

糖萼、肝素结合蛋白在脓毒症凝血病中的研究进展

张少康^{1,2}, 刘 杨¹

(1. 同济大学附属东方医院重症医学科, 上海 200120; 2. 大连医科大学研究生院, 大连 116044)

【摘要】脓毒症凝血病(sepsis-induced coagulopathy, SIC)与凝血功能异常和血管内皮损伤密切相关。糖萼是覆盖在血管内皮细胞表面的凝胶状层,由内皮细胞膜表面附着的蛋白多糖、糖胺聚糖链、糖蛋白和黏附的血浆来源蛋白组成,具有维持着血管系统的稳态,防止微血管血栓形成的作用。肝素结合蛋白是一种由中性粒细胞在炎症因子刺激下释放的颗粒蛋白,参与血管渗漏和内皮损伤。肝素因肝素结合蛋白与糖萼的结合方式以及蛋白结构和电荷的不同,可与糖萼竞争性结合肝素结合蛋白。该机制可减少内皮细胞激活和内皮损伤。表明糖萼和肝素结合蛋白均参与了脓毒症凝血病的发生发展的病理机制。结合目前相关研究,本文在此对糖萼、肝素结合蛋白在脓毒症凝血病发病机制中的作用进行综述,并探讨其在肝素抗凝中可能起到的作用。

【关键词】糖萼; 肝素结合蛋白; 脓毒症凝血病; 肝素

【中图分类号】R552 **【文献标志码】**A **【文章编号】**1008-0392(2023)05-0747-06

Research progress of glycocalyx and heparin-binding protein in sepsis-induced coagulopathy

ZHANG Shaokang^{1,2}, LIU Yang¹

(1. Department of Critical Care Medicine, Shanghai East Hospital, School of Medicine, Tongji University, Shanghai 200120, China; 2. Graduate School of Dalian Medical University, Dalian 116044, China)

【Abstract】Sepsis-induced coagulopathy (SIC) is closely related to coagulation dysfunction and vascular endothelial injury. Glycocalyx is a gel-like layer covering the surface of vascular endothelial cells, which is composed of proteoglycans, glycosaminoglycan chains, glycoproteins and adherent plasma-derived proteins and attached to the endothelial cell membrane. It plays a role in maintaining vascular homeostasis and preventing microvascular thrombosis. A granulo protein released by neutrophils in response to inflammatory cytokines and involved in vascular leakage and endothelial injury. Heparin can bind heparin-binding proteins competitively with glycocalyx because of the different binding modes, structure and charge of heparin-binding proteins. This mechanism can reduce endothelial cell activation and endothelial injury. These results suggest that both glycocalyx and heparin-binding proteins are involved in the sepsis-induced coagulopathy. This article reviews the roles of glycocalyx and heparin-binding protein in the sepsis-induced coagulopathy and discusses the possible mechanism of heparin in anticoagulation therapy.

【Key words】glycocalyx; heparin-binding protein; sepsis-induced coagulopathy; heparin

收稿日期: 2022-11-15

基金项目: 上海市浦东新区卫生健康委员会临床高峰学科(PWYgf2021-03)

作者简介: 张少康(1995—),男,硕士. E-mail: 1476507075@qq.com

通信作者: 刘 杨. E-mail: liuyang0123@sina.com

脓毒症患者死亡率高,一直是医疗界关注和研究的热点。脓毒症患者中大约50%~70%合并凝血功能障碍,其中35%的患者会进展至播散性血管内凝血,发生脓毒症凝血病(sepsis-induced coagulopathy, SIC)的患者其病死率增加28%~43%。根据研究,脓毒症凝血病发病机制一方面包括促凝物质上调,例如组织因子释放增加。另一方面包括抗凝物质的下调,例如抗凝血酶、纤溶调节蛋白、组织因子途径抑制物的减少。同时还包括纤维蛋白溶解机制受损等。其中以促凝物质上调导致高凝状态最为重要。除此之外,糖萼破坏引起的内皮环境紊乱。肝素结合蛋白通过结合糖萼对内皮的影响。也可能是SIC发生发展的重要生理机制。本文的目的在于通过近年研究,通过介绍糖萼、肝素结合蛋白的结构、来源以及肝素对二者的影响来进行综述。

