

# Research Progress in the Study of Heparin Binding Protein in Sepsis

Yan Yu<sup>1</sup>, Song Li<sup>2</sup>, Ruming Zhang<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>Binzhou Medical University, Yantai Shandong

<sup>2</sup>Department of Hepatobiliary, Yantai Yuhuangding Hospital, Yantai Shandong

<sup>3</sup>Department of Intensive Care Unit, Zibo Central Hospital, Zibo Shandong

Email: \*sdzhangrm@126.com

Received: Dec. 27<sup>th</sup>, 2019; accepted: Jan. 9<sup>th</sup>, 2020; published: Jan. 16<sup>th</sup>, 2020

## Abstract

Sepsis is a serious infectious disease that threatens human health. As an acute reactive protein, heparin binding protein (HBP) can increase vascular endothelial cell permeability, regulate mononuclear macrophage function, and mediate mitochondrial pathway to regulate cell apoptosis. HBP can diagnose sepsis early and serve as a marker to evaluate the prognosis of patients with sepsis. This paper mainly describes the structure, function and research progress of HBP in sepsis.

## Keywords

Heparin Binding Protein, Sepsis, Infection Marker

# 肝素结合蛋白在脓毒症中的研究进展

于 燕<sup>1</sup>, 李 松<sup>2</sup>, 张汝敏<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>滨州医学院, 山东 烟台

<sup>2</sup>烟台毓璜顶医院肝胆外科, 山东 烟台

<sup>3</sup>淄博市中心医院重症医学科, 山东 淄博

Email: \*sdzhangrm@126.com

收稿日期: 2019年12月27日; 录用日期: 2020年1月9日; 发布日期: 2020年1月16日

## 摘 要

脓毒症是威胁人类健康的一种严重的感染性疾病, 其发生发展迅速, 严重时可危及生命。肝素结合蛋白(HBP)作为一种急性反应蛋白, 可以增加血管内皮细胞通透性、调节单核巨噬细胞功能, 介导线粒体途

\*通讯作者。

径调节细胞凋亡。HBP能够早期诊断脓毒症，并作为评估脓症患者预后的标志物。本文主要阐述HBP的结构、功能以及在脓毒症中的研究进展。

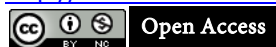
## 关键词

肝素结合蛋白，脓毒症，感染标志物

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial International License (CC BY-NC 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>



## 1. 引言

近年来每年约百万新增的脓症患者有 25% 的患者死亡，这严重威胁人们的身心健康[1]。脓毒症是指明确或可疑的感染引起的全身炎症反应综合征(SIRS)，能够快速发展为严重的脓毒症以及脓毒性休克[2]。如果能早期诊断脓毒症，则能够显著降低患者的死亡率[3]。

肝素结合蛋白(heparin-binding protein, HBP)是中性粒细胞释放的一种重要的颗粒蛋白[4]，它能够激活巨噬细胞和单核细胞，有着较强的抗菌活性、趋化及调节炎症反应的作用。如今 HBP 作为一种国际新型感染标志物，因其能够预测由脓毒症引起的器官功能障碍而逐渐被人们所熟悉。《中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014)》[5]中指出了 HBP 能够作为脓毒症，尤其是严重细菌感染的早期诊断标志物。因此，它作为创新型感染标志物，有着非常广阔的应用前景。本文从 HBP 的结构、功能以及其在脓毒症中的作用进行综述。

## 2. HBP 的结构

肝素结合蛋白(heparin-binding protein, HBP)是多形核白细胞颗粒中的一种蛋白质，它于 1984 年被 Shafer 等[6]首次发现并分离。因其相对分子量为 37,000，故将其命名为 CAP37。后来 Gabay 等[7]于 1989 年从多形核白细胞颗粒提取出一种有杀菌活性的嗜苯胺蓝蛋白，故称之为天青杀素(Azurocidin)。1991 年 Flodgaard 等[8]提取出一种具有极强肝素结合能力的蛋白，称其为肝素结合蛋白(Heparin Binding Protein, HBP)。最后经证实，肝素结合蛋白、天青杀素、CAP37 属于同一蛋白。HBP 作为被多形核白细胞分泌出的颗粒蛋白，虽然不具有蛋白酶活性，但其在炎症反应中可能起到了重要的调节作用。另有研究证实 HBP 有着很强的亲和力，肝素与 HBP 结合后，HBP 的活性被抑制[9]。

