

• 论 著 •

血清 ANGPTL4 水平对急性呼吸窘迫综合征患者疾病严重程度和预后的预测价值*

季永华¹, 钱文霞^{2△}, 钱宇杰¹

1. 江苏省张家港市第五人民医院呼吸内科, 江苏苏州 215600; 2. 苏州大学附属张家港医院呼吸内科, 江苏苏州 215600

摘要:目的 探讨血清血管生成素样 4 (ANGPTL4) 水平对急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 患者疾病严重程度和预后的预测价值。方法 前瞻性选择 2019 年 6 月至 2021 年 6 月于江苏省张家港市第五人民医院呼吸内科就诊的 ARDS 患者共 128 例为研究对象, 以氧合指数 ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) 不同水平进行分组, 即 46 例轻度组 ($>200\sim300\text{ mm Hg}$)、50 例中度组 ($>100\sim200\text{ mm Hg}$) 和 32 例重度组 ($\leq 100\text{ mm Hg}$), 另选择 42 例健康志愿者为对照组。根据治疗 28 d 预后将 ARDS 患者分为存活组 (85 例) 和死亡组 (43 例)。结果 重度组急性生理学及慢性健康状况评分 II (APACHE II)、序贯器官衰竭评估 (SOFA) 评分、血清 ANGPTL4、白细胞介素 (IL)-6 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 水平显著高于中度组 ($P<0.05$), 中度组高于轻度组 ($P<0.05$), 轻度组高于对照组 ($P<0.05$)。死亡组 APACHE II 评分和 SOFA 评分、ANGPTL4 水平显著高于存活组 ($P<0.05$), $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 显著低于存活组 ($P<0.05$)。Cox 风险比例模型显示, APACHE II 评分 ($HR=2.124, 95\%CI=1.812\sim2.523, P<0.001$)、SOFA 评分 ($HR=2.323, 95\%CI=1.914\sim2.627, P<0.001$)、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ($HR=0.469, 95\%CI=0.201\sim0.856, P=0.003$) 和 ANGPTL4 ($HR=1.526, 95\%CI=1.127\sim2.232, P<0.001$) 是 ARDS 患者死亡的预测因子。受试者工作特征曲线显示, APACHE II 评分、SOFA 评分、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 和 ANGPTL4 评估患者死亡风险的曲线下面积分别为 0.785 ($95\%CI=0.732\sim0.843, P=0.001$)、0.811 ($95\%CI=0.754\sim0.853, P<0.001$)、0.832 ($95\%CI=0.776\sim0.868, P<0.001$) 和 0.889 ($95\%CI=0.816\sim0.935, P<0.001$)。结论 血清 ANGPTL4 异常表达可能参与了 ARDS 的发生、发展并影响患者临床预后, 早期检测 ANGPTL4 对评估患者疾病严重程度和预后具有重要价值。

关键词:急性呼吸窘迫综合征; 血管生成素样 4; 氧合指数; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.19.005 **中图法分类号:**R563

文章编号:1673-4130(2022)19-2327-05 **文献标志码:**A

Predictive value of serum ANGPTL4 level on disease severity and prognosis in patients with acute respiratory distress syndrome*

Ji Yonghua¹, Qian Wenxia^{2△}, Qian Yujie¹

1. Department of Respiratory Medicine, Zhangjiagang Fifth People's Hospital, Suzhou, Jiangsu 215600, China; 2. Department of Respiratory Medicine, Zhangjiagang Hospital Affiliated to Soochow University, Suzhou, Jiangsu 215600, China

