

- 32(1):50-54
- 3 Goetsch KP, Kalmeyer K, Niesler CU. Decorin modulates collagen I - stimulated, but not fibronectin - stimulated, migration of C2C12 myoblasts[J]. Matrix Biology, 2011,30(2):109-117
- 4 Rodriguez ED, Bluebond - Langner R, Copeland C, *et al.* Functional outcomes of posttraumatic lower limb salvage: a pilot study of antero-lateral thigh perforator flaps versus muscle flaps[J]. J Trauma, 2009, 66(5):1311-1314
- 5 Badylak SF, Weiss DJ, Caplan A, *et al.* Engineered whole organs and complex tissues[J]. Lancet, 2012,379(9819):943-952
- 6 Maclean S, Khan WS, Malik AA, *et al.* The potential of stem cells in the treatment of skeletal muscle injury and disease[J]. Stem Cells Int, 2012,28:23-48
- 7 Wei Y, Li Y, Chen C, *et al.* Human skeletal muscle - derived stem cells retain stem cell properties after expansion in myosphere culture [J]. Exp Cell Res, 2011,317(7):1016-1027
- 8 Kamelger FS, Marksteiner R, Margreiter E, *et al.* A comparative study of three different biomaterials in the engineering of skeletal muscle using a rat animal model[J]. Biomaterials, 2004, 25(9):1649-1655
- 9 Omori K, Tada Y, Suzuki T, *et al.* Clinical application of in situ tissue engineering using a scaffolding technique for reconstruction of the larynx and trachea. Annals of otology[J]. Rhinology and Laryngology, 2008,117(9):673-678
- 10 Qureshi AT, Terrell L, Monroe WT, *et al.* Antimicrobial biocompatible bioscaffolds for orthopaedic implants[J]. J Tissue Eng Regen Med, 2012, doi: 10.1002/term.1532
- 11 Wei D, Zhang X, Gu J, *et al.* Preparation of alpha - tricalcium phosphate/HA whisker/carboxymethyl chitosan - gelatin composite porous bone cement[J]. Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi, 2012,29(3):491-495
- 12 Zhao Y, Zeng H, Nam J, *et al.* Fabrication of skeletal muscle constructs by topographic activation of cell alignment[J]. Biotechnol Bioeng, 2009, 102(2):624-631
- 13 Bian W, Bursae N. Engineered skeletal muscle tissue networks with controllable architecture [J]. Biomaterials, 2009, 30(7):1401-1412
- 14 Tatai L, Moore TG, Adhikari R, *et al.* Thermoplastic biodegradable polyurethanes; the effect of chain extender structure on properties and in - vitro degradation[J]. Biomaterials, 2007, 28(36):5407-5417
- 15 Bi P, Kuang S. Meat Science and Muscle Biology Symposium: stem cell niche and postnatal muscle growth[J]. J Anim Sci, 2012,90(3):924-935

(收稿日期:2012-09-14)

(修回日期:2012-10-15)

