

• 论 著 •

血清 RAGE、CXCL16 在脓毒症并发急性呼吸窘迫综合征患者中的表达及预后价值*

张 新¹, 李 忠¹, 韩海燕¹, 武增秀¹, 王 凯¹, 闫剑锋², 杜伟勤³

吕梁市人民医院:1. 呼吸与危重症医学科;2. 重症医学科;3. 检验科, 山西吕梁 033000

摘 要:目的 探讨血清晚期糖基化终末产物受体(RAGE)、CXC 趋化因子配体 16(CXCL16)在脓毒症并发急性呼吸窘迫综合征(ARDS)患者中的表达及预后价值。方法 选取 2019 年 1 月至 2022 年 1 月该院诊治的 234 例脓毒症患者为研究对象,根据研究对象是否并发 ARDS 分为脓毒症并发 ARDS 患者(ARDS 组)82 例和脓毒症未并发 ARDS 患者(非 ARDS 组)152 例。ARDS 组根据入院 28 d 内生存情况分为生存组($n=50$)和死亡组($n=32$)。另选取同期在该院体检的健康者 60 例为对照组。采用酶联免疫吸附试验检测血清 RAGE、CXCL16 水平。Pearson 相关分析脓毒症并发 ARDS 患者血清 RAGE、CXCL16 水平与序贯器官衰竭评估(SOFA)评分和急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II)评分及氧合指数的相关性。多因素 Logistic 回归分析影响脓毒症并发 ARDS 预后的因素。受试者工作特征曲线分析血清 RAGE、CXCL16 对脓毒症并发 ARDS 患者预后的预测价值。结果 ARDS 组血清 RAGE、CXCL16 水平高于非 ARDS 组和对照组,非 ARDS 组血清 RAGE、CXCL16 水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。相比于生存组,死亡组机械通气时间、重症监护室住院时间、降钙素原、SOFA 评分、APACHE II 评分、血清 RAGE、CXCL16 水平较高,氧合指数较低,差异有统计学意义(均 $P<0.05$)。脓毒症并发 ARDS 患者血清 RAGE 水平与 SOFA 评分、APACHE II 评分呈正相关($r=0.603, 0.671, P<0.05$);血清 CXCL16 水平与 SOFA 评分、APACHE II 评分呈正相关($r=0.655, 0.707, P<0.05$);血清 RAGE、CXCL16 与氧合指数呈负相关($r=-0.712, -0.683, P<0.05$)。多因素 Logistics 回归分析结果显示,血清 RAGE、CXCL16 是影响脓毒症并发 ARDS 患者入院 28 d 内死亡的独立危险因素。血清 RAGE、CXCL16 联合检测对脓毒症并发 ARDS 患者入院 28 d 内死亡预测的曲线下面积(AUC)为 0.882,高于血清 RAGE、CXCL16 单项指标检测的 AUC,差异有统计学意义($Z=4.450, 4.906, P<0.05$)。结论 血清 RAGE、CXCL16 联合检测有助于评估脓毒症并发 ARDS 患者的临床预后。

关键词:脓毒症; 急性呼吸窘迫综合征; 晚期糖基化终末产物受体; 趋化因子配体 16; 预后
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.04.007 **中图法分类号:**R563.8
文章编号:1673-4130(2024)04-0420-06 **文献标志码:**A

Expression and prognostic value of serum RAGE and CXCL16 in patients with sepsis complicated with acute respiratory distress syndrome*

ZHANG Xin¹, LI Zhong¹, HAN Haiyan¹, WU Zengxiu¹, WANG Kai¹, YAN Jianfeng², DU Weiqin³
1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine; 2. Department of Critical Care Medicine;
3. Department of Clinical Laboratory, the People's Hospital of Lvliang, Lvliang, Shanxi 033000, China

