

脓毒症患者血清 NLRC3、ECM1 表达与急性呼吸窘迫综合征的相关性研究

邢小艳, 刘力瑞, 白 龙, 姬妍娜, 贺小龙

(陕西省延安市中医医院 重症医学科, 陕西 延安, 716000)

摘要: 目的 探讨脓毒症患者血清 NOD 样受体家族含 CARD 结构域蛋白 3 (NLRC3)、细胞外基质蛋白 1 (ECM1) 表达与急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 的相关性。方法 选取脓毒症患者 133 例纳入脓毒症组, 并选取同时间段体检健康者 80 例纳入对照组。根据是否并发 ARDS 分为 ARDS 组 (52 例) 和非 ARDS 组 (81 例), 采用酶联免疫吸附法检测血清 NLRC3、ECM1 表达。通过多因素 Logistic 回归分析筛选脓毒症患者并发 ARDS 的因素。采用受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清 NLRC3、ECM1 表达对脓毒症患者并发 ARDS 的预测价值。结果 与对照组比较, 脓毒症组血清 NLRC3 表达降低, ECM1 表达升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。133 例脓毒症患者 ARDS 发生率为 39.10% (52/133)。与非 ARDS 组比较, ARDS 组血清 NLRC3 表达降低, ECM1 表达升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。脓毒症患者并发 ARDS 的独立危险因素为序贯器官衰竭评估评分增加、血乳酸升高、ECM1 升高, 独立保护因素为 NLRC3 升高 ($P < 0.05$)。血清 NLRC3、ECM1 表达联合预测脓毒症患者并发 ARDS 的曲线下面积为 0.887, 大于血清 NLRC3、ECM1 表达单独预测的 0.811、0.792 ($P < 0.05$)。结论 脓毒症患者血清 NLRC3 表达降低和 ECM1 表达升高与并发 ARDS 密切相关。血清 NLRC3、ECM1 表达联用对脓毒症患者并发 ARDS 有较高的预测价值。

关键词: 脓毒症; NOD 样受体家族含 CARD 结构域蛋白 3; 细胞外基质蛋白 1; 急性呼吸窘迫综合征; 影响因素

中图分类号: R 459.7; R 446; R 441.8 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2024)21-038-05 DOI: 10.7619/jcmp.20242473

Correlations of serum NLRC3 and ECM1 expression with acute respiratory distress syndrome in sepsis patients

XING Xiaoyan, LIU Lirui, BAI Long, JI Yanna, HE Xiaolong

(Department of Critical Care Medicine, Yan'an Hospital of Traditional Chinese Medicine in Shaanxi Province, Yan'an, Shaanxi, 716000)

Abstract: **Objective** To investigate the correlations of serum levels of NOD-like receptor family CARD domain containing 3 (NLRC3) and extracellular matrix protein 1 (ECM1) with the development of acute respiratory distress syndrome (ARDS) in patients with sepsis. **Methods** A total of 133 patients with sepsis were enrolled in sepsis group, and 80 healthy individuals during the same period were included in control group. The sepsis group was further divided into ARDS group (52 cases) and non-ARDS group (81 cases) based on the presence or absence of ARDS. Serum levels of NLRC3 and ECM1 expression were measured using enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA). Multivariate Logistic regression analysis was used to identify factors associated with the development of ARDS in sepsis patients. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was performed to evaluate the predictive value of serum NLRC3 and ECM1 levels for ARDS in sepsis patients. **Results** Compared with the control group, the sepsis group had significantly lower serum NLRC3 level and higher ECM1 level ($P < 0.05$). The incidence of ARDS in the 133 sepsis patients was 39.10% (52/133). Compared with the non-ARDS group, the ARDS group had significantly lower serum NLRC3 level and higher ECM1 level ($P < 0.05$). Independent risk factors for the development of ARDS in sepsis patients were increased Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score, elevated blood lactate level

and increased ECM1 level, while increased NLRC3 level was an independent protective factor ($P < 0.05$). The area under the curve for the combined prediction of serum NLRC3 and ECM1 expression in sepsis patients with ARDS was 0.887, which was greater than 0.811 and 0.792 predicted by serum NLRC3 and ECM1 expression alone ($P < 0.05$). **Conclusion** Decreased serum NLRC3 level and increased ECM1 level are closely associated with the development of ARDS in sepsis patients. The combined assessment of serum NLRC3 and ECM1 level has a high predictive value for ARDS in sepsis patients.

