

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.04.017

前庭性偏头痛患者血清 HMGB1、Hcy 水平与疾病分期的关系研究*

李春鹏¹, 傅俊^{1△}, 王雯², 郑丽霞¹, 范靓丰¹, 袁闻¹, 陈胜会¹

上海交通大学医学院苏州九龙医院:1. 神经内科;2. 儿科, 江苏苏州 215028

摘要:目的 探讨前庭性偏头痛(VM)患者血清高迁移率族蛋白 1(HMGB1)、同型半胱氨酸(Hcy)水平与疾病分期的关系。方法 选取 2020 年 3 月至 2023 年 3 月该院收治的 100 例 VM 患者作为研究对象,按照疾病分期分为发作组 48 例和间歇组 52 例,另选择同期在该院体检健康的志愿者 100 例为对照组。采用酶联免疫吸附试验检测各组血清 HMGB1、Hcy 水平;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 HMGB1、Hcy 诊断 VM 患者疾病分期的价值;采用多因素 Logistic 回归分析 VM 患者疾病分期的影响因素。结果 与对照组相比,间歇组和发作组血清 HMGB1、Hcy 水平明显升高($P < 0.05$);与间歇组相比,发作组血清 HMGB1、Hcy 水平明显升高($P < 0.05$)。血清 HMGB1、Hcy 联合检测诊断 VM 患者疾病分期的曲线下面积(AUC)大于 HMGB1、Hcy 单独诊断的 AUC($Z = 2.505, 4.940, P = 0.012, < 0.001$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示, HMGB1、Hcy 是 VM 患者疾病分期的影响因素($P < 0.05$)。结论 VM 患者血清 HMGB1、Hcy 呈高表达,与疾病分期具有一定的关系,有望成为诊断疾病分期的生物学标志物。

关键词:前庭性偏头痛; 高迁移率族蛋白 1; 同型半胱氨酸; 疾病分期; 诊断价值

中图法分类号:R747.2;R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2025)04-0518-04

Relationship between serum HMGB1, Hcy Levels and disease staging in patients with vestibular migraine*LI Chunpeng¹, FU Jun^{1△}, WANG Wen², ZHENG Lixia¹, FAN Liangfeng¹,
YUAN Wen¹, CHEN Shenghui¹1. Department of Neurology; 2. Department of Pediatrics, Suzhou Jiulong Hospital,
Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Suzhou, Jiangsu 215028, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between serum high mobility group protein 1 (HMGB1) and homocysteine (Hcy) levels and disease staging in patients with vestibular migraine (VM). **Methods** A total of 100 patients with VM treated at the hospital from March 2020 to March 2023 were selected as study subjects. According to disease staging, they were divided into the attack group (48 cases) and the interictal group (52 cases). Additionally, 100 healthy volunteers who underwent physical examinations at the same hospital during the same period were selected as the control group. Serum HMGB1 and Hcy levels in each group were measured using enzyme-linked immunosorbent assay. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the value of serum HMGB1 and Hcy in the diagnosis of VM disease staging. Multivariate Logistic regression analysis was performed to identify factors influencing disease staging in VM patients. **Results** Compared with the control group, serum HMGB1 and Hcy levels were significantly elevated in both the interictal and attack groups ($P < 0.05$). Furthermore, serum HMGB1 and Hcy levels in the attack group were significantly higher than those in the interictal group ($P < 0.05$). The area under the curve (AUC) for the combined detection of serum HMGB1 and Hcy in the diagnosis of VM disease staging was greater than that for HMGB1 or Hcy alone ($Z = 2.505, 4.940, P = 0.012, < 0.001$). HMGB1 and Hcy were identified as influencing factors for disease staging in patients with VM ($P < 0.05$). **Conclusion** Serum HMGB1 and Hcy levels are highly expressed in patients with VM and are both associated with disease staging. They show potential as biological markers for the differential diagnosis of disease stages.

