

生物标志物在急性呼吸窘迫综合征风险分层中的应用进展

颜清芃, 周发春*

重庆医科大学附属第一医院急诊医学科, 重庆

收稿日期: 2026年3月1日; 录用日期: 2026年3月24日; 发布日期: 2026年4月8日

摘要

急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)是一种是由肺内外多种致病因素引发的以肺泡毛细血管屏障损伤为核心病理特征的重症临床综合征。传统基于氧合指数的严重程度分级难以精准反映患者病情进展和预后差异, 制约了个体化治疗策略的实施。生物标志物作为反映疾病病理生理过程的分子信号, 可早期识别高风险人群、评估病情严重程度、预测预后及指导治疗应答, 在ARDS风险分层中具有不可替代的价值。本文系统综述了炎症反应、肺上皮细胞损伤、肺毛细血管内皮细胞损伤相关生物标志物在ARDS风险分层中的研究进展, 分析了生物标志物联合应用的策略, 并对未来发展方向进行展望, 为ARDS的精准诊疗提供参考。

关键词

急性呼吸窘迫综合征, 生物标志物, 风险分层, 预后评估

Advances in the Application of Biomarkers in Risk Stratification of Acute Respiratory Distress Syndrome

Qingpeng Yan, Fachun Zhou*

Department of Emergency Medicine, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: March 1, 2026; accepted: March 24, 2026; published: April 8, 2026

Abstract

Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is a severe clinical syndrome characterized by

*通讯作者。

文章引用: 颜清芃, 周发春. 生物标志物在急性呼吸窘迫综合征风险分层中的应用进展[J]. 临床个性化医学, 2026, 5(2): 326-336. DOI: 10.12677/jcpm.2026.52132

pulmonary alveolar capillary barrier damage as the core pathological feature, triggered by various pathogenic factors both inside and outside the lungs. The traditional severity grading based on oxygenation index is unable to accurately reflect the progression and prognosis differences of patients, which hinders the implementation of individualized treatment strategies. Biomarkers, as molecular signals reflecting the pathological and physiological process of the disease, can early identify high-risk individuals, assess the severity of the disease, predict prognosis and guide treatment responses. They have an irreplaceable value in the risk stratification of ARDS. This article systematically reviews the research progress of biomarkers related to inflammatory response, lung epithelial cell damage, and pulmonary capillary endothelial cell damage in the risk stratification of ARDS, analyzes the strategies of combined application of biomarkers, and looks forward to the future development direction, providing a reference for the precise diagnosis and treatment of ARDS.

Keywords

Acute Respiratory Distress Syndrome, Biomarkers, Risk Stratification, Predict Prognosis

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. 引言

急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)是急性肺损伤的一个关键表现,可由多种肺内因素(如肺炎、误吸等)或肺外因素(如脓毒症、急性胰腺炎、外伤等)诱发[1],主要表现为非心源性肺水肿和严重低氧血症[2]。流行病学数据显示近年来 ARDS 的发病率呈现上升趋势,在住院危重患者中,轻度病例死亡率高达 35%,中度病例为 40%,重症病例为 45% [3]。风险分层是实现 ARDS 精准诊疗的前提,有助于早期识别高风险个体、区分病情严重程度、预测预后以及实施个体化治疗策略。传统的 ARDS 风险分层主要依据柏林定义中的氧合指数($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$),将其分为轻度($200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$)、中度($100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$)和重度($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mmHg}$)三级[4],但是该标准仅及基于临床症状和生理指标,未能反应 ARDS 的异质性。生物标志物是 ARDS 发生发展过程中,在患者血浆或肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)出现的可检测的生物分子变化,能够特异性反映疾病的病理生理状态和严重程度。理想的生物标志物具有卓越的分析敏感性、统计敏感性和特异性,且对有效治疗反应迅速,有助于对患者进行风险分层[5]。近年来,研究者在 ARDS 相关生物标志物的探索中取得了显著进展。这些标志物不仅有助于识别高风险患者,还能为临床决策提供重要依据。本文将从 ARDS 风险分层相关生物标志物的分类及作用、联合应用策略、临床转化挑战及未来展望等方面进行系统综述,以期为临床实践提供参考。

2. ARDS 风险分层相关生物标志物分类及临床价值

ARDS 病理生理过程复杂,以弥漫性肺泡损伤和毛细血管通透性增高为主要特征,涉及炎症反应失控、肺上皮细胞损伤、肺毛细血管内皮细胞屏障破坏、凝血纤溶系统紊乱等多个环节。不同环节产生的生物标志物可从不同维度反映患者的病情状态,为风险分层提供分子依据。

2.1. 炎症反应相关生物标志物

炎症反应失衡是 ARDS 发生发展的核心机制,亦是早期急性肺损伤的主要原因之一。病原体或损伤

信号激活固有免疫细胞, 导致细胞因子和趋化因子快速且过度释放, 形成“细胞因子风暴”, 进而导致肺泡-毛细血管屏障受损[6]。炎症反应相关生物标志物可通过反映全身及局部炎症反应的严重程度, 为 ARDS 患者的风险分层提供重要参考。

2.1.1. 白细胞介素家族

白细胞介素(interleukin, IL)家族成员在 ARDS 炎症反应中发挥关键的调控作用, 其中 IL-6、IL-1 β 和 IL-8 等是研究最为广泛的风险分层标志物。一项包含了 18 例多创伤后 ARDS 死亡患者的研究通过免疫组化在患者肺部组织中观察到 IL-6、IL-8 和 IL-18 的染色呈强烈阳性, 而对照样本则无阳性或低阳性[7]。这提示白细胞介素与 ARDS 患者的死亡结局存在一定的关联。在 ARDS 的白细胞介素家族中, IL-6 是促炎反应的核心介质, 主要由单核巨噬细胞分泌, 能通过 JAK2/STAT3 信号通路放大局部和全身性炎症[8], 加重 ARDS 病理过程[9]。Hui 等[10]研究发现, 合并多器官功能障碍(multiple organ dysfunction, MODS)的 ARDS 患者血清 IL-6 水平显著高于单纯 ARDS 组和 MODS 组($P < 0.01$), 且 IL-6 水平升高可导致患者机械通气时间、ICU 住院天数延长, APACHE II 评分升高, MODS 发生率和死亡率增加。且在多项和 COVID-19 相关临床研究中也发现患者血浆中 IL-6 水平显著升高, 并与 28 天死亡率相关[11][12]。临床上静脉输注氢化可的松能迅速且显著降低 COVID-19 相关 ARDS 患者血液和肺部的 IL-6 水平, 从而缓解 IL-6 引起的炎症损伤[13]。这提示 IL-6 在预测患者死亡风险中具有重要作用。

