

痛风性关节炎患者血清 IL-1 β , TNF- α , hs-CRP 水平及与 IL-1 β 基因启动子区 rs2853550 A/G 位点多态性相关性分析

叶科导^{1a}, 刘爱胜², 施俊柱^{1b} (1. 深圳市龙华区中心医院 a. 内科; b. 检验科, 广东深圳 518110; 2. 深圳市龙华区人民医院检验科, 广东深圳 518109)

摘要: **目的** 分析深圳地区痛风性关节炎 (gouty arthritis, GA) 患者血清白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF- α)、超敏 C 反应蛋白 (hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP) 水平及与 IL-1 β 基因启动子区 rs2853550 A/G 位点多态性相关性。**方法** 收集 GA 确诊患者 216 例作为 GA 组, 同时选取 153 例健康体检人群作为对照组。分别检测血清 IL-1 β , TNF- α 及 hs-CRP 水平, 同时检测 IL-1 β 基因 rs2853550 A/G 多态性。**结果** GA 组 IL-1 β , TNF- α 及 hs-CRP 水平分别为 5.16 ± 1.02 pg/ml, 21.84 ± 6.49 pg/ml 和 17.03 ± 5.61 mg/L, 明显高于对照组 (3.94 ± 0.87 pg/ml, 3.50 ± 1.16 pg/ml 及 2.14 ± 0.73 mg/L), 差异均有统计学意义 ($t=4.217\ 3$, $20.510\ 4$, $23.274\ 5$, 均 $P<0.05$)。GA 组 IL-1 β 基因 rs2853550 A/G 位点 GG 基因型和 G 等位基因频率 (75.93% 和 83.56%) 明显高于对照组 (51.63% 和 60.13%), 差异有统计学意义 ($\chi^2=5.641\ 9$, $5.037\ 2$, 均 $P<0.05$)。GG 基因型和 G 等位基因患 GA 的相对风险明显增加 (OR=7.092, 95%CI: 5.681~10.526 和 OR=5.914, 95% CI: 3.514 ~ 8.029), 而 AA 基因型和 A 等位基因患 GA 的相对风险明显降低 (OR=0.731, 95%CI: 0.576 ~ 0.918 和 OR=0.584, 95% CI: 0.437~0.753)。GA 组 GG 基因型 IL-1 β 水平 (5.42 ± 1.12 pg/ml) 明显高于 GA 基因型 (4.51 ± 0.67 pg/ml), 而 GA 基因型明显高于 AA 基因型 (4.04 ± 0.29 pg/ml), 不同基因型之间差异有统计学意义 ($F=8.019\ 5$, $P=0.023\ 6$)。经 Spearman 相关性分析, GA 组 IL-1 β 与 TNF- α , hs-CRP 水平呈正相关 ($r=0.790\ 1$, $0.684\ 7$, 均 $P<0.05$)。**结论** GA 患者 IL-1 β , TNF- α 及 hs-CRP 水平明显升高, 且存在一定相关性。同时 IL-1 β 基因启动子区 rs2853550 A/G 位点呈多态性, 其中 GG 基因型可能与 GA 发病具有一定的相关性。

关键词: 痛风性关节炎; 白细胞介素-1 β ; 肿瘤坏死因子; 超敏 C 反应蛋白; 单核苷酸多态性

中图分类号: R684.3; R392.11 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2022) 01-043-05

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2022.01.009

Analysis the Levels of IL-1 β , TNF- α , hs-CRP and Its Association with Polymorphism of IL-1 β Gene Promoter Region rs2853550 A/G Loci in Patients with Gouty Arthritis

YE Ke-dao^{1a}, LIU Ai-sheng², SHI Jun-zhu^{1b} (1a. Department of Medicine; 1b. Department of Clinical Laboratory, Shenzhen Longhua District Central Hospital, Guangdong Shenzhen 518110, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Shenzhen Longhua District People's Hospital, Guangdong Shenzhen 518109, China)

