

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.06.032

创伤相关急性呼吸窘迫综合征生物标志物的研究进展*

程 倩,赖晓霏,杨丽萍 综述,罗 艳[△] 审校
(重庆医科大学附属第一医院检验科 400016)

[摘要] 创伤是导致急性呼吸窘迫综合征(ARDS)的危险因素。由于 ARDS 患者之间存在巨大的异质性,创伤相关 ARDS 有自身发病特点,并且当前的标准对识别高危患者的特异性较差。因此,出现了大量生物标志物的研究用于创伤相关 ARDS 的诊断。该文介绍了创伤相关 ARDS 的发病机制,阐述现有的创伤相关 ARDS 诊断标准,总结已有的研究创伤相关 ARDS 的生物标志物的临床试验。对近年来研究发现的一些生物标志物[如可溶性髓系细胞触发受体-1(sTREM-1)、可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体(suPAR)、钙网蛋白(CALR)等]在创伤相关 ARDS 诊断中的价值进行归纳总结。

[关键词] 创伤;急性肺损伤;急性呼吸窘迫综合征;生物标志物

[中图分类号] R446.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)06-1053-06

Research progress on biomarkers of trauma-related acute respiratory distress syndrome*

CHENG Qian, LAI Xiaofei, YANG Liping, LUO Yan[△]

(Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

[Abstract] Trauma is a risk factor for acute respiratory distress syndrome (ARDS). Due to the huge heterogeneity among ARDS patients, trauma-related ARDS has its own pathogenesis characteristics, and the current standards are poorly specific for identifying high-risk patients of trauma-related ARDS. Therefore, a large number of biomarkers are used for the prediction and diagnosis of trauma-related ARDS. This article introduced the pathogenesis of trauma-related ARDS, described the existing diagnostic criteria for trauma-related ARDS, and summarized existing clinical trials aimed at studying biomarkers of trauma-related ARDS, and summed up some of the biomarkers discovered in recent years [such as soluble myeloid cell trigger receptor-1 (sTREM-1), soluble urokinase-type plasminogen activator receptor (suPAR), calreticulin (CALR), etc.] in the diagnosis of trauma-related ARDS.

[Key words] trauma; acute lung injury; acute respiratory distress syndrome; biomarkers

ARDS 是一种肺部炎症,根据其病理变化,通常可分为急性期、增生期和纤维化阶段^[1]。急性期的特征是肺组织炎症级联反应,首先肺泡中有大量中性粒细胞、巨噬细胞和其他炎性细胞浸润,随后出现上皮屏障破坏和内皮功能障碍,蛋白质液和细胞碎片弥漫到肺泡中并形成透明膜,这种弥漫性肺泡损伤是 ARDS 的标志性病理改变,继而影响凝血和纤溶系统^[2-5]。在增生期,水肿逐渐被吸收,中性粒细胞被清除并被单核细胞和肺泡巨噬细胞替代,Ⅱ型肺泡上皮细胞增生,试图修复上皮屏障。最后,肉芽组织在肺

泡间隙中发育,从而进入组织性纤维化阶段。

炎症及感染通过模式识别受体 (PRR) 识别微生物之间保守的结构,即病原体相关分子模式 (PAMP)。创伤导致损伤细胞释放内源性分子,PRR 还可识别这种内源性分子,称为损伤相关分子模式 (DAMP)。PRR 对 PAMP 或 DAMP 的识别会上调与炎症有关基因的转录。因此,除经典的 PAMP 外, DAMP 也是炎症的主要途径^[6]。应激或凋亡细胞释放的 DAMP 是将重度创伤与创伤相关 ARDS 联系起来的一个重要机制^[7]。

* 基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(81901582)。
[△] 通信作者, E-mail: 1888393825@163.com。

