

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.09.006

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20201208.1105.005.html\(2020-12-09\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20201208.1105.005.html(2020-12-09))

动态检测创伤患者血清高迁移率族蛋白 B1 水平的临床意义*

曾方政, 全军承, 程 绩, 周人杰[△]

(陆军军医大学第二附属医院急诊科与全科医学中心, 重庆 400037)

[摘要] **目的** 探讨创伤患者高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)对疾病危重程度及预后预测的影响。**方法** 选取 2016 年 5 月至 2018 年 10 月该院收治的严重创伤患者 67 例,将其分为早高峰组($n=40$)和晚高峰组($n=27$)。比较两组患者 HMGB1,急性生理和慢性健康评分 II (APACHE II)、损伤程度评分(ISS)和序贯器官衰竭评分(SOFA),脓毒症、多器官功能障碍(MODS)的发病率和病死率的差异。分析 HMGB1 与 3 种评分指标及发生不良预后的关系,通过受试者工作特征(ROC)曲线确定 HMGB1 对预后预测的价值。**结果** 晚高峰组患者第 3、5、7 天 HMGB1 水平,APACHE II、SOFA、ISS,脓毒症、MODS 发病率及 28 d 病死率均明显高于早高峰组($P<0.05$)。HMGB1 水平第 1 天只与 ISS 呈正相关($r=0.1488, P=0.0493$);第 3、5、7 天与 APACHE II、SOFA、ISS 均呈明显正相关($P<0.05$),并呈时间依赖效应。3 种不良预后组患者 HMGB1 水平明显增高,ROC 发现第 5、7 天 HMGB1 水平具有良好的诊断价值。**结论** 创伤患者血清 HMGB1 水平在病情危重程度和预后评估中具有重要意义。

[关键词] 创伤;脓毒症;多器官功能障碍;高迁移率族蛋白 B1;创伤预后评估

[中图分类号] R641 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)09-1468-04

Clinical significance of dynamic detection of serum high-mobility group Box 1 level in traumatic patients*

ZENG Fangzheng, QUAN Juncheng, CHENG Ji, ZHOU Renjie[△]

(Center of Emergency and General Practice, Second Affiliated Hospital of Army Military Medical University, Chongqing 400037, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effects of serum high-mobility group Box 1(HMGB1) level on disease severity and prognostic prediction in traumatic patients. **Methods** A total of 67 patients with severe trauma admitted to the hospital from May 2016 to October 2018 were selected and divided into the early peak group ($n=40$) and late peak group ($n=27$). The HMGB1 level, APACHE II, SOFA and ISS scores and the morbidity rate and mortality rate of sepsis and multiple organs dysfunction syndrome (MODS) were compared between the two groups. The relationship between the HMGB1 level with these three scores and adverse prognosis occurrence was analyzed. In addition, the predictive value of the HMGB1 level on the prognosis was determined by ROC curve. **Results** The HMGB1 levels on 3, 5, 7 d, APACHE II, SOFA and ISS scores, morbidity rate and mortality rate of sepsis and MODS in the late peak group were significantly higher than those in the early peak group ($P<0.05$). The HMGB1 level on 1 d was only positively correlated with ISS ($r=0.1488, P=0.0493$) and the HMGB1 level on 3, 5, 7 d had significantly positive correlation with the APACHE II, SOFA and ISS scores, moreover which showed the time-dependent manner. However the HMGB1 level in the patients with 3 types of adverse prognosis was significantly increased, ROC found that HMGB1 level on 5, 7 d had good prognostic value. **Conclusion** The HMGB1 level plays an important role in estimating the disease severity and predicting the prognosis.

