

# 脓毒症患者血清中内皮糖蛋白和肝素结合性表皮生长因子表达水平及其临床价值

延安大学附属医院东关分院 王焕焕 孙建荣 刘文林<sup>1\*</sup>, 延安 716000

**摘要** 目的:探讨脓毒症患者血清中内皮糖蛋白和肝素结合性表皮生长因子(HB-EGF)表达水平及其临床价值。方法:选择严重脓毒症患者28例和脓毒性休克患者32例,同时纳入36例健康志愿者作为对照组。检测血清中内皮糖蛋白和HB-EGF表达水平,并采用Spearman秩相关性分析内皮糖蛋白和HB-EGF水平与各临床参数相关性。结果:与对照组比较,严重脓毒症组和脓毒性休克组血清中内皮糖蛋白水平更高,HB-EGF水平更低(均 $P < 0.01$ );脓毒性休克患者血清中HB-EGF水平与血小板计数呈正相关( $P < 0.01$ ),而与白细胞和中性粒细胞计数、平均动脉压、入院序贯器官衰竭评估(SOFA)评分等临床指标无相关性(均 $P > 0.05$ )。结论:脓毒症患者血清中内皮糖蛋白和HB-EGF水平与脓毒症病情密切相关。

**关键词** 脓毒症; 脓毒性休克; 内皮糖蛋白; 肝素结合性表皮生长因子

中图分类号 R631 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzz20200613

**Serum endoglin and HB-EGF levels and clinical value in patients with sepsis.** WANG Huan-huan, SUN Jian-rong, LIU Wen-lin<sup>1\*</sup>. Dongguan Branch of Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an 716000, China

**Abstract** Objective: To investigate serum endoglin and Heparin-Binding EGF-like growth factor (HB-EGF) levels and their clinical value in patients with sepsis. Methods: A total of 28 patients with severe sepsis and 32 patients with shock sepsis were enrolled. Thirty-six healthy volunteers served as healthy controls. The expression levels of serum endoglin and HB-EGF were detected, and Spearman rank correlation was used to analyze the correlation between endoglin and HB-EGF and clinical parameters. Results: Compared with the control group, the serum levels of endoglycoprotein and HB-EGF were higher in the severe sepsis group and the septic shock group (all  $P < 0.01$ ). HB-EGF was positively correlated with the counts of platelets in patients with septic shock ( $P < 0.01$ ), but not with the counts of white blood cells and neutrophils, mean arterial pressure, and hospitalized SOFA scores ( $P > 0.05$ ). Conclusion: Serum Endoglin and HB-EGF levels in patients with sepsis are closely related to disease conditions.

**Key words** Severe sepsis; Septic shock; Endoglin; HB-EGF

脓毒症是指由感染引起的宿主全身炎症反应综合征,病情凶险,是ICU患者死亡的重要原因之一<sup>[1,2]</sup>。按照脓毒症患者病情严重程度可分为脓毒症、严重脓毒症和脓毒性休克<sup>[3]</sup>。血管内皮损伤和血管渗漏是脓毒症一个重要的病理机制<sup>[4]</sup>。内皮糖蛋白是TGF- $\beta$ 信号通路成员之一,具有促炎及增加血管内皮渗透性等功能,可能参与脓毒症病理生理过程<sup>[5,6]</sup>。在血管发育中,肝素结合性表皮生长因子(heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor, HB-EGF)招募外周细胞,对血管稳定性有重要作用,可能参与脓毒症炎症反应<sup>[7,8]</sup>。本研究探讨脓毒症患者内皮糖蛋白和HB-EGF表达水平及其临床价值。

