

高血压与心脏病

DOI: 10.11699/cyxb20130818

老年高血压患者克老素基因单核苷酸多态性
与其左心室肥厚的相关性研究

蒋 宜, 刘晓林, 田晓春, 马厚勋, 吴 平

(重庆医科大学附属第一医院老年病科, 重庆 400016)

【摘要】目的:研究老年高血压人群克老素(klotho, KL)基因 3 个位点单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)与其左心室肥厚(left ventricle hypertrophy, LVH)的相关性。**方法:**选择 362 例老年高血压患者作为研究对象, 提取外周血白细胞基因组 DNA, 应用单一等位基因特异性引物 PCR 技术检测 KL 基因 3 个 SNP 位点的基因型, 同时通过心脏彩超测量相应指标包括左心室舒张末期直径、左心室后壁、室间隔厚度, 并测定其身高与体质量等指标。**结果:**老年高血压病中 LVH 组 KL G-395A SNP GG 等位基因频率较无 LVH 组低($P<0.05$), 按性别分层研究发现高血压病女性患者中 LVH 组 KL G-395A SNP GG 等位基因频率亦较无 LVH 组明显降低($P<0.05$); 高血压病 LVH 组其 KL G-395A SNP AA 等位基因频率较无 LVH 组明显增高($P<0.05$), 而按性别分层研究却未发现存在性别差异性。高血压病 LVH 组 KLF352V FF、FV、VV 及 KLC 370S CC、CS、SS 等位基因频率与无 LVH 组相比较均无统计学意义($P>0.05$)。**结论:**老年高血压患者 KL 基因 G-395A SNP 与其 LVH 有相关性, 并

作者介绍: 蒋 宜, Email: 254080551@qq.com,

研究方向: 老年心血管疾病。

通信作者: 马厚勋, Email: mahouxun1966@yahoo.com.cn。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(编号: 30672212)。

NPC 患者的研究结果发现, 48 例患者显示 Ezrin 阳性表达, 其阳性表达率是 63.2%, 说明多数 NPC 患者伴有 Ezrin 蛋白表达。本研究中的单因素分析结果显示: 76 例患者的 Ezrin 的表达与性别、有无复发无相关, 与年龄、是否伴有颈淋巴结转移、发生远处转移与分期有关。伴有颈淋巴结转移、发生远处转移的 NPC 患者中 Ezrin 阳性表达率分别是 69.5% 和 75.9%, 明显高于 Ezrin 阴性表达者。

Pujuguet 等^[8]的研究显示, 高表达的 Ezrin 能诱导上皮细胞钙黏附蛋白在细胞内集聚, 减少细胞表面的钙黏附蛋白, 使细胞间的缝隙连接不能形成、细胞间连接松散, 进而造成癌细胞的脱落、易于迁移。本研究中以是否远处转移作为因变量的 logistic 回归分析结果显示: 颈淋巴结转移和 Ezrin 表达是 NPC 远处转移的独立因素, 而性别、年龄及分期这些因素与 NPC 远处转移无明显相关。本研究对 76 例 NPC 患者的 12~48 个月的随访中发现, Ezrin 阳性表达的患者远处转移的风险大于 Ezrin 阴性表达的患者。以上结果可以说明 Ezrin 阳性表达促进 NPC 患者的颈淋巴结转移和远处转移。

