doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.09.014

热休克蛋白 70 在原发性高血压中的表达及其与炎症因子和血压的关系 *

贾晨红 姜金坪 臧鸿斌 李 斌 哈生林

（中国医科大学附属盛京医院心血管内科 辽宁 沈阳 110022）

摘要 目的：探讨原发性高血压患者热休克蛋白 70(HSP-70)的表达水平，并分析其与炎症因子、血压的关系。**方法：**选择 2017 年 3 月至 2019 年 3 月我院收治的原发性高血压患者 84 例作为研究组，根据患者血压水平分为Ⅰ级组 25 例，Ⅱ级组 37 例和Ⅲ级组 22 例，另选同期体检健康者 60 例作为对照组，应用逆转录聚合酶链式反应(RT-PCR)检测各组血 HSP70 mRNA 水平，应用双抗体酶联免疫吸附法检测各组血清 HSP-70、白细胞介素 -6(IL-6)、肿瘤坏死因子 -α(TNF-α)和 C 反应蛋白(CRP)水平，比较各组血 HSP70 mRNA、血清 HSP70、IL-6、TNF-α 和 CRP 水平，并分析相关性。**结果：**研究组血 HSP-70mRNA 相对表达量高于对照组(P<0.05)。随高血压分级的升高各组患者血 HSP-70mRNA 相对表达量呈升高趋势，各组血 HSP-70mRNA 水平比较有统计学差异(P<0.05)。研究组血清 HSP-70、IL-6、TNF-α 和 CRP 水平均高于对照组(P<0.05)。随高血压分级的升高，各组患者血清 HSP-70、IL-6、TNF-α 和 CRP 水平呈升高趋势，不同组别血清 HSP-70、IL-6、TNF-α 和 CRP 水平比较有统计学差异(P<0.05)。经 Pearson 相关分析显示，高血压患者血 HSP-70 mRNA、HSP-70、IL-6、TNF-α 和 CRP 水平与血压呈正相关（P<0.05），血 HSP-70 mRNA 与 IL-6、TNF-α 和 CRP 水平呈正相关(P<0.05)，血清 HSP-70 与 IL-6、TNF-α 和 CRP 呈正相关(P<0.05)。**结论：**高血压患者 HSP-70 和炎症因子异常升高，HSP-70 与炎症因子水平和血压相关，提示 HSP-70 在高血压发生、发展中起到关键作用。

关键词：高血压；热休克蛋白 70；炎症因子；血压；相关性

中图分类号：R544.1 **文献标识码：**A **文章编号：**1673-6273(2020)09-1673-04

Expression of Heat Shock Protein 70 in Essential Hypertension and Its Relationship with Inflammatory Factors and Blood Pressure*

