

血红素氧合酶-1 在急性百草枯中毒小鼠肺组织中的表达及意义

刘刚 宋冬梅 江宇 朱丽青 葛赞

【摘要】 目的 观察百草枯中毒小鼠肺组织血红素氧合酶-1 (HO-1) 的表达,探讨其在百草枯中毒肺损伤中的机制。方法 将 58 只雄性 ICR 小鼠按随机数字表法分为对照组 (8 只) 和染毒组 (50 只),采用一次性灌胃 20% 百草枯溶液 50 mg/kg 建立中毒模型,对照组灌胃等量生理盐水。对照组于实验首日,染毒组于染毒后 6 h 及 1、3、7、14 d 分别处死 8 只存活小鼠取肺组织,行苏木素-伊红 (HE) 染色后光镜下观察肺组织病理改变;免疫组化法检测肺组织 HO-1 阳性表达;蛋白质免疫印迹试验 (Western Blot) 检测肺组织 HO-1 蛋白表达;检测超氧化物歧化酶 (SOD) 活性和丙二醛 (MDA) 含量。结果 小鼠染毒后 1 h 即出现呼吸急促、乏力等症状,3~5 d 时表现最为严重,14 d 时饮食、活动恢复正常。光镜下观察显示,对照组肺组织无明显病理改变。染毒 1 d 时肺泡结构紊乱,肺组织出现明显的出血、水肿和炎性细胞浸润;3 d 时肺组织病理改变加重;7 d 时肺泡炎症表现减轻;14 d 时炎症表现基本消失,但肺泡结构仍紊乱。免疫组化显示,对照组肺组织细胞中 HO-1 多不表达,少许轻度表达于气道上皮细胞。染毒 1 d 时 HO-1 主要分布于气道黏膜上皮细胞、炎性细胞、血管内皮细胞的胞质中;随后表达逐渐减少,7 d 时恢复至对照组水平。染毒 6 h 时肺组织 HO-1 蛋白表达 (灰度值) 即较对照组明显升高 (2.438 ± 0.467 比 0.475 ± 0.167 , $P < 0.01$), 1 d 时达高峰 (9.200 ± 0.940 比 0.475 ± 0.167 , $P < 0.01$), 持续至 7 d 时恢复至对照组水平 (0.825 ± 0.260 比 0.475 ± 0.167 , $P > 0.05$)。染毒 6 h 时肺组织 SOD 活性 ($\mu\text{U/L}$) 即较对照组明显降低 (649.681 ± 13.951 比 1167.051 ± 15.744 , $P < 0.01$), 随后逐渐升高,至 14 d 仍显著低于对照组 (859.733 ± 121.079 比 1167.051 ± 14.744 , $P < 0.01$);染毒 6 h 时肺组织 MDA 含量 ($\mu\text{mol/L}$) 即较对照组明显升高 (4.542 ± 0.266 比 3.705 ± 0.176 , $P < 0.01$), 1 d 时达到高峰 (5.956 ± 0.281 比 3.705 ± 0.176 , $P < 0.01$), 随后逐渐下降,3 d 时已恢复至对照组水平 (4.134 ± 0.168 比 3.705 ± 0.176 , $P > 0.05$)。结论 急性百草枯中毒小鼠肺组织 HO-1 表达明显增高,可能是参与百草枯中毒肺损伤的重要保护机制。

【关键词】 百草枯; 中毒; 肺损伤; 血红素氧合酶-1

Expression of heme oxygenase-1 in lung tissue of paraquat poisoned mice and its significance Liu Gang*, Song Dongmei, Jiang Yu, Zhu Liqing, Ge Yun. *Department of Emergency, University-Town Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 401331, China

