

5-氨基水杨酸通过 Nrf2-ARE 信号通路对百草枯中毒大鼠肾脏起保护作用

王瑜 周满红 陆元兰 喻安永 李建国

563000 贵州遵义,遵义医学院附属医院急诊科(王瑜、周满红、陆元兰、喻安永);519100 广东珠海,遵义医学院第五附属(珠海)医院急诊科(李建国)

通讯作者:李建国,Email:389557764@qq.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.11.001

【摘要】目的 探讨 5-氨基水杨酸(5-ASA)对百草枯(PQ)中毒大鼠肾脏的保护作用及机制。方法 将 24 只健康清洁级成年雄性 SD 大鼠按随机数字表法分为生理盐水(NS)对照组、5-ASA 对照组、PQ 模型组和 5-ASA 干预组,每组 6 只。采用一次性腹腔注射 2% PQ 溶液 20 mg/kg 复制 PQ 中毒大鼠模型;NS 对照组和 5-ASA 对照组腹腔注射等量 NS。5-ASA 对照组和 5-ASA 干预组分别于注射 NS 或 PQ 溶液后 2 h 一次性灌胃 1 mL 的 5-ASA (75 mg/kg);NS 对照组和 PQ 模型组灌入 1 mL 双蒸水。观察大鼠行为学改变;于实验开始后 24 h 采集大鼠右心室血,检测肾损伤标志物及氧化应激指标。取左肾组织,经苏木素-伊红(HE)染色后,于光镜下观察肾组织病理学改变;采用蛋白质免疫印迹试验(Western Blot)检测核因子相关因子 2(Nrf2)、血红素氧合酶-1(HO-1)蛋白表达。**结果** PQ 染毒 30 min 大鼠即出现明显的 PQ 中毒症状及体征;24 h 光镜下观察显示,肾小球毛细血管网淤血,肾小管上皮细胞肿胀,出现空泡变性、坏死,部分核固缩;与 NS 对照组比较,大鼠尿素氮(BUN)、血肌酐(SCr)、超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、过氧化氢酶(CAT)和还原型谷胱甘肽(GSH)水平均出现明显异常,肾组织 Nrf2 及 HO-1 蛋白表达明显升高。经 5-ASA 干预后,大鼠 PQ 中毒症状及肾组织病理学改变较 PQ 模型组明显改善;BUN、SCr 和 MDA 较 PQ 模型组明显降低 [BUN (mmol/L): 11.98 ± 1.81 比 18.56 ± 2.32, SCr (μmol/L): 30.67 ± 2.31 比 43.67 ± 9.02, MDA (μmol/L): 5.28 ± 0.43 比 6.81 ± 1.00], SOD 活性及 CAT、GSH 含量较 PQ 模型组明显升高 [SOD (kU/L): 125.49 ± 7.63 比 106.76 ± 7.94, CAT (ng/L): 30.68 ± 3.51 比 23.05 ± 1.55, GSH (μmol/L): 3.81 ± 0.44 比 3.14 ± 0.17], 而肾组织 Nrf2 和 HO-1 蛋白表达则均较 PQ 模型组进一步升高 [Nrf2 蛋白(灰度值): 0.76 ± 0.04 比 0.52 ± 0.03, HO-1 蛋白(灰度值): 0.56 ± 0.02 比 0.31 ± 0.02, 均 $P < 0.05$]。单纯给予 5-ASA 干预对大鼠行为学、肾组织病理学、肾损伤标志物及氧化应激指标均无明显影响,但可诱导肾组织 Nrf2 和 HO-1 蛋白表达明显升高,与 NS 对照组比较差异有统计学意义 [Nrf2 蛋白(灰度值): 0.78 ± 0.02 比 0.41 ± 0.04, HO-1 蛋白(灰度值): 0.51 ± 0.03 比 0.23 ± 0.01, 均 $P < 0.01$]。**结论** 5-ASA 可减轻 PQ 中毒导致的急性肾损伤(AKI),其机制可能与激活 Nrf2-抗氧化反应元件(ARE)信号通路有关。

【关键词】 5-氨基水杨酸; 百草枯; 中毒; 急性肾损伤; Nrf2-ARE 信号通路

基金项目: 国家自然科学基金(81460291);贵州省遵义市科技计划项目(2013-42)