综上所述, 笔者认为高表达的 Ezrin 可促进 NPC 淋巴结转移、远处转移, 是 NPC 发生发展的独立因素, 对 NPC 的预后具有一定的指导价值。

参 考 文 献

- [1] Korkeila E A, Syrjanen K, Bendardaf R, et al. Preoperative radiotherapy modulates ezrin expression and its value as a predictive marker in patients with rectal cancer[J]. Hum Pathol, 2011, 42(3): 384-392.
- [2] Mathew J, Hines J E, Obafunwa J O, et al. CD44 is expressed in hepatocellular carcinomas showing vascular invasion[J]. J Pathol, 1996, 179(1): 74-79.
- [3] Valdman A, Fang X, Pang S T, et al. Ezrin expression in prostate cancer and benign prostatic tissue[J]. Eur Urol, 2005, 48(5): 852-857.
- [4] Yu Y, Khan J, Khanna C, et al. Expression profiling identifies the cytoskeletal organizer ezrin and the developmental homeoprotein six-1 as key metastatic regulators[J]. Nat Med, 2004, 10(2): 175-181.
- [5] Khanna C, Wan X, Bose S, et al. The membrane-cytoskeleton linker ezrin is necessary for osteosarcoma metastasis[J]. Nat Med, 2004, 10(2): 182-186.
- [6] Wang H J, Zhu J S, Zhang Q, et al. High level of ezrin expression in colorectal cancer tissues is closely related to tumor malignancy[J]. World J Gastroenterol, 2009, 15(16): 2016-2019.
- [7] Kocher H M, Sandle J, Mirza T A, et al. Ezrin interacts with cortactin to form podosomal rosettes in pancreatic cancer cells[J]. Gut, 2009, 58(2): 271-284.
- [8] Pujuguet P, Del Maestro L, Gautreau A, et al. Ezrin regulates E-cadherin independent adherens junction assembly through Rac 1 activation[J]. Mol Biol Cell, 2003, 14(5): 2181-2191.

(责任编辑: 关蕴良)

发现老年高血压女性患者中 GG 等位基因携带者可能不易发生 LVH。

【关键词】克老素;单核苷酸多态性;高血压;左心室肥厚;老年

【中国图书分类法分类号】R394.5;R541.3

【文献标志码】A

【收稿日期】2012-11-22

Association of single nucleotide polymorphism of three sites of klotho gene with left ventricle hypertrophy in elderly hypertension patients

JIANG Yi, LIU Xiaolin, TIAN Xiaochun, MA Houxun, WU Ping

(Department of Geriatrics, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】**Objective:** To investigate the association of single nucleotide polymorphisms (SNPs) of three sites of klotho (KL) gene with left ventricle hypertrophy (LVH) in the elderly essential hypertension (EH) patients. **Methods:** Eligible 362 elderly patients with EH were recruited. Genomic DNA of leukocytes was extracted from venous blood and the single allele specific primer PCR technique was used to detect allele genotypes of three SNP sites of KL gene. Left ventricular mass including left ventricular end-diastolic internal dimension (LVED), left ventricular posterior wall thickness (LVPWT) and interventricular septal thickness (IVST) were determined by color echocardiogram simultaneously. Height and weight were also detected. **Results:** Frequency of allele GG genotype of KL G-395A SNP was lower in EH with LVH subgroup than in EH without LVH subgroup ($P < 0.05$). According to sex stratification analysis, frequency of allele GG genotype was obviously lower in female EH patients with LVH than in female EH patients without LVH ($P < 0.05$). Frequency of allele AA genotype of KL G-395A SNP was higher in EH with LVH subgroup than in EH without LVH subgroup ($P < 0.05$), but it was not significantly different between males and females. There was no difference in frequencies of allele CC, CS and SS genotypes of KL C-370S SNP and allele FF, FV and VV genotypes of KL F352V SNP between EH with LVH subgroup and EH without LVH subgroup ($P > 0.05$). **Conclusions:** G-395A SNP of KL gene is associated with LVH in elderly EH patients and female EH patients carrying GG allele of G-395A SNP are less likely to suffer from LVH.

【Key words】klotho; single nucleotide polymorphism; hypertension; left ventricle hypertrophy; old age

高血压病是老年人群最常见的心血管疾病之一,常可导致心、脑、肾等重要靶器官损害,其中以心脏损害最为常见和危害更大。研究证实左心室肥厚(left ventricle hypertrophy, LVH)是心血管事件的独立危险因素^[1]。克老素(klotho, KL)基因是一种新近发现基因,其表达缺陷的小鼠可表现出包括心血管疾病在内的多种类似于人类衰老的相关临床表型^[2]。动物实验研究表明 KL 基因及其产物的表达可抑制自发性高血压大鼠的高血压病程,阻止其肾脏损害的进展^[3]。近年来有关 KL 基因单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)与衰老相关性疾病研究的报道不断增多^[4-7]。国内学者^[5-7]研究表明 KL 基因的 SNP 与高血压病相关,而 LVH 是高血压病常见的靶器官损害标志。但目前有关高血压人群 KL 基因 SNP 与其 LVH 的相关性研究报道甚少,为此,通过研究高血压人群 KL 基因 G-395A、KL F352V 及 KL C370S 3 个位点 SNP 与其 LVH 的关系,揭示其与 LVH 的相关性,以期对高血压靶器官损害的早期干预研究提供新的线索。

