

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2025.03.007

· 内科学 ·

肺动脉高压患者血清 NT-proBNP、IL-6 与 klotho 水平 及其诊断价值 *

卓 建 陆晓晨 范勤慷 姚莉红 陆玮玮 盛红专[△]

(南通大学附属医院心血管内科 江苏 南通 226000)

摘要 目的:分析肺动脉高压(PAH)患者血清氨基末端 B 型利钠肽前体(NT-proBNP)、白介素-6(IL-6)与克罗素(klotho)水平,并探讨其在诊断 PAH 中的临床价值。方法:选取 2020 年 2 月至 2021 年 8 月在我院行右心漂浮导管检查的患者共 44 例,根据右心导管检查结果将患者分为 PAH 组(23 例)、正常组(21 例)。采用化学发光法检测患者血清 NT-proBNP 水平,双抗夹心酶联免疫吸附试验法(ELISA)检测患者血清 IL-6、klotho 蛋白水平,分析患者血清 NT-proBNP、IL-6 与 klotho 水平与其临床特征的相关性,采用受试者工作特征曲线(ROC)评估血清 IL-6、NT-proBNP 与 klotho 水平单用或联合应用对 PAH 的诊断价值。结果:PAH 组血清 IL-6、NT-proBNP 与 klotho 蛋白水平较对照组均明显升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。PAH 组的血清 NT-proBNP 与 klotho 水平存在显著正相关性。klotho 联合 NT-proBNP 诊断 PAH 的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.9193,大于 IL-6、NT-proBNP、klotho 单独诊断 PAH 的 ROC 曲线下面积(0.7526、0.824、0.8406)以及三者联合诊断 PAH 的 ROC 曲线下面积(0.9172)。结论:肺动脉高压患者血清 NT-proBNP、IL-6 与 klotho 水平明显升高,且血清 NT-proBNP 与 klotho 水平联合诊断 PAH 的临床价值明显高于 NT-proBNP、IL-6 与 klotho 单独或三者联合检测。

关键词: 肺动脉高压; NT-proBNP; klotho; 白介素-6

中图分类号: R3; R541.61 文献标识码: A 文章编号: 1673-6273(2025)03-451-08

Serum Levels of NT-proBNP, IL-6 and Klotho and Their Diagnostic Value for Patients with Pulmonary Arterial Hypertension*

* 基金项目:国家自然科学基金青年基金项目(82000380);南通市科技局重点项目(MS22020008)

作者简介:卓建(1996-),男,硕士,住院医师,研究方向:先天性心脏病及结构心脏病,

E-mail: 1931320060@stmail.ntu.edu.cn

[△] 通讯作者:盛红专(1969-),女,博士,主任医师,研究方向:先天性心脏病及结构心脏病,

E-mail: yjshz@edu.ntu.cn

(收稿日期:2024-11-03)

ZHUO Jian, LU Xiao-chen, FAN Meng-kang, YAO Li-hong, LU Wei-wei, SHENG Hong-zhuan[△]

(Department of Cardiovascular, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong, Jiangsu, 226000, China)

ABSTRACT Objective: To analyze the serum levels of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), interleukin-6 (IL-6), and klotho in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH), and explore their clinical value for the diagnosis of PAH. **Methods:** A total of 44 patients who underwent right heart floating catheter examination at our institution from February 2020 to August 2021 were selected. Based on the results of the right heart catheterization, the patients were divided into two groups: the pulmonary arterial hypertension (PAH) group (23 cases) and the normal group (21 cases). The serum levels of NT-proBNP were measured using chemiluminescent methods, while serum levels of IL-6 and Klotho protein were assessed using a double-antibody sandwich enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The correlation between serum NT-proBNP, IL-6, and Klotho levels and the clinical characteristics of patients was analyzed. The diagnostic value of serum IL-6, NT-proBNP, and Klotho levels, both individually and in combination, for PAH was evaluated using receiver operating characteristic (ROC) curves. **Results:** The levels of serum IL-6, NT-proBNP and klotho protein in PAH group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). There was a significant positive correlation between serum NT-proBNP and klotho level in PAH group. The area under ROC curve (AUC) of klotho combined with NT-proBNP in the diagnosis of PAH was 0.9193. The area under ROC curve greater than that of IL-6, NT-proBNP and klotho for the diagnosis of PAH alone (0.7526, 0.824, 0.8406) and the area under ROC curve for the diagnosis of PAH by the combination of IL-6, NT-proBNP and Klotho (0.9172). **Conclusion:** Serum levels of NT-proBNP, IL-6, and klotho are significantly elevated in patients with PAH. Furthermore, the clinical value of the combined assessment of serum NT-proBNP and klotho levels in diagnosing PAH is markedly higher than that of NT-proBNP, IL-6, or klotho assessed individually or in combination.

