

급성호흡곤란증후군 환자에서 Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1의 예후인자로서의 유용성

¹인제대학교 의과대학 일산백병원 내과, ²울산대학교 의과대학 서울아산병원 호흡기내과

허진원¹, 정 훈¹, 임채만², 고윤석², 홍상범²

Prognostic Utility of the Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1 in Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome

Jin Won Huh, M.D.¹, Hoon Jung, M.D.¹, Chae-Man Lim, M.D.², Younsuck Koh, M.D.², Sang-Bum Hong, M.D.²

¹Department of Internal Medicine, Ilsan Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Goyang, ²Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Background: The triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (TREM-1) is an activating receptor that is expressed on the surface of neutrophils and mature monocytes when stimulated with several microbial components, which can amplify the inflammatory response. This study analyzed the prognostic value of the sTREM-1 levels in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS).

Methods: The bronchoalveolar lavage (BAL) fluid and blood was collected prospectively from 32 patients with ARDS, 15 survivors and 17 nonsurvivors. An enzyme-linked immunosorbent assay was performed to measure the sTREM-1. The following data was obtained: APACHE II score, Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS), BAL fluid analysis, C-reactive protein. Mortality in the ICU was defined as the end point.

Results: The serum sTREM-1 level was significantly higher in the nonsurvivors than survivors (54.3 ± 10.3 pg/ml vs. 22.7 ± 2.3 pg/ml, $p < 0.05$). The sTREM-1 level in the serum, but not in the BAL fluid, was an independent predictor of the ICU mortality (OR: 22.051, 95% CI: 1.780 ~ 273.148, $p < 0.016$), and a cut-off value of ≥ 33 pg/ml yielded a diagnostic sensitivity of 71% and specificity of 93%.

Conclusion: The serum sTREM-1 level may be a useful predictor of the outcome of ARDS patients. (*Tuberc Respir Dis* 2008;65:301-307)

Key Words: Acute respiratory distress syndrome, Triggering receptor expressed on myeloid cells-1, Prognosis, Mortality

서론

급성호흡곤란증후군(acute respiratory distress syndrome, ARDS)은 중환자 치료에서 여전히 30~40%의 높은 사망률을 차지하고 대부분의 사망 원인은 다발성 장기부전과 관계가 있다¹. ARDS는 대량 수혈, 외상, 폐렴, 패혈증 등 여러 원인으로 폐손상이 유발된 다양한

환자군으로 이루어지고, 지금까지 몇몇 염증성 사이토카인(IL-6, IL-8)과 응고인자(vWF, PAI-1), 안지오텐신 전환 효소의 유전적 다양성들이 ARDS의 예후와 관련이 있다고 보고되었다^{2,3}.

Triggering receptor expressed on myeloid cells (TREMs)는 면역글로블린의 일종으로 선천성 면역체계의 중요한 역할을 한다^{4,5}. TREM-1은 세포의 박테리아, 진균 감염 시 발현이 증가하고 마이코박테리아, 바이러스, 세포 내 박테리아의 감염 시는 상대적으로 약하게 발현된다⁵⁻¹⁰. TREM-1은 활성화된 탐식세포에서 떨어져 나와 체액에서도 수용성 상태로(soluble form of TREM-1, sTREM-1) 발견될 수 있으며 기관지폐포세척액에서 sTREM-1의 측정이 기계환기 폐렴의 감별 진단에 유용한 인자임이 보고되었다^{11,12}. 또한 중증 패혈증 및 패혈증 쇼크 환자의 혈장에서 측정된 sTREM-1의 농도가 환자의 중증도와 관련이 있는

본 연구는 2005학년도 인제대학교 학술연구비의 지원에 의해 이루어진 것임.

