临床研究 DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.001291

血清和关节液 HMGB1 水平与膝骨关节炎严重程度的相关性研究

李明超，肖　睿，李　伟，张广平
（宜宾市第一人民医院骨二科，宜宾　644000）

【摘　要】**目的**：探讨膝骨关节炎（knee osteoarthritis, KOA）患者关节液和血清中高迁移率族蛋白 B-1（high mobility group box B1, HMGB1）的水平与骨关节炎严重程度的相关性。**方法**：选取 72 名住院接受关节镜或全膝关节置换手术的 KOA 患者为实验组和 20 例因半月板或韧带损伤患者为对照组（行关节镜检查后排除软骨损伤），膝关节病变程度采用 X 线 Kellgren-Lawrence（K-L）分级评估，骨关节炎的症状学采用西安大略和麦马斯特大学骨关节炎指数（Western Ontario & McMaster University Osteoarthritis Index，WOMAC）评分。采用双抗夹心酶联免疫吸附法（enzyme-linked immunosorbent assay，ELISA）检测血清和关节液中 HMGB1 的浓度。比较 2 组之间和不同 K-L 分级患者之间血清和关节液 HMGB1 水平。用 Spearman 秩相关分析 KOA 患者血清和关节液 HMGB1 水平与 K-L 分级、WOMAC 评分的相关性。**结果**：KOA 患者关节液 HMGB1 水平高于对照组（t=12.171，P=0.000）；KOA 患者血清 HMGB1 水平与对照组比较差异无统计学意义（t=0.247，P=0.620）；KOA 患者关节液和血清 HMGB1 水平无相关性（r=0.021，P=0.863）；KOA 患者关节液 HMGB1 的水平与 WOMAC 总分以及各个亚评分（疼痛、僵硬和功能评分）呈正相关，与 X 线 K-L 分级呈正相关；血清 HMGB1 的水平与 WOMAC 总分和各个亚评分（疼痛、僵硬和功能评分）及 X 线 K-L 分级无统计学相关性。**结论**：KOA 患者关节液 HMGB1 可能成为一种潜在的评估 KOA 症状严重程度的生物标志物。

【关键词】膝骨关节炎；高迁移率族蛋白 B-1；关节滑液；严重程度
【中图分类号】R684.3　　【文献标志码】A　　【收稿日期】2017-01-04

Correlation between the severity of knee osteoarthritis and levels of HMGB1 in serum and synovia

Li Mingchao, Xiao Rui, Li Wei, Zhang Guangping
(Department of Orthopaedics, the First People's Hospital in Yibin)

【Abstract】***Objective***: To explore the correlation between the level of high-mobility group box 1(HMGB-1) in synovia and serum and severity of knee osteoarthritis(KOA). ***Methods***: Seventy-two patients with knee osteoarthritis who underwent arthroscopic or total knee arthroplasty were selected as the experimental group and 20 patients with meniscal or ligament injury as the control group(excluding cartilage injury after arthroscopy). The progression of osteoarthritis was classified by Kellgren-Lawrence grading scale by evaluating X-ray changes. Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index(WOMAC) was used to evaluate knee function. The concentrations of HMGB-1 in serum and synovial fluid were determined by enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA). The levels of high-mobility group box 1(HMGB-1) in serum and synovial fluid of KOA patients were compared between the two groups and between patients with different K-L grading. Spearman rank correlation was used to analyze the correlation of the levels of HMGB-1 in serum and synovial fluid and Kellgren-Lawrence grading scale, and WOMAC score. ***Results***: The level of HMGB1 in synovial fluid of patients with KOA was higher than that in control group(t=12.171, P=0.000). There was no significant difference in serum HMGB1 level between patients with KOA and control group(t=0.247, P=0.620). There was no significant correlation between synovial fluid and serum HMGB1 level in patients with KOA(r=0.021, P=0.863). The level of HMGB1 in synovial fluid of KOA patients was positively correlated with WOMAC score and sub scores(pain score, stiffness score and functional score), and was positively correlated with K-L grading; The level of serum HMGB1 was not significantly correlated with WOMAC score and each sub score(pain score, stiffness score and functional score) and X-ray K-L grading. ***Conclusion***: The levels of HMGB-1 in synovial fluid of patients with KOA may be a potential biomarker for assessing the severity of KOA symptoms.

