

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.13.033

血清 ESM-1、VE-Cad、CC16 水平与脓毒症并发急性呼吸窘迫综合征患者炎性因子及预后的关系研究 *

裴戌锋¹ 严友纪² 黄芳³ 简宇¹ 将磊¹ 代凌云¹

(1 长江大学附属荆州医院急诊医学科 湖北 荆州 434020; 2 长江大学附属荆州医院泌尿外科 湖北 荆州 434020;

3 长江大学附属荆州医院产科 湖北 荆州 434020)

摘要 目的:探讨血清内皮细胞特异性分子-1(ESM-1)、血管内皮钙黏蛋白(VE-Cad)、Clara 细胞分泌蛋白 16(CC16)水平与脓毒症并发急性呼吸窘迫综合征(ARDS)患者炎性因子及预后的关系。**方法:**选取我院 2018 年 10 月~2020 年 1 月收治的 59 例脓毒症并发 ARDS 患者为研究对象,记作观察组。另取同期于我院进行体检的 60 例健康志愿者作为对照组。比较两组血清 ESM-1、VE-Cad、CC16 及炎症因子水平,并以 Pearson 相关性分析血清 ESM-1、VE-Cad、CC16 与炎症因子的相关性。此外,将观察组患者按照预后分作死亡组 27 例和存活组 32 例,通过多因素 Logistic 回归分析脓毒症并发 ARDS 患者预后的影响因素。**结果:**观察组的血清 ESM-1、VE-Cad、CC16 水平均高于对照组($P<0.05$)。观察组的 IL-6、CRP、PCT 水平均高于对照组($P<0.05$)。Pearson 相关性分析结果显示:脓毒症并发 ARDS 患者的血清 ESM-1、VE-Cad、CC16 水平与 IL-6、CRP、PCT 水平均呈正相关($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示:年龄(较大)、入院 24 h 内 APACHE II 评分(较高)以及血清 ESM-1(升高)、VE-Cad(升高)、CC16(升高)、IL-6(升高)、CRP(升高)、PCT(升高)均是脓毒症并发 ARDS 患者死亡的危险因素,而氧合指数(升高)是患者死亡的保护因素(均 $P<0.05$)。**结论:**脓毒症并发 ARDS 患者血清 ESM-1、VE-Cad、CC16 水平存在明显升高,且与炎性因子以及预后密切相关,可作为脓毒症并发 ARDS 患者预后的辅助评估指标。

关键词:脓毒症;急性呼吸窘迫综合征;ESM-1;VE-Cad;CC16;炎性因子;预后

中图分类号:R631.2;R563.8 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2022)13-2570-05

Relationship Study between Serum ESM-1,VE-Cad, CC16 Levels and Inflammatory Factors and Prognosis in Patients with Sepsis Complicated with Acute Respiratory Distress Syndrome*

PEI Xu-feng¹, YAN You-jī², HUANG Fang³, JIAN Yu¹, JIANG Lei¹, DAI Ling-yun¹

(1 Department of Emergency Medical, Jingzhou Hospital Affiliated to Changjiang University, Jingzhou, Hubei, 434020, China;

