DOI: 10.14188/j.1671-8852.2024.0502 文章编号 1671-8852(2025)02-0205-07

抗凝治疗对急性呼吸窘迫综合征疗效及预后影响的Meta分析

向 婷 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 510080

摘要 目的：系统评价急性呼吸窘迫综合征(ARDS)患者抗凝治疗的疗效及预后。方法：检索PubMed、Cochrane Library、Embase、Web of Science、中国知网数据库，检索时间为各数据库建库起至2024年6月，纳入肝素/低分子肝素对比安慰剂或其他药物治疗ARDS的随机对照试验(RCT)，采用Revman 5.1统计软件进行Meta分析。结果：共纳入7项RCT 513例ARDS患者。与对照组相比，肝素/低分子肝素治疗组的患者氧合指数显著改善(RR=10.46，P<0.01)；ICU住院天数显著缩短(RR=5.58，P<0.01)；机械通气时间缩短(RR=5.54，P<0.01)；APTT时间无显著差异(RR=1.21，P=0.23)。结论：肝素/低分子肝素抗凝治疗可有效改善成人ARDS患者的氧合指数，缩短ICU住院时间、机械通气天数。

关键词 急性呼吸窘迫综合征；急性肺损伤；肝素/低分子肝素；Meta分析
中图分类号 R459.4
文献标识码 A 开放科学(资源服务)标识码(OSID)：

Meta-analysis of the therapeutic effect and prognostic impact of anticoagulant therapy on acute respiratory distress syndrome

XIANG Ting, DENG Yiyu
Dept. of Critical Care Medicine, Guangdong Provincial People's Hospital of Southern Medical University & Guangdong Academy of Medical Sciences, Guangzhou 510080, Guangdong, China

Abstract

Objective: To systematically evaluate the efficacy and prognosis of anticoagulant therapy in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS). **Methods:** We searched PubMed, Cochrane Library, Embase, Web of Science, and China National Knowledge Infrastructure databases from the inception of each database to June 2024, for randomized controlled trials (RCTs) comparing heparin/low molecular weight heparin to placebo or other drug treatments for ARDS. Meta-analysis was conducted using Revman 5.1 statistical software. **Results:** A total of 7 RCTs involving 513 ARDS patients were included. Compared with the control group, the heparin/low molecular weight heparin treatment group showed significant improvement in oxygenation index (RR=10.46, P<0.01), a significant reduction in ICU stays (RR=5.58, P<0.01), and a shorter duration of mechanical ventilation (RR=5.54, P<0.01). However, there was no significant difference in APTT time (RR=1.21, P=0.23). **Conclusion:** Anticoagulant therapy with heparin or low molecular weight heparin

课题来源：国家重点研发计划项目(编号：2021YFC2501800)
作者简介：向婷，女，1999—，医学硕士生，主要从事ARDS临床及机制研究，E-mail：13074256453@163.com
通信作者：邓医宇，男，1972—，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

can effectively improve the oxygenation index in adult ARDS patients, shorten ICU stays, and reduce the duration of mechanical ventilation.

Key Words Acute Respiratory Distress Syndrome; Acute Lung Injury; Heparin/Low Molecular Weight Heparin; Meta Analysis

急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome,ARDS)是一种临床常见的急危重症,其特征为呼吸窘迫、顽固性低氧血症和非心源性水肿[1-2]。ARDS的病理核心机制在于炎症反应,这一反应触发了凝血和纤溶系统的级联反应,导致纤维蛋白沉积在肺泡和肺微循环血管中,形成ARDS的典型病变。近年来的研究[3-4]表明,通过抑制炎症反应及调节凝血功能,有可能改善ARDS患者的病情和预后。