Key words: sepsis; NOD-like receptor family CARD domain containing 3; extracellular matrix protein 1; acute respiratory distress syndrome; risk factors

脓毒症是由细菌、真菌或其他微生物毒素(如脂多糖)引起的一种严重感染性疾病,具有发病急、进展快等特点,可在短时间内引起多个器官功能受损或衰竭,致死率极高^[1]。据中国重症医学临床研究协作组报道,中国住院患者脓毒症发病率约为 421.85/10 万,院内病死率高达 30.0%^[2]。急性呼吸衰竭综合征(ARDS)是脓毒症最严重的并发症之一,其可促进器官功能障碍发展^[3]。研究^[4]证实,炎症反应参与脓毒症并发 ARDS 的发生与发展。NOD 样受体家族含 CARD 结构域蛋白 3(NLRC3)是一种调节性模式识别受体,能影响炎症信号通路抑制炎症进程^[5]。文献^[6]报道,NLRC3 在脓毒症诱导的小鼠急性肺损伤中低表达。细胞外基质蛋白 1(ECM1)是一种分泌型糖蛋白,其能通过调节巨噬细胞功能促进炎症发展^[7]。研究^[8]表明,ECM1 在脓毒症诱导的急性肺损伤小鼠中高表达。然而,关于脓症患者血清 NLRC3、ECM1 表达与 ARDS 的相关性尚不清楚。本研究分析脓症患者血清 NLRC3、ECM1 的表达变化,探讨二者与并发 ARDS 的关系及其预测价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 1 月—2023 年 12 月本院收治的脓症患者 133 例(脓毒症组),符合 Sepsis-3^[9]诊断标准[感染+序贯器官衰竭评估(SOFA)评分 2 分及以上],患者或家属自愿签署知情同意书。脓毒症组患者年龄为 43~87 岁,平均(66.98±8.65)岁;女 55 例,男 78 例;感染部位为呼吸系统者 42 例、血液系统者 54 例、消化系统者 9 例、神经系统者 10 例、泌尿系统者 9 例、其他者 9 例;基础疾病为脑血管病者 20 例、糖尿病者 59 例、冠心病者 49 例、慢性肝病者 12 例、高血压者 53 例。

纳入标准:① 年龄 18 岁及以上者;② 初次诊断为脓毒症患者;③ 资料完整者。排除标准:① 合并恶性肿瘤和自身免疫性疾病者;② 合并心、脑、肾等其他重要器官损害者;③ 既往具有慢性阻塞性肺疾病、急性肺损伤、肺结核、间质性肺疾病、先天性肺发育不良等肺疾病者;④ 自动出院或放弃治疗者;⑤ 入住重症监护室时间 < 48 h 者;⑥ 脑卒中、终末期肾病等重大疾病或疾病终末期者;⑦ 哺乳期、妊娠妇女;⑧ 精神病者;⑨ 入院前接受血制品输注、使用抗凝剂或免疫抑制剂者。另选取同时间段体检健康者 80 例(对照组),年龄为 32~78 岁,女 33 例,男 47 例。2 组年龄、性别比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究已通过医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 血清 NLRC3、ECM1 表达检测:收集 3 mL 入院时脓毒症患者和体检时对照组肘静脉血,经 3 000×g 离心(半径 15 cm)25 min,取上层血清,采用武汉菲恩生物科技有限公司提供的 Human NLRC3 ELISA Kit、Human ECM1 ELISA Kit(编号:EH4547、EH1970)检测 NLRC3、ECM1 表达。

