

基质金属蛋白酶-9对百草枯中毒患者预后的预测价值

刘景艳 郭玉娟 宋永站 林殿杰

276003 山东临沂, 临沂市人民医院急诊科(刘景艳、郭玉娟); 276003 山东临沂, 临沂市中医医院胃镜室(宋永站); 250021 山东济南, 山东大学附属省立医院呼吸科(林殿杰)

通讯作者: 林殿杰, Email: lindianjie@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.02.010

【摘要】目的 观察口服百草枯(PQ)中毒患者外周血基质金属蛋白酶-9(MMP-9)的基因表达情况,并评价其对PQ中毒预后的预测价值。**方法** 选择2013年1月至2014年6月临沂市人民医院收治的口服PQ中毒患者37例,根据28d存活情况分为存活组(26例)和死亡组(11例);同期选择10例健康体检者作为对照。PQ中毒患者于入院1d、3d取外周静脉血3mL,健康对照组于体检当日取空腹静脉血3mL,采用反转录-聚合酶链反应(RT-PCR)检测外周血单核细胞(PBMCs)中MMP-9的基因表达,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定血清MMP-9含量;采用高效液相色谱法(HPLC)检测PQ中毒患者血清PQ水平,并记录服毒量。采用Spearman相关法分析服毒量、血清PQ水平与外周MMP-9的相关性。绘制受试者工作特征曲线(ROC),评价外周血MMP-9水平对口服PQ中毒患者28d预后的预测价值。**结果** 37例口服PQ中毒患者入院1d血清PQ水平为 (2.60 ± 1.29) mg/L,服毒量50.0(7.5, 60.0)mL。两组患者PBMCs中MMP-9基因表达和血清MMP-9含量均明显高于健康对照组,且随时间延长逐渐升高,以死亡组升高更为显著(PBMCs中MMP-9基因表达(A值):1d为 2.84 ± 1.16 比 0.95 ± 0.23 ,3d为 4.22 ± 1.75 比 1.29 ± 0.30 ;血清MMP-9含量(μ g/L):1d为 2791.48 ± 1230.88 比 807.81 ± 279.86 ,3d为 4384.21 ± 1781.97 比 1131.14 ± 291.76 ,均 $P < 0.05$)。相关性分析显示:口服PQ中毒患者血清PQ水平、服毒量与外周血PBMCs中MMP-9基因表达和血清MMP-9含量均呈显著正相关(均 $P = 0.000$)。ROC曲线分析显示:入院1d MMP-9基因表达和3d血清MMP-9含量对口服PQ中毒患者28d后有预测价值,ROC曲线下面积(AUC)分别为0.820和0.776。当入院1d MMP-9基因表达量截断值为0.90时,其敏感度和特异度分别为80.00%、63.64%;入院3d血清MMP-9含量截断值为904.36 μ g/L时,其敏感度和特异度分别为80.00%、72.73%。**结论** 口服PQ中毒可导致患者体内MMP-9基因表达和血清MMP-9含量升高,MMP-9基因表达对口服PQ中毒后有预测价值。

【关键词】 百草枯; 中毒; 基质金属蛋白酶-9

基金项目: 山东省医药卫生科技发展计划项目(2011HW021)

The predictive value of matrix metalloproteinase-9 for prognosis of patients with paraquat poisoning

Liu Jingyan, Guo Yujuan, Song Yongzhan, Lin Dianjie

Department of Emergency, Linyi People's Hospital, Linyi 276003, Shandong, China (Liu JY, Guo YJ); Department of Digestion, Chinese Medicine Hospital in Linyi City, Linyi 276003, Shandong, China (Song YZ); Department of Respiration, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong University, Jinan 250021, Shandong, China (Lin DJ)
Corresponding author: Lin Dianjie, Email: lindianjie@126.com

