文章编号:1000-5404(2012)10-0967-04

论著

不同降压药物治疗对空腹血糖异常的高血压患者胰岛功能及胰岛素抵抗的影响

宁 宁[1],魏 平[1],谭明红[1],梁瑞凯[2] (400038 重庆,第三军医大学西南医院内分泌科[1];050000 石家庄,河北省老年病医院内分泌科[2])

[摘要] **目的** 观察氯沙坦钾片与苯磺酸左旋氨氯地平片对空腹血糖异常的高血压病患者胰岛素抵抗的影响。**方法** 选择既往无糖尿病史,空腹血糖>5.6 mmol/L且口服75 g无水葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT)后2 h PG<7.8 mmol/L的原发性高血压患者200例,随机分为2组,每组各100例,分别给予氯沙坦钾片(50~100 mg/d,根据患者个体差异而定)或苯磺酸左旋氨氯地平片(2.5~5.0 mg/d,根据患者个体差异而定)强化降压治疗12个月,并同时给予生活方式干预,在血压达标(BP<130/80 mmHg)的情况下,对比其治疗前后空腹胰岛素(fasting insulin,FINS)、OGTT 2 h后胰岛素(2 hours fasting insulin,2 h INS)及胰岛素敏感指数(insulin sensitive index,ISI)的变化情况。**结果** 2组治疗后血压均较治疗前明显下降($P<0.05$),治疗后氯沙坦钾组FINS水平下降,ISI较治疗前明显改善($P<0.05$),与苯磺酸左旋氨氯地平组比较,差异具有统计学意义($P<0.05$)。磺酸左旋氨氯地平组FINS、ISI治疗前后无明显变化($P>0.05$)。治疗后2组2 h INS均无明显改善($P>0.05$)。**结论** 对于空腹血糖异常的高血压患者,氯沙坦钾较苯磺酸左旋氨氯地平更具有改善胰岛功能、降低胰岛素抵抗的优势,但两者对餐后胰岛素水平无明显作用,考虑与空腹血糖异常发病机制有关。

[关键词] 空腹血糖异常 高血压 血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂 胰岛素抵抗
[中图法分类号] R544.1;R587.1;R972.4 [文献标志码] A

Effects of losartan potassium and levamlodipine besylate on islet function and insulin resistance in hypertension patients with impaired fasting glucose

Ning Ning[1], Wei Ping[1], Tan Minghong[1], Liang Ruikai[2] ([1]Department of Endocrinology, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400038; [2]Department of Endocrinology, Heblei Provincial Geriatric Hospital, Shijiazhuang, Hebei Province, 050000, China)

[**Abstract**] Objective To compare the effects of antihypertensive agents losartan potassium and levamlodipine besylate on insulin resistance in primary hypertension patients with impaired fasting glucose. Methods A total of 200 primary hypertension patients (no diabetes history, fasting blood glucose >5.6 mmol/L, and postprandial 2 hours plasma glucose <7.8 mmol/L after oral glucose tolerance test by given 75 g glucosum anhydricum) were randomly divided into two groups ($n=100$). The patients were given losartan potassium (50 to 100 mg/d, according to patients with individual differences) and levamlodipine besylate (2.5 to 5.0 mg/d, according to patients with individual differences) for 12 months, respectively, and they were also given life style intervention at the same time. The changes of fasting insulin (FINS), 2 hours fasting insulin (2 h INS) and insulin sensitive index (ISI) before and after the treatment were compared between the two groups when the patients' blood pressure was lower than 130/80 mmHg. Results The patients' blood pressure of the two groups decreased significantly after the treatment as compared with those before the treatment ($P<0.05$). FINS level significantly decreased and ISI significantly increased in the losartan potassium group ($P<0.05$) as compared with those in the levamlodipine besylate group ($P<0.05$), in which the FINS level and ISI showed no significant change before and after treatment ($P>0.05$). The 2 h INS level in both groups showed no significant improvement after treatment ($P>0.05$). Conclusion For hypertension patients with impaired fasting glucose, losartan potassium relieves insulin resistance more effectively than levamlodipine besylate does. Both of the drugs have no significant effect on 2 h INS, indicating relationship with the pathogenesis of impaired fasting glucose.

