

· 论著 ·

血清HBP、CRP、PCT在早期毛细血管渗漏综合征患者中的表达分析*

毕勇志^{*} 马芬 宋琳琳

河南大学第一附属医院急诊科(河南 开封 475000)

【摘要】目的 分析血清肝素结合蛋白(HBP)、C-反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)在早期毛细血管渗漏综合征(GLS)患者中的表达情况。**方法** 采用回顾性分析,收集河南大学第一附属医院急诊科2019年12月-2022年2月收治的86例CLS患者的临床资料,依据是否为感染情况引起分为感染组(46例)与非感染组(40例)。所有患者均接受常规针对性治疗,观察对比两组患者治疗前及治疗24h、48h、72h血清HBP、CRP、PCT水平,绘制所有患者治疗前及治疗24h、48h、72h血清HBP、CRP、PCT水平变化趋势曲线进行分析。**结果** 感染组治疗前、治疗24h、48h、72h时血清HBP、CRP、PCT水平均高于非感染组,差异具有统计学意义($P<0.05$);86例患者治疗前及治疗24h、48h、72h, HBP先于CRP、PCT出现降低,其出现数值降低的顺序常为HBP>PCT>CRP,且tHBP↓速度明显大于tCRP↓、tPCT↓的速度($P<0.05$)。**结论** 血清HBP、CRP、PCT在感染因素引起的GLS中表达较高,随着治疗时间的延长,各指标不断降低,且HBP较CRP、PCT能较早的反映出GLS变化情况。

【关键词】 毛细血管渗漏综合征; 肝素结合蛋白; C-反应蛋白; 降钙素原

【中图分类号】 R543.7

【文献标识码】 A

【基金项目】 开封市科技发展计划项目(1903089)

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2024.2.043

Expression of Serum HBP, CRP and PCT in Patients with Early Capillary Leakage Syndrome*

Bi Yong-zhi^{*}, MA Fen, SONG Lin-lin.

Emergency Department of the First Affiliated Hospital of Henan University, Kaifeng 475000, Henan Province, China

Abstract: Objective To analyze the expression of serum heparin binding protein (HBP), C-reactive protein (CRP) and procalcitonin (PCT) in patients with early capillary leakage syndrome (GLS). Methods Retrospective analysis was used to collect the clinical data of 86 CLS patients admitted to Department of Emergency of the First Affiliated Hospital of Henan University from December 2019 to February 2022. They were divided into infection group (46 cases) and non infection group (40 cases) according to whether it was caused by infection. All patients received routine targeted treatment. The levels of serum HBP, CRP and PCT were observed and compared between the two groups before treatment and 24h, 48h and 72h after treatment, and the change trend curves of serum HBP, CRP and PCT levels before treatment and 24h, 48h and 72h after treatment were drawn for analysis. Results The levels of serum HBP, CRP and PCT in the infected group were higher than those in the non infected group before treatment and at 24h, 48h and 72h after treatment, with a statistical significant difference ($P<0.05$). Before treatment and 24h, 48h and 72h after treatment, HBP decreased earlier than CRP and PCT in 86 patients. The order of decreasing values was usually HBP>PCT>CRP, and the velocity of tHBP ↓ was significantly higher than that of tCRP ↓ and tPCT ↓ ($P<0.05$). **Conclusion** The expression of HBP, CRP and PCT in serum is higher in GLS caused by infection factors. With the prolongation of treatment time, each index decreases continuously, and HBP can reflect the change of GLS earlier than CRP and PCT.

