

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.05.019

# 血管生成素样蛋白 4 和 II 型肺泡细胞表面抗原 -6 与急性呼吸窘迫综合征严重程度的关系及对预后的评估效能研究 \*

马 晶 王 英 龙训辉 张岩鹏 廖光冲

(新疆医科大学附属中医医院重症医学科 新疆 乌鲁木齐 830000)

**摘要 目的:** 分析血管生成素样蛋白 4(ANGPTL4)和 II 型肺泡细胞表面抗原 -6(KL-6)与急性呼吸窘迫综合征严重程度的关系及对预后的评估效能。**方法:** 选择我院自 2020 年 1 月至 2022 年 12 月收治的 120 例急性呼吸窘迫综合征患者作为研究对象(观察组),根据氧合指数( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ )分为轻度组、中度组和重度组;另选 120 例非急性呼吸窘迫综合征患者作为对照组。检测所有患者血清 ANGPTL4 和 KL-6 的表达水平,分析血清 ANGPTL4 和 KL-6 与 APACHE II 评分、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  的关系,使用受试者工作特征曲线(ROC)下面积(AUC)评价血清 ANGPTL4 联合 KL-6 对急性呼吸窘迫综合征预后的评估效能。**结果:** 对比对照组,观察组血清 ANGPTL4、KL-6 的表达水平均明显升高( $P<0.05$ );血清 ANGPTL4、KL-6 的表达水平在轻度组、中度组和重度组中差异有统计学意义,且急性呼吸窘迫综合征越严重,升高越明显( $P<0.05$ );经 Pearson 相关性分析,急性呼吸窘迫综合征患者血清 ANGPTL4、KL-6 的表达水平与  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  呈负相关,与 APACHE II 评分呈正相关( $P<0.05$ );经 ROC 曲线分析,血清 ANGPTL4 联合 KL-6 预测急性呼吸窘迫综合征患者入院 28d 内死亡的敏感度为 90.14%、特异度为 65.74%,AUC 为 0.900。**结论:** 血清 ANGPTL4、KL-6 表达水平升高与急性呼吸窘迫综合征严重程度增大密切相关,两者联合在患者预后评估中具有一定价值,可作为判断病情及预后的辅助指标。

**关键词:** 急性呼吸窘迫综合征;血管生成素样蛋白 4;II 型肺泡细胞表面抗原 -6

中图分类号:R563.8 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2024)05-910-05

## The Relationship between Angiopoietin-like Protein 4 and Type II Alveolar Cell Surface Antigen 6 and the Severity of Acute Respiratory Distress Syndrome and the Efficacy of Evaluating the Prognosis\*

MA Jing, WANG Ying, LONG Xun-hui, ZHANG Yan-peng, LIAO Guang-chong

(Department of Critical Care Medicine, Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang, 830000, China)

**ABSTRACT Objective:** To analyze the relationship between ANGPTL4 (ANGPTL4) and type II alveolar cell surface antigen-6 (KL-6) and the severity and prognosis of acute respiratory distress syndrome. **Methods:** 120 patients with acute respiratory distress syndrome admitted to our hospital from January 2020 to December 2022 were selected as study subjects (observation group), and divided into mild group, moderate group and severe group according to oxygenation index ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ). Another 120 non-acute respiratory distress syndrome patients were selected as control group. The expression levels of serum ANGPTL4 and KL-6 in all patients were detected, and the relationship between serum ANGPTL4 and KL-6, APACHE II score and  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  was analyzed. The area under receiver operating characteristic curve (ROC) (AUC) was used to evaluate the prognostic efficacy of serum ANGPTL4 combined with KL-6 in acute respiratory distress syndrome. **Results:** Compared with control group, the expression levels of serum ANGPTL4 and KL-6 in observation group were significantly increased ( $P<0.05$ ). The expression levels of ANGPTL4 and KL-6 in serum were significantly different among mild, moderate and severe groups ( $P<0.05$ ), and the more severe acute respiratory distress syndrome was, the more obvious the increase was. By Pearson correlation analysis, the expression levels of serum ANGPTL4 and KL-6 in patients with acute respiratory distress syndrome were negatively correlated with  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  ( $P<0.05$ ), and positively correlated with APACHE II score ( $P<0.05$ ). ROC curve analysis showed that serum ANGPTL4 combined with KL-6 had a sensitivity of 90.14%, a specificity of 65.74% and an AUC of 0.900 in predicting death within 28 days after admission to hospital in patients with acute respiratory distress syndrome. **Conclusion:** The increase of serum ANGPTL4 and KL-6 expression levels is closely related to the increase of the severity of acute respiratory distress syndrome, the combination of ANGPTL4 and KL-6 has certain value in the prognosis assessment of patients, and can be used as an auxiliary indicator to judge the disease and prognosis.

