

血细胞比容与白蛋白差值评估急性百草枯中毒程度的临床研究

左瑞玲 谢媛 张伟 胡锐 郑粉双

云南大学附属医院(云南省第二人民医院)急诊医学部,昆明 650021

通信作者:郑粉双, Email: zfssey@163.com

【摘要】 **目的** 探讨血细胞比容与白蛋白差值(HCT-ALB)评估急性百草枯(PQ)中毒患者中毒程度的临床价值。**方法** 选择云南省第二人民医院2018年1月至2019年12月收治的急性PQ中毒患者作为研究对象,以同期健康体检者作为对照。收集患者的一般情况、中毒量、中毒时间,以及入院时未输注血液制品、未静脉输液、未行血液净化时测量的HCT和血清ALB,计算HCT-ALB差值。根据入院时尿PQ快速半定量检测结果将患者分成PQ低浓度组(0~10 mg/L)和PQ高浓度组(30~100 mg/L)。分析中毒时间、中毒量以及HCT-ALB差值与急性PQ中毒程度的关系,并采用Spearman法进行等级相关性分析。**结果** 共纳入295例急性PQ中毒患者,其中PQ低浓度组118例,PQ高浓度组177例;以及性别、年龄与PQ患者相匹配的200例健康体检者(健康对照组)。PQ低浓度组中毒时间长于PQ高浓度组[h:11.0(6.0, 60.0)比8.0(5.0, 20.5), $P<0.01$],但中毒量显著低于PQ高浓度组[mL:10.0(5.8, 15.0)比40.0(20.0, 80.0), $P<0.01$]。PQ低浓度组和PQ高浓度组HCT、HCT-ALB差值均显著高于健康对照组[HCT:(43.14±4.41)%、(43.54±5.40)%比(42.14±2.15)%、HCT-ALB差值:3.59±6.26、5.94±7.80比-7.26±3.55,均 $P<0.01$],而ALB则显著低于健康对照组(g/L:39.54±5.74、37.60±7.15比49.40±3.41,均 $P<0.01$)。随着尿液PQ浓度升高,HCT、HCT-ALB差值进一步升高,ALB进一步下降,PQ高浓度组与PQ低浓度组组间比较差异均有统计学意义[HCT:(43.54±5.40)%比(43.14±4.41)%、HCT-ALB差值:5.94±7.80比3.59±6.26,ALB(g/L):37.60±7.15比39.54±5.74,均 $P<0.05$]。急性PQ中毒患者中毒程度与中毒时间、ALB呈负相关(r 值分别为-0.195、-0.695,均 $P<0.01$),而与中毒量、HCT、HCT-ALB差值呈正相关(r 值分别为0.650、0.256、0.737,均 $P<0.01$),其中HCT-ALB差值与中毒程度的相关性最强。**结论** HCT-ALB差值可反映急性PQ中毒患者的中毒程度,间接揭示急性PQ中毒患者体内微血管的病理改变。

【关键词】 急性百草枯中毒; 血细胞比容; 白蛋白; 血细胞比容与白蛋白差值

基金项目: 云南省基础研究计划项目(2019FE001-255); 云南省院士专家工作站项目(2021-1)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20201022-00682

Clinical research of the differences between hematocrit and serum albumin for evaluating the severity of acute paraquat poisoning

Zuo Ruiling, Xie Yuan, Zhang Wei, Hu Rui, Zheng Fenshuang

Department of Emergency Medicine, the Affiliated Hospital of Yunnan University, the Second People's Hospital of Yunnan Province, Kunming 650021, Yunnan, China