2 Department of Urology Surgery, Jingzhou Hospital Affiliated to Changjiang University, Jingzhou, Hubei, 434020, China;

3 Department of Obstetrics, Jingzhou Hospital Affiliated to Changjiang University, Jingzhou, Hubei, 434020, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship between serum endothelial-specific molecule-1 (ESM-1), vascular endothelial cadherin (VE-Cad), Clara cell-secreted protein 16 (CC16) levels and inflammatory factors and prognosis in patients with sepsis complicated with acute respiratory distress syndrome (ARDS). **Methods:** A total of 59 patients with sepsis complicated with ARDS who were diagnosed and treated in our hospital from October 2018 to January 2020 were selected as the research object, and recorded as the observation group. In addition, 60 healthy volunteers who underwent physical examination in our hospital during the same period were selected as control group. The serum ESM-1, VE-Cad, CC16 and inflammatory factors, oxygenation index levels were compared between the two groups, and the correlation between serum ESM-1, VE-Cad, CC16 and inflammatory factors and oxygenation index were analyzed by Pearson correlation. In addition, the observation group was divided into the death group with 27 cases and the survival group with 32 cases according to the prognosis, and multivariate Logistic regression was used to analyze the factors affecting the prognosis of sepsis patients with ARDS. **Results:** The levels of serum ESM-1, VE-Cad, CC16 in the observation group were higher than those in the control group ($P<0.05$). The levels of IL-6, CRP and PCT in the observation group were higher than those in the control group ($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that serum ESM-1, VE-Cad and CC16 were positively correlated with IL-6, CRP and PCT in patients with sepsis complicated with ARDS ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that age (older), APACHE II score within 24 hours after admission (higher), serum ESM-1 (elevated), VE-Cad (elevated), CC16 (elevated), IL-6 (elevated), CRP (elevated) and PCT (elevated) were all risk factors for death of sepsis patients with ARDS, while oxygenation index (elevated) was a protective factor for

* 基金项目:湖北省卫生健康委科研基金项目(WJ2021M080)

作者简介:裴戌锋(1979-),男,硕士,主治医师,从事急诊医学方向的研究,E-mail: doctorpei1979@163.com

(收稿日期:2022-01-28 接受日期:2022-02-23)

death of patients (all $P < 0.05$). **Conclusion:** Serum ESM-1, VE-Cad and CC16 levels are significantly increased in patients with sepsis complicated with ARDS, which are closely related to inflammatory factors and prognosis, and which can be used as prognostic indicators for patients with sepsis complicated with ARDS.

Key words: Sepsis; Acute respiratory distress syndrome; ESM-1; VE-Cad; CC16; Inflammatory Factors; Prognosis

Chinese Library Classification(CLC): R631.2; R563.8 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)13-2570-05

前言

急性呼吸窘迫综合征(Acute respiratory distress syndrome, ARDS)主要是指以弥漫性肺泡浸润以及肺泡毛细血管通透性改变为主要病理特征的一组综合征^[1-3]。其中脓毒症是导致ARDS发生的常见病因,且脓毒症并发ARDS患者的病死率高达50%~90%^[4]。由此可见,对脓毒症并发ARDS患者的预后进行早期预测显得尤为重要。随着近年来相关研究的日益深入,越来越多的学者发现炎症反应以及血管内皮细胞损伤均在脓毒症并发ARDS的发生、发展过程中起着至关重要的作用^[5,6]。内皮细胞特异性分子-1(Endothelial-specific molecule-1, ESM-1)是一种可溶性循环蛋白多糖,具有较为广泛的生物活性,通过多种信号传导途径参与血管内皮细胞损伤以及炎症反应过程^[7,8]。血管内皮钙黏蛋白(Vascular endothelial cadherin, VE-Cad)和连环蛋白共同构成的复合体在肺血管内皮细胞连接的结构维持过程中起着至关重要的作用,间接参与了脓毒症并发ARDS的核心病理过程^[9]。Clara细胞分泌蛋白16(Clara cells secrete protein 16, CC16)主要是由呼吸上皮细胞内的无纤毛Clara细胞合成、分泌而来,介导了慢性上、下气道嗜酸性炎症过程^[10]。既往预测脓毒症并发ARDS主要存在标志物较少,且特异性不高,寻找新型综合标志物显得十分必要。本文拟探明血清ESM-1、VE-Cad、CC16水平与脓毒症并发ARDS患者炎症因子及预后的关系,以期临床该类患者的预后评估提供新的靶点,现作以下报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取我院2018年10月~2020年1月收治的59例脓毒症并发ARDS患者为研究对象,记作观察组。年龄最小31岁,最大76岁,平均(51.94±3.15)岁;男性35例,女性24例;合并基础疾病:糖尿病23例,高血压25例,冠心病11例;入院24h内急性生理学及慢性健康状况评分系统(Acute physiology and chronic health evaluation scoring system, APACHE II)评分(18.72±4.29)分;入院24h内序贯器官衰竭评估(Sequential organ failure assessment, SOFA)评分(12.29±2.95)分;脏器衰竭个数:<2个20例,≥2个39例。纳入标准:(1)脓毒症诊断参考《中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018)》中的有关诊断标准^[11], ARDS诊断参考“柏林标准”^[12];(2)年龄≥18周岁;(3)入院前未接受相关治疗。剔除标准:(1)妊娠期或哺乳期女性;(2)接受心肺复苏术治疗者;(3)入院24h内死亡者;(4)合并急慢性炎症反应性疾病、血液系统疾病、自身免疫性疾病、恶性肿瘤者。另取同期于我院进行体检的60例健康志愿者作为对照组。年龄最小32岁,最大74岁,平均(51.32±3.09)岁;

