

# 东亚人群 Klotho G-395A 基因多态性与冠心病的 Meta 分析

李佳寅<sup>1</sup>, 胡小红<sup>2</sup>, 胡惠林<sup>1</sup>, 唐关敏<sup>1</sup>

(1. 嘉兴市第一医院心内科; 2. 嘉兴市中医院心电科, 浙江省嘉兴市 314000)

[关键词] 冠心病; Klotho G-395A; 基因多态性; Meta 分析

[摘要] 目的 应用 Meta 分析探讨东亚人群 Klotho G-395A 基因多态性与冠心病易感性的关系。方法 分别检索中英文数据, 获取 2013 年 12 月之前发表的有关 Klotho G-395A 基因多态性与冠心病易感性的病例对照研究, 应用 Meta 分析方法对纳入的研究结果进行定量合并, 采用 Stata12.0 软件进行统计分析, 同时进行异质性检验及敏感性分析。结果 共纳入文献 6 篇, 累计病例组 1560 例, 对照组 1459 例。以显性模型比较做 Meta 分析, 异质性检验显示无统计学意义 ( $P=0.2, I^2=30.8\%$ ), 以固定效应模型合并, 表明 Klotho G-395A 基因多态性与冠心病易感性的关系有统计学意义 ( $OR=1.24, 95\% CI: 1.06 \sim 1.45, P=0.009$ )。按照病例组是否完全行冠状动脉造影做亚组分析, 显示两组内部均无明显异质性, 均以固定效应模型合并, 冠状动脉造影组显示 GA/AA 基因型个体患冠心病的风险高于 GG 基因型个体 ( $OR=1.38, 95\% CI: 1.12 \sim 1.70, P=0.003$ )。非完全冠状动脉造影组则显示 GA/AA 基因型个体与 GG 基因型个体之间患冠心病的风险无统计学差异 ( $OR=1.07, 95\% CI: 0.84 \sim 1.37, P=0.587$ )。分别采取随机效应模型或去除权重最大的研究或去除等位基因差异最大的研究行敏感性分析, 所得 OR 值与总体模型类似, 有统计学意义。Begg's 检验提示无明显发表偏倚。结论 Klotho G-395A 基因多态性可能与东亚人群冠心病易感性有关。

[中图分类号] R18

[文献标识码] A

## Polymorphism of Klotho G-395A and Susceptibility of Coronary Heart Disease in East-Asia Population: A Meta-Analysis

LI Jia-Yin<sup>1</sup>, HU Xiao-Hong<sup>2</sup>, HU Hui-Lin<sup>1</sup>, and TANG Guan-Min<sup>1</sup>

(1. Department of Cardiology, the First People's Hospital of Jiaxing; 2. Department of Electrocardiogram, the Traditional Chinese Medical Hospital of Jiaxing, Jiaxing, Zhejiang 314000, China)

[KEY WORDS] Coronary Heart Disease; Klotho G-395A; Polymorphism; Meta-Analysis

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the association between polymorphism of Klotho G-395A and susceptibility of coronary heart disease (CHD) in East-Asia population. **Methods** PubMed, Embase, Cochrane Library, Sciencedirect, Springer, CBM disc, Wanfang database were searched for published case-control studies investigating the association between Klotho G-395A and CHD that were available before Dec. 2013. Fixed or random effect models were selected for odds ratio (OR) calculation. A meta-analysis was performed to estimate heterogeneity and the pooled OR to evaluate the relationship between Klotho G-395A polymorphism and CHD. The sensitivity analysis was also assessed. **Results** A total of 6 case-control studies involving 1560 patients and 1459 controls were analyzed in the study. There were no significant heterogeneity found (dominant genetic model:  $P=0.2, I^2=30.8\%$ ). We observed a significant statistical association between Klotho G-395A polymorphism and CHD (dominant genetic model:  $OR=1.24, 95\% CI: 1.06 \sim 1.45, P=0.009$ ). After stratification by case selection criteria based on complete coronary angiographic data or not, no significant heterogeneity was observed in both groups. A stronger association was observed in the group which all the patients underwent coronary angiography ( $OR=1.38, 95\% CI: 1.12 \sim 1.70, P=0.003$ ), but negative association was found in the other group ( $OR=1.07, 95\% CI: 0.84 \sim 1.37, P=0.587$ ). There was no significant heterogeneity among the remaining trial

