

晚期糖基化终末产物受体及其可溶性异构体 在脓毒症中应用的研究进展

周媛¹ 蔡耿鑫² 温妙云³

¹南方医科大学第二临床医学院, 广东广州 510515; ²华南理工大学医学院, 广东广州 510006;

³广东省人民医院(广东省医学科学院)急危重症医学部, 广东广州 510080

通信作者: 温妙云, Email: wenmiaoyun041105@163.com

【摘要】 脓毒症是因感染引起宿主反应失调,进而导致危及生命的器官功能障碍。全身炎症反应综合征(SIRS)是脓毒症的重要发病基础,其中,晚期糖基化终末产物受体(RAGE)作为一种模式识别受体,在脓毒症发病启动及维持炎症反应阶段发挥了重要作用,可作为脓毒症治疗的潜在靶点。可溶性晚期糖基化终末产物受体(sRAGE)是 RAGE 的一种可溶性异构体,可作为脓毒症早期诊断的辅助生物标志物。现就 RAGE 和 sRAGE 的结构、功能及其在脓毒症中的重要作用和临床应用价值等问题进行综述,为脓毒症的早期诊断和治疗提供新思路。

【关键词】 脓毒症; 晚期糖基化终末产物受体; 可溶性晚期糖基化终末产物受体

基金项目: “广东省杰出青年医学人才”广东省人民医院配套科研经费项目(KJ012019452)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2021.03.028

Research progress in clinical application of receptor for advanced glycation end products and its soluble isoform in sepsis

Zhou Yuan¹, Cai Gengxin², Wen Miaoyun³

¹Second Clinical Medical College of Southern Medical University, Guangzhou 510515, Guangdong, China; ²School of Medicine, South China University of Technology, Guangzhou 510006, Guangdong, China; ³Department of Emergency and Critical Care Medicine, Guangdong Provincial People's Hospital, Guangdong Academy of Medical Sciences, Guangzhou 510080, Guangdong, China

Corresponding author: Wen Miaoyun, Email: wenmiaoyun041105@163.com

【Abstract】 Sepsis is defined as life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) is the vital foundation in the pathogenesis of sepsis. As a kind of pattern recognition receptor, the receptor for advanced glycation end products (RAGE) plays an important role in initiating and maintaining the inflammatory response in sepsis, thus it can be used as a potential target for the treatment. Soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE), a soluble isoform of RAGE, can be used as an auxiliary biomarker for early diagnosis of sepsis. In this paper, the constructions and functions of RAGE and sRAGE as well as their important roles and clinical values during their application in management of sepsis are summarized in order to provide new thoughts for the early diagnosis and treatment of sepsis.

【Key words】 Sepsis; Receptor for advanced glycation end product; Soluble receptor for advanced glycation end product

Fund program: Guangdong Provincial People's Hospital Scientific Research Funds for Guangdong Leading Medical Talents and Distinguished Young Scholars (KJ012019452)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2021.03.028

脓毒症是机体对感染反应失调而导致的危及生命的器官功能障碍,常导致多器官功能衰竭甚至死亡,是急危重症医学领域的难题,发病率和病死率高^[1-3]。目前,脓毒症的发病机制尚未完全明确,机体失控性炎症反应学说是目前脓毒症发病的重要基础。在脓毒症初始阶段,中性粒细胞、单核细胞、树突状细胞等固有免疫细胞上的模式识别受体(PRRs),包括 Toll 样受体(TLRs)、C 型凝集素受体(CLRs)、NOD 样受体(NLRs)和 RIG-I 样受体(RLRs)等,能够识别并结合病原微生物表面的病原体相关分子模式(PAMPs)或损伤、坏死的内源性细胞释放的损伤相关分子模式(DAMPs),从而激活免疫应答,促进炎症反应^[4]。其中,晚期糖基化终末产物受体(RAGE)被认为是一种 PRRs,可与多种内源性非多肽类配体结合,激活信号通路,进而引起机体

一系列炎症反应^[5]。一般认为,可溶性晚期糖基化终末产物受体(sRAGE)是 RAGE 的可溶性异构体,与 RAGE 有部分相似的结构,可与其配体结合,竞争性抑制 RAGE 的活性^[6]。现就 RAGE 和 sRAGE 的结构、功能及其在脓毒症中的重要作用和临床应用价值进行阐述。

