

Syndecan-1 在急性百草枯中毒肺损伤的表达意义*

李英¹ 韩丽¹ 柴成国²

[摘要] 目的:探讨多配体蛋白聚糖-1(Syndecan-1)在急性百草枯中毒(acute paraquat poisoning, APP)肺损伤患者中的表达意义。方法:选取 2018 年 1 月—2020 年 12 月衡水市第二人民医院收治的 APP 患者 136 例,根据患者住院期间生存情况分为死亡组 87 例和存活组 49 例。分别在入院后 24、72 h,检测 C 反应蛋白(CRP)、白介素-6(IL-6)、白介素-10(IL-10)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α);同时采用 ELISA 法检测 Syndecan-1、透明质酸(hyaluronic acid, HA)、硫酸类肝素(heparan sulfate, HS)。入院后 72 h 用 Murray 肺损伤评分系统对肺损伤程度进行评估。结果:生存组和死亡组患者性别、年龄、体质量比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。死亡组服毒剂量、就诊时间与生存组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。入院后 24 h,生存组和死亡组 CRP、IL-6、IL-10、TNF- α 比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。死亡组 HA、Syndecan-1、HS 高于生存组,差异有统计学意义($P<0.05$)。入院后 72 h,死亡组 CRP、IL-6、IL-10、TNF- α 、HA、Syndecan-1、HS 明显高于生存组,差异有统计学意义($P<0.05$)。生存组和死亡组入院后 72 h 的 CRP、IL-6、IL-10、TNF- α 、HA、Syndecan-1、HS 均高于入院后 24 h,差异有统计学意义($P<0.05$)。相关性分析:入院后 72 h,APP 患者多糖包被降解产物 HA、Syndecan-1、HS 与 Murray 肺损伤评分之间呈正相关($r=0.667, P=0.013; r=0.732, P=0.004; r=0.661, P=0.014$)。ROC 曲线显示,入院 24 h Syndecan-1 对肺损伤患者预后有一定预测价值;入院 72 h Syndecan-1 对肺损伤患者预后的预测价值最大。结论:Syndecan-1 在 APP 患者急性肺损伤早期升高,与 Murray 肺损伤评分有一定相关性,对评估 APP 肺损伤有临床预测价值。

[关键词] 急性百草枯中毒;急性肺损伤;多配体蛋白聚糖-1;预后

DOI:10.13201/j.issn.1009-5918.2023.05.005

[中图分类号] R595 **[文献标志码]** A

Significance of Syndecan-1 expression in acute paraquat poisoning lung injury

LI Ying¹ HAN Li¹ CHAI Chengguo²

(¹Department of Critical Care Medicine, Hengshui Second People's Hospital, Hengshui, Hebei, 053000, China; ²Department of Critical Care Medicine, Hengshui People's Hospital)

Corresponding author: LI Ying, E-mail: hlxl5930374203@163.com

Abstract Objective: To investigate the significance of Syndecan-1(SDC-1) expression in patients with acute paraquat poisoning(APP) lung injury. **Methods:** A total of 136 patients with APP admitted to our hospital from January 2018 to December 2020 were selected, and the patients were divided into 87 cases in the death group and 49 cases in the survival group according to their during hospitalization. C-reactive protein(CRP), interleukin-6(IL-6), interleukin-10(IL-10), and tumor necrosis factor- α (TNF- α) were detected at 24 h and 72 h after admission, respectively; hyaluronic acid(HA), multiligand proteoglycan-1(SDC-1), and heparan sulfate(HS) were also detected by ELISA. The degree of lung injury was assessed by the Murray Lung Injury Scoring System 72 h after admission. **Results:** There was no statistically significant difference in gender, age, and body mass of patients in the survival and death groups($P>0.05$). There was a statistically significant difference in the dose of toxicity and the time of consultation in the death group compared with the survival group($P<0.05$). There was no statistical difference in CRP, IL-6, IL-10, and TNF- α between the survival and death groups at 24 h after admission($P>0.05$). HA, SDC-1, and HS were higher in the death group than in the survival group, and the differences were statistically significant($P<0.05$). At 72 h after admission, CRP, IL-6, IL-10, TNF- α , HA, SDC-1, and HS were significantly higher in the death group than in the survival group, and the difference was statistically significant($P<0.05$). In both the survival and death groups, CRP, IL-6, IL-10, TNF- α , HA, SDC-1, and HS were higher at 72 h after admission than at 24 h after admission, and the difference was statistically significant($P<0.05$). Correlation analysis: 72 h after admission, there was a positive correlation between polysaccharide-encapsulated degradation products HA, SDC-1, HS and Murray's lung injury score in APP patients($r=0.667, P=0.013; r=0.732, P=0.004; r=0.661, P=0.014$). OC showed that Syndecan-1 at 24 h after admission had lung injury patients; Syndecan-1 at 72 hours of admission had the greatest predictive value for prognosis of lung

