

· 文献综述 ·

[文章编号] 1007-3949(2017)25-07-0751-06

肌酸激酶与高血压关联性的研究进展

魏亚运 综述, 傅广 审校

(南华大学附属长沙医院 长沙市第一医院心内科, 湖南省长沙市 410000)

[关键词] 肌酸激酶; 高血压; β -胍基丙酸

[摘要] 肌酸激酶(CK)作为与细胞内能量转运、再生、利用等有直接关系的重要激酶,被认为与高血压的形成与发展相关,并逐渐成为高血压领域的研究热点。本文就肌酸激酶与高血压相关性研究进展、可能机制、新药物的研发等方面进行简单综述。

[中图分类号] R544.1

[文献标识码] A

The relevant research progress of creatine kinase and hypertension

WEI Ya-Yun, FU Guang

(Department of Cardiology, Changsha Hospital Affiliated to University of South China, the First Hospital of Changsha, Changsha, Hunan 410000, China)

[KEY WORDS] Creatine kinase; Hypertension; β -guanidino propionic acid

[ABSTRACT] Creatine kinase(CK) is considered related to the formation and development of hypertension as it participates in the energy transfer, regeneration and utilizing in cells. And it is gradually becoming a hot research topic in the field of high blood pressure. This paper will make a summary of the creatine kinase and hypertension correlation research progress, the possible mechanism and new drug research.

高血压是全世界的重要公共卫生事件,2005年在《柳叶刀》杂志上发表的一项研究对全世界不同地区高血压的流行趋势进行了汇总分析,其结果显示,2000年全球成人高血压患病率为26.4%,到2025年,预计高血压患病率将进一步升高到29.2%,高血压患病人数将达到15.6亿^[1]。而近年来流行病学调查研究结果显示国内18岁以上居民高血压患病率不断升高,从2010年公布的25.2%上升到2014年公布的27.2%^[2]。也就是说,每4个成年人当中就有一个高血压患者。目前关于高血压病的病因与发病机制仍在不断探索中。早在1986年Black^[3]就提出性别、种族、舒张压和高血压与总血清肌酸激酶(creatine kinase, CK)水平明显相关,建议黑种人测定血清CK值时选择不同的参考范围,高血清CK水平需给予适当的干预。由此,研究者们开始将视线聚焦在肌酸激酶与高血压的相关关系上。2000年荷兰医学博士Brewster等^[4]提出用血清CK水平的增加来解释黑种人中高血压发生率

的增长。此后,一系列关于高血压与CK关联性研究就此展开。

1 肌酸激酶与高血压的关联性

1.1 肌酸激酶与血压独立相关

2000年Brewster等^[4]对于黑种人中存在较高高血压发病率的临床特征进行思考,并提出假设——遗传因素增加了撒哈拉沙漠以南的非洲黑种人发生高血压的倾向,并发现与白种人相比,黑种人骨骼肌中CK活性更高,几乎是白种人的两倍。心血管系统中的肌组织及其他高耗能组织中CK活性的增高能增加心肌收缩能力的储备,增强营养应答,增加肾小管对盐的重吸收能力。上述因素长期刺激促进了高血压的发生,并指出,细胞中CK活性的增高可以解释为何黑种人中存在较高的高血压发病风险及发生率。

为进一步探索多种族人群中肌酸激酶与高血压

[收稿日期] 2016-10-08

[修回日期] 2017-02-20

[作者简介] 魏亚运,硕士研究生,研究方向为高血压病,E-mail为1359415585@qq.com。通讯作者傅广,主任医师,教授,硕士研究生导师,研究方向为高血压病,E-mail为fuguangyisheng@163.com。

