

# 急性中毒合并医院相关性静脉血栓栓塞症危险因素及多指标预测价值

潘裕民<sup>1</sup>, 吴义刚<sup>1</sup>, 吴姗姗<sup>1</sup>, 秦正<sup>1</sup>, 胡梦涓<sup>1</sup>, 张劲松<sup>1,2</sup>, 乔莉<sup>1,3</sup>

(1. 南京医科大学第一附属医院急诊科, 江苏 南京 210029; 2. 南京医科大学中毒研究所; 3. 南京医科大学第一附属医院质量管理处)

**摘要:** **目的** 探讨医院相关性静脉血栓栓塞症 (HA-VTE) 相关危险因素, 以进一步提升急性中毒患者静脉血栓栓塞症 (VTE) 临床处理能力。**方法** 收集 2012 年 1 月 1 日—2023 年 6 月 30 日南京医科大学第一附属医院收治的急性中毒患者的临床资料, 根据影像学结果分为 VTE 组和非 VTE 组, 采用  $\chi^2$  检验、 $t$  检验或 Mann-Whitney  $U$  检验比较两组患者的临床资料特征。通过单因素和多因素 Logistic 回归分析筛选危险因素, 采用受试者工作特征曲线 (ROC) 分析危险因素的临床预测效果。**结果** 共纳入 86 例急性中毒患者, 年龄、毒性分级、服用抗精神类药物、肺部感染、使用糖皮质激素、C-反应蛋白 (CRP)、超敏肌钙蛋白 T ( $cTnT$ )、D-二聚体、中毒严重程度评分 (PSS)、Padua 预测评分 (PPS)、Wells 评分、改良早期预警评分 (MEWS) 等 12 个变量在组间和单因素 Logistic 回归分析中差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。Padua 预测评分是最有价值的独立危险因素。联合多指标具有较高预测价值, 综合性能最佳。**结论** Padua 预测评分、MEWS 评分、D-二聚体、PSS 评分、毒性分级是急性中毒患者发生 HA-VTE 的独立危险因素, 为早期预测及预防提供临床参考, 有助于进一步优化临床医师对急性中毒患者合并 HA-VTE 的诊治处理能力。

**关键词:** 急性中毒; 医院相关性静脉血栓栓塞症 (HA-VTE); 危险因素; 预测价值

中图分类号: R595; R543.31 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X(2023)05-0391-06 DOI: 10.13631/j.cnki.zggyx.2023.05.002

## Analysis of risk factors and the predictive value of combined multiple indicators for acute poisoning with hospital-associated venous thromboembolism

PAN Yumin\*, WU Yigang, WU Shanshan, QIN Zheng, HU Mengjuan, ZHANG Jinsong, QIAO Li

(\* Department of Emergency Medicine, The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 210029, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the risk factors associated with hospital-associated venous thromboembolism (HA-VTE) for further enhancing the clinical management ability of acute poisoning with VTE. **Methods** Clinical data of acute poisoning patients admitted to the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University from January 1, 2012 to June 30, 2023 were collected and divided into VTE group and non-VTE group according to the imaging findings. The  $\chi^2$  test,  $t$ -test, or Mann-Whitney  $U$  test were used to compare the clinical characteristics of two groups, the risk factors were screened by univariate and multivariate Logistic regression analyses, and the clinical predictive effect of the risk factors were analyzed by the receiver operator characteristic curve (ROC). **Results** The results showed that among 86 patients with acute poisoning in this study, a total of 12 risk factors including age, toxicity grade, antipsychotic drug use, pulmonary infection, glucocorticoid use, CRP,  $cTnT$ , D-dimer, poisoning severity score (PSS), Padua predictive score (PPS), Wells score, and modified early warning score (MEWS) were statistically significant in intergroup differences and univariate Logistic regression analyses ( $P < 0.05$ ); the Padua predictive score was the most valuable independent risk factor, while the combination of multiple indicators had a high predictive value and with the best comprehensive performance. **Conclusion** The results suggested that Padua predictive score, MEWS, D-dimer, PSS, and toxicity grade are the independent risk factors for the occurrence of HA-VTE in patients with acute poisoning, which provided a clinical reference for early prediction and prevention, and helpful to further optimize the diagnostic and treatment ability of clinical physicians for acute poisoning patients with HA-VTE.

