

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.05.010

论著·临床

血清 eCIRP、suPAR 预测脓毒症致急性呼吸窘迫综合征患者预后的价值分析

王雷, 应佑国, 夏正新, 丁艳芬, 董锦秀, 袁慧敏, 张志飞



基金项目: 上海市卫生行业临床研究专项项目(20194Y0039)

作者单位: 201999 上海交通大学医学院附属第九人民医院急诊科

通信作者: 张志飞, E-mail: 713743@sh9hospital.org.cn

【摘要】 目的 探讨血清细胞外冷诱导 RNA 结合蛋白(eCIRP)、可溶性尿激酶纤溶酶原激活物受体(suPAR)预测脓毒症致急性呼吸窘迫综合征(ARDS)患者预后的价值。方法 选取 2019 年 1 月—2023 年 6 月上海交通大学医学院附属第九人民医院急诊科收治的脓毒症致 ARDS 患者 84 例(ARDS 组),按照 1:1 比例选取单纯脓毒症患者 84 例(非 ARDS 组),根据预后将脓毒症致 ARDS 患者分为死亡亚组(37 例)和存活亚组(47 例)。采用酶联免疫吸附法检测血清 eCIRP、suPAR 水平。通过多因素 Logistic 回归和受试者工作特征(ROC)曲线分析脓毒症致 ARDS 患者死亡的因素及血清 eCIRP、suPAR 水平预测价值。结果 与非 ARDS 组比较,ARDS 组血清 eCIRP、suPAR 水平升高($t/P = 14.330 / < 0.001, 10.632 / < 0.001$);84 例脓毒症致 ARDS 患者 90 d 死亡率为 44.05% (37/84);死亡亚组患者血清 eCIRP、suPAR、脓毒性休克比例、机械通气时间 ≥ 3 d 比例、序贯器官衰竭评估(SOFA)评分、降钙素原、血乳酸均高于存活亚组($\chi^2/t/P = 13.805 / < 0.001, 5.229 / < 0.001, 10.932 / 0.001, 4.334 / 0.037, 4.850 / < 0.001, 7.592 / < 0.001, 5.926 / < 0.001$);SOFA 评分高、血乳酸高及血清 eCIRP、suPAR 高为脓毒症致 ARDS 患者死亡的独立危险因素[OR (95% CI) = 1.523 (1.123 ~ 2.067), 2.558 (1.123 ~ 5.824), 1.094 (1.017 ~ 1.178), 1.365 (1.117 ~ 1.670)]。血清 eCIRP、suPAR 及二者联合预测脓毒症致 ARDS 患者死亡的 AUC 分别为 0.787、0.779、0.871,二者联合的 AUC 大于血清 eCIRP、suPAR 水平的单独预测($Z/P = 2.005 / 0.045, 2.205 / 0.028$)。结论 血清 eCIRP、suPAR 水平升高与脓毒症致 ARDS 患者预后不良有关,且二者联合预测的价值较高。

【关键词】 脓毒症;急性呼吸窘迫综合征;细胞外冷诱导 RNA 结合蛋白;可溶性尿激酶纤溶酶原激活物受体;预后

【中图分类号】 R563.9

【文献标识码】 A

Analysis of the value of serum eCIRP and suPAR in predicting prognosis in patients with sepsis-induced acute respiratory distress syndrome Wang Lei, Ying Youguo, Xia Zhengxin, Ding Yanfen, Dong Jinxiu, Yuan Huimin, Zhang Zhifei. Department of Emergency, Ninth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 201999, China

Funding program: Shanghai Health Industry Clinical Research Special Project (20194Y0039)

Corresponding author: Zhang Zhifei, E-mail: 713743@sh9hospital.org.cn

【Abstract】 Objective To investigate the prognostic value of serum extracellular cold-induced RNA-binding protein (eCIRP) and soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) in patients with sepsis-induced acute respiratory distress syndrome (ARDS). **Methods** A total of 84 patients with sepsis-induced ARDS (ARDS group) admitted to Ninth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine from January 2019 to June 2023 were enrolled, and 84 patients with pure sepsis (non-ARDS group) were selected in a 1:1 ratio. According to the prognosis, the patients with sepsis-induced ARDS were divided into death subgroup (37 cases) and survival subgroup (47 cases). Enzyme-linked immunosorbent assay was used to measure serum levels of eCIRP and suPAR. The factors causing mortality in ARDS patients with sepsis and the predictive value of serum eCIRP and suPAR levels were analyzed through multiple Logistic regression and ROC curve analysis. **Results** Compared with the non ARDS group, the serum eCIRP and suPAR levels in the ARDS group increased ($t/P = 14.330 / < 0.001, 10.632 / < 0.001$); The 90 day mortality rate of 84 patients with sepsis induced ARDS was 44.05% (37/84); The serum eCIRP, suPAR, proportion of septic shock, proportion of mechanical ventilation

