

临床研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.000262

CHGA-415T/C 和 -462G/A 基因多态性与重症患者预后的相关性研究

陈晓迎, 张 丹, 姜丽萍, 张金叶, 罗 丽, 古妮娜, 刘景伦
(重庆医科大学附属第一医院急诊/重症医学科, 重庆 400016)

【摘要】目的:探讨嗜铬粒蛋白 A(chromogranin A, CHGA)启动子区域-415T/C 和-462G/A 位点基因多态性与重症患者预后的相关性。**方法:**纳入连续入住 ICU 的 294 例重症患者,通过聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)及 DNA 测序技术检测外周血基因组 CHGA-415T/C 和-462G/A 位点基因型,并与患者临床特征做相关性分析。**结果:**①本组患者与亚洲地区健康人群 CHGA-415T/C 和 CHGA-462G/A 位点的最小等位基因频率(minor allele frequency, MAF)之间无统计学差异;②生存组-415T/C 位点 MAF 高于死亡组,分别为 0.378 和 0.292($P=0.046$),死亡组与生存组-462G/A 位点 MAF 无统计学差异,分别为 0.096 和 0.107($P=0.717$);③Kaplan-Meier 分析提示-415T/C 位点突变组(包括 TC 和 CC 基因型)和野生组(TT 基因型)的生存曲线有统计学差异($P=0.007$),突变组比野生组的 30 d 死亡率明显增高,分别为 0.325 和 0.191($P=0.010$);二元 logistic 回归分析显示,CHGA-415T/C 多态性是重症患者死亡的独立危险因素($OR=2.055$, 95% $CI=1.051\sim4.019$, $P=0.035$)。**结论:**重症患者死亡组 CHGA-415T/C 位点 MAF 更高,CHGA-415T/C 突变组患者有更高的 30 d 死亡率,CHGA-415T/C 位点多态性是重症患者 30 d 死亡率的独立危险因素。

【关键词】嗜铬粒蛋白 A;启动子,基因多态性;重症患者;预后

【中图分类号】R459.7

【文献标志码】A

【收稿日期】2013-12-07

Correlation between CHGA-415T/C and -462G/A genetic polymorphism and prognosis of critically ill patients

Chen Xiaoying, Zhang Dan, Jiang Liping, Zhang Jingye, Gu Nina, Luo Li, Liu Jinglun

(Department of Emergency/Critical Care Medicine, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To investigate the correlation between -415T/C and -462G/A single nucleotide polymorphism in the promoter region of chromogranin A(CHGA) and prognosis of critically ill patients. **Methods:** Totally 294 critically ill patients consecutively admitted to our ICU were recruited. The -415T/C and -462G/A genetic polymorphisms of CHGA were determined by polymerase chain reaction and DNA sequencing technology, and correlation between genotype and clinical characteristics of patients were analyzed. **Results:** ①There was no significant difference in the minor allele frequency(MAF) of CHGA-415T/C and CHGA-462G/A genetic polymorphism between participants of this study and the healthy people in Asia. ②The CHGA-415T/C MAF of death group was significantly higher than that of survival group(MAF 0.378 and 0.292 respectively, $P=0.046$), but there was no significant difference in the CHGA-462G/A genetic polymorphisms between the two groups(MAF 0.096 and 0.107 respectively, $P=0.717$). ③Survival analysis showed that there were significant differences between CHGA-415T/C mutation group(including TC and CC genotypes) and wild group(TT genotype)(Log rank=7.331; $P=0.007$). The mortality in mutant group was significantly higher than that in wild group(0.325 and 0.191, respectively; $P=0.010$). Binary logistic analysis showed that CHGA-415T/C polymorphism was an independent risk factor for the mortality of critically ill patients($OR=2.055$, 95% $CI=1.051\sim4.019$, $P=0.035$). **Conclusion:** Critically ill patients with CHGA-415T/C mutant genotype display higher 30 d mortality than wild genotype group. Furthermore the death group had higher MAF than survival group. The CHGA -415T/C polymorphism could be an independent risk factor for 30 d mortality in critically ill patients.