Address for correspondence: Sang-Bum Hong, M.D.
Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Asan Medical Center, College of Medicine, University of Ulsan, 388-1, Pungnap-dong, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea
Phone: 82-2-3010-3134, Fax: 82-2-3010-6968
E-mail: sbhong@amc.seoul.kr

Received: Aug. 29, 2008

Accepted: Oct. 1, 2008

며 세균성 감염을 감별하는데 도움이 된다고 보고된 바 있다^{13,14}. 하지만 대부분의 연구들이 세균성 감염의 감별 진단을 위한 것으로 예후에 관한 연구는 드물다¹⁵.

본 연구는 급성호흡곤란증후군 환자에서 기관지폐포세척액과 혈청에서 측정된 sTREM-1의 농도를 비교하고 sTREM-1의 예후 인자로서의 유용성을 알아보려고 한다.

대상 및 방법

1. 대상

2004년 4월부터 2005년 9월까지 임상적으로 급성호흡곤란증후군의 의심 하에 중환자실로 입원한 18세 이상의 성인을 대상으로 전향적으로 시행되었다. 본 연구는 아산병원 임상시험위원회의 승인 하에 이루어졌다. 급성호흡곤란증후군의 진단은 American-European Consensus Conference의 기준에 따른 급성 발생, 저산소증($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio < 200), 흉부 X-선상의 양측성 폐침윤, 폐동맥 폐기압이 18 mmHg 이하로 좌심부전의 증거가 없는 경우에 해당되었다¹⁶. 급성호흡곤란증후군 환자들을 원인에 따라 폐성 호흡곤란증후군(pulmonary ARDS, ARDSp)와 폐외성 호흡곤란증후군(extrapulmonary ARDS, ARDSexp)으로 나누어 분석하였고 중환자실에서 퇴실 시 환자의 사망 여부에 따라 생존군과 사망군으로 나누어 분석하였다.

2. 방법

1) 검사

양측성 폐침윤의 원인 감별을 위해 기관지폐포세척술이 시행되었다. 기관지폐포세척술은 환자나 환자의 가족에게서 동의서를 받은 후 시행되었다. 우중엽이나 좌설엽에 기관지내시경을 고정하고 멸균식염수 50 ml를 3번 연속으로, 총 150 ml를 주입하여 기관지폐포세척술을 시행하였다. 배액 된 기관지폐포세척액은 세균배양과 세포검사를 위해 사용되고 상층액은 원심분리 후 추후 검사를 위해 -80°C 에서 보관하였다. 기관지폐포세척액에서 세균배양은 정량배양이 시행되었고 $> 10^4$ colony-forming units/ml 이상 배양 시 원인균으로 정의하였다^{11,12,17}. 같은 날 오전에 혈액을 채취하여 원심분리 후 혈청만 분리하여 -80°C 에서 보관하였다.

2) sTREM-1의 측정

sTREM-1은 DuoSet ELISA kit (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA)^{13,14}를 이용하여 측정하였다. Capture antibody를 4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 까지 희석시킨 후 96 wells에 100 μl 를

넣고 상온에서 overnight incubation 시켰다. 이후 wash buffer로 3번 세척 후 reagent diluent 300 μl 를 첨가한 뒤 1시간 동안 incubation 시켰다. 기관지폐포세척액과 혈액 100 μl 또는 standard antibody (recombinant human TREM-1)를 첨가하고, 2시간 동안 incubation 시켰다. 3번 세척 후 detection antibody (biotinylated goat anti-human TREM-1) 100 μl 를 첨가한 뒤 2시간 동안 incubation 시켰다. horseradish peroxidase-conjugated streptavidin (dilution 1 : 1000; Bio-Rad)로 다시 incubation 후 sTREM-1 농도를 450 nm에서 측정되는 optical density로 측정하였다. Intra-assay와 inter-assay coefficients of variation은 2.8%과 5.2%로 측정되었다.

