

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.15.020

艾滋病患者 CD4⁺T 细胞基线值与长期高效抗逆转录病毒治疗免疫重建效果的相关性研究 *

朱 勇¹ 李 丽¹ 郭 燕² 王 卯³ 陈海娟⁴

(新疆医科大学第一附属医院 1 感染性疾病中心; 2 预防保健科 新疆 乌鲁木齐 830054;

新疆昌吉州人民医院 3 心血管内科; 4 干部综合内科 新疆 昌吉 831100)

摘要 目的:探讨艾滋病患者 CD4⁺T 细胞基线值与长期高效抗逆转录病毒治疗免疫重建效果的相关性。**方法:**挑选进行长期高效抗逆转录病毒治疗的艾滋病患者 120 例,并按 CD4⁺T 淋巴细胞计数基线值分为 A 组($\leq 100 \cdot \mu\text{L}^{-1}$)共 66 例和 B 组($>100 \cdot \mu\text{L}^{-1}$)共 54 例,对两组患者的 CD4⁺T 以及 CD8⁺T 淋巴细胞计数变化进行定期观察以及统计分析。**结果:**经抗病毒治疗后,B 组患者各个阶段的 CD4⁺T 淋巴细胞计数回升水平明显优于 A 组,差异具有统计学意义(均 $P < 0.001$);9 个月内,B 组 CD4⁺T 淋巴细胞计数回升明显优于 A 组,差异具有统计学意义($P=0.003, P < 0.001, P=0.002$);12 个月后,两组患者 CD4⁺T 淋巴细胞计数增幅并无明显差异,无统计学意义($P=0.061, P=0.219, P=0.738$);经抗病毒治疗后,两组组患者各个阶段的 CD8⁺T 淋巴细胞计数回升水平均无明显差异,无统计学意义($P=0.447, P=0.681, P=0.639, P=0.464, P=0.886, P=0.712$)。**结论:**艾滋病患者免疫重建受 CD4⁺T 淋巴细胞基线高低的直接影响,而 CD8⁺T 淋巴细胞计数的回升相对较为缓慢。

关键词:高效抗逆转录病毒治疗;艾滋病;免疫重建;CD4⁺T 淋巴细胞

中图分类号:R512.91;R511 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2017)15-2880-04

Study on the Correlation of CD4⁺T Cell Baseline Values in HIV / AIDS Patients and the Effect of Long-Term and Highly Active Antiretroviral Therapy*

ZHU Yong¹, LI Li¹, GUO Yan², WANG Mao³, CHEN Hai-juan⁴

(1 Infectious disease center, 2 Prevention and health care department, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang, 830054; 3 Department of Cardiology, 4 Department of Internal medicine, Xinjiang Changji People's Hospital, Changji, Xinjiang, 831100, China)

ABSTRACT Objective: To explore the correlation of CD4⁺T cell baseline values in HIV / AIDS patients and the effects of long-term and highly effective anti retroviral therapy. **Methods:** Selected 120 case of patients with HIV / AIDS treated with long-term and highly active antiretroviral therapy. According to CD4⁺T lymphocyte count baseline, they were divided into group A ($\leq 100 \cdot \mu\text{L}^{-1}$, a total of 66 cases) and group B ($>100 \cdot \mu\text{L}^{-1}$, a total of 54 cases). The changes of CD4⁺T and CD8⁺T lymphocyte count were observed and statistically analyzed in the two groups. **Results:** After the antiviral therapy, the CD4⁺T lymphocyte count in each stage of the group B was significantly better than that in the group A, and the difference was statistically significant (all $P < 0.001$). Within 9 months, the CD4⁺T lymphocyte count in group B was significantly better than that in group A, with statistical difference ($P=0.003, P < 0.001, P=0.002$). After 12 months, there was no statistically significant difference in the increase of CD4⁺T lymphocyte between the two groups ($P=0.061, P=0.219, P=0.738$). After the antiviral therapy, there was no significant difference in CD8⁺T lymphocyte count between the two groups at all stages ($P=0.447, P=0.681, P=0.639, P=0.464, P=0.886, P=0.712$). **Conclusion:** The immunological reconstitution of the AIDS patients were directly effected by CD4⁺T lymphocyte baseline, and the CD8⁺T lymphocyte count recovery was relatively slow.

