

• 论 著 •

## 脓毒症休克患者血浆高迁移率族蛋白 B1 表达水平动态变化及临床意义\*

杨 婉, 张平安<sup>△</sup>, 韩瑞玲

(武汉大学人民医院检验科 430060)

**摘要:**目的 探讨脓毒症休克患者高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)动态变化与其预后之间的关系。方法 收集 2014 年 3 月至 2016 年 3 月该院 ICU 收治的 98 例脓毒症患者为研究对象,根据脓症患者入院时是否发生休克分为休克组 48 例和对照组 50 例,分别对比两组患者入院后 28 d 内的 HMGB1 水平及急性生理与慢性健康评分系统 II (APACHE II) 评分变化情况;根据治疗前 HMGB1 水平将休克组分为 A 组(HMGB1 $\leq$ 35 pg/mL)30 例、B 组(HMGB1 $>$ 35 pg/mL)18 例,自入院当日起对两组患者观察 3 月,对比治疗后 7 d 两组患者的 APACHE II 评分、中心静脉血氧饱和度 (ScvO<sub>2</sub>)、乳酸浓度、乳酸清除率,住院期间 ICU 机械通气使用率及 3 月内存活率等指标。结果 入院时,休克组、对照组患者的 HMGB1 水平及 APACHE II 评分情况比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );入院后第 7、14、21、28 天休克组的 HMGB1 水平及 APACHE II 评分显著高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );治疗后 7 d, A 组的 APACHE II 评分、乳酸清除率平均值、ScvO<sub>2</sub> 均显著高于 B 组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );A 组患者 3 月内存活率也明显高于 B 组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );A 组治疗后 7 d 乳酸浓度、住院期间 ICU 机械通气使用率则明显低于 B 组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。结论 HMGB1 水平变化与脓毒症休克患者预后具有较强相关性, HMGB1 水平越高,脓毒症休克患者的预后越差, HMGB1 可作为脓毒症病情变化的重要监测指标,值得临床检验重视。

**关键词:**脓毒症; 休克; 高迁移率族蛋白 B1

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.04.001

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)04-0433-04

## Dynamic expression level of plasma HMGB1 and clinical significance in patients with sepsis shock\*

YANG Wan, ZHANG Ping'an<sup>△</sup>, HAN Ruiling

(Department of Clinical Laboratory, Remin Hospital of Wuhan University, Wuhan, Hubei 430060, China)

**Abstract: Objective** To explore the dynamic change of high mobility group box-1(HMGB1) expression in sepsis shock patients and its relationship with prognosis. **Methods** A total of 98 patients with septic shock in ICU from March 2014 to March 2016 were collected as the research subjects and divided into the shock group (48 cases) and control group(50 cases) according to whether developing shock at admission. The HMGB1 levels and APACHE II scores change within 28 d after admission were compared between the two groups; the shock group was divided into the group A (HMGB1 $\leq$ 35 pg/mL, 30 cases), B(HMGB1 $>$ 35 pg/mL, 18 cases) according to the HMGB1 level before treatment, the two groups were observed for 3 months from the day admitted to hospital. The APACHE II score, ScvO<sub>2</sub>, lactic acid concentration and lactic acid clearance rate after 7 d treatment, ICU mechanical ventilation use rate and survival rate within 3 months were compared between the two groups. **Results** The HMGB1 level and APACHE II scores before admission had no statistical difference between the shock group and control group( $P>0.05$ ); the HMGB1 and APACHE II scores on 7, 14, 21, 28 d after admission in the shock group were significantly higher than those in the control group, the difference was statistically significant( $P<0.05$ ); the APACHE II score, mean lactic acid clearance rate and ScvO<sub>2</sub> after 7 d treatment in the group A were significantly higher than those in the group B, the difference was statistically significant( $P<0.05$ ), the survival rate within 3 months after admission in the group A was also significantly higher than that in the group B, the difference was statistically significant( $P<0.05$ ), while the lactic acid concentration and ICU mechanical ventilation use rate after 7 d treatment in the group A were significantly lower than those in the group B with statistical difference( $P<0.05$ ). **Conclusion** The HMGB1 level change has a strong correlation with the prognosis, the higher the HMGB1 level, the worse the prognosis of patients with septic shock, HMGB1 can be used as an important indicator of monitoring disease condition changes in sepsis, which is worthy of attention in clinical laboratory.

