

代谢组学测定对急性百草枯中毒大鼠的判定作用

宋偲婷 刘智玲 张义雄 张先瑞 陈柳乔

410005 湖南长沙, 湖南师范大学第一附属医院, 湖南省人民医院急诊科(宋偲婷、刘智玲、张义雄), 药剂科(张先瑞), 科教科(陈柳乔)

通讯作者: 刘智玲, Email: lzlrmyy@sina.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.04.008

【摘要】 目的 采用气相色谱-质谱联用(GC-MS)代谢组学技术筛选急性百草枯(PQ)中毒大鼠血浆中的潜在生物标志物, 为早期诊断提供依据。**方法** 8只SD大鼠按随机数字表法分为PQ中毒组(灌胃PQ溶液100 mg/kg)及对照组(灌胃等量生理盐水), 每组4只。于灌胃后2、24、48 h观察大鼠一般情况; 收集大鼠眼眶血, 采用GC-MS方法检测血浆中内源性小分子代谢物, 并进行代谢轮廓及随机森林分析, 筛选潜在的生物标志物。**结果** ① PQ中毒组大鼠染毒后逐渐出现少动、呼吸急促、腹部抽动等中毒症状; 对照组大鼠则生命体征平稳。② 利用GC-MS技术分析大鼠血浆中代谢物后, 结合主成分分析(PCA)及偏最小二乘判别式分析(PLS-DA)模型图, 得出PQ中毒组各时间点大鼠血浆代谢分布较分散, 而对照组分布比较密集, 说明两组大鼠体内产生的代谢模式不同; 而且PQ中毒组大鼠灌胃2 h起代谢轨迹即较对照组明显偏移, 至48 h其轨迹与对照组接近, 表明大鼠在中毒早期血浆代谢产物已发生了明显差异。采用随机森林方法筛选出5种权重较大的潜在生物标志物, 分别为丝氨酸、L-天冬酰胺、棕榈酸、硬脂酸、花生四烯酸, 其保留时间分别为15.259、24.345、33.334、37.695、40.254 min。PQ中毒组丝氨酸、L-天冬酰胺、花生四烯酸含量较对照组显著升高, 分别于48 h、48 h、24 h达峰值(40.88 ± 5.38 比 28.85 ± 2.32 、 6.61 ± 1.31 比 0.76 ± 0.65 、 14.21 ± 4.28 比 4.42 ± 1.19 , 均 $P < 0.01$); 棕榈酸和硬脂酸的含量则较对照组显著降低, 均于48 h达谷值(39.09 ± 10.23 比 83.99 ± 20.49 、 44.03 ± 3.60 比 140.76 ± 73.91 , $P < 0.05$ 和 $P < 0.01$), 提示这些代谢物的改变与PQ毒性有关, 说明PQ会干扰大鼠体内的能量代谢及脂质代谢。**结论** 代谢组学分析筛选出PQ中毒大鼠血浆丝氨酸、L-天冬酰胺、花生四烯酸含量显著升高, 棕榈酸和硬脂酸的含量显著降低; 用5种代谢物的改变结合动物的一般表现, 可以初步判断大鼠是否为急性PQ中毒。

【关键词】 百草枯; 中毒; 代谢组学; 气相色谱-质谱分析

基金项目: 湖南省卫生和计划生育委员会科研计划项目(B2016009)

Diagnostic effect of metabonomics determination method on acute paraquat poisoning Song Caiting, Liu Zhiling, Zhang Yixiong, Zhang Xianrui, Chen Liuqiao

Department of Emergency, the First Affiliated Hospital of Hunan Normal University/Hunan Provincial People's Hospital, Changsha 410005, Hunan, China (Song CT, Liu ZL, Zhang YX); Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Hunan Normal University/Hunan Provincial People's Hospital, Changsha 410005, Hunan, China (Zhang XR); Department of Education, the First Affiliated Hospital of Hunan Normal University/Hunan Provincial People's Hospital, Changsha 410005, Hunan, China (Chen LQ)