**Keywords:** acute poisoning; hospital-associated venous thromboembolism (HA-VTE); risk factor; predictive value

基金项目: 江苏省医院管理创新研究基金资助项目 (JSYGY-2023-554)

作者简介: 潘裕民 (1997—), 男, 硕士研究生, 住院医师, 从事急性中毒并发症及机制研究。

通信作者: 乔莉, 主任医师, E-mail: qiaoli007@163.com

静脉血栓栓塞症 (venous thromboembolism, VTE) 包括深静脉血栓形成 (deep vein thrombosis, DVT) 和肺栓塞 (pulmonary embolism, PE), 为死因调查中全球排名第三的血管性疾病, 也是住院患者院内非预

期死亡的主要原因之一<sup>[1]</sup>。“住院”本身为 VTE 危险因素之一，对于所有住院期间新发生或住院超过 2 d 的内科患者以及外科手术患者在出院后 90 d 内发生的 VTE 事件，称为医院相关性静脉血栓栓塞症(hospital-associated venous thromboembolism, HA-VTE)<sup>[2]</sup>。

骨科术后<sup>[3]</sup>、炎症性肠炎<sup>[4]</sup>、心肌梗死<sup>[5]</sup>、恶性血液肿瘤患者<sup>[6]</sup>等为 VTE 高危人群，而中毒患者住院期间能否发生 VTE 逐渐引起临床关注<sup>[7-9]</sup>。本研究以急性中毒患者为研究对象，探讨 HA-VTE 相关危险因素，阐明急性中毒患者住院期间预防和诊断 VTE 的重要性，早期识别和筛查高危患者并及时采取预防措施，减少 HA-VTE 的发生。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

收集 2012 年 1 月 1 日至 2023 年 6 月 30 日南京医科大学第一附属医院收治的急性中毒病例临床资料。纳入标准：(1) 出院或入院诊断明确为“中毒”；(2) 符合急性中毒诊断标准<sup>[10]</sup>；(3) 年龄 >12 岁；(4) 急性中毒患者住院期间及出院后 3 个月内行 VTE 相关影像学检查。排除标准：既往长期口服抗凝或抗血小板药物。

本研究经南京医科大学第一附属医院伦理委员会审批通过(审批号 2020-SR-353)。

### 1.2 资料收集

包括患者性别、年龄、住院时间、临床症状体征、3 个月内手术史、吸烟史、饮酒史、抗精神类药物服用史，相关疾病包括高血压、糖尿病、冠心病以及入院时肺部感染等并发症，中毒相关因素包括毒物类型、中毒原因(自杀)、中毒途径、毒性分级，治疗措施包括血液净化、使用糖皮质激素、机械通气、深静脉置管，实验室检查包括 C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、超敏肌钙蛋白 T(cardiac troponin T, cTnT)、D-二聚体、血小板(PLT)和凝血功能相关指标等。入院 24 h 内评估包括中毒严重程度评分(poisoning severity score, PSS)、改良早期预警评分(modified early warning score, MEWS)以及 Padua 预测评分(Padua predictive score, PPS)、Wells 评分(Wells score)。其中，PPS 和 Wells 评分均可用于评估住院内科患者发生 DVT 或 PE 的风险；MEWS 可应用于预测不同紧急情况 and 严重病例的灾难性恶化，一定程度上反映病情的严重程度。

参考文献[11]，根据每种毒物的死亡率指数(mortality index, MI)进行毒性分级。MI 是死亡人数与毒物暴露人数的比值，即  $MI(\%) = (\text{死亡人数}/\text{毒}$

物暴露人数) × 100%。其中，MI < 10.0% 为低毒性，10.0% ~ < 20.0% 为中等毒性，≥ 20.0% 为剧毒。

### 1.3 病例筛选与分组

根据住院期间及出院 3 个月内是否确诊 VTE，将中毒患者分为 VTE 组和非 VTE 组。VTE 的影像学诊断符合中华医学会呼吸病学分会肺栓塞与肺血管病学组制定的《肺血栓栓塞症诊治与预防指南》<sup>[12]</sup>。见图 1。

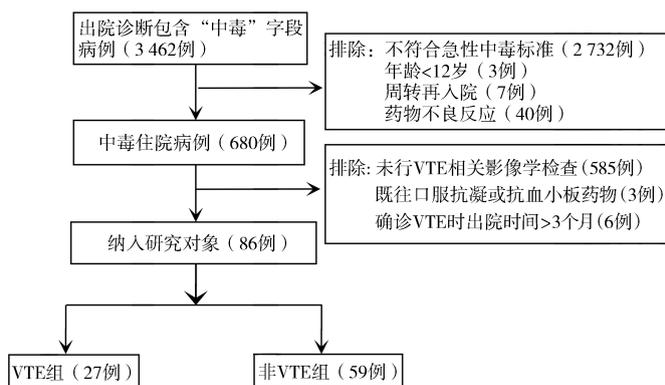


图 1 病例分组流程

### 1.4 统计分析

数据录入 Excel 建立数据库，整理后导入 SPSS 26.0、MedCalc 统计软件。分类资料以例数(%)描述，组间比较采用  $\chi^2$  检验。对连续变量进行正态性检验，符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示，非正态分布以中位数  $M(Q_1, Q_3)$  表示，组间比较采用  $t$  检验(正态分布)或 Mann-Whitney  $U$  检验(非正态分布)。通过单因素和多因素 Logistic 回归分析筛选预测指标，采用受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC) 评估各指标预测价值。P < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般临床资料

