

血清游离轻链 κ/λ 比率对多发性骨髓瘤的诊断价值

苏倩倩 周志刚 童来根 黄文娟 陈思思 吴文忠

摘要 **目的** 探究血清游离轻链 κ/λ 比率(sFLCR)对多发性骨髓瘤的诊断价值。**方法** 选取 103 例多发性骨髓瘤患者。使用免疫比浊法检测所有人的血清游离轻链,计算出 sFLCR,并将患者分为高比率组和低比率组;分析高比率组多发性骨髓瘤患者 sFLCR 与血清学指标的关系,进而评价 sFLCR 对多发性骨髓瘤的诊断作用。**结果** 比较高比率组与低比率组多发性骨髓瘤患者的一般资料情况,发现两组年龄、性别、血清白蛋白和 IgG 相差不大,差异无统计学意义($P > 0.05$),但高比率组患者的 DS 分期中 II 和 III 期人数更多, β_2 微球蛋白、sFLCR(≥ 100 或 ≤ 0.01)和肌酐也多于低比率组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);对有显著差异的相关因素进行线性回归分析发现, β_2 微球蛋白($P = 0.020$)和 sFLCR($P = 0.011$)差异更明显,为高比率组多发性骨髓瘤疾病的独立相关因素;对高比率组多发性骨髓瘤患者 sFLCR 与 β_2 微球蛋白进行相关性分析,结果 sFLCR ≥ 100 多发性骨髓瘤患者 sFLCR 与 β_2 微球蛋白呈明显正相关($r = 0.680$),而 sFLCR ≤ 0.01 多发性骨髓瘤患者 sFLCR 与 β_2 微球蛋白呈显著负相关($r = -0.709$)。采用 ROC 曲线分析比较 β_2 微球蛋白和 sFLCR 诊断的准确性, β_2 微球蛋白诊断多发性骨髓瘤疾病的 ROC 曲线下面积为 0.817,而 sFLCR 的 ROC 曲线下面积为 0.878。**结论** sFLCR 可定量、准确诊断高比率多发性骨髓瘤,因此可作为临床多发性骨髓瘤诊断的一个参考指标。

关键词 血清游离轻链 κ/λ 比率 多发性骨髓瘤 免疫比浊法 诊断

中图分类号 R733

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.09.011

Diagnostic Value of Serum Free Light Chain Ratio in Multiple Myeloma. Su Qianqian, Zhou Zhigang, Tong Laigen, et al. Department of Hematology, Yixing People's Hospital, Jiangsu 214200, China

Abstract **Objective** To investigate the diagnostic value of serum free light chain ratio in multiple myeloma. **Methods** One hundred and three patients with multiple myeloma were selected. The serum free light chain levels were examined by immune turbidimetric method and sFLCR were calculated. Patients were divided into high-rate groups and low-rate groups. Relationship between sFLCR of patients with multiple myeloma and serological indicators was analyzed. SO we could analyze the roles of sFLCR in the diagnosis of multiple myeloma. **Results** There was no significant difference in age, sex, serum albumin and IgG between high-rate and low-rate patients with multiple myeloma ($P > 0.05$). But the number of patients with DS pathological stage II and III was higher in high-rate group, and β_2 -microglobulin, sFLCR(≥ 100 or ≤ 0.01) and serum creatinine were also higher than those of low-rate group, ($P < 0.05$), and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). From the multiple linear regression analysis of relevant factors, we found that β_2 -microglobulin ($P = 0.020$) and sFLCR ($P = 0.011$) was independently associated with high-rate multiple myeloma. From the analysis between sFLCR and β_2 -microglobulin of high-rate multiple myeloma, we found sFLCR of sFLCR ≥ 100 multiple myeloma was positively correlated with β_2 -microglobulin ($r = 0.680$), however sFLCR of sFLCR ≤ 0.01 multiple myeloma was negatively correlated with β_2 -microglobulin ($r = -0.709$). The ROC curve was used to compare the diagnostic accuracy between and sFLCR. Using ROC curve analysis, the area under the ROC curve of β_2 -microglobulin was 0.817, and the area under the ROC curve of sFLCR was 0.878. **Conclusion** sFLCR can be quantified accurately diagnose high-rate multiple myeloma, which can be used as a reference for the clinical diagnosis of multiple myeloma.

