

下降,记忆力衰退乃至痴呆;堆积在皮肤上,则形成老年斑。

过度给氧导致氧中毒的发病机制尚未完全明确,目前学者多认为与以下因素有关<sup>[13,14]</sup>:(1)高浓度氧对组织、器官可有直接毒性作用;(2)高浓度氧诱发氧自由基损伤作用;(3)高浓度氧对机体内多种酶具有抑制作用,尤其是含有巯基的酶类;(4)高浓度氧可引起氨基酸递质失衡;(5)氧的高分压和高浓度对机体神经内分泌系统具有双重作用。

其中氧自由基损伤学说能在分子水平上更详细地解释氧中毒许多损伤现象而备受关注<sup>[15,16]</sup>。过度给氧造成的损伤是一个非常复杂的病理过程,涉及多器官、多组织、多细胞、多种生物活性物质间的相互影响,并成为许多疾病或损伤过程的启动环节,目前已成为临床医学关注重点之一<sup>[17]</sup>。但其中很多机制和调控环节还需进一步澄清,方能真正揭示氧疗的真谛所在,并切实克服过度氧疗带来的危害,使病人得以安全享受正确氧疗。

#### 参考文献:

- [1] Halliwell, B & Gutteridge, John M C. Free Radicals in Biology and Medicine [M]. 4th ed. Oxford University Press, 2007: 145.
- [2] Gorman D. Oxygen therapy and ophthalmology [J]. Oman J Ophthalmol, 2013, 6 ( Suppl 1): S5-S7.
- [3] West J B. Joseph Priestley oxygen, and the enlightenment [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2014, 306 ( 2): L111-L119.
- [4] Finer N, Leone T. Oxygen saturation monitoring for the preterm infant: the evidence basis for current practice [J]. Pediatr Res, 2009, 65 ( 4): 375-380.
- [5] 徐礼鲜, 吴利平, 张惠, 等. 高氧液提高乏氧血氧含量及相关基础研究 [J]. 中国药理学通报, 2002, 18 ( 5): 560-562.
- [6] Kheir J N, Polizzotti B D, Thomson L M, et al. Bulk manufacture of concentrated oxygen gas-filled microparticles for intravenous oxygen de-

livery [J]. Adv Health Mater, 2013, 2 ( 8): 1131-1141.

- [7] Stoller J K, Panos R J, Krachman S, et al. Oxygen therapy for patients with COPD: current evidence and the long-term oxygen treatment trial [J]. Chest, 2010, 138 ( 1): 179-187.
- [8] Godman C A, Joshi R, Giardina C, et al. Hyperbaric oxygen treatment induces antioxidant gene expression [J]. Ann N Y Acad Sci, 2010, 1197: 178-183.
- [9] Thom S R, Bhopale V M, Velazquez O C, et al. Stem cell mobilization by hyperbaric oxygen [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2006, 290 ( 4): H1378-H1386.
- [10] McKay C A Jr. Toxin-induced respiratory distress [J]. Emerg Med Clin North Am, 2014, 32 ( 1): 127-147.
- [11] Allen B W, Demchenko I T, Piantadosi C A. Two faces of nitric oxide: implications for cellular mechanisms of oxygen toxicity [J]. J Appl Physiol, 2009, 106 ( 2): 662-667.
- [12] 陈瑗, 周玫. 自由基医学基础与病理生理 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 3.
- [13] Covarrubias L, Hernández-García D, Schnabel D, et al. Function of reactive oxygen species during animal development: passive or active? [J]. Dev Biol, 2008, 320 ( 1): 1-11.
- [14] Chen Y R, Zweier J L. Cardiac mitochondria and reactive oxygen species generation [J]. Circ Res, 2014, 114 ( 3): 524-537.
- [15] Mu P, Liu Q, Zheng R. Biphasic regulation of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> on angiogenesis implicated NADPH oxidase [J]. Cell Biol Int, 2010, 34 ( 10): 1013-1020.
- [16] Zheng R, Shi Y, Jia Z, et al. Fast repair of DNA radicals [J]. Chem Soc Rev, 2010, 39 ( 8): 2827-2834.
- [17] 王春明, 陈和平, 郑荣梁. 自由基医学理论用于“治未病”的探讨 [J]. 中国预防医学杂志, 2009, 10 ( 7): 685-688.

