

高血压

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002301

高血压肾损害患者白细胞介素-6-572 基因多态性及其与贝那普利治疗反应的相关性研究

杨震¹, 张德凯², 楚元奎², 张怡清², 白静², 邢译文², 于欣²

(1. 宁夏医科大学总医院心内科, 银川 750004; 2. 宁夏医科大学临床学院医学检验系, 银川 750004)

【摘要】目的:研究白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)-572 C/G 多态性与高血压肾损害及贝那普利疗效的关联。**方法:**入选 284 例初诊高血压病患者, 测定 24 h 尿蛋白排泄率(urinary albumin excretion rate, UAER), 依其结果将患者分为高血压组(UAER<20 $\mu\text{g}/\text{min}$)和高血压肾损害组(UAER $\geq$ 20 $\mu\text{g}/\text{min}$)。用酶联免疫检测法(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检测血浆 IL-6 水平, 限制性片段长度多态性聚合酶链反应(polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism, PCR-RFLP)检测 IL-6-572 C/G 基因多态性。并取 160 例正常体检者作为正常血压组。之后以贝那普利作为基础降压药治疗, 评价 IL-6-572 C/G 多态性与贝那普利疗效的关系。**结果:**正常血压组 IL-6-572 C/G 以 GG 占比最高, 然后是 GC 和 CC, C/G 频率分别为 40%、60%; 高血压组 IL-6-572 C/G 的基因型以 CC 多见, 其次为 GG、GC, C/G 频率分别为 51%、49%; 高血压肾损害组 IL-6-572 C/G 的基因型以 CG 最为多见, 然后是 CC 和 GG, C/G 等位基因频率分别为 58%、42%。3 组间多态性及 G/C 频率差异有统计学意义($P<0.05$)。具有 IL-6-572 GG 基因型者贝那普利治疗前后 IL-6 和 UAER 的变化最为显著, 其次是 CC 和 CG 型($P<0.05$)。**结论:**IL-6-572 C/G 多态性与高血压肾损害相关, 并与贝那普利治疗的反应相关联。IL-6-572 C/G 基因型检测有益于识别高血压肾损害的高危患者, 并预测对贝那普利的治疗效应, 以助益高血压肾损害的防治。

【关键词】高血压肾损害; 白细胞介素-6; 基因多态性; 贝那普利

【中图分类号】R543.5

【文献标志码】A

【收稿日期】2019-01-11

Interleukin-6-572 gene polymorphism in hypertensive patients with renal damage and its association with benazepril treatment response

Yang Zhen¹, Zhang Dekai², Chu Yuankui², Zhang Yiqing², Bai Jing², Xing Yiwen², Yu Xin²

(1. Heart Center, the General Hospital of Ningxia Medical University;

2. Laboratory Medicine Department, the Clinical College of Ningxia Medical University)

【Abstract】Objective: To study the association of interleukine-6(IL-6)-572 C/G polymorphism with hypertensive renal damage and the therapeutic effect of benazepril. **Methods:** Two hundred and eighty-four patients who were initially diagnosed with hypertension were enrolled, and then 24-h urinary albumin excretion rate(UAER) was measured. According to the results, the patients were divided into hypertension group(UAER <20 $\mu\text{g}/\text{min}$) and hypertensive renal damage group(UAER $\geq$ 20 $\mu\text{g}/\text{min}$). The plasma levels of IL-6 were measured by enzyme-linked immunosorbent assay, and the IL-6-572 C/G gene polymorphism was determined by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism. One hundred and sixty healthy subjects were selected as normotensive group. Then the patients were treated with benazepril as a basic antihypertensive drug, and the relationship between IL-6-572 C/G polymorphism and the therapeutic effect of benazepril was evaluated. **Results:** In the normotensive group, the most common genotype of IL-6-572 C/G was GG, followed by GC and CC, with a C/G frequency of 40% and 60%, respectively; in the hypertensive group, CC was the most common genotype of IL-6-572 C/G, followed by GG and GC, with a C/G frequency of 51% and 49%, respectively; in the hypertensive renal damage group, CG was the most common genotype, followed by CC and GG, with a C/G frequency of 58% and 42%,

respectively. There were significant differences in polymorphism and G/C frequency between the three groups($P<0.05$). The patients with IL-6-572 GG genotype showed the greatest changes in IL-6 and UAER after benazepril therapy, followed by those with CC and CG genotypes. **Conclusion:** IL-6-572 C/G polymorphism is associated with hypertensive renal damage and the

