

· 脑卒中专题研究 ·

血浆肝素结合蛋白水平与脑梗死患者病情严重程度及预后的关系

扫描二维码
查看更多孙皓晨¹, 王晓银¹, 崔黎黎², 孙锦涛¹, 孙璇³, 顾昊¹

【摘要】 目的 探讨血浆肝素结合蛋白(HBP)水平与脑梗死患者病情严重程度及预后的关系。**方法** 本研究为回顾性研究。选取2022年10月至2023年1月在南京医科大学附属脑科医院就诊的脑梗死患者81例为研究对象,收集患者的临床资料。所有患者于发病后3个月进行门诊或电话随访,记录其改良Rankin量表(mRS)评分,根据mRS评分将患者分为预后良好组($n=43$)和预后不良组($n=38$)。血浆HBP水平与脑梗死患者入院时美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分的相关性分析采用Spearman秩相关分析,脑梗死患者病情严重程度及预后的影响因素分析采用单因素和/或多因素Logistic回归分析,并绘制ROC曲线以评估血浆HBP水平对脑梗死患者预后不良的预测价值。**结果** Spearman秩相关分析结果显示,血浆HBP水平与脑梗死患者入院时NIHSS评分呈正相关($r=0.354$, $P=0.001$)。本组患者中轻型卒中56例,重型卒中25例。单因素Logistic回归分析结果显示,白细胞计数、中性粒细胞计数、血浆HBP水平可能是脑梗死患者病情严重程度的影响因素($P<0.05$);多因素Logistic回归分析结果显示,血浆HBP水平是脑梗死患者病情严重程度的独立影响因素($P<0.05$)。预后不良组有脑出血史者占比、入院时NIHSS评分、白细胞计数、中性粒细胞计数、血浆HBP水平高于预后良好组($P<0.05$)。多因素Logistic回归分析结果显示,入院时NIHSS评分、血浆HBP水平升高是脑梗死患者预后不良的危险因素($P<0.05$)。ROC曲线分析结果显示,血浆HBP水平预测脑梗死患者预后不良的AUC为0.740 [95%CI (0.630, 0.850)],最佳截断值为20.1 $\mu\text{g/L}$,灵敏度为79.8%,特异度为65.1%。**结论** 血浆HBP水平是脑梗死患者病情严重程度的独立影响因素,其升高是脑梗死患者预后不良的危险因素,且其对脑梗死患者预后不良具有一定预测价值。

【关键词】 脑梗死; 肝素结合蛋白; 病人病情; 预后; 影响因素分析

【中图分类号】 R 743.33 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2023.00.290

Relationship between Plasma Heparin-Binding Protein Level and Severity and Prognosis of Patients with Cerebral Infarction SUN Haochen¹, WANG Xiaoyin¹, CUI Lili², SUN Jintao¹, SUN Xuan³, GU Hao¹

1.Department of Neurology, the Affiliated Brain Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

2.Department of Neurology, Xuanwu Hospital Capital Medical University, Beijing 100053, China

3.Department of Medical Laboratory, the Affiliated Brain Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

Corresponding author: GU Hao, E-mail: guhao1980@126.com

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between plasma heparin-binding protein (HBP) level and severity and prognosis of patients with cerebral infarction. **Methods** This study was a retrospective study. From October 2022 to January 2023, 81 patients with cerebral infarction who were treated in the Affiliated Brain Hospital of Nanjing Medical University were selected as the research objects, and the clinical data of the patients were collected. All patients were followed up by outpatient or telephone at 3 months after onset, and their modified Rankin Scale (mRS) scores were recorded. According to the mRS score, the patients were divided into good prognosis group ($n=43$) and poor prognosis group ($n=38$). The relationship between plasma HBP level and National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) score at admission in patients with cerebral infarction was analyzed by Spearman rank correlation analysis. Univariate and/or multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the influencing factors of severity and prognosis of patients with cerebral infarction, and the ROC curve was drawn to evaluate the predictive value of plasma HBP level for the poor prognosis of patients with cerebral infarction. **Results** Spearman rank correlation analysis showed that, plasma HBP level was positively correlated with NIHSS score at admission in patients with cerebral infarction ($r=0.354$, $P=0.001$). There were 56 cases of mild stroke and 25 cases of severe stroke in this group. Univariate

