

· 论 著 ·

肝素结合蛋白在脓毒症早期诊断和病情评估中的应用价值

陈琪 邵雪波 朱李俊 卢恩奎 唐卫东 何燕燕

[摘要] **目的** 探讨血清肝素结合蛋白(HBP)水平对脓毒症早期诊断、病情及预后评估的临床意义。**方法** 选择入住ICU的130例患者,根据是否发生脓毒症和是否伴有休克分为非脓毒症组($n=65$)、脓毒症非休克组($n=41$)和脓毒症休克组($n=24$)。比较三组患者的序贯器官衰竭(SOFA)评分,急性生理与慢性健康状况评分(APACHE II),以及0 h、24 h、48 h、72 h的HBP水平。另根据患者28 d存活情况分为存活组与死亡组,比较两组入院时和28 d死亡时的HBP水平。通过绘制受试者工作特征(ROC)曲线,评估HBP诊断脓毒症的价值。**结果** 脓毒症非休克组和脓毒症休克组患者0 h、24 h、48 h、72 h血清HBP水平均高于非脓毒症组,且脓毒症休克组HBP水平均高于脓毒症非休克组,差异均有统计学意义(t 分别=4.68、10.53、7.58、8.99、11.14、13.06、15.44、17.25、4.87、7.08、7.49、9.64, P 均 <0.05)。脓毒症休克组患者0 h、24 h、48 h、72 h的HBP水平逐渐升高($F=14.40$, $P<0.05$)。脓毒症非休克组和脓毒症休克组患者SOFA评分和APACHE II评分均高于非脓毒症组,且脓毒症休克组评分高于脓毒症非休克组,差异均有统计学意义(t 分别=8.74、7.26、5.24、7.26、6.28、6.28, P 均 <0.05)。HBP水平与SOFA、APACHE II评分有相关性(r 分别=0.54、0.49, P 均 <0.05)。死亡组患者入院及死亡时血清HBP水平明显高于存活组(t 分别=3.95、5.26, P 均 <0.05)。HBP预测脓毒症的灵敏度和特异度分别为84.71%、82.56%,最佳截断值为16.14 ng/ml。HBP预测脓毒症休克的灵敏度是87.50%,特异度是87.07%,最佳截断值为19.45 ng/ml。HBP预测脓毒症和脓毒症休克的曲线下面积分别为0.85和0.89。**结论** HBP在脓症患者血清水平明显升高,脓毒症休克患者血清HBP水平升高尤为明显。在72 h内,脓症患者HBP水平随时间变化而逐渐升高,且与疾病严重程度呈线性关系。监测患者血清HBP水平,对脓毒症早期诊断及严重程度评估有重要意义。

[关键词] 肝素结合蛋白; 脓毒症; 脓毒症休克; ROC曲线

Application value of heparin binding protein in early diagnosis and severity evaluation of sepsis CHEN Qi, SHAO Xuebo, ZHU Lijun, et al. Department of Intensive Care Unit, The First People's Hospital of Fuyang Hangzhou, Hangzhou 311400, China.

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical value of serum heparin binding protein (HBP) level in the early diagnosis and prognosis of sepsis. **Methods** The 130 patients admitted to the ICU were divided into non-sepsis group ($n=65$), non-shock sepsis group ($n=41$) and septic shock group ($n=24$) according to whether sepsis and shock occurred. The sequential organ failure assessment (SOFA) score, acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) score, and HBP levels at 0h, 24h, 48h, and 72h among three groups were compared. According to the 28d survival situation, the patients were divided into survival group and death group. The HBP levels at the times of hospitalization and 28d between two groups. The value of HBP in predicting sepsis was evaluated by the receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** The HBP levels in the non-shock sepsis group and the septic shock group at 0h, 24h, 48h, and 72h were higher than the non-sepsis group, and the HBP level in the septic shock group at 0h, 24h, 48h, and 72h were higher than the non-shock sepsis group ($t=4.68$, 10.53, 7.58, 8.99, 11.14, 13.06, 15.44, 17.25, 4.87, 7.08, 7.49, 9.64, $P<0.05$). The level of HBP in septic shock group increased gradually at 0h, 24h, 48h, and 72h ($F=14.40$, $P<0.05$). The SOFA and APACHE II in the sepsis group were higher

