

• 论 著 •

老年急性脑梗死患者血清高迁移率族蛋白 1 水平与颈动脉不稳定斑块的关系研究*

吴 军¹, 李 华², 吴保兴², 陈晴清²

珠海市中西医结合医院:1. 急诊科;2. 神经内科, 广东珠海 519000

摘要:目的 探讨老年急性脑梗死患者血清高迁移率族蛋白 1 水平(HMGB1)与颈动脉不稳定斑块的关系。方法 选取 2019 年 6 月至 2021 年 6 月该院收治的 224 例老年急性脑梗死患者作为研究对象,其中斑块组 166 例,无斑块组 58 例。根据斑块稳定性,将斑块组进一步分为稳定斑块组(61 例)和不稳定斑块组(105 例)。采用酶联免疫吸附试验检测血清超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、HMGB1 水平, Pearson 法分析血清 HMGB1 与 hs-CRP 的相关性, Logistic 多因素回归模型分析 HMGB1 与颈动脉斑块不稳定性的关系。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 HMGB1 对颈动脉斑块不稳定性的评估价值, 计算曲线下面积(AUC)。结果 斑块组血清 hs-CRP 和 HMGB1 水平均高于无斑块组($P < 0.05$),老年急性脑梗死患者血清 HMGB1 与 hs-CRP 表达水平呈正相关($r = 0.142, P < 0.05$),稳定斑块组低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、hs-CRP 和 HMGB1 水平均低于不稳定斑块组($P < 0.05$)。Logistic 多因素回归分析显示, LDL-C($OR = 2.651, 95\%CI: 1.573 \sim 7.504$)、hs-CRP($OR = 6.703, 95\%CI: 1.467 \sim 12.003$)和 HMGB1($OR = 8.912, 95\%CI: 2.574 \sim 18.114$)是颈动脉斑块不稳定的影响因素($P < 0.05$)。ROC 曲线分析显示, HMGB1 预测颈动脉斑块不稳定的价值($AUC = 0.850$)高于 LDL-C($AUC = 0.714$)和 hs-CRP($AUC = 0.769$)。结论 HMGB1 是急性脑梗死患者颈动脉斑块不稳定的影响因素,并且对颈动脉斑块不稳定性有早期预测价值。

关键词:急性脑梗死; 高迁移率族蛋白 1; 颈动脉不稳定斑块; 相关性; 老年人

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.16.017

中图法分类号:R743.33

文章编号:1673-4130(2022)16-2000-04

文献标志码:A

Relationship between serum high mobility group protein 1 level and unstable carotid artery plaque in elderly patients with acute cerebral infarction*

WU Jun¹, LI Hua², WU Baoxing², CHEN Qingqing²

1. Department of Emergency; 2. Department of Neurology, Zhuhai Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, Zhuhai, Guangdong 519000, China

Abstract: **Objective** To explore the relationship between serum high mobility group protein 1 (HMGB1) and unstable carotid plaque in elderly patients with acute cerebral infarction. **Methods** A total of 224 elderly patients with acute cerebral infarction admitted to our hospital from June 2019 to June 2021 were selected as the research objects, including 166 cases in the plaque group and 58 cases in the no plaque group. According to plaque stability, the plaque group was further divided into stable plaque group (61 cases) and unstable plaque group (105 cases). The serum HMGB1 level and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. Pearson test was used to analyze the correlation between serum HMGB1 and hs-CRP. Logistic multivariate model was used to analyze the relationship between HMGB1 and carotid plaque instability. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the value of serum HMGB1 in assessing carotid plaque instability, and the area under the curve (AUC) was calculated. **Results** Serum hs-CRP and HMGB1 levels in the plaque group were higher than those in the no plaque group ($P < 0.05$). There was a positive correlation between serum HMGB1 and hs-CRP levels in patients with acute cerebral infarction ($r = 0.142, P < 0.05$). Logistic multifactor regression analysis showed that LDL-C ($OR = 2.651, 95\%CI: 1.573 - 7.504$), hs-CRP ($OR = 6.703, 95\%CI: 1.467 - 12.003$) and HMGB1 ($OR = 8.912, 95\%CI: 2.574 - 18.114$) were the influencing factors of carotid plaque instability ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that HMGB1 had a higher predictive value for carotid plaque instability ($AUC = 0.850$) than

* 基金项目:广东省自筹经费类科技计划项目(2016ZC0023)。

作者简介:吴军,男,主任医师,主要从事急危重症抢救的相关研究。

LDL-C (AUC=0.714) and hs-CRP (AUC=0.769). **Conclusion** HMGB1 is an influential factor of carotid plaque instability in patients with acute cerebral infarction, and has early prediction value for carotid plaque instability.

