

DOI: 10.19296/j.cnki.1008-2409.2024-06-011

· 论 著 ·

· ORIGINAL ARTICLE ·

## 血清 HMGB1、NF- $\kappa$ B 对慢性硬膜下血肿术后肺部感染风险的预测

苗亚秋, 王婷, 韩亚南

(商丘市第一人民医院神经外三科, 商丘 476000)

**摘要** 目的 分析血清高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)、核因子  $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)对慢性硬膜下血肿(CSDH)术后肺部感染风险的预测价值。方法 选取 115 例 CSDH 患者,所有患者均实施改良颅内钻孔引流术治疗,依据术后是否发生肺部感染,将入组患者分为感染组 25 例和未感染组 90 例,归纳导致 CSDH 患者术后继发肺部感染的危险因素;验证血清 HMGB1、NF- $\kappa$ B 对 CSDH 患者术后肺部感染的预测价值。结果 合并糖尿病、合并肺部基础疾病、术中实施气管切开、术后机械通气时间  $\geq 7$  d、术后鼻胃管肠内营养支持、ALB $<30$  g/L、HMGB1  $\geq 80$  mg/L、NF- $\kappa$ B  $\geq 40$  pg/mL 为 CSDH 术后继发肺部感染的危险因素。血清 HMGB1 对 CSDH 术后肺部感染的预测灵敏度、特异度分别为 83.31%、79.48%,血清 NF- $\kappa$ B 对 CSDH 术后肺部感染的预测灵敏度、特异度分别为 80.25%、76.32%(AUC $>0.85$ )。结论 动态监测 HMGB1、NF- $\kappa$ B 等血清指标能一定程度实现对术后肺部感染的早期预测。

**关键词:**慢性硬膜下血肿;改良颅内钻孔引流术;术后肺部感染;高迁移率族蛋白 B1;核因子  $\kappa$ B

中图分类号:R651.15

文献标志码:A

文章编号:1008-2409(2024)06-0077-06

## Predictive value of serum HMGB1 and NF- $\kappa$ B for postoperative pulmonary infection risk in patients with chronic subdural hematoma

MIAO Yaqiu, WANG Ting, HAN Yanan

(Department of Neurosurgery III, the First People's Hospital of Shangqiu City, Shangqiu 476000, China)

**Abstract Objective** To analyze the predictive value of serum high mobility group box-1 protein (HMGB1) and nuclear factor kappa-B (NF- $\kappa$ B) for the risk of postoperative pulmonary infection in patients with chronic subdural hematoma (CSDH). **Methods** 115 CSDH patients underwent modified intracranial drilling and drainage surgery. Patients were categorized based on the occurrence of postoperative pulmonary infection into the infected group (25 cases) and uninfected group (90 cases). General and clinical data were collected from both groups, and risk factors for postoperative pulmonary infection in CSDH patients were identified through univariate and logistic regression analysis. receiver operating characteristic (ROC) curves were used to validate the predictive value of serum HMGB1 and NF- $\kappa$ B. **Results** Risk factors for postoperative pulmonary infection included diabetes, underlying lung diseases, tracheotomy during operation, mechanical ventilation for  $\geq 7$  d, postoperative nasogastric tube enteral nutrition

基金项目:河南省科技攻关项目(LHGJ202001302)。

第一作者:苗亚秋,本科,护师,研究方向为慢性硬膜下血肿术后肺部感染,miaoyaqiu12w@sina.com。

support, ALB < 30 g/L, HMGB1  $\geq$  80 mg/L, and NF- $\kappa$ B  $\geq$  40 pg/mL. The sensitivity and specificity of serum HMGB1 were 83.31% and 79.48%, respectively, and for NF- $\kappa$ B, they were 80.25% and 76.32%, respectively (AUC > 0.85). **Conclusion** Regular monitoring of serum indicators such as HMGB1 and NF- $\kappa$ B can facilitate the early prediction of postoperative pulmonary infection to a certain extent.

