

血清高迁移率族蛋白 B1 水平与急性冠状动脉综合征的相关性研究*

许命锋¹, 邱志辉^{2△}, 陈忠城³ (1. 广州医学院第三附属医院检验科, 广州 510150; 2. 广州医学院第一附属医院呼吸疾病国家重点实验室(广州医学院), 广东 510120; 3. 中山大学附属第三医院检验科, 广州 510630)

【摘要】 目的 探讨急性冠状动脉综合征(ACS)患者血清高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)水平与其冠脉狭窄程度的关系。**方法** 选择 2012 年 1~11 月在广州医学院第三附属医院行冠状动脉造影确诊为 ACS 患者 85 例, 年龄 36~82 岁, 平均(63±11)岁, 根据 ACS 患者冠状动脉 Gensini 积分将其分为轻度、中度和重度狭窄组。采用 ELISA 方法测定 ACS 患者血清 HMGB1 水平, 比较 ACS 患者冠脉不同狭窄组血清 HMGB1 水平, 分析 ACS 患者血清 HMGB1 水平与患者 Gensini 积分相关性, 并与 53 例健康体检者(健康对照组)进行比较。**结果** ACS 患者血清 HMGB1 水平为(6.83±2.81)mg/mL, 高于健康对照组(1.02±0.31)mg/mL, 两组之间差异有统计学意义($t=94.160, P<0.01$); 轻度、中度和重度狭窄组血清 HMGB1 水平分别为(2.53±0.48)ng/mL、(7.25±1.45)ng/mL 和(10.96±1.85)mg/mL, 组间的差异有统计学意义($F=50.474, P<0.01$); ACS 患者血清 HMGB1 水平与其 Gensini 积分呈正相关($r=0.803, P<0.05$)。**结论** 血清 HMGB1 水平可作为评价 ACS 危险程度的指标之一。

【关键词】 急性冠状动脉综合征; 高迁移率族蛋白质类; Gensini 积分

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2013.13.006 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2013)13-1645-03

Correlation study between the serum level of high mobility group box 1 protein and acute coronary syndrome* XU Ming-feng¹, QIU Zhi-hui^{2△}, CHEN Zhong-cheng³ (1. Department of Clinical Laboratory, the Third Affiliated Hospital of Guangzhou Medical College, Guangzhou, Guangdong 510150, China; 2. State Key Laboratory of Respiratory Diseases, the First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical College (Guangzhou Medical College), Guangzhou, Guangdong 510120, China; 3. Department of Clinical Laboratory, the Third Hospital Affiliated to Sun Yat-Sen University, Guangzhou, Guangdong 510630, China)

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between acute coronary syndrome (ACS) patient's serum high mobility group box 1 protein (HMGB1) levels and the degree of coronary stenosis. **Methods** A total of 85 patients with ACS diagnosed by coronary angiography at the third affiliated hospital of Guangzhou medical college from January to November 2012 were enrolled. They were divided into 3 groups based on Gensini integral: Mild, moderate and severe stenosis group. Determination of serum HMGB1 levels in patients with ACS by ELISA method, were compared the serum levels of HMGB1 in the patients with different coronary ACS stenosis group, analysis of correlation between serum HMGB1 levels in patients with ACS and patients with Gensini integral, and compared with the 53 cases of healthy subjects (control group). **Results** The serum HMGB1 levels of ACS group was (6.83±2.81) mg/mL, higher than that of the control group (1.02±0.31) mg/mL, the difference was statistically significant ($t=94.160, P<0.01$); Mild, moderate and severe stenosis group, the serum levels of HMGB1 were (2.53±0.48)mg/mL, (7.25±1.45)mg/mL and (10.96±1.85) mg/mL, the difference was statistically significant ($F=50.474, P<0.01$); There was a positive correlation between serum HMGB1 levels in patients with ACS and its Gensini integral ($r=0.803, P<0.05$). **Conclusion** Obviously related to the severity of coronary artery disease in patients with ACS and serum HMGB1 levels, serum HMGB1 levels may be one of the risk assessment index of ACS.

