

急性呼吸窘迫综合征中的性别差异

杨翠 丛竹凯 朱曦

北京大学第三医院危重医学科, 北京 100191

通信作者: 朱曦, Email: xizhucm@163.com

【摘要】 急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 是临床常见的危重症, 是指由各种原因导致的急性低氧性呼吸衰竭, 伴胸部影像学显示的双侧弥漫性肺浸润影。有研究表明性别可能在 ARDS 的发生、严重程度和预后中具有重要作用, 但是由于 ARDS 的复杂性, 其性别差异仍存在争议。本文根据 ARDS 的病因分类, 对由脓毒症、创伤和呼吸道病毒所致 ARDS 的流行病学进行总结, 探讨性别对 ARDS 的发生、严重程度和临床结局的影响, 并简要阐述性别影响 ARDS 的可能机制, 以期临床治疗 ARDS 提供新的思路。

【关键词】 急性呼吸窘迫综合征; 性别; 脓毒症; 创伤; 病毒

基金项目: 国家自然科学基金 (82172166); 首都卫生发展科研专项 (首发 2020-2-4094); 北京市自然科学基金 (7212130)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210510-00681

Gender difference in acute respiratory distress syndrome

Yang Cui, Cong Zhukai, Zhu Xi

Department of Critical Care Medicine, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China

Corresponding author: Zhu Xi, Email: xizhucm@163.com

【Abstract】 Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is a common critical disease in clinic, which refers to acute hypoxic respiratory failure caused by various insults, with bilateral fluffy infiltrates on chest radiography. It is reported that gender may play a critical role in the occurrence, severity, and outcomes of ARDS. Nevertheless, gender difference in ARDS is still controversial because of the complexity of the disease. This paper summarized the sex difference in epidemiology of ARDS according to different etiologies such as sepsis, trauma and respiratory viruses, and discussed gender-bias in the occurrence, severity and outcomes of ARDS. Moreover, we clarified briefly the mechanism that may contribute to the gender-bias to provide novel ideas for clinical treatment of ARDS.

【Key words】 Acute respiratory distress syndrome; Gender; Sepsis; Trauma; Virus

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82172166); Capital's Funds for Health Improvement and Research of China (CFH2020-2-4094); Beijing Municipal Natural Science Foundation of China (7212130)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210510-00681

急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 是由各种肺内或肺外原因导致的不能完全由心力衰竭解释的急性缺氧性呼吸衰竭, 是继发于炎症反应失调的弥漫性肺水肿。研究报道, ARDS 在重症监护病房 (intensive care unit, ICU) 的发病率约为 10.4%, 在机械通气患者中高达 23.4%; 此外, ARDS 的病死率也居高不下, 约为 40%^[1]。但目前除了机械通气和限制性液体复苏等辅助治疗措施外, 尚无公认有效的药物应用于 ARDS 的临床治疗。

性别对个体疾病与健康状态具有重要的影响。男性与女性对外源和自身抗原的免疫反应不同, 在先天和适应性免疫反应中也有区别。性别的免疫差异会导致男性和女性对自身免疫性疾病、传染性疾病的易感性以及对疫苗发生不同反应。许多疾病 (如急性肾损伤、心血管疾病等) 在流行病学、临床表现、病理生理、治疗和结局方面都具有性别差异^[2]。目前有研究提示 ARDS 可能也具有性别差异, 我国一项关于 ARDS 发生及预后危险因素的多中心前瞻性队列研究中, 尽管并未强调发生 ARDS 的性别差异, 但是纳入的 ARDS 患者男女比为 1.86 : 1^[3]。另外有研究表明, 无论是

按年龄分组还是按临床分型分组, ARDS 患者男性占比均高于女性^[4-5], 且男性的 ARDS 病死率约为女性的 2 倍^[6]。这些研究均提示男性似乎更易发生 ARDS, 并且相对女性而言临床结局更糟糕。但也有研究表明, ARDS 患者并不存在性别差异, 例如一项回顾性研究显示, 有 ARDS 病史的死亡患者中男性约占 51%^[7]。

关于 ARDS 是否存在性别差异有待进一步分析。但是 ARDS 作为一种异质性疾病, 即由不同原因导致的临床表现相似的一类综合征, 由于不同的诱因 (肺炎、创伤、脓毒症、误吸、输血等) 导致 ARDS 的病理生理机制及治疗方式均有所不同, 故未对 ARDS 按病因加以区分, 直接讨论其是否具有性别差异可能是目前存在争论的原因之一。现按照不同诱因所致 ARDS 进行分类, 对性别与 ARDS 的关系进行综述, 以期分析性别对 ARDS 的发生发展是否具有影响, 进而为 ARDS 患者的临床管理和治疗提供新视角。

