

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2022.05.001
文章编号: 1005-8982 (2022) 05-0001-06

专家述评

急性呼吸窘迫综合征发病机制及相关生物标志物的研究进展

唐敏, 李娜

(联勤保障部队第九零四医院 重症医学科, 江苏 常州 213000)

摘要: 急性呼吸窘迫综合征(ARDS)是一类常见的临床重症,异质性强,病死率高,目前诊断主要依据柏林定义,敏感性和特异性均较差。该研究从其病理生理学机制出发,综述其诊断的生物标志物,以帮助临床提高其诊断的敏感性和特异性。

关键词: 急性呼吸窘迫综合征;病理生理学机制;生物标志物

中图分类号: R563.8

文献标识码: A

Pathophysiological mechanism of acute respiratory distress syndrome and research progress on diagnostic biomarkers of ARDS

Min Tang, Na Li

(Department of Critical Medicine, The 904th hospital of Joint Support Force of PLA, Changzhou, Jiangsu 213000, China)

Abstract: Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is a common clinical severe disease with strong heterogeneity and high mortality. At present, the diagnosis is mainly based on the Berlin definition, with poor sensitivity and specificity. We hope to find appropriate biomarkers to improve its diagnostic sensitivity and specificity.

Keywords: acute respiratory distress syndrome; physiopathology; biomarker

急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)是非心源性因素引起的有肺水肿表现的急性呼吸衰竭的一组综合征。临床上最常见的病因为细菌或病毒感染。还有一些肺外因素,如脓毒症、严重创伤、急性胰腺炎或者药物反应。根据柏林定义,ARDS起病时间为已知临床损伤以及新发或加重性呼吸系统症状出现1周以内,影像学表现为双侧致密影——无法由积液、肺不张或结节完全解释,并排除左心房压力升高引起的呼吸衰竭,氧合指数($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) ≤ 300 mmHg,并根据氧

合指数分为轻度、中度及重度ARDS^[1]。虽然对ARDS的认识已经有几十年的历史,临床治疗方法也在不断改进,但其作为一种具有异质性的临床综合征,2010年以来,病死率仍 $>30\%$ ^[2]。弥漫性肺泡损伤是ARDS对应的肺组织病理学改变,是由肺泡上皮屏障功能的破坏、血管内皮细胞的损伤导致的肺水肿。弥漫性肺泡损伤可以分成3个阶段:渗出期、增殖期及晚期的纤维化期,他们在时间上会有所重叠。

目前ARDS的诊断主要依靠临床表现及影像学

收稿日期: 2021-12-31

[通信作者] 李娜, E-mail: freelee83@163.com

诊断。但是,根据诊断为 ARDS 患者的尸检结果和临床诊断对比发现,柏林定义诊断 ARDS 的敏感性虽高,但特异性太低,尸检结果显示有弥漫性肺泡损伤的不足 50%,对诊断超过 72 h 的重型 ARDS 患者的特异性也才达到 60%^[5]。所以,希望能有一种生物标志物可以帮助临床早期诊断、早期干预,提高 ARDS 的治愈率。

本文探讨 ARDS 的病理生理学机制,希望从病理生理学机制出发,发现早期诊断 ARDS 的生物标志物。

1 ARDS 的病理生理学机制

从病理生理学机制分析,肺在受到细菌感染或创伤打击的时候,炎症便开始启动。炎症反应虽然可以帮助清除致病微生物,但过度的炎症反应却可以破坏肺泡——尤其是肺泡上皮细胞及血管内皮,使其通透性增加,从而导致肺水肿,这是渗出期的特征。后期,随着损伤过程的持续及肺组织修复的失败,导致病理性的纤维组织增生,这过程中包含成纤维细胞的增殖、II 型肺泡细胞的增生及肺组织的修复。损伤的肺泡上皮细胞的修复机制还不完全清楚,它包括 II 型肺泡上皮细胞(也可能是 I 型肺泡上皮细胞)的增生,II 型肺泡上皮细胞沿基底膜迁移形成新的上皮屏障,以及与细胞外基质和包括肺泡巨噬细胞在内的其他细胞发生复杂的相互作用。在无法修复的情况下,纤维化期就可能导致纤维化性的肺炎,从而导致某些患者肺结构和功能的显著变化。

