

· 论 著 ·

重症肺炎并发 ARDS 患者血清高迁移率族蛋白 B1 水平及其与病情严重程度关系

邵伯云

南通大学附属海安医院呼吸科, 江苏 南通 226600

摘要: **目的** 观察重症肺炎并发急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 患者血清高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1) 的水平, 探讨其与患者病情严重程度关系。**方法** 选择 2011 年至 2013 年在 ICU 行机械通气的 36 例重症肺炎并发 ARDS 患者, 并按其预后分为存活组 21 例和死亡组 15 例。在第 1、3 天以及转出 ICU (或死亡) 当天采用 ELISA 法检测两组血清 HMGB1 水平并行急性生理与慢性健康 (APACHE II) 评分, 选取同期本院 16 名健康体检者作为对照组。**结果** 死亡组在第 1、3 天以及死亡当天血清 HMGB1 水平及 APACHE II 评分呈逐渐升高趋势 (P 均 < 0.01); 存活组在第 1、3 天以及转出 ICU 当天血清 HMGB1 水平及 APACHE II 评分呈逐渐降低趋势 (P 均 < 0.01); 三个时点的血清 HMGB1 水平呈现死亡组 $>$ 存活组 $>$ 对照组, 差异有统计学意义 (P 均 < 0.01); 三个时点的 APACHE II 评分死亡组高于存活组 (P 均 < 0.01)。患者血清 HMGB1 水平与 APACHE II 评分呈正相关 ($r = 0.691, P < 0.01$)。**结论** 血清 HMGB1 水平与重症肺炎并发 ARDS 患者病情严重程度呈正相关, 可以作为协助评价病情、判断预后的临床指标。

关键词: 高迁移率族蛋白 B1; 重症肺炎; 呼吸窘迫综合征, 急性; 急性生理与慢性健康评分

中图分类号: R 563 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2015)02-0167-03

Serum HMGB1 level in severe pneumonia patients complicated with ARDS and its relation to severity of disease

SHAO Bo-yun

Department of Respiratory, Hai'an Hospital Affiliated to Nantong University, Nantong, Jiangsu 226600, China

Abstract: Objective To observe the serum high-mobility group protein B1 (HMGB1) level in severe pneumonia patients complicated with acute respiratory distress syndrome (ARDS) and explore its relation to the severity of the patient's condition. **Methods** Thirty-six severe pneumonia patients complicated with ARDS received mechanical ventilation in ICU between 2011 and 2013 were selected, and the patients were divided into survival group ($n = 21$) and death group ($n = 15$) according to prognosis. At 1- and 3-day and the day of discharge from ICU or death, serum HMGB1 level was detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), and the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) score was made. Sixteen healthy subjects for physical examination in the same time were selected as control group. **Results**

At 1- and 3-day and the day of the death, serum HMGB1 level and APACHE II scores presented increase tendency (all $P < 0.01$) in death group, and they presented decrease tendency at day 1-, 3-day and the day of discharge from ICU (all $P < 0.01$) in survival group. The serum HMGB1 levels of three time-points decreased in the order of death group, survival group and control group (all $P < 0.01$). APACHE II scores of three-points in death group were all significantly higher than those in survival group (all $P < 0.01$). Serum HMGB1 levels were positively correlated with the APACHE II scores ($r = 0.691, P < 0.01$). **Conclusion** Serum HMGB1 level in severe pneumonia patients complicated with ARDS is positively correlated with the disease severity, and thereby it can serve a clinical index to assist evaluating disease condition and judging prognosis.

