

文章编号 1006-8147(2020)02-0163-04

论 著

甲硫腺苷及血浆肝素结合蛋白在新生儿脓毒症早期诊断及死亡风险评估中的价值研究

郑浩, 逯自明, 庞萌

(河南省平顶山市第一人民医院检验科, 平顶山 467000)

摘要 目的:探讨甲硫腺苷(MTA)、肝素结合蛋白(HBP)在脓毒症早期诊断及死亡风险评估中的临床应用价值。方法:选取健康体检者40名、局部感染患儿40例、脓毒症患儿45例、重症脓毒症患儿40例、脓毒症休克患儿35例,测定各组患者血清MTA及HBP水平,并分析血清MTA及HBP水平与新生儿脓毒症严重程度的关系以及对死亡风险预测的准确率。结果:脓毒症休克组MTA、HBP水平明显高于健康对照组、局部感染组、脓毒症组及重症脓毒症组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。并且随着脓毒症的加重,APACHE II评分也逐渐升高。MTA和HBP联合诊断脓毒症的效能明显高于MTA和HBP单指标的诊断效能。死亡组血清MTA及HBP水平明显高于存活组,血清MTA及HBP水平在预测脓毒症死亡风险的准确率与目前广泛用于医院的APACHE II评分类似。结论:MTA及HBP是脓毒症早期诊断的有效标志物,MTA及HBP联合检测有助于脓毒症的早期诊断,MTA及HBP的持续升高预示脓毒症新生儿死亡风险较高。

关键词 脓毒症;甲硫腺苷;肝素结合蛋白;早期诊断;死亡风险评估

中图分类号 R722.13

文献标志码 A

The value of methylthioadenosine and plasma heparin-binding protein in early diagnosis and mortality risk assessment of neonatal sepsis

ZHENG Hao, LU Zi-ming, PENG Meng

(Clinical Laboratory, The First People's Hospital of Pingdingshan, Pingdingshan 467000, China)

Abstract **Objective:** To investigate the clinical value of methylthioadenosine (MTA) and heparin binding protein(HBP) in the early diagnosis and mortality risk assessment of sepsis. **Methods:** Forty healthy subjects, 40 patients with local infection, 45 patients with sepsis, 40 patients with severe sepsis, and 35 patients with septic shock were enrolled. Serum MTA and HBP levels were measured. The relationship between serum MTA and HBP levels and the severity of neonatal sepsis, and the accuracy of mortality risk prediction was analyzed. **Results:** The levels of MTA and HBP in septic shock group were significantly higher than those in healthy control group, local infection group, sepsis group and severe sepsis group(all $P<0.05$). And with the aggravation of sepsis, the APACHE II score also gradually increased. The combined efficacy of MTA and HBP in the diagnosis of sepsis was significantly higher than the diagnostic efficacy of MTA and HBP single indicators. Serum MTA and HBP levels in the death group were significantly higher than in the survival group. The accuracy of serum MTA and HBP levels in predicting the risk of sepsis death was similar to the APACHE II score currently widely used in hospitals. **Conclusion:** MTA and HBP are effective markers for the early diagnosis of sepsis. The combined detection of MTA and HBP is helpful for the early diagnosis of sepsis. The continuous elevation of MTA and HBP indicates a higher risk of death in neonates with sepsis.

Key words sepsis; methylthioadenosine; heparin binding protein; early diagnosis; risk assessment of death

脓毒症是一种由各种感染因素诱发,多种炎症反应物质介导的全身炎症反应综合征^[1]。其发病率高,病情极为凶险,若未得到有效治疗会导致其发展成为重症脓毒症、脓毒症性休克,病死率很高^[2],对其早期诊断及死亡风险评估目前为止仍然缺乏客观有效的指标,从而为脓毒症的早期治疗带来了困难。目前临床对脓毒症的早期诊断往往依靠非特异性临床症状和常规炎症指标,如白细胞计数(WBC)和C反应蛋白(CRP)等^[3-4],而依靠这些指标

并不能对脓毒症的死亡风险进行评估,以帮助医生采取有效治疗措施。血清肝素结合蛋白(heparin binding protein, HBP)是由活化的中性粒细胞释放的一种促炎症反应介质,研究表明其可作为脓毒症早期诊断的一种有效标志物。基础研究显示甲硫腺苷可能参与脓毒症的发展过程,可作为脓毒症的一个新型生物标志物^[5-6],但目前甲硫腺苷(methylthioadenosine, MTA)水平对新生儿脓毒症的早期诊断价值和MTA与新生儿脓毒症的死亡风险的关系国内外鲜有报道。本研究观察脓毒症及严重脓症患者血浆MTA和HBP水平,分析MTA和

