

# 沙利度胺对百草枯中毒 ALI 大鼠的保护作用及机制

刘涛 谢媛 徐梦桐 郑粉双

650021 云南昆明, 云南省第二人民医院急诊内科(刘涛、谢媛、郑粉双); 100032 北京师范大学附属实验中学(徐梦桐)

通讯作者: 郑粉双, Email: 503002938@qq.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.11.004

**【摘要】** **目的** 探讨沙利度胺对百草枯(PQ)中毒急性肺损伤(ALI)大鼠的保护作用及其可能机制。**方法** 将 60 只 SPF 级 Wistar 大鼠按随机数字表法分为 6 组, 每组 10 只。采用腹腔注射 PQ 溶液 20 mg/kg 建立大鼠 PQ 中毒模型(PQ 模型组), 30 min 后腹腔注射梯度沙利度胺进行干预(50、100、200 mg/kg 干预组), 连续 3 d; 并设立生理盐水(NS)对照组和沙利度胺对照组(给予 200 mg/kg)。分别于 3 d 后取大鼠腹主动脉血, 采用羟胺测定法检测血清超氧化物歧化酶(SOD)活性, 采用硫代巴比妥酸测定法检测血清丙二醛(MDA)含量。处死大鼠取肺组织, 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )和白细胞介素-6(IL-6)含量; 采用蛋白质免疫印迹试验(Western Blot)检测核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)信号通路蛋白 p65 和 NF- $\kappa$ B 抑制蛋白- $\alpha$  (I $\kappa$ B- $\alpha$ )的磷酸化水平; 经苏木素-伊红(HE)染色后, 光镜下观察肺组织病理学改变。**结果** PQ 染毒 3 d 后可见大鼠肺间质及肺泡间隔明显充血, 有大量炎性细胞浸润, 肺泡壁增厚; 而给予 50、100、200 mg/kg 沙利度胺干预后, 大鼠肺间质和肺泡间隔充血、水肿及炎性细胞浸润明显减轻, 但仍可见少量水肿液、炎性细胞及红细胞。与 NS 对照组比较, PQ 染毒后血清 MDA 含量以及肺组织 TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平和 p65、I $\kappa$ B- $\alpha$  蛋白磷酸化水平均明显升高, 血清 SOD 活性明显降低; 而给予 50、100、200 mg/kg 沙利度胺干预后, 可呈剂量依赖性抑制 PQ 染毒诱导的 MDA、TNF- $\alpha$ 、IL-6 含量及 p65、I $\kappa$ B- $\alpha$  蛋白磷酸化水平升高, 并提高 SOD 活性, 与 PQ 模型组比较差异有统计学意义 [MDA (mmol/L): 8.26 $\pm$ 1.20、6.72 $\pm$ 1.18、5.51 $\pm$ 1.44 比 9.02 $\pm$ 1.03, TNF- $\alpha$  (ng/mg) 为 3.00 $\pm$ 0.14、1.84 $\pm$ 0.18、1.58 $\pm$ 0.11 比 3.30 $\pm$ 0.14, IL-6 (ng/mg): 1.26 $\pm$ 0.04、1.06 $\pm$ 0.04、0.97 $\pm$ 0.08 比 1.97 $\pm$ 0.07, p-p65/p65: 6.01 $\pm$ 0.35、3.64 $\pm$ 0.15、2.89 $\pm$ 0.18 比 6.34 $\pm$ 0.23, p-I $\kappa$ B- $\alpha$ /I $\kappa$ B- $\alpha$ : 2.27 $\pm$ 0.13、2.14 $\pm$ 0.22、1.52 $\pm$ 0.14 比 2.96 $\pm$ 0.20, SOD (kU/L): 195.7 $\pm$ 19.3、207.1 $\pm$ 25.6、225.8 $\pm$ 23.1 比 188.2 $\pm$ 26.6, 均  $P < 0.05$ ]。单纯给予 200 mg/kg 沙利度胺对肺脏则无明显影响。**结论** 沙利度胺对 PQ 中毒 ALI 大鼠具有保护作用, 并呈一定剂量依赖性, 其机制可能与降低氧自由基和炎性因子水平, 以及抑制 I $\kappa$ B- $\alpha$ /NF- $\kappa$ B 信号通路活化有关。