Abstract: **Objective** To investigate the expression and prognostic value of serum receptor for advanced glycation end products (RAGE) and CXC-chemokine ligand 16 (CXCL16) in patients with sepsis complicated with acute respiratory distress syndrome(ARDS). **Methods** A total of 234 patients with sepsis diagnosed and treated in a hospital from January 2019 to January 2022 were selected as the study subjects, and were divided into 82 patients with sepsis complicated with ARDS (ARDS group) and 152 patients with sepsis without ARDS (non-ARDS group) according to whether the subjects were complicated with ARDS. ARDS group was divided into survival group ($n=50$) and death group ($n=32$) according to the survival status within 28 days of admission. Another 60 healthy subjects who underwent physical examination in the same period were selected as the control group. Serum RAGE and CXCL16 levels were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. Pearson correlation analysis of serum RAGE and CXCL16 levels with sequential organ failure assessment (SOFA) score, acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) score and oxygenation

* 基金项目:山西省卫生健康委员会科研课题项目(2019151)。
作者简介:张新,女,主治医师,主要从事呼吸重症相关疾病研究。

index in patients with sepsis and ARDS. Multivariate Logistic regression analysis of prognostic factors of sepsis complicated with ARDS. The predictive value of serum RAGE and CXCL16 on the prognosis of sepsis complicated with ARDS patients was analyzed by receiver operating characteristic curve. **Results** The serum RAGE and CXCL16 levels in ARDS group were higher than those in non-ARDS group and control group, and the serum RAGE and CXCL16 levels in non-ARDS group were higher than those in control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Compared with the survival group, the mechanical ventilation time, intensive care unit stay time, procalcitonin, SOFA score, APACHE II score, serum RAGE, CXCL16 levels were higher in the death group, and the oxygenation index was lower, with statistical significance (all $P < 0.05$). The serum RAGE level in patients with sepsis complicated with ARDS was positively correlated with SOFA score and APACHE II score ($r = 0.603, 0.671, P < 0.05$). Serum CXCL16 levels were positively correlated with SOFA score and APACHE II score ($r = 0.655, 0.707, P < 0.05$). Serum RAGE and CXCL16 were negatively correlated with oxygenation index ($r = -0.712, -0.683, P < 0.05$). Multi-factor Logistics regression analysis showed that serum RAGE and CXCL16 were independent risk factors for death within 28 days of admission in patients with sepsis complicated with ARDS. The area under the curve (AUC) of combined detection of serum RAGE and CXCL16 for predicting death within 28 days of admission in patients with sepsis complicated with ARDS was 0.882, which was higher than that of single index detection of serum RAGE and CXCL16, and the difference was statistically significant ($Z = 4.450, 4.906, P < 0.05$). **Conclusion** The combined detection of serum RAGE and CXCL16 is helpful to evaluate the clinical prognosis of sepsis complicated with ARDS patients.

Key words: sepsis; acute respiratory distress syndrome; receptor for advanced glycation end products; CXC-chemokine ligand 16; prognosis

脓毒症是由宿主对感染反应的失调引起的多器官功能损害的临床综合征^[1]。我国重症监护室脓毒症发病率达 20.6%，病死率为 35.5%，特别是重度脓毒症患者病死率达 50% 以上^[2]。肺脏是脓毒症发生时最容易累及的器官，脓症患者常并发急性呼吸窘迫综合征(ARDS)^[3]。因此，有必要寻找能够评估脓毒症合并 ARDS 患者预后的生物标志物。晚期糖基化终末产物受体(RAGE)是具有免疫球蛋白结构的能够识别结合晚期糖基化终产物的细胞表面受体，参与胚胎发育及炎症发生、发展等病理生理学过程^[4]。有研究发现，RAGE 能够结合晚期糖基化终末产物、脂多糖等多种配体，激活下游核因子 κ B 等多条信号传导通路，引起细胞内氧化应激，加重机体炎症反应^[5]。CXC 趋化因子配体 16(CXCL16)是趋化因子家族成员，参与白细胞募集、活化等过程，在血管生成、适应性免疫调节等方面发挥重要的生物学作用^[6]。研究发现，CXCL16 表达上调能够促进肺泡上皮细胞发生上皮间质转化，加重脓毒症肺炎病情严重程度^[7]。本研究通过检测脓毒症合并 ARDS 患者血清 RAGE、CXCL16 水平，研究两者对脓毒症并发 ARDS 患者预后评估价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 1 月至 2022 年 1 月本院诊治的 234 例脓症患者作为研究对象，根据研究对象是否并发 ARDS 分为脓毒症并发 ARDS 患者(ARDS 组)82 例和脓毒症未并发 ARDS 患者(非

