

中药对百草枯中毒肺损伤动物模型 干预作用的 Meta 分析

王磊 洪广亮 李冬 陈肖 韩文文 卢中秋

【摘要】 目的 系统评价中药在百草枯中毒肺损伤动物中的干预作用,为今后临床试验提供理论依据。**方法** 搜索万方数据库、中国知网 CNKI、维普数据库、PubMed/MEDLINE、EMBASE 1979 年 1 月至 2012 年 9 月发表的有关中药对百草枯中毒肺损伤动物干预作用的相关文献,按 Cochrane 系统评价方法筛选实验、提取资料,采用 RevMan 5.0 软件对符合纳入标准的文献进行荟萃分析(Meta 分析),均采用随机效应模型,得出合并后的加权均数差(WMD)及 95%可信区间(95%CI)。**结果** 最终共纳入 18 篇文献,总计 1 188 只动物。Meta 分析结果显示,中药干预能够改善百草枯中毒肺损伤动物的肺系数(WMD 为 -0.07, 95%CI 为 -0.14 ~ -0.01, $P=0.03$),降低肺湿/干质量比值(WMD 为 -1.15, 95%CI 为 -2.03 ~ -0.27, $P=0.01$),提高血浆超氧化物歧化酶(SOD)含量(WMD 为 56.08, 95%CI 为 23.46 ~ 88.70, $P=0.000 8$),改善谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)水平(WMD 为 26.64, 95%CI 为 18.95 ~ 34.33, $P<0.000 01$),降低肺组织丙二醛(MDA)含量(WMD 为 -0.65, 95%CI 为 -1.00 ~ -0.30, $P=0.000 2$);但中药干预对炎症因子肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、羟脯氨酸(HYP)的影响与对照组比较差异无统计学意义,其中 TNF- α 的 WMD 为 -25.15, 95%CI 为 -54.87 ~ 4.57, $P=0.10$; HYP 的 WMD 为 -1.11, 95%CI 为 -2.71 ~ 0.48, $P=0.17$ 。**结论** 中药干预治疗对百草枯中毒肺损伤动物具有一定的保护作用,但数据存在较大的异质性,故仍需进一步验证。

【关键词】 中毒,百草枯; 中药; 动物研究; 肺损伤; 荟萃分析; Meta 分析

The efficacy of traditional Chinese medicine in animal model of lung injury induced by paraquat: a Meta-analysis Wang Lei, Hong Guangliang, Li Dong, Chen Xiao, Han Wenwen, Lu Zhongqiu. Emergency Medicine Center, the First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325000, Zhejiang, China

Corresponding author: Lu Zhongqiu, Email: lzq640815@163.com

【Abstract】 Objective To systematically review the effect of traditional Chinese medicine (TCM) in an animal model of lung injury induced by paraquat (PQ), and to provide a theoretical basis for future clinical trials. **Methods** The Wanfang, CNKI, VIP, PubMed/MEDLINE, EMBASE database (from January 1979 to September 2012) were searched. All papers concerning TCM in animal model of lung injury induced by PQ were retrieved. Study selection and data extraction were performed on the basis of Cochrane systematic review methods. Weighted mean difference (WMD) and 95% confidence interval (95%CI) with random effects model was adopted to investigate the effect of TCM on lung injury induced by PQ. **Results** Eighteen papers involving 1 188 rats met our criteria. Meta-analysis showed that TCM could improve the lung coefficient (WMD -0.07, 95%CI -0.14 to -0.01, $P=0.03$), reduce lung wet/dry weight ratio (WMD -1.15, 95%CI -2.03 to -0.27, $P=0.01$), increase the serum superoxide dismutase (SOD) activity (WMD 56.08, 95%CI 23.46 to 88.70, $P=0.000 8$), improve plasma glutathione peroxidase (GSH-Px) level (WMD 26.64, 95%CI 18.95 to 34.33, $P<0.000 01$), and lower serum malondialdehyde (MDA) level (WMD -0.65, 95%CI -1.00 to -0.30, $P=0.000 2$), however there was no significant difference in the level of serum tumor necrosis factor- α (TNF- α) and hydroxyproline (HYP) level between TCM and controls (TNF- α : WMD -25.15, 95%CI -54.87 to 4.57, $P=0.10$; HYP: WMD -1.11, 95%CI -2.71 to 0.48, $P=0.17$). **Conclusions** These findings demonstrate the efficacy of TCM in animal models of lung injury induced by PQ. However taking account of heterogeneity, the efficacy should be interpreted with caution.