1.1 炎症反应的过度激活、肺泡上皮及血管内皮通透性增加

早期急性肺损伤是由失控的炎症反应引起的。细菌产物或者细胞损伤产生的内源性分子与肺泡上皮细胞和肺泡巨噬细胞上的 Toll 样受体相结合,从而激活天然免疫系统。天然免疫的防御机制,如中性粒细胞胞外陷阱的形成及组蛋白的释放,有利于捕获病原体,但也会加重肺泡的损伤^[4]。除了过度的炎症反应,还有一个主要的病理生理学改变就是肺泡由于上皮细胞及血管内皮细胞通透性增加导致的微血管屏障的损坏。健康的肺组织中,内皮的稳定主要依靠一种内皮特异性黏附连接蛋白——VE-钙黏蛋白,它是维持肺微血管内皮

屏障完整性所必需的。在肺损伤过程中,凝血酶、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、血管内皮生长因子(VEGF)和白细胞相关信号分子水平的增加,使 VE-钙黏蛋白不稳定,导致内皮细胞通透性的增加和肺水的聚集^[5]。另一个重要的发病机制是肺上皮细胞的通透性增加^[6]。肺泡上皮屏障与内皮屏障相似,但有 E-钙黏蛋白连接,而不是 VE-钙黏蛋白,且其通透性明显较低。在病理条件下,中性粒细胞迁移通过破坏细胞间的连接,导致细胞凋亡和剥脱,从而导致上皮细胞损伤,最终使上皮细胞通透性增加^[7]。

1.2 ARDS 中肺泡液体清除能力的下降

肺水肿可由左心心力衰竭(心源性肺水肿)引起的肺血管压力增大或由内皮和上皮通透性增加导致的肺实质损伤引起。无论是哪种原因引起的肺水肿,肺泡液体的清除机制是相同的:通过肺泡上皮的主动离子运输产生了一个渗透梯度从而清除肺泡液体^[8]。

ARDS 患者肺泡液体清除率的下降有多种病理生理学机制及分子机制。首先,ARDS 导致的低氧血症和高碳酸血症可以直接影响肺泡液体清除率。在低氧和高碳酸环境下,钠离子通道表达下调,钠钾 ATP 酶的效率较低,部分原因是活性氧触发的内吞作用和细胞坏死^[9]。因此,改善低氧血症和高碳酸血症可以维持肺泡上皮细胞钠离子的转运从而缓解肺泡液体的产生。其次,肺泡内的生物学应力也可以降低肺泡液体清除率。高潮气量和持续升高的气道压力会损伤肺泡上皮,导致炎症反应和细胞死亡,从而降低肺泡液体清除率^[10]。如果肺毛细血管静水压升高,同样也会降低肺泡液体清除率。所以临床上治疗 ARDS 时的肺保护通气策略和保守液体方案可以降低 ARDS 的病死率。另外,ARDS 的肺泡液体中包含了高水平的促炎因子 IL-1 β 、IL-8、TNF- α 及 TGF- β_1 。大量的细胞因子会引起肺泡的损伤从而降低肺泡液体清除率^[11]。体外实验^[12]也发现,ARDS 的肺泡液体中存在高水平的细胞因子,但离子转运蛋白水平降低。具体来说,炎症性肺泡液体会导致肺泡细胞的损伤和坏死,消除建立渗透梯度所需的紧密的上皮屏障,并抵消载体离子转运的影响,细胞坏死和液体积

聚反过来会引发更明显的炎症和免疫反应。

2 ARDS 诊断的生物学标志物

鉴于以上病理生理学机制,临床希望找到一种能帮助医师诊断 ARDS 的理想生物标志物——100%敏感性和100%的特异性,并且检测容易,费用不高,而不是仅仅依靠临床症状和影像学改变。目前各种研究已经从血液、支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF),甚至呼出气中找到了许多有潜力的生物标志物。