JIA Chen-hong, JIANG Jin-ping, ZANG Hong-bin, LI Bin, HA Sheng-lin

(Department of Cardiovascular Medicine, Shengjing Hospital Affiliated to China Medical University, Shenyang, Liaoning,110022, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the expression of heat shock protein 70 (HSP-70) in essential hypertension and to analyze its relationship with inflammatory factors and blood pressure. **Methods:** 84 cases of primary hypertension who were treated in our hospital from March 2017 to March 2019 were selected as the study group. According to the blood pressure level, the patients were divided into 25 cases in grade Ⅰ group, 37 cases in grade Ⅱ group and 22 cases in grade Ⅲ group. 60 healthy persons for medical eanxamination were selected as the control group at the same time, and the levels of blood HSP70 mRNA in each group were detected by reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR), the serum levels of HSP-70, interleukin -6 (IL-6), tumor necrosis factor-α (TNF-α) and C reactive protein (CRP) were detected by double antibody enzyme linked immunosorbent assay. The levels of serum HSP70 mRNA, serum HSP70, IL-6, TNF-α and CRP were compared and analyzed. **Results:** The relative expression of HSP-70mRNA in the study group was significantly higher than that in the control group (P<0.05). With the increase of hypertension grade, the relative expression level of HSP-70mRNA increased in all groups, and there was a significant difference in serum HSP-70mRNA level between each group (P<0.05). The levels of serum HSP-70, IL-6, TNF-α and CRP in the study group were significantly higher than those in the control group (P<0.05). The level of serum HSP-70, IL-6, TNF-α and CRP increased with the increase of hypertension grade, and the levels of serum HSP-70, IL-6, TNF-α and CRP in different groups were statistically different (P<0.05). Pearson correlation analysis showed that the levels of HSP-70 mRNA, HSP-70 protein, IL-6, TNF-α and CRP in hypertensive patients were positively correlated with blood pressure (P<0.05), serum HSP-70 mRNA was positively correlated with IL-6, TNF-αand CRP (P<0.05), serum HSP-70 was positively correlated with IL-6, TNF-α and CRP (P<0.05). **Conclusion:** The abnormal increase of HSP-70 and inflammatory factors in hypertensive patients and HSP-70 are related to the level of inflammatory factors and blood pressure, suggesting that HSP-70 plays a key role in the development of hypertension.

Key words: Hypertension; Heat shock protein 70; Inflammatory factors; Blood pressure; Correlation

* 基金项目：辽宁省重点研发计划指导项目(2017225003)

作者简介：贾晨红(1978-)，男，硕士，主治医师，研究方向：高血压、心衰及冠心病，E-mail：18940254645@163.com

(收稿日期：2019-09-28 接受日期：2019-10-23)

Chinese Library Classification(CLC): R544.1 Document ode: A
Article ID: 1673-6273(2020)09-1673-04

前言

原发性高血压约占高血压的95%以上，是高血压的主要类型[1]。目前对于原发性高血压的发病机制仍未明确，相关研究显示血管内皮功能障碍和内皮损伤在原发性高血压发生、发展中起到了重要作用[2]。热休克蛋白70(HSP-70)是热休克蛋白家族的重要成员，具有保护细胞，降低应激反应损伤的功能[3,4]。近年来有研究显示，HSP-70基因多态性与原发性高血压发生密切相关[5]。白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)是机体重要的炎症因子，是导致血管内皮细胞损伤的重要分子[6]。C反应蛋白(CRP)是由肝脏合成的急性实相反应蛋白，具有刺激血管平滑肌细胞生长的作用[7,8]。HSP-70、IL-6、TNF-α、CRP可能共同参与原发性高血压的发生和发展，但目前对于HSP-70与炎症因子、血压的关系仍未完全明确。为进一步探讨HSP-70在原发性高血压中的表达及其与炎症因子和血压的关系，本研究进行了相关探讨，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2017年3月至2019年3月间我院收治的原发性高血压患者84例作为研究组，纳入标准：(1)所有患者均符合《中国高血压防治指南》中原发性高血压诊断标准[9]；(2)未进行降压药物治疗；(3)患者病历资料齐全，自愿参加研究。排除标准：(1)原发性醛固酮增多症及睡眠呼吸暂停综合征等继发性高血压；(2)合并心肝肾等脏器功能不全者；(3)合并自身免疫性疾病者；(4)伴有糖尿病、肾脏疾病者；(5)发热及近期有手术史者，另选同期体检健康志愿者60例作为对照组，所有纳入对象均排除急慢性炎症、自身免疫性疾病、严重心肝肾脏功能不全、发热及近期有手术史者。根据患者血压水平将研究组分为Ⅰ级组25例，Ⅱ级组37例和Ⅲ级组22例。研究组与对照组性别、年龄、身高、体重比较差异无统计学意义(P>0.05)，见表1，具有可比性。本研究经我院伦理委员会同意。

表1 研究组和对照组基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline data between study group and control group