作者介绍: 杨震, Email: yangzhen080@163.com,

研究方向: 心血管疾病基础与临床研究。

通信作者: 于欣, Email: yuzhixin1826@163.com。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(编号: 81260265)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20190917.1305.066.html>

(2019-09-18)

response to benazepril therapy. Detection of IL-6-572 C/G genotype is useful for identifying high-risk patients with hypertensive renal damage and predicting the therapeutic effect of benazepril, so as to aid in the prevention and treatment of hypertensive renal damage.

[Key words]hypertensive renal damage; interleukine-6; gene polymorphism; benazepril

肾损害是高血压主要的靶器官损害之一,是动脉硬化和末期肾病(end-stage renal disease, ESRD)的主要危险因素^[1]。高血压肾病的主要病理变化是炎症、肾小球硬化、血管增生肥厚、肾小球和间质纤维化^[2-3]。免疫细胞,尤其是单核/巨噬细胞家族在高血压肾损害的病理发展中发挥重要作用^[4-5]。近来报道继续表明,高血压肾损害与免疫和炎症相关^[6]。药物对炎症反应的抑制是拮抗高血压肾损害从而对肾脏发挥保护作用的重要机制^[7-9]。

既往研究显示,高血压肾损害患者血清白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)浓度升高^[10],表明炎症反应及其炎症因子在高血压肾损害的形成过程中扮演一定角色。

由于高血压肾损害的形成在人群中存在异质性,影响免疫信号传导的基因异质性是其重要原因之一^[11]。炎症和免疫与高血压肾损害有关,而高血压肾损害的发生是否与诸如 IL-6 等细胞因子的基因多态性相关是一个值得探讨的课题,目前在这一领域鲜有研究。本研究探讨了高血压肾损害与 IL-6-572 C/G 多态性的关联,以及不同基因型对贝那普利治疗的反应,以助筛选高危患者,并为高血压肾损害患者药物的精准选择提供帮助。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2013 年 1 月至 2015 年 12 月于宁夏医科大学总医院就诊的初诊高血压患者 284 例,男 170 例,女 114 例,年龄(52 ± 11)岁。留取尿液标本,测定 24 h 尿蛋白排泄率(urinary albumin excretion rate, UAER),然后依其结果分为 2 组:高血压组(UAER $<20 \mu\text{g}/\text{min}$)和高血压肾损害组(UAER $\geq 20 \mu\text{g}/\text{min}$)。高血压诊断标准:收缩压(systolic blood pressure, SBP) $\geq 140 \text{ mmHg}$ 和(或)舒张压(diastolic blood pressure, DBP) $\geq 90 \text{ mmHg}$ 。排除标准:继发性高血压、合并感染、肿

瘤、肝脏及代谢性疾病、免疫性疾病。取 160 例正常体检者为正常血压组,男 94 例,女 66 例,年龄(52 ± 12)岁。

贝那普利作为高血压肾损害患者的基础用药(10 mg/片,诺华公司),10 mg,1 次/d,依据血压水平及临床特点酌情加用钙拮抗剂(calcium channel blockers, CCBs)、 β 阻滞剂(β blockers)、利尿剂。当服用贝那普利有持续咳嗽不能耐受时更换为血管紧张素 II 受体阻滞剂(angiotensin II receptor blockers, ARBs)。共 9 例患者因咳嗽不能耐受贝那普利而更换为 ARBs 药物。16 周后复查 IL-6 及 UAER,以评价贝那普利的疗效。

1.2 研究方法

1.2.1 UAER 测定 留取 24 h 尿液(7:00 至次日 7:00),记录总量,混匀后取 5 mL 离心。上清液在 -80°C 低温保存,标本齐备后用放免法测定尿白蛋白,算出 UAER($\mu\text{g}/\text{min}$)。间隔 1 周以上重复测定,计算均值作为最终结果。

