基础研究 文章编号：0253-3626（2011）04-0389-05

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

刘晓林[1]，马厚勋[1]，田小春[1]，吴 平[1]，周 平[1]，吴 蔚[2]

（1. 重庆医科大学附属第一医院老年病科，重庆 400016；2. 重庆医科大学附属第一医院耳鼻喉科，重庆 400016）

【摘 要】目的：研究重庆地区老年汉族人群克老素（Klotho，KL）基因 3 个单核苷酸多态性及其组合分布规律，揭示其与老年高血压的相关性。方法：同期选择老年原发性高血压病人 775 例，正常健康老年人 339 例（年龄≥60 岁）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（SASP-PCR）检测 KL 基因 3 个 SNP 位点的基因型，分析各等位基因及其组合与高血压病的相关性。结果：高血压病组 KL 基因 G-395A SNP AA 等位基因频率较对照组增高（$P<0.01$），若按性别分层研究，高血压组男性患者其 AA 等位基因型频率较对照组明显增高（$P=0.001$）。高血压病组 KL 基因 C370S SNP 及 F352V SNP 各等位基因型频率较对照组均无显著性差异（$P>0.05$）。组合分布研究发现：高血压病组 KL G-395A+F352V+C370C、KL A-395A+F352V+C370C 与 KL A-395A+F352V+ C370S 组合基因型频率较对照组明显增高（$P<0.05$），按性别分层研究则发现仅在高血压病组男性患者其 KL G-395A+F352V+C370C、KL A-395A+F352V+C370C 及 KL A-395A+F352V+C370S 组合分布基因型频率较对照组增高有显著性差异（$P<0.05$）。本研究还发现在高血压病组男性患者其 KL A-395A+F352F+S370S 及 KL G-395G+V352V+C370S 组合分布基因型频率较对照组减低，且有显著性差异（$P<0.040$）。结论：本文研究发现在老年男性 KL 基因 G-395A SNP 与高血压病有明确相关性。组合分布研究还发现 KL G-395A+F352V+C370C、KL A-395A+F352V+C370C 及 KL A-395A+F352V+C370S 组合基因型与老年高血压病有关，并存在性别差异性，也就提示携带上述组合基因型的老年男性更易患高血压病。

【关键词】Klotho；高血压病；老年；组合基因型

【中国图书分类法分类号】R544.1 【文献标志码】A 【收稿日期】2010-12-14

Association of single nucleotide polymorphisms and combination genotype distributions of the KL gene with essential hypertension in the aged

LIU Xiao-lin, et al

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

【Abstract】*Objective*: To investigate the distribution of three cites of single nucleotide polymorphisms (SNPs) and their combination distributions of the KL gene in the Chinese elderly population and analyze their association with hypertension in the aged. *Methods*: Selected 775 patients with essential hypertension (EH) and 339 heathy people (the age≥60) as research objects. Genomic DNA of leukocytes was extracted from venous blood and the single allele specific primer PCR technique (SASP-PCR) was used to detect allelic genotypes of three sites of SNPs and their distribution of combination genotypes of the KL gene in order to analysis their relations with the EH. *Results*: The frequency of allele AA genotype of KL G-395A in EH group was higher than that in the control group ($P<0.01$). According to sex stratification analysis, the frequency of allele AA in the EH male subgroup was obviously higher than that in the control subgroup ($P=0.001$). There were no significant difference to be found either in the KL C370S SNP or F352V SNP between EH group and the control group ($P>0.5$). According to the combination genotype analysis, we found that the allelic genotype frequency of Klotho G-395A+F352V+C370C, Klotho A-395A+F352V+C370C and Klotho A-395A+F352V+C370S in the EH group was higher than that in the control group ($P<0.05$), but according to sex stratification analysis, we only found that the allele genotype frequency of KL G-395A+F352V+C370C, KL A-395A+F352V+C370C and KL A-395A+F352V+C370S were obviously higher in the EH male subgroup than that in the healthy male subgroup ($P<0.05$). We also found that the combined allelic genotype frequency of KL A-395A+F352F+S370S and KL G-395G+V352V+C370S were obviously lower in the EH male subgroup than that in the control male subgroup ($P<0.04$). *Conclusion*: This study showed that there was an association between SNP of KL G-395A and essential hypertension in the aged. According to the combination genotype analysis, this study found that genotypes of KL G-395A+F352V+C370C, KL A-395A+F352V+C370C and KL A-395A+ F352V+C370S associated with EH in the aged and

