

急性呼吸窘迫综合征血清生物标记物的研究进展

刘久江, 林 华

(江苏省苏北人民医院 重症医学科, 江苏 扬州, 225001)

摘要: 急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 是由肺内外原因引起的以顽固性低氧血症为显著特征的临床综合征, 病死率较高, 其诊断主要依靠临床表现, 缺乏特异性检验方法, 易被忽视。生物标志物的应用可以为 ARDS 的病理生理机制研究提供重要依据, 并且有助于诊断、风险分层和确定候选治疗靶标。本文对近年来 ARDS 生物标记物的临床应用进展进行综述, 并探讨未来的研究方向及前景, 以期精准医学在 ARDS 管理中的应用提供理论支持。

关键词: 生物标记物; 急性呼吸窘迫综合征; 诊断; 精准医学; 治疗; 表型

中图分类号: R 446; R 563 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2021)23-124-05 DOI: 10.7619/jcmp.20213576

Research progress of serum biomarkers in acute respiratory distress syndrome

LIU Jiujiang, LIN Hua

(Department of Critical Care Medicine, Subei People's Hospital
in Jiangsu Province, Yangzhou, Jiangsu, 225001)

Abstract: Acute respiratory distress syndrome (ARDS), with high mortality, is a clinical syndrome characterized by intractable hypoxemia induced by internal and external causes. However, the diagnosis mainly depends on clinical diagnosis and lacks specific test, which is often ignored. The use of biomarkers can provide important insights into the pathophysiological mechanism of ARDS and contribute to diagnosis, risk stratification and identification of candidate treatment targets. This study summarized the research progress of biomarkers in the clinical application of ARDS in recent years, and discussed its future research direction and prospects, in order to provide theoretical support for precision medicine in ARDS management.

Key words: biomarkers; acute respiratory distress syndrome; diagnosis; precision medicine; treatment; phenotype

急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 是一种严重的急性炎症性肺损伤, 患者病死率为 27% ~ 45%^[1]。相关研究^[2]报道, ARDS 是重症监护病房 (ICU) 常见的临床综合征, ARDS 患者占有 ICU 患者的 10.4%, 占需机械通气患者的 23.4%。然而, 仅 51.3% ~ 78.5% 的 ARDS 病例能被临床医生识别, 这表明临床医生治疗患者时往往忽视了 ARDS 的诊断^[2]。因此, 只有小部分患者可接受 ARDS 治疗措施干预, 如小潮气量通气、高呼气末正压 (PEEP) 通气、神经肌肉阻滞剂和俯卧位干预^[2]。ARDS 诊断与治疗的主要挑战之一是缺乏简单的诊断测试, 导致其诊断依赖于定义, 但该定义无法鉴别 ARDS 的临床和病理生理异质性^[3]。

生物标志物的应用可为 ARDS 的病理生理机制研究提供重要依据, 且有助于诊断、风险分层和确定候选治疗靶标^[4], 现将 ARDS 生物标志物的临床应用进展综述如下。

1 诊断 ARDS 的生物标志物

目前, 临床已发现许多生物标志物与 ARDS 具有不同程度的相关性, 可帮助诊断 ARDS。晚期糖基化终产物可溶性受体 (sRAGE) 是其中之一, 为肺泡 I 型细胞上表达的多配体受体的胞外结构域, 是肺上皮损伤的标志物^[5]。ARDS 患者的血浆 sRAGE 水平升高, 并与肺损伤的严重程度和肺泡液清除机制的损害程度有关^[6]。发展为