作者简介 郑浩(1985-),男,主管技师,研究方向:临床生物化学检验及肿瘤免疫学诊断;E-mail:jms20160722@126.com。

HBP 的相关性,阐述各指标在诊断脓毒症的临床应用价值,探讨它们单独或联合检测在新生儿脓毒症早期诊断及死亡风险评估中的价值,现将结果报道如下。

1 对象和方法

1.1 对象 本组病例为 2016 年 4 月至 2018 年 5 月在本院住院期间临床诊断为脓毒症患者 120 例,男 61 例,女 59 例。根据脓毒症的分级标准将其分为脓毒症组($n=45$)、重症脓毒症组($n=40$)和脓毒症休克组($n=35$)。脓毒症组:男 24 例,女 21 例,胎龄:32~38 周,其中肺炎 23 例,肠炎 17 例,化脓性脑膜炎 5 例;重症脓毒症组:男 23 例,女 17 例,胎龄 33~40 周,其中肺炎 18 例,肠炎 15 例,化脓性脑膜炎 7 例;脓毒症休克组:男 19 例,女 16 例,胎龄 32~39 周,其中肺炎 19 例,肠炎 11 例,化脓性脑膜炎 3 例。小儿脓毒症及严重脓毒症诊断根据国际儿科脓毒症联席会议制定的标准。严重脓毒症中的脓毒症休克根据中华医学会儿科分会急救组和中华医学会急诊分会儿科组共同制定的“儿科感染性休克(脓毒性休克)诊疗推荐方案”进行诊断。再按患者 28 d 转归情况分为死亡组与存活组。选取同期局部感染(非脓毒血症,包括社区获得性肺炎、支气管炎、血行感染、术后感染等)患者 40 例,男 22 例,女 18 例;另选取本院同期健康体检者 40 例作为健康对照组,男 21 例,女 19 例。所有研究对象均无基础性疾病。

1.2 方法 分别抽取健康对照组、局部感染组、脓毒症组、重症脓毒症组和脓毒症休克组静脉血 2 mL,3 500 r/min 离心 15 min,取血清用于检测。采用 Mimi VIDAS 全自动荧光免疫分析系统对 MTA 进行分析测定,试剂盒由上海梅里埃诊断产品有限公司提供。应用酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)中双抗体夹心法对样品中 HBP 水平进行测定,试剂由 AXIS-SHIELD 公司提供。标本检测过程均严格按照试剂说明书进行。

1.3 统计学处理 采用 SPSS18.0 统计软件进行所有数据的分析,计量资料均取 3 次以上测定的平均值,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组比较采用单因素方差分析。各组间两两比较采用 $LSD-t$ 检验。病死率及准确率的比较采用 χ^2 检验。联合诊断采用多因素回归分析建立 Logistic 回归模型,诊断效能采用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)下面积表示, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料比较 120 例脓毒症患者的病因以肺部感染为主,其他病因主要包括血行感染、术后

感染等。表 1 结果显示,两组受试者性别比较差异无统计学意义($P > 0.05$),有可比性。

表 1 健康对照组、局部感染者和脓毒症组一般情况比较

Tab 1 Comparison of general conditions between healthy control group, local infection group and sepsis group

组别	例数	性别		APACHE II 评分/ (分, $\bar{x} \pm s$)
		男	女	
健康对照组	40	21	19	—
局部感染组	40	22	18	12.40 \pm 3.90
脓毒症组	120	61	59	17.97 \pm 3.82

注:—代表无此项

2.2 各组 MTA 及 HBP 水平及 APACHE II 评分比较 局部感染组 MTA、HBP 水平与健康对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$);脓毒症组 MTA、HBP 水平明显高于局部感染组和健康对照组(均 $P < 0.05$);重症脓毒症组 MTA、HBP 水平明显高于健康对照组、局部感染组及脓毒症组(均 $P < 0.05$);脓毒症休克组 MTA、HBP 水平明显高于健康对照组、局部感染组、脓毒症组及重症脓毒症组(均 $P < 0.05$)。随着脓毒症的加重 APACHE II 评分也逐渐升高,见表 2。