1 脓毒症相关的 ARDS

脓毒症是指由感染导致的器官功能紊乱, 脓毒症侵袭肺部则会引发 ARDS, 二者的发生机制相似, 都会引起机体对

感染失控的免疫反应以及广泛的血管内皮损伤。脓毒症相关的 ARDS 约占所有 ARDS 病例的 40%^[1]。

脓毒症相关的性别差异几乎是确定的。Martin 等^[8]分析 1979 至 2000 年美国脓毒症发病率后发现,在调整美国人口的性别之后,男性仍然比女性更容易发生脓毒症;另外他们还发现,男性患者发生脓毒症的年龄要小于女性(56.9 岁比 62.1 岁)。Angus 等^[9]也发现同年龄段的女性患者脓毒症发病率和病死率都更低,但同时也指出这一性别偏倚可以用感染位点和并发症解释。值得一提的是,这一性别偏倚贯穿于整个成年期,且与是否绝经无关,提示脓毒症的性别偏倚不仅仅依赖于性激素的作用。此外,脓毒症相关的性别偏倚在青春期之前也有所表现,有研究报道,婴儿和儿童脓毒症患者的男女比例分别为 1.22 : 1 和 1.33 : 1^[10]。因此,不论是在成年之前还是在成年之后,男性都比女性更容易发生脓毒症损伤。

但是脓毒症相关的 ARDS 是否同样具有性别差异却在争论。近来我国一项调查脓毒症相关性 ARDS 的发病率、危险因素和病死率的研究表明,脓毒症患者的男女比例为 1.88 : 1,并且发生 ARDS 组和未发生 ARDS 组中男性比例均为 65%^[11]。我国另一项研究显示,脓毒症 ARDS 患者男女比例为 2.2 : 1^[12]。上述研究均提示我国脓毒症相关 ARDS 的男性易感性,但美国一项纳入 778 例脓毒症患者的调查研究显示,不论是单纯脓毒症组还是脓毒症合并 ARDS 组,男性都约占 50%,表明脓毒症或者脓毒症相关 ARDS 的发生并无性别差异;但是该研究仅纳入了接受机械通气的 ARDS 患者,排除了符合 ARDS 诊断标准但未接受机械通气的患者^[13],说明该研究中并未考虑对轻度或者中度的 ARDS 患者的影响。

国内外对于脓毒症所致 ARDS 是否存在性别偏倚结论不统一的原因,除了所纳入患者的病情严重程度不同之外,吸烟的男女比例不同可能也是影响因素之一。据统计,我国男性吸烟率远高于女性,但美国男女吸烟比例约为 1 : 1^[14]。除以上因素外,也要考虑脓毒症的诱因。因为作为一种可以由任何感染引起的系统性功能失调,脓毒症相关性 ARDS 的诱因也复杂多样,若不对感染的诱因加以区分,难以得出比较统一的答案。

2 创伤相关的 ARDS

创伤是目前全球面临的普遍公共卫生问题,我国每年因创伤就医者高达 6 200 万人。创伤所致的 ARDS 并不是 ARDS 的诱因,仅占 4%^[1]。虽然占比不高,但重症创伤患者 ARDS 的发病率高达 10% ~ 30%^[15],居高不下的发病率和病死率不仅严重威胁患者的生命,而且影响其生活质量,同时也会显著增加患者住院时间和医疗费用。因此,分析创伤引起的 ARDS 是否具有性别差异,在严重创伤患者入院初期即给予关注并予以积极治疗,对降低患者的病死率及提高其生存质量有所帮助。

创伤患者的转归存在性别差异。有研究显示,女性严重创伤患者病死率比男性低 78%,此差异在 18 ~ 45 岁的育龄

期女性患者中更加明显,而在 0 ~ 12 岁(育龄期前)及 ≥ 65 岁(绝经后)的患者中差异无统计学意义,提示性别对创伤患者转归的影响可能是由于体内雌激素的水平^[16]。女性在育龄期的雌激素水平显著高于同龄男性,对创伤预后起保护作用,因此女性创伤患者病死率也就明显低于男性,但一旦育龄期结束,体内雌激素水平撤退,雄激素水平相对升高,对机体的保护作用消失,男女患者的病死率也就无差异了。一项 Meta 分析显示,性别对创伤患者的预后也有影响,女性患者的病死率、住院时间及合并症发生率均低于男性^[17]。这些研究均提示对创伤患者进行治疗时要考虑性别的影响。

