

〈特集：ゲノム解析で見つかったProtein Markerの意義  
—PTX3は新たな炎症マーカーとして認知されるか—〉

## 救急診療におけるPTX3の意義

山口 尚敬

### The role of PTX3 in emergency and critical care

Naotaka Yamaguchi

**Summary** Pentraxin 3 (PTX3) was the first long pentraxin identified. It is comprised of diverse cell types, most prominently endothelial cells, macrophages, and dendritic cells, in response to primary inflammatory signals (e.g., interleukin-1  $\beta$  (IL-1  $\beta$ ), tumour necrosis factor (TNF) and lipopolysaccharide (LPS)). PTX3 is one of the soluble pattern-recognition receptors that play important roles in innate immunity, fertility and inflammation. Long pentraxins consist of a C-terminal pentraxin domain, which has a sequence similar to C-reactive protein (CRP) and a serum amyloid P (SAP) component (the classic short pentraxins), and to an unrelated N-terminal portion. PTX3 is a more sensitive marker of the severity and mortality of severe sepsis, septic shock and ARDS than CRP and SAP. We believe PTX3 to function as a valuable marker in predicting the severity of those syndromes in the emergency room, and to serve as a target protein for developing new drugs.

**Key words:** PTX3, Sepsis, ARDS, Inflammation, Coagulation, Innate immunity

#### I. はじめに

救急集中治療領域の疾患は、多発外傷、熱傷、急性薬物中毒などの外因性疾患から、敗血症、急性呼吸窮迫症候群、急性心筋梗塞、脳卒中、重症急性膵炎、劇症肝炎などの内因性疾患まで多岐にわたる。侵襲の大きさと時間経過の2軸で分類できるが、侵襲が大きく、且つ長期間持続するものほど予後が悪い。したがって、救急集中治療医が求めるマーカーは、侵襲の大きさを鋭敏に反映し、推移を追うことで治療の成否が

正確に判断できるものである。

一方、PTX3 (pentraxin 3) は、Pentraxin familyに属し、新規炎症マーカーとして期待されるタンパク質である。Pentraxin familyは、蛋白質のC末端に共通したpentraxinドメインを有し、N末端により区別される。短いN末端をもつ short pentraxinがCRPやSAP血清アミロイド蛋白Pである。CRPは、IL-6により肝臓で産生される急性期反応蛋白であり、炎症マーカーとして広く使用されている。PTX3は、N末端が長いlong pentraxinとして初めて発見された。IL-1  $\beta$ 、

順天堂大学附属練馬病院 救急集中治療科  
〒177-8521 東京都練馬区高野台3-1-10

Department of Emergency and Critical Care Medicine,  
Juntendo University Nerima Hospital,  
3-1-10 Takanodai, Nerima, Tokyo 177-8521, Japan

TNF- $\alpha$ 、LPSなどの刺激により種々の細胞で産生される。可溶性抗原認識受容体として、自然免疫、アポトーシス細胞の除去、血管新生など種々の役割を果たしている<sup>1-3)</sup>。

本項では、免疫、炎症、凝固といった救急集中治療領域の中心病態についてPTX3の役割を中心に概説し、マーカーとしての位置づけ、治療ターゲットとしての可能性、創薬の可能性についても述べてみたい。

## Ⅱ. 免疫と炎症

免疫とは非自己を認識し排除する機構である。非自己とは細菌、真菌、ウイルスなどの病原性微生物の場合もあれば、細胞核内成分が血液内にある場合も、血管内免疫系にとっては非自己として認識される。全身への悪影響を回避するために、貪食細胞の局所への動員と凝固反応により局所に封じ込めることを基本戦略としている。局所では、熱感、疼痛、腫脹、赤発という炎症の4徴がみられる。局所封じ込めの失敗、もしくは菌血症のように初めから全身性疾患である場合、全身に炎症が広がり、凝固も全身で起こる。全身炎症反応症候群Systemic inflammatory response syndrome (SIRS)、播種性血管内凝固症候群Disseminated intravascular coagulation (DIC) という病態である。炎症と凝固は基本戦

略に基づき、お互いを増強する連関cross talkを起こす<sup>4)</sup>。SIRSに伴う凝固障害をSIRS associated coagulopathy (SAC) と定義している。SIRSやDIC/SACを制御できなければ遠隔臓器障害、多臓器不全へつながり予後不良となる<sup>5)</sup>。救急集中治療とは、原疾患の加療と次いで起こる過剰炎症凝固の制御と換言してもよい。

