

# 血清肌腱蛋白 C 评估急性百草枯中毒患者肺损伤

刘倩倩 刘晓伟 张迪 兰洪海 马涛 刘志 刘伟

中国医科大学附属第一医院急诊科, 沈阳 110001

通信作者: 刘伟, Email: icer007@163.com

**【摘要】目的** 研究肌腱蛋白 C(tenascin-C, TNC) 在急性百草枯中毒患者血清中的表达水平及其对肺损伤程度和预后的评估作用。**方法** 前瞻性收集 2017 年 1 月 1 日至 2017 年 12 月 31 日就诊于中国医科大学附属第一医院急诊科的急性百草枯中毒患者的临床资料, 留取血清标本应用 ELISA 方法进行 TNC 浓度检测, 根据患者服毒后 28 d 随访结果, 分成存活组和死亡组, 对两组患者入院时及入院后 72 h 内最差的基本临床数据和血清 TNC 浓度进行单因素分析, 并将 TNC 血清浓度与肝功能、肾功能、血气分析结果等进行相关性分析, 进一步应用 Logistic 回归分析, 筛查预测患者死亡的独立危险因素并绘制受试者工作特征曲线 (ROC) 曲线, 计算曲线下面积 (AUC)。**结果** 共有 82 例患者纳入此项研究, 依据 28 d 随访结果, 死亡组 35 例, 存活组 47 例。入院首次 pH、动脉氧分压 (PaO<sub>2</sub>)、血肌酐 (Cr)、血尿素氮 (BUN)、谷丙转氨酶 (ALT)、总胆红素 (TBil)、血清淀粉酶 (AMS)、TNC、肺 CT 阳性率等在两组间差异无统计学意义, 而入院首次 PaCO<sub>2</sub>、血乳酸 (Lac)、尿百草枯浓度和血清 TNC 浓度在两组间差异有统计学意义。患者入院首次 TNC 浓度与入院 72 h 内最差的 PaO<sub>2</sub>、pH、PaCO<sub>2</sub>、Lac 以及肺 CT 阳性率具有较好的相关性, 与 PaO<sub>2</sub> 显著相关 ( $r=-0.801, P<0.01$ )。Logistic 回归分析显示, 入院首次血清 TNC 浓度是急性百草枯中毒患者预后的独立危险因素, AUC 为 0.895, cut-off 值为 41.9 ng/mL。**结论** 急性百草枯中毒患者病程早期血清 TNC 表达水平能够预测患者肺损伤的程度并评估预后。

**【关键词】** 百草枯; 中毒; 肺损伤; 肌腱蛋白 C; 预后

**基金项目:** 国家自然科学基金 (81571882, 81772053)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2019.03.004

## Evaluation of serum tenascin-C level for lung injury in acute paraquat poisoning patients

Liu Qianqian, Liu Xiaowei, Zhang Di, Lan Honghai, Ma Tao, Liu Zhi, Liu Wei

Emergency Department, First Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China

Corresponding author: Liu Wei, Email: icer007@163.com

**【Abstract】Objective** To investigate the clinical implications of serum tenascin-C (TNC) levels for lung injury and the prognosis in acute paraquat (PQ) poisoning patients. **Methods** Clinical data of acute PQ poisoning patients hospitalized in Emergency Department of First Hospital of China Medical University from January 1 to December 31, 2017 were prospectively collected. Patients' serum samples were obtained on admission and serum TNC levels were quantified by a commercially available enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA) kit. Patients were followed up to 28 d after poisoning and divided into the survival and non-survival groups. The differences of clinical data together with serum TNC level between the two groups were analyzed by univariable analysis. The correlation between serum TNC level and liver function, renal function and artery blood gas results was analyzed. Logistic regression analysis was used for assessing the independent risk factors of death. ROC curves of related parameters were plotted and the area under the curve (AUC) was calculated. **Results** Eighty-two patients were enrolled in this study: 35 patients in the non-survival group and 47 patients in the survival group. There was no significant difference of data on admission between the two groups, including pH, PaO<sub>2</sub>, Cr, BUN, ALT, TBil, AMS, TNC, lung CT positive rate. But PaCO<sub>2</sub>, Lac, urine paraquat concentration and serum TNC

level on admission were significantly different between the survival and non-survival groups. Furthermore, serum TNC level was correlated significantly with the worst PaO<sub>2</sub> value, pH, and lung CT positive rate within 72 h from admission, especially the worst PaO<sub>2</sub> value ( $r=-0.801$ ,  $P<0.01$ ). Logistic regression analysis showed that the serum TNC level on admission was an independent risk factor for the prognosis of acute PQ poisoning patients. The AUC was 0.895 and the cutoff value was 41.9 ng/mL. **Conclusion** The early serum TNC level in acute PQ poisoning patients can predict the degree of lung injury and evaluate the prognosis.

