

锌转运体 8 自身抗体对 1 型糖尿病诊断价值及其与 HLA-A 基因的关系

钱 莉¹, 杨 涛², 陈小罗¹, 王 丽¹, 吴晨光¹, 徐志刚^{1*}

(¹ 江苏大学附属人民医院内分泌科, 江苏 镇江 212002; ² 南京医科大学第一附属医院内分泌科, 江苏 南京 210029)

[摘要] **目的:**探讨锌转运体 8 自身抗体(zinc transporter 8 antibody, ZnT8A)在江苏地区 1 型糖尿病(type 1 diabetes mellitus, T1DM)诊断中的价值及 ZnT8A 与人类白细胞抗原(HLA)-A 基因的关系。**方法:**横断面、病例对照研究, T1DM 和正常对照组均采用免疫配体法检测胰岛自身抗体:谷氨酸脱羧酶抗体(GADA)、蛋白酪氨酸磷酸酶抗体(IA-2A)、胰岛素自身抗体(IAA)和 ZnT8A, PCR-SSO 方法进行 HLA-A 的分型。**结果:**①140 例 T1DM 患者中 65 例 ZnT8A 阳性(阳性率 46.4%), 102 例正常对照组中仅 1 例 ZnT8A 阳性(阳性率 1.0%), 差异有统计学意义($P<0.05$);②联合检测 GADA、IAA、IA-2A 3 个传统抗体, 至少 1 个抗体阳性率为 70.7%(99/140);联合检测 GADA、IAA、IA-2A 和 ZnT8A 4 个抗体, 至少 1 个抗体阳性率为 86.4%(121/140)($P<0.05$), ZnT8A 在其他 3 个抗体阴性的患者中仍有 15.7%的阳性率;③HLA-A*24 在 T1DM 组较正常对照组明显升高($P<0.05$, OR=1.654), A*33 与正常对照组相比明显下降($P<0.05$, OR=0.161);④HLA-A*02 在 ZnT8A 阳性组明显高于 ZnT8A 阴性组($P<0.05$, OR=0.318), 在校正病程、发病年龄、体重指数(BMI)等可能影响因素后, 差异无统计学意义。**结论:**ZnT8A 使 T1DM 患者自身抗体阳性率提高了 15.7%, 有助于提高 T1DM 的诊断;暂未发现 HLA-A 与 ZnT8A 的相关性。

[关键词] 1 型糖尿病; 锌转运体 8 自身抗体; 人类白细胞抗原

[中图分类号] R587.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2017)10-1297-05

doi: 10.7655/NYDXBNS20171015

Diagnostic value of zinc transporter 8 autoantibody to type 1 diabetes mellitus and its relationship with HLA-A gene

Qian Li¹, Yang Tao², Chen Xiaolu¹, Wang Li¹, Wu Chenguang¹, Xu Zhigang^{1*}

(¹Department of Endocrinology, the Affiliated People's Hospital of Jiangsu University, Zhenjiang 212002; ²Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of NJMU, Nanjing 210029, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the diagnostic value of zinc transporter 8 autoantibody (ZnT8A) and the relationship between ZnT8A and human leukocyte antigen (HLA)-A genotype in the patients with type 1 diabetes mellitus (T1DM) in Jiangsu Province. **Methods:** A cross-sectional and case-control study was carried out. The glutamic acid decarboxylase antibody (GADA), protein tyrosine phosphatase-2 antibody (IA-2A), insulin antibody (IAA), and ZnT8A were detected by radioimmunity ligand assay and the HLA gene polymorphism of HLA-A was examined with PCR-SSO method in T1DM and healthy controls (HC). **Results:** ① Among 140 T1DM cases, 46.4% (65/140) had positive ZnT8A, while the positive rate in 102 healthy controls was 1.0% (1/102). The positive rate of ZnT8A was significantly higher in T1DM than that in HC ($P<0.05$). ② On the base of testing GADA, IAA and IA-2A, the positive rate of at least one antibody was 70.7%(99/140) and it increased to 86.4% (121/140) when ZnT8A was further tested ($P<0.05$). ZnT8A in the other three antibody-negative patients still had a positive rate of 15.7%. ③ HLA-A*24 in the T1DM group was significantly higher than that in the healthy control group ($P<0.05$, OR=1.654), while A*33 decreased significantly ($P<0.05$, OR=0.161) compared with the healthy control group. ④ HLA-A*02 was significantly higher in the ZnT8A-positive group than in the ZnT8A-negative group ($P<0.05$, OR=0.318), but no significant difference was found after adjusting for the effect of course of disease, age of onset, and BMI. **Conclusion:** The positive rate of antibody increase by 15.7% in T1DM patients when ZnT8A is further tested. ZnT8A can improve the diagnostic sensitivity. No relationship between HLA-A and ZnT8A was found.