**【关键词】** 沙利度胺; 百草枯; 肺损伤, 急性; 炎性因子; 核转录因子- $\kappa$ B 信号通路

**基金项目:** 云南省昆明市科技计划项目(2015-2-S-01408)

**Protective effect of thalidomide on ALI induced by paraquat poisoning in rats and its mechanism** Liu Tao, Xie Yuan, Xu Mengtong, Zheng Fenshuang

Department of Emergency Medicine, Second People's Hospital of Yunnan Province, Kunming 650021, Yunnan, China (Liu T, Xie Y, Zheng FS); The High School Affiliated to Beijing Normal University, Beijing 100032, China (Xu MT)

Corresponding author: Zheng Fenshuang, Email: 503002938@qq.com

**【Abstract】** **Objective** To investigate the protective effect of thalidomide on acute lung injury (ALI) induced by paraquat (PQ) poisoning in rats and its possible mechanism. **Methods** Sixty SPF Wistar rats were randomly divided into six groups with 10 rats in each group. The rat model of PQ poisoning was reproduced by intraperitoneal injection of PQ solution 20 mg/kg (PQ model group), and the rats were treated by intraperitoneal injection of gradient thalidomide (50, 100, 200 mg/kg treatment groups) 30 minutes later continuously for 3 days. The normal saline (NS) control group and thalidomide control group (thalidomide 200 mg/kg) were established. After 3 days, the abdominal aorta blood was collected, and the superoxide dismutase (SOD) activity was determined by hydroxylamine method, serum malondialdehyde (MDA) content was determined by thiobarbituric acid method. The rats were sacrificed for lung tissue, the levels of tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and interleukin-6 (IL-6) were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The phosphorylation levels of p65 and inhibitor- $\alpha$  of nuclear factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) (I $\kappa$ B- $\alpha$ ), which were the NF- $\kappa$ B signaling pathway proteins, were determined by Western Blot. The pathological changes in lung tissue were observed under light microscope by hematoxylin-eosin (HE) staining. **Results** Under microscope, obvious congestion of pulmonary interstitial and alveolar septum, a large number of inflammatory cells infiltration and thickened alveolar wall were observed after 3 days of PQ poisoning, and the congestion of pulmonary interstitial and alveolar septum, edema and inflammatory cells infiltration in the lung tissue were significantly reduced

after treatment of 50, 100, 200 mg/kg thalidomide, but compared with NS control group, there was still a small amount of edema fluid, inflammatory cells and erythrocytes in the lungs tissue. Compared with the NS control group, serum MDA content and the levels of TNF- $\alpha$  and IL-6, and the phosphorylation of p65 and I $\kappa$ B- $\alpha$  in lung tissue were significantly increased after PQ exposure, and the activity of serum SOD was significantly decreased. Treatment with 50, 100, 200 mg/kg thalidomide could significantly reduce the levels of MDA, TNF- $\alpha$ , IL-6, and phosphorylation of I $\kappa$ B- $\alpha$  and p65, and increase SOD activity, in a dose-dependent manner, and the levels were significantly different from PQ model group [MDA (mmol/L):  $8.26 \pm 1.20$ ,  $6.72 \pm 1.18$ ,  $5.51 \pm 1.44$  vs.  $9.02 \pm 1.03$ , TNF- $\alpha$  (ng/mg):  $3.00 \pm 0.14$ ,  $1.84 \pm 0.18$ ,  $1.58 \pm 0.11$  vs.  $3.30 \pm 0.14$ , IL-6 (ng/mg):  $1.26 \pm 0.04$ ,  $1.06 \pm 0.04$ ,  $0.97 \pm 0.08$  vs.  $1.97 \pm 0.07$ , p-p65/p65:  $6.01 \pm 0.35$ ,  $3.64 \pm 0.15$ ,  $2.89 \pm 0.18$  vs.  $6.34 \pm 0.23$ , p-I $\kappa$ B- $\alpha$ /I $\kappa$ B- $\alpha$ :  $2.27 \pm 0.13$ ,  $2.14 \pm 0.22$ ,  $1.52 \pm 0.14$  vs.  $2.96 \pm 0.20$ , SOD (kU/L):  $195.7 \pm 19.3$ ,  $207.1 \pm 25.6$ ,  $225.8 \pm 23.1$  vs.  $188.2 \pm 26.6$ , all  $P < 0.05$ ]. There was no significant effect on lung by 200 mg/kg thalidomide alone. **Conclusion** Thalidomide has a protective effect on ALI induced by PQ poisoning in rats in a dose-dependent manner, the mechanism may be achieved by reducing the level of oxygen free radicals, reducing the inflammatory factor and inhibiting the I $\kappa$ B- $\alpha$ /NF- $\kappa$ B signal pathway activation.