血浆 vWF:Ag、蛋白 C 活性在 ALI/ARDS 患者诊断和预后中的意义

夏炎火 林锡芳 潘景业 王 丹 李卓英 杨 梅

摘 要 目的 探讨血浆血管性血友病因子抗原(vWF:Ag)、蛋白 C(PC)活性在急性肺损伤(ALI)/急性呼吸窘迫综合征(ARDS)患者早期诊断和预后判断中意义。**方法** 对 49 例 ALI/ARDS 患者和 21 例非 ALI/ARDS 患者分别测定血浆 vWF:Ag 和 PC 活性,并进行急性生理及慢性健康状况(APACHE)Ⅱ评分和肺损伤评分(LIS),进一步将 ALI/ARDS 患者按预后、病因和器官衰竭数目(除肺外)分组,计算病死率,对结果进行比较。利用受试者工作特征(ROC)曲线评价 vWF:Ag 和 PC 活性的诊断分辨率。**结果** 与非 ALI/ARDS 组相比,ALI/ARDS 组病死率和 LIS 评分明显升高,PaO₂/FiO₂ 明显降低,ALI/ARDS 组患者血浆 vWF:Ag (104%~752%)明显增高($P=0.026$),而 PC 活性(14%~125%)明显降低($P=0.002$)。ALI/ARDS 患者中死亡组、感染组和≥2 个器官功能衰竭组血浆 vWF:Ag 明显高于对照组,而 PC 活性明显低于对照组,感染组和≥2 个器官功能衰竭组病死率明显高于对照组。PC 活性对预测 ALI/ARD 准确性较好($AUC=0.709$,95% CI:0.588~0.811, $P=0.002$),PC 活性≤83%时,预测 ALI/ARDS 的敏感度和特异性分别为 77.75%和 57.14%,而 vWF:Ag 在预测 ALI/ARDS 准确性较差($AUC=0.584$,95% CI:0.460~0.701, $P=0.243$)。**结论** 血浆 vWF:Ag 升高和 PC 活性降低对判断 ALI/ARDS 预后都有重要作用,血浆 vWF:Ag 越高,PC 活性越低则预后越差;但在预测 ALI/ARDS 上有差异,血浆 PC 活性预测 ALI/ARDS 的准确性较好,而血浆 vWF:Ag 预测 ALI/ARDS 的诊断价值有争议。

关键词 ALI/ARDS vWF:Ag PC 活性 诊断 预后

基金项目:温州市科技局基金资助项目(Y20110167)

作者单位:325000 温州医学院附属第一医院 ICU

Evaluation of Plasma vWF:Ag and Protein C Activity in the Diagnosis and Prognosis of Patients at Risk of ALI/ARDS. Xia Yanhuo, Lin Xifang, Pan Jingye, Wang Dan, Li Zhuoying, Yang Mei. ICU, The First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical College, Zhejiang 325000, China

Abstract Objective To evaluate the value and feasibility of plasma vWF:Ag and protein C activity in the diagnosis and prognosis in ALI/ARDS patients. **Methods** The clinical data of 49 ALI/ARDS patients and 21 non-ALI/ARDS patients was collected and evaluated with APACHE II score system and lung injury score (LIS). Furthermore, ALI/ARDS patients were divided into two groups by prognosis, etiology, and organ failure number (nonpulmonary). Mortality of every group was collected. Plasma vWF:Ag and protein C activity of patients were detected and evaluated. The value of plasma vWF:Ag and protein C activity in diagnosis of ALI/ARDS was analyzed by receiver operator characteristic (ROC) curve. **Results** Compared with non-ALI/ARDS group, the mortality and LIS score of ALI/ARDS group were significantly increased, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ was significantly declined. Plasma vWF:Ag (104% - 752%) in ALI/ARDS group was higher ($P=0.026$), but PC activity (14% - 125%) was significantly lower ($P=0.002$). In the ALI/ARDS patients, plasma vWF:Ag of dead group, infected group and ≥ 2 organ failure group were significantly higher than their control group; while PC activity of the three groups were greatly lower than their control groups. ROC curve analysis showed that PC activity was better in prediction ALI/ARDS (AUC = 0.709, 95% CI: 0.588 - 0.811, $P=0.0016$), and the sensitivity and specificity were respectively 77.75% and 57.14% when PC activity $\leq 83\%$; but vWF:Ag was poor in prediction ALI/ARDS (AUC = 0.584, 95% CI: 0.460 - 0.701, $P=0.2426$). **Conclusion** Elevated plasma vWF:Ag and declined PC activity are associated with an increased risk of death and worse prognosis in ALI/ARDS patients. The accuracy of plasma PC activity to predict ALI/ARDS was better, but it is a controversial conclusion in prediction ALI/ARDS by plasma vWF:Ag.

