

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.12.025

高原地区高血压患者红细胞指标和血清高迁移率族蛋白 2 与颈动脉粥样硬化的相关性 *

李方安¹ 汤晓丹¹ 蔡波¹ 万进东^{2,3} 郭文超¹ 孙垒¹ 王沛坚^{2,3}

(1 阿坝州人民医院心血管内科 四川 马尔康 624000; 2 成都医学院第一附属医院心血管内科 四川 成都 610500;

3 衰老与血管稳态四川省高校重点实验室 四川 成都 610500)

摘要 目的:探讨高原地区高血压患者红细胞指标和血清高迁移率族蛋白 2(HMGB2)与颈动脉粥样硬化的相关性。**方法:**本研究共纳入 244 例高原地区高血压患者,通过检测颈动脉内膜中层厚度(IMT)分三组:内膜正常组($0.8\text{ mm} \leq \text{IMT} < 1.0\text{ mm}$);内膜增厚组($1.0\text{ mm} \leq \text{IMT} < 1.2\text{ mm}$);斑块形成组($\text{IMT} \geq 1.2\text{ mm}$)。收集患者的临床资料,检测患者红细胞指标和血清 HMGB2 水平及其他生化指标。通过分析 IMT 与各项指标之间的相关性,评价颈动脉硬化化的相关因素。**结果:**三组间红细胞压积(HCT)、红细胞计数(RBC)、红细胞分布宽度(RDW)、血清 HMGB2 水平差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。相关分析结果显示,RBC($r=0.368$)、HCT($r=0.409$)、RDW($r=0.596$)、HMGB2($r=0.291$)与 IMT 呈正相关(均 $P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示 RBC、HCT、RDW、HMGB2 是颈动脉硬化的独立危险因素。**结论:**高原地区高血压患者 RBC、HCT、RDW、HMGB2 水平与 IMT 密切相关,且 RBC、HCT、RDW、HMGB2 水平升高是颈动脉硬化化发生的危险因素,可作为动脉硬化早期预测因子。

关键词:高原;高迁移率族蛋白 2;颈动脉内膜 - 中层厚度;高血压;红细胞

中图分类号:R135.6;R543.5 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2019)12-2316-04

Relationship between Indexes of Red Blood Cells and Serum High Mobility Group Protein Box-2 and Carotid Atherosclerosis in Hypertension Patients from Plateau Area*

LI Fang-an¹, TANG Xiao-dan¹, CAI Bo¹, WAN Jin-dong^{2,3}, GUO Wen-chao¹, SUN Lei¹, WANG Pei-jian^{2,3}

(1 Department of Cardiology, The People's Hospital of Aba Prefecture of Sichuan Province, Maerkang, Sichuan, 624000, China;

2 Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Chengdu Medical College, Chengdu, Sichuan, 610500, China;

3 Key Laboratory of Aging and Vascular Homeostasis, Sichuan Provincial Universities, Chengdu, Sichuan, 610500, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship between indexes of red blood cells and serum high mobility group box-2 (HMGB2) and carotid atherosclerosis in hypertension patients from plateau area. **Methods:** 224 hypertensive patients from plateau area underwent carotid ultrasonography, and were divided into three groups according to the carotid intima-media thickness (IMT), normal intima group ($0.8\text{ mm} \leq \text{IMT} < 1.0\text{ mm}$), intimal thickening group ($1.0\text{ mm} \leq \text{IMT} < 1.2\text{ mm}$), plaque formation group ($\text{IMT} \geq 1.2\text{ mm}$). Clinical data, indexes of erythrocyte, serum HMGB2 levels, and biochemical indexes were examined. Correlation between each index and IMT were analyzed, and the risk factors influencing the formation of carotid atherosclerosis plaque were analyzed by logistic regression. **Results:** The levels of red blood cell (RBC) count, hematocrit (HCT), red blood cell distribution width (RDW), and HMGB2 in three groups were significantly different from each other ($P < 0.05$, respectively). Results of correlation analysis showed the correlation of RBC level($r=0.368$), HCT level($r=0.409$), RDW level($r=0.596$), HMGB2 level($r=0.291$) and IMT were positive ($P < 0.05$, respectively). Multivariate logistic regression analysis indicated that RBC, HCT, RDW, and serum HMGB2 were independent risk factors for carotid atherosclerosis plaque formation($P < 0.05$, respectively). **Conclusions:** Elevated levels of RBC, HCT, RDW, serum HMGB2 have intimate connection with IMT, and have practical value in estimating the early atherosclerosis of hypertension patients from plateau area.

