

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.10.013
文章编号: 1005-8982 (2021) 10-0065-05

临床研究·论著

高迁移率族蛋白B1与急性心肌梗死的相关性分析

谷凌云, 钱惠东, 李伟章, 郑若龙, 蒋文龙

(东南大学医学院附属江阴医院 心血管内科, 江苏 江阴 214400)

摘要: **目的** 探讨血清高迁移率族蛋白B1(HMGB1)水平与急性心肌梗死(AMI)的关系。**方法** 选取2016年1月—2018年11月于东南大学医学院附属江阴医院就诊并成功行急诊冠状动脉介入治疗的急性ST段抬高型心肌梗死患者348例, 选取同期该院健康体检群众312例。记录患者从开始发病至球囊开通时间的血清HMGB1、总胆固醇、甘油三酯、LDL、HDL、肌钙蛋白I、脑钠肽(BNP)水平, 通过二维超声心动图检查记录左室舒张末期内径(LVEDD)及左室射血分数(LVEF)。**结果** AMI组HDL、LVEF较对照组低($P < 0.05$), LDL、BNP、LVEDD及HMGB1较对照组高($P < 0.05$)。血清HMGB1水平与球囊开通时间、LDL、BNP水平、LVEDD及肌钙蛋白I呈正相关($r = 0.896, 0.667, 0.647, 0.623$ 和 0.781 , 均 $P < 0.05$), 与HDL、LVEF呈负相关($r = -0.774$ 和 -0.739 , 均 $P < 0.05$)。AMI组HMGB1水平较对照组高($P < 0.05$)。HMGB1诊断曲线下面积为0.76 (95% CI: 0.69, 0.82), HMGB1用来预测AMI后再发心房颤动的界值为 $7.28 \mu\text{g/L}$, 敏感性为72% (95% CI: 0.67, 0.77), 特异性为62% (95% CI: 0.57, 0.67)。**结论** 血清HMGB1水平与AMI具有明显的相关性, 并对AMI后心房颤动的发生具有诊断价值, 通过监测血清HMGB1水平对AMI的诊治具有一定的临床指导意义。

关键词: 心肌梗死; 急性病; 心房颤动; 高迁移率族蛋白B1/高迁移率族蛋白质类

中图分类号: R542.22

文献标识码: A

Correlation between high mobility group box-1 and acute myocardial infarction

Ling-yun Gu, Hui-dong Qian, Wei-zhang Li, Ruo-long Zheng, Wen-long Jiang

(Department of Cardiology, Jiangyin Hospital Affiliated to School of Medicine of Southeast University, Jiangyin, Jiangsu 214400, China)

Abstract: Objective To investigate the correlation of serum high mobility group box-1 (HMGB1) level and acute myocardial infarction (AMI). **Methods** The 348 patients with acute ST-elevation myocardial infarction (STEMI) who underwent percutaneous coronary intervention in our hospital from January 2016 to November 2018 were selected, and another 312 healthy subjects taking physical examination were enrolled as the control group. The onset-to-balloon (OTB) time was recorded, and serum levels of HMGB1, total cholesterol, triglyceride, low-density lipoprotein cholesterol (LDL), high-density lipoprotein cholesterol (HDL), cardiac troponin I and brain natriuretic peptide (BNP) were measured. Left ventricular end-diastolic dimension (LVEDD) and left ventricular ejection fraction (LVEF) were detected by two-dimensional echocardiography. **Results** The HDL and LVEF were lower, but LDL, BNP, LVEDD and HMGB1 were higher in AMI group compared with control group ($P < 0.05$). Serum level of HMGB1 positively correlated with OTB time, LDL, BNP, LVEDD, and cardiac troponin I ($r = 0.896, 0.667, 0.647,$

收稿日期: 2020-11-17

[通信作者] 蒋文龙, E-mail: lingyunawc@163.com; Tel: 13584117760

0.623 and 0.781, respectively, all $P < 0.05$), but negatively correlated with HDL and LVEF ($r = -0.774$ and -0.739 , respectively, both $P < 0.05$). The level of serum HMGB1 was significantly higher in AMI group than that in the control group ($P < 0.05$). The area under the receiver operating characteristic curve of HMGB1 for predicting the occurrence of atrial fibrillation after AMI was 0.76 (95% CI: 0.69, 0.82), and the optimal cutoff value was 7.28 $\mu\text{g/L}$, with a sensitivity of 72.0% (95% CI: 67.28%, 76.72%) and a specificity of 62.4% (95% CI: 57.31%, 67.49%).