1 RAGE 的结构和功能

RAGE 属于免疫球蛋白超家族,可与多种配体相结合,属于先天免疫系统的一种 PRRs,其结构由跨膜结构域、胞质内尾部结构域和细胞外域 3 个部分组成,其中细胞外域的免疫球蛋白样结构域分为 1 个 V 区和 2 个 C 区。研究显示, V 区结构域是 RAGE 和细胞外配体结合的主要位点,而胞质内的结构域主要与细胞内信号转导有关^[7]。早期研究显示, RAGE 可识别并结合晚期糖基化终末产物(AGEs),启动机

胞内信号转导,使得炎症反应增强,最终导致组织损伤,在炎症性疾病及外源性感染疾病中起到关键作用^[6]。许多研究已证明,RAGE 主要表达于肺组织 I 型肺泡上皮细胞的基底膜和支气管肺泡上皮细胞,可作为其特异性生物标志物^[8]。同时,RAGE 也可在血管平滑肌细胞、血管内皮细胞、免疫细胞、II 型肺泡上皮细胞中表达^[9]。因此,RAGE 还与糖尿病、动脉粥样硬化、癌症以及阿尔茨海默病等炎症性疾病的发生有密切关系^[10-13]。除 AGEs 外,RAGE 与普通 PRRs 一样,可与多种内源性配体相结合,如高迁移率族蛋白 1 (HMGB1)、S100 钙结合蛋白家族(S100A8/A9, S100A12)、淀粉样蛋白 β 肽等,进而启动多种细胞内信号转导通路,激活炎症因子的产生,形成一系列炎症级联反应^[7]。

2 RAGE 在脓毒症中的重要作用及临床价值

目前普遍认为,RAGE 通路在脓毒症炎症反应失调阶段发挥重要作用。RAGE 作为一种多配体受体,可与不同配体结合,激活核转录因子 κ B (NF- κ B) 和丝裂素活化蛋白激酶 (MAPK) 等信号通路,促进炎症因子的转录和蛋白表达,使得炎症因子大量释放;同时,TLRs/NF- κ B 通路上调 RAGE 基因表达,形成正反馈机制,导致促炎信号的放大、持续的细胞炎症反应和功能障碍,最终造成组织损伤和器官功能障碍^[5]。S100A8/A9 复合体是 RAGE 的配体之一,也是脓毒症发病过程中由中性粒细胞分泌的蛋白配体,可通过与 TLRs 和 RAGE 结合激活炎症反应,血浆 S100A8/A9 水平升高常提示脓毒性休克患者死亡风险升高^[14]。Weinhage 等^[15] 研究显示,与野生型小鼠相比,基因敲除 (RAGE^{-/-}) 的脓毒症模型小鼠的死亡率下降,疾病生物标志物水平显著降低;对照组脓毒症模型小鼠 S100A9 血清水平升高,而 RAGE^{-/-} 小鼠的血清 S100A9 水平显著降低。与该研究结果相一致的是,Lutterloh 等^[16] 发现,抗 RAGE 抗体可通过剂量依赖的方式提高脓毒症模型小鼠的存活率,即使在延迟治疗的情况下也可提高脓毒症小鼠存活率,阻断受体小鼠的存活率与基因敲除小鼠 (RAGE^{-/-}) 的存活率相似。这说明 RAGE 及其信号通路的激活在脓毒症的发生发展中发挥着重要作用,并与脓毒症的预后密切相关。此外,有研究表明,抑制 RAGE 可减轻全身炎症反应和器官损伤^[17]。Gasparotto 等^[17] 发现,注射脂多糖 (LPS) 24 h 后,大鼠肝脏 RAGE 水平明显升高,1 h 后使用抗 RAGE 抗体可抑制 LPS 诱导的血清和肝脏的炎症反应,降低促炎细胞因子水平,降低肝脏 RAGE 下游靶分子的磷酸化/活化水平。Zhao 等^[18] 通过比较 RAGE 特异性小干扰 RNA (pSilencer-siRNA) 处理组和对照组的脓毒症模型大鼠肝脏 RAGE 表达、存活率以及血浆细胞因子水平,结果显示, pSilencer-siRNA 可显著抑制脓毒症模型大鼠肝脏 RAGE 的表达,与对照组相比, pSilencer-siRNA 处理组大鼠存活率显著提高,血浆细胞因子水平显著降低。最近研究显示,罂粟碱可通过与 RAGE 胞外区结合,直接抑制 HMGB1 与 RAGE 的相互作用,并且呈剂量依赖性地抑制 HMGB1 介导的促炎细胞因子的产生,降低脓毒症模型小鼠的死亡率,表明通过抑制 RAGE 与配体结合可抑制 RAGE 通路,减轻脓毒症小鼠的炎症反应,产生保护作用^[19]。同样有研究显

