

· 新进展 ·

Klotho 与高血压关系的研究进展



扫描二维码

赵伟^{1,2}, 唐荣杰^{1,2}, 廉秋芳^{1,2}

作者单位: 1.712000陕西省咸阳市, 延安大学咸阳医院心血管内科 2.716000陕西省延安市, 延安大学医学院 查看更多

通信作者: 廉秋芳, E-mail: wjylqf@163.com

【摘要】 Klotho是一种抗衰老基因, 其编码的蛋白具有多种生物学功能, 在衰老相关疾病中扮演着重要角色。近年来研究发现, 低水平Klotho与心脑血管疾病相关, 尤其与高血压的关系备受关注。相关证据表明, Klotho缺乏与高血压存在联系, Klotho基因多态性与人类高血压相关。Klotho缺乏可通过增加机体盐敏感性、激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统、加剧血管内皮功能障碍、增加高血压危险因素等途径而参与高血压的发生发展。因而Klotho可作为一种新的高血压治疗靶点或干预措施, 这可为高血压的防治提供新思路。

【关键词】 高血压; Klotho; 综述**【中图分类号】** R 544.1 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2023.00.328

Research Progress of the Relationship between Klotho and Hypertension

ZHAO Wei^{1,2}, TANG Rongjie^{1,2}, LIAN Qiufang^{1,2}

1.Department of Cardiology, Xianyang Hospital of Yan'an University, Xianyang 712000, China

2.Medical School of Yan'an University, Yan'an 716000, China

Corresponding author: LIAN Qiufang, E-mail: wjylqf@163.com

【Abstract】 Klotho is an anti-aging gene. The protein encoded by Klotho has many biological functions and plays an active role in aging-related diseases. In recent years, low levels of Klotho have been found to be associated with cardiovascular and cerebrovascular diseases, especially hypertension. Evidence suggests that Klotho deficiency is associated with hypertension, and Klotho polymorphism is associated with hypertension in humans. Klotho deficiency may contribute to the development of hypertension by increasing salt sensitivity, activating the renin-angiotensinogen-aldosterone system, improving endothelial dysfunction, and increasing risk factors for hypertension. Therefore, Klotho may be used as a new therapeutic target or intervention measure for hypertension, and this can provide a new idea for the prevention and treatment of hypertension.

【Key words】 Hypertension; Klotho; Review

高血压是一种常见的心脑血管疾病, 由易感基因与环境因素共同作用所致。尽管几十年来对高血压进行了广泛且深入的研究, 但其发病机制并未被完全揭示。目前, 对于高血压的发病机制已从肾脏水钠排泄障碍相关的血流动力学病变演变为一种复杂的综合征, 包括衰老、代谢和免疫功能障碍等^[1-3]。流行病学研究显示, 老年人高血压患病率是年轻人的2倍多, 65岁以上人群中约2/3罹患高血压^[4]。Klotho作为衰老的标志物之一, 研究表明其与心血管疾病发生发展密切相关, 尤其与高血压的关系备受关注^[5]。本文就Klotho与高血压的关系做一综述。

1 Klotho的结构与功能

Klotho是根据古希腊神话故事中执掌命运的纺锤女神Clotho所命名的, 由KURO-O等^[6]在验证Na⁺-H⁺交换是否引起高血压的研究中意外发现。研究表明, Klotho缺乏的小鼠会

提前出现早衰表型, 表现为骨质疏松、动脉硬化、认知障碍及免疫功能低下等, 而Klotho过表达会逆转衰老相关疾病进展并延长小鼠寿命^[7], 至此揭开了Klotho的作用机制。