Corresponding author: Zheng Fenshuang, Email: zfssey@163.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the clinical values of the differences between hematocrit and serum albumin (HCT-ALB) for evaluating the severity of patients with acute paraquat (PQ) poisoning. **Methods** Patients with acute PQ poisoning admitted to the Second People's Hospital of Yunnan Province from January 2018 to December 2019 were enrolled, and healthy volunteers during the same period were selected as the control. The general information, poisoning dose and poisoning time of patients, as well as the HCT and serum ALB levels before blood product infusion, intravenous infusion, or hemopurification at admission were collected, and the HCT-ALB was calculated. According to the results of rapid semiquantitative test of PQ in urine at admission, the patients were divided into PQ low concentration group (0-10 mg/L) and PQ high concentration group (30-100 mg/L). The relationship between poisoning time, poisoning dose, HCT-ALB and the degree of acute PQ poisoning were analyzed, and Spearman method was used to analyze the grade correlation. **Results** A total of 295 patients with acute PQ poisoning were enrolled, including 118 cases in PQ low concentration group and 177 cases in PQ high concentration group, and another 200 healthy persons matched with PQ patients in gender and age (healthy control group). The poisoning time of PQ low concentration group was significantly longer than that of PQ high concentration group [hours: 11.0 (6.0, 60.0) vs. 8.0 (5.0, 20.5), $P < 0.01$], but the poisoning dose was significantly lower than that of PQ high concentration group [mL: 10.0 (5.8, 15.0) vs. 40.0 (20.0, 80.0), $P < 0.01$]. The HCT and HCT-ALB in PQ low and high concentration groups were significantly higher than those of the healthy control group [HCT: (43.14±4.41)%, (43.54±5.40)% vs. (42.14±2.15)%, HCT-ALB: 3.59±6.26, 5.94±7.80 vs. -7.26±3.55, all $P < 0.01$], but ALB was significantly lower than that of the

healthy control group (g/L: 39.54 ± 5.74 , 37.60 ± 7.15 vs. 49.40 ± 3.41 , both $P < 0.01$). With the increase of urine PQ concentration, the HCT and HCT-ALB further increased, and ALB further decreased. There were significant differences between PQ high concentration group and PQ low concentration group [HCT: (43.54 ± 5.40)% vs. (43.14 ± 4.41)%, HCT-ALB: 5.94 ± 7.80 vs. 3.59 ± 6.26 , ALB (g/L): 37.60 ± 7.15 vs. 39.54 ± 5.74 , all $P < 0.05$]. The poisoning severity of patients with acute PQ poisoning were negatively correlated with poisoning time and ALB (r values were -0.195 and -0.695 , respectively, both $P < 0.01$), there were positively correlated with poisoning dose, HCT, and HCT-ALB (r values were 0.650 , 0.256 , 0.737 , respectively, all $P < 0.01$), and the correlation between HCT-ALB and poisoning severity was the strongest. **Conclusion** The HCT-ALB can reflect the poisoning severity of patients with acute PQ poisoning and indirectly reveal the pathological changes of microvessels in patients with acute PQ poisoning.

【Key words】 Acute paraquat poisoning; Hematocrit; Albumin; The difference between hematocrit and albumin

Fund program: Yunnan Provincial Basic Research Project of China (2019FE001-255); Yunnan Academician Expert Workstation Project (2021-1)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20201022-00682

百草枯(paraquat, PQ)具有很强的毒性,被人体吸收后,会造成肺、肝、肾等多器官损伤,其主要通过肠道排出,部分以原形从肾脏排出。目前研究显示,肺脏是PQ中毒的主要靶器官,PQ主要通过多胺摄取途径在肺部选择性蓄积,引起急性肺损伤(acute lung injury, ALI)^[1]。机体在摄入大量PQ后可快速发展为多器官功能衰竭,最终导致死亡^[2-3]。即使摄入量少,PQ也会通过高度发达的多胺摄取系统被主动摄取,最终导致肺纤维化和呼吸衰竭,至今仍无有效解毒药物^[4-5]。PQ中毒机制主要有氧化应激损伤、细胞凋亡及基因异常表达、炎症反应损伤,其病理生理学基础除直接的过氧化氢、羟基自由基等活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)诱导的氧化应激损伤外,还有炎性介质作用下导致的毛细血管内皮损伤^[6-8]。人肺微血管内皮细胞(human pulmonary microvascular endothelial cell, HPMEC)是微血管内皮细胞屏障的重要组成部分,微血管内皮细胞屏障是调节血液、蛋白质和电解质等跨血管壁交换的半选择通透性屏障,微血管内皮细胞屏障损伤在组织损伤过程中起重要作用^[9]。理论上,PQ进入体内后,机体受到毒素、炎性介质等刺激时,内皮细胞损伤、坏死或细胞间隙增大,毛细血管内皮屏障严重受损,使毛细血管对大分子物质的滤过率下降,血管通透性增高,发生毛细血管渗漏,由于红细胞体积远远大于白蛋白(albumin, ALB),故在这种情况下ALB漏出增多,而血细胞比容(hematocrit, HCT)基本不变甚至增高(因为血液胶体渗透压下降,水分进入第三间隙、肺组织等,导致红细胞浓缩),这就导致了HCT与ALB差值(HCT-ALB)增大^[10-11]。本研究旨在探讨HCT-ALB差值评估急性PQ中毒程度的临床价值,以及HCT-ALB差值反映体内微血管病理改变的临床价值,为PQ中毒