示,建立多器官功能障碍综合征 (MODS) 大鼠模型 72 h 后,与假手术组相比,MODS 组大鼠的肝肾功能及心肌酶指标出现明显异常,心、肾、小肠组织损伤,RAGE 水平明显升高;而采用具有抗炎、修复损伤组织等功能的骨髓间充质干细胞 (BMSC) 对制模后 2 h 的大鼠进行处理 (即 BMSC 组),在 72 h 后测得的 RAGE 水平较 MODS 组明显降低,组织损伤减轻,对于 BMSC 可抑制炎症反应的功能,目前考虑与抑制 HMGB1-RAGE/TLRs-NF- κ B 信号通路激活有关^[20-21]。而在临床研究方面,Sadik 等^[22] 的研究显示,19 例革兰阴性 (G⁻) 菌所致脓毒症急性肾损伤患者中的血浆 RAGE 水平较对照组升高,而经抗菌药物治疗 12 周后血浆 RAGE 水平较基础值下降。因此,RAGE 在脓毒症炎症反应紊乱时期发挥重要作用。Hofer 等^[23] 用流式细胞仪和酶联免疫吸附试验 (ELISA) 分别检测 60 例感染性休克患者的外周血白细胞表面 RAGE 表达及血浆 sRAGE、S100A8/A9 水平,结果显示,其 RAGE 表达较对照组显著增加,并与血浆 sRAGE 水平的升高趋势相平行,S100A8/A9 在脓毒症患者中也显著升高。上述研究进一步支持了 RAGE 通路在脓毒症全身炎症反应阶段发挥作用的观点。综上所述,在脓毒症病理生理过程中,RAGE 与其配体结合在介导信号转导通路、激活持续的细胞炎症反应过程中发挥不可或缺的作用,且其在外周血中的显著升高可影响脓毒症患者预后,而通过各种方式抑制 RAGE 通路后可减轻全身炎症反应,提高脓毒症模型小鼠的存活率。因此,RAGE 可能是脓毒症的一个治疗靶点。

3 sRAGE 的结构和功能

RAGE 的前 mRNA 转录体选择性剪切形成内源性分泌型 RAGE (esRAGE),细胞表面的 RAGE 被金属蛋白酶剪切形成裂解型 RAGE (cRAGE),两者共同构成 sRAGE^[24]。sRAGE 常被看作 RAGE 的可溶性异构体,其免疫球蛋白样结构域的细胞外域与 RAGE 类似,但缺少胞质内及跨膜结构域部分,故不能开启细胞内转导信号,因此常被看作 RAGE 配体的“诱饵”受体,竞争性抑制 RAGE 与配体结合,对细胞和组织起保护作用。sRAGE 在机体循环中的表达十分丰富,可通过 ELISA 在血液中检测到^[25-26]。目前越来越多的研究表明,sRAGE 可作为一种生物标志物,对心血管疾病、急性呼吸窘迫综合征 (ARDS)、阿尔茨海默病、自身免疫性疾病、2 型糖尿病、肿瘤等多系统疾病具有诊断和评估价值^[27-29]。有研究显示,血清白细胞介素 -6 (IL-6) 水平与 sRAGE 水平呈正相关,IL-6 是一种具有代表性的促炎细胞因子,其表达由入侵病原体识别触发,过度的生成除了对感染的机体提供保护作用外,还会损伤自身的组织^[30]。上述机制通过 PAMPs 与包括 RAGE 在内的 PRRs 结合而激活,在内外环境的刺激下,单核细胞和巨噬细胞等固有免疫细胞上的 PRRs 与 PAMPs 和 (或) DAMPs 结合,其下游的细胞内信号通过 NF- κ B 的核转位促进 IL-6 合成,同时 NF- κ B 的激活也诱导 RAGE 基因的转录^[31]。这可能解释了脓症患者血清 sRAGE 与 IL-6 的相关性,RAGE 表达的增强又进一步扩大了炎症反应,形成正反馈机制。因此,sRAGE 的测定可能有助于评估全身炎症反应的持续激活。