Key words: Pulmonary Arterial Hypertension; NT-proBNP; Klotho Protein; Interleukin-6

Chinese Library Classification(CLC): R3; R541.61 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2025)03-451-08

前言

肺动脉高压 (pulmonary artery hypertension, PAH) 是由多种病因引起肺动脉血管结构或功能改变后导致肺血管阻力和肺动脉压力升高, 最终可能导致右心衰竭甚至死亡^[1,2]。肺动脉高压是一种隐匿性疾病, 许多患者在疾病进展到晚期才被诊断, 发现时已出现右心功能不全甚

至猝死^[3]。因此, 早期诊断及治疗对于改善 PAH 患者预后具有重要的临床意义。目前, PAH 诊断的金标准仍是右心漂浮导管检查^[4]。但作为一种侵入性操作, 右心导管并不适用于大规模临床筛查^[5]。因此, 超声心动图仍是目前主要用于 PAH 筛查非侵入性检查, 但超声受设备及操作者的主观影响较大, 存在高估或低估患者肺动

脉压力和射血分数的可能, 导致治疗延迟或过度, 因此, 急需寻找既能进行 PAH 筛查, 同时准确度较高的检测手段。本研究通过检测经超声初筛后右心导管确诊肺动脉高压患者血清 NT-proBNP、IL-6 及 Klotho 水平, 采用受试者工作特征曲线 (ROC) 探讨其对于 PAH 诊断与病情评价的临床意义。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2020 年 2 月至 2021 年 8 月在我院行右心漂浮导管检查患者 44 例, 根据右心导管检查结果分为 PAH 组 (23 例)、正常组 (21 例)。PAH 组男 11 例, 女 12 例, 年龄 25~78 岁, 平均年龄 (53.04 ± 15.37) 岁; 正常组男 11 例, 女 10 例, 年龄 16~74 岁, 平均 (47.62 ± 15.46) 岁。两组患者的一般资料比较无显著差异 ($P > 0.05$), 临床资料具有可比性。入选标准: 参照文献标准, 心超检查中的肺动脉收缩压 (PASP) 值大于等于 35 mmHg; 排除标准: (1) 肿瘤患者; (2) 急性冠脉综合症患者; (3) 急性心功能不全患者; (4) 肺栓塞患者; (5) 急性肾功能不全患者。伦理编号: 2016-52。

1.2 方法

所有病例及健康对照组经右心导管取肺动脉血 10 mL, 3000 r/min 离心 10 min, 提取上层血清。采用 ELISA 试剂盒检测血清 IL-6 (货号 HS600C)、Klotho (DY5334-05), 试剂盒标准品购自美国 Genzyme 公司 (最低检测值为 10 nmol/L), 操作按试剂说明书进行。NT-proBNP 检测指标由我院实验室采用化学发光法检测获得。

1.3 统计学分析

用 SPSS 27.0 统计软件进行数据分析。计量资料以平均值 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较采用 t 检验。将单因素分析结果分析中 $P < 0.05$ 的变量作为多因素条件进行 logistic 回归

分析。数据间的相关性分析采用 Pearson 相关分析。NT-proBNP、IL-6、Klotho 的诊断价值采用受试者特征 (ROC) 曲线法进行分析。

2 结果

2.1 PAH 组与对照组一般临床资料比较

两组患者间平均年龄、高血压、性别比、糖尿病、白细胞、中性粒细胞比较差异无统计学意义。PAH 组患者右房压力显著高于对照组, 见表 1。

2.2 两组血清 NT-proBNP、IL-6、Klotho 水平的比较

PAH 组的血清 NT-proBNP、IL-6、Klotho 水平较健康对照组均明显升高, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 见图 1。

2.3 PAH 患者血清 NT-proBNP、IL-6、Klotho 水平的相关性

Pearson 相关性分析显示: NT-proBNP、Klotho 与肺动脉压力呈正相关性 (IL-6 未见明显相关) ($P=0.003, R=0.437; P=0.016, R=0.361$) (图 2A-2B), 同时 PAH 组血清 NT-proBNP 与 Klotho 水平存在显著正相关 ($P=0.039, R=0.312$) (图 2C)。

