

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.02.019

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*

杨旭堃¹ 曹国雄¹ 苏 晴¹ 李 辉¹ 梁欣怡²

(1 四川大学华西第四医院重症医学科 四川 成都 610000; 2 四川大学华西医院呼吸与危重症科 四川 成都 610000)

摘要 目的:探讨不同病情急性呼吸窘迫综合征(ARDS)患者血清铁蛋白、血管生成素样蛋白 4(ANGPTL4)、降钙素原与白蛋白比值(PAR)的变化及对预后的评估价值。**方法:**选取 2019 年 3 月至 2022 年 6 月四川大学华西第四医院重症医学科收治的 109 例 ARDS 患者,根据氧合指数($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)将患者分为轻度组($200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$, 38 例)、中度组($100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$, 42 例)、重度组($\leq 100 \text{ mmHg}$, 29 例)。检测所有 ARDS 患者血清铁蛋白、ANGPTL4 水平及 PAR,根据患者入院后 28 d 内生存状况将其分为存活组(69 例)、死亡组(40 例)。多因素 Logistic 回归分析 ARDS 患者入院后 28 d 内死亡的危险因素。受试者工作特征(ROC)曲线分析血清铁蛋白、ANGPTL4、PAR 评估 ARDS 患者预后的预测价值。**结果:**重度组血清铁蛋白、ANGPTL4、降钙素原及 PAR 高于中度组和轻度组($P < 0.05$),血清白蛋白水平低于中度组和轻度组($P < 0.05$)。死亡组血清铁蛋白、ANGPTL4、降钙素原及 PAR 高于存活组($P < 0.05$),血清白蛋白水平低于存活组($P < 0.05$)。高 SOFA 评分、高 PAR 及血清铁蛋白、ANGPTL4 水平升高是 ARDS 患者入院 28 d 内死亡的危险因素($P < 0.05$)。联合血清铁蛋白、ANGPTL4、PAR 三项指标预测 ARDS 患者预后的曲线下面积为 0.867,高于单独指标预测的 0.775、0.727、0.776。**结论:**ARDS 患者血清铁蛋白、ANGPTL4 水平及 PAR 增高与病情加重以及预后不良有关,联合检测三项指标在 ARDS 患者预后评估中具有较高价值。

关键词:急性呼吸窘迫综合征;铁蛋白;血管生成素样蛋白 4;降钙素原与白蛋白比值;预后;预测价值

中图分类号:R563.8 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2023)02-303-06

Changes of Serum Ferritin, Angiopoietin-Like 4, Procalcitonin to Albumin Ratio and Evaluation Value of Prognosis in Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome with Different Conditions*

YANG Xu-kun¹, CAO Guo-xiong¹, SU Qing¹, LI Hui¹, LIANG Xin-yi²

(1 Department of Intensive Care Unit, The Fourth West China Hospital of Sichuan University, Chengdu, Sichuan, 610000, China;

2 Department of Respiratory and Critical Care, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu, Sichuan, 610000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the changes of serum ferritin, angiopoietin like protein 4 (ANGPTL4), procalcitonin to albumin ratio (PAR) and their evaluation value of prognosis in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS) with different conditions. **Methods:** 109 patients with ARDS who were admitted to the Department of Intensive Care Unit of The Fourth West China Hospital of Sichuan University from March 2019 to June 2022 were selected. According to the oxygenation index ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$), the patients were divided into mild group (200 mmHg less than $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ less than or equal to 300 mmHg , 38 cases), moderate group (100 mmHg less than $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ less than or equal to 200 mmHg , 42 cases), severe group ($\leq 100 \text{ mmHg}$, 29 cases). The serum ferritin, ANGPTL4 levels and PAR of all patients with ARDS were detected, and the patients were divided into survival group (69 cases) and death group (40 cases) according to their survival status within 28 days after admission. Multivariate Logistic regression analysis of the risk factors of death in patients with ARDS within 28 days after admission. The predictive value of serum ferritin, ANGPTL4 and PAR in predicting prognosis of patients with ARDS was analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results:** Serum ferritin, ANGPTL4, procalcitonin and PAR in the severe group were higher than those in the moderate group and mild group ($P < 0.05$), and serum albumin level was lower than that in moderate group and mild group ($P < 0.05$). Serum ferritin, ANGPTL4, procalcitonin and PAR in the death group were higher than those in the survival group ($P < 0.05$), and serum albumin level was lower than that in the survival group ($P < 0.05$). High SOFA score, high PAR and elevated serum ferritin and ANGPTL4 levels were risk factors for death in patients with ARDS within 28 days after admission ($P < 0.05$). The area under curve of united serum ferritin, ANGPTL4 and PAR to predict the prognosis of patients with ARDS was 0.867, which was higher than 0.775, 0.727 and 0.776 predicted by single indicators. **Conclusion:** Increased serum ferritin, ANGPTL4 levels and PAR in patients with ARDS are associated with exacerbation of the disease and poor prognosis. United detection of these three indicators is of high value in the prognosis assessment of patients with ARDS.

