

# 肝素结合蛋白的相关研究进展

王敬<sup>1</sup>, 刘海波<sup>2\*</sup>

1. 长春中医药大学, 吉林长春 130117

2. 吉林大学第一医院乐群院区, 吉林长春 130117

**【摘要】**肝素结合蛋白 (Heparin-Binding Protein, HBP) 是一种重要的生物标志物, 其在各种疾病诊断和治疗中具有广泛的应用前景。本文通过对肝素结合蛋白的研究进展进行全面综述, 进一步揭示了其在早期预警、辅助诊断和预后评估方面的潜在价值。此外, 还探讨了肝素结合蛋白在感染和感染并发症诊疗中的重要作用, 包括其在感染性休克、脓毒症等方面的应用前景。通过深入研究肝素结合蛋白的性质和功能, 本文旨在为临床工作提供更好的依据和借鉴, 促进肝素结合蛋白的更广泛应用, 以提高疾病的诊断准确性和治疗效果。

**【关键词】**肝素结合蛋白; 早期诊断; 临床价值

**【中图分类号】**R459.7 **【文献标识码】**A **【DOI】**10.12332/j.issn.2095-6525.2024.01.095

## 1 HBP 的生物学功能

肝素结合蛋白 (HBP) 是激活的中性粒细胞嗜天青颗粒释放的一种蛋白分子, 1984 年由 Shafer<sup>[1]</sup> 教授发现并分离成功, HBP 的相对分子质量为 37000, 带有正电荷。作为中性粒细胞分泌的重要颗粒蛋白, 它可以激活单核细胞和巨噬细胞, 有显著的抗菌活性、趋化特性及调节炎症反应作用。HBP 的结构类似于中性粒细胞弹性蛋白酶, 是具有催化作用的三联体。HBP 主要的生物学功能有如下四种。

### 1.1 杀菌和趋化性

HBP 作为一种趋化物质, 可激活巨噬细胞, 释放肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、干扰素- $\gamma$  等炎性介质, 进而加重炎症反应, 这就可能导致 CD64、CD32 表达上调, 增加 IgG 结合位点, 增强免疫反应。此外, HBP 对革兰氏阳性细菌 (粪肠球菌)、革兰氏阴性细菌 (大肠杆菌) 和白色念珠菌展现出显著的抑制生长作用。这种杀菌效应可能与 HBP 对细菌膜的破坏、细胞内代谢的干扰以及抗菌蛋白的激活等机制有关。这使得 HBP 在机体抵御细菌感染方面具备潜在的防御机制。

### 1.2 增加血管内皮细胞 (EC) 通透性

当病原微生物侵入机体时, 细菌产生的 M 蛋白与纤维蛋白原形成复合体, 该复合体的形成使多形核白细胞释放分泌颗粒, 进而释放 HBP。HBP 带有较强的正电荷, 通过激活血管内皮细胞内  $Ca^{2+}$ , 使细胞骨架重排, 形成细胞间隙, 增强血管内皮细胞的通透性。通透性的增加可以使免疫细胞和炎症介质更容易通过血管内皮屏障进入组织间隙, 从而参与炎症反应和免疫应答。虽然这种通透性的改变在免疫系统的正常功能中具有一定的作用, 但过度的通透性增加可能会导致炎症反应的不适当加剧, 甚至造成组织损伤。

### 1.3 调节凝血功能

HBP 与肝素具有很强的亲和力, 通过与肝素结合可以调节凝血。有三项大型脓毒症临床试验进行了对重组抗凝治疗的疗效评价 (抗凝血酶 III、组织因子抑制剂、活化蛋白 C), 研究表明 HBP 与肝素结合可以用于预防性治疗静脉血栓形成<sup>[2-4]</sup>。这三项研究表明 HBP 具有调节凝血的功能。此外, HBP 也可能通过调节抗凝血因子和纤溶酶系统来抑制过度的凝血。它可能与抗凝血蛋白 C (APC)、抗凝血蛋白 S (APC-S)、组织型纤溶酶原激活物 (tPA) 等分子相互作用, 从而维持凝血与抗凝血平衡。