肝素和低分子量肝素作为抗凝药物,在临床上有着广泛的应用。它们通过不同的作用机制,抑制凝血酶的激活和抗凝血因子Ⅹa等,来预防和治疗血栓形成。在治疗ARDS的研究中,肝素/低分子肝素作为一种抗凝治疗手段受到了广泛关注。多项研究探讨了肝素/低分子肝素在ARDS治疗中的应用。肝素/低分子肝素的应用可能通过改善微循环和减少炎症反应,从而对患者的氧合指数、ICU住院时间和机械通气时间产生积极影响[5-8]。但这些研究多为小样本、单中心,缺乏大规模临床研究的支持,因此本研究采用Meta分析与系统评价的方法,旨在探讨肝素/低分子肝素对ARDS患者氧合指数(PaO_2/FiO_2)、重症监护病房(ICU)住院时间、机械通气时间等指标的影响,以期为临床治疗决策提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略 由两位作者独立检索,英文数据库包括PubMed、Cochrane Library databases、Embase、Web of Science,检索词包括"Respiratory Distress Syndrome""Distress Syndrome, Respiratory""Distress Syndromes, Respiratory""Respiratory Distress Syndromes""Syndrome, Respiratory Distress""Shock Lung""Respiratory Distress Syndrome, Acute""Acute Respiratory Distress Syndrome""ARDS, Human""Human ARDS""Respiratory Distress Syndrome, Adult""Adult Respiratory Distress Syndrome""Acute Lung Injury""Acute Lung Injuries""Lung Injuries, Acute""Lung Injury, Acute""Heparin""Heparinic Acid""Unfractionated Heparin""Heparin, Unfractionated""Sodium Heparin""Heparin, Sodium""Heparin Sodium""alpha-Heparin""alpha Heparin""Liquaemin""Heparin, Low-Molecular-Weight""Heparin, Low Molecular Weight""Low Molecular Weight Heparin""Low-Molecular-Weight Heparin""LMWH"和研究类型:"randomized controlled trial"。中文检索词包括"急性呼吸窘迫综合征""肝素""低分子肝素""随机"。采用主题词与自由词相结合的方式进行检索。检索时间为数据库建库起至2024年6月。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 *研究类型* 本研究纳入的文献为检索数据库公开发表的随机对照研究(RCT),语种限定为中英文。

1.2.2 *研究对象* 本研究纳入患者的标准包括:(1)成人ARDS患者[9];(2)非妊娠及哺乳期患者。

1.2.3 *干预措施* 试验组患者给予肝素或低分子肝素治疗,对照组给予常规治疗而不用抗凝治疗。

1.2.4 *评价指标* 氧合指数、呼吸频率、肺损伤程度评分、急性生理与慢性健康(acute physiology and chronic health evaluation,APACHE)Ⅱ评分、血小板计数(platelet,PLT)、活化凝血酶原时间(activated partial thromboplastin time,APTT)、纤维蛋白原(fibrinogen,FIB)、组织因子途径抑制物(tissue factor pathway inhibitor,TFPI)、D-二聚体、白细胞介素-6(IL-6)、C反应蛋白(C reactive protein,CRP)、ICU住院时间、机械通气时间、7 d死亡率、28 d死亡率。

1.2.5 *排除标准* (1)重复发表的文献;(2)综述、病例报告和动物实验研究;(3)试验设计不严谨的文献;(4)不能获取全文或无法提取有效数据的文献。

1.3 文献筛选与资料提取 由两名研究者各自根据上述纳入与排除标准选择符合条件的研究并进行交叉核对;如果出现分歧,讨论后征求第三名研究者的意见;若资料不完整,则联系作者补充。提取资料且交叉核对,通过标题和摘要排除明显不相关研究后,再进一步通过阅读全文决定是否纳入研

究。提取的信息主要包括发表时间、第一作者、研究类型、样本量、试验组和对照组患者的基本情况、干预措施、结局指标、随访情况等。

1.4　纳入文献质量评价　采用Cochrane系统评价手册 Revman 5.1.0对纳入文献的质量进行评价。两名研究者独立评价纳入研究的方法学质量，如出现意见不一致时则由第三名研究者评价后讨论统计学方法决定。评价内容包括：是否随机分配、是否分配隐藏、是否采用盲法、结果数据是否完整、有无选择性报告研究结果、其他偏倚。对每项内容做出“低风险”、高风险”或“不确定”的判断。

