

圆盘状受体 1 在百草枯致肺纤维化中的表达

陈锋 熊伟 赵煜

610072 四川成都,四川省人民医院急诊科

通讯作者:赵煜, Email: 1783361541@qq.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.10.006

【摘要】 目的 观察百草枯(PQ)中毒致肺纤维化大鼠肺组织圆盘状受体 1(DDR1)的表达水平及其与转化生长因子- β 1(TGF- β 1)表达的相关性。方法 将 120 只 SD 大鼠按随机数字表法分为对照组及 20、40、80 mg/kg PQ 中毒组,每组 30 只。将 10 mg/mL 20% PQ 稀释液分别按照 20、40、80 mg/kg 一次性灌胃,建立 PQ 中毒致肺纤维化大鼠模型;对照组灌胃 4 mL 生理盐水。对照组和各浓度 PQ 组于灌胃后 7 d 和 21 d 分别处死 15 只大鼠取肺组织,苏木素-伊红(HE)染色后观察肺纤维化情况;采用免疫组化法定性和定量检测肺组织 DDR1、TGF- β 1 表达;两变量间的相关性采用 Pearson 相关分析。结果 对照组大鼠活动灵活,且肺组织无病理学改变。PQ 各组大鼠 PQ 灌胃 0.5 h 后即出现呼吸急促、竖毛、反应迟钝等;7 d 肺组织色泽暗红,质地变硬,出现土黄色纤维结节灶和陈旧性出血灶,肺泡组织结构破坏,且肺组织损伤程度随中毒时间延长及 PQ 剂量增加逐渐加重。免疫组化染色显示,对照组仅有少量 DDR1 和 TGF- β 1 阳性表达颗粒;PQ 各组肺泡壁、肺间质及肺泡腔内均出现大量 DDR1 和 TGF- β 1 阳性表达颗粒。定量分析结果显示,与对照组比较,20、40、80 mg/kg PQ 组大鼠肺组织 DDR1 和 TGF- β 1 表达水平均明显增加,且呈时间和剂量依赖性[DDR1(积分 A 值):7 d 为 0.221 ± 0.014 、 0.249 ± 0.021 、 0.364 ± 0.016 比 0.121 ± 0.036 , 21 d 为 0.247 ± 0.025 、 0.321 ± 0.015 、 0.432 ± 0.027 比 0.139 ± 0.021 ; TGF- β 1(积分 A 值):7 d 为 0.230 ± 0.016 、 0.265 ± 0.015 、 0.339 ± 0.016 比 0.129 ± 0.032 , 21 d 为 0.248 ± 0.011 、 0.295 ± 0.016 、 0.399 ± 0.026 比 0.119 ± 0.026 ; 均 $P < 0.05$]。Pearson 相关分析显示,随 PQ 剂量和中毒时间增加,肺组织 DDR1 与 TGF- β 1 表达水平呈线性正相关(DDR1 与 TGF- β 1: $r = 0.996$, $P < 0.000$; DDR1 与 PQ 剂量: $r = 0.985$, $P < 0.000$; DDR1 与中毒时间: $r = 0.989$, $P < 0.000$; TGF- β 1 与 PQ 剂量: $r = 0.992$, $P < 0.000$; TGF- β 1 与中毒时间: $r = 0.972$, $P < 0.000$)。结论 PQ 中毒大鼠肺组织 DDR1 表达呈时间和剂量依赖性,且与肺纤维化重要因子 TGF- β 1 表达水平呈正相关;DDR1 可能参与了 PQ 中毒致肺纤维化进程。

【关键词】 中毒; 百草枯; 肺纤维化; 圆盘状受体 1; 转化生长因子- β 1

基金项目:四川省医药卫生科研项目(080349)

Expression of discoidin domain receptor 1 in the rat with pulmonary fibrosis induced by acute paraquat poisoning

Chen Feng, Xiong Wei, Zhao Yu

Department of Emergency, Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, Sichuan, China

