

· 短篇论著 ·

血清 CCL28、NF- κ B、TLR4 水平对急性大出血患者输血相关性急性肺损伤患者预后的评估价值*

刘丽,熊彬鉴,邓林华[△]

四川护理职业学院附属医院/四川省第三人民医院输血科,四川成都 610100

摘要:目的 探究血清趋化因子 C-C 配体 28(CCL28)、核因子- κ B(NF- κ B)、Toll 样受体 4(TLR4)水平与急性大出血患者输血相关性急性肺损伤(TRALI)发生的关系及对预后的评估价值。方法 选择 2022 年 2 月至 2025 年 4 月该院收治 147 例急性大出血并发 TRALI 患者纳入 TRALI 组,根据 10 d 内生存情况分为存活组($n=106$)、死亡组($n=41$)。另选取同期 147 例急性大出血无 TRALI 患者作为 NC 组。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 CCL28、NF- κ B、TLR4 水平,LASSO 回归筛选影响 TRALI 患者预后的因素并进行多因素 Logistic 回归分析;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 CCL28、NF- κ B、TLR4 水平对 TRALI 患者预后的预测价值。结果 与 NC 组相比,TRALI 组输血前后血清 CCL28、NF- κ B、TLR4 水平均显著升高($P<0.05$);与输血前相比,输血后 TRALI 患者血清 CCL28、NF- κ B、TLR4 水平均显著升高($P<0.05$)。与存活组相比,死亡组去白细胞悬浮红细胞输注量、既往输血史占比及输血后血清 CCL28、NF- κ B、TLR4 水平均显著升高($P<0.05$);CCL28、NF- κ B、TLR4 高表达是影响 TRALI 患者预后的独立危险因素($P<0.05$);输血后血清 CCL28、NF- κ B、TLR4 水平单独及联合预测 TRALI 患者预后的曲线下面积(AUC)分别为 0.824、0.823、0.828、0.951,联合预测的 AUC 优于单独预测($Z=3.130,3.527,3.171$,均 $P<0.05$)。结论 急性大出血并发 TRALI 患者血清 CCL28、NF- κ B、TLR4 水平上调,三者与患者预后密切相关,三者联合检测具有重要预后评估价值。

关键词:急性大出血; 输血相关性急性肺损伤; 趋化因子 C-C 配体 28; 核因子- κ B; Toll 样受体 4

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2026.06.020

中图分类号:R446.1;R563

文章编号:1673-4130(2026)06-0750-05

文献标志码:A

输血相关性急性肺损伤(TRALI)是急性大出血患者输血后 6 h 内突发的非心源性肺水肿与顽固性低氧血症,属于出血-输血-肺损伤病理级联反应的终末事件^[1]。TRALI 的典型病理改变为肺血管内皮屏障破坏伴中性粒细胞聚集,目前缺乏特异性靶向药物,治疗以支持性措施和急性呼吸窘迫综合征(ARDS)标准疗法为主,其作为输血相关死亡的首要原因,对临床输血安全构成重大挑战^[2-3]。因此,系统筛选与 TRALI 预后密切相关的分子标记物,对于开发早期预警体系和精准治疗策略具有关键意义。趋化因子 C-C 配体 28(CCL28)是 CC 亚家族的重要成员,可以通过介导中性粒细胞募集、活化和肺部积累,在黏膜免疫防御中发挥核心调控作用^[4]。核因子- κ B(NF- κ B)在炎症反应各阶段发挥关键作用,其异常激活可诱发炎症级联反应与继发性组织损伤,这一过程与肺组织的炎症损伤病理机制密切相关^[5]。Toll 样受体 4(TLR4)是先天免疫关键受体,可识别脂多糖(LPS)等配体并激活炎症信号通路,其过度活性能驱动促炎症因子释放,直接参与急性肺损伤(ALI)的发病机制^[6]。本研究基于 CCL28、NF- κ B 和 TLR4 在肺部疾病中的关键调控作用,探究其与急性大出血并发 TRALI 发生及

