

## ·综述·

# 肝素结合蛋白的结构和功能特点及其在脓毒症中的作用

王亮 马晓春

脓毒症是导致危重患者死亡的主要原因,且近年来其患病率仍呈递增的趋势<sup>[1]</sup>。众所周知,在脓毒症中,凝血功能紊乱及全身炎症反应失衡是造成器官功能障碍乃至衰竭的主要原因<sup>[2]</sup>。凝血功能紊乱和炎症反应的过度激活与血管内皮损伤及微循环功能障碍密切相关。在炎症反应的早期,多形核白细胞的趋化、游走、激活所引发的病理生理学改变是血管内皮细胞(EC)损伤的始动因素,此过程与多形核白细胞所分泌的某些蛋白具有密切的联系。肝素结合蛋白(HBP)作为多形核白细胞分泌的重要颗粒蛋白,因其具有显著的杀菌活性、趋化特性以及炎症调节作用,越来越引起研究者的重视,近年来发现其与感染性休克的严重程度相关,有可能成为严重脓毒症的标志物。本课题组前期的研究证实,肝素在脓毒症时具有抗凝、抗炎及保护 EC 等多重作用,HBP 因与肝素具有极高的亲和力,因此,应该关注 HBP 在病生理条件下的功能状态及其可能对肝素的影响。本文就 HBP 的结构、功能及目前研究进展进行综述,期待为肝素治疗脓毒症的机制研究提供借鉴。

### 1 HBP 的蛋白结构特点

HBP 是存在于多形核白细胞颗粒中的蛋白质,由 Shafer 等<sup>[3]</sup>在 1984 年发现并分离成功。由于该蛋白具有杀菌活性,带有正电荷,当时测得相对分子质量为 37 000,因此将其命名为 CAP37(cationic antimicrobial protein of 37 000)。后来不久,Gabay 等<sup>[4]</sup>从多形核白细胞颗粒中成功分离出具有杀菌活性的嗜苯胺蓝蛋白,并将其命名为 Azurocidin,即天青杀素。1991 年 Flodgaard 等<sup>[5]</sup>分别从人和猪的多形核白细胞颗粒中分离出具有极强肝素结合能力的蛋白,并将其命名为 heparin-binding protein(HBP,肝素结合蛋白)。随着研究的进行,通过蛋白及相关基因测序证实,CAP37、Azurocidin、HBP 是同一种蛋白;而且,进一步的研究也证实了 HBP 是胰蛋白酶样丝氨酸蛋白酶家族的一员<sup>[6]</sup>。

同  $\alpha$  防卫素以及 LL-37 类似<sup>[6-7]</sup>,HBP 最初是作为中性粒细胞内对革兰阴性(G<sup>-</sup>)菌和白色念珠菌具有杀菌活性作用的蛋白而被发现的。但 HBP 与它们有所不同,前者不仅仅局限在中性粒细胞激活后的出胞作用中,还存在于细胞外环境中。因此在多形核白细胞内,HBP 可以存在于嗜苯胺蓝颗粒和分泌颗粒中<sup>[8]</sup>,同时,HBP 也是多形核白细胞中唯一的一种可以被分泌的颗粒蛋白,其对炎症反应和凝血的调节可能

起到重要的作用。

丝氨酸蛋白酶家族具有包括蛋白消化、免疫调节、激素的激活等众多生理功能<sup>[9]</sup>。更早的研究证实,此类蛋白酶的催化中心是由组氨酸、天冬氨酸、丝氨酸残基构成。但是,位于 HBP 41 位的组氨酸残基和 175 位的丝氨酸残基分别被丝氨酸残基和甘氨酸残基所替代,从而导致 HBP 失去蛋白酶的活性<sup>[10]</sup>。现在已知成熟的 HBP 分子由 222 个氨基酸残基构成,相对分子质量为 24 000,其氨基酸序列与人类中性粒细胞弹性蛋白酶具有 45% 同源性,与蛋白水解酶 3 具有 42% 的同源性,与组织蛋白酶 G 具有 32% 的同源性,它们都是丝氨酸蛋白酶家族的成员。HBP 基因与同家族的弹性蛋白酶、蛋白水解酶 3 基因都位于人 19 号染色体的短臂末端<sup>[11]</sup>。

