

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.32.011  
文章编号: 1005-8982 (2018) 32-0062-03

## 高迁移率族蛋白 B1 在类风湿关节炎中的 表达水平研究 \*

廖娟, 姜振宇

(吉林大学第一医院 风湿免疫科, 吉林 长春 130021)

**摘要:目的** 探讨高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1) 在类风湿关节炎中的表达。**方法** 选取 2017 年 5 月 - 2018 年 5 月在吉林大学第一医院行关节置换术或滑膜清理术的类风湿关节炎患者 49 例作为研究组; 另选取该院同期行手术治疗的骨关节炎患者 30 例作为对照组。所有研究对象入院后第 3 天清晨空腹采集外周静脉血, 分离血清, 采用酶联免疫吸附法测定 HMGB1 含量; 取保存的所有研究对象的病损关节滑膜组织石蜡病理切片标本, 采用链霉菌抗生物素蛋白 - 过氧化物酶连结 (SP) 法检测 HMGB1 的表达。**结果** 研究组血清 HMGB1 水平高于对照组 ( $P < 0.05$ )。研究组 HMGB1 阳性表达率高于对照组 ( $P < 0.05$ )。研究组 SP 法染色评分高于对照组 ( $P < 0.05$ )。**结论** HMGB1 在类风湿关节炎中高表达, 其可能在类风湿关节炎组织损伤发生、发展中发挥重要作用, 可作为类风湿关节炎辅助诊断指标之一。

**关键词:** 类风湿关节炎; 高迁移率族蛋白 B1

**中图分类号:** R593.22

**文献标识码:** A

## Expression of HMGB1 in rheumatoid arthritis\*

Juan Liao, Zhen-yu Jiang

(Department of Rheumatology and Immunology, No.1 Hospital of Jilin University,  
Changchun, Jilin 130021, China)

**Abstract: Objective** To investigate the expression of high mobility group protein B1 (HMGB1) in rheumatoid arthritis. **Methods** Forty-nine patients with rheumatoid arthritis who underwent joint replacement or synovectomy in the First Hospital of Jilin University from May 2017 to May 2018 were selected as the subjects. In addition, 30 patients with osteoarthritis who underwent surgery in the same hospital during the same period were selected as the control group. The peripheral venous blood was collected in the morning of the 3rd day after admission and the serum was separated. The serum content of HMGB1 was determined by enzyme-linked immunosorbent assay. And the expression of HMGB1 in the diseased synovial tissues was detected by immunohistochemical SP method. **Results** The serum HMGB1 level of the study group was higher than that of the control group ( $P < 0.05$ ). The positive expression rate of HMGB1 in the study group was higher than that in the control group ( $P < 0.05$ ). The score of immunohistochemical SP staining in the study group was higher than that in the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** The high expression of HMGB1 in rheumatoid arthritis may play an important role in the pathogenesis of tissue damage in rheumatoid arthritis, and HMGB1 may be used as an auxiliary index in the diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis.

**Keywords:** rheumatoid arthritis; high mobility group protein B1

收稿日期: 2018-06-12

\* 基金项目: 国家自然科学基金 (No: 81501343)

[通信作者] 姜振宇, E-mail: 512517403@qq.com

类风湿关节炎是常见的系统性自身免疫性疾病, 以滑膜炎和血管炎为主要病理特点<sup>[1-2]</sup>。近年来, 随着对类风湿关节炎的深入研究, 发现高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group protein1, HMGB1) 是新型的人类慢性关节炎相关炎症介质<sup>[3]</sup>。HMGB1 具有介导致死性全身炎症反应的“晚期”炎症介质作用, 可表达在细胞核及释放于血清中<sup>[4-5]</sup>。因此, 认为 HMGB1 在类风湿关节炎的发生、发展中发挥重要作用<sup>[6]</sup>。本研究旨在探讨 HMGB1 在类风湿关节炎中的表达。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

选取 2017 年 5 月-2018 年 5 月在吉林大学第一医院行关节置换术或滑膜清理术的类风湿关节炎患者 49 例作为研究组。其中, 男性 18 例, 女性 31 例; 年龄 36 ~ 72 岁, 平均 (53.42 ± 6.47) 岁。另选取该院同期行手术治疗的骨关节炎患者 30 例作为对照组。其中, 男性 11 例, 女性 19 例; 年龄 39 ~ 71 岁, 平均 (54.83 ± 7.25) 岁。所有研究对象经本院伦理委员会审核, 且获得知情同意, 签订知情同意书。

### 1.2 方法

**1.2.1 血清标本采集** 所有研究对象入院后第 3 天清晨空腹采集外周静脉血, 分离血清, 离心半径 15 cm, 2 500 r/min 离心 10 min, 置于 -20℃ 待测, 采用酶联免疫吸附法测定 HMGB1 含量, 严格按照人 HMGB1 试剂盒 (上海晶抗生物工程有限公司) 说明书进行操作。

