

创伤相关急性呼吸窘迫综合征病理生理机制与生物标志物的研究进展

覃阳阳¹, 叶俊^{2*}

¹吉首大学医学院, 湖南 吉首

²中南大学湘雅医学院附属株洲医院创伤中心, 湖南 株洲

收稿日期: 2026年3月9日; 录用日期: 2026年4月3日; 发布日期: 2026年4月13日

摘要

创伤是诱发急性呼吸窘迫综合征(ARDS)的重要病因, 其导致的呼吸衰竭严重威胁患者生命。创伤后ARDS的病理生理机制复杂, 涉及失控的全身炎症反应、肺泡上皮-内皮屏障功能破坏以及凝血纤溶系统失衡等多个相互关联的环节, 这些过程共同导致肺水肿和气体交换障碍。目前, 尽管支持治疗有所进步, 但该病的早期识别与精准干预仍是临床挑战。本文旨在系统综述创伤相关ARDS的核心病理生理机制, 如肺泡液体清除障碍、免疫细胞异常活化等, 并重点评述近年来在生物标志物研究领域的重要进展, 包括炎症介质、上皮与内皮损伤标志物以及新型组学标志物在疾病预测、诊断和预后评估中的潜在应用价值, 以期改善创伤后ARDS的临床管理提供新的思路和理论依据。

关键词

创伤, 急性呼吸窘迫综合征, 病理生理机制, 生物标志物

Pathophysiological Mechanisms and Biomarkers of Trauma-Induced Acute Respiratory Distress Syndrome: A Research Progress Update

Yangyang Qin¹, Jun Ye^{2*}

¹School of Medicine, Jishou University, Jishou Hunan

²Trauma Center, Zhuzhou Hospital Affiliated to Xiangya School of Medicine, Central South University, Zhuzhou Hunan

*通讯作者。

文章引用: 覃阳阳, 叶俊. 创伤相关急性呼吸窘迫综合征病理生理机制与生物标志物的研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(4): 2506-2515. DOI: 10.12677/acm.2026.1641501

Abstract

Trauma is a major cause of acute respiratory distress syndrome (ARDS), and the resulting respiratory failure poses a significant threat to patient survival. The pathophysiological mechanisms underlying post-traumatic ARDS are complex, involving interrelated processes such as uncontrolled systemic inflammation, disruption of the alveolar epithelial-endothelial barrier, and coagulation-fibrinolysis imbalance, which collectively lead to pulmonary edema and gas exchange impairment. Currently, despite advancements in supportive care, early identification and precise intervention for this condition remain clinical challenges. This review systematically outlines the core pathophysiological mechanisms of trauma-induced ARDS, including impaired alveolar fluid clearance and aberrant immune cell activation. It also critically evaluates recent progress in biomarker research, highlighting the potential application of inflammatory mediators, markers of epithelial and endothelial injury, and novel omics-based biomarkers in disease prediction, diagnosis, and prognostic assessment, aiming to provide new insights and a theoretical foundation for improving the clinical management of post-traumatic ARDS.

Keywords

Trauma, Acute Respiratory Distress Syndrome, Pathophysiological Mechanisms, Biomarkers

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

创伤后急性呼吸窘迫综合征(ARDS)是严重创伤患者常见的致命性并发症,其发生率高,病死率居高不下,给临床救治带来巨大挑战[1][2]。尽管一项针对2007年至2019年美国国家创伤数据库的大型回顾性队列研究显示创伤患者中ARDS的发生率呈现下降趋势,然而,与发生率下降趋势相反,ARDS相关的死亡率在同一时期显著上升,ARDS本身被确定为30天医院死亡率的独立危险因素[3]。创伤作为一种强烈的初始打击,通过直接肺损伤(如肺挫伤)和间接损伤(如全身炎症反应、休克、输血)等多种途径,引发复杂的级联反应,最终导致肺泡-毛细血管屏障破坏、非心源性肺水肿和顽固性低氧血症[4]。深入理解其独特的病理生理机制是开发有效治疗策略的基础。创伤相关ARDS的病理生理过程涉及炎症、血栓形成和组织破坏等多个方面,与其他原因(如细菌性肺炎、吸入性损伤、急性胰腺炎)诱导的ARDS既有相似之处,也存在显著差异,例如部分SARS-CoV-2感染患者可能表现出正常的呼吸系统顺应性,这提示不同病因的ARDS可能存在不同的表型[4][5]。这种异质性使得单一的治疗方案难以对所有患者有效,因此,对创伤相关ARDS进行更精细的病理生理分型至关重要。

近年来,随着分子生物学和组学技术的发展,寻找能够早期预警、准确诊断和评估预后的生物标志物成为研究热点[6]。这些标志物不仅有助于阐明疾病本质,也为实现个体化治疗提供了可能。例如,在严重钝性创伤患者中,血浆白细胞介素-18(IL-18)被证明是ARDS的强有力预测因子,其浓度在急性损伤期持续升高,可作为早期识别高危患者的生物标志物[7]。同样,血清CD5L水平在创伤后24小时内升高,能够预测肺实质损伤和ARDS的发生[8]。此外,细胞外烟酰胺磷酸核糖转移酶(eNAMPT)在急性

胰腺炎、脓毒症、创伤和 ARDS 患者的循环中均显著升高, 显示出作为疾病严重程度生物标志物的潜力[9]。其他如内皮糖萼降解产物(如 Syndecan-1)、中性粒细胞表型改变以及特定 microRNA (如 miRNA-21) 等, 也在创伤后炎症反应和器官损伤中扮演着复杂角色, 并可能作为潜在的生物标志物[10]-[12]。这些生物标志物的发现, 结合基因组学、转录组学、蛋白质组学和代谢组学等多组学分析, 为从分子层面理解创伤相关 ARDS 的异质性、识别不同亚型并开发精准干预策略开辟了新途径[13]。本文将围绕创伤相关 ARDS 的病理生理机制与生物标志物两大核心, 系统梳理最新研究进展。