### 1.4 调节细胞凋亡

HBP 可通过线粒体途径参与调节细胞凋亡<sup>[5]</sup>。HBP 进入细胞后聚集在线粒体区域, 通过改变线粒体形态, 减少细胞色素 C 氧化酶亚基 II 的表达, 破坏线粒体的形态并降低线粒体膜电位, 进而抑制线粒体氧代谢功能<sup>[6]</sup>, 调节细胞的凋亡。

## 2 HBP 的分泌机制

HBP 是由中性粒细胞释放的蛋白质, 它在机体的炎症反应中扮演着重要角色。了解 HBP 的分泌机制对于研究免疫和炎症反应具有重要意义。HBP 主要有如下分泌机制。

### 2.1 M 蛋白 - 纤维蛋白原 - $\beta 2$ 整合素复合物机制

M 蛋白存在于链球菌细胞壁表面, 是一种重要的毒力因子。当 M 蛋白与纤维蛋白原结合时, 会形成 M 蛋白 - 纤维蛋白原复合物。在存在二价阳离子的条件下, 该复合物会被中性粒细胞表面的  $\beta 2$  整合素识别并结合, 这种结合会导致复合物的构象改变, 并且激活中性粒细胞, 导致其聚集和活化, 进而促进 HBP 的释放<sup>[7]</sup>。

### 2.2 p38 - 丝裂原活化蛋白激酶信号通路

链球菌溶血素 (SLO) 是一种由链球菌产生的细胞溶解外毒素, 它能够破坏红细胞及其细胞膜, 引起组织损伤和炎症反应。破坏细胞膜的过程会导致细胞外钙离子流入细胞内, 激活 p38 - 丝裂原活化蛋白激酶信号通路, 进而诱导 HBP 释放<sup>[8]</sup>。

### 2.3 白三烯受体途径

白三烯 B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>) 是一种由花生四烯酸代谢产生的生物活性物质, 在炎症和免疫反应中发挥重要作用。具体而言, LTB<sub>4</sub> 可以通过结合中性粒细胞膜表面上的 BLT1 受体, 激活细胞内的信号通路, 诱导 HBP 的释放<sup>[9]</sup>。研究表明, LTB<sub>4</sub> 可以通过调节 HBP 的释放, 对炎症反应的发生和发展产生影响。

## 3 HBP 在临床工作中的作用价值

多项研究证明, HBP 作为一种新型炎症生物标志物, 在临床中的应用越来越广泛。对于诸如神经系统、呼吸系统、循环系统、消化系统、泌尿系统以及脓毒症等疾病的辅助诊断具有重要的临床价值。

### 3.1 HBP 在神经系统中的临床价值

病毒性脑炎、细菌性脑膜炎是一种非常严重的感染性疾病, 对儿童和老年人的伤害尤为明显, 早期诊断和治疗对提高患者生存率和降低后遗症发生率至关重要。黄彩芝等<sup>[10]</sup> 人的回顾性研究显示脑脊液 HBP 检测在小儿化脓性脑膜炎诊断与预后具有高的临床预测价值, 有助于临床正确选择和调整治疗方案。刘美等<sup>[11]</sup> 人, 探讨脑脊液中肝素结合蛋白水平在颅内感染性疾病中的临床应用价值, 认为 HBP 是诊断细菌性颅内感染的理想指标, 对鉴别细菌性与非细菌性颅内感染具有重要意义。

### 3.2 HBP 在呼吸系统临床价值

急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 是指由各种肺内和肺外致病因素所导致的急性弥漫性肺损伤和进而发展的急性呼吸衰竭。张团结<sup>[12]</sup> 等通过回顾性分析, 研究脓毒症患者入院 48 h 内 HBP 水平对发生 ARDS 的预测价值, 发现血浆 HBP 水平与 ARDS 的发生联系密切。此外 HBP 可以作为炎症和感染的标志物之一, 在呼吸系统感染性疾病 (如肺炎、支气管炎等) 的诊断和监测中具有潜在价值。其测量可以帮助医生评估疾病的严重程度和炎症反应的强度。综上, HBP 在预测、诊断呼吸系统相关疾病方面具有高的临床价值。

### 3.3 HBP 在循环系统中的临床价值

高水平的 HBP 与心血管疾病 (如冠心病、心肌梗死等) 的风险增加有关。测量 HBP 水平可以作为一种辅助手段, 帮助评估个体患心血管疾病的可能性。急性主动脉夹层 (AAD) 是一种心血管系统急危重症。在心脏外科手术中, HBP 可作为器官功能障碍的有效生物标志物, 且灵敏度较高, Eero Pesonen 等<sup>[13]</sup>