**Keywords:** chronic subdural hematoma; improved intracranial drilling and drainage surgery; postoperative pulmonary infection; high mobility group box-1 protein; nuclear factor kappa-B

硬膜下血肿为颅脑出血后,血液进入硬膜下腔形成的血凝块,若伤后3周以上发病则称为慢性硬膜下血肿(chronic subdural hematoma, CSDH),为硬膜外血肿常见发病类型。CSDH患者血肿体积增大后会对周围脑组织造成一定压迫,若未及时进行治疗可能引发意识丧失或昏迷<sup>[1]</sup>。外科手术为目前治疗CSDH的重要方法,改良颅内钻孔引流术为其常见术式,此术式的应用效果及安全性已得到相关研究证实<sup>[2]</sup>。术后感染为CSDH常见手术并发症,其中,肺部感染是CSDH常见感染类型。相关研究<sup>[3]</sup>结果表明,肺部感染可能延长患者康复周期,并增加不良预后发生风险,早期识别其发生风险对指导临床治疗有重要意义。高迁移率族蛋白B1(high mobility group box-1 protein, HMGB1)是一种由巨噬细胞释放的核蛋白,可在炎症晚期产生一定促炎效果,可显著表达于各类外科术后感染患者血清。核因子 $\kappa$ B(nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa$ B)是一种可与B淋巴细胞核内免疫球蛋白 $\kappa$ B位点相结合的转录因子,可通过调节机体免疫应答而参与炎症反应及感染<sup>[4-5]</sup>。本研究旨在分析血清HMGB1、NF- $\kappa$ B对CSDH术后肺部感染风险的预测价值。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料收集

选取2021年10月至2023年10月商丘市第一人民医院收治的115例CSDH患者,男65例,女50例;平均年龄(60.5 $\pm$ 5.3)岁;BMI 20~26 kg/m<sup>2</sup>,平均(23.4 $\pm$ 5.2) kg/m<sup>2</sup>;入院时GCS评分8~12分,平均(10.3 $\pm$ 2.2)分;术后机械通气时间3~12 d,平均(7.6 $\pm$ 1.2) d;42例合并吸烟史,52例合并糖尿病,50例合并高血压,60例合并肺部基础疾病;47例术中实施气管切开;40例术后经鼻胃管实施肠内营养支持,75例经鼻肠管实施肠内营养支持。所有患者均实施改良颅内钻孔引流术治疗,所有患者术后均

随访1年,依据术后是否发生肺部感染,将入组患者分为感染组25例和未感染组90例。本研究已获得商丘市第一人民医院医学伦理委员会审核批准(批准号:SQ0263-2021)。

肺部感染判定标准如下<sup>[6]</sup>:若术后伴有咳嗽、咳痰、呼吸困难及发热表现,体格检查提示呼吸频率加快且伴肺部湿啰音,血常规检查提示白细胞、中性粒细胞升高,肺部CT提示有高密度片状、线型、团块阴影,痰涂片检查结果为阳性时即可判定为肺部感染。

纳入标准:①均诊断为CSDH<sup>[7]</sup>;②符合改良颅内钻孔引流术指征,且已接受相关手术治疗;③临床资料完整可供查阅;④患者本人及家属已知悉研究内容,同意获取并公开既往临床资料。

排除标准:①病史调查显示合并其他非肺部感染症状或免疫缺陷;②已知合并恶性肿瘤;③入院接受相关治疗前1周内免疫抑制剂应用史;④临床资料缺失。

### 1.2 方法

收集患者的一般资料、临床资料。一般资料包括性别、年龄、体质量指数(BMI)、吸烟史、入院时格拉斯哥昏迷评分(GCS)、合并症(高血压、糖尿病、肺部基础疾病)、术中是否实施气管切开、术后机械通气时间、术后肠内营养支持途径。临床资料包括血清白蛋白(ALB)水平、血清HMGB1水平、血清NF- $\kappa$ B水平。

指标检测方法。选取入院时清晨空腹静脉血5 mL为检测样本,在血液样本中加入EDTA抗凝剂作抗凝处理后,以转速3 000 r/min(半径0.5 cm)离心3 min后,取上层清液备用,并采用Elx800TS酶标仪(购自美国伯腾仪器有限公司),经酶联免疫吸附试验(ELISA)检测ALB、HMGB1、NF- $\kappa$ B等血清指标。

