

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.01.008

宁夏地区高血压肾损害患者肿瘤坏死因子- α -308 基因多态性及其与贝那普利治疗反应的相关性研究*

于欣¹,于美玲²,张德凯¹,楚元奎¹,张怡清¹,白静¹,邢译文¹,杨震^{3△}(1. 宁夏医科大学临床学院检验系,银川 750004;2. 宁夏医科大学总医院药剂科,银川 750004;
3. 宁夏医科大学总医院心脏中心,银川 750004)

[摘要] **目的** 阐明肿瘤坏死因子- α (TNF- α)-308 基因多态性与宁夏地区高血压肾损害之间,及其与贝那普利治疗反应的相关性。**方法** 选取 284 例初诊高血压病患者,通过检测尿蛋白排泄率明确高血压肾损害,同时选取 160 例健康体检者作为正常血压对照组。所有入选对象留取血浆标本,检测 TNF- α 水平及其 TNF- α -308 基因多态性。再以贝那普利作为降压药物之一对高血压肾损害患者进行干预,观察 TNF- α -308 不同基因型对贝那普利的治疗反应,并进行比较分析。**结果** 单纯高血压病患者的 TNF- α -308 以 GA 基因型为多见,其次为 GG、AA、G/A 等位基因频率分别为 53%/47%。高血压肾损害患者的 TNF- α -308 以 GG 基因型最为多见,其次为 GA 和 AA、G/A 等位基因频率分别为 70%/30%,基因型及 G/A 等位基因频率比较差异有统计学意义($P<0.05$)。TNF- α -308 的 AA 基因型贝那普利治疗前后尿蛋白排泄率和 TNF- α 的改变幅度最大,其次是 GA 和 GG 基因型,3 组间比较差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** TNF- α -308 基因与高血压肾损害及其对贝那普利治疗的反应相关。

[关键词] 高血压;肿瘤坏死因子- α ;基因多态性**[中图分类号]** R446.9**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2018)01-0023-03

Study on correlation between genetic polymorphism of TNF- α -308 with benazepril treatment response in patients with hypertensive renal damage in Ningxia area*

YU Xin¹, YU Meiling², ZHANG Dekai¹, CHU Yuankui¹, ZHANG Yiqing¹, BAI Jing¹, XING Yirwen¹, YANG Zhen^{3△}

(1. Faculty of Laboratory, Clinical College of Ningxia Medical University, Yinchuan, Ningxia 750004, China;

2. Department of Pharmacy, General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan, Ningxia 750004, China;

3. Heart Center, General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan, Ningxia 750004, China)

[Abstract] **Objective** To study the correlation between the genetic polymorphism of tumor necrosis factor- α (TNF- α)-308 with benazepril treatment response in the patients with hypertensive renal damage in Ningxia area. **Methods** Two hundred and eighty-four patients initially diagnosed as hypertension were enrolled and the hypertensive renal damage defined by the measurement of urinary albumin excretion rate(UAER). At the same time 160 individuals undergoing healthy physical examination were selected as the normal blood pressure control group. The plasma samples were obtained from all the subjects, and plasma level of TNF- α and TNF- α -308 gene polymorphism were detected. Then the patients with hypertensive renal damage were interfered with benazepril as one of the antihypertensive drugs, and the treatment response of different TNF- α -308 genotypes to benazepril was observed, and the comparative analysis was performed. **Results** Among the TNF- α -308 genotypes in the patients with simple hypertension, genotype GA was the most common, followed by GG and AA successively, with the G/A allele frequency of 53%/47% ($P<0.05$). In the patients with hypertensive renal damage, genotype GG was the most common, followed by GA and AA successively, with the G/A allele frequency of 70%/30%, the genotypes and allele frequency had no statistical difference ($P<0.05$). Before and after benazepril treatment, the change range of UAER in the patients with genotype AA was maximal, followed by the genotype GA and GG, the difference among 3 groups was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** The TNF- α -308 gene is correlated with hypertensive renal damage and its response to benazepril treatment.