Protective effect of 5-aminosalicylic acid on the kidney of paraquat poisoning rats by Nrf2-ARE signal pathway Wang Yu, Zhou Manhong, Lu Yuanlan, Yu Anyong, Li Jianguo

Department of Emergency, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi 563000, Guizhou, China (Wang Y, Zhou MH, Lu YL, Yu AY); Department of Emergency, Fifth Affiliated (Zhuhai) Hospital of Zunyi Medical College, Zhuhai 519100, Guangdong, China (Li JG)

Corresponding author: Li Jianguo, Email: 389557764@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the protective effect of 5-aminosalicylic acid (5-ASA) on renal injury poisoned by paraquat (PQ) in rats and its mechanism. **Methods** Twenty-four healthy clean male Sprague-Dawley (SD) rats were randomly divided into four groups: normal saline (NS) control group, 5-ASA control group, PQ model group and 5-ASA treatment group, with 6 rats in each group. The rat model of PQ poisoning was reproduced by intraperitoneal injection of 2% PQ solution 20 mg/kg, and the same volume of NS was given in NS control group and 5-ASA control group. Two hours later, the rats in 5-ASA control group and 5-ASA treatment group were intragastrically administered with 1 mL 5-ASA (75 mg/kg) for one time after NS or PQ administration, and those in NS control group and PQ model group were administered with 1 mL double distilled water. Behavioral changes were observed in rats. Then the rats were sacrificed at 24 hours after starting of the experiment for cardiac blood harvest which could be used to detect the biomarkers of renal injury and oxidative stress parameters. The kidney tissue was collected, and the hematein-eosin (HE) staining was conducted for observation of pathological changes in renal tissue, and protein expressions of Nrf2 and heme oxygenase-1 (HO-1) were determined by Western Blot. **Results** At 30 minutes after PQ poisoning, rats appeared obvious poisoning symptoms and signs. Twenty-four hours after PQ poisoned, hemocoel of glomerular capillary, swelling

of renal tubular epithelial cell and serious micronecrosis appeared under the light microscope. Compared with NS control group, blood urea nitrogen (BUN), serum creatinine (SCr), superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA), catalase (CAT) and glutathione (GSH) levels were significantly abnormal in PQ model group, and Nrf2 and HO-1 protein expressions in renal tissue were increased. After administration of 5-ASA, the morphological changes and pathological damage were mitigated as compared with those of PQ model group, the levels of BUN, SCr and MDA were decreased significantly [BUN (mmol/L): 11.98 ± 1.81 vs. 18.56 ± 2.32 , SCr ($\mu\text{mol/L}$): 30.67 ± 2.31 vs. 43.67 ± 9.02 , MDA ($\mu\text{mol/L}$): 5.28 ± 0.43 vs. 6.81 ± 1.00], and the SOD activity, CAT and GSH contents were significantly increased [SOD (kU/L): 125.49 ± 7.63 vs. 106.76 ± 7.94 , CAT (ng/L): 30.68 ± 3.51 vs. 23.05 ± 1.55 , GSH ($\mu\text{mol/L}$): 3.81 ± 0.44 vs. 3.14 ± 0.17], while the protein expressions of Nrf2 and HO-1 were further increased [Nrf2 protein (gray value): 0.76 ± 0.04 vs. 0.52 ± 0.03 , HO-1 protein (gray value): 0.56 ± 0.02 vs. 0.31 ± 0.02 , all $P < 0.05$]. Only 5-ASA intervention had no significant effect on behavior, pathology, renal injury markers and oxidative stress parameters, but it could induce the expressions of Nrf2 and HO-1 protein in renal tissue, which were significantly higher than those of NS control group [Nrf2 protein (gray value): 0.78 ± 0.02 vs. 0.41 ± 0.04 , HO-1 protein (gray value): 0.51 ± 0.03 vs. 0.23 ± 0.01 , both $P < 0.01$]. **Conclusion** 5-ASA attenuates the damage of acute renal injury (AKI) caused by PQ, which mechanism may be related with the activation of Nrf2-antioxidant response element (ARE) signaling pathway.

