

严重创伤患者高迁移率族蛋白-1 的变化

费军 余洪俊 周健 黄显凯 梁华平 蒋耀光

【摘要】 目的 研究多发伤患者血清高迁移率族蛋白-1(HMG-1)的变化,并探讨其与创伤严重程度及多器官功能障碍综合征(MODS)的关系。**方法** 测定 33 例多发伤患者伤后第 1、3 和 7 d 血清 HMG-1 水平,同时评定其创伤严重程度评分(ISS)、急性生理学与慢性健康状况 I (APACHE I)评分、全身炎症反应综合征(SIRS)评分。**结果** 伤后 1 d 内,多发伤患者血清 HMG-1 显著高于对照组,HMG-1 水平与 APACHE I 评分呈正相关($r=0.495, P=0.016$),发生脏器功能不全组 HMG-1、APACHE I 值均明显高于脏器功能正常组;SIRS 评分在两组间差异不显著($P=0.105$)。**结论** 创伤可引起 HMG-1 的升高,且与创伤严重程度相关;检测 HMG-1 变化有助于预警 MODS 的发生。

【关键词】 高迁移率族蛋白-1; 多发伤; 创伤严重程度; 脏器功能不全

Study on high mobility group - 1 protein in patients with multiple trauma FEI Jun*, YU Hong-jun, ZHOU Jian, HUANG Xian-kai, LIANG Hua-ping, JIANG Yao-guang. * Department of Trauma, Research Institute of Surgery, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China

【Abstract】 **Objective** To study the change in serum high mobility group - 1(HMG - 1) protein in patients with multiple trauma and determine its relationship to severity of trauma and multiple organ dysfunction syndrome (MODS). **Methods** In 33 cases, HMG - 1 levels were determined on 1, 3, 7 days after trauma respectively. The values of injury severity score (ISS), acute physiology and chronic health evaluation I (APACHE I) and systemic inflammatory response syndrome (SIRS) score were determined. Meanwhile, the occurrence of organ dysfunction was noted. **Results** The level of serum HMG - 1 in patients with multiple trauma was much higher than that of normal controls, and also in those with organ dysfunction. HMG - 1 and APACHE I were positively correlated ($r=0.495, P=0.016$). The level of serum HMG - 1 and APACHE I value were much higher in patients with organ dysfunction than those of normal organ function, but there was no significant difference in SIRS score between the two groups ($P=0.105$). **Conclusion** Serum HMG - 1 increases in patients with trauma and is positively correlated with severity of trauma. Serial determination of HMG - 1 is helpful to discover clinical infection earlier. HMG - 1 can be used as a warning indicator of the onset of MODS.

【Key words】 high mobility group - 1; multiple trauma; severity of trauma; organ dysfunction

实验结果表明,内毒素可刺激肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1(IL-1)等“早期”细胞因子迅速合成与释放,被认为是多器官功能损害和死亡的“核心因子”。过去 10 余年中,抗 TNF- α 抗体治疗脓毒症的临床实验并未取得预期疗效。新近研究发现,革兰阴性菌脂多糖和 TNF- α 、IL-1 等可刺激巨噬细胞产生一种被称为高迁移率族蛋白-1 (high mobility group - 1, HMG - 1) 的蛋白质,在脓毒症病理生理过程中可能具有潜在的作用^[1]。到目前为止,还无关于 HMG - 1 在严重创伤中变化规律及与多器官功能障碍综合征(MODS)关系的研究。本实验中通过采集 33 例多发伤患者伤后第 1、3 和

7 d 血清,测定其 HMG - 1 水平,并且评定其创伤严重程度评分(ISS)、急性生理学与慢性健康状况 I (APACHE I)评分及全身炎症反应综合征(SIRS)评分,并记录相关临床指标,旨在从临床水平探讨 HMG - 1 的变化规律和对创伤患者预后的影响。