[Key words] trauma; sepsis; multiple organ dysfunction syndrome; high mobility group box 1; traumatic prognosis evaluation

随着科学的进步,创伤后救治手段和体系的完善,创伤后早期的存活率已明显提高,但创伤后期严

* 基金项目:第三军医大学第二附属医院临床科研项目(2014YLC33)。 作者简介:曾方政(1989—),住院医师,本科,主要从事急诊医学及重症感染方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail:owegno@163.com。

重的并发症仍严重威胁患者的生命^[1-3]。高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)是一种具有多种生物学活性的蛋白,其在细胞内参与 DNA 的复制、转录和修复,在细胞外具有细胞因子、趋化因子及生长因子等生物学活性,在炎症反应和免疫应答过程中作用明显^[4-7]。有研究发现, HMGB1 在创伤、脓毒症、多器官功能障碍综合征(MODS)患者中表达增高,认为其可作为一种危险预警信号分子^[8-9]。因此,本研究动态监测创伤患者 HMGB1 水平,旨在探讨 HMGB1 水平在疾病危重程度和预后预测中的作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 5 月至 2018 年 10 月本院收治的 67 例严重创伤患者为研究对象。纳入标准:(1)严重创伤的患者;(2)年龄大于 18 岁,小于 65 岁;(3)伤后 12 h 内入院,首诊在本院急诊科;(4)伤后生存时间大于 10 d。排除标准:(1)临床资料收集不全者;(2)入院前 72 h 使用过抗生素的患者;(3)伤前呈免疫抑制状态。入院后第 1、3、5、7 天检测患者 HMGB1 的水平,根据 HMGB1 出现高峰的时间将患者分为两组:高峰在第 1、3 天出现为早高峰组,在第 5、7 天出现为晚高峰组。另根据并发症发生与否,分为成脓毒症组和非脓毒症组、MODS 组和非 MODS 组、死亡和存活组。诊断为脓毒症的患者均符合脓毒症与脓毒性休克国际诊断标准(sepsis 3.0),MODS 患者符合 1991 年美国胸科医师学会与危重病学会联席会议(ACCP/SCCM)提出的 MODS 诊断标准。本研究患者家属均签署知情同意书,并获医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测患者血清 HMGB1 水平

所有研究对象于入院第 1、3、5、7 天时抽取静脉血约 3 mL,常温离心 10 min(3 000 r/min)分离血清,-70 ℃ 保存待检测。采用 ELISA 法检测血清 HMGB1 水平,检测试剂盒购于上海酶联生物科技有限公司,检测过程严格按照试剂盒的说明操作。

1.2.2 评分指标

采用急性生理和慢性健康评分 II(APACHE II)、损伤程度评分(ISS)、序贯器官衰竭评分(SOFA)共同评价患者病情的严重程度。

1.2.3 临床指标

记录脓毒症、MODS 和 28 d 病死率。

1.3 统计学处理

数据采用 SPSS18.0 统计软件进行分析,计数资料以率表示,组间比较采用 Fisher 精确检验分析;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验分析;相关性分析采用 Pearson 法;受试者工作特征(ROC)曲线用于评价不同时间点血清 HMGB1 水平的诊断价值,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者相关指标比较

早、晚高峰组患者的性别和年龄比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。晚高峰组患者第 3、5、7 天血清 HMGB1 水平, APACHE II、SOFA、ISS,发生脓毒症、MODS 及 28 d 病死率均明显高于早高峰组($P < 0.05$),见表 1。

2.2 患者血清 HMGB1 水平与疾病严重程度的关系

通过对不同时间点(第 1、3、5、7 天)患者血清 HMGB1 水平和 APACHE II、SOFA、ISS 的相关性分析,结果显示,第 1 天患者血清 HMGB1 水平只与 ISS 呈明显正相关($r = 0.148 8, P = 0.049 3$),与 APACHE II 和 SOFA 无明显相关性($P > 0.05$);第 3、5、7 天患者血清 HMGB1 水平与 APACHE II、SOFA 及 ISS 均呈明显的正相关($P < 0.05$),见表 2。

