

# 肝素结合蛋白对急腹症并发脓毒症的预测价值\*

俞欣<sup>1</sup> 甘磊磊<sup>1</sup> 陈秋星<sup>1</sup> 李吴寒<sup>1</sup> 郭伟<sup>2</sup> 王飞<sup>1</sup> 王高生<sup>1</sup> 赵涛<sup>1</sup>

(1. 中国科学技术大学附属第一医院·安徽省立医院南区急诊外科, 安徽 合肥 230001;

2. 中国科学技术大学附属第一医院·安徽省立医院 ICU, 安徽 合肥 230001)

**【摘要】** 目的 比较肝素结合蛋白(HBP)、降钙素原(PCT)、C 反应蛋白(CRP)及白细胞(WBC)计数反应急腹症并发脓毒血症的情况,评价肝素结合蛋白的诊断急腹症并发脓毒血症的诊断效果。**方法** 回顾性分析 2020 年 9 月~2021 年 9 月在中国科学技术大学附属第一医院南区急诊科和 ICU 收治的 88 例急腹症患者的临床资料,其中急腹症未并发脓毒症患者 36 例(对照组),急腹症并发脓毒症患者 36 例(脓毒症组),急腹症并发脓毒症休克患者 16 例(脓毒症休克组)。测定各组患者 HBP、PCT、CRP 和 WBC 水平,利用非参数检验分析比较各组间检测指标的差异;通过 ROC 曲线分析各检测指标对脓毒症的检测效能;Spearman 相关检验分析 HBP 与 PCT、CRP 和 WBC 等指标的相关性。**结果** 脓毒症组与脓毒症休克组 HBP、PCT、CRP 水平比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),WBC 水平比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。HBP 在诊断急腹症并发脓毒症的曲线下面积(AUC)为 0.941,高于 PCT、CRP 和 WBC。HBP 最佳诊断界值为 55.7 ng/mL,此时 HBP 的敏感度为 0.972,特异性为 0.861。**结论** HBP 在急腹症并发脓毒症早期诊断及临床分级方面,优于 PCT、CRP 及 WBC,可能具有较好的临床应用价值。

**【关键词】** 肝素结合蛋白;降钙素原;C 反应蛋白;白细胞计数;急腹症;脓毒症

**【中图分类号】** R631;R656.1 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2022.12.013

## Heparin-binding protein as a predictor of acute abdomen complicated with sepsis

YU Xin<sup>1</sup>, GAN Leilei<sup>1</sup>, CHEN Qiuxing<sup>1</sup>, LI Wuhan<sup>1</sup>, GUO Wei<sup>2</sup>, WANG Fei<sup>1</sup>, WANG Gaosheng<sup>1</sup>, ZHAO Tao<sup>1</sup>

(1. Emergency Department, South Division, Anhui Provincial Hospital, The First Affiliated Hospital of USTC, Hefei 230001, China;

2. ICU, Anhui Provincial Hospital, The First Affiliated Hospital of USTC, Hefei 230001, China)

**【Abstract】 Objective** To identify the value and effectiveness of heparin-binding protein (HBP) in predicting acute abdomen complicated with sepsis as a diagnostic marker based on a comparative analysis of HBP, procalcitonin (PCT), C-reactive protein (CRP), white blood cell (WBC) count in patients with acute abdomen complicated with sepsis. **Methods** A retrospective analysis was performed on the clinical data of 88 patients who were admitted to the Emergency Department and Intensive Care Unit (ICU) of the South Division of the First Affiliated Hospital of USTC due to acute abdomen during September 2020 and September 2021. The patients were assigned to a control group (acute abdomen without sepsis,  $n = 36$ ), a group of acute abdomen complicated with sepsis (AAS group,  $n = 36$ ), and a group of acute abdomen complicated with septic shock (AASS group,  $n = 16$ ). HBP, PCT, CRP, and WBC levels were measured and compared using nonparametric methods; ROC curve analysis was utilized to assess the efficiency of these markers in the screening for sepsis; Spearman's correlation was employed to analyze the correlations of HBP with PCT, CRP, and WBC. **Results** Between the AAS group and the AASS group, there was significant difference in HBP, PCT, and CRP ( $P < 0.05$ ) while there is no statistical significance in WBC ( $P > 0.05$ ). In terms of predicting acute abdomen complicated with sepsis, HBP yielded an area under the ROC curve (AUC) of 0.941, larger than those of PCT, CRP, and WBC. With HBP as a diagnostic marker, the optimal cutoff value was 55.7 ng/mL, in which case the sensitivity was 0.972, and the specificity was 0.861. **Conclusion** HBP outperforms PCT, CRP, and WBC in the early diagnosis and clinical stratification of acute abdomen complicated with sepsis and appears to be a promising predictor of the condition in clinical application.