Key words: Plateau Area; High mobility group box-2; Carotid Intima-Media Thickness; Hypertension; Red Blood Cell

Chinese Library Classification(CLC): R135.6; R543.5 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2019)12-2316-04

前言

我国高血压患病人数已达 2.7 亿^[1],既往研究表明我国高原地区高血压发病率显著高于平原地区^[2]。高原地区的缺氧环

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81400289);四川省杰出青年学术技术带头人资助计划(2016JQ0032);

四川省教育厅科研创新团队项目(18TD0030);四川省医学会科研项目(S15022);成都医学院科研创新团队项目(CYTD16-01)

作者简介:李方安(1973-),副主任医师,主要从事心血管疾病尤其是高原心血管病的诊治,E-mail:457844183@qq.com

(收稿日期:2018-11-02 接受日期:2018-11-30)

境促使红细胞增多,导致“浓、聚、黏”的血液流变学发生,进一步加重心脏负荷,从而引起体、肺、脑循环障碍^[3,4]。颈动脉内膜中层厚度(Intima-Media Thickness, IMT)是早期监测动脉粥样硬化的经典指标^[5],最新研究发现其可能为新发高血压人群的独立预测因子^[6]。新近研究显示,血清高迁移率族蛋白2(High Mobility Group Box-2, HMGB2)在心血管疾病的发生、发展中起着重要作用^[7],其与动脉粥样硬化和高血压的关系也成为当前的研究热点。目前国内外高血压流行病学研究多集中在平原地区,关于高原地区高血压患者红细胞指标和血清HMGB2与颈动脉硬化相关性研究鲜有报道。本研究通过观察红细胞相关指标、血清HMGB2等与IMT的关系,旨在评价影响高原地区高血压患者颈动脉硬化的相关因素,有助于及早识别高危人群,从而改善患者远期预后。

1 材料与方法

1.1 研究对象

选取2017年1月至2018年6月在阿坝州人民医院心血管内科住院的高血压患者224例(均居住于海拔2100~5300 m区间内),其中男117例,女107例。纳入标准:年龄≥18岁;均符合高原地区高血压诊断标准^[8];长期居住于高原地区。排除标准:继发性高血压;严重贫血以及营养不良;合并其他心血管疾病;恶性肿瘤;严重炎症性疾病;严重脏器功能损害;甲状腺疾病。采用IMT国际测定标准^[9]分为三组:内膜正常组($0.8\text{ mm} \leq \text{IMT} < 1.0\text{ mm}$)75例,内膜增厚组($1.0\text{ mm} \leq \text{IMT} < 1.2\text{ mm}$)49例,斑块形成组($\text{IMT} \geq 1.2\text{ mm}$)100例。

1.2 研究方法

1.2.1 一般资料收集 包括患者居住地及居住地海拔、高血压病史、身高、体重、体质指数(Body Mass Index, BMI)、生活、行为方式(吸烟、饮酒、蔬菜摄入等)以及其他疾病史等。

1.2.2 实验室检查 空腹12 h以上,次日清晨抽取肘静脉血,测定白细胞计数(White Blood Cell, WBC)、红细胞(Red Blood

Cell, RBC)、血红蛋白(Hemoglobin, Hb)、红细胞压积(Hematocrit, HCT)、平均红细胞体积(Mean Cell Volume, MCV)、红细胞分布宽度(Red Blood Cell Distribution Width, RDW)、血小板计数(Platelet count, PLT)水平;总胆固醇(Total Cholesterol, TC)、三酰甘油(Triacylglycerol, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(High Density Lipoprotein-Cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(Low Density Lipoprotein-Cholesterol, LDL-C)、尿酸(Uric Acid, UA)、空腹血糖(Fasting Blood Glucose, FPG)等指标。

1.2.3 血清HMGB2水平检测 采用酶联免疫吸附(Enzyme Linked Immunosorbent Assay, ELISA)法测定各组血清HMGB2水平。人HMGB2 ELISA试剂盒购自美国Sigma-Aldrich公司,按试剂盒说明书严格操作^[7]。