Abstract: Objective To investigate the predictive value of serum angiopoietin like 4 (ANGPTL4) level on disease severity and prognosis in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS). **Methods** A total of 128 patients with ARDS in department of respiratory medicine of Zhangjiagang Fifth People's Hospital from June 2019 to June 2021 were prospectively enrolled. According to the oxygenation index ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$), they were divided into mild group ($n=46, >200-300\text{ mm Hg}$), moderate group ($n=50, >100-200\text{ mm Hg}$) and severe group ($n=32, \leq 100\text{ mm Hg}$). Meanwhile, 42 healthy people were chosen as the control group. According to the prognosis of 28 days, ARDS patients were divided into survival group ($n=85$) and death group ($n=43$). **Results** The acute physiology and chronic health score II (APACHE II), sequential organ failure assessment (SOFA) score and serum levels of ANGPTL4, interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in severe group were significantly higher than those in moderate group ($P<0.05$), the moderate group were significantly higher than those in mild group ($P<0.05$), and the mild group were significantly higher than those in control group ($P<0.05$). What's more, APACHE II score, SOFA score and ANGPTL4

* 基金项目: 2018 年江苏省重点研发计划专项资金项目 (BE2018653)。

作者简介: 季永华, 男, 副主任医师, 主要从事肺部感染性疾病方面的研究。△ 通信作者, E-mail: qwx1208.happy@163.com。

in death group were significantly higher than those in survival group ($P < 0.05$), while $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ was lower ($P < 0.05$). Cox risk proportional model found that APACHE II score ($HR = 2.124, 95\%CI = 1.812 - 2.523, P < 0.001$), SOFA score ($HR = 2.323, 95\%CI = 1.914 - 2.627, P < 0.001$), $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ($HR = 0.469, 95\%CI = 0.201 - 0.856, P = 0.003$) and ANGPTL4 ($HR = 1.526, 95\%CI = 1.127 - 2.232, P < 0.001$) were the risk factors for death in ARDS patients ($P < 0.05$). Receiver operating characteristic curve showed that the area under the curve of APACHE II score, SOFA score, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ and ANGPTL4 in predicting death were $0.785 (95\%CI = 0.732 - 0.843, P < 0.001)$, $0.811 (95\%CI = 0.754 - 0.853, P = 0.001)$, $0.832 (95\%CI = 0.776 - 0.868, P < 0.001)$ and $0.889 (95\%CI = 0.816 - 0.935, P < 0.001)$. **Conclusion** The abnormal expression of serum ANGPTL4 may be involved in the occurrence and development of ARDS and could affect the clinical prognosis of patients. Early detection of ANGPTL4 has important value in evaluating the degree of disease and the prognosis of patients.

Key words: acute respiratory distress syndrome; angiopoietin like 4; oxygenation index; prognosis

急性呼吸窘迫综合征(ARDS)是一类非感染性炎性广泛浸润性疾病,导致肺泡血管的通透性异常增加,进而严重降低肺泡的通气和换气功能,救治不及时死亡风险极高^[1]。ARDS可由原发肺部疾病及其他多种肺外疾病导致,是ICU的常见疾病类型,患者住院期间的病死率也很高^[2]。因此,早期识别ARDS高危风险患者,准确评估疾病严重程度是改善临床疗效及患者预后的重要途径。目前,临床以多种量表评估疾病严重程度,包括急性生理学及慢性健康状况评分II(APACHE II评分)、序贯器官衰竭评估(SOFA)评分^[3],但临床应用仍有较大不足,以上评分系统需要综合评估多个项目,计算耗时较长,不利于患者入院即刻进行病情评估,导致临床病情判断延误或者不精准;而且既往研究认为,APACHE II评分、SOFA评分对急危重症的诊断效能有限,是临床应用受限的重要原因^[4]。因此,笔者试图选择一种可替代的灵敏指标用于诊断ARDS和评估病情。