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2020.010.004

基金项目: 杭州市农业与社会发展科研项目库入库项目 (20171226Y165)

作者单位: 311400 浙江杭州, 杭州市富阳区第一人民医院重症医学科

than those in the non-sepsis group, and the septic shock group were highest ($t=8.74, 7.26, 5.24, 7.26, 6.28, 6.28, P<0.05$). HBP level was positively related with SOFA and APACHE II scores ($r=0.54, 0.49, P<0.05$). Serum HBP levels were significantly higher in the death group at the time of hospitalization and death than in the survival group ($t=3.95, 5.26, P<0.05$). The sensitivity and specificity of HBP for diagnosing sepsis were 84.71% and 82.56%, respectively. The cut-off value was 16.14 ng/ml. The AUC was 0.85. The sensitivity and specificity of HBP for diagnosing septic shock were 87.50% and 87.07%, and the cut-off value was 19.45 ng/ml. The AUC was 0.89. **Conclusion** The serum level of HBP increased significantly in patients with sepsis, especially in patients with septic shock. Within 72 hours, the level of HBP in patients with sepsis gradually increased with time, and relate with the severity of the disease. Monitoring the level of serum HBP has great significance for the early diagnosis and severity evaluation of sepsis.

[Key words] heparin binding protein; sepsis; septic shock; ROC curve

脓毒症是机体对感染反应失调而产生危及生命的器官功能损害^[1],可进展为严重脓毒症和脓毒性休克。其特点是炎症反应及抗炎反应失衡^[2],而脓毒症休克可能与毛细血管渗漏导致有效循环血量减少有关。研究表明肝素结合蛋白(heparin binding protein, HBP)在血管通透性增加时分泌增加^[3],因此在脓毒症等可致血管通透性增加等疾病中的临床价值备受重视^[4-6]。本次研究探索HBP水平变化在脓毒症早期诊断及病情评估中的价值。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2018年1月到2019年6月杭州市富阳区第一人民医院ICU收治年龄大于18岁的130例患者,其中男性64例、女性66例;年龄32~75岁,平均年龄(59.80 ± 10.01)岁。排除:①年龄<18岁者;②孕期患者;③免疫缺陷患者;④3个月内使用过免疫抑制剂以及艾滋病患者;⑤其他原因所致休克患者;⑥病程中患者出现从脓毒症非休克期进展至脓毒症休克期后死亡等情况。参考脓毒症诊断标准^[7],根据是否发生脓毒症和是否伴有休克分为:脓毒症休克组(24例)、脓毒症非休克组(41例)和非脓毒症组(65例)。非脓毒症组中男性31例、女性34例;平均年龄(60.51 ± 13.16)岁;本次发病至入住我科平均病程(5.57 ± 4.92)d,脓毒症非休克组男性23例、女性18例;平均年龄

(58.38 ± 6.14)岁;平均病程(4.38 ± 5.27)d,脓毒症休克组中男性10例、女性14例;平均年龄(59.27 ± 9.42)岁;病程(6.14 ± 5.59)d。三组患者年龄、性别、病程比较,差异均无统计学意义(P 均>0.05)。

1.2 方法 患者留取入ICU后0 h、24 h、48 h、72 h四个时间点的外周血标本各2.5 ml,枸橼酸钠抗凝(抗凝剂与血液的比例是1:9),离心后取上清血浆,将血浆吸出后分装与EP管中密封保存,冷冻在-20℃保存,标本采集结束后,统一进行HBP测定,比较各组HBP血清含量。患者入ICU后立即行序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA)及急性生理与慢性健康状况评分(acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II),追踪并记录所有患者28 d存活情况。

