

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.22.039

高血压脑出血患者高迁移率族蛋白-1、铁蛋白、血管内皮素的表达及其临床意义*

孟庆玲¹ 范琳琳² 张子斌¹ 陶伟¹ 刘啸¹

(1 泰山医学院附属聊城市第二人民医院神经内科 山东 聊城 252600; 2 首都医科大学宣武医院神经内科 北京 100053)

摘要 目的:探讨高血压脑出血患者高迁移率族蛋白-1(HMGB-1)、铁蛋白(SF)、血管内皮素(ET-1)的表达水平及其临床意义。**方法:**选择泰山医学院附属聊城市第二人民医院2014年6月至2017年12月收治的高血压脑出血患者96例作为研究组,另选择同期于该院体检的健康志愿者80例作为对照组。根据神经缺损程度将研究组分为轻度组28例、中度组43例和重度组25例,根据预后结果将研究组分为预后良好组62例和预后不良组34例。比较研究组和对照组、不同神经缺损程度及不同预后患者血清HMGB-1、SF、ET-1水平,并分析高血压脑出血患者血清HMGB-1、SF、ET-1水平与美国国立研究院急性脑卒中量表(NIHSS)的相关性。**结果:**研究组血清HMGB-1、SF、ET-1水平均显著高于对照组($P<0.05$)。研究组患者神经缺损程度越严重,血清HMGB-1、SF、ET-1水平越高($P<0.05$)。预后不良组患者血清HMGB-1、SF、ET-1水平高于预后良好组($P<0.05$)。经Pearson相关性分析显示,高血压脑出血患者血清HMGB-1、SF、ET-1水平与NIHSS评分均呈正相关($P<0.05$)。**结论:**高血压脑出血患者血清HMGB-1、SF、ET-1水平与神经缺损程度、预后密切相关,三指标水平越高,患者病情越严重,且预后越差,检测上述指标对患者病情和预后的评估具有一定的参考作用。

关键词:脑出血;高血压;高迁移率族蛋白-1;铁蛋白;血管内皮素

中图分类号:R743.34; R544.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2019)22-4380-04

Expression of High Mobility Group Protein -1, Ferritin and Endothelin in Patients with Hypertensive Intracerebral Hemorrhage and Its Clinical Significance*

MENG Qing-ling¹, FAN Lin-lin², ZHANG Zi-bin¹, TAO Wei¹, LIU Xiao¹

(1 Department of Neurology, The Second People's Hospital of Liaocheng, Taishan Medical University, Liaocheng, Shandong, 252600, China; 2 Department of Neurology, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing, 100053, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the expression level of high mobility group protein -1 (HMGB-1), ferritin (SF) and vascular endothelin (ET-1) in patients with hypertensive intracerebral hemorrhage and its clinical significance. **Methods:** 96 patients with hypertensive cerebral hemorrhage who were treated in Liaocheng Second People's Hospital Affiliated to Taishan Medical College from June 2014 to December 2017 were selected as the study group, and 80 healthy person in the hospital were used as the control group at the same time. According to the degree of nerve defect, the study group was divided into mild group with 28 cases, moderate group with 43 cases and severe group with 25 cases, the study group was divided into good prognosis group with 62 cases and poor prognosis group with 34 cases according to the prognosis. The levels of serum HMGB-1, SF and ET-1 in the study group and the control group, patients with different degrees of nerve defect and different prognosis were compared. The correlation between serum levels of HMGB-1, SF, ET-1 and national institute of acute stroke scale (NIHSS) in patients with hypertensive intracerebral hemorrhage were analyzed. **Results:** The serum levels of HMGB-1, SF and ET-1 in the study group were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$). The level of serum HMGB-1, SF and ET-1 increased gradually with the increase of the degree of nerve defect, the differences were statistically significant ($P<0.05$). The serum HMGB-1, SF and ET-1 levels in the poor prognosis group were significantly higher than those in the good prognosis group ($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that serum HMGB-1, SF, ET-1 levels were positively correlated with NIHSS scores in patients with hypertensive intracerebral hemorrhage ($P<0.05$). **Conclusion:** The expression level of serum HMGB-1, SF and ET-1 in patients with hypertensive intracerebral hemorrhage is closely related to the degree of nerve defect and prognosis. The higher the levels of HMGB-1, SF and ET-1, the worse the prognosis of patients. Detection of these indicators has a certain reference value for the evaluation of patients'condition and prognosis.