作者介绍：刘晓林（1986-），女，硕士，研究方向：老年心血管疾病。

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

基金项目：国家自然基金资助项目（编号：30672212）；重庆医科大学创新基金资助项目（编号：CX0507）。

the sex difference existed, i.e. the male patients who carried with genotypes of KL G-395A+F352V+C370C, KL A-395A+F352V+C370C and KL A-395A+ F352V+C370S have a high risk in suffering from EH in the aged.

【Key words】klotho; essential hypertension; the aged; combined genotype

随着世界人口老龄化的发展趋势，高血压病已日益成为影响老年人身体健康的重要隐患因素，其发病机制可能与环境、遗传等多因素相关。克老素（Klotho，KL）基因是 Kuro[1]及其同事在 1997 年发现的与衰老相关的新基因，KL 基因表达缺陷的小鼠可以表现出心血管疾病、动脉硬化、骨质疏松、肺气肿等多种类似于人类衰老的相关临床综合征。国外学者 Wang 等[2]研究表明 KL 基因和其产物的表达在高血压模型小鼠中显著受到抑制，而将载有 KL 基因全长 CDNA 的腺病毒（即 AAV.mKL）的导入可以消除这种抑制，并可抑制高血压的进一步发展，故推测 KL 基因在高血压发展的病理机制中起到重要的作用。已有研究证实随着年龄的增长 KL 基因表达含量会逐渐降低[3]，而高血压的发病率却同时呈现随着增龄而有逐渐增高的趋势[4,5]，这就提示两者之间可能有着内在的相关性；而目前有关 KL 基因单核苷酸多态性与疾病的关系研究多集中于单个位点，而事实上有关多个位点基因多态性及其组合分布与疾病相关性的研究在一定程度上更能体现其基因多态性在疾病发病的实际情况。故本文拟通过对老年汉族人群 KL 基因 G-395A、F352V、C370S 3 个位点的基因多态性与高血压病相关关系进行研究，揭示出该基因多态性及其组合分布与老年高血压病的相关性，进而为高血压病的早期干预研究提供新的线索。

1 对象与方法

1.1 研究对象

研究对象均来源于 2007 年 1 月 ~2009 年 8 月期间重庆医科大学附属第一医院老年科门诊及住院病人。采用单纯随机抽样方法选择非亲属关系的老年高血压病患者 775 例（年龄≥60 岁）作为疾病组，男性 475 例，女性 300 例，平均年龄为（73.650 ± 8.337）岁；所有高血压患者均符合 2006 年WHO 高血压诊断标准，且除外继发性高血压。同时随机选择重庆医科大学附属第一医院老年科门诊及住院健康体检的非亲属关系的老年健康人群 339 例作为正常对照组（年龄≥60 岁），男性 221 例，女性 118 例，平均年龄（73.87 ± 10.46）岁；正常对照组入选标准：血压 <140/90 mmHg，无心、脑、肾、肝胆、糖尿病及肿瘤等病史，且心电图、尿常规、肝、肾功能及血糖、血脂正常者。上述 2 组研究对象在年龄方面具有其可比性，均为重庆地区无血缘关系的老年汉族人群。

1.2 方法

1.2.1 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。

1.2.2 SNP 分析 KL 基因的序列及相应位点的 SNP 信息均参照 NCBI，利用 Primer5.0 软件自行设计等位基因特异性引物，设计一条等位基因特异性上游引物，以此作为参照，同时设计一条 3' 末端碱基与检测 SNP 位点的突变型或野生型等位基因碱基互补的特异性下游引物。所有引物均由中国大连宝生物技术有限公司（TaKaRa）合成。