基金项目:国家自然科学基金(52073269)

引用本文:俞欣,甘磊磊,陈秋星,等.肝素结合蛋白对急腹症并发脓毒症的预测价值[J].西部医学,2022,34(12):1788-1791. DOI:10.3969/j.

**【Key words】** Heparin-binding protein; Procalcitonin; C-reactive protein; White blood cell; Acute abdominal disease; Sepsis

急腹症是指腹腔内组织和脏器发生了急剧的病理变化,从而产生以腹部为主要症状和体征,同时伴有全身反应的临床综合征,具有发病急、进展变化快、病情复杂等特点,诊治不及时可危及患者生命。急腹症并发脓毒症或感染性休克已经成为急腹症患者病情加重甚至死亡的主要原因<sup>[1]</sup>。肝素结合蛋白(Heparin-binding protein, HBP)是一种脓毒症急性期时相反应蛋白,近年来研究发现,直接参与炎症反应的维持和发展,其浓度水平与脓毒症的严重程度相关<sup>[2]</sup>。本研究通过测定急腹症并发脓毒症患者 C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、白细胞计数(WBC)水平和同期 HBP 水平,探讨 HBP 在急腹症相关脓毒症早期预警中的价值。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 回顾性分析 2020 年 9 月~2021 年 9 月在中国科学技术大学附属第一医院南区急诊科和 ICU 诊疗的 88 例急腹症患者的临床资料,其中急腹症未并发脓毒症患者 36 例(对照组),其中闭合性腹部损伤 9 例,不全性肠梗阻 8 例,急性轻度胰腺炎 4 例,急性胆囊炎 4 例,急性单纯性阑尾炎 4 例,消化道出血 2 例,其他急腹症 5 例;急腹症并发脓毒症患者 36 例(脓毒症组),其中急性阑尾炎 13 例,急性胆囊炎 5 例,急性胰腺炎 4 例,肠梗阻 4 例,消化道穿孔 4 例,阑尾周围脓肿 2 例,其他急腹症 4 例;急腹症并发脓毒症休克患者 16 例(脓毒症休克组),其中消化道穿孔 7 例,绞窄性肠梗阻 3 例,急性重度胰腺炎 3 例,其他急腹症 3 例。脓毒症及脓毒症休克诊断符合《2014 国际严重脓毒症及脓毒症休克诊疗指南》中相关诊断标准<sup>[3]</sup>。排除标准:存在影响生存的严重原发疾病,包括未控制多处转移无法切除的肿瘤、血液病和获得性免疫缺陷综合征等。

表 1 各组 HBP、PCT、CRP 及 WBC 水平的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of HBP, PCT, CRP and WBC levels in each group

组别	n	HBP(ng/mL)	PCT(ng/mL)	CRP(mg/L)	WBC( $\times 10^9/L$ )
对照组	36	38.84 $\pm$ 41.81	0.29 $\pm$ 0.52	26.78 $\pm$ 33.84	8.10 $\pm$ 3.56
脓毒症组	36	147.46 $\pm$ 71.26	4.84 $\pm$ 16.74	91.03 $\pm$ 75.98	12.15 $\pm$ 4.72
脓毒症休克组	16	251.68 $\pm$ 71.39	18.04 $\pm$ 29.75	201.66 $\pm$ 118.89	16.40 $\pm$ 7.70