PTX3は、可溶性抗原認識受容体であると先に述べたが、免疫・炎症・凝固の中でどのような位置にあるか理解する必要がある。図1に自然免疫と生体反応の概略を示す。適切かどうかかわからないが例を出したい。免疫・炎症は、社会における治安維持・安全保障と同様である。テロリストを発見して、治安機構に提示し、罰を与えるとする。テロリストには外国人と日本人がいる。外国人テロリストを発見するには、その特徴である髪や肌の色、言語などの特徴を認識しようとするだろうし、日本人テロリストを発見するには武器の保持などの特徴を認識する必要がある。外国人テロリストは細菌・真菌などの病原微生物であり、その特徴はグラム陽性球菌のペプチドグリカン、グラム陰性桿菌のリポサッカライドLPS、真菌の $\beta$ Dグルカンなどである。病原体に特徴的な分子機構を病原体関連分子パターンPathogen associated molecular patterns (PAMPs) という。無論、外国人が悪ではなく、腸内細菌のように定住して共生しているものが

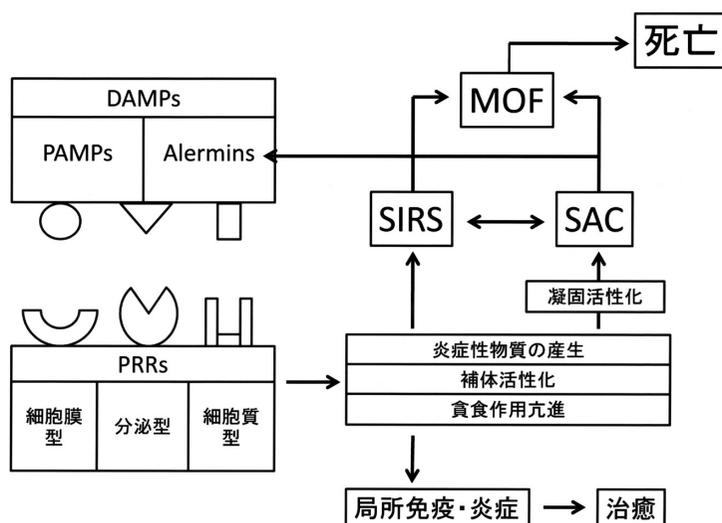


図1 抗原認識と炎症反応

ほとんどである。日本人テロリストは、同種ではあるが、細胞内成分が血中にある場合などに抗原性を持ち、これら内因性抗原をalerminsという。PAMPsとalerminsを合わせてDamage associated molecular patterns (DAMPs) という。DAMPsを認識する受容体が、パターン認識受容体Pattern recognition receptors (PRRs) であり、細胞内外、細胞表面に分布している。ビル内の警備員のようにDAMPsを探しているのが、Toll like receptor3 (TLR3)、TLR9、NOD like receptors (NLRs)、RIG like receptors (RLRs) などの細胞内パターン認識受容体。ビル入り口にある金属探知機のようなTLR2、TLR4などの細胞表面パターン認識受容体。自警団の巡回のように細胞から血液中、肺胞などの分泌されるficolin、collectin (肺コレクチンには、SP-AやSP-Dが含まれる)、pentraxinなどのパターン認識受容体。DAMPsを認識したPRRsは、NF- $\kappa$ Bなどの転写因子を介して、炎症性サイトカインの産生の誘導し、警察官や自衛隊である貪食細胞の活性化と遊走を起こす<sup>6-11)</sup>。バリケードを作りテロリストの逃走を防ぐが如く、血小板の活性化や組織因子発現から凝固系が活性化される<sup>12)</sup>。テロリスト殲滅が速やかに行われれば、街にはほとんど被害がない。しかし、局所封じ込めに失敗して全面戦争となると街並に多大な被害をもたらす。これが臓器障害である。全面戦争が長期化すれば、即ち、SIRS・SACが長期化すれば死亡

率が高いのは納得のいく話である<sup>13)</sup>。

### Ⅲ. PTX3というパターン認識受容体

PTX3は、IL-1 $\beta$ やTNF- $\alpha$ の刺激により、血管内皮細胞、マクロファージ、樹状細胞、脂肪細胞などから分泌される。PTX3のDAMPsは、アスペルギルスという真菌、緑膿菌、肺炎桿菌などの細菌、サイトメガロウイルスなどのウイルスの分子構造である。抗原提示、オプソニン化、補体活性化により自然免疫において重要な役割を果たす。また、アポトーシス細胞を認識して、アポトーシス細胞の貪食を助ける (表1)<sup>13), 14)</sup>。先の例に当てはめるならば、PTX3は、街を巡回