1.2.2 血液标本的采集 入选者禁食 8 h 后清晨抽静脉血于抗凝采血管中。离心(4°C , 3 000 r/min, 15 min)后取血浆 -80°C 冰箱中保存。最后统一检测总胆固醇(total cholesterol, TC)、三酰甘油(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C)和 IL-6。取白细胞层,加入红细胞裂解液,离心(4°C , 3 000 r/min, 20 min),将白细胞沉淀于 -20°C 保存以行 DNA 抽提。IL-6 用酶联免疫检测法,操作参照 IL-6 ELISA 试剂盒(美国 RB 公司)说明书进行。

1.2.3 IL-6-572 C/G 基因多态性检测 制备 DNA 模板后采用限制性片段长度多态性聚合酶链反应(polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism, PCR-RFLP)检测。引物序列:上游 5'-GGAGACGCCTTGAAGTAACTGC-3',下游 5'-GAGTTTCCTCTGACTCCATCGCAG-3'。PCR 扩增体系:预变性 94°C 3 min, 94°C 变性 30 s, 52°C 退火 30 s, 72°C 延伸 200 s, 35 次循环,完成后于 72°C 延伸 5 min。扩增片段长度为 163 bp。产物行琼脂糖电泳。然后行 BsrBI 限制性内切酶酶切鉴定:取扩增产物 2.5 μL , BsrBI 限制性内切酶 0.25 μL , 10 $\times$ 缓冲液 1 μL , 100 $\times$ 牛血清白蛋白(BSA) 0.1 μL , 总体积 10 μL , 37°C 水浴过夜。12%聚丙烯酰胺凝胶(polyacrylamide gel electrophoresis, PAGE)垂直电泳,电压 300 V,电泳时间 30 min,硝酸银染色后读取结果。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 13.0 软件进行统计学分析, 计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 计数资料以频数和百分比 (%) 表示。Hardy-Weinberg 平衡法检测样本的群体代表性。多组间比较采用方差分析。计数资料的比较及各基因型频率分布和等位基因频率分布的比较采用卡方检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 各组一般临床参数比较

3 组间年龄、性别、体质指数 (body mass index, BMI)、TG 比较无统计学差异 ($P>0.05$)。2 个高血压组的 SBP、DBP、TC、LDL-C 和 IL-6 均高于正常组 ($P<0.05$)。2 组间比较显示, 高血压肾损害组 IL-6 高于高血压组 ($P<0.05$), 其余指标无统计学差异 ($P>0.05$), 见表 1。

2.2 IL-6-572 基因多态性分布

遗传平衡吻合度检验结果显示, 3 组的 IL-6-572 基因型

频率均合乎 Hardy-Weinberg 平衡 ($P>0.05$)。CG 在高血压肾损害组内最为常见, CC 次之, GG 最少; CC 是高血压组最为常见的 IL-6-572 基因型, GG、CG 依次减少; 而正常血压组中 GG 比例最高, 其次依次为 CG 和 CC。3 组间 G/C 等位基因频率比较有统计学差异 ($P<0.05$), 见表 2。

2.3 高血压肾损害患者不同基因型的临床资料

高血压肾损害患者不同 IL-6-572 基因型临床资料比较结果显示, CG 型患者的 TC、LDL-C 及 IL-6 水平最高 ($P<0.05$), 见表 3。

2.4 不同基因型对贝那普利的疗效

高血压肾损害患者以贝那普利作为基本治疗, 并根据个体情况加用其他降压药物, 包括 β -blocker、利尿剂、CCBs。卡方检验显示 3 组间在上述药物的应用分布方面无统计学差异 ($P>0.05$), 见表 4。治疗 16 周后复测 UAER 和 IL-6 结果显示, IL-6-572 GG 基因型治疗后反应最佳, 其次依次为 CC 和 CG 基因型 ($P<0.05$)。方差分析显示 3 组间血压变化无统计学差异 ($P>0.05$), 见表 5。