[**Key words**] impaired fasting glucose; hypertension; angiotensin II receptor antagonist; insulin resistance

Supported by the Innovative Foundation of Clinical Medicine of Third Military Medical University (2010XLC04). Corresponding author: Wei Ping; Tel: 86-23-68765213, E-mail: Wp301@sina.com

[基金项目] 第三军医大学临床创新基金(2010XLC04)
[通信作者] 魏 平,电话:(023)68765213,E-mail: Wp301@sina.com

2003年美国糖尿病学会(American diabetes association,ADA)将空腹血糖异常(impaired fasting glucose,IFG)的诊断标准下限由6.1 mmol/L下调为5.6 mmol/L[1],这项新的标准将使糖尿病前期的确诊人数增加大约20%。然而近年来国际国内大部分试验研究多倾向于糖耐量减低(impaired glucose tolerance,IGT),却忽略了如此大规模的糖尿病前期人群中IFG发生糖尿病的风险约为普通人群的3倍[2-3],其危险性要远大于IGT,是糖尿病的主要高发人群,并与心血管危险因素及死亡率相关,因而从防治糖尿病及其大血管病变角度对IFG人群进行早期干预治疗是非常重要的。并有统计显示高血压病患者发生糖尿病的危险为非高血压患者的2~4倍,而伴发糖代谢异常后,高血压患者发生心血管并发症的危险可增加2~3倍。但目前对糖调节受损合并高血压这一特定人群的研究报道较少,现如何管理此类患者,如何优化此类患者的治疗策略,势必成为临床实践中亟待解决的问题。本试验通过对合并IFG的高血压患者以不同类药物进行强化血压干预,观察IFG状态下高血压人群相关代谢指标情况,并通过对比其干预前后空腹胰岛素(insulin, INS)、餐后胰岛素(2 hours fasting insulin,2 h INS)、胰岛素敏感指数(insulin sensitive index,ISI)变化情况,分析不同种类降压药物之间以及高血压本身对ISI的影响,为此类人群的早期干预提供临床依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

入选2010年1月至2010年10月我院内分泌科门诊及住院的空腹血糖异常的高血压患者200例为研究对象,年龄18~70岁,并符合以下条件:①符合WTO/ISH1999年高血压处理指南制定的标准:收缩压≥140 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),舒张压≥90 mmHg;②近6个月内连续2次测空腹血糖升高,并行口服75 g无水葡萄糖耐量试验(Glucose tolerance test,OGTT),依据2003年美国糖尿病学会(ADA)专家委员空腹血糖受损(IFG)诊断标准[1]FPG在5.6~7.0 mmol/L之间,负荷后2 h血糖(postprandial 2 hours plasma glucose,2hPG)<7.8 mmol/L;③近2周内未用过降压药者。排除标准:继发性高血压、泌尿系感染、肾动脉狭窄、高血钾、孕妇、哺乳期者;以及近期有脑出血、脑梗死者;严重心肝肾功能不全,冠心病者。

1.2 分组及治疗方法

所有受试对象按就诊顺序号分为两组:单号为A组氯沙坦钾片组,双号为B组苯磺酸左旋氨氯地平片组,每组各纳入100例。A组:给予氯沙坦钾片(商品名:科索亚,杭州默沙东制药有限公司,国药准字:2000037)50 mg/d;B组:给予苯磺酸左旋氨氯地平片(商品名:施慧达,吉林施慧达药业集团有限公司,国药准字H19991083)2.5 mg/d。要求血压控制目标为130/80 mmHg以下,4周后血压控制未达标者所用药物剂量加倍,如8周后仍未达标者则剔除该试验。

治疗期间两组受试者均进行健康教育及生活方式干预指导,包括合理饮食、参加适当的体育锻炼、限盐(<6 g/d)、戒烟、限酒等。每周对所有入组患者行电话随访1次,督促其建立良好的生活习惯,并了解其院外自测血糖、血压情况,及时进行有效的指导教育。入组患者每3个月于我科门诊随访1次,治疗疗程为12个月。

1.3 观察指标

1.3.1 一般资料 按照1994年全国普查统一标准,所有受试者测量时均脱外衣,脱鞋,同一体重计,同一标尺,测量体质量(w)、身高(h)。体质指数(body mass index,BMI)=W/h^2(kg/m^2)。体质量不足:BMI<18.5 kg/m^2;体质量正常:18.5≤BMI≤22.9;体质量超重:23.0≤BMI≤24.9;Ⅰ级肥胖:25.0≤BMI≤29.9;Ⅱ级肥胖:30.0≤BMI。腰围(W)测定:站立位用软尺在肋下缘至髂嵴中点测定。臀围(H)测定:取股骨最宽部。腰臀围比(WHR):W/H。全部病例于开始治疗当日及治疗结束时用袖带血压计测量休息15 min后右臂坐位血压3次取平均值,符合WTO/ISH1999年高血压处理指南制定的标准:收缩压≥140 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),舒张压≥90 mmHg。

