

血清可溶性 Klotho 与原发性高血压 动脉硬化关系的研究*

何燕¹ 杨文慧¹ 刘师节¹ 龙琼华¹ 甘露路¹ 倪晴¹ 韦梦莹¹ 杨莉¹

[摘要] 目的:研究血清可溶性 Klotho(sKlotho)水平与原发性高血压动脉硬化的相关性。方法:选取 2017 年 1 月—2018 年 12 月在昆明医科大学附属延安医院就诊的 196 例初诊高血压患者(高血压组)和 121 例健康对照组(对照组),检测血清 sKlotho、血脂、血糖、尿酸等常规生化指标,测定 24 h 尿钠排泄来计算估测摄盐量,同时检测臂踝脉搏波速度(baPWV)和颈动脉最大内膜中层厚度(IMT),研究血清 sKlotho 水平与高血压动脉弹性的关系。结果:高血压组血清 sKlotho 水平较对照组降低,而 baPWV 和 Max IMT 较对照组升高(均 $P < 0.05$)。高血压组估测摄盐量(10.51 ± 4.19) g 较对照组(8.97 ± 3.48) g 明显升高($P < 0.01$)。高血压组中,血清 sKlotho 水平与年龄、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、平均动脉压(MBP)、24 h 尿钠呈负相关性,与估测肾小球滤过率(eGFR)呈正相关性(均 $P < 0.01$);高血压组 baPWV 和 IMT 与血清 sKlotho 水平呈负相关性($r = -0.59, -0.61$, 均 $P < 0.01$)。baPWV ≥ 1400 cm/s 和 IMT ≥ 1.0 mm 的患者血清 sKlotho 显著降低($P < 0.05$)。多重 logistic 回归分析显示,年龄、吸烟、MBP、血脂异常、估测摄盐量是 baPWV 的危险因素,血清 sKlotho 是 baPWV 的保护因素($P = 0.024, OR = 0.86, 95\%CI: 0.295 \sim 0.977$)。结论:高血压患者血清 sKlotho 水平较非高血压患者降低,与动脉硬化指标 baPWV、IMT 呈负相关性,是 baPWV 的保护因素,可作为动脉僵硬度的生物标志物。

[关键词] 原发性高血压;Klotho;脉搏波速度;动脉硬化;尿钠

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2020.10.014

[中图分类号] R544.1 **[文献标志码]** A

The relationship between serum soluble Klotho and arterial stiffness in patients with essential hypertension

HE Yan YANG Wenhui LIU Shijie LONG Qionghua
GAN Lulu NI Qing WEI Mengying YANG Li

(Departments of Geriatrics, Yan'an Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Key Laboratory of Cardiovascular Disease of Yunnan Province, Kunming, 650051, China)

Corresponding author: YANG Li, E-mail: 13330466619@189.cn

Abstract Objective: To explore the relationship between the serum soluble Klotho(sKlotho) and arterial stiffness in patients with essential hypertension. **Method:** A total of 196 patients who were newly diagnosed hypertension(hypertension group) and 121 healthy controls (control group) in Yan'an Hospital Affiliated of Kunming Medical University from January 2017 to December 2018 were included. Blood samples were collected to measure the levels of serum sKlotho, blood lipid, blood glucose, and uric acid. 24-hour urine sodium excretion was measured to calculate the estimated salt intake. Brachial ankle pulse wave velocity(baPWV) and carotid artery maximum intima-media thickness(IMT) were detected. The relationship between serum sKlotho level and arterial elasticity in essential hypertension was investigated. **Result:** The serum sKlotho level in the hypertension group was lower than that in the control group, while baPWV and Max IMT were higher than those in the control group(all $P < 0.05$). The estimated salt intake in the hypertension group was(10.51 ± 4.19) g, which increased significantly compared with the control group(8.97 ± 3.48) g($P < 0.01$). In the hypertension group, the serum sKlotho level negatively correlated with the age, systolic blood pressure(SBP), diastolic blood pressure(DBP), mean blood pressure(MBP), 24-hour urine sodium, and positively correlated with estimated glomerular filtration rate(eGFR) (all $P < 0.01$), while the serum Klotho level negatively correlated with baPWV and IMT($r = -0.59, -0.61$, both $P < 0.01$). Serum sKlotho levels significantly decreased in patients with baPWV ≥ 1400 cm/s and IMT ≥ 1.0 mm($P < 0.05$). Multiple logistic regression analysis showed that age, smoking, MBP, dyslipidemia, and estimated salt intake were risk factors for baPWV, and serum sKlotho was a protective factor for baPWV($P = 0.024, OR = 0.86, 95\%CI: 0.295 \sim 0.977$). **Conclusion:** The serum level of sKlotho in patients with hypertension is lower than that without hypertension, which is negatively correlated with baPWV and IMT. SKlotho is a