Groups	n	Gender(Male/Female)	Age(years old)	Height(cm)	Weight(kg)
Study group	84	52/32	56.78±7.42	168.28±12.43	67.23±8.93
Control group	60	39/21	57.23±7.97	167.62±11.87	68.15±7.86
t/χ^2		0.375	0.134	0.364	0.264
P		0.863	0.925	0.664	0.732

1.2 诊断和分级标准

原发性高血压诊断标准：未服用降压药物下非同日3次测量血压收缩压≥ 140 mmHg和(或)舒张压≥ 90 mmHg。高血压分级标准：Ⅰ级高血压：收缩压140~159 mmHg和(或)舒张压90~99 mmHg；Ⅱ级高血压：收缩压160~179 mmHg和(或)舒张压100~109 mmHg；Ⅲ级高血压收缩压≥ 180 mmHg和(或)舒张压≥ 110 mmHg[9]。

1.3 方法

1.3.1 标本的采集 所有受试者采集清晨空腹外周静脉血5 mL，分两个试管分装，其中一个试管经3500 r/min离心5 min，分离血清，置于-20℃保存，另一个试管为抗凝试管，进行逆转录聚合酶链式反应(RT-PCR)检测。

1.3.2 血HSP-70 mRNA水平的检测 应用RT-PCR检测各组血HSP-70 mRNA水平，仪器为Bio-Rad iQ5实时荧光定量PCR仪，RNA提取试剂盒购自宝生物工程 (大连) 有限公司，HSP-70定量检测试剂盒购自苏州吉玛生物有限公司，并完成合成引物工作。cDNA合成严格按照试剂盒操作说明进行，以GAPDH作为内参。HSP-70上游引物序列为5'TCACGGTGCCCGCCTACTT3'，下游引物序列为5'CGCTTGTTCTGGCTGATGTCC3'。GAPDH上游引物序列为5'GCACCGTCAAGGCTGAGAAC3'，下游引物序列为5'TCGGTGAAGACGCCAGTGGA3'。反应条件为：94℃预变性30 min，变性1 min，54℃退火1 min，72℃延伸1 min，共进行30个循环，应用配套软件检测HSP-70 mRNA相对表达量。

1.3.3 血清HSP-70、IL-6、TNF-α和CRP水平 应用双抗体酶联免疫吸附法检测各组血清HSP-70、IL-6、TNF-α和CRP水平，试剂盒购自武汉博士德有限公司，严格按照试剂盒操作说明进行。

1.4 统计学方法

使用SPSS25.0软件进行统计学分析，计数资料以%表示，实施χ^2检验。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示，多组数据比较应用单因素方差分析，两组比较实施t检验，予以Pearson相关性分析，P<0.05记作差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血HSP-70mRNA水平比较

研究组血HSP-70mRNA相对表达量为(0.82± 0.11)，高于对照组的(0.62± 0.08)，差异有统计学意义(t=7.842，P=0.000)。

2.2 不同高血压分级患者血HSP-70mRNA水平比较

Ⅰ级组、Ⅱ级组、Ⅲ级组患者血HSP-70mRNA相对表达量分别为(0.72± 0.07)、(0.82± 0.05)、(0.93± 0.06)，均高于对照组(P<0.05)，随高血压分级的升高各组患者血HSP-70mRNA相对表达量呈升高趋势(F=12.875，P=0.000)。

2.3 血清 HSP-70、IL-6、TNF-α 和 CRP 水平比较

研究组血清 HSP-70、IL-6、TNF-α 和 CRP 水平均高于对照组(P<0.05),见表 2。

表 2 研究组和对照组血清 HSP-70、IL-6、TNF-α 和 CRP 水平比较($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of serum HSP-70, IL-6, TNF-α and CRP levels between study group and control group($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	HSP-70(ng/mL)	IL-6(μg/mL)	TNF-α(pg/mL)	CRP(mg/L)
Study group	84	36.72±8.34	72.93±8.23	80.74±1116.75	11.37±3.88
Control group	60	25.12±6.07	32.62±3.43	16.28±5.18	3.75±0.86
t		8.325	11.658	20.766	9.147
P		0.000	0.000	0.000	0.000