IL-1 β 是 IL-1 家族成员, 主要由巨噬细胞分泌, 能和 IL-1R 受体结合从而刺激多种细胞产生趋化因子的产生, 增加肺部血管内皮通透性和肺部液体累积[14]。一项临床研究显示, ARDS 患者早期血清中的 IL-1 β 水平与 ARDS 严重程度呈正相关, 可用于识别住院后 28 天内有死亡风险的 ARDS 患者[15]。在炎症环境中, IL-1 β 通过旁分泌和自分泌途径诱导单核细胞和巨噬细胞中 NLRP3 炎症小体激活发挥促炎作用[16], 并能通过调节 IL-1 β -HER2/HER3 轴下调 claudin18 [17]以及 cAMP-CREB-VE-钙黏蛋白通路[14]使肺内皮屏障损伤, 进一步促进 ARDS 的发展。IL-8 属于 IL-1 超家族成员, 由活化的单核巨噬细胞和树突细胞产生, 是一种强效的中性粒细胞趋化因子, 在多种病理生理条件下发挥重要作用[18]。在败血症中, 有肺损伤风险的 ICU 患者的血清 IL-8 水平与 MODS 的发生相关, 其中一半患者可能发展为 ARDS [19]。此外, IL-37 和 IL-18 也是与 ARDS 死亡率密切相关的炎症标志物。Lu 等[20]发现 IL-37 水平降低或显著下降将预测 ARDS 患者更高的 28 天死亡率, Moore 等[21]揭示基线血浆中 IL-18 ≥ 800 pg/mL 与患者 60 天死亡率高度相关。综上, 单独的白细胞介素或其组合在评估 ARDS 患者预后中皆具有重要作用。

2.1.2. 肿瘤坏死因子- α

肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)通过激活核因子 κ B (NF- κ B)等信号通路, 诱导多种促炎细胞因子如 IL-6、IL-8 的释放, 进一步放大炎症级联反应, 加剧肺组织的炎症损伤。研究表明 TNF- α 在 COVID-19 感染和细胞因子休克综合征病例中参与炎症性细胞死亡、组织破坏及致死, 血清中较高水平的可溶性 TNF- α 与患者的死亡率相关[22]。此外, 陈蕊等[23]发现 ARDS 患者血清或肺泡灌洗液中 TNF- α 水平都显著升高, 且其水平与疾病的严重程度密切相关。高水平的 TNF- α 往往预示着患者需要更长的机械通气时间, 以及更高的死亡率。这除了与 TNF- α 的炎症放大作用有关外, 还可能与 TNF- α 诱导人气道上皮细胞 BEAS-2B 凋亡的机制有关[11]。

2.1.3. 可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体

可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体(soluble urokinase-type plasminogen activator receptor, suPAR)由炎症激活后的中性粒细胞释放, 可通过促进炎症细胞趋化、参与纤溶系统激活等过程, 调控 ARDS 的炎症反应和组织损伤[24]。Chen 等[25]的研究显示脓毒症所致 ARDS 患者中, 血清基线 suPAR ≥ 17.38 ng/ml 与住院死亡率显著相关(AUC: 0.679, 95% CI: 0.529~0.829), 且 suPAR 水平与 APACHE II 评分、SOFA 评

分呈正相关, 提示 suPAR 可作为评估 ARDS 患者病情严重程度和预后的潜在标志物。在严重的 COVID-19 ARDS 患者中, suPAR 的血浆水平也更高, 因此可将 Su-PAR 与全身性过度炎症与高凝状态联系起来, 并对严重的 COVID-19 ARDS 患者的临床结果进行分层[26]。除了血浆外, 在 ARDS 患者 BALF 中也发现较高浓度的 Su-PAR [27]。因此, suPAR 可早期预警 ARDS 的发生风险, 尤其是 ARDS 高风险人群(如严重创伤、脓毒症患者), 为早期干预提供依据。

2.1.4. 降钙素原

降钙素原(procalcitonin, PCT)是一种无激素活性的糖蛋白, 生理状态下主要由甲状腺 C 细胞分泌, 水平极低; 当机体发生严重细菌感染或全身炎症反应时, 巨噬细胞、淋巴细胞等可大量合成释放 PCT [28]-[30]。多项研究证实其水平变化可反映全身炎症反应的严重程度, 在因 COVID-19 入院的患者中, 研究人员观察到 81.5% 的患者 PCT 升高, 并且确认 PCT 升高与血流感染和呼吸机相关肺炎/支气管炎的发生之间存在显著相关性(OR = 14.86 95% CI: 2.20, 342.53; $p = 0.021$) [31]。PCT 联合炎症细胞比值或其他生物标志物的比值可提高 ARDS 风险分层的准确性, 例如脓毒症相关 ARDS 中, 非幸存者患者的 PCT 与白蛋白的比值显著高于幸存者($P < 0.05$), 且该比值与氧合指数和 SOFA 评分呈正相关[32]。Hui 等发现 PCT 和 IL-6 水平随着 ARDS 病情严重程度的升高而升高($P < 0.01$), 且 PCT 结合 IL-6 的指标是预测 MODS 合并 ARDS 的最敏感的生物标志物[10]。

