

急性心肌梗死与慢性稳定型心绞痛患者 血清 α -Klotho 蛋白浓度对比分析

赖家春¹, 巫祖强¹, 王晓鸣¹, 吴 趋¹, 杨希立², 许兆延², 张健瑜², 王雪珍², 吴祖常³, 张文斌³, 杨 光³, 胡利人⁴

(1. 佛山市南海区罗村医院, 广东省佛山市 528226; 佛山市第一人民医院 2. 心血管内科,

3. 临床研究所, 广东省佛山市 528000; 4. 广东医学院流行病学与卫生统计学教研室, 广东省湛江市 524023)

[关键词] 冠心病; 急性心肌梗死; 慢性稳定型心绞痛; α -Klotho 蛋白

[摘要] **目的** 比较急性心肌梗死(AMI)和慢性稳定型心绞痛(CSA)患者血清 α -Klotho 蛋白浓度的差异。**方法** 选择拟诊冠心病(CAD)准备行冠状动脉造影(CAG)的患者为研究对象。入院 24 h 内采集病史、生化数据、血清 α -Klotho 蛋白浓度。应用单因素、多因素分析急性心肌梗死组($n=84$)与慢性稳定型心绞痛组($n=90$)血清 α -Klotho 蛋白浓度的差异。**结果** 急性心肌梗死组血清 α -Klotho 浓度低于慢性稳定型心绞痛组(903.19 ± 558.13 ng/L 比 1075.10 ± 535.29 ng/L), 组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。Logistic 回归分析显示, 校正性别、年龄、吸烟史、饮酒史、早发冠心病家族史、高血压病史、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白(HDLC)、肌酐清除率、2 型糖尿病病史后, 血清 α -Klotho 蛋白浓度与急性心肌梗死呈负相关(OR = 0.995, 95% CI 为 0.993 ~ 0.997, $P < 0.05$)。**结论** 慢性稳定型心绞痛患者血清 α -Klotho 蛋白浓度高于急性心肌梗死患者。血清 α -Klotho 蛋白浓度与急性心肌梗死呈负相关。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Analysis of Serum α -Klotho Protein Concentration of Patients with Acute Myocardial Infarction and Chronic Stable Angina Pectoris

LAI Jia-Chun¹, WU Zu-Qiong¹, WANG Xiao-Ming¹, WU-Qu¹, YANG Xi-Li², XU Zhao-Yan², ZHANG Jian-Yu², WANG Xue-Zhen², WU Zu-Chang³, ZHANG Wen-Bin³, YANG Guang³, and HU Li-Ren⁴

(1. The Hospital of Luocun, Fushan, Guangdong 528226, China; 2. Cardiovascular Department, 3. Clinical Research Institute, The First People's Hospital of Foshan, Foshan, Guangdong 528000, China; 4. Department of Epidemiology and Biostatistics of Guangdong Medical College, Zhanjiang, Guangdong 524023, China)

[KEY WORDS] Coronary Heart Disease; Acute Myocardial Infarction; Chronic Stable Angina Pectoris; α -Klotho Protein

[ABSTRACT] **Aim** To compare the difference of serum α -Klotho protein concentration in patients between acute myocardial infarction and chronic stable angina pectoris. **Methods** Patients who suffered coronary heart disease and treated by coronary angiography were selected as the research object. Within 24 hours after the patients were hospitalized, their medical history, physiological and chemical data and serum α -Klotho protein concentration were collected. Univariate analysis method and multivariate analysis method were used to analyze the difference of serum α -Klotho protein concentration in acute myocardial infarction group ($n=84$) and chronic stable angina pectoris group ($n=90$). **Results** The serum α -Klotho protein concentration in acute myocardial infarction group was lower than that in chronic stable angina pectoris group (903.19 ± 558.13 ng/L vs 1075.10 ± 535.29 ng/L), and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that gender, age, smoking history, drinking history, family history of early onset coronary heart disease, hypertension history, total cholesterol, high density lipoprotein cholesterol, creatinine clearance, and type 2 diabetes mellitus history were adjusted, serum α -Klotho protein concentration was negatively correlated with acute myocardial infarction (OR = 0.995, 95% CI was 0.993 ~ 0.997, $P < 0.05$). **Conclusions** Serum α -