的关系,2006年荷兰阿姆斯特丹医学学术中心 Brewster 等^[5]对1444名荷兰阿姆斯特丹人(包括503名欧洲白种人、292名南亚人、580名黑种人及69名其他种族人群)组成的分层随机样本进行研究,应用线性回归分析,通过血清中的CK代替组织中的CK来研究静息时血压与CK活性之间的关系。研究发现在调整了年龄、性别、体质指数(body mass index, BMI)及种族等因素后,血清中CK的自然对数(logCK)每增加1个单位,收缩压和舒张压分别增加8.0 mmHg和4.7 mmHg($P < 0.05$),提示肌酸激酶与血压之间存在独立相关性。

2008年Thomas等^[6]对Brewster等^[5]的研究做出肯定的评价,认为虽然黑种人群中拥有最高CK水平(149 IU/L)和最高血压水平(128/84 mmHg),欧洲白种人这两个指标最低(分别为88IU/L和124/79 mmHg),即CK在人群中的分布是有偏移的,但是logCK的三分位数与血压之间存在重要关系,这种关系独立于人口因素及遗传因素。

同样,2011年来自Johnsen等^[7]研究(由12776名白种人组成的随机样本横断面研究)亦发现在调整了性别、年龄、BMI、血清葡萄糖、血清肌酐、体力活动及饮酒等因素后,logCK每增加1个单位,收缩压和舒张压分别增加3.3 mmHg和1.3 mmHg,提示白种人群中CK与血压相关。

CK与血压之间这种相关性同样表现在亚洲人群中。2016年沈丹等^[8]对235名老年高血压患者及同期住院的非高血压患者128例(对照组)进行研究,比较高血压不同分级和危险分层患者的血清CK水平差异,并对血清CK与各种心血管危险因素进行相关性分析,结果表明高血压患者血清CK与BMI、收缩压和血尿酸呈正相关($r = 0.383, r = 0.466, r = 0.272, P < 0.01$)。进一步多元回归分析显示,收缩压、BMI和血尿酸均是影响血清CK的独立危险因素,提示血清肌酸激酶参与老年高血压患者的血压调节,与老年高血压的发生、发展有关。

以上研究表明,CK与血压之间是除外种族、性别、年龄及体质指数等因素而独立相关的。

肌酸激酶是相当值得研究的课题,但是目前并不清楚CK和血压之间是否存在因果关系。那么当血压降低是否CK也相应降低?这个问题也引起了一些学者的关注。

1.2 肌酸激酶与降压治疗失败有关

两个以人口为基础的大的横断面研究阐明CK与血压之间存独立的剂量反应关系^[5,8]。

2013年荷兰阿姆斯特丹医学学术中心的另一

位学者Oudam等^[9]对该中心已收集的样本(随机抽取的1444名多种族人群)进行统计学分析发现高活性CK也与降压药治疗失败有关。应用单变量的多项线性回归分析,评估了年龄、BMI、性别、种族、空腹血糖、CK、胆固醇及文化水平与研究对象的血压类型之间的关系,血压类型包括血压正常者、治疗后控制的高血压患者、治疗后未控制的高血压患者及未治疗的高血压患者。研究表明除胆固醇外,其余预测因子至少与一种血压类型有显著相关性($P < 0.05$)。在治疗控制者、治疗未控制者和未治疗者中logCK这一单变量优势率分别是0.62、5.02和2.85。他们进一步用单变量的多项线性回归分析的方法量化这些结果。证实CK是降压治疗失败的唯一特殊的、独立的预测因子(OR = 3.67)。通过对人群中CK含量最低和最高的三分位分组(> 145 IU/L; $P < 0.001$)进行统计分析得到高血压患病率分别为26.0%和30.8%。CK最高组人群中治疗失败率为72.9%,而CK最低组为46.7% ($P = 0.004$)。提示调整了性别、年龄、BMI、空腹血糖及种族等因素后,CK是降压失败主要的、唯一具体的因素,静息状态下血清CK与接受治疗但未控制的高血压之间独立相关。