Keywords: Capillary Leakage Syndrome; Heparin Binding Protein; C-reactive Protein; Procalcitonin

毛细血管渗漏综合征(CLS)临床表现复杂,且通常病情危重,患者可在短期内出现多器官功能障碍^[1-2]。目前,临床上常见的CLS致病因素包括严重感染、药物毒性作用、体外循环术后、全身性炎症反应等,且大部分患者病情变化急剧,临床救治难度较大^[3]。输注白蛋白后测定细胞外液菊粉分布容量和进行生物电阻抗分析,观察胶体渗透浓度的改变是诊断GLS的“金标准”。但应用该种诊断方法患者经济负担较大,无法在临床推广应用,急需寻找一种简单、快捷、可靠方案进行早期诊断,对GLS患者早期干预及预后具有重要意义。血管内皮损伤及功能失调在GLS的发生发展过程中发挥至关重要的作用,而研究表明,血清肝素结合蛋白(HBP)、C-反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)可反映血管内皮损伤情况^[4-5]。基于此,本研究旨在探讨检测血清HBP、CRP、PCT水平在GLS患者中的表达情况,为临床早期诊断及干预提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性收集2019年12月-2022年2月河南大学第一附属医院急诊科收治的86例CLS患者的临床资料,依据是否为感染情况引起分为感染组与非感染组。感染组46例,男25例,女21例;年龄20-48岁,平均年龄(36.48±5.81)岁;原发病:肺炎24

例,急性腹膜炎5例,肠炎10例,静脉炎4例,皮肤软组织感染3例。非感染组40例,男23例,女17例;年龄24-46岁,平均年龄(37.28±4.95)岁;原发病:脑梗塞15例,急性心力衰竭10例,骨盆骨折8例,多发肋骨骨折4例,农药中毒3例。两组性别、年龄比较($P>0.05$),具有可对比性。

纳入标准:符合《毛细血管渗漏综合征》^[6]中GLS渗漏期诊断标准:患者体重增加、呼吸困难,出现快速的全身性水肿,在补充蛋白质后水肿更为严重,同时伴有中心静脉压和血压降低、少尿甚至无尿,经实验室检查后明确低蛋白血症、低血氧症发生,且肌酐、尿素氮出现进行性升高;年龄在18-59岁之间;临床资料及实验室检查资料完整。排除标准:1个月内接受过免疫抑制剂治疗;合并心肺功能不全或恶性肿瘤;合并其他免疫缺陷疾病;合并肾源性水肿、慢性肾病、失血性或感染性休克接受液体复苏;合并重要脏器疾病;治疗3d内病死。

1.2 方法

1.2.1 基线资料收集方法 研究对象基线资料均来自河南大学第一附属医院电子病历系统,主要收集资料包括:性别(男、女)、年龄、原发病、治疗前及治疗24h、48h、72h血清HBP、CRP、PCT水平等信息。

1.2.2 治疗方法 所有患者入院后均接受针对性治疗,首先对原发

【第一作者】 毕勇志,男,副主任医师,主要研究方向:心脑血管疾病急救诊疗。E-mail: mnsrd40@163.com

【通讯作者】 毕勇志

病进行积极处理，进行细菌培养及药敏试验，依据结果选择相应抗生素治疗，减少炎症介质的产生，并采用人工胶体补充血容量，同时开放静脉通道，监测生命体征、中心静脉压、血气分析情况等，观察补液情况及病情变化；针对发生严重低氧血症的患者，为避免组织器官因缺氧诱发功能衰竭，可进行机械通气，以延长吸气时间，增加呼气末正压；依据患者个体情况给予糖皮质激素、血必净注射液(天津红日药业股份有限公司，国药准字：Z20040033，规格：10ml)或β-受体激动剂等改善患者毛细血管通透性，减轻渗漏程度；针对有氮质血症、少尿或无尿、器官水肿患者进行连续血液净化治疗。

1.2.3 血清HBP、CRP、PCT检测方法 分别于患者治疗前、治疗24h、48h、72h用标准生化检验管抽取静脉血4mL并取2份放入EP试管中，自然抗凝后以15.5cm离心半径、3500r/min离心处理10min后分离血清，统一放置于-80℃冰箱待检。于室温内1h解冻后，采用酶联免疫吸附法(Enzyme-linked Immuno Sorbent Assay, ELISA)检测血清HBP水平、免疫比浊法检测血清CRP水平；利用降钙素原检测试剂盒(郑州人福博赛生物技术有限公司，型号：48人份/盒)采用定量免疫荧光法检测血清PCT水平。

