

# 急性幕上性脑出血患者脑水肿体积与 高迁移率族蛋白 B1 的关系

李新玲 黄怀宇 朱连海 丁莉 陆珍辉 汪志峰

**【摘要】 目的** 探讨脑出血后高迁移率族蛋白 B1(high mobility group protein B1, HMGB1)水平的变化及其与脑出血后继发性脑水肿的关系。**方法** 收集 152 例幕上性脑出血患者的入院各基线资料及发病 24 h 时的 HMGB1 水平和发病后 3 或 4 d 复查头颅 CT 显示的相对水肿体积。**结果** 初入院的 HMGB1 水平要显著高于对照组( $P < 0.05$ ),且 24 h 患者 HMGB1 水平与第 3 或 4 d CT 复查显示的相对水肿体积呈正相关( $r = 0.87, P = 0.001$ )。**结论** 脑出血后 HMGB1 水平显著升高,且与脑水肿体积进展程度呈正相关。

**【关键词】** 高迁移率族蛋白 B1 脑出血 脑水肿

**【中图分类号】** R743 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2016)05-0326-03

**【DOI】** 10.3969/j.issn.1007-0478.2016.05.005

**The preliminary study of association between serum HMGB1 levels and perihematoma edema volume after supratentorial intracerebral hemorrhage** Li Xinling, Huang Huaiyu, Zhu Lianhai, et al. Neurology Department, The Second Affiliated Hospital of Nantong University, Jiangsu 226001

**【Abstract】 Objective** To investigate the changes of HMGB1 after cerebral hemorrhage and analyze the relationship between HMGB1 and cerebral hemorrhage secondary brain edema. **Methods** We collected 152 cases of acute spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage. All patients were measured serum HMGB1 levels within 6 hours and on 24 h after intracerebral hemorrhage. Then they were given a baseline computerized axial tomography(CT)scan within 6 hours after intracerebral hemorrhage, and review head CT 3 or 4 days later. To control for hematoma volume, the hematoma volume was subtracted from that of the absolute edema. Then the absolute edema volume was divided by the hematoma volume, to express perihematoma edema volume as a ratio of the associated hematoma volume(relative edema volume). The collected results were analysed by SPSS 13.0 statistical software package. Correlations were determined using Spearman's rank correlation coefficients. **Results** Compared with normal control, patients' serum HMGB1 level had a significant increase within 6 hours ( $P < 0.05$ ). Furthermore, serum HMGB1 on 24 hours was correlated well with relative perihematoma edema volume on 3 to 4 days( $r = 0.87, P = 0.001$ ). **Conclusion** This study provides evidence that serum HMGB1 levels were increased significantly after cerebral hemorrhage, and correlate with the relative perihematoma edema volume on 24 hours. This research can shed a light on evaluation and treatment of intracerebral hemorrhage.

**【Key words】** High mobility group protein B1 Intracerebral hemorrhage Brain edema

脑出血致终身神经功能障碍或身体器官残疾较重,除了血肿占位效应及其对周围脑组织的直接破坏因素外,继发性脑水肿及有害物质对脑细胞的损害更为关键<sup>[1]</sup>。

高迁移率族蛋白 B1(high mobility group protein B1, HMGB1)为结合 DNA 的一种蛋白,在大脑

中广泛表达<sup>[2-3]</sup>,且坏死细胞能够释放 HMGB1,而其在细胞外可以介导炎症反应的起始和进展,且能趋化巨噬细胞,增加多种炎症因子的分泌,而炎症反应是脑水肿的重要发病机制之一。

因此,本研究拟测定脑出血后患者血清 HMGB1 水平变化,根据头颅 CT 测量血肿周围脑水肿体积,研究 HMGB1 在脑出血早期脑水肿形成中的作用和机制,从而有利于急性期的治疗和预后的改善。

作者单位:226001 江苏南通大学第二附属医院神经内科[李新玲 黄怀宇 朱连海 丁莉(通信作者) 陆珍辉],神经外科(汪志峰)

1 资料与方法

1.1 临床资料 收集 2010 年 3 月~2016 年 1 月在本院神经内、外科确诊为幕上自发性脑出血患者 152 例,年龄 59~82 岁,平均年龄(70.3 ± 11.93)岁,其中男 83 例,女 69 例;发病时间小于 6 h,都是头颅 CT 确认脑实质出血,且起病后能存活 4 d 以上,并经 CT 能衡量脑水肿大小。排除标准:①伴有风湿病等结缔组织疾病者;② 3 个月内有感染史;③血管炎或血管畸形所致脑出血者;④近期有头部外伤手术史;⑤使用抗血小板聚集药或抗凝药致脑出血者;⑥伴有严重心脏疾病及肝肾功能损伤或恶性肿瘤者。所有患者均经本人或家属签署知情同意书。选取同期 80 例体检健康老年人血清标本作为对照组,年龄 60~81 岁,平均年龄(69.73 ± 12.50)岁,其中男 44 例,女 36 例。