【Key words】knee osteoarthritis; high-mobility group box 1; synovial fluid; severity

作者介绍：李明超，Email：109102192@qq.com，
研究方向：骨关节炎疾病的诊疗。
通信作者：肖　睿，Email：2934906023@qq.com。
优先出版：http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20170608.1133.002.html（2017-06-08）

膝骨关节炎(knee osteoarthritis,KOA)是一种以关节软骨破坏、软骨下骨损害、滑膜炎症、骨赘增生为特征的慢性退行性疾病[1-3]。该病好发于中老年人,女性多于男性,以疼痛、僵硬、弹响和功能障碍为主要临床表现,严重影响中老年人的日常活动、工作和生活质量[4-6]。目前尚无有效的治疗方法逆转和阻断 KOA 的进展,因此早期诊断 KOA 并采取积极的治疗措施来延缓病变的进程是骨科重要课题。KOA 早期诊断主要是靠影像学改变,但影像学诊断缺乏特异性及敏感性,因此大量研究者从分子生物学角度寻找能早期诊断并预测 KOA 严重程度的标志物。近年来大量的临床和实验室数据证实促炎因子在 KOA 的发生发展中扮演了重要的角色[7-8]。高迁移率族蛋白 B1(high mobility group box B1,HMGB1)是核内一种典型的非组蛋白,被分泌至细胞外后,可作为重要炎症因子诱导多种炎性细胞发生异常改变甚至坏死[9-10]。研究发现 HMGB1 参与了 KOA 的病理过程,KOA 患者滑膜 HMGB1 可能是导致滑膜炎慢性化、持续化的主要因素,关节滑液 HMGB1 的水平可能可作为反映 KOA 疾病严重程度的生物学标志物[11]。目前尚未有文献报道血清 HMGB1 的水平与骨关节炎病变程度相关性的研究。本研究通过观察不同 K-L 分级的 KOA 患者血清和关节液 HMGB1 的浓度,分析其与 K-L 分级、WOMAC 评分的相关性,为评估 KOA 疾病的严重程度提供新的方法。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2013 年 8 月至 2016 年 10 月在宜宾市第一人民医院骨科收治接受关节镜或全膝关节置换手术的 KOA 患者 72 例(实验组),所有患者均符合中华医学会各科分学会制定的膝 KOA 的诊断标准,并且至少有一侧膝关节符合膝 KOA 的放射性诊断标准:①1 个月以来多数时间膝痛;②X 线片示膝关节边缘骨赘;③关节液检查符合 KOA(清澈、黏稠、白细胞计数<2×10⁹ 个/L);④年龄≥40 岁;⑤晨僵持续时间≤30 min;⑥活动时有关节摩擦音。符合①②或①③⑤⑥或①④⑤⑥即可确诊。纳入标准:①确诊为 KOA 在本院行膝关节置换或关节镜清理者。②根据 Kellgren-Lawrence 分级为 2~4 级者。③受试者对治疗均知情同意。排除标准:患有严重的糖尿病、类风湿关节炎、创伤后关节炎、近 3 个月内有关节药物注射史、在近 3 个月内有止痛药物服用史、其他类型的骨关节病、有糖皮质激素药物服用史、患有系统性感染性疾病和自体免疫紊乱性疾病或患有恶性、慢性疾病。72 例 KOA 患者中女性 52 人,男性 20 人,年龄 48~77 岁,平均年龄(61.76±9.65)岁。另选同期因半月板或韧带损伤住院的 20 例患者为对照组,其中女性 14 人,男性 6 人,平均年龄(59.82±6.31)岁。对照组均进行了膝关节 X 线检查,排除了患有骨性关节炎的可能。2 组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 2 组一般资料比较

Tab.1 Comparison of the general data between two groups

组别	性别(n)		年龄(岁)	体质指数(kg/m²)
	男	女		
实验组(n=72)	20	52	61.76±9.65	26.72±2.16
对照组(n=20)	6	14	59.82±6.31	26.35±2.31
χ^2 值	0.273		0.651	0.437
P 值	0.062		0.136	0.195