3. 통계 분석

모든 데이터의 분석은 SPSS version 11.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA)을 이용하였고 모든 통계값은 평균값 \pm 표준오차로 표기하였다. 두 군 사이의 통계값 비교는 연속 변수는 Mann-Whitney test, categorical data는 Fisher's exact test를 이용하였다. sTREM-1의 진단적 유용성을 확인하기 위해 Receiver operating characteristics (ROC) curves를 사용하여 민감도와 특이도가 최대가 되는 점을 구하여 cutoff value 을 정하였다. p value < 0.05을 의미 있는 차이로 간주하였다.

결 과

1. 대상 환자군의 특성

연구 기간 동안 총 32명의 환자가 포함되었고 전체 환자들의 사망률은 53.1% 이었다. 환자군의 특성은 Table 1에 기술하였다. 생존군과 사망군간의 나이, 성별, 중증도, 기저질환의 유의한 차이는 없었다.

2. sTREM-1의 진단적 가치

전체 환자군에서 sTREM-1의 농도는 기관지폐포세척액에서 140.6 ± 40.0 pg/ml, 혈청에서는 39.5 ± 6.2 pg/ml로 측정되었다.

기관지폐포세척액에서 측정된 sTREM-1 농도는 생존군에서 115.1 ± 28.3 pg/ml, 사망군에서 163.1 ± 71.7 pg/ml로 두 군간의 유의한 차이는 없었다(Table 2). 그러나 동시에 측정된 혈청 내의 sTREM-1의 농도는 생존군에서 22.7 ± 2.3 pg/ml로 사망군에서 54.3 ± 10.3 pg/ml과 유의한 차이를 보였다(p=0.007). 혈청 sTREM-1의 농도는 기

Table 1. Baseline characteristics of patients with ARDS

	Survivors (n=15)	Nonsurvivors (n=17)
Age, years	57.7±4.1	56.5±3.3
Sex, M:F	9 : 6	14 : 3
APACHE II score at entry	18.6±1.5	21.1±1.4
Etiology (ARDSp/ARDSexp), No	9 : 6	14 : 3
Pneumonia	9	14
Co-morbidities, No		
Malignancy	3	5
Chronic heart disease		1
Chronic lung disease	2	1
Chronic liver disease	1	2
Systemic lupus erythematosus	1	1
Neurologic disease	1	2
Acquired immunodeficiency syndrome	1	1
Duration of mechanical ventilation, days	18.4±9.5	11.9±2.3
Length of ICU stay, days	23.9±11.1	17.2±2.8
Cause of death, No		
Septic shock with multiorgan failure		11
Respiratory failure		6

Data are presented as means±SE.

APACHE: acute physiologic and chronic health evaluation; ARDS: acute respiratory distress syndrome; ARDSp: pulmonary ARDS; ARDSexp: extrapulmonary ARDS; ICU: intensive care unit.

Table 2. Laboratory data of patients with ARDS

	Survivors (n=15)	Nonsurvivors (n=17)
Clinical pulmonary infection score	7.1±0.6	7.7±0.4
C-reactive protein, mg/dl	13.9±2.2	17.5±4.1
BAL fluid findings, %		
Neutrophils	58.9±9.4	50.1±8.5
Alveolar macrophages	28.5±8.3	27.0±7.5
Lymphocytes	5.8±1.0	15.1±4.9
Eosinophils	8.3±7.3	9.3±5.2
sTREM-1, pg/ml (serum)	22.7±2.3	54.3±10.3*
sTREM-1, pg/ml (BAL)	115.1±28.3	163.1±71.7

Data are presented as means±SEM.

*p<0.05.

관지폐포세척액의 sTREM-1의 농도와 양의 상관관계를 보였으나($r=0.637$, $p=0.000$) (Figure 1A), 다른 감염의 지표 들인 적혈구침강속도나 C-반응성단백질과는 상관관계를 보이지 않았다.