1.2 观察指标 入组患者都在起病 6 h 内进行颅脑 CT 检查,且之后第 3 或 4 d 行 CT 复查,记录脑内血肿及水肿大小,如患者病情出现改变,则复查头颅 CT。通过南通大学第二附属医院影像归档和通信系统(Picture Archiving and Communication Systems, PACS)收集全部有血肿的层面,运用多边形的方案依靠鼠标圈进血肿和水肿区域<sup>[4]</sup>,经系统自动得出血肿和水肿的面积及 CT 值。对于血肿破入脑室的患者,不计算脑室内的血肿量。对于幕上区域的计算是通过 1 cm 厚的层面 CT 平扫,再以系统计算的面积 × 1 就得到该层面的体积,各层体积之和即整个血肿和水肿的体积。

相对水肿体积的计算<sup>[4]</sup>:相对水肿体积 = 绝对水肿体积/血肿体积,即由 CT 计算得到的水肿带体积除以 CT 上血肿体积。

HMGB1 水平检测:收集符合入组条件者刚入院及起病 24 h 外周静脉血,对照组为体检的清晨空腹静脉血,离心收集血清, - 20 °C 保存集中检测。HMGB1 试剂盒购自锐生生物技术公司,应用酶联免疫吸附(ELISA)法检测。

1.3 统计学处理 安装 SPSS 13.0 软件,计量资料用均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间分析采用 *t* 检验,计数资料分析采用卡方检验。使用 spearman 相关性分析来研究 HMGB1 水平和相对水肿体积间的相关性,以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线临床资料及各检查指标分析

与对照组比较,脑出血组在年龄、性别上无统计学差异(*P* > 0.05)。初入院时的 HMGB1 水平要显著高于对照组(*P* < 0.05)(表 1)。

表 1 基线临床资料比较( $\bar{x} \pm s$ )

项目	对照组 ( <i>n</i> = 80)	脑出血组 ( <i>n</i> = 152)	<i>t</i> , $\chi^2$ , <i>P</i>
平均年龄(岁)	69.73 ± 12.50	70.3 ± 11.93	<i>t</i> = 0.34, <i>P</i> = 0.73
性别(男/女)	44/36	83/69	$\chi^2$ = 2.09, <i>P</i> = 0.15
HMGB1(μg/L)	1.31 ± 0.44	7.41 ± 2.67	<i>t</i> = 20.27, <i>P</i> = 0.00

2.2 发病 24 h 时 HMGB1 水平显著高于初入院时(11.36 ± 2.22 vs 7.41 ± 2.67; *t* = 14.02, *P* = 0.000)。第 3 或 4 dCT 复查显示的血肿体积较入院时无明显差异(*P* > 0.05),相对水肿体积却显著增加(3.09 ± 1.17 vs 1.87 ± 0.97; *t* = 8.54, *P* = 0.000)(表 2)。

表 2 入院时及第 3 或 4 dCT 复查时的血肿、绝对水肿和相对水肿体积

项目	入院时	第 3 或 4 dCT 复查时
血肿体积(cm <sup>3</sup> )	20.73 ± 6.01	21.15 ± 8.43
绝对水肿体积(cm <sup>3</sup> )	43.48 ± 12.53	63.54 ± 17.75
相对水肿体积(cm <sup>3</sup> )	1.87 ± 0.97	3.09 ± 1.47

相关性分析显示,初入院时患者 HMGB1 水平和相对水肿体积无关(*r* = 0.38, *P* = 0.17),与血肿体积也无关(*r* = 0.47, *P* = 0.08),而 24 h 患者 HMGB1 水平和第 3 或 4 dCT 复查显示的相对水肿体积呈正相关(*y* = 0.4091*x* - 1.1539, *r* = 0.87, *P* = 0.001)(图 1)。

