

# 特发性肺动脉高压患者血清高迁移率族蛋白B1水平及其临床意义

罗俊<sup>1</sup>, 苏威<sup>2</sup>, 朱腾腾<sup>1</sup>, 王懿<sup>1</sup>, 盛斌<sup>1</sup>, 熊贤良<sup>1</sup>, 泰瑞斯<sup>1</sup>, 李江<sup>1</sup>

(1.中南大学湘雅二医院心内科, 湖南长沙 410011; 2.南方医科大学附属第三医院心内科, 广东广州 510515)

**摘要:**【目的】探讨血清高迁移率组蛋白B1(HMGB1)作为特发性肺动脉高压(IPAH)患者生物标志物的可行性及临床价值。【方法】收集2011年5月至2015年4月中南大学湘雅二医院住院及门诊的IPAH患者33例,并对8例使用肺动脉高压靶向药物治疗的IPAH患者随访6个月。采用酶联免疫法(ELISA)测定血清HMGB1浓度。【结果】IPAH患者血清HMGB1水平(ng/mL)显著高于健康成人对照组(14.8±2.4 vs. 3.8±1.2,  $P<0.001$ )。IPAH患者血清HMGB1水平与平均肺动脉压力、肺血管阻力呈显著正相关( $r=0.460$ ,  $P=0.002$ ;  $r=0.541$ ,  $P=0.001$ )。8例IPAH患者使用肺动脉高压靶向药物治疗6个月后,在肺动脉压力(mmHg, 62.3±9.7 vs. 54.0±8.7,  $P<0.001$ )和6 min步行试验(m)得到改善的同时(368±69 vs 401±55,  $P<0.001$ ),血清HMGB1水平(ng/mL)显著降低(15.9±5.3 vs. 11.1±2.5,  $P=0.021$ )。【结论】检测血清HMGB1水平可在一定程度上反映肺动脉高压靶向药物的治疗效果,有望成为IPAH患者重要的随访指标。

**关键词:** 特发性肺动脉高压;高迁移率族蛋白B1;艾森曼格综合征;靶向药物

**中图分类号:** R45      **文献标志码:** A      **文章编号:** 1672-3554(2017)06-0860-06

## Serum HMGB1 Levels and Its Clinical Significance in Patients with Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension

LUO Jun<sup>1</sup>, SU Wei<sup>2</sup>, ZHU Teng-teng<sup>1</sup>, WANG Yi<sup>1</sup>, SHENG Bin<sup>1</sup>, XIONG Xian-liang<sup>1</sup>, Trésor Ndongala<sup>1</sup>, LI Jiang<sup>1</sup>

(1. Department of Cardiology, The Second Xiangya Hospital of Central South University, Hunan, Changsha, 410011; 2. Department of Cardiology, The Third Affiliated Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510006, China)

Corresponding to: LI Jiang; E-mail:lijiangcs@163.com

**Abstract:** 【Objective】 To estimate the clinical value of serum high mobility group box 1(HMGB1) as a biomarker of idiopathic pulmonary arterial hypertension (IPAH). 【Methods】 This study included 33 patients with IPAH that were confirmed by right heart catheter in the Second Xiangya Hospital, Central South University from May 2011 to April 2015. 8 patients with IPAH were followed up for 6 months during treating with PAH-specific pharmacotherapies. All the subjects' clinical data were collected, HMGB1 levels were determined by enzyme linked immunosorbent assay(ELISA). 【Results】 Serum HMGB1 levels (ng/mL) were significantly increased in patients with IPAH compared with the control group(14.8 ± 2.4 vs. 3.8 ± 1.2,  $P < 0.001$ ); The serum HMGB1 levels were significantly positive correlation with mean pulmonary arterial pressure(MPAP) and pulmonary vascular resistance (PVR)( $r=0.864$ ,  $P<0.001$ ;  $r=0.460$ ,  $P=0.002$ ) in the patients with IPAH. After treating with PAH-specific pharmacotherapies for 6 month, HMGB1 levels (ng/mL) were significantly decreased (15.9±5.3 vs 11.1±2.5,  $P=0.021$ ) along with the patients' MPAP (62.3±9.7 vs 54.0±8.7, mmHg) and 6-min walk distances(m) improved (368±69 vs 401±55,  $P<0.001$ ). 【Conclusions】 Our study suggested that serum HMGB1 may be used as a biomarker of treatment response to targeted therapy, and it will be used as a biomarker in the follow-up evaluation of patients with IPAH.

