

肝素结合蛋白在心血管疾病中作用的研究进展

乔生¹ 李瑾²

(1. 山西医科大学第二临床医学院, 山西 太原 030000; 2. 山西医科大学第二医院心血管内科, 山西 太原 030000)

【摘要】 心血管疾病是导致当前中国城乡居民死亡的主要原因之一。肝素结合蛋白(HBP)作为一种新型炎症生物标志物,因其快速、有效、床旁便捷等特点,不仅在早期诊断和预后判断感染性疾病中较传统标志物表现更好,在辅助诊断非感染性疾病中也具有重要的临床价值。近年来HBP在心血管疾病中的研究与应用越来越多。现主要概述HBP的生物学意义,重点介绍其在急性心肌梗死、急性主动脉夹层、心脏停搏、体外循环术后中作用的研究进展。

【关键词】 肝素结合蛋白;心血管疾病;急性心肌梗死;急性主动脉夹层;心脏停搏;体外循环术后

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2025.07.005

Role of Heparin-Binding Protein in Cardiovascular Disease

QIAO Sheng¹, LI Jin²

(1. *The Second Clinical Medical College of Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, Shanxi, China*; 2. *Department of Cardiology, The Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, Shanxi, China*)

【Abstract】 Cardiovascular disease is one of the leading causes of death among urban and rural residents in China. Heparin-binding protein (HBP) is a novel inflammatory biomarker that has gained increasing attention due to its early, rapid, effective, and convenient bedside use. Besides its superiority over traditional markers in the early diagnosis and prognosis of infectious diseases, HBP also has important clinical value in the assisted diagnosis of non-infectious diseases. In recent years, the application of HBP in cardiovascular disease has become more and more common. This paper mainly summarizes the biological significance of HBP, with a focus on introducing the research progress of its role in acute myocardial infarction, acute aortic dissection, cardiac arrest, and post-extracorporeal circulation surgery.

【Keywords】 Heparin-binding protein; Cardiovascular disease; Acute myocardial infarction; Acute aortic dissection; Cardiac arrest; Post-extracorporeal circulation surgery

随着社会经济的快速发展,人们的生活方式发生了显著改变,心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)的发病率因人口老龄化的加速和心血管危险因素流行而日益增高,严重威胁着居民的生命健康。目前,CVD依然是中国居民生命健康需面对的巨大威胁之一,是导致中国居民死亡的主要原因。2021年CVD占农村死因的48.98%,占城市死因47.35%,每5例死亡中就有2例死于CVD^[1]。因此,有效提高CVD的预防、治疗及改善预后是目前的当务之急,深入研究CVD及其内在的发生机制对寻找新的治疗靶点具有重要意义。作为一种新型炎症生物标志物,肝素结合蛋白(heparin-binding protein, HBP)因具有快速、有效、床旁便捷等特点,不仅在早期诊断和预后判断感染性疾病中较传统标志物表现更好,在辅助诊断非感染性疾病中也具有重要的临床价值。近些年来HBP在CVD中的研究与应用受到更多关注和重视。

以此为背景,现综述HBP在心血管疾病中作用的研究进展。

1 HBP

1.1 概述

HBP是中性粒细胞分泌的重要颗粒蛋白,作为一种多功能蛋白质被储存于中性粒细胞分泌的囊泡和嗜天青颗粒中^[2],它可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。1984年Shafer等^[3]首次发现了HBP,并将其命名为CAP37,随后,Gabay等又将其重新命名为天青杀素,后又因其与肝素相结合的能力很强,故最后被命名为HBP^[4]。HBP作用于血管内皮细胞^[5],引起内皮细胞骨架重排,造成血管内皮屏障受损,使血管渗透性增加,促进水分和大分子物质渗出,进而引发一系列恶性循环,最终导致严重的器官功能障碍甚至休克。既往研究发现,HBP在急性炎症方面有很大价值^[6],可

作为局部感染的诊断指标^[7],预测休克和循环衰竭的发生^[8-9]及严重细菌感染患者的发展结果^[10],在非细菌性感染的情况下,HBP 与人体内各个系统,如呼吸、