1 资料和方法

1.1 资料

实验对象源于 2007 年 1 月至 2009 年 9 月期间收治的高血压病患者 361 例,根据超声心动图检查结果将其分为 2 组,即 LVH 组与无 LVH 组,其中 LVH 组 220 例(年龄 ≥ 60 岁),男性 152 例,女性 68 例,平均年龄(77.86 ± 7.52)岁。无 LVH 组 141 例(年龄 ≥ 60 岁),男性 68 例,女性 73 例,平均年龄(76.85 ± 8.44)岁。高血压的诊断符合 2006 年 WHO 高血压诊断标准[收缩压 ≥ 140 mmHg 和(或)舒张压 ≥ 90 mmHg]且除外继发性高血压;LVH 标准^[8]:采用国内左心室质量指数(left ventricular mass index, LVMI);老年男性 $LVMI \geq 125$ g/m², 女性 $LVMI \geq 120$ g/m², 即诊断 LVH。根据文献[9]报道 Dev-ereux 公式 $LVMI(g/m^2) = \{0.8 \times 1.04[(LVID + IVST + LVPWT)^3 - LVID^3] + 0.6\} / \text{体表面积}$, 计算 LVMI。并详细采集记录包括年龄、性别、血压、身高、体质量等相关资料。两组研究对象均告知本研究目的,并签署知情同意书(* 公式中英文全称详见 1.2.1)。

1.2 实验方法

1.2.1 左心室参数的检测方法 采用 Acuson 128XP/10 彩色多普勒超声仪变频探头 2.5~4.0 MHz。在二维图像下获得

心脏胸骨旁左心室长轴二尖瓣腱索水平的 M 型图像,于舒张末期测出室间隔厚度(interventricular septal thickness,IVST)、左心室后壁厚度(left ventricular posterior wall thickness,LVPWT)、左心室内径(left ventricular internal dimension,LVID),计算 LVMI。本研究心脏超声检查均由经过严格培训的专业技术人员完成,确保结果稳定性及可靠性。

1.2.2 DNA 提取 取外周静脉血 2 ml,EDTA 抗凝,使用上海华舜生物工程有限公司提供的人类血液基因组 DNA 抽提试剂盒抽提外周血白细胞基因组 DNA,操作方法按试剂盒说明进行。

1.2.3 KL G-395A、KL F352V 及 KL C370S SNP 检测分析 本研究涉及的 KL G-395A、KL F352V 及 KL C370S SNP 检测均参照文献[5-6]介绍方法进行,引物序列中加粗伴背景者代表特异性位点所在。具体如下:

KL G-395A 上游公用引物:5'-AATCGGCTCCAGCAAT-GTCCAG-3';下游引物:G 等位基因者 5'-AGAAAAGTCGC-CGACCAACTTT**C**-3',A 等位基因者 5'-AGAAAAGTCGCC-GACCAACTTT**T**-3';其 PCR 扩增产物片段长度为 147 bps。

KL F 352V 上游引物:F 等位基因 5'-CTTTCATCTATT-CTGCCTGAT**T**-3',V 等位基因者 5'-CTTTCATCTATTCT-GCCTGAT**G**-3';下游公用引物:5'-CCTGAGACAAACAG-CCATT-3';其 PCR 扩增产物片段长度为 230 bps。

KL C370S 上游公用引物:5'-TACAATTACTTCTTTC-CGTCCC-3';下游引物:C 等位基因者为 5'-ACTCAAGGA-GGGTCCAAAG**C**-3',S 等位基因者为 5'-ACTCAAGGA-GGGTCCAAAG**G**-3';其 PCR 扩增产物片段长度为 285 bps。

