

高迁移率族蛋白 B1 作为脓毒症生物标记物临床应用进展

蒋大明 谈定玉 孙家艳

扬州大学临床医学院江苏省苏北人民医院急诊医学科, 江苏扬州 225001

摘要 高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1) 是一种典型的损伤相关分子模式蛋白, 是在内毒素血症的最初 24 h 内从组织中释放的主要警报素之一。脓毒症时, HMGB1 易位到细胞外后, 成为一个警告信号发挥作用, 并通过 2 种基本独立的方式诱发炎症。HMGB1 在脓毒症细胞因子风暴的中心发挥作用。研究显示脓毒症患者 HMGB1 水平较非脓毒症患者显著升高, 在以 4.2 ng/mL 为截断值时, HMGB1 诊断脓毒症的灵敏度和特异性分别为 79.4% 和 45%; 而以 7 ng/mL 为截断值时, 诊断脓毒症的灵敏度和特异性分别为 60% 和 59.2%。多项研究表明, HMGB1 与器官功能障碍评分显著相关, 当脓毒症继发性肺损伤、急性肾损伤或弥散性血管内凝血时, HMGB1 进一步升高, 提示 HMGB1 与脓毒症病情严重程度相关。研究显示初始 HMGB1 水平与脓毒症 30 d 内死亡率存在显著关联, 对 HMGB1 的动态监测可以更好地评估脓毒症的临床预后。目前, 尚需要更多的研究来确定监测时间点及参考值, 以便临床使用 HMGB1 作为脓毒症诊断、严重程度和预后判断的生物标志物。

关键词 高迁移率组蛋白 B1; 脓毒症; 生物标记物; 预后

中图分类号 R515.3 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20260118

Progress in clinical application of high mobility group box1 as a biomarker of sepsis JIANG Da-ming, TAN Ding-yu, SUN Jia-yan. Department of Emergency, Northern Jiangsu People's Hospital, Clinical Medical College of Yangzhou University, Jiangsu Yangzhou 225001, China

Corresponding author: TAN Ding-yu, E-mail: tandingyu1981@163.com

Abstract High mobility group box 1 protein (HMGB1) is a typical damage-associated molecular pattern protein and one of the major alarmins released from tissues within the first 24 h of endotoxemia. During sepsis, HMGB1 translocates to the extracellular space and functions as a warning signal, inducing inflammation through two largely independent pathways. HMGB1 plays a central role in the cytokine storm of sepsis. Studies have shown that HMGB1 levels in sepsis patients are significantly higher than those in non-sepsis patients. When the cutoff value is 4.2 ng/mL, the sensitivity and specificity of HMGB1 for diagnosing sepsis are 79.4% and 45%, respectively; when the cutoff value is 7 ng/mL, the sensitivity and specificity are 60% and 59.2%, respectively. Multiple studies have demonstrated that HMGB1 is significantly correlated with organ dysfunction scores. When sepsis is complicated by acute lung injury, acute kidney injury, or disseminated intravascular coagulation, HMGB1 levels further increase, suggesting that HMGB1 is associated with the severity of sepsis. Research indicates that the initial HMGB1 level is significantly associated with the 30-day mortality rate of sepsis. Dynamic monitoring of HMGB1 can better evaluate the clinical prognosis of sepsis. Currently, more research is needed to determine the monitoring time points and reference values for the clinical use of HMGB1 as a biomarker for the diagnosis, severity assessment, and prognosis prediction of sepsis.

Key words High mobility group box 1 protein; Sepsis; Biological marker; Prognosis

脓毒症在全球范围内均有较高的发病率、死亡率和医疗保健支出。在过去的 10 年中, 脓毒症的概念已经从基于炎症反应的概念转变为对感染的免疫反应失调和导致的器官功能障碍。脓毒症治疗的核心是早期的识别与诊断以及抗生素应用^[1]。尽管

对脓毒症病理生理学的理解有了很大的提高, 但针对早期细胞因子以抗体为基础的治疗如肿瘤坏死因子, 在临床试验中均未取得理想效果^[2]。脓毒症的死亡率通常约为 30%, 当发展为休克时甚至高达 40% ~ 50%。

