

早期肝素结合蛋白联合降钙素原对重症肺炎患者的预后评估价值

袁雪梅¹ 韩小琴¹ 韦梅¹ 夏敏¹ 王治¹ 吴国庆¹ 谢醒文¹ 聂时南¹

[摘要] 目的:探讨早期肝素结合蛋白(HBP)水平联合降钙素原(PCT)对重症肺炎患者死亡预后的预测价值。方法:回顾性纳入我院 ICU 重症肺炎患者 82 例,根据患者 28 d 生存情况分为生存组和死亡组,统计两组患者基线资料情况,并比较两组患者入院 24 h 内血清 HBP、PCT 水平以及与临床预后的相关性。结果:死亡组患者的 APACHE II 评分、PCT 水平、HBP 水平明显高于生存组($P < 0.05$),单因素及多因素 logistic 回归分析示 HBP、PCT、APACHE II 评分是重症肺炎患者发生死亡的独立风险因素($P < 0.05$),相关性分析示早期 HBP 水平与 PCT 呈正相关($r = 0.839, P < 0.05$),HBP、PCT 水平均与 APACHE II 评分呈正相关($r = 0.763, P < 0.05$; $r = 0.797, P < 0.05$)。进一步 ROC 曲线分析示 HBP 联合 PCT 对重症肺炎患者的预后具有较高的评估价值($AUC = 0.896, P < 0.05$)。结论:早期 HBP 水平联合 PCT 对重症肺炎患者具有较好的病情严重程度评估意义及死亡预后预测价值。

[关键词] 重症肺炎;肝素结合蛋白;降钙素原;预后

DOI:10.13201/j.issn.1009-5918.2022.08.003

[中图分类号] R563.1 **[文献标志码]** A

Prognostic value of early heparin binding protein combined with procalcitonin in patients with severe pneumonia

YUAN Xuemei HAN Xiaoqin WEI Mei XIA Min WANG Ye
WU Guoqing XIE Xingwen NIE Shinan

(Department of Emergency, Eastern Theater General Hospital, PLA, Nanjing, 210002, China)

Corresponding author: NIE Shinan, E-mail: shn_nie@sina.com

Abstract Objective: To investigate the prognostic value of early heparin binding protein(HBP)level combined with procalcitonin(PCT)in patients with severe pneumonia. **Methods:** A total of 82 ICU patients with severe pneumonia were retrospectively analyzed and divided into the survival group and the death group according to the 28-day survival. The baseline data of the two groups were statistically analyzed, and the serum levels of HBP and PCT within 24 hours of admission were compared between the two groups as well as their correlation with clinical prognosis. **Results:** APACHE II score, PCT level and HBP level in the death group were significantly higher than those in the survival group ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that HBP, PCT and APACHE II score were independent risk factors for death in patients with severe pneumonia ($P < 0.05$). Early HBP level was positively correlated with PCT ($r = 0.839, P < 0.05$). Both HBP and PCT levels were positively correlated with APACHE II score ($r = 0.763, P < 0.05$; $r = 0.797, P < 0.05$). ROC curve analysis further showed that HBP combined with PCT had a higher predicting value for the prognosis of death in severe pneumonia patients ($AUC = 0.896, P < 0.05$). **Conclusion:** The combination of HBP and PCT in early stage of severe pneumonia has a good value in evaluating the severity of the disease and predicting the prognosis of death.

Key words severe pneumonia; heparin binding protein; procalcitonin; prognosis

重症肺炎是肺组织炎症发展到一定阶段恶化加重形成,能够引起器官功能障碍甚至危及生命,病死率高达 30%~50%^[1],导致住院时间延长及治疗费用高昂,给家庭及社会带来了严重的经济负担。早期识别重症肺炎患者不良预后的高危因素

对于评估患者的病情及改善预后至关重要。肝素结合蛋白(heparine binding protein, HBP)是一种由成熟中性粒细胞分泌的抗菌蛋白,细菌感染的早期升高且半衰期短,是细菌感染最早升高的标志物之一,同时 HBP 具有增强血管内皮细胞通透性、激活炎症细胞和促进炎症反应的生物学功能,已成为另一种炎性因子^[2]。目前临床上常用的生物标记物降钙素原(PCT)也是评估患者感染及病情程度