Corresponding author: Liu Zhiling, Email: lzlrmyy@sina.com

【Abstract】 Objective To screen the potential biomarkers in plasma of rats with acute paraquat (PQ) poisoning using gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS) based metabonomics technology, and to provide concrete evidence for early diagnosis. **Methods** Eight Sprague-Dawley (SD) rats were randomly divided into PQ poisoning group (intragastrically administrated with PQ solution 100 mg/kg) and control group (intragastrically administrated with the same volume of normal saline) according to the random number table, with 4 rats in each group. The general situation of rats was observed at 2, 24 and 48 hours after administration. The blood of eye sockets was collected, the endogenous small molecule metabolites in plasma were determined with GC-MS method, and metabolic profile analysis and random forest analysis were performed to filter the potential biomarkers. **Results** ① The rats in PQ poisoning group gradually appeared lack movement, tachypnea, abdominal seizure and other symptoms of poisoning. In control group, the vital signs were stable. ② The metabolites in plasma of rat were analyzed with GC-MS analysis, and the diagrammatic figure was

plot as combined with principal component analysis (PCA) and partial least squares–discriminated analysis (PLS–DA) model, which showed that the distribution of plasma metabolism in PQ poisoning group was more diffuse but in the control group was more intensive, indicating that the metabolic patterns in two groups were different. From 2 hours after PQ administration, the metabolic trajectory in PQ poisoning group was significantly deflected compared with that of the control group, which was similar to control group until 48 hours, indicating that the metabolites in plasma of rat showed obvious difference in the early period. Five kinds of potential biomarkers with large weights were selected by random forest method which were serine, L–asparagine, hexadecanoic acid, octadecanoic acid, and arachidonic acid, the retention time was 15.259, 24.345, 33.334, 37.695, and 40.254 minutes, respectively. The levels of serine, L–asparagine, arachidonic acid in PQ poisoning group were significantly higher than those of the control group, peaked at 48, 48 and 24 hours, respectively (40.88 ± 5.38 vs. 28.85 ± 2.32 , 6.61 ± 1.31 vs. 0.76 ± 0.65 , 14.21 ± 4.28 vs. 4.42 ± 1.19 , all $P < 0.01$), and the levels of hexadecanoic acid and octadecanoic acid were significantly lowered, reached tough at 48 hours (39.09 ± 10.23 vs. 83.99 ± 20.49 , 44.03 ± 3.60 vs. 140.76 ± 73.91 , $P < 0.05$ and $P < 0.01$). The changes in these biomarkers were related to the toxicity of PQ, indicating that PQ could interfere the energy and lipid metabolism in rats.

Conclusion Combine with the metabonomics analysis, screened plasma serine, L–asparagine, arachidonic acid content in PQ poisoning rats increased significantly, and hexadecanoic acid and octadecanoic acid content decreased significantly, which can preliminary diagnose acute PQ poisoning with animal general performance.

【Key words】 Paraquat; Poisoning; Metabolism; Gas chromatography–mass spectrometry analysis

Fund program: Hunan Provincial Health and Family Planning Commission Research Plan Project (B2016009)

百草枯(PQ)在我国应用广泛, PQ 中毒发生率较高^[1–2]。黎敏和宋维^[3]调查分析指出, 2002 年至 2013 年我国急性 PQ 中毒患者的平均增长幅度为 38.51%, 为急诊常见危重症之一。尽管近年来有关 PQ 中毒的治疗研究较多, 临床应用血必净注射液^[4]、洗胃联合清胰方导泻^[5]等中药治疗也获得了较满意的疗效, 但多数治疗仍局限在对症支持方面, 患者误服或皮肤吸收 PQ 后病程仍凶险, 病死率仍较高^[6], 且预后不良。目前国内对 PQ 中毒的诊断除有明确接触史外, 还需排除其他原因引起类似表现后方可确诊^[7], 否则会造成治疗方法选择不当或不及时, 导致病死率增高。代谢组学是继基因组学和蛋白质组学后发展起来的一种研究生物系统的新兴研究方法, 可以反映机体受外源性物质刺激后体内代谢产物的动态变化, 阐明某种生物学事件及其机制^[8]。本研究通过气相色谱–质谱联用(GC–MS)代谢组学技术筛选 PQ 中毒大鼠血浆潜在生物标志物, 并结合大鼠一般情况, 判断是否为急性 PQ 中毒, 以期 PQ 中毒早期诊断提供重要参考依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物分组及给药方法: 雄性 SD 大鼠 8 只, 体重 180 ~ 220 g, 由湖南斯莱克景达实验动物有限公司提供, 动物合格证号: SYXK(湘)2010–0013。大鼠适应性饲养 1 周后, 按随机数字表法分为 PQ 中毒组与对照组, 每组 4 只。PQ 中毒组大鼠给予 100 mg/kg PQ 溶液灌胃(江苏省先正达南通作物保护有限公司), 对照组灌胃等量生理盐水。两组分别

