

• 论 著 •

急性冠脉综合征患者血清 HMGB-1、GRP-78 水平与冠状动脉病变程度及心肌纤维化的关系*

陶志文, 王泽穆[△]

南京医科大学第一附属医院(江苏省人民医院)心血管内科, 江苏南京 210029

摘要:目的 探讨急性冠脉综合征(ACS)患者血清高迁移率族蛋白 B-1(HMGB-1)、葡萄糖调节蛋白-78 (GRP-78)水平与冠状动脉病变程度及心肌纤维化(MF)的关系。方法 选取 2021 年 1 月至 2024 年 8 月该院收治的 ACS 患者 155 例(ACS 组)和同期来该院健康体检的健康志愿者 70 例(对照组), ACS 患者根据冠状动脉病变程度(SYNTAX II 评分)分为轻度病变组(65 例)、中度病变组(51 例)、重度病变组(39 例), 根据是否 MF 分为 MF 组(62 例)和非 MF 组(93 例)。采用酶联免疫吸附试验检测血清 HMGB-1、GRP-78 水平。通过 Spearman 秩相关分析 ACS 患者血清 HMGB-1、GRP-78 水平与 SYNTAX II 评分的相关性;采用多因素 Logistic 回归分析 ACS 患者 MF 的影响因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 HMGB-1、GRP-78 水平对 ACS 患者重度冠状动脉病变及 MF 的诊断价值。结果 与对照组比较, ACS 组血清 HMGB-1、GRP-78 水平升高($P<0.05$)。轻度、中度、重度病变组血清 HMGB-1、GRP-78 水平依次升高($P<0.05$)。ACS 患者血清 HMGB-1、GRP-78 水平与 SYNTAX II 评分呈正相关($P<0.05$)。与非 MF 组比较, MF 组血清 HMGB-1、GRP-78 水平升高($P<0.05$)。SYNTAX II 评分高、N 末端前体 B 型钠尿肽高、HMGB-1 高、GRP-78 高为 ACS 患者 MF 的独立危险因素($P<0.05$)。血清 HMGB-1、GRP-78 水平联合诊断 ACS 患者重度冠状动脉病变的曲线下面积为 0.887, 大于血清 HMGB-1(0.803)、GRP-78(0.791)单独诊断($P<0.05$);血清 HMGB-1、GRP-78 水平联合诊断 ACS 患者 MF 的曲线下面积为 0.882, 大于血清 HMGB-1(0.797)、GRP-78(0.789)水平单独诊断($P<0.05$)。结论 ACS 患者血清 HMGB-1、GRP-78 水平升高, 与冠状动脉病变程度加重及 MF 密切相关, 血清 HMGB-1、GRP-78 水平联合诊断 ACS 患者重度冠状动脉病变及 MF 的价值较高。

关键词:急性冠脉综合征; 高迁移率族蛋白 B-1; 葡萄糖调节蛋白-78; 冠状动脉病变程度; 心肌纤维化

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.17.007

中图法分类号:R446.1

文章编号:1673-4130(2025)17-2086-07

文献标志码:A

Relationship between serum HMGB-1 and GRP-78 levels and the severity of coronary artery lesions and myocardial fibrosis in patients with acute coronary syndrome*

TAO Zhiwen, WANG Zemu[△]

Department of Cardiovascular Diseases, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University (Jiangsu Provincial People's Hospital), Nanjing, Jiangsu 210029, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between serum high-mobility group box-1 (HMGB-1) and glucose-regulated protein-78 (GRP-78) levels and the severity of coronary artery lesions and myocardial fibrosis (MF) in patients with acute coronary syndrome (ACS). **Methods** A total of 155 ACS patients (ACS group) admitted to the hospital from January 2021 to August 2024 and 70 healthy volunteers who came to the hospital for health check ups during the same period (control group) were enrolled. ACS patients were further categorized based on the severity of coronary artery lesions (SYNTAX II score) into mild lesion group (65 cases), moderate lesion group (51 cases), and severe lesion group (39 cases). Additionally, they were divided into the MF group (62 cases) and the non-MF group (93 cases) based on whether MF was present. Serum HMGB-1 and GRP-78 levels were measured using enzyme-linked immunosorbent assay. The correlation between serum HMGB-1 and GRP-78 levels and SYNTAX II score was assessed using Spearman's rank correlation. Multivariate Logistic regression analysis was used to identify factors influencing MF in ACS patients. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the value of serum HMGB-1 and GRP-78