Corresponding author: Jiang Yu, Email: 565497171@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the expression of heme oxygenase-1 (HO-1) in lung tissue of mice with acute paraquat poisoning, and discuss its pathological mechanism. **Methods** Fifty-eight healthy male mice were randomly divided into control group ($n = 8$) and poisoned group ($n = 50$). The mice in poisoned group were lavaged with 20% paraquat (50 mg/kg), and those in control group with equal amount of normal saline. The mice were sacrificed on the day of experiment in control group, and those in poisoned group at 6 hours and 1, 3, 7, 14 days after poisoning. The lung tissue was harvested to observe the changes in pathology of lung with hematoxylin and eosin (HE) staining. The positive expression of HO-1 was determined with immunohistochemistry, and the protein expression of HO-1 was determined with Western Blot. The contents of superoxide dismutase (SOD) and malonaldehyde (MDA) were determined. **Results** The mice showed shortness of breath and signs of exhaustion 1 hour after poisoning, getting worse on 3-5 days, but returned to normal 14 days after poisoning. Under the light microscope, it showed that the control group had no significant pathological changes in lung tissue. One day after the ingestion, pulmonary alveolar structure disorder, obvious hemorrhage, edema and infiltration of inflammatory cells were found. At 3 days, the pathological changes in the

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.04.011

基金项目:重庆市医学科研计划项目 (2012-2-153)

作者单位: 401331 重庆,重庆医科大学附属大学城医院急诊科 (刘刚),呼吸科 (江宇); 050031 河北石家庄,河北医科大学第一医院耳鼻喉科实验室 (宋冬梅); 325015 浙江温州,温州医科大学附属第一医院检验科 (朱丽青); 310052 浙江杭州,杭州市滨江医院急诊科 (葛赞)

通讯作者:江宇, Email: 565497171@qq.com

lung tissue were more pronounced. They were less pronounced on 7 days, and inflammatory changes disappeared on 14th day, but alveolar structure disorder remained. Immunohistochemical test showed that HO-1 was seldom expressed in the lung tissue, and a little amount was expressed in the mucosal epithelial cells of the airway in control group. It was shown that inflammatory cell and endothelial were mainly distributed in the mucosal epithelial cells of airway 1 day after poisoning followed by a gradually decrease tendency, and came to normal level of control group 7 days after poisoning. It was shown by Western Blot that HO-1 (gray value) in lung tissue increased 6 hours after poisoning (2.438 ± 0.467 vs. 0.475 ± 0.167 , $P < 0.01$), peaked at 1 day (9.200 ± 0.940 vs. 0.475 ± 0.167 , $P < 0.01$), continued to increase till 7 days after poisoning, and it lowered to normal level thereafter (0.825 ± 0.260 vs. 0.475 ± 0.167 , $P > 0.05$). The SOD activity ($\mu\text{U/L}$) in lung tissue was lowered 6 hours after poisoning, and it was significantly lower than that of control group (649.681 ± 13.951 vs. $1\ 167.051 \pm 15.744$, $P < 0.01$), and it continued to decrease up to 14 days after poisoning (859.733 ± 121.079 vs. $1\ 167.051 \pm 14.744$, $P < 0.01$). MDA content ($\mu\text{mol/L}$) in the lung tissue homogenate was elevated 6 hours after poisoning with significant difference compared with that of the control group (4.542 ± 0.266 vs. 3.705 ± 0.176 , $P < 0.01$). It peaked on day 1 (5.956 ± 0.281 vs. 3.705 ± 0.176 , $P < 0.01$), then it declined and reached normal level 3 days after poisoning (4.134 ± 0.168 vs. 3.705 ± 0.176 , $P > 0.05$). **Conclusion** HO-1 expression was increased significantly in lung tissue of mice with acute paraquat poisoning, which may be considered as an important protection mechanism against paraquat poisoning.

