

• 论 著 •

血清高迁移率族蛋白 B1 检测在脓毒症合并 ARDS 患者中的临床监测效果研究

梁希泉, 陈尚华, 刘 琴

(芜湖市第二人民医院重症医学科, 安徽芜湖 241000)

摘要:目的 研究血清高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)检测在脓毒症合并急性呼吸窘迫综合征(ARDS)患者中的临床应用效果。方法 将该院 2016 年 6 月至 2018 年 6 月收治的 48 例脓毒症患者纳入研究对象,根据是否合并 ARDS 将其分为单纯脓毒症组($n=30$)与脓毒症合并 ARDS 组($n=18$),比较两组患者一般资料,并分别在患者入院后第 1、3 天,采集其静脉血,检测常规血生化、血清炎症介质及血清 HMGB1 水平,分析脓毒症合并 ARDS 的危险因素。结果 脓毒症合并 ARDS 组患者脓毒症相关器官衰竭评分(SOFA)及急性生理和慢性健康评分 II(APACHE II)评分均显著高于单纯脓毒症组患者($P<0.05$),两组患者年龄、性别、住院时间、机械通气时间、住 ICU 时间及抗菌药物使用时间差异均无统计学意义($P>0.05$);入院后第 1 天,脓毒症合并 ARDS 组患者血清白细胞介素-6(IL-6)水平显著高于单纯脓毒症组($P<0.05$),第 3 天两组 IL-6 水平差异无统计学意义($P>0.05$),此外,入院第 1、3 天,两组白细胞计数(WBC)、血小板计数(PLT)、降钙素原(PCT)及 C-反应蛋白(CRP)水平均差异无统计学意义($P>0.05$);脓毒症合并 ARDS 组患者入院第 1、3 天内血清 HMGB1 水平均显著高于单纯脓毒症组患者($P<0.05$);经多因素 Logistic 回归分析提示,入院第 1 天高水平 HMGB1 是脓毒症并发 ARDS 的危险因素。结论 入院第 1 天脓毒症患者血清高 HMGB1 水平是并发 ARDS 的独立危险因素,积极监测脓毒症患者血清 HMGB1 水平,在防治 ARDS 中具有积极意义。

关键词:高迁移率蛋白 B1; 脓毒症; 急性呼吸窘迫综合征

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.06.006

中图法分类号:R446.1

文章编号:1673-4130(2020)06-0659-04

文献标识码:A

Clinical monitoring effects of serum high mobility group box protein B1 detection in patients with sepsis complicated with ARDS

LIANG Xiquan, CHEN Shanghua, LIU Qin

(Department of Critical Care Medicine, the Second People's Hospital of Wuhu, Wuhu, Anhui 241000, China)

Abstract: Objective To study the clinical application effects of serum high mobility group box protein B1 (HMGB1) in patients with sepsis complicated with acute respiratory distress syndrome (ARDS). **Methods** A total of 48 patients with sepsis admitted to the hospital from June 2016 to June 2018 were enrolled in the study. According to whether they were complicated with ARDS, they were divided into simple sepsis group ($n=30$) and sepsis with ARDS group ($n=18$). The general data were compared between the two groups, and the venous blood was collected on the 1st day and 3rd day after admission, and the routine blood biochemistry, serum inflammatory mediators and serum HMGB1 were measured, and the risk factors of sepsis with ARDS were analyzed. **Results** The scores of Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) and Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE II) in sepsis with ARDS group were significantly higher than those in simple sepsis group ($P<0.05$), and there were no significant differences on the age, gender, hospital stay, mechanical ventilation time, ICU stay and antibiotic use time between the two groups ($P>0.05$). On the 1st day after admission, the serum interleukin-6 (IL-6) level in sepsis with ARDS group was significantly higher than that in simple sepsis group ($P<0.05$), and there was no significant difference on the IL-6 level on the 3rd day between the two groups ($P>0.05$). In addition, there were no significant differences on the levels of white blood cells (WBC), platelets (PLT), procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) on the 1st day and 3rd day after admission between the two groups ($P>0.05$). The serum HMGB1 level in sepsis with ARDS group

