文章编号:1000-5404(2010)08-0839-03

论著

高血压脑损害患者血清 Klotho 蛋白水平测定及相关危险因素分析

李湘民[1],周巧玲[2] (410008 长沙,中南大学湘雅医院:急诊科[1],肾病内科[2])

[摘要] **目的** 检测高血压脑损害患者血浆 Klotho 蛋白水平的变化,探讨高血压脑损害的发病机制及相关的危险因素。**方法** 选取本科 2007 年 9 月至 2008 年 3 月留院观察的高血压、高血压合并脑损害患者及体检中心健康群共 190 例,分为高血压无脑损害组、高血压脑损害组与正常对照组。检测 3 组血清 Klotho 蛋白浓度与血清胆固醇、肌酐、血糖、血压水平,并针对以上因素及年龄和高血压病史等危险因素进行相关性分析。**结果** 正常对照组血清 Klotho 蛋白浓度[(13.29±4.66)pg/ml]明显高于高血压无脑损害组[(8.66±3.08)pg/ml]与高血压脑损害组[(4.68±2.21)pg/ml]($P<0.05$),同时高血压无脑损害组明显高于高血压脑损害组($P<0.05$)。血清 Klotho 蛋白浓度与高血压及高血压脑损害患者的胆固醇、肌酐、血糖、血压、年龄、性别以及高血压病史等均存在负相关(r 值分别为 -0.111、-0.225、-0.289、收缩压 -0.428、舒张压 -0.211、-0.404、-0.206、-0.516),胆固醇、肌酐、血糖、血压等越高、年龄越大以及高血压病史等越长,血清 Klotho 蛋白浓度越低。**结论** 血清 Klotho 蛋白浓度增加可能是高血压及高血压脑损害的保护性因素;高血压患者定期检测血清 Klotho 蛋白浓度可能有助于早期监测高血压脑损害。

[关键词] Klotho 蛋白;高血压;危险因素
[中图法分类号] R544.1;R341;R446.11 **[文献标志码]** A

Serum Klotho protein in hypertensive patient with brain harm and analysis of associated risk factors

Li Xiangmin[1], Zhou Qiaoling[2] ([1]Department of Emergency, [2]Department of Nephrology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, Hunan Province, 410008, China)

[Abstract] **Objective** To explore the changes of the Klotho protein expression in blood serum of hypertensive patients with brain harm, so as to investigate the incidence mechanism of brain harm caused by hypertension and the associated risk factors. **Methods** The research objects were recruited from the hypertensive in-patients and healthy individuals from health examination during September 2007 to March 2008 in our hospital. There were 56 hypertensive patients without syndrome, 104 hypertensive patients with brain harm, and 30 normal control individuals, They all were marched in sex and age. Klotho protein concentration of blood serum, cholesterin, creatinine, blood glucose and blood pressure of these 3 groups were tested. And correlation analysis of the above factors and the patients' ages and hypertension medical records was performed. **Results** The Klotho protein concentration of blood serum in the normal control group was obviously higher than that of the hypertensive patients without syndrome and those with brain harm ($P<0.05$); The Klotho protein concentration of blood serum of the hypertensive patients without syndrome was obviously higher than that of the hypertensive patients with brain harm ($P<0.05$). The Klotho protein concentration of blood serum was negatively pertinent with hypertension and the cholesterol, creatinine, blood glucose, blood pressure, age, sex and hypertension medical record of the hypertensive patient with brain harm. The higher the cholesterol, creatinine, blood glucose and blood pressure was, the older the age was, and the longer hypertension medical record was, the lower the Klotho protein concentration of blood serum was. **Conclusion** The increase of the Klotho protein concentration might be a protective factor of hypertension and brain harm caused by hypertension. In order to monitor and prevent brain harm caused by hypertension at the early stage, it is beneficial for the hypertensive patient to have a test of the Klotho protein concentration of blood serum regularly.

