

血清 HMGB1 和 hs-CRP 水平与冠心病严重程度的相关性分析

李娇^{1,3}, 李新明², 柳亮², 王温慧³, 丛欣鹏³, 侯士强³

(1. 浙江省立同德医院, 浙江省杭州市 310012; 2. 上海浦东新区周浦医院, 上海市 201318; 3. 同济大学医学院, 上海市 200092)

[关键词] 动脉粥样硬化; 冠心病; 血清高迁移率族蛋白 B1; 高敏 C 反应蛋白

[摘要] **目的** 研究冠心病患者血清高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)及高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平与冠心病严重程度的相关性。**方法** 对 100 例可疑冠心病患者行冠状动脉造影,按冠状动脉造影结果分为冠心病组与对照组。冠心病组再根据临床症状、冠状动脉狭窄程度及冠状动脉病变支数分为若干个亚组。所有患者造影前均测定血清 HMGB1、hs-CRP、血脂、空腹血糖、肝功能和肾功能、心肌标志物等相关指标,同时询问吸烟史、高血压及糖尿病病史。比较各组患者血清 HMGB1 及 hs-CRP 水平,以明确冠心病患者血清 HMGB1 及 hs-CRP 水平对预测冠状动脉病变严重程度的潜在价值。**结果** ①冠心病患者血清 HMGB1 及 hs-CRP 浓度明显高于对照组($P < 0.01$)。且 AMI 组血清 HMGB1 和 hs-CRP 水平高于 UAP 组($P < 0.05$),UAP 组血清 HMGB1 水平高于 SAP 组($P < 0.05$),SAP 组血清 HMGB1 水平高于对照组($P < 0.05$)。②冠状动脉重度狭窄组血清 HMGB1 及 hs-CRP 水平高于中度狭窄组($P < 0.05$),中度狭窄组血清 HMGB1 水平高于轻度狭窄组($P < 0.05$)。Gensini 积分与血清 HMGB1 水平呈正相关($r = 0.760, P < 0.01$),与 hs-CRP 水平呈正相关($r = 0.596, P < 0.01$)。③单支、双支、三支病变组血清 HMGB1、hs-CRP 水平高于对照组($P < 0.05$),双支、三支病变组血清 HMGB1 水平高于单支病变组($P < 0.05$)、三支病变组血清 HMGB1 水平高于双支病变组($P < 0.05$)。④冠心病患者血清 HMGB1 水平与 hs-CRP 水平呈正相关($r = 0.391, P < 0.01$)。**结论** 血清 HMGB1 水平与冠心病严重程度呈正相关。且在冠心病患者中,血清 HMGB1 水平与 hs-CRP 水平呈正相关。在预测冠心病严重程度方面,血清 HMGB1 优于 hs-CRP。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Analysis of the Correlation Between Serum HMGB1, hs-CRP Level and Severity of Coronary Heart Disease

LI Jiao^{1,3}, LI Xin-Ming², LIU Liang², WANG Wen-Hui³, CONG Xin-Peng³, and HOU Shi-Qiang³

(1. Tongde Hospital of Zhejiang Province, Hangzhou, Zhejiang 310012, China; 2. Zhoupu Hospital of Pudong New Area, Shanghai 201318, China; 3. Medical College of Tongji University, Shanghai 200092, China)

[KEY WORDS] Atherosclerosis; Coronary Heart Disease; High-mobility Group Box1 Protein; High Sensitive C-reactive Protein

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the relationship between severity of coronary heart disease (CHD) and plasma level of high-mobility group box1 protein (HMGB1), high sensitive C-reactive protein (hs-CRP). **Methods** The study enrolled 100 patients suspected of CHD. All patients underwent coronary artery angiography. The patients were divided into CHD group and control group. The CHD group was divided into several subgroups according to the type of disease, Gensini score and the number of diseased coronary arteries. Serum HMGB1, hs-CRP, renal/hepatic function, blood lipids, blood glucose, myocardial markers were measured before coronary artery angiography, and history of smoking, hypertension, diabetes mellitus were also asked. The plasma level of HMGB1 and hs-CRP were compared among all groups to explore the correlation between plasma level of HMGB1, hs-CRP and severity of CHD. All data were analyzed

[收稿日期] 2014-04-28

[修回日期] 2014-07-15

[基金项目] 上海浦东新区卫生行业科研专项课题(PW2013E-2),浦东新区卫生系统领先人才培养项目(PERI2010-03),上海市科委基金项目(114119a9100)