[收稿日期] 2014-04-18

[基金项目] 浙江省科技厅计划项目(2012C23087)和嘉兴市科技局项目(2012AY1070-1)

[作者简介] 李佳寅, 硕士研究生, 医师, 研究方向为冠心病的基础与临床, E-mail 为 chjx0208@sina.com。胡小红, 研究方向为心脏电生理。通讯作者唐关敏, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向为冠心病基础与临床及介入研究, E-mail 为 ssdchina@126.com。

after using random effect model or excluding the trial with the largest weight or the trial with larger frequencies of the allele A, respectively. And the pooled OR (95% CI) value of the frequencies of the genotype (GA + AA)/GG were similar. Publication bias was not found by Begg's test. **Conclusion** Klotho G-395A polymorphism may be a susceptible factor of CHD in East-Asia population.

冠心病作为发病率高、病死率高、巨大经济负担的疾病,严重危害着人类的健康。其发病机制复杂,受环境、遗传及两者间作用影响。近年来的不断研究已发现不少增加易感性的候选基因。Kuro-o 等人于 1997 年首先发现了与衰老相关的新基因 Klotho 基因<sup>[1]</sup>。在实验小鼠该基因缺陷时加速衰老,而过度表达能延缓衰老,故被称为“克老素”。主要编码膜蛋白及分泌蛋白两种形式的表达产物<sup>[2]</sup>。研究表明其基因多态性及其表达产物的变化可能与人类原发性高血压、动脉硬化、慢性肾病、早发缺血性卒中、代谢综合症、脂代谢有关<sup>[3-9]</sup>。而这些都是冠心病的易感因素,因此可能参与心血管病的调控<sup>[10]</sup>。已发现 Klotho 基因存在多个单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP), 其中位于启动子区的 G-395A 基因多态性与冠心病的相关性已在亚洲国家广泛报道<sup>[11-16]</sup>, 但并未取得一致性的结论。故笔者拟用 Meta 分析对已发表的有关 Klotho G-395A 基因多态性与冠心病相关性的研究文献进行综合分析,旨在为两者之间的关系提供循证医学证据。

## 1 资料和方法

### 1.1 文献检索

分别检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、Sciondirect、Springer、中国生物医学文献数据库 (CBM) 及万方数据库。对外文数据库使用 coronary artery disease, coronary disease, myocardial, atherosclerosis, myocardial infarction, angina pectoris, Klotho, gene, polymorphism, variant 及 allele 为主题词或关键词检索。对中文数据库使用冠心病、冠状动脉粥样硬化性心脏病、心绞痛、心肌梗死、Klotho 及多态性为主题词或关键词检索。并辅以文献追溯法查找文献。

### 1.2 纳入与排除标准

2013 年 12 月之前公开发表的文献,并同时满足以下标准:(1) 内容涉及 Klotho 基因多态性与冠心病的独立病例对照研究;(2) 对照组基因频率分布满足 Hardy-Weinberg 平衡;(3) 重复发表的文献,

采用样本量大,数据最全面的一篇;(4) 有等位基因或基因型频率的数据,包括能直接或间接提供统计指标比值比 (odds ratio, OR) 及 95% 可信区间 (95% confidence interval, 95% CI)。不满足以上标准,或缺乏相关基因型频率的数据时,向原作者索要,如无回应则予以排除。

### 1.3 数据提取

由 2 名研究人员分别独立完成数据的提取和整理,不一致部分进行讨论协商,最终达到一致。每篇文献摘录的主要信息包括:(1) 第一作者姓名;(2) 发表时间;(3) 研究人群来源;(4) 冠心病的诊断标准;(5) 病例组和对照组人群的基因型分布及其频率。

