文章编号:1000-5404(2010)10-1091-04

论著

脂肪量和肥胖相关因子基因 rs9939609 多态性与 2 型糖尿病的关系研究

万茜茜[1],周 波[1],范 晶[1],李启富[1],王虎林[2] (400016 重庆,重庆医科大学附属第一医院内分泌科[1];400038 重庆,第三军医大学西南医院老年科[2])

[摘要] **目的** 探讨脂肪量和肥胖相关因子(fat mass and obesity-related gene, FTO)基因 rs9939609 单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism ,SNP)与 2 型糖尿病(type 2 diabetes ,T2DM)的相关性。**方法** 在重庆地区人群中随机选择 2 型糖尿病 167 例(T2DM 组)和正常对照 263 例(NC 组),应用 *Taq*Man 探针等位基因特异性杂交分析法检测 FTO 基因 rs9939609 单核苷酸多态性,计算基因频率分布及比较不同基因型亚组间的各种临床代谢参数。分析 FTO 基因多态性与 T2DM 的相关性。**结果** FTO 基因 rs9939609 在 T2DM 组 A 等位基因的频率(16.17%)显著高于 NC 组(9.89%),A 等位基因携带者患 T2DM 的风险为 T 等位基因携带者的 2.012 倍(OR = 2.012, 95% CI = 1.266 ~ 3.197, χ^2 = 8.759, P = 0.003),FTO 基因变异通过体质指数(BMI)与 2 型糖尿病相关,在 T2DM 组中,AA + AT 基因人群的体质指数、腰围、餐后 2 h 血糖明显高于 TT 基因人群。**结论** FTO 基因 rs9939609 多态性位点的 A 等位基因可能是 T2DM 的风险等位基因,FTO 基因可能是中国汉族人 T2DM 及动脉硬化的易感基因之一。

[关键词] 单核苷酸多态性;FTO 基因;2 型糖尿病
[中图法分类号] R195.4; R394.1; R587.1 [文献标志码] A

Correlation of human FTOgene rs9939609 polymorphism with type 2 diabetes

Wan Qianqian[1], Zhou Bo[1], Fan Jing[1], Li Qifu[1], Wang Hulin[2] ([1] Department of Endocrinology, First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing, 400016; [2] Department of Geriatrics, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400038, China)

[**Abstract**] **Objective** To study the correlation between the single nucleotide polymorphism of rs9939609 in FTO (fat mass and obesity-related gene) and type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** Genotyping of FTO rs9939609 polymorphism was performed in 167 patients with T2DM and 263 normal health controls using an allelic discrimination assay with *Taq*Man probes. Genotype and gene frequencies were studied and counted in T2DM patients and control individuals. The metabolic parameters of those with different genotypes were contrasted in order to investigate the correlation of the polymorphism and T2MD. **Results** The frequency of the A allele carriers was significantly higher in the T2DM group (16.17%) than in the control group (9.89%). The A-allele of rs9939609 significantly increased DM risk with an allelic odd ratio (OR) of 2.012 ([95% CI = 1.266 to 3.197, Chi-square = 8.759, P = 0.003). A common variant in the FTO gene was associated with T2DM through an effect on body mass index (BMI). The waist circumference and postprandial 2-hour plasma glucose with AA + AT genotype in T2DM group was significantly higher than that with TT genotype. **Conclusion** These results indicated that A allele polymorphism of rs9939609 site in FTO gene might be a risk factor for T2DM, suggesting that FTO rs9939609 might be a susceptible gene of T2DM and arteriosclerosis in the Chinese Han population.

[**Key words**] single nucleotide polymorphism; fat mass and obesity-related gene; type 2 diabetes

Corresponding author: Zhou Bo, E-mail: zhoubo915@126.com

2 型糖尿病(type 2 diabetes, T2DM)是一种复杂的多基因疾病,具有高度遗传异质性,并与环境因素相互作用而致病[1]。已证实肥胖系 2 型糖尿病的独立危险因素,且同样具有高度的遗传性[2],通过全基因组扫描关联研究证实脂肪量和肥胖相关基因(fat mass and obesity-related gene, FTO)与肥胖关系密切[3]。Frayling 等[3,4]发现 FTO 基因 rs9939609 位点上的 A 等位基因可导致白色人种体质指数(BMI)增加,大约每个 A 等位基因可增加 BMI 约 0.4 kg/m^2,同时证实 FTO 基因通过 BMI 增加白色人种患 2 型糖尿病的易感性。然而,在黄色人种的研究中 FTO 与糖尿病的关

