

肝素结合蛋白、降钙素原和白细胞计数在脓毒症早期的临床对比初探^{*}

任 玮¹, 吴 森², 魏 捷², 李 艳^{1△}

(武汉大学人民医院: 1. 检验医学中心; 2. 急诊科, 武汉 430060)

摘 要: **目的** 探讨重症监护室(ICU)的脓毒症患者入院 72 h 内肝素结合蛋白(HBP)、降钙素原(PCT)和白细胞计数(WBC)的临床价值对比。 **方法** 收集 2016 年 10 月至 2017 年 8 月武汉大学人民医院 ICU 确诊脓毒症患者 53 例, 分别检测患者入院时(A 组)、入院 24 h(B 组)、入院 48 h(C 组)和入院 72 h(D 组)血 HBP、PCT 和 WBC 值水平。同期选取本院 53 例无感染性疾病的患者作为对照组。计量资料采用重复测量的方差分析、多重比较检验各时间点的差异和线性相关分析, 受试者工作特征(ROC)曲线分析其诊断价值。 **结果** A 组、B 组、C 组、D 组血浆 HBP、血清 PCT、全血 WBC 均高于对照组($P < 0.05$)。ROC 曲线分析显示, HBP 在 A 组、B 组、C 组、D 组的诊断效能曲线下面积(AUC)分别为 0.981、0.991、0.987、0.960, 均高于 PCT(0.917、0.941、0.868、0.860)和 WBC(0.736、0.775、0.808、0.754)。线性相关分析提示 HBP 和 PCT、WBC 均呈显著正相关($r = 0.412, P < 0.001$; $r = 0.241, P = 0.008$), PCT 和 WBC 也呈显著正相关($r = 0.195, P = 0.031$)。 **结论** HBP 具有较宽的诊断窗口期, 可用于早期监测和评估脓毒症患者的病情。

关键词: 肝素结合蛋白; 降钙素原; 白细胞计数; 脓毒症

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2018.15.017

中图法分类号: R446.1

文章编号: 1673-4130(2018)15-1853-04

文献标识码: A

Comparative research of heparin-binding protein, procalcitonin and white blood cell counts in patients with sepsis^{*}

REN Wei¹, WU Miao², WEI Jie², LI Yan^{1△}

(1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Emergency, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan, Hubei 430060, China)

Abstract: **Objective** To investigate clinical value of heparin-binding protein (HBP), procalcitonin (PCT) and white blood cell counts (WBC) in patients with sepsis within hospital admission 72 h. **Methods** 53 patients in department of intensive care unit (ICU) from October 2016 to August 2017 were collected. The levels of HBP, PCT and WBC were detected at the time points of accessing ICU (group A), 24 h in ICU (group B), 48 h in ICU (group C) and 72 h in ICU (group D). Compared to the same period, 53 patients without infection were selected as the control group. Repeated measure anova, and linear correlation analysis and receiver operating characteristic curve analysis were performed. **Results** The levels of HBP, PCT and WBC in groups at different time points were significantly higher than the control group ($P < 0.05$). Receiver operating characteristic curve (ROC) revealed that the areas of HBP in group A (AUC=0.981), group B (AUC=0.991), group C (AUC=0.987), group D (AUC=0.960) was significantly higher than PCT (AUC=0.917, 0.941, 0.868, 0.860) and WBC (AUC=0.736, 0.775, 0.808, 0.754). Linear correlation analysis suggested that HBP was positively correlated with PCT and WBC ($r = 0.412, P < 0.001$; $r = 0.241, P = 0.008$), and PCT was positively correlated with WBC ($r = 0.195, P = 0.031$). **Conclusion** HBP has a wide diagnostic window period for sepsis, and can early monitor and evaluate the patients with sepsis.