**1.2.2 链霉菌抗生物素蛋白-过氧化物酶连结 (streptavidin-peroxidase, SP) 法** 取保存的所有研究对象的病损关节滑膜组织石蜡病理切片标本, 严格按照说明书进行操作, DAB 显色, 苏木精复染、脱水、透明、封固。HMGB1 单克隆抗体 (美国 RD 公司), HMGB1 一抗工作浓度 1 : 40, 二抗即为免疫组织化学 Histostain™ 染色试剂盒 (北京中杉金桥生物技术有限公司)。每张切片取 5 个 400 倍视野, 由本院 2 名资深病理科医生采用盲法评分。HMGB1 表达主要在细胞核, 染色评分标准: ① 3 分, 染色呈棕褐色; ② 2 分, 染色呈黄色; ③ 1 分, 染色呈淡黄色; ④ 0 分, 无染色。阳性细胞率评分标准: ① 4 分, 阳性细胞率 >75%; ② 3 分, 阳性细胞率 51% ~ 75%; ③ 2 分, 阳性细胞率为 26% ~ 50%; ④ 1 分, 阳性细胞率 ≤ 25%; ⑤ 0 分, 无阳性细胞。

### 1.3 统计学方法

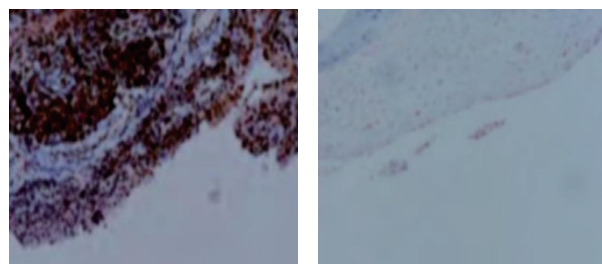
数据分析采用 SPSS 22.0 统计软件, 计量资料以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 比较用 *t* 检验; 计数资料以率表示, 比较用  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

两组血清 HMGB1 水平比较, 经 *t* 检验, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 研究组高于对照组。两组 HMGB1 阳性表达率比较, 经  $\chi^2$  检验, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 研究组高于对照组。两组 SP 法染色评分比较, 经 *t* 检验, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 研究组高于对照组。见附表和附图。

附表 两组患者血清 HMGB1 水平、HMGB1 阳性表达率及 SP 法染色评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别                    | HMGB1/<br>(ng/ml) | HMGB1 阳性<br>表达率/% | 染色评分        |
|-----------------------|-------------------|-------------------|-------------|
| 研究组 ( $n=49$ )        | 17.83 ± 2.17      | 41 (83.67)        | 6.73 ± 0.91 |
| 对照组 ( $n=30$ )        | 7.27 ± 0.93       | 14 (46.67)        | 2.13 ± 0.54 |
| <i>t</i> / $\chi^2$ 值 | 25.225            | 12.049            | 25.079      |
| <i>P</i> 值            | 0.000             | 0.000             | 0.000       |



研究组 对照组

附图 两组滑膜组织 HMGB1 的表达  
(SP 法 × 200)

## 3 讨论

类风湿关节炎临床表现涉及关节局部和全身症状, 而其病理改变中关节损伤最常见的<sup>[7]</sup>。目前, 类风湿关节炎具体发病机制尚不清楚, 发现自身免疫反应介导的免疫功能紊乱和炎症因子在类风湿关节炎的发病中发挥重要作用<sup>[8-9]</sup>。

HMGB1 是近年来发现的一种新型晚期炎症因子, 广泛存在于真核细胞内, 并在大部分真核细胞中表达丰富<sup>[10-11]</sup>。HMGB1 主要由 215 个氨基酸残基组成, 具有双重职能, 当机体细胞处于稳态时其主要存在于细胞核, 其功能主要为结合 DNA 参与稳定核小体, 可调

节 DNA 复制、修复、转录等<sup>[12]</sup>。遇到外界相应的信号刺激时, HMGB1 通过活化的免疫细胞主动分泌到胞外, 并且有受损及坏死的细胞被动释放到胞外而发挥生物学活性<sup>[13]</sup>。HMGB1 通过与受体相互作用, 包括 TLR2、TLR4、RAGE 及其他协同作用的炎症介质共同引起反应, 包括维持和启动下游级联式炎症反应, 以及激活相关信号通路等。越来越多研究表明, HMGB1 以其免疫刺激性和促炎性作为发病源促进自身免疫性疾病和慢性炎症性疾病的发展, 在类风湿关节炎疾病进程中发挥重要作用<sup>[14-15]</sup>。PALMLAD 等<sup>[16]</sup>研究显示, 在 CIA 大鼠血管内皮细胞、滑膜成纤维细胞、巨噬细胞及细胞外间隙中 HMGB1 呈高表达。徐力等<sup>[17]</sup>研究报道, 活动期类风湿关节炎患者血清 HMGB1 水平高于正常对照组和缓解期组, 且与红细胞沉降率、类风湿因子和 C 反应蛋白呈正相关。体外实验研究显示, HMGB1 可对多种细胞产生作用, 并且其破骨细胞生成过程中可有破骨细胞及其前体细胞产生, 且作用于本身刺激破骨细胞分化成熟<sup>[18]</sup>。动物实验研究中, 在显微镜下给予重组 HMGB1 蛋白于大鼠关节腔内注射, 结果显示可导致关节轻、中度滑膜, 同时使用重组 HMGB1boxA 蛋白或 HMGB1 抗体干预原诱导型关节炎动物模型后, 其滑膜炎有所缓解, 由此可见, HMGB1 在类风湿关节炎发病中起重要作用<sup>[19]</sup>。本研究中研究组血清 HMGB1 水平高于对照组, 说明类风湿关节炎患者血清 HMGB1 水平升高; 研究组 HMGB1 阳性表达率高于对照组, 说明类风湿关节炎患者 HMGB1 呈高表达。