1.2.4 颈动脉超声检查 使用GE-LOGIQ-E9型彩超探查颈动脉,测量动脉内径,记录IMT以及斑块特征等。按照欧洲高血压协会标准^[9],内膜正常组($0.8\text{ mm} \leq \text{IMT} < 1.0\text{ mm}$),内膜增厚组($1.0\text{ mm} \leq \text{IMT} < 1.2\text{ mm}$),斑块形成组($\text{IMT} \geq 1.2\text{ mm}$)。

1.3 统计学分析

采用SPSS 22.0软件对数据进行录入及分析。计量资料以均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,单因素方差分析用于组间比较,LSD-t法用于两两比较;计数资料以率或百分数表示,采用 χ^2 检验。非正态分布资料以 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示,采用Mann-Whitney U检验,Spearman秩相关分析。应用Logistic回归分析对颈动脉硬化的危险因素进行分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基线临床指标比较

入院时三组患者年龄、BMI、居住地海拔、蔬菜摄入等一般临床资料比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。三组患者的RBC、HCT、RDW、HDL-C、LDL-C指标三组间差异明显,具有统计学意义(均 $P < 0.01$),其余实验室检查结果TG、TC等无统计学差异。见表1。

表1 患者的基线资料

Table 1 Baseline information of the patients in three groups

Groups	n	Age (year)	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)	BMI (kg/m ²)	Altitude of residence(m)
Normal intima group	75	55.3±7.2	158.89±11.98	96.17±6.20	25.75±1.80	2578.69±547.30
Intimal thickening group	49	56.1±6.9	159.12±12.32	96.11±6.13	26.15±1.68	2572.54±568.69
Plaque formation group	100	55.8±7.0	159.27±12.14	95.96±5.95	25.87±1.92	2580.74±554.24
F		0.791	0.852	0.253	0.154	0.831
P		0.429	0.401	0.806	0.883	0.412

Groups	n	RBC (×10 ⁹ /L)	Hb (g/L)	HCT (%)	MCV (fL)	RDW (fL)
Normal intima group	75	4.32±0.51	145.33±16.35	44.23±4.12	95.72±4.98	13.13±0.98
Intimal thickening group	49	4.93±0.68 ^b	151.12±15.32	47.94±6.86 ^a	96.12±4.73	13.92±1.16 ^a
Plaque formation group	100	5.47±0.68 ^{bc}	149.27±17.14	52.96±6.86 ^{ac}	95.89±4.91	14.72±1.07 ^{ac}
F		14.653	0.273	4.055	0.121	4.336
P		<0.01	0.786	<0.01	0.904	<0.01

Groups	n	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	PLT ($\mu\text{g/L}$)
Normal intima group	75	5.31 $\pm$ 0.87	1.94 $\pm$ 0.62	1.19 $\pm$ 0.31	2.87 $\pm$ 0.83	155.92 $\pm$ 62.32
Intimal thickening group	49	5.29 $\pm$ 0.95	1.91 $\pm$ 0.48	1.32 $\pm$ 0.37 ^a	3.57 $\pm$ 0.75 ^a	154.13 $\pm$ 61.25
Plaque formation group	100	5.33 $\pm$ 1.05	1.95 $\pm$ 0.53	1.35 $\pm$ 0.29 ^a	3.61 $\pm$ 0.82 ^a	155.31 $\pm$ 63.33
F		0.197	0.267	3.417	6.154	0.452
P		0.845	0.790	<0.01	<0.01	0.651

Note: Compared with normal intima group, ^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$; Compared with intimal thickening group, ^c $P<0.05$; SBP, Systolic Blood Pressure; DBP, Diastolic Blood Pressure.