HBP 虽然不具有蛋白酶活性,但仍然可以与胰蛋白酶抑制剂(BPTI)结合。通过点突变研究,将 HBP 蛋白序列中 175 位甘氨酸残基替换成谷氨酰胺残基之后,HBP 不再与 BPTI 结合,从而证实了作为胰蛋白酶样丝氨酸蛋白酶家族一员的 HBP,其伪催化中心依旧可以与特异性抑制剂相结合<sup>[12]</sup>。通过研究 HBP 的三维结构发现:胰蛋白酶样丝氨酸蛋白酶家族催化中心的特征结构——6 条反向平行的  $\beta$  链组成的  $\beta$  桶形结构在其分子结构中依旧存在<sup>[13]</sup>。Iversen 等<sup>[14]</sup>发现,HBP 蛋白序列中第 20~44 位氨基酸残基组成 V 型结构,其中位于此三维结构相对裸露区域的 25 位苯丙氨酸残基、26 位胱氨酸残基、42 位胱氨酸残基和位于 V 型结构顶点的 43 位苯丙氨酸残基形成了一个疏水的口袋结构,正是此结构的存在使得 HBP 对内毒素脂质 A 成分具有亲和力而获得结合内毒素的能力。另有研究表明,肝素与 HBP 具有很强的亲和力,并证实肝素与 HBP 结合后,后者的活性将被抑制<sup>[15]</sup>。关于肝素与 HBP 的结合位点,可能与 N 端的碱性残基区有关<sup>[5]</sup>,但需更多的研究去证实。

### 2 HBP 可以调节血管 EC 功能,影响通透性及炎症反应

血管 EC 是 HBP 释放后的第一个靶细胞。HBP 对 EC 功能的影响主要表现在对 EC 通透性改变导致的血浆渗漏与水肿形成的影响,这同时也是炎症反应的特征性表现之一。研究已经证实,多形核白细胞的游走伴随着血浆的渗漏<sup>[16]</sup>。细菌产生的 M 蛋白与纤维蛋白原形成复合体,该复合体形成后,在  $\beta_2$  整合素参与下,使多形核白细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  运动改变,释放分泌颗粒,从而释放其中的 HBP,并通过  $\beta_2$  整合素使激活的多形核白细胞与 EC 表面的细胞黏附分子(CAMs)结合。同时,因 HBP 具有带大量正电荷的氨基酸残基,而且它们都集中在该蛋白质三维结构的一侧,这使其具有明显的电极性<sup>[14]</sup>。EC 表面存在带负电荷的多糖包被,在此,多糖包被扮演了 EC 表面 HBP 结合位点的角色<sup>[17]</sup>,使其更易与之结合而

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.03.018

基金项目:国家自然科学基金(81201484)

作者单位:110001 辽宁沈阳,中国医科大学附属第一医院重症医学科

通信作者:马晓春,Email:xema2972@sina.com

激活细胞内小 G 蛋白家族的 Rho 通路<sup>[18]</sup>,引起肌球蛋白轻链激酶/肌球蛋白轻链(MLCK/MLC)磷酸化,导致 EC 骨架重排,进而导致 EC 形态改变,使 EC 通透性增加,血浆漏出的同时多形核白细胞移行至组织中并脱颗粒,大量 HBP 释放,导致单核/巨噬细胞的趋化与激活<sup>[19]</sup>,增强其吞噬作用,氧自由基的形成和释放增加,起到杀菌的作用。与此同时肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )和  $\gamma$ -干扰素(IFN- $\gamma$ )释放增加,加重炎症反应<sup>[20]</sup>。而后这样的变化也使 CD64、CD32 表达上调,从而增加 IgG 的结合位点,增强免疫反应<sup>[21]</sup>。有研究证实,拮抗  $\beta_2$  整合素后将明显抑制上述过程<sup>[22]</sup>。因此,有理由认为,HBP 是多形核白细胞诱导的 EC 通透性增加及调节相关炎症反应的主要因子。另外,HBP 固定在 EC 表面之后还将会促使 EC 与血液中的单核细胞连接<sup>[23]</sup>。一旦血液中的单核细胞识别了固定在 EC 表面的 HBP,单核细胞内  $Ca^{2+}$  的代谢将会发生变化,从而促使二者连接的发生。这个过程也是在  $\beta_2$  整合素参与下进行的,并与多形核白细胞释放的弹性蛋白酶和蛋白水解酶 3 的作用机制相似<sup>[24]</sup>。