[通信作者] 周 波,E-mail:zhoubo915@126.com

系尚存在争议[5,6]。本研究通过对重庆地区人群FTO基因rs9939609的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)进行分析,旨在研究中国汉族人群中FTO与2型糖尿病发病风险及糖脂代谢紊乱的相关性。

1 对象与方法

1.1 研究对象

从2007年5月至2008年6月重庆地区健康体检人员数据库中,按照1999年版世界卫生组织(WHO)糖尿病诊断标准[7]及排除标准,采用简单随机抽样之随机数字表法选取2型糖尿病(T2DM)及正常对照(NC)人群430例,其中男性258例,女性172例。其中T2DM患者共167例(男性105例,女性62例),年龄(62.49±11.84)岁;同期健康体检者作为正常对照组(NC),共263例(男性153例,女性110例),年龄为(60.27±12.91)岁。排除标准:①排除严重全身性疾病(心、肝、肾、肺疾病等,感染、肿瘤、精神病、风湿病等);②排除1型糖尿病、青年发病的成年型糖尿病等其他类型糖尿病;③3个月内使用过激素等影响糖脂代谢的药物;④酗酒者;⑤BMI < 18.5 kg/m^2;⑥数据资料不完整、齐全者。2组年龄、性别无统计学差异($P>0.05$)。

1.2 问卷调查

问卷调查的内容包括被研究对象的性别、年龄、职业、高血压糖尿病史及治疗情况,吸烟、饮酒史,体力活动,曾患疾病史、家族史等。其中将吸烟情况分为2个等级:不吸烟(从未吸烟或偶尔吸烟总量<100支),吸烟者(每天吸1支烟或更多,且吸烟史≥1年),体力活动情况分为4个等级:不运动(每周≤1次)、少量运动(每周运动2~3次)、中量运动(每周3~5次)、大量运动(每周≥5次),运动的标准为中等强度的运动,≥30 min/次。

1.3 体格检查

由培训后工作人员以统一的标准进行,检查内容包括身高、体质量、腰围以及血压等,BMI = 实测体质量(kg)/身高^2(m^2)。空腹测量身高、体质量、腰围、臀围和血压。

1.4 生化指标的监测

所有研究对象留取空腹血标本,用于提取基因组DNA及生化指标测定。所有受试者于空腹(10~12 h)和口服75 g葡萄糖后2 h取静脉血,由专职固定实验员检测,使用自动生化分析仪(Sapphire 600)测定血脂、血糖,由南京威特曼生物科技有限公司提供试剂盒,血糖测定应用葡萄糖氧化酶法。血脂谱测定:TG采用磷酸甘油氧化酶法,总胆固醇(TC)采用胆固醇氧化酶法,高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-c)、低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-c)均使用均相测定法。

1.5 基因型FTO基因rs9939609多态性检测

①取外周静脉血,用酚氯法提取DNA,用*Taq*Man等位基因特异性杂交分析进行单核苷酸多态性(SNP)分型。②在NCBI数据库中查找单核苷酸多态性(SNP)rs9939609,并找到FTO基因相对应序列,由上海基康生物技术有限公司设计并合成引物和*Taq*Man探针,上游引物:5′-TCCCACTCCATTTCTGACTGTTAC-3′,下游引物:5′-AATTCAAAACTGGCTCTTGAATGA-3′,FAM标记探针A:5′-CATCACAAAATTCACA-3′,HEX标记探针T:5′-CATCACTAAATTCAC-3′。③采用20 μl反应体系,上下游引物浓度均为10 μmol/L,探针T和A终浓度均为10 μmol/L,反应条件:95 ℃ 预变性10 s,95 ℃5 s,60 ℃ 34 s共42个循环。④在美国ABI7500荧光定量PCR仪上进行扩增、分型。Real-time PCR试剂盒购自宝生物工程(大连)有限公司。⑤选取分型结果送宝生物工程(大连)有限公司测序。

