

· 论著 ·

急性脑梗死患者血清高迁移率族蛋白 B1 和超敏 C-反应蛋白水平的变化及其临床意义

周平 李迎秋 李卫东 韩桐师 杨圣金 姚咏明 张阳英 于燕

【摘要】 目的 探讨血清高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)和超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)水平在急性脑梗死(ACI)发病中的意义。**方法** 选择发病 72 h 内入院的 ACI 患者 40 例,分别于入院 24 h 内及病程 7 d、12 d 抽取静脉血,用酶联免疫吸附试验检测血清 HMGB1、hs-CRP 水平。**结果** ACI 患者入院后各时间点血清 HMGB1 水平($\mu\text{g/L}$, 24 h: 7.598 ± 0.280 , 7 d: 10.491 ± 0.512 , 12 d: 5.315 ± 0.224)均显著高于健康对照组(20 例, 2.994 ± 0.243)及存在高血压、糖尿病、高脂血症等至少 1 项的危险因素组(20 例, 3.272 ± 0.285),差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$);血清 hs-CRP 水平(mg/L , 24 h: 5.815 ± 0.408 , 7 d: 5.063 ± 0.510 , 12 d: 2.863 ± 0.297)也均明显高于健康对照组(0.642 ± 0.047),差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$),12 d 时 hs-CRP 水平接近危险因素组(2.514 ± 0.312),差异无统计学意义($P > 0.05$)。危险因素组患者血清 HMGB1 水平高于健康对照组,但差异无统计学意义($P > 0.05$);而血清 hs-CRP 水平明显高于健康对照组($P < 0.01$)。椎-基底动脉系统梗死者(17 例)与颈内动脉系统梗死者(23 例)血清 HMGB1、hs-CRP 水平相当,说明血清 HMGB1、hs-CRP 水平与梗死部位无相关关系,而二者与美国国立卫生院卒中量表(NIHSS)评分呈正相关关系($r_1 = 0.377$, $P_1 = 0.034$, $r_2 = 0.353$, $P_2 = 0.025$)。此外,血清 HMGB1 水平与 hs-CRP 水平呈显著正相关关系($r = 0.428$, $P = 0.047$)。**结论** 血清炎症因子 HMGB1、hs-CRP 在 ACI 的发病中起重要作用,其水平与病情轻重相关,与脑梗死部位无关。血清 hs-CRP 水平可能对 ACI 的发生有预测意义,监测血清 HMGB1、hs-CRP 水平有助于 ACI 病情判断及预后评价。

【关键词】 脑梗死,急性; 高迁移率族蛋白 B1; 超敏 C-反应蛋白

Changes in serum high mobility group box-1 protein and high-sensitivity C-reactive protein in patients with acute cerebral infarction and their clinical significance ZHOU Ping*, LI Ying-qiu, LI Wei-dong, HAN Tong-shi, YANG Sheng-jin, YAO Yong-ming, ZHANG Yang-ying, YU Yan. *Department of Neurology, the Affiliated Hospital of Institute of Aviation Medicine, Beijing 100089, China
Corresponding author: ZHOU Ping, Email: zhou66126@sohu.com