表1 主なパターン認識受容体

存在型	受容体	リガンド	作用
細胞膜型	TLR2	PGN	炎症性物質産生 凝固亢進 接着分子発現
	TLR4	LPS	
分泌型	RAGE	HMGB-1	オプソニン化 貪食作用亢進
	Pentraxin family (CRP,SAP,PTX3) Collectin (SP-A,SP-D)	複数 複数	
細胞質型	TLR3 TLR9 RLRs NLRs	細胞質内DNA断片 Virus	炎症性物質産生

代表的なもののみ記載

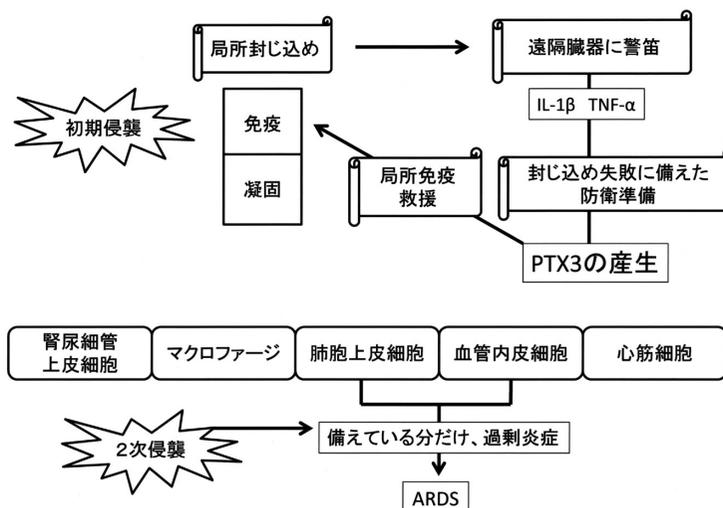


図2 初期免疫応答におけるPTX3の概念図

する自警団である。治安が悪ければ、自警団の出動数は増加し、治安がよければ少なくて済む。遠隔臓器に侵襲局所の危機を知らせる伝令役がIL-1 $\beta$ やTNF- $\alpha$ といった炎症性サイトカインである。PTX3の正常値は2 ng/ml以下であるが、治安の悪い敗血症では四桁まで上昇する。テロリストを認識して、治安機関に通報するだけでなく、街の崩れそうな空き家（アポトーシス細胞）を認識して安全に取り崩す手助けもしている。空家の取り壊しがうまくいかなければ、自己免疫疾患の原因となりえることも指摘されている（図2）。

また、一部の自警団は治安部隊と同行しているものもある。これが好中球のNETs（Neutrophil Extracellular Traps）に含まれるPTX3

である。好中球は、初期段階で貪食を行うが、刺激から2・3時間すると、NETsを放出して免疫に寄与する。NETsを放出した好中球は細胞死を迎え、これはNetosisと言われている。NETsは、投げ網漁の網のように病原体にからみつくが、ここでもPTX3はPAMPsの認識に重要な役割を担う（図3）。ラクトフェリンやヒストンなどの抗菌蛋白質により殺菌作用を示す<sup>15,18)</sup>。

#### IV. 敗血症とPTX3

敗血症sepsisは、感染infectionに伴うSIRSと定義される。SIRSには、感染以外の原因もあり、概念を図4に示す。感染症治療は、適切な抗生剤を適切な量、適切な時間に投与することが最

