

· 前沿进展 ·

心脏外科术后急性肺损伤主要生物标志物的研究进展

张航¹, 虞敏¹, 谷彤彤², 袁忠祥¹

【摘要】 急性肺损伤 (ALI) 是一种急性肺部炎性损伤性疾病, 是心脏外科术后常见并发症之一, 以肺泡上皮细胞及毛细血管内皮细胞损伤为主要病理特征, 主要临床表现为急性低氧性呼吸功能不全。ALI 可进展为急性呼吸窘迫综合征 (ARDS), 病死率为 27%~45%, 严重威胁患者生命安全及生存质量。近年来, 大量研究发现 ALI 患者血清及支气管肺泡灌洗液 (BALF) 中存在多种生物标志物。本文通过检索国内外相关文献, 综述了心脏外科术后 ALI 主要生物标志物的研究进展, 以期为 ALI 的早期诊断提供参考。

【关键词】 急性肺损伤; 心脏外科手术; 生物标志物; 综述

【中图分类号】 R 563 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2018.06.029

张航, 虞敏, 谷彤彤, 等. 心脏外科术后急性肺损伤主要生物标志物的研究进展 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2018, 26 (6): 108-112. [www.syxnf.net]

ZHANG H, YU M, GU T T, et al. Research progress on major biomarkers of acute lung injury after cardiac surgical procedures [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2018, 26 (6): 108-112.

Research Progress on Major Biomarkers of Acute Lung Injury after Cardiac Surgical Procedures ZHANG Hang¹, YU Min¹, GU Tong-tong², YUAN Zhong-xiang¹

1. Department of Cardiac and Macrovascular Surgery, the First People's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Shanghai 200080, China

2. Central Laboratory, the First People's Hospital of Nanjing Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing 210006, China

Corresponding author: YUAN Zhong-xiang, E-mail: yuanzx828@163.com

【Abstract】 Acute lung injury (ALI), as one kind of acute pulmonary inflammatory injury diseases, is one of the common complications after cardiac surgical procedures, which mainly performed as injury of alveolar epithelial cells and capillary endothelial cells in pathology, performed as acute hypoxic respiratory insufficiency on clinic. ALI may develop into acute respiratory distress syndrome with fatality rate from 27% to 45%, which was seriously threatening the patients' life safety and quality of life. In recent years, a lot of researches found multiple biomarkers of ALI in serum and BALF. This paper searched literatures published in home and abroad, reviewed the research progress on major biomarkers of ALI after cardiac surgical procedures, to provide a reference for the early diagnosis of ALI.

【Key words】 Acute lung injury; Cardiac surgical procedures; Biomarker; Review

急性肺损伤 (acute lung injury, ALI) 是心脏外科手术常见并发症之一, 发生率为 10%~25%^[1], 其主要临床表现为低氧血症、呼吸过快、胸片显示双肺弥漫性浸润影, 主要发病机制与体外循环 (cardiopulmonary bypass, CPB) 引起的非感染性全身炎症反应综合征 (SIRS) 和肺缺血-再灌注损伤有关。急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 是 ALI 的严重阶段, 其病死率较高^[2]。目前, 诊断 ALI/ARDS 主要依据《急性呼

吸窘迫综合征: 柏林标准》^[2], 与 1994 年欧美共识会议提出的 ARDS 诊断标准^[3]相比, 其可行性及可靠性更好, 但目前尚缺少早期诊断 ALI 简便、有效的临床指标^[4]。生物标志物是指可以标记系统、器官、组织、细胞及亚细胞结构或功能改变的生化指标, 可用于疾病诊断。近年来随着临床对心脏外科术后 ALI 病理生理学研究深入, CPB 引起的炎症因子及肺组织缺血-再灌注损伤后的活化细胞分子可能成为诊断 ALI 的潜在生物标志物。本文综述了心脏外科术后 ALI 主要生物标志物的研究进展, 以期为 ALI 的早期诊断提供参考。