\* 基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(2022D01C808)

作者简介:马晶(1984-),男,本科,主治医师,研究方向:呼吸重症,E-mail:13139607272@163.com

(收稿日期:2023-08-04 接受日期:2023-08-30)

**Key words:** Acute respiratory distress syndrome; Angiopoietin-like protein 4; Type II alveolar cell surface antigen 6

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

**Article ID:**1673-6273(2024)05-910-05

## 前言

急性呼吸窘迫综合征是一种突然发病的急性弥漫性肺损伤,与重度感染、创伤和休克等原因有关,具有病情严重和病死率高的特点<sup>[1]</sup>。关于急性呼吸窘迫综合征的具体发病机制并未确切,缺乏十分有效的治疗药物,常规治疗效果仍有很大进步空间。对此,寻找急性呼吸窘迫综合征的病理标志物,准确地评估病情和预后,对于制定更理想的治疗方案极其重要。国内外大量研究指出,急性呼吸窘迫综合征与炎症反应失控的关系密切,这为与急性呼吸窘迫综合征有关的血液学指标提供了新方向<sup>[2,3]</sup>。血管生成素样蛋白 4(ANGPTL4)是近年来发现的一种新型分泌蛋白,可诱导炎症细胞因子的表达,在炎症反应中发挥重要作用<sup>[4]</sup>。II 型肺泡细胞表面抗原 -6(KL-6)是一种全新的黏液样糖蛋白,被认为肺泡损伤的标志物,参与肺泡上皮细胞损伤过程<sup>[5]</sup>。因此推测,在急性呼吸窘迫综合征的发病过程中,机体存在炎症刺激,导致血清 ANGPTL4 和 KL-6 的表达水升高。然而血清 ANGPTL4、KL-6 与急性呼吸窘迫综合征的关系如何,尚未明确,相关研究鲜有报道。对此,本研究目的在于分析 ANGPTL4 和 KL-6 与急性呼吸窘迫综合征严重程度的关系及对预后的评估效能。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择我院自 2020 年 1 月至 2022 年 12 月收治的 120 例急性呼吸窘迫综合征患者作为研究对象(观察组),其中男 68 例、女 52 例;年龄 23-78 岁,平均(57.54±5.13)岁;根据氧合指数( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ )分为轻度组( $200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$ , 39 例)、中度组( $100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$ , 46 例)和重度组( $\leq 100 \text{ mmHg}$ , 35 例);另选 120 例非急性呼吸窘迫综合征患者作为对照组,其中男 70 例、女 50 例;年龄 21-77 岁,平均(56.31±4.98)岁;两组一般资料比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。

### 1.2 纳入标准和排除标准

观察组纳入标准:符合急性呼吸窘迫综合征的诊断标准<sup>[6]</sup>;自愿参与研究,签署知情同意书。

对照组纳入标准:年龄、性别与观察组相匹配;体检结果正常;无患有呼吸系统疾病。

排除标准:合并严重的重要脏器功能障碍、恶性肿瘤者;近

期使用免疫抑制剂或激素治疗者;中途转院治疗者。

### 1.3 检查方法

采集所有患者治疗前静脉血 8 mL,以转速 3000 r/min 进行离心处理 10 min,取上层血清,储存在 -80℃ 冰箱中;使用酶联免疫吸附法检测血清 ANGPTL4 和 KL-6 的表达水平,检测试剂盒分别来源于上海江莱生物科技有限公司、上海研生生化试剂有限公司,均严格按照试剂盒操作说明书要求进行检测操作,检测仪器为美国宝特 Bio-Tek ELX800 多功能酶标仪,通过检测标准品及样品的吸光度,形成标准曲线,计算血清血清 ANGPTL4 和 KL-6 表达水平的检测值。使用 GEM4000 检测观察组患者血氧分压( $\text{PaO}_2$ )和吸入气中的氧浓度分数( $\text{FiO}_2$ ),计算  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 。