time \geq 3d, sequential organ failure assessment (SOFA) score, procalcitonin, and blood lactate in the death subgroup were all higher than those in the survival subgroup ($\chi^2/t/P=13.805/ <0.001, 5.229/ <0.001, 10.932/ <0.001, 4.334/0.037, 4.850/ <0.001, 7.592/ <0.001, 5.926/ <0.001$); Increased SOFA score, elevated blood lactic acid, eCIRP and suPAR were independent risk factors for death in patients with sepsis-induced ARDS [$OR(95\% CI)=1.523 (1.123 - 2.067), 2.558 (1.123 - 5.824), 1.094 (1.017 - 1.178), 1.365 (1.117 - 1.670)$]. The AUC of serum eCIRP, suPAR, and their combination for predicting the death of patients with sepsis-induced ARDS was 0.787, 0.779, and 0.871, respectively. The AUC of the combination of the two levels was greater than that of serum eCIRP or suPAR levels alone ($Z/P=2.005/0.045, 2.205/0.028$). **Conclusion** Elevated levels of serum eCIRP and suPAR are associated with poor prognosis in sepsis induced ARDS patients, and their combined predictive value is high.

【Key words】 Sepsis; Acute respiratory distress syndrome; Extracellular cold-induced RNA-binding protein; Soluble urokinase plasminogen activator receptor; Prognosis

脓毒症是常见的危重症疾病,我国重症监护室(intensive care unit, ICU)脓毒症发生率为 20.6%,90 d 病死率为 35.50%^[1-2]。急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)是脓症患者肺损伤的严重后果及死亡的重要原因,早期评估其预后是降低患者病死率的关键^[3]。研究表明,炎性反应参与脓毒症致 ARDS 发生发展^[4]。细胞外冷诱导 RNA 结合蛋白(extracellular cold-inducible RNA-binding protein, eCIRP)是一种冷休克蛋白,能作为损伤相关分子模式激活炎性反应信号通路促进炎性反应发生发展^[5]。脓毒性休克患者血清 eCIRP 与预后有关^[6]。尿激酶型纤溶酶原激活物受体(urokinase plasminogen activator receptor, uPAR)是一种细胞表面受体,受炎性反应刺激而表达,可溶性 uPAR(soluble uPAR, suPAR)是 uPAR 的可溶性形式^[7],有助于创伤脓毒症早期诊断和预后评估^[8]。但关于血清 eCIRP、suPAR 预测脓毒症致 ARDS 患者预后的价值尚不清楚,基于此现分析血清 eCIRP、suPAR 预测脓毒症致急性呼吸窘迫综合征患者预后的价值,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2019 年 1 月—2023 年 6 月上海交通大学医学院附属第九人民医院急诊科收治的脓毒症致 ARDS 患者 84 例作为 ARDS 组,女 39 例,男 45 例,年龄 30~79(59.92 \pm 9.25)岁;病情程度:脓毒症 35 例,脓毒性休克 49 例;感染部位:呼吸系统 35 例,血液系统 26 例,消化系统 6 例,神经系统 6 例,其他病变 5 例;基础疾病:脑血管病 20 例,糖尿病 19 例,慢性阻塞性肺疾病 7 例,冠心病 11 例,慢性肝病 8 例,高血压 32 例。按照 1:1 比例选取单纯脓症患者 84 例为非 ARDS 组,女 40 例,男 44 例,年龄 30~81(58.65 \pm 9.14)岁。2 组患者性别、年龄比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准(2018 年第 68 号),患者或家属知情同意并签署