在人体中, Klotho基因定位于13号染色体的长臂, 全长50 kb, 由5个外显子及4个内含子组成^[8]。Klotho基因可编码3种I型单通道跨膜蛋白, 分别为α-Klotho、β-Klotho、γ-Klotho^[9]。其中α-Klotho和β-Klotho之间41%的氨基酸序列相同^[10], 其胞内结构域均很短, 没有可识别的功能域, 胞外结构域均有两个重复串联的β-葡萄糖苷酶样结构域, 也被称为KL结构域(即KL1与KL2)。而γ-Klotho只有一个类似β-葡萄糖苷酶的胞外结构域和一个短胞质尾区^[11]。α-Klotho在肾脏远曲小管中大量表达, 并在大脑脉络丛、垂体、骨骼肌、胰腺、主动脉、睾丸、卵巢、胎盘和甲状腺中低表达, 可参与FGF23的信号传导, 发挥调节钙磷代谢稳态和维生素D₃活性的作用^[12-13]。β-Klotho在卵黄囊、肠道、棕色和白色脂肪组织、肝脏和胰腺中表达, 可参与FGF15/19与FGF21的信号传导, 发挥葡萄糖摄取、胆汁酸合成和脂肪酸代谢的作用^[10, 14]。γ-Klotho在眼睛与脂肪组织中表达, 可

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82160090); 陕西省重点研发计划项目(2023-YBSF-636); 咸阳市中医药科研项目(XYWJ-ZYKY-2023-008)

参与FGF19的信号传导,但其具体作用机制尚不明确^[15]。

除上述跨膜蛋白形式外,Klotho基因编码的蛋白还可以可溶性的形式释放入血,即可溶性Klotho。根据来源不同,可溶性Klotho可分为脱落型Klotho与分泌型Klotho。脱落型Klotho仅包含 α -Klotho,其通过解整合素金属蛋白酶(a disintegrin and metalloprotease, ADAM)10、ADAM17与 β 位淀粉样前体蛋白裂解酶1(beta-site APP cleaving enzyme 1, BACE1)等酶的剪切得到同时具有KL1与KL2或只有KL1或KL2的胞外区域^[16]。分泌型Klotho在转录水平通过对Klotho基因进行可变剪接及翻译,最终得到一种截短蛋白,然而截至目前并未在血液中检测到该蛋白^[17]。MENCKE等^[18]研究指出,分泌型Klotho为选择性剪接异构体,受到无义介导的mRNA降解,因此不能被分泌。

研究发现,跨膜型Klotho的主要作用是成纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptors, FGFRs)结合,增强成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factors, FGFs)与FGFRs的亲和力,从而产生相应的生物学功能^[19]。与跨膜型Klotho不同,可溶性Klotho可作为一种循环激素释放入血,从而发挥更广泛的作用。可溶性Klotho具有抗炎、抗氧化、抗凋亡、抗纤维化、抗肿瘤、调控离子通道、改善胰岛素抵抗等多种作用,其强大的反应活性使其可与各种细胞因子发生反应,参与细胞内诸多信号通路的传导,在肾脏病、心脑血管疾病、肿瘤相关疾病、代谢性疾病中发挥保护作用^[20-23]。目前在高血压相关研究中的绝大部分Klotho是可溶性Klotho。

2 Klotho与高血压相关的临床研究

张培等^[24]收集了52例高血压无左心室肥厚患者为高血压无左心室肥厚组、44例高血压合并左心室肥厚患者为高血压合并左心室肥厚组及50例健康人群作为对照组,检测三组血清Klotho水平,结果发现,对照组血清Klotho水平明显高于高血压无左心室肥厚组,同时高血压无左心室肥厚组血清Klotho水平明显高于高血压合并左心室肥厚组。周伊婷等^[25]纳入了197例高血压患者和197例血压正常者,发现高血压患者血清Klotho水平低于血压正常者,血清Klotho水平越高,血压越低,低水平的血清Klotho水平与高血压患病风险呈正相关。国外文献报道显示,与健康人群相比,原发性高血压与继发性高血压患者血清Klotho水平下降^[26]。另外研究表明,胎盘、血清Klotho水平与先兆子痫(妊娠期高血压疾病)的发病风险相关,胎盘、血清Klotho水平可以作为预测先兆子痫发病风险的潜在生物标志物^[27-28]。