表 2 各组 MTA 和 HBP 水平及 APACHE II 评分比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Comparison of MTA and HBP levels and APACHE II scores in each group($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	MTA/(ng/mL)	HBP/(ng/mL)	APACHE II 评分/分
健康对照组	40	2.13 \pm 1.76	9.14 \pm 2.98	—
局部感染组	40	3.22 \pm 2.01 ^a	11.85 \pm 11.06 ^a	—
脓毒症组	45	15.47 \pm 3.19 ^{ab}	20.43 \pm 10.21 ^{ab}	12.4 \pm 3.9
重症脓毒症组	40	21.10 \pm 3.53 ^{abc}	25.10 \pm 4.93 ^{abc}	19.2 \pm 7.1 ^b
脓毒症休克组	35	35.74 \pm 7.29 ^{abcd}	61.74 \pm 12.33 ^{abcd}	22.0 \pm 6.8 ^b

注:与健康对照组比较,^a $P > 0.05$;与局部感染组比较,^b $P < 0.05$;与脓毒症组比较,^c $P < 0.05$;与重症脓毒症组比较,^d $P < 0.05$;—代表无此项

2.3 MTA、HBP 及两者联合诊断脓毒症的效能 经多因素回归分析,建立 MTA、HBP 的联合诊断模型方程为 $\text{Logit}(p) = 0.021\text{MTA} + 1.145\text{HBP} - 4.25$ 。MTA 和 HBP 联合诊断脓毒症的效能明显高于 MTA 和 HBP 单指标的诊断效能,ROC 曲线下面积分别是 0.965、0.907 和 0.883,见表 3。

表 3 MTA、HBP 及两者联合回归后诊断脓毒症的 ROC 曲线下面积置信区间

Tab 3 Area confidence intervals under the ROC curve for diagnosis of sepsis after combined regression of MTA, HBP, both MTA and HBP

检测变量	曲线下面积	标准误	渐进 Sig	95%CI
MTA	0.907	0.025	0.000	0.857~0.974
HBP	0.883	0.041	0.000	0.761~0.942
Logit(MTA+HBP)	0.965	0.027	0.000	0.920~0.999

2.4 存活组和死亡组 MTA 及 HBP 水平的比较 血清MTA 及 HBP 水平在存活组与死亡组间具有差异性,死亡组血清 MTA 及 HBP 水平均高于存活组,见表4。

表4 存活组和死亡组 MTA 及 HBP 水平比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 4 Comparison of MTA and HBP levels in survival and death groups($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	MTA/(ng/mL)	HBP/(ng/mL)
存活组	84	16.25±2.17	22.37±5.09
死亡组	36	39.29±8.11	100.11±16.37
P		0.003	0.005

2.5 MTA、HBP 及 APACHE II 预测脓毒症死亡风险的准确率比较 MTA 及 HBP 单独用于脓毒症病死率预测值分别为 22.22%和 16.67%,两者联合应用对于脓毒症病死的预测值达到 55.56%,与 MTA 及 HBP 单独用于脓毒症病死率预测值相比差异具有统计学意义($P<0.05$);两者联合应用对于脓毒症病死的预测值与应用 APACHE II 评分对脓毒症病死的预测值52.78%相当,两者相比差异无统计学意义($P>0.05$)。MTA 及 HBP 在预测脓毒症死亡风险的准确率分别为 80.37%、76.11%;两者联合应用预测脓毒症死亡风险显著提高,达到 86.67%,差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$),其准确率和 APACHE II 评分预测脓毒症死亡风险的准确率 85.79%相当,差异无统计学意义($P>0.05$),见表5。

表5 MTA、HBP 及 APACHE II 预测脓毒症死亡风险的准确率比较

Tab 5 Comparison of the accuracy of MTA, HBP and APACHE II in predicting the risk of sepsis death

项目	MTA	HBP	MTA+HBP	APACHE II
病死率/%	22.22(8/36)	16.67(6/36)	55.56(20/36) ^{ab}	52.78(19/36) ^c
准确率/%	80.37	76.11	86.67 ^{ab}	85.79 ^c