【Key words】 Paraquat poisoning; Traditional Chinese medicine; Animal study; Lung injury; Meta-analysis

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.06.007

基金项目:浙江省中医药重点学科(2012-XK-A28);浙江省“十二五”高校重点学科(2012-80);浙江省医学支撑学科创新学科(11-CX26)

作者单位:325000 浙江,温州医科大学附属第一医院急诊医学中心

通信作者:卢中秋, Email: lzq640815@163.com

百草枯属联苯二吡啶类非选择性除草剂,因价格低廉而被广泛用于农业生产中。百草枯对人畜具有较强的毒性,可经皮肤、呼吸道、口腔等进入体内,肺脏对百草枯有积极的摄取作用,体内 90%的百草枯可蓄积于肺组织中,因而百草枯中毒后肺损伤表现突出,患者最终因多器官功能衰竭(MOF)而死亡,

目前尚无特效药物治疗百草枯中毒,现代医学救治百草枯中毒患者主要包括洗胃、导泻、血液灌流、药物干预、肺移植术,但病死率仍高达 70%^[1-4]。因此,研究新的有效的治疗方法显得尤为迫切。

百草枯中毒重症患者病情变化迅速,循证医学及辨证思维在重症患者救治中起着重要作用^[5-6]。近年来,用中药、中西医结合治疗百草枯中毒已多见于临床报道^[7-8]。百草枯作为外邪,中医认为在中毒初期主要以清热化痰为治疗原则;中期则主要以化痰祛瘀为主;晚期患者主要表现为肺、脾、肾三脏虚,治疗应以补益脾肾为主^[9]。但多数研究都是小样本数据,且相关临床研究报道相对较少,因而不能得出准确、可靠的结论。临床用药前的动物实验研究能够在相对理想的条件下模拟百草枯中毒肺损伤,进而在治疗时机、用药剂量上为中药治疗百草枯中毒肺损伤提供了宝贵的前期指导性意见。此外,与中药研究百草枯中毒肺损伤的临床研究相比,相关前期动物实验研究报道较为广泛。因此本研究采用 Cochrane 系统评价中药在治疗百草枯中毒动物中的干预作用,以期为后期的临床试验提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 检索策略及数据提取:以百草枯和肺、或肺纤维化、或肺损伤,及中药或中草药、或中医为中文检索词,以 paraquat 和 lung injury 或 pulmonary fibrosis 及 traditional Chinese medicine 或 herbal medicine 为英文检索词,搜索万方数据库、中国知网 CNKI、维普数据库、PubMed/MEDLINE、EMBASE,1979 年 1 月至 2012 年 9 月的相关文献。同时手工检索已纳入文献的参考文献作为补充,并且与本领域专家、通讯作者等联系以获取检索中未发现的相关信息。

1.2 文献纳入标准:① 研究设计为随机对照实验;② 动物实验研究;③ 百草枯肺损伤,实验组采用中药治疗,对照组为阴性对照。

1.3 结局指标:肺系数(LC)、肺湿/干质量(W/D)比值、血浆谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)以及羟脯氨酸(HYP),各结局指标均以实验末尾时间点为准。

1.4 文献提取:分别由 2 位研究者进行初筛和全文筛选,独立作出判断和决定,然后将其结论进行比较,如结论不一致则通过讨论来解决分歧,如果讨论仍不能解决,则请第三方来进行仲裁和判断。提取资料包括结局指标、动物种群、雌雄、数量、体质量,百草枯诱导肺损伤方式、百草枯剂量,各实验组所用中

药、给药方式、剂量、给药疗程。

1.5 统计学处理:所有纳入的文献均采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.0 软件进行分析,因随机效应模型较固定效应模型能更加审慎客观地反映实验数据,故本研究的实验抽提数据处理均采用随机效应模型计算合并统计量,来评价中药治疗百草枯中毒肺损伤动物模型的疗效,各计量资料采用加权均数差(WMD)及 95%可信区间(95% CI)表示。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入研究的描述:纳入文献筛选流程见图 1,应用检索策略最初共搜索文献 1 082 篇,阅读题目和摘要后剔除题目与研究不符、非动物实验、综述、未涉及中药研究文献共 1 034 篇,仔细阅读剩余 48 篇文献,发现 17 篇文献不能获得完整数据,10 篇文献重复,3 篇实验研究未涉及肺损伤,最终有 18 篇文献纳入评估,均为中文文献,文献纳入特征见表 1。

