

生物标志物联合应用在急性呼吸窘迫综合征患者诊断及预后评估中的意义

高杨 李军

国家卫生健康委员会激素与发育重点实验室,天津市代谢性疾病重点实验室,天津医科大学朱宪彝纪念医院 ICU,天津市内分泌研究所,天津 300134

通信作者:高杨, Email: jakky794@sina.com

【摘要】 目的 探讨 Clara 细胞分泌蛋白 16(CC16)及可溶性晚期糖基化终产物受体(sRAGE)联合检测对急性呼吸窘迫综合征(ARDS)诊断及预后评估的临床意义。**方法** 选择 2019 年 7 月至 2020 年 9 月入住天津医科大学朱宪彝纪念医院重症监护病房(ICU)的 100 例 ARDS 患者作为 ARDS 组,并选择同期入住 ICU 的 100 例非 ARDS 患者作为对照。收集患者的一般资料、生命体征、血气分析、血清 CC16 和 sRAGE 水平、机械通气时间、ICU 住院时间及患者住院期间预后。绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线),并计算 ROC 曲线下面积(AUC),评价 CC16 和 sRAGE 单独或联合检测对 ARDS 诊断及预后判断的临床价值。**结果** ARDS 组患者机械通气时间较非 ARDS 组更长($d: 15.44 \pm 3.04$ 比 12.61 ± 3.73 , $P < 0.01$),住院病死率也更高(38.0% 比 9.0% , $P < 0.01$);但两组性别、年龄、体重指数(BMI)、急性生理学与慢性健康状况评分 II(APACHE II)和 ICU 住院时间差异均无统计学意义。ARDS 患者住院期间存活 62 例,死亡 38 例。死亡组患者 APACHE II 评分较存活组更高(分: 23.55 ± 2.83 比 19.40 ± 4.10 , $P < 0.01$);两组年龄、BMI、氧合指数、平均动脉压、机械通气时间和 ICU 住院时间差异无统计学意义。ARDS 组患者血清 CC16 和 sRAGE 水平均明显高于非 ARDS 组[CC16(mg/L): 38.78 ± 14.70 比 21.87 ± 2.45 , sRAGE(pg/L): $2\ 470.95 \pm 288.70$ 比 $2\ 013.22 \pm 131.15$, 均 $P < 0.01$];ARDS 死亡组患者血清 CC16 和 sRAGE 水平均明显高于存活组[CC16(mg/L): 42.02 ± 10.81 比 30.52 ± 9.47 , sRAGE(pg/L): $2\ 638.34 \pm 324.07$ 比 $2\ 279.91 \pm 163.70$, 均 $P < 0.01$]。ROC 曲线显示,单独检测血清 CC16、sRAGE 诊断 ARDS 的 AUC 分别为 0.859 [95% 可信区间(95%CI)为 0.808 ~ 0.911] 和 0.821 (95%CI 为 0.762 ~ 0.879),最佳截断值分别为 25.76 mg/L 和 2 203.00 pg/L;两者联合诊断 ARDS 的 AUC 达 0.932 (95%CI 为 0.900 ~ 0.965),敏感度为 89.0%,特异度为 87.6%。单独检测血清 CC16、sRAGE 预测 ARDS 患者住院期间死亡的 AUC 分别为 0.747 (95%CI 为 0.651 ~ 0.843) 和 0.819 (95%CI 为 0.737 ~ 0.902),最佳截断值分别为 32.95 mg/L 和 2 554.50 pg/L;两者联合预测 ARDS 患者死亡的 AUC 可达 0.900 (95%CI 为 0.828 ~ 0.972),敏感度为 88.7%,特异度为 84.5%。**结论** 血清 CC16 和 sRAGE 对 ARDS 的诊断及预后评估具有临床价值,且两者联合检测早期诊断 ARDS 及预测预后的能力明显优于单独检测。

【关键词】 Clara 细胞分泌蛋白 16; 可溶性晚期糖基化终产物受体; 急性呼吸窘迫综合征; 诊断; 预后

基金项目:中华国际医学交流基金会项目(Z-2017-24-2028-19)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20201021-00592

Significance of combined application of biomarkers in the diagnosis and prognosis assessment of patients with acute respiratory distress syndrome