2.2 各组血清 HMGB2 水平比较

内膜增厚组、斑块形成组血清 HMGB2 水平均显著高于内膜正常组 [(7.43 $\pm$ 2.36) $\mu\text{g/L}$ vs. (4.43 $\pm$ 1.73) $\mu\text{g/L}$; (10.38 $\pm$ 2.65) $\mu\text{g/L}$ vs. (4.43 $\pm$ 1.73) $\mu\text{g/L}$], 斑块形成组血清 HMGB2 水平明显高于内膜增厚组 [(10.38 $\pm$ 2.65) $\mu\text{g/L}$ vs. (7.43 $\pm$ 2.36) $\mu\text{g/L}$], 差异均具有统计学意义 (均 $P<0.05$)。见图 1。

2.3 IMT 与各指标相关性分析

Spearman 相关分析结果显示, RBC ($r=0.368$)、HCT ($r=0.409$)、RDW ($r=0.596$)、HMGB2 ($r=0.291$) 与 IMT 呈正相关 (均 $P<0.05$)。

2.4 颈动脉血管硬化的影响因素

经单因素分析, RBC、HCT、RDW 及 HMGB2 均有统计学意义。采用 Logistic 回归模型进行多因素分析, 以颈动脉血管是否硬化为因变量, 以单因素分析中有统计学意义的各因素为自变量, 排除混杂因素后, 结果如下: HDL-C (OR=0.382, $P=0.027$) 是颈动脉血管病变的保护因素, 而 RBC (OR=3.405, $P=0.004$)、HCT (OR=4.798, $P<0.001$)、RDW (OR=2.937, $P=0.018$)、HMGB2 (OR=4.685, $P<0.001$)、LDL-C (OR=1.429, $P<0.001$) 是颈动脉血

管硬化的独立预测因子。见表 3。

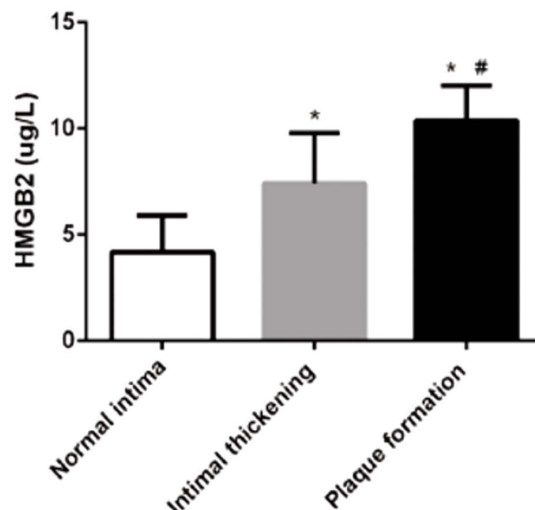


图 1 各组血清 HMGB2 水平比较

Fig.1 Comparison of serum HMGB2 levels in three groups
Note: Compared with normal intima group, ^{*} $P<0.05$; Compared with intimal thickening group, [#] $P<0.05$.

表 2 临床指标及 HMGB2 水平与 IMT 的相关性分析

Table 2 Correlation analysis of clinical indicators and HMGB2 levels and intima-media thickness

Relevant indicators	IMT	
	r	P
RBC	0.368	0.025
HCT	0.409	0.006
RDW	0.596	<0.001
HDL-C	-0.250	0.013
LDL-C	0.518	<0.001
HMGB2	0.291	0.011

表 3 颈动脉血管硬化相关因素的多因素 Logistic 回归分析

Table 3 Multivariate logistic analysis of clinical indicators and carotid artery disease

Relevant indicators	B	SE	χ^2	P	OR	95%CI
RBC	1.227	0.409	9.013	0.004	3.405	1.520~7.582
HCT	1.755	0.473	13.865	<0.001	4.798	2.398~12.583
RDW	1.167	0.465	5.761	0.018	2.937	1.314~6.938
HMGB2	1.575	0.424	13.582	<0.001	4.685	2.145~11.573
HDL-C	-1.293	0.481	20.129	0.027	0.382	0.181~0.598
LDL-C	0.284	0.386	12.952	<0.001	1.429	1.128~1.688

3 讨论

阿坝州高海拔山区特殊的地理、气候环境,形成了高原地区人群独特的生活方式以及高蛋白、高盐的饮食习惯,高血压的危险因素随之日益增加^[10]。高血压与动脉粥样硬化密切相关,如血管内、中膜增厚以及血管壁粥样硬化,从而进一步导致血管腔狭窄^[11]。动脉粥样硬化呈“全身性、缓慢进展性”的特点,颈动脉粥样硬化是最常见的类型^[12]。因此,及时评估高原地区高血压患者发生颈动脉硬化相关性心脑血管疾病的风险,并进行采取针对性防治措施,具有十分重要的临床意义。血清学指标检查具有简便、价格低廉及无创性等特点,在预测和评估高原地区疾病风险方面具有独特的优势。