知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①年龄 18 岁以上;②初次发生脓毒症;③脓毒症符合 Sepsis-3^[9] 标准;④ARDS 符合柏林新定义^[10] 标准。(2)排除标准:①合并心、脑、肾等其他重要器官损害;②合并肺结核、先天性肺发育不良等其他肺疾病;③资料不完整;④恶性肿瘤;⑤自身免疫性疾病;⑥哺乳期、妊娠期妇女;⑦入住重症监护室时间 <48 h;⑧自动出院或放弃治疗;⑨精神病患者。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 eCIRP、suPAR 水平检测:采集所有脓症患者入住重症监护室时床旁静脉血 4 ml,离心留取上层血清,使用上海康朗生物科技有限公司提供的 eCIRP、suPAR 酶联免疫吸附法试剂盒(编号:LS-F33535、kl-E2173HU)检测 eCIRP、suPAR 水平。

1.3.2 预后评估:自患者入院开始随访 90 d,起始于 2019 年 1 月,截止至 2023 年 9 月,观察记录患者生存状况,根据脓毒症致 ARDS 患者预后分为死亡亚组和存活亚组。

1.4 统计学方法 选用 SPSS 28.0 软件统计分析数据。计数资料以频数或率(%)表示,比较行 χ^2 检验;符合或近似正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较行 t 检验;多因素 Logistic 回归分析脓毒症致 ARDS 患者死亡的因素;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 eCIRP、suPAR 水平预测脓毒症致 ARDS 患者死亡的价值,Delong 检验比较血清 eCIRP、suPAR 水平单独与联合预测的曲线下面积(AUC)。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血清 eCIRP、suPAR 水平比较 ARDS 组脓症患者血清 eCIRP、suPAR 水平高于非 ARDS 组($P<0.01$),见表 1。

表 1 ARDS 组与非 ARDS 组脓毒症患者血清 eCIRP、suPAR 水平比较 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)

Tab. 1 Comparison of serum eCIRP and suPAR levels between ARDS group and non ARDS group sepsis patients

组别	例数	eCIRP	suPAR
非 ARDS 组	84	6.81 ± 2.42	9.36 ± 3.38
ARDS 组	84	17.26 ± 6.23	15.65 ± 4.24
<i>t</i> 值		14.330	10.632
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.2 2 亚组血清 eCIRP、suPAR 水平比较 随访 90 d, 84 例脓毒症致 ARDS 患者死亡 37 例(44.05%)。死亡亚组患者血清 eCIRP、suPAR 水平平均高于存活亚组 ($P < 0.01$), 见表 2。

2.3 不同预后脓毒症致 ARDS 患者临床/病理特征比较 死亡亚组患者脓毒性休克比例、机械通气时间 ≥ 3 d、SOFA 评分、降钙素原、血乳酸均高于存活亚组 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 2 存活亚组与死亡亚组患者血清 eCIRP、suPAR 水平比较 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)

Tab. 2 Comparison of serum eCIRP and suPAR levels in survival subgroup and death subgroup patients

组别	例数	eCIRP	suPAR
存活亚组	47	10.04 ± 4.68	13.84 ± 3.75
死亡亚组	37	26.44 ± 6.21	17.94 ± 3.32
<i>t</i> 值		13.805	5.229
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.4 多因素 Logistic 回归分析脓毒症致 ARDS 患者死亡的因素 以脓毒症致 ARDS 患者预后(死亡/存活 = 1/0)为因变量, 上述结果中有差异的项目[病情程度(脓毒性休克/脓毒症 = 1/0)、机械通气时间(≥ 3 d / < 3 d = 1/0)、SOFA 评分、血乳酸、降钙素原、eCIRP、suPAR]为自变量, 进行 Logistic 回归分析, 结果显示: SOFA 评分高、血乳酸高及血清 eCIRP、suPAR 高为脓毒症致 ARDS 患者死亡的独立危险因素 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 3 不同预后脓毒症致 ARDS 患者临床/病理特征比较

Tab. 3 Comparison of clinical/pathological characteristics of sepsis induced ARDS patients with different prognosis