同时Oudam等^[9]还提出,现有的证据表明组织中高CK水平与降压失败相关这一论点从生物学上来讲似乎是可信的。组织固有的、诱导产生的或是二者兼有的高CK活性,可能通过增强心血管收缩功能及钠盐潴留而减弱降压治疗的效果。有动物实验表明相对年轻的原发性高血压大鼠(spontaneously hypertensive rats, SHR)在发展为高血压前其心脏及主动脉中的CK活性即已增强,在发展为高血压后进一步增强^[10]。这种渐增的CK活性也见于急性左室压力超负荷动物模型^[11]的心肌组织,组织中高的CK活性可能增强ATP缓冲能力而有助于增强心血管收缩能力。

此外,来自Brewster等^[12]2008年一项关于低活性肌酸激酶与晕厥危险程度之间关系的研究表明,低水平CK与低血压及晕厥的发生率有关。

1.3 肌酸激酶的mRNA与血压相关

Karamat等^[13]为评估是否阻力血管中CK mRNA的水平与血压有关,从正在行子宫肌瘤手术的13名女性(包括7名高血压者和6名正常对照者)大网膜上收集阻力血管标本,探究CK与血管阻力之间的关系,结果发现在高血压患者及正常对照者中,阻力血管中CK mRNA与收缩压及舒张压具

有高度的关联。标准化 B 型 CK mRNA 复制数量为 15.0 ± 1.9 (5.2~24.4), 与舒张压高度相关, 与收缩压也相关, 高血压患者与正常对照者相比, 阻力血管中 B 型 CK mRNA 复制量分别是 19.3 ± 2.0 和 10.1 ± 2.1 ($P=0.0047$), 增加了 90%。这是表明阻力血管 CK mRNA 表达水平与血压水平一致性的首个直接证据, 这些发现也为 CK 可能参与脉管系统的加压反应这一说法提供了更多证据。

2 肌酸激酶影响血压的机制

在动物模型实验中发现, CK 含量增高先于高血压的发生, 并随着疾病的发展进一步增高, 在成功降压治疗后, CK 含量随之下降^[10,14-15]。

肌酸激酶是一个与细胞内能量转运、再生、利用等有直接关系的重要激酶, 其在离子泵转运、磷酸肌酸穿梭、肌肉收缩、ATP 再生、吞噬细胞吞噬、糖酵解调控、神经递质释放中发挥重要作用。肌酸激酶主要定位于 ATP 快速再生的细胞中, 通常紧邻肌球蛋白头部 ATP 酶、肌质网的 Ca^{2+} -ATP 酶以及细胞膜的 Na^+ - K^+ -ATP 酶等部位, 它可以迅速催化反应生成 ATP。肌酸激酶再生的 ATP 可为心血管的收缩储备、肾小管的水钠潴留、机体营养反应、动脉血管重塑以及升压反应提供能量^[15]。

2.1 肌酸激酶与血管平滑肌收缩

肌肉的收缩特性取决于胞质内钙离子的水平与肌球蛋白的酶活性。CK 可通过生物化学反应为平滑肌的收缩过程提供 ATP, 高 CK 活性可改变收缩蛋白局部 ATP 水平及肌球蛋白 ATP 酶活性来增加其收缩性, 尤其是在阻力动脉中^[4-5], 并通过再生更多的 ATP 增强肌肉收缩, 产生、维持较高的血压水平(图 1、2)。

2.2 肌酸激酶与一氧化氮

高肌酸激酶可抑制一氧化氮 (intricate oxide, NO) 的生成而导致高血压。在体内, NO 以 L-精氨酸为原料经一氧化氮合酶 (nitric oxide synthase, NOS) 催化而成, 可调节血管张力与血流量。CK 与 NO 是一对对抗系统: CK 可以提高 ATP 缓冲容量和收缩储备、机体生物合成反应以及水钠潴留的能力, 而 NO 的作用正好相反^[4-5,14-16]。高 CK 可消耗更多精氨酸合成肌酸来减少 NO 的合成^[5,16-17]。有报道证实, 在非洲裔人群中, 高 CK 活性、低 NO 生物利用度及减少的 NO 介导的反应更为常见^[4-5]。