Key words: vestibular migraine; high mobility group protein 1; homocysteine; disease staging; diagnostic value

* 基金项目:上海交通大学医学院苏州九龙医院预研基金项目(SZJL202205)。

作者简介:李春鹏,男,主治医师,主要从事头痛头晕、神经重症相关研究。△ 通信作者,E-mail:806483899@qq.com。

偏头痛的特征是反复头痛,但普遍被认为是一种致敏的神经系统疾病,患者对光、声音和其他感觉刺激的敏感性增强^[1]。前庭性偏头痛(VM)是偏头痛中较为常见的一种类型,除了对晕动病易感性增加外,许多 VM 患者会发生与其他常见偏头痛先兆不同的眩晕或共济失调的离散发作,并且持续时间差异很大,从几秒钟到几周不等^[2]。VM 在发作时难以准确诊断,一般以临床特征为主要诊断方式,常发生漏诊、误诊的现象^[3]。因此,寻找与 VM 相关的生物学标志物有重要的临床价值。细胞外高迁移率族蛋白 1(HMGB1)可结合多种受体,包括晚期糖基化终产物受体(RAGE)、Toll 样受体(TLR)。HMGB1 介导的神经炎症与多种疾病的发病机制有关,包括脑损伤、持续性疼痛和三叉神经病变^[4]。伴有头痛和肺部浸润的新型冠状病毒感染(COVID-19)头痛患者血清 HMGB1 水平明显升高^[5]。同型半胱氨酸(Hcy)是在蛋氨酸代谢过程中产生的含硫氨基酸,其水平升高可能是由遗传缺陷或维生素 B₁₂ 和叶酸的缺乏引起的^[6]。Hcy 有许多作用,最重要的是参与对大脑至关重要的转甲基化反应^[7]。鉴于之前对 VM 患者疾病分期与血清生物学标志物关系的研究较少,而 HMGB1、Hcy 均与神经疾病相关,因此本研究通过对 VM 患者血清 HMGB1、Hcy 水平进行检测,分析其与疾病分期的关系,旨在为 VM 治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 3 月至 2023 年 3 月本院收治的 100 例 VM 患者作为研究对象,按照 VM 疾病分期^[8]分为发作组 48 例和间歇组 52 例。纳入标准:(1)符合《前庭性偏头痛患者脑皮层形态学研究》^[9]中有关 VM 的诊断标准;(2)疼痛持续 10 min 至 72 h;(3)发作次数≥5 次;(4)首次确诊为 VM。排除标准:(1)意识模糊无法进行正常交流的患者;(2)

合并免疫性疾病患者;(3)合并恶性肿瘤患者;(4)合并传染性疾病患者;(5)有原发性头痛史患者;(6)服用过治疗 VM 药物的患者;(7)慢性持续期 VM 患者。另选择同期在本院体检健康的志愿者 100 例作为对照组。本研究获得本院医学伦理委员会的审批(20200127),所有研究对象均签署知情同意书。

1.2 方法 抽取所有 VM 患者入院次日及志愿者体检当天的空腹静脉血 10 mL,以 4 500 r/min 离心 20 min,离心半径为 10 cm,抽取上清液放置于-80 °C 冰箱内待用。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 HMGB1、Hcy 水平,试剂盒分别购自上海昂龙生物科技有限公司、深圳子科生物科技有限公司(货号分别为 ARG81351、ZK-H1158)。采用 Multiskan FC 酶标仪(购自赛默飞世尔科技中国有限公司)测定 HMGB1、Hcy 在 450 nm 波长处的吸光度,重复检测 3 次取均值。联合回归曲线方程计算 HMGB1、Hcy 水平。收集研究对象性别、年龄、体质量指数(BMI)、病理、诱发因素等一般资料。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件进行数据处理和分析。呈正态分布且方差齐的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析,进一步通过 SNK-*q* 法进行两两比较;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 HMGB1、Hcy 对 VM 患者疾病分期的诊断价值;采用多因素 Logistic 回归分析 VM 患者疾病分期的影响因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组一般资料比较 3 组性别、年龄、BMI 比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),发作组和间歇组患者平均病程、诱发因素比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 3 组一般资料比较[n(%)或 $\bar{x} \pm s$]

项目	发作组(n=48)	间歇组(n=52)	对照组(n=100)	$\chi^2/F/t$	<i>P</i>
性别				0.533	0.766
男	29(60.42)	35(67.31)	63(63.00)		
女	19(39.58)	17(32.69)	37(37.00)		
年龄(岁)	58.30±6.10	58.25±6.10	58.26±6.08	0.001	0.999
BMI(kg/m ²)	22.10±2.14	22.09±2.12	22.12±2.12	0.004	0.996
病程(d)	12.00±1.43	12.10±1.50	—	0.341	0.734
诱发因素				0.208	0.901
睡眠剥夺	18(37.50)	20(38.46)	—		
饮食不规律	20(41.67)	23(44.23)	—		
月经	10(20.83)	9(17.31)	—		