## 资料和方法

**一般资料** 选择2015年5月~2017年5月在延安大学附属医院东关分院就诊的脓毒症患者60例。其中严重脓毒症患者28例为严重脓毒症组,脓毒性休克患者32例为脓毒性休克组。纳入标准:①年龄 $\geq 18$ 岁;②住院治疗存活时间 $\geq 28$ d;③诊断符合《中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南》(2014版)的诊断标准<sup>[9]</sup>。排除标准:①患有恶性肿瘤、脑血管意外疾病、冠心病、血液系统疾病或自身免疫疾病;②确诊前服用过免疫调节类药物。另选取年龄 $\geq 18$ 岁,体检健康的36位志愿者为对照组。本研究经医院伦理道德委员会审核通过,所有患者和健康志愿者均知情并签署同意书。

**方法** 所有患者入院后即进行序贯器官衰竭评估(sequential organ failure assessment, SOFA)评分,测量血压和氧合指数( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ),发病24h内静脉

<sup>1</sup>延安大学附属医院

\*通信作者:刘文林, E-mail: 503931453@163.com

采血,测定血常规。另取 1 mL 外周静脉血室温静置 30 min, 4 ℃, 以 1 000 转/min 离心 10 min, 将血清转移至离心管中, 置于 -80℃ 冰箱保存备用。采用 MILLI-PLEX MAP Human Cytokine/Chemokine Magnetic Bead Panel (Millipore Corp) 多重蛋白检测试剂盒测定血清中内皮糖蛋白和 HB-EGF 水平并记录患者 28 d 病死率。

统计学处理 采用 SPSS 21.0 统计学软件, 计量资料以 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 组间比较采用 *t* 检验; 计数资料以百分数 (%) 表示; 组间比较采用  $\chi^2$  检验; 采用 Spearman 秩进行相关性统计分析。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

一般临床特征 与对照组比较, 严重脓毒症组和脓毒性休克组白细胞和中性粒细胞计数更高, 血小板计数、 $PaO_2/FiO_2$  和平均动脉压更低 (均  $P < 0.05$ )。严重脓毒症组与脓毒性休克组白细胞和中性粒细胞计数比较, 差异无统计学意义 (均  $P > 0.05$ ); 脓毒性休克组血小板计数、 $PaO_2/FiO_2$  及平均动脉压低于严重脓毒症组, 入院时 SOFA 评分和 28 d 病死率显著高于严重脓毒症组 (均  $P < 0.05$ ), 所有患者死亡原因均为脓毒症相关并发症, 见表 1。

表 1 3 组受试组临床特征比较

组别	例	年龄(岁)	男性 [例(%)]	白细胞 ( $\times 10^9/L$ )	中性粒细胞 ( $\times 10^9/L$ )	血小板 ( $\times 10^9/L$ )
对照组	36	62.3 ± 10.5	17(47.2)	7.2 ± 5.3	5.8 ± 2.3	212.0 ± 52.1
严重脓毒症组	28	64.1 ± 11.4	16(57.1)	14.4 ± 6.7*	8.6 ± 2.9*	178.2 ± 40.4*
脓毒性休克组	32	66.4 ± 10.9	14(43.8)	14.0 ± 7.1*	7.3 ± 2.6*	140.5 ± 37.2**

  

组别	例	$PaO_2/FiO_2$	平均动脉压 (mmHg)	入院 SOFA 评分 (分)	28 d 死亡 [例(%)]
对照组	36	445.0 ± 50.2	91.3 ± 12.3	-	-
严重脓毒症组	28	300.3 ± 45.2*	85.2 ± 12.7*	8.3 ± 2.7	7(25.0)
脓毒性休克组	32	164.7 ± 39.8**	65.7 ± 11.6**	12.8 ± 3.4#	20(62.5)#

注:与对照组比较,\* $P < 0.05$ ;与严重脓毒症组比较,# $P < 0.05$

血清内皮糖蛋白和 HB-EGF 水平 与对照组比较,入院时严重脓毒症组和脓毒性休克组血清中内皮糖蛋白水平更高,HB-EGF 水平更低 (均  $P < 0.01$ );严重脓毒症组与脓毒性休克组血清中内皮糖蛋白与 HB-EGF 水平比较,差异无统计学意义 (均  $P > 0.05$ ),见表 2。