* 基金项目:国家自然科学基金青年项目(81703213)。

作者简介:陶志文,男,主治医师,主要从事冠心病方向的研究。 △ 通信作者, E-mail: zemu.wang@njmu.edu.cn。

levels in diagnosing severe coronary artery lesions and MF. **Results** Serum HMGB-1 and GRP-78 levels were significantly higher in the ACS group compared to the control group ($P<0.05$). The serum levels of HMGB-1 and GRP-78 increased sequentially in the mild, moderate, and severe lesion groups ($P<0.05$). Serum HMGB-1 and GRP-78 levels were positively correlated with SYNTAX II score ($P<0.05$). Serum HMGB-1 and GRP-78 levels in the MF group were significantly higher than those in the non-MF group ($P<0.05$). High SYNTAX II score, high N-terminal pro-brain natriuretic peptide, high HMGB-1, and high GRP-78 were independent risk factors for MF in ACS patients ($P<0.05$). The area under the curve for the combined detection of serum HMGB-1 and GRP-78 levels for the diagnosis of severe coronary artery lesions in ACS patients was 0.887, which was larger than those of serum HMGB-1 (0.803) and GRP-78 (0.791) alone ($P<0.05$). The area under the curve of the combined detection of serum HMGB-1 and GRP-78 levels for the diagnosis of MF in ACS patients was 0.882, which was larger than those of serum HMGB-1 (0.797) and GRP-78 (0.789) alone ($P<0.05$). **Conclusion** Serum HMGB-1 and GRP-78 levels are elevated in ACS patients and are closely associated with the severity of coronary artery lesions and MF. The combined detection of serum HMGB-1 and GRP-78 levels has high value in diagnosing severe coronary artery lesions and MF in ACS patients.

Key words: acute coronary syndrome; high-mobility group box-1; glucose-regulated protein-78; severity of coronary artery lesions; myocardial fibrosis

心血管疾病是全球主要死亡原因,全球每年有 1 790 万人因心血管疾病死亡,在中国每 5 例死亡病例中就有 2 例因心血管疾病死亡^[1]。急性冠脉综合征(ACS)是冠心病最严重的类型,虽然血运重建技术的改进极大改善了 ACS 患者预后,但其仍然是心血管疾病患者死亡的重要原因,特别是重度冠状动脉病变患者^[2-3]。心肌纤维化(MF)是 ACS 患者心脏功能不全的病理基础及预后不良的重要原因^[4]。因此,早期评估 ACS 患者冠状动脉病变程度和 MF 非常重要。炎症反应和内质网应激在动脉粥样硬化(AS)及 MF 过程中发挥至关重要的作用^[4-7]。高迁移率族蛋白 B-1(HMGB-1)是一种核蛋白,能激活多条炎症信号通路来放大炎症反应,是重要的促 AS 因子^[8]。张妍等^[9]的研究表明,抑制 HMGB-1 表达能减少炎症,抑制心肌梗死大鼠 MF。葡萄糖调节蛋白-78(GRP-78)是一种蛋白伴侣,能通过清除未折叠蛋白并恢复内质网稳态,也是 AS 形成的重要因素^[10]。LAI 等^[11]发现,抑制 GRP-78 表达能改善心肌缺血再灌注损伤大鼠 MF。然而,目前鲜见关于 ACS 患者血清 HMGB-1、GRP-78 水平与冠状动脉病变程度及 MF 关系的报道,基于此,本研究拟分析 ACS 患者血清 HMGB-1、GRP-78 水平与冠状动脉病变程度及 MF 的关系,以期改善 ACS 患者预后提供更多依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 1 月至 2024 年 8 月本院收治的 ACS 患者 155 例(ACS 组),女 58 例,男 97 例;年龄 33~78 岁,平均(59.19 ± 7.11)岁;ACS 类型:不稳定性心绞痛、急性心肌梗死分别有 46 例、109 例;病变支数:单支、双支、多支分别有 39 例、56 例、60 例。纳入标准:(1)年龄 >18 岁;(2)首次发生 ACS,符合《急性冠脉综合征急诊快速诊治指南(2019)》^[12]

诊断标准;(3)有完整的临床资料;(4)接受冠状动脉造影和心脏磁共振(CMR)-心肌延迟强化(LGE)。排除标准:(1)既往血运重建;(2)先天性心脏病;(3)精神疾病;(4)合并心脏瓣膜病等其他心脏疾病;(5)妊娠及哺乳期女性;(6)造影剂过敏;(7)自身免疫性疾病或近期使用免疫抑制剂;(8)主动脉夹层、急性肺动脉栓塞;(9)冠状动脉造影和 CMR-LGE 禁忌证(如植入式复律除颤器、起搏器等)。另选取同期来本院行健康体检的健康志愿者 70 例作为对照组,女 24 例,男 46 例;年龄 24~75 岁,平均(58.36 ± 5.63)岁。两组年龄、性别比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。患者或家属自愿签署知情同意书。本研究经本院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 血清 HMGB-1、GRP-78 水平检测 采集 ACS 患者入院时和健康志愿者体检时静脉血 4 mL,3 000 r/min 离心(半径 15 cm)10 min 取上清液,采用酶联免疫吸附试验检测 HMGB-1(上海康朗生物科技有限公司,货号:kl-E1359HU)、GRP-78(武汉百意欣生物技术有限公司,货号:TD711329)水平。