人比较了 30 例主动脉瓣置换术患者在主动脉钳夹术之前和再灌注 5 分钟后的血液样本的 HBP 浓度, 结果显示冠状动脉内有较强的 HBP 产生效应。这表明 HBP 对循环系统相关疾病的发生发展可能有一定的预测价值。

### 3.4 HBP 在消化系统中的临床价值

HBP 水平的升高与感染和炎症的严重程度密切相关。在消化系统疾病中, 如急性胰腺炎、炎症性肠病等, 测量 HBP 水平可以帮助医生评估疾病的严重程度, 从而制定更合理的治疗计划。急性胰腺炎是由胰腺“自家消化”引起的炎症反应, 病情进展快、致死率高。李磊<sup>[14]</sup> 等收集 64 例急性胰腺炎患者, 测定诊断时当天及治疗后第 7 天患者的 HBP 浓度, 证明 HBP 可作为预测急性胰腺炎合并感染的指标。此外, 有研究表明肝硬化腹水伴自发性细菌性腹膜炎 (SBP) 患者的腹水 HBP 可作为早期诊断 SBP 敏感性特异性较好的指标, 指导临床早期治疗具有重要意义。

### 3.5 HBP 在泌尿系统中的临床价值

急性肾损伤 (AKI) 是指短时间内肾功能快速减退而出现的临床综合征, 表现为肾小球滤过率下降, 代谢废物体内蓄积, 水电解质和酸碱平衡紊乱。朱洪伍等<sup>[15]</sup> 人通过对比 AKI 与非 AKI 两组患者的临床资料, 得出 HBP 可作为脓毒症患者发生 AKI 的有效预测指标的结论。上述研究均证明 HBP 在检测泌尿系统疾病上的临床价值。

### 3.6 HBP 在脓毒症中的临床价值

从全球的总发病率和病死率来看, 脓毒症仍是威胁人类健康的主要疾病之一。而脓毒症的严重程度与炎症反应的程度密切相关。HBP 水平的升高可以作为脓毒症严重程度的指示物, 有助于医生更加准确地评估患者的病情。谭德敏等<sup>[16]</sup> 收集了 141 例脓毒症患者, 测定了血清 HBP 水平, 研究证实血清 HBP 水平升高与脓毒症患者心功能障碍、AKI 发生、以及与 30 天死亡率相关, HBP 可作为脓毒症患者疾病进展和短期预后的独立预测因子, 有助于预测脓毒症患者院内死亡风险, 值得临床应用。

### 3.7 HBP 在其他方面的临床价值

目前, HBP 在临床中应用广泛, 有研究表明 HBP 对细菌感染引起的急性盆腔炎的疗效评估具有较好的临床应用价值, 同时可作为新型生物标志物, 来判断病情的严重程度<sup>[17]</sup>; HBP 联合 PCT、白细胞介素-6 (IL-6)、IL-8、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 可以反映 2 型糖尿病合并血流感染的病情程度, 联合检测可提高不良预后的预测价值, 降低不良预后的发生率<sup>[18]</sup>; 此外有学者<sup>[19]</sup> 关注了严重烧伤患者休克期 HBP 的变化及其对入脐静脉血管内皮细胞和中性粒细胞的影响, 这对未来严重烧伤早期血管渗漏进行干预具有重要的临床意义。

#### 4 总结

综上所述, 肝素结合蛋白是一种有较高临床价值的新型生物标志物, 相比传统的炎症指标, 如白细胞计数、CRP、白介素-6、红细胞沉降率、血液培养、尿液培养、体液培养等, HBP 具有高敏感性及高特异性的优点, 更有研究表明, 它与传统的感染炎症指标联合检测, 对感染性疾病的早期预警、预后评估及疗效观察均具有重要的临床价值, 随着临床医师对 HBP 的认识日益加深, 尤其是, 对其作用及影响因素的研究使其在感染性疾病中的地位逐渐上升, 期待 HBP 在疾病诊疗过程中发挥更大的作用。

#### 参考文献:

[1]Shafer WM, Martin LE, Spitznagel JK. Cationic antimicrobial proteins isolated from human neutrophil granulocytes in the presence of diisopropyl fluorophosphate[J]. Infect Immun, 1984, 45 (1) : 29-35.