预后的关系,旨在建立早期预警指标体系和优化临床干预策略。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2022 年 2 月至 2025 年 4 月本院收治的 147 例急性大出血并发输血相关性急性肺损伤(TRALI)患者作为纳入 TRALI 组,其中男 83 例,女 64 例,年龄 32~75 岁,平均(54.81±7.24)岁;外伤性大出血 89 例,内科性大出血 58 例。另选取同期 147 例急性大出血但无 TRALI 患者作为 NC 组,其中男 75 例,女 72 例,年龄 30~73 岁,平均(53.59±7.12)岁。TRALI 组、NC 组性别、年龄比较,差异无统计学意义。纳入标准:(1)符合急性大出血诊断标准^[7];(2)输血治疗符合相关输血技术要求^[8];(3)TRALI 患者符合 TRALI 诊断标准^[9];(4)输血前无肺功能障碍;(5)临床资料完整。排除标准:(1)血液系统疾病;(2)肺动脉高压;(3)脓毒症;(4)急性胰腺炎;(5)输血后 6 h 内死亡。本研究通过医院伦理委员会批准(伦理批号:2021-12853),所有研究对象及家属知情同意。

1.2 方法

1.2.1 输血治疗 开放外周静脉,按 2:1 输注晶体

* 基金项目:四川省医学会医学科研项目(S21054)。

[△] 通信作者,E-mail:13281013392@163.com。

液与胶体液[10 mL/(kg·h)],维持血容量和血压稳定,根据失血量、血气及心肺功能评估结果输注浓缩红细胞(去白细胞悬浮红细胞)和血浆^[8]。

1.2.2 临床资料收集 收集研究对象去白细胞悬浮红细胞输血量、既往输血史、输血次数、血制品类型、糖尿病、高血压、吸烟史、饮酒史、大出血诱因等临床资料。

1.2.3 血清指标检测 分别采集研究对象输血前、后 6 h 血液样本 5 mL,离心后收集上清液,采用人 CCL28(abcam,货号:ab99988)、人 NF-κB(江莱生物,货号:JL19458)、人 TLR4(江莱生物,货号:JL14409) ELISA 试剂盒,使用杭州奥盛(AMR-100)酶标仪检测血清 CCL28、NF-κB、TLR4 水平。

1.3 预后评估及分组 记录 147 例急性大出血并发 TRALI 患者 10 d 内的生存结局,根据生存情况分为存活组($n=106$)、死亡组($n=41$)。

1.4 统计学处理 采用 SPSS29.0 软件进行数据处理。计量资料以描述,组间、组内比较行独立样本或

配对 t 检验;计数资料以例数或百分率描述,行 χ^2 检验;采用 LASSO 回归筛选影响 TRALI 预后的因素,并进行多因素 Logistic 回归分析;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 CCL28、NF-κB、TLR4 水平对 TRALI 患者预后的预测价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 NC 组、TRALI 组输血前后血清 CCL28、NF-κB、TLR4 水平比较 与 NC 组相比,TRALI 组输血前后血清 CCL28、NF-κB、TLR4 水平均显著升高($P<0.05$);与输血前相比,输血后 TRALI 患者血清 CCL28、NF-κB、TLR4 水平均显著升高($P<0.05$)。见表 1。

2.2 存活组、死亡组临床资料及血清 CCL28、NF-κB、TLR4 水平比较 与存活组相比,死亡组去白细胞悬浮红细胞输注量、既往输血史占比及输血后血清 CCL28、NF-κB、TLR4 水平均显著升高($P<0.05$)。见表 2。

表 1 血清 CCL28、NF-κB、TLR4 水平比较($\bar{x}\pm s$,ng/mL)

组别	n	CCL28		NF-κB		TLR4	
		输血前	输血后	输血前	输血后	输血前	输血后
NC 组	147	11.97±2.74	12.17±2.86	4.19±0.82	4.37±0.86	5.34±1.17	5.61±1.23
TRALI 组	147	13.16±3.24	16.41±3.52 ^a	5.01±1.06	6.70±1.25 ^a	5.97±1.35	7.82±1.61 ^a
t		3.400	11.335	7.419	18.619	4.276	13.225
P		0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与同组输血前比较,^a $P<0.05$ 。

表 2 存活组、死亡组临床资料及血清 CCL28、NF-κB、TLR4 水平比较[$n(\%)$ 或 $\bar{x}\pm s$]