2. 创伤相关 ARDS 的病理生理机制概述

2.1. 初始打击与“二次打击”

创伤作为急性呼吸窘迫综合征(ARDS)的“第一次打击”, 通过直接的组织损伤、失血性休克以及随之而来的缺血再灌注过程, 强烈激活了机体的先天免疫系统, 使肺组织处于一种“预激”状态[14]。这种预激状态使得肺组织对后续的损伤因素变得高度敏感。随后发生的“第二次打击”, 例如外科手术、院内感染或大量输血, 可以引发失控的全身炎症反应综合征(SIRS), 导致肺内中性粒细胞过度募集和活化, 这是 ARDS 发生的关键环节[15]。该模型很好地解释了临床观察到的现象, 即部分创伤患者早期病情看似稳定, 却在后续治疗过程中突发 ARDS, 这强调了在临床实践中积极避免二次损伤的重要性。研究数据支持这一观点, 例如在严重钝性创伤患者中, 早期血浆白细胞介素-18 (IL-18)水平的显著升高与后续 ARDS 的发生密切相关, 提示了初始打击后炎症通路的持续激活[7]。然而, 该模型在创伤背景下的特异性仍有待深入解析。创伤作为“第一次打击”, 其释放的损伤相关分子模式(DAMPs)谱与其他病因(如感染)诱导的病原体相关分子模式(PAMPs)存在根本性差异。创伤后, 组织坏死和细胞应激会释放大量独特的 DAMPs, 例如高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1)、线粒体 DNA (mtDNA)、组蛋白及热休克蛋白等。这些 DAMPs 通过 Toll 样受体(TLR)和 NOD 样受体家族含 pyrin 结构域蛋白 3 (NLRP3)炎症小体等固有免疫受体, 激活与 PAMPs 部分重叠但又有所区别的信号通路。与 PAMPs 驱动的 ARDS 常伴随持续高水平的细菌负荷和脓毒症不同, 创伤相关 ARDS 的炎症启动更侧重于无菌性炎症反应, 其 DAMPs 的峰值往往在初始损伤后迅速出现, 且持续时间可能更短。这种 DAMPs 驱动的初始免疫反应在模式、强度和动力学上的独特性, 可能决定了后续肺组织对“二次打击”的易感性差异, 也为开发针对特定 DAMPs 及其信号通路的干预策略提供了理论依据。

2.2. 肺泡 - 毛细血管屏障损伤

肺泡 - 毛细血管屏障的结构与功能完整性破坏是 ARDS 病理生理过程的基石, 涉及肺泡上皮细胞(特别是 I 型上皮细胞)和肺毛细血管内皮细胞的凋亡、坏死及细胞间连接的破坏[16]。创伤后释放的大量炎症介质, 如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白介素-1 β (IL-1 β), 以及活性氧物质, 直接攻击血管内皮细胞, 导致血管通透性急剧增加[17]。与此同时, 肺泡上皮细胞的损伤导致其液体清除能力显著下降, 负责钠水转运的关键蛋白, 如上皮钠通道(ENaC)和钠钾 ATP 酶(Na^+/K^+ -ATPase)功能受损[18]。这使得富含蛋白质的液体在肺泡腔内异常积聚, 形成非心源性肺水肿, 这是 ARDS 的标志性病理改变[19]。这种屏障功能的丧失不仅导致气体交换障碍, 也为炎症细胞的进一步浸润和炎症介质的扩散提供了条件, 从而形成恶性循环, 加重肺损伤。

2.3. 固有免疫与炎症反应

2.3.1. 中性粒细胞介导的肺损伤

创伤发生后, 肺循环中的中性粒细胞被大量扣押并迅速激活, 它们通过释放弹性蛋白酶、髓过氧化物酶等酶类, 进一步破坏肺泡屏障, 加重肺损伤。

物酶等毒性物质, 对肺实质造成直接损害[11]。此外, 活化的中性粒细胞会形成中性粒细胞胞外诱捕网(NETs), 其主要由染色质和颗粒蛋白构成[20]。NETs的功能不仅限于捕获病原体, 还能直接损伤血管内皮细胞, 并促进局部微血栓的形成, 从而加剧炎症反应和肺微循环功能障碍[21]。目前, 针对调控中性粒细胞向肺组织迁移和NETs形成的分子机制, 例如趋化因子受体CXCR2的拮抗剂、肽基精氨酸脱亚胺酶4(PAD4)抑制剂等, 已成为探索中的潜在治疗靶点[22]。研究表明, 创伤后中性粒细胞功能的失调, 包括其吞噬能力、活性氧产生及NETs形成的变化, 与继发性并发症如ARDS的发生发展密切相关[23]。

2.3.2. 巨噬细胞极化与免疫失衡

在创伤应激下, 肺部巨噬细胞的表型发生显著转变, 从具有抗炎和组织修复功能的M2型向促炎的M1型极化, 进而大量产生促炎性细胞因子, 驱动局部和全身的炎症反应[24]。与此同时, 机体的代偿性抗炎反应也被强烈激活, 表现为调节性T细胞(Tregs)功能异常、淋巴细胞凋亡增多, 导致创伤后出现“免疫麻痹”状态[24][25]。这种免疫抑制显著增加了患者继发感染的风险, 呈现出“促炎与免疫抑制共存”的复杂免疫格局[11]。这种免疫系统的严重失衡状态, 使得临床上单一的、强力的抗炎治疗策略效果有限, 甚至可能加重免疫抑制, 因此亟待发展更为精准的、能够恢复免疫稳态的调节干预方法[24][26]。对巨噬细胞极化机制及其与其他免疫细胞交互作用的深入研究, 是开发新疗法的关键。