### 1.4 观察指标

比较对照组与观察组血清 ANGPTL4、KL-6 的表达水平,分析血清 ANGPTL4、KL-6 的表达水平在不同严重程度的急性呼吸窘迫综合征患者中差异性以及与急性生理与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II 评分)、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  的关系,其中 APACHE II 评分包括急性生理评分、慢性健康评分和患者年龄评分,总分 71 分,得分越高,说明病情越严重<sup>[7]</sup>。观察急性呼吸窘迫综合征患者治疗 28d 后死亡和存活情况,使用受试者工作特征曲线(ROC)下面积(AUC)评价血清 ANGPTL4 联合 KL-6 对急性呼吸窘迫综合征预后的评估效能。

### 1.5 数据处理

采用 SPSS23.0 软件进行数据处理,符合正态分布且方差齐性的计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组间使用 t 检验,三组间使用方差分析;计数资料以率表示,两组使用  $\chi^2$  检验;两组间 ROC 曲线下面积(AUC)比较,使用 DeLong 检验;以  $P < 0.05$  说明差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组血清 ANGPTL4、KL-6 表达水平比较

对比对照组,观察组血清 ANGPTL4、KL-6 的表达水平明显升高( $P < 0.05$ );数据见表 1。

### 2.2 血清 ANGPTL4、KL-6 表达水平在轻度组、中度组和重度组中差异性分析

血清 ANGPTL4、KL-6 的表达水平在轻度组、中度组和重度组中差异有统计学意义,且急性呼吸窘迫综合征越严重,升高越明显( $P < 0.05$ );数据见表 2。

表 1 两组血清 ANGPTL4、KL-6 表达水平比较(ng/mL)

Table 1 Comparison of ANGPTL4 and KL-6 in the two groups (ng/mL)

| Groups            | n   | ANGPTL4        | KL-6      |
|-------------------|-----|----------------|-----------|
| Control group     | 120 | 202.12±45.63   | 1.56±0.43 |
| Observation group | 120 | 1043.07±216.57 | 6.08±1.85 |
| t                 |     | 25.634         | 8.976     |
| P                 |     | 0.000          | 0.000     |

表 2 血清 ANGPTL4、KL-6 表达水平在轻度组、中度组和重度组中差异性分析 (ng/mL)

Table 2 Differential analysis of serum ANGPTL4 and KL-6 expression levels in the mild, moderate and severe groups (ng/mL)

| Groups         | n  | ANGPTL4        | KL-6      |
|----------------|----|----------------|-----------|
| Mild group     | 39 | 446.38±89.76   | 3.81±0.83 |
| Moderate group | 46 | 1059.42±225.37 | 5.97±1.76 |
| Heavy group    | 35 | 1863.15±388.74 | 8.95±2.61 |
| <i>F</i>       |    | 31.784         | 12.879    |
| <i>P</i>       |    | 0.000          | 0.000     |

### 2.3 血清 ANGPTL4、KL-6 表达水平与 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>、APACHE II 评分的相关性分析

经 Pearson 相关性分析, 急性呼吸窘迫综合征患者血清

ANGPTL4、KL-6 的表达水平与 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 呈负相关, 与 APACHE II 评分呈正相关( $P<0.05$ ); 数据见表 3。

表 3 血清 ANGPTL4、KL-6 表达水平与 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>、APACHE II 评分的相关性分析Table 3 Correlation analysis of serum ANGPTL4 and KL-6 expression levels and PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> and APACHE II scores

| Index   | PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> |          | APACHE II Score |          |
|---------|------------------------------------|----------|-----------------|----------|
|         | <i>r</i>                           | <i>P</i> | <i>r</i>        | <i>P</i> |
| ANGPTL4 | -0.369                             | 0.000    | 0.356           | 0.000    |
| KL-6    | -0.408                             | 0.000    | 0.412           | 0.000    |