基金项目: 江苏省研究型医院学会科研基金(JY202127); 睿 E (睿意) 急诊医学研究专项基金(22222012002); 扬州市科技计划项目(YZ2023123)

通信作者: 谈定玉, E-mail: webtan1981@gmail.com, 江苏扬州南通西路 98 号

高迁移率组蛋白 B1 (high mobility group box 1, HMGB1) 与多种疾病的发病机制有关,包括脓毒症、癌症、创伤和自身免疫性疾病等。HMGB1 在脓毒症中的作用机制相当复杂,目前尚未完全阐明。脓毒症时,HMGB1 作为典型的警报素之一,在易位到细胞外后,成为一个警告信号发挥作用,并通过两种基本独立的方式诱发炎症。越来越多的研究关注靶向 HMGB1 治疗脓毒症以及 HMGB1 的血清含量与脓毒症预后的关系。最新的荟萃分析表明,初始高血 HMGB-1 水平与脓毒症患者的短期 (30 d) 死亡率显著相关,并且该关联可能受脓毒症严重程度的影响^[3]。作为脓毒症细胞因子风暴的中心,HMGB1 在脓毒症发展过程中发挥重要作用,本文将重点讨论 HMGB1 作为临床生物标记物对于脓毒症的诊断、评估严重程度及预后的应用价值。

一、HMGB1 的结构

高迁移率组蛋白是一种进化上高度保守的蛋白质,于 1973 年作为染色质结合分子被发现,因其在聚丙烯酰胺凝胶上的高电泳迁移率而得名^[4]。分为 HMGB、HMGN 和 HMGA 三个家族,其中 HMGB 家族具有特异性的 DNA 结合蛋白,包括 HMGB1、HMGB2、HMGB3 和 SPI00HMG。HMGB1 的蛋白质序列在小鼠和大鼠之间显示 100% 的同源性,在啮齿动物和人类之间显示出 99% 的同源性^[5]。人 HMGB1 由 215 个氨基酸残基组成,它们排列在两个连续的 DNA 结合域[即 HMGA 盒域 (9-79 个氨基酸) 和 HMGB 盒域 (95-163 个氨基酸)] 中,跟着一个 C 端酸性尾巴 (186-215 个氨基酸) 和一个短但功能重要的 N 端区域。HMGB1 在肝、脑组织主要存在于胞浆外,在大多数组织中存在胞核。当 HMGB1 在细胞外时,B 盒的作用可以概述为促炎活性,而 A 盒可以作为 HMGB1 拮抗剂,因为它具有与

B 盒结合的能力^[6]。与 C 末端酸尾融合后,HMGB1A 盒的抗炎活性增强^[7]。

二、HMGB1 在脓毒症中的简要作用机制

HMGB1 的位置和活性受翻译后修饰的影响,各种修饰介导了 HMGB1 从细胞核到细胞质,然后到细胞外空间的易位。由于缺乏前导序列,HMGB1 不能通过大多数可溶性分泌蛋白利用的常规内质网-高尔基体分泌途径主动分泌^[8]。目前有 2 种 HMGB1 主动释放模型^[9]。一种是用刺激激活靶细胞,导致 HMGB1 分泌到细胞外^[10];另一种是将 HMGB1 包装到细胞内囊泡 (如溶酶体或自噬体) 中,然后在囊泡与细胞质膜融合后将 HMGB1 释放到细胞外^[11]。同时,HMGB1 是一种典型的损伤相关分子模式 (damage associated molecular patterns, DAMPs) 蛋白,可在各种类型的细胞死亡过程中被动释放,以响应各种刺激或损伤。不同病原体相关分子模式分子 (pathogen associated molecular patterns, PAMPs) 与各种模式识别受体的结合同样会激活先天免疫细胞,从而依次释放早期细胞因子 (如肿瘤坏死因子) 和晚期作用的促炎介质 (如 HMGB1 和隔离体 1)^[12]。在 HMGB1 介导的炎症机制中,主要有 2 种受体起重要作用,分别是 Toll 样受体 4 和晚期糖基化终产物受体^[13]。HMGB1 通过与 Toll 样受体 4 和晚期糖基化终产物受体结合允许 DAMPs 和 PAMPs 进入促炎细胞溶质传感器,进而产生炎症风暴。图 1 简要概括了这种机制。