**【Key words】** Thalidomide; Paraquat; Acute lung injury; Inflammatory factor; Nuclear factor- $\kappa$ B signaling pathway

**Fund program:** Kunming Science and Technology Program Key Project of Yunnan Province (2015-2-S-01408)

百草枯(PQ)是一种具有强烈毒性的化合物,为有机杂环类除草剂。因误服等因素造成的PQ中毒较常见,可对机体多个器官造成损伤,以肺部损伤最为严重。PQ中毒致肺损伤早期以急性肺泡炎、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)为主要临床表现,后期多出现广泛肺间质水肿及肺纤维化,是PQ中毒的主要死因<sup>[1]</sup>。目前认为PQ中毒的发生可能与氧自由基、过度脂质过氧化反应有关,不同的因素如细胞因子已经被认为参与PQ中毒的发病机制<sup>[2-3]</sup>,复杂的发病机制导致其临床治疗难度较大。沙利度胺具有强抗炎、免疫调节作用,现已被应用于多种炎症性疾病的治疗。本研究通过构建大鼠PQ急性中毒模型,并用不同剂量沙利度胺干预,探讨沙利度胺对PQ急性中毒的作用及机制。

## 1 材料与方法

**1.1 实验动物:**SPF级Wistar大鼠60只,雌雄各半,体重220~250g,由昆明医科大学实验动物中心提供,动物合格证号:SYXK(滇)2005-0004,常规饲养。所有动物处置方法符合动物伦理学标准,并经过伦理委员会批准。

**1.2 主要试剂:**PQ(纯度99%)和沙利度胺购自美国Sigma公司,试剂以无菌生理盐水(NS)溶解稀释备用。大鼠白细胞介素-6(IL-6)酶联免疫吸附试验(ELISA)检测试剂盒购自厦门慧嘉生物科技有限公司,肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )ELISA检测试剂盒购自上海逸峰生物科技有限公司;超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)试剂盒购自上海碧云天生物技术有限公司;p65及其磷酸化(p-p65)一抗购自英国Abcam公司, $\beta$ -肌动蛋白( $\beta$ -actin)、核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)抑制蛋白- $\alpha$ (I $\kappa$ B- $\alpha$ )及其磷酸化(p-I $\kappa$ B- $\alpha$ )一抗购自美国Santa Cruz公司。

**1.3 实验分组及处理:**将60只大鼠按随机数字表法分为NS对照组、沙利度胺对照组、PQ模型组及低、中、高剂量沙利度胺干预组6组,每组10只。采用腹腔注射PQ溶液20mg/kg复制大鼠PQ急性中毒模型;NS对照组和沙利度胺对照组给予等量NS。染毒30min后,低、中、高剂量沙利度胺干预组分别经腹腔注射50、100、200mg/kg沙利度胺5mL;NS对照组和PQ模型组腹腔注射等量NS;沙利度胺对照组于注射NS后腹腔注射200mg/kg沙利度胺5mL。所有大鼠连续干预3d,每日2次。

## 1.4 检测指标及方法

**1.4.1 标本采集:**分别于3d后用10%水合氯醛麻醉各组大鼠,开腹并采集腹主动脉血3~5mL,离心10min取上清液,置于-80℃冰箱保存,以备检测血清SOD和MDA水平。然后处死大鼠,取右下肺组织用于病理学观察;取右上肺组织,加入适量NS充分研磨,离心10min,取上清液待检TNF- $\alpha$ 和IL-6含量;取左肺组织用于检测p65、I $\kappa$ B- $\alpha$ 蛋白磷酸化水平。