### 2.4 死亡组与存活组血清 ANGPTL4、KL-6 表达水平比较

在 120 例急性呼吸窘迫综合征患者中, 治疗 28d 后死亡

26 例, 占 21.67%; 死亡组血清 ANGPTL4、KL-6 表达水平均明显高于存活组( $P<0.05$ ); 数据见表 4。

表 4 死亡组与存活组血清 ANGPTL4、KL-6 表达水平比较 (ng/mL)

Table 4 Comparison of serum ANGPTL4 and KL-6 expression levels between dead and surviving groups (ng/mL)

| Groups         | n  | ANGPTL4        | KL-6       |
|----------------|----|----------------|------------|
| Survival group | 94 | 741.25±153.67  | 4.56±1.49  |
| Death group    | 26 | 2237.11±405.73 | 10.26±3.18 |
| <i>t</i>       |    | 46.371         | 7.642      |
| <i>P</i>       |    | 0.000          | 0.000      |

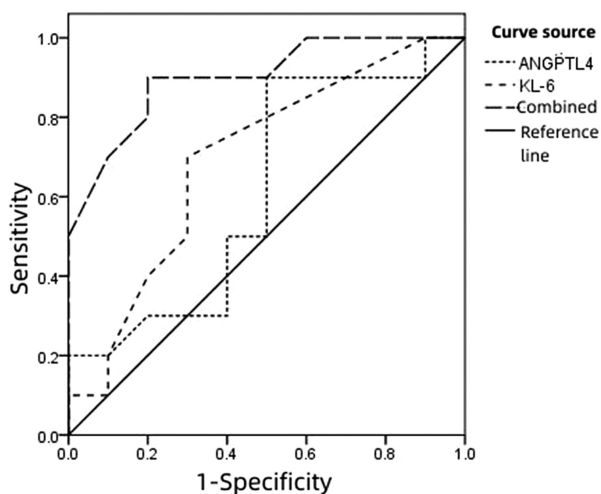


图 1 血清 ANGPTL4、KL-6 预测急性呼吸窘迫综合征患者死亡的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curves of serum ANGPTL4, KL-6 for predicting mortality in patients with acute respiratory distress syndrome

### 2.5 血清 ANGPTL4、KL-6 预测急性呼吸窘迫综合征患者死亡的 ROC 曲线分析

经 ROC 曲线分析, 血清 ANGPTL4、KL-6 预测急性呼吸窘迫综合征患者死亡的敏感度分别为 85.62%、86.79%, 特异度分别为 64.53%、63.08%, AUC 分别为 0.615 (95% CI: 0.358-0.873)、0.695 (95% CI: 0.458-0.933), 两者联合预测急性呼吸窘迫综合征患者死亡的敏感度为 90.14%、特异度为 65.74%, AUC 为 0.900 (95% CI: 0.000-1.000), 大于单一指标 ANGPTL4 和 KL-6 的 AUC (Z 值分别为 3.856、3.561,  $P$  值均为 0.000); ROC 曲线见图 1。

## 3 讨论

急性呼吸窘迫综合征的发病机制复杂, 病因较多, 被认为与肺损伤、呼吸道感染、脓毒症等密切相关, 往往以呼吸困难、急促及低氧血症为特征<sup>[9]</sup>。由于急性呼吸窘迫综合征患者的病死率较高, 治疗较为棘手, 若能在疾病早期能够准确地评估病情及预后, 予以相应强度的治疗, 可能是增加患者临床获益的