回顾 680 例中毒患者临床资料，实际行 VTE 相关影像学检查 86 例，确诊 VTE 27 例，且检查时间集中于近 5 年，确诊率高达 31.4%(27/86)。年龄 14~90 岁，男 49 例、女 37 例，其中 63 例曾收治重症监护室；农药中毒 53 例，其中百草枯中毒 21 例、敌草快中毒 17 例、有机磷中毒 8 例、阿维菌素中毒 2 例、混合农药中毒 5 例。

VTE 组中 24 例出现下肢静脉血栓，双下肢血栓 10 例、髂外静脉血栓 4 例、股静脉血栓 10 例，下肢多发血栓 4 例；2 例上肢静脉血栓皆为单侧；1 例 PE 并 DVT。14 例患者出现明显症状，下肢水肿 6 例，局部压痛 4 例，凹陷性水肿 3 例，下肢明显肿胀合并静脉曲张 1 例。3 例既往有 VTE 病史，其中 1 例曾行下腔静脉滤器植入术；13 例患者为单纯远端血栓，

均未因确诊 VTE 而转科治疗, 未见 VTE 致死病例。非 VTE 组中 11 例出现下肢水肿, 其中 3 例为低蛋白、1 例为接触毒物所致。两组行 VTE 检查前皆未进行药物预防性抗凝, VTE 组和非 VTE 组分别有 2 例和 7 例于确诊前进行物理预防。两组毒物类型皆以农药为主, 多为服毒自杀; 毒性分级以中低毒性较为常见。见表 1。

2.2 危险因素及临床特征的差异性分析 两组在年龄、毒性分级、服用抗精神类药物、肺部感染、使用糖皮质激素、实验室检查指标 CRP、cTnT、D-二聚体以及 PSS、PPS、Wells、MEWS 评分等 12 个变量方面差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。其中, VTE 组患者年龄明显高于非 VTE 组; VTE 组患者入院 24 h 内 PPS、MEWS、Wells 评分明显升高。见表 1。

表 1 两组急性中毒患者临床资料比较 [例(%)]

指标	VTE 组(27例)	非 VTE 组(59例)	$Z/\chi^2$	$P$	指标	VTE 组(27例)	非 VTE 组(59例)	$Z/\chi^2$	$P$
年龄(岁)[ $M(Q_1, Q_3)$ ]	61 (54, 75)	39 (24, 58)	-4.880	<0.001	毒性分级			4.693	0.030
男性	16 (59.3)	33 (55.9)	0.083	0.774	中低毒	16 (59.3)	48 (81.4)		
住院时间(d)[ $M(Q_1, Q_3)$ ]	11 (8, 14)	10 (6, 18)	-0.163	0.870	剧毒	11 (40.7)	11 (18.6)		
毒物类型			4.477	0.214	治疗情况				
农药	14 (51.9)	39 (66.1)			血液净化	13 (48.1)	34 (57.6)	0.664	0.415
药物	8 (29.6)	8 (13.6)			机械通气	10 (37.0)	24 (40.7)	0.102	0.750
气体	4 (14.8)	6 (10.2)			使用糖皮质激素	13 (48.1)	7 (11.9)	13.505	<0.001
化学毒物	1 (3.7)	6 (10.2)			中心静脉置管	20 (74.1)	39 (66.1)	0.540	0.462
自杀	16 (59.3)	42 (71.2)	1.186	0.276	实验室检查[ $M(Q_1, Q_3)$ ]				
中毒途径			0.702	0.704	CRP(mg/L)	32.3 (13.7,85.6)	5.9 (0.3,14.2)	-4.834	<0.001
口服	21 (77.8)	50 (84.8)			cTnT(ng/ml)	28.4 (8.7,57.0)	7.3 (4.6,11.8)	-3.866	<0.001
吸入	5 (18.5)	7 (11.9)			PLT( $\times 10^9/L$ )	158 (108, 222)	172 (133, 229)	-1.103	0.270
皮肤接触	1 (3.7)	2 (3.4)			D-二聚体(mg/L)	3.5 (0.9,9.1)	0.3 (0.1,1.0)	-4.434	<0.001
既往史					APTT(s)	28.3 (24.1,32.1)	27.8 (24.7,31.4)	-1.802	0.072
3个月内手术史	7 (25.9)	8 (13.6)	1.745	0.187	PT(s)	12.7 (11.8,13.3)	12.2 (11.3,12.0)	-1.634	0.102
饮酒史	4 (14.8)	14 (23.7)	0.879	0.349	INR	1.11 (1.05,1.18)	1.03 (0.98,1.14)	-0.121	0.904
吸烟史	9 (33.3)	16 (27.1)	0.343	0.558	入院 24 h 内 PSS 评分			4.322	0.038
服用抗精神类药物	9 (33.3)	6 (10.2)	6.822	0.009	0~2 分	9 (33.3)	34 (57.6)		
相关疾病					3~4 分	18 (66.6)	25 (42.4)		
高血压	10 (37.0)	10 (16.9)	1.779	0.182	PPS 评分[ $M(Q_1, Q_3)$ ]	6.0 (4.6, 6.6)	3.0 (1.0, 4.0)	-6.180	<0.001
糖尿病	4 (14.8)	3 (5.1)	2.692	0.101	Wells 评分[ $M(Q_1, Q_3)$ ]	2.0 (1.0, 3.0)	1.0 (0, 2.0)	-3.355	0.001
冠心病	5 (18.5)	4 (6.8)	2.692	0.100	MEWS 评分[ $M(Q_1, Q_3)$ ]	5.0 (3.0, 5.0)	3.0 (2.0, 3.0)	-5.268	<0.001
肺部感染	21 (77.8)	19 (32.2)	17.822	<0.001					