4 RAGE 在脓毒症相关疾病中的研究进展

近年来,关于 sRAGE 与脓毒症的研究越来越多。一方面, sRAGE 可作为脓毒症炎症反应中反映组织 RAGE 表达的生物标志物。Bopp 等^[32]发现,脓症患者血浆 sRAGE 水平升高,提示其与脓毒症严重程度具有明显相关性,死亡患者 sRAGE 表达水平更高,提示 sRAGE 可作为脓毒症潜在的诊断和预测指标,是反映脓症患者病情和预后的良好指标。Brodska 等^[33]观察 54 例脓症患者第 1 天和第 3 天 sRAGE、降钙素原(PCT)、C-反应蛋白(CRP)和血乳酸水平,并评估 sRAGE 与 28 d 病死率、脓毒症严重程度的关系,研究显示,血浆 sRAGE 水平与反映脓毒症严重程度的传统标志物 CRP、PCT 和血乳酸呈正相关,且 sRAGE 可作为脓症患者 28 d 病死率的额外独立预测指标,其预测价值更优于 PCT、CRP 和血乳酸。陈红梅等^[34]的研究显示,在 64 例脓毒症并发肺部感染的儿童中,其入院后第 1 天血清 sRAGE 水平高于对照组,且其小儿危重病例评分(PCIS)低于对照组,这表明在脓毒症合并肺部感染的儿童中, sRAGE 有可能成为其早期诊断和评估预后的辅助手段,并与患儿病情具有密切相关性。上述研究都提示, sRAGE 可作为脓毒症早期诊断的辅助生物标志物,且其表达水平与脓毒症严重程度相关。Gasparotto 等^[35]通过一项多中心观察研究发现,高水平 sRAGE 提示重症监护病房(ICU)患者未来发生 ARDS 的可能性更大。荟萃分析指出, ARDS 患者 sRAGE 水平升高与脓症患者病死率呈正相关^[36]。Jones 等^[37]的研究显示,脓毒症时机体血浆 sRAGE 受基因调控,孟德尔随机化分析表明 ARDS 风险增加与血浆 sRAGE 水平升高密切相关,提示 sRAGE 在脓毒症相关 ARDS 的发病机制中起中介作用。既往研究表明, ARDS 患者血浆中 sRAGE 升高、esRAGE 降低,提示参与 ARDS 过程的 sRAGE 主要从膜表面 RAGE 的剪切中释放^[38]。有研究表明, LPS 通过金属蛋白酶使肺泡上皮 I 型细胞释放 RAGE,这说明脓毒症相关 ARDS 患者增加的 sRAGE 主要来源于肺泡上皮 I 型细胞^[39]。在脓毒症相关 ARDS 患者肺上皮细胞中, AGE-RAGE 信号不仅依赖于 RAGE 及 sRAGE 的作用,还依赖于 RAGE 配体的活性^[40]。有基因分析表明,血浆 sRAGE 在 RAGE 基因之外存在反式调节因子,控制脓毒症早期诱发的 sRAGE 表达^[37]。功能基因组研究也许可以更好地解释 sRAGE 的反式调节,进一步阐明脓毒症引起的血浆 sRAGE 的调节机制。另一方面,外源性 sRAGE 可通过拮抗 RAGE 与多种配体的结合,阻止 RAGE 相关的细胞内信号转导,从而减轻炎症反应^[26, 41]。因此,有研究通过提高 sRAGE 水平来治疗 RAGE 所介导的疾病,结果显示,注射 sRAGE 可提高动物模型的治疗有效性^[42]。Zhang 等^[43]使用 sRAGE 治疗脓毒症小鼠模型发现,炎症诱导的肺损伤有所减轻,与该研究结果相一致的是,有研究表明,与基因敲除(RAGE^{-/-})小鼠相比,野生型小鼠注射 sRAGE 可以预防炎症^[44]。Audard 等^[45]对 ARDS 猪仔模型注射重组 sRAGE,发现其肺部中性粒细胞浸润减少,肺泡灌洗液中细胞因子水平与假手术组相近,肺泡液清除得到改善,肺损伤减轻。在临床研究方面,目前尚未应用 sRAGE

