

• 论 著 •

原发性高血压合并左心室肥厚患者血清 sRAGE、MLT 水平及其临床意义研究*

张 璐¹, 常彩莲¹, 王 武¹, 王思雯¹, 孙丽娜², 温元善^{1△}

西宁市第一人民医院: 1. 心血管内科; 2. 超声科, 青海西宁 810001

摘 要: **目的** 探讨原发性高血压合并左心室肥厚(LVH)患者血清可溶性糖基化终产物受体(sRAGE)、褪黑素(MLT)水平及其临床意义。 **方法** 选择 96 例原发性高血压合并 LVH 患者(LVH 组)和 104 例原发性高血压未合并 LVH 患者(NLVH 组), 检测血清 sRAGE、MLT 水平, 并进行超声心动图检查。 **结果** LVH 组血清 sRAGE、MLT 水平低于 NLVH 组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。相关性分析结果显示, LVH 组血清 sRAGE、MLT 水平与左心房内径(LAD)、左心室舒张末期内径(LVEDD)、左心室收缩末期内径(LVESD)、左心室后壁厚度(LVPWT)、室间隔厚度(IVST)、左心室质量指数(LVMI)、左心室 Tei 指数呈负相关($P < 0.05$), 与心室短轴缩短率(LVFS)、左心室射血分数(LVEF)、左心室舒张早期充盈峰最大充盈速度/舒张晚期充盈峰最大峰值速度(A/E 值)呈正相关($P < 0.05$)。Logistic 二元逐步回归分析结果显示, 高收缩压、高 LVMI、低 sRAGE、低 MLT 是原发性高血压患者发生 LVH 的危险因素($P < 0.05$)。 **结论** 血清 sRAGE、MLT 水平降低可能与原发性高血压患者合并 LVH 的发生、左心室重构、左心功能下降有关。

关键词: 原发性高血压; 左心室肥厚; 可溶性糖基化终产物受体; 褪黑素; 心功能

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2021.06.011

中图法分类号: R446.1

文章编号: 1673-4130(2021)06-0685-05

文献标志码: A

Serum sRAGE, MLT levels and their clinical significance in patients with essential hypertension complicated with left ventricular hypertrophy*

ZHANG Lu¹, CHANG Cailian¹, WANG Wu¹, WANG Siwen¹, SUN Lina², WEN Yuanshan^{1△}

1. Department of Internal Medicine-Cardiovascular; 2. Department of Ultrasonography, Xining First People's Hospital, Xining, Qinghai 810001, China

Abstract: Objective To investigate the serum levels of soluble receptor advanced glycation end product (sRAGE) and melatonin (MLT) in patients with essential hypertension complicated with left ventricular hypertrophy (LVH) and their clinical significance. **Methods** A total of 96 patients with essential hypertension combined with LVH (LVH group) and a total of 104 patients without essential hypertension combined with LVH (NLVH group) were selected. Serum sRAGE and MLT levels were detected and echocardiography was performed. **Results** Serum sRAGE and MLT levels in LVH group were lower than those in NLVH group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Correlation analysis showed that serum sRAGE and MLT levels in LVH group were negatively correlated with left atrial diameter (LAD), left ventricular end diastolic diameter (LVEDD), left ventricular end systolic diameter (LVESD), left ventricular posterior wall thickness (LVPWT), interventricular septal thickness (IVST), left ventricular mass index (LVMI), left ventricular Tei index ($P < 0.05$), while positively correlated with left ventricular short axis shortening (LVFS), left ventricular ejection fraction (LVEF), maximum filling velocity of early diastolic peak/maximum filling velocity of late diastolic peak (A/E value) ($P < 0.05$). Logistic binary stepwise regression analysis showed that high systolic blood pressure, low sRAGE and low MLT were risk factors for LVH in patients with primary hypertension ($P < 0.05$). **Conclusion** The decrease of serum sRAGE and MLT levels may be related to the occurrence of LVH, left ventricular remodeling and left ventricular function decline in patients with essential hypertension.