*基金项目:2021 年度河北省医学科学研究重点课题(No:20210910)

¹衡水市第二人民医院重症医学科(河北衡水,053000)

²衡水市人民医院重症医学科

通信作者:李英, E-mail: hlxl5930374203@163.com

injury patients. **Conclusion:** Syndecan-1 is elevated early in acute lung injury in APP patients and is of good clinical value in assessing the condition and prognosis.

Key words acute paraquat poisoning; acute lung injury; Syndecan-1; prognosis

急性百草枯中毒(acute paraquat poisoning, APP)致死率达 50%~90%。百草枯(paraquat, PQ)对机体的毒性是多系统、多器官、多水平,对肺脏损伤是最严重的。APP 死亡主要发生在 1 周内,也是 PQ 所致肺早期损伤阶段^[1]。目前诊疗手段如何早期判断 APP 预后成为主要探讨的问题。肺血管内皮细胞是肺气血屏障的重要组成部分,是肺组织损伤后保持内环境稳定的重要屏障。多糖包被(endothelial glycocalyx, EG)是血浆-内皮细胞之间的屏障,通过多种机制和途径维护内皮细胞的功能,调节炎症反应;EG 破坏会增加肺毛细血管通透性,启动并扩大炎症反应,在急性肺损伤(acute lung injury, ALI)的发生、发展过程中起着重要作用^[2-3]。本研究通过观察 APP 患者 EG 脱落物的多配体蛋白聚糖-1(Syndecan-1)变化,探讨 Syndecan-1 在 APP 早期肺损伤的表达意义。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取自 2018 年 1 月—2020 年 12 月衡水市第二人民医院收治的 APP 患者 136 例,其中男 60 例,女 76 例;年龄 47~79(63.61±11.13)岁。符合国家职业卫生标准《职业性急性百草枯中毒的诊断(GBZ246-2013)》。纳入标准:①服用 20%百草枯原液;②口服剂量为 10~40 mL;③中毒时间<6 h。排除标准:①入院前已予血液净化者;②存在造成肺部组织损伤的原发病;③合并严重的肝肾功能不全者。根据患者住院期间生存情况分为死亡组 87 例,包括男 37 例,女 50 例;存活组 49 例,男 23 例,女 26 例。本研究已获得衡水市第二人民医院医学伦理委员会批准(No:2020-03-008)。所有研究对象对于研究内容知情并同意,患者家属均签署知情同意书。

1.2 治疗方法

参照 APP 诊治专家共识进行标准化治疗。入院后予以减少毒物吸收(洗胃)、促进体内毒物清除(导泻)、防治脏器损伤(环磷酰胺、大剂量肾上腺糖皮质激素、还原型谷胱甘肽、维生素 E、维生素 C)和对症支持(补液、利尿、纠正电解质紊乱、维持酸碱平衡)等治疗。

1.3 观察指标

分别在入院后 24、72 h,采用日立 7600 全自动生化分析仪检测 C 反应蛋白(CRP)、白介素-6(IL-6)、白介素-10(IL-10)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α);同时采集静脉血 5 mL,3 000 r/min,离心半径 10 cm,采用 ELISA 法检测透明质酸(HA)、Syndecan-1、硫酸类肝素(HS)(试剂盒由武汉博士德公司提供)。入院后 72 h 用 Murray 肺损伤评分系统

对肺损伤程度进行评估。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 23.0 软件进行统计分析,符合正态分布计量资料以 $\bar{X} \pm S$ 表示,2 组间比较采用独立样本 t 检验。计数资料以率或频率表示,比较采用 χ^2 检验。采用 Pearson 相关分析,分析 EG 与 Murray 肺损伤评分的相关性。采用受试者工作特征(ROC)曲线对 APP 患者进行预后的预测,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 生存组和死亡组临床资料比较

2 组患者性别、年龄、体质量比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。服毒剂量、就诊时间比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 生存组和死亡组炎症因子的比较

