

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.17.014

血清高迁移率族蛋白 B1 与 APACHE-Ⅱ 评分对急性胰腺炎患者严重程度及预后的评估价值*

彭艳¹, 王学虎², 刘琼^{1△}

(重庆医科大学附属第一医院:1.重症医学科;2.血管外科,重庆 400016)

[摘要] **目的** 探讨血清高迁移率族蛋白 B1(HMGB-1)与急性病生理学与长期健康评估评分(APACHE-Ⅱ 评分)在急性胰腺炎(AP)严重程度及其对预后的评估价值。**方法** 收集急性胰腺炎(AP)患者 60 例,其中轻度急性胰腺炎组(MAP 组)20 例,中度急性胰腺炎组(MASP 组)20 例,重症急性胰腺炎组(SAP 组)20 例。分别在入院后第 1、3、7 天动态监测各组患者的 HMGB-1 水平,分析其与 AP 严重程度及与 APACHE-Ⅱ 评分的关系。按患者临床结局将其分为存活组(48 例)及死亡组(12 例),分析 HMGB-1 与 APACHE-Ⅱ 评分对急性胰腺炎患者预后的评估价值。**结果** MAP 组患者第 1、3、7 天 HMGB-1 值分别为(2.16±0.35)、(3.44±0.96)、(1.21±0.33)μg/L,MSAP 组患者第 1、3、7 天 HMGB-1 值分别为(4.78±1.32)、(10.45±2.36)、(3.92±1.55)μg/L,SAP 组患者第 1、3、7 天 HMGB-1 值分别为(14.12±2.64)、(27.53±8.19)、(11.34±2.57)μg/L。SAP 组患者中 HMGB-1 明显高于 MAP 组与 MSAP 组,差异有统计学意义($P<0.05$);MSAP 组与 MAP 组的 HMGB-1 水平差异也有统计学意义($P<0.05$)。SAP 组随着 Δ_{3-1} HMGB1(第 3 天与第 1 天的 HMGB1 差值)的增加,第 3 天 APACHE-Ⅱ 评分亦增加,两者呈明显正相关($r=0.725, P<0.05$),MSAP 组与 MAP 组随着 HMGB-1 值的增加,APACHE-Ⅱ 评分无明显变化($r=0.127, 0.114, P>0.05$)。死亡组 HMGB-1 水平及 APACHE-Ⅱ 评分显著高于存活组($P<0.05$)。**结论** 血清 HMGB1 水平与 APACHE-Ⅱ 评分具有较好的相关性,二者联合可作为预测急性胰腺炎患者病情严重程度及预后的敏感指标。

[关键词] 胰腺炎;急性病;高迁移率族蛋白 B1;急性病生理学与长期健康评估**[中图分类号]** R657.5**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2017)17-2350-03

Evaluation value of HMGB-1 and APACHE II score in severity degree and prognosis of patients with acute pancreatitis*

Peng Yan¹, Wang Xuehu², Liu Qiong^{1△}

(1. Department of Intensive Care Medicine; 2. Department of Vessels, First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

[Abstract] **Objective** To observe the evaluation value of serum high mobility group protein B1(HMGB-1) and APACHE II score in severity degree and prognosis of the patients with acute pancreatitis(AP). **Methods** Sixty patients with AP were collected, including 20 cases in the mild AP group(MAP), 20 cases in moderate AP group(MSAP) and 20 cases in the severe AP group(SAP). The HMGB-1 level in each group was dynamically monitored on 1, 3, 7 d after admission and its relationship with AP severity and APACHE II score was analyzed. According to clinical outcomes, these cases were divided into the survival group(48 cases) and death group(12 cases), and the value of serum HMGB-1 level and APACHE-Ⅱ scores for evaluating the prognosis was analyzed. **Results** The HMGB-1 values on 1, 3, 7 d in the MAP group were(2.16±0.35), (4.34±0.96), (1.21±0.33)μg/L respectively, which in the MSAP group were(7.78±1.32), (10.45±2.36), (6.92±1.55)μg/L respectively, and which in the SAP group were(14.12±2.64), (27.53±8.19), (11.34±2.57)μg/L respectively. The HMGB-1 levels in the SAP group were significantly higher than those in the MAP group and MSAP group, the differences were statistically significant($P<0.01, P<0.05$); the HMGB-1 level had statistical difference between the MSAP group and MAP group($P<0.05$); the HMGB1 score on 3 d in the SAP group was increased with Δ_{3-1} HMGB1 increas(difference value of HMGB1 on 1, 3 d), the both showed the positive correlation($r=0.725, P<0.05$). But the APACHE-Ⅱ score in the MSAP and MAP groups had no obvious change with the HMGB-1 level increase, the difference was not statistically significant($r=0.127, 0.114, P>0.05$). Serum HMGB1 level and APACHE-Ⅱ score in the death group were significantly higher than those in the survival group($P<0.05$). **Conclusion** The serum HMGB1 level has good correlation with APACHE-Ⅱ score in AP; their combination can serve the sensitive indicator for predicting disease condition severity and prognosis of AP.