男性38例,女性22例,经健康检查均排除肺部疾病。两组年龄和性别相比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),均衡可比。入组人员及其家属均了解研究内容并签署知情同意书,本院伦理委员会已批准本研究。

1.2 观察指标及检测方法

1.2.1 血清 ESM-1、VE-Cad、CC16 及炎症因子水平检测 观察组患者入院后即刻采集静脉血4 mL(对照组体检时采血),以速率3000 r/min离心10 min(离心半径13 cm),分离后留取血清保存在-80℃冰箱中待测。采用酶联免疫吸附法检测血清ESM-1、VE-Cad、CC16水平以及白细胞介素-6(Interleukin-6, IL-6)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、降钙素原(procalcitonin, PCT)水平,所用试剂盒均购自武汉博士德生物技术有限公司,所有操作严格按照试剂盒说明书进行。

1.2.2 氧合指数检测 使用IRMA血气分析仪(美国ITC公司)检测观察组患者的氧合指数,具体操作严格遵循仪器说明书完成。

1.3 临床资料收集

采用医院自制的临床资料调查表对所有脓毒症并发ARDS患者的临床资料进行记录和统计,主要包括:①年龄;②性别;③基础疾病情况(高血压、糖尿病、冠心病);④入院24h内APACHE II评分;⑤入院24h内SOFA评分;⑥脏器衰竭个数;⑦机械通气时间;⑧ICU住院时间。

1.4 预后分组

将观察组患者按照28 d的预后情况分作死亡组27例和存活组32例。

1.5 统计学方法

选择SPSS 22.0软件处理此次研究数据,计量资料符合正态分布以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较开展t检验。计数资料以[n, (%)]表示,组间比较开展 χ^2 检验。采用Pearson相关分析两变量之间的相关性。通过多因素Logistic回归分析预后的影响因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清 ESM-1、VE-Cad、CC16 水平比较

观察组的血清ESM-1、VE-Cad、CC16水平均高于对照组($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组炎症因子水平比较

观察组的IL-6、CRP、PCT水平均高于对照组($P < 0.05$),见表2。

2.3 脓毒症并发 ARDS 患者血清 ESM-1、VE-Cad、CC16 与炎症因子的相关性分析

Pearson相关性分析结果显示:脓毒症并发ARDS患者的血清ESM-1、VE-Cad、CC16水平与IL-6、CRP、PCT水平均呈正相关($P < 0.05$),见表3。

表 1 两组血清 ESM-1、VE-Cad、CC16 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of serum ESM-1, VE-Cad and CC16 levels between the two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	ESM-1(ng/mL)	VE-Cad(μ g/L)	CC16(ng/mL)
Observation group	59	3.20 $\pm$ 0.81	5.42 $\pm$ 1.02	20.31 $\pm$ 3.47
Control group	60	0.77 $\pm$ 0.15	0.32 $\pm$ 0.08	10.05 $\pm$ 2.19
t	-	22.845	38.612	19.322
P	-	0.000	0.000	0.000

表 2 两组炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of inflammatory factor levels between the two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	IL-6(pg/mL)	CRP(mg/L)	PCT(ng/mL)
Observation group	59	41.22 $\pm$ 6.28	37.10 $\pm$ 4.37	10.63 $\pm$ 3.47
Control group	60	12.20 $\pm$ 3.18	5.66 $\pm$ 1.27	0.05 $\pm$ 0.03
t	-	31.880	53.482	23.618
P	-	0.000	0.000	0.000

表 3 脓毒症并发 ARDS 患者血清 ESM-1、VE-Cad、CC16 与炎症因子的相关性分析(r,P)