**Key words:** idiopathic pulmonary arterial hypertension; HMGB1; Eisenmenger's syndrome; PAH-specific pharmacotherapies

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2017, 38(6): 860-865]

收稿日期: 2017-05-17

基金项目: 国家自然科学基金(81370249, 81600249); 湖南省自然科学基金(2017JJ3455)

作者简介: 罗俊, 博士, 研究方向: 肺动脉高压, E-mail: luojun2242004@163.com; 李江, 通信作者, 教授, 博士生导师, E-mail: lijiaings@163.com

肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH)是一类以肺血管重构、肺动脉压力进行性升高为特点的慢性进展性临床综合征,如不进行积极有效的治疗将导致右心衰甚至死亡。血管收缩、血管重构及血栓形成是肺动脉高压肺血管阻力升高的主要病理基础。高迁移率组蛋白B1(high mobility group box 1, HMGB1)是最具特征性的损伤相关分子模式(damage associated molecular patterns, DAMP)分子<sup>[1]</sup>,它参与适应性免疫应答、组织重构及血管再生,促进平滑肌细胞迁移及增殖<sup>[2]</sup>,介导内皮细胞迁移及活化<sup>[3]</sup>。特发性肺动脉高压(idiopathic pulmonary hypertension, IPAH)患者发病机理就是血管内皮损伤,平滑肌细胞迁移及增殖等,此类患者血清HMGB1水平是否增高国内外暂未见研究。本研究通过对比IPAH患者与健康成人对照组的血清HMGB1水平,探讨血清HMGB1水平诊断肺动脉高压的价值;通过观察分析重度IPAH患者靶向药物治疗前后血清HMGB1的浓度变化,探讨血清HMGB1水平对IPAH患者靶向药物治疗随访中的评估价值。

## 1 材料与方 法

### 1.1 研究对象

纳入中南大学湘雅二医院2011年5月至2015年4月住院和门诊的IPAH患者共33例(年龄 $30.3 \pm 11.0$ 岁,女性21例,男性12例),所有患者均经右心导管诊断(平均肺动脉压 $\geq 25$  mmHg且肺动脉楔压 $\leq 15$  mmHg,肺血管阻力 $>3$  woods)。并根据欧洲心脏病学会(European society of cardiology, ESC)2015年肺动脉高压诊治指南的诊断标准排除疾病相关/药物毒物所致的第I类肺动脉高压的患者,所有患者血管扩张实验均为阴性。并设置健康成人对照组(B组):入选健康成人志愿者20例作为正常对照组;其中女性13例,男性7例,无器质性心脏疾病、肺部疾病,肝肾功能、血糖、胸片等检查均正常。所有入选者均签署知情同意书及通过中南大学湘雅二医院伦理委员会审批。

### 1.2 研究方法

1.2.1 一般资料的收集及标本处理 所有入组IPAH患者均在行右心导管检查前,抽取静脉血液采用酶联免疫分析(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)法检测血清中HMGB1含量。

1.2.2 右心导管检查 所有肺动脉高压患者均在局麻下穿刺股静脉,置入6F血管鞘,静脉推注肝素(50 U/kg)抗凝,经血管鞘送MP导管至上腔静脉、右心房、右心室及肺动脉,测定各腔室血氧饱和度及压力,常规穿刺股动脉测定股动脉血氧饱和度,并根据测量结果,使用氧饱和度法计算肺循环血流量、体循环血流量、分流量、全肺阻力等相关血流动力学参数。