1.3.2 实验室指标 所有受试者初访时于空腹10~12 h后行标准OGTT及胰岛素释放试验,取静脉血测定空腹血糖(fasting blood glucose,FPG)、OGTT 2 h血糖(postprandial 2 hours plasma glucose,2hPG)、空腹胰岛素(fasting insulin,FINS)、OGTT 2 h胰岛素(2 hours insulin,2 h INS),并检测总胆固醇(total cholesterol,TC)、甘油三酯(total glycerin,TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol,LDL-c)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol,HDL-c)、糖化血红蛋白(glycohemoglobin,HbA1c)。以上指标均在我院检验科以及核医学科进行检测,血浆血糖用葡萄糖氧化酶法测定,胰岛素用放免法测定,其他生化指标用酶法测定。胰岛素抵抗(insulin resistance,IR)判定采用胰岛素敏感指数(insulin sensitive index,ISI)表示,$ISI = In[1/(F\ GLU \times F\ INS)]$[4]。胰岛素抵抗判定标准ISI≥-4.734 5为胰岛素抵抗较轻,ISI<-4.7345为胰岛素抵抗较严重[5]。血脂异常判定根据2005年国际糖尿病联盟(international diabetes federation,IDF)提出的代谢综合征(metabolic syndrome,MS)诊断标准[6]中脂代谢异常指:TG≥1.7 mmol/L,HDL-c男<1.03 mmol/L、女<1.29 mmol/L。

治疗随访期间,200例患者依从性较好,共有4例因血压控制不达标而被剔除。但其中氯沙坦组1例患者,苯磺酸左旋氨氯地平组中3例患者,因使用双倍剂量的治疗药物,8周后血压仍不达标,被迫终止试验,更改降压方案。最终完成试验者共196例:A组99例,男性54例,女性45例,年龄32~65岁;B组97例,男性51例,女性46例,年龄30~64岁。两组间性别、年龄、BMI、WHR、Bp、HbAlc、TC、TG、HDL-c、LDL-c、FPG、2hPG、FINS、2 h INS均无显著差别($P>0.05$)(表1)。

本试验经第三军医大学西南医院伦理委员会批准〔2011年伦审科研第(25)号〕,并通过中国临床试验中心注册(TRC-11001653)。每位入组患者均经本人同意并签署知情同意书。

1.4 统计学处理

应用SPSS 12.0软件进行分析。计量资料以$\bar{x} \pm s$表示,计数资料用百分率表示;组间各指标的比较采用配对t检验。

表 1 治疗前两组患者一般临床资料、血压及相关实验室指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	男/女(例)	年龄(例)	BMI	WHR	收缩压(mmHg)	舒张压(mmHg)	FPG(mmol/L)	2hPG(mmol/L)	FINS(mU/L)	2 h INS(mU/L)	HBA1c%	TG(mmol/L)	HDL-c(mmol/L)
A 组	54/45	44.6 ± 12.5	25.6 ± 1.1	0.9 ± 0.1	160 ± 10	100 ± 7	6.3 ± 0.5	7.2 ± 0.5	15.8 ± 5.0	76.3 ± 5.7	6.4 ± 0.7	2.1 ± 0.5	1.4 ± 0.3
B 组	51/46	46.5 ± 13.0	24.3 ± 1.5	0.8 ± 0.2	165 ± 10	105 ± 9	6.4 ± 0.6	7.3 ± 0.7	14.3 ± 4.7	80.4 ± 5.1	6.3 ± 0.6	1.9 ± 0.4	1.5 ± 0.2

A 组:氯沙坦钾组;B 组:苯磺酸左旋氨氯地平组;两组各项指标比较 $P > 0.05$

2 结果

2.1 一般情况

196 例空腹血糖异常的高血压患者中,男性 105 例,占 53.6%,女性 91 例,占 46.4%。年龄 30 ~ 65 岁。35 ~ 55 岁患者所占比例最高,为 68.9% (n = 135),55 岁以上患者占 24.5% (n = 48)。其中 57.7% (n = 113)存在不同程度的胰岛素抵抗现象,同时超重和/或肥胖率高达 64.0% (n = 125),甘油三酯和/或高密度脂蛋白胆固醇异常率达 42.9% (n = 84)。