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目 (82001258)

作者单位: 1.210029江苏省南京市, 南京医科大学附属脑科医院神经内科 2.100053北京市, 首都医科大学宣武医院神经内科 3.210029江苏省南京市, 南京医科大学附属脑科医院医学检验科

通信作者: 顾昊, E-mail: guhao1980@126.com

Logistic regression analysis showed that white blood cell count, neutrophil count and plasma HBP level may be the influencing factors of severity of patients with cerebral infarction ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that plasma HBP level was an independent influencing factor of severity of patients with cerebral infarction ($P < 0.05$). The proportion of patients with cerebral hemorrhage history, NIHSS score at admission, white blood cell count, neutrophil count and plasma HBP levels in the poor prognosis group were higher than those in the good prognosis group ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that elevated NIHSS score at admission and plasma HBP level were risk factors for poor prognosis of patients with cerebral infarction ($P < 0.05$). ROC curve analysis results showed that the AUC of plasma HBP level in predicting poor prognosis of patients with cerebral infarction was 0.740 [95%CI (0.630, 0.850)], the optimal cut-off value was 20.1 $\mu\text{g/L}$, the sensitivity was 79.8%, and the specificity was 65.1%. **Conclusion** Plasma HBP level is an independent influencing factor of severity of patients with cerebral infarction. Elevated plasma HBP level is a risk factor for poor prognosis of patients with cerebral infarction, and it has a certain predictive value for poor prognosis of patients with cerebral infarction.

【Key words】 Brain infarction; Heparin-binding protein; Patient acuity; Prognosis; Root cause analysis

脑血管病位居我国居民死亡原因第一位^[1], 其中约81.9%的患者为脑梗死^[2]。近年来, 尽管静脉溶栓、动脉溶栓、机械取栓等超早期治疗手段极大地降低了脑血管病患者的残疾率和死亡率, 但整体上脑梗死患者仍病情重、预后差、致残率高、致死率高。研究表明, 炎症是脑梗死的重要致损因子^[3], 缺血脑组织可以通过释放高迁移率族蛋白B1 (high mobility group box 1, HMGB1)、热休克蛋白等而激活小胶质细胞、募集外周血白细胞, 进而引发缺血脑组织局部非特异性炎症反应, 进而加重脑组织损伤和神经功能缺损^[4]。因此, 脑梗死早期出现严重神经炎症反应预示患者预后不良。

中性粒细胞是首先响应缺血脑组织损伤、到达梗死部位的白细胞, 其聚集在梗死部位并释放多种细胞因子和氧自由基, 进而引起炎症反应, 促进神经毒性反应和细胞凋亡。此外, 活化的中性粒细胞还会释放多种蛋白酶, 进而导致血脑屏障被破坏, 加剧脑组织损伤^[5]。因此, 越来越多的研究以抑制中性粒细胞的炎症反应和氧化应激为切入点, 开发脑梗死的治疗策略, 以改善患者预后。肝素结合蛋白 (heparin-binding protein, HBP) 又称为天青杀素或CAP37, 其是由SHAFFER等^[6]在1984年首次发现并分离出来, 是一种由中性粒细胞分泌的小分子蛋白^[7]。研究发现, HBP是中枢神经系统感染性疾病的生物标志物^[8-9], 但在非感染性炎症疾病中的作用尚不明确。基于此, 本研究旨在探讨血浆HBP水平与脑梗死患者病情严重程度及预后的关系。

1 对象与方法

1.1 研究对象 本研究为回顾性研究。选取2022年10月至2023年1月在南京医科大学附属脑科医院就诊的脑梗死患者81例为研究对象。纳入标准: (1) 符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》^[10]中脑梗死的诊断标准; (2) 年龄 ≥ 18 岁; (3) 发病至入院时间 ≤ 24 h。排除标准: (1) 有致死性脑血管病史者; (2) 合并自身免疫系统疾病、全身炎症状态、癌症、血液系统疾病、急性或慢性感染者; (3) 既往服用可能影响血浆HBP水平的药物者。本研究经南京医科大学附属脑科医院伦理委员会审查通过〔(2022) 伦审 (ky 42)〕。