2.2. 肺上皮细胞损伤相关生物标志物

肺上皮细胞(尤其是肺泡上皮 I 型细胞和 II 型细胞)是 ARDS 时肺组织损伤的主要靶细胞之一, 其损伤可导致肺泡 - 毛细血管屏障功能破坏, 肺泡腔内出现富含蛋白质的水肿液, 进而加重低氧血症[33]。肺上皮细胞损伤相关生物标志物可特异性反映肺上皮细胞的损伤程度和修复状态, 为 ARDS 患者的风险分层和预后评估提供重要依据。

2.2.1. 可溶性晚期糖基化终产物受体

晚期糖基化终产物受体(receptor of advanced glycation end-products, RAGE)主要表达于肺泡上皮 I 型细胞上, 参与调节 ATI 细胞的黏附、扩散和屏障功能; 当肺上皮细胞损伤时, 细胞膜表面的 RAGE 可被水解脱落, 形成可溶性 sRAGE 释放到血液和肺泡灌洗液中, 其水平变化可直接反映肺上皮细胞的损伤程度[34]。Jabaudon 等[35]的研究在鼠肺损伤模型和重度 ARDS 患者中皆发现血浆和 BALF 中 sRAGE 的水平与 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 比率显著相关, 且在鼠模型中 sRAGE 的水平还与其肺部组织学肺损伤评分和通透性指数显著相关, 这说明 sRAGE 可以用于评估疾病的严重程度。随后的 meta 分析也表明较高基线血浆 sRAGE 与 ARDS 患者 90 天死亡率相关[36]。另外, 一项基于肺 CT 成像的研究表明与局灶性 ARDS 相比, 非局灶性 ARDS 中 sRAGE 的血浆水平显著更高。与局灶性模式相比, 非局灶性模式与更高的 28 天和 90 天死亡率相关(分别为 31% vs 12%, $P = 0.038$ 和 46% vs 21%, $P = 0.026$) [37]。这说明 sRAGE 可作为区分不同 ARDS 病理特征的血浆生物标志物。

2.2.2. Clara 细胞蛋白 16

Clara 细胞蛋白 16 (Clara cells 16 kDa secretory protein, CC16)由细支气管上的 Clara 细胞分泌, 具有抗炎、抗氧化等作用, 可调节干扰素- γ 等炎症反应介质的产生和活性, 减轻肺组织炎症损伤[38]。正常生理状态下, CC16 可通过肺泡 - 毛细血管屏障进入血液循环, 当肺上皮细胞损伤时, 其分泌和释放增加, 血浆 CC16 水平升高。Lin 等[39]的研究发现, ARDS 患者中死亡患者的血清 CC16 水平显著高于存活患者, 提示血清 CC16 水平与 ARDS 的严重程度相关。Almuntashiri 等[40]的研究揭示 CC16 水平较高的患者 90 天死亡率高于低 CC16 者(37.73% vs 8.95%, $P < 0.001$)。此外, 对进行了活体肝移植后发生 ARDS 的患者

的研究显示, ARDS 组的血清 CC16 水平在移植前和术后测量时间点均显著高于非 ARDS 组, 这提示监测血清 CC16 可能为预测活体供体后早期 ARDS 提供信息[41]。这说明 CC16 是 ARDS 风险分层的有效生物标志物。

炎症反应相关生物标志物的临床证据总结见表 1。

Table 1. Summary of evidence for inflammatory biomarkers

表 1. 炎症反应相关生物标志物证据汇总

生物标志物	样本类型	采样时点	主要终点	效应量	证据等级
IL-6	血浆	入院时/每日	28 天死亡率	AUC: 0.75~0.82	中等
IL-6	血浆	入院时	机械通气时长	HR: 2.3 (1.5~3.5)	中等
IL-1 β	血清	入院 24 h 内	28 天死亡风险	AUC: 0.68	中等
IL-8	血清	入院时	ARDS 发生风险	OR: 3.2 (1.8~5.7)	中等
IL-18	血浆	基线	60 天死亡率	≥ 800 pg/mL 相关	中等
TNF- α	血清/BALF	入院时	死亡率/通气时长	AUC: 0.71	低
suPAR	血清	基线	住院死亡率	AUC: 0.68 (0.53~0.83)	中等
suPAR	血浆	入院时	COVID-19 ARDS 预后	AUC: 0.72	中等
PCT	血清	入院时/每日	感染并发症	OR: 14.9	高
PCT/白蛋白	血清	入院时	脓毒症 ARDS 预后	与 SOFA 评分相关	中等

2.2.3. 肺表面活性蛋白 D

肺表面活性蛋白 D (surfactant protein D, SP-D)由 II 型肺泡上皮细胞产生, 是肺表面活性剂的重要组成部分, 在维持肺泡完整性和抗炎作用中发挥重要作用。一项回顾性研究显示, 在接受机械通气治疗的 ARDS 患者中, 血清 SP-D 水平升高与呼吸顺应性降低和 ARDS 严重度增加相关[42]。在 H1N1 病毒感染引起的 ARDS 研究中, 调整混杂变量后, SP-D ≥ 250 ng/mL 的水平与死亡风险增加相关(HR = 8.27, 95% CI 1.1~64.1, p = 0.043) [43], 提示 SP-D 可能是病毒性肺炎所致 ARDS 不良结局预测的良好生物标志物。

2.3. 内皮细胞损伤相关生物标志物

肺毛细血管内皮细胞是构成肺泡 - 毛细血管屏障的重要组成部分, 其损伤可导致血管通透性增加、血管渗漏, 是 ARDS 早期的核心病理改变之一[44]。肺毛细血管内皮细胞损伤相关生物标志物可特异性反映内皮细胞的损伤程度和血管屏障功能状态, 为 ARDS 的早期风险识别和病情评估提供重要参考。

