

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.05.010

血清 LRG1、GRP78 与急诊脓毒症患者继发急性肺损伤的关系研究 *

陈佳林^{1,2} 李健球² 王素丽² 温保强² 王 华^{3Δ}

(1 南方医科大学第二临床医学院 广东 广州 510280; 2 南方医科大学深圳医院急诊科 广东 深圳 518000;

3 南方医科大学珠江医院重症医学科 广东 广州 510280)

摘要 目的: 探讨血清富亮氨酸 α -2 糖蛋白 1(LRG1)、葡萄糖调节蛋白 78(GRP78)与急诊脓毒症患者继发急性肺损伤(ALI)的关系。**方法:** 选取 2021 年 1 月~2022 年 10 月在我院急诊重症监护室(EICU)接受治疗的 155 例脓毒症患者为观察组,根据是否继发 ALI 分为 ALI 组 43 例和非 ALI 组 112 例,另选取同期我院 100 名体检健康者为对照组。采用酶联免疫吸附试剂盒检测血清 LRG1、GRP78 水平。通过单因素及多因素 Logistic 回归分析脓毒症患者继发 ALI 的影响因素。受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 LRG1、GRP78 水平对脓毒症患者继发 ALI 的预测价值。**结果:** 与对照组比较,观察组血清 LRG1、GRP78 水平升高 ($P<0.05$)。单因素分析显示,急诊脓毒症患者继发 ALI 与脓毒症分级、EICU 时间、机械通气、脓毒症相关器官衰竭评估(SOFA)评分、血乳酸、LRG1、GRP78 有关($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示,脓毒性休克、EICU 时间延长和 SOFO 评分、血乳酸、LRG1、GRP78 升高为急诊脓毒症患者继发 ALI 的独立危险因素($P<0.05$)。ROC 曲线分析显示,血清 LRG1、GRP78 水平单独和联合预测急诊脓毒症患者继发 ALI 的曲线下面积(AUC)分别为 0.790、0.782、0.884,二者联合预测的 AUC 最大。**结论:** 急诊脓毒症患者血清 LRG1、GRP78 水平升高与继发 ALI 密切相关,血清 LRG1、GRP78 水平联合预测急诊脓毒症患者继发 ALI 的价值较高。

关键词: 急诊脓毒症;急性肺损伤;LRG1;GRP78;影响因素;预测价值

中图分类号:R631.2;R655.3 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2024)05-863-05

Study on the Relationship between Serum LRG1, GRP78 and Secondary Acute Lung Injury in Patients with Emergency Sepsis*

CHEN Jia-lin^{1,2}, LI Jian-qiu², WANG Su-li², WEN Bao-qiang², WANG Hua^{3Δ}

(1 The Second Clinical Medical College of Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong, 510280, China;

2 Department of Emergency, Shenzhen Hospital of Southern Medical University, Shenzhen, Guangdong, 518000, China;

3 Intensive Care Unit, Zhujiang Hospital of Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong, 510280, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship between serum leucine-rich α -2 glycoprotein 1 (LRG1), glucose-regulated protein 78 (GRP78) and secondary acute lung injury (ALI) in patients with emergency sepsis. **Methods:** 155 patients with emergency sepsis who were treated in the emergency intensive care unit (EICU) of our hospital from January 2021 to October 2022 were retrospectively selected as observation group, patients were divided into ALI group (43 cases) and non-ALI group (112 cases) according to whether secondary ALI occurred, and 100 healthy subjects in our hospital during the same period were selected as control group. The levels of serum LRG1 and GRP78 were detected by enzyme-linked immunosorbent assay kit. The influencing factors of secondary ALI in patients with emergency sepsis were analyzed by univariate and multivariate logistic regression. The predictive value of serum LRG1 and GRP78 levels for secondary ALI in patients with emergency sepsis were analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze. **Results:** Compared with control group, the levels of serum LRG1 and GRP78 in observation group were increased ($P<0.05$). Univariate analysis showed that, ALI secondary to emergency sepsis was related to sepsis grade, EICU time, mechanical ventilation, sepsis-related organ failure assessment (SOFA) score, blood lactic acid, LRG1 and GRP78 ($P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that, septic shock, prolonged EICU time and increased SOFO score, blood lactic acid, LRG1 and GRP78 were independent risk factors for secondary ALI in patients with emergency sepsis ($P<0.05$). ROC curve analysis showed that, the area under the curve (AUC) of serum LRG1 and GRP78 levels alone and in combination in predicting ALI secondary to emergency sepsis were 0.790, 0.782 and 0.884 respectively, and the AUC of combined prediction was the largest ($P<0.05$). **Conclusion:** The increase of serum LRG1 and GRP78 levels in patients with emergency sepsis is closely relate to secondary ALI, and the combination of serum LRG1 and GRP78 levels has a higher value in predicting secondary ALI in patients with emergency sepsis.