Key words Serum free light chain ratio; Multiple myeloma; Immune turbidimetric method; Diagnosis

多发性骨髓瘤是一种克隆性浆细胞恶性增生性疾病^[1]。因临床症状复杂,受累靶器官不同,因此很容易漏诊、误诊。而且近年来其发生率日益增高,因

此及时确诊至关重要。因其主要病理特点是浆细胞异常增多,目前临床上针对多发性骨髓瘤的诊断主要采用血清蛋白电泳和免疫固定电泳法检测异常的浆细胞,但这两种方法检测敏感度较低,特异性较差,容易造成漏诊^[2]。由于免疫球蛋白由血清游离轻链构成,而血清游离轻链含量的异常表明免疫球蛋白异常,近年来发现,血清游离轻链异常的检测有利于多

基金项目:国家自然科学基金资助项目(31302107)

作者单位:214200 江苏省宜兴市人民医院血液科

通讯作者:吴文忠,电子信箱:wuwenz1968@sina.com

发性骨髓瘤的诊断,而且有关血清游离轻链检测在临床中的研究也较多,也有研究发现 sFLCR 异常可能预示疾病的预后情况^[3]。由于血清游离轻链包含 κ 和 λ 轻链两种, κ/λ 的比率即 sFLCR 代表不同轻链类型的多发性骨髓瘤 κ 型和 λ 型,如果是 κ 型或是 λ 型,则出现 sFLCR ≥ 100 或 ≤ 0.01 情况,但关于不同范围的 sFLCR 在多发性骨髓瘤疾病的临床应用的详细探究较少。因此本研究详细探究 sFLCR 对多发性骨髓瘤的临床意义,明确 sFLCR 在多发性骨髓瘤的诊断价值,进而尽早预防及治疗多发性骨髓瘤。

资料与方法

1. 研究对象:选取笔者医院 103 例多发性骨髓瘤患者,根据文献[4]及笔者医院的实际研究结果将 sFLCR ≥ 100 或 ≤ 0.01 定义为高比率组, $0.01 < \text{sFLCR} < 100$ 定义为低比率组,高比率组患者 68 例,患者平均年龄 58.69 ± 9.32 岁,其中男性 36 例,女性 32 例;低比率组患者 35 例,患者平均年龄 58.56 ± 9.21 岁,其中男性 19 例,女性 16 例。所有多发性骨髓瘤患者诊断标准符合中国医师协会血液科医师分会发布的《中国多发性骨髓瘤诊治指南(2015 年修订版)》^[5],排除免疫球蛋白异常的疾病,包括血液病、肾病、肝病和肿瘤等。本研究每例受试者均了解整个研究过程并签署知情同意书,研究通过笔者医院伦理委员会批准。

2. 血清学检测:对受检者进行空腹抽取静脉血于离心管中,3500r/min 离心 5min,取上清,进行血清白蛋白、IgG、 β_2 微球蛋白和血肌酐检测,采用琼脂糖电泳法检测血清白蛋白,酶联免疫吸附法(ELISA)检测 IgG,免疫比浊法检测 β_2 微球蛋白,氧化酶法检测血肌酐。

3. Durie - Salmon (DS) 分期标准:DS 分期分 I、II 和 III 期^[6]。I 期满足:血红蛋白 $> 100\text{g/L}$,血清钙水平 $\leq 3.0\text{mmol/L}$;血清骨髓瘤蛋白较低:IgG $< 50\text{g/L}$,IgA $< 30\text{g/L}$;本周蛋白 $< 4\text{g/24h}$;骨骼 X 线特征为骨

骼结构正常或孤立性骨浆细胞瘤。II 期满足以下 1 个以上的条件:血红蛋白 $< 85\text{g/L}$,血清钙水平 $> 3.0\text{mmol/L}$;III 期满足:溶骨病损 > 3 处;血清骨髓瘤蛋白高:IgG $> 70\text{g/L}$,IgA $> 50\text{g/L}$;本周蛋白 $> 12\text{g/24h}$ 。

