

· 论 著 ·

STK39与原发性高血压相关性的Meta分析

宋华忠¹,张廷峰¹,范艳存^{2*}

(1.内蒙古医科大学 公共卫生学院,内蒙古 呼和浩特 010110;2.内蒙古医科大学 卫生管理学院,内蒙古 呼和浩特 010110)

【摘要】目的 采用荟萃分析以更加确切地阐明STK39与高血压之间的关系。**方法** 在PubMed、EMBASE、Web of science、the Cochrane Library等数据库中检索已发表文献,并使用固定或随机效应模型计算95%置信区间(CI)的合并优势比(OR)。**结果** 采用适当的纳入和排除标准,共纳入12项研究,包括来自不同种族的24 267名高血压患者和15 935名对照组人群。荟萃分析显示STK39 rs3754777 rs35929607 rs6749447变异与高血压无相关性,相对应的OR值,95%CI和P值分别为:[1.15, (0.91, 1.46), 0.23][0.95, (0.85, 1.06), 0.37][1.18, (0.87, 1.61), 0.30]。以种族、实验设计、样本量大小和发表年份为类别对人群进行亚组分析时,显示涉及白种人群的研究(OR = 1.37, 95%CI = 1.16, 1.62, P < 0.05),设计类型为前瞻性设计的研究(OR = 1.36, 95%CI = 1.01, 1.83, P < 0.05),样本量≥1 500 (OR = 1.44, 95%CI = 1.01, 2.06, P < 0.05)以及发表年份为2014年之前(不包括2014)(OR = 1.11, 95%CI = 1.02, 1.22, P < 0.05)的研究是有统计学意义的,这些研究说明位点rs3754777与高血压发生存在相关性。通过敏感性分析进一步证实了研究结果的稳定性,未检测到出版偏倚。**结论** 荟萃分析证实了STK39与高血压不存在显著的相关性,不建议针对SPAK激酶影响血压水平的机制开发新的防治措施。

【关键词】STK39; 基因多态性; 原发性高血压; 荟萃分析

中图分类号:R544.1

文献标识码:A

文章编号:1673-9388(2023)03-0169-06

DOI:10.19891/j.issn1673-9388.(2023)03-0169-06

A META-ANALYSIS OF THE ASSOCIATION BETWEEN STK39 AND ESSENTIAL HYPERTENSION

SONG Hua zhong¹, ZHANG Ting feng¹, FAN Yan cun^{2*}

(1. School of Public Health, Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia 010000, China;

2. School of Health Management, Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia 010000, China)

【Abstract】 Objective We conducted a meta-analysis to clarify the association between STK39 and hypertension. **Methods** Published literatures from PubMed, EMBASE, Web of science, and the Cochrane Library were retrieved, and combined odds ratios (OR) of 95% confidence intervals (CI) were calculated using fixed or random effects models. **Results** Using appropriate inclusion/exclusion criteria, we identified twelve studies that included 24, 267 patients with hypertension and 15, 935 controls from various ethnic groups. Meta-analysis showed no correlation between STK39 rs3754777 rs35929607 rs6749447 and hypertension. The corresponding OR values, 95% CI and p values were: [1.15, (0.91, 1.46), 0.23], [0.95, (0.85, 1.06), 0.37], [1.18, (0.87, 1.61), 0.30]. In subgroup analysis of populations by race, experimental design, sample size, and year of publication, we

收稿日期: 2023-04-26; 修回日期: 2023-05-11

第一作者: 宋华忠(1996—),男,2020级在读硕士研究生。E-mail: 1355988625@qq.com

*通信作者: 范艳存,男,哲学博士,教授,硕士研究生导师。研究方向:卫生管理与政策研究。E-mail: fanyancun_1222@163.com

showed that studies involving white populations ($OR=1.37, 95\% CI=1.16, 1.62, P<0.05$) and prospective design studies ($OR=1.36, 95\% CI=1.01, 1.83, P<0.05$), sample size ≥ 1500 ($OR=1.44, 95\% CI=1.01, 2.06, P<0.05$), and publication year prior to 2014 (excluding 2014) ($OR=1.11, 95\% CI=1.02, 1.22, P<0.05$) were statistically significant. These studies indicate that site rs3754777 is associated with hypertension. We further confirmed the results through sensitivity analysis. No publication bias was detected. **Conclusions** The present meta-analysis confirmed no significant association between STK39 and hypertension, and it is not recommended to study the pathogenesis of SPAK kinase as a preventive measure for hypertension.

