

血清 HMGB-1、MIF、TIMP-1 在评估脑出血患者预后中的价值

潘红*,许贇兴,孟舒婷

(海安市人民医院检验科中心实验室,江苏 海安 226600)

摘要: 探讨血清高迁移率蛋白-1(HMGB-1)、巨噬细胞移动抑制因子(MIF)和组织基质金属蛋白酶抑制剂-1(TIMP-1)联合检测在评估脑出血患者预后中的价值。ELISA 法测定 100 例脑出血患者与 100 例健康者血清中 HMGB-1、MIF 和 TIMP-1 的浓度。结果显示,脑出血患者血清 HMGB-1、MIF 和 TIMP-1 含量均较健康组升高;出血量越大、病情越重者,血清 HMGB-1、MIF 和 TIMP-1 含量越高。多因素 Logistic 回归分析显示, HMGB-1、MIF、TIMP-1、出血量、病情严重程度与不良预后密切相关,可作为独立危险因素。结果说明,血清 HMGB-1、MIF 和 TIMP-1 在脑出血的发生、发展过程中起着重要作用,联合检测有助于预后评估。

关键词: 高迁移率蛋白-1; 巨噬细胞移动抑制因子; 基质金属蛋白酶组织抑制剂-1; 脑出血

中图分类号:R449

文献标识码:A

脑出血是非外伤性脑实质出血疾病,具有较高的发病率、致残率及死亡率^[1]。脑出血导致的占位性损伤,可引起周围脑组织循环障碍、代谢紊乱^[2],最终引起脑组织缺血缺氧^[3]。免疫因子在脑出血发生发展过程中发挥重要作用。生理条件下,巨噬细胞移动抑制因子(Macrophage mobility inhibitor, MIF)在神经细胞、脑脊液和血中表达稳定,脑出血时,MIF 表达失调,血中含量发生明显变化^[4]。高迁移率蛋白-1(high mobility group box-1, HMGB-1)作为一种炎性介质,在患者组织损伤及修复过程中具有放大炎症反应的作用,不仅对多种疾病的发生抑制,且对外界刺激的敏感性低,稳定性强^[5]。近年来,在脑血管疾病中,组织基质金属蛋白酶抑制剂-1(tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMP-1)受到越来越多的学者关注。本研究拟动态监测脑出血患者血清 HMGB-1、MIF 和 TIMP-1 水平的变化情况,并对其临床意义进行分析,报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究经医院伦理委员会批准后进行。选取本院 2017 年 1 月至 2018 年 1 月收治的 100 例脑出血患者作为脑出血组,其中男 55 例,女 45 例,46 ~ 76 岁,平均(58.3±4.6)岁。另选取同期来本院进

行体检的 100 例健康者作为健康组,体检无脑血管疾病相关症状,影像学检查未发现脑出血病变,其中男 58 例,女 42 例,48 ~ 75 岁,平均(57.9±4.7)岁。两组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 脑出血组纳入与排除标准

脑出血组纳入标准:①符合第四届全国脑血管病学术会议制定的脑出血诊断标准^[6],且经头颅 CT 或 MRI 检查确诊为脑出血;②首次发病,且均于发病后 24h 内入院;③既往无脑出血相关疾病;④近期(1 个月内)未服用激素类、免疫抑制剂或抗生药治疗;⑤患者知情并签署知情同意书。脑出血组排除标准:①外伤性颅内出血、颅内肿瘤、脑梗死、蛛网膜下腔出血、脑血管畸形、混合性脑出血患者;②恶性肿瘤、心肝肾功能明显异常者;③近期感染、肺栓塞、凝血功能障碍、下肢深静脉血栓、意识障碍、自身免疫系统缺陷及合并神经系统感染的患者;④有头颅手术史的患者。

1.3 治疗方法

脑出血组入院后,给予患者脱水、营养神经及对症治疗等常规处理。脑出血后 24 h 内、3 天、5 天、7 天和 14 天,分别于采集空腹下的静脉血 5 mL,抽取对照组空腹静脉血 5 mL,先室温下放置 30 min,再于 4℃、3 000 r/min 下离心 10 min 后取上层血清,置于-80℃冰箱中保存待检。