[收稿日期] 2013-10-23

[作者简介] 赖家春, 硕士, 医师, 主要从事心血管疾病的诊疗工作, E-mail 为 lai_1978@163.com。巫祖强, 硕士, 主要从事脑血管疾病研究。通讯作者杨希立, 博士, 主任医师, 硕士研究生导师, 主要从事冠心病研究, E-mail 为 107736114@qq.com。

Klotho protein concentration in chronic stable angina pectoris group was higher than that in acute myocardial infarction group. The serum α -Klotho protein concentration was negatively correlated with acute myocardial infarction.

目前已知冠心病危险因素有近 300 种,其中最重要的有十几种^[1]。临床实践中通过药物、治疗性生活方式控制可控危险因素,但慢性稳定型心绞痛进展为急性心肌梗死概率仍居高不下。目前认为主要原因为冠状动脉硬化的基础上发生易损斑块的破裂和糜烂,并发血栓形成、血管痉挛、微血栓形成等多种因素导致心肌急性或亚急性缺氧减少以致急性心肌梗死^[2]。而 Kuro-o 等^[3]于 1997 年发现与衰老相关的新基因——Klotho 基因,其基因型及其表达产物与冠状动脉粥样硬化性心脏病及相关性疾病紧密相关。本研究旨在对比分析急性心肌梗死与慢性稳定型心绞痛患者之间 α -Klotho 蛋白浓度差异,以了解 α -Klotho 蛋白在冠心病发展过程中的潜在作用。

1 对象和方法

1.1 研究对象

选取 2012 年 4 月至 2013 年 5 月佛山市第一人民医院心血管内科诊断为急性心肌梗死准备行冠状动脉造影的住院患者 84 例为病例组,年龄 55.25 ± 11.53 岁;选取同期住院诊断为慢性稳定型心绞痛准备行冠状动脉造影的住院患者 90 例作为对照,年龄 62.53 ± 7.58 岁。纳入标准:佛山地区常住汉族人口,有典型胸痛症状、特征性的心电图改变、特征性的心肌酶升高、准备行冠状动脉造影的患者;超过 2 个月以上反复胸痛、胸闷,近期无胸痛、胸闷症状特点改变或加重、准备行冠状动脉造影的患者。排除标准:冠状动脉狭窄 $<50\%$ 的患者;既往已确诊为冠心病的患者;介入治疗、外科手术所致急性心肌梗死的患者;有精神病史、入院时有沟通障碍的患者;排除既往有慢性阻塞性肺疾病、慢性肾脏病、慢性肝炎、急慢性肝衰竭、贫血、脑血管意外、慢性心功能不全、先天性心脏病、风湿性心脏病、支气管哮喘、类风湿、肺结核等病史的患者;心源性休克、心肺复苏术后患者;近期有发热、腹泻病史,不排除心肌炎的患者;最后完成病史采集后实验数据极端的患者。

1.2 冠心病危险因素的采集

参照《中国心血管病预防指南》^[1] 主要危险因素制定调查表,入院时通过病史、体格检查、实验检查采集相关危险因素(年龄、早发冠心病家族史、男

性、高血压病病史、吸烟史、血清总胆固醇升高史、血清低密度脂蛋白胆固醇升高史、血清高密度脂蛋白胆固醇降低史、糖尿病病史、肾功能受损史)。

1.3 诊断标准

急性心肌梗死采用《急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南》、《不稳定型心绞痛和非 ST 段抬高心肌梗死诊断与治疗指南》^[2,4],冠状动脉造影至少有一支血管狭窄 $>50\%$;慢性稳定型心绞痛诊断采用《慢性稳定性心绞痛诊断与治疗指南》^[5],有心肌缺血临床症状,冠状动脉造影至少有 1 支冠状动脉狭窄 $>50\%$;其他相关疾病分别以《2010 美国糖尿病学会制定的诊疗标准》^[6]、《2010 中国高血压防治指南》^[7]、《中国临床戒烟指南》^[8]、《中国精神障碍分类与诊断标准》第三版^[9]、《肝衰竭诊疗指南》^[10]等诊断标准进行诊断。肾功能受损应用《慢性肾脏病的定义、分类、预后:KDIGO 争议会议报告》^[11]中肌酐清除率简化 MDRD 公式进行计算评估。