¹中国人民解放军东部战区总医院(南京大学医学院附属金陵医院)急诊医学科(南京,210002)
通信作者:聂时南, E-mail: shn_nie@sina.com

的重要指标^[3],但是与 HBP 水平联合对重症肺炎患者的预后评估价值尚罕见报道,本研究主要探讨早期 HBP 水平联合 PCT 对重症肺炎患者死亡预后的评估价值。

1 资料与方法

1.1 临床资料

回顾性纳入 2019 年 1 月—2021 年 7 月期间入住本院 EICU 的 82 例重症肺炎患者,本研究通过本院伦理委员会批准(No:20190329)。

纳入标准:诊断符合中国社区获得性肺炎指南推荐相关标准^[4],符合下列 1 项主要标准或≥3 项次要标准者可诊断。主要标准:①需要气管插管行机械通气治疗;②脓毒性休克经积极液体复苏后仍需要血管活性药物治疗。次要标准:①呼吸频率≥30 次/min;②氧合指数≤250 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa);③多肺叶浸润;④意识障碍和(或)定向障碍;⑤血尿素氮≥7.14 mmol/L;⑥收缩压<90 mmHg,需要积极的液体复苏;⑦入院后经病原学检查确诊为细菌性感染。

排除标准:①既往合并其他严重脏器功能不全;②既往严重肺部疾病,包括肺癌、严重间质性肺疾病、慢性阻塞性肺病;③数据资料不全或丢失的患者。

1.2 研究方法

本研究为回顾性的单中心观察性队列研究,追踪所有纳入的重症肺炎患者,根据患者 28 d 生存情况分为生存组和死亡组,统计两组患者基线资料情况包括两组患者的年龄、性别、BMI、吸烟情况、APACHE II 评分、肝肾功能指标、既往基础疾病情况等。并比较两组患者入院 24 h 内血清 HBP、PCT 水平。所有患者的 HBP、PCT、肝肾功能等均为入院 24 h 内采集外周静脉血后送我院检验科进行常规检验。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 26.0 统计学软件对数据进行综合分析,计量资料符合正态分布的采用 $\bar{X} \pm S$ 表示,组间差异采用 *t* 检验或单因素方差分析。两组存在方差不齐时用 Satterthwaite 校正 *t* 检验。计数资料以例(%)表示,采用 χ^2 检验。采用 Pearson 相关性分析方法进行 HBP、PCT 和 APACHE II 评分之间的相关性检验,分别采用单因素及多因素 logistic 回归分析进行各个变量对死亡风险预测价值的评估,利用 ROC 曲线分析各指标对患者预后的评估价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较

根据患者 28 d 生存情况,最终死亡组患者为 27 例,生存组患者为 55 例,通过比较两组患者入科时的基线资料发现,死亡组患者的年龄大于生存

组,差异有统计学意义($P = 0.023$);两组患者的性别、BMI、吸烟情况、基础疾病、肺部感染类型以及肝肾功能指标差异无统计学意义($P > 0.05$);死亡组患者的 APACHE II 评分、C 反应蛋白(CRP)、PCT、HBP 水平明显高于生存组,差异有统计学意义($P < 0.05$),死亡组患者的氧合指数低于生存组($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组患者基线资料比较