项目	存活组($n=106$)	死亡组($n=41$)	χ^2/t	P
性别			0.636	0.425
男	62(58.49)	21(51.22)		
女	44(41.51)	20(48.78)		
年龄(岁)	54.37±7.15	55.94±7.63	1.172	0.243
BMI(kg/m ²)	22.94±2.38	23.67±2.51	1.643	0.103
收缩压(mmHg)	129.84±15.67	131.69±16.82	0.629	0.53
舒张压(mmHg)	78.26±8.94	80.54±9.23	1.374	0.171
去白细胞悬浮红细胞输注量(mL)	2 865.36±512.32	4 268.65±787.58	12.696	<0.001
既往输血史			15.317	<0.001
有	28(26.42)	25(60.98)		
无	78(73.58)	16(39.02)		
输血次数(次)			3.649	0.056
>2	41(38.68)	23(56.10)		
≤2	65(61.32)	18(43.90)		
血制品类型			2.361	0.307
新鲜冰冻血浆	45(42.45)	14(34.15)		
冷沉淀	44(41.51)	16(39.02)		
机采血小板	17(16.04)	11(26.83)		
糖尿病			0.168	0.682
有	25(23.58)	11(26.83)		
无	81(76.42)	30(73.17)		

续表 2 存活组、死亡组临床资料及血清 CCL28、NF-κB、TLR4 水平比较[n(%)或 $\bar{x}\pm s$]

项目	存活组(n=106)	死亡组(n=41)	χ^2/t	P
高血压			0.274	0.601
有	29(27.36)	13(31.71)		
无	77(72.64)	28(68.29)		
吸烟史			0.63	0.428
有	39(36.79)	18(43.90)		
无	67(63.21)	23(56.10)		
饮酒史			0.173	0.677
有	40(37.74)	17(41.46)		
无	66(62.26)	24(58.54)		
大出血诱因			2.007	0.157
外伤	75(70.75)	24(58.54)		
手术	31(29.25)	17(41.46)		
CCL28(ng/mL)	15.12±3.37	19.74±4.15	8.459	<0.001
NF-κB(ng/mL)	6.18±1.14	8.06±1.59	7.986	<0.001
TLR4(ng/mL)	7.22±1.46	9.37±2.13	6.992	<0.001

2.3 LASSO 回归筛选影响预后的因素 采用 R 软件对表 2 中的差异有统计学意义的变量(去白细胞悬浮红细胞输注量、既往输血史、CCL28、NF-κB、TLR4)进行 LASSO 回归分析,当正则化参数 $\lambda=0.054$ 时,最终筛选出 4 个核心预测因子:去白细胞悬浮红细胞输注量、CCL28、NF-κB、TLR4。

2.4 多因素 Logistic 回归分析影响 TRALI 患者预后的影响因素 将 TRALI 患者预后情况(死亡=1,存活=0)作为因变量,去白细胞悬浮红细胞输注量、输血后血清 CCL28、NF-κB、TLR4 水平(连续变量)作

为自变量,行多因素 Logistic 回归分析。经校正去白细胞悬浮红细胞输注量后发现,CCL28、NF-κB、TLR4 高水平是影响 TRALI 患者预后的独立危险因素($P<0.05$)。见表 3。

2.5 血清 CCL28、NF-κB、TLR4 水平对 TRALI 患者预后的预测价值 输血后血清 CCL28、NF-κB、TLR4 水平单独预测 TRALI 患者预后的曲线下面积(AUC)分别为 0.824、0.823、0.828,联合预测的 AUC 为 0.951,联合预测的 AUC 优于单独预测($Z=3.130、3.527、3.171$,均 $P<0.05$)。见表 4、图 1。

表 3 多因素 Logistic 回归分析影响 TRALI 患者预后的影响因素

项目	β	SE	Wald χ^2	OR	95%CI	P
模型 1						
去白细胞悬浮红细胞输注量	1.011	0.443	5.207	2.748	1.153~6.548	0.022
CCL28	0.967	0.394	6.019	2.629	1.215~5.691	0.014
NF-κB	1.063	0.349	9.271	2.894	1.460~5.736	0.002
TLR4	0.750	0.271	7.669	2.118	1.245~3.603	0.006
模型 2						
CCL28	0.936	0.387	5.856	2.551	1.195~5.447	0.016
NF-κB	1.046	0.382	7.497	2.846	1.346~6.017	0.006
TLR4	0.819	0.379	4.673	2.269	1.080~4.769	0.031

注:模型 1 未校正;模型 2 校正去白细胞悬浮红细胞输注量后。

表 4 血清 CCL28、NF-κB、TLR4 水平对 TRALI 患者预后的预测价值

项目	cut-off 值(ng/mL)	灵敏度(%)	特异度(%)	Youden 指数	AUC	95%CI	P
CCL28	16.56	75.61	79.25	0.549	0.824	0.753~0.882	<0.001
NF-κB	7.09	73.17	79.25	0.524	0.823	0.752~0.881	<0.001
TLR4	9.16	65.85	90.57	0.564	0.828	0.757~0.885	<0.001
三者联合	—	95.12	78.30	0.734	0.951	0.902~0.980	<0.001

