

# 突发性群体性光气中毒基础研究 与临床创新救治

岳茂兴<sup>1</sup> 申捷<sup>2</sup>

<sup>1</sup>南京医科大学附属常州第二人民医院创伤中心 TICU, 江苏常州 213161; <sup>2</sup>复旦大学附属金山医院急危重病中心 & 核化救治中心, 上海 201508

通信作者: 申捷, Email: j1999sh@163.com

**【摘要】** 光气既是一种危险的窒息性化学战剂, 也是一种重要的化工原料, 目前被广泛应用于化工生产。据统计, 我国光气生产企业达 1 000 多家, 年产量超过 300 万吨, 从业人员达数十万。因此, 一旦在生产、存储和运输过程中发生泄漏事故, 往往造成大量的人员伤亡。近 20 年来, 我国光气中毒事故时有发生, 由于光气的刺激性弱、密度大, 事故现场光气浓度高, 往往造成暴露者急性高浓度吸入, 引发急性肺损伤 (ALI), 极易进展为急性呼吸窘迫综合征 (ARDS), 病死率高达 40%~50%。鉴于光气具有突发性、群体性、隐匿性、快速性及高度致命性的特点, 而目前国内外对其中毒和致病机制尚不十分清楚, 临床上尚无特效的救治方法和针对突发性群体性光气中毒救治的规范指导。为了提高临床救治效率, 降低病死率, 本文结合多年来对光气进行的大量基础研究和对突发性群体性光气中毒患者现场紧急救治的丰富经验, 对光气中毒的病理生理机制、临床表现、现场救治、研究进展、临床创新疗法进行了归纳、总结, 旨在为突发性群体性光气中毒患者的临床救治提供指导, 提高救治水平。

**【关键词】** 光气; 急性肺损伤; 临床救治; 创新疗法

**基金项目:** 中国工程院重大咨询项目 (200205); 国家自然科学基金 (82272243, 82002027, 81471850, 81101412); 江苏省卫生厅社会发展科技计划项目 (Z201013); 江苏省常州市应用基础研究计划项目 (CJ20140001); 上海市科研计划项目 (11JC1401900)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20230717-00528

## Basic research and clinical innovative treatment in patients with sudden mass phosgene poisoning

Yue Maoxing<sup>1</sup>, Shen Jie<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Trauma Center, Changzhou Second People's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Changzhou 213161, Jiangsu, China; <sup>2</sup>Emergency and Critical Illness Center, Jinshan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 201508, China

Corresponding author: Shen Jie, Email: j1999sh@163.com

**【Abstract】** Phosgene is not only a dangerous asphyxiating chemical warfare agent, but also an important chemical raw material, which is widely used in chemical production. According to statistics, there are more than 1 000 phosgene production enterprises in China, with an annual production volume of more than 3 million tons and hundreds of thousands of employees. Therefore, once the leakage accident occurs during production, storage and transportation, it often causes a large number of casualties. In the past 20 years, phosgene poisoning accidents in China have occurred from time to time, and due to the weak irritation, high density, and high concentration of phosgene at the scene of the accident, it often results in acute high-concentration inhalation of the exposed, triggering acute lung injury (ALI), and is very likely to progress to acute respiratory distress syndrome (ARDS), with a mortality rate up to 40%–50%. In view of the characteristics of sudden, mass, concealed, rapid and highly fatal phosgene, and the mechanism of its toxicity and pathogenicity is still not clear, there is no effective treatment and standardized guidance for the sudden group phosgene poisoning. In order to improve the efficiency of clinical treatment and reduce the mortality, this paper has summarized the pathophysiological mechanism of phosgene poisoning, clinical manifestations, on-site treatment, research progress, and innovative clinical therapies by combining the extensive basic research on phosgene over the years with the abundant experience in the on-site treatment of sudden mass phosgene poisoning. This consensus aims to provide guidance for the clinical rescue and treatment of patients with sudden mass phosgene poisoning, and to improve the level of treatment.

**【Key words】** Carbonyl chloride; Acute lung injury; Clinical treatment; Innovative therapy

**Fund program:** Major Consulting Project of the Chinese Academy of Engineering (200205); National Natural Science Foundation of China (82272243, 82002027, 81471850, 81101412); Jiangsu Provincial Department of Health Social Development Science and Technology Planning Project (Z201013); Application Basic Research Program Project of Changzhou City in Jiangsu Province (CJ20140001); Shanghai Municipal Scientific Research Planning Project (11JC1401900)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20230717-00528

光气是第一次世界大战中使用的毒性最大的化学战剂,战争期间,死于毒剂中毒人员中估计有将近80%死于光气,属高毒类窒息性气体,它的毒性要比氯气大十几倍。光气的相对分子质量为98.91,密度为3.41,熔点为 $-118\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,沸点为 $8.38\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。光气作为一种无色、具有淡干草味的化学气体,只有不到10%的人能在 $2\sim 6\text{ mg/m}^3$ ( $0.5\sim 1.5\text{ ppm}$ )的阈值下嗅到这种气味。而美国国家职业安全与卫生研究所将光气的即刻危害生命或健康的水平定在 $8\text{ mg/m}^3$ ( $2\text{ ppm}$ )<sup>[1]</sup>。因此,当大部分人嗅到光气的气味时,可能已经处于危险之中。光气对呼吸、心血管、神经、肾脏等多系统器官都有不同程度的损伤。目前光气作为重要的化工原料,广泛应用于橡胶、染料、制药、泡沫塑料、杀虫剂、灭火剂等工业生产,我国因光气突发泄漏造成的群体性中毒事故时有发生。鉴于光气具有突发性、群体性、隐匿性、快速性及高度致命性的特点,目前国内外尚缺乏特效救治方法。多年来,我国研究者对光气进行了大量的基础研究,获得了明显进展,同时参加了突发性群体性光气中毒患者现场紧急救治<sup>[2-4]</sup>,取得了良好效果。

### 1 光气中毒的病理生理机制

光气的水溶性较低,对眼、口、鼻和上呼吸道黏膜的刺激性较弱,因此不会较早产生预警症状(如流泪、流涕、咳嗽等上呼吸道刺激症状),极易导致致命性光气暴露,且潜伏期较长,通常为 $2\sim 24\text{ h}$ 。

光气的主要暴露途径是吸入,主要靶器官是肺脏。研究表明,光气暴露的毒理学与剂量和暴露时间在一定程度上呈线性关系<sup>[5]</sup>。一项针对光气经鼻吸入染毒大鼠模型的研究显示,光气的半数致死浓度为 $1741\text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}\cdot\text{min}^{-1}$ ;当光气浓度 $>120\text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}\cdot\text{min}^{-1}$ ( $>30\text{ ppm/min}$ )时,即可导致大鼠肺气-血屏障破坏和肺水肿<sup>[6]</sup>。而针对光气全身暴露染毒大鼠模型的研究显示, $8.33\text{ g/m}^3$ 光气染毒 $5\text{ min}$ 可引起大鼠肺血管通透性增加,肺泡灌洗液内蛋白含量、中性粒细胞数量和促炎因子水平显著升高,肺组织中氧自由基大量产生,肺组织结构破坏<sup>[7-9]</sup>。光气染毒后,大鼠肺组织病理损害和肺水肿程度逐渐加重,于染毒后 $24\text{ h}$ 达顶峰,随后肺组织开始进入修复期,1周左右肺组织病理损害和肺水肿程度明显减轻,2周内肺水肿基本消退<sup>[10-11]</sup>。