1.4 指标检测时间

需采血的相关指标、床边胸片、床边心脏超声以入院 24 h 内完成。空腹血糖于第二天早晨空腹抽血,餐后血糖以第二天午餐后 2 h 进行检查。

1.5 血清 α -Klotho 蛋白浓度检测

入院 24 h 内采集静脉血 3~5 mL 送本院临床研究所,离心分离血清(3000 r/min 离心 5 min),取上清液分 3 个 0.5 mL 离心管密封编号,于 -80°C 冰箱保存待测。应用人可溶性 α -Klotho 蛋白 ELISA 检测试剂盒(日本 IBL 公司生产),Thermo MK3 酶标仪检测血清 α -Klotho 蛋白浓度。

1.6 冠状动脉病变程度的判断

冠状动脉造影入院 7 天内完成,结果按美国心脏协会 15 节段法^[12]分类,狭窄程度评估方法用目测百分比法(冠状动脉狭窄 $>50\%$ 为病变血管)。血管病变程度按冠状动脉受累的数量分为:单支病变、双支病变、三支病变、左主干+单支病变、左主干+双支病变、左主干+三支病变。

1.7 统计学方法

非正态分布资料应用对数转换;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验;等级资料采用 Wilcoxon 秩和检验;多因素分析采用 Logistic 回归分析法。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料及血清 α -Klotho 浓度比较

急性心肌梗死组男性、吸烟 10 支/天以上、饮酒 50 ~ 100 mL/天以上比例、体质指数、空腹血糖及肌酐清除率高于慢性稳定型心绞痛组 ($P < 0.05$)；急性心肌梗死组有高血压病 1 ~ 5 年以上病史、冠状动脉病变数大于两支血管的比例、年龄、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDLC) 低于慢性稳定型心绞痛组 ($P < 0.05$)；急性心肌梗死组 2 型糖尿病史构成比、餐后血糖、糖化血红蛋白及低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC) 与慢性稳定型心绞痛组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)；急性心肌梗死组血清 α -Klotho 蛋白浓度低于慢性稳定型心绞痛组 ($P < 0.05$ ；表 1)。

2.2 多因素分析

以性别 (男 = 0, 女 = 1)、吸烟史 (不吸烟 = 1, < 10 支/天 = 2, 11 ~ 20 支/天 = 3, 21 ~ 30 支/天 = 4, > 30 支/天 = 5)、饮酒史 (不饮酒 = 1, 偶饮酒 = 2, ≤ 50 mL/d = 3, 50 ~ 100 mL/d = 4, > 100 mL/d = 5)、早发冠心病家族史 (无 = 0, 有 = 1)、高血压病病史 (0 年 = 1, 1 ~ 5 年 = 2, 5 年以上 = 3)、2 型糖尿病病史 (0 年 = 1, 1 ~ 5 年 = 2, 5 年以上 = 3)、TC (连续变量)、HDLC (连续变量)、年龄 (连续变量)、肌酐清除率 (连续变量) 等心血管危险因素为自变量, 应变量为急性心肌梗死 = 1, 慢性稳定型心绞痛 = 0, 进行二分类反应变量的 Logistic 回归分析, 结果显示吸烟史、TC、年龄、血清 α -Klotho 蛋白、早发冠心病家族史有统计学意义 ($P < 0.05$)，吸烟、TC 与急性心肌梗死正相关, 年龄、血清 α -Klotho 蛋白、早发冠心病家族史与急性心肌梗死负相关 (表 2)。