注: APTT—活化部分凝血活酶时间, PT—凝血酶原时间, INR—国际标准化比值。

2.3 单因素及多因素 Logistic 回归分析 所有变量单因素 Logistic 回归分析结果显示, 年龄、毒物毒性分级、服用抗精神类药物、肺部感染、使用糖皮质激素、CRP、cTnT、D-二聚体、PSS 评分、PPS 评分、Wells 评分、MEWS 评分等 12 个变量具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。考虑统计学意义和临床特征, 将 12 个变量纳入多因素 Logistic 回归, 使用逐步法分析 ( $P < 0.05$ ), 最终确定 PSS 评分、PPS 评分、MEWS 评分、D-二聚体、毒性分级等 5 个变量为急性中毒合并 HA-VTE 的独立危险因素。其中, PPS 评分和 MEWS 评分每增加 1 分, 发生 HA-VTE 风险分别增加 3.497、6.268 倍; PSS 评分 ( $OR = 16.173, 95\% CI 1.189 \sim 219.981, P = 0.037$ ), 即合并中毒严重程度

为重度以上 (PSS 评分 3~4 分) 时患者发生 HA-VTE 的风险是轻中度 (0~2 分) 中毒患者的 16.173 倍。见表 2, 表 3。

2.4 联合多指标与独立指标预测性能比较 采用 ROC 曲线, 选取预测性能较优的两个独立危险因素与联合多指标评估临床预测价值。结果显示, PPS 评分和 MEWS 评分在灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值、阳性似然比、阴性似然比方面均优于其他预测指标, 具有较高的预测价值。其中, PPS 评分是最有价值的独立危险因素。此外, 联合多指标受试者工作特征曲线下面积 (AUC) 在所有方面均显著优于各独立危险因素, 综合性能最佳, 具有极高的临床价值。见表 4, 图 2。