【Key words】 Paraquat; Poisoning; Lung injury; Heme oxygenase-1

百草枯是一种毒性很强的有机杂环类接触性除草剂,使用不当或服用均可造成中毒。百草枯中毒早期可造成严重急性肺损伤(ALI),并出现进行性肺间质纤维化^[1],目前尚无特效解毒药。研究表明,百草枯中毒引起的肺损伤与氧化应激密切相关^[2]。血红素氧合酶-1(HO-1)是机体内的一种应激蛋白,是机体抗氧化损伤的重要环节^[3]。本研究通过建立小鼠百草枯中毒所致肺损伤模型,采用蛋白质免疫印迹试验(Western Blot)和免疫组化法检测小鼠肺组织中HO-1的表达,进一步探讨百草枯中毒致肺损伤的机制。

1 材料与方法

1.1 动物分组及染毒模型制备:健康成年雄性ICR小鼠58只,体质量25~30g,由温州医学院动物中心提供,动物合格证号:SYXK(浙)2005-0008。按随机数字表法将小鼠分为对照组(8只)和百草枯染毒组(50只)。染毒组动物一次性灌胃20%百草枯(青岛绿盛公司)50mg/kg建立中毒模型;对照组灌胃等量生理盐水。

本实验中动物处置方法符合动物伦理学标准。

1.2 检测指标及方法:对照组于实验首日,染毒组于百草枯灌胃后6h及1、3、7、14d各取8只存活小鼠麻醉后活杀,取右下肺,经4%多聚甲醛固定,常规石蜡包埋、切片,行苏木素-伊红(HE)染色及免疫组化检查,其余肺组织于-80℃保存待检。

1.2.1 免疫组化测定肺组织HO-1表达:取肺组织切片,常规脱蜡,修复抗原、洗涤,滴加兔抗鼠HO-1一抗(稀释度1:100),4℃过夜。磷酸盐缓冲液

(PBS)洗涤后加入抗兔生物素化二抗,37℃孵育45min,滴加辣根过氧化物酶(HRP)标记链亲合素,37℃孵育45min,3,3'-二氨基联苯胺(DAB)显色,苏木素复染、脱水、封片,光镜下观察。每张切片随机选取5个完整高倍视野观察阳性表达(以细胞膜或胞质中出现棕黄色颗粒为阳性表达),采用半定量积分法判断结果,按阳性细胞百分比及染色强度计算。免疫组化评分(IHS)参照文献[4]方法。

1.2.2 Western Blot测定肺组织HO-1蛋白表达:提取肺组织胞质蛋白20 μg ,煮沸5min变性,行聚丙烯酰胺凝胶电泳,转至硝酸纤维素膜,6%脱脂奶粉室温封闭1h,洗涤后加兔抗鼠HO-1抗体(1:200),4℃摇床过夜,洗涤3次,加HRP结合的抗兔IgG(1:2000),4℃摇床30min,清洗3次后采用化学发光试剂检测,X线显影,图像分析系统定量分析,以目的蛋白与内参 β -肌动蛋白(β -actin)的灰度比值作为目的蛋白的相对表达量。

1.2.3 肺组织超氧化物歧化酶(SOD)活性、丙二醛(MDA)含量检测:取肺组织约0.2g至冰上剪碎制成10%组织匀浆,离心取上清,严格按照试剂盒操作说明书检测SOD活性及MDA含量。

1.3 统计学处理:计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,用SPSS 11.5统计软件进行 t 检验和单因素方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 百草枯中毒小鼠表现:百草枯染毒后约1h小鼠出现乏力、活动减少、呼吸急促、点头样呼吸、进食减少等症状,持续加重至3~5d达高峰,多在5d内

死亡,随后逐渐缓解,7 d 后无小鼠死亡,14 d 时小鼠活动、饮食基本恢复正常。

2.2 百草枯中毒小鼠肺组织病理改变

2.2.1 大体观察:对照组肺颜色均匀,呈粉红色,弹性良好。染毒组 6 h 时肺脏即出现局部充血,轻度肿胀;1~3 d 时出现肺水肿,体积增大,边缘变钝,局部出现暗红色坏死灶,部分出现血性胸腔积液,切开肺组织时可见较多肺水肿液流出;7 d 时肺充血、水肿有所减轻,切面呈肉质样变;14 d 时肺充血、水肿基本消退,肺表面出现凹凸不平灶,肺弹性下降,切面可见点片状病灶,质较硬。