Abstract: Objective To analyze the levels of interleukin-1 β (IL-1 β), Tumor necrosis factor (TNF- α), hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP) and its association with polymorphism of IL-1 β gene promoter region rs2853550 A/G loci in patients with gouty arthritis. **Methods** 216 patients diagnosed with GA were collected as the GA group, and 153 healthy subjects were selected as control group. The levels of IL-1 β , TNF- α and hs-CRP in serum were detected, and the polymorphism of IL-1 β gene rs2853550 A/G was analyzed. **Results** The levels of IL-1 β , TNF- α and hs-CRP in GA group were 5.16 ± 1.02 pg/ml, 21.84 ± 6.49 pg/ml and 17.03 ± 5.61 mg/L, respectively, which were significantly higher than those in control group (3.94 ± 0.87 pg/ml, 3.50 ± 1.16 pg/ml and 2.14 ± 0.73 mg/L), the difference were statistically significant ($t=4.217\ 3$, $20.510\ 4$, $23.274\ 5$, all $P<0.05$). The frequencies of GG genotype and G allele of IL-1 β rs2853550 A/G loci in GA group (75.93% and 83.56%) were significantly higher than those in control group (51.63% and 60.13%), the difference was statistically significant ($\chi^2=5.641\ 9$, $5.037\ 2$, all $P<0.05$). The relative risk of GA was significantly increased for GG genotype and G allele (OR=7.092, 95%CI: 5.681~10.526 and OR=5.914, 95%CI: 3.514~8.029), while the relative risk of GA was significantly decreased for AA genotype and A allele (OR=0.731, 95%CI: 0.576 ~ 0.918 and OR=0.584, 95%CI: 0.437~0.753). The level of IL-1 β in GG genotype (5.42 ± 1.12 pg/ml) was significantly higher than that in GA genotype (4.51 ± 0.67 pg/ml), while that in GA genotype was significantly higher than that in AA genotype (4.04 ± 0.29 pg/ml), the differences among different genotypes were statistically significant ($F=8.019\ 5$, $P=0.023\ 6$). Spearman correlation analysis showed that IL-1 β was positively correlated with TNF- α and hs-CRP levels in GA

作者简介: 叶科导 (1980-), 男, 学士, 主治医师, 主要从事临床内科疾病的诊断、治疗及预防工作, E-mail: Ykd666888@163.com。

group($r=0.790\ 1, 0.684\ 7, \text{all } P<0.05$). **Conclusion** The levels of IL-1 β , TNF- α and hs-CRP were significantly increased in GA patients, and there was a certain correlation. At the same time, the rs2853550 A/G site in the promoter region of IL-1 β gene was polymorphic, and GG genotype may have a certain correlation with the incidence of GA.

Keywords: gouty arthritis; interleukin-1 β ; tumor necrosis factor; hypersensitive C-reactive protein; single nucleotide polymorphism

痛风性关节炎(gouty arthritis, GA)是由嘌呤代谢紊乱或尿酸(uric acid, UA)排泄障碍所导致单钠肿瘤坏死因子盐(monosodium urate, MSU)晶体沉积关节腔、滑膜及软骨等关节组织而引起一种晶体相关性关节炎,轻者可引起关节疼痛,重者可导致关节损害及肾功能衰竭,严重影响患者的生存质量^[1-3]。GA发作炎症机制至今尚未阐明,多数认为是单核/巨噬细胞吞噬沉积在关节及其周围组织中的MSU结晶后,激活嗜中性白细胞碱性磷酸酶-3(neutrophil alkaline phosphatase 3, NALP3)炎症体,进一步激活白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)和白细胞介素-1受体(interleukin-1 receptor, IL-1R),导致趋化因子、IL-18等炎症因子分泌增加,从而导致GA炎症反应^[4-5]。同时IL-1 β 基因多个位点存在多态性,有研究表明,IL-1 β 基因rs2853550位点多态性与多种炎症性疾病相关,其中与GA相关性已见个别地区报道^[6],但基因多态性可能因不同地区人群的生活环境和习惯、遗传及免疫等诸多因素的不同而存在一定的差异。为此,本研究对深圳地区GA患者和健康人群血清IL-1 β , TNF- α , hs-CRP水平及与IL-1 β 基因启动子区rs2853550 A/G位点多态性相关性进行了对比分析,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取2018年7月~2021年2月在深圳市宝安区中心医院和深圳市龙华区中心医院内科门诊确诊的GA患者216例为GA组,其中男性145例,年龄26~59岁,平均年龄 38.53 ± 12.78 岁;女性71例,年龄29~63岁,平均年龄 40.27 ± 13.25 岁。纳入标准:①GA患者均符合中华医学会内分泌学分会汇编的《中国高肿瘤坏死因子血症与痛风诊疗指南(2019)》^[7]中GA诊断标准;②初诊者;③诊断前未服抗GA及其他免疫药物;④知情同意并积极配合者。排除标准:①患有感染性疾病者;②自身免疫性疾病者;③伴有恶性肿瘤、结缔组织疾病及血液疾病者;④复诊者;⑤诊断前服过炎症抑制药物者;⑥服用过影响TNF- α 水平的药物者;⑦肝、肾功能异常者;⑧孕妇及哺乳期者;⑨不配合者。同时选取健康体检人群153例作为对照组,其中男性101例,年龄25~61岁,平均年龄 39.74 ± 13.02 岁;女性52例,年龄27~65岁,平均年龄 41.75 ± 13.98 岁。对照组体检时均未见明显异常,均无自身免疫性、感染性及其它实质器官性疾病,同时3个月内