2.4 血清 NT-proBNP、IL-6、Klotho 水平对肺动脉高压的诊断价值

利用 ROC 曲线分析血清 NT-proBNP、IL-6、Klotho 水平对肺动脉高压的诊断价值, 血清 NT-proBNP 水平对肺动脉高压诊断的 ROC 曲线下面积为 0.824, 其特异性和敏感性分别为 95.24 % 和 60.87 %; 血清 IL-6 水平对肺动脉高压诊断的 ROC 曲线下面积为 0.7526, 其特异性和敏感性分别为 66.67 % 和 91.3 %; 血清 Klotho 水平对肺动脉高压诊断的 ROC 曲线下面积为 0.8406, 其特异性和敏感性分别为 71.43 % 和 82.61 %; 血清 NT-proBNP 和 Klotho 联合对肺动脉高压诊断的 ROC 曲线下面积为 0.9193, 特异性和敏感性分别为 85.71 % 和 86.96 %, 较单独

用血清 NT-proBNP 和 Klotho 水平诊断肺动脉高压明显增加(图 3A);血清 IL-6 联合 NT-proBNP 水平对肺动脉高压诊断的 ROC 曲线下面积为 0.7805, 特异性和敏感性分别为 90.48 % 和 56.52 %, 低于单独用血清 IL-6 和 NT-proBNP 水平(图 3 B);血清 NT-proBNP、IL-6、Klotho 水平联合检测诊断肺动脉高压的 ROC 曲线下面积为 0.9172, 特异性和敏感性分别为 85.71 % 和 86.96 %, 明显高于单独用血清 NT-proBNP、IL-6、Klotho 水平(图 3 C), 具体数据见表 2。

表 1 两组一般临床资料分析
Table 1 Comparison of general clinical data between two groups

	Pulmonary hypertension group	Control group	<i>P</i>
Sex			0.222
male	11	11	
female	12	10	
Age, year	53.04± 15.37	47.62± 15.46	0.250
Gypertension, %			0.223
no	19(82.6)	14(66.7)	
yes	4(17.4)	7(33.3)	
Diabetes, %			0.201
no	23(100.0)	18(85.7)	
yes	0(0.0)	3(14.3)	
Leukocyte(× 10 ⁹ /L)	6.10± 1.65	6.54± 2.18	0.454
Neutrophils(× 10 ⁹ /L)	3.73(2.72,4.51)	3.41(2.81,5.53)	0.724
Lymphocytes(× 10 ⁹ /L)	1.58(1.35,2.09)	1.75(1.46,2.20)	0.573
BNP(pg/mL)	125.00(44.30,255.00)	35.80(14.15,59.70)	0.001
Right atrial pressure(mmHg)	13.52± 3.42	10.57± 2.62	0.003
6mwt(m)	350.57± 118.81	441.24± 151.65	0.032
Right atrium diameter(mm)	40.65± 12.88	32.05± 8.03	0.011
Cholesterol (mmol/L)	3.80± 1.24	4.08± 1.47	0.502
Triglycerides (mmol/L)	1.23(0.98,1.58)	1.17(0.82,1.54)	0.431
LDL cholesterol (mmol/L)	2.75± 0.74	2.75± 0.97	0.996
Creatinine (μmol/L)	54.00(46.00,61.00)	67.00(54.00,76.00)	0.001
EF	0.62± 0.07	0.64± 0.04	0.122
Calcium (mmol/L)	2.26(2.21,2.34)	2.33(2.27,2.39)	0.029
Phosphorus (mmol/L)	1.16± 0.23	1.30± 0.24	0.044

3 讨论

肺动脉高压(PAH)是一种由多种因素导致的肺内动脉压力升高的疾病,临床表型多样,确诊需行右心导管压力监测,预后差^[7]。PAH 的驱动因素包括基因突变、转录因子激活、免疫失

调、表观遗传通路失调、药物和毒素等。这些驱动因素会引起氧化应激、持续炎症、免疫功能障碍、内皮功能紊乱等,进而损害肺血管内皮细胞及免疫细胞,引起肺血管收缩增强,最终导致肺动脉压力升高^[8,9]。