血液、心血管等系统也有很密切的联系(表 1)^[11-20],有研究^[21-32]证明 HBP 是 CAD 有临床价值的诊断标志物,对 CAD 的诊断及预后有参考意义(表 2)。

表 1 HBP 在 CVD 中的分子机制

疾病	分子机制	参考文献
AMI	炎症反应激活及趋化作用;炎症因子刺激 HBP 分泌,诱导并促进单核细胞活化并分泌 TNF- α 和 IL-1S 等炎症因子	[11-12]
	血管内皮细胞通透性改变,血浆渗漏	[13-14]
	诱导血小板聚集,增加血栓形成风险	[15]
	调控平滑肌细胞迁移和增殖	[16]
AAD	HBP 在白三烯 B4 诱导的血管通透性变化中起作用	[17]
CA	HBP 增强炎症反应并诱导毛细血管渗漏	[18-19]
体外循环术后	HBP 促使血管通透性增加;HBP 对中性粒细胞的趋化作用	[20]

注:AMI,急性心肌梗死;TNF- α ,肿瘤坏死因子- α ;IL-1S,白细胞介素-1S;AAD,急性主动脉夹层;CA,心脏停搏。

表 2 HBP 在 CVD 中的临床研究

疾病	意义	参考文献
AMI	HBP 在 STEAMI 预测和预后评价中有意义	[21]
	HBP 可作为 STEMI 的诊断和预后标志物	[22]
AAD	HBP 在 AAD 早期诊断和预后中均有临床价值	[23]
CA	HBP 水平对 CA 患者进行预后评估有参考意义	[9,24-25]
	HBP 水平对评估 CPR 后患者病情严重程度及预后具有临床价值	[26-27]
体外循环术后	心脏手术后 HBP 浓度升高	[28-29]
	体外循环导致 HBP 水平升高	[30]
	HBP 可预测 MIRCS	[31]
	HBP 可预测体外循环术后并发症	[32]

注:AMI,急性心肌梗死;STEAMI,ST 段抬高型急性心肌梗死;STEMI,ST 段抬高型心肌梗死;AAD,急性主动脉夹层;CA,心脏停搏;CPR,心肺复苏;MIRCS,心肌损伤相关的心源性休克。

1.2 功能

HBP 具有趋化作用,参与免疫调节、炎症反应及抗菌,影响血管内皮通透性。HBP 是中性粒细胞、T 细胞和单核细胞的趋化剂,同时可增强单核细胞因子的释放、吞噬作用和与内皮细胞的黏附。HBP 激活血管内皮细胞内的 Ca²⁺,诱导其流入细胞,导致细胞骨架重排和细胞收缩,在内皮中形成间隙,促使血管渗漏,也促进中性粒细胞外渗。中性粒细胞外渗到组织中后使更多的 HBP 从嗜天青颗粒中释放出来。HBP 可调节炎症介质对细菌的杀灭作用,其本身亦有抗菌功能,HBP 还可诱导动脉粥样硬化斑块中平滑肌细胞的迁移和细胞间黏附分子-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) 的表达。此外,HBP 诱导成纤维细胞、角膜上皮细胞的迁移,也诱导肾小管上皮细胞中白细胞介素 (interleukin, IL)-6 的产生。

2 HBP 与 CVD

2.1 急性心肌梗死

急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 是由于血管中粥样硬化斑块破裂并脱落形成血栓,使心肌细胞急性缺血缺氧,最终出现心肌细胞坏死。动