作者简介:程倩(1993—),在读硕士研究生,主要从事创伤及炎症的研究。

2012 年,专家们建立了 ARDS 的“柏林标准”^[1],在排除心力衰竭或体液超负荷的情况下,患者低氧血症急性发作,氧合指数小于 300,或双肺浸润。该新标准主要基于临床数据和放射学报告,对于评估严重程度和预后具有重要意义。然而,许多研究表明,在满足 ARDS 共识标准的人群中存在显著的异质性^[8]。这种异质性是来自于脓毒症或创伤等易感性因素及直接或间接机械性肺损伤等^[9]。针对创伤相关 ARDS 的一系列生物标志物已得到广泛研究,并且与其他 ARDS 患者可能有不同的发病机制,本文着重于

阐述急性期创伤相关的 ARDS 的生物标志物,为评估疾病的严重程度及预后提供新的见解。

根据严重创伤患者发生创伤相关 ARDS 的时间不同分为早期发病和晚期发病^[10]。从发病机制来看早期发病即急性期,表现为炎症级联反应、上皮/内皮损伤、凝血和纤溶紊乱。目前创伤后早期发病的创伤相关 ARDS 涉及的生物标志物主要包括内皮及上皮生物标志物、溶血纤溶系统生物标志物、炎症介质。各类别主要代表性生物标志物及其主要作用机制见表 1。

表 1 可用于诊断创伤相关的急性肺损伤(ALI)/ARDS 的生物标志物

类别	名称	主要作用机制
内皮及上皮生物标志物	血管生成素-2(ANG-2)	内皮损伤释放因子
	金属蛋白酶抑制剂 3(TIMP-3)	内皮损伤
	可溶性人晚期糖基化终末产物受体(sRAGE)	上皮损伤
	可溶性致瘤性抑制剂 2(sST2)	上皮损伤标志物、炎症因子
	血清 Clara 细胞蛋白(CC16)	Clara 细胞损伤标志物,调节炎症介质
溶血纤溶系统	组蛋白	肺毛细血管充血和血栓形成
	可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体(SuPAR)	促炎作用,作为纤溶酶原激活剂,可促进凝血和纤溶级联反应
炎症介质	线粒体 DNA(mtDNA)	导致中性粒细胞迁移和脱颗粒
	可溶性髓系细胞触发受体-1(sTREM-1)	诱导巨噬细胞中 miR-155 的表达增强炎症
	钙网蛋白(CALR)	调节巨噬细胞

1 内皮及上皮生物标志物

1.1 ANG-2

ANG-2 是内皮细胞分泌的特异性生长因子。它可提高血管内皮细胞对血管内皮生长因子(VEGF)的敏感性,并在 VEGF 的影响下促进血管生成。另一方面,ANG-2 可引起内皮细胞凋亡,导致血管变性。因此,ANG-2 是内皮细胞激活/功能障碍的重要生物标志物。ANG-2 具有促炎活性,并可以调节内皮细胞通透性^[11-12]。血管通透性增加和肺血管渗漏是 ARDS 重要的病理生理机制。临床试验表明,创伤患者中发生 ARDS 患者的 ANG-2 水平显著升高^[13]。ANG-2 能够在创伤性患者中区分出 ALI 患者^[14],而且血浆 ANG-2 水平升高与 ALI 患者的肺通透指数、疾病严重程度和病死率增加相关^[15]。

1.2 TIMP-3

TIMPs 是天然基质金属蛋白酶抑制剂,TIMP-3 通过直接结合 VEGF-2 受体稳定血管内皮并阻断 VEGF-A 信号通路^[16]。研究表明 TIMP-3 可维持小鼠正常的内皮屏障功能,抑制损伤后的血管内皮通透性^[17-18]。有数据表明 TIMP-3 在 ALI 小鼠中参与中性粒细胞募集和炎症调节^[19]。最近的 1 项证据研究显示,在患有严重单纯脑外伤(TBI)患者中,血浆

TIMP-3 水平与并发 ARDS 风险相关^[20]。而且,早期较高水平的 TIMP-3 与入院后 24 h 和 48 h 以后的病死率有关。所以,TIMP-3 是预测严重 TBI 后 ARDS 和死亡的重要生物标志物。