综上所述, HMGB1 在类风湿关节炎中高表达, 其可能在类风湿关节炎组织损伤发生、发展中发挥重要作用, 可作为类风湿关节炎辅助诊断指标之一。

#### 参 考 文 献:

- [1] 高远, 李永吉. 类风湿性关节炎发病机制及中药靶向治疗的研究进展 [J]. 中国药房, 2016, 27(35): 5030-5034.
- [2] 汪太中, 万姜敏, 陈红, 等. 重庆市綦江区类风湿关节炎流行病学调查 [J]. 风湿病与关节炎, 2018, (1): 32-34.
- [3] SCHIERBECK H, PULLERITS R, PRUUNSILD C, et al. HMGB1 levels are increased in patients with juvenile idiopathic arthritis, correlate with early onset of disease, and are independent of disease duration [J]. J Rheumatol, 2013, 40(9): 1604-1613.
- [4] 李渊博, 许鹏. 高迁移率族蛋白 1(HMGB1) 与类风湿性关节炎发病的关系 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2016, 32(8): 1128-1132.
- [5] UEDA T, YOSHIDA M. HMGB proteins and transcriptional regulation [J]. Biochim Biophys Acta, 2010, 1799(1/2): 114-118.
- [6] 周亚欧, 龚震, 李通, 等. 高迁移率族蛋白 1 联合白细胞介素-1 $\beta$  及脂多糖对类风湿关节炎患者成纤维样滑膜细胞增殖及炎症因子分泌的影响 [J]. 中华风湿病学杂志, 2016, 20(7): 437-440.
- [7] 杨新蕾, 张卓莉. 多种信号通路在类风湿关节炎发病机制中的研究进展 [J]. 中华风湿病学杂志, 2016, 20(7): 498-500.
- [8] 严林. 炎症因子对类风湿性关节炎患者骨代谢及脂代谢的影响 [J]. 医学临床研究, 2018, 35(4): 716-718.
- [9] 赵晓菲, 安高, 郭亚春, 等. 细胞因子在类风湿性关节炎中的研究进展 [J]. 承德医学院学报, 2016, 33(1): 53-56.
- [10] 李静, 胡艳, 王丽红, 等. HMGB1 及其在自身免疫性疾病中的作用 [J]. 东南大学学报 (医学版), 2017, 36(2): 294-297.
- [11] 贾瑛, 郑健. 类风湿性关节炎患者血清 HMGB1 水平与其他炎症因子的相关性 [J]. 陕西医学杂志, 2011, 40(3): 296-297.
- [12] 贺雯, 戴生明, 秦阳华, 等. HMGB1 促进类风湿性关节炎滑膜成纤维细胞表达基质金属蛋白酶-13 [J]. 中国免疫学杂志, 2011, 27(12): 1097-1100.
- [13] LI J, WANG F P, SHE W M, et al. Enhanced high-mobility group box 1 (HMGB1) modulates regulatory T cells (Treg)/T helper 17 (Th17) balance via tolllike receptor (TLR) -4-interleukin (IL) -6 path-way in patients with chronic hepatitis B [J]. J Viral Hepat, 2014, 21(2): 129-140.
- [14] 何蛟, 贾治林. 类风湿关节炎患者血清 HMGB1 及 TGF- $\beta$ 1 的表达及意义 [J]. 大连医科大学学报, 2015, (2): 148-150.
- [15] 米亚英, 杨丽丽, 孙利平. HMGB1 及 TLR2、TLR4 在类风湿关节炎中的表达及意义 [J]. 基础医学与临床, 2013, 33(4): 476-479.
- [16] PALMBLAD K, SUNDBERG E, DIEZ M, et al. Morphological characterization of intra-articular HMGB1 expression during the course of collagen-induced arthritis [J]. Arthritis Res Ther, 2007, 9(2): R35.
- [17] 徐力, 刘晶. HMGB1 在评价类风湿关节炎疾病活动度中的意义及与 RA-ILD 关系初探 [J]. 风湿病与关节炎, 2015, 4(4): 10-12.
- [18] ZHOU Z, HAN J Y, XI C X, et al. HMGB1 regulates RANKL-induced osteoclastogenesis in a manner dependent on RAGE [J]. J Bone Miner Res, 2008, 23(7): 1084-1096.
- [19] MUSUMECI D, ROVIELLO G N, MONTESARCHIO D. An overview on HMGB1 inhibitors as potential therapeutic agents in HMGB1-related pathologies [J]. Pharmacol Ther, 2014, 141(3): 347-357.

(童颖丹 编辑)