1.5　统计学方法　采用 Rev Man 5.1 软件进行 Meta 分析。采用 q 检验和 I^2 检验进行异质性分析，若 $P\geqslant 0.1$ 且 $I^2\leqslant 50\%$，表明研究间存在统计学同质性，采用固定效应模型；若 $P<0.1$ 或 $I^2>50\%$，表明研究间存在统计学异质性，若无明显临床异质性采用随机效应模型并寻找异质性来源，若异质性明显（$I^2>75\%$）或无法寻找异质性来源时则改用描述性分析。必要时进行敏感性分析、亚组分析及 Meta 回归来探讨异质性来源并降低异质性。二分类变量以相对危险度（relative risk，*RR*）、风险差异（relative deviation，*RD*）为统计量，各效应量均以 95% 置信区间（confidence interval，*CI*）表示。采用漏斗图分析是否存在发表偏倚。检验水准 $\alpha=0.05$，以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　文献筛选流程与结果　初检共检索到英文文献 220 篇，中文文献 68 篇，根据排除及纳入标准逐层筛选后，最终纳入 7 项 RCT，包括 1 篇英文文献和 6 篇中文文献，共 513 例 ARDS 患者，文献筛选流程见图 1。

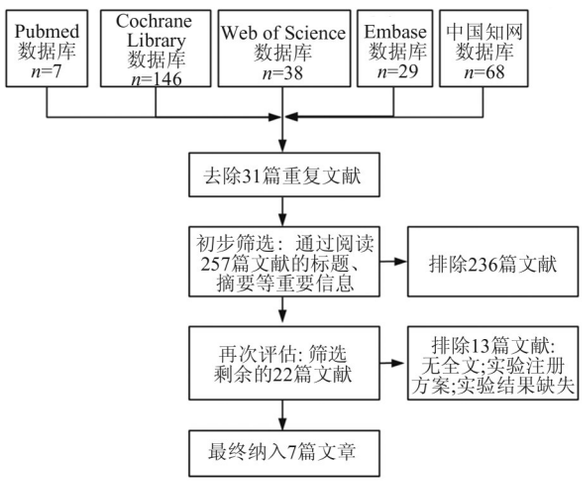


图 1　纳入文献筛选流程

2.2　纳入文件质量评价结果　纳入文献的基本特征见表 1，纳入文献的质量评价见图 2。治疗前患者均已明确诊断为 ARDS，肝素或低分子肝素用量及疗程总结如下表，疗程基本为 7～14 d。除 Olapour[10] 的研究外，其余文献均未说明是否采取了盲法及可能出现的其余偏倚。

表 1　纳入研究的基本特征表

纳入研究	样本量		用药剂量		疗程(d)	疗效指标
	试验组	对照组	试验组	对照组		
Olapour A[10]	30	30	雾化肝素	安慰剂	7	①⑨⑩
刘春艳[11]	34	32	持续静脉泵入小剂量肝素	无	7	①②③⑨⑩⑫
唐召力[12]	89	73	持续静脉泵入小剂量肝素	无	7～14	③④
查佳安[13]	33	9	皮下注射、雾化吸入低分子肝素	无	7	①⑤⑧⑪
葛志华[14]	20	19	持续静脉泵入小剂量肝素	无	7	①②⑥⑧⑨⑩⑫
谢念林[15]	44	20	雾化吸入小剂量、大剂量低分子肝素	无	7	①③⑧⑪
高少伟[16]	52	30	雾化吸入小剂量、大剂量低分子肝素	无	7	①③⑦⑪

①：氧合指数；②：呼吸频率；③：PLT、APTT、FIB、TFPI；④：D-二聚体；⑤：IL-6；⑥：CRP；⑦：肺损伤程度评分；⑧：APACHE Ⅱ评分；⑨：机械通气时间；⑩：ICU住院时间；⑪：7 d死亡率；⑫：28 d死亡率

2.3　Meta分析结果

2.3.1　氧合指数　共有 6 项研究涉及氧合指数，其中有 1 项无明确数据遂不纳入统计，最终共纳入 5 项研究。经统计学检验该 6 项研究存在异质性（图 3，$I^2=76\%$），考虑不同药物干预措施、给药途径、给药剂量可能是造成异质性的原因。根据不同抗凝药物进行亚组分析，肝素或低分子肝素治疗的亚组分析结果均显示出干预组可以显著改善患者的氧合指数（图 4），且经过亚组分析之后各亚组中的氧合指数未显示出明显的异质性。