* 基金项目:四川省科技厅重点研发项目(2019YFS0233)

作者简介:杨旭堃(1984-),男,硕士,主治医师,从事呼吸与危重症方向的研究,E-mail:yangxukun120@163.com

(收稿日期:2022-08-23 接受日期:2022-09-20)

Key words: Acute respiratory distress syndrome; Ferritin; Angiopoietin-like 4; Procalcitonin to albumin ratio; Prognosis; Predictive value

Chinese Library Classification(CLC): R563.8 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2023)02-303-06

前言

急性呼吸窘迫综合征(ARDS)是一种急性呼吸系统疾病,其特征为患者双侧胸部X线片影像混浊伴非心源性肺水肿引起的严重低氧血症,严重ARDS可引起呼吸衰竭,延长住院时间,增加病死率^[1,2]。探讨ARDS病情和预后相关生物学标志物有助于临床早期干预和治疗,改善患者预后。铁是人体必要的营养物质之一,但肺中铁含量过高可催化氧化应激反应,导致肺损伤,而铁蛋白是铁稳态的关键调节剂,铁蛋白水平增高可加剧氧化应激反应,且可能促使肺功能下降^[3]。血管生成素样蛋白4(ANGPTL4)是一种分泌型糖蛋白,在脂质代谢、血管功能、炎症反应调节方面发挥重要作用^[4,5],在脂多糖诱导的急性肺损伤模型中ANGPTL4表达增加,并激活核因子- κ Bp65的表达,诱导下游炎症细胞因子-肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素-6表达,加剧损伤^[6]。降钙素原是感染和炎症反应的标志物,血清降钙素原水平增高与严重呼吸道病毒感染有关^[7]。白蛋白在感染和炎症反应时水平下降,低白蛋白与肺部感染患者肺功能下降和预后不良有关^[8]。降钙素原与白蛋白比值(PAR)不仅反映危重症患者感染及炎症反应情况,也指示其身体营养状况^[9]。因此,本研究拟探讨血清铁蛋白、ANGPTL4、PAR与ARDS患者病情和预后的关系,以及其评估ARDS患者预后的预测价值,以期为临床治疗和预后分析提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2019年3月至2022年6月四川大学华西第四医院重症医学科收治的109例ARDS患者,男71例,女38例,年龄41~69岁,平均(55.81 $\pm$ 10.42)岁;氧合指数($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)为54~295 mmHg,平均(198.52 $\pm$ 69.13)mmHg。纳入标准:①符合2012年柏林新定义ARDS诊断标准^[10];②年龄18周岁以上;③获得患者及其家属书面知情同意。排除标准:①心源性、神经源性肺水肿;②合并自身免疫性疾病、恶性肿瘤;③充血性心力衰竭。根据氧合指数($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)将患者分为轻度组($200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$, 38例)、中度组($100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$, 42例)、重度组($\leq 100 \text{ mmHg}$, 29例)。本研究获得四川大学华西第四医院伦理会批准。