**1.4.2 血清SOD和MDA水平检测:**分别采用羟胺测定法和硫代巴比妥酸测定法检测血清SOD、MDA水平,操作按照试剂盒说明书步骤进行。

**1.4.3 肺组织病理学观察:**取右下肺组织,用10%甲醛固定,苏木素-伊红(HE)染色后观察肺组织病理学改变。

**1.4.4 肺组织炎性因子TNF- $\alpha$ 和IL-6含量检测:**取右上肺组织上清液,采用ELISA试验检测TNF- $\alpha$ 和IL-6含量,操作按照试剂盒说明书步骤进行。

**1.4.5 肺组织p65、I $\kappa$ B- $\alpha$ 蛋白磷酸化水平检测:**采用蛋白质免疫印迹试验(Western Blot)检测蛋白

磷酸化水平。取各组大鼠左肺组织,充分研磨后裂解,并提取总蛋白。采用BCA法测定裂解物蛋白含量,取等量蛋白质进行十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)分离,恒流300 mA转移至聚偏二氟乙烯(PVDF)印迹膜;5%脱脂牛奶封闭1 h后加入一抗,4℃孵育过夜;次日用含有吐温-20的磷酸盐缓冲液(PBST)洗膜,加二抗室温孵育1 h。用化学发光法显色,凝胶成像系统采集成像,并记录各条带的灰度值,以β-actin为内参照。 $p65$ 蛋白磷酸化水平 =  $p-p65$  灰度值 /  $p65$  灰度值,  $I\kappa B-\alpha$  蛋白磷酸化水平 =  $p-I\kappa B-\alpha$  灰度值 /  $I\kappa B-\alpha$  灰度值。

**1.5 统计学分析:**应用SPSS 18.0软件对数据进行统计分析。采用Kolmogorov-Smirnov法对计量资料进行正态性检验,正态分布的计量资料以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间差异采用双侧样本的Student *t* 检验;非正态分布的计量资料以中位数(四分位数) [ $M(Q_L, Q_U)$ ]表示,组间比较采用秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 沙利度胺对PQ染毒大鼠血清MDA和SOD水平的影响(表1):**与NS对照组比较,PQ染毒后,大鼠血清MDA含量明显升高,SOD活性明显降低(均 $P < 0.01$ );而给予50、100、200 mg/kg沙利度胺干预后,可呈剂量依赖性地抑制PQ染毒诱导的血清MDA升高及SOD降低(均 $P < 0.05$ )。单纯采用沙利度胺干预对MDA和SOD水平无明显影响。说明沙利度胺可通过降低氧自由基水平对PQ急性染毒动物肺损伤发挥保护作用。

组别	动物数(只)	MDA (mmol/L)	SOD (kU/L)
NS对照组	10	4.31 ± 0.92	235.6 ± 23.4
沙利度胺对照组	10	4.42 ± 1.08	233.5 ± 24.9
PQ模型组	10	9.02 ± 1.03 <sup>a</sup>	188.2 ± 26.6 <sup>a</sup>
PQ+沙利度胺50组	10	8.26 ± 1.20 <sup>ac</sup>	195.7 ± 19.3 <sup>ac</sup>
PQ+沙利度胺100组	10	6.72 ± 1.18 <sup>ad</sup>	207.1 ± 25.6 <sup>ad</sup>
PQ+沙利度胺200组	10	5.51 ± 1.44 <sup>bd</sup>	225.8 ± 23.1 <sup>bd</sup>

注:MDA为丙二醛,SOD为超氧化物歧化酶;沙利度胺50、100、200代表其干预剂量分别为50、100、200 mg/kg;与生理盐水(NS)对照组比较,<sup>a</sup> $P < 0.01$ ,<sup>b</sup> $P < 0.05$ ;与PQ模型组比较,<sup>c</sup> $P < 0.05$ ,<sup>d</sup> $P < 0.01$

**2.2 沙利度胺对PQ染毒大鼠肺组织病理学改变的影响(图1):**PQ染毒3 d后,大鼠肺间质及肺泡间隔明显充血,有大量炎性细胞浸润,肺泡壁增厚;而给予50、100、200 mg/kg沙利度胺干预后,大鼠肺

间质和肺泡间隔充血、水肿及炎性细胞浸润明显减轻,但仍可见少量水肿液、炎性细胞及红细胞。NS对照组及单纯给予沙利度胺对照组大鼠肺脏无明显损伤。说明沙利度胺对PQ染毒大鼠损伤的肺组织具有修复作用。

