

HMGB1 及 HMGB2 与冠状动脉钙化相关性的分析*

刘林鑫¹ 孟华² 杨冠旭¹ 李蒙² 刘军² 陈东昌² 李文博² 李震南²
滑世轩³ 安松涛² 王忠民² 陈岩²

[摘要] 目的:探讨血清高迁移率族蛋白 1(HMGB1)、血清高迁移率族蛋白 2(HMGB2)水平与冠状动脉钙化(CAC)的关系。方法:入选 2020 年 1 月—2021 年 1 月于华中阜外医院住院的 156 例冠心病患者作为试验对象,记录所有患者病史资料、HMGB1 以及 HMGB2 等指标,并进行 CAC 的分析。将冠心病患者分为非 CAC 组(62 例)与 CAC 组(94 例),比较两组患者临床指标的差异。采用 ROC 曲线分析 HMGB1 与 HMGB2 对 CAC 的诊断价值,采用 logistic 回归分析探讨 CAC 的危险因素。结果:与非 CAC 组比较,CAC 组患者年龄、冠心病病程、BMI、尿酸(UA)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、糖化血红蛋白(HbA1c)、高血压病、糖尿病、HMGB1 和 HMGB2 水平均显著升高(均 $P < 0.05$),左室射血分数(LVEF)与总胆红素(TBil)水平显著降低(均 $P < 0.05$)。ROC 曲线显示,HMGB1 水平诊断 CAC 的最佳截点值为 6.1773 ng/mL,曲线下面积为 0.734(95%CI:0.655~0.813),敏感性为 86.2%,特异性为 50.0%;HMGB2 水平诊断 CAC 的最佳截点值为 5.0396 ng/mL,曲线下面积为 0.814(95%CI:0.748~0.881),敏感性为 70.2%,特异性为 87.1%。多因素 logistic 回归分析结果显示,TBil 是 CAC 的保护因素,年龄、UA、TG、HbA1c、高血压病、HMGB1、HMGB2 是 CAC 的危险因素。结论:高 HMGB1、HMGB2 是发生 CAC 的独立危险因素。

[关键词] 血清高迁移率族蛋白 1;血清高迁移率族蛋白 2;钙化;冠心病

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2021.12.004

[中图分类号] R541.4 **[文献标志码]** A

The relationship between HMGB1, HMGB2 and coronary artery calcification

LIU Linxin¹ MENG Hua² YANG Guanxu¹ LI Meng² LIU Jun² CHEN Dongchang²
LI Wenbo² LI Zhenan² HUA Shixuan³ AN Songtao² WANG Zhongmin² CHEN Yan²

(¹Department of Cardiology, He'nan Provincial People's Hospital, People's Hospital of He'nan University, Zhengzhou, 450003, China; ²Department of Cardiology, ³Department of Clinical Laboratory, Central China Fuwai Hospital, He'nan Provincial People's Hospital)

Corresponding author: CHEN Yan, E-mail: doctorchen04@163.com

Abstract Objective: To investigate the relationship between high mobility group box 1(HMGB1), high mobility group box 2(HMGB2), and coronary artery calcification(CAC). **Methods:** A total of 156 patients with coronary heart disease admitted to Huazhong Fuwai Hospital from January 2020 to January 2021 were enrolled in the study. All patients' medical history, HMGB1, and HMGB2 were recorded, CAC was analyzed. Patients with coronary heart disease were divided into the non-CAC Group($n = 62$) and CAC group($n = 94$). The differences in clinical indexes between the two groups were compared. ROC curve was used to analyze the diagnostic value of HMGB1 and HMGB2 in CAC, and logistic regression analysis was used to explore the risk factors of CAC. **Results:** Compared with the non-CAC group, age, course of coronary heart disease, BMI, uric acid(UA), total cholesterol(TC), triglyceride(TG), low density lipoprotein cholesterol(LDL-C), glycosylated hemoglobin(HbA1c), hypertension, diabetes, HMGB1, and HMGB2 levels in CAC group were significantly increased(all $P < 0.05$), left ventricular ejection fraction(LVEF) and total bilirubin(TBil) level were significantly decreased(all $P < 0.05$). The ROC analysis showed that the best cut-off point of HMGB1 level in diagnosing CAC was 6.1773 ng/mL, the area under the curve was 0.734(95%CI: 0.655 to 0.813), the sensitivity was 86.2%, and the specificity was 50.0%; The best cut-off value of HMGB2 level in diagnosing CAC was 5.0396 ng/mL, the area under the curve was 0.814(95%CI: 0.748 to 0.881), the sensitivity was 70.2%, and the specificity was 87.1%. Multivariate logistic regression analysis showed that TBil was the protective factor of CAC, and age, UA, TG, HbA1c, hypertension, HMGB1, and HMGB2 were the risk factors of CAC. **Conclusion:** High HMGB1 and HMGB2 are inde-