**2.3 HBP、PCT、CRP 及 WBC 对脓毒症患者的诊断价值比较** 建立 ROC 曲线评价 HBP、PCT、CRP 及 WBC 脓毒症患者的诊断模型,并计算曲线下面积(AUC),在诊断脓毒症时,HBP 的曲线下面积即 AUC 的值最大,为 0.941,其次是 PCT 为 0.806,再者是 CRP 为 0.802,最后是 WBC 为 0.757。HBP 最佳

**1.2 方法** 抽取急腹症患者(入院 24 h 内)空腹血 3 mL,1500 $\times$ g 离心 10 min,分离血清,分装血浆储存于-80 $^{\circ}$ C,分别检测 HBP、PCT、CRP 及 WBC。用购自杭州中翰盛泰生物技术股份有限公司的 HBP 试剂盒,运用酶联免疫吸附试验法检测血浆 HBP 水平,血浆 HBP 检测严格按照试剂盒生产商提供的说明书进行。降钙素原试剂盒购自上海贝西生物科技有限公司,按照试剂盒生产商提供的说明书检测 PCT 的含量。特种蛋白测定仪购自贝克曼库尔特有限公司,CRP 水平检测用免疫比浊法测定,WBC 水平利用 Sysman2100 血球仪测定。

**1.3 统计学分析** 采用 SPSS 18.0 及 Graphpad Prism 6 进行统计学分析。计量资料以 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示;Spearman 分析评价连续性变量的相关性;受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)曲线计算各指标的诊断效能,计算约登指数(Youden index)确定最佳临界值;连续性变量组间比较采用非参数检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 3 组一般资料比较** 对照组中,男性 19 例,女性 17 例,平均(57.78 $\pm$ 15.93)岁;脓毒症组中,男性 26 例,女性 10 例,平均(56.14 $\pm$ 19.08)岁;脓毒症休克组,男性 13 例,女性 3 例,平均(60.06 $\pm$ 21.11)岁。3 组年龄、性别比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

**2.2 3 组 HBP、PCT、CRP 及 WBC 水平的比较** 对照组与脓毒症组之间 HBP、PCT、CRP 和 WBC 水平比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ );脓毒症组与脓毒症休克组 HBP、PCT、CRP 水平比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),WBC 水平比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 1。

诊断界值为 55.7 ng/mL,此时 HBP 的敏感度为 0.972,特异性为 0.861;PCT 的最佳诊断界值是 0.25 ng/mL,此时敏感度为 0.667,特异性为 0.861;CRP 的最佳诊断界值是 62.00 mg/L,此时敏感度为 0.556,特异性为 0.944;WBC 的最佳诊断界值是 10.16 $\times 10^9/L$ ,此时的敏感度为 0.722,特异性为

0.833。与另外三个指标相比, HBP 在脓毒症中的检测价值最高, 有较大的曲线面积、较高的敏感度和较好的特异性。见图 1, 表 2~5。

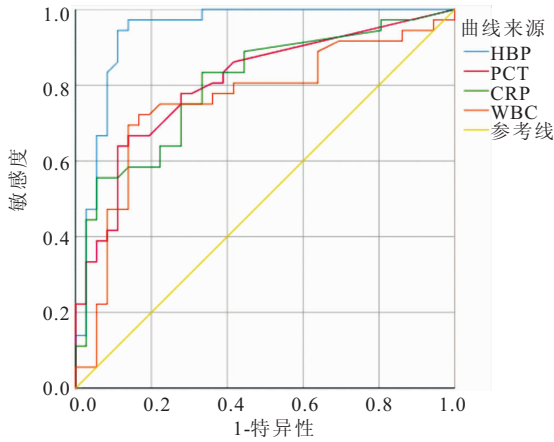


图 1 HBP、PCT、CRP 及 WBC 在脓毒症中的 ROC 曲线

Figure 1 ROC curves of HBP, PCT, CRP and WBC in sepsis

表 2 HBP、PCT、CRP 及 WBC 在脓毒症中的诊断价值

Table 2 Diagnostic value of HBP, PCT, CRP and WBC in sepsis

检验结果变量	AUC	标准错误	P	渐进 95%CI	
				下限	上限
HBP	0.941	0.030	<0.05	0.882	1.000
PCT	0.806	0.052	<0.05	0.704	0.908
CRP	0.802	0.052	<0.05	0.699	0.905
WBC	0.757	0.060	<0.05	0.639	0.875