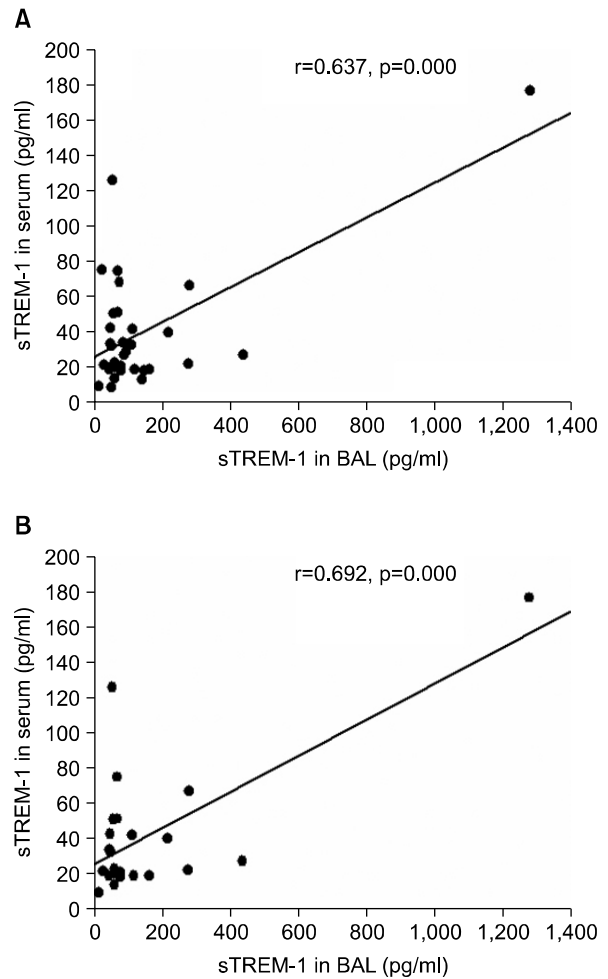


Figure 1. Concentration of sTREM-1 in BAL fluid and serum of patients with ARDS. (A) All patients. (B) Pulmonary ARDS.

원인에 따른 분류 시 폐성 호흡곤란증후군과 폐외성 호흡곤란증후군 간의 혈청 또는 기관지폐포세척액에서 측정된 sTREM-1의 농도의 차이는 없었다(Table 3). 또한 폐성 호흡곤란증후군에서는 혈청과 기관지폐포세척액과의 상관관계($r=0.692$, $p=0.000$)를 보였지만 폐외성 호흡곤란증후군은 상관관계($r=-0.586$, $p=0.097$)를 보이지 않았다(Figure 1B).

생존 여부를 판단하는 예후인자로서의 혈청 내 sTREM-1의 농도를 ROC curve를 이용하여 분석 시 ROC curve 하의 지역은 0.776 (95% CI: 0.606-0.947, $p<0.05$)이었다 (Figure 2). sTREM-1 cutoff 값은 33 pg/ml이었고 민감도와 특이도는 각각 71.0%와 93.0%이었다. 또한 혈청 내 sTREM-1의 농도를 33 pg/ml 기준으로 분류 시 중환자실 사망의 독립적인 예후인자(OR: 22.051, 95% CI: 1.780 ~

Table 3. sTREM-1 level according to the etiology

	Pulmonary ARDS (n=23)	Extrapulmonary ARDS (n=9)
Clinical pulmonary infection score	7.9±0.3	6.4±0.9
C-reactive protein, mg/dl	13.3±2.7	16.9±3.3
BAL fluid findings, %		
Neutrophils	49.7±7.5	66.4±10.2
Alveolar macrophages	29.5±6.5	22.6±10.5
Lymphocytes	12.0±3.5	6.3±1.1
Eosinophils	8.7±4.4	0
sTREM-1, pg/ml (serum)	41.7±8.1	33.8±7.7
sTREM-1, pg/ml (BAL)	194.3±55.7	86.9±12.0