于灌胃后 2、24、48 h 收集眼眶血, 肝素抗凝后离心 15 min 取血浆, 置于 –80 °C 冰箱内保存备用。

本实验中动物处置方法符合动物伦理学标准。

1.2 代谢组学检测

1.2.1 样品进样前处理: 取 100 μ L 血浆置于离心管, 加入 300 μ L 甲醇溶液及 20 μ L 戊五醇(内标), 涡旋 15 s 后离心 20 min 取上清液, 置于进样管, 用高纯氮气吹干后加入 20 mg/mL 甲氧胺吡啶溶液 50 μ L, 涡旋 30 s, 70 °C 下脗化 1 h, 然后加 100 μ L 衍生试剂 N–甲基–N–三甲基硅烷基–三氟乙酰胺(MSTFA), 涡旋 10 s, 70 °C 水浴反应 1 h 后涡旋混匀, 取 1 μ L 样品进行 GC–MS 分析。

1.2.2 GC–MS 分析条件: GC–MS 分析仪为美国 Agilent 公司产品。① 色谱条件: 19091S–433 色谱柱(30 m $\times$ 250 μ m $\times$ 0.25 μ m), 进样口温度 280 °C, 分流比 10 : 1, 柱流量 1 mL/min, 柱初始温度 80 °C, 保持 2 min, 以 4 °C/min 升至 240 °C, 再以 10 °C/min 升至 280 °C, 保持 3 min; 载气为高纯氦气, 进样量为 1 μ L。② 质谱条件: 接口温度 250 °C, 电离方式为标准 EI 源, 离子源温度 230 °C, 电子能量 70 eV, 质量范围 34 ~ 740 m/z, 扫描间隔为 0.2 s。

1.2.3 数据采集和处理: 将 GC–MS 分析数据导入 Excel。观察 GC–MS 二维数据, 用 NIST 05 标准质谱库结合标准品对物质进行定性。运用 GC–MS 工作站进行自动峰面积积分, 采用各代谢物的色谱峰面积与内标峰面积的比值对内源性代谢物进行半定量分析。

1.2.4 模式识别分析:利用 SIMCA-P v11.0 对数据进行主成分分析(PCA)及偏最小二乘判别式分析(PLS-DA)。通过 Matlab 2013a 软件对数据进行随机森林分析,选出潜在生物标志物。用 SPSS 17.0 软件对差异变量进行双侧 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组大鼠一般情况观察:PQ 中毒组大鼠染毒 2 h 出现闭眼、安静、蜷缩少动、耸毛、呼吸急促、腹部抽动, 2 只大鼠出现口、鼻、眼角出血; 24 h 出现精神差、少动、进食量少、尿少且呈深褐色; 48 h 精神好转, 但仍然反应差、进食差、体质量下降。对照组大鼠无明显异常表现。

2.2 PQ 中毒大鼠血浆 GC-MS 分析结果:血浆样品经 GC-MS 分析得出总离子流图(TICs), 并获得各

代谢物色谱峰面积。通过检索 NIST 05 标准质谱库和标准品定性, 共鉴定出 27 种代谢物(见表 1), 其中主要为有机酸、氨基酸、脂肪酸等小分子代谢物。

2.3 血浆 PCA 及 PLS-DA 分析结果(图 1):PCA 分析显示, 对照组大鼠血浆代谢分布较紧密, 而 PQ 中毒组各时间点大鼠代谢分布较分散, 提示两组代谢模式存在差异。考虑 PQ 中毒组每只大鼠因 PQ 在体内停留时间不同, 故导致在机体内产生的代谢模式也不同; 而对照组大鼠由于未染毒, 故代谢模式相对较近。为了得到更好的分类和判别结果, 我们采用 PLS-DA 对数据进行处理, 结果显示, PQ 中毒大鼠在灌胃 2 h 起代谢轨迹即较对照组发生了明显偏移, 说明大鼠在染毒早期体内即表现出明显的中毒反应; 48 h 其轨迹开始向对照组靠近, 考虑可能此时 PQ 已迅速分布至全身各组织和器官。