### 3 HBP 可以调节单核/巨噬细胞功能,促进其激活及相关炎症反应的扩大

单核/巨噬细胞是具有多种功能的细胞,它们除了具有通过吞噬和直接杀伤等清除细菌的作用之外,还能通过合成和分泌相关抗体,合成和释放非特异的炎症介质而具有免疫调节作用<sup>[25]</sup>。这些细胞因子往往以旁分泌的形式通过与特异的膜受体结合激活第二信使,将相关调节信息传至细胞核,改变相关基因的表达,进而改变靶细胞行为。Rasmussen 等<sup>[26]</sup>研究发现,经 HBP 处理的单核细胞炎症介质释放明显增加,说明 HBP 具有单核细胞的激活作用。同时也发现,经过脂多糖(LPS)刺激的单核细胞亦有分泌少量 HBP 的现象<sup>[27]</sup>。近期另有研究证明,HBP 也具有激活巨噬细胞的作用。目前证实,这个过程不仅与  $Ca^{2+}$  代谢改变有关,也与巨噬细胞的表型有关<sup>[17]</sup>。经 HBP 孵育后的巨噬细胞,其人白细胞抗原 II(HLA II)、CD40、CD86 的表达明显增加<sup>[28]</sup>,这些分子的表达增加是巨噬细胞激活的标志。进一步研究表明,经过 HBP 孵育的巨噬细胞,其 Fc $\gamma$ Rs、CD64 和 CD32 表达明显上调,目前已知这种类型的激活是以 TNF- $\alpha$  和 IFN- $\gamma$  诱导为特点的。因此,HBP 对于单核细胞的趋化及激活作用对于增强机体对感染或损伤的免疫反应具有重要的作用。HBP 受体的研究近年逐渐成为热点。有研究证实,HBP 增强单核细胞与 EC 的黏附作用可以用 CD18 抗体阻断,而 CD18 抗体同样可以阻断 HBP 诱导的巨噬细胞释放 TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  及 Fc $\gamma$ R 表达增加的作用<sup>[17]</sup>。另外, $\beta_2$  整合素相关 HBP 引起巨噬细胞内  $Ca^{2+}$  运动改变,也可以被酪氨酸激酶抑制剂阻断。除了  $\beta_2$  整合素诱导的单核细胞激活,包括细胞因子释放,另一种 HBP 受体通过实验研究得到证实:HBP 对于单核细胞的趋化作用可以被百日咳毒素(PTx)阻断,这属于 G 蛋白耦联受体的范畴,可能因 HBP 与丝氨酸蛋白酶家族的弹性蛋白酶、蛋白水解酶 3 和组织蛋白酶 G 具有同源性。在之前的研究中证实,一种被称为甲酰基肽受体(FPR)家族是组织蛋白 G 的受体<sup>[29]</sup>,FPR 抑制剂可以

有效地阻断 HBP 在体内对于单核细胞的趋化作用。因此,可以认为 FPR 受体家族是调节 HBP 依赖的趋化作用的重要位点。但耐人寻味的是,至少有两个受体参与调节 HBP 的作用,这与活化蛋白 C(APC)的情况相似,如 APC 的趋化作用受 PTx 调节,APC 的激活却受腺苷受体的调节。但是至今,其受体的研究仍无结论<sup>[27]</sup>。

### 4 HBP 可以通过线粒体途径调节细胞凋亡

早期的研究证实 HBP 进入细胞后聚集在线粒体区域<sup>[30]</sup>,通过与经典的死亡受体平行的线粒体途径参与调节细胞凋亡,这与细胞的应激反应一致<sup>[31-32]</sup>。该过程考虑可能与线粒体外膜的 Bcl-2、Bax、Bak 有关<sup>[33]</sup>,但具体机制有待进一步研究证实。这为细胞代谢及微循环功能的研究起到了重要的提示作用,但其是否影响线粒体的氧代谢功能尚需进一步实验证实。

