

· 论著 ·

寻常性银屑病患者血清内脂素和高迁移率蛋白-1的含量变化

严伟强 黄友敏 严旭 周永勤

【摘要】 目的 探讨血清内脂素和高迁移率蛋白-1(HMGB1)含量变化在寻常性银屑病发病中的作用及其临床意义。方法 应用双抗体夹心酶联免疫吸附法(ELISA)检测78例寻常性银屑病患者外周血清中内脂素和HMGB1的水平;并动态观察治疗前后内脂素和HMGB1的变化,及其与寻常性银屑病患者病情活动指标之间的关系。结果 寻常性银屑病患者治疗前血清中内脂素和HMGB1的水平较健康对照组显著增高(t 值分别为10.53和11.24, P 均 <0.01),且内脂素和HMGB1的水平与寻常性银屑病的分期有关,其中进行期患者组显著高于静止期患者组(t 值分别为12.47和13.62, P 均 <0.01);治疗后血清中内脂素和HMGB1较治疗前显著下降(t 值分别为12.72和11.48, P 均 <0.01)。内脂素的血清浓度变化与HMGB1水平及银屑病严重程度指数PASI评分呈正相关(r 值分别为0.58和0.67, P 均 <0.01)。结论 内脂素和HMGB1在寻常性银屑病的发病中可能起重要作用,血清内脂素和HMGB1的检测可作为反映寻常性银屑病病情活动的指标之一。

【关键词】 银屑病; 烟酰胺磷酸核糖基转移酶; 高迁移率族蛋白质类

Clinical significance of serum visfatin and high mobility groupbox-1 (HMGB1) in patients with psoriasis vulgaris YAN Wei-qiang, HUANG You-min, YAN Xu, ZHOU Yong-qin. Department of Blood Transfusion, Central People's Hospital of Tengzhou, Tengzhou 277500, China

Corresponding author: YAN Wei-qiang, Email: hymhcx@126.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the role and clinical significance of serum levels of visfatin and high mobility groupbox-1 (HMGB1) in patients with psoriasis vulgaris. **Methods** Serum levels of visfatin and HMGB1 were measured by double antibody sandwich enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) in 78 patients with psoriasis vulgaris. **Results** The serum levels of visfatin and HMGB1 were significantly higher than those after treatment and in normal controls ($P < 0.01$), and there were significant difference between the active stage and the rest stage of psoriasis vulgaris ($t = 12.47, 13.62, P < 0.01$). The serum levels of visfatin were associated with HMGB1 and PASI scores ($r = 0.58, 0.67, P < 0.01$).

Conclusions The visfatin and HMGB1 may be very important to the pathogenesis of psoriasis vulgaris.

【Key words】 Psoriasis; Nicotinamide phosphoribosyltransferase; High mobility group proteins

银屑病是一种病因不明的常见的慢性炎症性皮肤病,组织病理学上主要以角质形成细胞过度增生。表皮内炎性细胞浸润为特征^[1],研究表明炎性细胞和炎性因子均参与银屑病的发病,另外内皮细胞功能紊乱和感染因素在影响银屑病的发生、发展中至关重要。但炎症细胞参与银屑病的机制究竟如何,目前尚不清楚。内脂素(visfatin)是近年发现的一种脂肪细胞分泌的细胞因子,与缺氧、内皮功能紊乱、血管增生、炎症和糖脂代谢等方面关系密切^[2]。高迁移率族蛋白-1(high mobility groupbox-1, HMGB1)是近年发现的一种重要的晚期炎症介质,在炎症反应过程中表达升高较晚,维持时间较长,与组织损伤后修复、炎症反应等方面关系密切^[3]。本研究通过动态观察寻常性银屑病患者治疗前后血清内脂素和HMGB1水平的变化,探讨内脂素和HMGB1在寻常性银屑病发病中的作用及其临床意义。

对象与方法

1. 研究对象:2008年11月至2011年1月在滕州市中心人民医院门诊就诊的寻常性银屑病患者共78例,根据《皮肤性病学》^[4]的诊断标准确诊,其中68例经病理活检证实诊断,均无严重肝、肾功能不全及各种急慢性感染性疾病。年龄25~66岁,平均38岁。进行期36例,静止期42例,病程6个月至10余年,其进行期与静止期分期标准参照《皮肤性病学》^[4]。银屑患者的皮损面积和严重程度 PASI 评分 5.6~31.1,平均 12.06 ± 4.23 。所有银屑病患者近2个月内未系统服用维A酸、糖皮质激素、免疫抑制剂等药物,2周内未使用任何外用药物。另取30例健康体检者作为对照组,无免疫性疾病及其他系统性疾病,无银屑病家族史。对照组与银屑病患者组在性别及年龄上差异无统计学意义。