[Key words] pancreatitis; acute disease; high mobility group boxprotein 1; acute physiology and chronic health evaluation

急性胰腺炎(AP)是多种病因导致胰酶在胰腺内被激活后引起胰腺组织自身消化、水肿、出血甚至坏死的炎症反应,临床以急性上腹痛、恶心、呕吐、发热和血清淀粉酶增高等特点,伴或不伴有其他器官功能改变的疾病,大多数患者病程呈

自限性,20%~30%患者临床经过凶险,总体病死率5%~10%。血清高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)被确定作为一种新颖的促炎性细胞因子,近年来研究结果显示, HMGB-1 可能参与重症急性胰腺炎(SAP)的病理过程,并在 SAP 中的发病机制

中发挥了关键作用。本研究旨在探讨 HMGB1 水平与 AP 的严重程度和预后的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2014 年 1 月至 2014 年 12 月本院收治的 AP 患者 113 例,根据纳入与排除标准筛选出 60 例。根据病情严重程度分组:(1)SAP 组 20 例,其中男 12 例,女 8 例;年龄 21~70 岁;胆源性 15 例,酒精性 3 例,高脂血症性 2 例。(2)中度急性胰腺炎组(MSAP 组)20 例,其中男 11 例,女 9 例;年龄 20~71 岁;胆源性 14 例,酒精性 1 例,高脂血症性 4 例。(3)轻症急性胰腺炎组(MAP 组)20 例,其中男 13 例,女 7 例;年龄 22~68 岁;胆源性 16 例,酒精性 1 例,高脂血症性 3 例。各组患者一般资料差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 纳入和排除标准 纳入标准:以 2013 年中国急性胰腺炎诊治指南作为诊断标准。AP 患者均于发病后 24 h 内入院,MAP:具备 AP 的临床表现和生物化学改变,不伴有器官功能衰竭及局部或全身并发症。MSAP:具备 AP 的临床表现和生物化学改变,伴有一过性的器官功能衰竭(48 h 内可自行恢复),或伴有局部或全身并发症而不存在持续性的器官功能衰竭(48 h 内不能自行恢复)。SAP:具备 AP 的临床表现和生物化学改变,须伴有持续的器官功能衰竭(持续 48 h 以上、不能自行恢复的呼吸系统、心血管或肾脏功能衰竭,可累及一个或多个脏器)。排除标准:年龄小于 18 岁或大于 70 岁者;妊娠及哺乳期妇女;合并有肝肾、心脑血管疾病等严重危及生命的疾病和精神病患者;恶性肿瘤晚期患者。

1.3 方法 所有患者于入院第 1、3、7 天空腹抽取静脉血 3 mL,肝素抗凝,离心后取血清冷冻于-80℃冰箱保存备用,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定 HMGB1 水平。仪器为英国 Lnfinit M200 系列酶联免疫检测仪。

