

HBP、IL-6 与 PCT 的检测在慢性阻塞性肺疾病患者中的临床应用价值探讨

何平¹，吴军良¹，唐静¹，杨静²

¹ 浙江大学医学院附属金华医院检验科；² 浙江大学医学院附属金华医院呼吸与危重症医学科，浙江金华 321000

摘要： 目的 探讨肝素结合蛋白（heparin binding protein, HBP）、白细胞介素-6（interleukin-6, IL-6）以及降钙素原（procalcitonin, PCT）在慢性阻塞性肺疾病患者中的临床应用价值。方法 回顾性选取 116 例符合条件的急性期慢性阻塞性肺疾病患者（acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD），根据感染病原体不同，分为细菌感染组（60 例）和病毒感染组（56 例），收集同期的稳定期慢性阻塞性肺疾病患者（chronic obstructive pulmonary disease, COPD，简称慢阻肺）和健康体检者（正常对照组）各 50 例。采集研究对象清晨空腹静脉血检测 HBP、IL-6 及 PCT。比较 4 组研究对象各指标水平；分析以上指标对细菌感染导致的 AECOPD 患者的诊断效能；采用 Spearman 秩相关分析各指标与 AECOPD 严重程度的相关性；比较治疗前后 AECOPD 患者上述指标的浓度差异。结果 AECOPD 细菌感染组 HBP、PCT 浓度与 AECOPD 病毒感染组、COPD 稳定期组及正常对照组比较，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ），AECOPD 病毒感染组 IL-6 浓度与 COPD 稳定期组，正常对照组比较，存在显著差异（ $P < 0.05$ ）。HBP、IL-6 及 PCT 诊断 AECOPD 细菌感染的 AUC 分别为 0.867、0.789 和 0.923。其中 PCT 的 AUC 最大，最佳 cut-off 值为 0.42ng/ml，敏感度为 96.7%，特异度为 98.7%，诊断效能较高；各项指标均与 AECOPD 细菌感染组疾病严重程度呈正相关；细菌感染组 AECOPD 患者治疗后 HBP、IL-6 及 PCT 水平均较治疗前降低（均 $P < 0.05$ ），病毒感染组 AECOPD 患者治疗后 HBP、IL-6 较治疗前降低（ $P < 0.05$ ）。结论 HBP、IL-6 及 PCT 的检测对急性期慢性阻塞性肺疾病患者的诊断有一定的辅助诊断价值，可能是疾病治疗有效的潜在指标，值得在临床上进一步的推广和研究。

关键词： 肝素结合蛋白；白细胞介素-6；降钙素原；慢性阻塞性肺疾病；慢性阻塞性肺疾病急性加重

中图分类号： R563

Determinations of HBP, IL-6, and PCT for the Application in patients with Chronic obstructive pulmonary disease

HE Ping¹, WU Junliang¹, TANG Jing¹, YANG Jing²

(¹ Department of Clinical Laboratory, ² Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Affiliated Jinhua Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Jinhua 321000, Zhejiang, China)

Abstract: Objective To investigate the determination of heparin-binding protein (HBP), interleukin-6 (IL-6), and procalcitonin (PCT) for application in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Methods A retrospective analysis was conducted on 116 eligible patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD), who were divided into a bacterial infection group (n=60) and a viral infection group (n=56) based on the causative pathogens. Additionally, 50 patients with stable COPD and 50 healthy individuals (normal control group) were included during the same period. Serum levels of HBP, IL-6 and PCT were measured in all subjects. The levels of these biomarkers were compared among the four groups, and their diagnostic efficacy for AECOPD caused by bacterial infection was analyzed. A Spearman rank correlation analysis was conducted to examine the correlations between each indicator and disease severity.

Furthermore, there levels of these indicators were compared in AECOPD patients before and after treatment. Results The levels of HBP and PCT in the bacterial infection group of AECOPD showed statistically significant differences when compared with the viral infection group of AECOPD, the stable COPD group, and the normal control group ($P < 0.05$). Similarly, the levels of IL-6 in the viral infection group of AECOPD exhibited statistically significant differences when compared with the stable COPD group and the normal control group ($P < 0.05$). The areas under the ROC curve (AUC) of HBP, IL-6 and DCP for diagnosing bacterial infection in AECOPD were 0.867, 0.789 and 0.923, respectively. Among these, PCT demonstrated the largest AUC, with an optimal cut-off value of 0.42 ng/ml, a sensitivity of 96.7%, and a specificity of 98.7%, indicating high diagnostic efficacy. All indicators showed a positive correlation with disease severity in the AECOPD bacterial infection group. In the bacterial infection group of AECOPD patients, the levels of HBP, IL-6, and PCT were significantly lower after treatment compared to before treatment (all $P < 0.05$). In the viral infection group of AECOPD patients, the levels of HBP and IL-6 decreased significantly after treatment compared to before treatment ($P < 0.05$). Conclusion The levels of HBP, IL-6, and PCT holds certain auxiliary diagnostic value for patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and may serve as potential indicators of effective treatment. and is worthy of further study.