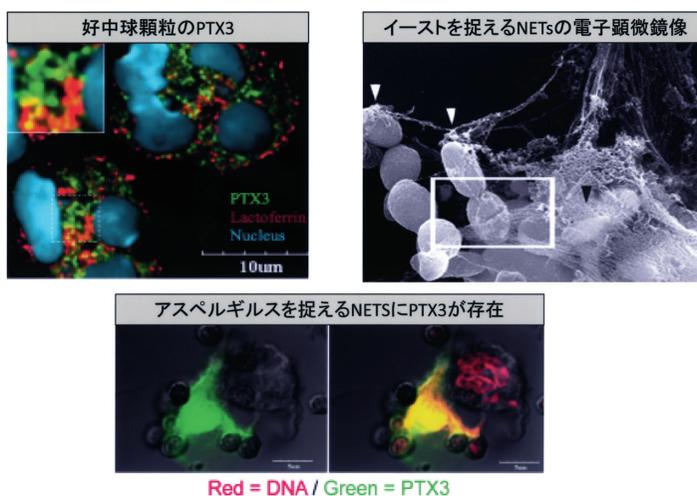


図3 NETsに存在するPTX3（文献15, 18より）

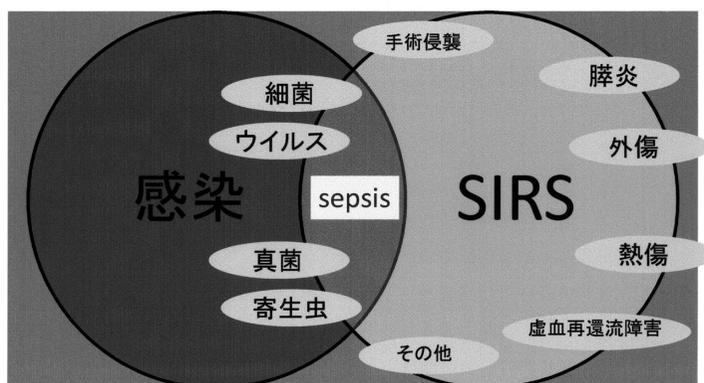


図4 SIRSとSepsis

重要である。しかし、適切な抗生剤が投与されていても過剰な炎症反応SIRSまたはその原因となる高サイトカイン血症hypercytokinemiaによりショックとなり死亡することもある。炎症マーカーとして、CRPは臨床応用され、IL-6は炎症性サイトカインとして一部施設では盛んに測定されている。

敗血症の臨床症例でPTX3を測定した報告が2つある。Mullerらは、感染が疑われICUに入室となった101例についてPTX3を測定した。健常人に比べて、SIRS、Sepsis、Severe sepsis、Septic shockでは著しく高値であった(図5)。死亡群は生存群に比べて有意にPTX3値が高値であった。PTX3とIL-6は、APACHE IIやSAPS IIといった敗血症の重症度スコアは統計学的に相関したが、CRPは重症度スコアと相関していなかった<sup>19)</sup>。また、Mauriらは、severe sepsisもしくはseptic shockの診断を受けてICU入室となった90人についてPTX3をICU入室から7日間、以降、第11、13、18、23病日に測定した。第1～5病日の死亡群、生存群の比較で、PTX3、IL-6、TNF- $\alpha$ は群間に有意差を認めたが、やはりCRPには有意差がなかった(図6)。第1病日の障害臓器数とPTX3、TNF $\alpha$ は相関があり、IL-6とCRPは相関がなかった。第5病日までの値でROC curveを描くと、28日予後は、PTX3がIL-6、CRP、TNF- $\alpha$ に比べて感度・特異度で上回った<sup>20)</sup>。

2つの報告をまとめると、PTX3は、初診時の重症度マーカーとして有用である。さらには、

重症例の28日予後すなわち治療の成否を判定するマーカーとして、CRP、IL-6、TNF- $\alpha$ よりも信頼が置ける。

## V. ARDSとPTX3

ARDS (Acute respiratory distress syndrome) 急性呼吸窮迫症候群は、①急性発症であること、②胸部レントゲン上両側浸潤影、③P/Fratio200以下、④心不全の否定/肺動脈楔入圧18 mmHg以下と定義されている<sup>21)</sup>。病態は、急性発症で非心原性すなわち炎症を原因とする急性呼吸不全であり、血管内皮細胞障害、活性化好中球遊走、凝固亢進が観察される<sup>22), 23)</sup>。発症の原因は、直接性(肺炎、誤嚥、呼吸器関連肺障害など)や間接性(敗血症、外傷、熱傷、急性脾炎など)に分類される。直接性障害は、肺炎などで肺に直接炎症がおこるのだから、ARDSとなることは理解しやすい。間接性障害は、まず遠隔臓器での侵襲に対して、局所免疫が警笛を鳴らし、伝令役の炎症性サイトカインなどが産生され、結果、肺血管内皮細胞、肺胞上皮細胞、マクロファージがPTX3などを産生して、準備がなされる。これが所謂“primingされている”状態である。局所炎症が終息しない場合や、2次侵襲が起こった場合、PTX3が産生されている分、必要以上の過剰免疫・炎症反応が生じてしまい、indirect ARDSに至るのである<sup>24-26)</sup>。

動物実験の各種ARDSモデル、具体的には、LPS気管内投与モデル、出血性ショックモデル、

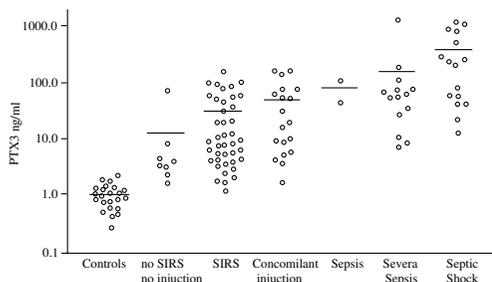


図5 PTX3と敗血症重症度の相関 (文献19)から引用)