脉粥样硬化以血管内皮细胞损伤、平滑肌内皮细胞增殖和脂质代谢紊乱为特征。

HBP 可通过多种作用参与动脉粥样硬化。HBP 促进动脉粥样硬化的主要机制为炎症。炎症和中性粒细胞在整个冠状动脉粥样硬化过程、心肌梗死后愈合和心脏重构中起着极其重要的作用^[33]。中性粒细胞作为炎症细胞参与动脉粥样斑块的形成、破裂以及冠状动脉硬化过程。中性粒细胞可促使动脉粥样斑块进一步加重,使冠状动脉粥样硬化进一步发展,最终导致冠心病。中性粒细胞预先合成 HBP,将其存储于中性粒细胞分泌的囊泡与嗜天青颗粒中,在受到细菌、趋化因子 IL-8 等刺激后黏附于血管内皮细胞,促使 HBP 释放。HBP 在炎症因子刺激下以旁分泌的形式迅速分泌释放入血,作为单核细胞趋化因子,激活并趋化单核细胞,诱导并促进单核细胞活化及分泌肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和 IL-1S 等炎症因子^[11-12],而单核细胞作为炎症细胞参与的炎症反应在动脉粥样硬化性疾病的发生发展中起着重要的作用。因此,HBP 是炎症刺激分泌产物,其作为致炎介质参与多种炎症过程。

此外, HBP 可作用于血管内皮细胞, 引起内皮细胞骨架重排, 造成血管内皮屏障受损, 与动脉粥样硬化损伤有关^[13-14]。HBP 支持平滑肌细胞的迁移和增殖^[16], 诱导 ICAM-1 的表达, 这为其参与动脉粥样硬化提供了证明。在发生 AMI 时, 血液内各种促凝物质会导致血液高凝状态, 使纤维蛋白原增多, 进而刺激中性粒细胞分泌 HBP。血液中 HBP 水平升高也同样增加了血栓形成的风险^[15], 最终使心肌梗死的可能及范围进一步增加。

朱杰等^[21]研究表明, HBP 浓度与心肌损伤的程度呈一致性, 在 ST 段抬高型急性心肌梗死 (ST-segment elevation acute myocardial infarction, STEAMI) 诊断中, HBP 水平具有显著的临床意义。Ipek 等^[22]的研究表明, HBP 参与 ST 段抬高型心肌梗死 (ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI), 在受试者操作特征曲线分析中, HBP 超过 11.46 ng/mL 的临界水平在预估心肌梗死方面具有 74% 的敏感性和 58% 的特异性, STEMI 患者 HBP 水平较健康对照组明显升高, 这可能是由于 STEMI 患者体内发生的炎症反应被高水平 HBP 持续诱导, 从而推动了动脉粥样硬化进一步发展, 炎症反馈刺激使更多 HBP 被中性粒细胞释放, 促进冠状动脉粥样斑块破裂和血栓形成, 最终引发更大范围的冠状动脉堵塞和心肌损伤, 病情进一步恶化。

高水平的 HBP 对 STEAMI 有一定的诊断价值, 可作为预测 STEAMI 发生的一个有意义的指标, 同时对 STEAMI 患者预后评估起到作用。临床中 STEAMI 患者的预后可通过测量 HBP 浓度并根据其水平来评估, 从而及时采取有效的治疗方法来改善预后。

2.2 急性主动脉夹层

急性主动脉夹层 (acute aortic dissection, AAD) 的典型表现为患者突然发作胸背部撕裂样的剧烈疼痛, 这是一种心血管系统的急危重症, 起病急、发病快、鉴别困难、死亡率高、预后差, 严重时可导致晕厥、心力衰竭 (心衰), 甚至呼吸心搏骤停。由内、中、外三层紧密贴合的人体动脉血管共同承载着血液的流动, 动脉内膜局部撕裂后, 强大的血流冲击使内膜逐渐剥离、扩展, 形成动脉管壁内腔隙, 从而导致一系列临床表现。心脏搏动产生的巨大压力由主动脉承受, 巨大的血流量使内膜层的撕裂和破裂发生可能性更大。凝血系统在动脉夹层破裂后激活, 血液中的纤维蛋白原增高, 这引起白细胞分泌白三烯 B₄。白三烯 B₄ 是一种由花生四烯酸代谢产生的生物活性物质, 通过结合多形核中性粒细胞表面白三烯 B₄ 受体 1, 从而激活细胞内磷脂酰肌醇 3-激酶信号通路, 最终促使 HBP 被释