## 3. HBP 的功能

其一，HBP 可以调节血管内皮通透性。当发生感染时，感染部位能够释放出趋化因子，使得病原体与受体相结合[10]。HBP 主要是通过改变血管内皮细胞的通透性来影响血管内皮细胞的功能，当血管内皮细胞通透性增加时，可引起血浆渗漏或水肿形成，当然这也是炎症反应的常见表现之一。因此只有在内皮细胞屏障功能遭到破坏时，白细胞才能趋化至感染部位，而脓毒症常表现为内皮细胞屏障功能缺陷[11]。因此可以证明 HBP 是多形核白细胞诱导血管内皮细胞通透性增加以及调节炎症反应过程的主要因子。其二，HBP 可以调节单核巨噬细胞功能。单核巨噬细胞在体内有多种功能，除了吞噬和杀伤细菌，还可以通过合成、分泌有关抗体以及非特异炎症介质进行免疫调节[12]。有学者研究发现经过 HBP 处理的单核巨噬细胞炎症介质分泌明显增多，表明 HBP 具有单核巨噬细胞激活作用[13]。其三，HBP 可以通

过线粒体途径调节细胞凋亡。当 HBP 聚集在细胞内线粒体区域时,可能通过线粒体外膜上的 Bak、Bax、Bcl-2 参与调节细胞凋亡,这和细胞应激反应构成相吻合[14]。

## 4. HBP 在脓毒症中的应用

一项国际多中心临床试验结果表明,与降钙素原、C 反应蛋白、白细胞和乳酸相比,HBP 可以作为预测器官功能障碍进展的最佳标志物[15],另外在急诊患者中,HBP 是脓毒症相关器官功能障碍的早期预测指标,可作为 72 小时内疾病进展至严重脓毒症的预测因子[16]。

### 4.1. 呼吸系统功能障碍

李颖等[17]分析免疫功能受损合并重症肺炎患者血清 HBP 表达水平与预后的相关性,表明了血清 HBP 水平能够反映这些患者病情的严重程度,可以作为免疫功能受损合并重症肺炎死亡的早期特异性预测指标,因此早期测定 HBP 对免疫功能受损合并重症肺炎患者的诊疗有指导意义。邱淑妍等[18]研究了 240 例肺炎并发脓毒症患者,并检测其 HBP、白细胞、C 反应蛋白、降钙素原,比较肺炎并发脓毒症患者与健康受检者的指标水平,分析不同等级脓毒症患者 HBP 水平的差异,结果表明脓毒症休克患者的 HBP 水平显著高于一般脓毒症和严重脓毒症患者。所以 HBP 检测数值升高能够提示脓毒症的发生及严重程度,也可以为早期的临床诊断提供依据。Bentzer 等[19]将 HBP 直接注射至小鼠体内后可出现类似急性肺损伤的症状,然后对其进行肝素处理,小鼠肺损伤症状可被阻断。

### 4.2. 循环系统功能障碍

史桂兰等[20]通过对 63 例急性主动脉夹层患者 HBP 水平测定分析,证实急性主动脉夹层患者 HBP 水平明显升高,且急性主动脉夹层死亡患者 HBP 水平远高于存活患者。Bentzer 等[19]指出 HBP 水平升高与液体渗漏相关,同时也证实了不论在小鼠体内还是体外,HBP 都能增加血管内皮细胞的通透性。朱杰等[21]通过测定分析 HBP 在 ST 段抬高性急性心肌梗死患者血浆中的变化,表明 STEAMI 死亡患者血浆 HBP 水平显著升高。HBP 可作为预测 STEAMI 的敏感指标,并对这些患者的预后评价具有重要意义。