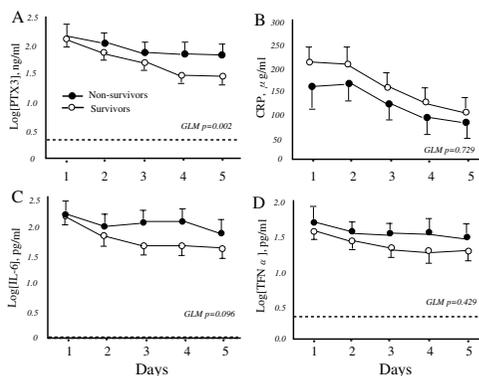


図6 重症敗血症の死亡群、生存群における各種炎症マーカーの比較 (文献20)から引用)

上腸間膜動脈結紮解除による虚血再還流障害モデル、High tidal volume ventilationモデルにおいて、肺におけるPTX3のmRNA上昇、PTX3産生増加が確認されている。また、PTX3が活性化好中球

の肺への遊走に関与していることも最近明らかにされた<sup>27)</sup>。LPS気管内投与モデル、出血性ショックモデルにおいて、12 ml/kgのhigh tidal ventilation管理は、low tidal ventilation群に比して、肺でのPTX3産生が増加し、肺障害の程度も悪化することが示されている<sup>28)</sup>。このことは、ARDS networkにより示されたlow tidal ventilationによるARDSの予後改善の理論的支えとなる<sup>29)</sup>。high tidal ventilationでは肺胞の虚脱・過膨張が繰り返されることで炎症が生じるが、その過程でPTX3が非常に大きな役割を負っている<sup>30), 31)</sup>。

上腸間膜動脈結紮解除による虚血再還流障害モデルにおいて、PTX3ノックアウトマウスではwild typeに比して、肺障害の程度が軽く、ノックアウトマウスにPTX3を補充すると、肺障害が悪化することが示されている。虚血再還流障害における肺障害にもPTX3が大きく関与している<sup>32)</sup>。

LPS気管内投与ARDSモデルにおいて、LPS容量依存性に気管支肺胞洗浄液BALF中のPTX3及び組織因子Tissue Factorは増加し、肺障害スコアも相関していた。抗組織因子抗体を投与すると、同モデルのBALF及び肺組織染色におけるPTX3は減少し、肺障害スコアも改善した。これは組織因子がARDS病態に影響しているとともに、PTX3との連関を示唆するものである。興味深いことに、short pentaxxin (CRPとSAP) には、組織因子との連関は認められなかった<sup>33)</sup>。In vitroでは、PTX3が血管内皮細胞やマクロファージの

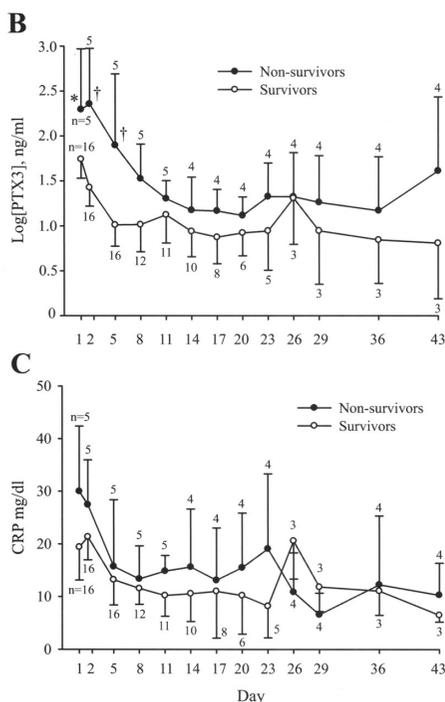


図7 ARDS死亡群、生存群におけるPTX3とCRP (文献35)から引用)

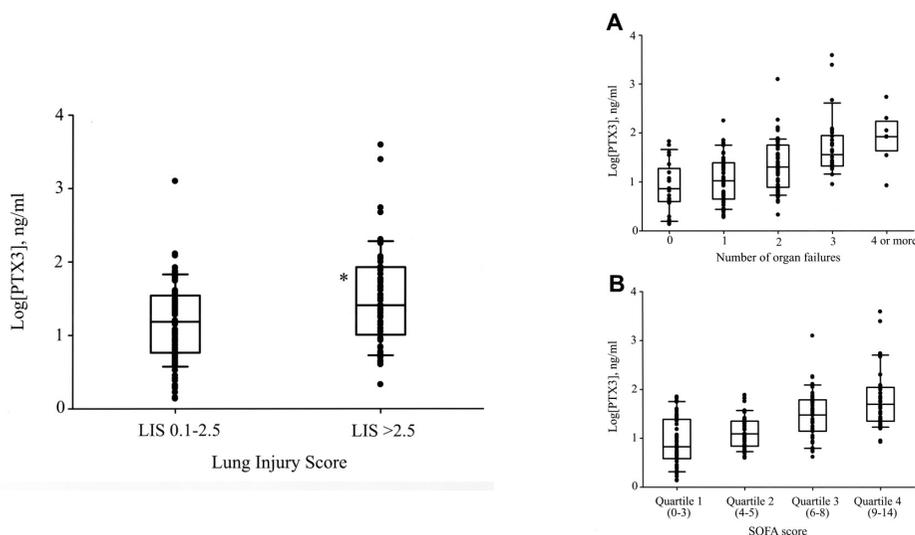


図8 肺障害スコアによるPTX3値、臓器障害数及びSOFA scoreによるPTX3値 (文献35)から引用)