三、HMGB1 作为生物标记物在临床中的应用

(一)HMGB1 诊断脓毒症的临床价值

动物研究表明,脓毒症犬的 HMGB1 和炎性细胞因子 (包括白介素-6、白介素-8 和 角质形成细胞的趋化因子) 浓度显著增加^[14]。早在 2007 年,一项纳入了 185 例成年患者的前瞻性研究显示,与健康

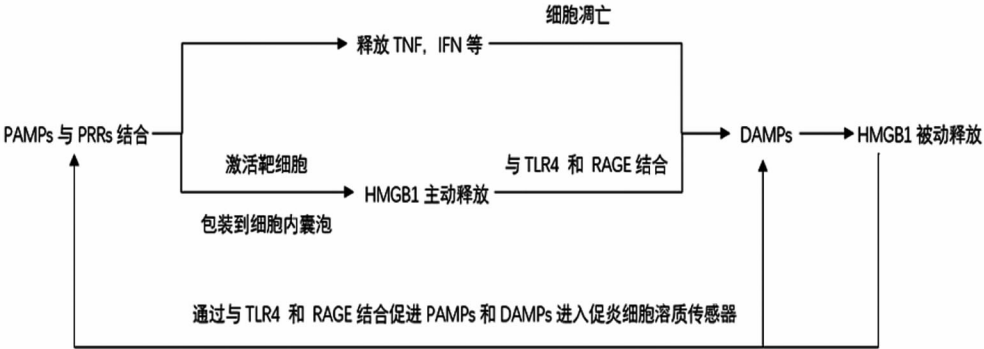


图 1 HMGB1 在脓毒症中的简要作用机制 (注:PAMPs 是病原体相关分子模式分子;PRRs 是模式识别受体;TNF 是肿瘤坏死因子;IFN 是干扰素;HMGB1 是高迁移率族蛋白 B1;TLR4 是 Toll 样受体 4;RAGE 是晚期糖基化终产物受体;DAMPs 是损伤相关分子模式分子)

对照组比较,感染患者的 HMGB1 水平较高(3.4 ng/mL *vs* 0.77 ng/mL),严重脓毒症患者的 HMGB1 水平高于脓毒症患者(6.7 ng/mL *vs* 3.4 ng/mL)。在以 4.2 ng/mL 为截断值诊断脓毒症时, HMGB1 的灵敏度和特异性分别为 79.4% 和 45%^[15]。随后 Karlsson 等^[16]纳入了 247 例成年严重脓毒症患者的前瞻性队列研究显示,严重脓毒症组 HMGB1 浓度中位数明显高于健康对照组(3.6 ng/mL *vs* 0.65 ng/mL, $P < 0.001$)。一项关于继发性腹膜炎的前瞻性研究发现,与单纯腹股沟疝患者相比,继发腹膜炎患者的术前 HMGB1 水平显著升高,且与全身炎症反应综合征患者相比,脓毒症患者的水平显著升高^[17]。一项创伤患者前瞻性队列研究显示,与非脓毒症组相比,脓毒症组在创伤后第 3、5 和 7 天血浆 HMGB1 水平显著升高,同时 HMGB1 水平和创伤严重程度评分均是严重钝性胸部外伤患者发生脓毒症和多脏器功能不全的独立危险因素^[18]。

在 Gámez 等^[19]进行的纳入 631 例患者的前瞻性横断面研究中, HMGB1 作为标志物诊断急诊科脓毒症患者的灵敏度和特异性分别为 60% 和 59.2%, 其最高临界点为 7 ng/mL。然而,在另外一项纳入 218 例危重症患者的研究中, HMGB1 水平的升高与脓毒症无关^[20]。因此, HMGB1 用于脓毒症的诊断目前仍存在争议。研究发现 HMGB1 与病毒性感染有一定关联。Allonso 等^[21]发现登革热感染患者的 HMGB1 浓度显著高于健康患者。研究报道,急性基孔肯雅病毒感染患者 HMGB1 血清水平升高且与病毒滴度的正相关^[22]。在新型冠状病毒感染患者中,非重症组的平均血清 HMGB1 水平为 35.51 ng/mL,显著高于健康对照组的(7.16 ± 2.88) ng/mL^[23]。