Key words: heparin-binding protein; procalcitonin; white blood cell counts; sepsis

脓毒症是机体对感染的反应失调而导致危及生命的器官功能障碍^[1], 其病情进展快, 病死率约占 20%~25%^[2], 是引起危重患者死亡率的重要原因之

一。目前, 文献报道的脓毒症生物标志物大约有 200 多种^[3]。其中肝素结合蛋白(HBP)是一种急性期时相反反应蛋白, 直接参与炎症的维持和发展^[4], 其水平

^{*} 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81772265, 81501815); 国家重点临床专科建设项目(财社[2010]305 号)。

作者简介: 任玮, 女, 硕士研究生, 主要从事临床检验诊断学方面研究。 △ 通信作者, E-mail: yanlitf1120@163.com。

本文引用格式: 任玮, 吴森, 魏捷, 等. 肝素结合蛋白、降钙素原和白细胞计数在脓毒症早期的临床对比初探[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(15): 1853-1856.

的升高与脓毒症的严重程度相关^[5]。降钙素原(PCT)是降钙素(CT)的前体蛋白,是严重细菌感染早期诊断与治疗监测指标,已被广泛用于脓毒症的诊断^[6,7],其水平的升高也与脓毒症的严重程度相关^[8]。白细胞计数(WBC)作为常规实验室指标之一,有研究报道其对脓毒症感染的严重程度也有一定的指导意义^[9]。本研究通过检测重症监护室(ICU)脓毒症患者入院时、入院 24 h、入院 48 h、入院 72 h 的血液中 HBP、PCT 及 WBC 水平,探讨它们在不同时间点的浓度水平对诊断脓毒症的临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 10 月至 2017 年 8 月武汉大学人民医院 ICU 确诊脓毒症患者共 53 例,均符合 2016 年国际脓毒症 3.0 定义的脓毒症的诊断标准^[1]。另选择同期本院 ICU 53 例无感染性疾病的患者作为对照组。将脓毒症患者按入院的不同时间进行相关检测:入院时(A 组)、入院 24 h(B 组)、入院 48 h(C 组)、入院 72 h(D 组)。记录所有纳入研究者入 ICU 24 h 内急性生理与慢性健康评分 II (APACHE II 评分)。测定所有研究对象的 HBP、PCT 和 WBC 定量值。

1.2 方法 血浆中 HBP 采用胶乳免疫比浊法并由全自动生化分析仪(Advia 2400)及国产 HBP 生化试剂检测,仪器由 Siemens 公司提供,试剂由杭州中翰盛泰医疗器械有限公司提供。血清中 PCT 采用电化学发光法并由全自动分析仪 Cobas E411 及其配套试剂检测,由美国 Roche 公司提供。全血中 WBC 由全自动血细胞分析仪 XE-2100 及配套试剂检测,由 SYSMEX 公司提供。

1.3 统计学处理 采用 SPSS23.0 软件进行统计分析,计数资料的比较采用卡方检验,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,各时间点指标比较采用重复测量的方差分析和多重比较检验,采用 ROC 曲线分析各指标的诊断价值,采用 Spearman 相关分析 HBP 与 PCT、WBC 的相关性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较 脓毒症组共纳入 53 例,其中男性 28 例,女性 25 例;平均年龄(61.97 ± 3.31)岁;脓毒症原发疾病中肺炎 28 例,多发伤 6 例,急性颅脑损伤 5 例,胆道感染 5 例,急性重型胰腺炎 4 例,消化道感染 3 例,其他 2 例。脓毒症组和对照组患者的年龄和性别进行比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。脓毒症组的 APACHE II 评分高于对照组患者,差异有统计学意义($F = 9.163, P < 0.001$)。见表 1。

表 1 脓毒症组和对照组患者的一般资料($\bar{x} \pm s$)

组别	n	男/女(n/n)	年龄(岁)	APACHE II 评分(分)
脓毒症组	53	28/25	61.97 ± 3.31	17.13 ± 2.55*
对照组	53	29/24	56.68 ± 2.43	5.39 ± 0.97

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

2.2 HBP、PCT 和 WBC 在不同时间点分组中的比

较 A、B、C、D 组的 HBP、PCT 和 WBC 均高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。而 A 组时间点、B 组时间点、C 组时间点和 D 组时间点的各观测指标比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 HBP、PCT 浓度及 WBC 计数在不同时间点分组中的比较($\bar{x} \pm s, n = 53$)

