

• 论著-研究报告 •

血清活化蛋白 C 及内皮素 1 和血管细胞黏附分子-1 对老年重症肺炎合并呼吸衰竭患者病情进展及预后评估的价值^{*}

陈永生¹ 付斌¹ 郑永先¹ 卢学俊¹

[摘要] 目的:探讨血清活化蛋白 C(APC)、内皮素 1(ET-1)、血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)对老年重症肺炎合并呼吸衰竭患者病情进展及预后评估的价值。方法:选择 2019 年 6 月—2020 年 6 月进行治疗的 87 例老年重症肺炎合并呼吸衰竭患者为实验组;选择同期进行体检的 80 例健康人作为对照组。分析 2 组血清 APC、ET-1、VCAM-1 水平的变化情况、与病情严重程度的相关性及对预后的评估价值。结果:实验组患者血清 APC 水平显著低于对照组,ET-1、VCAM-1 水平显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.001$);低危组患者血清 APC 水平显著高于中危组、高危组患者,ET-1、VCAM-1 水平显著低于中危组、高危组患者($P < 0.001$);中危组血清 APC 水平显著高于高危组,ET-1、VCAM-1 水平显著低于高危组,差异有统计学意义($P < 0.001$);死亡组患者血清 APC 水平显著低于存活组,ET-1、VCAM-1 水平显著高于存活组,差异有统计学意义($P < 0.001$)。相关性分析结果显示,血清 APC 水平和病情严重程度之间呈负相关,ET-1、VCAM-1 水平均和病情严重程度之间呈正相关($P < 0.05$)。受试者工作特征曲线分析结果显示,血清 APC 水平预测老年重症肺炎合并呼吸衰竭不良预后的曲线下面积为 0.993,最佳临界值为 370.74 ng/mL;血清 ET-1 水平预测老年重症肺炎合并呼吸衰竭不良预后的曲线下面积为 0.987,最佳临界值为 1.30 ng/mL;血清 VCAM-1 水平预测老年重症肺炎合并呼吸衰竭不良预后的曲线下面积为 0.926,最佳临界值为 558.62 ng/mL。结论:血清 APC、ET-1、VCAM-1 水平在老年重症肺炎合并呼吸衰竭患者中表达异常,与病情程度之间关系密切,可作为判断患者病情和评估预后的参考指标。

[关键词] 活化蛋白 C;内皮素 1;血管细胞黏附分子-1;老年人;重症肺炎;病情进展;预后

DOI: 10.13201/j.issn.1009-5918.2022.07.007

[中图分类号] R563.1 **[文献标志码]** A

Analysis of the evaluation of activated protein C, endothelin-1, vascular cell adhesion molecule-1 in senile patients with severe pneumonia complicated with respiratory failure

CHEN Yongsheng FU Bin ZHENG Yongxian LU Xuejun

(Department of Emergency, Haikou Affiliated Hospital of Xiangya School of Medicine, Central South University, Haikou, 570208, China)

Corresponding author: CHEN Yongsheng, E-mail: chenyongsheng5202@163.com

Abstract Objective: To study the value of serum activated protein C (APC), endothelin-1 (ET-1), and vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) in senile patients with severe pneumonia complicated with respiratory failure. **Methods:** Eighty-seven elderly patients with severe pneumonia complicated with respiratory failure from June 2019 to June 2020 were selected as the experimental group, and 80 healthy people who underwent physical examination at the same time were selected as the control group. The changes of serum APC, ET-1 and VCAM-1 levels, the correlation with the severity of the disease and the evaluation of prognosis were analyzed. **Results:** The level of serum APC in patients of experimental group was significantly lower than that of the control group, and serum ET-1 and VCAM-1 were significantly higher than those of the control group ($P < 0.001$). Serum APC level of patients in the low-risk group was significantly higher than that in the medium-risk group and high-risk group, and ET-1 and VCAM-1 levels were significantly lower than those in the medium-risk group and high-risk

*基金项目:海南省重点研发计划(No:ZDYFXGFY2020007)