1.2 临床评价

拍摄患肢负重位正侧位 X 线片来判断 KOA 的严重程度。应用的分级标准为 Kellgren 和 Lawrence 提出的 K-L 分级:0 级,正常;1 级,关节间隙无变窄,可疑骨赘或微小骨赘;2 级,关节间隙可疑变窄,有明显的轻度骨赘;3 级,关节间隙明显狭窄,骨质有硬化性改变,中度多发骨赘形成;4 级,关节间隙明显狭窄,严重硬化性改变及明显关节畸形,有大量骨赘形成。

当患者入院时,由同一名医生应用西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数(Western Ontario & McMaster University Osteoarthritis Index,WOMAC)对其功能情况和疼痛的严重程度进行评估。WOMAC 从疼痛、僵硬和关节功能三方面评价 KOA 的严重程度。由轻微到极端疼痛或困难以 0~4 分计量,分值越大,KOA 症状越严重。

1.3 实验室方法

所有患者清晨空腹抽取静脉血 5 mL,4 ℃下 1 000 g 离心 15 min 后取上清贮存于-80 ℃冰箱内备用。对 KOA 患者无菌条件下常规关节腔穿刺治疗,对照组行关节镜检查置入穿刺套管,注药前抽取关节滑液,30 min 内标本 4 ℃下 5 000 g 离心 20 min 离心去除细胞核,关节内组织碎片,取上清储存在冻存管,置于-80 ℃冰箱内备用。

血清和关节滑液 HMGB1 的浓度测定采用 ELISA,分别设空白孔、标准品孔、待测样品孔。操作按 HMGB1 试剂盒说明进行,每孔各加入经 PBS 稀释 1 000 倍的待测膝关节滑液 10 μL,37 ℃温育 30 min;洗液洗板 5 次,加入酶标试剂 50 μL,混匀,37 ℃温育 30 min,洗板后加入显色剂避光显色 10 min。在 450 nm 波长下测量各孔的光密度(optical density,OD)值。根据标准品的浓度及对应的 OD 值计算出标准曲线的直线回归方程,再根据样品的 OD 值在回归方程上计算出对应的样品浓度。

1.4 统计学分析

数据分析采用 SPSS 19.0 统计软件,检测结果以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示。两组均数比较采用 t 检验,多组均数比较采用方差分析,计数资料采用卡方检验。采用 Spearman 秩相关分析 KOA 患者血清和关节液 HMGB1 水平与 K-L 分级、WOMAC 评分的相关性。检验水准 $\alpha=0.05$。

2 结 果

2.1 血清和关节液中 HMGB1 的浓度比较

KOA 患者关节液 HMGB1 的水平高于对照组（t=12.171，P=0.000）；KOA 患者血清 HMGB1 的水平与对照组比较差异无统计学意义（t=0.247，P=0.620）；KOA 患者关节液 HMGB1 的水平高于血清 HMGB1 的水平（t=4.073，P=0.006）。见表 2。KOA 患者关节液和血清 HMGB1 的水平无相关性（r=0.021，P=0.863）；K-L4 级患者关节液 HMGB1 的水平低于 K-L2、3 级患者（F=16.806，P=0.000）；K-L2、3 级患者的关节液HMGB1 水平比较差异无统计学意义（t=0.982，P=0.172）；K-L2、3 和 4 级患者血清 HMGB1 的水平比较差异无统计学意义（F=0.448，P=0.641）。见表 3。

表 2 2 组关节液和血清中 HMGB1 水平比较

Tab.2 Comparison of HMGB1 levels in synovial fluid and serum of the two groups

组别	血清	关节液
实验组（n=72）	5.66 ± 1.37	8.14 ± 2.08
对照组（n=20）	5.49 ± 1.42	3.52 ± 1.24
t 值	0.247	12.171
P 值	0.620	0.000

2.2 HMGB1 水平和 KL 分级及 WOMAC 评分的关系

在实验组内，关节液 HMGB1 的水平和 K-L 分级呈正相关（r=0.672，P=0.007）；血清 HMGB1 的水平和 K-L 分级无显著相关性（r=0.157，P=0.176）；关节液 HMGB1 的水平和 WOMAC 总分以及各个亚评分（疼痛、僵硬和功能评分）呈正相关；血清 HMGB1 的水平和 WOMA 总分以及各个亚评分（疼痛、僵硬和功能评分）无显著相关性。见表 4。