Key words: Cerebral hemorrhage; Hypertension; High mobility group protein -1; Ferritin; Endothelin

Chinese Library Classification(CLC): R743.34; R544.1 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2019)22-4380-04

* 基金项目:山东省医药卫生科技发展计划项目(2016WS0518)

作者简介:孟庆玲(1979-),女,硕士,副主任医师,研究方向:神经内科疾病,E-mail: meng2012vip@sohu.com

(收稿日期:2019-04-04 接受日期:2019-04-27)

前言

高血压脑出血主要是由于脑内小动脉血管壁弹性降低以及血压升高导致血管病变,最终引发血管破裂出血的一类疾病,是临床上常见的危急重症^[1,2]。有报道显示,我国高血压脑出血年发病人数为 50.6~80.7/10 万人,近年来随着我国人群高血压患病率的升高,高血压脑出血发病率也呈升高趋势^[3]。既往研究显示,有超过 30% 的高血压脑出血患者经治疗后存在神经功能障碍,3 个月内病死率高达 3.2~18.4%^[4],因此早期评估患者的病情,并给予有效的治疗对提高患者的预后具有重要意义。高迁移率族蛋白-1 (high mobility group protein-1, HMGB-1) 是一种重要的蛋白,其参与了机体炎症反应的发生和发展,与脑出血后疾病的进展有一定关系^[5-7]。铁离子在脑出血后神经系统损伤中起到关键作用,而铁蛋白(ferritin, SF)是人体铁的主要储存形式,与铁离子变化有密切关系^[8-10]。血管内皮素(endothelin-1, ET-1)则是重要的血管收缩因子^[11-13]。HMGB-1、SF、ET-1 可能与脑出血的发展和预后密切相关。本研究旨在探讨高血压脑出血患者 HMGB-1、SF、ET-1 的表达水平及其临床意义,以期对高血压脑出血患者病情和预后的评估提供参考,现报道如下。

1 资料和方法

1.1 临床资料

选择泰山医学院附属聊城市第二人民医院 2014 年 6 月至 2017 年 12 月间收治的高血压脑出血患者 96 例作为研究组。纳入标准:(1) 所有患者均符合第四届全国脑血管病会议制定的高血压脑出血诊断标准^[14],并经颅脑 CT 或 MRI 确诊;(2) 首次发病,发病至入院时间 <24h;(3) 患者病历资料完整,家属均签署知情同意书。排除标准:(1) 合并继发性高血压疾病者;(2) 合并血液系统疾病者;(3) 近 3 个月内发生感染性疾病者;(4) 合并脑疝者。其中男性 58 例,女性 38 例,年龄 48~69 岁,平均(57.23±8.33)岁,出血部位:基底节 58 例、脑叶 8 例、丘脑 10 例、桥脑 8 例、小脑 12 例。另选取同期于该院体检的健康志愿

者 80 例作为对照组,男性 51 例,女性 29 例,年龄 45~70 岁,平均(56.12±10.12)岁。研究组与对照组受试者年龄、性别比较无统计学差异($P>0.05$),具有可比性。本研究经我院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 神经缺损程度评价 研究组患者入院后应用美国国立研究院急性脑卒中量表(National Institute of acute stroke scale, NIHSS)评价其神经缺损程度^[15],NIHSS 包括 15 项内容,总分 42 分,得分越高表明神经缺损越严重,根据 NIHSS 评分将患者分为轻度组(1~4 分)28 例、中度组(5~20 分)43 例和重度组(>20 分)25 例。

1.2.2 血清学指标检测 研究组患者于入院 12h 内采集外周静脉血 5 mL,对照组于体检当日采集外周静脉血 5 mL,均经 3500 r/min 离心运动 10 min,分离血清,置于 -20℃ 冻存。应用放射免疫法测定血清 HMGB-1、ET-1 水平,试剂盒购自美国 Biosource 公司,应用酶联免疫吸附法测定 SF 水平,试剂盒购自德国罗氏公司,所有操作均严格按照试剂盒操作进行。

1.2.3 预后观察 对研究组患者随访 3 个月,将治疗后 NIHSS 评分降低 45% 及以上,且病残程度在 1~3 级之间的患者作为预后良好组^[16],共 62 例;将治疗后 NIHSS 评分降低小于 45% 或死亡患者作为预后不良组,共 34 例。

1.3 统计学方法

采用 SPSS25.0 统计软件进行统计分析。计数资料以%表示,采用 χ^2 检验。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组比较应用单因素方差分析,两组比较采用 t 检验,应用 Pearson 相关性分析法分析高血压脑出血患者血清 HMGB-1、SF、ET-1 水平与 NIHSS 评分的相关性,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究组与对照组血清 HMGB-1、SF、ET-1 水平比较