[Key words] hypertension; tumor necrosis factor-alpha; gene polymorphism

高血压病是全球范围内的多发病和常见病。据报道 2002 年中国全民高血压发病率为 18.8%^[1]。近期的一项多中心研究显示,20 岁以上的人群中,男性高血压发病率为 30.09%,女性为 24.79%^[2],总体呈现上升趋势。

除了心、脑、眼以外,肾脏也是高血压重要的靶器官之一。长期高血压能够导致肾功能不全、肾衰竭,是慢性肾病(chronic kidney disease,CKD)的主要原因之一^[3]。我国原发性高血压病患者约 1 亿人,其中 10%~15% 将进展至慢性肾衰竭,并最

终依靠透析治疗维持生存,给个人、家庭和社会带来沉重的负担。鉴于高血压所致肾损害危害巨大,开展预测和早期防治具有重要意义。

24 h 尿蛋白排泄率可以作为识别高血压肾损害以及评估降压药物治疗反应的指标^[4-5],本课题组在前期研究中发现高血压肾损害患者的血清白介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平高于单纯高血压组^[6],提示激活的炎症反应可能参与了高血压肾损害的发生、发展。高血压肾损害的发生有着

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81260265)。 作者简介:于欣(1977-),副教授,硕士,主要从事血液学及分子生物学检验研究。

△ 通信作者,E-mail:yangzhen080@163.com。

一定的个体差异,而 TNF- α 与高血压肾损害相关,本研究检测了宁夏地区高血压病及高血压肾损害患者 TNF- α 水平及 TNF- α -308 基因多态性,以探讨 TNF- α 及其基因多态性与本地区高血压病及高血压肾损害的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 1 月至 2016 年 1 月于宁夏医科大学总医院就诊的初诊为高血压病的患者 284 例,依据尿蛋白排泄率结果分为单纯高血压组(尿蛋白排泄率小于 20 $\mu\text{g}/\text{min}$, $n=152$)和高血压肾损害组(尿蛋白排泄率大于或等于 20 $\mu\text{g}/\text{min}$, $n=132$),同时选取 160 例健康体检者作为正常对照组。高血压病的诊断标准为:收缩压大于或等于 140 mm Hg,和/或舒张压大于或等于 90 mm Hg,并排除继发性高血压。高血压肾损害的诊断:24 h 尿蛋白排泄率大于或等于 20 $\mu\text{g}/\text{min}$ 。对所有入选患者行尿蛋白排泄率检测以确定高血压肾损害者,同时排除禁忌证后在降压药物中选择贝那普利(10 mg, 1 次/d,服药时间为 8:00-10:00),若对贝那普利有禁忌证或咳嗽显著可用血管紧张素 II 受体阻滞剂代替,并根据患者情况在贝那普利基础上酌情联合其他降压药。16 周后复查血浆 TNF- α 及尿蛋白排泄率,以此评价贝那普利的疗效。

1.2 方法

1.2.1 标本采集和储存 抽取患者清晨空腹静脉血于含枸橼酸钠抗凝剂(1:9)的采血管中。4 $^{\circ}\text{C}$ 、3 000 r/min 离心 15 min,取血浆分装于 0.5 mL EP 管中,-80 $^{\circ}\text{C}$ 低温冰箱中保存,以最后统一测定血浆各项指标。吸取白细胞层置于 15 mL 离心管中,加入红细胞裂解液,颠倒混匀,室温放置 15 min。于 4 $^{\circ}\text{C}$ 、3 000 r/min 离心 20 min,弃去上清液,再将白细胞沉淀置于-20 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存以行 DNA 提取。

1.2.2 24 h 尿蛋白排泄率测定 入选患者留取 2 次(间隔 1 周以上)24 h 尿标本(7:00 至次日 7:00),测定总量后取 5 mL,离心,取上清液置于-80 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱冻存,最后统一用放射免疫法测定尿白蛋白,然后计算出 24 h 尿蛋白排泄率($\mu\text{g}/\text{min}$)。

