

HMGB1 对老年急性心力衰竭患者预后的评估价值

李 霞 张维龙

摘 要 **目的** 探讨血清高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group box - 1, HMGB1) 水平在老年急性心力衰竭患者预后评估中的价值。**方法** 选取 2016 年 1 月 ~ 2016 年 12 月期间在信阳市第一人民医院住院且年龄 > 65 岁的急性心力衰竭患者 96 例。入院时即抽取静脉血行 HMGB1、N 末端 B 型脑钠肽前体 (NT - proBNP)、生化、血常规等检查。并对入选的患者随访 1 年, 观察 1 年内患者终点不良事件的发生情况, 并确定其与 HMGB1 水平之间的关系。**结果** 96 例急性心力衰竭患者中, 发生终点不良事件组患者 HMGB1 水平明显高于未发生终点不良事件组。单因素和多因素回归分析结果显示, 年龄、NT - proBNP、射血分数以及血清 HMGB1 水平与急性心衰患者 1 年内的全因病死率相关。ROC 曲线分析表明, 与年龄、NT - proBNP、射血分数比较, HMGB1 水平对急性心力衰竭的预后具有更好的评估价值。Kaplan - Meier 生存分析进一步证实血清 HMGB1 水平较高的患者发生终点不良事件的可能性更大。**结论** 发生心血管终点不良事件的急性心力衰竭患者的 HMGB1 水平明显高于未发生终点不良事件者, 表明 HMGB1 可以评估急性心力衰竭患者的预后。

关键词 高迁移率族蛋白 B1 急性心力衰竭 预后

中图分类号 R5 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.08.042

Predicting Value of Serum HMGB1 on Prognosis in Elderly Patients with Acute Heart Failure. Li Xia, Zhang Weilong. The First People's Hospital of Xinyang, Henan 464000, China

Abstract Objective To evaluate the prognostic value of plasma levels of high mobility group box - 1 (HMGB1) in patients with acute heart failure (AHF). **Methods** Total of 96 patients clinically diagnosed with AHF were enrolled in this study. Serum HMGB1 levels were determined by enzyme - linked immunosorbent assay. Follow - up was performed 1 year after acute attack. We defined the end of observation as any causes of death. **Results** Serum HMGB1 was significantly higher in AHF patients who expired in the one year follow - up period compared to those who survived. Univariate logistic regression analysis yielded 17 variables that were associated with all - cause mortality in AHF patients, while the multivariate logistic regression analysis identified 4 variables including age, NT - proBNP, LVEF, and serum HMGB1 level associated with mortality. ROC curve analysis showed that age, NT - proBNP and LVEF displayed poor prognostic value for AHF compared to HMGB1 level. Kaplan - Meier survival analysis confirmed that patients with higher serum HMGB1 levels had significantly higher mortality. **Conclusion** The elevation of HMGB1 has independent predictive value to the prognosis of AHF.

Key words HMGB1; Acute heart failure; Prognosis

急性心力衰竭 (acute heart failure, AHF) 是指心力衰竭的症状急性发作或加重, 并伴有血浆脑钠肽水平的升高, 是一组由多种病因引起急性临床综合征, 其临床症状多表现为伴随血压升高的突发呼吸困难^[1,2]。其中, 约 15% ~ 20% 为新发心力衰竭, 大部分急性心力衰竭则为原有慢性心力衰竭的急性加重, 临床上以急性左心力衰竭最为常见。随着人口老龄化和医疗水平的提高, 心力衰竭已成为本世纪最重要的心血管疾病。另外, 急性心力衰竭起病急、变化快, 常危及生命, 需立即进行医疗干预, 是常见的内科急危重症之一。且急性心力衰竭预后差、病死率高, 住

院病死率高达 3%, 6 个月再住院率约 50%, 5 年病死率高达 60%, 给患者和社会带来巨大的经济负担^[3,4]。因此, 尽早对急性心力衰竭作出危险分层并进行预后评估具有重要的临床和现实意义。

研究显示, 高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group box - 1, HMGB1) 作为一种新型血清标志物, 在慢性心力衰竭患者血清中的表达显著增高; 此外, HMGB1 水平与射血分数呈负相关, 提示血清 HMGB1 与慢性心力衰竭患者的严重程度有关; 研究人员通过对慢性心力衰竭患者 1 年期的随访中发现, HMGB1 水平升高是患者发生终点不良事件的独立预测因素^[5,6]。可见, HMGB1 检测有助于对慢性心力衰竭患者采取更准确的治疗和预后方案, 然而 HMGB1 是