1 糖萼

1.1 糖萼的结构

血管内皮糖萼是血管内腔侧表明覆盖着的一层多糖蛋白质复合物。目前,总结过去数十年的研究,Dull等^[1]认为血管内皮糖萼主要包括蛋白聚糖及其糖胺聚糖链等。其中糖胺聚糖为糖萼中含量最多的成分,由硫酸乙酰肝素、硫酸软骨素、硫酸角质素和透明质酸、多配体蛋白聚糖-1等多种成分组成。而硫酸乙酰肝素是糖胺聚糖的主要成分,占比约50%~90%。

1.2 糖萼的功能

血管内皮糖萼的主要生理功能之一在于调节血管壁的选择通透性。负电性的血管内皮糖萼与吸附的血浆成分带阳离子成分如 Na^+ 、左旋精氨酸、阳离子多肽、白蛋白等,共同隔绝血液与内皮细胞直接接触^[2],通过选择性限制液体和血浆大分子向内皮细胞膜的转运,维持体液平衡和内皮细胞稳态。关于毛细血管通透性的研究发现,仓鼠的微血管经透明质酸酶处理后,大分子物质又更易穿越血管内皮,证明透明质酸在糖萼选择性通透屏障功能中起到重要作用^[3]。

血管内皮糖萼的另一生理功能是调控白细胞与内皮细胞间的相互作用。血管内皮糖萼在空间上限制了血细胞与内皮细胞的接触^[4],糖萼破坏以后,白细胞与内皮细胞间的相互作用模式发生变化,进而影响白细胞的激活、黏附与内皮的破坏。另外,血管内皮糖萼在内皮细胞力学信号转导中亦起着重要

作用^[5]。用酶选择性去除糖萼的特定糖胺聚糖^[5],可抑制剪切力诱导的牛主动脉内皮细胞的一氧化氮生成,表明血管内皮糖萼对扩血管物质的释放有促进作用。所以,糖萼有维持血管系统稳态的功能,包括控制血管通透性和微血管张力,防止微血管血栓形成,调节白细胞黏附^[6]。

1.3 脓毒症相关炎症介质促进血管内皮糖萼脱落

血管内皮糖萼的完整性在维持血管内皮的功能中有着不可或缺的作用。Lipowsky等^[7]在构建的小鼠炎症模型中观察到血管内皮糖萼在小鼠炎症发生发展过程中出现快速脱落,这可能是因为炎症发展中炎症介质如活性氧、活性氮、中性粒细胞弹性蛋白酶、肿瘤坏死因子等的释放使糖萼结构的完整性受损,进而影响其功能。当血管内皮糖萼的结构被破坏以后,其掩盖的血管内皮细胞间黏附分子和血管细胞黏附分子暴露,使得血液循环中的白细胞更易与血管内皮细胞发生黏附,进而引起后续一系列的生理变化^[8]。因此,炎症反应时糖萼脱落可以被认为是血管内皮细胞对炎症介质的应激反应^[9]。

脓毒症时炎症反应中血管内皮糖萼的结构被破坏之后,其功能发生了下列变化:首先,血管内皮糖萼的屏障功能削弱或丧失,藏匿于其中的多种信号分子和酶亦同时丧失,糖萼对血管内皮细胞的保护作用减弱。其次,糖萼的机械应力转导功能削弱或丧失,产生一系列病理改变,包括血管通透性增加,水肿产生,内皮细胞与白细胞的相互作用模式发生变化,凝血系统和抗氧化系统的失衡以及血管紧张度降低等^[10]。以上均表明糖萼的破坏参与了脓毒症的病理变化。

1.4 血管内皮糖萼在脓毒症炎症、凝血功能紊乱中的作用

血管内皮糖萼的脱落物在脓毒症患者的炎症发生发展中发挥着促进作用。硫酸乙酰肝素是血管内皮糖萼糖胺聚糖的主要成分,广泛存在于血管细胞表面和基质中^[11]。一系列的体外细胞实验证实,硫酸乙酰肝素是P-和L-选择素的潜在配体^[12],可结合促炎趋化因子^[13],促进趋化因子跨膜转运。血管内皮硫酸乙酰肝素还参与调控炎症反应的多个阶段^[14]。因此,糖萼破坏后的产物可参与到炎症发生发展的细胞分子机制中。