1 资料与方法

1.1 病例一般资料: 2003 年 9 月—2004 年 3 月收入本院创伤重症监护治疗病房(TICU)的多发伤患者 33 例。其中男 23 例,女 10 例;年龄 20~64 岁,平均 41.2 岁。致伤原因:车祸伤 17 例,高处坠落伤 6 例,挤压伤 3 例,其他 7 例。共损伤 83 处,平均每例损伤(2.5 ± 0.7)处;ISS 值为 16~50 分,平均(26.0 ± 4.3)分。参照 1995 年庐山全国急救医学学术会议的标准^[2],20 例(占 60.6%)发生单个或多个脏器功能不全,余 13 例(占 39.4%)未发生脏器功能不全。正常对照组为重庆市血液中心 16 名健康献血者,其中男 10 例,女 6 例;平均年龄(29.1 ± 2.4)岁。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30200270)

作者单位:400042 重庆,第三军医大学大坪医院野战外科研究所创伤专科医院(费军,周健,黄显凯,梁华平,蒋耀光);400038 重庆,第三军医大学西南医院康复理疗科(余洪俊)

作者简介:费军(1974-),男(汉族),安徽省繁昌县人,讲师,主治医师。

1.2 标本制备:创伤第 1、3 和 7 d 各取外周静脉血 3 ml, 分离血清, 冷冻保存, 标本收齐后同时测定。同时对血常规、体温、血糖、脏器功能情况作相应记录。评定 ISS 值及 1 d 内 APACHE I 和 SIRS 评分。

1.3 检测方法:采用蛋白质免疫印迹法(Western blot)检测血清 HMG-1。由 Santa Cruz 提供山羊抗 HMG-1 多抗, 二抗为 Sigma 公司提供的抗山羊 IgG-HRP, 按试剂盒说明书的操作步骤进行, 以美国 UVP 可见光/紫外光凝胶扫描分析系统和扫描分析软件系统(Labworks™ Analysis Software, 美国)测定吸光度值(A 值), 入院后测定、记录 APACHE I 和 SIRS 分值(取 1 d 内最差值), 计算每一例患者的 APACHE I 和 SIRS 分值。

1.4 统计学方法:结果以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 应用 SPSS 软件包进行 *t* 检验以及相关分析, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 多发伤患者各时间点 HMG-1 持续高于对照组, 差异有显著性(表 1)。

表 1 两组 HMG-1 积分吸光度值比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of HMG-1 optical density between two groups($\bar{x} \pm s$) A 值

组别	例数(例)	第 1 d	第 3 d	第 7 d
患者组	33	0.53±0.18*	1.76±0.86**	2.33±1.01**
对照组	16	0.08±0.02	0.05±0.01	0.09±0.03

注:与对照组比较: * $P < 0.001$; 与本组第 1 d 比较: ** $P < 0.001$

2.2 入院 1 d 内血清 HMG-1 与 APACHE I 值呈正相关, 与 ISS 值和 SIRS 评分无相关性(表 2)。

表 2 HMG-1 积分吸光度值与 APACHE I、ISS 和 SIRS 评分的相关性

Table 2 Relativity of HMG-1 optical density and the score of APACHE I, ISS and SIRS

指标		ISS	APACHE I	SIRS
HMG-1 A 值	<i>r</i> 值	0.166	0.495	0.347
	<i>P</i> 值	0.448	0.016	0.105

2.3 发生 MODS 后 1 d 内 HMG-1、中性粒细胞(PMN)和 APACHE I 显著高于非 MODS 组(表 3)。

表 3 两组 ISS、PMN、APACHE I 和 HMG-1 积分吸光度值比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of ISS, PMN, APACHE I and HMG-1 optical density between two groups($\bar{x} \pm s$)

组别	例数(例)	ISS(分)	PMN($\times 10^9/L$)	APACHE I(分)	HMG-1(A 值)
MODS 组	20	27.4±5.6	24.1±4.5	20.3±3.3	1.42±0.14
非 MODS 组	13	25.1±4.3	10.1±4.1	12.4±3.4	0.36±0.04
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05	<0.05	<0.001