【Abstract】Objective To detect the expression of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) gene in peripheral blood of patients with oral paraquat (PQ) poisoning and evaluate its predictive value for their prognosis. **Methods** Thirty-seven cases of oral PQ poisoning admitted to Linyi People's Hospital from January 2013 to June 2014 were enrolled, and they were divided into survival group (26 cases) and death group (11 cases) according to the survival situation in 28 days after poisoning; a healthy control group included 10 healthy people selected in the same period. The peripheral blood 3 mL was collected from each PQ patient on the 1st and 3rd day after admission, and in the healthy control group, 3 mL peripheral venous blood was obtained under fast on the day for physical examination. The MMP-9 gene expression of peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) was detected by reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) methods; the serum MMP-9 concentration was determined by using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA); the serum PQ level was detected by high performance liquid chromatography (HPLC), and the amount of poison orally taken was recorded. The correlations between PQ amount orally taken, serum PQ level and MMP-9 expression were analyzed by Spearman correlation analysis. A receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to evaluate the predictive value of peripheral blood MMP-9 level for the 28-day prognosis of PQ poisoning patients. **Results** After admission the 1 day serum PQ level was (2.60 ± 1.29) mg/L, and the amount of poison taken was 50.0 (7.5, 60.0) mL in the 37 patients with oral PQ poisoning. The MMP-9 gene expression level in PBMCs and serum MMP-9 protein level of both PQ poisoning groups were significantly higher than those of healthy control group, and the levels were gradually increased with the extension of poisoning time; the degrees of elevation in death group were more significant [the PBMCs' MMP-9 gene expression (A value): 2.84 ± 1.16 vs. 0.95 ± 0.23 on the 1st poisoning day, 4.22 ± 1.75 vs. 1.29 ± 0.30 on the 3rd poisoning day; serum MMP-9 concentration (μ g/L): 2791.48 ± 1230.88 vs. 807.81 ± 279.86 on the 1st poisoning day, 4384.21 ± 1781.97 vs. 1131.14 ± 291.76 on the 3rd poisoning day, all $P < 0.05$]. Correlation analysis showed: there were significant positive correlations of oral PQ amount, serum PQ

concentration to the MMP-9 gene expression in PBMCs and serum MMP-9 protein concentration in patients with oral PQ poisoning (all $P = 0.000$). ROC curve analysis showed: the MMP-9 gene expression in PBMCs on the 1st day and the serum MMP-9 content on the 3rd day after admission had predictive value for 28-day prognosis in patients with oral PQ poisoning, and the ROC areas under the curve (AUC) was 0.820 and 0.776 respectively. When the cutoff value of MMP-9 gene expression level on the 1st day after admission was 0.90, the predictive sensitivity and specificity were 80.00% and 63.64% respectively; when the cutoff value of serum MMP-9 protein content on the 3rd day after admission was 904.36 $\mu\text{g/L}$, the predictive sensitivity and specificity were 80.00% and 72.73% respectively. **Conclusion** Oral PQ poisoning can lead to the MMP-9 gene expression in PBMCs and elevation of serum MMP-9 protein level in the body, and the MMP-9 gene expression has predictive value for the prognosis of patients with oral PQ poisoning.

【Key words】 Paraquat; Poisoning; Matrix metalloproteinase-9

百草枯(PQ)中毒是内科常见急危重症,病死率为 30.0%~88.9%^[1-2]。PQ 中毒早期可引起急性肾衰竭(ARF)、肝功能障碍、心肌损害、胰腺损伤、急性肺损伤(ALI)等多器官功能衰竭;即使患者渡过急性期,后期也可合并肺间质纤维化,严重影响患者呼吸功能,致残甚至致死。近年来针对 PQ 中毒患者的预后评估开展了大量研究。王金柱等^[3]观察 176 例 PQ 中毒患者发现其预后与中毒剂量、中毒至洗胃时间和血尿素氮(BUN)等因素有关;焦峰军等^[4]研究显示,PQ 中毒患者的服毒量、入院时白细胞计数(WBC)和血肌酐(SCr)水平可作为 PQ 中毒预后的危险因素;孙裕强等^[5]研究显示,早期血浆 PQ 浓度是判断 PQ 中毒患者预后的指标。

基质金属蛋白酶(MMP)包括多种蛋白酶,其中 MMP-9 的主要作用底物为 IV、V、VII、X、XI 型胶原以及蛋白聚糖的核心蛋白和明胶、弹性蛋白、纤维黏连蛋白等。研究显示,急性 PQ 中毒大鼠肺组织 MMP-2、MMP-9^[6-7]和 MMP 组织抑制剂 1(TIMP-1)基因表达明显上调,MMP/TIMP-1 表达失衡参与了 PQ 中毒导致的肺纤维化过程^[8-9]。目前,有关 PQ 中毒患者体内 MMP-9 的基因表达情况的研究较少,本研究通过检测 PQ 中毒患者外周血单核细胞(PBMCs)中 MMP-9 的基因表达,分析 MMP-9 基因表达与预后的关系,为 PQ 中毒患者预后判断和指导治疗提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象:选择 2013 年 1 月至 2014 年 6 月临沂市人民医院收治的 PQ 中毒患者 37 例。