1.4 统计学处理 使用 SPSS13.0 统计软件处理,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验。血清 HMGB1 水平与急性病生理学与长期健康评估评分(APACHE-II 评分)的相关性采用线性回归分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组在第 1、3、7 天 HMGB1 值比较 SAP 组和 MSAP 组 HMGB1 值在不同时间点比较,两组均在第 3 天达到高峰,与第 1 天比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。MAP 组在第 3 天 HMGB1 值也达高峰,但与第 1 天比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。SAP 组、MSAP 组和 MAP 组 HMGB1 值在相同时间点比较,3 组在第 1 天、第 3 天、第 7 天两两比较, HMGB1 值差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 各组患者 HMGB1 值($\bar{x}\pm s, \mu\text{g/L}$)				
组别	<i>n</i>	第 1 天	第 3 天	第 7 天
MAP 组	20	2.16 $\pm$ 0.35	3.44 $\pm$ 0.96	1.21 $\pm$ 0.33
MASP 组	20	4.78 $\pm$ 1.32	10.45 $\pm$ 2.36	3.92 $\pm$ 1.55
SAP 组	20	14.12 $\pm$ 2.64	27.53 $\pm$ 8.19	11.34 $\pm$ 2.57

2.2 Δ_{3-1} HMGB1(第 3 天与第 1 天的 HMGB1 差值)与第 3 天 APACHE-II 评分相关关系 SAP 组随着 Δ_{3-1} HMGB1 值的增加,APACHE-II 评分亦增加,两者呈明显正相关($r=0.725, P<0.05$),MAP 组与 MSAP 组随着 Δ_{3-1} HMGB1 值的增加,APACHE-II 评分无明显变化,两者无明显相关,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

表 2 各组的 Δ_{3-1} HMGB1、APACHE-II 评分情况($\bar{x}\pm s$)				
组别	<i>n</i>	Δ_{3-1} HMGB1 ($\mu\text{g/L}$)	APACHE-II 评分(分)	<i>r</i>
MAP 组	20	1.53 $\pm$ 0.37	3.79 $\pm$ 1.42	0.114
MASP 组	20	8.81 $\pm$ 2.24	5.56 $\pm$ 1.35	0.127
SAP 组	20	12.46 $\pm$ 5.31	17.84 $\pm$ 6.43	0.725

2.3 不同预后组血清 HMGB1 水平及 APACHE-II 评分的比较 按临床结局,将 AP 患者分为存活组与死亡组。死亡组血清 HMGB1 水平显著高于存活组($P<0.05$);同时 APACHE-II 评分也显著高于存活组($P<0.05$),见表 3。

表 3 不同预后组血清 HMGB1 水平及 APACHE-II 评分的比较($\bar{x}\pm s$)			
组别	<i>n</i>	HMGB1($\mu\text{g/L}$)	APACHE-II 评分(分)
死亡组	12	11.47 $\pm$ 6.52	18.54 $\pm$ 6.67
存活组	48	5.18 $\pm$ 1.46*	6.46 $\pm$ 2.32*

*: $P<0.05$,与死亡组比较。

3 讨 论

AP 是多种病因引起的以胰腺局部炎症反应为主要特征。根据 2013 年中国急性胰腺炎诊治指南,AP 分为 MAP、MSAP 和 SAP 3 类。SAP 患者胰腺出血坏死,常继发感染、腹膜炎和休克、多器官功能衰竭等多种并发症,病死率高达 36%~50%^[1]。故及时评估 SAP 患者的病情严重程度及预后对于降低其病死率具有重要的临床意义。本研究旨在通过观察 AP 患者的血清 HMGB1 和 APACHE-II 评分的变化及相关性,探讨二者联合对 AP 患者病情严重程度及预后的评估价值。