1.3 sRAGE

RAGE 是免疫球蛋白超家族的成员,RAGE 轴在全身性炎症及 ALI 中发挥作用^[21]。它在 I 型肺泡上皮细胞中高度表达,可调节肺泡-毛细血管屏障的完整性。sRAGE 是 I 型肺泡上皮损伤的标志物,它与内皮功能标志物(包括 ANG-2)相关。JABAUDON 等^[22]研究发现 ARDS 患者的 sRAGE 水平升高,与 ALI/ARDS 严重程度相关。对于与创伤相关的 ARDS,研究发现在创伤后第 1 天或第 2 天发生 ARDS 的患者血浆中 sRAGE 的水平最高^[10]。并且新的证据表明,在多发伤患者中,血浆 sRAGE 水平几乎是健康对照组的 3 倍,但在第 2 天这些水平下降了 41%^[23]。而且,sRAGE 水平与 ALI 严重程度相关,与相对肺挫伤体积存在显著相关性^[23]。这些结果表明,创伤后早期 sRAGE 可以作为诊断和预测创伤相关 ARDS 早期发作的生物标志物。

1.4 sST2

白细胞介素 33(IL-33)是 IL-1 超家族的成员,参

与其靶向受体的促炎信号传导,它也称为致瘤性抑制剂 2(ST2)。IL-1 α 和 IL-1 β 及 IL-6 上调 sST2 的分泌,这些细胞因子在创伤早期起促炎作用^[24]。同样,IL-33 本身也可上调 sST2 的表达。sST2 不但阻止 IL-33 与其受体结合,还可直接抑制 Toll 样受体信号通路直接发挥其抗炎作用,最终导致巨噬细胞中核因子激活的 B 细胞的 κ -轻链增强(NF- κ B)的下调。研究发现 sST2 主要来源于肺泡上皮细胞^[24]。临床证据表明,ARDS 患者血清 sST2 水平增加,且 sST2 水平与 ARDS 预后呈负相关^[25]。创伤后第 1 天会出现创伤后炎症高峰。另有研究发现多发伤患者血清 sST2 明显升高,在第 2 天达到高峰。发生肺部并发症的创伤患者与未发生肺部并发症的患者比较,入院第 1 天血清 sST2 水平二者相当,但第 2 天合并有肺部并发症的患者的血清 sST2 水平显著增加。此外,创伤第 2 天的血清 sST2 水平与 ISS 的相关性很弱。因此笔者认为 sST2 可作为多发伤患者预测肺部并发症的独立生物标志物^[26]。

1.5 CC16

CC16 是由非纤毛的细支气管克拉拉细胞在气道中大量分泌的主要蛋白质,也是肺部的主要分泌蛋白之一。这种蛋白保护呼吸道免受氧化应激和炎症。在体外,已有证据表明 CC16 调节各种炎症介质的产生及活性,包括磷脂酶 A2、干扰素- γ 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)^[27]。研究显示 CC16 不仅可保护肺组织免受炎症、氧化应激,还可以保护肺组织免受 ARDS 纤维化的影响。在创伤相关 ARDS 中,WUTZLER 等^[28]发现与非 ARDS 患者和健康对照组比较,严重创伤相关 ARDS 患者血清 CC16 水平显著升高,且与肺挫伤体积高度相关。然而,有研究将创伤入 ICU 患者分为 ALI/ARDS 组及在住院前 7 d 内胸片正常的对照组,二者 CC16 水平差异无统计学意义($P>0.05$),值得注意的是,所有研究对象均是在入 ICU 前 3 d 采集的血清^[14]。因此不论 ARDS 的病因如何,采样时间可能也是导致 CC16 水平差异的重要因素。另一项研究从收集的患者入院至创伤后 14 d 的血液标本中发现,最初 CC16 水平显著升高,但如果不再发生呼吸系统并发症,则在创伤后的第 1 天内水平就会降至对照值^[29]。这些结果表明 CC16 是创伤相关 ARDS 的一种特定生物标志物,但标本采样时间需要进一步优化。