(二) HMGB1 与脓毒症病情严重程度

最新的脓毒症被定义为宿主对感染的反应失调而致的危及生命的器官功能障碍,并将感染后序贯性器官功能衰竭评分(sepsis-related organ failure assessment, SOFA) ≥ 2 分作为脓毒症器官功能障碍的临床判断标准。多项研究表明, HMGB1 与 SOFA 评分显著相关,并与脓毒症并发器官衰竭相关。在一项猪脓毒症模型中, HMGB1 水平的早期变化与以猪 SOFA 评分为特征的迟发性器官功能障碍有关^[24]。一项纳入了 60 例脓毒症患者的研究中, HMGB1 水平与 SOFA 评分呈显著正相关^[25]。Qu 等^[26]综述提示 HMGB1 在急性肺损伤中表达增加,可用于急性肺损伤的诊断和预后评估。另一项研究显示正常人

血和尿中 HMGB1 水平明显低于脓毒症患者,而脓毒症患者中非急性肾损伤组血和尿中 HMGB1 水平低于急性肾损伤组^[27]。该研究提示作为脓毒症并发急性肾损伤的诊断标志物,血清和尿液中的 HMGB1 显示出良好的应用价值。此外,一项关于脓毒症和弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)的研究显示, HMGB1 在健康对照组、非 DIC 组、隐性 DIC 组、显性 DIC 组分别为 1.4 ng/mL、5.6 ng/mL、9.0 ng/mL、12.0 ng/mL^[28]。脓毒症并发 DIC 时, HMGB1 与 SOFA 评分及 DIC 严重程度显著相关^[29]。

许多关于病毒或特殊病原体感染的研究中,血清 HMGB1 水平升高亦与病情严重程度相关。一项研究显示病毒性出血热患者 HMGB1 升高,且疾病进展迅速的患者中 HMGB1 的浓度更高,提示 HMGB1 是严重出血热的潜在生物标志物^[30]。Patel 等^[31]观察棉鼠感染各种呼吸道病毒(甲流、乙流、呼吸道合胞病毒和鼻病毒)的研究发现, HMGB1 水平与呼吸道病毒感染严重程度有关,可作为呼吸道病毒感染严重程度的潜在生物标志物,且可能是改善急性肺损伤的治疗靶点。最新的一项关于新型冠状病毒感染患者血清 HMGB1 水平的研究表明,重症组的平均血清 HMGB1 水平为 189.40 ng/mL,显著高于非重症组的 35.51 ng/mL 和健康组的(7.16 ± 2.88) ng/mL,提示 HMGB1 可以作为重症新型冠状病毒感染的潜在生物标志物和治疗靶点^[23]。Higgins 等^[32]观察到, HMGB1 的水平与严重和致命的恶性疟原虫感染有关。另有一项研究显示,类鼻疽伯克霍尔德菌感染患者血浆中的 HMGB1 水平与临床严重程度评分(SOFA 评分)显著相关^[33]。

(三) HMGB1 预测脓毒症预后的临床价值

HMGB1 作为脓毒症死亡率的预测标记物最初并没有显示出优势。2008 年 Karlsson 等^[16]在严重脓毒症患者的队列研究中发现,幸存者与非幸存者(入院 72 h 死亡)的 HMGB1 水平没有差异(3.6 ng/mL *vs* 3.9 ng/mL, $P = 0.17$)。另一项研究中,急诊科疑似感染患者的 HMGB1 水平与 28 d 死亡率之间亦无显著关联^[34]。最新的研究表明,动态监测 HMGB1 水平能预测脓毒症预后。Yu 等^[35]报道, HMGB1 在严重脓毒症患者中显示出较好的预后预测价值,247 例严重脓毒症患者根据 90 d 生存率被分为存活者和非存活者,在第 3、5、7、12 天,非存活者的 HMGB1 水平均明显高于存活者。在另一项连续测量 HMGB1 峰值的研究中,在第 7 天 HMGB1

