

HBP 和 PLR 在 AECOPD 中的应用价值

蒋菁, 李梅华, 杨丽芬, 任朝凤, 赵娅琳, 刘兴许, 周冬玉, 郑章敏

(昆明市第一人民医院呼吸与危重症医学科, 云南昆明 650011)

[摘要] **目的** 探讨肝素结合蛋白(HBP)和血小板与淋巴细胞的比值(PLR)与慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)的相关性, 并分别评估其在 AECOPD 的预测和辅助诊断中的临床应用价值。**方法** 选取 2022 年 11 月至 2023 年 12 月昆明医科大学附属甘美医院呼吸与危重症医学科住院部及门诊就诊的慢性阻塞性肺疾病患者 146 例作为研究对象, 以因咳嗽、咳痰、喘息等症状加重, 需要住院治疗或改变治疗方案的 COPD 患者为慢阻肺急性加重组(AECOPD 组, $n = 96$), 以同时期门诊复诊的、无呼吸道症状加重的 COPD 患者为慢阻肺稳定组(SCOPD 组, $n = 50$)。收集入院当天测定所得的淋巴细胞数和血小板数值, 通过计算得出 PLR 值, 使用免疫荧光干式定量法测出 HBP 的值, 比较 2 组间 HBP 和 PLR 水平的高低以及组间有无差异, 通过二元 Logistic 回归分析的方法分析 HBP 和 PLR 是否是 AECOPD 发生的独立危险因素, 并依据 ROC 曲线分析 HBP 和 PLR 在 AECOPD 发生的预测和辅助诊断中是否有应用价值。**结果** 2 组患者的性别、年龄、吸烟情况及高血压、糖尿病、冠心病等一般资料比较, 差异均无统计学意义; AECOPD 组患者血清中 HBP 和 PLR 的水平明显高于 SCOPD 组患者的水平, 且 HBP 和 PLR 均为 AECOPD 发生的独立危险因素($P < 0.05$); HBP 取截断值 30.09 ng/mL 时, 灵敏度和特异度分别是 97.9%、98%; PLR 取截断值 164.0835 时, 灵敏度和特异度分别是 57.3%、90%; HBP 和 PLR 联合检测时, AUC 值较单个指标时更高($P < 0.05$)。**结论** HBP 和 PLR 对 AECOPD 有预测和辅助诊断的作用, 二者联合检测时对 AECOPD 的预测和辅助诊断价值更高。

[关键词] 慢性阻塞性肺疾病急性加重; 肝素结合蛋白; PLR

[中图分类号] R563.9 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2095 - 610X(2024)10 - 0116 - 06

Application Value of HBP and PLR in AECOPD

JIANG Jing, LI Meihua, YANG Lifan, REN Chaofeng, ZHAO Yalin, LIU Xingxu,

ZHOU Dongyu, ZHENG Zhangmin

(Dept. of Respiratory and Critical Care Medicine, The 1st People's Hospital of Kunming, Kunming Yunnan 650011, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the relationship between heparin binding protein (HBP) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) and acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD), and evaluate their clinical value in the prediction and diagnosis of AECOPD. **Methods** Patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) who visited the inpatient department and outpatient department of Respiratory and Critical Care Medicine of Ganmei Hospital Affiliated to Kunming Medical University from November 2022 to December 2023 were selected as the study objects. Symptoms such as cough, sputum and wheezing were aggravated. COPD patients requiring hospitalization or change of treatment regimen were classified as acute COPD plus recombination (AECOPD group), and COPD patients with no exacerbation of respiratory symptoms were classified as COPD stabilization group (SCOPD group). Lymphocyte count and platelet values measured on the day of admission were collected, PLR values were calculated, and HBP values were measured by immunofluorescence dry

[收稿日期] 2024 - 05 - 17

[基金项目] 昆明市卫生健康委员会科研基金资助项目(2022-03-02-005)

[作者简介] 蒋菁(1997~), 女, 云南马关人, 在读硕士研究生, 住院医师, 主要从事呼吸科临床工作。

[通信作者] 李梅华, E-mail: 524396521@qq.com

quantification. The levels of HBP and PLR between the two groups and whether there were differences between the two groups were compared. Binary logistic regression analysis was used to analyze whether HBP and PLR were independent risk factors for the occurrence of AECOPD, and whether HBP and PLR had application value in predicting the occurrence of AECOPD and assisting diagnosis according to ROC curve. **Results** There were no significant differences in gender, age, smoking status, hypertension, diabetes, coronary heart disease and other general data between the two groups. Serum levels of HBP and PLR in AECOPD group were significantly higher than those in SCOPD group, and both HBP and PLR were independent risk factors for AECOPD. When the truncation value of HBP was 30.09 ng/mL, the sensitivity and specificity were 97.9% and 98%, respectively. When PLR truncation value is 164.0835, the sensitivity and specificity are 57.3% and 90%, respectively. The AUC value of HBP and PLR combined detection is higher than that of single index. **Conclusions** HBP and PLR can predict and assist the diagnosis of AECOPD, and the combined detection of HBP and PLR has a higher value in predicting and assisting the diagnosis of AECOPD.