### 1.3 统计学方法

采用SPSS 22.0统计软件处理数据,计数资料以样本量 $n$ ,样本量占比(%)表示,进行 $\chi^2$ 检验;计量

资料以( $\bar{x}\pm s$ )表示,进行  $t$  检验。 $P<0.05$  表示差异具有统计学意义。经单因素分析、Logistic 多因素回归分析导致 CSDH 患者术后继发肺部感染的危险因素;通过绘制受试者工作特征(ROC)曲线并观察线下面积验证血清 HMGB1、NF- $\kappa$ B 对 CSDH 患者术后肺部感染的预测价值。当  $AUC>0.85$  时表示具有较高预测效能。

## 2 结果

### 2.1 CSDH 术后肺部感染的单因素分析

单因素分析结果显示,感染组的年龄、合并糖尿病占比、合并肺部基础疾病占比、术中实施气管切开占比、术后机械通气时间、术后鼻胃管肠内营养支持、HMGB1 水平、NF- $\kappa$ B 水平均高于未感染组,入院时 GCS 评分、ALB 水平低于未感染组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),结果如表 1 所示。

表 1 CSDH 术后肺部感染的单因素分析

因素	感染组( $n=25$ )	未感染组( $n=90$ )	$t/\chi^2$	$P$
性别				
男	15(60.00)	50(55.56)	0.157	$>0.05$
女	10(40.00)	40(44.44)		
年龄/岁	63.44 $\pm$ 10.45	58.23 $\pm$ 10.26	2.237	$<0.05$
BMI/(kg/m <sup>2</sup> )	23.35 $\pm$ 5.21	23.42 $\pm$ 5.16	0.060	$>0.05$
吸烟史				
有	8(32.00)	34(37.75)	0.282	$>0.05$
无	17(68.00)	56(62.22)		
入院时 GCS 评分/分	8.65 $\pm$ 1.24	10.39 $\pm$ 2.28	3.661	$<0.05$
合并糖尿病				
是	19(76.00)	33(36.67)	12.220	$<0.05$
否	6(24.00)	57(63.33)		
合并高血压				
是	11(44.00)	39(43.33)	0.004	$>0.05$
否	14(56.00)	51(56.67)		
合并肺部基础疾病				
是	20(80.00)	40(44.44)	9.913	$<0.05$
否	5(20.00)	50(55.56)		
术中实施气管切开				
是	18(72.00)	29(32.22)	12.810	$<0.05$
否	7(28.00)	61(67.78)		
术后机械通气时间/d	7.28 $\pm$ 1.33	6.45 $\pm$ 1.22	2.951	$<0.05$
肠内营养途径				
鼻胃管	20(80.00)	20(22.22)	28.793	$<0.05$
鼻肠管	5(20.00)	70(77.78)		
ALB/(g/L)	28.33 $\pm$ 5.26	31.25 $\pm$ 5.41	2.401	$<0.05$
HMGB1/(mg/L)	84.49 $\pm$ 10.24	78.66 $\pm$ 10.25	2.517	$<0.05$
NF- $\kappa$ B/(pg/mL)	43.18 $\pm$ 10.22	37.45 $\pm$ 10.31	2.463	$<0.05$

## 2.2 CSDH 术后肺部感染的 Logistic 多因素回归分析

将是否发生肺部感染设为因变量,其余单因素设为自变量,赋值情况如表2所示。将单因素分析中有统计学意义的因素进行 Logistic 多因素回归分

析,结果显示,合并糖尿病、合并肺部基础疾病、术中实施气管切开、术后机械通气时间 $\geq 7$  d、术后鼻胃管肠内营养支持、ALB $< 30$  g/L、HMGB1 $\geq 80$  mg/L、NF- $\kappa$ B $\geq 40$  pg/mL为CSDH术后继发肺部感染的危险因素,结果如表3所示。

表2 各变量赋值情况

因素	赋值情况
年龄	$\geq 60$ 岁=1,<60岁=0
入院时GCS评分	<10分=1, $\geq 10$ 分=0
合并糖尿病	是=1,否=0
合并肺部基础疾病	是=1,否=0
术中实施气管切开	是=1,否=0
术后机械通气时间	$\geq 7$ d=1,<7d=0
肠内营养途径	鼻胃管=1,鼻肠管=0
ALB	<30 g/L=1, $\geq 30$ g/L=0
HMGB1	$\geq 80$ mg/L=1,<80 mg/L=0
NF- $\kappa$ B	$\geq 40$ pg/mL=1,<40 pg/mL=0