【Key words】 Paraquat; Poisoning; Lung injury; Tenascin-C; Prognosis

Fund program: National Natural Science Foundation(81571882, 81772053)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2019.03.004

急性百草枯 (paraquat, PQ) 中毒是急诊常见中毒性疾病之一, 由于无特异性解毒剂, 其病死率高达 50%~70%<sup>[1]</sup>。目前研究认为, 百草枯中毒后主要通过氧化应激损伤、过度炎症反应、细胞凋亡等途径造成早期急性肺损伤 (ALI)、急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 及后期肺间质纤维化<sup>[2]</sup>, 而急性中毒后肺损伤是导致死亡的主要原因, 也是目前研究的热点问题。动脉血气分析是目前临床上评价肺功能的常用指标, 但 PQ 中毒患者早期由于机体的代偿作用, 血氧分压可维持在正常水平, 而影响二氧化碳分压变化的因素很多, 除由于代偿性呼吸频率过快外, 还受患者情绪紧张等因素影响。肺部影像学异常是评价 PQ 中毒肺损伤的特异性指标, 但肺部影像学变化往往比功能性变化 (血气结果异常) 出现得晚。目前临床研究发现的一些和预后有关的生化指标, 如白细胞计数、淀粉酶、脂肪酶以及肾功能等, 都不宜用于早期肺损伤的准确评估<sup>[3-4]</sup>。急性 PQ 中毒后早期肺损伤缺乏特异性诊断指标, 而中毒早期对肺损伤程度的精准评估和预测对指导早期目标治疗, 评估预后, 合理利用医疗资源以及减轻患者经济负担等方面均具有重要意义。

肌腱蛋白 C (tenascin-C, TNC) 是一种细胞外基质蛋白, 胚胎发育时期高表达, 在成人生理状态下不表达或少量表达, 但在炎症、损伤修复以及肿瘤发生等病理条件下高表达<sup>[5-7]</sup>。研究报道血清 TNC 浓度与特发性肺纤维化 (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) 患者的预后具有明显的相关性。肺脏损伤后, 肺泡 II 型上皮细胞合成分泌大量 TNC<sup>[8]</sup>。但目前 TNC 在急性 PQ 中毒患者中的表达规律尚未见报道。本研究通过前瞻性设计, 拟通过检测 PQ 中毒患者病程早期血清中 TNC 的表达情况, 分析其与其他脏器损伤指标的相关性, 为发现 PQ 中毒临床血清标志物提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

前瞻性纳入 2017 年 1 月 1 日至 2017 年 12 月 31 日就诊于中国医科大学附属第一医院急诊科的急性 PQ 中毒患者。纳入标准: 急性 PQ 中毒患者 (经口服), 年龄  $\geq 16$  岁; 排除标准: 合并慢性肺脏、心脏、肝脏及肾脏等基础疾病以及肿瘤患者。所有入选患者自愿签署知情同意书, 患者的处理符合中国医科大学伦理学研究相关规定。

### 1.2 实验方法

患者来诊后均给予标准的治疗方案, 包括及时洗胃、导泻, 根据尿 PQ 浓度指导临床给予血液净化治疗, 小剂量甲泼尼龙、补液利尿等对症治疗, 完善动脉血气、血液生化及肺部 CT 检查。留取患者首诊血清标本, 应用 ELISA 法检测血清 TNC 浓度。ELISA 试剂盒为单克隆抗体 4F10TT, 购于日本 IBL 公司 (Immuno-Biological Laboratories Co., Ltd), 具体操作步骤按试剂盒说明书进行。收集患者首诊和来诊 72 h 的生化检查和肺部 CT 资料, 随访至 28 d, 依据存活情况进行分组。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS 22.0 进行统计分析, 符合正态分布的计量资料用均数  $\pm$  标准差 (Mean  $\pm$  SD) 表示, 组间比较采用成组  $t$  检验 (方差齐) /  $t'$  检验 (正态方差不齐)。不符合正态分布的资料, 采用中位数 (四分位数) [ $M(P_{25}, P_{75})$ ] 和 Mann-Whitney  $U$  秩和检验; 计数资料采用  $\chi^2$  检验; Logistic 回归用于分析独立危险因素; 血清 TNC 对预后预测用受试者工作特征曲线 (receiver-operating characteristics curve, ROC)。数据资料若服从双变量正态分布, 参数间相关性采用 Pearson 系数, 否则采用 Spearman 系数; 以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 存活组和死亡组患者首诊生化指标比较