¹ 中南大学湘雅医学院附属海口医院急诊医学部(海口,570208)

通信作者:陈永生, E-mail: chenyongsheng5202@163.com

引用本文:陈永生,付斌,郑永先,等.血清活化蛋白 C 及内皮素 1 和血管细胞黏附分子-1 对老年重症肺炎合并呼吸衰竭患者病情进展及预后评估的价值[J].临床急诊杂志,2022,23(7):494-497,509-509. DOI: 10.13201/j.issn.1009-5918.2022.07.007.

group. The serum APC of the medium-risk group was significantly higher than that of the high-risk group, and ET-1 and VCAM-1 were significantly lower than those of the high-risk group ($P < 0.001$). Serum APC in the death group was significantly lower than that in the survival group, and serum ET-1 and VCAM-1 were significantly higher than those in the survival group ($P < 0.001$). The results of correlation analysis showed that there was a negative correlation between serum APC and the degree of disease, while ET-1 and VCAM-1 were positively correlated with the degree of disease ($P < 0.05$). Receiver operating characteristic curve (ROC) results showed that the area under the curve (AUC) of serum APC was 0.993, and the optimal critical value was 370.74 ng/mL. The AUC of serum ET-1 was 0.987, and the best critical value was 1.30 ng/mL. The AUC of serum VCAM-1 was 0.926, and the best critical value was 558.62 ng/mL. **Conclusion:** The abnormal expression of serum APC, ET-1 and VCAM-1 in elderly patients with severe pneumonia complicated with respiratory failure were closely related to the severity of the disease, which could be used as a reference index to judge the condition and evaluate the prognosis of the patients.

Key words activated protein C; endothelin 1; vascular cell adhesion molecule-1; elderly; severe pneumonia; disease progression; prognosis

重症肺炎是呼吸系统感染性疾病,临床表现为呼吸困难、心动过速等症状,可导致感染性休克等多种并发症,加大了治疗难度^[1]。呼吸衰竭是重症肺炎的常见并发症,发生率高达30%~70%,具有病情复杂、进展快等特点^[2],高龄是重症肺炎合并呼吸衰竭的高危因素^[3-4]。由于老年患者器官功能下降,导致老年重症肺炎合并呼吸衰竭的治疗效果不佳,因此,及时判断病情进展,对改善患者预后具有重要意义^[5]。血清活化蛋白C(activated protein C, APC)是蛋白C活化后的一种活性多肽,可反映机体凝血酶的含量;内皮素1(endothelin 1, ET-1)是一种炎症反应因子,可引发炎症反应,而重症肺炎的发生可引起全身炎症反应综合征,导致机体毛细血管内皮细胞损伤,凝血及抗凝系统紊乱,从而引起血清APC、ET-1水平异常^[6-7]。血管细胞黏附分子-1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)为黏附分子中的重要一员,主要表达于血管上的内皮细胞、淋巴细胞,是调节细胞与细胞间相互作用的一类分子,引起机体免疫应答水平升高,在重症肺炎患者中表达水平升高^[8]。血清APC、ET-1、VCAM-1水平与重症肺炎关系密切,但与重症肺炎合并呼吸衰竭的关系尚不明确,因此本研究旨在观察血清APC、ET-1、VCAM-1水平在老年重症肺炎合并呼吸衰竭患者中的变化,探讨其在预后评估中的价值。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择2019年6月—2020年6月于我院进行治疗的87例老年重症肺炎合并呼吸衰竭患者为实验组,其中男50例,女37例;年龄60~72岁,平均(65.56±3.25)岁。根据急性生理学与慢性健康状况评分系统Ⅱ评分分为低危组29例、中危组34例、高危组24例。选择同期在我院进行体检的80例健康人为对照组,其中男50例,女30例;年龄61~73岁,平均(65.42±4.10)岁。2组一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