Gao Yang, Li Jun

NHC Key Laboratory of Hormones and Development, Tianjin Key Laboratory of Metabolic Diseases, Department of Intensive Care Unit, Chu Hsien-I Memorial Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin Institute of Endocrinology, Tianjin 300134, China

Corresponding author: Gao Yang, Email: jakky794@sina.com

【Abstract】 Objective To explore the clinical significance of the combined detection of Clara cell secretory protein 16 (CC16) and soluble receptor for advanced glycation end product (sRAGE) in the diagnosis and prognosis of acute respiratory distress syndrome (ARDS). **Methods** 100 ARDS patients admitted to the intensive care unit (ICU) of Chu Hsien-I Memorial Hospital of Tianjin Medical University from July 2019 to September 2020 were enrolled as the ARDS group, and 100 non-ARDS patients admitted to the ICU during the same period were enrolled as the control group. The general information, vital signs, blood gas analysis, serum CC16 and sRAGE levels, duration of mechanical ventilation, length of ICU stay and prognosis during hospitalization were collected. The receiver operator characteristic (ROC) curve was drawn and the area under ROC curve (AUC) was calculated to evaluate the clinical value of CC16 and sRAGE. **Results** The duration of mechanical ventilation in the ARDS group was significantly longer than that in the non-ARDS group (days: 15.44 ± 3.04 vs. 12.61 ± 3.73 , $P < 0.01$), and the hospitalization mortality was higher (38.0% vs. 9.0% , $P < 0.01$), but there was no significant difference in gender,

age, body mass index (BMI), acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) score or the length of ICU stay between the two groups. There were 62 ARDS patients survived and 38 ARDS patients died during hospitalization. The APACHE II score of the death group was significantly higher than that of the survival group (23.55 ± 2.83 vs. 19.40 ± 4.10 , $P < 0.01$), but there was no significant difference in age, BMI, oxygenation index, mean arterial pressure, duration of mechanical ventilation or the length of ICU stay between the two groups. The serum levels of CC16 and sRAGE in the ARDS group were significantly higher than those in the non-ARDS group [CC16 (mg/L): 38.78 ± 14.70 vs. 21.87 ± 2.45 , sRAGE (pg/L): $2\ 470.95 \pm 288.70$ vs. $2\ 013.22 \pm 131.15$, both $P < 0.01$]; and the serum levels of CC16 and sRAGE of ARDS patients in the death group were significantly higher than those in the survival group [CC16 (mg/L): 42.02 ± 10.81 vs. 30.52 ± 9.47 , sRAGE (pg/L): $2\ 638.34 \pm 324.07$ vs. $2\ 279.91 \pm 163.70$, both $P < 0.01$]. ROC curve showed that the AUC of CC16 and sRAGE in the diagnosis of ARDS alone were 0.859 [95% confidence interval (95%CI) was 0.808–0.911] and 0.821 (95%CI was 0.762–0.879), and the best cut-off values were 25.76 mg/L and 2 203.00 pg/L, respectively; the AUC of combined detection of CC16 and sRAGE was 0.932 (95%CI was 0.900–0.965) with the sensitivity of 89.0% and the specificity of 87.6%. The AUC of CC16 and sRAGE in predicting the death of patients with ARDS during hospitalization were 0.747 (95%CI was 0.651–0.843) and 0.819 (95%CI was 0.737–0.902), and the best cut-off values were 32.95 mg/L and 2 554.50 pg/L, respectively; the AUC of combined detection of CC16 and sRAGE was 0.900 (95%CI was 0.828–0.972) with the sensitivity of 88.7% and the specificity of 84.5%. **Conclusions** Serum CC16 and sRAGE have clinical value for the diagnosis and prognosis of ARDS. The combined detection of them is superior to individual detection for early prediction of ARDS and prognosis.