机制的临床研究提供新思路,为临床提供一个快捷而简便的判断病情严重程度的指标。

1 资料与方法

1.1 研究对象:选择2018年1月至2019年12月本院收治的急性PQ中毒患者为研究对象,以同期健康体检者作为健康对照。

1.1.1 PQ中毒患者纳入标准:①符合《急性百草枯中毒诊治专家共识(2013)》诊断标准^[12];②有PQ接触史;③中毒后在本院初诊。

1.1.2 PQ中毒患者排除标准:①住院时间 < 24 h,临床资料不完整,拒绝检查及治疗者;②合并其他药物中毒的患者;③既往有严重的基础疾病(肝、肾等器官功能衰竭)者;④严重感染者;⑤肝炎、肝硬化、恶性肿瘤、肾病综合征、慢性阻塞性肺疾病、红细胞增多、消化道出血、急性大失血、高血脂、贫血、营养不良、过胖或过瘦的患者。

1.1.3 健康体检者纳入标准:①既往无基础疾病;②无红细胞增多、高血脂、贫血;③营养适中;④无感染病史及症状。

1.1.4 伦理学:本研究符合医学伦理学要求,经医院医学伦理委员会审核(审批号:2020034),所有治疗及检测均获得过患者家属的知情同意。

1.2 研究方法:PQ中毒患者入院后均快速完善了血常规、肝肾功能等常规检查,并经碳酸氢钠-连二亚硫酸钠定性及半定量快速检测方法(目测比色法)测量了尿液PQ浓度。

本研究中收集患者一般情况(性别、年龄)、中毒量、中毒时间,以及入院时未输注血液制品、未静脉输液、未行血液净化时测量的HCT和血清ALB,计算HCT-ALB差值。根据入院时尿PQ快速半定量检测结果将患者分为PQ低浓度组($0 \sim 10$ mg/L)和PQ高浓度组($30 \sim 100$ mg/L)。

1.3 统计学方法:采用 SPSS 22.0 软件对数据进行处理。符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较采用方差分析或 t 检验;不符合正态分布的计量资料以中位数(四分位数) [$M(Q_L, Q_U)$] 表示,两组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验,多组间比较采用 Kruskal-Wallis 检验。计数资料以例数表示,组间比较采用 χ^2 检验。等级资料相关性采用 Spearman 等级相关性分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组基线资料比较(表1):纳入急性 PQ 中毒患者共 295 例,其中 PQ 低浓度组 118 例, PQ 高浓度组 177 例;健康对照组 200 例。3 组性别、年龄对比差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),有可比性。

表 1 不同浓度 PQ 中毒患者与健康体检者基线资料比较

| 组别 | 例数 (例) | 性别(例) | | 年龄 [岁, $M(Q_L, Q_U)$] |
|--------------|-----------|-------|----|---------------------------|
| | | 男性 | 女性 | |
| 健康对照组 | 200 | 105 | 95 | 32(27, 43) |
| PQ 低浓度组 | 118 | 61 | 57 | 37(26, 49) |
| PQ 高浓度组 | 177 | 97 | 80 | 30(22, 47) |
| χ^2/H 值 | | 0.328 | | 5.394 |
| P 值 | | 0.849 | | 0.067 |

注: PQ 为百草枯

2.2 两组中毒情况比较(表2): PQ 高浓度组中毒时间虽然短于 PQ 低浓度组,但中毒量明显高于 PQ 低浓度组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$)。