Key words: Highly active antiretroviral therapy; AIDS; Immunological reconstitution; CD4⁺T lymphocyte

Chinese Library Classification(CLC): R512.91; R511 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)15-2880-04

前言

高效抗逆转录病毒治疗(highly active antiretroviral therapy, HAART)对人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus,

HIV)的复制具有抑制作用,可促进患者细胞免疫功能的重建,可有效降低艾滋病发生率和死亡率,有助于提高艾滋病患者 HAART 治疗后的生活品质并延长患者寿命^[1,2]。作为 HIV 感染人体后攻击的靶细胞,CD4⁺T 淋巴细胞的计数对与人体免疫功

* 基金项目:新疆维吾尔自治区科技厅科技支疆项目(201491175)

作者简介:朱勇(1975-),男,硕士,主治医师,主要从事感染性疾病的临床研究,电话:099143262974,E-mail:zmkm520@qq.com

(收稿日期:2016-09-05 接受日期:2016-09-30)

能状况起直接反映作用,是艾滋病患者免疫系统损害情况最明确的判断指标,也是艾滋病患者在进行 HAART 治疗后重建免疫系统的效果最直接的衡量指标^[3]。在细胞免疫过程中,CD8⁺T 淋巴细胞和 CD4⁺T 淋巴细胞的环节是不可或缺的,其中 CD8⁺T 淋巴细胞的计数具有反应其免疫功能变化的作用^[4]。但临床实践结果显示,HAART 前不同的 CD4⁺T 淋巴细胞计数基线值的艾滋病患者,在实施 HAART 治疗后的免疫重建效果不同。

1 资料及方法

1.1 临床资料

挑选 2013 年 7 月至 2014 年 12 月收治于本院的进行长期高效抗逆转录病毒治疗的艾滋病患者 120 例。按 CD4⁺T 淋巴细胞计数基线值分为 A 组 ($\leq 100 \cdot \mu\text{L}^{-1}$) 共 66 例和 B 组 ($> 100 \cdot \mu\text{L}^{-1}$) 共 54 例,患者基线肝功能均正常。患者均经蛋白印迹法 (Western blot) 诊断为 HIV 阳性抗体,其中年龄 (20~77) 岁,平均年龄 (41.22 ± 13.34) 岁;男性患者占 71 例,女性患者 49 例;性传播感染者、静脉吸毒感染者、不明感染途径者、输血感染者分别占 91、8、15、6 例;农民、无业者、自由职业者各占 56、39、10 例,工人和司机共占 12 例,离退休人员、公务员以及职员共占 3 例;WHO 分期中 1、2、3、4 期患者分别占 42、10、32、36 例。所有患者的 CD8⁺T 淋巴细胞和 CD4⁺T 淋巴细胞计数基线值分别为 $1040 \mu\text{L}^{-1}$ ($2 \sim 476 \cdot \mu\text{L}^{-1}$) 和 $669 \cdot \mu\text{L}^{-1}$ ($43 \sim 2751 \cdot \mu\text{L}^{-1}$)。按 CD4⁺T 淋巴细胞计数基线值分为 A 组 ($\leq 100 \cdot \mu\text{L}^{-1}$) 共 66 例和 B 组 ($> 100 \cdot \mu\text{L}^{-1}$) 共 54 例,两组患者的基础资料无显著区别 ($P=0.271, P=0.927, P=0.061, P=0.364, P=0.860$),具有可比性。

1.2 治疗方法

HAART 药物治疗及其基础治疗方法:120 例艾滋病患者均接受国家免费 HAART 药物治疗^[5],且均按照推荐方法选择 HAART 方案。其中初始方案中,有 44 例患者采用 "齐多夫定 + 拉米夫定 + 奈韦拉平" 药物治疗方案,30 例患者采用 "司他夫伦 + 拉米夫定 + 奈韦拉平" 药物治疗方案,24 例患者采用 "齐多夫定 + 拉米夫定 + 依非韦伦" 药物治疗方案,18 例患者采用 "司他夫伦 + 拉米夫定 + 依非韦伦" 药物治疗方案,3 例患者采用 "齐多夫定 + 拉米夫定 + 洛匹那韦 + 利托那韦" 药物治疗方案,1 例患者采用 "替诺韦片 + 拉米夫定 + 洛匹那韦 + 利托那韦" 药物治疗方案。