血管生成素样4(ANGPTL4)结构上有N-末端分泌蛋白、螺旋线圈和C-末端纤维蛋白原样结构域,是目前研究较为深入的一类血管活性因子^[5]。研究发现,在机体多种组织和细胞中均可以检测到ANGPTL4的表达,病理生理状态下循环血浆中异常表达的ANGPTL4与疾病的发生、发展直接相关^[6]。已经证实,ANGPTL4在多种疾病的发生机制中扮演重要角色,如血管通透性增加、炎症反应紊乱等^[7-8]。急性肺损伤(ALI)动物模型发现,ANGPTL4过度表达在脂多糖诱导的大鼠肺微血管内皮细胞损伤中具有显著的抗炎和抗血管生成作用^[9]。此外,慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者外周循环血中ANGPTL4水平升高,与疾病进程和患者预后有较强的相关性^[10]。可见不同研究的结果之间存在较大矛盾,有学者认为ANGPTL4在ARDS中以促炎效应为主,而部分学者却坚持以抗炎作用更突出,为临床应用带来了较大难度。因此,本研究主要探讨血清ANGPTL4在ARDS患者中的变化及其对疾病严重程度和预后的预测价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

前瞻性选择2019年6月至2021年

6月于江苏省张家港市第五人民医院呼吸内科就诊的ARDS患者共128例,以氧合指数($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)水平不同进行分组,即46例轻度组($>200 \sim 300$ mm Hg)、50例中度组($>100 \sim 200$ mm Hg)和32例重度组(≤ 100 mm Hg)。纳入标准:(1)年龄 >18 岁;(2)根据专家共识进行成人ARDS诊断和分级^[11];(3)根据专家共识选择恰当的临床方案进行治疗。排除标准:(1)合并COPD、肺癌等原发肺部疾病;(2)重症感染,严重肝、肾功能障碍;(3)入院病情较重,合并多器官功能障碍;(4)资料缺失。另选择42例健康志愿者作为对照组。本研究经医院医学伦理委员会批准,所有受试者均签署知情同意书。

1.2 方法 根据患者电子病历系统采集相关信息,包括患者性别、年龄、致病原因、APACHE II评分、SOFA评分、ANGPTL4、白细胞介素(IL)-6和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、动脉血乳酸。根据治疗28 d预后将ARDS患者分为存活组(85例)和死亡组(43例)。比较对照组和ARDS不同分级患者间临床资料,比较ARDS存活与死亡患者间临床资料。患者入院24~48 h在未经任何治疗前采集外周静脉血,处理后采用酶联免疫吸附试验检测生化指标,试剂购自美国Sigma公司,由严格培训的实验技术员独立完成,对研究分组和患者病情均不知晓。

1.3 统计学处理 采用SPSS22.0统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 t 检验或单因素方差分析;不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,比较采用秩和检验;计数资料采用例数和百分率表示,比较采用卡方检验;采用多因素Cox回归分析筛选28 d死亡的危险因素,采用逐步后退法;采用受试者工作特征(ROC)曲线预测ARDS患者治疗28 d死亡的曲线下面积(AUC)。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对照组与ARDS患者的临床资料比较 单因素组间两两比较发现,重度组APACHE II评分、SOFA评分、血清ANGPTL4、IL-6和TNF- α 水平显著高于中度组($P < 0.05$),中度组高于轻度组($P < 0.05$),轻

度组高于对照组($P<0.05$)。见表 1。

2.2 ARDS 存活组与死亡组的临床资料比较 死亡组 APACHEⅡ评分、SOFA 评分、ANGPTL4 明显高于存活组($P<0.05$),而 PaO₂/FiO₂ 低于存活组($P<0.05$)。见表 2。

2.3 影响 ARDS 患者预后的危险因素分析 Cox 风险比例模型显示,APACHEⅡ评分、SOFA 评分、PaO₂/FiO₂ 和 ANGPTL4 是 ARDS 死亡的预测因子

($P<0.05$)。见表 3。

2.4 入院 APACHEⅡ评分、SOFA 评分、PaO₂/FiO₂ 和 ANGPTL4 预测预后的 ROC 分析 ROC 分析显示,APACHEⅡ评分、SOFA 评分、PaO₂/FiO₂ 和 ANGPTL4 预测 ARDS 患者死亡的 AUC 分别为 0.785、0.811、0.832 和 0.889($P<0.05$)。见表 4、图 1。