[Key words] type 1 diabetes; ZnT8A; HLA-A

[Acta Univ Med Nanjing, 2017, 37(10):1297-1301]

[基金项目] 镇江市社会发展科技支撑项目(SH2013052)

* 通信作者(Corresponding author), E-mail: zjyxyzg@163.com

1型糖尿病(type 1 diabetes mellitus, T1DM)是遗传易感个体在环境因素触发下,由致病性T细胞介导的,以胰岛 β 细胞自身免疫性破坏为特征的器官特异性自身免疫性疾病。多种基因与T1DM的遗传易感性相关,如人类白细胞抗原(HLA)基因、胰岛素(INS)基因、细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(CTLA-4)基因等,其中50%的遗传易感性由HLA基因决定^[1]。基因预测是理论上预测T1DM的最早指标,自身抗体测定对T1DM的预测及诊断亦具有重要价值。在临床诊断T1DM前数月甚至数年,外周血中可检测到多种针对胰岛细胞及其细胞成分的自身抗体,主要包括谷氨酸脱羧酶抗体(GADA)、蛋白酪氨酸磷酸酶抗体(IA-2A)、胰岛素自身抗体(insulin autoantibody, IAA)和锌转运体8自身抗体(ZnT8A)。ZnT8A是2007年新发现的一种T1DM重要自身抗体,在高加索人群中新发的T1DM中阳性率达60%~80%,在GADA、IA-2A和IAA这3个抗体均阴性的患者中阳性率仍达26%^[2],是T1DM继这3个抗体后的又一重要的自身抗体,故联合检测GADA、IA-2A、IAA、ZnT8A将大大提高T1DM自身抗体的阳性检出率,从而提高T1DM的诊断率。本研究旨在探讨联合检测ZnT8A在T1DM诊断中的价值并初步探索ZnT8A与HLA-A易感基因的关系。

1 对象与方法

1.1 对象

2012年8月—2016年6月江苏大学附属人民医院内分泌科就诊的140例T1DM患者。均按照1999年世界卫生组织诊断标准确诊,并符合以下条件:①依赖外源性胰岛素治疗;②发病半年内无明显诱因下出现酮症酸中毒;③口服葡萄糖耐量试验(OGTT)和胰岛素释放实验提示胰岛功能不良;④排除继发性糖尿病、妊娠糖尿病及口服药物失效的2型糖尿病。102例正常对照组来源于江苏大学附属人民医院体检中心,年龄、性别与T1DM组相匹配,无糖尿病家族史,OGTT空腹血糖低于5.6 mmol/L,餐后120 min血糖低于7.8 mmol/L,并排除心、脑、肝、肾等慢性疾病和其他自身免疫性疾病。本研究得到了江苏大学附属人民医院伦理委员会的批准。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集

记录患者姓名、性别、年龄、病程、症状出现时间、酮症或酮症酸中毒的时间、有无糖尿病家族史等,测量身高、体重并计算体重指数(BMI),测量血压。

1.2.2 生化指标检测

使用全自动生化分析仪测定血脂、肝肾功能等指标。使用离子交换高效液相色谱法检测糖化血红蛋白(HbA1c)。

1.2.3 胰岛自身抗体检测

采用放射性免疫沉淀法检测ZnT8A、IA-2A、GADAb,并以ZnT8A指数 ≥ 0.015 、IA-2A指数 ≥ 0.0065 、GADAb指数 ≥ 0.05 为阳性。采用¹²⁵I胰岛素抗原结合受试者血清中的胰岛素抗体检测IAA。

1.2.4 HLA基因分型

所有的DNA均采用SSO-HLA分型试剂盒(One-Lambda公司,美国),通过PCR-SSO方法进行HLA-A的分型,严格按照试剂公司提供的操作规程操作。HLA等位基因表达均采用相当于HLA血清特异性的前2位数。

