DOI: 10.14188/j.1671-8852.2024.0497　　**文章编号** 1671-8852(2025)02-0220-06

急性呼吸窘迫综合征凝血功能障碍相关诊断和预后预测标志物研究进展

林思敏　邓医宇
南方医科大学附属广东省人民医院/广东省医学科学院重症医学科　广东　广州　510000

摘要　急性呼吸窘迫综合征是弥漫性肺部炎症和水肿导致急性呼吸衰竭的临床综合征，其典型特征是肺泡-毛细血管屏障两层损伤，会导致促炎、促凝血途径激活，微血管血栓形成。血管生成素-2、D-二聚体、可溶性血栓调节蛋白等凝血相关生物标志物有助于诊断急性呼吸窘迫综合征和预测预后。本文综述了急性呼吸窘迫综合征凝血途径相关诊断和预后预测生物标志物。

关键词　急性呼吸窘迫综合征；凝血功能障碍；诊断；预后
中图分类号　R563.8
文献标识码　A
开放科学(资源服务)标识码(OSID)：

Advances in the biomarkers of coagulation dysfunction on the diagnosis and prognosis of acute respiratory distress syndrome

LIN Simin, DENG Yiyu
Dept. of Critical Care Medicine, Guangdong Provincial People's Hospital of Southern Medical University & Guangdong Academy of Medical Sciences, Guangzhou 510000, Guangdong, China

Abstract

Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is a clinical syndrome of acute respiratory failure caused by diffuse pulmonary inflammation and edema. Typical pathological features include injury to the alveolar-capillary barrier, which triggers the activation of proinflammatory and procoagulant pathways. Coagulation-related biomarkers, including angiopoietin-2 and D-dimer, play significant roles in the diagnosis and prognosis prediction of ARDS. This article provides an overview of the research progress on these biomarkers.

Key Words　Acute Respiratory Distress Syndrome; Coagulation Dysfunction; Diagnosis; Prognosis

急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome，ARDS)是弥漫性肺部炎症和水肿导致急性呼吸衰竭的常见临床综合征，其机制包括多个损伤反应通路的激活、失调和相互作用，激活肺部及全身的炎症、凝血途径[1]。2019年新型冠状病毒感染(COVID-19)疫情暴发以来，ARDS的发病率增加，其诊断率明显提升，增加了全球对ARDS的认识。ARDS具有高度异质性，近年来ARDS的亚表型和治疗研究主要集中于炎症通路上，发现了ARDS炎症和生理指标相关亚表型和炎症相关生物

课题来源：国家重点研发计划子课题(编号：2021YFC2501802)
作者简介：林思敏，女，1998—，医学硕士，主要从事ARDS研究，E-mail：linsmlin@163.com
通信作者：邓医宇，男，1972—，医学博士，主任医师，主要从事脓毒症脑病与ARDS临床及机制研究，E-mail：yiyudeng666@163.com

标志物[2-7]。然而，关于ARDS凝血障碍相关的诊断和预后标志物关注较少。本文将对ARDS患者凝血障碍相关的诊断和预后预测生物标志物研究进展进行系统综述。

1　ARDS相关凝血障碍的病理生理过程

ARDS的典型病理特征是肺泡-毛细血管屏障两层损伤。肺泡上皮细胞层损伤可大致分为肺泡上皮细胞损伤和细胞间连接损伤。肺泡上皮细胞损伤后活化黏附分子表达，细胞表面抗凝分子脱落，细胞内容物泄露激活促炎、促凝血途径。细胞间连接损伤后细胞旁通透性增加，组织间物质释放进入肺泡导致肺泡水肿，进一步加重损伤，增加炎症因子等释放。毛细血管内皮细胞损伤后，细胞表面抗凝分子脱落，内皮细胞之间形成间隙，组织因子、黏附因子和内皮损伤介质表达增加，促凝血分子上调[1]。肺泡-毛细血管屏障损伤使得肺泡巨噬细胞和中性粒细胞活化，释放细胞因子和炎症介质来激活炎症反应，进一步加重对血管内皮细胞的损伤[8]。内皮细胞损伤、中性粒细胞和巨噬细胞的活化进一步活化血小板，使其黏附在受损的内皮细胞、中性粒细胞和单核细胞上，与沉积的纤维蛋白一起形成血管内微血栓[9]。同时，在持续的炎症反应状态下，激活凝血途径，形成大量凝血酶，增加微循环的阻塞。