均未服用炎症抑制药及免疫药物。两组研究对象的年龄、男女比等一般性资料之间差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究已经同患者及家属知情同意,并经医院医学伦理委员会批准同意。

1.2 仪器与试剂 AU5800全自动生化分析仪由美国Bankman公司提供;IL-1 β , TNF- α 试剂盒由默沙克生物公司提供;hs-CRP试剂盒由深圳迈瑞公司提供;DNA提取试剂盒由深圳亚能生物公司提供;ABI7500 PCR基因扩增仪由美国ABI公司提供。

1.3 方法

1.3.1 收集标本: 采集清晨空腹静脉血2份,其中1份为EDTA-K₂抗凝血,上下颠倒充分混匀,用于IL-1 β 基因rs2853550 A/G位点单核苷酸多态性分析;另外1份为不抗凝血,室温静置30min后离心分离血清,用于IL-1 β , TNF- α 及hs-CRP水平检测。

1.3.2 IL-1 β , TNF- α 及hs-CRP水平检测: 采用AU5800生化分析仪比浊法对hs-CRP水平进行检测;IL-1 β 和TNF- α 水平采用酶联免疫吸附(ELISA)法进行检测。检测前对仪器进行保养、校正及质控检测,所有操作按仪器和试剂盒说明书进行,确保结果的准确性和可比性。

1.3.3 DNA提取: 采用DNA提取试剂盒提取全血DNA,并将 A_{260}/A_{280} 比值在1.7~1.9范围内的DNA提取物置于-20℃冰箱中保存备用。

1.3.4 IL-1 β 基因rs2853550 A/G位点多态性分析: 采用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性(polymerase chain reaction - restriction fragment length polymorphism, PCR-RFLP)法对IL-1 β 基因rs2853550 A/G位点多态性进行分析,具体操作参照文献[6]。

1.4 统计学分析 采用SPSS22.0统计软件。正态或偏正态计量资料采用均值 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组比较采用 t 检验;计数资料采用率(%)表示,两组比较采用 χ^2 检验;采用Spearman进行相关性分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组IL-1 β , TNF- α 及hs-CRP水平比较 见表1。GA组血清中IL-1 β , TNF- α 及hs-CRP水平明显高于对照组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。

2.2 Hardy-Weinberg遗传平衡检验结果 两组患者IL-1 β 基因rs2853550 A/G位点多态性均检出AA, GA和GG三种基因型。经 χ^2 检验,两组患者基因

型和等位基因频率分布符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律 ($\chi^2=1.1075$, 0.9021 , $P=0.0812$, 0.1027), 抽样具有样本代表性。