表 1 对照组与 ARDS 患者的临床资料比较[n/n 或 $\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$ 或 $M(P_{25},P_{75})$]

临床资料	对照组($n=42$)	轻度组($n=46$)	中度组($n=50$)	重度组($n=32$)	$\chi^2/F/Z$	P
男/女	26/16	29/17	31/19	19/13	0.123	0.902
年龄(岁)	54.6±6.9	53.8±7.6	55.6±7.8	54.7±7.5	0.541	0.269
致病原因					1.526	0.745
肺炎	—	25(54.3)	28(56.0)	16(50.0)		
脓毒症	—	17(37.0)	16(32.0)	13(40.6)		
误吸	—	4(8.7)	6(12.0)	3(9.4)		
PaO ₂ /FiO ₂ (mm Hg)	—	267(223,298)	164(121,188) ^b	78(55,96) ^{bc}	42.326	<0.001
APACHEⅡ评分(分)	—	12(7,17)	16(10,23) ^b	22(14,28) ^{bc}	—8.635	<0.001
SOFA 评分(分)	—	6(2,10)	11(3,17) ^b	15(5,20) ^{bc}	—6.642	<0.001
ANGPTL4(ng/mL)	88(31,135)	568(154,1 023) ^a	1 025(356,1 659) ^{ab}	1 968(659,2 568) ^{abc}	—25.607	<0.001
IL-6(mg/L)	7(3,17)	15(8,29) ^a	27(13,39) ^{ab}	42(20,59) ^{abc}	—18.625	<0.001
TNF-α(mg/L)	4(2,8)	11(4,18) ^a	19(8,28) ^{ab}	33(15,57) ^{abc}	—16.424	<0.001
动脉血乳酸(mmol/L)	1.2(0.5,1.8)	1.4(0.6,2.5)	1.7(0.9,3.3)	1.9(1.1,3.4)	—0.968	0.121

注:—表示该项无数据;与对照组比较,^a $P<0.05$;与轻度组比较,^b $P<0.05$;与中度组比较,^c $P<0.05$ 。

表 2 ARDS 存活组与死亡组的临床资料比较[n/n 或 $\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$ 或 $M(P_{25},P_{75})$]

临床资料	存活组($n=85$)	死亡组($n=43$)	$\chi^2/t/Z$	P
男/女	54/31	25/18	0.148	0.669
年龄(岁)	54.9±7.8	56.1±6.9	0.565	0.412
致病原因				
肺炎	45(52.9)	24(55.8)	0.018	0.894
脓毒症	32(37.6)	13(30.2)	0.516	0.472
误吸	8(9.4)	6(14.0)	0.213	0.645
APACHEⅡ评分(分)	14(7,22)	26(13,32)	—10.235	<0.001
SOFA 评分(分)	8(3,13)	16(6,23)	—5.968	0.001
PaO ₂ /FiO ₂ (mm Hg)	228(182,289)	153(100,218)	32.325	<0.001
ANGPTL4(ng/mL)	1 023(452,1 526)	2 012(758,3 012)	—75.425	<0.001
IL-6(mg/L)	17(8,30)	21(10,41)	—1.021	0.141
TNF-α(mg/L)	12(6,20)	18(9,25)	—0.895	0.223
动脉血乳酸(mmol/L)	2.1(1.2,3.0)	2.5(1.3,3.1)	—0.652	0.374

表 3 影响 ARDS 患者预后的危险因素分析

因素	β	$Wald$	P	HR	95% CI
APACHEⅡ评分	0.789	7.859	<0.001	2.124	1.812~2.523
SOFA 评分	0.956	11.213	<0.001	2.323	1.914~2.627
PaO ₂ /FiO ₂	—0.562	5.659	0.003	0.469	0.201~0.856
ANGPTL4	0.456	5.658	<0.001	1.526	1.127~2.232