目前大多数研究也支持创伤相关 ARDS 同样存在性别差异的结论。Daher 等^[18]的回顾性研究纳入了 2 704 例创伤患者,发现男性与 ARDS 的发生相关。一项多中心研究($n=2\ 998\ 964$)也显示,男性创伤患者发生 ARDS 的比例远高于女性,约占 73.5%;除了将男性作为 ARDS 发生的独立危险因素外,研究还显示,创伤后发生 ARDS 的男性患者病死率更高^[19]。但一项单中心研究($n=646$)分析了性别对多发伤患者转归的影响,结果显示 ARDS 的发生并不存在性别偏倚(女性: 11.4%,男性: 13.8%, $P=0.348$)^[20]。然而,该研究虽然发表于 2019 年,但是患者的收治时间都早于 2012 年发表的 ARDS 柏林定义,因此该研究可能忽略了轻型 ARDS;此外研究中男女组别之间也存在明显的年龄差异(岁: 38.3 ± 0.7 比 44.6 ± 1.3 , $P < 0.000\ 1$)^[20],而年龄是创伤患者发生 ARDS 的重要影响因素。特别指出的是年龄也会影响机体的激素水平,我国一项纳入了 303 例创伤患者的回顾性分析显示,与未发生 ARDS 组相比较,ARDS 组患者年龄更大^[21],因此由于年龄的影响,该研究中创伤所致 ARDS 与性别相关的结论^[20]有待进一步确认。

根据样本量更大的多中心研究,或许可以推测创伤所致 ARDS 是存在性别偏倚的,即创伤后男性不仅更容易发生 ARDS,病死率也更高。性激素已被证明是造成这种性别特异性免疫反应的原因。实验表明,雌激素对肺发育具有促进作用,而雄激素则有抑制作用^[22]。尽管已经证实雄激素在男性创伤出血后会产生免疫抑制效应,雌激素则在创伤和严重失血后表现出免疫保护特性^[23],但过度升高的雌二醇会增加创伤患者 ARDS 的发生率^[24]。上述研究都只分析了创伤患者入院后 48 h 内一个时间点的雌激素水平,并未进行动态检测,因此需要更多后续研究分析性激素水平变化与创伤所致 ARDS 患者预后的相关性,以期进一步确定对机体发挥保护作用时雌激素的适宜水平。明确创伤患者性激素水平变化对 ARDS 发生和预后的影响作用,不仅可以早期预防 ARDS 的发生,也为探索新颖的、有效的治疗措施提供了新视角。

3 呼吸道病毒相关的 ARDS

呼吸道相关性病毒感染在 ARDS 的发生发展中具有重要作用。季节性和流行性呼吸道病毒都可能是 ARDS 的病因。迄今为止,尚无研究确切报道呼吸道病毒引起的 ARDS 发病率,原因可能是部分肺炎患者在门诊或普通病房得到治

疗,因此很难客观上调查其临床流行病学。但针对入住ICU的肺炎或呼吸衰竭患者的流行病学研究表明,呼吸道病毒是引发严重肺炎的普遍原因^[25]。在因病毒感染所致ARDS的患者中,男性比例为70.7%;单因素分析表明,男性这一性别特征似乎与30d病死率相关^[26]。因此,有必要讨论性别对呼吸道病毒引起ARDS的影响。

3.1 流感相关的ARDS:流感是人类面临的主要公共健康问题之一。流感病毒可损害位于上、下呼吸道表面的上皮细胞,引起严重肺损伤,最终导致ARDS。尽管目前尚无流感相关ARDS发病率的可靠统计数据,但一项单中心前瞻性队列观察性研究表明,重症流感病毒性肺炎所致ARDS的患者中以甲型流感病毒感染为主^[27]。北京朝阳医院2017至2018年收治的48例重症流感病毒肺炎致ARDS患者中男性占70.8%,死亡组男性比例进一步升高,提示流感相关ARDS的发生或存在性别差异^[28]。

甲型H1N1流感病毒在易感性上是否存在性别差异一直存在争议。加拿大的一项研究表明,在168例确诊或可能感染甲型H1N1流感患者中,有113例为女性(67.3%)^[29]。但是同年发表的另一项研究表明,在流感病例中未检测到女性易感性^[30]。因此,需要更多数据来验证H1N1感染是否存在性别差异。