* 基金项目: 青海省卫生和计划生育委员会指导性科研课题(2017wjzdx33)。

作者简介: 张璐, 女, 主治医师, 主要从事心力衰竭和高血压方面的研究。 △ 通信作者, E-mail: wys197476@126.com。

本文引用格式: 张璐, 常彩莲, 王武, 等. 原发性高血压合并左心室肥厚患者血清 sRAGE、MLT 水平及其临床意义研究[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(6): 685-689.

Key words: primary hypertension; left ventricular hypertrophy; soluble receptor advanced glycation end product; melatonin; cardiac function

原发性高血压是由遗传、环境、饮食、肥胖等多因素引起的持续性动脉收缩压或舒张压升高,占高血压的 90%~95%^[1]。左心室肥厚(LVH)是心脏对长期高血压机械负荷产生的适应性反应,合并 LVH 的高血压患者不良心血管事件发生风险增加^[2]。原发性高血压合并 LVH 的发生是血流动力学负荷增加引起的以心室壁增厚、心肌重量增加、心肌重塑为特征的适应性反应,多种细胞因子参与了这一过程。可溶性糖基化终产物受体(sRAGE)参与动脉粥样硬化血管疾病过程,被认为是高血压早期心脏靶器官损伤的标志物^[3]。褪黑素(MLT)属于一种胺类激素,具有抗炎、抗氧化、清除自由基、降压功能,还具有抵抗长期压力负荷所致的心肌纤维化的作用^[4]。sRAGE、MLT 在原发性高血压合并 LVH 中的报道并不多见,本研究拟探讨 sRAGE、MLT 与原发性高血压患者超声心动图参数和 LVH 发生的关系,以期为临床诊治提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2016 年 1 月至 2019 年 12 月本院心血管内科收治的 200 例原发性高血压患者,分为合并左心室肥厚组(LVH 组,96 例)和未合并左心室肥厚组(NLVH 组,104 例)。纳入标准:(1)经临床诊断的高血压,符合《中国高血压防治指南 2010》诊断标准^[5];(2)男性左心室质量指数(LVMI)≥115 g/m²,女性 LVMI≥95 g/m²^[6];(3)年龄 18 周岁以上,男女不限。排除标准:(1)继发性高血压;(2)先天性心脏病、扩张性心肌病、风湿性心脏病、瓣膜狭窄或关闭不全、主动脉夹层等;(3)近半年接受心脏外科手术;(4)合并恶性肿瘤、血液疾病、免疫系统疾病等。本研究获得本院伦理会批准,患者及其家属均知情同意并签署同意书。

1.2 临床资料收集 收集患者一般人口学资料(年龄、性别),通过询问病史记录高血压病程、血压(入院后采用水银血压计测量)、体质量指数(BMI,kg/m²)、基础疾病等。

1.3 血清 sRAGE、MLT 及生化指标检测 所有患者入院次日清晨采集空腹静脉血 10 mL,经离心(4℃,3 000 r/min,离心时间 15 min,离心半径 10 cm)后取血清保存于-80℃超低温冰箱(美国

Thermo Fisher 公司)待检。取出血清样品后快速解冻,用意大利全自动酶免分析仪 BIOBASE2000(酶联免疫吸附试验)检测血清 sRAGE、MLT 水平,试剂盒购自上海东方生物有限公司。杜邦 AR 全自动生化分析仪(德国西门子公司)检测空腹血糖、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇水平。

1.4 超声心动图检查 入院次日 Sonos 7500 型心脏彩色多普勒超声诊断仪(美国 Philips 公司)行超声心动图检查,探头频率 2.0~5.0 MHz。心尖方向测量左心室后壁厚度(LVPWT)、室间隔厚度(IVST)、LVMI、心室短轴缩短率(LVFS)、左心房内径(LAD)、左心室舒张末期内径(LVEDD)、左心室收缩末期内径(LVESD),双平面 Simpson 法测量左心室射血分数(LVEF)。LVMI=LVM(g)/体表面积(m²),LVM(g)=0.8×1.04×[(LVEDD+IVST+LVPWT)³-LVEDD³]+0.6。采用组织多普勒模式测量并计算左心室舒张早期充盈峰最大充盈速度/舒张晚期充盈峰最大峰值速度(E/A 值)及左心室 Tei 指数,以上结果均取 3~5 个心动周期平均值。