3 讨 论

HMGBl 是核内一种典型的非组蛋白，主要生物学功能是与 DNA 结合，参与 DNA 的复制、转录、重组、修复及细胞分化等[9]。HMGBl 一旦分泌到细胞外，即可发挥致炎作用，参与多种急慢性炎症疾病的发生发展过程。胞内的 HMGBl 通过内毒素、肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor，TNF-α）等活化细胞的主动分泌或坏死细胞的被动释放等途径释放到细胞外，其与胞膜受体结合，引起其他促炎细胞因子或炎症介质释放增多。因此炎症将引起 HMGBl 胞外释放增加，同时 HMGB1 又可以通过自分泌或旁分泌的方式导致白细胞介素-1β（interneukin-1β，IL-1β）、TNF-α 等重要的炎症介质的释放，使得炎症因子级联放大，加重炎症反应[12]。HMGBl 释放时间比 TNF-α、IL-1β 等其他炎症介质迟，在巨噬细胞活化约 20 h 后才会分泌，在血浆中可维持 20~72 h，对炎性反应具有延长和维持作用。

国内外大量研究显示 HMGBl 在类风湿关节炎（rheumatoid arthritis，RA）患者血清和关节液中水平均升高。左晓霞等[13]研究发现 RA 患者在活动期血清 HMGBl 水平升高，且高于健康对照者。RA 患者关节液 HMGBl 表达增高，可释放大量的 TNF-α、白介素-1（interneukin-1，IL-1）及白介素-6（interneukin-6，IL-6）等炎症因子，表明 HMGB1 与 RA 的发生发展密切相关。在体外培养的 RA 患者滑膜细胞中加入 HMGBl/IL-1 复合物可造成基质金属蛋白酶和炎症因子的表达强，单独加入相同量的 HMGBl 或 IL-1，基质金属蛋白酶和炎症因子的表达均未发生变化，表明 IL-1 与 HMGBl 复合物协同作用可能在关节炎症的发生机制中起着重要作用[14]。

虽然 HMGB1 在关节炎中的致炎作用主要集中在对 RA 的研究，近年来研究显示晚期炎症介质 HMGB1 同样也参与了 KOA 的病理过程。有学者研究发现 KOA 患者的滑膜、软骨中有 HMGB1 和其受体 RAGE、TLR4 的表达，且主要与 RAGE 相互作用通过 MyD88-依赖的信号转导通路开启了 KOA 软骨的分解代谢[15-18]。柯雪茹研究显示 KOA 患者滑膜

表 3 不同 K-L 分级 KOA 患者关节液和血清 HMGB1 水平和 WOMAC 评分比较

Tab.3 Comparison of HMGB1 levels in synovial fluid and serum and WOMAC score in different K-L grade patients with KOA

指标	总和（n=72）	K-L2级（n=20）	K-L3级（n=25）	K-L4级（n=27）	F 值	P 值
血清（pg/mL）	5.66 ± 1.37	5.67 ± 1.21	5.46 ± 1.44	5.82 ± 1.43	0.448	0.641
关节液（pg/mL）	8.35 ± 2.36	7.76 ± 1.44	9.70 ± 1.87	6.97 ± 1.78	16.806	0.000
WOMAC 评分	34.12 ± 13.93	16.61 ± 4.94	33.51 ± 5.24	47.65 ± 7.79	141.609	0.000

表 4 关节液和血清 HMGB1 的水平和 WOMAC 评分的相关性分析

Tab.4 Correlation analysis of HMGB1 levels in synovial fluid and serum and WOMAC score

指标	WOMAC总分	疼痛评分	僵硬评分	功能评分
血清 HMGB1	r=0.123，P=0.271	r=0.174，P=0.093	r=0.094，P=0.367	r=0.139，P=0.459
关节液 HMGB1	r=0.523，P=0.003	r=0.493，P=0.000	r=0.378，P=0.007	r=0.407，P=0.006