关键所在,具有重要的临床意义。基于急性呼吸窘迫综合征的病因及临床表现,国内外学者认为,促炎细胞介导的过度炎症反应,导致肺泡上皮损伤,在此病的发生、发展中发挥重要作用<sup>[9,10]</sup>。与此同时,相关研究显示,重度急性呼吸窘迫综合征患者存在明显的肺泡上皮损伤,与促炎细胞在肺泡中积聚,不仅损伤肺泡上皮细胞,还破坏血管内皮,诱导肺部炎症,最终导致肺水肿,降低肺顺应性,影响气体交换<sup>[11,12]</sup>。对此,有理由认为,在急性呼吸窘迫综合征的病情演变过程中,必然伴随着血清炎症反应及肺泡上皮损伤的标志物表达异常。ANGPTL4 是一种可表达在肺部的新型蛋白因子,调控炎性细胞增殖、分化和血管炎症等过程,与肺部炎症反应密切相关<sup>[13]</sup>。KL-6 是一种由 II 型肺泡细胞分泌的高分子糖蛋白,被认为肺部炎症反应标志物,与肺泡损伤程度密切相关<sup>[14]</sup>。在本研究中,对比对照组,观察组血清 ANGPTL4、KL-6 的表达水平均明显升高,与曾宪飞<sup>[15]</sup>等的研究结果相符,提示急性呼吸窘迫综合征患者出现肺部炎症反应和肺泡损伤的标志物升高。

越来越多研究发现,ANGPTL4 和 KL-6 协同参与急性呼吸窘迫综合征患者的肺部炎症反应和肺泡损伤过程<sup>[16,17]</sup>。Tian<sup>[18]</sup>等研究认为,抑制急性呼吸窘迫综合征患者过表达 ANGPTL4,有助于促进免疫细胞对细菌的杀灭作用,拮抗过度的炎症反应,进而减轻肺部水肿程度,改善肺功能。另外,在急性呼吸窘迫综合征这一疾病状态下,患者必然存在肺泡损伤,其肺泡损伤标志物 KL-6 的表达水平随之明显升高,与肺部炎症反应有关。Imai<sup>[19]</sup>等研究显示,在急性呼吸窘迫综合征的发病初期,II 型肺泡细胞可应激地分泌大量 KL-6 并经肺泡渗入外周循环中,导致血清 KL-6 表达水平升高。由此推断,血清 ANGPTL4 和 KL-6 的表达水平与急性呼吸窘迫综合征的病情演变有关,随着患者病情加剧,其体内严重的肺部炎症反应介导肺泡损伤,导致血清 ANGPTL4 和 KL-6 的表达水平进一步升高。从本研究表 2 结果可知,血清 ANGPTL4、KL-6 的表达水平在轻度组、中度组和重度组中差异有统计学意义,且急性呼吸窘迫综合征越严重,升高越明显,亦佐证了上述观点。Zheng<sup>[20]</sup>等研究表明,过度肺部炎症反应导致肺泡损伤对急性呼吸窘迫综合征的病情加剧起到推动作用,检测血清 ANGPTL4、KL-6 的表达水平,有助于评估病情严重程度,与本研究观点相符。与此同时,从本研究表 3 结果可知,急性呼吸窘迫综合征患者血清 ANGPTL4、KL-6 的表达水平与  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  呈负相关,与 APACHE II 评分呈正相关,意味着 ANGPTL4、KL-6 可能成为急性呼吸窘迫综合征病情评估的指标。

在临床上,绝大多数中重度的急性呼吸窘迫综合征患者病情往往进展较为迅速,病情严重,此时常规治疗效果不明显,是导致患者病死的重要原因,若能准确地评估预后,制定合理的治疗方案,有望提高疗效<sup>[21,22]</sup>。有研究显示,急性呼吸窘迫综合征患者血清 KL-6 表达水平降低,其肺泡损伤程度亦随之降低<sup>[23]</sup>。据此推测,全身瀑布式炎症级联反应导致肺泡损伤是急性呼吸窘迫综合征的重要病理表现,血清 ANGPTL4 和 KL-6 的表达水平与患者预后有关。杨旭堃<sup>[24]</sup>和张勤<sup>[25]</sup>等的研究表明,血清 ANGPTL4、KL-6 对评估急性呼吸窘迫综合征患者病情转归具有一定应用价值。本研究发现,死亡组血清 ANGPTL4、KL-6 表

