

• 论 著 •

肝素结合蛋白浓度检测在脓毒症诊断中的应用价值

张艳 黄深华 何大海 王华丽 陈洁 余华 孔丽蕊

作者单位: 611730 四川成都, 成都市郫都区中医医院检验科(张艳、黄深华、何大海、王华丽、孔丽蕊),
重症监护室(陈洁), 体检科(余华)

通信作者: 孔丽蕊, Email: 524392472@qq.com

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2019.01.016

【摘要】 目的 探讨肝素结合蛋白(HBP)浓度检测在脓毒症诊断中的应用价值。**方法** 选取 2018 年 1 月—12 月成都市郫都区中医医院收治的 52 例脓毒症患者作为研究对象, 根据疾病严重程度的不同分为脓毒症组(26 例)和脓毒性休克组(26 例); 另选 35 例健康体检者作为健康对照组。采用酶联免疫吸附试验(ELISA 法)检测所有受检者的 HBP, 采用酶联免疫荧光法检测降钙素原(PCT), 采用免疫层析法检测超敏 C-反应蛋白(hs-CRP), 采用全自动血液分析仪检测白细胞计数(WBC), 观察各组的 HBP、PCT、hs-CRP 和 WBC 检测结果进行比较, 并绘制受试者工作特征曲线(ROC), 评估 HBP 对脓毒症的诊断价值。**结果** 健康对照组、脓毒症组、脓毒性休克组的 HBP、PCT、hs-CRP 和 WBC 均呈逐步上升趋势[HBP($\mu\text{g/L}$): 2.85 ± 0.76 、 8.55 ± 1.27 、 96.72 ± 21.35 , PCT($\mu\text{g/L}$): 0.25 ± 0.09 、 0.38 ± 0.34 、 1.86 ± 0.67 , hs-CRP(g/L): 2.63 ± 1.33 、 3.17 ± 1.53 、 10.91 ± 6.21 , WBC($\times 10^9/\text{L}$): 7.29 ± 0.80 、 9.26 ± 0.87 、 12.49 ± 1.56], 各组之间两两比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$), 其中脓毒性休克组的 HBP 升高最为明显($P < 0.01$)。HBP 诊断脓毒症和脓毒性休克的敏感度和特异度均明显优于 PCT、hs-CRP、WBC(均 $P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示, HBP 预测脓毒症的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.882 [95% 可信区间(95%CI) = $0.745 \sim 1.000$, $P = 0.002$], 最佳临界值为 7.295 $\mu\text{g/L}$ 时, 敏感度为 0.625、特异度为 1.000。**结论** 在脓毒症诊断中, 应用 HBP 浓度检测能够有效鉴别脓毒症的感染程度, 使患者得到及时的治疗, 提高预后疗效。

【关键词】 肝素结合蛋白; 脓毒症; 脓毒性休克; 临床价值

基金项目: 成都中医药大学基金项目(YYZX1702)

Application value of heparin binding protein concentration testing in the diagnosis of sepsis

Zhang Yan, Huang Shenhua, He Dahai, Wang Huali, Chen Jie, Yu Hua, Kong Lirui. Department of Laboratory, Traditional Chinese Medicine Hospital of Pidu District, Chengdu 611730, China (Zhang Y, Huang SH, He DH, Wang HL, Kong LR); Intensive Care Unit, Traditional Chinese Medicine Hospital of Pidu District, Chengdu 611730, Sichuan, China (Chen J); Department of Physical Examination, Traditional Chinese Medicine Hospital of Pidu District, Chengdu 611730, Sichuan, China (Yu H)

Corresponding author: Kong Lirui, Email: 524392472@qq.com

【Abstract】 Objective To explore the value of heparin binding protein (HBP) concentration testing in the diagnosis of sepsis. **Methods** Fifty-two patients with sepsis admitted to Pidu District Hospital of Traditional Chinese Medicine from January to December 2018 were selected as the research subjects. According to the severity of the disease, the patients were divided into a sepsis group (26 cases) and a septic shock group (26 cases); in addition, 35 healthy subjects were selected as a healthy control group. HBP was detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), procalcitonin (PCT) was detected by enzyme-linked immunofluorescence assay, hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP) was detected by immunochromatography, and white blood cell count (WBC) was detected by automatic blood analyzer. The results of HBP, PCT, hs-CRP and WBC levels were observed and compared, and the receiver operation characteristic curve was drawn to evaluate the value of HBP in the diagnosis of sepsis. **Results** The levels of following indexes: HBP, PCT, hs-crp and WBC respectively showed a gradually increasing trend sequentially in the healthy control group, sepsis group and septic shock group [HBP ($\mu\text{g/L}$): 2.85 ± 0.76 , 8.55 ± 1.27 , 96.72 ± 21.35 ; PCT ($\mu\text{g/L}$): 0.25 ± 0.09 , 0.38 ± 0.34 , 1.86 ± 0.67 ; hs-CRP (g/L): 2.63 ± 1.33 , 3.17 ± 1.53 , 10.91 ± 6.21 , WBC ($\times 10^9/\text{L}$): 7.29 ± 0.80 , 9.26 ± 0.87 , 12.49 ± 1.56], the differences of pairwise comparisons between each of the two groups revealed statistically significant (all $P < 0.05$), and the septic