2 溶血纤溶系统

2.1 组蛋白

组蛋白 ARDS 发病中的一种新型的 DAMP 通路蛋白^[30]。细胞外组蛋白与游离 DNA 和颗粒蛋白一起形成称为中性粒细胞外陷阱(NET)的结构,该结构

在 ALI/ARDS 期间可作为促炎因子。细胞外组蛋白通过 TLR 信号激活肺内皮细胞促进中性粒细胞的黏附和活化。早期创伤患者细胞因子激增主要是由于组蛋白诱导白细胞中细胞因子释放,而循环组蛋白是严重钝性创伤后高炎症状态的主要介质。组蛋白诱导的髓过氧化物酶(MPO)释放和中性粒细胞捕获网(NET)形成可能导致细胞损伤,肺毛细血管充血和血栓形成。循环组蛋白在创伤相关 ALI 中起着重要的作用^[31]。在严重非胸腔钝性创伤患者中,发现组蛋白水平升高,且组蛋白水平与 ALI/ARDS 的发生率及内皮损伤和凝血激活的标志物显著相关,笔者认为组蛋白是改善患者生存结果的治疗靶标^[31]。另一项前瞻性研究表明血浆组蛋白在入院时升高,但在入院后 6 h 下降,组蛋白水平与创伤严重程度(ISS)评分,ALI/ARDS 发生率和病死率相关。此外,较高的组蛋白水平还与延长的国际标准化比率(INR)、部分凝血活酶时间(APTT)、D-二聚体和组织型纤溶酶原激活剂及活化的蛋白 C 相关^[32]。这些研究提示组蛋白可以作为 ARDS 的早期预测指标及纤溶系统失调和抗凝剂激活的指标。

2.2 可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体(SuPAR)

SuPAR 是一种相对分子质量为 $55 \times 10^3 \sim 60 \times 10^3$ 的糖蛋白,它以 3 种形式(I ~ III, II ~ III 和 I)出现,是尿激酶型纤溶酶原激活物受体(uPAR)的可溶性形式,蛋白酶从细胞表面切割 uPAR 成 suPAR 激发炎性反应。suPAR 可以在血清、尿液、支气管肺泡灌洗液和脑脊液中检测到,并且在某些昼夜节律变化和禁食的情况下其血清水平保持稳定,由于其稳定性,它可能是极好的诊断疾病和评估预后的生物标志物^[33]。suPAR 在某些炎症疾病中可能具有促炎作用,它作为纤溶酶原激活剂,可促进凝血和纤溶级联反应。研究表明,脓毒症并发 ARDS 患者的 suPAR 水平高于未发生 ARDS 的脓毒症患者。在脓毒症患者中,血清 suPAR 水平是 ARDS 的独立危险因素。在脓毒症并发 ARDS 患者中,血清 suPAR 水平与 APACHE II 评分、序贯器官衰竭(SOFA)评分及 C 反应蛋白(CRP)、TNF- α 、IL-1 β 和 IL-8 水平呈正相关^[34]。而 suPAR 是否可用于创伤相关 ARDS 的诊断还有待研究。

3 炎症介质

3.1 线粒体 DNA(mtDNA)

最近研究认为 mtDNA 是具有重要免疫作用的一种 DAMP。创伤使得线粒体 DAMP(MTD)释放到循环中,发挥重要的免疫功能。MTD 包括甲酰基肽和线粒体 DNA。它们分别通过甲酰基肽受体 1 和 Toll 样受体 9(TLR9)激活人多形核中性粒细胞

(PMN)。MTD 促进 PMN Ca^{2+} 流动和丝裂原激活的蛋白(MAP)激酶的磷酸化,从而导致 PMN 迁移和脱颗粒。循环 MTD 可引起中性粒细胞介导的器官损伤。创伤破坏细胞,MTD 释放到循环中。细胞损伤释放这种 mtDNA 是创伤、炎症和全身炎症反应综合征(SIRS)之间的关键环节^[35]。此外,在体外研究中,CpG DNA(一种合成的 mtDNA 类似物)通过活化的白细胞引起肺血管内皮功能障碍和炎症介质的释放,而体内模型表明,全身性注射 CpG DNA 或 MTDs 后,发现肺组织损伤^[36]。研究显示 ISS 评分大于 25 分的创伤患者血浆 mtDNA 水平显著升高,且创伤后 24 h mtDNA 进一步升高^[35]。升高的 mtDNA 与 ISS 评分独立相关,因此 mtDNA 可用于评估创伤严重程度,创伤后发生 SIRS 患者的血浆 mtDNA 水平也显著高于未患 SIRS 的患者,血浆 mtDNA 是创伤后 SIRS 的独立危险因素^[37]。血浆 mtDNA 水平的早期升高与包括 ALI / ARDS 在内的 MODS 和病死率有关^[38]。因此血浆 mtDNA 水平可用于评估包括 ALI / ARDS 在内的创伤相关并发症的风险。