项目		存活亚组 ($n = 47$)	死亡亚组 ($n = 37$)	χ^2/t 值	<i>P</i> 值
性别[例(%)]	男	26(55.32)	19(51.35)	0.131	0.717
	女	21(44.68)	18(48.65)		
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)		58.40 ± 8.43	61.84 ± 9.99	1.711	0.091
病情程度[例(%)]	脓毒症	27(57.45)	8(21.62)	10.932	0.001
	脓毒性休克	20(42.55)	29(78.38)		
感染部位[例(%)]	呼吸系统	17(36.17)	18(48.65)	1.781	0.879
	血液系统	16(34.04)	10(27.03)		
	消化系统	3(6.38)	3(8.11)		
	神经系统	4(8.51)	2(5.41)		
	泌尿系统	4(8.51)	2(5.41)		
	其他	3(6.38)	2(5.41)		
基础疾病[例(%)]	脑血管病	10(21.28)	10(27.03)	0.377	0.539
	糖尿病	8(17.02)	11(29.73)		
	慢性阻塞性肺疾病	4(8.51)	3(8.11)		
	冠心病	5(10.64)	6(16.22)		
	慢性肝病	4(8.51)	4(10.81)		
	高血压	17(36.17)	15(40.54)		
机械通气时间[例(%)]	≥ 3 d	16(34.04)	21(56.76)	4.334	0.037
	< 3 d	31(65.96)	16(43.24)		
SOFA 评分($\bar{x} \pm s$, 分)		10.13 ± 1.46	11.71 ± 1.51	4.850	<0.001
白细胞计数($\bar{x} \pm s, \times 10^9/L$)		14.26 ± 6.15	12.98 ± 5.22	1.011	0.315
血红蛋白($\bar{x} \pm s, \text{g/L}$)		98.57 ± 14.38	96.84 ± 15.12	0.535	0.594
降钙素原($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)		8.25 ± 2.02	12.73 ± 3.11	7.592	<0.001
血肌酐($\bar{x} \pm s, \mu\text{mol/L}$)		81.85 ± 13.02	86.52 ± 14.21	1.568	0.121
血尿酸($\bar{x} \pm s, \mu\text{mol/L}$)		381.26 ± 145.58	438.15 ± 152.23	1.743	0.085
血小板计数($\bar{x} \pm s, \times 10^9/L$)		185.47 ± 63.03	183.04 ± 51.93	0.189	0.850
血乳酸($\bar{x} \pm s, \text{mmol/L}$)		2.30 ± 0.93	3.57 ± 1.03	5.926	<0.001
C 反应蛋白($\bar{x} \pm s, \text{mg/L}$)		114.52 ± 22.03	110.05 ± 21.52	0.933	0.354

注:SOFA. 序贯器官衰竭评估。

表 4 多因素 Logistic 回归分析脓毒症致 ARDS 患者死亡的因素

Tab. 4 Multivariate Logistic regression analysis of factors leading to mortality in ARDS patients caused by sepsis

变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
脓毒性休克	0.865	0.878	0.971	0.324	2.375	0.425 ~ 13.263
机械通气 ≥ 3 d	0.986	0.805	1.499	0.221	2.861	0.553 ~ 12.996
SOFA 评分高	0.421	0.156	7.305	0.007	1.523	1.123 ~ 2.067
降钙素原高	0.134	0.070	3.655	0.056	1.143	0.997 ~ 1.312
血乳酸高	0.939	0.420	5.005	0.025	2.558	1.123 ~ 5.824
eCIRP 高	0.090	0.037	5.816	0.016	1.094	1.017 ~ 1.178
suPAR 高	0.311	0.103	9.219	0.002	1.365	1.117 ~ 1.670

2.5 血清 eCIRP、suPAR 水平预测脓毒症致 ARDS 患者死亡的价值 绘制血清 eCIRP、suPAR 水平单独与联合预测脓毒症致 ARDS 患者死亡的 ROC 曲线,并计算和比较 AUC。结果显示:血清 eCIRP、suPAR 及二者联合预测脓毒症致 ARDS 患者死亡的 AUC 分别为 0.787、0.779、0.871,二者联合的 AUC 大于血清 eCIRP、suPAR 水平单独预测 ($Z = 2.005、2.205, P = 0.045、0.028$),见表 5、图 1。

表 5 血清 eCIRP、suPAR 水平预测脓毒症致 ARDS 患者死亡的价值分析

Tab. 5 Value analysis of serum eCIRP and suPAR levels in predicting mortality in sepsis induced ARDS patients

指标	Cut-off	AUC	95% CI	敏感度	特异度	Youden 指数
eCIRP	19.36 $\mu\text{g/L}$	0.787	0.684 ~ 0.869	0.973	0.532	0.505
suPAR	14.78 $\mu\text{g/L}$	0.779	0.675 ~ 0.862	0.730	0.723	0.453
二者联合		0.871	0.780 ~ 0.934	0.757	0.937	0.694