入院后 24 h,生存组和死亡组 CRP、IL-6、IL-10、TNF- α 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。入院后 72 h,死亡组 CRP、IL-6、IL-10、TNF- α 明显高于生存组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。生存组和死亡组,入院后 72 h,CRP、IL-6、IL-10、TNF- α 均高于入院后 24 h,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.3 生存组和死亡组 Syndecan-1 的比较

入院后 24 h,死亡组 HA、Syndecan-1、HS 高于生存组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。入院后 72 h,死亡组 HA、Syndecan-1、HS 明显高于生存组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。生存组和死亡组,入院后 72 h,HA、Syndecan-1、HS 均高于入院后 24 h,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

2.4 生存组和死亡组 Syndecan-1 降解产物的相关性分析

入院后 72 h,APP 患者 EG 降解产物 HA、Syndecan-1、HS 与 Murray 肺损伤评分之间呈正相关($r = 0.667, P = 0.013; r = 0.732, P = 0.004; r = 0.661, P = 0.014$)。即 APP 患者 Syndecan-1 升高越明显,患者肺损伤越重。

2.5 ROC 曲线分析

ROC 曲线分析结果显示,入院 24 h Syndecan-1 检测对 APP 肺损伤患者预后的预测:灵敏度 88.5%,特异度 78.3%(曲线下面积:0.836,95% CI:0.764~0.908, $P < 0.001$)。入院 72 h Syndecan-1 检测对 APP 肺损伤患者预后的预测:灵敏度 90.4%,特异度 80.4%(曲线下面积:0.864,95% CI:0.793~0.934, $P < 0.001$)。入院 24 h Syndecan-1 对肺损伤患者预后有一定预测价值,入院 72 h Syndecan-1 对肺损伤患者预后的预测价值最大。见图 1。

表1 生存组和死亡组临床资料的比较

项目	生存组(49例)	死亡组(87例)	t/χ^2	$\bar{X} \pm S$ P
性别(女)/例(%)	26(53.06)	50(57.47)	0.247	0.375
年龄/岁	61.70±12.34	64.87±11.98	0.485	0.627
体质量/kg	71.01±5.51	67.63±6.34	1.324	0.212
服毒剂量/mL	11.62±5.27	43.25±5.80	9.875	0.001
就诊时间/h	2.83±0.95	4.87±1.64	4.517	0.001

表2 生存组和死亡组炎症因子的比较

项目	生存组(49例)	死亡组(87例)	t	$\bar{X} \pm S$ P
IL-6/(ng/L)				
入院 24 h	30.61±2.14	31.75±3.48	1.471	0.169
入院 72 h	41.10±5.52 ¹⁾	65.59±7.76 ¹⁾	10.451	0.001
IL-10/(ng/L)				
入院 24 h	10.40±1.16	11.62±2.34	1.836	0.094
入院 72 h	19.42±5.89 ¹⁾	36.33±7.15 ¹⁾	8.975	0.001
TNF- α /(ng/L)				
入院 24 h	33.32±5.13	31.26±6.29	2.040	0.086
入院 72 h	45.27±7.55 ¹⁾	80.37±10.84 ¹⁾	11.266	0.001
CRP/(mg/L)				
入院 24 h	17.16±5.73	17.97±6.19	0.247	0.810
入院 72 h	25.21±6.65 ¹⁾	47.58±9.23 ¹⁾	13.925	0.001

与入院 24 h 比较,¹⁾ $P < 0.05$ 。

表3 生存组和死亡组 Syndecan-1 的比较

项目	生存组(49例)	死亡组(87例)	t	$\bar{X} \pm S$ P
HA/(μ g/L)				
入院 24 h	17.82±9.64	23.64±8.90	4.429	0.001
入院 72 h	41.28±12.53 ¹⁾	74.77±11.64 ¹⁾	14.003	0.001
Syndecan-1/(μ g/L)				
入院 24 h	22.05±4.03	26.92±6.18	3.403	0.011
入院 72 h	46.39±11.32 ¹⁾	93.88±13.56 ¹⁾	13.398	0.001
HS/(μ g/L)				
入院 24 h	27.26±6.19	33.14±8.27	3.524	0.005
入院 72 h	51.65±7.84 ¹⁾	80.85±9.63 ¹⁾	15.290	0.001