ARDS 的创伤患者血浆 sRAGE 水平也会升高^[7], 并与 ARDS 发生风险增加显著相关^[4]。一项荟萃分析^[8]评估了几种生物标志物与 ARDS 诊断和病死率的相关性, 也发现血浆 sRAGE 水平与 ARDS 诊断的 OR 值为 3.48。另一种用于诊断 ARDS 的生物标志物是血管生成素-2 (Ang-2), 其可导致肺内皮屏障功能受损, 是肺内皮损伤的标志物^[9], 对于机械通气^[10]或因创伤入院^[7]的 ICU 患者 ARDS 的发展具有预测价值。研究^[10]还发现, 与单独使用任一组分相比, 将 Ang-2 添加到急性肺损伤预测评分 (LIPS) 生成组合模型提高了诊断区分度, 受试者工作特征曲线的曲线下面积 (AUC) 为 0.84 (95% CI 为 0.78 ~ 0.91)。表面活性蛋白-D (SP-D) 主要在肺泡 2 型细胞中合成, 被认为是肺上皮损伤和炎症的标志物, 与无 ARDS 的对照组相比, ARDS 患者血浆 SP-D 水平更高^[11]。其他具有 ARDS 诊断潜力的血浆生物标志物包括血管性血友病因子 (vWF) (内皮损伤的另一种标志物) 和促炎细胞因子肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素 (IL)-6、IL-8^[8]。相关研究^[7]发现, 由 sRAGE、前胶原肽 III、脑钠肽、Ang-2、IL-8、IL-10 和 TNF- α 组成的一组生物标志物区分 ALI 组和对照组的 AUC 为 0.86 (95% CI 为 0.82 ~ 0.92), 具有较高的诊断准确率。微小 RNA (miRNAs) 在炎症和感染中发挥重要作用, 有研究^[12]报道 ARDS 患者炎症反应标志物 miR-181a、miR-92a 水平显著升高, 而肺动脉内皮细胞抗炎标志物 miR-424 水平显著降低。

2 ARDS 患者预后或风险分层的生物标志物

血浆 SP-D^[13]、vWF^[14]、可溶性肿瘤坏死因子受体 (sTNFr) 1、sTNFr2^[15]、可溶性细胞间黏附分子-1 (sICAM-1)^[16] 和纤溶酶原激活物抑制剂-1 (PAI-1)^[17] 均与 ARDS 患者预后相关。CALFEE C S 等^[18]报道, sRAGE 水平越高, 急性肺损伤的严重程度越高, 患者病死率越高。其他与死亡相关的 ARDS 生物标志物有 Ang-2、IL-6、IL-8、IL-4、IL-2^[19]。内源性抗凝蛋白 C 含量低也与病死率增高和无呼吸机时间减少有关^[17]。TSENG J S 等^[20]研究发现, 血浆降钙素原水平升高与严重社区获得性肺炎引起的 ARDS 病死率增高相关。WANG Q Q 等^[21]发现, miR-103、miR-107 是脓毒症患者 ARDS 发生风险和 28 d 病死率的预测生

物标志物。一项关于内源性碳氧血红蛋白 (COHb) 水平与新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 临床病程和预后关系的研究^[22]发现, ARDS 患者和死亡患者治疗第 5 天的 COHb 水平显著升高 ($P=0.001$)。血清半乳糖凝集素-3 (Galectin-3) 是一种结合 β -半乳糖苷的凝集素, 在免疫炎症反应中具有多种作用。PORTACCI A 等^[23]报告, Galectin-3 水平高于 35.3 ng/mL 的患者病死率升高, 入住 ICU 和发展为 ARDS 的风险增加。由于这种预测 ARDS 预后的潜在效用, 生物标志物也被结合现有的临床预测模型进行研究, 以提高性能。一项汉族患者群体研究^[24]发现, Ang-2 水平和 LIPS 联用比单独预测急性肺损伤的 AUC 更大。结合 2 个临床变量 (年龄、APACHE II 评分) 和 2 个生物标志物 (SP-D、IL-8) 的简化模型也具有较好的性能, 且已在 ARDS 患者中得到验证^[25]。无论是单独使用还是与现有 ARDS 临床预测模型相结合, 生物标志物都可能在 ARDS 的预测和风险分层中发挥作用。

3 ARDS 表型鉴定的生物标志物

ARDS 越来越多地被认为是一种异质性综合征, 其特征是亚表型具有不同的临床、影像学、生物学差异和不同的结局、对治疗的潜在不同反应。ARDS 的直接和间接肺损伤的病因导致不同的肺损伤机制和不同的临床表型^[3]。ARDS 的放射学表型是根据胸部影像学上弥漫性与局灶性浸润模式描述的。目前, 已有越来越多的人利用血浆生物标志物、遗传学标志物等来识别生物亚型或类型。

