

促血管生成素 -2 在脓毒症合并 ARDS 患者中的作用

吉春玲 周厚荣 杨秀林 黄效模 瞿祥 张谦

550002 贵州贵阳, 贵州省人民医院急诊科

通讯作者: 黄效模, Email: 13985041970@139.com

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2018.04.002

【摘要】目的 观察脓毒症合并急性呼吸窘迫综合征(ARDS)患者血清促血管生成素-2(Ang-2)的水平,探讨其在脓毒症合并 ARDS 患者中的诊断价值。**方法** 选取贵州省人民医院急诊重症加强治疗病房(EICU)及呼吸科重症加强治疗病房(RICU)2015 年 10 月至 2017 年 3 月收治的 120 例脓毒症患者,根据柏林新标准将患者分为单纯脓毒症组(97 例)和脓毒症合并 ARDS 组(23 例)。收集两组患者性别、年龄、生命体征、基础疾病、急性生理学及慢性健康状况评分系统 II(APACHE II)评分、氧合指数($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)及血清 Ang-2 水平等指标。采用脉搏指示连续心排量(PiCCO)技术监测患者血管外肺水(EVLW),并计算 EVLW 指数(EVLWI)、肺血管通透性指数(PVPI);分析 Ang-2 与 EVLWI、PVPI、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 、APACHE II 评分的相关性;绘制受试者工作特征曲线(ROC),评估 Ang-2、EVLWI、PVPI、APACHE II 评分对 ARDS 的预测价值。**结果** 脓毒症合并 ARDS 组患者 APACHE II 评分(分: 21.53 ± 2.03 比 14.60 ± 1.64)、EVLWI(mL/kg : 15.89 ± 2.79 比 7.59 ± 2.20)、PVPI(4.99 ± 0.47 比 2.66 ± 0.29)和入组后 2 h 血清 Ang-2 水平(mg/L : 6.13 ± 1.91 比 3.44 ± 1.34)均明显高于单纯脓毒症组(均 $P < 0.05$);而 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 则明显低于单纯脓毒症组(mmHg ($1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$): 255 ± 24 比 314 ± 26)。相关性分析显示: Ang-2 与 EVLWI($r = 0.804$, $P = 0.001$)、PVPI($r = 0.710$, $P = 0.004$)、APACHE II 评分($r = 0.826$, $P = 0.000$)呈显著正相关,与 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 呈显著负相关($r = -0.790$, $P = 0.001$)。ROC 曲线分析显示: Ang-2、EVLWI、PVPI、APACHE II 评分预测 ARDS 的 ROC 曲线下面积(AUC)均在 0.750 以上,均具有较高的诊断能力;AUC 分别为 0.795、0.806、0.882、0.832,敏感度分别为 88.91%、86.36%、92.32%、76.91%,特异度分别为 66.82%、66.34%、66.23%、77.84%,95% 可信区间(95%CI)分别为 0.661 ~ 0.922、0.757 ~ 0.856、0.793 ~ 0.961、0.725 ~ 0.933,其中以 PVPI 对 ARDS 的预测价值最准确(其 AUC 在 0.85 以上,敏感度也最高)。**结论** 脓毒症合并 ARDS 患者 Ang-2 的变化与 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 、APACHE II 评分、EVLWI、PVPI 密切相关,Ang-2 浓度越高,患者肺损伤越严重,发生 ARDS 的可能性越大,进一步推测 Ang-2 可作为 ARDS 早期诊断的分子生物学指标。

【关键词】 促血管生成素-2; 脓毒症; 急性呼吸窘迫综合征; 血管外肺水指数; 肺血管通透性指数
基金项目: 贵州省科技合作计划项目(黔科合 LH 字[2015]7131 号)

The role of angiopoietin-2 in patients with sepsis complicated with acute respiratory distress syndrome

Ji Chunling, Zhou Hourong, Yang Xiulin, Huang Xiaomo, Qu Xiang, Zhang Qian

Department of Emergency, Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang 550002, Guizhou, China