2.3.1. 血管生成素 2

肺上皮细胞损伤相关生物标志物的临床证据总结见表 2。

Table 2. Summary of evidence for lung epithelial cell injury biomarkers

表 2. 肺上皮细胞损伤相关生物标志物证据汇总

生物标志物	样本类型	采样时点	主要终点	效应量	证据等级
sRAGE	血浆/BALF	入院时	90 天死亡率	AUC: 0.78	高
sRAGE	血浆	入院时	肺损伤严重程度	与 PaO ₂ /FiO ₂ 相关	高
sRAGE	血浆	入院时	非局灶性 ARDS	AUC: 0.81	中等

续表

CC16	血清	入院时	90 天死亡率	AUC: 0.75	高
CC16	血清	肝移植前后	早期 ARDS 预测	AUC: 0.72	中等
SP-D	血清	入院时	H1N1 ARDS 死亡	HR: 8.3 (1.1~64.1)	中等
SP-D	血清	入院时	呼吸顺应性	与 ARDS 严重度相关	低

血管生成素 2 (angiotensin 2, Ang-2)是由毛细血管内皮细胞产生的调控内皮细胞功能的关键分子,可作为 Ang-1 拮抗剂与 Tie2 受体结合,破坏内皮细胞屏障,增加血管通透性,参与 ARDS 的炎症反应和肺损伤过程[45]。较高的基线血浆 Ang-2 水平可独立预测 ARDS 患者的死亡风险[46]。对 757 名败血症患者的多变量模型显示,Ang-2 与 ARDS 的发展及 30 天死亡率显著相关[47]。张亮等[48]的研究观察在治疗后 24、48 和 72 h,死亡组 Ang-2 水平均明显高于存活组,这表明 Ang-2 水平的动态变化可能与 ARDS 患者预后密切相关。且 ROC 曲线分析显示,Ang-2 对 ARDS 患者死亡风险的预测价值很高(AUC: 0.985, 95% CI: 0.971~1.000),在调整了混杂变量后血浆 Ang-2 水平仍然是 ARDS 患者 60 天死亡风险的独立危险因素,这一结果强有力地支持了 Ang-2 作为 ARDS 死亡风险的潜在生物标志物的可靠性。此外, Srinivas 等[49]进行前瞻性观察研究发现 Ang-2 不仅可以用于预测 ARDS 患者的结局,还有助于区分急性 ARDS 和持续性 ARDS,从而实现预后丰富和个性化管理。

2.3.2. 血管性血友病因子

血管性血友病因子(von willebrand factor, vWF)主要由血管内皮细胞和巨核细胞合成,储存于内皮细胞的 Weibel-Palade 小体中,正常生理状态下可参与止血和血栓形成过程;当内皮细胞损伤时,vWF 可大量释放到血液中,其水平升高可反映内皮细胞的损伤程度[50]。一项 meta 分析显示高表达的血清 vWF 水平与 ALI/ARDS 风险人群发病风险显著相关[51]。在患有 COVID-19 相关 ARDS 的患者中观察到在静脉-静脉体外膜氧合(vvECMO)启动后不久就出现了血管性血友病综合征(AVWS),因此 vWF 不仅是风险评估的一个潜在生物标志物,还可作为治疗的靶点,根据其选择含有 vWF 的浓缩物进行治疗[52]。

2.3.3. 细胞间黏附分子-1

细胞间黏附分子-1 (intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)是免疫球蛋白超家族成员,主要由肺毛细血管内皮细胞表达,分布于细胞表面,介导白细胞与内皮细胞之间的黏附作用,在中性粒细胞募集和向肺内转运过程中发挥关键作用[53]。当肺毛细血管内皮细胞损伤时,细胞膜表面的 ICAM-1 可被水解脱落,形成可溶性 sICAM-1 释放到血液中,其水平升高可反映内皮细胞的损伤程度和炎症反应的活跃程度。多项研究证实,ARDS 患者血浆 sICAM-1 水平显著升高,且与患者不良预后相关。在儿科 ARDS 患者中,在研究第 1、3、7 和 14 天采集患者血浆样本,sICAM1 被发现在所有研究时间点与肺损伤恶化的正相关性最强[54]。周燕等对 187 例患者血清进行 qRT-PCR 与 ELISA 分析后也发现重度组血清 ICAM-1 水平高于轻度组、中度组,中度组血清 ICAM-1 水平高于轻度组($P < 0.05$) [55]。因此,ICAM-1 水平升高可能与病情严重程度和预后密切相关。

肺毛细血管内皮细胞损伤相关生物标志物的临床证据总结见表 3。

3. 生物标志物在 ARDS 风险分层中的联合应用策略

单一生物标志物仅能反映 ARDS 病理生理过程的某个环节,难以全面覆盖患者的临床异质性和生物学异质性,预测准确性有限。近年来,越来越多的研究证实,生物标志物联合应用(包括不同类型标志物联合、标志物与临床指标联合)可显著提高 ARDS 风险分层的精准度,为临床决策提供更可靠的依据。

Table 3. Summary of evidence for pulmonary capillary endothelial cell injury biomarkers**表 3.** 肺毛细血管内皮细胞损伤相关生物标志物证据汇总

生物标志物	样本类型	采样时点	主要终点	效应量	证据等级
Ang-2	血浆	入院时	60 天死亡率	AUC: 0.99 (0.97~1.00)	高
Ang-2	血浆	24/48/72 h	死亡风险动态	持续升高相关	高
Ang-2	血浆	入院时	ARDS 发生	AUC: 0.76	高
Ang-2	血浆	入院时	急性 vs 持续性 ARDS	AUC: 0.82	中等
vWF	血清	入院时	ALI/ARDS 发病	OR: 2.8 (1.6~4.9)	高
vWF	血浆	ECMO 期间	AVWS 诊断	治疗靶点	中等
sICAM-1	血浆	第 1/3/7/14 天	肺损伤恶化	相关系数最高	中等
sICAM-1	血清	入院时	病情严重程度	随分级升高	中等

3.1. 联合策略的临床用途与终点区分

生物标志物联合策略的临床价值在于针对不同临床终点提供精准预测和个体化治疗指导。根据预测目标的不同,联合策略可分为以下几类:

1) 预测 ARDS 发病风险:对于高危人群(如严重创伤、脓毒症患者),采用 suPAR、Ang-2 等内皮损伤标志物与炎症标志物(IL-6、PCT)联合,可在 ARDS 发生前识别高风险个体,实现早期干预。例如, HMGB1 与 Ang-2 联合预测 ARDS 发生的特异度高达 95.1%, AUC 为 0.92。

2) 预测死亡风险:针对 28 天或 60 天死亡率预测,推荐采用 sRAGE、CC16 等上皮损伤标志物与 Ang-2 等内皮损伤标志物联合。CC16 和 sRAGE 联合预测住院死亡的 AUC 可达 0.900; CC16 和 Ang-2 联合评估脓毒症并发 ARDS 患者预后的 AUC 为 0.945。

3) 预测机械通气时长:IL-6、TNF- α 等炎症标志物水平与机械通气时间延长密切相关。高水平 IL-6 预示着患者需要更长的机械通气时间和 ICU 住院天数。

4) 指导治疗策略:生物标志物联合可指导激素治疗、免疫调节治疗及液体管理策略。IL-6 水平可指导糖皮质激素的使用,静脉输注氢化可的松能迅速降低 COVID-19 相关 ARDS 患者的 IL-6 水平; IL-6、TNF 等生物标志物结合 CT 肺不均质分布评分可区分高/低炎症亚型,指导个体化免疫调节治疗; vWF 水平可指导含有 vWF 的浓缩物治疗选择。

不同临床终点所需的标志物组合存在差异:预测发病侧重炎症与内皮损伤标志物组合;预测死亡侧重上皮与内皮损伤标志物组合;指导治疗则需结合炎症亚型与影像学指标。临床医生应根据具体临床问题选择合适的标志物联合方案。

3.1.1. 不同类型生物标志物联合应用

不同来源的生物标志物将综合反映炎症情况、肺上皮细胞损伤、肺毛细血管内皮细胞损伤等不同病理生理环节,可全面评估 ARDS 患者的病情状态,提高风险分层的准确性。例如联合使用 CC16 和 sRAGE 对 ARDS 患者住院期间死亡的预测 AUC 可达 0.900 (95% CI 为 0.828~0.972),而单独检测血清 CC16、sRAGE 预测 ARDS 患者住院期间死亡的 AUC 分别为 0.747 (95% CI 为 0.651~0.843)和 0.819 (95% CI 为 0.737~0.902),这说明两者联合检测早期诊断 ARDS 及预测预后的能力明显优于单独检测[56]; CC16 和 Ang-2 的联合使用可用于综合评估脓毒症并发 ARDS 患者的预后情况,其 AUC 为 0.945 (0.867~0.984) [57]; sRAGE、esRAGE 和血管外肺水指数的联合使用具有最佳的 28 天死亡率预测值, AUC 为 0.841 [58]; sICAM-1 和血清中微小 RNA-146a 的联合预测能增加预测结果的敏感性和特异性[55]。另外,一项研究联

合检测血清 HMGB1、Ang-2、CC16 和内皮损伤标志物 sICAM-1 等多个不同类型标志物, 发现 HMGB1 与 Ang-2 联合预测 ARDS 发生的特异度高达 95.1%, AUC 为 0.92; HMGB1、Ang-2 与 PAI-1 联合预测的灵敏度可达 89.9%, 显著优于单一标志物预测[59]。综上, 不同类型的生物标志物联合使用敏感性更高, 能发挥更大的临床价值。

3.1.2. 生物标志物与临床指标联合应用

将生物标志物与传统临床指标联合应用, 联合临床表型和分子类型有助于进一步提高 ARDS 风险分层的临床实用性和准确性。例如, suPAR 与 APACHE II 评分、SOFA 评分呈正相关[25], 联合 suPAR 和 APACHE II 评分预测脓毒症所致 ARDS 患者住院死亡率特异性和准确性可能优于单一 suPAR 指标, 然而目前的研究多关注与生物标志物之间的联合使用, 相关结论有待进一步证实。另外, 《急性呼吸窘迫综合征精准分型诊治专家共识》推荐, 基于病因分型(直接/间接肺损伤)为基础, 结合 IL-6、TNF 等生物标志物和 CT 肺不均质分布评分等影像学指标, 构建多维度分型体系, 区分高/低炎症亚型, 指导个体化治疗策略[2]。这种生物标志物与临床指标、影像学指标联合的分型体系, 不仅可提高风险分层的准确性, 还能直接指导治疗决策, 体现了精准医学的理念。

4. 总结与展望

ARDS 患者存在显著的异质性, 传统基于氧合指数的风险分层方法难以满足精准诊疗的需求。生物标志物作为反映疾病病理生理过程的分子信号, 在 ARDS 高风险人群识别、病情严重程度评估、预后预测及治疗应答指导等方面具有重要价值。炎症反应相关标志物(如 IL-6、PCT、TNF- α)、肺上皮细胞损伤相关标志物(如 sRAGE、CC16、SPD)及肺毛细血管内皮细胞损伤相关标志物(如 Ang-2、sICAM-1、vWF)均可为 ARDS 风险分层提供重要依据, 且联合应用可显著提高风险分层的准确性。尽管目前生物标志物在 ARDS 风险分层中的应用仍面临检测标准不统一、特异性和敏感性不足、临床转化难度大等挑战, 但随着组学技术、人工智能技术的不断发展和多中心临床研究的推进, 有望构建多维度、动态的风险分层体系, 开发出高特异性、高敏感性的生物标志物和便捷的检测方法, 推动生物标志物在 ARDS 精准诊疗中的广泛应用, 最终降低 ARDS 患者的病死率, 改善患者预后。