1.4 酶联免疫吸附法

采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清中 HMGB-1、MIF 和 TIMP-1 含量,检测步骤按试剂盒说

说明书进行操作,三种试剂盒均由美国 R&D 公司提供。动态监测脑出血患者入院后 24 h 内、3 天、5 天、7 天和 14 天的血清 HMGB-1、MIF 和 TIMP-1 含量,并与健康组比较。

1.5 出血量观察

根据出血量大小进行分组,出血量>30 mL 者,记为大量脑出血;出血量为 15~30 mL 者,记为中量出血;出血量<15 mL,记为少量出血。出血量的计算均由一个人完成。

1.6 病情观察

以病情严重程度为依据进行分组,意识状态清楚,且肌力 III 级以上者,记为轻型;若中等程度意识障碍,且肌力 II~III 级者,记为中型;若重度意识障碍,且肌力 0~I 级,记为重型。

1.7 预后评分

对脑出血患者 90 天随访,采用改良 Rankin 评分(modified Rankin scale, mRS)与格拉斯哥预后评分(Glasgow outcome scale, GOS)进行预后评价,mRS >2 分与 GOS<4 分则判定为不良预后^[7-9]。

1.8 统计学方法

采用 SPSS 13.0 统计软件处理数据,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析后,两组间独立样本比较采用 *t* 检验。采用 Pearson 相关分析进行相关性检验,Logistic 回归分析相关因素与脑出血 90 天不良预后的关系。以 $P<0.05$ 为差异具有显著性意义。

2 结 果

2.1 血清 HMGB-1、MIF 和 TIMP-1 含量

与健康组比较,脑出血组患者入院后 24 h 内、3 天、5 天、7 天和 14 天的血清 HMGB-1、MIF 和 TIMP-1 含量均显著升高($P<0.05$),脑出血患者入院后血清 HMGB-1、MIF 和 TIMP-1 含量先逐渐上升,至入院后 5 天达高峰,再逐渐降低,入院后 14 天的血清 HMGB-1、MIF 和 TIMP-1 含量与健康组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。详见表 1。

表 1 脑出血患者和健康者血清 HMGB-1、MIF 和 TIMP-1 含量比较

组别	时间	HMGB-1 (pg/mL)	MIF (ng/L)	TIMP-1 (μg/L)
健康组		1.04±0.25	42.78±10.97	85.29±10.30
脑出血组	入院后 24 h	6.78±1.06 ^a	50.43±13.53 ^a	182.43±19.90 ^a
	3 天	10.14±1.25 ^a	58.11±12.99 ^a	260.65±25.53 ^a
	5 天	16.20±2.14 ^a	64.72±13.42 ^a	283.23±30.19 ^a
	7 天	9.31±1.84 ^a	55.02±12.80 ^a	208.95±22.65 ^a
	14 天	1.65±0.69	44.15±11.27	94.72±13.57

与健康组比较,^a $P<0.05$ ($n=100$)

2.2 脑出血患者血清 HMGB-1、MIF 和 TIMP-1 水平与出血量的相关性

发病 24h 时,出血量大的患者 HMGB-1、MIF 和 TIMP-1 水平最高,显著高于中量和少量出血组($P<0.05$)。Pearson 相关分析结果显示,血清 HMGB-1、MIF 和 TIMP-1 水平与出血量大小呈正相关性($P<0.05$)。具体见表 2。

表 2 脑出血患者血清 HMGB-1、MIF 和 TIMP-1 水平与出血量的相关性

出血量	<i>n</i>	HMGB-1 (pg/mL)	MIF (ng/L)	TIMP-1 (μg/L)
少量	33	5.67±1.02	48.24±12.69	174.42±21.64
中量	37	11.05±1.94	57.80±13.58	233.36±24.79
大量	30	16.47±2.20	65.15±14.20	276.71±31.55

2.3 脑出血患者血清 HMGB-1、MIF 和 TIMP-1 水平与病情严重程度的相关性

发病 24h 时,病情重型组患者的 HMGB-1、MIF 和 TIMP-1 水平最高,显著高于病情中型和轻型组,比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。Pearson 相关分析结果显示,血清 HMGB-1、MIF 和 TIMP-1 水平与病情严重程度呈正相关性($P<0.05$)。详见表 3。