1.6 统计学方法

采用SPSS 16.0统计软件。计算Hardy-Weinberg平衡判断样本的群体代表性,计算各组SNP的基因型及等位基因频率,组间基因型及等位基因频率比较采用χ^2检验。组间临床变量如呈正态分布则采用t检验或协方差分析比较;临床变量中呈非正态分布值均经对数转换后比较并以转换后值表示,如经转换后仍呈非正态分布,则选择非参数统计中的秩和检验。采用Logistic回归模型分析疾病的独立风险因子。

2 结果

2.1 一般临床资料

如表1所示,T2DM组BMI、腰围(WC)、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、空腹血糖(FPG)、餐后2 h血糖(2hPG)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、LDL-C均显著高于对照组,而HDL-C则较NC组低($P<0.05$)。

2.2 重庆地区人群有2型糖尿病和正常人群中FTO基因rs9939609多态位点频率分布

FTO rs9939609多态性位点共检出重庆地区人群存在TT、AT、AA 3种基因型,分别为TT 331例(76.98%),AT 92例(21.40%)AA 7例(1.62%),A等位基因频率为0.123,T等位基因频率为0.877,符号Hardy-Weinberg平衡($P=0.960$),样本具有群体代表性。由于AA个体数量较少,和AT合并进行统计分析(AA+AT)。基因分布频率在T2DM组和NC组中有统计学差异($\chi^2=7.511$, $P=0.023$),等位基因频率也有统计学意义($\chi^2=7.460$, $P=0.006$),FTO基因rs9939609在T2DM组A等位基因的频率(16.17%)显著高于NC组(9.89%)。A等位基因携带者患T2DM的风险为T等位基因携带者的1.866倍[$OR=1.866$, 95% CI为(1.185~2.938), $\chi^2=7.261$, $P=0.007$],校正年龄、性别后,进行非条件Logistic回归分析显示,AA+AT基因型患T2DM的危险显著增加,为TT型的2.012倍($OR=2.012$, 95% $CI=1.266\sim3.197$, $\chi^2=8.759$, $P=0.003$),差异有统计学意义($P<0.01$)。

2.3 FTO基因rs9939609多态性位点不同基因型间人体测量学、代谢指标的比较

T2DM组AA+AT基因型与TT基因型人群相比,协方差分析校正性别、年龄后,调整年龄、性别后,BMI、WC、2 hPG均升高,差异有统计学意义($P<0.05$,表2)。

NC组不同基因型间人体测量学、代谢指标的比较:AA+AT基因型与TT基因型人群BMI、代谢指标均差异无统计学意义($P>0.05$),经年龄、性别校正后差异仍无统计学意义($P>0.05$,表2)。

2.4 Logistic回归分析

以2型糖尿病为因变量,以A等位基因、年龄、性别、吸烟、饮酒、运动为自变量进行逐步Logistic回归,其结果显示吸烟、饮酒、运动、A等位基因与2型糖尿病具有相关性($P<0.05$,表3),但是在引入BMI后,A等位基因与2型糖尿病的相关性消失($P>0.05$)。

表 1 正常人群及 2 型糖尿病基本资料比较

组别	n	BMI (kg/m^2)	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)	WC (cm)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	FPG (mmol/L)	2 hPG (mmol/L)
NC	263	20.69 ± 1.60	105.61 ± 11.32	68.84 ± 7.08	72.43 ± 5.67	4.66 ± 0.82	0.95 ± 0.30	1.40 ± 0.27	2.58 ± 0.65	5.28(5.11 ~ 5.49)	6.03(5.65 ~ 6.45)
T2DM	167	25.95 ± 3.52[a]	132.50 ± 16.21[a]	80.97 ± 8.92[a]	89.14 ± 9.21[a]	4.86 ± 1.00[a]	1.92 ± 0.95[a]	1.01 ± 0.21[a]	3.19 ± 0.67[a]	8.31(5.70 ~ 9.72)[a]	13.22(11.61 ~ 15.86)[a]