表 2 不同浓度 PQ 中毒患者中毒时间、中毒量比较 [$M(Q_L, Q_U)$]

| 组别 | 例数(例) | 中毒时间(h) | 中毒量(mL) |
|---------|-------|-----------------|------------------|
| PQ 低浓度组 | 118 | 11.0(6.0, 60.0) | 10.0(5.8, 15.0) |
| PQ 高浓度组 | 177 | 8.0(5.0, 20.5) | 40.0(20.0, 80.0) |
| Z 值 | | -3.351 | -11.148 |
| P 值 | | 0.001 | <0.001 |

注: PQ 为百草枯

2.3 3组间 HCT、ALB 和 HCT-ALB 差值比较(表3):健康对照组及不同浓度 PQ 组之间 HCT、ALB、HCT-ALB 差值比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$)。PQ 低浓度组和 PQ 高浓度组 HCT、HCT-ALB 差值均高于健康对照组, ALB 均低于健康对照组(均 $P < 0.01$);且 PQ 高浓度组 HCT、HCT-ALB 差值较 PQ 低浓度组进一步升高, ALB 较 PQ 低浓度组进一步下降(均 $P < 0.05$)。

2.4 中毒程度与中毒时间、中毒量、HCT、ALB 和 HCT-ALB 差值的相关性(表4): PQ 中毒患者的

中毒程度与中毒时间、ALB 均呈负相关,与中毒量、HCT 和 HCT-ALB 差值均呈正相关(均 $P < 0.01$),其中 HCT-ALB 差值与中毒程度的相关性最强。

表 3 不同浓度 PQ 中毒患者与健康体检者 HCT、ALB、HCT-ALB 比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 (例) | HCT (%) | ALB (g/L) | HCT-ALB 差值 |
|---------|-----------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| 健康对照组 | 200 | 42.14 \pm 2.15 | 49.40 \pm 3.41 | -7.26 \pm 3.55 |
| PQ 低浓度组 | 118 | 43.14 \pm 4.41 ^a | 39.54 \pm 5.74 ^a | 3.59 \pm 6.26 ^a |
| PQ 高浓度组 | 177 | 43.54 \pm 5.40 ^{ab} | 37.60 \pm 7.15 ^{ab} | 5.94 \pm 7.80 ^{ac} |
| F 值 | | 32.361 | 266.907 | 294.453 |
| P 值 | | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

注: PQ 为百草枯, HCT 为血细胞比容, ALB 为白蛋白;与健康对照组比较,^a $P < 0.01$;与 PQ 低浓度组比较,^b $P < 0.05$,^c $P < 0.01$

表 4 PQ 中毒患者中毒程度与中毒时间、中毒量、HCT、ALB 和 HCT-ALB 的相关性

| PQ 中毒程度 | 中毒时间 | 中毒量 | HCT | ALB | HCT-ALB |
|---------|--------|--------|--------|--------|---------|
| r 值 | -0.195 | 0.650 | 0.256 | -0.695 | 0.737 |
| P 值 | 0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

注: PQ 为百草枯, HCT 为血细胞比容, ALB 为白蛋白

3 讨论

PQ 中毒病理生理学基础除 ROS 诱导的氧化应激损伤外,还有由炎性介质作用导致的毛细血管内皮损伤^[5]。毛细血管内皮的完整性是维持血管内稳态和组织液平衡的必要条件^[13]。毛细血管的内皮细胞和基底膜构成半选择通透性屏障,正常生理情况下只允许水和电解质等小分子物质通过,进入组织间隙完成物质交换,同时限制毒素、代谢产物、ALB 等大分子物质的通过;红细胞直径是毛细血管内皮细胞间隙的 1 000 倍,当毛细血管结构完整时红细胞不能透过其内皮细胞间隙。ALB 分子直径为 3.6 nm,生理情况下毛细血管允许微量蛋白质滤出,而且 ALB 日合成量和分解量大致相等。因此,正常情况下血液中 HCT-ALB 差值相对恒定^[11]。