健康的血管内皮被糖萼覆盖,而脓毒症凝血功能障碍主要是由于内皮进行性的破坏和损伤,因此,在脓毒症中糖萼的破坏增加了血栓形成几率。一方

面,糖萼的脱落增加了受损内皮的毛细血管通透性和细胞黏附^[15]。这使得内皮细胞抗凝、抗栓的作用降低^[6]。目前已有研究证实,糖萼中完整的硫酸肝素链作为抗凝血酶Ⅲ的结合位点^[16],这是抑制凝血因子的主要抗凝血分子。同样,组织因子途径抑制剂(tissue factor pathway inhibitor, TFPI)也可以与硫酸肝素结合^[17],抑制促凝过程的早期阶段。另一方面,糖萼还具有血管内稳态所必需的额外功能。糖萼的黏性、弹性、凝胶状的一致性使它可以作为一个机械传感器,在调节血管张力时起到重要作用^[18]。在血管流动存在的情况下,完整的糖萼可以将流体剪切力转导到内皮细胞,促使内皮型一氧化氮合酶的诱导和一氧化氮的产生,这可以使得血管保持舒张状态。这种剪切力的机械转导,使血管有良好的自动调节能力,从而保持合适的血流速率^[5]。研究发现,如果内皮细胞糖萼大量破坏丢失,从而暴露内皮细胞表面细胞间黏附分子1和血管细胞黏附分子1,将促进白细胞的黏附^[19]。而且糖萼的黏性结构在防止血小板异常的血管黏附中也起到重要作用^[8]。所以在脓毒症凝血紊乱过程中,糖萼具有抗凝抗栓、防止血细胞聚集和抗黏附作用。

2 肝素结合蛋白

2.1 肝素结合蛋白的来源及相关生理机制

肝素结合蛋白(heparin-binding protein, HBP)是一种来源于中性粒细胞(polymorphonuclear, PMN)的多功能颗粒蛋白^[20],也称为天青霉素或CAP37,主要存在于PMN的分泌囊泡和嗜蓝颗粒中。PMN在与内皮细胞表面的细胞黏附分子接触后被激活^[21],随后HBP释放导致细胞内皮通透性增加,并进一步导致PMN向感染部位的扩散^[22]。有研究发现,HBP也存储在嗜酸性颗粒中,但此种细胞胞吞胞吐倾向较低,仅在PMN渗入组织后才释放^[23]。因此,HBP主要来源于PMN,并激活单核细胞和巨噬细胞,诱导血管渗漏和水肿的形成。

2.2 肝素结合蛋白在脓毒症中的预测作用

HBP已广泛应用于重症监护室中感染患者的监测。一系列的研究证实脓毒症伴器官衰竭患者血浆HBP水平显著升高,并与其短期内死亡率明显相关,血浆HBP高于正常值上限患者的28d死亡率是血浆HBP位于正常值范围内患者的4倍^[24]。有学者评价HBP与传统生物标志物对照作为脓毒症标志物的价值,发现严重脓毒症患者在接受休克前期

血浆中HBP水平已经升高^[25],其时间窗明显早于C反应性蛋白、IL-6、降钙素原及乳酸等现有常规感染性生物标志物^[26]。同时,血浆HBP在15 ng/mL时相比于其他感染性指标能更好地预测脓毒症的发生,其灵敏度为87.1%,特异度为95.1%^[27]。因此在脓毒症休克患者中,HBP是预测脓毒症发生与患者不良预后的重要标志物。

2.3 肝素结合蛋白与凝血

肝素结合蛋白在脓毒症凝血病中的研究较少。但研究已证实,激活的PMN释放HBP会引发血管内皮细胞损伤,导致血管渗漏。此过程将提高局部凝血因子水平,也增加暴露内皮下外源性凝血因子的机会,可能参与了局部凝血紊乱。在一项胸心外科围手术期HBP水平的研究发现^[28],HBP可与血管内皮上的糖蛋白相结合,从而引起内皮功能紊乱,进而促进SIC的发生发展。同时,Aquino-Domínguez等^[29]发现血小板含有、分泌和转译HBP的能力,且低浓度的HBP可以防止血小板聚集和激活,表明肝素结合蛋白可能对凝血过程有重要意义,与SIC的生理机制存在某些关系,但仍需进一步发现。

