

二烯丙基硫化物可下调百草枯中毒大鼠肺组织核转录因子 κ B 蛋白及肿瘤坏死因子 α mRNA 表达

曹玉芳 李景辉 欧宗兴 殷宗宝 陈栩栩 韩艳丽 宋维

【摘要】 目的 探讨二烯丙基硫化物 (DAS) 对百草枯中毒所致大鼠急性肺损伤 (ALI) 的器官保护作用及抗炎机制。**方法** 将 80 只雄性 Wistar 大鼠按随机数字表法分为对照组、模型组、地塞米松 (DXM) 治疗组及 DAS 治疗组, 每组 20 只。一次性灌胃百草枯溶液 70 mg/kg 制备中毒模型; 对照组灌胃等量生理盐水。制模后当日分别经腹腔注射 DAS 100 mg/kg (DAS 治疗组)、等量生理盐水 (模型组) 或 DXM 1 mg/kg (DXM 治疗组), 均每日 1 次, 共 14 d。各组分别于制模后 1、3、7、14 d 随机处死 5 只大鼠, 取右肺下叶行苏木素-伊红 (HE) 染色, 光镜下观察肺损伤程度; 取右肺上叶计算湿/干质量 (W/D) 比值, 评价肺水肿程度; 取右肺中叶, 采用免疫组化检测核转录因子 κ B (NF- κ B) 表达; 取左肺采用反转录-聚合酶链反应 (RT-PCR) 检测肿瘤坏死因子 α (TNF- α) mRNA 表达。**结果** ① HE 染色显示: 对照组肺组织肺泡结构完整; 模型组病理改变逐渐加重, 肺泡壁结构破坏、肺间质水肿及大量巨噬细胞、中性粒细胞浸润, 并伴有炎细胞移行至肺泡腔, 部分肺泡腔内形成透明膜; DAS 治疗组和 DXM 治疗组肺间质有部分增生、少量炎性细胞浸润, 肺泡结构均无明显破坏。② 肺 W/D 比值: 模型组各时间点肺 W/D 比值明显高于对照组, 3 d 时达最高值 (6.15 ± 0.54 比 4.15 ± 2.10 , $P < 0.05$); DAS 治疗组和 DXM 治疗组各时间点肺 W/D 比值明显低于模型组, 以 3 d 为明显 (3.99 ± 1.26 、 4.30 ± 0.70 比 6.15 ± 0.54 , 均 $P < 0.05$); 而 DAS 治疗组与 DXM 治疗组比较均无明显差异。③ 免疫组化显示: 对照组细胞质有极少量 NF- κ Bp65 阳性表达; 模型组细胞核中有较多 NF- κ Bp65 阳性表达; DAS 治疗组和 DXM 治疗组细胞质中有少量 NF- κ Bp65 阳性表达, 细胞核中无明显 NF- κ Bp65 阳性表达。积分 A 值明显低于模型组, 以 3 d 为明显 [$(17.98 \pm 0.06) \times 10^7$ 、 $(18.53 \pm 0.04) \times 10^7$ 比 $(28.85 \pm 0.61) \times 10^7$, 均 $P < 0.01$]; 而 DAS 治疗组与 DXM 治疗组比较均无明显差异。④ RT-PCR 显示: 3 d 时模型组肺组织 TNF- α mRNA 表达明显高于对照组 (灰度值: 3.63 ± 0.62 比 0.51 ± 0.13 , $P < 0.05$); DAS 治疗组和 DXM 治疗组肺组织 TNF- α mRNA 表达较模型组明显下降 (灰度值: 2.49 ± 0.57 、 2.02 ± 0.26 比 3.63 ± 0.62 , 均 $P < 0.05$), 而 DAS 治疗组与 DXM 治疗组比较无明显差异。**结论** 腹腔注射 DAS 能降低百草枯诱导大鼠 ALI 时的肺部毛细血管通透性增加, 减轻肺水肿, 抑制肺组织中 NF- κ B、TNF- α 表达, 改善肺组织炎症病理改变。

【关键词】 百草枯; 中毒; 核转录因子 κ B; 肿瘤坏死因子 α ; 急性肺损伤; 二烯丙基硫化物

Inhibition of pulmonary nuclear factor κ B and tumor necrosis factor α expression by diallyl sulfide in rats with paraquat poisoning Cao Yufang*, Li Jinghui, Ou Zongxing, Yin Zongbao, Chen Xuxu, Han Yanli, Song Wei.

*Department of Critical Care Medicine, Haikou Municipal Hospital, Haikou 570208, Hainan, China

Corresponding author: Song Wei, Department of Emergency, Hainan Provincial People's Hospital, Haikou 570311, Hainan, China, Email: swhn1212@aliyun.com

【Abstract】 Objective To investigate the mechanism of anti-inflammatory effect of diallyl sulfide (DAS) in protection against acute lung injury (ALI) in rats with paraquat poisoning. **Methods** Eighty male Wistar rats were randomly divided into four groups, namely: control group, model group, dexamethasone (DXM) treatment group, and DAS treatment group, with 20 rats in each group. The model of paraquat poisoning was reproduced by single does of 70 mg/kg given by gavage, while the same volume of normal saline (NS) was given in same manner in control group. 100 mg/kg of DAS, the same volume of NS, or 1 mg/kg DXM injection were given respectively in DAS treatment group, model group, or DXM treatment group intraperitoneally after exposure to paraquat, once a day for 14 days.