ARDS 组)152 例。纳入标准：(1)脓毒症符合文献[8]诊断标准；(2)ARDS 符合文献[9]诊断标准；(3)年龄大于 18 岁，均接受机械通气辅助呼吸；(4)临床病例资料完整。排除标准：(1)合并恶性肿瘤；(2)合并类风湿性关节炎等自身免疫性疾病；(3)合并心肝肾等脏器功能不全；(4)近 3 个月有糖皮质激素治疗史；(5)重症监护室(ICU)住院时间小于 24 h。ARDS 组男 44 例、女 40 例，平均年龄为 (53.60 ± 3.57) 岁；平均体重指数(BMI)为 $(23.41 \pm 2.25) \text{ kg/m}^2$ 。非 ARDS 组男 80 例、女 72 例，平均年龄为 (53.15 ± 3.04) 岁；平均 BMI 为 $(23.25 \pm 2.14) \text{ kg/m}^2$ 。另选取同期在本院体检的健康者 60 例作为对照组，其中男性 33 例、女性 27 例；平均年龄为 (54.01 ± 4.21) 岁；平均 BMI 为 $(23.75 \pm 2.09) \text{ kg/m}^2$ 。3 组年龄、性别和 BMI 比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究经医院伦理委员会审核批准通过，患者及家属对本研究知情理解并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 观察指标 收集脓症患者性别、年龄、BMI、脓毒症原发灶感染部位(肺部、腹腔、泌尿系统、皮肤软组织及其他)、基础病史[高血压史、糖尿病史、慢性阻塞性肺疾病(COPD)病史及冠心病病史]、ICU 住院时间及机械通气时间。收集入院 24 h 内实验室及血清分析指标，包括白细胞(WBC)、降钙素原(PCT)、C 反应蛋白(CRP)、血肌酐、血尿素氮、白蛋白、动脉血氧分压、动脉二氧化碳分压及氧合指数。

根据脓毒症患者入院 24 h 内的临床资料,包括体温、呼吸、心率、平均动脉压、血常规、肝肾功能等,进行序贯器官衰竭评估(SOFA)评分和急性生理学与慢性健康状况评分系统Ⅱ(APACHEⅡ)评分。血生化指标检测采用罗氏 Modular P800 全自动生化分析仪。采用瑞士 AVL COMPACT3 全自动血气分析仪测定动脉血气分析指标。根据入院 28 d 内生存状态,将脓毒症并发 ARDS 患者分为生存组($n=50$)和死亡组($n=32$)。

1.2.2 检测方法 留取脓毒症患者入院后 24 h 内,对照组空腹肘静脉血约 5 mL,室温静置 1 h 后,离心机(RS-28 高速低温离心机,德国贺利氏公司)3 000 r/min 离心 10 min,取上层血清检测。酶联免疫吸附试验(双抗体夹心法)检测血清 RAGE、CXCL16 水平。人可溶性 RAGE ELISA 试剂盒购自上海心语生物科技有限公司,货号 XYU-H01681。人 CXCL16 ELISA 试剂盒购自上海科培瑞生物科技有限公司,货号 KPR-E11069。实验步骤按照试剂盒说明书进行,采用酶标仪(Varioskan LUX 全波长酶标仪,美国赛默飞)检测标准品孔、样本孔在 450 nm 波长处的吸光度值。