*基金项目:河南省医学科技攻关省部共建项目(No:SB201901095)

¹河南大学人民医院 河南省人民医院心内科(郑州,450003)

²河南省人民医院心脏中心 华中阜外医院心内科

³河南省人民医院心脏中心 华中阜外医院检验科

通信作者:陈岩,E-mail:doctorchen04@163.com

pendent risk factors for CAC.

Key words serum high mobility group protein 1; serum high mobility group protein 2; calcification; coronary heart disease

冠心病是冠状动脉(冠脉)出现慢性动脉粥样硬化,引起冠脉管腔狭窄甚至闭塞,造成心肌细胞缺氧、缺血或坏死的一种临床最为常见的心血管疾病^[1]。其临床主要表现为胸痛、胸闷等症状,严重者可发生急性猝死,已成为近年来中老年人的主要死亡原因^[2]。冠脉钙化(coronary artery calcification, CAC)的发生常常代表着冠心病的发生和发展,与冠心病的不良预后及危急有着紧密的关系^[3]。

高迁移率族蛋白 1(high mobility group box 1, HMGB1)是一种广泛存在于真核细胞中的高度保守的酸性蛋白。一般情况下, HMGB1 主要位于核内,参与基因的转录、重组及修复,当细胞发生坏死或凋亡时被释放到胞外,或由巨噬细胞、单核细胞等被激活时主动分泌至细胞外,参与细胞的增殖、迁移、凋亡、炎症反应及血管生成过程^[4]。HMGB1 是一种很强的促炎因子,与骨组织的重建、异位钙化的形成也有着密切的关系^[5]。而高迁移率族蛋白 2 (high mobility group box 2, HMGB2)的氨基酸序列与 HMGB1 序列高度相似,其超过 80%的氨基酸序列相同,均含有 2 个 DNA 结合域和 1 个长酸性尾端^[6]。HMGB2 在免疫细胞中大量存在,可损伤血管内膜,导致血管内膜的增生^[7]。目前关于 HMGB1、HMGB2 的浓度水平与 CAC 的分析鲜有研究,本研究的意义在于探讨 HMGB1、HMGB2 与 CAC 的相关性。

1 对象与方法

1.1 对象

从 2020 年 1 月—2021 年 1 月于华中阜外医院接受冠脉造影检查的冠心病患者中,筛选出 156 例符合要求的患者。排除标准:恶性肿瘤;风湿免疫性疾病;严重的肝、肾功能不全、脑血管疾病;有冠脉旁路移植术病史;甲状旁腺功能亢进或减退;因各种原因不能配合本试验。根据 CAC 的诊断标准^[8],将 156 例患者分为 CAC 组(94 例)和非 CAC 组(62 例)。

1.2 方法

由 2 名具有高级职称的心内科临床主任医师根据冠脉造影明确 CAC 诊断,记录入组患者的年龄、性别、冠心病病程、高血压病、糖尿病、脑血管病、吸烟史、饮酒史,所有受试患者均于冠脉造影之前完成空腹静脉血样本的采集,并将血标本送至本院检验科由专业技术人员进行检测。收集并准确

记录血清检测结果,包括白细胞(WBC)、红细胞(RBC)、血小板(PLT)、血红蛋白(Hb)、尿酸(UA)、肌酐(Cr)、谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、总胆红素(TBil)、白蛋白(ALB)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、糖化血红蛋白(HbA1c)等指标。并于冠脉造影术后,采用普通采血管收集受试对象的动脉血液 3 mL,进行酶联免疫吸附试验(ELISA)测出 HMGB1、HMGB2 浓度,采用的仪器为 IGS-520 数字血管造影机、SPARK 多功能酶标仪、Genex Beta 各量程移液器、HMGB-1 试剂盒、HMGB-2 试剂盒等。