1.2.2 资料收集:收集并统计脓症患者一般资料,包括性别、年龄、吸烟史、饮酒史、合并症、感染部位、SOFA 评分(包括 6 个项目,总分 0~28 分,得分越高表示脓症患者病情越严重)^[9]、血肌酐、血尿酸、血红蛋白、白蛋白、降钙素原、血乳酸、白细胞计数、血小板计数等资料。

1.3 脓毒症并发 ARDS 诊断和分组

参考 2012 柏林新定义^[10]诊断 ARDS。① 发病时间:从已知临床损害或新发或加重呼吸系统症状至符合诊断的时间≤7 d。② 肺水肿原因:不能完全用过度液体负荷或心力衰竭解释的呼吸衰竭。③ 胸部影像学:不能完全用结节、肺不张/大叶、积液解释的双侧浸润影。④ 氧合情况:

呼气末正压 ≥ 5 cmH₂O 时,动脉血氧分压/吸入气氧浓度 ≤ 300 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa)。符合以上 4 点诊断为 ARDS。根据是否并发 ARDS 将脓毒症患者分为 ARDS 组和非 ARDS 组。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 28.0 软件进行数据分析,采用 GraphPad Prism 8.0 软件制图。计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,使用 χ^2 检验;偏态计量资料以 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,使用 U 检验;正态计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,行 t 检验。采用多因素 Logistic 回归分析法筛选脓毒症患者并发 ARDS 的影响因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 NLRC3、ECM1 表达对脓毒症患者并发 ARDS 的预测价值;采用 Delong 检验比较血清 NLRC3、ECM1 表达单独与联合预测的曲线下面积(AUC);检验水准设定为 $\alpha = 0.05$ 。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血清 NLRC3、ECM1 表达比较

与对照组比较,脓毒症组血清 NLRC3 表达降

低,ECM1 表达升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 2 组血清 NLRC3、ECM1 表达比较
($\bar{x} \pm s$) [$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	<i>n</i>	NLRC3/(ng/mL)	ECM1/(pg/mL)
脓毒症组	133	1.60(1.08, 2.28)*	147.96 $\pm$ 36.69*
对照组	80	4.11(2.79, 5.77)	94.09 $\pm$ 22.72

NLRC3: NOD 样受体家族含 CARD 结构域蛋白 3;
ECM1: 细胞外基质蛋白 1。与对照组比较, * $P < 0.05$ 。

2.2 亚组一般资料和血清 NLRC3、ECM1 表达比较

133 例脓毒症患者并发 ARDS 者 52 例, ARDS 发生率为 39.10%(52/133)。与非 ARDS 组比较, ARDS 组 SOFA 评分、血乳酸、ECM1 表达升高,白蛋白、NLRC3 表达降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);2 组患者性别、年龄、吸烟史、饮酒史、合并症、感染部位、血肌酐、血尿酸、血红蛋白、降钙素原、白细胞计数、血小板计数比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 2 组一般资料和血清 NLRC3、ECM1 表达比较($\bar{x} \pm s$) [$n(\%)$] [$M(P_{25}, P_{75})$]