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.04.010

基金项目: 海南省自然科学基金 (310143)

作者单位: 570208 海南海口, 海口市人民医院重症医学科 (曹玉芳、李景辉、殷宗宝、陈栩栩、韩艳丽), 呼吸科 (欧宗兴); 570311 海南海口, 海南省人民医院急诊科 (宋维)

通讯作者: 宋维, Email: swhn1212@aliyun.com

Five rats in each group were sacrificed at 1, 3, 7, 14 days, respectively. The inferior lobe of right lung was harvested, and the degree of lung injury was observed with hematoxylin and eosin (HE) staining under optical microscope; the upper lobe of right lung was used to determine the lung wet/dry weight (W/D) ratio and for evaluation of the degree of pulmonary edema. The expression of nuclear factor κ B (NF- κ B) in the middle lobe of right lung was assessed with immunohistochemistry. The expression of tumor necrosis factor α (TNF- α) mRNA in the left lung was determined with the reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR). **Results** ① The pulmonary structure in control group was found to be intact. However, in the model group there were progressive pathological changes in lung, including marked edema and thickening of alveolar walls, collapse of alveoli, infiltration of inflammatory cells, alveolar wall, and obvious bleeding in the local lung tissue, and formation of transparent membrane in alveolar space. Less infiltration of inflammatory cells and no obvious destruction were found in alveolar structure in the DAS and DXM treatment groups. ② Lung W/D ratio: lung W/D ratio of model group was apparently higher than that in control group at every time point, and peaking on the 3rd day (6.15 ± 0.54 vs. 4.15 ± 2.10 , $P < 0.05$), and the ratio of lung W/D of DAS and DXM treatment groups was obviously lower than that in model group at every time point, especially on the 3rd day (3.99 ± 1.26 , 4.30 ± 0.70 vs. 6.15 ± 0.54 , both $P < 0.05$), but there was no significant difference between DAS and DXM treatment groups in this regard. ③ The immunocytochemistry analysis revealed minimal NF- κ Bp65 expression in the cell nuclei of the control group, while extensive NF- κ Bp65 expression was found in model group. Minimal NF- κ Bp65 positive expression in the cytoplasm and even less positive expression in the nucleus was found in the DAS and DXM treatment groups, and integral A value was significantly lower in the DAS and DXM treatment groups than that of the model group, especially on the 3rd day [$(17.98 \pm 0.06) \times 10^7$, $(18.53 \pm 0.04) \times 10^7$ vs. $(28.85 \pm 0.61) \times 10^7$, both $P < 0.01$], but there was no significant difference between DAS and DXM treatment groups. ④ It was shown by RT-PCR that the expression of TNF- α mRNA in lung tissue of the model group was significantly higher than that in the control group on the 3rd day (gray value: 3.63 ± 0.62 vs. 0.51 ± 0.13 , $P < 0.05$). The expression of TNF- α mRNA in lung tissue was significantly decreased in DAS and DXM treatment groups compared with model group (gray value: 2.49 ± 0.57 , 2.02 ± 0.26 vs. 3.63 ± 0.62 , both $P < 0.05$), but there was no significant difference between DAS and DXM treated groups. **Conclusion** Treatment with an intraperitoneally injection of DAS is capable of attenuate the extent of PQ-induced ALI in rats by alleviating pulmonary edema, inhibiting the expression of NF- κ B and TNF- α in lung tissue, and ameliorating pathological changes in lung tissue.

【Key words】 Paraquat; Poisoning; Nuclear factor- κ B; Tumor necrosis factor- α ; Acute lung injury; Diallyl sulfide

百草枯误服或短时间内通过皮肤接触及呼吸道大量吸收进入人体,可导致肺、心、肝、肾等器官功能损伤,以进行性不可逆的肺损伤及肺纤维化为特征。早期肺泡上皮细胞因炎症介质释放及炎性细胞浸润而受损,导致肺间质出血、水肿,临床上以急性呼吸窘迫综合征(ARDS)为主要表现。ARDS是急性肺损伤(ALI)的严重阶段,炎症介质在其发生发展中起重要作用^[1]。近几年相关研究发现,机体受到内、外源性打击后,多种效应细胞和炎症介质的参与是其发病的关键环节^[2-6]。百草枯中毒患者的晚期主要表现为肺泡内和肺间质不可逆的纤维化,是其死亡主要原因。目前治疗百草枯中毒尚无特效解毒药及措施。二烯丙基硫化物(DAS)具有抗炎、抗氧化作用,但其是否对百草枯所致肺泡炎和肺损伤有干预作用未见相关报道,故进行本实验以期能够为临床百草枯中毒所致肺损伤患者提供治疗依据。