1.2.3 HMGB1水平检测 采用ELISA检测血清HMGB1水平。将待测样本移至室温(25℃),自然解冻放置至少30 min;分别设标准品孔、待测样本孔。每孔加入100  $\mu$ L样本稀释液然后分别加入标准品或待测样本10  $\mu$ L,轻轻晃动混匀,覆上贴板,37℃温育20~24 h;弃去液体,甩干,用洗板液(400  $\mu$ L/孔)洗板5次,甩干然后倒置于白色的干净纸巾上,以适当力度轻拍4~5次;每孔加过氧化物酶共价体100  $\mu$ L,覆上新的板贴,25℃温育1 h;弃去孔内液体,甩干,用洗板液(400  $\mu$ L/孔)洗板5次,甩干然后倒置于白色的干净纸巾上,以适当力度轻拍4~5次,擦干净板底;依序每孔加底物溶液100  $\mu$ L,室温避光显色30 min;依序每孔加终止液10  $\mu$ L,终止反应;将酶标板放置在酶标仪上,在60 min内检测吸光度,用酶标仪在检测波长450 nm处依序测量各孔的吸光度值,减去S0(空白孔)的吸光度值即得相对吸光度值。用标准品的浓度与相对吸光度值计算出标准曲线的四参数回归方程式,将样本的相对吸光度值代入方程式,计算出样本的浓度,再乘以稀释倍数(11倍)即为样本的实际浓度。若样本吸光度值高于标准曲线上限,可用样本稀释液进一步稀释后重测。

### 1.3 随访方法

在33例IPAH患者中,共有8例经右心导管及临床检查明确诊断后开始服用肺动脉高压靶向药物(包括西地那非、他达拉非、波生坦、伊洛前列素单药或联合)治疗并参与随访,在服药后3月、6月分别进行随访,此后每半年随访1次。

### 1.4 统计学分析

将资料整理成Excel数据库,统计学方法应用SPSS 17.0统计分析数据。分类变量资料以例数(百分比)表示,定量资料先行正态性检验,符合正态性分布的定量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,定量资料符合正态分布者采取独立样本的 $t$ 检验,非正态分布采用秩和检验,计数资料使用行 $\times$ 列

表资料的 $\chi^2$ 检验。相关性分析采用Pearson相关分析。所有检验均采用双侧检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般临床资料及生化指标分析

本研究中IPAH患者及健康对照组的一般临床资料除了指氧饱和度低于健康成人对照组,余指标差异无统计学意义(表1)。对各组血常规、生化指标及凝血指标进行比较发现,IPAH组白细胞总数、尿酸、N末端B型利钠肽(NT-proBNP)水平均高于健康成人对照组,而高密度脂蛋白胆固醇水平低于健康成人对照组,差异具有统计学意义( $P<0.05$ );其他指标组间差异均无统计学意义( $P>0.05$ ;表2)。

表1 两组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of the two groups for general data ( $\bar{x} \pm s$ )

	IPAH Group A (n=33)	Control Group B (n=20)	P value
Sex (female/male)	21/12	14/6	0.07
Age/years	30.3±11.0	31.2±6.7	0.12
Height /cm	161.6±8.8	159.7±6.3	0.22
Weight /kg	51.1±5.6	49.3±9.2	0.14
BMI /( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	19.7±3.1	21.9±2.1	0.17
HR / $\text{min}^{-1}$	82±10	77±8	0.09
SaO <sub>2</sub> /%	92±10 <sup>1)</sup>	97±1	0.03
SBP /mmHg	114±9	117±12	0.17
DBP /mmHg	72±7	76±6	0.24

BMI: body mass index; HR: heart rate; SaO<sub>2</sub>: oxygen saturation; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; 1) means  $P<0.05$ , compared with group B

### 2.2 心脏超声结果分析

本研究中IPAH患者与健康对照超声心动图检查的各项指标进行比较发现,特发性肺动脉高压组右心房内径(right atrial diameter, RA)、右心室内径(right ventricular diameter, RV)、主肺动脉内径(main pulmonary artery diameter, PA)、三尖瓣反流血流速度(Tricuspid valve bleeding rate, TRV)

表2 两组患者生化指标比较

Table 2 The comparison of biochemical markers for the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