a: $P < 0.05$, 与 NC 组比较

表 2 2 组 FTO rs9939609 不同基因型的代谢指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	基因型	例数(男/女)	年龄(岁)	BMI(kg/m^2)	SBP(mmHg)	DBP(mmHg)	WC(cm)
T2DM	TT	117(75/42)	62.79 ± 11.53	25.50 ± 3.42	133.95 ± 16.96	81.79 ± 8.55	88.03 ± 8.43
	AA + AT	50(30/20)	61.76 ± 12.62	27.00 ± 3.59[b]	129.12 ± 13.88	79.04 ± 9.53	91.74 ± 10.45[b]
NC	TT	214(124/90)	60.11 ± 12.80	20.69 ± 1.58	105.75 ± 11.57	68.79 ± 7.15	72.38 ± 5.54
	AA + AT	49(29/20)	60.98 ± 13.52	20.71 ± 1.69	105.02 ± 10.236	69.06 ± 6.84	72.65 ± 5.72
组别	基因型	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	HDL-c(mmol/L)	LDL-c(mmol/L)	FPG[a](mmol/L)	2 hPG[a](mmol/L)
T2DM	TT	4.84 ± 1.07	1.90 ± 0.97	1.01 ± 0.22	3.20 ± 0.68	2.07 ± 0.30	2.51 ± 0.35
	AA + AT	4.90 ± 0.82	1.96 ± 0.92	1.02 ± 0.20	3.19 ± 0.66	2.11 ± 0.36	2.64 ± 0.36[b]
NC	TT	4.65 ± 0.85	0.92 ± 0.30	1.40 ± 0.27	2.60 ± 0.66	1.66 ± 0.05	1.81 ± 0.09
	AA + AT	4.69 ± 0.70	0.95 ± 0.30	1.39 ± 0.27	2.52 ± 0.62	1.67 ± 0.05	1.80 ± 0.09

a:数据经自然对数转换;b: $P < 0.05$, 与 TT 基因型组比较

表 3 T2DM 影响因素的 Logistic 回归分析

影响因素	B	P 值	OR 值	95% CI
年龄	0.016	0.069	1.016	0.999 ~ 1.033
吸烟	0.951	0.001	2.590	1.501 ~ 4.468
饮酒	0.908	0.010	2.480	1.248 ~ 4.930
运动	−0.528	0.012	0.590	0.390 ~ 0.891
A 等位基因	0.549	0.024	1.732	1.076 ~ 2.789

3 讨论

在本研究中,我们选取重庆地区人群作为观察对象,通过对实验数据的分析,在 T2DM 组与 NC 组基本资料比较中,发现 T2DM 组的血糖、血压、血脂、腰围均高于 NC 组,提示 T2DM 组不但血糖增高,还合并血压增高、脂代谢紊乱、腹型肥胖,符合 2 型糖尿病的临床特征。本研究结果显示,FTO rs9939609 A 等位基因频率和 T 等位基因频率分布在 T2DM 组和 NC 组之间差异有统计学意义,在 2 型糖尿病组的 A 等位基因频率显著高于正常对照组,AA + AT 基因型患 T2DM 的风险是 TT 的 2.012 倍,表明 A 等位基因可能是 T2DM 的风险等位基因。同时 Logistic 回归表明饮酒、吸烟、运动、rs9939609 位点 A 等位基因均参与 T2DM 的发生,但校正 BMI 后则 A 等位基因与 T2DM 相关性消失,提示 2 型糖尿病的发病是由遗传因素和环境因素共同作用下致病,FTO 基因变异通过对总体质的影响参与了 T2DM 的发生。此与 Frayling 等[3]在 38759 例白色人种的研究结果一致。此外晚近在日本人群[5]、新加坡的大样本中国和马来人群中[8],亦证实了 FTO 基因变异通过 BMI 与 2 型糖尿病的相关。但在 Li 等[6]对于上海和北京汉族人群的研究中,却未发现上述结果。关于不同研究结论不同的原因尚不清楚,可能与不同研究选取样本量、入选标准存在差异性有关,同时 Tan 等[8]通过 Hapmap 上 FTO 基因多个位点 SNP 的连锁不平衡模型的分析,发现 FTO 基因多态性在白色人种与黄色人种之间并无差别,不支持 Li 等[6]认为由于基因频率的不同而导致不同人种研究结果差异的观点。关于 FTO 基因变异通过 BMI 与 2 型糖尿病相关的机制目前尚不明确,但对于人类 FTO 基因的研究表明, FTO 基因位于染色体 16q12.2,全长约有 430 kb[3],包括了 9 个外显子,8 个内含子,其中 rs9939609 位于基因的第 1 内含子,根据 GenBank 序列,其基因多态性为 T→A 的变异,有学者认为,FTO 基因主要存在与管理能量平衡的下丘脑核群,其 rs9939609 多态性通过影响能量稳态来调节肥胖,可引起食欲增加而提高能量摄取[11],近年来研究表明,该分子可能系能量平衡调节的重要分子开关。此外亦有研究显示 FTO 基因的内含子可通过编码转录因子 CUTL1 的结合位点,调控 FTO 基因的表达[12],其具体功能尚待进一步研究。