**Key words:** sepsis; shock; high mobility group box-1

脓毒症是一种由感染引发的全身性炎症反应综合征(SIRS),临床上主要表现为炎症反应失控,免疫系统调控紊乱,最终导致休克、多器官功能障碍,甚至死亡<sup>[1-2]</sup>。多项研究表明,脓毒症快速恶化的主要原因是发展过程中多种炎性因子

产生级联反应,尤其是某些中晚期炎性因子可能具有决定性的作用<sup>[3]</sup>。高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)是近年来发现的一种重要的晚期炎症介导因子,在脓毒症的“延迟性”死亡效应中发挥重要作用<sup>[4]</sup>。本研究通过对不同发病情况的脓毒症患者的

\* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81501427)。

作者简介:杨婉,女,主管技师,主要从事临床检验研究。△ 通信作者,E-mail:zhangpingan@aliyun.com。

HMGB1 和急性生理与慢性健康评分系统 II (APACHE II) 进行多种分析比较,发现 HMGB1 的动态表达与脓毒症休克患者的病情发展及预后具有密切相关性,现就具体情况报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2014 年 3 月至 2016 年 3 月本院重症监护室(ICU)收治的 98 例脓毒症患者为研究对象,所选患者均

在入院后转入 ICU 且入院 14 d 内存活,18 例病例死亡时间在入院后 15~30 d,平均(21.4±4.2)d。其中男 60 例,女 38 例;年龄 22~70 岁;48 例为脓毒症感染休克患者(休克组),50 例为一般脓症患者(对照组),两组患者在性别、年龄、感染部位等方面比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性,见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较

组别	年龄(岁)	性别[n(%)]		感染部位[n(%)]			
		男	女	肺部	血液	胸腔	泌尿系统
休克组	43.17±14.22	30(62.50)	18(37.50)	28(58.33)	11(22.92)	8(16.67)	1(2.08)
对照组	44.77±14.45	30(60.00)	20(40.00)	30(60.00)	12(24.00)	7(14.00)	1(2.00)

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:(1)符合美国胸科医师协会/危重病医学会(ACCP/SCCM)制定的脓毒症诊断标准,即有明确的感染病灶或怀疑感染,至少符合两项 SIRS 临床诊断标准:体温大于 38℃或低于 36℃;呼吸大于每分钟 20 次或 PCO<sub>2</sub> 小于 32 mm Hg;心率大于每分钟 90 次;白细胞水平小于 4×10<sup>9</sup>/L 或大于 12×10<sup>9</sup>/L,不成熟的杆状核细胞比例大于 10%。(2)感染患者符合中华医学会《成人严重感染与感染休克血流动力学监测与支持指南》相关诊断标准:有明确的感染,存在 SIRS;收缩压较之前基础水平下降幅度大于 40 mm Hg持续时间 1 h 以上或收缩压低于 90 mm Hg;有组织灌注不良表现<sup>[5]</sup>。(3)年龄大于 18 周岁。(4)患者起病至入选的时间均不超过 24 h。(5)知情同意参与该研究。排除标准:(1)不符合上述纳入标准;(2)入院 30 d 内死亡;(3)合并癌症;(4)多器官或系统严重感染。

1.3 检测方法 所有患者在入院时、治疗第 7 天时均采用肘静脉采血法抽取静脉血 2 mL,抽血前患者均空腹 8 h 以上,并于次日早晨 7:00-9:00 完成抽血,留取 2 mL 左右的外周静脉血于 EDTA 抗凝管中,4℃ 8 000 r/min 离心 5 min 后取上层血浆,一部分用于 HMGB1 测定,一部分保存于 -80℃ 备用。HMGB1 采用酶联免疫吸附法(ELISA)进行测定,所用试剂盒为上海内含子生物科技有限公司的人源 HMGB1 检测试剂盒,芬兰 Thermo 公司提供 WELLSCANMK2 酶标仪。中心