注:与 MTA 比较,^a $P<0.05$;与 HBP 比较,^b $P<0.05$;与 MTA+HBP 比较,^c $P<0.05$

3 讨论

脓毒症是新生儿病区较常见的危重病,其发病率大约是 0.3%,重症脓毒症病死率高达 36%。脓毒血症是感染引起的全身炎症反应综合征,是机体遭受病原体感染后,免疫系统失控的严重状态^[7-9]。几乎所有类型的病原体(细菌、真菌、寄生虫和病毒)均能引起这种威胁生命的疾病,它使机体免疫系统过度反应,甚至攻击自己的组织和器官。目前,脓毒症的诊断主要是通过呼吸频率、心率、体温等体征结合 WBC、CRP、APACHE II 评分等指标来进行,这些诊断缺乏特异性。APACHE II 评分虽能较好评价脓毒症的严重程度,但是对于脓毒症早期评价敏感

性较差,因此寻找对脓毒症有意义的监测指标,不仅对脓症患者初期诊断,而且对其治疗后的评估以及降低病死率、改善预后都尤为重要。单一的生物学标志物在脓毒症的诊断和监测上存在缺陷。于是,血清生物标志物的联合检测为提高脓毒症的诊断和监测提供了另一种思路。

在脓毒血症早期,机体免疫系统会释放大量炎症性细胞因子,部分细胞因子能够激活一种叫作胱天蛋白酶的物质,它能够触发细胞的爆发性死亡(细胞焦亡),从而帮助机体杀死入侵的病原体,但是这个反应如果不加以控制,也能加重机体自身的损伤。研究发现 MTA 分子是一种炎症调节因子,可参与甲硫氨酸循环,可以调节脓毒症的易感性和严重程度^[10],其可作为脓毒症的一个新型标志物。

HBP 是由活化的中性粒细胞释放的一种促炎症反应介质,可以诱发血管渗漏及组织损伤,因此 HBP 的表达水平可以反映脓毒症的病症情况^[11]。有研究报道,HBP 可作为脓毒症新的诊断指标,可以对重症脓症患者是否发生脓毒症性休克进行预测,但未提及其与 MTA 是否存在相关性,也未探讨血清 HBP 水平与脓毒症死亡风险的关系^[12]。

APACHE II 评分目前广泛应用于危重病患者的病情分类和预后的预测,它可对患者的病情做出定量的评价,分值越高,表示病情越重,预后越差,病死率越高。其主要由 A 项(急性生理学评分)、B 项(年龄评分)、C 项(慢性健康评分)3 部分组成。本研究显示 MTA、HBP 水平在健康对照组、局部感染组、脓毒症组、重症脓毒症组和脓毒症休克组逐渐增加,并且随着脓毒症的加重 APACHE II 评分也逐渐升高,提示可根据血浆 MTA 和 HBP 水平分析患儿是局部感染还是发展为脓毒症以及脓毒症严重程度;经多因素回归分析,MTA 和 HBP 联合诊断脓毒症的效能明显高于 MTA 和 HBP 单指标的诊断效能,ROC 曲线下面积分别是 0.965、0.907 和 0.883,提示临床可以联合 MTA 和 HBP 来对脓毒症进行早期诊断。联合血清 MTA 及 HBP 水平在存活组与死亡组间具有差异性,死亡组血清 MTA 及 HBP 水平均高于存活组。MTA 和 HBP 联合应用对于脓毒症病死的预测值显著高于 HBP 单独用于脓毒症病死率预测值;并且两者联合应用对于脓毒症病死的预测值与应用 APACHE II 评分对脓毒症病死的预测值相当。最近国外研究显示 MTA 可以作为脓毒症死亡风险评估新的血清生物标志物^[5],但关于 MTA 和 HBP 联合检测的研究未见报道。本研究显示 MTA

(下转第 174 页)

- (6):417
- [12] Herden J, Drebber U, Ural Y, et al. Retroperitoneal schwannomas of renal and pararenal origin: presentation of two case reports[J]. *Rare Tumors*, 2015, 7(1):5616
- [13] Fine S W, McClain S A, Li M. Immunohistochemical staining for calretinin is useful for differentiating schwannomas from neurofibromas[J]. *Am J Clin Pathol*, 2004, 122(4):552
- [14] Fu H, Lu B. Giant retroperitoneal schwannoma: a case report[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(7):11598
- [15] Vijayan S K, Shetty S, Bhat S R, et al. Retroperitoneal schwannoma: an atypical presentation[J]. *J Clin Diagn Res*, 2014, 8(10):ND22
- [16] Shoji F, Maruyama R, Okamoto T, et al. Malignant schwannoma of the upper mediastinum originating from the vagus nerve[J]. *World J Surg Oncol*, 2005, 3:65
- [17] 翟天元, 罗彬杰, 贾占奎, 等. 肾上腺神经鞘瘤 25 例报告并文献复习[J]. *现代泌尿外科杂志*, 2018, 23(5):360
- [18] Ducatman B S, Scheithauer B W, Piegras D G, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors. A clinicopathologic study of 120 cases[J]. *Cancer*, 1986, 57(10):2006
- (2019-09-06 收稿)