1 中性粒细胞

中性粒细胞是参与 ALI 发生、发展的重要效应细胞, 属于肺内炎症因子。CPB 引起肺组织缺血-再灌注后, 中性粒细胞过度激活并聚集于靶组织, 产生大量生物活性物质 (如

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目 (81300094)

1.200080 上海市, 南京医科大学附属上海市第一人民医院心脏及大血管外科

2.210006 江苏省南京市, 南京医科大学附属南京市第一医院中心实验室

通信作者: 袁忠祥, E-mail: yuanzx828@163.com

细胞因子、氧自由基、蛋白酶)释放大量毒素,进而促进炎症反应发展,导致肺组织损伤。弹性蛋白酶(NE)和髓过氧化物酶(MPO)是中性粒细胞产生的细胞毒性分子,已被证实参与ALI病理生理变化过程。

1.1 NE NE是中性粒细胞激活后产生的一类炎症递质,属于丝氨酸超家族成员,其主要生理功能是分解中性粒细胞吞噬的外源性有机分子。炎症反应时激活的中性粒细胞可释放大量NE至细胞外,引发弹性蛋白和胶原蛋白降解,进而导致组织、细胞和血管基底膜损伤。目前主流医学观点认为,NE在ALI的病理生理过程中发挥着重要作用,主要依据如下:

(1)动物模型ALI和ALI患者NE水平均升高^[5]; (2)体外应用NE可导致典型的ALI症状^[6]; (3)抑制NE活性可减轻ALI临床症状^[5,7]。既往研究结果显示,NE被认为是CPB术后反映中性粒细胞活化程度的生物标志物^[8],且血浆NE水平升高可增加肺泡-动脉氧分压差和肺血管阻力^[9]。TONZ等^[10]研究发现,心脏病患者行常温或低温CPB期间血浆NE水平均明显升高,在CPB结束时达峰值,且肺泡-动脉血氧分压、呼吸指数、肺内分流率等均与血浆NE水平变化一致,提示肺损伤与血浆NE水平有关。中性粒细胞是参与ALI发生的重要细胞,而NE是评价中性粒细胞活化程度的客观指标,故可作为心脏外科术后ALI发生的生物标志物。

1.2 MPO MPO存在于中性粒细胞溶酶体内,是中性粒细胞胞质颗粒的主要组成部分及清除氧自由基的必需酶。肺组织中MPO含量增加提示中性粒细胞在肺内聚集、浸润并伴随大量氧自由基产生,故肺组织中MPO含量升高常提示肺损伤的发生。既往研究结果显示,ALI患者支气管肺泡灌洗液(BALF)中MPO活性明显升高^[11]。MCCABE等^[12]研究将MPO作为预测先天性膈疝术中中性粒细胞活性及肺损伤的血清标志物。AYAZ等^[13]研究结果显示,中性粒细胞是CPB术后发生ALI的关键环节,且肺毛细血管内皮细胞通透性与血浆MPO水平呈正相关。因此,MPO作为衡量中性粒细胞激活的客观指标,可用于评估心脏外科术后ALI的发生。

2 炎症细胞因子

炎症细胞因子属于全身炎症因子。CPB可引起多种炎症细胞激活和一系列炎症因子释放,进而引发肺组织损伤。ALI的早期研究主要集中于炎症细胞因子,既往研究结果显示,单核细胞趋化因子1(MCP-1)水平与冠状动脉旁路移植术(CABG)后并发肺炎有关^[14],白介素8(IL-8)水平升高可增加大血管术后肺泡毛细血管通透性^[15],白介素6(IL-6)、IL-8水平升高可增加CABG后呼吸功能不全发生率^[16]。此外,IL-6、IL-8、白介素10(IL-10)、MCP-1及 γ -干扰素诱导蛋白10(IP-10)水平升高均可导致移植肺功能障碍^[17]。一项Meta分析结果显示,肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白介素1 β (IL-1 β)、IL-6、IL-8、IL-10可评估ARDS患者预后^[18]。笔者认为由CPB引起的SIRS、脓毒症也属于急性炎症性疾病,患者体内炎症因子水平亦升高,故炎症细胞因子可作为心脏外科术后ALI的辅助诊断指标。