2　ARDS凝血功能障碍相关生物标志物

2.1　血管生成素-2(Ang-2)　Ang-2主要由活化的内皮细胞和部分平滑肌细胞产生，在静止的成熟血管中表达较低，在许多炎症和血管生成环境中表达明显增加[10]，具有增加内皮细胞通透性及促炎作用，是内皮细胞损伤的直接评估指标之一[11]。ARDS患者肺泡-毛细血管内皮细胞屏障损伤会导致活化的内皮细胞释放Ang-2明显增加。回顾性研究表明Ang-2可以帮助脓毒症患者及早发现和诊断ARDS，并且对脓毒症合并ARDS患者的死亡具有良好的预测能力。Ma等人[12]回顾性分析了41名ARDS合并脓毒症患者的临床数据，发现24 h和48 h血浆Ang-2水平联合血管外肺水指数预测ARDS合并脓毒症患者死亡的*AUC*分别为0.908和0.981，具有良好的预测效能。Rosenberger等人[13]对EARLI试验结果进行二次分析，发现较高的血浆Ang-2水平与ARDS发生率增加有关；与单纯脓毒症患者相比，ARDS合并脓毒症患者的Ang-2与死亡率之间的相关性最强(每增加一个对数Ang-2，*OR*为1.81 *vs* 1.52)。通过对FACTT试验的数据进行二次分析，Bime等人[14]发现患者第7天的Ang-2水平与死亡率增加显著相关。通过潜在类别分析发现Ang-2、巨噬细胞移动抑制因子、白细胞介素(IL)-8、IL-1受体拮抗剂、IL-6和细胞外烟酰胺磷酸核糖转移酶水平升高的患者28 d死亡率较高。前瞻性研究进一步证明Ang-2在ARDS诊断和预后预测方面的能力。Gallagher等人[15]收集了63名ICU患者的血浆，发现ARDS患者的血浆Ang-2水平升高，诊断ARDS当天的血浆Ang-2大于9.1 ng/mL时，预测ARDS患者死亡的敏感性为100%，特异性为81.8%，准确率为88.9%。Tsangaris等[16]收集了53例ARDS患者的肺泡灌洗液和血浆标本，发现死亡患者肺泡灌洗液Ang-2水平较存活患者高，两组之间的血浆Ang-2水平无明显差异。Zeng等人[17]通过对18项研究进行meta分析，以ARDS的发生为结局时，Ang-2在诊断ARDS方面的*AUC*值为0.82；以ARDS患者死亡为结局时，Ang-2的*AUC*值为0.83。循证医学证据表明Ang-2对ARDS具有良好的诊断和预后预测能力。Ang-2可以体现血管内皮损伤的严重程度。在多种因素共同作用下，ARDS患者的肺毛细血管内皮受到破坏。上述研究表明Ang-2水平，尤其是血浆Ang-2，在ARDS患者中明显升高，且与疾病的严重程度显著相关。由此可见，血浆和肺泡灌洗液的Ang-2水平可以帮助诊断ARDS，预测预后。

2.2　中性粒细胞胞外陷阱(NETs)　在ARDS的病理生理过程中，中性粒细胞在肺内积聚并浸润生成NETs，产生的NETs破坏肺内皮细胞屏障，造成肺组织损伤，形成免疫血栓，从而加重ARDS病情。NETs与组织细胞内容物不断相互刺激，形成恶性循环，导致NETs不断形成[18]。在肺部炎症条件下，NETs的明显释放会增加细胞直接损伤、微血管功能障碍和免疫性血栓形成[19]。危重ARDS患者外周血或肺泡灌洗液中高水平的NETs通常与最差预后相关[20]。Jarrahi等人[21]通过鼻内给予poly(I:C)进行ARDS小鼠造模，对小鼠给予静脉注射重组人DNase-Ⅰ或安慰剂治疗，发现重组人DNase-Ⅰ降解NETs，减弱了血小板-NET聚集、血小板活化，并使凝血时间恢复正常，区域灌注得以改善，减轻了ARDS的凝血功能障碍。在ARDS小鼠模型中观察到NETs的升高，并且降低NETs有助于小鼠

