DOI:10.16016/j.1000-5404.201909207

基于两种因子同步检测方法探讨 TNF-α 及 IL-6 在预测 ARDS 发生中的作用

甘志新[1],贺斌峰[1],徐剑铖[1],王关嵩[1],徐 智[1],钱 航[1],陈华萍[1],王 丹[1],黄朝旺[1],李春燕[1],许发琼[1],胡明冬[1,2]
400037 重庆,陆军军医大学(第三军医大学)第二附属医院:呼吸与危重症医学中心[1],老年与特勤医学科[2]

[摘要] **目的** 探讨高危患者入院时血浆 TNF-α 及 IL-6 水平在预测急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome,ARDS)发生中的作用。**方法** 纳入 2018 年 6 月至 2019 年 4 月本院呼吸与危重症医学中心 ICU 的高危患者 30 例,其中 13 例发展成为 ARDS(ARDS 组),其余 17 例为高危组。收集入组患者的临床资料及刚入院时的血浆标本。此外,收集 18 例正常人血浆标本作为对照(对照组)。应用流式细胞仪,用两种因子同步检测试剂盒对样本中的 TNF-α、IL-6 进行定量检测。**结果** ARDS 组患者血浆 TNF-α 和 IL-6 水平明显高于高危组及对照组,高危组患者血浆 TNF-α 和 IL-6 水平明显高于对照组($P<0.05$)。血浆 TNF-α 水平与高危患者进展成为 ARDS 有密切关联;此外,ARDS 组患者 APACHE-Ⅱ评分、C 反应蛋白、降钙素原、直接胆红素及乳酸水平明显高于高危组患者,而氧合指数、白蛋白水平明显低于高危组患者($P<0.05$)。入组患者中死亡人数与存活人数均为 15 人,两组间 TNF-α 与 IL-6 水平未见统计学差异($P>0.05$)。死亡组 APACHE-Ⅱ评分、C 反应蛋白、尿素、尿酸水平明显高于存活组,而血浆总蛋白、白蛋白及氧合指数明显低于存活组($P<0.05$)。**结论** 入院时血浆中 TNF-α 水平与高危患者进展成为 ARDS 有密切关联,可作为预测 ARDS 发生的标志物。

[关键词] ARDS;TNF-α;IL-6;炎症
[中图法分类号] R446.11; R446.62; R563.8 [文献标志码] A

Role of plasma TNF-α and IL-6 levels in prediction of acute respiratory distress syndrome based on their synchronous detection

GAN Zhixin[1], HE Binfeng[1], XU Jiancheng[1], WANG Guansong[1], XU Zhi[1], QIAN Hang[1], CHEN Huaping[1], WANG Dan[1], HUANG Chaowang[1], LI Chunyan[1], XU Faqiong[1], HU Mingdong[1,2] [1]Center of Respiratory and Critical Care Medicine, [2]Department of Gerontology and Secret Service Medicine, Second Affiliated Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400037, China

[**Abstract**] **Objective** To investigate the role of plasma TNF-α and IL-6 levels in prediction of occurrence of acute respiratory distress syndrome (ARDS) in high-risk patients. **Methods** A total of 30 patients who were at high risk for ARDS and enrolled in ICU of our Center of Respiratory and Critical Care Medicine from June 2018 to April 2019 were subjected in this study. Among them, 13 developed into ARDS (ARDS group), and the other 17 served as high risk group. Their clinical data and plasma samples at admission were collected. Plasma samples from 18 heath volunteers were also harvested. The soluble proteins, TNF-α and IL-6, in the samples were quantitatively detected by flow cytometry. **Results** The plasma levels of TNF-α and IL-6 were significantly higher in the ARDS patients than the high risk group and health control, while those in the high risk group also higher than those in the health control group ($P<0.05$). The TNF-α level was closely associated with the progression of ARDS in high-risk patients. Furthermore, the patients of the ARDS group had significantly higher APACHE-Ⅱ score and higher levels of C-reactive protein, procalcitonin, direct bilirubin and lactic acid, while obviously lower oxygenation index and albumin level when compared with the high risk group ($P<0.05$). Finally, from the 30 high risk patients, 15 died and 15 survived, and there were no notable differences in the TNF-α and IL-6 levels between the dead and survival