Key words: acute cerebral infarction; high mobility group protein 1; unstable carotid plaque; correlation; the elderly

急性脑梗死占有所有脑卒中的 87%, 患者 1 年内的病死及残疾率达 45%, 特别对于老年患者, 预后更差^[1]。随着我国老龄化的加剧, 急性脑梗死的发病率和死亡率有上升之势^[2]。由于脑梗死后脑组织处于缺血缺氧状态, 如果患者未能得到早期治疗会造成不可逆转的脑损伤。急性血栓是脑血管闭塞引起急性脑梗死的主要原因, 合理有效地预防急性血栓形成是减少急性脑梗死发生的有效方法^[3]。颈动脉粥样硬化是血栓形成的病理基础, 斑块破裂是血栓形成的关键因素, 由此可见颈动脉斑块稳定性与血栓形成有密切关系^[4]。高迁移率族蛋白-1 (HMGB1) 是一种 DNA 结合蛋白, 可发挥促炎细胞因子作用^[5]。有研究发现, HMGB1 可以促进动脉粥样硬化进展, 在脑血管疾病中发挥重要作用^[5-6]。有研究显示, 在糖尿病人群中, 血清 HMGB1 水平与颈动脉斑块易损性有关^[7]。HMGB1 与老年脑梗死患者颈动脉斑块易损性的关系既往少有报道。本研究分析老年急性脑梗死患者血清 HMGB1 水平, 探讨其与颈动脉斑块稳定性的关系, 现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 6 月至 2021 年 6 月本院收治的 224 例老年急性脑梗死患者作为研究对象, 其中男 129 例、女 95 例, 年龄 60~83 岁、平均 (66.78±6.89) 岁。采用彩超检查入选患者有无颈动脉斑块, 将其分为斑块组 (166 例) 和无斑块组 (58 例)。根据斑块稳定性, 将斑块组进一步分为稳定斑块组 (超声检查图像表现为等回声、强回声^[8], 61 例) 和不稳定斑块组 (超声检查图像表现为低回声、混合回声或溃疡斑块^[8], 105 例)。本研究经本院伦理委员会批准, 所有受试者均签署知情同意书。

1.2 纳入标准和排除标准 纳入标准: (1) 符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》^[9] 的诊断标准; (2) 年龄≥60 岁; (3) 发病 72 h 内入院, 并且入院 48 h 内进行颈部血管超声检查。排除标准: (1) 合并心房颤动、心力衰竭和心肌梗死等心血管疾病; (2) 自身免疫性疾病和代谢性疾病; (3) 颅内肿瘤; (4) 严重的肝、肾疾病。

1.3 方法 入院次日晨起采集患者空腹肘静脉血, 采用全自动生化分析仪检测三酰甘油 (TG)、总胆固醇 (TC)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)。用氧化酶法检测患者空腹血糖 (GLU) 水平, 采用酶联免疫吸附试验检测血清 HMGB1 水平。试剂盒购于上海

酶联生物科技有限公司, 操作步骤严格按照试剂盒说明书进行。

1.4 统计学处理 应用 SPSS20.0 统计软件进行数据分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用 *t* 检验; 计数资料以率或构成比表示, 组间比较用 χ^2 检验。相关性采用 Pearson 相关分析。采用 Logistic 多因素模型分析 HMGB1 与颈动脉斑块不稳定性的关系。绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清 HMGB1 评估颈动脉斑块不稳定性的价值, 计算曲线下面积 (AUC)。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 斑块组和无斑块组临床资料比较 斑块组血清 hs-CRP 和 HMGB1 水平均高于无斑块组 ($P < 0.05$), 两组其他临床资料比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 斑块组和无斑块组临床资料比较 [n (%) 或 $\bar{x} \pm s$]