3 肺泡上皮细胞损伤标志物

3.1 可溶性晚期糖基化终末产物受体(sRAGE) sRAGE是

细胞表面分子免疫球蛋白超家族成员之一,在I型肺泡上皮细胞(AEC I)中表达水平较高,其作为多配体受体,可通过核因子 κ B(NF- κ B)激活炎症反应^[19]。既往研究结果显示,ARDS患者血浆和肺水肿液sRAGE水平均高于心源性肺水肿患者及健康志愿者^[19]。TUINMAN等^[20]研究发现,CABG和瓣膜手术患者血浆sRAGE水平均升高,肺泡毛细血管通透性增加;LIU等^[21]研究结果显示,高水平sRAGE已被证实是儿童心脏术后发生ALI的独立预测因子。此外,无论儿童还是成年人心脏术后血浆sRAGE水平升高均会导致氧合指数下降、ALI发生风险升高及拔管和住院时间延长^[22]。因此,sRAGE在ALI的发生、发展过程中发挥着重要作用,当细胞损伤或机体处于应激状态时sRAGE可通过受损的毛细血管或肺泡进入血液和肺泡液。

3.2 表面活性蛋白D(SP-D) SP-D属于亲水性蛋白,主要由肺泡II型上皮细胞(AEC II)合成、分泌,在肺部防御和免疫调节方面发挥着重要作用。BINNIE等^[23]研究结果显示,在评估ALI/ARDS预后的生物标志物中,SP-D具有较高的灵敏度及特异度。ENGELS等^[24]进行的一项前瞻性研究结果显示,术后1h合并ALI的患者血浆SP-D水平明显升高,且CPB-CABG的患者血浆SP-D水平高于行非体外循环CABG患者,提示术后血浆SP-D水平与ALI的发生有关。杨卿等^[25]通过分析49例ICU ARDS患者发现,发病早期血清SP-D水平升高是ICU ARDS患者死亡的独立危险因素。EISNER等^[26]研究结果显示,血浆SP-D水平升高患者住院期间、呼吸机辅助通气时间较长,器官衰竭发生率及病死率较高。因此,SP-D可作为诊断心脏外科术后ALI的生物标志物,且对评估患者预后具有重要意义。

3.3 KL-6 KL-6是表达于AEC II和呼吸性细支气管上的糖蛋白。既往研究发现,血浆KL-6水平与肺损伤严重程度和疾病预后有关^[27];且各类间质性肺疾病患者BALF和血浆KL-6水平均明显升高^[28];此外,KL-6也是诊断肺移植患者术后并发支气管炎的主要参考指标^[29]。KL-6是AEC II损伤的特异性标志物^[27],可作为诊断心脏外科术后ALI的参考指标。

4 支气管上皮细胞损伤标志物

Clara细胞分布于细支气管黏膜上,可分泌Clara细胞分泌蛋白(CCSP),因CCSP相对分子量为15 840,故又称为CC16。CC16具有抗炎、抗氧化、抑制肿瘤细胞生长及转移等多种生物学功能,支气管上皮表面的CC16是正常人血清浓度的10 000倍,故外周血CC16主要来自呼吸道。ALI发生时Clara细胞数量减少,BALF CC16水平下降,而血浆CC16水平升高^[30],且血浆CC16水平升高会增加患者死亡风险^[31]。此外,在CABG或瓣膜手术中,CC16均被作为观察肺损伤的主要参考指标^[24,32]。CC16分子量较小,易扩散至血液,且血浆CC16水平与高病死率有关,故CC16可作为心脏外科术后肺损伤的生物标志物。

