

• 论 著 •

血尿酸、抗 bFGF-IgG、抗 bFGF-IgM 预测 类风湿关节炎患者并发肾损伤的价值*

张 文, 王 丽[△]

云南省第三人民医院肾病风湿免疫科, 云南昆明 650011

摘 要:目的 探讨血尿酸(UA)、抗碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)-免疫球蛋白 G(IgG)、抗 bFGF-免疫球蛋白 M(IgM)预测类风湿关节炎(RA)患者并发肾损伤的价值。方法 选取 2018 年 4 月至 2021 年 1 月该院收治的 187 例 RA 患者, 入组时均无肾损伤。然后对患者进行 6 个月随访, 根据 6 个月内是否发生肾损伤分为肾损伤组(36 例)、无肾损伤组(151 例)。比较两组入组时、1 个月后、3 个月后血 UA、抗 bFGF-IgG、抗 bFGF-IgM、尿蛋白定量、血肌酐(SCr)水平; 应用 Pearson 相关分析 1 个月后、3 个月后血 UA、抗 bFGF-IgG、抗 bFGF-IgM 与尿蛋白定量、SCr 的相关性; 采用多因素 Logistic 回归方程分析并发肾损伤的影响因素; 采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 1 个月后、3 个月后血 UA、抗 bFGF-IgG、抗 bFGF-IgM 及联合预测并发肾损伤的价值。结果 肾损伤组与无肾损伤组的病情比较, 差异有统计学意义($P<0.05$); 肾损伤组 1 个月后、3 个月后血 UA、抗 bFGF-IgG、抗 bFGF-IgM、尿蛋白定量、SCr 水平均高于入组时的水平, 且高于对应时间点无肾损伤组的水平($P<0.05$); 1 个月后、3 个月后血 UA、抗 bFGF-IgG、抗 bFGF-IgM 与对应时间点尿蛋白定量、SCr 呈正相关($P<0.05$); 多因素 Logistic 回归分析显示, 1 个月后、3 个月后血 UA、抗 bFGF-IgG、抗 bFGF-IgM 均是并发肾损伤的独立影响因素($P<0.05$); 3 个月后血 UA、抗 bFGF-IgG、抗 bFGF-IgM 单独及联合预测 RA 并发肾损伤的 AUC 大于 1 个月后相应指标单独及联合预测的 AUC。结论 RA 患者血 UA、抗 bFGF-IgG、抗 bFGF-IgM 均与 RA 患者并发肾损伤有关, 联合检测上述指标能用于预测患者并发肾损伤的风险, 从而为临床预防性干预提供参考。

关键词:尿酸; 抗 bFGF-IgG; 抗 bFGF-IgM; 类风湿关节炎; 肾损伤

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.13.014 **中图法分类号:**R446.11

文章编号:1673-4130(2022)13-1602-05 **文献标志码:**A

The value of serum uric acid, anti-bFGF-IgG and anti-bFGF-IgM in predicting renal injury in patients with rheumatoid arthritis*

ZHANG Wen, WANG Li[△]

Department of Nephrology and Rheumatology & Immunology, the Third People's
Hospital of Yunnan Province, Kunming, Yunnan 650011, China

Abstract: Objective To investigate the value of blood uric acid (UA), anti-basic fibroblast growth factor (bFGF)-immunoglobulin G (IgG), anti-bFGF-immunoglobulin M (IgM) in predicting renal injury in patients with renal injury. **Methods** A total of 187 rheumatoid arthritis (RA) patients admitted to the hospital from April 2018 to January 2021 were enrolled in the study, none of whom had renal injury at the time of enrollment. The patients were then followed up for 6 months, and were divided into renal injury group (36 cases) and non-renal injury group (151 cases) according to whether renal injury occurred within 6 months. The levels of serum UA, anti-bFGF-IgG, anti-bFGF-IgM, urine protein quantification, and serum creatinine (SCr) were compared between the two groups at the time of enrollment, 1 month, and 3 months after enrollment; pearson correlation was used to analyze the correlation of serum UA, anti-bFGF-IgG, anti-bFGF-IgM with urinary protein quantification and SCr 1 month and 3 months after enrollment; receiver operating characteristic (ROC) curves were used to analyze the value of serum UA, anti-bFGF-IgG, anti-bFGF-IgM and their combination 1 month or 3 months after enrollment in predicting concurrent renal injury. **Results** There was statistically sig-