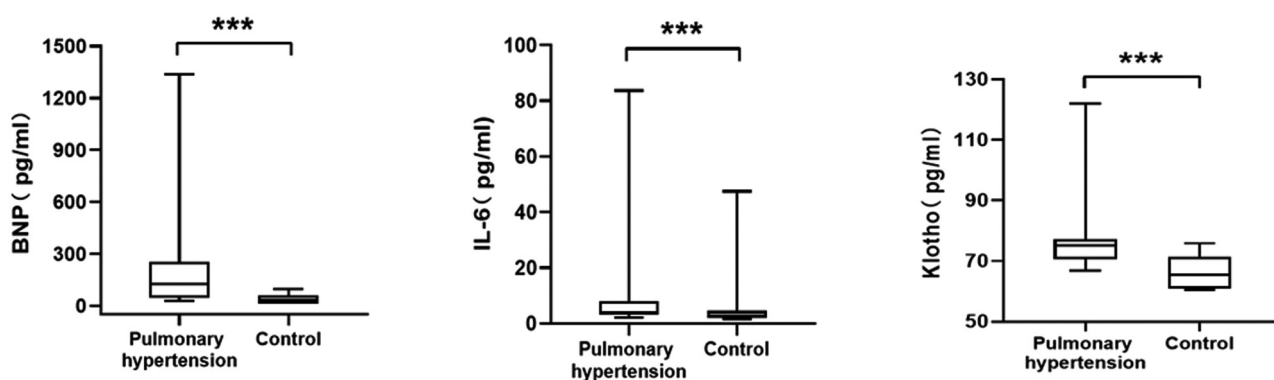


图 1 两组患者血清 NT-proBNP、IL-6、Klotho 水平的比较

Fig.1 Comparison of serum levels of NT-proBNP, IL-6, and Klotho between the two groups

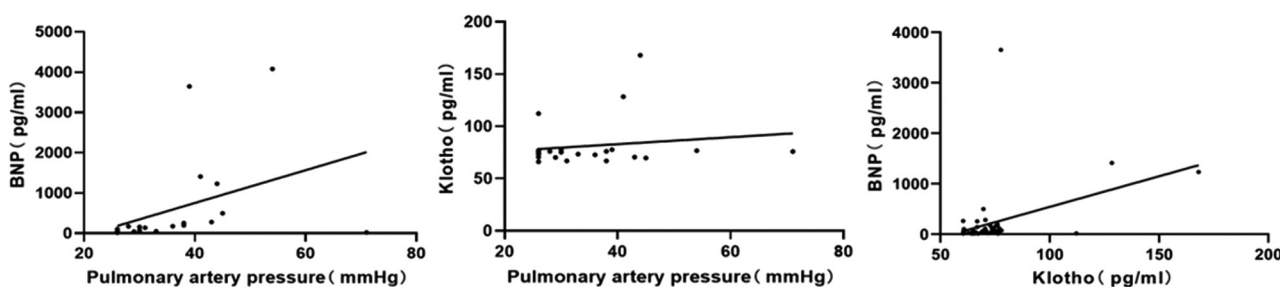


图 2 PAH 患者血清 NT-proBNP、IL-6、Klotho 水平的相关性

Fig.2 Correlation between serum NT-proBNP, IL-6, and Klotho levels in PAH patients

表 2 血清 NT-proBNP、IL-6、Klotho 水平对肺动脉高压的诊断价值

Table 2 Diagnostic value of serum NT-proBNP, IL-6, and Klotho levels for pulmonary arterial hypertension

	Sensitivity (%)	Specificity (%)	AUC	Best cut-off value
IL-6	91.3	66.67	0.7526	>2.825
Klotho	82.61	71.43	0.8406	>69.98
BNP	60.87	95.24	0.824	>104.5
Klotho combine with BNP	86.96	85.71	0.9193	
IL-6 combine with BNP	56.52	90.48	0.7805	
IL-6 combine with BNP, Klotho	86.96	85.71	0.9172	