Key words: Emergency sepsis; Acute lung injury; LRG1; GRP78; Influencing factors; Predictive value

* 基金项目:广东省科技厅自筹经费类科技计划项目(20172C0051)

作者简介:陈佳林(1989-),男,在职硕士研究生,主治医师,研究方向:脓毒症、肺损伤,E-mail: chenjialin_138@163.com

Δ 通讯作者:王华(1967-),男,博士,主任医师,研究方向:脓毒症、肺损伤,E-mail: icuwanghua@163.com

(收稿日期:2023-09-20 接受日期:2023-10-15)

Chinese Library Classification(CLC): R631.2; R655.3 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2024)05-863-05

前言

脓毒症为感染、休克、烧伤、创伤等临床急危重症患者常见并发症,流行病学调查显示,脓毒症已经成为急重症监护病房(emergency intensive care unit, EICU)内非心脏病人死亡的主要原因^[1,2]。急性肺损伤(ALI)是脓毒症常见并发症,发生率为25%~50%,60d死亡率高达38.2%,是导致脓症患者死亡的主要原因之一^[3]。及时预测脓毒症继发ALI对降低ALI发生非常重要。相关文献结果显示,失控性炎症反应、内质网应激是脓毒症继发ALI的重要病理基础^[4,5]。富亮氨酸 α -2糖蛋白1(leucine-rich- α -2-glycoprotein 1, LRG1)是一种分泌性蛋白,能通过调控免疫细胞增殖分化和转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)促进炎症发生发展^[6]。葡萄糖调节蛋白78(glucose-regulated protein 78, GRP78)是一种蛋白伴侣,能通过错误折叠和准运蛋白质促进内质网应激发生发展^[7]。既往结果表明,LRG1与肺微血管并发症发生有关^[8];GRP78在脂多糖诱导的ALI模型中高表达^[9]。本研究拟探讨血清LRG1、GRP78与急诊脓症患者继发ALI的关系,以期降低急诊脓症患者继发ALI风险提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2021年1月~2022年10月在我院EICU接受治疗的155例急诊脓症患者为观察组,女47例、男108例;年龄范围18~84岁,平均(60.52 $\pm$ 11.78)岁;感染部位:腹腔感染40例、导管相关血流感染43例、泌尿系统感染55例、其他感染17例;脓毒症分级^[10]:脓毒症98例、脓毒性休克57例。另选取同期我院100名体检健康者为对照组,女30例、男70例;年龄范围19~76岁,平均(59.11 $\pm$ 11.68)岁;两组性别和年龄无差异,有可比性($P>0.05$)。观察组纳入标准:(1)患者符合脓毒症国际共识Sepsis 3.0诊断标准^[10];(2)患者或家属签署同意书;(3)年龄 ≥ 18 岁。排除标准:(1)既往行肺部手术或有肺纤维化、慢阻肺等肺部疾病者;(2)合并急性心肌梗死、急性肾损伤等其他脏器损害的患者;(3)恶性肿瘤者;(4)血液系统疾病者;

(5)自身免疫性疾病者。本研究经我院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 血清LRG1、GRP78水平检测 收集观察组入EICU时和对照组体检时肘静脉血3 mL,离心留取血清(2900 r/min,离心13 min,离心半径8 cm),采用酶联免疫吸附试剂盒检测LRG1(上海继和生物科技有限公司)、GRP78(北京伊塔生物科技有限公司)水平。

1.2.2 资料收集 收集急诊脓症患者性别、年龄、病史(高血压、糖尿病、脑血管病、冠心病、慢性肾脏病)、感染部位、脓毒症分级、入EICU时生命体征(体温、心率、呼吸频率、平均动脉压)、EICU时间、机械通气、脓毒症相关器官衰竭评估(sepsis-associated organ failure assessment, SOFA)评分^[11]和入EICU时生化指标(血红蛋白、血小板计数、白细胞计数、葡萄糖、肌酐、血乳酸)等资料。