[作者简介] 李娇,硕士,研究方向为心血管疾病的诊断治疗,E-mail 为 lijiao.19871010@163.com。通讯作者李新明,博士,研究方向为心血管疾病的介入治疗,E-mail 为 shfushan001@126.com。

by SPSS 20.0 for windows. **Results** ①Serum HMGB1 and hs-CRP level of CHD group were higher than the control group ($P < 0.01$). Serum HMGB1 and hs-CRP level of AMI group were higher than the UAP group ($P < 0.05$). Serum HMGB1 of UAP group were higher than the SAP group ($P < 0.05$). Serum HMGB1 of SAP group were higher than the control group ($P < 0.05$). ②Serum HMGB1 and hs-CRP level of severe stenosis group (Gensini score ≥ 40) were higher than the moderate stenosis group ($20 \leq$ Gensini score < 40) ($P < 0.05$). Serum HMGB1 level of severe moderate group ($20 \leq$ Gensini score < 40) were higher than the mild stenosis group (Gensini score < 20) ($P < 0.05$). There was a positive correlation between Gensini score and serum HMGB1 level ($r = 0.760, P < 0.01$). There was also a positive correlation between Gensini score and serum hs-CRP level ($r = 0.596, P < 0.01$). ③Serum HMGB1 and hs-CRP level of one-vessel, two-vessel and three-vessel diseased group were higher than the control group ($P < 0.05$). Serum HMGB1 level of three-vessel and two-vessel diseased group were higher than the one-vessel diseased group ($P < 0.05$). Serum HMGB1 level of three-vessel diseased group were higher than the two-vessel diseased group ($P < 0.05$). ④In CHD group, serum HMGB1 and hs-CRP level showed a positive correlation ($r = 0.391, P < 0.01$). **Conclusions** serum HMGB1 level were correlated with severity with CHD. There was a positive correlation between Serum HMGB1 and hs-CRP in patients with CHD. As a marker for evaluating the severity of CHD, HMGB1 was superior to hs-CRP.

近年来,血清学标志物作为预测冠心病的有用工具正逐渐受到医学者的重视。高迁移率族蛋白 B1 (high-mobility group box1 protein, HMGB1) 是近年来新发现的重要的与损伤相关的分子识别模式和炎症介质,可由坏死及受损细胞主动释放,或由活化的单核/巨噬细胞分泌至细胞外。细胞外的 HMGB1 可与相应的受体结合,从而启动炎症反应的发生^[1]。已有多项研究表明,血清 HMGB1 的升高与心血管疾病的发生发展密切相关^[1,2]。高敏 C 反应蛋白 (high sensitive C-reactive protein, hs-CRP) 是一种敏感的炎症和组织损伤标志物。它与冠心病的发生发展有关,且被认为是与动脉粥样硬化关系最密切的血清学标志物之一^[3,4]。本研究拟对 100 例可疑冠心病患者按冠状动脉造影结果分为冠心病组与对照组,冠心病组再分别根据临床症状、Gensini 积分^[5]及冠状动脉病变支数分为若干个亚组。比较各组患者血清 HMGB1 及 hs-CRP 水平,以明确冠心病患者血清 HMGB1 及 hs-CRP 水平对预测冠状动脉病变严重程度的潜在价值。

1 对象和方法

1.1 研究对象

连续入选因疑诊冠心病于 2013 年 12 月~2014 年 4 月在上海市浦东新区周浦医院心内科住院的患者 100 例。其中男 54 例,女 46 例,平均年龄 68.10 ± 9.47 岁。所有患者均行选择性左右冠状动脉造影检查。排除标准:急慢性炎症感染、严重瓣膜病、重度心功能不全、严重肝肾功能不全、恶性肿瘤、结缔组织或自身免疫性疾病等。

1.2 血清 HMGB1、hs-CRP 及其它指标测定

所有患者造影前均测定血清 HMGB1、hs-CRP、血脂、空腹血糖 (FPG)、肝肾功能、心肌标志物等相关指标,同时询问吸烟史、高血压及糖尿病病史。HMGB1 的测定采用 ELISA 法,试剂盒购自上海西唐生物科技有限公司。hs-CRP 的测定亦采用 ELISA 法,试剂盒购自上海科兴生物科技有限公司。