3 糖萼、HBP在脓毒症相关性凝血病中的相互作用关系

3.1 糖萼是循环中HBP的主要结合点

脓毒症时激活的中性粒细胞释放HBP入血后,HBP如何与内皮细胞发生作用仍待明确,但已有研究证实糖萼是HBP的主要结合部位。在对肝素结合蛋白与内皮细胞研究中,刺激中性粒细胞释放HBP后与人脐静脉内皮细胞共同培养。用硫酸软骨素酶处理内皮细胞糖萼的糖胺聚糖侧链,脱落糖萼所得到上清液经凝胶电泳分离,可同时发现脱落的HBP存在。进一步使用硫酸肝素型蛋白聚糖单抗3G10标记,证实了糖萼的硫酸肝素蛋白聚糖是血管内皮表面HBP的主要结合点^[30]。这些发现提示中性粒细胞释放的HBP首先与血管内皮表面的糖萼结合,而不是与内皮细胞直接结合。

3.2 肝素对糖萼的保护作用间接起到内皮保护作用

完整的内皮具有多种抗凝血特性,这点在脓毒症患者中尤为重要,当内皮糖萼破坏增加时,一氧化氮、前列环素和组织因子途径抑制剂的产生和释放^[31]会受到相应的影响,同时也会导致硫酸肝素的降解,硫酸肝素是血浆中循环抗凝血酶在内皮^[32]腔

表面和基底膜的结合点,当内皮糖萼被破坏后,可导致循环抗凝血酶的缺乏,此外,血管内皮表面失去糖萼形成的保护作用层,将导致白细胞和血小板在血管内皮的黏附和微血栓的形成^[33],这一系列的改变加重了脓毒症患者体内的凝血功能紊乱。

肝素是一种具有抗凝血剂和抗炎特性的糖胺聚糖,广泛用于临床预防静脉血栓栓塞,也在脓毒症凝血病时抑制异常凝血过程,其机制仍待明确。目前已知肝素与糖萼中的糖胺聚糖具有类似的结构,所不同的是糖基和硫基的位置和数量不同,所以本身肝素具有作为外源性糖胺聚糖的可能,参加修复或保护糖萼^[34]。例如 Yini 等^[35]在试验中发现,肝素的使用减少了糖萼的脱落。同时研究发现肝素可抑制硫酸乙酰肝素蛋白聚糖的降解。从而调节血管通透性、微循环张力、白细胞和血小板黏附、止血等作用^[36]。而在脓毒症中,肝素通过抑制 HPSE 和随后的硫酸肝素分解来保护糖萼不受降解。一项研究报告,肺微血管中糖萼变薄是由 TNF- α 依赖性肝素酶激活后硫酸肝素降解引起的,而肝素治疗可削弱这种降解^[8]。通过这些研究发现,肝素在多方面对糖萼具有保护作用,并通过该方式起到对内皮的保护作用。

3.3 肝素通过竞争性结合 HBP 保护糖萼和内皮细胞

在肝素结合蛋白早期的研究就发现其具有与肝素相结合的能力,这也是其命名的来源,但对肝素结合蛋白与肝素其在体内的研究不多。一项关于 HBP 在心胸外科手术中的动力学表现的研究发现,围手术期患者静脉使用大剂量肝素可显著提高患者血浆 HBP 水平。与感染相关的 HBP 升高不同,这些患者血清 HBP 的升高并不是中性粒细胞激活所导致,而是肝素促进吸附在内皮或者其他细胞表面上的 HBP 释放引起。进一步研究明确其机制为大剂量带负电荷的肝素与原本结合在内皮细胞糖萼中带负电荷的蛋白聚糖的 HBP 结合,从而使得 HBP 脱离糖萼进入血液,成为可探测到的游离或与肝素形成复合体的形式,表现出 HBP 的显著升高^[28]。

肝素与 HBP 存在一定竞争关系。HBP 释放后可从循环中迅速消失,主要分布到肝细胞,并有部分由脾脏的单核/巨噬细胞摄取。而一部分 HBP 通过受体介导进入内皮细胞,该过程称之为内化。有国外学者为了更详细地研究 HBP 的内化过程,将人脐静脉内皮细胞与 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的 HBP 预孵育,观察