1.3 急诊脓症患者继发ALI诊断和分组

①脓症患者满足Sepsis 3.0诊断标准^[10];②ALI满足柏林制定的急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征(ALI/ARDS)诊断标准^[12];③ALI发生在脓毒症之后。根据EICU住院期间是否继发ALI将脓症患者分为ALI组43例和非ALI组112例。

1.4 统计学方法

采用SPSS26.0统计学软件进行处理。男女比例、脓毒症分级等计数资料以例(%)表示,实行 χ^2 检验;血清LRG1、GRP78水平等计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,实行 t 或 U 检验;急诊脓症患者继发ALI的影响因素采用多因素Logistic回归分析;血清LRG1、GRP78水平对急诊脓症患者继发ALI的预测价值采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析, Hanley & McNeil 检验比较曲线下面积(area under the curve, AUC); $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 观察组与对照组血清LRG1、GRP78水平比较

观察组血清LRG1、GRP78水平高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 观察组与对照组血清LRG1、GRP78水平比较($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of serum LRG1 and GRP78 levels between observation group and control group ($\bar{x}\pm s$)

Groups	N	LRG1(ng/mL)	GRP78(ng/mL)
Observation group	155	243.55 $\pm$ 34.97	208.69 $\pm$ 25.34
Control group	100	156.60 $\pm$ 25.34	113.22 $\pm$ 46.11
t	-	21.484	21.285
P	-	<0.001	<0.001

2.2 急诊脓症患者继发ALI的单因素分析

单因素分析显示,急诊脓症患者继发ALI与性别、年龄、病史、感染部位、体温、心率、呼吸频率、平均动脉压、血红蛋白、血小板计数、白细胞计数、葡萄糖、肌酐无关($P>0.05$)。而与

脓毒症分级、EICU时间、机械通气、SOFA评分、血乳酸、LRG1、GRP78有关,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

2.3 急诊脓症患者继发ALI的多因素Logistic回归分析

以表2中有统计学差异的脓毒症分级(脓毒性休克/脓毒

症=1/0)、机械通气(是/否=1/0)及 EICU 时间、SOFA 评分、血乳酸、LRG1、GRP78(均为连续变量原值输入)为自变量,是否继发 ALI(是/否=1/0)为因变量,建立多因素 Logistic 回归模型。结果显示:脓毒性休克、EICU 时间延长和 SOFA 评分、血乳酸、LRG1、GRP78 升高为急诊脓毒症患者继发 ALI 的独立危险因素($P<0.05$)。见表 3。

2.4 血清 LRG1、GRP78 水平对急诊脓毒症患者继发 ALI 的预

测价值 ROC 曲线分析显示,血清 LRG1、GRP78 水平联合预测脓毒症患者继发 ALI 的 AUC 大于 LRG1、GRP78 单独预测($Z=3.138, 3.182, P=0.002, 0.002$)。见表 4 和图 1。