[**Key words**] Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease; Heparin-binding protein; PLR

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是1种可防、可治的异质性肺部状态^[1], 以其高患病率、异质性及复杂性为特点^[2], 多以呼吸道症状为主要临床表现, 不可逆的持续性气流受限为特征^[3]。慢性阻塞性肺疾病急性加重(acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD)是指在不超过2周的时间内COPD患者出现呼吸道症状恶化的事件^[4]。每次恶化事件的出现, 都会加速患者肺功能损害的进程, 并发症出现的风险和死亡风险也随之升高^[5]。AECOPD的诊断主要依靠患者的主观症状, 但受患者表达能力、个体耐受力等不确定性因素的影响较大, 对精确诊疗带来了干扰。为此, 亟需寻找一些检测方式简便、检测迅速及结果稳定的实验室指标来帮助临床医生对有呼吸道症状恶化的COPD患者是否发生AECOPD进行进一步辅助评定。

肝素结合蛋白(heparin-binding protein, HBP)是自中性粒细胞衍化而来的一种无蛋白酶活性的多功能蛋白质, 对感染性疾病的早期诊断、疾病严重程度的判断及预后的评估方面有着重要的临床价值^[6]。血小板与淋巴细胞比值(platelet-to-lymphocyte ratio, PLR)是1种新型生物标志物, 在心血管疾病、炎症性疾病以及多种实体肿瘤疾病中均有诊断价值和重要的临床意义^[7]。目前对HBP和PLR在AECOPD的预测和辅助诊断方面的研究尚有不足。本研究通过分别测定、计算得出AECOPD和SCOPD患者血液中HBP和PLR的值, 经过统计分析后, 探讨HBP和PLR与慢性阻塞性肺疾病急性加重的相关性, 并分别评估其在AECOPD的预测和辅助诊断中的临床应用价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集2022年11月至2023年12月期间因呼吸道症状加重在昆明医科大学附属甘美医院呼吸与危重症医学科住院治疗的AECOPD患者96例为AECOPD组(男性79例, 女性17例), 同时期门诊复诊的SCOPD患者50例为SCOPD组(男性28例, 女性22例)。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准: (1)自愿签署知情同意书; (2)年龄>40岁; (3)在近期或既往曾在本院或有肺功能检查资质的其他医院做过肺功能检查, 且肺功能检查结果必须达到慢阻肺的诊断标准, 在吸入支气管舒张剂后, $FEV_1/FVC < 0.7$, 有非完全可逆的气流阻塞^[1], 在排除能导致类似症状和持续性气流受限的其他疾病后诊断为COPD的患者, 诊疗过程中至少有昆明医科大学附属甘美医院2名呼吸内科医师参与诊断; (4)AECOPD组除必须符合上述3条标准外, 还需同时符合2017年《慢阻肺急性加重中国专家共识》中AECOPD的诊断标准^[8]: 有咳嗽、咳痰、呼吸困难加重等呼吸道症状的恶化, 痰量增多和(或)咳脓性痰, 需改变原有治疗方案或接受额外治疗的COPD患者。

排除标准: (1)存在肺外感染性疾病; (2)有肿瘤、血液系统疾病、风湿免疫系统疾病、严重的肝病及凝血功能异常; (3)近3个月内接受过外科手术或需服用抗凝剂; (4)妊娠期和哺乳期。

符合上述全部纳入标准且不包含任何1项排除标准的患者方可纳入本研究。本研究进行前, 已将方案上交医院伦理委员会审核, 审批通过后

开始实施(伦理批件号YLS2022-73)。

1.3 相关指标检测

使用 Jet-iStar800Plus 免疫荧光分析仪检测血清 HBP 的水平,使用 SysmexXN-1000i 全自动血细胞分析仪检测血液中血小板(platelet, PLT)和淋巴细胞(lymphocyte, LYM)的水平,通过计算血常规中 PLR 的数值与 LYM 的数值的比值,得出血液中 PLR 的数值。