与入院 24 h 比较,¹⁾ $P < 0.05$ 。

3 讨论

口服 PQ 中毒约 2 h 后,血浆浓度达到高峰,中毒后逆浓度梯度吸收入肺组织,对肺泡上皮细胞、肺血管内皮细胞及肺泡巨噬细胞等均有明显的损伤作用,中毒后 6 h 即出现肺泡毛细血管内皮细胞被破坏,炎细胞浸润,12 h 出现不同程度肺间质内水肿,3 d 左右达到高峰^[4-5]。PQ 中毒机制主要有炎症反应、氧化应激损伤,还有炎性介质作用下导致的毛细血管内皮损伤。肺血管内皮细胞是 PQ 毒性损伤的重要靶点之一,肺泡毛细血管内皮细胞和肺泡上皮细胞的通透性在早期即可能发生改变增加,进而出现气体交换障碍、肺水肿^[6-7]。目前尚无统一的特异性指标预测患者的疾病进展及预后。

机体受 PQ 毒素刺激,造成肺泡上皮细胞发生过度炎症损伤。CRP 作为炎症标志物用于炎症损伤过程的判断与监测。TNF- α 是激活的单核巨噬细胞和内皮细胞分泌的细胞因子,直接作用于血管内皮细胞,使内皮细胞受损,毛细血管通透性增加,与 MODS 的发生有相关性^[8];IL-10 是细胞因子合成抑制因子,抑制炎症细胞的活性以及释放其他炎性因子,IL-10 水平呈现上升趋势,提示炎症损害反应最强时,抑制性反应也在继续。当抗炎介质过度表达和释放时引起免疫功能抑制,诱发和加重全身组织的损伤,与 APACHE-II 评分呈正相关^[9]。IL-6 不仅对各种炎症细胞和内皮细胞具有直接或间接的毒性作用,还诱导急性期蛋白的合成,与机

体致死率密切相关^[10]。本研究入院后 24 h,生存组和死亡组 CRP、IL-6、IL-10、TNF- α 比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。入院后 72 h,死亡组炎症因子明显高于生存组,且 2 组患者入院后 72 h 的炎症因子明显高于入院后 24 h(均 $P<0.05$)。CRP、IL-6、IL-10、TNF- α 水平升高,引起炎症级联反应,增加肺泡毛细血管基膜通透性,内皮屏障功能遭到破坏^[11],机体炎症反应越重,血管内皮屏障受损越严重。肺血管内皮细胞功能紊乱在百草枯中毒 ALI 中发挥重要作用^[12]。