3 讨论

脓毒症是一个具有高发病率、高病死率、高治疗费用特点的临床综合征,肺脏因与外界环境接触面积大易感染和自身具

表 2 急诊脓毒症患者继发 ALI 的单因素分析

Table 2 Univariate analysis of secondary ALI in patients with emergency sepsis

Factors	ALI group(n=43)	Non-ALI group(n=112)	$\chi^2/t/U$	P
Gender [n(%)]				
Male	29(67.44)	79(70.54)	0.141	0.708
Female	14(32.56)	33(29.46)		
Age(year, $\bar{x}\pm s$)	61.70 $\pm$ 10.66	60.07 $\pm$ 12.19	0.773	0.441
Medical history [n(%)]				
Hypertension	16(37.21)	50(44.64)	0.702	0.402
Diabetes mellitus	14(32.56)	34(30.36)	0.070	0.791
Cerebrovascular disease	14(32.56)	49(43.75)	1.613	0.204
Coronary disease	8(18.60)	25(22.32)	0.256	0.613
Chronic renal failure	3(6.98)	5(4.46)	0.052	0.820
Infection site [n(%)]				
Abdominal infection	11(25.58)	29(25.89)	0.031	0.999
Catheter-related bloodstream infection	12(27.91)	31(27.68)		
Urinary infection	15(34.88)	40(35.71)		
Other infections	5(11.63)	12(10.71)		
Sepsis grade[n(%)]				
Sepsis	19(44.19)	79(70.54)	9.278	0.002
Septic shock	24(55.81)	33(29.46)		
Body temperature($^{\circ}\text{C}$, $\bar{x}\pm s$)	36.82 $\pm$ 0.70	36.98 $\pm$ 1.03	-0.390	0.350
Heart rate (n/min, $\bar{x}\pm s$)	112.14 $\pm$ 22.04	110.67 $\pm$ 23.50	0.355	0.723
Breathing rate (n/min, $\bar{x}\pm s$)	23.74 $\pm$ 6.33	23.24 $\pm$ 6.03	0.459	0.647
Mean arterial blood pressure(mmHg, $\bar{x}\pm s$)	89.11 $\pm$ 19.92	94.98 $\pm$ 21.31	-1.562	0.120
EICU time [d, $M(P_{25}, P_{75})$]	24.00(13.00,37.00)	16.00(11.00,24.00)	3.005	0.003
Mechanical ventilation [n(%)]	39(90.70)	82(73.21)	5.546	0.019
SOFA score [score, $M(P_{25}, P_{75})$]	7.00(6.00,9.00)	6.00(4.00,8.00)	3.332	0.001
Hemoglobin(g/L, $\bar{x}\pm s$)	119.22 $\pm$ 33.38	121.07 $\pm$ 24.53	-0.378	0.706
Platelet count [$\times 10^9/\text{L}$, $M(P_{25}, P_{75})$]	197.85(131.22,269.57)	193.71(121.77,284.92)	0.002	0.998
Leucocyte count($\times 10^9/\text{L}$, $\bar{x}\pm s$)	14.00 $\pm$ 5.86	13.94 $\pm$ 5.74	0.052	0.959
Glucose(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	10.47 $\pm$ 4.43	9.87 $\pm$ 3.54	0.786	0.435
Serum creatinine [$\mu\text{mol/L}$, $M(P_{25}, P_{75})$]	95.51(43.71,132.69)	78.80(39.62,118.81)	1.563	0.118
Blood lactic acid[mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	2.14(1.01,3.05)	1.62(0.90,2.14)	2.408	0.016
LRG1(ng/mL, $\bar{x}\pm s$)	269.50 $\pm$ 30.19	233.59 $\pm$ 31.48	6.430	<0.001
GRP78(ng/mL, $\bar{x}\pm s$)	226.07 $\pm$ 19.58	202.02 $\pm$ 21.67	6.348	<0.001

表 3 急诊脓毒症患者继发 ALI 的多因素 Logistic 回归分析

Table 3 Multivariate Logistic regression analysis of secondary ALI in patients with septic

Factors	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
Septic shock	1.590	0.715	4.948	0.026	4.902	1.208~9.890
EICU time expand	0.106	0.031	11.971	0.001	1.112	1.047~1.181
Mechanical ventilation	0.196	0.111	3.146	0.076	1.217	0.980~1.511
SOFA score increased	0.257	0.113	5.142	0.023	1.293	1.035~1.614
Blood lactic acid increased	0.970	0.360	7.255	0.007	2.637	1.302~5.339
LRG1 increased	0.060	0.014	18.032	<0.001	1.062	1.033~1.091
GRP78 increased	0.084	0.018	21.178	<0.001	1.087	1.049~1.126

表 4 血清 LRG1、GRP78 水平对急诊脓毒症患者继发 ALI 的预测价值

Table 4 Predictive value of serum LRG 1 and GRP 78 levels for secondary ALI in patients with emergency sepsis

Indexes	AUC	95%CI	Best cut-off value	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Youden index
LRG1	0.790	0.718~0.852	252.80 ng/mL	74.42	75.00	0.494
GRP78	0.782	0.709~0.844	202.45 ng/mL	93.02	50.00	0.430
Combination	0.884	0.823~0.930	0.294	81.40	82.14	0.635

