

ling for identification of potential breast cancer biomarkers [J]. Dis Markers, 2013, 34(3):163-169.

[15] MATAMALA N, VARGAS MT, GONZALEZ-CAMPO-RA R, et al. Tumor microRNA expression profiling identifies circulating microRNAs for early breast cancer detection[J]. Clin Chem, 2015, 61(8):1098-1106.

[16] LI X, ZOU W, WANG Y, et al. Plasma-based microRNA signatures in early diagnosis of breast cancer [J]. Mol Genet Genomic Med, 2020, 8(5):e1092.

[17] ZENG R C, ZHANG W, YAN X Q, et al. Down-regulation of miRNA-30a in human plasma is a novel marker for breast cancer[J]. Med Oncol, 2013, 30(1):1-8.

[18] HEYDARI N, NIKBAKHS N, SADEGHI F, et al. Over-expression of serum MicroRNA-140-3p in premenopausal women with newly diagnosed breast cancer[J]. Gene, 2018, 655:25-29.

[19] ROTH C, RACK B, MULLER V, et al. Circulating microRNAs as blood-based markers for patients with primary and metastatic breast cancer[J]. Breast Cancer Res, 2010, 12(6):R90.

[20] WANG H, TAN G, DONG L, et al. Circulating miR-125b as a marker predicting chemoresistance in breast cancer [J]. PLoS One, 2012, 7(4):e34210.

[21] ZHAO F L, HU G D, WANG X F, et al. Serum overexpression of microRNA-10b in patients with bone metastatic primary breast cancer[J]. J Int Med Res, 2012, 40(3):859-866.

[22] WANG G, WANG L, SUN S, et al. Quantitative measurement of serum microRNA-21 expression in relation to breast cancer metastasis in Chinese females[J]. Ann Lab Med, 2015, 35(2):226-232.

[23] SHAKER O, MAHER M, NASSAR Y, et al. Role of microRNAs-29b-2, -155, -197 and -205 as diagnostic biomarkers in serum of breast cancer females [J]. Gene, 2015, 560(1):77-82.

[24] FRERES P, WENRIC S, BOUKERROUCHA M, et al. Circulating microRNA-based screening tool for breast cancer[J]. Oncotarget, 2016, 7(5):5416-5428.

[25] HAMAM R, ARWA M A, ALSALEH K A, et al. microRNA expression profiling on individual breast cancer patients identifies novel panel of circulating microRNA for early detection[J]. Sci Rep, 2016, 6:25997.

[26] EICHELSER C, STUCKRATH I, MULLER V, et al. Increased serum levels of circulating exosomal microRNA-373 in receptor-negative breast cancer patients[J]. Oncotarget, 2014, 5(20):9650-9663.

[27] ZHU W, QIN W, ATASOY U, et al. Circulating microRNAs in breast cancer and healthy subjects[J]. BMC Res Notes, 2009, 2:89.

[28] KODAH L A R, LING M B, BINDER H, et al. Novel circulating microRNA signature as a potential non-invasive multi-marker test in ER-positive early-stage breast cancer: a case control study[J]. Mol Oncol, 2014, 8(5):874-883.

[29] LAGENDIJK M, SADAATMAND S, KOPPERT L B, et al. MicroRNA expression in pre-treatment plasma of patients with benign breast diseases and breast cancer[J]. Oncotarget, 2018, 9(36):24335-24346.

[30] SWELLAM M, MAHMOUD M S, HASHIM M, et al. Clinical aspects of circulating miRNA-335 in breast cancer patients: a prospective study[J]. J Cell Biochem, 2019, 120(6):8975-8982.

[31] ZENG Z, CHEN X, ZHU D, et al. Low expression of circulating MicroRNA-34c is associated with poor prognosis in triple-negative breast cancer[J]. Yonsei Med J, 2017, 58(4):697-702.

[32] LIU B, SU F, LV X, et al. Serum microRNA-21 predicted treatment outcome and survival in HER2-positive breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy combined with trastuzumab[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2019, 84(5):1039-1049.