拮抗患者 RAGE 通路介导疾病的治疗。根据以上所述, sRAGE 在脓毒症及其相关疾病中表现为相互矛盾的 2 个方面的作用,内源性 sRAGE 水平升高更多地提示其可作为脓毒症早期诊断标志物,而外源性 sRAGE 治疗可减少炎症细胞因子的产生,对机体产生保护作用。但 sRAGE 在脓毒症相关疾病中更加明确的作用和调控途径还不清楚,仍需要我们去积极探索。

5 小结与展望

RAGE 及其信号通路在脓毒症炎症反应紊乱过程中发挥重要作用, sRAGE 作为 RAGE 的可溶性异构体,通过拮抗 RAGE 与多种配体的结合,对机体产生保护作用。两者在脓毒症早期诊断、严重程度评估、预后评价等方面具有较高的临床应用价值。在未来,随着越来越多可靠的相关性研究的深入, RAGE 及 sRAGE 可更加广泛地应用于临床。以往的研究表明,脓毒症模型中使用 sRAGE 或抗 RAGE 抗体治疗的小鼠存活率升高^[16, 43-44],这表明抑制 RAGE 通路可能是临床上治疗脓毒症的有效方法。虽然拮抗 RAGE 通路已在动物模型中取得一定进展,但 RAGE 阻断尚未在临床中应用,靶向 RAGE 治疗的优缺点及明确的作用机制仍需更多的研究及观察, RAGE 及 sRAGE 可能成为脓毒症治疗的有效靶点,改善脓毒症患者的预后。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3) [J]. *JAMA*, 2016, 315 (8): 801-810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
- [2] Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3) [J]. *JAMA*, 2016, 315 (8): 762-774. DOI: 10.1001/jama.2016.0288.
- [3] Inoue S, Sato T, Suzuki-Utsunomiya K, et al. Sepsis-induced hypercytokinemia and lymphocyte apoptosis in aging-accelerated Klotho knockout mice [J]. *Shock*, 2013, 39 (3): 311-316. DOI: 10.1097/SHK.0b013e3182845445.
- [4] Huang M, Cai SL, Su JQ. The pathogenesis of sepsis and potential therapeutic targets [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20 (21): 5376. DOI: 10.3390/ijms20215376.
- [5] Christaki E, Lazaridis N, Opal SM. Receptor for advanced glycation end products in bacterial infection: is there a role for immune modulation of receptor for advanced glycation end products in the treatment of sepsis? [J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2012, 25 (3): 304-311. DOI: 10.1097/QCO.0b013e318283519b82.
- [6] Hanford LE, Enghild JJ, Valnickova Z, et al. Purification and characterization of mouse soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE) [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279 (48): 50019-50024. DOI: 10.1074/jbc.M409782200.
- [7] van Zoelen MA, Achouiti A, van der Poll T. The role of receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) in infection [J]. *Crit Care*, 2011, 15 (2): 208. DOI: 10.1186/cc9990.
- [8] Guo WA, Knight PR, Raghavendran K. The receptor for advanced glycation end products and acute lung injury/acute respiratory distress syndrome [J]. *Intensive Care Med*, 2012, 38 (10): 1588-1598. DOI: 10.1007/s00134-012-2624-y.
- [9] Ferhani N, Letuve S, Kozhich A, et al. Expression of high-mobility group box 1 and of receptor for advanced glycation end products in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 181 (9): 917-927. DOI: 10.1164/rccm.200903-0340OC.
- [10] Hudson BI, Lippman ME. Targeting RAGE signaling in inflammatory disease [J]. *Annu Rev Med*, 2018, 69: 349-364. DOI:

- 10.1146/annurev-med-041316-085215.
- [11] Cai ZY, Liu NN, Wang CL, et al. Role of RAGE in Alzheimer's disease [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2016, 36 (4): 483-495. DOI: 10.1007/s10571-015-0233-3.
- [12] Ahmad S, Khan H, Siddiqui Z, et al. AGEs, RAGEs and s-RAGE: friend or foe for cancer [J]. *Semin Cancer Biol*, 2018, 49: 44-55. DOI: 10.1016/j.semcancer.2017.07.001.
- [13] Le Bagge S, Fotheringham AK, Leung SS, et al. Targeting the receptor for advanced glycation end products (RAGE) in type 1 diabetes [J]. *Med Res Rev*, 2020, 40 (4): 1200-1219. DOI: 10.1002/med.21654.
- [14] Dubois C, Marcé D, Faivre V, et al. High plasma level of S100A8/S100A9 and S100A12 at admission indicates a higher risk of death in septic shock patients [J]. *Sci Rep*, 2019, 9 (1): 15660. DOI: 10.1038/s41598-019-52184-8.
- [15] Weinhage T, Wirth T, Schütz P, et al. The receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) contributes to severe inflammatory liver injury in mice [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1157. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01157.
- [16] Lutterloh EC, Opal SM, Pittman DD, et al. Inhibition of the RAGE products increases survival in experimental models of severe sepsis and systemic infection [J]. *Crit Care*, 2007, 11 (6): R122. DOI: 10.1186/cc6184.
- [17] Gasparotto J, Ribeiro CT, Bortolin RC, et al. Anti-RAGE antibody selectively blocks acute systemic inflammatory responses to LPS in serum, liver, CSF and striatum [J]. *Brain Behav Immun*, 2017, 62: 124-136. DOI: 10.1016/j.bbi.2017.01.008.
- [18] Zhao X, Liao YN, Huang Q. Small interfering RNA targeting receptor for advanced glycation end products protects the rats from multibacterial sepsis [J]. *Ir J Med Sci*, 2018, 187 (1): 225-229. DOI: 10.1007/s11845-017-1613-0.
- [19] Tamada K, Nakajima S, Ogawa N, et al. Papaverine identified as an inhibitor of high mobility group box 1/receptor for advanced glycation end-products interaction suppresses high mobility group box 1-mediated inflammatory responses [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 511 (3): 665-670. DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.01.136.
- [20] 周霞, 修光辉, 朱义超, 等. 骨髓间充质干细胞通过调节 IL-4 和 RAGE 表达调控 MODS 大鼠的炎症反应 [J]. *中华危重病急救医学*, 2017, 29 (4): 294-299. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.04.002.
- [21] 修光辉, 熊伟, 尹云玉, 等. HMGB1-RAGE/TLRs-NF- κ B 信号通路在骨髓间充质干细胞移植治疗内毒素致凝血功能障碍大鼠中的作用 [J]. *中华危重病急救医学*, 2018, 30 (9): 830-835. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.09.003.
- [22] Sadik NA, Mohamed WA, Ahmed MI. The association of receptor of advanced glycation end products and inflammatory mediators contributes to endothelial dysfunction in a prospective study of acute kidney injury patients with sepsis [J]. *Mol Cell Biochem*, 2012, 359 (1-2): 73-81. DOI: 10.1007/s11010-011-1001-4.
- [23] Hofer S, Uhle F, Fleming T, et al. RAGE-mediated inflammation in patients with septic shock [J]. *J Surg Res*, 2016, 202 (2): 315-327. DOI: 10.1016/j.jss.2016.01.019.
- [24] Zhang L, Bukulin M, Kojro E, et al. Receptor for advanced glycation end products is subjected to protein ectodomain shedding by metalloproteinases [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283 (51): 35507-35516. DOI: 10.1074/jbc.M806948200.
- [25] Matsumoto H, Matsumoto N, Ogura H, et al. The clinical significance of circulating soluble RAGE in patients with severe sepsis [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2015, 78 (6): 1086-1094. DOI: 10.1097/TA.0000000000000651.
- [26] Hamasaki MY, Barbeiro HV, de Souza HP, et al. sRAGE in septic shock: a potential biomarker of mortality [J]. *Rev Bras Ter Intensiva*, 2014, 26 (4): 392-396. DOI: 10.5935/0103-507X.20140060.
- [27] Yonchuk JG, Silverman EK, Bowler RP, et al. Circulating soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE) as a biomarker of emphysema and the RAGE axis in the lung [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, 192 (7): 785-792. DOI: 10.1164/rccm.201501-0137PP.