≥ 9.25 ng/mL 的脓毒症患者 28 d 死亡率较高 ($OR: 2.64; P=0.026$)^[36]。最新的一项纳入 18 项研究的 1 163 例脓毒症患者的荟萃分析显示,与脓毒症幸存组相比,死亡组入组时血 HMGB-1 浓度显著升高 [标准化平均差 (standardized mean difference, SMD): 0.45, 95% $CI: 0.21 \sim 0.69$], 初始 HMGB-1 水平与 30 d 内死亡率之间存在显著关联 (SMD: 0.43, 95% $CI: 0.09 \sim 0.78$)。在入院第 3 天后,死亡组的 HMGB1 水平更高 (SMD: 1.33, 95% $CI: 1.05 \sim 1.62$), 但 2 组在第 7 天 HMGB1 水平无显著差异 (SMD: 1.01, 95% $CI: -0.31 \sim 2.33$)^[3]。因此,鼓励在入院后对 HMGB1 水平进行动态监测,以更好地评估 HMGB1 作为脓毒症死亡的预后标志物的临床价值。此外,在脓毒症合并急性肾损伤或 DIC 时,高水平 HMGB1 不仅提示病情严重程度,亦与预后不良密切相关^[26,27]。

(四) HMGB1 在脓毒症合并慢性病中的预后价值

当脓毒症合并慢性病时, HMGB1 能协同影响死亡率。在一项评估 HMGB1 对肝硬化静脉曲张出血患者感染和死亡率预测的前瞻性研究中,有和无感染的肝硬化患者血清 HMGB1 中位值分别为 4.635 ng/mL 和 0.496 ng/mL ($P=0.000$); 在死亡和幸存的肝硬化患者血清 HMGB1 中位值分别为 5.446 ng/mL 和 0.596 ng/mL ($P=0.011$)。提示血清 HMGB1 水平与肝硬化静脉曲张出血患者感染呈高度相关,与死亡呈中度相关^[37]。另一项关于晚期慢性肝病患者静脉曲张出血结局预测的前瞻性研究发现,发生感染并死亡的患者血清 HMGB1 水平高于无感染的患者^[38]。最能预测感染的血清 HMGB1 的临界值为 3.3179 ng/mL,灵敏度和特异性分别为 92.3% 和 77.8%, ROC 曲线下面积为 0.848。最能预测死亡率的血清 HMGB1 的临界值为 2.668 ng/mL,灵敏度和特异性为 85.7% 和 57.1%, ROC 曲线下面积为 0.794。此外,有研究显示与单纯脓毒症相比, HMGB1 晚期峰值和慢性肾病 (糖尿病、慢性阻塞性肺病、慢性心力衰竭或慢性肾病) 并存协同影响死亡率 (逻辑回归分析的比值比 3.17; $P: 0.027$)^[26]。

参考文献

- 徐丽. 脓毒症相关急性肾损伤的诊治进展 [J]. 内科急危重症杂志, 2023, 29(6): 503-505.
- Bayram P, Karamese SA, Ozdemir B, et al. Two flavonoids, baicalein and naringin are effective as anti-inflammatory and anti-oxidant agents in a rat model of polymicrobial sepsis [J]. Immunopharmacol Immun-