1 材料和方法

1.1 实验动物及主要药物与试剂:清洁级雄性Wistar大鼠80只,体质量200~250 g,购于四川大学

实验动物中心,动物试验资格认可证:川动管第2005-853号。20%百草枯购自河北桃园农药有限公司(批号20080606,避光保存)。DAS由美国Sigma公司生产;地塞米松(DXM)购自南京森贝伽生物科技有限公司。小鼠抗大鼠多克隆抗体(兔抗)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)抗体、核转录因子- κ B(NF- κ B)抗体均由武汉博士德生物工程有限公司提供;反转录-聚合酶链反应(RT-PCR)一步法RNA提取试剂盒由武汉华美生物工程公司提供,TaqDNA聚合酶及反转录试剂盒由大连Takara宝生物公司提供。多聚甲醛、二甲苯、乙醇等常规试剂由海南省海口市人民医院中心实验室提供。

1.2 动物分组及模型制备与处理:按随机数字表法将80只大鼠分为对照组、模型组、DXM治疗组及DAS治疗组,每组20只。一次性灌胃百草枯溶液70 mg/kg制备中毒动物模型;对照组灌胃等量生理盐水。制模后当日分别经腹腔注射100 mg/kg DAS(DAS治疗组)、等量生理盐水(模型组)或1 mg/kg DXM(DXM治疗组),均每日1次,共14 d。

本实验动物处置方法符合动物伦理学标准。

1.3 检测指标及方法:各组分别于制模 1、3、7 和 14 d 随机取 5 只大鼠,给予水合氯醛麻醉,取右肺下叶固定后行苏木素-伊红(HE)染色,观察病理学改变,测量肺泡间隔面积;取右肺上叶测定湿/干质量(W/D)比值;取右肺中叶用于免疫组化检测;应用 PCR 专用器械在冰面上速取左肺叶,经预冷的焦碳酸二乙酯(DEPC)水冲洗表面血液后,置于液氮中速冻, -80℃ 冰箱保存待测。

1.3.1 免疫组化法测定 NF- κ Bp65 蛋白表达:采用正置显微镜加 DP70 显微图像分析系统对免疫组化染色切片摄片, Image-Pro Plus 5.1 图像分析软件进行 NF- κ Bp65 蛋白表达半定量分析,分析积分吸光度(A 值)和阳性染色面积分,每张切片取 8 个视野,取均值作为该张切片的积分 A 值。

1.3.2 实时定量 PCR 检测肺组织 TNF- α mRNA 表达:采用 RT-PCR 一步法 RNA 提取试剂盒提取肺组织 RNA,将沉淀用无 RNA 酶水 20 μ L 溶解, -70℃ 保存备用,进行 PCR 扩增。TNF- α 引物序列:上游 5'-TACTGAACCTTCGGGGTGATTGGTCC-3',下游 5'-CAGCCTTGTCCTTGAAGAGAACC-3',扩增产物大小 295 bp;内参照 β -肌动蛋白(β -actin)引

物序列:上游 5'-TGTATGCCTCTGGTCGTACCAC-3',下游 5'-ACAGAGTACITGCGCTCAGGAG-3',扩增产物大小 512 bp。反应结束后,抽取扩增样品 5 μ L,用琼脂糖凝胶电泳分析扩增结果,用 DNA Marker 判断扩增片段的大小或冷冻保存,以备分析使用。采用 Image-Pro Plus 软件分析目的基因与内参照的相对灰度值。

1.4 统计学方法:数据用 SPSS 16.0 软件处理,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较用方差分析和 LSD 法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肺组织病理改变(图 1):光镜下观察发现,对照组肺组织肺泡结构完整,肺泡壁无水肿,肺实质无炎性细胞浸润。模型组肺部炎症明显,肺泡壁有明显水肿、增厚及肺泡间隔断裂,肺间质增生及肺泡结构破坏,肺间质及肺泡腔炎性细胞浸润,部分肺泡腔形成透明膜。DAS 治疗组和 DXM 治疗组肺泡水肿及炎性细胞浸润明显减轻,肺泡腔内无透明膜形成。

2.2 肺 W/D 比值(表 1):模型组各时间点肺 W/D 比值较对照组明显升高(均 $P < 0.05$),3 d 时达峰值。DAS 治疗组和 DXM 治疗组各时间点肺 W/D 比值均明显低于模型组(均 $P < 0.05$),而 DAS 治疗组与