2.3.2　ICU住院时间　7 项 RCT 研究中共有 3 项涉及 ICU 住院时间的评估，经统计学检验无异质性

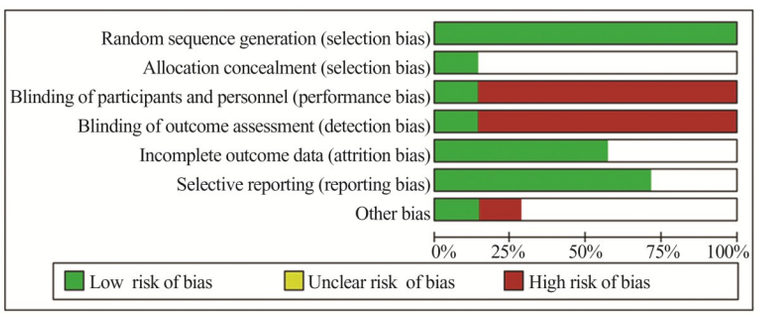


图2 纳入文献质量评价

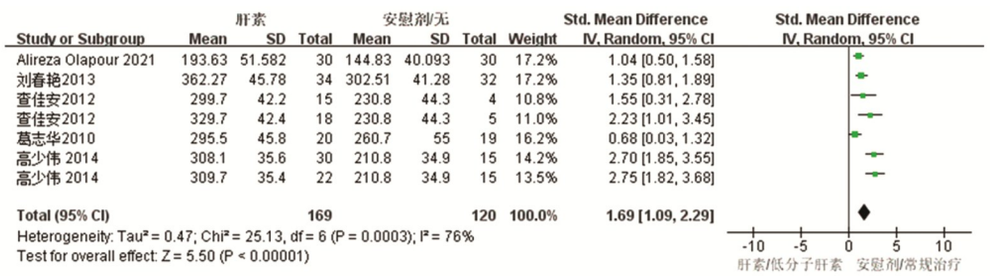


图3 肝素/低分子肝素抗凝治疗对ARDS患者氧合指数影响的森林图

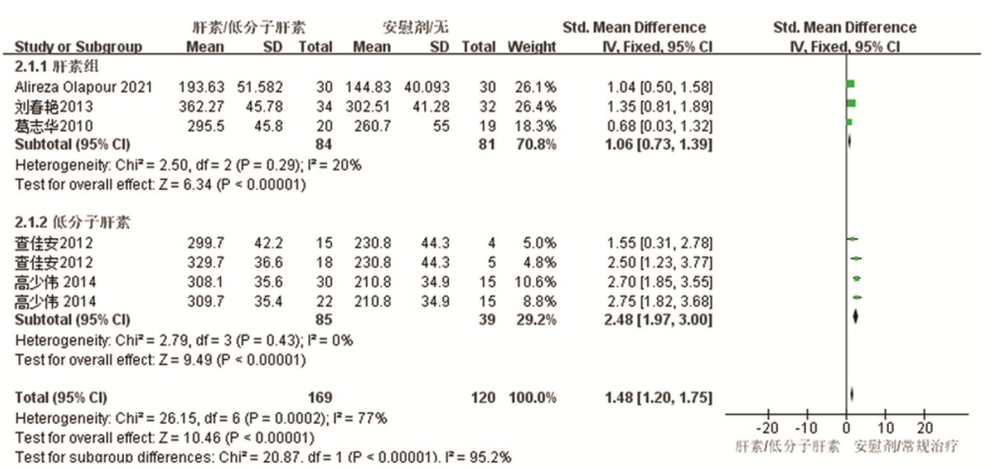


图4 肝素/低分子肝素抗凝治疗ARDS患者氧合指数的亚组分析森林图

(I^2=0%，P=0.76)，故采用固定效应模型进行Meta分析，结果显示试验组和对照组间差异有统计学意义(RR=5.58，P<0.01)(图5)。

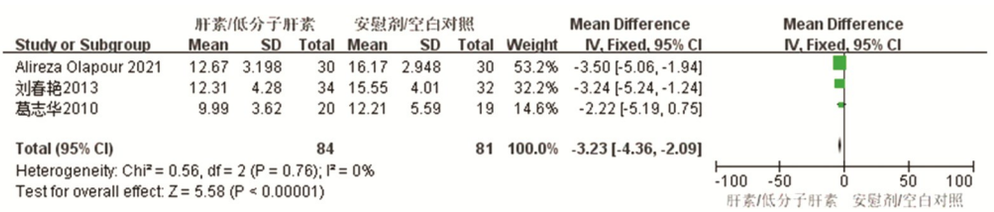


图5 肝素/低分子肝素抗凝治疗对ARDS患者ICU住院时间影响的森林图