1.2.2.1 KL G-395A SNP 检测 KL G-395A 上游引物为：5'-AATCGGCTCCAGCAATGTCCAG-3'；下游引物：G 等位基因者 5'-AGAAAAGTCGCCGACCAACTTTG-3'，A 等位基因者 5'-AGAAAAG TCGCCGACCAACTTTT-3'。PCR 反应体系为：采用 20 μl 反应体系，其中 10 × Buffer 2 μl，dNTP 0.125 μmol/L，$MgCl_2$ 2.0 mmol/L，引物浓度为 0.25 μmol/L，TaqDNA 聚合酶 0.5 IU，DNA 100 ng。反应条件为：G 等位基因者 94℃预变性 5 min，94℃变性 30 s、63℃ 退火 30 s、72℃ 延伸 30 s，共 35 个循环，72℃延长 10 min；A 等位基因者 94℃预变性 5 min，94℃变性 30 s、61℃ 退火 30 s、72℃延伸 30 s，共 35 个循环，72℃延长 10 min。

1.2.2.2 KL F352V SNP 检测 KL F 352V 上游引物：F 等位基因 5'-CTTTCATCTATTCTGCCTGATT-3'，V 等位基因者 5'-CTTTCATCTATTCTGCCTGATC-3'；下游引物：5'-CCTGAGA CAAACCAGCCATT-3'。反应体系同 KL G-395A 位点检测体系；F 等位基因和 V 等位基因时反应条件相同：均为 94℃预变性 5 min，94℃变性 30 s、60℃ 退火 30 s、72℃延伸 30 s，共 35 个循环，72℃延长 10 min。

1.2.2.3 KL C370S SNP 检测 KL C370S 上游引物为：5'-TACAATTACTTCTTTCCGTCCC-3'；下游引物：C 等位基因者为 5'-ACTCAAGGAGGGTCCAAAGC-3'，S 为等位基因者为 5'-ACTCA AGGAGGGTCCAAAGG-3'。其反应体系同 KL G-395A 位点的检测体系；C 为等位基因或 S 为等位基因时其反应条件均为：94℃预变性 5 min，94℃变性 30 s、54℃退火 30 s、72℃ 延伸 30 s，共 35 个循环，最后 72℃延长 10 min。

1.2.2.4 KL G-395A F352V C370S SNP 判断方法 PCR 反应结束后，取 PCR 产物 5 μl，1.5%的琼脂糖凝胶-溴化乙锭染色法电泳，凝胶成像系统观测并记录结果。等位基因型判断：KL 基因 G-395A 多态性的等位基因型为 GG、GA、AA，其 PCR 产物长度为 147 bp；KL 基因 F-352V 多态性的等位基因型为 FF、FV、VV，其 PCR 产物长度为 230 bp；KL 基因 C370S 多态性的等位基因型为 CC、CS、SS，其 PCR 产物长度为 285 bp。

1.3 统计分析

采用 SPSS18.0 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；各项指标以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计

学意义。

2 结 果

2.1 老年高血压病组与对照组 KL 基因单核苷酸多态性各等位基因频率分布情况

高血压病组 KL 基因 G-395A SNP AA 等位基因频率较对照组增高，其差异有统计学意义（$P<0.01$）；若按性别分层研究，高血压组男性患者其 AA 等位基因型频率较对照组明显增高，且差异有统计学意义（$P=0.001$）。其余资料详见表 1。

高血压病组 KL 基因 F352V SNP FF、FV、VV 与 KL 基因 C370S SNP CC、CS、SS 等位基因型频率较正常对照组均无显著性差异，按性别分层研究也未发现上述各等位基因在两组人群中分布频率有显著性差异（$P>0.05$）。其余资料详见表 1。