1.1.1 纳入标准:口服 PQ 中毒;中毒 24 h 内;无其他基础疾病或药物中毒;中毒后均进行洗胃。

1.1.2 排除标准:①其他途径中毒;②中毒超过 24 h;③合并其他基础疾病或毒物中毒;④中毒后未洗胃;⑤患者或家属不同意进行试验观察和随访。

1.1.3 剔除标准:①观察期间放弃治疗;②中途退出研究;③随访过程中失访。

1.1.4 伦理学:本研究符合医学伦理学标准,并经医院医学伦理委员会批准,所有检测和治疗方法均取得患者或家属知情同意,并签署知情同意书。

1.2 病例分组:随访至患者中毒后 28 d,根据预后情况分为存活组(26 例)和死亡组(11 例);同期选择 10 例健康体检者作为对照。

1.3 观察指标及方法:PQ 中毒患者于入院 1 d、3 d 取外周静脉血 3 mL,健康对照者于体检当日取空腹静脉血 3 mL,注入血常规管内抗凝混匀备测。

1.3.1 血清 PQ 水平测定:采用高效液相色谱法(HPLC)测定血清 PQ 水平。

1.3.2 MMP-9 基因表达测定:采用反转录-聚合酶链反应(RT-PCR)检测 PBMCs 中 MMP-9 基因表达。采用 TRIzol 法提取 PBMCs 总 RNA,计算含量和纯度,并鉴定 RNA 完整性,合成 cDNA 第一链,于 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存。引物由英潍捷基(上海)贸易有限公司设计并合成。PCR 反应管中加入含无 RNA 酶水 8 μL 、P1 和 P2 引物各 0.5 μL 、热反应混合物 10 μL 、终浓度为 20~40 ng/ μL 的 cDNA 模板 1 μL ,配成 20 μL 反应体系,离心混匀后,95 $^{\circ}\text{C}$ 预变性 5 min 进入循环,95 $^{\circ}\text{C}$ 变性 30 s,55 $^{\circ}\text{C}$ 退火 20 s,72 $^{\circ}\text{C}$ 延伸 20 s,经 35 个循环扩增后,72 $^{\circ}\text{C}$ 延伸 10 min,4 $^{\circ}\text{C}$ 保存。制成凝胶后采用凝胶成像系统进行紫外线显影成像,并分析吸光度(A)值,以目的基因与内参照 3-磷酸甘油醛脱氢酶(GADPH)的 A 值比值作为目的基因表达量。

1.3.3 血清 MMP-9 含量测定:采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定血清 MMP-9 含量,操作按试剂盒(美国 R&D 公司)说明书进行。

1.3.4 相关性分析:采用 Spearman 相关法分析血清 PQ 水平、服毒量与 MMP-9 的相关性。

1.3.5 外周血 MMP-9 水平对预后的预测价值:绘制受试者工作特征曲线(ROC),评价外周血 MMP-9 水平对 PQ 中毒患者 28 d 预后的预测价值。

1.4 统计学方法:使用 SPSS 19.0 统计软件分析数

据。采用 Kolmogorov-Smirnov 法对计量资料进行正态性检验,符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较采用单因素方差分析,两两比较方差齐时用 LSD 法检验,方差不齐时用 Tamhane T2 法检验;非正态分布的计量资料以中位数(四分位数)[$M(Q_L, Q_U)$]表示,多组间比较用非参数 Kruskal-Wallis H 检验,用 Mann-Whitney U 检验行两组间比较。采用 Spearman 相关法分析血清 PQ 水平、服毒量与 MMP-9 的相关性;绘制 ROC 曲线,评价外周血 MMP-9 水平对 PQ 中毒患者 28 d 预后的预测价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料(表 1):37 例口服 PQ 中毒患者均纳入分析,其中男性 17 例,女性 20 例;年龄 14 ~ 59 岁,平均 (30.97 ± 11.54) 岁;入院 1 d 血清 PQ 水平为 (2.60 ± 1.29) mg/L;服毒量 3 ~ 900 mL,平均 50.0(7.5, 60.0) mL;住院期间死亡 11 例、存活 26 例,随访至中毒后 28 d,未再有患者死亡。死亡组患者年龄偏大,服毒量和血清 PQ 水平均明显高于存活组(均 $P < 0.05$);而两组性别无明显差异。