此外,相关文献报道,Klotho基因的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)与血压升高和高血压患病风险增加相关^[29-30],为Klotho基因与高血压关系的确立提供了证据。WANG等^[29]纳入215例原发性高血压患者并将其作为高血压组,220例非高血压患者并将其作为非高血压组,结果显示,高血压组与非高血压组Klotho基因G395A位点基因型分布比较差异有统计学意义,并且在60岁以上人群、女性和吸烟患者中,Klotho基因G395A基因多态性与高血压患病风险相关。在我国汉族人群中,Klotho基因G395A位点AA基因型与高血压的发生呈正相关,GG基因型与高血

压的发生呈负相关,而Klotho基因C370S(G1117C)、F352V(T1062G)位点的多态性对高血压的发生无预测价值,提示Klotho基因G395A位点多态性与汉族人群高血压的发生相关^[30]。

上述研究表明,无论是从临床研究角度还是从基因组水平,Klotho均与高血压密切相关。

3 Klotho与高血压相关的机制研究

盐为高血压的重要易患因素,血压的盐敏感性指高盐摄入时呈现的血压升高的反应,与此相关联的高血压称为盐敏感性高血压(salt-sensitive hypertension, SSH)^[31]。研究表明,随着年龄增长,机体对盐的敏感性增加,老年人比年轻人对盐的敏感性更高^[32]。据报道,大约50%的高血压患者(40岁左右)存在盐敏感性,而60岁左右的高血压患者中盐敏感性人群会增至80%以上^[33]。有研究通过急性盐负荷试验证实,Klotho与未经治疗的高血压患者的盐敏感性相关,且血清Klotho水平主要与急性盐负荷试验结束时舒张压升高相关^[34]。ZHOU等^[35]研究发现,Klotho基因缺失小鼠(一种Klotho基因半敲除模型)的血压在15周龄时开始上升,17周龄时达到峰值,对照组小鼠血压正常,摄入高盐的Klotho基因缺失小鼠的血压进一步升高,但摄入高盐的对照组小鼠血压未发生明显改变,提示Klotho缺乏增加了小鼠的盐敏感性。进一步研究发现,高盐摄入增加了Klotho基因缺失小鼠肾脏中单核细胞趋化蛋白1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)表达及炎性细胞的浸润,而上述反应被趋化因子C-C-基元受体2(chemokine C-C-motif receptor 2, CCR2)(MCP-1受体)拮抗剂部分阻断,提示Klotho缺乏可能通过激活肾脏中CCR2介导的炎症反应导致SSH的发展。不仅如此,Klotho缺乏也可通过激活非典型的Wnt5a/RhoA途径引起与年龄相关的SSH^[36]。在Klotho缺乏的老年小鼠与Klotho基因缺失小鼠中,高盐饮食进一步促进了血管紧张素II和血栓素A2引起的血压升高,通过基因过表达方式补充Klotho可逆转高盐饮食诱导的血压升高,同样,使用Wnt5a拮抗剂与RhoA激酶抑制剂也可达到上述效果^[36]。

肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)为体内肾脏产生的一种升压调节系统,可引起血管平滑肌收缩及水、钠潴留,产生升压作用,是原发性高血压发病机制的基础^[37]。研究发现,5/6肾切除动物模型存在Klotho表达下降、RAAS激活及血压升高的现象,而外源性Klotho可通过靶向RAAS而减轻肾损伤和纤维化并促使血压恢复正常^[38]。此外,补充Klotho可降低易卒中自发性高血压大鼠的血压,相关机制为Klotho与血管紧张素II 1型受体(angiotensin II type 1 receptor, AT1R)相结合,减少AT1R的表达,抑制血管紧张素II信号传导,改善肾髓质纤维化与促进压力性利尿排泄,进而发挥调控血压的作用^[39]。醛固酮是调节机体水钠平衡的主要激素,其过量会产生肾脏损伤并导致血压升高,其中肾上腺球状带中的CYP11B2是醛固酮合成的特异性限速酶。研究发现,Klotho基因缺失小鼠的血压上升,血浆醛固酮水平升高,并且CYP11B2在Klotho基因缺失小鼠肾上腺球状带中表达上调;进一步研究发现,