1.3 统计学方法 采用SPSS 17.0统计软件进行数据分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示。计量资料组间比较采用 t 检验;计数资料组间比较采用 χ^2 检验。采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线对各指标的诊断价值进行分析,采用Pearson相关性分析。设 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组患者不同时点的HBP、SOFA评分、APACHE II评分比较见表1

表1 三组患者HBP、SOFA评分、APACHE II评分比较

组别	HBP/ng/ml				SOFA评分/分	APACHE II评分/分
	0 h	24 h	48 h	72 h		
脓毒症休克组	$23.20\pm 3.34^{*#}$	$25.09\pm 2.87^{*#}$	$26.84\pm 3.02^{*#}$	$28.62\pm 2.74^{*#}$	$14.27\pm 2.22^{*#}$	$30.61\pm 2.42^{*#}$
脓毒症非休克组	$18.38\pm 4.11^{*}$	$19.95\pm 2.80^{*}$	$21.21\pm 2.87^{*}$	$22.38\pm 2.38^{*}$	$10.90\pm 3.25^{*}$	$25.43\pm 4.91^{*}$
非脓毒症组	15.03 ± 3.21	15.32 ± 3.22	16.04 ± 2.89	15.92 ± 3.20	6.14 ± 1.80	18.23 ± 4.44

注:*,与同时期非脓毒症组比较, $P<0.05$;#,与同时期脓毒症非休克组比较, $P<0.05$ 。

由表1可见,入ICU 0h时,脓毒症非休克组和脓毒症休克组患者血清HBP水平均高于非脓毒症组,且脓毒症休克组HBP水平均高于脓毒症非休克组,差异均有统计学意义(t 分别=4.68、10.53、4.87, P 均 <0.05)。脓毒症两亚组患者在24 h、48 h、72 h HBP水平明显高于非脓毒症组(t 分别=7.58、8.99、11.14、13.06、15.44、17.25, P 均 <0.05)。脓毒症休克组24 h、48 h、72 h HBP水平较脓毒症非休克组明显增高(t 分别=7.08、7.49、9.64, P 均 <0.05)。脓毒症休克组患者在各时间点的HBP水平逐渐升高,差异有统计学意义($F=14.40$, $P<0.05$)。

脓毒症非休克组和脓毒症休克组患者SOFA评分和APACHE II评分均高于非脓毒症组(t 分别=8.74、7.26、5.24、7.26, P 均 <0.05),且脓毒症休克组SOFA评分和APACHE II评分高于脓毒症非休克组,差异均有统计学意义($t=6.28$ 、6.28, P 均 <0.05)。

进一步相关性分析显示,ICU 0h时HBP程度与SOFA、APACHE II评分呈正相关(r 分别=0.54、0.49, P 均 <0.05)。

2.2 28 d患者死亡情况 非脓毒症组死亡14例(21.54%),脓毒症非休克组死亡10例(24.39%)及脓毒症休克组死亡8例(33.33%)。脓毒症组共死亡18例(27.69%),与非脓毒症组死亡率比较,差异不具有统计学意义($\chi^2=0.81$, $P>0.05$),脓毒症组内比较,脓毒症休克组和脓毒症非休克组死亡率比较,差异不具有统计学意义($\chi^2=0.78$, $P>0.05$)。

2.3 两组患者HBP指标结果见表2

表2 两组患者HBP指标比较/ng/ml

组别	n	入院时	28 d/死亡时
存活组	98	16.72 $\pm$ 4.09	6.20 $\pm$ 0.64
死亡组	32	20.27 $\pm$ 5.30*	12.27 $\pm$ 3.00*

注: *:与同时期存活组比较, $P<0.05$ 。

由表3可见,死亡组患者在入院时和28 d/死亡时的HBP水平明显高于存活组,差异均有统计学意义(t 分别=3.95、5.26, P 均 <0.05)。

2.4 HBP预测脓毒症及脓毒症休克的ROC曲线分析 HBP预测脓毒症的曲线下面积为0.85,灵敏度和特异度分别为84.71%、82.56%,最佳截断值为16.14 ng/ml。预测脓毒症休克的曲线下面积为0.89,灵敏度和特异度分别为87.50%、87.07%。最佳截断值为19.45 ng/ml。