SAP 患者死亡的主要原因是胰腺组织坏死感染继发的全身炎症反应综合征(SIRS)及多器官功能障碍(MODS)。而早期阶段器官功能衰竭始于 SIRS,随后增加并发生持续性器官功能衰竭^[2]。故炎症介质的级联效应是造成轻症胰腺炎发展成 SIRS 和 MOF 的主要原因^[3]。近年来的研究显示,Yang 等^[4]在发病后 8 h 的脓毒症小鼠模型里,首次发现了循环中的 HMGB1,并在 16~32 h 后上升。这晚期出现的 HMGB1 与脓毒症发病小鼠病死率相关,并区别于 TNF- α 和其他早期的促炎细胞因子。HMGB1 最近被确定为一种新颖的促炎性细胞因子,由活化的炎性细胞如巨噬细胞刺激的/单核细胞积极主动分泌的,并从坏死或损伤细胞中被动释放^[5]。HMGB1 可以提高 T 细胞介导的免疫抑制^[6],诱导免疫耐受^[7],影响微生物与凋亡细胞的吞噬清除^[8]。现已证实,SAP 时 HMGB-1 作为晚期炎症因子通过诱导 TNF- α 、IL-1 和黏附因子等参与病程中瀑布样级联反应,对胰腺和胰外器官构成二次打击,诱发 SIRS,甚至导致 MODS。目前,针对 HMGB-1 在 SAP 中的发生及发展机制研究主要集中在以下方面:(1)HMGB-1 自身毒性作用对 SAP 中 SIRS 的影响;(2)HMGB-1 对 SAP 循环及血管内皮的影响;(3)HMGB-1 对 SAP 肠黏膜屏障功能的影响^[9]。

余泉等^[10] HMGB1 在 AP 大鼠胰腺中的表达中发现,SAP、MSAP 患者的 HMGB1 值明显升高。在本研究通过对 AP 不同危重组间患者血清 HMGB1 水平进行检测,SAP、MSAP 患者的 HMGB1 值明显升高,且两者之间差异有统计学意义($P<0.05$)。MAP 组与 SAP 组、MSAP 组两两比较,

HMGB1 值差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结果显示随着病情严重程度的增加, HMGB1 水平越高。同时, 死亡组 AP 患者的血清 HMGB1 水平显著高于存活组。本研究中结果显示, 与于清霞等^[11]研究报道血清 HMGB1 水平在 SAP 患者显著增加并与其严重性相关相符合。APACHE-II 评分是目前 ICU 中, 应用最广泛的疾病严重程度的静态评分系统, 主要由急性生理学评分、年龄评分及慢性健康状况评分共三部分组成, 其分值总和越高, 反映病情越危重, 患者病死率也越高。朱川等^[12]研究发现, 随着 APACHE-II 评分的逐渐增加, SAP 患者器官衰竭的数量明显增加。本研究采用直线回归分析比较, 血清 HMGB1 水平与 APACHE-II 评分的相关性, SAP 组随着 HMGB1 值的增加, APACHE-II 评分亦增加, 两者呈明显正相关($r = 0.725$, $P < 0.05$), 即血清 HMGB1 水平越高, APACHE-II 评分也越高。同时, 死亡组 AP 患者的血清 HMGB1 水平与 APACHE-II 评分显著高于存活组。但在 MAP 组与 MSAP 组发现, 随着 HMGB1 值的增加, APACHE-II 评分无明显变化, 两者无明显相关($P > 0.05$)。

综上所述, HMGB1 值联合 APACHE-II 评分, 能有效地评估 AP 患者病情严重程度, 从而为 AP 患者的临床个体化治疗提供依据。但由于本研究 AP 患者样本量偏少, 尚需要大样本的研究进一步证明以更好地指导临床诊断及治疗。

参考文献

- [1] 王兴鹏, 李兆申. 2013 年中国急性胰腺炎诊治指南[J]. 中国实用内科杂志, 2013, 33(7): 530-535.
- [2] 陈平, 袁耀宗. 急性胰腺炎的病因与分类[J]. 中华消化杂志, 2013, 33(11): 727-729.
- [3] Sendur R, Pawlik WW. Vascular factors in the mechanism of acute pancreatitis[J]. *Przeg Lek*, 1996, 53(1): 41-45.
- [4] Yang H, Ochani M, Li J, et al. Reversing established sepsis with antagonists of endogenous high-mobility group

box 1[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101(1): 296-301.