光气吸入导致急性肺损伤(acute lung injury, ALI)的病理生理机制是光气对肺组织的直接损伤和间接损伤作用导致的肺泡上皮细胞及肺血管内皮

细胞损伤,进而引起肺气-血屏障破坏,肺毛细血管通透性增加,富含蛋白的液体渗入肺间质和肺泡腔,导致急性肺水肿,可迅速进展为急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)。

**1.1 直接损伤:**①光气微溶于水,与呼吸道的水接触后发生水解,产生HCl,可直接引起黏膜刺激反应和组织损伤,但由于光气的水溶性低,因此形成HCl的量有限,对气道上皮的损害较轻。②光气的密度和低水溶性导致其易积聚在下呼吸道,尤其是肺泡腔。光气中的羰基具有较高的反应活性,可与肺组织中 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{OH}$ 等蛋白、脂质、核酸中的重要官能团发生反应,导致构成肺泡表面活性剂的蛋白质和磷脂酰胆碱酰化,从而使肺泡表面活性剂耗竭<sup>[12]</sup>;此外,光气经裂解可产生活性氨基甲酰氯自由基,这些高活性的物质可通过脂质过氧化进一步损伤肺泡上皮细胞和肺血管内皮细胞,导致肺气-血屏障破坏和肺泡毛细血管通透性增加<sup>[12-13]</sup>。③光气除了对肺上皮和内皮细胞的直接损伤外,光气高浓度暴露还可兴奋大鼠迷走神经C-纤维,导致呼吸暂停、心动过缓等迷走神经反射症状<sup>[14-15]</sup>。迷走神经C-纤维的高兴奋性可进一步引起肺交感神经张力丧失和血管舒张机制失效,最终导致全身肺血管收缩和肺腔闭合,大量血液滞留在肺循环中,使肺静脉压力增高,蛋白和液体渗入肺间质和肺泡腔,形成肺水肿。

**1.2 间接损伤:**①炎症反应:光气暴露的一个特点是肺部“瀑布样”炎症级联反应,白细胞介素(interleukins, IL- $1\beta$ 、IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )等促炎因子水平明显上调,而IL-4、IL-10等抑炎因子水平显著下调<sup>[10, 16]</sup>。炎症的发生与某些炎症信号通路的激活有关。大鼠吸入光气后,p38丝裂素活化蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinase, p38MAPK)的磷酸化水平升高,细胞中重要的核转录因子- $\kappa\text{B}$ (nuclear factor- $\kappa\text{B}$ , NF- $\kappa\text{B}$ )被激活,并通过其激酶NF- $\kappa\text{B}$ 抑制蛋白(inhibitor of NF- $\kappa\text{B}$ , I $\kappa\text{B}$ )的磷酸化促进炎症级联反应,引发多种炎症介质的释放,从而加重细胞损伤,触发细胞死亡级联反应<sup>[8, 17]</sup>。NOD样受体蛋白3(NOD-like receptor protein 3, NLRP3)炎症小体也在大鼠吸入光气后被激活,进而促进IL- $1\beta$ 、IL-18和IL-33等炎症因子的分泌及释放,引发炎症级联反应,加重肺组织损伤<sup>[16, 18]</sup>。此外,免疫细胞也在光气诱导的炎症“瀑布样”反应中发挥重要作用。吸

入光气后,免疫细胞的数量和功能均发生变化,改变了肺部免疫微环境;在趋化因子作用下,大量中性粒细胞和巨噬细胞迁移至肺损伤部位,激活的中性粒细胞和巨噬细胞产生更多的炎症因子,加重炎症反应<sup>[19]</sup>。②氧化应激:光气的活性基团羰基及其解离产物氨基甲酰氯与蛋白质、脂质等生物分子发生反应,产生大量活性氧(reactive oxygen species, ROS)<sup>[20]</sup>;此外,激活的中性粒细胞也可促进 ROS、髓过氧化物酶的释放,这些未被及时清除的 ROS 可导致线粒体 DNA 损伤、膜脂氧化及细胞死亡,同时伴随超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶、过氧化氢等抗氧化酶减少,肺内氧化/抗氧化失衡,加重肺组织损伤<sup>[21-22]</sup>。炎症反应与氧化应激协同作用,最终引起肺泡表面活性物质减少,肺毛细血管通透性增加,大量富含蛋白的液体渗入肺泡腔,导致急性肺水肿和肺不张,最终发展为 ARDS。

## 2 光气中毒的临床表现

光气中毒的病程一般可分为四期,即刺激期、潜伏期、肺水肿期和恢复期。中度中毒一般有明显分期,而轻度和重度中毒则分期不明显。另外,还要重视闪电式猝死。

**2.1 刺激期:**刺激期是指机体暴露于一定浓度的光气后,立即产生一系列刺激症状,有烧灼感、异物感、眼干、眼痒、眼痛、畏光、流泪等;上呼吸道刺激症状可有咳嗽、流涕、胸闷、气促等;消化道刺激症状可有恶心、呕吐、上腹部疼痛,口中有令人厌恶的味道等;皮肤可出现潮红或弥漫性红斑等;全身反应有头晕、头痛、疲倦无力、烦躁不安等神经系统缺氧初期的反应。这些症状极不恒定,轻重不一。此期体格检查阳性体征少,一般可见结合膜及咽喉充血,呼吸音粗糙,少数患者可闻及干啰音。离开染毒区后 1~2 h 症状可自动减轻或消失,有些可持续 24 h。重症患者此期可表现为难以控制的呛咳、气促、胸闷,并可有指端及口唇青紫、面色苍白、体温上升、心率加快或减慢、烦躁不安,对此类患者应高度警惕。

**2.2 潜伏期:**潜伏期是指离开染毒区后症状减轻或消失,患者感到舒适,此期一般为 2~13 h。重度中毒为 2~4 h,甚至 1 h;中度中毒为 8~12 h,甚至 24 h。潜伏期的长短一般与病情的发展有密切关系,潜伏期越长,提示患者中毒越轻,反之提示患者中毒越重。此期患者自觉症状好转,仅是由于解除了光气的局部刺激反应,而肺毛细血管内皮和肺泡上皮

损伤引起的后果及其在体内产生的病理过程还在继续发展。症状缓解期可能是在间质水肿形成阶段,肺功能在此阶段很少受影响。正常情况下肺泡壁的细胞结构比毛细血管壁紧密得多,当毛细血管内液体向间质漏出而间质静压提高时,肺泡壁在一定损伤范围内尚有一定耐力,当间质压力增加到超过此耐力时,液体就漏入肺泡。间质水肿的发生发展需要一段时间,也就是临床潜伏期的长短。肺间质水肿进展的快慢程度与毛细血管通透性增加的程度有关,因而潜伏期的长短反映中毒程度的轻重。