Corresponding author: Zhao Yu, Email: 1783361541@qq.com

【Abstract】 Objective To explore the expression of discoidin domain receptor 1 (DDR1) in rats with pulmonary fibrosis induced by paraquat (PQ) poisoning, and its relationship with the expression of transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1). **Methods** 120 Sprague-Dawley (SD) rats were divided into control group and 20, 40, and 80 mg/kg PQ poisoning groups (each $n = 30$). Pulmonary fibrosis induced by PQ poisoning model was reproduced by one time administration of 20, 40, 80 mg/kg of 20% PQ, and the rats in control group were given 4 mL normal saline. Fifteen rats in control and different doses of PQ groups were sacrificed at 7 days and 21 days after intragastric administration, and lung tissues were collected. Pulmonary fibrosis was observed after hematoxylin-eosin (HE) staining. The immunohistochemical method was used to determine the expressions of DDR1 and TGF- β 1. The relationship between the expression of TGF- β 1 and DDR1 was analyzed by Pearson correlation analysis. **Results** The rats in control group were active, and no pathological changes in lung tissue were found. The rats in PQ groups became shortness of breath, bristles, and slow reaction etc. 0.5 hours after intragastric administration. After 7 days, the lung tissue was dark red, hard texture, appearance of yellow soil fiber nodules and obsolete hemorrhage, destruction of alveolar structure. The extent of lung injury increased gradually with the time of poisoning and the increase of PQ dose. It was shown by immunohistochemical staining that the control group had only a small amount of DDR1 and TGF- β 1 positive expressions; in PQ groups, there were a large number of DDR1 and TGF- β 1 positive expression particles in the

alveolar wall, pulmonary interstitial and alveolar cavity. It was displayed by quantitative analysis that compared with the control group, DDR1 and TGF- β 1 expressions were significantly increased in 20, 40, 80 mg/kg PQ groups with time- and dose-dependent [DDR1 (integral A value): 0.221 ± 0.014 , 0.249 ± 0.021 , 0.364 ± 0.016 vs. 0.121 ± 0.036 at 7 days; 0.247 ± 0.025 , 0.321 ± 0.015 , 0.432 ± 0.027 vs. 0.139 ± 0.021 at 21 days; TGF- β 1 (integral A value): 0.230 ± 0.016 , 0.265 ± 0.015 , 0.339 ± 0.016 vs. 0.129 ± 0.032 at 7 days; 0.248 ± 0.011 , 0.295 ± 0.016 , 0.399 ± 0.026 vs. 0.119 ± 0.026 at 21 days; all $P < 0.05$]. It was shown by Pearson correlation analysis that DDR1 expression was positively correlated with TGF- β 1 expression with the increase of PQ dose and poisoning time (DDR1 with TGF- β 1: $r = 0.996$, $P < 0.000$; DDR1 with PQ dose: $r = 0.985$, $P < 0.000$; DDR1 with poisoning time: $r = 0.989$, $P < 0.000$; TGF- β 1 with PQ dose: $r = 0.992$, $P < 0.000$; TGF- β 1 with poisoning time: $r = 0.972$, $P < 0.000$). **Conclusions** The expression of DDR1 in the lung tissue in PQ poisoning rats showed a time- and dose-dependent change, and it was positively correlated with TGF- β 1 expression. DDR1 may be involved in the process of pulmonary fibrosis induced by PQ poisoning.

【Key words】 Poisoning; Paraquat; Pulmonary fibrosis; Discoidin domain receptor 1; Transforming growth factor- β 1

Fund program: Scientific Research Project of Department of Health in Sichuan Province (080349)

