

肝素结合蛋白在脑膜炎患者中的表达及其临床意义

刘美玲, 李莹莹, 郑锐军, 冯淑芳, 曹建伟* (广东中山市人民医院普通儿科, 广东中山 528400)

摘要: **目的** 了解肝素结合蛋白(HBP)在脑膜炎中的表达情况及其临床意义。**方法** 选取急性细菌性脑膜炎患者 27 例、病毒性脑膜炎患者 22 例及非脑膜炎疾病患者 20 例,通过酶联免疫吸附法测定研究对象外周静脉血血清和脑脊液中 HBP 的含量。比较各组间血清和脑脊液中 HBP 的水平差异,分析 HBP 对脑膜炎早期诊断和鉴别诊断的效果评价。**结果** 细菌性脑膜炎患儿血清和脑脊液的 HBP 水平显著高于病毒性脑膜炎和非脑膜炎患儿($P<0.01$)。细菌性脑膜炎患者血清 HBP 的表达与脑脊液中 HBP 的表达呈正相关($r=0.4675$, $P<0.05$),病毒性脑膜炎患者血清 HBP 的表达与脑脊液中 HBP 的表达无明显相关性($r=0.2644$, $P>0.05$)。血清、脑脊液 HBP 用于细菌性脑膜炎早期诊断的 ROC 曲线下面积分别为 0.933 和 0.884,切割值分别为 118.13、99.89 $\mu\text{g/L}$,灵敏度分别为 0.943 和 0.875,特异度分别为 0.797 和 0.764;而用于病毒性脑膜炎早期诊断的 ROC 曲线下面积分别为 0.463 和 0.461,诊断价值较差。**结论** 血清和脑脊液 HBP 是急性细菌性脑膜炎的标志物,对疾病的早期诊断具有较大的临床意义。

关键词: 肝素结合蛋白; 细菌性脑膜炎; 病毒性脑膜炎; 诊断

中图分类号: R 729

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610(2021)02-0167-03

Expression of the level of heparin binding protein in patients with meningitis and its clinical significance

LIU Mei-ling, LI Ying-ying, ZHENG Kai-jun, FENG Shu-fang, CAO Jian-wei* (Pediatrics Department, Zhongshan People's Hospital, Zhongshan 528400)

Abstract: **Objective** To investigate the expression of the level of heparin binding protein (HBP) in patients with meningitis and its clinical significance. **Methods** 27 cases of acute bacterial meningitis, 22 cases of viral meningitis and 20 cases of non-meningitis were selected for the study. The HBP levels in peripheral venous blood and cerebrospinal fluid were determined with enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for all subjects. The difference in the HBP level in serum and cerebrospinal fluid was compared among different groups, and the effect of HBP in the early diagnosis and differential diagnosis of meningitis was analyzed and evaluated. **Results** The HBP levels in serum and cerebrospinal fluid in children with bacterial meningitis were significantly higher than those in children with viral meningitis and non-meningitis ($P<0.01$). The HBP in serum and cerebrospinal fluid in children with bacterial meningitis was positively correlated ($r=0.4675$, $P<0.05$). There was no significant correlation between the HBP in serum and cerebrospinal fluid in children with viral meningitis ($r=0.2644$, $P>0.05$). The area under the ROC curve of HBP in serum and cerebrospinal fluid for early diagnosis of bacterial meningitis was 0.933 and 0.884, respectively, the cut value was 118.13 and 99.89 $\mu\text{g/L}$, respectively, the sensitivity was 0.943 and 0.875, respectively, and the specificity was 0.797 and 0.764, respectively. The area under the ROC curve of HBP in serum and cerebrospinal fluid for early diagnosis of viral meningitis was 0.463 and 0.461, respectively, showing poor diagnostic value. **Conclusion** The HBP in serum and cerebrospinal fluid are markers of acute bacterial meningitis and have great clinical significance for early diagnosis of the disease.