Biochemical markers	IPAH Group A (n=33)	Control Group B (n=20)	P value
RBC /( $10^{12}/\text{L}$ )	4.7±0.6	4.5±0.3	0.09
WBC /( $10^9/\text{L}$ )	7.6±2.1 <sup>1)</sup>	5.6±1.2	0.04
PLT /( $10^9/\text{L}$ )	187±57	210±54	0.11
Hb /( $\text{g}/\text{L}$ )	145±19	131±8	0.13
N %	60.0±11.3	58.6±5.6	0.08
Hct/%	41.4±6.2	39.7±2.3	0.17
MCV /fL	91.3±5.5	90.8±4.5	0.13
MCH /pg	30.1±1.6	29.5±2.0	0.38
MCHC /( $\text{g}/\text{L}$ )	327.7±15.1	328.1±8.5	0.41
RDW/%	14.1±1.1	13.4±1.0	0.28
ALT /( $\text{U}/\text{L}$ )	21.4±11.9	15.4±5.8	0.09
AST /( $\text{U}/\text{L}$ )	26.4±19.3	19.8±5.5	0.11
TBA /( $\mu\text{mol}/\text{L}$ )	4.4±2.0	3.7±2.1	0.16
TBIL /( $\mu\text{mol}/\text{L}$ )	20.3±5.7	14.8±5.9	0.09
DBIL /( $\mu\text{mol}/\text{L}$ )	7.5±3.5	6.6±2.1	0.27
BUN /( $\text{mmol}/\text{L}$ )	5.3±1.5	4.7±1.2	0.44
Cr /( $\mu\text{mol}/\text{L}$ )	76.3±12.6	57.0±9.5	0.13
UA /( $\mu\text{mol}/\text{L}$ )	514±92 <sup>1)</sup>	267±82	<0.01
TG /( $\text{mmol}/\text{L}$ )	1.36±0.41	1.32±0.21	0.31
CHOL /( $\text{mmol}/\text{L}$ )	3.84±1.62	4.12±0.41	0.18
LDL-C /( $\text{mmol}/\text{L}$ )	2.38±1.52	2.51±0.32	0.24
HDL-C /( $\text{mmol}/\text{L}$ )	0.80±0.29 <sup>1)</sup>	1.27±0.21	<0.01
NT-proBNP /( $\text{pg}/\text{mL}$ )	1952±241 <sup>1)</sup>	413±38	<0.01
cTnT /( $\text{pg}/\text{mL}$ )	37.3±8.4	30.1±5.8	0.36
INR	1.24±0.29	0.95±0.07	0.44
d-dimer /( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	0.5±0.2	0.3±0.1	0.32

RBC: erythrocyte; WBC: leukocyte; PLT: thrombocyte; Hb: hemoglobin; N%: neutrophil percentage; Hct: hematokrit; MCV: mean corpuscular volume; MCH: mean corpuscular hemoglobin; MCHC: mean corpuscular-hemoglobin concentration; RDW: red blood cell distribution width; ALT: glutamic-pyruvic transaminase; AST: glutamic oxalacetic transaminase; TBA: total bile acid; TBIL: total bilirubin; DBIL: direct bilirubin; BUN: urea nitrogen; Cr: creatinine; UA: Uric Acid; CHOL: total cholesterol; LDL-C: low density lipoprotein cholesterol; TG: triglyceride; HDL-C: high density lipoprotein cholesterol; NT-proBNP: N-terminal pro-brain nitric peptide; cTnT: cardiac troponin T; INR: international normalized ratio. 1) means  $P<0.05$ , compared with group B

均大于健康成人对照组,左室舒张末期内径(left ventricular end diastolic diameter, LVEDD)小于健康成人对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。其余指标各组间差异无统计学意义( $P > 0.05$ ;表3)。

表3 超声心动图结果比较

Table 3 Comparison of echocardiography results

Echocardiography Outcome measurements	IPAH	Control	P value
	Group A (n=33)	Group B (n=20)	
LVEDD /mm	32.1±7.5 <sup>1)</sup>	41.5±4.6	0.021
LA/mm	25.2±4.8	27.8±2.1	0.25
RV /mm	49.8±9.2 <sup>1)</sup>	34.2±4.5	<0.01
RA/mm	47.6±6.5 <sup>1)</sup>	33.2±5.2	<0.01
PA /mm	30.3±4.6 <sup>1)</sup>	22.6±3.4	0.015
LVEF/%	66.7±6.3	66.5±4.1	0.56
FS /%	34.2±5.5	36.2±3.4	0.28
TRV/(m/s)	4.6±0.7 <sup>1)</sup>	1.0±0.1	0.001

LVEDD: left ventricular end diastolic diameter; LA: left atrial diameter; RV: right ventricular diameter; RA: right atrial diameter; PA: main pulmonary artery diameter; LVEF: left ventricular ejection fraction; FS: fractional shortening; TRV: Tricuspid valve bleeding rate. 1)  $P < 0.05$  compared with group B