【Key words】chromogranin A; promoter, gene polymorphism; critically ill patients; prognosis

作者介绍:陈晓迎, Email: chenxiaoyinger@163.com,

研究方向:急诊医学。

通信作者:张 丹, Email: doctor.zhangdan@gmail.com。

基金项目:国家自然科学基金面上资助项目(编号:81071531);重庆

市自然科学基金资助项目(编号:CSTC, 2009BB5066);重庆

医科大学附属第一医院基金资助项目(编号:YXJJ2009-11)。

优先出版: <http://www.cnki.net/kcms/doi/10.13406/j.cnki.cyxh.000262.html>

不同病因的重症患者具有共同的全身炎症反应(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)的病理生理过程, 可以导致多脏器功能损伤和死亡。SIRS 引起肾上腺交感系统兴奋为特征的应激反应, 调节机体各系统的功能, 这是严重病理状态下的重要代偿反应, 与重症患者的预后密切相关。

嗜铬粒蛋白 A(chromogranin A, CHGA)是肾上腺髓质中含量最大的激素前蛋白, 在体内可分解为一系列有多种生物活性的多肽片段, 具有调节儿茶酚胺分泌, 改善血管内皮细胞功能、抗菌、免疫趋化和调控心脏功能等多种重要的生理功能^[1]。已有的研究表明^[2-3], CHGA 启动子部分的多态性可影响机体的交感神经系统的活性, 与高血压和高血压相关肾病的发病相关。本课题前期研究表明^[4-5], 重症患者 CHGA 血浆水平增高, 与重症患者的预后相关。这些结果均提示作为与儿茶酚胺共储存同分泌的肾上腺髓质的重要激素前蛋白 CHGA, 可能在重症患者应激反应的病理过程中参与到机体代偿调节的核心机制。

转录的起始是基因表达调节的关键阶段, 启动子的不同结构可影响它与 RNA 聚合酶的亲和力, 从而改变基因表达的水平。CHGA 启动子的基因多态性是否与重症患者的预后相关, 还从未有研究。我们假设 CHGA 启动子的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)会影响到重症患者预后, 在本前瞻性队列研究中, 筛选出已有研究表明对 CHGA 表达有显著影响且最小等位基因频率(minor allele frequency, MAF)较高的启动子位点-462(rs9658634), -415(rs9658635), 通过对 SNP 基因型和重症患者临床特征的相关分析, 验证相关 CHGA 的 SNP 因素是否对重症患者预后的影响。

1 材料和方法

1.1 材料

全血总 DNA 提取试剂盒(北京天根生化科技有限公司: 血液基因组提取试剂盒, 货号 DP319), DNA Taq 酶、DNA 1000 Maker 以及引物均购自大连宝生物工程有限公司, 引物序列由 Primer 5 软件设计: 上游 AGGGAAGGGAGAACAG, 下游: CGTTGTCCAGAAGGCAGTAGG。

1.2 患者选择

本研究为前瞻性、观察性队列研究, 选入 2012 年 7 月至 2013 年 3 月连续入住重庆医科大学附属第一医院重症医学科的 351 例患者。

排除标准: 入住 ICU 不足 24 h, 病例资料不全, 未获得知情同意书签字, 多次入住 ICU 患者, 神经内分泌肿瘤及肿瘤晚期患者, 心肺骤停复苏后, 少数民族和外籍患者以及 DNA 提取及聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)实验失败的患者。

按照纳入标准, 排除入住 ICU 不足 24 h 患者 24 例、少数民族患者 5 例、病例资料不全患者 2 例, 多次入住 ICU 2 例、神经内分泌肿瘤、肿瘤晚期患者 17 例、心肺复苏后患者 2 例、提取 DNA 和 DNA 扩增失败患者 5 例, 最终共有 294 例患者入选。本研究得到相关伦理机构委员会批准, 并获得患者本人或其家属的书面知情同意签字。