[基金项目] 陆军军事医学创新工程专项(18CXZ002);陆军军医大学第二附属医院临床科研重点项目(2016YLC06)
[通信作者] 胡明冬, E-mail: huhanshandd@163.com

($P>0.05$). But the dead still had remarkably higher APACHE-Ⅱ score and levels of C-reactive protein, urea and uric acid, while obviously lower albumin, total plasma protein and oxygenation index than the survival ($P<0.05$). **Conclusion** The plasma TNF-α level at admission is closely associated with the progression of ARDS in high-risk patients, and might be regarded as a marker to predict its occurrence.

[**Key words**] acute respiratory distress syndrome; TNF-α; IL-6; inflammation

Supported by the Project of Army Military Medical Innovation (18CXZ002) and the Key Project of Clinical Scientific Research of Second Affiliated Hospital of Army Medical University (2016YLC06). Corresponding authors: HU Mingdong, E-mail: huhanshandd@163.com

急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome,ARDS)是一种多因素综合征,多由低氧性呼吸衰竭引起,发病率和死亡率高[1-2]。其特点是气体交换不足和肺力学缺乏,导致低氧血症、呼吸困难和呼吸衰竭。2012 年的柏林定义被广泛用于 ARDS 的诊断[3]。尽管对 ARDS 的发病机制有了更深入的了解,但是预测 ARDS 的发展和风险分层的能力仍然有限。ARDS 与炎症反应密切相关,肺损伤触发的炎症级联反应涉及炎症细胞的激活和介质的释放。血浆或者 BAL 液中促炎细胞因子和抗炎细胞因子水平的变化都可能作为 ARDS 的诊疗标记物。促炎通路主要由肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)等触发,同时 TNF-α 可以通过释放 ROS 间接促进肺水肿的增加[4]。而血浆或者 BAL 液中白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)水平早期的增加与 ARDS 的预后不良密切相关[5]。

目前血清/血浆或体液中炎症因子(如 TNF-α、IL-6)水平的分析评估主要是依赖酶联免疫吸附测定(enzyme linked immunosorbent assay,ELISA)方法。随着大量的应用,ELISA 的缺点也逐渐凸显出来:ELISA 每次仅能检测一个指标,操作时间长、费用高、假阳性或假阴性结果较多、对操作者的操作要求较高等。因此,亟待需要探索一种新的检测方法能够同时进行多个因子的快速准确检测。本研究采用两种因子同步检测方法同时检测炎症因子 TNF-α 及 IL-6 的水平,进而探讨其对 ARDS 发生及预后的预测价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2018 年 6 月至 2019 年 4 月本院呼吸与危重症医学科的 30 例高危患者。高危患者纳入标准:①1 周内起病;②因重症肺炎、严重创伤及急性重症胰腺炎起病;③氧合指数(PaO_2/FiO_2) > 300 mmHg。30 例患者的病因分别为重症肺炎($n=23$)、严重创伤($n=3$)和急性重症胰腺炎($n=4$)。对受试者入院后进行每日持续观察,除了抗感染、维持水电解质平衡、给予营养支持、调节免疫水平等常规治疗,其中 17 例(11 例有创呼吸机辅助通气,6 例无创呼吸机辅助通气)接受机械通气治疗,7 例接受 CRRT 治疗,同时评估患者是否进展为 ARDS。ARDS 患者纳入标准:①符合 ARDS 的柏林定义;②1 周内起病;③因重症肺炎、严重创伤及急性重症胰腺炎起病;④氧合指数≤300 mmHg。排除标准:①妊娠;②肺动脉栓塞;③严重心率失常或急性心肌缺血;④非 ARDS 引起的严重脏器功能不全;⑤终末期患者(预计生存时间<6 个月);⑥心肺复苏后;⑦慢性阻塞性肺疾病(终末期);⑧间质性肺疾病。30 例患者中有 13 例患者进展为 ARDS(ARDS 组),其余 17 例高危患者直至出院/死亡未进展为 ARDS(高危组)。研究方案经本院伦理学委员会审议通过(2017 研第 014-02),并与患者及家属充分沟通签订知情同意书。