否能够评估急性心力衰竭的预后未见报道。本研究旨在检测急性心力衰竭患者的血清 HMGB1 水平,分析 HMGB1 水平与急性心力衰竭患者的关系,探讨 HMGB1 在急性心力衰竭中的临床应用,为急性心力衰竭预后评估提供新的理论依据。

材料与方法

1. 研究对象:连续入选 2016 年 1 ~ 12 月在河南省信阳市第一人民医院抢救和治疗的急性心力衰竭患者 96 例。包括急性左心力衰竭及慢性心力衰竭急性失代偿患者,符合 2010 年中华医学会心血管病学分会诊断标准。排除标准:感染性心脏病、甲状腺功能亢进症、甲状腺功能减退症、原发性痛风、肿瘤性疾病、红细胞增多症、慢性溶血、NT - pro BNP < 300mg/ml。所有患者均行心电图、心脏彩超、血气分析检查,同时于就诊 30min 内抽取静脉血,完善血常规、肝肾功能、电解质、心肌酶、血凝、胱抑素 C、NT - proBNP 检测,0.5h 内结果回报。

2. 血清 HMGB1 水平检测:所有入选患者入院后 30min 内抽取静脉血 5 ~ 6ml,3000r/min 离心 15min 分离血浆,将样本分成 10 等分存储于 - 80℃ 冰箱。通过酶联免疫吸附法检测患者血浆 HMGB1 水平,严格按照说明书进行操作。

3. 随访:通过电话或门诊对入选患者进行 1 年期的随访,以月为单位,每月至少 1 次。终点不良事件(终点事件)定义为各种原因引起的患者死亡。

4. 统计学方法:应用 SPSS 19.0 统计学软件行统计分析。计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 *t* 检验;计数资料以百分比(%)表示,采用 χ^2 检验。对不同临床预后的影响因素进行 Logistic 回归分析。采用 ROC 曲线分析不同指标对患者预后的预测价值,以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 入组患者的基本资料:表 1 所示入组患者的基本资料。共入选 2015 年 1 月 ~ 2016 年 12 月至笔者医院就诊的急性心力衰竭患者 96 例,其中,男性 60 例,女性 36 例,患者平均年龄 73.2 ± 9.3 岁。

2. 急性心力衰竭患者发生终点不良事件与否的情况比较:如表 2 所示,在对急性心力衰竭患者 1 年期的随访中,发生终点事件组和未发生终点事件组患者的年龄、NT - proBNP 水平、CK - MB、射血分数、左心室舒张末期内径以及 HMGB1 水平差异有统计学意义(*P* 均 < 0.05),两组患者的其余临床资料差异无统计学意义。

表 1 入组患者的基本资料[$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

指标	数值
年龄(岁)	71.2 ± 9.3
性别	
男性	60(62.5)
女性	36(37.5)
心率(r/min)	81 ± 17
ASA 分级	
Ⅱ	17(17.7)
Ⅲ	51(53.1)
Ⅳ	28(29.2)
射血分数(%)	45.58 ± 16.73
收缩压(mmHg)	128 ± 25
舒张压(mmHg)	79 ± 16
并发症	
心房颤动	36(37.5)
高血压	47(49.0)
急性冠脉综合征	8(8.3)
缺血性心脏病	18(18.8)
心肌病	31(32.3)
心脏瓣膜病	22(22.9)
肺心病	3(3.1)
肺炎	27(28.1)
甲状腺功能亢进症	3(3.1)
先天性心脏病	8(8.3)
糖尿病	25(26.1)
肾功能不全	3(3.1)

3. 影响终点事件发生的单因素分析:如表 3 所示,对影响急性心力衰竭患者终点事件发生的临床特征进行单因素分析,与未发生终点事件组间具有显著性差异的临床及实验室指标有年龄、NT - proBNP、CK - MB、射血分数、左心室舒张末期内径以及 HMGB1 水平(*P* 均 < 0.05)。

4. 影响终点事件发生的多因素 Logistic 回归分析:如表 4 所示,将上述单因素分析差异具有显著性的 6 项指标为自变量,患者是否发生终点事件为因变量,做多因素 Logistic 回归分析,结果显示年龄,NT - proBNP,射血分数以及 HMGB1 水平与患者的终点事件密切相关(*P* 均 < 0.05),其中 HMGB1 的预测价值最大(*P* < 0.01)。