2.3.3 机械通气时间 7项RCT研究中有3项涉及机械通气时间的评估，经统计学检验有异质性(I^2=0%，P=0.76)，考虑不同给药途径可能导致统计学异质性，进行机械通气时间的亚组分析，雾化肝素组因文献过少无法进行分析(图6)。静脉泵注肝素亚组分析表明肝素组统计学上无异质性(I^2=0%)，显示出试验组机械通气时间较对照组稍短(P<0.01)。

2.3.4 APTT 7项RCT研究中有6项涉及APTT的评估，经统计学检验无异质性(图8，I^2=

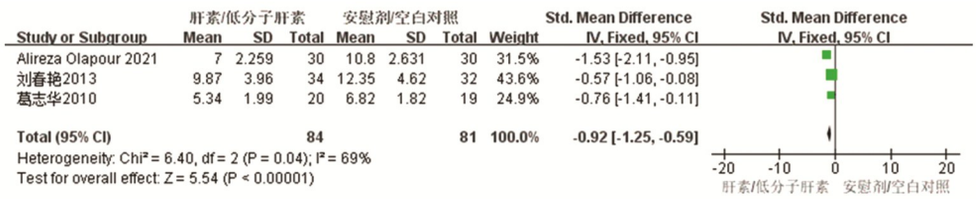


图 6　肝素/低分子肝素抗凝治疗对 ARDS 患者机械通气时间影响的森林图

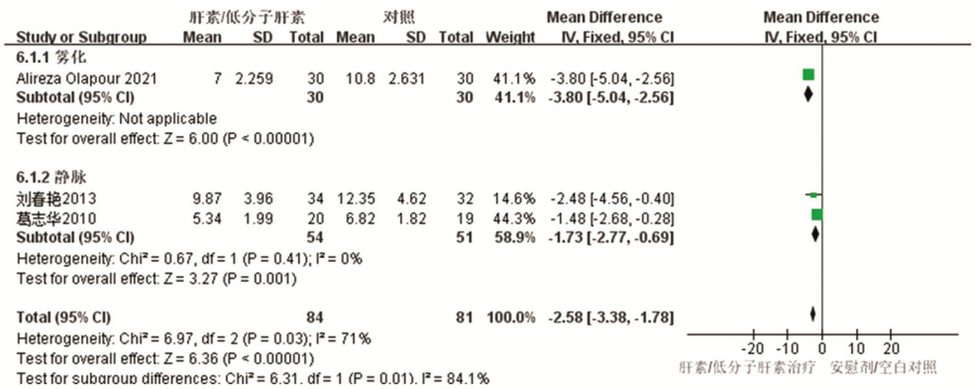


图 7　肝素/低分子肝素抗凝治疗对 ARDS 患者机械通气时间亚组分析的森林图

0%，P=0.85），故采用固定效应模型进行 Meta 分析，结果显示试验组和对照组间差异无统计学意义（RR=1.21，P<0.23），表明使用肝素/低分子肝素治疗并不会延长 APTT，增加出血风险（图 8）。