上述研究所有引物均由中国大连宝生物技术有限公司(TaKaRa)合成,实验试剂由中国大连宝生物技术有限公司提供。本研究所涉及研究仪器及设备与研究场所均由重庆医科大学眼科实验室及重庆医科大学基础学院分子生物学实验室提供。

1.2.4 生化指标检测 所有研究对象均检测血清生化指标,包括总胆固醇(total cholesterol,TC)、甘油三酯(triglycerides,TG)、高密度脂蛋白-胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol,HDL-C)、低密度脂蛋白-胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol,LDL-C)、空腹血糖(fasting plasma glucose,FPG)等。上述生化指标检查均由重庆医科大学附属第一医院检验科实验室完成,以确保检验结果质量准确可靠。

1.3 统计分析

采用 SPSS 16.0 软件分析,定性指标采用各组中所占的百分数表示,采用 χ^2 检验或连续校正 χ^2 检验;定量资料采用两独立样本 t 检验。各项指标以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 老年高血压病患者中有 LVH 组与无 LVH 两组的基本情况

两组相比较,LVH 组血尿素氮(blood urea nitrogen,BUN)、

肌酐(creatinine,CR)、尿酸(uric acid,UA)、FPG 及体质指数(body mass index,BMI)方面均较无 LVH 组高,其差异有显著性($P < 0.05$)。两组在其年龄、收缩压、舒张压、钙、磷、TC、LDL-C、HDL-C 及 TG 方面均无统计学差异($P > 0.05$)。另外,LVH 组合并糖尿病者(52.3%)较无 LVH 组(35.2%)多,其差异有统计学意义($P < 0.05$),而两组在合并冠心病方面 LVH 组较无 LVH 组少,差异有统计学意义($P < 0.05$),其具体结果见表 1。

表 1 两组人群基本资料对比表
Tab.1 General information of patients in two groups

基本资料	高血压 LVH组	高血压无 LVH组	t 值/ χ^2 值	P 值
例数(n)	220	141		
年龄(岁)	77.86 $\pm$ 7.52	76.85 $\pm$ 8.44	1.12	> 0.05
男(n ,%)	152(69.09%)	68(47.89%)	15.72	< 0.01
冠心病(n ,%)	119(54.09%)	92(64.78%)	4.40	< 0.05
糖尿病(n ,%)	115(52.30%)	50(35.20%)	9.79	< 0.01
TC(mmol/L)	4.41 $\pm$ 1.17	4.57 $\pm$ 0.94	1.27	> 0.05
TG(mmol/L)	1.75 $\pm$ 1.73	1.54 $\pm$ 1.02	1.25	> 0.05
HDL-C(mmol/L)	1.18 $\pm$ 0.52	1.27 $\pm$ 0.41	1.68	> 0.05
LDL-C(mmol/L)	2.43 $\pm$ 0.82	2.56 $\pm$ 0.76	1.46	> 0.05
BUN(mmol/L)	8.21 $\pm$ 5.21	6.06 $\pm$ 1.91	5.12	< 0.01
CR(μ mol/L)	120.77 $\pm$ 107.63	79.17 $\pm$ 22.69	5.13	< 0.01
UA(μ mol/L)	383.35 $\pm$ 107.54	326.95 $\pm$ 106.72	4.53	< 0.01
钙(mmol/L)	2.22 $\pm$ 0.18	2.24 $\pm$ 0.25	0.71	> 0.05
磷(mmol/L)	1.07 $\pm$ 0.26	1.08 $\pm$ 0.19	0.36	> 0.05
FPG(mmol/L)	7.54 $\pm$ 3.82	6.42 $\pm$ 1.84	2.45	< 0.05
收缩压(mmHg)	144.11 $\pm$ 19.71	141.25 $\pm$ 21.68	1.20	> 0.05
舒张压(mmHg)	79.23 $\pm$ 12.77	78.50 $\pm$ 11.31	0.52	> 0.05
BMI(kg/m ²)	22.78 $\pm$ 3.53	24.32 $\pm$ 4.90	2.23	< 0.05