shock group showed the most significant increase in HBP ($P < 0.01$). The sensitivity and the specificity of HBP in the diagnosis of sepsis and septic shock were significantly better than those of PCT, hs-CRP and WBC (all $P < 0.05$). The results of ROC curve analysis showed that the area under the ROC curve (AUC) predicted by HBP for sepsis was 0.882 [95% confidence interval (95%CI) = 0.745–1.000, $P = 0.002$]. When the optimal critical value was 7.295 $\mu\text{g/L}$, the sensitivity and specificity were 0.625 and 1.000 respectively. **Conclusion** In the diagnosis of sepsis, the application of HBP concentration detection can effectively identify the degree of infection of sepsis, so that the patients can receive timely treatment to improve their prognoses.

【Key words】 Heparin binding protein; Sepsis; Septic shock; Clinical value

Fund program: Chengdu University of Traditional Chinese Medicine Foundation Project (YYZX1702)

脓毒症指宿主对感染反应失调引起的致命性器官功能障碍^[1],是炎症及抗炎反应平衡失调所导致的全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)^[2]。脓毒症按严重程度分为脓毒症和脓毒性休克。机体发生感染时,多形核白细胞游走伴随血浆外渗,感染加重发生 SIRS,后发展为脓毒症;脓毒症进一步发展,合并出现严重的循环、细胞/代谢紊乱失调,导致脓毒性休克,死亡风险增加^[3]。相关研究显示,对于感染患者延迟给药治疗,其病死率明显升高^[4]。目前,临床常采用病原学检查和实验室检测对感染进行诊断,虽然病原学检测是感染诊断的金标准,但是其检测时间较长、标本易污染、培养条件高,且检出阳性率较低,常会延误疾病的治疗。本研究对肝素结合蛋白(heparin binding protein, HBP)浓度进行检测,并与其他检测指标进行比较,探讨 HBP 对脓毒症诊断的应用价值,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象及分组 选取 2018 年 1 月—12 月本院收治的 52 例脓毒症患者为研究对象,根据疾病严重程度不同分为脓毒症组(26 例)和脓毒性休克组(26 例),另选 35 例健康体检人群为健康对照组。

1.2 方法

1.2.1 血液标本采集 抽取所有脓毒症患者入组时外周空腹静脉血 3 管,每管各 2.5 mL。一管为无抗凝剂血液,静置 30 min 后分离血清用于降钙素原(procalcitonin, PCT)检测;一管 EDTA 抗凝全血用于超敏 C-反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)和白细胞计数(white blood cell count, WBC)检测;一管为枸橼酸钠抗凝血,离心分离血浆用于 HBP 检测。

1.2.2 仪器与试剂 HBP 检测仪器为北京普朗新科技有限公司,试剂购自中国杭州中翰盛泰公司;PCT 检测使用 mini VIDAS 梅里埃免疫荧光分析仪及其配套检测试剂;hs-CRP 检测使用 RBD-1000

艾瑞德快速免疫分析仪及配套试剂;WBC 检测使用 XT-1800i 希森美康血球仪及其配套试剂。

1.2.3 检测方法 采用酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检测 HBP,采用酶联免疫荧光法检测 PCT,采用免疫层析法检测 hs-CRP,采用全自动血球分析仪检测 WBC。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 20.0 统计学软件处理数据,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以例表示,采用 χ^2 检验。以临床是否诊断为脓毒症作为状态变量,以脓毒症患者检测数据为检验变量,绘制受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC),评价各指标对脓毒症的诊断效能,确定最佳临界值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 共纳入 87 例受检者。所有受检者性别、年龄方面比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),具有可比性。见表 1。

表 1 3 组受检者的一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄(岁)	
		男性	女性	范围	$\bar{x} \pm s$
健康对照组	35	17	18	6 ~ 74	55.27 $\pm$ 2.68
脓毒症组	26	12	14	3 ~ 72	54.25 $\pm$ 3.25
脓毒性休克组	26	11	15	5 ~ 69	54.68 $\pm$ 3.14