小鼠Klotho降低的同时伴随着类固醇生成因子1 (steroidogenic factor-1, SF-1) (一种抑制CYP11B2表达的因子) 表达下降与激活转录因子2 (activating transcription factor 2, ATF2) (一种促进CYP11B2表达的因子) 磷酸化升高, 而补充Klotho时上述结果发生逆转, 提示Klotho缺乏诱导的血压升高可归因于CYP11B2表达上调和醛固酮合成增加^[40]。

血管内皮是人体最大的内分泌器官, 可通过膜受体感知血流动力学和内源性信号的改变, 调控一氧化氮、内皮素、前列环素等物质的生成, 从而调控血压^[41]。血管内皮功能障碍与心脑血管疾病的发生发展相关, 其中与原发性高血压病的关系最为密切。SAITO等^[42]在一种具有多种动脉粥样硬化危险因素 (包括高血压、肥胖、高血糖和高三酰甘油血症) 的大鼠模型中发现, 腺病毒介导的Klotho基因传递可以减轻血管内皮功能障碍, 增加一氧化氮生成, 降低血压, 减轻血管组织纤维化; 随后该研究提出, Klotho基因传递可能通过促进一氧化氮信号传导而对内皮功能产生有益影响, 基于Klotho的治疗方案可能在血压和血管重塑中发挥重要作用。同时, WANG等^[43]研究发现, 自发性高血压大鼠血浆内皮素1水平升高, 内皮素B型受体表达水平下降, 而Klotho基因过表达可使血浆内皮素1水平下降, 同时上调内皮素B型受体的表达水平。此外, 小发夹RNA可使大鼠脑组织中的Klotho基因沉默, 从而增加内皮素1水平和交感神经活动, 加剧低温诱导的血压升高^[44]。

此外, Klotho缺乏还与高血压危险因素密切相关, 如血管钙化、血脂异常、动脉硬化等。研究表明, Klotho缺乏可增加循环中磷酸盐水平, 从而导致血管钙化与血压升高^[45]。同时, 血清Klotho水平与总胆固醇、低密度脂蛋白呈负相关, 与高密度脂蛋白呈正相关, 且补充Klotho能减少老年人脂质积聚, 改善血脂异常^[46-47]。此外, 高血压患者血清Klotho水平较非高血压患者降低, 且其血清Klotho水平与动脉硬化指标臂踝脉搏波速度、颈动脉最大内膜中层厚度呈负相关, 提示血清Klotho可作为动脉硬化的生物标志物^[48]。

综上所述, Klotho缺乏可通过增加机体盐敏感性、激活RAAS、加剧血管内皮功能障碍、增加高血压危险因素等多种途径导致高血压的发生发展。

4 小结与展望

在Klotho被发现后的20年中, 大量研究表明其在疾病进展中扮演着重要角色, 且随着时间推移, 该类研究将会进一步增多。Klotho有望作为高血压的潜在治疗靶点或干预措施, 但其具体作用机制尚有待进一步研究, 主要原因为Klotho具有三种作用形式, 现有研究尚未将其明确区分开来, 不同作用形式的Klotho是否具有不同的功能仍有待阐明。接下来的研究应建立统一的动物模型标准, 完善Klotho的检测方法, 着眼于不同作用形式Klotho与血压变化的相关性。此外, 肾脏作为Klotho的主要来源, 肾脏损伤早期Klotho水平就已下降, 未来研究还应揭示Klotho缺乏在人类高血压中的作用及其对交感神经激活、RAAS激活、盐敏感性改变和昼夜血压控制的影响。最后, 可将基因工程开发用于人类使用的Klotho或进一步探索增加Klotho表达的治疗方法, 并开展大规模、多中心的临床观

