DOI:10.16016/j.1000-5404.201606174

慢性肾脏病患者血清 Klotho 蛋白水平与炎症因子的相关性分析

郑昌玲,杨 可,余彦霖,何 婷,徐新丽,赵景宏 (400037 重庆,第三军医大学新桥医院肾内科,全军肾脏病中心)

[摘要] **目的** 分析慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)患者血清 Klotho 蛋白水平与炎症因子的相关性,评价 CKD 患者 Klotho 与微炎症状态的关系。**方法** 采用 ELISA 检测 314 例 CKD 1~5 期患者血清中 Klotho 蛋白、C 反应蛋白(C-reaction protein,CRP)、白介素 6(interleukin 6,IL-6)、肿瘤坏死因子 α(tumor necrosis factor alpha,TNF-α)水平。生化检测血清白蛋白(albumin,ALB)、血磷(serum phosphorus,P)、血肌酐、尿酸(uric acid,UA)、胱抑素,记录患者年龄、性别、身高等指标,通过 CKD-EPI 公式估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate,eGFR)。单因素方差分析比较 CKD 不同分期血清中炎症因子水平,炎症因子与 ALB、eGFR、UA、Klotho、P 相关性采用等级相关(Spearman)分析,影响 CKD 患者炎症因子的因素采用多元线性回归分析。**结果** ①单因素方差分析结果显示 CKD 1~5 期患者血清 TNF-α 含量逐渐升高($P<0.05$),CRP、IL-6 差异无统计学意义($P>0.05$),Klotho 蛋白水平逐渐降低($P<0.01$)。②Spearman 相关分析结果显示,CKD 患者血清 TNF-α 水平与 eGFR 呈负相关($r=-0.550$,$P<0.01$);CKD 患者血清 TNF-α 与 Klotho 呈负相关($r=-0.753$,$P<0.01$);Klotho 与 eGFR 呈正相关($r=0.643$,$P<0.01$)。③多元线性回归分析结果显示,CKD 患者血清 TNF-α 水平与 Klotho、eGFR 关系密切。**结论** CKD 患者随着 eGFR 的降低,血清 Klotho 水平逐渐下降,炎症因子 TNF-α 水平逐渐升高,两者之间具有明显的相关性,提示 Klotho 蛋白降低与 CKD 微炎症状态的发生和发展有着密切关联。

[关键词] 慢性肾脏病;炎症;肿瘤坏死因子 α;Klotho 蛋白
[中图法分类号] R392.32;R446.11;R692 [文献标志码] A

Relationship between serum Klotho protein and inflammatory factors in patients with chronic kidney disease

Zheng Changling, Yang Ke, Yu Yanlin, He Ting, Xu Xinli, Zhao Jinghong (Department of Nephrology, Kidney Disease Center, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400037, China)

[**Abstract**] **Objective** To analyze the correlation between serum Klotho protein level and inflammatory factors in the patients with chronic kidney disease (CKD) for assessment of Klotho protein associated micro-inflammatory state. **Methods** ELISA was used to measure the levels of serum Klotho protein, C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor α (TNF-α) in 314 patients with stages 1~5 CKD. Serum albumin (ALB), blood phosphorus (P), serum creatinine (Scr), uric acid (UA) and cystatin (Cys-c) were examined by bioanalysis. Patients' age, sex, height, weight and other indicators were recorded. Estimated glomerular filtration rate (eGFR) was calculated according to CKD-EPI equation. The serum levels of inflammatory factors in different stages of CKD were compared by single factor analysis of variance (ANOVA). The correlation of inflammatory factors with ALB, eGFR, UA, Klotho and P was analyzed by Spearman's rank correlation. The parameters influencing the inflammatory factors in the CKD patients were analyzed by multiple linear regression analysis. **Results** ① ANOVA analysis showed that in the patients with stages 1~5 CKD, serum TNF-α was increased gradually ($P<0.01$), CRP and IL-6