5 肺血管内皮细胞损伤标志物

人内皮细胞特异性分子1(ESM-1)主要表达于肺血管内皮细胞和肾小管上皮细胞。既往研究结果显示,脓毒症患者ESM-1水平急剧升高,且其与疾病严重程度有关,可

作为判断脓毒血症患者预后的临床指标^[33]。ALI发生时, ESM-1作为保护因子可阻止中性粒细胞迁移至肺脏, 进而减轻肺损伤。MIKKELSEN等^[34]通过分析48例严重创伤患者发现, 并发ALI者血浆ESM-1水平低于未并发ALI者, 此外ESM-1>7 ng/ml患者ALI发生率较低, 较低水平ESM-1提示内皮细胞处于易损伤状态, 可能更易发展为ARDS。ESM-1作为内皮细胞保护因子, 可反映内皮细胞损伤程度及体内炎症反应严重程度。目前, 有关ESM-1与ALI关系的研究仍处于早期阶段, 且不同原因所致的ALI患者ESM-1水平有所不同, 还需进一步研究探索。

6 微小RNA (miRNA)

miRNA是从真核生物体内发现的一类具有调节功能的非编码小RNA, 作为一种基因表达的负性调节因子, 其参与调节多数信号转导通路及细胞的生命历程, 如细胞的增殖、分化及血管生成、感染-免疫反应、细胞间相互作用等。miRNA的表达失调与一系列疾病相关, 包括心律失常、ARDS、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、糖尿病、慢性感染、肿瘤等。

近年来, miRNA作为一类新型基因调控分子, 在肺损伤的细胞凋亡和炎症反应过程中发挥着关键作用^[28, 35]。有关miRNA与细胞凋亡的研究结果显示, 体内缺乏某些特定的miRNA会使细胞凋亡增加, 而细胞凋亡参与了ALI的发生过程^[36]。有关miRNA和AEC II的研究结果显示, 与凋亡相关的miRNA包括miRNA-449A-5P、miRNA-34b/c-5p、miRNA-200a/c-3p等数十种凋亡基因, 提示miRNA在AEC II凋亡过程中发挥着关键作用, 对ALI具有调节作用^[37]。在机械通气所致肺损伤中, 高潮气量可导致miRNA表达发生明显变化, 故miRNA可能成为机械通气相关肺损伤的潜在治疗靶点^[38]。CPB导致肺缺血-再灌注损伤动物实验结果显示, 心肺转流术后肺组织中miRNA-let-7d、miRNA-21、miRNA-107、miRNA-145、miRNA-146a、miRNA-182、miRNA-192、miRNA-126、miRNA-152、miRNA-16、miRNA-155、miRNA-142-5p、miRNA-223表达明显上调, 推测miRNA有助于预测心肺转流术后肺损伤^[39]。miRNA在血浆中的表达处于动态变化, 可反映细胞内外信号变化。既往多项研究监测过血浆miRNA水平在疾病发展过程中的变化, 其中WANG等^[40]研究发现, miRNA-146a和miRNA-223能减轻患者SIRS程度, 其诊断败血症具有较高的灵敏度和特异性; MCLEAN等^[28]研究发现, 循环血miRNA-126、miRNA-17~92簇、miRNA-130、miRNA-21和miRNA-221可作为ALI/ARDS在内的多种肺部炎症疾病的生物标志物, 可用于预测肺泡毛细血管功能及修复再生情况。

miRNA在血液、组织液及其他体液中均可监测到, 且特定的miRNA在特定的组织中较稳定, 几乎不受样本处理误差的影响, 这使miRNA作为肺损伤新型标志物成为可能。目前, 有关miRNA和ALI关系的研究仍处于早期阶段, 且miRNA数量庞大、种类繁多并多基于细胞或动物实验研究, 许多调控机制目前仍不清楚。但miRNA的差异性表达会影响ALI的发生发展, 随着临床对复杂和特定miRNA的研究深入,