项目	斑块组 ($n=166$)	无斑块组 ($n=58$)	t/χ^2	P
性别(男)	95(57.23)	34(58.62)	0.034	0.854
年龄(岁)	66.54±4.09	66.01±4.35	0.811	0.418
体质量指数(kg/m ²)	22.21±2.97	22.35±3.05	0.303	0.762
高血压	93(56.02)	29(50.00)	0.629	0.428
糖尿病	38(22.89)	12(20.69)	0.120	0.729
冠心病	15(9.04)	5(8.62)	0.009	0.924
吸烟	81(48.80)	23(39.66)	1.444	0.230
饮酒	58(34.94)	27(46.55)	2.461	0.117
收缩压(mm Hg)	136.09±19.78	134.13±20.12	0.641	0.522
舒张压(mm Hg)	86.23±9.12	84.38±8.84	1.361	0.175
TG(mmol/L)	1.90±0.57	1.82±0.51	0.997	0.319
TC(mmol/L)	4.81±1.05	4.66±1.25	0.818	0.414
LDL-C(mmol/L)	3.78±1.13	3.69±1.34	0.458	0.648
HDL-C(mmol/L)	1.15±0.54	1.19±0.41	0.587	0.558
GLU(mmol/L)	5.50±1.42	5.33±1.18	0.894	0.372
hs-CRP(mg/L)	12.39±3.03	10.42±2.23	5.249	<0.001
HMGB1(ng/mL)	7.72±1.71	5.36±1.21	11.409	<0.001

2.2 急性脑梗死患者血清 HMGB1 与 hs-CRP 水平的相关性 急性脑梗死患者血清 HMGB1 与 hs-CRP 表达水平呈正相关 ($r=0.142, P=0.020$), 见图 1。

2.3 稳定斑块组和不稳定斑块组临床资料比较 稳定斑块组 LDL-C、hs-CRP 和 HMGB1 水平均低于不

稳定斑块组($P<0.05$),两组其他临床资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 稳定斑块组和不稳定斑块组临床资料比较
[$n(\%)$ 或 $\bar{x}\pm s$]

项目	稳定斑块组 ($n=61$)	不稳定斑块组 ($n=105$)	t/χ^2	P
性别(男)	36(59.02)	59(56.19)	0.126	0.723
年龄(岁)	65.09 $\pm$ 12.12	66.79 $\pm$ 9.24	0.947	0.345
体质量指数(kg/m^2)	22.17 $\pm$ 4.90	22.10 $\pm$ 5.18	0.087	0.931
高血压	35(57.38)	58(55.24)	0.072	0.789
糖尿病	12(19.67)	26(24.76)	0.566	0.452
冠心病	6(9.84)	9(8.57)	0.168	0.682
吸烟	26(42.62)	55(52.38)	1.470	0.225
饮酒	18(29.51)	40(38.10)	1.252	0.263
收缩压(mm Hg)	135.08 $\pm$ 32.09	137.00 $\pm$ 13.84	0.443	0.658
舒张压(mm Hg)	86.01 $\pm$ 12.41	87.09 $\pm$ 8.45	0.603	0.547
TG(mmol/L)	1.87 $\pm$ 0.93	1.95 $\pm$ 0.39	0.639	0.523
TC(mmol/L)	4.73 $\pm$ 2.17	4.96 $\pm$ 1.34	0.748	0.455
LDL-C(mmol/L)	3.42 $\pm$ 0.98	3.90 $\pm$ 0.56	3.505	<0.001
HDL-C(mmol/L)	1.16 $\pm$ 0.98	1.14 $\pm$ 0.48	0.149	0.881
GLU(mmol/L)	5.41 $\pm$ 1.99	5.59 $\pm$ 1.41	0.621	0.535
hs-CRP(mg/L)	10.33 $\pm$ 4.17	14.05 $\pm$ 3.26	5.983	<0.001
HMGB1(ng/mL)	6.12 $\pm$ 2.04	8.35 $\pm$ 0.76	8.205	<0.001

2.4 颈动脉斑块不稳定的影响因素分析 以颈动脉斑块是否稳定作为因变量,将表 2 中差异有统计学意

义的指标作为自变量进行 Logistic 回归分析,结果显示,LDL-C、hs-CRP 和 HMGB1 是颈动脉斑块不稳定的影响因素($P<0.05$)。见表 3。