[Keywords] STK39; Polymorphism; Essential hypertension; Meta-analysis

在过去的数十年,蛋白激酶逐渐成为研究疾病发病机制的热点,它能够影响大多数疾病的发生发展,尤其是在肿瘤方面,已成为大多数临床药物作用的靶点^[1,2]。随着研究的不断深入,发现其在心血管、肾脏等疾病发展过程中发挥着重要的作用。丝氨酸/苏氨酸激酶(SPAK)是其中一员,该激酶由STK39基因所编码^[3]。2009年Wang等^[4]的全基因组关联研究中,首次将其确定为高血压的易感基因,并发现该激酶在控制离子平衡、细胞体积以及血压水平等方面具有较大作用,并指明这些作用依赖于一条较为完整的蛋白信号通路:WNK4-SPAK-NCC通路。无赖氨基酸激酶(with-no-lysine kinase 4, WNK4)结合并作用于SPAK的T环残基(Thr233)使其激活并磷酸化^[5],进而增强底物SLC12A家族编码的CCCs转运体的活性与表达量,包括NKCC2、NKCC1、NCC、KCC等转运体。这些转运体对维持血中电离子平衡和血压水平方面有着直接的作用。因此,近年来不断有人群关联研究探索STK39基因多态性与原发性高血压之间的关系,但结果却并不一致,甚至相互矛盾。为提高统计分析能力,并厘清基因位点与疾病之间的关系,本研究对以往的人群研究进行了荟萃分析。

1 材料与方法

1.1 检索策略

这项Meta分析在Review Manager系统中操作完成,并由两位作者分别操作一次,确保操作过程的准确性。截至2022年8月20日,两名作者使用以下术语(STK39 OR SPAK) And (高血压 OR 原发性高血压 OR EH OR Blood pressure) And (多态性 OR 单核苷酸多态性 OR 变异 OR 突变 OR 等位基因 OR 基因型)独立检索了PubMed、EMBASE、Web of science、the Cochrane Library和中国知网、万方数据库等数据库,检索过程中不设置语言限制,文献检

索流程图如图1所示。对检索出来的文章摘要、全文乃至引文均进行了仔细审查,对符合Meta分析纳入标准的文章进一步研究,对具有争议的文章通过协商的方式决定是否纳入,剔除不相关的研究。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)研究为人群病例对照研究;(2)研究涉及STK39基因rs3754777、rs35929607、rs6749447位点多态性或者SPAK蛋白突变体与原发性高血压的关系;(3)论文需要提供样本人群的来源、样本量、等位基因或基因型分布,以及疾病与人群关联的OR值和95%置信区间(95%CI);(4)限制出版的语言为汉语和英语。排除标准:(1)研究人群高血压的发生继发于其他明确疾病;(2)研究为综述、Meta分析、病例报告等;(3)论文中缺失等位基因、基因型分布等详细信息或者存在发表偏倚的文章;(4)研究对象是动物或涉及药物治疗的研究。