Key words: heparin binding protein; bacterial meningitis; viral meningitis; diagnosis

脑膜炎是最为常见的感染性中枢神经系统综合征,儿童以急性细菌性脑膜炎和病毒性脑膜炎较为常

见^[1-2]。其中,急性细菌性脑膜炎是导致儿童感染相关性死亡的重要病因之一^[3],在抗生素和重症监护干预下,患儿的病死率仍可达 10%,而幸存者出现永久性神经后遗症的概率高达 30%^[4]。病毒性脑膜炎和细菌性脑膜炎在急性期的临床症状具有相似性,给疾病的鉴别带来一定的困难^[5]。肝素结合蛋白(HBP)又称氮唑蛋白或阳离子抗菌蛋白,是人类中性粒细胞先天

基金项目: 中山市医学科研项目(No. 2019A020166)

收稿日期: 2020-06-30; 修订日期: 2020-12-16

作者简介: 刘美玲(1982-),女,学士,主治医师

通信作者: 曹建伟(1979-),男,学士,主任医师, E-mail: 13928176368

@16.com

防御的一部分^[6-7]。我们观察了 HBP 在细菌性和病毒性脑膜炎中的表达差异,以期对疾病的早期诊断和鉴别提供辅助依据。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选择我院 2018 年 5 月至 2019 年 5 月收治的急性细菌性脑膜炎患儿 27 例、病毒性脑膜炎患儿 22 例,以及 20 例需取脑脊液检查的非脑膜炎疾病患儿作对照。细菌性脑膜炎患者中男 16 例,女 11 例,平均年龄 (9.1 ± 3.0) 岁;病毒性脑膜炎患者男 10 例,女 12 例,平均年龄 (8.2 ± 2.8) 岁;非脑膜炎疾病患者男 10 例,女 10 例,平均年龄 (8.6 ± 3.2) 岁。3 组间性别、年龄差异无统计学意义($P > 0.05$)。脑膜炎的诊断参照《诸福棠实用儿科学》第 8 版脑膜炎诊断标准^[8]。排除:(1)颅脑外伤、医源性等因素造成的中枢神经系统感染者;(2)合并中枢神经系统肿瘤性疾病者;(3)合并免疫系统缺陷型疾病者;(4)合并血液系统疾病者;(5)入院前已经接受抗生素治疗的患者;(6)随访期间自动要求退出的患者。本研究已通过医学伦理委员会审查。

1.2 方法

脑膜炎患儿在入院后第 1 天(抗生素治疗前)收集脑脊液 5 mL,外周血 5 mL,常温静置 30 min,12 000 r/min 离心 10 min,收集上清液,样本于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱中保存。采用酶联免疫吸附法对样本中的 HBP 进行定量检测,人 HBPELISA 试剂盒(#ZN2034,百奥莱博生物)检测范围为 $62.5 \sim 4\,000.0\text{ }\mu\text{g/L}$ 。测定步骤参照试剂盒说明书进行。

1.3 研究指标

1.3.1 HBP 的表达 比较血清和脑脊液中 HBP 在各组研究对象间的水平差异,以及评估血清和脑脊液中 HBP 的相关关系。

1.3.2 疾病诊断的效率评估 将血清和脑脊液中

HBP 水平作为患者早期诊断的因素,绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线),分析上述指标对疾病早期诊断的价值。诊断金标准为病理学诊断(脑脊液培养)。

1.4 统计学处理

采用 SPSS20.0 软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以率(%)表示,采用 χ^2 检验;相关因素分析采用多因素 Logistic 回归,建立 ROC 曲线分析研究指标对疾病的诊断。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清和脑脊液中 HBP 表达水平的变化及相关性

细菌性脑膜炎患者血清、脑脊液的 HBP 水平显著高于病毒性脑膜炎和非脑膜炎患者,差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 1。细菌性脑膜炎患者血清 HBP 的表达与脑脊液中 HBP 的表达呈正相关($r = 0.468$, $P < 0.05$),病毒性脑膜炎患者血清 HBP 的表达与脑脊液中 HBP 的表达无明显相关性($r = 0.264$, $P > 0.05$)。

表 1 血清和脑脊液中 HBP 的表达水平 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)

组别	<i>n</i>	血清	脑脊液
细菌性脑膜炎	27	118.13 ± 92.49^{ab}	99.89 ± 90.34^{ab}
病毒性脑膜炎	22	5.98 ± 4.13	7.13 ± 5.49
非脑膜炎疾病	20	1.10 ± 0.58	1.35 ± 0.64