1.3 CHGA 启动子基因 SNP 位点的选择

CHGA 启动子 SNP 位点选择条件: (1) 查阅美国国家生物技术信息中心 NCBI 数据库, CHGA 启动子 SNP 位点最小等位基因频率(minor allele frequency, MAF)须大于 19%; (2) 参考国内外 CHGA 启动子研究文献, SNP 位点须为对 CHGA 的表达具有影响, 且与某些疾病的发病及预后相关。最终 CHGA-415T/C 和-462G/A 两位点被入选作为该研究位点。

1.4 DNA 提取及 CHGA-415T/C 和-462G/A 位点基因型分型

患者入住 ICU 后 24 h 内, 收集患者外周静脉血 5 ml 提取全血总 DNA 基因组。基因型的测定通过 PCR 目的片段扩增和基因测序判定。按照天根 DNA 萃取技术经蛋白酶 K 处理外周静脉血 1 ml 后提取 DNA, DNA 浓度大约为 25~30 ng/ml。使用约 70 ng DNA 作为模板用于目的片段扩增, PCR 扩增体系: DNA 1.5 μ l, 上下游引物各 1.0 μ l, DNA Taq 酶预混 Mix 12.5 μ l, ddH₂O 8 μ l, 目的片段长度为 353 bp。扩增参数: 94 $^{\circ}$ C 30 s-59 $^{\circ}$ C 60 s-72 $^{\circ}$ C 45 s, 35 个周期。PCR 扩增产物由上海美吉生物公司进行目的基因片段测序, 并进行 CHGA-415T/C 和-462G/A SNP 位点基因型鉴定。基因型测定为盲法执行。

1.5 临床资料记录

记录所有患者一般情况、感染情况(结合病原学、影像学 and 临床证据)、白细胞计数、呼吸功能相关情况[急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)、机械通气、氧合指数]、循环情况(收缩压, 休克)、肝肾指标(肌酐、胆红素)。对所有患者进行入住 ICU 第 1 天的危重症评分(急性生理与年龄健康评分—APACHE II 评分、简化急性生理评分—SAPS II 评分、全身感染相关性器官衰竭评分—SOFA 评分), 以 30 d 死亡率作为评估终点。

1.6 统计学方法

该研究共纳入 294 例符合标准的患者。计数参数采用频率和百分数表达, 组间比较进行卡方检验。符合正态分布的计量参数采用中位数 $\pm$ 标准差表达, 组间比较进行 *t* 检验, 不符合正态分布的计量参数采用中位数和四分位距记录, 组间比较进行 Wilcoxon-Mann-Whitney U 检验。记录生存组和死亡组各基因型的频率, 并统计 MAF。

以 CHGA-415T/C 位点是否突变分为 2 组: 野生组(-415TT 基因型)和突变组(包括-415TC 和-415CC 基因型), 比较组间各临床特征的差异。采用 Kaplan-Meier 生存分析描绘 2 组患者 30 d 生存曲线。采用二元 logistic 回归分析法了解患者死亡的相关危险因素。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 CHGA-415T/C 和-462G/A SNP 位点基因型及等位基因分布情况

该研究共纳入 294 例 ICU 患者。其中 CHGA-415T/C 位点多态性分布情况为: TT 基因型总共 131 例(所占比例 44.6%),

TC 基因型总共 141 例(所占比例 48.0%),CC 基因型 22 例(所占比例 7.4%)。结果显示:重症患者 CHGA-415T/C 位点 MAF 为 0.315,与美国国家生物技术信息中心 NCBI 数据库中亚洲地区健康人群 MAF(0.384)相比无统计学差异($P=0.197$)。而生存组与死亡组-415T/C 位点 MAF 分别为 0.292 和 0.378,两组具有统计学差异($P=0.046$)。同时对 CHGA-462G/A 位点进行分析,本研究中 CHGA-462G/A 位点 MAF 为 0.104,与美国国家生物技术信息中心 NCBI 数据库中亚洲健康人群 MAF(0.071)相比同样无统计学差异($P=0.339$),生存组与死亡组 CHGA-462G/A 位点 MAF 分别为 0.107 和 0.096,无统计学差异($P=0.717$)。采用卡方检验分别对 CHGA-415T/C 和-462G/A 位点进行 Hardy-Weinberg 平衡检验,两位点基因型分布与预期基因型分布无显著偏离(-415T/C 位点: $\chi^2=1.768$, $P=0.184$;-462 位点: $\chi^2=0.021$, $P=0.884$)(表 1)。