2.2.2 HE 染色光镜下观察(图 1):对照组肺泡结构清晰,肺泡壁薄,肺血管规则,无明显炎性细胞浸润(图 1A)。染毒组 6 h 时肺间质略增宽,局部少量炎性细胞浸润;1 d 时肺泡结构紊乱,肺间质明显增宽,肺泡内可见水肿液,支气管上皮细胞结构紊乱,局部脱落,肺血管内皮肿胀、充血,局部有血栓形成,可见炎性细胞浸润,以中性粒细胞和巨噬细胞为主;3 d 时上述肺出血、水肿、炎性细胞浸润等病理变化进一步加重,局部出现肺泡塌陷,肺不张(图 1B);7 d 时仍有肺炎炎症表现,肺出血、水肿、炎性细胞浸润较前有所吸收;14 d 时肺泡炎症表现基本消失,肺泡结构紊乱,肺泡间隔增厚,肺泡塌陷,部分肺血管壁及小支气管壁局部明显增厚(图 1C)。

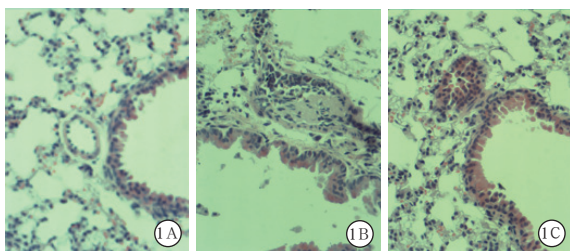


图 1 光镜下观察小鼠百草枯染毒后肺组织病理改变 对照组(A)肺泡结构清晰,肺泡壁薄,肺血管规则,未见明显炎性细胞浸润。染毒组 3 d 时(B)肺泡结构紊乱,肺间质增宽,肺血管内皮肿胀,局部有血栓形成,可见炎性细胞浸润,局部出现肺泡塌陷,肺不张;14 d 时(C)肺泡结构紊乱,肺泡间隔增厚,部分肺泡塌陷,部分肺血管壁及小支气管壁局部明显增厚 HE 低倍放大

2.3 百草枯中毒小鼠肺组织 HO-1 阳性表达分布及 IHS 评分(图 2;表 1):对照组肺组织细胞中 HO-1 多不表达,仅少许轻度表达于气道上皮细胞(图 2A)。染毒 6 h 时 HO-1 阳性表达明显增多,主要分布于气道黏膜上皮细胞、炎性浸润细胞(主要是中性粒细胞和巨噬细胞)、血管内皮细胞的胞质

中, IHS 评分较对照组明显升高($P < 0.01$),1 d 时 HO-1 阳性表达明显增强(图 2B), IHS 评分达峰值;3 d 时 HO-1 阳性表达虽较 1 d 有所下降,但表达仍较强, IHS 评分仍明显高于对照组($P < 0.01$);7 d、14 d 时 HO-1 阳性表达与对照组无明显差异, IHS 评分恢复至对照组水平。

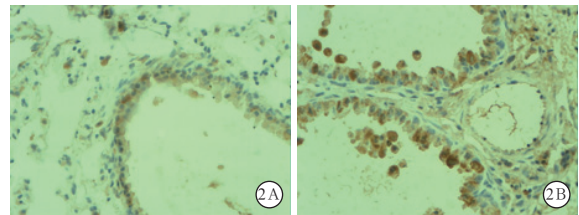


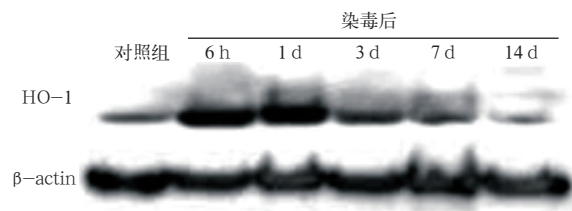
图 2 光镜下观察小鼠百草枯染毒后肺组织血红素氧合酶-1(HO-1)阳性表达 对照组(A)肺组织细胞中 HO-1 多不表达,少许轻度表达于气道上皮细胞;染毒组 1 d 时(B)肺组织 HO-1 表达明显增多,主要分布于气道黏膜上皮细胞、炎性浸润细胞、血管内皮细胞的胞质中 免疫组化 低倍放大