相关研究^[13]发现, 较高的 SP-D 水平与脓毒症和肺炎患者的死亡风险密切相关, 且与创伤患者的死亡风险较低相关。临床研究^[26]显示, 与间接肺损伤所致 ARDS 患者比较, 直接肺损伤所致 ARDS 患者有较重的肺上皮损伤 (通过血浆 sRAGE、SP-D 评估) 和较轻的肺内皮损伤 (通过血浆 Ang-2 评估)、炎症 (通过血浆 vWF、IL-6、IL-8 评估)。经典 ARDS 患者的 RAGE、P-选择素水平高于 COVID-19 相关 ARDS, Ang-2、ICAM-1 和 E-选择素水平低于 COVID-19 相关 ARDS, COVID-19 ARDS 和经典 ARDS 出现不同的生物标志物表达, 表明两者有不同的病理途径^[27]。

一项前瞻性多中心队列研究^[28]表明, 与局灶性 ARDS 相比, 非局灶性 ARDS 患者血浆 sRAGE、PAI-1 水平显著更高。Ang-2 是最有希望用于

ARDS 类型鉴定的血浆生物标志物之一。血浆 Ang-2 是内皮细胞活化和通透性的一种生物标志物和介质,与 ARDS 风险和预后密切相关^[10]。Ang-2 基因(ANGPT2)的遗传变异与 ARDS 风险相关^[29],外源性给予 Ang-2 可加重啮齿动物模型的肺损伤^[30]。孟德尔随机化分析^[31]表明,血浆 Ang-2 与 ARDS 有因果关系,应优先用于药物开发。血浆 Ang-2 升高所定义的 ARDS 类型可能是对 Ang-2 靶向治疗最有反应的人群。因此,生物标志物可能有助于区分 ARDS 的不同表型,并有可能识别 ARDS 的各种病理生理机制,这些机制可作为未来治疗的靶点。

4 研究前景

此前大多数研究集中在 ARDS 的诊断和预后方面,关于生物标志物在 ARDS 治疗及临床分型方面应用的研究则相对缺乏,亟需开展更多的研究。首先,生物标志物或可用于监测 ARDS 的进展或对治疗干预的反应。研究^[32]发现,采用低潮气量肺保护策略通气的 ARDS 患者,随着时间推移,血浆 SP-D 水平升高幅度较小。由此表明,生物标志物可用于监测肺损伤的进展或修复以及 ARDS 的治疗反应。其次,生物标志物对于鉴定具有共同生物学特征的患者亚群(或表型)至关重要,也有助于人们对 ARDS 病理生理异质性的理解。ARDS 治疗失败的原因之一是 ARDS 的病理生理异质性,生物标志物可能有助于克服这一问题。采用两种水平 PEEP 治疗 ARDS 的研究^[33]发现,高 PEEP 组与低 PEEP 组相比,高炎症表型组患者的 90 d 病死率降低(从 50% 降至 40%),相比之下,低炎症表型患者使用更高水平的 PEEP 时病死率更高。在 ARDS 的液体和导管治疗试验(FACTT)中,采用自由而非保守的液体治疗策略时,高炎症表型的 ARDS 病死率较低^[34],而最初的试验发现液体治疗策略对病死率和保守液体治疗策略的无呼吸机时间没有影响^[35]。关于辛伐他汀治疗 ARDS 试验的二次分析^[36]发现,辛伐他汀也有类似的显著作用,最初的试验发现辛伐他汀和安慰剂的临床结果没有差异,但高炎症表型患者使用辛伐他汀的生存率更高,而低炎症表型患者的治疗反应没有差异。最后,生物标志物的一个主要潜在用法是在未来的介入试验中识别靶向生物通路^[3]。例如,检测血浆 sRAGE 有助于选择肺上皮损伤加重的患者,这

些患者可能受益于上皮靶向治疗,如 β 受体激动剂、角质形成细胞生长因子或抗 RAGE 治疗,以预防或治疗 ARDS^[37-39]。相反,具有明显肺内皮损伤的 ARDS 患者可能从靶向内皮细胞的重组 Ang-1 治疗中获益更多^[26]。生物标志物可能有助于人们提高对不同 ARDS 表型机制的理解,并开发一个分类系统,从而帮助选择最有可能受益于针对特定生物或分子途径的新疗法的患者^[3]。这些进步可成为精准医学在 ARDS 管理中应用的重要一步。