2.1 血液

血液是临床中最容易获得的患者标本。根据 ARDS 的病理生理学机制,反映肺泡上皮细胞损伤的标志物应该会比广泛意义上的炎症标志物及内皮损伤的标志物特异性更高。其中,反映弥漫性肺泡损伤不同阶段及急性肺泡损伤相关信号传导通路的生物标志物的研究比较多。

2.1.1 糖基化终末产物受体(receptor for advanced glycation end products, RAGE) 通常被称为是一种模式识别受体。可溶性 RAGE(sRAGE)是 RAGE 蛋白的一种亚型,缺乏完整受体的信号域,在其他所有细胞中均呈低表达,但在肺泡上皮细胞中,尤其是 I 型肺泡上皮中高表达。通过膜结合的 sRAGE 竞争性地抑制信号传导,从而抑制炎症因子,如 TNF- α ^[13]。有研究^[14-15]发现在 ARDS 患者及相关的小鼠模型中,血浆和肺泡液体中 sRAGE 升高的程度与疾病的严重程度呈正相关——以氧合指数、肺损伤和肺泡液体清除率来评估严重程度。有趣的是,不管 ARDS 患者是否伴随脓毒症,这些患者血浆及 BALF 中的 sRAGE 水平都比仅患有脓毒症的患者高^[15]。一项 Meta 分析表明, sRAGE 对高危人群 ARDS 的诊断有指导意义^[16]。

2.1.2 肺表面活性蛋白 包括 SP-A、SP-B、SP-C 和 SP-D 等 4 种基本类型,是维持表面活性物质作用的基本成分。SP-D 是肺泡上皮细胞损伤的一种标志物,其主要由 II 型肺泡细胞产生,在维持肺泡毛细血管界面的完整性方面起关键作用。SP-D 的基本功能是降低进入肺泡的表面张力,从而稳定低跨肺压的肺容积;其还在先天免疫中发挥作用——作为一种炎症分子,具有抗微生物功能^[17]。在脓毒症患者中,SP-D 对 ARDS 的发生有比较好的

预测作用^[18]。ARDS 患者在发病 48 h 后发现血浆 SP-D 水平升高,而给予肺保护性通气患者的 SP-D 水平增幅较小;有研究还显示,死亡患者体内的 SP-D 水平增加^[19]。EISNER 等^[20]的研究显示,ARDS 患者体内 SP-D 的水平在疾病的第 3~7 天将达到最高峰,且较高的血浆 SP-D 水平与较高的死亡风险及较差的临床结局有关;另外,他们还证明,较低的潮气量策略可以延缓血浆中 SP-D 水平的升高。所以,有研究^[21]将高水平的 SP-D 蛋白作为严重脓毒症患者发生 ARDS 的诊断标志物。

2.1.3 促血管生成素-2(Angiopoietin-2, Ang-2)

Ang-2 是由内皮细胞表达的一种细胞生长因子,释放后会与酪氨酸激酶受体 Tie2 结合,在内皮连接完整性中发挥作用,促进血管退化和细胞死亡。基于以上作用,Ang-2 就被提出可以作为 ARDS 的一种生物标志物。首先,相比普通肺水肿的患者,ARDS 患者血液中 Ang-2 水平升高^[22]。其次,Ang-2 基因中的两个单核苷酸多态性(rs1868554 和 rs2442598)与创伤患者发生 ARDS 的风险相关^[23]。此外,AGRAWAL 等^[25]在一项对 230 例入住 ICU 无 ARDS 患者进行的前瞻性研究中发现,Ang-2 高水平与 ARDS 的发生显著相关;另外,在外科 ICU 患者中,ARDS 患者体内 Ang-2 水平高于无 ARDS 患者^[24]。所以说,Ang-2 的表达与 ARDS 的发生、发展、严重程度及病死率息息相关^[23-25]。