1.2.2 资料收集 记录 ACS 患者临床资料,包含性别、年龄、合并症、ACS 类型、病变支数、吸烟史、饮酒史、左心室射血分数(LVEF)、左心室舒张末期内径(LVEDD)、左心房前后径(LA)、左心室后壁厚度(LVPWTD)、心肌肌钙蛋白 I(cTnI)、肌酸激酶同工酶-MB(CK-MB)、N 末端前体 B 型钠尿肽(NT-proBNP)等。

1.2.3 冠状动脉病变程度分组 ACS 患者入院后 12 h 内行冠状动脉造影;Seldinger 法穿刺桡动脉,引入直导引导丝后置入 6F 桡动脉鞘,注入 2 000 U 肝素后超滑导丝穿入 5F TIG 多功能导管,插入动脉鞘

并将超滑导丝置入肱动脉,确认到位后注入造影剂进行冠状动脉造影。由 2 名影像学专家参与 SYNTAX II 评分评价冠状动脉病变程度,于在线网站计算得出(<https://syntaxscore.org/calculator/syntaxscore/framesetss2.htm>)。根据 SYNTAX II 评分将 ACS 患者分为轻度病变组(<23 分,65 例)、中度病变组(23~32 分,51 例)、重度病变组(>32 分,39 例)^[13]。

1.2.4 MF 分组 ACS 患者入院后 12 h 内选择 MAGNETOM Vida 磁共振成像系统(西门子医疗系统有限公司)行 CMR-LGE。选择心电门控屏气相位敏感反转恢复 Turbo FLASH(快速梯度回波)序列,在心脏电影序列相同的短轴平面内以 7 mL/s 流速经肘静脉注射 0.1 mmol/kg 钆对比剂,采集快速梯度回波序列以获得短轴位首过灌注图像,首过灌注后再次追加钆对比剂 0.05~0.10 mmol/kg,10~15 min 后扫描并采集短轴位延迟期图像。由 2 名影像学工作人员阅读 LGE 图像确定延迟强化病灶,将 LGE 图像心肌强化信号高出正常心肌阈值信号 6 个标准差定义为 MF^[14]。根据是否 MF 将 ACS 患者分为 MF 组(62 例)和非 MF 组(93 例)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS28.0 软件进行数据处理及统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 LSD 检验;非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用威尔科克森符号秩和检验;计数资料以频数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Spearman 秩相关分析 ACS 患者血清 HMGB-1、GRP-78 水平与 SYNTAX II 评分的相关性;采用多因素 Logistic 回归分析 ACS 患者 MF 的影响因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 HMGB-1、GRP-78 水平对 ACS 患者重度冠状动脉病变及 MF 的诊断价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 ACS 组与对照组血清 HMGB-1、GRP-78 水平比较 与对照组比较,ACS 组血清 HMGB-1、GRP-78 水平升高($P<0.05$)。见表 1。

2.2 ACS 患者血清 HMGB-1、GRP-78 水平与冠状动脉病变程度的相关性 轻度、中度、重度病变组血清 HMGB-1、GRP-78 水平依次升高($P<0.05$)。见表 2。Spearman 秩相关结果显示,ACS 患者血清

HMGB-1、GRP-78 水平与 SYNTAX II 评分呈正相关($r=0.746, 0.765, P<0.001$)。

2.3 ACS 患者 MF 的单因素分析 与非 MF 组比较,MF 组 LVEF 降低($P<0.05$),SYNTAX II 评分、LVEDD、NT-proBNP、HMGB-1、GRP-78 水平升高($P<0.05$)。见表 3。

表 1 ACS 组与对照组血清 HMGB-1、GRP-78 水平比较($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

组别	<i>n</i>	HMGB-1	GRP-78
ACS 组	155	81.82±19.87	1.43±0.40
对照组	70	58.91±12.07	1.01±0.18
<i>t</i>		10.643	10.816
<i>P</i>		<0.001	<0.001