研究组血清 HMGB-1、SF、ET-1 水平均显著高于对照组($P<0.05$),见表 1。

表 1 研究组与对照组血清 HMGB-1、SF、ET-1 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of serum HMGB-1, SF and ET-1 levels between study group and control group($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	HMGB-1 (mg/L)	SF (μ g/L)	ET-1 (μ g/L)
Study group	96	7.88±1.12	179.54±39.82	80.24±16.37
Control group	80	1.28±0.62	84.29±28.75	37.54±8.98
t	-	8.624	22.325	15.224
P	-	0.000	0.000	0.000

2.2 研究组不同神经缺损程度患者的血清 HMGB-1、SF、ET-1 水平比较

研究组不同神经缺损程度患者血清 HMGB-1、SF、ET-1 水平整体比较差异有统计学意义($P<0.05$),患者神经缺损程度越严重,血清 HMGB-1、SF、ET-1 水平越高($P<0.05$),见表 2。

2.3 研究组不同预后患者的血清 HMGB-1、SF、ET-1 水平比较

预后不良组患者血清 HMGB-1、SF、ET-1 水平高于预后良

好组($P<0.05$),见表 3。

2.4 高血压脑出血患者血清 HMGB-1、SF、ET-1 水平与神经缺损程度的相关性分析

经 Pearson 相关性分析显示,高血压脑出血患者血清 HMGB-1、SF、ET-1 水平与 NIHSS 评分呈正相关($r=0.627$ 、 0.657 、 0.532 , $P=0.000$ 、 0.000 、 0.000)。

表 2 研究组不同神经缺损程度患者的血清 HMGB-1、SF、ET-1 水平比较($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison of serum levels of HMGB-1, SF and ET-1 in patients with different degrees of nerve defect in the study group($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	HMGB-1 (mg/L)	SF (μ g/L)	ET-1 (μ g/L)
Mild group	28	5.11 $\pm$ 0.78	127.38 $\pm$ 22.32	55.87 $\pm$ 7.68
Moderate group	43	7.46 $\pm$ 0.89*	176.64 $\pm$ 28.31*	82.75 $\pm$ 8.68*
Severe group	25	11.69 $\pm$ 1.12**	243.78 $\pm$ 32.72**	103.22 $\pm$ 10.35**
F	-	16.842	56.328	42.782
P	-	0.000	0.000	0.000

Note: compared with mild group, * $P < 0.05$; compared with moderate group, ** $P < 0.05$.

表 3 研究组不同预后患者的血清 HMGB-1、SF、ET-1 水平比较($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of serum HMGB-1, SF and ET-1 levels in patients with different prognosis in the study group($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	HMGB-1 (mg/L)	SF (μ g/L)	ET-1 (μ g/L)
Good prognosis group	62	6.77 $\pm$ 0.51	153.36 $\pm$ 21.52	72.58 $\pm$ 6.85
Poor prognosis group	34	9.91 $\pm$ 0.54	227.87 $\pm$ 25.12	94.12 $\pm$ 7.11
t	-	5.687	16.457	13.456
P	-	0.018	0.000	0.000

3 讨论

高血压脑出血是临床常见的急危重症之一,具有较高的致死率和死亡率,严重影响人们的健康和生活^[17,18]。由于该病发病急骤、病情变化快,早期对患者进行病情和预后评估对于制定合理的治疗方案、提高患者生存质量具有重要意义^[19,20]。目前临床上对于高血压脑出血主要通过 NIHSS 评分评估神经缺损程度,该方法操作简便,内容一致性较好,但 NIHSS 评分存在一定主观性,不能完全反映患者脑出血后全身情况以及疾病动态变化过程。近年来,随着分子生物学技术和临床诊断技术的发展,血清学在高血压脑出血诊断中的作用不断被重视。