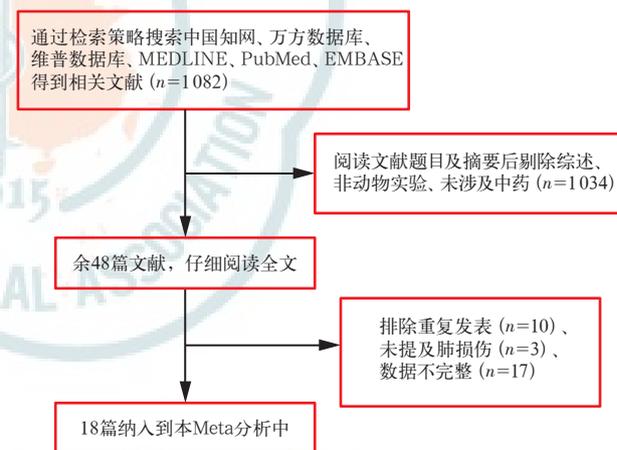


图 1 中药干预百草枯中毒肺损伤动物模型 Meta 分析纳入文献的筛选流程

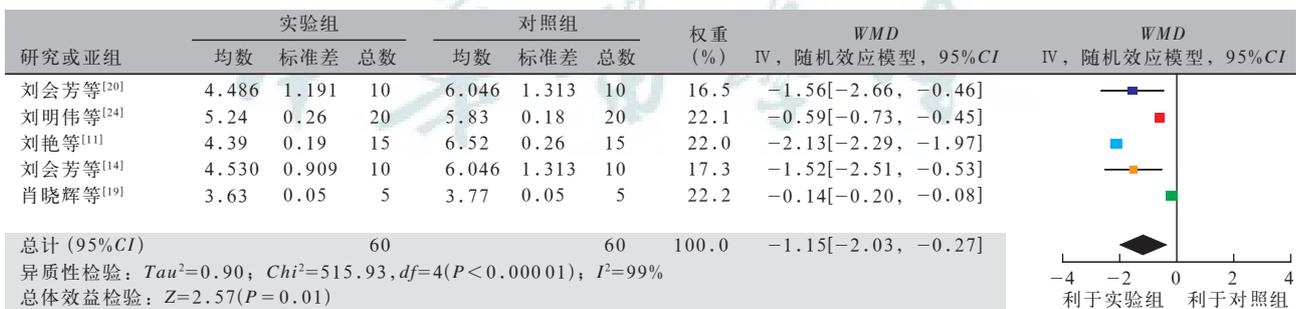
所纳入文献中有 12 篇文献报道所用实验动物为 SD 大鼠,其中 5 篇仅选用雄性 SD 大鼠;6 篇文献所用实验动物为 Wistar 大鼠,其中 5 篇仅选用雄性 Wistar 大鼠。在百草枯诱导肺损伤方式中,10 篇文献采用腹腔注射百草枯诱导肺损伤模型,腹腔注射剂量为 15 ~ 100 mg/kg;另外 8 篇文献则采用灌胃方式制模,百草枯灌胃剂量为 50 ~ 250 mg/kg。

所纳入文献中,中药干预药物包括阿魏酸钠^[10]、茎叶人参皂苷^[11]、大黄^[12]、姜黄素^[13]、川芎嗪^[14]、茶多酚^[15-16]、扶正活血解毒方(甘草、黑豆、丹参)^[17]、贯叶连翘^[18]、槲皮素^[19]、生脉注射液^[20]、雪莲注射液^[21]、血必净注射液^[22-24]、银杏提取物^[25]、葛根素^[26]、汉防己甲素^[27],因样本数量少不允许进行进一步亚组分析。