表 1 老年高血压病组与对照组 KL 基因多态性各等位基因频率比较表

基因型	高血压病组						正常对照组						χ^2 值		
	例数（N）	频率（%）	男（n）	频率（%）	女（n）	频率（%）	例数（N）	频率（%）	男（n）	频率（%）	女（n）	频率（%）	总体	男	女
KL G-395G	341	44.00	197	41.47	144	48.00	178	52.51	111	50.23	67	56.78	6.860*	4.684*	2.611
KL G-395A	333	42.97	215	45.26	118	39.33	142	41.89	99	44.80	43	36.44	0.112	0.013	0.299
KL A-395A	101	13.03	63	13.26	38	12.67	19	5.604	11	4.977	8	6.779	13.537*	10.898*	2.997
KL F352F	272	35.10	163	34.32	109	36.33	131	38.64	83	37.56	48	40.68	1.285	0.693	0.682
KL F352V	471	60.77	290	61.05	181	60.33	196	57.82	128	57.92	68	57.63	0.858	0.618	0.258
KL V352V	32	4.129	22	4.632	10	3.333	12	3.541	10	4.525	2	1.695	0.216	0.004	0.815
KL C370C	335	43.23	219	46.11	116	38.67	148	43.66	99	44.81	49	41.53	0.018	0.104	0.290
KL C370S	416	53.68	243	51.16	173	57.67	179	52.80	114	51.58	65	55.08	0.073	0.011	0.230
KL S370S	24	3.096	13	2.734	11	3.667	12	3.540	8	3.620	4	3.390	0.148	0.402	0.019

注：高血压组和正常对照组比较，*$P<0.05$，差异有统计学意义

2.2 老年高血压病组与对照组 KL 基因单核苷酸多态性基因型组合分布情况

组合分布研究显示本组资料高血压病组与对照组 KL 基因 G-395A、F352V、C370S 3 个位点基因多态性的组合基因型分别有 23 种和 20 种；其中 KL 各位点组合基因型分布结果如下：

高血压病组 KL G-395A+F352V+C370C、KL A-395A+F352V+C370C 与 KL A-395A+F352V +C370S 组合基因型分布频率较对照组明显增高（$P<0.05$），按性别分层研究发现在高血压病组男性患者中 KL G-395A+F352V+C370C、KL A-395A+F352V+C370C 与 KL A-395A +F352V+C370S 组合基因型频率亦较正常对照组明显增高，差异有统计学意义（$P<0.05$）；而在女性高血压病患者上述各组合分布基因型分布频率较对照组则差异无统计学意义（$P>0.05$）。

高血压病组 KL A-395A+F352F+S370S 组合基因型分布频率较对照低，但差异无统计学意义，按性别分层研究显示高血压病组男性患者中 KL A-395A+F352F+S370S 组合基因型分布频率较对照组低，差异有统计学意义（$P=0.038$）；高血压病组 KL G-395G+V352V+C370S 组合基因型分布频率较对照低（$P=0.042$），按性别分层研究显示高血压病组男性患者中 KL G-395G+V352V+C370S 组合基因型分布频率较对照组低，差异有统计学意义（$P=0.022$），其余资料详见表 2。

3 讨 论

KL 基因是目前研究发现的与衰老密切相关的新型基因，研究证实 KL 基因表达缺陷的小鼠会出现动脉硬化、骨质疏松、糖及能量代谢异常等多种类似于人类衰老相关表型的临床综合征。人类的 KL 基因定位于第 13 号染色体（13q12），其可通过选择性拼接产生两种蛋白产物，且在特定组织器官中表达，其中一种为分泌型 KL 蛋白，其作为一种体液循环因子或激素而发挥作用。目前有关 KL 基因及其表达与心血管疾病的研究已有初步结果，如 Zhou Q 等[6]研究发现抗高血压的药物如福辛普利、缬沙坦对 Ang Ⅱ介导的肾脏损害具有保护作用，究其机制可能与其上调 KL 基因的表达，进而抑制转化生长因子 -β1（Transform growth factor-beta 1,TGF-1）、p53、p38 及磷酸化 p38（Phosphory lation-p38,p-p38）的表达有关；Li X 等[7]研究也发现缬沙坦通过增加 KL 基因表达，进一步改善自发性高血压大鼠的脑超微结构（如减少核固缩、染色质边集、凋亡小体的形成，即细胞凋亡）改变，这就提示 RAS 阻断剂这类抗高血压药物有可能是通过调节 KL 基因的表达而发挥其生物学效应。相关研究还发现在脑组织通过 KL 基因表达沉默(KL-shRNA)可导致其内皮素 1(Endothelin-1,ET-1)的表达增加和血浆去甲肾上腺素的水平增高，进而导致其血压升高，即说明 KL 基因及其表达调节与高血压的发生、发展有关。