1.4 统计学处理

以 SPSS27.0 对各项数据进行统计学分析,用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示正态分布的计量资料,用中位数和四分位数 [M(P25, P75)] 表示非正态分布的计量资料,用独立样本 *t* 检验对正态分布的两组变量进行组间比较,用卡方检验对计数资料进行比较,用 spearman 相关系数对非正态数据进行分析,用单因素 logistic 回归分析对指标进行分析, $P < 0.05$ 的指标为慢阻肺急性加重的危险因素,再用多因素 Logistic 回归分析对单因素 logistic 回归分析中 $P < 0.05$ 的指标进行分析,分析后 $P < 0.05$ 的指标为慢阻肺急性加重的独立危险因素,用 ROC 曲线分析各项指标对疾病的预测和辅助诊断价值, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组间一般资料比较

2 组间性别、年龄、吸烟情况及高血压、糖

尿病、冠心病等合并症的比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表 1。

表 1 AECOPD 组、SCOPD 组 2 组患者一般资料比较 ($\bar{x} \pm s, n, M(P25, P75)$)

Tab.1 Comparison of general data between AECOPD group and SCOPD group ($\bar{x} \pm s, n, M(P25, P75)$)

| 组别 | AECOPD组 | SCOPD组 | $\chi^2/t/Z$ | <i>P</i> |
|-----------|--------------|---------------|--------------|----------|
| <i>n</i> | 96 | 50 | | |
| 性别 | | | | |
| 男 | 79 | 42 | 0.068 | 0.795 |
| 女 | 19 | 8 | | |
| 年龄(岁) | 73.48 ± 9.70 | 76.20 ± 11.10 | -1.530 | 0.128 |
| 吸烟情况 | | | | |
| 现在吸烟 | 22 | 5 | 3.690 | 0.158 |
| 过去吸烟 | 54 | 32 | | |
| 从不吸烟 | 20 | 13 | | |
| 合并症[n(%)] | | | | |
| 冠心病 | 28 | 16 | 0.125 | 0.723 |
| 高血压 | 49 | 32 | 2.235 | 0.135 |
| 糖尿病 | 37 | 17 | 0.291 | 0.590 |

* $P < 0.05$ 。

2.2 2 组间各指标水平及差异分析

AECOPD 组中 HBP 和 PLR 的水平明显高于 SCOPD 组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2、图 1。

表 2 各指标在 AECOPD 组和 SCOPD 组的 2 组间水平 [M(P25, P75)]

Tab.2 Inter-group level of each indicator in AECOPD group and SCOPD group [M(P25, P75)]

| 标志物 | AECOPD组 | SCOPD组 | <i>Z</i> | <i>P</i> |
|-----|------------------------|-----------------------|----------|----------|
| HBP | 66.78(44.05, 112.16) | 12.70(7.89, 20.39) | -9.793 | < 0.001* |
| PLR | 174.81(123.28, 253.83) | 112.36(82.70, 143.82) | -5.310 | < 0.001* |

* $P < 0.05$ 。

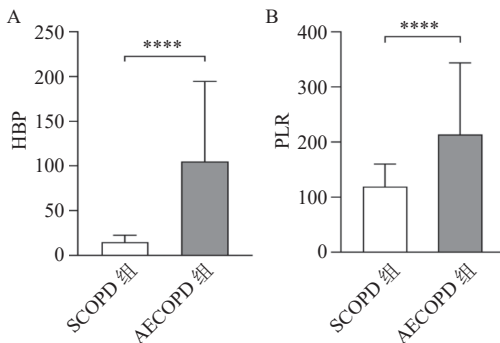


图 1 各指标在 AECOPD 组、SCOPD 组 2 组间差异分析
Fig.1 Difference analysis of each index between AECOPD group and SCOPD group

A: HBP 在 2 组间的差异; B: PLR 在 2 组间的差异。**** $P < 0.0001$ 。

2.3 二元 logistic 回归分析

将 HBP 和 PLR 进行单因素 logistics 回归分析,差异均有统计学意义($P < 0.05$),HBP 和 PLR 均可作为预测和辅助诊断慢阻肺急性加重的危险因素。再将其进一步行多因素 logistic 回归分析,结果如下所示, HBP($B = 0.747, OR = 2.111, CI 1.082 \sim 4.120, P = 0.028$)、PLR($B = 0.050, OR = 1.052, CI 1.005 \sim 1.100, P = 0.028$),差异有统计学意义($P < 0.05$),HBP 和 PLR 是慢阻肺患者急性加重的独立危险因素。即检测出的 HBP 每增加 1 ng/mL,此时 COPD 患者发生 AECOPD 的风险增加 2.111 倍;检测出的 PLR 每增加 1, COPD 患者发生 AECOPD 的风险增加 1.052 倍,见表 3、表 4。