3.2 sTREM-1

TREM-1 是免疫球蛋白超家族成员,可以选择性地在单核/巨噬细胞和中性粒细胞表面表达。TREM-1 通过激活 TREM-1 / DAP12 途径来放大炎症,分泌促炎细胞因子和趋化因子。sTREM-1 是 TREM-1 的一种特殊形式,可作为感染性疾病的生物标志物^[39]。有研究表明,TREM-1 通过诱导巨噬细胞中 miR-155 的表达增强炎症反应,并且 TREM-1 通过这种机制促进 ALI。使用纳米胶束方法抑制 TREM-1 可使中性粒细胞炎症减退,表明抑制 TREM-1 的表达是治疗 ARDS 的潜在治疗靶标^[40]。

3.3 CALR

研究发现,CALR 在 LPS 诱导的 ALI 小鼠中高表达,CALR 水平与 ALI 的严重程度呈正相关。抗 CALR 抗体(aCALR)可以中和重组 CALR(rCALR),并抑制用 rCALR 处理的巨噬细胞中 TNF- α 和 IL-6 的表达^[41]。通过腹膜内注射 aCALR 来阻断 CALR 活性可显著减轻 ALI,同时支气管肺泡灌洗(BAL)液和肺组织中细胞总数减少、中性粒细胞和 T 细胞浸润减少,因此笔者提出阻断 CALR 活性是治疗 ALI/ARDS 的潜在治疗方法^[41]。目前对 CALR 的研究尚未涉及临床研究,也没有研究将其用于创伤相关 ARDS 的诊断。

4 展 望

由于 ARDS 具有异质性,诊断 ARDS 的生物标志物大量涌出。由于单一生物标志物的特异性或者灵敏度不高,因此研究人员提出多个生物标志物联合

诊断以提高特异度及灵敏度,使其具有更大的应用价值。但是,这在增加临床工作量的同时也加重了患者的经济负担与治疗费用。能够通过简单的检测方式对不同诱因导致的 ARDS 进行诊断成为焦点。这不仅降遏制疾病的恶化与进展、减少住院时间,还可为患者减轻经济负担。目前诊断创伤相关 ARDS 的生物标志物多样,它们通过不同的机制导致疾病发生,研究还发现 sTREM-1、CALR 不仅可作为诊断创伤相关 ARDS 的生物标志物,还可成为 ARDS 的治疗靶点。因此找到一个特异度高、灵敏度高的生物标志物是关键,这种生物标志物不仅有利于疾病的诊断,还可能为疾病的治疗提供相应的靶点。

参考文献

- [1] ARDS DEFINITION TASK FORCE,RANIERI V M,RUBENFELD G D, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition[J]. JAMA, 2012, 307(23): 2526-2533.
- [2] HUANG X, XIU H, ZHANG S, et al. The role of macrophages in the pathogenesis of ALI/ARDS [J]. Mediators Inflamm, 2018, 2018: 1264913.
- [3] LI H, ZHOU X, TAN H, et al. Neutrophil extracellular traps contribute to the pathogenesis of acid-aspiration-induced ALI/ARDS[J]. Oncotarget, 2018, 9(2): 1772-1784.
- [4] VASSALLO A, WOOD A J, SUBBURAYALU J, et al. The counter-intuitive role of the neutrophil in the acute respiratory distress syndrome [J]. Br Med Bull, 2019, 131(1): 43-55.
- [5] GOUDA M M, SHAIKH S B, BHANDARY Y P. Inflammatory and fibrinolytic system in acute respiratory distress syndrome[J]. Lung, 2018, 196(5): 609-616.
- [6] PATEL S. Danger-associated molecular patterns (DAMPs): the derivatives and triggers of inflammation [J]. Curr Allergy Asthma Rep, 2018, 18(11): 63.
- [7] KACZMAREK A, VANDENABEELE P, KRYSKO D V. Necroptosis: the release of damage-associated molecular patterns and its physiological relevance[J]. Immunity, 2013, 38(2): 209-223.
- [8] ESTENSSORO E, DUBIN A, LAFFAIRE E, et al. Incidence, clinical course, and outcome in 217