表3 CSDH 术后肺部感染的 Logistic 多因素回归分析

因素	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	OR	95% CI	P
年龄 $\geq 60$ 岁	1.125	0.341	2.442	0.466	0.221~0.725	>0.05
入院时GCS评分<10分	1.116	0.369	2.455	0.518	0.116~0.883	>0.05
合并糖尿病	2.535	0.426	6.277	5.223	1.334~7.955	<0.05
合并肺部基础疾病	1.635	0.776	7.255	5.241	1.231~8.452	<0.05
术中实施气管切开	1.565	0.716	6.914	5.514	1.235~8.995	<0.05
术后机械通气时间 $\geq 7$ d	1.645	0.572	7.844	3.411	1.365~5.926	<0.05
术后鼻胃管肠内营养支持	1.632	0.416	8.012	6.115	1.221~9.926	<0.05
ALB<30 g/L	1.521	0.836	7.715	5.274	1.175~7.886	<0.05
HMGB1 $\geq 80$ mg/L	1.434	0.718	8.826	5.772	1.231~9.889	<0.05
NF- $\kappa$ B $\geq 40$ pg/mL	1.625	0.791	8.113	6.033	1.245~8.922	<0.05

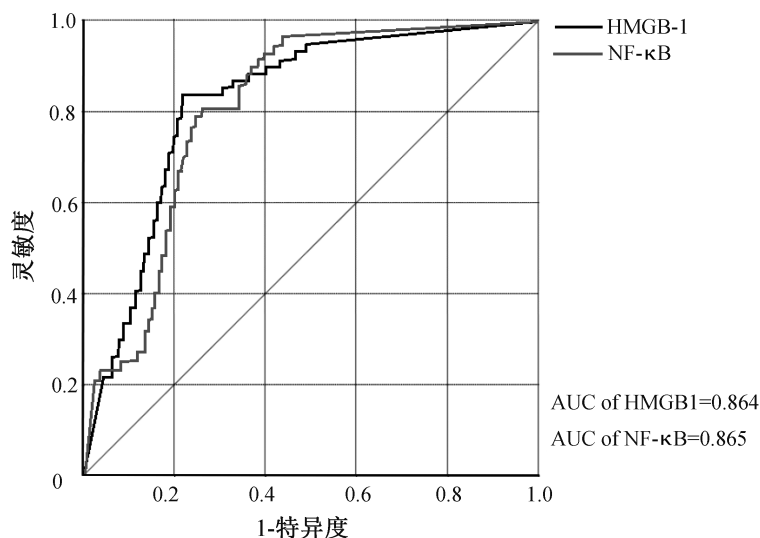
## 2.3 血清 HMGB1、NF- $\kappa$ B 对 CSDH 患者术后肺部感染的预测价值

经 ROC 曲线验证,血清 HMGB1 对 CSDH 术后肺部感染的预测灵敏度、特异度分别为 83.31 %、

79.48 %,血清 NF- $\kappa$ B 对 CSDH 术后肺部感染的预测灵敏度、特异度分别为 80.25 %、76.32 % (AUC>0.85),结果如表4、图1所示。

表4 血清 HMGB1、NF- $\kappa$ B 对 CSDH 患者术后肺部感染的预测效能

指标	灵敏度/%	特异度/%	AUC	95%CI	截断值	P
HMGB1	83.31	79.48	0.864	0.810~0.902	81.58 mg/L	<0.05
NF- $\kappa$ B	80.25	76.32	0.865	0.805~0.896	40.32 pg/mL	<0.05