注:—表示无数据。

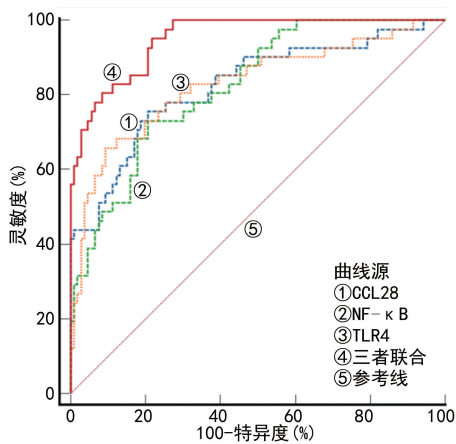


图 1 血清 CCL28、NF- κ B、TLR4 水平预测 TRALI 患者预后的 ROC 曲线

3 讨论

输血是临床广泛应用的挽救生命的治疗措施,但也可能引发危及生命的不良反应,其中 TRALI 是一种潜在的致命并发症,其发生率约为 1.5/100 000 输血成分^[10]。根据国际共识,TRALI 可分为两型: I 型为无 ARDS 危险因素的原发性 TRALI; II 型指合并 ARDS 危险因素或轻度 ARDS 的继发性 TRALI,其病理改变更为复杂^[11]。TRALI 的发病涉及免疫细胞异常激活,具体机制尚未完全阐明,其临床表现与 ARDS 等肺部疾病高度相似,且无特异性疗法可用,严重影响患者预后^[3,12]。因此,识别 TRALI 特异性生物标志物,对早期诊断和死亡风险评估具有重要临床价值。

CCL28 是一种由黏膜上皮细胞(如肠道、肺等)分泌的多功能趋化因子,具有抗菌、免疫细胞趋化及炎症调节三重功能^[13]。李基伟等^[14]研究发现,肺移植患者术后 CCL28 水平明显升高,可以通过募集调节性 T 细胞(Treg)促血管生成,其高表达与肺损伤加重相关。LI 等^[13]研究发现,CCL28 通过募集中性粒细胞和巨噬细胞并促进炎症因子释放,导致炎性肺损伤,从而加剧原发性移植肺功能丧失。本研究发现,TRALI 患者输血前后血清 CCL28 水平均显著升高,且输血后升高更明显,提示 CCL28 可能参与 TRALI 发生及肺损伤过程。分析原因,CCL28 水平与 Treg 浸润程度相关,其介导的 Treg 过度活化可导致免疫抑制失衡,既削弱病原体清除能力,又阻碍组织修复,从而参与 TRALI 的病理进程^[15]。SU 等^[15]研究显示,CCL28 低表达患者的免疫治疗应答率显著优于高表达患者,这一差异与肺部疾病微环境中 Treg 浸润程度密切相关,CCL28 水平可能成为预测免疫治疗疗效的潜在生物标志物。本研究分析发现,死亡患者血清 CCL28 水平高于存活患者,CCL28 高表达是影响患者预后的独立危险因素,预测预后的 AUC 为 0.824。提示,CCL28 表达与 TRALI 患者预后结局密切相关,可能成为评估患者预后的早期预警指标。

NF- κ B 是 Rel 蛋白家族成员形成的二聚体转录因子,通过调控多种趋化因子、细胞因子及调节蛋白的表达,在炎症和免疫中起核心作用,其功能涉及复杂的信号网络与生物过程^[16]。ZHU 等^[17]研究发现,宣肺败毒汤可通过抑制 NF- κ B 激酶活性,减少 NF- κ B 蛋白释放,从而减轻 ALI,其作用机制与调控 NF- κ B 信号通路密切相关。本研究发现,TRALI 患者血清 NF- κ B 水平显著高于未发生 TRALI 患者,且输血后其水平高于输血前,提示 NF- κ B 高表达参与 TRALI 发生过程,抑制 NF- κ B 活性可能有助于缓解 TRALI 的发生。分析原因,NF- κ B 的异常激活主要通过两条途径促进 TRALI 发展:一方面直接转录激活促炎细胞因子基因,放大炎症级联;另一方面与活性氧协同形成正反馈循环,加剧肺组织氧化损伤^[18]。王晓林等^[19]研究发现,脓毒症合并 ALI 患者 NF- κ B 水平高于单纯脓毒症患者,且死亡患者高于存活患者,NF- κ B 是影响预后的独立危险因素,预测预后的 AUC 为 0.816,提示 NF- κ B 与脓毒症患者发生 ALI 及预后密切相关。本研究结果发现,输血后 NF- κ B 高表达是影响 TRALI 患者预后的独立危险因素,预测的 AUC 为 0.823,提示 NF- κ B 与 TRALI 患者预后密切相关,其表达水平检测对预后结局评估有一定的价值。