共有 82 例急性 PQ 中毒患者纳入此实验, 经随访 28 d, 死亡 35 例, 存活 47 例; 男 39 例, 女 43 例, 年龄 16~74 岁, (42.7 ± 15.4) 岁。PQ 急性中毒患者入院首次临床生化检查及血气分析数据比较显示, 两组患者性别、年龄等基本特征差异无统计学意义。患者服毒量及入院首次白细胞计数 (WBC)、血清谷丙转氨酶 (ALT)、血清总胆红素 (TBil)、血肌酐 (Cr)、血尿素氮 (BUN)、血清脂肪酶 (LPS)、血清淀粉酶 (AMS) 等肝肾功能指标及动脉血 pH 值、PaO<sub>2</sub> 等肺功能指标差异无统计学意义。而入院首次尿 PQ 浓度定量、血乳酸 (Lac)、PaCO<sub>2</sub> 组间差异有统计学意义, 入院首次血清 TNC 表达水平在死亡组明显高于存活组, 且差异有统计学意义 (P<0.01), 见表 1。

### 2.2 存活组和死亡组患者首诊和中毒后 72 h 肺 CT 影像学比较

急性 PQ 中毒患者临床胸部 CT 显示, 早期主要表现为肺纹理增粗、渗出实变和磨玻璃影; 中期主要表现为渗出实变、胸腔积液和间质改变; 晚期主要表现为渗出实变和间质改变<sup>[6]</sup>。比较入院首诊胸部 CT 显示, 两组患者肺部 CT 出现肺纹理增粗、渗出实变和磨玻璃影等征象及肺 CT 阳性率均差异无统计学意义。比较两组患者中毒后 72 h 胸部 CT

表 1 急性百草枯中毒患者首诊临床指标比较

Table 1 Clinical characteristics of patients with acute paraquat poisoning patients on admission

指标	存活组 (n=47)	死亡组 (n=35)	Z/χ <sup>2</sup> 值	P 值
男性 (例, %)	43	34	0.576	0.448
年龄 (岁)	35(25,52)	49(39,56)	-0.066	0.948
尿 PQ 浓度定量 (μg/mL)	0.00 (0.00,0.56)	13.26 (0.25,65.98)	-4.757	<0.01
WBC (10 <sup>9</sup> /L)	9.9(7.7,14.6)	13.1(9.5,17.1)	-1.819	0.069
pH	7.41(7.37,7.46)	7.39(7.33,7.47)	-0.78	0.430
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	97(83,114)	103(90,113)	-1.140	0.254
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	36(33,40)	30(27,38)	-2.083	0.037
Lac (mmol/L)	2(1,3)	3.6(1.8,5.4)	-2.908	0.004
ALT (U/L)	28(24,42)	31(26,38)	-0.122	0.903
TBil (μmol/L)	17.7(13.1,22.4)	13.8(10.0,23.8)	-1.145	0.148
Cr (μmol/L)	68(54,82)	64(54,105)	-0.492	0.622
BUN (μmol/L)	5(4,6.9)	5.5(4.2,8.2)	-1.430	0.153
LPS (U/L)	67(36,108)	64(42,158)	-0.680	0.497
AMS (U/L)	73(57,114)	83(57,164)	-1.069	0.285
TNC (ng/mL)	18.7(16.5,21.6)	55.9(51.2,61.5)	-7.674	<0.01

注: 计量资料不服从正态分布, 采用中位数 (四分位数) 进行统计描述, Mann-Whitney U 秩和检验进行统计推断, 以 P<0.05 为差异有统计学意义

结果, 出现肺纹理增粗和磨玻璃影等征象及肺 CT 阳性率在组间差异有统计学意义, 死亡组中毒后 72 h 出现渗出实变征象的比例明显高于存活组, 但差异无统计学意义, 见表 2 和图 1。