1.2 血清铁蛋白、ANGPTL4水平及PAR检测

各组ARDS患者入院次日采集空腹静脉血(3 mL)注入干燥试管,取血液自然凝固后上层液离心(1 001 $\times g$, 时间10 min)分离血清,VarioskanLUX酶标仪(美国赛默飞公司)检测血清ANGPTL4水平,ANGPTL4试剂盒购自上海心语生物科技有限公司。美国雅培AxSYM化学发光分析仪应用微粒子酶免疫分析法检测血清铁蛋白水平,铁蛋白试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司。CL-2000i电化学发光分析仪运用电化学发光法检测血清降钙素原水平,降钙素原试剂盒购自武汉菲恩生物科技有限公司;AU480全自动生化分析仪(美国贝克曼库尔特

公司)检测血清白蛋白水平,计算 $\text{PAR} = \text{降钙素原} / \text{白蛋白}$ 。

1.3 临床资料收集及入院28 d内预后情况

收集各组ARDS患者年龄、性别、体质量指数、肺损伤病因、基础疾病、血气指标[丹麦雷度ABL80全自动血气分析仪检测动脉氧分压(PaO_2)、动脉二氧化碳分压(PaCO_2)、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$]、序贯器官衰竭评估(SOFA)评分^[11]、急性生理和慢性健康状况(APACHE II)评分^[12]、机械通气、重症监护病房(ICU)住院时间。其中APACHE II评分为急性生理评分、年龄评分、慢性健康评分之和,其理论最高值为71分,15分以上患者归属为重症,15分以下归属为非重症。SOFA评分根据呼吸系统、血液系统、肝(胆红素)、循环系统、神经系统、肾(肌酐、尿量)最差值计算,评分越高,预后越差。追踪各组ARDS患者入院后28 d内生存状况,将患者分为存活组(69例)、死亡组(40例)。

1.4 统计学分析

SPSS 25.00录入和分析数据,Kolmogorov-Smirnov法检验计量资料符合正态分布以($\bar{x} \pm s$)表示,采用单因素方差分析(组间两两对比采用LSD-t检验)或独立样本t检验。计数资料以率表示,采用卡方检验。多因素Logistic回归分析ARDS患者入院后28 d内死亡的危险因素。受试者工作特征(ROC)曲线分析血清铁蛋白、ANGPTL4、PAR评估ARDS患者预后的预测价值。双侧检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 不同病情ARDS患者血清铁蛋白、ANGPTL4、PAR比较

重度组血清铁蛋白、ANGPTL4、降钙素原水平及PAR高于中度组和轻度组($P < 0.05$),血清白蛋白水平低于中度组和轻度组($P < 0.05$),中度组血清铁蛋白、ANGPTL4、降钙素原水平及PAR高于轻度组($P < 0.05$),血清白蛋白水平低于轻度组($P < 0.05$),见表1。

2.2 存活组和死亡组血清铁蛋白、ANGPTL4、PAR比较

死亡组血清铁蛋白、ANGPTL4、降钙素原水平及PAR高于存活组($P < 0.05$),血清白蛋白水平低于存活组($P < 0.05$),见表2。

2.3 ARDS患者入院28 d内死亡的危险因素分析

死亡组 PaO_2 、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 低于存活组($P < 0.05$),SOFA评分、APACHE II评分、 PaCO_2 、机械通气比例、ICU住院时间 $\geq 10 \text{ d}$ 比例高于存活组($P < 0.05$),两组年龄、性别、体质量指数、肺损伤病因、基础疾病比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表3。以患者ARDS患者存活情况为因变量(0=存活,1=死亡),以机械通气(赋值:1=有,0=无)、ICU住院时间(赋值:1= $\geq 10 \text{ d}$, 0= $< 10 \text{ d}$)及 PaO_2 、 PaCO_2 、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 、SOFA评分、APACHE II评分、血清铁蛋白、ANGPTL4、降钙素原、白蛋白及PAR(连续性变量)为自变量,建立Logistic回归模型,高SOFA评分、高PAR、血清铁蛋白、ANGPTL4水平升高是ARDS患者院内死亡的危险因素($P < 0.05$),见表4。