- toxicol, 2023, 45(5): 597-606.
- Cai J, Lin Z. Correlation of blood high mobility group box-1 protein with mortality of patients with sepsis: A meta-analysis [J]. Heart Lung, 2021, 50(6): 885-892.
- Andersson U, Tracey KJ, Yang H, et al. Post-translational modification of HMGB1 disulfide bonds in stimulating and inhibiting inflammation [J]. Cells, 2021, 10(2): 332.
- Chen R, Kang R, Tang D, et al. The mechanism of HMGB1 secretion and release [J]. Exp Mol Med, 2022, 54(2): 91-102.
- Xue J, Suarez JS, Minaai M, et al. HMGB1 as a therapeutic target in disease [J]. J Cell Physiol, 2020, 236(5): 3406-3419.
- Deng C, Zhao L, Yang Z, et al. Targeting HMGB1 for the treatment of sepsis and sepsis-induced organ injury [J]. Acta Pharmacol Sin, 2021, 43(3): 520-528.
- Kwak MS, Kim HS, Lee B, et al. Immunological significance of HMGB1 post-translational modification and redox biology [J]. Front Immunol, 2020, 11: 1189.
- Volchuk A, Ye A, Chi L, Alkazmi L, et al. Indirect regulation of HMGB1 release by gasdermin D [J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 4561.
- Al-kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Alkazmi L, et al. High-mobility group box 1 (HMGB1) in COVID-19: extrapolation of dangerous liaisons [J]. Inflammopharmacology, 2022, 30(3): 811-820.
- Wu Y, Zhao Y, Yang HZ, et al. HMGB1 regulates ferroptosis through Nrf2 pathway in mesangial cells in response to high glucose [J]. Biosci Rep, 2021, 41(1): BSR20202924.
- Zhou B, Liu J, Zeng L, et al. Extracellular SQSTM1 mediates bacterial septic death in mice through insulin receptor signalling [J]. Nat Microbiol, 2020, 5(12): 1576-1587.
- Andersson U, Yang H. HMGB1 is a critical molecule in the pathogenesis of Gram-negative sepsis [J]. J Intensive Med, 2022, 2(3): 156-166.
- Goggs R, Letendre JA. Evaluation of the host cytokine response in dogs with sepsis and noninfectious systemic inflammatory response syndrome [J]. J Vet Emerg Crit Care (San Antonio), 2019, 29(6): 593-603.
- Gaľni S, Koldkjaer OG, Møller HJ, et al. A comparison of high-mobility group-box 1 protein, lipopolysaccharide-binding protein and procalcitonin in severe community-acquired infections and bacteraemia: a prospective study [J]. Crit Care, 2007, 11(4): R76.
- Karlsson S, Pettilä V, Tenhunen J, et al. HMGB1 as a predictor of organ dysfunction and outcome in patients with severe sepsis [J]. Intensive Care Med, 2008, 34(6): 1046-1053.
- Milić L, Grigorov I, Krstić S, et al. Serum level of HMGB1 protein and inflammatory markers in patients with secondary peritonitis: time course and the association with clinical status [J]. J Med Biochem, 2017, 36(1): 44-53.
- Wang XW, Karki A, Zhao XJ, et al. High plasma levels of high mobility group box 1 is associated with the risk of sepsis in severe blunt chest trauma patients: a prospective cohort study [J]. J Cardiothorac Surg, 2014, 9: 133.
- Gómez-Díaz LY, Enriquez LE, Matute JD, et al. Diagnostic accuracy of HMGB-1 sTREM-1 and CD64 as markers of sepsis in patients re-