1.2 临床资料收集 收集患者的临床资料, 包括年龄、性别、BMI、既往史 (包括高血压、糖尿病、脑梗死、脑出血

史)、吸烟情况、饮酒情况、入院时美国国立卫生研究院卒中量表 (National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS) 评分〔根据入院时NIHSS评分将病情严重程度分为轻型卒中 (NIHSS评分为0~5分) 和重型卒中 (NIHSS评分 ≥ 6 分)^[11]〕及入院后24 h内实验室检查指标 (白细胞计数、中性粒细胞计数及血浆HBP水平)。

1.3 随访 所有患者于发病后3个月进行门诊或电话随访, 记录其改良Rankin量表 (modified Rankin Scale, mRS) 评分, 其中mRS评分0~2分定义为预后良好、3~6分定义为预后不良。根据mRS评分将患者分为预后良好组 ($n=43$) 和预后不良组 ($n=38$)。

1.4 统计学方法 采用SPSS 21.0统计学软件进行数据处理。符合正态分布的计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较采用独立样本 t 检验; 不符合正态分布的计量资料以 $M (P_{25}, P_{75})$ 表示, 两组间比较采用Mann-Whitney U 检验; 计数资料以相对数表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 血浆HBP水平与脑梗死患者入院时NIHSS评分的相关性分析采用Spearman秩相关分析, 脑梗死患者病情严重程度、预后的影响因素分析采用单因素和/或多因素Logistic回归分析; 绘制ROC曲线以评估血浆HBP水平对脑梗死患者预后不良的预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 相关性分析 本组患者血浆HBP水平为24.11 (11.09, 35.94) $\mu\text{g/L}$, 入院时NIHSS评分为2.0 (1.5, 11.5) 分。Spearman秩相关分析结果显示, 血浆HBP水平与脑梗死患者入院时NIHSS评分呈正相关 ($r=0.354, P=0.001$)。

2.2 脑梗死患者病情严重程度的影响因素 本组患者中轻型卒中56例, 重型卒中25例。以脑梗死患者病情严重程度为因变量 (赋值: 轻型卒中=0, 重型卒中=1), 以临床资料为自变量, 进行单因素Logistic回归分析, 结果显示, 白细胞计数、中性粒细胞计数、血浆HBP水平可能是脑梗死患者病情严重程度的影响因素 ($P < 0.05$), 见表1; 以脑梗死患者病情严重程度为因变量 (赋值同上), 以单因素Logistic回归分析中差异有统计学意义的指标 (赋值同表1, 因中性粒细胞计数与血浆HBP水平存在共线情况, 故未纳入中性粒细胞计数) 为自变量, 进行多因素Logistic回归分析, 结果

显示, 血浆HBP水平是脑梗死患者病情严重程度的影响因素 ($P<0.05$), 见表2。

表1 脑梗死患者病情严重程度影响因素的单因素Logistic回归分析
Table 1 Univariate Logistic regression analysis of influencing factors of severity in patients with cerebral infarction

变量	赋值	β	SE	Wald χ^2 值	P值	OR值	95%CI
年龄	实测值	0.016	0.018	0.841	0.359	1.017	(0.981, 1.053)
性别	男=0, 女=1	0.359	0.635	0.319	0.572	1.432	(0.412, 4.974)
BMI	实测值	-0.028	0.069	0.164	0.685	0.972	(0.850, 1.113)
高血压史	无=0, 有=1	-0.278	0.527	0.278	0.598	0.757	(0.269, 2.129)
糖尿病史	无=0, 有=1	0.028	0.535	0.003	0.958	1.029	(0.361, 2.933)
脑梗死史	无=0, 有=1	-0.134	0.666	0.040	0.841	0.875	(0.237, 3.227)
脑出血史	无=0, 有=1	-2.015	1.182	2.906	0.088	0.133	(0.013, 1.352)
吸烟	否=0, 是=1	0.197	0.529	0.139	0.709	1.218	(0.432, 3.438)
饮酒	否=0, 是=1	0.556	0.578	0.924	0.336	1.744	(0.561, 5.417)
白细胞计数	实测值	0.224	0.098	5.206	0.023	1.251	(1.032, 1.517)
中性粒细胞计数	实测值	0.269	0.108	6.173	0.013	1.309	(1.058, 1.618)
血浆HBP水平	实测值	0.044	0.014	9.948	0.002	1.045	(1.017, 1.075)

