

• 综述 •

肺损伤性毒剂的医学对抗策略研究进展

赵建, 丁日高

(军事医学科学院毒物药物研究所, 北京 100850)

摘要: 肺损伤性毒剂或肺刺激剂, 也称“窒息性毒剂”, 吸入此类毒剂在临床上均表现为经过一定时间的潜伏期后, 迅速发展为急性肺损伤、肺水肿, 严重者将导致死亡。近年来, 随着对其作用机制研究的深入, 国内外开展了不少针对性的防治药物和措施研究。本文从肺损伤性毒剂致病机制、临床对策研究及医学对抗策略三个方面综述了近年来肺损伤性毒剂医学对抗研究的相关进展, 以期临床救治此类毒剂中毒患者提供借鉴。

关键词: 肺损伤性毒剂; 肺刺激剂; 窒息性毒剂; 急性肺损伤; 对抗策略

中图分类号: R827.171 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X(2014)05-0349-04 DOI:10.13631/j.cnki.zggyyx.2014.05.013

Progress in study on medical antagonistic strategy against lung-damaging agents

ZHAO Jian, DING Ri-gao

(Institute of Pharmacology and Toxicology, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850, China)

Abstract: Inhalation of lung-damaging agents (or lung irritants, choking agents), such as phosgene etc., can result in acute lung injury (ALI), pulmonary edema even death in severe case after a certain latent time. Recently, numerous studies were carried out on some studies on the special or targeted drugs and measures against ALI induced by lung-damage agents, with the research progress on its pathogenesis. This paper will summarize concerned progress in the study on medical antagonistic strategy against lung-damaging agents including its pathogenic mechanism, the treatment trials and medical antagonistic measures on them.

Key words: lung-damaging agents; lung irritants; choking agents; acute lung injury (ALI); antagonistic strategy

肺损伤性毒剂或肺刺激剂, 也称“窒息性毒剂”, 指的是一类主要损伤呼吸道和肺, 引发肺损伤、肺水肿, 导致机体产生急性缺氧、窒息, 乃至死亡的致死性毒剂, 主要代表性毒剂有光气、双光气、氯气、全氟异丁烯等, 是一种典型的双用途毒剂。吸入此类毒剂在临床上均表现为经过一定时间的潜伏期后, 迅速发展为肺水肿, 严重者将导致死亡。近年来, 随着对其作用机制研究的深入, 国内外开展了众多针对性的防治药物和措施研究。

1 肺损伤性毒剂的致病机制

对于任何毒物作用机制的深入了解, 是制定切实有效的防治措施的基础。文献报道, 光气和全氟异丁烯 (perfluoroisobutylene, PFIB) 均具有强亲电子性, 能与几乎所有亲核物质发生反应, 这可能是此类毒剂吸入致急性肺损伤的重要化学基础, 由此可能引发更为复杂的继发性病理损伤机制, 而后者在急性吸入性肺损伤中可能具有十分重要的病理学意义。

就光气和双光气而言, 吸入暴露时, 其至少以两种方式与人体组织发生化学反应: 即水解和酰化反应。虽然光气水溶性较差, 但与水接触能水解生成氯化氢和二氧化碳。研究认为, 这一反应仅与相对较高浓度暴露时黏膜和眼睛的刺激症状相关。酰化反应可能是光气暴露所致特征性肺病变的主

要反应通路。在酰化反应过程中, 光气中的活性碳和氧原子转移至含羟基、硫醇、氨基以及巯基的亲核性生物组分 (如蛋白质)^[1], 导致重要的细胞反应机制出现大范围变化 (包括对肺表面活性物质的直接损伤及脂质过氧化)^[2,3], 继而导致下游花生四烯酸活性介质 (如白三烯等) 的释放并上调氧化型酶促反应^[4,5]。

