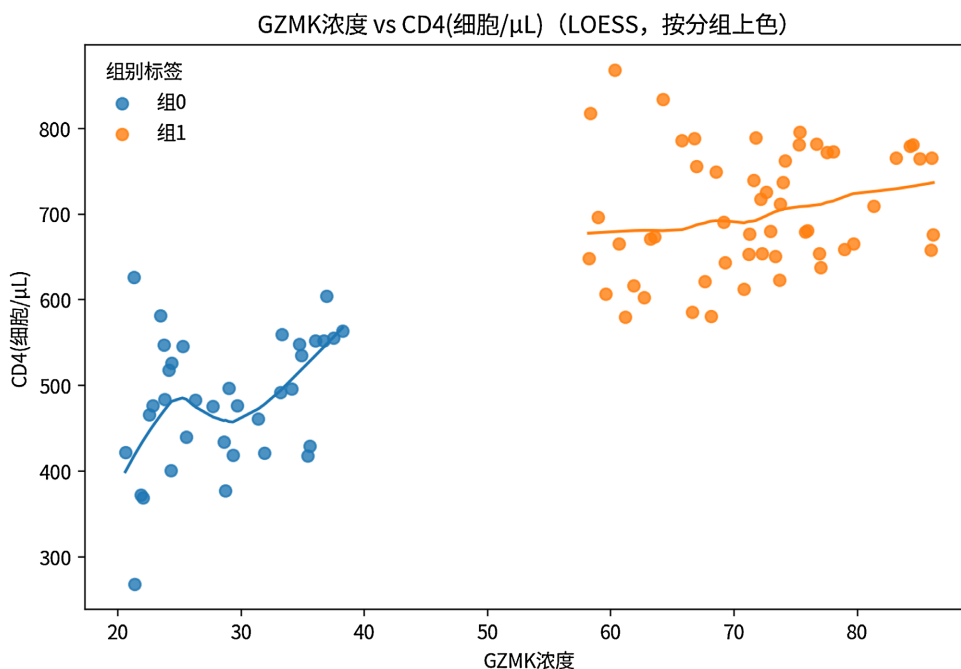


Figure 3. Scatter plot of GZMK concentration versus CD4 count with LOESS fitted curves (colored by group)

图 3. GZMK 浓度与 CD4 计数的散点图及 LOESS 拟合曲线(按组别上色)