表 1 两组患者相关指标比较

项目	早高峰组 (n=40)	晚高峰组 (n=27)	t	P
性别(男/女,n)	26/14	19/8	—	1.000 0
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	42.05±12.86	39.74±12.63	0.723 1	0.470 4
APACHE II($\bar{x} \pm s$,分)	11.23±3.40	15.78±4.69	4.606 0	<0.000 1
SOFA($\bar{x} \pm s$,分)	5.15±1.82	7.07±2.40	3.729 0	0.000 4
ISS($\bar{x} \pm s$,分)	19.20±6.12	23.48±8.49	2.399 0	0.019 3
HMGB1($\bar{x} \pm s$,ng/mL)				
第 1 天	5.92±1.52	5.92±1.37	0.015 1	0.988 0
第 3 天	6.28±2.70	7.63±1.75	2.288 0	0.025 4
第 5 天	5.53±2.17	9.81±2.97	6.810 0	<0.000 1
第 7 天	5.01±1.68	10.55±3.10	9.473 0	<0.000 1
脓毒症[n(%)]	10(25.0)	14(51.9)	—	0.037 4
MODS[n(%)]	5(12.5)	10(37.0)	—	0.034 2
28 d 死亡[n(%)]	7(17.5)	12(44.4)	—	0.026 3

—: Fisher 精确检验。

表 2 血清 HMGB1 水平与疾病危重程度的相关性分析

项目	第 1 天		第 3 天		第 5 天		第 7 天	
	r	P	r	P	r	P	r	P
APACHE II	-0.122 4	0.247 4	0.200 6	0.040 8	0.262 4	0.031 9	0.322 3	0.039 8
SOFA	0.130 3	0.293 2	0.183 6	0.030 1	0.355 7	0.003 1	0.378 9	0.047 4
ISS	0.148 8	0.049 3	0.203 3	0.038 8	0.363 9	0.002 5	0.40 77	0.023 5

2.3 各组患者血清 HMGB1 水平比较

比较脓毒症和非脓毒症组, MODS 组和非 MODS 组, 死亡和存活组间患者血清 HMGB1 水平, 结果发现, 相比于存活组, 死亡组患者第 1、3、5、7 天血清 HMGB1 明显增高 ($P < 0.05$)。在脓毒症组与非脓毒症组、MODS 组与非 MODS 组中, 患者第 1 天 HMGB1 水平无明显变化 ($P > 0.05$), 第 3、5、7 天 HMGB1 明显升高 ($P < 0.05$), 见表 3~5。

表 3 死亡组与存活组血清 HMGB1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

时间	死亡组	存活组	<i>t</i>	<i>P</i>
第 1 天	6.71 ± 1.29	5.60 ± 1.40	2.982 2	0.004 0
第 3 天	8.08 ± 2.03	6.32 ± 2.43	2.800 0	0.006 7
第 5 天	9.88 ± 2.91	6.21 ± 2.81	4.758 0	<0.000 1
第 7 天	10.67 ± 3.99	5.90 ± 2.71	6.050 0	<0.000 1

表 4 脓毒症组与非脓毒症组血清 HMGB1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

时间	脓毒症组	非脓毒症组	<i>t</i>	<i>P</i>
第 1 天	5.43 ± 1.71	5.84 ± 1.47	1.028 0	0.307 9
第 3 天	7.71 ± 1.87	6.45 ± 2.49	2.123 0	0.037 6
第 5 天	9.19 ± 2.83	6.57 ± 2.90	3.538 0	0.000 8
第 7 天	9.19 ± 3.73	6.11 ± 2.99	3.942 0	0.000 2

表 5 MODS 组与非 MODS 组血清 HMGB1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

时间	MODS 组	非 MODS 组	<i>t</i>	<i>P</i>
第 1 天	5.79 ± 1.42	5.95 ± 1.47	0.378 4	0.706 4
第 3 天	8.38 ± 2.03	6.42 ± 2.36	2.924 0	0.004 8
第 5 天	9.63 ± 3.15	6.57 ± 3.00	3.443 0	0.001 0
第 7 天	10.36 ± 3.99	6.34 ± 2.96	4.276 0	<0.000 1

2.4 血清 HMGB1 水平对患者不良预后的预测

通过 ROC 曲线预测血清 HMGB1 水平对创伤患者的不良预后(脓毒症、MODS、死亡)的影响, 结果显示第 1 天患者血清 HMGB1 水平无诊断意义 ($P > 0.05$); 第 3、5、7 天 HMGB1 的水平对不良预后的预测有诊断意义 ($P < 0.05$), 且随着时间延长, 曲线下面积(AUC)越大, 诊断效能越强, 见表 6。