### 5 血浆 HBP 浓度可能反映脓毒症患者的严重程度,并可作为评估其预后的指标

感染性休克或严重脓毒症患者血浆 HBP 水平明显高于非脓毒症组<sup>[34]</sup>,HBP 水平与疾病的严重程度有关。高 HBP 水平使患者死亡风险增加<sup>[35-36]</sup>,并可以预测心搏骤停的发生<sup>[37]</sup>,且与临床症状的严重程度呈一致性<sup>[38]</sup>。更有意义的是,通过对血浆 HBP 浓度的动态监测,可以对严重感染患者将要出现的休克进行预测,从而实现早期干预<sup>[36]</sup>。Gautam 等<sup>[39]</sup>证实,抗 HBP 抗体和抑肽酶可以减弱中性粒细胞介导的血管通透性增加。Gly-Pro-Arg-Pro 多肽可以干扰纤维蛋白原与  $\beta_2$  整合素的作用,从而阻断 M 蛋白介导的 HBP 释放,改善炎症反应<sup>[40]</sup>。硫酸葡聚糖可以完全阻断 HBP 介导的 EC 通透性增加<sup>[28]</sup>。另有动物与人体实验模型指出,肝素除了具有良好的抗凝作用,对炎症反应的调节也具有广泛的作用<sup>[41-45]</sup>。之前有 3 项大规模临床研究评估脓毒症联合治疗的作用,在研究中,均存在对于静脉血栓的预防性治疗,都联合应用了抗凝剂<sup>[46-48]</sup>。亚组分析提示,3 个实验的安慰剂组因为给予肝素使病死率较实验组降低。我们前期一些研究分别从体内及体外证实肝素对于脓毒症器官功能及血管 EC 通透性具有保护作用<sup>[49-55]</sup>。Han 等<sup>[56]</sup>的研究证实肝素治疗脓毒症可能通过 Rho 通路发挥作用,从而影响 EC 通透性。另有证据证实,HBP 浓度可以反映 H1N1 感染患者急性呼吸窘迫综合征(ARDS)的严重程度,并与氧合指数下降呈正相关,考虑与 ARDS 时肺泡上皮通透性增加、肺泡内渗出增加有关<sup>[57]</sup>。更值得一提的是,HBP 这种肺泡内渗出增加的作用可以被辛伐他汀削弱<sup>[58]</sup>,而这种现象与脓毒症早期载脂蛋白功能异常具有一致性。在细菌性脑膜炎的研究中证实,脑脊液中 HBP 浓度的升高可以早期鉴别中枢神经系统感染的性质<sup>[59]</sup>。

### 6 HBP 可能是肝素治疗脓毒症的潜在靶点

作为一种急性期蛋白,随着人们对 HBP 的认识逐渐加深,对其作用及影响因素的研究使其在炎症反应中的地位逐渐上升,逐渐成为炎症研究的热点。因其对肝素具有高度亲和力,且有报道指出,肝素可抑制其活性<sup>[13]</sup>,这将为肝素治疗脓毒症提供新作用靶点。近年来发现 HBP 血浆浓度水平可以

评估脓毒症患者的严重程度,对休克早期识别具有帮助,并对休克患者的预后评估提供临床依据,若将其监测应用在肝素治疗脓毒症的实践中,可能实现对肝素治疗脓毒症的疗效监测与评估,指导用药,但需通过进一步实验证实。