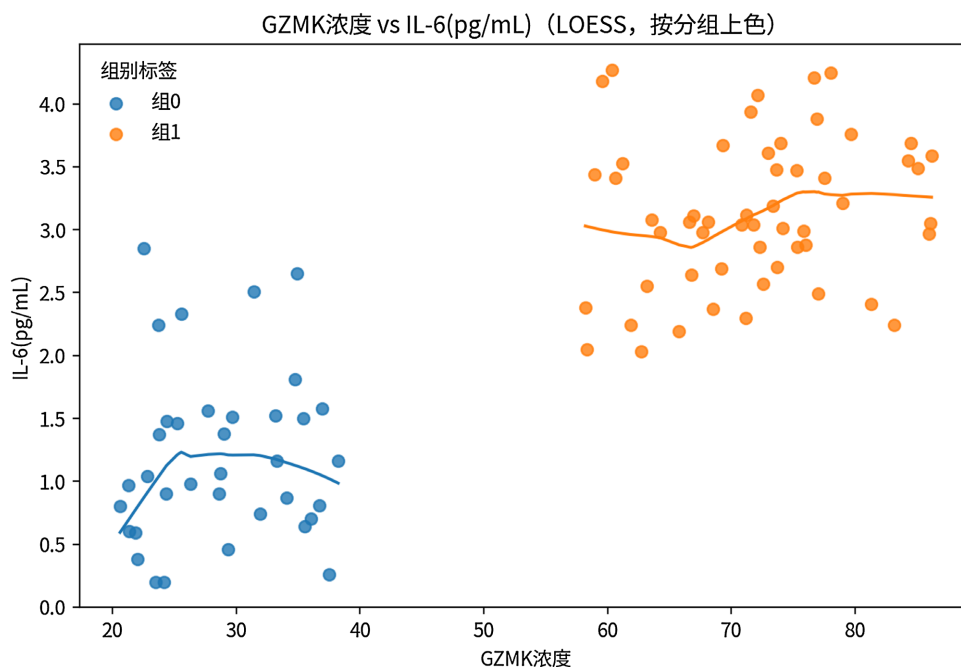


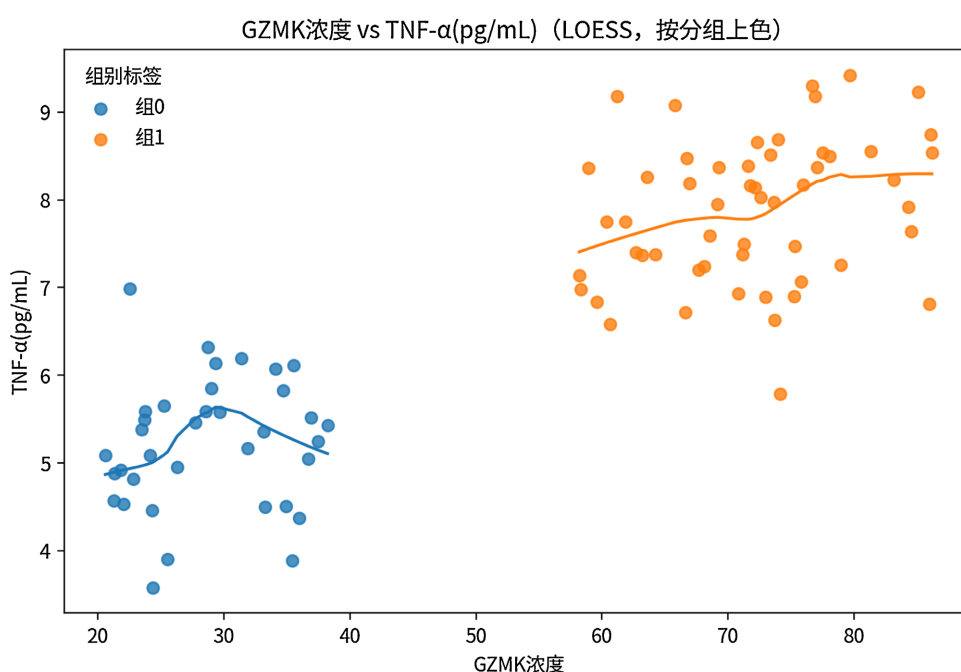
Figure 4. Scatter plot of GZMK concentration versus IL-6 concentration with LOESS fitted curves (colored by group)

图 4. GZMK 浓度与 IL-6 浓度的散点图及 LOESS 拟合曲线(按组别上色)

pg/mL。图中 GZMK 与 IL-6 的同向变化提示, GZMK 升高可能与促炎状态增强同步发生。这说明 GZMK 可能不仅是免疫效应分子的变化标志, 也可能与高血压患者炎症微环境增强有关。

### 3.3.3. GZMK 浓度 vs TNF- $\alpha$ 浓度的关系

图 5 示在 GZMK 浓度 vs TNF- $\alpha$  散点图中, 正常组主要分布于较低 GZMK、较低 TNF- $\alpha$  区域, 而高血压组主要集中在较高 GZMK、较高 TNF- $\alpha$  区域。正常组 GZMK 大致集中在 20~40 pg/mL, 对应 TNF- $\alpha$  多分布在 3.6~6.3 pg/mL; 高血压组 GZMK 主要集中在 58~86 pg/mL, 对应 TNF- $\alpha$  多分布在 6.6~9.4 pg/mL。总体上, 随着 GZMK 浓度升高, TNF- $\alpha$  水平呈上升趋势, 且高血压组整体分布高于正常组, 提示 GZMK 与 TNF- $\alpha$  之间可能存在正向关系。TNF- $\alpha$  是参与高血压相关血管炎症和内皮损伤的重要促炎因子。GZMK 与 TNF- $\alpha$  在图形上的同向变化说明, GZMK 升高可能与促炎反应放大有关, 也提示 GZMK 可能与高血压中炎症因子异常存在联系。