察研究, 以测试其对人类高血压的影响。

作者贡献: 赵伟进行文章的构思与设计, 研究的实施与可行性分析, 论文撰写; 唐荣杰进行资料收集、整理; 赵伟、廉秋芳进行论文的修订; 廉秋芳负责文章的质量控制及审校, 对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] GUZIK T J, TOUYZ R M. Oxidative stress, inflammation, and vascular aging in hypertension [J]. *Hypertension*, 2017, 70 (4): 660-667. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.07802.
- [2] LITWIN M, KUŁAGA Z. Obesity, metabolic syndrome, and primary hypertension [J]. *Pediatr Nephrol*, 2021, 36 (4): 825-837. DOI: 10.1007/s00467-020-04579-3.
- [3] LITWIN M, FEBER J, NIEMIRSKA A, et al. Primary hypertension is a disease of premature vascular aging associated with neuro-immuno-metabolic abnormalities [J]. *Pediatr Nephrol*, 2016, 31 (2): 185-194. DOI: 10.1007/s00467-015-3065-y.
- [4] MANCIA G, FAGARD R, NARKIEWICZ K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. *J Hypertens*, 2013, 31 (7): 1281-1357. DOI: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.
- [5] 毛琦, 王玉清, 李佑美, 等. Klotho与心血管疾病的关系及其生物学机制 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2020, 28 (9): 809-814. DOI: 10.3969/j.issn.1007-3949.2020.09.015.
- [6] KURO-O M, HANAOKA K, HIROI Y, et al. Salt-sensitive hypertension in transgenic mice overexpressing Na (+)-proton exchanger [J]. *Circ Res*, 1995, 76 (1): 148-153. DOI: 10.1161/01.res.76.1.148.
- [7] 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. DOI: 10.1038/36285.
- [8] XU Y C, SUN Z J. Molecular basis of Klotho: from gene to function in aging [J]. *Endocr Rev*, 2015, 36 (2): 174-193. DOI: 10.1210/er.2013-1079.
- [9] NEYRA J A, HU M C, MOE O W. Klotho in clinical nephrology: diagnostic and therapeutic implications [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2020, 16 (1): 162-176. DOI: 10.2215/CJN.02840320.
- [10] ITO S, KINOSHITA S, SHIRAISHI N, et al. Molecular cloning and expression analyses of mouse betaklotho, which encodes a novel Klotho family protein [J]. *Mech Dev*, 2000, 98 (1/2): 115-119. DOI: 10.1016/s0925-4773(00)00439-1.
- [11] ITO S, FUJIMORI T, HAYASHIZAKI Y, et al. Identification of a novel mouse membrane-bound family 1 glycosidase-like protein, which carries an atypical active site structure [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2002, 1576 (3): 341-345. DOI: 10.1016/s0167-4781(02)00281-6.
- [12] LIM K, GROEN A, MOLOSTVOV G, et al. α -klotho expression in human tissues [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100 (10): E1308-1318. DOI: 10.1210/jc.2015-1800.