1.3 统计学处理

对所有结果数据采用统计软件 SPSS 26.0 进行分析。计数资料应用例(%)来表示,采用 χ^2 检验。计量资料应用正态性检验及方差齐性检验,符合正态分布的,以 $\bar{x} \pm s$ 来表示,两组之间的比较采用独立样本 t 检验。HMGB1、HMGB2 诊断 CAC 的效能采用受试者工作特征曲线(ROC)来分析。采用 logistic 回归分析 CAC 的危险因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较

CAC 组患者年龄、冠心病病程、BMI、高血压比例、糖尿病比例、UA、TC、TG、LDL-C、HbA1c、HMGB1 和 HMGB2 水平均显著高于非 CAC 组, TBil 水平与左室射血分数(LVEF)显著低于非 CAC 组(均 $P < 0.05$)。两组 WBC、RBC、PLT、Hb、中性粒细胞、淋巴细胞、Cr、ALT、AST、ALB、HDL-C、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、E 峰/A 峰的流速比值(E/A)均差异无统计学意义。见表 1。

2.2 血清 HMGB1 和 HMGB2 对 CAC 诊断价值的 ROC 分析

ROC 分析显示, HMGB2 较 HMGB1 诊断 CAC 的价值更高。见表 2 和图 1。

2.3 CAC 危险因素的多因素 logistic 回归分析

以 CAC 为因变量,将两组间比较差异有统计学意义的指标:年龄、冠心病病程、BMI、UA、TBil、TC、TG、LDL-C、HbA1c、LVEF、高血压病、糖尿病、HMGB1、HMGB2 作为自变量引入回归模型进行 logistic 回归分析,结果显示, TBil 是 CAC 的保护因素,年龄、UA、TG、HbA1c、高血压病、HMGB1、HMGB2 是 CAC 的危险因素。见表 3。

表 1 非 CAC 组与 CAC 组一般临床资料的比较
Table 1 General clinical data in non-CAC group and CAC group 例(%), $\bar{x} \pm s$

项目	非 CAC 组(62 例)	CAC 组(94 例)	χ^2/t 值	P 值
男性	47(40.2)	70(59.8)	0.036	0.850
高血压病	28(45.2)	61(64.9)	5.937	0.015
糖尿病	19(30.6)	48(51.1)	6.257	0.012
脑血管病	10(16.1)	23(24.5)	1.558	0.212
吸烟史	38(61.3)	61(64.9)	0.209	0.647
饮酒史	18(29.0)	30(31.9)	0.146	0.703
年龄/岁	58.94 \pm 10.797	63.37 \pm 9.648	-2.680	0.008
冠心病病程/年	5.14 \pm 4.736	7.03 \pm 5.869	-2.221	0.028
BMI/(kg·m ⁻²)	25.50 \pm 3.34	26.87 \pm 3.68	-2.354	0.020
WBC/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	6.95 \pm 2.36	6.96 \pm 2.38	-0.037	0.971
RBC/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	4.35 \pm 0.44	4.37 \pm 0.59	-0.139	0.890
PLT/($\times 10^{12} \cdot L^{-1}$)	213.27 \pm 63.98	218.61 \pm 54.34	-0.559	0.577
Hb/(g·L ⁻¹)	137.87 \pm 14.27	133.81 \pm 21.98	1.287	0.200
中性粒细胞/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	4.57 \pm 1.92	4.42 \pm 1.53	0.534	0.594
淋巴细胞/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	1.80 \pm 0.80	1.75 \pm 0.63	0.431	0.667
UA/($\mu mol \cdot L^{-1}$)	301.27 \pm 87.84	358.48 \pm 95.00	-3.791	<0.001
Cr/($\mu mol \cdot L^{-1}$)	70.03 \pm 11.85	75.86 \pm 27.29	-1.826	0.070
ALT/(U·L ⁻¹)	26.16 \pm 19.58	26.04 \pm 42.57	0.021	0.983
AST/(U·L ⁻¹)	23.15 \pm 12.65	23.23 \pm 27.21	-0.022	0.983
TBil/($\mu mol \cdot L^{-1}$)	17.55 \pm 8.73	13.24 \pm 6.59	3.506	0.001
ALB/(g·L ⁻¹)	42.16 \pm 4.01	41.51 \pm 3.54	1.060	0.291
TC/(mmol·L ⁻¹)	3.37 \pm 0.98	3.82 \pm 1.21	-2.449	0.015
TG/(mmol·L ⁻¹)	1.55 \pm 0.86	1.91 \pm 0.85	-2.571	0.011
LDL-C/(mmol·L ⁻¹)	2.11 \pm 0.62	2.43 \pm 0.89	-2.601	0.010
HDL-C/(mmol·L ⁻¹)	1.09 \pm 0.32	1.01 \pm 0.24	1.737	0.085
HbA1c/%	5.97 \pm 1.69	6.98 \pm 1.75	-3.547	0.001
SBP/mmHg	132.98 \pm 7.58	134.12 \pm 6.76	-0.976	0.331
DBP/mmHg	78.31 \pm 8.67	80.26 \pm 8.72	-1.370	0.173
E/A	0.91 \pm 0.36	0.91 \pm 0.42	-0.003	0.998
LVEF/%	61.27 \pm 5.84	58.38 \pm 9.14	2.411	0.017
HMGB1/(ng·mL ⁻¹)	6.09 \pm 1.57	7.65 \pm 1.39	-6.509	<0.001
HMGB2/(ng·mL ⁻¹)	2.92 \pm 1.44	5.13 \pm 2.40	-7.177	<0.001