表 1 不同病情 ARDS 患者血清铁蛋白、ANGPTL4、PAR 比较($\bar{x}\pm s$)Table 1 Comparison of serum ferritin, ANGPTL4 and PAR in patients with ARDS with different conditions($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	Ferritin(ng/mL)	ANGPTL4(ng/mL)	Procalcitonin (ng/mL)	Albumin(g/L)	PAR
Mild group	38	411.74±50.95	583.35±96.52	0.56±0.10	33.26±4.16	0.017±0.005
Moderate group	42	602.35±65.48 [°]	1059.46±212.09 [°]	0.81±0.16 [°]	31.02±3.95 [°]	0.026±0.008 [°]
Severe group	29	965.35±105.74 ^{° °}	1985.24±384.72 ^{° °}	1.09±0.20 ^{° °}	28.12±2.71 ^{° °}	0.039±0.010 ^{° °}
F		394.671	199.464	89.401	23.945	57.424
P		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

Note: Compared with the mild group, [°] $P<0.05$, compared with the moderate group, ^{° °} $P<0.05$.表 2 存活组和死亡组血清铁蛋白、ANGPTL4、PAR 比较($\bar{x}\pm s$)Table 2 Comparison of serum ferritin, ANGPTL4 and PAR in the survival group and death group($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	Ferritin(ng/mL)	ANGPTL4(ng/mL)	Procalcitonin (ng/mL)	Albumin(g/L)	PAR
Survival group	69	435.45±86.59	849.27±102.54	0.69±0.16	31.74±2.35	0.022±0.006
Death group	40	972.35±69.56	1640.92±286.46	0.98±0.15	29.80±1.63	0.033±0.009
t		33.437	20.825	9.329	4.613	7.646
P		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

表 3 ARDS 患者入院 28 d 内死亡的单因素分析

Table 3 Univariate analysis of death in patients with ARDS within 28 days after admission

Factors	Death group(n=40)	Survival group(n=69)	t/χ^2	P
Age(years)	56.35±10.35	55.49±9.74	0.434	0.665
Male[n(%)]	29(72.50)	42(60.87)	1.508	0.219
Body mass index(kg/m ²)	23.65±1.85	23.05±1.67	1.737	0.085
Etiology of lung injury[n(%)]				
Trauma	16(40.00)	25(36.23)	0.779	0.855
Sepsis	18(45.00)	29(42.03)		
Pulmonary embolism	5(12.50)	13(18.84)		
Complications of cardiopulmonary resuscitation	1(2.50)	2(2.90)		
Basic diseases[n(%)]				
Hypertension	11(27.50)	15(21.74)	0.463	0.496
Diabetes	13(32.50)	23(33.33)	0.008	0.929
Hyperlipidemia	9(22.50)	16(23.19)	0.007	0.934
APACHE II score(scores)	20.35±5.16	15.32±3.49	6.060	0.000
SOFA score(scores)	16.49±2.45	15.02±3.06	2.593	0.011
PaO ₂ (mmHg)	63.12±5.12	71.12±9.46	4.939	0.000
PaCO ₂ (mmHg)	53.26±6.06	50.12±4.17	3.196	0.002
PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	133.26±36.16	236.35±65.19	9.203	0.000
Mechanical ventilation [n(%)]				
Yes	33(82.50)	40(57.97)	6.888	0.009
No	7(17.50)	29(42.03)		
ICU hospital stay [n(%)]				
≥ 10 d	29(72.50)	28(40.58)	10.342	0.001
< 10 d	11(27.50)	41(59.42)		

表 4 ARDS 患者入院 28 d 内死亡的多因素 Logistic 回归方程

Table 4 Multivariate Logistic regression equation for the death in patients with ARDS within 28 days after admission