就 PFIB 而言, 在暴露伊始, 接触毒剂的肺血气屏障主要构成细胞出现凋亡坏死^[6], 继而激活肺泡巨噬细胞^[6,7], 进一步演变成以中性粒细胞 (polymorphonuclear neutrophil, PMN) 肺组织内浸润为主要环节的过度炎症反应^[8], 炎性介质 (如 NF- κ B、TNF- α 等) 上调表达^[9], 蛋白分解酶活性升高。

在动物、离体肺模型以及人临床病例中, 均观察到这些毒剂吸入所致的化学反应, 以及血管通透性升高、肺泡内漏液以及肺水肿 (非心源性的) 等^[10]。

2 肺损伤性毒剂临床对策研究

对于肺损伤性毒剂目前尚无特效的抗毒剂, 主要针对已知的损伤机制或临床症状开展药物对抗治疗的研究和实践。

2.1 抗氧化剂

光气和 PFIB 暴露所致的病理学效应至少部分是源于呼吸上皮的氧化性损伤^[4,5]。动物实验表明, 在光气暴露前给予抗氧化剂预防, 可以明显提高染毒后 24 h 的动物存活率, 提示暴露前提高抗氧化应激的防护水平对于毒剂损伤有保护作用^[11,12]。

2.1.1 乙酰半胱氨酸 静脉注射给药的抗氧化剂, 临床用于治疗扑热息痛过量用药, 或采用吸入给药进行囊性纤维化病

收稿日期: 2014-03-21; 修回日期: 2014-05-21

作者简介: 赵建 (1975—), 男, 医学博士, 副研究员, 主要从事化学源性肺损伤研究。

试验性治疗。研究发现,在光气暴露后大约 50 min,在离体兔肺中推注 40 mg/kg 的乙酰半胱氨酸,能够明显减轻肺重量增加值及灌洗液中白三烯和脂质过氧化指标^[13];大鼠光气暴露后即刻腹腔注射给药能明显改善实验动物肺湿干比^[14];明显降低肺泡中 PMN 的百分比,抑制间质性肺炎^[15]。

目前,有些治疗指南^[16,17]中已收录雾化吸入乙酰半胱氨酸治疗方法,但有报道^[18]认为,乙酰半胱氨酸雾化吸入时有患者出现支气管收缩,使用中应考虑光气损伤所致的气道高反应性以及乙酰半胱氨酸治疗使支气管收缩加重可能性的升高。这一治疗方法仍需进行确证性研究。

2.1.2 非甾体抗炎药 除了能够抑制环加氧酶通路之外,非甾体抗炎药还具有螯合铁离子并清除活性羟基代谢产物的功能。鉴于光气损伤后没有观察到环加氧酶代谢产物增加,因此,非甾体抗炎药在光气吸入治疗中的有益作用可能与其抗氧化作用有关^[19,20]。

在离体灌注兔肺模型上^[19],在光气暴露前 30 min 静脉注射布洛芬 25 mg/kg 以及暴露 10 min、2 h 和 4 h 静脉注射 12.5 mg/kg 布洛芬,并在肺灌注液中添加 50 mg/L 的布洛芬,结果发现预防和治疗组实验动物均出现随肺泡膜通透性降低,肺重量增加显著性下降。进一步研究提示布洛芬通过与铁离子的螯合作用阻断了脂质过氧化反应^[19]。大鼠研究也观察到肺水肿症状的改善^[20]。上述研究结果提示,布洛芬可用于光气吸入后治疗,而且口服与静脉注射给药疗效相似,但布洛芬用药剂量过高时有可能影响肾功能和导致胃肠道出血。

2.1.3 二十碳四炔酸 具有抗氧化剂活性的花生四烯酸类似物,豚鼠光气暴露后 5 min 腹腔注射,并在离体肺灌注液中持续给药 180 min,结果与对照组相比,肺湿干比明显降低,深入研究发现,其能够减轻脂质过氧化并能维持谷胱甘肽的浓度,提示该药是以抗氧化剂的形式发挥作用的^[21]。