和滑液的 HMGB1 均过度表达，滑膜细胞表达的 HMGB1 可能作为一种新的促炎因子参与 KOA 病的发生发展，且主要在疾病的早中期发挥作用。滑液中的 HMGB1 水平可能可作为反映 KOA 严重程度的生物学标志物[19]。Terada 等[20]通过免疫组化发现 KOA 的软骨细胞外基质表达了大量的 HMGBl，且 HMGBl 阳性细胞的比率随着 KOA RSI 分级升高而增加，特别是 KOA 在 KOA RSI 高分级的关节软骨深层增加非常显著，与 KOA RSI1 级相比关节软骨内表达的 HMGB1 的受体 RAGE 在 KOA RSI2、3、4 级也是明显增加的，且统计学上存在正相关性。Li 等[21]研究发现，KOA 患者关节腔滑液 HMGB1 水平高于对照组，且滑液中 HMGB1 的水平与 K-L 分级呈正相关，是影响 KOA 影像学 X 线严重程度的独立危险因素。Leclerc 等[22]发现 IL-1β/HMGB1 复合物能够刺激人类 KOA 滑膜成纤维细胞产生膜结合型前列腺素 E2 合酶及合成前列腺素 E2 其他酶，从而增加前列腺素 E2 的生成，前列腺素 E2 被认为是与疼痛产生有关的主要炎症介质，由此推测，HMGB1 可能参与了 KOA 的疼痛机制。

本研究在实验组和对照组的血清和关节滑液中均检测到 HMGB1。结果显示：KOA 患者关节液 HMGB1 的水平高于对照组；K-L4 级患者关节液 HMGB1 的水平低于 K-L2、3 级患者；K-L2、3 级患者关节液的 HMGB1 水平比较差异无统计学意义。结果提示关节液 HMGB1 可能主要在 KOA 早中期参与疾病进展。在实验组内，关节液 HMGB1 的水平和 K-L 分级呈正相关；关节液 HMGB1 的水平和 WOMAC 总分以及各个亚评分（疼痛、僵硬和功能评分）呈正相关。提示关节液 HMGB1 在膝骨关节炎病程进展中扮演了重要的角色，是膝骨关节炎病变及软骨损伤程度的反映，并可能成为一种新的可靠的生物标志物来反映 KOA 的严重程度。KOA 患者血清 HMGB1 的水平与对照组比较差异无统计学意义；K-L2、3 和 4 级患者血清 HMGB1 的水平比较差异无统计学意义；KOA 患者关节液 HMGB1 的水平高于血清 HMGB1 的水平；KOA 患者关节液和血清 HMGB1 的水平无显著相关性；在实验组内，血清 HMGB1 的水平和 K-L 分级、WOMAC 总分及各个亚评分（疼痛、僵硬和功能评分）无显著相关性。提示 HMGB1 只是在关节局部释放并参与了关节炎症过程。HMGB1 在关节液中清除得相对较慢，故在关节液中的水平较血液中高。HMGB1 在进入血液循环之前会先在关节液或淋巴系统中进一步降解，因此关节液 HMGB1 提供了更多的机会用来发现从关节软骨和滑膜释放出的所有成分。虽然血清HMGB1 可用于评价关节软骨和滑膜的代谢过程，但相当大一部分 HMGB1 起源于关节外组织，它们实际上反映的是包括体内大多数软骨组织和滑膜的异常代谢，如在某一时间点上所取得的 KOA 患者血液 HMGB1 在多数情况下并不能反映该患者关节内的病变情况[23-24]。

综上所述，KOA 患者关节液 HMGB1 的水平与 K-L 分级、WOMAC 总分以及各个亚评分（疼痛、僵硬和功能评分）均呈正相关。血清 HMGB1 的水平与 K-L 分级、WOMAC 总分及各个亚评分（疼痛、僵硬和功能评分）无显著相关性。关节液 HMGB1 参与了 KOA 基本病理改变过程，可能成为一种新的预测疾病进展的生物标志物。

参 考 文 献

[1] Dong T, Chen W, Zhang F, et al. Radiographic measures of settlement phenomenon in patients with medial compartment knee osteoarthritis[J]. Clin Rheumatol, 2016, 35(6): 1573-1578.