表 1 百草枯中毒小鼠染毒不同时间点肺组织 IHS 评分及 HO-1 蛋白表达的变化($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数(只)	IHS 评分(分)	HO-1 蛋白(灰度值)
对照组	8	0.785 ± 0.062	0.475 ± 0.167
染毒 6 h 组	8	2.167 ± 0.240 ^a	2.438 ± 0.467 ^a
染毒 1 d 组	8	4.515 ± 0.194 ^{ab}	9.200 ± 0.940 ^a
染毒 3 d 组	8	2.277 ± 0.129 ^{ac}	5.013 ± 0.649 ^{abc}
染毒 7 d 组	8	0.788 ± 0.081 ^{cd}	0.825 ± 0.260
染毒 14 d 组	8	0.853 ± 0.081 ^{cd}	0.338 ± 0.151

注: HIS 为免疫组化评分, HO-1 为血红素氧合酶-1;与对照组比较, ^a $P < 0.01$;与染毒 6 h 组比较, ^b $P < 0.01$;与染毒 1 d 组比较, ^c $P < 0.01$;与染毒 3 d 组比较, ^d $P < 0.01$

2.4 百草枯中毒小鼠肺组织 HO-1 蛋白表达变化(表 1;图 3):对照组肺组织有低水平的 HO-1 蛋白表达。与对照组比较,染毒 6 h 肺组织 HO-1 表达水平即明显增高,1 d 达高峰,随后逐渐下降,3 d 时已明显低于 1 d,但仍明显高于 6 h(均 $P < 0.01$),7 d、14 d 时基本恢复至对照组水平。



Western Blot 为蛋白质免疫印迹试验, HO-1 为血红素氧合酶-1, β -actin 为 β -肌动蛋白

图 3 Western Blot 检测百草枯中毒小鼠染毒不同时间点肺组织 HO-1 蛋白表达

2.5 百草枯中毒小鼠肺组织 SOD 活性变化 (表 2): 染毒 6 h 小鼠肺组织 SOD 活性即较对照组明显降低 ($P < 0.01$), 3 d 后呈持续上升趋势直至 14 d, 但 14 d 时仍显著低于对照组 ($P < 0.01$)。

表 2 百草枯中毒小鼠染毒不同时间点肺组织 SOD 活性和 MDA 含量的变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数 (只)	SOD ($\mu\text{U/L}$)	MDA ($\mu\text{mol/L}$)
对照组	8	1 167.051 \pm 15.744	3.705 \pm 0.176
染毒 6 h 组	8	649.681 \pm 13.951 ^a	4.542 \pm 0.266 ^a
染毒 1 d 组	8	639.433 \pm 13.198 ^a	5.956 \pm 0.281 ^{ab}
染毒 3 d 组	8	664.625 \pm 13.521 ^a	4.134 \pm 0.168 ^c
染毒 7 d 组	8	818.686 \pm 23.333 ^a	3.596 \pm 0.124 ^c
染毒 14 d 组	8	859.733 \pm 121.079 ^{abcd}	3.285 \pm 0.280 ^{cd}

注: SOD 为超氧化物歧化酶, MDA 为丙二醛; 与对照组比较, ^a $P < 0.01$; 与染毒 6 h 组比较, ^b $P < 0.01$; 与染毒 1 d 组比较, ^c $P < 0.01$; 与染毒 3 d 组比较, ^d $P < 0.01$

2.6 百草枯中毒小鼠肺组织 MDA 含量变化 (表 2): 与对照组比较, 染毒 6 h 小鼠肺组织 MDA 含量即明显升高, 1 d 达高峰 (均 $P < 0.01$), 然后逐渐下降, 3 d 起与对照组比较差异已无统计学意义。