尽管所有的阳性数据都仅仅是来源于小动物的实验研究,但是抗氧化剂治疗肺损伤性毒剂吸入性急性肺损伤是值得探索的研究方向。

2.2 环 3',5'-腺苷一磷酸途径

光气暴露导致肺组织中环 3',5'-腺苷一磷酸 (cAMP) 减少,提高 cAMP 有可能改善光气吸入所致肺损伤。许多药物能够上调细胞内 cAMP 浓度,包括 β 激动剂 (如异丙肾上腺素、特布他林和沙丁胺醇) 及磷酸二酯酶抑制剂 (如氨茶碱); 采用二丁酰基环腺苷一磷酸 (DBcAMP) 直接补充 cAMP 也是一种可能途径^[22]。在动物模型上对上述药物已开展了广泛的实验治疗研究。

2.2.1 氨茶碱 在离体兔肺模型上,于光气暴露后将氨茶碱加入到肺灌注液中,持续作用 80~90 min,可明显降低暴露后 130~150 min 的肺重量增加值^[23]。

2.2.2 异丙肾上腺素 利用离体兔肺模型,在光气暴露后 50~60 min,气管内推注 8 mg/kg 的异丙肾上腺素,结果肺重量增加值明显减少,而且气管和肺动脉压以及灌注液中白三烯含量也明显改善^[24]。

2.2.3 沙丁胺醇 考虑到上述于 cAMP 途径的物质的作用,

结合沙丁胺醇在治疗人肺损伤中的有益作用^[25],Grainge 在大动物光气暴露后参照临床可行的时间和给药方案评价了沙丁胺醇重复雾化吸入的疗效。尽管沙丁胺醇治疗对实验动物存活率没有影响而且相关生理参数 (如动脉氧合作用和分流分数) 出现恶化,但是肺炎反应相关性指标支气管肺泡灌洗中 PMN 百分含量却明显降低^[26]。

2.3 抗炎途径

在肺损伤性毒剂肺损伤形成过程中,以肺组织内炎症细胞浸润为主要特征的过度炎症反应是一重要环节^[8,27,28]。在 PFIB 暴露前,预先耗竭实验动物体内 PMN^[8] 或腹腔注射 NF- κ B 抑制剂 PDTC^[9],均能明显降低实验动物死亡率,减轻肺损伤。

2.3.1 秋水仙碱 秋水仙碱能通过多种作用机制减少 PMN 聚集^[29]。研究证明,在光气暴露前 1 h 腹腔注射秋水仙碱 1 mg/kg,能够显著降低气道高反应性、肺灌洗液中蛋白质含量以及肺组织内 PMN 浸润^[30];在光气暴露后 30 min 给予秋水仙碱 1 mg/kg,能提高存活率并能改善其他损伤相关性指标^[27]。尽管这些数据提示在光气暴露后立刻给予秋水仙碱可能有效,但是由于其具有明显的全身毒性,成人的推荐剂量仅为 1 mg (3 d 给药最大剂量累计不超过 6 mg),目前尚不清楚如此低剂量的秋水仙碱治疗是否有效。

2.3.2 皮质激素 目前许多治疗指南都建议在光气吸入后尽早使用皮质激素^[16],但是迄今尚未得到有利的实验室证据的支持,故而有些指南认为其作用尚不明确。

2.3.3 基质金属蛋白酶抑制剂 肺组织内浸润的 PMN 激活释放过量的蛋白分解酶,如基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinase 9, MMP-9)、MMP-2 及弹性蛋白酶等。在 PFIB 诱导的小鼠肺损伤模型上,研究发现具有基质金属蛋白酶抑制作用的盐酸四环素以及化学修饰的四环素 (如米诺环素) 对 PFIB 诱发的肺损伤有预防和早期治疗作用^[31]。上述研究结果提示,针对基质金属蛋白酶开展特异性抑制剂的研究不失为肺损伤性毒剂肺损伤治疗研究的一种策略。