TLR4 作为主要表达于造血干细胞质膜的模式识别受体,可被特定外源性物质激活并触发先天免疫反应,其信号通路异常调控与脓毒症、ALI 等多种炎症性疾病密切相关^[6]。LIU 等^[20]研究发现,TRALI 发生过程中 TLR4 受体被激活,进而同时触发 NF- κ B 信号通路,导致肺组织炎症级联反应和继发性损伤,促进 TRALI 进展。本研究发现,血清 TLR4 在 TRALI 患者中表达上调,且输血后血清 TLR4 水平高于输血前。提示,TLR4 参与调节 TRALI 发生过程。分析原因,TLR4 通过激活 Slit 同源物 2/跨膜受体 Roundabout 同源物 4 信号通路,降低 Treg 比例并促进辅助性 T 细胞 17(Th17)细胞分化,导致 Treg/Th17 比值失衡,这一免疫失衡增强白细胞介素 17A 分泌并削弱免疫抑制功能,从而直接加剧肺组织炎症损伤^[21]。MORSING 等^[22]研究揭示,TLR4 作为 LPS 的主要受体,被激活后可显著上调炎症标志物表达,并促进中性粒细胞跨内皮迁移,进而促进 TRALI 的病理进展。本研究发现,TRALI 死亡患者血清 TLR4 水平显著高于存活患者,其高表达是影响预后的独立危险因素,预测的 AUC 为 0.828,提示 TLR4 与 TRALI 患者预后密切相关,可作为评估预后结局的可靠生物标志物。SU 等^[23]研究发现,TLR4 可以通过激活 NF- κ B 通路诱发炎症反应,引发内源性免疫反应,导致组织损伤,Netrin-1 通过抑制 TLR4/NF- κ B 信号传导减轻急性肺损伤。这提示 TLR4/NF- κ B 通路在肺损伤中发挥核心调控作用。基于以上研究结果发现,CCL28、NF- κ B、TLR4 均与 TRALI 患者预后相关,推

测 CCL28 可能与 TLR4/NF- κ B 通路共同促进炎症级联反应,参与疾病预后。ROC 曲线分析结果显示,CCL28、NF- κ B、TLR4 联合预测 TRALI 预后的 AUC 为 0.951,优于三者单独预测,提示三者联合在 TRALI 预后评估中具有较高的预测价值。

综上所述,急性大出血并发 TRALI 患者血清 CCL28、NF- κ B、TLR4 水平升高,三者与患者预后密切相关,联合检测具有重要的预后评估价值。本研究创新性地揭示了 CCL28、NF- κ B 和 TLR4 联合检测在 TRALI 预后评估中的重要价值,后期可考虑将这一联合检测方案纳入 TRALI 患者预后评估体系,但仍需通过多中心、大样本的前瞻性队列研究进一步研究其作用机制并验证其普适性。

参考文献

[1] TUNG J P, CHIARETTI S, DEAN M M, et al. Transfusion-related acute lung injury (TRALI): potential pathways of development, strategies for prevention and treatment, and future research directions[J]. *Blood Rev*, 2022, 53:100926.

[2] VAN DER VELDEN S, VAN OSCH T L J, SEGHIER A, et al. Complement activation drives antibody-mediated transfusion-related acute lung injury via macrophage trafficking and formation of NETs[J]. *Blood*, 2024, 143(1): 79-91.

[3] FANG X, MO C, ZHENG L, et al. Transfusion-related acute lung injury: from mechanistic insights to therapeutic strategies[J]. *Adv Sci*, 2025, 12(11): 2413364.

[4] WALKER G T, PEREZ-LOPEZ A, SILVA S, et al. CCL28 modulates neutrophil responses during infection with mucosal pathogens[J]. *Elife*, 2024, 13: e78206.