[2] 段国庆，任春凤. 膝骨关节炎严重程度与关节液和血清中 chemerin 含量的关系[J]. 中国组织工程研究，2015，19(2)：177-181.

[3] Cooper C, Rannou F, Richette P, et al. Use of intra-articular hyaluronic acid in the management of knee osteoarthritis in clinical practice[J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2017, 24(1): 24.

[4] 苏 阳，朱志刚，蔡裕兴，等. 广州地区中老年人症状性膝关节骨关节炎流行病学的调查研究[J]. 中华关节外科杂志（电子版），2010，4(4)：438-444.

[5] 徐 辉，汤勇智，郑 磊，等. 膝骨关节炎患者血清和关节滑液 bFGF 水平与影像学严重程度的相关性[J]. 实用医学杂志，2014，30(6)：922-924.

[6] 王国伟，孙 水，林永杰，等. 骨关节炎患者全膝关节置换：多中心的随机对照[J]. 中国组织工程研究与临床康复，2011，15(4)：571-574.

[7] Scanzello CR, Goldring SR. The role of synovitis in osteoarthritis pathogenesis[J]. Bone, 2012, 51(2): 249-257.

[8] Attur MG, Patel IR, Patel RN, et al. Autocrine production of IL-1 beta by human osteoarthritisaffected cartilage and differential regulation of endogenous nitric oxide, IL-6, prostaglandin E2, and IL-8[J]. Proc Assoc Am Physicians, 1998, 110(1): 65-72.

[9] Wang H, Bloom O, Zhang M, et al. HMGB1 as a late mediator of *endotoxin lethality in mice*[J]. Science, 1999, 285(5425): 248-251.

[10] Pittet JF, Koh H, Fang X, et al. HMGB1 accelerates alveolar epithelial repair via an IL-1β and av β6 integrin-dependent activation of TGF-β1[J]. PLoS One, 2013, 8(5): 63907.

[11] Terada C, Yoshida A, Nasu Y, et al. Gene expression and localization of high-mobility group box chromosomal protein-1 (HMGB-1) in human osteoarthritic cartilage[J]. Acta Med Okayama, 2011, 65(6): 369-377.

[12] Karlsson S, Pettilji V, Tenhunen J, et al. HMGBl-a predictor of

临床研究

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.001304

双相情感障碍患者甲状腺功能水平的分析

靳佳佳[1]，冉柳毅[1]，王　我[1]，何静澜[2]，况　利[1]
（1. 重庆医科大学附属大学城医院心理卫生中心，重庆　401331；
2. 重庆医科大学附属第一医院心理卫生中心，重庆　400016）

【摘　要】目的：探讨双相情感障碍躁狂/轻躁狂发作、抑郁发作与混合发作患者甲状腺功能。**方法**：采用化学发光免疫分析法测定来自重庆医科大学附属大学城医院心理卫生中心双相情感障碍躁狂/轻躁狂发作患者（62 例）、抑郁发作患者（71 例）与混合发作患者（26 例）以及该院体检中心 203 名性别、年龄匹配的正常对照（对照组）血清促甲状腺激素（thyroid stimulating hormone，TSH）、游离三碘甲腺原氨酸（free triiodothyronine，FT3）、游离甲状腺素（free thyroxine，FT4）、三碘甲状腺原氨酸（triiodothyronine，T3）及甲状腺素（thyroxine，T4）水平。**结果**：双相情感障碍躁狂/轻躁狂发作者 TSH 水平低于[1.650（0.803，2.400）vs. 2.100（1.610，3.030），$P<0.01$]、FT4 水平高于[18.420（15.530，20.060）vs. 16.600（14.890，17.640），$P<0.01$]对照组；抑郁发作者 T3、T4 水平[1.580（1.180，1.890）vs. 1.770（1.610，1.990），84.170（62.540，97.940）vs. 95.54（86.020，109.500），$P<0.01$]均低于对照组；混合发作者 T3 水平[1.440（1.273，1.783）vs. 1.770（1.610，1.990），$P<0.01$]低于对照组。与躁狂/轻躁狂发作者相比，抑郁发作者 T4、FT4 水平均更低[96.39（76.768，123.040）vs. 84.170（62.540，97.940），18.420（15.530，20.060）vs. 16.520（13.670，19.080），$P<0.05$]。有双相家族史患者血浆中 TSH 水平高于无家族史双相患者（2.735 ± 2.240 vs. 1.892 ± 1.276，$P=0.039$）；女性双相患者 T3、T4 水平均低于正常女性对照（1.362 ± 0.674 vs. 1.769 ± 0.290，78.407 ± 39.180 vs. 96.396 ± 22.635，$P=0.000$）。**结论**：双相情感障碍抑郁发作、躁狂发作、混合发作时甲状腺功能均有异常，但三者的改变各不相同。