注: HBP=肝素结合蛋白

表2 脑梗死患者病情严重程度影响因素的多因素Logistic回归分析
Table 2 Multivariate Logistic regression analysis of influencing factors of severity in patients with cerebral infarction

变量	β	SE	Wald χ^2 值	P值	OR值	95%CI
白细胞计数	0.164	0.104	2.474	0.116	1.178	(0.961, 1.444)
血浆HBP水平	0.041	0.015	7.920	0.005	1.042	(1.013, 1.073)

2.3 预后良好组与预后不良组临床资料比较 预后良好组与预后不良组年龄、男性占比、BMI和有高血压史、有糖尿病史、有脑梗死史者占比及吸烟率、饮酒率比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 预后不良组有脑出血史者占比、入院时NIHSS评分、白细胞计数、中性粒细胞计数、血浆HBP水平高于预后良好组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 见表3。

2.4 脑梗死患者预后影响因素的多因素Logistic回归分析 以脑梗死患者预后 (赋值: 预后良好=0, 预后不良=1) 为因变量, 以表3中差异有统计学意义的项目为自变量 (因中性粒细胞计数与血浆HBP水平存在共线情况, 故未纳入中性粒细胞计数), 进行多因素Logistic回归分析, 结果显示, 入院时NIHSS评分、血浆HBP水平升高是脑梗死患者预后不良的危险因素 ($P<0.05$), 见表4。

2.5 血浆HBP水平对脑梗死患者预后不良的预测价值 ROC

曲线分析结果显示, 血浆HBP水平预测脑梗死患者预后不良的AUC为0.740 [95%CI (0.630, 0.850), $P<0.001$], 最佳截断值为20.1 $\mu\text{g/L}$, 灵敏度为79.8%, 特异度为65.1%, 见图1。

3 讨论

HBP是由中性粒细胞合成并储存在嗜天青颗粒和分泌囊泡中, 当中性粒细胞受到刺激时其会黏附在血管内皮并分泌大量HBP, 进而引发炎症反应、促进免疫应答^[7]。既往研究报道, IL-1 β 、IL-6、IL-8及肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 等炎症因子均可参与缺血后神经炎症级联反应, 损伤神经功能, 导致患者预后不良^[3, 12-13]。但上述炎症因子均是单核-巨噬细胞源性炎症因子, 与单核-巨噬细胞相比, 中性粒细胞是外周血中含量最丰富的白细胞亚群, 其在脑梗死发生后最先被活化并向脑组织浸润, 以促进神经炎症反应。动物实验表明, 脑梗死后4 h中性粒细胞被激活并浸润至脑组织^[13], 而单核-巨噬细胞则在脑梗死后10 h才开始向中枢浸润, 进而发挥促神经炎症反应作用^[14]。相应地, 单核-巨噬细胞源性炎症因子的产生、释放和作用时间均较中性粒细胞源性HBP延迟^[15]。因此, 脑梗死发生后中性粒细胞源性HBP的合成及释放更早, 且其 $t_{1/2}$ 较短^[16]。因此, 理论上

表3 预后良好组与预后不良组临床资料比较
Table 3 Comparison of clinical data between good prognosis group and poor prognosis group