表1 中药对百草枯中毒肺损伤动物干预作用 Meta 分析纳入研究的基本特征

| 纳入研究 | 物种 | 数量(只) | 体质量(g) | PQ 染毒方式 | 中药种类 | 给药方式 | 干预时间 | 结局指标 |
|----------------------|---------------|-------|---------|---------------|---------|---|--------------------------------|-----------------------|
| 王泽惠等 ^[10] | SD 大鼠 M/F | 54 | 200~250 | 15 mg/kg, ip | 阿魏酸钠 | 50 mg/kg, ip | 制模后即刻, 4 h, 之后 qd 连续 3 d | TNF- α |
| 刘艳等 ^[11] | SD 大鼠 M | 45 | 260~340 | 80 mg/kg 灌胃 | 人参皂苷 | 50 mg/kg 灌胃 | 预给药 3 d, qd | W/D |
| 李广军等 ^[12] | SD 大鼠 M/F | 90 | 200~250 | 60 mg/kg 灌胃 | 大黄 | 300 mg/kg 灌胃 | 染毒后 0.5h 给药 1 次, 之后 qd 连续 3 d | TNF- α |
| 吴伟等 ^[13] | Wistar 大鼠 M | 80 | 200~300 | 50 mg/kg 灌胃 | 姜黄素 | 200 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , ip | 染毒后 2h 给药 1 次, 之后 qd 连续 21 d | LC |
| 刘丽娜等 ^[16] | SD 大鼠 M | 45 | 200~250 | 250 mg/kg 灌胃 | 茶多酚 | 500 mg/kg 灌胃 | 染毒后 3 h 一次性给药 | SOD, MDA, GSH-Px |
| 赵营等 ^[15] | SD 大鼠 M | 102 | 200~250 | 50 mg/kg 灌胃 | 茶多酚 | 500 mg/kg 灌胃 | 染毒后 1、12、36、60 h 给药 | LC, GSH-Px, MDA |
| 刘会芳等 ^[14] | SD 大鼠 M/F | 50 | 250~300 | 30 mg/kg, ip | 川芎嗪 | 4 mg/kg, ip | 染毒后立即给药, 之后 bid 连续 3 d | W/D, SOD, GSH-Px, MDA |
| 朱桂林等 ^[17] | SD 大鼠 M/F | 70 | 320~350 | 40 mg/kg, ip | 扶正活血解毒方 | 20 mL/kg 灌胃 | 制模后 0.5h 给药 1 次, 之后 tid 连续 5 d | LC, MDA |
| 何斌等 ^[18] | SD 大鼠 M | 20 | 190~230 | 80 mg/kg 灌胃 | 贯叶连翘 | 400 g/kg 灌胃 | 预给药 3 d, tid | HYP |
| 肖晓辉等 ^[19] | SD 大鼠 M | 45 | 200~250 | 50 mg/kg, ip | 槲皮素 | 100 mg/kg, ip | 染毒后 3 h 一次性给药 | W/D, SOD, MDA, GSH-Px |
| 刘会芳等 ^[20] | SD 大鼠 M/F | 50 | 200~250 | 50 mg/kg, ip | 生脉注射液 | 5 mL/kg 灌胃 | 染毒后立即给药, 之后 bid 连续 3 d | W/D |
| 战炳炎等 ^[21] | Wistar 大鼠 M/F | 42 | 180~200 | 50 mg/kg 灌胃 | 雪莲注射液 | 0.8 mg/kg, ip | 染毒后立即一次性给药 | HYP |
| 刘明伟等 ^[24] | SD 大鼠 M/F | 120 | 250~350 | 35 mg/kg, ip | 血必净注射液 | 2.5 g/kg, ip | 染毒后 12h 给药 1 次, 之后 tid 连续 3 d | W/D |
| 邱泽武等 ^[23] | Wistar 大鼠 M | 64 | 180~200 | 100 mg/kg, ip | 血必净注射液 | 2.5 g/kg, ip | 染毒后 2h 给药, 之后 qd 连续 7 d | LC, SOD, MDA, HYP |
| 吴丽红等 ^[22] | Wistar 大鼠 M | 54 | 200~300 | 50 mg/kg, ip | 血必净注射液 | 4 mL/kg, ip | 染毒后给药, 之后 qd 连续 7 d | SOD, TNF- α |
| 苏建玲等 ^[25] | SD 大鼠 M/F | 65 | 250~300 | 25 mg/kg, ip | 银杏提取物 | 100 mg/kg 灌胃 | 染毒后 2h 给药 1 次, 之后 qd 连续 10 d | LC |
| 张娟等 ^[26] | Wistar 大鼠 M | 72 | 160~180 | 50 mg/kg 灌胃 | 葛根素 | 100 mg/kg, ip | 染毒后给药 1 次, 之后 qd 连续 28 d | SOD |
| 朱秋鸿等 ^[27] | Wistar 大鼠 M | 65 | 180~220 | 15 mg/kg, ip | 汉防己甲素 | 30 mg/kg 灌胃 | 染毒后 6h 给药 1 次, 之后 qd 连续 21 d | SOD, MDA |

注: M 为雄性, F 为雌性, ip 为腹腔注射, qd 为每日 1 次, bid 为每日 2 次, tid 为每日 3 次, TNF- α 为肿瘤坏死因子- α , W/D 为肺湿/干质量比值, LC 为肺系数, SOD 为超氧化物歧化酶, MDA 为丙二醛, GSH-Px 为血浆谷胱甘肽过氧化物酶, HYP 为羟脯氨酸



注: 肺 W/D 比值为肺湿/干质量比值, WMD 为加权均数差, 95%CI 为 95%可信区间

图2 中药干预对百草枯中毒肺损伤动物肺 W/D 比值影响的 Meta 分析

2.2 中药干预百草枯中毒肺损伤动物疗效的 Meta 分析结果

2.2.1 中药对动物肺 W/D 比值干预的 Meta 分析 (图 2): 5 篇文献^[11,14,19-20,24]评价了肺 W/D 比值, 采用随机效应模型, 合并 WMD 为 -1.15 (95%CI 为

-2.03 ~ -0.27), $Z=2.57, P=0.01$, 表明中药干预后可明显减轻肺水肿。

2.2.2 中药对动物 LC 干预的 Meta 分析 (图 3): 5 篇文献^[13,15,17,23,25]报道了 LC, 1 篇文献^[13]表明中药干预对降低 LC 影响不大; 其余 4 篇文献显示, 与对

照组相比,中药干预能显著降低 LC,进行 Meta 分析后,合并 WMD 为 -0.07(95%CI 为 -0.14 ~ -0.01), $Z=2.16, P=0.03$ 。

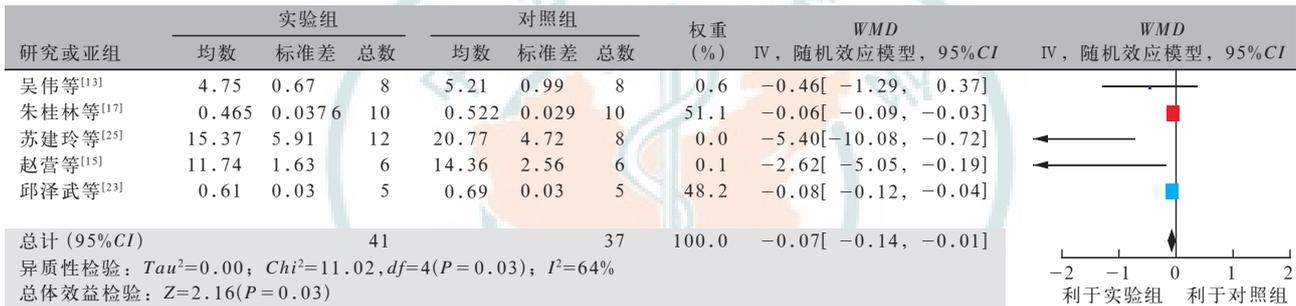
2.2.3 中药对动物血浆 GSH-Px 干预效应的 Meta 分析(图 4):有 4 篇文献^[14-16,19]报道了血浆 GSH-Px,合并 WMD 为 26.64 (95%CI 为 18.95 ~ 34.33), $Z=6.79, P<0.000 01$,表明中药干预后能够显著改善血浆 GSH-Px 水平。