重症肺炎的诊断标准参照《中国急诊重症肺炎临床实践专家共识》^[9],呼吸频率≥30次/min;氧合指数≤250;多肺叶浸润;血小板<10.0×10⁹/L;需要血管加压药物治疗的感染性休克。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准:①符合相关诊断标准;②未使用过免疫制剂治疗;③合并呼吸衰竭;④对本研究知情同意。

排除标准:①伴有恶性肿瘤者;②无法沟通者;③有自身免疫性疾病者;④有药物、乙醇滥用史者;⑤依从性较差者;⑥肺结核疾病者。

1.3 检测方法

采集2组对象入组后第2天清晨空腹静脉血,3000 r/min离心,离心半径10 cm,时间10 min,提取上层血清后,置-20℃的冷冻箱内存储以备检测。采用酶联免疫吸附法测定血清APC、ET-1、VCAM-1水平,试剂盒购自深圳晶美生物技术有限公司,操作严格按试剂盒说明进行。

1.4 统计学方法

以SPSS 22.0软件包处理数据,计量资料用 $\bar{X} \pm S$ 表示,采用t检验,多组比较采用方差分析;相关性分析使用Spearman,用受试者工作特征曲线(ROC)分析血清APC、ET-1、VCAM-1水平对老年重症肺炎合并呼吸衰竭患者预后的预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组血清APC、ET-1、VCAM-1水平检测结果比较

实验组患者血清APC水平显著低于对照组,ET-1、VCAM-1水平显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.001$)。见表1。

2.2 不同危险程度老年重症肺炎合并呼吸衰竭患者血清APC、ET-1、VCAM-1水平检测结果比较

低危组患者血清APC水平显著高于中危组、高危组患者($P < 0.001$),ET-1、VCAM-1水平显著低于中危组、高危组患者($P < 0.001$);中危组血

清 APC 水平显著高于高危组患者, ET-1、VCAM-1 水平显著低于高危组患者, 差异有统计学意义($P < 0.001$)。见表 2。

表 1 2 组血清 APC、ET-1、VCAM-1 水平检测结果比较

组别	例数	ng/mL, $\bar{X} \pm S$		
		APC	ET-1	VCAM-1
实验组	87	287.56 ± 18.34	1.97 ± 0.23	685.26 ± 73.04
对照组	80	456.64 ± 18.63	0.87 ± 0.12	441.24 ± 58.12
<i>t</i>		59.068	38.251	23.755
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

表 2 不同危险程度老年重症肺炎合并呼吸衰竭患者血清 APC、ET-1、VCAM-1 水平检测结果比较

组别	例数	ng/mL, $\bar{X} \pm S$		
		APC	ET-1	VCAM-1
低危组	29	323.41 ± 18.56	1.65 ± 0.22	600.15 ± 72.06
中危组	34	286.59 ± 18.53	1.98 ± 0.25	684.59 ± 73.05
高危组	24	245.62 ± 18.19	2.34 ± 0.31	789.05 ± 74.15
<i>F</i>		116.831	46.706	43.938
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 不同预后老年重症肺炎合并呼吸衰竭患者血清 APC、ET-1、VCAM-1 水平检测结果比较

死亡组患者血清 APC 水平显著低于存活组, ET-1、VCAM-1 水平显著高于存活组, 差异有统计学意义($P < 0.001$)。见表 3。

表 3 不同预后老年重症肺炎合并呼吸衰竭患者血清 APC、ET-1、VCAM-1 水平检测结果比较

组别	例数	ng/mL, $\bar{X} \pm S$		
		APC	ET-1	VCAM-1
死亡组	22	251.76 ± 18.96	3.24 ± 0.31	941.18 ± 86.94
存活组	65	299.68 ± 19.05	1.54 ± 0.24	598.64 ± 74.59
<i>t</i>		10.210	26.605	17.845
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.4 血清 APC、ET-1、VCAM-1 水平与老年重症肺炎合并呼吸衰竭患者病情严重程度的相关性分析