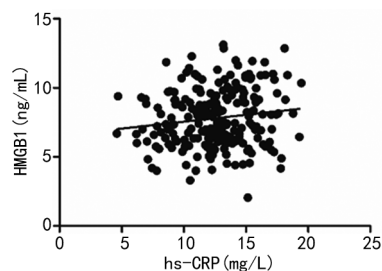


图 1 急性脑梗死患者血清 HMGB1 与 hs-CRP 水平的相关性

表 3 颈动脉斑块不稳定的多因素 Logistic 回归分析

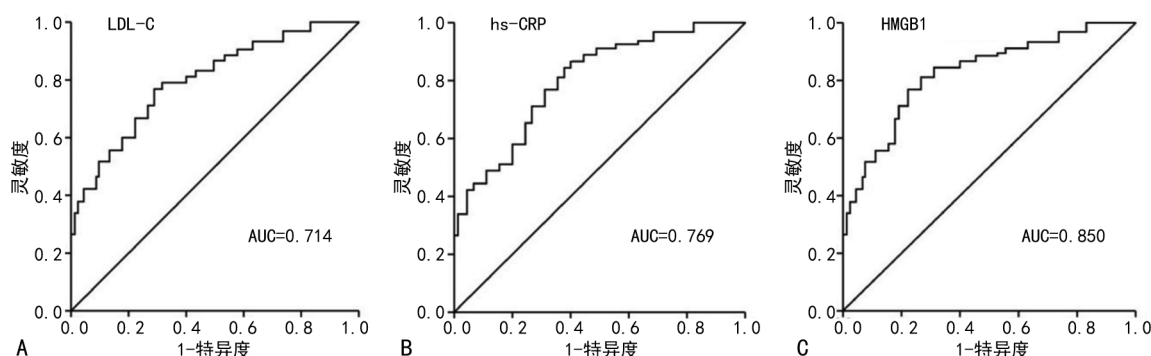
因素	β	标准误	Wald	P	OR	OR 的 95%CI
LDL-C	0.215	0.059	4.934	0.029	2.651	1.573~7.504
hs-CRP	1.756	0.714	5.278	0.011	6.703	1.467~12.003
HMGB1	2.638	0.820	10.038	<0.001	8.912	2.574~18.114

2.5 血清指标预测颈动脉斑块不稳定的 ROC 曲线

HMGB1 预测颈动脉斑块不稳定的 AUC(0.850)高于 LDL-C(0.714)和 hs-CRP(0.769),HMGB1 预测颈动脉斑块不稳定的灵敏度和特异度分别为 89.34%和 71.55%,见表 4、图 2。

表 4 血清指标预测颈动脉斑块不稳定的效能分析

指标	AUC(95%CI)	P	截断值	灵敏度(%)	特异度(%)
hs-CRP	0.769(0.687~0.879)	<0.05	12.87 mg/L	80.25	64.25
LDL-C	0.714(0.711~0.845)	<0.05	3.81 mmol/L	73.12	60.23
HMGB1	0.850(0.811~0.909)	<0.05	8.12 ng/mL	89.34	71.55



注:A 为 LDL-C;B 为 hs-CRP;C 为 HMGB1。

图 2 血清指标预测颈动脉斑块不稳定的 ROC 曲线

3 讨论

HMGB1 广泛分布于脑、心脏、肝脏和肾脏等组织,可发挥转录调节、诱导炎症、参与细胞分化、促进神经细胞生长、影响凝血功能和血管内皮功能等^[10-11]。有研究发现,急性脑梗死患者外周血中

HMGB1 表达水平明显升高,并且与病情严重程度呈正相关^[12]。HMGB1 可能通过丝裂原活化蛋白激酶信号通路和核转录因子- κ B(NF- κ B)信号通路造成免疫炎症损伤,促进血管内皮损伤,进而参与急性脑梗死的发生^[13]。本研究结果发现,HMGB1 与 hs-CRP

呈正相关,也说明 HMGB1 可能通过炎症损伤参与急性脑梗死的发生和发展。

动脉粥样硬化是急性脑梗死的危险因素。当颈动脉斑块发生糜烂、破裂时,破裂斑块会流入血管,促进急性血栓形成,导致急性脑梗死^[14]。不稳定斑块的形成机制目前尚未完全明确,可能与免疫炎症损伤、氧化应激损伤和脂质代谢紊乱等有关^[15]。有研究发现, HMGB1 与动脉粥样硬化有关,颈动脉粥样硬化病变组织中单核细胞、树突状细胞和血管平滑肌细胞会分泌大量的 HMGB1, HMGB1 还能促进血管平滑肌细胞增殖促进动脉粥样硬化^[16]。

HMGB1 与颈动脉斑块易损性的关系既往少有报道, BISCETTI 等^[7]发现糖尿病患者血清 HMGB1 与颈动脉斑块易损性有关。本研究结果显示,老年急性脑梗死患者血清 hs-CRP、LDL-C、HMGB1 与颈动脉斑块不稳定有关,与既往研究一致^[17-18]。本研究中, Logistic 多因素分析发现, LDL-C、hs-CRP 和 HMGB1 是颈动脉斑块不稳定的影响因素 ($P < 0.05$), ROC 曲线分析结果表明, HMGB1 对颈动脉斑块不稳定有一定预测价值,并且高于 hs-CRP 和 LDL-C。以上结果说明, HMGB1 可能参与急性脑梗死患者颈动脉斑块易损性的发生。