*基金项目:云南省重大科技专项计划(No:2017ZF027);云南省科技厅-昆医联合专项[No:2018FE001(-280)];云南省医学学科带头人培养(No:D-201610)

¹昆明医科大学附属延安医院老年病科 云南省心血管病重点实验室(昆明,650051)
通信作者:杨莉,E-mail:13330466619@189.cn

protective factor of baPWV, which could be used as a biomarker of arterial stiffness.

Key words essential hypertension; klotho; pulse wave velocity; arterial stiffness; urinary sodium

随着人口老龄化进程的加速,高血压、动脉硬化等衰老相关心血管疾病的患病率逐年升高,给社会造成严重的经济负担。研究如何延缓衰老、预防和改善衰老相关疾病已成为重中之重。Klotho 蛋白是日本学者 Kuro-o 在 1997 年发现的新型抗衰老蛋白。研究发现,Klotho 缺乏症的血管表型表现为内膜钙化、内膜增生、内皮功能障碍、动脉僵硬以及血管生成受损,其特征类似于衰老的动脉^[1]。因此,Klotho 被认为是抗衰老和调控血压的重要内源性分子,成为心血管领域研究的热点。现有的临床研究多集中在慢性肾病患者,已明确血清 Klotho 水平是慢性肾脏病患者动脉僵硬的独立生物标志物,并与心血管病的发病率和病死率相关^[2]。血清 Klotho 能否作为高血压患者早期诊断动脉硬化及其预后的生物学标志物尚不清楚。

本研究选择原发性高血压患者和健康对照作为研究对象,进行血清 sKlotho 的检测,同时检测反映动脉僵硬度的臂踝脉搏波速度(brachial ankle pulse wave velocity, baPWV)和反映动脉粥样硬化的颈动脉最大内膜中层厚度(intima-media thickness, IMT),研究 sKlotho 水平与原发高血压动脉弹性的关系,明确血清 sKlotho 是否能作为判断高血压患者动脉僵硬度的独立生物标志物。

1 对象与方法

1.1 对象

选取 2017 年 1 月—2018 年 12 月在昆明医科大学附属延安医院就诊,初诊、未服用降压药物的高血压患者 196 例作为高血压组。选取同期医院体检中心的健康人 121 例作为对照组。高血压定义参照 2018 版中国高血压防治指南^[3],收缩压(SBP) ≥ 140 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa) 和(或)舒张压(DBP) ≥ 90 mmHg。排除标准:慢性肾脏病、肿瘤、继发性高血压,已确诊的动脉粥样硬化并发症(冠状动脉疾病、充血性心力衰竭或周围血管疾病)、糖尿病,2 周内服用常规及以上剂量的利尿剂(氢氯噻嗪 ≥ 25 mg 或呋达帕胺 ≥ 2.5 mg)。所有研究对象均签署知情同意书。

1.2 一般资料的收集

记录每例研究对象的年龄、性别、吸烟史、既往病史,测量身高、体重并计算 BMI,询问个人生活习惯进行简易摄盐量表评分。

1.3 诊室血压测定

安静诊室内,要求患者安静休息至少 5 min,取坐位,充分暴露上臂,测量右上肢血压,测量 2 次,间隔 1~2 min,取两次读数的平均值,如果 SBP 或 DBP 的两次读数相差 5 mmHg 以上,应再次测量,

取 3 次读数的平均值。坐位如无法测量右上肢血压,则选择左侧上肢测量。根据 SBP 和 DBP 计算平均动脉压(mean blood pressure, MBP), $MBP = DBP + (SBP - DBP) / 3$ 。