(收稿日期:2020-08-21 修回日期:2020-12-08)

• 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.06.040

肝素结合蛋白在感染性疾病中的应用现状

杨 涛¹, 张 瑜², 徐少华²综述, 方 莉^{1△}审校

1. 川北医学院附属医院检验科, 四川南充 637000; 2. 四川省绵阳市三台县人民医院检验科, 四川绵阳 621100

关键词: 肝素结合蛋白; 脓毒症; 炎症标志物; 感染性疾病

中图法分类号: R392.7

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2021)06-0853-04

感染性疾病是一类严重威胁人类健康的疾病, 由感染性疾病发展所引起的严重脓毒症和脓毒症休克是重症患者死亡的重要原因, 全球每年新增数百万脓

毒症患者, 且其病死率大于 25%^[1]。由于 20%~30% 的严重脓毒症患者初期症状缺乏特异性^[2], 而现有的脓毒症和脓毒症休克诊断标准不具备早期识别

△ 通信作者, E-mail: flj98@163.com。

本文引用格式: 杨涛, 张瑜, 徐少华, 等. 肝素结合蛋白在感染性疾病中的应用现状[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(6):853-855.

能力。因此,如何尽早识别脓毒症及脓毒症休克,以达到早期干预、降低多器官功能衰竭发生率、减少病死率成为脓毒症诊治领域的重难点^[3]。《中国严重脓毒症/脓毒症休克治疗指南》中提到肝素结合蛋白(HBP)是早期诊断脓毒症、脓毒症休克的有效指标^[4],因此 HBP 将可能作为新的标志物,在脓毒症及其他感染性疾病的早期诊断中发挥重要作用。笔者就 HBP 在临床中的应用现状作一综述,以期为临床诊断与治疗提供参考。

1 HBP 概述

HBP 也被称为天青杀素或阳离子抑菌蛋白(CAP37),是唯一存在于中性粒细胞颗粒中的可分泌蛋白质,因具有较强的肝素结合能力而被命名为 HBP。HBP 是一种多功能、有活性的同源丝氨酸蛋白酶,相对分子质量为 37×10^3 。HBP 在中性粒细胞成熟过程中已经被合成,一部分储存于嗜天青颗粒和分泌囊泡中,极少部分存在于白细胞膜的 β_2 整合素中,健康人血液中 HBP 水平一般不超过 10 ng/mL。机体受到细菌感染后,细菌蛋白或感染部位产生的趋化因子白细胞介素-8(IL-8)与中性粒细胞表面的 β_2 整合素交联,中性粒细胞被激活,分泌小泡迅速出胞,释放出 HBP^[5]。因此,HBP 可以在血液和组织中释放,对各种细胞产生相应的作用。HBP 的主要作用机制有以下几点:(1)调节血管内皮细胞功能,影响血管通透性及炎性反应;(2)调节单核-巨噬细胞功能,促进其激活及相关炎性反应的扩大;(3)通过线粒体途径调节细胞凋亡^[6-7]。鉴于 HBP 参与激活白细胞、增加毛细血管通透性及使有效循环血容量减少等多种脓毒症的病理、生理过程,因此 HBP 在脓毒症的研究中越来越受到关注。

2 HBP 的临床用途

2.1 在脓毒症诊断和治疗中的作用 LINDER 等^[8]的 1 项前瞻性多中心研究发现,在进展为脓毒症的感染患者中,78% 的患者出现 HBP 水平升高(> 30 ng/mL),且 HBP 水平升高是进展为脓毒症的预测因子[曲线下面积(AUC):0.80,95%CI:0.76~0.85]。FISHER 等^[9]指出,动态监测血浆 HBP 水平可实现对脓毒症休克的早期干预,预防感染进展。LIU 等^[10]的研究显示,HBP 水平在脓症患者出现低血压或多器官功能障碍等典型临床症状之前已经明显升高,可作为严重脓毒症早期可靠的预测指标。杨亚南等^[11]的研究结果证明,HBP 可作为预测脓毒症休克的生物学指标,且联合剩余碱或序贯器官衰竭估计评分还能够提高预测脓毒症休克的准确性。ZHOU 等^[12]研究显示,HBP 以 28.1 ng/mL 为临界值诊断脓毒症的灵敏度和特异度分别为 84.9% 和 78.3%,与 LINDER 等^[8]报道的以 15 ng/mL 为临界值诊断脓毒症的灵敏度和特异度分别为 87.1% 和 95.1% 的结果虽有差异,但