3 讨论

本研究收集近 1 年来佛山市第一人民医院心血管内科有大致相同文化背景、生活习惯、种族的冠心病患者为研究对象, 采集心血管疾病的主要危险因素以及对比分析组间血清 α -Klotho 蛋白浓度, 探讨 α -Klotho 蛋白在慢性稳定型心绞痛进展为急性心肌梗死中可能的作用。本研究中, 急性心肌梗死与慢性稳定型心绞痛患者之间主要危险因素既有相同点, 也存在一定的不同点, 组间 α -Klotho 蛋白存在一定差异; 慢性稳定型心绞痛血清 α -Klotho 蛋白浓度高的患者发生急性心肌梗死的相对危险低。

表 1. 主要心血管危险因素及血清 α -Klotho 蛋白浓度比较
Table 1. Comparison of the major cardiovascular risk factors and serum α -Klotho protein concentration

项 目	急性心肌梗死组 ($n = 84$)	慢性稳定型 心绞痛组 ($n = 90$)	P 值
男/女 (例)	79/5	57/33	< 0.0001
年龄 (岁)	55.25 \pm 11.53	62.53 \pm 7.58	< 0.0001
吸烟状况 (例)			< 0.0001
不吸烟	30	57	
< 10 支/天	0	3	
11 ~ 20 支/天	21	18	
21 ~ 30 支/天	18	3	
> 30 支/天	15	9	
饮酒史 (例)			0.0245
不饮酒	54	63	
偶饮酒	0	27	
≤ 50 mL/d	12	0	
50 ~ 100 mL/d	3	0	
> 100 mL/d	15	0	
体质指数 (kg/m^2)	25.53 \pm 3.57	24.37 \pm 3.14	0.0232
高血压病史 (年)			0.0020
0 年	51	36	
1 ~ 5 年	15	18	
5 年以上	18	38	
糖尿病病史 (年)			0.5020
0 年	75	78	
1 ~ 5 年	9	6	
5 年以上	0	6	
血糖水平 (mmol/L)			
空腹血糖	6.23 \pm 1.31	5.68 \pm 0.97	0.0017
餐后 2 h 血糖	8.56 \pm 3.28	8.89 \pm 3.83	0.5407
糖化血红蛋白	5.91% \pm 0.50%	6.17% \pm 1.30%	0.0779
血脂水平 (mmol/L)			
TC	1.59 \pm 0.75	2.02 \pm 0.95	0.0008
LDLC	3.24 \pm 0.72	3.50 \pm 1.52	0.1451
HDLC	0.91 \pm 0.20	1.62 \pm 1.93	0.0005
肌酐清除率 [$\text{mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$]	81.80 \pm 18.92	75.50 \pm 18.14	0.0251
冠状动脉造影 (例)			0.0779
单支血管病变	30	24	
双支血管病变	18	24	
三支血管病变	36	27	
左主干病变 + 单支	0	9	
左主干病变 + 双支	0	0	
左主干病变 + 三支	0	6	
血清 α -Klotho 蛋白浓度 (ng/L)	903.19 \pm 558.13	1075.10 \pm 535.29	0.0382

表 2. Logistic 回归分析

Table 2. Logistic regression analysis

项 目	β 值	SE 值	χ^2 值	OR	95% CI	P 值
吸烟史	0.0244	0.0121	4.0638	1.025	1.001 ~ 1.049	<0.0001
TC	0.0562	0.0090	38.4684	1.058	1.039 ~ 1.077	<0.0001
年龄	-0.0736	0.0207	12.6059	0.929	0.892 ~ 0.968	<0.0001
血清 α -Klotho 蛋白	-0.00486	0.0009	26.3014	0.995	0.993 ~ 0.997	0.0035
早发冠心病家族史	-0.0503	0.0134	38.4684	0.951	0.926 ~ 0.976	0.0002

急性心肌梗死组男性、吸烟 10 支/天以上、饮酒 50 ~ 100 mL/d 以上患者比例较慢性稳定型心绞痛组高。既往研究显示,血清 Klotho 蛋白浓度男女之间无明显差异,因而性别方面对血清 Klotho 蛋白浓度影响较小。但吸烟是心血管病的主要危险因素,而饮酒是潜在的心血管危险因素^[1],故两组间不均衡对两组间 Klotho 蛋白浓度及心血管病的风险都有一定混杂作用。