2.2 各组间 HBP、PCT、hs-CRP 和 WBC 的比较 健康对照组、脓毒症组、脓毒性休克组之间的 HBP、PCT、hs-CRP、WBC 两两比较差异均有统计学意义,其中脓毒性休克组的 HBP 升高最为明显(均 $P < 0.01$)。见表 2。

表 2 3 组受检者 HBP、PCT、hs-CRP 和 WBC 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	HBP ($\mu\text{g/L}$)	PCT ($\mu\text{g/L}$)	hs-CRP (g/L)	WBC ($\times 10^9/\text{L}$)
健康对照组	35	2.85 $\pm$ 0.76	0.25 $\pm$ 0.09	2.63 $\pm$ 1.33	7.29 $\pm$ 0.80
脓毒症组	26	8.55 $\pm$ 1.27 ^a	0.38 $\pm$ 0.34 ^b	3.17 $\pm$ 1.53 ^b	9.26 $\pm$ 0.87 ^b
脓毒性休克组	26	96.72 $\pm$ 21.35 ^{ac}	1.86 $\pm$ 0.67 ^{ac}	10.91 $\pm$ 6.21 ^{ac}	12.49 $\pm$ 1.56 ^b

注:与健康对照组比较,^a $P < 0.01$,^b $P < 0.05$;与脓毒症组比较,^c $P < 0.01$

2.3 各检测指标对脓毒症和脓毒性休克的诊断价值 HBP 对脓毒症特别是脓毒性休克的诊断敏感度和特异度均明显高于 PCT、hs-CRP 和 WBC (均 $P < 0.05$)。见表 3。

表 3 HBP、PCT、hs-CRP 和 WBC 诊断脓毒症和脓毒性休克的敏感度、特异度

指标	脓毒症		脓毒性休克	
	敏感度	特异度	敏感度	特异度
HBP	0.725	0.867	1.000	1.000
PCT	0.601 ^a	0.934 ^a	0.975 ^a	0.967 ^a
hs-CRP	0.551 ^a	0.800 ^a	0.850 ^a	0.800 ^a
WBC	0.498 ^a	0.715 ^a	0.654 ^a	0.724 ^a

注：与 HBP 比较，^a $P < 0.05$

2.4 ROC 曲线分析 HBP、PCT、hs-CRP 对脓毒症均有预测价值 (均 $P < 0.05$)，其中 HBP 预测脓毒症的敏感度和特异度最佳。见图 1，表 4。

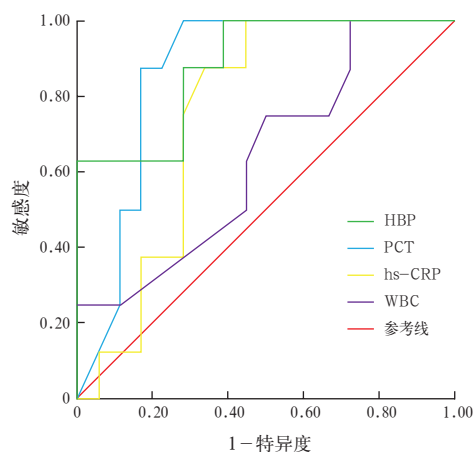


图 1 HBP、PCT、hs-CRP 和 WBC 预测脓毒症的 ROC 曲线

表 4 HBP、PCT、hs-CRP 和 WBC 对脓毒症的预测价值

指标	AUC	P 值	95%CI	最佳临界值	敏感度	特异度
HBP	0.882	0.002	0.745 ~ 1.000	7.295	0.625	1.000
PCT	0.865	0.004	0.722 ~ 1.000	0.325	1.000	0.722
hs-CRP	0.753	0.043	0.569 ~ 0.938	3.575	1.000	0.554
WBC	0.639	0.267	0.409 ~ 0.869	9.945	1.000	0.278

3 讨论

脓毒症是由于病原菌感染致毒素释放后形成炎症介质对机体组织造成损害，引起的全身炎症反应，多见于外科大手术、感染、严重创伤等，为严重的并发症，可能导致多器官功能衰竭 (multiple organ failure, MOF) 和休克。感染性疾病在临床的发病率较高，发病初期不易被发现，如果在疾病早期未给予患者有效的诊断和治疗，会严重影响其健康和生命