表 2 HMGB1 与 HMGB2 诊断 CAC 的 ROC 分析结果
Table 2 ROC analysis results of HMGB1 and HMGB2 in diagnosing CAC

指标	截断点/ (ng·mL ⁻¹)	曲线下 面积	P 值	灵敏度 /%	特异性 /%
HMGB1	6.1773	0.734	0.000	86.2	50.0
HMGB2	5.0396	0.814	0.000	70.2	87.1

3 讨论

本研究发现高血清 HMGB1、HMGB2 是冠心病患者发生 CAC 的独立危险因素。相关研究表明, HMGB1 可以调控多种炎性因子水平的上调, 促使动脉粥样硬化的发生及发展, 并且在发生动脉粥样硬化的血管内皮细胞、平滑肌细胞及巨噬细胞

中大量表达, 从而诱导冠心病的发生^[9-10]。而 CAC 的发生往往又预示着冠心病的发生和发展。

有报道显示, HMGB1 在钙化的瓣膜组织中表达明显增加, 其与胶原蛋白分泌、巨噬细胞浸润及微钙化的发生存在着密切的关系^[11]。这与本研究结果相符。本研究中 CAC 组患者 HMGB1 浓度大于非 CAC 患者浓度($P < 0.05$); logistic 回归分析显示, HMGB1 是 CAC 的独立危险因素。

CAC 形成的过程与骨形成的过程极其相似, 是一种受多种机制调控的病理生理过程^[12]。炎症在 CAC 形成的过程中扮演了非常重要的角色, 而 HMGB1 是一种极强的促炎因子, 与心血管的异位钙化存在着密切的关系。有关研究表明, 炎性因子如白细胞介素(IL)-1、IL-6、肿瘤坏死因子(TNF)

等是血管钙化的关键诱导因素^[13]。Longenecker 等^[14]研究发现,感染人类免疫缺陷病毒的患者血管钙化存在的概率更高,因此推断 CD14、高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、纤维蛋白原(Fib)与钙化密切相关。而且 HMGB1 能够促进炎性细胞的浸润以及血管钙化的形成,在心脏瓣膜钙化的组织中, HMGB1 的表达明显升高^[15]。而 HMGB1 又是一种强有力的促炎因子,由此推测 HMGB1 所介导的炎症反应可能参与钙化的形成。细胞外的 HMGB1 可经 RAGE 介导而进入溶酶体,并结合胞外的促炎因子,破坏溶酶体膜的稳定性,促进活性氧(ROS)的生成和炎性因子的分泌^[16]。细胞内生成的 ROS 具有极强的氧化作用,促进血管平滑肌细胞的增生^[17]。HMGB1 在一定条件下又可促进巨噬细胞产生基质囊泡从而导致异位钙化的发生^[18]。有研究表明,在糖尿病患者中, HMGB1 可调控血管平滑肌细胞向类成骨细胞的分化,从而促进冠脉移植血管的钙化^[19]。