2.2 CHGA-415T/C 野生组与突变组临床特征比较

在 CHGA-415T/C 多态性与死亡率的分析中,发现突变组比野生组的死亡率明显增高,分别为 53/163(0.325 2)和 25/131(0.190 9)($P=0.010$)(表 2)。生存分析曲线显示 CHGA-415T/C 等位基因突变与生存率显著相关,突变组随入住 ICU 时间延长,死亡率逐渐增高,突变组 30 d 生存情况比野生组更差($P=0.007$)(图 1)。

为了进一步了解 CHGA-415T/C 位点多态性对死亡影响的可能原因,对 CHGA-415T/C 野生组和突变组的各临床资料及死亡率进行比较,结果发现两组在一般情况、感染情况(结合病原学、影像学和临床证据)、白细胞计数、呼吸功能相关情况(ARDS、氧合指数)、循环情况(收缩压、休克)、肝肾指标(肌酐、胆红素)、危重症评分(APACHE II 评分、SAPS II 评分)方面无统计学差异,而在应用机械通气和 SOFA 评分方面存在显著性差异(P 值分别为 0.022 和 0.004)(表 2)。

表 1 生存组与死亡组 CHGA-415T/C 和-462G/A SNP 位点基因型及等位基因分布情况

Tab.1 Genotype and allele distributions of the CHGA-415T/C and-462G/A SNPs in survival group and death group

SNP	分组	基因型			等位基因		χ^2 值	P 值
		WW	WM	MM	W	M		
-415T/C	生存组(n)	106	94	16	306	126	3.980	0.046
(rs9658635)	死亡组(n)	25	47	6	97	59		
-462G/A	生存组(n)	170	46	0	386	46	0.131	0.717
(rs9658634)	死亡组(n)	63	15	0	141	15		

注:a,W,野生型等位基因;M,突变型等位基因;b, P 值为采用卡方检验比较生存组和死亡组 MAF 分布差异

表 2 CHGA-415T/C 位点野生组与突变组各临床特征的比较分析

Tab.2 Comparison of clinical characteristics of CHGA-415T/C site in wild-type and mutant groups

临床资料	野生组(n=131)	突变组(n=163)	$\chi^2/t/U$ 值	P 值
一般情况				
年龄(岁)	54.11 ± 19.63	55.75 ± 18.37	0.738	0.461
性别(男/女)	80/51	83/80	3.028	0.082
呼吸情况				
ARDS(例数/比例)	20(15.27)	25(13.34)	0.000	0.987
机械通气(例数/比例)	67(51.15)	105(64.42)	5.270	0.022
氧合指数(mmHg)	333(205,381)	321(204,405)	10 598.000	0.914
循环情况				
休克(例数/比例)	28(21.37)	35(21.47)	0.000	0.987
血压(mmHg)	120(106,136)	127(107,146)	9 434.500	0.086
感染情况				
发生感染(例数/比例)	92(70.23)	119(73.01)	0.167	0.683
白细胞计数($\times 10^9$ 个/L)	12.09(9.02,17.11)	11.29(7.97,16.45)	10 026.500	0.370
肝肾功能				
总胆红素($\mu\text{mol/L}$)	17.30(10.00,26.10)	16.80(11.2,29.4)	10 203.000	0.513
肌酐($\mu\text{mol/L}$)	78(59,115)	78(57,118)	10 488.000	0.795
危重症评分				
APACHE II 评分	15.88 ± 6.878	16.79 ± 7.123	1.112	0.267
SAPS II 评分	26.75 ± 10.559	28.45 ± 10.077	1.382	0.168
SOFA 评分	4(2,6)	5(3,7)	8 585.500	0.004
30 d 死亡率(例数/比例)	25(0.190)	53(0.325)	6.722	0.010