静脉血氧饱和度(ScvO<sub>2</sub>)测定采用比色法,血清乳酸浓度测定采用酶法,均应用迪瑞公司 CS-600B 型全自动生化分析仪检测,乳酸清除率=(复苏开始前血乳酸浓度 L1-复苏 2 h 血乳酸浓度 L2)/L1×100%,治疗后 ScvO<sub>2</sub>、乳酸清除率越高,则说明预后越好。

1.4 APACHE II 评分 采用 APACHE II 评分表评估患者相应的急性生理学、年龄及慢性健康状况的得分,最后合并 3 部分的得分为最终得分<sup>[6]</sup>。

1.5 统计学处理 本研究数据经 Excel 记录整理后采用 SPSS21.0 进行相关统计学分析,首先对录入资料作 K-S 检验,结果显示研究数据呈现正态分布,后作如下统计学处理:计数资料以[n(%)]形式表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;计量资料以  $\bar{x}\pm s$  的形式表示,组间比较采用  $t$  检验, $P<0.05$  表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 入院 1 周内 HMGB1 及 APACHE II 评分比较 两组患者入院 1 周之内的 HMGB1 和 APACHE II 评分比较结果显示,两组患者入院时及入院后前 5 d 的 HMGB1 水平均无明显变化,入院第 7 天,休克组患者 HMGB1 水平显著高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );入院前 2 d,两组患者 APACHE II 评分无明显变化,入院 3 d 之后休克组 APACHE II 评分显著高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 2。

表 2 入院 1 周内 HMGB1 及 APACHE II 评分比较( $\bar{x}\pm s$ )

项目	组别	入院时	第 1 天	第 3 天	第 5 天	第 7 天
HMGB1(pg/mL)	休克组	41.33±24.08	39.90±20.27	34.63±15.76	38.43±18.87	41.67±18.06
	对照组	42.53±25.00	36.77±18.87	30.68±14.98	32.93±17.27	28.83±14.18
	$t$	0.40	0.62	1.06	1.19	3.18
	$P$	0.69	0.54	0.29	0.24	0.00
APACHE II(分)	休克组	16.60±7.24	15.87±6.57	14.01±4.79	13.17±4.78	12.37±5.02
	对照组	16.77±6.88	14.97±5.24	11.13±4.78	10.17±3.91	8.90±3.73
	$t$	0.09	0.59	2.50	2.77	3.15
	$P$	0.93	0.56	0.02	0.01	0.00

2.2 入院两周后 HMGB1 及 APACHE II 评分比较 评估分析两组患者入院两周后的 HMGB1 及 APACHE II 评分发现,

休克组患者第 14、21、28 天的 HMGB1 及 APACHE II 水平均显著高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 3。

表 3 入院两周后 HMGB1 及 APACHE II 评分比较(±s)

项目	组别	第 14 天	第 21 天	第 28 天
HMGB1(pg/mL)	休克组	39.97±19.70	25.67±15.51	9.46±3.62
	对照组	25.03±12.18	17.67±7.72	3.63±1.88
	<i>t</i>	3.41	3.27	8.84
	<i>P</i>	0.00	0.00	0.00
APACHE II(分)	休克组	10.07±3.64	8.33±1.72	6.17±1.64
	对照组	8.27±2.89	6.67±2.56	4.60±1.28
	<i>t</i>	2.17	2.95	4.40
	<i>P</i>	0.04	0.01	0.00

注:30 d 评估仅为 80 例存活患者信息,其中对照组存活 48 例,休克组存活 32 例。

**2.3 HMGB1 水平与预后指标的关系** 根据治疗前 HMGB1 水平将休克组分为 A 组(HMGB1 ≤ 35 pg/mL)30 例、B 组(HMGB1 > 35 pg/mL)18 例;A 组治疗后 7 d 的 APACHE II 评分、乳酸清除率平均值、ScvO<sub>2</sub> 均显著高于 B 组,差异有统计学意义(*P* < 0.05);A 组患者入院 3 月内存活率明显高于 B 组,差异有统计学意义(*P* < 0.05);A 组治疗后 7 d 乳酸浓度、住院期间 ICU 机械通气使用率则明显低于 B 组,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 4、5。