项目	预后良好组 (n=43)	预后不良组 (n=38)	检验统计量值	P值
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	61.9 \pm 15.5	67.6 \pm 11.6	-1.867 ^a	0.066
男性 [n (%)]	32 (74.4)	33 (86.8)	1.964 ^b	0.161
BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	24.7 \pm 3.5	24.1 \pm 3.6	0.794 ^a	0.430
高血压史 [n (%)]	29 (67.4)	26 (68.4)	0.009 ^b	0.925
糖尿病史 [n (%)]	11 (25.6)	12 (31.6)	0.357 ^b	0.550
脑梗死史 [n (%)]	5 (11.6)	7 (18.4)	0.738 ^b	0.390
脑出血史 [n (%)]	0	4 (10.5)	4.761 ^b	0.029
吸烟 [n (%)]	14 (32.6)	11 (29.0)	0.123 ^b	0.726
饮酒 [n (%)]	12 (27.9)	10 (26.3)	0.026 ^b	0.872
入院时NIHSS评分 [$M(P_{25}, P_{75})$, 分]	2.0 (1.0, 2.0)	11.5 (4.0, 35.0)	-6.361 ^c	<0.001
白细胞计数 [$M(P_{25}, P_{75})$, $\times 10^9/L$]	7.0 (6.2, 8.0)	8.0 (6.9, 9.9)	-2.399 ^c	0.016
中性粒细胞计数 [$M(P_{25}, P_{75})$, $\times 10^9/L$]	4.6 (3.7, 5.7)	6.1 (4.9, 8.1)	-3.393 ^c	0.001
血浆HBP水平 [$M(P_{25}, P_{75})$, $\mu\text{g/L}$]	15.7 (8.9, 30.0)	31.2 (21.9, 46.6)	-3.710 ^c	<0.001

注: NIHSS=美国国立卫生研究院卒中量表; ^a表示 t 值, ^b表示 χ^2 值, ^c表示 u 值

表4 脑梗死患者预后影响因素的多因素Logistic回归分析
Table 4 Multivariate Logistic regression analysis of influencing factors of prognosis in patients with cerebral infarction

变量	赋值	β	SE	Wald χ^2 值	P值	OR值	95%CI
脑出血史	无=0, 有=1	19.385	15 302.000	<0.001	0.999	255 381 971.300	-
入院时NIHSS评分	实测值	0.367	0.135	7.366	0.007	1.443	(1.107, 1.881)
白细胞计数	实测值	0.103	0.139	0.552	0.458	1.109	(0.844, 1.457)
血浆HBP水平	实测值	0.052	0.023	5.176	0.023	1.054	(1.007, 1.102)

注: -表示数据比较大, 未展示

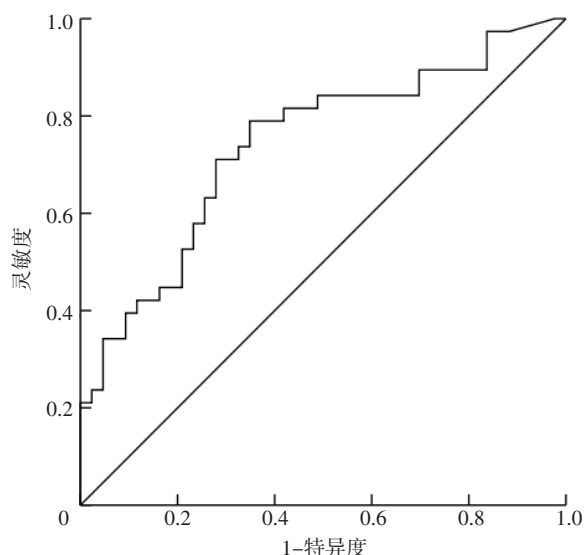


图1 血浆HBP水平预测脑梗死患者预后不良的ROC曲线

Figure 1 ROC curve of plasma HBP level in predicting poor prognosis of patients with cerebral infarction