表 3 脑出血患者血清 HMGB-1、MIF 和 TIMP-1 水平与病情严重程度的相关性

病情严重程度	<i>n</i>	HMGB-1 (pg/mL)	MIF (ng/L)	TIMP-1 (μg/L)
轻型	36	6.17±1.10	49.45±11.89	166.42±23.32
中型	29	10.11±2.04	57.77±12.93	221.32±27.54
重型	35	15.94±2.33	66.10±13.76	290.05±30.88

2.4 脑出血预后的多因素 Logistic 回归分析

因变量为出院后 90 天不良预后,将 HMGB-1、MIF、TIMP-1、出血量、病情严重程度及脑室出血作为自变量,经多因素 Logistic 回归分析显示, HMGB-1、MIF、TIMP-1、出血量、病情严重程度与不良预后密切相关,可作为独立危险因素。详见表 4。

表 4 脑出血预后的多因素 Logistic 回归分析

自变量	OR 值	95% CI	P
HMGB-1	4.131	1.142 ~ 6.563	0.003
MIF	3.976	1.089 ~ 6.145	0.004
TIMP-1	3.849	1.023 ~ 5.902	0.006
出血量	3.326	1.018 ~ 5.634	0.010
病情严重程度	3.550	1.360 ~ 7.067	0.008
脑室出血	1.124	0.754 ~ 3.548	0.165

3 讨 论

脑出血是神经系统一种常见的危急重症,可形成局部血肿,直接破坏脑组织,出现继发性脑损伤,影响机体微环境的形成^[10-11]。脑出血后机体释放炎症因子,引起脑水肿而加重脑损伤^[12]。MIF 是一种重要的炎症因子,使巨噬细胞迁移加速、粥样斑块形成加速、胆固醇样物质沉积和血管硬化^[13],并通过释放溶酶体酶而对脑血管病变进展起促进作用。脑出血发生时,MIF 的活性激活,增强神经细胞的炎性环境程度^[14]。本文对脑出血患者入院后不同时间点的血清 MIF 含量进行检测,发现脑出血发病后血清 MIF 含量先上升后下降,在发病 5 天时达到高峰,并显著高于健康组,且 Pearson 相关分析显示血清 MIF 与出血量大小、病情严重程度呈显著正相关,提示脑出血患者血清 MIF 的表达可一定程度上对病情程度和预后进行预测。

HMGB-1 广泛存在于各种组织和器官中,脑出血患者神经受损,坏死的细胞组织的细胞膜会被破坏,导致细胞内的 HMGB-1 向胞外释放。HMGB-1 具有多种作用,可参与机体炎症反应^[15]。有研究发现,脑出血过程中给予 HMGB-1 抗体治疗,可抑制 HMGB-1 释放,改善脑水肿。本研究发现,与健康者比较,脑出血发病后,血清 HMGB-1 水平有明显升高的趋势,且其含量与出血量、病情严重程度呈正相关,提示血清 HMGB-1 可作为脑出血严重程度及预后预测的重要指标。

有研究发现,神经细胞、血管内皮细胞等在缺

血、缺氧等情况下可合成更多的 MMP-9,高水平的 MMP-9 在应激状态下能破坏细胞外基质 (ECM),损伤血-脑屏障,继而导致血管源性水肿的发生^[16]。TIMP-1 是 MMP-9 的内源性抑制剂,在机体应激状态下呈高表达,通过结合 MMP-9 而抑制蛋白酶的活性,进而减轻血脑屏障的损伤^[17]。本研究结果显示,脑出血组患者不同时间点血清 TIMP-1 含量均显著高于健康组,血清 TIMP-1 含量在脑出血发病后逐渐升高,在发病 5 天后达到高峰。本研究结果还发现,脑出血 24h 时,出血量大的患者血清 TIMP-1 水平最高,显著高于中量和少量出血者;血清 TIMP-1 水平与出血量多少、病情严重程度均呈正相关。推测可能是因为脑血肿对病灶周围组织血管产生压迫,减少局部血流量,引起组织缺氧而产生炎症反应,使 MMP-9 表达升高,进而正反馈调节 TIMP-1 的表达。本研究对脑出血预后的多因素 Logistic 回归分析结果显示, HMGB-1、MIF、TIMP-1、出血量、病情严重程度是预后不良的独立危险因素。