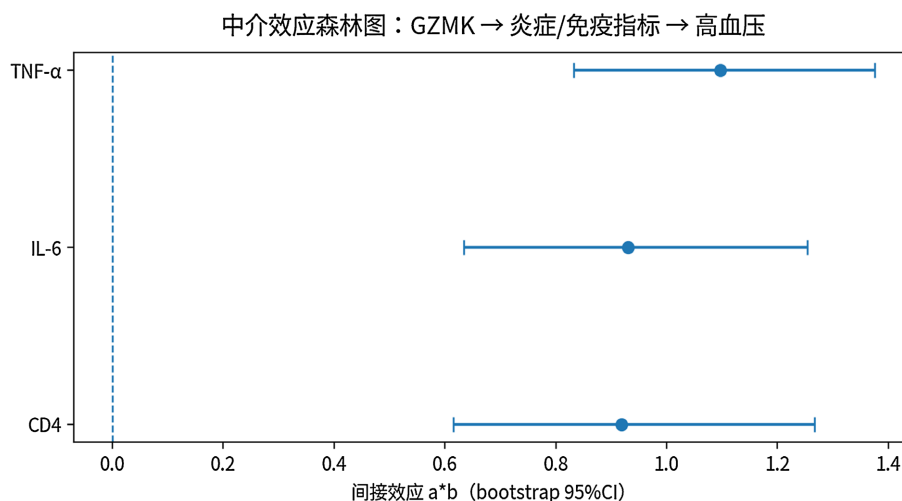
**Figure 5.** Scatter plot of GZMK concentration versus TNF- $\alpha$  concentration with LOESS fitted curves (colored by group)  
**图 5.** GZMK 浓度与 TNF- $\alpha$  浓度的散点图及 LOESS 拟合曲线(按组别上色)

三张图均显示, 正常组与高血压组在 GZMK 及其对应指标(CD4、IL-6、TNF- $\alpha$ )上呈现较明显的分层分布。高血压组样本主要集中于高 GZMK、高 CD4、高 IL-6、高 TNF- $\alpha$  区域, 而正常组主要集中于较低水平区域。各图中的 LOESS 拟合曲线均提示, 随着 GZMK 浓度升高, CD4、IL-6 及 TNF- $\alpha$  整体呈上升趋势因此, GZMK 有望作为连接免疫细胞异常与炎症反应增强的潜在生物学指标。

### 3.4. 中介效应分析

前述相关性分析显示, GZMK 浓度升高与 CD4、IL-6 及 TNF- $\alpha$  水平升高具有一致趋势。进一步中介效应森林图(图 6)分析发现, CD4、IL-6 及 TNF- $\alpha$  均在 GZMK 与高血压之间发挥显著中介作用, 提示 GZMK 可能通过免疫细胞活化及炎症因子释放, 间接促进高血压的发生发展。中介效应森林图(图 6)显示, 在 GZMK 影响高血压的作用路径中, CD4、IL-6 及 TNF- $\alpha$  均表现出显著的中介作用。CD4 的间接效应值为 0.92, 95% CI 为 0.62~1.27; IL-6 的间接效应值为 0.93, 95% CI 为 0.64~1.25; TNF- $\alpha$  的间接效应