表 1 口服 PQ 中毒 28 d 存活和死亡患者临床资料比较

组别	例数(例)	性别(例)		年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	服毒量[mL, $M(Q_L, Q_U)$]	血清 PQ (mg/L, $\bar{x} \pm s$)
		男性	女性			
存活组	26	13	13	27.35 ± 10.15	17.5(5.0, 30.0)	2.07 ± 0.67
死亡组	11	4	7	37.73 ± 11.53	50.0(35.0, 60.0)	4.12 ± 1.74
χ^2/t 值		0.749		7.468	5.458	5.260
P 值		0.463		0.010	0.025	0.000

2.2 PBMCs 中 MMP-9 基因表达(表 2):两组 PQ 中毒患者入院 1 d、3 d PBMCs 中 MMP-9 基因表达量均明显高于健康对照组(均 $P < 0.01$),且随时间延长逐渐升高,以死亡组升高更为显著(均 $P < 0.05$)。

表 2 3 组受试者 MMP-9 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数(例)	PBMCs 中 MMP-9 基因表达(A 值)	血清 MMP-9 ($\mu\text{g/L}$)
健康对照组	入组时	10	0.95 ± 0.38	171.94 ± 24.89
存活组	入院 1 d	26	0.95 ± 0.23 ^a	807.81 ± 279.86 ^a
	入院 3 d	26	1.29 ± 0.30 ^a	1 131.14 ± 291.76 ^a
死亡组	入院 1 d	11	2.84 ± 1.16 ^{ab}	2 791.48 ± 1 230.88 ^{ab}
	入院 3 d	9	4.22 ± 1.75 ^{ab}	4 384.21 ± 1 781.97 ^{ab}

注:与健康对照组比较,^a $P < 0.01$;与存活组比较,^b $P < 0.05$

2.3 血清 MMP-9 含量(表 2):两组 PQ 中毒患者入院 1 d、3 d 血清 MMP-9 含量均明显高于健康对照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$),且随时间延长两组血清 MMP-9 含量均逐渐升高,以死亡组升高更为显著(均 $P < 0.01$)。

2.4 相关性分析(表 3):服毒量与血清 PQ 水平呈显著正相关($r = 0.741, P = 0.000$),且二者与 MMP-9 基因表达和血清 MMP-9 含量均呈显著正相关(均 $P = 0.000$)。

表 3 口服 PQ 中毒患者服毒量、血清 PQ 水平与入院各时间点 PBMCs 中 MMP-9 基因表达和血清 MMP-9 含量的相关性分析

指标	r 值	P 值	指标	r 值	P 值
服毒量与 1 d MMP-9 基因	0.675	0.000	PQ 与 1 d MMP-9 基因	0.672	0.000
服毒量与 3 d MMP-9 基因	0.746	0.000	PQ 与 3 d MMP-9 基因	0.703	0.000
服毒量与 1 d MMP-9 含量	0.593	0.000	PQ 与 1 d MMP-9 含量	0.596	0.000
服毒量与 3 d MMP-9 含量	0.739	0.000	PQ 与 3 d MMP-9 含量	0.705	0.000

2.5 外周血 MMP-9 水平对预后的预测价值(图 1;表 4):入院 1 d MMP-9 基因表达和 3 d 血清 MMP-9 含量对口服 PQ 中毒患者 28 d 预后具有预测价值,ROC 曲线下面积(AUC)分别为 0.820 和 0.776。当入院 1 d MMP-9 基因表达、3 d 血清 MMP-9 含量截断值分别为 0.90 和 904.36 $\mu\text{g/L}$ 时,敏感度均为 80.00%,特异度分别为 63.64% 和 72.73%。