- patients with acute respiratory distress syndrome[J]. *Crit Care Med*, 2002, 30(11):2450-2456.
- [9] CALFEE C S, EISNER M D, WARE L B, et al. Trauma-associated lung injury differs clinically and biologically from acute lung injury due to other clinical disorders [J]. *Crit Care Med*, 2007, 35(10):2243-2250.
- [10] REILLY J P, BELLAMY S, SHASHATY M G S, et al. Heterogeneous phenotypes of acute respiratory distress syndrome after major trauma [J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2014, 11(5):728-736.
- [11] SPOREK M, DUMNICKA P, GALA-BLADZINSKA A, et al. Angiotensin-2 is an early indicator of acute pancreatic-penal syndrome in patients with acute pancreatitis[J]. *Mediators Inflamm*, 2016, 2016:5780903.
- [12] LI S, ZHONG M, YUAN Y, et al. Differential roles of p38 MAPK and ERK1/2 in angiotensin-2-mediated rat pulmonary microvascular endothelial cell apoptosis induced by lipopolysaccharide[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(6):4729-4736.
- [13] AGRAWAL A, MATTHAY M A, KANGELARIS K N, et al. Plasma angiotensin-2 predicts the onset of acute lung injury in critically ill patients[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 187(7):736-742.
- [14] FREMONT R D, KOYAMA T, CALFEE C S, 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.
- [15] CALFEE C S, GALLAGHER D, ABBOTT J, et al. Plasma angiotensin-2 in clinical acute lung injury: prognostic and pathogenetic significance[J]. *Crit Care Med*, 2012, 40(6):1731-1737.
- [16] QI J H, EBRAHEM Q, MOORE N, et al. A novel function for tissue inhibitor of metalloproteinases-3 (TIMP3): inhibition of angiogenesis by blockage of VEGF binding to VEGF receptor-2[J]. *Nat Med*, 2003, 9(4):407-415.
- [17] MENGE T, ZHAO Y, ZHAO J, et al. Mesenchymal stem cells regulate blood-brain barrier integrity through TIMP3 release after traumatic brain injury [J]. *Sci Transl Med*, 2012, 4(161):150,161.
- [18] SCHRIMPF C, XIN C, CAMPANHOLLE G, et al. Pericyte TIMP3 and ADAMTS1 modulate vascular stability after kidney injury[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2012, 23(5):868-883.
- [19] GILL S E, HUIZAR I, BENCH E M, et al. Tissue inhibitor of metalloproteinases 3 regulates resolution of inflammation following acute lung injury[J]. *Am J Pathol*, 2010, 176(1):64-73.
- [20] HENDRICKSON C M, GIBB S L, MIYAZAWA B Y, et al. Elevated plasma levels of TIMP-3 are associated with a higher risk of acute respiratory distress syndrome and death following severe isolated traumatic brain injury [J]. *Trauma Surg Acute Care Open*, 2018, 3(1):e171.
- [21] CREAGH-BROWN B C, QUINLAN G J, EVANS T W, et al. The RAGE axis in systemic inflammation, acute lung injury and myocardial dysfunction: an important therapeutic target? [J]. *Intensive Care Med*, 2010, 36(10):1644-1656.
- [22] JABAUDON M, FUTIER E, ROSZYK L, et al. Soluble form of the receptor for advanced glycation end products is a marker of acute lung injury but not of severe sepsis in critically ill patients[J]. *Crit Care Med*, 2011, 39(3):480-488.
- [23] NEGRIN L L, HALAT G, PROSCH H, et al. Soluble receptor for advanced glycation end products quantifies lung injury in polytraumatized patients[J]. *Ann Thorac Surg*, 2017, 103(5):1587-1593.
- [24] MILDNER M, STORKA A, LICHTENAUER M, et al. Primary sources and immunological prerequisites for sST2 secretion in humans[J]. *Cardiovasc Res*, 2010, 87(4):769-777.
- [25] BAJWA E K, VOLK J A, CHRISTIANI D C, et al. Prognostic and diagnostic value of plasma soluble suppression of tumorigenicity-2 concentrations in acute respiratory distress syndrome [J]. *Crit Care Med*, 2013, 41(11):2521-2531.
- [26] HAIDER T, SIMADER E, HACKER P, et al. Increased serum concentrations of soluble ST2