2.4 不同高血压分级患者血清 HSP-70、IL-6、TNF-α 和 CRP 水平比较

随高血压分级的升高,各组患者血清 HSP-70、IL-6、TNF-α 和 CRP 水平呈升高趋势,不同组别血清 HSP-70、IL-6、TNF-α 和 CRP 水平比较有统计学差异(P<0.05),见表 3。

表 3 不同高血压分级患者血清 HSP-70、IL-6、TNF-α 和 CRP 水平比较($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of serum HSP-70, IL-6, TNF-α and CRP levels in patients with different hypertension grades($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	HSP-70(ng/mL)	IL-6(μg/mL)	TNF-α(pg/mL)	CRP(mg/L)
Grade Ⅲ group	22	42.32±6.22$^{\#\triangle}$	91.34±8.78$^{\#\triangle}$	100.34±15.34$^{\#\triangle}$	16.02±3.01$^{\#\triangle}$
Grade Ⅱ group	37	36.07±5.24$^{\#}$	76.43±7.11$^{\#}$	82.14±13.86$^{\#}$	11.34±2.88$^{\#}$
Grade Ⅰ group	25	32.76±3.78	51.56±5.52	61.43±12.14	7.34±2.12
F		28.432	45.353	53.335	10.455
P		0.000	0.000	0.000	0.000

Note: Compared with grade Ⅰ group, $^{\#}P$<0.05;Compared with grade Ⅱ group, $^{\triangle}P$<0.05.

2.5 高血压患者血 HSP-70 mRNA、HSP-70、IL-6、TNF-α 和 CRP 水平与血压的相关性

经 Pearson 相关性分析显示,高血压患者血 HSP-70 mRNA、HSP-70、IL-6、TNF-α 和 CRP 水平与血压呈正相关(r=0.587,0.628,0.505,0.487,0.442,P=0.000,0.000,0.000,0.000,0.002)。血清 HSP-70 mRNA 与 IL-6、TNF-α、CRP 水平呈正相关(r=0.408,0.484,0.513,P=0.006,0.004,0.001),血清 HSP-70 与 IL-6、TNF-α、CRP 呈正相关(r=0.428,0.503,0.558,P=0.003,0.001,0.000)。

3 讨论

血管内皮细胞是覆盖于血管管腔的重要结构,不仅是保护血管平滑肌的屏障同时也是重要的内分泌器官和效应器官[10]。目前已有研究证实血管内皮细胞功能障碍和损伤是造成原发性高血压发病的重要原因,而炎症反应是导致血管内皮功能障碍和损伤的重要原因[11]。王洪光等[12]研究发现超过 80%的原发性高血压患者存在血管内皮的炎症反应和血管内皮细胞功能异常。Jia H 等[13]通过对高血压大鼠模型的研究发现,高血压大鼠血清 TNF-α 水平显著升高,并损伤血管内皮细胞导致血管内皮细胞功能障碍,引发高血压。HSP-70 是一种具有多种生物学功能的蛋白,以往研究表明当机体受到外界有害因素刺激后,体内可以产生大量的 HSP-70,起到提高细胞应急水平、调节免疫功能和分子伴侣作用[14,15]。近年来,有学者发现 HSP-70 可以刺激巨噬细胞分泌 TNF-α 等细胞因子,进而引起细胞损伤[16,17]。Srivastava K 等则发现正常细胞和疾病细胞内 HSP-70 浓度存在显著差别,并认为 HSP-70 可能通过刺激免疫细胞,导致体内细胞因子水平升高,起到促进炎症发生的作用[18],而通过研究 HSP-70 与炎症因子、血压的关系可能对高血压疾病的防治提供新的思路。