表 1 百草枯中毒大鼠血浆中内源性代谢物鉴定结果

序号	最匹配化合物	保留时间(min)	匹配指数(%)	序号	最匹配化合物	保留时间(min)	匹配指数(%)
1	丙酸	6.026	91.0	15	DL- 鸟氨酸	28.231	82.3
2	L- 缬氨酸	6.863	92.8	16	丙三羧酸	28.529	94.2
3	L- 丙氨酸	7.339	74.2	17	1, 5- 脱水 -D- 山梨醇	29.253	67.9
4	L- 亮氨酸	8.702	73.9	18	棕榈酸	33.334	97.6
5	L- 脯氨酸	9.189	93.3	19	1H- 吡啶 -3- 丙酸	34.245	81.2
6	L- 异亮氨酸	9.289	78.4	20	肌醇	35.104	78.3
7	尿素	11.442	92.6	21	尿酸	35.323	87.0
8	甘氨酸	13.369	86.7	22	亚油酸	36.996	92.0
9	丝氨酸	15.259	79.6	23	L- 色氨酸	37.491	81.5
10	L- 苏氨酸	16.104	94.8	24	硬脂酸	37.695	96.9
11	氨基丙二酸	18.564	84.5	25	花生四烯酸	40.254	89.9
12	谷氨酸	22.918	91.1	26	豆蔻酸	41.113	79.8
13	L- 天冬酰胺	24.345	82.1	27	胆固醇	44.800	79.1
14	L- 谷氨酰胺	27.043	90.6				

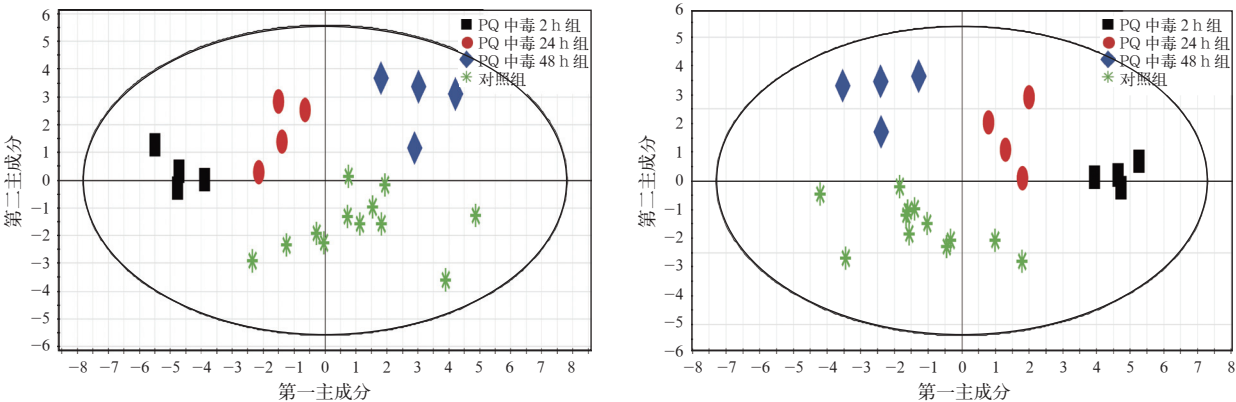


图 1 100 mg/kg 百草枯(PQ)灌胃 2、24、48 h 组与未染毒对照组大鼠血浆主成分分析(PCA, 左)和偏最小二乘判别式分析(PLS-DA, 右)模型图

表 2 百草枯中毒大鼠染毒后不同时间点血浆 5 种潜在生物标志物含量的变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数(只)	丝氨酸	L-天冬酰胺	棕榈酸	硬脂酸	花生四烯酸
对照组	4	28.85 ± 2.32	0.76 ± 0.65	83.99 ± 20.49	140.76 ± 73.91	4.42 ± 1.19
PQ 中毒 2 h 组	4	14.90 ± 3.74 ^a	1.05 ± 0.25 ^b	58.74 ± 16.23	59.99 ± 10.95	8.23 ± 1.06 ^a
PQ 中毒 24 h 组	4	40.65 ± 2.68 ^a	4.15 ± 0.69 ^a	55.28 ± 1.16	84.96 ± 3.72 ^b	14.21 ± 4.28 ^a
PQ 中毒 48 h 组	4	40.88 ± 5.38 ^a	6.61 ± 1.31 ^a	39.09 ± 10.23 ^b	44.03 ± 3.60 ^a	4.94 ± 1.64