表 4 入院 APACHE II 评分、SOFA 评分、PaO₂/FiO₂ 和 ANGPTL4 预测预后的 ROC 分析

因素	AUC	95%CI	P	灵敏度(%)	特异度(%)
APACHE II 评分	0.785	0.732~0.843	0.001	68.5	70.5
SOFA 评分	0.811	0.754~0.853	<0.001	63.6	68.9
PaO ₂ /FiO ₂	0.832	0.776~0.868	<0.001	77.4	81.2
ANGPTL4	0.889	0.816~0.935	<0.001	85.6	89.9
APACHE II 评分+SOFA 评分+PaO ₂ /FiO ₂ +ANGPTL4	0.852	0.823~0.899	0.001	74.2	82.3

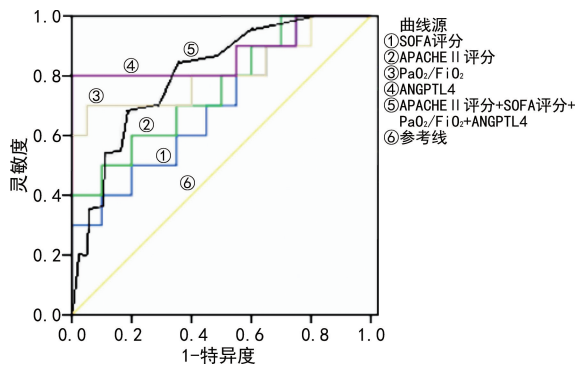


图 1 入院 APACHE II 评分、SOFA 评分、PaO₂/FiO₂ 和 ANGPTL4 预测预后的 ROC 曲线

3 讨 论

ARDS 最主要的临床症状是严重低氧血症且较难以纠正,往往需要持续正压通气或者机械通气进行治疗,快速阻断炎症进程,稳定肺泡结构和功能是逆转病变的主要方法^[12]。寻找准确性和敏感性强的生化标志物用于评估入院患者早期炎症强度和病情严重程度是改善临床预后的关键。本研究结果显示,重度组 APACHE II 评分、SOFA 评分、血清 ANGPTL4、IL-6 和 TNF- α 水平显著高于中度组($P<0.05$),中度组高于轻度组($P<0.05$),轻度组高于对照组($P<0.05$),提示 APACHE II 评分、SOFA 评分、血清 ANGPTL4、IL-6 和 TNF- α 水平变化对早期评估疾病严重程度有重要意义。APACHE II 评分、SOFA 评分是临床用于评估多种急危重症的主要量化工具,如脓毒血症、休克、急性坏死性胰腺炎等,是制订临床干预策略的重要依据,也是预测患者生存情况的重要方法;缺点是评分系统需要综合多个脏器功能和多项生命体征指标,计算过程较复杂,需要专业工具或者软件配合,不利于早期快速评估病情。IL-6 和 TNF- α 是机体促炎反应的核心分子,诱导多种炎症细胞如白细胞、淋巴细胞、肥大细胞向病变部位聚集,释放更多其他类型的炎症介质如 IL-1、IL-10、干扰素等,进而产生炎症-抗炎平衡障碍,影响机体抗炎和免疫功能,最终导致疾病发生和发展^[13-14]。IL-6 和 TNF- α 异常表达在 ARDS 的发生和患者预后中具有重要意义,但是既往的研究结果却存在较大差异,且各个实验室的检测精准度也有较大差异,导致评议存在较大难度,缺乏统一认可的检测标准,进而影响结果的可比性^[15]。