图1 血清 HMGB1、NF- $\kappa$ B 对 CSDH 患者术后肺部感染的 ROC 曲线分析

### 3 讨论

CSDH 可在颅内形成一定占位效应,随着病情进展、病灶体积增大并压迫脑组织后,患者会逐步出现意识障碍甚至昏迷。手术为现阶段治疗 CSDH 的重要方法,对改善患者脑部微循环,促进神经功能恢复并改善预后情况均有积极意义<sup>[8-9]</sup>。改良钻孔引流术为其常见手术,与常规手术相比,改良式手术通过在术中对血肿腔进行冲洗后,能一定程度减轻血肿液内纤维蛋白原溶解,对促使血肿腔及时闭合并避免血凝管堵塞引流管均有重要意义。且相关研究<sup>[10-11]</sup>结果表明,改良钻孔引流术通过在钻孔悬吊处十字切开硬脑膜,能有效促使血肿腔内积血、积液吸收,对降低术后血肿复发风险也有积极影响。但也有相关研究<sup>[12]</sup>结果表明,CSDH 患者术后康复周期较长,在长时间卧床休养时,患者极有可能继发局部或全身感染症状,肺部感染则为其术后感染的常见发病类型。肺部感染可能导致患者术后康复时间延长,若未及时进行干预还可能增加患者病死风险。现阶段临床主要通过症状表现、体格检查、影像学检查及病原学检查诊断颅脑损伤术后肺部感染,尚未提出用于早期预测此并发症的有效标志物<sup>[13]</sup>。

本研究单因素分析、Logistic 多因素回归分析结果显示,合并糖尿病、合并肺部基础疾病、术中实施气管切开、术后机械通气时间 $\geq 7$  d、术后鼻胃管肠内营养支持、ALB $< 30$  g/L、HMGB1 $\geq 80$  mg/L、NF- $\kappa$ B $\geq 40$  pg/mL 为 CSDH 术后继发肺部感染的危险因素。糖尿病为临床常见内分泌疾病,若机体长期处于高血糖状态时,其免疫系统功能会逐步降低,使得各类致病微生物更易侵入体内并引起局部感染<sup>[14]</sup>。合并肺部基础疾病患者大多伴有不同程度肺功能障碍,随着纤毛运动能力下降,此类患者肺部组织对于病原菌的清除、防御能力也会出现明显异常。气管切开为外科手术全麻患者机械通气的重要步骤,但对于部分免疫力较差人群来说,气管切开无疑会增加其呼吸道感染风险,且随着通气时间延长,此类患者也更易发生呼吸机相关性肺炎<sup>[15]</sup>。肠内营养支持为稳定手术患者机体营养状态的重要方法,但 CSDH 患者颅脑损伤后可能存在不同程度的神经功能障碍或胃肠功能紊乱,经鼻胃管实施肠内营养支持可能导致患者消化不良,部分患者可由于导管堵塞、反流等继发吸入性肺炎。鼻胃管肠内营养可能导致部分患者的营养物质吸收不足并继发营养不良

症状,营养不良所致免疫力下降也可视为增加肺部感染风险的危险因素之一<sup>[16]</sup>。既往临床主要将各类炎性标志物作为诊断感染性疾病,并评估病情进展的重要参数, HMGB1 也是一种常见的炎性标志物。相关研究<sup>[17-18]</sup>结果表明, HMGB1 在多种创伤、外科术后感染患者血清中的表达水平较其他常见炎症因子水平更高,其对于各类感染症状的预测效能相对更高。另相关研究<sup>[19-20]</sup>结果表明, NF- $\kappa$ B 为炎症信号通路中的重要转录因子,通过与细胞膜表面受体相结合后,能一定程度促使 DNA 转录并增强炎症因子的信号反馈。高表达 NF- $\kappa$ B 可促使机体分泌 HMGB1 等多种炎症因子而加剧炎症反应、增加局部感染风险。本研究通过 ROC 曲线分析结果显示,血清 HMGB1, NF- $\kappa$ B 对 CSDH 术后肺部感染的预测灵敏度、特异度均较高,可作为早期识别 CSDH 术后肺部感染风险的敏感标志物。