#### 参考文献

- [1] Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008 [J]. *Intensive Care Med*, 2008, 34(1): 17-60.
- [2] Gando S. Microvascular thrombosis and multiple organ dysfunction syndrome[J]. *Crit Care Med*, 2010, 38(2 Suppl): S35-42.
- [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] Gabay JE, Scott RW, Campanelli D, et al. Antibiotic proteins of human polymorphonuclear leukocytes[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1989, 86(14): 5610-5614.
- [5] Flodgaard H, Ostergaard E, Bayne S, et al. Covalent structure of two novel neutrophil leucocyte-derived proteins of porcine and human origin. Neutrophil elastase homologues with strong monocyte and fibroblast chemotactic activities[J]. *Eur J Biochem*, 1991, 197(2): 535-547.
- [6] Soehnlein O, Lindbom L. Neutrophil-derived azurocidin alarms the immune system[J]. *J Leukoc Biol*, 2009, 85(3): 344-351.
- [7] Yang D, de la Rosa G, Tewary P, et al. Alarmins link neutrophils and dendritic cells[J]. *Trends Immunol*, 2009, 30(11): 531-537.
- [8] 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.
- [9] Neurath H. The versatility of proteolytic enzymes [J]. *J Cell Biochem*, 1986, 32(1): 35-49.
- [10] Campanelli D, Detmers PA, Nathan CF, et al. Azurocidin and a homologous serine protease from neutrophils. Differential antimicrobial and proteolytic properties [J]. *J Clin Invest*, 1990, 85(3): 904-915.
- [11] Zimmer M, Medcalf RL, Fink TM, et al. Three human elastase-like genes coordinately expressed in the myelomonocyte lineage are organized as a single genetic locus on 19pter[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1992, 89(17): 8215-8219.
- [12] Kastrop JS, Linde V, Pedersen AK, et al. Two mutants of human heparin binding protein (CAP37): toward the understanding of the nature of lipid A/LPS and BPTI binding[J]. *Proteins*, 2001, 42(4): 442-451.
- [13] Guex N, Peitsch MC. SWISS-MODEL and the Swiss-PdbViewer: an environment for comparative protein modeling [J]. *Electrophoresis*, 1997, 18(15): 2714-2723.
- [14] Iversen LF, Kastrop JS, Björn SE, et al. Structure of HBP, a multifunctional protein with a serine proteinase fold[J]. *Nat Struct Biol*, 1997, 4(4): 265-268.
- [15] McCabe D, Cukierman T, Gabay JE. Basic residues in azurocidin/HBP contribute to both heparin binding and antimicrobial activity[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(30): 27477-27488.
- [16] Arfors KE, Lundberg C, Lindbom L, et al. A monoclonal antibody to the membrane glycoprotein complex CD18 inhibits polymorphonuclear leukocyte accumulation and plasma leakage in vivo[J]. *Blood*, 1987, 69(1): 338-340.
- [17] Soehnlein O, Xie X, Ulbrich H, et al. Neutrophil-derived heparin-binding protein (HBP/CAP37) deposited on endothelium enhances monocyte arrest under flow conditions [J]. *J Immunol*, 2005, 174(10): 6399-6405.
- [18] Totsukawa G, Yamakita Y, Yamashiro S, et al. Distinct roles of ROCK (Rho-kinase) and MLCK in spatial regulation of MLC phosphorylation for assembly of stress fibers and focal adhesions in 3T3 fibroblasts[J]. *J Cell Biol*, 2000, 150(4): 797-806.
- [19] Chertov O, Ueda H, Xu LL, et al. Identification of human neutrophil-derived cathepsin G and azurocidin/CAP37 as chemoattractants for mononuclear cells and neutrophils[J]. *J Exp Med*, 1997, 186(5): 739-747.
- [20] Soehnlein O, Kai-Larsen Y, Frithiof R, et al. Neutrophil primary granule proteins HBP and HNP1-3 boost bacterial phagocytosis by human and murine macrophages [J]. *J Clin Invest*, 2008, 118(10): 3491-3502.
- [21] te Velde AA, de Waal Malefijt R, Huijbens RJ, et al. IL-10 stimulates monocyte Fc gamma R surface expression and cytotoxic activity. Distinct regulation of antibody-dependent cellular cytotoxicity by IFN-gamma, IL-4, and IL-10 [J]. *J Immunol*, 1992, 149(12): 4048-4052.
- [22] Gautam N, Herwald H, Hedqvist P, et al. Signaling via beta<sub>2</sub> integrins triggers neutrophil-dependent alteration in endothelial barrier function[J]. *J Exp Med*, 2000, 191(11): 1829-1839.
- [23] Pählman LL, Mörgelin M, Eckert J, et al. Streptococcal M protein: a multipotent and powerful inducer of inflammation[J]. *J Immunol*, 2006, 177(2): 1221-1228.
- [24] David A, Kacher Y, Specks U, et al. Interaction of proteinase 3 with CD11b/CD18 (beta<sub>2</sub> integrin) on the cell membrane of human neutrophils[J]. *J Leukoc Biol*, 2003, 74(4): 551-557.
- [25] Burke B, Giannoudis A, Corke KP, et al. Hypoxia-induced gene expression in human macrophages: implications for ischemic tissues and hypoxia-regulated gene therapy [J]. *Am J Pathol*, 2003, 163(4): 1233-1243.
- [26] Rasmussen PB, Björn S, Hastrup S, et al. Characterization of recombinant human HBP/CAP37/azurocidin, a pleiotropic mediator of inflammation-enhancing LPS-induced cytokine release from monocytes[J]. *FEBS Lett*, 1996, 390(1): 109-112.
- [27] Schou M, Djurup R, Norris K, et al. Identifying the functional part of heparin-binding protein (HBP) as a monocyte stimulator and the novel role of monocytes as HBP producers [J]. *Innate Immun*, 2011, 17(1): 60-69.
- [28] Pereira HA, Ruan X, Kumar P. Activation of microglia: a neuroinflammatory role for CAP37[J]. *Glia*, 2003, 41(1): 64-72.
- [29] Sun R, Iribarren P, Zhang N, et al. Identification of neutrophil granule protein cathepsin G as a novel chemotactic agonist for the G protein-coupled formyl peptide receptor[J]. *J Immunol*, 2004, 173(1): 428-436.
- [30] Olofsson AM, 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] 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 PINK1[J]. *J Cell Sci*, 2010, 123(Pt 6): 917-926.
- [32] Sevrioukov EA, Burr J, Huang EW, et al. Drosophila Bcl-2 proteins participate in stress-induced apoptosis, but are not required for normal development[J]. *Genesis*, 2007, 45(4): 184-193.
- [33] Benard G, Bellance N, James D, et al. Mitochondrial bioenergetics and structural network organization [J]. *J Cell Sci*, 2007, 120(Pt 5): 838-848.
- [34] Chew MS, Linder A, Santen S, et al. Increased plasma levels of heparin-binding protein in patients with shock: a prospective, cohort study[J]. *Inflamm Res*, 2012, 61(4): 375-379.
- [35] 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.
- [36] Linder A, Akesson 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.

