

急性肺损伤时损伤标志物的研究进展

俞敏 综述 田兆方 审校

(南京医科大学附属淮安第一医院新生儿科, 江苏 淮安 223300)

【摘要】 急性肺损伤 (ALI) / 急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 是指心源性以外的各种肺内外致病因素导致的急性的、进行性的呼吸衰竭。ALI 阶段若未给予有效的治疗干预则可能进展为 ARDS, 由于 ARDS 发病机制复杂, 治疗效果不佳, 其病死率仍然居高不下。目前 ALI 仍然缺乏有效的治疗方法, 因而针对 ALI 发病机制及早期诊断方法的研究显得尤为重要。本文将就 ALI 时损伤标志物的相关研究进行综述, 为 ALI 的早期诊断及以后的相关研究打下基础。

[中国当代儿科杂志, 2014, 16(1): 94-98]

【关键词】 急性肺损伤; 急性呼吸窘迫综合征; 生物标志物; 细胞因子

Biomarkers in acute lung injury

YU Min, TIAN Zhao-Fang. Department of Neonatology, Huai'an First People's Hospital, Nanjing Medical University, Huai'an, Jiangsu 223300, China (Email: lyh0729@163.com)

Abstract: Acute lung injury (ALI)/acute respiratory distress syndrome (ARDS) is characterized by non-cardiogenic, acute and progressive respiratory failure mediated by a variety of injurious stimuli. ALI can progress to ARDS if an effective management is not taken. The mortality rate remains high due to the complex pathogenesis and ineffective management of ARDS. At present, effective treatment methods for ALI are not available and thus it is important to study the pathogenesis and early diagnosis of ALI. This article reviews some of the biomarkers associated with ALI, with a focus on early diagnosis and future studies.

[Chin J Contemp Pediatr, 2014, 16(1): 94-98]

Key words: Acute lung injury; Acute respiratory distress syndrome; Biomarker; Cytokine

急性肺损伤 (ALI) 是指各种直接或间接因素所致的肺泡上皮细胞及毛细血管内皮细胞损伤, 大量蛋白液体积聚造成急性肺水肿, 导致严重的急性呼吸衰竭, 影像学表现是两肺渗出性病变, 氧合指数 (动脉氧分压 PaO_2 / 吸入氧分数 FiO_2) $< 300^{[1]}$ 。急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 是 ALI 发展至严重阶段的表现, 氧合指数小于 200。ALI 基本可分为两个阶段: 第一阶段是早期渗出期, 表现为肺泡损伤, 微血管损伤后肺水肿, I 型肺泡上皮细胞坏死, 炎症细胞聚集, 炎症介质释放; 第二阶段是纤维增生期, 主要是成纤维细胞增生, II 型肺泡上皮细胞增生, 肺组织修复重塑^[2]。国内的儿科重症监护网络的一项前瞻性研究表明, 危重病人的 ARDS 发病率是 2.7%, 病死率为 44.8%^[3]。在这一系列的病理生理变化中, 人们已发现一些相关的评估指标,

可以有效评估 ALI/ARDS 病情和预测病死率, 如细胞及基质损伤标志物、炎症反应标志物、增生纤维化标志物、凝血级联反应标志物等。利用这些指标可以判断疾病进展, 为指导后续治疗提供依据。本文将对此作如下综述。

1 细胞及基质损伤的标志物

肺为人体呼吸的重要器官, 由肺内的各级支气管、肺泡、血管及淋巴管等组成。肺泡表面有一层完整的上皮, 包括 I 型肺泡上皮细胞 (AEC I) 和 II 型肺泡上皮细胞 (AEC II) 两种上皮细胞。相邻肺泡之间的薄层结缔组织为肺泡间隔。细胞外基质 (ECM) 是肺泡间隔的主要结构成分。