Key words: High-mobility group protein B1; Severe pneumonia; Acute respiratory distress syndrome; Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score

呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syn-

drome, ARDS) 是急性肺损伤 (acute lung injury, ALI) 的严重阶段, ARDS 病因 50% 是由重症肺炎引起的, 其临床表现特征为呼吸窘迫、顽固性低氧血症以及非

心源性肺水肿,虽然近年来其预后水平有所提高,但重症肺炎并发 ARDS 的病情凶险,发展迅猛,仍具有较高的病死率,脓毒症是 ARDS 的主要病理机制^[1-2]。高迁移率族蛋白 B1 (high-mobility group protein B1, HMGB1) 是一种重要的炎症介质,由免疫细胞分泌释放进入胞外或外周循环,参与脓毒症、关节炎等疾病的炎症反应^[3-5],但 HMGB1 与重症肺炎并发 ARDS 的关系鲜见报道。本文观察重症肺炎并发 ARDS 患者血清 HMGB1 的水平,探讨其与患者病情严重程度的关系,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2011 年至 2013 年在本院 ICU 行机械通气的 36 例重症肺炎并发 ARDS 患者为观察组,并按预后分为存活组 21 例,死亡组 15 例。存活组男性 12 例,女性 9 例;年龄 26~73 岁。死亡组男性 8 例,女性 7 例;年龄 24~71 岁。选取同期本院 16 名健康体检者作为对照组,男性 8 例,女性 8 例;年龄 25~70 岁。

1.2 诊断标准 观察组 36 例患者均符合重症肺炎诊断标准^[6]以及 2006 年中华医学会重症医学分会提出的 ARDS 诊断标准^[7]。

1.3 观察指标 记录重症肺炎并发 ARDS 患者的一般资料,包括体温、白细胞总数、动脉血气、氧合指数等。患者在入住 ICU 的第 1、3 天及转出 ICU 或死亡当天均行急性生理与慢性健康 (APACHE II) 评分,并在上述时间点取患者血液标本分离血清后 -80℃ 保存待测。健康体检者在体检时留取血液标本分离血清后 -80℃ 保存待测。血清 HMGB1 浓度应用人 HMGB1 免疫酶联吸附分析 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 试剂盒 (日本, SHINO-TEST 公司产品) 测定。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 21.0 统计软件对数据进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,血清 HMGB1 浓度比较及 APACHE II 评分组内比较进行重复测量的方差分析,组间比较行单因素方差分析;血清 HMGB1 浓度与 APACHE II 评分相关性行 Pearson 相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清 HMGB1 浓度 死亡组在第 1、3 天以及死亡当天血清 HMGB1 水平呈逐渐升高趋势 ($P < 0.01$);存活组在第 1、3 天以及转出 ICU 当天血清 HMGB1 水平呈逐渐降低趋势 ($P < 0.01$);三个时点的血清 HMGB1 水平呈现死亡组 > 存活组 > 对照组,

差异有统计学意义 (P 均 < 0.01)。见表 1。

2.2 重症肺炎并发 ARDS 患者 APACHE II 评分 死亡组在第 1、3 天以及死亡当天 APACHE II 评分呈逐渐升高趋势 ($P < 0.01$);存活组在第 1、3 天以及转出 ICU 当天 APACHE II 评分呈逐渐降低趋势 ($P < 0.01$);死亡组在第 1、3 天以及死亡当天 APACHE II 评分均高于存活组患者 (P 均 < 0.01)。见表 2。

2.3 血清 HMGB1 浓度与 APACHE II 评分相关性分析 Pearson 相关性分析显示,重症肺炎并发 ARDS 患者血清 HMGB1 浓度与 APACHE II 评分呈正相关 ($r = 0.691, P < 0.01$)。

表 1 死亡组、存活组和对照组
血清 HMGB1 水平 ($\text{ng/ml}, \bar{x} \pm s$)

组别	例数	1 d	3 d	转科或死亡	F 值	P 值
死亡组	15	15.40 ± 1.80	16.80 ± 1.52	21.40 ± 2.06	45.113	<0.01
存活组	21	8.10 ± 1.18	6.86 ± 1.24	3.48 ± 1.21	82.207	<0.01
对照组	16	1.93 ± 0.28	1.93 ± 0.28	1.93 ± 0.28	-	-
F 值		461.981	678.549	1010.278		
P 值		<0.01	<0.01	<0.01		