将病情程度作为因变量, 将血清 APC、ET-1、VCAM-1 水平分别作为自变量, 相关性分析结果显示, 血清 APC 水平和患者病情严重程度之间呈负相关($P < 0.05$), ET-1、VCAM-1 水平均与患者病情严重程度之间呈正相关($P < 0.05$)。见表 4。

2.5 血清 APC、ET-1、VCAM-1 水平对评估老年重症肺炎合并呼吸衰竭患者预后的价值分析

ROC 结果显示, 血清 APC 水平预测老年重症肺炎合并呼吸衰竭患者不良预后的曲线下面积

(AUC) 为 0.993, 最佳临界值为 370.74 ng/mL; 血清 ET-1 水平预测老年重症肺炎合并呼吸衰竭患者不良预后的 AUC 为 0.987, 最佳临界值为 1.30 ng/mL; 血清 VCAM-1 水平预测老年重症肺炎合并呼吸衰竭患者不良预后的 AUC 为 0.926, 最佳临界值为 558.62 ng/mL。见图 1 和表 5。

表 4 血清 APC、ET-1、VCAM-1 水平与老年重症肺炎合并呼吸衰竭患者病情严重程度的相关性分析

变量	病情严重程度	
	r	P
APC	-0.295	0.002
ET-1	0.413	0.001
VCAM-1	0.385	<0.001

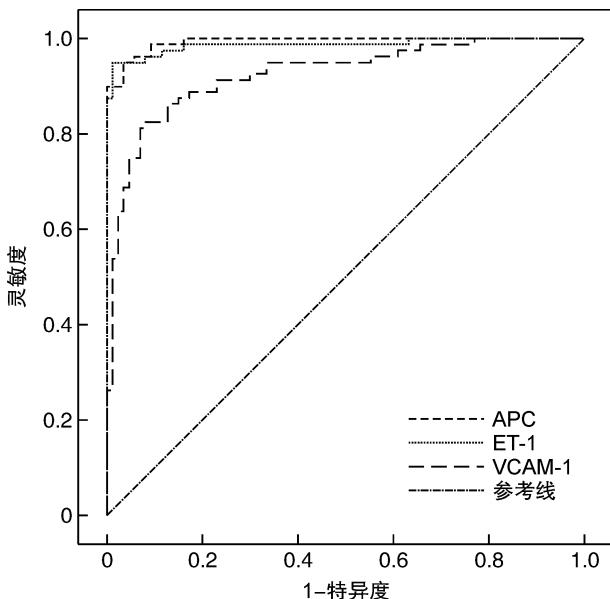


图 1 血清 APC、ET-1、VCAM-1 水平评估老年重症肺炎合并呼吸衰竭患者预后的 ROC

表 5 血清 APC、ET-1、VCAM-1 水平对评估老年重症肺炎合并呼吸衰竭患者预后的价值

指标	最佳临界值 / 敏感度 (ng · mL ⁻¹) / %	特异度 /%	AUC	95%CI
APC	370.74	85.61	0.993	0.986~1.000
ET-1	1.30	84.57	0.987	0.970~1.000
VCAM-1	558.62	82.16	0.926	0.885~0.966

3 讨论

重症肺炎是因致病菌感染引起的肺实质炎症疾病, 能于短时间内发生呼吸衰竭, 加重病情^[10]。有研究显示, 重症肺炎患者因细菌内毒素产生的直接侵袭作用, 导致机体出现强烈炎症反应, 因肺脏分布大量毛细血管, 易受促炎反应攻击, 导致毛细血管内容物出现外渗, 降低肺氧合功能, 增加呼吸

衰竭的发生率^[11]。由于老年患者基础情况差,各器官功能下降,导致重症肺炎合并呼吸衰竭病情发展迅速,增加了治疗难度^[12-13],严重威胁患者的健康。因此,准确、客观评估患者病情,调整治疗方案,对改善患者预后具有重要意义^[14]。