2.3 肌酸激酶与肾远端小管的水钠潴留

肾脏对钠的重吸收通过依靠基底膜钠泵 (Na^+ -

K^+ -ATPase) 提供的能量而进行^[18-19]。在体内 CK 紧邻钠泵, 可以快速地再生 ATP, 而为钠泵提供所需的 ATP^[18,20]。因此认为 CK 直接为肾性水钠潴留提供能量^[4,18,20]。CK 活性增高意味着肾性水钠潴留的能力更强。

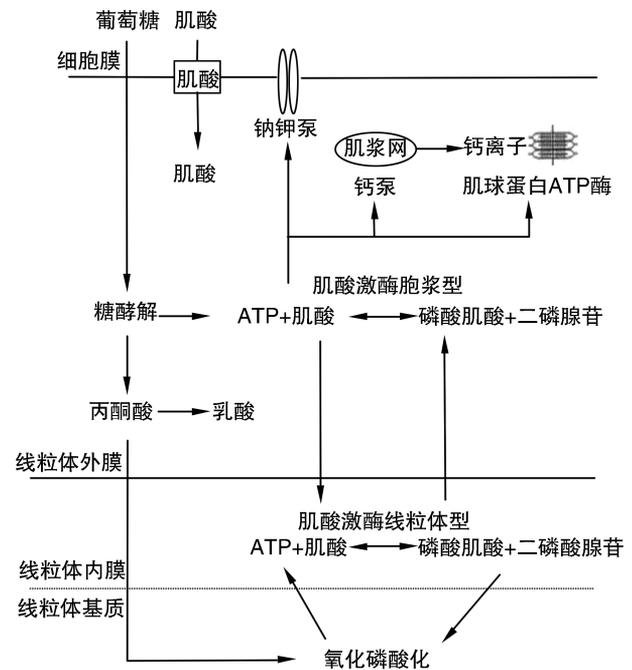
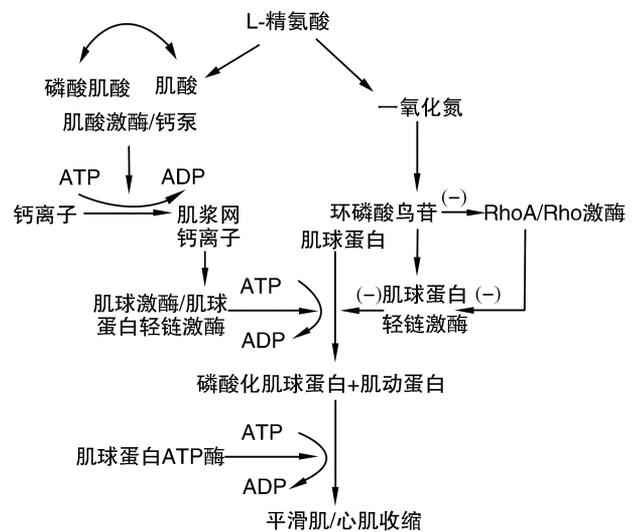


图 1. 肌酸激酶系统

Figure 1. Creatine kinase system



注: ADP: 二磷酸腺苷

图 2. 肌酸激酶与血管平滑肌收缩主要细胞内调控途径

Figure 2. The main regulation pathway of creatine kinase and vascular smooth muscle contraction