1.3 统计学方法 数据处理采用SPSS 25.0统计学软件，所有资料均经Shapiro-Wilk正态性检验，符合正态分布以“ $\bar{x} \pm s$ ”的形式表示，组间、组内分别用独立、配对样本t检验；计数资料以n(%)表示，行 χ^2 检验；采用总体变化趋势图分析血清HBP、CRP、PCT变化情况； $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清HBP水平 感染组治疗前、治疗24h、48h、72h时血清HBP水平均高于非感染组，差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

2.2 血清CRP水平 感染组治疗前、治疗24h、48h、72h血清CRP水平均高于非感染组，差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2.3 血清PCT水平 感染组治疗前、治疗24h、48h、72h血清PCT水平均高于非感染组，差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

2.4 血清HBP、CRP、PCT水平总体变化趋势 治疗前及治疗24h、48h、72h，HBP先于CRP、PCT出现降低，其出现数值降低的顺序常为HBP>PCT>CRP，且tHBP↓速度明显大于tCRP↓、tPCT↓的速度。见表4和图1。

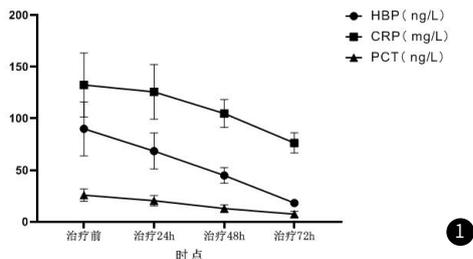


图1 治疗前及治疗24h、48h、72h血清HBP、CRP、PCT水平总体变化趋势

3 讨论

GLS为临床非常危险且十分棘手的危重病，若无法早期识别进行干预，最终可能导致器官功能障碍，大大增加临床救治难度，威胁患者生命^[7]。研究表明，血管内皮细胞损伤、坏死或间隙增大为GLS病情发生发展中主要表现，血清HBP、CRP、PCT水平可较为敏感反映血管内皮细胞损伤情况^[8]。

血清HBP又称为天杀青素，是一种来源于中性粒细胞中的多功能蛋白，主要储存于嗜天青颗粒，能够激活中性粒细胞，并促进炎症介质的释放、增加毛细血管的通透性，参与机体内炎症反应，为临床诊断感染性疾病的新型标记物^[9-10]。血清CRP是一种由肝脏分泌的急性时相蛋白，具备多种生物学功能，不仅能够加强吞噬细胞的吞噬作用，还可激活补体，参与机体多种病理生理过程^[11]。同时，CRP也是一种非特异性的炎症指标，在机体受

表1 两组患者治疗前及治疗24h、48h、72h时血清HBP水平对比结果 (ng/L)

组别	例数	治疗前	治疗24h	治疗48h	治疗72h
感染组	46	113.67±5.28	84.37±3.61 ^a	51.68±1.74 ^a	21.07±1.39 ^a
非感染组	40	62.72±4.59	50.29±2.07 ^a	37.26±1.94 ^a	15.03±0.63 ^a
t	-	47.397	54.456	36.240	26.663
P	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注：a，与治疗前同组对比， $P < 0.05$ 。

表2 两组患者治疗前及治疗24h、48h、72h血清CRP水平对比(mg/L)

组别	例数	治疗前	治疗24h	治疗48h	治疗72h
感染组	46	148.61±26.71	139.92±23.46	112.62±11.27 ^a	84.09±5.27 ^a
非感染组	40	113.74±24.38	109.27±19.14	95.74±9.83 ^a	67.29±4.41 ^a
t	-	6.286	6.571	7.353	15.869
P	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注：a，与治疗前同组对比， $P < 0.05$ 。

表3 两组患者治疗前及治疗24h、48h、72h血清PCT水平对比(ng/L)

组别	例数	治疗前	治疗24h	治疗48h	治疗72h
感染组	46	31.26±1.41	24.90±1.27 ^a	16.07±1.31 ^a	9.57±1.63 ^a
非感染组	40	19.67±1.63	15.37±1.19 ^a	9.24±1.20 ^a	5.03±1.54 ^a
t	-	35.263	35.743	25.164	13.283
P	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注：a，与治疗前同组对比， $P < 0.05$ 。