2.4. 凝血与纤溶系统紊乱在肺损伤中的作用

2.4.1. 创伤诱导的凝血功能障碍

严重创伤后, 机体常并发急性创伤性凝血病(ATC), 这是一种复杂的凝血功能障碍状态, 其病理生理过程与创伤相关急性呼吸窘迫综合征(ARDS)的发生发展密切相关[4][27]。在创伤应激下, 全身性炎症反应被迅速激活, 导致内皮细胞广泛损伤和活化。活化的内皮细胞高表达组织因子, 从而启动外源性凝血途径, 在肺微血管内引发广泛的纤维蛋白沉积和微血栓形成[28]。这些微血栓不仅机械性地阻塞肺毛细血管床, 严重阻碍气体交换, 导致顽固性低氧血症, 还通过激活的血小板释放大量炎症介质, 如细胞因子和趋化因子, 进一步加剧肺泡-毛细血管屏障的破坏和肺组织炎症[29]。这种由凝血系统激活驱动的炎症反应, 与炎症本身对凝血系统的进一步刺激, 共同构成了一个自我放大的“凝血-炎症恶性循环”, 成为创伤后ARDS持续进展的核心机制之一[4][30]。临床观察也支持这一观点, 例如在战争伤员中, 创伤诱导的ARDS发生率可高达26%至33%, 且死亡率居高不下, 凸显了凝血紊乱在严重创伤后肺损伤中的关键作用[31]。

2.4.2. 创伤诱导的纤溶系统抑制

在ARDS的发展过程中, 纤溶系统功能常受到显著抑制, 导致肺泡腔内形成的纤维蛋白凝块无法被有效清除, 这一过程是肺损伤持续和加重的重要环节[28][32]。研究指出, 创伤等诱因引发的全身性炎症反应可导致纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1)等抗纤溶物质水平显著升高, 从而强烈抑制纤溶酶的活性[33]。纤溶系统的抑制使得沉积在肺泡腔和间质中的纤维蛋白无法被及时降解。这些未被清除的纤维蛋白凝块与渗出的血浆蛋白共同构成了肺泡内透明膜, 机械性地阻碍肺泡通气, 并损害肺表面活性物质的功能, 进一步加重肺不张和通气/血流比例失调[34]。纤维蛋白的持续存在还为成纤维细胞的迁移和增殖提供了支架, 可能促进后期肺纤维化的发生[16]。鉴于凝血与纤溶紊乱在ARDS中的核心地位, 针对该通路的干预策略一直是研究热点。例如, 抗凝治疗(如肝素)和促纤溶治疗在理论上可能通过抑制微血栓形成或促进纤维蛋白清除来改善肺功能[35], 尽管其临床疗效因患者异质性和治疗时机等因素而存在争议, 但这些研究本身凸显了该通路作为治疗靶点的重要性[28]。此外, 旨在修复内皮屏障、减轻内皮损伤的治疗策略, 也可能间接改善局部的凝血纤溶失衡, 为ARDS的治疗提供了新的思路[36]。

3. 创伤相关 ARDS 的生物标志物研究进展

3.1. 炎症反应相关标志物

白细胞介素-6 (IL-6) 作为急性期反应的核心调控因子, 在创伤后迅速释放入血, 其血浆浓度与损伤严重程度高度相关, 是预测患者是否会进展至 ARDS 以及评估预后的独立危险因素[37]。动态监测 IL-6 水平的变化趋势, 有助于判断全身炎症反应的强度和转归[38]。在多发伤患者中, IL-6 水平与损伤严重程度评分相关, 并能更可靠地预测并发症, 如 ARDS 和多器官功能障碍综合征的发生[39]。一项针对严重钝性创伤患者的二次分析发现, 血浆 IL-18 浓度在 ARDS 患者中显著升高, 并且在调整混杂因素后仍与 ARDS 显著相关[7]。接收者操作特征曲线分析显示, IL-18 是 ARDS 的强有力预测因子, 其阈值(170 pg/mL)可用于早期识别高风险患者[7]。高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1) 是一种重要的损伤相关分子模式(DAMP), 在细胞坏死或免疫细胞活化后释放到细胞外空间, 持续驱动晚期炎症反应[40]。HMGB1 的释放可以发生在创伤、缺血/再灌注或感染等情况下, 它不仅能直接激活免疫细胞, 还能与其他炎症介质协同作用, 放大炎症反应, 导致内皮屏障破坏、肺泡水肿和气体交换功能障碍[41]。因此, HMGB1 被认为是连接组织损伤与失控性炎症的重要桥梁分子, 其血浆或肺泡灌洗液水平可能作为评估 ARDS 严重程度和预后的潜在生物标志物。此外, 可溶性肿瘤坏死因子受体-1 (sTNFR-1) 作为反映 TNF- α 通路持续激活的稳定指标, 其水平在创伤后早期升高, 与 ARDS 风险和院内死亡密切相关[42]。研究表明, 在脓毒症和 ARDS 患者中, 有香烟烟雾暴露史的患者血浆 sTNFR-1 水平较低, 提示吸烟可能通过影响炎症反应模式, 导致 ARDS 的生物学异质性[42]。这些炎症标志物共同构成了评估创伤后过度炎症反应和预测 ARDS 风险的重要体系。