注:—表示无数据。

2.2 发作组、间歇组、对照组血清 HMGB1、Hcy 水平比较 与对照组相比,间歇组和发作组血清 HMGB1、Hcy 水平明显升高($P < 0.05$);与间歇组相比,发作组血清 HMGB1、Hcy 水平明显升高($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 发作组、间歇组、对照组血清 HMGB1、Hcy 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	HMGB1(mg/L)	Hcy($\mu\text{mol/L}$)
发作组	48	15.36 \pm 1.62* [#]	20.35 \pm 2.10* [#]
间歇组	52	13.42 \pm 1.43*	18.10 \pm 1.93*
对照组	100	11.30 \pm 1.20	15.68 \pm 1.66
F		148.850	108.616
P		<0.001	<0.001

注:与对照组相比,* $P < 0.05$;与间歇组相比,[#] $P < 0.05$ 。

2.3 血清 HMGB1、Hcy 单独及联合检测对 VM 患者疾病分期的诊断价值 以间歇组为阴性对照,发作组为阳性样本,绘制 ROC 曲线。结果显示,血清 HMGB1、Hcy 诊断 VM 患者疾病分期的曲线下面积(AUC)分别为 0.811(95%CI:0.720~0.882)、0.828(95%CI:0.740~0.896),最佳截断值分别为 14.975 mg/L、19.248 $\mu\text{mol/L}$,灵敏度分别为 64.58%、79.17%,特异度分别为 86.54%、75.00%。血清 HMGB1、Hcy 联合诊断 VM 患者疾病分期的 AUC 为 0.889(95%CI:0.811~0.943),灵敏度、特异度分别为 81.25%和 71.90%。血清 HMGB1、Hcy 联合诊断 VM 患者疾病分期的 AUC 大于 HMGB1、Hcy 单独诊断的 AUC($Z = 2.505, 4.940, P = 0.012, < 0.001$)。见图 1。

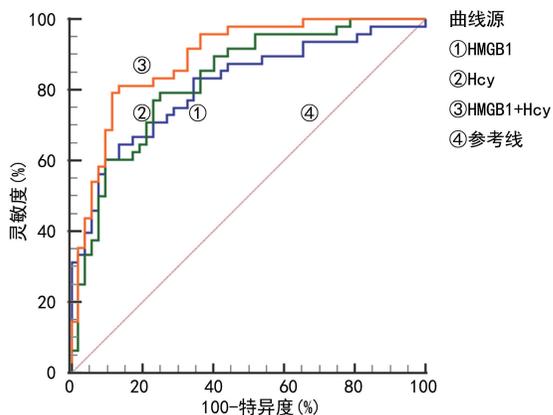


图 1 血清 HMGB1、Hcy 单独及联合诊断 VM 患者疾病分期的 ROC 曲线

2.4 多因素 Logistic 回归分析 VM 患者疾病分期的影响因素 将 VM 患者疾病分期作为因变量(发作期=1,间歇期=0),将 HMGB1、Hcy 作为自变量(原值代入)进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示, HMGB1、Hcy 是 VM 患者疾病分期的影响因素($P <$

0.05)。见表 3。

表 3 多因素 Logistic 回归分析 VM 患者疾病分期的影响因素

变量	β	SE	Wald χ^2	P	OR(95%CI)
HMGB1	0.969	0.264	13.469	<0.001	2.635(1.571~4.421)
Hcy	1.180	0.320	13.595	<0.001	3.254(1.738~6.093)

3 讨论

VM 占头痛诊断的 9%,其已成为阵发性眩晕最普遍的原因^[10]。青年 VM 患者的易感因素可能包括月经、睡眠不规律、应激、疲惫、脱水、部分食物和饮料以及剧烈疼痛^[11]。在发作间期,这些患者可能突发运动知觉异常(例如感知到全身旋转或摇摆),且视觉运动敏感性增强,出现空间定向障碍^[12-13]。目前,VM 的诊断仅依赖于临床表现,其病理生理学机制目前尚未明确,因此寻找与 VM 病情相关的生物标志物有重要的临床价值。