同样,在感染H1N1后临床转归上是否存在性别差异也存在争论。一项旨在分析甲型H1N1重者患者合并ARDS危险因素的研究中,研究人员比较了ARDS组与非ARDS组之间的临床特征,尽管他们未强调性别的影响,但男性在感染H1N1病毒后有更易发展为ARDS的趋势^[30],也有研究将男性作为机械通气或死亡的危险因素^[31]。在H1N1合并ARDS组与非H1N1合并ARDS组的比较中,性别的影响也不尽相同;Riscili等^[32]研究($n=23$)两组患者的男女占比相同。但Töpfer等^[33]研究发现,不论ARDS的病因如何,男性都具有较高的发病率。有研究者发现,男性患者更可能因H1N1而入院,并且一旦感染H1N1,男性更有可能罹患各种严重的ARDS^[34]。我国一项纳入28例重症甲型H1N1流感并发ARDS患者的回顾性研究显示,男女患者例数虽然均等,但死亡组男性患者略多^[35]。可以看出,关于H1N1感染后ARDS的发病率是否具有性别差异结论并不统一,但是由于上述研究均为小样本单中心研究,且并非旨在对比感染H1N1患者的性别对ARDS发生的影响,因此,需要更多样本量更大的研究针对性别的影响分析后得出结论。

其他类型的流感病毒文献虽然与H1N1相关文献相比数目不多,但是结果比较统一。研究显示,在H7N9所致ARDS和H1N1所致ARDS患者中,女性占比均较低,分别为11.1%和38.5%^[36]。另一项研究显示,男性患儿在感染H5N1之后更容易发生ARDS,感染H5N1合并ARDS组中男女比为2:1^[37]。虽然这些研究的样本量不大,但都支持男性在感染流感之后更容易发展为ARDS,但同样需要更大样本量的研究来支撑这一结论。但由于针对流感的流行病学调查的困难性,从动物实验方面关注雌雄差异也不失为一

种可行的方法。

3.2 冠状病毒相关的ARDS:感染冠状病毒可引起严重的肺炎,并常发展为ARDS和急性呼吸衰竭,具有很高的病死率,例如重症急性呼吸综合征(severe acute respiratory syndrome, SARS)、中东呼吸综合征(Middle East respiratory syndrome, MERS)及新型冠状病毒肺炎(新冠肺炎)。这3种流行病的病原体同属 β 冠状病毒属,感染此类病毒的常见临床特征是发热、咳嗽和呼吸困难,此外也包括不同严重程度的呼吸综合征,从轻度的上呼吸道不适到严重的间质性肺炎,甚至发展为更严重的ARDS。

3.2.1 SARS相关的ARDS:在SARS暴发流行期间,2/3的患者出现了严重的并发症,其中20%的患者进展为ARDS^[38]。据报道,尽管在感染SARS病毒的人群中女性占比略多,但男性的病死率更高。新加坡一项回顾性研究分析了SARS相关ARDS患者的临床特征和结局后发现,感染SARS的人群中男女比例为1:2,但是男性患者中约有36.9%发展为ARDS并入住ICU,而女性患者这一比例仅为16.9%^[39]。以上证据提示SARS相关ARDS的男性易感性。一项多因素分析中,尽管未将男性作为预测ARDS发生的独立危险因素,但却发现SARS合并ARDS患者的男女比例为11:4,而非ARDS组男女比例为5:7($P=0.042$)^[38]。因此可以认为,尽管女性更容易受到SARS病毒的感染,但男性发生ARDS和死亡的风险更高,具体的原因有待进一步研究。

3.2.2 MERS相关的ARDS:有研究报道,感染MERS的患者中男性比例远高于女性,部分原因是男性更频繁地接触骆驼这一MERS病毒的主要携带者^[40]。但是,性别对MERS病死率的影响则更为复杂。多数研究表明,男性比女性有更高的MERS病毒感染率和病死率。一项流行病学研究表明,感染MERS病例中有62%是男性,并且男性病死率高于女性(52%比23%)^[41]。进一步分析发现,患有MERS的女性比男性年龄更大^[42]。

目前关于MERS诱发ARDS的报道较少。一项纳入14例MERS合并ARDS患者的研究显示,其男女比例为9:5^[43]。但由于样本量太小,这一结论仍有待商榷。2015年韩国MERS暴发期间,一项有关肺炎和呼吸衰竭的研究表明,男性是呼吸衰竭的预测因素[优势比(odds ratio, OR)=5.50, 95%可信区间(confidence interval, 95%CI)为1.05~28.88, $P=0.045$]^[44]。虽然不能得出确切的结论,但至少这两篇文献提供了一个线索,即男性与MERS的严重感染有关,但仍然需要大型研究来进一步确认男性的易感性以及可能的机制。