百草枯(PQ)可对机体各器官造成不同程度的损伤,以肺部损伤最为明显^[1]。才权和刘志^[2]研究显示,PQ中毒患者白细胞水平明显升高,导致体内氧自由基大量形成。氧自由基损害可引发毛细血管内皮细胞和I型肺泡上皮细胞严重受损,继而造成气-血交换屏障异常,出现出血、肺泡炎、肺泡水肿及透明膜等,严重者甚至可诱导肺间质成纤维母细胞增殖、迁移,胶原蛋白大量聚集,肺泡塌陷,肺纤维化等^[3]。目前虽然对PQ中毒的治疗有共识方案,但尚无特效药物^[4]。圆盘状受体(DDR)属于一种受体型络氨酸激酶,研究表明DDR1通过磷酸化反应后能激活胶原蛋白,并增加各种趋化因子的生成,而趋化因子又是加重肺纤维化的原因之一^[5-6],说明DDR1可能在肺纤维化形成过程中具有重要作用。而大量临床研究证实,与肺纤维化形成密切相关的细胞因子转化生长因子- β 1(TGF- β 1)参与了血管形成、伤口愈合、胚胎形成、细胞凋亡、免疫调节、细胞生长与分化、细胞周期调节等过程,TGF- β 1对细胞外基质(ECM)合成和降解有显著影响,对肺纤维化的形成也有重要作用^[7-8]。本实验通过观察DDR1的表达水平及其与TGF- β 1、PQ剂量和中毒时间的关系,寻找PQ中毒导致肺纤维化的新靶点,以明确调节DDR1表达水平是否可以减轻中毒时肺纤维化的程度。

1 材料和方法

1.1 实验动物: SPF级健康SD大鼠120只,雌雄各半,6~8周龄,体重220~300g,平均 (245 ± 34) g,购自四川省人民医院实验动物中心,动物合格证号:SCXK(川)2013-0012。

1.2 动物分组及模型建立:按照随机数字表法将大鼠分为对照组及20、40、80 mg/kg PQ中毒组,每组30只。将20% PQ溶液(河南永农化工公司)加入蒸馏水配置成10 mg/mL的稀释液,分别按照20、40、80 mg/kg一次性灌胃,建立PQ中毒致肺纤维化大鼠模型;对照组灌胃4 mL生理盐水。

本研究经过医院伦理委员会批准,实验中动物处置方法符合动物伦理学标准。

1.3 观察指标及方法:各组于灌胃后7 d和21 d分别处死15只大鼠,取肺组织待检。

1.3.1 肺组织病理学观察:取部分肺组织,用10%甲醛溶液固定、常规脱水、透明、包埋、连续切片、苏木素-伊红(HE)染色,光镜下观察肺纤维化情况。

1.3.2 免疫组化法检测肺组织DDR1、TGF- β 1表达:取部分肺组织,用5%多聚甲醛溶液固定,液氮保存,切片脱蜡至水,3% H₂O₂室温孵育以消除内源性过氧化物酶活性;蒸馏水冲洗,磷酸盐缓冲液(PBS)浸泡5 min,高压蒸汽修复抗原;5%~10%封闭血清封闭,室温孵育10 min弃血清;滴加1:200的DDR1抗体或TGF- β 1抗体(美国Santa Cruz公司),37℃孵育1 h后4℃过夜;PBS冲洗5 min×3次,滴加1:500的生物素标记二抗(武汉博士德生物工程有限公司),37℃孵育10~30 min;PBS冲洗5 min×3次,滴加辣根过氧化物酶标记的链霉卵白素,37℃孵育10~30 min;PBS冲洗5 min×3次,3,3'-二氨基联苯胺(DAB)显色后,苏木素复染、脱水、透明、中性树胶封片。镜下观察胞质呈棕色染色的DDR1、TGF- β 1阳性细胞。用Image2 Pro Plus Version 415图像分析系统进行定量分析,计算阳性

细胞的积分吸光度(A)值。每张切片随机检测5个视野,取均值。

1.4 统计学分析:应用SPSS 17.0软件进行统计分析。计量数据以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析(ANOVA),两两比较采用t检验;两变量间的相关性采用Pearson相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况:对照组大鼠活动灵活,且毛色亮泽,无竖毛现象,能正常饮水,体重略有增加。PQ各组大鼠一次性灌胃PQ 0.5 h后出现呼吸急促、竖毛、活动灵敏度下降、反应迟钝、攻击性降低;且随PQ剂量增加,大鼠活动灵敏度逐渐下降,80 mg/kg PQ中毒组部分大鼠出现呕吐、抽搐。