Key words ALI/ARDS; vWF:Ag; Protein C activity; Diagnosis; Prognosis

急性肺损伤 (ALI)/急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 是临床常见的危重病, 由于 ARDS 病程进展迅速, 病死率高, 许多患者在达到诊断标准时病情已经相当严重, 难以逆转, 严重危害人类健康和生命, 因而早期诊断是 ARDS 降低病死率的关键。肺毛细血管内皮细胞损伤、血管微血栓形成在 ALI/ARDS 的发病中起了至关重要的作用。血管性血友病因子 (von Willebrand factor, vWF) 主要由内皮细胞合成, 被认为是血管内皮细胞受损的指标^[1]。蛋白 C (protein C, PC) 系统是体内重要的抗凝系统, 其中 PC 是该系统发挥抗凝效应的重要部分, PC 缺失或活性不足易引起血栓^[2]。本研究旨在探讨 vWF 和 PC 活性对 ARDS 早期诊断和预后判断的意义。

对象与方法

1. 研究对象: 选择 2011 年 5 月 ~ 2012 年 6 月笔者医院 ICU 病房收治的重症患者 70 例, 其中男性 58 例, 女性 12 例, 平均年龄 61.77 岁。所有入组患者根据 1999 年 9 月昆明全国呼吸衰竭学术研讨会修正 ARDS 诊断标准分为 ALI/ARDS 组和非 ALI/ARDS 组。其中, ALI/ARDS 组 49 例 (男性/女性 = 44/5), 年龄 27 ~ 91 岁, 平均年龄 59.65 岁, 包括腹腔感染 16 例 (其中急性腹膜炎 11 例, 急性化脓性胆管炎 3 例, 急性化脓性胆囊炎 2 例), 肺部感染 11 例 (其中吸入性肺炎 4 例), 败血症 3 例, 急性蜂窝织炎 1 例, 急性妊娠脂肪肝 1 例, 急性重症胰腺炎 9 例, 多发伤并肺挫伤 4 例, 严重失血性休克 4 例。49 例患者中行急诊手术 19 例, 高血压病史 14 例, 糖尿病史 6 例, 有长期酗酒史 5 例, 长期吸烟史 6 例。非 ALI/ARDS 组

21 例 (男性/女性 = 14/7), 患者年龄 25 ~ 86 岁, 平均年龄 66.71 岁, 包括急性左心力衰竭 12 例 (其中急性心肌梗死 5 例, 冠心病 1 例); 慢性心功能不全伴脑梗死 1 例, 伴慢性肾衰竭 1 例; 慢性阻塞性肺疾病 6 例; 心肺复苏术后 1 例。其中, 有高血压病史 12 例, 糖尿病史 7 例, 长期酗酒史 2 例, 长期吸烟史 4 例。排除标准: 年龄 < 18 岁或使用抗凝剂。

2. 研究方法: 所有入选患者入科 24h 内取动静脉血送检血气分析、血常规和生化检测, 持续监测心率、无创血压等; 所有检测指标均由笔者医院检验中心完成。对所有入选患者计算入科 24h 内 APACHE II 及 LIS 评分, 统计 ICU 住院时间和预后, 计算病死率^[3]。对 49 例 ALI/ARDS 患者根据预后是否死亡、病因是否感染 (包括腹部、肺部、血液和组织等感染) 和器官功能衰竭数目多少 (除肺以外) 分为死亡组 (19 例) 和存活组 (30 例)、感染组 (33 例) 和非感染组 (16 例) 以及 ≥ 2 个器官功能衰竭组 (21 例) 和 < 2 个器官功能衰竭组 (28 例)^[4]。(1) vWF:Ag 和 PC 活性测定: 所有患者均于入 ICU 后即刻抽取静脉血 5ml, 注入枸橼酸钠抗凝塑料试管中, 颠倒混匀后 3000r/min 离心 10min, 分离血小板后血浆置于塑料试管中, 保存在 -40℃ 冰箱待检。血浆血管性血友病因子抗原性 (vWF:Ag)、PC 活性采用免疫比浊法。检测均在法国 STAGO - STA 自动凝血仪上进行, 试剂由 STAGO 公司提供。