3.2. 上皮与内皮损伤标志物

肺泡上皮和血管内皮的损伤是创伤相关 ARDS 病理生理的核心环节。表面活性蛋白 D (SP-D) 和克拉拉细胞蛋白 16 (CC16) 是反映 II 型肺泡上皮和克拉拉细胞损伤的重要标志物[33] [43]。在猪的多发伤模型中, 系统性 CC16 水平在创伤后早期即显著升高, 并且在伤后 72 小时, 肺组织和支气管肺泡灌洗液中的 CC16 浓度也显著增加, 与肺损伤标志物 IL-8 和总蛋白含量的升高以及紧密连接蛋白 ZO-1 表达的降低相一致, 证实了 CC16 作为肺损伤标志物的潜力[44]。晚期糖基化终末产物受体(RAGE)是 I 型肺泡上皮损伤的特异性标志物。在创伤患者中, 血浆可溶性 RAGE (sRAGE) 水平升高, 并与急性呼吸窘迫综合征、急性肾损伤和死亡等不良结局显著相关[45]。在创伤性失血性休克诱发的急性肺损伤背景下, SP-D 与 sRAGE 一同被指出可用于评估肺挫伤和损伤的严重程度[33]。血管内皮损伤方面, 血管性血友病因子和血管生成素-2 (Ang-2) 是关键指标。Ang-2 在创伤应激下迅速从内皮细胞释放, 通过破坏血管稳定性增加通透性。研究表明, Ang-2 水平升高与损伤严重程度、输血、凝血病、ARDS 的发生及患者预后密切相关[46]。此外, 可溶性血栓调节蛋白(sTM)作为内皮细胞损伤和抗凝功能受损的敏感指标, 其循环水平在发生 ARDS、急性肾损伤和死亡的患者中显著升高[45]。这些上皮和内皮损伤标志物共同构成了评估肺实质和微血管屏障完整性的多元指标体系, 为早期识别高风险患者和干预提供了依据。

3.3. 凝血与纤溶系统相关生物标志物

创伤后凝血与纤溶系统的紊乱在 ARDS 的发生发展中扮演着关键角色。纤溶酶原激活物抑制剂-1 (PAI-1) 作为纤溶系统的主要抑制物, 其水平升高与肺泡内纤维蛋白清除障碍和透明膜形成密切相关[47]。可溶性血栓调节蛋白(sTM)是内皮细胞损伤和凝血系统激活的敏感指标, 反映了血管内皮糖萼脱落及抗凝功能受损[45]。在严重创伤患者中, 发生 ARDS、急性肾损伤和死亡的患者, 其血浆 sTM 水平在多个时间点均显著高于未发生这些并发症的患者, 表明其动态变化有助于评估内皮损伤的严重程度和微血栓负荷[45]。组织因子途径抑制剂(TFPI)是外源性凝血途径的关键生理性抑制物, 其在创伤后 ARDS 存活者体

内常出现代偿性升高, 而该标志物的消耗或不足则与更严重的凝血紊乱和不良预后相关联[48]。纤维蛋白原降解产物(FDPs)作为纤溶活化的直接产物, 其水平升高提示持续的纤维蛋白形成和降解, 与弥漫性血管内凝血和器官功能障碍风险增加有关[49]。可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体(SuPAR)是膜结合型uPAR的循环形式, 主要由活化的中性粒细胞、单核巨噬细胞等免疫细胞在炎症刺激下释放。在创伤、脓毒症等危重情况下, SuPAR水平能够敏感地反映全身免疫激活和炎症状态的程度[50]。这些凝血与纤溶相关生物标志物不仅反映了创伤后凝血病的严重程度, 也间接揭示了内皮功能障碍和微循环血栓形成的病理过程, 是评估创伤相关ARDS风险及预后的重要组成部分。

3.4. 新型组学技术与生物标志物

基因组学、转录组学、蛋白质组学和代谢组学等新型组学技术的应用, 为系统性地发现创伤相关ARDS的新型生物标志物和揭示其复杂病理机制开辟了新途径[51]。基因组学研究发现, 遗传背景在疾病发生中起重要作用, 基因多态性(如NFE2L2、ANGPT2基因位点)和差异表达基因谱与创伤后ARDS的易感性及严重程度相关[6]。通过生物信息学分析创伤和ARDS患者的基因表达数据集, 研究者识别出138个共差异表达基因, 并筛选出包括GAPDH、MMP8、HGF等在内的10个共上调枢纽基因和5个共下调枢纽基因, 这些基因可能作为创伤后ARDS的潜在生物标志物和治疗靶点[52]。蛋白质组学技术能够系统筛选创伤患者体液中差异表达的蛋白质[53]。除了已知的炎症因子, 该技术还发现了许多新的候选蛋白, 如S100钙结合蛋白家族成员、补体系统蛋白等, 它们可能参与更精细的病理过程[13]。代谢组学分析发现, 创伤后ARDS患者体内存在特征性的代谢物紊乱[13]。例如, 血浆中多不饱和脂肪酸(PUFA)及其下游氧化脂质(oxylin)的水平因ARDS的病因(如脓毒症与创伤)和严重程度而异[54]。特定n-3和n-6 PUFA衍生的oxylin在严重ARDS中减少, 并且这些代谢物与炎症细胞因子IL-6和IL-8水平相关, 提示脂质代谢产物可能成为区分疾病亚型和反映炎症状态的敏感生物标志物[54]。这些组学技术从不同层面揭示了创伤后ARDS的异质性和复杂性, 为发现高特异性诊断标志物和实现超早期预警提供了可能。