2.2 肺组织病理学改变

2.2.1 大体观察:对照组大鼠肺组织色泽红润、表面光滑、质地柔软。PQ各组大鼠肺组织色泽暗红,质地变硬,出现土黄色纤维结节灶和陈旧性出血灶,肺泡结构破坏;且随PQ剂量升高表现逐渐加重。

2.2.2 光镜下观察(图1):对照组7 d和21 d肺泡结构正常,无肺纤维化改变。PQ各组肺泡炎症明显,肺泡结构受损,肺泡腔内有明显充血,肺泡间隔可见大量组织渗出液与炎性细胞;且随中毒时间延长,肺泡间隔逐渐加宽,成纤维细胞大量集聚;随PQ中毒剂量增加,肺泡充血更加明显,可见更多组织渗出液及炎性细胞,肺泡组织破坏也更加明显。

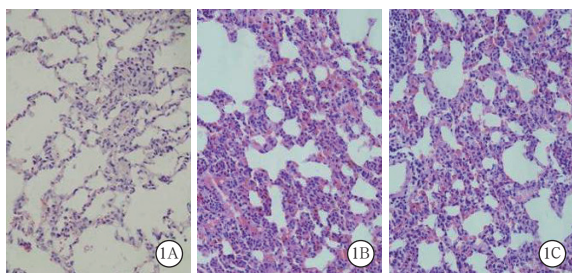


图1 光镜下观察百草枯(PQ)中毒大鼠7 d和21 d肺组织病理学改变 对照组7 d(A)肺泡结构正常。80 mg/kg PQ灌胃后7 d(B)肺泡间隔充血,大量炎性细胞浸润;21 d(C)肺泡结构破坏严重,肺泡壁明显增厚,出现大量纤维结缔组织 HE染色 高倍放大

2.3 肺组织DDR1和TGF-β1表达(图2;表1):对照组7 d和21 d肺泡上皮细胞外侧基底膜表面偶有少量DDR1阳性细胞,支气管、肺间质、肺泡壁偶有少量TGF-β1阳性细胞。PQ各组肺泡和肺泡间隔可见大量DDR1阳性细胞高密度存在,肺间质、

肺泡壁及肺泡腔内可见广泛分布的TGF-β1阳性细胞;且二者均随中毒时间延长和PQ剂量增加呈逐渐增多趋势。定量分析显示,PQ各组大鼠肺组织DDR1、TGF-β1表达较对照组明显上调,且均呈时间和剂量依赖性(均 $P < 0.05$)。