1.3 随访与观察

根据国家免费艾滋病抗病毒药物治疗手册^[6]的规定,对全部患者进行随访并观察患者治疗后的恢复情况,随访时间均选取 HAART 治疗后特定的时间进行,并在每次随访时对患者 CD8⁺T 和 CD4⁺T 淋巴细胞计数进行检测。

1.4 统计学分析

用例数和率描述计数资料,用 (均数 $\pm$ 标准差) 对 CD8⁺T 和 CD4⁺T 淋巴细胞计数集中趋势进行描述,并采用 t 或卡方检验对计量资料进行两组间比较;若 $P < 0.05$,则差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者抗病毒治疗后 CD4⁺T 淋巴细胞计数的变化对比

经抗病毒治疗后,B 组患者各个阶段的 CD4⁺T 淋巴细胞计数回升水平明显优于 A 组,差异具有统计学意义 (均 $P < 0.001$) (表 1)。

表 1 两组患者抗病毒治疗后 CD4⁺T 淋巴细胞计数的变化 (均值 $\pm$ 标准差) $\cdot \mu\text{L}^{-1}$

Table 1 Changes of CD4⁺T lymphocyte count of patients in two groups after antiviral treatment (mean $\pm$ standard deviation) $\cdot \mu\text{L}^{-1}$

Groups	Baseline	Antivirus time					
		3 months	6 months	9 months	12 months	24 months	36 months
Group A (66 cases)	35 $\pm$ 28	131 $\pm$ 71	133 $\pm$ 74	145 $\pm$ 62	193 $\pm$ 126	242 $\pm$ 90	315 $\pm$ 163
Group B (54 cases)	191 $\pm$ 62	293 $\pm$ 119	341 $\pm$ 132	328 $\pm$ 142	366 $\pm$ 198	422 $\pm$ 217	449 $\pm$ 151
t		-18.299	-9.236	-10.886	-9.435	-5.808	-4.630
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 两组患者抗病毒治疗后 CD4⁺T 淋巴细胞计数较基线值的增幅对比

经抗病毒治疗后 9 个月内,B 组 CD4⁺T 淋巴细胞计数回升

明显优于 A 组,差异具有统计学意义 ($P=0.003, P < 0.001, P=0.002$);12 个月,CD4⁺T 淋巴细胞计数增幅并无明显差异,无统计学意义 ($P=0.061, P=0.219, P=0.738$) (表 2)。

表 2 抗病毒治疗后 CD4⁺T 淋巴细胞计数较基线值的增幅对比 (均值 $\pm$ 标准差) $\cdot \mu\text{L}^{-1}$

Table 2 Comparison of the increase of CD4⁺T lymphocyte count after antiviral treatment (mean $\pm$ standard deviation) $\cdot \mu\text{L}^{-1}$

Groups	Antivirus time					
	3 months	6 months	9 months	12 months	24 months	36 months
Group A (66 cases)	94 $\pm$ 65	93 $\pm$ 77	104 $\pm$ 56	159 $\pm$ 134	199 $\pm$ 89	276 $\pm$ 173
Group B (54 cases)	139 $\pm$ 95	162 $\pm$ 105	157 $\pm$ 121	212 $\pm$ 173	233 $\pm$ 201	266 $\pm$ 148
t	-3.070	-4.148	-3.170	-1.891	-1.235	0.336
P	0.003	<0.001	0.002	0.061	0.219	0.738

2.3 两组患者抗病毒治疗后 CD8⁺T 淋巴细胞计数变化对比

经抗病毒治疗后,两组患者各个阶段的 CD8⁺T 淋巴细

胞计数回升水平均无明显差异,无统计学意义 ($P=0.447, P=0.681, P=0.639, P=0.464, P=0.886, P=0.712$) (表 4)。

表 4 抗病毒治疗后 CD8⁺T 淋巴细胞计数变化对比 (均值± 标准差)·μL⁻¹

Table 4 Comparison of changes of CD8⁺T lymphocyte count after antiviral treatment (mean + standard deviation)·μL⁻¹