**2.3 肺水肿期:**从潜伏期转到肺水肿期,可突然发生或缓慢发生。肺水肿的初期症状为全身疲倦、头痛、胸部闷胀和沉重感,呼吸浅而快、咳嗽、脉搏增加,可有恶心、呕吐、烦躁不安等症状;听诊可出现呼吸音减弱,有小水泡音或捻发音,叩诊有低沉鼓音,唇、手指和鼻轻微发绀;X线胸片检查有阴影和气肿图像。继则很快出现典型的肺水肿症状,如气喘、呼吸困难,严重时全部辅助呼吸肌均参加运动,每次呼气伴有呻吟、咳嗽、吐出大量粉红色泡沫状痰;患者全身情况恶化,脉搏可增加到 200 次/min,有恶心、呕吐及上腹部疼痛;患者烦躁不安,体温可达 38~39℃;叩诊胸部可听到浊音及鼓音,肺下界降低,心浊音界消失;听诊全肺可有湿啰音或哨笛式啰音。肺水肿发生后,根据循环系统功能的状况,起初由于缺氧,患者肤色青紫,当循环衰竭时,患者肤色苍白,呼吸十分困难,血压下降,处在休克状态。

**2.4 恢复期:**恢复期中毒症状较轻,或经治疗后,肺水肿液可于发病后 2~4 d 吸收,全身情况好转,咳嗽、气短减轻,7~8 d 后湿啰音消失,2~3 周可恢复健康,但数周内仍有头晕、咽干、食欲不振等症状。在恢复期易伴有肺部感染,如病情在 3~4 d 后仍不见好转,体温升高,则有继发感染的可能。

**2.5 闪电式猝死:**光气中毒病程一般可分为四期,但是一些患者吸入极高浓度光气时可出现急性喉痉挛及迷走神经反射性的呼吸停止或心搏骤停,导致闪电式猝死。另外,以光气为代表的窒息性毒剂容易引起迟发性呼吸道损伤,尤其是支气管哮喘、肺气肿、心血管损伤和神经病理症状等,需要引起广大临床工作者的重视。

## 3 光气中毒的现场自救互救原则

**3.1 切断光气毒源,**使中毒患者迅速脱离染毒环境。

**3.2 根据光气毒物进入途径不同,**采取以下 3 种排毒方法:①吸入性光气中毒:应立即撤离中毒现

场,保持呼吸道通畅,呼吸新鲜空气,吸氧。②接触光气中毒:应立即脱去污染衣服,用清水洗净皮肤。注意冲洗皮肤时不要用热水,以免增加毒物的吸收;毒物如遇水能发生反应,应先用干布抹去沾染物。③经口中毒:应采取催吐、洗胃、导泻法,以排除尚未吸收的毒物。

**3.3** 迅速有效消除光气中毒威胁生命的毒效应,心搏呼吸停止者应迅速施行心肺复苏术,但是一定要谨防救援人员发生光气中毒,因此不宜进行口对口人工呼吸等。

**3.4** 医疗抢救专业组通常应从上风、侧风方向进入救援区,抢救小组所有人员都应根据光气毒情穿戴相应的防护器材,并严守防护纪律。发现光气中毒患者后及时抢救,分批外送。

**3.5** 迅速安全地使光气中毒患者离开现场,后送到可进行确定性治疗的医疗机构,应尽可能减少医疗转送的过程。

**3.6** 特别要关注光气中毒患者的心理危害程度和治疗,突发光气中毒的强烈刺激会使部分人精神难以适应。超过半数的人会出现不同程度的恐怖综合征,失去常态,表现为有恐惧感,很容易轻信谣言等,光气中毒给患者造成的精神创伤十分明显。对中毒患者的救治除现场救护及早期治疗外,必须及时采取正确应对策略。

**3.7** 光气中毒必须采用“一戴、二隔、三救出及六早方案”：“一戴”即施救者应首先做好自身应急防护。“二隔”即做好自身防护的施救者应尽快隔绝光气继续被中毒患者吸入。“三救出”即抢救人员在“一戴”“二隔”的基础上,争分夺秒地将光气中毒者移离毒源区。“六早方案”：①早期现场快速处理；②早期使用大剂量维生素 B6、地塞米松和山莨菪碱等；③早期行气道湿化；④对重度光气吸入中毒患者早期行气管插管或气管切开；⑤早期预防肺水肿的发生；⑥早期进行综合治疗至关重要。

#### 4 光气中毒的研究进展

目前临床上针对光气中毒的治疗仍然集中在缓解中毒后临床症状的对症支持治疗,包括氧疗、机械通气、体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)、液体复苏等<sup>[23]</sup>。虽然这些措施可以减轻肺水肿、改善肺通气,但并不能从根本上逆转光气吸入性肺损伤(phosgene-induced acute lung injury, P-ALI)的病理生理改变,亦不能阻止 P-ALI 的进展。因此,探索能逆转 P-ALI 病理生理改变的

靶向性治疗措施是目前研究的重点。

#### 4.1 抗炎治疗

**4.1.1** 糖皮质激素:研究表明,糖皮质激素具有快速、强大的抗炎作用,能有效减轻 ALI 的早期肺部炎症<sup>[24]</sup>。糖皮质激素主要通过抑制炎症因子释放、抑制中性粒细胞活化、降低毛细血管通透性、促进肺泡巨噬细胞向 M2 型分化等多种机制发挥抗炎作用。研究证实,在 P-ALI 早期注射地塞米松可显著降低大鼠支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)中的中性粒细胞数量和蛋白水平,抑制基质金属蛋白酶-9 表达,从而有效减轻光气吸入导致的肺损伤<sup>[25]</sup>。此外,有研究者发现,小剂量甲泼尼龙可以通过抑制肺组织细胞 NLRP3 炎症小体的激活,下调 IL-1 $\beta$  等炎症因子的表达<sup>[26]</sup>。目前普遍认为,早期、足量、短期应用糖皮质激素可有效保护肺毛细血管内皮细胞,促进肺水肿的吸收。

**4.1.2** 一氧化氮合酶抑制剂:研究证实,一氧化氮合酶抑制剂 1400 W 可抑制一氧化氮(nitric oxide, NO)的产生,增加表面活性剂蛋白-b 和紧密连接蛋白的表达,从而减轻肺泡上皮屏障的破坏<sup>[27]</sup>。另一种一氧化氮合酶抑制剂氨基胍也可减轻光气导致的肺损伤<sup>[28]</sup>。此外,丙酮酸乙酯被证实可通过阻抑 MAPK 激活,抑制一氧化氮合酶的表达,减少 NO 的产生,进而减轻 P-ALI<sup>[29]</sup>。因此,一氧化氮合酶抑制剂可成为治疗 P-ALI 的潜在治疗药物。