2.4 肌酸激酶与氧化应激

一氧化氮合酶是合成 NO 的重要辅酶,当合成 NO 所必须的精氨酸缺乏时 NOS 不再催化合成 NO,而转向生成 NO 的清除剂——超氧阴离子($O_2^{\cdot-}$)。 $O_2^{\cdot-}$ 是反应性氧族(reactive oxygen species, ROS)重要成员之一。一方面, $O_2^{\cdot-}$ 可抑制 NO 的生成,另一方面, $O_2^{\cdot-}$ 可与其生成过氧亚硝基阴离子。破坏血管壁细胞 DNA、脂类及蛋白质作用^[21]。ROS 升高导致氧化应激增加会诱导血压升高,而高血压又会进一步促进 ROS 生成,增加组织的氧化损伤^[22-25]。ROS 增加会造成细胞内钙超载、细胞增殖与炎症通路活化,增加细胞外基质沉积与血管平滑肌反应性,造成内皮功能障碍和血管增殖重塑。最终导致血管外周阻力增加和血压升高^[22,26]。

综上所述,CK 被认为是普通人群中血压的主要预测因子。然而,以上大样本的研究成果主要是横断面研究,暴露与结果之间缺乏时间性,使得 CK 与血压之间的因果推理变得不可能。且近期的研究成果也不尽如人意。

3 肌酸激酶与高血压研究的新进展

2014 年 Johnsen 等^[27]对 120 名持续高 CK 水平患者与 130 名正常对照者进行前瞻性研究,分别在两个时间点测量 CK 与血压在同一时间的值,检验随访患者血压与基线 CK 值的相关性,并在随访高血压组和对照组的人群中检验 CK 是否为高血压的长时预测因子。调整了性别和年龄后分析,LogCK 每增加 1 个单位,收缩压增加 4.9 mmHg ($P=0.1$),舒张压增加 3.3 mmHg ($P=0.07$),随访中患高血压几率增加 2.2 倍($P=0.06$);持续性高 CK 患者,收缩压增加 2.6 mmHg ($P=0.2$),舒张压增加 2.2 mmHg ($P=0.06$),患高血压风险增加 1.7 倍 ($P=0.05$)。将生理活动及 BMI 考虑进来后,BMI 成为收缩压、舒张压及高血压的强独立预测因子。当将 BMI 添加到模型中,事实上是削弱了 CK 对血压的影响。调整 BMI 后,CK 对血压或与高血压独立的、长期的影响不能被阐明了。这与横向研究结果相冲突。此项研究表明,调整 BMI 之后,CK 与血压之间的关系大幅度减弱。

也有人认为 CK 与血压的关系不是因果关系,而是由于生理和代谢在不同肌纤维类型中的影响所致。近期的一项高血压和心血管疾病中以 CK 系统为目标的治疗策略的回顾性评估得到的是阴性

结果^[28-30]。考虑到试验样本量小、试验的多相性等因素,推测还需要大量的临床研究来证实这些观察成果^[31]。

2016 年 Mels 等^[32]对 179 名黑种人及 208 名白种人测定动态血压、血管外周阻力及脉搏波传播速度,同时测量血清 CK 活性,结果表明与白种人组相比,黑种人男性及女性血压较高,脉搏波传导速度均较快($P<0.001$)。但在调整了年龄、BMI 及生理活动等因素后,CK 活性仅在黑种人(75.9U/L)和白种人(62.8U/L)女性中有所变化($P=0.009$)。在非洲黑种人群中,尽管恶性心血管事件更多,黑种人女性 CK 活性也更高,仍不能将血压、脉搏波传导速度或总的外周阻力与 CK 活性联系起来。在白种人中,男性外周血管阻力与 CK 活性有关($P=0.009$),而在女性中,收缩压($P=0.03$)及脉压($P=0.01$)与 CK 相关。提示,黑种人中 CK 与血压、脉搏波传导速度或总的外周阻力缺乏相关性的结果表明恶性心血管事件与 CK 活性之间的关系可能受其他危险因素干扰。而在白种人中已确立的心血管功能与 CK 活性之间的联系可能是平滑肌细胞收缩力增强及 NO 释放减少的结果。

