论著·临床研究

血浆 MMP-9、HBP 及 IL-27 联合检测在脓毒症早期诊断中的应用价值*

黎彧利[1],王伊林[2],姚　欣[1△]

(1. 重庆巴南区人民医院检验科,重庆 401320;2. 广州医科大学附属第二医院检验科,广东广州 510260)

摘　要:目的　探讨血浆基质金属蛋白酶 9(MMP-9)、肝素结合蛋白(HBP)及白细胞介素 27(IL-27)联合检测对脓毒症早期诊断的应用价值。**方法**　选取重庆巴南区人民医院重症监护病房收治的脓毒症患者(55 例),按病情程度分为脓毒症组(24 例)、严重脓毒症组(17 例)及脓毒性休克组(14 例),同时选取局部感染的非脓毒症患者 21 例为对照组。记录患者入院时血浆 MMP-9、HBP、IL-27 等相关检验指标及急性生理学与慢性健康状况评分系统Ⅱ(APACHE-Ⅱ)评分;利用 Pearson 相关分析血浆 MMP-9、HBP、IL-27 与降钙素原(PCT)、APACHE-Ⅱ评分的相关性;采用多因素 logistic 回归分析 MMP-9、HBP、IL-27 与脓毒症发生的相关性;采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析 MMP-9、HBP 及 IL-27 联合检测对脓毒症早期诊断的应用价值。**结果**　脓毒症患者血浆 MMP-9、HBP 及 IL-27 水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);MMP-9、HBP 及 IL-27 水平与血清 PCT($r_{MMP-9}=0.534$,$r_{HBP}=0.693$,$r_{IL-27}=0.627$,$P<0.05$)及 APACHE-Ⅱ($r_{MMP-9}=0.574$,$r_{HBP}=0.723$,$r_{IL-27}=0.669$,$P<0.05$)评分呈正相关;多因素 logistic 回归分析显示,MMP-9、HBP、IL-27 均为脓毒症发生的独立危险因素($P<0.05$);ROC 曲线分析结果显示 MMP-9、HBP 及 IL-27 诊断脓毒症的曲线下面积(AUC)分别为 0.764(95%CI=0.755～0.916)、0.713(95%CI=0.627～0.795)及 0.871(95%CI=0.762～0.936),MMP-9、HBP、IL-27 三者联合检测的 AUC 为 0.891 (95%CI=0.822～0.943),三者联合检侧优于 MMP-9、HBP 及 IL-27 单一检测,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论**　血浆 MMP-9、HBP 及 IL-27 联合检测对早期诊断脓毒症有良好的应用价值。

关键词:脓毒症;　早期诊断;　基质金属蛋白酶 9;　肝素结合蛋白;　白细胞介素 27

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.02.012　　**中图法分类号:**R446.11;R459.7

文章编号:1673-4130(2019)02-0173-04　　**文献标识码:**A

Application value of plasma MMP-9, HBP and IL-27 combined detection in the early diagnosis of sepsis*

LI Yuli[1], *WANG Yilin*[2], *YAO Xin*[1△]

(1. *Department of Clinical Laboratory, People's Hospital of Chongqing Banan District, Chongqing* 401320, *China*; 2. *Department of Clinical Laboratory, the Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou, Guangdong* 510260, *China*)

Abstract: Objective　To investigate the value of combined detection of plasma matrix metalloproteinase 9 (MMP-9), heparin binding protein (HBP) and interleukin 27 (IL-27) in the early diagnosis of sepsis. **Methods**　A total of 55 patients with sepsis in the ICU of People's Hospital of Chongqing Banan District were selected and divided into sepsis group (24 cases), severe sepsis group (17 cases) and septic shock group (14 patients) according to the severity of illness. Meanwhile, 21 patients with non-sepsis local infection were selected as the control group. Record the plasma levels of MMP-9, HBP, IL-27 relevant test data, acute physiology and chronic health status scoring system-Ⅱ (APACHE-Ⅱ) scores on admission. Pearson correlation test was used to analyze the correlation between plasma MMP-9, HBP and IL-27 levels with PCT and APACHE-Ⅱ. Multivariate logistic regression analysis was used to analyze the correlation between MMP-9, HBP, IL-27 and sepsis. The receiver operating characteristic curve (ROC) was used to analyze the combined detection of MMP-9, HBP, and IL-27 for the early diagnosis of sepsis. **Results**　The plasma levels of MMP-9, HBP and IL-27 in patients with sepsis were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$). The levels of MMP-9, HBP and IL-27 were positively correlated with serum PCT ($r_{MMP-9}=0.534$, $r_{HBP}=0.693$, $r_{IL-27}=$

* **基金项目:**广东省教育厅科技学术研究项目(GDJ16355)。

作者简介:黎彧利,主管技师,主要从事临床微生物检验及感染性疾病防控研究。　△　**通信作者**,E-mail:yao_x@163.com。

本文引用格式:黎彧利,王伊林,姚欣. 血浆 MMP-9、HBP 及 IL-27 联合检测在脓毒症早期诊断中的应用价值[J]. 国际检验医学杂志,2019,40(2):173-176.

