

DOI:10.13602/j.cnki.jcls.2020.01.17

肝素结合蛋白在感染性肺炎诊断中的价值分析*

唐小娟^{1a,2}, 侯思远^{1b}, 刘美^{1a}, 冯星火^{1b}, 赵鸿梅^{1a} (1. 辽宁省人民医院暨中国医科大学人民医院 a. 检验医学科, b. 重症医学科, 沈阳 110016; 2. 吉林省肿瘤医院输血科, 长春 130012)

摘要:目的 探讨肝素结合蛋白(HBP)水平在感染性肺炎诊断中的临床应用价值。方法 选取2017年3月至12月在辽宁省人民医院收治的细菌性肺炎患者51例,非细菌性肺炎患者44例,选取同时健康体检健康者51名作为健康人对照组。分别测定各组患者血液中HBP、血清淀粉样蛋白A(SAA)、降钙素原(PCT)及WBC水平,统计分析各指标组间差异;ROC曲线分析各指标对感染性肺炎的诊断效能。结果 血浆HBP水平在细菌性肺炎组[52.00(25.00,101.00) ng/mL]显著高于非细菌肺炎组[(12.14±6.46) ng/mL]和健康人对照组[(11.86±5.14) ng/mL],差异有统计学意义($P<0.05$);血浆HBP水平在非细菌肺炎组和健康人对照组中差异无统计学意义($P>0.05$)。细菌性肺炎组[80.89(46.46,167.35) mg/L]、非细菌肺炎组[11.86(2.06,52.56) mg/L]及健康人对照组[(3.34±2.98) mg/L]各组间SAA水平比较,差异均有统计学意义($P<0.01$);ROC曲线分析,HBP与SAA诊断细菌性肺炎的曲线下面积(AUC)分别是0.917和0.834,当HBP诊断阈值为19.5 ng/mL时,诊断细菌性肺炎的敏感性和特异性分别为80.4%和88.4%;SAA诊断阈值为18.84 mg/L时,诊断细菌性肺炎的敏感性为78.4%,特异性为81.1%;联合HBP与SAA诊断细菌性肺炎的敏感性和特异性分别为90.2%和80.0%。HBP与SAA在鉴别诊断细菌性肺炎与非细菌性肺炎的AUC分别为0.908和0.748,当HBP=20.50 ng/mL和SAA=16.31 mg/L时,特异性分别为88.6%和54.5%。结论 血浆HBP是较敏感的细菌性感染标志物,在鉴别细菌与非细菌性肺炎中的诊断价值优于血清SAA、PCT及WBC,与血清SAA联合检测可提高诊断细菌性肺炎的敏感性。