3 讨论

脓毒症和 MODS 是严重创伤的常见并发症, 也是创伤患者重要的死亡原因之一。有资料显示:由于创伤导致的脓毒症和 MODS 在 ICU 内的病死率为 60%。目前较为公认的炎症失控学说认为创伤后一旦发生失控性炎症反应, 就有可能序贯性发展为 SIRS→脓毒症→MODS→多器官功能衰竭(MOF)的动态过程。而一旦发生 MODS, 由于缺乏特异性治疗手段, 病死率达到 50%~100%。因此, 早期预测脓毒症和 MODS 并提早实施干预措施, 已成为阻止 MODS 发生的关键所在。所以, 我们在临床创伤患者中连续动态采集标本, 以求对创伤后机体的炎症失控过程有较为全面的认识。HMG-1 是一类低分子核蛋白, 广泛分布于单核/巨噬细胞、内皮细胞等多种细胞内。研究证实, HMG-1 是染色质的结构成分, 可与 DNA 或染色质的某些结构发生特异性结合, 从而在 DNA 复制、细胞分化以及基因表达调控等多种生命活动中发挥重要作用^[3]。1999 年, Wang 等^[4]首次报道 HMG-1 作为新的潜在晚期炎症介质参与了脓毒症的发病过程, 是内毒素致死效应的晚期重要炎症介质。这个发现势必为临床上病死率很高的 SIRS、脓毒症、中毒性休克、MODS 提供新的理论依据和有效的防治措施。

本资料显示:严重创伤后 1 d 内血清 HMG-1 水平显著升高, 伤后第 3 和 7 d 其水平进一步升高, 这一变化趋势与临床症状、体征及血常规等指标变化趋势亦一致。相关分析显示, 血清 HMG-1 水平与 APACHE I 评分呈正相关关系。初步提示:随着脓毒症的发展及患者 MODS 的出现, 血清 HMG-1 水平也逐渐升高。这一现象充分说明了 HMG-1 作为新的潜在晚期炎症介质参与了脓毒症发病过程, TNF- α 、IL-1 等炎症介质以及 HMG-1 的双相促进学说是符合严重创伤患者的临床发展过程。

本研究结果表明, 创伤患者血清 HMG-1 较正常对照组为高, 与 APACHE I 值呈显著正相关, 而与 ISS 值无关。究其原因, 主要是 ISS 评分仅单纯从解剖学观点评估创伤的严重程度, 缺乏反映机体损伤严重程度的生理指标; 而由 Knaus 等^[5]制定的 APACHE I 评分系统虽然有其一定的片面性和缺陷, 但其中的一部分指标能够在一定程度上反映机体对损伤的应激反应程度, 所以能够更准确地反应创伤严重程度, 是目前较为完善的评分系统。本研究表明, 机体应激水平越高, 产生 HMG-1 越多, 其水平高低可用来判断创伤的严重程度。

目前国内外许多学者均致力于找到某个指标能够特异性地预测脓毒症、MODS 的发生,即单变量指标预测,但均体现出具有预测性能低、准确度差、只在某类伤病员中有一定性能的缺点,不能真正投入到临床中作为预测工具使用。目前已提出建立针对个体的由不同角度指标组合形成的预测模式,更有利于对 MODS 的预测^[6]。而 HMG-1 作为炎症级联反应中的重要环节,从这一角度中可以得到对脓毒症和 MODS 较好的阐明,同时它可以对 ICU 患者的病死率提供客观的标准,以便统计,与其他指标联合起来,则可提供更为有效的临床资料。虽然 APACHE II 评分对群体病死率有较好的预测,但对个体的预测性能则大为降低,因此, HMG-1 可以弥补其缺陷,为诊断提供快速补充和确切信息。本结果则表明创伤后合并单个或多个脏器功能不全者,1 d 内 HMG-1 高于脏器功能正常组,由于 MODS 患者体内炎症-抗炎系统不平衡及炎症失控状态,从 MODS 的发病机制考虑,体内单核/巨噬细胞系统激活应伴有 HMG-1 升高。因此, HMG-1 在预警 MODS 发生中有一定的临床价值。