2.2 结果分析

经 12 个月强化降压治疗及生活方式干预后,2 组患者血压均有明显下降,组间降压水平比较无统计学意义($P > 0.05$);氯沙坦组治疗后的 FINS 明显降低、ISI 增高($P < 0.05$),胰岛功能及胰岛素抵抗得到改善;苯磺酸左旋氨氯地平组的 FINS、ISI 治疗前后无明显变化($P > 0.05$)。2 组治疗前后 2 h INS 无统计学差异($P > 0.05$)(表 2)。

表 2 两组治疗前后 BP、FINS、2 h INS、ISI 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别		收缩压(mmHg)	舒张压(mmHg)	FINS(mU/L)	2 h INS(mU/L)	ISI
A 组	治疗前	160 ± 10	125 ± 4	15.8 ± 5.0	76.3 ± 5.7	−4.4 ± 0.3
	治疗后	100 ± 8[a]	75 ± 4[a]	9.1 ± 1.3[ab]	74.2 ± 6.0	−3.2 ± 0.2[ab]
B 组	治疗前	165 ± 10	105 ± 9	14.3 ± 4.7	80.4 ± 5.1	−4.3 ± 0.5
	治疗后	127 ± 3[a]	73 ± 5[a]	15.2 ± 4.2	76.1 ± 7.3	−4.6 ± 0.3

A 组:氯沙坦钾组,B 组:苯磺酸左旋氨氯地平组;a:$P < 0.05$,与组内治疗前比较;b:$P < 0.05$,与 B 组治疗后比较

2.3 不良反应

2 组受试者中无 1 例发生严重不良反应,耐受性良好。

3 讨论

IFG 是介于糖尿病和正常人群之间的状态,具有对未来发生糖尿病和心血管疾病的预测价值。已有基础研究表明空腹血糖异常的机制是以肝脏胰岛素抵抗为主,基础状态下的胰岛 β 细胞功能发生异常,但早期胰岛素的分泌反应仍正常存在。胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)是指胰岛素分泌量在正常水平时,刺激靶细胞摄取和利用葡萄糖的生理效应减弱;或靶细胞摄取和利用葡萄糖的生理效应正常进行,因此需要超常量的胰岛素的状态。IR 是一个独立的心血管危险因子,它同时与高血压病的发生、发展、治疗和预后均密切相关[7]。研究证实,IR 和高胰岛素血症能导致血压升高[8],其对血压的影响可能与下列因素有关:① 增加交感神经活性和血儿茶酚胺浓度[9];② 影响细胞膜离子转运,造成血管平滑肌细胞内 Ca^{2+} 离子浓度增加,引起血管收缩[10];③ 促进血管平滑肌细胞增生,血管壁增厚,导致血管腔狭窄和血管壁弹性下降;④ 促进肾小管对钠和水的重吸收增加[11],致使血容量和心排血量增加,血管壁对血管紧张素 Ⅱ 的反应性增高。

2009 年中国门诊高血压患者合并多重危险因素调查显示,62.1% 的门诊高血压患者合并糖代谢异常。另外一项中国门诊高血压患者调查显示,中国门诊高血压患者合并 IGT 比例达 27%。糖代谢异常已成为高血压患者普遍存在的心血管危险因素。但是糖代谢异常、糖尿病与高血压病之间关系仍是困扰血糖、血压 2 大领域的难题,长期以来一个观点高血压和糖尿病可能互为因果,临床上虽观察到高血压患者胰岛素抵抗、高胰岛素血症明显,但是否是糖尿病始动因素仍然存在争议;此外糖尿病患者高血压的患病率远远高于非糖尿病人群,这些现象似乎提醒人们二者间存在某种联系。最近一些研究如 LIFE、CHARM 研究中观察到 ARB 类药物在降压同时可降低新发糖尿病的发生率,2010 年美国心脏病学会(American college of cardiology ,ACC)年会上公布的 NAVIGATOR 研究结果也证实:缬沙坦能有效降低 IGT 人群新发糖尿病风险 14%,可显著降低 2hPG,有效改善糖代谢[12],但此研究未能阐明是降压本身获得的胰岛素敏感性及血糖的改善还是 ARBs 独有的作用,并且他是否对合并 IFG 的高血压人群有类似的效果尚无临床证据。