1.4 血生化指标测定

清晨采集空腹静脉血 3~4 ml,离心后取血清进行血糖、血脂、肾功能、电解质等生化指标检测。测定空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)及总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、肌酐(serum creatinine, Scr)、尿酸(uric acid, UA)、血电解质等指标。根据简化的 MDRD 公式计算估测肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR), $eGFR = 194 \times (Scr)^{-1.094} \times (\text{年龄})^{-0.287}$ (女性 $\times 0.739$), Scr 单位为 mg/dl。在昆明医科大学附属延安医院检验科进行所有标本的测定。

1.5 尿样标本测定

留取 24 h 尿量测定尿电解质(尿钠、尿钾)。24 h 尿样留取方法:留尿当日清晨 7 点排尿并弃去,之后开始将每次排尿时的全部尿液均排至尿桶中,直至次日清晨 7 点准时再往尿桶中排尿 1 次。测定桶中尿液体积,填写到化验单上,后将桶内尿液摇匀、取样。尿钠测定方法:由生化测量仪测定尿样尿钠浓度,尿钠浓度(mmol/L) $\times 24$ h 尿量(L) = 24 h 尿钠(全天尿量不能 < 500 ml,全天尿量收集不全者应重新收集)。运用中国公式通过 24 h 尿钠排泄估算摄盐量,每日盐摄入量(g) \approx 尿钠浓度(mmol/L) $\times 24$ h 尿量(L) $\div 1000 \times 58.5$ (g/mol)^[4]。

1.6 ELISA 检测血清 sKlotho 蛋白浓度

检测研究对象血清 sKlotho 蛋白水平,操作按人 Klotho 酶联免疫吸附试剂盒说明书进行。

1.7 baPWV 检测

受检者测试前先休息 5 min,取仰卧位,将袖带缚于上臂及下肢踝部,心电感应器置于左侧第 2 肋间。自动同步显示肱动脉和后胫动脉脉搏曲线和传播时间,并同步记录两侧 SBP 与 DBP。录入患者身高后,系统自动测算上臂至脚踝的血管长度和脉搏波传导时间,计算 baPWV。baPWV 取左右侧所测值的平均值。考虑到下肢动脉狭窄可对 baPWV 测定结果产生影响,故排除踝臂血压指数(ABI) < 0.9 者。根据 Framingham 评分和对动脉粥样硬化性心血管疾病的区分,将动脉僵硬定义为 $baPWV \geq 1400$ cm/s。

1.8 颈动脉超声检查

颈动脉超声检查时取仰卧位,患者颈后垫薄枕,头部稍偏向非检查侧,依次检查左侧和右侧颈动脉。检查双侧颈总动脉、分叉处、颈内动脉及颈外动脉,并于颈总动脉远段距离颈内、外动脉分叉部 1~1.5 cm 处测量颈动脉 IMT,观察有无粥样硬化斑块。以颈动脉 IMT \geq 1.0 mm 定义为颈动脉内-中膜增厚,厚度超过周围血管 IMT 的 50% 或局部 IMT \geq 1.5 mm 定义为粥样硬化斑块。本研究取两侧颈总动脉内中膜厚度的最大值为统计指标。

1.9 统计学处理

运用 SPSS 16.0 软件进行数据统计和分析。服从正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组之间比较应用独立样本 *t* 检验。计数资料采用例 (%) 表示,采用卡方检验。服从正态分布的计量资料相关性分析采用 Pearson 相关分析。运用 logistic 回归模型分析各危险因素对高血压患者动脉硬化的相对危险度。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。统计图表用 GraphPad Prism 6.0 软件绘制。

2 结果

2.1 一般资料比较

高血压组和对照组组间比较,吸烟史、BMI、SBP、DBP、MBP、eGFR、TG、尿钠、尿钾、估测摄盐量、简易摄盐量表评分均差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。高血压组估测摄盐量较对照组明显升高,差异有统计学意义($P < 0.01$)。两组间年龄、性别、血肌酐、FPG、UA、TC、LDL-C、血钾、血钠、尿钠/钾比值均差异无统计学意义。见表 1。