3.2.3 新冠肺炎相关的ARDS:自新冠肺炎暴发以来,已在全球范围内流行,重症新冠肺炎患者可发展为ARDS。据报道,确诊感染新型冠状病毒(新冠病毒)的患者中有29%发展为ARDS,其中合并ARDS的患者有15%发生死亡^[45]。Meta分析显示,在新冠肺炎患者中,有20.3%需要ICU护理,其中32.8%发生ARDS^[46]。目前的数据表明,女性在新冠病毒感染和严重性方面似乎有保护效应。有研究显示,老年男性患者容易感染新冠病毒,并且新冠病毒感染的患者中有近

70% 是男性^[47]。一项纳入 552 家医院 1 099 例患者的研究也证实,男性更易感染新冠病毒^[48],上述两项研究均证实了男性在新冠病毒感染方面的易感性,并且研究者把大部分原因归为男性吸烟者比例高于女性以及吸烟对血管紧张素转换酶 2(angiotensin converting enzyme 2, ACE2)这一新冠病毒侵入人体的受体的影响。

最近有研究报道,新冠肺炎患者中未绝经女性比绝经女性和同龄男性临床表现更轻、预后更好,并且在测量患者体内雌激素水平和各类炎症因子后发现,雌激素水平与炎症因子水平呈负相关,提示雌激素可能在新冠病毒所致的肺部感染中发挥保护作用^[49]。此外,在新冠肺炎预后方面,研究者分析对比死亡与康复的新冠肺炎患者后发现,死亡组男患者的比例较康复组更高(67.0% 比 43.8%, $P=0.001$)^[50]。尽管未将男性作为新冠肺炎合并 ARDS 的危险因素,但相较于未发生 ARDS 组,合并 ARDS 组新冠肺炎患者男性比例更高^[51]。胡凯和李卜军^[52]在分析 105 例重型和危重型新冠肺炎患者(男女比例为 1.69 : 1)后发现,可以将包括性别在内的 6 项指标用于患者死亡预测模型的构建。目前国际上大部分文献认为新冠肺炎患者的转归是存在性别差异的,即男性的临床结局不及女性,并且随着对性别差异关注的增加,相关研究将会越来越多。早在新冠肺炎暴发初期,就有学者将雌激素作为治疗新冠肺炎的可能药物,虽然目前尚无性激素用于新冠肺炎治疗的相关报道,但这起码提示性激素在疾病发生发展中的重要作用。

3.2.4 男性易感性因素分析:呼吸道病毒相关 ARDS 的男性易感性因素,除了性激素影响外,也包括社会和行为方面的影响。研究表明,在遵守手卫生方面,男性表现不及女性^[53],而且在寻求预防性护理方面男性表现也不积极^[54],这都会增加病原体的感染率,进而增加发生 ARDS 的风险。其次,吸烟和饮酒是 ARDS 发展的危险因素^[55-56]。据报道,全世界男性吸烟和饮酒的比例均远远高于女性,说明不健康的生活习惯也可能是存在性别偏倚的原因。其三,由于不同的社会分工和社会行为,男性和女性暴露于病原体的概率也不同。例如, MERS 冠状病毒(MERS-coronavirus, MERS-CoV)主要存在于骆驼和骆驼奶中,男性是这类物品的主要接触者^[40],因此,在 MERS 引起的 ARDS 患者中男性比例更高。然而,行为和社会差异因文化而异,也无法充分解释全球普遍存在的 ARDS 性别差异。