1.2.3 实验试剂 放射免疫试剂盒(上海西唐生物技术公司),酶联免疫检测仪(上海力康公司),PCR 试剂盒(上海西唐生物技术公司),PCR 仪(美国 Applied Biosystems)。

1.2.4 血浆 TNF- α 水平的测定 采用 ELISA,具体方法按说明书(IL-6 ELISA 试剂盒,美国 RB 公司)进行。

1.2.5 TNF- α 基因多态性检测

1.2.5.1 模版 DNA 制备 在白细胞沉淀管中加入 3 mL 核裂解液[10.0 mmol/L Tris,0.4 mol/L NaCl,2.0 mmol/L 乙二胺四乙酸二钠(Na_2EDTA),pH 8.2],充分混匀并悬浮白细胞,然后向每管中加入 0.8 mL 蛋白酶 K 溶液(2 mg/mL)与 0.2 mL 10% SDS 混合液,颠倒混匀,置于 37 $^{\circ}\text{C}$ 过夜。次日晨取出离心管,如溶液澄清,加入饱和 NaCl 1 mL,混匀 15 s,3 000 r/min 离心 15 min。取含 DNA 的上清倒入另一离心管中,加入两倍体积(约 8 mL)的无水乙醇,轻轻颠倒混匀至 DNA 析出并漂浮于液面,用无菌 Tip 头小心将 DNA 捞出,并移至 EP 管中,室温下待乙醇蒸发干净后加入 TE(10.0 mmol/L Tris,pH 7.6,1.0 mmol/L Na_2EDTA)50~150 μL ,置于 4 $^{\circ}\text{C}$ 保存,待 DNA 完全溶解后移至-20 $^{\circ}\text{C}$ 保存备用,同时取部分于紫外分光光度计下测定 DNA 水平。基因型测定采用聚合酶链反应-限制性内切酶片段长度多态性基因分析方法(PCR-RELP 法)检测。

1.2.5.2 引物设计 Forward:5'-AGGCA ATAGG TTTTG AGGGC CAT-3'; Reverse:5'-ACACT CCCCA TCCTC CCT-GCT-3'。PCR 扩增体系:预变性 94 $^{\circ}\text{C}$ 3 min,94 $^{\circ}\text{C}$ 变性 60 s,

60 $^{\circ}\text{C}$ 退火 60 s,72 $^{\circ}\text{C}$ 延伸 120 s,35 次循环,完成后于 72 $^{\circ}\text{C}$ 延伸 5 min。在 20 μL 的酶切体系中,TNF- α -308 位点的扩增产物 5 μL 用 5 U msP1 内切酶在 37 $^{\circ}\text{C}$ 酶切 1.5 h。聚丙烯酰胺凝胶电泳分离后,用 1% 溴化乙锭浸染 30 min,使用凝胶成像及分析系统判断结果。

1.3 统计学处理 应用 SPSS13.0 软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,比较采用 t 检验或方差分析;计数资料以频数和率表示,比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料结果 正常血压组、高血压组和高血压肾损害组之间年龄、性别构成、BMI、三酰甘油比较,差异无统计学意义($P>0.05$),高血压组和高血压肾损害组的收缩压、舒张压、总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇高于正常血压组($P<0.05$)。高血压组和高血压肾损害组的 TNF- α 水平较正常血压组高,且高血压肾损害组高于高血压组($P<0.05$),见表 1。