【Abstract】 Objective To study the potential role of high mobility group box-1 protein (HMGB1) and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) in acute cerebral infarction (ACI). **Methods** Forty patients with ACI were enrolled within 72 hours after onset of symptom in this study. Venous blood samples were collected within 24 hours of admission, 7th day and 12th day after admission. Serum HMGB1 and hs-CRP levels were measured with enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) method. **Results** Serum HMGB1 levels ($\mu\text{g/L}$) at all time points (24 hours: 7.598 ± 0.280 , 7th day: 10.491 ± 0.512 , 12th day: 5.315 ± 0.224) were significantly higher than those of healthy controls ($n = 20$, 2.994 ± 0.243) and risk factor group in which patients suffered from one risk factor in hypertension, diabetes mellitus, and hyperlipemia at least ($n = 20$, 3.272 ± 0.285), with significant difference (all $P < 0.01$). Serum hs-CRP levels (mg/L , 24 hours: 5.815 ± 0.408 , 7th day: 5.063 ± 0.510 , 12th day: 2.863 ± 0.297) of the patients were also significantly higher than those of healthy controls (0.642 ± 0.047), with significant difference (all $P < 0.01$), and serum hs-CRP levels on 12th day were similar to that in risk factor group (2.514 ± 0.312), with no significant difference ($P > 0.05$). Serum HMGB1 levels in risk factor group were higher than those in healthy control group but with no significant difference ($P > 0.05$), and serum hs-CRP levels were significantly higher than those in healthy control group ($P < 0.01$). The levels of HMGB1 and hs-CRP in serum were similar between patients with cerebral infarction in vertebral basilar system ($n = 17$) and internal carotid artery system ($n = 23$), and the result showed that the serum HMGB1 or hs-CRP levels had no correlation with infarct site, but had significantly positive correlations with the National Institute of Health stroke scale (NIHSS) score ($r_1 = 0.377$, $P_1 = 0.034$; $r_2 = 0.353$, $P_2 = 0.025$). In addition, there was a positive correlation between levels of serum HMGB1 and hs-CRP ($r = 0.428$, $P = 0.047$). **Conclusions** Inflammatory mediators including HMGB1 and hs-CRP might play important roles in the pathogenesis of ACI. They were positively correlated with the severity of ACI, while not correlated with infarct sites. Serum hs-CRP levels in ACI could be of value in early diagnosing of cerebral infarction. Serial determination of serum HMGB1 and hs-CRP levels might be helpful to evaluate the severity and prognosis of ACI.

【Key words】 Cerebral infarction, acute; High mobility group box-1 protein; High-sensitivity C-reactive protein

目前的研究表明,炎症反应是脑梗死的重要发病机制之一。脑细胞的损伤、死亡与炎症有着密切的关系^[1-2]。高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)是存在于真核生物细胞内的一类非组蛋白染色体结合蛋白,与多种炎症介质如内毒素、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL-6、IL-1)等关系十分密切,可能参与促进失控性炎症反应的发展过程^[3-4];HMGB1作为一种晚期炎症介质,可能参与致死性炎症反应及脓毒症的病理生理过程;血必净注射液能显著抑制晚期炎症因子 HMGB1,对严重创伤具有潜在的治疗作用^[5]。新近研究提示,HMGB1在神经细胞的缺血损伤及修复中具有重要作用^[6],但有关脑梗死后循环 HMGB1 的变化规律及意义,目前尚未见报道。本研究中通过检测急性脑梗死(ACI)患者发病不同时期血清 HMGB1、超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)的水平,探讨 HMGB1、hs-CRP 在 ACI 发病中的临床意义,以初步探讨 ACI 的发病机制。

1 资料和方法

1.1 研究对象及分组:筛选 2011 年 1 月至 7 月收住本院的 ACI 患者 40 例,符合第 4 届全国脑血管病学术会议修订的脑梗死诊断标准^[7],年龄 45~84 岁,发病 72 h 内入院;排除心源性栓塞、心肌梗死、肺栓塞、肿瘤、免疫性疾病、近 1 个月患感染性疾病、半年内使用免疫制剂及激素者。健康对照组 20 例,选自本院同期体检健康者,年龄 45~84 岁;危险因素组(存在高血压、糖尿病、高脂血症等至少 1 项危险因素者)20 例,为同期住院患者或来本院体检者,年龄 45~84 岁。

本研究采用前瞻性研究方法,得到医院伦理委员会批准,患者及健康对照者参与试验前均由家属或本人签署知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 标本来源:40 例 ACI 患者分别于入院后 24 h 内及病程 7 d、12 d 抽取空腹静脉血约 4 ml,2 个对照组于体检时抽取空腹静脉血 4 ml,离心 5 min,收集血清,冻存于 -80℃ 备检。所有患者住院 24 h 内按美国国立卫生院卒中量表(NIHSS)进行评分。

1.2.2 血清 HMGB1、hs-CRP 水平检测:采用酶联免疫吸附试验检测 HMGB1 和 hs-CRP,HMGB1 试剂由日本 Shino-Test 公司提供,hs-CRP 试剂由上海依科赛生物制品有限公司提供,操作按照试剂盒说明书进行。