表 2 急性中毒患者临床资料单因素分析

指标	$\beta$	OR (95%CI)	P	指标	$\beta$	OR (95%CI)	P
年龄	0.080	1.084 (1.044~1.125)	<0.001	中毒途径			
男性	0.136	1.146 (0.455~2.887)	0.773	口服		1.000	
住院时间	-0.011	0.990 (0.936~1.046)	0.712	吸入	0.531	1.701 (0.484~5.970)	0.407
毒物类型				皮肤接触	0.174	1.190 (0.102~13.850)	0.889
农药		1.000		治疗情况			
药物	1.025	2.741 (0.878~8.839)	0.082	机械通气	-0.223	0.800 (0.314~2.040)	0.640
气体	0.619	1.857 (0.456~7.567)	0.388	血液净化	-0.381	0.683 (0.274~1.704)	0.414
化学毒物	-0.767	0.464 (0.051~4.204)	0.495	使用糖皮质激素	1.931	6.900 (2.314~20.559)	<0.001
自杀	0.530	1.699 (0.655~4.402)	0.276	中心静脉置管	0.381	1.465 (0.531~4.046)	0.461
毒性分级	1.099	3.000 (1.094~8.231)	0.033	实验室检查			
既往史				CRP	0.032	1.033 (1.015~1.051)	<0.001
3 个月内手术史	0.803	2.231 (0.715~6.967)	0.167	cTnT	0.039	1.040 (1.015~1.066)	0.002
饮酒史	-0.581	0.559 (0.165~1.893)	0.350	PLT	-0.004	0.996 (0.989~1.003)	0.226
吸烟史	0.295	1.344 (0.502~3.597)	0.557	D-二聚体	0.111	1.118 (1.023~1.222)	0.014
服用抗精神类药物	1.485	4.417 (1.380~14.134)	0.012	APTT	-0.003	0.998 (0.922~1.079)	0.943
相关疾病				PT	0.005	1.006 (0.983~1.028)	0.633
高血压	0.724	2.063 (0.708~6.015)	0.185	INR	-0.048	0.954 (0.681~1.335)	0.782
糖尿病	1.178	3.246 (0.673~15.662)	0.143	PSS 评分	1.001	2.720 (1.050~7.050)	0.040
冠心病	1.139	3.125 (0.767~12.732)	0.112	PPS 评分	1.257	3.515 (1.930~6.403)	<0.001
肺部感染	1.997	7.368 (2.555~21.246)	<0.001	Wells 评分	2.328	10.259 (3.506~30.015)	<0.001
				MEWS 评分	1.176	3.243 (1.920~5.478)	<0.001

表 3 急性中毒患者临床资料多因素分析

指标	$\beta$	OR (95%CI)	P
毒性分级	2.589	13.319 (1.078~164.609)	0.044
D-二聚体	0.171	1.187 (1.010~1.394)	0.037
PSS 评分	2.783	16.173 (1.189~219.981)	0.037
PPS 评分	1.252	3.497 (1.626~7.524)	0.001
MEWS 评分	1.835	6.268 (1.925~20.411)	0.002

表 4 联合多指标及独立指标对中毒合并 HA-VTE 患者的预测价值 [OR(95%CI)]

指标	联合多指标	PPS 评分	MEWS 评分
AUC	0.987 (0.935~1.000)	0.912 (0.831~0.962)	0.846 (0.752~0.915)
灵敏度	100.0 (87.2~100.0)	81.5 (61.9~93.7)	70.4 (49.8~86.2)
特异度	94.9 (85.9~98.9)	89.8 (79.2~96.2)	84.8 (73.0~92.8)
阳性预测值	90.0 (74.9~96.4)	78.6 (62.4~88.9)	67.9 (52.4~80.2)
阴性预测值	—	91.4 (82.7~95.9)	86.2 (77.6~91.9)
阳性似然比	19.7 (6.5~59.2)	8.0 (3.7~17.5)	4.6 (2.4~8.8)
阴性似然比	—	0.2 (0.1~0.5)	0.4 (0.2~0.6)

### 3 讨论

急性中毒是人体在短时间内接触毒物或服用超过中毒剂量的药物后，机体产生炎症反应、凝血功能改

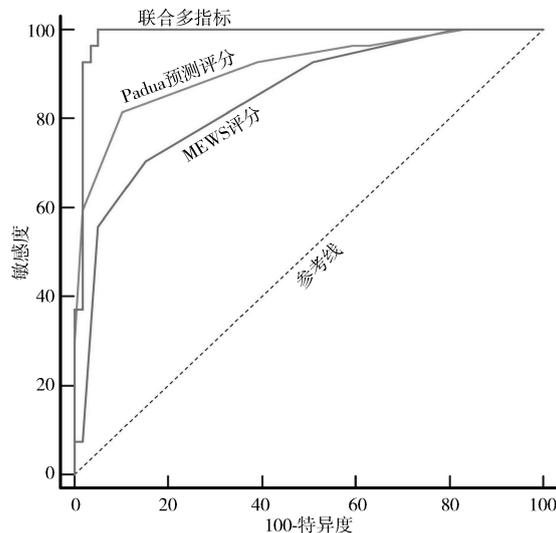


图 2 联合多指标及独立预测指标 ROC 曲线比较

变等一系列病理生理变化及临床表现<sup>[10]</sup>。高凝状态、血液流变学改变和内皮损伤是导致血栓形成的主要原因，称为 Virchow 三联征<sup>[13]</sup>。急性中毒患者并非常见 VTE 高危人群，但住院期间可涉及多种 VTE 风险因素，导致 Virchow 三联征。综合本研究数据发现，虽然 HA-VTE 的防治水平逐年提高，但预防意识仍然缺乏。因此，本研究旨在探讨急性中毒患者 VTE 相关危险因素，评估发生风险，以及时做出临床干预。