3.5. 生物标志物组合与预测模型

单一生物标志物往往只能反映创伤相关ARDS复杂病理生理过程的某一个侧面, 其预测敏感性和特异性有限。因此, 将来自不同病理通路(如炎症、内皮损伤、凝血)的标志物进行组合, 构建多变量模型, 已成为提升预测效能的关键策略[55]。例如, 联合反映全身炎症的IL-6、代表内皮激活与渗漏的Ang-2以及标志上皮损伤的sRAGE, 所构建的预测评分能够更准确地识别出伤后早期即具有高ARDS风险的患者[56]。目前, 研究者们正利用机器学习等先进算法, 整合临床变量(如损伤严重程度评分、年龄)与多时间点的生物标志物动态数据, 致力于开发更稳健的预测模型[13][57]。这些模型不仅旨在预测ARDS的发生, 还延伸至对疾病严重程度分级、机械通气时长甚至死亡风险的早期评估。例如, 血尿素氮与肌酐比值(BUN/Cr)已被发现与创伤相关ARDS患者的院内死亡风险独立相关, 其预测性能优于单独的BUN或肌酐指标[58]。然而, 此类模型必须在独立、多中心的前瞻性队列中进行严格的外部验证, 以确保其普适性和临床可靠性。理想的生物标志物组合模型最终应能无缝整合到临床工作流程中, 为医生提供实时的风险预警和决策支持。基于高危模型评分, 可对患者启动更密切的呼吸监测或更早的肺保护性策略, 从而实现从被动治疗到主动预防的转变。随着床旁快速检测技术的发展, 即时获取多标志物数据并实时计算风险评分将成为可能, 这将极大推动精准医学在创伤急救领域的实践。

4. 结论

创伤相关急性呼吸窘迫综合征(ARDS)的病理生理机制研究已从单一线性因果模型, 演进为一个多维

度、网络化的复杂系统认知。当前共识认为, 肺泡-毛细血管屏障的破坏是疾病进程的核心枢纽, 而中性粒细胞、巨噬细胞介导的过度炎症反应, 以及凝血与纤溶系统的失衡, 是驱动这一屏障损伤的关键效应路径。这些机制并非孤立存在, 而是相互交织、协同放大, 构成了创伤后 ARDS 发生发展的动态网络。

在生物标志物领域, 研究视角已显著拓宽。从传统的全身性炎症介质(如 IL-6、TNF- α), 发展到更具特异性的肺泡上皮损伤标志物(如表面活性蛋白 D、晚期糖基化终产物受体)和血管内皮损伤标志物(如血管生成素-2、血栓调节蛋白), 再到新兴的基因组学、蛋白质组学和代谢组学标志物, 这一演变反映了从“现象描述”向“机制解析”和“个体化识别”的深刻转变。这些标志物在早期预警高危患者、区分具有不同病理生理特征的 ARDS 表型/内型, 以及预测临床预后方面, 展现出巨大的潜力。

然而, 从机制认知和生物标志物发现, 到真正改变临床实践, 仍存在显著鸿沟。创伤及 ARDS 本身的高度异质性, 使得单一机制或标志物难以普适。不同研究间因人群、创伤类型、检测时间点和方法学的差异, 常得出不一致甚至矛盾的结论。因此, 未来的研究必须致力于在更高维度上整合数据。具体而言, 应着重开展以下工作: 第一, 通过前瞻性队列研究, 系统比较不同创伤类型(如钝性伤与穿透伤)患者的动态生物标志物谱差异, 结合临床表型, 识别创伤特异性的 ARDS 亚型, 以厘清初始打击性质对后续病理进程的塑造作用。第二, 基于创伤后特定损伤相关分子模式(DAMPs)谱(如高迁移率族蛋白 B1、线粒体 DNA)与病原体相关分子模式(PAMPs)的根本差异, 设计前瞻性队列, 比较 DAMPs 与 PAMPs 驱动的 ARDS 在生物标志物动态变化、凝血纤溶特征及临床预后上的差异, 从而为不同病因 ARDS 的精准治疗提供理论依据。第三, 超越简单的预后预测, 转向基于生物标志物定义的特定内型(endotype), 开展针对该内型核心驱动机制(如过度炎症、上皮凋亡或凝血亢进)的靶向治疗临床试验。这种“生物标志物指导下的精准治疗”策略, 有望打破 ARDS 治疗多年来的僵局, 将千篇一律的支持性治疗, 转变为有的放矢的机制干预, 最终实现改善创伤后 ARDS 患者预后的根本目标。