组别	HBP(ng/mL)	PCT(ng/mL)	WBC($\times 10^9/L$)
脓毒症 A 组	134.30 ± 19.46*	38.04 ± 14.36*	13.72 ± 1.58*
脓毒症 B 组	103.90 ± 13.10*	23.32 ± 6.62*	13.40 ± 1.34*
脓毒症 C 组	90.94 ± 15.41*	16.02 ± 4.98*	14.14 ± 1.76*
脓毒症 D 组	69.27 ± 15.16*	6.93 ± 2.45*	13.56 ± 1.50*
对照组	22.15 ± 1.93	0.13 ± 0.02	7.50 ± 0.66

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

2.3 HBP、PCT 和 WBC 在不同时间点的诊断效能 A 组 HBP 的截断值(cut-off 值)为 39.27 ng/mL,此时敏感度和特异度分别为 88.9%和 100.0%(表 3)。YI 为 0.889,预测脓毒症的曲线下面积(AUC)最大为 0.981(图 1)。B 组 HBP 的 cut-off 值为 35.43 ng/mL,此时敏感度和特异度分别为 97.1%和 96.7%(表 4),YI 为 0.938,预测脓毒症的 AUC 最大为 0.991(图 2)。C 组 HBP 的 cut-off 值为 33.39 ng/mL,此时敏感度和特异度分别为 95.8%和 93.3%(表 5),YI 为 0.892,预测脓毒症的 AUC 最大为 0.987(图 3)。D 组 HBP 的 cut-off 值为 29.37 ng/mL,此时敏感度和特异度分别为 91.7%和 93.3%(表 6),YI 为 0.850,预测脓毒症的 AUC 最大为 0.960(图 4)。

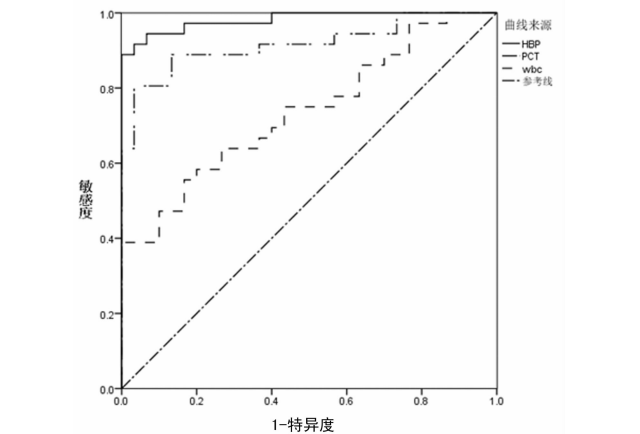


图 1 A 组 HBP、PCT 和 WBC 的 ROC 诊断效能

表 3 A 组 HBP、PCT 和 WBC 的 ROC 参数比较

指标	敏感度 (%)	特异度 (%)	AUC(95%CI)	临界值	YI	P
HBP	88.9	100.0	0.981(0.955~1.000)	39.27 ng/mL	0.889	0.000
PCT	80.6	96.7	0.917(0.847~0.986)	0.69 ng/mL	0.772	0.000
WBC	55.6	83.3	0.736(0.618~0.854)	$10.94 \times 10^9/L$	0.389	0.001

2.4 脓毒症患者 HBP 和 PCT、WBC 的相关性分析 脓毒症患者 HBP 和 PCT、WBC 均呈显著正相关($r = 0.412, P = 0.000; r = 0.241, P = 0.008$),PCT 和 WBC 也呈显著正相关($r = 0.195, P = 0.031$)。见表 7。