5 限制和挑战

虽然上述研究已证明生物标志物在 ARDS 诊断、分类和预后中的潜在效用,但目前生物标志物在 ARDS 临床管理中的应用和实施仍存在很大的局限性。首先,没有单一的生物标志物能够可靠地预测 ARDS 的诊断或相关结果^[19]。本文讨论的许多研究在招募的患者群体、测试的生物标志物、生物标志物测量的时间与方法以及关注的终点或结果方面存在很大差异,且许多研究受到回顾性研究和/或小样本量的限制。这些因素使得 ARDS 临床治疗中生物标志物的最佳应用方法难以确定。其次,ARDS 生物标志物的检测仍有一些实际问题需在未来的研究中解决。理想的生物标志物应该具有高度的敏感性、特异性和成本效益,并且易于以时间敏感的方式进行检测,从而有助于 ARDS 的治疗^[3]。因此,未来需要开展更多的研究确定哪种生物标志物(或一组生物标志物)在 ARDS 诊断或预后预测方面具有最佳的实用性、准确性。最后,ARDS 生物标志物的最佳采样部位尚存争议,而本文只关注了目前研究最多的血浆蛋白生物标志物。肺泡腔中生物标志物的测试^[19]以及代谢组学^[40]的研究,对于应对 ARDS 精准医学的挑战也可能非常重要。支气管肺泡灌洗液被认为能更好地反映肺损伤期间的局部肺环境,并能捕获肺外部位可能不存在的生物标志物,但需要有创性的采样程序^[41]。检查呼出的气体中的挥发性有机化合物可作为 ARDS 生物标志物^[42]。此外,从机械通气患者热湿交换过滤器收集的液体中寻找生物标志物是有希望的^[43]。STRINGER K A 等^[44]利用核磁共振(NMR)光谱对血浆样本进行初步研究发现,与健康志愿者相比,脓毒症诱导的急性肺损伤患者的总谷胱甘肽、腺苷和磷脂酰丝氨酸水平较高,而鞘磷脂水平较

低。VISWAN A 等^[45]研究了 ARDS 患者肺泡灌洗液的 NMR 波谱,并鉴定了 29 种代谢物,以其中 6 种代谢物(脯氨酸、赖氨酸、精氨酸、牛磺酸、苏氨酸、谷氨酸)构建一个预测模型,用于区分轻度和中度/重度 ARDS。然而,这些方法及其在 ARDS 管理中的潜在价值还需要进一步评估。

6 小 结

目前,许多生物标志物已被用于 ARDS 的诊断、分类和预测中,生物标志物的研究有望阐明急性肺损伤和修复的病理生理机制。但由于正在测试的生物标记物数量众多,且测量方法和测量时间具有广泛的可变性,目前生物标记物的临床应用仍会受到限制。未来,研究人员还需进一步确定哪些生物标记物在 ARDS 的诊断或预后预测中具有较好的临床实用性、成本效益,且需不断规范生物标记物的测量方法,前瞻性地验证其在 ARDS 临床治疗中的应用价值。