表 2 老年高血压病组与对照组 KL 基因 SNP 基因型组合分布比较表

组合基因型	高血压病组						正常对照组						χ^2 值		
	总数（N）	频率（%）	男（n）	频率（%）	女（n）	频率（%）	总数（N）	频率（%）	男（n）	频率（%）	女（n）	频率（%）	总体	男	女
KL G-395G+F352F+C370C	53	6.80	29	6.1	24	8	25	7.37	14	6.33	11	9.32	0.104	0.014	0.543
KL G-395A+F352F+C370C	47	6.1	29	6.1	18	6	21	6.19	11	4.97	10	6.8	3.799	0.354	0.830
KL A-395A+F352F+C370C	18	2.3	14	2.9	4	1.33	6	1.76	4	1.81	2	2.27	0.342	0.775	0.078
KL G-395G+F352V+C370C	93	12	52	10.9	41	13.6	38	11.2	24	10.85	14	11.9	0.142	3.469	0.241
KL G-395A+F352V+C370C	91	11.7	61	12.8	30	10	19	5.6	13	5.88	6	14.7	9.982*	7.689*	2.600
KL A-395A+F352V+C370C	19	2.45	13	2.7	6	2	0	0		0	0	2.84	8.455*	6.164*	2.394
KL G-395G+V352V+C370C	3	0.4	2	0.42	1	0.3	3	0.8	3	1.35	0	0.56	1.091	0.930	0.394
KL G-395A+V352V+C370C	2	0.26	1	0.21	1	0.3	1	0.29	1	0.45	0	1.13	0.012	0.308	0.394
KL A-395A+V352V+C370C	1	0.01	0	0	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0.438	0	0.394
KL G-395G+F352F+C370S	69	8.9	44	9.2	25	8.3	32	9.43	19	8.59	13	11.9	0.082	0.081	1.131
KL G-395A+F352F+C370S	62	8	35	7.4	27	9	30	8.85	21	9.5	9	5.61	0.225	0.928	0.203
KL A-395A+F352F+C370S	13	1.7	9	0.19	4	1.3	10	2.95	6	2.71	4	2.84	1.888	0.481	1.908
KL G-395G+F352V+C370S	101	13	59	12.4	42	14	57	16.8	33	14.9	24	20.3	2.771	0.829	2.559
KL G-395A+F352V+C370S	135	17.4	87	18.3	48	16	65	19.2	50	22.6	15	12.7	0.493	1.771	0.715
KL A-395A+F352V+C370S	35	4.5	21	4.4	14	4.66	5	1.47	3	1.35	2	1.69	6.301*	4.252*	2.032
KL G-395G+V352V+C370S	8	0.1	4	0.8	4	1.3	9	2.6	7	3.17	2	1.69	4.132*	5.281*	0.078
KL G-395A+V352V+C370S	3	0.38	2	0.4	1	0.3	5	1.47	3	1.35	2	1.69	3.914*	2.209	2.203
KL G-395G+F352F+S370S	4	0.5	1	0.2	3	1	4	1.18	3	1.35	1	0.85	1.458	3.472	0.021
KL G-395A+F352F+S370S	4	0.5	3	0.6	1	0.3	1	0.29	1	0.45	0	0	0.258	0.458	0.394
KL A-395A+F352F+S370S	1	0.12	0	0	1	0.3	3	0.8	2	0.9	1	0.85	3.767	4.311*	0.470
KL G-395G+F352V+S370S	6	0.77	5	1.05	1	0.3	2	0.5	1	0.45	1	0.85	0.112	0.636	0.470
KL G-395A+F352V+S370S	5	0.64	3	0.63	2	0.6	3	0.8	2	0.9	1	0.85	0.190	0.158	0.021
KL A-395A+F352V+S370S	2		1	0.21	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0.876	0.466	0.394
合计	775		475		300		339		221		118				