关键词:肝素结合蛋白;血清淀粉样蛋白A;肺炎

中图分类号:R446

文献标志码:A

Analysis for diagnostic value of heparin-binding protein in infectious pneumonia

TANG Xiaojuan^{1a,2}, HOU Siyuan^{1b}, LIU Mei^{1a}, FENG Xinghuo^{1b}, ZHAO Hongmei^{1a} (1.a. Department of Clinical Laboratory, b. Department of Critical Care Medicine, the People's Hospital of China Medical University, Liaoning Provincial People's Hospital, Shenyang 110016, Liaoning; 2. Department of Blood Transfusion, Jilin Cancer Hospital, Changchun 130012, Jilin, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical application of heparin-binding protein (HBP) levels in infectious pneumonia. **Methods** A total of 51 patients with bacterial pneumonia, 44 patients with non-bacterial pneumonia and 51 controls in the Liaoning Province People's Hospital from March to December 2017 were enrolled as the subjects in this study. The levels of HBP, serum amyloid A (SAA), procalcitonin (PCT) and white blood cell (WBC) in the blood samples of each group were measured respectively. The differences of the measured results among the various groups were statistically analyzed. The receiver operating characteristic (ROC) curve was established to analyze the diagnostic efficacy of HBP and SAA for infectious pneumonia. **Results** The plasma level of HBP in bacterial pneumonia group [52.00 (25.00, 101.00) ng/mL] was significantly higher than those of non-bacterial pneumonia group [(12.14±6.46) ng/mL] and the healthy control group [(11.86±5.14) ng/mL] with statistically significant differences ($P<0.05$). There were no statistically differences of the plasma HBP level between non-bacterial pneumonia group and control group ($P>0.05$). The level of SAA was 80.89(46.46, 167.35) mg/L in the bacterial pneumonia group, 11.86(2.06, 52.56) mg/L in non-bacterial pneumonia group and (3.34±2.98) mg/L in healthy control group with statistically differences among the three groups ($P<0.01$). ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of HBP and SAA for diagnosis of bacterial pneumonia was 0.917 and 0.834 respectively. When the cut off value was 19.50 ng/mL, the sensitivity and specificity of HBP on the diagnosis of bacterial pneumonia were 80.4% and 88.4% respectively. When the cut off value was 18.84 mg/L, the sensitivity and specificity of SAA on the diagnosis of bacterial pneumonia were 78.4% and 81.1% respectively. The sensitivity and specificity of combination of HBP and SAA for the diagnosis of bacterial pneumonia were 90.2% and 80.0% respectively. When HBP=20.50 ng/mL and SAA=16.31 mg/L, the AUC of differential diagnosis for bacterial pneumonia and non-bacterial pneumonia by HBP and SAA were 0.908 and 0.748 respectively. The specificities of HBP and SAA for differential diagnosis of bacterial and non-bacterial pneumonia were 88.6% and 54.5% respectively.

* 基金项目:吴阶平医学基金会临床科研专项资助基金(320.6750.17365)。

作者简介:唐小娟,1991年生,女,技师,硕士,从事生物化学与免疫方向研究;侯思远,1987年生,男,主治医师,硕士,从事脓毒症诊治研究。两者对本文贡献等同,为共同第一作者。

通信作者:赵鸿梅,教授,E-mail:13889299493@126.com。

Conclusion Plasma HBP should be a sensitive marker for bacterial infection. The diagnostic value of HBP for the differentiation between bacterial and non-bacterial pneumonia is superior to SAA, PCT and WBC. The combined detection of HBP and SAA could improve the sensitivity for diagnosis of bacterial pneumonia.

Key words: heparin-binding protein; serum amyloid A; pneumonia

细菌性肺炎是继发于细菌感染的下呼吸道和肺实质的获得性炎症^[1],是临床上一种常见的呼吸道系统疾病,具有相当高的发病和死亡率。目前实验室检测的常用感染指标如降钙素原(procalcitonin, PCT)、白细胞(white blood cell, WBC)计数、C反应蛋白(C reactive protein, CRP)及白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)的影响因素较多,诊断感染性疾病的敏感性及特异性欠理想。因此,有关感染性疾病诊断标志物的研究一直是医学研究热点。

肝素结合蛋白(heparin-binding protein, HBP)由活化的中性粒细胞释放,是唯一存在于中性粒细胞颗粒中的可分泌蛋白质。HBP 具有广泛的抗微生物活性,由细菌感染激活的中性粒细胞释放,可通过影响血管内皮细胞通透性诱导血管发生渗漏和水肿形成,具有促炎作用。血清淀粉样蛋白 A (serum amyloid A, SAA)主要在肝脏中产生,在健康人中有少量存在,创伤、感染、急慢性炎症时 SAA 表达水平会升高^[2]。本研究通过细菌性肺炎及非细菌性肺炎患者血液 HBP、SAA、PCT 及 WBC 水平,评估各指标在感染性肺炎中的临床应用价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取 2017 年 3 月至 12 月在辽宁省人民医院住院的细菌性肺炎患者 51 例,男 29 例,女 22 例,年龄(63.92±15.62)岁,符合任一标准:(1)痰标本细菌培养阳性;(2)影像学诊断为炎症;非细菌性肺炎患者 44 例,男 20 例,女 24 例,年龄(59.09±10.82)岁,其中 28 例肺炎支原体(MP)感染,16 例肺炎衣原体(CP)感染,所有非细菌性肺炎患者痰细菌培养阴性,经 MP/CP IgM 抗体检测为阳性,急性期或恢复期检测 MP/CP IgG 抗体滴度升高 4 倍以上;同期体检健康者 51 名作为对照组,男 27 例,女 24 例,年龄(51.78±9.72)岁,门诊体检血常规、尿常规、肝肾功能及肺 CT 检查正常且排除近期感染。各组患者间年龄、性别差异无统计学意义。清晨空腹采集枸橼酸钠抗凝血、无抗凝剂血、EDTA 抗凝血各 1 管,EDTA 抗凝血混匀后直接用于血常规 WBC