1.3 统计学处理 采用 SPSS24.0 统计软件进行数据分析。符合正态性分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,3 组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 LSD- t 检验。偏态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 Mann-Whitney 检验。计数资料用百分率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。Pearson 相关分析血清 RAGE、CXCL16 与 APACHEⅡ评分、SOFA 评分、氧合指数的相关性。多因素 Logistic 回归分析影响脓毒症并发 ARDS 患者入院 28 d 内预后的因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线,分析血清 RAGE、CXCL16 水平对脓毒症并发 ARDS 患者入院 28 d 内死亡预测的评估价值。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 ARDS 组、非 ARDS 组和对照组血清 RAGE、CXCL16 水平比较 ARDS 组血清 RAGE、CXCL16 水平高于非 ARDS 组和对照组,非 ARDS 组血清 RAGE、CXCL16 水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 不同预后脓毒症并发 ARDS 患者临床参数比较 相比于生存组,死亡组机械通气时间、ICU 住院时间、PCT、SOFA 评分、APACHEⅡ评分、血清 RAGE、CXCL16 水平较高,氧合指数较低,差异有统计学意义(均 $P<0.05$)。见表 2。

2.3 血清 RAGE、CXCL16 与 SOFA 评分、APACHEⅡ评分、氧合指数的相关性 脓毒症并发

ARDS 患者血清 RAGE 水平与 SOFA 评分、APACHEⅡ评分呈正相关($r=0.603, 0.671, P<0.05$);血清 CXCL16 水平与 SOFA 评分、APACHEⅡ评分呈正相关($r=0.655, 0.707, P<0.05$);血清 RAGE、CXCL16 与氧合指数呈负相关($r=-0.712, -0.683, P<0.05$)。

表 1 各组血清 RAGE、CXCL16 水平比较($\bar{x}\pm s$)			
组别	<i>n</i>	RAGE(ng/L)	CXCL16(mg/L)
对照组	60	510.26±82.41	10.41±1.08
非 ARDS 组	152	716.73±113.19 [*]	20.89±2.12 [*]
ARDS 组	82	1 329.14±218.14 ^{*#}	33.79±4.19 ^{*#}
<i>F</i>		668.631	1 315.122
<i>P</i>		<0.05	<0.05

注:与对照组比较,^{*} $P<0.05$;与非 ARDS 组比较,[#] $P<0.05$ 。

2.4 多因素 Logistics 回归分析影响脓毒症并发 ARDS 患者入院 28 d 内预后的因素 以脓毒症并发 ARDS 患者入院 28 d 内预后为因变量(1=死亡,0=生存),以血清 RAGE、CXCL16 为自变量,以机械通气时间、ICU 住院时间、氧合指数、PCT、SOFA 评分、APACHEⅡ评分为协变量,进行多因素 Logistics 回归分析,结果显示,血清 RAGE、CXCL16 是影响脓毒症并发 ARDS 患者入院 28 d 内死亡的独立危险因素。见表 3。

2.5 各指标对脓毒症并发 ARDS 患者入院 28 d 内死亡预测的评估价值 血清 RAGE、CXCL16 联合检测对脓毒症并发 ARDS 患者入院 28 d 内死亡预测的曲线下面积(AUC)为 0.882,高于血清 RAGE、CXCL16 单项指标检测的 AUC,差异有统计学意义($Z=4.450, 4.906, P<0.05$)。血清 RAGE、CXCL16 联合检测的灵敏度和特异度分别为 0.861、0.752。见图 1、表 4。

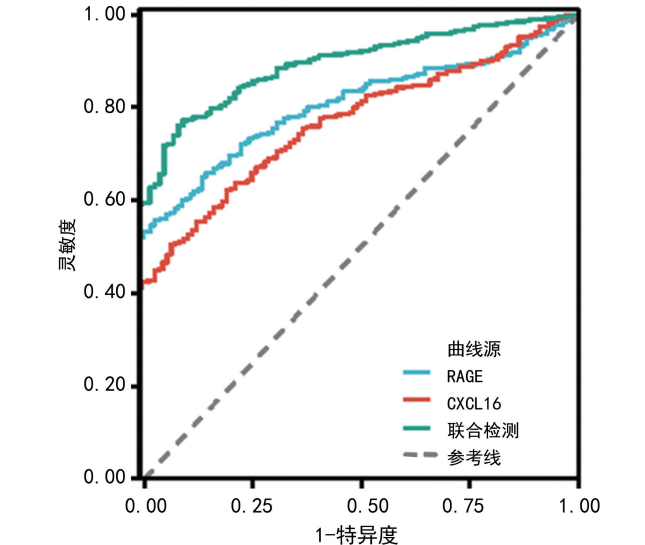


图 1 各指标对脓毒症并发 ARDS 患者入院 28 d 内死亡预测的 ROC 曲线

表 2 不同预后脓毒症并发 ARDS 患者临床参数比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$ 或 $M(P_{25},P_{75})$]