1.3 统计学方法

采用SPSS 22.0软件进行统计学分析。统计指标均进行正态性检验,定量正态分布数据使用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组间比较采用 t 检验;定量非正态分布数据采用中位数表示,以非参数检验进行分析;定性数据以数值(n)及构成比或率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验或Fishers精确概率法。 $P\leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ZnT8A的阳性检出率及其他抗体阳性率

140例T1DM患者(男75例,女65例),平均年龄24.5岁(6~51岁),病程3.2年(0.5~11.0年)和102例正常对照者(男52例,女50例),平均年龄23岁(7~47岁)均接受了4种胰岛自身抗体检测,研究对象的一般临床资料及生化指标见表1。两组间除空腹血糖、HbA1c外,其他指标均无统计学差异。

140例T1DM中65例ZnT8A阳性(阳性率46.4%),102例正常对照组中仅1例ZnT8A阳性(阳性率1.0%),差异有统计学意义($P<0.05$)。余3种胰岛自身抗体在T1DM组的阳性率分别为GADA 57.9%(81/140),IA-2A 35.7%(50/140),IAA 17.9%(25/140);正常对照组4种抗体只有1个GADA阳性,阳性率显著低于T1DM组,差异有统计学意义($P<0.05$,表2)。ZnT8A阳性率明显高于IA-2A、IAA,稍低于GADA。

2.2 T1DM组ZnT8A与其他抗体联合检测阳性率

T1DM患者中可检测到1种或多种胰岛自身抗体阳性,阳性胰岛自身抗体的不同组合形式见表3。

表 1 T1DM 组和正常对照组临床特征的比较

Table 1 Comparison of clinical characteristics in the T1DM and the healthy control groups

组别	T1DM 组	正常对照组
例数(男/女)	140(75/65)	102(52/50)
年龄(岁)	24.5±9.2	23.0±4.0
BMI(kg/m ²)	20.01±3.34	21.45±2.61
病程(年)	3.24±2.13	-
HbA1c	10.83±3.07*	5.77±0.48
空腹血糖(mmol/L)	7.49±3.01*	4.78±0.53
收缩压(mmHg)	119.68±15.05	117.23±11.31
舒张压(mmHg)	74.39±12.04	70.67±6.25

与正常对照组比较, *P<0.05。

表 2 T1DM 组和正常对照组 4 种抗体的阳性率

Table 2 Positive rate of four antibodies in the T1DM and the healthy control groups [n(%)]

自身抗体	T1DM 组 (n=40)	正常对照组 (n=102)	P 值
ZnT8A	65(46.4)	1(1.0)	0.001
IA2A	50(35.7)	0(0.0)	0.001
GADA	81(57.9)	1(1.0)	0.001
IAA	25(17.9)	0(0.0)	0.001

表 3 4 种胰岛自身抗体阳性的不同组合形式

Table 3 Combination of different number or type of islet antibodies

抗体阳性数	抗体组合形式	例数
4 个抗体均阳性	ZnT8+GADA+IAA+IA-2A	3
3 个抗体阳性	ZnT8+GADA+IA-2A	14
	ZnT8+GADA+IAA	4
	GADA+IAA+IA-2A	4
	ZnT8+IAA+IA-2A	0
2 个抗体阳性	GADA+IA-2A	17
	ZnT8+GADA	14
	GADA+IAA	8
	ZnT8+IA-2A	5
	ZnT8+IAA	3
	IAA+IA-2A	0
	1 个抗体阳性	ZnT8
GADA		17
IA-2A		7
IAA		3

4 种抗体联合检测, 总阳性率为 86.4%(121/140); 3 个抗体联合检测, 以 GADA、ZnT8、IA-2A 组合阳性率最高, 达 84.3%(118/140), 传统的 3 个抗体(GADA+IAA+IA-2A) 阳性率为 70.7%(99/140); 2 个抗体联合检测, 以 GADA、ZnT8 组合阳性率最高, 达

79.3%(111/140), ZnT8、IA-2A 组合阳性率为 72.1%(101/140), GADA、IA-2A 组合阳性率 68.5%(96/140); 单个抗体检测 GADA 阳性率最高 57.9%(81/140)。只有 1 个抗体阳性的患者中, ZnT8A 的阳性率高于 GADA, ZnT8A 在其他 3 个抗体阴性的患者中仍有 15.7% 的阳性率。