2.1.4 炎症因子 在 ARDS 早期,IL-1 β 和 TNF- α 是由活化的巨噬细胞分泌的具有生物学意义的最强的细胞因子,导致多种促炎趋化因子的释放,如单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、巨噬细胞炎症蛋白-1 α (MIP-1 α)、IL-6 和 IL-8,并且随后召集炎症细胞,改变内皮、上皮屏障通透性并阻碍液体运输导致肺水肿。TNF- α 还通过活性氧的产生和降低上皮细胞钠离子通道和钠钾 ATP 酶的表达,间接促进肺水肿^[26];其还是一种有效的成纤维细胞催化剂,在实验研究中可以促进肺纤维化^[27]。ARDS 高风险患者及 ARDS 患者的血浆和 BALF 中 TNF- α 和 IL-1 β 均升高,并与死亡相关^[28]。

2.1.5 白细胞介素-8(IL-8) 在弥漫性肺泡损伤的渗出期,肺部的免疫细胞表达炎症介质,进而激活循环中的炎症细胞进入肺间质和肺泡腔。IL-8 是由巨噬细胞产生的趋化因子,调节肺内中性粒细胞和单核细胞的趋化作用^[29]。有研究^[30]检测

ARDS 高危患者血浆和 BALF 中的 IL-8 水平发现,在随后进展为 ARDS 的患者中, BALF 中的 IL-8 水平较高,但是不管这些高危患者是否进展为 ARDS,他们血浆中的 IL-8 水平无差异。在死亡的 ARDS 患者中发现了较高的 IL-8 水平,并与机械通气天数和器官功能衰竭天数的减少相关^[31]。

2.2 BALF

BALF 一直是寻找 ARDS 生物标志物的第二大常见标本来源。使用 BALF 的主要优点是其为最接近损伤部位的标本(通过活检取样的肺组织除外),反映了局部的肺环境。BALF 中包含了局部产生的蛋白质和参与 ARDS 过程的免疫细胞。虽然可以对同一患者进行反映肺损伤的生物标志物水平的多次评估,但由于肺泡灌洗是侵入性操作,以及样本每次稀释程度的变化,定量评估比较困难,所以这种方法的运用也受到一定的限制。

2.2.1 Fas 分子 (Fas) 和 Fas 配体 (Fas ligand, FasL)
ARDS 的肺泡上皮细胞会发生凋亡。关于调节上皮细胞死亡的相关机制研究中研究得最彻底的是 Fas 和 FasL。早期 ARDS 的肺水肿液体中的可溶性 Fas 和 FasL 水平升高,且肺组织和肺水肿液体中的 Fas 和 FasL 水平的升高与较差的预后相关^[32]。此外,在脓毒症诱导的 ARDS 的初始阶段, BALF 中 Fas 和 FasL 的 mRNA 表达上调,但在没有 ARDS 的脓毒症中表达不上调^[33]。虽然以上研究表明, ARDS 中上皮细胞的凋亡发生得非常早,而 Fas 和 FasL 可能是 ARDS 的特异性标志物,但这种凋亡并不是肺上皮细胞所特有的。

2.2.2 Ⅲ型胶原前肽 (Type Ⅲ procollagen peptide, PCP Ⅲ)
弥漫性肺泡损伤分成了渗出期、增殖期及晚期的纤维化期 3 个阶段,但是这种划分太过简单。肺纤维化提示需要更长的机械通气时间并且预后不良,但某些 ARDS 患者疾病发生的第一周便已出现肺组织的纤维化。PCP Ⅲ 是胶原合成的前体和标志物, ARDS 患者开始机械通气时的 BALF 中, PCP Ⅲ 水平升高,这表明纤维增殖反应在 ARDS 的进展中发挥积极作用。有研究^[34]发现, ARDS 患者第 3 天的 BALF 中 PCP Ⅲ 水平升高,并且是患者死亡的独立危险因素。MEDURI 等^[35]研究指出 ARDS 患者 PCP I 和 PCP Ⅲ 水平升高,而激素治疗使血浆和 BALF 中 PCP I 和 PCP Ⅲ 水平持续降低。