3 讨论

百草枯是目前使用最广泛的除草剂, 中毒病死率极高, 可达 60% ~ 80%^[4-5]。百草枯毒性累及全身多个器官, 肺脏是百草枯中毒损伤的主要靶器官, 早期表现为 ALI 或急性呼吸窘迫综合征 (ARDS), 后期可出现进行性加重的肺间质纤维化, 预后极差^[6-8]。目前认为百草枯中毒 ALI 的主要机制是氧化应激损伤。有研究显示, 百草枯中毒大鼠肺内质网应激标志蛋白糖调节蛋白 78 (GRP78) 和成纤维细胞表型标志物 α -平滑肌肌动蛋白 (α -SMA) 均增高^[9]; 抑制内质网应激和 c-Jun 氨基末端激酶 (JNK) 通路过度活化可以减轻百草枯中毒大鼠肺损伤^[10]。因此, 抑制氧化应激损伤是治疗百草枯中毒 ALI 富有前景的治疗途径。

本研究给小鼠灌胃百草枯处理后出现乏力、活动减少, 呼吸急促等症状, 持续加重至 3 ~ 5 d, 小鼠多于 5 d 内死亡, 随后上述症状逐渐缓解, 14 d 左右症状基本消失, 与文献报道基本一致^[11-12]。研究表明, 百草枯中毒肺组织病理改变早期以弥漫性炎症为主, 主要表现为肺毛细血管、小静脉内皮细胞、I 型和 II 型肺泡上皮细胞受损, 肺出血、肺水肿、炎性细胞浸润; 后期表现为肺泡纤维化, 最终出现肺间质纤维化^[13-15]。本研究也显示, 染毒 6 h 时小鼠肺组织出现局部炎性细胞浸润; 1 d 时出现肺出血、水

肿、炎性细胞浸润; 3 d 时炎症表现进一步加重; 14 d 时出现肺泡炎症消退, 肺泡结构紊乱, 肺泡间隔增厚, 部分肺泡塌陷等显著病理变化。

SOD 是机体中普遍存在的一种具有抗氧化作用的物质, 能清除超氧阴离子 (O_2^-), 保护细胞免受损伤。正常情况下, SOD 与氧化物质保持动态平衡, 氧化应激时, 活性氧 (ROS) 大量生成, SOD 的消耗小于合成, 含量明显减少, 氧化 / 抗氧化失衡, 细胞出现氧化应激损伤。MDA 是氧自由基攻击细胞膜中的多链不饱和脂肪酸引发脂质过氧化反应后产生的一系列降解产物, 可引起细胞代谢及功能障碍。MDA 含量越高, 证明机体受自由基攻击后脂质过氧化及细胞损伤越严重。本研究显示, 染毒后肺组织 SOD 活性明显降低, MDA 含量则明显升高, 说明百草枯在肺内引起氧化 / 抗氧化失衡。百草枯进入机体后被肺泡细胞摄取, 经过氧化还原反应产生大量氧自由基, 使机体处于氧化应激状态, 引起大量炎症因子释放, 造成细胞及线粒体内钙稳态失衡, 释放大量细胞因子, 诱导脂质过氧化反应致肺损伤。因此, 抗氧化损伤是肺保护的环节之一。

HO-1 是一种应激蛋白和内源性保护因子, 是细胞对抗应激反应的重要组成部分, 在抗氧化应激损伤、抗炎、抗凋亡方面起着重要的保护作用^[16-17]。HO 有 3 种类型, 其中 HO-1 为可诱导型, 被氧化应激、炎症等因素诱导而表达增加。正常生理状况下 HO-1 仅少量表达, 而应激状态下 HO-1 作为机体重要的保护性蛋白反应性表达增加^[18]。HO-1 可以通过催化血红蛋白生成的胆绿素、胆红素以及一氧化碳和铁蛋白发挥抗氧化作用^[19-20]。有研究发现: 上调 HO-1 的 mRNA 及蛋白表达对 ALI 有明显的保护作用^[21]; 百草枯中毒大鼠肾脏 HO-1 含量明显升高^[22-24]; Zerlin 等^[25]发现槲皮素加入百草枯处理过的 A549 细胞后, HO-1 基因的激活明显上升; 血必净注射液治疗硫化氢中毒肺组织大鼠可以增加肺组织 HO-1 活性, 减轻肺损伤^[26]。本研究显示, HO-1 在百草枯中毒小鼠气道黏膜上皮细胞、炎性细胞、血管内皮细胞中广泛表达; HO-1 蛋白表达水平在染毒后 6 h 即开始升高, 1 d 达到高峰, 3 d 时开始下降。我们推测百草枯中毒引起的氧化应激反应能引起体内 HO-1 反应性升高, 但因持续时间过短、表达水平太低而不能发挥有效的保护作用, 导致了严重的肺损伤。