Key words : Heparin binding protein; Interleukin-6; Procalcitonin; Chronic Obstructive Pulmonary Disease; Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

慢性阻塞性肺疾病是一种以气流受限进行性加重为核心特征的呼吸系统慢性病[1]，在我国非常普遍，且患病率长期处于较高水平[2]，已经成为与高血压、糖尿病同等重要的慢性疾病之一，其发生发展与吸烟、空气污染、人口老龄化等密切相关，而感染往往造成慢阻肺的急性加重，频繁的急性加重患者常需住院治疗，不仅带来巨大的经济压力，也显著降低患者的生活质量[3]。根据相关报道[4]，慢阻肺急性加重期患者，通常是由于细菌或病毒感染引起，而肺部感染诊断的金标准仍旧是细菌培养，整个培养过程往往需要数天时间，难以满足临床早期快速诊断的需求。肝素结合蛋白以及白细胞介素-6作为临床新的炎性标志物，具有早期、敏感、特异的特点，本文结合降钙素原，探讨分析HBP、IL-6及PCT在慢阻肺急性加重期患者早期识别肺部感染，指导临床用药中的应用价值。

1. 资料与方法

1.1 资料

回顾性分析筛选浙江大学医学院附属金华医院 2024 年 1 月-2025 年 11 月符合条件的 AECOPD 患者 116 例，依据肺部感染病原体的不同分为细菌感染组 60 例，病毒感染组 56 例，另选取同期 COPD 稳定期患者 50 例为研究对象，选取本院健康体检者 50 名作为正常对照组。其中 COPD 及 AECOPD 的诊断符合 2021 年慢性阻塞性肺疾病全球倡议 GOLD 指南的 COPD 诊断标准[5]，排除标准：慢性肾功能不全，合并自身免疫性疾病、肺部纤维化、肺结核、肺部肿瘤等疾病。4 组研究对象性别、年龄比较差异均无统计学意义（均 $P > 0.05$ ），见表 1。本研究经金华市中心医院伦理委员会批准，伦理审批号：(研)20253580101。

表 1 4 组研究对象性别、年龄比较

组别

n

性别 [n (%)]

年龄 (岁)

男

女

正常对照组

50

25 (50.00)

25 (50.00)

51.5±11.2

COPD 稳定期组

50

27 (54.00)

23 (46.00)

53.5±9.3

AECOPD 病毒感染组

56

38 (67.86)

18 (32.14)

56.7±12.2

AECOPD 细菌感染组

60

42 (70.00)

18 (30.00)

55.7±10.7

F 值

6.728

2.987

P 值

0.081

0.071

1.2 方法

所有患者抽取入院次日空腹静脉血标本，同时抽 HBP、IL-6 及 PCT 的血液标本，立即送检。免疫荧光定量法用于检测 HBP，使用仪器为广州万孚生物技术的 FS-301 免疫荧光检测仪及配套试剂；而血清 IL-6 及 PCT 则采用循环增强荧光免疫法，检测系统为星童医疗技术（苏州）有限公司的 Pylon 免疫分析系统及其原装试剂。所有数据均在质控在控条件下由检验人员严格按照标准操作程序操作下测得。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 26.0 软件进行数据分析。计数资料采用百分率表示，组间比较采用卡方检验。计量资料呈偏态分布，采用中位数 M (P25~P75) 表示，多组间采用 Kruskal-Wallis 秩和检验，两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。诊断效能采用受试者工作特征 (receiver operating characteristic curve, ROC) 曲线，计算曲线下面积 (area under the curve, AUC)，分析其敏感度、特异度、cut-off 值及约登指数，以 P<0.05 为差异有统计学意义。Spearman 秩相关分析用于评估变量之间的关系强度，利用相关系数 r 来判断它们之间是否有相关性。