1.3 数据统计分析:采用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析。计量数据用均数 $\pm$ 标准误($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,组内比较采用配对 t 检验,两组间比较采用独立样本 t 检验;炎症因子与 NIHSS 评分的相关性及两因子之间的相关性采用双变量相关分析; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ACI 患者血清 HMGB1 水平的变化

2.1.1 ACI 患者血清 HMGB1 水平动态变化(表 1):ACI 患者各时间点血清 HMGB1 水平较健康对照组及危险因素组均明显升高(均 $P < 0.01$),于病程 7 d 达最高水平。危险因素组血清 HMGB1 水平高于健康对照组,但差异无统计学意义($P = 0.998$)。

表 1 ACI 患者各时间点血清 HMGB1、hs-CRP 水平变化及与对照组的比较($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$)

组别	例数	HMGB1($\mu\text{g/L}$)	hs-CRP(mg/L)
健康对照组	20	2.994 $\pm$ 0.243	0.642 $\pm$ 0.047
危险因素组	20	3.272 $\pm$ 0.285	2.514 $\pm$ 0.312 ^a
ACI 组入院 24 h 内	40	7.598 $\pm$ 0.280 ^{ab}	5.815 $\pm$ 0.408 ^{ab}
病程 7 d	40	10.491 $\pm$ 0.512 ^{ab}	5.063 $\pm$ 0.510 ^{ab}
病程 12 d	40	5.315 $\pm$ 0.224 ^{ab}	2.863 $\pm$ 0.297 ^a
F 值		69.739	22.724
P 值		0.000	0.000

注:ACI:急性脑梗死,HMGB1:高迁移率族蛋白 B1,hs-CRP:超敏 C-反应蛋白;与健康对照组比较,^a $P < 0.01$;与危险因素组比较,^b $P < 0.01$

2.1.2 ACI 患者血清 HMGB1 水平与梗死部位的关系(表 2):ACI 患者中,椎-基底动脉系统梗死者和颈内动脉系统梗死者各时间点血清 HMGB1 水平比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

表 2 不同部位 ACI 患者各时间点血清 HMGB1、hs-CRP 水平的变化($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$)

组别	时间	例数	HMGB1($\mu\text{g/L}$)	hs-CRP(mg/L)
椎-基底动脉系统梗死组	入院 24 h 内	17	7.444 $\pm$ 0.466	5.736 $\pm$ 0.557
	病程 7 d	17	10.852 $\pm$ 0.791	5.085 $\pm$ 0.832
	病程 12 d	17	4.925 $\pm$ 0.281	2.584 $\pm$ 0.349
颈内动脉系统梗死组	入院 24 h 内	23	7.712 $\pm$ 0.352	5.873 $\pm$ 0.588
	病程 7 d	23	10.225 $\pm$ 0.681	5.047 $\pm$ 0.656
	病程 12 d	23	5.604 $\pm$ 0.321	3.341 $\pm$ 0.439

注:ACI:急性脑梗死,HMGB1:高迁移率族蛋白 B1,hs-CRP:超敏 C-反应蛋白

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2012.05.003

基金项目:国家自然科学基金重点项目(81130035);国家重点基础研究发展计划(973)项目(2012CB518102)

作者单位:100089 北京航空医学研究所附属医院神经内科(周平、李迎秋、李卫东、韩桐师、杨圣金、张阳英);100048 北京,解放军总医院第一附属医院烧伤研究所(姚咏明、于燕)

通信作者:周平,Email:zhou66126@sohu.com

2.1.3 ACI 患者血清 HMGB1 水平与 NIHSS 评分的相关性:ACI 患者血清 HMGB1 水平与 NIHSS 评分呈显著正相关关系($r=0.377, P=0.034$)。

2.2 ACI 患者血清 hs-CRP 水平的变化

2.2.1 ACI 患者血清 hs-CRP 水平动态变化(表 1):ACI 患者入院后血清 hs-CRP 水平逐渐下降,但均显著高于健康对照组(均 $P<0.01$);且入院 24 h 内和病程 7 d 时的 hs-CRP 水平均明显高于危险因素组(均 $P<0.01$),而病程 12 d 时与危险因素组比较差异无统计学意义($P=0.940$)。危险因素组血清 hs-CRP 水平显著高于健康对照组($P<0.01$)。