#### 4 结论

血清 HMGB1, NF- $\kappa$ B 水平升高是 CSDH 患者术后肺部感染的危险因素,监测二者水平能一定程度实现对患者术后肺部感染风险的早期预测。

#### 参考文献

- [1] 胡凯,张华.慢性硬膜下血肿发病机制及治疗的研究进展[J].临床神经外科杂志,2024,21(1):102-105.
- [2] 周辉,王海全.改良钻孔引流术对慢性硬膜下血肿患者术后硬膜下积液积气和远离术区颅内出血及近期预后的影响[J].河北医学,2021,27(7):1161-1165.
- [3] MAROUFI S F, FARAHBAKHS F, MACDONALD R L, et al. Risk factors for recurrence of chronic subdural hematoma after surgical evacuation: a systematic review and meta-analysis[J]. Neurosurg Rev, 2023, 46(1): 270.
- [4] 高强,孙峻峰,张永斌.血清 PCT、HMGB1、CRP/ALB 预测颅脑损伤术后肺部感染的价值[J].检验医学与临床, 2023, 20(10): 1401-1404.
- [5] ZHANG Q, QIAO S Y, YANG C S, et al. Nuclear factor-kappa B and effector molecules in photoaging[J]. Cutan Ocul Toxicol, 2022, 41(2): 187-193.
- [6] 赵华昌,刘嘉,冯娅,等.中国、美国、欧洲医院获得性肺炎/呼吸机相关性肺炎指南的异同[J].国外医药(抗生素分册), 2023, 44(2): 96-101.
- [7] 黄钦江,洪伟,李锐,等.慢性硬膜下血肿诊治进展[J].中国神经精神疾病杂志, 2024, 50(1): 33-38.
- [8] 武泽军,赵君爽,胡钧涛.血栓调节素-凝血酶-高迁移率族蛋白 1 通路在慢性硬膜下血肿发生发展中的作用研究进展[J].中华神经医学杂志, 2024, 23(2): 181-185.
- [9] UNO M. Chronic subdural hematoma-evolution of etiology and surgical treatment[J]. Neurol Med Chir, 2023, 63(1): 1-8.
- [10] 潘阵江,鲍晶,魏社鹏,等.成人慢性硬膜下血肿的手术治疗及其疗效分析[J].中国临床神经科学, 2022, 30(4): 442-446.
- [11] 丁建,盛罗平,张晟,等.改良钻孔引流术治疗对老年慢性硬膜下血肿患者临床疗效及近期预后的影响[J].临床误诊误治, 2023, 36(3): 69-72.
- [12] 伍强军,李晓波,舒俊斌,等.改良颅骨钻孔引流治疗慢性硬膜下血肿术后肺部感染及预后不良相关因素分析[J].中国微侵袭神经外科杂志, 2018, 23(3): 119-123.
- [13] 刘宁,薛娜,孔令常,等.老年颅脑损伤患者术后肺部感染危险因素分析及对策[J].齐鲁护理杂志, 2024, 30(10): 132-135.
- [14] HANSEN T, GANGAL A, HIJAB E, et al. Postoperative surgical site infection rate in patients with diabetes following Mohs micrographic surgery: a retrospective analysis[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2022, 36(6): 927-931.
- [15] 孙留涛,胡远征.重型颅脑损伤术后颅内感染的危险因素分析[J].中国烧伤创疡杂志, 2022, 34(5): 344-347.
- [16] 刘国胜.颅脑损伤患者术后并发肺部感染的危险因素分析[J].外科研究与新技术, 2023, 12(1): 29-32.
- [17] 马欢欢,李元垒,付云,等. HMGB-1、S100B 与 RAGE 对创伤性颅脑损伤术后颅内感染的诊断价值[J].分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(2): 201-204.
- [18] 曹伯雄,魏强,冯昊,等.肺癌术后合并肺部感染患者血清 SAA、HMGB1、sCD14 水平动态变化及临床意义[J].徐州医科大学学报, 2022, 42(1): 57-62.
- [19] 楚江云,沈永峰,熊浩锋,等.慢性硬膜下血肿术后肺部感染患者免疫状态及血清 HMGB1 和 NF- $\kappa$ B 动态变化分析[J].热带医学杂志, 2022, 22(12): 1706-1710.
- [20] 韩燕梅,崔萍,柏慧.老年急性脑梗死患者肺部感染的病原学特征及与 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路的相关性[J].中国实用医刊, 2023, 50(20): 43-46.

[收稿日期:2024-09-04]

[责任编辑:杨建香 英文编辑:张勇]