表 2 3 组受试组血清中内皮糖蛋白和 HB-EGF 水平比较

组别	例	内皮糖蛋白 (pg/mL, $\bar{x} \pm s$ )	HB-EGF (pg/mL, $\bar{x} \pm s$ )
对照组	36	730.1 ± 72.5	247.0 ± 21.9
严重脓毒症组	28	1075.3 ± 102.4*	127.7 ± 18.2*
脓毒性休克组	32	1118.1 ± 118.9*	125.0 ± 17.8*

注:与对照组比较,\* $P < 0.01$

内皮糖蛋白和 HB-EGF 水平与各临床参数相关性 经 Spearman 秩相关性分析,内皮糖蛋白与白细胞、中性粒细胞绝对值、血小板计数、平均动脉压、入院时 SOFA 评分等临床指标无相关性 (均  $P > 0.05$ ); HB-EGF 与血小板计数呈正相关 ( $P < 0.01$ ),见表 3。

## 讨 论

脓毒症发病时全身性的炎症反应导致血管内皮细胞异常活化和屏障功能障碍,血管通透性增高,进而引起低血容量性休克以及多功能障碍等一系列并发症,严重危及患者生命<sup>[10]</sup>。血管内皮不仅是血液和各组织之间的屏障,在炎症和凝血反应中也起了重要作用。血管内皮细胞的激活是脓毒症的典型特征。内皮糖蛋白和 HB-EGF 在调控血管发育,在重塑及炎症反应中都有重要作用<sup>[5~8]</sup>,本文发现严重脓毒症和脓毒性休克患者发病早期血清中内皮糖蛋白和 HB-EGF 的水平均发生了显著变化。

转化生长因子 (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ) 信号通路在调控血管生成过程中至关重要,而内皮糖蛋白是 TGF- $\beta$  信号通路重要成员之一。可溶性的内皮糖蛋白可通过抑制 TGF- $\beta$  信号通路促使血管渗漏<sup>[11]</sup>。一些非内皮细胞也表达内皮糖蛋白并参与脓毒症相关的病理过程。Ojeda-Fernández 等<sup>[12]</sup>发现将小鼠髓系细胞的内皮糖蛋白基因敲除后会造小鼠组织变软并易受细菌感染,

表3 内皮糖蛋白和 HB-EGF 与临床指标相关性分析

	内皮糖蛋白		HB-EGF	
	<i>r</i>	<i>P</i> 值	<i>r</i>	<i>P</i> 值
白细胞计数	0.522	0.365	-0.433	0.115
中性粒细胞绝对值	0.321	0.244	-0.386	0.253
血小板计数	-0.413	0.058	0.580	< 0.001
平均动脉压	-0.150	0.472	0.212	0.598
入院 SOFA 评分	0.367	0.063	-0.388	0.079

而且巨噬细胞的吞噬能力也被削弱。有研究报道内皮糖蛋白是子痫前期诊断的一个标志物<sup>[13]</sup>。本研究结果表明血清中内皮糖蛋白的高表达与脓毒症引起的炎症反应密切相关。但内皮糖蛋白与白细胞、中性粒细胞计数等免疫细胞及入院时 SOFA 评分等无相关性,这可能与样本量太少有关。

在血管生成过程中,血管内皮细胞在血管内皮生长因子 A 和肿瘤坏死因子- $\alpha$  的刺激下分泌 HB-EGF<sup>[14]</sup>。proHB-EGF 在多种金属酶的解脲作用下切割成 HB-EGF,并参与炎症反应和伤口愈合<sup>[15]</sup>。有研究表明 HB-EGF 缺陷的小鼠在盲肠结扎和穿刺手术后易感染脓毒症<sup>[16]</sup>。本研究发现严重脓毒症和脓毒性休克患者发病早期血清中 HB-EGF 水平显著低于健康者。