2.2.2 ACI 患者血清 hs-CRP 水平与梗死部位的关系(表 2):ACI 患者中,椎-基底动脉系统梗死者和颈内动脉系统梗死者各时间点血清 hs-CRP 水平比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。

2.2.3 ACI 患者血清 hs-CRP 水平与 NIHSS 评分的相关性:ACI 患者血清 hs-CRP 水平与 NIHSS 评分呈显著正相关关系($r=0.353, P=0.025$)。

2.3 ACI 患者血清 HMGB1 水平与 hs-CRP 水平的相关性:ACI 患者血清 HMGB1 水平与 hs-CRP 水平呈显著正相关关系($r=0.428, P=0.047$)。

3 讨论

近年的研究表明,血管内皮损伤、炎症反应增强是急性脑血管病的主要病理机制之一,炎症在动脉粥样硬化的所有阶段发挥作用。hs-CRP 作为炎症反应的标志物,参与了血栓形成和动脉硬化的病理过程,在 ACI 患者中,hs-CRP 升高者预后不佳,说明血清 hs-CRP 水平与 ACI 患者梗死面积及神经功能缺损程度密切相关^[8-11]。有人检测了 103 例心房颤动(房颤)患者,其中 28 例伴缺血性卒中、75 例为单纯房颤,结果发现,房颤伴卒中患者血浆 hs-CRP 水平显著高于单纯房颤患者,认为 hs-CRP 与房颤伴缺血性卒中有显著正相关关系,hs-CRP 可能是房颤患者发生卒中的独立危险因素^[12]。Azarpazhooh 等^[13]观察到卒中患者 hs-CRP 水平显著升高,但与卒中类型及 6 个月预后关系不大。本研究显示,40 例 ACI 患者发病早期血清 hs-CRP 水平明显高于危险因素组及健康对照组,病程 12 d 时与危险因素组比较无明显差异,但仍高于健康对照组,危险因素组患者血清 hs-CRP 水平明显高于健康对照组;进一步分析可见,椎-基底动脉系统梗死与颈内动脉系统梗死患者血清 hs-CRP 水平无明显差异;且 ACI 患者血清 hs-CRP 水平与 NIHSS 评分呈正相关关系。说明血清 hs-CRP 水平在有脑梗

死危险因素时即明显升高,提示 hs-CRP 有可能作为 ACI 发病的重要预测指标,控制炎症反应、降低 hs-CRP 对 ACI 的早期预防可能有一定意义,这与 Makita 等^[14]和 Youssef 等^[15]的报道一致;同时也提示,hs-CRP 作为炎症标志物可能参与了 ACI 的发病过程,其血清水平与 ACI 的病情程度及预后密切相关,但与梗死部位无相关关系。分析 hs-CRP 在 ACI 中的机制可能是通过补体活化、调节单核细胞聚集,造成内皮细胞损伤、放大炎症反应,从而启动凝血过程,导致血栓形成、缺血性病损恶化^[16]。