放^[17]。同时由于内皮细胞活化, 内皮细胞骨架重排, 血管通透性增加, 高水平的 HBP 导致人体出现低血压及休克。

史桂兰等^[23]研究发现在 AAD 患者观察组 HBP 浓度明显高于对照组 ($P < 0.05$), 并且 AAD 患者死亡病例 HBP 浓度远高于存活病例 ($P < 0.05$)。HBP 在 AAD 的早期辅助诊断和预后中都有重要应用价值, HBP 检测结果为阴性对排除 AAD 有比较高的价值, 其可作为 AAD 的一个早期筛查指标, 对 AAD 的预后判断也有一定的价值。

2.3 心脏停搏

心脏停搏 (cardiac arrest, CA) 主要临床表现为意识突然丧失、心音及大动脉搏动消失, 这是由于心脏突然停止搏动, 停止供血, 使人体重要器官发生严重代谢障碍, 缺血缺氧, 甚至坏死。CA 病情进展快、发病突然、死亡率高、治疗难度大、预后差, 是一种严重威胁患者生命安全的危重突发急症, 目前已成为全球范围内高致死因素之一。部分 CA 患者经心肺复苏 (cardiopulmonary resuscitation, CPR) 能恢复自主循环, 但仍有 CA 患者死于复苏后综合征, 或在自主循环恢复后存活但预后不良。目前已有较多的研究证明, 复苏后综合征的一大机制就是炎症反应。CPR 后发生全身炎症反应, 白细胞被激活, 内皮细胞受到损伤, 血管通透性增加, 进一步发展为机体多器官功能障碍及全身循环衰竭^[34]。CA 期间白细胞和内皮细胞由于机体缺血进一步活化, 炎症因子浓度升高。中性粒细胞受炎症因子作用而聚集, HBP 在白细胞黏附于内皮细胞时被释放。HBP 具有趋化特性、调节炎症作用及杀菌等众多生物学作用, 作为单核细胞和巨噬细胞的趋化剂和激活剂, 诱导血管渗漏, 使血管通透性增加, 出现机体水肿、血液低灌注, 最终引发免疫炎症级联反应, 从而导致全身炎症反应的发生^[18-19]。HBP 诱导并促进 TNF- α 分泌, 而在 TNF- α 作用下内皮细胞表面血小板内皮细胞黏附分子-1、ICAM-1 和 E 选择素表达显著升高, 血小板的黏附聚集使炎症反应进一步加剧。

Fisher 等^[35]研究发现血浆 HBP 水平可作为一个潜在的预后标志物, 其水平升高可作为评估早期感染的指标。Adrie 等^[24]研究发现 CA 患者成功复苏后血浆细胞因子显著增加, 尤其是在非幸存者中。其中约 50% 的患者存在炎症因子失调, 由此推测复苏后 HBP 可增加细胞黏附因子的表达。Linder 等^[9, 25]研究发现, HBP 在发生循环衰竭和机体脏器功能障碍时可作为早期预测指标。既往研究发现, HBP 浓度的增加对评估 CPR 后患者病情严重程度及预后有一定的临床价值。Ristagno 等^[26]在一项对 CPR 后患者预后评估

的研究中发现自主循环恢复时间较长的患者 HBP 水平较高,而在 CA 恢复后进展为多脏器功能障碍综合征的患者,HBP 水平显著升高,此外死亡患者入院时 HBP 浓度也比存活患者明显增高,入院时 HBP 浓度与 CPR 后患者死亡具有独立相关性。这表明血浆 HBP 水平的高低与 CA 患者出现复苏后综合征的不良预后有很大的关系。此外,Dankiewicz 等^[27]研究发现,复苏后早期 HBP 水平升高预示着器官功能衰竭和长期神经预后不佳。