表 4 两组患者治疗 7 d 后各指标结果比较(±s)

组别	<i>n</i>	APACHE II 评分(分)	乳酸浓度 (mmol/L)	乳酸清除率 (%)	ScvO <sub>2</sub> (%)
A 组	30	11.67±3.52	1.84±0.58	24.72±9.32	75.84±5.76
B 组	18	14.87±5.23	2.48±0.62	10.84±4.45	70.16±4.89
<i>t</i>		2.083	3.192	0.355	0.595
<i>P</i>		0.149	0.074	0.552	0.440

表 5 两组患者 ICU 机械通气使用率及入院 3 月内存活率比较[n(%)]

组别	<i>n</i>	机械通气使用率	入院 3 月内存活率
A 组	30	4(13.3)	24(80.0)
B 组	18	12(66.7)	8(44.4)
$\chi^2$		14.400	6.400
<i>P</i>		0.000	0.011

**3 讨 论**

高发病率和病死率是脓毒症的主要特征,寻找灵敏、准确的预测指标,提高治疗及预后水平一直是危重医学临床研究的难点和热点问题<sup>[7]</sup>。HMGB1 是存在于真核细胞中的一种高度保守的非组蛋白,属于高迁移率蛋白超家族,主要的生物学作用是通过与 DNA 结合组成核蛋白复合体而调控基因的转录、表达等活动<sup>[8]</sup>。当机体发生感染时,位于细胞核内的 HMGB1 可通过炎症细胞主动分泌或坏死细胞被动释放途径转移到细胞外,与胞外的膜受体如 Toll 样受体、晚期糖基化的终末端产物受体等结合,将炎症信号传至细胞内而发挥其生物学功能<sup>[9-10]</sup>。早期的多个研究结果表明, HMGB1 是脓毒症发

病的重要参与者,参与多个器官的损害过程<sup>[11-12]</sup>。APACHE II 是目前临床上常用的评价患者急性生理状况及慢性健康状况的评分量表,本研究中用于对患者的生理状况的评估。

分析两组患者就诊 1 个月以内的 HMGB1 的表达情况和 APACHE II 评分情况,发现两组患者的起始水平无明显变化,但随着治疗时间的延长,对照组 HMGB1 及 APACHE II 的水平明显下降且低于休克组,差异有统计学意义(*P* < 0.05),此研究结论与许航等<sup>[13]</sup>的研究结论相似。APACHE II 是反映患者生理水平的指标,生理状况越差,得分越高,结果中发现 APACHE II 的得分不断下降,表示患者的身体状况有明显的改变,但是休克组患者的身体状况明显较对照组差。HMGB1 是传递炎症信号,促进脓毒症发展的重要因子,随着炎症的发展其表达水平逐渐提高<sup>[9]</sup>。本研究中休克组的 HMGB1 水平显著高于对照组且 APACHE II 评分显著高于对照组。此外,孙诚等<sup>[5]</sup>的研究结果表明 HMGB1 与 APACHE II 评分之间有显著的相关性,由此提示 HMGB1 与脓毒症的发生发展过程及患者身体状况密切相关。

在本研究中,首先根据脓毒症患者入院时是否发生休克分为休克组、对照组,并选取 HMGB1 水平、APACHE II 评分作为评价两组患者病情严重程度的指标,并加以对比,结果显示,休克组入院后第 7、14、21、28 天的 HMGB1 水平明显高于对照组,差异有统计学意义(*P* < 0.05),这说明 HMGB1 的水平与脓毒症休克的发生与否具有相关性;同时,休克组入院后第 7、14、21、28 天 APACHE II 评分也高于对照组,差异有统计学意义(*P* < 0.05),这也表明脓毒症病情严重程度也与脓毒症休克的发生与否具有相关性。上述两项结果显示 HMGB1 的水平与脓毒症的发生、发展具有相关性, HMGB1 表达水平对于脓毒症预后判断可能具有重要的指导价值。