达水平均明显高于存活组,究其原因,考虑在于急性呼吸窘迫综合征患者高水平表达 ANGPTL4、KL-6,预示着机体存在严重的炎症反应和肺泡损伤,致使病情进展,预后较差。此外,本研究的 ROC 曲线分析结果显示:血清 ANGPTL4 联合 KL-6 预测急性呼吸窘迫综合征患者入院 28d 内死亡的 AUC 为 0.900,说明了血清 ANGPTL4 联合 KL-6 预测急性呼吸窘迫综合征患者病死的效能较好,为寻找此病的治疗靶点提供了新方向。因此,不难看出,血清 ANGPTL4、KL-6 表达水平较高应视为急性呼吸窘迫综合征患者预后较差的重要信号,若患者血清 ANGPTL4、KL-6 表达水平较高且持续升高,有必要及时予以糖皮质激素强化治疗,期望通过控制肺部炎症反应,减轻肺泡损伤,以促进病情转归。

综上所述,血清 ANGPTL4、KL-6 表达水平升高与急性呼吸窘迫综合征严重程度增大密切相关,两者联合在患者预后评估中具有一定价值,可作为判断病情及预后的辅助指标。当然,本研究也存在不足之处,如受样本量较少的限制,处于初步研究阶段,ANGPTL4 和 KL-6 在急性呼吸窘迫综合征发病及恶化过程中的协同作用机制尚不清楚,能否广泛用于评估急性呼吸窘迫综合征病情及预后,仍有待深入研究予以明确。

#### 参考文献(References)

- [1] Bos LDJ, Ware LB. Acute respiratory distress syndrome: causes, pathophysiology, and phenotypes[J]. *Lancet*, 2022, 400(10358): 1145-1156.
- [2] Pooladanda V, Thatikonda S, Bale S, et al. Nimbolide protects against endotoxin-induced acute respiratory distress syndrome by inhibiting TNF- $\alpha$  mediated NF- $\kappa$ B and HDAC-3 nuclear translocation [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(2): 81.
- [3] Fan E, Brodie D, Slutsky AS. Acute Respiratory Distress Syndrome: Advances in Diagnosis and Treatment[J]. *JAMA*, 2018, 319(7): 698-710.
- [4] Hu J, Liu L, Zeng X, et al. Prognostic Value of Angiopoietin-like 4 in Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome [J]. *Shock*, 2021, 56(3): 403-411.
- [5] Imai R, Yamada D, Tomishima Y, et al. Elevated plasma levels of Krebs von den Lungen-6 and geographic appearance on high-resolution computed tomography are associated with diffuse alveolar damage in autopsy cases of acute respiratory distress syndrome: a retrospective study[J]. *BMC Pulm Med*, 2022, 22(1): 308.
- [6] 中华医学会重症医学分会. 急性肺损伤 / 急性呼吸窘迫综合征诊断与治疗指南(2006)[J]. *中华内科杂志*, 2007, 46(5): 430-435.
- [7] Dai Q, Wang S, Liu R, et al. Risk factors for outcomes of acute respiratory distress syndrome patients: a retrospective study [J]. *J Thorac Dis*, 2019, 11(3): 673-685.
- [8] Song LJ, Xiao B. Medical imaging for pancreatic diseases: Prediction of severe acute pancreatitis complicated with acute respiratory distress syndrome[J]. *World J Gastroenterol*, 2022, 28(44): 6206-6212.
- [9] Messaoud-Nacer Y, Culerier E, Rose S, et al. STING agonist diABZI induces PANoptosis and DNA mediated acute respiratory distress syndrome (ARDS)[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(3): 269.
- [10] Jiang Y, Rosborough BR, Chen J, et al. Single cell RNA sequencing identifies an early monocyte gene signature in acute respiratory distress syndrome[J]. *JCI Insight*, 2020, 5(13): e135678.