### 2.3 特发性肺动脉高压患者血清 HMGB1 水平升高

IPAH 患者血清 HMGB1 水平 (ng/mL) 高于健康成人对照组,差异具有统计学意义 ( $14.8 \pm 2.4$  vs  $3.8 \pm 1.2$ ,  $P < 0.001$ )。

### 2.4 特发性肺动脉高压患者血清 HMGB1 水平与 MPAP 相关

对 IPAH 患者血清 HMGB1 水平与 MPAP 进行线性相关分析发现,血清 HMGB1 水平与平均肺动脉压 (mean pulmonary artery pressure, MPAP) 具有相关关系,且呈显著正相关 ( $r = 0.460$ ,  $P = 0.002$ ; 图 1)。

### 2.5 特发性肺动脉高压患者血清 HMGB1 水平与 PVR 相关

对 IPAH 患者血清 HMGB1 水平与肺血管阻力 (pulmonary vascular resistance, PVR) 进行线性相关分析发现,血清 HMGB1 水平与 PVR 具有相关

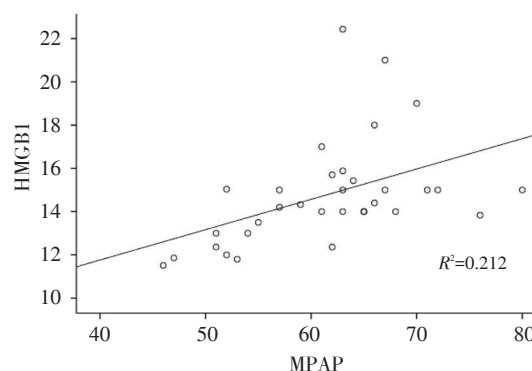


图1 HMGB1与MPAP正相关关系

Fig.1 HMGB1 was positively associated with MPAP

关系,且呈显著正相关 ( $r = 0.541$ ,  $P = 0.001$ ; 图 2)。

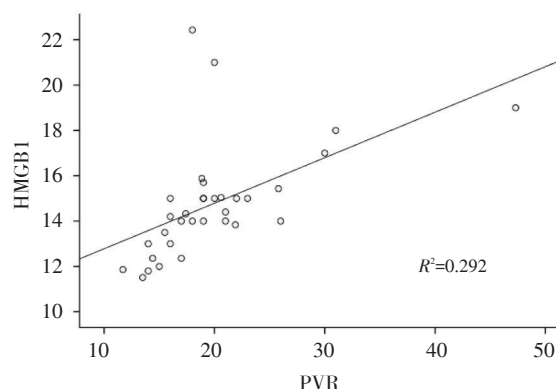


图2 HMGB1与PVR正相关关系

Fig.2 HMGB1 was positively associated with PVR

### 2.6 血清 HMGB1 水平对靶向药物治疗反应性的评估价值

8 例 IPAH 患者使用肺动脉高压靶向药物治疗 (包括西地那非、他达拉非、波生坦、伊洛前列醇) 6 月后右心房直径、右心室直径、主肺动脉内径、肺动脉压力、6 min 步行距离得到改善的同时,血清 HMGB1 水平降低,差异具有统计学意义 (表 4)。

## 3 讨论

肺高压的动物实验及临床试验结果显示炎症过程在肺高压特别是肺动脉高压的发生发展中有着重要作用。尽管肺动脉高压的机制仍未完全清

表4 药物治疗前后患者超声心动图、HMGB1水平对比

Table 4 Comparison of HMGB1 level and echocardiography before and after drug therapy

	Pretherapy	Post-treatment	<i>P</i> value
HMGB1/(ng/mL)	15.9±5.3	11.1±2.5	0.021
RA /mm	47.1±5.8	41.8±4.2	<0.001
RV /mm	49.3±7.1	44.3±6.7	<0.001
PA /mm	31.6±7.1	28.2±7.3	0.011
MPAP /mmHg	62.3±9.7	54.0±8.7	<0.001
6MWD /m	368±69	401±55	<0.001

RA: right atrial diameter; RV: right ventricular dimension; LA: left atrial diameter; LVEDD: left ventricular end diastolic diameter; PA: main pulmonary artery diameter; LVEF: left ventricular ejection fraction; MPAP: mean pulmonary artery pressure; TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion; NT-proBNP: N-terminal pro-brain natriuretic pep; 6MWD: 6-min walk distance.