### 1.4 统计学分析

用  $\chi^2$  检验对纳入研究中对照人群的基因型进行 Hardy-Weinberg 遗传平衡检验。基因型在病例组和对照组分布的比较选用 OR 及其 95% CI。应用 Stata12.0 软件对入选文献的研究效应量做异质性检验 ( $I^2$  统计量),若异质性检验无统计学意义,采取固定效应模型进行数据合并;反之,选择随机效应模型进行数据合并。绘制森林图,展示各研究结果及其特征。以各研究 OR 值为纵坐标,OR 自然对数值的标准误为横坐标,绘制漏斗图,并采用 Begg's 检验描述发表偏倚。

## 2 结果

### 2.1 纳入文献及特征

通过文献检索,共检索到文献 23 篇,其中 9 篇关于 Klotho 基因其它多态性并含有样本量重复的文献剔除,1 篇缺乏基因型及等位基因频率的数据<sup>[17]</sup>,向作者索取数据无回应予以排除,与纳入研究重复样本量文献 1 篇剔除,综述 6 篇剔除。最终共纳入文献 6 篇<sup>[11-16]</sup>。所有纳入研究人群均来自东亚国家,其中英文文献 3 篇,中文文献 3 篇。所有文献人群基因型频率均符合 Hardy-Weinberg 平衡,共有冠心病患者 1560 例,正常对照组 1459 例。其中以完全冠状动脉造影为诊断标准的 4 篇<sup>[11-13,16]</sup>,非完全冠状动脉造影为诊断标准的 2 篇<sup>[14,15]</sup> (表 1 和表 2)。

表 1. 纳入文献的基本特征

Table 1. Baseline characteristics of studies included in the meta-analysis

第一作者	发表年份	地区	年龄(岁)		男/女(例)		冠心病诊断标准	基因型测定方法
			病例组	对照组	病例组	对照组		
Akiko Imamura <sup>[11]</sup>	2006	日本	63.5 ± 9.8	53.6 ± 11.4	150/47	238/93	冠状动脉造影 ≥ 75%	TaqMan
Eun-Jung Rhee <sup>[12]</sup>	2006	韩国	NA	55.3 ± 11.5	NA	NA	冠状动脉造影 > 50%	TaqMan
Sang-Ho Jo <sup>[13]</sup>	2009	韩国	64.1 ± 11.5	59.3 ± 12.1	139/86	103/106	冠状动脉造影 ≥ 50%	TaqMan
何国平 <sup>[14]</sup>	2010	中国	65.8 ± 11.0	62.0 ± 10.6	240/86	124/95	2002 AHA/ACA ACS 标准	基因芯片
尤宁 <sup>[15]</sup>	2012	中国	68.9 ± 8.0	67.7 ± 10.0	191/126	184/117	2007 中国冠心病诊疗指南	基因测序
蔡梦云 <sup>[16]</sup>	2013	中国	64.4 ± 12.0	63.1 ± 12.1	232/108	169/111	冠状动脉造影 > 50%	LDR

NA:数据未提及。

表 2. 纳入文献 Klotho G-395A 的基因多态性特征

Table 2. Characteristics of included studies of Klotho G-395A polymorphism

第一作者	样本量		病例组基因型(例)		对照组基因型(例)		A 等位基因频率			Hardy-Weinberg 平衡	
	病例组	对照组	GG/GA/AA	GA + AA	GG/GA/AA	GA + AA	病例组	对照组	总样本	$\chi^2$	P
Akiko Imamura	197	331	138/59/0	59	268/62/1	63	0.149	0.096	0.116	1.74	0.19
Eun-Jung Rhee	155	119	116/NA/NA	39	87/NA/NA	32	NA	NA	0.148	3.71	0.16
Sang-Ho Jo	225	209	157/60/8	68	164/39/6	45	0.168	0.122	0.146	3.48	0.06
何国平	326	219	240/79/7	86	162/54/3	57	0.142	0.137	0.140	0.40	0.53
尤宁	317	301	150/124/43	167	150/129/22	151	0.331	0.287	0.309	0.65	0.42
蔡梦云	340	280	235/99/6	105	205/67/8	75	0.163	0.148	0.156	0.77	0.38