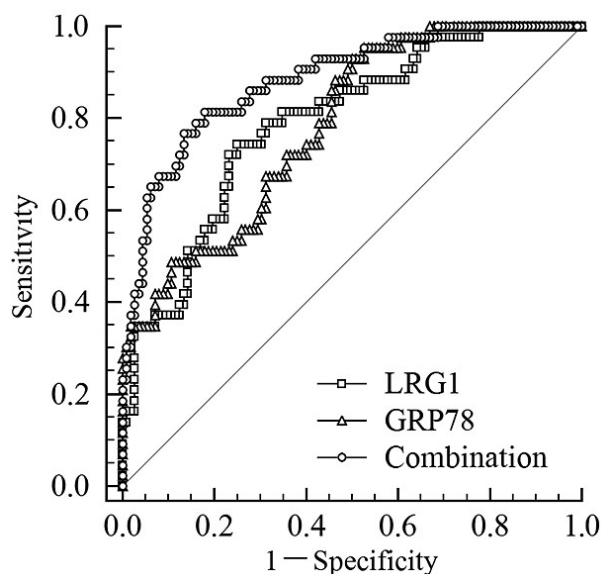


图 1 血清 LRG1、GRP78 水平预测急诊脓症患者继发 ALI 的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curves of serum LRG 1 and GRP 78 levels for predicting secondary ALI in patients with emergency sepsis

有免疫调节功能成为脓毒症进展过程中最易受到损害的靶器官之一,该病以短期内急性低氧性呼吸功能不全或呼吸衰竭为主要临床特征,不仅严重降低患者肺功能,还会增加脓毒症并发多器官功能障碍综合征风险,是当前危重病医学面临的重大课题^[13]。急诊脓毒症继发 ALI 具有多环节和多机制的特点,涉及凝血、炎症、免疫等多个方面,目前尚无特效治疗药物,多以机械通气、抗感染、抗炎、液体复苏进行辅助治疗,导致急诊脓毒症继发 ALI 的患者预后较差^[14]。因此及时、准确地预测急诊脓毒症患者继发 ALI,对降低 ALI 发生、指导临床开展治疗和促进患者预后改善具有重要意义。

炎症反应失控与脓毒症引起炎症消退障碍、延迟和炎症自限性机制打破等有关,失控性炎症反应通过循环系统进入肺内损伤血管和肺泡上皮细胞,导致肺水肿和透明膜形成,进而引起 ALI^[15]。TGF- β 1 是由多种免疫细胞表达的多功能蛋白,能通过激活核因子- κ B、Smad 信号通路促进炎症发生发展,在 ALI 过程中发挥重要作用^[16]。LRG1 是由中性粒细胞表达的一种急性时相蛋白,在受到微生物和炎症刺激后被释放,胞外 LRG1 能诱导趋化因子表达以促进中性粒细胞在损伤部位聚集引发炎症,同时 LRG1 也能激活 TGF- β 1 及其下游途径促进炎症进展^[6]。Pang KT 等^[17]研究报道,敲除 LRG1 基因能抑制核因子- κ B 信号通路活化,改善内皮细胞炎症反应。Miao Y 等^[18]研究报道,沉默 LRG1 基因能抑制 TGF- β 1/Smad 信号通路小鼠神经细胞损伤,进而减轻脓毒症相关脑损伤。这些研究说明,LRG1 与炎症反应密切相关,并参与脓毒症相关病理过程。最近李宛霓等^[19]实验也指出,LRG1 在脓毒症并发 ALI 大鼠肺泡上皮细胞中高表达。因此推测血清 LRG1 参与了脓毒症患者继发 ALI 的进程发展。本研究结果显示,急诊脓症患者血清 LRG1 水平较体检者更高,且多因素分析证实 LRG1 水平升高是其继发 ALI 的独立危险因素,说明血清 LRG1 水平升高会增加脓症患者继发 ALI 的风险。其原因可能是急诊脓症患者感染微生物和炎症刺激导致 LRG1 分泌水平增加,而随着 LRG1 水平升高,会进一步激活核因子- κ B 和 Smad 信号通路促进炎症,导致炎症反应失控,损伤肺血管和肺泡上皮细胞增加 ALI 风险^[20]。

内质网是参与蛋白质合成、加工、包装和运输的重要膜系统,内质网应激是指内质网内大量未折叠或错误折叠蛋白质蓄积等引起的内质网功能紊乱,强烈内质网应激能启动特异性凋亡途径损伤肺血管和肺泡上皮细胞,导致 ALI 发生发展^[21]。GRP78 是内质网上的一种钙结合蛋白,能识别内质网蛋白信号序列,在内质网稳态维持和蛋白质合成中发挥重要作用,当内