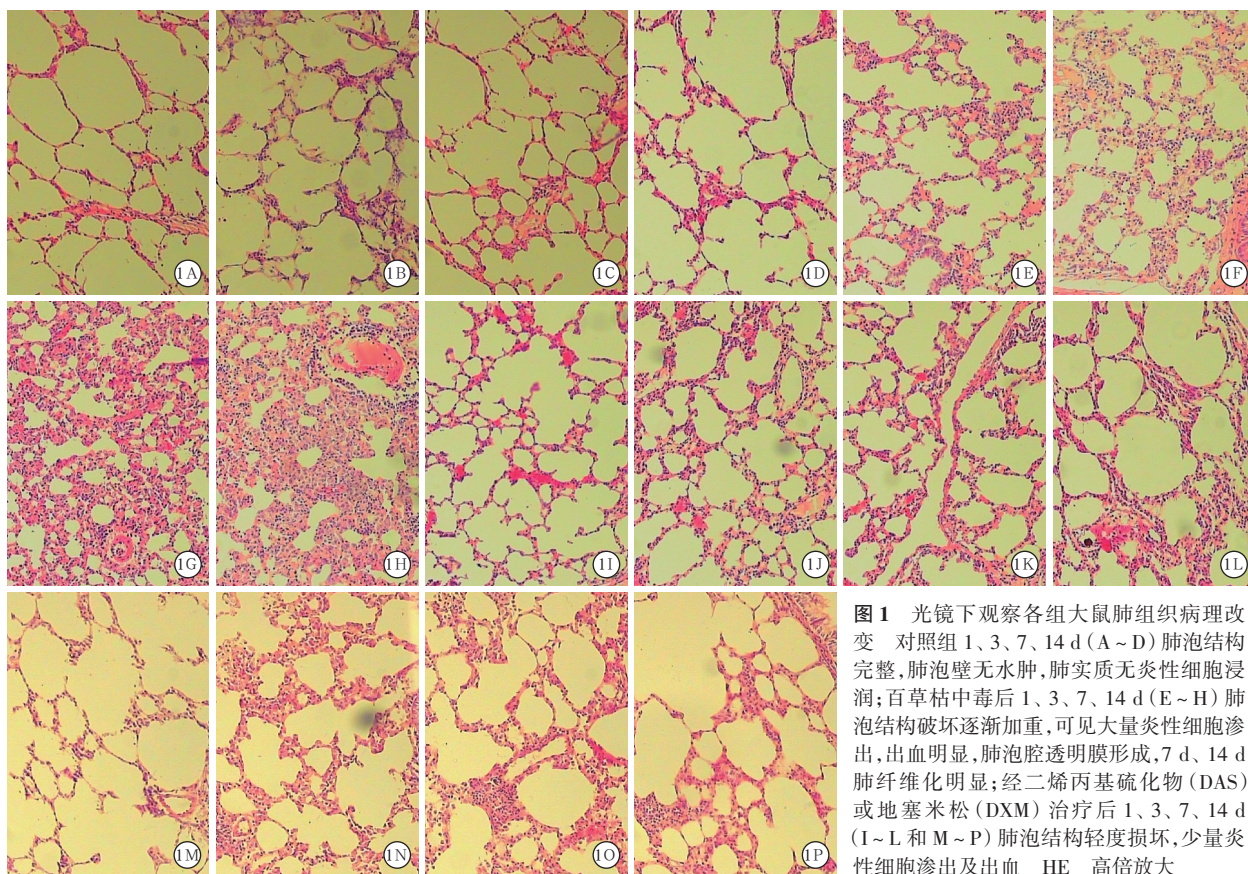


图 1 光镜下观察各组大鼠肺组织病理改变 对照组 1、3、7、14 d (A~D) 肺泡结构完整,肺泡壁无水肿,肺实质无炎性细胞浸润;百草枯中毒后 1、3、7、14 d (E~H) 肺泡结构破坏逐渐加重,可见大量炎性细胞渗出,出血明显,肺泡腔透明膜形成,7 d、14 d 肺纤维化明显;经二烯丙基硫化物(DAS)或地塞米松(DXM)治疗后 1、3、7、14 d (I~L 和 M~P) 肺泡结构轻度损坏,少量炎性细胞渗出及出血 HE 高倍放大

表 1 DAS 治疗对百草枯中毒大鼠各时间点肺 W/D 比值及 NF-κBp65 表达的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数 (只)	肺 W/D 比值				NF-κBp65 ($\times 10^7$, 积分 A 值)			
		1 d	3 d	7 d	14 d	1 d	3 d	7 d	14 d
对照组	5	4.08 ± 1.40	4.15 ± 2.10	3.98 ± 0.87	4.23 ± 0.35	16.54 ± 0.01	16.54 ± 0.05	16.45 ± 0.01	16.55 ± 0.03
模型组	5	5.88 ± 0.84 ^a	6.15 ± 0.54 ^a	5.51 ± 0.77 ^a	5.50 ± 0.34 ^a	28.83 ± 0.12 ^b	28.85 ± 0.61 ^b	28.84 ± 0.24 ^b	28.86 ± 0.12 ^a
DAS 治疗组	5	4.15 ± 0.64 ^c	3.99 ± 1.26 ^c	4.06 ± 0.44 ^c	4.24 ± 0.57 ^c	17.91 ± 0.01 ^{ad}	17.98 ± 0.06 ^{ad}	17.97 ± 0.02 ^{ad}	17.96 ± 0.03 ^{ad}
DXM 治疗组	5	4.07 ± 2.04 ^c	4.30 ± 0.70 ^c	4.15 ± 0.92 ^c	4.21 ± 0.12 ^c	18.52 ± 0.02 ^{ad}	18.53 ± 0.04 ^{ad}	18.52 ± 0.01 ^{ad}	18.51 ± 0.02 ^{ad}

注: DAS 为二烯丙基硫化物, 肺 W/D 比值为肺湿/干质量比值, NF-κBp65 为核转录因子-κBp65, DXM 为地塞米松; 与对照组比较, ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$; 与模型组比较, ^c $P < 0.05$, ^d $P < 0.01$