综上, 急性百草枯中毒后会造严重的 ALI、肺

间质纤维化,其机制主要是百草枯产生的氧自由基损伤,氧化/抗氧化失衡。因此早期治疗氧自由基损伤是关键。HO-1 因具有重要的抗氧化应激损伤、抗炎、抗凋亡特性,在百草枯中毒治疗中起重要作用,但其具体机制还需要进一步研究。希望后续的干预治疗研究能诱导 HO-1 在体内的适度表达,以达到控制氧化应激所致 ALI 的目的,同时也有可能减少后期肺间质纤维化的发生,改善远期预后。

参考文献

[1] Kervégant M, Merigot L, Glaizal M, et al. Paraquat poisonings in France during the European ban : experience of the Poison Control Center in Marseille [J]. J Med Toxicol, 2013, 9 (2) : 144-147.

[2] Dinis-Oliveira RJ, Duarte JA, Sánchez-Navarro A, et al. Paraquat poisonings : mechanisms of lung toxicity, clinical features, and treatment [J]. Crit Rev Toxicol, 2008, 38 (1) : 13-71.

[3] Wu ML, Layne MD, Yet SF. Heme oxygenase-1 in environmental toxin-induced lung disease [J]. Toxicol Mech Methods, 2012, 22 (5) : 323-329.

[4] 郭翔,张宏顺,马臻,等. 表皮生长因子联合自体血浆冷沉淀对百草枯致角膜损伤的疗效[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2012, 30 (8) : 567-570.

[5] Jian XD, Li M, Zhang YJ, et al. Role of growth factors in acute lung injury induced by paraquat in a rat model [J]. Hum Exp Toxicol, 2011, 30 (6) : 460-469.

[6] 张云,王琰,何亚荣,等. 蒙脱石联合甘露醇对百草枯急性中毒大鼠早期肺间质纤维化的影响[J]. 重庆医学, 2013, (33) : 4059-4061.

[7] 才权,刘志. 急性百草枯中毒早期死亡相关因素分析[J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26 (6) : 379-382.

[8] 胡明,吴伟,宫建,等. 血必净干预下百草枯中毒大鼠肺组织线粒体融合蛋白 2 及超微结构变化的研究[J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26 (6) : 388-393.

[9] 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.

[10] 张志坚,董瑶瑶,李晓萍,等. 沙苑子总黄酮通过抑制内质网应激和 JNK 通路过度活化减轻百草枯中毒大鼠肺损伤[J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26 (6) : 383-387.

[11] 汤国想,赵立波,王晓敏,等. 异莲心碱对百草枯诱导的小鼠急性肺损伤及肺纤维化的保护作用[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2007, 21 (6) : 462-469.

[12] 董雪松,刘伟,刘淑英,等. 百草枯致小鼠肺间质纤维化过程中 Smad3 蛋白的表达[J]. 中国实验动物学报, 2012, 20 (1) :

88-90.

[13] 归茜,朱长清. 百草枯肺的病理组织学研究[J]. 临床急诊杂志, 2009, 10 (3) : 186-188.

[14] 孙明莉,李海峰,袁媛,等. 乌司他丁对百草枯中毒大鼠肺纤维化的影响及其机制研究[J]. 中华危重病急救医学, 2011, 23 (3) : 187-188.

[15] 高渝峰,胡春林,史晶,等. 兔急性百草枯中毒后血小板内皮细胞黏附分子-1 水平对肺损伤的影响[J]. 中华危重病急救医学, 2011, 23 (10) : 585-587.