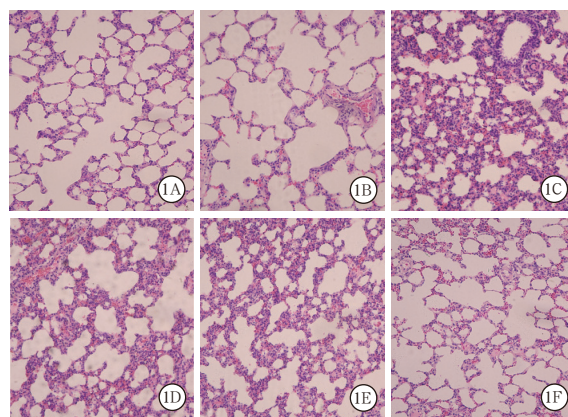
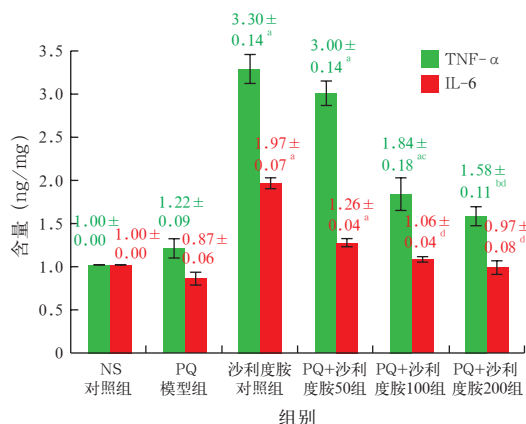


图1 光镜下观察各组大鼠肺组织病理学改变 生理盐水(NS)对照组(A)和沙利度胺对照组(B)肺组织无明显异常;百草枯(PQ)染毒3 d后(C)肺间质及肺泡间隔充血、炎性细胞浸润;而给予50、100、200 mg/kg沙利度胺干预后(D~F),肺间质和肺泡间隔充血、水肿及炎性细胞浸润呈梯度减少 HE染色 低倍放大

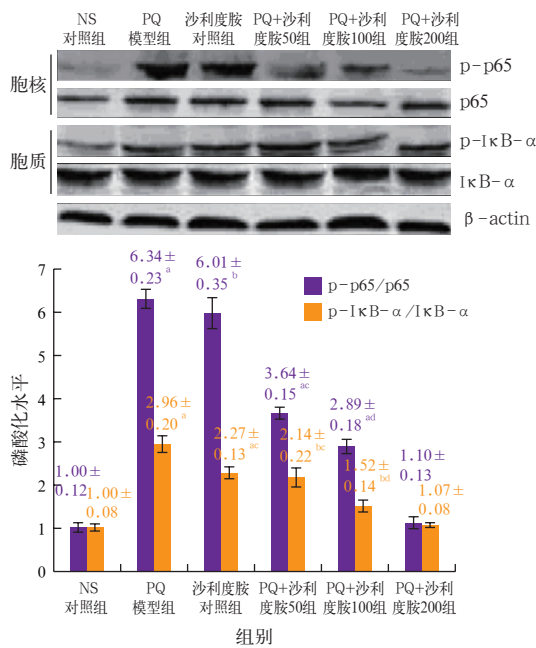
**2.3 沙利度胺对PQ染毒大鼠肺组织TNF-α和IL-6水平的影响(图2):**与NS对照组比较,PQ染毒后大鼠肺组织中TNF-α、IL-6含量均明显升高(均 $P < 0.01$ );而给予50、100、200 mg/kg沙利度胺干预后,可呈剂量依赖性地抑制PQ染毒诱导的肺组织TNF-α、IL-6含量升高(均 $P < 0.05$ )。单纯给予沙利度胺干预对TNF-α、IL-6含量无明显影响。说明沙利度胺可通过降低炎症因子水平,发挥对PQ染毒大鼠损伤肺组织的保护作用。



注:TNF-α为肿瘤坏死因子-α,IL-6为白细胞介素-6;沙利度胺50、100、200代表其干预剂量分别为50、100、200 mg/kg;与生理盐水(NS)对照组比较,<sup>a</sup> $P < 0.01$ ,<sup>b</sup> $P < 0.05$ ;与PQ模型组比较,<sup>c</sup> $P < 0.05$ ,<sup>d</sup> $P < 0.01$

图2 沙利度胺对百草枯(PQ)染毒大鼠肺组织中TNF-α、IL-6含量的影响

**2.4 沙利度胺对PQ染毒大鼠肺组织IκB-α/NF-κB信号通路蛋白磷酸化的影响(图3):**与NS对照组比较, PQ染毒后大鼠肺组织中p65、IκB-α蛋白磷酸化水平均显著升高(均 $P < 0.01$ ); 而给予50、100、200 mg/kg沙利度胺干预后, 可呈剂量依赖性地抑制PQ染毒诱导的肺组织p65、IκB-α蛋白磷酸化(均 $P < 0.05$ )。单纯给予沙利度胺干预对p65、IκB-α蛋白磷酸化无明显影响。说明沙利度胺可通过抑制PQ诱导的肺组织IκB-α/NF-κB信号通路的活化来减轻肺损伤。



