

肝素结合蛋白在感染性疾病中的应用研究进展

张万乾¹, 王想福², 任有亮³, 郑卉卉¹

(1. 甘肃中医药大学, 甘肃 兰州 730000; 2. 甘肃省中医院脊柱微创骨科, 甘肃 兰州 730050;
3. 重庆医科大学第二附属医院, 重庆 400000)

摘要: 目前, 临床常用的感染性疾病辅助诊断指标有白细胞 (WBC)、中性粒细胞、C反应蛋白 (CRP)、降钙素原 (PCT)、红细胞沉降率 (ESR)、白细胞介素6 (IL-6) 等, 但这些指标均存在准确性较低、敏感性不足及特异性较差的缺点。在感染性疾病的预防和治疗中, 如何尽早采取合理的应对措施是治疗成功的关键。近几年来, 随着对肝素结合蛋白 (HBP) 研究的不断深入, 其在感染性疾病早期诊断中的作用逐渐被揭示出来。文章对HBP在感染性疾病中的临床价值进行综述。

关键词: 肝素结合蛋白; 感染性疾病; 生物标志物

Application progress of heparin-binding protein in infectious diseases ZHANG Wanqian¹, WANG Xiangfu², REN Youliang³, ZHENG Huihui¹. (1. Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu, China; 2. Spine Minimally Invasive Orthopedics, Gansu Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730050, Gansu, China; 3. The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400000, China)

Abstract: The clinically commonly used auxiliary diagnostic indicators for infectious diseases include white blood cell (WBC) count, neutrophil, C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT), erythrocyte sedimentation rate (ESR) and interleukin 6 (IL-6). However, these indicators all have the defects of low accuracy, insufficient sensitivity and poor specificity to various degrees. In the prevention and treatment of infectious diseases, how to take reasonable response measures as soon as possible is the key to successful treatment. In the recent years, with the continuous in-depth study of heparin-binding protein (HBP), its role in the early diagnosis of infectious diseases has gradually been revealed. This review focuses on the clinical value of HBP in infectious diseases.

Key words: Heparin-binding protein; Infectious disease; Clinical diagnosis

感染性疾病是一类严重威胁人类健康的疾病, 其初期症状缺乏特异性, 往往会导致诊断延误, 是导致危重症患者死亡的主要原因^[1]。因此, 对感染性疾病的早期识别至关重要。肝素结合蛋白 (heparin-binding protein, HBP) 是一种新型感染标志物。《中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南 (2014)》^[2]指出, HBP可作为脓毒症, 特别是严重细菌感染的早期诊断标志物。本文就HBP的结构、功能及其在感染性疾病中的作用进行阐述, 以为为感染性疾病的诊治提供参考。

1 HBP 概述

HBP是存在于中性粒细胞嗜苯胺蓝颗粒和

分泌颗粒中的一种蛋白质分子, 最初是因杀菌功能和与肝素结合的能力而引起学者们的关注。1984年, SHAFFER等^[3]从中性粒细胞颗粒中分离出带有正电荷且具有杀菌活性的蛋白质, 将其命名为CAP37。1989年, GABAY等^[4]从中性粒细胞颗粒中分离出具有杀菌活性的天青杀素和嗜苯胺蓝蛋白。1991年, FLODGAARD等^[5]分别从人和猪中性粒细胞颗粒中分离出具有肝素结合能力的蛋白, 将其命名为“heparin-binding protein”。2001年, 一项针对 HBP 的体外实验使学者们开始关注HBP的炎症趋化活性^[6]。2010年后, HBP开始被应用于感染性疾病的诊断^[7]。

2 HBP的结构

HBP是胰蛋白酶样丝氨酸蛋白家族的一员,具有杀菌活性且带正电荷,主要在中性粒细胞的细胞质中产生。HBP为单链蛋白结构,分别将251个氨基酸前体中的N端去除26个氨基酸残基、C端去除3个氨基酸残基,由剩下的222个氨基酸残基构成,其相对分子质量为24 000^[8]。HBP主要沉淀于内皮细胞中,可诱导内皮渗透增加,激活单核细胞沿着内皮滚动,发挥对炎症反应和血管渗漏的调节作用^[9]。HBP对内毒素脂质A成分具有较强的亲和力,可与内毒素结合^[10]。HBP与肝素也有很强的亲和力,两者结合后,其活性会被抑制。