1.5 统计学处理 采用 SPSS25.00 软件进行数据处理及统计分析。正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,偏态分布计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,分别采用 Student-*t* 检验、非参数检验分析组间差异性。计数资料以频数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Pearson 相关或 Spearman 秩相关分析 sRAGE、MLT 与超声心动图参数的相关性,Logistic 二元逐步回归分析原发性高血压患者合并 LVH 的危险因素。所有统计均采用双侧检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组人口学资料、实验室检测指标、超声心动图参数比较 LVH 组高血压病程、收缩压、LAD、LVEDD、LVESD、LVPWT、IVST、LVMI、左心室 Tei 指数高于 NLVH 组, LVFS、LVEF、E/A 值低于 NLVH 组,差异均有统计学意义($P<0.05$);两组年龄、性别、BMI、舒张压、基础疾病、空腹血糖、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 两组人口学资料、实验室检测指标、超声心动图参数比较

组别	LVH 组(<i>n</i> =96)	NLVH 组(<i>n</i> =104)	$\chi^2/t/Z$	<i>P</i>
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	63.26±4.17	63.05±4.08	0.360	0.719
性别[<i>n</i> (%)]				
男	58(60.42)	61(58.65)	0.064	0.800

续表 1 两组人口学资料、实验室检测指标、超声心动图参数比较

组别	LVH 组(<i>n</i> = 96)	NLVH 组(<i>n</i> = 104)	$\chi^2/t/Z$	<i>P</i>
女	38(39. 58)	43(41. 35)		
高血压病程($\bar{x} \pm s$, 年)	8. 12 $\pm$ 2. 13	6. 31 $\pm$ 1. 94	6. 289	<0. 001
BMI[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), kg/m ²]	27. 12(23. 01, 31. 24)	26. 73(22. 05, 30. 54)	0. 793	0. 429
收缩压($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	162. 35 $\pm$ 4. 56	159. 35 $\pm$ 3. 21	5. 412	<0. 001
舒张压($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	98. 26 $\pm$ 3. 26	98. 05 $\pm$ 3. 06	0. 286	0. 775
基础疾病[<i>n</i> (%)]				
糖尿病	53(55. 21)	45(43. 27)	2. 847	0. 092
冠心病	36(37. 50)	29(27. 88)	2. 104	0. 147
高脂血症	41(42. 71)	33(31. 73)	2. 581	0. 108
空腹血糖($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	7. 34 $\pm$ 0. 93	7. 11 $\pm$ 0. 98	1. 699	0. 091
总胆固醇($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1. 75 $\pm$ 0. 26	1. 72 $\pm$ 0. 23	0. 866	0. 388
低密度脂蛋白胆固醇[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), mmol/L]	3. 26(2. 98, 3. 61)	3. 32(3. 15, 3. 95)	0. 707	0. 480
高密度脂蛋白胆固醇($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1. 05 $\pm$ 0. 25	1. 13 $\pm$ 0. 42	1. 620	0. 107
LAD($\bar{x} \pm s$, mm)	52. 51 $\pm$ 9. 52	48. 35 $\pm$ 6. 19	3. 691	<0. 001
LVEDD($\bar{x} \pm s$, mm)	53. 62 $\pm$ 12. 54	50. 01 $\pm$ 9. 43	2. 320	0. 022
LVESD[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), mm]	56. 35(51. 24, 59. 52)	52. 13(48. 12, 55. 34)	2. 529	0. 012
LVFS[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), %]	23. 51(19. 35, 28. 35)	26. 35(21. 34, 35. 61)	3. 940	<0. 001
LVPWT($\bar{x} \pm s$, mm)	12. 35 $\pm$ 2. 65	10. 21 $\pm$ 2. 03	6. 440	<0. 001
IVST($\bar{x} \pm s$, mm)	11. 35 $\pm$ 3. 54	9. 43 $\pm$ 2. 75	4. 301	<0. 001
LVEF($\bar{x} \pm s$, %)	60. 21 $\pm$ 5. 41	65. 03 $\pm$ 6. 49	5. 680	<0. 001
LVMI($\bar{x} \pm s$, g/m ²)	123. 26 $\pm$ 6. 35	92. 12 $\pm$ 4. 13	41. 417	<0. 001
E/A 值($\bar{x} \pm s$)	0. 85 $\pm$ 0. 35	1. 12 $\pm$ 0. 41	4. 989	<0. 001
左心室 Tei 指数($\bar{x} \pm s$)	0. 79 $\pm$ 0. 25	0. 63 $\pm$ 0. 20	5. 016	<0. 001