本研究显示, PPS 评分、MEWS 评分、PSS 评分、毒性分级、D-二聚体是急性中毒患者发生 HA-VTE 的独立危险因素。急性中毒患者病情复杂、进展快, 毒物可累及多个重要脏器, 毒物毒性高低导致中毒症状及脏器损害程度各异。由于机械通气、血液净化等替代治疗以及其他制动原因、严重感染等并发症以及中毒病情的加重, 个体可积累多种危险因素而增加 HA-VTE 的发生风险。目前, 急性中毒病情评估尚缺乏完善的标准, PSS 评分和 MEWS 评分常用于评估急性中毒病情严重程度, 是急性中毒预后的良好预测指标<sup>[14-16]</sup>。本文结果显示, 随着 PSS 评分和 MEWS 评分的升高、毒物毒性的增强, 急性中毒患者 HA-VTE 的发生率更高。MEWS 评分简单、易行, 更适合急性中毒危重患者早期预后的评估; 其适当应用还可以改善护理, 有效利用现有临床资源<sup>[17]</sup>。PPS 评分是广泛应用于临床的 VTE 预测模型<sup>[18]</sup>, 可对患者进行个性化分层评估<sup>[19]</sup>, 有效识别高危人群及早干预。D-二聚体为目前广泛应用于 VTE 的诊断和筛查指标, VTE 发生风险可随 D-二聚体的升高而增加<sup>[20-21]</sup>。住院本为 VTE 发生风险因素, 本研究可证明 D-二聚体应用于急性中毒人群的可行性和排除高危人群的有效性。将现有评估模型与生物标志物相结合, 可能是未来提高预测模型性能的发展方向。

年龄增长已被证实为 VTE 独立危险因素, >75 岁人群 VTE 发病率为 <55 岁者的 7~10 倍<sup>[22-24]</sup>。本研究 VTE 组年龄显著高于非 VTE 组, 可见高龄中毒人群是 VTE 预防的重点环节。另外, 使用糖皮质激素和抗精神类药物也会增加 VTE 发生风险<sup>[25-26]</sup>, 临床应予以重视。CRP 和肺部感染为发生 VTE 的非独立危险因素, 但炎症反应可激活凝血系统而致血栓形成。有研究发现<sup>[27-28]</sup>, 预防性口服抗凝药物可减少 VTE 的发生, 可能是今后完善 VTE 防治体系的方向。Wells 评分可用于评估 DVT 风险, Wells 评分  $\leq 1$  分且 D-二聚体为阴性时, 无需行静脉超声影像学检查, 可排除 DVT 形成<sup>[29-30]</sup>, Wells 评分合理应用可有效降低诊断成本和减轻患者经济负担。

综上, PPS 评分具有较好的预测效果, 联合多指标的评估综合性能最佳, 具有极高的临床价值, 有助于识别 HA-VTE 高危人群, 为早期预测及预防提供临床参考, 可进一步优化临床医师对于急性中毒患者合并 HA-VTE 的管理。因本研究为单中心回顾性研究, 样本量有限, 部分临床资料无法回溯, 未来可能需要多中心、大样本的前瞻性研究以验证相关结论。