3 HBP的功能

3.1 调节血管内皮细胞功能

HBP可以调节血管内皮细胞功能,增加其通透性,导致血浆渗透和水肿,这是炎症反应的特征性表现之一。有研究结果显示,多形核白细胞的游走伴随着血浆的渗漏,在血浆漏出后,多形核白细胞可移行至组织中并脱颗粒,释放出更多的HBP^[11]。

3.2 调节单核/巨噬细胞功能

HBP可使单核/巨噬细胞发生趋化并被激活,增强机体对感染或损伤的免疫反应,增强炎症反应。有研究证实,HBP增强单核细胞和内皮细胞黏附的作用可被HBP受体阻断,这些受体包括CD18抗体、百日咳毒素、甲酰基肽受体抑制剂^[12]。

3.3 调节细胞凋亡

HBP进入细胞后可聚集在线粒体区域,通过线粒体途径,参与调节细胞凋亡,线粒体外膜上的Bak、Bax和Bcl-2参与了该过程的信号通路,与细胞的应激反应一致^[13]。这表明HBP与严重的细菌感染密切相关,或可作为临床诊断的指标和药物治疗靶标。

4 HBP在感染性疾病诊断中的作用

4.1 HBP诊断肺部感染和肺损伤的临床价值

STJÄRNE ASPELUND等^[14]收集了29例肺移植受者的113份支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)样本,他们发现在感染过程中,BALF中的所有生物标志物水平均显著升高,而发生排斥反应的患者BALF中生物标志物的水平与非感染患者相当;

在HBP临界值为150 ng/mL时,诊断感染的敏感性为75%,特异性为92%,阳性预测值为92%,阴性预测值为76%,HBP可作为肺移植患者肺部感染的诊断标志物。LIN等^[15]的研究结果显示,急性肺损伤(acute lung injury, ALI)、急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)患者血浆HBP水平明显高于心源性肺水肿(cardiac pulmonary edema, CPE)患者,HBP诊断ALI、ARDS的敏感性为75.0%,特异性为78.2%,HBP可作为鉴别诊断ALI、ARDS与CPE的生物标志物,但HBP是否可用于指导临床管理ALI、ARDS还有待进一步研究。

4.2 HBP诊断重症胰腺炎继发感染的临床价值

万东文^[16]的研究结果显示,HBP、白细胞介素(interleukin, IL)8、降钙素原(procalcitonin, PCT)联合检测诊断重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)继发感染的特异性可达96.67%,且HBP的特异性(93.33%)、敏感性(56.67%)、准确性(76.67%)均高于IL-8、PCT,阳性预测值和阴性预测值分别为88.33%和73.33%,因此HBP可作为SAP继发感染的诊断指标。邱飞等^[17]的研究结果显示,SAP继发细菌感染组血清HBP水平明显高于SAP未继发细菌感染组($P<0.05$);HBP诊断SAP继发细菌感染的敏感性为84.0%、特异性为87.0%,而PCT的敏感性为66.2%,特异性为81.0%;在SAP继发细菌感染患者中,血清HBP与PCT呈正相关($r=0.71$, $P<0.01$)。他们认为HBP可作为SAP继发细菌感染的辅助诊断指标,与传统炎症因子PCT相比,HBP水平升高更明显,诊断SAP继发细菌感染的价值更高。

4.3 HBP诊断颅内感染和脑膜炎的临床价值

陈若虹等^[18]检测了64例颅内感染患者脑脊液白细胞(white blood cell, WBC)计数、HBP和PCT水平,结果显示细菌性感染组脑脊液HBP高于病毒性感染组、隐球菌感染组和对照组($P<0.05$),脑脊液HBP水平诊断细菌性颅内感染的敏感性和特异性分别为73.9%和87.8%,在病毒性和隐球菌性颅内感染的鉴别诊断中也有一定的价值,优于脑脊液WBC计数等传统指标。KANDIL等^[19]的研究结果显示,细菌性脑膜炎患者脑脊液HBP水平和血清HBP水平均显著