5. 不同指标预测急性心力衰竭预后的 ROC 曲线:如表 5 所示,年龄、NT - proBNP、射血分数以及 HMGB1 水平的 ROC 曲线下面积(A)比较,差异均有统计学意义,均对急性心力衰竭的预后均有一定的预测价值。与年龄、NT - proBNP 及射血分数比较, HMGB1 水平的曲线下面积较高,预测效果好。

表 2 急性心力衰竭患者发生终点事件与否的情况比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

指标	未发生终点事件组 ($n=79$)	发生终点事件组 ($n=17$)	P
年龄(岁)	70.2 ± 14.3	76.4 ± 15.7	0.011
男性	52(65.8)	8(47.0)	0.142
NT - proBNP(ng/ml)	2234.32 ± 1232.63	5456.96 ± 3452.71	0.003
CK - MB(IU/L)	42.56 ± 29.63	53.46 ± 27.37	0.017
D 二聚体(mg/L)	1.57 ± 0.73	1.83 ± 0.62	0.836
胱抑素 C(mg/L)	1.35 ± 0.59	1.38 ± 0.61	0.476
血钾(mmol/L)	3.95 ± 0.68	4.11 ± 0.83	0.239
血钠(mmol/L)	136.28 ± 2.78	139.28 ± 3.14	0.131
尿酸(mg/L)	479.22 ± 159.58	512.13 ± 167.96	0.061
血肌酐(μmol/L)	96.46 ± 37.62	101.24 ± 41.27	0.647
谷草转氨酶(U/L)	37.57 ± 29.21	41.58 ± 35.24	0.824
谷丙转氨酶(U/L)	46.38 ± 32.17	49.72 ± 38.57	0.672
血红蛋白(g/L)	128.2 ± 23.45	125.5 ± 20.69	0.064
红细胞分布宽度(%)	14.07 ± 2.13	15.18 ± 2.52	0.327
射血分数(%)	47.64 ± 17.67	36.78 ± 14.63	0.002
左心室舒张末期内径(mm)	48.23 ± 13.87	56.19 ± 12.67	0.007
HMGB1(ng/ml)	2.96 ± 2.83	5.82 ± 2.79	0.001

表 3 影响终点事件发生的单因素分析

指标	OR	95% CI	P
年龄	1.089	1.014 ~ 1.168	0.018
性别	0.445	0.155 ~ 1.287	0.135
NT - proBNP	1.149	1.037 ~ 1.274	0.008
CK - MB	1.701	1.225 ~ 2.363	0.002
D 二聚体	0.981	0.819 ~ 1.173	0.83
胱抑素 C	2.189	1.117 ~ 4.291	0.082
血钾	1.608	0.664 ~ 3.991	0.241
血钠	0.823	0.721 ~ 0.938	0.143
尿酸	1.002	0.998 ~ 1.005	0.167
血肌酐	1.015	1.004 ~ 1.025	0.623
谷草转氨酶	0.987	0.972 ~ 1.002	0.093
谷丙转氨酶	1.006	0.996 ~ 1.016	0.212
血红蛋白	1.726	0.794 ~ 3.752	0.168
红细胞分布宽度	1.089	0.804 ~ 1.475	0.582
射血分数	1.682	1.198 ~ 2.361	0.003
左心室舒张末期内径	1.233	1.108 ~ 1.373	0.011
HMGB1	1.227	1.090 ~ 1.382	0.001

表 4 影响不良终点事件的多因素 Logistic 回归分析

指标	OR	95% CI	P
年龄	1.126	1.021 ~ 1.241	0.017
NT - proBNP	1.210	1.042 ~ 1.406	0.013
CK - MB	0.998	0.986 ~ 1.010	0.742
射血分数	1.306	1.061 ~ 1.607	0.012
左心室舒张末期内径	0.997	0.966 ~ 1.030	0.834
HMGB1	1.201	1.066 ~ 1.353	0.003

6. 生存分析:根据 HMGB1 水平将入组患者分为 HMGB1 低水平组和 HMGB1 高水平组,比较两组生存曲线, HMGB1 低水平组较 HMGB1 高水平组具有更高的生存率,且两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$,图 1)。