质网应激时能诱导 GRP78 表达以产生保护效应, 同时也能介导内质网特异性凋亡途径促进细胞凋亡^[22]。Luo N 等^[23]研究报道, GRP78 在脓毒症小鼠体内高表达, 抑制 GRP78 表达能改善内质网应激, 进而抑制脓毒症诱导的脾细胞凋亡。Ma Y 等^[24]研究报道, 敲除 GRP78 基因表达能改善内质网应激, 进而抑制脓毒症诱导的肾足细胞凋亡。这些研究说明, GRP78 参与脓毒症相关病理过程。同时 Leonard 等^[25]实验指出, 下调 GRP78 活性能减轻 ALI 小鼠肺血管内皮功能障碍。故推测血清 GRP78 参与了脓毒症患者继发 ALI 的进程发展。本研究结果显示, 急诊脓毒症患者较体检者血清 GRP78 水平更高, 且血清 GRP78 水平升高是其继发 ALI 的独立危险因素, 说明血清 GRP78 水平升高会增加急诊脓毒症患者继发 ALI 的风险。其原因可能是急诊脓毒症患者因细菌感染、炎症、钙离子代谢紊乱等应激损伤引起内质网应激, 诱导 GRP78 大量释放, 而随着 GRP78 水平升高会进一步促进内质网应激并激活相关凋亡信号通路, 诱导肺血管和肺泡上皮细胞凋亡, 导致 ALI 风险增加^[26]。

本研究结果还显示, 脓毒性休克、EICU 时间延长和 SOFA 评分、血乳酸升高也会增加急诊脓毒症患者继发 ALI 的风险, 其原因可能是脓毒性休克和血乳酸升高表明患者器官灌注不足, 肺脏血流低灌注导致 ALI 风险增加; EICU 时间延长说明患者病情更加危重, 治疗反应慢, 因此 ALI 风险更高^[27]; SOFA 评分越高说明急诊脓毒症患者身体各系统功能越差, 因此 ALI 风险更高^[28]。基于血清 LRG1、GRP78 水平与急诊脓毒症患者继发 ALI 的关系, 本研究进一步绘制 ROC 曲线发现, 当血清 LRG1、GRP78 水平为 252.80 ng/mL、202.45 ng/mL 时, 预测急诊脓毒症患者继发 ALI 的 AUC 为 0.790、0.782; 血清 LRG1、GRP78 水平联合预测的 AUC 达到了 0.884, 较 LRG1、GRP78 单独预测显著增加。说明检测血清 LRG1、GRP78 水平有助于急诊脓毒症患者继发 ALI 的预测, 且联合检测血清 LRG1、GRP78 水平能提升预测价值。但本研究结果还需多中心研究进一步验证。

综上所述, 血清 LRG1、GRP78 水平升高是急诊脓毒症患者继发 ALI 的独立危险因素, 血清 LRG1、GRP78 水平联合对急诊脓毒症患者继发 ALI 的预测价值较高, 有助于指导临床早期发现和干预脓毒症患者 ALI 发生, 以改善患者预后。

参考文献(References)