1.3 分组

①按冠状动脉疾病类型分组:按患者病史及临床检查分为急性心肌梗死组、不稳定型心绞痛组、稳定型心绞痛组及对照组 4 组;②按冠状动脉狭窄程度分组:采用 Gensini 积分法对冠状动脉狭窄程度进行定量评定。无任何狭窄的计 0 分,狭窄直径 $< 25\%$ 计 1 分, $25\% \sim 49\%$ 计 2 分, $50\% \sim 75\%$ 计 4 分, $76\% \sim 90\%$ 计 8 分, $91\% \sim 98\%$ 计 16 分, $\geq 99\%$ 计 32 分。不同节段再乘以相应系数,即左主干 $\times 5$;左前降支近段 $\times 2.5$,中段 $\times 1.5$,远段 $\times 1$;第一对角支 $\times 1$,第二对角支 $\times 0.5$;左回旋支:近段 $\times 2.5$,远段 $\times 1$;钝缘支 $\times 1$;后降支 $\times 1$;后侧支 $\times 0.5$;右冠状动脉:近、中、远段和后降支均 $\times 1$ ^[6]。各病变支得分总和即为患者的总积分。按积分为 3 组:轻度狭窄组 (积分 < 20)、中度狭窄组 ($20 \leq$ 积分 < 40) 和重度狭窄组 (积分 ≥ 40);③按冠状动脉病变支数分组:分为对照组、单支病变组、双支病变组和三支病变组。

1.4 统计学方法

所有数据均采用 SPSS 20.0 统计软件包进行统计学分析。计量资料均进行正态性检验及方差齐性检验。计数资料采用 χ^2 检验;计量资料若符合正态性及方差齐性,则组间比较采用单因素方差分析,

若不符合则采用非参数检验;若双变量都为正态分布,则相关性检验采用 Pearson 相关性分析,若双变量不全为正态分布,则相关性检验采用 Spearman 相关性分析。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象基本特征

本研究共入选 100 例患者,其中男 54 例,女 46 例。对照组 24 例,冠心病组 76 例。经统计学检验,冠心病组与对照组在年龄、性别、BMI、血压、心率、吸烟和饮酒史、高血压病史、糖尿病史、血脂水平、FPG 等方面差异均无统计学意义($P > 0.05$;表 1)。

表 1. 研究对象基本临床特征

Table 1. Baseline clinical characteristics of the study population

| 指 标 | 对照组 ($n = 24$) | 冠心病组 ($n = 76$) |
|-------------------------|------------------|-------------------|
| 年龄(岁) | 65.04 ± 10.63 | 69.07 ± 8.94 |
| 男/女(例) | 9/15 | 45/31 |
| BMI(kg/m ²) | 24.43 ± 3.72 | 24.90 ± 2.77 |
| 吸烟史(例) | 4(16.7%) | 18(23.7%) |
| 高血压(例) | 19(79.2%) | 69(90.8%) |
| 糖尿病(例) | 6(25.0%) | 25(32.9%) |
| TC(mmol/L) | 4.43 ± 0.83 | 4.54 ± 0.97 |
| TG(mmol/L) | 1.57 ± 1.12 | 1.65 ± 0.74 |
| HDL(mmol/L) | 1.30 ± 0.22 | 1.24 ± 0.33 |
| LDL(mmol/L) | 2.74 ± 0.70 | 3.00 ± 0.80 |
| FPG(mmol/L) | 5.88 ± 2.30 | 6.05 ± 2.27 |

2.2 冠心病组与对照组血清 HMGB1 和 hs-CRP 水平比较

冠心病患者血清 HMGB1 及 hs-CRP 水平显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$;表 2)。且 AMI 组血清 HMGB1、hs-CRP 水平高于 UAP 组,UAP 组血清 HMGB1 水平高于 SAP 组,SAP 组血清 HMGB1 水平高于对照组,SAP 组与对照组间及 SAP 与 UAP 组间血清 hs-CRP 水平差异无统计学意义(表 3)。

2.3 Gensini 积分与血清 HMGB1 和 hs-CRP 水平的关系

重度狭窄组血清 HMGB1 及 hs-CRP 水平高于中度狭窄组($P < 0.05$),中度狭窄组血清 HMGB1 水平高于轻度狭窄组($P < 0.05$),中度狭窄组与轻度狭窄组间血清 hs-CRP 水平无统计学差异(表 4)。对患者的 Gensini 积分与血清 HMGB1 及 hs-CRP 水

平行相关性分析,发现 Gensini 积分与 HMGB1 水平呈正相关($r = 0.760, P < 0.01$),且与 hs-CRP 水平呈正相关($r = 0.596, P < 0.01$;表 5)。