HMGB1 是一种重要的转录调节因子,在自噬和代谢中起关键作用,可通过响应各种刺激被分泌到细胞外,诱导无菌炎症和细胞迁移^[14]。最近, HMGB1 也被证明是神经炎症和神经变性的相关介质^[15]。HMGB1 是炎症的关键标志物,研究表明,COVID-19 头痛患者血清 HMGB19 水平升高,且与疾病严重程度呈正相关^[16]。HMGB1 水平升高与严重头痛的出现具有相关性,并与 COVID-19 头痛患者对乙酰氨基酚反应迟钝有关^[5]。有证据表明 HMGB1 在外周和脊柱伤害性感受(包括神经性疼痛)中起作用, HMGB1 可通过与 TLR2、TLR4 及 RAGE 结合来触发小胶质细胞活化,该过程涉及核因子- κB (NF- κB)细胞内信号级联反应以及促炎性细胞因子的释放,从而引发神经炎症和神经元损伤^[17]。本研究发现,与对照组相比,间歇组和发作组血清 HMGB1 水平明显升高,与间歇组相比,发作组血清 HMGB1 水平明显升高,表明 HMGB1 参与 VM 病情的发展过程,其可能通过调控炎症反应参与神经元损伤,从而引发 VM。

Hcy 作为蛋氨酸循环的中间体,当血浆 Hcy 水平为 31~100 $\mu\text{mol/L}$ 时判断为高同型半胱氨酸血症。该病是一种代谢性疾病,被认为是多种神经系统疾病的危险因素^[18-19]。在神经系统疾病的体外和体内模型中,长期暴露于高水平的 Hcy 中已被证明会增加神经元损伤^[20]。研究表明精神分裂症患者血清 Hcy 水平升高,其水平能够诱导神经元凋亡^[21]。伴有代谢综合征的精神分裂症患者存在 Hcy 再甲基化过程,可造成神经元异常,导致患者病情加重^[22]。Hcy 可促进一些自由基产生,导致血管内皮细胞发生损伤,减少对内皮源性一氧化氮的利用,且其水平升高时,对血管

的松弛作用减弱,导致血管顺应性下降,从而造成头痛的发生^[23]。本研究发现,与对照组相比,间歇组和发作组血清 Hcy 水平明显升高,与间歇组相比,发作组血清 Hcy 水平明显升高,提示 Hcy 能够诱导神经元的损伤,从而影响 VM 患者疾病分期。

本研究表明,血清 HMGB1、Hcy 联合检测诊断 VM 患者疾病分期的 AUC 大于 HMGB1、Hcy 单独诊断的 AUC,其且灵敏度升高,特异度降低,二者联合检测能够提高诊断效能。多因素 Logistic 回归分析结果显示, HMGB1、Hcy 是 VM 患者疾病分期的影响因素,进一步说明, HMGB1、Hcy 水平与 VM 患者疾病分期具有相关性,有成为 VM 相关生物学标志物的潜力。

综上所述, VM 患者血清 HMGB1、Hcy 呈高表达,与疾病分期具有一定的关系,临床可将其作为诊断 VM 病情的生物学辅助指标,为及时治疗 VM 提供理论依据。但本研究的样本量有限,后续将扩大样本量深入研究。

参考文献

[1] 宋马莉,姚晓东. 前庭性偏头痛的临床表现和治疗及其与其他疾病的关系[J]. 当代医学,2022,28(2):191-194.

[2] 刘金环,薛言言,张智风,等. 确诊型前庭性偏头痛患者临床特征及前庭康复操对其 DHI 评分、EQ-5D 评分的影响[J]. 罕少疾病杂志,2022,29(2):17-19.

[3] 蒋薇. 冷热试验、摇头试验、速度阶梯试验和颈肌前庭诱发肌源性电位在前庭性偏头痛诊断中的价值[J]. 中国康复医学,2021,33(21):120-121.

[4] 赵航宇,张秀英,王雪峰,等. 清肺通络开玄法对呼吸道合胞病毒诱发幼龄大鼠肺炎性损伤肺组织 HMGB1/RAGE 轴的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2023,32(5):585-589.