注:与对照组比较,^a $P < 0.01$,^b $P < 0.05$

2.4 潜在生物标志物的鉴定结果:通过随机森林法对大鼠体内的代谢物进行变量重要度分析,根据分类贡献值从变量权重表中筛选出 5 种权重较大的潜在生物标志物,分别是丝氨酸、L-天冬酰胺、棕榈酸、硬脂酸和花生四烯酸(图 2),这 5 种潜在生物标志物的保留时间分别为 15.259、24.345、33.334、37.695 和 40.254 min(表 1)。

表 2 结果显示,与对照组比较,PQ 中毒后大鼠血浆丝氨酸、L-天冬酰胺、花生四烯酸含量显著升高,分别于 48 h、48 h、24 h 达峰值;而棕榈酸和硬脂酸的含量显著降低,均于 48 h 达谷值($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。说明 PQ 中毒大鼠体内的能量代谢及脂质代谢均受到影响。

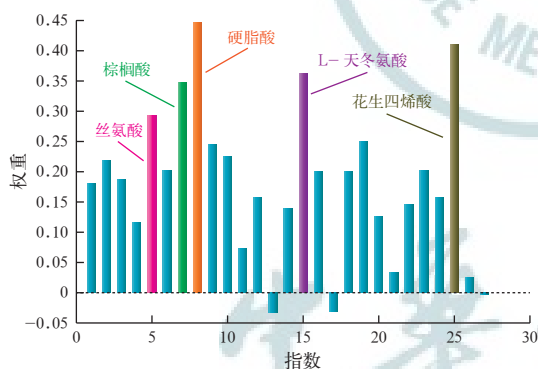


图 2 随机森林法分析百草枯中毒大鼠血浆代谢物变量权重图

3 讨论

近年来学术界围绕 PQ 的中毒机制、病情评估及其死亡危险因素进行了大量的研究^[9-11],但 PQ 中毒发生率及病死率仍均呈逐年增加的趋势^[12]。因此,寻找新的技术来快速诊断 PQ 中毒及探讨其治疗方法是当前亟需解决的难题。

目前诊断 PQ 中毒及判断预后的理想指标是检测血浆 PQ 水平^[13],但血浆高效液相色谱法(HPLC)检测 PQ 水平结果显示:血浆 PQ 水平于 24 h 后迅速下降,48 h 已降至 70 ng/mg 以下;病理检查显示,

中毒 3~7 d 后肝肾等器官才出现充血、水肿,这可能就是导致临床上患者血浆中未检测到 PQ 但仍发生死亡的原因之一^[14]。同时说明传统的检测方法在患者早期中毒诊断最关键时期的应用并不可靠。

代谢组学能够准确地反映生物体系的状态,目前国内外已有临床应用的报道,但对于 PQ 中毒在代谢组学领域的应用尚处于探索起步阶段。本研究通过 GC-MS 分析代谢组学技术结合中毒一般情况综合判定大鼠是否为急性 PQ 中毒,结果显示,在染毒 2 h 后大鼠表现痛苦,有明显的腹部抽动,呼吸急促,甚至口、鼻、眼角出血和少尿等中毒表现;PCA 及 PLS-DA 分析显示,此时大鼠血浆代谢轨迹与对照组相比也发生了明显偏移。大鼠染毒 24 h 较 2 h 血浆代谢分布差异更加明显,至 48 h 仍表现为反应差、进食差,但精神较前好转,代谢轨迹也开始向对照组靠近。说明 PQ 毒性剧烈,且可以在口服后迅速进入血液并随机体代谢分散到全身内脏器官,导致能量代谢及脂质代谢紊乱。通过随机森林法得出这些代谢轨迹明显异常的代谢物主要为丝氨酸、L-天冬酰胺、棕榈酸、硬脂酸、花生四烯酸。说明代谢组学技术可以充分体现毒物在体内毒性发作、发展及代谢的动态过程,且较传统检测方法更加敏锐、直接和可视化。