2. 临床资料收集:所有寻常性银屑病患者确诊后均根据个体情况系统使用阿维A、甲氨蝶呤(MTX)等系统治疗,辅助一定外用药物如维A酸、糖皮质激素软膏等。记录寻常性银屑病患者治疗前后的临床资料包括临床表现。实验室及辅助检查结果,并计算 PASI 评分。

3. 基本治愈标准:经 MTX 或者阿维 A 系统治疗 3 个月后,全身皮损消退 $\geq 90\%$,无新发皮损。

4. 标本收集:患者均在治疗前、中(经治疗4周后,病情缓解)和基本治愈后自肘静脉抽取静脉血5 ml,对照组采等量空腹静脉血,尽快注入硅化玻璃试管内,3000 r/min(离心半径15 cm)离心10 min,分离血清,-70℃保存待检。

5. 检测方法:采用酶联免疫法(ELISA)测定血清内脂素和 HMGB1 水平,其中内脂素试剂购自美国 Phoenix Pharmaceutical 公司, HMGB1 试剂购自美国 R&D 公司。测定采用意大利产 ALISEI 全自动酶标仪,操作按试剂盒说明书进行,所有样品设立复孔,均在同一批内检测。

6. 统计学处理:采用 SPSS 10.0 统计分析软件分析实验数据,结果用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。两组之间比较采用 *t* 检验;内脂素和 HMGB1 之间的相关性采用直线相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 不同分期寻常性银屑病患者外周血清内脂素和 HMGB1 水平的比较(表1):寻常性银屑病患者血清中内脂素和 HMGB1 的水平较对照组显著增高(*t* 值分别为 10.53 和 11.24, P 均 < 0.01)。进行期与静止期的寻常性银屑病患者血清中内脂素和 HMGB1 水平差异有统计学意义(*t* 值分别为 12.47 和 13.62, P 均 < 0.01)。

表1 各组血清中内脂素和 HMGB1 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	内脂素($\mu\text{g/L}$)	HMGB1(mg/L)
对照组	30	17.61 ± 2.45	0.86 ± 0.17
银屑病患者	78	27.58 ± 2.19^a	4.58 ± 1.19^a
进行期	36	30.52 ± 2.46^b	6.43 ± 1.26^b
静止期	42	24.37 ± 2.02	2.37 ± 1.02

注:与健康对照组比较,^a $P < 0.01$;与静止期比较,^b $P < 0.01$

2. 寻常性银屑病患者治疗前后内脂素和 HMGB1 的动态变化(表2):对78例寻常性银屑病患者治疗前、治疗中(治疗4周)、治疗后(治疗3个月且病情基本痊愈)的血清中的内脂素和 HMGB1 水平进行了检测,结果显示随着患者病情好转,在治疗4周后血清内脂素、HMGB1 水平及 PASI 值与治疗前相比明显下降(*t* 值分别为 7.48、7.83 和 6.67, P 均 < 0.05);治疗3个月症状基本缓解后血清内脂素、HMGB1 水平及 PASI 值与治疗前相比明显下降(*t* 值分别为 12.72、11.27 和 13.13, P 均 < 0.01),且与对照组相比患者内脂素和 HMGB1 的水平差异无统计学意义(*t* 值分别为 0.36 和 0.41, P 均 > 0.05)。

表2 寻常性银屑病患者治疗前后血清中内脂素和 HMGB1 水平的动态变化($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	内脂素($\mu\text{g/L}$)	HMGB1(mg/L)	PASI 值	
银屑病组	治疗前	78	27.58 \pm 2.19	4.58 \pm 1.19	12.05 \pm 4.17
	治疗中	78	23.89 \pm 2.01 ^a	2.89 \pm 1.01 ^a	8.38 \pm 3.49 ^a
	治疗后	78	18.97 \pm 2.19 ^{bc}	0.97 \pm 0.19 ^{bc}	2.67 \pm 0.87 ^b
对照组	30	17.61 \pm 2.45	0.86 \pm 0.17	-	

注:与治疗前相比,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$;与对照组比较,^c $P > 0.05$