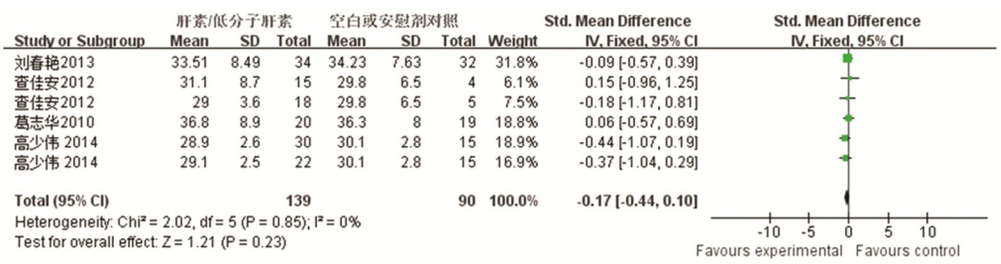


图 8　肝素/低分子肝素抗凝治疗对 ARDS 患者 APTT 的森林图

3　讨论

凝血功能紊乱是 ARDS 的一个关键特征[17]，它与炎症反应紧密相连，共同促进了疾病的进展。在 ARDS 中，凝血系统的激活不仅导致肺泡和间质中的纤维蛋白沉积，形成微血栓，还通过激活血小板和免疫细胞，进一步加剧炎症反应[18]。这种免疫血栓形成的过程在 ARDS 的病理生理学中扮演着重要角色，它涉及到血小板、中性粒细胞、内皮细胞以及凝血和抗凝血因子之间的复杂相互作用[19]。抗凝治疗在 ARDS 的管理中扮演着重要角色，尤其是在低出血风险的患者中[20]。

肝素类抗凝药物，包括普通肝素和低分子肝素，可以通过抑制凝血酶的激活和降低凝血因子Ⅹa 的活性[18]，减少微血栓的形成，改善氧合，缩短 ARDS 患者 ICU 住院时间和机械通气时间。在抗凝药物领域，肝素展现出了显著的优势，它是一种自然存在的抗凝物质，并且兼具一定的抗炎效果。特别是低分子肝素，其半衰期延长且生物利用度高，具备强大的抗凝功效，同时副作用更少。低分子肝素在促进体内血液循环和减轻肺组织损伤方面尤为重要，与常规肝素相比，其疗效更佳，安全性更高。此外，低分子肝素还能有效减轻患者的缺氧状况，大幅降低死亡率。有研究表明联合低分子肝素治疗可有效调节患者体内抗氧化酶水平，抑制炎性因子释放，缓解氧化应激及炎症反应损伤。此前，关于肝素/低分子肝素对 ARDS 患者的疗效研究均表明了肝素/低分子肝素能改善 ARDS 患者的预后，即明显降低 ARDS 患者的机械通气天数、7 d 死亡率、ICU 住院天数等结局。但针对肝素对

ARDS的疗效研究大多数为单中心、小样本临床试验,缺乏大规模、多中心、大样本随机对照试验,本文通过对相关文献进行检索及系统性评价,以期为临床应用肝素类抗凝药物治疗ARDS提供可靠依据。

本研究对涉及氧合指数的5项研究进行统计学检验后发现存在异质性,考虑其异质性可能来源于干预措施的不同,因此我们对不同抗凝药物进行分层,发现与对照组相比,肝素/低分子肝素均可改善ARDS患者的氧合状态。本研究还发现肝素/低分子肝素抗凝治疗可缩短ARDS患者的ICU住院时间。同时本文对ARDS患者机械通气时间进行分析,发现静脉使用肝素组的机械通气时间要低于对照组,而雾化肝素组因文献过少无法进行Meta分析。此外,经分析我们发现使用抗凝治疗不会延长APTT,即可能不会增加出血风险,但本文纳入的7篇研究中并未提及出血的不良事件发生率。

尽管本研究纳入的均为随机对照研究,但仍有其局限性。首先,本文检索采纳的文献语种局限于中英文,纳入的文献多为中文文献,可能产生于语种偏倚;其次,相关文献均未对ARDS的严重程度进行分层研究,可能因治疗效应不同产生偏倚;本文录入的文献数量较少,且对是否进行了双盲研究未描述,可能对研究结果造成影响。在研究领域公开发表的RCT研究质量不高的情况下,可考虑纳入前瞻性队列研究及回顾性研究丰富Meta分析数据,并进行分层分析[21]。总之,在成人ARDS的诊治中,肝素/低分子肝素抗凝治疗可有效改善氧合指数,缩短ICU住院时间,可能是较为有效的治疗手段之一,期待未来能有大规模前瞻性临床研究来论证这一结果。

参考文献

[1] Gorman E A, O'Kane C M, McAuley D F. Acute respiratory distress syndrome in adults: Diagnosis, outcomes, long-term sequelae, and management [J]. Lancet, 2022, 400(10358): 1157-1170.