4. 血清游离轻链检测:空腹采集受检者静脉血,离心取上清。采用法国 Sebia 公司的 Hydrasys2 全自动电泳仪及试剂盒,根据说明书进行血清蛋白电泳和免疫固定电泳法检测血清单克隆免疫球蛋白;同样空腹条件下采集血液并离心,使用 Siemens 公司 BN - 11 全自动蛋白分析仪以及相应的 κ 、 λ 轻链检测试剂盒进行血清游离轻链检测,按照仪器及试剂盒说明书进行操作,并计算出 sFLCR。上述检测结果由专业技师进行判断并给出报告。

5. 统计学方法:采用 SPSS 19.0 统计学软件进行统计分析,采用 T 检验或 χ^2 检验法比较高比率组和低比率组多发性骨髓瘤患者的一般资料,包括年龄、性别、血清白蛋白、DS 分期(I/II/III 期)、IgG、 β_2 微球蛋白、sFLCR 和血肌酐;采用 Logistic 回归分析法,对多发性骨髓瘤疾病的相关因素进行多因素分析,进一步筛选出潜在的独立影响因素;采用 Pearson 相关分析法,对高比率组多发性骨髓瘤患者 sFLCR 与 β_2 微球蛋白进行相关性分析;采用 ROC 分析方法,评价 β_2 微球蛋白和 sFLCR 预测多发性骨髓瘤的价值,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 高比率组和低比率组多发性骨髓瘤患者的一般资料比较:采用 T 检验或 χ^2 检验法,比较高比率组和低比率组多发性骨髓瘤患者的一般资料,包括年龄、性别、血清白蛋白、DS 分期(I/II/III 期)、IgG、 β_2 微球蛋白、sFLCR 和血肌酐,发现两组患者年龄、性别、血清白蛋白和 IgG 相差不多,差异无统计学意义($P > 0.05$);但高比率组患者 DS 分期中 II、III 期的人数较低比率组更多, β_2 微球蛋白和血肌酐更高,sFLCR(≥ 100 或 ≤ 0.01)也比低比率组更高,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表 1。

表 1 高比率组和低比率组多发性骨髓瘤患者的一般资料比较

组别	<i>n</i>	年龄 (岁)	性别 (男性/女性)	IgG (g/L)	DS 分期 (I / II / III 期)	血清白蛋白 (g/L)	β_2 微球蛋白 (mg/L)	sFLCR(≥ 100 或 $\leq 0.01/0.01 \sim 100$)	血肌酐 ($\mu\text{mol/L}$)
高比率组	68	58.69 ± 9.32	36/32	25.70 ± 24.27	9/41/18	34.07 ± 8.39	5.20 ± 3.15	60/8	154.14 ± 20.86
低比率组	35	58.56 ± 9.21	19/16	24.43 ± 20.12	11/17/7	32.45 ± 7.64	3.79 ± 2.65	1/34	72.05 ± 14.72
T/χ^2		0.067	0.017	0.266	4.888	0.956	2.266	66.257	20.751
P		0.946	0.897	0.791	0.027	0.341	0.026	0.000	0.000

2. 高比率组多发性骨髓瘤疾病相关因素的多因素分析:对单因素分析存在统计学意义的因素进行进一步的多因素分析,将 DS 分期、 β_2 微球蛋白、sFLCR 和血肌酐纳入分析,Logistic 回归分析结果显示:DS 分期和血肌酐对高比率组多发性骨髓瘤疾病无明显

影响,差异无统计学意义($P > 0.05$);而 β_2 微球蛋白($P = 0.020$)和 sFLCR($P = 0.011$)对高比率组多发性骨髓瘤疾病存在显著影响;进一步分析可发现,根据 OR 值,高比率组多发性骨髓瘤疾病的影响从大到小依次是:sFLCR、 β_2 微球蛋白,详见表 2。

表 2 高比率组多发性骨髓瘤疾病相关因素的多因素分析

组别	β	SE	Wald	OR	95% CI	P
DS 分期	-0.345	0.527	1.415	0.708	0.252 ~ 1.989	0.322
β_2 微球蛋白	1.471	0.304	6.037	4.352	2.398 ~ 7.897	0.020
sFLCR	1.734	0.248	7.019	5.662	3.482 ~ 9.206	0.011
血肌酐	-0.381	0.448	1.956	0.683	0.284 ~ 1.643	0.248

