

高迁移率族蛋白 1 对心力衰竭合并睡眠呼吸暂停综合征的影响

应 晨 王玲洁 苏 倩 吴 穷 陆 林 赵潇然 杨 洁 张凤如 徐志红

【摘要】 目的:评估心力衰竭(心衰)合并睡眠呼吸暂停综合征(SAS)患者血清高迁移率族蛋白 1(HMGB1)水平。 方法:检测 62 例心衰合并 SAS、62 例单纯心衰患者及 41 例对照者的血清 HMGB1、高敏 C 反应蛋白(hsCRP)和 N 端脑钠肽前体(NT-proBNP)水平,同时评估患者的左室结构和功能。多元回归分析心衰合并 SAS 发病的危险因素。 结果:心衰患者血清 HMGB1、hsCRP 和 NT-proBNP,左房径、左室收缩末和舒张末径较对照组增加,而射血分数比对照组明显减少。心衰合并 SAS 患者的血清 HMGB1、hsCRP 水平又高于单纯性心衰患者。心衰患者血清 HMGB1 水平与左室收缩末和舒张末内径、NT-proBNP 和 hsCRP 水平呈正相关。多因素回归分析显示 HMGB1 是心衰合并 SAS 发病的独立危险因素。 结论:心衰合并 SAS 时血清 HMGB1 升高显著,且 HMGB1 是心衰合并 SAS 发病的独立危险因素。

【关键词】 高迁移率族蛋白 1;慢性心力衰竭;睡眠呼吸暂停综合征

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2013.06.022

High-mobility group box-1 protein in patients with heart failure complicated by sleep apnea syndrome

YING Chen, WANG Ling-jie, SU Qian, WU Qiong, LU Lin, ZHAO Xiao-ran, YANG Jie, ZHANG Feng-ru, XU Zhi-hong. Department of Gerontology, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200025, China

【Abstract】 Objective: To assess serum levels of high-mobility group box-1 protein (HMGB1) in patients with heart failure (HF) complicated by sleep apnea syndrome (SAS). **Methods:** A total of 124 HF patients (62 SAS and 62 non-SAS patients) and 41 normal controls were enrolled in this study. Serum levels of HMGB1, high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) and N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in parallel with left ventricular structure and function were examined. Logistic multivariable regression was used to analyze the independent risk factors of HF concurrent SAS.

Results: Serum levels of HMGB1, hsCRP and NT-proBNP were higher, and left atrial diameter, left ventricular end-diastolic and end-systolic diameters were larger in HF patients than those in controls. Left ventricular ejection fraction was lower in HF patients than that in controls. Serum levels of HMGB1 and hsCRP were elevated especially in SAS patients with HF compared with non-SAS patients with HF. HMGB1 levels positively correlated with left ventricular end-systolic and end-diastolic diameters, NT-proBNP and hsCRP. Multivariable regression analysis revealed that HMGB1 was an independent risk factor in HF patients with SAS. **Conclusion:** Serum level of HMGB1 is significantly elevated in HF patients with SAS, and it is an independent risk factor of this disease.

【Key words】 High-mobility group box-1; Chronic heart failure; Sleep apnea syndrome

心力衰竭(心衰)进展中心肌功能障碍与局部炎症有密切联系,高迁移率族蛋白 1(high-mobility group box-1, HMGB1)和终末糖基化终产物受体(receptor for advanced glycation endproducts, RAGE)结合可激活炎症通路^[1]。研究证实 HMGB1 与心衰有关,是心衰患者临床预后不良的危险因素^[2]。睡眠呼吸暂停综合征(sleep apnea syndrome, SAS)中反复的呼吸停止和低通气对心血管系统产生负面影响,显著增加高血压、动脉粥样硬化和心力衰竭的发病率及病死率^[3-5]。SAS 影响心血管疾病进展的作用机制与 HMGB1 有关^[6]。本研究通过检测对照组、单纯心衰及心衰合并 SAS 患者的血清 HMGB1,评估血清 HMGB1 水平与心衰合并 SAS 的相关性。

1 对象和方法

1.1 研究对象

入选 2012 年 5 月至 2013 年 5 月于瑞金医院就诊的 165 例受试者,包括 62 例心衰合并 SAS 患者,62 例单纯心衰患者及 41 例对照者。收缩性心衰的诊断根据患者的心衰症状或体征,经超声评估左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF) ≤ 45%。SAS 的诊断标准:经多导睡眠图监测夜晚 7 h 睡眠过程中呼吸暂停反复发作 > 30 次或者睡眠呼吸暂停低通气指数 ≥ 5 次/小时并伴有嗜睡等临床症状。对照组的入选需经超声心动图、多导睡眠监测确诊。排除急性病毒性心肌炎、肥厚型心肌病、未纠正的心脏瓣膜病变、肺心病、慢性病毒或细菌感染、肿瘤以及患有免疫疾病的患者。