NA:数据未提及;除 Eun-Jung Rhee 等人的研究为总样本 Hardy-Weinberg 平衡,其余都为对照组 Hardy-Weinberg 平衡。

## 2.2 Meta 分析结果

病例组样本量为 1560 例,对照组样本量为 1459 例。采用显性模型进行 Meta 分析,异质性检验显示各研究之间无明显异质性 ( $P = 0.2$ ,  $I^2 = 30.8\%$ ),按照固定效应模型进行合并 ( $OR = 1.24$ ,  $P = 0.009$ ;图 1),提示有统计学意义。在显性模型,即以 GA/AA 基因型为暴露因素,GG 基因型为非暴露因素,合并效应量分析显示 GA/AA 基因型个体患冠心病的 OR 值为 1.24(95% CI:1.06 ~ 1.45),差异具有显著性。考虑到纳入研究之间诊断冠心病标准的差别,认为存在临床异质性。故以冠心病诊断标准的不同做亚组分析:按照病例组是否全部行冠状动脉造影分成两个亚组:冠状动脉造影组和非完全冠状动脉造影组,前者纳入研究为 4 项,病例组共 917 例,对照组 939 例;后者纳入研究为 2 项,病例组 643 例,对照组 520 例。分别对两个亚组内部行异质性检验显示:冠状动脉造影组 ( $P = 0.189$ ,  $I^2 = 37.2\%$ ) 和非完全冠状动脉造影组 ( $P = 0.747$ ,  $I^2 = 0\%$ ) 内部均无明显异质性,均以固定效应模型合

并效应量。冠状动脉造影组 ( $OR = 1.38$ , 95% CI: 1.12 ~ 1.70,  $P = 0.003$ ) 有统计学意义,且略大于总体模型 OR 值 1.24(95% CI:1.06 ~ 1.45),指向的结论与总体模型一致。而非完全冠状动脉造影组 ( $OR = 1.07$ , 95% CI:0.84 ~ 1.37,  $P = 0.587$ ) 无统计学意义,其结果与总体不一致(表 3)。故以上总体模型结果表明 Klotho G-395A 基因多态性与冠心病易感性的关系有统计学意义,即与纯合子 GG 基因型比较,GA/AA 基因型个体患冠心病的风险是前者的 1.24 倍 ( $OR = 1.24$ , 95% CI: 1.06 ~ 1.45,  $P = 0.009$ )。根据病例组是否完全行冠状动脉造影做亚组分析,显示在冠状动脉造影组,与 GG 基因型比较,GA/AA 基因型个体患冠心病的风险高出 38% ( $OR = 1.38$ , 95% CI: 1.12 ~ 1.70,  $P = 0.003$ );在非完全冠状动脉造影组,与 GG 基因型个体相比,GA/AA 基因型个体患冠心病的风险无统计学差异 ( $OR = 1.07$ , 95% CI:0.84 ~ 1.37,  $P = 0.587$ )。应用随机效应模型及采用去掉权重最大的研究或去掉等位基因差异最大的研究进行敏感性分析,合并 OR