表 2. 冠心病组与对照组间血清 HMGB1 和 hs-CRP 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2. Comparison of HMGB1 and hs-CRP levels between CHD groups and control groups($\bar{x} \pm s$)

| 分 组 | n | HMGB1($\mu\text{g/L}$) | hs-CRP(mg/L) |
|------|-----|--------------------------|----------------------------|
| 对照组 | 24 | 3.98 ± 0.59 | 1.35 ± 0.63 |
| 冠心病组 | 76 | 8.99 ± 4.02 ^a | 10.96 ± 12.45 ^a |

a 为 $P < 0.01$,与对照组比较。

表 3. 不同类型冠心病间血清 HMGB1 和 hs-CRP 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3. Comparison of HMGB1 and hs-CRP levels among groups with different coronary heart disease($\bar{x} \pm s$)

| 分 组 | n | HMGB1($\mu\text{g/L}$) | hs-CRP(mg/L) |
|-------|-----|-----------------------------|-----------------------------|
| 对照组 | 24 | 3.98 ± 0.59 | 1.35 ± 0.63 |
| SAP 组 | 22 | 5.66 ± 0.99 ^a | 5.05 ± 4.10 |
| UAP 组 | 33 | 9.01 ± 2.40 ^{ab} | 11.96 ± 15.89 ^a |
| AMI 组 | 21 | 12.46 ± 5.05 ^{abc} | 15.66 ± 9.75 ^{abc} |

a 为 $P < 0.05$,与对照组比较;b 为 $P < 0.05$,与 SAP 组比较;c 为 $P < 0.05$,与 UAP 组比较。

表 4. 不同冠状动脉病变程度组间血清 HMGB1 和 hs-CRP 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4. Comparison of HMGB1 and hs-CRP levels among groups with different Gensini score($\bar{x} \pm s$)

| 分 组 | n | HMGB1($\mu\text{g/L}$) | hs-CRP(mg/L) |
|-------|-----|----------------------------|-----------------------------|
| 轻度狭窄组 | 49 | 5.54 ± 2.36 | 5.20 ± 8.91 |
| 中度狭窄组 | 18 | 7.71 ± 1.98 ^a | 8.87 ± 13.33 |
| 重度狭窄组 | 33 | 11.18 ± 4.73 ^{ab} | 13.66 ± 12.59 ^{ab} |

a 为 $P < 0.05$,与轻度狭窄组比较;b 为 $P < 0.05$,与中度狭窄组比较。

表 5. Gensini 积分与血清 HMGB1 及 hs-CRP 水平的相关性
Table 5. The correlation between serum HMGB1, hs-CRP levels and Gensini score

| 指 标 | r | P |
|--------|-------|-------|
| HMGB1 | 0.760 | 0.000 |
| hs-CRP | 0.596 | 0.000 |

2.4 冠状动脉病变支数与血清 HMGB1 和 hs-CRP 水平的关系

按病变支数对研究对象进行分组,结果对照组 24 例,单支病变组 26 例,双支病变组 27 例,三支病变组 23 例。各组间比较有统计学差异($P < 0.05$),

且单支、双支、三支病变组血清 HMGB1、hs-CRP 水平高于对照组 ($P < 0.05$), 双支、三支病变组血清 HMGB1 水平高于单支病变组 ($P < 0.05$), 三支病变组血清 HMGB1 水平高于双支病变组 ($P < 0.05$)。双支病变组与三支病变组间以及双支病变组与单支病变组间血清 hs-CRP 水平差异无统计学意义 (表 6)。

表 6. 不同冠状动脉病变支数间血清 HMGB1 和 hs-CRP 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 6. Comparison of HMGB1 and hs-CRP levels among groups with different coronary vessel disease ($\bar{x} \pm s$)

| 分组 | n | HMGB1 ($\mu\text{g/L}$) | hs-CRP (mg/L) |
|-------|----|---------------------------------|--------------------------------|
| 对照组 | 24 | 3.98 \pm 0.59 | 1.35 \pm 0.63 |
| 单支病变组 | 26 | 6.90 \pm 2.39 ^a | 8.18 \pm 11.30 ^a |
| 双支病变组 | 27 | 9.19 \pm 2.69 ^{ab} | 11.92 \pm 11.41 ^a |
| 三支病变组 | 23 | 11.12 \pm 5.49 ^{abc} | 13.04 \pm 14.62 ^a |

a 为 $P < 0.05$, 与对照组比较; b 为 $P < 0.05$, 与单支病变组比较; c 为 $P < 0.05$, 与双支病变组比较。

2.5 冠心病患者血清 HMGB1 与 hs-CRP 水平的相关性

对冠心病患者的血清 HMGB1 与 hs-CRP 水平行双变量相关性分析, 结果发现冠心病患者血清 HMGB1 水平与 hs-CRP 水平呈正相关 ($r = 0.391$, $P < 0.01$; 图 1)。