当 PQ 随血液流动进入肺组织后,在支气管上皮细胞以及 I 型和 II 型肺泡上皮细胞中高度积聚,产生大量 ROS 引起广泛的炎症反应,破坏肺泡-毛细血管屏障导致肺水肿,引起 ALI,进而出现气体交换障碍、肺水肿、胶原蛋白沉积和继发性肺纤维化^[14]。有研究证明,在 ALI 中微血管内皮细胞屏障损伤起重要作用;另外,ROS 还具有诱导微血管内皮损伤的功能^[15]。有研究证实,小凹蛋白 1 (caveolin-1, Cav-1) 是炎症和氧化应激的重要信号蛋白,在肺血管内皮细胞中高度表达,在 ALI 期间通过调节血管内皮通透性,介导跨内皮运输,导致肺血管

通透性增高和高蛋白水肿^[16]。Su 等^[17]研究发现,肺组织 Cav-1 的表达在 PQ 诱导 ALI 早期即被调节。Huang 和 He^[18]的研究发现, PQ 可以引起微血管内皮通透性增高,通过 C-Src 激酶使 Cav-1 磷酸化来启动跨内皮运输的关键开关,从而调节血管内皮屏障功能。

本研究中通过回顾性分析本院收治的 295 例急性 PQ 中毒患者的临床资料及实验室指标,结果显示, PQ 低浓度组中毒时间显著长于 PQ 高浓度组,但中毒量显著低于 PQ 高浓度组;相关性分析显示,中毒程度与中毒时间呈负相关,与中毒量呈正相关,结合临床经验,原因可能与本地区医疗水平、经济收入情况以及患者对 PQ 中毒的危害性了解不够有关,导致未能及时就诊,延误治疗。低浓度 PQ 中毒患者可能因为摄入毒物量少,临床症状不明显,未引起重视,就诊不及时;而高浓度 PQ 中毒患者因摄入毒物量多,出现口腔烧灼感、口腔和食管黏膜糜烂溃疡、恶心、呕吐、腹痛、腹泻等症状,就诊较低浓度 PQ 中毒患者早,启示临床工作者应该加强对急性 PQ 中毒知识的宣教;加强基层医务人员的培训,使其掌握急性 PQ 中毒的规范诊治,以便及时救治 PQ 中毒患者。本研究结果还显示, PQ 低浓度组和高浓度组 HCT、HCT-ALB 差值均显著高于健康对照组,而 ALB 均显著低于健康对照组; PQ 高浓度组 HCT、HCT-ALB 差值进一步高于 PQ 低浓度组,而 ALB 进一步低于 PQ 低浓度组;相关性分析显示,中毒程度与 ALB 呈负相关,与 HCT、HCT-ALB 差值呈正相关,其中 HCT-ALB 差值与中毒程度的相关性最强,提示急性 PQ 中毒患者尿液 PQ 浓度越高,机体炎症反应越重,毛细血管内皮屏障受损越严重,血管通透性越高,ALB 渗出越多,而 HCT 增高明显,导致 HCT-ALB 差值越大,与理论上一致。

综上, HCT-ALB 差值可从病理生理学基础上反映急性 PQ 中毒患者的中毒程度, HCT-ALB 差值越大,中毒程度越重,计算 HCT-ALB 差值可快捷地判断患者病情严重程度,间接揭示急性 PQ 中毒患者体内微血管的病理改变,为后续研究 PQ 中毒机制提供新的思路。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Gao J, Feng SY, Wang J, et al. Prolonged methylprednisolone therapy after the pulse treatment for patients with moderate-to-severe paraquat poisoning: a retrospective analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96 (25): e7244. DOI: 10.1097/MD.0000000000007244.

[2] Feng SY, Gao J, Li Y. A retrospective analysis of leucocyte count as a strong predictor of survival for patients with acute paraquat poisoning [J]. *PLoS One*, 2018, 13 (7): e0201200. DOI: 10.1371/journal.pone.0201200.

[3] Feng MX, Li YN, Ruan WS, et al. Predictive value of the maximum serum creatinine value and growth rate in acute paraquat poisoning patients [J]. *Sci Rep*, 2018, 8 (1): 11587. DOI: 10.1038/s41598-018-29800-0.

[4] Zhou DC, Zhang H, Luo ZM, et al. Prognostic value of hematological parameters in patients with paraquat poisoning [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 36235. DOI: 10.1038/srep36235.