【Key words】 Clara cell secretory protein 16; Soluble receptor for advanced glycation end product; Acute respiratory distress syndrome; Diagnosis; Prognosis

Fund program: Project of China International Medical Exchange Foundation (Z-2017-24-2028-19)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20201021-00592

急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 是重症监护病房 (intensive care unit, ICU) 常见危重症, 临床表现以顽固性低氧血症和双肺弥漫性渗出病变、肺水肿等为主要特点^[1], 虽然治疗手段不断完善, 病死率仍高达 30% ~ 40%^[2-3]。针对 ARDS 进行早期诊断和早期干预治疗是提高患者存活率的关键。近年来, 多种生物标志物在 ARDS 的诊断及病情评估中的临床价值逐渐被人们所重视。有研究显示, 多种生物标志物联合检测较单一生物标志物检测更具优势, 有助于临床医生更加准确有效地针对 ARDS 进行诊断和预后评估^[4]。本研究旨在通过检测 Clara 细胞分泌蛋白 16 (Clara cell secretory protein 16, CC16) 及可溶性晚期糖基化终产物受体 (soluble receptor for advanced glycation end product, sRAGE) 水平, 探讨联合检测上述两种生物标志物对 ARDS 的诊断及预后评估的临床意义。

1 资料与方法

1.1 研究对象: 选择 2019 年 7 月至 2020 年 9 月入住天津医科大学朱宪彝纪念医院 ICU 的 100 例 ARDS 患者作为 ARDS 组, 另外选择同期入住 ICU 的 100 例非 ARDS 患者作为对照。ARDS 诊断参照 2012 年柏林会议标准^[5]。排除 ICU 住院时间 ≤ 24 h、年龄 < 18 岁、妊娠、恶性肿瘤及长期接受血液透析或腹膜透析治疗者。

1.2 伦理学: 本研究符合医学伦理学标准, 经天津医科大学朱宪彝纪念医院医学伦理委员会审核批准

(审批号: DXBYHMEC2019-16)。所有检查及治疗均获得过患者或家属的知情同意。

1.3 临床数据采集: 收集患者一般资料〔性别、年龄、体重指数 (body mass index, BMI)、急性生理学及慢性健康状况评分 II (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)〕、生命体征〔平均动脉压 (mean arterial pressure, MAP)〕、实验室指标 (血气分析和血清 CC16、sRAGE 水平) 以及预后指标 (机械通气时间、ICU 住院时间); 同时记录患者住院期间预后。

1.4 统计学方法: 采用 SPSS 19.0 统计软件进行统计学分析。计量资料均符合正态分布, 以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用独立样本 t 检验。计数资料以率 (%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验或者 Fisher 精确检验。绘制受试者工作特征曲线 (receiver operator characteristic curve, ROC 曲线), 使用 ROC 曲线下面积 (area under ROC curve, AUC) 评价血清 CC16 和 sRAGE 水平对 ARDS 诊断与预后评估的价值。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 ARDS 与非 ARDS 两组患者基本资料的比较 (表 1): ARDS 组患者机械通气时间较非 ARDS 组明显延长, 住院病死率较非 ARDS 组明显升高, 差异均具有统计学意义 (均 $P < 0.01$); 而两组患者的性别、年龄、BMI、APACHE II 评分和 ICU 住院时间差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。

表 1 ARDS 与非 ARDS 两组患者基本资料比较

组别	例数 (例)	性别(例) 男性 女性	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	BMI (kg/m^2 , $\bar{x} \pm s$)	APACHE II (分, $\bar{x} \pm s$)	机械通气时间 (d, $\bar{x} \pm s$)	ICU 住院时间 (d, $\bar{x} \pm s$)	住院病死率 [% (例)]
非 ARDS 组	100	58 42	55.98 ± 13.64	23.01 ± 1.42	20.78 ± 2.77	12.61 ± 3.73	19.45 ± 5.01	9.0 (9)
ARDS 组	100	61 39	58.51 ± 11.77	23.12 ± 1.34	19.89 ± 2.86	15.44 ± 3.04	18.20 ± 4.44	38.0 (38)
χ^2/t 值		0.187	1.426	-1.214	2.816	5.894	1.872	Fisher 精确检验
P 值		0.666	0.156	0.226	0.300	0.000	0.063	0.000

注: ARDS 为急性呼吸窘迫综合征, BMI 为体重指数, APACHE II 为急性生理学与慢性健康状况评分 II, ICU 为重症监护病房

表 2 住院期间不同预后两组 ARDS 患者基本资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	年龄 (岁)	BMI (kg/m^2)	APACHE II 评分(分)	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (mmHg)	MAP (mmHg)	机械通气 时间(d)	ICU 住院 时间(d)
存活组	62	58.40 ± 10.49	22.45 ± 1.88	19.40 ± 4.10	153.05 ± 29.70	62.75 ± 17.14	11.40 ± 1.57	13.80 ± 2.76
死亡组	38	61.20 ± 8.49	22.15 ± 1.50	23.55 ± 2.83	135.90 ± 32.58	60.65 ± 33.55	12.10 ± 2.86	15.35 ± 3.13
t 值		-0.930	0.559	-3.717	-1.740	-0.249	-0.959	-1.659
P 值		0.358	0.580	0.001	0.090	0.804	0.344	0.105