【Key words】 5-aminosalicylic acid; Paraquat poisoning; Acute kidney injury; Nrf2-ARE signaling pathway

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81460291); Zunyi Science and Technology Planning Program of Guizhou Province (2013-42)

百草枯(PQ)是一种剧毒季铵类除草剂,进入哺乳动物体内能迅速分布全身。肾脏是解毒器官,也是毒物损伤的主要靶器官,在肾脏功能正常的前提下,90% PQ可在12~24 h内经肾脏排出,PQ中毒患者急性肾损伤(AKI)发生率高达40%~60%^[1-2]。PQ中毒早期采取肾保护措施可改善患者的预后及疾病转归。目前已证实,氧化应激反应是PQ中毒致机体损伤的重要机制之一,核因子相关因子2-抗氧化反应元件(Nrf2-ARE)信号通路是机体重要的内源性抗氧化应激通路。有研究表明,过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)可与过氧化物酶体增殖物反应元件(PPRE)结合,从而调节Nrf2^[3]。5-氨基水杨酸(5-ASA)可作为PPAR γ 的合成配体激活PPAR γ ^[4]。鉴于此,本实验通过观察5-ASA对PQ中毒致AKI相关指标的影响,探讨5-ASA能否通过调节Nrf2-ARE信号通路对PQ中毒大鼠肾脏起到保护作用,为5-ASA用于PQ中毒临床救治提供依据。

1 材料与方法

1.1 实验材料:20% PQ溶液(南京红太阳生物化学有限责任公司);98.5% 5-ASA(北京百灵威科技有限公司)。超氧化物歧化酶(SOD)、还原型谷胱甘肽(GSH)、过氧化氢酶(CAT)、丙二醛(MDA)酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒以及兔抗大鼠Nrf2、血红素氧合酶-1(HO-1)抗体(武汉Elabscience公司)。

1.2 实验动物分组及模型建立:健康清洁级成年雄性SD大鼠24只,体重200~250 g,由第三军医大学实验中心提供,许可证号:SCXK(渝)2012-0005。按随机数字表法将大鼠分为生理盐水(NS)对照组、

5-ASA对照组、PQ模型组和5-ASA干预组,每组6只。将20% PQ溶液加双蒸水稀释为2% PQ溶液,避光保存,采用一次性左侧腹腔注射2% PQ溶液20 mg/kg复制PQ中毒大鼠模型;NS对照组和5-ASA对照组腹腔注射等量NS。5-ASA对照组和5-ASA干预组分别于注射NS或PQ溶液后2 h一次性灌胃5-ASA 75 mg/kg(稀释为1 mL);NS对照组和PQ模型组灌入1 mL双蒸水。模型建立过程中未达到模型标准或死亡的动物均予排除,再重新补充大鼠建立动物模型。

本实验中动物处置方法符合动物伦理学标准。

1.3 检测指标及方法:制模后30 min开始观察各组大鼠行为学变化;于实验开始后24 h开腹探查,并于腹腔注射10%水合氯醛充分麻醉大鼠后,采集心脏血并留取肾组织备检。

1.3.1 血清学指标检测:采用负压采血针刺入大鼠右心室采血5 mL,离心10 min,一部分上清液送遵义医学院附属医院检验科检测尿素氮(BUN)和肌酐(SCr)水平;另一部分上清液采用ELISA法检测SOD、MDA、CAT、GSH水平,按照试剂盒说明书要求操作。

1.3.2 肾组织病理学观察:取大鼠右侧全肾组织,于10%甲醛溶液中固定,脱水、石蜡包埋、切片,苏木素-伊红(HE)染色后,光镜下观察肾组织病理学改变。

1.3.3 蛋白质免疫印迹试验(Western Blot)检测肾组织Nrf2、HO-1蛋白表达:取右肾组织100 mg,按照试剂盒要求提取蛋白并进行定量,经上样、电泳、转膜、封闭,加入稀释后的一抗[3-磷酸甘油醛脱

氢酶(GAPDH)为1:1000,HO-1为1:800,Nrf2为1:300],孵育过夜后,洗膜、加入二抗继续孵育,洗膜、显色、曝光,用BandScan软件分析胶片灰度值,以目的蛋白与内参蛋白GAPDH的灰度值比值作为目的蛋白的表达量。