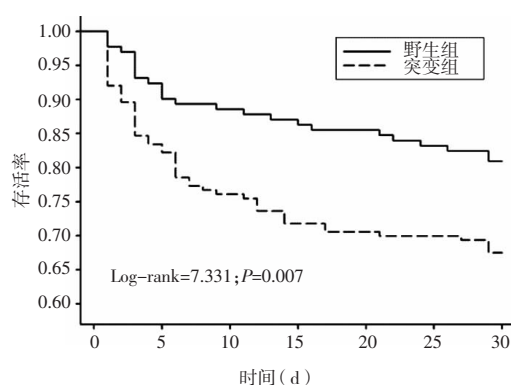


图1 CHGA-415T/C 位点野生组和突变组重症患者的Kaplan-Meier 生存分析曲线

Fig.1 Kaplan-Meiersurvival analysis in critically ill patients stratified by-415T/C genetic polymorphism of CHGA

2.3 影响重症患者死亡的独立因素分析

为了进一步分析影响重症患者死亡的独立危险因素,我们采用二元 logistic 回归分析模型,结果发现发生 ARDS、使用机械通气、APACHE II 评分、CHGA-415T/C 位点多态性 4 个指标可以作为死亡的独立危险因素。其中 CHGA-415T/C 多态性与 30 d 死亡率显著相关,突变组较野生组的死亡风险显著增高($OR=2.055, 95\%CI=1.051\sim4.019, P=0.035$)(表3)。

表3 30 d 死亡率的危险因素分析

Tab 3 Binary logistic regression analysis of risk factors of mortality on 30 d

临床特征	比值比	95%CI	B 值	P 值
年龄	1.004	0.983~1.026	0.004	0.701
感染	1.411	0.574~3.470	0.345	0.453
ARDS	2.252	1.022~4.962	0.812	0.044
机械通气	3.213	1.221~8.457	1.167	0.018
氧合指数	1.001	1.000~1.002	0.001	0.163
白细胞计数	1.020	0.980~1.061	0.020	0.329
肌酐	1.002	0.999~1.005	0.002	0.167
APACHE II 评分	1.069	1.011~1.131	0.067	0.019
SAPS II 评分	1.038	0.996~1.082	0.038	0.074
SOFA 评分	1.143	0.999~1.309	0.134	0.052
-415C 等位基因突变	2.055	1.051~4.019	0.720	0.035

3 讨论

在本研究中,对 294 例重症患者 CHGA-415T/C 和-462G/A 基因型做了分析。结果表明 CHGA-415T/C 和-462G/A 位点 MAF 与亚洲地区健康人群进行比较均无显著性差异。CHGA 基因位于人类染色体 14q32,由 7 个内含子分割成 8 个外显子,共编码 439 个氨基酸^[1]。已知 CHGA 的基因多态性有多个位点可以改变 CHGA 的基因表达水平,Wen 等^[6]人通过体内和体外的研究均已经证实 CHGA 启动

子-415T/C 和-462G/A 位点基因多态性可以改变 CHGA 的表达水平,这 2 个位点均位于改变启动强度的基因区域。

该研究发现重症患者中生存组与死亡组 CHGA-415T/C 位点 MAF 显著不同($P=0.046$),而两组 CHGA-462G/A 位点的 MAF 没有统计学差异。进一步生存曲线分析 30 d 内的生存情况,结果显示 CHGA-415T/C 位点突变组患者比野生组患者生存情况更差,CHGA-415T/C 位点突变组患者比野生组患者 30 d 死亡率显著增高。

研究结果和已有的研究结果均提示 CHGA 启动子的多态性可能对多种重要的病理生理功能产生影响,与多种疾病的发生和预后相关。如 Chen^[7], Yu^[8], Salem^[9]等多项研究发现-988T/G、-462G/A、-415T/C、-89C/A 等基因位点多态性对高血压的发病以及高血压肾病发生率和严重程度密切相关,其机制和能与 CHGA 的不同表达水平对儿茶酚胺分泌、内皮素-1 的表达以及肾小球滤过率的影响相关^[10-12]。另外,Iijima^[13]研究表明-415T/C 位点发生突变后,精神分裂症的发病率明显增加。