miRNA可能成为ALI的分子治疗靶点和新型生物标志物。

7 凝溶胶蛋白

凝溶胶蛋白(gelsolin)是凝溶胶蛋白超家族成员之一, 广泛存在于多种组织和细胞中, 其是一种重要的肌动蛋白结合蛋白, 可通过切断、封端肌动蛋白丝或使肌动蛋白聚集成核等方式而控制肌动蛋白结构。凝溶胶蛋白主要分为胞质型凝溶胶蛋白(cGSN)和血浆型凝溶胶蛋白(pGSN), 其中pGSN是肌动蛋白清除剂及新型炎症调节因子, 可通过与多种炎症递质结合而调节炎症反应, 其在抑制炎症反应扩散过程中发挥着重要作用。

早在1988年, SMITH等^[41]就发现, 油酸诱发的ALI中有大量肌动蛋白释放, pGSN水平下降, 同时外周血中可以检测到Actin-凝溶胶蛋白复合物。近年来, 有关肺脏中凝溶胶蛋白水平的研究报道较多。CHRISTOFIDOU-SOLOMIDOU等^[42]研究发现, 在氧化应激肺损伤模型中, pGSN水平下降; 在靶向损伤肺内皮细胞肺损伤模型中, pGSN水平与肺损伤严重程度呈负相关; 在高浓度吸氧引发的肺损伤模型中, pGSN水平下降的同时伴有大面积肺损伤, 提示不同原因导致的ALI中, pGSN水平下降均能诱导或加重肺损伤。SHI等^[43]通过观察77例行先天性心脏病修补术的患儿发现, 术前pGSN水平是预测术后发生ALI的独立危险因素, 且其与ALI严重程度呈负相关, 故可将术前pGSN水平作为先天性心脏病修补术后肺损伤的早期预测指标。LEE等^[44]研究也证实了外源性补充凝溶胶蛋白制剂能有效缓解ALI引发的肺泡毛细血管通透性增加、减少肺部炎症细胞浸润, 进而减轻肺损伤严重程度。因此, 凝溶胶蛋白不仅参与维持肺脏正常生理功能, 同时还参与了肺损伤的发生发展。

笔者推测心脏术后并发ALI时pGSN大量减少的原因可能如下: (1) pGSN大量聚集于肺损伤炎症部位, 且还要清除血浆中坏死组织或细胞释放的肌动蛋白; (2) pGSN与CPB中的大量炎症递质结合, 以减轻炎症反应程度。pGSN作为一种新型肺损伤标志物, 尽管目前研究结果显示其具有肺脏保护作用, 但pGSN的具体作用机制仍不清楚, 还需进一步研究探讨。

8 小结与展望

心脏外科术后并发ALI患者缺乏特异性临床表现, ALI/ARDS病因不同其发病机制及细胞信号转导通路亦可能不同。目前认为良好的生物标志物对疾病有很好的预测作用, 但生物标志物易受年龄、性别、种族、时间等影响, 故采用高精度、敏感、可靠的实验测量工具检测生物标志物显得非常重要。目前, 临床已发现20多种与ALI相关的生物标志物, 主要包括炎症因子及白细胞、肺泡上皮细胞、支气管上皮细胞、肺血管内皮细胞来源的生物标志物, 其中SP-D、CC16诊断ALI的灵敏度较高。miRNA和凝溶胶蛋白作为新型ALI生物标志物, 虽未用于临床, 但有望成为诊断ALI的新途径。近年来随着分子生物学不断发展, 诊断ALI的新型生物标志物被不断发现, 而ALI的发病涉及多个环节, 且单个生物标志物难以反映疾病发生发展过程, 故应联合多种生物标志物诊断ALI及评估预后。