2.2 高血压病 LVH 组与无 LVH 组 KL 基因 SNP 各等位基因型分布情况

高血压病 LVH 组 KL 基因 G-395A SNP GG 等位基因频率较无 LVH 组低,其差异有统计学意义($P = 0.04$);按性别分层研究发现女性高血压病患者 LVH 组中 GG 等位基因频率也较无 LVH 女性亚组低,差异有统计学意义($P = 0.01$)。高血压病 LVH 组 KL 基因 G-395A SNP AA 等位基因频率较无 LVH 组高($P = 0.04$),Rhee 等^[9]在研究韩国女性 KL 基因 G-395A SNP 与高血压的关系时,也发现 A 等位基因携带者其收缩压明显高于非携带者。但本研究按性别分层研究却未发现其性别方面差异有统计学意义($P > 0.05$),其余详见表 2。

高血压病 LVH 组 KL 基因 SNP F352V FF、FV、VV 等位基因及 KL 基因 SNP C 370S CC、CS、SS 等位基因频率与无 LVH 组相比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);按性别分层研究无论在男性与女性 LVH 组其等位基因型频率与无 LVH 组相比,差异亦无统计学意义($P > 0.05$),其余详见表 2。

表 2 高血压病 LVH 与无 LVH 两组 KL 基因 SNP 各等位基因型分布表

Tab.2 Distribution of frequencies of allele genotypes of SNPs of KL gene between hypertension with LVH subgroup and hypertension without LVH subgroup

基因型	高血压病 LVH 组			高血压病无 LVH 组			P 值		
	例数 (N)	男 (n)	女 (n)	例数 (N)	男 (n)	女 (n)	总体	男	女
KL G-395G	84	61	23	69	27	42	0.04	0.95	0.01
KL G-395A	95	65	30	57	35	22	0.61	0.21	0.09
KL A-395A	41	26	15	15	6	9	0.04	0.11	0.12
KL F352F	78	51	27	50	27	23	1.00	0.39	0.31
KL F352V	135	95	40	85	38	47	0.84	0.35	0.50
KL V352V	7	6	1	6	3	3	0.59	1.00 ^a	0.66 ^a
KL C370C	113	80	33	64	34	30	0.27	0.72	0.38
KL C370S	100	66	34	73	32	41	0.24	0.62	0.46
KL S370S	7	6	1	4	2	2	1.00 ^a	1.00 ^a	1.00 ^a

注:a,因 $1 \leq T < 5$,采用连续校正 χ^2 检验

3 讨 论

近年相关研究发现 KL 基因表达缺陷的小鼠可以表现出心血管疾病等多种类似人类衰老的相关临床综合征。动物实验研究^[10]发现在自发性高血压大鼠心、肾中 KL 表达降低,并影响其内皮细胞功能;通过缬沙坦与福辛普利干预研究发现通过上调 KL 表达而发挥血管紧张素 II 受体拮抗剂与血管紧张素转化酶抑制剂对自发性高血压大鼠肾脏损害的保护作用^[11-12]。Wang 和 Sun^[3]研究证实应用全组 KL cDNA 腺相关病毒转染自发性高血压大鼠体内能够阻止其病程进展、血压增高以及肾脏损害,即提示 KL 基因在高血压病程进展及靶器官损害中起着一定的调节作用。

近期研究发现 KL 基因 SNP 与高血压病等心血管疾病密切相关,如国内学者刘晓林等^[5-6]研究发现 KL G-395A 多态性与老年高血压有关。Wang 等^[7]研究也发现 KL G-395A 多态性与原发性高血压有密切的相关性,并发现该位点基因突变有可能就是该基因表达的一种潜在的调节靶点。新近 Nzietchueng 等^[13]研究发现 KL 基因多态性时发现 KL-VS/KL-VS 携带者其收缩压、脉压较其野生型和杂合子携带者低,即提示 KL-VS 参与其血压调节。Semba 等^[14]研究发现成人血清 KL 水平与其心血管疾病呈负相关,即血清 KL 水平增高者其患心血管疾病风险更低。