为了进一步明确 CHGA-415T/C 多态性对重症患者的不良预后相关的可能机制,对不同基因型的患者临床资料做了系统分析。结果显示-415T/C 位点突变组患者较野生组患者使用机械通气的比例和 SOFA 评分都显著增高。进一步的回归分析也显示,-415T/C 位点是发生 C 等位基因突变与 ARDS、机械通气、APACHE II 评分和 SOFA 评分同样是重症患者死亡的贡献因素。

证据表明,作为一种肾上腺髓质的重要应激激素前蛋白,CHGA 及其衍生多肽对多个系统具有重要的调节作用^[14]。CHGA 具有交感自主神经张力和心血管系统的调节作用^[15]。CHGA 和 CHGA₂₄₄₋₂₆₄(又名 Catestatin),是内分泌神经细胞形成分泌小泡和分泌肾上腺交感递质的重要调节蛋白^[16]。CHGA₁₋₇₈,又名 Vasostatin-1,具有抑制血管和心脏收缩的重要病理生理功能^[17],同时 Vasostatin-1 可以作用于血管内皮细胞,抑制炎症反应造成的血管内皮细胞高渗透性^[18]。CHGA 和它的多种衍生多肽也被认为对免疫系统有重要的作用。Vasostatin-1, Catestatin 和 Chromofungin(CHGA₄₇₋₆₆)都具有抗菌或抗真菌的作用,并且 Catestatin 和 Chromofungin 还有免疫趋化和调节免疫细胞功能的作用^[19-20]。以上研究结果充分说明,CHGA 和其衍生多肽可能参与了 SIRS 状态下的 ARDS 和多脏器衰竭发生的病理过程。

前期研究表明入院时血清 CHGA 水平在重症患者中明显增高,CHGA 是重症患者早期评估良好

预后的生物标志物^[4-5]。这一研究结果近期被欧洲一项大样本多中心的研究证实^[21]。CHGA-415T/C 多态性与重症患者预后相关这一研究也与本课题早期血浆 CHGA 水平与重症患者预后相关的研究结果一致。这提示 CHGA 的多态性可能通过对 CHGA 和其衍生多肽表达的影响,参与到了重症患者多脏器衰竭的发生而最终与重症患者的预后相关。

本研究存在一些局限。本研究为单中心,小样本的研究,可能存在一定的疾病种类偏倚对结果的影响;同时,因为 CHGA 血浆水平和危重病患者预后的相关性已有较为明确的研究结果,本研究中未再测量血浆 CHGA 水平,直接切入启动子多态性和患者预后关系的研究。值得一提的是,一些研究结果提示 CHGA 的启动子-462G/A 多态性对 CHGA 的表达和一些疾病(如高血压和高血压肾病)的发病相关^[3,9,22],但本研究中并未显示-462G/A 多态性对重症患者的预后显著相关,其具体的原因尚不清楚,可以在进一步的研究中增加样本量,或者与其他 CHGA 启动子的多态性做关联分析。

研究首次表明,重症患者死亡组 CHGA-415T/C MAF 更高,CHGA-415T/C 突变组患者有更高的 30 d 死亡率,CHGA-415T/C 多态性是重症患者不良预后的独立危险因素。这一研究结果为预测重症患者预后提供了新的理论依据,同时也为重症患者的病理过程中神经内分泌免疫功能的调节提供了潜在的治疗靶点。