**4.1.3** 乌司他丁:乌司他丁作为一种广谱丝氨酸蛋白酶抑制剂,已被临床用于治疗多种急性炎症性疾病<sup>[30]</sup>。有研究表明,腹腔注射乌司他丁可呈剂量依赖性地抑制 P-ALI 大鼠肺内 IL-15、细胞间黏附分子-1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)、IL-1 $\beta$  等促炎因子的合成和释放,从而减轻肺组织炎症反应<sup>[31-32]</sup>。

#### 4.2 抗氧化治疗

**4.2.1** 咖啡酸苯乙酯:咖啡酸苯乙酯是从蜂胶中提取的一种天然类黄酮,具有抗氧化、抗炎、抗病毒和免疫调节活性<sup>[33]</sup>。研究表明,咖啡酸苯乙酯可降低 P-ALI 大鼠肺内丙二醛和超氧化物歧化酶水平,上调抗氧化酶谷胱甘肽(glutathione, GSH)水平,进而抑制 P-ALI 时的氧化应激反应<sup>[21]</sup>。

**4.2.2** 布洛芬:布洛芬为当今应用较广泛的解热、镇痛和抗炎药物之一。有研究表明,布洛芬不仅可显著减轻 P-ALI 大鼠的肺水肿<sup>[34]</sup>,还可通过抑制光气暴露后铁介导的脂质过氧化来减轻 P-ALI 的氧化

损伤<sup>[35]</sup>。

**4.2.3 异黄酮:** Bio300 是一种具有抗氧化特性的异黄酮。有研究表明, Bio300 可通过 Kelch 样 ECH 关联蛋白 1-核因子 E2 相关因子 2-抗氧化反应元件 (Kelch-like ECH-associated protein 1-nuclear factor E2-related factor 2-antioxidant response element, Keap-Nrf2-ARE) 通路上调抗氧化酶表达, 减轻 P-ALI 小鼠肺部氧化损伤, 最终降低小鼠死亡率<sup>[12]</sup>。

**4.2.4 花生四烯酸类似物:** 5, 8, 11, 14-二十碳四烯酸是一种花生四烯酸类似物, 对多种类型的 ALI 具有抗氧化作用<sup>[36]</sup>。有研究表明, 二十碳四烯酸可通过增加 P-ALI 豚鼠的 GSH/ 硫代巴比妥酸反应物 (thiobarbituric acid reactive substances, TBARS) 比值发挥抗氧化作用, 从而减轻肺水肿<sup>[37]</sup>。

**4.3 干细胞治疗:** P-ALI 的核心病理生理改变是肺气-血屏障的破坏, 因此寻找能靶向干预肺泡上皮细胞和肺毛细血管内皮细胞的治疗措施, 有望从根本上逆转疾病进程。干细胞因具有自我更新、多向分化和免疫调节的作用而在各种疾病的治疗中备受关注。研究表明, 肺损伤的最终修复是依赖干细胞的增殖和有序分化实现的<sup>[38]</sup>。因此, 学者们开展了一系列关于干细胞治疗 P-ALI 的研究。

**4.3.1 间充质干细胞 (mesenchymal stem cell, MSC):** MSC 是目前研究最广泛的一类干细胞, 具有强大的免疫调节能力和“免疫特权”, 能够通过多种机制逃避宿主免疫系统的清除, 这使其临床应用成为可能。2015 年 Chen 等<sup>[39]</sup>证实, MSC 可修复 P-ALI 大鼠的肺气-血屏障, 并调节炎症反应; 进一步研究发现, 在 P-ALI 时, 大鼠肺内 Wnt3/ $\beta$ -连环蛋白 ( $\beta$ -catenin) 信号被转化生长因子- $\beta_1$  (transforming growth factor- $\beta_1$ , TGF- $\beta_1$ ) 和 Wnt5a 所抑制; 而给予骨髓来源的 MSC 干预后发现, MSC 可归巢至肺损伤部位, 并消除对 P-ALI 中 Wnt3/ $\beta$ -catenin 信号的抑制, 降低上皮通透性<sup>[40]</sup>。此外, 有研究者发现, MSC 还可直接影响肺上皮细胞及内源性肺干细胞等各种类型肺细胞的增殖和分化<sup>[41]</sup>, 如 MSC 可通过激活 Notch 通路促进内源性干细胞 Club 细胞增殖, 从而促进 P-ALI 的修复<sup>[42]</sup>。这些结果均提示 MSC 在治疗 P-ALI 方面具有良好的应用前景。

然而, 由于宿主免疫系统的排斥反应、免疫微环境的变化等因素, MSC 归巢至肺损伤部位的数量较少、存活率较低, 严重限制了 MSC 作用的发挥<sup>[43]</sup>。为此, 学者们试图通过基因重编程、联合生

物材料等技术增强 MSC 的归巢、迁移等能力。研究表明, 过表达 MSC 中的热休克蛋白 70 (heat shock protein 70, HSP70) 可激活磷脂酰肌醇 3 激酶 / 蛋白激酶 B (phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B, PI3K/Akt) 通路, 从而提高 MSC 在 P-ALI 大鼠内的迁移率和存活率<sup>[44]</sup>。通过上调基质细胞衍生因子 1 (stromal cell-derived factor 1, SDF1) 特异性 CXC 趋化因子受体 7 (CXC chemokine receptor 7, CXCR7) 的水平, 可增强 MSC 定向迁移和向 II 型肺泡上皮细胞分化的能力<sup>[45]</sup>。使用过表达血管生成素 1 (angiopoietin 1, Ang1) 的 MSC 干预 P-ALI 大鼠, 可促进 MSC 归巢至肺损伤部位, 改善上皮通透性, 抑制肺部炎症<sup>[46]</sup>。为增强 MSC 在宿主体内的黏附, 提高其存活率, Ding 等<sup>[10]</sup>尝试使用 RGD 肽-水凝胶包裹 MSC, 发现 RGD 肽-水凝胶具有良好的组织相容性, 能增强 MSC 分泌 Ang1、肝细胞生长因子 (hepatocyte growth factor, HGF)、表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF)、血管内皮生长因子 (vascularendothelial growth factor, VEGF) 和 IL-10 的能力, 提高 MSC 存活率, 并增强 MSC 对 P-ALI 的修复作用。这些尝试为 MSC 治疗 P-ALI 的临床转化提供了推力, 但目前仍存在 MSC 静脉注射具有血栓形成和栓塞风险、肿瘤形成风险、分离纯化和基因重编程等技术临床大规模应用难度大等问题, 这些因素仍阻碍了 MSC 治疗的临床转化。