3. 统计学方法: 数据用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。采用 SPSS 11.5 软件进行分析, 计量资料采用完全随机设计的两样本均数的比较; 计数资料采用 χ^2 检验; 利用受试者工作特征 (ROC) 曲线评价 vWF:Ag 和 PC 活性在预测 ALI/ARDS 中的价值, 曲线下面积比较采用 z 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. ALI/ ARDS 组和非 ALI/ ARDS 组临床资料及 vWF:Ag、PC 活性比较:与非 ALI/ARDS 组比较,ALI/ARDS 组患者年龄较小;住院天数较长;APACHE II 评分较高,但均无统计学意义($P>0.05$);而 ALI/ARDS 组患者男女性别比例与非 ALI/ARDS 组有差异($P=0.045$)。与非 ALI/ARDS 组相比,ALI/ARDS 组病死率明显增高($P=0.043$);LIS 评分明显升高($P<0.001$);PaO₂/FiO₂ 明显降低($P<0.001$)。ALI/ARDS 组患者血浆 vWF:Ag 波动于 104%~752%,平均水平明显高于非 ALI/ARDS 组($P=0.026$);而 ALI/ARDS 组 PC 活性波动于 14%~125%,平均水平明显低于非 ALI/ARDS 组($P=0.002$)(表 1)。

表 1 ALI/ ARDS 组和非 ALI/ ARDS 组临床资料及 vWF:Ag、PC 活性比较

项目	ALI/ARDS 组	非 ALI/ARDS 组	<i>P</i>
例数(男性/女性)	49(44/5)	21(14/7)	0.045
年龄(岁)	59.65±17.92	66.71±17.18	0.131
住院天数(天)	13.16±9.09	8.67±5.52	0.039
病死率(%)	34.88	14.28	0.043
APACHE II 评分(分)	14.08±6.24	13.14±4.55	0.537
LIS(分)	1.34±0.60	0.68±0.67	<0.001
PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	188.21±52.80	254.37±64.67	<0.001
vWF:Ag(%)	273.23±151.18	196.90±40.30	0.026
PC 活性(%)	67.34±25.77	90.61±31.11	0.002

2. ALI/ARDS 中死亡和存活患者临床资料和 vWF:Ag、PC 活性比较:与存活组比较,死亡组患者年龄明显偏大、APACHE II 评分和 LIS 评分明显增高, $P<0.05$;死亡组患者血浆 vWF:Ag 明显升高,而 PC 活性明显降低, $P<0.05$ (表 2)。

表 2 ALI/ ARDS 中死亡和存活患者临床资料和 vWF:Ag、PC 活性比较

项目	死亡组	存活组	<i>P</i>
年龄(岁)	71.26±13.10	52.30±16.76	<0.001
APACHE II 评分(分)	18.05±6.74	11.56±4.41	<0.001
LIS(分)	1.57±0.62	1.17±0.56	0.023
vWF:Ag(%)	347.63±183.45	241.65±142.07	0.035
PC 活性(%)	56.21±25.66	77.00±23.73	0.034

3. ALI/ ARDS 中感染和非感染患者病死率和 vWF:Ag、PC 活性比较:与非感染组比较,感染组患者病死率明显升高,血浆 vWF:Ag 明显升高,而感染组

血浆 PC 活性明显降低,差异均有统计学意义, $P<0.05$ (表 3)。

表 3 ALI/ARDS 中感染和非感染患者病死率和 vWF:Ag、PC 活性比较(%)

项目	感染组	非感染组	<i>P</i>
病死率	48.48	18.75	0.045
vWF:Ag	305.59±171.56	206.50±57.42	0.030
PC 活性	62.21±25.31	77.93±24.11	0.044

4. ALI/ARDS 中≥2 个器官功能衰竭和<2 个器官功能衰竭患者病死率和 vWF:Ag、PC 活性比较:与<2 个器官功能衰竭组比较,≥2 个器官功能衰竭组患者病死率明显升高,达到 71.43%($P<0.001$);≥2 个器官功能衰竭组血浆 vWF:Ag 明显升高,而血浆 PC 活性明显降低,差异均有统计学意义($P<0.05$)(表 4)。

表 4 ALI/ARDS 中≥2 个器官功能衰竭和<2 个器官功能衰竭患者病死率和 vWF:Ag、PC 活性比较(%)

项目	≥2 个器官 功能衰竭组	<2 个器官 功能衰竭组	<i>P</i>
病死率	71.43	14.28	<0.001
vWF:Ag	330.28±181.17	230.45±109.04	0.021
PC 活性	58.95±27.32	73.64±23.07	0.047