【Key words】 acute coronary syndrome; high mobility group box-1 protein; Gensini score

急性冠状动脉综合征(ACS)主要包括不稳定型心绞痛、非 ST 段抬高心肌梗死(NSTEMI)和 ST 段抬高心肌梗死(STEMI), 是心脏性死亡的主要原因之一。提高对 ACS 的认识、早期诊断和及时治疗降低 ACS 的病死率是当前临床上面临的一项重要任务。近年来越来越多的研究显示慢性炎症在冠心病(CHD)的发生、发展中起着重要作用, 一些促炎因子, 如肿瘤坏死因子、白细胞介素-6、C-反应蛋白, 在 CHD 患者中明显升高^[1-3]。血清高迁移率族蛋白 B1(HMGB1), 是近年来新发现

的致炎因子。目前国内有少量的文献报道了冠心病患者出现 HMGB1 水平升高, 对 CHD 的诊断、危险分层、治疗及预后具有积极意义^[4-5], 但 HMGB1 水平与 ACS 冠状动脉损害的程度尚少见相关的报道。本研究将分析 ACS 患者 HMGB1 水平及其与 ACS 患者 Gensini 评分的关系, 以探讨 HMGB1 在评估 ACS 患者冠状动脉损害的程度中的作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 ACS 组选择 2012 年 1~11 月在广州医学院

* 基金项目: 广州市医药卫生科技一般引导项目(编号: 20131A011159)。 △ 通讯作者, E-mail: qqh76@yahoo.com.cn。

第三附属医院行冠状动脉造影确诊为 ACS 的患者 85 例,其中男 53 例,女 32 例,年龄 36~82 岁,平均(63±11)岁,平均 BMI 为 27.3 kg/m²。健康对照组选取同期的健康体检者 53 例作为健康对照组,其中男 35 例,女 18 例;年龄 36~80 岁,平均(61±13)岁,平均 BMI 为 22.5 kg/m²;经询问病史、体格检查、心电图及实验室其它检查均无异常。

1.2 冠状动脉造影 采用 Judkin 方法,用 6F 造影管以 Seldinger 技术穿刺右股动脉途径进行造影。采用 Gensini 法对冠状动脉粥样硬化的狭窄程度进行评分:将冠脉分成 14 段,根据病变血管的不同节段制定不同的权重系数;其次根据冠脉管腔狭窄程度分别以不同的权重系数;以最严重狭窄处为狭窄程度标准,狭窄直径小于 25%计 1 分、25~49%计 2 分、50~74%计 4 分、75~90%计 8 分、91~99%计 16 分、100%计 32 分;评分方法为冠脉管腔狭窄程度权重系数乘以各病变血管的权重系数,最后总评分为各分之血管评分之和^[6]。再根据积分不同分成轻度狭窄(积分:0~<25 分)、中度狭窄(积分:25~<50 分)、重度狭窄(积分:≥50 分)^[7]。

1.3 标本采集和储存 抽取 ACS 患者冠状动脉造影后 2 d 内和健康对照组体检时清晨空腹安静状态下静脉血 10 mL,立即分离血清部分后放置于-80℃冰箱保存以测定 HMGB1 水

平,另外部分血清即时测定血脂和高敏肌蛋白 T(hs-TnT)水平。

1.4 血脂和 hs-TnT 水平测定 采用日立全自动生化分析仪(7170A)测定血脂水平;采用德国罗氏公司 Cobase 601 测定 hs-TnT 水平。

1.5 血清 HMGB1 测定 采用 ELISA 方法测定,HMGB1 试剂盒由日本 Shino-Test 公司提供,操作按照试剂盒说明书进行。

1.6 统计学处理 采用 SPSS13.0 统计软件进行数据处理分析。数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组之间的比较采用独立标本 *t* 检验,多组之间的比较采用方差分析,ACS 患者的 HMGB1 水平与 Gensini 积分相关性分析采用用皮尔逊相关性分析,*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 ACS 患者的 HMGB1、hs-TnT 和血脂水平的变化 ACS 患者的 HMGB1 和 hs-TnT 水平高于健康对照组,差异均有统计学意义(均 *P*<0.01);ACS 患者的总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)均高于健康对照组,差异有统计学意义(*P*<0.01);而高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)低于健康对照组,差异有统计学意义(*P*<0.01),见表 1。

表 1 ACS 患者的 HMGB1、hs-TnT 和血脂水平的变化($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	HMGB1(ng/mL)	hs-TnT(ng/L)	TC(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	TG(mmol/L)
ACS 组	84	6.83±2.81	5881.12±1005.08	4.82±1.35	0.92±0.47	3.03±0.55	2.37±0.24
健康对照组	54	1.02±0.31	4.48±1.53	2.86±1.28	1.60±0.38	2.55±0.38	1.16±0.11
<i>t</i>		84.160	83.001	117.570	129.506	115.449	128.294
<i>P</i>		0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01