Corresponding author: Huang Xiaomo, Email: 13985041970@139.com

【Abstract】 Objective To observe the level of the angiopoietin-2 (Ang-2) in patients with sepsis complicated with acute respiratory distress syndrome (ARDS) and to explore its diagnostic value in such patients. **Methods** One hundred and twenty sepsis patients admitted to Department of Emergency Intensive Care unit (EICU) and Respiratory ICU (RICU) of Guizhou Provincial People's Hospital from October 2015 to March 2017 were enrolled, according to the new Berlin standard, the patients were divided into a simple sepsis group (97 cases) and a sepsis combined with ARDS group (23 cases). The gender, age, vital signs, underlying diseases, acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) score and oxygenation index ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$), the serum Ang-2 level were collected in two groups. The extra-vascular lung water (EVLW) was monitored by pulse wave indicating continuous cardiac output (PiCCO), and the EVLW index (EVLWI) and pulmonary vascular permeability index (PVPI) were calculated; the correlations between Ang-2 and EVLWI, PVPI, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ and APACHE II score were analyzed; the receiver operating characteristic curve (ROC curve) was drawn to evaluate the predictive values of Ang-2, EVLWI, PVPI and APACHE II score for ARDS. **Results** In the group of sepsis combined with ARDS, the patient's APACHE II score (21.53 ± 2.03 vs. 14.60 ± 1.64), EVLWI (mL/kg : 15.89 ± 2.79 vs. 7.59 ± 2.20), PVPI (4.99 ± 0.47 vs. 2.66 ± 0.29) and the serum Ang-2 levels at 2 hours after entrance into the respective group (mg/L : 6.13 ± 1.91 vs. 3.44 ± 1.34) were all significantly higher than those in the simple sepsis group (all $P < 0.05$); while the $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ was significantly lower than that in the simple sepsis group [mmHg ($1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$): 255 ± 24 vs. 314 ± 26]. The correlation analyses showed that Ang-2 was significantly positively correlated with EVLWI ($r = 0.804$, $P = 0.001$), PVPI ($r = 0.710$, $P = 0.004$), and APACHE II score ($r = 0.826$, $P = 0.000$) respectively, while Ang-2 was obviously negatively correlated with $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ($r = -0.790$, $P = 0.001$). ROC curve analyses showed that the areas under the ROC curve (AUC) of Ang-2, EVLWI, PVPI, APACHE II score to predict the ARDS were all above 0.750, and all had relatively high diagnostic ability; the AUC was 0.795, 0.806, 0.882, 0.832 respectively, the sensitivity was 88.91%, 86.36%, 92.32% and 76.91% respectively, the specificity was 66.82%, 66.34%, 66.23%, 77.84%, respectively, and the 95% confidence interval (95%CI) was 0.661 - 0.922, 0.757 - 0.856, 0.793 - 0.961, 0.725 - 0.933 respectively, the predictive value of PVPI for ARDS was the most accurate among the

above indicators (AUC was above 0.85, and sensitivity was the highest). **Conclusion** The changes of Ang-2 levels in septic patients complicated with ARDS are closely related to the levels of PaO₂/FiO₂, APACHE II score, EVLWI and PVPI, the higher the Ang-2 concentration, the severer the patient's lung injury and the greater possibility of developing ARDS, further speculating that the Ang-2 can be used as a biological molecular marker for the early diagnosis of ARDS in septic patients.

【Key words】 Angiopoietin-2; Sepsis; Acute respiratory distress syndrome; Extra-vascular lung water index; Pulmonary vascular permeability index

Fund program: Guizhou Science and Technology Cooperation Plan Project (Qian Ke He LH [2015] 7131)