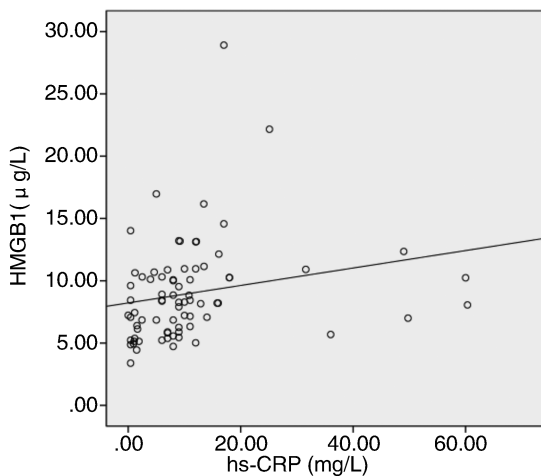


图 1. 冠心病患者血清 HMGB1 与 hs-CRP 水平的相关性
Figure 1. The correlation between serum HMGB1 level and serum hs-CRP level

3 讨论

冠心病作为一种慢性病, 早期症状并不明显,

晚期则有较高的死亡率和致残率, 严重影响人们生活质量。因此找到有效的、能早期识别冠心病, 并能对冠心病进行危险分层、病变严重程度评价以及预后评估的血清学标志物意义重大。动脉粥样硬化是一种慢性炎症参与的病理生理过程, HMGB1 作为一种重要的炎症介质, 具有激发炎症反应的作用, 它在被激活后的炎性细胞, 如巨噬细胞、单核细胞、树突状细胞等表达增高, 被认为与动脉粥样硬化病变有关^[1]。Kawahara 等^[7]的研究证实, 在已形成的粥样硬化病变内, HMGB1 主要来自于活化的血管平滑肌细胞, 而且 HMGB1 能直接促进 CRP 的产生, 而 CRP 也能诱导巨噬细胞分泌 HMGB1。

hs-CRP 是一种主要由肝脏合成的急性时相反应蛋白。美国 AHA/CDC 认为 hs-CRP 能较好预测动脉粥样硬化病变的范围和严重程度, 反映斑块不稳定程度, 并发表了关于 CRP 测定的临床应用指南^[8]。国内学者凌琳等^[9]的研究发现, 随着冠状动脉狭窄程度的升高, 血清 hs-CRP 水平升高, 由此提示血清 hs-CRP 水平与冠心病的严重程度相关。动脉弹性减退是血管病变较早期的改变之一。有研究^[10]发现, hs-CRP 与冠心病患者动脉弹性呈明显负相关, 说明 hs-CRP 极有可能参与了冠心病的进展过程。

易损斑块的破裂和血栓形成是急性冠状动脉综合征发病的主要机制。HMGB1 作为一种促炎介质, 能够与其它炎症因子相互诱生, 并促进基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMP) 的分泌, 从而促进纤维帽的崩解, 增加斑块的易损性^[11]。同时 HMGB1 与动脉血栓形成相关。Ito 等^[12]研究发现, HMGB1 能够促进小鼠中微血管血栓的形成并能导致单核细胞中组织因子的表达增加。由此可见, HMGB1 在动脉粥样硬化疾病中的进展及急性冠状动脉综合征的发生中都发挥了不容忽视的作用。冠心病的临床分型即为粥样硬化斑块是否稳定的主要标志。本研究结果发现 AMI 组及 UAP 组的血清 HMGB1 水平较 SAP 组及对照组明显升高, 说明 HMGB1 极有可能参与了斑块不稳定的过程。

本研究还发现, 冠心病患者的血清 HMGB1 及 hs-CRP 浓度明显高于对照组, 且随着冠状动脉病变狭窄程度的增加, 血清 HMGB1 水平升高, 差异有统计学意义, 并且血清 HMGB1 水平与 Gensini 积分呈正相关。虽然血清 hs-CRP 水平亦与 Gensini 积分呈正相关但是 hs-CRP 浓度并不随冠状动脉病变狭窄程度的增加而升高。由此说明 HMGB1 可以作为预测冠状动脉病变狭窄程度的血清学标志物之一, 并