1.2 血液样本采集

留取入组患者入院 24 h 内的血液标本,以及健康体检中心的 18 名正常人(对照组)的血液标本。以 3 000 r/min 速度离心 15 min,取上清的血浆标本分装在 EP 管中,将血浆保存在-80 ℃冰箱备测。

1.3 流式细胞术检测血浆炎性因子 TNF-α、IL-6 水平

血浆 TNF-α、IL-6 的同步检测分析采用 LEGENDplex™ Human Inflammation Panel 试剂盒(美国 Biolegend 公司),严格按照说明书进行操作。将 25 μL 血浆样本稀释 1 倍后取 25 μL 加入 25 μL Assay buffer,标准品用 Assay buffer 倍比稀释后加入 25 μL Mitrix B。将 25 μL 混合 Beads 加入各管后,再加入 25 μL 检测抗体到各孔,避光下摇床振荡室温孵育 2 h。在各管中继续加入 25 μL SA-PE,避光孵育 30 min,用 Wash buffer 洗涤 2 次后将 Beads 用流式细胞仪检测。具体见图 1。数据用 LEGENDplex 软件进行分析。

1.4 统计学分析

使用 SPSS 22.0 统计软件进行分析。计量资料行正态性检验和方差齐性检验,满足正态分布者以 $\bar{x}\pm s$ 表示,不满足正态分布者以 $M(P_{25},P_{75})$ 表示。同时满足正态性和方差齐性,两组比较采用两独立样本 t 检验,3 组组间比较行单因素方差分析;不满足方差齐性,采用校正 t 检验;不满足正态性,则采用秩和检验。计数资料以百分比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 logistic 逐步回归法分析导致 ARDS 发生及死亡的危险因素,变量入选标准为 $P=0.05$,剔除标准为 $P=0.1$。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