作者简介:梁希泉,男,主治医师,主要从事各类型休克及重度 ARDS 的相关研究。

本文引用格式:梁希泉,陈尚华,刘琴.血清高迁移率族蛋白 B1 检测在脓毒症合并 ARDS 患者中的临床监测效果研究[J].国际检验医学杂志,2020,41(6):659-662.

on the 1st and 3rd day after admission was significantly higher than that in simple sepsis group ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis indicated that the high level of HMGB on the 1st day after admission was a risk factor for sepsis with ARDS. **Conclusion** The serum high HMGB1 level in patients with sepsis on the 1st day after admission is an independent risk factor for ARDS. Active monitoring of serum HMGB1 level in patients with sepsis is of positive significance in the prevention and treatment of ARDS.

Key words: high mobility group box protein B1; sepsis; acute respiratory distress syndrome

脓毒症合并急性呼吸窘迫综合征(ARDS)临床病死率达 50%~70%,是临床常见的急重症^[1]。脓毒症合并 ARDS 的治疗难,患者预后差,而积极防治 ARDS 的发生在挽救患者生命中极为重要。寻求可靠的血清指标,早期预测并进行对应干预,可改善患者预后^[2]。有研究发现,血清高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)在炎症相关疾病中发挥重要功效^[3-4]。为研究 HMGB1 检测在脓毒症合并 ARDS 患者中的临床应用效果,本院开展如下研究。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将本院 ICU 2016 年 6 月至 2018 年 6 月收治的 30 例单纯脓毒症患者及 18 例脓毒症合并 ARDS 患者纳为研究对象。(1)所有研究对象均符合 2016 年国际脓毒症定义会议关于脓毒症诊断的新标准^[5],脓毒症合并 ARDS 患者同时还符合 2012 年 ARDS 柏林标准^[6]。(2)排除标准:排除年龄 < 18 岁者;哺乳期或妊娠期妇女;参与研究前 6 个月接受化疗者;免疫系统疾病者;终末期肝、肾衰竭者;入住 ICU ≤ 48 h 者。将 30 例单纯脓毒症患者纳为单纯脓毒症组,18 例脓毒症合并 ARDS 患者纳为脓毒症合并 ARDS 组。

1.2 方法 收集两组患者一般资料,包括年龄、性别、住院时间、急性生理和慢性疾病评分 II(APACHE II)、脓毒症相关器官衰竭评分(SOFA)、机械通气时

间、住 ICU 时间及抗菌药物使用时间;并分别于入院后第 1、3 天,采集其静脉血,检测常规生化指标[包括白细胞计数(WBC)、血小板计数(PLT)]、炎症因子[包括白细胞介素-6(IL-6)、降钙素原(PCT)、C-反应蛋白(CRP)]及 HMGB1 水平,比较两组患者以上资料,并分析影响脓毒症合并 ARDS 的危险因素。

1.3 统计学处理 数据分析用 SPSS19.0 软件处理,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示,数据比较采用 t 检验和秩和检验;计数资料以频数或百分率表示进行比较采用 χ^2 检验;采用 Logistic 回归分析进行多因素分析;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组相关资料比较 脓毒症合并 ARDS 组患者 SOFA 评分及 APACHE II 评分均显著高于单纯脓毒症组患者($P < 0.05$),两组患者年龄、性别、住院时间、机械通气时间、住 ICU 时间及抗菌药物使用时间差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 入院第 1、3 天后患者血清生化指标、炎症因子水平比较 入院后第 1 天,脓毒症合并 ARDS 组患者血清 IL-6 水平显著高于单纯脓毒症组患者($P < 0.05$),第 3 天两组 IL-6 水平差异无统计学意义($P > 0.05$),此外,入院第 1、3 天,两组 WBC、PLT、PCT 及 CRP 水平差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 1 两组患者一般资料及病情严重程度比较