2.3.4 胆碱能抗炎通路 即通过刺激外周迷走神经或应用胆碱能递质乙酰胆碱 (acetylcholine, Ach) 或拟胆碱药物烟碱等发挥免疫调节作用。与体液抗炎通路相比,胆碱能抗炎通路反应时间非常短,它能够快速而直接地调节全身性炎症反应,抑制生物毒素的致死效应。国内基于 PFIB 吸入性急性肺损伤的研究表明,抗胆碱能化合物山莨菪碱和二苯羟乙酸-3-奎宁环酯 (3-quinuclidinyl benzilate, QNB) 于吸入前 30 min 和吸入后 10 h 腹腔注射给药,均能明显减轻 PFIB 吸入性肺损伤严重程度,而且 QNB 预防和治疗均能明显降低 PFIB 染毒小鼠的死亡率^[32]。

2.4 其他药物治疗

国内基于 PFIB 小鼠全身暴露动态染毒模型,评价了清开灵等 10 种中成药的防治效果,结果发现清开灵注射液能较好地对抗 PFIB 吸入性肺损伤,降低死亡率^[33,34]。此外,外源性补充表面活性物质也不失为一种有效的治疗措施。

2.5 支持性疗法

2.5.1 保护性通气 2000 年美国国立心脏、肺和血液研究

所急性呼吸窘迫综合征研究网络,通过一项基于3期多国多中心试验证实,与常规机械通气相比,将低潮气量通气与提高呼气末正压(positive end expiratory pressure, PEEP)和吸入氧分数(fraction of inspired O₂, FiO₂)结合的保护性通气策略能提高存活率约22%^[35]。基于大型猪光气暴露的研究表明^[36],在暴露后6 h,分别进行常规机械通气、高潮气量低频保护性通气、低潮气量高频保护性通气,结果发现常规机械通气组仅有3只动物存活至24 h,而其他两组动物均活存至染毒后24 h;而且保护性通气组动物的湿肺体比对照组也明显改善,低潮气量通气组趋势更明显;肺组织病理学检查也观察到类似的结果。

机械通气目前仍是临床医生治疗ARDS的首选,随着对急性肺损伤(包括ARDS)时肺的病理、呼吸力学改变、PEEP的作用机制、呼吸机引起的肺损伤认识的深入,通气策略从过去的大潮气量(12~15 ml/kg)、高气道压变为小潮气量(6~8 ml/kg)、加外源性PEEP的“保护性通气策略”。

2.5.2 无泵体外膜肺氧合 近年来,体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)技术获得了长足发展。无泵ECMO是一项不需体外循环泵,仅靠自体动、静脉血压差来驱动血流的膜肺氧合技术,因而不必时刻监测调整泵流量,同时避免了泵造成的血液破坏,只须监测生命体征即可。在犬PFIB吸入性肺损伤研究^[37]中发现,无泵ECMO能保持染毒犬SaO₂在90%以上,同时降低PEEP;并由于SaO₂提高改善缺氧,肺动脉压显著降低。这一研究提示,无泵ECMO是一种良好的呼吸辅助方法,特别对于心功能正常的急性肺损伤,可以迅速展开,非常适合于急救。

2.5.3 氧疗 自第一次世界大战以来,氧疗作为一种支持疗法被广泛推荐用于光气所致肺损伤的早期治疗^[38]。但是,由于组织中氧浓度高于正常水平时能够导致有害的活性氧产生^[39],氧疗尤其是在光气吸入的早期无症状期,有可能具有潜在的危险性,这一不确定性在一些指南中也有所反映^[40]。