急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 是由严重感染、创伤、休克等因素引发的失控性全身炎症反应综合征 (SIRS) 在肺部的表现^[1]。从 Ashbaugh 等首先报道 ARDS 到 2012 年柏林标准的提出, ARDS 仍然是危重病患者致死、致残的主要原因, 其诊断主要依赖临床标准, 缺乏特异度和敏感度均较高且可反映肺损伤及其严重程度的生物学标志物^[2]。随着对疾病分子生物学机制的逐步认识, 未来 ARDS 诊断必将引入生物学标志物。合适的生物学标志物对于 ARDS 的早期识别、诊断和判断严重程度及预后将起到关键作用。现有研究表明, 血管外肺水指数 (EVLWI) 和肺血管通透性指数 (PVPI) 均能作为判断 ARDS 严重程度的指标^[3]。脓毒症常可诱发多器官功能衰竭, 其中肺往往是发生衰竭的器官, 临床表现为 ARDS。ARDS 的重要特征之一是肺水肿及 PVPI 增加, PVPI 增加又可导致血管外肺水 (EVLW) 增加。促血管生成素 (Ang) 是一个与新生血管生成密切相关的家族蛋白^[4], 既往研究表明, Ang 在肿瘤、创伤及慢性缺血性疾病中起着促进血管生成的作用^[5]。近期的临床研究表明, 急性严重脓症患者 Ang-2 浓度显著增高, 且 Ang-2 可破坏毛细血管完整性导致毛细血管通透性增加, 引起毛细血管内皮功能紊乱^[6]。目前国内外关于 Ang-2 在脓毒症合并 ARDS 中的作用还未见文献报道。本研究观察脓毒症合并 ARDS 患者血清 Ang-2 浓度的变化, 采用脉搏指示连续心排血量 (PiCCO) 技术检测血流动力学水平的变化, 并计算 EVLWI 和 PVPI, 分析脓毒症合并 ARDS 患者 Ang-2 与 EVLWI 和 PVPI 的相关性, 进一步探讨 Ang-2 在 ARDS 患者中的作用。

1 资料及方法

1.1 研究对象的选择: 选择 2015 年 10 月至 2017 年 3 月本院急诊重症加强治疗病房 (EICU) 和呼吸科重症加强治疗病房 (RICU) 收治的脓症患者 120 例为研究对象。

1.1.1 入选标准: ① 年龄 > 18 岁; ② 符合脓毒症及 ARDS 诊断标准, 即存在感染或可疑感染, 且发生

ARDS, 脓毒症诊断标准参照国际脓毒症 / 感染性休克管理指南 (2014)^[7]; ARDS 的定义及诊断标准采用 2012 年提出的柏林新标准^[2]。

1.1.2 排除标准: ① 有肝 (肝硬化和门脉高压)、肾 (长期进行透析) 慢性器官功能不全病史; ② 免疫功能低下 [接受免疫抑制治疗、放化疗、白血病、淋巴瘤及获得性免疫缺陷综合征 (AIDS) 等] 患者。

1.1.3 剔除标准: 研究中途退出或失访者。

1.1.4 伦理学: 本研究严格遵守《赫尔辛基宣言》中人体伦理原则, 经本院医学伦理委员会批准, 患者家属知情同意。

1.2 治疗方法: ARDS 患者均给予机械通气辅助治疗, 根据严重脓毒症和感染性休克管理指南^[7] 制定的脓毒症治疗标准及呼吸机管理规定, 按不同吸入氧浓度 (FiO₂) 调整呼气末正压 (PEEP) 水平; 治疗过程保持动脉血氧分压 (PaO₂) 为 60 ~ 80 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa) 或脉搏血氧饱和度 (SpO₂) 为 0.90 ~ 0.95; 气道平台压 (Pplat) ≤ 30 cmH₂O (1 cmH₂O = 0.098 kPa)。

1.3 观察指标: 记录患者入院时的性别、年龄、生命体征、基础疾病、血气分析、氧合指数 (PaO₂/FiO₂) 等指标, 并进行急性生理学及慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分。

1.3.1 血清 Ang-2 水平测定: 于入组后 2 h 取患者静脉血 3 mL, 静置后离心 10 min, 取上清液置于 -80 °C 冰箱保存, 用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 测定血清 Ang-2 水平。

1.3.2 血流动力学监测: 开放左颈内静脉, 并于左侧颈内静脉放置 PiCCO 专用带温度探头连接管, 右股动脉穿刺置入 PiCCO 专用带温度探头的压力监测管并接 PiCCO 监测仪动态记录股动脉胸腔内血容量 (ITBV)、EVLW 等血流动力学指标, 并计算 EVLWI 和 PVPI, PiCCO 每次测定前均校正 2 次, 取平均值。

1.3.3 相关性分析: 采用双变量相关性分析法分析 Ang-2 与 EVLWI、PVPI、PaO₂/FiO₂、APACHE II 评分的相关性。

1.3.4 Ang-2、APACHE II 评分、EVLWI 及 PVPI 预测急诊脓毒症患者发生 ARDS 的价值：绘制受试者工作特征曲线(ROC), 计算 ROC 曲线下面积(AUC), 分析 Ang-2、APACHE II 评分、EVLWI 及 PVPI 诊断 ARDS 的 95% 可信区间(95%CI)、敏感度和特异度。