[收稿日期] 2013-06-27; [接受日期] 2013-07-28

[作者简介] 俞敏, 女, 硕士研究生。

1.1 AEC I 受损

AEC I 扁平而较薄, 易受损伤, 覆盖了肺泡95%的表面积, 是进行气体交换的部位。无增殖能力, 损伤后由AEC II 增殖分化补充。AEC I 在肺损伤病理过程中的作用逐渐被认识, 如参与肺水肿形成、肺泡及间质纤维蛋白沉积, 并影响ALI与ARDS的转归与愈后^[4]。

晚期糖基化终末产物受体(RAGE)是一种多配体受体, 属于细胞表面分子免疫球蛋白超家族成员。RAGE是一种AEC I 相关性蛋白, 并与AEC II 转分化有关。其主要有两种形式: 第一种为全长RAGE, 又称膜RAGE, 包括膜外域、跨膜域、膜内域; 第二种是可溶性RAGE, 缺乏跨膜域, 分泌到胞外, 充当诱饵受体。正常情况下, RAGE在肺部高表达, 在其他部位低表达。RAGE位于AEC I 基底侧细胞膜, ALI时AEC I 发生凋亡或坏死, 可在ALI患者的肺水肿液和血浆中发现RAGE高表达, 且肺水肿液中的表达水平显著高于血浆^[5]。RAGE对于新生小鼠生后肺发育以及维持肺稳态方面具有重要作用, RAGE的过表达会增加肺泡细胞凋亡, 抑制细胞增殖^[6]。在LPS诱导的急性肺损伤动物模型中, 应用重组可溶性RAGE, 可抑制肺内中性粒细胞聚集、肺毛细血管渗出和炎症因子TNF- α 释放, 对ALI发挥保护作用^[7]。也有研究显示, 在败血症及肺炎链球菌性肺炎的动物模型中, RAGE单抗可改变与炎症相关的Socs3及与NF- κ B通路相关的Tnfaip3、Malt-1等基因的表达, 从而发挥保护作用^[8]。

1.2 AEC II 受损

AEC II 可分泌表面活性物质以减少肺泡表面张力, 增加肺顺应性。肺表面活性物质由90%脂质和10%蛋白组成。在ALI/ARDS急性期, 肺泡上皮受损, 肺表面活性物质的生成明显减少, 肺泡渗出液中的蛋白质破坏表面活性物质, 促进ALI病情进展。

SP-A、SP-B、SP-C和SP-D是目前已发现的4种表面活性物质相关蛋白, 对维持正常的肺生理功能和宿主防御具有重要的作用, 其中SP-A和SP-D也具有先天的局部免疫功能。疏水性的SP-B、SP-C与磷脂密切相关, 可促进上皮细胞分泌表面活性物质, 加强降低张力的作用。与人工合成的仅含脂质的表面活性剂相比, 从动物提取

的含SP-B、SP-C的表面活性物质作用更强。早产儿由于肺表面活性物质分泌不足, 生后不久出现进行性呼吸困难、发绀等急性呼吸窘迫症状, 称为新生儿RDS。SP-A尤其是SP-A的两种基因变异体SP-A1、SP-A2和SP-D的基因多态性与RDS的发生密切相关, ARDS时血清及支气管肺泡灌洗液(BALF)中SP-A(SP-A1/SP-A2)和SP-D水平升高^[9]。血清SP-D水平可作为儿童患支气管肺炎后急性肺损伤的标志物^[10]。补充肺表面活性物质是治疗新生儿RDS特异性方法, 但目前临床使用的肺表面活性物质如固尔苏、珂立苏等都不含亲水性的SP-A、SP-D, 利用肺表面活性物质联合重组SP-D治疗新生儿RDS值得进一步研究^[11]。