2.2 ACS 患者的血清 HMGB1 水平与 Gensini 积分相关性分析 ACS 患者的 HMGB1 水平与 Gensini 积分呈正相关(*r*=0.803,*P*<0.05),见图 1。

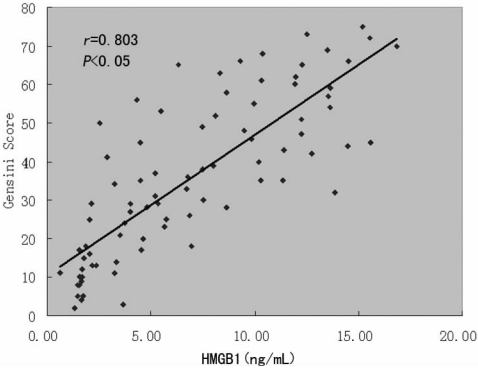


图 1 ACS 患者的 Gensini 积分与血清 HMGB1 水平呈正相关

2.3 ACS 患者冠状动脉不同狭窄程度其血清 HMGB1 水平变化 ACS 冠状动脉轻、中、重度狭窄患者其 Gensini 积分分别为(12.14±6.17)、(35.70±7.44)、(60.0±9.28)分, HMGB1 水平分别为(2.53±0.48)、(7.25±1.45)、(10.96±1.85)ng/mL,组间两两比较,Gensini 积分和 HMGB1 水平差异均有统计学意义(*P*<0.01)。

3 讨 论

近年来越来越多的研究发现许多炎症标志物不仅能反映炎症反应状态,而且可以反映病变的程度以及对临床预后都具有十分重要的意义^[1,8-9]。HMGB1 作为一种新型炎症递质,已被发现参与许多炎症疾病发生、发展以及在细胞受损和组织重

建中起重要作用。血脂异常是导致动脉粥样硬化的基础,ACS 患者往往由于冠状动脉内不稳定斑块的存在,继而发生痉挛、破裂、出血和血栓形成。本研究显示 ACS 患者出现血脂代谢的异常,以及血清 HMGB1 水平与患者的 Gensini 积分呈高度的正相关,可以较好反映 ACS 患者的冠状动脉损害严重程度,与国内文献报道相似^[4,10]。另外国外学者 Sorensen 等^[11]对 141 例 STEMI 患者应用经皮冠状动脉介入(PCI)治疗后进行了随访 10 个月,发现其中 13 例死亡的病例其血清 HMGB1 水平明显高于存活的患者,调整年龄、性别、cTnI 和 CK-MB 等因素后发现血清 HMGB1 水平增高 2 倍其死亡率增高 75%。虽然本研究并没有将 ACS 进一步细分为不稳定型心绞痛、NSTEMI 和 STEMI 等临床亚型,但国外的研究显示 HMGB1 水平不仅在 NSTEMI 和 STEMI 都具有较好的相关性,而且还可以预测左心室功能受损的情况^[12]。

有研究发现血清 HMGB1 水平与 CAD 患者的 hs-CRP、TNF-α 和 IL-6 等炎症因子呈正相关^[1]。当 ACS 患者的冠状动脉内不稳定斑块出现破裂,继而血管痉挛,血小板黏附聚集,局部血栓形成,导致冠状动脉血流显著减少或完全中断而引起心肌缺血。受损或坏死心肌细胞及血管内皮细胞、泡沫细胞释放出大量的 HMGB1,此时将激活炎症细胞和大量细胞因子加重心肌炎症的发生。ACS 患者的 HMGB1 产生主要有两种方式:坏死细胞的被动释放和炎症细胞的主动分泌。在粥样硬化病变中 HMGB1 主要由巨噬细胞产生,HMGB1 自身诱导细胞炎症因子表达,而且细胞因子同样可以诱导 HMGB1 表达^[13],两者之间存在相互关系。据相关研究显示 HMGB1 在心肌缺血时具有双重性,在急性缺血(少于 1 d)阶段,HMGB1 由坏死

细胞和已激活的巨噬细胞释放,增加炎症和组织的损伤;而在缺血的后期(大于 7 d),HMGB1 对心功能恢复起到正面作用,如刺激新生血管的形成、降低缺血心肌胶原的沉积等,对心功能的改善起到十分重要的作用^[14]。

冠状动脉损害的程度目前多采用 Leaman 评分法、Gensini 评分法和美国心脏病学会/美国心脏协会(ACC/AHA)评分法进行评估,而 Gensini 评分被认为在反映动脉粥样硬化血管病变严重程度较敏感的方法^[15]。本研究结果显示根据 Gensini 评分,ACS 患者冠状动脉狭窄程度不同其血清 HMGB1 水平亦不同。冠状动脉造影检查是目前冠心病诊断及指导临床治疗的“金标准”,但一般需要特定的环境和较高的技术,而且需要耗费大量的资源和时间,在基层医院难以开展,所以寻找一种简单而准确的方法显得十分必要。本研究结果显示血清 HMGB1 水平与患者的 Gensini 积分呈高度正相关,可以较好反映 ACS 患者的冠状动脉损害严重程度,具有较好的应用前景。但血清 HMGB1 水平可以在其他炎症疾病中出现增高,故在临床应用中必须加以注意。另外,目前对 HMGB1 的测定不同的方法其参考值存在较大的差异,也缺乏大标本量的研究。

参考文献

[1] Yan XX, Lu L, Peng WH, et al. Increased serum HMGB1 level is associated with coronary artery disease in nondiabetic and type 2 diabetic patients[J]. *Atherosclerosis*, 2009, 205(2):544-548.