組織因子発現を促すことが示されている<sup>34)</sup>。ARDSにおいても全身及び局所で炎症と凝固の連関crosstalkにより病態が悪化しているのである<sup>23)</sup>。そして、炎症と凝固連関のKey playerとしてPTX3と組織因子が存在する。

Tommasoらは、21人のARDS臨床症例を分析した。死亡群では生存群に比して、第1、2、5病日においてPTX3は有意に高かった。CRPは、経過中に群間差はなかった。また、肺障害スコア2.5以上の重症群では、2.5未満の軽症群に比してPTX3値が有意に高かった。したがって、ARDSにおいても、PTX3はARDSの重症度の指標となり、且つ、第5病日の値で28日死亡率を予測できる鋭敏なマーカーである。また、不全臓器数とPTX3は相関関係にあり、ARDSが全身性炎症反応症候群の臓器障害の1つであることも示している<sup>35)</sup> (図7)。

### VI. PTX3とCRP

敗血症、ARDSともにPTX3は重症度や予後と相関がみられたが、CRPには相関を認めなかった。PTX3は、グラム陰性桿菌のPAMPsであるLSPから直接、あるいは超急性期の炎症性サイトカインIL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ の刺激により、種々の細胞から産生される。CRPは、IL-1 $\beta$ やTNF- $\alpha$ よりも数時間から半日程遅く上昇する炎症性サイトカインであるIL-6の刺激により肝臓で産生

されるため、初めの炎症刺激から、1日～2日程度で侵襲に見合う上昇をみせる。また、重症であればあるほど肝臓での蛋白合成能は低下するので、CRPの上昇は高々40～50 mg/dlで頭打ちになる。もともと肝硬変などの肝不全が存在したり、劇症肝炎のように疾患そのものが肝臓で起きている場合には、CRP合成能は著しく低下する。一方、PTX3は、侵襲の強さに比例するように4桁まで上昇し得る。救急集中治療領域の疾患群は、急性かつ重症という特徴を持つので、CRPよりもPTX3がマーカーとして相応しく、先に示したようにそれが証明されている。実際、救急集中治療の臨床医である筆者の『重症の感覚』『治療の手ごたえ』に一致するのは、CRPではなくPTX3である (図8)。

### VII. DICとPTX3

現在までに、PTX3とDICの臨床例を検討した報告はない。しかしながら、これまでに述べたように炎症と凝固が救急集中治療患者の予後に大きく影響しており<sup>12), 13), 23)</sup>、その連関のkey playerが、炎症サイドのPTX3、凝固サイドの組織因子と考えることもできる (図9)。In vitroでも、PTX3による血管内皮細胞活性化、組織因子の発現が証明されている。逆に血管内皮細胞の組織因子発現がマクロファージのPTX3産生を亢進させることも報告している<sup>33), 34)</sup>。更なる研