[2] Matthay M A, Ware L B, Zimmerman G A. The acute respiratory distress syndrome[J]. J Clin Invest, 2012, 122(8): 2731-2740.

[3] Thompson B T, Chambers R C, Liu K D. Acute respiratory distress syndrome[J]. N Engl J Med, 2017, 377(6): 562-572.

[4] Beitler J R, Thompson B T, Baron R M, et al. Advancing precision medicine for acute respiratory distress syndrome[J]. Lancet Respir Med, 2022, 10(1): 107-120.

[5] O'Gara B P, Shaefi S, Gasangwa D V, et al. Anesthetics to prevent lung injury in cardiac surgery: A randomized controlled trial[J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2022, 36(10): 3747-3757.

[6] Sebag S C, Bastarache J A, Ware L B. Therapeutic modulation of coagulation and fibrinolysis in acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome[J]. Curr Pharm Biotechnol, 2011, 12(9): 1481-1496.

[7] MacLaren R, Stringer K A. Emerging role of anticoagulants and fibrinolytics in the treatment of acute respiratory distress syndrome[J]. Pharmacotherapy, 2007, 27(6): 860-873.

[8] Dixon B, Smith R J, Campbell D J, et al. Nebulised heparin for patients with or at risk of acute respiratory distress syndrome: A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial[J]. Lancet Respir Med, 2021, 9(4): 360-372.

[9] Ferguson N D, Fan E, Camporota L, et al. The Berlin definition of ARDS: An expanded rationale, justification, and supplementary material[J]. Intensive Care Med, 2012, 38(10): 1573-1582.

[10] Olapour A, Rashidi M, Javaher Foroush F, et al. Effect of nebulized heparin on weaning off intubated patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS) admitted to intensive care unit (ICU): A randomized clinical trial[J]. Anesth Pain Med, 2021, 11(5): e115938.

[11] 刘春艳, 董跃华, 贾彤, 等. 应用小剂量肝素治疗急性呼吸窘迫综合症的临床疗效[J]. 临床肺科杂志, 2013, 18(5): 828-830.
Liu C Y, Dong Y H, Jia T, et al. Observation of curative effect of low-dose heparin in the treatment of patients with acute respiratory distress syndrome[J]. J Clin Pulm Med, 2013, 18(5): 828-830.

[12] 唐召力, 唐夏楠, 周涛, 等. 肝素早期干预防治急性呼吸窘迫综合征患者凝血功能异常的临床研究[J]. 临床急诊杂志, 2015, 16(12): 926-928.
Tang Z L, Tang X N, Zhou T, et al. The research of heparin in the early intervention to prevent coagulant function abnormality in patients with ARDS[J]. J Clin Emerg, 2015, 16(12): 926-928.

[13] 查佳安, 方长太, 梅玲, 等. 低分子肝素雾化吸入治疗ALI/ARDS的临床疗效观察[J]. 安徽医药, 2012, 16(9): 1335-1337.
Cha J A, Fang C T, Mei L, et al. A clinical study on acute lung injury/acute respiratory distress syndrome treated with ultrasonic atomizing inhalation of low molecular weight heparin[J]. Anhui Med Pharm J, 2012, 16(9): 1335-1337.

[14] 葛志华, 金燕, 韩旭东, 等. 小剂量肝素治疗急性呼吸窘迫综合征的临床疗效[J]. 江苏医药, 2010, 36(8):

895-898.
Ge Z H, Jin Y, Han X D, et al. Clinical efficacy of low dose heparin in trating acute respiratory distress syndrome[J]. Jiangsu Med J, 2010, 36(8): 895-898.

[15] 谢念林, 曹祥, 严四军, 等 . 不同剂量低分子肝素雾化吸入对急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征的作用[J]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2014, 7(2): 182-185.
Xie N L, Cao X, Yan S J, et al. Effects of low molecular weight heparin nebulization at different dose on acute lung injury/acute respiratory distress syndrome[J]. Chin J Lung Dis Electron Ed, 2014, 7(2): 182-185.