Variable	β	SE	Wald χ^2	OR(95%CI)	P
Constant term	11.352	4.068	7.787	-	0.000
SOFA score	1.352	0.395	11.715	3.865(1.782~8.383)	0.000
Ferritin	0.584	0.207	7.959	1.793(1.195~2.690)	0.000
ANGPTL4	0.496	0.172	8.316	1.642(1.172~2.300)	0.000
PAR	0.511	0.183	7.797	1.667(1.165~2.386)	0.000

2.4 血清铁蛋白、ANGPTL4、PAR 评估 ARDS 患者预后的预测价值

铁蛋白、ANGPTL4、PAR 预测 ARDS 患者院内死亡曲线

下面积为 0.775、0.727、0.776,联合三项指标预测 ARDS 患者院内死亡的曲线下面积为 0.867,高于单独指标预测,见表 5 和图 1。

表 5 血清铁蛋白、ANGPTL4、PAR 评估 ARDS 患者预后的预测价值

Table 5 Prognostic value of serum ferritin, ANGPTL4 and PAR in patients with ARDS

Indicators	Area under curve(95%CI)	Critical value	Sensitivity(%)	Specificity(%)	Youden index
Ferritin	0.775(0.685~0.849)	802.65 ng/mL	72.50	72.46	0.4496
ANGPTL4	0.727(0.634~0.808)	1265.84ng/mL	75.00	75.36	0.5036
PAR	0.776(0.687~0.851)	0.033	77.50	76.81	0.5431
Unite	0.867(0.788~0.924)	-	87.50	88.41	0.7591

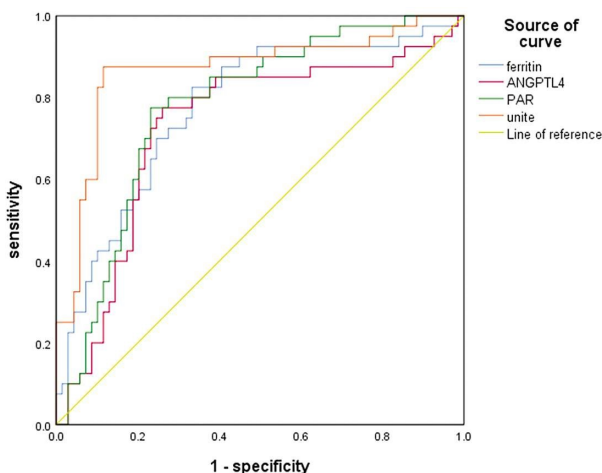


图 1 血清铁蛋白、ANGPTL4、PAR 预测 ARDS 患者预后的 ROC 曲线图

Fig. 1 ROC curve of serum ferritin, ANGPTL4 and PAR to predict the prognosis of patients with ARDS

3 讨论

ARDS 是一种以非心源性肺水肿和低氧血症为特征的危急重症,表现为快速进行性呼吸困难、呼吸急促和低氧血症,目前已知脓毒症、肺炎、肺损伤和多次输血是 ARDS 发病的主要因素,其发病机制复杂,目前认为是促炎细胞在肺泡和肺微循环中积聚,诱导肺部炎症,破坏血管内皮和肺泡上皮细胞,增加肺泡内皮和上皮通透性,导致肺水肿、透明膜形成、肺顺应性降低,且气体交换减少^[13-15]。重症监护病房 ARDS 患病率约为 10.4%,但死亡率高达 34.9~50.4%^[16]。目前 ARDS 治疗以维持生命的机械通气治疗为主,缺乏有效的药物治疗,因此早期识别 ARDS 进展和不良预后风险是目前临床研究的重点。