参考文献

- [1] ZOCHIOS V, KLEIN A A, GAO F, et al. Protective invasive ventilation in cardiac surgery: A systematic review with a focus on acute lung injury in adult cardiac surgical patients [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2018, 32 (4): 1922–1936. DOI: 10.1053/j.jvca.2017.10.031.
- [2] ARDS Definition Task Force, RANIERI V M, RUBENFELD G D, et al. Acute respiratory distress syndrome, the Berlin definition ARDS Definition Task Force [J]. *JAMA*, 2012, 307 (23): 2526–2533. DOI: 10.1001/jama.2012.5669.
- [3] BERNARD G R, ARTIGAS A, BRIGHAM K L, et al. The American–European consensus conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1994, 149 (3 Pt 1): 818–824. DOI: 10.1164/ajrcm.149.3.7509706.
- [4] VILLAR J, KACMAREK R M. The American–European consensus conference definition of the acute respiratory distress syndrome is dead, long live positive end–expiratory pressure! [J]. *Med Intensiva*, 2012, 36 (8): 571–575. DOI: 10.1016/j.medin.2012.08.010.
- [5] LEE J M, YEO C D, LEE H Y, et al. Inhibition of neutrophil elastase contributes to attenuation of lipopolysaccharide–induced acute lung injury during neutropenia recovery in mice [J]. *J Anesth*, 2017, 31 (3): 397–404. DOI: 10.1007/s00540–017–2311–9.
- [6] TOMASHEFSKI J F Jr. Pulmonary pathology of acute respiratory distress syndrome [J]. *Clin Chest Med*, 2000, 21 (3): 435–466.
- [7] UCHIDA T, OHNO N, ASAHARA M, et al. Soluble isoform of the receptor for advanced glycation end products as a biomarker for postoperative respiratory failure after cardiac surgery [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (7): e70200. DOI: 10.1371/journal.pone.0070200.
- [8] FAYMONVILLE M E, PINCEMAIL J, DUCHATEAU J, et al. Myeloperoxidase and elastase as markers of leukocyte activation during cardiopulmonary bypass in humans [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1991, 102 (2): 309–317.
- [9] HASHIMOTO K, MIYAMOTO H, SUZUKI K, et al. Evidence of organ damage after cardiopulmonary bypass: the role of elastase and vasoactive mediators [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1992, 104 (3): 666–673.
- [10] TONZ M, MIHALJEVIC T, VON SEGESSER L K, et al. Acute lung injury during cardiopulmonary bypass. Are the neutrophils responsible? [J]. *Chest*, 1995, 108 (6): 1551–1556.
- [11] NYS M, PREISER J C, DEBY–DUPONT G, et al. Nitric oxide–related products and myeloperoxidase in bronchoalveolar lavage fluids from patients with ALI activate NF– κ B in alveolar cells and monocytes [J]. *Vascul Pharmacol*, 2005, 43 (6): 425–433. DOI: 10.1016/j.vph.2005.08.007.