参考文献

- [1] FORCE A D T, RANIERI V M, RUBENFELD G D, *et al.* Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition[J]. *JAMA*, 2012, 307(23): 2526-2533.
- [2] BELLANI G, LAFFEY J G, PHAM T, *et al.* Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries[J]. *JAMA*, 2016, 315(8): 788-800.
- [3] REILLY J P, CALFEE C S, CHRISTIE J D. Acute respiratory distress syndrome phenotypes[J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2019, 40(1): 19-30.
- [4] VAN DER ZEE P, RIETDIJK W, SOMHORST P, *et al.* A systematic review of biomarkers multivariately associated with acute respiratory distress syndrome development and mortality[J]. *Crit Care*, 2020, 24(1): 243.
- [5] JABAUDÓN M, FUTIER E, ROSZYK L, *et al.* Soluble form of the receptor for advanced glycation end products is a marker of acute lung injury but not of severe Sepsis in critically ill patients[J]. *Crit Care Med*, 2011, 39(3): 480-488.
- [6] JONES T K, FENG R, KERCHBERGER V E, *et al.* Plasma sRAGE Acts as a genetically regulated causal intermediate in Sepsis-associated acute respiratory distress syndrome[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020, 201(1): 47-56.
- [7] FREMONT R D, KOYAMA T, CALFEE C S, *et al.* Acute lung injury in patients with traumatic injuries: utility of a panel of biomarkers for diagnosis and pathogenesis[J]. *J Trauma*, 2010, 68(5): 1121-1127.
- [8] TERPSTRA M L, AMAN J, VAN NIEUW AMERONGEN G P, *et al.* Plasma biomarkers for acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. *Crit Care Med*, 2014, 42(3): 691-700.
- [9] VAN DER HEIJDEN M, VAN NIEUW AMERONGEN G P, KOOLWIJK P, *et al.* Angiotensin-2, permeability oedema, occurrence and severity of ALI/ARDS in septic and non-septic critically ill patients[J]. *Thorax*, 2008, 63(10): 903-909.
- [10] AGRAWAL A, MATTHAY M A, KANGELARIS K N, *et al.* Plasma angiotensin-2 predicts the onset of acute lung injury in critically ill patients[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 187(7): 736-742.
- [11] PARK J, PABÓN M, CHOI A M K, *et al.* Plasma surfactant protein-D as a diagnostic biomarker for acute respiratory distress syndrome: validation in US and Korean cohorts[J]. *BMC Pulm Med*, 2017, 17(1): 204.
- [12] ZHU Z, LIANG L, ZHANG R, *et al.* Whole blood microRNA markers are associated with acute respiratory distress syndrome[J]. *Intensive Care Med Exp*, 2017, 5(1): 38.
- [13] EISNER M D, PARSONS P, MATTHAY M A, *et al.* Plasma surfactant protein levels and clinical outcomes in patients with acute lung injury[J]. *Thorax*, 2003, 58(11): 983-988.
- [14] WARE L B, EISNER M D, THOMPSON B T, *et al.* Significance of von Willebrand factor in septic and nonseptic patients with acute lung injury[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004, 170(7): 766-772.
- [15] PARSONS P E, MATTHAY M A, WARE L B, *et al.* Elevated plasma levels of soluble TNF receptors are associated with morbidity and mortality in patients with acute lung injury[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2005, 288(3): L426-L431.
- [16] CALFEE C S, EISNER M D, PARSONS P E, *et al.* Soluble intercellular adhesion molecule-1 and clinical outcomes in patients with acute lung injury[J]. *Intensive Care Med*, 2009, 35(2): 248-257.
- [17] WARE L B, MATTHAY M A, PARSONS P E, *et al.* Pathogenetic and prognostic significance of altered coagulation and fibrinolysis in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome[J]. *Crit Care Med*, 2007, 35(8): 1821-1828.
- [18] CALFEE C S, WARE L B, EISNER M D, *et al.* Plasma receptor for advanced glycation end products and clinical outcomes in acute lung injury[J]. *Thorax*, 2008, 63(12): 1083-1089.
- [19] GARCÍA-LAORDEN M I, LORENTE J A, FLORES C, *et al.* Biomarkers for the acute respiratory distress syndrome: how to make the diagnosis more precise[J]. *Ann Transl Med*, 2017, 5(14): 283.
- [20] TSENG J S, CHAN M C, HSU J Y, *et al.* Procalcitonin is a valuable prognostic marker in ARDS caused by community-acquired pneumonia[J]. *Respirology*, 2008, 13(4): 505-509.
- [21] WANG Q Q, FENG Q, ZHANG Y M, *et al.* Decreased microRNA 103 and microRNA 107 predict increased risks of a-