(上接第 162 页)

- [33] Samraj R S, Zingarelli B, Wong H R. Role of biomarkers in sepsis care[J]. *Shock*, 2013, 40(5):358
- [34] Pierrakos C, Vincent J L. Sepsis biomarkers: a review[J]. *Critical Care*, 2010, 14(1):1
- [35] Gibot S, Bene M C, Noel R, et al. Combination biomarkers to diagnose sepsis in the critically ill patient[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 186(1):65
- [36] 李小琴, 郑玲芳, 何薇, 等. 降钙素原联合 C-反应蛋白及内毒素检测在新生儿细菌感染早期诊断中的价值[J]. *中国小儿急救医学*, 2015, 22(9):621
- [37] 王冬妹, 冯奔红, 陈亚丽. 降钙素原联合超敏 C-反应蛋白检测在新生儿细菌感染性疾病早期诊治中的意义[J]. *临床医学*, 2015, 35(7):1
- [38] 赵永祯, 李春盛, 贾育梅. 降钙素原联合白细胞介素-6 对急诊脓毒症患者的预后评估[J]. *中华急诊医学杂志*, 2015, 24(2):160
- (2018-11-25 收稿)

(上接第 165 页)

和 HBP 联合应用预测脓毒症死亡风险较 MTA 和 HBP 单独预测脓毒症死亡风险的准确率显著提高, 达到 86.67%, 其准确率和 APACHE II 评分预测脓毒症死亡风险的准确率 (85.79%) 相当, 说明可通过 MTA 和 HBP 水平的测定对新生儿脓毒症死亡风险进行评估。

综上所述, 检测新生儿的血清 MTA 及 HBP 水平, 分析其与脓毒症严重程度的相关性, 可以较早的对脓毒症的发生进行诊断, 以便对患儿进行早期干预治疗, 降低病死率。同时本研究显示 MTA 和 HBP 的进行性增加可能是疾病不良预后的表现, 预示新生儿死亡风险较高。

参考文献:

- [1] Lindell R B, Nishisaki A, Weiss S L, et al. Comparison of methods for identification of pediatric severe sepsis and septic shock in the virtual pediatric systems database[J]. *Crit Care Med*, 2019, 47(2):e129
- [2] 任玮, 吴森, 魏捷, 等. 血浆肝素结合蛋白在脓毒性休克中的研究及应用进展[J]. *中华检验医学杂志*, 2017, 40(7):548
- [3] 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):23
- [4] 钱定良, 闫绍荣, 潘晓荷. 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
- [5] Wang L, Ko E R, Gilchrist J J, et al. Human genetic and metabolite variation reveals that methylthioadenosine is a prognostic biomarker and an inflammatory regulator in sepsis[J]. *Sci Adv*, 2017, 3(3): e1602096
- [6] Bao Y, Li Y, Jiang Q, et al. Methylthioadenosine/S-adenosylhomocysteine nucleosidase (Pfs) of *Staphylococcus aureus* is essential for the virulence independent of LuxS/AI-2 system[J]. *Int J Med Microbiol*, 2013, 303(4):190
- [7] 刘杨, 马少林, 王学斌, 等. 血清肝素结合蛋白在脓毒症休克中的预测作用[J]. *中华急诊医学杂志*, 2014, 23(1):79
- [8] 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
- [9] 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
- [10] Hevia H, Varela-Rey M, Corrales F J, et al. 5'-methylthioadenosine modulates the inflammatory response to endotoxin in mice and in rat hepatocytes[J]. *Hepatology*, 2004, 39(4):1088
- [11] 王亮, 马晓春. 肝素结合蛋白的结构和功能特点及其在脓毒症中的作用[J]. *中华危重病急救医学*, 2014, 26 (3):200
- [12] 杨录波, 邱淑妍, 邹艳花, 等. 血清肝素结合蛋白在脓毒症患者中的变化及临床意义[J]. *检验医学*, 2018, 25(15):120
- (2018-11-12 收稿)