参考文献

- [1] Michalska, A., Jurczyk, A.P., Machała, W., Szram, S. and Berent, J. (2009) Pulmonary Contusion and Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) as Complications of Blunt Chest Trauma. *Archiwum Medycyny Sądowej i Kryminologii*, **59**, 148-154.
- [2] Kasotakis, G., Stanfield, B., Haines, K., Vatsaas, C., Alger, A., Vaslef, S.N., *et al.* (2021) Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) after Trauma: Improving Incidence, but Increasing Mortality. *Journal of Critical Care*, **64**, 213-218. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2021.05.003>
- [3] Geng, Z., Hynes, A.M., Moren, A.M., Christie, J.D., Mangalmurti, N.S., Li, P., *et al.* (2026) Acute Respiratory Distress Syndrome in Trauma 2007-2019: Comprehensive Patient and Center-Level Retrospective Cohort Analysis. *Critical Care Medicine*, **54**, 76-86. <https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000006936>
- [4] Lupu, L., Palmer, A. and Huber-Lang, M. (2020) Inflammation, Thrombosis, and Destruction: The Three-Headed Cerberus of Trauma- and SARS-CoV-2-Induced Ards. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article ID: 584514. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.584514>
- [5] Jacquier, M., Labruyère, M., Ecartot, F., Roudaut, J., Andreu, P., Voizeux, P., *et al.* (2023) Ventilatory Management of Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome Due to SARS-CoV-2. *Journal of Clinical Medicine*, **12**, Article No. 7509. <https://doi.org/10.3390/jcm12247509>
- [6] Zheng, F., Pan, Y., Yang, Y., Zeng, C., Fang, X., Shu, Q., *et al.* (2022) Novel Biomarkers for Acute Respiratory Distress Syndrome: Genetics, Epigenetics and Transcriptomics. *Biomarkers in Medicine*, **16**, 217-231. <https://doi.org/10.2217/bmm-2021-0749>
- [7] Beattie, G., Cohan, C.M. and Victorino, G.P. (2021) Predicting Acute Respiratory Distress Syndrome in Severe Blunt Trauma: The Utility of Interleukin-18. *Surgical Infections*, **22**, 948-954. <https://doi.org/10.1089/sur.2021.084>
- [8] Cheng, Q., Lai, X., Yang, L., Yang, H. and Luo, Y. (2021) Serum CD5L Predicts Acute Lung Parenchymal Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome in Trauma Patients. *Medicine*, **100**, e27219. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000027219>
- [9] Bime, C., Casanova, N.G., Camp, S.M., Oita, R.C., Ndukum, J., Herson, V.R., *et al.* (2022) Circulating eNAMPT as a

- Biomarker in the Critically Ill: Acute Pancreatitis, Sepsis, Trauma, and Acute Respiratory Distress Syndrome. *BMC Anesthesiology*, **22**, Article No. 182. <https://doi.org/10.1186/s12871-022-01718-1>
- [10] Inoda, A., Suzuki, K., Tomita, H. and Okada, H. (2025) Glycocalyx Shedding as a Clinical Biomarker in Critical Illness. *Experimental and Molecular Pathology*, **144**, Article ID: 104997. <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2025.104997>
- [11] Janicova, A. and Relja, B. (2021) Neutrophil Phenotypes and Functions in Trauma and Trauma-Related Sepsis. *Shock*, **56**, 16-29. <https://doi.org/10.1097/shk.0000000000001695>
- [12] Ritter, A., Han, J., Bianconi, S., Henrich, D., Marzi, I., Leppik, L., et al. (2024) The Ambivalent Role of miRNA-21 in Trauma and Acute Organ Injury. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article No. 11282. <https://doi.org/10.3390/ijms252011282>
- [13] Yang, Y., Zang, N. and Liu, E. (2025) Current Status of Multi-Omics Research on Acute Respiratory Distress Syndrome. *Chinese Critical Care Medicine*, **37**, 81-86. (In Chinese)
- [14] Lomas-Neira, J., Monaghan, S.F., Huang, X., Fallon, E.A., Chung, C. and Ayala, A. (2018) Novel Role for PD-1:PD-L1 as Mediator of Pulmonary Vascular Endothelial Cell Functions in Pathogenesis of Indirect ARDS in Mice. *Frontiers in Immunology*, **9**, Article No. 3030. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.03030>
- [15] Puneet, P., Mochhala, S. and Bhatia, M. (2005) Chemokines in Acute Respiratory Distress Syndrome. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, **288**, L3-L15. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00405.2003>
- [16] Freitag, J., Wickham, J., Shah, K. and Tenen, A. (2020) Mesenchymal Stem Cell Use in Acute Respiratory Distress Syndrome: A Potential Therapeutic Application. *Future Science OA*, **6**, FSO584. <https://doi.org/10.2144/fsoa-2020-0048>
- [17] Ma, X., Dong, Z., Wang, Y., Gu, P., Fang, J. and Gao, S. (2022) Risk Factors Analysis of Thoracic Trauma Complicated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Observation of Curative Effect of Lung-Protective Ventilation. *Frontiers in Surgery*, **8**, Article ID: 826682. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2021.826682>
- [18] Lucas, R., Hadizamani, Y., Enkhbaatar, P., Csanyi, G., Caldwell, R.W., Hundsberger, H., et al. (2022) Dichotomous Role of Tumor Necrosis Factor in Pulmonary Barrier Function and Alveolar Fluid Clearance. *Frontiers in Physiology*, **12**, Article ID: 793251. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.793251>
- [19] Mokra, D. (2021) Acute Lung Injury—From Pathophysiology to Treatment. *Physiological Research*, **69**, S353-S366. <https://doi.org/10.33549/physiolres.934602>
- [20] Fuchs, T.A., Abed, U., Goosmann, C., Hurwitz, R., Schulze, I., Wahn, V., et al. (2007) Novel Cell Death Program Leads to Neutrophil Extracellular Traps. *The Journal of Cell Biology*, **176**, 231-241. <https://doi.org/10.1083/jcb.200606027>
- [21] Velissaris, D., Karamouzou, V., Paraskevas, T., Velissari, E.K., Pierrakos, C. and Michailides, C. (2025) Neutrophil Extracellular Traps in the Prognosis of Sepsis: A Current Update. *Medicina*, **61**, Article No. 1145. <https://doi.org/10.3390/medicina61071145>
- [22] Cheng, Y., Ma, X., Wei, Y. and Wei, X. (2019) Potential Roles and Targeted Therapy of the CXCLs/CXCR2 Axis in Cancer and Inflammatory Diseases. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Reviews on Cancer*, **1871**, 289-312. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2019.01.005>
- [23] Chen, F., Chu, C., Wang, X., Yang, C., Deng, Y., Duan, Z., et al. (2023) Hesperetin Attenuates Sepsis-Induced Intestinal Barrier Injury by Regulating Neutrophil Extracellular Trap Formation via the ROS/Autophagy Signaling Pathway. *Food & Function*, **14**, 4213-4227. <https://doi.org/10.1039/d2fo02707k>
- [24] Zhu, W., Zhang, Y. and Wang, Y. (2022) Immunotherapy Strategies and Prospects for Acute Lung Injury: Focus on Immune Cells and Cytokines. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article ID: 1103309. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1103309>
- [25] Buerfent, B.C., Gondorf, F., Wohlleber, D., Schumak, B., Hoerauf, A. and Hübner, M.P. (2015) *Escherichia coli*-Induced Immune Paralysis Is Not Exacerbated during Chronic Filariasis Infection. *Immunology*, **145**, 150-160. <https://doi.org/10.1111/imm.12435>
- [26] Hu, Y., Yang, Y., Li, Y., Zhang, Q., Zhang, W., Jia, J., et al. (2025) Th17/Treg Imbalance in Inflammatory Bowel Disease: Immunological Mechanisms and Microbiota-Driven Regulation. *Frontiers in Immunology*, **16**, Article ID: 1651063. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1651063>
- [27] Davenport, R. (2013) Pathogenesis of Acute Traumatic Coagulopathy. *Transfusion*, **53**, 23S-27S. <https://doi.org/10.1111/trf.12032>
- [28] Xie, R., Tan, D., Liu, B., Xiao, G., Gong, F., Zhang, Q., et al. (2025) Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS): From Mechanistic Insights to Therapeutic Strategies. *MedComm*, **6**, e70074. <https://doi.org/10.1002/mco2.70074>
- [29] Solaimanzadeh, I. (2021) Why Pulmonary Vasodilation May Be Part of a Key Strategy to Improve Survival in COVID-19. *Cureus*, **13**, e20746. <https://doi.org/10.7759/cureus.20746>
- [30] Margetic, S. (2012) Inflammation and Hemostasis. *Biochimica Medica*, **22**, 49-62. <https://doi.org/10.11613/bm.2012.006>
- [31] Schmitt, J., Boutonnet, M., Goutorbe, P., Raynaud, L., Carfantan, C., Luft, A., et al. (2020) Acute Respiratory Distress