表 1 一般资料比较

| 项目 | 正常血压组 ($n=160$) | 高血压组 ($n=152$) | 高血压肾损害组 ($n=132$) |
|---|----------------------|------------------------------|-------------------------------|
| 年龄($\bar{x}\pm s$,岁) | 52 \pm 12 | 53 \pm 10 | 51 \pm 11 |
| 男/女(n/n) | 94/66 | 90/62 | 80/52 |
| BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²) | 22 \pm 5 | 25 \pm 6 | 23 \pm 5 |
| 收缩压($\bar{x}\pm s$,mm Hg) | 134 \pm 12 | 155 \pm 18 ^a | 154 \pm 15 ^a |
| 舒张压($\bar{x}\pm s$,mm Hg) | 81 \pm 9 | 98 \pm 10 ^a | 97 \pm 11 ^a |
| 总胆固醇($\bar{x}\pm s$,mmol/L) | 3.76 \pm 1.13 | 5.34 \pm 1.01 ^a | 5.49 \pm 0.99 ^a |
| 三酰甘油($\bar{x}\pm s$,mmol/L) | 1.86 \pm 0.88 | 1.96 \pm 1.15 | 1.99 \pm 0.92 |
| 低密度脂蛋白胆固醇($\bar{x}\pm s$,mmol/L) | 2.03 \pm 0.65 | 2.97 \pm 0.98 ^a | 3.04 \pm 0.87 ^a |
| 尿蛋白排泄率($\bar{x}\pm s$, $\mu\text{g}/\text{min}$) | 11.4 \pm 5.1 | 18.4 \pm 8.9 | 354.5 \pm 77.9 |
| TNF- α ($\bar{x}\pm s$,ng/mL) | 0.96 \pm 0.34 | 2.07 \pm 0.73 ^a | 5.65 \pm 1.11 ^{ab} |

^a: $P<0.05$,与正常血压组比较;^b: $P<0.05$,与高血压组比较

2.2 TNF- α -308 基因多态性分布 遗传平衡吻合度检验结果显示对照组、高血压组和高血压肾损害组 TNF- α -308 基因的多态位点均符合 Hardy-Weinberg 平衡($P>0.05$)。在宁夏地区健康人群中,以 AA 基因型最为多见,其次依次为 GA 和 GG,G/A 等位基因频率分别为 32%/68%;高血压组患者的 TNF- α -308 的基因型以 GA 为多见,其次为 GG、AA,G/A 等位基因频率分别为 53%/47%;高血压肾损害患者的 TNF- α -308 的基因型以 GG 最为多见,其次为 GA 和 AA,G/A 等位基因频率分别为 70%/30%。基因型及 G/A 等位基因频率比较,差异有统计学意义($P<0.05$),提示 G 等位基因频率与宁夏地区高血压肾损害相关,见表 2。

表 2 各组间 TNF- α -308 基因多态性比较[n (%)]

| 组别 | n | 基因型 | | | 等位基因频率 | |
|---------|-----|--------|--------|--------|---------|---------|
| | | GG | GA | AA | G | A |
| 正常血压组 | 160 | 28(17) | 46(29) | 86(54) | 102(32) | 218(68) |
| 高血压组 | 152 | 51(34) | 58(38) | 43(28) | 160(53) | 144(47) |
| 高血压肾损害组 | 132 | 70(53) | 44(33) | 18(14) | 184(70) | 84(30) |

3 组基因型比较, $\chi^2=57.313$, $P<0.01$;两组等位基因频率比较, $\chi^2=80.206$, $P<0.01$

2.3 不同基因型间临床特征的比较 高血压肾损害患者的 TNF- α -308 的 3 种基因型 GG、GA、AA 中,GG 基因型患者的低密度脂蛋白胆固醇和 TNF- α 水平较高,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),提示 GG 基因型与低密度脂蛋白胆固醇血症和 TNF- α 相关,见表 3。

表 3 高血压肾损害患者 TNF- α -308 的 3 种基因型的临床特征比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 参数 | GG(n=70) | GA(n=44) | AA(n=18) | P |
|-------------------------|-----------|-----------|-----------|-------|
| 年龄(岁) | 52±11 | 47±11 | 49±9 | 0.462 |
| BMI(kg/m ²) | 24±5 | 21±6 | 22±7 | 0.564 |
| 收缩压(mm Hg) | 156±16 | 149±13 | 158±15 | 0.387 |
| 舒张压(mm Hg) | 100±12 | 93±11 | 98±12 | 0.223 |
| 总胆固醇(mmol/L) | 5.76±0.97 | 5.04±1.08 | 5.60±1.10 | 0.162 |
| 三酰甘油(mmol/L) | 2.00±1.01 | 2.02±0.92 | 2.16±1.10 | 0.342 |
| 低密度脂蛋白胆固醇(mmol/L) | 4.17±1.11 | 2.44±0.54 | 2.21±0.65 | 0.031 |
| TNF- α (ng/mL) | 7.81±1.21 | 5.59±0.98 | 3.43±1.02 | 0.026 |