值为 1.10, 95% CI 为 0.83~1.37。三项指标的 bootstrap 95% 置信区间均未跨越 0, 提示其间接效应均具有统计学意义。比较三者点估计可见, TNF- $\alpha$  的中介效应最大, IL-6 与 CD4 次之, 表明 GZMK 可能主要通过炎症因子尤其是 TNF- $\alpha$  相关通路, 并部分通过免疫细胞变化, 对高血压产生间接影响。综上, GZMK 升高不仅与 CD4、IL-6 及 TNF- $\alpha$  水平升高密切相关, 而且上述免疫炎症指标在 GZMK 与高血压之间发挥显著中介作用, 提示 GZMK 可能通过免疫激活及炎症放大机制参与高血压的发生发展。



**Figure 6.** Forest plot of mediation effects: GZMK→inflammatory/immune indicators→hypertension (indirect effects ab and bootstrap 95% CIs)

**图 6.** 中介效应森林图：GZMK→炎症/免疫指标→高血压(间接效应 a\*b 及 bootstrap 95% CI)

## 4. 讨论

高血压是严重危害人类健康的慢性非传染性疾病之一, 也是导致心脑血管事件、肾功能损害及多器官并发症的重要危险因素。传统观点多将高血压的发生归因于遗传因素、神经体液调节失衡、肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活及血管结构功能异常等因素, 但近年来大量研究表明, 高血压并不仅仅是单纯的血流动力学异常性疾病, 其本质上还与机体持续性低度炎症、免疫紊乱及血管微环境失衡密切相关。免疫细胞浸润、炎症因子释放、血管内皮损伤和血管重塑相互交织, 共同推动高血压发生发展。因此, 从免疫炎症角度重新认识高血压的病理机制, 对于寻找新的生物学标志物和潜在干预靶点具有重要意义。本研究围绕 GZMK 这一免疫相关分子展开分析, 结果显示高血压组 GZMK 水平整体高于对照组, 且 GZMK 与 CD4、IL-6 及 TNF- $\alpha$  等免疫炎症指标表现出较一致的变化趋势。进一步中介效应分析显示, CD4、IL-6 及 TNF- $\alpha$  在 GZMK 与高血压之间均存在显著中介作用, 且其中 TNF- $\alpha$  的中介效应最强。上述结果提示, GZMK 可能并非仅是高血压相关炎症状态中的伴随现象, 而更可能通过介导免疫激活及炎症放大过程参与高血压的发生发展。这一发现为从“GZMK-免疫炎症轴”理解高血压机制提供了新的证据支持[14][15]。

### 4.1. 创新性

(1) 首次以 GZMK 为研究切入点, 探讨其在高血压中的表达特征及其与免疫炎症反应的关系, 拓展了高血压免疫炎症机制研究的新视角;

(2) 在相关性分析基础上进一步引入中介效应分析, 揭示 CD4、IL-6 及 TNF- $\alpha$  在 GZMK 与高血压之间的中介作用, 为 GZMK 参与高血压发生发展的潜在机制提供了统计学依据;

(3) 提示 GZMK 可能作为连接免疫激活与炎症放大的关键分子, 为高血压潜在生物标志物及干预靶点研究提供了新的思路。

#### 4.2. 本研究的局限性

尽管本研究结果具有一定意义, 但仍存在若干局限。首先, 本研究主要基于观察性资料及统计学模型分析, 虽然中介效应分析提示了潜在机制路径, 但尚不能证明严格意义上的因果关系。GZMK、免疫炎症指标与高血压之间的相互作用可能具有双向性和复杂性, 未来仍需前瞻性研究及机制实验进一步验证。其次, 本研究样本量相对有限, 可能影响效应估计的稳定性, 也限制了进一步分层分析的开展。例如, 不同性别、年龄层、病程阶段及合并代谢异常状态下, GZMK 与免疫炎症指标之间的关系是否一致, 仍有待在更大样本中验证。再次, 本研究纳入的免疫炎症指标相对有限, 仅分析了 CD4、IL-6 和 TNF- $\alpha$  三项指标。实际上, 高血压相关免疫炎症网络涉及多种免疫细胞亚群、趋化因子、细胞黏附分子、氧化应激指标及血管损伤相关分子。因此, 本研究所揭示的通路可能只是更复杂网络中的一部分。未来可进一步纳入 CD8、Th17、Treg、巨噬细胞相关标志物及更多炎症介质, 以更全面地解析 GZMK 的作用机制。