### 2.3 存活组和死亡组患者入院 72 h 内最差临床生化检查指标比较

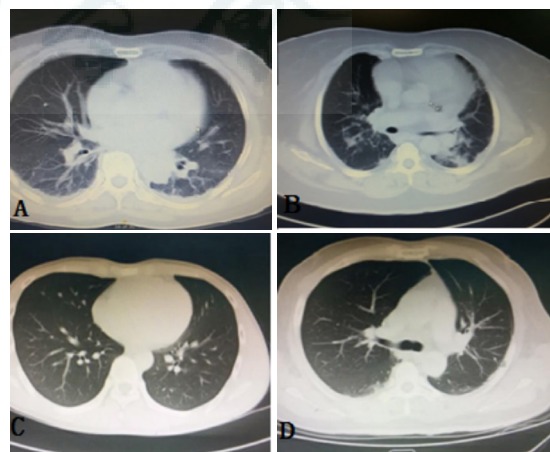
PQ 中毒患者入院 72 h 内临床生化检查及血气分析数据比较显示, 患者来诊 72 h 内最高白细胞计数 (WBC<sub>max</sub>)、最高血清谷丙转氨酶 (ALT<sub>max</sub>)、最高血清总胆红素 (TBil<sub>max</sub>)、最高血肌酐 (Cr<sub>max</sub>)、最高血尿素氮 (BUN<sub>max</sub>) 以及最低动脉血 pH 值 (pH<sub>min</sub>) 组间比较差异无统计学意义; 最高血清脂肪酶 (LPS<sub>max</sub>)、最高血清淀粉酶 (AMS<sub>max</sub>)、最低动脉血气氧分压 (PaO<sub>2min</sub>)、最低动脉血气二氧化碳分压 (PaCO<sub>2min</sub>)、最高乳酸值 (Lac<sub>max</sub>) 组间比较差异有统计学意义 (P<0.05)。见表 3。

表 2 急性百草枯中毒患者首诊及中毒后 72 h 肺部 CT 表现比较 (例, %)

Table 2 Comparison of CT findings of lung on admission and 72 h after poisoning in acute paraquat poisoning patients (case, %)

CT 表现	入院首次		χ <sup>2</sup> 值	P 值	72 h		χ <sup>2</sup> 值	P 值
	存活组	死亡组			存活组	死亡组		
肺纹理增粗	12 (25.5)	8 (22.9)	0.078	0.78	12 (25.5)	17 (48.6)	4.659	0.031
渗出实变	17 (36.2)	13 (37.1)	1.678	0.195	18 (38.3)	21 (62.9)	3.788	0.052
磨玻璃影	15 (31.9)	13 (37.1)	0.244	0.621	15 (31.9)	19 (54.3)	4.136	0.042
无明显变化	16 (34.0)	16 (34.0)	0.062	0.803	18 (38.3)	4 (11.4)	7.738	0.007
肺 CT 阳性率	31 (66.0)	24 (68.6)	0.062	0.803	29 (61.7)	31 (88.6)	7.738	0.007

注: 采用 χ<sup>2</sup> 检验进行统计推断, 以 P<0.05 为差异有统计学意义



A: 双肺纹理增粗伴磨玻璃影; B: 双肺下野渗出实变伴少量胸腔积液; C: 双肺下野轻度磨玻璃影; D: 双肺下野少量渗出

图 1 急性百草枯中毒患者常见肺 CT 影像学表现

Fig 1 Common presentation of lung CT findings in PQ poisoning patients

### 2.4 首诊血清 TNC 浓度判断急性 PQ 中毒患者预后

将两组间首诊和 72 h 具有统计学差异的指标进行 Logistic 回归, 分析影响预后的独立危险因素, 结果显示入院首诊血清 TNC 浓度是急性 PQ 中毒患者 28 d 内死亡的独立危险因素, 差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。见表 4。

### 2.5 首诊血清 TNC 浓度与患者来诊 72 h 最差指标相关性分析

相关性分析显示, PQ 中毒患者首诊血清 TNC 浓度和来诊 72 h 最差氧分压 ( $\text{PaO}_{2\text{min}}$ ) 呈显著负相关 ( $r = -0.801$ ,  $P < 0.01$ ), 另外与  $\text{pH}_{\text{min}}$ 、 $\text{PaCO}_{2\text{min}}$ 、 $\text{Lac}_{\text{max}}$ 、72 h 肺 CT 阳性率亦具有相关性, 而与  $\text{ALT}_{\text{max}}$ 、 $\text{Cr}_{\text{max}}$ 、 $\text{BUN}_{\text{max}}$  等无明显相关性。如表 5 及图 2 所示。

### 2.6 血清 TNC 受试者工作特征曲线

图 3 为 PQ 中毒患者血清 TNC 的 ROC 曲线, 对预测 PQ 中毒患者出现急性肺损伤和死亡, 血清 TNC 曲线下面积 (AUC) 为 0.895, 急性 PQ 中毒