ARDS的康复,在ARDS患者的肺标本中同样观察到NETs的增加。Englert等人[22]发现死亡COVID-19患者的肺实质、肺血管和富含纤维蛋白的肺泡腔内FⅫ表达和活性明显增加。共定位表达实验证实NETs的积累可导致COVID-19中FⅫ的激活。Nicolai等人[23]同样发现COVID-19患者的肺、肾和心脏中存在炎性微血管血栓,中性粒细胞-血小板聚集和明显的中性粒细胞、血小板活化,且存在与血小板和纤维蛋白相关的NETs,并随疾病严重程度而变化。除了患者肺部的病理表现,ARDS患者的血浆NETs同样增加。Middleton等人[24]发现血浆髓过氧化物酶(MPO)-DNA复合物(NETs)在ARDS插管患者和死亡患者中明显升高,疾病严重程度与血浆MPO-DNA复合物正相关,触发NETs的可溶性因子和细胞因子在COVID-19患者中显著增加,肺尸检证实含有NETs的微血栓伴中性粒细胞浸润。因此,NETs是诊断ARDS和判断预后的潜在生物标志物,但相关临床试验不多,仍需要进行更多研究。

2.3 D-二聚体 D-二聚体是一种起源于纤维蛋白分解的生物学标志物,它经常被用作衡量活化的凝血途径和纤溶激活的指标。ARDS肺泡-毛细血管内皮屏障损伤存在免疫血栓形成[9],持续的炎症反应进一步激活凝血途径,加重微血管血栓形成。凝血途径和纤溶途径激活导致D-二聚体水平升高。重症COVID-19患者的ARDS发生率高,常伴有凝血功能障碍和外周血管微血栓形成。COVID-19疫情的暴发再次引起研究人员们关注D-二聚体水平在ARDS患者中的变化。Ye等人[25]发现死亡的COVID-19患者D-二聚体和中性粒细胞/淋巴细胞计数比值(NLR)高于存活患者,D-二聚体和NLR联合检测对COVID-19患者预后判断更有价值。Grasselli等人[26]发现,大多数ARDS合并COVID-19患者的血浆D-二聚体浓度显著升高,D-二聚体浓度高的患者具有更高的机械通气支持比例且呈现剂量-反应关系,当肺部实质损伤、肺部静态顺应性降低和D-二聚体浓度升高同时出现时,患者的死亡率极高。Yovchevska等人[27]发现D-二聚体联合血小板分布宽度预测ARDS发生率的*AUC*为0.874,具有良好预测ARDS发生的能力。Huang等人[28]回顾性地对入住ICU的肺炎相关ARDS患者进行分析,确定了D-二聚体是肺炎相关ARDS患者死亡的独立危险因素(*OR*:1.06;95%*CI*:1.03~1.09),根据D-二聚体等8个指标构建列线图的C指数在训练队列中为0.798,在测试队列中为0.808,其PR曲线下面积分别为0.778和0.798,具有令人满意的预测性能。Patel等人[29]前瞻性观察300例COVID-19患者,发现D-二聚体预测COVID-19患者发生ARDS的敏感性为94%,特异性为89%。D-二聚体在COVID-19患者中可以预测ARDS的发生,在判断ARDS预后方面也起着重要作用。Tóth等人[30]对15项ARDS研究进行meta分析,发现非COVID-19 ARDS和COVID-19 ARDS患者的平均D-二聚体水平没有显著差异,两者的死亡率也没有显著差异。循证医学证据证明了D-二聚体在有和无COVID-19患者当中没有显著差异,D-二聚体在COVID-19 ARDS患者中的研究结论或许在其他类型ARDS中同样适用,可以作为ARDS诊断和预后预测的生物标志物。