参数	生存组($n=50$)	死亡组($n=32$)	$t/\chi^2/Z$	P
年龄(岁)	53.18±4.13	54.25±3.09	1.257	0.213
性别(男)	26(52.00)	18(56.25)	0.142	0.707
BMI(kg/m ²)	23.17±2.08	23.78±2.43	1.213	0.229
感染部位			0.626	0.890
肺部	24(48.00)	15(46.88)		
腹腔	11(22.00)	6(18.75)		
泌尿系统	10(20.00)	6(18.75)		
皮肤软组织及其他	5(10.00)	5(15.63)		
基础病史[$n(\%)$]			0.590	0.899
高血压史	24(31.58)	14(41.18)		
糖尿病史	19(25.00)	10(29.41)		
COPD 病史	11(25.00)	9(25.00)		
冠心病病史	13(17.11)	8(23.53)		
ICU 住院时间(d)	11(7,16)	14(10,19)	3.147	0.025
机械通气时间(d)	3(1,5)	7(4,12)	3.897	0.002
生化指标				
WBC($\times 10^9/L$)	11.64(7.18,16.79)	13.84(7.84,18.29)	0.647	0.249
PCT($\mu g/L$)	0.81±0.20	0.97±0.31	2.844	0.006
CRP(mg/L)	91.48±21.25	102.05±28.29	1.928	0.057
血肌酐($\mu mol/L$)	275.95±17.95	279.68±18.75	0.902	0.370
血尿素氮(mmol/L)	15.28±2.84	16.30±2.33	1.698	0.093
白蛋白(g/L)	33.95±4.57	34.70±5.15	0.690	0.492
血气指标				
动脉血氧分压(mmHg)	74.39±8.42	71.40±7.61	1.627	0.108
动脉二氧化碳分压(mmHg)	52.90±5.61	51.35±4.97	1.275	0.206
氧合指数(mmHg)	285.14±36.68	262.91±35.91	2.699	0.008
SOFA 评分(分)	4.30±2.67	9.59±3.27	8.010	<0.001
APACHE II 评分(分)	14.33±3.06	23.51±4.40	11.145	<0.001
RAGE(ng/L)	32.15±6.55	54.74±10.46	13.770	<0.001
CXCL16(mg/L)	1.71±0.38	1.98±0.41	3.361	0.001

表 3 影响脓毒症并发 ARDS 患者入院 28 d 内预后的多因素 Logistics 回归分析

模型	参数	β	SE	Wald	P	OR(95%CI)
1	RAGE	0.239	0.067	12.725	<0.001	1.270(1.114~1.448)
	CXCL16	0.198	0.071	7.777	<0.001	1.219(1.061~1.401)
2	RAGE	0.238	0.105	5.138	<0.001	1.269(1.033~1.559)
	CXCL16	0.286	0.097	8.693	<0.001	1.331(1.101~1.610)

注:模型 1 为未校正;模型 2 为以机械通气时间、ICU 住院时间、氧合指数、PCT、SOFA 评分、APACHE II 评分同时校正。

表 4 血清 RAGE、CXCL16 对脓毒症并发 ARDS 患者入院 28 d 内死亡预测的评估价值

指标	AUC(95%CI)	约登指数	最佳截断值	灵敏度	特异度
RAGE	0.814(0.772~0.853)	0.504	55.91 ng/L	0.690	0.814
CXCL16	0.795(0.734~0.837)	0.429	2.11 mg/L	0.645	0.784
联合检测	0.882(0.831~0.929)	0.613	—	0.861	0.752

