

· 论 著 ·

血清 sRAGE、HMGB1 及 SP-A 在新生儿急性呼吸窘迫综合征诊断及预后评估中的价值研究

金少娟, 茅红英

苏州大学附属张家港医院/张家港市第一人民医院新生儿科, 江苏苏州 215600

摘要:目的 探讨血清可溶性晚期糖基化终末产物受体(sRAGE)、高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)和肺泡表面活性蛋白 A(SP-A)在新生儿急性呼吸窘迫综合征(ARDS)诊断及预后评估中的应用价值。方法 选择 2018 年 10 月至 2020 年 10 月于该院确诊 ARDS 的新生儿 80 例作为 ARDS 组,同期选择健康新生儿 50 例作为对照组,ARDS 患儿根据治疗结局分为存活组和死亡组。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测新生儿入院时的血清 sRAGE、HMGB1 和 SP-A 水平,比较 ARDS 不同分级患儿血清 sRAGE、HMGB1 和 SP-A 水平;采用多因素 Logistic 回归分析筛选死亡的独立预测因子;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 sRAGE、HMGB1 和 SP-A 水平预测死亡的效能。结果 ARDS 组比对照组,死亡患儿比存活患儿,ARDS III ~ IV 级患儿比 ARDS I ~ II 级患儿血清 sRAGE、HMGB1 和 SP-A 水平明显升高($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,ARDS III ~ IV 级及血清 sRAGE、HMGB1 和 SP-A 水平升高是死亡的危险因素($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,血清 sRAGE、HMGB1、SP-A 水平及联合诊断预测 ARDS 新生儿死亡的曲线下面积分别为 0.834、0.855、0.869 和 0.899($P < 0.05$)。结论 ARDS 新生儿血清 sRAGE、HMGB1 和 SP-A 水平明显升高与疾病严重程度和生存预后密切相关,联合诊断可提高预测死亡结局的准确性。

关键词:急性呼吸窘迫综合征; 可溶性晚期糖基化终末产物受体; 高迁移率族蛋白 B1; 肺泡表面活性蛋白 A

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.10.015

中图法分类号:R722

文章编号:1673-4130(2022)10-1221-06

文献标志码:A

The value of serum sRAGE, HMGB1 and SP-A in the diagnosis and prognosis evaluation of neonatal acute respiratory distress syndrome

JIN Shaojuan, MAO Hongying

Department of Neonatology, Zhangjiagang Hospital Affiliated to Soochow University /
Zhangjiagang First People's Hospital, Suzhou, Jiangsu 215600, China

Abstract: Objective To investigate the application value of serum soluble advanced glycation end product receptor (sRAGE), high mobility group protein B1 (HMGB1) and pulmonary surfactant protein A (SP-A) in the diagnosis and prognosis evaluation of neonatal acute respiratory distress syndrome (ARDS). **Methods** A total of 80 neonates with ARDS diagnosed in the hospital from October 2018 to October 2020 were selected as the ARDS group, and 50 healthy neonates were selected as the control group during the same period. Children with ARD were divided into a survival group and a death group according to the treatment outcome. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect the levels of sRAGE, HMGB1 and SP-A in admission serum, and the levels of sRAGE, HMGB1 and SP-A in children with different grades of ARDS were analyzed. Multivariate Logistic regression analysis was used to screen independent predictors of death; receiver operating characteristic (ROC) curves were used to analyze the efficacy of serum sRAGE, HMGB1 and SP-A levels in predicting death. **Results** The serum levels of sRAGE, HMGB1 and SP-A in ARDS group were significantly higher than those in control group ($P < 0.05$). The serum levels of sRAGE, HMGB1 and SP-A were significantly higher in the dead children than in the surviving children ($P < 0.05$). The serum levels of sRAGE, HMGB1 and SP-A in children with ARDS III - IV grades were significantly higher than those in children with ARDS I - II grades ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that ARDS III - IV grades and serum levels of sRAGE, HMGB1 and SP-A were risk factors for death ($P < 0.05$). The results of ROC curve analysis showed that the serum sRAGE, HMGB1, SP-A levels and the area under the curve of

combined diagnosis to predict ARDS neonatal death were 0.834, 0.855, 0.869 and 0.899 respectively ($P < 0.05$). **Conclusion** Significantly elevated serum sRAGE, HMGB1 and SP-A levels in neonates with ARDS are closely related to disease severity and survival prognosis. Combined diagnosis can improve the accuracy of predicting death outcomes.