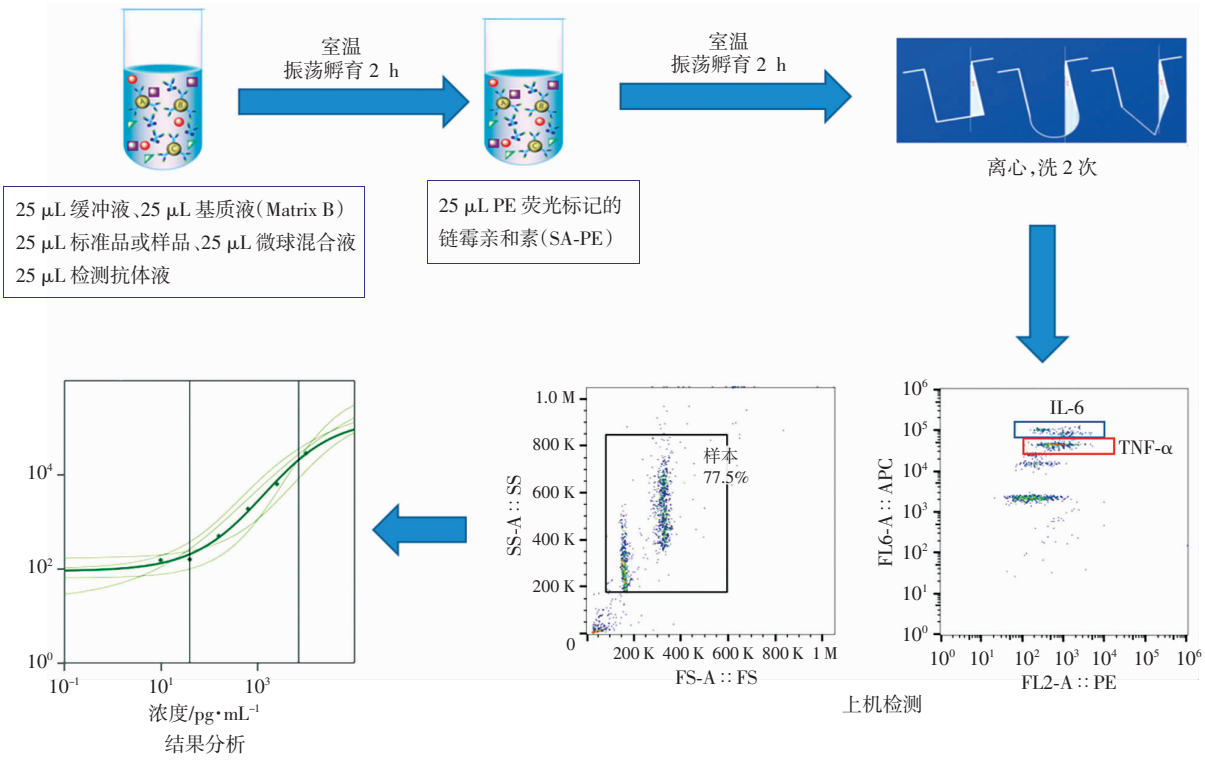


图 1 两种因子同步检测方法示意图

2 结果

2.1 ARDS 组与高危组患者临床资料比较

ARDS 组患者($n=13$)和高危组患者($n=17$)在性别、年龄方面差异均无统计学意义($P>0.05$)。ARDS 组患者死亡 9 例,高危组患者死亡 6 例,ARDS 组患者的死亡高于高危组,但差异无统计学意义($P=0.065$,表 1)。

表 1 ARDS 组与高危组患者临床资料比较

临床资料	ARDS 组($n=13$)	高危组($n=17$)	$t/z/\chi^2$ 值	P 值
性别(男)/例	10	13	0.001	0.977
年龄/岁	52.92±13.97	57.88±16.99	0.854	0.401
死亡人数/例	9	6	3.394	0.065
APACHE-Ⅱ评分	14.08±4.91	9.71±4.93	2.410	0.023
Glasgow 评分	15(8.5,15)	15(12,15)	0.849	0.483
白细胞计数/$10^9\cdot L^{-1}$	13.17±7.59	10.76±5.37	1.019	0.317
C 反应蛋白/$mg\cdot L^{-1}$	166.0(41.2,196.9)	30.0(8.8, 50.0)	2.696	0.006
降钙素原/$ng\cdot mL^{-1}$	1.76(0.27,23.76)	0.24(0.04,0.72)	2.075	0.037
血沉/$mm\cdot h^{-1}$	23.0(20.1,35.5)	24.0(12.8,56.8)	0.218	0.830
尿素/$mmol\cdot L^{-1}$	9.06(6.06,14.16)	8.03(4.30,18.40)	0.774	0.457
肌酐/$\mu mol\cdot L^{-1}$	73.0(67.3,141.1)	68.8(60.3,125.5)	0.816	0.432
尿酸/$mmol\cdot L^{-1}$	262.30(168.85,372.70)	255.30(194.25,322.55)	0.188	0.869
总蛋白/$g\cdot L^{-1}$	56.01±8.25	61.77±7.15	2.047	0.050
白蛋白/$g\cdot L^{-1}$	31.71±4.64	36.19±5.20	2.452	0.021
总胆红素/$\mu mol\cdot L^{-1}$	19.25±7.32	14.49±7.46	1.743	0.092
直接胆红素/$\mu mol\cdot L^{-1}$	7.81±4.45	3.16±1.64	3.986	0.003
氧合指数/mmHg	159.08±77.82	389.47±41.48	8.857	<0.001
血糖/$mmol\cdot L^{-1}$	10.20±4.61	7.33±2.72	1.951	0.066
乳酸/$mmol\cdot L^{-1}$	1.79±0.67	1.20±0.79	2.070	0.049

ARDS 组和高危组患者 APACHE-Ⅱ评分、C 反应蛋白、降钙素原、白蛋白、直接胆红素、氧合指数、血浆乳酸含量差异有统计学意义($P<0.05$,表 1)。此外,两组患者的 Glasgow 评分、白细胞计数、血沉、尿素、肌酐、尿酸、血浆总蛋白、总胆红素、血糖差异无统计学意义($P>0.05$,表 1)。