1.2 方法

血清 HMGB1 水平的检测应用酶联免疫化试剂盒(HMGB1 human ELISA kit; Shino-Test Corporation, Tokyo, Japan),检测精度为 0.2 ng/ml,批次间变异系数 < 10%。其他检测按照标准实验室

技术进行。超声心动图检测采用双平行 Simpson 方法计算左室舒张末和收缩末容量及 LVEF,取 3 个连续心动周期的平均值。多导睡眠监测中,呼吸暂停是指睡眠过程中口鼻呼吸气流完全停止 > 10 s;低通气是指睡眠过程中呼吸气流强度(幅度)较基础水平降低 > 50%,并伴有血氧饱和度较基础水平下降 ≥ 4%。睡眠呼吸暂停低通气指数是指每小时睡眠时间内呼吸暂停加低通气的次数。

1.3 统计学分析

计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间差异采用 *t* 检验评估。计数资料以百分比表示,组间差异分析采用 χ^2 检验。将 HMGB1 分别与左室内径、高敏 C 反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hsCRP)、脑钠肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)进行线性回归分析。多因素 logistic 回归分析心衰合并 SAS 发病的危险因素。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。所有数据均采用 SPSS 13.0 进行分析。

2 结果

与对照组相比,心衰组的血清 HMGB1、NT-proBNP、hsCRP 水平明显升高;左室收缩末内径和舒张末内径、左房内径明显增大,而 LVEF 明显降低;心衰患者的 NYHA 心功能分级明显较对照组差(见表 1)。心衰合并 SAS 患者的血清 HMGB1 和 hsCRP 水平又较单纯心衰患者升高,左室舒张末内径增大,其他指标无明显差异。而心衰患者的血清 HMGB1 水平与左室收缩末内径($r = 0.534, P < 0.001$)和舒张末内径($r = 0.771, P < 0.001$)、NT-proBNP($r = 0.759, P < 0.001$)和 hs-CRP($r = 0.707, P < 0.001$)水平呈正相关。多因素 logistic 回归模型分析显示 HMGB1 是心衰合并 SAS 发病的独立危险因素,而 NT-proBNP 则被认为对疾病具有独立预测能力(见表 2)。

表 1 各组患者临床指标的比较

| | 对照组(<i>n</i> = 41) | 心衰组(<i>n</i> = 124) | <i>P</i> | 单纯心衰组(<i>n</i> = 62) | 合并 SAS 心衰组(<i>n</i> = 62) | <i>P</i> |
|------------------|---------------------|----------------------|----------|-----------------------|----------------------------|----------|
| HMGB1 (ng/ml) | 0.81 ± 0.66 | 18.84 ± 17.38 | <0.001 | 14.77 ± 14.94 | 23.03 ± 18.78 | 0.005 |
| NT-proBNP(pg/ml) | 49.3 ± 64.7 | 1973.7 ± 2634.5 | <0.001 | 1656.5 ± 1860.4 | 2300.3 ± 3227.1 | 0.152 |
| hsCRP(mg/L) | 0.49 ± 0.43 | 1.61 ± 1.33 | <0.001 | 1.33 ± 0.86 | 1.90 ± 1.64 | 0.012 |
| 左室收缩末径(mm) | 28.6 ± 3.9 | 49.6 ± 6.1 | <0.001 | 49 ± 5.6 | 50.1 ± 6.6 | 0.286 |
| 左室舒张末径(mm) | 54.5 ± 5.7 | 63.1 ± 5.7 | <0.001 | 62 ± 4.8 | 64.2 ± 6.3 | 0.019 |
| LVEF (%) | 65.0 ± 4.4 | 37.5 ± 7.3 | <0.001 | 36.6 ± 7.4 | 38.5 ± 7.1 | 0.126 |
| 左房径(mm) | 39.6 ± 4.1 | 45.4 ± 5.7 | <0.001 | 45.9 ± 5.5 | 44.9 ± 5.8 | 0.266 |