注: ARDS 为急性呼吸窘迫综合征, BMI 为体重指数, APACHE II 为急性生理学与慢性健康状况评分 II, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 为氧合指数, MAP 为平均动脉压, ICU 为重症监护病房; 1 mmHg=0.133 kPa

2.2 住院期间不同预后两组 ARDS 患者基本资料的比较(表 2): ARDS 患者住院期间存活 62 例, 死亡 38 例。两组患者年龄、BMI、氧合指数($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)、MAP、机械通气时间和 ICU 住院时间差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$); 而死亡组患者 APACHE II 评分较存活组更高, 差异具有统计学意义($P < 0.01$), 提示死亡组患者病情更加危重。

2.3 各组患者生物标志物水平的比较(表 3): ARDS 组血清 CC16 和 sRAGE 水平均明显高于非 ARDS 组, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$); 且 ARDS 死亡组患者血清 CC16 和 sRAGE 水平均明显高于存活组, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$)。

表 3 ARDS 与非 ARDS 两组患者及住院期间不同预后两组 ARDS 患者血清 CC16 和 sRAGE 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

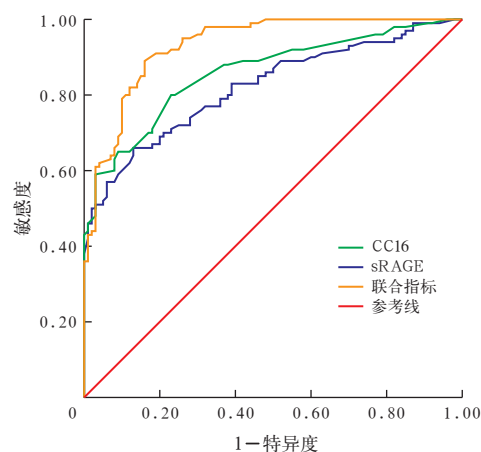
组别	例数(例)	CC16(mg/L)	sRAGE(pg/L)
非 ARDS 组	100	21.87 ± 2.45	2 013.22 ± 131.15
ARDS 组	100	38.78 ± 14.70	2 470.95 ± 288.70
t 值		11.341	9.642
P 值		0.000	0.000

组别	例数(例)	CC16(mg/L)	sRAGE(pg/L)
存活组	62	30.52 ± 9.47	2 279.91 ± 163.70
死亡组	38	42.02 ± 10.81	2 638.34 ± 324.07
t 值		-5.589	-7.330
P 值		0.000	0.000

注: ARDS 为急性呼吸窘迫综合征, CC16 为 Clara 细胞分泌蛋白 16, sRAGE 为可溶性晚期糖基化终末产物受体

2.4 生物标志物对 ARDS 的诊断效能(图 1): CC16 诊断 ARDS 的 AUC 为 0.859 [95% 可信区间(95% confidence interval(95%CI) 为 0.808 ~ 0.911)]; 最佳截断值为 25.76 mg/L 时, 敏感度为 82.5%, 特异度为 75.2%。sRAGE 诊断 ARDS 的 AUC 为 0.821 (95%CI

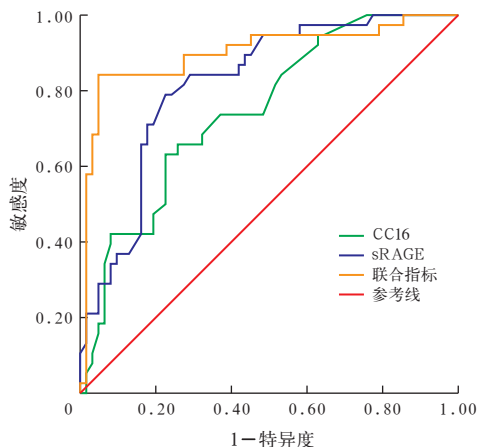
为 0.762 ~ 0.879); 最佳截断值为 2 203.00 pg/L 时, 敏感度为 74.0%, 特异度为 72.1%。CC16 和 sRAGE 联合诊断的 AUC 可达 0.932 (95%CI 为 0.900 ~ 0.965), 敏感度为 89.0%, 特异度为 87.6%。