2.2 各组患者血浆 TNF-α 水平的比较

ARDS 组患者血浆 TNF-α 水平[(69.29±13.31) pg/mL]明显高于高危组[(57.82±8.01) pg/mL, $P=0.012$]及对照组[(49.60±13.60) pg/mL, $P<0.001$],高危组患者血浆 TNF-α 水平明显高于对照组($P=0.046$)。

2.3 各组患者血浆 IL-6 水平的比较

ARDS 组患者血浆 IL-6 水平[(82.72, 905.55) pg/mL]明显高于高危组[66.4(44.69,187.51) pg/mL, $P=0.015$]及对照组[9.58(7.70, 13.51) pg/mL, $P<0.001$],高危组患者血浆 IL-6 水平明显高于对照组($P<0.001$)。

2.4 血浆 TNF-α 水平与高危组进展成为 ARDS 有关

通过单变量分析筛选出 TNF-α、IL-6、氧合指数、APACHE-Ⅱ评分、C 反应蛋白、血浆白蛋白、直接胆红素是可能导致 ARDS 发生的危险因素($P<0.05$,表 2)。将上述变量进行二元 logistic 回归分析显示,血浆 TNF-α 水平升高明显增加高危组进展成为 ARDS 的风险,而氧合指数增高明显降低高危组进展成为 ARDS 的风险(表 2),提示血浆 TNF-α 水平是高危组患者进展成为 ARDS 的高危因素,与 ARDS 的发生具有密切关联,可作预测 ARDS 发生的潜在指标。

2.5 死亡患者与存活患者临床资料比较

30 例患者中死亡与存活均为 15 例,两组患者性别、年龄无显著差异。死亡组患者和存活组患者的 APACHE-Ⅱ评分、C 反应蛋白、尿素、尿酸、血浆总蛋白、血浆白蛋白、氧合指数差异有统计学意义($P<0.05$)。此外,两组患者的 Glasgow 评分、白细胞计数、降钙素原、血沉、肌酐、总胆红素、直接胆红素、血糖、乳酸差异无统计学意义($P>0.05$,表 3)。

2.6 死亡组患者与存活组患者血浆 TNF-α 及 IL-6 水平

死亡组患者血浆 TNF-α 水平为(60.51±9.69)pg/mL,存活组患者血浆 TNF-α 水平为(65.07±13.76)pg/mL,死亡组患者的血浆 TNF-α 水平较存活组高,但差异不明显($P=0.303$)。死亡组患者血浆 IL-6 水平为 144.76(63.13, 369.08)pg/mL,存活组患者血浆 IL-6 水平为 67.58(48.76, 200.45)pg/mL,死亡组患者的血浆 IL-6 水平较存活组高,差异亦不明显($P=0.412$)。此外,二元 logistic 回归分析显示入院时血浆 TNF-α、IL-6 的水平与患者的预后没有明显的关联性($P=0.298$, $P=0.986$)。

3 讨论

对 30 例高危患者进行前瞻性研究,其中有 13 例患者进展为 ARDS,其发生率为 43.33%。本研究应用两种因子同步检测方法同时评估血浆 TNF-α 及 IL-6 的水平,发现高危受试者进展到 ARDS(ARDS 组)中入院时血浆 TNF-α 及 IL-6 的水平显著高于未进展为 ARDS 的高危受试者(高危组)。进一步分析发现入院时血浆 TNF-α 水平与高危患者进展成为 ARDS 有密切关联。同时通过对死亡和存活的受试者进行分析,发现两组血浆 TNF-α 及 IL-6 的水平无显著差异,也与受试者是否死亡无密切关联。

ARDS 是内、外、妇、儿等多学科的临床常见危重症,常由感染、严重创伤、误吸、大量输血、重症胰腺炎等病因引起[6]。目前认为 ARDS 是由于炎症失控引起的肺泡上皮、毛细血管以及肺实质的损害,发生肺水肿、肺泡内透明膜形成和肺不张,最终导致肺的氧合功能障碍和顽固性低氧血症。因此,炎症水平可能是评