Table 3 Correlation analysis of serum ESM-1, VE-Cad, CC16 and inflammatory factors in patients with sepsis complicated with ARDS(r, P)

Indexes	ESM-1		VE-Cad		CC16	
	r	P	r	P	r	P
IL-6	0.545	0.012	0.582	0.000	0.684	0.000
CRP	0.635	0.000	0.562	0.004	0.619	0.000
PCT	0.573	0.001	0.623	0.000	0.608	0.000

2.4 影响脓毒症并发 ARDS 患者预后的单因素分析

单因素分析结果显示:年龄、入院 24 h 内 APACHE II 评分、入院 24 h 内 SOFA 评分、机械通气时间、ICU 住院时间、脏器衰竭个数、血清 ESM-1、VE-Cad、CC16 水平、IL-6、CRP、PCT 水平以及氧合指数均与脓毒症并发 ARDS 患者的预后密切相关(均 $P < 0.05$),见表 4。

2.5 影响脓毒症并发 ARDS 患者预后的多因素 Logistic 回归分析

以脓毒症并发 ARDS 患者是否死亡为因变量,赋值如下:死亡=1,存活=0。以年龄、入院 24 h 内 APACHE II 评分、入院 24 h 内 SOFA 评分、机械通气时间、ICU 住院时间、脏器衰竭个数与血清 ESM-1、VE-Cad、CC16、IL-6、CRP、PCT 水平以及氧合指数为自变量,赋值如下:脏器衰竭个数 < 2 个=0, ≥ 2 个=1;其余指标赋值均为原值输入。经多因素 Logistic 回归分析发现:年龄(较大)、入院 24 h 内 APACHE II 评分(较高)以及血清 ESM-1(升高)、VE-Cad(升高)、CC16(升高)、IL-6(升高)、CRP(升高)、PCT(升高)均是脓毒症并发 ARDS 患者死亡的危险因素,而氧合指数(升高)是脓毒症并发 ARDS 患者死亡的保护因素(均 $P < 0.05$),见表 5。

3 讨论

脓毒症属于 ICU 中较为常见的急危重症,患者普遍存在明显的全身炎症反应,如不给予及时有效的治疗,随着病情的

进展极易引发心、肾等多种器官功能障碍^[13-15]。相关研究显示,脓症患者易并发 ARDS,其主要机制是脓毒症后患者体内会释放大量的内毒素,继而促进炎症细胞的大量合成,刺激中性粒细胞和内皮细胞黏附并移行至邻近组织,从而分泌多种蛋白酶对上皮细胞和内皮细胞造成损伤,增加了毛细血管通透性,进一步促使肺间质纤维化以及肺泡组织水肿,导致肺部氧交换能力低下,最终引起 ARDS 的发生^[16-18]。脓毒症并发 ARDS 可在一定程度上增加患者的病死率^[19],因此准确预测患者的预后情况,对临床治疗具有积极的指导意义。迄今为止,临床上尚缺乏预测脓毒症并发 ARDS 的可靠生物学指标,但随着近年来相关研究的深入,越来越多的学者发现 ESM-1、VE-Cad、CC-16 可能参与了 ARDS 的发生、发展过程,可能成为脓毒症并发 ARDS 的潜在预测指标^[20,21]。

ESM-1 主要表达于肺内细胞中,亦可少量表达于肾内皮细胞中,是由高度糖基化的 165 个氨基酸成熟多肽组成的一种高度多样化可溶性蛋白聚糖^[22-24]。炎症反应以及氧化应激所导致的肺泡-毛细血管屏障破坏和毛细血管渗漏是脓毒症并发 ARDS 的核心病理过程,而 VE-Cad 表达升高时,血管内皮组织细胞间连接的纤维蛋白加速分解,导致细胞迁移性增强,进而引起血管通透性改变和内皮功能障碍^[25,26]。CC16 属于低分子抗炎蛋白之一,具有一定的免疫调节、抑制炎症和氧化应激的作用,是支气管细胞功能障碍、肺损伤的有效血清标志物^[27-29]。本研究发现,脓毒症并发 ARDS 患者血清 ESM-1、VE-Cad、CC16