血清 APC 是一种活性多肽,在肝脏合成,可防止微血管栓塞,改善组织的供血能力,避免组织损伤,还能抑制多种炎症因子的产生及对细胞的损伤作用,被认为是炎症、凝血级联反应中的一个重要因子^[15-16]。相关研究显示,APC 在抗炎、抗凝血等方面有高度的生物活性,在脓毒症等多种疾病中发挥重要作用^[17-18]。有研究证实,炎症细胞在重症肺炎的发生中占有重要地位,因此,APC 可能参与了重症肺炎的发生^[19]。ET-1 为强效血管收缩物质,是血管内皮细胞损伤的重要标志物,可促进呼吸道血管内皮花生四烯酸代谢,刺激呼吸道,导致气道黏膜产生过敏性炎症反应,加重呼吸道损伤,增加毛细血管通透性,其与受体结合后可参与心脑血管疾病的生理、病理过程^[20-21]。VCAM-1 是一种重要的细胞黏附分子,可增强 T 淋巴细胞活性,促进多种细胞间的相互作用,放大免疫应答,是判断内皮细胞是否受损的炎性指标^[22]。有研究显示,VCAM-1 高水平表达表明患者血管内皮细胞处于损伤状态,促进了炎症因子的释放,导致疾病进展^[23-25]。本研究发现,重症肺炎合并呼吸衰竭患者血清 APC 水平显著低于对照组,ET-1、VCAM-1 水平显著高于对照组,且高危组血清 APC 水平低于低危组、中危组患者,高危组血清 ET-1、VCAM-1 水平高于低危组、中危组患者,提示,APC 水平越低、ET-1 及 VCAM-1 水平越高,重症肺炎合并呼吸衰竭患者的病情越严重,可作为临床预测疾病的标志物。分析其可能的原因为,老年重症肺炎实质为毛细血管内皮细胞损伤,可引发体内炎症级联反应,导致凝血系统发生紊乱,抑制 APC 的表达,从而导致其水平降低;而 ET-1、VCAM-1 参与激活炎症相关细胞,可促进炎症递质释放,诱导免疫耐受,增加炎症因子表达,从而参与疾病的发生的。本研究进一步分析了血清 APC、ET-1、VCAM-1 水平对重症肺炎合并呼吸衰竭患者预后的评估价值,结果显示,死亡组患者血清 APC 水平显著低于存活组,ET-1、VCAM-1 水平显著高于存活组,且血清 APC 水平和病情程度之间呈负相关,ET-1、VCAM-1 水平均和病情程度之间呈正相关。ROC 曲线表明,血清 APC、ET-1、VCAM-1 水平预测老年重症肺炎合并呼吸衰竭不良预后的 AUC 分别为 0.993、0.987、0.926,同时评估预后的最佳临界值为 APC<370.74 ng/mL、ET-1 <1.30 ng/mL、VCAM-1<558.62 ng/mL,提示血清 APC、ET-1、VCAM-1 水平可作为预测重症肺炎合并呼吸衰竭患者预后的参考指标。