表 2 不同冠状动脉病变程度 ACS 患者血清 HMGB-1、GRP-78 水平比较(ng/mL, $\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	HMGB-1	GRP-78
轻度病变组	65	64.46±13.12	1.10±0.23
中度病变组	51	89.37±13.37 ^a	1.52±0.27 ^a
重度病变组	39	100.85±10.57 ^{ab}	1.86±0.23 ^{ab}
<i>F</i>		202.695	234.263
<i>P</i>		<0.001	<0.001

注:与轻度病变组比较,^a $P<0.05$;中度病变组比较,^b $P<0.05$ 。

2.4 ACS 患者 MF 的多因素 Logistic 回归分析 以 SYNTAX II 评分、LVEF、LVEDD、NT-proBNP、HMGB-1、GRP-78 为自变量,ACS 患者 MF(是/否=1/0)为因变量进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,SYNTAX II 评分高、NT-proBNP 高、HMGB-1 高、GRP-78 高为 ACS 患者 MF 的独立危险因素($P<0.05$)。见表 4。

2.5 血清 HMGB-1、GRP-78 水平对 ACS 患者重度冠状动脉病变及 MF 的诊断价值 ROC 曲线结果显示,血清 HMGB-1、GRP-78 水平联合诊断 ACS 患者重度冠状动脉病变的曲线下面积为 0.887,大于血清 HMGB-1、GRP-78 水平单独诊断的 0.803、0.791($Z=2.798, 2.856, P=0.005, 0.004$);血清 HMGB-1、GRP-78 水平联合诊断 ACS 患者 MF 的曲线下面积为 0.882,大于血清 HMGB-1、GRP-78 水平单独诊断的 0.797、0.789($Z=3.260, 3.217, P=0.001, 0.001$),见表 5、6。

表 3 ACS 患者 MF 的单因素分析[*n*(%)或 $\bar{x} \pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$]

因素	MF 组(<i>n</i> =62)	非 MF 组(<i>n</i> =93)	$\chi^2/t/Z$	<i>P</i>
性别			0.556	0.456
男	41(66.13)	56(60.22)		
女	21(33.87)	37(39.78)		

续表 3 ACS 患者 MF 的单因素分析[$n(\%)$ 或 $\bar{x}\pm s$ 或 $M(P_{25},P_{75})$]

因素	MF 组($n=62$)	非 MF 组($n=93$)	$\chi^2/t/Z$	P
年龄(岁)	60.48±6.41	58.33±7.45	1.859	0.065
合并症			3.347	0.067
糖尿病	20(32.26)	18(19.35)		
高脂血症	25(40.32)	25(26.88)	3.075	0.079
高血压	37(59.68)	41(44.09)	3.617	0.057
ACS 类型			3.756	0.053
不稳定性心绞痛	13(20.97)	33(35.48)		
急性心肌梗死	49(79.03)	60(64.52)		
病变支数			5.648	0.059
单支	12(19.35)	27(29.03)		
双支	19(30.65)	37(39.78)		
多支	31(50.00)	29(31.18)		
SYNTAX II 评分(分)	30.50(21.88,40.00)	20.00(14.25,30.25)	-4.892	<0.001
吸烟史	37(59.68)	47(50.54)	1.252	0.263
饮酒史	26(41.94)	32(34.41)	0.900	0.343
LVEF(%)	53.24±6.30	57.72±10.25	-3.369	0.001
LVEDD(mm)	59.24±9.07	54.31±10.06	3.106	0.002
LA(mm)	37.19±4.58	35.70±5.03	1.878	0.062
LVPWTD(mm)	10.00±3.13	9.19±1.13	1.946	0.056
cTnI(ng/mL)	23.31(17.03,29.45)	20.23(13.32,27.24)	-1.870	0.061
CK-MB(U/L)	267.83(126.99,347.52)	201.78(126.07,310.61)	-1.746	0.081
NT-proBNP(ng/L)	2 432.55(1 727.95,3 374.11)	1 524.16(1 116.98,1 943.19)	-5.387	<0.001
总胆固醇(mmol/L)	4.46±0.73	4.29±0.71	1.452	0.148
甘油三酯(mmol/L)	2.07±0.57	1.93±0.52	1.640	0.103
高密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	1.06±0.15	1.10±0.12	-1.794	0.075
低密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	2.80±0.42	2.70±0.47	1.324	0.187
HMGB-1(ng/mL)	94.24±16.22	73.54±17.71	7.370	<0.001
GRP-78(ng/mL)	1.68±0.36	1.27±0.33	7.328	<0.001