急性心肌梗死组有高血压病 1 ~ 5 年以上病史、冠状动脉病变数大于 2 支血管的比例较慢性稳定型心绞痛组低,提示两组间不均衡。但有研究报道 Klotho 蛋白的吸光度低于老年非高血压组^[13],心血管疾病患者 Klotho 蛋白血清浓度相对低^[14],故高血压病病史、冠状动脉病变方面可能会低估慢性稳定型心绞痛患者血清 Klotho 蛋白浓度。急性心肌梗死组年龄、TC、HDLc 低于慢性稳定型心绞痛组,有研究报道 Klotho 蛋白血清浓度随年龄的增长而相对减少^[15],故年龄方面会低估慢性稳定型心绞痛患者 Klotho 蛋白血清浓度。TC 为传统的心血管病危险因素可能会低估急性心肌梗死组心血管病危险因素风险,HDLc 则会低估急性心肌梗死组心血管病危险因素风险。急性心肌梗死组体质指数、空腹血糖、肌酐清除率高于慢性稳定型心绞痛组,有研究显示糖尿病、慢性肾脏病患者 Klotho 蛋白浓度较正常人群低^[16],故空腹血糖可能增加急性心肌梗死组心血管病风险及影响 Klotho 蛋白血清浓度,肌酐清除率则可能会低估慢性稳定型心绞痛组心血管病风险。2 型糖尿病史、餐后血糖、糖化血红蛋白、LDLC 等组间无统计学差异,故对两组危险因素及 Klotho 蛋白血清浓度分析影响较小。

多因素分析显示,吸烟史、TC、年龄、血清 α -Klotho 蛋白浓度、早发冠心病家族史有统计学意义,吸烟和 TC 与急性心肌梗死正相关与传统的危险因素相同。而年龄、血清 α -Klotho 蛋白浓度、早发冠心病家族史与急性心肌梗死负相关与传统的心管病

危险因素有所不同。对于心血管疾病是个慢性的过程,传统危险因素比较的样本是一般人群,也就是冠心病对于正常人群的相对风险。而本研究比较的样本有相同的病理基础而只是疾病的阶段不同,故主要考虑的是慢性稳定型心绞痛患者发生急性心肌梗死的相对风险,近年来国内外关于急性心肌梗死危险因素分析显示:高血压、低血红蛋白血症、尿酸、大量吸烟、心理压力较大、豆类摄入较少、文化程度较低、海鱼摄入较少、6 个月内曾经历过负性生活事件、糖尿病、早发冠心病家族史、遗传、血糖代谢异常、血脂代谢异常、C 反应蛋白异常、既往有高膳食血糖指数、血糖负荷、短期的空气污染物、缺乏运动等因素有关^[17-21],所以对于急性心肌梗死而言其危险因素与传统危险因素既有相同点又有不同点,血清 α -Klotho 蛋白浓度低可能为慢性心绞痛发生急性心肌梗死的危险因素。

本研究显示慢性稳定型心绞痛与急性心肌梗死危险因素间既有共同性,又有特殊性,两组间危险因素差异主要以可控制危险因素为主。多因素分析也显示急性心肌梗死与 α -Klotho 蛋白浓度有一定的相关性,可能 α -Klotho 蛋白与上述危险因素间相互影响最终导致了急性心肌梗死。但本研究样本量相对少,未能把大量的危险因素列入应变量,仅列入了 10 种主要的心血管病危险因素,且为横断面研究,并不能反映 α -Klotho 蛋白在急性心肌梗死前后的变化,故如要进一步了解 α -Klotho 蛋白在慢性稳定型心绞痛进展为急性心肌梗死中所起的作用,尚需进一步的队列研究等流行病学调查。现已有学者研究报道有药物可上调 Klotho 基因表达^[22],故如果充分了解 α -Klotho 蛋白在慢性稳定型心绞痛进展为急性心肌梗死所起的作用有可能有助于冠心病的二级预防、指导用药减少急性心肌梗死的发生。