目前的研究纵然未得到令人满意的阳性结果,但研究者们试图从不同的途径(如 CK 竞争性结合蛋白 β -胍基丙酸)探索二者之间的关系。

4 β -胍基丙酸干预对血压的影响

β 胍基丙酸 (Beta-guanidinopropionic acid, β -GPA) 是在动物和人类发现的一种内源性代谢物,是一种与肌酸具有相似化学结构的蛋白质,可以竞争性抑制组织细胞对肌酸的摄取。 β -GPA 被细胞摄取后只能在胞质中被磷酸化,不能参与 CK 催化的能量流动^[33]。已有多项动物实验证实 β -GPA 喂养小鼠后,小鼠心肌细胞肌酸、磷酸肌酸、总肌酸及 ATP 含量下降,应用 β -GPA 干预可以降低血清 CK 水平^[34-36],那么有人提出是否 β -GPA 可以通过降低血清 CK 水平进而影响血压。

2013 年欧洲高血压学会上 Oudam 博士提出 β -GPA 干预可以降低 SHR 的血压^[37]。他将 16 周龄雄性 SHR 随机分为 β -GPA 组及对照组,采用尾套法每周检测醒觉血压,观察 4 周,结果发现,与对照组相比, β -GPA 治疗可以显著降低收缩压与舒张压,在后续实验中,再次利用不同性别、不同周龄的 SHR,选取不同时间进行观察,发现 β -GPA 干预可以降低 SHR 的血压,并且在停止干预后 2 周,血压

恢复至高血压控制值,该研究证实应用 β -GPA 干预 CK 可以降低血压,与既往提出的高 CK 活性可预测高血压风险相一致。

而在随后的 2015 年 Karamat 等^[38] 提出进行首个人体实验研究 β -GPA 干预与血压的关系。该项研究为单一中心随机三盲对照的临床干预实验,研究对象为来自荷兰的年龄在 18~50 岁健康成年男性志愿者,分别给予不同干预措施(每日口服 β -GPA 100 mg、肌酸 5 g 或安慰剂对照)来探索 β -GPA 的降压效果。目前这种新型降压途径并未通过安全性和有效性的人体试验验证,研究者需全面评估健康志愿者对 β -GPA 的耐受性。虽然研究尚未完成,但结果值得期待。通过保守方式治疗顽固性高血压的效果差强人意,这一研究一方面将提供 CK 抑制剂 β -GPA 影响血压的首个人体实验,为降压药物的研发开拓新的领域;另一方面也将为 CK 与血压之间的相关性研究提供更有力的证据。

5 展 望

目前的几个大型研究成果均来自于横断面研究,暴露与结果之间缺乏时间性,二者之间的剂量-反应关系也未被阐明。未来需要更多随访观察,更为全面阐述 CK 与血压之间的联系。

肌酸激酶与高血压关系的临床研究中研究对象多为黑种及白种人群,而 CK 在亚洲人群中的分布特点及其与高血压的关系尚未得到充分论证,因此,除借鉴黑种人高血压流行病学、遗传学和治疗上的特点,还需要更多以亚洲人为研究对象的研究成果来指导国内对高血压的治疗。

药物治疗作为原发性高血压的主要的治疗方式,而 CK 可能成为降压治疗新靶点,因此需要更多的动物及人体研究支持新的降压药物的研发,为完善原发性高血压的治疗策略提供新思路。

[参考文献]

[1] Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data [J]. *Lancet*, 2005, 365(9455): 217-223.

[2] 王文. 中国高血压防治指南修订问题的解读[EB/OL]. 北京: 中华医学会第十八次全国心血管大会. <http://www.syxnf.net>, 2016-09-09.

[3] Black HR. Racial differences in serum creatine kinase levels [J]. *Am J Med*, 1986, 81(3): 479-487.

[4] Brewster LM, Clark JF, van Montfrans GA. Is greater tissue

activity of creatine kinase the genetic factor increasing hypertension risk in black people of sub-Saharan African descent [J]? *Hypertens*, 2000, 18(11): 1 537-544.