Key words: acute respiratory distress syndrome; soluble advanced glycation end product receptor; high mobility group protein B1; pulmonary surfactant protein A

急性呼吸窘迫综合征(ARDS)是新生儿较常见的围生期并发症之一,影响新生儿生长发育,增加死亡风险。新生儿 ARDS 蒙特勒标准包括临床症状和体征、胸部影像学表现和氧合指数($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)^[1]。新生儿 ARDS 的发生主要认为是肺表面活性物质缺乏及肺结构发育不成熟导致。研究发现,循环血液炎症介质在肺部组织异常聚集,可能在 ARDS 发生和发展过程中发挥重要作用^[2]。肺泡损伤是 ARDS 发生的核心环节,肺泡表面活性蛋白 A(SP-A)是肺表面活性物质的最重要蛋白成分^[3];可溶性晚期糖基化终末产物受体(sRAGE)则为 I 型肺泡上皮细胞受损的重要标志物^[4-5]。此外,高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)在肺泡、支气管等组织中高表达,在调节肺泡细胞生长和分化、肺表面活性物质的合成和释放等过程中扮演重要角色^[6]。通过筛选高敏感性和准确性的生化标志物有望成为早期诊断新生儿 ARDS 及评估预后的重要辅助工具。因此,本研究主要探讨血清 sRAGE、

HMGB1 和 SP-A 在新生儿 ARDS 诊断及预后评估中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2018 年 10 月至 2020 年 10 月于本院确诊的 ARDS 新生儿共 80 例作为 ARDS 组,其中 I 级 25 例,II 级 27 例,III 级 16 例,IV 级 12 例。根据治疗 28 d 内患儿结局生存或死亡进行分组,根据发病 24 h 内胸部影像学表现进行严重程度分级,其中 I 级为两肺野透亮度减低,均匀散在网状阴影和细小颗粒,II 级为阴影弥漫至肺野中外带,伴有支气管充气征,III 级为两肺野透亮显著减低,出现膈缘和心缘模糊影,IV 级为出现白肺状,有严重的支气管充气征;分级越高表示病情越严重。同期选择健康新生儿 50 例作为对照组进行出生后常规检查。ARDS 组和对照组一般临床资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。见表 1。本研究经本院医学伦理委员会批准。

表 1 ARDS 组和对照组一般临床资料比较

组别	<i>n</i>	男/女(<i>n</i> / <i>n</i>)	胎龄($\bar{x} \pm s$, 周)	出生体质量($\bar{x} \pm s$, g)	早产[<i>n</i> (%)]	妊娠年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	初产妇[<i>n</i> (%)]
ARDS 组	80	46/34	33.0 $\pm$ 3.0	3 102 $\pm$ 865	32(40.0)	25.4 $\pm$ 3.2	65(81.3)
对照组	50	26/24	34.0 $\pm$ 1.9	3 219 $\pm$ 343	17(34.0)	24.9 $\pm$ 2.8	42(84.0)
<i>t</i> / χ^2		0.377	0.365	0.525	0.472	0.632	0.160
<i>P</i>		0.539	0.642	0.463	0.492	0.324	0.689

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:(1)胎龄 28~40 周;(2)采用新生儿 ARDS 蒙特勒标准(2017 年版)^[1],包括呼吸困难和窘迫的临床症状和体征+胸部影像学表现双肺弥漫性浸润影+连续 2 次呼气末气道正压通气(PEEP) ≥ 5 cm H₂O,仍然显示氧合指数 ≤ 300 mm Hg;(3)原发性呼吸衰竭;(4)签署知情同意书,临床资料完整。排除标准:(1)合并严重肺炎、先天性疾病;(2)其他围生期并发症,如宫内缺氧、缺血缺氧性脑病;(3)中途放弃治疗。