Conclusions Serum HMGB1 level is significantly correlated with AMI, and has a predictive value for the occurrence of atrial fibrillation after AMI. Monitoring the level of serum HMGB1 has certain clinical significance for the diagnosis and treatment of AMI.

Keywords: HMGB1; acute myocardial infarction; cardiac function; atrial fibrillation

高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1) 是与炎症疾病相关的细胞因子, 能够调节和影响多种炎症性疾病的发生、发展^[1]。有研究发现炎症反应是缺血性心脏病的重要发病机制之一^[2-3]。促炎和抗炎的细胞因子失衡使机体处于低浓度的炎症状态, 从而诱发和促进冠状动脉粥样硬化性心脏病(以下简称冠心病)的发生、发展^[4]。有研究发现, 血清 HMGB1 水平与冠心病患者临床常规检测的炎症、血脂、血糖等指标有一定的相关性^[5-6]。并且 HMGB1 与冠状动脉狭窄程度呈正相关, 与急性冠脉综合征患者的病情危险程度有很好的相关性, 能很好的预测行择期经皮冠状动脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)的临床预后^[7-8]。急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)时炎症相关细胞因子的分泌更为紊乱, 在缺血再灌注损伤、心肌重构和心力衰竭时发挥更加复杂的作用^[9]。有研究发现 HMGB1 在 AMI 时发挥重要作用, 但其具体作用并不一致^[10-12]。本研究旨在通过观察急性 ST 段抬高型心肌梗死急诊行经皮冠状动脉介入术后血清 HMGB1 水平, 探讨血清 HMGB1 水平与 AMI 的相关性及其临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 1 月—2018 年 11 月于东南大学医学院附属江阴医院就诊并成功行急诊 PCI 术的急性 ST 段抬高型 AMI 患者 348 例作为 AMI 组。其中, 罪犯血管为前降支、回旋支及右冠的患者分别为 185、53 和 110 例。选取同期于本院性别、年龄相匹配的健康体检群众 312 例作为对照组。急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断标准符合 2017 年欧洲心脏病学会发表的《ST 段抬高型急性心梗管理指南》^[13]。

排除标准: ①既往有心肌梗死病史; ②急慢性感染或自身免疫性疾病; ③恶性肿瘤; ④严重肝、肾功能疾病; ⑤心力衰竭(左室射血分数 $< 40\%$); ⑥血液系统疾病; ⑦ PCI 禁忌证。本研究经医院医学伦理委员会批准, 受试者签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 术前检查 收集受试者的基本信息, 禁食 10 h 后采集肘静脉血, 通过本院中心化验室检测血清总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)、高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)、肌钙蛋白 I 及脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)水平。

1.2.2 HMGB1 检测 AMI 术后第 2 天禁食 10 h 后采集的肘静脉血 3~5 ml, 室温静置 2 h, 3 000 r/min 离心 15 min, 抽取血清放入 Eppendor 管中, 置于 -80°C 冰箱冷冻保存待检。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 HMGB1 水平。

1.2.3 二维超声心动图检查 AMI 术后 1 周采用二维超声心动图检测左室收缩功能, 通过胸骨旁左室长轴切面和/或胸骨旁短轴切面评估左室收缩功能指标, 包括左室舒张末期内径(left ventricular end diastolic diameter, LVEDD)、左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)。

1.2.4 球囊开通时间 记录患者胸痛开始时间至 Sprinter LEGEND™ RX 球囊(美国 Medtronic 公司)预扩张时间, 精确至分钟。

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 \pm 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 χ^2 检验, 相关性分析用 Pearson 法, 并绘制 ROC 曲线。 $P < 0.05$ 为差异有统

计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料比较

两组年龄、性别、总胆固醇及甘油三酯水平

比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。两组 LDL、HDL、BNP、LVEDD、LVEF 及 HMGB1 水平比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), AMI 组 HDL、LVEF 较对照组低, LDL、BNP、LVEDD 及 HMGB1 较对照组高。见表 1。