表 6 血清 HMGB1 水平对患者不良预后的预测

时间	AUC	95%CI	<i>P</i>	临界值 (ng/mL)	灵敏度 (%)	特异度 (%)
第 1 天	0.529 9	0.385 4~0.674 4	0.681 7	—	—	—
第 3 天	0.661 5	0.514 7~0.808 3	0.026 8	6.65	62.42	73.16
第 5 天	0.813 3	0.711 4~0.914 6	<0.000 1	8.43	87.17	83.16
第 7 天	0.891 5	0.821 0~0.962 0	<0.000 1	7.11	93.17	89.16

3 讨论

创伤已成为目前人类主要死亡原因之一, 我国每年因创伤死亡的人数约为 45 万人。创伤后常见的并发症如 MODS 或全身炎症反应综合征(SIRS)是由机体免疫状态改变, 释放大量的炎症介质, 内环境紊乱引起的, 在创伤早期临床特征不明显, 而血液生化学指标会有一定的变化^[10]。

有研究证实, HMGB1 是脓毒症相关的系统性炎症反应的晚期炎症介质, 在脓毒症、SIRS 的发生、发展中扮演着重要角色^[11-12]。而创伤后 SIRS 是严重并发症之一, 也是引起 MODS 和死亡的主要因素。许多学者针对创伤和血清 HMGB1 的水平展开了一系列的研究, 发现创伤患者伴随着外周血 HMGB1 水平的升高, 但其升高的时间进程仍然充满争议, 需要提供进一步的证据。PELTZ 等^[13]发现创伤后 1 h 患者血浆 HMGB1 的水平明显升高, 与后期重症监护病房(ICU)监护时间呈明显正相关。MITCHELL 等^[14]同样认为创伤后极早期的 HMGB1 释放与创伤后凝血功能异常、补体激活和严重的全身炎症反应相关。而 WANG 等^[15]通过监测严重钝性胸外伤患者血清 HMGB1 水平发现, 创伤并发脓毒症或 MODS 患者第 3、5、7 天 HMGB1 水平明显增高, 其他研究同样证实晚期 HMGB1 水平升高是创伤后不良预后的独立风险因子^[16-18]。因此, 更好地了解 HMGB1 在创伤病理进展中的作用, 将其作为可靠的临床指标和评估预后的标志物。

本研究以创伤患者为研究对象, 从 3 个维度研究创伤与血清 HMGB1 的关系。(1)以 HMGB1 表达时间进程为轴, 动态监测创伤后第 1、3、5、7 天 HMGB1 的水平, 结合 APACHE II、SOFA 和 ISS 指标相关性分析, 发现晚期 HMGB1 水平增高的患者病情危重程度的相关性更高, 后期发生脓毒症、MODS 甚至死亡的概率更高。(2)以 HMGB1 的表达量为轴, 根据受试患者是否并发脓毒症、MODS 和死亡进行亚组分析, 发现随着时间的推移发生 3 种不良预后的患者 HMGB1 的表达量明显增高, 进一步从表达量上阐明 HMGB1 和不良预后的密切关系。(3)以 HMGB1 诊断价值为轴, 通过 ROC 曲线分析其在表达时间和表达量两个维度上对于不良预后的诊断意义。发现创伤后第 5 天 HMGB1 的表达量大于 8.43 ng/mL, 第 7 天大于 7.11 ng/mL 时具有良好的预测意义。由于样本特点所限, 本研究未能纳入伤后极早期的样本, 因此, 本课题组下一步的研究旨在扩大样本量, 细化创伤后的时间, 按照创伤后入院时间进行亚组分析, 阐明创伤后 HMGB1 被动分泌的时限, 以及与病情危重和预后预测的相关性。