值,得到结果类似总体模型,均有统计学意义,提示 Meta分析结果比较稳定(表4)。

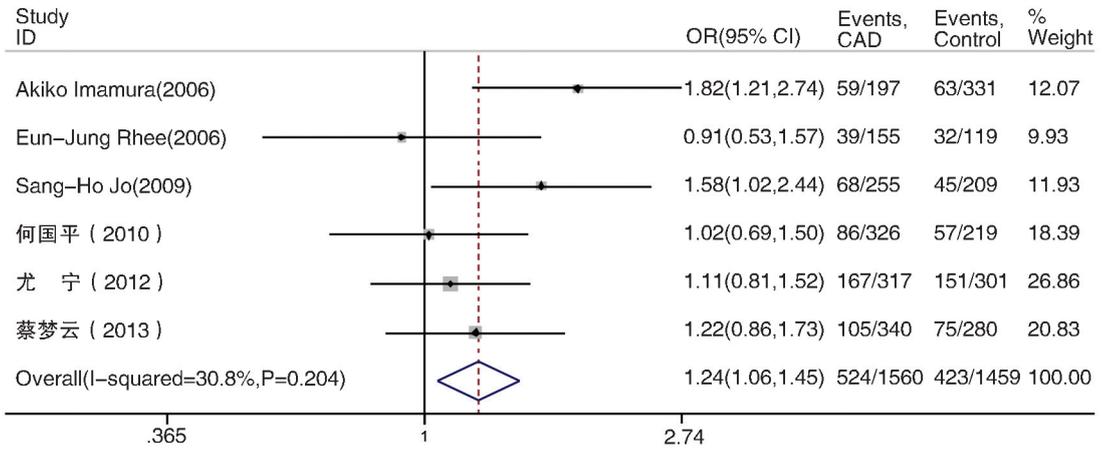


图 1. 亚洲人群 Klotho G-395A 基因多态性与冠心病易感性 (GA + AA 比 GG) 的 Meta 分析结果

Figure 1. Meta-analysis of six association studies of Klotho G-395A polymorphism and coronary heart disease under a fixed effect model (dominant genetic model)

表 3. 不同组别 Klotho G-395A 基因多态性与冠心病的 Meta 分析结果

Table 3. Meta-analysis of the effect of Klotho G-395A polymorphism on coronary heart disease risk according to the case selection criteria

分 组	研究数	异质性检验		模型	OR(95% CI)	P
		I <sup>2</sup>	P			
冠状动脉造影组	4	37.2%	0.189	固定效应	1.38 (1.12 ~ 1.70)	0.003
非完全冠状动脉造影组	2	0%	0.747	固定效应	1.07 (0.84 ~ 1.37)	0.587

注:比较模型为 GA + AA 比 GG。

表 4. 不同研究范围 Klotho G-395A 基因多态性与冠心病的 Meta 分析结果

Table 4. Sensitivity analyses for Klotho G-395A polymorphism and coronary heart disease

不同研究范围	异质性检验		OR(95% CI)	P
	I <sup>2</sup>	P		
所有研究				
固定效应模型	30.8%	0.204	1.24(1.06 ~ 1.45)	0.009
随机效应模型	30.8%	0.204	1.24(1.02 ~ 1.51)	0.028
去除权重最大的研究 <sup>a</sup>	39%	0.160	1.29(1.07 ~ 1.55)	0.008
去除等位基因差异最大的研究 <sup>b</sup>	39%	0.160	1.29(1.07 ~ 1.55)	0.008

注:比较模型均为 GA + AA 比 GG;a、b 删除文献均为[15]。

### 2.3 发表偏倚

采用 Stata 12.0 软件做漏斗图(图2),显示两边大致对称,并用 Begg's 法计算发表偏倚(P=1.0),提示各研究结果间无明显发表偏倚。

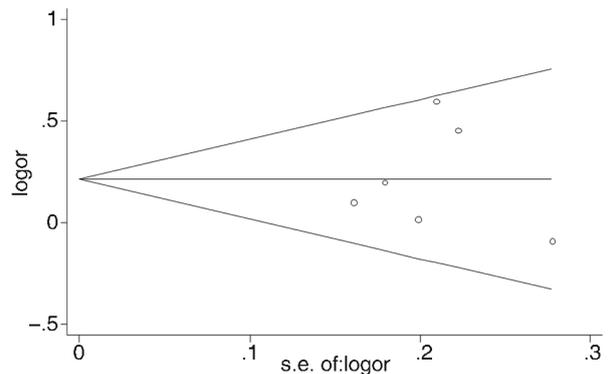


图 2. 亚洲人群 Klotho G-395A 基因多态性与冠心病易感性的漏斗图 (GA + AA 比 GG)

Figure 2. Begg's funnel plot for publication bias test of Klotho G-395A polymorphism with pseudo 95% confidence limits under dominant genetic model