- [5] Yasuda T, Ueda T, Takeyama Y, et al. Significant increase of serum high-mobility group box chromosomal protein 1 levels in patients with severe acute pancreatitis[J]. *Pancreas*, 2006, 33(4): 359-363.
- [6] Wild CA, Bergmann C, Fritz G, et al. HMGB1 conveys immunosuppressive characteristics on regulatory and conventional T cells[J]. *Int Immunol*, 2012, 24(8): 485-494.
- [7] Robert SM, Sjodin H, Fink MP, et al. Preconditioning with high mobility group box 1 (HMGB1) induces lipoteichoic acid (LTA) tolerance[J]. *J Immunother*, 2010, 33(7): 663-671.
- [8] Patel VS, Sitapara RA, Gore A, et al. High Mobility Group Box-1 mediates hyperoxia-induced impairment of *Pseudomonas aeruginosa* clearance and inflammatory lung injury in mice[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2013, 48(3): 280-287.
- [9] 宋小芹, 毛恩强. HMGB-1 与重症急性胰腺炎关系的研究进展[J]. 外科理论与实践, 2013, 18(5): 483-485.
- [10] 余泉, 余灿, 李霞, 等. 高迁移率族蛋白-1 在急性胰腺炎大鼠胰腺中的表达[J]. 中华实验外科杂志, 2014, 31(1): 44-46.
- [11] 于清霞, 夏永宏, 王静. 急性胰腺炎严重程度与预后与降钙素原、C 反应蛋白、高迁移率族 B1 关系[J]. 中华实验外科杂志, 2014, 31(9): 2036-2038.
- [12] 朱川, 尹昌林, 周人杰. APACHE-II 评分对重症急性胰腺炎患者行高容量血液滤过治疗时机选择的价值[J]. 重庆医学, 2012, 23(41): 2371-2376.

(收稿日期: 2017-03-04 修回日期: 2017-05-08)

(上接第 2349 页)

- 腺癌中谷胱甘肽过氧化物酶 3 启动子区高甲基化与表达缺失[J]. 中华实验外科杂志, 2012, 29(1): 77-79.
- [6] Exner R, Sachet M, Arnold T, et al. Prognostic value of HMGB1 in early breast cancer patients under neoadjuvant chemotherapy[J]. *Cancer Med*, 2016, 25(4): 78-82.
- [7] Huber R, Meier B, Otsuka A, et al. Tumour hypoxia promotes melanoma growth and metastasis via high mobility group Box-1 and M2-like macrophages[J]. *Sci Rep*, 2016, 6(4): 29914.
- [8] Sohun M, Shen H. The implication and potential applications of high-mobility group box 1 protein in breast cancer[J]. *Ann Transl Med*, 2016, 4(11): 217.
- [9] Kargl A, Demirpençe Ö, Gündüz Ş, et al. Serum levels of HMGB1 have a diagnostic role in metastatic renal cell cancer[J]. *Cancer Biomark*, 2016, 17(1): 17-20.
- [10] 纪相芬, 王凯. 谷胱甘肽过氧化物酶和硫氧还蛋白还原酶与肝癌发病关系的研究[J]. 中华肝脏病杂志, 2014, 22(8): 639-640.
- [11] An BC, Jung NK, Park CY, et al. Epigenetic and glucocorticoid receptor-mediated regulation of glutathione peroxi-

dase 3 in lung cancer cells[J]. *Mol Cells*, 2016, 39(8): 631-638.

- [12] Mcneil NM, Press DJ, Mayder DM, et al. Enhanced glutathione peroxidase activity of Water-Soluble and polyethylene Glycol-Supported selenides, related spirodioxyselenuranes, and pincer selenuranes[J]. *J Org Chem*, 2016, 24(4): 78-82.
- [13] 沈磊, 贺远龙, 张巍巍, 等. GPX3 表达与消化系统肿瘤关系的研究进展[J]. 临床与实验病理学杂志, 2014, 30(6): 670-672.
- [14] 秦跃辉. 甲状腺癌组织中谷胱甘肽过氧化物酶的表达及意义[J]. 中国保健营养, 2015, 25(10): 127-128.
- [15] 师国强, 曾国欣, 王宏伟, 等. 非小细胞肺癌组织中 GPX3 基因的表达及其临床意义[J]. 实用医学杂志, 2014(18): 2964-2966.
- [16] 郑燕芳, 李许锋, 蒋春雨, 等. 食管鳞癌中 GPX3 基因的甲基化特征及其临床意义[J]. 现代肿瘤医学, 2015, 23(10): 1367-1370.

(收稿日期: 2017-03-03 修回日期: 2017-05-07)