本研究通过随机森林法筛选出的 5 种潜在生物标志物中,丝氨酸是脂肪族的极性 α 氨基酸,属于哺乳动物体内的非必需氨基酸,与 L-天冬酰胺均属于生糖氨基酸,丝氨酸通过脱氨基作用转化为丙酮酸,L-天冬酰胺通过转化成草酰乙酸后参与机体的三羧酸循环。在 PQ 的毒性作用下,二者的含量显著升高,说明三羧酸循环增强,同时有学者认为 PQ 可以显著提高机体的磷酸戊糖途径^[15],该途径属于糖有氧氧化步骤中的重要分支,可产生大量还原型辅酶 II (NADPH) 参与机体氧化还原反应,故我们推测本研究 PQ 中毒组丝氨酸和 L-天冬酰胺较对照组显著增加,可能与大鼠 PQ 中毒后激活了 NADPH

氧化酶活性,导致活性氧簇(ROS)大量产生^[16],进而使磷酸戊糖途径增强有关。此外,本研究PQ中毒组花生四烯酸含量显著升高,棕榈酸、硬脂酸含量随时间延长而逐渐减少,说明机体内脂质代谢出现紊乱,这与目前多数学者认为PQ中毒机制是由于自由基导致的脂质膜层受损相一致。自由基一旦在体内散开作用,将导致细胞膜结构的改变并最终导致脂质过氧化反应^[17],造成包括肺脏在内的生物膜损伤以及不同程度的器官功能障碍,同时产生大量新的ROS和细胞毒性较高的丙二醛,在体内形成恶性循环^[18]。

综上所述,我们认为通过观察中毒后的一般表现,并结合PCA和PLS-DA分析早期血浆代谢轨迹图的变化以及随机森林法寻找丝氨酸、L-天冬酰胺、棕榈酸、硬脂酸、花生四烯酸这5种潜在生物标志物进行综合分析,可能有助于临床早期诊断PQ中毒,也可以更深层次与其他组学技术联合研究。