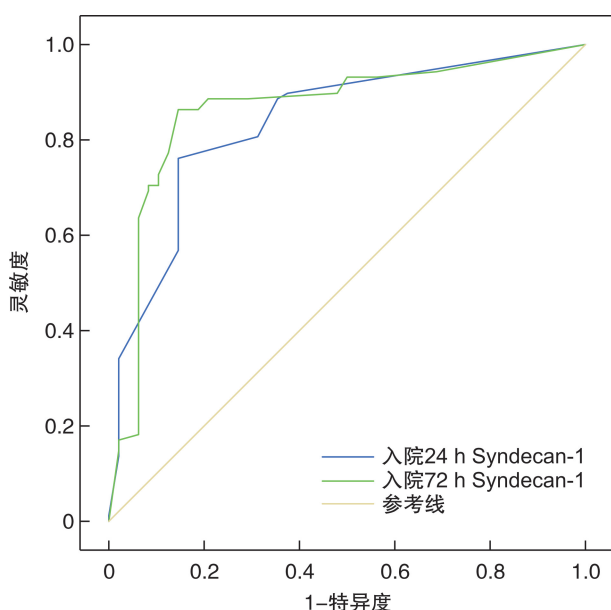


图 1 Syndecan-1 对肺损伤患者预后的接受者操作特性曲线

EG 是覆盖在血管内皮腔面的网状绒毛结构,与内皮细胞共同构成一个具有炎症屏障、机械传导功能的动态分子层屏障,其结构被破坏后会导致血管通透性增高,加重组织水肿,启动并扩大 ALI 的炎症反应^[13]。EG 阻止中性粒细胞黏附和渗出,影响物理应力的内皮转导,对内皮通透性具有活性调控作用,可减缓炎症损伤;在 ALI 病理过程中作为阻碍液体和蛋白渗出的屏障,同时影响 NO 介导的内皮通透性^[14-15]。Syndecan-1、HA、HS 为 EG 结构破坏后脱落的标志物。相关报道示血浆中 Syndecan-1 浓度明显升高,与 ALI 的严重程度相关^[16]。动物实验已证实,血浆 Syndecan-1 水平与 EG 厚度呈负相关,与微血管通透性呈正相关^[17]。HA 除了存在于血管内皮表面,HA 还存在于支气管周围和肺泡间/肺泡周围组织中,肺中 HA 水平升高是肺损伤的指标,HS 升高较 HA 更为显著^[18]。本研究入院后 24 h,死亡组 EG 高于生存组,差异有统计学意义。入院后 72 h,死亡组 EG 明显高于生存组($P<0.05$)。2 组患者入院后 72 h EG 明显高于入院后 24 h($P<0.05$)。入院后

72 h,APP 肺损伤患者 HA、Syndecan-1、HS 与 Murray 肺损伤评分之间呈正相关。即 EG 破坏程度越高,肺损伤程度越重,有助于 APP 患者的早期预警。采用 ROC 曲线分析的结果显示,入院 24 h Syndecan-1 对肺损伤患者预后具有预测价值,入院 72 h 的预测价值最大。

4 结论

临床通过控制炎症与氧化应激损伤,保护及稳定血管内皮细胞功能是目前相关研究的重要方向。早期评估疾病的预后,对于合理分配医疗资源、减少医疗纠纷极其重要,Syndecan-1 作为 APP 急性肺损伤的标志物,与 Murray 肺损伤评分有一定的相关性,有助于 APP 肺损伤预后的早期预测。但本研究仅为单中心研究,期待多中心、大样本研究进一步证实其临床应用价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Chen CK, Chen YC, Mégarbane B, et al. The acute paraquat poisoning mortality (APPM) score to predict the risk of death in paraquat-poisoned patients[J]. Clin Toxicol(Phila), 2022, 60(4): 446-450.
- [2] Patterson EK, Cepinskas G, Fraser DD. Endothelial glycocalyx degradation in critical illness and injury[J]. Front Med(Lausanne), 2022, 9: 898592.
- [3] Suzuki A, Tomita H, Okada H. Form follows function: the endothelial glycocalyx[J]. Transl Res, 2022, 247: 158-167.
- [4] 段琬钰,樊卓,张文迪,等. 我国 2008—2018 年急性百草枯中毒患者的流行病学分析[J]. 河北医科大学学报, 2022, 43(1): 80-83.
- [5] 闫永吉,李双,马瑞敏,等. 吡非尼酮干预百草枯所致大鼠肺纤维化实验研究[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2023, 41(2): 104-111.
- [6] Wu M, Zhou C, Li M, et al. Depletion of NK cells attenuates paraquat-induced acute lung injury by manipulating macrophage polarization[J]. Int Immunopharmacol, 2020, 86: 106698.
- [7] Kumar S, Gupta S, Bansal YS, et al. Pulmonary histopathology in fatal paraquat poisoning[J]. Autops Case Rep, 2021, 11: e2021342.
- [8] Xu F, Liu C, Zhou QZ, et al. Effects of sequential blood purification on the organ function and lethality in patients with paraquat-induced multiple organ dysfunction syndrome[J]. Am J Transl Res, 2022, 14(3): 1818-1825.
- [9] 陈东方,郑海,刘树峰,等. 不同细菌感染引起的脓毒血症患者炎症因子水平[J]. 中华医院感染学杂志, 2022, 32(3): 351-355.
- [10] Yuan HM, Liu Q, Yu YL. Dynamic changes of serum cytokines in acute paraquat poisoning and changes in patients' immune function[J]. IET Syst Biol, 2022, 16(3-4): 132-143.
- [11] 靳妍,刘志,孙宁,等. 内皮祖细胞移植对百草枯中毒所致急性肺损伤大鼠炎症因子表达的影响[J]. 中华全科医学, 2021, 19(1): 6-9.