的检测;将枸橼酸钠(1:9)抗凝血与无抗凝剂血 1 610×g 离心 5 min 分离血浆/血清并分装做好标记后放入-70℃冰箱储存,以待检测 HBP、SAA 及 PCT。本试验研究已通过辽宁省人民医院伦理委员会批准(伦理批件号:HS004)。

1.2 仪器与试剂 cobas e702 全自动生化分析仪(Roche 公司),血浆 HBP 试剂盒(杭州中翰盛泰医疗器械有限公司);AFS-1000 干式荧光免疫分析仪及其配套血清 SAA 检测试剂(广州蓝勃生物科技有限公司);cobas e601 电化学发光分析仪及配套 PCT 检测试剂(Roche 公司);XN2000 血细胞分析仪及其配套试剂(Sysmex 公司)。

1.3 方法 在 cobas e702 全自动生化分析仪上用免疫比浊法检测血浆 HBP,在 AFS-1000 干式荧光免疫分析仪用免疫比浊法检测血清 SAA,在 cobas e601 电化学发光分析仪上用免疫荧光层析法检测血清 PCT 水平,WBC 计数采用 XN2000 血细胞分析仪及其配套试剂检测,所有标本检测过程均严格按照厂家提供的试剂说明书及相应 SOP 文件进行。

1.4 统计学分析 用 SPSS 20.0 软件分析,计量资料采用均值±标准差($\bar{x}\pm s$)或中位数 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,正态分布计量资料比较采用 t 检验,方差齐性的非正态分布计量资料比较采用单因素方差分析,方差不齐的非正态分布计量资料比较采用秩和检验;计数资料采用 χ^2 检验。用 ROC 曲线评价指标的诊断性能。

2 结果

2.1 各组患者血液中 HBP、SAA、PCT 及 WBC 检测结果的比较 细菌性肺炎组 HBP、SAA 与非细菌性肺炎组比较,差异有统计学意义($Z = -6.90$ 和 $Z = -4.16, P < 0.05$),而 PCT 及 WBC 计数水平与非细菌性肺炎组比较,差异无统计学意义($F = 0.53, t = 1.27, P > 0.05$)。非细菌肺炎组 SAA、PCT 及 WBC 水平与健康人对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),HBP 水平与健康人对照组比较差异无统计学意义($t = 0.23, P = 0.07$)。见表 1。

表 1 各组 HBP、SAA、PCT 及 WBC 水平的比较

组别	例数	HBP (ng/mL)	SAA (mg/L)	PCT (ng/mL)	WBC ($\times 10^9/L$)
细菌性肺炎组	51	52.00(25.00,101.00) ^{ab}	80.89(46.46,167.35) ^{ab}	0.11(0.06,0.66) ^b	9.55±4.27 ^b
非细菌性肺炎组	44	12.14±6.46	11.86(2.06,52.56) ^b	0.06(0.04,0.20) ^b	8.41±4.48 ^b
健康人对照组	51	11.86±5.14	3.34±2.98	0.04±0.01	6.04±0.87

注:a,与非细菌性肺炎组比较, $P<0.05$;b,与健康人对照组比较, $P<0.05$ 。

2.2 HBP 与 SAA 诊断细菌性肺炎感染的效能评价

根据细菌性肺炎组与对照组(包括健康人对照组和非细菌性肺炎组)HBP、SAA、PCT 及 WBC 水平绘制 ROC 曲线,见图 1。HBP 的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.917,以 19.50 ng/mL 作为 HBP 最佳截断值时敏感性为 80.4%,特异性为 88.4%;血清 SAA 的 AUC 为 0.834,以 18.84 mg/L 作为 SAA 最佳截断值时敏感性为 78.4%,特异性为 81.1%。HBP 与 SAA 联合检测诊断细菌性肺炎时敏感性和特异性分别为 90.2%和 80.0%,可以提高对细菌性肺炎诊断的敏感性。见表 2。

