

肺移植术后血清 HMGB1 水平的变化及其临床意义

王发龙¹, 陈静瑜², 胡志刚¹, 陈国千^{1*}

(1. 南京医科大学附属无锡人民医院 医学检验科, 江苏 无锡 214023; 2. 南京医科大学附属无锡人民医院 胸外科)

摘要: 目的 探讨血清高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)水平在肺移植术后的变化和临床意义。方法 肺移植 21 例, 其中术后稳定者 10 例、术后发生急性排斥反应 5 例、肺部感染 6 例。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)对 19 名健康者和肺移植患者术前、术后第 1、3、7 天的血清 HMGB1 水平进行检测。结果 肺移植术后患者血清 HMGB1 水平明显升高, 急性排斥反应组术后第 7 天血清 HMGB1 水平明显高于稳定组($P < 0.01$), 肺部感染组术后第 3 天和术后第 7 天的血清 HMGB1 水平均明显高于稳定组和急性排斥反应组。健康对照组血清 HMGB1 水平明显低于肺移植患者术前水平($P < 0.01$)。结论 肺移植术后血清 HMGB1 水平升高, 血清 HMGB1 检测对肺移植术后并发症诊断有较好价值。

关键词: 高迁移率族蛋白 B1; 肺移植; 血清

中图分类号: R655.3

文献标识码: A

Clinical significance of serum HMGB1 determination after lung transplantation WANG Fa-long, CHEN Jing-yu, Hu Zhigang, et al. (Department of Clinical Laboratory, Wuxi People's Hospital Affiliated to NJMU, Wuxi 214023, China)

Abstract: Objective To investigate the change of serum HMGB1 level after lung transplantation and its clinical significance.

Methods 21 patients were divided into stable group ($n=10$), acute rejection group($n=5$) and infected group ($n=6$) according to the complications after lung transplantation. Serum HMGB1 level was determined in 19 healthy cases and 21 patients at the preoperative day, 1st day, 3rd day and 7th day after lung transplantation by ELISA. **Results** Serum HMGB1 level was markedly increased after lung transplantation. Serum HMGB1 level of acute rejection group was significantly higher than that of stable group at 7th day ($P < 0.01$). Serum HMGB1 level of infected group was significantly higher compared with stable group and acute rejection group at 3rd day and 7th day. **Conclusion** Serum HMGB1 level was significantly elevated after lung transplantation. The determination of serum HMGB1 is significant to the laboratory diagnosis of complications after lung transplantation.

Key words: high mobility group box 1; lung transplantation; serum

(Chin J Lab Diagn, 2011, 15: 1857)

随着肺保护技术、手术方法的进步和免疫抑制剂的应⤿用等, 肺移植成功率逐年提高, 但肺移植术后 1 年和 5 年的生存率分别还只有 80% 和 50% 左右^[1]。因此, 肺移植术后并发症的发生机制及其实验诊断有待进一步研究。高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group box 1, HMGB1) 为近年发现的一种重要炎症介质, 参与诸多急慢性疾病的炎症免疫反应^[2], 本研究通过对 21 例同种异体肺移植患者手术前后血清 HMGB1 水平的检测和分析, 以探讨 HMGB1 在肺移植术后并发症发生中的作用和诊断价值。

1 对象与方法

1.1 研究对象 21 例同种异体肺移植患者, 男 18 例、女 3 例, 年龄 24—74 岁。原发病慢性阻塞性肺疾病 12 例、特发性肺间质纤维化 6 例、支气管扩张 2 例及肺结核 1 例。患者术后使用环孢素 A、霉酚酸

酯及糖皮质激素预防急性排斥反应, 术中予以达利珠单抗 (1 mg/kg) 诱导治疗; 术后 1~3 天给予甲泼尼龙, 第 4 天起改用泼尼松口服, 并逐渐减量。健康对照组为 19 名本院体检健康者, 男 14 名、女 5 名, 年龄 27—71 岁。

1.2 术后急性排斥反应的诊断 根据临床表现、体征、影像学检查、实验室检查以及激素治疗效果综合判断, 必要时进行活组织病理学检查。

1.3 术后肺部感染的诊断 根据临床表现、体征、影像学检查、实验室检查以及抗炎治疗效果, 并结合病原学检查综合判断。

1.4 血清 HMGB1 浓度测定 血液标本采集后 3 h 内分离血清并于 -65°C 冰箱保存。ELISA 检测 HMGB1^[3], 试剂盒为日本 Shino-Test 公司产品, 按使用说明书进行操作。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 11.0 统计软件包进行

2 结果

肺移植术后患者血清 HMGB1 水平均明显升高, 见表 1。术后稳定组随着术后天数的延长, 血清 HMGB1 水平明显下降 ($P<0.01$); 急性排斥反应组血清 HMGB1 水平随着术后时间也显示下降趋势, 但术后第 7 天血清 HMGB1 水平明显高于稳定组 ($P<$

0.01); 术后肺部感染组血清 HMGB1 水平一直维持在高水平, 术后第 3 天和术后第 7 天血清 HMGB1 水平均明显高于稳定组和急性排斥反应组。本研究中健康对照组血清 HMGB1 水平为 $1.9\pm0.6\mu\text{g/L}$, 明显低于肺移植患者术前血清 HMGB1 水平 ($P<0.01$)。