均能体现 HBP 在脓毒症诊断中较高的应用价值。

2.2 感染性疾病疗效监测和预后评估 HBP 水平能反映机体的免疫功能和治疗效果,当细菌感染得到有效控制时,白细胞功能恢复,HBP 水平下降,反之则 HBP 水平升高。TYDEN 等^[13]的研究表明,感染性疾病患者 HBP 水平与低氧和循环衰竭严重程度呈正相关,HBP 水平越高,患者预后越差。LINDER 等^[8]的研究表明,HBP 水平下降程度与感染性疾病患者的预后有关。李颖等^[14]发现,HBP 可作为判断免疫功能受损合并重症肺炎患者预后的可靠指标,指导诊断及治疗。YANG 等^[15]的研究表明,HBP 可作为评价脓毒症预后的有效指标。

2.3 细菌感染的早期诊断 由于 HBP 从细菌感染早期就开始释放,因此 HBP 检测可早期为临床提供治疗依据,从而降低严重细菌感染和脓毒症的发生率。HBP 在细菌感染的早期诊断中价值显著。王卓等^[16]的研究表明,HBP 水平在新生儿发生早期细菌感染时明显升高,与 C 反应蛋白(CRP)和降钙素原(PCT)相比,诊断价值更大(AUC:0.866,95%CI:0.821~0.911)。常文娟^[17]研究显示,HBP 以 11.52 ng/mL 为临界值诊断肝硬化腹水并发自发性细菌性腹膜炎的灵敏度为 91.0%,特异度为 81.3%。李磊等^[18]研究证明,早期检测 HBP 水平并观察其动态变化,有利于早期发现急性胰腺炎合并细菌感染患者。目前,已有研究证实还可通过检测尿液、脑脊液、胸腹水等体液中的 HBP 水平来诊断尿路感染、颅内感染和胸腹部炎症^[19-20]。此外,HBP 还可用于局部细菌感染的诊断^[21]。

2.4 药物作用的靶标 基于 HBP 的炎症作用机制,阻断 HBP 从细胞内释放,抑制 HBP 对细胞的毒性作用可作为减轻炎性反应的新路径。研究显示,HBP 可作为肝素治疗败血症的病因标志物和潜在靶点^[22]。

3 HBP 与传统炎症标志物的比较

传统炎症标志物较多,临床上最常用的有白细胞计数(WBC)、CRP、白细胞介素-6(IL-6)、PCT 和血清淀粉样蛋白 A(SAA)等,上述指标在感染性疾病的诊断、治疗及预后方面均具有一定的应用价值,但其诊断灵敏度和特异度相差较大。WBC、CRP 和 IL-6 等诊断感染性疾病的特异度较低^[23]。PCT 和 SAA 特异度较高,可用于诊断脓毒症及评判脓毒症的严重程度,但其早期诊断价值较低,且 PCT 不能有效区分是细菌感染还是非细菌感染所引起的全身炎症反应综合征^[24]。与 PCT 相比,HBP 可以更早地预测脓毒症,且与疾病的严重程度呈正相关,1 项 Meta 分析表明,应用 PCT 诊断脓毒症的灵敏度为 77.0%,特异度为 79.0%,AUC 为 0.85,而使用 HBP 诊断脓毒症的灵敏度为 80.0%,特异性为 81.0%,AUC 为 0.87^[4]。由此可以看出,HBP 在细菌感染及脓毒症的诊断上是

优于传统炎症标志物的。

4 HBP 国内应用现状

HBP 目前在国内尚未被广泛应用于临床,同时国内相关研究较少,考虑可能与以下几点相关:HBP 在国内是近几年才被发掘和重视的指标,相关领域的认知度还不足,其运用知晓率也较低;现有的检测技术不够成熟,目前主要运用的检测方法是酶联免疫吸附法,该方法操作烦琐且耗时较长,不利于及时检测,因此会降低其早期诊断的优势;费用较高,且目前还没有相关的收费标准,这也是未能在临床大量开展的重要原因。