2.4 不同 TNF- α -308 基因型高血压肾损害患者对贝那普利治疗的反应 高血压肾损害组中 TNF- α -308 各基因型患者在 β 受体阻滞剂、利尿剂、钙拮抗剂的使用比例,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),见表 4。对 132 例高血压肾损害患者予以贝那普利 10 mg/d 治疗 16 周后,AA 基因型的治疗前后尿蛋白排泄率和 TNF- α 的改变幅度最大,其次是 GA 和 GG 基因型,3 组间比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$),而三组间血压下降幅度差异无统计学意义 ($P > 0.05$),见表 5。

表 4 高血压肾损害组中 TNF- α -308 各基因型降压药物组成比较 [n(%)]

| | GG(n=70) | GA(n=44) | AA(n=18) | P |
|----------------|----------|----------|----------|-------|
| 降压药物 | | | | |
| 贝那普利 | 65(93) | 41(93) | 17(94) | 0.972 |
| 血管紧张素 II 受体阻滞剂 | 5(7) | 3(7) | 1(6) | 0.972 |
| 联合使用药物 | | | | |
| β 受体阻滞剂 | 39(56) | 24(55) | 11(61) | 0.891 |
| 利尿剂 | 8(11) | 4(9) | 1(6) | 0.741 |
| 钙拮抗剂 | 46(66) | 31(70) | 13(72) | 0.804 |

表 5 TNF- α -308 不同基因型高血压肾损害患者贝那普利治疗反应比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 项目 | 基因型 | | | P |
|--------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-------|
| | GG(n=70) | GA(n=44) | AA(n=18) | |
| Δ 收缩压/舒张压(mm Hg) | (26±10)/(18±11) | (30±12)/(20±12) | (27±13)/(19±10) | >0.05 |
| Δ 尿蛋白排泄率(μ g/min) | 42±36 | 75±57 | 102±88 | <0.05 |
| Δ TNF- α (ng/mL) | 2.22±0.53 | 3.63±76.00 | 4.20±0.64 | <0.05 |

Δ 收缩压/舒张压(mm Hg)=贝那普利治疗前收缩压/舒张压(mm Hg)-贝那普利治疗后收缩压/舒张压(mm Hg); Δ 尿蛋白排泄率(μ g/min)=贝那普利治疗前尿蛋白排泄率(μ g/min)-贝那普利治疗后尿蛋白排泄率(μ g/min); Δ TNF- α =贝那普利治疗前 TNF- α (ng/mL)-贝那普利治疗后 TNF- α (ng/mL)

3 讨 论

本研究结果发现,宁夏地区单纯高血压组和高血压肾损害组之间 TNF- α -308 的基因型有差异,高血压肾损害组的 GG 型频率高于单纯高血压组,提示高血压肾损害发生与炎症因子的基因多态性相关。

肾损害是高血压重要的靶器官损害,近年来研究发现高血压肾损害与免疫和炎症相关^[7-8],而 TNF- α 抑制剂及 TNF- α 中和治疗可减缓盐敏感型高血压肾损害的进展^[9],减轻肾脏的炎性反应和纤维化^[10]。本课题组在前期研究中也发现高血压肾损害患者的血清 TNF- α 水平高于单纯高血压组^[11],提示激活的炎性反应可能参与了高血压肾损害的发生、发展。

高血压肾损害的发生具有个体差异性,受到多种因素的影响,除血压外,还受遗传异质性的影响。本研究结果提示,在遗传异质性当中,TNF- α -308 的多态性也是其中的重要表现。本课题组在前期研究中发现高血压肾损害组的 TNF- α 水平升高^[11],提示 TNF- α -308 的基因多态性变化可能使得炎症因子的水平不同,从而出现不同程度的肾脏损害,这可能是 TNF- α -308 基因多态性与高血压肾损害相关性的机制所在。由于高血压肾损害的发生与 TNF- α -308 基因多态性相关,那么就可以通过检测患者的基因多态性来预测肾损害发生的可能性和风险性,在选择降压药物的时候,就可以优先选择对肾脏有保护作用的药物如血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素 II 受