0.627, $P<0.05$) and APACHE-Ⅱ ($r_{MMP-9}=0.574$, $r_{HBP}=0.723$, $r_{IL-27}=0.669$, $P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that MMP-9, HBP and IL-27 were independent risk factors for sepsis ($P<0.05$). ROC curve analysis suggested that the area under the curve (AUC) of MMP-9, HBP, and IL-27 were 0.764 (95%CI=0.755－0.916), 0.713 (95%CI=0.627－0.795) and 0.871 (95%CI=0.762－0.936), combined detection of MMP-9, HBP and IL-27 had an AUC value of 0.891 (95%CI=0.822－0.943), which were significantly higher than single detection of MMP-9, HBP and IL-27 ($P<0.05$). **Conclusion**　Combined detection of plasma MMP-9, HBP and IL-27 has a good application value for early diagnosis of sepsis.

Key words: sepsis;　early diagnosis;　matrix metalloproteinase 9;　heparin-binding protein;　interleukin 27

虽然目前对脓毒症的发病机制及治疗方法进行了较深入研究及探索，但其仍是急诊或重症监护病房患者的主要死亡原因之一[1-2]。据调查，至今全球每年患脓毒症患者达 2 000 千万～3 000 千万，死亡率高达 25%。已有研究发现，早期诊断脓毒症不仅可降低患者的医疗成本，而且对改善预后起着至关重要的作用[3]。

基质金属蛋白酶 9(MMP-9)底物为弹性蛋白、粘连蛋白等物质，由中性粒细胞、内皮细胞等多种细胞分泌，几乎能降解细胞外基质所有的成分[4]。黄增相等[5]研究发现，脓毒症患者血浆中 MMP-9 水平明显升高，且经治疗好转后，血浆中 MMP-9 水平随之降低，说明血浆 MMP-9 与脓毒症的发展关系密切。肝素结合蛋白(HBP)由中性粒细胞分泌，国内学者通过对多种脓毒症感染相关指标进行对比，发现 HBP 在诊断脓毒症的灵敏度和特异度均高于降钙素原(PCT)及超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)[6]。李凡旺等[7]证实，白细胞介素 27(IL-27)可作为区分脓毒症与非细菌性全身炎症反应综合征的血浆标记物，并且对革兰阴性菌(G^-菌)的诊断价值更高。本研究通过检测不同程度脓毒症患者血浆中 MMP-9、HBP 及 IL-27 的表达水平，探讨三者联合检验对脓毒症早期诊断的临床价值。

1　资料与方法

1.1　一般资料　选取 2014 年 2 月至 2017 年 10 月重庆巴南区人民医院收治的脓毒症患者 55 例，年龄(39.64±8.77)岁，其中男 32 例，女 23 例。按病情程度分为脓毒症组(24 例)，年龄(38.24±7.93)岁，男 14 例，女 10 例；严重脓毒症组(17 例)，年龄(39.84±9.61)岁，其中男 10 例，女 7 例；脓毒性休克组(14 例)，年龄(40.28±10.21)岁，男 8 例，女 6 例。另选取局部感染非脓毒症患者 21 例为对照组，年龄(39.57±7.62)岁，男 13 例，女 8 例。各组年龄、性别等一般资料比较，差异均无统计学意义($P>0.05$)，具有可比性。纳入标准：(1)年龄 18～80 岁；(2)符合 2012 年《严重脓毒症与脓毒性休克国际治疗指南》临床诊断标准患者[8]；(3)签署知情同意书。排除标准：(1)年龄<18 岁或>80 岁；(2)淋巴、血液系统疾病患者；(3)严重冠心病、糖尿病患者；免疫系统疾病患者；(4)各类肿瘤疾病患者；(5)精神障碍疾病患者；(6)产妇或孕妇。脓毒症诊断标准：(1)发热>38.3 ℃，心率>90 次/分，呼吸增快 30 次/分，明显水肿持续 24 h，高血糖症而无糖尿病史；(2)白细胞增多或白细胞正常但不成熟细胞>10%，血浆 C 反应蛋白>正常值 2 个标准差，PCT>正常值 2 个标准差，有明确感染病史，但未合并其他脏器衰竭。严重脓毒症诊断标准：(1)脓毒症所致低血压；(2)乳酸水平超过实验室检测正常水平上限；(3)给予足够体液复苏，尿量仍<0.5 mL/(kg·h)；(4)非肺炎所致的急性肺损伤且氧合指数<250 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)；(5)肺炎所致急性肺损伤且氧合指数<200 mm Hg；(6)血肌酐水平>176.8 μmol/L(2.0 mg/dL)；(7)胆红素>34.2 μmol/L(2.0 mg/dL)；(8)血小板计数<100×10^9/L；(9)凝血障碍(国际标准化比值>1.5)。脓毒症休克诊断标准：出现脓毒症所致低血压，经治疗后仍无法逆转。本研究通过重庆巴南区人民医院伦理委员会审议。