IκB-α 为核转录因子-κB(NF-κB)抑制蛋白-α, p-p65、p-IκB-α 分别为 p65 和 IκB-α 的磷酸化形式, β-actin 为 β-肌动蛋白; 沙利度胺 50、100、200 代表其干预剂量分别为 50、100、200 mg/kg; 与生理盐水(NS)对照组比较, <sup>a</sup> $P < 0.01$ , <sup>b</sup> $P < 0.05$ ; 与 PQ 模型组比较, <sup>c</sup> $P < 0.05$ , <sup>d</sup> $P < 0.01$

**图3** 沙利度胺对百草枯(PQ)染毒大鼠肺组织中 IκB-α/NF-κB 信号通路蛋白磷酸化的影响

### 3 讨论

沙利度胺为谷氨酸衍生物,其作用机制可能涉及免疫抑制和免疫调节,可通过稳定溶酶体膜抑制中性粒细胞趋化性,产生抗炎作用,治疗风湿免疫性疾病、皮肤疾病等。研究表明,沙利度胺对PQ中毒患者所致肝肾损伤具有显著的抑制作用,与环磷酰胺具有相同的疗效<sup>[4]</sup>。

PQ中毒者多死于染毒后1周内,目前尚无特效解毒剂,其发病机制主要与炎症反应和多器官功能衰竭(MOF)密切相关,以肺损伤尤为显著<sup>[5]</sup>。PQ染毒大鼠肺泡上皮细胞严重受损,肺泡内出血、水肿明显<sup>[6]</sup>。PQ通过脂质过氧化直接攻击细胞,

MDA是氧自由基致脂质过氧化的中间代谢产物,其含量可反映器官内脂质过氧化损伤的程度<sup>[7-8]</sup>。SOD是体内催化歧化反应的一种抗氧化保护酶,对机体的氧化与抗氧化平衡起重要作用。急性PQ中毒致肺损伤导致体内MDA和SOD水平异常,而维持中毒后体内能量物质代谢平衡及内环境稳定对急性PQ中毒大鼠肺组织有保护作用<sup>[9]</sup>。本研究中PQ染毒模型大鼠血清SOD活性明显降低,MDA含量明显升高;而给予沙利度胺干预后,可呈剂量依赖性地抑制PQ染毒诱导的SOD降低及MDA升高。说明沙利度胺可通过抑制脂质过氧化作用对PQ急性染毒所致肺损伤动物的肺组织发挥保护作用。

PQ中毒产生的活性氧自由基可以刺激炎症介质的表达及体内还原型谷胱甘肽(GSH)减少<sup>[10]</sup>。炎症和促肺纤维化因子IL-1β、IL-6、转化生长因子-β(TGF-β)、TNF-α引起炎症细胞的聚集、浸润,进而释放更多的炎症介质,进一步加重组织损伤,引起全身炎症反应,炎症因子在由PQ引起的肺纤维化症状中起关键作用<sup>[11-12]</sup>。TNF-α在炎症反应的级联放大中具有重要作用,是触发炎症反应的细胞因子。有研究表明,沙利度胺具有强大的抗炎、免疫调节作用,可抑制TNF-α和IL-6的释放<sup>[13-14]</sup>。本研究中通过注射沙利度胺干预后观察PQ染毒大鼠发现,沙利度胺可呈剂量依赖性地抑制PQ染毒诱导的TNF-α、IL-6含量升高;而单纯给予沙利度胺干预对TNF-α、IL-6含量无明显影响。提示沙利度胺可通过抑制炎症细胞活化,降低炎症因子水平,对PQ急性染毒动物肺损伤发挥保护作用,与Amirshahrokhi<sup>[15]</sup>报道的结果一致。

有研究表明,PQ染毒后,肺组织中p65、IκB-α蛋白磷酸化水平显著升高,说明肺组织NF-κB炎症通路参与了PQ导致的肺损伤<sup>[16]</sup>。还有研究表明,PQ染毒早期即可出现NF-κB激活,诱导其下游重要炎症介质IL-6、IL-8的mRNA表达水平明显上调,进而促发和推进炎症反应<sup>[17]</sup>。本研究利用沙利度胺干预可呈剂量依赖性地抑制PQ染毒诱导的p65、IκB-α蛋白磷酸化过程,提示沙利度胺可通过抑制PQ诱导的肺组织IκB-α/NF-κB信号通路的活化来减轻PQ所致肺损伤。

