

# 慢性阻塞性肺疾病、肺炎和肺癌患者血清 HMGB1 水平及临床意义

崔正森 李 菡 姜宝珍 张志红

**摘要** 目的 探讨血清高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1) 在慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)、肺炎、肺癌患者中的表达水平及意义。方法 按照入组标准纳入 AECOPD 患者 40 例,肺炎患者 40 例,非小细胞肺癌(NSCLC)患者 30 例,健康对照者 30 例;抽取 AECOPD、肺炎、肺癌患者及健康对照者全血,检测 HMGB1 (ELISA 法)水平,外周血白细胞(WBC)计数、C-反应蛋白(CRP)水平以及肺癌标志物如癌胚抗原(CEA)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、细胞角质蛋白 19 片段(CYFRA21-1)等。结果 AECOPD、肺炎、肺癌患者血清 HMGB1 浓度水平高于健康对照者( $P < 0.01$ ),直线相关分析显示 AECOPD 及肺炎患者 HMGB1 水平与 WBC( $P = 0.008$ ,  $P = 0.002$ )及 CRP( $P = 0.001$ ,  $P = 0.001$ )均呈正相关,NSCLC 患者血清 HMGB1 水平与 CEA 和 CYFRA21-1( $P = 0.036$ ,  $P = 0.008$ )呈正相关。结论 血清 HMGB1 水平在 AECOPD、肺炎、肺癌患者明显升高,提示其可能在呼吸系统炎症性疾病及肺癌发病机制中起重要作用,并对疾病的严重程度有一定的提示。

**关键词** 高迁移率族蛋白 B1;慢性阻塞性肺疾病急性加重期;肺炎;肺癌

中图分类号 R 563; R 734

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2014)06-0812-04

高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group box 1, HMGB1) 是一种重要的非组蛋白染色体结合蛋白之一,广泛存在于真核细胞核中。Wang et al<sup>[1]</sup> 发现 HMGB1 为一种重要的炎症介质,可以释放到胞外并介导炎症反应;HMGB1 作为细胞因子广泛参与炎症反应<sup>[2]</sup> 与诱导炎症反应、细胞分化、细胞迁移、细胞增殖与凋亡等密切相关。HMGB1 在多种人类

肿瘤组织中高表达,与多种肿瘤的发生、浸润、转移等生物学行为关系密切,其在肺癌的发生及发展中亦有重要作用<sup>[3]</sup>。肺癌是人类最常见的恶性肿瘤之一,其发病率和死亡率近年均呈上升趋势,5 年生存率仅 10%~15%。该研究通过分析肺炎、慢性阻塞性肺疾病急性加重期(acute exacerbation chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD) 以及肺癌患者与健康对照者血清中 HMGB1 水平之间的差异,探讨 HMGB1 在呼吸系统炎症性疾病及肺癌中的可能作用。

## 1 材料与方法

**1.1 研究对象** 选取 2012 年 11 月~2013 年 3 月在我院呼吸内科住院的 AECOPD 患者 40 例,肺炎患者 40 例,非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者 30 例及同期健康对照者 30 例。AECOPD、肺炎、肺癌等疾病诊断标准分别参照中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病诊治指南、社区获得性肺炎诊断和治疗指南、美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN) NSCLC 诊断治疗指南等执行,其中 30 例肺癌患者根据 NCCN NSCLC 诊断治疗指南进行临床分期(I 期 4 例,II 期 6 例,III 期 11 例,IV 期 9 例)。研究对象均排除糖尿病、高血压病、结缔组织病、其他肿瘤性疾病等。其中 AECOPD 组男 22 例,女 18 例;年龄 52~81(61.4±5.2)岁;病程 5~30(16.5±5.8)年。肺炎组男 20 例,女 20 例;年龄 27~78(58.4±4.6)岁;肺癌组男 17 例,女 13 例;年龄 46~76(62.2±7.5)岁。另选 30 例体检中心健康志愿者为对照组,其中男 16 例,女 14 例;年龄 40~69(56.7±7.6)岁。AECOPD、肺炎、肺癌组与对照组在性别比例、年龄上差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