**4.3.2 肺内源性干细胞:** 除 MSC 等外源性干细胞外, 研究者发现, 肺内也存在一定数量的内源性干细胞, 如基底细胞<sup>[47]</sup>、Club 细胞<sup>[48]</sup>、细支气管肺泡干细胞<sup>[49]</sup>、远端气道干细胞<sup>[50]</sup>、II 型肺泡上皮细胞<sup>[51]</sup>等, 它们在肺损伤时被激活并增殖分化为受损的肺上皮细胞和肺内皮细胞, 在肺损伤修复中发挥重要作用。肺内细胞种类繁多, 尚有许多干细胞有待进一步挖掘。近期有研究者通过单细胞转录组测序技术对大鼠 BALF 中的细胞图谱进行了绘制, 鉴定出一种独特的 Sox9<sup>+</sup> II 型肺泡上皮细胞亚群, 在正常组与光气损伤组之间差异显著, 在光气损伤后显著扩增, 且进一步研究证实该细胞亚群具有向干细胞分化的潜力, 可分化为肺泡上皮细胞<sup>[52]</sup>。此外, 该团队还在大鼠 BALF 中发现了一群特殊的 CD34<sup>+</sup>CD45<sup>+</sup> 细胞亚群, 并证实该细胞亚群具有干细胞属性, 能向内皮细胞分化, 在 P-ALI 的肺血管屏障修复中发挥重要作用<sup>[53]</sup>。这些研究成果为光气损伤后的肺组织修复和再生提供了线索。目前关于肺

内源性干细胞在 P-ALI 中的修复作用和潜在作用机制仍不十分清楚,只有加深对肺干细胞生物学的理解,才能找到利用肺内源性干细胞的潜力进行再生医学研究的方法,同时避免病理性重塑。

### 5 光气中毒的临床救治创新疗法

尽管目前临床上针对光气中毒采用了各种对症支持治疗等手段,但疗效欠佳。2020 年某化工有限公司突发光气泄漏事故,31 例光气中毒患者及 32 例受到波及的患者接受创新疗法治疗后全部治愈<sup>[54]</sup>。建议在综合救治的基础上,可根据患者病情,综合使用或分别使用下列创新疗法。

**5.1 化学性肺水肿的“13 步综合救治法”:**根据中毒患者的病情,可采用化学性肺水肿的“13 步综合救治法”<sup>[55-58]</sup>:  
 ① 迅速维持呼吸道通畅:进行高流量吸氧,同时湿化吸入 50% 乙醇抗泡;必要时迅速气管插管机械通气行呼吸支持治疗。  
 ② 迅速解除支气管痉挛:用 0.25%~0.50% 异丙基肾上腺素或 0.2% 舒喘灵或地塞米松气雾剂,每次吸入半分钟至几分钟,直到光气或双光气中毒患者呼吸功能逐步恢复为止。  
 ③ 进行强心、利尿、扩张支气管治疗:采用氨茶碱 0.25~0.50 g 加入 0.9% 氯化钠注射液 20 mL,由静脉缓慢注入,每日 2 次。  
 ④ 尽可能减少人体组织间液及渗出:采用人血清蛋白 10 g 静脉滴注后立即静脉滴注呋塞米 20 mg,每日 1~2 次。  
 ⑤ 高渗氯化钠羟乙基淀粉 40 注射液 250 mL 静脉滴注,滴完后即用呋塞米 20 mg 静脉滴注,可明显减少组织间液及渗出。  
 ⑥ 预防应激性溃疡出血的发生:0.9% 氯化钠注射液 250 mL + 奥美拉唑 40 mg 静脉滴注,每日 1 次。  
 ⑦ 预防过敏、惊厥:肌肉注射盐酸异丙嗪 50 mg,每日 1 次。  
 ⑧ 尽早支持循环功能:心率快者用半量毛花苷丙 C 静脉推注,以减慢心率,保护心脏功能等。  
 ⑨ 出现循环衰竭现象时,可注射毒毛旋花子苷 K 0.125~0.250 mg 加入 25% 葡萄糖溶液 20 mL。  
 ⑩ 发生紫绀时,尽快给予 1% 美蓝 5 mL 及维生素 C 2 g 加入 0.9% 氯化钠注射液 20 mL 缓慢静脉注射,可以抗高铁血红蛋白。  
 ⑪ 预防感染:对抗菌药物没有过敏史者,可给予头孢曲

松钠 2 g 静脉滴注,每日 1 次。  
 ⑫ 必要时行纤维支气管镜吸痰和药物灌洗:对因肺部渗出及痰液堵塞而导致肺不张者,应立即行纤维支气管镜吸痰和药物灌洗,从而有效减少急性化学性肺水肿的发生。

⑬ 光气及双光气中毒患者的免疫功能都会受到损伤,所以给予免疫营养支持治疗很重要,具有免疫药理作用的营养素及营养液已经越来越多地应用于临床,如谷氨酰胺、益菲佳、能全素、精氨酸、膳食纤维、安素、爱伦多、益力佳等。输注特殊的肠道营养物质能更好地维护肠黏膜的屏障功能等。

**5.2 “维生素 B6 联合 20AA 复方氨基酸”创新疗法**<sup>[59-68]</sup>(表 1):该创新疗法具有良好的利尿、解毒、抗氧化、减少渗出、促进机体酶代谢、保护大脑及神经系统功能等功效,解毒效果显著,治疗化学性肺水肿疗效确切。

**5.3 山莨菪碱联合地塞米松短程冲击疗法**<sup>[69-73]</sup>:0.9% 氯化钠注射液 250 mL + 地塞米松 0.33 mg/kg + 山莨菪碱 0.33 mg/kg 静脉滴注或静脉推注,每日 2 次,共 3 d,最多使用时间不超过 5 d。临床证实该疗法具有改善微循环及抗毒、抗炎、抗休克、减少渗出的作用,可有效治疗化学性肺水肿,为下一步治疗赢得时间,降低病死率。

**5.4 柴黄参祛毒固本中药:**该疗法已获得国家发明专利<sup>[58,74]</sup>。组方来源:本方剂从柴胡汤、三黄泻心汤等合方加减而成,利用中药多组分、多途径、多靶点的协同效应,达到“血、毒、菌、炎”并治,可以在化学性肺水肿救治中发挥独特作用。基本方剂加减:柴胡 10 g、玄参 10 g、苦参 10 g、丹参 10 g、黄芩 10 g、黄连 6 g、黄柏 10 g、枳壳 10 g、赤芍 10 g、葛根 10 g、生地 10 g、连翘 10 g、金银花 10 g、麦冬 10 g、甘草 6 g 等。本方能和解少阳,内泻热结,清热解毒,疏风散邪;可用于治疗外感风热邪毒,里有实热内结;表里俱实证表现为恶寒发热或寒热往来,胸胁胀满,咳嗽气急,腹胀腹痛,咽喉肿痛,痰涎壅盛等。

综上所述,光气中毒病情发展快,救治极为困难,综合治疗至关重要,临床上光气中毒患者的 X 线胸片表现与临床症状基本相符,X 线胸片及肺部 CT

表 1 维生素 B6 联用 20AA 复方氨基酸注射液治疗光气中毒创新疗法的实际用法

中毒严重程度	药物及用量	给药途径	用法	疗程
闪电型	维生素 B6 5 g+0.9% 氯化钠注射液 250 mL+20AA 复方氨基酸注射液 250 mL	静脉滴注	每日 2 次	连续使用直至病情控制
重度	维生素 B6 5 g+0.9% 氯化钠注射液 250 mL+20AA 复方氨基酸注射液 250 mL	静脉滴注	每日 2 次	连续使用直至病情控制
中、重度	维生素 B6 5 g+0.9% 氯化钠注射液 250 mL+20AA 复方氨基酸注射液 250 mL	静脉滴注	每日 2 次	连续使用直至病情控制
刺激反应、轻度	维生素 B6 3 g+0.9% 氯化钠注射液 250 mL+20AA 复方氨基酸注射液 250 mL	静脉滴注	每日 1 次	连续使用直至病情控制