2.4 血管性血友病因子(vWF) vWF是凝血系统的主要成分之一,在内皮细胞中合成,主要功能是形成血小板结合的框架,vWF缺乏会导致血管性血友病。vWF通过与特定的血小板膜糖蛋白和暴露的结缔组织成分结合,介导血小板黏附到血管损伤部位。vWF也是凝血因子Ⅷ的载体蛋白。ARDS患者的vWF水平发生改变,提示内皮损伤或凝血途径的激活[31-32]。Babkina等人[33]对29名死于COVID-19的患者肺部进行了免疫染色。当病程超过10 d时,肺血管内皮中vWF的免疫染色强度显著增加。在有血栓并发症的患者中,vWF免疫染色明显比没有血栓并发症的患者更强烈。vWF免疫染色增加是疾病持续时间和血栓并发症独立预测因子。证据表明vWF在死亡ARDS患者肺部中具有显著的病理改变,并进一步探索了vWF在ARDS患者血浆和肺泡灌洗液中的变化。Yiang等人[34]的回顾性研究对165名COVID-19患者的免疫血栓形成标志物进行检测,血浆vWF预测ARDS发生的*AUC*为0.75,最佳临界点为7.95 μg/mL,灵敏度为81%,特异性为66.4%。选择vWF和TF来预测ARDS时C指数为0.870 1,表明血浆组织因子(TF)和vWF水平可预测COVID-19入院后7 d内的ARDS发生概率。Sathe等人[35]将57例ARDS患者分为低炎症型和高炎症型,高炎症型患者肺泡灌洗液的vWF和其他炎症生物标志物显著升高,与肺部疾病的临床严重程度相关。vWF在ARDS患者的肺部病理标本中表达增加,ARDS患者的血浆和肺泡灌洗液vWF水平显著升高,与疾病严重程度相关,vWF是ARDS诊断和预测预后的生物标志物。

2.5　纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1)　PAI-1是一种丝氨酸蛋白酶抑制剂，其作用是通过抑制组织型纤溶酶原激活物(tPA)和尿激酶型纤溶酶原激活物(uPA)来控制纤溶。在未受刺激的肺泡巨噬细胞上，纤溶酶原激活剂(PA)活性高于PAI-1，但当受到内毒素刺激时，肺泡巨噬细胞会通过释放大量肿瘤坏死因子-α、IL-1β和PAI-1来抑制纤维蛋白溶解。积累的纤维蛋白通过激活内皮细胞产生促炎介质来增强炎症过程，从而增加血管通透性[36]。PAI-1水平升高导致的纤溶功能受损是ARDS发生的一个因素。前瞻性临床研究观察到ARDS患者的血浆PAI-1水平增加，病情严重的患者血浆PAI-1水平升高更显著。Ozolina等人[37]对24例ICU患者进行血浆生物标志物检测，发现ARDS患者在ICU住院的第7天时PAI-1血浆浓度显著增加(灵敏度为64%，*AUC*为0.775，*P*=0.024)；同时血浆组织因子(TF)与PAI-1之间存在中等程度的相关性，机械通气患者在ICU治疗7 d后血浆TF和PAI-1浓度的升高可支持ARDS的诊断。Bos等人[38]收集454名ARDS患者确诊当天的血浆进行20种生物标志物检测，使用聚类分析得到“未发炎型”(*n*=218)和“反应型”(*n*=236)两种ARDS亚表型。与“未发炎型”患者相比，“反应型”患者具有更高的ICU死亡率。IL-6、干扰素γ、血管生成素1/2和PAI-1可用于准确预测亚表型(*AUC*：0.98)。Wang等人[39]对49项研究中与ARDS诊断相关的肺泡灌洗液中的22种生物标志物进行meta分析，发现肺泡灌洗液PAI-1水平增加与ARDS的诊断显著相关，死亡ARDS患者的PAI-1水平显著增加。循证医学证据表明肺泡灌洗液PAI-2水平可以帮助ARDS诊断和预测预后。以上研究表明，PAI-1作为ARDS的诊断标志物的效能稍差，但可以较好地判断ARDS预后。