表1 两组 IL-1 β , TNF- α 及 hs-CRP 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	GA 组 (n=216)	对照组 (n=153)	t	P
IL-1 β (pg/ml)	5.16 \pm 1.02	3.94 \pm 0.87	4.2173	0.0304
TNF- α (pg/ml)	21.84 \pm 6.49	3.50 \pm 1.16	20.5104	0.0009
hs-CRP (mg/L)	17.03 \pm 5.61	2.14 \pm 0.73	23.2745	0.0007

2.3 两组 IL-1 β 基因 rs2853550 A/G 位点基因型及等位基因频率比较 见表2。GA 组 IL-1 β 基因 rs2853550 A/G 位点 GG 基因型及 G 等位基因频率明显高于对照组, 差异均有统计学意义 (均 $P<0.05$)。GG 基因型和 G 等位基因患 GA 的相对风险明显增加 (OR=7.092, 95%CI: 5.681~10.526 和 OR=5.914, 95%CI: 3.514~8.029), 而 AA 基因型和 A 等位基因患 GA 的相对风险明显降低 (OR=0.731, 95%CI: 0.576~0.918 和 OR=0.584, 95%CI: 0.437~0.753)。

表2 两组 IL-1 β 基因 rs2853550 A/G 位点基因型及等位基因频率比较 [n (%)]

基因类别	GA 组 (n=216)	对照组 (n=153)	χ^2	P
基因型				
AA	19 (8.80)	48 (31.37)	13.0928	0.0103
GA	33 (15.28)	26 (16.99)	1.2835	0.0927
GG	164 (75.93)	79 (51.63)	5.6419	0.0312
等位基因				
A	71 (16.44)	122 (39.87)	10.2456	0.0156
G	361 (83.56)	184 (60.13)	5.0372	0.0348

2.4 GA 组不同基因型患者 IL-1 β 水平比较 GA 组 GG 基因型 IL-1 β 水平 (5.42 \pm 1.12pg/ml) 明显高于 GA 基因型 (4.51 \pm 0.67pg/ml), 而 GA 基因型明显高于 AA 基因型 (4.04 \pm 0.29pg/ml), 不同基因型之间差异有统计学意义 ($F=8.0195$, $P=0.0236$)。

2.5 GA 组 IL-1 β 与 TNF- α , hs-CRP 水平相关性分析 GA 组血清 IL-1 β 与 TNF- α , hs-CRP 水平明显升高, 经 Spearman 相关性分析, IL-1 β 与 TNF- α , hs-CRP 水平呈正相关 ($r=0.7901$, 0.6847 ; $P=0.0276$, 0.0314)。

3 讨论

GA 是由过饱和的 MSU 晶体沉积关节滑囊、滑膜、软骨及其他组织中, 募集白细胞趋化并释放多种炎性介质所导致局部炎症反应的一种代谢性风湿病, 好发于 40 岁男性, 男女比例为 15:1。目前我国 GA 发病率约为 1%~3%, 且呈逐年上升趋势, 严重影响患者的生存质量和身心健康。但到目前为止, GA 发病病因和机制尚未完全阐明, 近年来有研究表明, GA 发病与大量炎症细胞因子的释放有关^[8-9]。

IL-1 β 是 IL-1 主要分泌形式, 主要由巨噬、单核及树突状等免疫细胞产生, 是体内作用最强的炎症介质之一, 与多种炎症性疾病的发病有关^[10]。TNF- α 是人体内免疫活性较强的一种细胞因子, 是 Toll 样受体 4 信号途径的一种下游因子, 可通过激活淋巴细胞和中性粒细胞, 诱导和促进炎症其他相关因子的分泌, 是炎症反应最重要的炎性细胞因子^[11-12]。C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 是一种可溶性蛋白, 由 224 种氨基酸以 5 个相同的单体通过非共价键构成五聚体结构而发挥功能的, 是全身炎症高度敏感的生物标志物, 而 hs-CRP 仅为一种以高敏手段检测血液中 CRP 水平的方法^[13]。有研究表明, IL-1 β , TNF- α 及 hs-CRP 水平与 GA 发病有密切关系^[5,14-15]。本研究结果显示, GA 组 IL-1 β , TNF- α 及 hs-CRP 水平比对照组明显升高, 这验证了 GA 发病可能与体内炎症细胞因子大量分泌和释放有关。此外, 结果还显示, GA 患者 IL-1 β 与 TNF- α 及 hs-CRP 水平之间存在不同程度的相关性, 这可能与 IL-1 β 被 IL-1 受体识别并与其结合, 激活 IL-1 及核因子 (NF)-B 信号通路, 促进 IL-1, IL-8 及 TNF- α 等多种促炎症因子的分泌, 引起炎症反应, 从而导致 hs-CRP 水平升高有关^[16], 同时也说明 IL-1 β , TNF- α 及 hs-CRP 水平在 GA 发病中的作用基本是一致的。