表 1 各组间一般指标比较

组别	例数	年龄 (岁)	男/女	BMI (kg/m ²)	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	IL-6 (ng/L)
正常血压组	160	52 $\pm$ 12	94/66	22 $\pm$ 5	124 $\pm$ 12	81 $\pm$ 9	3.76 $\pm$ 1.13	1.86 $\pm$ 0.88	2.03 $\pm$ 0.65	234 $\pm$ 45
高血压组	152	53 $\pm$ 10	90/62	25 $\pm$ 6	155 $\pm$ 18 ^a	98 $\pm$ 10 ^a	5.34 $\pm$ 1.01 ^a	1.96 $\pm$ 1.15	2.97 $\pm$ 0.98 ^a	354 $\pm$ 52 ^a
高血压肾损害组	132	51 $\pm$ 11	80/52	23 $\pm$ 5	154 $\pm$ 15 ^a	97 $\pm$ 11 ^a	5.49 $\pm$ 0.99 ^a	1.99 $\pm$ 0.92	3.04 $\pm$ 0.87 ^a	436 $\pm$ 65 ^{ab}
$F\chi^2$ 值		1.742	0.109	0.046	133.653	78.322	201.308	0.196	49.720	969.000
P 值		0.385	0.947	0.645	0.000	0.000	0.000	0.865	0.000	0.000

注: a, 与正常血压组比较, $P=0.000$; b: 与高血压组比较, $P=0.000$

表 2 各组间 IL-6-572 多态性比较

组别	例数	基因型 (n, %)			等位基因 (n, %)	
		CC	CG	GG	C	G
正常血压组	160	38 (24)	52 (32)	70 (44)	128 (40)	192 (60)
高血压组	152	58 (45)	39 (19)	55 (33)	155 (51)	149 (49)
高血压肾损害组	132	42 (32)	70 (53)	20 (15)	154 (58)	110 (42)
χ^2 值			39.807			20.036
P 值			0.000			0.000

表 3 高血压肾损害患者 IL-6-572 的 3 种基因型临床资料比较

基因型	例数	年龄 (岁)	BMI (kg/m ²)	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	IL-6 (ng/L)
CG	70	51 $\pm$ 12	24 $\pm$ 5	154 $\pm$ 14	95 $\pm$ 10	6.12 $\pm$ 1.09	2.02 $\pm$ 0.89	3.83 $\pm$ 0.70	533 $\pm$ 76
CC	42	50 $\pm$ 10	23 $\pm$ 6	156 $\pm$ 13	97 $\pm$ 10	5.11 $\pm$ 0.97 ^a	2.15 $\pm$ 0.96	2.74 $\pm$ 0.71 ^a	421 $\pm$ 66 ^a
GG	20	53 $\pm$ 12	25 $\pm$ 4	153 $\pm$ 15	96 $\pm$ 11	4.59 $\pm$ 0.87 ^{ab}	2.14 $\pm$ 1.07	2.37 $\pm$ 0.64 ^{a*}	391 $\pm$ 50 ^{ab}
F 值		1.126	1.052	0.460	1.130	12.559	0.530	6.342	51.450
P 值		0.145	0.369	0.586	0.254	0.000	0.547	0.000	0.000

注: a, 与 CG 基因型比较, $P=0.000$; b: 与 CC 基因型比较, $P=0.000$; c: 与 CC 基因型比较, $P=0.047$

表 4 IL-6-572 各基因型服用降压药物比较

基因型	例数	贝那普利 (n, %)	β -blockers (n, %)	ARBs (n, %)	CCBs (n, %)	利尿剂 (n, %)
CG	70	63 (93)	40 (59)	5 (7)	48 (71)	7 (10)
CC	42	40 (95)	22 (50)	2 (5)	28 (64)	3 (7)
GG	20	18 (90)	12 (60)	2 (10)	14 (70)	3 (15)
χ^2 值		0.128	0.390	0.603	0.080	0.905
P 值		0.569	0.823	0.740	0.961	0.636

表 5 不同 IL-6-572 基因型对贝那普利的反应

基因型	例数	Δ SBP(mmHg)	Δ DBP(mmHg)	Δ UAER(μ g/min)	Δ IL-6(ng/L)
CG	70	24 $\pm$ 9	18 $\pm$ 12	39 $\pm$ 36	81 $\pm$ 62
CC	42	28 $\pm$ 10	21 $\pm$ 10	73 $\pm$ 34 ^a	138 $\pm$ 66 ^a
GG	20	25 $\pm$ 13	20 $\pm$ 11	108 $\pm$ 48 ^{ab}	220 $\pm$ 106 ^{ab}
F 值		1.240	1.782	41.420	35.320
P 值		0.234	0.146	0.000	0.000