Groups	Baseline	Antivirus time					
		3 months	6 months	9 months	12 months	24 months	36 months
Group A(66 cases)	602± 381	832± 329	818± 431	879± 481	912± 408	914± 400	962± 459
Group B (54 cases)	917± 412	869± 401	840± 362	848± 471	920± 431	921± 433	989± 342
t		-0.762	-0.412	0.471	0.735	-0.144	-0.370
P		0.447	0.681	0.639	0.464	0.886	0.712

3 讨论

人体感染了 HIV 后,其 CD4⁺T 淋巴细胞会受到 HIV 特异性的结合与入侵,随着 HIV 的大量繁殖,大量的 CD4⁺T 淋巴细胞受到攻击与破坏,无法给活化的 CD8⁺T 淋巴细胞传递抗原信息,使 CD8⁺T 淋巴细胞的毒性作用无法有效发挥,从而导致被感染的细胞和癌细胞无法得到消除,诱发机会性感染和恶性肿瘤^[7,8],故人体免疫功能状态可直接由 CD4⁺T 淋巴细胞反映。但在进行长期 HAART 治疗中发现,有 16%至 29%的患者出现不和谐反应现象,即 HIV 复制被完全一直但 CD4⁺T 淋巴细胞增幅并不明显的情况^[9]。本研究对患者进行了为期 36 个月的随访与观察,发现在进行 HAART 后,两组患者的 CD4⁺T 淋巴细胞较其基线有显著的上升,且在 HAART 后 3 个月内增幅最大,这与相关的研究结果一致^[11]。有相关研究^[11]将 45 例艾滋病患者分为 A,B 两组(分组方法与本研究相似)进行为期 12 个月的 HAART 临床观察,结果显示,在 HIV 病毒突破条件下,B 组的淋巴细胞技术回升遂平明显优于 A 组,本研究并未出现这一结果,且提示 HAART 后免疫重建的效果受患者 CD4⁺T 淋巴细胞基线值的高低的影响。新生 CD4⁺T 淋巴细胞增值失败以及过度活化的 CD4⁺T 淋巴细胞会遭到严重破坏,提示 CD4⁺T 淋巴细胞基线值过低时,可能会提高不和谐反应的发生率。而活化的 CD4⁺T 淋巴细胞更容易受到 HIV 的感染,从而导致大量 CD4⁺T 淋巴细胞被破坏。

CD4⁺T 淋巴细胞计数随着 CD4⁺T 淋巴细胞过度活化而导致其高速凋亡,是 HAART 后免疫重建的重要研究方向之一。在持续感染 HIV 的过程中,CD8⁺T 淋巴细胞中高度表达免疫活化分子 HLADR、CD38 可作为其免疫激活的标志^[12]。当 CD8⁺T 淋巴细胞被异常活化时,会大量增殖,由于其具有细胞毒性,可破坏大量的受 HIV 感染的 CD4⁺T 淋巴细胞。在长期的 HAART 治疗中,可有效恢复 CD4⁺T 淋巴细胞,而活化后数量升高的 CD8⁺T 淋巴细胞技术则呈缓慢下降的趋势,提示在 HAART 治疗过程中,CD8⁺T 淋巴细胞的恢复与 CD4⁺T 淋巴细胞的机制不同,这可能是因为胸腺产生这两类细胞的速度不同,以及两类细胞增值与凋亡的速度不同相关,或者与 CD8⁺T 淋巴细胞向记忆性细胞转化相关^[13-15]。本研究发现两组患者 HAART 后 CD8⁺T 淋巴细胞计数均出现逐渐上升的趋势,与上述变化规律相一致。本研究显示,HAART 后两组患者 CD8⁺T 淋巴细胞的计数回升水平均无显著差异,无统计学意义(P=0.447,P=0.681,P=0.639,P=0.464,P=0.886,P=0.712),但对于HARRT后被异常激活的 CD8⁺T 淋巴细胞恢复的速度与患者 CD4⁺T 淋巴细胞计数基线关系的探讨,仍需进行进一步的随访与观察,