5 总结

性别是影响 ARDS 的重要因素,但是关于 ARDS 的性别差异尚未达成共识。尽管还需要更多的数据支撑,但可以推测女性对由创伤或病毒感染引起的 ARDS 的发生、严重程度和临床结局具有保护作用,男性在这类诱因引起 ARDS 易感性的因素中,除了性激素之外,也包括吸烟、饮酒等行为和社会方面的因素;而脓毒症相关 ARDS 的性别差异仍需进一步区分感染病因后再加以讨论。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Bellani G, Laffey JG, 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. DOI: 10.1001/jama.2016.0291.
- [2] Regitz-Zagrosek V, Kararigas G. Mechanistic pathways of sex differences in cardiovascular disease [J]. *Physiol Rev*, 2017, 97 (1): 1-37. DOI: 10.1152/physrev.00021.2015.
- [3] 葛庆岗,姚智渊,王铁华,等.急性呼吸窘迫综合征发生及预后危险因素的多中心前瞻性队列研究[J].中华危重病急救医学, 2014, 26 (11): 773-779. DOI: 10.3760/ema.j.issn.2095-4352.2014.11.002.
- [4] 李缺缺,张久之,万献尧.老年与中青年急性呼吸窘迫综合征患者的特点及预后相关危险因素分析[J].中华危重病急救医学, 2014, 26 (11): 794-798. DOI: 10.3760/ema.j.issn.2095-4352.2014.11.006.
- [5] 叶树鸣,梁志欣,李影,等.189 例急性呼吸窘迫综合征患者的病死危险因素分层分析[J].国际呼吸杂志, 2013, 33 (7): 533-536. DOI: 10.3760/ema.j.issn.1673-436X.2013.007.014.
- [6] Moss M, Mannino DM. Race and gender differences in acute respiratory distress syndrome deaths in the United States: an analysis of multiple-cause mortality data (1979-1996) [J]. *Crit Care Med*, 2002, 30 (8): 1679-1685. DOI: 10.1097/00003246-200208000-00001.
- [7] TenHoor T, Mannino DM, Moss M. Risk factors for ARDS in the United States: analysis of the 1993 National Mortality Followback Study [J]. *Chest*, 2001, 119 (4): 1179-1184. DOI: 10.1378/chest.119.4.1179.
- [8] Martin GS, Mannino DM, Eaton S, et al. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000 [J]. *N Engl J Med*, 2003, 348 (16): 1546-1554. DOI: 10.1056/NEJMoa022139.
- [9] Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care [J]. *Crit Care Med*, 2001, 29 (7): 1303-1310. DOI: 10.1097/00003246-200107000-00002.
- [10] Watson RS, Carcillo JA, Linde-Zwirble WT, et al. The epidemiology of severe sepsis in children in the United States [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003, 167 (5): 695-701. DOI: 10.1164/rccm.200207-682OC.
- [11] Li SL, Zhao DN, Cui J, et al. Prevalence, potential risk factors and mortality rates of acute respiratory distress syndrome in Chinese patients with sepsis [J]. *J Int Med Res*, 2020, 48 (2): 300060519895659. DOI: 10.1177/0300060519895659.
- [12] Chen D, Wu XL, Yang JH, et al. Serum plasminogen activator urokinase receptor predicts elevated risk of acute respiratory distress syndrome in patients with sepsis and is positively associated with disease severity, inflammation and mortality [J]. *Exp Ther Med*, 2019, 18 (4): 2984-2992. DOI: 10.3892/etm.2019.7931.
- [13] Mikkelsen ME, Shah CV, Meyer NJ, et al. The epidemiology of acute respiratory distress syndrome in patients presenting to the emergency department with severe sepsis [J]. *Shock*, 2013, 40 (5): 375-381. DOI: 10.1097/SHK.0b013e3182a64682.
- [14] Cai H. Sex difference and smoking predisposition in patients with COVID-19 [J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8 (4): e20. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30117-X.
- [15] Watkins TR, Nathens AB, Cooke CR, et al. Acute respiratory distress syndrome after trauma: development and validation of a predictive model [J]. *Crit Care Med*, 2012, 40 (8): 2295-2303. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3182544f6a.
- [16] 杨开超,耿磊,朱晓光,等.性激素水平可能是严重创伤患者预后性别差异的重要影响因素[J].中华急诊医学杂志, 2015, 24 (3): 304-309. DOI: 10.3760/ema.j.issn.1671-0282.2015.03.016.
- [17] Liu T, Xie J, Yang F, et al. The influence of sex on outcomes in trauma patients: a meta-analysis [J]. *Am J Surg*, 2015, 210 (5): 911-921. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2015.03.021.
- [18] Daher P, Teixeira PG, Coopwood TB, et al. Mild to moderate to severe: what drives the severity of ARDS in trauma patients? [J]. *Am Surg*, 2018, 84 (6): 808-812.
- [19] Tignanelli CJ, Hemmila MR, Rogers M, et al. Nationwide cohort study of independent risk factors for acute respiratory distress syndrome after trauma [J]. *Trauma Surg Acute Care Open*, 2019, 4 (1): e000249. DOI: 10.1136/tsaco-2018-000249.
- [20] Joestl J, Lang NW, Kleiner A, et al. The importance of sex