注:a,与 GG 基因型比较, $P=0.000$;b:与 GC 基因型比较, $P=0.000$

3 讨 论

IL-6-572 C/G 多肽位点位于 IL-6 基因转录起始位点 ATG 前 572 位。Brull 等^[12]报道,IL-6-572 C/G 多态性是 IL-6 调控的枢纽。Gu 等^[13]通过体外实验发现,该位点 C/G 的突变能够降低 IL-6 启动子的转录活性并影响外周血中 IL-6 的表达。有报道显示,IL-6-572 多态性与风湿性心脏病关联^[14]。张文静等^[15]的研究发现,IL-6-572 C/G 位点基因多态性与慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease,COPD)易感性有关联。但目前少见关于 IL-6-572 基因多态性与高血压肾损害之间相关的报道。

本研究显示,高血压肾损害患者和高血压患者比较,IL-6-572 的多态性不同,高血压肾损害组中 IL-6-572 基因的 CG 型最多,GG 型最少。而不同基因型间 IL-6 的浓度水平也不同,提示肾损害的发生除血压之外与 IL-6 的多态性也有关联,IL-6-572 的基因多态性使得不同高血压患者即使在相同的血压水平,IL-6 的浓度可能不同,进而对肾脏产生不同程度的影响。Yu 等^[16]研究报道,IL-6-572 C/G 多态性可能是与肾损害发生有关的机制。

炎症和免疫,尤其是 IL-6 在高血压肾损害中的作用在近年来得到越来越多的研究证实^[17]。在慢

性肾病(chronic kidney disease,CKD)患者的肾脏组织中,IL-6 浓度升高,如果患者同时有血压明显升高,那么 IL-6 的升高更为明显^[18]。本研究及既往研究均显示,高血压肾损害患者 IL-6 水平升高^[10],表明 IL-6 不仅在肾内过度表达,而且在血液中的浓度也明显提高。Hashmat 等^[19]发现,伴有高血压肾损害的盐敏感性大鼠在经过 IL-6 的特异性中和抗体处理后,肾损害明显减轻,从另外的环节证实了 IL-6 在肾损害进程中的明确影响。

IL-6 的肾损害作用与血管紧张素 II(angiotensin II,Ang II)密切相关。Ang II 是诱发肾纤维化和肾损害的重要介质,在 Ang II 诱发肾纤维化和肾损害的过程中,促使纤维化基因和原内皮素-1(prepro-ET-1)mRNA 在肾表达是重要机制。在其信号传递过程中,IL-6 的作用至关重要。经过 Ang II 灌注处理的小鼠,IL-6 水平升高,如果敲除 IL-6 基因,不但血压明显下降,由 Ang II 介导的肾损害和肾纤维化也明显减轻^[18]。

本研究结果还显示,高血压组和高血压肾损害组的 TC 和 LDL-C 较对照组上升。在肾损害组内,IL-6-572 不同基因型的 TC 和 LDL-C 水平有区别,且不同基因型的 IL-6 水平不同,提示 TC 和 LDL-C 可能与 IL-6 及其基因多态性之间存在关联,但这种关联的机制目前报道较少。

已知高血压肾损害的发生与 IL-6 基因型关联,

那么就可经检测患者的 IL-6-572 基因型来评估高血压患者发生肾损害的可能。在选择降压药物时,可以根据 IL-6-572 基因型在高血压肾损害高危患者中优先选择对肾脏有保护作用的降压药物,如贝那普利等,以期防止和延缓高血压肾损害,这在临床上意义深远。

本研究还探讨了 IL-6-572 各基因型与贝那普利疗效的关联。通过检测治疗后 UAER 和 IL-6 水平的变化,发现贝那普利疗效与 IL-6-572 基因型相关,GG 基因型反应最佳。结合 IL-6-572 基因型在正常血压组中,GG 分布最多,而在高血压肾损害组中,GG 分布最少,提示 GG 纯合子不但对高血压和高血压肾损害的发生发展有保护作用,而且能提升贝那普利对高血压肾损害的治疗反应。因此,检测 IL-6-572 C/G 多态性可以预估高血压肾损害患者对贝那普利的疗效,对合理用药具有指导作用。