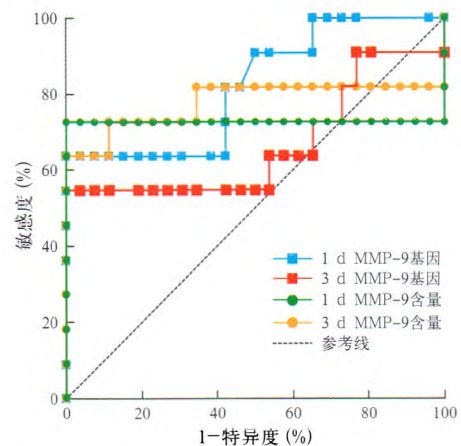


图 1 外周血 MMP-9 水平预测 PQ 中毒患者 28 d 预后的 ROC 曲线

表 4 外周血 MMP-9 水平对口服 PQ 中毒患者 28 d 预后的预测价值

指标	AUC	95%CI	截断值	敏感度(%)	特异度(%)	约登指数	P 值
1 d PBMCs 中 MMP-9 基因	0.820	0.659 ~ 0.926	0.90	80.00	63.64	0.636	0.000
3 d PBMCs 中 MMP-9 基因	0.727	0.556 ~ 0.860	0.93	80.00	72.73	0.727	0.107
1 d 血清 MMP-9 含量	0.664	0.491 ~ 0.811	826.44	80.00	54.55	0.546	0.187
3 d 血清 MMP-9 含量	0.776	0.609 ~ 0.803	904.36	80.00	72.73	0.636	0.022

注:95%CI 为 95% 可信区间

3 讨论

MMPs 是一组含 Zn²⁺ 的、可以降解细胞外基质 (ECM) 的重要蛋白酶^[10-11]。研究证实 MMPs 参与人体众多的生理和病理过程^[12]。正常情况下 MMPs 在体内表达很少,但在细菌、中毒、炎症因子刺激下可大量表达,参与疾病的发展过程。MMP-9 可以促进上皮细胞再生,活化转化生长因子-β (TGF-β)、剪切型胶原,降解凝胶型胶原、弹性蛋白及 α₁-蛋白酶抑制剂,有助于上皮细胞穿透基底膜,参与中性粒细胞跨膜移行。研究显示,多器官功能障碍综合征 (MODS) 动物体内 MMP-9 明显升高,是 MODS 的标志物^[13]。MMP-9 也参与了 ALI 和肺纤维化的发病过程。研究表明,ALI 大鼠肺组织中 MMP-9、MMP-2 基因表达和血清 MMP-9、MMP-2 含量明显升高^[14]。Tomita 等^[15]研究也发现,PQ 中毒小鼠肺组织 MMP-1α、MMP-12、MMP-9 基因表达上调。MMP-9 同样也参与了 ALI 的发生过程,其在高氧导致 ALI 小鼠体内表达上调^[16]。Ruiz 等^[17]研究显示,在 PQ 致肺纤维化小鼠模型中,不同阶段 MMPs 有不同变化,MMPs 与 TIMP 之间不平衡,过度胶原分解和肺泡上皮凋亡参与了 PQ 导致肺纤维化的发生过程。MMP-9 与肿瘤坏死因子-α (TNF-α)、TGF-β 和白细胞介素-10 (IL-10) 构成复杂的细胞因子网络,参与肺脏炎症反应过程。研究表明,PQ 中毒 48 h 患者血清 TGF-β、TNF-α、IL-10 明显升高,并伴有早期肝肾功损害和肺损伤的表现^[18]。这些研究均表明 MMP-9 通过与炎症细胞因子构成网络,降解 ECM 等,参与 ALI 和肺纤维化过程。

本研究通过检测口服 PQ 中毒患者 PBMCs 中 MMP-9 基因表达情况和血清 MMP-9 含量发现,PQ 中毒患者 PBMCs 中 MMP-9 基因表达和血清 MMP-9 含量均明显高于健康对照组,且死亡组患者升高更为显著。杨润秀等^[19]研究发现,PQ 中毒患者血清 MMP-9 含量在入院时及中毒 7、14、28 d 均较健康对照组明显升高。赵岩^[20]研究也发现,PQ 中毒死亡组患者 MMP-9、TNF-α、IL-6 较存活组明显升高。本研究显示,PQ 中毒患者服毒量、血清 PQ 水平与 MMP-9 水平呈正相关,说明 PQ 可以导致患者体内 MMP-9 基因激活。随着 PQ 诱发的炎症细胞因子网络的激活,MMP-9 基因表达量也逐渐增加,同时伴随 MMP-9 含量升高,而过度激活的 MMP-9 基因表达也与 PQ 中毒患者的病情严重程度有关。ROC 曲线分析显示,MMP-9 基因表达和血清含量可以预测 PQ 中毒患者预后,入院 1 d MMP-9

基因表达超过 0.90,入院 3 d 血清 MMP-9 含量超过 904.36 μg/L 预测死亡的敏感度均为 80.00%,特异度分别为 63.64% 和 72.73%,说明能较好地预测 PQ 中毒患者的预后。