表4 治疗前及治疗24h、48h、72h患者血清HBP、CRP、PCT水平

时间	变量		
	HBP(ng/L)	CRP(mg/L)	PCT(ng/L)
治疗前	89.97±26.04	132.39±30.92	25.86±6.01
治疗24h	68.52±17.36	125.66±26.38	20.47±4.94
治疗48h	44.97±7.46	104.77±13.54	12.90±3.65
治疗72h	18.26±3.23	76.28±9.73	7.46±2.77

到严重感染或组织损伤时出现异常表达，常见于组织损伤、炎症、心肌梗死、手术创伤、放射性损伤等疾病^[12]。血清PCT为一种无激活活性的糖蛋白，正常生理情况下，甲状腺C细胞可产生极少量的PCT，健康人的血清PCT水平基本测不到，但当机体受到较为严重的真菌、细菌感染、寄生虫感染或多脏器功能衰竭时，PCT水平将出现升高现象，临床常将其用于细菌性与非细菌性感染疾病的诊断及鉴别诊断中^[13-14]。推测三者在GLS患者中的表达可反映不同病理生理特征，可用于早期识别诊断或干预，因此，本研究通过回顾性分析GLS患者不同治疗时间点血清HBP、CRP、PCT水平变化情况，探讨三者表达与GLS病情的关系，为临床早期识别、干预提供理论依据。

本研究结果表明，感染组治疗前及治疗24h、48h、72h血清HBP、CRP、PCT水平均高于非感染组，表明感染因素引起的GLS可引起血清HBP、CRP、PCT水平明显升高。分析其原因，机体感染病原微生物后，体内中性粒细胞被激活，可促进HBP释放，通过诱导血管渗漏、趋化及活化单核细胞来参与炎症反应；当机体发生急性细菌感染时，肝细胞会合成大量CRP入血，使其在数小时内急剧升高，且细菌感染约严重，升高越明显；同时，机体感染后炎症因子可诱导I基因表达增加，促使肝脏、肺及肠道等部位的组织细胞大量合成PCT并以原形释放入血，导致血清PCT水平增高^[15]。

(下转第120页)

LTPRA可有效减轻腰椎间盘突出退变,减少椎间盘细胞的凋亡,从而使得上述两项指标水平下调。

综上所述,在LDH患者的治疗中,LTPRA疗效明显优于PTED,可促进患者早日康复,同时有效下调血清TFAR19以及Apaf-1水平,值得推广普及。然而,本研究仍存在有待完善之处,如本研究属于单中心对照试验,可能使得研究结果出现偏倚。故此,为了获取更为真实可靠的数据,在今后研究中应开展多中心对照试验。

参考文献

[1] 杨忠,曾庆明,熊毅,等. CT引导下臭氧消融联合射频热凝治疗腰椎间盘突出症[J]. 罕少疾病杂志, 2015, (2): 47-48.
 [2] 蒋红明. 经皮椎间孔入路的脊柱内镜治疗老年腰椎间盘突出症的临床效果评价[J]. 罕少疾病杂志, 2022, 29(9): 92-93.
 [3] 赵英伦, 马元, 李东冉. 凋亡促进因子TFAR19, Apaf-1与腰椎间盘突出症的关系研究[J]. 现代检验医学杂志, 2017, 32(2): 30-32.
 [4] 中华医学会骨科学分会脊柱外科学组, 中华医学会骨科学分会骨科康复学组. 腰椎间盘突出症诊疗指南[J]. 中华骨科杂志, 2020, 40(8): 477-487.
 [5] 赵龙, 葛鹏, 张荣宜. 改良椎间孔镜手术治疗合并I度滑脱腰椎间盘突出症[J]. 中国矫形外科杂志, 2021, 29(23): 2200-2202.
 [6] 朱林贞, 余列道. 腰部核心肌群训练联合骶管注射治疗腰椎间盘突出症的疗效观察[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2018, 40(6): 460-462.
 [7] 李娜, 陈颖, 贾守强. 青少年腰椎间盘突出症的X线及MRI诊断价值[J]. 罕少疾病杂志, 2002, 9(4): 18-19.
 [8] Yu P, Zan P, Zhang X, et al. Comparison of Percutaneous Transforaminal Endoscopic Discectomy and Microendoscopic Discectomy for the Surgical Management of Symptomatic Lumbar Disc Herniation: A Multicenter Retrospective Cohort Study with a Minimum of 2 Years' Follow-Up[J]. Pain Physician, 2021, 24(1): E117-E125.