肺上皮细胞膜糖蛋白KL-6属于黏蛋白家族成员, 其主要表达于AEC II 表面。当AEC II 受损或增生时, 血清以及BALF中可检测到KL-6。ARDS患者血清和上皮衬液中KL-6的水平可反映AEC II 损伤程度, 而作为预后评估的指标, 尤其是ARDS早期上皮衬液中高水平KL-6提示预后不良^[12]。Determann等^[13]研究发现, 与正常人相比, ALI/ARDS患者血清KL-6的基线水平较高, 采用低潮气量通气的保护性通气疗法可使随着时间而增加的SP-D、KL-6水平降低。但间质性肺疾病的患者KL-6水平也会升高, 说明这种细胞损伤的标志物不具有特异性。

1.3 支气管上皮细胞受损

Clara细胞是指主要衬覆于远端细支气管的非纤毛、非黏液分泌细胞, 具有活跃的分泌、增殖分化等多种生物学特性; Clara细胞分泌蛋白是由Clara细胞分泌的蛋白, 包括CC10、CC16等, 具有免疫抑制、抗炎症、抗纤维化、抗肿瘤等多种生物活性^[14]。

CC16是上皮细胞损伤的标志物, 与心源性肺水肿患者相比, ALI/ARDS患者血浆以及肺水肿液中的CC16水平均较低, 所以其可用来区分肺水肿来源, 但是CC16与病死率无关^[15]。动物ALI模型示气管内滴入重组人型CC10可减轻肺损伤, 提高肺顺应性等^[14]。此外, 呼吸机相关肺炎的患者血浆中高水平的Clara细胞分泌蛋白可确诊ALI/ARDS^[16]。总的来说, Clara细胞分泌蛋白在ALI/ARDS中作为生物标志物的作用还需要更大规模的研究。

细胞色素 b5 是一种广泛分布于各种生物的微粒体及线粒体外膜中的氧化还原膜蛋白。Menoret 等^[17] 利用大鼠吸入金黄色酿脓葡萄球菌肠毒素成功模拟人体 ALI 发病过程, 并发现细胞色素 b5 表达于小支气管上皮, 吸入金黄色酿脓葡萄球菌肠毒素造成 ALI 后 BALF 中细胞色素 b5 减少, 所以细胞色素 b5 的降低也预示 ALI 的发病。

1.4 血管内皮细胞受损

肺内皮细胞层构成了肺泡-毛细血管屏障的主要部分, 可产生一系列调节血管及止血的因子。在 ALI 进程中, 一些内皮衍生止血因子水平升高。血管假性血友病因子 (vWF) 主要由内皮细胞合成, 是血管内皮细胞受损相对敏感的指标。许多研究发现, ALI 患者血浆高水平的 vWF 与高病死率相关。少数研究称血浆 vWF 水平不能预测 ALI 的发病, 但是更多的研究表示 ALI 早期肺水肿液和血浆中 vWF 的水平与临床预后相关^[2]。

1.5 肺基质受损

肺细胞外基质的作用是支撑上皮和血管内皮细胞的结构, ECM 合成与降解失衡可促进肺泡结构重建, 其相互作用直接影响肺损伤和纤维修复的过程。ECM 包括胶原、糖蛋白和蛋白聚糖。层粘连蛋白是一种细胞外蛋白质, 分布于细胞膜上, 对细胞粘着、生长、分化、上皮细胞的再生和修复具有重要作用。Katayama 等^[18] 的研究显示, ALI/ARDS 患者血清和肺水肿液中的层粘连蛋白 $\gamma 2$ 片段水平升高。Urich 等^[19] 发现层粘连蛋白 $\alpha 3$ 的缺失可导致肺部胶原蛋白 I 的增加, 从而对机械性通气所致的肺损伤具有保护作用。

弹性蛋白是细胞外基质另一重要的蛋白, 它赋予肺组织以弹性。当肺基质受损时, 弹性蛋白释放含锁链素的小片段, 可在血清、BALF 和尿液中被检测到。尿液中高水平锁链素与 ALI 患者病死率相关^[20]。