2. 结果

2.1 各组患者 HBP、IL-6 与 PCT 浓度的比较 HBP、IL-6 及 PCT 浓度在 AECOPD 细菌感染组最高，其中 HBP、PCT 浓度与 AECOPD 病毒感染组、COPD 稳定期组，正常对照组比较，差异有统计学意义 (P<0.05)，AECOPD 病毒感染组 IL-6 浓度与 COPD 稳定期组，正常对照组比较，差异有

统计学意义($P<0.05$)。详见表2。

表2 各组间HBP、IL-6与PCT浓度的比较 M(P25~P75)

组别	例数	HBP(ng/ml)	IL-6(pg/ml)	PCT(ng/ml)
正常对照组	50	6.25(4.48-8.89)abc	3.29(2.52-4.27)abc	0.04(0.04-0.04)abc
COPD 稳定期组	50	11.54(8.73-18.28)a	12.74(5.44-24.92)ab	0.07(0.04-0.13)a
AECOPD 病毒感染组	56	9.57(5.44-14.57)a	34.74(21.17-88.96)	0.06(0.04-0.11)a
AECOPD 细菌感染组	60	30.76(20.45-60.16)	44.42(22.93-109.55)	3.23(1.26-7.49)
H 值		116.30	129.26	157.16
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

注：与AECOPD细菌感染组比较, a $P<0.05$ ；与AECOPD病毒感染组比较, b $P<0.05$ ；与COPD稳定期组比较, c $P<0.05$

2.2 HBP、IL-6与PCT鉴别诊断AECOPD患者细菌感染的ROC曲线参数 为了评估HBP、IL-6及PCT对AECOPD细菌感染组和正常对照组的鉴别效能，将AECOPD细菌感染组和正常对照组各指标浓度做ROC曲线。结果显示HBP、IL-6及PCT诊断AECOPD细菌感染的AUC分别为0.867、0.789和0.923。其中PCT的AUC最大，最佳cut-off值为0.42ng/ml，敏感度为96.7%，特异度为98.7%，诊断效能较高。IL-6具有较高的检测敏感度，但其特异度仅有55.80%。详见表3。

表 3 各组间 HBP、IL-6 与 PCT 鉴别诊断慢性阻塞性肺疾病细菌感染的 ROC 曲线参数

项目
AUC(95% CI)
cut-off 值
敏感度 (%)
特异度 (%)
约登指数
HBP(ng/ml)
0.867 (0.837-0.898)
14.87ng/ml
93.30
82.10
0.754
IL-6(pg/ml)
0.789 (0.731-0.848)
16.18pg/ml
96.70
55.80
0.525
PCT(ng/ml)
0.923 (0.888-0.958)
0.42ng/ml
96.70
98.70
0.954

2.3 各指标与 AECOPD 严重程度的相关性分析 依据慢性阻塞性肺疾病诊治指南（2021 年修订版）[5], 将 AECOPD 分为三级: 轻度（仅需要短效支气管舒张剂治疗）、中度[在使用短效支气管舒张剂基础上加用抗生素和（或）口服糖皮质激素]和重度（需要 ICU 等治疗）。以 Spearman 秩相关分析各指标与 AECOPD 细菌感染组严重程度的相关性。详见表 4。

表 4 各指标与 AECOPD 细菌感染组疾病严重程度 Spearman 秩相关结果

HBP
IL-6
PCT
r 值
0.571
0.505
0.616
P 值
<0.001
<0.001
<0.001

2.4 AECOPD 患者治疗前后 HBP、IL-6 与 PCT 浓度的比较 两组 AECOPD 患者给予吸氧、抗感染、解痉、祛痰止咳、平喘、维持电解质平衡等治疗，一周后，获得有效随访的病例，两组患者再次检测以上指标，细菌感染组 HBP、IL-6 及 PCT 浓度水平均有不同程度的降低，差异有统计学意义 ($P<0.05$)。病毒感染组治疗后 HBP、IL-6 的浓度水平有所降低 ($P<0.05$)，但 PCT 浓度降低无统计学意义。详见表 5，表 6。

表 5 AECOPD 细菌感染组治疗前后 HBP、IL-6 与 PCT 水平的比较 M(P25~P75)

HBP(ng/ml)
IL-6(pg/ml)
PCT(ng/ml)