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81270290);重庆市自然科学基金重点项目(CSTC2015jcyjBX0028)
[通信作者] 赵景宏,E-mail: zhaojh@tmmu.edu.cn
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20160901.0854.001.html

had no significant difference; Klotho protein level was reduced along with the CKD stages ($P<0.01$). ② Correlation analysis indicated that serum TNF-α levels in patients with CKD was negatively correlated with eGFR ($r=-0.550$, $P<0.01$) and Klotho ($r=-0.753$, $P<0.01$), respectively, whereas Klotho protein and eGFR were positively correlated ($r=0.643$, $P<0.01$). ③ Multiple linear regression analysis demonstrated a strong relationship of serum TNF-α with both Klotho and eGFR in CKD patients. **Conclusion** Our data showed significantly decreased level of serum Klotho and increased level of inflammatory cytokine TNF-α in CKD patients with decreasing eGFR. The strong correlation between Klotho protein and inflammatory factors suggests that the decrease of Klotho protein is closely related to the occurrence and development of micro-inflammatory state in patients with CKD.

[**Key words**] chronic kidney disease; inflammation; tumor necrosis factor-alpha; Klotho protein

Supported by the General Program of National Natural Science Foundation of China(81270290) and the Key Project of Natural Science Foundation of Chongqing (CSTC2015jcyjBX0028). Corresponding author:Zhao Jinhong, E-mail:zhaojh@tmmu.edu.cn

慢性肾脏病(chronic kidney disease,CKD)发病率、住院率及病死率逐年增高,已成为全球关注的焦点[1]。炎症在CKD的发生和进展中发挥着重要作用。这里所指的炎症是指微观层面上单核巨噬细胞系统激活,以C反应蛋白(C-reaction protein,CRP)、白介素6(interleukin 6,IL-6)、肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor alpha,TNF-α)等释放为主的,需通过实验室检查才能发现的特殊微炎症反应状态[2-3]。临床研究表明,与健康人群相比,CKD患者血清中炎症因子水平显著增高[4]。研究证实,炎症与CKD及终末期肾病(end stage renal disease,ESRD)的并发症——心血管疾病密切相关,炎症因子可导致动脉粥样硬化[5]、心肌细胞损伤[6]及左心室肥厚[7],而ESRD心血管并发症是CKD患者最主要的死亡原因。由此可见,抑制炎症对改善CKD患者的临床预后至关重要。CKD中微炎症状态的存在与促炎和抑炎因素相关。促炎因素如NLRP3炎性小体[8]、CD36[9]等,抑炎因素如肝细胞生长因子[10]、Klotho等,其中Klotho在肾脏抗炎中发挥着关键作用。Klotho是已发现的一种抗衰老基因,其分泌型蛋白可作为一种激素样物质进入血液循环发挥特定作用[11]。Klotho在多个器官均有表达,而在肾组织中,其主要高表达于肾小管上皮细胞。人们对Klotho最初的认识基于其抗衰老作用,但后来发现,该基因缺陷小鼠的表征又与尿毒症患者极为相似,提示CKD的发生及进展与体内Klotho分泌不足有关[7]。因此,Klotho水平下降引起炎症因子释放增加可能是CKD进展的一个关键环节。

由此,我们推测,在CKD进展过程中,肾脏Klotho表达下调和循环中的Klotho减少,可能与CKD患者的炎症状态有着密切关联,并因此参与CKD的发生与发展。但截至目前CKD患者血清中Klotho与炎症因子水平的相关性评价尚少见报道。本研究拟采用ELISA检测CKD患者血清中Klotho水平及炎症因子(CRP、TNF-α、IL-6)的表达水平,明确CKD患者中Klotho水平和炎症因子之间的关系,以期为CKD的早期诊断及发生、发展寻找新的防治靶点。

1 资料与方法

1.1 实验对象的选择

选择2015年3-11月于我院肾内科住院的原发性CKD 1~5期患者314例,根据CKD-EPI公式计算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate,eGFR)$=177.6\times Scr^{-0.65}\times CysC^{-0.57}\times Age^{-0.20}\times(0.82\ \text{if female})\times(1.11\ \text{if black})$[12]。依据2007美国肾脏病基金会(KDOQI)肾功能分期标准将CKD分为5期[eGFR≥90 mL/(min·1.73 m^2)为1期,60 mL/(min·1.73 m^2)≤eGFR<90 mL/(min·1.73 m^2)为2期,30 mL/(min·1.73 m^2)≤eGFR<60 mL/(min·1.73 m^2)为3期,15 mL/(min·1.73 m^2)≤eGFR<30 mL/(min·1.73 m^2)为4期,eGFR<15 mL/(min·1.73 m^2)为5期][13],其中CKD 1期3例,CKD 2期33例(因CKD 1~2期患者血清肌酐均接近正常范围,此36例作为对照组),CKD 3期61例,CKD 4期59例,CKD 5期158例。患者基本信息及相关检查完善[包括姓名、性别、年龄、身高、体质量、肌酐、尿酸(uric acid,UA)、胱抑素、血磷(serum phosphorus,P)、白蛋白(albumin,ALB)等]。排除标准:①继发性肾病患者(如糖尿病肾病、高血压肾病、紫癜性肾炎、系统性红斑狼疮性肾炎等);②已开始透析治疗的患者;③近半个月有感染的患者;④妊娠合并肾病患者。