## 急性百草枯中毒致肺损伤的机制探讨

梁梅, 朱林平

(广西壮族自治区职业病防治研究院, 广西 南宁 530021)

摘要: 急性百草枯中毒可致全身多器官损伤, 以肺组织受损最严重, 其致肺损伤的机制可能与肺组织的主动摄取、氧自由基过度生成、炎症因子激活等有关。目前尚无特效解毒剂。拟对有关急性百草枯致肺损伤机制作一综述。

关键词: 急性; 百草枯中毒; 肺损伤

中图分类号: R595.4 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X(2014)06-0424-03 DOI: 10.13631/j.cnki.zggyx.2014.06.010

### Exploration on lung injury mechanism by acute paraquat poisoning

LIANG Mei, ZHU Lin-ping

(Guangxi Zhuang Autonomous Region Institute for the Prevention and Treatment of Occupational Diseases, Nanning 530021, China)

**Abstract:** Acute paraquat poisoning can cause multiple organ damage, the most serious damage occurs in lung, its mechanism may be related to paraquat active uptaking of lung tissue, excessive production of oxygen free radicals, activation of inflammatory factors etc. Currently there is no specific antidote for the treatment of paraquat poisoning. The article will give a brief review on the mechanism of acute lung injury induced by paraquat.

**Key words:** acute; paraquat poisoning; lung injury

收稿日期: 2013-09-05; 修回日期: 2013-11-20

作者简介: 梁梅(1976—), 女, 副主任医师, 研究方向: 职业病临床。

百草枯 (paraquat, PQ) 又称对草快、克芜踪, 是广泛使用的有机杂环类接触性除草剂。由于缺乏特效解毒剂以及有效降低毒性的治疗手段, 百草枯中毒的死亡率高达 50% ~ 80%<sup>[1]</sup>。目前百草枯的中毒机制尚未完全阐明, 故其治疗尚处于探索阶段。

### 1 理化特性

PQ 纯品为白色结晶, 以阳离子形式存在, 易溶于水, 常用剂型为 20% 紫蓝色溶液。不易挥发, 易溶于水, 在酸性及中性溶液中稳定, 在碱性介质中不稳定, 遇紫外线分解, 对普通金属有腐蚀性。该农药与土壤接触很快分解, 无残留毒性, 但进入人体则可致人中毒乃至死亡。

### 2 毒物动力学

PQ 可经皮肤、呼吸道、消化道吸收入体内, 但口服是中毒的主要途径<sup>[2]</sup>。PQ 经口摄入后在胃肠道中吸收率为 5% ~ 15%, 吸收后 30 min ~ 4 h 内达到血浆浓度峰值, 百草枯吸收后随血液分布至肺、肾脏、肝脏及甲状腺等器官, 但由于肺泡细胞对百草枯具有主动摄取和蓄积特性, 故以肺组织中浓度最高, 约为血浆浓度的 10 ~ 90 倍, 且存留时间较长, PQ 与血浆蛋白结合很少, 不被代谢, 常以原形随粪、尿排出, 少量经乳汁排出。人口服致死量为 30 ~ 40 mg/kg<sup>[3]</sup>。

### 3 中毒机制

#### 3.1 百草枯在肺内蓄积

百草枯的结构和内源性聚胺很相似, 在细胞膜上可与聚胺类物质竞争而被细胞摄取。这种摄取系统主要存在肺泡 II 型上皮细胞, 同时也存在气管 Clara 细胞和肺泡 I 型上皮细胞<sup>[4]</sup>。在肺泡 II 型上皮细胞中, 百草枯的摄取与时间呈倍增关系, 而与细胞外浓度呈非线性倍增关系, 高浓度百草枯主要通过弥散途径进入细胞, 而在肺巨噬细胞、内皮细胞和间质细胞不存在聚胺类物质摄取系统。由此可见, 百草枯在肺内组织异常聚集的原因可能与肺内存在聚胺类物质摄取系统有关<sup>[5]</sup>。有人认为百草枯可直接对肺泡细胞产生毒性作用<sup>[6,7]</sup>。