近年来国外学者发现某些基因多态性与高血压 LVH 有明确相关性,如 Buikin 等^[15]在线粒体 DNA 基因和 POLG1 基因的多态性与其高血压及 LVH 的

相关性研究中发现线粒体的 Haplo group T 在 LVH 的患者中更容易被检测到,即说明线粒体基因多态性与高血压诱导的 LVH 有明确的相关性。新近 Hu 等^[16]研究发现转化生长因子 $\beta 3$ (transform growth factor- $\beta 3$, TGF- $\beta 3$) rs3917187 基因型与左心室收缩末期内径、左心室舒张末期内径、LVMI 等评价 LVH 的指标有明确相关性。

KL 基因作为一种与衰老密切相关的新基因。已有证实 KL 基因 SNP 与高血压病等心血管疾病的有一定相关性,而 LVH 作为高血压心脏靶器官损害的重要指标及心血管事件的独立危险因素,故探寻 KL 基因及其表达调节在高血压 LVH 中所扮演的角色有着极其重要的研究价值。为此,本研究探索老年高血压患者 KL G-395A、KL F352V 及 KL C370S 3 个 SNP 位点与 LVH 的关系,揭示其与 LVH 的相关性,为老年高血压病及靶器官损害的早期干预治疗提供新的线索。

本文研究发现高血压病 LVH 组 KL 基因 G-395A SNP GG 等位基因频率较无 LVH 组降低,按性别分层研究发现高血压病 LVH 女性亚组 KL 基因 G-395A SNP GG 等位基因频率较无 LVH 亚组减低,即提示老年女性高血压患者携带 GG 等位基因者其发生 LVH 的易感性可能会减低,高血压病 LVH 组中 KL 基因 G-395A SNP AA 等位基因频率较无 LVH 组高,提示 AA 等位基因携带者其发生 LVH 风险增高。究其原因可能与该位点基因突变影响了 KL 基因表达有关^[7]。

高血压病组 LVH 者 KL 基因 SNP F352V FF、FV、VV 及 KL 基因 SNP C370S CC、CS、SS 等位基因型频率较无 LVH 者比较差异均无统计学意义,按性

别分层研究在男性与女性 LVH 组其等位基因型频率较无 LVH 组差异亦无统计学意义,提示 KL 基因 SNP F352V 与 KL 基因 SNP C370S 可能与高血压及 LVH 无明确相关性。

本项目研究资料表明老年高血压患者 KL 基因 G-395A 位点 SNP 与其 LVH 之间存在一定相关性,即提示 KL 基因 G-395A SNP AA 携带者发生高血压 LVH 的风险增高,而 KL 基因 G-395A SNP GG 高血压携带者可能不易发生 LVH,这就为今后在临床工作中开展针对易感患者的基因型的早期筛检,实施早期有针对性干预等研究提供线索。但鉴于本研究样本量不大,其研究结论有待进一步研究加以证实。