2.2 LVH 组、NLVH 组血清 sRAGE、MLT 水平比较 LVH 组血清 sRAGE、MLT 水平低于 NLVH 组,差异均有统计学意义(*P* < 0. 05),见表 2。

表 2 LVH 组、NLVH 组血清 sRAGE、MLT 水平比较($\bar{x} \pm s$, ng/L)

组别	<i>n</i>	sRAGE	MLT
LVH 组	96	251. 35 $\pm$ 32. 16	2. 62 $\pm$ 0. 71
NLVH 组	104	291. 24 $\pm$ 20. 57	4. 95 $\pm$ 1. 64
<i>t</i>		10. 530	12. 851
<i>P</i>		<0. 001	<0. 001

2.3 LVH 组血清 sRAGE、MLT 与超声心动图参数的相关性 LVH 组血清 sRAGE、MLT 水平与 LAD、LVEDD、LVESD、LVPWT、IVST、LVMI、左心室 Tei 指数呈负相关(*r* = − 0. 675 ~ − 0. 269, *P* < 0. 05),与 LVFS、LVEF、E/A 值呈正相关(*r* = 0. 421 ~ 0. 513, *P* < 0. 05),见表 3。

2.4 原发性高血压发生 LVH 的影响因素 以原发性高血压患者是否发生 LVH 为因变量(0 = 否, 1 = 是),高血压病程(连续性变量)、收缩压(连续性变量)、LVMI(连续性变量)、左心室 Tei 指数(连续性变

量)、E/A 值(连续性变量)、sRAGE(连续性变量)、MLT(连续性变量)为自变量,Logistic 二元逐步回归分析结果显示,高收缩压、高 LVMI、低 sRAGE、低 MLT 是原发性高血压患者发生 LVH 的危险因素(*P* < 0. 01),见表 4。

表 3 LVH 组血清 sRAGE、MLT 与超声心动图参数的相关系数

指标	sRAGE		MLT	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
LAD	−0. 269	0. 035	−0. 301	0. 029
LVEDD	−0. 315	0. 020	−0. 361	0. 013
LVESD	−0. 306	0. 027	−0. 328	0. 021
LVFS	0. 421	0. 010	0. 467	0. 004
LVPWT	−0. 296	0. 032	−0. 316	0. 018
IVST	−0. 307	0. 023	−0. 335	0. 019
LVEF	0. 491	0. 003	0. 513	<0. 001
LVMI	−0. 653	<0. 001	−0. 675	<0. 001
E/A 值	0. 458	0. 006	0. 493	0. 002
左心室 Tei 指数	−0. 405	0. 008	−0. 561	<0. 001

表 4 原发性高血压发生 LVH 的 Logistic 回归分析					
因素	β	SE	Wald χ^2	OR(95%CI)	P
高血压病程	0.201	0.165	1.484	1.223(0.912~1.517)	0.684
左心室 Tei 指数	0.253	0.172	2.351	1.288(0.935~1.653)	0.532
E/A 值	-0.306	0.203	3.165	0.736(0.351~0.865)	0.419
LVMi	0.723	0.039	9.778	1.858(1.596~2.104)	0.003
收缩压	0.564	0.169	7.137	1.374(1.156~1.735)	0.011
sRAGE	-0.695	0.183	9.423	0.499(0.302~0.612)	0.008
MLT	-0.709	0.201	8.942	0.492(0.295~0.603)	0.008