### 3 讨论

Klotho 蛋白具有保护血管内皮细胞的功能,其

中机制可能为:抑制血管紧张素 II 诱导的活性氧产物,减缓细胞凋亡和老化,调控内皮细胞炎症反应,维持内皮细胞完整性,增加内皮细胞中一氧化氮浓度改善动脉顺应性<sup>[18-22]</sup>。Klotho 基因表达缺陷的小鼠产生了类似人类衰老的动脉硬化症状,包括主动脉和小动脉的广泛钙化,中动脉内膜增厚伴有钙化<sup>[1]</sup>。Navarro-Gonzalez 等人的研究表明血清 Klotho 蛋白水平下降及血管 Klotho 基因表达下降与冠心病及其严重程度有关,并且可能是一个独立的危险因素<sup>[23]</sup>。人类 Klotho 基因共有 5 个外显子,位于染色体 13q12,其中单核苷酸多态性大概有 11 种<sup>[24]</sup>。

目前报道与冠心病可能有关的包括 KL-VS 突变体<sup>[25]</sup>,位于 4 号外显子的 C1818T<sup>[12,26]</sup>,关于两者报道较少。位于 Klotho 启动子区的 Klotho G-395A 基因多态性与冠心病的相关性在欧美国家尚无报道。

在东亚国家的研究中结论不一致,在日本,A 基因作为冠心病风险基因<sup>[11]</sup>。在韩国,则出现相反的报道,Rhee 等<sup>[12]</sup>人发现,在大于 60 岁的群体中,A 等位基因携带者与冠心病易感性呈负相关性。而在 Jo 等<sup>[13]</sup>人的研究与冠心病易感性呈正相关,而进一步分层后表明小于 60 岁的 A 基因携带者与冠心病的易感性更显著,在大于 60 岁的患者则无相关性。在国内,尤宁等<sup>[15]</sup>人的研究表明携带 A 基因的纯合子与冠心病易感性相关,其中进一步分层表明仅男性亚组有相关性。差异的来源可能与研究样本量、诊断标准不完全一致、研究人群年龄等因素不完全匹配有关。

本研究为首个研究 Klotho G-395A 基因多态性与冠心病易感性的 Meta 分析,所纳入的研究间异质性较小,表明占少数的 A 基因在显性模型遗传下与东亚人群的冠心病易感性有一定相关,即 A 基因可能是东亚人群患冠心病的遗传危险因素之一。本文所纳入研究对象都属于东亚人群,均为黄种人,可部分排除人种差异的混杂因素。根据不同的冠心病诊断方法进行亚组分析,提示非完全冠状动脉造影组无统计学意义,可能有以下原因:鉴于“冠状动脉造影”仍是诊断冠心病的“金标准”,诊断标准差异可能是异质性的来源之一;上述亚组的样本量相对较小。

应用随机效应模型后,总体结论仍有显著性意义。同时去除权重最大的研究或去除等位基因频率差异最大的研究行敏感性研究,合并 OR 值结论类似,提示本研究合并结果稳定性较好,Begg's 检验没有发现发表偏倚。

只有部分研究报道了性别、年龄等因素的作用,我们亦无法进一步分析年龄、性别及其它环境因素对基因多态性和冠心病相关性的修正作用。在分析单核苷酸基因多态性与疾病易感性时,还需考虑等位基因位点与实际引起疾病的基因位点连锁不平衡可能。尚需要更统一的冠心病组及对照组入选标准来控制异质性的来源。因此有必要在更广泛的种族中,进行大样本量、高质量的研究以进一步证实 Klotho 基因多态性与冠心病的关系。

#### [参考文献]

- [1] 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.
- [2] Kuro-o M. Klotho [J]. *Pflugers Arch*, 2010, 459(2): 333-343.
- [3] 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.
- [4] Majumdar V, Christopher R. Association of exonic variants of Klotho with metabolic syndrome in Asian Indians [J]. *Clin Chim Acta*, 2011, 412(11-12): 1116-121.
- [5] Majumdar V, Nagaraja D, Christopher R. Association of the functional KL-VS variant of Klotho gene with early-onset ischemic stroke [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 403(3-4): 412-416.
- [6] Shimoyama Y, Nishio K, Hamajima N, et al. KLOTHO gene polymorphisms G-395A and C1818T are associated with lipid and glucose metabolism, bone mineral density and systolic blood pressure in Japanese healthy subjects [J]. *Clin Chim Acta*, 2009, 406(1-2): 134-138.
- [7] 王虎林, 司良毅, 孙兰英, 等. Klotho 基因 G-395A 多态性与动脉硬化的相关性研究 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2008, 10(2): 96-98.
- [8] Rhee EJ, Oh KW, 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.
- [9] Shimamura Y, Hamada K, Inoue K, et al. Serum levels of soluble secreted alpha-Klotho are decreased in the early stages of chronic kidney disease, making it a probable novel biomarker for early diagnosis [J]. *Clin Exp Nephrol*, 2012, 16(5): 722-729.
- [10] Moe SM. Klotho: a master regulator of cardiovascular disease [J]. *Circulation*, 2012, 125(18): 2181-183.