并深入观察和探讨 CD8⁺T 淋巴细胞计数中表达免疫活化分子 HLADR、CD38 的演变^[16,17]。

本研究显示 HAART 治疗后患者 CD4⁺T 淋巴细胞计数的恢复可受其基线值高低的影响,从而直接影响免疫重建的效果,提示对于艾滋病患者应争取尽早进行 HAART 治疗。CD8⁺T 淋巴细胞计数恢复较为缓慢,且为发现其与 CD4⁺T 淋巴细胞计数基线有关。HAART 须终身进行,才可帮助艾滋病患者逐渐恢复细胞的免疫功能并防止出现复发情况,因此免疫重建的过程必然是长久的^[18-20]。由于本研究仅历时 36 个月,无法对后续的 HAART 治疗中 CD8⁺T 和 CD8⁺T 淋巴细胞计数的变化趋势与 CD4⁺T 淋巴细胞基线值其他关系进行解释与验证,因此仍需对患者进行长期的观察,以便对艾滋病患者 HAART 后免疫重建与 CD4⁺T 淋巴细胞计数基线值高低的关系进行全面而系统的揭示,帮助对艾滋病患者免疫系统的重建和恢复,为临床提供更多医学依据和启发。此外,CD4⁺T 淋巴细胞计数在 HAART 后的回升主要表现为 CD4⁺T 童贞细胞以及 CD4⁺T 记忆细胞的回升。本研究显示,两组患者在 HAART 后 12 个月后,其 CD4⁺T 淋巴细胞计数增幅差异不大,无统计学意义(P=0.061,P=0.219,P=0.738),对于不同 CD4⁺T 淋巴细胞计数基线值下 CD4⁺T 童贞细胞和 CD4⁺T 记忆细胞是否存在不同的回升速率规律,仍需进行更深入的观察与研究。

参考文献(References)

- [1] Andersson M I, Wolfgang P, Maponga T G, et al. Immune reconstitution hepatitis E: a neglected complication of antiretroviral therapy in Africa[J]. Aids, 2013, 27(3): 487-489
- [2] Taiwo B, Barcena L, Tressler R. Understanding and Control ling Chronic Immune Activation in the HIV-Infected Patients Suppressed on Combination Antiretroviral Therapy [J]. Current Hiv/aids Reports, 2013, 10(1): 21-32
- [3] Bai Fan, Li Jian-hui, Wang Chun-fu, et al. Analysis of 43 cases of HIV/AIDS patients with anti viral treatment [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2016, 16(19): 28-33
- [4] Liu H, Ma Y, Su Y, et al. Emerging Trends of HIV Drug Resistance in Chinese HIV-Infected Patients Receiving First-Line Highly Active Antiretroviral Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. Clinical Infectious Diseases, 2014, 59(10): 1495-1502
- [5] Tian Yun-fei, Xiao Jiang, Han Ning, et al. Research progress of immune reconstitution in patients with.HIV/AIDS [J]. Chinese Journal of laboratory and clinical infectious diseases (electronic version), 2015, 6(4): 462-467
- [6] Wu Li-juan, Wu Li-xiang, Bai Shi, et al. Cross sectional study on the expression of T cell subsets and CD127 in children with HIV / AIDS