1.3 方法 对照组出生后正常抽血检查。ARDS 组患儿入院后根据指南推荐进行恰当的药物治疗和机械通气^[1]。在入院后 48 h 内未行药物治疗前采集外周静脉血 2 mL,在室温下静置 15 min,于离心机上以 2 000 r/min 离心 10 min,将上清液转移另一小型离心管中,−80 ℃冰箱保存集中送检。采用酶联免疫吸

附试验(ELISA)检测两组新生儿入院时的血清 sRAGE、HMGB1 和 SP-A 水平,严格按照说明书操作步骤进行,设置参照和标本组,分别滴加等量试剂,常温下孵育 20 min,于酶标仪上检测吸光度值,并绘制标准曲线,每例标本分别检测 3 次并取平均值。试剂盒购自美国 Sigma 公司,所有试剂盒批间和批内变异度均 $<10\%$,检测灵敏度为 0.1 pg/mL。

1.4 观察指标

1.4.1 不同组别血清 sRAGE、HMGB1 和 SP-A 水平比较 比较 ARDS 组和对照组、ARDS 存活与死亡患儿及 ARDS 不同分级患儿血清 sRAGE、HMGB1 和 SP-A 水平。比较不同胎龄、出生体质量、是否早产新生儿的血清 sRAGE、HMGB1 和 SP-A 水平。

1.4.2 多因素 Logistic 回归分析 将患儿性别、胎龄、出生体质量、早产、妊娠年龄、初产妇、ARDS 不同

分级、血清 sRAGE、HMGB1 和 SP-A 水平作为自变量纳入多因素 Logistic 回归分析,筛选死亡的独立预测因子。

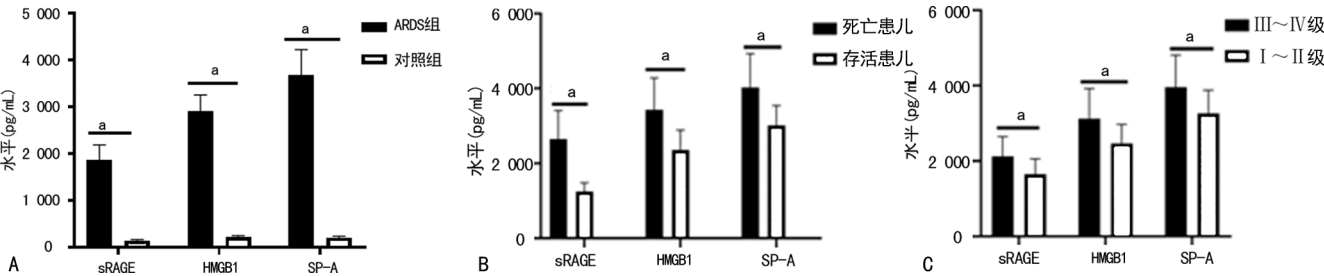
1.4.3 预测死亡的效能 采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 sRAGE、HMGB1 和 SP-A 水平及联合诊断预测新生儿死亡的效能。

1.5 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件对数据进行处理和分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用多因素 Logistic 回归分析筛选独立预测因子,纳入标准 0.10,剔除标准 0.05,采用逐步后退法;采用 ROC 曲线分析预测死亡的准确性,以曲线下面积(AUC)值表示;以 $P < 0.05$

为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 不同分组血清 sRAGE、HMGB1 和 SP-A 水平比较 与对照组比较,ARDS 组血清 sRAGE、HMGB1 和 SP-A 水平明显升高($P < 0.05$)。80 例 ARDS 患儿死亡 11 例,存活 69 例,死亡患儿比存活患儿血清 sRAGE、HMGB1 和 SP-A 水平明显升高($P < 0.05$);ARDS Ⅲ~Ⅳ级患儿比Ⅰ~Ⅱ级患儿血清 sRAGE、HMGB1 和 SP-A 水平明显升高($P < 0.05$)。不同胎龄、出生体质量、是否早产间的血清 sRAGE、HMGB1 和 SP-A 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见图 1 和表 2。