表 1 两组临床资料比较

| 组别 | 年龄/岁 | 男/女/例 | 总胆固醇/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$) | 甘油三酯/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$) | LDL/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$) |
|--------------|-------------|--------|---------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|
| AMI 组 | 60.5 ± 12.3 | 293/55 | 4.3 ± 1.1 | 1.7 ± 1.4 | 2.7 ± 0.9 |
| 对照组 | 59.7 ± 12.4 | 230/46 | 4.6 ± 1.1 | 2.0 ± 1.5 | 2.5 ± 0.8 |
| t/χ^2 值 | 0.523 | 0.084 | -1.902 | -1.878 | 1.972 |
| P 值 | 0.602 | 0.771 | 0.058 | 0.071 | 0.049 |

| 组别 | HDL/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$) | BNP/(ng/L, $\bar{x} \pm s$) | LVEDD/(mm, $\bar{x} \pm s$) | LVEF/(%, $\bar{x} \pm s$) | HMGB1/($\mu\text{g/L}$, $\bar{x} \pm s$) |
|--------------|--------------------------------|------------------------------|------------------------------|----------------------------|---|
| AMI 组 | 1.2 ± 0.4 | 578.6 ± 326.8 | 53.2 ± 4.4 | 0.5 ± 0.1 | 9.2 ± 4.9 |
| 对照组 | 1.4 ± 0.4 | 162.7 ± 106.4 | 46.2 ± 3.3 | 0.6 ± 0.1 | 3.9 ± 2.1 |
| t/χ^2 值 | -2.485 | 3.975 | 3.658 | -2.389 | 10.757 |
| P 值 | 0.016 | 0.000 | 0.002 | 0.017 | 0.000 |

2.2 血清 HMGB1 水平与球囊开通时间、心功能的相关性

AMI 组的球囊开通时间为 (298.7 ± 142.6) min, Pearson 线性相关分析显示, 血清 HMGB1 水平与球囊开通时间呈正相关 ($r=0.896, P=0.001$)。血清 HMGB1 水平与 LDL 呈正相关 ($r=0.667, P=0.000$), 与 HDL 呈负相关 ($r=-0.774, P=0.000$)。血清 HMGB1 水平与 BNP 水平、LVEDD 呈正相关 ($r=0.647$ 和 $0.623, P=0.006$ 和 0.002), 与 LVEF 呈负相关 ($r=-0.739, P=0.009$)。AMI 组的肌钙蛋白 I 为 (46.7 ± 31.1) $\mu\text{g/L}$, 血清 HMGB1 水平与肌钙蛋白 I 呈正相关 ($r=0.781, P=0.000$)。

2.3 血清 HMGB1 水平对 AMI 后再发心房颤动的预测价值

AMI 组患者中有 52 例在住院期间出现阵发性心房颤动, 发病率为 14.94%。AMI 组血清 HMGB1 水平为 (11.4 ± 5.6) $\mu\text{g/L}$, 对照组为 (7.1 ± 3.3) $\mu\text{g/L}$, 经 t 检验, 差异有统计学意义 ($t=6.445, P=0.000$), AMI 组较对照组高。根据 ROC 曲线显示, HMGB1 诊断曲线下面积为 0.76 (95% CI: 0.69, 0.82), HMGB1 用来预测 AMI 后再发心房颤动截断值为 7.28 $\mu\text{g/L}$, 敏感性为 72%, (95% CI: 0.67, 0.77), 特异性为 62% (95% CI: 0.57, 0.67)。见图 1。

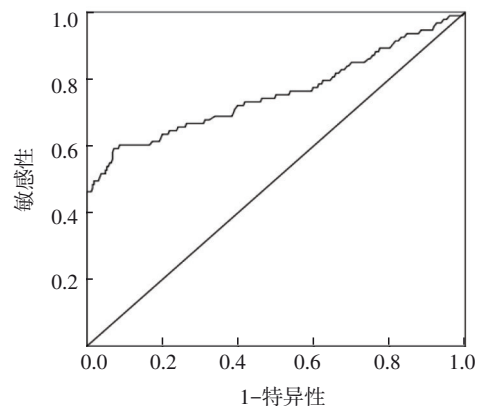


图 1 血清 HMGB1 水平预测 AMI 后再发心房颤动的 ROC 曲线

3 讨论

本研究发现, AMI 组血清 HMGB1 水平较对照组明显升高, 独立于血清 LDL、HDL 水平, 与球囊开通时间及心功能明显相关, 并对 AMI 术后预测心房颤动的发生具有诊断价值。