HMGB1 作为一种重要的晚期炎症细胞因子,参与了脑缺血损伤的炎症过程。HMGB1 在神经细胞体和轴突上很丰富,对细胞分化、神经生长具有重要作用^[17-18]。体内外实验表明, HMGB1 与神经细胞的损伤、修复密切相关。在中枢神经系统缺血性病变中, HMGB1 被大量释放至细胞外,并诱导缺血后神经炎症和胶质细胞激活。给予抗 HMGB1 抗体干预,能有效中和循环中的 HMGB1,减轻梗死部位脑细胞缺血、水肿,保护血脑屏障,减轻脑缺血后的急性炎症损伤,从而降低组织损害^[19-21]。本组资料显示,ACI 患者血清 HMGB1 水平升高,于病程 7 d 升高尤为显著,并在病程 12 d 仍未降至正常范围,且其升高水平与 NIHSS 评分呈正相关关系。提示 HMGB1 作为重要的炎症因子参与了 ACI 的发病过程,并与 ACI 的病情发展密切相关,血清 HMGB1 水平作为 ACI 患者病情判断的监测指标可能具有显著的临床意义。ACI 发生后患者血清 HMGB1 水平高峰的出现较 hs-CRP 晚,但持续时间较长,故认为病程 7 d 的血清 HMGB1 水平对 ACI 病情轻重及预后的判断意义更为重要。进一步观察可见,椎-基底动脉系统梗死患者与颈内动脉系统梗死患者血清 HMGB1 水平无统计学差异,提示 ACI 患者血清 HMGB1 水平与判断前后循环梗死无关。本研究资料中未发现危险因素组血清 HMGB1 水平与健康对照组存在明显差异,而 ACI 患者血清炎症因子 HMGB1 水平与 hs-CRP 水平呈显著正相关关系,进一步说明二者共同参与了 ACI 的炎症损害过程。

综上所述,ACI 发生后血清炎症因子 HMGB1 水平与 hs-CRP 水平发生了明显变化,支持 ACI 发病的炎症反应机制。Kim 等^[22]报道, HMGB1 可促进炎症介质的释放,进一步扩大炎症反应;另有研究发现, ACI 后 HMGB1 通过 Toll 样受体 4(TLR4)诱导神经细胞及胶质细胞基质金属蛋白酶 9(MMP-9)的上调,靶向作用于 HMGB1/TLRs 信号途径,可降

低急性炎症反应和组织损伤^[20,23]。因此,有效控制炎症反应,对于减轻 ACI 后神经细胞损伤、改善患者预后具有重要临床意义。关于 HMGB1 在 ACI 发病中的确切作用及详细机制,尚待进一步探讨。