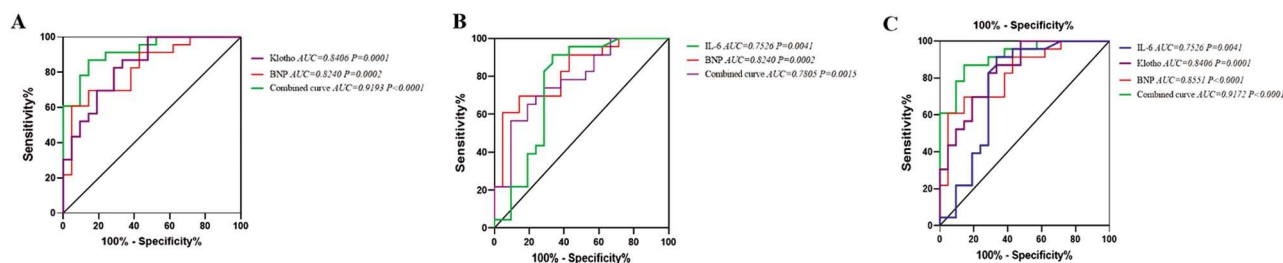


图 3 血清 NT-proBNP、IL-6、Klotho 及联合应用诊断肺动脉高压的 ROC 曲线

Fig.3 ROC curve for diagnosing pulmonary hypertension using serum NT-proBNP, IL-6, Klotho, and their combined application

利尿钠肽是在心室壁受到扩张或牵拉时由子、激素和缺血都会刺激其表达,是调节体液、心脏合成的一种肽类激素,心肌壁应激、细胞因体内钠平衡及血压的重要激素^[10,11]。脑钠肽

(brain natriuretic peptide, BNP) 及其同分异构体 NT-proBNP 在临床上被广泛用作心力衰竭和心功能不全的诊断生物标志物^[12,13]。BNP 和 NT-proBNP 水平的升高还与右心压力负荷增加有关, 多项研究指出 NT-proBNP 作为在 PAH 风险分层和预后评估指标的血清学标志物临床潜力^[14-16], 在本研究中, PAH 组患者血清 NT-proBNP 水平显著升高, 并与肺动脉高压具有正相关性, 可用于辅助诊断肺动脉高压, 但其敏感性不高。首先, NT-proBNP 的升高主要来源于心室壁扩张或牵拉后心脏分泌, 在左心室衰竭中更加敏感性及其特异性, 其次, NT-proBNP 浓度受多种因素影响, 包括年龄、性别、肾功能等, 这可能导致其在 PAH 患者中敏感性降低, 因此, NT-proBNP 作为 PAH 预测指标存在一定局限性^[17]。

近年来的研究显示 IL-6 与 PAH 之间存在密切的相关性^[23]。IL-6 主要由激活的 T 细胞和巨噬细胞产生, 在免疫反应、炎症反应、血液细胞生成以及细胞生长和分化中起着重要作用^[18]。IL-6 可以通过多种途径影响肺动脉高压的发生和发展。首先, IL-6 可以刺激平滑肌细胞增殖, 导致肺血管壁增厚^[19]。其次, IL-6 抑制内皮细胞产生一氧化氮, 而一氧化氮是重要的血管舒张因子, 其减少会导致血管收缩, 增加肺动脉压力^[20]。此外, IL-6 可以刺激血小板聚集, 增加血液粘稠度, 进一步加重肺动脉压力^[21,22]。本研究中, PAH 患者血清 IL-6 水平升高, 但其用于诊断 PAH 的特异性不高。

Klotho 是一种与衰老密切相关的蛋白质, 主要表达在肾脏、大脑、胎盘、小肠和前列腺等组织中, 其基因位于人类第 13 条染色体上, 通过选择性剪接产生两种蛋白形式^[24]。一种是膜结合型 Klotho, 另一种是分泌型 Klotho, 在矿物质代谢、炎症反应和血管功能的维持中起重要作用。Klotho 可通过调节 FGF23 激素维持磷酸盐

和钙的平衡, 参与慢性肾病相关疾病^[25]。Klotho 蛋白还可以改善血管内皮功能障碍, 增加 NO 的产生, 预防内膜肥厚和血管纤维化^[26]。Klotho 蛋白在心血管系统中具有多种功能^[27], 如促进血管内皮细胞的生长和修复, 维持血管的健康状态, 抑制炎症反应, 减少血管内皮细胞的损伤和炎症反应^[28]。此外, Klotho 蛋白可以调节钙离子代谢, 降低血钙水平, 有助于预防高血压和动脉硬化等心血管疾病的发生, 并且其还可以抑制氧化应激反应, 减少自由基的产生, 保护心血管系统免受氧化应激的损伤^[29,30]。近年来, 研究发现 Klotho 蛋白在 PAH 中也起着重要作用^[31], Lu 等^[32]发现, 在 PAH 小鼠模型中, Klotho 蛋白可以通过阻断 wnt 信号通路抑制肺血管重塑从而减少肺动脉压力。