* 基金项目: 云南省教育厅科学研究基金项目(2019J0799)。

作者简介: 张文, 女, 主治医师, 主要从事结缔组织病肾损害的相关研究。 [△] 通信作者, E-mail: pt3e0kr27w@21cn.com。

nificant difference in the severity of illness between the renal injury group and the non-renal injury group ($P < 0.05$); the levels of serum UA, anti-bFGF-IgG, anti-bFGF-IgM, urine protein quantification, and SCr in the renal injury group were higher than the levels at the time of enrollment, and were higher than those in the non-renal injury group at the corresponding time point. The level of serum UA, anti-bFGF-IgG, and anti-bFGF-IgM were positively correlated with urine protein quantification and SCr after 1 month and 3 months ($P < 0.05$); multivariate Logistic regression analysis showed that serum UA, anti-bFGF-IgG and anti-bFGF-IgM after 1 month and 3 months were independent influencing factors of renal injury ($P < 0.05$); after 3 months, the AUC of serum UA, anti-bFGF-IgG, and anti-bFGF-IgM alone and in combination to predict RA complicated with renal injury was greater than the AUC of the corresponding index after 1 month. **Conclusion** Serum UA, anti-bFGF-IgG, and anti-bFGF-IgM in RA patients are all related to renal injury in RA patients. The combined detection of the above indicators can be used to predict the risk of renal injury in patients, so as to provide reference for clinical preventive intervention.

Key words: uric acid; anti-bFGF-IgG; anti-bFGF-IgM; rheumatoid arthritis; kidney injury

类风湿关节炎(RA)是以软骨破坏、近关节骨组织破坏等为主要表现的自身免疫性疾病,能造成心脏、肾脏等关节外损害,而且有关节外损害患者的病死率是无关节外损害患者的 2.5 倍^[1-2]。虽然肾脏并非 RA 最常见的关节外损害器官,但并发肾损伤可增加患者发生肾功能减退甚至尿毒症的风险,严重影响患者预后,因此早期预测患者并发肾损伤意义重大^[3]。血尿酸(UA)是嘌呤核苷代谢的一个中间产物,在 RA 中水平高于健康对照人群,并与糖尿病患者肾功能损伤有关^[4-5]。目前已证实,RA 主要病理机制是滑膜血管翳形成和关节滑膜炎性增生,在此过程中新生血管扮演着举足轻重的角色^[6]。碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)具有促进细胞增殖、促血管形成等作用,在包括 RA 在内多种自身免疫性疾病患者中均能检出抗 bFGF-免疫球蛋白 G(IgG)、抗 bFGF-免疫球蛋白 M(IgM)等 bFGF 自身抗体,这有助于疾病的诊断及病情的评估^[7]。本研究探讨了血 UA、抗 bFGF-IgG、抗 bFGF-IgM 预测 RA 患者并发肾损伤的效能及意义,旨在为临床防治肾损伤提供参考,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2018 年 4 月至 2021 年 1 月该院收治的 187 例 RA 患者纳入研究,女 109 例、男 78 例,年龄 29~68 岁、平均(41.29±6.05)岁。纳入标准:符合 RA 诊断标准^[8];未并发肾损伤(入组时);能配合随访;年龄>18 岁。排除标准:合并原发性肾脏疾病;脱落失访;合并感染类疾病;患恶性肿瘤;妊娠期或备孕女性;有药物引起的肾损伤。本研究经医院伦理委员会审核通过,患者及家属对本研究知情同意并自愿签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 随访及分组 对患者进行 6 个月随访,根据 6 个月内是否发生肾损伤分为肾损伤组和无肾损伤组。肾损伤判定标准^[9]:出现血尿,伴或不伴蛋白尿,尿蛋白定量、血肌酐(SCr)高于正常值。尿蛋白定量正常值:<150 mg/24 h;SCr 正常值:男 50~130 μmol/L,女 35~100 μmol/L。