患者根据血清 TNC 预测预后的截断值为 41.9 ng/mL, 表明若血清 TNC 浓度大于 41.9 ng/mL 则提示预后不良, 其敏感度为 84%, 特异度为 80%, Youden 指数为 0.64。

## 3 讨论

本研究发现, 急性 PQ 中毒患者首诊血清 TNC 浓度在死亡组的表达水平明显高于存活组, 而且和

表 5 首诊血清 TNC 浓度与患者来诊 72 h 最差指标相关性分析

Table 5 Correlativon analysis between serum TNC level on admission and the worst index at 72 h after diagnosis

指标	与 TNC 的 Spearman 相关系数	P 值
$\text{PaO}_{2\text{min}}$	-0.801	<0.01
$\text{pH}_{\text{min}}$	-0.225	0.021
$\text{PaCO}_{2\text{min}}$	-0.392	<0.01
$\text{Lac}_{\text{max}}$	0.284	0.010
72 h 肺 CT 阳性率	-0.308	0.005
$\text{ALT}_{\text{max}}$	0.042	0.701
$\text{Cr}_{\text{max}}$	0.139	0.212
$\text{BUN}_{\text{max}}$	0.139	0.213

表 3 存活组与死亡组急性百草枯中毒患者来诊 72 h 临床指标比较

Table 3 Comparison of clinical indicators of acute paraquat poisoning patients on 72 h after admission between the survival and non-survival groups

指标	存活组 (n=47)	死亡组 (n=35)	Z 值	P 值
$\text{WBC}_{\text{max}}$ ( $10^9/\text{L}$ )	10.4(7.82,15.27)	13.1(9.46,17.1)	-1.472	0.141
$\text{pH}_{\text{min}}$	7.38(7.34,7.44)	7.32(7.30,7.48)	-0.153	0.133
$\text{PaO}_{2\text{min}}$ (mmHg)	74(66,83)	51(48,55)	-7.514	<0.01
$\text{PaCO}_{2\text{min}}$ (mmHg)	33(28,38)	28(26,30)	-3.982	<0.01
$\text{Lac}_{\text{max}}$ (mmol/L)	3.2(2.1,4.0)	4.0(3.0,5.8)	-2.661	0.008
$\text{ALT}_{\text{max}}$ (U/L)	32(26,47)	36(26,45)	-0.422	0.673
$\text{TBil}_{\text{max}}$ ( $\mu\text{mol/L}$ )	17.7(13.3,22.4)	13.7(9.9,23.5)	-1.636	0.102
$\text{Cr}_{\text{max}}$ ( $\mu\text{mol/L}$ )	69(54,89)	86(59,324)	-1.529	0.129
$\text{BUN}_{\text{max}}$ ( $\mu\text{mol/L}$ )	5.9(4.1,7.3)	5.9(4.3,12.3)	-1.275	0.202
$\text{LPS}_{\text{max}}$ (U/L)	128(83,239)	417(127,1 419)	-3.099	0.002
$\text{AMS}_{\text{max}}$ (U/L)	127(87,224)	351(135,692)	-3.253	0.001

注: 计量资料不服从正态分布, 采用中位数 (四分位数) 进行统计描述, Mann-Whitney U 秩和检验进行统计推断, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义

表 4 Logistic 回归预后影响因素分析

Table 4 Logistic regression analysis of prognosis factors

因素	$\beta$ 值	OR(95%CI)	P 值
首诊血清 TNC 浓度	0.125	1.134(1.072~1.199)	<0.01
首诊 $\text{PaCO}_2$	-0.272	0.762(0.589~0.986)	0.053
首诊 LAC	-0.123	0.884(0.392~1.993)	0.767
首诊尿液 PQ 浓度	0.041	1.042(1.001~1.084)	0.056
72 h $\text{PaO}_{2\text{min}}$	0.013	1.013(0.828~1.239)	0.899
72 h $\text{PaCO}_{2\text{min}}$	0.163	1.177(0.890~1.556)	0.253
72 h $\text{LAC}_{\text{max}}$	-0.090	0.914(0.377~2.219)	0.843
72 h $\text{AMS}_{\text{max}}$	-0.003	0.997(0.993~1.001)	0.098
72 h $\text{LPS}_{\text{max}}$	0.002	1.002(1.000~1.004)	0.059