β . 回归系数;SE. 标准误;Wald. χ^2 值;OR. 比值比;95% CI. 95% 置信区间

3. 多发性骨髓瘤患者 sFLCR 与 β_2 微球蛋白的关系分析:采用 Pearson 相关分析法,对高比率多发性骨髓瘤患者 sFLCR 与 β_2 微球蛋白进行相关性分析,结果 sFLCR ≥ 100 多发性骨髓瘤患者 sFLCR 与 β_2 微球蛋白呈显著正相关($r = 0.680, P < 0.05$),而 sFLCR ≤ 0.01 多发性骨髓瘤患者 sFLCR 与 β_2 微球蛋白呈明显负相关($r = -0.709, P < 0.05$)。详见图 1 和图 2。

4. 不同诊断指标诊断多发性骨髓瘤的 ROC 曲线:分析 β_2 微球蛋白和 sFLCR 在多发性骨髓瘤诊断中的准确性,计算出 β_2 微球蛋白的 ROC 曲线下面积为 AUC = 0.817, sFLCR 的 ROC 曲线下面积为 AUC = 0.878,结果表明 sFLCR 对多发性骨髓瘤的诊断准确率更高。详见图 3。

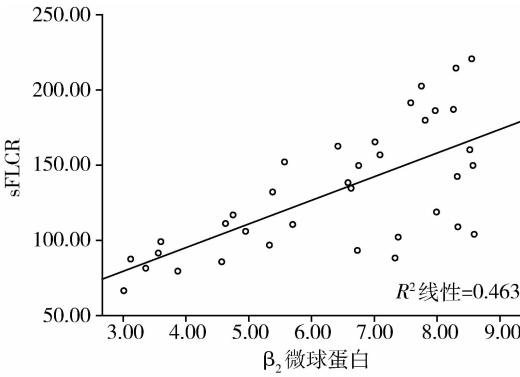


图 1 sFLCR ≥ 100 多发性骨髓瘤患者 sFLCR 与 β_2 微球蛋白相关性

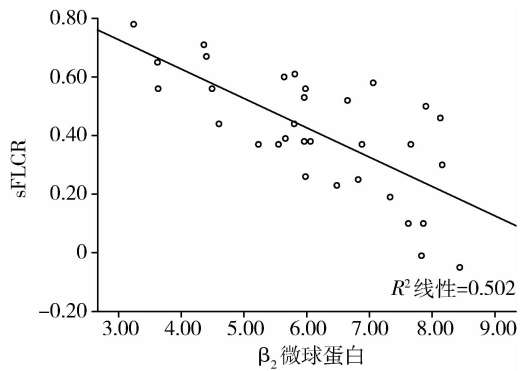


图 2 sFLCR ≤ 0.01 多发性骨髓瘤患者 sFLCR 与 β_2 微球蛋白相关性

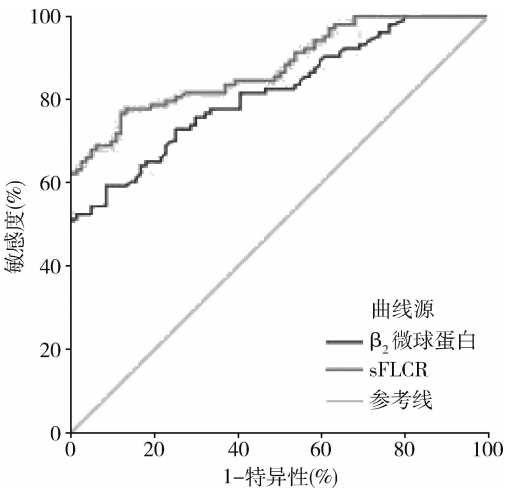


图 3 β_2 微球蛋白和 sFLCR 的 ROC 曲线

讨 论

多发性骨髓瘤是单克隆浆细胞恶性增殖,并大量分泌克隆性免疫球蛋白或轻链的一种血液系统恶性肿瘤^[6]。由于多发性骨髓瘤的临床症状较多,可表现在身体的各个系统,因此很容易造成误诊,导致错过最佳治疗时机而威胁患者的生命,因此准确诊断非常重要^[7]。多发性骨髓瘤的临床诊断标准是免疫球蛋白异常增殖,目前血清蛋白电泳和免疫固定电泳是多发性骨髓瘤诊断的常用检测方法,但这两种方法的检测敏感度低,因此需要寻找准确、有效的诊断方