- cently admitted to the emergency department[J]. Acad Emerg Med, 2011,18(8):807-815.
- 20 Yagmur E,Buendgens L,Herbers U,et al. High mobility group box 1 as a biomarker in critically ill patients[J]. J Clin Lab Anal,2018,32(8):e22584.
- 21 Allonso D,Belgrano FS,Calzada N,et al. Elevated serum levels of high mobility group box 1 (HMGB1) protein in dengue-infected patients are associated with disease symptoms and secondary infection[J]. J Clin Virol,2012,55(3):214-219.
- 22 Rocha DCP,Souza TMA,Nunes PCG,et al. Increased circulating levels of High Mobility Group Box 1 (HMGB1) in acute-phase Chikungunya virus infection; Potential disease biomarker[J]. J Clin Virol, 2022,146:105054.
- 23 Chen R,Huang Y,Quan J,et al. HMGB1 as a potential biomarker and therapeutic target for severe COVID-19[J]. Heliyon, 2020,6(12):e05672.
- 24 Rutai A,Zsikai B,Tallósy SP,et al. A porcine sepsis model with numerical scoring for early prediction of severity[J]. Front Med (Lausanne),2022,9:867796.
- 25 Ueno T,Ikeda T,Ikeda K,et al. HMGB-1 as a useful prognostic biomarker in sepsis-induced organ failure in patients undergoing PMX-DHP[J]. J Surg Res,2011,171(1):183-190.
- 26 Qu L,Chen C,Chen Y,et al. High-mobility group box 1 (HMGB1) and autophagy in acute lung injury (ALI): A review[J]. Med Sci Monit,2019,25:1828-1837.
- 27 Zang D,Li W,Cheng F,et al. Accuracy and sensitivity of high mobility group box 1 (HMGB1) in diagnosis of acute kidney injury caused by sepsis and relevance to prognosis[J]. Clin Chim Acta,2022,535:61-67.
- 28 Walborn A,Rondina M,Mosier M,et al. Endothelial dysfunction is associated with mortality and severity of coagulopathy in patients with sepsis and disseminated intravascular coagulation[J]. Clin Appl ThrombHemost,2019,25:1076029619852163.
- 29 Hatada T,Wada H,Nobori T,et al. Plasma concentrations and importance of high mobility group box protein in the prognosis of organ failure in patients with disseminated intravascular coagulation[J]. ThrombHaemost,2005,94(5):975-979.
- 30 Resman Rus K,Fajs L,Korva M,et al. HMGB1 Is a potential biomarker for severe viral hemorrhagic fevers[J]. PLoS Negl Trop Dis, 2016,10(6):e0004804.
- 31 Patel MC,Shirey KA,Boukhvalova MS,et al. Serum high-mobility-group box 1 as a biomarker and a therapeutic target during respiratory virus infections[J]. mBio,2018,9(2):e00246-18.
- 32 Higgins SJ,Xing K,Kim H,et al. Systemic release of high mobility group box 1 (HMGB1) protein is associated with severe and fatal Plasmodium falciparum malaria[J]. Malar J,2013,12:105.
- 33 Charoensup J,Sermsswan RW,Paeyao A,et al. High HMGB1 level is associated with poor outcome of septicemic melioidosis[J]. Int J Infect Dis,2014,28:111-116.
- 34 Velásquez S,Matute JD,Gómez LY,et al. Characterization of nCD64 expression in neutrophils and levels of s-TREM-1 and HMGB-1 in patients with suspected infection admitted in an emergency department[J]. Biomedica,2013,33(4):643-652.
- 35 Yu H,Qi Z,Zhao L,et al. Prognostic value of dynamic monitoring of cellular immunity and HMGB1 in severe sepsis; delayed chronic inflammation may be the leading cause of death in late severe sepsis[J]. Clin Lab,2016,62(12):2379-2385.
- 36 Karakike E,Adami ME,Lada M,et al. Late peaks of HMGB1 and sepsis outcome:evidence for synergy with chronic inflammatory disorders[J]. Shock,2019,52(3):334-339.
- 37 Vilela EG,Pinheiro CDS,Saturnino SF,et al. Evaluation of the behavior of levels of HMGB1 and IL6 as predictors of infection,acute kidney injury and mortality in cirrhotic patients with variceal bleeding[J]. Arq Gastroenterol,2018,55(4):338-342.
- 38 Dos Santos Pinheiro C,de Oliveira Gomes CG,Ribeiro Lima Machado C,et al. Performance of high mobility protein group 1 and interleukin-6 as predictors of outcomes resulting from variceal bleeding in patients with advanced chronic liver disease[J]. Inflammation,2022,45(2):544-553.
- 39 Barnay-Verdier S,Borde C,Fattoum L,et al. Emergence of antibodies endowed with proteolytic activity against High-mobility group box 1 protein (HMGB1) in patients surviving septic shock[J]. Cell Immunol,2020,347:104020.

(2023-12-28 收稿 2025-11-28 修回)

《内科急危重症杂志》重要通知

近期有不法分子假借编辑部名义进行违法行为,若您收到任何要求添加私人账号的邮件或电话短信,请务必不要相信!有任何疑问请与官方邮箱:nkjwzzzz@163.com 或官方电话:027-69378378 联系。

目前,本刊联系方式仅为邮箱和电话,其余均为诈骗,请勿相信!

《内科急危重症杂志》编辑部