2.2.4 中药对动物血浆 SOD 干预效应的 Meta 分析(图 5):7 篇文献^[14,16,19,22-23,26-27]描述了共 90 只动物血浆 SOD 含量的变化,合并 WMD 为 56.08(95%CI 为 23.46 ~ 88.70), $Z=3.37, P=0.000 8$,表明中药干预后可显著升高血浆 SOD 含量。

2.2.5 中药对动物肺组织 MDA 干预效应的 Meta 分析(图 6):7 篇文献^[14-17,19,23,27]报道了肺组织 MDA 含量,Meta 分析结果显示,中药干预后可以明显降低肺组织 MDA 含量,合并 WMD 为 -0.65 (95%CI 为 -1.00 ~ -0.30), $Z=3.67, P=0.000 2$ 。

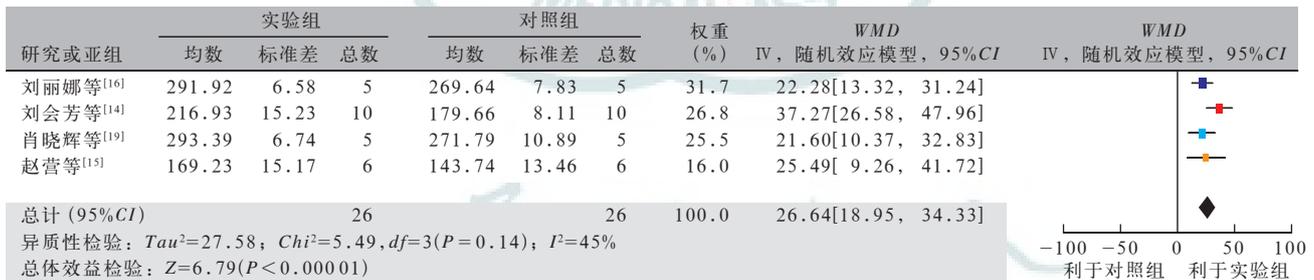
2.2.6 中药对动物血清 TNF- α 干预效应的 Meta 分析(图 7):3 篇文献^[10,12,22]报道了血清 TNF- α 水平,合并 WMD 为 -25.15(95%CI 为 -54.87 ~ 4.57), $Z=1.66, P=0.10$,说明中药干预后对改善 TNF- α 的作用不明显。

2.2.7 中药对动物肺组织 HYP 水平干预效应的 Meta 分析(图 8):3 篇文献^[18,21,23]报道了 HYP 水平,Meta 分析结果显示,合并 WMD 为 -1.11(95%CI