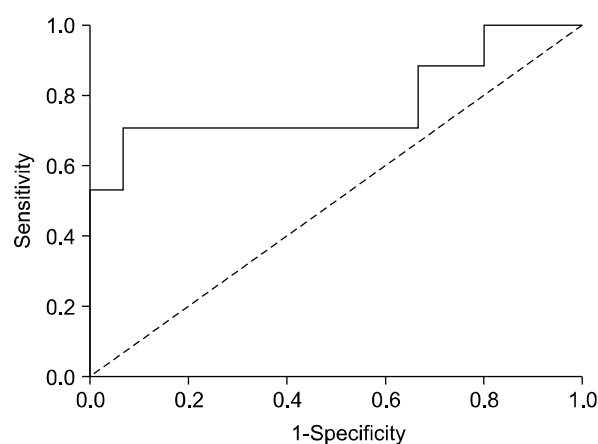


Figure 2. Receiver operating characteristics curve for cut-off levels of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells (sTREM-1) for prognostic factor. Areas under the ROC curve were 0.776 (95% CI, 0.606-0.947, $p<0.05$) for serum sTREM-1.

273.146, $p=0.016$)이었다(Table 4).

고 찰

본 연구에서 혈청 sTREM-1의 농도가 급성호흡곤란증후군 환자의 예후인자로서 유용한 지표임을 확인하였다. 하지만 기관지폐포세척액에서 측정된 sTREM-1의 농도는 예후와 상관관계가 없었다.

혈청 및 기관지폐포세척액에서 sTREM-1의 차이에 대한 설명을 하기는 어렵다. 급성호흡곤란증후군은 여러 가지 원인에 의한 급성 폐손상과 전신적 염증 반응으로 다발성 장기부전을 유발하는 증후군으로 폐 혈관내피세포와

Table 4. Multiple logistic-regression analysis of prognostic factors

Predictor	Odds ratio	95% CI	p-value
Serum sTREM-1 level ≥ 33 pg/ml	22.051	1.780~273.146	0.016
White blood cell count	1.000	1.000~1.000	0.416
Neutrophil count in BAL fluid > 60%	0.239	0.029~1.990	0.185

상피세포의 손상에 호중구와 여러 염증성 사이토카인들이 중요한 역할을 한다¹⁸. 이런 전신적인 염증 반응에서 가장 중요한 세포인 호중구는 자유기, 염증 매개체, 프로테아제 등을 생성하여 세포 손상을 유발하여 급성폐손상의 발생에 중요한 역할을 한다^{19,20}. TREM-1은 백혈구, 단핵구, 폐포대식세포 등의 세포 수용체로 발견되었으며 감염에 대한 염증 반응시 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다⁷. 그래서 혈청에서 sTREM-1의 증가 및 중증도와 연관성이 있음을 설명할 수 있겠다. 급성호흡곤란증후군을 가진 환자의 기관지폐포세척액이나 조직에서 다량의 호중구의 침윤을 관찰할 수 있으며¹⁹, 내독소나 과립구-대식세포집락자극인자(GM-CSF)들은 호중구의 세포자멸사를 지연시키는 것으로 보고되었다^{21,22}. 하지만 기관지폐포세척액에서의 sTREM-1의 농도는 세균성 폐렴에 비해서 낮음을 보여주며, 중증도와 연관성을 보여주지 못했다. 즉 호중구 활성화에 차이가 있음을 확인할 수 있었다. 향후 전신 및 국소 반응에서의 sTREM-1의 농도 차이에 대한 기전 연구가 필요할 것이다.

기존의 여러 연구들에서 기관지폐포세척액이나 혈장에서의 sTREM-1의 농도를 측정하여 감염 여부를 진단할 수 있는 지표로서의 유용성을 확인하였다²³⁻²⁵. 최근에는 패혈증 환자들에서 sTREM-1의 농도가 예후와 관련이 있으며 IL-10과 같은 항염증 작용을 가지고 알려져 있다고 보고되었으며^{23,26,27}, 기계환기폐렴이나 지역사회폐렴 환자에서도 진단 당시의 높은 sTREM-1의 농도가 나쁜 예후와 관련이 있다고 보고되었다^{15,28}. 저자들은 호중구가 활성화되면 TREM-1의 발현이 증가하고 염증반응이 심해지므로, 호흡곤란증후군 환자의 폐포 내에서 호중구의 활성화가 일어나면서 염증반응의 증폭에 의한 전신염증반응이 심해질수록 TREM-1의 수용성 상태인 혈청 내의 sTREM-1의 농도도 증가할 수 있다고 생각하고 연구를 진행하였다.