本研究发现,研究组血 HSP-70mRNA 相对表达量高于对照组,通过双抗体酶联免疫吸附法发现血清 HSP-70 水平高于对照组,证实高血压患者存在 HSP-70 基因水平和蛋白水平的异常升高。进一步分析发现不同高血压分级患者血 HSP-70mRNA 相对表达量和 HSP-70 蛋白水平也存在显著差异,且随高血压分级的升高各组患者血 HSP-70mRNA 相对表达量、血清 HSP-70 蛋白水平也显著升高,表明高血压患者 HSP-70 水平与血压严重程度密切相关,提示 HSP-70 在高血压发生、发展中起到重要作用。然而从目前的研究来看 HSP-70 在高血压发生发展中起到何种作用仍不明确。一方面,Sun X 等研究发现,随着患者血压的升高,患者血管内皮细胞发生损伤,可能刺激细胞产生大量的 HSP-70,通过降低应激反应,发挥分子伴侣的作用起到保护血管内皮细胞的作用[19,20]。另一方面,Rodríguez-Iturbe B 等研究发现,HSP-70 也可能通过刺激免疫细胞,起到促进炎症发生的作用,引起血管内皮细胞损伤[21,22]。本研究则对原发性高血压患者和健康者血清 IL-6、TNF-α 和 CRP 水平进行了比较,其中 IL-6 是一种多功能的促炎细胞因子,主要由活化的单核细胞生成并分泌,IL-6 可以引起血管内皮细胞炎性损伤,在高血压发病中起到重要作用[23,24]。而 TNF-α

则是另一种重要的炎症因子，有学者通过应用 TNF-α 拮抗剂依那西普喂养高血压大鼠发现，大鼠血管紧张素 II 水平显著降低，并认为 TNF-α 可以促进高血压发生[25]。CRP 是一种急性实相反应蛋白，近年来研究发现 CRP 可以促进血管内皮细胞增生、迁移并促进血管内皮损伤[26]。本研究结果发现研究组血清 IL-6、TNF-α 和 CRP 水平均显著高于对照组，随高血压分级的升高，各组患者血清 IL-6、TNF-α 和 CRP 水平呈升高趋势，不同组别血清 IL-6、TNF-α 和 CRP 水平比较有统计学差异。证实 IL-6、TNF-α 和 CRP 在高血压发生发展中起到了重要作用。推测 IL-6、TNF-α 和 CRP 可能通过以下几方面机制促进高血压发生发展[27,28]：(1) 引起血管内皮细胞炎性损伤导致高血压发生；(2)通过影响血管紧张素等血管收缩活性物质的生成，导致血管收缩功能障碍；(3)通过促进血管内皮细胞增生、迁移促进血管内皮损伤。

另外与以往研究不同，本研究还对高血压患者血 HSP-70 mRNA、HSP-70、IL-6、TNF-α 和 CRP 水平、血压之间的相关性进行了分析，结果显示高血压患者血 HSP-70 mRNA、HSP-70、IL-6、TNF-α 和 CRP 水平与血压呈正相关，进一步证实 HSP-70 与 IL-6、TNF-α 和 CRP 以及血压有密切关系。分析其原因可能是：IL-6、TNF-α 和 CRP 可能通过炎症损伤、影响血管收缩功能、促进血管内皮细胞增生、迁移等促进高血压的发生、发展；而 HSP-70 则通过刺激巨噬细胞分泌细胞因子，导致高血压的发生，同时在原发性高血压发生和发展中，HSP-70 可能发挥应激保护作用，因此其水平与血压呈正相关关系[29]。血 HSP-70 mRNA、血清 HSP-70 均与 IL-6、TNF-α 和 CRP 水平呈正相关。其原因可能是，原发性高血压患者 HSP-70 可能通过刺激免疫细胞，导致体内 IL-6、TNF-α 水平升高，进一步引起血管内皮细胞损伤，患者血压水平升高，同时高血压引起血管内皮细胞损伤将加重血管内皮炎症反应，刺激肝脏升高更多的 CRP，导致血清 CRP 水平升高[30]。而临床上可以通过对高血压患者血清 HSP-70 与 IL-6、TNF-α 和 CRP 水平的检测为高血压的诊断和疾病预后提供一定信息，为疾病治疗提供依据。