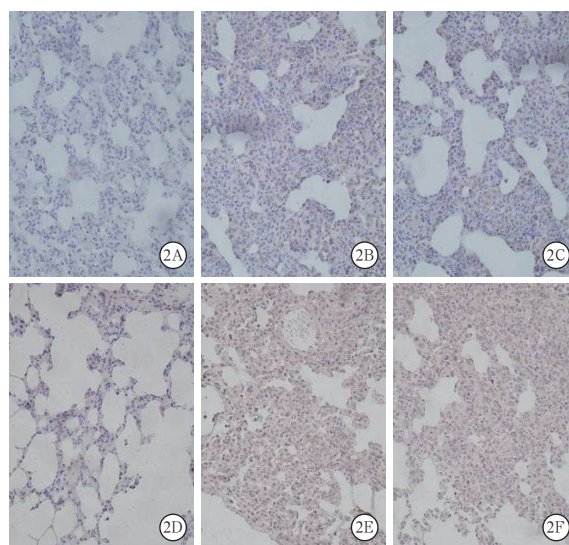


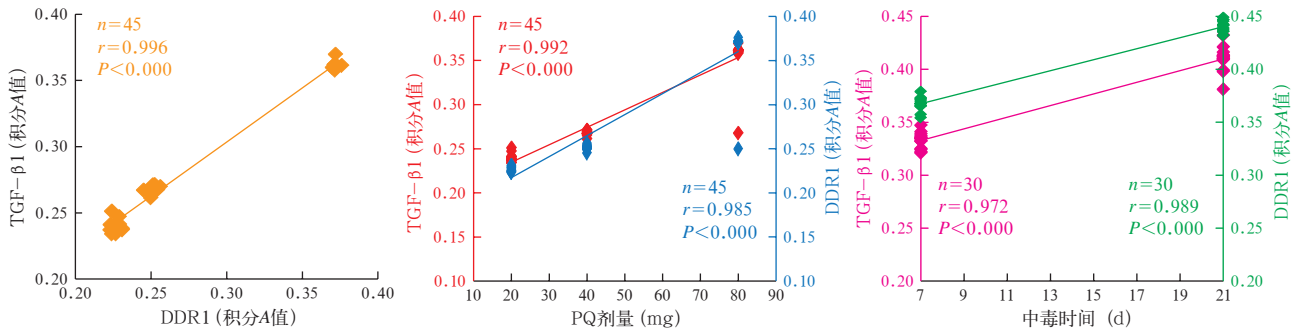
图2 光镜下观察百草枯(PQ)中毒大鼠7 d和21 d肺组织圆盘状受体1(DDR1)和转化生长因子-β1(TGF-β1)的阳性表达 以胞质呈棕色染色为阳性细胞。对照组7 d仅有少量DDR1(A)和TGF-β1(D)阳性细胞。80 mg/kg PQ灌胃后7 d DDR1(B)和TGF-β1(E)阳性细胞明显增多;21 d(C、F)可见大量棕色深染阳性细胞进一步增多 免疫组化染色 高倍放大

表1 各组大鼠灌胃后不同时间点肺组织DDR1、TGF-β1表达比较($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数(只)	DDR1表达(积分A值)		TGF-β1表达(积分A值)	
		7 d	21 d	7 d	21 d
对照组	15	0.121 ± 0.036	0.139 ± 0.021	0.129 ± 0.032	0.119 ± 0.026
PQ 20组	15	0.221 ± 0.014 ^a	0.247 ± 0.025 ^{ad}	0.230 ± 0.016 ^a	0.248 ± 0.011 ^{ad}
PQ 40组	15	0.249 ± 0.021 ^{ab}	0.321 ± 0.015 ^{abd}	0.265 ± 0.015 ^{ab}	0.295 ± 0.016 ^{abd}
PQ 80组	15	0.364 ± 0.016 ^{ac}	0.432 ± 0.027 ^{acd}	0.339 ± 0.016 ^{ac}	0.399 ± 0.026 ^{acd}

注:百草枯(PQ)20、40、80组PQ溶液分别为20、40、80 mg/kg;DDR1为圆盘状受体1,TGF-β1为转化生长因子-β1;与对照组比较,^a $P < 0.05$;与PQ 20组比较,^b $P < 0.05$;与PQ 40组比较,^c $P < 0.05$;与本组7 d比较,^d $P < 0.05$

2.4 TGF-β1、DDR1与PQ剂量和中毒时间的相关性(图3):肺组织DDR1与TGF-β1的表达水平呈显著正相关($r = 0.996, P < 0.000$);DDR1、TGF-β1表达水平与PQ中毒剂量呈显著正相关($r_1 = 0.985, r_2 = 0.992, 均 P < 0.000$),与PQ中毒时间亦呈显著正相关($r_1 = 0.989, r_2 = 0.972, 均 P < 0.000$)。