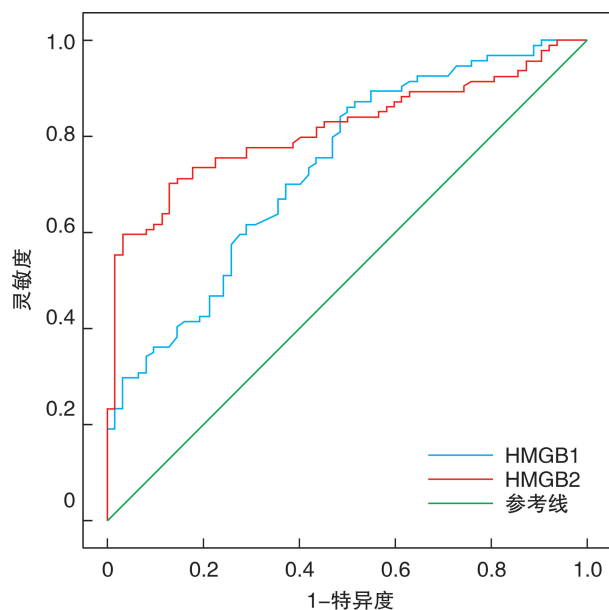


图1 HMGB1 与 HMGB2 诊断 CAC 的 ROC 曲线

Figure 1 ROC curves of HMGB1 and HMGB2 in diagnosing CAC

表3 CAC 危险因素的多因素 logistic 回归分析

Table 3 Risk factors of CAC analyzed by multivariate logistic regression analysis

指标	β	S. E.	Wald	df	P 值	OR 值	95%CI
年龄	0.078	0.032	5.841	1	0.016	1.081	1.015~1.151
UA	0.009	0.003	8.024	1	0.005	1.009	1.003~1.015
TBil	-0.082	0.037	4.904	1	0.027	0.921	0.857~0.991
TG	0.927	0.365	6.471	1	0.011	2.528	1.237~5.166
HbA1c	0.380	0.183	4.327	1	0.038	1.462	1.022~2.091
高血压病	1.476	0.593	6.197	1	0.013	4.378	1.369~14.000
HMGB1	0.695	0.216	10.335	1	0.001	2.004	1.312~3.062
HMGB2	0.818	0.167	23.908	1	0.000	2.265	1.632~3.144
常量	-19.802	4.071	23.661	1	0.000	0.000	

在本研究中, CAC 组患者 HMGB2 的浓度大于非 CAC 组患者 ($P < 0.05$), logistic 回归分析显示, HMGB2 是 CAC 的独立危险因素。HMGB2 和 HMGB1 同属于 HMGB 家族, 共同参与免疫调节、DNA 转录、修复及复制, 两者氨基酸序列 80% 以上相同, 某些功能可能存在重叠作用^[20]。HMGB2 也是一种促炎因子, 与 HMGB1 的功能类似。有研究显示, 应用 HMGB2 的受体竞争性抑制剂, 可使红斑狼疮的炎性因子浓度下降, 炎症范围减少, 而炎症在动脉粥样硬化及血管钙化过程中存在着重要的意义^[21]。Liu 等^[22] 研究也发现, HMGB2 可通过激活 RAGE 途径增加 ROS 的生成, 而 ROS 可直接介导血管内膜的损伤, 参与冠脉粥样硬化过程。还有研究显示, HMGB2 是冠脉支架内再狭窄的危险因素, 支架内再狭窄患者 HMGB2 水平大于非狭窄患者, HMGB2 可能刺激内皮细胞的再生^[23]。HMGB2 可能通过这些途径

参与 CAC 过程。

诸多因素参与 CAC 形成过程。CAC 的冠脉严重病变常常迂曲、钙化, 成角较大, 增加了冠脉介入诊疗的风险及难度, 其冠脉狭窄且钙化质地较硬, 导丝无法通过、球囊无法充分扩张, 增加了介入器械通过的难度, 而在未充分扩张的病变处植入支架, 极易导致支架贴壁及膨胀不良, 增加了支架内远期再狭窄的风险^[24]。冠心病患者血清中高 HMGB1 与 HMGB2 是 CAC 的独立危险因素, 其对于 CAC 的诊断也具有一定的价值。但是血清 HMGB1 和 HMGB2 与 CAC 的关系, 仍需扩大样本量及进一步行分子及细胞实验研究进行验证。

参考文献

- [1] Dalen JE, Alpert JS, Goldberg RJ, et al. The epidemic of the 20(th) century: coronary heart disease[J]. Am J Med, 2014, 127(9): 807-812.
- [2] Kay FU, Canan A, Abbara S. Future directions in cor-