铁蛋白是含 20%铁的蛋白质,以胞质蛋白的形式广泛存在于身体各个组织,尤其是肝细胞和网状内皮细胞内,是调节体内铁稳态的关键蛋白质之一,在细胞内铁的储存中起着重要作用^[6]。血清铁蛋白被广泛认为是慢性炎症的标记物和急性期反应物,在慢性肾病、类风湿性关节炎、自身免疫性疾病、急性感染和恶性肿瘤等炎症条件下非特异性升高,血清铁蛋白水平升高反映氧化应激以及炎症反应加剧^[17]。铁蛋白与呼吸系统疾病有着密切的关系,研究显示间质性肺疾病患儿支气管肺泡灌洗液中铁蛋白水平显著升高^[18],血清铁蛋白水平增高与新型冠状病毒肺炎患者无创通气治疗失败有关^[19]。本研究发现血清铁蛋白与 ARDS 也存在密切关系,血清铁蛋白水平随着 ARDS 氧合指数的下降而增加,高水平血清铁蛋白是 ARDS 患者入院 28d 死亡的危险因素,表明铁蛋白可能参与 ARDS 发病过程,是 ARDS 病情进展的潜在标志物。分析原因:铁蛋白水平过高引起铁过载和肺内铁积累,铁催化形成活性氧能力增加,导致氧化应激反应加剧和肺细胞膜损伤^[3],另外铁蛋白水平过高激活巨噬细胞,促使其释放大炎症细胞因子,并驱使中性粒细胞迁移和浸润于局部肺组织,引发肺部炎症^[20],导致肺损伤和 ARDS 病情加重。

ANGPTL4 是一个 50 kDa 的多功能蛋白,其结构类似于血管生成素,在肝脏中高表达,在心脏、肌肉和其他组织中表达较低,具有调节炎症和氧化应激反应、血管生成和血管通透性等作用^[21]。现有报道显示 ANGPTL4 在流感所致肺炎小鼠模型中被白细胞介素 -6/ 信号转导子与激活子 3 信号通路激活而表达上调,过表达 ANGPTL4 可增强肺组织液渗漏,加重炎症性肺损伤^[22],抑制 ANGPTL4 表达可增强免疫细胞对细菌的吞噬作用,控制过度炎症,改善肺炎球菌性肺炎中肺水肿的严重程度和肺损伤程度^[23]。本研究发现血清 ANGPTL4 水平增高与

ARDS 病情加重以及预后不良有关,分析因为 ANGPTL4 是血管通透性的关键调节因子,通过结合并激活整合素 $\alpha 5 \beta 1$ 介导的 Rac1/PAK 信号通路,与 VE-cadherin 和 claudin-5 结合,减弱细胞与细胞之间连接紧密度,破坏内皮细胞的连续性,促进肺水肿^[24]。ANGPTL4 还可促使趋化因子转录和炎症细胞因子表达^[25],加剧肺部炎症反应和肺损伤,导致 ARDS 病情进展和预后不良。

降钙素原是甲状腺 C 细胞和脂肪组织中产生的一种含有 116 个氨基酸的肽,正常生理条件下血清降钙素原维持在较低水平,在全身性炎症反应尤其是细菌感染情况下,机体组织会大量产生降钙素原,血清降钙素原水平被认为是感染和全身炎症反应的标志物^[26]。白蛋白是由肝细胞合成的一种蛋白质,占体内蛋白质总量的 40~60%,负责维持胶体渗透压,白蛋白作为几种内源性和外源性化合物的转运体,不仅是一种营养指标,而且与炎症反应密切相关,炎症性疾病患者常合并低白蛋白血症^[27]。PAR 是降钙素原和白蛋白的比值,较单独降钙素原和白蛋白可更敏感地反映感染和炎症反应程度,研究报道 PAR 是尿路毒症与发热性尿路感染成人患者的早期诊断预测因子^[28],高 PAR 是脓毒症诱导急性肾损伤患者预后不良的独立预测因子^[29]。本研究发现高 PAR 与 ARDS 患者病情加重以及预后不良也有关,表明 PAR 是 ARDS 病情进展的潜在标志物。分析因为 PAR 将降钙素原和白蛋白两个指标结合,综合反映炎症反应水平^[30],更能准确反映 ARDS 患者病情和预后,提高对 ARDS 患者预后的预测价值。

另外,Logistic 回归分析结果显示高 SOFA 评分与 ARDS 患者预后不良有关,SOFA 评分升高表示患者病情加重,与既往报道结果一致^[31]。ROC 曲线分析结果显示血清铁蛋白、ANGPTL4、PAR 联合预测 ARDS 患者预后的曲线下面积高于单独指标预测,表明血清铁蛋白、ANGPTL4、PAR 联合可为 ARDS 患者预后评估提供更可靠的信息。