#### 5. 结论

本研究发现, GZMK 在高血压组中表达升高, 并与 CD4、IL-6 及 TNF- $\alpha$  水平升高密切相关。CD4、IL-6 及 TNF- $\alpha$  均在 GZMK 与高血压之间发挥显著中介作用, 其中 TNF- $\alpha$  中介效应最强。提示 GZMK 可能通过免疫激活及炎症放大机制参与高血压的发生发展, 并有望成为高血压免疫炎症研究中的潜在生物学标志物。

#### 参考文献

- [1] World Health Organization (2025) Global Report on Hypertension 2025: High Stakes: Turning Evidence into Action. World Health Organization.
- [2] 中国高血压防治指南修订委员会, 高血压联盟(中国), 中国医疗保健国际交流促进会高血压病学分会, 等. 中国高血压防治指南(2024 年修订版) [J]. 中华高血压杂志, 2024, 32(7): 603-700.
- [3] McEvoy, J.W., McCarthy, C.P., Bruno, R.M., Brouwers, S., Canavan, M.D., Ceconi, C., *et al.* (2024) 2024 ESC Guidelines for the Management of Elevated Blood Pressure and Hypertension. *European Heart Journal*, **45**, 3912-4018. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae178>
- [4] 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.
- [5] Mikolajczyk, T.P. and Guzik, T.J. (2019) Adaptive Immunity in Hypertension. *Current Hypertension Reports*, **21**, Article No. 68. <https://doi.org/10.1007/s11906-019-0971-6>
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] Viridis, A., Dell'Agnello, U. and Taddei, S. (2014) Impact of Inflammation on Vascular Disease in Hypertension. *Maturitas*, **78**, 179-183. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2014.04.012>
- [9] Cigalotto, L. and Martinvalet, D. (2024) Granzymes in Health and Diseases: The Good, the Bad and the Ugly. *Frontiers in Immunology*, **15**, Article ID: 1371743. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1371743>
- [10] 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>
- [11] Cooper, D.M., Pechkovsky, D.V., Hackett, T.L., Knight, D.A. and Granville, D.J. (2011) Granzyme K Activates Protease-Activated Receptor-1. *PLoS ONE*, **6**, e21484. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0021484>
- [12] Sharma, M., Merkulova, Y., Raithatha, S., Parkinson, L.G., Shen, Y., Cooper, D., *et al.* (2016) Extracellular Granzyme K Mediates Endothelial Activation through the Cleavage of Protease-activated Receptor-1. *The FEBS Journal*, **283**, 1734-1747. <https://doi.org/10.1111/febs.13699>
- [13] Elm, E.V., Altman, D.G., Egger, M., Pocock, S.J., Gøtzsche, P.C. and Vandenbroucke, J.P. (2007) Strengthening the

---

Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: Guidelines for Reporting Observational Studies. *BMJ*, **335**, 806-808. <https://doi.org/10.1136/bmj.39335.541782.ad>

- [14] 夏文豪, 董兵, 刘晓玲, 等. 衰老成血管 T 细胞与高血压患者血管内皮功能障碍及炎症状态的相关性[J]. 中华高血压杂志, 2021, 29(10): 972-980.
- [15] McMaster, W.G., Kirabo, A., Madhur, M.S. and Harrison, D.G. (2015) Inflammation, Immunity, and Hypertensive End-Organ Damage. *Circulation Research*, **116**, 1022-1033. <https://doi.org/10.1161/circresaha.116.303697>