注:A 为 ARDS 组和对照组血清 sRAGE、HMGB1 和 SP-A 水平比较;B 为死亡患儿与存活患儿血清 sRAGE、HMGB1 和 SP-A 水平比较;C 为 ARDS Ⅲ~Ⅳ级患儿与 ARDS Ⅰ~Ⅱ级患儿血清 sRAGE、HMGB1 和 SP-A 水平比较;^a $P < 0.001$ 。

图 1 不同分组患儿血清 sRAGE、HMGB1 和 SP-A 水平比较

表 2 不同分组血清 sRAGE、HMGB1 和 SP-A 水平比较($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

临床资料	<i>n</i>	sRAGE	HMGB1	SP-A
ARDS 组	80	1 856.4±452.3	2 865.9±652.3	3 562.9±742.3
对照组	50	42.3±5.6	50.2±7.4	61.2±6.9
<i>t</i>		562.325	1 023.562	1 652.326
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001
ARDS 死亡患儿	11	2 356.5±565.3	3 725.6±856.3	4 006.3±923.6
ARDS 存活患儿	69	1 346.5±342.5	2 156.3±465.2	3 012.3±602.8
<i>t</i>		103.642	352.632	726.239
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001
ARDS Ⅲ~Ⅳ级	28	2 016.2±424.6	3 126.5±725.6	3 896.5±846.3
ARDS Ⅰ~Ⅱ级	52	1 623.5±296.8	2 424.6±563.2	3 215.6±623.5
<i>t</i>		46.532	86.356	76.539
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001
胎龄<33 周	34	1 789.9±425.6	2 823.4±524.6	3 423.1±523.7
胎龄≥33 周	46	1 897.6±653.6	2 885.7±822.6	3 576.9±852.3
<i>t</i>		0.659	0.528	0.724
<i>P</i>		0.296	0.324	0.201
出生体质量<3 100 g	28	1 832.3±412.2	2 812.2±612.2	3 510.2±653.3
出生体质量≥3 100 g	52	1 878.5±498.6	2 869.3±702.3	3 588.9±778.5
<i>t</i>		0.789	0.852	0.946
<i>P</i>		0.265	0.185	0.112

续表 2 不同分组血清 sRAGE、HMGB1 和 SP-A 水平比较($\bar{x}\pm s$, pg/mL)

临床资料	<i>n</i>	sRAGE	HMGB1	SP-A
无早产	48	1 842.5±436.3	2 834.2±602.3	3 512.4±702.3
早产	32	1 869.8±489.6	2 898.6±687.5	3 596.3±798.7
<i>t</i>		0.326	0.524	0.669
<i>P</i>		0.678	0.457	0.396

2.2 死亡的独立预测因子分析 多因素 Logistic 回归分析结果显示, ARDS Ⅲ~Ⅳ级及血清 sRAGE、HMGB1 和 SP-A 水平升高是新生儿 ARDS 死亡的独立危险因素($P<0.05$)。见表 3。

表 3 死亡的独立预测因子分析

因子	β	Wald χ^2	<i>P</i>	OR	95%CI
ARDS Ⅲ~Ⅳ级	1.356	8.235	0.001	1.968	1.322~2.465
sRAGE	0.825	5.425	0.003	1.325	1.026~1.969
HMGB1	0.765	5.002	0.006	1.246	1.002~1.923
SP-A	1.002	6.235	0.001	1.569	1.102~2.102

2.3 各指标预测 ARDS 新生儿死亡的效能 ROC 曲线分析结果显示, 血清 sRAGE、HMGB1、SP-A 水平及三者联合诊断预测 ARDS 新生儿死亡的 AUC 分别为 0.834、0.855、0.869 和 0.899($P<0.05$)。见表 4、图 2。

表 4 各指标预测死亡的效能

指标	AUC	95%CI	<i>P</i>	灵敏度 (%)	特异度 (%)	最佳临界值 (pg/mL)
sRAGE	0.834	0.768~0.893	0.001	72.5	80.6	1 756.8
HMGB1	0.855	0.776~0.902	0.001	75.6	82.3	2 856.6
SP-A	0.869	0.798~0.931	0.001	79.8	85.6	3 486.9
联合诊断	0.899	0.822~0.956	<0.001	82.2	84.4	—