注：DDR1 为圆盘状受体 1, TGF-β1 为转化生长因子-β1

图 3 百草枯(PQ)中毒大鼠肺组织 DDR1、TGF-β1 表达与 PQ 剂量和中毒时间的相关性

3 讨论

本研究中采用不同浓度 PQ 进行一次性灌胃后发现,所有大鼠存活时间均在 4 周以上;7 d 时大鼠肺组织已经开始充血、出血,形成透明膜,肺泡间隔有所增宽,肺间质炎性细胞浸润;21 d 大鼠肺泡间隔明显增宽,肺间质炎性细胞大量浸润,成纤维细胞增生显著。在此过程中,大鼠活动量逐渐减少,且体重增加不明显,呼吸急促,鼠尾发绀。与相关研究观察到 PQ 中毒动物模型变化一致^[9-11]。

孟潇潇等^[11]研究表明,由 PQ 中毒引发的肺纤维化与机体过度脂质过氧化反应有关;张志坚等^[12]研究表明,减少氧化应激诱发的内质网应激可以减轻 PQ 诱导的肺损伤。早在 1995 年,国外学者 Zang 等^[13]就采用电子自旋共振和自旋捕获技术对 PQ 诱导活性氧的产生进行了验证,证实了 PQ 中毒过程中会产生氧自由基与羟自由基。大量研究表明,经腹腔注射 PQ 的大鼠肺组织中不饱和脂肪酸产物显著增加,而超氧化物歧化酶(SOD)活性却明显下降^[10, 14-15]。曹婧然等^[16]研究表明,体内抗氧化物活性降低,产生大量氧自由基,谷氨酰胺可以提高抗氧化酶活性,增强抗氧化能力,减少脂质代谢产物,从而减轻氧化应激损伤。抗氧自由基能有效减少 PQ 中毒致肺损伤的发生,但目前有效的抗氧化药物较少^[17]。寻找各种纤维化相关因子,阻断肺纤维化进程有可能为肺纤维化治疗提供新途径。

TGF-β1 是一种多功能细胞因子,在多重因素造成的肺纤维化中均发现 TGF-β1 增多,且其表达水平与肺纤维化程度呈正相关^[17]。穆恩等^[8]研究发现,肝素能通过抑制 TGF-β1 的表达减轻 PQ 中毒导致的肺纤维化。本研究结果表明,20、40、80 mg/kg PQ 各组大鼠肺组织 TGF-β1 表达水平在 7 d 和 21 d 均明显高于对照组,且呈剂量和时间依

赖性。

DDR1 在肺组织上皮细胞中表达丰富,其表达水平不仅与胶原蛋白联系紧密,同时还与基质金属蛋白酶(MMP)的抑制性有关,能有效抑制 ECM 分解,通过促进纤维化的形成而加重肺组织纤维化,对肺泡结构造成严重破坏^[18]。国外学者在博莱霉素诱导肺纤维化的动物模型中证实,抑制 DDR1 表达可减轻小鼠肺组织纤维化程度,且存活时间明显延长^[19]。本实验发现,20、40、80 mg/kg PQ 各组 7 d 和 21 d 肺组织 DDR1 表达水平均较对照组显著增加,且呈剂量和时间依赖性。说明在 PQ 中毒过程中 DDR1 表达上调,ECM 沉积增加,从而加重了大鼠肺纤维化。相关分析结果显示,DDR1、TGF-β1 表达水平均与 PQ 剂量和中毒时间呈正相关。由此可见,DDR1 在 PQ 中毒致肺纤维化中发挥了重要作用,是 PQ 中毒致肺纤维化的重要靶点。已有研究证实,有效干预肺纤维化的进程能改善 PQ 中毒的预后^[20-21],阻断 DDR1 表达或寻找相应受体拮抗剂,或利用生物基因技术敲除 DDR1,可延缓或阻断肺纤维化进程,有可能成为治疗 PQ 中毒致肺纤维化的有效方法。

综上,DDR1 是 PQ 中毒致肺纤维化进程中的重要受体,参与肺纤维化的进程,且与肺纤维化重要因子 TGF-β1 表达呈正相关,在肺纤维化中发挥着重要作用。但本实验仅观察了 PQ 中毒后 7 d、21 d TGF-β1 和 DDR1 的表达水平,其后期改变以及采用相应药物、基因、受体拮抗剂进行干预后的预后仍有待进一步研究。

参考文献

[1] Gil HW, Kang MS, Yang JO, et al. Association between plasma paraquat level and outcome of paraquat poisoning in 375 paraquat poisoning patients [J]. Clin Toxicol (Phila), 2008, 46 (6): 515-518. DOI: 10.1080/15563650701549403.