本研究结果显示,随着 ARDS 病情逐渐加重,ANGPTL4 水平也显著升高,此外,死亡患者 ANGPTL4 水平明显高于存活者,提示 ANGPTL4 可作为早期评估疾病严重程度及预后评价的重要标志物。ANGPTL4 在 ARDS 的多种发生机制中均有重要作用,如诱导血管新生,增加血管通透性,促进炎症反应强度增大及增加炎症渗出等^[16]。此外,ANGPTL4 还参与了多种肺部疾病的发生,如 COPD、肺癌和肺部感染。KANG 等^[17]通过对肺炎链球菌性肺炎患者进行支气管肺泡灌洗并检测细胞因子发现,其灌洗液中 ANGPTL4 显著增多,与外周血 ANGPTL4 水平有较强的相关性,同时与多种炎症介质如 IL-6 和 TNF- α 异常表达相一致,证实了 ANGPTL4 在炎症反应网络中占有重要地位。进一步研究发现,肺部组织富含 ANGPTL4 受体位点,通过与循环血液中 ANGPTL4 配体分子结合,从而发挥多种生物学效应,如介导肺泡通透性增加、炎症反应、血管新生等,在 ARDS 的发生机制中发挥重要作用^[18]。

本研究采用 Cox 风险比例模型显示,APACHE II 评分、SOFA 评分、PaO₂/FiO₂ 和 ANGPTL4 是成人 ARDS 患者死亡风险的重要预测因子;ROC 曲线分析显示,APACHE II 评分、SOFA 评分、PaO₂/FiO₂ 和 ANGPTL4 预测预后的 AUC 均较大,证实 ANGPTL4 在成人 ARDS 短期死亡预后评估中的重要意义。关于 ANGPTL4 具体生物学效应机制的研究还在不断扩展中,已有研究发现,ANGPTL4 通过整合素 $\alpha 5 \beta 1$ 介导 Rac/PAK 信号通路活化,以及钙黏蛋白和紧密连接蛋白 5(claudin-5)去聚集化,发挥促进血管通透性增加,破坏内皮细胞完整性的作用^[19]。ANGPTL4 可由缺氧诱导因子-1 α 转录调控进而促进血管新生^[20]。在脂多糖诱导的 ALI 小鼠模型中,ANGPTL4 水平升高和 ANGPTL4 基因敲除通过调节 SIRT1/NF- κ B 信号通路保护机体免受急性炎症反应的影响^[21]。另一项针对小鼠的研究表明,在 H1N1 流感病毒感染的情况下,ANGPTL4 水平上调,抗 ANGPTL4 抗体降低了肺炎的严重程度^[22]。同样,免疫中和 ANGPTL4 可减轻由肺炎链球菌引起的小鼠肺水肿和肺损伤^[23]。