注:—为该项无数据。

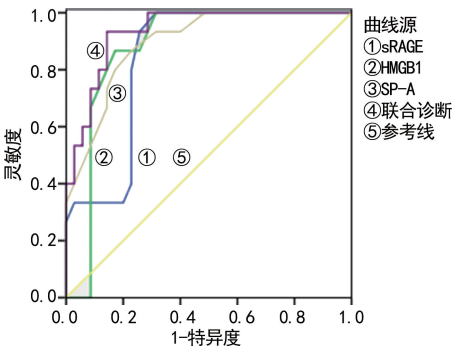


图 2 ROC 曲线分析血清 sRAGE、HMGB1、SP-A 水平及联合检测的诊断价值

3 讨 论

新生儿 ARDS 与成人不同, 早期临床症状多不典型, 易被漏诊或误诊; 病情进展快、死亡率高, 而且临床诊断缺乏高效、简便的生物标志物, 不利于早期识

别高危患儿。及时进行危险因素筛查, 评估病情严重程度和临床疗效及预测疾病转归, 是临床研究的重点和难点^[7]。研究发现, sRAGE、HMGB1 和 SP-A 有较高的组织特异性, 在肺实质和间质性损伤疾病中多有明显表达, 与疾病进展和临床预后密切相关^[8-9]。并且, 这 3 种活性因子均与肺泡上皮细胞的分化成熟及缺氧性损伤机制相关^[10], 因此, 本研究重点探讨这 3 种活性因子与新生儿 ARDS 发生的关系。

本研究显示, 与对照组比较, ARDS 组血清 sRAGE、HMGB1 和 SP-A 水平明显升高($P<0.05$)。ARDS 死亡患儿比存活患儿、ARDS Ⅲ~Ⅳ级患儿比 ARDS Ⅰ~Ⅱ级患儿血清 sRAGE、HMGB1 和 SP-A 水平明显升高($P<0.05$)。提示新生儿 ARDS 早期血清 sRAGE、HMGB1 和 SP-A 水平升高, 是肺泡组织缺氧性损伤的敏感标志物, 其升高程度还与患儿病情严重程度及死亡预后有较好的一致性^[11-12]。YE-HYA 等^[13]研究指出, sRAGE 是肺上皮损伤的标志物, 对成人 ARDS 诊治和预后评估有重要价值, 但 sRAGE 在 ARDS 患儿中的意义尚不十分清楚。研究显示, ARDS 死亡患儿 sRAGE 水平均高于 ARDS 存活患儿($P<0.01$), sRAGE 水平较高的患儿病死率较高, sRAGE 水平与非肺器官衰竭数密切相关($P<0.05$), sRAGE 水平与直接肺损伤和免疫功能正常的 ARDS 患儿的病死率有关^[14-15]。与上述研究比较, 本研究同样证实了 sRAGE 在 ARDS 发生中的重要意义, 并且与疾病预后有关。李维春等^[16]也指出, 血浆 sRAGE 和 SP-A 在新生儿 ARDS 中高度表达, 其峰值水平与初始病情严重程度有关。YANG 等^[17]研究发现, IL-8 通过抑制 SP-A 和 SP-B 水平诱导肺泡细胞凋亡, 增强细胞炎症反应, 最终导致 ARDS 的发生。SP-A 结构和功能的改变增加了对肺部疾病的易感性, SP-A 不仅通过抑制肺泡细胞的凋亡来维持上皮细胞的完整性^[18], 而且通过抑制炎症细胞因子如 IL-8、TNF- α 和 IL- β 的释放来维持炎症反应平衡^[19]; 还可以与凋亡中性粒细胞结合, 增强巨噬细胞对凋亡中性粒细胞的吞噬作用, 加速对凋亡细胞的清除^[20]。此外, SP-A 还可以通过诱导细胞自分泌或旁分泌的方式来刺激肺泡内钙离子的交换和运输, 以维持肺泡信息的传递完整性^[21]。因此, SP-A 表达升高导致肺表面活性功能和炎症细胞因子水平的改变, 进而诱导肺