#### 参考文献

- 郭磊,沈华,张铮. 脓毒症的新型生物标志物研究进展[J]. 内科急危重症杂志,2020,26(2):70-73.
- 梁建峰,李智勇,董海山,等. ICU 急性肾损伤患者 458 例预后影响因素分析[J]. 内科急危重症杂志,2019,25(3):202-205.
- 于学忠,姚咏明,周荣斌,等. 中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018)[J]. 临床急诊杂志,2018,19(9):567-588.
- 郭海雷,卢才教,刘政军,等. 脓毒症大鼠早期血管内皮和心肌损害及其相关性研究[J]. 中国现代医生,2018,56(10):43-47.
- Jin Y, Kaluza D, Jakobsson L. VEGF, Notch and TGF $\beta$ /BMPs in regulation of sprouting angiogenesis and vascular patterning[J]. Biochem Soc Trans,2014,42(6):1576-1583.
- Faiotto VB, Franci D, Hubert RME, et al. Circulating levels of the angiogenesis mediators endoglin, HB-EGF, BMP-9 and FGF-2 in patients with severe sepsis and septic shock[J]. J Crit Care,2017,42:162-167.
- Faiotto VB, Franci D, Enz Hubert RM, et al. Circulating levels of the angiogenesis mediators endoglin HB-EGF BMP-9 and FGF-2 in patients with severe sepsis and septic shock[J]. J Crit Care,2017,42(1):162-167.
- Stratman AN, Schwindt AE, Malotte KM, et al. Endothelial-derived PDGF-BB and HB-EGF coordinately regulate pericyte recruitment during vasculogenic tube assembly and stabilization[J]. Blood,2010,116(22):4720-4730.
- 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]. 中华内科杂志,2015,54(4):401-426.
- 赵蓓蕾,孙辉明. 脓毒症:如何评估生物标志物的临床价值[J]. 中华结核和呼吸杂志,2018,41(9):682-684.
- Walsh TE, Saint-Geniez M, Maharaj AS, et al. TGF- $\beta$  is required for vascular barrier function endothelial survival and homeostasis of the adult microvasculature[J]. Plos One,2009,4(4):e5149.
- Ojeda-Fernández L, Recio-Poveda L, Aristorena M, et al. Mice Lacking Endoglin in Macrophages Show an Impaired Immune Response[J]. Plos Genet,2016,12(3):e1005935.
- Muñoz-Hernández R, Medrano-Campillo P, Miranda ML, et al. Total and Fetal Circulating Cell-Free DNA, Angiogenic, and Antiangiogenic Factors in Preeclampsia and HELLP Syndrome[J]. Am J Hypertens,2017,30(7):673-682.
- Hur HI, Lee AS. Protective Effect of Allium tuberosum Extract on Vascular Inflammation in Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ -induced Human Vascular Endothelial Cells[J]. J Cancer Pre,2017,22(4):228-233.
- Vinante F, Rigo A. Heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor/diphtheria toxin receptor in normal and neoplastic hematopoiesis[J]. Toxins,2013,5(6):1180-1201.
- Zhou Y, Brigstock D, Besner GE. Heparin-binding EGF-like growth factor is a potent dilator of terminal mesenteric arterioles[J]. Microvasc Res,2009,78(1):78-85.

(2019-01-18 收稿 2020-09-19 修回)

### 《内科急危重症杂志》2021 年各期重点号

- |       |          |       |           |       |          |
|-------|----------|-------|-----------|-------|----------|
| 第 1 期 | 消化系统疾病   | 第 2 期 | 血液病及风湿性疾病 | 第 3 期 | 神经及感染性疾病 |
| 第 4 期 | 肾脏及内分泌疾病 | 第 5 期 | 呼吸系统疾病    | 第 6 期 | 心血管疾病    |