综上所述，高血压患者 HSP-70 和炎症因子异常升高，HSP-70 与炎症因子水平和血压密切相关，临床上可以通过对高血压患者 HSP-70 与炎症因子 IL-6、TNF-α 和 CRP 水平的检测，有助于高血压的诊断和预后评估。

参 考 文 献(References)

[1] 李杰, 顾月. 成人高血压和高血压前期影响因素研究[J].预防医学, 2017, 29(12): 1207-1212

[2] González-Aravena M, Calfio C, Mercado L, et al. HSP70 from the Antarctic sea urchin Sterechinus neumayeri: molecular characterization and expression in response to heat stress[J]. Biol Res, 2018, 51(1):8

[3] Jahangirizadeh Z, Ghafouri H, Sajedi RH, et al. Molecular cloning, prokaryotic expression, purification, structural studies and functional implications of Heat Shock Protein 70 (Hsp70) from Rutilus frisii kutum[J]. Int J Biol Macromol, 2018, 108: 798-807

[4] El-Saka MH, Madi NM, Shahba A. The possible role of heat shock protein-70 induction in collagen-induced arthritis in rats [J]. Physiol Int, 2019, 106(2): 128-139

[5] 陈楠, 强艳, 陈丽军, 等. 血清 HSP70 和 TNF-α 表达水平对宁夏回汉族原发性高血压的影响[J].现代预防医学, 2017, 44(9): 1698-1702

[6] Lee J, Lee S, Zhang H, et al. Interaction of IL-6 and TNF-α contributes to endothelial dysfunction in type 2 diabetic mouse hearts [J]. PLoS One, 2017, 12(11): e0187189

[7] 折开娥, 樊阳阳, 张凌燕, 等. 血清 hs-CRP、TNF-α 和 IL-6 水平与妊娠高血压的关系[J].现代生物医学进展, 2017, 17(36): 7081-7084

[8] Moutachakkir M, Lamrani Hanchi A, Baraou A, et al. Immunoanalytical characteristics of C-reactive protein and high sensitivity C-reactive protein[J]. Ann Biol Clin (Paris), 2017, 75(2): 225-229

[9] 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

[10] Arica DA, Akşan B, Örem A, et al. High levels of endothelial progenitor cells and circulating endothelial cells in patients with Behet's disease and their relationship to disease activity [J]. An Bras Dermatol, 2019, 94(3): 320-326

[11] 张圆圆. 循环内皮细胞和内皮祖细胞与儿童原发性高血压关系的研究进展[J].国际儿科学杂志, 2016, 43(11): 833-835, 839

[12] 王洪光, 薄其秀, 王竹文, 等. 亚麻酸改善高血压老年患者血管内皮细胞损伤的作用机制[J].中国免疫学杂志, 2016, 32(11): 1678-1681, 1688

[13] Jia H, Liu JW, Ufur H, et al. The antihypertensive effect of ethyl acetate extra ct from red raspberry fruit in hypertensive rats [J]. Pharmacogn Mag, 2011, 7(25): 19-24

[14] Fitri LE, Rosmarwati E, Rizky Y, et al. Strong renal expression of heat shock protein 70, high mobility group box 1, inducible nitric oxide synthase, and nitrotyrosine in mice model of severe malaria[J]. Rev Soc Bras Med Trop, 2017, 50(4): 489-498

[15] 张德龙, 谷晓岚, 周丹, 等. 阿托伐他汀联合非洛地平对原发性高血压患者血压、肾功能及 VCAM-1、HSP70 的影响[J].国际检验医学杂志, 2019, 40(9): 1093-1097