是早期重要诊断手段。防治肺水肿是治疗关键。可采用高流量吸氧、抗泡剂及超声雾化吸入、应用抗过敏或碱性中和剂；适当的体位，保证组织细胞供氧，维护重要器官功能，纠正电解质紊乱和酸碱失衡等。维生素 B6 联合 20AA 复方氨基酸注射液新疗法与短程山莨菪碱联合地塞米松短程冲击疗法对急性肺水肿有良好效果。待病情平稳后可服用中药柴黄参祛毒固本汤，对中毒性肺水肿后可能出现的肺纤维化等远期效应具有一定的预防作用。

本文基于目前对突发性群体性光气中毒基础研究及临床创新救治的理解，并参考现有的循证医学证据及国内外有关文献而完成，光气泄露事故中毒患者的临床治疗比较复杂，采取适当治疗能够改善光气泄露事故中毒患者的救治效果。但需要注意的是，本文不能完全覆盖患者所有的临床情况，在具体临床实践中仍需因病施治和因地（环境条件）施治，根据医师经验进行诊断和治疗。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- Centers for Disease Control and Prevention. Immediately dangerous to life or health (IDLH) values [EB/OL]. (2014-12-04) [2023-07-03]. <https://www.cdc.gov/niosh/idlh/75445.html>.
- 沈亚萍, 李瑛, 岳茂兴. 急性双光气中毒 58 例临床分析 [J]. 岭南急诊医学杂志, 2010, 15 (6): 479-480. DOI: 10.3969/j.issn.1671-301X.2010.06.027.
- 中国研究型医院学会卫生应急学专业委员会, 中国中西医结合学会灾害医学专业委员会. 混合气体中毒卫生应急处置与临床救治专家共识 (2016) [J/CD]. 中华卫生应急电子杂志, 2016, 2 (6): 325-332. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-9133.2016.06.001.
- 中国医师协会急诊医师分会, 中国毒理学会中毒与救治专业委员会. 急性中毒的诊断与治疗专家共识 [J/CD]. 中华卫生应急电子杂志, 2016, 2 (6): 333-347. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-9133.2016.06.002.
- Borak J, Diller WF. Phosgene exposure: mechanisms of injury and treatment strategies [J]. J Occup Environ Med, 2001, 43 (2): 110-119. DOI: 10.1097/00043764-200102000-00008.
- Li WL, Pauluhn J. Phosgene-induced lung edema: comparison of clinical criteria for increased extravascular lung water content with postmortem lung gravimetry and lavage-protein in rats and dogs [J]. Toxicol Lett, 2019, 305: 32-39. DOI: 10.1016/j.toxlet.2019.01.006.
- 申捷, 张琳, 何岱昆, 等. 基质金属蛋白酶-9 在大鼠光气吸入性肺损伤中的作用 [J]. 环境与职业医学, 2008, 25 (3): 266-268. DOI: 10.3969/j.issn.1006-3617.2008.03.012.
- He DK, Shao YR, Zhang L, et al. Adenovirus-delivered angiopoietin-1 suppresses NF- $\kappa$ B and p38 MAPK and attenuates inflammatory responses in phosgene-induced acute lung injury [J]. Inhal Toxicol, 2014, 26 (3): 185-192. DOI: 10.3109/08958378.2013.872213.
- 张琳, 申捷, 黄文彬, 等. 基质金属蛋白酶-9 和肿瘤坏死因子  $\alpha$  在大鼠光气吸入性肺损伤中的表达及意义 [J]. 中国临床医学, 2010, 17 (4): 463-466. DOI: 10.3969/j.issn.1008-6358.2010.04.002.
- Ding JW, Dun Y, He DK, et al. RGD-hydrogel improves the therapeutic effect of bone marrow-derived mesenchymal stem cells on phosgene-induced acute lung injury in rats [J]. Comput Intell Neurosci, 2022, 2022: 2743878. DOI: 10.1155/2022/2743878.
- Pauluhn J. Acute nose-only exposure of rats to phosgene. Part II. Concentration x time dependence of changes in bronchoalveolar lavage during a follow-up period of 3 months [J]. Inhal Toxicol, 2006, 18 (9): 595-607. DOI: 10.1080/08958370600742771.
- Holmes WW, Keyser BM, Paradiso DC, et al. Conceptual approaches for treatment of phosgene inhalation-induced lung injury [J]. Toxicol Lett, 2016, 244: 8-20. DOI: 10.1016/j.toxlet.2015.10.010.
- Arroyo CM, Feliciano F, Kolb DL, et al. Autoionization reaction of phosgene (OCCL<sub>2</sub>) studied by electron paramagnetic resonance/spin trapping techniques [J]. J Biochem Toxicol, 1993, 8 (2): 107-110. DOI: 10.1002/jbt.2570080208.
- Li WL, Liu FF, Wang C, et al. Novel insights into phosgene-induced acute lung injury in rats: role of dysregulated cardiopulmonary reflexes and nitric oxide in lung edema pathogenesis [J]. Toxicol Sci, 2013, 131 (2): 612-628. DOI: 10.1093/toxsci/kfs317.
- Ivanhoe F, Meyers FH. Phosgene poisoning as an example of neuromuscular acute pulmonary edema: the sympathetic vasomotor reflex involved [J]. Dis Chest, 1964, 46: 211-218. DOI: 10.1378/chest.46.2.211.
- He DK, Chen JF, Shao YR, et al. Adenovirus-delivered angiopoietin-1 ameliorates phosgene-induced acute lung injury via inhibition of NLRP3 inflammasome activation [J]. Inhal Toxicol, 2018, 30 (4-5): 187-194. DOI: 10.1080/08958378.2018.1492648.
- Oeckinghaus A, Ghosh S. The NF- $\kappa$ B family of transcription factors and its regulation [J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2009, 1 (4): a000034. DOI: 10.1101/cshperspect.a000034.
- He DK, Xu N, Shao YR, et al. NLRP3 gene silencing ameliorates phosgene-induced acute lung injury in rats by inhibiting NLRP3 inflammasome and proinflammatory factors, but not anti-inflammatory factors [J]. J Toxicol Sci, 2020, 45 (10): 625-637. DOI: 10.2131/jts.45.625.
- Cao C, Memet O, Liu FL, et al. Transcriptional characterization of bronchoalveolar lavage fluid reveals immune microenvironment alterations in chemically induced acute lung injury [J]. J Inflamm Res, 2023, 16: 2129-2147. DOI: 10.2147/JIR.S407580.
- Rendell R, Fairhall S, Graham S, et al. Assessment of N-acetylcysteine as a therapy for phosgene-induced acute lung injury [J]. Toxicol Lett, 2018, 290: 145-152. DOI: 10.1016/j.toxlet.2018.03.025.
- Wang P, Ye XL, Liu R, et al. Mechanism of acute lung injury due to phosgene exposure and its protection by caffeic acid phenethyl ester in the rat [J]. Exp Toxicol Pathol, 2013, 65 (3): 311-318. DOI: 10.1016/j.etp.2011.10.001.
- 张琳, 申捷, 甘正艺, 等. 褪黑素对大鼠光气吸入致肺损伤的保护作用 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2012, 30 (11): 834-838. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-9391.2012.11.008.
- 何招辉, 杨小刚, 杨春丽. ECMO 治疗急性光气中毒致急性呼吸窘迫综合征: 附 4 例报告 [J]. 中华危重病急救医学, 2019, 31 (2): 232-235. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.02.022.
- Vandewalle J, Luypaert A, De Bosscher K, et al. Therapeutic mechanisms of glucocorticoids [J]. Trends Endocrinol Metab, 2018, 29 (1): 42-54. DOI: 10.1016/j.tem.2017.10.010.
- 何岱昆, 申捷, 张琳, 等. 地塞米松预处理对大鼠光气吸入性肺损伤基质金属蛋白酶-9 表达的影响 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2011, 29 (4): 289-293. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-9391.2011.04.012.
- 周芳庆, 何岱昆, 邵义如, 等. 甲基强的松龙对光气吸入性肺损伤大鼠 NLRP3 炎症小体的影响 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2018, 36 (8): 573-579. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-9391.2018.08.003.
- Filipczak PT, Senft AP, Seagrave J, et al. NOS-2 inhibition in phosgene-induced acute lung injury [J]. Toxicol Sci, 2015, 146 (1): 89-100. DOI: 10.1093/toxsci/kfv072.
- Liu FF, Pauluhn J, Trübel H, et al. Single high-dose dexamethasone and sodium salicylate failed to attenuate phosgene-induced acute lung injury in rats [J]. Toxicology, 2014, 315: 17-23. DOI: 10.1016/j.tox.2013.11.005.
- Chen HL, Bai H, Xi MM, et al. Ethyl pyruvate protects rats from phosgene-induced pulmonary edema by inhibiting cyclooxygenase 2 and inducible nitric oxide synthase expression [J]. J Appl Toxicol, 2013, 33 (1): 71-77. DOI: 10.1002/jat.1713.
- Wei F, Liu SY, Luo L, et al. Anti-inflammatory mechanism of ulinastatin: inhibiting the hyperpermeability of vascular endothelial cells induced by TNF- $\alpha$  via the RhoA/ROCK signal pathway [J]. Int Immunopharmacol, 2017, 46: 220-227. DOI: 10.1016/j.intimp.2017.03.007.
- Shen J, Gan ZY, Zhao J, et al. Ulinastatin reduces pathogenesis of phosgene-induced acute lung injury in rats [J]. Toxicol Ind Health, 2014, 30 (9): 785-793. DOI: 10.1177/0748233712463776.
- 黎俊, 王静, 钟志越, 等. 光气吸入性肺损伤大鼠细胞因子群