- Syndrome in the Forward Environment. Retrospective Analysis of Acute Respiratory Distress Syndrome Cases among French Army War Casualties. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, **89**, S207-S212. <https://doi.org/10.1097/ta.0000000000002633>
- [32] Jablonska, E., Guenther, A., Preissner, K., Markart, P. and Wygrecka, M. (2008) Current View on Alveolar Coagulation and Fibrinolysis in Acute Inflammatory and Chronic Interstitial Lung Diseases. *Thrombosis and Haemostasis*, **99**, 494-501. <https://doi.org/10.1160/th07-11-0666>
- [33] Gao, J., Rao, T., Li, Y., Gu, W. and Lu, Q. (2025) Acute Lung Injury Induced by Traumatic Hemorrhagic Shock: Pathogenesis, Biomarkers and Therapeutic Perspectives. *World Journal of Emergency Medicine*, **16**, 532-542. <https://doi.org/10.5847/wjem.j.1920-8642.2025.119>
- [34] Idell, S. (2003) Coagulation, Fibrinolysis, and Fibrin Deposition in Acute Lung Injury. *Critical Care Medicine*, **31**, S213-S220. <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000057846.21303.ab>
- [35] Asakura, H. and Ogawa, H. (2021) COVID-19-Associated Coagulopathy and Disseminated Intravascular Coagulation. *International Journal of Hematology*, **113**, 45-57. <https://doi.org/10.1007/s12185-020-03029-y>
- [36] Cusack, R., Bos, L.D., Povoia, P. and Martin-Loeches, I. (2023) Endothelial Dysfunction Triggers Acute Respiratory Distress Syndrome in Patients with Sepsis: A Narrative Review. *Frontiers in Medicine*, **10**, Article ID: 1203827. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1203827>
- [37] Rayees, S., Kotra, T., Akhter, R., Arfath, Y., Abdullah, S.T. and Ahmed, Z. (2025) Non-invasive Endotracheal Administration of Lipopolysaccharide to Induce Acute Lung Injury in Rodents. *Journal of Visualized Experiments*, No. 226, e68700. <https://doi.org/10.3791/68700>
- [38] Wu, J., Shen, J., Han, Y., Qiao, Q., Dai, W., He, B., *et al.* (2021) Upregulated IL-6 Indicates a Poor COVID-19 Prognosis: A Call for Tocilizumab and Convalescent Plasma Treatment. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article ID: 598799. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.598799>
- [39] Qiao, Z., Wang, W., Yin, L., Luo, P., Greven, J., Horst, K., *et al.* (2018) Using IL-6 Concentrations in the First 24 H Following Trauma to Predict Immunological Complications and Mortality in Trauma Patients: A Meta-Analysis. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*, **44**, 679-687. <https://doi.org/10.1007/s00068-017-0880-9>
- [40] Nishibori, M. (2018) HMGB1 as a Representative DAMP and Anti-HMGB1 Antibody Therapy. *Folia Pharmacologica Japonica*, **151**, 4-8. <https://doi.org/10.1254/fpj.151.4>
- [41] Manganelli, V., Signore, M., Pacini, I., Misasi, R., Tellan, G., Garofalo, T., *et al.* (2010) Increased HMGB1 Expression and Release by Mononuclear Cells Following Surgical/Anesthesia Trauma. *Critical Care*, **14**, R197. <https://doi.org/10.1186/cc9316>
- [42] Moazed, F., Hendrickson, C., Jauregui, A., Gotts, J., Conroy, A., Delucchi, K., *et al.* (2022) Cigarette Smoke Exposure and Acute Respiratory Distress Syndrome in Sepsis: Epidemiology, Clinical Features, and Biologic Markers. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **205**, 927-935. <https://doi.org/10.1164/rccm.202105-1098oc>
- [43] Gerard, L., Lecocq, M., Detry, B., Bouzin, C., Hoton, D., Pinto Pereira, J., *et al.* (2024) Airway Epithelium Damage in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Critical Care*, **28**, Article No. 350. <https://doi.org/10.1186/s13054-024-05127-3>
- [44] Greven, J., Vollrath, J.T., Bläsius, F., He, Z., Bolierakis, E., Horst, K., *et al.* (2022) Club Cell Protein (CC)16 as Potential Lung Injury Marker in a Porcine 72 H Polytrauma Model. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*, **48**, 4719-4726. <https://doi.org/10.1007/s00068-022-01997-w>
- [45] Dixon, A., Kenny, J.E., Buzzard, L., Holcomb, J., Bulger, E., Wade, C., *et al.* (2024) Acute Respiratory Distress Syndrome, Acute Kidney Injury, and Mortality after Trauma Are Associated with Increased Circulation of Syndecan-1, Soluble Thrombomodulin, and Receptor for Advanced Glycation End Products. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, **96**, 319-325. <https://doi.org/10.1097/ta.0000000000004096>
- [46] Rosenberger, C.M., Wick, K.D., Zhuo, H., Wu, N., Chen, Y., Kapadia, S.B., *et al.* (2023) Early Plasma Angiopoietin-2 Is Prognostic for ARDS and Mortality among Critically Ill Patients with Sepsis. *Critical Care*, **27**, Article No. 234. <https://doi.org/10.1186/s13054-023-04525-3>
- [47] Beier, J.I. and Arteel, G.E. (2012) Alcoholic Liver Disease and the Potential Role of Plasminogen Activator Inhibitor-1 and Fibrin Metabolism. *Experimental Biology and Medicine*, **237**, 1-9. <https://doi.org/10.1258/ebm.2011.011255>
- [48] Rucińska, M., Gacko, M. and Skrzydlewski, Z. (1997) Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI) and Its Role in Pathology. *Postępy Higieny i Medycyny Doswiadczalnej*, **51**, 421-430.
- [49] Wada, T. and Gando, S. (2024) Phenotypes of Disseminated Intravascular Coagulation. *Thrombosis and Haemostasis*, **124**, 181-191. <https://doi.org/10.1055/a-2165-1142>
- [50] Koch, A., Voigt, S., Kruschinski, C., Sanson, E., Dücker, H., Horn, A., *et al.* (2011) Circulating Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor Is Stably Elevated during the First Week of Treatment in the Intensive Care Unit and Predicts Mortality in Critically Ill Patients. *Critical Care*, **15**, R63. <https://doi.org/10.1186/cc10037>
- [51] Ware, L. and Janz, D. (2013) Biomarkers of ALI/ARDS: Pathogenesis, Discovery, and Relevance to Clinical Trials.