高于病毒性脑膜炎患者和脑脊液检查正常者,以 56.7 和 45.3 ng/mL 分别作为脑脊液 HBP 和血清 HBP 诊断细菌性脑膜炎的临界值,诊断准确性为 100%,且血清 HBP 水平与脑脊液 HBP 水平呈显著正相关 ($r=0.93$, $P=0.000$),因此血清 HBP 或可作为鉴别诊断细菌性脑膜炎与病毒性脑膜炎的潜在标志物。

4.4 HBP 诊断尿路感染 (urinary tract infection, UTI) 的临床价值

王迪等^[20]采用受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析了尿液 HBP 诊断 UTI 的效能,结果显示,尿液 HBP 诊断 UTI 的曲线下面积 (area under curve, AUC) 为 0.948,最佳临界值为 69.20 ng/mL,敏感性为 89.9%,特异性为 89.1%,诊断效能优于目前临床常用的尿液白细胞酯酶、亚硝酸盐和 WBC 计数 (AUC 分别为 0.836、0.671 和 0.897),因此尿液 HBP 或可作为判断 UTI 的新型标志物。KJÖLVMARK 等^[21]的研究结果显示,尿液 HBP 水平诊断 UTI 的敏感性为 89.2%,特异性为 89.8%,阳性预测值为 90.2%,阴性预测值为 88.8%;与 WBC 计数、IL-6 相比, HBP 鉴别诊断膀胱炎和肾盂肾炎的效能更优。总之,尿液 HBP 辅助诊断 UTI 的敏感性和特异性均较好,可作为 UTI 的诊断标志物。

4.5 HBP 对细菌性感染疾病的诊断价值

王卓等^[22]的研究结果显示, HBP 可快速、准确地诊断新生儿早期细菌感染,其准确性高于 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、PCT、WBC 计数等常用指标, HBP、CRP 及 PCT 联合检测诊断新生儿早期细菌感染的敏感性为 80.1%,特异性为 81.5%,提示三者联合检测对新生儿早期细菌感染的诊断有一定价值。ZANFALY 等^[23]选取了 90 例有败血症迹象的患者,根据 12 h 后的病情发展情况分为脓毒症组 (41 例)、严重脓毒症组 (29 例) 和脓毒性休克组 (20 例),分别在入选时和 12 h 后采集所有患者血液样本并检测血浆 HBP 水平,结果显示,严重脓毒症组和脓毒性休克组在监测到循环衰竭迹象前,血浆 HBP 水平持续升高 12 h;血浆 HBP 水平诊断严重败血症和脓毒症的 AUC 为 0.950,最佳临界值为 31.6 ng/mL,敏感性为 85.7%,特异性为 87.8%,阳性预测值为 89.4%,

阴性预测值为 83.7%;与脓毒症组比较,严重脓毒症组和脓毒性休克组 12 h 后的血浆 HBP 水平显著升高 ($P<0.001$)。因此, HBP 可作为早期预测和诊断脓毒症的标志物。

5 HBP 与传统炎症指标的比较

目前,临床用于判断感染的传统炎症指标,如 WBC 计数、CRP、PCT、红细胞沉降率 (erythrocyte sedimentation rate, ESR)、IL-6, 单项应用时均存在一定的局限性。因此,在临床实际工作中,一般需结合多个指标、多次检测结果以及临床资料综合分析,才能对感染性疾病的病情严重程度作出准确判断,制定治疗方案,进行预后评估。

WBC 对人体具有重要的保护功能,其检测简便,但由于 WBC 计数结果个体差异较大,且易受多种因素影响,在感染性疾病的诊断中局限性较大^[24]。CRP 是区分细菌感染和病毒感染的有效指标^[25],主要用于急性感染的鉴别诊断、抗菌药物疗效观察等^[26]。但 CRP 对感染的诊断缺乏特异性^[27]。有研究结果显示, HBP 相对于 CRP 能更快速、有效地辅助诊断呼吸道局部细菌感染^[28]。PCT 在健康人血清中的水平非常低,只有在细菌释放毒素导致感染后才会升高,可以及时反映全身炎症反应的活跃程度^[29]。但有一些非感染情况也会引起 PCT 的急剧升高,而 HBP 相对于 PCT 在血流感染早期升高更快,特异性更强^[30]。ESR 可判断机体是否存在炎症因子,但 ESR 并不是某一种疾病的特异性诊断指标^[31]。IL-6 是急性期炎症反应的重要介质,在炎症反应中出现升高趋势的时间早于 CRP、PCT 等炎症因子,可用于辅助早期诊断急性感染^[32]。有研究结果显示,联合检测血清 HBP、IL-6 对发热患者的临床诊断有重要价值^[33]。与目前使用的其他感染性疾病指标相比, HBP 与细菌感染的关系更为密切,对感染性疾病的早期预警、预测评估及疗效观察均具有重要的临床价值。