参 考 文 献

- [1] Appel LJ, Wright JT, Greene T, et al. Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(10):918-929.
- [2] Liang H, Ma Z, Peng H, et al. CXCL16 deficiency attenuates renal injury and fibrosis in salt-sensitive hypertension[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 28715.
- [3] Yamashita T, Kawashima S, Miwa Y, et al. A 3-hydroxy-3-methylglutaryl co-enzyme A reductase inhibitor reduces hypertensive nephrosclerosis in stroke-prone spontaneously hypertensive rats[J]. *J Hypertens*, 2002, 20(12):2465-2473.
- [4] Tian S, Chen SY. Macrophage polarization in kidney diseases[J]. *Macrophage (Houst)*, 2015, 2(1):e679.
- [5] Wenzel U, Turner JE, Krebs C, et al. Immune mechanisms in arterial hypertension[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 27(3):677-686.
- [6] Huang B, Cheng Y, Usa K, et al. Renal tumor necrosis factor contributes to hypertension in Dahl salt-sensitive rats[J]. *Sci Rep*, 2016, 26(6):21960.
- [7] Ichikawa H, Shimada M, Narita M, et al. Rivaroxaban, a direct factor Xa inhibitor, ameliorates hypertensive renal damage through inhibition of the inflammatory response mediated by protease-activated receptor pathway[J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(8):e012195.
- [8] Zhao J, Cheng Q, Liu Y, et al. Atorvastatin alleviates early hypertensive renal damage in spontaneously hypertensive rats[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 109:602-609.
- [9] Xiong D, Hu W, Ye ST, et al. Isoliquiritigenin alleviated the Ang II-induced hypertensive renal injury through suppressing inflammation cytokines and oxidative stress-induced apoptosis via Nrf2 and NF- κ B pathways[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 506(1):161-168.
- [10] 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.
- [11] Braun MC, Herring SM, Gokul N, et al. Hypertensive renal injury is associated with gene variation affecting immune signaling[J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2014, 7(6):903-910.
- [12] Brull DJ, Montgomery HE, Sanders J, et al. Interleukin-6 gene-174G>C and -572G>C promoter polymorphisms are strong predictors of plasma interleukin-6 levels after coronary artery bypass surgery[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001, 21(9):1458-1463.
- [13] Gu W, Du DY, Huang J, et al. Identification of interleukin-6 promoter polymorphisms in the Chinese Han population and their functional significance[J]. *Crit Care Med*, 2008, 36(5):1437-1443.
- [14] Rehman S, Akhtar N, Saba N, et al. A study on the association of TNF- α (-308), IL-6(-174), IL-10(-1082) and IL-1Ra(VNTR) gene polymorphisms with rheumatic heart disease in Pakistani patients[J]. *Cytokine*, 2013, 61(2):527-531.
- [15] 张文静, 井宏宇, 徐宏邦, 等. IL-4-33 C/T 和 IL-6-572 C/G 基因多态性与慢性阻塞性肺疾病易感性的关联性分析[J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2015, 41(1):145-149.
- [16] Yu X, Yang Z, Yu M. Correlation of tumor necrosis factor alpha and interleukin-6 with hypertensive renal damage[J]. *Ren Fail*, 2010, 32(4):475-479.
- [17] Lin L, Phillips WE, Manning RD. Intrarenal angiotensin II is associated with inflammation, renal damage and dysfunction in dahl salt-sensitive hypertension[J]. *J Am Soc Hypertens*, 2009, 3(5):306-314.
- [18] Zhang W, Wang W, Yu H, et al. Interleukin-6 underlies angiotensin II-induced hypertension and chronic renal damage[J]. *Hypertension*, 2012, 59(1):136-144.
- [19] Hashmat S, Rudemiller N, Lund H, et al. Interleukin-6 inhibition attenuates hypertension and associated renal damage in Dahl salt-sensitive rats[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2016, 311(3):F555-561.

(责任编辑:冉明会)