1.2.2 基线资料的收集 基线资料包括患者年龄、性别、体质量指数、饮酒史、吸烟史、合并疾病情况,以及入院时病情[采用 28 处关节疾病活动度积分(DAS28)进行评估,评分<2.6 分为缓解期,评分 2.6~3.2 分为轻度活动,评分>3.2~5.1 分为中度活动,评分>5.1 分为重度活动]。

1.2.3 实验室检测 纳入研究者均于入院时、1 个月后、3 个月后清晨空腹抽取肘静脉血 5 mL,离心后留取上清液,进行肾功能相关指标的检测,检测仪器为罗氏 Cobas 8000 生化分析仪,试剂盒购自罗氏公司,由本院检验科完成。采用酶联免疫吸附法检测血清抗 bFGF-IgG、抗 bFGF-IgM,试剂盒购于深圳子科生物科技有限公司,严格按照试剂盒说明书操作。

1.3 观察指标 (1)比较两组基线资料。(2)比较两组入组时、1 个月后、3 个月后血 UA、抗 bFGF-IgG、抗 bFGF-IgM、肾功能指标(尿蛋白定量、SCr)水平。(3)分析 1 个月后、3 个月后血 UA、抗 bFGF-IgG、抗 bFGF-IgM 与肾功能指标(尿蛋白定量、SCr)的相关性。(4)分析并发肾损伤的影响因素。(5)分析 1 个月后、3 个月后血 UA、抗 bFGF-IgG、抗 bFGF-IgM 单独及联合预测并发肾损伤的价值。

1.4 统计学处理 采用 SPSS23.0 软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以频数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Pearson 相关分析 1 个月

后、3 个月后血 UA、抗 bFGF-IgG、抗 bFGF-IgM 与尿蛋白定量、SCr 的相关性；采用多因素 Logistic 回归方程分析并发肾损伤的危险因素；采用受试者工作特征 (ROC) 曲线及曲线下面积 (AUC) 分析 1 个月后、3 个月后血 UA、抗 bFGF-IgG、抗 bFGF-IgM 单独及联合预测并发肾损伤的价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组基线资料比较 根据随访情况，经纳入研究的 RA 患者分为肾损伤组 ($n=36$) 和无肾损伤组 ($n=151$)。肾损伤组年龄、性别、体质量指数、饮酒史、吸烟史、合并疾病与无肾损伤组比较，差异无统计学意义 ($P>0.05$)；肾损伤组病情与无肾损伤组比较，差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 1。

2.2 两组不同时间血 UA、抗 bFGF-IgG、抗 bFGF-IgM 及肾功能指标比较 两组入组时血 UA、抗 bFGF-IgG、抗 bFGF-IgM、尿蛋白定量、SCr 比较，差异无统计学意义 ($P>0.05$)；肾损伤组 1 个月后、3 个月后血 UA、抗 bFGF-IgG、抗 bFGF-IgM、尿蛋白定量、SCr 高于入组时的水平，且高于相应时间无肾损伤组各项指标的水平 ($P<0.05$)。见表 2。