表 4 影响脓毒症并发 ARDS 患者预后的单因素分析[$\bar{x} \pm s, n(\%)$]Table 4 Univariate analysis of prognosis in patients with sepsis complicated with ARDS[$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

Related factors	Death group(n=27)	Survival group(n=32)	χ^2/t	P
Age(years)	54.23± 3.82	50.01± 2.73	4.935	0.000
Gender(male/female)	16/11	19/13	0.000	0.993
Diabetes	11(40.74)	12(37.50)	0.065	0.799
Hypertension	12(44.44)	13(40.63)	0.087	0.767
Coronary heart disease	4(14.81)	7(21.88)	0.481	0.488
APACHE II score within 24 hours after admission(scores)	24.07± 6.23	14.20± 3.72	7.519	0.000
SOFA score within 24 hours after admission(scores)	14.82± 3.25	10.15± 2.51	6.224	0.000
Mechanical ventilation time(d)	5.22± 1.05	4.01± 0.75	5.149	0.000
ICU hospital stay(d)	15.22± 2.39	10.05± 1.75	9.573	0.000
Number of organ failure(n)	<2 4(14.81)	16(50.00)	8.091	0.007
	≥2 23(85.19)	16(50.00)		
ESM-1(ng/mL)	4.32± 0.87	2.31± 0.75	9.532	0.000
VE-Cad($\mu\text{g/L}$)	6.73± 1.16	4.32± 1.07	8.294	0.000
CC16(ng/mL)	25.45± 4.06	16.56± 3.25	9.341	0.000
IL-6(pg/mL)	50.39± 8.34	31.82± 5.27	10.384	0.000
CRP(mg/L)	47.30± 5.68	25.10± 6.83	13.418	0.000
PCT(ng/mL)	13.02± 2.95	8.61± 3.05	5.616	0.000
Oxygenation index(mmHg)	241.32± 37.39	280.12± 15.20	3.551	0.001

表 5 影响脓毒症并发 ARDS 患者预后的多因素 Logistic 回归分析

Table 5 Multivariate Logistic regression analysis of prognosis in patients with sepsis complicated with ARDS

Factors	β	SE	Wald χ^2	OR(95%CI)	P
Age(older)	0.630	0.206	11.045	2.015(1.811~2.345)	0.000
APACHE II score within 24 hours after admission(higher)	0.701	0.195	13.485	2.059(1.825~2.416)	0.000
SOFA score within 24 hours after admission	0.256	0.223	3.205	1.410(0.984~1.562)	0.421
Mechanical ventilation time	0.315	0.206	2.387	1.287(0.966~1.352)	0.283
ICU hospital stay	0.359	0.218	2.386	1.395(0.805~1.561)	0.287
Number of organ failure ≥2	0.338	0.196	1.974	1.305(0.945~1.358)	0.195
ESM-1(elevated)	0.623	0.206	13.275	2.055(1.815~2.395)	0.001
VE-Cad(elevated)	0.672	0.219	10.595	1.874(1.651~2.106)	0.000
CC16(elevated)	0.701	0.255	11.765	1.745(1.601~2.341)	0.000
IL-6(elevated)	0.423	0.160	8.495	1.623(1.625~1.844)	0.000
CRP(elevated)	0.682	0.237	9.305	1.703(1.613~2.106)	0.000
PCT(elevated)	0.478	0.283	10.488	1.683(1.601~1.795)	0.000
Oxygenation index (elevated)	-0.722	0.174	14.773	0.872(0.745~0.932)	0.000

水平存在明显升高,可能是因为脓毒症并发 ARDS 时,患者的肺组织会出现一定程度的损伤,同时出现肺泡 - 毛细血管屏障破坏和毛细血管渗漏,继而引发炎症免疫应答,最终导致上述

各项指标水平的升高^[30]。此外,血清 ESM-1、VE-Cad、CC16 水平与炎症因子以及预后密切相关,可能是因为脓毒症并发 ARDS 后的肺内皮细胞过度活化会持续释放 ESM-1,且在缺氧