与非脑膜炎疾病比较;^a $P < 0.01$;与病毒性脑膜炎比较;^b $P < 0.01$

2.2 HBP 对脑膜炎早期诊断和鉴别诊断的效果

血清、脑脊液 HBP 用于细菌性脑膜炎早期诊断的 ROC 曲线下面积分别为 0.933 和 0.884,切割值分别为 118.13、99.89 $\mu\text{g/L}$,灵敏度分别为 0.943 和 0.875,特异度分别为 0.797 和 0.764;而用于病毒性脑膜炎早期诊断的 ROC 曲线下面积分别为 0.463 和 0.461,诊断价值较差。见图 1。

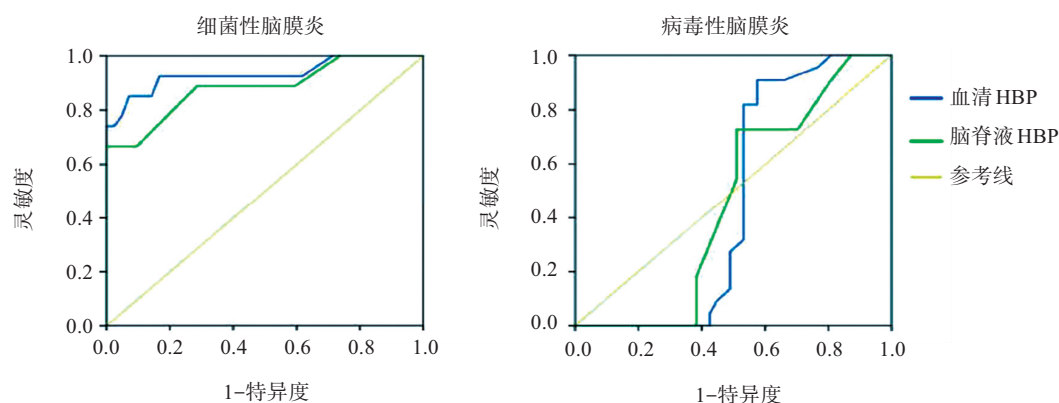


图 1 血清、脑脊液 HBP 用于脑膜炎早期诊断和鉴别的 ROC 曲线

3 讨论

脑膜炎是儿童常见的重症感染性疾病,以病毒性和急性细菌性脑膜炎较为常见^[9]。疾病早期临床症状的相似性导致鉴别诊断困难^[5]。目前,对疾病早期诊断和鉴别的辅助生化指标较多,如脑脊液乳酸、脑脊液蛋白、脑脊液葡萄糖、脑脊液白细胞、外周血降钙素原、腺苷脱氢酶及C反应蛋白等^[10-14],这为临床医师早期诊断和鉴别脑膜炎的病理类型提供了有力的帮助。

二代测序等检验技术的进步让我们发现了越来越多的生化指标可用于脑膜炎的早期诊断和鉴别,HBP就是其中的一个敏感指标。Linder等^[15]的研究指出,与非感染性危重症患者的血HBP水平及其他指标相比,严重脓毒症和脓毒症休克患者血HBP水平升高具有显著的预测价值,80%的患者HBP水平升高(30 mg/L),59%的患者降钙素原水平升高(0.5 mg/L),10.5 h后发展为严重脓毒症。Bentzer等^[16-18]亦发现,HBP可作为急性细菌性脑膜炎的一个预测指标,其在急性化脓性脑膜炎患儿脑脊液中的表达水平急剧升高,且作为化脓性脑膜炎诊断指标的敏感度和特异度均接近100%。我们的研究发现,HBP在急性细菌性脑膜炎中的增高水平相对病毒性脑膜炎更为显著,与黄彩芝等^[18]研究相似。Kandil等^[17]结果显示细菌性脑膜炎患儿中HBP升高近200倍,但黄彩芝等^[18]研究指出,化脓性脑膜炎患者HBP增高倍数仅约10倍。目前对这一数据差异的原因我们尚不明确,分析可能与患儿采样时的病情程度有关。值得注意的是,虽然细菌性和病毒性脑膜炎患者的HBP水平同样增高,但仅细菌性脑膜炎患者血清HBP的表达与脑脊液中HBP的表达呈正相关,而病毒性脑膜炎患者血清HBP的表达与脑脊液中HBP的表达无明显相关性。因此我们认为脑脊液中HBP的升高很可能是由炎症瀑布引发循环白细胞的迁移所造成。本研究还发现,血清、脑脊液HBP用于急性细菌性脑膜炎早期诊断的ROC曲线下面积高达0.933和0.884,而用于病毒性脑膜炎早期诊断的ROC曲线下面积分别为0.463和0.461,提示HBP是细菌性脑膜炎早期诊断的良好指标,而其对病毒性脑膜炎的早期诊断意义不大。