- [2] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.06.003.
Cai Q, Liu Z. An analysis of relevant factors of early death in acute paraquat poisoning [J]. Chin Crit Care Med, 2014, 26 (6): 379-382. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.06.003.
- [3] Kim H, Lee SW, Baek KM, et al. Continuous hypoxia attenuates paraquat-induced cytotoxicity in the human A549 lung carcinoma cell line [J]. Exp Mol Med, 2011, 43 (9): 494-500. DOI: 10.3858/emmm.2011.43.9.056.
- [4] 张文武.急性百草枯中毒的国内诊治进展[J].中华危重病急救医学,2015,27(4):242-243. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.04.002.
Zhang WW. Progress in the diagnosis and treatment of acute paraquat poisoning [J]. Chin Crit Care Med, 2015, 27 (4): 242-243. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.04.002.
- [5] Hou G, Vogel WF, Bendeck MP. Tyrosine kinase activity of discoidin domain receptor 1 is necessary for smooth muscle cell migration and matrix metalloproteinase expression [J]. Circ Res, 2002, 90 (11): 1147-1149. DOI: 10.1161/01.RES.0000022166.74073.F8.
- [6] Curat CA, Vogel WF. Discoidin domain receptor 1 controls growth and adhesion of mesangial cells [J]. J Am Soc Nephrol, 2002, 13 (11): 2648-2656. DOI: 10.1097/01.ASN.0000032419.13208.0C.
- [7] Mogford JE, Tawil N, Chen A, et al. Effect of age and hypoxia on TGFbeta1 receptor expression and signal transduction in human dermal fibroblasts: impact on cell migration [J]. J Cell Physiol, 2002, 190 (2): 259-265. DOI: 10.1002/jcp.10060.
- [8] 穆恩,丁仁戡,安欣,等.肝素通过抑制一氧化氮合酶和转化生长因子- β /Smad 信号转导途径减轻脂多糖致大鼠急性肺损伤[J].中华危重病急救医学,2014,26(11):810-814. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.11.009.
Mu E, Ding RY, An X, et al. Heparin attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury by inhibiting nitric oxide synthase and transforming growth factor- β /Smad signaling pathway [J]. Chin Crit Care Med, 2014, 26 (11): 810-814. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.11.009.
- [9] 柴文成,李永春,李艳勤,等.谷胱甘肽对大鼠肺纤维化模型的干预作用[J].中国医师杂志,2003,5(3):295-297. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-1372.2003.03.003.
Chai WS, Li YC, Li YQ, et al. Interfering effect of glutathione on pulmonary fibrosis in rats [J]. J Chin Physician, 2003, 5 (3): 295-297. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-1372.2003.03.003.
- [10] Ghazi-Khansari M, Nasiri G, Honarjoo M. Decreasing the oxidant stress from paraquat in isolated perfused rat lung using captopril and niacin [J]. Arch Toxicol, 2005, 79 (6): 341-345. DOI: 10.1007/s00204-004-0632-6.
- [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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.06.004.
Meng XX, Liu K, Tan JT, et al. The relationship of endoplasmic reticulum stress with paraquat induced lung fibrosis in rats [J]. Chin Crit Care Med, 2013, 25 (6): 331-334. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.06.004.
- [12] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.06.004.
Zhang ZJ, Dong YY, Li XP, et al. Total flavonoids from astragalus complanatus attenuates lung injury following paraquat poisoning in rats through inhibiting excessive endoplasmic reticulum stress and c-Jun N-terminal kinase pathway [J]. Chin Crit Care Med, 2014, 26 (6): 383-387. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.06.004.