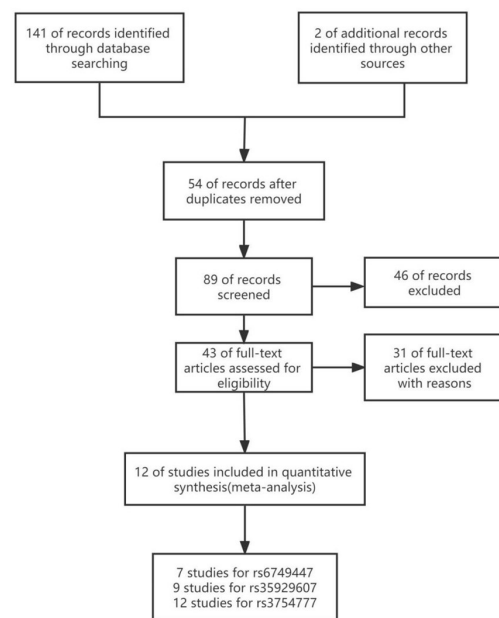


图1 文献检索流程图

Figure 1 Flowchart of literature search

1.3 数据提取

经过严格的纳入及排除标准筛选之后,最终将12篇文章纳入本荟萃分析研究中,并且从每项研究

中准确提取第一作者、所在地区和种族、基因分型方法、样本大小、样本来源等相关信息(见表1),整理数据,在Review Manager系统进一步分析。

表1 一般信息汇总

Table 1 General information summary

纳入研究特征信息汇总						
Author(year)	Race	Design	Source	Genotyping	Sample	
					Patients	Controls
Ren et al(2015)NO	Asian	RD	PB	Sequencing	300	300
Zhao et al(2014) ^[6]	Asian	RD	HB	LDR	1 009	756
Xu et al(2012) ^[7]	Asian	RD	PB	GenomeLab	1 024	1 024
Umedani et al(2013) ^[8]	Asian	RD	PB	RFLP	74	454
Shin et al(2013) ^[9]	Asian	RD	PB	TaqMan	238	260
Määttä et al(2013) ^[10]	White	PD	PB	RFLP	447	771
Chen et al.(SY) M(2012) ^[11]	Asian	RD	HB	Sequencing	335	365
Chen et al.(SY) F(2012) ^[11]	Asian	RD	HB	Sequencing	266	244
Chen et al.(HLJ) M(2012) ^[11]	Asian	RD	HB	Sequencing	1 330	1 641
Chen et al.(HLJ) F(2012) ^[11]	Asian	RD	HB	Sequencing	815	812
Niu et al(2011) ^[12]	Asian	RD	HB	LDR	548	560
Fava et al(MDC)(2011) ^[13]	White	PD	PB	EPF	3 565	2 070
Fava et al(MPP)(2011) ^[13]	White	PD	PB	EPF	12 773	4 917
Tang (2016) ^[14]	Asian	RD	PB	SNaPshot	560	550
Alexandre et al.(2016) ^[15]	White	RD	HB	RFLP	779	906
shi (2018) ^[16]	Asian	RD	PB	RFLP	204	305

注:Author:作者;Race:种群;Design:实验设计;Source:样本来源;Genotyping:基因分型方法;Patients:患病组;Controls:对照组;RD:回顾性研究;PD:前瞻性研究;PB:人群基础研究;HB:医院基础研究。

1.4 质量标准

两位作者根据NOS量表(Newcastle-Ottawa Scale, NOS)对每一项研究进行严格的质量评价。评估的内容包括病例组和对照组的选择、暴露、可比性。研究质量评分在5星以上为高质量研究。经评估发现纳入的每一项研究均为高质量研究。Chen等^[11]的研究对原发性高血压的诊断和定义明确,病例组和对照组从当地每两年一次的体检人群中随机选取,不是同一时间段的病例,所以病例不具有连续性,扣除一星;利用多因素Logistic回归分析校正混杂因素,病例选择具有连续性,但由于未提及问卷调查的应答率扣一星,总分8星为高质量研究。Alexandre等^[15]的研究对疾病诊断和定义明确,病例组与对照组来源明确,从医院病例的人群中选取,具有选择偏倚,扣除一星,并对混杂因素进行校正,但未提及盲法的面谈,未提及问卷的应答率,总分7星为高质量研究。Määttä等^[10]的研究疾病诊断恰当,基于病例的自我报告,扣除一星,研究人群来自社区,具有连续性;没有对BMI、甘油三酯、胆固醇等混杂因素进行校正扣一星;未提及盲

法的面谈扣一星;未提及问卷调查的应答率扣一星,研究为7星的研究。以上3项研究均为可纳入Meta分析的高质量研究。

2 数据分析

这项Meta分析涉及了STK39基因的3个位点,包括rs3754777、rs35929607、rs6749447。rs3754777位点纳入了12项病例对照研究,包括高血压患者、对照组。rs35929607位点涉及9项病例对照研究,包括高血压患者、对照组。rs6749447位点涉及9项病例对照研究,包括高血压患者、对照组。为了综合评价STK39基因的3个位点与高血压发生风险的相关性,我们对上述研究中提取出来的信息进行如下的分析。(1)对每一项研究的基因型分布进行哈温平衡检测,结果显示均具备;(2)对于详细陈述研究人群基因型分布的研究,计算基因型与疾病的相关性(OR值和95%CI),对于只提供OR值和95%CI的研究直接提取数据;最后将所有研究的OR值和95%CI进行汇总,综合评价基因多态性与疾病风险