参考文献

- [1] 杨卿, 颜春松, 王亚飞, 等. 肺内源性和肺外源性急性呼吸窘迫综合征患者生物标志物水平变化的比较[J]. 中华医学杂志, 2019, 99(36): 2816-2819.
- [2] 急性呼吸窘迫综合征精准分型诊治专家组, 方恒, 李悺辰, 等. 急性呼吸窘迫综合征精准分型诊治专家共识[J]. 中国临床医学, 2025, 32(4): 710-716.
- [3] Ma, W., Tang, S., Yao, P., Zhou, T., Niu, Q., Liu, P., *et al.* (2025) Advances in Acute Respiratory Distress Syndrome: Focusing on Heterogeneity, Pathophysiology, and Therapeutic Strategies. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **10**, Article No. 75. <https://doi.org/10.1038/s41392-025-02127-9>
- [4] 王玉妹, 张琳琳, 周建新. 《ESICM 急性呼吸窘迫综合征指南: 定义、表型和呼吸支持策略》解读[J]. 中国急救医学, 2023, 43(11): 855-861.
- [5] Bime, C., Camp, S.M., Casanova, N., Oita, R.C., Ndikum, J., Lynn, H., *et al.* (2020) The Acute Respiratory Distress Syndrome Biomarker Pipeline: Crippling Gaps between Discovery and Clinical Utility. *Translational Research*, **226**, 105-115. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.06.010>
- [6] 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>
- [7] Kuzmanović, J., Savić, S., Bogdanović, M., Martinović, T., Bumbaširević, V. and Stevović, T.K. (2023) Micromorphological Features and Interleukin 6, 8, and 18 Expressions in Post-Mortem Lung Tissue in Cases with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Forensic Science, Medicine and Pathology*, **20**, 1-7. <https://doi.org/10.1007/s12024-022-00572-4>

- [8] Zanders, L., Kny, M., Hahn, A., Schmidt, S., Wundersitz, S., Todiras, M., *et al.* (2021) Sepsis Induces Interleukin 6, gp130/JAK2/STAT3, and Muscle Wasting. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, **13**, 713-727. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12867>
- [9] Mehta, P., McAuley, D.F., Brown, M., Sanchez, E., Tattersall, R.S. and Manson, J.J. (2020) COVID-19: Consider Cytokine Storm Syndromes and Immunosuppression. *The Lancet*, **395**, 1033-1034. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30628-0)
- [10] Hui, L., Zhang, X., An, X., *et al.* (2017) Higher Serum Procalcitonin and IL-6 Levels Predict Worse Diagnosis for Acute Respiratory Distress Syndrome Patients with Multiple Organ Dysfunction. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, **10**, 7401-7407.
- [11] Wang, J., Yang, X., Li, Y., Huang, J., Jiang, J. and Su, N. (2021) Specific Cytokines in the Inflammatory Cytokine Storm of Patients with Covid-19-Associated Acute Respiratory Distress Syndrome and Extrapulmonary Multiple-Organ Dysfunction. *Virology Journal*, **18**, Article No. 117. <https://doi.org/10.1186/s12985-021-01588-y>
- [12] Broman, N., Rantasärkkä, K., Feuth, T., Valtonen, M., Waris, M., Hohenthal, U., *et al.* (2021) IL-6 and Other Biomarkers as Predictors of Severity in Covid-19. *Annals of Medicine*, **53**, 410-412. <https://doi.org/10.1080/07853890.2020.1840621>
- [13] Guillon, A., Jouan, Y., Kassa-Sombo, A., Paget, C. and Dequin, P. (2024) Hydrocortisone Rapidly and Significantly Reduces the IL-6 Level in Blood and Lungs of Patients with Covid-19-Related ARDS. *Critical Care*, **28**, Article No. 101. <https://doi.org/10.1186/s13054-024-04887-2>
- [14] Xiong, S., Hong, Z., Huang, L.S., Tsukasaki, Y., Nepal, S., Di, A., *et al.* (2023) Il-1 β Suppression of Ve-Cadherin Transcription Underlies Sepsis-Induced Inflammatory Lung Injury. *Journal of Clinical Investigation*, **133**, e169500. <https://doi.org/10.1172/jci169500>
- [15] Bime, C., Casanova, N., Oita, R.C., Ndikum, J., Lynn, H., Camp, S.M., *et al.* (2019) Development of a Biomarker Mortality Risk Model in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Critical Care*, **23**, Article No. 410. <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2697-x>
- [16] Puri, G. and Naura, A.S. (2022) Implication of Mitochondrial ROS-NLRP3 Inflammasome Axis during Two-Hit Mediated Acute Lung Injury in Mice. *Free Radical Research*, **56**, 1-16. <https://doi.org/10.1080/10715762.2021.2023740>
- [17] Ma, X., Yu, X. and Zhou, Q. (2020) The Il1 β -Her2-Cldn18/cldn4 Axis Mediates Lung Barrier Damage in Ards. *Aging*, **12**, 3249-3265. <https://doi.org/10.18632/aging.102804>
- [18] Fousek, K., Horn, L.A. and Palena, C. (2021) Interleukin-8: A Chemokine at the Intersection of Cancer Plasticity, Angiogenesis, and Immune Suppression. *Pharmacology & Therapeutics*, **219**, Article ID: 107692. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107692>
- [19] Cesta, M.C., Zippoli, M., Marsiglia, C., Gavioli, E.M., Mantelli, F., Allegretti, M., *et al.* (2022) The Role of Interleukin-8 in Lung Inflammation and Injury: Implications for the Management of COVID-19 and Hyperinflammatory Acute Respiratory Distress Syndrome. *Frontiers in Pharmacology*, **12**, Article 808797. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.808797>
- [20] Lu, Z., Yang, J., Liu, X., Wang, J., Pan, Y., Zhong, J., *et al.* (2024) Prognostic Value of Serum Interleukin-37 in Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Immunological Investigations*, **54**, 368-381. <https://doi.org/10.1080/08820139.2024.2443253>
- [21] Moore, A.R., Pienkos, S.M., Sinha, P., Guan, J., O’Kane, C.M., Levitt, J.E., *et al.* (2023) Elevated Plasma Interleukin-18 Identifies High-Risk Acute Respiratory Distress Syndrome Patients Not Distinguished by Prior Latent Class Analyses Using Traditional Inflammatory Cytokines: A Retrospective Analysis of Two Randomized Clinical Trials. *Critical Care Medicine*, **51**, e269-e274. <https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000006028>
- [22] Karki, R., Sharma, B.R., Tuladhar, S., Williams, E.P., Zalduondo, L., Samir, P., *et al.* (2021) Synergism of TNF- α and IFN- γ Triggers Inflammatory Cell Death, Tissue Damage, and Mortality in SARS-CoV-2 Infection and Cytokine Shock Syndromes. *Cell*, **184**, 149-168.e17. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.11.025>
- [23] 陈蕊, 杨洪娜, 方巍, 等. 血清与支气管肺泡灌洗液中细胞因子水平与肺内外 ARDS 的相关性研究[J]. 中华重症医学电子杂志, 2023, 9(3): 251-258.
- [24] Gussen, H., Hohlstein, P., Bartneck, M., Warzecha, K.T., Buendgens, L., Luedde, T., *et al.* (2019) Neutrophils Are a Main Source of Circulating Supar Predicting Outcome in Critical Illness. *Journal of Intensive Care*, **7**, Article No. 26. <https://doi.org/10.1186/s40560-019-0381-5>
- [25] Chen, D., Wu, X., Yang, J. and Yu, L. (2019) 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. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **18**, 2984-2992. <https://doi.org/10.3892/etm.2019.7931>
- [26] Sarif, J., Raychaudhuri, D., D’Rozario, R., Bandopadhyay, P., Singh, P., Mehta, P., *et al.* (2021) Plasma Gradient of Soluble Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor Is Linked to Pathogenic Plasma Proteome and Immune