综上,血清 APC、ET-1、VCAM-1 水平可作为评估老年重症肺炎合并呼吸衰竭患者病情严重程度的生物指标,对预测患者预后具有重要价值。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] 李江涛,华爱玲,赵竹莉. 呼吸机肺保护性通气联合人免疫球蛋白治疗重症肺炎合并呼吸衰竭疗效研究[J]. 陕西医学杂志,2019,48(10):1302-1304.
- [2] 张海波,钟碧峰. 重症肺炎并发呼吸衰竭患者血管外肺水指数与血浆可溶性髓样细胞触发受体-1的相关性[J]. 中国卫生检验杂志,2020,30(22):68-71.
- [3] 傅伊菲. 老年重症肺炎并发呼吸衰竭的影响因素分析[J]. 黑龙江医药科学,2020, 43(6): 54-55.
- [4] 王玮. 影响老年重症肺炎合并急性呼吸衰竭预后的危险因素分析[J]. 医药前沿,2020, 24(10): 64-65.
- [5] 杜侠,王伟,张延玲,等. 老年重症肺炎诊疗进展[J]. 中国医刊,2021, 56(9): 942-946.
- [6] 李欢,熊伶俐,吴晓旭. 重症肺炎合并脓毒症患儿血清 PCT,PLT,内毒素水平与危重评分相关性分析[J]. 标记免疫分析与临床,2020,27(2):319-324,339-339.
- [7] Sommerauer L, Philipp A, Lubnow M, et al. Non-Elective Thoracic Surgery in Patients with Respiratory Insufficiency During Support with Veno-Venous Extracorporeal Membrane Oxygenation [J]. Zentralbl Chir,2019,144(1):93-99.
- [8] 陈静,孙建,冯晓丽,等. 重症肺炎患者血清 CD40 L,VCAM-1,sTREM-1 水平与病情和预后的关系[J]. 北华大学学报(自然科学版),2020,21(6):81-84.
- [9] 中国医师协会急诊医师分会. 中国急诊重症肺炎临床实践专家共识[J]. 中国急救医学,2016,36(2):97-107.
- [10] Cilloniz C, Torres A, Niederman MS. Management of pneumonia in critically ill patients[J]. BMJ, 2021, 375: e065871.
- [11] 储芳芳,王亚亭,毕良学,等. 重症肺炎合并呼吸衰竭患儿的病原学特征及支气管镜肺泡灌洗术的疗效分析[J]. 中华医院感染学杂志,2020,30(8):165-170.
- [12] 张倩,张俊杰. 老年重症肺炎伴发呼吸衰竭采用无创呼吸机治疗的疗效[J]. 中国老年医学杂志,2020, 40(12): 2547-2549.
- [13] 吴文锋,常兴芳,许倩,等. 老年社区获得性肺炎并发呼吸衰竭患者血小板及凝血功能变化及意义[J]. 中国病案,2021,22(2): 108-112.
- [14] 王新平. 血清肺表面活性蛋白 D,可溶性髓样细胞触发性受体-1 检测对老年重症肺炎合并呼吸衰竭患者病情判断和预后评估[J]. 中国临床医生杂志,2019, 47(8):923-926.
- [15] Morimont L, Didembourg M, Haguet H, et al. Inter-laboratory variability of activated protein C resistance using the ETP-based APC resistance assay[J]. Res Pract Thromb Haemost,2021,5(7):e12612.
- [16] 杨丽文,潘雨蓉,丁陈波,等. GM-CSF 参与 APC 及 T 细胞免疫应答调节研究进展[J]. 现代免疫学,2018, 38(6):523-526.

(下转第 509 页)