1.2 样本收集及保存

采集晨起空腹患者外周静脉血5 mL,静置30 min,3 000 r/min,离心10 mim,取血清分装,-80 ℃保存备用。

1.3 方法

ELISA检测血清炎症因子水平(CRP、TNF-α、IL-6),

表1 慢性肾脏病患者一般资料($\bar{x} \pm s$)

分期	n	男性	女性	eGFR[mL/(min·1.73 m^2)]	年龄(岁)	BMI(kg/m^2)	ALB(g/L)
CKD 1~2 期	36	19	17	74.09±9.47	39.86±11.93	24.06±2.89[d]	38.80±10.26
CKD 3 期	61	26	35	43.42±8.95[b]	51.07±14.62[a]	24.34±3.54[d]	36.59±8.32
CKD 4 期	59	37	22	21.23±4.58[b]	47.97±15.10[a]	23.20±2.90	39.17±6.12[c]
CKD 5 期	158	64	94	8.37±2.78[b]	46.68±14.22[a]	22.35±3.41	38.51±4.83

a:$P<0.05$,b:$P<0.01$,与 CKD 1~2 期比较;c:$P<0.05$,与 CKD 3 期比较;d:$P<0.05$,与 CKD 5 期比较

表2 CKD 患者炎症标志物及 Klotho 蛋白水平比较($\bar{x} \pm s$)

分期	n	CRP(mg/L)	IL-6(pg/mL)	TNF-α(pg/mL)	Klotho(pmol/mL)
CKD 1~2 期	36	2.96±1.74	2.96±1.43	21.56±8.88	2175.31±820.86
CKD 3 期	61	5.35±9.13	6.10±10.43	25.43±8.14[a]	1264.27±599.44[b]
CKD 4 期	59	4.75±5.18	3.93±3.20	30.61±5.14[a]	842.46±555.91[b]
CKD 5 期	158	6.35±10.03	5.54±6.26	33.38±3.44[a]	546.05±343.21[b]

a:$P<0.05$,b:$P<0.01$,与 CKD 1~2 期比较

表3 CKD 患者炎症因子与临床资料和实验室检查的 Spearman 相关分析

指标	CRP		IL-6		TNF-α	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
UA	−0.013	0.821	0.149	<0.01	0.346	<0.01
ALB	−0.125	0.027	−0.211	<0.01	−0.209	<0.01
P	0.060	0.288	0.213	<0.01	0.363	<0.01
eGFR	−0.104	0.066	−0.266	<0.01	−0.550	<0.01
Klotho	−0.047	0.411	−0.110	<0.05	−0.753	<0.01

ELISA 试剂盒由碧云天公司提供。ELISA 检测血清 Klotho 蛋白水平,试剂盒由武汉华美生物工程有限公司提供。肌酐、尿酸、胱抑素、血磷、白蛋白等采用第三军医大学新桥医院检验科贝克曼 AU5800 自动生化仪检测。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 19.0 统计软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较行单因素方差分析。分析变量间的关系行等级相关(Spearman)分析。多元线性回归分析影响炎症的因素。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

CKD 各期患者的例数、性别、eGFR、年龄、BMI 及 ALB 见表1,CKD 分期与性别、年龄、BMI 及 ALB 等无关($P>0.05$)。

2.2 CKD 患者炎症标志物及 Klotho 蛋白水平比较

与 CKD 1~2 期比较,各分期患者 TNF-α 均明显升高、Klotho 蛋白水平均明显降低($P<0.05$,$P<0.01$,表2)。

2.3 CKD 患者炎症因子与肾功能及相关检查的相关分析

CKD 患者血清中的 TNF-α、IL-6 与 ALB、eGFR 及 Klotho 呈负相关($P<0.01$),与 UA、P 呈正相关($P<0.01$);CRP 与 ALB 呈负相关($P<0.05$),与 eGFR、UA、Klotho、P 无关($P>0.05$,表3)。Klotho 与 eGFR 呈正相关($r=0.643$,95% CI 为 0.60~0.70,$P<0.01$)。