6 结语

综上所述, HBP 是中性粒细胞释放的一种颗粒蛋白,其产生和释放的机制还需要进一步研究。HBP 作为一个临床新型的炎症标志物,具有高敏感性、高特异性的优点,如何将 HBP 与传统炎症标志物结合,以寻找可更加快速、特异、灵敏地诊断感染性疾病的指标,仍需要进一步研究

[34]。随着对HBP研究的深入，HBP有望在感染性疾病的鉴别诊断中发挥更大的作用。

参考文献

- [1] LINDER A, LEE T, FISHER J, et al. Short-term organ dysfunction is associated with long-term (10-yr) mortality of septic shock[J]. Crit Care Med, 2016, 44 (8): e728-e736.
- [2] 中华医学会重症医学分会. 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, 54 (6): 557-581.
- [3] SHAFER W M, MARTIN L E, SPITZNAGEL J K. Cationic antimicrobial proteins isolated from human neutrophil granulocytes in the presence of diiso-propyl fluorophosphate[J]. Infect Immun, 1984, 45 (1): 29-35.
- [4] GABAY J E, SCOTT R W, CAMPANELLI D, et al. Antibiotic proteins of human polymorphonuclear leukocytes[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 1989, 86 (14): 5610-5614.
- [5] FLODGAARD H, OSTERGAARD E, BAYNE S, et al. Covalent structure of two novel neutrophil leucocyte-derived proteins of porcine and human origin. Neutrophil elastase homologues with strong monocyte and fibroblast chemotactic activities[J]. Eur J Biochem, 1991, 197 (2): 535-547.
- [6] GAUTAM N, OLOFSSON A M, 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.
- [7] CAI R, LI H, TAO Z. Heparin-binding protein and procalcitonin in the diagnosis of pathogens causing community-acquired pneumonia in adult patients: a retrospective study[J]. PeerJ, 2021, 9: e11056.
- [8] TAPPER H, KARLSSON A, MÖRDELIN M, et al. Secretion of heparin-binding protein from human neutrophils is determined by its localization in azurophilic granules and secretory vesicles[J]. Blood, 2002, 99 (5): 1785-1793.
- [9] 何兴凤, 伍国胜, 罗鹏飞, 等. 脓毒症血管通透性分子调控机制研究进展[J]. 中华烧伤杂志, 2020, 36 (10): 982-986.
- [10] LIU Y, MA S, WANG X, et al. The role of $\beta 2$ integrin associated heparin-binding protein release in ARDS[J]. Life Sci, 2018, 203: 92-98.
- [11] FISHER J, RUSSELL J A, BENTZER P, et al. Heparin-binding protein (HBP): a causative marker and potential target for heparin treatment of human sepsis-induced acute kidney injury[J]. Shock, 2017, 48 (3): 313-320.
- [12] TYDÉN J, HERWALD H, HULTIN M, et al. Heparin-binding protein as a biomarker of acute kidney injury in critical illness[J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2017, 61 (7): 797-803.
- [13] STOCK A J, KASUS-JACOBI A, PEREIRA H A. The role of neutrophil granule proteins in neuroinflammation and Alzheimer's disease[J]. J Neuroinflammation, 2018, 15 (1): 240.
- [14] STJÄRNE ASPELUND A, HAMMARSTRÖM H, INGHAMMAR M, et al. Heparin-binding protein, lysozyme, and inflammatory cytokines in bronchoalveolar lavage fluid as diagnostic tools for pulmonary infection in lung transplanted patients[J]. Am J Transplant, 2018, 18 (2): 444-452.