可以将HBP作为脑梗死患者病情严重程度和预后不良的生物标志物。

目前,国内外关于HBP损伤脑组织的研究主要集中在中枢神经系统感染性疾病^[8-9],其在缺血缺氧等非感染性、中枢神经系统炎性疾病中的应用研究较少。KANDIL等^[17]研究发现,细菌性脑膜炎患者血清及脑脊液中HBP均明显升高,且过多的HBP可引起血管渗漏和脑水肿,进而导致继发性神经功能损伤和功能预后不良。本研究结果显示,血浆HBP水平与脑梗死患者入院时NIHSS评分呈正相关,提示脑梗死患者血浆HBP水平越高其神经功能损伤越严重,与GONG等^[18]研究结果一致,且血浆HBP水平还是脑梗死患者病情严重程度的独立影响因素。分析原因为:血浆HBP水平升高提示炎症反应加重,而过度的炎症反应可通过释放炎症因子而诱导氧化应激,破坏血脑屏障,激活小胶质细胞和星形胶质细胞,引起外周血白细胞浸润,增加出血转化等再灌注损伤发生风险,引起血管收缩、脑血流阻力增加、脑组织供血减少,导致神经元死亡和脑组织坏死,进而加重脑梗死患者神经功能缺损症状及病情严重程度^[19]。

本研究结果还显示,血浆HBP水平升高是脑梗死患者预后不良的危险因素,分析其原因可能如下:(1)脑梗死发生后患者会发生血管渗漏和血脑屏障破坏,进而引起脑水肿、出血转化、神经元凋亡和死亡,这是导致脑梗死患者预后不良的关键因素^[19]。而HBP可能通过促进内皮细胞释放炎症因子、与HMGB1结合增强其促炎作用、促进血小板黏附和白细胞浸润、激活凝血通路等而导致血管渗漏^[4, 20]。(2)HBP可以直接破坏细胞屏障,增加内皮细胞通透性,促进毛细血管渗漏,加剧神经炎症反应,进而加重神经元损伤^[17, 21],导致脑梗死患者预后不良。(3)研究表明,脑组织缺血坏死后可快速释放多种损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMPs)^[22],如HMGB1、热休克蛋白、三磷酸腺苷、S100蛋白、核糖核酸及脱氧核糖核酸等^[3, 23]。

DAMPs被激活后常驻于中枢神经系统的M0型小胶质细胞,并使其向促炎型M1极化,而活化的M1型小胶质细胞可释放炎症因子和趋化因子,进而募集并活化外周血中性粒细胞^[24],导致大量中性粒细胞向梗死部位浸润并释放大量活性氧、细胞外捕获网、炎症因子、胶原酶等,从而加剧炎症反应和组织损伤^[25]。此外,中性粒细胞被激活后还会破坏血脑屏障,诱导多种炎症细胞浸润,通过中枢-外周免疫炎症交互而引起神经功能损伤,导致患者预后不良^[19]。其中活化的中性粒细胞释放的HBP在诱导外周中性粒细胞和单核-巨噬细胞向脑组织浸润、激活炎症级联反应中发挥着关键作用^[26-27]。

既往研究表明,早期积极有效的抗炎治疗可通过多种机制减轻脑组织损伤程度、促进神经功能修复、减少肺部感染等并发症发生风险,进而改善脑梗死患者预后^[19]。但也有研究表明,过度抗炎治疗会增加脑梗死患者感染发生风险,破坏免疫炎症平衡状态、引起免疫功能低下,减慢机体病原体清除速度、抑制神经功能修复,从而导致患者预后不良^[28]。因此,急性脑梗死患者需有选择性地接受早期抗炎治疗,进而达到最佳治疗效果。研究表明,血浆HBP水平是诊断心肌梗死的生物标志物^[29],而脑梗死的病理特征与心肌梗死高度一致。本研究ROC曲线分析结果显示,血浆HBP水平预测脑梗死患者预后不良的AUC为0.740,最佳截断值为20.1 $\mu\text{g/L}$,灵敏度为79.8%,特异度为65.1%,提示血浆HBP水平对脑梗死患者预后不良具有一定预测价值。因此,临床上或可将血浆HBP水平作为脑梗死患者是否选择抗炎治疗的参考指标。