#### 3.2 氧自由基的损伤

当百草枯到达肺泡 II 型上皮细胞后, 由膜上还原型辅酶 II 氧化酶系和还原型辅酶 I 氧化系统将还原型辅酶 II 转化为氧化型辅酶 II, 将还原型辅酶 I 转化为氧化型辅酶 I, 同时将电子传递给氧分子形成超氧负离子。后者可通过自发的单电子还原形成过氧化氢, 进而再通过单电子还原生成羟自由基。另外一旦百草枯主动转运到肺细胞内, 就被还原成单阳离子基, 再自发与分子氧反应形成超氧阴离子 ( $O_2^-$ ), 同时生成最初的百草枯双阳离子, 参与氧化还原再循环, 2 个  $O_2^-$  被过氧化物歧化酶催化形成过氧化氢, 过氧化氢被过氧化酶和过氧化物酶解毒为无毒性的水分子。由于铁的存在, 过氧化物也能被催化形成羟自由基, 羟自由基通过与生物分子如蛋白质或膜脂肪酸相互作用产生更多的自由基, 破坏肺泡细胞功能, 导致肺泡细胞死亡<sup>[8]</sup>。杨明<sup>[9]</sup>等对百草枯中毒死亡尸解发现肺部炎症细胞浸润, 肺泡上皮细胞增生, 肺组织呈不同程度纤维化。同时也证实百草枯对肺脏损害, 其机制可能是

百草枯在肺内产生氧自由基, 造成肺细胞功能损伤, 甚至引起多器官功能损害<sup>[10]</sup>。百草枯可以诱导线粒体损害。大剂量百草枯 (40 mg/kg) 诱导线粒体内膜脂质过氧化反应, 造成线粒体的功能障碍。研究显示<sup>[11]</sup>, 百草枯中毒动物体内脂质过氧化物明显升高, 给动物喂养维生素 E 或缺硒饮食逐渐减少细胞内抗氧化剂的保护, 该受试动物较对照组易于中毒, 组织或细胞内谷胱甘肽含量较低时更易中毒, 由此可见脂质过氧化为百草枯中毒肺损伤的可能机制。另一方面暴露于高氧状态, 可以加重 PQ 中毒也进一步证明脂质过氧化损伤在介导中毒方面的作用。曹钰<sup>[12]</sup>等研究发现, PQ 中毒后肺组织匀浆中超氧化物歧化酶 (SOD) 活力显著下降, 丙二醛 (MDA) 含量则显著升高。说明 PQ 可以引起体内多种酶的活性改变, 可使糜蛋白酶活性增加及血管紧张素转化酶活性降低。目前, 科研人员开始关注肺纤维化时酶的变化。Ruiz 等<sup>[13]</sup>认为胶原酶和金属蛋白酶的抑制 (TIMPs) 之间的不平衡, 过度的凝胶分解活性 (gelatinolytic activity) 和肺泡上皮凋亡 (epithelial apoptosis) 共同参与了肺纤维化的产生。各种研究表明, 氧自由基的产生在百草枯中毒致肺损伤中起着至关重要的作用。

#### 3.3 钙超载的损伤

研究发现<sup>[13]</sup>, 百草枯还可诱导培养的人肺 A549 细胞肌动蛋白骨架不可逆的破坏, 使线粒体内膜通透性转换孔的电压感受器上的二巯基化合物氧化, 诱导  $Ca^{2+}$  依赖该通透性转换孔不适当打开, 导致线粒体内膜去极化、解耦联和基质肿胀, 从而影响细胞产生能量, 抑制 ATP 的合成, 加速 ATP 分解, 细胞能量缺乏, 破坏细胞膜及细胞骨架, 使细胞膜通透性升高, 炎性渗出增加, 最终导致肺纤维化, 这可能与联吡啶阳离子产生细胞内钙超载有关。