楚,但目前大多数学者认为炎症因子是肺动脉高压形成进展中的关键部分。HMGB1是一种高度保守的蛋白质,在细胞内细胞外均可以发挥生物作用。在细胞核内, HMGB1与DNA及组蛋白相互作用决定染色质的结构并能调节生物体内的关键过程如转录。当HMGB1处于细胞质中时,能介导自吞噬作用。细胞外的HMGB1则作为DAMP发挥作用,并能与其他细胞因子、趋化因子及病原相关性分子模式相互作用<sup>[4]</sup>。研究显示HMGB1能与多种受体相互作用,包括晚期糖基化终末产物(advanced glycation end products, RAGE)、toll样受体2(toll like receptor 2, TLR2)、TLR4及TLR9。其中,与TLR4结合后能导致核调节因子 $\kappa$ B(nuclear factor of kappa B, NF- $\kappa$ B)活化及巨噬细胞产生白介素-6、肿瘤坏死因子 $\alpha$ <sup>[5,6]</sup>。人类或实验动物的NF- $\kappa$ B活化后可调节肺动脉平滑肌细胞炎症性重构<sup>[7]</sup>。肺高压患者或实验动物的肺血管可见白介素-6及肿瘤坏死因子 $\alpha$ 浸润<sup>[8]</sup>。HMGB1在内皮与RAGE相互作用可导致血管病变<sup>[9]</sup>。

目前研究已发现特发性肺动脉高压患者血清HMGB1水平大约是健康对照的6倍,并且血清HMGB1水平与MPAP呈正相关<sup>[10]</sup>。动物实验显示,慢性缺氧所致肺动脉高压小鼠及野百合碱所致肺动脉高压大鼠血清、肺泡灌洗液及肺组织匀

浆液中HMGB1水平升高,另外用抗HMGB1抗体治疗慢性缺氧所致肺高压小鼠后,能延缓小鼠肺动脉管壁厚度、右心室收缩压及右心室肥厚的进展,提示HMGB1与血流动力学参数相关,并能抑制炎症因子内皮素-1、肿瘤坏死因子、白介素-1 $\beta$ 和细胞内黏附分子-1升高,提示HMGB1与炎症及内皮功能紊乱相关。离体实验表明, HMGB1处理过的人类肺动脉内皮细胞释放内皮素-1增多,且具有剂量相关性,通过HMGB1抗体治疗后能改善因HMGB1引起的内皮素-1释放。HMGB1处理过的人类肺血管平滑肌细胞增殖增加。正常情况下HMGB1主要存在于细胞的细胞核,而经慢性缺氧或野百合碱处理后, HMGB1可存在于血管内皮细胞、平滑肌细胞及浸润的细胞细胞核及细胞质中,随后释放出细胞外,提示HMGB1在PAH发生发展中具有一定作用<sup>[10-11]</sup>。

与既往研究结果一致<sup>[10]</sup>,本研究在除外了冠心病、高血压、心力衰竭、肾功能不全等疾病的影响后, IPAH患者的血清HMGB1水平升高。研究显示慢性左心衰患者较正常健康成人血清HMGB1水平升高<sup>[12]</sup>,提示心功能不全可促进血清HMGB1升高。因此,本试验入选患者时除外左室射血分数<50%的患者,各组射血分数、缩短分数均无显著性差异,提示本试验中IPAH患者血清HMGB1水平升高主要来源于PAH。但本试验未进一步研究PAH合并右心衰竭患者与右心功能正常PAH患者血清HMGB1水平是否存在差异。

右心导管检查通过得到多种血流动力学参数如MPAP、PVR等,可对肺动脉高压患者疾病严重程度进行评估,并通过MPAP与PVR可对肺动脉高压患者进行严重程度分层。但目前暂无生化标志物可对肺动脉高压进行严重程度分层。本研究对特发性肺动脉高压患者的血清HMGB1水平与右心导管检查测量的各项指标进行相关性分析发现,特发性肺动脉高压患者的血清HMGB1水平与右心导管检查指标MPAP、全肺阻力具有正相关关系,相关性具有统计学意义。这与既往研究发现IPAH患者血清HMGB1水平与MPAP具有相关性一致<sup>[13]</sup>。以上结果均提示,血清HMGB1可作为IPAH患者病情严重程度的评估指标。