注：高血压组和正常对照组相比较，*$P<0.05$，差异有统计学意义

已有研究表明 KL 基因多态性与冠心病、脑卒中及其寿命有关，如 Jo 等[8]在研究韩国人群中 Klotho G-395A 多态性时发现冠心病（Coronary artery disease，CAD）患者中G-395A 的杂合子或 AA 纯合子较对照组更为常见，进一步亚组分析（年龄 <60 岁）发现 G-395A 的突变体在 CAD 中较对照组更为多见，而在（年龄≥60 岁）患者中就无此差别，由此推测 G-395A 突变型可能是 CAD 发病的一个独立危险因子。Arking 等[9]的研究中发现 KL 的突变体 KL-VS 基因型（即 F352V 和 C370S），其与寿命及早发性的隐匿性冠状动脉性疾病有密切相关性；Kuro 等[10]的报道中阐述这种突变体的纯合子可能是 CAD 和中风的独立危险因素。但目前就有关 KL 基因多态性及其基因型组合分布与高血压病的相关性研究报道甚少，为此本文从 KL 基因 SNP 及其组合基因型分布方面研究其与高血压病的关系，以揭示 Klotho 基因多态性在高血压病发病机制中的作用，具有十分重要的研究价值。

本文通过对汉族老年高血压病组及正常健康人群组 KL G-395A SNP GG，GA，AA 等位基因型分布研究，发现老年高血压病组其 KL 基因 G-395A SNP AA 等位基因分布频率明显高于对照组；进一步按性别分层研究发现仅在老年男性高血压患者其 KL 基因 G-395A SNP AA 等位基因分布频率较对照组增高，且有显著性差异，即提示老年男性 AA 等位基因型携带者更易患高血压病，且存在性别差异性。Wang H L 等[11]研究同样发现 KL G-395A 多态性与原发性高血压有密切相关性，其研究还证实该位点有可能作为一种潜在的调节靶点而发挥作用，与本文研究发现结果相一致。

本文通过对汉族老年高血压病组及正常健康人群 KL 基因 F352V 及 C370S SNP 研究发现高血压病组 KL 基因 F352V SNP FF、FV、VV 各等位基因频率与 C370S SNP CC、CS、SS 各等位基因型频率与对照组比较均无显著性差异；进一步按性别分层研究无论是在男性还是女性高血压病亚组上述各位等位基因型频率较对照组均无显著性差异（$P>0.05$），即提示 F352V 及 C370S SNP 与老年高血压的发病无明确相关性。

近年有关基因单核苷酸多态性及其组合分布与疾病的研究报道甚少，如国内学者马厚勋等[12]在研究汉族人群 NOS3 A-922G、NOS3 T-786C 与 NOS 3 G894T SNP 的等位基因及其组合分布与高血压的相关性时，并未发现上述各等位基因型及其基因单倍型频率分布与高血压病的有相关性；通

过组合分布研究却发现 NOS 3 G894T+ A-922G +T-786T 基因型携带者与高血压的发生有相关性，且发现在老年女性亚组 NOS 3 G894G+ A-922G+T-786C 基因型携带者可能不易患高血压，这就提示研究基因多态性多个位点组合型分布比研究单个基因或单一位点多态性更能反映其实际情况、更具有临床价值。