- [37] 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.
- [38] Beran O, Herwald H, Dzupová O, et al. Heparin-binding protein as a biomarker of circulatory failure during severe infections: a report of three cases [J]. *Scand J Infect Dis*, 2010, 42(8): 634-636.
- [39] Gautam N, Olofsson AM, 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.
- [40] Herwald H, Cramer H, Mörgelin 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.
- [41] Griffin MP, Gore DC, Zwischenberger JB, et al. Does heparin improve survival in experimental porcine gram-negative septic shock? [J]. *Circ Shock*, 1990, 31(3): 343-349.
- [42] Tanaka T, Tsujinaka T, Kambayashi J, et al. The effect of heparin on multiple organ failure and disseminated intravascular coagulation in a sepsis model [J]. *Thromb Res*, 1990, 60(4): 321-330.
- [43] Boldt J, Papsdorf M, Piper SN, et al. Continuous heparinization and circulating adhesion molecules in the critically ill [J]. *Shock*, 1999, 11(1): 13-18.
- [44] Meyer J, Cox CS, Herndon DN, et al. Heparin in experimental hyperdynamic sepsis [J]. *Crit Care Med*, 1993, 21(1): 84-89.
- [45] Pernerstorfer T, Hollenstein U, Hansen J, et al. Heparin blunts endotoxin-induced coagulation activation [J]. *Circulation*, 1999, 100(25): 2485-2490.
- [46] Warren BL, Eid A, Singer P, et al. Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2001, 286(15): 1869-1878.
- [47] 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.
- [48] 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.
- [49] 毛怡然, 肇冬梅, 马晓春. 肝素对脂多糖诱导内皮细胞通透性增高的保护作用 [J]. *中国危重病急救医学*, 2012, 24(5): 278-282.
- [50] Ding RY, Zhao DM, Zhang ZD, et al. Pretreatment of Rho kinase inhibitor inhibits systemic inflammation and prevents endotoxin-induced acute lung injury in mice [J]. *J Surg Res*, 2011, 171(2): e209-214.
- [51] 穆恩, 马晓春. 抗凝治疗——急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征治疗的新思路 [J]. *中国危重病急救医学*, 2011, 23(1): 55-59.
- [52] 陈松, 马晓春. 肝素对脓毒症大鼠静脉血白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- $\alpha$  和血管紧张素 II 表达的影响 [J]. *中国危重病急救杂志*, 2010, 22(9): 555-556.
- [53] Zhao D, Ding R, Mao Y, et al. Heparin rescues sepsis-associated acute lung injury and lethality through the suppression of inflammatory responses [J]. *Inflammation*, 2012, 35(6): 1825-1832.
- [54] 李旭, 郑振, 马晓春. 肝素对急性肺损伤大鼠基质金属蛋白酶 2 和 9 活性的影响 [J]. *中国危重病急救医学*, 2012, 24(10): 608-611.
- [55] 马晓春, 李旭. 肝素在脓毒症治疗中的应用前景 [J]. *中国危重病急救医学*, 2010, 22(9): 566-569.
- [56] Han J, Ding R, Zhao D, et al. Unfractionated heparin attenuates lung vascular leak in a mouse model of sepsis: role of RhoA/Rho kinase pathway [J]. *Thromb Res*, 2013, 132(1): e42-47.
- [57] Kaukonen KM, Linko R, Herwald H, et al. Heparin-binding protein (HBP) in critically ill patients with influenza A (H1N1) infection [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2013, 19(12): 1122-1128.
- [58] McAuley 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.
- [59] Linder A, Akesson P, Brink M, et al. Heparin-binding protein: a diagnostic marker of acute bacterial meningitis [J]. *Crit Care Med*, 2011, 39(4): 812-817.