[参考文献]

[1] 中华医学会心血管病学分会. 中国心血管病预防指南

- [J]. 中华心血管病杂志, 2011, 39 (1): 3-22.
- [2] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 不稳定型心绞痛和非 ST 段抬高心肌梗死诊断与治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35 (4): 295-304.
- [3] Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H, et al. Mutation of the mouse *klotho* gene leads to a syndrome resembling ageing [J]. *Nature*, 1997, 390 (6655): 45-51.
- [4] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2010, 38 (8): 675-690.
- [5] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 慢性稳定性心绞痛诊断与治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35 (3): 195-206.
- [6] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2010 [J]. *Diabetes Care*, 2010, 33 (Suppl 1): S11-S61.
- [7] 中国高血压防治指南委员会. 中国高血压防治指南 2010 [J]. 中华高血压杂志, 2011, 19(8): 701-777.
- [8] 世界卫生组织烟草或健康合作中心, 中国疾病预防控制中心控烟办公室, 中国控制吸烟协会医院控烟专业委员会. 中国临床戒烟指南(2007 年版, 试行本) [J]. 国际呼吸杂志, 2008, 28 (16): 961-970.
- [9] 中华医学会精神病学分会. 中国精神障碍分类与诊断标准第三版(精神障碍分类) [J]. 中华精神科杂志, 2001, 34 (3): 184-188.
- [10] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组, 中华医学会肝病学会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊疗指南 [J]. 中华肝脏病杂志, 2006, 14 (9): 643-646.
- [11] Levey AS, de Jong PE, Coresh J, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report [J]. *Kidney Int*, 2011, 80 (1): 17-28.
- [12] Austen WG, Edwards JE, Frye RL, et al. A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. Report of the Ad Hoc Committee for Grading of Coronary Artery Disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association [J]. *Circulation*, 1975, 51 (4 Suppl): 5-40.
- [13] Semba RD, Cappola AR, Sun K, et al. Plasma *klotho* and cardiovascular disease in adults [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2011, 59 (9): 1596-601.
- [14] 苏显明, 何亚军, 刘景委, 等. *Klotho* 蛋白与老年高血压发病的关系 [J]. 西安交通大学学报(医学版), 2011, (05): 653-654.
- [15] Xiao NM, Zhang YM, Zheng Q, et al. *Klotho* is a serum factor related to human aging [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2004, 117 (5): 742-747.
- [16] Devaraj S, Syed B, Chien A, et al. Validation of an immunoassay for soluble *Klotho* protein: decreased levels in diabetes and increased levels in chronic kidney disease [J]. *Am J Clin Pathol*, 2012, 137 (3): 479-485.
- [17] 李昭, 李志忠, 高玉龙, 等. 青年女性急性心肌梗死的危险因素及冠状动脉病变特点 [J]. 中华心血管病杂志, 2012, 40 (3): 225-230.
- [18] 武东, Qi Hua, 贾三庆, 等. 初发急性心肌梗死发病危险因素分析 [J]. 中华心血管病杂志, 2008, 36 (7): 581-585.
- [19] 严卫, 王齐兵, 姜燕飞, 等. 急性冠状动脉综合征致病危险因素分析 [J]. 中国临床医学, 2004, 11 (4): 478-480.
- [20] Mursu J, Virtanen JK, Rissanen TH, et al. Glycemic index, glycemic load, and the risk of acute myocardial infarction in Finnish men: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2011, 21 (2): 144-149.
- [21] Nuvolone D, Balzi D, Chini M, et al. Short-term association between ambient air pollution and risk of hospitalization for acute myocardial infarction: results of the cardiovascular risk and air pollution in Tuscany (RISCAT) study [J]. *Am J Epidemiol*, 2011, 174 (1): 63-71.
- [22] 李湘民, 周巧玲. 福辛普利对自发性高血压大鼠脑超微结构及 *Klotho* 基因表达的影响 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2010, 18 (4): 273-278.

(此文编辑 文玉珊)