2.3 血 UA、抗 bFGF-IgG、抗 bFGF-IgM 与肾功能指标的相关性 Pearson 相关分析显示，1 个月后、3

个月后血 UA、抗 bFGF-IgG、抗 bFGF-IgM 与对应时间点尿蛋白定量、SCr 呈正相关 ($P<0.05$)。见表 3。

表 1 两组基线资料比较

项目	肾损伤组 ($n=36$)	无肾损伤组 ($n=151$)	t/χ^2	P
年龄($\bar{x}\pm s$, 岁)	42.81 $\pm$ 7.52	40.93 $\pm$ 9.62	1.095	0.275
男/女(n/n)	14/22	64/87	0.146	0.702
体质量指数($\bar{x}\pm s$, kg/m ²)	23.39 $\pm$ 1.04	23.25 $\pm$ 1.15	0.668	0.505
饮酒史[$n(\%)$]			0.206	0.650
无	19(52.78)	86(56.95)		
有	17(47.22)	65(43.05)		
吸烟史[$n(\%)$]			0.219	0.640
无	26(72.22)	103(68.21)		
有	10(27.78)	48(31.79)		
病情[$n(\%)$]			21.523	<0.001
缓解期	2(5.56)	30(19.87)		
轻度活动	12(33.33)	87(57.62)		
中度活动	18(50.00)	26(17.22)		
重度活动	4(11.11)	8(5.30)		
合并疾病[$n(\%)$]				
高脂血症	8(22.22)	25(16.56)	0.642	0.423
糖尿病	3(8.33)	16(10.60)	0.009	0.923
冠心病	1(2.78)	2(1.32)	0.013	0.909
高血压	2(5.56)	5(3.31)	0.022	0.882

表 2 两组血 UA、抗 bFGF-IgG、抗 bFGF-IgM 及肾功能指标比较($\bar{x}\pm s$)

时间	组别	n	血 UA ($\mu\text{mol/L}$)	抗 bFGF-IgG ($\times 10^{-3}$)	抗 bFGF-IgM ($\times 10^{-3}$)	尿蛋白定量 (g/24 h)	SCr ($\mu\text{mol/L}$)
入组时	肾损伤组	36	389.28 $\pm$ 60.33	198.39 $\pm$ 54.62	232.58 $\pm$ 64.29	0.11 $\pm$ 0.03	76.39 $\pm$ 11.24
	无肾损伤组	151	375.19 $\pm$ 55.86	190.88 $\pm$ 42.17	220.27 $\pm$ 73.76	0.10 $\pm$ 0.03	74.51 $\pm$ 10.83
	t		1.339	0.904	0.921	1.797	0.929
	P		0.182	0.367	0.358	0.074	0.354
1 个月后	肾损伤组	36	437.05 $\pm$ 64.32 ^a	253.78 $\pm$ 55.04 ^a	260.01 $\pm$ 59.93 ^a	0.17 $\pm$ 0.05 ^a	95.68 $\pm$ 20.53 ^a
	无肾损伤组	151	382.79 $\pm$ 51.28	195.24 $\pm$ 46.83	217.82 $\pm$ 68.05	0.11 $\pm$ 0.03	78.03 $\pm$ 12.47
	t		5.419	6.509	3.416	9.328	6.633
	P		<0.001	<0.001	0.001	<0.001	<0.001
3 个月后	肾损伤组	36	452.39 $\pm$ 59.26 ^a	267.42 $\pm$ 65.38 ^a	292.56 $\pm$ 62.77 ^a	0.20 $\pm$ 0.06 ^a	110.27 $\pm$ 25.84 ^a
	无肾损伤组	151	378.66 $\pm$ 43.11	199.33 $\pm$ 49.87	224.91 $\pm$ 57.39	0.12 $\pm$ 0.02	80.15 $\pm$ 14.76
	t		8.531	6.907	6.241	13.603	9.330
	P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注：与本组入组时比较，^a $P<0.05$ 。

2.4 多因素分析 以是否并发肾损伤作为因变量 (否=0, 是=1)，以 2.2 中两组间差异有统计学意义的指标作为自变量。由于 1 个月后、3 个月后血 UA、抗 bFGF-IgG、抗 bFGF-IgM 与对应时间点尿蛋白定量、SCr 有相关性，故先进行多重共线性检验，显示方

差膨胀因子=7(>5)，说明存在多重共线性问题，故将尿蛋白定量、SCr 手动移除。多因素 Logistic 回归分析显示，1 个月后、3 个月后血 UA、抗 bFGF-IgG、抗 bFGF-IgM 均是 RA 患者并发肾损伤的独立影响因素 ($P<0.05$)。见表 4。