表 2 死亡组、存活组 APACHE II 评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	1 d	3 d	转科或死亡	F 值	P 值
死亡组	15	61.87 ± 2.03	63.33 ± 1.50	97.93 ± 6.45	390.643	<0.01
存活组	21	53.24 ± 2.49	44.52 ± 3.16	30.24 ± 1.89	430.268	<0.01
F 值		11.046	21.366	45.632		
P 值		<0.01	<0.01	<0.01		

3 讨论

目前认为重症肺炎并发 ARDS 的机制与感染、免疫因素有关,可导致肺泡上皮细胞、毛细血管内皮细胞的损伤,从而造成弥漫性肺间质和肺泡水肿,最终发生 ARDS,脓毒症是 ARDS 的主要病理机制^[8-9]。研究认为炎性因子介导的炎症反应在重症肺炎的转归中起着重要作用,目前 HMGB1 是脓毒症研究热点之一。与其他经典细胞因子不同, HMGB1 属于晚期炎症介质,一般发病 24 h 后才上升至高峰且高峰持续时间长^[10-11]。HMGB1 由活化的免疫细胞主动分泌,如巨噬细胞、单核细胞、成熟树突细胞以及自然杀伤细胞等主动分泌,也可由坏死的细胞被动释放。其可以作用于免疫细胞和内皮细胞表面受体,促使其释放多种细胞因子、粘附分子以及趋化因子靶细胞的移动,破坏上皮屏障、趋化炎症细胞,从而放大炎症反应,造成组织损伤。实验数据表明, HMGB1 水平与脓毒症严重程度及致死率有关^[12]。此外也有研究报道 HMGB1 与急性肺损伤^[13]、肺纤维化^[14]、休克^[15]有关。近年来已有诸多研究关注胞外 HMGB1 水平测定的临床应用,但重症肺炎并发 ARDS 患者血

清 HMGB1 水平的变化以及与疾病的预后关系鲜见报道。

本研究结果显示,死亡组在第 1、3 天以及死亡当天血清 HMGB1 水平呈逐渐升高趋势,存活组在第 1、3 天以及转出 ICU 当天血清 HMGB1 水平呈逐渐降低趋势,三个时点的血清 HMGB1 水平呈现死亡组 > 存活组 > 对照组,差异有统计学意义。上述结果表明,随着病情的恶化,死亡组患者血清 HMGB1 水平趋于升高,随病情的好转,存活组患者血清 HMGB1 水平则趋于下降,患者血清 HMGB1 浓度与患者病情程度一致。这与 Tseng 等^[1]研究结果一致。

临床上 APACHE II 评分系统广泛应用于危重病患者预后的预测,APACHE II 评分分值越高则患者病情越重,预后也越差,病死率也越高。本研究 Pearson 相关性分析结果显示,重症肺炎并发 ARDS 患者血清 HMGB1 浓度与 APACHE II 评分呈正相关。

综上所述,重症肺炎并发 ARDS 患者血清 HMGB1 水平能够反映患者病情程度,可以作为协助评价病情、判断预后的临床指标。

参考文献

[1] Tseng CC, Fang WF, Leung SY, et al. Impact of serum biomarkers and clinical factors on intensive care unit mortality and 6-month outcome in relatively healthy patients with severe pneumonia and acute respiratory distress syndrome[J]. *Dis Markers*, 2014, 2014: 804654.

[2] 张丹丹, 胡建军, 陈成水. 重症肺炎并发急性呼吸窘迫综合征 63 例诊治分析[J]. *医学研究杂志*, 2013, 42(4): 170-172.

[3] 李满, 罗勇, 李圆, 等. 高迁移率族蛋白 B1 对大鼠局灶脑缺血/再灌注后大脑皮质梗死周围区神经干细胞增殖的影响[J]. *中国病理生理杂志*, 2014, 30(9): 1616-1621.