指标	分类	ARDS 组(<i>n</i> = 52)	非 ARDS 组(<i>n</i> = 81)	$\chi^2/t/Z$	<i>P</i>
性别	男	32(61.54)	46(56.79)	0.294	0.587
	女	20(38.46)	35(43.21)		
年龄/岁		68.71 $\pm$ 8.53	65.86 $\pm$ 8.59	1.870	0.064
吸烟史		19(36.54)	24(29.63)	0.691	0.406
饮酒史		13(25.00)	14(17.28)	1.165	0.280
合并症	脑血管病	10(19.23)	10(12.35)	1.175	0.278
	糖尿病	27(51.92)	32(39.51)	1.978	0.160
	冠心病	21(40.38)	28(34.57)	0.160	0.497
	慢性肝病	6(11.54)	6(7.41)	0.251	0.616
	高血压	22(42.31)	31(38.27)	0.215	0.643
感染部位	呼吸系统	15(28.85)	27(33.33)	3.035	0.695
	血液系统	25(48.08)	29(35.80)		
	消化系统	4(7.69)	5(6.17)		
	神经系统	3(5.77)	7(8.64)		
	泌尿系统	3(5.77)	6(7.41)		
	其他	2(3.85)	7(8.64)		
SOFA 评分/分		8.00(6.00, 10.00)	5.00(4.00, 7.00)	-5.734	<0.001
血肌酐/(μ mol/L)		90.85(78.41, 107.95)	83.19(63.36, 107.28)	-1.854	0.064
血尿酸/(μ mol/L)		376.01(268.72, 577.25)	379.96(238.86, 469.17)	-1.227	0.220
血红蛋白/(g/L)		101.19 $\pm$ 28.97	110.23 $\pm$ 23.80	-1.962	0.052
白蛋白/(g/L)		28.45 $\pm$ 4.28	30.84 $\pm$ 4.23	-3.171	0.002
降钙素原/(μ g/L)		5.60(2.55, 9.55)	4.91(2.36, 7.05)	-1.865	0.062
血乳酸/(mmol/L)		4.56(2.45, 6.51)	3.24(1.73, 4.01)	-3.574	<0.001
白细胞计数/($\times 10^9$ /L)		12.96(11.07, 15.75)	11.87(7.05, 14.73)	-1.817	0.069
血小板计数/($\times 10^9$ /L)		161.50(118.84, 192.35)	207.89(104.17, 285.94)	-1.674	0.094
NLRC3/(ng/mL)		1.09(0.73, 1.54)	1.95(1.48, 2.65)	-6.050	<0.001
ECM1/(pg/mL)		170.76 $\pm$ 29.74	133.31 $\pm$ 33.20	6.606	<0.001

2.3 脓毒症患者并发 ARDS 的多因素 Logistic 回归分析

以是否并发 ARDS (是 = 1, 否 = 0) 为因变量,表 2 有差异的项目[SOFA 评分、白蛋白、血乳酸、NLRC3、ECM1 (连续变量均原值录入)]为自

变量,进行 Logistic 回归分析。结果显示,脓毒症患者并发 ARDS 的独立危险因素为 SOFA 评分增加、血乳酸升高、ECM1 升高,独立保护因素为 NLRC3 升高($P < 0.05$),见表 3。

表 3 脓毒症患者并发 ARDS 的多因素 Logistic 回归分析

变量	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95% CI
SOFA 评分增加	0.505	0.140	13.033	<0.001	1.657	1.260 ~ 2.180
白蛋白升高	-0.143	0.079	3.241	0.072	0.867	0.742 ~ 1.013
血乳酸升高	0.383	0.169	5.158	0.023	1.467	1.054 ~ 2.043
NLRC3 升高	-0.181	0.045	16.498	<0.001	0.834	0.765 ~ 0.911
ECM1 升高	0.040	0.011	13.061	<0.001	1.040	1.018 ~ 1.063

2.4 血清 NLRC3、ECM1 表达对脓毒症患者并发 ARDS 的预测价值

通过 Logistic 回归拟合血清 NLRC3、ECM1 表达预测概率[$\ln(P/1-P) = -3.4171 - 0.164 \times \text{NLRC3} + 0.037 \times \text{ECM1}$]。绘制血清 NLRC3、ECM1 表达单独与联合预测脓毒症患者并发

ARDS 的 ROC 曲线,并计算和比较 AUC。结果显示,血清 NLRC3、ECM1 表达联合预测的 AUC 为 0.887,大于血清 NLRC3、ECM1 表达单独预测的 0.811、0.792(Z 值分别为 2.788、3.038, P 值分别为 0.005、0.002)。见表 4 和图 1。