- [13] NAVARRO-GARCÍA J A, FERNÁNDEZ-VELASCO M, DELGADO C, et al. PTH, vitamin D, and the FGF-23-klotho axis and heart: going beyond the confines of nephrology [J]. *Eur J Clin Invest*, 2018, 48 (4): e12902. DOI: 10.1111/eci.12902.
- [14] ZHOU H J, PU S Y, ZHOU H F, et al. Klotho as potential autophagy regulator and therapeutic target [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 755366. DOI: 10.3389/fphar.2021.755366.
- [15] FON TACER K, BOOKOUT A L, DING X S, et al. Research resource: comprehensive expression atlas of the fibroblast growth factor system in adult mouse [J]. *Mol Endocrinol*, 2010, 24 (10): 2050–2064. DOI: 10.1210/me.2010-0142.
- [16] SAAR-KOVROV V, DONNERS M P C, VAN DER VORST E P C. Shedding of klotho: functional implications in chronic kidney disease and associated vascular disease [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 7: 617842. DOI: 10.3389/fcvm.2020.617842.
- [17] LU X, HU M C. Klotho/FGF23 axis in chronic kidney disease and cardiovascular disease [J]. *Kidney Dis*, 2017, 3 (1): 15–23. DOI: 10.1159/000452880.
- [18] MENCKE R, HARMS G, MOSER J, et al. Human alternative Klotho mRNA is a nonsense-mediated mRNA decay target inefficiently spliced in renal disease [J]. *JCI Insight*, 2017, 2 (20): e94375. DOI: 10.1172/jci.insight.94375.
- [19] HU M C, SHIIZAKI K, KURO-O M, et al. Fibroblast growth factor 23 and Klotho: physiology and pathophysiology of an endocrine network of mineral metabolism [J]. *Annu Rev Physiol*, 2013, 75: 503–533. DOI: 10.1146/annurev-physiol-030212-183727.
- [20] MENCKE R, OLAUSON H, HILLEBRANDS J L. Effects of Klotho on fibrosis and cancer: a renal focus on mechanisms and therapeutic strategies [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2017, 121: 85–100. DOI: 10.1016/j.addr.2017.07.009.
- [21] 庄锦场, 刘东, 邓庚国, 等. Klotho: 一个潜在的移植肾保护蛋白 [J]. *器官移植*, 2020, 11 (4): 508–515. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2020.04.015.
- [22] KIM J H, XIE J, HWANG K H, et al. Klotho may ameliorate proteinuria by targeting TRPC6 channels in podocytes [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28 (1): 140–151. DOI: 10.1681/ASN.2015080888.
- [23] 王岚, 邹新蓉, 王小琴. Klotho蛋白在糖尿病肾病中的研究进展 [J]. *中国临床保健杂志*, 2019, 22 (1): 126–129. DOI: 10.3969/j.issn.1672-6790.2019.01.033.
- [24] 张培, 蔡海军. 老年高血压患者血浆Klotho蛋白、sST2和Gal-3水平表达及与左心室肥厚的相关性分析 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2021, 13 (8): 950–953. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4055.2021.08.13.
- [25] 周伊婷, 薛庆, 彭浩, 等. 血清Klotho蛋白与高血压的关系 [J]. *中华高血压杂志*, 2018, 26 (3): 265–270. DOI: 10.16439/j.cnki.1673-7245.2018.03.017.
- [26] PARK M Y, HERRMANN S M, SAAD A, et al. Biomarkers of kidney injury and klotho in patients with atherosclerotic renovascular disease [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2015, 10 (3): 443–451. DOI: 10.2215/CJN.07290714.
- [27] UZUN CILINGIR I, VAROL F, GURKAN H, et al. Placental and serum levels of human Klotho in severe preeclampsia: a potential sensitive biomarker [J]. *Placenta*, 2019, 85: 49–55. DOI: 10.1016/j.placenta.2019.08.084.
- [28] LOICHINGER M H, TOWNER D, THOMPSON K S, et al. Systemic and placental α -Klotho: effects of preeclampsia in the last trimester of gestation [J]. *Placenta*, 2016, 41: 53–61. DOI: 10.1016/j.placenta.2016.03.004.
- [29] 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. DOI: 10.1016/j.cca.2009.12.004.
- [30] 吴颖颖. 泉州地区汉族人群Klotho G395A C370S F352V基因多态性与高血压的相关性研究 [J]. *基层医学论坛*, 2022, 26 (23): 57–59. DOI: 10.19435/j.1672-1721.2022.23.019.
- [31] 牟建军, 任珂宇. 盐敏感性高血压的诊断和机制 [J]. *诊断学理论与实践*, 2012, 11 (6): 543–546. DOI: 10.3969/j.issn.1671-2870.2012.06.002.
- [32] WEINBERGER M H. Salt sensitivity: does it play an important role in the pathogenesis and treatment of hypertension? [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 1996, 5 (3): 205–208. DOI: 10.1097/00041552-199605000-00003.
- [33] FRANCO M, SANCHEZ-LOZADA L G, BAUTISTA R, et al. Pathophysiology of salt-sensitive hypertension: a new scope of an old problem [J]. *Blood Purif*, 2008, 26 (1): 45–48. DOI: 10.1159/000110563.
- [34] CITTERIO L, DELLI CARPINI S, LUPOLI S, et al. Klotho gene in human salt-sensitive hypertension [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2020, 15 (3): 375–383. DOI: 10.2215/CJN.08620719.
- [35] ZHOU X L, CHEN K, LEI H, et al. Klotho gene deficiency causes salt-sensitive hypertension via monocyte chemotactic protein-1/CC chemokine receptor 2-mediated inflammation [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2015, 26 (1): 121–132. DOI: 10.1681/ASN.2013101033.
- [36] KAWARAZAKI W, MIZUNO R, NISHIMOTO M, et al. Salt causes aging-associated hypertension via vascular Wnt5a under Klotho deficiency [J]. *J Clin Invest*, 2020, 130 (8): 4152–4166. DOI: 10.1172/JCI134431.
- [37] HSU C N, TAIN Y L. Targeting the renin-angiotensin-aldosterone system to prevent hypertension and kidney disease of developmental origins [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (5): 2298. DOI: 10.3390/ijms22052298.
- [38] ZHOU L L, MO H Y, MIAO J H, et al. Klotho ameliorates kidney injury and fibrosis and normalizes blood pressure by targeting the renin-angiotensin system [J]. *Am J Pathol*, 2015, 185 (12): 3211–3223. DOI: 10.1016/j.ajpath.2015.08.004.
- [39] TAKENAKA T, INOUE T, MIYAZAKI T, et al. Klotho ameliorates medullary fibrosis and pressure natriuresis in hypertensive rat kidneys [J]. *Hypertension*, 2018, 72 (5): 1151–1159. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11176.
- [40] ZHOU X L, CHEN K, WANG Y J, et al. Antiaging gene Klotho regulates adrenal CYP11B2 expression and aldosterone synthesis [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 27 (6): 1765–1776. DOI: 10.1681/ASN.2015010093.