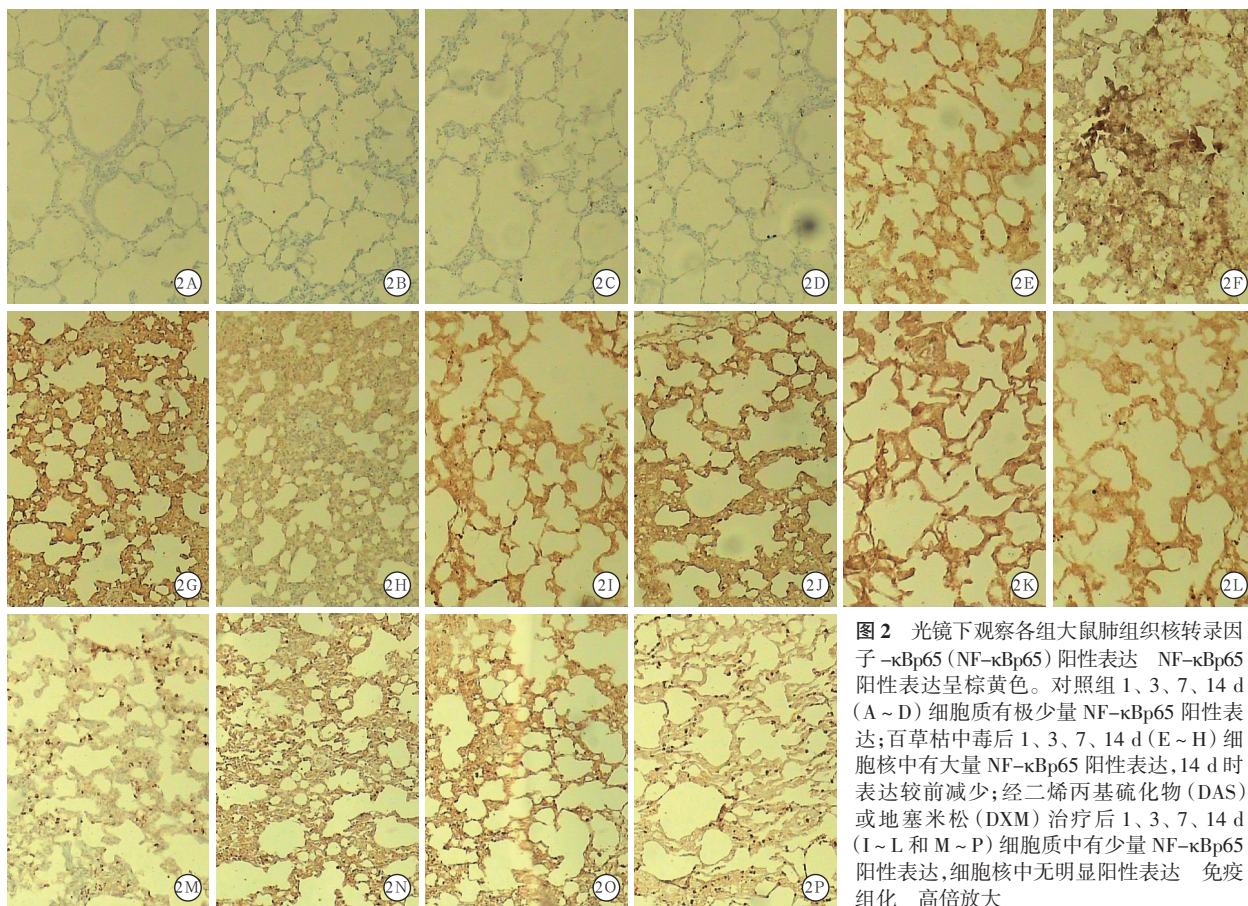


图 2 光镜下观察各组大鼠肺组织核转录因子-κBp65 (NF-κBp65) 阳性表达 NF-κBp65 阳性表达呈棕黄色。对照组 1、3、7、14 d (A~D) 细胞质有极少量 NF-κBp65 阳性表达; 百草枯中毒后 1、3、7、14 d (E~H) 细胞核中有大量 NF-κBp65 阳性表达, 14 d 时表达较前减少; 经二烯丙基硫化物 (DAS) 或地塞米松 (DXM) 治疗后 1、3、7、14 d (I~L 和 M~P) 细胞质中有少量 NF-κBp65 阳性表达, 细胞核中无明显阳性表达 免疫组化 高倍放大