GA 是由体内嘌呤代谢紊乱或尿酸 (uric acid, UA) 排泄障碍所导致的, 但其具体发病机制至今尚未阐明, 目前多数认为 GA 是由环境和遗传因素共同作用所导致的一种复杂疾病, 其中遗传因素在其发病过程中发挥了重要的作用。有研究表明, GA 发生与多种基因多个位点多态性突变有关^[17-19]。IL-1 β 是 MSU 晶体诱导炎症反应的关键因子, 而 MSU 晶体是一种内源性损伤相关因子, 可激活 NLRP3 炎症小体, 促进 IL-1 β 的成熟、分泌及释放, 从而导致 GA 的炎性反应。IL-1 β 基因多个位点存在多态性, 有研究表明, IL-1 β 基因 rs2853550 位点多态性与炎症性疾病有关^[6]。本研究结果显示, 深圳地区 GA 患者 IL-1 β 基因 rs2853550 A/G 位点呈多态性, 其中 GG 基因型患 GA 的相对风险明显增加, 可能是该地区 GA 发病的易感基因之一, 而 AA 基因型患 GA 的相对风险明显降低, 可能是该地区 GA 发病的保护基因, 说明 IL-1 β 基因 rs2853550 A/G 位点多态性可能与该地区 GA 发病有密切关系。此外, 结果还显示, IL-1 β 基因 rs2853550 A/G 位点不同基因型的 GA 患者 IL-1 β 水平存在很大差异, 这表明 IL-1 β 可能通过其基因位点多态性突变影响其水平表达或导致其结构异常而在 GA 发病过程中发挥作用, 但具体作用机制有

待深入研究。

综上所述,GA患者血清中IL-1 β ,TNF- α 及hs-CRP水平明显升高,并存在一定相关性。同时IL-1 β 基因rs2853550A/G位点呈多态性分布,可能与GA发病有密切关系,其中GG基因型患GA相对风险明显增加,可能与深圳地区GA发病有一定的相关性。

参考文献:

- [1] 苏镜,张雪芳,赵清,等. ABCG2和BCAS3基因mRNA在痛风性关节炎患者中的表达水平及辅助诊断价值[J]. 热带医学杂志,2021,21(3):324-329.
SU Jing,ZHANG Xuefang,ZHAO Qing,et al. Expression of ABCG2 and BCAS3 mRNA in patients with primary gouty arthritis and its auxiliary diagnostic value [J]. Journal of Tropical Medicine,2021,21(3):324-329.
- [2] RAGAB G, ELSHAHALY M, BARDIN T. Gout: an old disease in new perspective - A review[J]. Journal of Advanced Research, 2017, 8(5, SI): 495-511.
- [3] 柳涛红,朱丹,青玉凤,等. 微RNA-146a通过Toll样受体信号途径在RAW264.7细胞痛风性关节炎模型炎症反应中的研究[J]. 中华风湿病学杂志,2020,24(8):522-529.
LIU Taohong,ZHU Dan,QING Yufeng,et al. Expression of miRNA-146a in the inflammatory response of RAW264.7 cell through Toll-like receptor signaling pathway in gout arthritis model [J]. Chinese Journal of Rheumatology,2020,24(8):522-529.
- [4] 石娇,吴东明,李静,等. 痛风性关节炎中IL-1 β /Caspase-1介导的细胞焦亡的作用研究[J]. 成都医学院学报,2020,15(1):19-22.
SHI Jiao,WU Dongming,LI Jing,et al. Study on the effect of pyroptosis mediated by IL-1 β /Caspase-1 in gouty arthritis [J]. Journal of Chengdu Medical College,2020,15(1):19-22.
- [5] 曹建梅.77例痛风患者血清IL-1 β 水平的变化研究与骶髂关节影像学改变分析[D]. 太原:山西医科大学,2016.
CAO Jianmei.Researching the IL - 1 beta expression differences in the lever of serum and analysising the characteristics of sacroiliac joints imaging about 77 patients with gout[D].Taiyuan: Shanxi Medical University,2016.
- [6] 张蓓,玛依娜·卡哈尔,李瑞,等. 痛风患者发病危险因素及IL-1 β 基因启动子区rs2853550位点多态性分析[J]. 山东医药,2020,60(36):12-15.
ZHANG Bei,MAYINA·Kahaer,LI Rui,et al. Risk factors of gout patients and rs2853550 polymorphism in the promoter region of IL-1 β gene [J]. Shandong Medical Journal,2020,60(36):12-15.
- [7] 中华医学会内分泌学分会. 中国高尿酸血症与痛风诊疗指南(2019)[J]. 中华内分泌代谢杂志,2020,36(1):1-13.
Chinese Society of Endocrinology, Chinese Medical Association. Guideline for the diagnosis and management of hyperuricemia and gout in China(2019) [J]. Chinese Journal of Endocrinology and Metabolism,2020,36(1):1-13.
- [8] 谢敏,范晓利,赵一璟,等. TRAF-6,IRAK-1和NALP3炎症因子失调在痛风性关节炎患者体内的作用研究[J]. 海南医学院学报,2020,26(12):925-931, 937.
XIE Min,FAN Xiaoli,ZHAO Yijing,et al. Study on the effect of the imbalance of TRAF-6 ,IRAK-1 and NALP3 inflammatory factors in patients with gouty arthritis [J]. Journal of Hainan Medical University,2020,26(12):925-931, 937.
- [9] 张志明,齐张旸,徐丛荣,等. NLRP3, PYCARD, CASP1在痛风性关节炎患者中的变化特点及其临床意义[J]. 中国免疫学杂志,2019,35(23):2895-2898, 2903.
ZHANG Zhiming,QI Zhangyang,XU Congrong,et al. Changes of NLRP3 , PYCARD and CASP1 in patients with GA and its clinical significance [J]. Chinese Journal of Immunology,2019,35(23):2895-2898, 2903.
- [10] DRELON P, GILLET P, MULLER N, et al. Pro-and anti-inflammatory properties of human recombinant IL-1 beta during experimental arthritis in rats:2.Period dependent effect[J]. Life Sciences, 2018, 53(22): 1709-1717.
- [11] 赖爱云,徐健,陶丽. 肿瘤坏死因子- α 在痛风性关节炎患者炎症反应中的作用[J]. 中国临床研究,2018,31(9):1165-1169.
LAI Aiyun,XU Jian,TAO Li. Tumor necrosis factor- α in the inflammatory reaction of patients with gouty arthritis [J]. Chinese Journal of Clinical Research,2018,31(9):1165-1169.
- [12] 赖娜,庞雅玲,王养维. 高尿酸血症与多系统疾病关系的研究进展[J]. 现代检验医学杂志,2021,36(1):151-155,160.
LAI Na,PANG Yaling,WANG Yangwei. Research progress on the relationship between hyperuricemia and multisystem diseases [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine,2021,36(1):151-155,160.
- [13] 李莉,杨天德,徐梓辉,等. 急性痛风性关节炎患者血清hs-CRP水平和关节红外热像改变与疼痛程度的关系[J]. 检验医学与临床,2018,15(20):3043-3045.
LI Li,YANG Tiande,XU Zihui,et al. Relationship between serum hs-CRP with articular infrared thermal imaging change and pain degree in patients with acute gouty arthritis [J]. Laboratory Medicine and Clinic,2018,15(20):3043-3045.
- [14] 范宏涛,张虹,宁雪梅,等. 痛风性关节炎患者UA水平与炎症指标的相关性[J]. 现代医学与健康研究:(电子版),2020,4(22):1-4.
FAN Hongtao,ZHANG Hong,NING Xuemei,et al. Correlation between UA levels and inflammatory indexes in patients with gouty arthritis [J]. Modern Medicine and Health Research (Electronic version), 2020,4(22):1-4.
- [15] 杨西超,郑朝晖,牛敏,等. 痛风性关节炎患者血清白细胞介素-1 β 、肿瘤坏死因子- α 和环氧化酶-2水平变化及临床意义[J]. 新乡医学院学报,2019,36(8):752-754.
YANG Xichao, ZHENG Zhaohui, NIU Min,et al. Changes and clinical significance of the levels of serum interleukin-1 β , tumor necrosis factor- α and cyclooxygenase-2 in patients with gouty arthritis [J]. Journal of Xinxiang Medical University,2019,36(8):752-754.