治疗前

30.65(20.09-58.03)
44.15(22.93-122.76)
3.33(1.15-7.87)

治疗后

15.09(8.84-23.28)
20.21(11.89-38.45)
0.38(0.14-1.64)

P 值

<0.05
<0.05
<0.05

表 6 AECOPD 病毒感染组治疗前后 HBP、IL-6 与 PCT 水平的比较 M(P25~P75)

HBP(ng/ml)
IL-6(pg/ml)
PCT(ng/ml)

治疗前

9.15(5.44-14.07)
34.74(20.53-88.96)
0.06(0.04-0.12)

治疗后

7.28(4.79-11.13)
16.94(12.60-28.97)

0.05(0.04-0.11)

P 值

0.043

<0.001

0.967

3. 讨论

肝素结合蛋白又称为天青杀素，本质上是一种储存于中性粒细胞颗粒中的蛋白质，具有较强的肝素结合能力，因其半衰期短暂而能够快速反映机体状态变化。当细菌感染发生后，中性粒细胞被迅速触发活化，并通过释放细胞外囊泡的方式，将 HBP 大量、快速地排出。中性粒细胞是人体抵抗外来病原体的首要防御细胞，因此相较于其他感染炎症标志物，HBP 的释放速度更快，能成为评估多种疾病进展与疗效的重要生物标志物[6]。释放后的 HBP 参与多种病理生理过程，包括信号传导、炎症反应、免疫调控、杀菌趋化以及诱导血管渗漏、水肿形成等[7-10]，本研究显示，在有效治疗后，在 AECOPD 细菌感染患者体内 HBP 的水平快速下降，相较于其他的标志物，有着升高早、下降快，与疾病严重程度密切相关的特点，这与贺端明[11]等的研究结果相似，该指标可在一定程度上反映患者的治疗效果。

白细胞介素-6 是一种多功能细胞因子，由活化 T 细胞和成纤维细胞分泌[12]，它可以抑制内皮细胞的修复，导致血管通透性增加，最终导致肺损伤[13]，此外，它也可促进内皮细胞增生，加重局部炎症反应[14]，已有研究表明，IL-6 水平升高与慢性阻塞性肺疾病急性加重期合并肺部感染的严重程度及患者死亡风险增加有关[15-17]。本研究发现 IL-6 在鉴别 AECOPD 患者细菌感染方面的特异性较低，仅有 55.8%，推测可能与其兼具多种生物学功能、易受非感染性炎症因素干扰有关，其单独用于诊断时存在一定的局限性。

PCT 是由 116 个氨基酸组成的分子量约为 13KD 的蛋白质，为降钙素前生物状态的特殊化糖蛋白[18]，在机体正常状态下，PCT 难以检测，但对炎症反应，特别是细菌感染非常敏感，并能在感染后约 6 至 24 小时达到高峰[19]，AECOPD 作为一种急性发作的气道炎症性疾病，患者体内长期有慢性炎症反应，随病情的进展，肺部微生态环境趋于复杂，炎症加重，继而引起全身炎症反应，使 PCT 水平明显上升[20]。Malin[21]等比较了治疗成功与失败肺炎患者的降钙素原水平，结果显示抗感染治疗后成功的患者其 PCT 水平明显下降，与本研究的结果相似，AECOPD 细菌感染患者治疗后，PCT 水平明显下降。进一步分析显示，在鉴别诊断 AECOPD 患者细菌感染方面，PCT 有着最大的 AUC，为 0.923，敏感度为 96.7%，特异度为 98.7%，诊断效能较高。

ELLINGSEN[22]等的研究表明，联合检测血清中炎症指标水平有助于更为系统的评估患者的病情，这一点与本研究所得结论相互印证。

临床上通过痰培养判断 AECOPD 患者是否合并肺部感染存在一定的滞后性、较低的阳性率等不足，影响早期诊疗决策，而 HBP、IL-6 及 PCT 的检测，更加有利于诊断及鉴别诊断，为患者的预后监测和治疗效果评估提供了更为客观的依据，这对于减轻疾病负担、降低经济压力并改善患者的远期预后具有重要意义。