1.4 统计学处理:应用SPSS 17.0软件进行统计学分析,计量数据以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验和单因素方差分析, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 行为学观察:PQ染毒后30~60 min,大鼠出现不同程度的中毒症状,主要表现为:①精神倦怠、嗜睡、竖毛、易激惹、头部颤动、行走不稳;②呼吸急促、口周发绀、腹式呼吸、四肢末梢湿冷;③进食水减少、稀便、少尿,甚至无尿及血尿等。PQ染毒后24 h开腹探查:①腹腔有少量积液,胃肠充血、胀气,可见黏膜散在出血点、水肿、溃疡;②双肾颜色呈暗红色,包膜紧张,偶见出血点。经5-ASA干预后上述症状明显减轻。NS对照组及5-ASA对照组均无上述中毒症状及体征。

2.2 肾组织病理学改变(图1):PQ染毒后24 h,大鼠肾小球毛细血管网淤血明显,肾小管上皮细胞肿胀,管腔变窄,部分出现空泡变性、坏死,部分核固缩;而给予5-ASA干预后,肾小管上皮细胞肿胀,管腔狭窄,但未见坏死,肾组织病理学改变较PQ模型组明显减轻。NS对照组及5-ASA对照组肾组织未见异常。

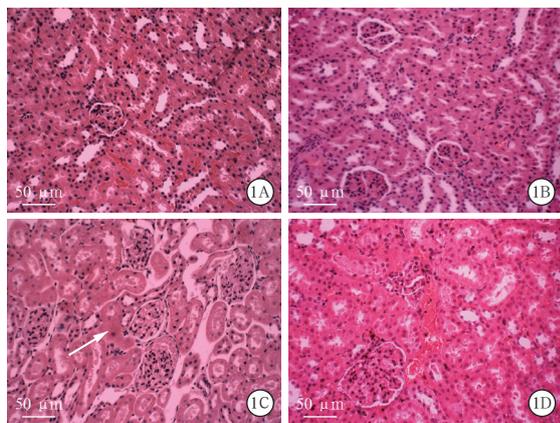


图1 光镜下观察各组大鼠24 h肾组织病理学改变 生理盐水(NS)对照组(A)及5-氨基水杨酸(5-ASA)对照组(B)肾组织结构清晰,未见明显水肿及充血;百草枯(PQ)中毒模型组(C)肾小管上皮细胞肿胀,管腔变窄,出现空泡变性、坏死(箭头所示);5-ASA干预组(D)肾小球毛细血管网淤血,肾小管上皮细胞肿胀,但病理学改变较PQ模型组明显减轻 HE染色 中倍放大

2.3 肾损伤标志物(表1):PQ染毒后,大鼠BUN、SCr水平均明显升高,与NS对照组比较差异有统计学意义(均 $P<0.05$);而给予5-ASA干预后,BUN和SCr均较PQ模型组明显下降(均 $P<0.01$)。单纯给予5-ASA干预对BUN、SCr无明显影响。

组别	动物数(只)	BUN(mmol/L)	SCr(μ mol/L)
NS对照组	6	5.38±0.16	29.33±2.08
5-ASA对照组	6	5.37±0.15	31.33±2.08
PQ模型组	6	18.56±2.32 ^a	43.67±9.02 ^b
PQ+5-ASA组	6	11.98±1.81 ^c	30.67±2.31 ^c

注:5-ASA为5-氨基水杨酸,BUN为尿素氮,SCr为血肌酐;与生理盐水(NS)对照组比较,^a $P<0.01$,^b $P<0.05$;与PQ模型组比较,^c $P<0.01$

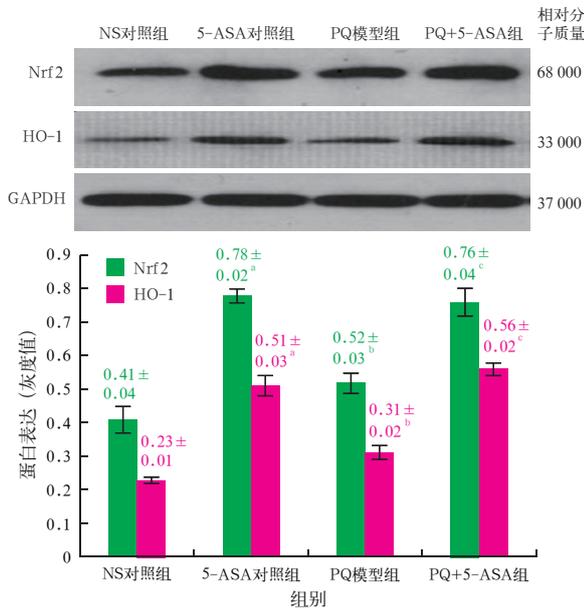
2.4 氧化应激指标(表2):与NS对照组比较,PQ染毒后大鼠SOD活性及CAT、GSH含量均明显下降,MDA含量明显升高(均 $P<0.01$);而给予5-ASA干预后,上述氧化应激指标均较PQ模型组明显改善(均 $P<0.05$)。单纯给予5-ASA干预对氧化应激指标无明显影响。