表 4 ACS 患者 MF 的多因素 Logistic 回归分析

变量	β	SE	$Wald\chi^2$	P	OR	95% CI
常量	-19.745	4.067	23.573	<0.001	—	—
SYNTAX II 评分高	0.204	0.057	12.724	<0.001	1.226	1.096~1.371
LVEF 高	-0.070	0.041	2.889	0.089	0.932	0.860~1.011
LVEDD 高	0.043	0.030	1.999	0.157	1.043	0.984~1.107
NT-proBNP 高	0.002	0.000	19.326	<0.001	1.002	1.001~1.003
HMGB-1 高	0.103	0.023	19.703	<0.001	1.108	1.059~1.159
GRP-78 高	0.507	0.117	18.853	<0.001	1.660	1.321~2.087

注：—表示无数据。

表 5 血清 HMGB-1、GRP-78 水平对 ACS 患者重度冠状动脉病变的诊断价值

项目	曲线下面积	95% CI	P	最佳截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
HMGB-1	0.803	0.731~0.862	<0.001	96.61 ng/mL	66.67	81.03	0.477
GRP-78	0.791	0.718~0.852	<0.001	1.79 ng/mL	53.85	91.38	0.452
二者联合	0.887	0.827~0.932	<0.001	—	79.49	87.93	0.674

注：—表示无数据。

表 6 血清 HMGB-1、GRP-78 水平对 ACS 患者 MF 的诊断价值

项目	曲线下面积	95%CI	P	最佳截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
HMGB-1	0.797	0.725~0.857	<0.001	90.58 ng/mL	75.81	67.74	0.436
GRP-78	0.789	0.716~0.850	<0.001	1.60 ng/mL	66.13	76.34	0.425
二者联合	0.882	0.821~0.929	<0.001	—	80.65	84.95	0.656

注：—表示无数据。

3 讨 论

ACS 是 AS 斑块不稳定破裂或糜烂引起冠状动脉管腔狭窄或阻塞而导致的缺血性心脏病,冠状动脉病变程度直接决定 ACS 患者治疗方案的选择,如药物治疗、介入治疗或冠状动脉旁路移植术,且与预后密切相关,及时评估其程度有助于制订个体化治疗策略和改善患者预后^[2-3]。MF 是 ACS 后心力衰竭、恶性心律失常等不良心血管事件及猝死的重要原因,早期识别 ACS 患者 MF 有助于临床针对高危患者加强监测和及早进行心肌损伤治疗,从而改善患者预后^[15]。冠状动脉造影与心内膜心肌活检组织病理学检查虽然是评估冠状动脉狭窄程度与 MF 的“金标准”,但二者均为有创操作,且费用较高。CMR 虽然能够替代心肌活检组织病理学检查,但也存在一些禁忌证,且费用高。有必要寻找简便、经济的血清指标来评估 ACS 患者冠状动脉病变程度及 MF。

炎症反应参与 AS 和 MF 的发生发展,炎症反应能导致内皮功能障碍和血管平滑肌细胞表型转换而促进 AS 形成,同时炎症反应能损伤心肌细胞,诱导成纤维细胞活化和胶原蛋白过度分泌而促进 MF^[4-5]。HMGB-1 是细胞核内的一种染色质结合蛋白,具有稳定 DNA 的作用,当细胞损伤或炎症刺激时释放到细胞外, HMGB-1 能结合 Toll 样受体 4(TLR4)、晚期糖基化终产物受体(RAGE)等细胞表面受体,激活核因子-κB(NF-κB)等炎症信号通路,从而放大炎症反应^[16]。HMGB-1 在 AS 小鼠中呈高表达,下调 HMGB-1 表达能通过抑制 NF-κB 信号通路,抑制血管平滑肌细胞炎症、增殖和迁移,从而抑制 AS 发展^[17]。下调 HMGB-1 表达也能通过阻断 RAGE/NF-κB 信号通路,抑制炎症反应对血管内皮的损伤,从而改善大鼠 AS^[18]。这说明 HMGB-1 具有促进 AS 的作用。另有实验报道,抑制 HMGB1/TLR4/NF-κB 信号通路,能减少心肌组织中胶原蛋白表达,从而减轻 MF 程度^[19]。在心肌梗死大鼠中,抑制 HMGB1/TLR4/NF-κB 信号通路,也能降低心肌炎症浸润和缓解 MF^[9]。这说明 HMGB-1 具有促进 MF 的作用。既往研究指出,血清 HMGB-1 水平升高与 ACS 患者病情加重及介入术后预后不良有关^[20]。本研究中, ACS 患者血清 HMGB-1 水平升高,这与高海超等^[20]报道结果相符。进一步分析显示, ACS 患者血清 HMGB-1 水平随着冠状动脉病变程度加重而升高,且