본 연구에서 혈청 내 sTREM-1 농도의 cut-off 값을 33

pg/ml 이상으로 했을 때 급성호흡곤란증후군의 중환자실 사망률의 예측인자였고 민감도와 특이도는 각각 71.0%와 93.0%이었다. 그리고 기관지폐포세척액과 혈청에서 각각 측정된 sTREM-1의 농도가 서로 상관관계를 보이기는 하였으나 기관지폐포세척액의 sTREM-1의 농도 단독으로는 예후 인자로서의 의미가 없었다. 이것은 폐포 내에서의 호중구 활성화만을 반영하는 기관지폐포세척액의 sTREM-1 농도보다는 혈청 내의 sTREM-1의 증가된 농도가 증폭된 전신 염증 반응과 다발성 장기부전을 반영할 수 있기 때문에 예후인자로서의 의미가 있을 수 있다는 것을 반영한다. 하지만 sTREM-1은 패혈증 모델에서 높은 농도로 존재 시 증폭된 염증 반응을 음성되먹임 억제(negative feedback inhibition)할 수 있으므로 호흡곤란증후군에서도 연속적인 농도 변화와 다른 염증성 사이토카인들과의 관계를 확인할 필요가 있겠다⁸.

폐손상의 원인에 따라 폐성과 폐외성으로 나누어 sTREM-1 농도를 비교했을 때에는 기관지폐포세척액이나 혈청 모두에서 두 군간의 차이는 없었다. 다만, 폐성 호흡곤란증후군에서는 기관지폐포세척액과 혈청 내 sTREM-1의 농도가 서로 양의 상관관계를 보였으나 폐외성 호흡곤란증후군에서는 폐손상이 직접적인 손상보다는 이차적 손상에 의한 변화 때문인지 서로 상관관계를 보이지는 않았다. 폐손상의 기전을 고려 시²⁹ 폐성 호흡곤란증후군은 폐포의 대식세포와 호중구가 먼저 자극되면서 발생하는 폐내 염증 반응의 정도가 전신 염증 반응의 정도를 결정하는데 비해 폐외성 호흡곤란증후군의 경우, 체순환을 통해 들어온 염증성 인자들이 폐혈관 내 피세포를 먼저 자극하고 폐포 내 호중구를 침윤시키므로 폐내 국소반응이 전신 반응의 결과물일수 있겠다.

본 연구는 포함된 환자군의 수가 적어서 혈청 sTREM-1의 농도를 이용한 예후인자 분석 시 신뢰구간이 넓은 경향을 보였고 예민도(sensitivity)도 낮게 측정되었다. 하지만 급성호흡곤란증후군 환자의 예후 인자로 혈청 내 sTREM-1의 가능성을 보여준 연구로 향후 더 많은 수의 환자를 대상으로 한다면 예후인자로서 sTREM-1의 유용성을 확립할 수 있을 것이다.

요 약

연구배경: Triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (TREM-1)은 호중구와 단핵구의 표면에 표현되는 수용체로 호중구가 자극되면 표면에서 떨어져 수용체인

sTREM-1으로 존재하며 염증반응을 증폭시킨다. 본 연구는 호중구의 활성화가 중요한 병인인 급성호흡곤란증후군 환자의 기관지폐포세척액과 혈청에서 측정된 sTREM-1의 농도가 예후인자로서 유용성이 있는지 확인하고자 시행되었다.