综上所述,血清 HMGB-1、MIF 和 TIMP-1 可作为脑出血预后额的独立危险因素,其联合检测对脑出血预后评估具有重要意义。

参考文献:

- [1] 詹利英,凌芳,华梅. 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): 306-11.
- [2] UMAHARA T, UCHIHARA T, HIROKAWA K, et al. Time-dependent and lesion-dependent HMGB1-selective localization in brains of patients with cerebrovascular diseases[J]. Histology & Histopathology, 2017, 33(2): 914.
- [3] 连晓东,林麒,麻清. 高敏 C 反应蛋白和白细胞介素 6 水平与脑出血量及神经功能损伤的相关性[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2015, 17(11): 1175-7.
- [4] 蒋令修,梁宇,陈文武,等. 急性脑出血患者血清一氧化氮、胰岛素样生长因子、巨噬细胞移动抑制因子水平及临床意义[J]. 中国医药导报, 2016, 13(1): 58-61.
- [5] 陈聪,苏庆杰,吴海荣,等. 急性脑出血患者血清 hs-CRP、IL-6 及高迁移率蛋白-1 变化的临床意义[J]. 中国临床研究, 2016, 29(5): 621-3.
- [6] 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. 中国脑出血诊治指南(2014)[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(6): 435-44.
- [7] 林发牧,许小兵,谢国强,等. 首诊 CTA 点征对原发性脑出血患者血肿扩大、院内死亡及不良预后的预测[J]. 中国医药科学, 2017, 7(13): 181-5.
- [8] 徐建星,陈吉钢,张丹枫,等. CT 测量的脑中线移位是脑出血预后的独立预测因素[J]. 中国临床神经外科杂志, 2019, 24(3): 138-40.

(下转第 283 页)

参考文献:

- [1] 齐旻芳,周雪娟,刘小珍,等. miR-451a 对前列腺癌细胞迁移侵袭能力的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2016, 15(21): 2076-81.
- [2] 戴金华,廖于峰,冷江涌,等. 前列腺癌患者血清 miR-146a 与 miR-152 的表达水平及临床意义[J]. 中国性科学, 2016, 25(4): 7-10.
- [3] 赵春娟,翟庆娜,余振东,等. miR-34a 在前列腺癌血清中的表达意义[J]. 中国男科学杂志, 2011, 25(11): 6-9.
- [4] LI Z, HU Y, ZENG Q, et al. Circular RNA MYLK promotes hepatocellular carcinoma progression by increasing Rab23 expression by sponging miR-362-3p[J]. Cancer Cell Int, 2019, 8(1): 211-3.
- [5] SONG L, LIU S, YAO H, et al. MiR-362-3p is downregulated by promoter methylation and independently predicts shorter OS of cervical squamous cell carcinoma[J]. Biomed Pharmacother, 2019, 115: 108944-7.
- [6] CHEN R, XIA W, WANG S, et al. Long noncoding RNA SBF2-AS1 is critical for tumorigenesis of early-stage lung adenocarcinoma[J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2019, 7(16): 543-53.
- [7] BATLLE E, SANCHEZ E, FRANCÍ C, et al. The transcription factor snail is a repressor of E-cadherin gene expression in epithelial tumour cells[J]. Nature Cell Biology, 2000, 2(2): 84-9.
- [8] 刘爱东,刘时飞,宋旭东,等. 基质金属蛋白酶 11 和组织蛋白酶 D 在胃腺癌组织中的表达及其与预后的关系[J]. 中国综合临床, 2019, 35(1): 22-5.
- [9] 刘爱东,刘扬,张宏伟,等. 胃腺癌中 SOX-18、MMP-2 和 MMP-14 的表达及相关性[J]. 广东医学, 2015, 34(6): 881-4.
- [10] TANOGLU A, BALTA AZ, BERBER U, et al. Downregulated miR-362-3p expression: a potential biomarker of colorectal cancer recurrence[J]. J Am College Surg, 2014, 219(4): 81-3.
- [11] ZHANG Q, HUANG F, YAO Y, et al. Interaction of transforming growth factor- β -Smads/microRNA-362-3p/CD82 mediated by M2 macrophages promotes the process of epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma cells[J]. Cancer Sci, 2019, 110(8): 2507-19.
- [12] ZOU X, ZHONG J, LI J, et al. miR-362-3p targets nemo-like kinase and functions as a tumor suppressor in renal cancer cells[J]. Mol Med Rep, 2016, 13(1): 994-1002.
- [13] ZHANG CJ, DU HJ. Screening key miRNAs for human hepatocellular carcinoma based on miRNA-mRNA functional synergistic network[J]. Neoplasma, 2017, 64(6): 816-23.
- [14] SHEN H, LI W, TIAN Y, et al. Upregulation of miR-362-3p modulates proliferation and anchorage-independent growth by directly targeting tob2 in hepatocellular carcinoma[J]. J Cell Biochem, 2015, 116(8): 1563-73.
- [15] 揭传,林江飞,肖强胜,等. miR-362-3p 的表达及其靶基因与胆囊癌恶性特征的关系[J]. 中国普通外科杂志, 2018, 27(8): 998-1006.
- [16] 赵越,孙媛媛,佟雪,等. miR-362-3p 在喉癌组织中的表达及其对喉癌 Hep-2 细胞迁移的影响[J]. 中国医科大学学报, 2019, 48(3): 50-3.
- [17] WANG YZ, WU KP, WU AB, et al. MMP-14 overexpression correlates with poor prognosis in non-small cell lung cancer[J]. Tumor Biology, 2014, 35(10): 9815-21.
- [18] 姚广裕,林鹏,王军业,等. MMP-14 在乳腺癌中的表达及临床意义[J]. 肿瘤防治研究, 2005, 32(5): 26870.
- [19] 钱红,曹桂明,牛国梁,等. MMP-9、MMP-14、MMP-2 和 VEGF-C 在乳腺癌中的表达及意义[J]. 肿瘤学杂志, 2013, 19(3): 223-6.