2.6　可溶性血栓调节蛋白(sTM)　血栓调节蛋白(TM)是一种存在于所有内皮表面的跨膜蛋白，在肺泡毛细血管中高表达，在局部内皮细胞损伤时被裂解成可溶形式，与内皮细胞膜结合可以中和凝血酶的促凝作用，加速蛋白C的活化，从而增强其抗凝和抗炎特性。在患有炎症或血管疾病的患者中，炎症和内皮损伤加速了膜结合形式TM的裂解和脱落，导致血浆中sTM水平升高，对血栓形成具有保护作用[40-41]。Monteiro等人[42]针对432名年龄为2周～17岁、需要有创机械通气的患者进行前瞻性观察性研究，发现较高的sTM初始值和/或较高的sTM增加速率与ARDS患儿的死亡率和多器官功能衰竭相关。sTM水平还与低氧性呼吸衰竭的严重程度相关，升高的sTM可能反映ARDS中肺死腔通气的增加。Orwoll等人[43]进行了一项多中心前瞻性观察研究，收集ARDS诊断24 h内的血浆测量sTM，发现间接性肺损伤ARDS患儿的血浆sTM水平比直接肺损伤ARDS患儿的更高(100 *vs* 86 ng/mL，*P*=0.02)。sTM水平升高与更多的器官功能障碍有关，与间接肺损伤患者的死亡率增加有关(*OR* 2.7/ln(sTM)，*P*=0.02)。Sapru等人[44]发现血浆sTM水平升高与死亡率增加有关(*AUC*=0.72)，基线和第3天sTM水平每增加一个对数，死亡率分别增加了2.4和2.8。sTM+APACHE Ⅲ的ARDS死亡率预测*AUC*提高到80%。sTM水平结合临床评分和其他生物标志物有助于ARDS患者临床试验中的危险分层，临床结局不良的ARDS患者血浆sTM水平较高，可能反映了炎症反应的增加以及肺和全身血管内皮损伤。sTM在儿童ARDS中表达增加，其水平与疾病严重程度、预后显著相关，sTM可以作为儿童ARDS的诊断和预后预测的生物标志物。对于sTM与成人ARDS的相关关系需要更多临床研究来探讨。

3　总结与展望

ARDS具有高度异质性，在诊断和预后预测方面存在挑战。Ang-2、NETs、D-二聚体、vWF是ARDS诊断和预后预测的生物标志物，PAI-1和sTM在ARDS预后判断方面具有优势。ARDS的诊断具有较大难度，凝血功能障碍相关亚表型研究相对欠缺，凝血功能相关标志物可以帮助及早发现ARDS，评估ARDS的凝血功能障碍严重程度。另外，当前ARDS的抗凝治疗仍存在争议，根据凝血相关生物标志物对ARDS进行分组，能更准确判断抗凝治疗疗效。但是，单纯根据凝血相关生物标志物进行ARDS的诊断和预后预测并不全面，凝血功能障碍相关生物标志物应当与炎症生物标志物、生理学指标一起指导ARDS的诊断和治疗。根据临床常用的凝血功能检测指标和生理学指标推导ARDS凝血相关亚表型，探索更具特异性的生物标志物是未来的研究方向之一。

参考文献

[1] Bos L D J, Ware L B. Acute respiratory distress syndrome: Causes, pathophysiology, and phenotypes[J]. Lancet, 2022, 400(10358): 1145-1156.

[2] Blot P L, Chousterman BG, Santafè M, et al. Subphenotypes in patients with acute respiratory distress syndrome treated with high-flow oxygen[J]. Crit Care, 2023, 27(1): 419.

[3] Sinha P, Delucchi K L, Chen Y, et al. Latent class analysis-derived subphenotypes are generalisable to observational cohorts of acute respiratory distress syndrome: A prospective study[J]. Thorax, 2022, 77(1): 13-21.

[4] Castro Villamor M A, Alonso-Sanz M, López-Izquierdo R, et al. Comparison of eight prehospital early warning scores in life-threatening acute respiratory distress: A prospective, observational, multicentre, ambulance-based, external validation study[J]. Lancet Digit Health, 2024, 6(3): e166-e175.

[5] Chen H, Yu Q, Xie J, et al. Longitudinal phenotypes in patients with acute respiratory distress syndrome: A multi-database study[J]. Critical Care (London, England), 2022, 26(1): 340.

[6] Smit M R, Hagens L A, Heijnen N F L, et al. Lung ultrasound prediction model for acute respiratory distress syndrome: A multicenter prospective observational study[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2023, 207(12): 1591-1601.