在高寒、缺氧环境下,久居高原地区的人群红细胞显著增生最为常见,血液学和骨髓检查均显示红细胞相关指标数值均升高以及红细胞系统明显增生,导致“浓、聚、黏”的血液流变学发生,进一步加重心脏负荷,从而引起体、肺、脑循环障碍^[3,4]。本研究在针对高原地区高血压患者血细胞尤其是红细胞相关指标变化的观察中发现,颈动脉内膜增厚组、斑块形成组 RBC、HCT、RDW 指标均较内膜正常组升高,且斑块形成组较内膜增厚组升高更为显著;多因素 Logistic 分析发现,RBC、HCT、RDW 是颈动脉硬化的独立危险因素,这与 Danese 等^[13]的研究结果相仿。最新研究显示,血清胆红素一方面可抗氧化、促进脂质逆转运,另一方面也具有使血管内膜炎症反应减弱的作用,进而降低动脉硬化的发生率^[14,15]。本研究结果中内膜增厚组、斑块形成组 RBC、HCT 升高,同时使 RBC 代谢、破坏增加,间接胆红素随之升高,进而影响总胆红素的表达,增加颈动脉硬化的发生率。此外,本研究中颈动脉内膜增厚组、斑块形成组患者血清 HMGB2、RDW 水平均明显增高,表明血管内膜炎症反应可能使 RDW 数值增高,其可能通过缩短红细胞寿命、抑制铁的代谢、抑制红细胞刺激因子的产生及应答等机制引起 RDW 的升高^[16]。Tkaczyszyn 等^[17]报道 RDW 升高是慢性心力衰竭患者发生心血管不良事件的独立预测因子;之后 Avci 等^[18]发现 RDW 数值升高是冠心病患者预后的独立危险因素。

炎症是动脉硬化进程中的核心环节,HMGB2 是近年新发现的炎症反应的敏感指标^[19]。既往研究发现,血清高迁移率族蛋白 1(High Mobility Group Box-1, HMGB1)在动脉粥样硬化以及血管内膜增生的发生、进展中起着至关重要的作用^[7,20],且与 HMGB2 的氨基酸序列高度相似^[21]。另有研究证实,HMGB1 可结合 Toll 样受体 4 来激活趋化因子和炎性细胞因子,介导血管损伤,导致血管炎症以及内膜增生^[22]。本研究发现,血清 HMGB2 水平随着动脉硬化程度增高而上升,颈动脉内膜增厚组、斑块形成组血清 HMGB2 水平均较内膜正常组升高,且斑块形成组较内膜增厚组升高更为显著;多因素 Logistic 分析显示,血清 HMGB2 水平是颈动脉硬化的独立预测因子,这与 He 等^[7]和 Ovadya 等^[23]的研究结果一致,提示血清 HMGB2 作为炎性指标之一,在动脉粥样硬化演变中起着重要作用,其确切机制仍需进一步探索。本研究尚存在不足之处:本研究仅为单中心回顾性分析,人群样本量偏小,不同民族间的差异尚不能排除,不能完全反映整个高原地区人群的情况,亟待大规模的前瞻性研究进一步证实。

综上所述,RBC、HCT、RDW 及血清 HMGB2 等指标升高是高原地区高血压患者颈动脉硬化的独立预测因子。特别值得强调的是,血细胞分析作为易检测、成本低、人群覆盖面最广的检查,提高对其的充分认识和全面剖析,将有助于高原地区高血压患者颈动脉硬化的早识别、早预防、早干预,最终改善患者的远期预后,尤其在高原地区条件落后的基层医院,对高血压患者颈动脉病变的病情判断有一定指导价值。

参考文献(References)