[5] MILLAR M W, FAZAL F, RAHMAN A. Therapeutic targeting of NF- κ B in acute lung injury: a double-edged sword[J]. *Cells*, 2022, 11(20): 3317.

[6] ZHANG Y, LIANG X, BAO X, et al. Toll-like receptor 4 (TLR4) inhibitors: current research and prospective[J]. *Eur J Med Chem*, 2022, 235: 114291.

[7] 郭维, 石茂静, 郭杨, 等. 口服抗血栓药物患者急性创伤大出血诊断与治疗专家共识[J]. *中国急救医学*, 2021, 41(4): 285-293.

[8] 卫生部.《临床输血技术规范》(摘录)[J]. *中国护理管理*, 2006, 6(4): 11.

[9] KLEINMAN S, CAULFIELD T, CHAN P, et al. Toward an understanding of transfusion-related acute lung injury: statement of a consensus panel[J]. *Transfusion*, 2004, 44(12): 1774-1789.

[10] WATANABE Y, MIYAGI M, KANEDA T. Anesthetic management of a patient with massive pulmonary secretion during cardiopulmonary bypass probably due to transfusion-related acute lung injury type II [J]. *Cureus*, 2023, 15(4): e37405.

[11] LIU Y, WANG R, SONG C, et al. Crosstalk between neu-

trophil extracellular traps and immune regulation: insights into pathobiology and therapeutic implications of transfusion-related acute lung injury[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1324021.

[12] VAN WONDEREN S F, KLANDERMAN R B, VLAAR A P J. Understanding transfusion-related acute lung injury (TRALI) and its complex pathophysiology[J]. *Blood Transfus*, 2022, 20(6): 443-445.

[13] LI J, HAN Z, ZHU Z, et al. LncRNA H19 aggravates primary graft dysfunction after lung transplantation via KLF5-mediated activation of CCL28 [J]. *Am J Transplant*, 2023, 23(10): 1536-1550.

[14] 李基伟, 关荷, 韩志军, 等. 黏膜上皮趋化因子 28 表达与肺移植术后急性肺损伤的关系[J]. *中华实验外科杂志*, 2024, 41(5): 1003-1006.

[15] SU X, WANG G, ZHENG S, et al. Comprehensive explorations of CCL28 in lung adenocarcinoma immunotherapy and experimental validation[J]. *J Inflamm Res*, 2023, 16: 1325-1342.

[16] MUSSBACHER M, DERLER M, BASILIO J, et al. NF- κ B in monocytes and macrophages: an inflammatory master regulator in multitasking immune cells[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1134661.

[17] ZHU Y, LUO L, ZHANG M, et al. Xuanfei Baidu Formula attenuates LPS-induced acute lung injury by inhibiting the NF- κ B signaling pathway[J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 301: 115833.

[18] DHLAMINI Q, WANG W, FENG G, et al. FGF1 alleviates LPS-induced acute lung injury via suppression of inflammation and oxidative stress[J]. *Mol Med*, 2022, 28(1): 73.

[19] 王晓林, 李静, 范志强, 等. 血清 sTLT-1、SP-D、NF- κ B 水平在脓毒症急性肺损伤预后评估中的价值[J]. *西部医学*, 2024, 36(12): 1781-1785.

[20] LIU S, LIN R, ZHANG X, et al. The alarmin effect of hmgb1/rip3 on transfusion-related acute lung injury via TLR4/NF- κ B or mapk pathway[J]. *Shock*, 2023, 60(3): 400-409.

[21] XIAO K, ZHAO F, XIE W, et al. Mechanism of TLR4 mediated immune effect in transfusion-induced acute lung injury based on Slit2/Robo4 signaling pathway [J]. *Transfus Apher Sci*, 2023, 62(1): 103500.

[22] MORSING S K H, ZEEUW VAN DER LAAN E, VAN STALBORCH A D, et al. A pulmonary endothelial amplification loop aggravates ex-vivo transfusion-related acute lung injury via increased toll-like receptor 4 and intra-cellular adhesion molecule-1 expression[J]. *Transfusion*, 2022, 62(10): 1961-1966.

[23] SU J, JIAN Z, ZOU M, et al. Netrin-1 mitigates acute lung injury by preventing the activation of the Toll-like receptor 4/nuclear factor- κ B (TLR4/NF- κ B) signaling [J]. *Aging*, 2024, 16(3): 2978-2988.