参考文献

- [1] LABAKI W W, ROSENBERG S R. Chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Ann Intern Med*, 2020, 173(3): ITC17-ITC32.
- [2] FANG L, GAO P, BAO H, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in China: a nationwide prevalence study[J]. *Lancet Respir Med*, 2018, 6(6): 421-430.
- [3] SUN Y, ZHOU J. New insights into early intervention of chronic obstructive pulmonary disease with mild airflow limitation[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2019, 14: 1119-1125.
- [4] 潘振伟, 侯宪云. 慢阻肺急性加重期早期合并细菌感染患者血浆氨基酸水平变化的分析[J]. *临床肺科杂志*, 2019, 24(12): 2211-2214.
- [5] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组, 中国医师协会呼吸医师分会慢性阻塞性肺疾病工作委员会. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021年修订版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2021, 44(3): 170-205.
- [6] WU Y L, YO C H, HSU W T, et al. Accuracy of heparin-binding protein

- in diagnosing sepsis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Crit Care Med*, 2021, 49(1): e80-e90.
- [7] DONG Y, ZHOU X, ZHANG Y, et al. Application value of blood heparin-binding protein in the diagnosis of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Contrast Media Mol Imaging*, 2021, 2021: 3800211.
- [8] 张春云, 何耀军, 江雁琼. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期 HBP 和 CD64 表达与不同细菌感染关系[J]. *广东医学*, 2017, 38(12): 1842-1844, 1848.
- [9] YANG Y, LIU G, HE Q, et al. A promising candidate: heparin-binding protein steps onto the stage of sepsis prediction[J]. *J Immunol Res*, 2019, 2019: 7515346.
- [10] 冯立伟, 王婕莹, 王洪亮, 等. 肝素结合蛋白在重症患者中的临床应用[J]. *中国急救医学*, 2023, 43(7): 579-584.
- [11] 贺端明, 江雁琼, 张春云, 等. HBP 与 CD64 在慢性阻塞性肺疾病患者中的表达与意义[J]. *实用医学杂志*, 2016, 32(18): 3014-3018.
- [12] KANG S, TANAKA T, INOUE H, et al. IL-6 trans-signaling induces plasminogen activator inhibitor-1 from vascular endothelial cells in cytokine release syndrome[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(36): 22351-22356.
- [13] 来静, 王信, 田慧娟. 老年社区获得性肺炎患者血小板及血清白介素-6 水平检测的临床意义[J]. *血栓与止血学*, 2021, 27(6): 970-971.
- [14] 庄兰妹, 陈海华, 朱婷, 等. 慢性阻塞性肺疾病急性期血清白细胞介素-6、白细胞介素-13 和白细胞介素-17A 水平与 GOLD 分级的关系[J]. *安徽医药*, 2022, 26(4): 750-754.
- [15] 张华, 李玉梅, 张仕萍, 等. SAA, IL-6 及 sCD14 对慢性阻塞性肺疾病合并肺部感染患者预后的预测价值[J]. *转化医学杂志*, 2024, 13(9): 1359-1363.
- [16] 唐燕玉, 冯小玲, 冯艳, 等. 老年 COPD 合并肺部感染患者肠道菌群分布及其与血清 IL-6、SAA、PCT 的相关性[J]. *中国实验诊断学*, 2022, 26(6): 816-819.
- [17] 王栋. COPD 急性加重期合并感染患者血清细胞因子和肺功能指标变化[J]. *中国卫生工程学*, 2022, 21(1): 135-136, 141.
- [18] 何平, 陈伟. 血清淀粉样蛋白 A、降钙素原及 C-反应蛋白联合检测在儿童早期感染类疾病中的应用价值探讨[J]. *中国卫生检验杂志*, 2020, 30(17): 2137-2140.
- [19] SCHUETZ P, BEISHUIZEN A, BROYLES M, et al. Procalcitonin (PCT)-guided antibiotic stewardship: an international experts consensus on optimized clinical use[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2019, 57(9): 1308-1318.
- [20] 赖育庭. IL--6、PCT、D--D、TNF-- α 、IFN-- γ 与慢阻肺急性加重期患者病情及预后的相关性研究[D]. 汕头大学, 2023.
- [21] INGHAMMAR M, BORAND L, GOYET S, et al. Community-acquired pneumonia and Gram-negative bacilli in Cambodia-incidence, risk factors and clinical characteristics[J]. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 2018, 112(2): 57-63.
- [22] ELLINGSEN J, JANSON C, BRÖMS K, et al. CRP, fibrinogen, white blood cells, and blood cell indices as prognostic biomarkers of future COPD exacerbation frequency: the TIE cohort study[J]. *J Clin Med*, 2024, 13(13): 3855.