(收稿日期: 2013-09-20) (本文编辑: 李银平)

## ·读者·作者·编者·

### 本刊常用的不需要标注中文的缩略语(三)

重症监护病房(intensive care unit, ICU)

美国食品与药品管理局(Food and Drug Administration, FDA)

危重病医学会(Society of Critical Care Medicine, SCCM)

欧洲危重病医学会

(European Society of Critical Care Medicine, ESICM)

亚太危重病医学学会(Asia-Pacific Association of

Critical Care Medicine, APACCM)

拯救脓毒症运动(Surviving Sepsis Campaign, SSC)

欧美联席会议

(American-European Consensus Conference, AECC)

美国心脏协会(American Heart Association, AHA)

美国心脏病学会(American College of Cardiology, ACC)

欧洲心脏病学会(European Society of Cardiology, ESC)

美国胸科学会(American Thoracic Society, ATS)

美国胸科医师协会

(American College of Chest Physicians, ACCP)

外科感染学会(Surgical Infection Society, SIS)

美国感染病学会(Infectious Diseases Society of America, IDSA)

美国麻醉医师协会

(American Society of Anesthesiology, ASA)

中国病理生理学会危重病医学专业委员会

(Chinese Society of Critical Care Medicine, CSCCM)

美国《医学索引》(*Index Medicus*/MEDLINE, IM/MEDLINE)荷兰《医学文摘》(*Excerpta Medica*/EMBASE, EM/EMBASE)美国《化学文摘》(*Chemical Abstracts*, CA)

中国科学引文数据库(CSCD)

中国期刊全文数据库(CJFD)

中文生物学期刊文献数据库(CMCC)

中国生物学期刊引文数据库(CMCI)

中国学术期刊综合评价数据库(CAJCED)

维普数据库(VIP)

万方数据(Wanfang data)

美国国立医学图书馆数据库(PubMed 数据库)

Cochrane 临床试验数据库(Cochrane Library)

科学引文索引扩展版(SCIE)

中国生物医学文献数据库(CBM)