项目	单纯脓毒症组(n=30)	脓毒症合并 ARDS 组(n=18)	Z/t/ χ^2	P
年龄[M($P_{25} \sim P_{75}$),岁]	73(59~85)	77(70~81)	1.13	0.259
男/女(n/n)	20/10	13/5	0.16	0.690
住院时间[M($P_{25} \sim P_{75}$),d]	15(9~22)	20(6~38)	0.49	0.624
SOFA 评分[M($P_{25} \sim P_{75}$)~分]	7(5~11)	11.50(5~11)	-2.603	0.009
APACHE II 评分($\bar{x} \pm s$,分)	19.80 ± 5.54	26.33 ± 6.14	3.801	0.000
机械通气时间[M($P_{25} \sim P_{75}$),d]	6(1.5~11)	7(3~23)	0.92	0.358
住 ICU 时间[M($P_{25} \sim P_{75}$),d]	9(4.5~14.5)	9(7.5~23.5)	0.09	0.932
抗菌药物使用时间[M($P_{25} \sim P_{75}$),d]	11(9.5~19.5)	18.5(9.5~33.5)	0.27	0.798

表 2 两组患者入院 1、3 天内血清生化指标、炎症因子水平比较

时间	指标	单纯脓毒症组(n=30)	脓毒症合并 ARDS 组(n=18)	Z/t	P
第 1 天	WBC($\times 10^9/L$)	11.52(5.18~23.18)	9.75(7.10~18.47)	0.49	0.624
	PLT($\times 10^9/L$)	112.00(71.5~183.5)	169.5(85.5~176.0)	0.71	0.482

续表 2 两组患者入院 1、3 天内血清生化指标、炎症因子水平比较

时间	指标	单纯脓毒症组(n=30)	脓毒症合并 ARDS 组(n=18)	Z/t	P
第 3 天	IL-6(μg/L)	263.6(68.79~729.75)	1 956.0(599.95~5 000.0)	2.73	0.006
	PCT(ng/L)	23.67(2.54~70.71)	11.19(3.65~100.0)	0.94	0.347
	CRP(μg/L)*	190.41±139.99	164.17±129.19	0.39	0.534
	WBC(×10 ⁹ /L)	10.81(6.23~15.19)	12.52(7.01~15.59)	0.51	0.610
	PLT(×10 ⁹ /L)	87(55~123.50)	95.5(37.5~200)	0.05	0.959
	IL-6(μg/L)	72.46(28.88~345.95)	113.7(77.57~839.60)	0.21	0.209
	PCT(ng/L)	3.5(0.81~10.76)	5.91(1.23~55.85)	0.43	0.449
	CRP(μg/L)	105(42.6~147.5)	82.95(62.65~154.5)	0.45	0.468

注: * 表示该项的数据描述形式为 $\bar{x} \pm s$, 其他指标的数据描述形式均为 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 。

2.3 两组入院后第 1、3 天血清 HMGB1 水平比较
脓毒症合并 ARDS 组患者入院第 1、3 天内血清 HMGB1 水平均显著高于单纯脓毒症组患者 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 Logistic 回归性分析影响脓毒症合并 ARDS 的危险因素
经多因素 Logistic 回归性分析提示, 入院第 1 天高水平 HMGB1 是脓毒症并发 ARDS 的危险因素, 见表 4。

表 3 两组入院后第 1、3 天血清 HMGB1 水平比较 [$M(P_{25} \sim P_{75})$]

时间	单纯脓毒症组(n=30)	脓毒症合并 ARDS 组(n=18)	Z	P
第 1 天	1.21(0.61~3.7)	3.56(2.17~5.60)	3.79	0.00
第 3 天	1.34(0.43~2.59)	2.22(1.65~3.74)	3.67	0.00

表 4 Logistic 回归分析影响脓毒症合并 ARDS 的危险因素

相关因素	β	SE	Wald χ^2	df	P	OR	95%CI
HMGB1(第 1 天)	2.071	0.996	4.323	1	0.038	7.932	1.126~55.877
HMGB1(第 3 天)	1.538	0.827	3.459	1	0.064	4.655	0.920~23.545
IL-6(第 1 天)	-0.001	0.001	3.460	1	0.085	0.999	0.997~1.001
APACHE II 评分	0.07	0.166	0.180	1	0.671	1.073	0.775~1.485
SOFA 评分	-0.408	0.311	1.721	1	0.190	0.665	0.361~1.223