注:—表示无数据。

3 讨 论

脓毒症患者常伴有多器官功能障碍、免疫失调^[1]。ARDS 是脓毒症较为常见的并发症,表现为肺间质及肺泡弥漫性水肿,可出现肺容积减少及顺应性降低等,引起低氧血症及呼吸窘迫。本研究 82 例脓毒症合并 ARDS 患者死亡 32 例,病死率为 39.02%,与既往研究报道的结果(30%~60%)一致^[10]。脓毒症合并 ARDS 的早期诊断并予以及时有效的器官功能支持,有助于降低患者病死率。目前临床上主要根据肺部影像学特点、氧合水平及 APACHE II 评分对脓毒症合并 ARDS 进行诊断及预后评估,但由于临床上不同患者具有个体化的临床特征,导致临床预后具有一定的异质性^[11]。深入研究脓毒症合并 ARDS 的机制,寻找能够评估患者临床预后的血清生物标志物,对早期临床诊治及改善预后具有重要意义。

RAGE 是免疫球蛋白家族成员,结构上包含 N 基端的 1 个可变区,2 个恒定区,跨膜结构域及 C 基端短胞浆尾,RAGE 广泛分布于单核巨噬细胞、血管内皮内皮细胞及平滑肌细胞表面,在动脉粥样硬化、关节炎等多种炎症性疾病中发挥重要的作用^[12]。本研究结果显示,脓毒症并发 ARDS 患者血清 RAGE 水平明显升高,并与 SOFA 评分、APACHE II 评分有关,提示血清 RAGE 参与脓毒症并发 ARDS 的发生、发展。分析其原因,脓毒症发生时机体大量肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素 6 等促炎性细胞因子能够上调肺泡上皮细胞中 RAGE 的表达,而被活化的 RAGE 可以通过正反馈作用,促进 RAGE 的表达^[13]。此外,有研究表明,严重烧伤及腹腔感染 24 h 后,肺组织中高分子迁移率蛋白 1 表达上调,RAGE 作为高分子迁移率蛋白 1 的重要配体,能够通过磷酸化激活 p38 丝裂原活化蛋白激酶,诱导核因子 κ B 活化进入细胞核,增强促炎性细胞因子的表达,加重肺组织炎症反应^[14]。此外,RAGE 还能够与脂多糖协同,激活肺组织中巨噬细胞,诱导促炎性细胞因子的释放,导致 ARDS 的发生^[15]。本研究死亡组血清 RAGE 水平高于生存组,并且血清 RAGE 是影响脓毒症并发 ARDS 患者入院 28 d 内死亡的独立危险因素,表明血清 RAGE 升高是新的评估脓毒症合并 ARDS 预后的生物标志物。笔者分析,RAGE 表达升高可能通过加重脓毒症合并 ARDS 疾病进展,导致不良预后。研究表明,RAGE 表达加重机体炎症反应,促进肺动脉血管细胞和肺泡上皮细胞凋亡,导致血管内皮屏障、肺泡上皮细胞功能丧失,血管通透性增高,导致肺泡壁水肿,加重 ARDS^[16]。这与本研究观察到血清 RAGE 水平与氧合指数呈负相关的结果一致。此外,RAGE 能够激活肺泡巨噬细胞,释放大量的炎症因子,同时其吞噬凋亡细胞能力降低,进一步损害肺泡壁,促进 ARDS 的