4. vWF:Ag 和 PC 活性的诊断价值验证:ROC 曲线分析显示,vWF:Ag 在预测 ALI/ARDS 准确性较差[曲线下面积(AUC)=0.584,95% CI:0.460~0.701, $P=0.243$],vWF:Ag≥214%时,预测 ALI/ARDS 的敏感度和特异性分别为 36.73%和 90.48%(图 1);PC 活性对预测 ALI/ARD 准确性较好(AUC=0.709,95% CI:0.588~0.811, $P=0.002$),PC 活性≤83%时,预测 ALI/ARDS 的敏感度和特异性分别为 77.75%和 57.14%,阳性预测率为 80.9%,阴性预测率为 52.2%(图 2)。

讨 论

内皮细胞损伤被认为是 ARDS 的特征之一,是最快的反映肺损伤的细胞。血管性血友病因子(vWF)是高分子的血浆糖蛋白,主要由内皮细胞合成,被认为是血管内皮细胞受损相对敏感的指标^[1]。蛋白 C(PC)是凝血中一个重要的调节蛋白,是肝脏合成维生素 K 依赖型的糖蛋白,作为没有活性的酶原存在于循环中,蛋白 C 主要由内皮细胞表面血小板活化。在 ARDS 中凝血和纤溶过程中,PC 是重要的内源性

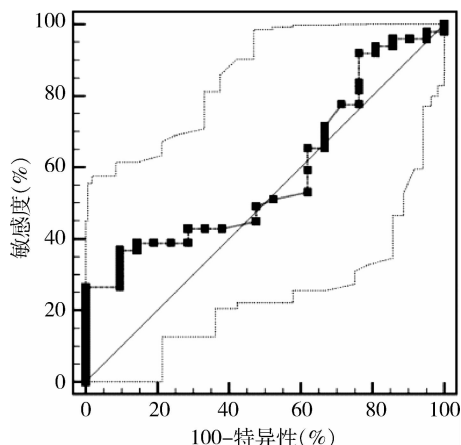


图1 vWF:Ag

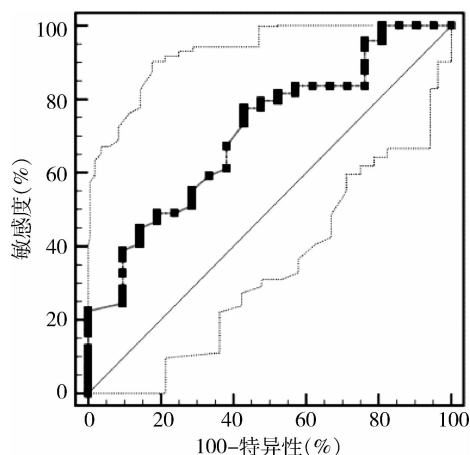


图2 PC活性

调节物,由于严重感染、广泛内皮损伤等原因使凝血酶调节蛋白减少,导致蛋白C活性生成障碍,PC系统受抑制,凝血增强,加上血小板聚集形成肺血管微血栓,造成肺部通气-血流比例失调,导致严重低氧血症^[2,5]。

本研究结果中ALI/ARDS患者和非ALI/ARDS患者在年龄、APACHE II评分上无差异,但在性别构成上有差异,非ALI/ARDS患者中女性比例较高。ALI/ARDS患者病死率和LIS评分明显增高,PaO₂/FiO₂明显降低,提示ALI/ARDS患者缺氧明显,严重危及患者生命。ALI/ARDS患者血浆vWF:Ag明显升高,PC活性明显降低,进一步对ALI/ARDS中死亡和存活患者、感染和非感染患者以及≥2个器官功能衰竭和<2个器官功能衰竭患者进行分析,感染和≥2个器官功能衰竭患者的病死率明显高于对照组,特别是≥2个器官功能衰竭患者病死率高达71.43%,死亡、感染和≥2个器官功能衰竭患者血浆vWF:Ag