2.3 HLA-A 等位基因频率分析与比较

105 例 T1DM 患者及 102 例正常对照行 HLA-A 基因分型, 共检测到 HLA-A 等位基因 10 个, 结果见表 4。T1DM 组频率较高的等位基因是 A*02 (33.33%)、A*11(24.76%)、A*24(22.86%), 较低的等位基因有 A*01 (0.95%)、A*25 (1.90%)、A*26 (1.90%)、A*33 (1.90%)。正常对照组中频率较高的是 A*02 (29.41%)、A*11(18.63%)、A*24(15.20%), 较低的等位基因有 A*25 (2.94%)、A*26 (2.94%)、A*01 (3.92%)、A*31(3.92%)。T1DM 组和正常对照组 HLA-A 基因频率较高的种类相同, 较低的种类不完全相同。两组等位基因频率比较: A*24 在 T1DM 组较正常对照组明显升高(P<0.05, OR=1.654), A*33 与正常对照组相比明显下降(P<0.05, OR=0.161)。

表 4 T1DM 患者和正常对照者 HLA-A 等位基因频率比较

Table 4 Comparison of HLA-A alleles frequencies in T1DM patients and healthy controls (%)

HLA-A	T1DM 组 (n=105)	正常对照组 (n=102)	P 值	OR(95%CI)
A*01	0.95	3.92	>0.05	0.313(0.062~1.567)
A*02	33.33	29.41	>0.05	1.200(0.792~1.819)
A*03	4.76	2.94	>0.05	1.650(0.588~4.626)
A*11	24.76	18.63	>0.05	1.438(0.897~2.304)
A*24	22.86	15.20	<0.05	1.654(1.003~2.726)
A*25	1.90	2.94	>0.05	0.641(0.178~2.305)
A*26	1.90	2.94	>0.05	0.641(0.178~2.305)
A*30	4.76	8.82	>0.05	0.517(0.233~1.148)
A*31	2.86	3.92	>0.05	0.721(0.246~2.114)
A*33	1.90	10.80	<0.05	0.161(0.054~0.475)

2.4 ZnT8A 的阳性检出率与 HLA-A 等位基因的相关性

105 例行 HLA-A 等位基因分析的 T1DM 患者中, ZnT8A 阳性 56 例, ZnT8A 阴性 49 例, 两组的一般资料见表 5, 两组临床特征均无统计学差异 (P<0.05)。HLA-A*02 在 ZnT8A 阳性组明显高于 ZnT8A 阴性组, 差异有统计学意义(P<0.05, OR=0.318), 但校正病程、发病年龄、BMI 等可能影响因素后, 差异无统计学意义。其他等位基因分布在两组未见统计学差异(表 6)。

表5 ZnT8A 阳性组和阴性组临床特征的比较

Table 5 Comparison of clinical features in the ZnT8A positive group and the negative group

组别	ZnT8A 阳性组	ZnT8A 阴性组
例数(男/女)	49(21/28)	56(30/26)
年龄(岁)	23.21±9.23	25.47±8.60
BMI(kg/m ²)	20.61±3.40	20.04±2.84
病程(年)	3.01±2.03	3.36±2.51
HbA1c(%)	11.32±2.90	10.37±2.89
空腹血糖(mmol/L)	7.55±2.88	7.43±3.18
空腹 C 肽(pmol/L)	157.73±36.48	169.75±41.79
收缩压(mmHg)	119.27±15.09	120.14±15.14
舒张压(mmHg)	73.93±11.57	74.92.6±12.65

表6 HLA-A 等位基因在 ZnT8A 阴性组与阳性组的分布

Table 6 Distribution of HLA-A alleles in the ZnT8A positive group and the negative group (n)

HLA-A	ZnT8A 阴性组	ZnT8A 阳性组
A*01	1	-
A*02	10	25*
A*03	3	2
A*11	15	11
A*24	13	11
A*25	1	1
A*26	1	1
A*30	3	2
A*31	1	2
A*33	1	1

与 ZnT8 阴性组比较, * $P < 0.005$ 。

3 讨论

ZnT8 定位于胰岛 β 细胞胰岛素分泌颗粒,在进化中高度保守,在胰腺 β 细胞中对锌的转运发挥了核心作用^[3],易化胰岛素六聚体的形成及调节胰岛素分泌。同时 ZnT8 是 T1DM 的一种特异性高表达于胰岛的自身抗原^[2,4],其自身抗体的检测对 T1DM 的预测及诊断有着重要作用^[4-5]。Wenzlau 等^[2]研究发现 ZnT8A 在高加索人群新发 T1DM 中的阳性率高达 60%~80%; Kawasaki 等^[6]研究发现 ZnT8A 阳性率在日本人群中为 28%,明显低于高加索人群。本研究中 ZnT8A 阳性率为 46.4%,显著高于正常对照组,但明显低于高加索人群,却高于日本人群的阳性率。周智广等^[7]曾报道中国人群 ZnT8A 阳性率 24.1%,与日本人群相似,但明显低于本文的阳性率,提示 ZnT8A 阳性率与其他抗体一样存在着遗传