- [1] 中国医疗保健国际交流促进会急诊医学分会, 中华医学会急诊医学分会, 中国医师协会急诊医师分会, 等. 中国脓毒症早期预防与阻断急诊专家共识[J]. 中国急救医学, 2020, 40(7): 577-588.
- [2] Liu YC, Yao Y, Yu MM, et al. Frequency and mortality of sepsis and septic shock in China: a systematic review and meta-analysis[J]. BMC Infect Dis, 2022, 22(1): 564.
- [3] 刘雨默, 潘渤海. 脓毒症急性肺损伤发病机制研究进展 [J]. 疑难病杂志, 2022, 21(8): 868-871, 876.
- [4] 中国中西医结合学会第三届普通外科专业委员会, 《中国中西医结合外科杂志》学术编辑委员会, 王西墨, 等. 脓毒症肺损伤中西医结合诊治专家共识 [J]. 中国中西医结合外科杂志, 2020, 26(3): 400-408.
- [5] 练毅, 官丽荣, 余剑波, 等. 内质网应激介导的细胞凋亡与急性肺损伤的研究进展[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2021, 27(2): 358-360.
- [6] 赵灵芝, 宋佩佩, 尤崇革. LRG1 在炎症性疾病的肿瘤中的研究进展 [J]. 中国细胞生物学学报, 2022, 44(12): 2366-2374.
- [7] 李潇, 王静, 董尚林, 等. 葡萄糖调节蛋白 78 与肿瘤内质网关系研究进展[J]. 河北医药, 2023, 45(3): 436-441.
- [8] Dritsoula A, Dowsett L, Pilotti C, et al. Angiopathic activity of LRG1 is induced by the IL-6/STAT3 pathway[J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 4867.
- [9] 王昭, 徐震, 帖永新. GRP78 的表达对急性肺损伤上皮细胞凋亡和 NF- κ B 信号通路的影响[J]. 临床肺科杂志, 2018, 23(10): 1824-1828.
- [10] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3)[J]. JAMA, 2016, 315(8): 801-810.
- [11] Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine[J]. Intensive Care Med, 1996, 22(7): 707-710.
- [12] ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, et al. Acute respiratory distress syndrome: the berlin definition [J]. JAMA, 2012, 307(23): 2526-2533.
- [13] 范昊, 邵韩, 徐猛, 等. 脓毒症相关急性呼吸窘迫综合征患者血清 Lac、D-D、sTM、ESM-1 的表达及其临床意义 [J]. 现代生物医学进展, 2023, 23(4): 749-754.
- [14] 张宇, 卢笑晖, 连新宝. 脓毒症急性肺损伤的发生机制及治疗研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2021, 46(11): 1159-1164.
- [15] 刘洋洋, 姚杰然, 林佳颖, 等. 急性肺损伤炎症反应失控所致系统代谢紊乱及其发生机制[J]. 中国临床医学, 2022, 29(4): 565-571.
- [16] Zhang D, Liu Z, Liu Q, et al. Tenascin-C participates pulmonary injury induced by paraquat through regulating TLR4 and TGF- β signaling pathways[J]. Inflammation, 2022, 45(1): 222-233.
- [17] Pang KT, Ghim M, Liu C, et al. Leucine-rich α -2-glycoprotein 1 suppresses endothelial cell activation through ADAM10-mediated shedding of TNF- α receptor [J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 7(9): 706143.
- [18] Miao Y, Wang M, Cai X, et al. Leucine rich alpha-2-glycoprotein 1 (Lrg1) silencing protects against sepsis-mediated brain injury by inhibiting transforming growth factor beta1 (TGF β 1)/SMAD signaling pathway[J]. Bioengineered, 2022, 13(3): 7316-7327.
- [19] 李宛霓, 龙启成, 廖品琥. LRG1 在脓毒症急性肺损伤大鼠中的表达[J]. 广西医科大学学报, 2023, 40(4): 651-656.
- [20] Camilli C, Hoeh AE, De Rossi G, et al. LRG1: an emerging player in disease pathogenesis[J]. J Biomed Sci, 2022, 29(1): 6.
- [21] 马丽. 内质网应激在急性肺损伤中的研究进展 [J]. 临床与病理杂志, 2022, 42(3): 744-749.
- [22] 麻庆乐, 卢德赵. 葡萄糖调节蛋白 78 的研究进展 [J]. 生命科学, 2017, 29(4): 331-335.
- [23] Luo N, Chen GB, Zhang T, et al. Genipin attenuates sepsis-induced splenocyte apoptosis via the inhibition of endoplasmic reticulum stress[J]. Biol Pharm Bull, 2023, 46(2): 187-193.
- [24] Ma Y, Liu J, Liu H, et al. Podocyte protection by Angptl3 knockout via inhibiting ROS/GRP78 pathway in LPS-induced acute kidney injury[J]. Int Immunopharmacol, 2022, 4(105): 108549.