[5] Brewster LM, Mairuhu G, Bindraban NR, et al. Creatine kinase activity is associated with blood pressure [J]. *Circulation*, 2006, 114(19): 2 034-039.

[6] Thomas GP. Muscular Hypertension: Is creatine kinase responsible for hypertension in blacks [J]? *Clinical Hypertension*, 2008, 10(1): 73-76.

[7] Johnsen SH, Lilleng H, Wilsqaard T, et al. Creatine kinase activity and blood pressure in a normal population: the Tromsø study [J]. *Hypertension*, 2011, 29(1): 36-42.

[8] 沈丹, 曹萍, 李睿. 血清肌酸激酶与老年高血压的关系 [J]. *中华老年心血管病杂志*, 2016, 18(3): 262-264.

[9] Oudman I, Kewalbansingh PV, van Valkengoed I, et al. Creatine kinase is associated with failure of hypertension treatment [J]. *Hypertension*, 2013, 31(5): 1 025-031.

[10] Jin X, Xia L, Wang LS, et al. Differential protein expression in hypertrophic heart with and without hypertension in spontaneously hypertensive rats [J]. *Proteomics*, 2006, 6(6): 1 948-956.

[11] Seccia TM, Atlante A, Vulpis V, et al. Mitochondrial energy metabolism in the left ventricular tissue of spontaneously hypertensive rats, abnormalities in both adenine nucleotide and phosphate translocators and enzyme adenylate-kinase and creatine phosphokinase activities [J]. *Clin Exp Hypertens*, 1998, 20(3): 345-358.

[12] Brewster LM, Mairuhu G, Ganzeboom K, et al. Low creatine kinase is associated with a high population incidence of fainting [J]. *Clin Auton Res*, 2009, 19(4): 231-236.

[13] Karamat FA, Oudman I, Ris-Stalpers C, et al. Resistance artery creatine kinase mRNA and blood pressure in humans [J]. *Hypertension*, 2014, 63(1): 68-73.

[14] Fontanet HL, Trask RV, Haas RC, et al. Regulation of expression of mitochondrial creatine kinase mRNAs in the left ventricle after pressure overload in rats [J]. *Circ Res*, 1991, 68(4): 1 007-012.

[15] 刘畅, 郭红, 田野. 肌酸激酶与高血压 [J]. *中华高血压杂志*, 2014, 22(7): 635-638.

[16] Wu G, Morris SM Jr. Arginine metabolism: nitric oxide and beyond [J]. *Biochem J*, 1998, 336(1): 1-17.

[17] Hardy TA, May JM. Coordinate regulation of L-arginine uptake and nitric oxide synthase activity in cultured endothelial cell [J]. *Free Radic Biol Med*, 2002, 32(2): 122-131.

[18] Brewster LM, Seedat YK. Why do hypertensive patients of African ancestry respond better to calcium blockers and