(本文编辑:秦旭平)

(上接第 271 页)

- [9] 李万辉. 血糖、糖化血红蛋白以及单核细胞计数水平与急性脑出血患者不良预后的相关性研究[J]. 实验与检验医学, 2018, 36(2): 218-21.
- [10] 荣玉婷,汤其强,任明山. 急性脑出血患者血清炎症因子和 C-反应蛋白的动态监测及在病情恶化中的预测价值[J]. 安徽医科大学学报, 2017, 52(8): 1192-5.
- [11] 金子凡,冯娟. 中性粒细胞与淋巴细胞比值对原发性急性脑出血患者短期预后的预测作用[J]. 中国脑血管病杂志, 2018, 15(5): 236-40.
- [12] 黄伟,郭凤,唐智勇,等. 神经内镜微创手术治疗高血压脑出血短期预后危险因素及其对 IL-2、IL-6、TNF- α 的影响[J]. 神经损伤与功能重建, 2018, 13(8): 424-5.
- [13] MANGANO K, MAZZON E, BASILE M S, et al. Pathogenic role for macrophage migration inhibitory factor in glioblastoma and its targeting with specific inhibitors as novel tailored therapeutic approach[J]. Oncotarget, 2018, 9(25): 579-84.
- [14] 陈宝友,李强,刘爱,等. 脑出血患者血清中一氧化氮、胰岛素样生长因子-1 和巨噬细胞转移抑制因子的表达水平及意义[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(7): 1750-1.
- [15] 邵杨凡慧,曹龄之,黄晓红,等. 姜黄素治疗大鼠脑出血后血清 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 变化的实验研究[J]. 标记免疫分析与临床, 2016, 23(9): 1033-7.
- [16] 霍红艳. 高血压脑出血患者肿瘤坏死因子- α 、血管内皮生长因子、内皮素-1 与其血肿组织的相关性研究[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(15): 1842-4.
- [17] 董永军,田德洲,宋飞霞. 脑出血患者血清基质金属蛋白酶 9 和金属蛋白酶组织抑制剂 1 水平变化及其与脑水肿的相关性[J]. 中国医药, 2016, 11(10): 1473-6.

(本文编辑:秦旭平)