2 炎症反应标志物

促炎和抗炎的细胞因子在败血症、肺炎、休克、胰腺炎等导致的 ALI 中均发挥重要作用^[21], 表明细胞因子可促进肺或全身炎症反应。ALI 既是全身炎症反应在肺部的表现, 也是机体正常炎症反应过度的结果。通过比较血清和 BALF 中的细胞因子,

可发现 BALF 中的某些细胞因子作用更加明显, 说明炎症介质具有肺源性^[2]。在炎症反应中, 促炎性介质 (白介素 IL-1 β 、肿瘤坏死因子 TNF- α 、IL-6、IL-8) 和抗炎性介质 (IL-1ra、IL-10、IL-13) 处在平衡、失衡相互对立统一的变化之中, 提示两者的变化有助于更清楚地认识 ALI/ARDS 的发病机制。

2.1 促炎性介质

TNF- α 是 ALI 发展中重要的细胞因子。TNF- α 可激活内皮细胞活化, 导致肺水肿, 在 ARDS 患者血清和 BALF 中可检测到 TNF- α 水平升高^[22]。有多中心研究却发现, 两者之间缺乏紧密的关联性, 这可能与检测物的来源和选取的时间点有关, 同时也可能与可溶性 TNF- α 受体 I、II 有关, 其可与 TNF- α 结合, 降低其生物活性。虽然 ALI 患者 BALF 中 TNF- α 水平升高, 但可溶性 TNF 受体升高更为明显, 提示预后不良^[2]。目前认为, TNF- α 与可溶性 TNF- α 受体比值和肺损伤程度直接相关, 但对病死率预测价值不大。

IL-1 β 是由活化的巨噬细胞分泌的细胞因子。在 ALI 早期, IL-1 β 在血浆、BALF 和水肿液中水平均升高。一些小型研究表明血浆及 BALF 中 IL-1 β 水平的持续升高与预后不良相关。虽然 ALI 患者 BALF 中 IL-1 β 水平明显升高, 但同样存在高水平的天然拮抗剂 IL-1ra, 表明两者在肺部炎症方面存在相互对立统一的作用^[23]。IL-1 β /IL-1Ra 可决定 IL-1 β 的效用。ALI 患者的 BALF 中 IL-1 β 也可通过前列腺素 E2/环氧化酶 2 依赖性机制, 刺激成纤维细胞分泌肝细胞生长因子 (HGF), 从而促进上皮细胞修复^[24], 但此作用是否有利, 还有待于进一步研究。

ALI/ARDS 患者的血浆和 BALF 中 IL-6、IL-8 的高水平提示预后不良, 且病死率较高^[4]。ARDS 死亡者 IL-6、IL-8 水平较高。BALF 中 IL-8 水平与肺顺应性呈负相关, 与 SOFA 评分呈正相关^[25]。虽然 IL-6 可激活促炎症反应和抗炎反应两个过程, 但主要是促炎作用。IL-6/可溶性 IL-6 受体 (sIL-6R) 越高, 死亡风险越大^[2]。肺保护性通气策略多中心临床研究表明, 低潮气量机械通气可保证足够的气体交换, 降低 BALF 中细胞因子及中性粒细胞数, 改善预后。

2.2 抗炎性介质

IL-10可通过抑制Th1分化和中性粒细胞活性,下调趋化因子,抑制NF- κ B活性等发挥抗炎作用。多中心试验表明血浆中IL-10水平升高与预后呈正相关^[26]。IL-13可由Th1、Th2细胞分泌,可抑制抗炎因子的表达和NF- κ B的活性,还可上调另一抗炎物质IL-1Ra。除了这些抗炎细胞因子,还存在一些内源性抗炎可溶性受体及其他一些可结合促炎细胞因子从而降低其生物活性,调节促炎及抗炎两者平衡的物质。

3 增生纤维化标志物

ALI/ARDS恢复期需修复损伤的肺泡及血管结构。肺损伤的增生阶段形成了一个蛋白质丰富的环境,作为细胞再生的临时基质。II型细胞沿着肺泡隔膜再生,标志着增生阶段的开始。