在大动物光气吸入后的氧疗试验研究^[41]中发现,染毒后24 h实验动物的死亡率从对照组70%降至即刻氧疗组20%;所有延迟进行氧疗组动物无一死亡,而且统计分析发现湿肺体比和肺内分流增加百分比的升高,与实验动物存活率降低相关^[41]。上述研究结果还提示改善生存率所需的氧浓度存在一个阈值,即低剂量氧疗组所用的40%或更低;氧疗也可以延迟至光气吸入的迟发性体征和症状显现时开始。这与当前氧疗的指导方法是一致的。

3 肺损伤性毒剂的医学对抗策略

综上所述,现有研究数据支持采取下述临床处理策略:

(1) 患者应静养并对其进行监测(包括体检、SaO₂测定以及胸部影像学检查),并在必要时进行重复检查;(2) 尽管没有实验室数据支持,建议考虑在暴露后6 h内出现肺水肿症状时,静脉推注高剂量的皮质类固醇;(3) 可以考虑雾化吸入抗氧化剂(如乙酰半胱氨酸),给予基质金属蛋白酶抑制剂(如四环素、乌司他丁等)、清开灵注射液等治疗;(4) 如果患者SaO₂过低,则应进行氧疗以维持其SaO₂处于正常范围;

(5) 有条件时,采取保护性通气策略(优选插管),从而有助于减轻损伤严重程度并显著提高存活率。

参考文献:

- [1] Pauluhn J, Carson A, Costa D L, et al. Workshop summary: phosgene-induced pulmonary toxicity revisited: appraisal of early and late markers of pulmonary injury from animal models with emphasis on human significance [J]. *Inhal Toxicol*, 2007, 19 (10): 789-810.
- [2] Jugg B, Jenner J, Rice P. The effect of perfluoroisobutene and phosgene on rat lavage fluid surfactant phospholipids [J]. *Hum Exp Toxicol*, 1999, 18 (11): 659-668.
- [3] Duniho S M, Martin J, Forster J S, et al. Acute changes in lung histopathology and bronchoalveolar lavage parameters in mice exposed to the choking agent gas phosgene [J]. *Toxicol Pathol*, 2002, 30 (3): 339-349.
- [4] Sciuto A M, Cascio M B, Moran T S, et al. The fate of antioxidant enzymes in bronchoalveolar lavage fluid over 7 days in mice with acute lung injury [J]. *Inhal Toxicol*, 2003, 15 (7): 675-685.
- [5] Sciuto A M, Phillips C S, Orzolek L D, et al. Genomic analysis of murine pulmonary tissue following carbonyl chloride inhalation [J]. *Chem Res Toxicol*, 2005, 18 (11): 1654-1660.
- [6] Ge MENG, Jian ZHAO, He-Mei WANG, et al. Cell injuries of the blood-air barrier in acute lung injury caused by perfluoroisobutylene exposure [J]. *J Occup Health*, 2010, 52 (1): 48-57.
- [7] 赵敏, 陈嘉斌, 王和枚, 等. 抑制肺泡巨噬细胞对全氟异丁烯致急性肺损伤的影响 [J]. *中国职业医学*, 2006, 33 (3): 159-162.
- [8] Hemei Wang, Rigao Ding, Jinxiu Ruan, et al. Perfluoroisobutylene-induced acute lung injury and mortality are heralded by neutrophil sequestration and accumulation [J]. *J Occu Health*, 2001, 43 (6): 331-338.
- [9] Jian ZHAO, Zhihua SHAO, Xigang ZHANG, et al. Suppression of perfluoroisobutylene induced acute lung injury by pretreatment with pyrrolidine dithiocarbamate [J]. *J Occup Health*, 2007, 49 (2): 95-103.
- [10] Brown R F, Jugg B J, Harban F M, et al. Pathophysiological responses following phosgene exposure in the anaesthetized pig [J]. *J Appl Toxicol*, 2002, 22 (4): 263-269.
- [11] Sciuto A M, Moran T S. Effect of dietary treatment with *n*-propyl gal-late or vitamin E on the survival of mice exposed to phosgene [J]. *J Appl Toxicol*, 2001, 21 (1): 33-39.
- [12] Sciuto A M, Moran T S. BHA diet enhances the survival of mice exposed to phosgene: the effect of BHA on glutathione levels in the lung [J]. *Inhal Toxicol*, 1999, 11 (9): 855-871.
- [13] Sciuto A M, Strickland P T, Kennedy T P, et al. Protective effects of *N*-acetylcysteine treatment after phosgene exposure in rabbits [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1995, 15 (3): 768-772.
- [14] Ji L, Liu R, Zhang X D, et al. *N*-acetylcysteine attenuates phosgene-induced acute lung injury via up-regulation of Nrf2 expression [J]. *Inhal Toxicol*, 2010, 22 (7): 535-542.
- [15] Van Helden H P, van de Meent D, Oostdijk J P, et al. Protection of rats against perfluoroisobutene (PFIB)-induced pulmonary edema by curosurf and *N*-acetylcysteine [J]. *Inhalation Toxicology*, 2004,