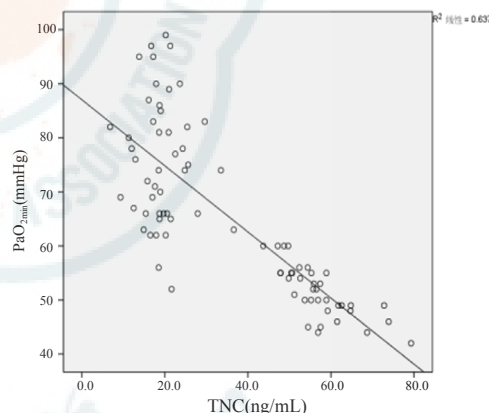


图 2 首诊血清 TNC 浓度与来诊 72 h  $\text{PaO}_{2\text{min}}$  相关性  
Fig 2 Correlation analysis of serum TNC level on admission and  $\text{PaO}_{2\text{min}}$  at 72 h after diagnosis

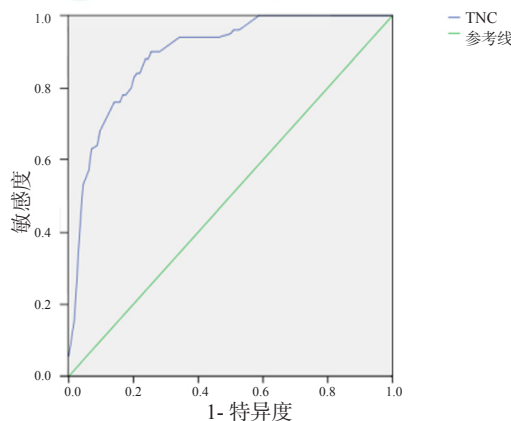


图 3 首诊血清 TNC 浓度受试者工作特征曲线  
Fig 3 ROC of serum TNC level on admission

72 h  $\text{PaO}_{2\text{min}}$ 、 $\text{pH}_{\text{min}}$ 、 $\text{PaCO}_{2\text{min}}$ 、 $\text{Lac}_{\text{max}}$ 、中毒后 72 h 肺 CT 阳性率具有相关性, 尤其和  $\text{PaO}_{2\text{min}}$  相关性最显著, 是预测急性 PQ 中毒患者肺损伤和预后的独立危险因素。

TNC 是一种细胞外基质大分子蛋白, 主要参与胚胎形成和器官发育, 在大多数成人生理及发育完全的器官中基本不表达。而在炎症、肿瘤、外伤以及自身免疫等疾病状态下, TNC 高表达于存在损伤修复过程的组织中, 且表达水平与组织的损伤程度明显相关<sup>[9-10]</sup>。TNC 升高受多种因素调控, 如各种细胞因子、生长因子、低氧、酸中毒、机械压力等, 同时升高的 TNC 在细胞外基质中也具有调控其他细胞功能的作用, 如在急性炎症反应期, TNC 通过白介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 等炎症介质参与急性炎症反应<sup>[11]</sup>, 诱导肥大细胞、巨噬细胞、嗜酸性细胞等在炎症部位募集<sup>[10]</sup>; 在各种类型的细胞中正向调节金属基质蛋白酶 (MMP)、诱导成纤维细胞向肌纤维细胞转化、促进细胞外基质细胞合成并分泌胶原蛋白等<sup>[12-15]</sup>。急性 PQ 中毒时, 由于肺泡 I 型和 II 型细胞具有主动摄取 PQ 的能力, 大量 PQ 分子在短时间内快速进入肺内, 通过氧化应激触发以炎症级联反应为主的肺内损伤, 受损肺泡细胞通过自分泌和旁分泌方式产生大量 TNC<sup>[8]</sup>, TNC 在肺泡细胞受损后立即出现表达水平的升高, 进而进入血液循环, 导致血清 TNC 浓度升高。因此本研究中, TNC 表达水平在急性 PQ 中毒患者首诊的血清中即出现明显升高, 但患者此时临床多表现为腐蚀性消化道症状<sup>[10]</sup>, 而肺损伤的临床表现、实验室结果以及临床体征均无明显异常。因此, 入院首诊血清 TNC 水平能较早反映肺损伤程度。

依据急性 PQ 中毒患者的临床特点, 本研究选取了首诊和中毒后 72 h 的肺部 CT 影像学 and 首诊和来诊 72 h 实验室生化检查指标进行比较分析。结果发现入院首次常规检查结果中, 只有尿 PQ 浓度定量、动脉血 Lac、 $\text{PaCO}_2$  组间差异有统计学意义, 而决定预后最关键的因素服毒量<sup>[16]</sup>, 却因受到患者的主观因素影响, 无法用作定量的判断标准, 只能作为大致参考。首诊尿 PQ 浓度虽然组间比较有差异, 但其受院外行洗胃和血液净化等治疗、来诊距服毒时间间隔以及膀胱存留尿液量等因素影响<sup>[17-18]</sup>, 对评估预后也存在一定局限性。来诊 72 h 的最差生化检查结果中  $\text{LPS}_{\text{max}}$ 、 $\text{AMS}_{\text{max}}$ 、 $\text{PaO}_{2\text{min}}$ 、 $\text{PaCO}_{2\text{min}}$ 、 $\text{Lac}_{\text{max}}$  组间比较差异有统计学