状态下会引起单核细胞以及内皮细胞的黏附,继而加重内皮细胞损伤以及功能障碍,从而引起炎症因子水平的升高以及氧合指数的降低。VE-Cad 与 CC16 水平的升高,在一定程度上反映了肺泡-毛细血管屏障破坏以及肺损伤的加重,继而促进了炎症反应、加剧了氧化应激,最终导致炎症因子水平的升高以及氧合指数的降低。另外,年龄、入院 24 h 内 APACHE II 评分以及血清 ESM-1、VE-Cad、CC16、IL-6、CRP、PCT 水平均是脓毒症并发 ARDS 患者死亡的危险因素,而氧合指数是患者死亡的保护因素。原因可能在于:随着年龄的升高,患者抵抗力以及免疫力随之下降,从而增加了临床治疗的难度,导致患者预后不良。入院 24 h 内 APACHE II 评分较高意味着患者病情较为严重,而血清 ESM-1、VE-Cad、CC16 水平的升高则间接反映了患者肺损伤程度的增加、炎症反应以及氧化应激程度的加剧,临床干预难度明显较大,对预后造成不利影响。此外,IL-6、CRP、PCT 水平的升高提示患者机体的炎症和感染程度加重,而氧合指数的下降则提示患者呼吸功能受损严重,呼吸受阻进而引起器官缺氧,最后导致器官衰竭,因此患者预后普遍较差。

综上所述,联合检测血清 ESM-1、VE-Cad、CC16 水平可能有助于临床脓毒症并发 ARDS 患者病情、预后的评估。

参考文献(References)