2.2 血清 Klotho 蛋白水平、baPWV 及最大 IMT 的比较

Klotho、baPWV、最大 IMT (Max IMT) 水平见表 2。高血压组血清 Klotho 浓度较对照组降低,而 baPWV 和 Max IMT 水平较对照组升高,均差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。

2.3 血清 sKlotho 与临床指标的相关性分析

在高血压组中,年龄、SBP、DBP、MBP、24 h 尿钠与血清 sKlotho 水平呈负相关性(均 $P < 0.01$),eGFR 与血清 sKlotho 水平呈正相关性($r = 0.563$, $P < 0.01$),见图 1a~f;反映动脉僵硬度的指标 baPWV 和反映动脉粥样硬化的指标 IMT 与血清 sKlotho 水平呈负相关性($r = -0.59$ 、 -0.61 ,均 $P < 0.01$),见图 1g~h。

2.4 不同 baPWV、IMT 组别的血清 sKlotho 水平

将 317 例总人群分为 baPWV $<$ 1400 cm/s 组(138 例)和 baPWV \geq 1400 cm/s 组(179 例),baPWV $<$ 1400 cm/s 组的血清 sKlotho 浓度较 baPWV \geq 1400 cm/s 组显著升高[(123.1 \pm 2.93) pg/ml : (90.44 \pm 2.45) pg/ml, $P = 0.023$]。同样将

317 例总人群分为 IMT $<$ 1.0 mm 组(125 例)和 IMT \geq 1.0 mm 组(192 例),IMT $<$ 1.0 mm 组的血清 sKlotho 浓度较 IMT \geq 1.0 mm 组显著升高[(126.6 \pm 2.39) pg/ml : (89.90 \pm 2.53) pg/ml, $P < 0.01$]。

表 1 对照组和高血压组临床资料比较

项目	对照组(121 例)	高血压组(196 例)
年龄/岁	58.45 \pm 5.27	60.01 \pm 9.54
男:女/例	67:54	101:95
吸烟/例(%)	28(23.1)	84(42.8) ¹⁾
BMI/(kg·m ⁻²)	22.34 \pm 4.67	25.14 \pm 3.93 ¹⁾
SBP/mmHg	115.30 \pm 10.96	154.87 \pm 21.17 ¹⁾
DBP/mmHg	74.61 \pm 7.48	90.75 \pm 12.51 ¹⁾
MBP/mmHg	87.57 \pm 12.56	111.20 \pm 15.53 ¹⁾
血肌酐/(μ mol·L ⁻¹)	69.02 \pm 18.58	72.02 \pm 14.01
eGFR/[ml·min ⁻¹ ·(1.73m ²) ⁻¹]	70.31 \pm 14.62	73.21 \pm 14.03 ¹⁾
UA/(μ mol·L ⁻¹)	398.81 \pm 62.33	383.16 \pm 70.36
FPG/(mmol·L ⁻¹)	4.79 \pm 0.79	5.24 \pm 1.31
TC/(mmol·L ⁻¹)	4.93 \pm 0.92	5.30 \pm 1.20 ¹⁾
TG/(mmol·L ⁻¹)	1.71 \pm 1.1	2.41 \pm 1.49 ¹⁾
LDL-C/(mmol·L ⁻¹)	3.16 \pm 0.78	3.13 \pm 0.80
血钠/(mmol·L ⁻¹)	136.35 \pm 2.96	137.86 \pm 3.11
血钾/(mmol·L ⁻¹)	4.94 \pm 0.45	5.03 \pm 0.59
尿钠/(mmol·d ⁻¹)	153.4 \pm 42.51	166.87 \pm 70.52 ¹⁾
尿钾/(mmol·d ⁻¹)	42.41 \pm 15.84	39.36 \pm 16.94 ¹⁾
尿钠/尿钾	3.93 \pm 1.96	4.37 \pm 2.11
估测摄盐量/g	8.97 \pm 3.48	10.51 \pm 4.19 ¹⁾
简易摄盐量表评分	13.45 \pm 3.66	16.91 \pm 4.23 ¹⁾