在细胞核内 HMGB1 和 DNA 结合形成稳定的染色质小体结构, 调节 DNA 复制、修复和转录过程, 细胞坏死后 HMGB1 释放至细胞外, 从而调节炎症反应^[14-16]。有研究发现, 在动脉粥样硬化斑块里, 平滑肌细胞、泡沫细胞能够刺激内皮细胞和血小板分泌 HMGB1, 而 HMGB1 水平升高和单核巨噬细

胞的浸润明显相关^[17-18]。多项研究发现,急性冠脉综合征患者血清HMGB1水平显著升高,并且和冠心病的发生、发展和预后相关^[19-20]。心力衰竭患者血清HMGB1明显升高,并且与病情严重程度相关,是恶性心血管事件和心脏移植的独立预测因子之一^[21]。

有研究发现,血清LDL、HDL水平异常是冠心病发生、发展的重要危险因素,这与本研究发现一致,而HMGB1与血清LDL、HDL水平呈明显相关,可能参与了AMI的发生、发展过程^[22]。细胞外研究证实AMI后30 min坏死心肌局部HMGB1水平升高,不仅介导炎症反应,而且还通过促进内皮细胞的增殖和分化、组织修复、血管再生参与心肌结构重构^[10]。

本研究发现AMI血清HMGB1水平较对照组明显升高,这可能与高脂和大量坏死细胞核构成的冠状动脉粥样斑块破裂相关。有研究发现HMGB1能够诱导血管平滑肌细胞迁移和增生,这可能是动脉粥样硬化斑块形成和支架再狭窄的关键机制^[18,23-24],而且HMGB1升高增加不良血管增生的概率^[20]。

在大鼠心梗模型中,HMGB1基因表达增加,并释放至细胞外,通过ERK1/2信号转导通路,使交感神经过度激活和室性心律失常的发生风险增加^[25]。而本研究发现,AMI后血清HMGB1水平增加,对AMI后心房颤动的发生具有诊断价值,这与LI等^[25]的研究一致。

综上所述,AMI患者血清HMGB1水平明显升高,可能通过调节炎症反应、细胞凋亡等途径参与AMI的发生、发展,预测AMI后心房颤动的发生。通过监测血清HMGB1水平对AMI的诊治具有一定的临床指导意义。但是其具体的作用机制和途径还需要不同种族、不同地区及大样本量的前瞻性流行病学和临床研究结果证实。

参考文献:

[1] YANAI H, BAN T, WANG Z, et al. HMGB proteins function as universal sentinels for nucleic-acid-mediated innate immune responses[J]. Nature, 2009, 462(7269): 99-103.
 [2] CHIONG M, WANG Z V, PEDROZO Z, et al. Cardiomyocyte death: mechanisms and translational implications[J]. Cell Death & Disease, 2011, 22: DOI: 10.1038/cddis.2011.130.
 [3] FRANGOIANNIS N G. The inflammatory response in

myocardial injury, repair, and remodelling[J]. Nature reviews Cardiology, 2014, 11(5): 255-265.