- differences on outcome after major trauma: clinical outcome in women versus men [J]. *J Clin Med*, 2019, 8 (8): 1263. DOI: 10.3390/jcm8081263.
- [21] 李兴杰, 余静, 黄文娟, 等. ICU 创伤患者发生 ARDS 的危险因素分析 [J]. *中华危重病急救医学*, 2018, 30 (10): 978–982. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.10.015.
- [22] Carey MA, Card JW, Voltz JW, et al. The impact of sex and sex hormones on lung physiology and disease: lessons from animal studies [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2007, 293 (2): L272–L278. DOI: 10.1152/ajplung.00174.2007.
- [23] Angele MK, Frantz MC, Chaudry IH. Gender and sex hormones influence the response to trauma and sepsis: potential therapeutic approaches [J]. *Clinics (Sao Paulo)*, 2006, 61 (5): 479–488. DOI: 10.1590/s1807-59322006000500017.
- [24] Heffernan DS, Dossett LA, Lightfoot MA, et al. Gender and acute respiratory distress syndrome in critically injured adults: a prospective study [J]. *J Trauma*, 2011, 71 (4): 878–883. DOI: 10.1097/TA.0b013e31822c0d31.
- [25] Shah RD, Wunderink RG. Viral pneumonia and acute respiratory distress syndrome [J]. *Clin Chest Med*, 2017, 38 (1): 113–125. DOI: 10.1016/j.ccm.2016.11.013.
- [26] 代冰, 康健, 王赞峰, 等. 新型甲型 H1N1 流感重症患者合并 ARDS 的危险因素分析 [J]. *中华医学杂志*, 2010, 90 (34): 2392–2395. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2010.34.005.
- [27] Bonmarin I, Belchior E, Bergounioux J, et al. Intensive care unit surveillance of influenza infection in France: the 2009/10 pandemic and the three subsequent seasons [J]. *Euro Surveill*, 2015, 20 (46): pii=30066. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2015.20.46.30066.
- [28] 孙兵, 唐晓, 李绪言, 等. 2017–2018 年冬春季重症流感病毒性肺炎所致急性呼吸窘迫综合征的临床特点及预后危险因素分析 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2019, 42 (1): 9–14. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2019.01.005.
- [29] Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, et al. Critically ill patients with 2009 influenza A (H1N1) infection in Canada [J]. *JAMA*, 2009, 302 (17): 1872–1879. DOI: 10.1001/jama.2009.1496.
- [30] Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360 (25): 2605–2615. DOI: 10.1056/NEJMoa0903810.
- [31] von der Beck D, Seeger W, Herold S, et al. Characteristics and outcomes of a cohort hospitalized for pandemic and seasonal influenza in Germany based on nationwide inpatient data [J]. *Plos One*, 2017, 12 (7): e0180920. DOI: 10.1371/journal.pone.0180920.
- [32] Riscili BP, Anderson TB, Prescott HC, et al. An assessment of H1N1 influenza-associated acute respiratory distress syndrome severity after adjustment for treatment characteristics [J]. *PLoS One*, 2011, 6 (3): e18166. DOI: 10.1371/journal.pone.0018166.
- [33] Töpfer L, Menk M, Weber-Carstens S, et al. Influenza A (H1N1) vs non-H1N1 ARDS: analysis of clinical course [J]. *J Crit Care*, 2014, 29 (3): 340–346. DOI: 10.1016/j.jcrc.2013.12.013.
- [34] Nejad MA, Hashemian M, Ganjalikhani H, et al. Evaluation of prevalence and severity of acute respiratory distress syndrome in hospitalized patients due to H1N1 outbreak in Kerman, Iran [J]. *Med Sci*, 2020, 24 (101): 135–142.
- [35] 张立成, 张锦前, 郭利民, 等. 重症甲型 H1N1 流感并发急性呼吸窘迫综合征的临床特点及危险因素分析 [J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志 (电子版)*, 2014, 8 (3): 326–331. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2014.03.006.
- [36] Li HY, Weng H, Lan CQ, et al. Comparison of patients with avian influenza A (H7N9) and influenza A (H1N1) complicated by acute respiratory distress syndrome [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97 (12): e0194. DOI: 10.1097/MD.00000000000010194.
- [37] Kawachi S, Luong ST, Shigematsu M, et al. Risk parameters of fulminant acute respiratory distress syndrome and avian influenza (H5N1) infection in Vietnamese children [J]. *J Infect Dis*, 2009, 200 (4): 510–515. DOI: 10.1086/605034.
- [38] Peiris JS, Chu CM, Cheng VC, et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study [J]. *Lancet*, 2003, 361 (9371): 1767–1772. DOI: 10.1016/s0140-6736(03)13412-5.