另外,随着对于肺动脉高压发病机制及病理学的认识的不断加深,肺动脉高压药物治疗取得了巨大的进展,多种类型的药物被证实在降低肺

动脉高压患者肺动脉压力方面具有显著的疗效。本研究对8例首次服用肺动脉高压靶向药物治疗的IPAH患者进行随访发现,服用肺动脉高压靶向药物治疗6个月后患者的肺动脉压力和6-min步行距离得到改善的同时,血清HMGB1水平显著降低(表4)。这一结果提示血清HMGB1水平在肺动脉高压靶向药物治疗下,随肺动脉压力的下降而降低,可在一定程度上反映肺动脉压力的降低及肺动脉高压靶向药物的治疗效果,且可能是一个潜在的治疗终点指标,但是需要更大样本量的研究加以证实。

综上所述,IPAH患者血清HMGB1水平显著升高,血清HMGB1水平与右心导管检查主要指标具有相关性,且在肺动脉高压靶向药物治疗后显著降低,血清HMGB1作为生物学指标未来可能用于IPAH患者的诊断、评估及随访中。同时,由于本实验样本量较少,我们期待更大样本量和前瞻性研究来揭示血清HMGB1水平与PAH之间的相关性及其诊断界值。

#### 参考文献

- [1] Klune JR, Dhupar R, Cardinal J, et al. HMGB1: Endogenous danger signaling [J]. *Mol Med*, 2008, 14(7-8): 476-484.
- [2] Porto A, Palumbo R, Pieroni M, et al. Smooth muscle cells in human atherosclerotic plaques secrete and proliferate in response to high mobility group box 1 protein [J]. *Fasb J*, 2006, 20(14): 2565-2566.
- [3] Inoue K, Kawahara K, Biswas KK, et al. HMGB1 expression by activated vascular smooth muscle cells in advanced human atherosclerosis plaques [J]. *Cardio-vasc Pathol*, 2007, 16(3): 136-143.
- [4] Magna M, Pisetsky DS. The role of HMGB1 in the pathogenesis of inflammatory and autoimmune diseases [J]. *Mol Med*, 2014, 20(1): 138-146.
- [5] Park JS, Gamboni-Robertson F, He Q, et al. High mobility group box 1 protein interacts with multiple Toll-like receptors [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2006, 290(3): C917-C924.
- [6] Dumitriu IE, Baruah P, Bianchi ME, et al. Requirement of HMGB1 and RAGE for the maturation of human plasmacytoid dendritic cells [J]. *Eur J Immunol*, 2005, 35(7): 2184-2190.
- [7] Bonnet S, Rochefort G, Sutendra G, et al. The nuclear factor of activated T cells in pulmonary arterial hypertension can be therapeutically targeted [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(27): 11418-11423.
- [8] Rabinovitch M, Guignabert C, Humbert M, et al. Inflammation and immunity in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension [J]. *Circ Res*, 2014, 115(1): 165-175.
- [9] Sun W, Jiao Y, Cui B, et al. Immune complexes activate human endothelium involving the cell-signaling HMGB1-RAGE axis in the pathogenesis of lupus vasculitis [J]. *Lab Invest*, 2013, 93(6): 626-638.
- [10] Bauer EM, Shapiro R, Billiar TR, et al. High mobility group Box 1 inhibits human pulmonary artery endothelial cell migration via a Toll-like receptor 4- and interferon response factor 3-dependent mechanism(s) [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(2): 1365-1373.
- [11] Sadamura-Takenaka Y, Ito T, Noma S, et al. HMGB1 promotes the development of pulmonary arterial hypertension in rats [J]. *PLoS One*, 2014, 9(7): e102482.
- [12] Liu T, Zhang DY, Zhou YH, et al. Increased serum HMGB1 level may predict the fatal outcomes in patients with chronic heart failure [J]. *Int J Cardiol*, 2015, 184: 318-320.
- [13] Stacher E, Graham BB, Hunt JM, et al. Modern age pathology of pulmonary arterial hypertension [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 186(3): 261-272.

(编辑 孙慧兰)