功能不全。QU 等^[22]指出, HMGB1 是一种与脓毒症、恶性肿瘤和免疫疾病相关的晚期炎症介质, 其水平变化程度可以直接反映炎症和组织损伤的严重程度, 可作为 ARDS 预后生物标志物和阻断炎症途径的潜在靶点。研究表明, HMGB1 能够调节肺泡细胞的自噬活性^[23]。自噬是维持细胞内环境稳定的一个重要生物学过程, HMGB1 和自噬参与了包括 ARDS 在内的许多肺部疾病的发病机制。该研究的优点是综合分析了 sRAGE、HMGB1 和 SP-A 异常表达均参与了新生儿 ARDS 的发生及发展。

本研究的多因素 Logistic 回归分析结果显示, ARDS III~IV 级、血清 sRAGE、HMGB1 和 SP-A 水平升高是新生儿 ARDS 死亡的独立危险因素 ($P < 0.05$)。提示血清炎症标志物 sRAGE、HMGB1 和 SP-A 水平升高是 ARDS 患儿死亡预后的重要标志物。并且 ROC 曲线分析结果显示, 血清 sRAGE、HMGB1、SP-A 水平及联合诊断预测 ARDS 新生儿死亡均有较高的 AUC, 为指导临床应用提供了客观依据。除了提取血液标本外, 肺泡盥洗液也是诊治 ARDS 的重要来源, 并且局部气道内相关活性因子水平较血液变化更灵敏, 临床价值更大, 在成人肺部疾病中应用较广泛^[24], 但是由于新生儿配合力度不佳, 对新生儿创伤更大, 因此, 其在临床中开展受限。通过成人 ARDS 和肺损伤模型可以发现, sRAGE、HMGB1 和 SP-A 水平升高与肺泡液清除功能受损相关, 与氧合能力下降和呼吸力学的恶化相关, 也与器官衰竭的发生有关, 这可能可以解释 ARDS 与病死率的关系^[25-26]。在校正了器官衰竭后, sRAGE、HMGB1 和 SP-A 水平升高, 与病死率的关系持续存在, 表明这些生物标志物作为病死率的独立预测因子是可行的。本研究的结果为指导临床具体操作提供了重要依据。

综上所述, ARDS 新生儿血清 sRAGE、HMGB1 和 SP-A 水平明显升高, 其与疾病严重程度和生存预后密切相关, 联合诊断可提高预测 ARDS 新生儿死亡结局的准确性。该研究的创新点是揭示了与新生儿 ARDS 发生密切相关的 3 种活性因子 sRAGE、HMGB1 和 SP-A, 它们有望成为临床早期诊断疾病和判断预后转归的潜在重要指标。缺点是无法证明这 3 种活性因子在新生儿 ARDS 发生和发展过程中具体发挥的作用, 除此之外, 是否还有更加灵敏的生化指标还有待深入发掘。

参考文献

[1] DAUGER S, LE BOURGEOIS F, GUICHOUX J, et al. Acute respiratory distress syndrome in childhood: changing definition and news from the pediatric consensus conference[J]. Arch Pediatr, 2017, 24(5): 492-498.

[2] 吴婷婷, 贺巧峰, 曹玲. N 末端脑钠肽前体与心肌肌钙蛋白 I 评价新生儿呼吸窘迫综合征预后的临床价值[J]. 中国儿童保健杂志, 2019, 27(11): 1223-1227.

[3] 余静, 喻婷婷. 不同剂型布地奈德联合肺泡表面活性物质治疗新生儿呼吸窘迫综合征的临床分析[J/CD]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2018, 11(4): 416-420.

[4] WU R, DAI M Y, TIAN Z F, et al. Plasma level of soluble receptor for advanced glycation end-product and aquaporin 5 in proterm infant with acute respiratory distress syndrome[J]. Minerva Pediatr, 2016, 68(5): 360.

[5] 杨卿, 颜春松, 王亚飞, 等. 肺内源性和肺外源性急性呼吸窘迫综合征患者生物标志物水平变化的比较[J]. 中华医学杂志, 2019, 99(36): 4.

[6] 孙丽, 徐刚. 重症肺炎并发 ARDS 老年患者血清 TNF- α 、IL-6、IL-10、HMGB1 水平及其与预后的相关性分析[J]. 临床肺科杂志, 2020, 25(8): 1180-1183.