- [12] MCCABE A J, DOWHY M, HOLM B A, et al. Myeloperoxidase activity as a lung injury marker in the lamb model of congenital diaphragmatic hernia [J]. *J Pediatr Surg*, 2001, 36 (2): 334–337. DOI: 10.1053/jpsu.2001.20709.
- [13] AYAZ L, UNLU A, SUCU N, et al. Role of neopterin, C–reactive protein and myeloperoxidase in patients undergoing cardiopulmonary bypass [J]. *Med Princ Pract*, 2010, 19 (6): 479–484. DOI: 10.1159/000320308.
- [14] ONORATI F, RUBINO A S, CUDA A, et al. Impact of endothelial activation on infective and inflammatory complications after cardiac surgery in type II diabetes mellitus [J]. *Int J Artif Organs*, 2011, 34 (6): 469–480. DOI: 10.5301/IJAO.2011.8329.
- [15] QUAN J, LIU J, GAO X, et al. Palmitate induces interleukin–8 expression in human aortic vascular smooth muscle cells via Toll–like receptor 4/nuclear factor– κ B pathway (TLR4/NF– κ B–8) [J]. *J Diabetes*, 2014, 6 (1): 33–41. DOI: 10.1111/1753–0407.12073.
- [16] WINTERHALTER M, BRANDL K, RAHE–MEYER N, et al. Endocrine stress response and inflammatory activation during CABG surgery. A randomized trial comparing remifentanyl infusion to intermittent fentanyl [J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2008, 25 (4): 326–335. DOI: 10.1017/S0265021507003043.
- [17] HOFFMAN S A, WANG L, SHAH C V, et al. Plasma cytokines and chemokines in primary graft dysfunction post–lung transplantation [J]. *Am J Transplant*, 2009, 9 (2): 389–396. DOI: 10.1111/j.1600–6143.2008.02497.x.
- [18] 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. DOI: 10.1097/01.ccm.0000435669.60811.24.
- [19] UCHIDA T, SHIRASAWA M, WARE L B, et al. Receptor for advanced glycation end–products is a marker of type I cell injury in acute lung injury [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006, 173 (9): 1008–1015. DOI: 10.1164/rccm.200509–1477OC.
- [20] TUINMAN P R, CORNET A D, KUIPERS M T, et al. Soluble receptor for advanced glycation end products as an indicator of pulmonary vascular injury after cardiac surgery [J]. *BMC Pulm Med*, 2013, 13: 76. DOI: 10.1186/1471–2466–13–76.
- [21] LIU X, CHEN Q, SHI S, et al. Plasma sRAGE enables prediction of acute lung injury after cardiac surgery in children [J]. *Crit Care*, 2012, 16 (3): R91. DOI: 10.1186/cc11354.
- [22] UCHIDA T, OHNO N, ASAHARA M, et al. Soluble isoform of the receptor for advanced glycation end products as a biomarker for postoperative respiratory failure after cardiac surgery [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (7): e70200. DOI: 10.1371/journal.pone.0070200.
- [23] BINNIE A, TSANG J L, DOS SANTOS C C. Biomarkers in acute respiratory distress syndrome [J]. *Curr Opin Crit Care*, 2014, 20 (1): 47–55. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000048.