- 的变化及乌司他丁的干预[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2014, 32(11): 813-818. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-9391.2014.11.003.
- [33] Zhang PX, Tang YP, Li NG, et al. Bioactivity and chemical synthesis of caffeic acid phenethyl ester and its derivatives [J]. *Molecules*, 2014, 19(10): 16458-16476. DOI: 10.3390/molecules191016458.
- [34] Sciuto AM, Stotts RR, Hurt HH. Efficacy of ibuprofen and pentoxifylline in the treatment of phosgene-induced acute lung injury [J]. *J Appl Toxicol*, 1996, 16(5): 381-384. DOI: 10.1002/(SICI)1099-1263(199609)16:5<381::AID-JAT355>3.0.CO;2-8.
- [35] Kennedy TP, Rao NV, Noah W, et al. Ibuprofen prevents oxidant lung injury and *in vitro* lipid peroxidation by chelating iron [J]. *J Clin Invest*, 1990, 86(5): 1565-1573. DOI: 10.1172/JCI114876.
- [36] Tobias LD, Hamilton JG. The effect of 5, 8, 11, 14-eicosatetraenoic acid on lipid metabolism [J]. *Lipids*, 1979, 14(2): 181-193. DOI: 10.1007/BF02533870.
- [37] Sciuto AM. Posttreatment with ETYA protects against phosgene-induced lung injury by amplifying the glutathione to lipid peroxidation ratio [J]. *Inhal Toxicol*, 2000, 12(4): 347-356. DOI: 10.1080/089583700196194.
- [38] 宋元林, 侯东妮. 肺组织损伤后的修复[J]. 华西医学, 2022, 37(1): 8-11. DOI: 10.7507/1002-0179.202112061.
- [39] Chen JF, Shao YR, Xu GX, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells attenuate phosgene-induced acute lung injury in rats [J]. *Inhal Toxicol*, 2015, 27(5): 254-261. DOI: 10.3109/08958378.2015.1037029.
- [40] Zhang J, Shao YR, He DK, et al. Evidence that bone marrow-derived mesenchymal stem cells reduce epithelial permeability following phosgene-induced acute lung injury via activation of wnt3a protein-induced canonical wnt/ $\beta$ -catenin signaling [J]. *Inhal Toxicol*, 2016, 28(12): 572-579. DOI: 10.1080/08958378.2016.1228720.
- [41] Zepp JA, Zacharias WJ, Frank DB, et al. Distinct mesenchymal lineages and niches promote epithelial self-renewal and myofibrogenesis in the lung [J]. *Cell*, 2017, 170(6): 1134-1148. e10. DOI: 10.1016/j.cell.2017.07.034.
- [42] Ye KL, He DK, Shao YR, et al. Exogenous mesenchymal stem cells affect the function of endogenous lung stem cells (club cells) in phosgene-induced lung injury [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 514(3): 586-592. DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.04.182.
- [43] Szydlak R. Mesenchymal stem cells' homing and cardiac tissue repair [J]. *Acta Biochim Pol*, 2019, 66(4): 483-489. DOI: 10.18388/abp.2019\_2890.
- [44] Jin CY, Zhou FQ, Zhang L, et al. Overexpression of heat shock protein 70 enhanced mesenchymal stem cell treatment efficacy in phosgene-induced acute lung injury [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2020, 34(8): e22515. DOI: 10.1002/jbt.22515.
- [45] Shao YR, Zhou FQ, He DK, et al. Overexpression of CXCR7 promotes mesenchymal stem cells to repair phosgene-induced acute lung injury in rats [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 109: 1233-1239. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.10.108.
- [46] Shao YR, Shen J, Zhou FQ, et al. Mesenchymal stem cells overexpressing Ang1 attenuates phosgene-induced acute lung injury in rats [J]. *Inhal Toxicol*, 2018, 30(7-8): 313-320. DOI: 10.1080/08958378.2018.1521483.
- [47] Rock JR, Onaitis MW, Rawlins EL, et al. Basal cells as stem cells of the mouse trachea and human airway epithelium [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(31): 12771-12775. DOI: 10.1073/pnas.0906850106.
- [48] Rawlins EL, Okubo T, Xue Y, et al. The role of Scgb1a1<sup>+</sup> Clara cells in the long-term maintenance and repair of lung airway, but not alveolar, epithelium [J]. *Cell Stem Cell*, 2009, 4(6): 525-534. DOI: 10.1016/j.stem.2009.04.002.
- [49] Liu QZ, Liu K, Cui GZ, et al. Lung regeneration by multipotent stem cells residing at the bronchioalveolar-duct junction [J]. *Nat Genet*, 2019, 51(4): 728-738. DOI: 10.1038/s41588-019-0346-6.