**1.2 主要仪器** 白细胞(white blood cell, WBC)计数使用 LH-750 血液分析仪(Beckman Coulter, 美国)测定;C-反应蛋白(C reactive protein, CRP)浓度使用 Image 特定蛋白分析仪(Beckman Coulter, 美国)测定;血清肺癌标志物如癌胚抗原(carcinoma embry-

2014-02-24 接收

基金项目:安徽省归国留学人员择优项目资助(编号:皖人社秘[2009]330号);安徽医科大学中青年学术骨干基金(编号:校人字[2009]38号);安徽省自然科学基金(编号:1208085MH167)

作者单位:安徽医科大学第一附属医院老年呼吸内科,安徽医科大学呼吸病研究所,合肥 230022

作者简介:崔正森,男,硕士研究生;

张志红,女,副教授,副主任医师,硕士生导师,责任作者,

E-mail: zhangzhihope@hotmail.com

onic antigen (CEA)、细胞角质蛋白 19 片段(cytokeratin 19 fragment, CYFRA21-1) 使用美国罗氏化学分析仪测定。

**1.3 标本采集及实验方法** 研究对象均未接受任何治疗,入组时即抽取肘静脉血 2 ml,3 h 内于 3 000 r/min 离心 20 min,离心后收集血清,分装后 -80 °C 冰箱冻存用于 HMGB1 浓度的测定。血清 HMGB1 测定采用酶联免疫吸附法(ELISA),HMGB1 ELISA 试剂盒为美国 R&D 公司产品,购自合肥志宏生物有限公司。

**1.4 统计学处理** 应用 SPSS 20.0 软件进行统计学分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示。组间比较采用 *t* 检验。相关性分析采用 Pearson 相关性分析法。

**2 结果**

**2.1 AECOPD 患者血清中 HMGB1、CRP、WBC 水平** AECOPD 组患者血清 HMGB1、CRP、WBC 水平均明显高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),见表 1。

表 1 AECOPD 组临床和实验室资料比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	HMGB1 (ng/ml)	CRP (mg/L)	WBC ( $\times 10^9/L$ )
对照	30	2.20 ± 0.92	2.84 ± 1.01	6.14 ± 1.62
AECOPD	40	8.28 ± 2.13	24.19 ± 7.60	10.31 ± 2.32
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001
<i>t</i> 值		-14.602	-15.238	-8.382

**2.2 肺炎患者血清中 HMGB1、CRP、WBC 水平** 肺炎组患者血清 HMGB1、CRP、WBC 水平均明显高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),见表 2。

表 2 肺炎组临床和实验室资料比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	HMGB1 (ng/ml)	CRP (mg/L)	WBC ( $10^9/L$ )
对照	30	2.20 ± 0.92	2.84 ± 1.01	6.14 ± 1.62
肺炎	40	6.51 ± 2.74	12.82 ± 4.68	12.54 ± 2.62
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001
<i>t</i> 值		-8.249	-11.459	-11.777

**2.3 肺癌患者血清 HMGB1、肿瘤标志物水平** 肺腺癌组患者血清 HMGB1、CEA 水平均明显高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),见表 3;肺鳞癌组患者血清 HMGB1、CYFRA21-1 水平均明显高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),见表 4;不同分期肺癌患者血清 HMGB1 水平比较:IV 期明显高

于 III 期( $P < 0.01$ )、III 期明显高于 II 期( $P < 0.01$ )、II 期明显高于 I 期( $P < 0.01$ ),差异均有统计学意义,见图 1。

表 3 肺腺癌组临床和实验室资料比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	HMGB1 (ng/ml)	CEA (ng/ml)
对照	30	2.20 ± 0.92	1.6 ± 0.4
肺腺癌	12	6.76 ± 1.66	16.3 ± 7.4
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001
<i>t</i> 值		-11.347	-10.873

表 4 肺鳞癌组临床和实验室资料比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	HMGB1 (ng/ml)	CYFRA21-1 (ng/ml)
对照	30	2.20 ± 0.92	1.32 ± 0.58
肺鳞癌	18	7.06 ± 2.46	11.92 ± 6.55
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001
<i>t</i> 值		-9.752	-8.866