综上所述, HMGB1 是老年急性脑梗死患者颈动脉斑块不稳定的影响因素,并且对颈动脉斑块不稳定性有早期预测价值。但本研究也存在一些局限性,未分析 HMGB1 参与颈动脉斑块破裂的发生机制,也未对患者进行随访,后续需要开展动物和细胞研究,进一步明确 HMGB1 在颈动脉斑块发生和发展中的分子机制。

参考文献

- [1] BARTHEL D, DAS H. Current advances in ischemic stroke research and therapies[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2020, 1866(4): 165260.
- [2] 黎建乐, 王莹, 冯慧宇, 等. 广东省脑卒中流行病学调查☆[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2020, 46(1): 1-7.
- [3] PAUL S, CANDELARIO-JALIL E. Emerging neuroprotective strategies for the treatment of ischemic stroke: an overview of clinical and preclinical studies[J]. *Exp Neurol*, 2021, 335: 113518.
- [4] 申晓平, 窦志杰, 白磊鹏, 等. 老年脑梗死患者血清血管生成素样蛋白 8 水平与颈动脉不稳定斑块的相关性研究[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2020, 22(4): 397-401.
- [5] WAHID A, CHEN W, WANG X, et al. High-mobility group box 1 serves as an inflammation driver of cardiovascular disease[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 139: 111555.
- [6] GE Y, HUANG M, YAO Y M. The effect and regulatory mechanism of high mobility group Box-1 protein on immune cells in inflammatory diseases[J]. *Cells*, 2021, 10(5): 1044.
- [7] BISCETTI F, TINELLI G, RANDO M M, et al. Association between carotid plaque vulnerability and high mobility group box-1 serum levels in a diabetic population[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2021, 20(1): 114.
- [8] 马双喜. 急性脑梗死与颈动脉硬化斑块的相关性分析[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2016, 19(17): 86-87.
- [9] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018[J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51(9): 666-682.
- [10] XUE J, SUAREZ J S, MINAAI M, et al. HMGB1 as a therapeutic target in disease[J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(5): 3406-3419.
- [11] NISHIBORI M, WANG D, OUSAKA D, et al. High mobility group Box-1 and blood-brain barrier disruption[J]. *Cells*, 2020, 9(12): 2650.
- [12] LE K, MO S, LU X, et al. Association of circulating blood HMGB1 levels with ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis[J]. *Neurol Res*, 2018, 40(11): 907-916.
- [13] XIE W, ZHU T, DONG X, et al. HMGB1-triggered inflammation inhibition of notoginseng leaf triterpenes against cerebral ischemia and reperfusion injury via MAPK and NF- κ B signaling pathways[J]. *Biomolecules*, 2019, 9(10): 512.
- [14] VOIGT S, VAN OS H, VAN WALDERVEEN M, et al. Sex differences in intracranial and extracranial atherosclerosis in patients with acute ischemic stroke[J]. *Int J Stroke*, 2021, 16(4): 385-391.
- [15] ZHOU S, LIU S, LIU X, et al. Bioinformatics gene analysis of potential biomarkers and therapeutic targets for unstable atherosclerotic plaque-related stroke[J]. *J Mol Neurosci*, 2021, 71(5): 1031-1045.
- [16] FILIPEK A, CZERWINSKA M E, KISS A K, et al. Oleacein may inhibit destabilization of carotid plaques from hypertensive patients. Impact on high mobility group protein-1[J]. *Phytomedicine*, 2017, 32: 68-73.
- [17] 陈丽薇, 席俊男, 冯松松. 急性脑梗死患者血清 sfg12、ANGPTL8 水平与颈动脉不稳定斑块的关系[J]. *脑与神经疾病杂志*, 2021, 29(4): 245-249.
- [18] 董亚楠, 刘斌, 胡琨, 等. 可溶性 CD40 配体、脂蛋白相关磷脂酶 A2 和超敏 C 反应蛋白与急性脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块形成及类型的相关性[J]. *兰州大学学报(医学版)*, 2020, 46(1): 48-52.

(收稿日期: 2021-12-10 修回日期: 2022-05-21)