法^[8]。由于国外已有大量研究探究血清游离轻链检测在临床中的应用,而且发现 sFLCR 异常可能与疾病的预后有关,但在国内有关 sFLCR 在多发性骨髓瘤诊断中详细研究还很少^[9]。因此本研究探究 sFLCR 对多发性骨髓瘤的诊断作用,为临床早发现、早治疗提供有效价值。

多发性骨髓瘤可分泌大量克隆性免疫球蛋白,且常引发肾功能损伤,进而导致多种血清学指标的含量异常,包括血清白蛋白、IgG、 β_2 微球蛋白、sFLCR 和血肌酐等。先前 Kyrtonis 等^[4] 研究结果显示,sFLCR 异常是多发性骨髓瘤独立的不良预后因素,并将 sFLCR $\leq 3.57\text{mg/L}$ 或 $\geq 45.09\text{mg/L}$ 定义为高比率组, $3.57\text{mg/L} \geq \text{sFLCR} \leq 45.09\text{mg/L}$ 为低比率组,而且 Snozek 等^[10] 研究了 790 例多发性骨髓瘤患者的预后因素时,定义 sFLCR < 0.03 或 > 32 为高比率组, $0.03 > \text{sFLCR} < 32$ 为低比率组,且高低比率组患者患病情况有差异。

本研究结合国外的数据及医院的实际经验,定义 sFLCR ≥ 100 或 ≤ 0.01 为高比率组。因此本研究首先比较了高比率组和低比率组多发性骨髓瘤患者的一般资料,结果发现高比率组多发性骨髓瘤患者的年龄、性别、血清白蛋白和 IgG 与低比率组相比差异无统计学意义,而 DS 分期 II 和 III 期人数、 β_2 微球蛋白、血肌酐和 sFLCR (≥ 100 或 ≤ 0.01) 显著高于低比率组。由于 DS 分期的差异有统计学意义,表明高比率组患者患病更加严重;高比率组患者的 β_2 微球蛋白明显高于低比率组,表明高比率组患者肿瘤情况更加严重^[11];而且严重的肿瘤负荷可能引起克隆性的免疫球蛋白轻链更多,过多的轻链经肾脏排泄而损伤了肾脏,引起肾功能不全甚至肾衰竭,进而导致高比率组患者血肌酐更高,而且两种轻链含量的异常导致高比率组患者 sFLCR 更高或更低^[12]。而进一步对高比率组多发性骨髓瘤相关因素进行分析发现, β_2 微球蛋白及 sFLCR 是高比率组多发性骨髓瘤疾病的独立影响因素。已有研究发现, β_2 微球蛋白反映了多发性骨髓瘤患者的体内肿瘤负荷,且与疾病的分期有关^[13]。血清游离轻链的检测对多种骨髓瘤疾病有预后评估作用,包括多发性骨髓瘤和骨髓孤立性浆细胞瘤等^[4]。

刘成才等^[14] 探究血清 β_2 微球蛋白在多发性骨髓瘤诊治中的临床意义,比较不同病理分期多发性骨髓瘤患者及健康人血清 β_2 微球蛋白水平,发现多发性骨髓瘤患者血清 β_2 微球蛋白水平显著高于健康

人,且随着病情加重,血清 β_2 微球蛋白水平明显增高。而且已有研究发现 β_2 微球蛋白增多表明患者的肿瘤负荷加重,肿瘤增殖更快,也可能发生肾衰竭,进而提示患者的病情进展情况^[11,15]。本研究已发现高比率组多发性骨髓瘤患者的情况相对更加严重,因此进一步探讨高比率组患者的临床情况。本研究为了验证 sFLCR 对多发性骨髓瘤的诊断价值,进行了多发性骨髓瘤患者 sFLCR 与 β_2 微球蛋白的关系分析,发现 sFLCR ≥ 100 多发性骨髓瘤患者的 sFLCR 与 β_2 微球蛋白呈明显正相关,sFLCR ≤ 0.01 多发性骨髓瘤患者的 sFLCR 与 β_2 微球蛋白呈显著负相关,显示 sFLCR 是多发性骨髓瘤疾病有效诊断的一个潜在可能性指标,进而表明 sFLCR 对多发性骨髓瘤的诊断有重要价值。