[Key words] Klotho protein; hypertension; risk factors

Corresponding author: Zhou Qiaoling, Tel: 86-731-84328315, E-mail: zhouqling@yahoo.com.cn

[通信作者] 周巧玲,电话:(0731)84328315,E-mail: zhouqling@yahoo.com.cn

表1 3组患者血压、血清 Klotho 蛋白水平、胆固醇、肌酐、血糖情况（$\bar{x} \pm s$）

组别	收缩压(mmHg)	舒张压(mmHg)	Klotho 蛋白(pg/ml)	胆固醇(mmol/L)	肌酐(mmol/L)	血糖(mmol/L)
正常对照组	120.07 ± 12.32	72.20 ± 11.76	13.29 ± 4.66	3.48 ± 1.31	64.29 ± 23.25	4.63 ± 0.90
高血压无脑损害组	156.46 ± 11.05[a]	88.93 ± 11.99[a]	8.66 ± 3.08[a]	4.30 ± 1.72[a]	63.19 ± 21.63	5.22 ± 1.48
高血压脑损害组	164.00 ± 28.90[a]	90.77 ± 16.02[a]	4.68 ± 2.21[ab]	4.62 ± 1.60[a]	69.30 ± 22.71	6.40 ± 2.00[ab]

a：$P<0.05$，与正常对照组比较；b：$P<0.05$，与高血压无脑损害组比较

高血压病是一种严重危害人类健康的多发、常见病，高血压所致的脑血管损害即是高血压病的并发症之一。有研究证实[1,2]，性别、年龄、体质指数、高血脂史、高血压家族史、血清总胆固醇值与高血压的患病有关。另有研究报道[3]，Klotho 基因参与了保护血管内皮细胞、降低血管压力、防止动脉硬化等过程。为了进一步研究高血压脑损害的发生机制并探讨高血压脑损害是否与衰老相关基因（Klotho 基因）或某些危险因素相关，本研究以高血压脑损害患者（包含高血压脑病、脑出血、脑血栓形成、腔隙性脑梗死、短暂性脑缺血发作）为研究对象，以 ELISA 法对高血压脑损害患者血清 Klotho 蛋白水平进行测定并对其相关危险因素进行了综合分析，现报告如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

1.1.1 研究对象选择与分组 研究对象为湘雅医院 2007 年 9 月至 2008 年 3 月急诊科留院观察的高血压、高血压合并脑损害患者以及体检中心健康人群共 190 例，年龄 40～75 岁，性别不限，分为 3 个组：高血压无脑损害组，确诊的未出现并发症的单纯高血压患者 56 例；高血压脑损害组，高血压脑损害患者 104 例（包含脑出血 53 例、脑血栓形成 38 例、短暂性脑缺血发作 11 例、脑出血并脑梗 2 例）；对照血压正常者 30 例。3 组在性别、年龄方面均无统计学差异（$P>0.05$）。

1.1.2 研究对象入选与诊断标准 ①正常对照组确认为无高血压、冠心病、糖尿病以及其他器质性疾病的健康人群。②高血压无脑损害组经结合临床表现、心电图、胸片、超声心动图、尿蛋白化验、血清肌酐以及视网膜眼底检查等排除高血压靶器官损害情况来确定，参照世界卫生组织/国际高血压联盟高血压诊断标准确定。③高血压脑血管脑损害组为确诊高血压基础上，临床诊断为脑出血、脑血栓形成、短暂性脑缺血发作、蛛网膜下腔出血等常见高血压脑血管并发症，且不伴有帕金森综合征、阿尔茨海默病及其他中枢神经系统病变等情况，结合 CT 扫描或 MRI 检查予确诊患者。④所有入选者无近期重大外伤史、近期感染性疾病以及明显肝肾功能不全。

1.2 研究方法

1.2.1 Klotho 蛋白的检测 取外周静脉穿刺采得血液样本各约 2 ml，以台式离心机 1 500 × g 离心 5 min 后，取上清液于 −20 ℃保存，在 4 周内以 ELISA 法进行检测。

1.2.2 高血压相关危险因素收集 在患者入院后、未干预前，记录每个样本的年龄（>40 岁）、高血压病程、既往平均血压值、入院血压值、糖尿病史（记录平时平均空腹血糖）、高血脂等相关危险因素以及患者主要临床与体征，并进行 Glasgow 昏迷程度评分。血糖、胆固醇及肾功能由湘雅医院检验科全自动生化仪检测，入院 24 h 内在湘雅医院放射科检查头部 CT 或 MRI。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 10.0 统计软件，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，两组间的比较用独立样本 t 检验，处理组间的比较用单因素方差分析，实验指标间的相关性作单因素直线相关分析。