参 考 文 献

- [1] 阎国辉,张玉东,孙志丹.遗传性高血压致左室肥厚机制的研究现状[J].中国综合临床,2004,6(6):573-574.
- [2] Yan G H,Zhang Y D,Sun Z D. Study progression in mechanisms of left ventricular hypertrophy caused by genetic hypertension[J].Clinical Medicine of China,2004,6(6):573-574.
- [3] Kur-o M,Matsumura Y,Aizawa H,et al.Mutation of the mouse KL gene leads to a syndrome resembling aging[J].Nature,1997,390(6655):45-51.
- [4] Wang Y,Sun Z.KL gene delivery prevents the progression of spontaneous hypertension and renal damage[J].Hypertension,2009,54(4):810-817.
- [5] Rhee E J,Oh K W,Yun E J,et al.Relationship between polymorphisms G-395A in promoter and C1818T in exon 4 of the Klotho gene with glucose metabolism and cardiovascular risk factors in Korean women[J].J Endocrinol Invest,2006,29(7):613-618.
- [6] 刘晓林,马厚勋,田小春,等.Klotho 基因 3 个 SNP 位点与老年高血压及脂代谢的相关性[J].中国老年学杂志,2010,30(23):3429-3432.
- [7] Liu X L,Ma H X,Tian X C,et al.Association of single nucleotide polymorphism of three sites of Klotho gene with hypertension and lipid metabolism in the aged[J].Chin J Gerontol,2010,30(23):3429-3432.
- [8] 刘晓林,马厚勋,田小春,等.KL 基因单核苷酸多态性及其组合与老年高血压的相关性研究[J].重庆医科大学学报,2011,36(4):389-393.
- [9] Liu X L,Ma H X,Tian X C,et al.Association of single nucleotide polymorphism of three sites of Klotho gene with hypertension and lipid metabolism in the aged[J].Journal of Chongqing Medical University,2011,36(4):389-393.
- [10] Wang H L,Xu Q,Wang Z,et al.A potential regulatory single nucleotide polymorphism in the promoter of the Klotho gene may be associated with essential hypertension in the Chinese Han population[J].Clin Chim Acta,2010,411(5-6):386-390.
- [11] 张树明,王庸晋,王保芳,等.高血压病患者左室重量指数和左心功能改变与动态血压负荷相关性研究[J].中华心血管杂志,1999,27(5):332.
- [12] Zhang S M,Wang Y J,Wang B F,et al.the study of associativity of left ventricular mass index and ambulatory blood pressure load in the essential hypertension patients[J].Chin J cardiol,1999,27(5):332.
- [13] Devereux R B,Reichek N.Echocardiographic determination of left ventricular mass in man;anatomic validation of the method[J].Circulation,1977,55(4):613-618.
- [14] 田 鹏,汪 汉,李 璐,等.Klotho 基因对自发性高血压大鼠内皮功能的影响[J].生物医学工程杂志,2011,28(3):526-530.
- [15] Tian P,Wang H,Li L,et al.Effect of klotho gene on the endothelial function of spontaneously hypertensive rats[J].J Biomedical Engineering,2011,28(3):526-530.
- [16] 唐 荣,周巧玲,刘志纯,等.福辛普利、氯沙坦对自发性高血压大鼠 Klotho 表达及氧化应激的影响[J].中南大学学报(医学版),2011,36(1):27-33.
- [17] Tang R,Zhou Q L,Liu Z C,et al.Effects of fosinopril and losartan on renal Klotho expression and oxidative stress in spontaneously hypertensive rats[J].Journal of Central South University(Medical Science),2011,36(1):27-33.
- [18] 成小苗,周巧玲,林书典,等.自发性高血压大鼠 Klotho 与 MMP-9,TIMP-1 和 PAI-1 基因的表达及福辛普利和缬沙坦对其的干预作用[J].中南大学学报(医学版),2010,35(10):1048-1056.
- [19] Cheng X M,Zhou Q L,Lin S D,et al.Fosinopril and valsartan intervention in gene expression of Klotho,MMP-9,TIMP-1, and PAI-1 in the kidney of spontaneously hypertensive rats[J].Journal of Central South University(Medical Science),2010,35(10):1048-1056.
- [20] Nzietchueng R,El Shamieh S,Benachour H,et al.Klotho KL-VS genotype is involved in blood pressure regulation[J].Clin Chim Acta,2011,412(19-20):1773-1777.
- [21] Semba R D,Cappola A R,Sun K,et al.Plasma klotho and cardiovascular disease in adults[J].J Am Geriatr Soc,2011,59(9):1596-1601.
- [22] Buikin S V,Golubenkov M V,Puzirev V P.Genes for mitochondria in arterial hypertension and left ventricular hypertrophy[J].Mol Biol (Mosk),2010,44(1):28-32.
- [23] Hu B C,Li L,Sun R H,et al.The association between transforming growth factor beta3 polymorphisms and left ventricular structure in hypertensive subjects[J].Clin Chim Acta,2010,411(7-8):558-562.

(责任编辑:关蕴良)