表 4 血清 NLRC3、ECM1 表达对脓毒症患者并发 ARDS 的预测价值

指标	AUC	95% CI	P	Cut-off	敏感度/%	特异度/%	Youden 指数
NLRC3	0.811	0.735 ~ 0.874	<0.001	1.60 ng/mL	84.62	71.60	0.562
ECM1	0.792	0.714 ~ 0.858	<0.001	123.68 pg/mL	100.00	43.21	0.432
二者联合	0.887	0.820 ~ 0.935	<0.001	0.37	82.69	83.95	0.666

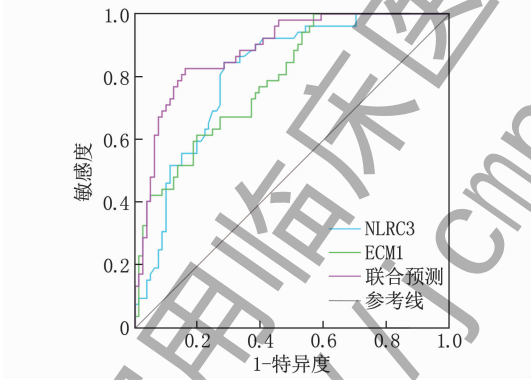


图 1 血清 NLRC3、ECM1 表达预测脓毒症患者并发 ARDS 的 ROC 曲线

3 讨论

ARDS 是多种因素引起肺泡-毛细血管通透性增强和弥漫性损伤,进而导致的弥漫性肺部炎症综合征,可引起难治性低氧血症、进行性呼吸窘迫,最终引起多器官系统功能衰竭^[10]。肺脏因其高度血供、高度免疫活性、与外界环境接触面积大(暴露于外界环境)、肺泡表面积大(暴露于损害因素)等特点,更容易受到脓毒症引发的全身炎症反应的影响^[11]。脓毒症并发 ARDS 涉及多种病

理生理过程,针对单一方面的治疗效果不佳,除机械通气外尚缺乏有效的治疗措施,导致该类患者总体预后仍然很差^[12]。本组脓毒症患者 ARDS 发生率为 39.10%,与国内学者徐宁等^[13]报道的 40.39% 相近,提示脓毒症患者 ARDS 发生率较高。因此,早期预测脓毒症患者并发 ARDS,对及时采取干预措施、降低 ARDS 发生率和改善患者预后意义重大。

炎症反应是脓毒症并发 ARDS 的核心机制,脓毒症过程中免疫炎症失衡引发炎症消退延迟、炎症自限性破坏、炎症消退障碍,致使炎症反应失控,通过加剧肺部炎症和组织结构损害导致 ARDS 发生^[14]。模式识别受体是免疫系统重要组成部分,脓毒症过程中病原相关分子模式可被识别并与模式识别受体结合,从而启动免疫炎症反应,促进脓毒症发生发展^[15]。NLRC3 是由单核细胞、巨噬细胞和树突状细胞等免疫细胞表达的一种模式识别受体,能通过其结构域(如 NACHT 结构域、CARD 结构域等)与其他蛋白质相互作用,抑制下游核因子- κ B (NF- κ B) 信号通路活化,或与 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NLRP3) 竞争性

结合凋亡相关斑点样蛋白,抑制 NLRP3 炎症小体组装,进而发挥抗炎作用^[5]。呼吸机诱导的大鼠肺损伤模型中,NLRP3 在大鼠肺组织、支气管肺泡灌洗液和血清中低表达,上调 NLRC3 表达可以减少白细胞介素-1 β /18 表达,进而减轻大鼠肺部炎症和损伤^[16-17]。敲除 *NLRC3* 基因可影响 IkB 激酶/NF- κ B p65/缺氧诱导因子-1 α ,在体内外促进肺动脉平滑肌细胞和内皮细胞炎症、凋亡和纤维化^[18]。这些研究说明 NLRC3 与肺损伤密切相关。研究^[19]指出,脓毒症免疫抑制过程中,补充 NLRC3 能通过多条途径抑制 NF- κ B 激活,进而改善脓毒症小鼠免疫防御功能。但血清 NLRC3 表达与脓症患者并发 ARDS 的关系尚未可知。本研究结果显示,脓症患者血清 NLRC3 表达降低,NLRC3 升高为脓症患者并发 ARDS 的独立保护因素,说明血清 NLRC3 表达升高能降低脓症患者并发 ARDS 风险。究其原因,NLRC3 作为抑制性 NOD 样受体,能通过多个结合域抑制 NF- κ B 信号通路活化,抑制炎症因子产生和降低炎症反应程度,减轻肺泡、肺毛细血管等组织功能损伤,进而降低脓症患者并发 ARDS 的风险^[16-17];同时 NLRC3 能竞争性结合凋亡相关斑点样蛋白抑制 NLRP3 炎症小体组装来阻断细胞焦亡,从而减轻肺组织失控性炎症反应损伤,降低脓症患者并发 ARDS 的风险^[20]。基础实验^[6]显示,上调 NLRC3 能通过减轻肺部过度炎症反应,抑制脓毒症诱导的小鼠急性肺损伤。