3 呼出气

目前还有一部分研究集中在使用非侵入性手段且更加容易获得的标本,而且能尽可能最好地反映 ARDS 不同阶段的肺环境。而最创新的办法就是研究呼出气的代谢组学。呼出气中含有大量来自肺和整个身体的代谢物。目前的研究可以单独收集肺泡的呼出气冷凝液,避免了上呼吸道定植微生物的代谢产物干扰^[36]。此外,呼出气冷凝液还含有少量的蛋白质,可用于监测 ARDS。例如,一项研究比较了呼吸衰竭患者(大多数是 ARDS)和健康志愿者的呼出气冷凝液,发现呼吸衰竭患者的呼出气冷凝液中存在细胞角蛋白,但健康人的呼出气冷凝液中没有^[37]。另外,还有用测定挥发性有机化合物的方法来分析呼出气中的挥发性代谢物。有研究^[38]使用气相色谱和质谱分析机械通气患者呼出气中的挥发性有机化合物,其中 3 个潜在的挥发性有机化合物已被确定为 ARDS 的潜在标志物——辛烷值、乙醛和 3-甲基庚烷。这些挥发性有机化合物结合肺损伤预测评分可以帮助提高鉴别 ARDS 的能力^[38]。辛烷值是脂质过氧化的最终产物,而脂质过氧化是由氧化应激引起的过程之一。乙醛是由细菌和白细胞产生的。一般来说,机械通气患者经常发生气道的细菌定植,而中性粒细胞浸润是 ARDS 的一个标志。3-甲基庚烷是通过脂质过氧化作用产生的,类似于辛烷值^[38]。因此,呼出气似乎主要受到肺部氧化应激、炎症和感染反应的影响。

研究^[39]还使用了基于交叉反应性传感器阵列的电子鼻来分析机械通气患者的呼出气,该系统能够根据呼出气的呼吸特征来区分中度/重度 ARDS 患者和普通肺水肿、肺炎患者。这种方法是非侵入性的,可以获得实时数据,且并非关注某个特定的标志物,而是将所得的结果进行整合分析。

4 结语

虽然几十年来,临床对 ARDS 的认识、诊断及治疗有了很大的进展,但是对 ARDS 的机制研究仍然处于起步阶段。虽然本文列举了一系列帮助临床诊断 ARDS 的生物标志物,但是没有一个是生物标志物可以特异性地识别弥漫性肺泡损伤,或者预测患者的预后。所以,结合临床评分及几种生物标志物组合来预测 ARDS 或许能提高其敏感性和特

异性。有研究^[40]纳入了549例ARDS患者,测量8种反映内皮和上皮损伤、炎症和凝血的生物标志物——vWF、SP-D、肿瘤坏死因子受体-1、IL-6、IL-8、ICAM-1、蛋白C、纤溶酶原激活物抑制剂-1,并和临床预测因子结合对ARDS的预后进行评估,受试者工作特征曲线的曲线下面积为0.85;其中诊断准确性最高的生物标志物是IL-8和SP-D,支持急性炎症和肺泡上皮损伤是ARDS的重要致病途径的观点。将来临床的研发方向是希望能开发一个可靠的ARDS生物标志物谱,有助于ARDS的分层和个体化治疗,从而改善患者结局。

参考文献:

- [1] FERGUSON N D, FAN E, CAMPOROTA L, et al. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material[J]. *Intensive Care Medicine*, 2012, 38: 1573-1582.
- [2] MÁCA J, JOR O, HOLUB M, et al. Past and present ARDS mortality rates: a systematic review[J]. *Respiratory Care*, 2017, 62: 113-122.
- [3] ARNAUD W T, ANDRÉS E, PILAR FERNÁNDEZ-SEGOVIANO, et al. Comparison of the Berlin definition for acute respiratory distress syndrome with autopsy[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 187(7): 761-767.
- [4] MANTOVANI A, CASSATELLA M A, COSTANTINI C, et al. Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity[J]. *Nature Reviews Immunology*, 2011, 11(8): 519-531.
- [5] IMAI Y, KUBA K, NEELY G G, et al. Identification of oxidative stress and Toll-like receptor signaling as a key pathway of acute lung injury[J]. *Cell*, 2008, 133(2): 235-249.
- [6] ZEMANS R L, MATTHAY M A. Bench-to-bedside review: the role of the alveolar epithelium in the resolution of pulmonary edema in acute lung injury[J]. *Critical Care*, 2004, 8(6): 469-477.
- [7] GINZBERG H H, SHANNON P T, SUZUKI T, et al. Leukocyte elastase induces epithelial apoptosis: role of mitochondrial permeability changes and Akt[J]. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 2004, 287(1): G286-298.
- [8] MATTHAY M A, FOLKESSON H G, CLERICI C. Lung epithelial fluid transport and the resolution of pulmonary edema[J]. *Physiological Reviews*, 2002, 82(3): 569-600.
- [9] VADÁSZ I, RAVIV S, SZNAJDER J I. Alveolar epithelium and Na, K-ATPase in acute lung injury[J]. *Intensive Care Medicine*, 2007, 33(7): 1243-1251.
- [10] FRANK J A, GUTIERREZ J A, JONES K D, et al. Low tidal volume reduces epithelial and endothelial injury in acid-injured rat lungs[J]. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2002, 165(2): 242-249.
- [11] OLMAN M A, WHITE K E, WARE L B, et al. Pulmonary edema fluid from patients with early lung injury stimulates fibroblast proliferation through IL-1 β -induced IL-6 expression[J]. *The Journal of Immunology*, 2004, 172(4): 2668-2677.
- [12] LEE J W, FANG X, DOLGANOV G, et al. Acute lung injury edema fluid decreases net fluid transport across human alveolar epithelial type II cells[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2007, 282(33): 24109-24119.
- [13] BLONDONNET R, CONSTANTIN J M, SAPIN V, et al. A pathophysiologic approach to biomarkers in acute respiratory distress syndrome[J]. *Dis Markers*, 2016, 2016: 3501373.
- [14] JABAUDON M, BLONDONNET R, ROSZYK L, et al. Soluble RAGE predicts impaired alveolar fluid clearance in acute respiratory distress syndrome[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, 192(2): 191-199.
- [15] 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.
- [16] TERPSTRA M L, AMAN J, van NIEUW A G P, et al. Plasma biomarkers for acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. *Crit Care Med*, 2014, 42(3): 691-700.
- [17] SORENSEN G L, HUSBY S, HOLMSKOV U. Surfactant protein A and surfactant protein D variation in pulmonary disease[J]. *Immunobiology*, 2007, 212(4/5): 381-416.
- [18] ENDO S, SATO N, NAKAE H, et al. Surfactant protein A and D (SP-A, AP-D) levels in patients with septic ARDS[J]. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol*, 2002, 111(5/6): 245-251.
- [19] DETERMANN R M, ROYAKKERS A A N M, HAITSMAN J J, et al. Plasma levels of surfactant protein D and KL-6 for evaluation of lung injury in critically ill mechanically ventilated patients[J]. *BMC Pulm Med*, 2010, 10(1): 6.
- [20] EISNER M D, PARSONS P, MATTHAY M A, et al. Plasma surfactant protein levels and clinical outcomes in patients with acute lung injury[J]. *Thorax*, 2003, 58(11): 983-988.
- [21] PARK J, PABON M, CHOI A M K, et al. Plasma surfactant protein-D as a diagnostic biomarker for acute respiratory distress syndrome: validation in US and Korean cohorts[J]. *BMC Pulm Med*, 2017, 17(1): 204.
- [22] SCHOLZ A, PLATE K H, REISS Y. Angiopoietin-2: a multifaceted cytokine that functions in both angiogenesis and inflammation[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2015, 1347: 45-51.
- [23] MEYER N J, LI M, FENG R, et al. ANGPT2 genetic variant is associated with trauma-associated acute lung injury and altered plasma angiopoietin-2 isoform ratio[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 183(10): 1344-1353.
- [24] WADA T, JESMIN S, GANDO S, et al. The role of angiogenic factors and their soluble receptors in acute lung injury (ALI)/acute respiratory distress syndrome (ARDS) associated with