因此我们设计该临床试验,选择合并 IFG 的高血压患者,采用随机对照的方法,以临床上一线降压药中最常见的两大类:①血管紧张素 Ⅱ 受体拮抗剂类(angiotensin Ⅱ receptor antagonist, ARBs)(氯沙坦钾片);②钙离子通道阻滞剂类(calcium channel blockers, CCB)(苯磺酸左旋氨氯地平片)作对比观察其临床疗效,结果显示经过 12 个月的强化血压干预后,氯沙坦组患者的胰岛功能及胰岛素抵抗得到改善,且显著高于苯磺酸左旋氨氯地平组,即氯沙坦钾在降压治疗的同时具有增加胰岛素敏感性,改善胰岛素抵抗的作用,与以往大多数文献报道相符,其机制可能与阻断肾素-血管紧张素系统,舒张血管,改善器官及外周组织对葡萄糖的利用有关,也与刺激骨骼肌 GLUT4 基因表达和蛋白质合成、增强 INS 受体酪氨酸酶的活性,肿瘤坏死因子 TNF-α 的生成减少,抑制缓激肽的降解等因素有关[13]。而 CCB 类降压药在引起血管壁扩张的同时会增加交感神经的兴奋性,抵消了其增加胰岛素敏感性

作用,对IR的影响为中性,因此不具有改善IR的作用。

综上所述,IFG的高血压患者具有较高比例的胰岛素抵抗和多代谢异常特点,如肥胖、血脂异常等,在积极进行生活方式干预(合理饮食,适当运动,减轻体质量,监测血压、血脂)的同时,应早期选择有效方案进行药物治疗,以预防糖尿病的发生,降低远期心血管疾病的患病风险。常用降压药物中,氯沙坦有改善胰岛素敏感性的作用,治疗效果明显优于苯磺酸左旋氨氯地平,因此可知此类抗高血压药对本研究涉及人群是有益的。

参考文献:

[1] Genuth S, Alberti K G, Bennett P, *et al*. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus[J]. Diabetes Care, 2003, 26(11): 3160-3167.

[2] Abdul-Ghani M A, Lyssenko V, Tuomi T, *et al*. Fasting versus postload plasma glucose concentration and the risk for future type 2 diabetes: results from the Botnia Study[J]. Diabetes Care, 2009, 32(2): 281-286.

[3] Dagogo-Jack S, Askari H, Tykodi G. Glucoregulatory physiology in subjects with low-normal, high-normal, or impaired fasting glucose [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2009, 94(6): 2031-2036.

[4] 李光伟, 潘孝仁, Lillioja S, 等. 检测人群胰岛素敏感性的一项新指数[J]. 中华内科杂志, 1993, 32(10): 656-660.

[5] 中华医学会糖尿病学分会代谢综合征研究协作组. 中华医学会糖尿病学分会关于代谢综合征的建议[J]. 中华糖尿病杂志, 2004, 12(3): 156-161.

[6] Zimmet P, M-M-Alberti K, Serrano-Rios M. A new international diabetes federation worldwide definition of the metabolic syndrome: the rationale and the results[J]. Rev Esp Cardiol, 2005, 58(12): 1371-1376.

[7] Bonora E, Targher G, Zenere M B, *et al*. Relationship between fasting insulin and cardiovascular risk factors is already present in young men: the Verona Young Men Atherosclerosis Risk Factors Study[J]. Eur J Clin Invest, 1997, 27(3): 248-254.

[8] Shimamoto K. Insulin resistance syndrome and hypertension[J]. Hokkaido Igaku Zasshi, 2000, 75(1): 9-14.

[9] Mediratta S, Fozailoff A, Frishman W H. Insulin resistance in systemic hypertension: pharmacotherapeutic implications[J]. J Clin Pharmacol, 1995, 35(10): 943-956.

[10] Tedde R, Pala A, Melis A, *et al*. Hyperinsulinemia and hypertension. Do intestinal hormones play a role? [J]. Am J Hypertens, 1995, 8(2): 99-103.

[11] 华毅. 二甲双胍、辛伐他汀对高血压伴胰岛素抵抗干预治疗对比[J]. 海南医学, 2006, 17(8): 51.

[12] Holman R R, Haffner S M, McMurray J J, *et al*. Effect of nateglinide on the incidence of diabetes and cardiovascular events[J]. N Engl J Med, 2010 362(16): 1463-1476.

[13] 张爱萍, 刘利军. 缬沙坦对高血压胰岛素抵抗的影响[J]. 中国基层医药, 2005, 12(12): 1748-1749.

