

急性 ST 段抬高型心梗患者血清 HMGB1 检测及其临床意义

杨 萍 陆 林 朱天奇 张瑞岩 张 奇 陈秋静 沈卫峰

【摘要】 目的:探讨血清高迁移率族蛋白 1(HMGB1)水平和急性 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)的关系。 方法:正常对照组 312 例、STEMI 组 429 例,采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清 HMGB1、高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)和 α -肿瘤坏死因子(TNF- α)水平。 结果:STEMI 组血清 HMGB1 水平明显高于正常对照组,为 (10.4 ± 9.3) ng/ml 对 (2.3 ± 2.3) ng/ml ($P < 0.001$),血清 HMGB1 水平与 hs-CRP, TNF- α 水平呈正相关。 结论:HMGB1 可能参与急性心肌梗死的病理生理过程。

【关键词】 急性 ST 段抬高型心肌梗死;高迁移率族蛋白 1;炎症因子

DOI:10.3969/j.issn.1673-6583.2012.04.015

Serum HMGB1 levels are associated with the severity of ST-segment elevation myocardial infarction YANG Ping, LU Lin, ZHU Tian-qi, ZHANG Rui-yan, ZHANG Qi, CHEN Qiu-jing, SHEN Wei-feng.

Institute of Cardiovascular Disease, Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200025, China

【Abstract】 **Objective:** To analyze serum levels of HMGB1 in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) for verification of their association. **Methods:** A total of 741 participants were included in this study, categorized as control group ($n = 312$), and STEMI group ($n = 429$). Serum levels of the HMGB1 protein were examined using commercially available ELISA kits. **Results:** Serum HMGB1 levels were significantly elevated in the STEMI group as compared with controls. Moreover, HMGB1 was positively correlated with high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and tumor necrosis factor (TNF)- α levels. **Conclusion:** Serum HMGB1 levels were increased in STEMI and correlated with hs-CRP and TNF- α , indicating that HMGB1 is involved in the pathophysiology of acute myocardial infarction.

【Key words】 ST-segment elevation myocardial infarction; HMGB1; Inflammatory factor

高迁移率族蛋白(HMGB)是一类核染色质蛋白家族,其中 HMGB1 含量最丰富^[1]。HMGB1 在炎症、肿瘤转移以及动脉粥样硬化、心衰和血管损伤后再狭窄等多种病理生理过程中发挥重要的效应。HMGB1 可以主动分泌到细胞外,也可在细胞损伤坏死时被动释放^[2,3]。细胞外的 HMGB1 可以激活终末糖化产物受体(RAGE)引发组织细胞的炎

症反应,促进心血管疾病的发生发展。本研究探讨血清 HMGB1 水平与 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)的关系,为临床诊断、治疗及预后判断提供帮助。

1 对象与方法

1.1 研究对象

2009 年 1 月至 2011 年 8 月在我院急诊行经皮冠状动脉介入术(PCI)的 STEMI 患者 429 例,男性 352 例,女性 77 例,平均 (62.1 ± 12.6) 岁。对照组为同期在我院行健康体检患者,共 312 例,其中男性 175 例,女性 137 例,平均 (60.9 ± 10.6) 岁。STEMI

作者单位:200025 上海交通大学医学院附属瑞金医院心内科,上海交通大学医学院心血管病研究所

通信作者:陆 林, Email: lulin1965@yahoo.com

的诊断根据美国心脏病学会 (ACC) 和美国心脏病协会 (AHA) 制定的诊断标准^[4]。排除不稳定型心绞痛、非 ST 段抬高型心梗和陈旧性心梗患者,同时剔除脑卒中史、恶性肿瘤、结缔组织病、心脏瓣膜、原发性心肌病、严重心衰、感染和重度肾功能不全。健康体检者排除高血压、高脂血症、糖尿病、活动性炎症及其他相关疾病。

1.2 方法

正常对照组患者采集清晨空腹血,STEMI 梗死患者采集急诊 PCI 时的静脉血,分离并保存血清。检测血糖、血脂、肾功能等,观察患者动态心肌酶谱的变化。

肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和高敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 采用双抗体夹心酶联免疫法 (ELISA),试剂盒由 R&D System 公司提供。HMGB1 试剂盒由日本 Shino-Test Corporation 提供,其批间和批内变异数分别 <5% 和 10%。

1.3 统计学分析

两组间比较采用两独立样本 *t* 检验。血清 HMGB1 水平与 TNF- α 和 hs-CRP 的相关分析采用 Pearson 法检验。所有数据采用 SPSS 16.0 统计软件包进行统计分析,以双侧 $P < 0.05$ 为有统计学差异。

2 结果

2.1 基线资料比较

STEMI 组男性、吸烟者、高血压、高脂血症者的比例显著高于正常对照组 ($P < 0.001$),低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 水平显著高于正常对照组,而高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 和载脂蛋白 A (apoA) 水平显著低于正常对照组 ($P < 0.001$)。

2.2 血清 HMGB1、TNF- α 和 hs-CRP 比较

STEMI 组患者血清 HMGB1、TNF- α 和 hs-CRP 水平显著高于正常对照组 (见表 1)。

表 1 两组 HMGB1、TNF- α 和 hs-CRP 水平比较

	正常对照组	STEMI 组	<i>P</i> 值
HMGB1 (ng/ml)	2.3 \pm 2.3	10.4 \pm 9.3	<0.001
TNF- α (pg/ml)	61.0 \pm 31.5	75.4 \pm 43.9	<0.001
hs-CRP (mg/L)	0.6 \pm 0.6	4.1 \pm 5.3	<0.001