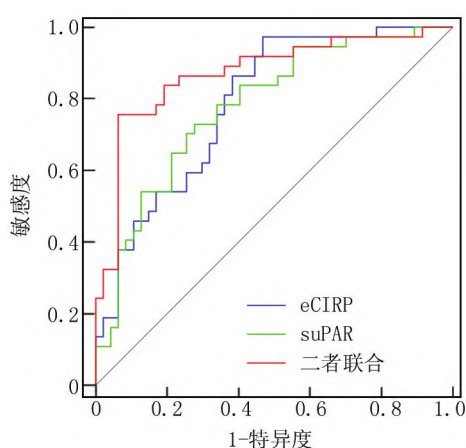


图 1 血清 eCIRP、suPAR 水平预测脓毒症致 ARDS 患者死亡的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curve of serum eCIRP and suPAR levels predicting mortality in sepsis induced ARDS patients

3 讨论

ARDS 是多种因素引起肺泡—毛细血管通透性增强和弥漫性损伤,进而导致的弥漫性肺部炎症反应综合征,可引起难治性低氧血症、进行性呼吸窘迫症,最终引起多器官系统功能衰竭^[11]。肺脏是呼吸系统最重要的器官,也是脓毒症病理变化过程中最易受到损伤的靶器官之一,患者常因肺损伤引起 ARDS,尽管针对脓毒症致 ARDS 的诊疗方法取得一定进展,但截止目前仍以肺保护性通气、俯卧位通气等对症处理为主,缺乏有效的治疗措施,导致脓毒症致 ARDS 患者病死率依然很高,世界范围内病死率约 43%^[12-13]。探索能早期、准确预测脓毒症致 ARDS 患者预后的指标,对指导临床工作者个性化干预和降低病死率的意义重大。

失控性炎症反应是脓毒症致 ARDS 发生发展的核心机制,脓毒症过程中炎症反应消退延迟、自限性破坏、消退障碍等引起炎症反应失控,进而损伤肺泡内皮细胞和肺血管内皮细胞导致 ARDS^[14]。CIRP 是一种 RNA 结合蛋白,生理状态下分布于细胞核内即“细胞内冷诱导 RNA 结合蛋白”,起到稳定 RNA 的作用,但在冷应激、缺氧、炎症反应等条件下,细胞内 CIRP 可被大量释放到细胞外即“eCIRP”。eCIRP 能在血液中检测到,其作为损伤相关分子模式能激活 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4)/核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号通路,引起大量炎症细胞因子释放导致失控性炎症反应^[15]。实验表明,eCIRP 能通过降低巨噬细胞的吞噬能力增加脓毒症小鼠细菌负荷,下调 eCIRP 表达能降低小鼠细菌负荷,改善脓毒症进程^[16]。提示 eCIRP 在脓毒症发病过程中扮演重要角色。脂多糖诱导的小鼠急性肺损伤模型中,eCIRP 能通过抑制 M2 巨噬细胞极化以延迟炎症反应消退,并通过促进 M1 巨噬细胞极化增强肺部炎症反应^[17]。近年来有研究指出,血清 eCIRP 升高与新型冠状病毒肺炎患者急性呼吸衰竭独立相关^[18];同时血清 eCIRP 可以预测脓毒性休克患者预后^[6]。然而关于血清 eCIRP 与脓毒症致 ARDS 患者预后的关系尚未可知。本研究结果显示,脓毒症致 ARDS 患者血清 eCIRP 水平升高,会增加患者死亡风险。究其原因,eCIRP 升高能激活 TLR4/NF- κ B 信号通路刺激多种促炎细胞因子释放,放大全身炎症反应,加剧多器官功能损害,导致死亡风险增加^[19];同时 eCIRP 升高能破坏巨噬细胞红细胞生成素受体信号,阻断 M2 巨噬细胞介导的炎症反应消退作用,导致炎症反应失控,加剧肺及其他器官损害,进而增加死亡风险^[17]。实验也显示,阻断 eCIRP 与 TLR4 结合能通过抑制炎症反应,抑制脓毒症小鼠急性肺损伤^[20]。