本研究进一步将 AA + AT 基因型人群与 TT 基因型人群相比,在 2 型糖尿病组体质量指数、腰围、餐后 2 h 血糖 2 组间差异具有统计学意义,A 等位基因较 T 等位基因人群明显增高,而在正常对照组,2 组基因型无明显统计学差异。在新加坡的中国和马来人群的研究中,也发现了腰围与 A 等位基因的强相关性[8]。然而在所有的国内外研究,均未见以餐后血糖作为一个独立的代谢性状,观察其与 FTO 基因的相关性的报道。本研究将餐后血糖作为一个独立的代谢性状引入观察,同时发现含有 A 等位基因人群与含有 T 等位基因人群相比,餐后 2 h 血糖具有显著性差异,而空腹血糖无明显差异。空腹血糖和餐后血糖升高的机制及意义均明显不同:空腹血糖主要是由于基础胰岛素分泌不足,而餐后高血糖与第一时相胰岛素分泌缺失或肌肉胰岛素抵抗有关。近年来研究表明餐后 2 h 血糖被认为是动脉粥样硬化标志重要的独立危险因素而与空腹血糖无明显相关性[11,12]。本研究表明,FTOrs9939609 与餐后血糖增高相关,故 FTO 基因变异是否可能作为影响动脉硬化的危险指标,尚待进一步研究。

总之,本研究表明 FTO 基因 rs9939609 多态性可

能通过影响 BMI 而参与 2 型糖尿病的发病。具有 A 等位基因型的 2 型糖尿病患者易出现体质指数、腰围、餐后 2 h 血糖增高,FTO 基因可能与餐后 2 h 血糖增高及动脉硬化有关,其确切机制尚待进一步研究阐明。

参考文献:

[1] 艾智华, 房殿春, 张忠辉. 脂联素基因 Gly15Gly 多态性与糖尿病大血管病变的关系[J]. 第三军医大学学报, 2008, 30(6): 536 – 538.

[2] 唐晓君, 卢仙娥, 张素华, 等. LR3057 位基因多态性与 2 型 DM 和肥胖及血脂的关系[J]. 第三军医大学学报, 2005, 27(15): 1596 – 1598.

[3] Frayling T M, Timpson N J, Weedon M N, *et al*. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity[J]. Science, 2007, 316(5826): 889 – 894.

[4] Scuteri A, Sanna S, Chen W M, *et al*. Genome-wide association scan shows genetic variants in the FTO gene are associated with obesity-related traits[J]. PLoS Genet, 2007, 3(7): e115.

[5] Omori S, Tanaka Y, Takahashi A, *et al*. Association of CDKAL1, IGF2BP2, CDKN2A/B, HHEX, SLC30A8, and KCNJ11 with susceptibility to type 2 diabetes in a Japanese population[J]. Diabetes, 2008, 57(3): 791 – 795.

[6] Li H, Wu Y, Loos R J, *et al*. Variants in the fat mass- and obesity-associated (FTO) gene are not associated with obesity in a Chinese Han population[J]. Diabetes, 2008, 57(1): 264 – 268.

[7] The DECODE Study Group, European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria[J]. Lancet, 1999, 354(9179): 617 – 621.

[8] Tan J T, Dorajoo R, Seielstad M, *et al*. FTO variants are associated with obesity in the Chinese and Malay populations in Singapore[J]. Diabetes, 2008, 57(10): 2851 – 2857.

[9] Fischer J, Koch L, Emmerling C, *et al*. Inactivation of the Fto gene protects from obesity[J]. Nature, 2009, 458(7240): 894 – 898.

[10] Stratigopoulos G, Padilla S L, LeDuc C A, *et al*. Regulation of Fto/Ftm gene expression in mice and humans[J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2008, 294(4): R1185 – R1196.

[11] Ohshita K, Yamane K, Hanafusa M, *et al*. Elevated white blood cell count in subjects with impaired glucose tolerance[J]. Diabetes Care, 2004, 27(2): 491 – 496.