1.4 统计学方法：使用 SPSS 19.0 统计软件处理数据, 符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 采用独立样本 *t* 检验; 采用双变量相关性分析法分析 Ang-2 与 EVLWI、PVPI、PaO₂/FiO₂、APACHE II 评分的相关性。绘制 ROC 曲线分别计算 Ang-2、APACHE II 评分、EVLWI 及 PVPI 对 ARDS 的 AUC, 分析 Ang-2、APACHE II 评分、EVLWI 及 PVPI 诊断 ARDS 的敏感度和特异度。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者 APACHE II 评分、PaO₂/FiO₂、EVLWI、PVPI、Ang-2 的水平比较(表 1)：120 例脓毒症患者入院 2 h 纳入临床资料进行统计, 其中合并 ARDS 23 例(发生率为 19.17%)。与单纯脓毒症组比较, 脓毒症合并 ARDS 组患者 APACHE II 评分、EVLWI、PVPI 及血清 Ang-2 水平均明显升高, PaO₂/FiO₂ 明显降低(均 *P* < 0.05)。

表 1 两组患者 APACHE II 评分、PaO₂/FiO₂、EVLWI、PVPI、Ang-2 水平的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数(例)	APACHE II(分)	PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	EVLWI(mL/kg)
单纯脓毒症组	97	14.60 ± 1.64	314 ± 26	7.59 ± 2.20
脓毒症合并 ARDS 组	23	21.53 ± 2.03 ^a	255 ± 24 ^a	15.89 ± 2.79 ^a

组别	例数(例)	PVPI	Ang-2(mg/L)
单纯脓毒症组	97	2.66 ± 0.29	3.44 ± 1.34
脓毒症合并 ARDS 组	23	4.99 ± 0.47 ^a	6.13 ± 1.91 ^a

注：与单纯脓毒症组比较, ^a*P* < 0.05

2.2 脓毒症合并 ARDS 患者血清 Ang-2 与 EVLWI、PVPI、APACHE II 评分、PaO₂/FiO₂ 的相关性分析(表 2)：Ang-2 与 EVLWI、PVPI、APACHE II 评分呈明显正相关, 而与 PaO₂/FiO₂ 呈明显负相关(均 *P* < 0.05)。

表 2 Ang-2 与 EVLWI、PVPI、PaO₂/FiO₂、APACHE II 评分的相关性分析

指标	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
EVLWI	0.804	0.001
PVPI	0.710	0.004
PaO ₂ /FiO ₂	-0.790	0.001
APACHE II 评分	0.826	0.000

2.3 Ang-2、EVLWI、PVPI、APACHE II 评分预测急诊脓毒症患者发生 ARDS 的价值(表 3; 图 1)：Ang-2、EVLWI、PVPI、APACHE II 评分预测 ARDS 的 AUC 均在 0.750 以上, 对判断 ARDS 均有一定价值, 且 PVPI 对 ARDS 的预测价值最准确, 其 AUC 在 0.850 以上, 敏感度也最高为 92.32%。

表 3 Ang-2、EVLWI、PVPI、APACHE II 评分预测 ARDS 的价值

指标	例数(例)	AUC	95%CI	敏感度(%)	特异度(%)
Ang-2	120	0.795	0.661 ~ 0.922	88.91	66.82
EVLWI	120	0.806	0.757 ~ 0.856	86.36	66.34
PVPI	120	0.882	0.793 ~ 0.961	92.32	66.23
APACHE II 评分	120	0.832	0.725 ~ 0.933	76.91	77.84