明显高于对照组,血浆PC活性明显低于对照组,提示ALI/ARDS中存在明显内皮损伤和凝血障碍,导致vWF:Ag明显升高和PC活性明显降低,感染可能是其主要原因^[6,7],严重感染导致多器官功能衰竭,血浆vWF:Ag升高和PC活性降低对ALI/ARDS患者预后具有预示作用,其变异程度越大,ALI/ARDS预后越差,病死率也越高。Flori等^[8]报道,儿科ARDS患者血浆vWF升高预示患者病死率升高和机械通气时间延长,也可能是多器官功能衰竭的独立预测指标。早期Lorraine等^[9]研究分发现vWF血浆浓度>450%可作为预测ARDS发生的标准,并且在脓毒血症和并发两个或多个脏器衰竭的时候明显升高,其血浆水平>450%作为对病死率的阳性预测值为83%,这也说明了vWF对判断ARDS的预后具有重要作用。叶伶等^[10]报道在ALI/ARDS患者血浆中PC水平与正常水平相比明显下降,PC水平与APACHE II评分和MODS评分呈明显负相关,血浆中PC活性与疾病的严重程度存在显著的负相关性。国外也有研究报道在ALI患者中,肺泡液PC浓度明显低于血浆中浓度,肺泡液和血浆的PC浓度同时下降到较低水平,PC浓度低水平与患者严重并发症相关,提示ALI患者预后差^[5]。

本研究利用ROC曲线评估PC活性和vWF:Ag预测ALI/ARDS的准确性,结果显示PC活性预测ALI/ARDS价值较好(AUC=0.709,95%CI:0.588~0.811,P=0.002),PC活性≤83%时,预测ALI/ARDS的敏感度和特异性分别为77.75%和57.14%,阳性预测率为80.9%,阴性预测率为52.2%,可见PC活性预测ALI/ARDS的敏感度较好,但特异性相对较差,PC活性预测ALI/ARDS有意义。Ware等^[11]对PC活性、肺表面活性物质相关蛋白D(SP-D)、白介素-8(IL-8)、纤溶酶原激活剂抑制剂-1(PAI-1)和肿瘤坏死因子受体1(TNFR1)等研究后指出PC活性预测ALI/ARDS也有意义,特别联合临床资料和其他生物学指标时意义更大,但其单独预测ALI/ARDS价值不如SP-D、IL-8、PAI-1和TNFR1等。另外,凝血系统中促凝和抗凝是一个动态的复杂的病理生理过程,影响这一系统平衡的因素(如使用抗凝剂、止血剂或血浆等血制品)也可能对PC活性有影响,这也难免导致用PC活性预测ALI/ARDS出现假阳性或假阴性,降低PC活性预测ALI/ARDS的价值。同样用ROC曲线判断vWF:Ag预测ALI/ARDS的准确性,结果显示vWF:Ag预测ALI/ARDS

ARDS 准确性较差 ($AUC = 0.584$, $95\% CI: 0.460 \sim 0.701$, $P = 0.2426$), $vWF: Ag \geq 214\%$ 时, 预测 ALI/ARDS 的敏感度和特异性分别为 36.73% 和 90.48% , 提示虽然 ALI/ARDS 患者血浆 vWF 明显升高, 但 vWF 升高用于预测 ARDS 的意义可能不大, 这一结果与 Bajaj 等报道相符。Bajaj 等^[12] 的研究指出, 在有 ARDS 危险因素的患者中, 其 vWF 血浆水平 $> 300\%$ 预测 ARDS 的敏感度为 62% , 特异性为 71% , 阳性预测值只有 34% , 他认为, vWF 血浆水平不能作为 ARDS 的预测指标。但 Rubin 等^[13] 研究发现如果以血浆 $vWF: Ag$ 高于正常值 450% 作为判断节点预测非肺源性脓毒血症急性肺损伤, 其敏感度和特异性分别为 87% 和 77% 。国内亦有学者报道, 在比较心源性肺水肿、COPD 肺感染和 ARDS 患者的 vWF 浓度后得出结论, 在 ARDS 发病期血 vWF 含量即明显升高, 最高达 520% , 而其余两组变化不明显, 提示血浆浓度的升高对 ARDS 的早期诊断有参考价值^[14]。出现上述有争议的结论, 原因很多, 可能与入组患者的病因和构成不同 (非 ALI/ARDS 患者样本量不足) 以及对照组不同有关, 也可能与上述论文将 vWF 血浆浓度 $> 450\%$ 作为预测节点, 远远高于正常值, 也比本研究的 vWF 均值 ($273.23\% \pm 151.18\%$) 高的多有关, 过高的 vWF 判断标准可能会出现与实际不符的结论。