3.1 上皮细胞增生

角质细胞生长因子(KGF)、肝细胞生长因子(HGF)是AEC II有效的分裂素。KGF对新生肺发育具有重要作用。它是成纤维细胞生长因子家族的一员,由间质细胞分泌。然而,KGF的受体仅存在于上皮细胞,所以其为上皮细胞的标志。KGF可特异性地作用于上皮细胞,有益于上皮细胞增生,包括提高细胞活性,修复损伤,增加蛋白,减少凋亡以及释放自分泌因子^[27]。中性粒细胞抑制因子和KGF的突变融合蛋白NKM可减轻博来霉素所致的肺损伤及其他间质肺纤维化^[28]。多种细胞均可分泌HGF,如中性粒细胞、巨噬细胞、内皮细胞和成纤维细胞,因此HGF是一种无特异性的分裂素。HGF可保护细胞免受DNA损害以及促进细胞运动。两者水平的升高均提示预后较差^[2]。

3.2 内皮细胞增生

血管内皮生长因子(VEGF)在肺部不仅仅促进细胞分裂,而且对血管通透性也起重要作用。肺部的许多细胞,如AEC II、肺泡巨噬细胞和中性粒细胞,均可释放VEGF。实验动物模型中急性过量表达VEGF会导致肺水肿。VEGF可促进新生大鼠肺发育以及损伤修复,高氧暴露可减少新生大鼠肺内VEGF的蛋白及mRNA表达^[29]。阻断VEGF信号通路可影响新生大鼠生后肺发育,采用VEGF基因疗法可保护大鼠肺发育免受高氧刺激^[30]。有

研究示VEGF及其受体(VEGFR)、血管生成素在血管生成和维持血管通透性上发挥重要作用。可溶性VEGFR2和血管生成素2可作为危重患者ALI的标志物,并与ALI/ARDS患者的预后相关^[31]。

3.3 成纤维细胞增生

组织修复关键的步骤之一就是损伤部位胶原纤维的沉积。III型前胶原肽(PCP-III)是胶原蛋白合成的标志物,ALI时肺部成纤维细胞释放PCP至细胞外基质,形成一个尽可能保持肺结构完整的环境。诊断为ALI的患者体内PCP水平在48h内升高,这表明ALI早期即有胶原蛋白沉积^[32]。使用类固醇治疗后,血浆及BALF中PCP-III降低,提示PCP-III可反映体内疾病的活动状态^[33]。

4 凝血级联反应标志物

ALI可发生明显的肺动脉内纤维蛋白沉积,ALI肺泡腔中纤维蛋白形成和降解均增加,同时伴有纤维蛋白原衍生纤维蛋白肽A和D-二聚体升高。在凝血级联反应过程中,肺泡主要通过组织因子经替代途径活化,虽然ALI患者组织因子水平升高,但并不能评估预后^[23]。蛋白C是一种主要在肝脏合成的维生素K依赖的抗凝物质。纤溶酶原活化抑制物1(PAI-1)可由内皮细胞、上皮细胞、巨噬细胞及成纤维细胞分泌。ALI患者血浆和BALF中蛋白C较低,PAI-1水平升高,两者与病死率升高有关^[4]。此外,儿童ALI患者体内PAI-1水平升高不仅与高病死率相关而且提示预后较差,血浆中高水平的PAI-1可反映纤溶系统受损^[34]。所以PAI-1可作为提示ALI患者预后的指标。

5 结语

生物系统是一个功能多样、多元素选择性作用的系统。目前还有利用干细胞、呼出气体冷凝液、基因多态性、基因表达研究、蛋白质组学和代谢组学等多种方法,更好地了解ALI/ARDS的发病机制及预测损伤严重程度和相关预后。由于每一种标志物本身都存在一定的局限性,联合临床指标和生物标志物要比某一单独的标志物更有利于诊断ALI并预测病死率^[35],为使这些标志物对临床诊断有价值,有必要开展进一步的深入研究。