综上所述,血浆HBP水平是脑梗死患者病情严重程度的独立影响因素,其升高是脑梗死患者预后不良的危险因素,且对脑梗死患者预后不良具有一定预测价值。本研究尚存在一定局限性:(1)本研究样本量较少;(2)本研究对象包含接受常规治疗和超早期再灌注治疗患者,但本研究未校正治疗方法差异对研究结果的潜在影响。因此,后期应开展大样本量、前瞻性研究,以进一步验证本研究结论。

作者贡献:孙皓晨、王晓银进行文章的构思与设计,研究的实施与可行性分析;孙锦涛、孙璇进行数据收集、整理、分析;王晓银进行结果分析与解释;孙皓晨负责撰写、修订论文;崔黎黎、顾昊负责文章的质量控制及审核;顾昊对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] GBD Lifetime Risk of Stroke Collaborators, FEIGIN V L, NGUYEN G, et al. Global, regional, and country-specific lifetime risks of stroke, 1990 and 2016 [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379 (25): 2429-2437. DOI: 10.1056/NEJMoa1804492.
- [2] 《中国脑卒中防治报告》编写组.《中国脑卒中防治报告2019》概要[J]. *中国脑血管病杂志*, 2020, 17 (5): 136-144. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5921.2020.05.008.
- [3] CHAMORRO Á, DIRNAGL U, URRUTIA X, et al. Neuroprotection in acute stroke: targeting excitotoxicity, oxidative and nitrosative stress, and inflammation [J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15 (8): 869-881. DOI: 10.1016/S1474-4422(16)00114-9.