[7] Calfee C S, Delucchi K, Parsons P E, et al. Subphenotypes in acute respiratory distress syndrome: Latent class analysis of data from two randomised controlled trials[J]. Lancet Respir Med, 2014, 2(8): 611-620.

[8] Livingstone S A, Wildi K S, Dalton H J, et al. Coagulation dysfunction in acute respiratory distress syndrome and its potential impact in inflammatory subphenotypes [J]. Front Med (Lausanne), 2021, 8: 723217.

[9] Frantzeskaki F, Armaganidis A, Orfanos S E. Immunothrombosis in acute respiratory distress syndrome: Cross talks between inflammation and coagulation[J]. Respiration, 2017, 93(3): 212-225.

[10] Thurston G, Daly C. The complex role of angiopoietin-2 in the angiopoietin-tie signaling pathway[J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2012, 2(9): a006650.

[11] Cunningham R M, Johnson Moore K L, Moore J S. Coagulopathy during COVID-19 infection: A brief review[J]. Clin Exp Med, 2023, 23(3): 655-666.

[12] Ma S, Zhao M L, Wang K, et al. Association of Ang-2, vWF, and EVLWI with risk of mortality in sepsis patients with concomitant ARDS: A retrospective study [J]. J Formos Med Assoc, 2020, 119(5): 950-956.

[13] Rosenberger C M, Wick K D, Zhuo H, et al. Early plasma angiopoietin-2 is prognostic for ARDS and mortality among critically ill patients with sepsis[J]. Critical Care (London, England), 2023, 27(1): 234.

[14] Bime C, Casanova N, Oita R C, et al. Development of a biomarker mortality risk model in acute respiratory distress syndrome[J]. Crit Care, 2019, 23(1): 410.

[15] Gallagher D C, Parikh S M, Balonov K, et al. Circulating angiopoietin 2 correlates with mortality in a surgical population with acute lung injury/adult respiratory distress syndrome[J]. Shock, 2008, 29(6): 656-661.

[16] Tsangaris I, Tsantes A, Vrigkou E, et al. Angiopoietin-2 levels as predictors of outcome in mechanically ventilated patients with acute respiratory distress syndrome[J]. Dis Markers, 2017, 2017: 6758721.

[17] Zeng Q, Huang G, Li S, et al. Diagnostic and prognostic value of Ang-2 in ARDS: A systemic review and meta-analysis[J]. Expert Rev Respir Med, 2023, 17(7): 597-606.

[18] Zhou X, Jin J, Lv T, et al. A narrative review: The role of NETs in acute respiratory distress syndrome/acute lung injury[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(3): 1464.

[19] Scozzi D, Liao F, Krupnick A S, et al. The role of neutrophil extracellular traps in acute lung injury[J]. Front Immunol, 2022, 13: 953195.

[20] Mikacenic C, Moore R, Dmyterko V, et al. Neutrophil extracellular traps (NETs) are increased in the alveolar spaces of patients with ventilator-associated pneumonia[J]. Critical Care (London, England), 2018, 22 (1): 358.

[21] Jarrahi A, Khodadadi H, Moore N S, et al. Recombinant human DNase-Ⅰ improves acute respiratory distress syndrome via neutrophil extracellular trap degradation[J]. J Thromb Haemost, 2023, 21(9): 2473-2484.

[22] Englert H, Rangaswamy C, Deppermann C, et al. Defective NET clearance contributes to sustained FⅫ activation in COVID-19-associated pulmonary thrombo-inflammation[J]. EBioMedicine, 2021, 67: 103382.

[23] Nicolai L, Leunig A, Brambs S, et al. Immunothrombotic dysregulation in COVID-19 pneumonia is associated with respiratory failure and coagulopathy[J]. Circulation, 2020, 142(12): 1176-1189.

[24] Middleton E A, He X Y, Denorme F, et al. Neutrophil extracellular traps contribute to immunothrombosis in COVID-19 acute respiratory distress syndrome[J]. Blood, 2020, 136(10): 1169-1179.

[25] Ye W, Chen G, Li X, et al. Dynamic changes of D-dimer and neutrophil-lymphocyte count ratio as prognostic biomarkers in COVID-19[J]. Respir Res, 2020, 21 (1): 169.