DXM 治疗组间差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。

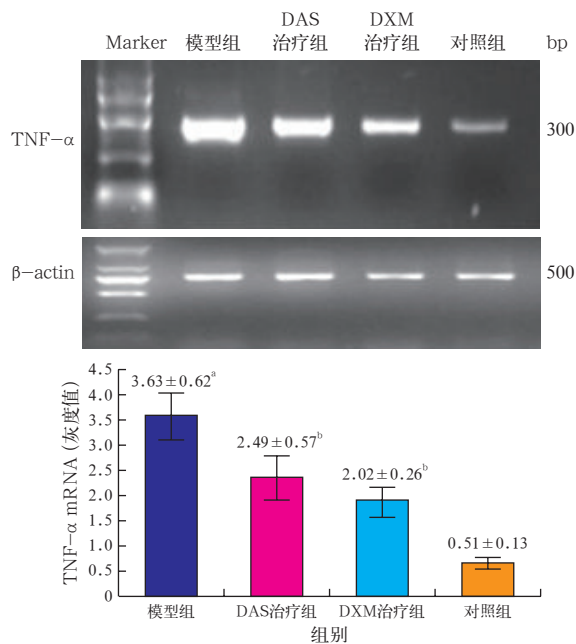
2.3 肺组织 NF-κB 表达 (表 1; 图 2): 对照组肺组织 NF-κBp65 蛋白在胞质呈少量表达。模型组细胞核中有较多 NF-κBp65 阳性表达, 呈棕黄色; 各时间点 NF-κBp65 表达的积分 A 值均明显高于对照组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。DAS 和 DXM 治疗后肺组织 NF-κBp65 阳性表达在细胞质中明显减少, 呈浅淡色, 在细胞核中无明显阳性表达; 各时间点 NF-κBp65 表达的积分 A 值均明显低于模型组 (均 $P < 0.01$)。DAS 治疗组和 DXM 治疗组各时间点比较差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。

2.4 制模后 3 d 肺组织 TNF-α mRNA 表达 (图 3): 对照组肺组织中有极少量 TNF-α mRNA 表达。模型

组 TNF-α mRNA 表达明显高于对照组 ($P < 0.05$)。DAS 治疗组和 DXM 治疗组 TNF-α mRNA 表达均显著低于模型组 (均 $P < 0.05$), 且两组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3 讨论

百草枯作为除草剂, 一旦误服很快被胃肠黏膜吸收, 并迅速降解, 重新分配到肺、心、肾及肝并导致多器官功能衰竭, 危及生命^[7]。人体百草枯中毒主要通过消化道、皮肤及呼吸道 3 种途径, 且中毒后病情进展快, 病死率高达 33%~78%^[8-9]。肺脏是百草枯中毒的主要靶器官, 已证明百草枯中毒的关键特征是肺顺应性降低, 肺泡单位减少, 剩余肺单位过度膨胀融合, 肺泡内压升高, 肺的通气换气受到



RT-PCR 为反转录-聚合酶链反应, DAS 为二烯丙基硫化物, TNF- α 为肿瘤坏死因子- α , DXM 为地塞米松, β -actin 为 β -肌动蛋白;与对照组比较, ^a $P < 0.05$;与模型组比较, ^b $P < 0.05$

图3 RT-PCR 检测 DAS 治疗百草枯中毒大鼠制模后 3 d 肺组织 TNF- α mRNA 表达的影响

影响^[10]。

采用百草枯溶液灌胃方法可以很好地模拟人类百草枯中毒所致肺损伤^[11]。本研究一次性灌胃百草枯溶液 70 mg/kg, 制模 3 d 内大鼠即出现毛发竖起、活动减少、呼吸急促、口周及肢端紫绀等症状;解剖时见肺组织早期肿胀充血,质地变硬。14 d 时,双肺呈现苍白色,伴体积缩小及硬度增加,部分肺组织表面见凹凸不平的土黄色纤维结节灶和暗褐色陈旧出血灶等。百草枯中毒引起大量炎性细胞激活、迁移并在肺内浸润和集聚,炎性细胞分泌促炎和促凋亡因子,造成周围组织细胞破坏^[6]。其机制有:① 体内外实验均显示,在百草枯中毒大鼠肺中还还原性辅酶 II 与其氧化形式的比值(NADPH/NADP)降低^[12-13], NADPH 是谷胱甘肽还原酶类的辅助因子,氧化型谷胱甘肽(GSSG)的再生可限制还原型谷胱甘肽(GSH)的生成,这条途径代表 NADPH 的主要细胞途径,这将可能反映氧化应激状态下肺对维持氧化还原当量水平的作用是通过 6-磷酸葡萄糖脱氢酶的限速酶来实现的^[14-15]。② 线粒体损伤机制:百草枯导致线粒体内膜去极化,是通过诱导钙离子转换孔不适当打开来实现的^[16]。③ 自由基介导的细胞膜损伤,使细胞变性、坏死、增生^[17]。④ 体内自由基损伤机制^[18]。⑤ 炎性损伤机制:百草枯中毒后

肺组织局部产生大量促炎因子,细胞因子网络互相激活、互相作用,使炎症反应级联放大并促进氧化损伤。炎性损伤是 ALI 最主要损伤机制,有学者指出,百草枯中毒时存在细胞因子网络失衡,启动细胞炎症反应,导致 TNF- α 、NF- κ B 和白细胞介素-18(IL-18)等多种细胞因子的生成, TNF- α 等炎症介质生成受 NF- κ B 调控,通过调控炎症因子基因表达介导 ALI 的发生^[19-21]。