[16] Usman MG, Rafii MY, Martini MY, et al. Molecular analysis of Hsp70 mechanisms in plants and their function in response to stress [J]. Biotechnol Genet Eng Rev, 2017, 33(1): 26-39

[17] Honsawek S, Udomsinprasert W, Jirathanathornnukul N, et al. Elevated serum heat shock protein 70 and liver stiffness reflect hepatic dysfunction and severity in postoperative biliary atresia [J]. Pediatr Surg Int, 2017, 33(8): 893-899

[18] Srivastava K, Narang R, Bhatia J, et al. Expression of Heat Shock Protein 70 Gene and Its Correlation with Inflammatory Markers in Essential Hypertension[J]. PLoS One, 2016, 11(3): e0151060

[19] Sun X, Kellner M, Desai AA, et al. Asymmetric Dimethylarginine Stimulates Akt1 Phosphorylation via Heat Shock Protein 70-Facilitated Carboxyl-Terminal Modulator Protein Degradation in Pulmonary Arterial Endothelial Cells [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2016, 55(2): 275-287

[20] 海长娥, 王丽萍. HPA、MMP-9、AGEs、RAGE 及 HSP70 在妊娠期高血压患者血清及胎盘中的表达分析 [J]. 河北医药, 2019, 41(5): 752-755

[21] Rodríguez-Iturbe B, Johnson RJ. Heat shock proteins and cardiovascular disease[J]. Physiol Int, 2018, 105(1): 19-37

[22] Lv Q, Yang Q, Cui Y, et al. Effects of Taurine on ACE, ACE2 and HSP70 Expression of Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis in Stress-Induced Hypertensive Rats [J]. Adv Exp Med Biol, 2017, 975(2): 871-886

(下转第 1728 页)

[18] Xiang X, Lau W Y, Wu Z Y, et al. Transarterial chemoembolization versus best supportive care for patients with hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombusa multicenter study [J]. Eur J Surg Oncol, 2019

[19] Yamada R, Bassaco B, Bracewell S, et al. Long-term follow-up after conventional transarterial chemoembolization (c-TACE) with mitomycin for hepatocellular carcinoma (HCC) [J]. J Gastrointest Oncol, 2019, 10(2): 348-353

[20] Uojima H, Onoue M, Hidaka H, et al. A suspected case of Clostridium perfringens sepsis with intravascular hemolysis after transhepatic arterial chemoembolization: a case report[J]. J Med Case Rep, 2019, 13(1): 125

[21] Wang E, Xia D, Bai W, et al. Tumor Hypervascularity and hand-foot-skin reaction predict better outcomes in combination treatment of TACE and Sorafenib for intermediate hepatocellular carcinoma [J]. BMC Cancer, 2019, 19(1): 409

[22] Wang L, Ke Q, Lin N, et al. Does postoperative adjuvant transarterial chemoembolization benefit for all patients with hepatocellular carcinoma combined with microvascular invasion: a meta-analysis[J]. Scand J Gastroenterol, 2019: 1-10

[23] Watanabe T, Koyama N. Preclinical study for antitumor mechanism of lenvatinib and clinical studies for hepatocellular carcinoma [J]. Nihon Yakurigaku Zasshi, 2019, 153(5): 242-248

[24] Lee S K, Song M J, Kim S H, et al. Comparing various scoring system for predicting overall survival according to treatment modalities in hepatocellular carcinoma focused on Platelet-albumin-bilirubin (PALBI) and albumin-bilirubin (ALBI) grade: A nationwide cohort study[J]. PLoS One, 2019, 14(5): e0216173

[25] Nakamura H, Kawano Y, Miyanishi K, et al. Successful Treatment of Hepatocellular Carcinoma with Transcatheter Arterial Chemoembolization followed by Radical Liver Transplantation in a Patient with Severe Liver Damage [J]. Case Rep Oncol, 2019, 12(1): 289-296