- [50] Zuo W, Zhang T, Wu DZ, et al. p63<sup>+</sup>Krt5<sup>+</sup> distal airway stem cells are essential for lung regeneration [J]. *Nature*, 2015, 517(7536): 616-620. DOI: 10.1038/nature13903.
- [51] Desai TJ, Brownfield DG, Krasnow MA. Alveolar progenitor and stem cells in lung development, renewal and cancer [J]. *Nature*, 2014, 507(7491): 190-194. DOI: 10.1038/nature12930.
- [52] Cao C, Memete O, Shao YR, et al. Single-cell RNA-sequencing reveals epithelial cell signature of multiple subtypes in chemically induced acute lung injury [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 24(1): 277. DOI: 10.3390/ijms24010277.
- [53] Dun Y, Hu HB, Liu FL, et al. PTTG1 promotes CD34<sup>+</sup>CD45<sup>+</sup> cells to repair the pulmonary vascular barrier via activating the VEGF-bFGF/PI3K/AKT/eNOS signaling pathway in rats with phosgene-induced acute lung injury [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 162: 114654. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.114654.
- [54] 岳茂兴, 赵广明, 秦锡虎, 等. 突发性群体性光气及双光气泄漏中毒患者的综合创新救治[J/CD]. 中华卫生应急电子杂志, 2022, 8(6): 321-325. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-9133.2022.06.001.
- [55] 夏锡仪, 岳茂兴, 李瑛. 严重急性化学性肺水肿 37 例临床救治分析[J]. 中国全科医学, 2010, 13(29): 3343-3345. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2010.29.038.
- [56] 岳茂兴, 魏荣贵, 马华松, 等. 氮氧化物致急性化学中毒性肺水肿 19 例的临床救治[J]. 中华航空航天医学杂志, 2001, 12(2): 115-116. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-6239.2001.02.014.
- [57] 岳茂兴, 夏亚东, 黄韶清, 等. 氮氧化物急性中毒致严重迟发性化学性肺水肿的特点和救治对策——附 2 例死亡病例分析[J]. 中国危重病急救医学, 2002, 14(12): 757-758. DOI: 10.3760/j.issn.1003-0603.2002.12.019.
- [58] 岳茂兴, 李瑛, 卞晓星, 等. 柴黄参祛毒固本冲剂治疗严重化学性肺损伤 89 例临床研究[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2013, 20(3): 159-161. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2013.03.011.
- [59] 岳茂兴, 李建忠, 李瑛, 等. 复合氨基酸联合维生素 B6 救治四氧化二氮吸入中毒小鼠的实验研究[J/CD]. 中华卫生应急电子杂志, 2015, 1(1): 23-25. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-9133.2015.01.007.
- [60] 岳茂兴, 夏锡仪, 周培根, 等. 大剂量维生素 B6 联用 20AA 复方氨基酸治疗二例鼠药溴敌隆中毒致凝血障碍出血患者[J/CD]. 中华卫生应急电子杂志, 2015, 1(2): 125-126. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-9133.2015.02.011.
- [61] 楚鹰, 郑旭文, 包卿, 等. 复方氨基酸联用维生素 B6 对创伤凝血病大鼠凝血因子表达的影响[J]. 中华急诊医学杂志, 2016, 25(5): 586-591. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2016.05.010.
- [62] 孙磊, 蔡颖, 敖琳, 等. 20AA 复方氨基酸联用大剂量维生素 B6 对密闭舱室烟雾吸入性肺损伤救治效果研究[J/CD]. 中华卫生应急电子杂志, 2017, 3(4): 212-217. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-9133.2017.04.004.
- [63] 秦锡虎. 神奇的维生素 B6[M]// 秦锡虎. 肝胆外科行医手记. 北京: 学苑出版社, 2019: 11-15.
- [64] 李伟. 大剂量维生素 B6 抢救口服过量异烟肼中毒 2 例报告[J]. 新医学, 2004, 35(7): 427. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2004.07.024.
- [65] 张增繁, 吴晓秋. 超大剂量维生素 B6 抢救急性重症异烟肼中毒 2 例报道[J]. 临床荟萃, 2002, 17(3): 185-186. DOI: 10.3969/j.issn.1004-583X.2002.03.055.
- [66] 吕恒刚, 宋国平, 马红丹, 等. 超大剂量维生素 B6 抢救异烟肼中毒 1 例报告[J]. 中国急救医学, 2001, 21(2): 75. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2001.02.048.
- [67] 李尚林, 冯连泽, 李晓君, 等. 维生素 B6 抢救急性大剂量异烟肼中毒 3 例报告[J]. 临床急诊杂志, 2002, 3(6): 293-294. DOI: 10.3969/j.issn.1009-5918.2002.06.037.
- [68] 王俊亮, 李玉珍, 李崇朴, 等. 超大剂量维生素 B6 抢救异烟肼中毒 12 例报告[J]. 中华今日医学杂志, 2003, 3(1): 9-10.
- [69] 岳茂兴, 杨鹤鸣, 王正国, 等. 山莨菪碱联用地塞米松对四氧化二氮爆炸致中毒复合伤大鼠血气的影响[J]. 中华航空航天医学杂志, 2001, 12(1): 35-39. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-6239.2001.01.010.
- [70] 夏锡仪, 郑琦涵, 岳茂兴. 大剂量地塞米松联合山莨菪碱治疗急性氯气中毒伴化学性肺损伤 526 例[J]. 中国危重病急救医学, 2012, 24(11): 689. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2012.11.018.
- [71] 李建忠, 岳茂兴, 杨鹤鸣, 等. 山莨菪碱与地塞米松联用对 MODS 大鼠胃粘膜内 pH 值的影响[J]. 总装备部医学学报, 1999, 1(4): 200-201.
- [72] 岳茂兴, 李成林, 李学彪, 等. 山莨菪碱与地塞米松联用增加 MODS 兔微循环灌注量的研究[J]. 急诊医学, 1999, 8(3): 172-173.
- [73] 岳茂兴, 李成林, 杨鹤鸣, 等. 山莨菪碱联用地塞米松治疗多器官功能障碍综合征机制的研究[J]. 中国危重病急救医学, 2000, 12(6): 341-343. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1672-7088.2000.06.026.
- [74] 岳茂兴, 姜玉峰, 周培根, 等. 柴黄参祛毒固本冲剂治疗腹部外科脓毒症的临床研究[J/CD]. 中华卫生应急电子杂志, 2015, 1(3): 45-47. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-9133.2015.03.014.