[4] 时利芝. 煤工尘肺患者血清高迁移率族蛋白-B1 与肺功能的关

系[J]. *中国临床研究*, 2013, 26(9): 1007-1008.

- [5] 磨静佳, 张剑锋, 李浩. 百草枯中毒大鼠肺组织高迁移率族蛋白 B1 的表达及意义[J]. *广西医学*, 2014, 36(9): 1193-1195.
- [6] 陈灏珠, 林果为. 实用内科学[M]. 13 版. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 1757-1761.
- [7] 中华医学会重症医学分会. 急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征诊断和治疗指南(2006)[J]. *中国危重病急救医学*, 2006, 18(12): 706-710.
- [8] Bhargava M, Becker TL, Viken KJ, et al. Proteomic profiles in acute respiratory distress syndrome differentiates survivors from non-survivors[J]. *PLoS One*, 2014, 9(10): e109713.
- [9] Baird JS, Smerling AJ. Meta-analysis of nitric oxide in acute respiratory distress syndrome: dosage? [J]. *Crit Care Med*, 2014, 42(8): e605.
- [10] Zhou H, Ji X, Wu Y, et al. A dual-role of Gu-4 in suppressing HMGB1 secretion and blocking HMGB1 pro-inflammatory activity during inflammation[J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e89634.
- [11] Liu Z, Liu J, Wang J, et al. Role of testis-specific high-mobility-group protein in transcriptional regulation of inducible nitric oxide synthase expression in the liver of endotoxic shock mice[J]. *FEBS J*, 2014, 281(9): 2202-2213.
- [12] Wang H, Liu D. Baicalin inhibits high-mobility group box 1 release and improves survival in experimental sepsis[J]. *Shock*, 2014, 41(4): 324-330.
- [13] Entezari M, Javdan M, Antoine DJ, et al. Inhibition of extracellular HMGB1 attenuates hyperoxia-induced inflammatory acute lung injury[J]. *Redox Biol*, 2014, 2: 314-322.
- [14] Hamadal N, Maeyama T, Kawaguchi T, et al. The role of high mobility group box1 in pulmonary fibrosis[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2008, 39(4): 440-447.
- [15] Chen HM, Liou SF, Hsu JH, et al. Baicalein inhibits HMGB1 release and MMP-2/-9 expression in lipopolysaccharide-induced cardiac hypertrophy[J]. *Am J Chin Med*, 2014, 42(4): 785-797.

收稿日期: 2014-10-10 修回日期: 2014-10-21 编辑: 王娜娜

(上接第 166 页)

[11] Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins[J]. *Lancet*, 2005, 366(9493): 1267-1278.

[12] Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials[J]. *Lancet*, 2010, 375(9716): 735-742.

[13] Ridker PM, Pradhan A, MacFadyen Jean JG, et al. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial[J]. *Lancet*, 2012, 380(9841): 565-571.

[14] Aronson D, Edelman ER. Coronary artery disease and diabetes mellitus[J]. *Cardiol Clin*, 2014, 32(3): 439-455.

- [15] Cohen JD, Brinton EA, Ito MK, et al. Understanding Statin Use in America and Gaps in Patient Education (USAGE): an internet-based survey of 10,138 current and former statin users[J]. *J Clin Lipidol*, 2012, 6(3): 208-215.
- [16] Wei MA, Ito MK, Cohen JD, et al. Predictors of statin adherence, switching, and discontinuation in the USAGE survey: understanding the use of statins in America and gaps in patient education[J]. *J Clin Lipidol*, 2013, 7(5): 472-483.
- [17] Navarese EP, Buffon A, Andreotti F, et al. Meta-analysis of impact of different types and doses of statins on new-onset diabetes mellitus[J]. *Am J Cardiol*, 2013, 111(8): 1123-1130.

收稿日期: 2014-11-18 修回日期: 2014-11-30 编辑: 石嘉莹