HBP 被转移进入内皮细胞的量。发现如果加入 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的肝素,与 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ HBP 和内皮细胞共同孵育,83% \pm 8%的内皮细胞 HBP 内化被阻止。由此可推断肝素抑制 HBP 到内皮细胞的内化与肝素和糖胺聚糖竞争 HBP 的结合,使 HBP 脱离糖萼有关。此外,实验过程中发现内皮表面的硫酸软骨素和硫酸乙酰肝素等糖萼的结构物质是 HBP 结合的位点,其结合产物为 HBP 结合蛋白多糖^[30]。同时也说明糖萼可作为 HBP 作用于内皮细胞前的一个“缓冲区域”,减少了 HBP 与内皮细胞直接接触的机会。

肝素与糖萼表面的 HBP 竞争性结合原理可能与三者蛋白结构和电荷相关。肝素作为一种糖胺聚糖,是已知带负电荷密度最高的生物分子^[37]。内皮糖萼是一种多糖和蛋白质的混合物,在内皮细胞上创造了一个“不可湿性”的表面,这些多糖产生一种强烈的负离子电荷^[38]。HBP 包含一个丝氨酸蛋白酶折叠,暴露 2 个带电的斑块,一个碱性区域和一个酸性区域,其中碱性区域带正电荷并作为肝素的结合位点^[39]。从 HBP 的带电斑块的不同表面模式推断^[38],HBP 的正电基团与内皮糖萼主要组成部分带负电荷的糖胺聚糖侧链形成离子相互作用是 HBP 结合在糖萼的主要原因。当血清中肝素浓度增高时,可竞争性地结合带正电荷的 HBP^[40],使 HBP 脱离糖萼,进入血液循环,减少 HBP 被内皮细胞摄入内化的机会,减少 HBP 造成的内皮细胞激活和内皮损伤。其中肝素竞争强度与其在血液中的浓度呈正相关。

肝素可抑制硫酸乙酰肝素蛋白聚糖的降解,并可作为外源性糖胺聚糖参与修复糖萼结构,从而保护内皮细胞糖萼的降解,维持糖萼的功能。更关键的是肝素竞争性结合 HBP,从而减少 HBP 在糖萼的锚定,减少 HBP 在内皮细胞的内化作用,从而减少血管内皮的损伤,减轻患者的炎症与凝血功能紊乱,这解释了肝素^[41]保护血管内皮,减少血管通透性,减少白细胞和血小板异常凝集的机制。

4 结 论

综上所述,糖萼是附着在血管内皮细胞表面的一种聚糖蛋白,并具有参与炎症相关机制形成、抗凝抗栓、防止血细胞聚集和抗黏附作用,而脓毒症凝血功能障碍或弥散性血管内凝血主要是由于内皮的进行性破坏和损伤,因此,糖萼的完整性在 SIC 中具有

十分重要的意义。中性粒细胞携带的肝素结合蛋白作为一种参与炎症进程的多功能蛋白,参与了脓毒症血管内皮损伤和凝血功能障碍的病理过程。肝素结合蛋白作用于内皮细胞时,并非肝素结合蛋白与内皮细胞直接结合。肝素结合蛋白先与糖萼的硫酸肝素蛋白聚糖结合,进而通过内皮细胞的内化作用进入细胞内。因为蛋白结构和电荷原因,肝素可与糖萼竞争性结合肝素结合蛋白,并减少肝素结合蛋白被内皮细胞摄入内化的机会,从而减少肝素结合蛋白造成的内皮细胞激活和内皮损伤。从而减少血管通透性和白细胞、血小板异常凝集。

糖萼和肝素结合蛋白均参与了 SIC 发生发展的病理机制。肝素结合蛋白被内皮细胞内化前先与糖萼结合,糖萼是肝素结合蛋白在内皮细胞上的主要结合位点,为肝素结合蛋白直接作用于内皮细胞提供了一个“缓冲区域”。肝素的使用使得肝素结合蛋白可以脱离糖萼,对内皮细胞及糖萼起到保护作用,减轻了 SIC 的进展。目前对于肝素结合蛋白结合糖萼后参与 SIC 形成的分子机制仍有待进一步研究,明确该机制能为我们对脓毒症患者凝血功能紊乱的监测、治疗提供更多的思路和治疗方法。