意义, 同时肺部影像学出现明显差异。但作为早期肺损伤评估指标, 显然在时间上均不具备优势。进一步 Logistic 多因素回归分析发现入院首次血清 TNC 浓度是急性 PQ 中毒患者预后的独立危险因素, 不受服毒后就诊时间、来诊尿 PQ 浓度等因素影响, AUC 为 0.895, 敏感度为 84%、特异度为 80%, cut-off 值为 41.9 ng/mL, 表明若入院首次血清 TNC 浓度高于 41.9 ng/mL, 则患者急性肺损伤及肺纤维化进展较快, 28 d 死亡风险较高。

进一步分析首诊血清 TNC 浓度与患者来诊 72 h 最差生化指标的关系, 发现入院首次血清 TNC 水平与 72 h 内  $\text{PaO}_{2\text{min}}$  相关性最大, 即血清 TNC 浓度越高, 相应的  $\text{PaO}_2$  越低, 肺损伤越重。而动物实验结果表明 TNC 在急性肺损伤后一周达到表达峰值, 而且后续表达与持续肺损伤程度以及损伤后过度修复所导致的纤维化密切相关<sup>[8]</sup>。虽然本研究未连续监测血清 TNC 表达变化, 但结合动物实验结果, 笔者认为 TNC 作为急性 PQ 中毒肺损伤标志物具有早期敏感度高, 持续表达时间长, 特异性较高等特点, 值得临床进一步研究和应用。

#### 参 考 文 献

- [1] 中国医师协会急诊医师分会. 急性百草枯中毒诊治专家共识 (2013)[J]. 中国急救医学, 2013, 33(6): 484-489. DOI:10.3969/j.issn.1002-1949.2013.6.002.
- [2] Sun B, Chen YG. Advances in the mechanism of paraquat-induced pulmonary injury[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2016, 20(8): 1597-1602.
- [3] 杨旭, 刘志. 联合应用早期尿液百草枯清除率及百草枯中毒严重指数对急性百草枯中毒患者预后评估的临床价值 [J]. 中华急诊医学杂志, 2017, 26(7): 795-801. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2017.07.015.
- [4] 王宏伟, 王书轩, 丁长伟. 百草枯中毒致肺损伤的 CT 表现 [J]. 生物医学工程与临床, 2008, 12(2): 119-122. DOI:10.13339/j.cnki.sglc.2008.02.014.
- [5] Brösicke N, Faissner A. Role of tenascins in the ECM of gliomas[J]. Cell Adhes Migrat, 2015, 9(1/2): 131-140. DOI:10.1080/19336918.2014.1000071.
- [6] Xu LJ, Xu J, Wang Z. Molecular mechanisms of paraquat-induced acute lung injury: a current review[J]. Drug Chem Toxicol, 2014, 37(2): 130-134. DOI:10.3109/01480545.2013.834361.
- [7] 田若辰 黄昌保 张锡刚. 百草枯中毒机制研究现状 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2013, 31(9):713-714. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-9391.2013.09.022.
- [8] Carey WA, Taylor GD, Dean WB, et al. Tenascin-C deficiency