疾病进展,导致患者不良预后^[13]。

CXCL16 是一种重要的趋化因子,包括跨膜型和可溶型两种形式,主要由巨噬细胞和树突状细胞产生,能够趋化表达其特异性受体 CXCR6 的白细胞,与类风湿关节炎、系统性红斑狼疮及肺损伤等多种疾病密切相关^[6]。近年来发现,CXCL16 基因 T123V181 位点的单核苷酸多态性能够增加脓症患者死亡风险,是潜在的脓毒症预后相关生物标志物^[17]。本研究结果显示,脓毒症并发 ARDS 患者血清 CXCL16 水平升高,并与 SOFA 评分、APACHE II 评分及氧合指数有关,提示血清 CXCL16 升高促进脓毒症并发 ARDS 的疾病发生、发展。既往研究表明,脓毒症中肿瘤坏死因子 α 、干扰素 γ 等促炎性细胞因子能够诱导巨噬细胞、树突状细胞分泌产生 CXCL16,导致血清 CXCL16 水平升高,而 CXCL16 表达升高能够通过招募病活化表达其 CXCR6 配体的 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞等免疫细胞,促进免疫细胞向炎症部位聚集,加重脓毒症时肺组织损伤^[18]。本研究死亡组血清 CXCL16 水平高于生存组,并且血清 CXCL16 是影响脓毒症并发 ARDS 患者入院 28 d 内死亡的独立危险因素,提示检测血清 CXCL16 水平有助于评估脓毒症合并 ARDS 患者的临床预后。分析其原因,一方面是 CXCL16 表达水平升高加重肺组织炎症反应,增加肺微血管的通透性,肺泡内渗出大量含蛋白的液体,导致肺水肿和肺透明膜的形成。另一方面,CXCL16 表达升高导致肺泡上皮细胞表面活性物质分泌减少,细胞间紧密连接蛋白表达失调,紧密连接结构完整性被破坏,导致其屏障功能丧失,加重 ARDS 疾病严重程度,增加患者死亡风险^[19]。

本研究结果显示,血清 RAGE、CXCL16 联合检测对脓毒症并发 ARDS 患者入院 28 d 内死亡预测的 AUC 为 0.882,血清 RAGE、CXCL16 联合检测的灵敏度和特异度分别为 0.861、0.752,提示血清 RAGE、CXCL16 联合检测可以有效评估脓毒症合并 ARDS 患者的临床短期生存预后。既往有学者在动物实验中发现,敲除 RAGE 基因或者应用 CXCL16 单克隆抗体对脓毒症小鼠进行治疗,结果能够显著改善脓毒性小鼠的多器官功能障碍,并提高小鼠存活率^[20-21]。因此,以 RAGE、CXCL16 为靶点的治疗可能是新的脓毒症合并 ARDS 的治疗方案,可能有助于改善患者的临床预后,值得今后深入研究。

综上所述,脓毒症并发 ARDS 患者血清 RAGE、CXCL16 水平升高,两者与 SOFA 评分、APACHE II 评分呈正相关,有助于反映脓毒症并发 ARDS 患者病情严重程度。血清 RAGE、CXCL16 是影响脓毒症并发 ARDS 患者入院 28 d 内死亡的独立危险因素,两者联合检测对脓毒症并发 ARDS 患者死亡具有较高

的评估价值,可能有利于辅助医务工作者评估脓毒症并发 ARDS 患者的临床预后。本研究存在一定局限性:首先,本研究为单中心回顾性研究,样本数量较少,可能存在一定的选择偏倚,将来需要扩大样本量及多中心参与,进一步明确血清 RAGE、CXCL16 在脓毒症并发 ARDS 预后中的评估价值;其次,本研究未能对不同感染导致的脓毒症合并 ARDS 的预后进行分层分析,有待今后进行深入研究。

参考文献

[1] CHIU C,LEGRAND M. Epidemiology of sepsis and septic shock[J]. *Curr Opin Anaesthesiol*,2021,34(2):71-76.

[2] XIE J,WANG H,KANG Y, et al. The epidemiology of sepsis in Chinese ICUs: a national cross-sectional survey [J]. *Crit Care Med*,2020,48(3):209-218.

[3] LI W,LI D,CHEN Y, et al. Classic signaling pathways in alveolar injury and repair involved in sepsis-induced ALI/ARDS: new research progress and prospect[J]. *Dis Markers*,2022,20(2):6362-6374.

[4] YUE Q, SONG Y, LIU Z, et al. Receptor for advanced glycation end products (RAGE): a pivotal hub in immune diseases[J]. *Molecules*,2022,27(15):4922-4931.