- [13] Zang LY, van Kuijk FJ, Misra HP. EPR studies of spin-trapped free radicals in paraquat-treated lung microsomes [J]. Biochem Mol Biol Int, 1995, 37 (2): 255-262.
- [14] 杭瑛,钱洁,朱长清,等.百草枯中毒小鼠肺组织转化生长因子 β 和缺氧诱导因子 1α 的表达[J].上海交通大学学报(医学版),2012,32(12):1594-1599. DOI: 10.3969/j.issn.1674-8115.2012.12.016.
Hang Y, Qian J, Zhu CQ, et al. Expression of transforming growth factor- β and hypoxia inducible factor- 1α in lung tissues of mice with paraquat poisoning [J]. J Shanghai Jiaotong Univ (Med Sci), 2012, 32 (12): 1594-1599. DOI: 10.3969/j.issn.1674-8115.2012.12.016.
- [15] 王瑞兰,唐雪,吴欣,等.缺氧诱导因子 -1α 与百草枯中毒致急性肺损伤早期肺纤维化的关系[J].中华劳动卫生职业病杂志,2012,30(4):273-277. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-9391.2012.04.009.
Wang RL, Tang X, Wu X, et al. The relationship between HIF- 1α expression and the early lung fibrosis in rats with acute paraquat poisoning [J]. Chin J Ind Hyg Occup Dis, 2012, 30 (4): 273-277. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-9391.2012.04.009.
- [16] 曹婧然,骆彬,王海燕,等.谷氨酰胺对脓毒症小鼠氧化应激损伤的保护作用研究[J].中国中西医结合急救杂志,2015,22(4):374-377. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.04.010.
Cao JR, Luo B, Wang HY, et al. A study on protective effect of glutamine on oxidative stress injury in mice with sepsis [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2015, 22 (4): 374-377. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.04.010.
- [17] 陈贵洪,刘世平,曹小平.百草枯中毒致损伤机制以及最新治疗进展[J].川北医学院学报,2014,29(5):514-520. DOI: 10.3969/j.issn.1005-3697.2014.05.28.
Chen GH, Liu SP, Cao XP. The latest treatment progress and mechanism of pathogenesis of paraquat poisoning [J]. J North Sichuan Med Coll, 2014, 29 (5): 514-520. DOI: 10.3969/j.issn.1005-3697.2014.05.28.
- [18] Ruiz V, Ordóñez RM, Berumen J, et al. Unbalanced collagenases/TIMP-1 expression and epithelial apoptosis in experimental lung fibrosis [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2003, 285 (5): L1026-1036. DOI: 10.1152/ajplung.00183.2003.
- [19] Avivi-Green C, Singal M, Vogel WF. Discoidin domain receptor 1-deficient mice are resistant to bleomycin-induced lung fibrosis [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2006, 174 (4): 420-427. DOI: 10.1164/rccm.200603-3330C.
- [20] 黄敏,刘贺荣,李宏辉,等. PDTC 对百草枯致肺纤维化大鼠 TGF/ β 1 及 CTGF 表达的影响[J].宁夏医科大学学报,2012,34(11):1146-1150. DOI: 10.3969/j.issn.1674-6309.2012.11.013.
Huang M, Liu HR, Li HH, et al. Intervention of pyrrolidine dithiocarbamate on expression of transforming growth factor β 1 and connective tissue growth factor in acute paraquat poisoned rats [J]. J Ningxia Med Univ, 2012, 34 (11): 1146-1150. DOI: 10.3969/j.issn.1674-6309.2012.11.013.
- [21] 赵光举,李声琴,洪光亮,等.白藜芦醇对百草枯中毒小鼠肺损伤的干预及机制[J].中华危重病急救医学,2016,28(1):33-37. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.01.007.
Zhao GJ, Li SQ, Hong GL, et al. The effect of resveratrol on paraquat-induced acute lung injury in mice and its mechanism [J]. Chin Crit Care Med, 2016, 28 (1): 33-37. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.01.007.

(收稿日期:2016-07-17)

(本文编辑:孙茜,李银平)