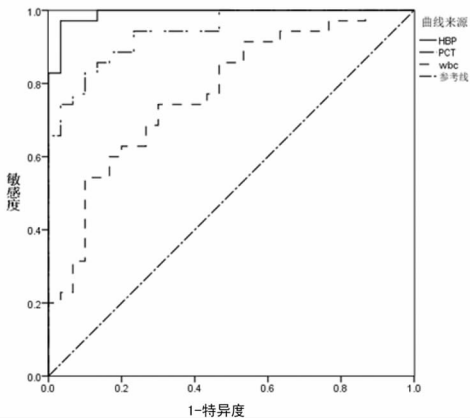


图 2 B 组 HBP、PCT 和 WBC 的 ROC 诊断效能

表 4 B 组 HBP、PCT 和 WBC 的 ROC 参数比较

指标	敏感度 (%)	特异度 (%)	AUC(95%CI)	临界值	YI	P
HBP	97.1	96.7	0.991(0.977~1.000)	35.43 ng/mL	0.938	0.000
PCT	80.0	90.0	0.941(0.889~0.993)	0.34 ng/mL	0.728	0.000
WBC	74.3	70.0	0.775(0.662~0.888)	$1.9 \times 10^9/L$	0.443	0.000

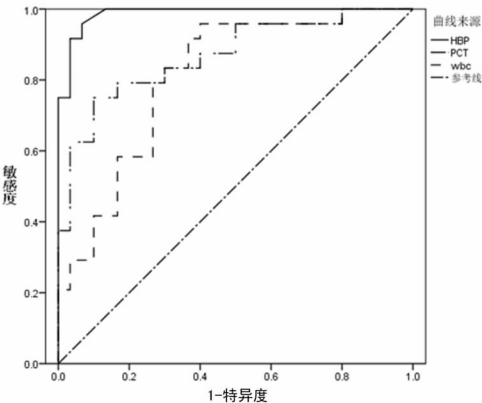


图 3 C 组 HBP、PCT 和 WBC 的 ROC 诊断效能

表 5 C 组 HBP、PCT 和 WBC 的 ROC 参数比较

指标	敏感度 (%)	特异度 (%)	AUC(95%CI)	临界值	YI	P
HBP	9.8	93.3	0.987(0.967~1.000)	33.39 ng/mL	0.892	0.000
PCT	75.0	90.0	0.868(0.769~0.967)	0.27 ng/mL	0.650	0.000
WBC	95.8	60.0	0.808(0.692~0.924)	$9.53 \times 10^9/L$	0.558	0.000

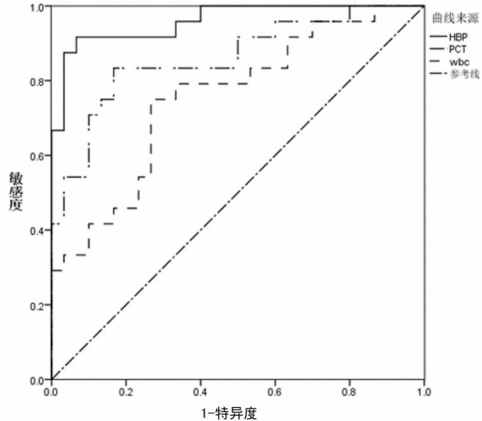


图 4 D 组 HBP、PCT 和 WBC 的 ROC 诊断效能

表 6 D 组 HBP、PCT 和 WBC 的 ROC 参数比较

指标	敏感度 (%)	特异度 (%)	AUC(95%CI)	临界值	YI	P
HBP	91.7	93.3	0.960(0.911~1.000)	29.37 ng/mL	0.850	0.000
PCT	83.3	83.3	0.860(0.757~0.963)	0.26 ng/mL	0.667	0.000
WBC	75.0	73.3	0.754(0.624~0.885)	$7.99 \times 10^9/L$	0.483	0.001

表 7 脓毒症患者 HBP 和 PCT、WBC 的相关性分析[r(P)]

指标	HBP	PCT	WBC
HBP	—	0.412(0.000)	0.241(0.008)
PCT	0.412(0.000)	—	0.195(0.031)
WBC	0.241(0.008)	0.195(0.031)	—

注：—表示无统计值

3 讨 论

脓毒症是急危重患者对感染、创/烧伤、休克等反应失调引起器官功能障碍的严重并发症^[10]。目前,脓毒症仍是急诊科和 ICU 的常见病种之一,也是急危重患者致死的主要原因^[11]。APACHE II 评分是目前评价急危重患者病情严重程度的公认评分系统^[12]。脓毒症的病理生理过程中存在多种炎症因子共同参与, HBP 和 PCT 都属于急性期时相反应蛋白,因此,早期监测 HBP 和 PCT 对评估脓毒症患者的病情,及时采取有效的干预具有重大意义。