- [24] ENGELS G E, GU Y J, VAN OEVEREN W, et al. The utility of lung epithelium specific biomarkers in cardiac surgery: a comparison of biomarker profiles in on- and off-pump coronary bypass surgery [J]. *J Cardiothorac Surg*, 2013, 8: 4. DOI: 10.1186/1749-8090-8-4.
- [25] 杨卿, 李自强, 蓝海兵, 等. 肺内源性和肺外源性急性呼吸窘迫综合征的生物标志物 [J]. *中华医学杂志*, 2017, 97 (26): 2023-2027. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2017.26.002.
- [26] 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.
- [27] NATHANI N, PERKINS G D, TUNNICLIFFE W, et al. Kerbs von Lungren 6 antigen is a marker of alveolar inflammation but not of infection in patients with acute respiratory distress syndrome [J]. *Crit Care*, 2008, 12 (1): R12. DOI: 10.1186/cc6785.
- [28] MCLEAN A S, HUANG S J. Cardiac biomarkers in the intensive care unit [J]. *Ann Intensive Care*, 2012, 2: 8. DOI: 10.1186/2110-5820-2-8.
- [29] OHSHIMO S, BONELLA F, SOMMERWERCK U, et al. Comparison of serum KL-6 versus bronchoalveolar lavage neutrophilia for the diagnosis of bronchiolitis obliterans in lung transplantation [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2011, 30 (12): 1374-1380. DOI: 10.1016/j.healun.2011.07.010.
- [30] BLOMBERG A, MUDWAY I, SVENSSON M, et al. Clara cell protein as a biomarker for ozone-induced lung injury in humans [J]. *Eur Respir J*, 2003, 22 (6): 883-888.
- [31] LESUR O, LANGEVIN S, BERTHIAUME Y, et al. Outcome value of Clara cell protein in serum of patients with acute respiratory distress syndrome [J]. *Intensive Care Med*, 2006, 32: 1167-1174. DOI: 10.1007/s00134-006-0235-1.
- [32] ENGELS G E, DODONOV M, RAKHORST G, et al. The effect of pulsatile cardiopulmonary bypass on lung function in elderly patients [J]. *Int J Artif Organs*, 2014, 37 (9): 679-687. DOI: 10.5301/ijao.5000352.
- [33] PARMENTIER E, DE FREITAS CAIRES N, GRIGORIU B, et al. Endocan (endothelial cell-specific molecule 1) as a pertinent biomarker of endothelial dysfunction in sepsis [J]. *Critical Care*, 2010, 14 (Suppl 2): P55.
- [34] MIKKELSEN M E, SHAH C V, SCHERPEREEL A, et al. Lower serum endocan levels are associated with the development of acute lung injury after major trauma [J]. *J Crit Care*, 2012, 27 (5): 522.e11-17. DOI: 10.1016/j.jcrc.2011.07.077.
- [35] 董青, 耿万明, 张宗德, 等. 小鼠机械性肺损伤肺组织中 microRNA 表达差异的研究 [J]. *中国医学前沿杂志 (电子版)*, 2017, 9 (2): 163-168. DOI: 10.12037/YXQY.2017.02-35.
- [36] SHI S, CHEN C, ZHAO D, et al. The role of plasma gelsolin in cardiopulmonary bypass induced acute lung injury in infants and young children: a pilot study [J]. *BMC Anesthesiol*, 2014, 14: 67. DOI: 10.1186/1471-2253-14-67.
- [37] JI H, CHEN M, QIAN M J, et al. Screening type II alveolar epithelial cell apoptosis related microRNA [J]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*, 2013, 25 (9): 546-549. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.09.010.
- [38] VAPORIDI K, VERGADI E, KANIARIS E, et al. Pulmonary microRNA profiling in a mouse model of ventilator-induced lung injury [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2012, 303 (3): 199-207. DOI: 10.1152/ajplung.00370.2011.
- [39] RANCAN L, SIMÓN C, MARCHAL-DUVAL E, et al. Lidocaine Administration Controls MicroRNAs Alterations Observed After Lung Ischemia-Reperfusion Injury [J]. *Anesth Analg*, 2016, 123 (6): 1437-1447. DOI: 10.1213/ANE.0000000000001633.
- [40] WANG J F, YU M L, YU G, et al. Serum miR-146a and miR-223 as potential new biomarkers for sepsis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 394 (1): 184-188. DOI: 10.1016/j.bbrc.2010.02.145.
- [41] SMITH D B, JANMEY P A, LIND S E. Circulating actin-gelsolin complexes following oleic acid-induced lung injury [J]. *Am J Pathol*, 1988, 130 (2): 261-267.
- [42] CHRISTOFIDOU-SOLOMIDOU M, SCHERPEREEL A, SOLOMIDES C C, et al. Changes in plasma gelsolin concentration during acute oxidant lung injury in mice [J]. *Lung*, 2002, 180 (2): 91-104.
- [43] SHI S, CHEN C, ZHAO D, et al. The role of plasma gelsolin in cardiopulmonary bypass induced acute lung injury in infants and young children: a pilot study [J]. *BMC Anesthesiol*, 2014, 14: 67. DOI: 10.1186/1471-2253-14-67.
- [44] LEE P S, WAXMAN A B, COTICH K L, et al. Plasma gelsolin is a marker and therapeutic agent in animal sepsis [J]. *Crit Care Med*, 2007, 35 (3): 849-855.

(收稿日期: 2018-03-12; 修回日期: 2018-06-10)

(本文编辑: 谢武英)