【参考文献】

- [1] DULL R O, HAHN R G. The glycocalyx as a permeability barrier: basic science and clinical evidence[J]. Crit Care, 2022,26(1): 273.
- [2] TARBELL J M, CANCEL L M. The glycocalyx and its significance in human medicine[J]. J Intern Med, 2016,280(1): 97-113.
- [3] WU K X, YEO N J Y, NG C Y, et al. Hyaluronidase-1-mediated glycocalyx impairment underlies endothelial abnormalities in polypoidal choroidal vasculopathy[J]. BMC Biol, 2022,20(1): 47.
- [4] LIPOWSKY H H. The endothelial glycocalyx as a barrier to leukocyte adhesion and its mediation by extracellular proteases[J]. Ann Biomed Eng, 2012,40(4): 840-848.
- [5] PAHAKIS M Y, KOSKY J R, DULL R O, et al. The role of endothelial glycocalyx components in mechanotransduction of fluid shear stress[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2007,355(1): 228-233.
- [6] UCHIMIDO R, SCHMIDT E P, SHAPIRO N I. The glycocalyx: a novel diagnostic and therapeutic target in sepsis[J]. Crit Care, 2019,23(1): 16.
- [7] LIPOWSKY H H, LESCANIC A. The effect of doxycycline on shedding of the glycocalyx due to reactive oxygen species[J]. Microvasc Res, 2013,90: 80-85.
- [8] SCHMIDT E P, YANG Y M, JANSSEN W J, et al. The pulmonary endothelial glycocalyx regulates neutrophil adhesion and lung injury during experimental sepsis [J]. Nat Med, 2012,18(8): 1217-1223.
- [9] VINK H, CONSTANTINESCU A A, SPAAN J A E. Oxidized lipoproteins degrade the endothelial surface layer[J]. Circulation, 2000,101(13): 1500-1502.
- [10] KOLÁŘOVÁ H, AMBRŮZOVÁ B, SVIHÁLKOVÁ ŠINDLEROVÁ L, et al. Modulation of endothelial glycocalyx structure under inflammatory conditions [J]. Mediators Inflamm, 2014,2014: 694312.
- [11] HAYASHIDA K, AQUINO R S, PARK P W. Coreceptor functions of cell surface heparan sulfate proteoglycans [J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2022, 322(5): C896-C912.
- [12] QU J, CHENG Y, WU W C, et al. Glycocalyx impairment in vascular disease: focus on inflammation [J]. Front Cell Dev Biol, 2021,9: 730621.
- [13] MILUSEV A, RIEBEN R, SORVILLO N. The endothelial glycocalyx: a possible therapeutic target in cardiovascular disorders [J]. Front Cardiovasc Med, 2022,9: 897087.
- [14] WANG L C, FUSTER M, SRIRAMARAO P, et al. Endothelial heparan sulfate deficiency impairs L-selectin- and chemokine-mediated neutrophil trafficking during inflammatory responses[J]. Nat Immunol, 2005,6(9): 902-910.
- [15] MEHTA D, RAVINDRAN K, KUEBLER W M. Novel regulators of endothelial barrier function[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2014,307(12): L924-L935.
- [16] QUINSEY N S, GREEDY A L, BOTTOMLEY S P, et al. Antithrombin: in control of coagulation[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2004,36(3): 386-389.
- [17] KATO H. Regulation of functions of vascular wall cells by tissue factor pathway inhibitor: basic and clinical aspects[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2002, 22(4): 539-548.
- [18] FLORIAN J A, KOSKY J R, AINSLIE K, et al. Heparan sulfate proteoglycan is a mechanosensor on endothelial cells[J]. Circ Res, 2003,93(10): e136-e142.
- [19] CONSTANTINESCU A A, VINK H, SPAAN J A E. Endothelial cell glycocalyx modulates immobilization of