[2]Warren BL, Eid A, Singer P, et al.Caring for the critically ill patient. Highdose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial[J].JAMA, 2001, 286 (15) : 1869-1878.

[3]Abraham E, Reinhart K, Opal S, et al. Efficacy and safety of tifacogin (recombinant tissue factor pathway inhibitor) in severe sepsis: a randomized controlled trial[J].JAMA, 2003, 290 (2) : 238-247.

[4]Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis[J]. N Engl J Med, 2001, 344 (10) : 699-709.

[5]Mai S, Klinkenberg M, Auburger G, et al. Decreased expression of Drp1 and Fis1 mediates mitochondrial elongation in senescent cells and enhances resistance to oxidative stress through PINK 1 [J].J Cell Sci, 2010, 123 (Pt 6) : 917-926.

[6]Wang L, Liu Z, Dong Z, et al. Azurocidin-induced inhibition of oxygen metabolism in mitochondria is antagonized by heparin[J].Exp Ther Med, 2014, 8 (5) : 1473-1478.

[7]Mcnamara C, Zinkernagel AS, Macheboeuf P, et al.Coiled - coil irregularities and instabilities in group A Streptococcus M1are required for virulence[J].Science, 2008, 319 (58) : 1405 - 1408.

[8]Nilsson M, Sorensen OE, Morgelin M, et al.Activation of human polymorphonuclear neutrophils by streptolysin O from Streptococcus pyogenes leads to the release of proinflammatory mediators[J].Thromb Haemost, 2006, 95 (6) : 982 - 990.

[9]Di Gennaro A, Kenne E, Wan M, et al.Leukotriene B - 4 - induced changes in vascular permeability are mediated by neutrophil

release of heparin - binding protein (HBP/CAP37/azurocidin) [J].FASEB J, 2009, 23 (6) : 1750 - 1757.

[10]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, (11) : 955-961.

[11]刘美. 脑脊液中肝素结合蛋白在颅内感染性疾病中的临床应用 [D]. 大连医科大学, 2019.

[12]张团结. 肝素结合蛋白对脓毒症相关急性呼吸窘迫综合征的预测价值研究 [J]. 传染病信息, 2018 (31) : 41-42, 47.

[13]Pesonen E, Passov A, Salminen US, Ilmakunnas M, Vento A, Aittomäki J, Andersson S, Schramko A. Heparin Binding Protein in Adult Heart Surgery. Ann Thorac Surg. 2019 Apr;107 (4) : 1154-1159.

[14]李磊, 郑传明, 夏群, 程峰, 陈硬, 宋琦, 徐术根, 王振杰. 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 (06) : 927-929+1068.

[15]朱洪伍. 肝素结合蛋白对脓毒症患者急性肾损伤的预测价值 [J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2022 (21) : 266-270.

[16]谭德敏, 陈军, 张敏. 脓毒症患者血清 HBP 与器官损伤严重程度和临床结局的相关性研究 [J]. 临床急诊杂志, 2022, 23(06): 412-418.

[17]王帅. 肝素结合蛋白在急性盆腔炎诊疗中的应用价值 [J]. 中国卫生检验杂志, 2019, 29 (02) : 230-232.

[18]侯宇婕, 张钊, 唐振媚, 李慧, 雷凌. 2 型糖尿病合并血流感染炎症因子及 HBP 水平 [J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(22): 3414-3418.

[19]戚欣欣, 刘璐, 杨云稀, 等. 严重烧伤患者休克期肝素结合蛋白的变化及其对人脐静脉血管内皮细胞和中性粒细胞的影响 [J]. 中华烧伤与创面修复杂志, 2022, 38 (2) : 147-155.

#### 作者简介:

王敬 (1995-), 女, 汉族, 籍贯: 山西忻州, 硕士研究生, 研究方向: 急诊医学。

#### \* 通讯作者:

刘海波 (1972-), 男, 汉族, 籍贯: 吉林舒兰, 博士, 副教授、硕士研究生导师, 副主任医师, 研究方向: 多器官功能障碍与急性重症脑损伤。