本研究仍有一定不足,如样本量有限,研究局限在一个医院内部,对病例的选择和来源存在较大偏差,下一步将通过多中心、大样本病例对照试验对本

研究结果进行验证;本研究仅选择了 ARDS 患者入院时的评分系统和血生化指标,是否存在更佳的时间节点进行病情评估和预后评价,还有待进一步筛选和验证。

综上所述,血清 ANGPTL4 异常表达可能参与了 ARDS 的发生发展并影响患者临床预后,早期检测 ANGPTL4 对评估患者疾病严重程度和预后具有重要价值。

参考文献

- [1] 张志强,马海英,冯宪军,等.重症肺炎合并重度急性呼吸窘迫综合征患者临床特点与预后影响因素分析[J]. 中华医院感染学杂志,2016,26(6):1297-1299.
- [2] YADAV H, THOMPSON B T, GAJIC O. Fifty years of research in ARDS. Is acute respiratory distress syndrome a preventable disease? [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 195(6):725-736.
- [3] 袁超,金娜. APACHE II 评分和血管性血友病因子对急性呼吸窘迫综合征肺损伤程度及预后的评估价值[J]. 中国呼吸与危重监护杂志,2016,15(2):142-146.
- [4] 郝金香,许俊旭,梁勇,等. miR-122 联合 APACHE II 评分对 ARDS 患者预后的评估价值[J]. 中华危重病急救医学,2019,31(6):694-698.
- [5] 朱苗苗,周洁,秦彦文. 血管生成素样蛋白家族在脂代谢中的作用研究进展[J]. 心肺血管病杂志,2018,37(5):486-489.
- [6] SODHI A, MA T, MENON D, et al. Angiopoietin-like 4 binds neuropilins and cooperates with VEGF to induce diabetic macular edema[J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(11):4593-4608.
- [7] 冷昶木,盖晴,丛树艳. 血管生成素样因子与动脉硬化性疾病的相关性研究进展[J]. 中国医科大学学报,2020,49(4):362-368.
- [8] OLSHAN D S, RADER D J. Angiopoietin-like protein 4: a therapeutic target for triglycerides and coronary disease? [J]. *J Clin Lipidol*, 2018, 12(3):583-587.
- [9] LI L, FOO B J W, KWOK K W, et al. Antibody treatment against angiopoietin-like 4 reduces pulmonary edema and injury in secondary pneumococcal pneumonia[J]. *mBio*, 2019, 10(3):e02469-024618.
- [10] 吴明景,陈晓林,舒磊,等. 慢性阻塞性肺疾病患者血清 SDC-1、ANGPTL4、PGRN 与肺功能及炎症反应的相关性分析[J]. 疑难病杂志,2021,20(1):58-62.
- [11] GRIFFITHS M J D, MCAULEY D F, PERKINS G D, et al. Guidelines on the management of acute respiratory distress syndrome[J]. *BMJ Open Respir Res*, 2019, 6(1):e000420.
- [12] 吴莎莎,杨帅,沈超,等. 血清 suPAR、PBEF、VE-Cad 水平与脓毒症所致 ARDS 患者病情、部分炎症反应指标及预后的关系[J]. 国际检验医学杂志,2021,42(10):1189-1194.
- [13] POOLADANDA V, THATIKONDA S, BALE S, et al. Nimbolide protects against endotoxin-induced acute respiratory distress syndrome by inhibiting TNF- α mediated NF- κ B and HDAC-3 nuclear translocation[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(2):81.
- [14] 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.
- [15] BUTT Y, KURDOWSKA A, ALLEN T C. Acute lung injury: a clinical and molecular review[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2016, 140(4):345-350.
- [16] HRENAK J, SIMKO F. Renin-angiotensin system; an important player in the pathogenesis of acute respiratory distress syndrome[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(21):8038.
- [17] 姜琪,邓丽娟,张艳,等. 特发性间质性肺炎急性加重期患者血清核心蛋白多糖、血管生成素-2 的表达及临床意义[J]. 国际检验医学杂志,2021,42(8):916-920.
- [18] 陈鑫,许惠芬,王林华,等. 血管生成素及其受体与降钙素原联合检测在急性肺损伤诊治中的作用[J]. 安徽医药,2019,23(2):320-323.
- [19] WANG Y, CHEN H, LI H, et al. Effect of angiopoietin-like protein 4 on rat pulmonary microvascular endothelial cells exposed to LPS[J]. *Int J Mol Med*, 2013, 32(3):568-576.
- [20] LIU G, HE L. Epigallocatechin-3-gallate attenuates adriamycin-induced focal segmental glomerulosclerosis via suppression of oxidant stress and apoptosis by targeting hypoxia-inducible factor-1 α /angiopoietin-like 4 pathway[J]. *Pharmacology*, 2019, 103(5/6):303-314.
- [21] 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.
- [22] ZHONG Y, ZHOU J, LIANG N, et al. Effect of Maxing Shigan Tang on H1N1 influenza a virus-associated acute lung injury in mice[J]. *Intervirology*, 2016, 59(5/6):267-274.
- [23] HU J, LIU L, ZENG X H, et al. Prognostic value of angiopoietin-like 4 in patients with acute respiratory distress syndrome[J]. *Shock*, 2021, 56(3):403-411.

(收稿日期:2022-01-12 修回日期:2022-05-26)