表 2 心衰合并 SAS 患者发病的多因素回归分析

| 变量 | OR 值(95%CI) | P |
|-----------|--------------------|-------|
| 尿酸 | 1.001(0.991~1.010) | 0.877 |
| 三酰甘油 | 0.878(0.602~1.281) | 0.500 |
| 血尿素氮 | 0.602(0.349~1.039) | 0.068 |
| NT-proBNP | 1.021(0.999~1.043) | 0.025 |
| HMGB1 | 1.086(1.035~1.141) | 0.001 |

注:本表为逐步向后回归模型,调整了传统风险因素和生物标志物

心衰组和对照组的性别、年龄匹配;除 HMGB1、hsCRP、NT-proBNP 外,其他生化检测未见差异。

3 讨论

HMGB1 除了作为基因表达的细胞内调节器外,还参与炎症反应、动脉粥样硬化及再灌注损伤^[7,8],这些病理生理变化会损伤心血管系统,加剧疾病进展。本研究显示,心衰时 HMGB1 升高,合并 SAS 的心衰患者 HMGB1 升高尤为显著,logistic 回归分析显示 HMGB1 是心衰合并 SAS 发病的独立危险因素,说明 HMGB1 可能在心衰合并 SAS 中起重要作用。HMGB1 在心衰合并 SAS 中的作用机制可能包括:(1)缺氧损伤内皮细胞引起 HMGB1 被动释放,以及免疫细胞主动分泌 HMGB1,这些细胞外的 HMGB1 与 RAGE 相互作用刺激炎症介质表达,心血管系统作为炎症介质的主要靶器官受损最明显,导致了心衰的发病和进展^[9,10]。(2) HMGB1 影响 RAGE 蛋白产物的调节,血清中 RAGE 裂解片段(cleaved RAGE, cRAGE)表达升高,而内源性分泌 RAGE (endogenous secretory RAGE, esRAGE)表达减少,两者平衡的破坏加剧了疾病进展^[2]。

然而 HMGB1 在体内的病理作用存在争议。Andrassy 等^[11]发现,在鼠的缺血再灌注模型中 HMGB1 的干预可促进炎症反应和心功能的恶化,而 HMGB1 拮抗剂明显减少损伤;相反,Takahashi 等^[12]证实于心梗鼠模型的心肌内注射 HMGB1 可明显减轻局部炎症和纤维化,从而改善心功能。HMGB1 的这种有益作用也得到了 Limana 等^[13]和 Kitahara 等^[14]的实验支持。前者显示外源性 HMGB1 的干预能促进心肌再生并且活化胶原酶;后者显示心梗后血管增生,心功能和生存率得到改善。上述 HMGB1 作用差异的机制目前仍不清楚,可能是由于不同研究室的实验条件不同,或是和其

他因素共同作用。

本研究主要是横断面研究,由于患者的平均随访时间不足 1 年,故未将随访结果进行分析,且未进行基础实验探究 HMGB1 对疾病作用的确切机制。虽然受试者的数据差异明显,但是样本量较少,需要进一步大规模的前瞻性研究来证实 HMGB1 与疾病的相关性及其预测价值。

参 考 文 献

- [1] Sparvero LJ, Asafu-Adjei D, Kang R, et al. RAGE (Receptor for Advanced Glycation Endproducts), RAGE ligands, and their role in cancer and inflammation[J]. J Transl Med, 2009, 7(1): 17.
- [2] Wang LJ, Lu L, Zhang FR, et al. Increased serum high-mobility group box-1 and cleaved receptor for advanced glycation endproducts levels and decreased endogenous secretory receptor for advanced glycation endproducts levels in diabetic and non-diabetic patients with heart failure[J]. Eur J Heart Fail, 2011, 13(4): 440-449.
- [3] Marin JM, Agusti A, Villar I, et al. Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension [J]. JAMA, 2012, 307(20):2169-2176.
- [4] Drager LF, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: an emerging risk factor for atherosclerosis [J]. Chest, 2011, 140(2):534-542.
- [5] Seicean S, Strohl KP, Seicean A, et al. Sleep disordered breathing as a risk of cardiac events in subjects with diabetes mellitus and normal exercise echocardiographic findings [J]. Am J Cardiol, 2013, 111(8):1214-1220.
- [6] Wu KM, Lin CC, Chiu CH, et al. Effect of treatment by nasal continuous positive airway pressure on serum high mobility group box-1 protein in obstructive sleep apnea[J]. Chest, 2010, 137(2):303-309.
- [7] Moreno JA, Sastre C, Madrigal-Matute J, et al. HMGB1 expression and secretion are increased via TWEAK-Fn14 interaction in atherosclerotic plaques and cultured monocytes [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2013, 33(3):612-620.
- [8] Zhu H, Li J, Wang S, et al. Hmgb1-TLR4-IL-23-IL-17A axis promote ischemia-reperfusion injury in a cardiac transplantation model[J]. Transplantation, 2013, 95(12): 1448-1454.
- [9] Volz HC, Seidel C, Laohachewin D, et al. HMGB1: the missing link between diabetes mellitus and heart failure [J]. Basic Res Cardiol, 2010, 105(6):805-820.
- [10] Willemsen S, Hartog JW, van Veldhuisen DJ, et al. The role of advanced glycation end-products and their receptor on outcome in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction [J]. Am Heart J, 2012, 164(5):742-749.