血浆 TNF- α 浓度受多因素影响,肠源性感染也可导致早期 ALI 的发生,通过支气管肺泡灌洗可以发现早期的肠源性 ALI^[22]。TNF- α 造成 ALI 的机制有:① 激活炎性细胞,促炎性细胞浸润组织。② TNF- α 可激活内皮细胞,促进内皮细胞表达黏附分子,并增加与中性粒细胞的黏附,促使炎性粒细胞释放大量介质而发挥毒性作用。③ 促进 IL 等细胞因子的产生,形成炎症“瀑布”效应。④ 对内皮细胞的细胞毒作用^[23]。⑤ 毛细血管内皮损伤及中性粒细胞依赖方式诱导 ALI 等^[24]。⑥ 血栓素 A₂ 和内皮素的产生是由于 TNF- α 的过度生成引起,使肺血管收缩因子与 TNF- α 等共同起作用,产生肺动脉高压及通气/血流比例失调,导致持续顽固性低氧血症^[25]。本实验多方面证实,百草枯中毒于 3 d 时表现突出,故制模后 3 d 取肺组织行 RT-PCR 扩增产物,显示 DAS 可下调 TNF- α 表达。与 Sen 和 Baltimore^[26] 研究显示 DAS 可降低博莱霉素诱导的 ALI 结果一致。本研究治疗关键是阻断 TNF- α 的炎性病理损伤。通过腹腔注射 DAS 可以下调这些因子表达。

NF- κ B 首先由 Sen 等发现,并由 Smith 等^[25]发现 NF- κ B 可激活 TNF- α 等炎症因子。静息状态下, NF- κ Bp65 亚基与 κ B 抑制蛋白以非共价键的形式结合,存在于细胞质中^[27]。当细胞受到毒物、内毒素等刺激而活化,进入细胞核并促进有关基因的转录^[28-29],其产生的内源性介质可导致血管内皮损伤,造成局部循环障碍和器官功能损害^[29-31]。本研究显示,对照组肺组织细胞质着色浅淡(胞质阳性),提示 p65 定位于胞质。百草枯处理后细胞核着色加深,细胞核呈现阳性反应,这一现象与 NF- κ B 活化过程相吻合。DAS 治疗后可以抑制 NF- κ B 的活化,下调炎症介质产生,为治疗百草枯中毒引起的肺损伤提供新治疗途径。

综上, DAS 可以显著降低百草枯诱导大鼠肺组织中 NF- κ B、TNF- α 的表达及炎性细胞浸润,

减轻 ALI,故 DAS 具有抗炎活性。药物治疗 ALI 的主要目标是调节传播 ALI 的炎症反应,阻止 ALI 向 ARDS 发展。本次研究论证了 DAS 通过阻断炎症介质释放,为治疗百草枯中毒提供了新的治疗前景。