表 3 血 UA、抗 bFGF-IgG、抗 bFGF-IgM 与肾功能指标的相关性				
指标	尿蛋白定量		SCr	
	1 个月后	3 个月后	1 个月后	3 个月后
血 UA [*]				
<i>r</i>	0.629	0.784	0.716	0.825
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
抗 bFGF-IgG [*]				
<i>r</i>	0.803	0.875	0.833	0.860
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
抗 bFGF-IgM [*]				
<i>r</i>	0.791	0.839	0.725	0.847
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注：* 表示采用与尿蛋白定量或 SCr 对应时间点的指标水平进行相关性分析。

表 4 RA 患者并发肾损伤多因素 Logistic 回归分析						
影响因素	β	SE	Wald χ^2	OR	95%CI	<i>P</i>
1 个月后						
血 UA	1.083	0.321	11.392	2.955	1.648~5.298	<0.001
抗 bFGF-IgG	1.120	0.362	9.568	3.064	2.305~4.073	<0.001
抗 bFGF-IgM	1.122	0.284	15.611	3.071	2.629~3.588	<0.001
3 个月后						
血 UA	1.363	0.351	15.087	3.909	2.417~6.323	<0.001
抗 bFGF-IgG	1.209	0.298	16.453	3.349	2.477~4.529	<0.001
抗 bFGF-IgM	1.443	0.385	14.047	4.233	3.162~5.667	<0.001

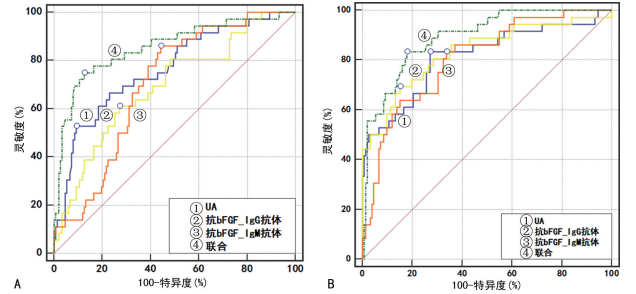
表 5 ROC 曲线分析结果						
指标	AUC	95%CI	cut-off 值	敏感度(%)	特异度(%)	<i>P</i>
1 个月后						
血 UA	0.764	0.674~0.853	>398.65 $\mu\text{mol/L}$	52.78	90.73	<0.001
抗 bFGF-IgG	0.693	0.596~0.791	>226.22 $\times 10^{-3}$	61.11	72.85	<0.001
抗 bFGF-IgM	0.702	0.619~0.785	>234.09 $\times 10^{-3}$	86.11	55.63	<0.001
联合	0.855	0.778~0.933		75.00	87.42	<0.001
3 个月后						
血 UA	0.814	0.724~0.903	>442.37 $\mu\text{mol/L}$	83.33	72.85	<0.001
抗 bFGF-IgG	0.831	0.746~0.917	>248.24 $\times 10^{-3}$	69.44	84.77	<0.001
抗 bFGF-IgM	0.805	0.728~0.883	>252.38 $\times 10^{-3}$	83.33	66.23	<0.001
联合	0.892	0.837~0.947		83.33	82.12	<0.001

注：—表示无数据。

3 讨 论

RA 并发肾损伤包括血管炎性肾损害、药物性肾损害、原发性肾炎、继发性淀粉样变,主要表现为血尿、蛋白尿等,发生率为 5%~55%。目前尚缺乏预测 RA 并发肾损伤的方法,所以对此进行研究是必

要的^[11]。血 UA 是反映人体嘌呤代谢情况的一个指标,在痛风患者中水平升高,治疗后降低,并伴有病情的改善^[12]。根据既往资料,狼疮性肾炎患者血 UA 高于健康对照人群,提示血 UA 可能与肾损伤有关^[13]。本研