2 结果

2.1 3 组血压、血清 Klotho 蛋白水平及生化指标分析

如表 1 所示，高血压无脑损害组和高血压脑损害组之间的收缩压和舒张压比较无统计学差异（$P>0.05$）。正常对照组血清 Klotho 蛋白水平明显高于高血压无脑损害组与高血压脑损害组（$P<0.05$），同时高血压无脑损害组高于高血压脑损害组（$P<0.05$）。胆固醇在高血压无脑损害组和高血压脑损害组明显高于正常对照组（$P<0.05$）；在高血压无脑损害组和高血压脑损害组之间比较无统计学差异（$P>0.05$）。肌酐在正常对照组、高血压无脑损害组以及高血压脑损害组 3 组之间无统计学差异（$P>0.05$）。正常对照组的血糖明显低于高血压无脑损害组与高血压脑损害组（$P<0.05$）；高血压无脑损害组的血糖也低于高血压脑损害组（$P<0.05$）。

2.2 血清 Klotho 蛋白与血压、胆固醇、血糖、肌酐、年龄、性别及高血压史的相关性分析

从表 2 可以看出，Klotho 蛋白与胆固醇、肌酐、血糖、血压以及高血压病史等均存在负相关，胆固醇、肌酐、血糖、血压越高、年龄越大以及高血压病史越长，血清中 Klotho 蛋白浓度则越低，提示 Klotho 蛋白可能是高血压的保护性因素。

表2 血清 Klotho 蛋白水平与血压、胆固醇、血糖、肌酐、年龄、性别以及高血压病史的相关性分析

因素		Klotho 蛋白(pg/ml)	r 值	P 值
胆固醇	<7.0 mmol/L	7.70 ± 4.56；	−0.111	>0.05
	≥7.0 mmol/L	5.78 ± 2.90		
肌酐	<133 μmol/L	7.45 ± 4.37	−0.225	<0.05
	≥133 μmol/L	3.2 ± 0.42		
血糖	<7.0 mmol/L	7.95 ± 4.53	−0.289	<0.01
	≥7.0 mmol/L	5.14 ± 2.78		
收缩压	<140 mmHg	10.63 ± 5.50	−0.428	<0.01
	≥140 mmHg	6.23 ± 3.25		
舒张压	<90 mmHg	8.21 ± 4.95	−0.211	<0.05
	≥90 mmHg	6.30 ± 3.26		
性别	男性	8.21 ± 4.95	−0.206	>0.05
	女性	6.42 ± 3.44		
年龄	<55 岁	9.35 ± 4.64	−0.404	<0.01
	≥55 岁	6.69 ± 3.99		
高血压史	<1 年	11.43 ± 4.87	−0.516	<0.01
	≥1 年	6.04 ± 3.26		

3 讨论

高血压是一种慢性血管性疾病,其与脑卒中关系密切,约70%以上脑卒中患者都患有高血压。据统计,中国每年新发生的脑卒中患者约为200万人。目前我国脑卒中幸存者达700万,其中70%丧失劳动力,40%重度伤残,脑卒中除了给患者带来了巨大的身心痛苦外,还给患者、家庭和社会带来了沉重的经济负担[4]。

脑卒中最基本的病理发生过程就是脑组织缺血缺氧,最终脑组织萎缩或功能退化,这些病理过程酷似人类衰老的过程。Klotho是一种抗衰老基因,具有血管保护的作用,既往研究表明:通过沉默Klotho基因的表达,能够成功地构建大鼠动脉硬化的模型[5];在动物实验中还可以观察到高血压大鼠中Klotho基因表达下调[6-8]。Saito等[9]也通过研究证实了Klotho蛋白作为循环因子与血管内皮细胞失调的相关性。Klotho基因虽然是一个抗衰老基因,但Klotho基因缺陷大鼠动脉硬化模型的成功建立,表明Klotho基因的表达缺陷与高血压、动脉硬化等人类心脑血管临床疾病密切相关[10,11]。Rhee等[12]以存在多种动脉硬化危险因素的自发性2型糖尿病大鼠为研究对象,经腺病毒将Klotho基因导入大鼠后可改善内皮细胞功能,同时还具有减轻血管周围组织纤维化、逆转血管重构、降低血压的作用,而这些对减轻动脉硬化都有重要作用。以上研究均表明:Klotho基因与内皮功能失调、高血压和动脉硬化疾病存在因果关系。本研究结果也表明,血清Klotho蛋白水平与高血压及高血压脑损害具有因果关系,且血清Klotho蛋白水平有随高血压的发展而呈逐渐下降的趋势。