2.4 CKD 患者炎症因子与肾功能及相关检查的多元线性回归分析

以 CKD 患者 TNF-α 对数为应变量(TNF-α 不服从正态分布需进行对数转换),以 UA、ALB、P、Klotho、eGFR 等为自变量做多元逐步线性回归,结果显示 TNF-α 与 Klotho、eGFR 有关($P<0.05$,$P<0.01$,表4)。

表4 CKD 中 TNF-α 对数与相关临床指标及实验室检查的多元线性回归

指标	偏回归系数	回归系数标准误	标准化偏回归系数	t 值	P 值
常量	1.588	0.011	-	148.237	<0.01
Klotho	0.000	0.000	−0.536	−8.517	<0.01
eGFR	−0.001	0.000	−0.158	−2.518	<0.05

3 讨论

随着 CKD 患病率的增加,ESRD 及其并发症所致死亡率也随之上升。因此,寻找新的治疗靶点以延缓 CKD 的进展变得尤为重要。在 CKD 进展过程中,炎症反应发挥着不容忽视的作用。研究认为,CKD 患者血清中升高的炎症因子可抑制血管扩张(抑制一氧化氮生成)及刺激血管收缩,减少肾的血液流量;炎症还能诱导细胞因子的释放和增加粘附分子的产生,以此促进 T 细胞粘附及迁徙进入肾间质,并进一步促进致纤维化因子大量积聚,导致肾纤维化,加快 CKD 的进展[5]。炎症可以抑制血管内皮细胞功能,增加核因子-κB(nuclear factor κB, NF-κB)的表达和内皮素-1 的释放,并通过减少一氧化氮合酶的生成,加快动脉粥样硬化的发生及发展[14]。Klotho 可抑制 NF-κB 活化,使 TNF-α 的表达减少,进而抑制肾纤维化[15]。本课题组前期研究已证实,尿毒症毒素硫酸吲哚酚(indoxyl sulfate, IS)可以诱导血管内皮细胞功能障碍,通过促氧化应激和活化 NF-κB,抑制一氧化氮的生成,并可能由此加速了动脉粥样硬化在 CKD 中的进展,而 Klotho 可削弱 IS 的此作用,进而防止动脉粥样硬化的发生、发展[14,16]。文献[17]报道,Klotho 抗老化机制可能与其拮抗炎症因子分泌有关。因此,探索 CKD 中炎症因子水平与 Klotho 蛋白水平的关系将有利于 CKD 的早发现、早诊断、早治疗,进而改善 CKD 患者的预后。

本研究排除了感染因素的影响,保证了结果的可靠性。单因素方差分析结果证实:①CKD3 ~ 5 期患者炎症因子 TNF-α 水平较 CKD 1 ~ 2 期患者增高。随着 CKD 进展,TNF-α 水平不断上升,提示炎症因子可能在 CKD 的进展中发挥着重要作用;②CKD 1 ~ 5 期 Klotho 水平逐渐降低,Klotho 在 CKD 早期即有所下降[18],可灵敏地反映 CKD 的进展阶段,可作为该病早期诊断的指标。Spearman 相关分析结果得出:①CKD 患者血清中的 TNF-α、IL-6 与 ALB、eGFR 及 Klotho 呈负相关($P < 0.01$),与 UA、P 呈正相关($P < 0.01$)。eGFR 高时,肾脏损伤轻微,单核/巨噬细胞浸润少,炎症因子释放少[19]。ALB 较高时,营养状态相对良好,抵抗力相对较好,炎症处于较低水平,Klotho 可抑制 NF-κB 磷酸化,并抑制随后产生的炎性因子如 IL-6、IL-8 及 TNF-α[20]。Ghaemi-Oskouie 等[21]研究发现高尿酸可引起 NLRP3 炎症小体激活,促炎症细胞因子分泌增多,与本研究结果一致。高磷通过增加氧化应激并降低一氧化氮合成,损害内皮功能,导致炎症因子升高,与 Watari 等[22]的报道一致。②CRP 与 ALB 呈负相关($P < 0.05$),与 eGFR、UA、Klotho、P 无关。由于本研究所测炎症因子 CRP 不是超敏 CRP,不能较好地反映炎症水平,因此得出与 eGFR、UA、Klotho、P 无关。③Klotho 与 eGFR 呈正相关($r = 0.643$, $P < 0.01$)。本课题组前期研究证实,随着 eGFR 下降,肾小管上皮细胞分泌 Klotho 蛋白减少,血清 Klotho 蛋白水平逐渐降低,进一步加剧肾功能恶化[23]。本研究增大了样本量,进一步证实了该结论,与国外相关文献[18]一致。因此,Klotho 蛋白将有望用于改善肾功能,减缓 CKD 疾病进展。