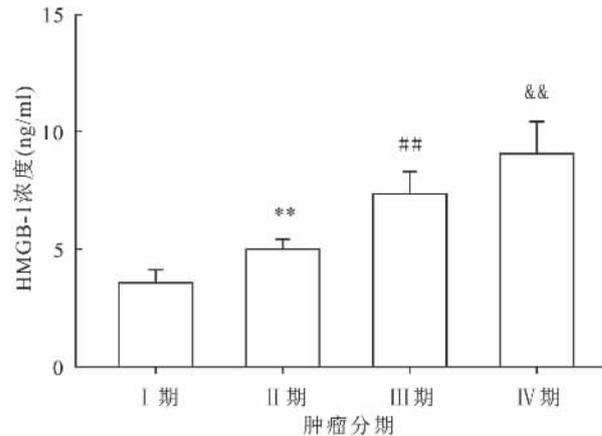


图 1 不同分期肺癌患者血清 HMGB1 水平比较

与 I 期比较: \*\*  $P < 0.01$ ; 与 II 期比较: ##  $P < 0.01$ ; 与 III 期比较: &&  $P < 0.01$

**2.4 相关性分析** Pearson 相关性分析显示,在 AECOPD 组,患者血清 HMGB1 水平与 CRP、WBC 均呈正相关( $r = 0.490, P = 0.001$ ;  $r = 0.413, P = 0.008$ );在肺炎组,患者血清 HMGB1 水平与 CRP、WBC 均呈正相关( $r = 0.500, P = 0.001$ ;  $r = 0.465, P = 0.002$ );在肺腺癌组,患者血清 HMGB1 水平与 CEA 水平呈正相关( $r = 0.607, P = 0.036$ );在肺鳞癌组,患者血清 HMGB1 水平与 CYFRA21-1 亦呈正相关( $r = 0.607, P = 0.008$ )。

**3 讨论**

HMGB 由 Johns 在 20 世纪 60 年代发现,因其分子量小、在聚丙烯酰胺凝胶电泳中的高迁移能力而

得名, HMG 家族有 3 个成员即 HMGB1、HMGB2、HMGB3。其中 HMGB1 广泛分布于淋巴组织、脑、肝、肺、心、脾、肾等组织细胞中, 是含量最多的 HMG 蛋白, 其从受损的或坏死的细胞内被动分泌, 从被刺激的单核细胞或巨噬细胞内主动分泌; 细胞外的 HMGB1 通过与其受体结合刺激其他细胞产生适当的生物学效应。

文献<sup>[4-5]</sup>报道 HMGB1 在脓毒症、内毒素血症、肿瘤、自身免疫性疾病等疾病的发病机制中可能发挥重要的作用。近来研究<sup>[6]</sup>显示血清 HMGB1 变化参与了 COPD 的发生发展, 是 COPD 急性加重的炎症机制之一。Yoshinori et al<sup>[7]</sup>发现肺炎患者的血清 HMGB1 浓度明显高于普通流感患者。本研究显示, AECOPD 及肺炎患者血清 HMGB1 水平显著高于正常者; CRP 水平和 WBC 计数是反映机体炎症严重程度的常用实验室指标, AECOPD 及肺炎患者血清 HMGB1 与 CRP 及 WBC 呈正相关, 说明血清 HMGB1 亦可能参与了 COPD 及肺炎的发生发展, 是 AECOPD 及肺炎发生的炎症机制之一; HMGB1 在 AECOPD 及肺炎患者的血液中均高度表达, 容易检测, HMGB1 是一种重要的晚期炎症介质, 且较肿瘤坏死因子(TNF)、白介素 1(IL-1) 等早期速发型炎症介质具有更重要的临床意义。