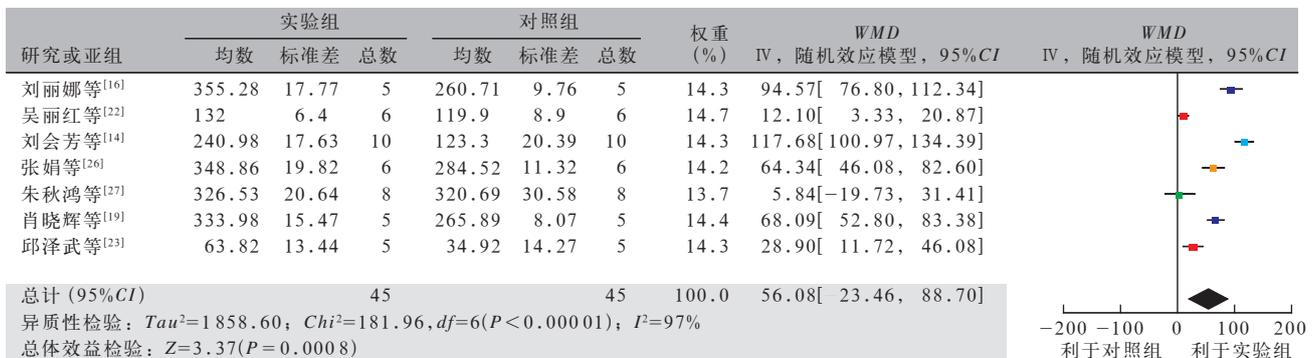
注:LC 为肺系数,WMD 为加权均数差,95%CI 为 95%可信区间

图 3 中药干预对百草枯中毒肺损伤动物 LC 影响的 Meta 分析



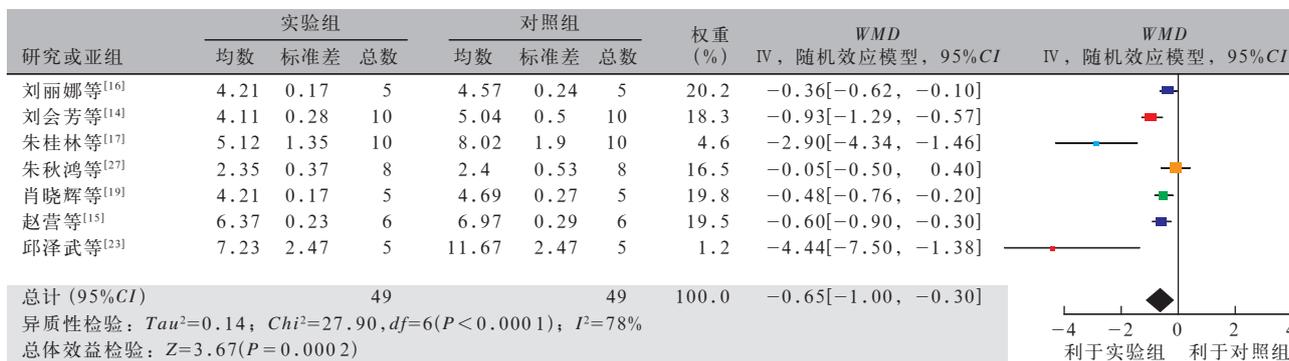
注:GSH-Px 为谷胱甘肽过氧化物酶,WMD 为加权均数差,95%CI 为 95%可信区间

图 4 中药干预对百草枯中毒肺损伤动物血浆 GSH-Px 影响的 Meta 分析



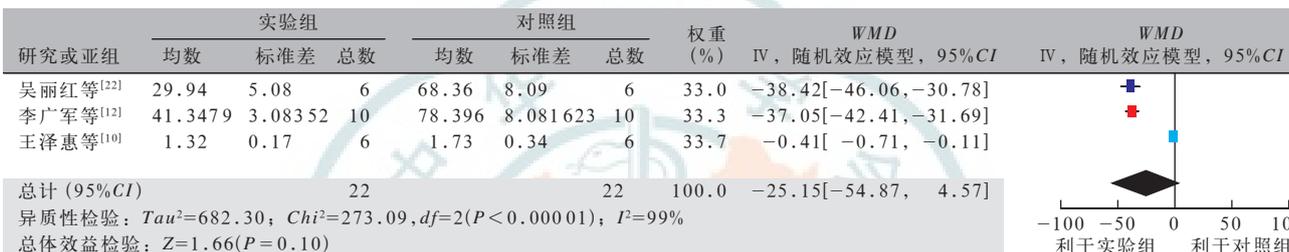
注:SOD 为超氧化物歧化酶,WMD 为加权均数差,95%CI 为 95%可信区间