参考文献

- [1] Chen HW, Tseng TK, Ding LW. Intravenous paraquat poisoning [J]. J Chin Med Assoc, 2009, 72 (10): 547-550. DOI: 10.1016/S1726-4901(09)70426-5.
- [2] Li CB, Li XH, Wang Z, et al. Serum paraquat concentration detected by spectrophotometry in patients with paraquat poisoning [J]. World J Emerg Med, 2011, 2 (3): 179-184. DOI: 10.5847/wjem.j.1920-8642.2011.03.004.
- [3] 黎敏, 宋维. 619例急性农药中毒患者流行病学调查分析 [J]. 中华灾害救援医学, 2015, 3 (1): 16-19. DOI: 10.13919/j.issn.2095-6274.2015.01.005.
- [4] Li M, Song W. Epidemiological investigation and analysis on 619 cases of acute pesticide poisoning [J]. Chin J Disaster Med, 2015, 3 (1): 16-19. DOI: 10.13919/j.issn.2095-6274.2015.01.005.
- [5] 李铁刚, 张静萍, 赵敏, 等. 血必净注射液治疗百草枯中毒的临床观察 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2007, 14 (2): 122-123. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2007.02.021.
- [6] Li TG, Zhang JP, Zhao M, et al. Clinical observation of Xuebijing injection in the treatment of paraquat poisoning [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2007, 14 (2): 122-123. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2007.02.021.
- [7] 陆元兰, 周满红, 胡杰, 等. 漂白土洗胃联合清胰Ⅱ号导泻对口服百草枯中毒兔的治疗观察 [J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27 (4): 250-253. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.04.005.
- [8] Lu YL, Zhou MH, Hu J, et al. Therapeutic effects of gastric lavage with fuller earth combined with Qingyi II catharsis in treatment of oral paraquat poisoning in rabbits [J]. Chin Crit Care Med, 2015, 27 (4): 250-253. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.04.005.
- [9] Zhang N, Xie YP, Pang L, et al. Paraquat increases connective tissue growth factor expression and impairs lung fibroblast proliferation and viscoelasticity [J]. Hum Exp Toxicol, 2014, 33 (12): 1232-1240. DOI: 10.1177/0960327114524239.
- [10] 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.
- [11] Zhang WW. Progress in the diagnosis and treatment of acute paraquat poisoning [J]. Chin Crit Care Med, 2015, 27 (4): 242-243. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.04.002.
- [12] Robertson DG, Watkins PB, Reilly MD. Metabolomics in toxicology: preclinical and clinical applications [J]. Toxicol Sci, 2011, 120 Suppl 1: S146-170. DOI: 10.1093/toxsci/kfq358.
- [13] 邱贤克, 李章平, 廖心军, 等. 白陶土联合普蔡洛尔对百草枯中毒小鼠肺组织基质金属蛋白酶-9表达水平的影响 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2015, 22 (5): 478-481. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.05.007.
- [14] Qiu XK, Li ZP, Miao XJ, et al. The effect of Kaolin and propranolol on expression level of matrix metalloproteinase-9 in lung of paraquat intoxicated mice [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2015, 22 (5): 478-481. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.05.007.
- [15] 才权, 刘志. 急性百草枯中毒早期死亡相关因素分析 [J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26 (6): 379-382. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.06.003.
- [16] Cai Q, Liu Z. An analysis of relevant factors of early death in acute paraquat poisoning [J]. Chin Crit Care Med, 2014, 26 (6): 379-382. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.06.003.
- [17] 蒋臻, 许树云, 曹钰, 等. 血清乳酸评估急性百草枯中毒患者预后的意义 [J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25 (9): 519-522. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.09.003.
- [18] Jiang Z, Xu SY, Cao Y, et al. Prognostic significance of serum lactic acid in evaluation of acute paraquat poisoning patients [J]. Chin Crit Care Med, 2013, 25 (9): 519-522. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.09.003.
- [19] 李竞, 赵继华, 张泉, 等. 高分辨率CT评价磨玻璃密度影对急性百草枯中毒患者的预后价值 [J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27 (4): 270-273. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.04.009.
- [20] Li J, Zhao JH, Zhang Q, et al. The value of assessment of area of ground glass opacity in lungs cast by high-resolution computed tomography on the prognosis of patients with acute paraquat intoxication [J]. Chin Crit Care Med, 2015, 27 (4): 270-273. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.04.009.
- [21] Koo JR, Yoon JW, Han SJ, et al. Rapid analysis of plasma paraquat using sodium dithionite as a predictor of outcome in acute paraquat poisoning [J]. Am J Med Sci, 2009, 338 (5): 373-377. DOI: 10.1097/MAJ.0b013e3181b4deee.
- [22] 赵波, 菅向东, 张忠臣, 等. 百草枯染毒大鼠组织中毒物含量与脏器损伤的关系 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2010, 28 (3): 220-223. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-9391.2010.03.019.
- [23] Zhao B, Jian XD, Zhang ZC, et al. Relationship between paraquat tissue content and organ injury in paraquat poisoning rats [J]. Chin J Ind Hyg Occup Dis, 2010, 28 (3): 220-223. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-9391.2010.03.019.
- [24] Rui B, Shen T, Zhou H, et al. A systematic investigation of Escherichia coli central carbon metabolism in response to superoxide stress [J]. BMC Syst Biol, 2010, 4: 122. DOI: 10.1186/1752-0509-4-122.
- [25] Miller RL, Sun GY, Sun AY. Cytotoxicity of paraquat in microglial cells: Involvement of PKC δ - and ERK1/2-dependent NADPH oxidase [J]. Brain Res, 2007, 1167: 129-139. DOI: 10.1016/j.brainres.2007.06.046.
- [26] 刘刚, 宋冬梅, 江宇, 等. 血红素氧合酶-1在急性百草枯中毒小鼠肺组织中的表达及意义 [J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27 (4): 280-284. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.04.011.
- [27] Liu G, Song DM, Jiang Y, et al. Expression of heme oxygenase-1 in lung tissue of paraquat poisoned mice and its significance [J]. Chin Crit Care Med, 2015, 27 (4): 280-284. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.04.011.
- [28] Chabot F, Mitchell JA, Gutteridge JM, et al. Reactive oxygen species in acute lung injury [J]. Eur Respir J, 1998, 11 (3): 745-757. DOI: 10.1183/09031936.98.12061486.

(收稿日期: 2015-11-25)

(本文编辑: 孙茜, 李银平)