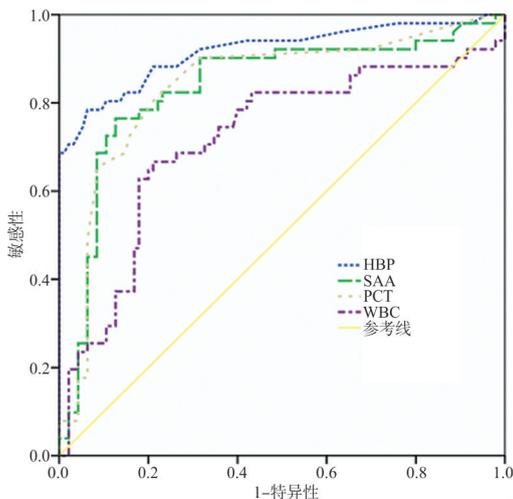


图 1 各指标诊断细菌性肺炎的 ROC 曲线

表 2 各指标对细菌性肺炎诊断的性能参数

参数	曲线下面积	cut off 值	敏感性(%)	特异性(%)
HBP (ng/mL)	0.917	19.50	80.4	88.4
SAA (mg/L)	0.834	18.84	78.4	81.1
PCT (ng/mL)	0.835	0.11	62.7	89.6
WBC ($\times 10^9/L$)	0.717	8.06	58.8	82.1
HBP+SAA	-	-	90.2	80.0

2.3 HBP、SAA、PCT 及 WBC 在鉴别诊断细菌性肺炎与非细菌性肺炎中的效能评价

在鉴别诊断细菌性肺炎与非细菌性肺炎中,HBP 的 AUC 值为 0.908 (95%CI:0.849~0.967),高于 SAA、PCT 及 WBC 的 AUC 值 0.748 (95%CI:0.644~0.853)、0.623 (95%CI:0.509~0.738) 和 0.611 (95%CI:0.495~0.726),当 HBP 最佳截断值为 20.50 ng/mL 时,鉴别诊断细菌性肺炎和非细菌性肺炎的敏感性为 78.4%,特异性

为 88.6%,其鉴别诊断价值高于 SAA、PCT。见图 2 和表 3。

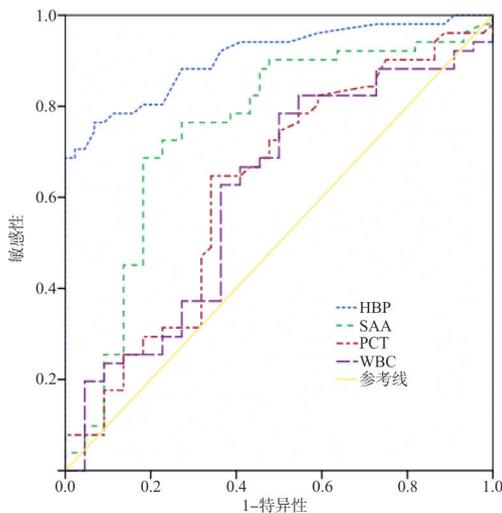


图 2 各指标鉴别细菌性与非细菌肺炎感染的 ROC 曲线

表 3 各指标在鉴别细菌性与非细菌性肺炎感染中的诊断价值

参数	曲线下面积	P 值	cut off 值	敏感性 (%)	特异性 (%)
HBP (ng/mL)	0.908	0.000	20.50	78.4	88.6
SAA (mg/L)	0.748	0.000	16.31	86.3	54.5
PCT (ng/mL)	0.623	0.039	0.12	47.1	68.2
WBC ($\times 10^9/L$)	0.611	0.064	-	-	-