在对 CA 患者进行预后评估时,HBP 水平具有一定参考意义,在对 CPR 后患者的早期预后判断中 HBP 也有一定的临床价值。

2.4 体外循环术后

体外循环术为 CVD 患者提供手术机会,实施体外循环的心脏手术可能会导致严重的术后并发症及全身性炎症反应综合征。目前部分研究发现在体外循环术后 HBP 可用于预测出现并发症的风险。HBP 在中性粒细胞黏附于内皮上时从中性粒细胞中释放出来。体外循环可促使中性粒细胞进一步趋化、活化及产生高通透性。在体外循环术中,随着冠状动脉内中性粒细胞黏附聚集和心肌缺血损伤,HBP 从再灌注的冠状动脉循环中释放出来。作为一种存在于血浆中的可阻止凝血过程的蛋白质,HBP 的存在可影响肝素的活性和生物利用度。

Halldorsdottir 等^[28]与 Sterner 等^[29]的研究均发现心脏手术后患者在接受肝素给药后,HBP 的血浆浓度迅速增加。HBP 是体外循环中介导毛细血管渗漏的体液因子的一种相关因素。HBP 在试验上介导毛细血管高通透性。体外试验和体内试验都证实了 HBP 是引发体外循环中毛细血管渗漏、血管通透性增加的体液因素之一^[20]。HBP 是血管通透性增加的有效诱导剂,在血管内皮细胞损伤和心肌缺血后水肿的形成中发挥重要作用,可作为生物标志物来预测术后与心肌损伤相关的心源性休克(myocardial injury-related cardiogenic shock, MIRCS)患者的预后情况。Pesonen 等^[30]在一项研究中,对 30 例接受主动脉瓣置换术的患者分别在主动脉交叉钳夹前和再灌注后 5 min 测量血浆 HBP 浓度,研究表明体外循环可导致 HBP 水平明显升高。Pan 等^[31]在一项预测 MIRCS 的研究中发现,心脏手术后 MIRCS 可通过监测术后血浆 HBP 水平变化来提前发现,主动脉血流阻断后再灌注,冠状动脉循环的 HBP 水平升高,MIRCS 组较术中未出现心肌损伤组,冠状动脉窦处 HBP 水平显著升高,进一步的研究显示,HBP 可作为 MIRCS 的独立危险因素。Johannesson 等^[32]在一项研究中发现术后的 HBP 水平

与术后并发症的发生明显相关,HBP 可在体外循环术中作为预测器官功能障碍的生物标志物,体外循环术后 HBP 水平越高,进一步出现相关并发症的风险越大。

3 展望

目前一系列研究结果表明 HBP 参与多种心血管系统疾病的发生发展,但仍未完全阐明 HBP 在 CVD 中复杂的发病机制,更多的 HBP 在心血管系统中的作用机制需进一步探究。如 HBP 诱导并促进 TNF- α 和 IL-1 等炎症因子的释放,而有研究发现在 AMI 后心衰的发生发展过程中有 IL-1、IL-6 和 IL-1 β 的参与。一项 HBP 水平与心衰的相关性研究^[36]发现重复测量 HBP 水平可预测慢性心衰的发生发展。调节 HBP 有可能作为一种新的抗炎及治疗 CVD 的方法,由于单核细胞表面存在肝素结合位点,调节基因表达和炎症反应,通过从细胞表面去除肝素结合位点,可阻断纤溶酶原活化,减轻促炎单核细胞浸润到发炎组织中。有研究^[37]发现辛伐他汀与血浆 HBP 的降低有关,但目前未发现关于辛伐他汀在治疗动脉粥样硬化中对 HBP 水平影响的相关研究,对 HBP 的调节作为治疗靶点可能为心血管系统疾病新疗法的发展提供新的思路。

此外,Cai 等^[38]研究发现,利用生物信息学模拟技术可发现 HBP 与 CVD 之间可能存在关联,HBP 在正常心脏和动脉粥样硬化、心肌炎、心肌梗死、心肌缺血等疾病患者的心脏中构成高度调控的细胞外亚蛋白基团,表明 HBP 可作为未来临床诊断和治疗的生物标志物,提示 HBP 可作为心脏疾病诊断或预后的生物标志物。Tverring 等^[39]研究发现 HBP 在感染性休克期间峰值随时间而变化,并且 HBP 浓度与心血管器官功能障碍的严重程度随着时间的进展显著相关。一些研究对 HBP 在心血管系统中的作用做了较好的验证,具有一定的临床意义,但目前仍缺乏强有力的研究证据证明 HBP 在心血管系统中的作用,部分研究存在单一中心的局限性,限制了研究结果的进一步分析,需更多研究进一步验证。HBP 在心血管系统中有广阔的应用前景,为各种 CVD 的病情判断与预后评估提供了新的可能,期待更多的研究探索 HBP 在心血管系统中的作用,让 HBP 在 CVD 诊疗过程中发挥更大的作用。