本文通过研究 KL 基因 G-395A、C370S、F352V SNP3 个位点组合基因型与汉族老年人高血压的关系时，发现 KL G-395A+F352V+C370C、KL A-395A+F352V+C370C、KL A-395A+F352V+C370S 组合基因型分布频率较健康对照组高；按性别分层研究发现在仅老年男性高血压患者中其差异有显著性，即提示老年男性人群中 KL G-395A+F352V+C370C、KL A-395A+F352V+C370C 和 KL A-395A+ F352V+C370S 组合基因型携带者其更易罹患高血压病。同时研究还发现高血压病组中男性患者 KL G-395G+V352V+C370S 与 KL A-395A+F352F+S370S 组合基因型分布频率较正常健康对照男性亚组降低有显著性差异，即提示老年男性 KL G-395G+V352V+C370S 和 KL A-395A+F352F+S370S 等位基因携带者不易罹患高血压病。

综上所述，本文研究发现 KL G-395A SNP AA 等位基因型与老年高血压的发生与发展有明确相关性，KL C-370S SNP、KL F-352V SNP 单基因型分布与老年高血压无直接相关性，但进一步组合基因型分布研究发现 KL G-395A+F352V+C370C、KL A-395A+F352V+C370C 和 KL A-395A+ F352V+C370S 组合基因型携带者其更易罹患高血压病，且存在性别差异性。

参 考 文 献

[1] Kuro M, Matsumura Y, Aizawa H, et al. Mutation of the mouse KL gene lesds to a syndrome resembling aging[J]. Nature, 1997, 390: 45-51.

[2] Wang Y, Sun Z. KL gene delivery prevents the progression of spontaneous hypertension and renal damage[J]. Hypertension, 2009, 54(4): 810-817.

[3] Xiao N M, Zhang Y M, Zheng Q, et al. KL is a serum factor related to human aging[J]. Chin Med J, 2004, 117(5): 742-747.

[4] Burt V L, Whelton P, Roccella E J, et al. Prevalence of hypertension in the US adult population: results from the third national health and nutrition examination Survey 1988-1991[J]. Hypertension, 1995, 25(8): 305-313.

[5] Ong K L, Cheung B M, Man Y B, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension among United States adults 1999-2004 [J]. Hypertension, 2007, 49(1): 69-75.

[6] Zhou Q, Lin S, Tang R, et al. Role of fosinopril and valsartan on KL gene expression induced by Angiotensin Ⅱ in rat renal tubular epithelial cells[J]. Kidney Blood Press Res, 2010, 33(3): 186-192.

[7] Li X, Zhou Q. Effect of valsartan on ultrastructure in the brain tissue and expression of KL gene in spontaneously hypertensive rats[J]. Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban, 2010, 35(3): 254-261.

[8] Jo S H, Kim S G, Choi Y J, et al. KLOTHO gene polymorphism is associated with coronary artery stenosis but not with coronary calcification in a Korean population[J]. Int Heart J, 2009, 50(1): 23-32.

[9] Arking D E, Becker D M, Yanek L R, et al. Klotho allele status and the risk of early-onset occult coronary artery diease[J]. Am J Hum Genet, 2003, 72(5): 1154-1161.

[10] Kuro-o M. Klotho and aging[J]. Biochim Biophys Acta, 2009, 1790 (10): 1049-1058.

[11] Wang H L, Xu Q, Wang Z, et al. A potential regulatory single nucleotide polymorphism in the promoter of the KL gene may be associated with essential hypertension in the Chinese Han population[J]. Clin Chim Acta, 2010, 411(5-6): 386-390.

[12] 马厚勋，谢正祥，牛永红，等. 研究汉族人群 NOS3 A-922G、NOS3 T-786C 与 NOS 3 G894T SNP 的等位基因及其组合分布与高血压的相关性[J]. 遗传，2006，28(1)：3-10.

（责任编辑：关蕴良）

欢迎投稿，敬请订阅

《重庆医科大学学报》

邮发代号 78-132