本研究以 CKD 患者 TNF-α 对数为应变量,以 eGFR、UA、ALB、P、Klotho 等为自变量作多元逐步线性回归分析,结果显示 TNF-α 与 Klotho 关系最为密切,提示 Klotho 蛋白可作为 CKD 患者炎症新的防治靶点,控制 CKD 的发展进程。慢性肾脏病时,肾小管上皮细胞分泌 Klotho 减少,血清 Klotho 减少可能是炎症因子释放增加的诱因,Klotho 可作为抑炎症因子,与 Liu 等[17]的研究结果一致。Klotho 基因缺失会出现老化表型,如肺气肿、骨质疏松等慢性炎症。肾老化进程中,Klotho 减少并伴随炎症因子的表达增加。此外,Klotho 基因敲除小鼠早期会出现以 IL-6 增加为特征的肾脏及全身性炎症[17],增加外源性 Klotho 蛋白可能抑制炎症因子的释放,从而减轻肾脏损伤。

综上所述,本课题组前期研究发现 CKD 中 Klotho 与炎症具有密切的关联,Klotho 是重要的抑炎因子,在 CKD 微炎症状态的发生、发展中发挥着关键作用。本研究为横断面临床研究,存在一定的局限性。炎症存在着普遍性,并非 CKD 中特异存在,在糖尿病、冠状动脉粥样硬化性心脏病等疾病中也存在。Klotho 并非仅在肾小管上皮细胞中表达,在甲状腺、脑等器官中也有表达[7]。有关 CKD 中炎症及 Klotho 相关性评价还需前瞻性队列临床研究证实,并且 CKD 中 Klotho 抑制炎症因子释放的作用和机制还有待进一步研究。

参考文献:

[1] Sud M, Tangri N, Pintilie M, *et al*. Risk of end-stage renal disease and death after cardiovascular events in chronic kidney disease[J]. Circulation, 2014, 130(6): 458 - 465. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007106

[2] Jia P, Jin W, Teng J, *et al*. Acute Effects of Hemodiafiltration Versus Conventional Hemodialysis on Endothelial Function and Inflammation: A Randomized Crossover Study[J].

Medicine (Baltimore), 2016, 95(16): e3440. DOI:10.1097/MD.0000000000003440

[3] Ramirez R, Martin-Malo A, Aljama P. Inflammation and hemodiafiltration[J]. Contrib Nephrol, 2007, 158: 210-215. DOI:10.1159/0000107252

[4] Amdur R L, Feldman H I, Gupta J, *et al*. Inflammation and Progression of CKD: The CRIC Study[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2016: CJN. 13121215. DOI: 10.2215/CJN.13121215

[5] Silverstein D M. Inflammation in chronic kidney disease: role in the progression of renal and cardiovascular disease[J]. Pediatr Nephrol, 2009, 24(8): 1445-1452. DOI:10.1007/s00467-008-1046-0

[6] McIntyre C W, Harrison L E, Eldehni M T, *et al*. Circulating endotoxemia: a novel factor in systemic inflammation and cardiovascular disease in chronic kidney disease[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2011, 6(1): 133-141. DOI:10.2215/CJN.04610510

[7] Cottone S, Lorito M C, Riccobene R, *et al*. Oxidative stress, inflammation and cardiovascular disease in chronic renal failure[J]. J Nephrol, 2008, 21(2): 175-179.