综上所述, 血浆 vWF 和 PC 活性对判断 ALI/ARDS 预后都有重要作用, 血浆 vWF 越高, PC 活性越低则预后越差, 病死率越高; 但二者在预测 ALI/ARDS 诊断上有差异, 血浆 PC 活性预测 ALI/ARDS 诊断的准确性较好, 而血浆 vWF 虽然在 ALI/ARDS 患者中明显高于非 ALI/ARDS 患者, 但 vWF 升高预测 ALI/ARDS 的诊断价值仍有争议, 有待于进一步探讨。正如 Cross 等^[15] 所说, 目前还无法找到一个用于预测 ALI/ARDS 的敏感度和特异性均足以与临床实践相符的生物学指标。

参考文献

- 1 Pittet JF, Mackersie RC, Martin JR, *et al.* Biological markers of acute lung injury: prognostic and pathogenetic significance[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1997, 155(4): 1187-1205
- 2 Ware LB, Matthay MA, Parsons PE, *et al.* Pathogenetic and prognostic significance of altered coagulation and fibrinolysis in acute lung in-

- jury/acute respiratory distress syndrome[J]. *Crit Care Med*, 2007, 35(8): 1821-1828
- 3 Murray JF, Matthay MA, Luce JM, *et al.* An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome[J]. *Am Rev Respir Dis*, 1988; 138(3): 720-723
- 4 王今达, 王宝恩. MODS 病情分期诊断及严重程度评分标准[J]. *中国危重病急救医学*, 1995, 7(6): 346-347
- 5 Ware LB, Fang X, Matthay MA. Protein C and thrombomodulin in human acute lung injury[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2003, 85(3): 514-521
- 6 Ware LB, Eisner MD, Thompson BT, *et al.* Significance of von Willebrand factor in septic and nonseptic patients with acute lung injury[J]. *Am J Resp Crit Care Med*, 2004, 170(7): 766-772
- 7 Yan SB, Helterbrand JD, Hartman DL, *et al.* Low levels of protein C are associated with poor outcome in severe sepsis[J]. *Chest*, 2001, 120(3): 915-922
- 8 Flori HR, Ware LB, Milet M, *et al.* Early elevation of plasma von Willebrand factor antigen in pediatric acute lung injury is associated with an increased risk of death and prolonged mechanical ventilation[J]. 2007, 8(2): 96-101
- 9 Lorraine BW, Edward RC, Michael AM. von Willebrand factor antigen is an independent marker of poor outcome in patients with early acute lung injury[J]. *Crit Care Med*, 2001, 29(12): 2325-2331
- 10 叶伶, 金美玲, 徐晓波, 等. 急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征患者凝血纤溶系统的变化[J]. *复旦学报: 医学版*, 2008, 35(5): 671-674
- 11 Ware LB, Koyama T, Billheimer DD, *et al.* Prognostic and pathogenetic value of combining clinical and biochemical indices in patients with acute lung injury[J]. *Chest*, 2010, 137(2): 288-296
- 12 Bajaj MS, Tricomi SM. Plasma levels of the three endothelial-specific proteins von Willebrand factor, tissue factor pathway inhibitor, and thrombomodulin do not predict the development of acute respiratory distress syndrome[J]. *Intensive Care Med*, 1999, 25(11): 1259-1266
- 13 Rubin DB, Wiener-Kronish JP, Murray JF, *et al.* Elevated von Willebrand factor antigen is an early plasma predictor of acute lung injury in nonpulmonary sepsis syndrome[J]. *J Clin Invest*, 1990, 86(2): 474-480
- 14 吴岩, 高兴林, 黄思贤, 等. 急性呼吸窘迫综合征患者血液中的 von Willebrand 因子含量的变化[J]. *中国病理生理杂志*, 2002, 18(2): 203-204
- 15 Cross L, Matthay MA. Biomarkers in acute lung injury: insights into the pathogenesis of acute lung injury[J]. *Crit Care Clin*, 2011, 27(2): 355-377

(收稿日期: 2012-09-06)

(修回日期: 2012-10-15)