参考文献

- [1] 陈永华,蒋建新,谢国旗,等. 内毒素血症时小鼠肺局部致炎及抗炎因子与急性肺损伤的关系[J]. 中华危重病急救医学, 2000, 12 (6): 331-333.
- [2] 刘涛,任成山. 炎症介质在急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征发病机制中的作用[J]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2013, 6 (3): 60-63, 70.
- [3] 李峥,黄华,陈凤坤,等. 甘草酸二铵与黄芪注射液治疗急性肺损伤疗效分析[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2013, 20 (4): 213-215.
- [4] 中华医学会重症医学分会. 急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征诊断和治疗指南(2006)[J]. 中华危重病急救医学, 2006, 18 (12): 706-710.
- [5] 朱虹,蔡佩佩,尹小燕,等. 高迁移率族蛋白 B1 在脓毒症大鼠急性肺损伤中的作用[J]. 中华危重病急救医学, 2011, 23 (4): 253-254.
- [6] 刘畅,张虹,程鹏雁,等. 前 B 细胞克隆增强因子对急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征大鼠肺组织细胞黏附分子的影响[J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25 (3): 159-163.
- [7] Proudfoot AT, Stewart MS, Levitt T, et al. Paraquat poisoning: significance of plasma-paraquat concentrations [J]. Lancet, 1979, 2 (8138): 330-332.
- [8] Michaelson JE, Aguayo SM, Roman J. Idiopathic pulmonary fibrosis: a practical approach for diagnosis and management [J]. Chest, 2000, 118 (3): 788-794.
- [9] Rahman I, MacNee W. Role of transcription factors in inflammatory lung diseases [J]. Thorax, 1998, 53 (7): 601-612.
- [10] Richter C, Park JW, Ames BN. Normal oxidative damage to mitochondrial and nuclear DNA is extensive [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1988, 85 (17): 6465-6467.
- [11] 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.
- [12] Sullivan TM, Montgomery MR. Glucose ameliorates the depletion of NADPH by paraquat in rat lung slices [J]. Toxicology, 1986, 41 (2): 145-152.
- [13] Hobbs AJ, Higgs A, Moncada S. Inhibition of nitric oxide synthase as a potential therapeutic target [J]. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 1999, 39: 191-220.
- [14] Sleijfer S. Bleomycin-induced pneumonitis [J]. Chest, 2001, 120 (2): 617-624.
- [15] Zisman DA, Keane MP, Belperio JA, et al. Pulmonary fibrosis [J]. Methods Mol Med, 2005, 117: 3-44.
- [16] Chung FL, Chen HJ, Nath RG. Lipid peroxidation as a potential endogenous source for the formation of exocyclic DNA adducts [J]. Carcinogenesis, 1996, 17 (10): 2105-2111.
- [17] Smith RE, Strieter RM, Phan SH, et al. TNF and IL-6 mediate MIP-1alpha expression in bleomycin-induced lung injury [J]. J Leukoc Biol, 1998, 64 (4): 528-536.
- [18] Blanco-Ayala T, Andérica-Romero AC, Pedraza-Chaverri J. New insights into antioxidant strategies against paraquat toxicity [J]. Free Radic Res, 2014, 48 (6): 623-640.
- [19] 刘炜,杨明会. 急性肺损伤时一氧化氮与氧气的探讨[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2009, 16 (6): 382-384.
- [20] 路小光,战丽彬,刘伟光,等. 大黄附子汤对重症急性胰腺炎肺损伤大鼠肺组织 Toll 样受体 4/核转录因子- κ B 的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2009, 16 (1): 14-17.
- [21] 王进,杨光田,乔礼芬,等. 醒脑静注射液对内毒素诱导大鼠肺巨噬细胞核转录因子- κ B 激活和细胞因子产生的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2008, 15 (4): 212-215.
- [22] 朱义用,景炳文,杨兴易,等. 支气管肺泡灌洗对肠源性感染致早期肺损伤的诊断价值[J]. 中华危重病急救医学, 2004, 16 (5): 295-298.
- [23] Shah NG, Tulapurkar ME, Damarla M, et al. Febrile-range hyperthermia augments reversible TNF- α -induced hyperpermeability in human microvascular lung endothelial cells [J]. Int J Hyperthermia, 2012, 28 (7): 627-635.
- [24] Perkowski SZ, Sloane PJ, Spath JA Jr, et al. TNF- α and the pathophysiology of endotoxin-induced acute respiratory failure in sheep [J]. J Appl Physiol (1985), 1996, 80 (2): 564-573.
- [25] Smith RE, Strieter RM, Phan SH, et al. TNF and IL-6 mediate MIP-1alpha expression in bleomycin-induced lung injury [J]. J Leukoc Biol, 1998, 64 (4): 528-536.
- [26] Sen R, Baltimore D. Multiple nuclear factors interact with the immunoglobulin enhancer sequences [J]. Cell, 1986, 46 (5): 705-716.
- [27] Baeuerle PA, Baltimore D. A 65-kappaD subunit of active NF-kappaB is required for inhibition of NF-kappaB by I kappaB [J]. Genes Dev, 1989, 3 (11): 1689-1698.
- [28] Abraham E. The dichotomy of inhibiting nuclear factor kappa-B in pneumonia [J]. Crit Care, 2013, 17 (3): 152.
- [29] Collins T, Read MA, Neish AS, et al. Transcriptional regulation of endothelial cell adhesion molecules: NF-kappa B and cytokine-inducible enhancers [J]. FASEB J, 1995, 9 (10): 899-909.
- [30] Underwood DC, Osborn RR, Bochnowicz S, et al. SB 239063, a p38 MAPK inhibitor, reduces neutrophilia, inflammatory cytokines, MMP-9, and fibrosis in lung [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2000, 279 (5): L895-902.
- [31] 王鸣,彭炜,蔡敏,等. 外科重症监护室 645 例脓毒症患者临床流行病学调查[J]. 中华危重病急救医学, 2006, 18 (2): 74-77.

(收稿日期: 2014-12-02)

(本文编辑:李银平)

• 科研新闻速递 •

中毒导致心搏骤停的亚低温治疗: 一项多中心回顾性队列研究

为分析由中毒导致院外心搏骤停(OHCA)并接受亚低温治疗患者的流行病学特征和预后情况,有学者对韩国 24 家医院 6 年内登记在册的成人 OHCA 患者进行了回顾性分析。收集数据包括人口学资料、复苏及复苏后参数、中毒类别等。根据格拉斯哥匹兹堡脑功能评分(CPC)将神经系统预后分为良好(CPC 1~2 分)和差(CPC 3~5 分)。研究者共收集 930 例 OHCA 患者,其中 24 例(2.6%)为急性中毒引起心搏骤停,平均年龄(57.2 ± 12.9)岁,从心脏停止到自主循环恢复(ROSC)的平均时间为(35.4 ± 18.7)min; 6 例(25%)呈现节律无脉电活动,18 例(75%)心脏停搏; 11 例(46%)存活出院,21% (5/24)神经功能预后良好。24 例急性中毒患者中有 13 例为农药中毒,其出院存活率为 62% (8/13),神经功能预后良好者占 23% (3/13)。该研究显示,因中毒导致的心搏骤停占所有 OHCA 患者的 2.6%,具有较高的意外心搏骤停发生率和非常低的旁观者心肺复苏成功率。农药中毒是导致心搏骤停的主要原因,但有较高的出院存活率。

喻文,罗红敏,编译自《Am J Emerg Med》,2014,32 (11): 1378-1381