#### 3.4 细胞因子的损伤

近年来, 肺纤维化机制研究取得了重要的进展, 特别是细胞因子在这一复杂过程中所起的作用引人注目<sup>[14]</sup>。从而提出了肺细胞及细胞因子网络的概念。产生细胞因子的细胞有肺巨噬细胞 (M5)、肺泡 II 型细胞、中性粒细胞、上皮细胞和毛细血管内皮细胞等。血小板衍生生长因子 (PDGF) 是刺激细胞生长的主要致分裂原, 对成纤维细胞有趋化作用, 是参与纤维化进展的细胞因子。胰岛素样生长因子 (IGF-1) 是一组小分子肽类物质, 它们在机体各器官内普遍存在, 是调节机体胚胎器官生长发育的重要因子之一。近几年发现<sup>[15]</sup>, 在肺纤维化形成过程中肺内的 IGF-1 含量增高, 因而认为 IGF-1 与肺纤维化的发生发展关系密切。肿瘤坏死因子 (TNF- $\alpha$ )、白介素-10 (IL-10) 为肺损伤时巨噬细胞来源的细胞因子, 这些细胞生长因子一方面使炎症细胞浸润, 肺巨噬细胞分化和成熟; 另一方面促进细胞因子和炎症递质的进一步分泌和表达, 形成复杂的细胞因子网络, 引起肺炎和肺损伤。张华<sup>[16]</sup>等研究发现急性百草枯中毒后 48 h, 细胞因子 PDGF、IGF-1、TNF- $\alpha$  和 IL-10 明显升高, 说明上述细胞因子在百草枯中毒致肺损伤中可能发挥重要作用。

#### 3.5 炎症反应的损伤

PQ 中毒产生活性氧等除了直接的细胞毒性外, 还通过激活活粒细胞, 增加花生四烯酸的代谢产物如血栓素、前列腺素 E、白三烯 C 等的产生, 炎症反应也参与了 PQ 中毒所致肺损伤。Rocco 等<sup>[17]</sup> 发现将 PQ 注入大鼠腹腔 24 h 后出现严重急性肺损伤、间质水肿、肺泡内出血、分叶核白细胞和单核细胞炎性渗出和透明膜形成, 肺内皮细胞和上皮细胞通透性增加, 由于蛋白含量丰富的水肿液聚集在间质和肺泡间隔, 从而导致缺氧, 肺顺应性降低, 进行性呼吸困难。

### 3.6 DNA 表达的损伤

目前, 对百草枯致病机制的研究已深入到分子和基因表达水平层面。Tomita<sup>[18]</sup> 等运用聚合酶链反应方法从百草枯处理 (腹腔内注射 20 mg/kg) 的大鼠中对比分离出 26 个受百草枯影响的片段, 测定其核苷酸顺序, 发现百草枯中毒 3 d 后出现了某些基因在转录水平的激活和肺内巨噬细胞的脂代谢异常, 这可能是百草枯诱发肺内损伤的重要起始机制。