3 讨 论

脓毒症是一种由感染引起的全身炎症反应综合征(SIRS), 也是烧伤、严重创伤、再灌注损伤及外科手术后常见的并发症, 脓症患者体内炎症反应强烈, 若不能及时加以控制, 将导致机体内环境失衡, 造成脓毒症休克及器官功能不全^[7]。脓症患者常合并肺部损伤, 临床表现为 ARDS, 筛选合适的血清指标, 及早预测脓症患者合并 ARDS 风险, 做预防工作, 是降低患者病死率的有效前提。

肺部为脓毒症最早打击的器官, 由于肺毛细血管内皮细胞与肺泡上皮细胞受到损害, 血管通透性增强, ARDS 以肺部炎症综合征为主要表现^[8]。ARDS 的治疗手段多样, 但效果不佳, 合并 ARDS 将增加脓症患者病死率, 也是造成脓症患者死亡的主要原因之一^[9]。有效防治 ARDS 是改善脓症患者预后的有效手段。

HMGB1 是一类核内非组蛋白, 属于晚期炎症反应介质, 在细胞核内, HMGB1 可与 DNA 非特异性结合, 参与多种生命活动, 而胞内 HMGB1 可通过活化

细胞的主动分泌与坏死细胞的被动释放进入胞外, 进而参与炎症反应。HMGB1 与其他炎症介质存在相互作用, 一方面, 肿瘤坏死因子(TNF)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)等细胞因子能刺激 HMGB1 的释放, 另一方面, HMGB1 又能刺激促炎细胞因子合成, 两者相互作用能增强机体炎症反应强度, 迫使病情恶化^[10]。此外, 有研究显示, HMGB1 能以时间-剂量依赖方式增加细胞黏附因子-1(ICAM-1)及晚期糖基化终产物受体(RAGE)等物质的表达水平, 促进白细胞介素-8(IL-8)的释放, 降低血管内皮正常功能^[11]。同时, HMGB1 对机体凝血、纤溶系统功能也存在明显影响, 其能活化纤溶系统, 在细胞受损与组织重建中也具有一定的作用^[12]。临床上有大量研究表明, HMGB1 与重症肺炎、脓毒症、ARDS 等疾病的进展间关系密切^[13-14]。

本研究将医院收治的 48 例脓症患者分为单纯脓毒症组与脓毒症合并 ARDS 组, 分析其一般资料发现, 脓毒症合并 ARDS 组患者 SOFA 评分及 APACHE II 评分均显著高于单纯脓毒症组患者, 提示

其病情更为严重。此外,本研究分别在患者入院第 1、3 天采集其静脉血,检测其血清生化、炎症介质相关指标及血清 HMGB1 水平,发现除入院后第 1 天,脓毒症合并 ARDS 组患者血清 IL-6 水平显著高于单纯脓毒症组外,两组 WBC、PLT、PCT 及 CRP 等水平差异均无统计学意义($P>0.05$),但脓毒症合并 ARDS 组患者入院第 1、3 天血清 HMGB1 水平均显著高于单纯脓毒症组患者($P<0.05$),经 Logistic 多因素回归分析发现,入院第 1 天脓症患者血清高 HMGB1 水平是并发 ARDS 的独立危险因素,与马兴龙等^[15] 研究结果一致。

积极监测脓症患者血清 HMGB1 水平,在防治 ARDS 中具有积极意义。

4 结 论

脓毒症合并 ARDS 患者 HMGB1 水平明显高于单纯脓毒症患者,早期 HMGB1 水平即可反映其并发 ARDS 的风险。

参考文献

[1] 韦树旺,谢玲玲,黄宏坤,等.降钙素原联合血管外肺水指数在评估脓毒症合并急性呼吸窘迫综合征患者预后中的价值[J].广西医学,2017,39(4):494-497.

[2] 章梦丽.脓毒症并发急性呼吸窘迫综合征相关生物标志物的研究进展[J].中国急救医学,2017,37(3):203-208.

[3] 凌杰兵,傅一牧,马斌.慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者血清高迁移率蛋白 1、表面活性蛋白 D、肿瘤坏死因子- α 的表达及意义[J].中国临床医生杂志,2018,46(3):264-267.

[4] 彭艳,王学虎,刘琼.血清高迁移率蛋白 B1 与 A-PACHE-II 评分对急性胰腺炎患者严重程度及预后的评估价值[J].重庆医学,2017,46(17):2350-2352.