3 讨论

脓毒症是指机体对感染的失控反应所导致的可以威胁生命的器官功能障碍。脓毒性休克是指在脓毒症基础上经充分液体复苏后仍需使用升压药物治疗,会发生低血压和/或高乳酸血症。脓毒症机制复杂,临床表现特异性低。因此,早期识别脓毒症并给予早期干预是改善预后的关键。近年来,生物标志物研究成为脓毒症早期诊断及预后评估的热点,各种标志物诊断效能不一^[8],临床推广难度大,寻找简便、快速、准确的生物标志物,仍是目前的一大难题。

HBP 是中性粒细胞激活后释放的主要细胞因子,是作用于血管内皮细胞的最主要的上游信号之一^[9]。HBP 在内皮细胞骨架结构改变中起到重要作用,体外实验证实HBP作用于内皮细胞可明显改变其通透性^[10]。可见HBP的释放过程可能在改变血管通透性中起到重要作用。而脓毒症休克本质是全身有效循环血量不足,组织灌注减少,表现为外周血管扩张及毛细血管渗漏。因此,HBP引发的细胞旁渗漏增加可能与脓毒症休克时血管渗漏增加有关。当前国内外针对脓症患者HBP水平的研究多集中在预后评估方面,在早期诊断方面的研究较少,而尚无应用于病情动态监测的研究,本次研究针对脓症患者HBP血清水平变化,探索HBP在脓毒症早期诊断、病情监测及病情严重程度评估中的作用。

本次研究结果显示,所有脓症患者入院时HBP水平均升高,其中脓毒症休克患者HBP升高更为明显。ROC曲线显示HBP预测脓毒症和脓毒症休克的曲线下面积分别为0.85和0.89,提示具有很好的诊断价值,而对于诊断脓毒症休克的曲线下面积更高,这与脓毒症休克患者毛细血管渗漏更严重相一致。由此可见,HBP可以作为脓毒症、脓毒症休克早期诊断指标。进一步监测脓毒症休克患者入院至72 h的HBP水平,随时间变化HBP水平较前明显升高,评估病情严重程度的SOFA、APACHE II评分也逐渐升高,且存在线性关系,这可能为临床病情监测提供新的参考指标。另外,通过分析28 d内患者生存情况发现,死亡组患者入院时及28 d/死亡时HBP水平较存活组更高,进一步验证HBP水平与患者预后相关。这为脓症患者病情评估提供新思路。

综上所述,HBP在脓症患者发病早期出现升高。而脓毒症休克发生时,HBP升高更为明显,且在一定时间内,随时间变化而升高,同时与病情严

(下转第888页)