表 3 单因素 logistics 回归分析

Tab. 3 One-way logistics regression analysis

| 因素 | B | SE | Wald | P | OR(95%CI) |
|-----|-------|-------|--------|----------|---------------------|
| HBP | 0.366 | 0.102 | 12.923 | < 0.001* | 1.442(1.181, 1.760) |
| PLR | 0.017 | 0.004 | 17.859 | < 0.001* | 1.017(1.009, 1.026) |

* $P < 0.05$ 。

表 4 多因素 logistics 回归分析

Tab. 4 Multi-factor logistics regression analysis

| 因素 | B | SE | Wald | P | OR(95%CI) |
|-----|-------|-------|-------|--------|---------------------|
| HBP | 0.747 | 0.341 | 4.801 | 0.028* | 2.111(1.082, 4.120) |
| PLR | 0.050 | 0.023 | 4.814 | 0.028* | 1.052(1.005, 1.100) |

* $P < 0.05$ 。

2.4 ROC 曲线分析 HBP 和 PLR 对 AECOPD 的诊断价值

HBP 和 PLR 对 AECOPD 早期诊断的 ROC 曲线显示, 上述指标对 AECOPD 均有预测和辅助诊断价值($P < 0.05$), 其中 HBP 的预测和辅助诊断价值最高, AUC 为 0.995, 95%CI 0.986 ~ 1.000; PLR 的预测和辅助诊断价值较高, AUC 为 0.768,

95%CI 0.693 ~ 0.844。HBP 截断值是 30.09 时, 灵敏度是 0.979, 特异度是 0.98; PLR 截断值是 164.0835 时, 灵敏度是 0.573, 特异度是 0.90。HBP、PLR 的约登指数分别是: 0.959、0.473。对 HBP 和 PLR 这两个指标, 使用二元 Logistic 回归分析, 求出 P 值, 再对 P 值画出 ROC 曲线, HBP+PLR 联合的 AUC 为 0.998, 见表 5, 图 2。

表 5 HBP 和 PLR 对 AECOPD 的诊断价值

Tab. 5 Diagnostic value of HBP and PLR in AECOPD

| 标志物 | AUC | Cut-off值 | 灵敏度 | 特异度 | 95%CI | | P |
|---------|-------|----------|-------|------|-------|-------|----------|
| | | | | | 下限 | 上限 | |
| HBP | 0.995 | 30.09 | 0.979 | 0.98 | 0.986 | 1.000 | < 0.001* |
| PLR | 0.768 | 164.0835 | 0.573 | 0.90 | 0.693 | 0.844 | < 0.001* |
| HBP+PLR | 0.998 | 0.51 | 0.99 | 0.98 | 0.994 | 1.000 | < 0.001* |

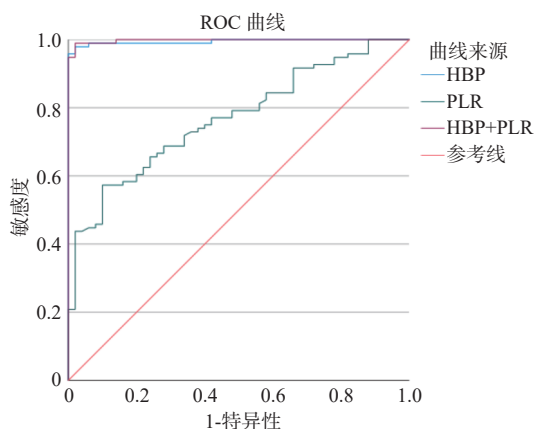
* $P < 0.05$ 。

图 2 HBP、PLR 及 HBP 联合 PLR 对预测和辅助诊断 AECOPD 的 ROC 曲线

Fig. 2 ROC curves of HBP, PLR and HBP combined PLR for prediction and auxiliary diagnosis of AECOPD