的关系。此外,我们对纳入的研究进行亚组分析,根据发表语言、地理位置、样本量、发表年份、质量评估分数对这些研究进行了亚组分析;(3)异质性大小通过 I^2 统计量来获取, $I^2 > 50\%$ 采用随机效应模型, $I^2 < 50\%$ 采用固定效应模型。为了评估分析结果的稳定性,采用逐步排除文献的方法进行了敏感性分析(见表2),如果排除某项研究之后分析研究的结果发生了显著的变化,那么此项研究就是研究异质性的主要来源。

表2 3个SNP敏感性分析结果

Table 2 Sensitivity analysis results of three SNPs

敏感性分析结果			
STK39-rs3754777			
Study omitted	I^2 (%)	overall effect: Z(P)	OR(95%CI)
chen HLJ F 2012	95	1.09(0.27)	1.16(0.89,1.50)
chen HLJ M 2012	95	0.99(0.32)	1.15(0.87,1.51)
chen SYF 2012	94	1.28(0.20)	1.17(0.92,1.50)
chen SYM 2012	94	1.00(0.32)	1.14(0.89,1.46)
niu 2011	95	1.23(0.22)	1.17(0.91,1.49)
persu 2016	94	0.97(0.33)	1.14(0.88,1.47)
ren 2015	94	1.42(0.15)	1.19(0.94,1.52)
shi 2017	95	1.10(0.27)	1.15(0.90,1.47)
shin 2013	95	1.16(0.25)	1.16(0.90,1.48)
tang 2016	92	1.85(0.06)	1.23(0.99,1.52)
xu 2013	94	1.17(0.24)	1.17(0.90,1.52)
zhao 2014	84	0.54(0.59)	1.04(0.90,1.21)
STK39-rs35929607			
Fava(MDC) 2011	85	1.09(0.28)	0.92(0.79,1.07)
Fava(MPP) 2011	85	1.12(0.26)	0.93(0.81,1.06)
niu 2011	84	1.26(0.21)	0.92(0.82,1.05)
persu 2016	85	0.98(0.33)	0.94(0.83,1.07)
shi 2017	85	0.89(0.37)	0.95(0.84,1.07)
tang 2016	83	0.56(0.58)	0.97(0.86,1.09)
Umedani 2013	26	0.96(0.34)	1.03(0.97,1.08)
Xu 2013	85	0.97(0.33)	0.94(0.82,1.07)
zhao 2014	85	1.03(0.30)	0.93(0.82,1.06)
STK39-rs6749447			
Maatta 2013	96	0.82(0.41)	1.16(0.81,1.67)
niu 2011	96	1.01(0.31)	1.20(0.84,1.71)
persu 2016	95	1.05(0.29)	1.22(0.84,1.76)
shi 2017	96	1.10(0.27)	1.21(0.86,1.71)
shin 2013	95	1.14(0.25)	1.22(0.87,1.73)
xu2013	95	1.06(0.29)	1.22(0.84,1.77)
zhao 2014	25	0.30(0.76)	1.01(0.93,1.11)

3 结果

经分析,如图2所示,汇总所有研究结果之后发现位点 rs3754777、rs35929607 和 rs6749447 多态性与高血压发生风险均没有相关性。此外,当我们在以种族、实验设计、样本量大小和发表年份为类别对人群进行亚组分析时(见表3),结果显示涉及白种人群的研究,设计类型为前瞻性设计的研究,样

本量 ≥ 1500 以及发表年份为2014年之前(不包括2014年)的研究是有统计学意义的,在这些亚组分析研究中发现位点 rs3754777 的多态性与高血压发生风险具有相关性。