综上所述,监测 PQ 中毒患者 PBMCs 中 MMP-9 基因表达和血清 MMP-9 含量,有助于判断 PQ 中毒患者的预后,以指导下一步治疗。

参考文献

- [1] 刘景艳,李兰荣,金慧燕,等.急性百草枯口服中毒患者预后的影响因素[J].中华劳动卫生职业病杂志,2012,30(9):686-687.
- [2] 马增香,王文生,卢青龙,等.急性百草枯中毒 106 例临床分析[J].中华劳动卫生职业病杂志,2009,27(8):493-494.
- [3] 王金柱,兰超,李莉,等.176 例急性百草枯中毒患者预后危险因素分析[J].中国中西医结合急救杂志,2013,20(4):240-243.
- [4] 焦峰军,祝文,王涛宁,等.急性百草枯中毒患者预后危险因素分析[J].中华危重病急救医学,2015,27(11):906-910.
- [5] 孙裕强,刘志.血浆定量及尿液定性检测百草枯浓度对急性百草枯中毒患者预后的早期评估价值[J].中华危重病急救医学,2016,28(10):886-890.
- [6] 周毅武,何庆,张蜀.急性百草枯中毒大鼠肺组织中 MMP-2 和 MMP-9 表达的变化研究[J].现代预防医学,2007,34(12):2251-2252,2257.
- [7] Selman M, King TE, Pardo A. Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy [J]. Ann Intern Med, 2001, 134(2): 136-151.
- [8] 邵春风,常秀丽,吴强恩,等. PDTC 对百草枯致肺损伤大鼠 TGF-β1 及 MMP-2 和 TIMP-1 表达的影响[J].中华劳动卫生职业病杂志,2008,26(10):577-582.
- [9] Wang BL, Tu YY, Fu JF, et al. Unbalanced MMP/TIMP-1 expression during the development of experimental pulmonary fibrosis with acute paraquat poisoning [J]. Mol Med Rep, 2011, 4(2): 243-248.
- [10] 范玉晶,韩明子.基质金属蛋白酶和消化道肿瘤的相关性[J].世界华人消化杂志,2004,12(9):2174-2176.
- [11] Risinger GM, Hunt TS, Updike DL, et al. Matrix metalloproteinase-2 expression by vascular smooth muscle cells is mediated by both stimulatory and inhibitory signals in response to growth factors [J]. J Biol Chem, 2006, 281(36): 25915-25925.
- [12] Ohtake Y, Tojo H, Seiki M. Multifunctional roles of MT1-MMP in myofiber formation and morphostatic maintenance of skeletal muscle [J]. J Cell Sci, 2006, 119(Pt 18): 3822-3832.
- [13] Teng L, Yu M, Li JM, et al. Matrix metalloproteinase-9 as new biomarkers of severity in multiple organ dysfunction syndrome caused by trauma and infection [J]. Mol Med, 2012, 10(18): 29-37.
- [14] 李旭,郑振,马晓春.肝素对急性肺损伤大鼠基质金属蛋白酶 2 和 9 活性的影响[J].中华危重病急救医学,2012,24(10):608-611.
- [15] Tomita M, Okuyama T, Katsuyama H, et al. Mouse model of paraquat-poisoned lungs and its gene expression profile [J]. Toxicology, 2007, 231(2-3): 200-209.
- [16] 张向峰,丁少芳,高元明,等.多种基质金属蛋白酶在高氧所致急性肺损伤中的表达[J].中华危重病急救医学,2006,18(8):449-451.
- [17] Ruiz V, Ordóñez RM, Berumen J, et al. Unbalanced collagenases/TIMP-1 expression and epithelial apoptosis in experimental lung fibrosis [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2003, 285(5): L1026-1036.
- [18] 孔庆福,张华,王丽,等.急性百草枯中毒早期器官损害与细胞因子的变化[J].中国中西医结合急救杂志,2010,17(3):159-162.
- [19] 杨润秀,陈进玲,刘志宁.百草枯中毒肺纤维化患者血清基质金属蛋白酶及其抑制剂水平的变化[J].中国全科医学,2011,14(2):210-211.
- [20] 赵岩. PQ 患者血清 MMP-9 和 TNF-α、IL-6 的变化及与预后相关性的研究[D].长春:吉林大学,2009.

(收稿日期:2016-09-12)