有文献显示 β_2 微球蛋白水平是反映体内肿瘤负荷的一种常用指标,可反映患者肿瘤的严重情况^[16]。而血清蛋白电泳法和免疫固定电泳法也是多发性骨髓瘤克隆性浆细胞的常用诊断方法,但血清蛋白电泳法的检测多发性骨髓瘤敏感度为 $500 \sim 2000\text{mg/L}$ ^[12];免疫固定电泳法的检测敏感度为 $100 \sim 150\text{mg/L}$ ^[17]。近年来发现血清游离轻链检测与多发性骨髓瘤疾病相关,其敏感度为 $2 \sim 4\text{mg/L}$ ^[18]。本研究在分析出多发性骨髓瘤患者 sFLCR 与 β_2 微球蛋白具有显著相关性的基础上,进一步分析 β_2 微球蛋白和 sFLCR 在多发性骨髓瘤诊断中的准确性,计算出 β_2 微球蛋白的 ROC 曲线下面积为 0.817 ,而 sFLCR 的 ROC 曲线下面积为 0.878 ,结果表明 sFLCR 对多发性骨髓瘤的诊断准确率更高。本研究与文献结果相近。

本研究已经探究出,通过检测 sFLCR 异常可判断出多发性骨髓瘤患者的疾病情况,但也存在一些不足之处,本研究选取的样本数相对偏少,只分析了 sFLCR 高比率的多发性骨髓瘤患者的患病情况;另外免疫球蛋白有很多种,虽然 IgG 占 80% 以上,但其他类型 Ig 也可能有变化,因此为了更加准确探究疾病情况,提供更加全面有效的临床价值,需增加样本量继续进行更详细的探究,还需更具体分析多发性骨髓瘤患者不同种类 Ig 的变化差异,进而使 sFLCR 在多发性骨髓瘤疾病的诊断上更加准确。

综上所述,sFLCR 可作为临床多发性骨髓瘤诊断的一个重要参考指标,并且 sFLCR 与多发性骨髓瘤的血清学指标 β_2 微球蛋白有一定关联,且诊断的准确性明显高于 β_2 微球蛋白,更加明确了 sFLCR 对多发性骨髓瘤的诊断价值。