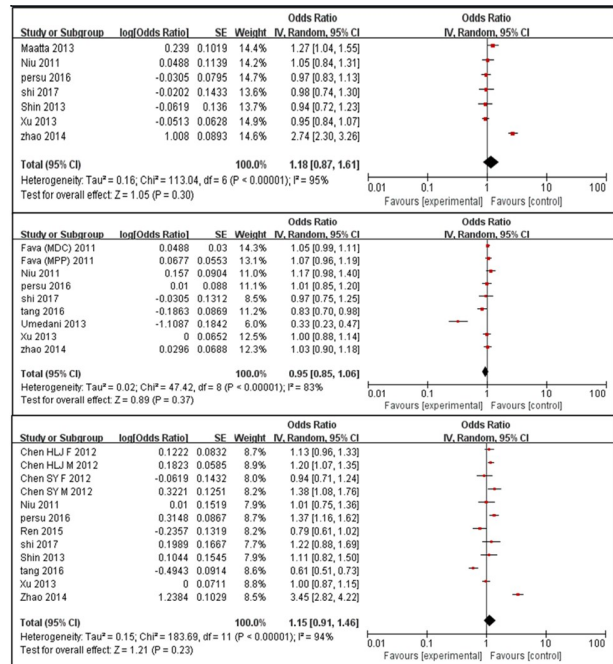


图2 3个SNP与高血压相关性的汇总结果

Figure 2 Summary results of three SNPs associated with hypertension

4 讨论

近年来不断有研究探索 STK39 基因 rs3754777、rs6749447 和 rs35929607 与原发性高血压风险之间的关系,但由于样本量、种族差异、环境差异等原因,其结果具有争议。长期以来荟萃分析在探究基因多态性与原发性高血压的关系上有至关重要的作用,为人类健康事业发展作出重大的贡献。因此,我们汇总了关于 rs3754777 的 12 项研究,关于 rs6749447 的 7 项研究以及 rs35929607 的 9 项研究进行 Meta 分析,发现在全部研究人群中 rs3754777、rs6749447 和 rs35929607 多态性与高血压发生风险均无关,但当我们对众多研究进行亚组分析时,发现了 rs3754777 多态性和原发性高血压相关的亚组。其中我们觉得最有意义的是,在白种人群中,rs3754777 多态性与人群高血压发生风险显著相关。出现这种差异性的原因可能是种族差异、遗传异质性以及环境等。

近年来,关于原发性高血压的研究发现,众多影响高血压的激素均涉及 SPAK 激酶。Benjamin

表3 亚组分析结果

Table 3 Results of subgroup analysis

变量	rs3754777			rs6749447			rs35929607		
	N	OR(95%CI)	I ² (P)	N	OR(95%CI)	I ² (P)	N	OR(95%CI)	I ² (P)
地区									
亚洲	11	1.14(0.88,1.47)	94%(0.33) P=0.0003	5	1.21(0.77,1.90)	96%(0.42)	6	0.86(0.70,1.07)	88%(0.19) P=0.05
欧洲	1	1.37(1.16,1.62)		2	1.10(0.85,1.43)	77%(0.47)	3	1.05(1.00,1.10)	
实验设计									
PD	7	1.36(1.01,1.83)	94%(0.04)	4	1.03(0.89,1.19)	53%(0.71)	6	0.88(0.74,1.04)	89%(0.13)
RD	5	0.90(0.70,1.17)	85%(0.44)	3	1.41(0.71,2.79)	98%(0.33)	3	1.06(0.97,1.16)	0%(0.21)
样本量									
Large(≥1500)	5	1.44(1.01,2.06)	96%(0.04)	3	1.36(0.72,2.55)	98%(0.34)	5	1.04(1.00,1.09)	0%(0.06)
Small(<1500)	7	0.97(0.76,1.24)	84%(0.80)	4	1.08(0.94,1.24)	27%(0.31)	4	0.77(0.51,1.15)	92%(0.20)
发表年份									
Before2014	5	1.23(0.66,2.30)	98%(0.52)	3	1.38(0.67,2.86)	98%(0.39)	4	0.96(0.87,1.07)	28%(0.45)
After2014	7	1.11(1.02,1.22)	31%(0.02)	4	1.04(0.90,1.20)	53%(0.58)	5	0.92(0.77,1.11)	90%(0.39)
样本来源									
Chinese opulation	10	1.15(0.89,1.50)	95%(0.29)	4	1.28(0.78,2.08)	97%(0.33)	5	1.00(0.91,1.10)	49%(0.97)
Others	2	1.16(0.93,1.45)	0%(0.19)	3	1.07(0.88,1.31)	50%(0.49)	4	0.83(0.65,1.08)	92%(0.16)
质量分数									
High(>7)	10	1.25(0.99,1.57)	93%(0.06)	6	1.20(0.84,1.71)	96%(0.31) P=0.67	7	1.02(0.98,1.07)	85%(0.28)
Low(≤7)	2	0.77(0.47,1.27)	88%(0.31)	1	1.05(0.84,1.31)		2	0.98(0.87,1.11)	87%(0.73)