1.2　病史采集　记录入组患者的一般资料，询问病史，记录患者入院时血浆 MMP-9、HBP、IL-27、hs-CRP、PCT、外周血白细胞计数等，由 2 位主治医师评价入组患者急性生理学与慢性健康状况评分系统Ⅱ(APACHE-Ⅱ)评分。

1.3　外周血浆 MMP-9、HBP、IL-27 水平检测　所有入组患者入院后立即抽取静脉血 5 mL，置于抗凝管中，以 3 000 r/min，低温离心 10 min 分离血浆，取上清液，冻存于－80 ℃冰箱。血清 PCT、hs-CRP 采用北京松上 A750 生化分析仪进行检测；血浆 MMP-9、HBP、IL-27 检测采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测，试剂盒购自南京建成生物科技有限公司(批号分别为 140103.96t、140122.96t、140325.96t)。

1.4　统计学处理　采用 SPSS19.0 和 GraphPad Prism 6.0 软件进行数据统计分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示，多组间比较采用方差分析，组间两两比较采用 LSD-t 检验，计数资料以率或构成比表示，采用 χ^2 检验；采用 Pearson 相关分析 MMP-9、HBP、IL-27 与 PCT、APACHE-Ⅱ评分相关性；采用多因素 logistic 回归分析 MMP-9、HBP、IL-27 与脓毒症发生的相关性；采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析 MMP-

9、HBP 及 IL-27 联合检测对脓毒症早期诊断的应用价值。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结　　果

2.1　各组患者血浆 MMP-9、HBP、IL-27、PCT 及 APACHE-Ⅱ评分　与对照组相比，脓毒症组、严重脓毒症组、脓毒性休克组患者血清 MMP-9、HBP、IL-27、PCT 水平及 APACHE-Ⅱ评分均明显升高，差异有统计学意义（$P<0.05$），且病情程度越严重，上述指标表达水平越高，见表 1。

表 1　入组患者血浆 MMP-9、HBP、IL-27、PCT 及 APACHE-Ⅱ评分比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	MMP-9(mg/L)	HBP(μg/L)	IL-27(μg/L)	PCT(μg/L)	APACHE-Ⅱ(分)
对照组	21	2.48±0.33	16.72±2.49	1.62±0.38	1.34±0.41	7.13±0.54
脓毒症组	24	4.61±0.28	28.41±3.62	3.48±0.47	3.04±0.58	15.61±2.97
严重脓毒症组	17	6.27±0.67	85.53±7.61	5.85±0.69	6.84±0.47	19.65±2.04
脓毒性休克组	14	7.64±0.53	127.93±9.63	7.31±0.83	28.92±0.83	25.47±3.26
F		18.632	41.764	13.627	22.841	37.186
P		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

2.2　各组患者血浆 MMP-9、HBP、IL-27 与 PCT、APACHE-Ⅱ评分的相关性分析　经 Pearson 相关性分析，各组患者血浆中 MMP-9、HBP、IL-27 与 PCT、APACHE-Ⅱ呈正相关（$P<0.05$），见表 2。

表 2　各组患者血浆 MMP-9、HBP、IL-27 与 PCT、APACHE-Ⅱ评分相关性分析结果

项目	MMP-9		HBP		IL-27	
	r	P	r	P	r	P
PCT	0.534	0.000	0.693	0.000	0.627	0.014
APACHE-Ⅱ	0.574	0.000	0.723	0.000	0.669	0.007

2.3　脓毒症发生的危险因素分析　多因素 logistic 回归分析发现，PCT、hs-CRP、MMP-9、HBP 及 IL-27 均为脓毒症发生的危险因素（$P<0.05$），见表 3。