- onary CT angiography: CT-fractional flow reserve, plaque vulnerability, and quantitative plaque assessment[J]. *Korean Circ J*, 2020, 50(3):185-202.
- [3] Guo J, Erqou SA, Miller RG, et al. The role of coronary artery calcification testing in incident coronary artery disease risk prediction in type 1 diabetes[J]. *Diabetologia*, 2019, 62(2):259-268.
- [4] Thomas JO, Stott K. H1 and HMGB1: modulators of chromatin structure[J]. *Biochem Soc Trans*, 2012, 40(2):341-346.
- [5] Yang J, Shah R, Robling AG, et al. HMGB1 is a bone-active cytokine[J]. *J Cell Physiol*, 2008, 214(3):730-739.
- [6] Barreiro Alonso A, Lamas Maceiras M, Rodriguez Belmonte E, et al. High mobility group B proteins, their partners, and other redox sensors in ovarian and prostate cancer [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016: 5845061.
- [7] He YH, Wang XQ, 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] Scanlon PJ, Faxon DF, Audet AM, et al. ACC/AHA guidelines for coronary angiography: executive summary and recommendations. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Coronary Angiography) developed in collaboration with the Society for Cardiac Angiography and Interventions[J]. *Circulation*, 1999, 99(17): 2345-2357.
- [9] 徐晓艳, 唐啸. HMGB1 通过糖基化终末产物受体在动脉粥样硬化发病中的作用[J]. *临床心血管病杂志*, 2018, 34(9):861-865.
- [10] Kalinina N, Agrotis A, Antropova Y, et al. Increased expression of the DNA-binding cytokine HMGB1 in human atherosclerotic lesions: role of activated macrophages and cytokines[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24(12):2320-2325.
- [11] Lazaros G, Antonopoulos AS, Tousoulis D. The impact of interleukin-18 and high-mobility group box 1 protein signaling in aortic valve calcification[J]. *Cardiology*, 2016, 135(3):165-167.
- [12] Bostrom KI. Where do we stand on vascular calcification? [J]. *Vasc Pharmacol*, 2016, 84:8-14.
- [13] Ye Y, Bian W, Fu F, et al. Selenoprotein S inhibits inflammation-induced vascular smooth muscle cell calcification[J]. *J Biol Inorg Chem*, 2018, 23(5):739-751.
- [14] Longenecker CT, Jiang Y, Orringer CE, et al. Soluble CD14 is independently associated with coronary calcification and extent of subclinical vascular disease in treated HIV infection[J]. *AIDS*, 2014, 28(7):969-977.
- [15] Lazaros G, Antonopoulos AS, Tousoulis D. The impact of interleukin-18 and high-mobility group Box 1 protein signaling in aortic valve calcification[J]. *Cardiology*, 2016, 135(3):165-167.
- [16] Taguchi A, Blood DC, del Toro G, et al. Blockade of RAGE-amphoterin signalling suppresses tumour growth and metastases[J]. *Nature*, 2000, 405(6784):354-360.
- [17] Andersson U, Yang H, Harris H. High-mobility group box 1 protein(HMGB1) operates as an alarmin outside as well as inside cells[J]. *Semin Immunol*, 2018, 38:40-48.
- [18] Chen Q, Bei JJ, Liu C, et al. HMGB1 induces secretion of matrix vesicles by macrophages to enhance ectopic mineralization[J]. *PLoS One*, 2016, 11(5):e0156686.
- [19] Wang Y, Shan J, Yang W, et al. High mobility group box 1(HMGB1) mediates high-glucose-induced calcification in vascular smooth muscle cells of saphenous veins[J]. *Inflammation*, 2013, 36(6):1592-604.
- [20] Barreiro-Alonso A, Lamas-Maceiras M, Rodriguez-Belmonte E, et al. High mobility group B proteins, their partners, and other redox sensors in ovarian and prostate cancer [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016: 5845061.
- [21] Hrycek E, Franek A, Baszczak E, et al. Serum levels of selected chemokines in systemic lupus erythematosus patients[J]. *Rheumatol Int*, 2013, 33(9):2423-2427.
- [22] Liu ZH, Dai DP, Ding FH, et al. Association of serum HMGB2 level with MACE at 1 mo of myocardial infarction; Aggravation of myocardial ischemic injury in rats by HMGB2 via ROS[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2017, 312(3):H422-H436.
- [23] 陆志峰, 蒋建宇, 冯晓波. 血清高迁移率族蛋白 B2 与经皮冠状动脉介入术后再次狭窄的关系分析[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2019, 11(1):38-40, 47.
- [24] Ye Y, Bian W, Fu F, et al. Selenoprotein S inhibits inflammation-induced vascular smooth muscle cell calcification[J]. *J Biol Inorg Chem*, 2018, 23(5):739-751.

(收稿日期:2021-07-14)