注:PD:前瞻性研究;RD:回顾性研究;N:研究量;OR:比值比;95%CI:95%置信区间;I²:异质性。

等^[17]发现醛固酮激活NCC与SPAK磷酸化的增加有关,当DCT细胞系中的SPAK被敲除时,醛固酮无法激活NCC;在卵母细胞中,在WNK4缺陷小鼠中输注ANG II不会增加SPAK和NCC磷酸化,说明ANG II对NCC激活的作用需要完整的WNK-SPAK信号通路^[18];还有研究发现抗利尿激素的一些急性作用是通过激活WNK-SPAK信号通路发生的,急性抗利尿激素受体刺激SPAK基因敲除小鼠导致NCC磷酸化的缺失^[19,20]。研究证据表明众多激素对血管舒缩和血电离子水平的调节均需要SPAK激酶的参与。

高血压是一种多因素影响的复杂疾病,在全球范围内有较高的患病率和致死率。2009年在美国做的一项全基因组关联研究首次将STK39基因确定为高血压易感基因。后续的研究也不断发现了与不同人群相关的该基因的多态性。Umedani^[8]等2009年至2010年在巴基斯坦塔尔帕尔卡对528名受试者进行了随机、横断面研究,结果显示STK39基因rs35929607多态性与原发性高血压显著相关,并且发现危险因素(年龄>50岁,糖尿病和体质量指数>23)对携带GG基因型患者血压水平的影响增加了12.04倍。Zhao等^[9]在中国东北汉族人群做了一项基于医院的病例对照研究,发现rs6749447、

rs3754777和rs6433027的基因型和等位基因分布在患病组和对照组之间即使在Bonferroni校正后也具有显著的相关性。Li等^[21]在河南新乡做的一项关于STK39表达量和研究人群高血压发生风险关系的研究发现,高血压组与对照组相比,外周血中STK39 mRNA和蛋白水平增加,差异有统计学意义,并且发现该现象的发生与STK39基因SNP(rs6433027)发生C/T突变有关。此外,Tang等^[14]在湖南汉族人群中的一项关联研究发现,rs3754777位点G等位基因频率在EH患者的频率(0.42)明显高于对照组(0.31),比值比(OR)为1.55[P<0.001,95%可信区间(CI):(1.31~1.85)]。Alexandre等^[15]在比利时的6个学术中心招募了1685名研究对象,使用快照法进行了基因分型,他们发现单核苷酸多态性rs3754777(STK39)与高血压发生风险和血压水平有关。Shi等^[16]发现与中国其他民族相比,藏族的高血压发病率较高,他们招募了204名藏族高血压患者和305名正常血压对照者,对人群STK39的3个SNP基因分型,并进行了单倍体型分析,结果发现STK39的rs6749447多态性与藏族人的高血压患病率有关。综上所述,关于STK39基因位点多态性的研究在不同的人群中具有不同的结果,甚至在同种族人群中发现了不同的

相关性,因为同种人群也可能存在不同的饮食习惯和不同的生存环境。众多结果的发生都归结于一个原因——高血压是一个由遗传和环境等众多因素共同作用的结果。所以后续我们需要在更大的人群样本和具有更严谨的实验设计的研究中进一步探讨STK39基因多态性与高血压的关系。

此外,本研究有几个优势和一些局限性。首先,纳入文章的质量是较高的,纳入文章的数量也是相对全面的,而且在对原始数据做了统计分析之后,进一步做了亚组分析,这更加提高了效果估计的准确性。第二,纳入的研究提供了大量受试者的数据,大大提高了统计能力,这使结论更具说服力。本研究的局限性在于没有做混杂因素的调整,所以研究的结果可能会受常规环境因素的影响,如年龄、性别、BMI和生活方式因素。