[26] Grasselli G, Tonetti T, Protti A, et al. Pathophysiology of COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: A multicentre prospective observational

study[J]. Lancet Respir Med, 2020, 8(12): 1201-1208.
[27] Yovchevska I P, Trenovski A B, Atanasova M H, et al. Platelet distribution width and increased D-dimer at admission predicts subsequent development of ARDS in COVID-19 patients[J]. Pathophysiology, 2022, 29(2): 233-242.
[28] Huang D, He D, Gong L, et al. A nomogram for predicting mortality in patients with pneumonia-associated acute respiratory distress syndrome (ARDS)[J]. J Inflamm Res, 2024, 17: 1549-1560.
[29] Patel S V, Pathak J M, Parikh R J, et al. Association of inflammatory markers with disease progression and the severity of COVID-19[J]. Cureus, 2024, 16(2): e54840.
[30] Tóth K, Fresilli S, Paoli N, et al. D-dimer levels in non-COVID-19 ARDS and COVID-19 ARDS patients: A systematic review with meta-analysis[J]. PloS One, 2023, 18(2): e0277000.
[31] Choudhary S, Sharma K, Singh P K. Von willebrand factor: A key glycoprotein involved in thrombo-inflammatory complications of COVID-19[J]. Chem Biol Interact, 2021, 348: 109657.
[32] Vassiliou A G, Kotanidou A, Dimopoulou I, et al. Endothelial damage in acute respiratory distress syndrome [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(22):8793.
[33] Babkina A S, Ostrova I V, Yadgarov M Y, et al. The role of von willebrand factor in the pathogenesis of pulmonary vascular thrombosis in COVID-19[J]. Viruses, 2022, 14(2): 211.
[34] Yiang G T, Wu Y K, Tsai K W, et al. Immunothrombosis biomarkers as potential predictive factors of acute respiratory distress syndrome in moderate-to-critical COVID-19: A single-center, retrospective cohort study [J]. Immunol Lett, 2023, 254: 30-38.
[35] Sathe N A, Morrell E D, Bhatraju P K, et al. Alveolar biomarker profiles in subphenotypes of the acute respiratory distress syndrome [J]. Crit Care Med, 2023, 51 (1): e13-e18.
[36] Wang Z H, Ren W Y, Zhu L, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 regulates LPS induced inflammation in rat macrophages through autophagy activation[J]. Sci World J, 2014, 2014: 189168.
[37] Ozolina A, Sarkele M, Sabelnikovs O, et al. Activation of coagulation and fibrinolysis in acute respiratory distress syndrome: A prospective pilot study[J]. Front Med (Lausanne), 2016, 3: 64.
[38] Bos L D, Schouten L R, van Vught L A, et al. Identification and validation of distinct biological phenotypes in patients with acute respiratory distress syndrome by cluster analysis[J]. Thorax, 2017, 72(10): 876-883.
[39] Wang Y, Wang H, Zhang C, et al. Lung fluid biomarkers for acute respiratory distress syndrome: A systematic review and meta-analysis[J]. Critical Care (London, England), 2019, 23(1): 43.
[40] Conway E M. Thrombomodulin and its role in inflammation[J]. Semin Immunopathol, 2012, 34(1): 107-125.
[41] Martin F A, Murphy R P, Cummins P M. Thrombomodulin and the vascular endothelium: Insights into functional, regulatory, and therapeutic aspects[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2013, 304(12): H1585-H1597.
[42] Monteiro A C C, Flori H, Dahmer M K, et al. Thrombomodulin is associated with increased mortality and organ failure in mechanically ventilated children with acute respiratory failure: Biomarker analysis from a multicenter randomized controlled trial[J]. Crit Care, 2021, 25(1): 271.
[43] Orwoll B E, Spicer A C, Zinter M S, et al. Elevated soluble thrombomodulin is associated with organ failure and mortality in children with acute respiratory distress syndrome (ARDS): A prospective observational cohort study[J]. Crit Care, 2015, 19: 435.
[44] Sapru A, Calfee C S, Liu K D, et al. Plasma soluble thrombomodulin levels are associated with mortality in the acute respiratory distress syndrome[J]. Intensive Care Med, 2015, 41(3): 574.

(2024-07-04 收稿)
编辑　孙孝云