uPAR 是由成纤维细胞、免疫细胞、内皮细胞、骨髓细胞、足细胞等表达的一种信号糖蛋白,通过结合尿激酶纤溶酶原激活物调节细胞迁移、侵袭、黏附、纤维化、炎性反应等过程^[21]。正常状态下 uPAR 于细胞表面分布,但炎性反应状态下 uPAR 能从细胞表面裂解释放到体液成为 suPAR,因此 suPAR 被认为是一种新型的炎性反应指标^[7]。曾勉等^[22]研究显示,血清 suPAR 水平升高与脓毒症病情加重有关,并且有助于脓毒症鉴别诊断。一项前瞻性研究报道^[23],血浆 suPAR 高表达与脓毒症患者的不良结局独立相关。Fan 等^[24]研究显示,血清 suPAR 水平升高与脓毒症合并 ARDS 独立相关。因此推测血清 suPAR 可能影响脓毒症致 ARDS 患者预后。本研究结果显示,脓毒症致 ARDS 患者血清 suPAR 水平升高,会增加患者死亡风险。究其原因,suPAR 由 uPAR 受炎性反应刺激而释放,血清 suPAR 水平越高说明脓毒症致 ARDS 患者炎性反应越强,通过引起多器官功能损害导致死亡风险增加。此外,suPAR 虽然不能结合尿激酶纤溶酶原激活物,但还能与甲酰胺受体相互作用,促进更多炎性细胞趋化和炎性介质释放,导致炎性反应进一步增强,进而增加脓毒症致 ARDS 患者死亡风险^[25-26]。

本研究结果还显示,SOFA 评分增加和血乳酸升高会增加脓毒症致 ARDS 患者死亡风险,分析原因:SOFA 评分越高提示脓毒症致 ARDS 患者病情越严重,血乳酸越高提示患者组织器官灌注更差,故死亡风险更高^[27-28]。ROC 曲线显示,血清 eCIRP、suPAR 水平预测脓毒症致 ARDS 患者死亡的 AUC 大于血清 eCIRP、suPAR 水平单独预测,说明血清 eCIRP、suPAR 水平有助于脓毒症致 ARDS 患者预后预测。

综上所述,脓毒症致 ARDS 患者血清 eCIRP、suPAR 水平升高与预后不良有关,二者联合对脓毒症致 ARDS 患者死亡有较高的预测价值。但本研究受样本量所限,还需进一步研究。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

王雷:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;应佑国:提出研究思路,实施研究过程,资料搜集整理;夏正新:文献调研与整理,论文修改;丁艳芬:分析试验数据,论文审核;董锦秀:资料搜集整理;袁慧敏:进行统计学分析;张志飞:参与论文撰写、修改

参考文献

[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. DOI:10.3969/j.issn.1002-1949.2020.07.001.

[2] 王伊帆,陈燕,彭劲民,等.中国脓毒症流行病学的研究进展[J].中华重症医学电子杂志,2023,9(1):89-94. DOI:10.3877/cma.j.issn.2096-1537.2023.01.015.

[3] 张书娟,王勇,代晓明,等.脓毒症相关急性呼吸窘迫综合征的危险因素及预后分析[J].中国急救医学,2022,42(4):331-336. DOI:10.3969/j.issn.1002-1949.2022.04.011.

[4] 刘雨默,潘郭海容.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. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2022.08.019.

[5] 张永,王辉山.冷诱导 RNA 结合蛋白在炎症中作用研究进展[J].临床军医杂志,2020,48(11):1377-1379. DOI:10.16680/j.1671-3826.2020.11.44.

[6] 王明禄,刘名胜,邢柏,等.血清冷诱导 RNA 结合蛋白与脓毒性休克患者病情严重程度及预后的相关性[J].中国急救医学,2021,41(2):117-121. DOI:10.3969/j.issn.1002-1949.2021.02.005.

[7] Rasmussen LJH, Petersen JEV, Eugen-Olsen J. Soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) as a biomarker of systemic chronic inflammation[J]. Front Immunol, 2021, 12(12):780641. DOI:10.3389/fimmu.2021.780641.

[8] 周鑫,徐炎松,孙远松,等. HMGB1、suPAR、WBC、PCT 在创伤脓毒症中的早期诊断及预后评估价值[J].中华急诊医学杂志,2021,30(8):1015-1018. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2021.08.020.

[9] 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. DOI:10.1001/jama.2016.0287.

[10] Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al. Acute respiratory distress syndrome: The Berlin definition [J]. JAMA, 2012, 307(23):2526-2533. DOI:10.1001/jama.2012.5669.