为进一步探讨 HMGB1 表达水平与脓毒症休克患者预后的相关性,根据入院时 HMGB1 水平将 48 例脓毒症休克患者分为 A 组(HMGB1 ≤ 35 pg/mL)、B 组(HMGB1 > 35 pg/mL),并比较了相关的预后指标,结果显示,治疗 7 d 后,两组患者的 APACHE II 评分、ScvO<sub>2</sub>、乳酸浓度、乳酸清除率比较差异有统计学意义(*P* < 0.05),这说明 HMGB1 表达上调确实增加了脓毒症的治疗难度、加重了患者病情、影响了治疗效果,在治疗中控制 HMGB1 处于低表达水平有助于改善预后。A 组的 ICU 机械通气使用率、入院 3 月内存活率等预后指标均显著优于 B 组,差异有统计学意义(*P* < 0.05),这也表明 HMGB1 低表达有助于延长患者存活时间、促进病情好转,进而说明 HMGB1 水平与脓毒症休克患者的病情进展过程及预后密切相关,与类似研究结论相符<sup>[14-15]</sup>。

综上所述, HMGB1 是脓毒症发病过程的重要细胞因子,动态监测脓症患者 HMGB1 水平的变化对尽早制定及调整治疗方案、改善患者预后具有重要意义。

**参考文献**

[1] 何林祥,吴传新.高迁移率族蛋白 B1 在脓毒症治疗中的重要价值[J].广东医学,2011,32(4):522-525.  
 [2] 刘彩丽,卢灵莉,梁桂林,等.微小 RNA-223 及高迁移率族蛋白-1 在脓毒症患儿中的表达及意义[J].临床儿科杂志,2015,33(5):459-461. (下转第 438 页)

度的深入和分子生物学检测手段的发展,采用实时荧光定量 PCR 方法检测艰难梭菌毒素 A/B 基因将大大提高艰难梭菌的检出率,并具有快速、灵敏度高、特异度好的优势,为艰难梭菌感染的临床诊断提供帮助。