- 16 (8): 549-564.
- [16] Registry AITSA. Phosgene—Agency for Toxic Substances and Disease Registry Guidelines [Z]. 2007.
- [17] Borak J, Diller W F. Phosgene exposure: mechanisms of injury and treatment strategies [J]. *J Occup Environ Med*, 2001, 43 (2): 110-119.
- [18] Nash E F, Stephenson A, Ratjen F, *et al.* Nebulized and oral thiol derivatives for pulmonary disease in cystic fibrosis [J]. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, 1: CD007168. DOI: 10.1002/14651858.CD007168.pub2.
- [19] Kennedy T P, Rao N V, 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.
- [20] Sciuto A M, Stotts R R, Hurt H H. Efficacy of ibuprofen and pentoxifylline in the treatment of phosgene-induced acute lung injury [J]. *J Appl Toxicol*, 1996, 16 (5): 381-384.
- [21] Sciuto A M. 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.
- [22] Sciuto A M, Strickland P T, Kennedy T P, *et al.* Intratracheal administration of DBcAMP attenuates edema formation in phosgene-induced acute lung injury [J]. *J Appl Physiol*, 1996, 80 (1): 149-157.
- [23] Sciuto A M, Strickland P T, Kennedy T P, *et al.* Postexposure treatment with aminophylline protects against phosgene-induced acute lung injury [J]. *Exp Lung Res*, 1997, 23 (4): 317-332.
- [24] Sciuto A M, Strickland P T, Gurner G H. Post-exposure treatment with isoproterenol attenuates pulmonary edema in phosgene-exposed rabbits [J]. *J Appl Toxicol*, 1998, 18 (5): 321-329.
- [25] Perkins G D, McAuley D F, Thickett D R, *et al.* The beta-agonist lung injury trial (BALTI): a randomized placebo-controlled clinical trial [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006, 173 (3): 281-287.
- [26] Grainge C, Brown R, Jugg B J, *et al.* Early treatment with nebulised salbutamol worsens physiological measures and does not improve survival following phosgene induced acute lung injury [J]. *J R Army Med Corps*, 2009, 155 (2): 105-109.
- [27] Ghio A J, Kennedy T P, Hatch G E, *et al.* Reduction of neutrophil influx diminishes lung injury and mortality following phosgene inhalation [J]. *J Appl Physiol*, 1991, 71 (2): 657-665.
- [28] Ghio A J, Hatch G E. Tolerance to phosgene is associated with a neutrophilic influx into the rat lung [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996, 153 (3): 1064-1071.
- [29] Molad Y. Update on colchicine and its mechanism of action [J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2002, 4 (3): 252-256.
- [30] Ghio A, Lehmann J, Winsett D, *et al.* Colchicine decreases airway hyperreactivity after phosgene exposure [J]. *Inhal Toxicol*, 2005, 17 (6): 277-285.
- [31] 赵建, 丁日高, 阮金秀, 等. 化学修饰的四环素对全氟异丁烯吸入性急性肺损伤的防治效果 [J]. *中国职业医学*, 2008, 35 (1): 7-9.
- [32] Tianhong ZHANG, Xigang ZHANG, Zhihua SHAO, *et al.* The prophylactic and therapeutic effects of cholinolytics on perfluoroisobutylene inhalation induced acute lung injury [J]. *J Occup Health*, 2005, 47 (4): 277-285.
- [33] 张天宏, 邵志华, 林娟, 等. 清开灵防治化学性肺水肿的有效成分追踪和作用机制研究 [J]. *中国中药杂志*, 2007, 32 (1): 53-57.
- [34] 邵志华, 王和枚, 陈嘉斌, 等. 清开灵注射液对小鼠全氟异丁烯吸入性急性肺水肿的治疗作用 [J]. *中国职业医学*, 2006, 33 (4): 241-244.
- [35] The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. [J]. *N Engl J Med*, 2000, 342 (18): 1301-1308.
- [36] Parkhouse D A, Brown R F, Jugg B J, *et al.* Protective ventilation strategies in the management of phosgene-induced acute lung injury [J]. *Mil Med*, 2007, 172 (3): 295-300.
- [37] 梁海龙, 江朝光, 刘朝阳, 等. 无泵体外膜肺氧合治疗急性呼吸窘迫综合征的实验研究 [J]. *中国急救医学*, 2007, 27 (9): 816-818.
- [38] Grainge C. Breath of life: the evolution of oxygen therapy [J]. *J R Soc Med*, 2004, 97 (10): 489-493.
- [39] Manning A M. Oxygen therapy and toxicity [J]. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 2002, (32): 1005-1020.
- [40] American Chemistry Council. Phosgene: information on options for first aid and medical treatment [Z]. Arlington, VA, USA: American Chemistry Council, 2006.
- [41] Grainge C, Jugg B J, Smith A J, *et al.* Delayed low-dose supplemental oxygen improves survival following phosgene-induced acute lung injury [J]. *Inhal Toxicol*, 2010, 22 (7): 552-560.