表 1 肺移植术后血清 HMGB1 水平的变化 ($\mu\text{g/L}$, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	术前	术后 1 天	术后 3 天	术后 7 天
术后稳定组	10	3.7 ± 2.2	17.1 ± 6.3	10.8 ± 3.6	6.1 ± 2.3
急性排斥反应组	5	4.2 ± 1.9	15.9 ± 5.7	12.6 ± 4.5	$11.0\pm3.8^*$
肺部感染组	6	3.5 ± 1.6	18.9 ± 7.7	$23.5\pm9.2^{*\Delta}$	$21.3\pm7.6^{*\Delta}$

注: 与术后稳定组比较, $*P<0.01$; 与急性排斥反应组比较, $\Delta P<0.05$

3 讨论

高迁移率族蛋白因其在聚丙烯酰胺凝胶电泳中的高迁移能力而得名, 包括 HMGA、HMGB、HMGN 3 个家族, 而 HMGB 家族有 3 个成员即 HMGB1、HMGB2、HMGB3, 三者在氨基酸序列上有 80% 的一致性。HMGB1 分子包含两个与 DNA 结合的结构域 (即 A-box 和 B-box) 以及一个高度重复并富含酸性氨基酸的 C-末端, 分子量约 30kDa, 广泛分布于淋巴组织、脑、肝、肺、心、脾、肾等组织细胞中, HMGB1 释放至胞外后, B-box 是引起炎症反应的功能结构域。自 1999 年 Wang 等^[4]发现 HMGB1 的致炎作用后, 诸多研究^[2,5]证实, 胞外 HMGB1 为一种重要的炎症介质和致炎细胞因子, 是启动和维持炎症瀑式反应的中心分子, 参与许多疾病如脓毒症、关节炎、急性胰腺炎、肺炎、系统性红斑狼疮及烫伤、失血性休克、缺血再灌注损伤等的病理过程。近年许多研究^[3]显示, 临床标本 (血清、脑脊液、胸腹水等) 的 HMGB1 检测对于疾病的病情判断和诊疗具有一定意义, 但血清 HMGB1 水平在临床器官移植术后的变化及其意义尚未见研究报道。我们结果显示肺移植术后患者血清 HMGB1 水平明显升高, 可能与手术中失血、组织创伤、缺血再灌注损伤等激活免疫细胞分泌 HMGB1 或由损伤坏死细胞主动释放 HMGB1 有关^[5]。有报道显示, 出血性休克时肺组织 HMGB1 表达增多, 除肺内皮细胞和巨噬细胞外, 嗜中性粒细胞也染色显示表达 HMGB1, 注射抗 HMGB1 抗体能抑制出血引致的肺组织致炎细胞因子如白介素-1 β 、白介素-6 等水平的升高, 并明显减轻肺损伤^[6,7]。Huang 等^[8]使用鼠心脏移植模型实验显示, 移植后心脏组织 HMGB1 表达上调, 并与急性排斥反应有关。本研究中急性排

水平与术后稳定组无显著性差异, 但术后第 7 天明显高于稳定组, 提示 HMGB1 可能与器官移植后急性排斥反应有一定关系。肺移植肺部感染组在术后第 1、3、7 天血清 HMGB1 水平一直保持在高水平, 尤其是在术后第 3 天和术后第 7 天血清 HMGB1 水平明显高于稳定组和急性排斥反应组, 表明肺移植术后血清 HMGB1 水平检测有助于肺部感染并发症的监控和实验诊断, 其含量升高应与感染病原体诱导组织细胞释放 HMGB1 有关。本研究患者例数较少, 血清 HMGB1 水平检测在肺移植术后并发症监测、预后评估等方面的意义有待进一步研究。

作者简介: 王发龙 (1987—), 男, 南京医科大学在读硕士研究生, 研究方向: 炎症介质的基础和临床研究; 陈国千, 博士生导师, 教授。

参考文献:

[1] Okada Y, Kondo T. Preservation solution for lung transplantation[J]. Gen Thorac Cardiovasc Surg. 2009, 57(12): 635.
[2] 李 蕾, 杨 岚, 陈国千. 高迁移率族蛋白 B1 检测及其临床应用 [J]. 中国实验诊断学 2011, 15(1): 180.
[3] Yamada S, Yakabe K, Ishii J, et al. New high mobility group box 1 assay system[J]. Clin Chim Acta. 2006, 372 (1-2): 173.
[4] Wang H, Bloom O, Zhang M, et al. HMG-1 as a late mediator of endotoxin lethality in mice[J]. Science. 1999, 285(5425): 248.
[5] Yang H, Tracey KJ. Targeting HMGB1 in inflammation[J]. Biochim Biophys Acta. 2010 1799(1-2): 149.
[6] Kim JY, Park JS, Strassheim D, et al. HMGB1 contributes to the development of acute lung injury after hemorrhage[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2005, 288(5): L958.
[7] Li Y, Xiang M, Yuan Y, et al. Hemorrhagic shock augments lung endothelial cell activation; role of temporal alterations of TLR4 and TLR2[J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2009, 297(6): R1670.
[8] Huang Y, Yin H, Han J, et al. Extracellular hmgb1 functions as an innate immune-mediator implicated in murine cardiac allograft acute rejection