巨噬细胞是负责吞噬和清除体内的病原微生物和损伤细胞的重要免疫细胞,脓毒症过程中巨噬细胞激活能极化为 M1(促炎型)与 M2(抗炎型)巨噬细胞以参与调节炎症反应和免疫应答,M1/M2 巨噬细胞不平衡可导致大量炎症介质释放,促进脓毒症发生发展^[21]。ECM1 是主要由巨噬细胞等免疫细胞表达的一种胞外基质蛋白,能与巨噬细胞表面的受体相互作用,通过信号传导及转录激活蛋白 5 (STAT5) 调节巨噬细胞的活性和功能,其被认为是 M1/M2 巨噬细胞极化的关键因子^[7]。ECM1 能通过粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子/STAT5 信号通路,促进 M1 巨噬细胞极化,进而增强组织炎症反应^[22]。文献^[23]报道,ECM1 在脂多糖诱导的体外脓毒症模型巨噬细胞中高表达,下调 ECM1 能通过阻断 STAT5 信号通路抑制 M1 巨噬细胞极化,促进 M2 巨噬细胞极化,进而减轻脓毒症诱导的炎症和肾损伤。研究^[8]表明,

脓毒症诱导的急性肺损伤小鼠肺组织、肺泡灌洗液中 ECM1 表达上调,抑制 ECM1 能减弱 STAT5 信号通路,通过促进 M2 巨噬细胞极化改善大鼠的肺损伤。因此推测血清 ECM1 表达可能与脓症患者并发 ARDS 有关。本研究结果显示,脓症患者血清 ECM1 表达升高,且 ECM1 升高为脓症患者并发 ARDS 的独立危险因素,说明血清 ECM1 表达升高会增加脓症患者并发 ARDS 风险。究其原因 ECM1 能激活 STAT5 信号通路,促进脓毒症过程中大量巨噬细胞极化为 M1 巨噬细胞,减少 M2 巨噬细胞极化,导致肺部抗炎与炎症反应失衡和抗炎能力不足,加剧肺组织和结构损害,增加脓症患者并发 ARDS 的风险^[8]。

本研究结果还显示,SOFA 评分增加、血乳酸升高的脓症患者并发 ARDS 风险更高。分析原因:SOFA 评分越高说明脓症患者病情更加危急,因此 ARDS 风险更高;血乳酸越高说明脓症患者器官血流灌注更差,会损害肺功能,增加 ARDS 风险。ROC 曲线显示,血清 NLRC3、ECM1 表达预测脓症患者并发 ARDS 的 AUC 为 0.811、0.792,血清 NLRC3、ECM1 表达联合预测的 AUC 为 0.887,大于血清 NLRC3、ECM1 表达单独预测。这说明检测血清 NLRC3、ECM1 表达有助于脓症患者 ARDS 预测,同时检测血清 NLRC3、ECM1 表达或能更准确预测脓症患者并发 ARDS 风险。

综上所述,血清 NLRC3 表达降低和 ECM1 表达升高是脓症患者并发 ARDS 的独立影响因素,血清 NLRC3、ECM1 表达联合预测脓症患者并发 ARDS 的价值较高。但本研究受样本量所限,还需进一步探讨。