体阻断剂类药物。

本研究还探讨了 TNF- α -308 基因型与高血压肾损害患者对贝那普利治疗的反应性之间的关联,结果发现 TNF- α -308 的 AA 基因型患者对贝那普利治疗的反应最佳,治疗前后尿蛋白排泄率和 TNF- α 的改变幅度最大,其次是 GA 和 GG 基因型,且这种作用独立于降压作用之外。说明高血压肾损害患者对贝那普利治疗的反应性与 TNF- α -308 的基因型有关,通过检测高血压肾损害患者的 TNF- α -308 的基因型可以预测患者对贝那普利的治疗效果,对于高血压肾损害患者选择合适的治疗药物具有更进一步的参考和指导价值。

综上所述,高血压肾损害及其对贝那普利治疗的反应与 TNF- α -308 基因的多态性相关,通过检测高血压患者的 TNF- α -308 基因多态性,可以预测高血压肾损害的发生,并可预测对贝那普利治疗的反应和效果,对临床治疗具有一定的参考价值。

参考文献

[1] LI L M, RAO K Q, KONG L Z, et al. Technical working group of China National nutrition and health survey: a description on the Chinese National nutrition and health survey in 2002[J]. Chin J Epidemiol, 2005, 26(7): 478-484.
 [2] YANG Z J, LIU J, GE J P, et al. China (下转第 28 页)

随着痛风病程延长,痛风伴发病的发病率增加。RICH-ETTE 等^[11]研究提示随着痛风病程延长,腹型肥胖、高血压、血脂异常、代谢综合征及肝病发生率增加。张文静等^[12]研究提示病程 10 年以上的痛风患者痛风石、高血压、脑卒中发病率及血肌酐和血尿素氮水平升高发生率均高于 10 年以下的痛风患者。本研究与此相符,发病年龄越小、病程越长、年龄越大的痛风患者更容易出现痛风石、肾功能受损、高血压及骨关节炎。

本研究根据病程、有无痛风石、有无肾结石进行分组比较痛风患者之间伴发病的差异,发现痛风患者伴发病患病率与痛风发病年龄、年龄、病程、痛风石有关。发病年龄小、病程长、年龄大的痛风患者更容易出现痛风石、肾功能受损、高血压及骨关节炎;有痛风石的患者血尿酸水平更高,更容易出现肾功受损和骨关节炎。本研究对比分析有肾结石与无肾结石痛风患者之间差异发现肾结石的发生与痛风病程、血尿酸水平、发病年龄等因素无关,这与 ICHIKAWA 等^[10]研究结果相符。

综上所述,痛风患者总体伴发病的患病率高,发病年龄越小、病程越长、年龄越大或出现痛风石的患者更容易出现伴发病,伴发病的存在及其治疗用药可能影响痛风的发生、发展。因此,临床医生在治疗痛风患者时,需综合考虑患者合并伴发病及其治疗用药情况,拟定个体化治疗方案,以期达到安全、有效、标本兼治的目的。

参考文献

- [1] 中国成人血脂异常防治指南制订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南[J]. 中国实用乡村医生杂志, 2012, 19(18): 5-15.
- [2] 中华医学会风湿病学分会. 骨关节炎诊断及治疗指南[J]. 中华风湿病学杂志, 2010, 14(6): 416-419.
- [3] 路杰, 崔凌凌, 李长贵. 原发性痛风流行病学研究进展

[J]. 中华内科杂志, 2015, 54(3): 244-247.