- [1] 陈伟伟,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告 2017》概要[J].中国循环杂志,2018,33(01): 1-8
- [2] Yang X, Liu Y, Yu W U, et al. The study about plasma biochemical index among the hypertension in Xining area [J]. International Journal of Laboratory Medicine, 2014, (11): 1443-1444
- [3] Zhong R, Liu H, Wang H, et al. Adaption to high altitude: an evaluation of the storage quality of suspended red blood cells prepared from the whole blood of Tibetan plateau migrants [J]. PloS one, 2015, 10 (12): e0144201
- [4] 陈海威,李娜,翟红霞,等.不同习服时间对军人急进高原后心功能的影响及干预研究 [J]. 现代生物医学进展, 2017, 17 (08): 1480-1482
- [5] Gepner A D, Young R, Delaney J A, et al. A Comparison of Coronary Artery Calcium Presence, Carotid Plaque Presence, and Carotid Intima-Media Thickness for Cardiovascular Disease Prediction in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)[J]. Circ Cardiovasc Imaging, 2015, 8(1): e002262
- [6] Puato M, Boschetti G, Rattazzi M, et al. Intima-media thickness remodelling in hypertensive subjects with long-term well-controlled blood pressure levels[J]. Blood Press, 2017, 26(1): 48-53
- [7] He Y H, Wang X Q, Zhang J, et al. Association of serum HMGB2 levels with in-stent restenosis: HMGB2 promotes neointimal hyperplasia in mice with femoral artery injury and proliferation and migration of VSMCs[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2017, 37(4): 717-729
- [8] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 2010[J]. 中华心血管病杂志, 2011, 39(7): 579-616
- [9] Polak J F, Szklo M, O'Leary D H. Carotid intima-media thickness score, positive coronary artery calcium score, and incident coronary heart disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis [J]. J Am Heart Assoc, 2017, 6(1): e004612
- [10] Liu Y, Huang C, Wang Q, et al. Assessment of Sustainable Livelihood and Geographic Detection of Settlement Sites in Ethnically Contiguous Poverty-Stricken Areas in the Aba Prefecture, China[J]. ISPRS Int J Geo-Inf, 2018, 7(1): 16-34
- [11] Nakanishi R, Baskaran L, Gransar H, et al. Relationship of hypertension to coronary atherosclerosis and cardiac events in patients with coronary computed tomographic angiography[J]. Hypertension, 2017, 70(2): 293-299
- [12] Laclaustra M, Casasnovas J A, Fernández-Ortiz A, et al. Femoral and carotid subclinical atherosclerosis association with risk factors and coronary calcium: the AWHs study [J]. J Am Coll Cardiol, 2016, 67 (11): 1263-1274
- [13] Danese E, Lippi G, Montagnana M. Red blood cell distribution width and cardiovascular diseases[J]. J Thorac Dis, 2015, 7(10): E402-11