参考文献:

- [1] 赵莹莹,李艳,叶平,等. 儿童细菌性脑膜炎与病毒性脑膜炎的鉴别诊断[J]. 中国医学影像学杂志, 2018, 26(10): 726-730.
- [2] 熊海伊,蒋莉. 细菌性脑膜炎常用检测指标及诊断技术研究进展[J]. 中华使用儿科临床杂志, 2019, 34(10): 790-793.
- [3] JEBAMALAR A A, PRABHA T, BALAKRISHNAPILLAI A K,

et al. Cerebrospinal fluid ferritin and albumin index: potential candidates for scoring system to differentiate between bacterial and viral meningitis in children[J]. Biomarkers, 2016, 21(5): 424-428.

- [4] 李阳,图雅,王育民. 儿童细菌性脑膜炎预后不良危险因素研究进展[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2020, 23(15): 1374-1380.
- [5] 杜开先,张华玲,李曼曼,等. 病毒性脑炎及细菌性脑膜炎患儿血清及脑脊液血管内皮细胞钙黏蛋白、降钙素原的变化及意义[J]. 中华使用儿科临床杂志, 2019, 34(18): 1407-1410.
- [6] 赵海鹏,李俊莹,张晓红,等. 肝素结合蛋白、降钙素原、中性粒细胞脂蛋白联合检测对重症急性胰腺炎患者继发感染的评估作用[J]. 中国实验诊断学, 2020, 24(11): 1816-1818.
- [7] FISHER J, RUSSELL J A, BENTZER P, et al. Heparin-binding protein(HBP): acausative marker and potential target for heparintreatment of human sepsis-induced acute kidney injury[J]. Shock, 2017, 48(3): 313-320.
- [8] 江载芳,申昆玲,沈颖. 诸福棠实用儿科学[M]. 8版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 854-990.
- [9] 中华医学会儿科学分会医院感染管理与控制专业委员会. 血清降钙素原检测在儿童感染性疾病中的临床应用专家共识[J]. 中华儿科杂志, 2015, 54(6): 557-581.
- [10] BASPMAR E, DAYAN S, BEKIBAS M, et al. Comparison ofculture and PCR methods in the diagnosis of bacterialmeningitis[J]. Braz J Microbiol, 2017, 48(2): 232-236.
- [11] 夏小梅,朱云波,毛桂梅,等. 联合检测PCT、CRP、ADA对结核性脑膜炎早期诊断及鉴别诊断的意义[J]. 中国社区医师, 2018, 34(23): 117, 119.
- [12] 金慧芳,刘鑫. Gene Xpert MTB/RIF 检测早期诊断结核性脑膜炎[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2018, 21(14): 1557-1561.
- [13] BROUWER M C, TUNKEL AR, DE BEEK D V. Epidemiology, diagnosisand antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis[J]. Clin Microbiol Rev, 2010, 23(3): 467-492.
- [14] 范文兵,周银锁. D-乳酸和降钙素原对细菌性脑膜炎的诊断价值[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2019, 11(6): 531-534, 544.
- [15] LINDER A, ÅKESSON P, INGHAMMA M, et al. Elevated plasma levels of heparin-bindingprotein in intensive care unit patients with severe sepsis andseptic shock[J]. Crit Care, 2012, 16(3): R90.
- [16] BENTZER P, FISHER J, KONG H J, et al. Heparin-binding protein isimportant for vascular leak in sepsis[J]. Intensive Care Med Exp, 2016, 4(1): 33.
- [17] KANDIL M, KHALIL G, EL-ATTAR E, et al. Accuracy of heparin binding protein: as a new marker in prediction of acute bacterial meningitis[J]. Braz J Microbiol, 2018, 49(Suppl 1): 213-219.
- [18] 黄彩芝,张洁,莫丽亚. 脑脊液肝素结合蛋白检测在小儿化脓性脑膜炎中的应用价值[J]. 中华检验医学杂志, 2019, 42(11): 955-961.