[16] So H, Kim H, Kim Y, et al. Evidence that cisplatin-induced auditory damage is attenuated by downregulation of pro-inflammatory cytokines via Nrf2/HO-1 [J]. J Assoc Res Otolaryngol, 2008, 9 (3) : 290-306.

[17] Son Y, Lee JH, Chung HT, et al. Therapeutic roles of heme oxygenase-1 in metabolic diseases : curcumin and resveratrol analogues as possible inducers of heme oxygenase-1 [J]. Oxid Med Cell Longev, 2013, 2013 : 639541.

[18] Barbagallo I, Galvano F, Frigiola A, et al. Potential therapeutic effects of natural heme oxygenase-1 inducers in cardiovascular diseases [J]. Antioxid Redox Signal, 2013, 18 (5) : 507-521.

[19] 吴艳,陈森,吴双,等. 血红素加氧酶-1 对原代培养大鼠肺泡 II 型上皮细胞凋亡及线粒体跨膜电位的影响[J]. 中华危重病急救医学, 2011, 23 (11) : 658-660.

[20] 赵文静,胡伟伟. 血红素加氧酶-1 表达对大鼠呼吸相关性肺损伤的作用及机制研究[J]. 中华危重病急救医学, 2010, 22 (7) : 410-413.

[21] Ryter SW, Morse D, Choi AM. Carbon monoxide and bilirubin : potential therapies for pulmonary/vascular injury and disease [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2007, 36 (2) : 175-182.

[22] 刘芙蓉,李大伟,张天敏. 诱导型一氧化氮合酶和血红素氧合酶-1 在百草枯中毒大鼠肾脏中的表达[J]. 中国综合临床, 2009, 25 (8) : 793-796.

[23] 田英平,刘芙蓉,佟飞,等. 百草枯中毒大鼠的肾损伤病理变化和血红素氧合酶-1 的表达[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2009, 27 (8) : 468-471.

[24] Tomita M, Okuyama T, Katsuyama H, et al. Paraquat-induced gene expression in rat kidney [J]. Arch Toxicol, 2006, 80 (10) : 687-693.

[25] Zerín T, Kim YS, Hong SY, et al. Quercetin reduces oxidative damage induced by paraquat via modulating expression of antioxidant genes in A549 cells [J]. J Appl Toxicol, 2013, 33 (12) : 1460-1467.

[26] 邱俏檬,葛赞,孙未,等. 血必净注射液对硫化氢急性中毒大鼠肺组织氧化应激的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2012, 19 (3) : 144-148.

(收稿日期:2014-10-03)
(本文编辑:李银平)

• 科研新闻速递 •

卡马西平中毒患者并发癫痫的危险因素及预后: 一项为期 2 年的横断面研究

为探讨急性卡马西平中毒患者癫痫的发生率及危险因素,有学者在伊朗一所大学医院进行了一项为期 2 年的横断面研究。该研究共纳入 114 例急性药物中毒患者,并分为癫痫发作组 (n=8) 和无癫痫发作组 (n=106)。分别对两组患者人口统计数据、平均药物摄入量、摄入至入院时间、中毒前癫痫发作史、历史精神状态、视觉障碍和眼球震颤、住院时间、治疗效果、动脉血气和血清生化指标进行比较。结果显示,癫痫发作组卡马西平的摄入量显著高于无癫痫发作组 (mg : 14 300±570 比 4 600±420, P<0.000 1),摄入卡马西平至入院时间显著长于无癫痫发作组 (min : 515±275 比 370±46, P<0.000 1)。114 例患者中共有 104 例患者完全恢复,无任何并发症;其余 10 例患者需要进行呼吸支持,包括气道支持或插管,其中 1 例患者死于癫痫持续状态合并吸入性肺炎。该研究人员得出结论:卡马西平摄入量和摄入至入院时间可能影响急性卡马西平中毒后癫痫的发作;然而这些患者经支持治疗后预后大多较好。

喻文,罗红敏,编译自《J Res Pharm Pract》,2015,4 (1) : 18-23