综上,ARDS 患者血清铁蛋白、ANGPTL4 水平及 PAR 增高与病情加重以及入院 28d 内死亡有关,高 SOFA 评分、高 PAR、血清铁蛋白、ANGPTL4 水平升高是 ARDS 患者入院 28d 内死亡的危险因素,联合检测血清铁蛋白、ANGPTL4、PAR 在 ARDS 患者预后预测中具有较高应用价值。

参考文献(References)

- [1] Huppert LA, Matthay MA, Ware LB. Pathogenesis of Acute Respiratory Distress Syndrome [J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2019, 40(1): 31-39
- [2] Saguil A, Fargo MV. Acute Respiratory Distress Syndrome: Diagnosis and Management[J]. *Am Fam Physician*, 2020, 101(12): 730-738
- [3] Lee CH, Goag EK, Lee SH, et al. Association of serum ferritin levels with smoking and lung function in the Korean adult population: analysis of the fourth and fifth Korean National Health and Nutrition Examination Survey [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2016, 11(4): 3001-3006
- [4] Aryal B, Price NL, Suarez Y, et al. ANGPTL4 in Metabolic and Cardiovascular Disease[J]. *Trends Mol Med*, 2019, 25(8): 723-734
- [5] Cho DI, Kang HJ, Jeon JH, et al. Antiinflammatory activity of ANGPTL4 facilitates macrophage polarization to induce cardiac

repair[J]. *JCI Insight*, 2019, 4(16): e125437

- [6] Guo L, Li S, Zhao Y, et al. Silencing Angiopoietin-Like Protein 4 (ANGPTL4) Protects Against Lipopolysaccharide-Induced Acute Lung Injury Via Regulating SIRT1 /NF- κ B Pathway [J]. *J Cell Physiol*, 2015, 230(10): 2390-2402
- [7] Gautam S, Cohen AJ, Stahl Y, et al. Severe respiratory viral infection induces procalcitonin in the absence of bacterial pneumonia [J]. *Thorax*, 2020, 75(11): 974-981
- [8] Li F, Yuan MZ, Wang L, et al. Characteristics and prognosis of pulmonary infection in patients with neurologic disease and hypoproteinemia [J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2015, 13(4): 521-526
- [9] Deng S, Gao J, Zhao Z, et al. Albumin/Procalcitonin Ratio Is a Sensitive Early Marker of Nosocomial Blood Stream Infection in Patients with Intra-Cerebral Hemorrhage [J]. *Surg Infect (Larchmt)*, 2019, 20(8): 643-649
- [10] ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition[J]. *JAMA*, 2012, 307(23): 2526-2533
- [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] Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al. APACHE II: a severity of disease classification system[J]. *Crit Care Med*, 1985, 13(10): 818-829
- [13] Swenson KE, Swenson ER. Pathophysiology of Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19 Lung Injury [J]. *Crit Care Clin*, 2021, 37(4): 749-776
- [14] Kaku S, Nguyen CD, Htet NN, et al. Acute Respiratory Distress Syndrome: Etiology, Pathogenesis, and Summary on Management[J]. *J Intensive Care Med*, 2020, 35(8): 723-737
- [15] 段红伟, 陈艳, 杨逢永, 等. 老年急性呼吸窘迫综合征肺内及肺外源性危险因素分析[J]. *现代生物医学进展*, 2014, 14(17): 3312-3315
- [16] Bellani G, Laffey JG, 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
- [17] Wang W, Knovich MA, Coffman LG, et al. Serum ferritin: Past, present and future[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1800(8): 760-769
- [18] Papp Á, Bene Z, Gáspár I, et al. Decreased VEGF Level Is Associated with Elevated Ferritin Concentration in Bronchoalveolar Lavage Fluid of Children with Interstitial Lung Diseases [J]. *Respiration*, 2015, 90(6): 443-450
- [19] Zablockis R, Šlekys G, Mereškevičienė R, et al. Predictors of Noninvasive Respiratory Support Failure in COVID-19 Patients: A Prospective Observational Study[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2022, 58(6): 769
- [20] Mahroum N, Alghory A, Kiyak Z, et al. Ferritin - from iron, through inflammation and autoimmunity, to COVID-19 [J]. *J Autoimmun*, 2022, 126: 102778
- [21] Fernández-Hernando C, Suárez Y. ANGPTL4: a multifunctional protein involved in metabolism and vascular homeostasis [J]. *Curr*