外周血白细胞作为 SIRS 指标之一,对 MODS 的预测起到重要作用^[6]。目前的实验已证实: SIRS 状态持续 3 d 以上,弥散性血管内凝血(DIC)、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、MODS 的发生率就会明显增加。机体在受到严重创伤后,可使大量的白细胞

激活并产生趋化因子,使白细胞在伤后短期内激活且骤增,聚集于局部血管及周围组织,形成微血栓,阻碍血流,造成局部微循环障碍,释放多种蛋白酶和反应性氧,杀伤器官的实质细胞,使器官功能失调,在 MODS 中起重要作用。HMG-1 与白细胞的相关性表明,这些指标能够很好地协同,有利于组成组合预测模式对 ARDS、MODS 进行预测。因此,我们也将进一步收集较大规模临床资料的基础上,以包括 HMG-1 在内的组合模式对严重创伤患者及其相关并发症进行评价。

参考文献:

- 1 姚咏明,盛志勇. 脓毒症研究的若干新动态[J]. 中国危重病急救医学, 2000, 12: 323-325.
- 2 王今达,王宝恩. 多脏器功能失常综合征(MODS)病情分期诊断及严重程度评分标准[J]. 中国危重病急救医学, 1995, 7: 346-347.
- 3 Bustin M. Revised nomenclature for high mobility group (HMG) chromosomal proteins [J]. Trends Biochem Sci, 2001, 26: 152-153.
- 4 Wang H, Bloom O, Zhang M, et al. HMG-1 as a late mediator of endotoxin lethality in mice [J]. Science, 1999, 285: 248-251.
- 5 Knaus W A, Wagner D P, Draper E A, et al. The APACHE II prognostic system: risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults [J]. Chest, 1991, 100: 1638-1691.
- 6 费军,黄显凯,梁华平,等. 创伤后多器官功能障碍综合征的预测研究进展[J]. 中国危重病急救医学, 2004, 16: 117-119.

(收稿日期: 2004-08-08 修回日期: 2005-03-04)

(本文编辑: 李银平)

• 读者 • 作者 • 编者 •

告读者:《中国危重病急救医学》杂志英文摘要写作要求

投《中国危重病急救医学》文章的作者写作英文摘要时请按照如下要求:

- 1 **总体要求:**中英文摘要内容一致,英文摘要可略详于中文摘要。英文摘要实词以 250 个左右为宜。
- 2 **文题:**①文题为短语形式,可以为疑问句,但不能是陈述句和否定句。②用词宜少,以 10~15 个词为宜。③少用或不用冠词。④尽量避免多个“of”连用。
- 3 **作者姓名及单位:**①用汉语拼音写出全部作者的姓名。②翻译全部作者的作者单位,按照科室,医院,单位所在市、邮编、所在省,China 的顺序书写。有通讯作者时要以“Corresponding author:”开头,译出通讯作者的姓名,单位,单位所在市、邮编、所在省,China。
- 4 **正文:**①采用报道性文摘,按照“Objective”、“Methods”、“Results”、“Conclusion”的顺序撰写英文摘要。其中,“Objective”要使用“To”开头的不定式短语形式,而“Methods”、“Results”和“Conclusion”均使用陈述句形式。尽量使用短句子。②不使用第一人称“I”、“we”等。③“Methods”、“Results”用过去时,“Conclusion”用一般现在时。④英文缩写第一次出现时要注明英文全称,其后括号内注明缩写,如 interleukin-8 (IL-8)。⑤中药材译名用英文;中成药名用汉语拼音;方剂的剂型用英文,并在英文后用括号加注中文。例如: Shenmai injection (参麦注射液)。⑥中医证型的英译文后以括号注明中文,例如: deficiency both of Yin and Yang (阴阳两虚)。
- 5 **关键词:**中英文顺序一致,不能使用英文缩写。

(本刊编辑部)