血清 HMGB-1 水平每升高 1 ng/mL, ACS 患者 MF 风险增加 1.108 倍,这说明血清 HMGB-1 水平升高与 ACS 患者冠状动脉病变程度加重及 MF 密切相关。其原因可能为,血清 HMGB-1 水平升高反映细胞外 HMGB-1 分泌增加,细胞外 HMGB-1 能激活 TLR4-RAGE/NF-κB 信号通路,引起大量促炎细胞因子释放,损伤血管内皮细胞和诱导血管平滑肌细胞表型转换,促进 AS 发展并造成更严重的冠状动脉病变损伤^[17-18]。HMGB-1 激活 TLR4-RAGE/NF-κB 信号通路后,其炎症反应能诱导成纤维细胞活化和胶原蛋白过度分泌,导致 ACS 患者 MF 风险增加^[9,19]。WANG 等^[21]研究结果也显示,抑制心肌组织中 HMGB-1/NF-κB 信号通路激活,能减轻急性心肌梗死后 MF,并改善心功能不全。

内质网应激是未折叠或错误折叠蛋白质在内质网腔内异常积累而引发的一种细胞应激状态,其能激活炎症反应并诱导细胞凋亡来促进 AS,同时内质网应激介导的炎症、细胞凋亡也能诱导成纤维细胞活化和胶原蛋白过度分泌而促进 MF^[6-7]。GRP-78 是一种位于内质网中的分子伴侣蛋白,正常情况下处于低表达,当内质网应激时能激活 GRP-78, GRP-78 通过结合内质网应激感受器来调控未折叠蛋白反应,从而防止未折叠蛋白异常聚集导致的内质网应激,因此, GRP-78 水平升高被作为内质网应激的标志物之一^[10]。GRP-78 在 AS 小鼠中高表达,抑制 GRP-78/NOD 样受体蛋白 3(NLRP3)信号通路能减少促炎细胞因子表达,从而减轻 AS^[22]。抑制内质网应激,减少 GRP-78 表达,能抑制血管平滑肌细胞凋亡来增强 AS 斑块稳定性^[23]。另有实验报道,GRP-78 在异丙肾上腺素诱导的心肌细胞肥大中高表达,达格列净可通过减弱 NLRP3 活化和降低 GRP-78 表达来改善心肌炎症和内质网应激,从而改善 MF^[24]。GRP-78 在急性心肌梗死细胞中也大量表达,心肌细胞损伤改善与 GRP-78 表达下调有关^[25]。这说明 GRP-78 与 AS 和 MF 密切相关。既往研究指出,血清 GRP-78 水平升高与 ACS 患者预后降低有关^[26]。故推测血清 HMGB-1 水平可能与 ACS 患者冠状动脉病变程度及 MF 有关。本研究中, ACS 患者血清 GRP-78 水平升高,这与高海超等^[20]报道结果相符。进一步分析显示, ACS 患者血清 GRP-78 水平随着冠状动脉病变程度加重而升高,且血清 HMGB-1 水平每升高 1 ng/

mL, ACS 患者 NF 风险增加 1.660 倍,这说明血清 GRP-78 水平升高与 ACS 患者冠状动脉病变程度加重及 MF 密切相关。其原因可能为,GRP-78 作为内质网应激的标志性蛋白,血清 GRP-78 水平升高反映 ACS 患者内质网应激反应增强,内质网应激激活未折叠蛋白反应,促进大量促炎细胞因子释放和激活内质网应激相关通路诱导细胞凋亡,加剧 AS 形成而导致冠状动脉病变程度加重^[22-23]。同时内质网应激介导的炎症反应和细胞凋亡能损伤心肌细胞并诱导促进心肌成纤维细胞转化为肌成纤维细胞,释放大量胶原蛋白导致 ACS 患者 MF 风险增加^[24-25]。

本研究还发现,SYNTAX II 评分高、NT-proBNP 高会增加 ACS 患者 MF 的风险。SYNTAX II 评分高反映冠状动脉病变程度更严重,会加剧心肌缺血缺氧程度和心肌损伤程度,进而促进 MF;NT-proBNP 则是心脏功能受损的标志物,其水平越高反映心功能越差,也从侧面反映 MF 风险更高^[27]。本研究 ROC 曲线结果显示,血清 HMGB-1、GRP-78 水平联合诊断 ACS 患者重度冠状动脉病变及 MF 的曲线下面积较单独诊断显著增加。这说明血清 HMGB-1、GRP-78 水平有助于 ACS 患者冠状动脉病变程度和 MF 的诊断,且联合检测血清 HMGB-1、GRP-78 水平具有更高的诊断价值。