图 5 中药干预对百草枯中毒肺损伤动物血浆 SOD 影响的 Meta 分析



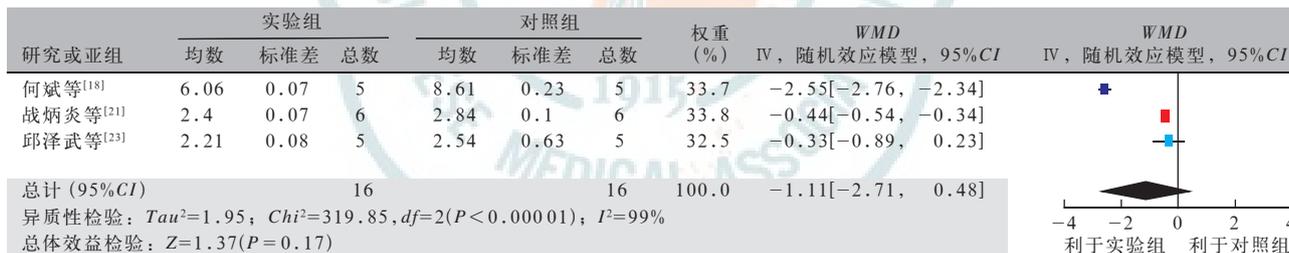
注:MDA 为丙二醛,WMD 为加权均数差,95%CI 为 95%可信区间

图 6 中药干预对百草枯中毒肺损伤动物肺组织 MDA 影响的 Meta 分析



注:TNF- α 为肿瘤坏死因子 - α ,WMD 为加权均数差,95%CI 为 95%可信区间

图 7 中药干预对百草枯中毒肺损伤动物血清 TNF- α 影响的 Meta 分析



注:Hyp 为羟脯氨酸,WMD 为加权均数差,95%CI 为 95%可信区间

图 8 中药干预对百草枯中毒肺损伤动物肺组织 HYP 影响的 Meta 分析

为 -2.71 ~ 0.48), $Z=1.37, P=0.17$, 说明中药干预后对动物 HYP 水平无明显影响。

3 讨论

百草枯对人畜的各个器官均有不同程度的损害,以肺损伤最为严重,肺泡能通过主动转运摄取和积蓄百草枯。研究表明,百草枯诱导的肺损伤机制为:百草枯在体内吸收后经一系列变化,产生大量的氧自由基,从而引起脂质过氧化反应,生成脂质过氧化产物 MDA,进而导致细胞膜过氧化损伤^[28]。生理情况下,体内自由基的产生与清除保持着动态平衡,机体内部 SOD、GSH-Px、MDA 水平的变化可以在一定程度上反映机体清除自由基、抗脂质过氧化损伤的水平,因此常作为自由基损伤的观察指标^[29-31]。百草枯中毒造成肺损伤以肺纤维化最为突出,大量胶原蛋白的产生及沉积将会导致纤维化,HYP 为胶

原纤维所特有,因此测定肺组织 HYP 含量可以反映肺组织中胶原蛋白及含量。此外实验研究和临床证据显示,炎症因子 TNF- α 在百草枯肺损伤过程中也发挥着一定的作用^[32]。故而本系统评价采用 LC、肺 W/D 比值、SOD、GSH-Px、MDA、TNF- α 、HYP 水平作为结局指标,评价中药在百草枯中毒肺损伤动物模型中的干预作用。对纳入本次研究的 18 篇文章、共计 1 188 只实验动物进行的 Meta 分析显示,中药干预治疗对百草枯肺损伤动物模型具有一定的保护作用,能够改善百草枯中毒肺损伤模型动物 LC,降低肺 W/D 比值,提高血浆 SOD、GSH-Px 水平,降低肺组织 MDA 含量,但中药干预在降低炎症因子 TNF- α 、减少 HYP 水平上与对照组比较差异无统计学意义。

百草枯作为外邪,在中毒早期,患者主要表现为

肺失宣降,津液输布失司;晚期则以肺、脾、肾三脏之虚临床症状为主^[9]。针对百草枯中毒后肺损伤的各种机制,中医药从清除氧自由基、抑制脂质过氧化反应、调节免疫反应、抑制过度炎症反应、保护肺微循环,多靶点、多环节对百草枯肺损伤动物模型进行干预,从而达到减轻百草枯中毒造成的肺损伤。

影响 Meta 分析准确性的因素众多,本次 Meta 分析结果显示各结局指标数据具有较大的异质性,一方面可能为内在统计学异质性引起;另一方面为各研究间各种中药的干预途径、时间、剂量以及百草枯肺损伤制模方法存在差异;此外还存在一定的发表偏倚,因此在一定程度上削弱了本文结论的可靠性。为此,今后应当更加注重更为完善的实验设计以保障方法学上的同质性,为今后防治百草枯中毒后肺损伤提供更加科学的理论依据。但迄今为止,本文是一篇较为全面评价中药干预百草枯中毒动物肺损伤的研究,动物模型的 Meta 分析较为不常见^[33-34],却能够指导研究人员进行中药对百草枯肺损伤的临床研究。