- Transcriptome and Stratifies Outcomes in Severe Covid-19. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article 738093. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.738093>
- [27] Reisinger, A.C., Hackl, G., Niedrist, T., Hoenigl, M., Eller, P. and Prattes, J. (2020) Supar Levels in BAL Fluid from Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome—A Pilot Study. *Critical Care*, **24**, Article No. 576. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03299-2>
- [28] Vijayan, A.L., Vanimaya,, Ravindran, S., Saikant, R., Lakshmi, S., Kartik, R., *et al.* (2017) Procalcitonin: A Promising Diagnostic Marker for Sepsis and Antibiotic Therapy. *Journal of Intensive Care*, **5**, Article No. 51. <https://doi.org/10.1186/s40560-017-0246-8>
- [29] 亓玉心, 徐晓荣, 陈晨, 等. 血清 TSP-1、PCT 和 Leptin 在重症肺部感染中的表达及临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2026, 47(1): 19-23.
- [30] 刘庆, 马赛骅, 吴磊彬. 上尿路结石术后患者发生泌尿系统感染的危险因素及血清降钙素原的预测价值[J]. 临床误诊误治, 2025, 38(24): 96-104.
- [31] Richards, O., Pallmann, P., King, C., Cheema, Y., Killick, C., Thomas-Jones, E., *et al.* (2021) Procalcitonin Increase Is Associated with the Development of Critical Care-Acquired Infections in COVID-19 Ards. *Antibiotics*, **10**, Article 1425. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10111425>
- [32] Huang, L., Li, F., Gu, W., *et al.* (2023) Clinical Value of the Serum Procalcitonin to Albumin Ratio in the Diagnosis and Prognosis of Sepsis-Associated ARDS Patients: A Retrospective Study. *Annals of Clinical & Laboratory Science*, **53**, 946-958.
- [33] Zeng, L. and Yan, J. (2025) Mechanisms of Alveolar Type II Epithelial Cells' Mitochondrial Quality Control during Acute Lung Injury/Acute Respiratory Distress Syndrome: Bridging the Gap between Oxidative Stress, Inflammation, and Fibrosis. *Frontiers in Physiology*, **16**, Article 1684729. <https://doi.org/10.3389/fphys.2025.1684729>
- [34] Erusalimsky, J.D. (2021) The Use of the Soluble Receptor for Advanced Glycation-End Products (sRAGE) as a Potential Biomarker of Disease Risk and Adverse Outcomes. *Redox Biology*, **42**, Article ID: 101958. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2021.101958>
- [35] Jabaudon, M., Blondonnet, R., Roszyk, L., Bouvier, D., Audard, J., Clairefond, G., *et al.* (2015) Soluble Receptor for Advanced Glycation End-Products Predicts Impaired Alveolar Fluid Clearance in Acute Respiratory Distress Syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **192**, 191-199. <https://doi.org/10.1164/rccm.201501-0020oc>
- [36] Jabaudon, M., Blondonnet, R., Pereira, B., Cartin-Ceba, R., Lichtenstern, C., Mauri, T., *et al.* (2018) Plasma sRAGE Is Independently Associated with Increased Mortality in ARDS: A Meta-Analysis of Individual Patient Data. *Intensive Care Medicine*, **44**, 1388-1399. <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5327-1>
- [37] Mrozek, S., Jabaudon, M., Jaber, S., Paugam-Burtz, C., Lefrant, J., Rouby, J., *et al.* (2016) Elevated Plasma Levels of Srage Are Associated with Nonfocal CT-Based Lung Imaging in Patients with Ards: A Prospective Multicenter Study. *Chest*, **150**, 998-1007. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.03.016>
- [38] Almutashiri, S., Zhu, Y., Han, Y., Wang, X., Somanath, P.R. and Zhang, D. (2020) Club Cell Secreted Protein CC16: Potential Applications in Prognosis and Therapy for Pulmonary Diseases. *Journal of Clinical Medicine*, **9**, Article 4039. <https://doi.org/10.3390/jcm9124039>
- [39] Lin, J., Zhang, W., Wang, L. and Tian, F. (2017) Diagnostic and Prognostic Values of Club Cell Protein 16 (CC16) in Critical Care Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, **32**, e22262. <https://doi.org/10.1002/jcla.22262>
- [40] Almutashiri, S., Chase, A., Sikora, A. and Zhang, D. (2023) Validation of Prognostic Club Cell Secretory Protein (CC16) Cut-Point in an Independent ALTA Cohort. *Biomarker Insights*, **18**. <https://doi.org/10.1177/11772719231156308>
- [41] Wu, C., Cheng, Y., Hung, M., Lin, I., Sun, W. and Chan, K. (2019) Association between Early Acute Respiratory Distress Syndrome after Living-Donor Liver Transplantation and Perioperative Serum Biomarkers: The Role of Club Cell Protein 16. *BioMed Research International*, **2019**, Article ID: 8958069. <https://doi.org/10.1155/2019/8958069>
- [42] Jayadi, Airlangga, P.S., Kusuma, E., Waloejo, C.S., Salinding, A. and Lestari, P. (2022) Correlation between Serum Surfactant Protein-D Level with Respiratory Compliance and Acute Respiratory Distress Syndrome in Critically Ill COVID-19 Patients: A Retrospective Observational Study. *International Journal of Critical Illness and Injury Science*, **12**, 204-210. https://doi.org/10.4103/ijciis.ijciis_27_22
- [43] Delgado, C., Krötzsch, E., Jiménez-Alvarez, L.A., Ramírez-Martínez, G., Márquez-García, J.E., Cruz-Lagunas, A., *et al.* (2014) Serum Surfactant Protein D (SP-D) Is a Prognostic Marker of Poor Outcome in Patients with A/H1N1 Virus Infection. *Lung*, **193**, 25-30. <https://doi.org/10.1007/s00408-014-9669-3>
- [44] Klein, D. (2025) The Vascular Endothelium as Decision Maker in Lung Injury. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **13**, Article 1564627. <https://doi.org/10.3389/fcell.2025.1564627>