[7] BUTT Y, KURDOWSKA A, ALLEN T C. Acute lung injury: a clinical and molecular review[J]. Arch Pathol Lab Med, 2016, 140(11): 345-350.

[8] 吴海兰, 戴伟, 赵明, 等. 高迁移率族蛋白 B1 在急性肺损伤中的研究进展[J]. 临床肺科杂志, 2019, 24(12): 2276-2280.

[9] 甘志新, 王丹, 贺斌峰, 等. 急性呼吸窘迫综合征的诊疗标记物[J/CD]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2019, 12(4): 519-522.

[10] 赵龙, 石晓岚, 刘翠翠, 等. 高迁移率族蛋白 B1 激活 JAK2/STAT3 并促进支气管上皮细胞分泌哮喘相关炎症因子[J]. 中国儿童保健杂志, 2016, 24(11): 1160-1163.

[11] MARTÍNEZ-CALLE M, OLMEDA B, DIETL P, et al. Pulmonary surfactant protein SP-B promotes exocytosis of lamellar bodies in alveolar type II cells[J]. FASEB J, 2018, 32(10): 4600-4611.

[12] RAMANA C V. Insights into the signal transduction pathways of mouse lung type II cells revealed by transcription factor profiling in the transcriptome[J]. Genomics Inform, 2019, 17(6): e8.

[13] YEHYA N, THOMAS N J, MEYER N J, et al. Circulating markers of endothelial and alveolar epithelial dysfunction are associated with mortality in pediatric acute respiratory distress syndrome[J]. Intensive Care Med, 2016, 42(7): 1137-1145.

[14] WANG H, WANG T, YUAN Z, et al. Role of Receptor for advanced glycation end products in regulating lung fluid balance in lipopolysaccharide-induced acute lung injury and infection-related acute respiratory distress syndrome[J]. Shock, 2018, 50(4): 472-482.

[15] BLONDONNET R, AUDARD J, BELVILLE C, et al. RAGE inhibition reduces acute lung injury in mice[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 7208.

[16] 李维春, 谢瑞玉, 张克昌. 血浆可溶性晚期糖基化终末产物受体与肺表面活性蛋白 A 在新生 (下转第 1233 页)

β -thalassemia trait from iron deficiency in Thai school children[J]. Hemoglobin, 2014, 38(4):258-261.

[21] SIRACHAINAN N, IAMSIRIRAK P, CHAROENK-
WAN P, et al. New mathematical formula for differenti-
ating thalassemia trait and iron deficiency anemia in
thalassemia prevalent area; a study in healthy schoolage
children[J]. Southeast J Trop Med Publ Health, 2014,
45(1):174-182.

[22] BORDBAR E, TAGHIPOUR M, ZUCCONI B E. Relia-
bility of different RBC indices and formulas in discrimi-
nating between beta-thalassemia minor and other micro-
cytic hypochromic cases[J]. Mediterr J Hematol Infect
Dis, 2015, 7(1):e2015022.

[23] 江帆,唐盈,陈桂兰,等. 广州地区孕前人群地中海贫血基
因型分布状况及干预模式探讨[J]. 中国优生与遗传杂
志, 2016, 24(8):7-10.

[24] 周艳洁,黄永全,黄水芬. 地中海贫血大人干预方法探
讨[J]. 实用医学杂志, 2021, 37(4):482-485

[25] 李敏清,陆雪梅,简文倩,等. 广西各民族地中海贫血基
因型分布及产前诊断分析[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(3):
541-543.

[26] PORNPRASERT S, SALAEH N A, TOOKJAI M, et al.
Hematological analysis in Thai samples with deletional
and nondeletional HbH diseases[J]. Lab Med, 2018, 49
(2):154-159.

[27] 方建培,许吕宏. 重型 β 地中海贫血的诊断和治疗指南
(2017 年版)[J]. 中华儿科杂志, 2018, 56(10):724-729.

[28] SABATH D E. Molecular diagnosis of thalassemias and
hemoglobinopathies; an ACLPS critical review[J]. Am J
Clin Pathol, 2017, 148(1):6-15.