参 考 文 献

- [1] Mouland AJ, Bevan S, White JH, et al. Human chromogranin A gene. Molecular cloning, structural analysis, and neuroendocrine cell-specific expression[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 1994, 269(9): 6918-6926.
- [2] Chen Y, Rao F, Rodriguez-Flores JL, et al. Common genetic variants in the chromogranin A promoter alter autonomic activity and blood pressure[J]. *Kidney Int*, 2008, 74(1): 115-125.
- [3] Chen Y, Rao F, Wen G, et al. Naturally occurring genetic variants in human chromogranin A (CHGA) associated with hypertension as well as hypertensive renal disease[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2010, 30(8): 1395-1400.
- [4] Zhang D, Lavaux T, Sapin R, et al. Serum concentration of chromogranin A at admission: an early biomarker of severity in critically ill patients[J]. *Ann Med*, 2009, 41(1): 38-44.
- [5] 谢明, 陈晓迎, 刘景仑, 等. 入院时血清嗜铬粒蛋白 A 浓度和 ICU 患者病情严重程度的相关性研究[J]. *第三军医大学学报*, 2013, 35(002): 157-160.
- [6] Wen G, Mahata SK, Cadman P, et al. Both rare and common polymorphisms contribute functional variation at CHGA, a regulator of catecholamine physiology[J]. *Am J Hum Genet*, 2004, 74(2): 197-207.
- [7] Chen Y, Rao F, Rodriguez-Flores JL, et al. Naturally occurring human genetic variation in the 3'-untranslated region of the secretory protein chromogranin A is associated with autonomic blood pressure regulation and hypertension in a sex-dependent fashion[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52(18): 1468-1481.
- [8] Yu L, Jiang L, Zhou XJ, et al. Common genetic variants in the chromogranin a promoter are associated with renal injury in IgA nephropathy patients with malignant hypertension[J]. *Ren Fail*, 2010, 32(1): 41-46.
- [9] Salem RM, Cadman PE, Chen Y, et al. Chromogranin A polymorphisms are associated with hypertensive renal disease[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2008, 19(3): 600-614.
- [10] Chen Y, Mahata M, Rao F, et al. Chromogranin A regulates renal function by triggering Weibel-Palade body exocytosis[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20(7): 1623-1632.
- [11] Ma Z, Tsuchiya N, Yuasa T, et al. Clinical significance of polymorphism and expression of chromogranin a and endothelin-1 in prostate cancer[J]. *J Urol*, 2010, 184(3): 1182-1188.
- [12] Ma Z, Tsuchiya N, Yuasa T, et al. Clinical significance of polymorphism and expression of chromogranin a and endothelin-1 in prostate cancer[J]. *J Urol*, 2010, 184(3): 1182-1188.
- [13] Iijima Y, Inada T, Ohtsuki T, et al. Association between chromogranin A gene polymorphisms and schizophrenia in the Japanese population[J]. *Biol Psychiatry*, 2004, 56(1): 10-17.
- [14] Kim T, Tao-Cheng JH, Eiden LE, et al. Chromogranin A, an "on/off" switch controlling dense-core secretory granule biogenesis[J]. *Cell*, 2001, 106(4): 499-509.
- [15] Zhang K, Chen Y, Wen G, et al. Catecholamine storage vesicles: role of core protein genetic polymorphisms in hypertension[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2011, 13(1): 36-45.
- [16] Mahata SK, Mahata M, Fung MM, et al. Reprint of: Catestatin: a multifunctional peptide from chromogranin A[J]. *Regul Pept*, 2010, 165(1): 52-62.
- [17] Helle KB, Corti A, Metz-Boutigue MH, et al. The endocrine role for chromogranin A: a prohormone for peptides with regulatory properties[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2007, 64(22): 2863-2886.
- [18] Ramella R, Boero O, Alloati G, et al. Vasostatin 1 activates eNOS in endothelial cells through a proteoglycan-dependent mechanism[J]. *J Cell Biochem*, 2010, 110(1): 70-79.
- [19] Aung G, Niyonsaba F, Ushio H, et al. Catestatin, a neuroendocrine antimicrobial peptide, induces human mast cell migration, degranulation and production of cytokines and chemokines[J]. *Immunology*, 2011, 132(4): 527-539.
- [20] Aslam R, Atindehou M, Lavaux T, et al. Chromogranin A-derived peptides are involved in innate immunity[J]. *Curr Med Chem*, 2012, 19(24): 4115-4123.
- [21] Røsjø H, Nygård S, Kaukonen KM, et al. Prognostic value of chromogranin A in severe sepsis: data from the FINNSEPSIS study[J]. *Intensive Care Med*, 2012, 38(5): 820-829.
- [22] Chen Y, Rao F, Wen G, et al. Naturally occurring genetic variants in human chromogranin A (CHGA) associated with hypertension as well as hypertensive renal disease[J]. *Cell Mol Neurobiology*, 2010, 30(8): 1395-1400.

(责任编辑:唐宗顺)