- are associated with pulmonary complications and mortality in polytraumatized patients[J]. *CCLM*, 2018, 56(5): 810-817.
- [27] BROECKAERT F, BERNARD A. Clara cell secretory protein (CC16): characteristics and perspectives as lung peripheral biomarker[J]. *Clin Exp Allergy*, 2000, 30(4): 469-475.
- [28] WUTZLER S, LEHNERT T, LAURER H, et al. Circulating levels of Clara cell protein 16 but not surfactant protein D identify and quantify lung damage in patients with multiple injuries[J]. *J Trauma*, 2011, 71(2): E31-36.
- [29] WUTZLER S, BACKHAUS L, HENRICH D, et al. Clara cell protein 16: A biomarker for detecting secondary respiratory complications in patients with multiple injuries[J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2012, 73(4): 838-842.
- [30] WARD P A, GRAILER J J. Acute lung injury and the role of histones [J]. *Transl Respir Med*, 2014, 2: 1.
- [31] ABRAMS S T, ZHANG N, MANSON J, et al. Circulating histones are mediators of trauma-associated lung injury [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 187(2): 160-169.
- [32] KUTCHER M E, XU J, VILARDI R F, et al. Extracellular histone release in response to traumatic injury: implications for a compensatory role of activated protein C[J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2012, 73(6): 1389-1394.
- [33] WITTENHAGEN P, KRONBORG G, WEIS N, et al. The plasma level of soluble urokinase receptor is elevated in patients with Streptococcus pneumoniae bacteraemia and predicts mortality[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2004, 10(5): 409-415.
- [34] CHEN D, WU X, YANG J, et al. Serum plasminogen activator urokinase receptor predicts elevated risk of acute respiratory distress syndrome in patients with sepsis and is positively associated with disease severity, inflammation and mortality[J]. *Exp Ther Med*, 2019, 18(4): 2984-2992.
- [35] ZHANG Q, RAOOF M, CHEN Y, et al. Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury[J]. *Nature*, 2010, 464(7285): 104-107.
- [36] ZHANG L, DENG S, ZHAO S, et al. Intra-peritoneal administration of mitochondrial dna provokes acute lung injury and systemic inflammation via toll-like receptor 9 [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(9): 1425.
- [37] GU X, YAO Y, WU G, et al. The plasma mitochondrial DNA is an independent predictor for post-traumatic systemic inflammatory response syndrome[J]. *PLoS One*, 2013, 8(8): e72834.
- [38] 周亮, 谭利平. 线粒体 DNA 在脓毒症相关性 ALI/ARDS 发病机制中的作用[J]. *中华危重病急救医学*, 2020, 32(2): 253-256.
- [39] CAO C, GU J, ZHANG J. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cell-1 (sTREM-1): a potential biomarker for the diagnosis of infectious diseases [J]. *Front Med*, 2017, 11(2): 169-177.
- [40] YUAN Z, SYED M, PANCHAL D, et al. TREM-1-accentuated lung injury via miR-155 is inhibited by LP17 nanomedicine[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2016, 310(5): L426-438.
- [41] JIANG Z, CHEN Z, HU L, et al. Calreticulin blockade attenuates murine acute lung injury by inducing polarization of M2 subtype macrophages[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 11.

(收稿日期: 2020-10-15 修回日期: 2020-12-02)