注: CC16 为 Clara 细胞分泌蛋白 16, sRAGE 为可溶性晚期糖基化终末产物受体, ARDS 为急性呼吸窘迫综合征, ROC 曲线为受试者工作特征曲线

图 1 CC16 和 sRAGE 单独及联合诊断 ARDS 的 ROC 曲线

2.5 生物标志物对 ARDS 患者住院期间预后的预测效能(图 2): CC16 预测 ARDS 患者住院期间死亡的 AUC 为 0.747 (95%CI 为 0.651 ~ 0.843); 最佳截断值为 32.95 mg/L 时, 敏感度为 73.7%, 特异度为 71.0%。sRAGE 预测 ARDS 患者死亡的 AUC 为 0.819 (95%CI 为 0.737 ~ 0.902); 最佳截断值为 2 554.50 pg/L 时, 敏感度为 78.9%, 特异度为 77.4%。CC16 和 sRAGE 联合预测 ARDS 患者住院期间死亡的 AUC 可达 0.900 (95%CI 为 0.828 ~ 0.972), 敏感度为 88.7%, 特异度为 84.5%。



注: CC16 为 Clara 细胞分泌蛋白 16, sRAGE 为可溶性晚期糖基化终末产物受体, ARDS 为急性呼吸窘迫综合征, ROC 曲线为受试者工作特征曲线

图2 CC16 和 sRAGE 单独及联合预测 ARDS 患者住院期间预后的 ROC 曲线

3 讨论

ARDS 病理生理过程复杂,包括肺泡上皮细胞受损、肺毛细血管通透性改变、炎症反应、凝血/纤溶系统激活在内的多种机制均参与其中^[6]。有研究表明,大量炎症因子介导的肺部炎症反应贯穿了 ARDS 病理生理过程的始终^[7],因此,某些炎症因子可以作为生物标志物在 ARDS 的诊断及预后评估中发挥作用^[8]。目前人们发现的与 ARDS 有关的生物标志物已多达 20 余种^[3]。鉴于 ARDS 发病机制及病理生理过程的复杂性,单纯依靠单个生物标志物的检测难以对 ARDS 诊断及预后评估进行精准的判断,因此,联合检测生物标志物用于 ARDS 的诊断及预后评估成为临床研究的趋势。Fremont 等^[9]采用 7 个生物标志物联合检测进行研究,结果显示,联合生物标志物诊断 ARDS 的 AUC 为 0.86(95%CI 为 0.82 ~ 0.92),其诊断效能明显优于单个生物标志物;Ware 等^[10]采用 5 种生物标志物联合检测,结果同样证实了生物标志物联合诊断 ARDS 较单独诊断存在优势。血清 CC16 及 sRAGE 单独检测用于 ARDS 诊断的研究已有文献报道^[11-12],但鲜见两者同时用于 ARDS 诊断及预后评估的研究,本研究通过联合检测血清 CC16 和 sRAGE 水平发现,二者对 ARDS 的诊断及预后评估具有一定的参考价值,且两者联合检测能够为 ARDS 的诊断和预后评估提供更好的参考依据。

CC16 由分布于终末细支气管和呼吸性细支气管上皮的 Clara 细胞分泌,可以透过肺血屏障,各种原因导致的缺氧及气道损伤均能够引起 CC16 释放

至外周血,导致血浆 CC16 水平明显上升,因此血 CC16 水平可以作为监测肺血屏障通透性的生物标志物^[13]。此外,CC16 还可以通过调节肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 等细胞因子水平而发挥抗炎和抗氧化作用^[14]。Determann 等^[15]在一项回顾性研究中发现,血清 CC16 水平在 ARDS 确诊之前已明显升高,并应用 ROC 曲线得出 CC16 诊断 ARDS 的敏感度为 90%,特异度为 92%,提示血清 CC16 水平可以作为 ARDS 的早期诊断指标。Xu 和 Song^[16]研究表明,ARDS 患者血清及肺泡灌洗液中 CC16 水平均明显升高,且高水平的 CC16 与患者病死率增加有关。Lesur 等^[17]在一项针对 ARDS 患者的多中心前瞻性研究中发现,血清 CC16 水平升高与 ARDS 患者肺外器官功能衰竭发生率增加以及呼吸机使用天数增加均呈显著正相关,并且较高的初始血清 CC16 水平与 ARDS 患者的病死率增加有关。林锦乐等^[11]研究提示,血清 CC16 水平能够早期诊断 ARDS,并且对 ARDS 的严重程度分级具有一定参考价值。