- critical illness[J]. *J Inflamm*, 2013, 10(1): 6.
- [25] AGRAWAL A, MATTHAY M A, KANGELARIS K N, et al. Plasma angiopoietin-2 predicts the onset of acute lung injury in critically ill patients[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 187(7): 736-742.
- [26] DADA L A, SZNAJDER J I. Hypoxic inhibition of alveolar fluid reabsorption[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2007, 618: 159-168
- [27] PIGUET F, COLLART M A, GRAU G E, et al. Requirement of tumour necrosis factor for development of silica-induced pulmonary fibrosis[J]. *Nature*, 1990, 344(6263): 245-247.
- [28] PARK W Y, GOODMAN R B, STEINBERG K P, et al. Cytokine balance in the lungs of patients with acute respiratory distress syndrome[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 164(10 Pt 1): 1896-1903.
- [29] HAN S, MALLAMPALLI R K. The acute respiratory distress syndrome: from mechanism to translation[J]. *J Immunol*, 2015, 194(3): 855-860.
- [30] DONNELLY S C, STRIETER R M, KUNKEL S L, et al. Interleukin-8 and development of adult respiratory distress syndrome in at-risk patients[J]. *Lancet*, 1993, 341(8846): 643-647.
- [31] PARSONS P E, EISNER M D, THOMPSON B T, et al. Lower tidal volume ventilation and plasma cytokine markers of inflammation in patients with acute lung injury[J]. *Crit Care Med*, 2005, 33(1): 1-6.
- [32] ALBERTINE K H, SOULIER M F, WANG Z M, et al. Fas and fas ligand are up-regulated in pulmonary edema fluid and lung tissue of patients with acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome[J]. *Am J Pathol*, 2002, 161(5): 1783-1796.
- [33] HASHIMOTO S, KOBAYASHI A, KOOGUCHI K, et al. Upregulation of two death pathways of perforin/granzyme and FasL/Fas in septic acute respiratory distress syndrome[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, 161(1): 237-243.
- [34] CLARK J G, MILBERG J A, STEINBERG K P, et al. Type III procollagen peptide in the adult respiratory distress syndrome. association of increased peptide levels in bronchoalveolar lavage fluid with increased risk of death[J]. *Ann Intern Med*, 1995, 122(1): 17-23.
- [35] MEDURI G U, TOLLEY E A, CHINN A, et al. Procollagen types I and III aminoterminal propeptide levels during acute respiratory distress syndrome and in response to methylprednisolone treatment[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998, 158(5 Pt 1): 1432-1441.
- [36] VASCHETTO R, CORRADI M, GOLDONI M, et al. Sampling and analyzing alveolar exhaled breath condensate in mechanically ventilated patients: a feasibility study[J]. *J Breath Res*, 2015, 9(4): 047106.
- [37] GESSNER C, DIHAZI H, BRETTSCHEIDER S, et al. Presence of cytokeratins in exhaled breath condensate of mechanical ventilated patients[J]. *Respir Med*, 2008, 102(2): 299-306.
- [38] BOS L D, WEDA H, WANG Y, et al. Exhaled breath metabolomics as a non-invasive diagnostic tool for acute respiratory distress syndrome[J]. *Eur Respir J*, 2014, 44(1): 188-197.
- [39] BOS L D, SCHULTZ M J, STERK P J. Exhaled breath profiling for diagnosing acute respiratory distress syndrome[J]. *BMC Pulm Med*, 2014, 14: 72.
- [40] WARE L B, KOYAMA T, BILLHEIMER D D, et al. Prognostic and pathogenetic value of combining clinical and biochemical indices in patients with acute lung injury[J]. *Chest*, 2010, 137(2): 288-296.

(张蕾 编辑)

本文引用格式: 唐敏, 李娜. 急性呼吸窘迫综合征发病机制及相关生物标志物的研究进展[J]. *中国现代医学杂志*, 2022, 32(5): 1-6.

Cite this article as: TANG M, LI N. Pathophysiological mechanism of acute respiratory distress syndrome and research progress on diagnostic biomarkers of ARDS[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2022, 32(5): 1-6.