- induced heart failure [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 5402997. DOI: 10.1155/2022/5402997.
- [58] WANG P Z, CHEN B, HUANG Y, et al. Selenium intake and multiple health-related outcomes: an umbrella review of meta-analyses [J]. *Front Nutr*, 2023, 10: 1263853. DOI: 10.3389/fnut.2023.1263853.
- [59] GUILLIN O M, VINDRY C, OHLMANN T, et al. Selenium, selenoproteins and viral infection [J]. *Nutrients*, 2019, 11 (9): 2101. DOI: 10.3390/nu11092101.
- [60] JUN E J, YE J S, HWANG I S, et al. Selenium deficiency contributes to the chronic myocarditis in coxsackievirus-infected mice [J]. *Acta Virol*, 2011, 55 (1): 23–29. DOI: 10.4149/av_2011_01_23.
- [61] RATAAN A O, GEARY S M, ZAKHARIA Y, et al. Potential role of selenium in the treatment of cancer and viral infections [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23 (4): 2215. DOI: 10.3390/ijms23042215.
- [62] MARTINEZ S S, HUANG Y J, ACUNA L, et al. Role of selenium in viral infections with a major focus on SARS-CoV-2 [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 23 (1): 280. DOI: 10.3390/ijms23010280.
- [63] RAYMAN M P, TAYLOR E W, ZHANG J S. The relevance of selenium to viral disease with special reference to SARS-CoV-2 and COVID-19 [J]. *Proc Nutr Soc*, 2023, 82 (1): 1–12. DOI: 10.1017/S0029665122002646.
- [64] WANG S, YAN R, WANG B, et al. The functional analysis of selenium-related genes and magnesium-related genes in the gene expression profile microarray in the peripheral blood mononuclear cells of Keshan disease [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2019, 192 (1): 3–9. DOI: 10.1007/s12011-019-01750-2.
- [65] FAIRWEATHER-TAIT S J, BAO Y P, BROADLEY M R, et al. Selenium in human health and disease [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2011, 14 (7): 1337–1383. DOI: 10.1089/ars.2010.3275.
- [66] ZHANG Y J, CARTLAND S P, HENRIQUEZ R, et al. Selenomethionine supplementation reduces lesion burden, improves vessel function and modulates the inflammatory response within the setting of atherosclerosis [J]. *Redox Biol*, 2020, 29: 101409. DOI: 10.1016/j.redox.2019.101409.
- [67] CAI Z L, ZHANG J Z, LI H J. Selenium, aging and aging-related diseases [J]. *Aging Clin Exp Res*, 2019, 31 (8): 1035–1047. DOI: 10.1007/s40520-018-1086-7.
- [68] MOHAMMADIFARD N, HUMPHRIES K H, GOTAY C, et al. Trace minerals intake: risks and benefits for cardiovascular health [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2019, 59 (8): 1334–1346. DOI: 10.1080/10408398.2017.1406332.
- [69] HU W L, ZHAO C, HU H B, et al. Food sources of selenium and its relationship with chronic diseases [J]. *Nutrients*, 2021, 13 (5): 1739. DOI: 10.3390/nu13051739.
- [70] HANDY D E, JOSEPH J, LOSCALZO J. Selenium, a micronutrient that modulates cardiovascular health via redox enzymology [J]. *Nutrients*, 2021, 13 (9): 3238. DOI: 10.3390/nu13093238.
- (收稿日期: 2023-12-25; 修回日期: 2024-04-08)
(本文编辑: 陈素芳)