- [7] Barcik W, Boutin RCT, Sokolowska M, et al. The Role of Lung and Gut Microbiota in the Pathology of Asthma[J]. *Immunity*, 2020, 52(2):241-255.
- [8] Watson RL, de Koff EM, Bogaert D. Characterising the respiratory microbiome[J]. *Eur Respir J*, 2019, 53(2):1801711.
- [9] Arrieta MC, Sadarangani M, Brown EM, et al. A humanized microbiota mouse model of ovalbumin-induced lung inflammation[J]. *Gut Microbes*, 2016, 7(4):342-352.
- [10] van Nimwegen FA, Penders J, Stobberingh EE, et al. Mode and place of delivery, gastrointestinal microbiota, and their influence on asthma and atopy[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 128(5):948-955.
- [11] Schuijs MJ, Willart MA, Vergote K, et al. Farm dust and endotoxin protect against allergy through A20 induction in lung epithelial cells[J]. *Science*, 2015, 349(6252):1106-1110.
- [12] Frati F, Salvatori C, Incorvaia C, et al. The Role of the Microbiome in Asthma: The Gut-Lung Axis[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 20(1):123.
- [13] Huang CF, Chie WC, Wang IJ. Efficacy of Lactobacillus Administration in School-Age Children with Asthma: A Randomized, Placebo-Controlled Trial[J]. *Nutrients*, 2018, 10(11):1678.
- [14] Hongyan L. Esculetin Attenuates Th2 and Th17 Responses in an Ovalbumin-Induced Asthmatic Mouse Model[J]. *Inflammation*, 2016, 39(2):735-743.
- [15] Troy EB, Kasper DL. Beneficial effects of *Bacteroides fragilis* polysaccharides on the immune system[J]. *Front Biosci(Landmark Ed)*, 2010, 15:25-34.
- [16] Jiang F, Meng D, Weng M, et al. The symbiotic bacterial surface factor polysaccharide A on *Bacteroides fragilis* inhibits IL-1 β -induced inflammation in human fetal enterocytes via toll receptors 2 and 4[J]. *PLoS One*, 2017, 12(3):e0172738.
- [17] Wang Y, Yin Y, Chen X, et al. Induction of Intestinal Th17 Cells by Flagellins From Segmented Filamentous Bacteria[J]. *Front Immunol*, 2019, 10:2750.
- [18] Jia YP, Wang K, Zhang ZJ, et al. TLR2/TLR4 activation induces Tregs and suppresses intestinal inflammation caused by *Fusobacterium nucleatum* in vivo[J]. *PLoS One*, 2017, 12(10):e0186179.
- [19] Yamazaki T, Ohshio K, Sugamata M, et al. Lactic acid bacterium, *Lactobacillus paracasei* KW3110, suppresses inflammatory stress-induced caspase-1 activation by promoting interleukin-10 production in mouse and human immune cells[J]. *PLoS One*, 2020, 15(8):e0237754.
- [20] Luu M, Visekruna A. Short-chain fatty acids: Bacterial messengers modulating the immunometabolism of T cells[J]. *Eur J Immunol*, 2019, 49(6):842-848.
- [21] Schulthess J, Pandey S, Capitani M, et al. The Short Chain Fatty Acid Butyrate Imprints an Antimicrobial Program in Macrophages[J]. *Immunity*, 2019, 50(2):432-445.

(收稿日期:2022-01-13)

(上接第 497 页)

- [17] 石晓娜,徐梅先,霍习敏,等.脓毒症患儿早期血清白介素 1 受体 1 和活性蛋白 C 及降钙素原表达水平及其临床意义研究[J].中国全科医学,2018,21(20):2459-2462.
- [18] Catenacci V, Sheikh F, Patel K, et al. Diagnostic and prognostic accuracy of Protein C in adult patients with sepsis: protocol for a systematic review and meta-analysis[J]. *BMJ Open*, 2021, 11(9):e050754.
- [19] Lee SI, Lim CM, Koh Y, et al. The effectiveness of vitamin C for patients with severe viral pneumonia in respiratory failure[J]. *J Thorac Dis*, 2021, 13(2):632-641.
- [20] 杭欣,刘微丽.血必净注射液联合头孢哌酮舒巴坦对重症肺炎患者的影响[J].实用心脑肺血管病杂志,2018,26(5):150-152.
- [21] 陶沛,夏万敏,艾涛.重症肺炎患儿血清 VEGF、ET-1、CK-MB 变化及与心肌损害的关系[J].临床肺科杂志,2019,24(8):1441-1445.
- [22] Kaiser M, Weis M, Kehr K, et al. Severe Pneumonia and Sepsis Caused by *Dialister pneumosintes* in an Adolescent[J]. *Pathogens*, 2021, 10(6):733.
- [23] 唐国英,张连花.儿童细菌性肺炎患儿血清 CD40L, VCAM-1 表达变化与其疾病严重程度相关关系研究[J].临床肺科杂志,2019,24(5):827-831.
- [24] Yin L, Bai J, Yu WJ, et al. Blocking VCAM-1 Prevents Angiotensin II-Induced Hypertension and Vascular Remodeling in Mice [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 825459.
- [25] Lee CM, Chang ML, Chen RH, et al. Thrombin-Activated Platelets Protect Vascular Endothelium against Tumor Cell Extravasation by Targeting Endothelial VCAM-1[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(7):3433.

(收稿日期:2022-02-14)