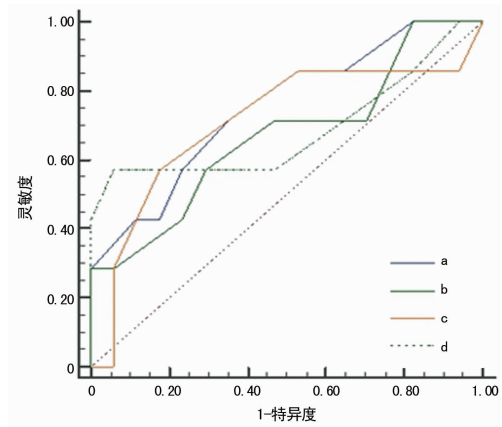
表 3　多因素 logistic 回归分析脓毒症发生危险因素

项目	OR	95%CI	P
年龄	0.64	0.61～1.08	0.146
PCT	1.34	1.26～1.92	0.000
hs-CRP	1.63	1.18～1.76	0.000
MMP-9	1.89	1.54～2.83	0.000
HBP	1.73	1.43～2.67	0.000
IL-27	1.52	1.28～2.94	0.000

表 4　MMP-9、HBP 及 IL-27 对脓毒症诊断的 ROC 曲线分析

项目	AUC	95%CI	P	灵敏度(%)	特异度(%)
MMP-9	0.764	0.755～0.916	0.000	80.28	75.34
HBP	0.713	0.627～0.795	0.000	84.62	67.35
IL-27	0.871	0.762～0.936	0.000	86.91	77.82
联合检测	0.891	0.822～0.943	0.000	91.72	85.61

2.4　MMP-9、HBP 及 IL-27 对脓毒症的诊断性能分析　ROC 曲线分析结果显示，MMP-9、HBP、IL-27 联合检测的曲线下面积（AUC）、灵敏度、特异度均优于单一检测 MMP-9、HBP、IL-27，差异均有统计学意义（$P<0.05$），见图 1、表 4。



注：a 为联合检测；b 为 MMP-9；c 为 HBP；d 为 IL-27

图 1　MMP-9、HBP 及 IL-27 对脓毒症诊断的 ROC 曲线

3　讨　　论

国外学者 SINGER 等[9]提出脓毒症最新定义，即针对感染宿主反应失调引起的致命性器官功能障碍。脓毒症患者一旦引起多器官功能衰竭，其 28 d 病死率高达 32%[10]。目前研究发现，脓毒症早期即可出现血管内皮炎性反应，引起组织缺血、缺氧、乳酸中毒等不良反应[11]。因此，检测血管内皮细胞炎性反应早期释放相关因子的表达，可能对脓毒症进行早期诊断，从而及时治疗，节约医疗成本，抑制病情发展，降低病死率。本研究通过检测 MMP-9、HBP 及 IL-27 在脓毒症患者血清中的水平，并评估 MMP-9、HBP、IL-27 联合检测对脓毒症早期诊断的应用价值。

MMP-9 在遗传过程中高度保守，属于锌离子依赖型水解酶，在正常情况下，人体内 MMP-9 表达相当少，当机体遭遇严重感染时，炎症细胞大量的炎症介质，激活 MMP-9 的表达，并释放入血[12]。杨晓军等[13]通过对 104 例脓毒症及全身炎症反应综合征患者血清中 MMP-9 进行检测，证实早期 MMP-9 水平对脓毒症的发生、识别、病情判断具有一定参考价值。HBP 是一种新型的感染相关标记物，当炎性反应发生

时，激活的中性粒细胞与血管内皮细胞黏附，使 HBP 以旁分泌形式入血[14]。钱定良等[15]研究发现，HBP 在脓毒症的诊断中具有较高的临床参考价值，其灵敏度甚至优于 PCT，但特异度较 PCT 略低。IL-27 属于 IL-12 家族，由 p28 和 EBI3 组成[16]，并且已经证实与肠炎、鼻炎、肺结核等感染性疾病有关[17-19]。本研究结果显示，与局部炎症患者比较，不同感染程度的脓毒症患者血浆中 MMP-9、HBP 及 IL-27 水平均升高，说明在脓毒症未合并其他组织器官并发症时，以上 3 种指标即出现明显变化。PCT 是目前临床诊断脓毒症的重要参考指标，APACHE-Ⅱ评分则是临床评价脓毒症患者病情严重程度的重要依据[20]。本研究通过 Pearson 相关性分析证实，血浆 MMP-9、HBP 及 IL-27 的表达与脓毒症患者 PCT 表达、APACHE-Ⅱ评分均呈中度正相关，说明 3 种检测指标的表达与感染程度及临床症状具有相关性。