sRAGE 是晚期糖基化终末产物受体(receptor for advanced glycation end product, RAGE)的可溶性形式,在体内呈低水平广泛分布,在肺组织中则呈高水平表达,主要表达于 I 型肺泡上皮细胞基底侧细胞膜^[18]。当 I 型肺泡上皮细胞受损时,sRAGE 可以通过受损的肺泡壁和毛细血管壁释放进入肺泡腔及血浆中,导致肺泡液及血浆水平升高,可以作为诊断弥漫性肺泡损伤的可靠标志物^[19]。sRAGE 也是许多炎症配体的受体,在肺泡内发生炎症反应时处于高表达状态。有研究表明,在与感染相关的 ARDS 患者中,其血清及肺泡灌洗液中 sRAGE 水平均明显升高^[20]。Jabaudon 等^[21]进行的一项前瞻性研究表明,ARDS 患者血清 sRAGE 水平明显升高,可以作为诊断 ARDS 的标志物。胡占升^[12]的研究显示,血清 sRAGE 水平对 ARDS 的早期诊断具有一定价值,并且可以判断 ARDS 的严重程度,高水平血清 sRAGE 水平提示 ARDS 患者预后不良。Nakamura 等^[22]研究结果表明,血清 sRAGE 水平与 ARDS 患者的死亡独立相关。

本研究表明,ARDS 患者血清 CC16 和 sRAGE 水平均明显高于非 ARDS 组,且 ARDS 死亡组患者血清 CC16 和 sRAGE 水平均明显高于存活组。对于 ARDS 的诊断而言,CC16 的敏感度和特异度均高于 sRAGE;而对于 ARDS 患者预后判断而言,sRAGE

的敏感度和特异度则均高于 CC16。CC16 和 sRAGE 对于 ARDS 诊断及预后评估的能力可能具有一定的互补性,基于此,可以对两者进行联合检测。本研究显示,联合检测 CC16、sRAGE 诊断 ARDS 及预测预后的敏感度和特异度均明显高于单独检测,说明两者联合检测对 ARDS 的早期诊断及预后评估能够提供更加精确的指导。