参考文献

- 1 杜灵彬,李辉章,王悠清,等.2013年中国结直肠癌发病与死亡分析[J].中华肿瘤杂志,2017,39(9):701-706.
- 2 程世芳,毛永芸,唐生业.癌组织及外周血中CD44、PLCE1、甲基化Sept9基因及DNA错配修复蛋白表达水平与结直肠癌病理分期及预后的相关性分析[J].胃肠病学和肝病杂志,2020,29(2):183-188.
- 3 Markowitz SD, Bertagnoli MM. Molecular origins of cancer: Molecular basis of colorectal cancer[J]. N Engl J Med, 2009, 361(25):2449-2460.
- 4 Fujiwara I, Yashiro M, Kubo N, et al. Ulcerative colitis-associated colorectal cancer is frequently associated with the microsatellite instability pathway[J]. Dis Colon Rectum, 2008, 51(9):1387-1394.
- 5 Delahunty R, Memmrick P, Carne P, et al. Screening for mismatch repair deficiency in colorectal cancer[J]. Asia Pac Clin Oncol, 2015, 11(S3):52.
- 6 姜武,凌逸虹,吴晓丹,等.结直肠癌错配修复蛋白免疫组化结果误判与对策[J].中国全科医学,2019,22(24):2967-2970.
- 7 肖艳景,白慧丽,赵红梅,等.结直肠癌患者MMRP、BS69、Id-2水平表达及与病理特征的关系[J].实验与检验医学,2019,37(2):327-330.
- 8 王丽,毛海燕,童建东,等.错配修复/微卫星不稳定性对晚期结直肠癌化疗敏感性及其预后的影响[J].中国医药导报,2019,16(8):108-111.
- 9 Edelbrock MA, Kaliyaperumal S, Williams KJ. Structural, molecular and cellular functions of MSH2 and MSH6 during DNA mismatch repair, damage signaling and other noncanonical activities[J]. Mutat Res, 2013, 743(3):53-66.
- 10 Benson AB, Venook AP, Cederquist L, et al. Colon cancer, version 1.2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2017, 15(3):370-398.
- 11 徐晋珩,刘丽云,田莉,等.散发性结直肠癌组织中错配修复蛋白和nm23蛋白表达与临床病理特征的关系[J].东南大学学报(医学版),2018,37(4):642-648.
- 12 Van Der Klift HM, Mensenkamp AR, Drost M, et al. Comprehensive mutation analysis of PMS2 in a large cohort of probands suspected of lynch syndrome or constitutional mismatch repair deficiency syndrome[J]. Hum Mutat, 2016, 37(11):1162-1179.
- 13 徐晋珩,胡月明,崔永兴,等.淋巴结转移性结直肠癌中MLH1与MSH2基因的表达水平及其临床意义[J].中国临床研究,2018,31(1):22-27.

(收稿日期 2020-06-29)

(本文编辑 蔡华波)

(上接第877页)

重程度有关。因此,HBP具有极大潜质应用于临床脓毒症早期诊断和病情监测的指标。本次研究的不足之处在于样本量有限,且缺少HBP与当前临床常用指标的横向比较。另一方面,缺少非感染因素休克组的比较。同时,脓毒症患者HBP水平变化的机制尚需要进一步基础实验验证。

参考文献

- 1 Timsit JF, Citerio G, Bakker J, et al. Year in review in intensive care medicine 2013: III. Sepsis, infections, respiratory diseases, pediatrics[J]. Intensive Care Med, 2014, 40(4):471-483.
- 2 吴田田,姚咏明.脓毒症免疫紊乱及其临床意义[J].解放军医学杂志,2017,42(2):95-102.
- 3 Gautam N, Maria Olofsson A, Herwald H, et al. Heparin-binding protein (HBP/CAP37): A missing link in neutrophil-evoked alteration of vascular permeability[J]. Nat Med, 2001, 7(10):1123-1127.
- 4 Kandil M, Khalil G, El-Attar E, et al. Accuracy of heparin binding protein: as a new marker in prediction of acute bacterial meningitis[J]. Braz J Microbiol, 2018, 49(Suppl 1):213-219.
- 5 Bentzer P, Fisher J, Kong HJ, et al. Heparin-binding protein is important for vascular leak in sepsis[J]. Intensive Care Med Exp, 2016, 4(1):33.
- 6 Liu XW, Ma T, Liu W, et al. Sustained increase in angiopoietin-2, heparin-binding protein, and procalcitonin is associated with severe sepsis[J]. J Crit Care, 2018, 45(1):14-19.
- 7 Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3)[J]. JAMA, 2016, 315(8):801-810.
- 8 Sharma D, Farahbakhsh N, Shastri S, et al. Biomarkers for diagnosis of neonatal sepsis: A literature review[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2018, 31(12):1646-1659.
- 9 Linder A, Soehnlein O, Akesson P. Roles of heparin-binding protein in bacterial infections[J]. J Innate Immun, 2010, 2(5):431-438.
- 10 Lee TD, Gonzalez ML, Kumar P, et al. CAP37, a neutrophil-derived inflammatory mediator, augments leukocyte adhesion to endothelial monolayers[J]. Microvasc Res, 2003, 66(1):38-48.

(收稿日期 2020-05-24)

(本文编辑 蔡华波)