(上接第127页)

- [41] 邓林华, 温玉, 张运娇, 等. 血管内皮功能障碍与高血压关系的研究进展 [J]. *中华高血压杂志*, 2021, 29 (10): 935–940. DOI: 10.16439/j.issn.1673-7245.2021.10.008.
- [42] 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. DOI: 10.1006/bbrc.2000.3470.
- [43] WANG Y H, SUN Z J. Antiaging gene Klotho regulates endothelin-1 levels and endothelin receptor subtype B expression in kidneys of spontaneously hypertensive rats [J]. *J Hypertens*, 2014, 32 (8): 1629–1636; discussion 1636. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000233.
- [44] WANG X Q, SUN Z J. RNAi silencing of brain Klotho potentiates cold-induced elevation of blood pressure via the endothelin pathway [J]. *Physiol Genomics*, 2010, 41 (2): 120–126. DOI: 10.1152/physiolgenomics.00192.2009.
- [45] TYURENKOV I N, PERFILOVA V N, NESTEROVA A A, et al. Klotho protein and cardio-vascular system [J]. *Biochemistry*, 2021, 86 (2): 132–145. DOI: 10.1134/S0006297921020024.
- [46] 王健, 王蕾, 卢惠茹. 老年血脂异常与Klotho蛋白的相关性研究 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2015, 17 (10): 1052–1054. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2015.10.012.
- [47] LIU W, CHEN X J, WU M, et al. Recombinant Klotho protein enhances cholesterol efflux of THP-1 macrophage-derived foam cells via suppressing Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2020, 20 (1): 120. DOI: 10.1186/s12872-020-01400-9.
- [48] 何燕, 杨文慧, 刘师节, 等. 血清可溶性Klotho与原发性高血压动脉硬化关系的研究 [J]. *临床心血管病杂志*, 2020, 36 (10): 946–950. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1439.2020.10.014.
- (收稿日期: 2023-10-12; 修回日期: 2023-12-29)
(本文编辑: 陈素芳)