综上所述,血清 HMGB-1、GRP-78 水平升高与 ACS 患者冠状动脉病变程度加重及 MF 有关,二者联合对其的诊断价值较高。但本研究样本量较小,可能影响统计学代表性,未来还需更大样本量的多中心研究进行验证;同时本研究未能纳入所有影响 MF 的因素,可能影响血清 HMGB-1、GRP-78 水平与 MF 的关系,未来还需纳入更多因素分析,以进一步完善研究结论。

参考文献

- [1] 国家心血管病中心,中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2023 概要[J]. 中国循环杂志,2024,39(7):625-660.
- [2] 刘光辉,杜优优,孔涛. 血清硫酸吡啶酚、簇集蛋白与急性冠脉综合征患者冠状动脉病变的关系及对短期预后的预测价值[J]. 新乡医学院学报,2024,41(8):737-743.
- [3] WANG W, YANG J, WANG K, et al. Association between the triglyceride-glucose index and in-hospital major adverse cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome: results from the improving care for cardiovascular disease in China (CCC)-acute coronary syndrome project[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2024, 23(1):170.
- [4] 中国医师协会胸痛专业委员会,中华心血管病杂志(网络版)编辑委员会,急性心肌梗死后心室重构防治专家共识起草组. 急性心肌梗死后心室重构防治专家共识[J/CD]. 中华心血管病杂志(网络版),2020,3(1):1-7.
- [5] 曹启鑫,杨涛,郝斌. 炎症与动脉粥样硬化狭窄或闭塞性

疾病关系的研究进展[J]. 血管与腔内血管外科杂志, 2024,10(7):816-821.

- [6] 王明昊,孟颖. 内质网应激与动脉粥样硬化的研究进展[J]. 微循环学杂志,2023,33(1):97-101.
- [7] CHEN Z, ZHANG S L. Endoplasmic reticulum stress: a key regulator of cardiovascular disease[J]. *DNA Cell Biol*, 2023, 42(6):322-335.
- [8] TANG D, KANG R, ZEH H J, et al. The multifunctional protein HMGB1: 50 years of discovery[J]. *Nat Rev Immunol*, 2023, 23(12):824-841.
- [9] 张妍,田立群,冯莹,等. 抑制 HMGB1 对心肌梗死大鼠模型心肌纤维化的影响及机制研究[J]. 中国免疫学杂志, 2021,37(8):927-930.
- [10] SHARMA H, MOSSMAN K, AUSTIN R C. Fatal attractions that trigger inflammation and drive atherosclerotic disease[J]. *Eur J Clin Invest*, 2024, 54(5):e14169.
- [11] LAI T, SHEN Y, CHEN C, et al. Glycyrrhizic acid ameliorates myocardial ischemia-reperfusion injury in rats through inhibiting endoplasmic reticulum stress[J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 908(10):174353.
- [12] 中国医师协会急诊医师分会,国家卫健委能力建设与继续教育中心急诊学专家委员会,中国医疗保健国际交流促进会急诊急救分会. 急性冠脉综合征急诊快速诊治指南(2019)[J]. 中华急诊医学杂志,2019,28(4):421-428.
- [13] FAROOQ V, VAN KLAVEREN D, STEYERBERG EW, et al. Anatomical and clinical characteristics to guide decision making between coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention for individual patients: development and validation of SYNTAX score II[J]. *Lancet*, 2013, 381(9867):639-650.
- [14] 李勇,李占虎,靳博伟,等. 急性冠脉综合征患者血清 CRTP5 水平与冠状动脉病变程度及心肌纤维化的相关性研究[J]. 临床心血管病杂志,2024,40(9):742-748.
- [15] 中国医师协会心血管内科医师分会,中国心血管健康联盟,心肌梗死后心力衰竭防治专家共识工作组. 2020 心肌梗死后心力衰竭防治专家共识[J]. 中国循环杂志, 2020,35(12):1166-1180.
- [16] 马妮,梁鑫,李佳鑫,等. 高迁移率族蛋白 1 调控炎症反应机制的研究进展[J]. 中华创伤杂志,2022,38(3):283-288.
- [17] LI Y, LI H, CHEN B, et al. miR-141-5p suppresses vascular smooth muscle cell inflammation, proliferation, and migration via inhibiting the HMGB1/NF- κ B pathway[J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2021, 35(8):e22828.
- [18] 刘艳文,刘水清,林少伟,等. 毛蕊花糖苷调节 HMGB1/RAGE/NF- κ B 信号通路对动脉粥样硬化大鼠内皮功能障碍的影响[J]. 天津医药,2023,51(12):1339-1343.
- [19] 冯昌盛,钱朵,耿媛. 利多卡因调节 HMGB1/TLR4 信号通路对慢性心力衰竭大鼠的心脏保护作用[J]. 广东药科大学学报,2023,39(4):25-30.
- [20] 高海超,韩婷婷,王虹. 血清 HMGB1、sCD40L 对急性冠脉综合征病情及经皮冠脉介入术预后的评估价值[J]. 临床和实验医学杂志,2022,21(9):937-941. (下转第 2096 页)