[11] 中国物联网智能辅助 ARDS 诊治专家组.物联网辅助成人急性呼吸窘迫综合征诊治中国专家共识[J].中国临床医学,2022,29(5):719-730. DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2022.20221364.

[12] 中华医学会重症医学分会重症呼吸学组.急性呼吸窘迫综合征患者俯卧位通气治疗规范化流程[J].中华内科杂志,2020,59(10):781-787. DOI:10.3760/cma.j.cn112138-20200430-00439.

[13] 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. DOI:10.11855/j.issn.0577-7402.2021.11.16.

[14] 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. DOI:10.3969/j.issn.1007-6948.2020.03.002.

[15] Han J, Zhang Y, Ge P, et al. Exosome-derived CIRP: An amplifier of inflammatory diseases [J]. Front Immunol, 2023, 2(14):1066721. DOI:10.3389/fimmu.2023.1066721.

[16] Zhou M, Aziz M, Yen HT, et al. Extracellular CIRP dysregulates macrophage bacterial phagocytosis in sepsis [J]. Cell Mol Immunol, 2023, 20(1):80-93. DOI:10.1038/s41423-022-00961-3.

[17] Zhang W, Wang Y, Li C, et al. Extracellular CIRP-impaired Rab26 restrains EPOR-mediated macrophage polarization in acute lung injury [J]. Front Immunol, 2021, 12(12):768435. DOI:10.3389/fimmu.2021.768435.

- [18] Schagatay F, Diamant K, Lidén M, et al. Serum concentration of extracellular cold-inducible RNA-binding protein is associated with respiratory failure in COVID-19 [J]. *Front Immunol*, 2022, 7 (13): 945603. DOI:10.3389/fimmu.2022.945603.
- [19] Royster W, Wang P, Aziz M. The role of siglec-G on immune cells in sepsis [J]. *Front Immunol*, 2021, 2 (12): 621627. DOI:10.3389/fimmu.2021.621627.
- [20] Borjas T, Jacob A, Kobritz M, et al. An engineered miRNA PS-OME miR130 inhibits acute lung injury by targeting eCIRP in sepsis [J]. *Mol Med*, 2023, 29 (1): 21. DOI:10.1186/s10020-023-00607-8.
- [21] Kanno Y. The uPA/uPAR system orchestrates the inflammatory response, vascular homeostasis, and immune system in fibrosis progression [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24 (2): 1796. DOI:10.3390/ijms24021796.
- [22] 曾勉, 常敏婵, 何婉媚, 等. 可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体在脓毒症的诊断价值 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2015, 24 (7): 772-778. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2015.07.018.
- [23] Liu X, Shen Y, Li Z, et al. Prognostic significance of APACHE II score and plasma suPAR in Chinese patients with sepsis: A prospective observational study [J]. *BMC Anesthesiol*, 2016, 16 (1): 46. DOI:10.1186/s12871-016-0212-3.
- [24] Fan Y, Ye Z, Tang Y. Serum HMGB1 and soluble urokinase plasminogen activator receptor levels aid diagnosis and prognosis prediction of sepsis with acute respiratory distress syndrome [J]. *Biomark Med*, 2023, 17 (4): 231-239. DOI:10.2217/bmm-2022-0899.
- [25] Napolitano F, Rossi FW, Pesapane A, et al. N-formyl peptide receptors induce radical oxygen production in fibroblasts derived from systemic sclerosis by interacting with a cleaved form of urokinase receptor [J]. *Front Immunol*, 2018, 4 (9): 574. DOI:10.3389/fimmu.2018.00574.
- [26] 王磊, 李冀, 唐娟, 等. 人血白蛋白联合目标导向性补液对脓毒性休克并发急性呼吸窘迫综合征的治疗效果 [J]. *疑难病杂志*, 2022, 21 (11): 1147-1152. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2022.11.006.
- [27] 徐海涛, 黄彬, 卢安阳, 等. PDW/PLT、RDW/PLT 与脓毒症并发急性呼吸窘迫综合征患者病情和预后的相关性分析 [J]. *疑难病杂志*, 2022, 21 (2): 145-150. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2022.02.008.
- [28] 张美华, 王谢桐. 甲酰胺受体在炎症和感染中的作用 [J]. *国际免疫学杂志*, 2020, 43 (6): 714-719. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4394.2020.06.019.