3 讨 论

原发性高血压是一种严重危害全球公共卫生健康的慢性疾病,长期高血压可增加患者心脏、中枢神经系统、主动脉、外周动脉等靶器官损伤风险,其中对心脏损伤最为明显。高血压是一种慢性进展性疾病,长期高血压导致外周静脉管壁压力增加,进而增加左心室后负荷,代偿性增加心脏输出做功,以克服和适应外周血管阻力的改变,在这一过程中,心肌细胞逐渐肥大变厚,进而引起舒张功能障碍、心力衰竭等 LVH 表现^[7-8],LVH 可引起心力衰竭、心肌梗死、猝死等严重心血管事件。

RAGE 是晚期糖基化终产物(AGEs)最具特征的受体之一,主要表达于人体内皮细胞、平滑肌细胞和心肌细胞,RAGE 通过与 AGEs 特异性结合可促进炎症反应、氧化应激反应等,导致内皮细胞、平滑肌细胞和心肌细胞功能紊乱^[9]。sRAGE 作为 RAGE 可溶性形式,可阻止 RAGE 与其促炎配体结合及 RAGE 介导的疾病发生^[3]。MARESCA 等^[3]认为在高血压心脏靶器官损伤早期已经出现 sRAGE 水平下降,但是 sRAGE 在高血压合并 LVH 中的机制尚不清楚,本研究结果显示,LVH 组患者血清 sRAGE 水平低于 NLVH 组,sRAGE 与 LVH 患者 LAD、LVEDD、LVESD、LVPWT、IVST、Tei 指数呈负相关,与 LVFS、LVEF、E/A 值呈正相关,说明 sRAGE 水平降低可能加重左心室肥厚、心室收缩功能障碍,回归分析显示低水平 sRAGE 是高血压患者合并 LVH 的危险因素,提示 sRAGE 水平降低可能参与高血压患者 LVH 发病过程。sRAGE 参与原发性高血压合并 LVH 的可能机制有:sRAGE 缺失可能导致 RAGE、血管紧张素 II、炎症因子等过度表达,导致 LVH 发生。体外研究发现 sRAGE 通过降低 RAGE、血管紧张素 I、II 受体水平,减轻血管紧张素 II 诱导的左心室心肌细胞肥大,sRAGE 表达可减少核因子 κ B、nod 样受体蛋白 3、白细胞介素-1 分泌,进而抑制 RAGE 介导的心肌肥大^[10]。动物模型显示,给予 sRAGE 后,血管紧张素 II 水平降低,心脏 MRI 显示 IVST、LVEF 等心脏结构和功能心动图参数得到改善^[11]。其次,心肌纤维化是 LVH 发病的病理基础之一,

AGE 是还原糖单糖与蛋白游离氨基非酶反应的产物,通过作用于细胞和细胞外基质(ECM)蛋白交联信号通路促使创面异常愈合,改变胶原纤维理化性质和组织硬度,导致血管硬化,进而参与高血压 LVH 过程^[12-13]。sRAGE 与 AGE 结合后可阻断 AGE 细胞信号通路,减弱 AGE 介导的心肌纤维化作用^[14],进而抑制心肌胶原蛋白沉积和纤维化进程。提示 sRAGE 缺失可导致 AGE/RAGE 系统失衡,导致心肌纤维化。