讨 论

HMGB1 是 HMG 家族成员中一个典型的核内非组蛋白,因在聚丙烯酰胺凝胶电泳中具有高迁移能力

表 5 不同指标预测急性心力衰竭预后的 ROS 曲线

指标	A	95% CI	P	最佳界值	敏感度(%)	特异性(%)
年龄	0.673	0.621 ~ 0.745	0.008	71.5	63.30	48.10
NT - proBNP	0.696	0.644 ~ 0.768	0.004	2389.67	69.40	57.30
射血分数	0.689	0.631 ~ 0.734	0.005	36.87	52.60	63.40
HMGB1	0.778	0.726 ~ 0.829	0.002	3.94	67.70	79.20

而得名。HMGB1 是一种重要的炎性介质和促炎性细胞因子,由坏死细胞以及活化的免疫细胞释放至细胞外,进一步诱导肿瘤坏死因子 α (TNF - α) 和白介素 6(IL - 6) 活化,进而启动免疫反应和引发炎症反应^[7,8]。HMGB1 广泛分布于心脏、肝、脑、脾、肺、肾

脏和淋巴组织等多种组织器官中, HMGB1 的广泛分布也使得它参与肿瘤、败血症、关节炎等多种疾病的发生、发展。近年来,大量研究证实 HMGB1 在许多心血管疾病如动脉粥样硬化、心肌缺血再灌注损伤、心力衰竭和心肌梗死中起着关键作用^[9~12]。

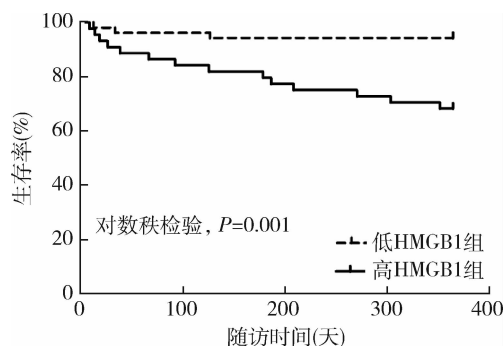


图1 Kaplan-Meier 曲线分析高、低 HMGB1 组生存率差异

心力衰竭是各种心脏疾病的终末阶段,具有较高的发生率和病死率。多种炎性因子如白介素 1β (IL- 1β)、IL-6 和 TNF- α 参与了心力衰竭的发生和发展过程^[13,14]。最近的研究表明,慢性心力衰竭患者血清 HMGB1 升高, HMGB1 水平与心功能恶化有关。Liu 等^[15]研究发现在慢性心力衰竭患者,血清 HMGB1 水平显著高于正常对照组患者,且血清中升高的 HMGB1 水平与 NT-proBNP 呈正相关,与射血分数呈负相关;发生终点不良事件患者的血清 HMGB1 水平显著高于未发生终点不良事件者,提示 HMGB1 可能成为慢性心力衰竭患者不良预后的一个独立预测因子。然而, HMGB1 在预测急性心力衰竭预后的作用尚不明确。在本研究中,笔者通过测定急性心力衰竭患者的血清 HMGB1 水平,评估 HMGB1 水平对急性心力衰竭预后的评估价值。本研究发现,在急性心力衰竭患者中,发生终点不良事件组 HMGB1 水平明显高于非事件组,进一步研究表明,与年龄、NT-proBNP、射血分数比较, HMGB1 水平对急性心力衰竭的预后具有更好的预测价值。笔者的研究结果与既往研究人员的结论是一致的,提示 HMGB1 可能成为预测心力衰竭患者预后的新型指标。

研究人员在对 HMGB1 调控心力衰竭的机制中发现,提高 HMGB1 水平能降低心肌纤维化和心肌肥大的发生率,并且能改善心肌梗死后的心脏功能;既往研究还表明 HMGB1 能够抑制压力负荷诱导的心肌肥厚;还有文献报道心肌梗死后小鼠中, HMGB1 能够通过 TORC1 通路调节细胞凋亡和自噬,这些都可能是 HMGB1 调节心力衰竭的机制^[16-19]。这也提示 HMGB1 可能可以作为一个判定急性心力衰竭预后的良好指标。

综上所述,本研究发现急性心力衰竭患者中,发生不良终点事件组患者的 HMGB1 水平显著高于

未发生不良终点事件组,提示 HMGB1 水平可能对急性心力衰竭预后具有很好的预测价值。然而本研究尚存在一定局限性,由于样本量偏小,存在一定选择偏倚;此外,随访时间过短,无法判定 HMGB1 是否能够对急性心力衰竭患者长期预后做出评估,这些都有待于进一步研究。