- [11] Zhang H, Cui Y, Zhou Z, et al. Alveolar Type 2 Epithelial Cells as Potential Therapeutics for Acute Lung Injury/Acute Respiratory Distress Syndrome[J]. *Curr Pharm Des*, 2019, 25(46): 4877-4882.
- [12] Scheller N, Herold S, Kellner R, et al. Proviral MicroRNAs Detected in Extracellular Vesicles From Bronchoalveolar Lavage Fluid of Patients With Influenza Virus-Induced Acute Respiratory Distress Syndrome[J]. *J Infect Dis*, 2019, 219(4): 540-543.
- [13] Qin Y, Dinabandhu A, Cao X, et al. ANGPTL4 influences the therapeutic response of patients with neovascular age-related macular degeneration by promoting choroidal neovascularization [J]. *JCI Insight*, 2022, 7(13): e157896.
- [14] Wang Y, Chen S, Zheng S, et al. The role of lung ultrasound B-lines and serum KL-6 in the screening and follow-up of rheumatoid arthritis patients for an identification of interstitial lung disease: review of the literature, proposal for a preliminary algorithm, and clinical application to cases[J]. *Arthritis Res Ther*, 2021, 23(1): 212.
- [15] 曾宪飞, 卢东雪, 张西京, 等. 5种血清学标志物对急性呼吸窘迫综合征的诊断和预后预测价值 [J]. *西安交通大学学报 (医学版)*, 2019, 40(4): 588-592, 618.
- [16] Hu J, Liu L, Zeng X, et al. Prognostic Value of Angiopoietin-like 4 in Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome [J]. *Shock*, 2021, 56(3): 403-411.
- [17] Lee JS, Lee EY, Ha YJ, et al. Serum KL-6 levels reflect the severity of interstitial lung disease associated with connective tissue disease [J]. *Arthritis Res Ther*, 2019, 21(1): 58.
- [18] Tian MM, Wang YS, Xiao HB. Dual roles of ANGPTL4 in multiple inflammatory responses in stomatitis mice[J]. *Mol Biol Rep*, 2022, 49(10): 9195-9204.
- [19] Imai R, Yamada D, Tomishima Y, et al. Elevated plasma levels of Krebs von den Lungen-6 and geographic appearance on high-resolution computed tomography are associated with diffuse alveolar damage in autopsy cases of acute respiratory distress syndrome: a retrospective study[J]. *BMC Pulm Med*, 2022, 22(1): 308.
- [20] Zheng F, Pan Y, Yang Y, et al. Novel biomarkers for acute respiratory distress syndrome: genetics, epigenetics and transcriptomics[J]. *Biomark Med*, 2022, 16(3): 217-231.
- [21] Perry TL, Pinette W, Miner J, et al. Outcomes in Ventilated Burn Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: An Evaluation of Early High-PEEP Strategy Using Berlin Criteria [J]. *J Burn Care Res*, 2022, 43(2): 287-292.
- [22] Munshi L, Walkey A, Goligher E, et al. Venovenous extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Respir Med*, 2019, 7(2): 163-172.
- [23] Koyama K, Katayama S, Tonai K, et al. Biomarker profiles of coagulopathy and alveolar epithelial injury in acute respiratory distress syndrome with idiopathic/immune-related disease or common direct risk factors[J]. *Crit Care*, 2019, 23(1): 283.
- [24] 杨旭堃, 曹国雄, 苏晴, 等. 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[J]. *现代生物医学进展*, 2023, 23(2): 303-308.
- [25] 张勤, 胡相悦. 血清 KL-6、sTM、CC-16 对脓毒症并发急性呼吸窘迫综合征患者预后的价值研究 [J]. *临床急诊杂志*, 2020, 21(9): 711-716.

(上接第 867 页)

- [25] Leonard A, Grose V, Paton AW, et al. Selective inactivation of intracellular BiP/GRP78 attenuates endothelial inflammation and permeability in acute lung injury[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 2096.
- [26] 邵卢晶, 唐晓梦, 崔云, 等. 6-甲酰基咪唑并[3,2-b]吡啶抑制内质网应激改善脂多糖诱导的急性肺损伤 [J]. *中华危重病急救医学*, 2021, 33(2): 150-154.
- [27] 王丽锋, 张逸尘, 何双军, 等. 急诊科脓毒症相关性肺损伤和肾损伤的发病情况及预后分析[J]. *临床内科杂志*, 2017, 34(9): 600-602.
- [28] Park BH, Park MS, Kim YS, et al. Prognostic utility of changes in N-terminal pro-brain natriuretic Peptide combined with sequential organ failure assessment scores in patients with acute lung injury/acute respiratory distress syndrome concomitant with septic shock[J]. *Shock*, 2011, 36(2): 109-114.