综上所述, 针对本研究的样本特点, 本研究认为血清 HMGB1 的水平对于疾病危重程度评估和预后风险预测具有明显的临床意义。

参考文献

- [1] GIOFFRÉ-FLORIO M, MURABITO L M, VISA LLI C, et al. Trauma in elderly patients: a study of prevalence, comorbidities and gender differences [J]. *G Chir*, 2018, 39(1):35-40.
- [2] KONDO Y, GIBO K, ABE T, et al. Association of prehospital oxygen administration and mortality in severe trauma patients (PROMIS): a nationwide cohort study [J]. *Medicine*, 2019, 98(27):e16307.
- [3] ALI B A, LEFERING R, FORTUN M M, et al. Mortality in severe trauma patients attended by emergency services in navarre, spain: validation of a new prediction model and comparison with the Revised Injury Severity Classification Score II [J]. *Emergencias*, 2018, 30(2):98-104.
- [4] YANHUA L, YANLI L, DANDAN Z, et al. HMGB1-induced asthmatic airway inflammation through GRP75-mediated enhancement of ER-Mitochondrial Ca^{2+} transfer and ROS increased [J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(5):4205-4215.
- [5] ZHANG C, CHEN F, FENG L, et al. FBXW7 suppresses HMGB1-mediated innate immune signaling to attenuate hepatic inflammation and insulin resistance in a mouse model of nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Mol Med*, 2019, 25(1):29.
- [6] KLUNE J R, DHUPAR R, CARDINAL J, et al. HMGB1: Endogenous Danger Signaling [J]. *Mol Med*, 2008, 14(7/8):476-484.
- [7] ANDERSSON U, YANG H, HARRIS H. Extracellular HMGB1 as a therapeutic target in inflammatory diseases [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2018, 22(3):263-277.
- [8] DENG M, SCOTT M J, JIE FAN J, et al. Location is the key to function: HMGB1 in sepsis and trauma-induced inflammation [J]. *J Leukoc Bio*, 2019, 106(1):161-169.
- [9] OTTESTAD W, ROGNES I N, SKAGA E, et al. HMGB1 concentration measurements in trauma patients: assessment of pre-analytical conditions and sample material [J]. *Mol Med*, 2019, 26(1):5.
- [10] KEEL M, TRENTZ O. Pathophysiology of poly-trauma [J]. *Injury*, 2005, 36(6):691-709.
- [11] GENTILE L F, MOLDAWER L L. HMGB1 as a therapeutic target for sepsis: it's all in the timing! [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2014, 18(3):243-245.
- [12] STEVENS N E, CHAPMAN M J, FRASER K, et al. Therapeutic targeting of HMGB1 during experimental sepsis modulates the inflammatory cytokine profile to one associated with improved clinical outcomes [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):5850.
- [13] PELTZ E D, MOORE E E, ECKELS P C, et al. Hmgb1 is markedly elevated within 6 hours of mechanical trauma in humans [J]. *Shock*, 2009, 32(1):17-22.
- [14] MITCHELL C J, BROHI K, CAROLYN S, et al. Early release of high mobility group box nuclear protein 1 after severe trauma in humans: role of injury severity and tissue hypoperfusion [J]. *Cri Care*, 2009, 13(6):R174
- [15] WANG X W, KARKI A, ZHAO X J, et al. High plasma levels of high mobility group box 1 is associated with the risk of sepsis in severe blunt chest trauma patients: a prospective cohort study [J]. *J Cardiothorac Surg*, 2014, 9:133.
- [16] KARAKIKE E, ADAMI M E, LADA M, et al. Late peaks of HMGB1 and sepsis outcome: evidence for synergy with chronic inflammatory disorders [J]. *Shock*, 2019, 52(3):334-339.
- [17] GIBOT S, MASSIN F, CRAVOISY A, et al. High-mobility group box 1 protein plasma concentrations during septic shock [J]. *Intensive Care Med*, 2007, 33(8):1347-1353.
- [18] YU H, QI Z, ZHAO L, et al. Prognostic value of dynamic monitoring of cellular immunity and hmgb1 in severe sepsis: delayed chronic inflammation may be the leading cause of death in late severe sepsis [J]. *Clin Lab*, 2016, 62(12):2379-2385.