2.3 血清 HMGB1 水平与 TNF- α 、hs-CRP 水平的相关性分析

相关性分析发现,血清 HMGB1 水平与 hs-

CRP 呈正相关 ($r = 0.311, P < 0.001$),与 TNF- α 水平呈正相关 ($r = 0.1, P < 0.036$)。

3 讨论

HMGB1 是一种 DNA 结合蛋白,在多种疾病如败血症、急性肝损伤、脑梗死、肺损伤以及心肌梗死等多种作用^[5-8]。在小白鼠和大鼠的心肌梗死模型中,心肌和血液中的 HMGB1 水平上升^[9-13]。HMGB1 可以由坏死细胞被动释放,也可以由炎症细胞主动分泌。细胞外 HMGB1 进一步引起炎症因子和黏附分子的表达,而心梗后过度的炎症反应与左室重构、不良临床事件相关^[14,15]。

然而,有研究发现,用 HMGB1 中和抗体阻断 HMGB1 可以减轻大鼠心梗模型梗死的后炎症反应;但梗死区瘢痕显著增厚,左室重构加剧^[13]。这提示 HMGB1 对修复瘢痕以及保持梗死后心肌的结构完整性是必不可少的。

本研究发现,STEMI 患者血清 HMGB1 水平较正常对照患者显著升高。血清 HMGB1 水平与炎症因子 hs-CRP、TNF- α 呈正相关。检测 HMGB1 对急性心肌梗死的诊断、危险分层、预后等有重要价值。

参 考 文 献

[1] Bustin M. Regulation of DNA-dependent activities by the functional motifs of the high-mobility-group chromosomal proteins[J]. Mol Cell Biol, 1999, 19(8): 5237- 5246.

[2] Wen L, Huang JK, Johnson BH, et al. A human placental cDNA clone that encodes nonhistone chromosomal protein HMG-I[J]. Nucleic Acids Res, 1989, 17(3): 1197-1214.

[3] Oh YJ, Youn JH, Ji Y, et al. HMGB1 is phosphorylated by classical protein kinase C and is secreted by a calcium-dependent mechanism [J]. J Immunol, 2009, 182 (9): 5800-5809.

[4] Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction; A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of patients with acute myocardial infarction)[J]. J Am Coll Cardiol, 2004, 44(3): E1-E211.

[5] Goldstein RS, Gallowitsch-Puerta M, Yang LH, et al. Elevated high-mobility group box 1 levels in patients with cerebral and myocardial ischemia[J]. Shock, 2006, 25(6): 571- 574.

[6] Wang H, Bloom O, Zhang M, et al. HMG-1 as a late mediator of endotoxin lethality in mice[J]. Science, 1999, 285 (5425): 248-251.

- [7] Tsung A, Sahai R, Tanaka H, et al. The nuclear factor HMGB1 mediates hepatic injury after murine liver ischemia-reperfusion[J]. J Exp Med, 2005, 201(7): 1135-1143.
- [8] Abraham E, Arcaroli J, Carmody A, et al. HMG-1 as a mediator of acute lung inflammation[J]. J Immunol, 2000, 165(6): 2950-2954.
- [9] Andrassy M, Volz HC, Igwe JC, et al. High-mobility group box-1 in ischemia-reperfusion injury of the heart [J]. Circulation, 2008, 117(25): 3216-3226.
- [10] Oozawa S, Mori S, Kanke T, et al. Effects of HMGB1 on ischemia-reperfusion injury in the rat heart[J]. Circ J, 2008, 72(7): 1178-1184.
- [11] Kitahara T, Takeishi Y, Harada M, et al. High-mobility group box 1 restores cardiac function after myocardial infarction in transgenic mice[J]. Cardiovasc Res, 2008, 80(1): 40-46.
- [12] Germani A, Limana F, Capogrossi MC. Pivotal advances: high mobility group box 1 protein—a cytokine with a role in cardiac repair[J]. J Leukoc Biol, 2007, 81(1): 41-45.
- [13] Kohno T, Anzai T, Naito K, et al. Role of high-mobility group box 1 protein in post-infarction healing process and left ventricular remodelling[J]. Cardiovasc Res, 2009, 81(3): 565-573.
- [14] Frangogiannis NG, Smith CW, Entman ML. The inflammatory response in myocardial infarction[J]. Cardiovasc Res, 2002, 53(1): 31-47.
- [15] Nian M, Lee P, Khaper N, et al. Inflammatory cytokines and postmyocardial infarction remodeling [J]. Circ Res, 2004, 94(12): 1543-1553.

(收稿:2012-04-28 修回:2012-05-14)

(本文编辑:丁媛媛)

• 敬告作者 •

为适应我国信息化建设需要,扩大作者学术交流渠道及影响,本刊已加入《中国学术期刊(光盘版)》、《中国核心期刊(遴选)数据库》和《中文科技期刊数据库》,并已被中国科学技术信息研究所收录为“中国科技论文统计源期刊”(中国科技核心期刊)。如作者不同意将文章编入这些数据库,请在投稿时声明,我们将做适当处理。

稿件一经刊用,将一次性支付作者著作权使用稿酬(包括印刷版、光盘版和刊物内容上网服务各种传播方式的报酬),并赠当期杂志 2 本。

欢迎广大心血管专业医生、研究生投稿,本刊免收审稿费。

本刊编辑部