基线资料	例(%), $\bar{X} \pm S$		<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
	生存组	死亡组		
例数	55	27		
年龄/岁	59.38±6.81	63.17±7.14	2.38	0.023
性别			3.138	0.076
男	30(54.55)	15(55.56)		
女	25(45.45)	12(44.44)		
吸烟史	10(18.18)	5(18.52)	2.487	0.115
BMI	24.45±5.24	23.39±4.12	1.465	0.144
APACHE II 评分/分	19.35±3.28	25.43±4.25	2.576	0.015
基础疾病				
糖尿病	9(16.36)	5(18.52)	2.52	0.112
高血压	12(21.82)	6(22.22)	3.42	0.065
冠心病	7(12.73)	4(14.81)	3.09	0.078
脑梗死	6(10.91)	4(14.81)	2.04	0.150
肺部感染类型				
细菌性肺炎	42(76.36)	20(74.07)	1.785	0.182
病毒性肺炎	4(7.27)	2(7.41)	2.950	0.086
真菌性肺炎	6(10.91)	3(11.11)	2.764	0.096
其他	3(5.45)	2(7.41)	3.096	0.078
谷丙转氨酶/(U·L ⁻¹)	53.25±12.35	58.37±17.48	1.187	0.243
谷草转氨酶/(U·L ⁻¹)	60.78±13.45	62.59±15.21	1.677	0.103
肌酐/(μmol·L ⁻¹)	95.46±23.17	99.34±25.26	1.765	0.093
尿素氮/(mmol·L ⁻¹)	19.46±4.89	20.76±5.24	1.872	0.068
PCT/(ng·mL ⁻¹)	15.61±6.50	26.56±9.76	2.184	0.036
CRP/(mg·L ⁻¹)	113.67±78.90	147.68±82.95	2.145	0.033
HBP/(ng·mL ⁻¹)	13.45±3.46	24.58±4.75	2.374	0.026
氧合指数/mmHg	218.25±60.57	175.85±57.80	3.089	0.002

2.2 回归分析

通过单因素 logistic 回归分析显示年龄、HBP、PCT、APACHE II 评分、氧合指数均是重症肺炎患

者死亡的危险因素(表 2)。进一步以年龄、HBP、PCT、APACHE II 评分、氧合指数为自变量,以死亡预后为因变量进行多因素 logistic 回归分析示 HBP、PCT、APACHE II 评分是重症肺炎患者发生死亡的独立风险因素,均差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

2.3 相关性分析

通过 Pearson 法对重症肺炎患者早期 HBP 水平、PCT 水平和 APACHE II 评分进行相关性分析发现,早期 HBP 水平与 PCT 呈正相关,差异有统计学意义($r = 0.839, P < 0.05$),HBP 水平、PCT 均与 APACHE II 评分呈正相关,差异有统计学意义($r = 0.763, P < 0.05; r = 0.797, P < 0.05$)。

2.4 ROC 曲线分析

通过 ROC 曲线分析显示 HBP、PCT 均对患者的死亡预后中有中等的诊断价值,曲线下面积分别为 0.885、0.804 ($P < 0.05$);而 HBP 联合 PCT 对死亡预后的诊断价值进一步升高(AUC 为 0.896, $P < 0.05$),APACHE II 评分的 AUC 为 0.860 ($P < 0.05$),见图 1。

表 2 单因素 logistic 回归分析

变量	P	OR	95%CI
年龄	0.004	1.025	1.034~1.245
性别	0.087	0.789	0.987~1.348
HBP	<0.001	1.305	1.156~1.472
PCT	<0.001	1.228	1.110~1.359
CRP	0.056	1.057	0.789~1.892
APACHE II	<0.001	1.269	1.135~1.420
氧合指数	<0.001	6.675	1.115~24.678

表 3 多因素 logistic 回归分析

变量	P	OR	95%CI
年龄	0.098	1.012	0.789~1.123
HBP	0.043	1.156	1.004~1.731
PCT	0.045	1.018	0.884~1.172
APACHE II	0.016	1.171	1.030~1.331
氧合指数	<0.001	4.567	2.356~18.679

3 讨论

重症肺炎在 ICU 中的发病率极高,是导致危重症患者死亡的常见原因,病原体感染尤其是细菌感染是引起重症肺炎的常见病因,如病情进展患者常常并发 ARDS、脓毒性休克等甚至导致患者死亡^[5]。对重症肺炎患者病情进行更早期的评估是改善病情并进行早期干预的关键,选择良好的宿主生物标记物可以实时反映病情进展^[6],PCT 是感染患者常用的检测指标,尤其在细菌感染引起全身反应时显著升高,可以反映全身感染患者的严重程

度^[7],而 HBP 作为感染及炎症的急性时相蛋白对脓毒症具有较早的预警及诊断价值^[8],感染早期即迅速升高,1 h 即可达高峰,且随病情好转趋势有所下降。但是 HBP 与 PCT 对成人重症肺炎病情及预后的价值比较尚少见报道。