- [15] LIN Q, SHEN J, SHEN L, et al. Increased plasma levels of heparin-binding protein in patients with acute respiratory distress syndrome[J]. Crit Care, 2013, 17 (4): R155.
- [16] 万东文. 3种指标联合检测在急性重症胰腺炎继发感染诊断中的应用研究[J]. 河南医学研究, 2017, 26 (9): 1630-1631.
- [17] 邱飞, 钟小妹, 高丹, 等. 肝素结合蛋白与降钙素原在重症胰腺炎继发细菌感染患者中的诊断价值[J]. 中国卫生检验杂志, 2019, 29 (7): 807-809.
- [18] 陈若虹, 胡敏, 任亚萍, 等. 脑脊液肝素结合蛋白和降钙素原在细菌性颅内感染诊断中的应用[J]. 临床检验杂志, 2016, 34 (4): 256-259.
- [19] 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.
- [20] 王迪, 金磊, 陈锐, 等. 尿液肝素结合蛋白浓度在尿路感染中的临床诊断价值[J]. 中华检验医学杂志, 2017, 40 (12): 953-958.
- [21] KJÖLVMARK C, PÄHLMAN L I, ÅKESSON P, et al. Heparin-binding protein: a diagnostic biomarker of urinary tract infection in adults[J]. Open Forum Infect Dis, 2014, 1 (1): ofu004.
- [22] 王卓, 纪卫华, 王雨新, 等. 肝素结合蛋白在新生儿早期细菌感染性疾病诊断中的应用价值[J]. 中华检验医学杂志, 2016, 39 (12): 972-973.
- [23] ZANFALY H E, SHALAB S M, ELSHAL A S. Heparin-binding protein as a predictive and diagnostic biomarker for severe sepsis and septic shock in patients with sepsis[J]. Research and Opinion in Anesthesia and Intensive Care, 2016, 3 (3): 95-102.
- [24] LI W Q, CHEN Y, LIU T J, et al. Serum procalcitonin, white blood cell and hypersensitive C-reactive protein combined with age established a new prediction model in predicting ICU admission in adult community-acquired pneumonia (CAP) patients[J]. Clin Lab, 2020, 66 (5): .
- [25] PRESNYAKOVA M V, GALOVA E A, SOSNINA L N, et al. Disturbances of the hemostasis system and expression of inflammatory reaction in patients with new coronaviral pneumonia[J]. Klin Lab Diagn, 2020, 65 (12): 744-749.
- [26] QUADIR A F, BRITTON P N. Procalcitonin and C-reactive protein as biomarkers for neonatal bacterial infection[J]. J Paediatr Child Health, 2018, 54 (6): 695-699.
- [27] STANOJCIC M, VINAİK R, JESCHKE M G. Status and challenges of predicting and diagnosing sepsis in burn patients[J]. Surg Infect (Larchmt), 2018, 19 (2): 168-175.
- [28] 吴苑, 喻丹, 王海, 等. 肝素结合蛋白与降钙素原和C反应蛋白及白细胞计数对呼吸道局部细菌感染诊断的应用价值[J]. 中华检验医学杂志, 2017, 40 (9): 711-715.
- [29] 夏莹, 王颖, 何怀武, 等. 白细胞、降钙素原和超敏C反应蛋白在超高龄重症患者血流感染的诊断预测价值[J]. 中华医学杂志, 2019, 99 (5): 365-369.
- [30] 任继欣, 郭彦言. 外周血HBP, IL-6, CD64指数, PCT, CRP和SAA水平检测在血流感染诊断中的应用价值研究[J]. 现代检验医学杂志, 2020, 35 (2): 56-59.
- [31] HALE A J, RICOTTA D N, FREED J A. Evaluating the erythrocyte sedimentation rate[J]. JAMA, 2019, 321 (14): 1404-1405.
- [32] ROSE-JOHN S. Interleukin-6 family cytokines[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2018, 10 (2): a028415.
- [33] 徐冬梅, 季孝, 周雪芬, 等. 白细胞介素-6、血清淀粉样A蛋白、唾液酸、HBP在发热患者中的诊断价值[J]. 中国卫生检验杂志, 2019, 29 (24): 3027-3029.
- [34] 张国辉. 血液HBP, CRP和WBC联合检测对儿童脓毒症早期诊断价值研究[J]. 现代检验医学杂志, 2018, 33 (4): 107-111.

(收稿日期: 2020-08-06)

(本文编辑: 龚晓霖)