- diuretics than to ACE inhibitors and beta-adrenergic blockers [J]. *BMC Med*, 2013, 11(1): 141-156.
- [19] Pratt JH, Rebhun JF, Zhou L, et al. Levels of mineralocorticoids in whites and blacks [J]. *Hypertension*, 1999, 2(34): 315-319.
- [20] Guerrero ML, Beron J, Spindler B, et al. Metabolic support of Na⁺ pump in apically permeabilized A6 kidney cell epithelia: role of creatine kinase [J]. *Am J Physiol*, 1997, 272(2): 697-706.
- [21] Balinger SW, Patterson C, Yan CN, et al. Hydrogen peroxide and peroxynitrite-induced mitochondrial DNA damage and dysfunction in vascular endothelial and smooth muscle cells [J]. *Circ Res*, 2000, 86(9): 960-966.
- [22] Briones AM, Touyz RM. Oxidative stress and hypertension: current concepts [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2010, 12(3): 135-142.
- [23] Gwathmey TM, Pendergrass KD, Reid SD, et al. Angiotensin-(1-7)-angiotensin-converting enzyme 2 attenuates reactive oxygen species formation to angiotensin II within the cell nucleus [J]. *Hypertension*, 2010, 12(2): 135-142.
- [24] Krum H, Gilbert RE. Novel therapies blocking the renin-angiotensin-aldosterone system in the management of hypertension and related disorders [J]. *Hypertension*, 2007, 25(1): 25-35.
- [25] 钟久昌, 余细勇, 于汇民, 等. 血管紧张素转换酶 2 基因转染对人血管内皮细胞中氧化应激水平的影响 [J]. *中华高血压杂志*, 2008, 16(6): 499-502.
- [26] 钟久昌, 朱鼎良. 血管紧张素转换酶 2 与高血压 [J]. *高血压杂志*, 2005, 13(11): 682-686.
- [27] Johnsen SH, Lilleng H, Bekkelund SI. Creatine kinase as predictor of blood pressure and hypertension. Is it all about body mass index? A follow-up study of 250 patients [J]. *Hypertension*, 2014, 16(11): 820-826.
- [28] Shoubridge EA, Chaliss RA, Hayes DJ, et al. Biochemical adaptation in the skeletal muscle of rats depleted of creatine with the substrate analogue beta-Guanidinopropionic acid [J]. *Biochem*, 1985, 232(1): 125-131.
- [29] Clark JF, Khuchua Z, Kuznetsov AV, et al. Actions of the creatine analogue beta-guanidinopropionic acid on rat heart mitochondria [J]. *Biochem*, 1994, 300(1): 211-216.
- [30] Ren JM, Semenkovich CF, Holloszy JO. Adaptation of muscle to creatine depletion: effect on GLUT-4 glucose transporter expression [J]. *Am J Physiol*, 1993, 264(1): 146-150.
- [31] Horjus DL, Oudman I, van Montfrans GA, et al. Creatine and creatine analogues in hypertension and cardiovascular disease [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011, 9(11): CD005184.
- [32] Mels CM, Zyl CV, Huisman HW, et al. Cardiovascular function is not associated with creatine kinase activity in a black African population: The SABPA study [J]. *BMC Cardiovascul Disord*, 2016, 16: 134-141.
- [33] Oudman I, Clark JF, Brewster LM. The effect of the creatine analogue beta-guanidinopropionic acid on energy metabolism: a systematic review [J]. *PLoS One*, 2013, 8(1): e52879.
- [34] Lorentzon M, Ramunddal T, Bollano E, et al. In vivo effects of myocardial creatine depletion on left ventricular function, morphology, and energy metabolism: consequences in acute myocardial infarction [J]. *J Card Fail*, 2007, 13(3): 230-237.
- [35] Lindbom M, Ramunddal T, Camejo G, et al. In vivo effects of myocardial creatine depletion on left ventricular function, morphology and lipid metabolism: study in a mouse model [J]. *J Card Fail*, 2008, 14(2): 161-166.
- [36] Horn M, Remkes H, Stromer H, et al. Chronic phosphocreatine depletion by the creatine analogue beta-guanidinopropionate is associated with increased mortality and loss of ATP in rats after myocardial infarction [J]. *Circulation*, 2001, 104(15): 1844-1849.
- [37] 国际循环网. 肌酸激酶抑制成为高血压治疗新靶点 [EB/OL]. 米兰: 欧洲高血压科学年会. <http://www.icirculation.com>, 2013-06-28.
- [38] Karamat FA, Horjus DL, Haan YC, et al. The acute effect of beta-guanidinopropionic acid versus creatine or placebo in healthy men (ABC Trial): study protocol for a randomized controlled trial [J]. *Trials*, 2015, 16: 56.
- (此文编辑 朱雯霞)