异质性及种族差异性,而在种族相同的情况下,所检测人群的病程、发病年龄及胰岛功能等相关因素可能也会影响其阳性率。

本文对 T1DM 中 GADA、IA2-A、IAA 和 ZnT8A 的检出情况进行分析发现,GADA 和 ZnT8A 的阳性率高于 IA2-A 和 IAA 的阳性率,提示 ZnT8A 是 T1DM 的一种主要自身抗体。各种抗体互有交叉重叠,表现出多种组合形式,ZnT8A、GADA、IA-2A 3 种抗体组合阳性多见,表明 ZnT8 与 GAD 和 IA-2 诱导的免疫反应之间可能存在某种关联性,但 ZnT8A 在其他 3 个抗体阴性的患者中仍有 15.7% 的阳性率,提示 ZnT8A 是 T1DM 的一种相对独立的免疫学标志。故联合检测抗体的种类越多,总阳性率越高。

自 1995 年 Hagopian 等^[8]发现新发 T1DM 患者 GADA 与 HLADR3-DQ2 相关以来,HLA 基因与胰岛自身抗体之间的相关性引起了广泛关注,多集中在 HLA-II 类基因上。HLA-I 类基因编码的 I 类分子参与细胞毒性 T 细胞(CD8⁺T)对靶抗原的识别,且在针对胰岛 β 细胞的特异性杀伤中起重要作用。本研究对 HLA-A 等位基因进行分析并初步探讨其与 ZnT8A 的相关性。发现 HLA-A*24 等位基因频率在 T1DM 组较正常对照组明显升高,是 T1DM 的易感基因,与国外报道一致^[1]。有研究^[9-10]发现 HLA-A*24 是 T1DM 患者自身抗体阳性的一级亲属 5 年内进展为 T1DM 的独立预测因素,并与 T1DM 确诊后胰岛 β 细胞功能破坏相关。T1DM 组 HLA-A*33 较正常对照组基因频率明显下降,提示其可能为 1 型糖尿病的保护基因,与国内宁光教授^[11]报道的 HLA-A*33-DR3 和 HLA-A*33-DR9 单倍型增加中国人群 T1DM 发病风险不一致,研究人群相同而结果不一致考虑与 HLA 基因的连锁不平衡有关,亦不排除与本研究样本量较小有关。本研究未发现 HLA-A 基因与 ZnT8A 的相关性,而有研究报道 DRB1*0901 是 ZnT8 的易感因素。考虑针对不同胰岛 β 细胞自身抗原的免疫反应可能由不同基因编码的 HLA 分子实现,并与 HLA 基因连锁不平衡有关。今后应增大样本量并对 HLA 单倍型而非单个等位基因频率进行分析,进一步研究 HLA 与胰岛自身抗体的相关性。

综上所述,包括 ZnT8A 在内的多种抗体检测能提高 T1DM 的诊断率,利于患者的早期诊断、早期治疗,保护残存胰岛 β 细胞功能及延缓慢性并发症的发生。HLA*24 为 T1DM 的易感基因,对 T1DM 的早期预测有重要价值。

[参考文献]