[5] Xu JJ, Zhen JT, Zhu JF, et al. Tumor necrosis factor- α induced protein 6 attenuates acute lung injury following paraquat exposure [J]. *Toxicol Mech Methods*, 2016, 26 (1): 32-35. DOI: 10.3109/15376516.2015.1070223.

[6] Kumar TS, Ranjan MR, Smita D. Paraquat poisoning [J]. *J Assoc Physicians India*, 2019, 67 (11): 70-71.

[7] Zhang LC, Li QH, Liu W, et al. Mesenchymal stem cells alleviate acute lung injury and inflammatory responses induced by paraquat poisoning [J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 2623-2632. DOI: 10.12659/MSM.915804.

[8] Wu Q, Xu QL, Jian XD, et al. A new sight for paraquat poisoning from immunology [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2018, 40 (4): 269-272. DOI: 10.1080/08923973.2018.1490319.

[9] Chen HP, Yuan M, Huang CJ, et al. Endothelial cell inflammation and barriers are regulated by the Rab26-mediated balance between β 2-AR and TLR4 in pulmonary microvessel endothelial cells [J]. *Mediators Inflamm*, 2019, 2019: 7538071. DOI: 10.1155/2019/7538071.

[10] Duan CY, Zhang J, Wu HL, et al. Regulatory mechanisms, prophylaxis and treatment of vascular leakage following severe trauma and shock [J]. *Mil Med Res*, 2017, 4: 11. DOI: 10.1186/s40779-017-0117-6.

[11] 代冬梅,唐坤,许汪斌,等.系统性毛细血管渗漏综合征病程中血细胞比容与血浆白蛋白差值的变化:系统评价分析 [J]. *中华危重病急救医学*, 2018, 30 (10): 920-924. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.10.002.

[12] Dai DM, Tang K, Xu WB, et al. The difference between hematocrit and plasma albumin in the course of systemic capillary leak syndrome: a systematic review [J]. *Chin Crit Care Med*, 2018, 30 (10): 920-924. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.10.002.

[13] 中国医师协会急诊医师分会.急性百草枯中毒诊治专家共识 (2013) [J]. *中国急救医学*, 2013, 33 (6): 484-489. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2013.6.002.

[14] Emergency Physicians Branch of the Chinese Medical Doctor Association. Expert consensus on the diagnosis and treatment of acute paraquat poisoning (2013) [J]. *Chin J Crit Care Med*, 2013, 33 (6): 484-489. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2013.6.002.

[15] Huang XJ, Dai ZY, Cai L, et al. Endothelial p110 γ PI3K mediates endothelial regeneration and vascular repair after inflammatory vascular injury [J]. *Circulation*, 2016, 133 (11): 1093-1103. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020918.

[16] Sun H, Jiang YF, Song Y, et al. The MUC5B mucin is involved in paraquat-induced lung inflammation [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 7028947. DOI: 10.1155/2020/7028947.

[17] 何庆,艾娇,黄煜.百草枯所致血管内皮损伤与 p120 连环蛋白的关系及芒果苷的保护作用 [J]. *中华危重病急救医学*, 2014, 26 (6): 369-373. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.06.001.

[18] He Q, Ai J, Huang Y. Relationship between endothelial damage and p120-catenin in paraquat intoxication and the protective effect of mangiferin [J]. *Chin Crit Care Med*, 2014, 26 (6): 369-373. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.06.001.

[19] Oliveira SDS, Castellon M, Chen JW, et al. Inflammation-induced caveolin-1 and BMPR II depletion promotes endothelial dysfunction and TGF- β -driven pulmonary vascular remodeling [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2017, 312 (5): L760-L771. DOI: 10.1152/ajplung.00484.2016.

[20] Su QL, She Y, Zhong J, et al. KLF2 and caveolin-1 as early indicators of acute lung injury induced by paraquat [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20 (1): 138-145.

[21] Huang Y, He Q. Inhibition of c-Src protects paraquat induced microvascular endothelial injury by modulating caveolin-1 phosphorylation and caveolae mediated transcellular permeability [J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2017, 52: 62-68. DOI: 10.1016/j.etap.2017.01.023.

(收稿日期: 2020-10-22)