### 4.3. 泌尿系统功能障碍

刘俊肖等[22]等通过术前留取尿液标本并检测肝素结合蛋白含量,分析了术前肝素结合蛋白与感染性结石之间的关系,证实了尿肝素结合蛋白可用于预测上尿路感染性结石,并指导术前抗生素的使用,预防或减少经皮肾镜术后脓毒症的发生。顾朝辉等[23]指出 HBP 对上尿路结石患者腔内碎石术后早期脓毒血症的诊断效能优于降钙素原、C 反应蛋白和白细胞计数,表明 HBP 可作为脓毒血症的早期诊断指标。王迪等[24]指出尿 HBP 对尿路感染的诊断价值高于尿白细胞酯酶、尿亚硝酸盐及尿白细胞,且尿 HBP 浓度有可能作为判断泌尿系感染的新型感染标志物。沈建强等[25]通过对中段尿培养检查,并检测尿肝素结合蛋白浓度、尿常规以及尿有形成分测定,表明尿肝素结合蛋白具备较好的敏感性和特异性,检测方便快捷,可作为诊断泌尿系感染的指标。Fisher 等[26]发现感染性休克患者 HBP 水平与急性肾损伤的发生风险和严重程度相关。但相关的作用机制还需人们进一步研究。

### 4.4. 神经系统功能障碍

黄彩芝等[27]在一项 171 例患儿回顾性研究中指出,脑脊液 HBP 检测在小儿化脓性脑膜炎诊断与预后预测中具有一定的临床价值。细菌性脑膜炎是一种致命疾病,因此准确快速的诊断就显得尤为重要。Linder 等[28]研究发现急性细菌性脑膜炎患者 HBP 浓度相比较于中枢神经系统病毒感染以及没有中枢神经系统感染患者均显著升高。

#### 4.5. 其他系统

HBP 除在血浆中可以被检测分析, 它还可可在不同的体液中检测其浓度用于诊断其他疾病。雷天能等[29]进行了一项 182 例肝硬化腹水患者的回顾性研究, 根据是否有肝硬化腹水将研究对象分为两组, 通过比较两组研究对象的血清 HBP、降钙素原、C 反应蛋白、白细胞计数、肝功能, 表明了血清 HBP 浓度检测对肝硬化腹水患者继发自发性腹膜炎的早期诊断有着重要的应用价值。杨丽霞[30]在一项 120 例肝硬化腹水患者回顾性研究中指出, 腹水 HBP 水平的测定对于自发性腹膜炎有较好的诊断价值, 另外联合血清降钙素原可以提高自发性腹膜炎的诊断水平。邱飞等[31]分析了 142 例重症胰腺炎患者, 根据是否继发细菌感染将其分成两组, 结果表明 HBP 和降钙素原均可被作为重症胰腺炎继发细菌感染的检测指标, 另外与降钙素原变化水平相比, HBP 水平升高更加明显, 更有利于评价重症胰腺炎继发细菌感染。另外 HBP 检测也可以用于新生儿脓毒症的早期诊断, 在一项回顾性研究中[32], 对 39 例一般脓毒症患儿、37 例严重脓毒症患儿、16 例脓毒性休克患儿和 34 例局部感染患儿以及 35 例非感染患儿, 通过测定新生儿入院时 HBP、降钙素原以及超敏 C 反应蛋白浓度, 表明 HBP 在新生儿脓毒症早期诊断和临床分级方面优于降钙素原和超敏 C 反应蛋白, 因此将来可能会有较好的临床应用价值。Chew 等[33]研究发现, 一些在重症医学科治疗的危重疾病例如心源性休克、急性胰腺炎和外伤, 患者的血 HBP 水平升高, 这些疾病都经历了不同原因的休克, 所以可以通过升高的血 HBP 水平来判断其是否发生了循环功能障碍。