- [16] YOKOSE K, SATO S, ASANO T, et al. TNF- α potentiates uric acid-induced interleukin-1 β (IL-1 β) secretion in human neutrophils[J]. *Modern Rheumatology*, 2018, 28(3): 513-517.
- [17] 王国庆, 邹延峰. 高尿酸血症及痛风易感基因研究进展[J]. *安徽医药*, 2019, 23(7):1280-1285.
WANG Guoqing, ZOU Yanfeng. Research progress on hyperuricemia and gout susceptibility genes[J]. *Anhui Medical and Pharmaceutical Journal*, 2019, 23(7):1280-1285.
- [18] 李东云, 江顺奎, 李捷, 等. ABCG2, SLC2A9, SLC17A3 和 PRKG2 基因单核苷酸位点多态性与哈尼族人群痛风的关系[J]. *昆明医科大学学报*, 2021, 42(3):54-60.
LI Dongyun, GANG Shunkui, LI Jie, et al. Association of ABCG2, SLC2A9, SLC17A3 and PRKG2 SNPs variants with gout in the Hani population in China[J]. *Journal of Kunming Medical University*, 2021, 42(3):54-60.
- [19] 郭小梅. IL-22 及 LRRC16A 基因单核苷酸多态性与痛风性关节炎的关系研究[D]. 广州:暨南大学, 2020.
GUO Xiaomei. The study of the relationship of IL-22 and LRRC16A single nucleotide polymorphism in gouty arthritis[D]. Guangzhou: Jinan University, 2020.

收稿日期: 2021-06-08

修回日期: 2021-06-22

(上接第42页)