- [4] ANTONIADES C. Dysfunctional adipose tissue in cardiovascular disease: a reprogrammable target or an innocent bystander[J]. Cardiovascular research, 2017, 113(9): 997-998.
 [5] 胡亚男,杜少辉,陈思诺,等. HMGB1在冠心病炎症反应及易损斑块中作用的初探[J]. 新发传染病电子杂志, 2017, 2(3): 179-182.
 [6] 贾瑛,唐志琴,盛丹丹,等. 老年冠心病患者血清高迁移率族蛋白B1水平变化与预后的关系[J]. 中华老年医学, 2015, 34(8): 836-839.
 [7] 杨利娇,王虹,韩婷婷,等. 高迁移率族蛋白B1与GRACE评分对行择期PCI治疗的急性冠脉综合征患者预后的影响[J]. 实用医学杂志, 2018, 34(2): 254-258.
 [8] 李娇,李新明,柳亮,等. 血清HMGB1和hs-CRP水平与冠心病严重程度的相关性分析[J]. 中国动脉硬化杂志, 2015, 23(2): 175-179.
 [9] SHIBATA R, IZUMIYA Y, SATO K, et al. Adiponectin protects against the development of systolic dysfunction following myocardial infarction[J]. Journal Of Molecular And Cellular Cardiology, 2007, 42(6): 1065-1074.
 [10] ANDRASSY M, VOLZ H C, IGWE J C, et al. High-mobility group box-1 in ischemia-reperfusion injury of the heart[J]. Circulation, 2008, 117(25): 3216-3226.
 [11] HASHIMOTO T, ISHII J, KITAGAWA F, et al. Circulating high-mobility group box 1 and cardiovascular mortality in unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction[J]. Atherosclerosis, 2012, 221(2): 490-495.
 [12] 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 Cardiovascular interventions, 2011, 4(3): 281-286.
 [13] BORJA I, JAMES S, AGEWALL S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation (vol 39, pg 119, 2017)[J]. Eur Heart J, 2018, 39(21): 1991.
 [14] NIGHTINGALE K, DIMITROV S, REEVES R, et al. Evidence for a shared structural role for HMG1 and linker histones B4 and H1 in organizing chromatin[J]. the EMBO Journal, 1996, 15(3): 548-561.
 [15] LANGE S S, MITCHELL D L, VASQUEZ K M. High mobility group protein B1 enhances DNA repair and chromatin modification after DNA damage[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2008, 105(30): 10320-10325.
 [16] ULLOA L, MESSMER D. High-mobility group box 1 (HMGB1) protein: friend and foe[J]. Cytokine & Growth Factor Reviews, 2006, 17(3): 189-201.
 [17] de SOUZA A W, WESTRA J, LIMBURG P C, et al. HMGB1 in vascular diseases: Its role in vascular inflammation and atherosclerosis[J]. Autoimmunity Reviews, 2012, 11(12):

- 909-917.
- [18] KALININA N, AGROTIS A, ANTROPOVA Y, et al. Increased expression of the DNA-binding cytokine HMGB1 in human atherosclerotic lesions: role of activated macrophages and cytokines[J]. *Arteriosclerosis, Thrombosis, And Vascular Biology*, 2004, 24(12): 2320-2325.
- [19] 张清队, 刁军, 李莉, 等. 急性冠脉综合征患者血浆脂联素、纤维蛋白原、高迁移率族蛋白 B1 的水平变化特点[J]. *国际心血管病杂志*, 2019, 46(2): 112-115.
- [20] JIN P, ZHOU Q, SONG S J, et al. Elevated preoperative HMGB1 as predictor of myocardial injury post-percutaneous coronary intervention[J]. *Medicine*, 2016, 95(46): DOI: 10.1097/MD.0000000000005149.
- [21] VOLZ H C, LAOHACHEWIN D, SCHELLBERG D, et al. HMGB1 is an independent predictor of death and heart transplantation in heart failure[J]. *Clin Res Cardiol*, 2012, 101(6): 427-435.
- [22] ZHONG Z X, HOU J Y, ZHANG Q F, et al. Assessment of the LDL-C/HDL-C ratio as a predictor of one year clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes after percutaneous coronary intervention and drug-eluting stent implantation[J]. *Lipids In Health And Disease*, 2019, 18(1): 40.
- [23] IOANNIDIS J P, KARVOUNI E, KATRITSIS D G. Mortality risk conferred by small elevations of creatine kinase-MB isoenzyme after percutaneous coronary intervention[J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2003, 42(8): 1406-1411.
- [24] LINDSEY J B, KENNEDY K F, STOLKER J M, et al. Prognostic implications of creatine kinase-MB elevation after percutaneous coronary intervention: results from the evaluation of drug-eluting stents and ischemic events (EVENT) registry [J]. *Circulation Cardiovascular Interventions*, 2011, 4(5): 474-480.
- [25] LI P, JIE Y, YUGEN S, et al. High mobility group box-1 in hypothalamic paraventricular nuclei attenuates sympathetic tone in rats at post-myocardial infarction[J]. *Cardiology Journal*, 2019, 26(5): 555-563.

(李科 编辑)

本文引用格式: 谷凌云, 钱惠东, 李伟章, 等. 高迁移率族蛋白 B1 与急性心肌梗死的相关性分析[J]. *中国现代医学杂志*, 2021, 31(10): 65-69.

Cite this article as: GU L Y, QIAN H D, LI W Z, et al. Correlation between high mobility group box-1 and acute myocardial infarction[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2021, 31(10): 65-69.