参考文献

- 1 Eslick R, Talaulikar D. Multiple myeloma: from diagnosis to treatment[J]. Aust Fam Physician, 2013, 42(10): 684-688
 - 2 杨天杰, 龚斐然, 周佳子, 等. 血清免疫固定电泳和游离轻链检测在多发性骨髓瘤的诊断价值[J]. 江苏医药, 2016, 42(3): 305-307
 - 3 Anderson KC, Alsina M, Bensinger W, *et al.* Multiple myeloma, version 1.2013[J]. JNCCN, 2013, 11(1): 11-17
 - 4 Kyrtsolis MC, Vassilakopoulos TP, Kafasi N, *et al.* Prognostic value of serum free light chain ratio at diagnosis in multiple myeloma[J]. Br J Haematol, 2007, 137(3): 240-243
 - 5 中国医师协会血液科医师分会, 中华医学会血液学分会, 中国医师协会多发性骨髓瘤专业委员会. 中国多发性骨髓瘤诊治指南(2015年修订)[J]. 中华内科杂志, 2015, 54(12): 1066-1070
 - 6 何进, 申娟娟, 鞠少卿, 等. BAFF-R介导的NF- κ B信号通路对多发性骨髓瘤细胞增殖及存活的作用研究[J]. 医学研究杂志, 2015, 44(4): 42-45
 - 7 杨蕊莹, 高露, 施菊妹. 多发性骨髓瘤的诊断进展与分期[J]. 中国癌症杂志, 2014, 10: 727-731
 - 8 靳华, 陈翔, 刘雪香, 等. 血清游离轻链在多发性骨髓瘤中的临床诊断研究[J]. 实用癌症杂志, 2017, 32(5): 728-730
 - 9 王攀峰, 徐云, 颜霜, 等. 血清游离轻链 κ/λ 比率在初诊多发性骨髓瘤患者诊断和预后中的作用[J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(5): 377-382
 - 10 Snozek CLH, Katzmman JA, Kyle RA, *et al.* Prognostic value of the serum free light chain ratio in newly diagnosed myeloma: proposed incorporation into the international staging system[J]. Leukemia, 2008, 22(10): 1933-1937
 - 11 朱婉秋, 卢静, 路瑾, 等. 初诊多发性骨髓瘤合并肾功能不全患者的临床分析[J]. 中华医学杂志, 2015, 95(10): 741-744
 - 12 Bhole M V, Sadler R, Ramasamy K. Serum-free light-chain assay: clinical utility and limitations[J]. Ann Clin Biochem, 2014, 51(Pt 5): 528-542
 - 13 刘健, 欧阳清, 王晓桃, 等. 多发性骨髓瘤患者骨髓微血管密度和血清 $\beta 2$ -微球蛋白检测的临床意义[J]. 山东医药, 2012, 52(28): 7-9
 - 14 刘传才, 陈文习. 血清 $\beta 2$ -微球蛋白、乳酸脱氢酶在多发性骨髓瘤诊治中的临床意义[J]. 医学综述, 2014, 20(15): 2849-2850
 - 15 苏显都, 林榕, 徐晓兰, 等. 血清胱抑素C、 $\beta 2$ -微球蛋白及肌酐在多发性骨髓瘤诊断中的价值[J]. 解放军医学院学报, 2014, 35(11): 1126-1129
 - 16 李佳, 周越, 王轩, 等. 多发性骨髓瘤危险因素及早期诊断指标的研究[J]. 中国实验诊断学, 2013, 17(2): 328-330
 - 17 Mori S, Crawford BS, Roddy JV, *et al.* Serum free light chains in myeloma patients with an intact M protein by immunofixation: potential roles for response assessment and prognosis during induction therapy with novel agents[J]. Hematol Oncol, 2012, 30(3): 156-162
 - 18 Hutchison CA, Cockwell P, Stringer S, *et al.* Early reduction of serum-free light chains associates with renal recovery in myeloma kidney[J]. J Am Soc Nephrol, 2011, 22(6): 1129-1136
- (收稿日期: 2017-09-10)
(修回日期: 2017-11-25)
-
- (上接第43页)
- 17 Herold S, Tabar TS, Janssen H, *et al.* Exudate macrophages attenuate lung injury by the release of IL-1 receptor antagonist in gram-negative pneumonia[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2011, 183(10): 1380-1390
 - 18 Chen Y, Lu ZJ, Yang Y, *et al.* Suppression of plasminogen activator inhibitor-1 by inhaled nitric oxide attenuates the adverse effects of hyperoxia in a rat model of acute lung injury[J]. Thromb Res, 2015, 136(1): 131-138
 - 19 White CW, Rancourt RC, Veress LA. Sulfur mustard inhalation: mechanisms of injury, alteration of coagulation, and fibrinolytic therapy[J]. Ann N Y Acad Sci, 2016, 1378(1): 87-95
 - 20 Shah D, Romero F, Stafstrom W, *et al.* Extracellular ATP mediates the late phase of neutrophil recruitment to the lung in murine models of acute lung injury. [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2014, 306(2): 152-161
 - 21 刘志伟, 王海英, 关岚, 等. 硫化氢对急性肺损伤大鼠肺泡上皮细胞内质网应激的调节[J]. 中华急诊医学杂志, 2014, 23(8): 876-881
 - 22 Tang M, Tian Y, Li D, *et al.* TNF- α mediated increase of HIF-1 α inhibits VASP expression, which reduces alveolar-capillary barrier function during acute lung injury (ALI) [J]. PLoS One, 2014, 9(7): e102967
 - 23 Liang J, Jung Y, Tighe R M, *et al.* A macrophage subpopulation recruited by CC chemokine ligand-2 clears apoptotic cells in noninfectious lung injury. [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2012, 302(9): 933-940
 - 24 Li T, Luo N, Du L, *et al.* Tumor necrosis factor- α plays an initiating role in extracorporeal circulation-induced acute lung injury[J]. Lung, 2013, 191(2): 207-214
 - 25 Reed M, Morris SH, Owczarczyk AB, *et al.* Deficiency of autophagy protein Map1-LC3b mediates IL-17-dependent lung pathology during respiratory viral infection via ER stress-associated IL-1[J]. Mucosal Immunol, 2015, 8(5): 1118-1130
 - 26 Hendrix AY, Kheradmand F. The role of matrix metalloproteinases in development, repair, and destruction of the lungs[J]. Prog Mol Biol Transl Sci, 2017, 148: 1
- (收稿日期: 2017-11-29)
(修回日期: 2017-12-01)