3. 内脂素和 HMGB1 的相关性分析:对血清内脂素和 HMGB1 水平采用直线相关分析,对照组血清内脂素和 HMGB1 无显著相关;寻常性银屑病患者治疗前后血清内脂素和 HMGB1 水平及银屑病 PASI 评分呈显著正相关(r 值分别为 0.58 和 0.67, P 均 < 0.01);同时 HMGB1 水平与银屑病 PASI 评分呈显著正相关($r = 0.63$, $P < 0.01$)。

讨 论

银屑病的病因、发病机制目前尚不完全清楚,目前普遍认为它是一种发生在遗传基础上的炎症性、增生性皮肤病。内脂素是脂肪细胞因子家族的新添成员,主要由内脏脂肪组织产生,和炎症反应密切相关^[5]。研究^[6]表明人体内脏白脂肪组织除含有脂肪细胞外,还含有大量巨噬细胞,后者的比例随肥胖程度的加剧而呈现上升趋势,并且较成熟脂肪细胞高表达多种趋化因子和脂肪活性因子内脂素等。而巨噬细胞是参与炎性反应的主要细胞之一,因此内脂素很可能是一个重要的前炎性因子。另有研究发现,败血症时内脂素作为一种炎性因子在抗中性粒细胞凋亡的过程中扮演不可缺少的角色^[7];在急性肺损伤动物模型支气管肺泡灌洗液和循环中内脂素水平增加^[8]。本研究中各银屑病患者组内脂素含量明显高于对照组也证明了内脂素可作为炎症因子这一点。

银屑病的发生与炎症的关系密切,其形成与动脉血管内皮细胞和血管平滑肌细胞受损有关。内脂素能抑制中心粒细胞的凋亡,调节蛋白乙酰转移酶活性,促进血管平滑肌细胞成熟^[9],促进新生血管的生成,增加细胞间黏附分子-1(ICAM-1)和血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)的表达,从而诱导白细胞在内皮细胞和主动脉内皮的黏附^[10],导致炎症的发生,最终造成银屑病的产生。本研究中进行期血清中内脂素含量明显高于静止期含量也说明了这一点。正常状态下少有内脂素的表达,但在许多细胞因子(肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-1、血栓素等)以及内毒素的作用下,机体进一步受到细菌、毒素等刺激后会导致炎症细胞大量激活,炎症介质过量释放,从而导致内脂素的表达迅速增加,提示内脂素作为反映银屑病严重程度的指标具有潜在价值。

HMGB1 是一种含量丰富的蛋白^[11],广泛分布在多种器官细胞(如淋巴组织、脑、肝、肺等)的细胞核和细胞质中,是决定某些细胞选择凋亡或坏死的一个关键信号。HMGB1 在炎性反应中既可以作为早期启动因子从坏死细胞中被动释放,也可作为晚期的炎性介质从巨噬细胞中主动释放并延迟释放。在致炎因子如肿瘤坏死因子或白细胞介素的刺激下,单核巨噬细胞和垂体后叶细胞可释放 HMGB1,刺激中性粒细胞产生趋化现象^[12]。此外, HMGB1 可增加上皮(内皮)细胞的通透性,加重局部渗出和水肿。HMGB1 作为晚期炎性因子,自细胞内释放后,在多种炎症病理中作为一种信号转导和放大因素,可以增强炎性反应强度,延长炎症病理过程,是内毒素血症、败血症、关节炎和局部感染的主要影响因素^[13]。HMGB1 还可诱导内皮细胞分泌多种炎性介质和趋化因子,如 ICAM-1、VCAM-1 等。本研究中寻常性银屑病患者血清 HMGB1 水平明显高于正常对照组也说明了这一点。HMGB1 广泛存在于血管内皮细胞,当血管内皮细胞损伤时, HMGB1 被动释放到胞外,可激活邻近的内皮细胞,使之表达趋化因子和黏附分子,后者能够吸附单核-巨噬细胞^[14]。而内皮细胞损伤死亡后不能快速自我更新,使内皮细胞的储备降低,致使血管内皮裂隙增大,通透性增加,便利了单核-巨噬细胞进入内皮。单核-巨噬细胞在局部聚集后,能主动分泌 HMGB1 和其他炎症因子,扩大炎症反应,因此认为 HMGB1 在银屑病的发病过程中可能起着重要作用。本研究中进行期血清中 HMGB1 含量明显高于静止期含量也说明了这一点。同时治疗后含量明显低于治疗前含量,也证明了 HMGB1 可作为银屑病