[9] 朱海玲, 符津山, 商颖. 基于倾向性评分方法的妊娠高血压综合征发生的危险因素分析[J]. 中国卫生统计, 2022, 39(1): 128-130.
 [10] 李萍, 王廷秀, 张开刚, 等. 椎间盘射频消融术联合抗炎镇痛液注射与小切口椎板间开窗髓核摘除术治疗腰椎间盘突出症的临床效果比较[J]. 中华疼痛学杂志, 2021, 17(3): 283-289.
 [11] 吴锐辉, 邓东海, 周云飞, 等. PTED与MI-TLIF治疗极外侧型腰椎间盘突出症的疗效比较[J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2020, 35(9): 956-958.
 [12] Chen Z, Zhang L, Dong J, et al. Percutaneous Transforaminal Endoscopic Discectomy Versus Microendoscopic Discectomy for Lumbar Disc Herniation: Two-Year Results of a Randomized Controlled Trial[J]. Spine(Phila Pa 1976), 2020, 45(8): 493-503.
 [13] 黄磊, 石可松, 焦权明, 等. G型臂辅助下等离子射频消融术联合臭氧治疗包容型腰椎间盘突出症的临床观察及其复发的影响因素分析[J]. 中华损伤与修复杂志, 2021, 16(3): 232-238.
 [14] 李诚, 魏入帅, 程兆明. 腰椎间盘突出患者血清Caspase-3、TFAR19、Apaf-1、IL-1 β 和IL-6水平及意义[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2020, 17(5): 44-47.
 [15] 孙文, 李江涛, 王晓玲. 循经针刺联合非手术脊柱减压对腰椎间盘突出症腰椎功能及血清TFAR19、Apaf-1的影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2022, 24(2): 93-97.

(收稿日期: 2022-12-25)
(校对编辑: 谢诗婷)

(上接第112页)

此外,绘制不同治疗时点血清HBP、CRP、PCT水平变化趋势曲线进行对比,结果表明,治疗前及治疗24h、48h、72h,HBP先于CRP、PCT出现降低,其出现数值降低的顺序常为HBP>PCT>CRP,且tHBP \downarrow 速度明显大于tCRP \downarrow 、tPCT \downarrow 的速度,表明HBP较CRP、PCT能较早的反映出GLS进展情况。分析其原因,感染或非感染因素诱发机体出现全身炎症反应综合征(Systemic Inflammatory Response Syndrome, SIRS)后,会损害血管内皮细胞,促使机体释放HBP。HBP为一种趋化物质,对于体内巨噬细胞及单核细胞具有激活作用,从而引发组织水肿及血管渗漏,进一步诱导单层内皮细胞间隙形成并导致细胞骨架重排^[16]。同时,大量失活的HBP对于中性粒细胞引发的内皮细胞高渗透性具有阻断作用,从而导致GLS的发生。因此,血清HBP在GLS病程中的表达更为灵敏。相关研究表明,血清HBP在开颅术后早期颅内感染中具有较大的诊断价值,表明监测血清HBP水平可有效诊断感染情况,本研究与上述研究结果一致^[17]。

综上所述,血清HBP、CRP、PCT在由感染因素引起的GLS中表达水平较高,随着治疗时间的延长,各指标水平不断降低,且血清HBP较血清CRP、PCT能较早的反映出GLS进展情况,临床可通过监测GLS患者血清HBP、CRP、PCT水平进行综合分析,以早期识别并干预。