(上接第 325 页)

- [7] 熊兴东, 古李中, 曾俐琴, 等. DNA 修复基因 ERCC1 C19007T 多态与宫颈癌发生的相关性研究 [J]. *实用妇产科杂志*, 2010, 26 (4): 286-289.
- [8] Viguiet J, Boige V, Miquel C, *et al.* ERCC1 codon 118 polymorphism is a predictive factor for the tumor response to oxaliplatin/5-fluorouracil combination chemotherapy in patients with advanced colorectal cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11 (17): 6212-6217.
- [9] Park D J, Zhang W, Stoehlmacher J, *et al.* ERCC1 gene polymorphism as a predictor for clinical outcome in advanced colorectal cancer patients treated with platinum-based chemotherapy [J]. *Clin Adv Hematol Oncol*, 2003, 1 (3): 162-166.
- [10] 刘美容, 王维博. 胃癌组织与癌旁组织中 ERCC1 AKT1 的表达及临床意义 [J]. *山东大学学报 (医学院)*, 2010, 48 (3): 86-101.
- [11] 傅建民, 周颀, 谢建生, 等. 乳腺癌新辅助化疗对 ERCC1 基因表达的影响 [J]. *南方医科大学学报*, 2008, 28 (4): 603-605.
- [12] Yu J J, Lee K B, Mu C, *et al.* Comparison of two human ovarian carcinoma cell lines (A2780/CP70 and MCAS) that are equally resistant to platinum, but differ at codon 118 of the ERCC1 gene [J]. *Int Oncol*, 2000, 16 (3): 555-560.
- [13] Wang S L, Zhao H, Zhou B, *et al.* Polymorphisms in ERCC1 and susceptibility to childhood acute lymphoblastic leukemia in a Chinese population [J]. *Leuk Res*, 2006, 30 (11): 1341-1345.