- [28] Palanissami G, Paul SFD. RAGE and its ligands: molecular interplay between glycation, inflammation, and hallmarks of cancer—a review [J]. *Horm Cancer*, 2018, 9 (5): 295-325. DOI: 10.1007/s12672-018-0342-9.
- [29] Egaña-Gorroño L, López-Díez R, Yepuri G, et al. Receptor for advanced glycation end products (RAGE) and mechanisms and therapeutic opportunities in diabetes and cardiovascular disease: insights from human subjects and animal models [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2020, 7: 37. DOI: 10.3389/fcvm.2020.00037.
- [30] Rincon M. Interleukin-6: from an inflammatory marker to a target for inflammatory diseases [J]. *Trends Immunol*, 2012, 33 (11): 571-577. DOI: 10.1016/j.it.2012.07.003.
- [31] Xie JJ, Reverdatto S, Frolov A, et al. Structural basis for pattern recognition by the receptor for advanced glycation end products (RAGE) [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283 (40): 27255-27269. DOI: 10.1074/jbc.M801622200.
- [32] Bopp C, Hofer S, Weitz J, et al. sRAGE is elevated in septic patients and associated with patients outcome [J]. *J Surg Res*, 2008, 147 (1): 79-83. DOI: 10.1016/j.jss.2007.07.014.
- [33] Brodska H, Malickova K, Valenta J, et al. Soluble receptor for advanced glycation end products predicts 28-day mortality in critically ill patients with sepsis [J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2013, 73 (8): 650-660. DOI: 10.3109/00365513.2013.849357.
- [34] 陈红梅, 陈娇, 李艳红, 等. 血清可溶性晚期糖基化终末产物受体在脓毒症并发肺部感染儿童中的应用价值 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2019, 29 (23): 3641-3645. DOI: 10.11816/cn.ni.2019-184116.
- [35] Gasparotto J, Girardi CS, Somensi N, et al. Receptor for advanced glycation end products mediates sepsis-triggered amyloid- β accumulation, Tau phosphorylation, and cognitive impairment [J]. *J Biol Chem*, 2018, 293 (1): 226-244. DOI: 10.1074/jbc.M117.786756.
- [36] 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. DOI: 10.1007/s00134-018-5327-1.
- [37] Jones TK, Feng R, Kerchberger VE, 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. DOI: 10.1164/rccm.201810-20330C.
- [38] Jabaudon M, Blondonnet R, Roszyk L, et al. Soluble forms and ligands of the receptor for advanced glycation end-products in patients with acute respiratory distress syndrome: an observational prospective study [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (8): e0135857. DOI: 10.1371/journal.pone.0135857.
- [39] Yamakawa N, Uchida T, Matthay MA, et al. Proteolytic release of the receptor for advanced glycation end products from *in vitro* and *in situ* alveolar epithelial cells [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2011, 300 (4): L516-L525. DOI: 10.1152/ajplung.00118.2010.
- [40] Yan SF, Ramasamy R, Schmidt AM. The receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) and cardiovascular disease [J]. *Expert Rev Mol Med*, 2009, 11: e9. DOI: 10.1017/S146239940901010X.
- [41] Jeong SJ, Lim BJ, Park S, et al. The effect of sRAGE-Fc fusion protein attenuates inflammation and decreases mortality in a murine cecal ligation and puncture model [J]. *Inflamm Res*, 2012, 61 (11): 1211-1218. DOI: 10.1007/s00011-012-0518-7.
- [42] Oh S, Son M, Choi J, et al. sRAGE prolonged stem cell survival and suppressed RAGE-related inflammatory cell and T lymphocyte accumulations in an Alzheimer's disease model [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 495 (1): 807-813. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.11.035.
- [43] Zhang HY, Tasaka S, Shiraishi Y, et al. Role of soluble receptor for advanced glycation end products on endotoxin-induced lung injury [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 178 (4): 356-362. DOI: 10.1164/rccm.200707-10690C.
- [44] Bierhaus A, Humpert PM, Stern DM, et al. Advanced glycation end product receptor-mediated cellular dysfunction [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2005, 1043: 676-680. DOI: 10.1196/annals.1333.077.
- [45] 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. DOI: 10.1038/s41598-019-45798-5.