[参考文献]

- [1] Matthay MA, Zemans RL. The acute respiratory distress syndrome: pathogenesis and treatment[J]. *Annu Rev Pathol*, 2011, 6: 147-163.
- [2] Cross LJ, Matthay MA. Biomarkers in acute lung injury: insights into the pathogenesis of acute lung injury[J]. *Crit Care Clin*, 2011, 27(2): 355-377.
- [3] Hu X, Qian S, Xu F, et al. Incidence, management and mortality of acute hypoxemic respiratory failure and acute respiratory distress syndrome from a prospective study of Chinese Paediatric Intensive Care Network[J]. *Acta Paediatr*, 2010, 99(5): 715-721.
- [4] McClintock D, Zhuo H, Wickersham N, et al. Biomarkers of inflammation, coagulation and fibrinolysis predict mortality in acute lung injury[J]. *Crit Care*, 2008, 12(2): R41.
- [5] Uchida T, Shirasawa M, Ware LB. Receptor for advanced glycation end-products is a marker of type I cell injury in acute lung injury[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006, 173(9): 1008-1015.
- [6] Fineschi S, De Cunto G, Facchinetti F, et al. Receptor for advanced glycation end products contributes to postnatal pulmonary development and adult lung maintenance program in mice[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2013, 48(2):164-171.
- [7] Zhang H, Tasaka S, Shiraishi Y, et al. Role of soluble receptor for advanced glycation end products on endotoxin-induced lung injury[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 178(4): 356-362.
- [8] Christaki E, Opal SM, Keith JJ, et al. A monoclonal antibody against RAGE alters gene expression and is protective in experimental models of sepsis and pneumococcal pneumonia[J]. *Shock*, 2011, 35(5): 492-498.
- [9] Silveyra P, Floros J. Genetic variant associations of human SP-A and SP-D with acute and chronic lung injury[J]. *Front Biosci*, 2012, 17: 407-429.
- [10] Mosbah AA, Abdellatif NA, Sorour EI, et al. Serum SP-D levels as a biomarker of lung injury in children suffering of bronchopneumonia[J]. *J Egypt Soc Parasitol*, 2012, 42(1): 25-32.
- [11] Clark HW. Untapped therapeutic potential of surfactant proteins: is there a case for recombinant SP-D supplementation in neonatal lung disease?[J]. *Neonatology*, 2010, 97(4): 380-387.
- [12] Kondo T, Hattori N, Ishikawa N, et al. KL-6 concentration in pulmonary epithelial lining fluid is a useful prognostic indicator in patients with acute respiratory distress syndrome[J]. *Respir Res*, 2011, 12: 32.
- [13] Determann RM, Royakkers AA, Haitsma JJ, et al. Plasma levels of surfactant protein D and KL-6 for evaluation of lung injury in critically ill mechanically ventilated patients[J]. *BMC Pulm Med*, 2010, 10: 6.
- [14] Abdel-Latif ME, Osborn DA. Intratracheal Clara cell secretory protein (CCSP) administration in preterm infants with or at risk of respiratory distress syndrome[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011(5): D8308.
- [15] Kropski JA, Fremont RD, Calfee CS. Clara cell protein (CC16), a marker of lung epithelial injury, is decreased in plasma and pulmonary edema fluid from patients with acute lung injury[J]. *Chest*, 2009, 135(6): 1440-1447.
- [16] Determann RM, Mollo JL, Waddy S, et al. Plasma CC16 levels are associated with development of ALI/ARDS in patients with ventilator-associated pneumonia: a retrospective observational study[J]. *BMC Pulm Med*, 2009, 9:49.
- [17] Menoret A, Kumar S, Vella AT. Cytochrome b5 and cytokeratin 17 are biomarkers in bronchoalveolar fluid signifying onset of acute lung injury[J]. *PLoS One*, 2012, 7(7): e40184.