5 展 望

HBP 作为新的临床炎症标志物,存在较宽的窗口期,具有早期、特异、灵敏的特性,与传统的炎症标志物相比优势明显,因此将其作为脓毒症及其他感染性疾病早期预警、疗效观察及预后评估的指标时具有较高的临床价值。将 HBP 用于指导临床抗菌药物的使用,在减少抗菌药物的滥用和耐药菌等方面也有着重要的临床意义。目前,已有相关公司开发出用免疫荧光干式定量法检测 HBP,该方法能加快 HBP 的检测速度。从近 3 年国内关于 HBP 的文献报道数量呈线性上升的趋势来看,HBP 日益受到临床的关注,相信随着对该项目认知度的不断提升,检测技术的不断进步,临床应用率的不断增加,HBP 在脓毒症及其他感染性疾病中将会发挥更大的作用。作为炎症标志物,HBP 单独使用的诊断价值仍较低,研究表明联合检测可以提高其对脓毒症的诊断价值^[25],因此建议临床运用时可将其与 CRP、PCT 和 SAA 等指标进行联合检测。HBP 作为新型炎症标志物,在临床实践和研究中仍有许多空白,比如粒细胞白血病患者由于受到肿瘤细胞恶性增殖的影响,HBP 可能呈高水平表达,因此 HBP 是否适用于粒细胞白血病合并感染的诊断还需进一步研究。HBP 在新型冠状病毒肺炎鉴别诊断、严重程度判断和治疗效果评估中是否有临床价值也可成为临床研究的方向之一。

参考文献

[1] CAWCUTT K A,PETERS S G. Severe sepsis and septic shock:clinical overview and update on management[J]. Mayo Clin Proc,2014,89(11):1572-1578.

[2] JULIÁN-JIMÉNEZ A,SUPINO M,LOPEZ TAPIA J D, et al. Sepsis in the emergency department: key points, controversies, and proposals for improvements in Latin America[J]. Emergencias,2019,31(2):123-135.

[3] KUMAR S,JANGPANGI G,BHALLA A, et al. Role of central venous oxygen saturation in prognostication of patients with severe sepsis and septic shock in emergency medical services[J]. Int J Crit Illn Inj Sci,2019,9(4):164-171.

[4] 中华医学会重症医学分会. 中国严重脓毒症/脓毒症休克治疗指南[J]. 中华危重病急救医学,2015,27(6):401-426.

[5] LIU Y,MA S,WANG X,et al. The role of β_2 integrin associated heparin-binding protein release in ARDS[J]. Life Sci,2018,203(6):92-98.

[6] TYDEN 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.

[7] STOCK A J,KASUS J A,PEREIRA H A. The role of neutrophil granule proteins in neuroinflammation and Alzheimer's disease[J]. J Neuroinflammation,2018,15(1):240-255.

[8] LINDER A,ARNOLD R,BOYD J H, et al. Heparin-binding protein measurement improves the prediction of severe infection with organ dysfunction in the emergency department[J]. Crit Care Med,2015,43(11):2378-2386.

[9] 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.

[10] LIU X W,MA T,LIU W, et al. Sustained increase in angiopoietin-2, heparin-binding protein, and procalcitonin is associated with severe sepsis[J]. J Crit Care,2018,45:14-19.

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

[12] ZHOU Y,LIU Z,HUANG J, et al. Usefulness of the heparin-binding protein level to sepsis and septic shock according to sepsis-3 compared with procalcitonin and C reactive protein;a prospective cohort study in China[J]. BMJ Open,2019,9(4):e26527.

[13] TYDEN J,HERWALD H,SJOBERG F, et al. Increased plasma levels of Heparin-binding protein on admission to intensive care are associated with respiratory and circulatory failure[J]. PLoS One,2016,11(3):e0152035.

[14] 李颖,卢惠丹,李鋈璐,等. 肝素结合蛋白对免疫功能受损合并重症肺炎患者病情严重程度及预后的评估价值[J]. 河南医学研究,2019,28(15):2698-2701.

[15] YANG Y,LIU G L,HE Q N, et al. A promising candidate:heparin-binding protein steps onto the stage of sepsis prediction[J]. J Immunol Res,2019,2019:7515346.

[16] 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.

[17] 常文娟. 血清肝素结合蛋白对肝硬化腹水自发性细菌性腹膜炎的诊断价值[J]. 临床医学,2019,39(8):14-17.

[18] 李磊,郑传明,夏群,等. 肝素结合蛋白联合降钙素原在评估急性胰腺炎合并感染中的预测价值[J]. 中华全科医学,2020,18(6):927-929.