HBP 是一种致炎因子,唯一存在于中性粒细胞颗粒中的可分泌蛋白^[13]。当机体发生感染时,中性粒细胞活化聚集到感染部位是炎症反应的重要起始步骤,活化后的中性粒细胞释放 HBP,从而导致血中 HBP 水平升高。HBP 可增加血管通透性,诱发血管渗漏以及组织损伤^[14],导致有效循环血量减少,可参与严重脓毒症及脓毒性休克的重要病理生理过程。

PCT 是一种在炎性细胞因子或细菌毒素刺激下产生的糖蛋白。在严重创伤、脓毒症、感染等情况下,机体可释放 PCT 等多种细胞因子,引起全身炎症反应综合征,且 PCT 较其他细胞因子产生更早^[15]。目前临床普遍接受 PCT 作为脓毒症的诊断指标,但是单一使用 PCT 鉴别脓毒症和非感染性 SIRS 还存在着一定的局限性^[16],必须综合临床其他指标使用。

WBC 作为常规实验室指标,可为临床诊断感染提供依据,但是个体差异大,容易受情绪、运动、气候和其他外界环境等影响。WBC 正常范围数值较宽,有些感染患者早期 WBC 变化并不明显^[9],对临床医生提供准备的预测价值有限。

本研究中,脓毒症患者入院时、入院 24 h、入院 48 h、入院 72 h 血浆 HBP、血清 PCT 和全血 WBC 水平均较对照组明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$);而各时刻点组 HBP、PCT 和 WBC 比较差异无统计学意义($P>0.05$)。脓毒症患者治疗后 HBP、PCT 和 WBC 均呈下降趋势,且一直处于较高水平,提示 ICU 的脓毒症患者感染控制有效,但是可能合并一些不良因素,如多器官功能衰竭、休克等。

本研究通过各时刻点的 ROC 曲线分析显示,在

脓毒症患者入院时、入院 24 h、入院 48 h、入院 72 h, HBP 的诊断效能相对于 PCT 和 WBC 均更好, cut-off 值分别为 39.27 ng/mL、35.43 ng/mL、33.39 ng/mL、29.37 ng/mL 时, 对诊断脓毒症具有良好的敏感度和特异度, 同时阳性预测值和阴性预测值也高于其他炎症指标, 说明 HBP 相对于 PCT 和 WBC 在感染早期升高更快, 这与洪开听等^[17]报道小儿脓毒症时 HBP 较 PCT 能更早地出现变化相一致。可见, HBP 用于预测脓毒症较传统炎症指标 PCT 和 WBC 更有优势, HBP 从脓毒症早期至少前 72 h 就存在较佳的诊断效能及较宽的窗口期, 对脓毒症的发生具有早期提示作用。这与国外研究报道 HBP 可用于 72 h 内早期诊断脓毒症相一致^[18]。

有研究认为, 脓毒症时机体存在感染灶, 中性粒细胞第一时间移行至炎症部位, 释放 HBP 等杀菌物质^[19]; 当脓毒症病情越重, 炎症反应越明显时, 移行的中性粒细胞数量越多, 释放的 HBP 越多, 而 HBP 能通过影响血管的通透性对单核巨噬细胞等产生趋化效应^[20], 进而导致中性粒细胞聚集, 产生级联放大效应, 从而形成“炎症因子风暴效应”。这与本研究中心血 HBP 水平与外周血 WBC 存在线性相关结果相一致。此外, 本研究还发现 HBP 水平与 PCT 水平呈正相关, PCT 水平与 WBC 水平呈正相关, 提示联合检测 HBP、PCT 和 WBC 水平可辅助判断脓毒症患者病情变化。