방 법: 32명의 급성호흡곤란증후군 환자가 포함되었고 이 중 15명이 생존군, 17명이 사망군으로 분류되었다. 중증도 지표로 APACHE II score, Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS)를 측정하였고, 기관지폐포세척액과 혈청에서 sTREM-1 농도를 측정하였고 중환자실 사망 여부를 확인하였다.

결 과: 진단 시 급성호흡곤란증후군 환자의 혈청 내 sTREM-1의 농도는 사망군에서 생존군 보다 유의하게 상승되어 있었으나 (54.3 ± 10.3 pg/ml vs. 22.7 ± 2.3 pg/ml, $p < 0.05$) 기관지폐포세척액 내의 sTREM-1의 농도는 차이가 없었다. 혈청 내 sTREM-1의 농도는 급성호흡곤란증후군 환자의 예후를 예측할 수 있는 독립적인 인자(OR: 22.051, 95% CI: 1.780 ~ 273.146, $p = 0.016$)이었고, 33 pg/ml 경계로 분류 시 중환자실 사망률을 예측하는데 71%의 민감도와 93%의 특이도를 보였다.

결 론: 급성호흡곤란증후군 환자의 진단 당시 측정된 혈청 sTREM-1의 농도는 중요한 예후 인자로서 유용성이 있을 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Abel SJ, Finney SJ, Brett SJ, Keogh BF, Morgan CJ, Evans TW. Reduced mortality in association with the acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Thorax* 1998;53:292-4.
2. Ware LB. Prognostic determinants of acute respiratory distress syndrome in adults: impact on clinical trial design. *Crit Care Med* 2005;33:S217-22.
3. Adamzik M, Frey U, Sixt S, Knemeyer L, Beiderlinden M, Peters J, et al. ACE I/D but not AGT (-6)A/G polymorphism is a risk factor for mortality in ARDS. *Eur Respir J* 2007;29:482-8.
4. Zhang P, Summer WR, Bagby GJ, Nelson S. Innate immunity and pulmonary host defense. *Immunol Rev* 2000;173:39-51.
5. Bouchon A, Dietrich J, Colonna M. Cutting edge: inflammatory responses can be triggered by TREM-1, a novel receptor expressed on neutrophils and monocytes. *J Immunol* 2000;164:4991-5.
6. Colonna M, Facchetti F. TREM-1 (triggering receptor