综上,沙利度胺对PQ中毒致ALI大鼠具有保护作用,并呈一定剂量依赖性,其机制可能与降低氧自由基和炎症因子水平,以及抑制IκB-α/NF-κB信号通路的活化有关。

## 参考文献

- [1] 刘景艳, 刘清敏, 郭玉娟, 等. 百草枯中毒并发肺纤维化的危险因素分析[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2016, 34 (7): 520-522. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-9391.2016.07.010.  
Liu JY, Liu QM, Guo YJ, et al. Risk factors for pulmonary fibrosis in patients with paraquat poisoning [J]. Chin J Ind Hyg Occup Dis, 2016, 34 (7): 520-522. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-9391.2016.07.010.
- [2] Luan RL, Meng XX, Jiang W. Protective Effects of Apigenin Against Paraquat-Induced Acute Lung Injury in Mice [J]. Inflammation, 2016, 39 (2): 752-758. DOI: 10.1007/s10753-015-0302-2.
- [3] Khalighi Z, Rahmani A, Cheraghi J, et al. Perfluorocarbon attenuates inflammatory cytokines, oxidative stress and histopathologic changes in paraquat-induced acute lung injury in rats [J]. Environ Toxicol Pharmacol, 2016, 42 : 9-15. DOI: 10.1016/j.etap.2015.12.002.
- [4] 刘涛, 袁睿, 刘林, 等. 沙利度胺与环磷酰胺治疗百草枯中毒致肝肾损伤效果评价[J]. 中国卫生标准管理, 2017, 8 (3): 70-72. DOI: 10.3969/j.issn.1674-9316.2017.03.044.  
Liu T, Yuan R, Liu L, et al. The evaluation of the effect of thalidomide and cyclophosphamide in treatment of paraquat poisoning with liver and kidney injury [J]. China Health Stand Man, 2017, 8 (3): 70-72. DOI: 10.3969/j.issn.1674-9316.2017.03.044.
- [5] 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 in China [J]. Chin Crit Care Med, 2015, 27 (4): 242-243. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.04.002.
- [6] 李春盛, 周景, 桂培春. 大黄对内毒素诱导致急性肺损伤的保护作用[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2000, 7 (1): 13-16. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2000.01.004.  
Li CS, Zhou J, Gui PC. Protective effect of rhubarb on endotoxin induced acute lung injury [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2000, 7 (1): 13-16. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2000.01.004.
- [7] 高峰, 余金花, 卫培峰. 活性炭加灶心土对急性百草枯中毒大鼠肺损伤治疗作用的机制研究[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2016, 23 (6): 581-584. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.06.006.  
Gao F, Yu JH, Wei PF. A mechanism study on activated carbon with addition of furnace soil for treatment of rats with pulmonary injury caused by acute paraquat intoxication [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2016, 23 (6): 581-584. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.06.006.
- [8] 王磊, 洪广亮, 李冬, 等. 中药对百草枯中毒肺损伤动物模型干预作用的 Meta 分析[J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26 (6): 399-404. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.06.007.  
Wang L, Hong GL, Li D, et al. The efficacy of traditional Chinese medicine in animal model of lung injury induced by paraquat: a Meta-analysis [J]. Chin Crit Care Med, 2014, 26 (6): 399-404. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.06.007.
- [9] 高渝峰, 廖晓星, 史晶, 等. 雌激素对急性百草枯中毒后肺组织氧化应激的影响[J]. 中华危重病急救医学, 2016, 28 (10): 896-900. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.10.007.  
Gao YF, Liao XX, Shi J, et al. Effects of estrogen on oxidative stress of the lung tissue induced by acute paraquat poisoning [J]. Chin Crit Care Med, 2016, 28 (10): 896-900. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.10.007.
- [10] Zhi QM, Yang LT, Sun HC. Protective effect of ambroxol against paraquat-induced pulmonary fibrosis in rats [J]. Intern Med, 2011, 50 (18): 1879-1887.
- [11] 孔庆福, 张华, 王丽, 等. 急性百草枯中毒早期器官损害与细胞因子的变化[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2010, 17 (3): 159-162. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2010.03.009.  
Kong QF, Zhang H, Wang L, et al. Investigation on early organic injury and changes of cytokines in acute paraquat poisoning [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2010, 17 (3): 159-162. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2010.03.009.
- [12] 赵光举, 李声琴, 洪广亮, 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.
- [13] 李冬, 徐丽艳, 常子娟, 等. 沙利度胺对百草枯诱导小鼠急性肺损伤的干预[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2013, 31 (3): 178-183. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-9391.2013.03.004.  
Li D, Xu LY, Chang ZJ, et al. Effect of thalidomide in a mouse model of paraquat-induced acute lung injury and the underlying mechanisms [J]. Chin J Ind Hyg Occup Dis, 2013, 31 (3): 178-183. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-9391.2013.03.004.
- [14] Li D, Zhang XW, Jiang XQ, et al. Protective effects of thalidomide on pulmonary injuries in a rat model of paraquat intoxication [J]. J Inflamm (Lond), 2015, 12: 46. DOI: 10.1186/s12950-015-0093-0.
- [15] Amirshahrokhi K. Anti-inflammatory effect of thalidomide in paraquat-induced pulmonary injury in mice [J]. Int Immunopharmacol, 2013, 17 (2): 210-215. DOI: 10.1016/j.intimp.2013.06.005.
- [16] 黄敏, 张平, 常秀丽, 等. 核因子- $\kappa$ B 及细胞因子在百草枯致大鼠肺损伤中的动态变化[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2009, 27 (8): 463-467. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-9391.2009.08.005.  
Huang M, Zhang P, Chang XL, et al. Changes of cytokine and nuclear factor- $\kappa$ B in acute paraquat poisoned rats [J]. Chin J Ind Hyg Occup Dis, 2009, 27 (8): 463-467. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-9391.2009.08.005.
- [17] 余海放, 裴虎. 百草枯中毒后 NF- $\kappa$ B 及其下游产物变化的研究[J]. 四川大学学报(医学版), 2010, 41 (2): 276-279. DOI: 10.3969/j.issn.1672-173X.2010.02.021.  
Yu HF, Nie H. Expression of NF- $\kappa$ B and its downstream products in human umbilical vascular endothelial cells treated with paraquat [J]. J Sichuan Univ (Med Sci Ed), 2010, 41 (2): 276-279. DOI: 10.3969/j.issn.1672-173X.2010.02.021.