参考文献

- [1] 中国医疗保健国际交流促进会急诊医学分会,中华医学会急诊医学分会,中国医师协会急诊医师分会,等.中国脓毒症早期预防与阻断急诊专家共识[J].中国急救医学,2020,40(7):577-588.
- [2] WENG L, XU Y, YIN P, *et al*. National incidence and mortality of hospitalized sepsis in China[J]. Crit Care, 2023, 27(1): 84.
- [3] 张书娟,王勇,代晓明,等.脓毒症相关急性呼吸窘迫综合征的危险因素及预后分析[J].中国急救医学,2022,42(4):331-336.
- [4] 宋凯,湛立娜,章静,等.脓毒症肺损伤相关信号转导通路研究进展[J].中国中西医结合外科杂志,2023,29(6):854-858.

(9): 65–67, 71.

[12] SEMERARO F, AMMOLLO C T, CAIRONI P, *et al.* Low D-dimer levels in sepsis: Good or bad? [J]. *Thromb Res*, 2019, 174: 13–15.

[13] WANG Q, TIAN X B, LIU W, *et al.* Procalcitonin as a diagnostic indicator for systemic bacterial infections in patients with Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis [J]. *J Dermatol*, 2018, 45(8): 989–993.

[14] 古丽娣. D-二聚体水平与脓毒症患者预后的临床相关研究[J]. *黑龙江中医药*, 2021, 50(5): 21–22.

[15] LUPU F, KINASEWITZ G, DORMER K. The role of endothelial shear stress on haemodynamics, inflammation, coagulation and glycocalyx during sepsis[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(21): 12258–12271.

[16] 李莹欣, 铁诗瑒, 杨雪, 等. 非抗凝肝素衍生物对脓毒症小鼠高凝状态改善作用机制研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2022, 38(18): 2187–2191.

[17] 黄业, 易文枫, 黄贵. 脓毒症患者凝血功能指标与预后的关系[J]. *临床医学研究与实践*, 2020, 5(23): 115–116.

[18] WEISS S L, PETERS M J, ALHAZZANI W, *et al.* Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2020, 21(2): e52–e106.

[19] HAYAKAWA M, YAMAKAWA K, KUDO D, *et al.* Optimal antithrombin activity threshold for initiating antithrombin supplementation in patients with sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: a multicenter retrospective observational study[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2018, 24(6): 874–883.

[20] MATSUBARA T, YAMAKAWA K, UMEMURA Y, *et al.* Significance of plasma fibrinogen level and antithrombin activity in sepsis: a multicenter cohort study using a cubic spline model[J]. *Thromb Res*, 2019, 181: 17–23.

[21] WALBORN A, WILLIAMS M, FAREED J, *et al.* International normalized ratio relevance to the observed coagulation abnormalities in warfarin treatment and disseminated intravascular coagulation[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2018, 24(7): 1033–1041.

[22] 项曦, 洪倩, 楼帅, 等. 活化部分凝血活酶时间 凝血酶原时间 及凝血因子 8 活性在子宫功能障碍性出血患者中的表达及意义[J]. *中国妇幼保健*, 2024, 39(2): 235–238.

[23] MUSTAFICS, BRKICS, PRNJAVORAC B, *et al.* Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in patients with sepsis[J]. *Med Glasnik*, 2018, 15(2): 93–100.

[24] 袁鼎山, 李爱林. PCT、IL-6 及 CRP 对脓毒症的诊断价值[J]. *中国现代医学杂志*, 2018, 28(32): 86–90.

(本文编辑: 梁琥 钱锋; 校对: 吕振宇)

(上接第 42 面)

[5] 萧颖畴, 孙雯洁, 刘蓉蓉, 等. 模式识别受体 NLR3 的生物学效应及在免疫相关疾病中的研究进展[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2023, 39(4): 376–382.