[5] ÇELEBIER M, HAZNEDAROĞLU İ C. Could targeting HMGB1 be useful for the clinical management of COVID-19 infection? [J]. Comb Chem High Throughput Screen,2021,24(4):587-590.

[6] 李聪娜. 亚甲基四氢叶酸还原酶 C677T 基因多态性及血清同型半胱氨酸浓度与原发高血压病关系的临床研究[D]. 石家庄:河北医科大学,2016.

[7] 林杉帆,郅玉春,张文娜,等. 氢转移反应对分子筛催化甲醇和二甲醚动态自催化反应历程的贡献:深入理解甲醛的生成机理和作用机制[J]. 催化学报,2023,46(3):11-27.

[8] 杨颖,孙威,滕秀涵,等. 前庭性偏头痛发作期及间歇期患者血清 5-羟色胺、降钙素基因相关肽水平相关性研究[J]. 中国医药指南,2022,20(25):113-115.

[9] 折霞,张小玲,高洁,等. 前庭性偏头痛患者脑皮层形态学

研究[J]. 影像诊断与介入放射学,2019,28(4):269-272.

[10] 刘冰,李蓓,张莉,等. 良性阵发性眩晕与前庭性偏头痛患儿伴焦虑和抑郁情绪的特征分析[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2021,35(5):416-419.

[11] 金子凡. 天舒胶囊辅助氟桂利嗪治疗前庭性偏头痛的效果及对患者血清 5-HT、NO 和 MMP-9 水平的影响[J]. 中国医学创新,2023,20(3):86-89.

[12] 邱永亮,温红娟. 家庭关怀在长春市老年偏头痛患者知觉压力、自我感知老化与睡眠质量中的中介作用[J]. 中国老年学杂志,2021,41(12):2654-2657.

[13] 高慧,宋元清. 脑电图对偏头痛和头痛性癫痫患者的诊断价值研究[J]. 中国实用医药,2022,17(25):113-115.

[14] 张列,苗树船,杨中鑫,等. HMGB1 下调的作用:通过抑制神经元细胞自噬和凋亡减轻大鼠脑出血后的神经元损伤[J]. 南方医科大学学报,2022,42(7):1050-1056.

[15] PAUDEL Y N, SHAIKH M F, CHAKRABORTI A, et al. HMGB1: a common biomarker and potential target for TBI, neuroinflammation, epilepsy, and cognitive dysfunction[J]. Front Neurosci,2018,12:628.

[16] RENIERIS G, KARAKIKE E, GKAVOGIANNI T, et al. IL-1 α mediates tissue specific inflammation and severe respiratory failure in COVID-19: clinical and experimental evidence[J]. J Innate Immun,2022,14(16):643-656.

[17] 马越,李易桐,马玉清. 高迁移率族蛋白 B1 和 Toll 样受体 4 在神经病理性疼痛中的研究进展[J]. 中国医师进修杂志,2017,40(7):665-667.

[18] 姚柳. 芳香烃受体-CD36 信号路径在高同型半胱氨酸血症诱导小鼠肝脏脂肪变性中的作用研究[D]. 天津:天津医科大学,2016.

[19] MEI X Y, QI D S, ZHANG T, et al. Inhibiting MARSs reduces hyperhomocysteinemia-associated neural tube and congenital heart defects[J]. EMBO Mol Med,2020,12(3):e9469.

[20] 王玉明. 中枢神经系统特发性炎症脱髓鞘疾病患者血清尿酸、同型半胱氨酸水平及其临床意义[J]. 广西医学,2020,42(3):302-304.

[21] 王金成,葛怡然,王朝敏,等. 老年精神分裂症患者血清 Hcy 水平表达与注意及执行功能的关系[J]. 中国老年学杂志,2017,37(11):2775-2776.

[22] 张顺,李娜,张素娟,等. 精神分裂症患者血清 CRP、Hcy 和 SHBG 水平变化及与临床症状和认知功能相关性研究[J]. 临床和实验医学杂志,2021,20(21):2338-2341.

[23] ZHANG H, HAO Y J, YANG A N, et al. TGFB3-AS1 promotes Hcy-induced inflammation of macrophages via inhibiting the maturity of miR-144 and upregulating Rap1a[J]. Mol Ther Nucleic Acids,2021,26:1318-1335.