(收稿日期: 2017-08-30)

## • 科研新闻速递 •

## 百草枯中毒后急性肾衰竭的预测因子

百草枯(PQ)中毒后可导致多器官功能衰竭(MOF),发病率和病死率均较高。许多PQ中毒患者可出现急性肾损伤(AKI),有时需要血液透析。近期有研究者收集了2000至2012年222例PQ中毒患者的数据资料,将患者分为AKI组( $n=103$ )和非AKI组( $n=119$ ),分析PQ中毒患者发生AKI的有效预测指标。结果显示:与非AKI组比较,AKI组患者服毒至就诊时间更长( $P=0.003$ ),入院时序贯器官衰竭评分(SOFA,  $P<0.001$ )、PQ中毒严重指数(SIPP)评分( $P=0.016$ )和动脉血氧分压( $\text{PaO}_2$ ,  $P=0.015$ )更高,动脉血二氧化碳分压( $\text{PaCO}_2$ )更低( $P=0.031$ );且AKI组患者病死率更高(70.1%比40.0%),入院后48h  $\text{PaO}_2$ 更低( $P=0.006$ ),肺泡-动脉血氧分压差( $\text{P}_{\text{a-a}}\text{O}_2$ )更高( $P<0.001$ )。多因素 Logistic 回归分析显示,急性肝炎( $P<0.001$ )、更长的服毒至就诊时间( $P<0.001$ )、更高的SIPP评分( $P=0.026$ )和入院时  $\text{PaO}_2$  ( $P=0.014$ )是发生AKI的危险因素。ROC曲线分析显示,48h AKI网络评分 $\geq 2$ 分预测AKI患者需要血液透析的敏感度为60.0%,特异度为83.2%。研究者据此得出结论,PQ中毒后AKI发生率较高(占46.4%);急性肝炎、服毒至就诊时间、入院时SIPP评分和  $\text{PaO}_2$  是AKI强有力的预测因子,但该结论尚需长期随访的大型研究进一步证实。

喻文, 罗红敏, 编译自《Oncotarget》, 2017, 8(31): 51345-51354