#### 参考文献:

- [1] Chen C M, Lua A C. Lung toxicity of paraquat in the rat [J]. *J Toxicol Environ Health A*, 2000, 60 (7): 477-487.
- [2] 刘会芳, 赵燕燕. 百草枯中毒机制及临床治疗现状与展望 [J]. *中国急救医学*, 2007, 11 (27): 1042-1044.
- [3] 黄韶清, 周玉淑, 刘仁树. 现代急性中毒诊断治疗学 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2002: 309-311.
- [4] 赵文鹏, 马玉英. 急性百草枯中毒致肺损伤机制的研究进展 [J]. *新医学*, 2010, 4 (41): 275-277.
- [5] 马俊清, 白倩蕾, 黄杨, 等. 百草枯中毒致急性肺损伤的机制及其治疗进展 [J]. *中国全科医学*, 2008, 11 (22): 2061-2063.
- [6] Gray J P, Heck D E, Mishin V, et al. Paraquat increases cyanide-insensitive respiration in murine lung epithelial cells by activating an NAD(P)H: Paraquat Oxidoreductase: Identification of the enzyme as thioredox in reductase [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282: 7939-7949.
- [7] Takizawa M, Komori K, Tampo Y, et al. Paraquat induced oxidative stress and dysfunction of cellular redox systems including antioxidative defense enzymes glutathione peroxidase and thioredoxin reductase [J]. *Toxicol in Vitro*, 2007, 21: 355-363.
- [8] 姜文, 何庆. 百草枯急性肺损伤中毒机制的研究进展 [J]. *华西医学*, 2006, 21 (3): 649-650.
- [9] 杨明, 刘莹, 蒋剑峰, 等. 百草枯中毒死亡 30 例尸解分析 [J]. *西部医学*, 2008, 7 (20): 826-828.
- [10] Li S, Crooks P A, Wei X, et al. Toxicity of dipyridyl compounds and related compounds [J]. *Crit Rev Toxicol*, 2004, 34: 447-460.
- [11] 安莹波, 周育森, 王汉, 等. 急性百草枯中毒发病机制与治疗研究进展 [J]. *中国医刊*, 2007, 42 (4): 22-24.
- [12] 曹钰, 董玉龙, 姚尧, 等. 急性百草枯中毒所致急性肺损伤机制研究 [J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2005, 4 (4): 303-305.
- [13] Ruiz V, Ordonez R M, Berumen J, et al. Unbalanced collagenases/TMP-1 expression and epithelial apoptosis in experimental lung fibrosis [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2003, 285 (5): 1026-1036.
- [14] Ortiz L A, Lasky J, Hamilton R F, et al. Expression of TNF and the necessity of TNF receptors in bleomycin-induced lung injury in mice [J]. *Exp Lung Res*, 1998, 24: 721-743.
- [15] Kopinski P, Sladek K, Szczeklik J, et al. Expression of insulinlike growth factor-1 (IGF-1) in alveolar macrophages and lymphocytes obtained by bronchoalveolar lavage (BAL) in interstitial lung diseases (ILD). Assessment of IGF-1 as a potential local mitogen and antiapoptotic cytokine [J]. *Folia Histochem Cytobiol*, 2006, 44: 249-258.
- [16] 张华, 管向东, 郭广冉, 等. 百草枯中毒患者脏器损害与血清细胞因子变化的研究 [J]. *毒理学杂志*, 2007, 21 (4): 258-261.
- [17] Rocco P R, Negli E M, Kurtz P M, et al. Lung tissue mechanics and extracellular matrix remodeling in acute lung injury [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 164 (6): 1067.
- [18] Tomita M, Okuyama T, Hidaka K. Changes in mRNAs of inducible nitric oxide synthase and interleukin-1 beta in the liver, kidney and lung tissues of rats acutely exposed to paraquat [J]. *Leg Med*, 1999, 1 (3): 127.

## 中毒性心肌损伤代谢调节药物的应用进展

刘扬, 胡英华, 丁国华, 冯克玉 (审校)

(黑龙江省第二医院暨黑龙江省中毒抢救治疗中心, 黑龙江 哈尔滨 150010)

**摘要:** 中毒性心肌损伤是由化学物或药物中毒引起的。由于中毒毒物不同, 心肌损伤的机制亦不同, 在临床治疗上应依据中毒性心肌损伤发生机制和各种毒物的中毒特点, 除给予特效解毒剂外, 应给予心肌代谢调节药物, 特别是改善能量代谢药物、抗氧化自由基药物以及中药注射剂等可提供心肌营养、改善心肌代谢、保护心肌细胞, 增强和改善心肌功能等, 避免中毒性心肌损伤进一步加重或恶性心律失常、心力衰竭、休克、心源性猝死等的发生。

**关键词:** 中毒性; 心肌损伤; 代谢调节; 药物治疗

中图分类号: R541.9 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X(2014)06-0426-05 DOI: 10.13631/j.cnki.zggyx.2014.06.011

收稿日期: 2014-04-08; 修回日期: 2014-06-11

基金项目: 黑龙江省自然科学基金项目“常见特殊解毒药的药动学研究”(编号 D201142)

作者简介: 刘扬 (1977—), 女, 硕士, 副主任药师, 研究方向: 临床药学、药动学。

通讯作者: 丁国华, 博士, 研究员, 研究方向: 临床药学、药动学与毒理学, E-mail: dinggh1955@126.com。