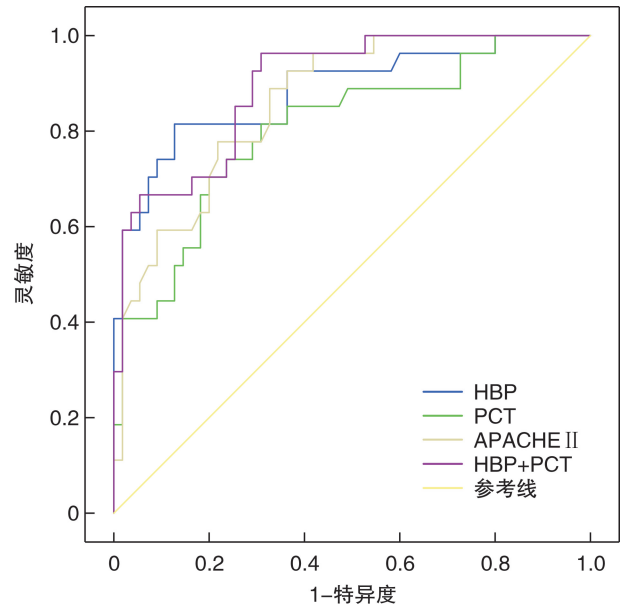


图 1 ROC 曲线分析

本文研究结果发现通过组间比较死亡组患者的 HBP、PCT 水平均高于生存组,进一步通过单因素及多因素 logistic 回归分析发现 HBP、PCT 均是重症肺炎患者死亡预后的独立风险因素,本文纳入重症肺炎患者均经病原学确诊为细菌性感染,HBP、PCT 均为细菌感染的特异性指标,本研究结果与目前临床细菌感染导致的疾病相符。APACHE II 评分是危重症患者常用的病情严重程度以及死亡风险评估的评分系统,但计算指标多且复杂,而血清学指标具有简便易掌握等优点,本文相关性分析显示 HBP 与 PCT、APACHE II 评分均有一定正相关性,提示 HBP 在严重细菌感染的早期、快速诊断方面具有重要价值^[9]。除了 APACHE II 评分外,HBP 与 SOFA 等临床病情评估系统均相关^[10],提示其与感染患者的病情危重程度相关。Elsayed 等^[11]通过收集患者肺泡灌洗液发现呼吸机相关性肺炎患者的肺泡灌洗液 HBP 水平明显高于非肺炎患者(14 690.0 ng/mL vs. 16.2 ng/mL),毛刷的 HBP 水平也明显高于非肺炎患者(9002.0 ng/mL vs. 7.6 ng/mL),证实 HBP 在呼吸机相关性肺炎患者的下呼吸道明显升高,是诊断呼吸机相关性肺炎的潜在生物标记物。本文 ROC 曲线分析提示早期 HBP 水平联合 PCT 对重症肺炎患者具有较高的预测价值,与 APACHE II 评分相当,但高于单独的 HBP 及 PCT 水平。关于 HBP

与 PCT 联合对感染的评价目前文献报道较多的是在脓毒症和脓毒性休克患者中的应用^[12-13], 特异度优于 CRP、WBC 等指标, 单独检测 HBP, 无法区分局部感染或全身感染, PCT 对血流感染特异度好, 但对局部细菌感染诊断效能低, 二者联合后, 可对感染的全程进行有效监测, 且与 PCT 相比, HBP 具有更高的灵敏度, 能弥补 PCT 空白期。相关报道也提示 HBP 联合 PCT 有利于鉴别肺炎的病原体种类, 包括细菌、真菌和病毒, 使诊断更加准确, 并能有效地选择使用抗生素^[14]。对于重症肺炎患者感染程度一般较高, 尤其是老年以及机体免疫力差的更易发生脓毒性休克以及其他脏器衰竭的并发症^[15-16], PCT 联合 HBP 可早期对患者进行预警, 临床检验操作便捷, 有利于指导临床治疗及早期干预治疗。除了本文在重症肺炎患者的应用以及报道较多的脓毒症患者, HBP 联合 PCT 对其他疾病的预后及病情严重程度均有较高价值, 血浆 PCT、HBP 和 IL-6 联合检测是评估重症急性胰腺炎的预测因子, 对儿童及老年患者泌尿系感染也有鉴别和诊断能力^[17-18], 另外血浆 HBP 升高与脓毒症诱发 AKI 的发生有关^[19], HBP 参与其病理生理过程, 为肝素治疗脓毒症急性肾损伤提供了潜在作用机制及治疗方向。