-
- Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, **34**, 537-548. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1351124>
- [52] Qi, P., Huang, M. and Li, T. (2023) Identification of Potential Biomarkers and Therapeutic Targets for Posttraumatic Acute Respiratory Distress Syndrome. *BMC Medical Genomics*, **16**, Article No. 54. <https://doi.org/10.1186/s12920-023-01482-2>
- [53] King, J.D., Rowland, G., Villasante Tezanos, A.G., Warwick, J., Kraus, V.B., Lattermann, C., *et al.* (2020) Joint Fluid Proteome after Anterior Cruciate Ligament Rupture Reflects an Acute Posttraumatic Inflammatory and Chondrodegenerative State. *Cartilage*, **11**, 329-337. <https://doi.org/10.1177/1947603518790009>
- [54] Leuenberger, L.A., Bednash, J.S., Schott, E., *et al.* (2026) Heterogeneous Causes of Acute Respiratory Distress Syndrome Correlate with Distinct Peripheral Polyunsaturated Fatty Acid Metabolites.
- [55] Jung, H., Kim, S.H., Jang, H.M., Lee, S., Kim, Y.S., Kang, S., *et al.* (2018) Individualized Prediction of Mortality Using Multiple Inflammatory Markers in Patients on Dialysis. *PLOS ONE*, **13**, e0193511. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193511>
- [56] Peukert, K., Sauer, A., Seeliger, B., Feuerborn, C., Fox, M., Schulz, S., *et al.* (2023) Increased Alveolar Epithelial Damage Markers and Inflammasome-Regulated Cytokines Are Associated with Pulmonary Superinfection in ARDS. *Journal of Clinical Medicine*, **12**, Article No. 3649. <https://doi.org/10.3390/jcm12113649>
- [57] Zhang, R., Shen, J., Yang, L., Xu, Y., Guo, Y., Bai, L., *et al.* (2025) The Shenzhen Neonatal ARDS Cohort Study: A Multi-Omics Approach to Elucidating Regional Epidemiology, Refined Phenotypes, and Long-Term Outcomes. *Frontiers in Pediatrics*, **13**, Article ID: 1684309. <https://doi.org/10.3389/fped.2025.1684309>
- [58] Ma, H., Lin, S., Xie, Y., Mo, S., Huang, Q., Ge, H., *et al.* (2023) Association between BUN/Creatinine Ratio and the Risk of In-Hospital Mortality in Patients with Trauma-Related Acute Respiratory Distress Syndrome: A Single-Centre Retrospective Cohort from the MIMIC Database. *BMJ Open*, **13**, e069345. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-069345>