3 讨论

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是1种进展缓慢, 但无法治愈的呼吸系统疾病, 以气流阻塞为其特征, 现阶段尚未发现特异性的治疗手段^[9]。慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)是COPD患者就诊的常见原因, 是指各种因素导致的 COPD 患者气道功能迅速下降和呼吸道症状极速恶化为特征的一种疾病状态, 患者有咳嗽、咳痰, 伴或不伴呼吸困难等呼吸系统症状相较于基线期急剧恶化的表现, 是导致 COPD 患者肺功能进行性下降、住院、生活质量下降、经济负担增加和死亡的主要原因^[10]。AECOPD 的诊断主要依赖于患者的主观症状, 但受患者表达能力、主观感受、不同患者对疾病相关症状耐受力不同的个体差异等各种

不可控因素的影响较大,对疾病的精确诊断带来一定程度上的干扰。COPD 患者的肺功能呈现为一种逐渐下降的趋势,AECOPD 的发生过程又将加速这一进程,且肺功能的损害多不可逆,肺功能越差,AECOPD 患者的预后往往也越差。为延缓肺功能的恶化及改善患者预后、提升生活质量、降低不良事件发生风险、降低死亡率和减少经济负担,早期证实 AECOPD 的发生并尽早干预则更显其重要性。

HBP 是一种与炎症反应有关的中性粒细胞源性蛋白质^[11],现阶段已被证实具有的生理功能包括抗菌、趋化、增加血管通透性、促进伤口愈合、免疫调节和保护内皮细胞免于凋亡等^[12-16]。HBP 在慢阻肺方面的作用在近年来也被逐步证实,Dong 等^[17]的研究发现,HBP 作为 1 种新型炎症指标,在 AECOPD 患者血液中的水平较 COPD 患者血液中的水平明显升高,HBP 对 AECOPD 有诊断和评价的效能。本研究同样通过对 AECOPD 组患者和 SCOPD 组患者血液中 HBP 的含量测定并进行比较分析后发现,HBP 在 AECOPD 组患者血液中的含量明显超出 SCOPD 组患者血液中的含量,与上述研究得出的结果一致。本研究还证实了血液中较高水平的 HBP 是发生 AECOPD 的独立危险因素,HBP 每增加 1 ng/mL,COPD 患者发生 AECOPD 的风险增加 2.111 倍。血液 HBP 预测和辅助诊断 AECOPD 的 ROC 曲线下面积是 0.995 (95%CI 0.986 ~ 1.000, $P < 0.001$),证明血液 HBP 可作为 1 种客观的实验室证据,对 AECOPD 有极高的预测和辅助诊断的价值。

PLR 是 1 种新型的炎症指标,可反应机体的炎症情况,也有证据表明 PLR 在对慢阻肺急性加重、心血管疾病和多种实体肿瘤疾病的诊断中有着重要意义^[24]。本项研究发现 PLR 在 AECOPD 组患者血液中的水平明显高于在 SCOPD 组患者血液中的水平,与徐靖宇^[18]等的研究相似。此外,本研究还证实了血液中高水平的 PLR 是发生 AECOPD 的独立危险因素,PLR 每增加 1,COPD 患者发生 AECOPD 的风险增加 1.052 倍。在本研究中,血液 PLR 的水平预测和辅助诊断 AECOPD 发生的 ROC 曲线下面积是 0.768 (95%CI 0.693 ~ 0.844, $P < 0.001$),证明血液 PLR 可作为 1 种客观的实验室证据,对 AECOPD 有较高的预测和辅助诊断的价值。

本研究收集昆明医科大学附属甘美医院住院治疗的 AECOPD 患者 96 例为 AECOPD 组,同时

期门诊复诊的 SCOPD 患者 50 例为 SCOPD 组,研究肝素结合蛋白(HBP)和血小板与淋巴细胞的比值(PLR)与慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)的相关性。结果表明 AECOPD 组患者血清中 HBP 和 PLR 的水平明显高于 SCOPD 组患者的水平,且 HBP 和 PLR 均为 AECOPD 发生的独立危险因素;HBP 取截断值 30.09 ng/mL 时,灵敏度和特异度分别是 97.9%、98%;PLR 取截断值 164.0835 时,灵敏度和特异度分别是 57.3%、90%;HBP 和 PLR 联合检测时,AUC 值较单个指标时更高。研究结论 HBP 和 PLR 对 AECOPD 有预测和辅助诊断的作用,二者联合检测时对 AECOPD 的预测和辅助诊断价值更高。