参考文献

- [1] 刘明波,何新叶,杨晓红,等.《中国心血管健康与疾病报告 2023》概要(心血管疾病流行及介入诊疗状况)[J].中国介入心脏病学杂志,2024,32(10):541-550.
- [2] Herwald H, Cramer H, Mörgelein M, et al. M protein, a classical bacterial

- virulence determinant, forms complexes with fibrinogen that induce vascular leakage [J]. *Cell*, 2004, 116(3):367-379.
- [3] 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.
- [4] Pereira HA, Spitznagel JK, Pohl J, et al. CAP 37, a 37 kD human neutrophil granule cationic protein shares homology with inflammatory proteinases [J]. *Life Sci*, 1990, 46(3):189-196.
- [5] Yang Y, Liu L, Guo Z, et al. Investigation and assessment of neutrophil dysfunction early after severe burn injury [J]. *Burns*, 2021, 47(8):1851-1862.
- [6] Namiduru ES, Namiduru M, Karaoglan İ, et al. Heparin binding protein in early differential diagnosis of bacterial meningitis [J]. *Indian J Clin Biochem*, 2024, 39(1):118-123.
- [7] Taha AM, Abouelmagd K, Omar MM, et al. The diagnostic utility of heparin-binding protein among patients with bacterial infections: a systematic review and meta-analysis [J]. *BMC Infect Dis*, 2024, 24(1):150.
- [8] Kahn F, Tverring J, Mellhammar L, et al. Heparin-binding protein as a prognostic biomarker of sepsis and disease severity at the emergency department [J]. *Shock*, 2019, 52(6):135-145.
- [9] Linder A, Christensson B, Herwald H, et al. Heparin-binding protein: an early marker of circulatory failure in sepsis [J]. *Clin Infect Dis*, 2009, 49(7):1144-1150.
- [10] Honore PM, Redant S, Preseau T, et al. Heparin-binding protein performs better for detecting sepsis among patients presenting with signs of systemic infection compared with procalcitonin, C-reactive protein, and lactate level, and heparin-binding protein is sufficient for both ruling in and out sepsis with organ dysfunction; beware of potential confounding factors! [J]. *Crit Care Med*, 2021, 49(7):733-734.
- [11] Ullevig S, Zhao QW, Lee CF, et al. NADPH oxidase 4 mediates monocyte priming and accelerated chemotaxis induced by metabolic stress [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32(2):415-426.
- [12] Andrew JW, Aimin W, Vincent H. Heparin binding proteins on monocyte cell surfaces regulates pre-inflammatory responses in diabetes [J]. *J Allergy Infect Dis*, 2023, 4(1):16-23.
- [13] Tverring J, Vaara ST, Fisher J, et al. Heparin-binding protein (HBP) improves prediction of sepsis-related acute kidney injury [J]. *Ann Intensive Care*, 2017, 7(1):105.
- [14] Linder A, Soehnlein O, Akesson P. Roles of heparin-binding protein in bacterial infections [J]. *J Innate Immun*, 2010, 2(5):431-438.
- [15] Kaiser P, Harenberg J, Walenga JM, et al. Effects of a heparin-binding protein on blood coagulation and platelet function [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2001, 27(5):495-502.
- [16] Gonzalez ML, Ruan X, Kumar P, et al. Functional modulation of smooth muscle cells by the inflammatory mediator CAP37 [J]. *Microvasc Res*, 2004, 67(2):168-181.
- [17] di Gennaro A, Kenne E, Wan M, et al. Leukotriene B4-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.
- [18] Fisher J, Linder A. Heparin-binding protein: a key player in the pathophysiology of organ dysfunction in sepsis [J]. *J Intern Med*, 2017, 281(6):562-574.
- [19] 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, 6(12):1-11.
- [20] Bentzer P, Fisher J, Kong HJ, et al. Heparin-binding protein is important for vascular leak in sepsis [J]. *Intensive Care Med Exp*, 2016, 4(1):33.