MLT 是一种由松果体分泌的吲哚类激素,在人体各组织中均有广泛分布,具有调节情绪、睡眠、免疫等多种生理功能^[15],同时 MLT 作为一种高效氧自由基清除剂,对氧自由基介导的心脏损伤具有保护作用,并可改善心脏功能^[16]。本研究发现,MLT 水平在 LVH 组降低,相关性分析结果显示,MLT 与 LAD、LVEDD、LVESD、LVPWT、IVST 呈负相关,低水平 MLT 是原发性高血压患者合并 LVH 的危险因素,提示 MLT 与左心室心肌肥厚、心腔扩大等左心室重塑改变存在一定关联,MLT 缺乏可能促使心肌肥厚的发生。分析原因为 MLT 缺乏导致大量氧自由基在心脏组织堆积,心脏氧化损伤,进而引起心脏结构和功能的改变。目前 MLT 在 LVH 中的发病机制尚不清楚,且存在一定争议,动物研究结果显示,MLT 与左心室心肌肥厚、心腔扩大等左心室重塑改变有一定关联,MLT 缺乏可能促使心肌肥厚的发生,抑制丙肾上腺素诱发的心力衰竭合并 LVH 大鼠的氧化应激水平,阻止左心室-微管蛋白改变,抑制左心室重塑^[17]。持续光照下诱导的高血压左心室肥厚和纤维化大鼠模型给予 MLT 可使收缩压、氧化应激反应水平降低,但是 MLT 并不抑制左心室肥厚的发展,而只发挥抑制心肌纤维化作用^[18]。唐蛟等^[19]报道认为 MLT 通过升高过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅助激活因子-1 水平,改善线粒体代谢,逆转血管紧张素 II 诱导的心肌细胞肥大。SU 等^[20]报道显示,MLT 可通过抑制亲环素 A 及其受体 CD147 信号通路,降低血管紧张素 II 水平,改善血管紧张素 II 介导的心肌肥厚。

综上所述,原发性高血压合并 LVH 患者血清 sRAGE、MLT 水平均明显降低,且 sRAGE、MLT 水平与左心室结构和功能改变有关。低 sRAGE、低 MLT 是原发性高血压患者合并 LVH 的危险因素,可为临床防治提供新的靶点。

参考文献

[1] COSTA S M,LIMA C A,NOBRE A,et al. Hypertension bearers with high risk/big risk of cardiovascular diseases and socioeconomic and health indicators[J]. Rev Assoc Med Bras,2018,64(7):601-610.

[2] YILDIZ M,OKTAY A A,STEWART M H,et al. Left ventricular hypertrophy and hypertension[J]. Prog Card-