参考文献

- 1 Farmakis D, Parissis J, Lekakis J, *et al.* Acute heart failure: epidemiology, risk factors, and prevention [J]. *Rev Esp Cardiol: Engl Ed*, 2015, 68(3):245-248
- 2 Peacock WF, Cannon CM, Singer AJ, *et al.* Considerations for initial therapy in the treatment of acute heart failure [J]. *Crit Care*, 2015, 19:399
- 3 Miro O, Llorens P, Martin-Sanchez FJ, *et al.* Short-term prognostic factors in elderly patients seen in emergency departments for acute heart failure [J]. *Rev Esp Cardiol*, 2009, 62(7):757-764
- 4 Goldsmith SR. A new approach to treatment of acute heart failure [J]. *J Cardiol*, 2016, 67(5):395-398
- 5 Wang LJ, Lu L, Zhang FR, *et al.* Increased serum high-mobility group box-1 and cleaved receptor for advanced glycation endproducts levels and decreased endogenous secretory receptor for advanced glycation endproducts levels in diabetic and non-diabetic patients with heart failure [J]. *Eur J Heart Fail*, 2011, 13(4):440-449
- 6 Volz HC, Laohachewin D, Schellberg D, *et al.* HMGB1 is an independent predictor of death and heart transplantation in heart failure [J]. *Clin Res Cardiol*, 2012, 101(6):427-435
- 7 Li J, Kokkola R, Tabibzadeh S, *et al.* Structural basis for the proinflammatory cytokine activity of high mobility group box 1 [J]. *Mol Med*, 2003, 9(1-2):37-45
- 8 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
- 9 Inoue K, Kawahara K, Biswas KK, *et al.* HMGB1 expression by activated vascular smooth muscle cells in advanced human atherosclerosis plaques [J]. *Cardiovasc Pathol*, 2007, 16(3):136-143
- 10 Ding HS, Yang J. High mobility group box-1 and cardiovascular diseases [J]. *Saudi Med J*, 2010, 31(5):486-489
- 11 Andrassy M, Volz HC, Igwe JC, *et al.* High-mobility group box-1 in ischemia-reperfusion injury of the heart [J]. *Circulation*, 2008, 117(25):3216-3226
- 12 Yao Y, Xu X, Zhang G, *et al.* Role of HMGB1 in doxorubicin-induced myocardial apoptosis and its regulation pathway [J]. *Basic Res Cardiol*, 2012, 107(3):267
- 13 Rauchhaus M, Doehner W, Francis DP, *et al.* Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure [J]. *Circulation*, 2000, 102(25):3060-3067
- 14 Deswal A, Petersen NJ, Feldman AM, *et al.* Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the Vesnarinone trial (VEST) [J]. *Circulation*, 2001, 103(16):2055-2059

(转第 179 页)

响应,通过采集组织形变前后的超声数据,得到局部组织的弹性信息。近年来国内外众多研究者将超声弹性成像技术开始用于检测动脉弹性。通过描述记录与动态追踪,采集分析动脉壁运动出现的相位偏移信号,评价动脉弹性的变化^[3,8]。本研究应用黄酒对 AS 患者进行干预,采用超声弹性成像技术评价黄酒对动脉弹性的干预效果,发现干预后,AS + 黄酒组颈动脉与股动脉的弹性测量参数较 AS 对照组显著降低;与干预前自身比较,干预后 AS + 黄酒组颈动脉与股动脉的弹性测量参数较干预前亦明显改善。分析其原因,黄酒是一种由众多生物活性物质组成的混合物。成分研究表明,其包括较多的蛋白质与氨基酸、丰富的无机盐与微量元素、较高含量的维生素和功能性低聚糖、多量酚类物质及无可比拟的生物活性肽等^[9]。研究表明,黄酒具有抗氧化、抗衰老、抗动脉粥样硬化、抗炎性反应、降血压、降胆固醇、调节代谢与免疫等多项生理功效^[10-12]。在黄酒的作用下,通过改善血管细胞内皮功能、减轻血管壁炎症反应与氧化应激、抑制血管基质重建与平滑肌细胞增殖、补充血浆高密度脂蛋白等作用,改善动脉弹性,抑制斑块形成,缓解 AS 进展。

本研究进一步发现,干预后,AS + 黄酒组颈动脉与股动脉 IMT 较 AS 对照组略减低,弹性测量参数仍高于正常对照组;与干预前自身比较,干预后 AS + 黄酒组颈动脉与股动脉 IMT 亦略减低。一方面表明动脉弹性功能的改善发生于结构改变之前;另一方面提示如调整、优化干预剂量与时间,可能会进一步改善动脉壁结构,取得更好的疗效。