表 3 HBP、PCT 在脓毒症中的诊断价值

Table 3 Diagnostic value of HBP and PCT in sepsis

检验结果变量	AUC	标准错误	P	渐进 95%CI	
				下限	上限
HBP	0.941	0.030	0.000	0.882	1.000
PCT	0.806	0.052	0.000	0.704	0.908

表 4 HBP、CRP 在脓毒症中的诊断价值

Table 4 Diagnostic value of HBP and CRP in sepsis

检验结果变量	AUC	标准错误	P	渐进 95%CI	
				下限	上限
HBP	0.941	0.030	<0.05	0.882	1.000
PCT	0.802	0.052	<0.05	0.699	0.905

表 5 HBP、WBC 在脓毒症中的诊断价值

Table 5 Diagnostic value of HBP and WBC in sepsis

检验结果变量	AUC	标准错误	P	渐进 95%CI	
				下限	上限
HBP	0.941	0.030	<0.05	0.882	1.000
WBC	0.757	0.060	<0.05	0.639	0.875

2.4 HBP 水平与 CRP、PCT、WBC 等指标水平的相关性分析 HBP 水平与 CRP、PCT、WBC 等指标水平的相关性分析, 结果显示血清 HBP 水平与 PCT、CRP、WBC 无相关性 ( $P > 0.05$ ), 见表 6。

表 6 急腹症 HBP 和 PCT、CRP、WBC 的相关性分析

Table 6 Correlation analysis of HBP, PCT, CRP and WBC in acute abdomen

指标	HBP		PCT		CRP		WBC	
	r	P	r	P	r	P	r	P
HBP	—	—	-0.230	0.177	-0.226	0.185	0.208	0.224
PCT	0.230	0.177	—	—	0.287	0.090	-0.107	0.536
CRP	-0.226	0.185	0.287	0.090	—	—	0.148	0.387
WBC	0.208	0.224	-0.107	0.536	0.148	0.389 <sup>①</sup>	—	—

注: ①在 0.01 级别(双尾), 相关性显著; —表示无统计值

### 3 讨论

急腹症引起的腹腔脏器急性炎症, 临床上较为常见, 包括细菌感染或化学性刺激, 如穿孔所致的胃液、肠液、胆汁、胰液的外漏以及内脏破裂出血等引起的病变, 包括腹腔内脏器急性化脓性炎症和特殊原因引起的非化脓性炎症, 表现出不同程度的脓毒症症状<sup>[4]</sup>。急腹症患者的预后, 因脓毒症严重程度及干预的是否准确及时而不同<sup>[5-6]</sup>。因此对急腹症伴随的脓毒症进行快速准确评估, 从而进行精准治疗, 对急腹症转归极为重要。临床上用于判断感染的炎症指标很多, 其升高不一定能准确反映感染的严重程度。

C 反应蛋白是较早发现的炎症指标, 是人体血清中常见的非抗体蛋白质。研究表明, CRP 对脓毒症诊断特异性较低, 细菌感染可使其血清水平升高, 同时呼吸系统疾病、泌尿系统疾病、排异反应及创伤等均可使其血清水平升高<sup>[7]</sup>。PCT 是细菌毒素和炎性细胞因子刺激下产生的一种糖蛋白, 作为炎性指标, 其具有较高的敏感性和特异性, 因而广泛应用于感染性疾病的诊断和评估。PCT 作为急重症脓毒症的重要诊断指标, 已得到共识<sup>[8-11]</sup>。然而部分非感染因素如手术创伤、应用白细胞介素、心源性休克和长时间的灌注异常等也导致 PCT 水平升高, 因此仅靠 PCT 单一指标来鉴别脓毒症和非感染性 SIRS 尚存在不足, 需结合其他指标以提高诊断的准确性<sup>[12-13]</sup>。