- [4] SHICHITA T, OOBOSHI H, YOSHIMURA A. Neuroimmune mechanisms and therapies mediating post-ischaemic brain injury and repair [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2023, 24 (5): 299–312. DOI: 10.1038/s41583-023-00690-0.
- [5] KIM M S, HEO M Y, JOO H J, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of short-term functional outcomes in acute ischemic stroke patients [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2023, 20 (2): 898. DOI: 10.3390/ijerph20020898.
- [6] SHAFER W M, MARTIN L E, SPITZNAGEL J K. Cationic antimicrobial proteins isolated from human neutrophil granulocytes in the presence of diisopropyl fluorophosphate [J]. *Infect Immun*, 1984, 45 (1): 29–35. DOI: 10.1128/iai.45.1.29–35.1984.
- [7] FISHER J, KAHN F, WIEBE E, et al. The dynamics of circulating heparin-binding protein: implications for its use as a biomarker [J]. *J Innate Immun*, 2022, 14 (5): 447–460. DOI: 10.1159/000521064.
- [8] KONG Y Y, YE Y, MA J W, et al. Accuracy of heparin-binding protein for the diagnosis of nosocomial meningitis and ventriculitis [J]. *Crit Care*, 2022, 26 (1): 56. DOI: 10.1186/s13054-022-03929-x.
- [9] OBREJA M, MIFTODE E G, STOLERIU I, et al. Heparin-binding protein (HBP), neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and S100 calcium-binding protein B (S100B) can confirm bacterial meningitis and inform adequate antibiotic treatment [J]. *Antibiotics (Basel)*, 2022, 11 (6): 824. DOI: 10.3390/antibiotics11060824.
- [10] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018 [J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51 (9): 666–682. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2018.09.004.
- [11] ROMANO J G, GARDENER H, CAMPO-BUSTILLO I, et al. Predictors of outcomes in patients with mild ischemic stroke symptoms: MaRISS [J]. *Stroke*, 2021, 52 (6): 1995–2004. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.032809.
- [12] ZHU H, HU S P, LI Y T, et al. Interleukins and ischemic stroke [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 828447. DOI: 10.3389/fimmu.2022.828447.
- [13] KAWABORI M, YENARI M A. Inflammatory responses in brain ischemia [J]. *Curr Med Chem*, 2015, 22 (10): 1258–1277. DOI: 10.2174/0929867322666150209154036.
- [14] DIRNAGL U, IADECOLA C, MOSKOWITZ M A. Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view [J]. *Trends Neurosci*, 1999, 22 (9): 391–397. DOI: 10.1016/s0166-2236(99)01401-0.
- [15] LAMBERTSEN K L, FINSEN B, CLAUSEN B H. Post-stroke inflammation—target or tool for therapy? [J]. *Acta Neuropathol*, 2019, 137 (5): 693–714. DOI: 10.1007/s00401-018-1930-z.
- [16] 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. DOI: 10.1038/nm1001-1123.
- [17] KANDIL M, KHALIL G, EL-ATTAR E, et al. Accuracy of heparin binding protein: as a new marker in prediction of acute bacterial meningitis [J]. *Publ Braz Soc Microbiol*, 2018, 49 (Suppl 1): 213–219. DOI: 10.1016/j.bjm.2018.05.007.
- [18] GONG P Y, LIU Y K, GONG Y C, et al. The association of neutrophil to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio, and lymphocyte to monocyte ratio with post-thrombolysis early neurological outcomes in patients with acute ischemic stroke [J]. *J Neuroinflammation*, 2021, 18 (1): 51. DOI: 10.1186/s12974-021-02090-6.
- [19] CANDELARIO-JALIL E, DIJKHUIZEN R M, MAGNUS T. Neuroinflammation, stroke, blood-brain barrier dysfunction, and imaging modalities [J]. *Stroke*, 2022, 53 (5): 1473–1486. DOI: 10.1161/STROKEAHA.122.036946.
- [20] DISTASI M R, LEY K. Opening the flood-gates: how neutrophil-endothelial interactions regulate permeability [J]. *Trends Immunol*, 2009, 30 (11): 547–556. DOI: 10.1016/j.it.2009.07.012.
- [21] LIU Z X, CHEN M M, SUN Y N, et al. Transforming growth factor- β receptor type 2 is required for heparin-binding protein-induced acute lung injury and vascular leakage for transforming growth factor- β /Smad/Rho signaling pathway activation [J]. *FASEB J*, 2022, 36 (11): e22580. DOI: 10.1096/fj.202200228RRRRR.
- [22] HUANG J, XIE Y C, SUN X F, et al. DAMPs, ageing, and cancer: the ‘DAMP hypothesis’ [J]. *Ageing Res Rev*, 2015, 24 (Pt A): 3–16. DOI: 10.1016/j.arr.2014.10.004.
- [23] GÜLKE E, GELDERBLOM M, MAGNUS T. Danger signals in stroke and their role on microglia activation after ischemia [J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2018, 11: 175628641877425. DOI: 10.1177/1756286418774254.
- [24] POCOCK J M, KETTENMANN H. Neurotransmitter receptors on microglia [J]. *Trends Neurosci*, 2007, 30 (10): 527–535. DOI: 10.1016/j.tins.2007.07.007.
- [25] MENG Y, ZHANG L, HUANG M Y, et al. Blood heparin-binding protein and neutrophil-to-lymphocyte ratio as indicators of the severity and prognosis of community-acquired pneumonia [J]. *Respir Med*, 2023, 208: 107144. DOI: 10.1016/j.rmed.2023.107144.
- [26] XUE H, YU F. Changes in heparin-binding protein, procalcitonin, and C-reactive protein within the first 72 hours predict 28-day mortality in patients admitted to the intensive care unit with septic shock [J]. *Med Sci Monit*, 2023, 29: e938538. DOI: 10.12659/MSM.938538.
- [27] PEREIRA H A, SHAFER W M, POHL J, et al. CAP37, a human neutrophil-derived chemotactic factor with monocyte specific activity [J]. *J Clin Invest*, 1990, 85 (5): 1468–1476. DOI: 10.1172/JCI114593.
- [28] ZHANG S R, PHAN T G, SOBEY C G. Targeting the immune system for ischemic stroke [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2021, 42 (2): 96–105. DOI: 10.1016/j.tips.2020.11.010.
- [29] IPEK E, YOLCU M, YILDIRIM E, et al. A novel marker of inflammation: azurocidin in patients with ST segment elevation myocardial infarction [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19 (12): 3797. DOI: 10.3390/ijms19123797.

(收稿日期: 2023-06-15; 修回日期: 2023-09-02)

(本文编辑: 谢武英)