综上所述,黄酒可在一定程度上改善 AS 患者大动脉弹性功能,超声弹性成像技术可以快捷、无创地评估其弹性改变,具有重要的临床意义。但是本研究具有一定的局限性,比如黄酒干预剂量和时间的优化调整,观测指标的进一步选择与增加等,这些有待于

今后开展深入研究。

参考文献

- 1 Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease[J]. N Engl J Med, 2005, 353(4): 429 - 430
- 2 刘龙斌,郭航远,史亚非,等. 黄酒和红葡萄酒抑制 LDLR^{-/-}小鼠 MMP-2 表达和动脉粥样硬化斑块形成[J]. 中国病理生理杂志, 2010, 26(4): 676 - 680
- 3 Nieuwstadt HA, Fekkes S, Hansen HH, *et al.* Carotid plaque elasticity estimation using ultrasound elastography, MRI, and inverse FEA - A numerical feasibility study[J]. Med Eng Phys, 2015, 37(8): 801 - 807
- 4 戴琴. 颈动脉粥样硬化与脑血管病危险因素相关分析[J]. 中国现代医生, 2015, 53(17): 22 - 24
- 5 Klatsky AL. Alcohol and cardiovascular diseases: where do we stand today? [J]. J Intern Med, 2015, 278(3): 238 - 250
- 6 Costanzo S, Di Castelnuovo A, Donati MB, *et al.* Wine, beer or spirit drinking in relation to fatal and non - fatal cardiovascular events: a meta - analysis[J]. Eur J Epidemiol, 2011, 26(11): 833 - 850
- 7 翟小亚,郭航远,池菊芳,等. 黄酒多酚对 LDLR^{-/-}小鼠 MMP-2、MMP-9、TIMP-1、TIMP-2 表达和动脉粥样硬化斑块的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2013, 21(12): 1069 - 1074
- 8 Hatta T, Giambini H, Uehara K, *et al.* Quantitative assessment of rotator cuff muscle elasticity: reliability and feasibility of shear wave elastography[J]. J Biomech, 2015, 48(14): 3853 - 3858
- 9 信亚伟,孙惜时,谈甜甜. 黄酒的营养价值及保健功能产品研发现状[J]. 酿酒, 2014, 41(1): 17 - 20
- 10 倪莉,吕旭聪,黄志清,等. 黄酒的生理功效及其生理活性物质研究进展[J]. 中国食品学报, 2012, 12(3): 1 - 7
- 11 Meng L, Liu L, Zhou C, *et al.* Polyphenols and polypeptides in Chinese rice wine inhibit homocysteine - induced proliferation and migration of vascular smooth muscle cells[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2016, 67(6): 482 - 490
- 12 Meng LP, Zhou CZ, Guo Y, *et al.* Exploring the active ingredient of Chinese yellow wine which could inhibit the Hey induced proliferation and migration of vascular smooth muscle cells[J]. Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi, 2015, 31(5): 437 - 442

(收稿日期:2017 - 11 - 06)

(修回日期:2017 - 11 - 14)

(接第 183 页)

- 15 Liu T, Zhang DY, Zhou YH, *et al.* Increased serum HMGB1 level may predict the fatal outcomes in patients with chronic heart failure[J]. Int J Cardiol, 2015, 184: 318 - 320
- 16 Ouyang F, Huang H, Zhang M, *et al.* HMGB1 induces apoptosis and EMT in association with increased autophagy following H/R injury in cardiomyocytes[J]. Int J Mol Med, 2016, 37(3): 679 - 689
- 17 Kohno T, Anzai T, Naito K, *et al.* Role of high - mobility group box 1 protein in post - infarction healing process and left ventricular re-

modelling[J]. Cardiovasc Res, 2009, 81(3): 565 - 573

- 18 Zhang L, Liu M, Jiang H, *et al.* Extracellular high - mobility group box 1 mediates pressure overload - induced cardiac hypertrophy and heart failure[J]. J Cell Mol Med, 2016, 20(3): 459 - 470
- 19 Foglio E, Puddighini G, Germani A, *et al.* HMGB1 inhibits apoptosis following MI and induces autophagy via mTORC1 inhibition[J]. J Cell Physiol, 2017, 232(5): 1135 - 1143

(收稿日期:2017 - 10 - 12)

(修回日期:2017 - 11 - 02)