安全，甚至可造成患者死亡。因此，在感染性疾病中，准确有效的诊断具有重要意义^[5]。PCT、hs-CRP、WBC 等检测常用于感染性疾病诊断，但检测方法缺陷较多，且检测准确性较低，如 WBC 对感染的诊断准确度和特异度均较低，不能较好地地区分细菌和非细菌感染，也不能反映患者的预后情况^[6]；hs-CRP 是一种出现较早的急性时相反应蛋白，敏感度高但诊断特异度较低^[7]；PCT 仅在感染出现机体全身反应时才会产生，局部感染或慢性感染时血清水平正常或轻微升高^[8-9]，诊断敏感度和特异度也较低^[10]。

HBP 存在于中性粒细胞内的分泌颗粒和嗜天青颗粒中，当机体发生感染时，毒素刺激中性粒细胞释放 HBP，造成 HBP 升高；HBP 是中性粒细胞被激活后释放的一种多功能蛋白，同时也是一种促炎症反应介质，可使单核细胞和巨噬细胞被激活，导致血管出血，引起组织水肿。相关研究表明，HBP 与多种感染性疾病存在密切的关系，通过动态检测重症脓毒症和脓毒性休克患者血液中的 HBP 浓度，能有效预测患者可能出现的严重并发症，进而为患者提供有效的治疗^[11-12]。多项研究表明，动态检测 HBP 可作为感染的早期诊断指标，且结果准确有效^[13-14]。

本研究显示，脓毒症组和脓毒性休克组的 HBP 均明显高于健康对照组，各组间 HBP、PCT、hs-CRP 和 WBC 比较差异均有统计学意义，但 HBP 差异更为明显，更有利于疾病诊断；死亡风险增加的脓毒性休克组的 HBP 又明显高于脓毒症组，提示在严重程度评价中也有明显优势。由此可见，HBP 对脓毒症的预测效果优于 PCT、hs-CRP 和 WBC，特别是脓毒性休克组，敏感度和特异度可达 100.0%。ROC 曲线显示，HBP 对脓毒症有重要的预测价值，其最佳临界值为 7.295 $\mu\text{g/L}$ 时，敏感度和特异度分别为 0.625、1.000。

综上所述，在感染性疾病诊断中应用 HBP 检测具有较明显的诊断优势，有利于感染性疾病患者的早期鉴别诊断，可使脓症患者得到及时治疗，从而提高治疗效果。HBP 是一种颗粒释放蛋白，与细菌感染的关系密切，具有高特异度、高敏感度、高阳性和阴性检出率等优点，能更准确地反映患者是否感染脓毒症。HBP 作为临床新型炎症标志物，其优于传统炎症标志物^[15-16]，且对脓毒症的早期预警、预测评估及疗效观察具有特异性的临床价值^[9,17]。HBP 联合 PCT、hs-CRP 检测对患者疾病严重程度进行评估在脓毒症诊断分级中有一定的应用价值^[18]。