- [11] Imamura A, Okumura K, Ogawa Y, et al. Klotho gene polymorphism may be a genetic risk factor for atherosclerotic coronary artery disease but not for vasospastic angina in Japanese [J]. *Clin Chim Acta*, 2006, 371 (1-2): 66-70.
- [12] Rhee EJ, Oh KW, Lee W Y, et al. The differential effects of age on the association of KLOTHO gene polymorphisms with coronary artery disease[J]. *Metabolism*, 2006, 55(10): 1 344-351.
- [13] Jo SH, Kim SG, Choi YJ, 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.
- [14] 何国平, 金鸣锋, 高磊, 等. 中国苏皖地区汉族人群 KLOTHO 基因启动子 G-395A 多态性与 ACS 相关性分析[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2010, 30 (10): 1 402-407.
- [15] 尤宁, 刘晓林, 田小春, 等. Klotho 基因 3 个位点单核苷酸多态性与冠心病相关性研究[J]. *重庆医科大学学报*, 2012, 37(7): 579-584.
- [16] 蔡梦云, 杨希立, 岑锦明, 等. Klotho G-395A 基因多态性与冠心病遗传易感性的关系[J]. *广东医学*, 2013, 34(12): 1 832-834.
- [17] 华明娟, 马厚勋, 牛永红, 等. KLOTHO 的 3 个 SNP 位点分布与几种疾病相关性的研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2008, 18(9): 1 174-178.
- [18] Saito Y, Yamagishi T, Nakamura T, et al. Klotho protein protects against endothelial dysfunction[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1998, 248(2): 324-329.
- [19] Rakugi H, Matsukawa N, Ishikawa K, et al. Anti-oxidative effect of Klotho on endothelial cells through cAMP activation[J]. *Endocrine*, 2007, 31(1): 82-87.
- [20] Maekawa Y, Ishikawa K, Yasuda O, et al. Klotho suppresses TNF-alpha-induced expression of adhesion molecules in the endothelium and attenuates NF-kappaB activation[J]. *Endocrine*, 2009, 35(3): 341-346.
- [21] Kusaba T, Okigaki M, Matui A, et al. Klotho is associated with VEGF receptor-2 and the transient receptor potential canonical-1  $Ca^{2+}$  channel to maintain endothelial integrity[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(45): 19 308-313.
- [22] Maekawa Y, Ohishi M, Ikushima M, et al. Klotho protein diminishes endothelial apoptosis and senescence via a mitogen-activated kinase pathway [J]. *Geriatr Gerontol Int*, 2011, 11(4): 510-516.
- [23] Navarro-Gonzalez J F, Donate-Correa J, Muros D F M, et al. Reduced Klotho is associated with the presence and severity of coronary artery disease[J]. *Heart*, 2014, 100 (1): 34-40.
- [24] Kawano K, Ogata N, Chiano M, et al. Klotho gene polymorphisms associated with bone density of aged postmenopausal women[J]. *J Bone Miner Res*, 2002, 17(10): 1 744-751.
- [25] Arking D E, Becker D M, Yanek L R, et al. KLOTHO allele status and the risk of early-onset occult coronary artery disease [J]. *Am J Hum Genet*, 2003, 72 (5): 1 154-161.
- [26] 何国平, 金鸣锋, 高磊, 等. 老年急性冠脉综合征患者 KLOTHO 基因 C-1818T 多态性分析[J]. *中国循环杂志*, 2008, 23(3): 203-206.

(此文编辑 许雪梅)