综上所述, 对于重症肺炎患者早期 HBP 水平联合 PCT 具有较好的病情严重程度评估意义及死亡预后预测价值, 值得在临床上进一步推广应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] Huang J, Guo J, Li H, et al. Efficacy and safety of adjunctive corticosteroids therapy for patients with severe community-acquired pneumonia: A systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(13): e14636.
- [2] 吕颖, 张一杰, 吴琨, 等. 重症肺炎病原菌耐药性及 T 细胞亚群变化 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2020, 30(20): 3085-3089.
- [3] 陈美芳, 陈春玲, 叶灵燕, 等. 降钙素原变化率在重症肺炎中的诊断价值 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2019, 29(7): 993-996.
- [4] 中国医师协会急诊医师分会, 中国急性感染联盟. 2015 年中国急诊社区获得性肺炎临床实践指南 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2015, 24(12): 1324-1344.
- [5] Sun JR, Wang HH, Zong LZ, et al. Ventilator for the management of patients with severe pneumonia: A protocol of systematic review [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(41): e22386.
- [6] 鲁辛辛, 吴丽媛, 李雪, 等. 宿主生物标志物在社区获得性肺炎诊断、治疗和预后中的作用 [J]. *临床检验杂志*, 2019, 37(7): 481-485.
- [7] Chalupa P, Beran O, Herwald H, et al. Evaluation of potential biomarkers for the discrimination of bacterial and viral infections [J]. *Infection*, 2011, 39(5): 411-417.
- [8] Bentzer P, Fisher J, Kong HJ, et al. Heparin-binding protein is important for vascular leak in sepsis [J]. *Intensive Care Med Exp*, 2016, 4(1): 33.
- [9] Cheng Z, Yang YJ, Jing XG, et al. Diagnostic value of HBP, PCT combined with APACHE II score respectively in ventilator-associated pneumonia [J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2019, 99(22): 1698-1702.
- [10] Paulsson M, Thelaus L, Riesbeck K, et al. Heparin-binding protein in lower airway samples as a biomarker for pneumonia [J]. *Respir Res*, 2021, 22(1): 174.
- [11] Elsayed M, El-Wakel SA, Hamid MA, et al. Heparin Binding Protein as a Predictive Marker for Sepsis and Septic Shock in Critically Ill Patients: A Cross Sectional Study [J]. *Egyptian J Hospital Med*, 2021, 83(1): 1290-1296.
- [12] Havelka A, Sejersen K, Venge P, et al. Calprotectin, a new biomarker for diagnosis of acute respiratory infections [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 4208.
- [13] 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]. *Peer J*, 2021, 9: e11056.
- [14] Komiya K, Yamamoto T, Yoshikawa H, et al. Factors associated with gravity-dependent distribution on chest CT in elderly patients with community-acquired pneumonia: a retrospective observational study [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 8023.
- [15] Ferrer M, Traverso C, Cilloniz C, et al. Severe community-acquired pneumonia: Characteristics and prognostic factors in ventilated and non-ventilated patients [J]. *PLoS One*, 2018, 13(1): e0191721.
- [16] Zhong Y, Yu Z, Wang L, et al. Combined detection of procalcitonin, heparin-binding protein, and interleukin-6 is a promising assay to diagnose and predict acute pancreatitis [J]. *J Clin Lab Anal*, 2021, 35(8): e23869.
- [17] Kjölvmarm C, Akesson P, Linder A. Elevated urine levels of heparin-binding protein in children with urinary tract infection [J]. *Pediatr Nephrol*, 2012, 27(8): 1301-1308.
- [18] Kjölvmarm C, Tschernij E, Öberg J, et al. Distinguishing asymptomatic bacteriuria from urinary tract infection in the elderly—the use of urine levels of heparin-binding protein and interleukin-6 [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2016, 85(2): 243-248.
- [19] Fisher J, Russell JA, 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.

(收稿日期: 2022-02-09)