- [18] Katayama M, Ishizaka A, Sakamoto M, et al. Laminin gamma2 fragments are increased in the circulation of patients with early phase acute lung injury[J]. *Intensive Care Med*, 2010, 36(3): 479-486.
- [19] Urich D, Eisenberg JL, Hamill KJ, et al. Lung-specific loss of the laminin alpha3 subunit confers resistance to mechanical injury[J]. *J Cell Sci*, 2011, 124(Pt 17): 2927-2937.
- [20] McClintock DE, Starcher B, Eisner MD, et al. Higher urine desmosine levels are associated with mortality in patients with acute lung injury[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2006, 291(4): L566-L571.
- [21] Goodman RB, Pugin J, Lee JS, et al. Cytokine-mediated inflammation in acute lung injury[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2003, 14(6): 523-535.
- [22] Yang G, Hamacher J, Gorshkov B, et al. The dual role of TNF in pulmonary edema[J]. *J Cardiovasc Dis Res*, 2010, 1(1): 29-36.
- [23] Bhargava M, Wendt CH. Biomarkers in acute lung injury[J]. *Transl Res*, 2012, 159(4): 205-217.
- [24] Quesnel C, Marchand-Adam S, Fabre A, et al. Regulation of hepatocyte growth factor secretion by fibroblasts in patients with acute lung injury[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2008, 294(2): L334-L343.
- [25] Lin WC, Lin CF, Chen CL, et al. Prediction of outcome in patients with acute respiratory distress syndrome by bronchoalveolar lavage inflammatory mediators[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2010, 235(1): 57-65.
- [26] Parsons PE, Eisner MD, Thompson BT, et al. Lower tidal volume ventilation and plasma cytokine markers of inflammation in patients with acute lung injury[J]. *Crit Care Med*, 2005, 33(1): 1-6, 230-232.
- [27] Lindsay CD. Novel therapeutic strategies for acute lung injury induced by lung damaging agents: the potential role of growth factors as treatment options[J]. *Hum Exp Toxicol*, 2011, 30(7): 701-724.
- [28] Li X, Li S, Zhang M, et al. Protective effects of a bacterially expressed NIF-KGF fusion protein against bleomycin-induced acute lung injury in mice[J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2010, 42(8): 548-557.
- [29] 侯伟, 刘海燕, 李丹, 等. 新生大鼠高氧肺损伤血管内皮生长因子蛋白及其 mRNA 表达变化研究 [J]. 中国当代儿科杂志, 2008, 10(2): 207-210.
- [30] Yee M, White RJ, Awad HA, et al. Neonatal hyperoxia causes pulmonary vascular disease and shortens life span in aging mice[J]. *Am J Pathol*, 2011, 178(6): 2601-2610.
- [31] Wada T, Jesmin S, Gando S, et al. The role of angiogenic factors and their soluble receptors in acute lung injury (ALI)/ acute respiratory distress syndrome (ARDS) associated with critical illness[J]. *J Inflamm (Lond)*, 2013, 10(1): 6.
- [32] Gonzalez-Lopez A, Albaiceta GM. Repair after acute lung injury: molecular mechanisms and therapeutic opportunities[J]. *Crit Care*, 2012, 16(2): 209.
- [33] Barnett N, Ware LB. Biomarkers in acute lung injury—marking forward progress[J]. *Crit Care Clin*, 2011, 27(3): 661-683.
- [34] Sapru A, Curley MA, Brady S, et al. Elevated PAI-1 is associated with poor clinical outcomes in pediatric patients with acute lung injury[J]. *Intensive Care Med*, 2010, 36(1): 157-163.
- [35] Ware LB, Koyama T, Billheimer DD, et al. Prognostic and pathogenetic value of combining clinical and biochemical indices in patients with acute lung injury[J]. *Chest*, 2010, 137(2): 288-296.

(本文编辑: 邓芳明)