注:A 为 1 个月后,B 为 3 个月后。
图 1 血 UA、抗 bFGF-IgG、抗 bFGF-IgM 预测 RA 并发肾损伤的 ROC

究显示,肾损伤组 1 个月后、3 个月后血 UA 高于入组时的基线水平,并高于对应时间点无肾损伤组,与对应时间点尿蛋白定量、SCr 呈正相关,表明血 UA 是 RA 并发肾损伤的一个标志物。赵腊梅等^[14]研究发现,RA 发生肾损伤患者高尿酸血症所占比例高于未发生肾损伤患者,是并发肾损伤的独立影响因素,与本研究结论一致,佐证了血 UA 在预测 RA 并发肾损伤中的应用价值。UA 排泄减少是引起血 UA 升高的一个主要原因。UA 经肠道排出 1/3,经肾脏排出 2/3,所以血 UA 具有作为肾损伤指标的潜质。同时,高血 UA 水平可激活血管紧张素-肾素-醛固酮系统,引起血管平滑肌增殖、血管内皮损伤,启动炎症反应,造成肾损伤,同时尿酸盐沉积于肾小管-间质可直接引起肾小管间质炎症、纤维化、肾脏梗阻等,加重肾损伤^[15]。3 个月后血 UA 预测 RA 并发肾损伤的 AUC 大于 1 个月后的血 UA,当 3 个月血 UA > 442.37 $\mu\text{mol/L}$ 时,预测并发肾损伤的 AUC 为 0.814,呈现出一定预测价值,可为临床预防肾损伤提供参考信息。临床应重视 RA 患者血 UA 的监测与管理,必要时给予饮食生活指导、药物治疗等,以控制血 UA 水平,预防肾损伤发生,从而促进 RA 患者预后的改善。

滑膜炎和血管翳是 RA 的重要病理基础,增殖的滑膜血管翳可侵蚀关节软骨及软骨下骨,造成关节破坏,导致关节畸形,因此血管增生是 RA 病情进展的关键环节^[16]。bFGF 可调节细胞增长、分化,参与血管生成、骨组织修复等过程,生物学效应广泛^[17]。RA 患者机体免疫功能失调,自身耐受机制被破坏,从而产生自身抗体。bFGF 产生自身抗体后,可导致携带自身抗原的靶器官组织发生损伤,引起关节内及关节外病变。毛洪博等^[18]报道,系统性红斑狼疮、RA、干燥综合征活动期患者抗 bFGF-IgG、抗 bFGF-IgM 水平高于健康人群,且以上疾病并发肾损害患者抗 bFGF-IgG、抗 bFGF-IgM 更高,本研究的结论与之相似,提示抗 bFGF-IgG、抗 bFGF-IgM 与 RA 并发肾损伤有关。在以上研究基础上,本研究还进行了多因素 Logistic 回归分析,证实抗 bFGF-IgG、抗 bFGF-IgM 均是并发肾损伤的独立影响因素,可作为预测肾损伤的指标。抗 bFGF-IgG、抗 bFGF-IgM 引起肾损伤的详细机制尚未阐明,推测可能是抗 bFGF 自身抗体增强,肾脏募集特异性 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞产生自身免疫反应,从而造成了肾损伤。3 个月后抗 bFGF-IgG、抗 bFGF-IgM 用于预测 RA 并发肾损伤的 AUC 大于 1 个月后相应指标,提示检测 3 个月后抗 bFGF-IgG、抗 bFGF-IgM 用于预测的准确率更高,但仍低于 3 个月后血 UA、抗 bFGF-IgG、抗 bFGF-IgM 联合检

测的 AUC,所以建议临床联合检测三项指标对 RA 并发肾损伤进行预测,以提高预测的可靠性。

综上所述,RA 患者血 UA、抗 bFGF-IgG、抗 bFGF-IgM 均与并发肾损伤有关,联合检测上述 3 项指标能对患者并发肾损伤进行预测,从而为临床预防性干预提供参考。