## 参考文献

- [1] Wendelboe AM, Raskob GE. Global burden of thrombosis: Epidemiologic aspects [J]. *Circ Res*, 2016, 118 (9): 1340-1347.
- [2] Roberts LN, Porter G, Barker RD, *et al*. Comprehensive VTE prevention program incorporating mandatory risk assessment reduces the incidence of hospital-associated thrombosis [J]. *Chest*, 2013, 144 (4): 1276-1281.
- [3] Flevas DA, Megaloiakonimos PD, Dimopoulos L, *et al*. Thromboembolism prophylaxis in orthopaedics: An update [J]. *EFORT Open Rev*, 2018, 3 (4): 136-148.
- [4] Cheng K, Faye AS. Venous thromboembolism in inflammatory bowel disease [J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26 (12): 1231-1241.
- [5] Würtz M, Grove EL, Corraini P, *et al*. Comorbidity and risk of venous thromboembolism after hospitalization for first-time myocardial infarction: A population-based cohort study [J]. *J Thromb Haemost*, 2020, 18 (8): 1974-1985.
- [6] Kekre N, Connors JM. Venous thromboembolism incidence in hematologic malignancies [J]. *Blood Rev*, 2019 (33): 24-32.
- [7] Li XQ, Liu J, Cui SQ, *et al*. Development and validation of a prediction model of deep venous thrombosis for patients with acute poisoning following hemoperfusion: A retrospective analysis [J]. *J Int Med Res*, 2022, 50 (4): 3000605221089779.
- [8] Cho Y, Kang H, Oh J, *et al*. Risk of venous thromboembolism after carbon monoxide poisoning: A nationwide population-based study [J]. *Ann Emerg Med*, 2020, 75 (5): 587-596.
- [9] Lim YP, Lin CL, Hung DZ, *et al*. Increased risk of deep vein thrombosis and pulmonary thromboembolism in patients with organophosphate intoxication: A nationwide prospective cohort study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94 (1): e341.
- [10] 中国医师协会急诊医师分会, 中国毒理学会中毒与救治专业委员会. 急性中毒诊断与治疗中国专家共识 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2016, 25 (11): 1361-1375.
- [11] Han KS, Kim SJ, Lee EJ, *et al*. Development and validation of new poisoning mortality score system for patients with acute poisoning at the emergency department [J]. *Crit Care*, 2021, 25 (1): 29.
- [12] 中华医学会呼吸病学分会肺栓塞与肺血管病学组, 中国医师协会呼吸医师分会肺栓塞与肺血管病工作委员会, 全国肺栓塞与肺血管病防治协作组. 肺血栓栓塞症诊治与预防指南 [J]. *中华医学杂志*, 2018, 98 (14): 1060-1087.
- [13] Kyrle PA, Eichinger S. Deep vein thrombosis [J]. *Lancet*, 2005, 365 (9465): 1163-1174.
- [14] 王海燕, 方婷婷, 肖江琴, 等. 改良早期预警评分、中毒严重程度评分和急性生理和慢性健康状况评分 II 在急性中毒危重患者预后中的应用 [J]. *中国医师进修杂志*, 2016, 39 (z1): 12-14.
- [15] 黄翔, 阮海林, 黄伟, 等. 改良早期预警评分在评估院前急性中毒患者病情及预后的应用研究 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2014, 23 (4): 470-473.
- [16] Mitsunaga T, Hasegawa I, Uzura M, *et al*. Comparison of the National Early Warning Score (NEWS) and the Modified Early Warning Score (MEWS) for predicting admission and in-hospital mortality (下转第 404 页)

作为最常见的组蛋白甲基化修饰之一,已被证实与基因的转录活性启动子呈正相关,当细胞内 H3K4me3 甲基化水平增加时,将上调相关的基因转录水平<sup>[1]</sup>。Gupta 等<sup>[9]</sup>研究证实,足底电击形成的恐惧记忆可以诱导海马 CA1 区组蛋白 H3K4me3 和 BDNF 表达升高。本实验结果显示,LaCl<sub>3</sub> 染毒显著降低海马组织中 HMT 的酶活性及 H3K4me3 和 BDNF 的蛋白表达,表明 H3K4me3 与镉暴露导致的学习记忆损伤存在密切关系。本课题组前期研究发现<sup>[1]</sup>,镉可通过抑制 p-MSK1 活化,影响组蛋白 H3S10 的磷酸化,进而影响子代大鼠的学习记忆水平。Separovich 等<sup>[10]</sup>研究发现,MSK1 上游的 MAPK/ERK 信号通路可以将细胞信息传递到 HMT, HMT 在催化组蛋白尾端赖氨酸发生甲基化的同时,也是细胞内信号网络和组蛋白甲基化系统之间的关键连接器。因此,我们进一步推测 LaCl<sub>3</sub> 可通过 MAPK/ERK/MSK1 级联反应信号通路,影响 H3S10 表达的磷酸化,使其下游 HMT 活性下降,从而降低 H3K4me3 表达水平,引起海马 BDNF 表达降低,最终导致子代大鼠学习记忆能力损伤。本研究为镉通过组蛋白修饰影响子代大鼠的学习记忆机制提供了新的证据,但组蛋白修饰极为复杂,其具体作用仍有待深入研究。

## 参考文献

[1] 刘慧颖,郑琳琳,范碧莲,等. 组蛋白 H3S10 磷酸化在镉所致子

代大鼠空间记忆损伤中的机制研究 [J]. 现代预防医学, 2020, 47 (5): 888-892.