- expressed on myeloid cells): a new player in acute inflammatory responses. *J Infect Dis* 2003;187 Suppl 2:S397-401.
7. Bleharski JR, Kiessler V, Buonsanti C, Sieling PA, Stenger S, Colonna M, et al. A role for triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in host defense during the early-induced and adaptive phases of the immune response. *J Immunol* 2003;170:3812-8.
8. Bouchon A, Facchetti F, Weigand MA, Colonna M. TREM-1 amplifies inflammation and is a crucial mediator of septic shock. *Nature* 2001;410:1103-7.
9. Nathan C, Ding A. TREM-1: a new regulator of innate immunity in sepsis syndrome. *Nat Med* 2001;7:530-2.
10. Cohen J. TREM-1 in sepsis. *Lancet* 2001;358:776-8.
11. Kollef MH, Bock KR, Richards RD, Hearn ML. The safety and diagnostic accuracy of minibronchoalveolar lavage in patients with suspected ventilator-associated pneumonia. *Ann Intern Med* 1995;122:743-8.
12. Souweine B, Veber B, Bedos JP, Gachot B, Dombret MC, Regnier B, et al. Diagnostic accuracy of protected specimen brush and bronchoalveolar lavage in nosocomial pneumonia: impact of previous antimicrobial treatments. *Crit Care Med* 1998;26:236-44.
13. Determann RM, Millo JL, Gibot S, Korevaar JC, Vroom MB, van der Poll T, et al. Serial changes in soluble triggering receptor expressed on myeloid cells in the lung during development of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2005;31:1495-500.
14. Horonenko G, Hoyt JC, Robbins RA, Singarajah CU, Umar A, Pattengill J, et al. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cell-1 is increased in patients with ventilator-associated pneumonia: a preliminary report. *Chest* 2007;132:58-63.
15. Tejera A, Santolaria F, Diez ML, Aleman-Valls MR, Gonzalez-Reimers E, Martinez-Riera A, et al. Prognosis of community acquired pneumonia (CAP): value of triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (TREM-1) and other mediators of the inflammatory response. *Cytokine* 2007;38:117-23.
16. Artigas A, Bernard GR, Carlet J, Dreyfuss D, Gattinoni L, Hudson L, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS, part 2: Ventilatory, pharmacologic, supportive therapy, study design strategies, and issues related to recovery and remodeling. *Acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1332-47.
17. Michel F, Franceschini B, Berger P, Arnal JM, Gainnier M, Sainty JM, et al. Early antibiotic treatment for BAL-confirmed ventilator-associated pneumonia: a role for routine endotracheal aspirate cultures. *Chest* 2005;127:589-97.
18. Bellington GJ. The pulmonary physician in critical care * 6: the pathogenesis of ALI/ARDS. *Thorax* 2002;57:540-6.
19. Weiland JE, Davis WB, Holter JF, Mohammed JR, Dorinsky PM, Gadek JE. Lung neutrophils in the adult respiratory distress syndrome: clinical and pathophysiologic significance. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:218-25.
20. Chollet-Martin S, Jourdain B, Gibert C, Elbim C, Chastre J, Gougerot-Pocidalo MA. Interactions between neutrophils and cytokines in blood and alveolar spaces during ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:594-601.
21. Kurt-Jones EA, Mandell L, Whitney C, Padgett A, Gosselin K, Newburger PE, et al. Role of toll-like receptor 2 (TLR2) in neutrophil activation: GM-CSF enhances TLR2 expression and TLR2-mediated interleukin 8 responses in neutrophils. *Blood* 2002;100:1860-8.
22. Dibbert B, Weber M, Nikolaizik WH, Vogt P, Schoni MH, Blaser K, et al. Cytokine-mediated Bax deficiency and consequent delayed neutrophil apoptosis: a general mechanism to accumulate effector cells in inflammation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:13330-5.
23. Gibot S, Kolopp-Sarda MN, Bene MC, Cravoisy A, Levy B, Faure GC, et al. Plasma level of a triggering receptor expressed on myeloid cells-1: its diagnostic accuracy in patients with suspected sepsis. *Ann Intern Med* 2004; 141:9-15.
24. Gibot S, Cravoisy A, Levy B, Bene MC, Faure G, Bollaert PE. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells and the diagnosis of pneumonia. *N Engl J Med* 2004;350:451-8.
25. Huh JW, Lim CM, Koh Y, Oh YM, Shim TS, Lee SD, et al. Diagnostic utility of the soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in bronchoalveolar lavage fluid from patients with bilateral lung infiltrates. *Crit Care* 2008;12:R6.
26. Gibot S, Cravoisy A, Kolopp-Sarda MN, Bene MC, Faure G, Bollaert PE, et al. Time-course of sTREM (soluble triggering receptor expressed on myeloid cells)-1, procalcitonin, and C-reactive protein plasma concentrations during sepsis. *Crit Care Med* 2005;33:792-6.
27. Giamarellos-Bourboulis EJ, Zakyntinos S, Baziaka F, Papadomichelakis E, Vitzili S, Koutoukas P, et al. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 1 as an anti-inflammatory mediator in sepsis. *Intensive Care Med* 2006;32:237-43.
28. Routsis C, Giamarellos-Bourboulis EJ, Antonopoulou A, Kollias S, Siasakou S, Koronaios A, et al. Does soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 play any role in the pathogenesis of septic shock? *Clin Exp*

- Immunol 2005;142:62-7.
29. Pelosi P, D'Onofrio D, Chiumello D, Paolo S, Chiara G, Capelozzi VL, et al. Pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome are different. Eur Respir J Suppl 2003;42:48s-56s.
-