近些年,许多关于脑卒中危险因素的探讨为我们抵御脑卒中的危害带来了福音,然而脑卒中患者发生的原因及可能的危险因素常常被公众知之甚少或被忽略。叶辉等[13]研究发现,脑卒中与高血压病及血压水平有关 。Hachinski等[14]的一系列病例对照研究表明:血清高低密度脂蛋白以及高甘油三酯是脑梗死和短暂性脑缺血唯一显著的危险因素。Burchfiel等[15]观察了7 549例45~68岁男性的血糖长达3年,认为糖尿病和高血糖为缺血性脑卒中的一独立危险因素,在年轻和老年糖尿病患者,不论血压高低均有此现象。冯社军等[16]研究发现,高脂血症、脑卒中家族史、高血压、吸烟是脑卒中复发的独立危险因素。因此,脑卒中的发生与高血压、高血脂、高血糖以及年龄等危险因素之间可能有着密切的关系。本研究也得出了与上述临床研究一致的结论,血清Klotho蛋白浓度与高血压及高血压脑损害患者的胆固醇、肌酐、血糖、血压以及高血压病史等均存在负相关,胆固醇、肌酐、血糖、血压等越高、年龄越大以及高血压病史等越长,血清Klotho蛋白浓度越低,提示血清Klotho蛋白浓度增加可能是高血压及高血压脑损害的保护性因素,高血压患者定期检测血清Klotho蛋白浓度可能有助于早期监测高血压及高血压脑损害。至于血清Klotho蛋白对于血管及其内皮细胞的具体保护机制还有待于我们进一步研究探讨。

参考文献:

[1] 牟李红, 李革, 张素华, 等. 重庆市社区人群高血压病的流行病学调查[J]. 第三军医大学学报, 2005, 27(14): 1505-1508.
[2] 胡蓉, 黄晓波, 罗开良, 等. 2005年重庆城乡高血压流行病学调查及相关因素分析[J]. 第三军医大学学报, 2006, 28(10): 1121-1123.
[3] Tentolouris C, Tousoulis D, Goumas G, *et al*. L-Arginine in coronary atherosclerosis[J]. Int J Cardiol, 2000, 75(2/3): 123-128.
[4] 顾车风, 江禾, 吴锡桂, 等. 中国成年人高血压患病率、知晓率、治疗和控制状况[J]. 中华预防医学杂志, 2003, 37(2): 84-89.
[5] Komatsu S, Panes J, Russell J M, *et al*. Effects of chronic arterial hypertension on constitutive and induced intercellular adhesion molecule-1 expression *in vivo*[J]. Hypertension, 1997, 29 (2): 683-689.
[6] Li L, Crockett E, Wang D H, *et al*. Gene transfer of endothelial NO synthase and manganese superoxide dismutase on arterial vascular cell adhesion molecule-1 expression and superoxide production in deoxycorticosterone acetate-salt hypertension[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2002, 22(2): 249-255.
[7] Aizawa H, Saito Y, Nakamura T, *et al*. Downregulation of the Klotho gene in the kidney under sustained circulatory stress in rats[J]. Biochem Biophys Res Commun, 1998, 249(3): 865-871.
[8] Iso H, Jacobs D R Jr, Wentworth D, *et al*. Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350, 977 men screened for the multiple risk factor intervention trial[J]. N Engl J Med, 1989, 320 (14): 904-910.
[9] 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.
[10] Mitani H, Ishizaka N, Aizawa T, *et al*. *In vivo* klotho gene transfer ameliorates angiotensin Ⅱ-induced renal damage[J]. Hypertension, 2002, 39(4): 838-843.
[11] Ishizaka N, Mitani H, Nagai R. Angiotensin Ⅱ regulates klotho gene expression[J]. Nippon Rinsho, 2002, 60(10): 1935-1939.
[12] Rhee E J, Oh K W, Yun E J, *et al*. Relationship between polymorphisms G395A 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.
[13] 叶辉, 邵娇梅, 蒋键钢, 等. 高血压与再发脑卒中关系的对照研究[J]. 中国实用内科杂志, 2006, 26(2): 111-113
[14] Hachinski V, Graffagnino C, Beaudry M, *et al*. Lipids and stroke: a paradox resolved[J]. Arch Neurol, 1996, 53(4): 303-308.
[15] Burchfiel C M, Curb J D, Rodriguez B L, *et al*. Glucose intolerance and 22-year stroke incidence. The Honolulu Heart Program[J]. Stroke, 1994, 25(5): 951-957.
[16] 冯社军, 刘鸣, 李卫征, 等. 脑卒中患者复发及其影响因素研究[J]. 南方医科大学学报, 2009, 29(5): 983-985.

(**收稿**:2009-11-23;**修回**:2009-12-17)
(编辑 王小寒)