表 2 高危患者进展成 ARDS 的高危因素的二元 Logistics 回归分析

变量	单因素 Logistics 回归		多因素 Logistics 回归	
	OR(95%*CI*)	*P* 值	*OR*(95%*CI*)	*P* 值
TNF-α	1.117(1.015~1.231)	0.004	1.373(1.275~1.497)	0.018
IL-6	1.006(0.999~1.012)	0.022	1.002(0.993~1.012)	0.601
氧合指数	0.970(0.949~0.991)	0.006	0.973(0.950~0.997)	0.028
APACHE-Ⅱ	1.214(1.011~1.458)	0.038	1.080(0.779~1.497)	0.644
C 反应蛋白	1.018(1.004~1.033)	0.012	1.011(0.992~1.032)	0.252
白蛋白	0.829(0.697~0.986)	0.034	0.681(0.452~1.026)	0.066
直接胆红素	1.739(1.116~2.709)	0.014	1.257(0.657~2.408)	0.490
降钙素原	1.017(0.985~1.050)	0.310		
乳酸	3.626(0.884~14.880)	0.074		

表 3 死亡组与存活组患者临床资料比较

临床资料	死亡组(n=15)	存活组(n=15)	$t/z/\chi^2$ 值	P 值
性别(男)/例	11	12	0.186	0.666
年龄/岁	59.40±14.12	52.07±16.80	1.294	0.206
APACHE-Ⅱ评分	14.87±3.93	8.33±4.50	4.238	<0.001
Glasgow 评分	15(6,15)	15(15, 15)	1.297	0.267
白细胞计数/$10^9 \cdot L^{-1}$	13.06±6.81	10.56±5.80	1.069	0.294
C 反应蛋白/$mg \cdot L^{-1}$	76.6(34.4, 196.0)	22.1(10.7, 50.1)	2.328	0.019
降钙素原/$ng \cdot mL^{-1}$	0.75(0.24,8.20)	0.21(0.08,0.75)	1.498	0.142
血沉/$mm \cdot h^{-1}$	34.9(20.0,74.0)	21.0(15.0,29.0)	1.171	0.256
尿素/$mmol \cdot L^{-1}$	10.89(6.95,18.33)	5.72(3.95,9.06)	2.261	0.023
肌酐/$\mu mol \cdot L^{-1}$	84.9(61.8,171.3)	68.8(61.5,73.0)	1.141	0.267
尿酸/$mmol \cdot L^{-1}$	335.37±154.47	239.43±71.88	2.181	0.038
总蛋白/$g \cdot L^{-1}$	54.88±8.08	63.67±5.26	3.530	0.001
白蛋白/$g \cdot L^{-1}$	31.14±4.86	37.36±3.95	3.848	0.001
总胆红素/$\mu mol \cdot L^{-1}$	17.27±8.11	15.83±7.38	0.508	0.615
直接胆红素/$\mu mol \cdot L^{-1}$	5.97±3.98	4.38±3.77	1.121	0.272
氧合指数/mmHg	222.88±115.81	339.79±87.02	2.980	0.006
血糖/$mmol \cdot L^{-1}$	9.41±3.55	8.08±4.53	0.840	0.409
乳酸/$mmol \cdot L^{-1}$	1.3(0.9,1.8)	1.2(0.9,1.9)	0.156	0.878

估 ARDS 发生、发展的重要指标[7-8]。我们采用流式细胞仪对血浆中的可溶性蛋白(TNF-α 和 IL-6)进行定量检测分析。与传统的 ELISA 方法相比灵敏度更高,更加节省样本,最低只需要使用 12.5 μL 样本即可完成检测;而且更加高效,最多可以实现多个炎症因子的同步检测分析,大幅缩短分析时间,同时也可以根据自身需求,有目的的选择两个至多个炎症因子进行同步检测,目的性更加明确,更加节约成本,有效减少了大批量操作导致的人工误差,提高检测效率。因此,使用该技术可能更全面、快速地评估患者炎症状态,为患者合理、及时救治提供依据。