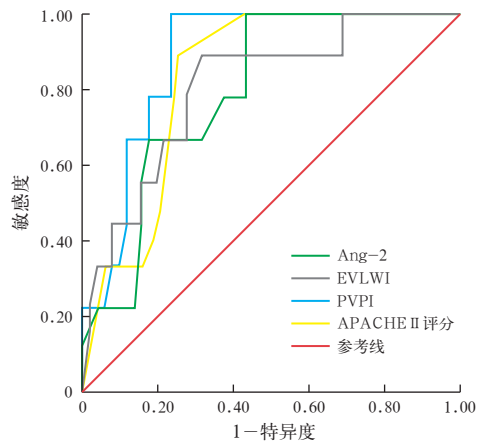


图 1 Ang-2、EVLWI、PVPI、APACHE II 诊断急诊脓毒症患者发生 ARDS 的 ROC 曲线

3 讨论

Ang 是与血管新生密切相关的家族蛋白, 可促进血管生成、重塑、成熟和维持血管稳定性^[8]。目前已发现有 Ang-1、-2、-3、-4 几个家族成员。Ang-1 对胚胎血管的发育和成熟有促进作用, 可维持血管的稳定性, 改善急性肺损伤(ALI)患者的肺泡毛细血管屏障功能^[9]。Ang-2 由血管重构组织中活化的内皮细胞分泌, 相对分子质量为 75 000, 在静止的成熟血管中表达很低, 炎症反应时表达量显著增加^[10], 是 Ang-1 的天然拮抗剂。研究显示, Ang-2 可改善 ALI 患者临床评分的敏感性, 且其水平越高, ARDS 的发生率越高^[11]。

ARDS 是在严重感染、休克、创伤及烧伤等非心源性疾病过程中, 肺毛细血管内皮细胞和肺泡上皮细胞损伤造成弥漫性肺间质和肺泡水肿, 其主要病理生理特征为肺顺应性降低, 肺容积减少, 严重通气/血流比例失调^[12-13]。脓毒症是造成 ARDS 的

重要原因,因此判断急诊脓毒症患者是否会发展为 ARDS 有重要意义。然而目前早期评估 ARDS 病情严重程度的参数有限,如 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 、EVLW、PVPI 等。 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 的改变发生在肺部通气面积改变之后^[14];EVLW、PVPI 的测量仍需要通过有创血流动力学方法,且价格昂贵,在西部偏远地区推广受限。本研究通过观察脓毒症 ARDS 患者血清 Ang-2 水平的变化,结果表明,脓毒症合并 ARDS 组患者血清 Ang-2、APACHE II 评分、EVLWI、PVPI 水平均较单纯脓毒症组明显升高,但 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 却较单纯脓毒症组明显降低,且发病后 2 h 的 Ang-2 水平与 EVLW、PVPI、APACHE II 评分呈显著正相关,与 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 呈显著负相关,说明 Ang-2 水平越高,患者肺毛细血管膜通透性增加越严重,肺水肿越严重,患者 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 下降也越明显,肺功能损伤也越严重,这与 Gores 等^[15]研究结果一致,由此可以推测 Ang-2 在脓毒症合并 ARDS 早期有损伤肺部血管内皮、破坏毛细血管完整性、导致毛细血管通透性增加、加重急性肺水肿的作用。

本研究进一步分析 AUC 表明,Ang-2、EVLWI、PVPI、APACHE II 评分预测 ARDS 的 AUC 均在 0.750 以上,且 AUC 接近,说明 Ang-2 可以早期预测 ARDS 的发生,并且由此可推测 Ang-2 和 EVLWI、PVPI 一样可以作为 ARDS 早期诊断和预测的一项重要标志物。因本研究选取的病例数较少,且观察的时间点有限,Ang-2 在脓毒症合并 ARDS 患者中的作用还需要进一步大样本多中心的研究证实,但本研究给我们提供了一个重要信息就是 Ang-2 水平越高,ARDS 的发生率越高。未来随着生物信息学手段的不断进步,也有可能发现新型的蛋白或小分子物质用于 ARDS 风险的预测、早期诊断和预后评估。