与对照组比较,¹⁾ $P < 0.05$ 。

表 2 对照组和高血压组血清 Klotho、baPWV 及 Max IMT 水平比较

项目	对照组(121 例)	高血压组(196 例)
血清 sKlotho/(pg·ml ⁻¹)	126.31 \pm 25.16	103.76 \pm 30.81 ¹⁾
baPWV/(cm·s ⁻¹)	1403.41 \pm 142.18	1523.52 \pm 134.84 ¹⁾
Max IMT/mm	0.98 \pm 0.19	1.03 \pm 0.18 ¹⁾

与对照组比较,¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.5 高血压患者动脉硬化相关因素的多重 logistic 回归分析

以是否发生动脉硬化(baPWV \geq 1400 cm/s)作为因变量,以年龄、吸烟、BMI、SBP、DBP、MBP、血脂异常、eGFR、估测摄盐量及血清 sKlotho 作为

自变量,采用进入法进行 logistic 回归分析(年龄按每 10 岁分层定义,BMI 按每 5 kg/m² 分层,SBP、DBP 和 MBP 按每 10 mmHg 分层,eGFR 按每 10 ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹ 分层,估测摄盐量按每

3 g 分层,血清 sKlotho 按每 50 pg/ml 分层),最终进入 logistic 回归方程的有年龄、吸烟、MBP、血脂异常、血清 sKlotho、估测摄盐量。见表 3。

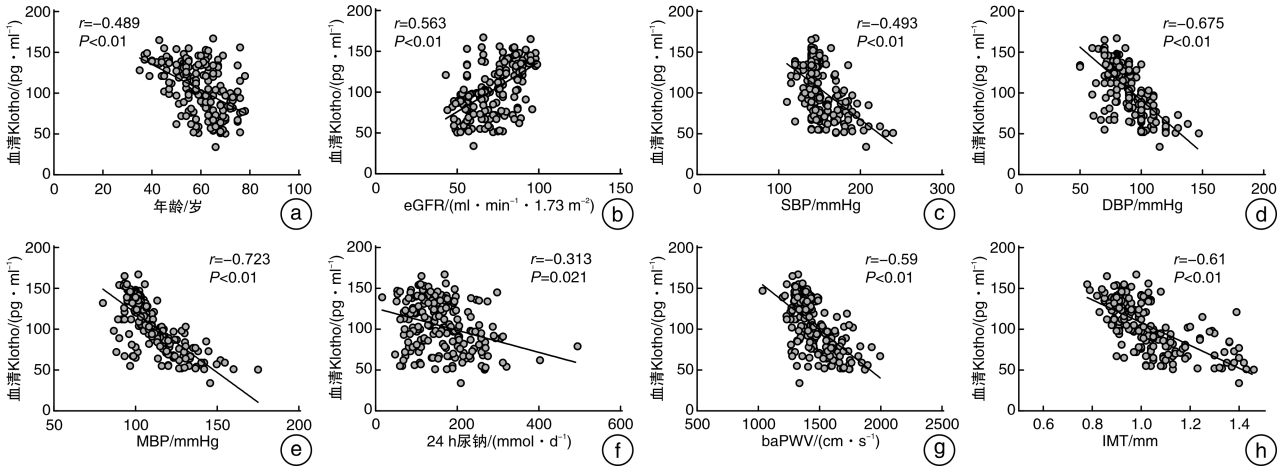


图 1 血清 sKlotho 水平与临床指标的相关性分析

Figure 1 Correlation analysis between serum sKlotho level and clinical indexes

表 3 多重 logistic 回归分析

Table 3 Multiple logistic regression analysis

变量	B	SE	χ^2	P	Exp(B)	95%CI
常数项	4.75	1.543	9.30	0.0023	—	—
年龄	1.223	0.34	1.566	0.025	1.231	0.316~1.293
吸烟	2.314	1.865	3.79	0.000	4.652	2.343~6.733
MBP	9.343	0.798	4.076	0.069	6.75	4.564~9.343
血脂异常	4.56	0.989	0.085	0.000	3.21	2.162~5.065
血清 sKlotho	-2.375	0.75	-0.283	0.024	0.86	0.753~0.896
估测摄盐量	3.423	0.658	0.654	0.012	1.895	1.3463~4.378