结合,而不能与头孢菌素类抗菌药物结合,因此 LM 对头孢菌素类抗菌药物具有天然耐药性。目前,认为 LM 感染最佳的治疗方案是联合应用氨苄西林和氨基糖苷类抗菌药物,部分过敏或者合并基础疾病的患者可选用复方磺胺甲噁唑、利福平或氟喹诺酮类抗菌药物治疗^[5-6]。针对 LM 导致的细菌性脑膜炎,《热病:桑福德抗微生物治疗指南》推荐选用大剂量青霉素类抗菌药物治疗,青霉素过敏者选用美罗培南治疗。本例患者由于对青霉素过敏,经验性治疗时选用美罗培南,后又调整为莫西沙星,治疗效果较好。

LM 具有嗜神经性,约 60% 的患者可累及中枢神经系统,尤其以细菌性脑膜炎多见,临床表现为头痛、意识障碍、癫痫发作等。本例患者由于临床医师的及时送检及积极有效的抗菌药物治疗,并未出现神经系统症状。由于 LM 对头孢菌素类抗菌药物的天然耐药性,临床医师在经验性治疗时常常会出现无效的情况,因此,及时送检并分离培养出致病菌尤为重要。由于李斯特菌病具有较高的病死率及发病率,日益引起全世界的关注。有文献报道,25 个欧盟国家 2003—2006 年李斯特菌病的发病率增长了 50% 以上^[7]。有学者报道了中国 19 个省 2011—2016 年 253 例侵袭性李斯特菌病的病死率为 25.7%^[8]。目前,我国主要是一些零星、偶发的病例报道^[1]。

LM 是一种耐寒菌,在 4℃ 环境下具有一定的繁殖能力,被认为是食品污染菌,其食源性感染比例高达 99%^[9]。因此,应加强食品卫生管理,尽量不要食用冷鲜食品或未煮熟的冷藏食品,尤其是易感人群,如儿童、孕妇、老年人群及长期使用免疫抑制剂等免疫力低下的人群,更应注意食品卫生,预防疾病的发生及传播。

参考文献

- [1] 朱献忠. 单核细胞增生性李斯特菌研究进展[J]. 中国卫生检验杂志, 2007, 17(7): 1333-1335.
 - [2] 赵乃听, 苑广盈. 医学细菌名称及分类鉴定[M]. 3 版. 济南: 山东大学出版社, 2013: 52-53.
 - [3] GILLESPIE I A, MELAEUHLIN J, LITTLE C L, et al. Disease presentation in relation to infection foci for non-pregnancy-associated human listeriosis in England and Wales, 2001 to 2007[J]. J Clin Microbiol, 2009, 47(10): 3301-3307.
 - [4] KOSE A, YAKUPOGULLARI Y. A rapidly fatal sepsis caused by listeria monocytogenes type-4b in a patient with chronic renal failure[J]. Jundishapur J Microbiol, 2015, 8(3): e19980.
 - [5] 汪复, 张婴元. 实用抗感染治疗学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 27-32.
 - [6] TEMPLE M E, NAHATA M C. Treatment of listeriosis[J]. Ann Pharmacother, 2000, 34(5): 656-661.
 - [7] European Food Safety Authority. The community summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents, antimicrobial resistance and foodborne outbreaks in the European Union in 2006[J]. EFSA J, 2007, 5(12): 170-174.
 - [8] LI W W, BAI L, FU P, et al. The epidemiology of Listeria monocytogenes in China[J]. Foodborne Pathog Dis, 2018, 15(8): 459-466.
 - [9] SCALLAN E, HOEKSTRA R M, ANGULO F J, et al. Foodborne illness acquired in the United States-major pathogens[J]. Emerg Infect Dis, 2011, 17(1): 7-15.
- (收稿日期: 2020-08-03 修回日期: 2020-12-22)
-
- (上接第 855 页)
- [19] 陈若虹, 胡敏, 任亚萍, 等. 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.
 - [20] 雷天能, 王禾, 王文兵. 血清肝素结合蛋白在肝硬化腹水自发性细菌性腹膜炎诊断中的意义[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2019, 27(1): 54-57.
 - [21] LINDER A, JOHANSSON L, THULIN P, et al. Erysipelas caused by group A streptococcus activates the contact system and induces the release of heparin-binding protein[J]. J Invest Dermatol, 2010, 130(5): 1365-1372.
 - [22] FISHER J, RUSSELL A J, 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.
 - [23] 孔丽蕊, 黄深华, 黄亨建. HBP 表达水平对脓毒症的预警评估作用研究进展[J]. 邵阳学院学报(自然科学版), 2018, 15(5): 104-110.
 - [24] TANG B M, ESLICK G D, CRAIG J C, et al. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis[J]. Lancet Infect Dis, 2007, 7(3): 210-217.
 - [25] 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: 2020-07-20 修回日期: 2020-12-13)