目前研究<sup>[8]</sup>显示, HMGB1 还参与多种肿瘤以及自身免疫性疾病等多种病理状态的发病机制。新近研究<sup>[9]</sup>显示 HMGB1 在多种肿瘤组织中表达增加, 其水平在 NSCLC、胃癌、结肠癌、乳腺癌、前列腺癌中明显升高, 并且对评估肿瘤浸润深度、淋巴结转移、大小及预后提供重要价值; 肿瘤的大小、转移情况、临床分期等是影响恶性肿瘤患者预后的主要因素<sup>[10]</sup>。肺癌是常见的恶性肿瘤之一, 其严重威胁人类生命健康, 尤其是 NSCLC, 中晚期内科治疗效果差, 死亡率居高不下, 其浸润性生长和转移是主要原因, 肿瘤的浸润转移与多种蛋白的表达有关。Schraml et al<sup>[11]</sup>通过在肺癌中研究 HMGB1 的配体晚期糖基化终末产物受体, 报道在肺癌中 HMGB1 存在高表达, 指出 HMGB1 在肺癌发生中起着主要作用。

本研究结果显示 NSCLC 的患者血清中 HMGB1 表达水平比健康对照者显著增加, 同时对肿瘤不同分期标本血清 HMGB1 水平进行检测, 结果显示肺癌患者血清 HMGB1 水平与临床病理特征的关系密切, 血清 HMGB1 水平在 III 期和 IV 期 NSCLC 中明显

高于 I 期和 II 期, 提示 HMGB1 在肺癌的发展、浸润及转移中有可能起着重要的作用。HMGB1 水平与肺癌肿瘤标志物水平在 NSCLC 中的表达具有正相关, 联合检测可作为临床 NSCLC 早期辅助诊断、判断预后的依据。由于本研究中研究样本量相对较少, 对于其临床应用价值需要通过扩大样本量进一步研究。

总之, HMGB1 在 AECOPD、肺炎以及肺癌患者血液中水平均有明显升高, 提示 HMGB1 在肺部炎症性疾病和肺癌中有重要临床意义, 能否成为治疗这些疾病的靶点, 还需大量的研究。

### 参考文献

- [1] Wang H, Bloom O, Zhang M, et al. HMGB-1 as a late mediator of endotoxin lethality in mice [J]. *Science*, 1999, 285(5425): 248-51.
- [2] Grasser M, Lentz A, Lichota J, et al. The arabidopsis genome encodes structurally and functionally diverse HMGB-type proteins [J]. *J Mol Biol* 2006, 358(3): 654-64.
- [3] Ellerman J E, Brown C K, de Vera M, et al. Masquerader: high mobility group box-1 and cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(10): 2836-48.
- [4] Chen G, Ward M F, Sama A E, et al. Extracellular HMGB1 as a proinflammatory cytokine [J]. *J Interferon Cytokine Res* 2004, 24(6): 329-33.
- [5] Shang G H, Jia C Q, Tian H, et al. Serum high mobility group box protein-1 as a clinical marker for non-small cell lung cancer [J]. *Respir Med*, 2009, 103(12): 1949-53.
- [6] Weitzenblum E, Chaouat A, Canuet M, et al. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease and interstitial lung diseases [J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2009, 30(4): 458-70.
- [7] Yoshinori Ito, Yuka Torii, Rieko Ohta, et al. Increased levels of cytokines and high-mobility group box 1 are associated with the development of severe pneumonia, but not acute encephalopathy, in 2009 H1N1 influenza-infected children [J]. *Cytokine*, 2011, 56(2): 180-7.
- [8] Raucchi A, Palumbo R, Bianchi M E, et al. HMGB1: A signal of necrosis [J]. *Autoimmunity*, 2007, 40(4): 285-9.
- [9] Chung H W, Lee S G, Kim H, et al. Serum high mobility group box-1 (HMGB1) is closely associated with the clinical and pathologic features of gastric cancer [J]. *J Transl Med*, 2009, 7: 38.
- [10] Gnanasekar M, Thirugnanam S, Ramaswamy K. Short hairpin RNA (shRNA) constructs targeting high mobility group box-1 (HMGB1) expression leads to inhibition of prostate cancer cell survival and apoptosis [J]. *Int J Oncol* 2009, 34(2): 425-31.
- [11] Schraml P, Bendik I, Ludwig C U. Differential messenger RNA and protein expression of the receptor for advanced glycosylated end products in normal lung and non-small cell lung carcinoma [J]. *Cancer Res*, 1997, 57(17): 3669-71.