在目前 ARDS 救治率无明显改善的情况下,普遍认为阻止患者从高危状态进展到 ARDS 状态以及早期诊断 ARDS 是成功救治患者的关键[9-11],而 ARDS 的预防性治疗以及早期治疗大多是基于对高危患者进展的预测及 ARDS 的早期诊断。本研究发现,进展成为 ARDS 的高危患者第 1 天的血浆 TNF-α 及 IL-6 水平显著高于未进展患者,提示炎症失控可能是发生 ARDS 的重要因素之一[12-13]。同时,入院时 TNF-α 水平与高危患者进展到 ARDS 有密切联系,提示入院时 TNF-α 水平可能预测高危组是否进展成为 ARDS。同样地,AISIKU 等[14]研究指出血浆炎症因子 IL-6、IL-8 和 IL-10 是严重脑损伤(ARDS 高危因素之一)发展成为 ARDS 的分子标志物。此外,VILLAR 等[15]进行了的多中心数据分析研究发现患者的年龄、PaO_2/FiO_2、肺外组织衰竭情况是预测高危患者进展到 ARDS 的重要临床数据。本研究同样也发现一些临床指标,如 APACHE-Ⅱ评分、直接胆红素、血浆乳酸含量及氧合指数等,在进展成为 ARDS 的高危患者与未进展成为 ARDS 的高危组患者有明显差异,提示这些临床数据也可能作为预测是否发生 ARDS 的重要指标[16-17]。

本研究对死亡组和存活组的患者进行了分析,发现两组患者入组第 1 天的血浆 TNF-α 及 IL-6 水平无明显差异,提示初始的炎症因子水平无法判断患者的进展及预后。这可能是由于患者的病情及治疗过程的有较大的个体化差异。死亡组患者 APACHE-Ⅱ评分、C 反应蛋白、尿素、尿酸均高于存活组,而血浆总蛋白、白蛋白、氧合指数水平均低于存活组,提示器官损伤及营养状况可能更影响患者的预后。PANITCHOTE 等[18]的研究同样也发现急性肾损伤进展到 ARDS 患者的预后与临床症状密切相关。这可能是由于在进展成为 ARDS 的过程中,机体的免疫反应由过度免疫反应转变为免疫抑制,炎症因子水平在升高到一定程度后不再增加,甚至降解,但对器官进行持续的损伤,最终导致不可逆的呼吸系统等器官衰竭[15,19]。

本研究也有一定的不足:①研究的病例数相对较少,可能会导致结果的数据偏倚,今后还需要通过多中心、大样本的队列研究来证实;②检测的炎症因子不够全面,后期仍需加大样本量及其他炎症因子的检测。同时由于样本量较小,本研究未按 ARDS 患者的病因

进行进一步分组,后期可以加大样本量,进一步细化分组研究。

综上所述,基于两种因子同步检测方法可同时检测受试者血浆中 TNF-α 及 IL-6 的水平,并且血浆中 TNF-α 水平升高与高危患者进行成为 ARDS 有密切关联,可作为预测高危患者进展成为 ARDS 的标志物。

参考文献:

[1] BELLANI G, LAFFEY J G, PHAM T, *et al*. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries [J]. JAMA, 2016, 315(8): 788-800. DOI:10.1001/jama.2016.0291.

[2] VILLAR J, KACMAREK R M, GUÉRIN C. Clinical trials in patients with the acute respiratory distress syndrome: burn after reading[J]. Intensive Care Med, 2014, 40(6): 900-902. DOI:10.1007/s00134-014-3288-6.

[3] 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. DOI:10.1001/jama.2012.5669.

[4] ROTEN R, MARKERT M, FEIHL F, *et al*. Plasma levels of tumor necrosis factor in the adult respiratory distress syndrome [J]. Am Rev Respir Dis, 1991, 143(3): 590-592. DOI:10.1164/ajrccm/143.3.590.

[5] 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; discussion 230-232. DOI:10.1097/01.ccm.0000149854.61192.dc.

[6] CALFEE C S, JANZ D R, BERNARD G R, *et al*. Distinct molecular phenotypes of direct vs indirect ARDS in single-center and multicenter studies[J]. Chest, 2015, 147(6): 1539-1548. DOI:10.1378/chest.14-2454.