[29] 于莉莉,武颂文,夏结来. 利用净重新分类指数与整体鉴
别指数评价一种新危险因素的补充预测能力[J]. 中国卫
生统计, 2017, 34(5):761-763.

[30] PENCINA M J, D' AGOSTINO SR R B, D' AGOSTINO
JR R B, et al. Evaluating the added predictive ability of a
new marker; from area under the ROC curve to reclassifi-
cation and beyond[J]. Stat Med, 2008, 27(2):157-172.

[31] PENCINA M J, D' AGOSTINO SR R B, STEYERBERG
E W. Extensions of net reclassification improvement cal-
culations to measure usefulness of new biomarkers[J].
Stat Med, 2011, 30(1):11-21.

[32] 孙传玮,李爱军,孙红,等. 改良 Alvarado 评分系统、C-反
应蛋白联合 uPAR 可用于诊断儿童急性阑尾炎[J]. 第三
军医大学学报, 2020, 42(22):2176-2181.

[33] TONG L, KAUER J, WACHSMANN-HOGIU S, et al. A
new red cell index and portable RBC analyzer for screen-
ing of iron deficiency and Thalassemia minor in a Chinese
population[J]. Sci Rep, 2017, 7(1):10510.

[34] 梁栋伟,李荣川,何健,等. MCV、MCH 检测在地中海贫
血筛查中的应用研究[J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35
(8):960-961.

[35] 陆小婵,卢冬,罗斌,等. 联合检测对地中海贫血实验诊断
的应用价值[J]. 检验医学, 2007, 22(1):60-63.

(收稿日期:2021-10-12 修回日期:2022-01-28)

(上接第 1225 页)

儿急性呼吸窘迫综合征中的表达[J]. 蚌埠医学院学报,
2019, 44(4):506-508.

[17] YANG Y, LI Q, TAN F, et al. Mechanism of IL-8-in-
duced acute lung injury through pulmonary surfactant
proteins A and B[J]. Exp Ther Med, 2020, 19(1):287-
293.

[18] 张艳,张瑶,陈丽展,等. 肺泡灌洗对肺脓肿患者肺表面活
性蛋白 A 与高迁移率蛋白 1 水平的影响分析[J]. 现代生
物医学进展, 2018, 18(21):4069-4072.

[19] 解霞,王秋霞,常明,等. 新生儿 ALI/ARDS 支气管肺泡
灌洗液中炎症因子和肺表面活性蛋白的变化及意义[J].
广东医学, 2018, 39(16):2433-2436.

[20] 徐素玲,李政,张成. 肺炎支原体肺炎患儿血清和支气管
肺泡灌洗液中肺表面活性蛋白 A、肺表面活性蛋白 D 和
Toll 样受体 2 水平变化及临床意义[J]. 新乡医学院学
报, 2018, 35(7):605-607.

[21] TRAPNELL B C, NAKATA K, BONELLA F, et al. Pul-
monary alveolar proteinosis[J]. Nat Rev Dis Primers,
2019, 5(1):16.

[22] QU L, CHEN C, CHEN Y, et al. High-mobility group
box 1 (HMGB1) and autophagy in acute lung injury
(ALD): a review[J]. Med Sci Monit, 2019, 25(3):1828-
1837.

[23] ZHENG L, ZHU Q, XU C, et al. Glycyrrhizin mitigates
radiation-induced acute lung injury by inhibiting the
HMGB1/TLR4 signalling pathway[J]. J Cell Mol Med,
2020, 24(1):214-226.

[24] 韩洁. 毛细支气管炎血清及肺泡灌洗液肺表面活性蛋白
对比研究[J]. 临床肺科杂志, 2015, 20(4):687-689.

[25] GIAMBELLUCA S, RICCI F, SIMONATO M, et al. Es-
timating the contribution of surfactant replacement thera-
py to the alveolar pool; an in vivo study based on (13) C
natural abundance in rabbits[J]. J Mass Spectrom, 2018,
53(7):560-564.

[26] FU J, LIN S H, WANG C J, et al. HMGB1 regulates IL-
33 expression in acute respiratory distress syndrome[J].
Int Immunopharmacol, 2016, 38(9):267-274.

(收稿日期:2021-10-17 修回日期:2022-01-27)