#### 5. 总结

HBP 是蛋白酶样丝氨酸蛋白酶家族中的成员之一, 可以通过调节血管内皮细胞的通透性, 影响炎症反应; 调节单核巨噬细胞的功能, 激活相关炎症反应; 介导线粒体途径来调节细胞凋亡。而且血浆 HBP 水平能够反应脓毒症患者的病情严重程度, 还可以作为脓症患者早期诊断、评估预后的标志物。本文系统地阐述了 HBP 在呼吸系统、循环系统、泌尿系统、神经系统以及新生儿脓毒症等疾病的早期诊断中的重要作用, 但 HBP 在临床实践中的广泛应用还需要进一步探索。

#### 参考文献

- [1] 易晓榕, 桂晓美. 肝素结合蛋白用于诊断脓毒血症的研究[J]. 实验与检验医学, 2017, 35(5): 654-657.
- [2] 中华医学会重症医学分会. 中国严重脓毒血症/脓毒性休克治疗指南[J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27(6): 401-426.
- [3] Bastani, A., Galens, S., Rocchini, A., *et al.* (2012) ED Identification of Patients with Severe Sepsis/Septic Shock Decreases Mortality in a Community Hospital. *The American Journal of Emergency Medicine*, **30**, 1561-1566. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2011.09.029>
- [4] Tapper, H., Karlsson, A., Morgelin, M., *et al.* (2002) Secretion of Heparin-Binding Protein from Human Neutrophils Is Determined by Its Localization in Azurophilic Granules and Secretory Vesicles. *Blood*, **99**, 1785-1793. <https://doi.org/10.1182/blood.V99.5.1785>
- [5] 中华医学会重症医学分会. 中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014)[J]. 全科医学临床与教育, 2015, 13(4): 365-367.
- [6] Shafer, W.M., Martin, L.E. and Spitznagel, J.K. (1984) Cationic Antimicrobial Proteins Isolated from Human Neutrophil Granulocytes in the Presence of Diisopropyl Fluorophosphate. *Infection and Immunity*, **45**, 29-35. <https://doi.org/10.1128/IAI.45.1.29-35.1984>
- [7] Gabay, J.E., Scott, R.W., Campanelli, D., *et al.* (1989) Antibiotic Proteins of Human Polymorphonuclear Leukocytes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **86**, 5610-5614. <https://doi.org/10.1073/pnas.86.14.5610>
- [8] Flodgaard, H., Ostergaard, E., Bayne, S., *et al.* (1991) Covalent Structure of Two Novel Neutrophil Leucocyte-Derived Proteins of Porcine and Human Origin. Neutrophil Elastase Homologues with Strong Monocyte and Fibroblast Chemotactic Activities. *European Journal of Biochemistry*, **197**, 535-547. <https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.1991.tb15942.x>