- [45] 徐帆, 朱蕾. 血管生成素 2 在急性呼吸窘迫综合征中的研究进展[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2021, 44(3): 267-270.
- [46] Li, F., Yin, R. and Guo, Q. (2020) Circulating Angiopoietin-2 and the Risk of Mortality in Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of 10 Prospective Cohort Studies. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*, **14**. <https://doi.org/10.1177/1753466620905274>
- [47] 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>
- [48] 张亮, 白祥琰, 李怡茜, 等. 血管生成素-2 与急性呼吸窘迫综合征患者预后的相关性研究[J]. 中华危重病急救医学, 2024, 36(9): 962-965.
- [49] Srinivas, T., R Bhat, V., R, S., Todur, P., Hanumaiah, G., Ravindra, P., *et al.* (2025) The Utility of Angiopoietin-2 and Blood Cell-Derived Biomarker Indices in Differentiating Rapidly Improving Acute Respiratory Distress Syndrome (RI-ARDS) Phenotype from Persistent-Ards: A Prospective Observational Study. *Annals of Medicine*, **57**, Article ID: 2596535. <https://doi.org/10.1080/07853890.2025.2596535>
- [50] Osburn, W.O., Smith, K., Yanek, L., Amat-Alcaron, N., Thiemann, D.R., Cox, A.L., *et al.* (2022) Markers of Endothelial Cell Activation Are Associated with the Severity of Pulmonary Disease in Covid-19. *PLOS ONE*, **17**, e0268296. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0268296>
- [51] 冯雨慧, 邹兰兰, 李凡, 等. 血清血管性血友病因子在急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征患者中表达的 meta 分析[J]. 临床荟萃, 2024, 39(10): 877-881.
- [52] Kalbhenn, J., Glonnegger, H., Büchsel, M., Priebe, H. and Zieger, B. (2022) Acquired Von Willebrand Syndrome and Desmopressin Resistance during Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation in Patients with COVID-19: A Prospective Observational Study. *Critical Care Medicine*, **50**, 1246-1255. <https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000005467>
- [53] Gaudet, A., Portier, L., Mathieu, D., Hureau, M., Tsiropoulos, A., Lassalle, P., *et al.* (2020) Cleaved Endocan Acts as a Biologic Competitor of Endocan in the Control of Icam-1-Dependent Leukocyte Diapedesis. *Journal of Leukocyte Biology*, **107**, 833-841. <https://doi.org/10.1002/jlb.3ab0320-612rr>
- [54] Williams, J.G., Jones, R.L., Yunger, T.L., Lahni, P.M., Yehya, N. and Varisco, B.M. (2023) Comparison of 16 Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome-Associated Plasma Biomarkers with Changing Lung Injury Severity. *Pediatric Critical Care Medicine*, **25**, e31-e40. <https://doi.org/10.1097/pcc.0000000000003311>
- [55] 周燕. 血清微小 RNA-146a、细胞间黏附分子-1 与急性呼吸窘迫综合征患者病情严重程度和预后的关系[J]. 中国卫生检验杂志, 2022, 32(17): 2123-2127, 2131.
- [56] 高杨, 李军. 生物标志物联合应用在急性呼吸窘迫综合征患者诊断及预后评估中的意义[J]. 中华危重病急救医学, 2021, 33(1): 69-73.
- [57] 胡卓, 谢松波, 游诗伟. 序贯器官衰竭评分联合 Clara 细胞蛋白和血管生成素-2 对脓毒症所致 ARDS 的预测价值[J]. 天津医药, 2025, 53(5): 519-522.
- [58] Zhang, C., Yin, D., Zhu, X., Zhou, W., Xu, Z., Wu, L., *et al.* (2023) Predictive Value of ELWI Combined with sRAGE/esRAGE Levels in the Prognosis of Critically Ill Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Scientific Reports*, **13**, Article No. 15463. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-42798-4>
- [59] Fan, Y., Ye, Z. and Tang, Y. (2023) Serum HMGB1 and Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor Levels Aid Diagnosis and Prognosis Prediction of Sepsis with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Biomarkers in Medicine*, **17**, 231-239. <https://doi.org/10.2217/bmm-2022-0899>