病情监测的指标。

同时我们还发现内脂素同 HMGB1 之间存在很高的相关性,这说明内脂素和 HMGB1 一样可作为炎症标记物。另外,我们观察到寻常性银屑病患者经过治疗后随着病情活动性的改善,银屑病患者在应用 MTX、阿维 A 等系统治疗后血清内脂素同 HMGB1 水平与治疗前相比明显下降,且在治疗 3 个月且病情基本痊愈后,二者水平与正常人差异无统计学意义。此外相关性分析显示寻常性银屑病患者血清中内脂素同 HMGB1 水平与银屑病严重程度 PASI 评分呈正相关。提示寻常性银屑病患者血清中内脂素同 HMGB1 水平与银屑病病情轻重有关,可望作为评估寻常性银屑病严重程度的指标。虽然体内感染灶及创伤过程影响内脂素和 HMGB1 检测的特异性,尤其是无法确认患者原有内脂素和 HMGB1 的基础水平,单靠一种指标特异性较低^[15],而使用两种以上诊断指标会提高诊断率。内脂素和 HMGB1 在银屑病炎症的存在、发生预测及预防治疗中具有重要意义。

参 考 文 献

- [1] 兰翠霞,黄友敏. 寻常型银屑病患者血清金属蛋白酶-2 和抵抗素含量变化的意义. 中国临床实用医学,2010,4:25-26.
- [2] 赵艳丽,郭秀真,班开斌,等. 多囊卵巢综合征患者血清内脂素和高敏 C 反应蛋白水平的测定与临床意义. 中华全科医师杂志,2009,8:718-721.
- [3] Angus DC, Yang L, Kong L, et al. Circulating high-mobility group box 1 (HMGB1) concentrations are elevated in both uncomplicated pneumonia and pneumonia with severe sepsis. Crit Care Med, 2007, 35:1061-1067.
- [4] 张学军. 皮肤病学. 7 版. 北京:人民卫生出版社,2008:129-130.
- [5] 李永涛,黄友敏,周永勤,等. 急性脑损伤是内脂素和超敏 C-反应蛋白的变化. 中华急诊医学杂志,2010,19:1205-1208.
- [6] Dahl TB, Yndestad A, Skjelland M, et al. Increased expression of visfatin in macrophages of human unstable carotid and coronary atherosclerosis possible role in inflammation and plaque destabilization. Circulation, 2007, 115:972-980.
- [7] Lim SY, Davidson SM, Paramanathan AJ, et al. The novel adipocytokine visfatin exerts direct cardioprotective effects. J Mol Med, 2008, 12:1395-1403.
- [8] Adya R, Tan BK, Punj A, et al. Visfatin induces human endothelial VEGF and MMP-2/9 production via MAPK and PI3K/Akt signaling pathways: novel insights into visfatin induced angiogenesis. Cardiovasc Res, 2008, 78:356-365.
- [9] Nusken KD, Petrasch M, Rauh M, et al. Active visfatin is elevated in serum of maintenance hemodialysis patients and correlates inversely with circulating HDL cholesterol. Nephrol Dial Transplant, 2009, 24:832-838.
- [10] Kim SR, Bae YH, Bae SK, et al. Visfatin enhances ICAM-1 and VCAM-1 expression through ROS-dependent NF-kappaB activation in endothelial cells. Biochim Biophys Acta, 2008, 1783:886-895.
- [11] 曹广平,周永勤,马磊,等. 血清 HMGB1、NSE 在脑梗死及多梗死性痴呆患者中的临床意义. 中华全科医学,2010,8:1226-1227.
- [12] 李方英,华倩,班开斌,等. 子宫内膜异位症患者高迁移率蛋白-1 与高敏 C 反应蛋白的含量变化. 中华全科医师杂志,2011,10:62-64.
- [13] Huang LF, Yao YM, Meng HD, et al. The effect of high mobility group box-1 protein on immune function of human T lymphocytes in vitro. Chin Crit Care Med, 2008, 20:7-13.
- [14] Luan ZG, Zhang H, Yang PT, et al. HMGB1 activates nuclear factor-kB signaling by RAGE and increases the production of TNF- α in human umbilical vein endothelial cells. Immunobiology, 2010, 215:956-962.
- [15] 周永勤,黄友敏. 有机磷中毒患者血液净化前后抵抗素和内脂素含量变化的研究[J/CD]. 中华临床医师杂志:电子版,2010,4:1266-1271.

(收稿日期:2011-02-09)

(本文编辑:吴莹)

严伟强,黄友敏,严旭,等. 寻常性银屑病患者血清内脂素和高迁移率蛋白-1 的含量变化[J/CD]. 中华临床医师杂志:电子版,2011,5(9):2587-2590.