本研究中, PAH 患者血清 NT-proBNP 水平明显升高, 对 PAH 的诊断有一定价值, 但其受多种因素干扰, 有研究报道认为免疫激活参与 PAH 进展, 而 IL-6 的异常与免疫系统异常激活也密切相关, Klotho 蛋白在 PAH 中的作用也逐渐被发掘, 其可作为保护因子抑制肺血管重塑, 因此我们纳入并分析了 IL-6 及 Klotho 在 PAH 患者血清水平, 发现 PAH 患者 IL-6、Klotho 水平显著升高, 并且 Klotho 与肺动脉压力呈正相关, IL-6 的相关性不强, 为此, 我们进一步分析 NT-proBNP 与 Klotho 的相关性, 发现两者呈正相关, 而将血清 NT-proBNP、IL-6、Klotho 进行联合检测时, 其 ROC 曲线的 AUC 相对于单独应用上述三项指标时的 AUC 呈现明显上调, 提示联合运用上述靶标对 PAH 检测将有着更好的临床应用价值。

综上所述, PAH 患者血清 IL-6、NT-proBNP、Klotho 的水平升高, 且血清 NT-proBNP 联合 Klotho 水平诊断 PAH 的临床价值明显优于单一指标检测, 值得深入探讨。

参 考 文 献 (References)

- [1] Ana Mocumbi, Marc Humbert, Anita Saxena, et al. Pulmonary hypertension [J]. Nat Rev Dis Primers, 2024, 10(1): 1.
- [2] 中华医学会呼吸病学分会肺栓塞与肺血管病学组, 中国医师协会呼吸医师分会肺栓塞与肺血管病工作委员会, 全国肺栓塞与肺血管病防治协作组, 等. 中国肺动脉高压诊断与治疗指南(2021版)[J]. 中华医学杂志, 2021, 101(01): 11-51.
- [3] 郑舒文, 王喆, 翟振国, 等. 左心衰竭相关肺动脉高压的研究进展 [J]. 中华内科杂志, 2024, 63(01): 113-120.
- [4] 中国医师协会呼吸医师分会肺栓塞与肺血管病工作组, 中华医学会呼吸病学分会肺栓塞与肺血管病学组, 全国肺动脉高压标准化体系建设项目专家组, 等. 右心漂浮导管检查操作流程专家共识 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2022, 45(09): 855-864.
- [5] Karolina Barańska-Pawelczak, Celina Wojciechowska, Wojciech Jacheć. Diagnostic and predictive value of right heart catheterization-derived measurements in pulmonary hypertension[J]. Wiad Lek, 2021, 74(3 cz 1): 546-553.
- [6] 俞敏, 林澐, 孔辉, 等. 动脉性肺动脉高压新型药物研究进展 [J]. 国际呼吸杂志, 2024, 44(07): 851-858.
- [7] 夏瑜, 黄杰, 刘云. 动脉型肺动脉高压血管重塑研究新进展 [J]. 国际呼吸杂志, 2023, 43(07): 843-848.
- [8] Yihan Zhang, Xing Li, Shang Li, et al. Immunotherapy for Pulmonary Arterial Hypertension: From the Pathogenesis to Clinical Management [J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(15): 8427.
- [9] Xia Li, JunLan Tan, JiaJing, et al. Cell Death in Pulmonary Arterial Hypertension [J]. Int J Med Sci, 2024, 21(10): 1840-1851.
- [10] 靳小龙, 魏倩萍, 邓华聪, 等. 脑钠肽与代谢相关性研究进展 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2014, 30(08): 708-711.
- [11] Sanjiv J, Shah, BNP: Biomarker Not Perfect in heart failure with preserved ejection fraction [J]. Eur Heart J, 2022, 43: 0.
- [12] Yu suke, Yu mita, Zhuo yuan, et al. B-type natriuretic peptide levels predict long-term mortality in a large cohort of adults with congenital heart disease [J]. Eur Heart J, 2024, 45: 0.
- [13] Marius M, Hoeper, Christine, et al. COMPERA 2.0: a refined four-stratum risk assessment model for pulmonary arterial hypertension [J]. Eur Respir J, 2021, 60: 0.
- [14] Qinghou Zheng, Bin Zhang, Na Lu, et al. Diagnostic values of serum BNP, PTX3, and VEGF in acute pulmonary embolism complicated by pulmonary artery hypertension and their correlations with severity of pulmonary artery hypertension [J]. Immun Inflamm Dis, 2023, 11(9): e986.
- [15] Fabio Dardi, Alessandra Manes, Daniele Guarino, et al. A pragmatic approach to risk assessment in pulmonary arterial hypertension using the 2015 European Society of Cardiology/European Respiratory Society guidelines [J]. Open Heart, 2021, 8(2): e001725.
- [16] 中国医师协会检验医师分会心血管专业委员会. B型利钠肽及N末端B型利钠肽前体实验室检测与临床应用中国专家共识 [J]. 中华医学杂志, 2022, 102(35): 2738-2754.
- [17] A Mark Richards. BNP as a biomarker in adult congenital heart disease: help or hype?[J]. Eur Heart J, 2024, 45(23): 2076-2078.
- [18] Stefan, Rose john, Brendan J, et al. Targeting IL-6 trans-signalling: past, present and future prospects [J]. Nat Rev Immunol, 2023, 23(10): 666-681.
- [19] Qian Ma, Qiuhua Yang, Jean Xu, et al. Purine synthesis suppression reduces the development and progression of pulmonary hypertension in rodent models [J]. Eur Heart J, 2023, 44(14): 1265-1279.
- [20] Enrico Gugliandolo, Francesco Macrì, Roberta Fusco,