有研究发现,患者发生脑出血后,血液进入脑组织可以引起脑组织发生炎症反应,加重脑组织损伤,影响患者预后^[21]。而 HMGB-1 是机体内重要的非组蛋白,具有介导炎症反应、激活神经胶质细胞、引发炎症反应和加重神经细胞凋亡的作用^[22]。Xia P 等通过给脑损伤小鼠注射 HMGB-1 抗体发现,小鼠神经胶质细胞活性降低,神经元凋亡数量减少,并认为 HMGB-1 可以通过激活神经胶质细胞促进神经细胞凋亡^[23]。近年来研究发现铁离子在高血压脑出血发生、发展中起到了重要作用。铁离子具有较强的细胞毒性和氧化性,当发生脑出血后,血液中的铁离子进入脑组织可以引起神经细胞损伤^[24,25]。而 SF 是机体内铁的主要储存形式,其水平可以反映体内铁离子变化。ET-1 主要由血管内皮细胞和中枢神经系统内皮细胞生成,具有强烈的收缩血管作用^[26]。目前已有研究报道,在高血压、脑出血、糖尿病等患者中存在血清 ET-1 水平异常升高^[27]。本研究通过对高血压脑出血患者和健康志愿者比较发现,研究组血清 HMGB-1、SF、ET-1 水平均显著高于对照组,与孟亚楠等^[28]人的研究一致。进一步分析发现随着患者神经缺损程度的加重,患者血清 HMGB-1、SF、ET-1 水平也逐渐升高,同时高血压脑出血患者血清 HMGB-1、SF、ET-1 与 NIHSS 评分呈正相关。这可能由于 HMGB-1 可以通过激活神经胶质细胞促进神经细胞凋

亡,当患者发生脑出血后 HMGB-1 水平升高,加重了脑组织炎症反应,从而引起神经细胞凋亡,且其水平越高则患者脑组织损伤越严重^[29]。而当患者发生脑出血后,大量红细胞破裂,血红蛋白中的铁离子漏出,SF 反应性升高,其水平越高,表明铁离子对脑组织损伤越严重,患者神经缺损越严重。ET-1 可以引起强烈的收缩血管作用,其收缩血管作用较血管紧张素强 8~10 倍^[30]。ET-1 水平越高引起病变部位血管收缩强度越高,脑组织缺血水肿加重,从而加重神经损伤。此外,预后不良组患者血清 HMGB-1、SF、ET-1 水平高于预后良好组。提示 HMGB-1、SF、ET-1 的水平与患者预后有关,其水平越高患者预后越差。而临床上通过对高血压脑出血患者血清 HMGB-1、SF、ET-1 水平检测有助于患者神经缺损程度和预后情况的早期评估,这对制定合理的治疗方案以及提高患者生存质量具有重要意义。

综上所述,神经缺损严重、预后不良的高血压脑出血患者血清 HMGB-1、SF、ET-1 水平偏高,临床上可根据血清 HMGB-1、SF、ET-1 水平的变化辅助评估患者的病情及预后。

参考文献 (References)

- [1] Matz O, Arndt A, Litmathe J, et al. Risk factors for hypertensive and cerebral amyloid angiopathy associated intracerebral hemorrhage: a retrospective comparison[J]. Fortschr Neurol Psychiatr, 2018, 86(12): 763-769
- [2] Sun G, Li X, Chen X, et al. Comparison of keyhole endoscopy and craniotomy for the treatment of patients with hypertensive cerebral hemorrhage[J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(2): e14123
- [3] 葛小金,毛西京,黄园园,等. 脑出血危险因素的研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(4): 1017-1019
- [4] 童民锋,刘继红,戴海斌,等. 醒脑静注射液对高血压脑出血患者临床指标的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(5): 399-401
- [5] 詹利英,凌芳,华梅,等. 脑出血患者急性期血清 HMGB1、ENA-78 和 S100 β 蛋白水平的变化及依达拉奉的干预作用[J]. 卒中与神经疾病, 2013, 20(5): 306-311
- [6] Xu H, Changyaleket B, Valyi-Nagy T, et al. The Role of HMGB1 in