[2] 占葆娥, 何进才, 吕琪, 等. 穿心莲内酯对 ACS 患者 PCI 术后血清炎症因子的变化[J]. *临床检验杂志*, 2011, 29(6):475.

[3] 王翠凤, 聂海玲, 杨文东. 急性冠状动脉综合征患者血清 2 项水平变化及相关性研究[J]. *检验医学与临床*, 2012, 9(22):2848-2850.

[4] 范雪松, 刘成玉. 冠心病患者血清 HMGB1 与 hs-CRP 变化及临床意义[J]. *青岛大学医学院学报*, 2011, 47(2):129-131.

[5] 周宁, 费丽萍. 血清高迁移率族蛋白 B1 与冠状动脉病变程度相关性的探讨[J]. *疑难病杂志*, 2008, 7(4):222-223.

[6] Gensini G G. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease[J]. *Am J Cardiol*, 1983, 51(3):606.

[7] 谭小进, 王岳林. 冠心病患者心电图 ST 段水平延长与冠状动脉狭窄程度的相关性及其诊断价值[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2004, 12(06).

[8] 韩爱忠, 汪俊军, 孟扬, 等. 急性冠状动脉综合征患者血浆氧化脂蛋白(a)水平[J]. *临床检验杂志*, 2010(1):24-26.

[9] 郭守玉, 龙明智. 冠心病患者胱抑素 C 水平与冠状动脉造影 Gensini 评分的相关性[J]. *检验医学与临床*, 2012, 9(4):385-386.

[10] Hu X, Jiang H, Bai Q, et al. Increased serum HMGB1 is related to the severity of coronary artery stenosis[J]. *Clin Chim Acta*, 2009, 406(1/2):139-142.

[11] Sorensen M V, Pedersen S, Mogelvang R, et al. Plasma high-mobility group box 1 levels predict mortality after ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2011, 4(3):281-286.

[12] Andrassy M, Volz H C, Riedle N, et al. HMGB1 as a predictor of infarct transmural and functional recovery in patients with myocardial infarction[J]. *J Intern Med*, 2011, 270(3):245-253.

[13] Cirillo P, Giallauria F, Pacileo M, et al. Increased high mobility group box-1 protein levels are associated with impaired cardiopulmonary and echocardiographic findings after acute myocardial infarction[J]. *J Card Fail*, 2009, 15(4):362-367.

[14] de Souza AW, Westra J, Limburg PC, et al. HMGB1 in vascular diseases: Its role in vascular inflammation and atherosclerosis[J]. *Autoimmun Rev*, 2012, 11(12):909-917.

[15] 马梅, 尹浩晔, 贾文军, 等. 不同冠状动脉评分方法评价冠心病严重程度的关系研究[J]. *中国循环杂志*, 2007, 22(5):340-342.

(收稿日期:2013-02-19 修回日期:2013-03-12)

(上接第 1644 页)

体在慢性阻塞性肺病中的动态变化及意义[J]. *中国医学工程*, 2011, 19(5):40-41.

[8] Undas A, Kaczmarek P, Sladek K, et al. Fibrin clot properties are altered in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Beneficial effects of simvastatin treatment[J]. *Thromb Haemost*, 2009, 102(6):1176-1182.

[9] Groenewegen KH, Schols AM, Wouters EF. Mortality and mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD[J]. *Chest*, 2003, 124(2):459-467.

[10] 曾祥毅, 王小平, 巫剑峰, 等. 慢性阻塞性肺疾病合并肺血栓栓塞症的临床分析[J]. *实用医学杂志*, 2008, 24(3):426-427.

[11] Maisel AS, Koon J, Krishnaswamy P, et al. Utility of BNP as a rapid, point of care test for screening patients undergoing echocardiography to determine left ventricular dysfunction[J]. *Am Heart J*, 2001, 141(3):367-374.

[12] Shapiro BP, Chen HH, Burnett JC, et al. Use of plasma brain natriuretic peptide concentration to aid in the diagnosis of heart failure[J]. *Mayo Clin Proc*, 2003, 78(4):481-486.

[13] Ishii J, Nomura M, Ito M, et al. Plasma concentration of brain natriuretic peptide as a biochemical marker for the evaluation of right ventricular overload and mortality in chronic respiratory disease[J]. *Clin Chim Acta*, 2000, 301(1/2):19-30.

(收稿日期:2012-12-22 修回日期:2013-04-12)