- [39] Lew TW, Kwek TK, Tai D, et al. Acute respiratory distress syndrome in critically ill patients with severe acute respiratory syndrome [J]. *JAMA*, 2003, 290 (3): 374–380. DOI: 10.1001/jama.290.3.374.
- [40] Rahman A, Sarkar A. Risk factors for fatal Middle East respiratory syndrome coronavirus infections in Saudi Arabia: analysis of the WHO Line List, 2013–2018 [J]. *Am J Public Health*, 2019, 109 (9): 1288–1293. DOI: 10.2105/AJPH.2019.305186.
- [41] Alghamdi IG, Hussain II, Almalki SS, et al. The pattern of Middle East respiratory syndrome coronavirus in Saudi Arabia: a descriptive epidemiological analysis of data from the Saudi Ministry of Health [J]. *Int J Gen Med*, 2014, 7: 417–423. DOI: 10.2147/IJGM.S67061.
- [42] Kim KH, Tandil TE, Choi JW, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) outbreak in South Korea, 2015: epidemiology, characteristics and public health implications [J]. *J Hosp Infect*, 2017, 95 (2): 207–213. DOI: 10.1016/j.jhin.2016.10.008.
- [43] Khalid I, Alraddadi BM, Dairi Y, et al. Acute management and long-term survival among subjects with severe Middle East respiratory syndrome coronavirus pneumonia and ARDS [J]. *Respir Care*, 2016, 61 (3): 340–348. DOI: 10.4187/respcare.04325.
- [44] Ko JH, Park GE, Lee JY, et al. Predictive factors for pneumonia development and progression to respiratory failure in MERS-CoV infected patients [J]. *J Infect*, 2016, 73 (5): 468–475. DOI: 10.1016/j.jinf.2016.08.005.
- [45] Huang CL, Wang YM, Li XW, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [J]. *Lancet*, 2020, 395 (10223): 497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- [46] Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: a systematic review and meta-analysis [J]. *Travel Med Infect Dis*, 2020, 34: 101623. DOI: 10.1016/j.tmaid.2020.101623.
- [47] Chen NS, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study [J]. *Lancet*, 2020, 395 (10223): 507–513. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
- [48] Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382 (18): 1708–1720. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
- [49] Erfinanda L, Ravindran K, Kohse F, et al. Oestrogen-mediated upregulation of the Mas receptor contributes to sex differences in acute lung injury and lung vascular barrier regulation [J]. *Eur Respir J*, 2021, 57 (1): 2000921. DOI: 10.1183/13993003.00921-2020.
- [50] Deng Y, Liu W, Liu K, et al. Clinical characteristics of fatal and recovered cases of coronavirus disease 2019 in Wuhan, China: a retrospective study [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2020, 133 (11): 1261–1267. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000824.
- [51] Wu CM, Chen XY, Cai YP, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China [J]. *JAMA Intern Med*, 2020, 180 (7): 934–943. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
- [52] 胡凯, 李卜军. 重型和危重型新型冠状病毒肺炎患者死亡危险因素的 Logistic 回归分析及其预测价值 [J]. *中华危重病急救医学*, 2020, 32 (5): 544–547. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200507-00364.
- [53] Johnson HD, Sholcosky D, Gabello K, et al. Sex differences in public restroom handwashing behavior associated with visual behavior prompts [J]. *Percept Mot Skills*, 2003, 97 (3 Pt 1): 805–810. DOI: 10.2466/pms.2003.97.3.805.
- [54] Bertakis KD, Azari R, Helms LJ, et al. Gender differences in the utilization of health care services [J]. *J Fam Pract*, 2000, 49 (2): 147–152.
- [55] Wang YE, Fu XX, Yu B, et al. Long non-coding RNA THRIL predicts increased acute respiratory distress syndrome risk and positively correlates with disease severity, inflammation, and mortality in sepsis patients [J]. *J Clin Lab Anal*, 2019, 33 (6): e22882. DOI: 10.1002/jcla.22882.
- [56] Simou E, Leonardi-Bee J, Britton J. The Effect of alcohol consumption on the risk of ARDS: a systematic review and meta-analysis [J]. *Chest*, 2018, 154 (1): 58–68. DOI: 10.1016/j.chest.2017.11.041.