[16] 高少伟 . 不同剂量低分子肝素雾化吸入治疗急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征的研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2014, 23(22): 2481-2482.
Gao S W. Study on different doses of low molecular weight heparin atomized inhalation in the treatment of acute lung injury/acute respiratory distress syndrome [J]. Mod J Integr Tradit Chin West Med, 2014, 23 (22): 2481-2482.

[17] Gando S, Kameue T, Nanzaki S, et al. Increased neutrophil elastase, persistent intravascular coagulation, and decreased fibrinolytic activity in patients with posttraumatic acute respiratory distress syndrome[J]. J Trauma, 1997, 42(6): 1068-1072.

[18] 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.

[19] Gando S, Kameue T, Matsuda N, et al. Systemic inflammation and disseminated intravascular coagulation in early stage of ALI and ARDS: Role of neutrophil and endothelial activation[J]. Inflammation, 2004, 28(4): 237-244.

[20] Gonzalez H, Horie S, Laffey J G. Emerging cellular and pharmacologic therapies for acute respiratory distress syndrome[J]. Curr Opin Crit Care, 2021, 27(1): 20-28.

[21] 王浩, 唐晓宇, 王和平,等 . ROBINS-I:评估非随机干预性研究偏倚风险的新工具[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2018, 10(7): 789-793.
Wang H, Tang X Y, Wang H P, et al. ROBINS-I: A new tool for assessing the risk of bias in non-randomized intervention studies[J]. Chin J Evid Based Cardiovasc Med,2018,10(7):789-793.

(2024-07-05 收稿)
编辑　沈建国

(上接第 204 页)

[15] Steinberg K P, Hudson L D, Goodman R B, et al. Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome[J]. N Engl J Med, 2006, 354(16): 1671-1684.

[16] Meduri G U, Golden E, Freire A X, et al. Methylprednisolone infusion in early severe ARDS: Results of a randomized controlled trial[J]. Chest, 2007, 131(4): 954-963.

[17] Seam N, Meduri G U, Wang H H, et al. Effects of methylprednisolone infusion on markers of inflammation, coagulation, and angiogenesis in early acute respiratory distress syndrome[J]. Crit Care Med, 2012, 40(2): 495-501.

[18] Tongyoo S, Permpikul C, Mongkolpun W, et al. Hydrocortisone treatment in early sepsis-associated acute respiratory distress syndrome: Results of a randomized controlled trial[J]. Crit Care, 2016, 20(1): 329.

[19] Villar J, Ferrando C, Martínez D, et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: A multicentre, randomised controlled trial[J]. Lancet Respir Med, 2020, 8(3): 267-276.

[20] Tomazini B M, Maia I S, Cavalcanti A B, et al. Effect of dexamethasone on days alive and ventilator-free in patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome and COVID-19: The CoDEX randomized clinical trial[J]. JAMA, 2020, 324(13): 1307-1316.

[21] Khan Z, Habib Khan M, Hussain S, et al. Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome[J]. Pak J Med Health Sci, 2021, 15(8): 2522-2524.

[22] Hariharan A, Hakeem A R, Radhakrishnan S, et al. The role and therapeutic potential of NF-kappa-B pathway in severe COVID-19 patients[J]. Inflammopharmacology, 2021, 29(1): 91-100.

[23] Thompson B T. Corticosteroids for Ards[J]. Minerva Anestesiol, 2010, 76(6): 441-447.

[24] Matthay M A, Zemans R L, Zimmerman G A, et al. Acute respiratory distress syndrome[J]. Nat Rev Dis Primers, 2019, 5(1): 18.

[25] Fronius M. Treatment of pulmonary edema by ENaC activators/stimulators[J]. Curr Mol Pharmacol, 2013, 6(1): 13-27.

[26] Schwartze J T, Becker S, Sakkas E, et al. Glucocorticoids recruit TGFBR3 and Smad1 to shift transforming growth factor-β signaling from the TGFBR1/Smad2/3 axis to the Acvrl1/Smad1 axis in lung fibroblasts[J]. J Biol Chem, 2014, 289(6): 3262-3275.

(2024-07-04 收稿)
编辑　袁　靓