3 讨论

高血压是一种增龄性疾病,其患病率随年龄增长而升高。Klotho 蛋白是新型抗衰老蛋白,该蛋白的细胞外结构域裂解后,释放到循环中的 sKlotho 可作为循环激素,独立于 FGF23 起作用,能调节不表达 Klotho 的细胞或组织^[5-6]。虽然动物实验已证实小鼠 Klotho 基因缺陷可出现多种血管衰老的表型,然而 sKlotho 的功能还远未阐明^[7]。

本研究应用 ELISA 法定量检测高血压患者及健康对照者血清 sKlotho 蛋白水平,结果显示高血压组血清 sKlotho、eGFR 低于正常对照组,并且血清 sKlotho 水平与年龄、SBP、DBP 和 MBP 呈负相关性,推测血清 sKlotho 蛋白的减少可能与高血压发生发展有关。近年来,已有小样本研究发现高血压的发病可能与 Klotho 水平降低有关,老年高血压患者血清 Klotho 水平显著低于血压正常者^[8-9]。周伊婷等^[10]检测了 197 例高血压患者和 197 例正常血压者血清 Klotho 浓度,发现高血压

患者血清 Klotho 蛋白水平低于正常血压者,且低水平的血清 Klotho 蛋白与高血压患病风险呈正相关。Semba 等^[11]在 1023 例意大利成人中进行了一项血浆 Klotho 蛋白与心血管病(冠心病、心力衰竭、脑卒中及外周血管病)患病危险的横断面研究,结果表明 Klotho 的对数值每增加 1 个标准差,心血管病的患病风险下降 15%,提示 Klotho 对心血管有保护作用。目前,有报道讨论了 baPWV 和血清 Klotho 之间的关联,但多集中于慢性肾病患者,尚不清楚血清 Klotho 能否作为高血压患者早期诊断动脉硬化及其预后发展的生物学标志物。

本研究选择反映动脉僵硬度标记的 baPWV 和反映动脉粥样硬化标志物的颈动脉 IMT 来评估血管功能和结构。以 baPWV \geq 1400 cm/s 作为动脉僵硬度增加的标准,IMT \geq 1.0 mm 作为颈动脉内中膜增厚的标准,结果显示 baPWV $<$ 1400 cm/s 组的血清 sKlotho 浓度较 baPWV \geq 1400 cm/s 组升高,IMT $<$ 1.0 mm 组的血清 sKlotho 浓度较

IMT \geq 1.0 mm 组升高。此外,高血压组血清 sKlotho 蛋白水平与 baPWV 呈负相关,也提示随着 sKlotho 水平的降低,动脉僵硬是增加的。logistic 模型进一步证明,年龄、吸烟、MBP、血脂异常、估测摄盐量是 baPWV 的危险因素,而血清 sKlotho 是 baPWV 的保护因素。

Klotho 蛋白影响动脉弹性的确切机制尚未阐明。研究提示,可溶性 Klotho 通过调节钙内流以维持血管内皮细胞的完整性,防止血管钙化,促进血管健康^[12]。在动脉粥样硬化疾病动物模型中,把 Klotho 基因用腺病毒转染到小鼠体内可改善内皮细胞功能,增加 NO 合成,还可减轻血管周围组织纤维化,逆转血管重构,降低血压,减轻动脉硬化^[13]。动物研究发现,Klotho 基因缺陷大鼠血清醛固酮水平升高,醛固酮介导硬化表达上调和自噬,导致主动脉平滑肌胶原蛋白 1 表达增加和弹性蛋白水平降低,最终导致动脉硬化和 PWV 增加^[14]。最近研究发现,自噬活性的增强在 Klotho 基因缺陷引起的动脉硬化和高血压中起着至关重要的作用^[15]。最新研究也表明,血清 Klotho 与冠状动脉粥样硬化患者糖脂代谢紊乱相关,低水平 Klotho 可能是代谢综合征的独立危险因素^[16]。

综上,Klotho 可能作为心血管疾病的潜在治疗靶点,值得进一步研究。目前研究证明,血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素受体阻滞剂、骨化三醇、他汀类药物均可增加 Klotho 蛋白的表达^[17-19]。应用外源性的 Klotho 或者影响 Klotho 表达的调节剂可能成为治疗高血压患者动脉硬化的新策略。但是,Klotho 蛋白参与血压调节及血管保护的确切机制尚未明确,有待继续深入研究。