且优于 hs-CRP。本研究同时对冠心病患者的 HMGB1 及 hs-CRP 水平做了相关性分析,发现两者间呈正相关,这与 Yao 等^[13]的研究结果一致。

在血清 HMGB1 水平与冠状动脉病变支数的相关性方面,尚未见有前人报道。本研究通过比较各冠状动脉病变支数组的血清 HMGB1 水平,发现血清 HMGB1 水平与冠状动脉病变支数相关。而且随着冠状动脉病变支数的增加,血清 HMGB1 水平升高,差异有统计学意义。而血清 hs-CRP 水平与冠状动脉病变支数的相关性方面,张琛涛等^[14]的研究发现,多支病变组 hs-CRP 水平比单支病变组显著升高,单支病变组与双支病变组及双支病变组与多支病变组间 hs-CRP 水平差异比较无统计学差异。而本研究得出了类似的结论:单支、双支、三支病变组血清 hs-CRP 水平高于对照组,而单支、双支、三支病变组间 hs-CRP 水平差异比较无统计学意义。因此在预测冠状动脉病变支数方面, HMGB1 同样优于 hs-CRP。

综上所述,血清 HMGB1 水平与冠心病严重程度呈正相关。且在冠心病患者中,其与血清 hs-CRP 水平存在一定的相关性。在预测冠心病严重程度方面,血清 HMGB1 优于 hs-CRP。

[参考文献]

[1] Cirillo P, Giallauria F, Di Palma V, et al. Cardiovascular disease and high-mobility group box 1-is a new inflammatory killer in town [J]. *Angiology*, 2013, 64(5): 343-355.

[2] Kohno T, Naito T, Naito K, et al. Role of high-mobility group box 1 protein in post infarction healing process and left ventricular remodeling [J]. *Cardiovasc Res*, 2009, 81: 565-573.

[3] Poon PY, Szeto CC, Ching-Ha Kwan B, et al. Relationship between CRP polymorphism and cardiovascular events in Chinese peritoneal dialysis patients [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2012, 7(2): 304-349.

[4] Mouridsen MR, Intzilakis T, Binici ZJ, et al. Prognostic value of high sensitive C-reactive protein in subjects with silent myocardial ischemia [J]. *J Electrocardiol*, 2012, 45

(3): 260-264.

[5] Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease [J]. *Am J Cardiol*, 1983, 51(3): 606.

[6] 王琦武, 钟继明, 黄学成. 颈动脉中膜厚度及踝臂指数对冠心病的预测价值 [J]. *中国老年学杂志*, 2013, 33: 2 747-749.

[7] Kawahara K, Biswat KK, Unoshima M, et al. C reactive protein induces high mobility group box 1 protein release through activation of p38MAPK in macrophage RAW 264.7 cells [J]. *Cardiovasc Pathol*, 2008, 3(17): 129-138.

[8] Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Marker of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2003, 107: 449-511.

[9] 凌琳, 承艳, 康丽娜, 等. 冠心病患者血清高敏 C 反应蛋白和 Periostin 蛋白与冠状动脉病变严重程度的相关性 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2013, 21(5): 440-444.

[10] 万招飞, 张娇, 薛嘉虹, 等. 冠心病患者动脉弹性与血清高敏 C 反应蛋白和基质金属蛋白酶 9 的相关性 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2012, 20(11): 1 003-006.

[11] Dodd T, Jadhav R, Wiggins L, et al. MMPs 2 and 9 are essential for coronary collateral growth and are prominently regulated by p38 MAPK [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2011, 51: 1 015-025.

[12] Ito T, Kawahara K, Nakamura T, et al. High-mobility group box 1 protein promotes development of microvascular thrombosis in rats [J]. *J Thromb Haemost*, 2007, 5 (1): 109-116.

[13] Yao HC, Zhao AP, Han QF, et al. Correlation between serum high-mobility group box-1 levels and high-sensitivity C-reactive protein and troponin I in patients with coronary artery disease [J]. *Exp Ther Med*, 2013, 6(1): 121-124.

[14] 张琛涛, 莫新玲. 冠心病高血压与血清同型半胱氨酸、超敏 C 反应蛋白的相关性 [J]. *中国老年学杂志*, 2013, 33: 1 035-037.

(此文编辑 李小玲)