(下转第 257 页)

- 通道效果评价分析[J]. 临床急诊杂志, 2022, 23(12): 827-831.
- [5] Lu Y, Loffroy R, Lau JY, et al. Multidisciplinary management strategies for acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding[J]. Br J Surg, 2014, 101(1): e34-e50.
- [6] 王连峰, 吴廷创. 顽固性上消化道出血多学科联合诊疗模式的探讨[J]. 中国医学创新, 2014, 11(20): 118-120.
- [7] 田丹, 魏捷, 晏晨, 等. 以多学科协作为导向的重症上消化道大出血的急诊综合治疗[J]. 临床急诊杂志, 2019, 20(2): 136-138.
- [8] Blatchford O, Murray WR, Blatchford M. A risk score to predict need for treatment for upper-gastrointestinal haemorrhage[J]. Lancet, 2000, 356(9238): 1318-1321.
- [9] 《中华消化外科杂志》编辑委员会, 《中华消化杂志》编辑委员会. 急性非静脉曲张性上消化道出血多学科防治专家共识(2019版)[J]. 中华消化外科杂志, 2019, 18(12): 1094-1100.
- [10] Stanley AJ, Laine L, Dalton HR, et al. Comparison of risk scoring systems for patients presenting with upper gastrointestinal bleeding: international multicentre prospective study[J]. BMJ, 2017, 356: i6432.
- [11] Abougergi MS, Charpentier JP, Bethea E, et al. A prospective, multicenter study of the AIMS65 score compared with the Glasgow-blatchford score in predicting upper gastrointestinal hemorrhage outcomes[J]. J Clin Gastroenterol, 2016, 50(6): 464-469.
- [12] Sung JJ, Chiu PW, Chan FKL, et al. Asia-Pacific working group consensus on non-variceal upper gastrointestinal bleeding: an update 2018[J]. Gut, 2018, 67(10): 1757-1768.
- [13] Kalkan C, Soykan I, Karakaya F, et al. Comparison of three scoring systems for risk stratification in elderly patients with acute upper gastrointestinal bleeding[J]. Geriatr Gerontol Int, 2017, 17(4): 575-583.
- [14] Siau K, Hodson J, Ingram R, et al. Time to endoscopy for acute upper gastrointestinal bleeding: results from a prospective multicentre trainee-led audit[J]. United European Gastroenterol J, 2019, 7(2): 199-209.
- [15] Lau JYW, Yu YY, Tang RSY, et al. Timing of endoscopy for acute upper gastrointestinal bleeding[J]. N Engl J Med, 2020, 382(14): 1299-1308.
- [16] Jeong N, Kim KS, Jung YS, et al. Delayed endoscopy is associated with increased mortality in upper gastrointestinal hemorrhage[J]. Am J Emerg Med, 2019, 37(2): 277-280.
- [17] Barkun AN, Almadi M, Kuipers EJ, et al. Management of nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: guideline recommendations from the international consensus group[J]. Ann Intern Med, 2019, 171(11): 805-822.
- [18] Stanley AJ, Laine L. Management of acute upper gastrointestinal bleeding[J]. BMJ, 2019, 364: i536.
- [19] de Franchis R, Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension[J]. J Hepatol, 2015, 63(3): 743-752.

(收稿日期: 2023-02-12)

(上接第252页)

- [12] 陈庆贤, 刘立伟, 吴茂森. 泮托拉唑对急性肺损伤模型大鼠和人肺微血管内皮细胞损伤的作用及作用机制[J]. 中国药业, 2022, 31(3): 65-71.
- [13] Villalba N, Baby S, Yuan SY. The endothelial glycocalyx as a double-edged sword in microvascular homeostasis and pathogenesis[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 711003.
- [14] 陈加弟, 龚迪, 易玉虎, 等. 血管内皮糖萼在脓毒症急性肺损伤病理机制及诊断治疗中的作用[J]. 解放军医学杂志, 2021, 46(4): 398-403.
- [15] Masola V, Zaza G, Arduini A, et al. Endothelial glycocalyx as a regulator of fibrotic processes[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(6): 2996.
- [16] Zhang D, Zhang JT, Pan Y, et al. Syndecan-1 shedding by matrix metalloproteinase-9 signaling regulates alveolar epithelial tight junction in lipopolysaccharide-induced early acute lung injury[J]. J Inflamm Res, 2021, 14: 5801-5816.
- [17] Ali MM, Mahmoud AM, Le Master E, et al. Role of matrix metalloproteinases and histone deacetylase in oxidative stress-induced degradation of the endothelial glycocalyx[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2019, 316(3): H647-H663.
- [18] Sugita S, Naito Y, Zhou L, et al. Hyaluronic acid restored protein permeability across injured human lung microvascular endothelial cells[J]. FASEB Bioadv, 2022, 4(9): 619-631.

(收稿日期: 2023-02-03)