HBP 又名为天青杀素, 是激活的中性粒细胞产生的一种具有强大的趋化杀菌作用和调节炎症反应特性的蛋白, 可激活单核/巨噬细胞, 从而导致脓毒症休克及器官功能衰竭<sup>[14-17]</sup>。研究发现, HBP 早期应用于重症脓毒症诊断中, 也可用于急性细菌感染性脑膜炎、急性肾盂肾炎和呼吸系统感染等感染性疾病的评估, 效果良好<sup>[18]</sup>。研究证实, HBP 可以较准确地评估脓毒症的严重程度, 因而动态监测 HBP 水平有助于脓毒症准确评估和早期干预, 从而提高脓毒症治愈率, 降低死亡率, 具有重要意义<sup>[2, 19]</sup>。本研究发现, 急腹症并发脓症患者血浆 HBP 高于急腹症未并发脓症患者, 提示 HBP 对于急腹症并发脓毒症有预警

作用。HBP 可激活血管内皮细胞,细胞间隙增大,从而增加细胞间渗透性,其水平与脓毒症严重程度成正比<sup>[20]</sup>。本研究显示,脓毒症休克组较脓毒症组,HBP 升高更为显著,可能是急腹症并发脓毒症患者已存在血管渗漏,而脓毒性休克患者血管渗漏更为严重,因此 HBP 对急腹症脓毒性休克有较好的指示作用。这与其他研究者的研究结果一致<sup>[14,21-22]</sup>。

本次研究发现对照组与脓毒症组 HBP、PCT、CRP 和 WBC 水平比较差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ ),表明四项指标在鉴别急腹症是否并发脓毒症方面均有意义;脓毒症组与脓毒症休克组 HBP、PCT 和 CRP 水平比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),WBC 水平差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),表明 HBP、PCT 和 CRP 在区分急腹症并发症脓毒症的严重程度具有指示作用。然而,在对急腹症并发脓毒症预测价方面,ROC 曲线下面积即 AUC 值最大,为 0.941,HBP 的敏感度为 0.972,特异性为 0.861,敏感度高于 PCT、CRP 和 WBC,较其他三种指标价值更高。推测 HBP 对急腹症相关脓毒症预测具有较优性能,在急腹症并发脓毒症临床诊断和急腹症脓毒性休克的早期识别中具有一定临床价值。本研究还分析了急腹症相关脓症患者血浆 HBP 水平与 CRP、PCT 和 WBC 水平的相关性,结果显示急腹症脓症患者血清 HBP 水平与 PCT、CRP 和 WBC 无相关性,与既往文献报道不一致<sup>[2]</sup>,可能系本组病例样本量较少,存在一定偏倚。HBP 联合其他炎性指标可能提高对急腹症并发脓毒症的预测能力<sup>[23]</sup>。本研究的不足之处:病例数相对较少,各参数结果在一定程度上受到某些治疗因素的干扰,可能存在一定偏倚,因此,该结论仍需要更大样本、多中心研究来证实。

#### 4 结论

HBP 在急腹症并发脓毒症早期诊断及临床分级方面优于 PCT、CRP 及 WBC,可能具有较好的临床应用价值。

#### 【参考文献】

[1] SARTELLI M, ABU-ZIDAN F M, LABRICCIOSA F M, *et al.* Physiological parameters for Prognosis in Abdominal Sepsis (PIPAS) Study: a WSES observational study[J]. *World J Emerg Surg*,2019,34(14): 1329-1343.

[2] 杨亚南,邵璋,史源,等. 肝素结合蛋白联合 SOFA 评分对脓毒性休克的预测价值[J]. *中华危重病急救医学*,2019,31(3): 336-340.

[3] 中华医学会重症医学分会,严静. 中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014)[J]. *中华内科杂志*,2015,12(6):557-581.