- [21] 朱杰, 孙红, 蒋中英, 等. 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] Ipek E, Yolcu M, Yildirim E, et al. Anovel marker of inflammation: azurocidin in patients with ST segment elevation myocardial infarction [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(12):3797.
- [23] 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.
- [24] Adrie C, Adib-Conquy M, Laurent I, et al. Successful cardiopulmonary resuscitation after cardiac arrest as a “sepsis-like” syndrome [J]. *Circulation*, 2002, 106(5):562-568.
- [25] Linder A, Arnold R, Boyd JH, et al. Heparin-binding protein measurement improves the prediction of severe infection with organ dysfunction in the emergency department [J]. *Crit Care Med*, 2015, 43(11):2378-2386.
- [26] Ristagno G, Masson S, Tiainen M, et al. Elevated plasma heparin-binding protein is associated with early death after resuscitation from cardiac arrest [J]. *Crit Care*, 2016, 20(1):251.
- [27] Dankiewicz J, Linder A, Annborn M, et al. Heparin-binding protein: an early indicator of critical illness and predictor of outcome in cardiac arrest [J]. *Resuscitation*, 2013, 84(7):935-939.
- [28] Halldorsdottir H, Lindbom L, Ebbeyd A, et al. The effect of heparins on plasma concentration of heparin-binding protein: a pilot study [J]. *BJA Open*, 2024, 9:100256.
- [29] Sterner N, Fisher J, Thelaus L, et al. The dynamics of heparin-binding protein in cardiothoracic surgery—A pilot study [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2021, 35(9):2640-2650.
- [30] Pesonen E, Passov A, Salminen US, et al. Heparin binding protein in adult heart surgery [J]. *Ann Thorac Surg*, 2019, 107(4):1154-1159.
- [31] Pan T, Long GF, Chen C, et al. Heparin-binding protein measurement improves the prediction of myocardial injury-related cardiogenic shock [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2020, 20(1):124.
- [32] Johannesson E, Erixon C, Sterner N, et al. Utility of heparin-binding protein following cardiothoracic surgery using cardiopulmonary bypass [J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1):21566.
- [33] 葛均波, 张友恩, 姚康. 炎症在动脉粥样硬化血栓形成疾病中的作用 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2013, 33(12):1589-1592.
- [34] Peberdy MA, Andersen LW, Abbate A, et al. Inflammatory markers following resuscitation from out-of-hospital cardiac arrest—A prospective multicenter observational study [J]. *Resuscitation*, 2016, 103:117-124.
- [35] Fisher J, Russel JA, Bentzer P, et al. Heparin-binding protein (HBP): a causative marker and potential target for heparin treatment of human sepsis-induced acute kidney injury [J]. *Shock*, 2017, 48(3):313-320.
- [36] Brankovic M, Martijn Akkerhuis K, Mouthaan H, et al. Utility of temporal profiles of new cardio-renal and pulmonary candidate biomarkers in chronic heart failure [J]. *Int J Cardiol*, 2019, 276:157-165.
- [37] Meauley DF, O' Kane CM, Craig TR, et al. Simvastatin decreases the level of heparin-binding protein in patients with acute lung injury [J]. *BMC Pulm Med*, 2013, 13:47.
- [38] Cai Y, Zhang X, Shen J, et al. Heparin-binding protein: a novel biomarker linking four different cardiovascular diseases [J]. *Cardiol Res Pract*, 2020, 9:575373.
- [39] Tverring J, Nielsen N, Dankiewicz J, et al. Repeated measures of heparin-binding protein (HBP) and procalcitonin during septic shock: biomarker kinetics and association with cardiovascular organ dysfunction [J]. *Intensive Care Med Exp*, 2020, 8(1):51.

收稿日期:2025-01-05