- iovasc Dis, 2020, 63(1):10-21.
- [3] MARESCA A M, GUASTI L, BOZZINI S, et al. sRAGE and early signs of cardiac target organ damage in mild hypertensives[J]. Cardiovasc Diabetol, 2019, 18(1):17-22.
- [4] ANDERSON G, MAZZOCOLI G. Left ventricular hypertrophy: roles of mitochondria cyp1b1 and melatonergic pathways in co-ordinating wider pathophysiology[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(16):4068-4072.
- [5] 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.
- [6] MANCIA G, FAGARD R, NARKIEWICZ K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. Eur Heart J, 2013, 34(28):2159-2219.
- [7] 高天林, 任晖, 王甲文, 等. 乌拉地尔治疗高血压伴急性心力衰竭疗效及其对心功能、血清 N 末端脑钠肽前体的影响[J]. 疑难病杂志, 2017, 16(4):344-347.
- [8] LOVIC D, NARAYAN P, PITTARAS A, et al. Left ventricular hypertrophy in athletes and hypertensive patients [J]. J Clin Hypertens (Greenwich), 2017, 19(4):413-417.
- [9] SIMÓ-SERVAT O, PLANAS A, CIUDIN A, et al. Assessment of advanced glycation end-products as a biomarker of diabetic outcomes[J]. Endocrinol Diabetes Nutr, 2018, 65(9):540-545.
- [10] LIM S, LEE M E, JEONG J, et al. sRAGE attenuates angiotensin II-induced cardiomyocyte hypertrophy by inhibiting RAGE-NF κ B-NLRP3 activation[J]. Inflamm Res, 2018, 67(8):691-701.
- [11] HEO D, LIM S, LEE J, et al. Radiological assessment of effectiveness of soluble RAGE in attenuating Angiotensin II-induced LVH mouse model using in vivo 9. 4T MRI [J]. Sci Rep, 2019, 9(1):8475-8480.
- [12] LEE E J, KANG M K, KIM D Y, et al. Chrysin inhibits advanced glycation end products-induced kidney fibrosis in renal mesangial cells and diabetic kidneys[J]. Nutrients, 2018, 10(7):882-886.
- [13] 张克巨, 李莉, 崔天祥. 高血压合并左室肥厚患者晚期糖基化产物与血管紧张素 II 的相关性研究[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2010, 13(3):21-23.
- [14] 唐康, 程勇. AGE/RAGE 参与结直肠癌细胞上皮-间质转化及肿瘤干性的调控[J]. 肿瘤, 2017, 37(6):576-586.
- [15] AMARAL F G, CIPOLLA-NETO J. A brief review about melatonin, a pineal hormone[J]. Arch Endocrinol Metab, 2018, 62(4):472-479.
- [16] NDUHIRABANDI F, MAARMAN G J. Melatonin in heart failure: a promising therapeutic strategy[J]. Molecules, 2018, 23(7):1819.
- [17] SIMKO F, BEDNAROVA K R, KRAJCIROVICOVA K, et al. Melatonin reduces cardiac remodeling and improves survival in rats with isoproterenol-induced heart failure [J]. J Pineal Res, 2014, 57(2):177-184.
- [18] SIMKO F, PECHANOVA O, REPOVA B K, et al. Hypertension and cardiovascular remodelling in rats exposed to continuous light: protection by ACE-inhibition and melatonin[J]. Mediat Inflamm, 2014, 2014(6):703175.
- [19] 唐蛟, 沈达勇, 周苏, 等. 褪黑素对脑梗死的保护作用及研究进展[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(17):3397-3400.
- [20] SU H, LI J, CHEN T, et al. Melatonin attenuates angiotensin II-induced cardiomyocyte hypertrophy through the CyPA/CD147 signaling pathway[J]. Mol Cell Biochem, 2016, 422(1/2):85-95.

(收稿日期: 2020-07-23 修回日期: 2020-11-26)

(上接第 684 页)

- [10] BALIKCI E, YILMAZ B, TAHMASEBIFAR A, et al. Surface modification strategies for hemodialysis catheters to prevent catheter-related infections: a review[J]. J Biomed Mater Res B Appl Biomater, 2021, 109(3):314-327.
- [11] JIANG H, SU M, KUI L, et al. Prevalence and antibiotic resistance profiles of cerebrospinal fluid pathogens in children with acute bacterial meningitis in Yunnan province, China, 2012 – 2015 [J]. PLoS One, 2017, 12(6):e0180161.
- [12] CHANG C J, YE J J, YANG C C, et al. Influence of third-generation cephalosporin resistance on adult in-hospital mortality from post-neurosurgical bacterial meningitis [J]. J Microbiol Immunol Infect, 2010, 43(4):301-309.
- [13] PEREIRA E M, DE MATTOS C S, DOS SANTOS O C, et al. Staphylococcus hominis subspecies can be identified by SDS-PAGE or MALDI-TOF MS profiles[J]. Sci Rep, 2019, 9(1):11736.
- [14] BOUCHAMI O, ACHOUR W, MEKNI MA, et al. Antibiotic resistance and molecular characterization of clinical isolates of methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci isolated from bacteremic patients in oncohematology[J]. Folia Microbiol (Praha), 2011, 56(2):122-130.
- [15] ORIHUELA-MARTÍN J, RODRÍGUEZ-NÚÑEZ O, MORATA L, et al. Performance of differential time to positivity as a routine diagnostic test for catheter-related bloodstream infections: a single-centre experience [J]. Clin Microbiol Infect, 2020, 26(3):383-390.

(收稿日期: 2020-08-06 修回日期: 2020-12-27)