参考文献

- [1] Mencke R, Hillebrands JL, consortium N. The role of the anti-ageing protein Klotho in vascular physiology and pathophysiology[J]. *Ageing Res Rev*, 2017, 35: 124-146.
- [2] Georgianos PI, Sarafidis PA, Lasaridis AN. Arterial stiffness: a novel cardiovascular risk factor in kidney disease patients[J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2015, 13(2): 229-238.
- [3] 中国高血压防治指南修订委员会, 高血压联盟(中国), 中华医学会心血管病学分会, 等. 中国高血压防治指南(2018年修订版)[J]. *中国心血管杂志*, 2019, 24(1): 24-56.
- [4] Sun N, Mu J, Li Y, et al. An expert recommendation on salt intake and blood pressure management in Chinese patients with hypertension: A statement of the Chinese Medical Association Hypertension Professional Committee[J]. *J Clin Hypertens(Greenwich)*, 2019, 21(4): 446-450.
- [5] Chen G, Liu Y, Goetz R, et al. α -Klotho is a non-enzymatic molecular scaffold for FGF23 hormone signaling[J]. *Nature*, 2018, 553(7689): 461-466.
- [6] Xu Y, Sun Z. Molecular basis of Klotho: from gene to function in aging[J]. *Endocr Rev*, 2015, 36(2): 174-193.
- [7] Kuro-O M. The Klotho proteins in health and disease[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2019, 15(1): 27-44.
- [8] Su XM, Yang W. Klotho protein lowered in elderly hypertension[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2014, 7(8): 2347-2350.
- [9] 裴文楠, 李宝善, 蒋宜, 等. 老年高血压病与血浆 Klotho、FGF23 蛋白水平的相关性研究[J]. *重庆医学*, 2016, 45(12): 1647-1649.
- [10] 周伊婷, 薛庆, 彭浩, 等. 血清 Klotho 蛋白与高血压的关系[J]. *中华高血压杂志*, 2018, 26(3): 265-270.
- [11] Semba RD, Cappola AR, Sun K, et al. Plasma klotho and cardiovascular disease in adults[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2011, 59(9): 1596-1601.
- [12] Wang Y, Sun Z. Current understanding of klotho[J]. *Ageing Res Rev*, 2009, 8(1): 43-51.
- [13] Saito Y, Nakamura T, Ohyama Y, et al. In vivo klotho gene delivery protects against endothelial dysfunction in multiple risk factor syndrome[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000, 276(2): 767-772.
- [14] Chen K, Zhou X, Sun Z. Haploinsufficiency of Klotho Gene Causes Arterial Stiffening via Upregulation of Scleraxis Expression and Induction of Autophagy[J]. *Hypertension*, 2015, 66(5): 1006-1013.
- [15] Chen K, Sun Z. Autophagy plays a critical role in Klotho gene deficiency-induced arterial stiffening and hypertension[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2019, 97(11): 1615-1625.
- [16] 毛琦, 项朝君, 童武阳, 等. 冠状动脉粥样硬化患者血清 Klotho 与糖脂代谢紊乱的相关性研究[J]. *临床心血管病杂志*, 2020, 36(3): 238-243.
- [17] Yoon HE, Ghee JY, Piao S, et al. Angiotensin II blockade upregulates the expression of Klotho, the anti-ageing gene, in an experimental model of chronic cyclosporine nephropathy [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2011, 26(3): 800-813.
- [18] Lau WL, Leaf EM, Hu MC, et al. Vitamin D receptor agonists increase klotho and osteopontin while decreasing aortic calcification in mice with chronic kidney disease fed a high phosphate diet [J]. *Kidney Int*, 2012, 82(12): 1261-1270.
- [19] Yoon HE, Lim SW, Piao SG, et al. Statin upregulates the expression of klotho, an anti-aging gene, in experimental cyclosporine nephropathy [J]. *Nephron Exp Nephrol*, 2012, 120(4): e123-33.

(收稿日期:2020-05-13)