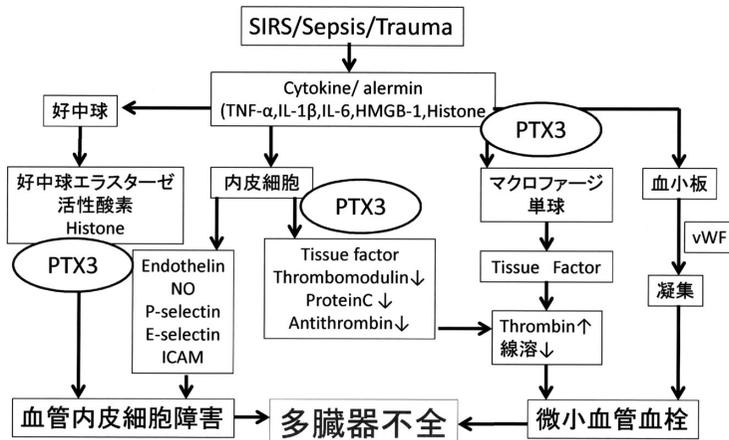


図9 炎症と凝固の連関におけるPTX3

究により詳細なPTX3の役割が明らかにされることが期待される。

### VIII. PTX3関連の創薬の可能性

PTX3に関連する臨床応用された治療薬は存在しない。救急集中治療領域において、PTX3が悪玉ならば治療ターゲットとなりうるし、善玉ならば治療薬になりえる。PTX3遺伝子増幅、ノックアウトマウスによる盲腸結紮穿孔腹膜炎モデルの2つの実験が報告されている。PTX3遺伝子増幅マウスは、wild typeに比べて、有意差を持って予後が良かった<sup>36)</sup>。一方、ノックアウトマウスでは、wild typeと死亡率に有意差はなかった<sup>37)</sup>。前者から腹膜炎モデルにおいてPTX3は生体保護的に働くと示唆されるが、後者では差がなかった。前者は7日目にwild typeの生存率が27.8%という実験系だが、後者は8日目のwild typeの生存率が70%程度ある軽症の実験系なので単純に比較することはできない。しかしながら、重症腹膜炎群では、予後改善の可能性はある。これはPTX3が細菌の認識を助けたためかもしれないが、重症化を増幅させるalerminsを結合無力化している可能性がある。Alerminsが特定されれば、PTX3の結合パターン認識から分子標的薬の創薬が期待できる。

上腸管膜動脈結紮解除による虚血再還流マウスの実験も報告されている。PTX3ノックアウトマウスでは、wild typeに比べて有意差をもって予後が良い。小腸細胞でのNF- $\kappa$ B活性、血管透過性亢進、炎症細胞浸潤のすべてがwild typeに比べノックアウトマウスで軽減されている<sup>32)</sup>。虚血再還流障害においては、PTX3は生体にとって悪玉である。ならば、その抗体が虚血再還流障害には治療となるのかもしれない。

人体の免疫、炎症、凝固機構は複雑で、お互いに増幅、補完しあっているため、単純化した実験系が全て人間に当てはまるわけではない。しかし、PTX3が重要な役割を担っているのは確かであり、マーカーとしてだけでなく、創薬の対象にも十分に成り得るだろう。

### IX. 結語

救急集中治療領域の急性かつ重症の疾患は、

炎症と凝固の連関が病態の中心にある。本項で示した通りPTX3は炎症・凝固のkey playerである。炎症マーカーとしても、他のマーカーに比べて、重症度、予後を反映する明らかに有能なマーカーである。臨床現場への普及が期待される。また、より詳細なPTX3の病態への関与が解明されれば、創薬に至る可能性がある。

### 参考文献

- 1) Cecilia G, Virginia M, Alessia C, Federica M: The soluble pattern recognition receptor pentraxin-3 innate immunity, inflammation and fertility. *J Repro Immunol*, 83: 128-133, 2009.
- 2) Livija D, Barbara B, Cecilia G, Yeny M, Albert M: Pentraxins: Multifunctional proteins at the interface of innate immunity and inflammation. *Biofactors*, 35(2): 138-145, 2009.
- 3) Barbara B, Andrea D, Cecilia G, Alberto M: An Integrated View of Humoral Innate Immunity: Pentraxins as a Paradigm. *Annu Rev Immunol*, 28: 157-183, 2010.
- 4) Mieke D, Edward MC: Coagulation and innate immune responses: can we view them Separately?. *blood*, 114: 2367-2374, 2009.
- 5) Hiroshi O, Satoshi G, Toshihisa I: SIRS Associated Coagulopathy and dysfunction in Critically Ill Patients with thrombocytopenia. *Shock*, 28(4): 411-417, 2007.
- 6) Yutaro K, Osamu T, Shizuo A: Pathogen recognition by innate receptors. *J Infect Chemother*, 14: 86-92, 2008.
- 7) Taro K, Shizuo A: The roles of TLRs, RLRs and NLRs in pathogen recognition. *Int Immunol*, 21(4): 317-337, 2009.
- 8) Joost J O, De Y: Alermins: chemotactic activators of immune responses. *Curr Opin Immunol*, 17: 359-365, 2005.
- 9) Marco E, Bianchi: DAMPs, PAMPs and alermins: all we know to know about danger. *J Leukoc Biol*, 81: 1-5, 2007.
- 10) Seung YS, Polly M: Hydrophobicity: an ancient damage associated molecular pattern that initiates innate immune responses. *Nat Rev Immunol*, 4: 469-478, 2004
- 11) 松田直之: 敗血症の遺伝子発現変化—主要臓器の警備細胞を標的とした遺伝子治療—。麻酔, 57: 327-340, 2008.
- 12) Marcel L, Tom V D P: Inflammation and coagulation. *Crit Care Med*, 38(2): 26-34, 2010.
- 13) Satoshi G: Microvascular thrombosis and multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Med*, 38(2):