参考文献

- [1] GIANNINI D, ANTONUCCI M, PETRELLI F, et al. One year in review 2020: pathogenesis of rheumatoid arthritis[J]. Clin Exp Rheumatol, 2020, 38(3): 387-397.
- [2] FUKUDA M, SAWA N, HOSHINO J, et al. Tocilizumab preserves renal function in rheumatoid arthritis with AA amyloidosis and end-stage kidney disease: two case reports[J]. Clin Nephrol, 2021, 95(1): 54-61.
- [3] GILES J T, SIMON L S, POPE J, et al. Prevalence of renal impairment in a US commercially insured rheumatoid arthritis population: a retrospective analysis[J]. Rheumatol Ther, 2021, 8(3): 1383-1391.
- [4] DORIA A, GALECKI A T, SPINO C, et al. Serum urate lowering with allopurinol and kidney function in type 1 diabetes[J]. N Engl J Med, 2020, 382(26): 2493-2503.
- [5] PRESCHA A, ZABLOCKA-SLOWINSKA K, PLACZ-KOWSKA S, et al. Silicon intake and plasma level and their relationships with systemic redox and inflammatory markers in rheumatoid arthritis patients[J]. Adv Clin Exp Med, 2019, 28(11): 1485-1494.
- [6] 马武开, 李蓉, 徐晖, 等. 苗药金乌健骨方对类风湿关节炎滑膜血管新生的影响[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(10): 4571-4575.
- [7] 毛小莉, 熊阿莉, 卢忠心. 自身免疫性疾病患者血清抗 bFGF 自身抗体的检测及对疾病诊断价值的临床分析[J]. 现代免疫学, 2019, 39(3): 222-225.
- [8] 中华医学会风湿病学分会. 2018 中国类风湿关节炎诊疗指南[J]. 中华内科杂志, 2018, 57(4): 242-251.
- [9] 中华医学会老年医学分会肾病学组, 国家老年疾病临床医学研究中心. 老年人慢性肾脏病诊治中国专家共识(2018)[J]. 中华老年医学杂志, 2018, 37(7): 725-731.
- [10] HORNBERG K, POMEROY J, SANDBERG C, et al. Physical activity in rheumatoid arthritis: relationship to cardiovascular risk factors, subclinical atherosclerosis, and disease activity[J]. Scand J Rheumatol, 2020, 49(2): 112-121.
- [11] PONTICELLI C, DORIA A, MORONI G. Renal disorders in rheumatologic diseases: the spectrum is changing (part 2. Arthritides)[J]. J Nephrol, 2021, 34(4): 1081-1090.
- [12] 刘颖, 马龙新. 非布司他治疗痛风的临床疗效及其对患者生活质量和尿酸、sICAM-1、TNF- α 水平的影响[J]. 现代医学, 2019, 47(11): 1310-1314. (下转第 1611 页)