参考文献

[1] 沈梦雯,林柏柏,钱义明,等. 四逆升降散对改善脓毒症毛细血管渗漏综合征无创血流动力学指标的效果[J]. 实用临床医药杂志, 2021, 25(14): 15-19.
 [2] 查佳安,方长大,陈园园. 红细胞分布宽度联合毛细血管渗漏指数对脓毒症并发急性呼吸窘迫综合征的预后评估价值[J]. 临床肺科杂志, 2021, 26(4): 530-533.
 [3] 张威,周照惠,张文君,等. 新生儿RhD溶血病换血术后合并毛细血管渗漏综合征的诊治分析——附2例报告[J]. 中国输血杂志, 2020, 33(1): 30-34.

[4] 姚刚, 丁艳, 于杰. 血必净注射液联合高压氧治疗对脓毒症心肌损伤患者血管内皮损伤及微循环的影响[J]. 中华航海医学与高压医学杂志, 2021, 28(2): 169-173.
 [5] 李金铁, 梁桂璋, 王世荣, 等. 心房颤动患者左心房血清炎症因子和血管内皮损伤标志物水平变化与血栓的相关性研究[J]. 中国全科医学, 2022, 25(32): 4018-4022.
 [6] 张永利, 万献尧. 毛细血管渗漏综合征[J]. 中国医师进修杂志, 2006, 29(34): 10-13.
 [7] Hahn RG, Drobin D. Model-predicted capillary leakage in graded hypotension: Extended analysis of experimental spinal anesthesia[J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2021, 65(9): 1313-1319.
 [8] 高海晋, 徐峰, 刘虹, 等. 脉搏指示持续心输出量监测下左西孟旦与乌司他丁联用对脓毒症休克患者肝素结合蛋白和内皮细胞特异性分子的影响[J]. 中华生物医学工程杂志, 2020, 26(6): 531-535.
 [9] 刘芳, 焦蓉, 叶明阳, 等. 血清HBP含量与脓毒症患者全身感染程度、免疫及凝血功能的相关性分析[J]. 医学动物防疫, 2020, 36(11): 1048-1051, 1055.
 [10] Baranowsky A, Appelt J, Kleber C, et al. Procalcitonin Exerts a Mediator Role in Septic Shock Through the Calcitonin Gene-Related Peptide Receptor[J]. Crit Care Med, 2021, 49(1): 41-52.
 [11] 徐策, 葛新, 宦陟榕. 脓毒症患者血清HBP水平与常规炎症标志物相关性及其联合HBP清除率对不良预后的预测价值[J]. 临床急诊杂志, 2021, 22(9): 582-586.
 [12] 李玉峰, 李海英, 季卫刚, 等. 血清CRP和FC与尿I-FABP联合检测对早产儿肠道感染并发NEC的早期预测价值[J]. 中华医院感染学杂志, 2022, 32(10): 1577-1580.
 [13] 吕俊宏, 彭盘俐, 林少欢, 等. 血清PCT、CRP与s TREM-1在肺癌患者术后肺部感染中表达及其诊断价值分析[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(9): 1711-1715.
 [14] 曹彬, 黄红星, 黄亚强, 等. 血清PCT、CRP、LPS预测肾盂及输尿管结石患者术后泌尿系统感染的应用价值及风险因素分析[J]. 临床泌尿外科杂志, 2020, 35(6): 435-438.
 [15] 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.
 [16] 曾小华, 刘柏京, 李芹, 等. 血清SAA、HBP联合检测对糖尿病酮症酸中毒合并感染的诊断价值[J]. 标记免疫分析与临床, 2020, 27(11): 1947-1950.
 [17] 刘俊, 湛允波, 刘献志. 肝素结合蛋白在开颅术后早期颅内感染的诊断价值[J]. 中国微侵袭神经外科杂志, 2021, 26(3): 114-117.

(收稿日期: 2022-12-25)
(校对编辑: 谢诗婷)