综上所述,AECOPD 是一种与全身和气道炎症有关的疾病,从 2001 年版的 GOLD 指南开始,对 AECOPD 的定义和诊断标准的修订逐步发展至目前最新的 2024 版 GOLD 指南,各个版本中对 AECOPD 的诊断均主要依靠患者的主观症状。受不同患者对呼吸道症状耐受力感受不一的影响,以及某些患者对医务人员讲述的病情并不一定与自身病情完全符合,因此,仅凭患者对出现的主观呼吸道症状的描述来对 AECOPD 进行诊断,诊断结果可能会出现偏差,继而影响到后续治疗方案的选择。目前仅凭症状对 COPD 患者是否急性加重进行诊断的方式较为主观,受各种不可控因素的影响较大,缺乏较为直观且客观的证据,而通过本研究发现 HBP 和 PLR 这两个新型的炎症标志物,恰可作为直观且客观的实验室指标依据,对主观上出现呼吸症状恶化的 COPD 患者诊断为 AECOPD 的过程中起到了辅助诊断的作用,填补了 AECOPD 的诊断缺乏实验室证据的空缺,有一定程度上的创新性。

本研究尚有不足之处:(1)由于本研究是单中心研究、纳入样本量较小,可能还需要进一步扩大样本量继续研究后证实有无临床意义;(2)无治疗后的数据,无法与开始治疗前的数据进行对比;(3)入组患者多为老年男性,且大部分现在或既往有吸烟情况,故本次研究结果可能存在偏倚。

[参考文献]

- [1] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease(2024 report)[EB/OL][2023-12-26].

- [2] Wu F, Deng Z S, Tian H S, et al. Progress in pre-chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases*, 2023, 46(10): 1028-1034.
- [3] 梁振宇, 王凤燕, 陈子正, 等. 2023 年 GOLD 慢性阻塞性肺疾病诊断、管理及预防全球策略更新要点解读 [J]. *中国全科医学*, 2023, 26(11): 1287-1298.
- [4] 陈典, 隆寰宇, 李姝润, 等. 2024 年 GOLD 慢性阻塞性肺疾病诊断、治疗、管理及预防全球策略更新要点解读 [J/OL]. *中国全科医学*: 1-12[2024-02-25].
- [5] Xu X, Zhou L, Tong Z. The relationship of fractional exhaled nitric oxide in patients with AECOPD[J]. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 2023, 18: 3037-3046.
- [6] 张重威, 罗茜, 曹彦, 等. 有潜力的脓毒症生物标志物: 肝素结合蛋白 [J]. *中国急救医学*, 2021, 41(10): 916-921.
- [7] Chen G, Wu C, Luo Z, et al. Platelet-lymphocyte ratios: A potential marker for pulmonary tuberculosis diagnosis in COPD patients[J]. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 2016, 11: 2737-2740.
- [8] 慢性阻塞性肺疾病急性加重 (AECOPD) 诊治专家组. 慢性阻塞性肺疾病急性加重 (AECOPD) 诊治中国专家共识 (2017 年更新版) [J]. *国际呼吸杂志*, 2017, 37(14): 1041-1057.
- [9] Guo P, Li R, Piao T H, et al. Pathological mechanism and targeted drugs of COPD[J]. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 2022, 17: 1565-1575.
- [10] Zinellu A, Zinellu E, Mangoni A A, et al. Clinical significance of the neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in acute exacerbations of COPD: Present and future[J]. *European Respiratory Review*, 2022, 31(166): 220095.
- [11] Sjöbeck M, Sternby H, Herwald H, et al. Heparin-binding protein is significantly increased in acute pancreatitis[J]. *BMC Gastroenterology*, 2021, 21: 1-7.
- [12] 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]. *The Journal of Clinical Investigation*, 2008, 118(10): 3491-3502.
- [13] 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.
- [14] 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]. *Nature Medicine*, 2001, 7(10): 1123-1127.
- [15] Gonzalez M L, Ruan X, Kumar P, et al. Functional modulation of smooth muscle cells by the inflammatory mediator CAP37[J]. *Microvascular research*, 2004, 67(2): 168-181.
- [16] Olofsson A M, Vestberg M, Herwald H, et al. Heparin-binding protein targeted to mitochondrial compartments protects endothelial cells from apoptosis[J]. *The Journal of Clinical Investigation*, 1999, 104(7): 885-894.
- [17] 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 & Molecular Imaging*, 2021, 2021(16): 1-6.
- [18] 徐靖宇, 胡斯明, 徐莉, 等. 血小板/淋巴细胞比值在慢性阻塞性肺病急性加重早期诊断中的应用价值 [J]. *中国实验诊断学*, 2022, 26(7): 968-971.