- [10] 刘盈,伍俊妍,丁亮,等. 细胞色素 P4503A4 与 P4503A5 及多药耐药基因多态性对氨氯地平降压疗效影响研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2014, 30(11): 983-987.
- [11] 文娟,黄志军,袁洪,等. 肾移植后高血压人群中 CYP3A4 * 1G、CYP3A5 * 3 和 MDR1 C3435T 基因多态性对氨氯地平降压疗效的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2011, 19(1): 55-60.
- [12] 周君,陈菊. CYP3A5 基因多态性与终末期肾脏疾病患者使用钙拮抗剂降压疗效的关系[J]. 临床肾脏病杂志, 2016, 16(2): 81-86.
- [13] 赵秋平. 氨氯地平和缬沙坦对肾移植后高血压降压疗效差异的相关因素研究[D]. 长沙:中南大学, 2008.
- [14] FRAVEL M A, ERNST M. Drug interactions with anti-hypertensives[J]. Curr Hypertens Rep, 2021, 23(3): 14.
- [15] CHEN R N, HO H O, YU C Y, et al. Development of swelling/floating gastroretentive drug delivery system based on a combination of hydroxyethyl cellulose and sodium carboxymethyl cellulose for Losartan and its clinical relevance in healthy volunteers with CYP2C9 polymorphism[J]. Eur J Pharm Sci, 2010, 39(1/3): 82-89.
- [16] CHOI C I, KIM M J, CHUNG E K, et al. CYP2C9 3 and 13 alleles significantly affect the pharmacokinetics of irbesartan in healthy Korean subjects [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2012, 68(2): 149-154.
- [17] 陈露露,谭志荣,阳国平,等. 氯沙坦钾片的生物等效性及 CYP2C9 * 3 基因多态性对氯沙坦药代动力学的影响[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2015, 20(2): 175-181.
- [18] 王鲁雁,孙宁玲,王升启,等. 细胞色素 P4502C9 和血管紧张素 II 1 型受体基因多态性与血管紧张素 II 受体拮抗剂厄贝沙坦降压疗效的关系[J]. 中国临床药理学杂志, 2007, 23(6): 415-419.
- [19] BAE J W, CHOI C I, LEE H I, et al. Effects of CYP2C9 * 1/ * 3 and * 1/ * 13 on the pharmacokinetics of losartan and its active metabolite E-3174[J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 2012, 50(9): 683-689.
- [20] HALLBERG P, KARLSSON J, KURLAND L, et al. The CYP2C9 genotype predicts the blood pressure response to irbesartan; results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation vs Atenolol (SIL-VHIA) trial[J]. J Hypertens, 2002, 20(10): 2089-2093.
- [21] 左彦方,龙爱梅. 血管紧张素 II 1 型受体基因 A1166C 多态性与原发性高血压易感性的 Meta 分析[J]. 循证医学, 2008, 8(6): 349-352.
- [22] 董辉,王凤珍,拾坤,等. 细胞色素 P450 酶 2C9 * 3 和血管紧张素 II 1 型受体(1166A>C)基因多态性与原发性高血压的发生及厄贝沙坦降压疗效的关系[J]. 中华高血压杂志, 2020, 28(6): 532-538.
- [23] 张欣然,杨军,荆洪英,等. 血管紧张素 II-1 型受体基因多态性在佳木斯地区高血压患者中的分布[J]. 黑龙江医药科学, 2017, 40(4): 65-67.
- [24] 龚洪涛,杜凤和,陈步星. 血管紧张素 II 1 型受体多态性与替米沙坦降压疗效关系的研究[J]. 中国全科医学, 2017, 20(20): 2455-2458.
- [25] DE DENUS S, DUBE M P, FOUODJIO R, et al. A prospective study of the impact of AGTR1 A1166C on the effects of candesartan in patients with heart failure[J]. Pharmacogenomics, 2018, 19(7): 599-612.
- [26] HILGERS K F, LANGENFELD M R, SCHLAICH M, et al. 1166 A/C polymorphism of the angiotensin II type 1 receptor gene and the response to short-term infusion of angiotensin II [J]. Circulation, 1999, 100 (13): 1394-1399.
- [27] SPIERING W, KROON A A, FUSS-LEJEUNE M M, et al. Angiotensin II sensitivity is associated with the angiotensin II type 1 receptor A(1166)C polymorphism in essential hypertensives on a high sodium diet[J]. Hypertension, 2000, 36(3): 411-416.

(收稿日期:2021-10-30 修回日期:2022-03-11)

(上接第 1606 页)

- [13] 袁国龙,王倩倩,张奉春,等. 常见风湿免疫病女性患者血尿酸水平及空腹血糖水平分析[J]. 中华全科医学, 2020, 18(11): 1857-1859.
- [14] 赵腊梅,高梅,阎磊,等. 类风湿关节炎肾损害的危险因素分析[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2020, 34(3): 289-292.
- [15] PARK J H, JO Y I, LEE J H. Renal effects of uric acid: hyperuricemia and hypouricemia [J]. Korean J Intern Med, 2020, 35(6): 1291-1304.
- [16] 戴小娜,林进. 老年起病类风湿关节炎研究进展[J]. 中国实用内科杂志, 2019, 39(6): 562-567.
- [17] YAMAGUCHI K, KAJI Y, NAKAMURA O, et al. Bone union enhancement by bFGF-Containing HAp/Col in pre-fabricated vascularized allo-bone grafts [J]. J Reconstr Microsurg, 2021, 37(4): 346-352.
- [18] 毛洪博,孟凡杰,谭婷婷. 血清抗 bFGF 自身抗体在活动期自身免疫性疾病中的检测价值分析[J]. 河北医学, 2020, 26(2): 338-342.

(收稿日期:2021-09-22 修回日期:2022-03-13)