参考文献

- 江利冰,李瑞杰,张斌,等. 2016 年脓毒症与脓毒性休克处理国际指南[J]. 中华急诊医学杂志, 2017, 26(3): 263-266. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2017.03.004.
- Ilboudo CM, Jackson MA. Early onset neonatal sepsis and meningitis [J]. J Pediatric Infect Dis Soc, 2014, 3(4): 354-357. DOI: 10.1093/jpids/piu003.
- Cankaya S, Demir B, Aksakal SE, et al. Insulin resistance and its relationship with high molecular weight adiponectin in adolescents with polycystic ovary syndrome and a maternal history of polycystic ovary syndrome [J]. Fertil Steril, 2014, 102(3): 826-830. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.05.032.
- 邹艳花,杨录波,邱淑妍,等. 肝素结合蛋白在脓毒症诊断及分级中的应用[J]. 深圳中西医结合杂志, 2018, 28(20): 58-59. DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2018.20.029.
- 刘晓,徐芳萍. 康妇消炎栓与妇科千金胶囊和抗菌药物联用对产妇产后子宫感染性疾病的临床疗效评价[J]. 抗感染药学, 2017, 14(8): 1582-1584.
- 王翔. 脓毒症相关新型生物标志物研究进展[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2015, 29(8): 736-738. DOI: 10.13507/j.issn.1674-3474.2015.08.004.
- 修桂英. 降钙素原和 C-反应蛋白检测与小儿发热性疾病的相关性分析[J]. 中国妇幼保健, 2013, 28(21): 3545-3546. DOI: 10.7620/zgfybj.j.issn.1001-4411.2013.28.61.
- Matwiyoff GN, Prah JD, Miller RJ, et al. Immune regulation of procalcitonin: a biomarker and mediator of infection [J]. Inflamm Res, 2012, 61(5): 401-409. DOI: 10.1007/s00011-012-0439-5.
- 孔丽蕊,黄深华,黄亨建. HBP 表达水平对脓毒症的预警评估作用研究进展[J]. 邵阳学院学报(自然科学版), 2018, 15(5): 104-110.
- 袁雪. 慢性心力衰竭患者血清半乳糖凝集素-3 和心型脂肪酸结合蛋白表达水平及其诊断和预后价值[J/CD]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2017, 9(8): 82-85. DOI: 10.12037/YXQY.2017.08-18.
- 王亮,马晓春. 肝素结合蛋白的结构和功能特点及其在脓毒症中的作用[J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26(3): 200-203. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.03.018.
- 张伟杰,刘杏萍,许新劲. 普通肝素与低分子肝素对脓毒症血症患者肝素结合蛋白浓度的影响对比[J]. 黑龙江医学, 2017, 41(4): 341-342. DOI: 10.3969/j.issn.1004-5775.2017.04.027.
- 赵雪峰,孟庆玲. 小剂量普通肝素对老年感染性休克患者血清降钙素原及肝素结合蛋白的影响[J]. 实用医学杂志, 2016, 32(22): 3731-3734. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2016.22.028.
- 邓宽国,韩相卿,王立民. 血清肝素结合蛋白检测对 ICU 危重患者细菌感染的评价价值研究[J]. 中国临床医生杂志, 2018, 46(2): 169-171. DOI: 10.3969/j.issn.2095-8552.2018.02.013.
- 易晓榕,桂晓美. 肝素结合蛋白用于诊断脓毒症的研究[J]. 实验与检验医学, 2017, 35(5): 654-657. DOI: 10.3969/j.issn.1674-1129.2017.05.006.
- 张团结,韩来新,王伟,等. 肝素结合蛋白对脓毒症相关急性呼吸窘迫综合征的预测价值研究[J]. 传染病信息, 2018, 31(1): 41-42, 47. DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2018.01.010.
- 朱宏坤. 血清肝素结合蛋白在脓毒症患者中的表达与临床意义[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2015, 22(1): 75-78. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.01.018.
- 邹艳花,杨录波,邱淑妍,等. 肝素结合蛋白在脓毒症诊断及分级中的应用[J]. 深圳中西医结合杂志, 2018, 28(20): 58-59. DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2018.20.029.

(收稿日期: 2019-03-13)

(本文编辑: 张耘菲)

消 息

2019 中国医师协会检验医师年会暨第十四届全国检验与临床学术会议开会通知

由中国医师协会和中国医师协会检验医师分会主办的“2019 中国医师协会检验医师年会暨第十四届全国检验与临床学术会议”定于 2019 年 5 月 8 日—10 日在浙江省杭州市召开。本次会议主题“探索检验医学创新之路, 促进检验与临床创新发展”将邀请国内外知名专家共同探索检验医学发展方向, 分享检验行业人才培养经验。本次会议还将进行优秀论文征集和评选(详见“2019 中国医师协会检验医师年会暨第十四届全国检验与临床学术会议征文通知”)。会议授予国家级 I 类继续教育学分, 同时举行临床检验设备展览会。现将相关事宜通知如下:

- 1 参会报到注册时间: 2019 年 5 月 8 日 08:30—21:00, 2019 年 5 月 9 日 08:30—17:00(注册地点: 杭州国际博览中心)
- 2 学术会议时间: 2019 年 5 月 9 日 08:30—17:00
- 3 会议地点: 杭州国际博览中心(杭州市萧山区钱江世纪城奔竞大道 353 号)
- 4 交通方式: 杭州国际博览中心位于杭州市萧山区钱江世纪城奔竞大道 353 号。距离杭州萧山国际机场 18.8 公里, 距杭州东火车站 7.1 公里, 可乘地铁或公交车到达杭州国际博览中心。
- 5 参会注册方式: ① 网上注册: 登陆大会网站; ② 现场注册: 杭州国际博览中心一层
- 6 注册费: ① 先期网上注册并汇款成功(2019 年 3 月 31 日之前): 800 元/人; ② 现场注册(2019 年 5 月 8 日—10 日): 900 元/人
- 7 注意事项: 2019 年 3 月 31 日后不再接受注册费汇款。汇款信息及注意事项详见会议网站, 汇款发票及会议资料请在大会现场注册处领取。交通及住宿费自理。自由参会者请登录中国医师协会检验医师分会网站下载会议通知了解大会更多的详细内容。
- 8 联系人: 裴林 13811096659, 张歆 13898852636