- [9] McCabe, D., Cukierman, T. and Gabay, J.E. (2002) Basic Residues in Azurocidin/HBP Contribute to Both Heparin Binding and Antimicrobial Activity. *The Journal of Biological Chemistry*, **277**, 27477-27488. <https://doi.org/10.1074/jbc.M201586200>
- [10] Kolaczowska, E. and Kubes, P. (2013) Neutrophil Recruitment and Function in Health and Inflammation. *Nature Reviews Immunology*, **13**, 159-175. <https://doi.org/10.1038/nri3399>
- [11] Opal, S.M. and van der Poll, T. (2015) Endothelial Barrier Dysfunction in Septic Shock. *Journal of Internal Medicine*, **277**, 277-293. <https://doi.org/10.1111/joim.12331>
- [12] Burke, B., Giannoudis, A., Corke, K.P., et al. (2003) Hypoxia-Induced Gene Expression in Human Macrophages: Implications for Ischemic Tissues and Hypoxia-Regulated Gene Therapy. *The American Journal of Pathology*, **163**, 1233-1243. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)63483-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)63483-9)
- [13] Rasmussen, P.B., Bjorn, S., Hastrup, S., et al. (1996) Characterization of Recombinant Human HBP/CAP37/Azurocidin, a Pleiotropic Mediator of Inflammation-Enhancing LPS-Induced Cytokine Release from Monocytes. *FEBS Letters*, **390**, 109-112. [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(96\)00639-4](https://doi.org/10.1016/0014-5793(96)00639-4)
- [14] Sun, R., Iribarren, P., Zhang, N., et al. (2004) Identification of Neutrophil Granule Protein Cathepsin G as a Novel Chemotactic Agonist for the G Protein-Coupled Formyl Peptide Receptor. *The Journal of Immunology*, **173**, 428-436. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.173.1.428>
- [15] Linder, A., Arnold, R., Boyd, J.H., et al. (2015) Heparin-Binding Protein Measurement Improves the Prediction of Severe Infection with Organ Dysfunction in the Emergency Department. *Critical Care Medicine*, **43**, 2378-2386. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001265>
- [16] 訾亚楠, 许爱国. 肝素结合蛋白的结构和功能及其在脓毒症中的作用[J]. 河南医学研究, 2018, 27(8): 1416-1418.
- [17] 李颖, 卢惠丹, 徐彩玲, 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.
- [18] 邱淑妍, 潘俊辉, 严伟泉. 肝素结合蛋白在早期诊断肺炎并发脓毒症中的价值分析[J]. 临床医学工程, 2019, 26(2): 201-202.
- [19] Bentzer, P., Fisher, J., Kong, H.J., et al. (2016) Heparin-Binding Protein Is Important for Vascular Leak in Sepsis. *Intensive Care Medicine Experimental*, **4**, 33. <https://doi.org/10.1186/s40635-016-0104-3>
- [20] 史桂兰, 郭长青. 肝素结合蛋白在急性主动脉夹层早期辅助诊断意义及对预后的影响[J]. 航空航天医学杂志, 2017, 28(11): 1306-1307.
- [21] 朱杰, 孙红, 蒋中英. 肝素结合蛋白在 ST 段抬高性急性心肌梗死中的临床意义[J]. 医学研究杂志, 2015, 44(1): 122-125.
- [22] 刘俊肖, 陶金, 张雪培. 尿肝素结合蛋白对上尿路复杂性结石合并感染的诊断价值[J]. 实用休克杂志(中英文), 2019, 3(2): 98-101.
- [23] 顾朝辉, 于顺利, 周乃春. 肝素结合蛋白对上尿路结石患者腔内碎石术后早期尿脓毒症诊断价值的研究[J]. 中华泌尿外科杂志, 2019, 40(4): 290-293.
- [24] 王迪, 金磊, 陈锟. 尿液肝素结合蛋白浓度在尿路感染中的临床诊断价值[J]. 中华检验医学杂志, 2017, 40(12): 953-958.
- [25] 沈建强, 张宗新, 汪艳. 尿肝素结合蛋白检测在尿路感染诊断中的价值[J]. 中国卫生检验杂志, 2017, 27(19): 2784-2786.
- [26] Fisher, J., Russell, J.A., Bentzer, P., et al. (2017) Heparin-Binding Protein (HBP): A Causative Marker and Potential Target for Heparin Treatment of Human Sepsis-Induced Acute Kidney Injury. *Shock*, **48**, 313-320. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000862>
- [27] 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.
- [28] Linder, A., Akesson, P., Brink, M., et al. (2011) Heparin-Binding Protein: A Diagnostic Marker of Acute Bacterial Meningitis. *Critical Care Medicine*, **39**, 812-817. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318206c396>
- [29] 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.
- [30] 杨丽霞, 张伦理, 赖玲玲. 腹水中肝素结合蛋白及降钙素原对肝硬化腹水伴自发性细菌性腹膜炎的诊断价值[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(6): 1266-1269.
- [31] 邱飞, 钟小妹, 高丹. 肝素结合蛋白与降钙素原在重症胰腺炎继发细菌感染患者中的诊断价值[J]. 中国卫生检验

杂志, 2019, 29(7): 807-809.

- [32] 邓永超, 唐喜春, 张聪. 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): 356-360.
- [33] Chew, M.S., Linder, A., Santen, S., *et al.* (2012) Increased Plasma Levels of Heparin-Binding Protein in Patients with Shock: A Prospective, Cohort Study. *Inflammation Research*, **61**, 375-379. <https://doi.org/10.1007/s00011-011-0422-6>