- [11] Zhang H, Cui Y, Zhou Z, et al. Alveolar Type 2 Epithelial Cells as Potential Therapeutics for Acute Lung Injury/Acute Respiratory Distress Syndrome[J]. *Curr Pharm Des*, 2019, 25(46): 4877-4882.
- [12] Scheller N, Herold S, Kellner R, et al. Proviral MicroRNAs Detected in Extracellular Vesicles From Bronchoalveolar Lavage Fluid of Patients With Influenza Virus-Induced Acute Respiratory Distress Syndrome[J]. *J Infect Dis*, 2019, 219(4): 540-543.
- [13] Qin Y, Dinabandhu A, Cao X, et al. ANGPTL4 influences the therapeutic response of patients with neovascular age-related macular degeneration by promoting choroidal neovascularization [J]. *JCI Insight*, 2022, 7(13): e157896.
- [14] Wang Y, Chen S, Zheng S, et al. The role of lung ultrasound B-lines and serum KL-6 in the screening and follow-up of rheumatoid arthritis patients for an identification of interstitial lung disease: review of the literature, proposal for a preliminary algorithm, and clinical application to cases[J]. *Arthritis Res Ther*, 2021, 23(1): 212.
- [15] 曾宪飞, 卢东雪, 张西京, 等. 5种血清学标志物对急性呼吸窘迫综合征的诊断和预后预测价值 [J]. *西安交通大学学报 (医学版)*, 2019, 40(4): 588-592, 618.
- [16] Hu J, Liu L, Zeng X, et al. Prognostic Value of Angiopoietin-like 4 in Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome [J]. *Shock*, 2021, 56(3): 403-411.
- [17] Lee JS, Lee EY, Ha YJ, et al. Serum KL-6 levels reflect the severity of interstitial lung disease associated with connective tissue disease [J]. *Arthritis Res Ther*, 2019, 21(1): 58.
- [18] Tian MM, Wang YS, Xiao HB. Dual roles of ANGPTL4 in multiple inflammatory responses in stomatitis mice[J]. *Mol Biol Rep*, 2022, 49(10): 9195-9204.
- [19] Imai R, Yamada D, Tomishima Y, et al. Elevated plasma levels of Krebs von den Lungen-6 and geographic appearance on high-resolution computed tomography are associated with diffuse alveolar damage in autopsy cases of acute respiratory distress syndrome: a retrospective study[J]. *BMC Pulm Med*, 2022, 22(1): 308.
- [20] Zheng F, Pan Y, Yang Y, et al. Novel biomarkers for acute respiratory distress syndrome: genetics, epigenetics and transcriptomics[J]. *Biomark Med*, 2022, 16(3): 217-231.
- [21] Perry TL, Pinette W, Miner J, et al. Outcomes in Ventilated Burn Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: An Evaluation of Early High-PEEP Strategy Using Berlin Criteria [J]. *J Burn Care Res*, 2022, 43(2): 287-292.
- [22] Munshi L, Walkey A, Goligher E, et al. Venovenous extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Respir Med*, 2019, 7(2): 163-172.
- [23] Koyama K, Katayama S, Tonai K, et al. Biomarker profiles of coagulopathy and alveolar epithelial injury in acute respiratory distress syndrome with idiopathic/immune-related disease or common direct risk factors[J]. *Crit Care*, 2019, 23(1): 283.
- [24] 杨旭堃, 曹国雄, 苏晴, 等. 不同病情急性呼吸窘迫综合征患者血清铁蛋白、血管生成素样蛋白4、降钙素原与白蛋白比值的变化及对预后的评估价值[J]. *现代生物医学进展*, 2023, 23(2): 303-308.
- [25] 张勤, 胡相悦. 血清 KL-6、sTM、CC-16 对脓毒症并发急性呼吸窘迫综合征患者预后的价值研究 [J]. *临床急诊杂志*, 2020, 21(9): 711-716.

(上接第 867 页)

- [25] Leonard A, Grose V, Paton AW, et al. Selective inactivation of intracellular BiP/GRP78 attenuates endothelial inflammation and permeability in acute lung injury[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 2096.
- [26] 邵卢晶, 唐晓梦, 崔云, 等. 6-甲酰基咪唑并[3,2-b]吡啶抑制内质网应激改善脂多糖诱导的急性肺损伤 [J]. *中华危重病急救医学*, 2021, 33(2): 150-154.
- [27] 王丽锋, 张逸尘, 何双军, 等. 急诊科脓毒症相关性肺损伤和肾损伤的发病情况及预后分析[J]. *临床内科杂志*, 2017, 34(9): 600-602.
- [28] Park BH, Park MS, Kim YS, et al. Prognostic utility of changes in N-terminal pro-brain natriuretic Peptide combined with sequential organ failure assessment scores in patients with acute lung injury/acute respiratory distress syndrome concomitant with septic shock[J]. *Shock*, 2011, 36(2): 109-114.