- Pial Arteriole Dilating Reactivity following Subarachnoid Hemorrhage in Rats[J]. *J Vasc Res*, 2016, 53(5-6): 349-357
- [7] Umahara T, Uchihara T, Hirokawa K, et al. Time-dependent and lesion-dependent HMGB1-selective localization in brains of patients with cerebrovascular diseases [J]. *Histol Histopathol*, 2018, 33 (2): 215-222
- [8] Yang G, Shao G. Clinical effect of minimally invasive intracranial hematoma in treating hypertensive cerebral hemorrhage[J]. *Pak J Med Sci*, 2016, 32(3): 677-681
- [9] Garton ALA, Gupta VP, Christophe BR, et al. Biomarkers of Functional Outcome in Intracerebral Hemorrhage: Interplay between Clinical Metrics, CD163, and Ferritin [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2017, 26(8): 1712-1720
- [10] Tripathi AK, Singh N. Prion Protein-Hemin Interaction Upregulates Hemoglobin Synthesis: Implications for Cerebral Hemorrhage and Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2016, 51 (1): 107-121
- [11] Zhang S, Huang Q, Wang Q, et al. Enhanced Renal Afferent Arteriolar Reactive Oxygen Species and Contractility to Endothelin-1 Are Associated with Canonical Wnt Signaling in Diabetic Mice[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2018, 43(3): 860-871
- [12] Cheng YW, Li WJ, Dou XJ, et al. Role of endothelin 1 and its receptors in cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(6): 5229-5236
- [13] Lei Q, Li S, Zheng R, et al. Endothelin-1 expression and alterations of cerebral microcirculation after experimental subarachnoid hemorrhage[J]. *Neuroradiology*, 2015, 57(1): 63-70
- [14] 中华医学会, 全国第四届脑血管病学术会议. 各类脑血管疾病诊断要点[J]. *中华神经科杂志*, 1996, 29(6): 379-380
- [15] Thompson MP, Luo Z, Gardiner J, et al. Quantifying Selection Bias in National Institute of Health Stroke Scale Data Documented in an Acute Stroke Registry [J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2016, 9 (3): 286-293
- [16] 唐绍军, 吴素英, 李强. 降压目标值差异对发病 3 h 内高血压性脑出血患者美国国立卫生院神经功能缺损评分、炎症细胞因子及临床预后的影响[J]. *现代实用医学*, 2017, 29(10): 1333-1335
- [17] Sun Y, Xu B, Zhang Q. Nerve growth factor in combination with Oxiracetam in the treatment of Hypertensive Cerebral Hemorrhage[J]. *Pak J Med Sci*, 2018, 34(1): 73-77
- [18] Vedicherla SV, Foo AS, Sharma VK, et al. The "Blush" Sign on Computed Tomography Angiography is an Independent Predictor of Hematoma Progression in Primary Hypertensive Hemorrhage [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2018, 27(7): 1878-1884
- [19] 种莉, 陈丽, 唐鹏, 等. 脑心通胶囊联合神经生长因子治疗高血压脑出血的疗效及对血清 IL-6、MMP-9、S100B 水平的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2017, 17(25): 4948-4951
- [20] Hori YS, Ohkura T, Ebisudani Y, et al. Hypertensive Cerebral Hemorrhage in a Patient with Turner Syndrome Caused by Deletion in the Short Arm of the X Chromosome [J]. *Pediatr Neurosurg*, 2018, 53(3): 167-170
- [21] 官念, 吴碧华, 刘黎明, 等. 脑出血病因及相关机制的研究进展[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2016, 18(6): 670-672
- [22] Fiorella D, Arthur A, Schafer S. Minimally invasive cone beam CT-guided evacuation of parenchymal and ventricular hemorrhage using the Apollo system: proof of concept in a cadaver model [J]. *J Neurointerv Surg*, 2015, 7(8): 569-573
- [23] Xia P, Pan Y, Zhang F, et al. Pioglitazone Confers Neuroprotection Against Ischemia-Induced Pyroptosis due to its Inhibitory Effects on HMGB-1/RAGE and Rac1/ROS Pathway by Activating PPAR- γ [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 45(6): 2351-2368
- [24] 刘雅芳, 戴军, 石云琼, 等. 血清铁蛋白、S100B 及神经特异性烯醇化酶在高血压脑出血患者血清中的表达及意义[J]. *中国临床医生杂志*, 2018, 46(2): 158-161
- [25] Caliaperumal J, Colbourne F. Rehabilitation improves behavioral recovery and lessens cell death without affecting iron, ferritin, transferrin, or inflammation after intracerebral hemorrhage in rats[J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2014, 28(4): 395-404
- [26] Li YH, Sheu WH, Lee WJ, et al. Synergistic effect of reninase and chronic kidney disease on endothelin-1 in patients with coronary artery disease a cross-sectional study[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 7378
- [27] 黄梁江, 李大勇, 何永培, 等. 694 例青年脑出血的临床特点及病因分析[J]. *华中科技大学学报(医学版)*, 2017, 46(3): 322-326
- [28] 孟亚楠, 高萍, 李颖蕾, 等. 高血压性脑出血患者血清高迁移率族蛋白-1、凝溶胶蛋白、胰岛素样生长因子-1 和巨噬细胞移动抑制因子水平变化及其对病情和预后的评估价值[J]. *临床和实验医学杂志*, 2017, 16(2): 157-159
- [29] 王京娥, 陈燕, 高山, 等. IGF-1、HMGB-1、GSN 和 MIF 水平在高血压脑出血中的意义[J]. *河北医药*, 2016, 38(18): 2733-2736
- [30] 吴建龙, 张艳利, 乔建勇, 等. 高血压脑出血血肿周围脑组织中 TNF- α 、VEGF 以及 ET-1 的表达及其意义 [J]. *中华神经外科杂志*, 2017, 33(5): 498-501