- [9] 孙健, 罗苏珊, 乔凯, 等. 甲状腺功能亢进性周期性麻痹的研究现状与进展[J]. *中国临床神经科学*, 2017, 25(1):98-104.
SUN Jian, LUO Sushan, QIAO Kai, et al. Research progress of thyrotoxic periodic paralysis[J]. *Chinese Journal of Clinical Neurosciences*, 2017, 25(1):98-104.
- [10] 卢振华, 马勇翔, 张靖, 等. 甲状腺功能亢进相关心血管疾病的研究进展[J]. *中国医师杂志*, 2019, 21(10): 1588-1591.
LU Zhenhua, MA Yongxiang, ZHANG Jing, et al. The research on hyperthyroidism cardiovascular diseases[J]. *Journal of Chinese Physician*, 2019, 21(10):1588-1591.
- [11] 张艳, 李鸿钊, 刘翔, 等. 甲状腺疾病应用参考变化因子评估连续监测甲状腺功能指标结果的价值[J]. *现代检验医学杂志*, 2019, 34(5):135-138.
ZHANG Yan, LI Hongchuan, LIU Xiang, et al. Value of using reference change factor to evaluate the results of continuous monitoring of thyroid function indicators in thyroid diseases[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2019, 34(5):135-138.
- [12] 程贤鸷, 何银辉. 神经调节蛋白4在肥胖及代谢性疾病作用的研究进展[J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2019, 13(9):684-688.
CHENG Xianying, HE Yinhui. Role of neuregulin 4 in obesity and metabolic disease[J]. *Chinese Journal of Clinicians(Electronic Edition)*, 2019, 13(9):684-688.
- [13] OHTA K, AOYAMA E, AHMAD S, et al. CCN2/CTGF binds the small leucine rich proteoglycan protein Tsukushi[J]. *Journal of Cell Communication and Signaling*, 2019, 13(1): 113-118.
- [14] 杨帆, 李晓南. 神经调节蛋白4生物学功能的研究进展[J]. *生理学报*, 2017, 69(3):351-356.
YANG Fan, LI Xiaonan. Research progress of neuregulin 4 biological function[J]. *Acta Physiologica Sinica*, 2017, 69(3):351-356.
- [15] 钟筑宁, 罗丽丽, 肖文革, 等. 关于甲亢患者肝功能异常的临床观察[J]. *贵州医药*, 2017, 41(3):289-290.
ZHONG Zhuning, LUO Lili, XIAO Wenge, et al. Clinical observation on abnormal liver function in patients with hyperthyroidism[J]. *Guizhou Medical Journal*, 2017, 41(3):289-290.
- [16] ACHARJEE U K, GEJIMA R, FELEMBAN A M, et al. Tsukushi expression is dependent on Notch signaling and oscillated in the presomitic mesoderm during chick somitogenesis[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2015, 465(3): 625-630.
- [17] 余成强, 李步荣, 何家花, 等. 陕西省商洛地区孕早期妇女甲状腺功能参考范围的初步建立和应用研究[J]. *现代检验医学杂志*, 2020, 35(2): 139-141, 156.
YU Chengqiang, LI Burong, HE Jiahua, et al. Preliminary study on thyroid function reference ranges of pregnant women during early pregnancy in Shangluo[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2020, 35(2):139-141, 156.
- [18] 段文冰, 刘芸, 张璐璐, 等. 亚临床甲功异常患者血脂、HCY、血常规与甲功指标的相关分析[J]. *新医学*, 2018, 49(1): 42-46.
DUAN Wenbing, LIU Yun, ZHANG Lulu, et al. Correlation analysis of blood lipid, homocysteine, blood routine test and thyroid function parameters in patients with subclinical thyroid dysfunction[J]. *New Medicine*, 2018, 49(1):42-46.
- [19] 段秋琴, 陈桂金, 王玉月. 甲状腺功能亢进症患者治疗前、后血清骨代谢、钙磷代谢水平和甲状腺功能变化及其临床意义[J]. *广西医科大学学报*, 2019, 36(9):1480-1483.
DUAN Qiuqin, CHEN Guijin, WANG Yuyue. Changes of serum CT, PTH and BGP levels and thyroid function and their clinical significance in patients with hyperthyroidism before and after treatment[J]. *Journal of Guangxi Medical University*, 2019, 36(9):1480-1483.
- [20] MOORADIAN A D. Age-related resistance to thyroid hormone action[J]. *Drugs & Aging*, 2019, 36(11): 1007-1014.
- [21] 迟玉娥. 甲状腺功能亢进症对糖代谢和胰岛素分泌功能的影响[J]. *中国实验诊断学*, 2018, 22(2):213-215.
CHI Yu'e. Effects of hyperthyroidism on glucose metabolism and insulin secretion[J]. *Chinese Journal of Laboratory Diagnosis*, 2018, 22(2):213-215.
- [22] 滕卫平. 甲状腺疾病诊治现代进展[J]. *中国实用内科杂志*, 2019, 39(4):311-315.
TENG Weiping. A collection of update in the thyroid diseases[J]. *Chinese Journal of Practical Internal Medicine*, 2019, 39(4):311-315.
- [23] LI Min, CHEN Ying, JIANG Jingjing, et al. Elevated serum neuregulin 4 levels in patients with hyperthyroidism[J]. *Endocrine Connections*, 2019, 8(6): 728-735.
- [24] LIU Deying, ZHANG Peizhen, WEI Xueyun, et al. Elevated serum Tsukushi levels in patients with hyperthyroidism[J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2020, 11: 580097.

收稿日期: 2021-04-19 修回日期: 2021-06-11