- ErbB2 kinase amplification loop that drives metastatic growth and therapy resistance in pancreatic cancer [J]. *Cancer Res*, 2012, 72(10): 2554-2564
- [14] Croucher DR, Hochgräfe F, Zhang L, et al. Involvement of Lyn and the atypical kinase SgK269/PEAK1 in a basal breast cancer signaling pathway[J]. *Cancer Res*, 2013, 73(6): 1969-1980
- [15] März L, Piso P. Treatment of peritoneal metastases from colorectal cancer[J]. *Gastroenterol Rep (Oxf)*, 2015, 3(4): 298-302
- [16] 路彦娟,崔会娟,李娜,等.结直肠黏液腺癌与非黏液腺癌临床病理分析[J].*中国现代医学杂志*, 2016, 26(15): 123-126
- [17] Ozawa M, Muramatsu T. Reticulocalbin, a novel endoplasmic reticulum resident Ca²⁺-binding protein with multiple EF-hand motifs and a carboxyl-terminal HDEL sequence [J]. *J Biol Chem*, 1993, 268(1): 699-705
- [18] Kent J, Lee M, Schedl A, et al. The reticulocalbin gene maps to the WAGR region in human and to the Small eye Harwell deletion in mouse[J]. *Genomics*, 1997, 42(2): 260-267
- [19] Hou Y, Li Y, Gong F, et al. A Preliminary Study on RCN3 Protein Expression in Non-small Cell Lung Cancer[J]. *Clin Lab*, 2016, 62(3): 293-300
- [20] 李道娟,梁迪,靳晶,等.河北省40年结直肠癌发病和死亡分析[J].*中国癌症杂志*, 2017, 27(3): 212-218
- [21] 刘晓雪,宇传华,周薇,等.中国近30年间结直肠癌死亡趋势分析[J].*中国癌症杂志*, 2018, 28(3): 177-183
- [22] 徐路,曾林川,于洋,等.钙离子在顺铂诱导宫颈癌 HeLa 细胞自噬反应中的作用[J].*吉林大学学报(医学版)*, 2016, 42(6): 1045-1048
- [23] 柏华,赵学军,张启芳,等.钙离子强化 NLRP3 炎症小体引起的神经母细胞瘤细胞氧化应激研究 [J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2016, 25(3): 210-214
- [24] 李雅楠,闫宇,王铭,等.钙离子载体 A23187 对转化生长因子 β 1 刺激的肝星状细胞增殖、周期及凋亡蛋白 caspase-3 表达的影响[J].*西安交通大学学报(医学版)*, 2018, 81(1): 57-60
- [25] Ding D, Huang H, Jiang W, et al. Reticulocalbin-2 enhances hepatocellular carcinoma proliferation via modulating the EGFR-ERK pathway[J]. *Oncogene*, 2017, 36(48): 6691-6700
- [26] Nakakido M, Tamura K, Chung S, et al. Phosphatidylinositol glycan anchor biosynthesis, class X containing complex promotes cancer cell proliferation through suppression of EHD2 and ZIC1, putative tumor suppressors[J]. *Int J Oncol*, 2016, 49(3): 868-876
- [27] Uozie AC, Selevsek N, Wahlander A, et al. Targeted Proteomics for Multiplexed Verification of Markers of Colorectal Tumorigenesis[J]. *Mol Cell Proteomics*, 2017, 16(3): 407-427
- [28] Agajanian M, Campeau A, Hoover M, et al. PEAK1 Acts as a Molecular Switch to Regulate Context-Dependent TGF β Responses in Breast Cancer[J]. *PLoS One*, 2015, 10(8): e0135748
- [29] Zheng Y, Zhang C, Croucher DR, et al. Temporal regulation of EGF signalling networks by the scaffold protein Shc1[J]. *Nature*, 2013, 499(7457): 166-171
- [30] Zhang Y, Wei Y, Li X, et al. microRNA-874 suppresses tumor proliferation and metastasis in hepatocellular carcinoma by targeting the DOR/EGFR/ERK pathway[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(2): 130

(上接第 2319 页)

- [14] Lapenna D, Ciofani G, Pierdomenico S D, et al. Association of serum bilirubin with oxidant damage of human atherosclerotic plaques and the severity of atherosclerosis[J]. *Clin Exp Med*, 2018, 18(1): 119-124
- [15] Deryugina A V, Boyarinov G A, Simutis I S, et al. Correction of Metabolic Indicators of Erythrocytes and Myocardium Structure with Ozonized Red Blood-Cell Mass [J].*Cell and Tissue Biology*, 2018, 12(3): 207-212
- [16] Williams A D, Jaroudi S, Peiris A N. Red blood cell distribution width (RDW) and its potential significance to orthopedic surgeons[J]. *J Orthop*, 2018, 15(1): 52-67
- [17] Tkaczyszyn M, Comin-Colet J, Voors A A, et al. Iron deficiency and red cell indices in patients with heart failure [J]. *Eur J Heart Fail*, 2018, 20(1): 114-122
- [18] Avci E, Kiris T, Demirtas A O, et al. Relationship between high-density lipoprotein cholesterol and the red cell distribution width in patients with coronary artery disease[J]. *Lipids Health Dis*, 2018, 17(1): 53-53
- [19] Lee D, Taniguchi N, Sato K, et al. HMGB2 is a novel adipogenic factor that regulates ectopic fat infiltration in skeletal muscles [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(9601): 1-12
- [20] Vizoso-Vázquez A, Barreiro-Alonso A, González-Siso M I, et al. HMGB proteins involved in TOR signaling as general regulators of cell growth by controlling ribosome biogenesis [J]. *Curr Genet*, 2018, 30(4): 1-9
- [21] Wang J S, Sheu W H H, Lee W J, et al. Levels of serum high mobility group box 1 were independently associated with cardiovascular risk in patients undergoing coronary angiography [J]. *Clin Chim Acta*, 2018, 483(4): 130-134
- [22] Brown J M, Hazen S L. Microbial modulation of cardiovascular disease[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2018, 16(3): 171-181
- [23] Ovadya Y, Krizhanovsky V. Strategies targeting cellular senescence [J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(4): 1247-1254