- [4] ZHU Y Y, PANDYA B J, CHOI H K. Comorbidities of gout and hyperuricemia in the US general population: NHANES 2007-2008[J]. Am J Med, 2012, 125(7): 679-687. e1.
- [5] 苗志敏, 赵世华, 王颜刚, 等. 山东沿海居民高尿酸血症及痛风的流行病学调查[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2006, 22(5): 421-425.
- [6] 方霖楷, 陈启云, 温义权, 等. 梅州地区居民高尿酸血症及痛风的流行病学调查[J]. 新医学, 2016, 47(3): 183-186.
- [7] CHEN S Y, CHEN C L, SHEN M L. Manifestations of metabolic syndrome associated with male gout in different age strata[J]. Clin Rheumatol, 2007, 26(9): 1453-1457.
- [8] LU C C, WU S K, CHEN H Y, et al. Clinical characteristics of and relationship between metabolic components and renal function among patients with early-onset juvenile tophaceous gout[J]. J Rheumatol, 2014, 41(9): 1878-1883.
- [9] 潘解萍, 顾伟英, 顾越英. 原发性痛风及其伴发病临床分析[J]. 河北医科大学学报, 2000, 21(5): 265-267.
- [10] ICHIKAWA N, TANIGUCHI A, URANO W, et al. Comorbidities in patients with gout[J]. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids, 2011, 30(12): 1045-1050.
- [11] RICHETTE P, CLERSON P, PÉRISSIN L, et al. Revisiting comorbidities in gout: a cluster analysis [J]. Ann Rheum Dis, 2015, 74(1): 142-147.
- [12] 张文静, 张莉芸, 马丹. 山西省病程 10 年以上痛风患者的资料分析[J]. 中国药物与临床, 2016, 16(1): 33-35.

(收稿日期: 2017-06-18 修回日期: 2017-08-26)

(上接第 25 页)

- National diabetes and metabolic disorders study group: prevalence of cardiovascular disease risk factor in the Chinese population; the 2007-2008 China National diabetes and metabolic disorders study[J]. Eur Heart J, 2012, 33(2): 213-220.
- [3] JHA V, GARCIA-GARCIA G, ISEKI K, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives [J]. Lancet, 2013, 382(9888): 260-272.
 - [4] LIAKOS C I, VYSSOULIS G P, MARKOU M I, et al. Twenty-Four-Hour urine α_1 -Microglobulin as a marker of Hypertension-Induced renal impairment and its response on different blood Pressure-Lowering drugs[J]. J Clin Hypertens, 2016, 18(10): 1000-1006.
 - [5] ZHU J H, WEN K, HE H W. Diagnostic value of urinary protein and creatinine in combination with renal ultrasound examination in early renal damage of patients with hypertension[J]. Pak J Med Sci, 2015, 31(4): 899-902.
 - [6] 于欣, 张保和, 于美玲, 等. TNF- α 、IL-6 与高血压肾损害的相关性及其受贝那普利的影响[J]. 中国实验诊断学, 2011, 15(3): 492-495.
 - [7] EGUCHI T, MARUYAMA T, OHNO Y, et al. Disturbed

tumor necrosis factor system is linked with lower eGFR and chronic inflammation in hypertension[J]. Int J Biol Markers, 2014, 29(1): e69-77.

- [8] ZHANG J D, PATEL M B, GRIFFITHS R, et al. Tumor necrosis factor- α produced in the kidney contributes to angiotensin II-dependent hypertension [J]. Hypertension, 2014, 64(6): 1275-1281.
- [9] ELMARAKBY A A, QUIGLEY J E, POLLOCK D M, et al. Tumor necrosis factor alpha blockade increases renal Cyp2c23 expression and slows the progression of renal damage in salt-sensitive hypertension[J]. Hypertension, 2006, 47(3): 557-562.
- [10] THERRIEN J, AGHARAZI M, LEBEL M, et al. Neutralization of tumor necrosis factor-alpha reduces renal fibrosis and hypertension in rats with renal failure[J]. Am J Nephrol, 2012, 36(2): 151-161.
- [11] YU X, YANG Z, YU M L. Correlation of tumor necrosis factor alpha and interleukin 6 with hypertensive renal damage[J]. Ren Fail, 2010, 32(4): 475-479.

(收稿日期: 2017-06-27 修回日期: 2017-08-29)