[5] 江利冰,李瑞杰,张斌,等.2016 年脓毒症与脓毒性休克处理国际指南[J].中华急诊医学杂志,2017,26(3):263-266.

[6] 喻文亮.急性呼吸窘迫综合征柏林标准解读[J].中国小儿急救医学,2014,21(8):473-477.

[7] 姚咏明,张艳敏.脓毒症发病机制最新认识[J].医学研究生学报,2017,30(7):678-683.

[8] 唐甜.炎症反应在脓毒症 ARDS 发病机制中的作用[J].重庆医学,2017,46(15):2146-2149.

[9] 宗晓龙,李真玉,魏殿军,等.肺泡表面活性蛋白 D、血管性血友病因子及白介素 8 对脓毒症诱发急性呼吸窘迫综合征的预测和预后意义[J].临床检验杂志,2017,35(2):118-121.

[10] 赵京霞,郭玉红,何莎莎,等.NALP3 炎性体活化对脓毒症发病过程中 HMGB1 释放的调节作用[J].世界中医药,2017,12(4):728-730.

[11] 许治华,王东,贾超.外周血 HMGB-1 及 NGAL 表达水平在脓毒症肺损害的癌症患者预后评价中的临床意义[J].标记免疫分析与临床,2018,25(11):1683-1687.

[12] 魏义胜,高鹏,常冰.乙型重型肝炎患者血清 HMGB1 表达水平及其与肝生化指标相关性的研究[J].肝脏,2018,23(3):227-229.

[13] 刘道莹,刘笛,尹昆.重症肺炎患者血清 NT-proBNP 和 HMGB1 水平的变化及其意义[J].中国现代医学杂志,2017,27(17):58-61.

[14] 王淼,王兵. HMGB1 作为脓毒症生物标志物与中药药物靶点的研究进展[J].吉林中医药,2018,38(4):494-496.

[15] 马兴龙,姜阳,李佳芯,等.脓症患者外周血 TNF- α 、HMGB-1、TF 和 vWF 动态变化及临床意义[J].实用医学杂志,2018,34(4):630-633.

(收稿日期:2019-05-25 修回日期:2019-10-19)

(上接第 658 页)

[5] 魏艳艳,邹桂舟,叶晔,等.新型布尼亚病毒感染致发热伴血小板减少综合征临床特点及血常规和血清酶学分析[J].安徽医药,2016,20(5):903-906.

[6] 刘均艳,冯江,李阿利,等.发热伴血小板减少综合征布尼亚病毒感染患者临床诊治及死亡危险因素分析[J].中国医师进修杂志,2018,41(5):429-433.

[7] 于海峰,王永梅.发热伴血小板减少综合征患者的临床特点与生存状况[J].检验医学与临床,2017,14(21):3208-3210.

[8] 王化泉,刘家希.骨髓增生异常综合征合并血小板减少症的原因及治疗策略[J].天津医药,2018,46(8):789-794.

[9] 赵兰,张飞飞,屈蓓蓓,等.重组人血小板生成素与静注人免疫球蛋白治疗成人原发免疫性血小板减少症的临床观察[J].血栓与止血学,2018,24(4):541-544.

[10] 文瑞婷,杨志刚,龙杰,等.血小板生成素对血小板减少性

疾病鉴别诊断及疗效判断的应用价值[J].中国实验诊断学,2016,20(6):955-958.

[11] 王维娟,李向培.抗血小板生成素及其受体抗体在系统性红斑狼疮并发血小板减少发病机制中的作用[J].中华临床免疫和变态反应杂志,2017,11(2):156-160.

[12] 刘家希,王化泉,邵宗鸿.骨髓增生异常综合征合并血小板减少症的发病机制及治疗进展[J].国际输血及血液学杂志,2017,40(6):502-507.

[13] 庞琳烜,谢荣华,吴振彪,等.原发性干燥综合征患者血清 TPO 及 HPA 的表达及临床意义[J].西部医学,2017,29(6):830-834.

[14] 杨拓,黄慈波,赖蓓,等.抗血小板生成素抗体与系统性红斑狼疮伴血小板减少的相关性探讨[J/CD].中华临床医师杂志(电子版),2012,6(16):4918-4920.

(收稿日期:2019-06-08 修回日期:2019-12-03)