患者手术后 1 周血压由 184/95 mmHg 下降至 153/90 mmHg, 出院后患者血压持续下降, 术后 3 个月随访时血压为 130/80 mmHg。降压药物减少为 3 种: 苯磺酸氨氯地平 5 mg/d, 吲达帕胺 1.5 mg/d, 奥美沙坦 20 mg/d。

2 讨论

多支肾动脉引发高血压可能与副肾动脉供血不足、肾灌注压降低、肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活有关^[4]。在目前原发性高血压的系列研究中, 均将多支肾动脉作为排除标准之一^[1-2], 可能是考虑到多支肾动脉交感神经分布不明确、管腔较细易出并发症、基线不稳等原因。虽然交感神经在副肾动脉中的分布情况仍不清楚, 但 Schmid 等^[5]的研究显示, 使用 Symplicity 导管在多支肾动脉患者中进行 RDN 术, 同样有良好的疗效。

在本例患者的治疗中, 我们选用了 5F 射频消融导管。一方面, 相较于 6F/7F 消融导管, 5F 消融导管直径更小, 在较为细小的肾动脉内更易操作, 并且可通过 7F 导引导管在肾动脉造影下精确定位; 另一方面, 该导管相较于 Symplicity 导管消融面积更大, 在手术过程中漏点可能性较小, 阻断肾交感神经较完全。

根据我们的动物实验研究结果, 使用 5F 射频消融导管的 RDN 术可明显抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统活性和儿茶酚胺的释放^[6]。我们发现, 可采用消融参数作为消融安全性和有效性的判断标准, 当起始阻抗在 180~190 Ω, 阻抗下降率 > 10% 时, 可确保消融安全有效。在本例手术中, 患者消融起始阻抗平均为 189 Ω, 最低阻抗平均为

161.5 Ω, 平均阻抗下降率为 15%。

在多支肾动脉直径较粗的患者中, 如能准确控制消融能量和消融点位、正确选用合适的消融导管、精确操作消融导管, 可以尝试对顽固性高血压合并多支肾动脉患者进行 RDN, 但这一结论需要大型临床研究进行验证。

参 考 文 献

- [1] Symplicity HTN-2 Investigators, Esler MD, Krum H, et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2010, 376 (9756): 1903-1909.
- [2] Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study [J]. *Lancet*, 2009, 373(9671): 1275-1281.
- [3] Lorenz EC, Vrtiska TJ, Lieske JC et al. Prevalence of renal artery and kidney abnormalities by computed tomography among healthy adults [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010, 5(3): 431-438.
- [4] 宋成运, 唐志全, 兰迪, 等. 副肾动脉变异引起肾血管性高血压 11 例临床分析 [J]. *中国医药*, 2007, 2(12): 724-725.
- [5] Schmid A, Ditting T, Sobotka PA. Does renal artery supply indicate treatment success of renal denervation? [J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2013, 36(4): 987-991.
- [6] 徐佑龙, 谢赟, 邵俊清, 等. 5F 射频消融导管在经皮肾动脉交感神经消融术中的安全性和有效性研究 [J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2013, 21(2): 112-116.

(收稿: 2013-06-25 修回: 2013-08-12)

(本文编辑: 丁媛媛)

(上接第 399 页)

- [11] 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.
- [12] Takahashi K, Fukushima S, Yamahara K, et al. Modulated inflammation by injection of high-mobility group box 1 recovers post-infarction chronically failing heart [J]. *Circulation*, 2008, 118(14 Suppl): S106-S114.
- [13] Limana F, Esposito G, D'Arcangelo D, et al. HMGB1 attenuates

cardiac remodelling in the failing heart via enhanced cardiac regeneration and miR-206-mediated inhibition of TIMP-3 [J]. *PLoS One*, 2011, 6(6): e19845.

- [14] 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.

(收稿: 2013-10-15 修回: 2013-10-20)

(本文编辑: 梁英超)