参考文献

- [1] Basic Kes V, Simundic AM, Nikolac N, et al. Pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in acute ischemic stroke and their relation to early neurological deficit and stroke outcome. Clin Biochem, 2008, 41: 1330-1334.
- [2] Chang LT, Yuen CM, Liou CW, et al. Link between interleukin-10 level and outcome after ischemic stroke. Neuroimmunomodulation, 2010, 17: 223-228.
- [3] 杨丽萍, 姚咏明, 李杰萍, 等. 高迁移率族蛋白 B1 真核表达载体的构建及其对肿瘤坏死因子- α 报告基因活性的影响. 中国中西医结合急救杂志, 2008, 15: 171-174.
- [4] 徐佳, 刘志锋, 王娟, 等. 人高迁移率族蛋白 B1 细胞内定位及移位研究. 中国危重病急救医学, 2006, 18: 338-341.
- [5] 唐冰, 朱斌, 朱家源, 等. 血必净注射液对烫伤大鼠高迁移率族蛋白 B1 的影响. 中国中西医结合急救杂志, 2007, 14: 111-113.
- [6] Qiu J, Xu J, Zheng Y, et al. High-mobility group box 1 promotes metalloproteinase-9 upregulation through Toll-like receptor 4 after cerebral ischemia. Stroke, 2010, 41: 2077-2082.
- [7] 中华神经科学会, 中华神经外科学会. 各类脑血管疾病诊断要点. 中华神经科杂志, 1996, 29: 379-380.
- [8] Tuttolomondo A, Di Raimondo D, Pecoraro R, et al. Immune-inflammatory markers and arterial stiffness indexes in subjects with acute ischemic stroke. Atherosclerosis, 2010, 213: 311-318.
- [9] Song IU, Kim JS, Kim YI, et al. Relationship between high-sensitivity C-reactive protein and clinical functional outcome after acute ischemic stroke in a Korean population. Cerebrovasc Dis, 2009, 28: 545-550.
- [10] Purroy F, Montaner J, Molina CA, et al. C-reactive protein predicts further ischemic events in transient ischemic attack patients. Acta Neurol Scand, 2007, 115: 60-66.
- [11] 周伟君, 童建菁, 叶静, 等. 超敏 C-反应蛋白与脑血管疾病危险因素的相关性研究. 中国危重病急救医学, 2007, 19: 325-328.
- [12] You L, Wang P, Lv J, et al. The role of high-sensitivity C-reactive protein, interleukin-6 and cystatin C in ischemic stroke complicating atrial fibrillation. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci, 2010, 30: 648-651.
- [13] Azarpazhooh MR, Mobarra N, Parizadeh SM, et al. Serum high-sensitivity C-reactive protein and heat shock protein 27 antibody titers in patients with stroke and 6-month prognosis. Angiology, 2010, 61: 607-612.
- [14] Makita S, Nakamura M, Satoh K, et al. Serum C-reactive protein levels can be used to predict future ischemic stroke and mortality in Japanese men from the general population. Atherosclerosis, 2009, 204: 234-238.
- [15] Youssef MY, Mojiminiyi OA, Abdella NA. Plasma concentrations of C-reactive protein and total homocysteine in relation to the severity and risk factors for cerebrovascular disease. Transl Res, 2007, 150: 158-163.
- [16] Tuttolomondo A, Di Sciacca R, Di Raimondo D, et al. Plasma levels of inflammatory and thrombotic/fibrinolytic markers in acute ischemic strokes: relationship with TOAST subtype, outcome and infarct site. J Neuroimmunol, 2009, 215: 84-89.
- [17] 姚咏明, 刘辉. 对高迁移率族蛋白 B1 作用的新认识. 中国危重病急救医学, 2005, 17: 385-387.
- [18] 朱海云, 李银平. 高迁移率族蛋白 B1 的研究进展及其免疫作用. 中国中西医结合急救杂志, 2009, 16: 124-126.
- [19] Zhang J, Takahashi HK, Liu K, et al. Anti-high mobility group box-1 monoclonal antibody protects the blood-brain barrier from ischemia-induced disruption in rats. Stroke, 2011, 42: 1420-1428.
- [20] Muhammad S, Barakat W, Stoyanov S, et al. The HMGB1 receptor RAGE mediates ischemic brain damage. J Neurosci, 2008, 28: 12023-12031.
- [21] Hayakawa K, Qiu J, Lo EH. Biphasic actions of HMGB1 signaling in inflammation and recovery after stroke. Ann N Y Acad Sci, 2010, 1207: 50-57.
- [22] Kim JB, Sig Choi J, Yu YM, et al. HMGB1, a novel cytokine-like mediator linking acute neuronal death and delayed neuroinflammation in the postischemic brain. J Neurosci, 2006, 26: 6413-6421.
- [23] Ye X, Chopp M, Liu X, et al. Niaspan reduces high-mobility group box 1/receptor for advanced glycation endproducts after stroke in type-1 diabetic rats. Neuroscience, 2011, 190: 339-345.

(收稿日期: 2012-01-31)

(本文编辑: 李银平)

·读者·作者·编者·

本刊中、英文摘要写作要求

论著类文稿需附中、英文摘要, 其他类别稿件(如研究报告、经验交流、治则·方剂·针灸、病例报告、综述等)不附中、英文摘要。中、英文摘要应按结构式摘要格式撰写, 采用第三人称, 内容包括目的(Objective)、方法(Methods)、结果(Results)和结论(Conclusions), 其中结果部分应包括关键性或主要的数据。摘要中不列图表, 不引用文献, 不加评论和解释。

由于《中国危重病急救医学》杂志被美国《医学索引》(MEDLINE)、美国《化学文摘》(CA)、荷兰《医学文摘》(EM)、俄罗斯《文摘杂志》(AJ)、WHO 西太平洋地区医学索引(WPRIM)等多个国际著名检索系统收录, 为了便于国外读者了解该项研究的重要内容, 增进对外交流, 因此英文摘要内容可相对具体一些(一般在 600 个实词以内), 以适当增加英文信息量。英文摘要应包括文题、作者姓名(汉语拼音, 姓氏字母均大写, 名字首字母大写, 双字名中间加连字符)、单位名称、所在城市名和邮政编码及国名。应列出全部作者姓名, 如作者工作单位不同, 只列出第一作者的工作单位, 在第一作者姓名右上角加“*”, 同时, 在第一作者的单位名称首字母左上角加“*”。