3 讨论

HBP 具有显著的杀菌活性、趋化特性以及增加血管内皮细胞通透性及调节炎症反应的作用。健康人血浆中 HBP 含量很低,一般不超过 10 ng/mL,严重脓毒症或感染性休克患者血浆 HBP 水平显著升高,且 HBP 水平升高与死亡风险增加有关^[3]。此外,对呼吸道感染^[4]、颅内感染^[5]、尿路感染^[6]等感染性疾病的研究发现 HBP 与感染的发生、发展密切相关。

在本研究中,细菌性肺炎组 HBP 水平皆显著高于非细菌性肺炎组和健康人对照组,在非细菌性肺炎组和健康人对照组间 HBP 水平差异无统计学意义($P>0.05$),提示 HBP 是较敏感的细菌性感染标志物。血清 SAA 水平在细菌性肺炎组、非细菌肺炎及健康对照组各组间比较,差异均有统计学意义

($P < 0.01$), 提示 SAA 对炎症反应较敏感; 联合检测 HBP 和 SAA 可为鉴别诊断细菌感染、支原体、衣原体感染提供有力的支持。本研究 PCT 及 WBC 在细菌性肺炎组、非细菌肺炎组的水平高于对照组, 表明 PCT 和 WBC 也是辅助判断是否有感染的一个重要指标。

HBP 与 SAA 诊断细菌性肺炎的 AUC 分别为 0.917 和 0.834, 分析得出识别细菌性肺炎的 HBP 最佳截断值为 19.50 ng/mL, 对应的敏感性为 80.4%, 特异性为 88.4%; SAA 的最佳截断值为 18.84 mg/L 时, 敏感性为 78.4%, 特异性为 81.1%, 这也与陈凤华等^[2]的研究结果基本一致; 联合应用 HBP 与 SAA 诊断细菌性肺炎的敏感性和特异性分别为 90.2% 和 80.0%。因此, HBP 与 SAA 联合检测有助于快速早期诊断细菌性肺炎。吴苑等^[4]研究表明 HBP 在鉴别呼吸道细菌感染和非细菌感染时的诊断价值较其他炎症指标较优越, 对辅助各专科医生分析不同部位细菌感染有重要的诊断作用。本研究中 HBP 在鉴别诊断细菌性与非细菌性肺炎时的 AUC 为 0.908, 敏感性和特异性分别为 78.4% 和 88.6%, 其综合鉴别诊断价值优于 SAA、PCT 与 WBC, 这进一步支持血浆 HBP 可用于鉴别感染性肺炎的病原体类型。血清 SAA 鉴别诊断感染类型的特异性为 54.5%, 说明 SAA 是一种非特异性的感染标志物, 只提示感染, 是辅助诊断感染的一个敏感指标。

综上所述, 血浆 HBP 是较理想的细菌感染标志

物, 与血清 SAA 联合检测可提高鉴别诊断细菌性肺炎的敏感性, HBP 在鉴别细菌与非细菌肺炎中的诊断价值较高, 所以检测 HBP 对确认感染类型有很大临床意义, 有利于指导医生对症使用抗菌药物治疗。本研究的局限性在于不能完全排除患者在入院前已使用抗炎药物治疗, 会降低病原微生物阳性检出率及对结果的检测产生影响。

4 参考文献

- [1] Sungurlu S, Balk RA. The role of biomarkers in the diagnosis and management of pneumonia [J]. Clin Chest Med, 2018, 39(4): 691-701.
- [2] 陈凤华, 欧红玲, 刘晨, 等. SAA 检测在感染性疾病诊断中的临床应用价值 [J]. 西北国防医学杂志, 2017, 38(5): 291-294.
- [3] Linder A, Akesson P, Lnghammar M, et al. Elevated plasma levels of heparin-binding protein in intensive care unit patients with severe sepsis and septic shock [J]. Crit Care Med, 2012, 16: R90.
- [4] 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]. 中华医学检验杂志, 2017, 40(9): 711-715.
- [5] 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.
- [6] 王迪, 金磊, 陈锟, 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.

(收稿日期: 2019-05-30)

(本文编辑: 刘群)