## 小剂量睾酮补充治疗男性迟发性性腺功能减退症 合并代谢综合征的临床研究

杨佳佳 张贤生 高晶晶 汤冬冬 叶元平 郝宗耀 周 骏 张翼飞 樊 松 梁朝朝

**摘要** 目的 探讨小剂量睾酮补充治疗(TST)对男性迟发性性腺功能减退症(LOH)合并代谢综合征(MS)的有效性和安全性。方法 选取80例合并有男性LOH和MS的患者,以3:1的比例随机分为实验组和对照组:实验组给予口服十一酸睾酮(每次40 mg,每日2次,餐后服用);对照组不做任何治疗。随访12个月,比较各项指标水平差异,分析TST的有效性及其安全性。结果 与对照组相比,实验组采用TST

3个月后中老年男性症状问卷(AMS)评分、睾酮水平、空腹胰岛素(FINS)及胰岛素敏感指数(ISI)变化差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。其他MS指标及国际勃起功能指数表(IEF-5)评分变化差异均无统计学意义;12个月后AMS评分为( $23.5 \pm 2.7$ )分,睾酮水平为( $18.2 \pm 5.3$ ) nmol/L,均达到正常范围,IEF-5评分、腰围(WC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、三酰甘油(TG)、空腹血糖(FBG)、FINS及ISI变化差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗期间,对照组各指标变化差异均无统计学意义,实验组未出现明显不良反应,前列腺特异性抗原(PSA)、红细胞计数(RBC)、血红蛋白(Hb)及红细胞压积(HCT)变化差异均无统计学意义。结论 小剂量TST对LOH合并MS安全有效。

**关键词** 睾酮;男性迟发性性腺功能减退症;代谢综合征  
中图分类号 R 698

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2014)06-0815-05

2014-03-20 接收

基金项目:国家临床重点专科建设项目(编号:卫办医政函[2012]649号);安徽高校省级自然科学基金项目(编号:KJ2011A169)

作者单位:安徽医科大学第一附属医院泌尿外科,合肥 230022

作者简介:杨佳佳,男,硕士研究生;

张贤生,男,副教授,副主任医师,硕士生导师,责任作者,  
E-mail: xiansheng-zhang@163.com

## The elevated level of HMGB1 in serum and its clinical role in patients with COPD , pneumonia and lung cancer

Cui Zhengsen , Li Han , Jiang Baozhen , et al

( Dept of Geriatric Respiratory Diseases , The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University ,  
The Institute of Pulmonology , Anhui Medical University , Hefei 230022)

**Abstract Objective** To explore the clinical significance of high mobility group box 1 (HMGB1) level in acute exacerbation chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) , pneumonia and lung cancer patients. **Methods** Based on the criteria , 40 AECOPD patients , 40 pneumonia patients , and 30 non-small cell lung cancer patients were recruited in this clinical study , meanwhile 30 healthy volunteers were recruited as controls. The peripheral blood samples were collected before any treatment was performed on them and the concentrations of HMGB1 were detected by ELISA. Specific bio-markers of lung cancer such as carcinoma embryonic antigen (CEA) , neuron-specific enolase (NSE) and cytokeratin 19 fragment (CYFRA21-1) were measured in cancer patients and healthy volunteers. Other clinical data such as white blood cell (WBC) count and C reactive protein (CRP) were also collected and analyzed. **Results** The serum concentrations of HMGB1 in AECOPD , pneumonia and lung cancer patients were higher than those in the control group respectively ( $P < 0.01$ ). In addition , HMGB1 had a positive correlation with the leukocyte count ( $P = 0.008$  ,  $P = 0.002$ ) and CRP ( $P = 0.001$  ,  $P = 0.001$ ) level in AECOPD and pneumonia patients; in lung cancer group , HMGB1 was correlated positively with the tumor bio-markers ( $P = 0.036$  ,  $P = 0.008$ ). **Conclusion** The serum level of HMGB1 is significantly high in patients of AECOPD , pneumonia and lung cancer , which indicates that HMGB1 may play a very important role in the development and severity of inflammation and tumor in respiratory system.

**Key words** high mobility group box 1; acute exacerbation chronic obstructive pulmonary disease; pneumonia; lung cancer