[8] Vilaysane A, Chun J, Seamone M E, *et al*. The NLRP3 inflammasome promotes renal inflammation and contributes to CKD[J]. J Am Soc Nephrol, 2010, 21(10): 1732-1744. DOI:10.1681/ASN.2010020143

[9] Okamura D M, Pennathur S, Pasichnyk K, *et al*. CD36 regulates oxidative stress and inflammation in hypercholesterolemic CKD[J]. J Am Soc Nephrol, 2009, 20(3): 495-505. DOI:10.1681/ASN.2008010009

[10] Gong R, Rifai A, Dworkin L D. Anti-inflammatory effect of hepatocyte growth factor in chronic kidney disease: targeting the inflamed vascular endothelium[J]. J Am Soc Nephrol, 2006, 17(9): 2464-2473. DOI:10.1681/ASN.2006020185

[11] Ding H Y, Ma H X. Significant roles of anti-aging protein klotho and fibroblast growth factor23 in cardiovascular disease[J]. J Geriatr Cardiol, 2015, 12(4): 439-447. DOI:10.11909/j.issn.1671-5411.2015.04.017

[12] Segarra A, de la Torre J, Ramos N, *et al*. Assessing glomerular filtration rate in hospitalized patients: a comparison between CKD-EPI and four cystatin C-based equations[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2011, 6(10): 2411-2420. DOI:10.2215/CJN.01150211

[13] Levey A S, Atkins R, Coresh J, *et al*. Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives-a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes[J]. Kidney Int, 2007, 72(3): 247-259. DOI:10.1038/sj.ki.5002343

[14] Yang K, Nie L, Huang Y, *et al*. Amelioration of uremic toxin indoxyl sulfate-induced endothelial cell dysfunction by Klotho protein[J]. Toxicol Lett, 2012, 215(2): 77-83. DOI:10.1016/j.toxlet.2012.10.004

[15] Maekawa Y, Ishikawa K, Yasuda O, *et al*. Klotho suppresses TNF-alpha-induced expression of adhesion molecules in the endothelium and attenuates NF-kappaB activation[J]. Endocrine, 2009, 35(3): 341-346. DOI:10.1007/s12020-009-9181-3

[16] 杨可, 孙蕾, 管旭, 等. 硫酸吲哚酚诱导心肌细胞肥大的研究[J]. 第三军医大学学报, 2013, 35(24): 2630-2633. DOI:10.16016/j.1000-5404.2013.24.015

[17] Liu F, Wu S, Ren H, *et al*. Klotho suppresses RIG-I-mediated senescence-associated inflammation[J]. Nat Cell Biol, 2011, 13(3): 254-262. DOI:10.1038/ncb2167

[18] Hu M C, Shi M, Zhang J, *et al*. Klotho deficiency causes vascular calcification in chronic kidney disease[J]. J Am Soc Nephrol, 2011, 22(1): 124-136. DOI:10.1681/ASN.2009121311

[19] Liu Y. Renal fibrosis: new insights into the pathogenesis and therapeutics[J]. Kidney Int, 2006, 69(2): 213-217. DOI:10.1038/sj.ki.5000054

[20] Zhao Y, Banerjee S, Dey N, *et al*. Klotho depletion contributes to increased inflammation in kidney of the db/db mouse model of diabetes *via* RelA (serine)536 phosphorylation[J]. Diabetes, 2011, 60(7): 1907-1916. DOI:10.2337/db10-1262

[21] Ghaemi-Oskouie F, Shi Y. The role of uric acid as an endogenous danger signal in immunity and inflammation[J]. Curr Rheumatol Rep, 2011, 13(2): 160-166. DOI:10.1007/s11926-011-0162-1

[22] Watari E, Taketani Y, Kitamura T, *et al*. Fluctuating plasma phosphorus level by changes in dietary phosphorus intake induces endothelial dysfunction[J]. J Clin Biochem Nutr, 2015, 56(1): 35-42. DOI:10.3164/jcbn.14-96

[23] Yang K, Wang C, Nie L, *et al*. Klotho Protects Against Indoxyl Sulphate-Induced Myocardial Hypertrophy[J]. J Am Soc Nephrol, 2015, 26(10): 2434-2446. DOI:10.1681/ASN.2014060543

(收稿:2016-06-30;修回:2016-07-05)

(编辑 龙 亮)