- [1] Saguil A, Fargo MV. Acute Respiratory Distress Syndrome: Diagnosis and Management[J]. Am Fam Physician, 2020, 101(12): 730-738
- [2] Kaku S, Nguyen CD, Htet NN, et al. Acute Respiratory Distress Syndrome: Etiology, Pathogenesis, and Summary on Management[J]. J Intensive Care Med, 2020, 35(8): 723-737
- [3] Coudroy R, Chen L, Pham T, et al. Acute Respiratory Distress Syndrome: Respiratory Monitoring and Pulmonary Physiology [J]. Semin Respir Crit Care Med, 2019, 40(1): 66-80
- [4] 李真玉, 宗晓龙, 胡轶鹏, 等. 血清血管内皮钙黏蛋白水平与脓毒性休克患者预后的关系 [J]. 中华急诊医学杂志, 2018, 27(12): 1370-1375
- [5] Li S, Zhao D, Cui J, et al. Correlation of microRNA-125a/b with acute respiratory distress syndrome risk and prognosis in sepsis patients[J]. J Clin Lab Anal, 2020, 34(3): e23098
- [6] 周锋, 李志峰, 王志力, 等. 利拉鲁肽对脓毒症诱导急性呼吸窘迫综合征小鼠的保护作用研究[J]. 重庆医学, 2019, 48(4): 569-572
- [7] 孙炜, 陈寒艳, 林桂芬, 等. 脓毒症并发急性呼吸窘迫综合征患者血清 ESM-1 水平变化及对预后的预测价值 [J]. 山东医药, 2020, 11(25): 14-17
- [8] 姜朕, 钮明杨, 汪浩森, 等. 血清内皮细胞特异性分子-1、表面活性蛋白-D 及转化生长因子- β 1 对脓毒症患儿继发性肺损伤的预测价值[J]. 中国临床医生杂志, 2021, 49(6): 731-733
- [9] 李真玉, 李伟, 宗晓龙, 等. 脓毒症并发急性呼吸窘迫综合征患者血清血管内皮钙黏蛋白水平变化及其与预后的关系[J]. 中华传染病杂志, 2018, 36(8): 461-465
- [10] 成亚东, 刘辉, 崔琛, 等. 急性呼吸窘迫综合征患者血清 Clara 细胞分泌蛋白 16 及单核细胞趋化蛋白 1 水平与病情严重程度和预后的关系[J]. 中国综合临床, 2019, 35(4): 289-294
- [11] 中国医师协会急诊医师分会, 中国研究型医院学会休克与脓毒症专业委员会. 中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018)[J]. 临床急诊杂志, 2018, 19(9): 567-588
- [12] ARDS Definition Task Force. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition[J]. JAMA, 2012, 307(23): 2526-2533
- [13] Faust HE, Reilly JP, Anderson BJ, et al. Plasma Mitochondrial DNA Levels Are Associated With ARDS in Trauma and Sepsis Patients[J]. Chest, 2020, 157(1): 67-76
- [14] 周欣乐, 康焰, 田春霖, 等. 脓毒症患者血清 FGF-21、MR-proADM、炎症因子与预后的关系分析 [J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(6): 1146-1149
- [15] Ma S, Zhao ML, Wang K, et al. Association of Ang-2, vWF, and EVLWI with risk of mortality in sepsis patients with concomitant ARDS: A retrospective study [J]. J Formos Med Assoc, 2020, 119(5): 950-956
- [16] 武晓灵, 喻莉, 龙鼎, 等. 盐酸小檗碱对脓毒症诱导急性呼吸窘迫综合征小鼠的保护作用及机制研究 [J]. 实用医学杂志, 2019, 35(22): 3452-3456
- [17] Meyer NJ, Gattinoni L, Calfee CS. Acute respiratory distress syndrome[J]. Lancet, 2021, 398(10300): 622-637
- [18] Mart MF, Ware LB. The long-lasting effects of the acute respiratory distress syndrome[J]. Expert Rev Respir Med, 2020, 14(6): 577-586
- [19] 李昌盛, 常焯, 戴河柳, 等. 血管外肺水指数、血管生成素-2 在脓毒症合并急性呼吸窘迫综合征患者预后评估中的价值[J]. 内科急危重症杂志, 2018, 24(5): 372-374
- [20] 任玉倩, 崔云. 脓毒症相关性急性呼吸窘迫综合征肺血管内皮细胞功能生物标志物的研究进展[J]. 中华急诊医学杂志, 2020, 29(9): 1246-1249
- [21] 吴莎莎, 杨帅, 沈超, 等. 血清 suPAR、PBEF、VE-Cad 水平与脓毒症所致 ARDS 患者病情、部分炎症反应指标及预后的关系[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(10): 1189-1194
- [22] 刘鹏飞, 冯笑山, 周博, 等. 子宫内膜癌组织中内皮细胞特异性分子 1 和 β -arrestin-2 蛋白表达的临床意义[J]. 实用癌症杂志, 2020, 35(4): 542-544
- [23] Li C, Geng H, Ji L, et al. ESM-1: A Novel Tumor Biomarker and its Research Advances [J]. Anticancer Agents Med Chem, 2019, 19(14): 1687-1694
- [24] Sarrazin S, Adam E, Lyon M, et al. Endocan or endothelial cell specific molecule-1 (ESM-1): a potential novel endothelial cell marker and a new target for cancer therapy[J]. Biochim Biophys Acta, 2006, 1765(1): 25-37
- [25] Cao J, Schnittler H. Putting VE-cadherin into JAIL for junction remodeling[J]. J Cell Sci, 2019, 132(1): jcs222893
- [26] Lampugnani MG, Dejana E, Giampietro C. Vascular Endothelial (VE)-Cadherin, Endothelial Adherens Junctions, and Vascular Disease[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2018, 10(10): a029322
- [27] Egron C, Labbé A, Rochette E, et al. Urinary club cell protein 16 (CC16): Utility of its assay during acute bronchiolitis [J]. Pediatr Pulmonol, 2020, 55(2): 490-495
- [28] Almontashiri S, Zhu Y, Han Y, et al. Club Cell Secreted Protein CC16: Potential Applications in Prognosis and Therapy for Pulmonary Diseases[J]. J Clin Med, 2020, 9(12): 4039
- [29] Laicho-Contreras ME, Polverino F, Tesfaigzi Y, et al. Club Cell Protein 16 (CC16) Augmentation: A Potential Disease-modifying Approach for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) [J]. Expert Opin Ther Targets, 2016, 20(7): 869-883
- [30] Al Duhailib Z, Farooqi M, Piticar J, et al. The role of eosinophils in sepsis and acute respiratory distress syndrome: a scoping review[J]. Can J Anaesth, 2021, 68(5): 715-726