[5] ROJAS A, SCHNEIDER I, LINDNER C, et al. Receptor for advanced glycation end-products axis and coronavirus disease 2019 in inflammatory bowel diseases: a dangerous liaison[J]. *World J Gastroenterol*, 2021, 27 (19): 2270-2280.

[6] KORBECKI J, BAJDAK-RUSINEK K, KUPNICKA P, et al. The role of CXCL16 in the pathogenesis of cancer and other diseases[J]. *Int J Mol Sci*,2021,22(7):3490-3498.

[7] CHEN C,SHI L,LI Y, et al. Disease-specific dynamic biomarkers selected by integrating inflammatory mediators with clinical informatics in ARDS patients with severe pneumonia[J]. *Cell Biol Toxicol*,2016,32(3):169-184.

[8] SINGER M,DEUTSCHMAN C S,SEYMOUR C W, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) [J]. *JAMA*, 2016, 315 (8): 801-810.

[9] 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]. *中华医学信息导报*, 2007,22(14):21-22.

[10] 乔智灏,张梦雅,游凯斌,等. 脓毒症致 ARDS 患者死亡的影响因素及炎症因子水平对预后评估的价值[J]. *中国病原生物学杂志*,2021,16(11):1334-1337.

[11] HU Q,HAO C,TANG S. From sepsis to acute respiratory distress syndrome (ARDS): emerging preventive

strategies based on molecular and genetic researches[J]. *Biosci Rep*,2020,40(5):830-837.

[12] XING Y,PAN S,ZHU L, et al. Advanced glycation end products induce atherosclerosis via RAGE/TLR4 signaling mediated-M1 macrophage polarization-dependent vascular smooth muscle cell phenotypic conversion[J]. *Oxid Med Cell Longev*,2022,20(8):9763-9777.

[13] ZHOU H,WANG X,ZHANG B. Depression of lncRNA NEAT1 antagonizes LPS-evoked acute injury and inflammatory response in alveolar epithelial cells via HMGB1-RAGE signaling[J]. *Mediators Inflamm*, 2020, 22 (6): 8019-8127.

[14] SON M,OH S,CHOI C H, et al. Pyrogallol-phloroglucinol-6,6-bieckol from ecklonia cava attenuates tubular epithelial cell (TCMK-1) death in hypoxia/reoxygenation injury[J]. *Mar Drugs*,2019,17(11):602-611.

[15] WANG G,JIN S,HUANG W, et al. LPS-induced macrophage HMGB1-loaded extracellular vesicles trigger hepatocyte pyroptosis by activating the NLRP3 inflammasome [J]. *Cell Death Discov*,2021,7(1):337-342.

[16] ZHANG B F, SONG W, WANG J, et al. Anti-high-mobility group box-1 (HMGB1) mediates the apoptosis of alveolar epithelial cells (AEC) by receptor of advanced glycation end-products (RAGE)/c-Jun N-terminal kinase (JNK) pathway in the rats of crush injuries[J]. *J Orthop Surg Res*,2022,17(1):20-27.

[17] SUN J,ZHANG H,LIU D, et al. A functional variant of CXCL16 is associated with predisposition to sepsis and MODS in trauma patients: genetic association studies[J]. *Front Genet*,2021,12(9):7203-7213.

[18] VILLAR J, HERRÁN-MONGE R, GONZÁLEZ-HIGUERAS E, et al. Clinical and biological markers for predicting ARDS and outcome in septic patients [J]. *Sci Rep*,2021,11(1):2270-2282.

[19] ZOU M Z,KONG W C,CAI H, et al. Activation of natural killer T cells contributes to Th1 bias in the murine liver after 14 d of ethinylestradiol exposure[J]. *World J Gastroenterol*,2022,28(26):3150-3163.

[20] ZHAO X,LIAO Y N,HUANG Q. The impact of RAGE inhibition in animal models of bacterial sepsis: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Int Med Res*,2018,46(1):11-21.

[21] GONG Y,LI J,HUANG L, et al. Prognostic and pathogenic role of CXC motif ligand 16 in sepsis[J]. *Microbes Infect*,2022,24(1):1048-1062.