综上所述,血清 CC16 和 sRAGE 联合检测对早期诊断 ARDS 及预测预后的能力明显优于单独检测,多种生物标志物联合检测成为今后研究的趋势。本研究为单中心病例对照研究,样本量较小,限于条件限制,未能联合应用更多的生物标志物,并且未能对生物标志物进行连续动态性分析,具有一定局限性。ARDS 相关的生物标志物种类繁多,具体采用哪些标志物作为临床检测的最佳组合尚无定论,今后期待采用更多的生物标志物开展多中心大样本的临床试验进行深入研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 刘军,邹桂娟,李维勤.急性呼吸窘迫综合征的诊断新进展[J].中华危重病急救医学,2014,26(2):70-73. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.02.003.
- [2] 石颖,左祥荣,曹权.急性呼吸窘迫综合征的表型及内型研究进展[J/OL].中华重症医学电子杂志(网络版),2020,6(2):215-222[2020-08-24]. <http://rs.yiigle.com/CN116033202002/1204145.htm>. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2096-1537.2020.02.022.
- [3] 肖贞良,周菁,陈章,等.糖皮质激素治疗对急性呼吸窘迫综合征患者预后的影响[J].中国中西医结合急救杂志,2015,22(1):83-85. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.01.38.
- [4] 宋振举,白春学.急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征分子标记物:从单一到联合[J].中华急诊医学杂志,2014,23(3):245-247. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2014.03.001.
- [5] Ferguson ND, Fan E, Camporota L, et al. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material[J]. Intensive Care Med, 2012, 38(10): 1573-1582. DOI: 10.1007/s00134-012-2682-1.
- [6] Capelozzi VL, Allen TC, Beasley MB, et al. Molecular and immune biomarkers in acute respiratory distress syndrome: a perspective from members of the pulmonary pathology society[J]. Arch Pathol Lab Med, 2017, 141(12): 1719-1727. DOI: 10.5858/arpa.2017-0115-SA.
- [7] 何流漾,郑建洲,夏蕾,等.炎症反应在 ARDS 中的作用机制研究进展[J].中华危重病急救医学,2017,29(7):651-655. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.07.017.
- [8] Fujishima S. Pathophysiology and biomarkers of acute respiratory distress syndrome[J]. J Intensive Care, 2014, 2(1): 32. DOI: 10.1186/2052-0492-2-32.
- [9] Fremont RD, Koyama T, Calfee CS, et al. Acute lung injury in patients with traumatic injuries: utility of a panel of biomarkers for diagnosis and pathogenesis[J]. J Trauma, 2010, 68(5): 1121-1127. DOI: 10.1097/TA.0b013e3181e40728.
- [10] Ware LB, Koyama T, Zhao Z, et al. Biomarkers of lung epithelial injury and inflammation distinguish severe sepsis patients with acute respiratory distress syndrome[J]. Crit Care, 2013, 17(5): R253. DOI: 10.1186/cc13080.
- [11] 林锦乐,王伟,田方,等.克拉拉细胞蛋白 16 早期诊断急性呼吸窘迫综合征的临床研究[J].中华急诊医学杂志,2014,23(7):786-790. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2014.07.015.
- [12] 胡占升.可溶性晚期糖基化终末产物受体在急性呼吸窘迫综合征患者诊断及预后评估中的应用价值[J].中国全科医学,2014,17(22):2603-2606. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2014.22.014.
- [13] 傅萱,林锦乐,张文武,等. ARDS 生物标志物的研究进展[J].中华危重病急救医学,2017,29(7):656-661. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.07.018.
- [14] 原静,李书芳,李亚菲,等.无创高频振荡通气对新生儿呼吸衰竭外周血 CC16 与 KL-6 表达的影响[J].中国现代医学杂志,2020,30(4):93-97. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.04.017.
- [15] Determann RM, Millo JL, Waddy S, et al. Plasma CC16 levels are associated with development of ALI/ARDS in patients with ventilator-associated pneumonia: a retrospective observational study[J]. BMC Pulm Med, 2009, 9: 49. DOI: 10.1186/1471-2466-9-49.
- [16] Xu W, Song Y. Biomarkers for patients with trauma associated acute respiratory distress syndrome[J]. Mil Med Res, 2017, 4: 25. DOI: 10.1186/s40779-017-0134-5.
- [17] Lesur O, Langevin S, Berthiaume Y, et al. Outcome value of Clara cell protein in serum of patients with acute respiratory distress syndrome[J]. Intensive Care Med, 2006, 32(8): 1167-1174. DOI: 10.1007/s00134-006-0235-1.
- [18] Wang G, Han D, Zhang Y, et al. A novel hypothesis: up-regulation of HO-1 by activation of PPAR γ inhibits HMG1-RAGE signaling pathway and ameliorates the development of ALI/ARDS[J]. J Thorac Dis, 2013, 5(5): 706-710. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2013.08.69.
- [19] Mrozek S, Jabaudon M, Jaber S, et al. Elevated plasma levels of sRAGE are associated with nonfocal CT-based lung imaging in patients with ARDS: a prospective multicenter study[J]. Chest, 2016, 150(5): 998-1007. DOI: 10.1016/j.chest.2016.03.016.
- [20] Wang H, Wang T, Yuan Z, et al. Role of receptor for advanced glycation end products in regulating lung fluid balance in aipopolysaccharide-induced acute lung injury and infection-related acute respiratory distress syndrome[J]. Shock, 2018, 50(4): 472-482. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001032.
- [21] Jabaudon M, Blondonnet R, Roszyk L, et al. Soluble forms and ligands of the receptor for advanced glycation end-products in patients with acute respiratory distress syndrome: an observational prospective study[J]. PLoS One, 2015, 10(8): e0135857. DOI: 10.1371/journal.pone.0135857.
- [22] Nakamura T, Sato E, Fujiwara N, et al. Increased levels of soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE) and high mobility group box 1 (HMGB1) are associated with death in patients with acute respiratory distress syndrome[J]. Clin Biochem, 2011, 44(8-9): 601-604. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2010.12.014.

(收稿日期:2020-10-21)