4 结 论

急危重患者 HBP 水平升高可用于预测脓毒症的发生, 再结合 PCT、WBC 等其他实验室指标综合考虑, 对于早期监测和评估脓毒症患者的病情具有重要临床意义。由于本研究纳入病例数较少, HBP、PCT、WBC 与脓毒症患者的病情及预后的关系有待扩大样本在后续工作中进一步研究。

参考文献

- [1] SINGER M, DEUTSCHMAN C S, SEYMOUR C W, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3) [J]. JAMA, 2016, 315(8): 801-810.
- [2] ANGUS D C, VAN DER POLL T. severe sepsis and septic shock[J]. N Engl J Med, 2013, 369(9): 840-851.
- [3] 刘瑶, 黄勋. 脓毒症相关生物标记物的研究进展[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(18): 4318-4320.
- [4] LINDER A, CHRISTENSSON B, HERWALD H, et al. Heparin-binding protein: an early marker of circulatory failure in sepsis[J]. Clin Infect Dis, 2009, 49(7): 1044-1050.
- [5] 刘杨, 马少林, 王学斌. 血清肝素结合蛋白在脓毒症休克中的预测作用[J]. 中华急诊医学杂志, 2014, 23(1): 79-83.
- [6] TANG B M, ESLICK G D, CRAIG J C, et al. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients;

systematic review and meta-analysis [J]. Lancet Infect Dis, 2007, 7(3): 210-217.

- [7] WACKER C, PRKNO A, BRUNKHORST F M, et al. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis[J]. Lancet Infect Dis, 2013, 13(5): 426-435.
- [8] KARLSSON S, HEIKKINEN M, PETTIL V, et al. Predictive value of procalcitonin decrease in patients with severe sepsis: a prospective observational study [J]. Crit Care, 2010, 14(6): 205.
- [9] 孙萍, 王东强, 刘伟, 等. 脓毒症患者白细胞计数及血清降钙素原和 C-反应蛋白的动态变化[J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26(7): 516-518.
- [10] 薄禄龙, 卞金俊, 邓小明. 2016 年脓毒症最新定义与诊断标准: 回归本质重新出发[J]. 中华麻醉学杂志, 2016, 36(3): 259-262.
- [11] 陈永健, 王毓. 联合肝素结合蛋白和降钙素原诊断脓毒症及分级的临床应用价值[J]. 浙江医学, 2016, 38(20): 1671-1674.
- [12] LEMESHOW S, TERES D, KLAR J, et al. Mortality probability models (MPM II) based on an international cohort of intensive care unit patients[J]. JAMA, 1993, 270(20): 2478-2486.
- [13] 许程, 徐元宏. 肝素结合蛋白分泌机制及其早期诊断脓毒症研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(1): 100-101.
- [14] CHEW M S, LINDER A, SANTEN S, et al. Increased plasma levels of heparin-binding protein in patients with shock: a prospective, cohort study [J]. Inflamm Res, 2012, 61(4): 375-379.
- [15] INDINO P, LEMARCHAND P, BADY P, et al. Prospective study on procalcitonin and other systemic infection markers in patients with leukocytosis[J]. Int J Infect Dis, 2008, 12(3): 319-324.
- [16] 郭益群, 曹彬. 降钙素原能否有效区分脓毒症与非感染性全身炎症反应综合征[J]. 中华检验医学杂志, 2015, 38(6): 364-366.
- [17] 洪开听, 王晔恺, 于倩, 等. 炎症因子在小儿脓毒症早期的临床对比初探[J]. 中华检验医学杂志, 2017, 40(4): 289-293.
- [18] LINDER A, ARNOLD R, BOYD J H, et al. Heparin-Binding protein measurement improves the prediction of severe infection with organ dysfunction in the emergency department[J]. Crit Care Med, 2015, 43(11): 2378-2386.
- [19] REED D M, PASCHALAKI K E, STARKE R D, et al. An autologous endothelial cell: peripheral blood mononuclear cell assay that detects cytokine storm responses to biologics[J]. FASEB J, 2015, 29(6): 2595-2602.
- [20] 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.