(**收稿**:2012-02-17;**修回**:2012-03-14)

(编辑 栾 嘉)

(上接966页)

43%和44%,75%的门脉高压患者肝脏有结节性增生,这些患者更多见患有自身免疫性疾病和外周血淋巴细胞异常。CD40L缺陷的患儿更容易罹患胆道系统、胃肠道及神经内分泌肿瘤[5-6]。该患儿自幼易发生口腔、肺部感染,渐加重,每次感染后即出现骨髓红系抑制,感染控制后骨髓迅速恢复,血红蛋白恢复正常。免疫学特征:IgM增高,IgG、IgA降低明显,免疫球蛋白治疗后IgG增加,IgM下降,但IgA仍低,具体为IgM 415 mg/dl,IgG 600 mg/dl,IgA 22 mg/dl。查阅国外文献,HIGM合并纯红再障未见报道,国内赖长城[7]报道1例HIGM伴发纯红再障,微小病毒B19IgM、IgG抗体检测阴性,认为可能与HIGM的免疫功能紊乱,致IL-2、IL-4、IL-12等细胞因子及$CD3^+CD4^+/CD3^+CD8^+$比例倒置有关[8-9]。本例与国内报道有不同,骨髓中可见巨大、超巨幼改变的幼红细胞,感染控制后骨髓迅速恢复。继发性纯红再障多和病毒感染有关,如微小病毒B19、巨细胞病毒、EB病毒,尤其是微小病毒B19易感于自身免疫缺陷患儿[10]。微小病毒B19感染可在骨髓中发现巨大原始红细胞,常引起再障危象。该患儿巨细胞、微小病毒B19抗体阳性,有继发纯红再障的表现。在以后的随访中发现,该患儿每次感染后均有血红蛋白的不同程度下降,丙球治疗有效。我们知道,红系一般5~15 d对B19产生免疫反应,清除B19病毒,但免疫缺陷的患者不能中和B19抗体,清除病毒感染缓慢而持久,给予大剂量丙球可提供充足的特异性抗体,以清除感染。所以,对此类患者,是否定期补充丙种球蛋白值得大家进一步探讨。

参考文献:

[1] Notarangelo L D, Duse M, Ugazio A G. Immunodeficiency with hyper-IgM (HIM)[J]. Immunodefic Rev. 1992,3(2): 101-121.

[2] Jesus A A, Duarte A J, Oliveira J B. Autoimmunity in hyper-IgM syndrome [J]. J Clin Immunol, 2008, 28(Suppl 1): S62-S66.

[3] Cabral-Marques O, Schimke L F, Pereira P V, *et al*. Expanding the Clinical and Genetic Spectrum of Human CD40L Deficiency: The Occurrence of Paracoccidioidomycosis and Other Unusual Infections in Brazilian Patients[J]. J Clin Immunol, 2012, 32(2): 212-220.

[4] Malamut G, Ziol M, Suarez F, *et al*. Nodular regenerative hyperplasia: the main liver disease in patients with primary hypogammaglobulinemia and hepatic abnormalities[J]. J Hepatol, 2008, 48(1): 74-82.

[5] Hayward AR, Levy J, Facchetti F, *et al*. Cholangiopathy and tumors of the pancreas, liver, and biliary tree in boys with X-linked immunodeficiency with hyper-IgM[J]. J Immunol, 1997, 158(2): 977-983.

[6] Malhotra RK, Li W. Poorly differentiated gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinoma associated with X-linked hyperimmunoglobulin M syndrome[J]. Arch Pathol Lab Med, 2008, 132(5): 847-850

[7] 赖长城, 王书春, 周剑峰, 等. 高免疫球蛋白M综合征伴纯红细胞再生障碍性贫血1例[J]. 中国实用儿科杂志,2010, 25(6): 486-487.

[8] Bhushan A, Barnhart B, Shone S, *et al*. A transcriptional defect underlies B lymphocyte dysfunction in a patient diagnosed with non-X-linked hyper-IgM syndrome[J]. J Immunol, 2000, 164(6): 2871-2880.

[9] Fontana S, Moratto D, Mangal S, *et al*. Functional defects of dendritic cells in patients with CD40 deficiency[J]. Blood, 2003, 102(12): 4099-4106.

[10] Tavil B, Sanal O, Turul T, *et al*. Parvovirus B19-induced persistent pure red cell aplasia in a child with T-cell immunodeficiency[J]. Pediatr Hematol Oncol, 2009, 26(2): 63-68.

(**收稿**:2012-04-05;**修回**:2012-05-05)

(编辑 王 红)