- in children with different viral load [J]. Chinese Journal of Pediatrics, 2013, 51(9): 659-664
- [7] Liu Z, Wang J, Lin H S, et al. Effect of immune 2 with highly active antiretroviral treatment on immune function of HIV/AIDS patients with poor immune reconstitution [J]. Zhongguo Zhong yao za zhi = Zhongguo zhongyao zazhi = China journal of Chinese materia medica, 2013, 38(15): 2458-2462
- [8] Li Ye-lan, Huang Zhu-lin, Shan Fei, et al. Analysis on the effect of HIV / AIDS treatment in Changsha city in 2009-2010 [J]. Practical preventive medicine, 2012, 19(11): 1740-1741
- [9] Mingote E, Urrutia A, Viteri A, et al. Graves' Disease as a Late Manifestation of Immune Reconstitution Syndrome after Highly Active Antiretroviral Therapy in an HIV-1 Infected Patient[J]. World Journal of Aids, 2013, 03(12): 187-191
- [10] Mathes T, Pieper D, Antoine SL, et al. Cost-effectiveness of adherence interventions for highly active antiretroviral therapy: A systematic review [J]. International journal of technology assessment in health care, 2013, 29(3): 227-233
- [11] Zheng Y, Zhou H, He Y, et al. The immune pathogenesis of immune reconstitution inflammatory syndrome associated with highly active antiretroviral therapy in AIDS [J]. Aids Research & Human Retroviruses, 2014, 30(12): 1197-1202
- [12] Nesheim SR, Hardnett F, Wheeling JT, et al. Incidence of opportunistic illness before and after initiation of highly active antiretroviral therapy in children [J]. The Pediatric infectious disease journal, 2013, 32(10): 1089-1095
- [13] Desmonde S, Dicko F, Koueta F, et al. Association between age at antiretroviral therapy initiation and 24-month immune response in HIV-infected children in West Africa [J]. Aids, 2014, 28 (11): 1645-1655
- [14] Suresh P, Fischl M A, Savita P. Combination antiretroviral therapy with Raltegravir leads to rapid immunologic reconstitution in treatment-naïve patients with chronic HIV infection [J]. Journal of Infectious Diseases, 2013, 208(10): 1613-1623
- [15] Prevalence of lipodystrophy in HIV-infected children in Tanzania on highly active antiretroviral therapy[J]. The Pediatric infectious disease journal, 2013, 32(1): 39-44
- [16] Florit-Sureda M, Giner-Soriano M, Antonio JM-D, et al. Effective treatment of a highly active antiretroviral regimen through jejunostomy[J]. Journal of chemotherapy, 2014, 26(3): 176-179
- [17] Spiegel LR, Schrier PB, Shah HH, et al. Severe recurrent rhabdomyolysis-induced acute kidney injury in a HIV-infected patient on antiretroviral therapy[J]. Renal Failure, 2013, 35(8): 1186-1190
- [18] April MD, Wood R, Berkowitz BK, et al. The survival benefits of antiretroviral therapy in South Africa [J]. The Journal of Infectious Diseases, 2014, 209(4): 491-499
- [19] Dombrowski JC, Kitahata MM, VanRompae SE, et al. High levels of antiretroviral use and viral suppression among persons in HIV care in the United States, 2010[J]. JAIDS: Journal of acquired immune deficiency syndromes, 2013, 63(3): 299-306
- [20] Nelsen A, Gupta S, Trautner B, et al. Intention to adhere to HIV treatment: A patient-centred predictor of antiretroviral adherence [J]. HIV medicine, 2013, 14(8): 472-480
- (上接第 2864 页)
- [13] Zang L, Fu P, Liu F, et al. The Correlation of Serum Cystatin C Level with the Severity of Carotid Atherosclerosis in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus [J]. J Sichuan Univ (Med Sci Ed), 2012, 43(6): 882-887
- [14] Zhou XL, Lin YB, Wang F, et al. Influencing factors for the occurrence of atherosclerosis of patients with type 2 diabetes [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2016, 24 (2): 155-157
- [15] Kabinejadian F, Cui F, Zhang Z, et al. A novel carotid covered stent design: in vitro evaluation of performance and influence on the blood flow regime at the carotid artery bifurcation [J]. Ann Biomed Eng, 2013, 41(9): 1990-2002
- [16] Glagov MD. Intimal hyperplasia vascular modeling and the restenosis problem [J]. Circulation, 1994, 89(6): 2888-2891
- [17] Liu Y, Bi Q. Influence of hypertension, diabetes and hyperlipemia on carotid atherosclerosis in elderly patients with cerebral infarction [J]. Pract Geriatr, 2016, 30(1): 58-60
- [18] AnnaKabla kZ, Tadeusz P, Andrzej S, et al. Carotid intima-media thickness, hs-CRP and TNF- α are independently associated with cardiovascular event in patients with atherosclerotic occlusive disease [J]. Atherosclerosis, 2011, 214(1): 185-190
- [19] Celik M, Yalcinkaya E, Yuksel UC, et al. Increased serum uric acid levels are correlated with decreased left atrial appendage peak flow velocity in patients with atrial fibrillation [J]. Med Princ Pract, 2015, 24(3): 263-268
- [20] Johnson RJ, Kang DH, Feig D, et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? [J]. Hypertension, 2003, 41(6): 1183-1190