由于脓毒症的病因多样而复杂，临床上尚未发现一种理想的外周血指标能够完全准确的诊断、评估脓毒症的发生，但检测多个指标并通过统计学整合，可明显提高其评估效应。本研究采用多因素 logistic 回归分析证实，MMP-9、HBP 及 IL-27 均为脓毒症发生的危险因素；ROC 曲线分析发现，MMP-9、HBP、IL-27 联合检测诊断脓毒症的 AUC、灵敏度、特异度均优于 MMP-9、HBP 及 IL-27 单独检测。

4　结　　论

MMP-9、HBP、IL-27 三者联合检测优于 MMP-9、HBP 及 IL-27 单独检测，在早期诊断脓毒症方面具有较高的临床参考价值，有可能成为早期诊断脓毒症理想的外周血标记物。本研究也存在一些不足，如样本量较少，且并没有对脓毒症患者病因进行分析，笔者将在下一步的研究中补充完善。

参考文献

[1] FLEISCHMANN C, SCHERAG A, ADHIKARI N K, et al. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. current estimates and limitations[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2016, 193(3): 259-272.

[2] 高戈，冯喆，常志刚，等. 2012 国际严重脓毒症及脓毒性休克诊疗指南[J]. 中华危重病急救医学，2013，25(8)：501-505.

[3] BRIASSOULIS G, GALANI A. Prognostic markers of pediatric meningococcal sepsis[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2014, 12(9): 1017-1020.

[4] ZHOU M, QIN S, CHU Y, et al. Immunolocalization of MMP-2 and MMP-9 in human rheumatoid synovium[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2014, 7(6): 3048-3056.

[5] 黄增相，何超，陶骅，等. 严重脓毒症致 ARDS 患者血浆 MMP-9 和 TFC 的变化及乌司他丁干预效果的研究[J]. 临床急诊杂志，2015，16(8)：614-617.

[6] 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.

[7] 李凡旺，鲍明征，徐刚，等. 内毒素、降钙素原及白介素-2、在细菌性脓毒症患者诊断中的应用价值[J]. 疑难病杂志，2016，15(11)：1155-1158.

[8] DELLINGER R P, LEVY M M, RHODES A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012[J]. Intensive Care Med, 2013, 39(2): 165-228.

[9] 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.

[10] LIU H, LIU Y, SUN J K, et al. Extravascular lung water monitoring of renal replacement therapy in lung water scavenging for septic acute kidney injury[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(10): 18907-18916.

[11] 郝昱芳，耿立霞. 脓毒症中介质的最新研究进展[J]. 中华危重病急救医学，2016，28(2)：188-192.

[12] COLLAZOS J, ASENSI V, MARTIN G, et al. The effect of gender and genetic polymorphisms on matrix metalloprotease (MMP) and tissue inhibitor (TIMP) plasma levels in different infectious and non-infectious conditions[J]. Clin Exp Immunol, 2015, 182(2): 213-219.

[13] 杨晓军，冯涛，丁欢. 重症患者早期血清基质金属蛋白酶-9、可溶性 P-选择素测定的临床意义[J]. 宁夏医学杂志，2011，33(10)：914-916.

[14] MCNAMARA C, ZINKERNAGEL A S, MACHEBOEUF P, et al. Coiled-coil irregularities and instabilities in group A streptococcus M1 are required for virulence[J]. Science, 2008, 319(5868): 1405-1408.

[15] 钱定良，闫绍荣，潘晓荷. 肝素结合蛋白和降钙素原及 C 反应蛋白在脓毒症早期诊断中的价值比较[J]. 中华检验医学杂志，2017，40(6)：451-455.

[16] JONES G W, HILL D G, CARDUS A, et al. IL-27: a double agent in the IL-6 family[J]. Clin Exp Immunol, 2018, 185(13): 13116-13120.

[17] TROY A E, ZAPH C, DU Y, et al. IL-27 regulates homeostasis of the intestinal $CD4^+$ effector T cell pool and limits intestinal inflammation in a murine model of colitis[J]. J Immunol, 2009, 183(3): 2037-2044.

[18] 蔡业海. 变应性鼻炎患者血清中 IL-27、IL-17、IL-10 的表达及意义[J]. 临床军医杂志，2015，43(9)：960-965.

[19] HUBER M, STEINWALD V, GURALNIK A, et al. IL-27 inhibits the development of regulatory T cells via STAT3[J]. Int Immunol, 2008, 20(2): 223-234.

[20] 赵蓉，董士民. 血清 endocan 和降钙素原对脓毒症早期诊断及预后评估的临床价值[J]. 中华危重病急救医学，2017，29(4)：321-326.

（收稿日期：2018-07-10　修回日期：2018-09-17）