[7] DOLINAY T, KIM Y S, HOWRYLAK J, *et al*. Inflammasome-regulated cytokines are critical mediators of acute lung injury[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2012, 185(11): 1225-1234. DOI:10.1164/rccm.201201-0003OC.

[8] DING Q, LIU G Q, ZENG Y Y, *et al*. Role of IL-17 in LPS-induced acute lung injury: an *in vivo* study[J]. Oncotarget, 2017, 8(55): 93704-93711. DOI:10.18632/oncotarget.21474.

[9] LYNN H, SUN X G, CASANOVA N, *et al*. Genomic and genetic approaches to deciphering acute respiratory distress syndrome risk and mortality[J]. Antioxid Redox Signal, 2019, 31(14): 1027-1052. DOI:10.1089/ars.2018.7701.

[10] GONG M N, THOMPSON B T. Acute respiratory distress syndrome: shifting the emphasis from treatment to prevention [J]. Curr Opin Crit Care, 2016, 22(1): 21-37. DOI:10.1097/MCC.0000000000000275.

[11] NIEMAN G F, GATTO L A, BATES J H T, *et al*. Mechanical ventilation as a therapeutic tool to reduce ARDS incidence[J]. Chest, 2015, 148(6): 1396-1404. DOI:10.1378/chest.15-0990.

[12] BARADARAN RAHIMI V, RAKHSHANDEH H, RAUCCI F, *et al*. Anti-inflammatory and anti-oxidant activity of Portulaca oleracea extract on LPS-induced rat lung injury[J]. Molecules, 2019, 24(1): E139. DOI:10.3390/molecules24010139.

[13] BHARGAVA R, JANSSEN W, ALTMANN C, *et al*. Intratracheal IL-6 protects against lung inflammation in direct, but not indirect, causes of acute lung injury in mice[J]. PLoS ONE, 2013, 8(5): e61405. DOI:10.1371/journal.pone.0061405.

[14] AISIKU I P, YAMAL J M, DOSHI P, *et al*. Plasma cytokines IL-6, IL-8, and IL-10 are associated with the development of acute respiratory distress syndrome in patients with severe traumatic brain injury[J]. Crit Care, 2016, 20: 288. DOI:10.1186/s13054-016-1470-7.

[15] VILLAR J, AMBRÓS A, MOSTEIRO F, *et al*. A prognostic enrichment strategy for selection of patients with acute respiratory distress syndrome in clinical trials[J]. Crit Care Med, 2019, 47(3): 377-385. DOI:10.1097/CCM.0000000000003624.

[16] XU Z, WU G M, LI Q, *et al*. Predictive value of combined Lips and ANG-2 level in critically ill patients with ARDS risk factors [J]. Mediators Inflamm, 2018, 2018: 1739615. DOI:10.1155/2018/1739615.

[17] 王冉, 张巧, 杨旭, 等. 急性呼吸窘迫综合征进展及预后的危险因素研究[J]. 解放军医学杂志, 2017, 42(5): 456-462. DOI:10.11855/j.issn.0577-7402.2017.05.17.
WANG R, ZHANG Q, YANG X, *et al*. Research of the risk factors predicting progression and prognosis of acute respiratory distress syndrome[J]. Med J Chin PLA, 2017, 42(5): 456-462. DOI:10.11855/j.issn.0577-7402.2017.05.17.

[18] PANITCHOTE A, MEHKRI O, HASTINGS A, *et al*. Clinical predictors of renal non-recovery in acute respiratory distress syndrome[J]. BMC Nephrol, 2019, 20(1): 255. DOI:10.1186/s12882-019-1439-2.

[19] VILLAR J, MARTÍNEZ D, MOSTEIRO F, *et al*. Is overall mortality the right composite endpoint in clinical trials of acute respiratory distress syndrome? [J]. Crit Care Med, 2018, 46(6): 892-899. DOI:10.1097/CCM.0000000000003022.

(**收稿**:2019-09-27;**修回**:2020-01-02)

(编辑 邓强庭)