• 论 著 •

SII、AGR、hs-CRP 在评估溃疡性结肠炎合并 EB 病毒感染患者的价值研究*

陈健康, 刘家云[△]

空军军医大学第一附属医院检验科, 陕西西安 710032

摘要:目的 探讨系统免疫炎症指数(SII)、白蛋白与球蛋白比值(AGR)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)在溃疡性结肠炎(UC)合并 EB 病毒(EBV)感染患者中的水平,评估其对 UC 合并 EBV 感染的诊断价值。方法 选取 2024 年 2 月至 2024 年 9 月该院收治的 237 例 UC 患者,根据患者 EBV-DNA 检测结果分为合并组(150 例)及对照组(87 例),同时收集患者血常规中性粒细胞、淋巴细胞、血小板计数及白蛋白(ALB)、球蛋白、hs-CRP、红细胞沉降率(ESR)等相关指标,并计算 SII、AGR 等参数。采用 Spearman 相关性检验行相关性分析。采用多因素二元 Logistic 回归分析 UC 患者合并 EBV 感染的影响因素,采用受试者工作特征(ROC)曲线评估各项指标单独及联合检测的诊断价值。结果 合并组和对照组疾病活动度、病变范围、ALB、AGR、ESR、hs-CRP、SII 比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。合并组 EBV-DNA 阳性拷贝数与疾病活动度、hs-CRP、SII 呈正相关($P < 0.05$),与 ALB、AGR 呈负相关($P < 0.05$)。多因素二元 Logistic 回归分析结果显示,SII 和 AGR 是 UC 患者合并 EBV 感染的独立影响因素($P < 0.05$)。ALB、AGR、SII、hs-CRP、ESR 及各项指标联合检测对 UC 患者合并 EBV 感染均具有一定的预测价值。ALB、AGR、SII、hs-CRP、ESR 五者联合检测和 SII、AGR、hs-CRP 三者联合检测的曲线下面积最大,灵敏度和特异度也较高。结论 SII 和 AGR 是 UC 患者合并 EBV 感染的独立影响因素,SII、AGR、hs-CRP 三者联合检测对于 UC 合并 EBV 感染具有良好的诊断价值,可作为评估 UC 合并 EBV 感染的有价值的标志物。

关键词: 溃疡性结肠炎; EB 病毒感染; 系统免疫炎症指数; 白蛋白与球蛋白比值; 超敏 C 反应蛋白; 红细胞沉降率

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.17.008

中图法分类号:R446.1

文章编号:1673-4130(2025)17-2092-05

文献标志码:A

Value of SII, AGR, hs-CRP in evaluating patients with ulcerative colitis complicated by EB virus infection*

CHEN Jiankang, LIU Jiayun[△]

Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University, Xi'an, Shaanxi 710032, China

Abstract: **Objective** To investigate the systemic immune-inflammation index (SII), albumin to globulin ratio (AGR), and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) in patients with ulcerative colitis (UC) complicated by Epstein-Barr virus (EBV) infection, and to evaluate their diagnostic value in UC complicated by EBV infection. **Methods** A total of 237 patients with UC admitted to the hospital from February 2024 to September 2024. Patients were divided into a complicated group (150 cases) and a control group (87 cases) based on EBV-DNA test results. The counts of neutrophils, lymphocytes, and platelets, as well as the levels of albumin (ALB), globulin, hs-CRP, and erythrocyte sedimentation rate (ESR) were collected from the patients' routine blood tests, and the parameters of SII and AGR were calculated. Spearman correlation test was used for correlation analysis. Multivariate binary Logistic regression was used to analyze the influencing factors of EBV infection in UC patients, and receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the diagnostic value of individual and combined detection of various indicators. **Results** There were statistically significant differences in disease activity, lesion range, ALB, AGR, ESR, hs-CRP, and SII between the complicated group and the control group ($P < 0.05$). Correlation analysis showed that the positive copy number of EBV-DNA in the complicated group was positively correlated with disease activity, hs-CRP, and SII ($P < 0.05$), and negatively correlated with ALB and AGR ($P < 0.05$). Multivariate binary Logistic regression analysis indicated

* 基金项目:国家重点研发计划课题(2022YFC2603705);陕西省重点研发计划项目(2021ZDLSF06-06)。

作者简介:陈健康,男,主管技师,主要从事临床免疫学检验方向的研究。 [△] 通信作者, E-mail:jiayun@fmmu.edu.cn。