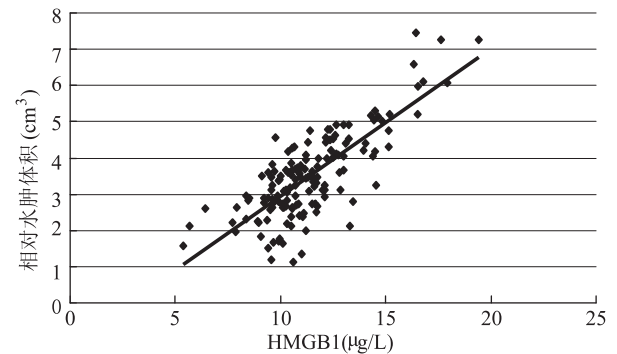


图 1 发病 24 h HMGB1 水平和第 3 或 4 dCT 复查显示的相对脑水肿体积散点图

### 3 讨论

脑出血相对于脑梗死而言,对患者危害更大。脑水肿是其继发性脑损伤的主要因素,也是死亡的主因。国外学者研究发现,在脑出血发生后血肿周边毛细血管周围可见炎症细胞浸润,在2~3 d时最为明显,可持续1周左右,同时发现血肿周围白介素1、肿瘤坏死因子等炎症因子大量释放<sup>[5]</sup>。由此可见,脑出血继发的水肿程度和各种炎性因子的含量显著相关。本研究患者发病后第3或4 d CT复查,血肿体积变化无统计学差异,但水肿体积显著增加,相对水肿体积差异更显著( $P < 0.05$ ),故控制水肿及减轻继发性脑损伤时控制炎症反应是重要一环。

HMGB1是存在于细胞核内的一种重要的染色质蛋白,具有调控DNA稳定、复制、转录及翻译等功能。本研究中患者入院时HMGB1水平就显著增加,高于正常对照( $P < 0.05$ ),发病24 h检测的HMGB1水平进一步上升,且与第3或4 d CT复查显示的相对水肿体积呈正相关( $r = 0.87$ ,  $P = 0.001$ ),提示HMGB1可能与脑出血后脑水肿密切相关。具体机制可能如下<sup>[6]</sup>:①HMGB1本身作为趋化因子直接激活炎症细胞;②HMGB1可以间接激活基质金属蛋白-9,破坏血脑屏障,诱发血管渗漏和组织血流灌注不足;③细胞外的HMGB1可以增加内皮细胞表达黏附分子表达,诱导组织型纤溶酶原激活物,促使炎症细胞黏附至血管内皮细胞壁并外渗。这些因素均可加剧脑水肿的程度。

另外,在炎症过程中巨噬细胞大约在刺激后20 h才分泌HMGB1,明显晚于白介素1、肿瘤坏死因子等的释放<sup>[6]</sup>。本研究结果显示,入院时HMGB1水平与相对水肿体积无关,而24 h患者HMGB1水平和第3或4 d CT复查显示的相对水肿体积密切

相关,提示血清HMGB1水平升高一般在24 h后,预示着针对HMGB1的靶向治疗可以在急性炎症24 h后才开始,即使损伤发生后治疗也同样对患者有益<sup>[7]</sup>。针对HMGB1的干预策略能够扩大临床治疗的时间窗。

综上所述,本研究提示HMGB1水平增高提示幕上自发性脑出血有继发水肿程度较严重的高风险,且HMGB1的靶向治疗可以在急性炎症的较晚阶段才开始,为干预提供了较宽的治疗时间窗,是有效、方便的临床治疗着手点。

### 参考文献

- [1] Dowlatshahi D, Demchuk AM, Flaherty ML, et al. Defining hematoma expansion in intracerebral hemorrhage: relationship with patient outcomes [J]. *Neurology*, 2011, 76 (14): 1238-1244.
- [2] Murakami K, Koide M, Dumont TM, et al. Subarachnoid hemorrhage induces gliosis and increased expression of the pro-inflammatory cytokine high mobility group box 1 protein [J]. *Transl Stroke Res*, 2011, 2(1): 72-79.
- [3] Watanabe M, Miyajima M, Nakajima M, et al. Expression analysis of high mobility group box-1 protein (HMGB-1) in the cerebral cortex, hippocampus, and cerebellum of the congenital hydrocephalus (H-Tx) rat [J]. *Acta Neurochir Suppl*, 2012, 113(113): 91-96.
- [4] 王文娟, 陆菁菁, 边立衡, 等. 脑出血后继发性脑水肿的形成、发展及影响因素研究 [J]. *中国卒中杂志*, 2013, 8(8): 631-636.
- [5] Gong C, Hoff JT, Keep RF. Acute inflammatory reaction following experimental intracerebral hemorrhage in rat [J]. *Brain Res*, 2000, 871(1): 57-65.
- [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-L965.
- [7] Watanabe T, Kubota S, Nagaya M, et al. The role of HMGB-1 on the development of necrosis during hepatic ischemia and hepatic ischemia/reperfusion injury in mice [J]. *J Surg Res*, 2005, 124(1): 59-66.

(2016-02-26 收稿 2016-08-08 修回)