- 35-42, 2010.
- 14) 奥谷大介: 新しい炎症メディエーター, Pentraxin3の炎症反応における役割. 日本臨床免疫学会誌, 29(3): 107-113, 2006.
  - 15) Sebastien J, Giuseppe P, Alberto M: The humoral pattern recognition receptor PTX3 is stored in neutrophil granules and localizes in extracellular traps. *J Exp Med*, 204: 793-804, 2007.
  - 16) Volker Brinkmann, Arturo Z: Beneficial suicide; why neutrophils die to make NETs. *Nat Rev Microbiol*, 5: 577-582, 2007.
  - 17) Venizelos P, Arturo Z: NETs: a new strategy for using old weapons. *Trends Immunol*, 30(11): 513-521, 2009.
  - 18) Constantin F, Volker B, Arturo Z: Neutrophil extracellular traps capture and kill *Candida albicans* yeast and hyphal forms. *Cell Microbiol*, 8(4): 668-676, 2006.
  - 19) Beat M, Giuseppe P, Alberto M: Circulating levels of the long pentraxin PTX3 Correlate with severity of infection in critically ill patients. *Crit Care Med*, 29(7): 1404-1407, 2001.
  - 20) Tommaso M, Giacomo B, Alberto M: Persisting high levels of plasma pentraxin3 over the first days after severe sepsis and septic shock onset are associated with mortality. *Intensive Care Med*, 36: 621-629, 2010.
  - 21) Gordon R, Bernard A, Roger S: The American-European Consensus Conference on ARDS. *Am J Respir Crit Care Med*, 149: 818-824, 1994.
  - 22) Lorraine B W, Michel AM: The Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*, 342: 1334-1349, 2000.
  - 23) Satoshi G, Takashi K, Naoyuki M: Systemic Inflammation and Disseminated Intravascular Coagulation in Early Stage of ALI and ARDS: Role of Neutrophil and Endothelial activation. *Inflammation*, 28(4): 237-244, 2004.
  - 24) Meng X, Jie F: Pattern Recognition Receptor-Dependent Mechanisms of Acute Lung Injury. *Mol Med*, 16(1-2): 69-82, 2010.
  - 25) Xiaolin H, Bing H, Mingyao L: PTX3 as a potential biomarker of acute lung injury: supporting evidence from animal experimentation. *Intensive Care Med*, 36: 356-364, 2010.
  - 26) Xiaolin H, Bing H, Mingyao L: Long pentraxin 3 in pulmonary infection and acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 292: 1039-1049, 2007.
  - 27) Livija D, Castro R, Albert M: Regulation of leukocyte recruitment by the long Pentraxin PTX3. *Nat Immunol*, 11(4): 328-336, 2010.
  - 28) Daisuke O, Bing H, Mingyao L: High-volume ventilation induces pentraxin 3 expression in multiple acute lung injury models in rats. *Am J Physiol lung Cell Mol Physiol*, 292: 144-153, 2007.
  - 29) The Acute Respiratory Distress Syndrome Network: Ventilation with lower tidal volume as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*, 342(18): 1301-1308, 2000.
  - 30) Jack J H: Physiology of Mechanical Ventilation. *Crit Care Clin*, 23: 117-134, 2007.
  - 31) David C, Joseph D, Gray N: Dynamic alveolar mechanics and ventilator-induced lung injury. *Crit Care Med*, 33(3): 122-128, 2005.
  - 32) Danielle GS, Flavio AA, Mauro MT: The Long Pentraxin3 is Crucial for Tissue Inflammation after Intestinal Ischemia and Reperfusion in Mice. *Am J Pathol*, 174(4): 1309-1318, 2009.
  - 33) Emanuela N, Angelomaria D, Roberto L: The long pentraxin PTX3 up-regulates factor in activated monocytes: another link between inflammation and clotting activation. *J Leukoc Biol*, 76: 203-209, 2004.
  - 34) Emanuela N, Angelomaria D, Roberto: Long Pentraxin PTX3 Upregulates Tissue Factor in Human Endothelial Cells: A Novel Link Between Vascular Inflammation and Clotting. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 22: 782-787, 2002.
  - 35) Tommaso M, Andrea C, Antonio P: Pentraxin 3 in acute respiratory distress syndrome: Marker of severity. *Crit Care Med*, 36(8): 2302-2308, 2008.
  - 36) Adriana AM, Adam RG, Luiz FLR: TSG-14 transgenic mice have improved survival To endotoxemia and to CLP-induced sepsis. *J Leukoc Biol*, 60: 928-936, 2001.
  - 37) Cecilla G, Emilio H, Alberto M: Non-reductant role of the long pentraxin PTX3 in anti-fungal innate immune response. *Nature*, 420(4): 182-185, 2002.