- leukocytes at the endothelial surface [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003,23(9): 1541-1547.
- [20] YANG Y, LIU G H, HE Q N, et al. A promising candidate; heparin-binding protein steps onto the stage of sepsis prediction [J]. *J Immunol Res*, 2019,2019: 7515346.
- [21] KOLACZKOWSKA E, KUBES P. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation [J]. *Nat Rev Immunol*, 2013,13(3): 159-175.
- [22] GAUTAM N, OLOFSSON A M, HERWALD H, et al. Heparin-binding protein(HBP/CAP37): a missing link in neutrophil-evoked alteration of vascular permeability [J]. *Nat Med*, 2001,7(10): 1123-1127.
- [23] TAPPER H, KARLSSON A, MÖRGELIN M, et al. Secretion of heparin-binding protein from human neutrophils is determined by its localization in azurophilic granules and secretory vesicles [J]. *Blood*, 2002,99(5): 1785-1793.
- [24] LINDER A, ÅKESSON P, INGHAMMAR M, et al. Elevated plasma levels of heparin-binding protein in intensive care unit patients with severe sepsis and septic shock [J]. *Crit Care*, 2012,16(3): R90.
- [25] IBA T, LEVI M, LEVY J H. Sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2020,46(1): 89-95.
- [26] LIU X W, MA T, LIU W, et al. Sustained increase in angiopoietin-2, heparin-binding protein, and procalcitonin is associated with severe sepsis [J]. *J Crit Care*, 2018,45: 14-19.
- [27] HOLUB M, BERAN O. Should heparin-binding protein levels be routinely monitored in patients with severe sepsis and septic shock? [J]. *Crit Care*, 2012,16(3): 133.
- [28] 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.
- [29] AQUINO-DOMÍNGUEZ A S, ACEVEDO-SÁNCHEZ V, CRUZ-HERNÁNDEZ D S, et al. Human platelets contain, translate, and secrete azurocidin; A novel effect on hemostasis [J]. *Int J Mol Sci*, 2022,23(10): 5667.
- [30] OLOFSSON A M, VESTBERG M, HERWALD H, et al. Heparin-binding protein targeted to mitochondrial compartments protects endothelial cells from apoptosis [J]. *J Clin Invest*, 1999,104(7): 885-894.
- [31] OTT I, MIYAGI Y, MIYAZAKI K, et al. Reversible regulation of tissue factor-induced coagulation by glycosyl phosphatidylinositol-anchored tissue factor pathway inhibitor [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000,20(3): 874-882.
- [32] ZHA D D, FU M G, QIAN Y S. Vascular endothelial glycocalyx damage and potential targeted therapy in COVID-19 [J]. *Cells*, 2022,11(12): 1972.
- [33] LEVI M, VAN DER POLL T, SCHULTZ M. Systemic versus localized coagulation activation contributing to organ failure in critically ill patients [J]. *Semin Immunopathol*, 2012,34(1): 167-179.
- [34] MASOLA V, ZAZA G, ONISTO M, et al. Glycosaminoglycans, proteoglycans and sulodexide and the endothelium: biological roles and pharmacological effects [J]. *Int Angiol*, 2014,33(3): 243-254.
- [35] YINI S, HENG Z, XIN A, et al. Effect of unfractionated heparin on endothelial glycocalyx in a septic shock model [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2015,59(2): 160-169.
- [36] OSHIMA K, KING S I, MCMURTRY S A, et al. Endothelial heparan sulfate proteoglycans in sepsis: the role of the glycocalyx [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2021,47(3): 274-282.
- [37] QI Y Y, HE J H, XIU F R, et al. A facile chemiluminescence sensing for ultrasensitive detection of heparin using charge effect of positively-charged AuNPs [J]. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*, 2019,216: 310-318.
- [38] SPIESS B D. Heparin: effects upon the glycocalyx and endothelial cells [J]. *J Extra Corpor Technol*, 2017,49(3): 192-197.
- [39] PAJENDA S, FIGUREK A, WAGNER L, et al. Heparin-binding protein as a novel biomarker for sepsis-related acute kidney injury [J]. *PeerJ*, 2020,8: e10122.
- [40] KAYITMAZER A B, QUINN B, KIMURA K, et al. Protein specificity of charged sequences in polyanions and heparins [J]. *Biomacromolecules*, 2010,11(12): 3325-3331.
- [41] 马蕊婧,陶伟民,徐振东. 孕中期急性肺血栓栓塞 1 例报道 [J]. *同济大学学报(医学版)*, 2022,43(2): 299-302.