参考文献

- [1]Nishizuka Y. The role of protein kinase C in cell surface signal transduction and tumour promotion[J]. Nature, 1988, 8:693-698
- [2]陈森,陈晓婉,洪雪辉,等.蛋白激酶小分子抑制剂在肿瘤治疗中的研究进展[J].中国肿瘤临床,2020,47(10):523-529
- [3]Zhang, JinweiKarimy, Jason K, et al. Pharmacological targeting of SPAK kinase in disorders of impaired epithelial transport [J]. Expert Opinion on Therapeutic Targets,2017,21(8):795-804
- [4]Wang Y, O'Connell, et al. Whole-genome association study identifies STK39 as a hypertension susceptibility gene[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2009, 106(1):226-231
- [5]Uchida, Shinichi. Regulation of blood pressure and renal electrolyte balance by Cullin-RING ligases[J]. Current Opinion in Nephrology & Hypertension, 2014, 23(5):487-493
- [6]Zhao H, Qi Y, Wang Y, et al. Interactive contribution of serine/threonine kinase 39 gene multiple polymorphisms to hypertension among northeastern Han Chinese[J]. Scientific Reports, 2014, 4:5116
- [7]Xu J. Lack of association between STK39 and hypertension in the Chinese population[J]. J Hum Hypertens, 2013, 27(5):294-297
- [8]Umedani LV, Chaudhry B, Mehraj V, et al. Serine threonine kinase 39 gene single nucleotide A-G polymorphism rs35929607 is weakly associated with essential hypertension in population of Tharparkar, Pakistan[J]. Jpma the Journal of the Pakistan Medical Association, 2013, 63(2):199-205
- [9]Shin DJ, Lee SH, Park S, et al. Association between Serine/Threonine Kinase 39 Gene Polymorphism, Hypertension, and Other Cardiovascular Risk Factors in Koreans[J]. Korean Circulation Journal, 2013, 43(1):13-22
- [10]Määttä, Kirsi M, Nikkari ST, et al. A functional variant in the serine-threonine kinase coding gene is associated with hypertension: a case-control study in a Finnish population, the Tampere adult population cardiovascular risk study[J]. Journal of Hypertension, 2013, 31(3):516
- [11]Chen LY, Zhao WH, Tian W, et al. STK39 is an independent risk factor for male hypertension in Han Chinese[J]. International Journal of Cardiology, 2012, 154(2):122-127
- [12]Niu WQ, Zhang Y, Ji KD, et al. Contribution of five top whole-genome association signals to hypertension in Han Chinese[J]. Journal of Human Hypertension, 2011, 25(4):278
- [13]Fava C, Danese E, Montagnana M, et al. Serine/threonine kinase 39 is a candidate gene for primary hypertension especially in women: results from two cohort studies in Swedes. [J]. Journal of Hypertension, 2011, 29(3):484
- [14]Tang L, Wang Y, Bao M, et al. The rs3754777 polymorphism of the STK39 gene is associated with essential hypertension in central south Chinese Han males[J]. Hypertension Research Official Journal of the Japanese Society of Hypertension, 2016, 39(6):480-481
- [15]Alexandre, Persu, Lucie, et al. STK39 and WNK1 Are Potential Hypertension Susceptibility Genes in the BELHYPGEN Cohort[J]. Medicine, 2016, 95(15):e2968
- [16]Shi R. Association of with-no-lysine kinase 1 and Serine/Threonine kinase 39 gene polymorphisms and haplotypes with essential hypertension in Tibetans[J]. Environ Mol Mutagen, 2018, 59(2):151-160
- [17]Benjamin, Ko, Abinash, et al. Aldosterone acutely stimulates NCC activity via a SPAK-mediated pathway.[J]. American Journal of Physiology Renal Physiology, 2013, 305(5):645-652
- [18]Pedro SC, Diana PA, Ciaran R, et al. Angiotensin II signaling increases activity of the renal Na-Cl cotransporter through a WNK4-SPAK-dependent pathway [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2009, 106(11):4384-4389
- [19]Pedersen NB, Hofmeister MV, Rosenbaek LL, et al. Vasopressin induces phosphorylation of the thiazide-sensitive sodium chloride cotransporter in the distal convoluted tubule[J]. Kidney International, 2010, 78(2):160-169
- [20]Saritas, T. SPAK differentially mediates vasopressin effects on sodium cotransporters. J Am Soc Nephrol, 2013. 24(3):407-418
- [21]Li B, Yang M, Liu JW. Expression of STK39 in peripheral blood of hypertension patients and the relationship between its genetic polymorphism and blood pressure[J]. Genetics and molecular research: GMR, 2015, 14(4):16461-16468