[6] LI R T, ZHAO Y, ZHANG X, *et al.* NLR3 participates in inhibiting the pulmonary inflammatory response of sepsis-induced acute lung injury[J]. *Immunol Invest*, 2023, 52(5): 567–582.

[7] XIAO W L, YANG Y, CHU C Y, *et al.* Macrophage response mediated by extracellular matrix: recent progress[J]. *Biomed Mater*, 2023, 18(1): 13–14.

[8] SONG Y, WU Q, JIANG H J, *et al.* The effect of shionone on sepsis-induced acute lung injury by the ECM1/STAT5/NF-κB pathway[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 764247.

[9] ARDS DEFINITION TASK FORCE, RANIERI V M, RUBENFELD G D, *et al.* Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition[J]. *JAMA*, 2012, 307(23): 2526–2533.

[10] 中国物联网智能辅助 ARDS 诊治专家组. 物联网辅助成人急性呼吸窘迫综合征诊治中国专家共识[J]. *中国临床医学*, 2022, 29(5): 719–730.

[11] SUN B S, LEI M X, ZHANG J Q, *et al.* Acute lung injury caused by sepsis: how does it happen? [J]. *Front Med*, 2023, 10: 1289194.

[12] 中华医学会重症医学分会重症呼吸学组. 急性呼吸窘迫综合征患者俯卧位通气治疗规范化流程[J]. *中华内科杂志*, 2020, 59(10): 781–787.

[13] 徐宁, 贾娟, 李莉, 等. 血清 miRNA-125b 联合 miRNA-133a 早期诊断脓毒症合并急性呼吸窘迫综合征的价值[J]. *中国临床研究*, 2023, 36(4): 537–541.

[14] 中国中西医结合学会第三届普通外科专业委员会, 《中国中西医结合外科杂志》学术编辑委员会, 王西墨, 等. 脓毒症肺损伤中西医结合诊治专家共识[J]. *中国中西医结合外科杂志*, 2020, 26(3): 400–408.

[15] 朱晴, 张逸雪, 刘洋, 等. 脓毒症的病理生理机制研究进展[J]. *中华医院感染学杂志*, 2022, 32(16): 2551–2555.

[16] ZHANG X, QIN W W, MA F G, *et al.* Leptin reduces ventilator-induced lung injury in rats by regulating NLRP3, NLR4 and NLR3[J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2021, 35(1): 59–69.

[17] 张本旺, 李秋杰, 王强, 等. 大鼠呼吸机相关性肺损伤时 NLR3 表达的变化[J]. *中华麻醉学杂志*, 2019, 39(11): 1387–1390.

[18] MAIMAITIALI N, ZENG Y X, JU P N, *et al.* NLR3 deficiency promotes hypoxia-induced pulmonary hypertension development via IKK/NF-κB p65/HIF-1α pathway [J]. *Exp Cell Res*, 2023, 431(2): 113755.

[19] XU J Q, GAO C G, HE Y J, *et al.* NLR3 expression in macrophage impairs glycolysis and host immune defense by modulating the NF-κB-NFAT5 complex during septic immunosuppression[J]. *Mol Ther*, 2023, 31(1): 154–173.

[20] 王雷, 张利鹏. 细胞焦亡在急性呼吸窘迫综合征中的研究进展[J]. *中华危重病急救医学*, 2021, 33(2): 249–251.

[21] 张实, 谢剑锋, 邱海波. 巨噬细胞极化在早期急性呼吸窘迫综合征炎症反应中的作用[J]. *中华内科杂志*, 2019, 58(6): 472–475.

[22] ZHANG Y G, LI X Z, LUO Z G, *et al.* ECM1 is an essential factor for the determination of M1 macrophage polarization in IBD in response to LPS stimulation[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(6): 3083–3092.

[23] ZHANG B, XUE Y, ZHAO J, *et al.* Shionone attenuates sepsis-induced acute kidney injury by regulating macrophage polarization via the ECM1/STAT5 pathway[J]. *Front Med*, 2021, 8: 796743.

(本文编辑: 周娟 钱锋; 校对: 陆文娟)