- cute respiratory distress syndrome and 28-day mortality in Sepsis patients[J]. *Medicine*, 2020, 99(25): e20729.
- [22] KERGET B, KERGET F, KOÇAK A O, *et al.* Is endogenous carboxyhaemoglobin level a useful biomarker of clinical course and prognosis in COVID-19 patients[J]. *Int J Clin Pract*, 2021, 75(11): e14680.
- [23] PORTACCI A, DIAFERIA F, SANTOMASI C, *et al.* Galectin-3 as prognostic biomarker in patients with COVID-19 acute respiratory failure[J]. *Respir Med*, 2021, 187: 106556.
- [24] XU Z, WU G M, LI Q, *et al.* Predictive value of combined LIPS and ANG-2 level in critically ill patients with ARDS risk factors[J]. *Mediators Inflamm*, 2018, 2018: 1739615.
- [25] ZHAO Z, WICKERSHAM N, KANGELARIS K N, *et al.* External validation of a biomarker and clinical prediction model for hospital mortality in acute respiratory distress syndrome[J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43(8): 1123–1131.
- [26] CALFEE C S, JANZ D R, BERNARD G R, *et al.* Distinct molecular phenotypes of direct vs indirect ARDS in single-center and multicenter studies[J]. *Chest*, 2015, 147(6): 1539–1548.
- [27] SPADARO S, FOGAGNOLO A, CAMPO G, *et al.* Markers of endothelial and epithelial pulmonary injury in mechanically ventilated COVID-19 ICU patients[J]. *Crit Care Lond Engl*, 2021, 25(1): 74.
- [28] MROZEK S, JABAUDON M, JABER S, *et al.* Elevated plasma levels of sRAGE are associated with nonfocal CT-based lung imaging in patients with ARDS: a prospective multicenter study[J]. *Chest*, 2016, 150(5): 998–1007.
- [29] MEYER N J, LI M, FENG R, *et al.* ANGPT2 genetic variant is associated with trauma-associated acute lung injury and altered plasma angiotensin-2 isoform ratio[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 183(10): 1344–1353.
- [30] BHANDARI V, CHOO-WING R, HARIJITH A, *et al.* Increased hyperoxia-induced lung injury in nitric oxide synthase 2 null mice is mediated via angiotensin 2[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2012, 46(5): 668–676.
- [31] REILLY J P, WANG F, JONES T K, *et al.* Plasma angiotensin-2 as a potential causal marker in Sepsis-associated ARDS development: evidence from Mendelian randomization and mediation analysis[J]. *Intensive Care Med*, 2018, 44(11): 1849–1858.
- [32] DETERMANN R M, ROYAKKERS A A, HAITSMA J J, *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.
- [33] 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.
- [34] FAMOUS K R, DELUCCHI K, WARE L B, *et al.* Acute respiratory distress syndrome subphenotypes respond differently to randomized fluid management strategy[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 195(3): 331–338.
- [35] National heart, lung, and blood institute acute respiratory distress syndrome (ARDS) clinical trials network. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury[J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(24): 2564–2575.
- [36] MCAULEY D F, LAFFEY J G, O’KANE C M, *et al.* Simvastatin in the acute respiratory distress syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(18): 1695–1703.
- [37] JABAUDON M, BLONDONNET R, ROSZYK L, *et al.* Soluble receptor for advanced glycation end-products predicts impaired alveolar fluid clearance in acute respiratory distress syndrome[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, 192(2): 191–199.
- [38] JABAUDON M, BLONDONNET R, PEREIRA B, *et al.* Plasma sRAGE is independently associated with increased mortality in ARDS: a meta-analysis of individual patient data[J]. *Intensive Care Med*, 2018, 44(9): 1388–1399.
- [39] AUDARD J, GODET T, BLONDONNET R, *et al.* Inhibition of the receptor for advanced glycation end-products in acute respiratory distress syndrome: a randomised laboratory trial in piglets[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 9227.
- [40] METWALY S M, WINSTON B W. Systems biology ARDS research with a focus on metabolomics[J]. *Metabolites*, 2020, 10(5): 207.
- [41] METWALY S, COTE A, DONNELLY S J, *et al.* Evolution of ARDS biomarkers: Will metabolomics be the answer[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2018, 315(4): L526–L534.
- [42] BOS L D, WEDA H, WANG Y, *et al.* Exhaled breath metabolomics as a noninvasive diagnostic tool for acute respiratory distress syndrome[J]. *Eur Respir J*, 2014, 44(1): 188–197.
- [43] MCNEIL J B, SHAVER C M, KERCHBERGER V E, *et al.* Novel method for noninvasive sampling of the distal airspace in acute respiratory distress syndrome[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, 197(8): 1027–1035.
- [44] STRINGER K A, SERKOVA N J, KARNOVSKY A, *et al.* Metabolic consequences of Sepsis-induced acute lung injury revealed by plasma ¹H-nuclear magnetic resonance quantitative metabolomics and computational analysis[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2011, 300(1): L4–L11.
- [45] VISWAN A, SINGH C, RAI R K, *et al.* Metabolomics based predictive biomarker model of ARDS: a systemic measure of clinical hypoxemia[J]. *PLoS One*, 2017, 12(11): e0187545.

(本文编辑: 陆文娟)