[26] Wehrenberg-Klee E, Gandhi R T, Ganguli S. Patient Selection and Clinical Outcomes of Y90 in Hepatocellular Carcinoma[J]. Tech Vasc Interv Radiol, 2019, 22(2): 70-73

[27] Wen P, Chen S D, Wang J R, et al. Comparison of Treatment Response and Survival Profiles Between Drug-Eluting Bead Transarterial Chemoembolization and Conventional Transarterial Chemoembolization in Chinese Hepatocellular Carcinoma Patients: A Prospective Cohort Study[J]. Oncol Res, 2019, 27(5): 583-592

[28] Akshatha G M, Raval S K, Arpitha G M, et al. Immunohistochemical, histopathological study and chemoprotective effect of Solanum nigrum in N-nitrosodiethylamine-induced hepatocellular carcinoma in Wistar rats[J]. Vet World, 2018, 11(4): 402-409

[29] Mehrzad R, Saito H, Krahn Z, et al. Spontaneous tumor lysis syndrome in a patient with metastatic hepatocellular carcinoma [J]. Med Princ Pract, 2014, 23(6): 574-6

[30] Mikuriya Y, Oshita A, Tashiro H, et al. Hepatocellular carcinoma and focal nodular hyperplasia of the liver in a glycogen storage disease patient[J]. World J Hepatol, 2012, 4(6): 191-5

[31] Shiba H, Ishida Y, Wakiyama S, et al. Acute tumor lysis syndrome after transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Sci, 2008, 99(10): 2104-5

[32] Yu J R, Wang J, Bhuket T, et al. The Impact of Ethnic Subgroups on Tumor Stage at Diagnosis, Treatment Received, and Long-Term Survival Among Asian Adults With Hepatocellular Carcinoma [J]. J Clin Exp Hepatol, 2019, 9(2): 182-190

（上接第 1676 页）

[23] 汪汉东, 周忠荣, 张春天, 等. 红花黄色素联用奥美沙坦对肾性高血压大鼠循环及心肌组织 IL-6 和 IL-10 水平的影响[J].中国老年学杂志, 2018, 38(9): 2226-2228

[24] 杨晓光, 王朝林, 张旭, 等. 血清 IL-6、TRAIL 在高血压脑出血患者中的表达及意义[J].疑难病杂志, 2017, 16(6): 554-557

[25] 欧阳征, 唐红宇, 王爱民, 等. 依那普利叶酸片对 H 型高血压大鼠外周血炎症因子及颈动脉结构的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(18): 1780-1784

[26] Braha B, Mahmutaj D, Maxhuni M, et al. Correlation of Procalcitonin and C-Reactive Protein with Intra-Abdominal Hypertension in Intra-Abdominal Infections: Their Predictive Role in the Progress of the Disease [J]. Open Access Maced J Med Sci, 2018, 6(3): 479-484

[27] Banaszak B, Ś więtochowska E, Banaszak P, et al. Endothe lin-1 (ET-1), N-terminal fragment of pro-atrial natriuretic peptide (NTpro-ANP), and tumour necrosis factor alpha (TNF-α) in children with primary hypertension and hypertension of renal origin [J]. Endokrynol Pol, 2019, 70(1): 37-42

[28] Liu X, Tan H, Liu X, et al. Correlation between the expression of Drp1 in vascular endothelial cells and inflammatory factors in hypertension rats[J]. Exp Ther Med, 2018, 15(4): 3892-3898

[29] 唐小平, 杨颖丞, 万沁, 等. HSP70-hom 单核苷酸多态性与高血压的关系[J].中国动脉硬化杂志, 2016, 24(2): 163-166, 186

[30] 刘强, 宇辉. 颈动脉粥样硬化斑块及血清炎症因子与老年脑梗死发病的相关性分析[J]. 山东医药, 2017, 57(45): 98-100