#### 参考文献

- [1] 白爱平,欧阳钦,吕农华. 炎症性肠病发病机制的新观点[J]. 中华消化杂志, 2010, 30(3): 210-212.
  - [2] Hansen R, Thomson JM, El-Omar EM, et al. The role of infection in the aetiology of inflammatory bowel disease[J]. J Gast, 2010, 45(3): 266-276.
  - [3] Kaneko T, Matsuda R, Taguri M, et al. Clostridium difficile infection in patients with ulcerative colitis; investigations of risk factors and efficacy of antibiotics for steroid refractory patients[J]. Clin Res, 2011, 35(4): 315-320.
  - [4] Søren P, Joan N, Jensen K. Multiplex PCR method for detection of Clostridium difficile tcdA, tcdB, cdtA, and cdtB and internal in-frame deletion of tcdC[J]. J Clin Microbiol, 2011, 49(12): 4299-4300.
  - [5] Ricciardi R, Ogilvie Jr, Roberts PL, et al. Epidemiology of Clostridium difficile colitis in hospitalized patients with inflammatory bowel diseases[J]. Dis Colon Rectum, 2009, 52(1): 40.
  - [6] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2012 年)[J]. 中华消化杂志, 2012, 32(12): 796-813.
  - [7] Navaneethan U, Venkatesh PG, Shen B. Clostridium difficile infection and inflammatory bowel disease; understanding the evolving relationship[J]. World J Gast, 2010, 16(39): 4892-4904.
  - [8] Ananthakrishnan AN, McGinley EL, Saeian K, et al. Temporal trends in disease outcomes related to Clostridium difficile infection in patients with inflammatory bowel disease[J]. Inflamm Bowel Dis, 2011, 17(4): 976-983.
  - [9] Kim H, Jeong SH, Kim M, et al. Detection of Clostridium difficile toxin A/B genes by multiplex real-time PCR for the diagnosis of C. difficile infection[J]. J Med Mic, 2012, 61(2): 274-277.
  - [10] Geoffrey C, Gilaad G, Mary L, et al. A national survey of the prevalence and impact of clostridium difficile infection among hospitalized inflammatory bowel disease patients[J]. Am J Gast, 2008, 103(6): 1143-1150.
  - [11] Kariv R, Navaneethan U, Venkatesh PG, et al. Impact of Clostridium difficile infection in patients with ulcerative colitis[J]. J Croh Colitis, 2010, 5(1): 34-40.
  - [12] Wultanska D, Banaszkiwicz A, Radzikowski A, et al. Clostridium difficile infection in Polish pediatric outpatients with inflammatory bowel disease[J]. Eur J Clin Mic, 2010, 29(10): 1265-1270.
- (收稿日期: 2016-10-17 修回日期: 2016-12-08)
- 
- (上接第 435 页)
- [3] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign; international guidelines for management of severe sepsis and septic shock[J]. Intensive Care Med, 2013, 39(2): 165-228.
  - [4] 杨超, 吴传新, 孙航, 等. 丙酮酸乙酯抑制脓毒症时 HMGB1 释放的分子机制[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2014, 35(2): 187-193.
  - [5] 孙诚, 江稳强, 陈纯波, 等. 脓毒症患者血浆高迁移率族蛋白-1 的变化及意义[J]. 实用医学杂志, 2012, 28(11): 1806-1808.
  - [6] 谢刚银, 陈登伟, 李强. 谷氨酰胺对脓毒症休克患者高迁移率族蛋白 B1 的影响及临床意义[J]. 重庆医学, 2014, 43(23): 2994-2996.
  - [7] 江稳强, 黄伟平, 陈纯波, 等. 高迁移率族蛋白-1 浓度变化与脓毒症预后关系[C]. 中国医师协会中西医结合医师大会论文集, 2011.
  - [8] 邱英, 郑世翔, 丁国华, 等. 高迁移率族蛋白 1 对脓毒症及相关急性肾损伤的诊断和预后评估价值研究[J]. 中国全科医学, 2016, 19(8): 886-893.
  - [9] Xu H, Su Z, Wu J, et al. The alarmin cytokine, high mobility group box1, is produced by viable cardio myocytes and mediates the lipopoly saccaride-induced myocardial dysfunction via TLR4/phosphatidylinositol 3-kinase gamma pathway[J]. J Immunol, 2010, 184(3): 1492-1498.
  - [10] 陈国千, 胡志刚, 王春新, 陈文, 朱怡平. 外科手术患者血清高迁移率族蛋白 B1 水平的变化及其意义[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2009, 3(3): 74-75.
  - [11] 岳生玘, 董湘玉, 倪倩, 等. 高迁移率族蛋白 B1 mRNA 在脓毒症大鼠心肌组织的表达及意义[J]. 临床儿科杂志, 2012, 30(2): 175-178.
  - [12] Leelahavanichkul A, Huang Y, Hu X, et al. Chronic kidney disease worsens sepsis and sepsis-induced acute kidney injury by releasing high mobility group box protein-1[J]. Kidney Int, 2011, 80(11): 1198-1211.
  - [13] 许航, 彭心宇, 李锋. 脓毒症患者高迁移率族蛋白-1 变化与预后的相关性研究[J]. 农垦医学, 2011, 33(4): 309-312.
  - [14] Goto T, Hussein MH, Kato S, et al. Endothelin receptor antagonist attenuates inflammatory response and prolongs the survival time in a neonatal sepsis model[J]. Intensive Care Med, 2010, 36(12): 2132-2139.
  - [15] Shah BA, Padbury JF. Neonatal sepsis an old problem with new insights[J]. Virulence, 2014, 5(1): 170-178.
- (收稿日期: 2016-10-27 修回日期: 2016-12-18)