(收稿日期:2024-01-25)

(上接 551 页)

- [8] 陈玉秀, 赵玉华. 抗癫痫药物左乙拉西坦治疗癫痫的研究进展 [J]. *癫痫与神经电生理学杂志*, 2023, 32 (1): 42-45. DOI:10.19984/j.cnki.1674-8972.2023.01.08.
- [9] 彭晓奇. 拉莫三嗪联合左乙拉西坦治疗癫痫的效果 [J]. *中国医学创新*, 2022, 19 (32): 108-111. DOI:10.3969/j.issn.1674-4985.2022.32.025.
- [10] Matsunuma S, Sunaga S, Yoshimoto K, et al. Interference of new anti-seizure agents with hospital transfer of stroke patients in Japan: A retrospective cohort study [J]. *Biol Pharm Bull*, 2023, 46 (3): 440-445. DOI:10.1248/bpb.b22-00787.
- [11] Riva A, Roberti R, D Onofrio G, et al. A real-life pilot study of the clinical application of pharmacogenomics testing on saliva in epilepsy [J]. *Epilepsia Open*, 2023, 8 (3): 1142-1150. DOI:10.1002/epi4.12717.
- [12] Kessi M, Chen B, Shan LD, et al. Genotype-phenotype correlations of STXBP1 pathogenic variants and the treatment choices for STXBP1-related disorders in China [J]. *BMC Med Genomics*, 2023, 16 (1): 46. DOI:10.1186/s12920-023-01474-2.
- [13] Simiz G, Krsnik C, Knezovic V, et al. Prenatal development of the human entorhinal cortex [J]. *J Comp Neurol*, 2022, 530 (15): 2711-2748. DOI:10.1002/cne.25344.
- [14] Giovannini G, Bedin R, Orlandi N, et al. Neuro-glial degeneration in Status Epilepticus: Exploring the role of serum levels of Neurofilament light chains and S100B as prognostic biomarkers for short-term functional outcome [J]. *Epilepsy Behav*, 2023, 140 (2): 119. DOI:10.1016/j.yebeh.2023.109131.
- [15] Li S, Zhao Q, Sun J, et al. Association between high-mobility group box 1 levels and febrile seizures in children: A systematic review and meta-analysis [J]. *Sci Rep*, 2023, 13 (1): 3619. DOI:10.1038/s41598-023-30713-w.
- [16] Hanin A, Roussel D, Lecas S, et al. Repurposing of cholesterol-lowering agents in status epilepticus: A neuroprotective effect of simvastatin [J]. *Epilepsy Behav*, 2023, 14 (1): 131-138. DOI:10.1016/j.yebeh.2023.109133.
- [17] Gliwińska A, Czubińska-Lada J, Wieckiewicz G, et al. The role of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in diagnosis and treatment of epilepsy, depression, schizophrenia, anorexia nervosa and alzheimer's disease as highly drug-resistant diseases: A narrative review [J]. *Brain Sci*, 2023, 13 (2): 163. DOI:10.3390/brainsci13020163.
- [18] Zayed AA, Seleem MM, Darwish HA, et al. Role of long noncoding RNAs; BDNF-AS and 17A and their relation to GABAergic dysfunction in Egyptian epileptic patients [J]. *Metab Brain Dis*, 2023, 38 (4): 1193-1204. DOI:10.1007/s11011-023-01182-x.
- [19] Ip BY, Ko H, Wong GL, et al. Thromboembolic risks with concurrent direct oral anticoagulants and antiseizure medications: A population-based analysis [J]. *CNS Drugs*, 2022, 36 (12): 1313-1324. DOI:10.1007/s40263-022-00971-9.
- [20] 王卫星, 付淑芳, 陈凤仪, 等. 不同类型抗癫痫药物对伴中央颞区棘波儿童良性癫痫注意网络损害及脑电图痫样放电的影响 [J]. *疑难病杂志*, 2019, 18 (9): 904-909. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2019.09.010.
- [21] 余书婷. 儿童难治性癫痫研究进展 [J]. *疑难病杂志*, 2023, 22 (5): 546-551. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2023.05.021.
- [22] Javid S, Alqahtani F, Ashraf W, et al. Tiagabine suppresses pentyle-netrazole-induced seizures in mice and improves behavioral and cognitive parameters by modulating BDNF/TrkB expression and neuroinflammatory markers [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 160 (2): 140-146. DOI:10.1016/j.biopha.2023.114406.

(收稿日期:2024-01-26)