【关键词】双相情感障碍；躁狂/轻躁狂发作；抑郁发作；混合发作；甲状腺功能
【中图分类号】R749.4+1　　**【文献标志码】**A　　**【收稿日期】**2016-09-18

作者介绍：靳佳佳，Email：1216496442@qq.com，
研究方向：情绪障碍与自杀。
通信作者：况　利，Email：kuangli0308@163.com。

优先出版：http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20170609.1111.018.html
（2017-06-09）

organ dysfunction and outcome inpatients with severe sepsis[J]. Intensive Care Med，2008，34(6)：1046-1053.

[13] 左晓霞，周亚欧，龚艳晖，等. 类风湿关节炎患者外周血高迁移率族蛋白 1 表达[J]. 中华内科杂志，2007，46(7)：547-550.

[14] Wähämaa H，Schierbeck H，Hreggvidsdottir H，et al. High mobility group box protein 1 in complex with lipopolysaccharide or IL-1 promotes an increased inflammatory phenotype in synovial fibroblasts [J]. Arthritis Res Ther，2011，13(4)：136.

[15] Liu-Bryan RT. Chondrocyte innate immune MyD88-dependent signaling drives pro-catabolic effects of the endogenous TLR2/TLR4 ligands LMW-HA and HMGB1[J]. Arthritis and Rheumatism，2010，62(7)：2004.

[16] Palumbo R，De Marchis F，Pusterla T，et al. Src family kinases are necessary for cell migration induced by extracellular HMGB1[J]. J Leukoc Biol，2009，8(6)：617-623.

[17] Steenvoorden MM，Huizinga TW，Verzijl N，et al. Activation of receptor for advanced glycation end products in osteoarthritis leads to increased stimulation of chondrocytes and synoviocytes[J]. Arthritis & Rheumatology，2006，54(1)：253-263.

[18] Hreggvidsdottir HS，Ostberg T，Wahamaa H. The alarmin HMGB1 acts in synergy with endogenous and exogenous danger signals to promote inflammation[J]. Leukoc Biol，2009，86(3)：655-662.

[19] Ke X，Jin G，Yang Y，et al. Synovial fluid HMGB-1 levels are associated with osteoarthritis severity[J]. Clin Lab，2015，61(7)：809-818.

[20] Terada C，Yoshida A，Nasu Y，et al. Gene expression and localization of high-mobility group box chromosomal protein-1(HMGB-1) in human osteoarthritic cartilage[J]. Acta Med Okayama，2011，65(6)：369-377.

[21] Li ZC，Cheng GQ，Hu KZ，et al. Correlation of synovial fluid77 HMGB-1 levels with radiographic severity of knee osteoarthritis[J]. Clin Invest Med，2011，34(5)：298-303.

[22] Leclerc P，Wähämaa H，Idborg H，et al. IL-1β/HMGB1 complexes promote The PGE2 biosynthesis pathway in synovial fibroblasts[J]. Scand J Immunol，2013，77(5)：350-360.

[23] Guan J，Liu Z，Li F，et al. Increased synovial fluid YKL-40 levels are linked with symptomatic severity in knee osteoarthritis patients [J]. Clin Lab，2015，61(8)：991-997.

[24] Dong T，Chang H，Zhang F，et al. Calcitonin gene-related peptide can be selected as a predictive biomarker on progression and prognosis of knee osteoarthritis[J]. Int Orthop，2015，39(6)：1237-1243.

（责任编辑：冉明会）