- [2] Collins BE, Greer CB, Coleman BC, *et al.* Histone H3 lysine K4 methylation and its role in learning and memory [J]. *Epigenetics Chromatin*, 2019, 12 (1): 7.
- [3] Liu N, Fromm M, Avramova Z. H3K27me3 and H3K4me3 chromatin environment at super-induced dehydration stress memory genes of *Arabidopsis thaliana* [J]. *Mol Plant*, 2014, 7 (3): 502-513.
- [4] Liu HY, Yang JH, Liu QF, *et al.* Lanthanum chloride impairs spatial memory through ERK/MSK1 signaling pathway of hippocampus in rats [J]. *Neurochem Res*, 2014, 39 (12): 2479-2491.
- [5] 黄坤,郭森,严芬,等. 稀土元素镧的应用及其毒性效应研究进展 [J]. *稀土信息*, 2023 (3): 29-31.
- [6] Yan LC, Yang JH, Yu M, *et al.* Lanthanum impairs learning and memory by activating microglia in the hippocampus of mice [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2022, 200 (4): 1640-1649.
- [7] Bach SV, Bauman AJ, Hosein D, *et al.* Distinct roles of *Bdnf I* and *Bdnf IV* transcript variant expression in hippocampal neurons [J]. *bioRxiv (Preprint)*, 2023: 535694.
- [8] Suri D, Veenit V, Sarkar A, *et al.* Early stress evokes age-dependent biphasic changes in hippocampal neurogenesis, BDNF expression, and cognition [J]. *Biol Psychiatry*, 2013, 73 (7): 658-666.
- [9] Gupta S, Kim SY, Artis S, *et al.* Histone methylation regulates memory formation [J]. *J Neurosci*, 2010, 30 (10): 3589-3599.
- [10] Separovich RJ, Pang CNI, Wilkins MR. Controlling the controllers: Regulation of histone methylation by phosphosignalling [J]. *Trends Biochem Sci*, 2020, 45 (12): 1035-1048.

(收稿日期: 2023-07-20; 修回日期: 2023-08-02)

(上接第 395 页)

in elderly patients in the pre-hospital setting and in the emergency department [J]. *Peer J*, 2019 (7): e6947.

- [17] Patel A, Hassan S, Ullah A, *et al.* Early triaging using the Modified Early Warning Score (MEWS) and dedicated emergency teams leads to improved clinical outcomes in acute emergencies [J]. *Clin Med (Lond)*, 2015, 15 (Suppl 3): s3.
- [18] Gerotziafas GT, Papageorgiou L, Salta S, *et al.* Updated clinical models for VTE prediction in hospitalized medical patients [J]. *Thromb Res*, 2018, 164 (Suppl 1): S62-S69.
- [19] Barbar S, Noventa F, Rossetto V, *et al.* A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: The Padua prediction score [J]. *J Thromb Haemost*, 2010, 8 (11): 2450-2457.
- [20] Adam SS, Key NS, Greenberg CS. D-dimer antigen: Current concepts and future prospects [J]. *Blood*, 2009, 113 (13): 2878-2887.
- [21] Weitz JI, Fredenburgh JC, Eikelboom JW. A test in context: D-dimer [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70 (19): 2411-2420.
- [22] Heit JA. Epidemiology of venous thromboembolism [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2015, 12 (8): 464-474.
- [23] Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2016, 41 (1): 3-14.
- [24] Johnson SA, Eleazer GP, Rondina MT. Pathogenesis, diagnosis,

and treatment of venous thromboembolism in older adults [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2016, 64 (9): 1869-1878.

- [25] Johannesdottir SA, Horváth-Puhó E, Dekkers OM, *et al.* Use of glucocorticoids and risk of venous thromboembolism: A nationwide population-based case-control study [J]. *JAMA Intern Med*, 2013, 173 (9): 743-752.
- [26] Di X, Chen M, Shen S, *et al.* Antipsychotic use and risk of venous thromboembolism: A meta-analysis [J]. *Psychiatry Res*, 2021 (296): 113691.
- [27] Colling ME, Tourdot BE, Kanthi Y. Inflammation, infection and venous thromboembolism [J]. *Circ Res*, 2021, 128 (12): 2017-2036.
- [28] Cohoon KP, De Sanctis Y, Haskell L, *et al.* Rivaroxaban for thromboprophylaxis among patients recently hospitalized for acute infectious diseases: A subgroup analysis of the Magellan study [J]. *J Thromb Haemost*, 2018, 16 (7): 1278-1287.
- [29] Geersing GJ, Zuithoff NP, Kearon C, *et al.* Exclusion of deep vein thrombosis using the Wells rule in clinically important subgroups: Individual patient data meta-analysis [J]. *BMJ*, 2014 (348): g1340.
- [30] Iorio A, Douketis JD. Ruling out DVT using the Wells rule and a D-dimer test [J]. *BMJ*, 2014 (348): g1637.

(收稿日期: 2023-08-30; 修回日期: 2023-09-10)