- Opin Hematol, 2020, 27(3): 206-213
- [22] Li L, Chong HC, Ng SY, et al. Angiopoietin-like 4 Increases Pulmonary Tissue Leakiness and Damage during Influenza Pneumonia[J]. Cell Rep, 2015, 10(5): 654-663
- [23] Li L, Foo BJW, Kwok KW, et al. Antibody Treatment against Angiopoietin-Like 4 Reduces Pulmonary Edema and Injury in Secondary Pneumococcal Pneumonia[J]. mBio, 2019, 10(3): e02469-18
- [24] Huang RL, Teo Z, Chong HC, et al. ANGPTL4 modulates vascular junction integrity by integrin signaling and disruption of intercellular VE-cadherin and claudin-5 clusters[J]. Blood, 2011, 118(14): 3990-4002
- [25] Guo L, Li SY, Ji FY, et al. Role of Angptl4 in vascular permeability and inflammation[J]. Inflamm Res, 2014, 63(1): 13-22
- [26] Hamade B, Huang DT. Procalcitonin: Where Are We Now?[J]. Crit Care Clin, 2020, 36(1): 23-40
- [27] Liu A, Lv H, Tan B, et al. Accuracy of the highly sensitive C-reactive protein/albumin ratio to determine disease activity in inflammatory bowel disease[J]. Medicine (Baltimore), 2021, 100(14): e25200
- [28] Luo X, Yang X, Li J, et al. The procalcitonin/albumin ratio as an early diagnostic predictor in discriminating urosepsis from patients with febrile urinary tract infection[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(28): e11078
- [29] Chen L, Wu X, Qin H, et al. The PCT to Albumin Ratio Predicts Mortality in Patients With Acute Kidney Injury Caused by Abdominal Infection-Evoked Sepsis[J]. Front Nutr, 2021, 8(6): 584461
- [30] Chen H, Liu Q, Wang L. An analysis of the 28-day mortality risk factors in acute respiratory distress syndrome patients and the establishment of prediction models[J]. Am J Transl Res, 2021, 13(6): 6937-6944
- [31] 江浩, 郑贤根, 朱超男, 等. APACHE II、ISS、SOFA 评分对创伤继发 ARDS 严重程度及预后的预测价值比较 [J]. 临床肺科杂志, 2018, 23(11): 2074-2078

(上接第 389 页)

- [27] Einama T, Yamagishi Y, Takihata Y, et al. Co-expression of mesothelin and CA125/MUC16 is a prognostic factor for breast cancer, especially in luminal-type breast cancer patients [J]. Biomark Res, 2021, 9(1): 78
- [28] Wang LF, Lee CH, Liang SS, et al. Mucin 5AC is significantly upregulated in exosomes from the nasal lavage fluid and may promote the expression of COX-2, VEGF and MMP-9: an implication in nasal polyp pathogenesis[J]. Rhinology, 2021, 59(3): 328-336
- [29] Zhang Y, Kirane A, Huang H, et al. Cyclooxygenase-2 Inhibition Potentiates the Efficacy of Vascular Endothelial Growth Factor Blockade and Promotes an Immune Stimulatory Microenvironment in Preclinical Models of Pancreatic Cancer[J]. Mol Cancer Res, 2019, 17(2): 348-355
- [30] 邱梅婷, 秦松树, 覃天, 等. 血清细胞因子及受体在乳腺癌病情及预后判断中的价值[J]. 山东医药, 2014, 54(36): 14-17