[12] Verma S, Wang C H, Weisel R D, *et al*. Hyperglycemia potentiates the proatherogenic effects of C-reactive protein: reversal with rosiglitazone[J]. J Mol Cell Cardiol, 2003, 35(4): 417 – 419.

(**收稿**:2010-02-24;**修回**:2010-03-15)

(编辑 王小寒)

(上接 1078 页)

电解质:钠 133.4 mmol/L。3 个月后复诊,体温正常,咳嗽止,体质量增加 10 kg。血沉、CRP 正常,血电解质、尿量及尿蛋白正常。我们重新评估病情,DEI = 3 分,BVAS = 12 分。改善显著。

2 讨论

1957 年由 Schwartz 等最先报道了两例患支气管肺癌合并 SIADH[4] 的病例。SIADH 发生在风湿免疫性疾病十分罕见。颞动脉炎、巨细胞动脉炎合并 SIADH 最先报道在 1982 年[2]。后有学者又报道了两例 PAN 合并 SIADH。Kengne[5] 对 1967 – 2005 年间 SLE 合并 SIADH 和或中枢性尿崩症部分文献进行检索并回顾,报道了 19 例 SLE 合并 SIADH。Scolari 发现患者发病初有"狼疮样"综合征,由此推测颅内血栓形成可能为 SIADH 的病因。其他学者则认为,SIADH 常出现在高滴度抗 ds-DNA 及血沉增快时,故疾病的活动可能是该病发生的主要原因。Kaushik 等[6] 认为血钠水平与 CRP 呈反向关系,积极控制 RA 患者的疾病活动,可使血钠水平趋于正常。有学者报道静脉内注射重组白细胞介素-6 可引起促肾上腺皮质激素和皮质醇释放,血浆精氨酸加压素(AVP)升高,这与 Murakmi 等[7] 报道的 1 例密尔沃基肩综合征合并 SIADH 相符合。Murakmi 等[7] 推测,慢性炎症可导致 IL-6 的过度释放,IL-6 进入循环后激活颅内大细胞 AVP 分泌神经元,刺激下丘脑分泌 AVP,从而致使 AVP 产生增加,引起 SIADH。我们的报道也证实了上述推测,我们在用强的松、雷公藤多苷治疗 3 个月后,患者的 DEI 明显改善,血沉、CRP 正常的同时,SIADH 缓解直至完全恢复。

MPA 的临床表现多样,可累及全身多个器官,甚至可以肾外表现为首诊,极易忽视诊断。本病例除器官受累外,非特异性全身症状明显,同时可出现电解质紊乱,精神神经症状。治疗上本病需与真性缺钠相鉴别,单纯补钠,尤其补等渗盐只会加重受损器官的负担,使病情加重。SIADH 常伴随在风湿病活动时,可为风湿病的关节外表现,故治疗上要加强基础病的治疗。

参考文献:

[1] Zerbe R, Stropes L, Robertson G. Vasopressin function in the syndrome of inappropriate antidiuresis[J]. Annu Rev Med, 1980, 31: 315 – 327.

[2] Luzar M J, Whisler R L, Hunder G G. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion in association with temporal arteritis[J]. J Rheumatol, 1982, 9(6): 957 – 960.

[3] 张立民,吴庆军,冯胜,等. 5 种 ANCA 相关性血管炎活动性评分量表的比较[J]. 首都医科大学学报, 2010, 31(1): 103 – 105.

[4] 谷伟军,陆菊明. 抗利尿激素分泌不适当综合征的诊断和治疗[J]. 临床内科杂志, 2008, 25(9): 587 – 589.

[5] Kengne F G, Decaux G. Inappropriate secretion of ADH and central diabetes insipidus are related to antiphospholipid antibodies in SLE--case report and review of the literature[J]. Nephrol Dial Transplant, 2006, 21(11): 3311 – 3315.

[6] Kaushik V V, Binymin K. Is syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion an extra – articular manifestation of rheumatoid arthritis? [J]. Rheumatology (Oxford), 2004, 43(12): 1589 – 1590.

[7] Murakmi T, Matoba H, Kuga Y, *et al*. Hyponatremia in a patient with chronic inflammatory disease[J]. Intern Med, 1998, 37(9): 792 – 795.

(**收稿**:2010-01-18;**修回**:2010-03-04)

(编辑 邓强庭)