综上所述,本研究从临床前期实验角度考察了中药干预对百草枯肺损伤动物的有效性。我们发现,中药在一定程度上能够减轻实验动物肺损伤症状,但仍需要进一步验证。

参考文献

- [1] Kim KS, Suh GJ, Kwon WY, et al. Antioxidant effects of selenium on lung injury in paraquat intoxicated rats[J]. Clin Toxicol (Phila), 2012, 50(8): 749-753.
- [2] Licker M, Schweizer A, Hohn L, et al. Single lung transplantation for adult respiratory distress syndrome after paraquat poisoning [J]. Thorax, 1998, 53(7): 620-621.
- [3] Gawarammana IB, Buckley NA. Medical management of paraquat ingestion[J]. Br J Clin Pharmacol, 2011, 72(5): 745-757.
- [4] 孟潇潇,刘刊,谈玖婷,等.百草枯中毒大鼠肺纤维化与内质网应激的关系[J].中华危重病急救医学,2013,25(6):331-334.
- [5] 刘军,吴允孚,李维勤.浅析辩证思维在重症医学临床决策中的指导意义[J].中华危重病急救医学,2013,25(9):566-569.
- [6] 杨丽君,何庆.以循证医学方法为百草枯中毒制定治疗方案[J].中华危重病急救医学,2011,23(10):581-584.
- [7] 张随玉.阿魏酸钠和思密达联合大黄对急性百草枯中毒患者器官的保护作用[J].中国中西医结合急救杂志,2012,19(4): 238-240.
- [8] 王生级,范晓婷,吴伟.血必净注射液对百草枯中毒短期预后影响的 Meta 分析[J].中国中西医结合急救杂志,2011,18(4): 222-224.
- [9] 孙树印,刘云海.中西医结合治疗急性百草枯中毒肺损伤[J].中国社区医师(医学专业),2012,14(20):204-205.
- [10] 王泽惠,王永进,侯云生,等.阿魏酸钠对百草枯中毒大鼠急性肺损伤的保护作用[J].中华急诊医学杂志,2006,15(7): 599-602.
- [11] 刘艳,毛毅敏,孙瑜霞.百草枯染毒急性肺损伤大鼠肺组织 NO、ET 和 TNF- α 的含量及茎叶人参皂苷的干预研究[J]. 时针国医国药,2010,21(3):593-594.
- [12] 李广军,姜银松,王占青,等.百草枯中毒大鼠 TNF- α 、IL-10 的表达及大黄保护作用的研究[J].现代生物医学进展, 2012,12(4):649-651.
- [13] 吴伟,刘莹,胡明,等.百草枯中毒大鼠肺 TGF- β 1 和 c-Jun 的表达及姜黄素的干预作用[J].中国医科大学学报,2011,40 (1):12-16.
- [14] 刘会芳,赵燕燕,崔玉英,等.川芎嗪对百草枯中毒大鼠急性肺损伤的治疗作用[J].山东医药,2009,49(25):32-34.
- [15] 赵营,张军霞,王小引.地塞米松茶多酚对急性百草枯中毒大鼠的治疗[J].河南职业技术学院学报,2001,29(3):38-40.
- [16] 刘丽娜,赵金垣,陈莉,等.茶多酚对急性百草枯中毒大鼠治疗作用的实验研究[J].中华劳动卫生职业病杂志,2000,18(3): 158-160.
- [17] 朱桂林,杨佩钢,陈卫平,等.甘草制剂治疗百草枯中毒的动物实验观察[J].中国工业医学杂志,2008,21(5):312-314.
- [18] 何斌,杜晓冬,曹钰.贯叶连翘提取物对百草枯诱导肺纤维化保护作用的实验研究[J].华西医学,2009,24(6):1473-1475.
- [19] 肖晓辉,付明生,万毅新.槲皮素对百草枯致大鼠急性肺损伤治疗作用的实验研究[J].中国呼吸与危重监护杂志,2007,6 (4):290-293,332.
- [20] 刘会芳,魏芳,赵燕燕,等.生脉注射液对百草枯急性中毒大鼠的治疗作用[J].中药药理与临床,2009,25(2):13-15.
- [21] 战炳炎,杜发茂,高芬.雪莲对百草枯诱导的大鼠肺纤维化的干预作用[J].中国药理学通报,2009,25(6):838-839.
- [22] 吴丽红,王林华,李艳辉.血必净注射液对百草枯中毒大鼠多脏器保护的研究[J].中国临床研究,2010,23(8):653-655.
- [23] 邱泽武,王英,彭瑞云,等.中药注射液血必净联合激素防治鼠百草枯中毒后的肺损伤[J].中华急诊医学杂志,2009,18(3): 252-256.
- [24] 刘明伟,林昕,张明谦,等.血必净对急性百草枯中毒鼠肺 NF- κ B 活性及肺损伤保护的影响[J].重庆医学,2010,39(1): 37-39.
- [25] 苏建玲,李星海,佟飞,等.银杏叶提取物对急性百草枯中毒大鼠肺过氧化损伤的保护作用[J].中华劳动卫生职业病杂志, 2003,21(3):226-227.
- [26] 张娟,闫永建,陈雯雯,等.葛根素抗百草枯诱导大鼠肺纤维化的实验研究[J].职业与健康,2009,25(10):1009-1012.
- [27] 朱秋鸿,黄金祥,孟聪申,等.汉防己甲素对急性百草枯中毒致肺损伤的实验治疗研究[J].中华劳动卫生职业病杂志,2008, 26(10):583-587.
- [28] Chio KS, Tappel AL. Inactivation of ribonuclease and other enzymes by peroxidizing lipids and by malonaldehyde [J]. Biochemistry, 1969, 8(7):2827-2832.
- [29] Hoet PH, Dinsdale D, Lewis CP, et al. Kinetics and cellular localisation of putrescine uptake in human lung tissue [J]. Thorax, 1993, 48(12):1235-1241.
- [30] Long J, Liu C, Sun L, et al. Neuronal mitochondrial toxicity of malondialdehyde: inhibitory effects on respiratory function and enzyme activities in rat brain mitochondria [J]. Neurochem Res, 2009, 34(4):786-794.
- [31] 狄敏,李莉,兰超,等.乌司他丁对兔急性百草枯中毒心肌的保护作用[J].中国危重病急救医学,2012,24(6):342-345.
- [32] 贺晓艳,孙琦,李忠旺,等.急性百草枯中毒大鼠肺组织炎症因子表达的变化及意义[J].中华劳动卫生职业病杂志,2009,27 (3):149-152.
- [33] Sandercock P, Roberts I. Systematic reviews of animal experiments [J]. Lancet, 2002, 360(9333):586.
- [34] Biondi-Zoccai GG, Abbate A, Parisi Q, et al. Is vasopressin superior to adrenaline or placebo in the management of cardiac arrest? A meta-analysis[J]. Resuscitation, 2003, 59(2):221-224.

(收稿日期:2013-11-04)

(本文编辑:李银平)