- attenuates TGF- $\beta$ -mediated fibrosis following murine lung injury[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2010, 299(6): L785-793. DOI:10.1152/ajplung.00385.2009.
- [9] Midwood KS, Chiquet M, Tucker RP, et al. Tenascin-C at a glance[J]. *J Cell Sci*, 2016, 129(23): 4321-4327. DOI:10.1242/jcs.190546.
- [10] Midwood KS, Orend G. The role of tenascin-C in tissue injury and tumorigenesis[J]. *J Cell Commun Signal*, 2009, 3(3/4): 287-310. DOI:10.1007/s12079-009-0075-1.
- [11] Hemmati AA, Nazari Z, Motlagh ME, et al. The role of sodium cromolyn in treatment of paraquat-induced pulmonary fibrosis in rat[J]. *Pharmacol Res*, 2002, 46(3): 229-234. DOI:10.1016/s1043-6618(02)00122-6.
- [12] Kalebeyi I, Inada H, Nishiura R, et al. Tenascin-C upregulates matrix metalloproteinase-9 in breast cancer cells: Direct and synergistic effects with transforming growth factor  $\beta$  1[J]. *Int J Cancer*, 2003, 105(1): 53-60. DOI:10.1002/ijc.11037.
- [13] Nishiura R, Noda N, Minoura H, et al. Expression of matrix metalloproteinase-3 in mouse endometrial stromal cells during early pregnancy: Regulation by interleukin-1  $\alpha$  and tenascin-C[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2005, 21(2): 111-118. DOI:10.1080/09513590500168399.
- [14] de Wever O, Nguyen QD, van Hoorde L, et al. Tenascin-C and SF/HGF produced by myofibroblasts in vitro provide convergent pro-invasive signals to human colon cancer cells through RhoA and Rac[J]. *FASEB J*, 2004, 18(9): 1016-1018. DOI:10.1096/fj.03-1110fje.
- [15] Clark RAF. Biology of dermal wound repair[J]. *Dermatol Clin*, 1993, 11(4): 647-666. DOI:10.1016/s0733-8635(18)30218-3.
- [16] 聂时南, 黄昌保. 百草枯中毒诊治: 现状与前景 [J]. *临床急诊杂志*, 2016, 17(5): 329-332. DOI:10.13201/j.issn.1009-5918.2016.05.001.
- [17] 刘晓伟, 李晓飞, 裴培, 等. 服毒 - 血液灌流时间对急性百草枯中毒患者预后的影响 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2014, 23(11): 1198-1203. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2014.11.004.
- [18] Gawarammana IB, Buckley NA. Medical management of paraquat ingestion[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2011, 72(5):745-757. DOI:10.1111/j.1365-2125.2011.04026.x.

(收稿日期: 2018-12-16)

(本文编辑: 郑辛甜)

· 讣告 ·

## 悼念黄建群教授

黄建群, 男, 中共党员, 主任医师, 教授, 硕士生导师。1937年9月生于辽宁省盖县, 1965年于中国医科大学医疗系毕业后, 在中国医科大学附属第一医院参加工作, 牵头组建成立了中国医科大学附属第一医院急诊医学教研室。历任急诊医学教研室主任、党支部书记。他勤勤恳恳, 任劳任怨, 为人忠厚、谦虚谨慎、平易近人, 大公无私, 从不计较个人得失。无论是在急诊科, 还是在著名专家门诊的岗位上, 他总是一心扑在治病救人和教学育人工作上, 爱岗敬业, 默默奉献。

在任期间, 黄建群教授积极探索急诊医学科发展模式, 由最初无固定的急诊专业医师, 以各科选派轮转医生为主的“支援型”模式, 逐步固定医生, 发展“自主型”的急诊模式。他全力配合医院以急诊科作为龙头推进医疗改革和医院管理, 按照“以病人为中心”的服务理念, 将急诊初诊区进行“红、黄、绿”分区, 按照病情将病人导入不同区域, 提高了急诊急救能力和水平。黄建群教授于1989年在国内率先开展了急性心肌梗死超早期静脉溶栓治疗, 逐渐形成了“急危重心脑血管病基础与临床”研究方向, 大力开展关于急性冠脉综合征急诊救治的研究。他选派多名年轻医生、护士到美国、日本和中国香港地区学习先进医疗技术, 后均成为学术骨干, 建立起了一支高层次人才队伍。在CMB项目资助下, 先后为全国各大医院急诊科培训急诊急救人才20余名, 均已成为当地急诊医学科的带头人。他主编了《现代急症内科学》、《危重症临床》、《临床病例诊治演习》和《心脏急症》等专著。

黄建群教授曾任中华医学会急诊医学分会常委、继续教育学组组长; 中华医学会医疗事故技术鉴定专家库成员; 辽宁省医学会急诊医学分会主任委员, 《急诊医学》第3、4届编委会编委, 《中华急诊医学杂志》第1、2届编委会编委, 为我国的急诊医学事业鞠躬尽瘁, 为急诊医学的医疗、教学与科研工作做出了卓越的贡献。

黄建群教授因病医治无效, 于2019年2月6日16时08分在沈阳逝世, 享年82岁。黄建群教授是中国急诊医学的开拓者之一, 他的一生奉献给了急诊医学事业, 我们将永远怀念他。

寿终德旺在, 身去音容存。叶落归根际, 已是永别时! 黄建群教授千古!