- et al. Inhibiting IL-6 in medicine: a new twist to sustain inhibition of his cytokine tin the therapy of Pulmonary Arterial Hypertension [J]. *Pharmacol Res*, 2023, 192: 106750.
- [21] Akey Krishna Swaroop, Preeya Negi, Ayushi Kar, et al. Navigating IL-6: From molecular mechanisms to therapeutic breakthroughs [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2024, 76: 48-76.
- [22] Nurlubek Katkenov, Zhussipbek Mukhatayev, Samat Kozhakhmetov, et al. Systematic Review on the Role of IL-6 and IL-1 β in Cardiovascular Diseases [J]. *J Cardiovasc Dev Dis*, 2024, 11(7): 206.
- [23] Nehal N, Mehta, Emil, deGoma, et al. IL-6 and Cardiovascular Risk: A Narrative Review [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2024, 27: 78-97.
- [24] Ao Bian, Javier A, Neyra Ming, et al. Klotho, stem cells, and aging [J]. *Clin Interv Aging*, 2015, 10: 89-97.
- [25] Yuanbin Liu, Mingkai Chen. Emerging role of α -Klotho in energy metabolism and cardiometabolic diseases [J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2023, 17(10): 102854.
- [26] Shou-En Wu, Wei-Liang Chen. Soluble klotho as an effective biomarker to characterize inflammatory states [J]. *Ann Med*, 2022, 54(1): 1520-1529.
- [27] Giovanni, Corsetti, Evasio, et al. Decreased expression of Klotho in cardiac atria biopsy samples from patients at higher risk of atherosclerotic cardiovascular disease [J]. *J Geriatr Cardiol*, 2016, 13: 67-78.
- [28] Kai Wang, Zhong ming, Yinzhang Ding, et al. Klotho improves cardiac fibrosis, inflammatory cytokines, ferroptosis, and oxidative stress in mice with myocardial infarction [J]. *J Physiol Biochem*, 2023, 79(2): 341-353.
- [29] Huo lan, Zhu Yan, Gao Shunming, et al. Klotho Improves Cardiac Function by Suppressing Reactive Oxygen Species (ROS) Mediated Apoptosis by Modulating Mapks/Nrf2 Signaling in Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity [J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23: 5283-5293.
- [30] Yue Guo, Xiao dong, Zhuang Zena, et al. Klotho protects the heart from hyperglycemia-induced injury by inactivating ROS and NF- κ B-mediated inflammation both in vitro and in vivo [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2017, 1864(1): 238-251.
- [31] Jaeho Lee, Donghoon Kim, Hyo-Jung Lee, et al. Association between serum klotho levels and cardiovascular disease risk factors in older adults [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2022, 22(1): 442.
- [32] Lu-Hong Cong, Shi-Yu Du, Yi-Na Wu, et al. Upregulation of Klotho potentially inhibits pulmonary vascular remodeling by blocking the activation of the Wnt signaling pathway in rats with PM2.5-induced pulmonary arterial hypertension [J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(7): 5581-5597.