参考文献

- [1] Matthay MA, Ware LB, Zimmerman GA. The acute respiratory distress syndrome [J]. *J Clin Invest*, 2012, 122 (8): 2731-2740. DOI: 10.1172/JCI60331.
- [2] Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition [J]. *JAMA*, 2012, 307 (23): 2526-2533. DOI: 10.1001/jama.2012.5669.
- [3] 崔广清,孙卫和,冒秀宏,等.血管外肺水指数变化对早期急性呼吸窘迫综合征患者预后的评价 [J]. *实用医学杂志*, 2016, 32 (1): 76-78. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2016.01.023. Cui GQ, Sun WH, Mao XH, et al. Evaluation of the prognosis of patients with early acute respiratory distress syndrome by changes in extravascular lung water index [J]. *J Pract Med*, 2016, 32 (1): 76-78. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2016.01.023.
- [4] Karakus S, Bozoklu AO, Yildiz C, et al. Serum levels of ET-1, M30, and angiotensin-1 and -2 in HELLP syndrome and preeclampsia compared to controls [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2016, 293 (2): 351-359. DOI: 10.1007/s00404-015-3803-1.
- [5] 王新刚,吴攀,韩春茂.血管生成素促进血管新生机制及其应用研究进展 [J]. *中华烧伤杂志*, 2015, 31 (6): 473-475. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2015.06.025. Wang XG, Wu P, Han CM. Advances in the research of mechanisms of promotion of vascularization by angiogenin and its application [J]. *Chin J Burns*, 2015, 31 (6): 473-475. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2015.06.025.
- [6] 孙力超,张国强.促血管生成素 (Ang)——一种新的脓毒症血清标志物 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2015, 24 (2): 128-132. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2015.02.003. Sun LC, Zhang GQ. Angiopoietin (Ang): a new serum marker for sepsis [J]. *Chin J Emerg Med*, 2015, 24 (2): 128-132. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2015.02.003.
- [7] 中华医学会重症医学分会.中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南 (2014) [J]. *中华危重病急救医学*, 2015, 27 (6): 401-426. DOI: 10.3760/j.issn.2095-4352.2015.06.001. Society of Critical Care Medicine of Chinese Medical Association. Guidelines for the treatment of sepsis/septic shock in China [J]. *Chin Crit Care Med*, 2015, 27 (6): 401-426. DOI: 10.3760/j.issn.2095-4352.2015.06.001.
- [8] Davis S, Aldrich TH, Jones PF, et al. Isolation of angiopoietin-1, a ligand for the TIE2 receptor, by secretion-trap expression cloning [J]. *Cell*, 1996, 87 (7): 1161-1169.
- [9] Maisonpierre PC, Suri C, Jones PF, et al. Angiopoietin-2, a natural antagonist for Tie2 that disrupts *in vivo* angiogenesis [J]. *Science*, 1997, 277 (5322): 55-60.
- [10] 麦振华.血管生成素 -1、2 在脓毒症和急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征发生及发展过程中的作用 [J]. *广东医学院学报*, 2011, 29 (2): 203-206. DOI: 10.3969/j.issn.1005-4057.2011.02.038. Mai ZH. Role of angiopoietin-1, 2 in the development and progression of sepsis and acute lung injury/acute respiratory distress syndrome [J]. *J Guangdong Med Coll*, 2011, 29 (2): 203-206. DOI: 10.3969/j.issn.1005-4057.2011.02.038.
- [11] 陈秋萍.血管生成素与急性肺损伤、急性呼吸窘迫综合征 [J]. *四川医学*, 2010, 31 (9): 1382-1384. DOI: 10.3969/j.issn.1004-0501.2010.09.081. Chen QP. Angiogenin and acute lung injury/acute respiratory distress syndrome [J]. *Sichuan Med J*, 2010, 31 (9): 1382-1384. DOI: 10.3969/j.issn.1004-0501.2010.09.081.
- [12] Zamboni M, Vincent JL. Mortality rates for patients with acute lung injury/ARDS have decreased over time [J]. *Chest*, 2008, 133 (5): 1120-1127. DOI: 10.1378/chest.07-2134.
- [13] 厉为良,朱建华.急性呼吸窘迫综合征的肺保护性通气策略 [J]. *现代实用医学*, 2012, 24 (1): 113-115. DOI: 10.3969/j.issn.1671-0800.2012.01.063. Li WL, Zhu JH. Lung protective ventilation strategy of acute respiratory distress syndrome [J]. *Mod Pract Med*, 2012, 24 (1): 113-115. DOI: 10.3969/j.issn.1671-0800.2012.01.063.
- [14] 雷亚军,张利娟,夏彦.急性呼吸窘迫综合征患者预后模型的建立与评估 [J]. *中国实用医刊*, 2016, 43 (16): 74-76. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-4756.2016.16.027. Lei YJ, Zhang LJ, Xia Y. Establishment and evaluation of a prognostic model for patients with acute respiratory distress syndrome [J]. *Chin J Pract Med*, 2016, 43 (16): 74-76. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-4756.2016.16.027.
- [15] Gores KM, Delsing AS, Kraus SJ, et al. Plasma angiopoietin 2 concentrations are related to impaired lung function and organ failure in a clinical cohort receiving high-dose interleukin 2 therapy [J]. *Shock*, 2014, 42 (2): 115-120. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000188.

(收稿日期: 2018-04-14)