[4] 刘伟,王晓红,杨晓军,等. 脓症患者肠屏障功能损伤及其相关因素[J]. *中华医学杂志*,2016,96(2):3568-3572.

[5] KIRKPATRICK A W, COCCOLINI F, ANSALONI L, *et al.* Closed Or Open after Source Control Laparotomy for Severe Complicated Intra-Abdominal Sepsis (the COOL trial): study protocol for a randomized controlled trial[J]. *World J Emerg Surg*,2018,13(26):126-135.

[6] TOLONEN M, COCCOLINI F, ANSALONI L, *et al.* Getting the invite list right; a discussion of sepsis severity scoring systems in severe complicated intra-abdominal sepsis and randomized trial inclusion criteria[J]. *World J Emerg Surg*,2018,13(17):489-502.

[7] 钱定良,闫绍荣,潘晓荷,等. 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.

[8] 周平,陈友岱,董芸,等. 降钙素原检测用于重症急性胰腺炎的价值[J]. *西部医学*,2012,24(2):301-305.

[9] 李毓. 炎性标志物在呼吸机相关肺炎中的应用价值[J]. *西部医学*,2020,32(10):1556-1560.

[10] 李睿,熊大迁,辛力华,等. 降钙素原对亚急性甲状腺炎合并细菌感染的诊断价值[J]. *西部医学*,2021,33(10):1492-1495.

[11] 李艳秀,左祥荣,曹权,等. PCT 联合 APACHE II 评分对 ICU 肺部感染合并脓毒症的评估[J]. *南京医科大学学报:自然科学版*,2018,14(12):1725-1728.

[12] 洪开听,王晔恺,于倩,等. 炎性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.

[13] 张玉坤,霍书花,田英平,等. 降钙素原及其清除率对脓毒症预后评估的价值研究[J]. *中国急救医学*,2019,37(11):363-368.

[14] FISHER J, LINDER A. Heparin-binding protein: a key player in the pathophysiology of organ dysfunction in sepsis[J]. *J Intern Med*,2017,281(6):562-574.

[15] 张重威,祝益民,曹彦,等. 肝素结合蛋白对脓毒症的预测价值[J]. *中华危重病急救医学*,2021,33(6):654-658.

[16] 范江花,罗海燕,张新萍,等. 肝素结合蛋白在重症腺病毒肺炎中的应用[J]. *中华实用儿科临床杂志*,2021,36(18):1389-1393.

[17] 邓永超,唐喜春,张聪,等. 血浆肝素结合蛋白在新生儿脓毒症早期诊断中的应用价值[J]. *中华检验医学杂志*,2018,41(5):356-360.

[18] 郭磊,张铮,沈华,等. 肝素结合蛋白对呼吸道病毒感染的诊断及预后评估价值[J]. *中华急诊医学杂志*,2021,30(12):1465-1469.

[19] PAJENDA S, FIGUREK A, WAGNER L, *et al.* (2020). Heparin-binding protein as a novel biomarker for sepsis-related acute kidney injury[J]. *PeerJ*,2020,14(1):313-320.

[20] 张晓彤,宋文炜,刘亚萍,等. 肝素结合蛋白在矽肺并发重症感染患者中的诊断价值[J]. *中华劳动卫生职业病杂志*,2020,38(4):207-210.

[21] 刘艺,马林沁,吴彩军. 肝素结合蛋白联合 SOFA 评分对老年脓症患者预后的早期预测价值[J]. *中华急诊医学杂志*,2020,29(12):1613-1617.

[22] 李晓慧,岳胜,杜小静,等. ICU 重症感染患者血清 C-反应蛋白、内毒素、肝素结合蛋白水平及其预测价值[J]. *中华医院感染学杂志*,2020,30(17):2647-2651.

[23] FISHER J, RUSSELL J A, LINDER A. Heparin-Binding Protein (HBP): A Causative Marker and Potential Target for Heparin Treatment of Human Sepsis-Induced Acute Kidney Injury[J]. *Shock*,2017,48(5):313-320.