- [1] Noble JA, Valdes AM, Varney MD, et al. HLA class I and genetic susceptibility to type 1 diabetes: results from the Type 1 Diabetes Genetics Consortium[J]. *Diabetes*, 2010, 59(11): 2972-2979
- [2] Wenzlau JM, Juhl K, Yu L, et al. The cation efflux transporter ZnT8(Slc30A8) is a major autoantigen in human type 1 diabetes[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(43): 17040-17045
- [3] Chimienti F, Favier A, Seve M. ZnT-8, a pancreatic beta-cell-specific zinc transporter [J]. *Biomaterials*, 2005, 18(4): 313-317
- [4] Wenzlau JM, Frisch LM, Gardner TJ, et al. Novel antigens in type 1 diabetes: the importance of ZnT8[J]. *Curr Diab Rep*, 2009, 9(2): 105-112
- [5] Wenzlau JM, Liu Y, Yu L, et al. A common nonsynonymous single nucleotide polymorphism in the SLC30A8 gene determines ZnT8 autoantibody specificity in type 1 diabetes[J]. *Diabetes*, 2008, 57(10): 2693-2697
- [6] Kawasaki E, Uga M, Nakamura K, et al. Association between anti-ZnT8 autoantibody specificities and SLC30A8 Arg325Trp variant in Japanese patients with type 1 diabetes[J]. *Diabetologia*, 2008, 51(12): 2299-2302
- [7] Yang L, Luo S, Huang G, et al. The diagnostic value of zinc transporter 8 autoantibody (ZnT8A) for type 1 diabetes in Chinese[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2010, 26(7): 579-584
- [8] Khalil I, d'Auriol L, Gobet M, et al. A combination of HLA-DQ beta Asp57-negative and HLA DQ alpha Arg52 confers susceptibility to insulin-dependent diabetes mellitus[J]. *J Clin Invest*, 1990, 85(4): 1315-1319
- [9] Nakanishi K, Inoko H. Combination of HLA-A24,-DQA1*03, and-DR9 contributes to acute-onset and early complete beta-cell destruction in type 1 diabetes: longitudinal study of residual beta-cell function [J]. *Diabetes*, 2006, 55(6): 1862-1868
- [10] Mbunwe E, Van der Auwera BJ, Vermeulen I, et al. HLA-A*24 is an independent predictor of 5-year progression to diabetes in autoantibody-positive first-degree relatives of type 1 diabetic patients[J]. *Diabetes*, 2013, 62(4): 1345-1350
- [11] Zhang J, Zhao L, Wang B, et al. HLA-A*33-DR3 and A*33-DR9 haplotypes enhance the risk of type 1 diabetes in Han Chinese[J]. *J Diabetes Investig*, 2016, 7(4): 514-521
- [9] Liang B, Soka M, Christensen AH, et al. Genetic variation in the two-pore domain potassium channel, TASK-1, may contribute to an atrial substrate for arrhythmogenesis[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2014, 67: 69-76
- [10] Di Biase L, Mohanty P, Mohanty S, et al. Ablation versus amiodarone for treatment of persistent atrial fibrillation in patients with congestive heart failure and an implanted device: Results from the AATAC multicenter randomized trial[J]. *Circulation*, 2016, 133(17):1637-1644
- [11] Feola M, Testa M, Leto L, et al. Role of galectin-3 and plasma B type-natriuretic peptide in predicting prognosis in discharged chronic heart failure patients[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95 (26) : e4014
- [12] MacDonald MR, Wee PP, Cao Y, et al. Comparison of characteristics and outcomes of heart failure patients with preserved versus reduced ejection fraction in a multiethnic southeast Asian cohort [J]. *Am J Cardiol*, 2016, 118(8): 1233-1238
- [13] Writing Committee Members, ACC/AHA Task Force Members. 2016 ACC/AHA/HFSA focused update on new pharmacological therapy for heart failure: An update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines and the heart failure society of America[J]. *J Card Fail*, 2016, 22 (9): 659-669
- [14] Davis BR, Kostis JB, Simpson LM, et al. Heart failure with preserved and reduced left ventricular ejection fraction in the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial[J]. *Circulation*, 2008, 118(22): 2259-2267
- [15] Fang JC. Heart failure with preserved ejection fraction: A kidney disorder?[J]. *Circulation*, 2016, 134 (6): 435-437
- [16] Ye M, Tian N, Liu Y, et al. High serum phosphorus level is associated with left ventricular diastolic dysfunction in peritoneal dialysis patients [J]. *PLoS One*, 2016, 11(9): e0163659
- [17] Pastori D, Pignatelli P, Peticone F, et al. Aspirin and renal insufficiency progression in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 223: 619-624
- [18] Ciccoira M, Anker SD, Ronco C. Cardio-renal cachexia syndromes (CRCS): pathophysiological foundations of a vicious pathological circle[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2011, 2 (3): 135-142
- [19] Costanzo MR, Chawla LS, Tumlin JA, et al. The role of early and sufficient isolated venovenous ultrafiltration in heart failure patients with pulmonary and systemic congestion[J]. *Rev Cardiovasc Med*, 2013, 14(2-4): e123-133

[收稿日期] 2016-11-09

[收稿日期] 2016-11-28

(上接第 1272 页)