组别	动物数(只)	SOD(kU/L)	MDA(μ mol/L)
NS对照组	6	132.89±8.31	4.33±0.15
5-ASA对照组	6	133.31±9.65	4.27±0.13
PQ模型组	6	106.76±7.94 ^a	6.81±1.00 ^a
PQ+5-ASA组	6	125.49±7.63 ^b	5.28±0.43 ^b

组别	动物数(只)	CAT(ng/L)	GSH(μ mol/L)
NS对照组	6	31.63±0.85	5.05±0.25
5-ASA对照组	6	31.31±1.37	4.99±0.42
PQ模型组	6	23.05±1.55 ^a	3.14±0.17 ^a
PQ+5-ASA组	6	30.68±3.51 ^b	3.81±0.44 ^b

注:5-ASA为5-氨基水杨酸,SOD为超氧化物歧化酶,MDA为丙二醛,CAT为过氧化氢酶,GSH为还原型谷胱甘肽;与生理盐水(NS)对照组比较,^a $P<0.01$;与PQ模型组比较,^b $P<0.05$

2.5 肾组织Nrf2和HO-1的表达(图2):Western Blot检测结果显示,PQ染毒后24 h,大鼠肾组织Nrf2及HO-1蛋白表达均较NS对照组明显升高(均 $P<0.05$);而给予5-ASA干预后,肾组织Nrf2及HO-1蛋白表达则均较PQ模型组进一步升高(均 $P<0.01$)。单纯给予5-ASA干预亦可诱导Nrf2及HO-1蛋白表达明显升高,与NS对照组比较差异有统计学意义(均 $P<0.01$)。



Nrf2 为核因子相关因子 2, HO-1 为血红素氧合酶 -1, 5-ASA 为 5-氨基水杨酸, GAPDH 为 3-磷酸甘油醛脱氢酶; 与生理盐水(NS)对照组比较, ^a*P*<0.01, ^b*P*<0.05; 与百草枯(PQ)模型组比较, ^c*P*<0.01

图2 蛋白质免疫印迹试验(Western Blot)检测各组大鼠肾组织 Nrf2 和 HO-1 的蛋白表达

3 讨论

PQ 是一种剧毒的阳离子型除草剂,在酸性及中性溶液中较稳定,而在碱性溶液中易分解,可通过阻断绿色植物细胞内氧化型辅酶 II (NADP⁺) 转化为还原型辅酶 II (NADPH) 的光合作用,造成活性氧簇(ROS)大量积累,引起细胞死亡,从而起到快速除草的作用,被作为全球第二广泛应用的除草剂用于农业领域,但 PQ 毒性强、无特效解毒药、病死率高,在 2007 年被欧盟宣布禁止使用^[5-8]。

PQ 通过有机阳离子转运系统排泄,肾脏是排泄器官, PQ 中毒后首先出现损伤。PQ 造成肾毒性与氧化应激、炎症反应、细胞凋亡等密切相关,主要机制为: ① 氧化应激: PQ 进入机体后产生大量 ROS, 过量的 ROS 诱导氧化应激,破坏细胞大分子,导致组织损伤^[9]; ② 炎症反应: PQ 中毒后,炎性细胞浸润,导致肾小管细胞肿胀,空泡变性甚至坏死; ③ 细胞凋亡: PQ 通过激活天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶(caspase)介导的凋亡机制以及线粒体介导的内在途径导致肾小管上皮细胞凋亡^[10]; ④ 缺血/再灌注(I/R)损伤: PQ 中毒后,缺氧等刺激造成肾动脉间断收缩,而且大量液体从组织转移到胃肠腔,导致肾灌注减少; ⑤ 电荷屏障损伤: PQ 作为二价阳离子,与滤过膜上的阴离子结合,破坏电荷屏

障,导致蛋白尿及蛋白管型,加重肾小管病变^[11-12]。

BUN 是肾损伤特异性标志物,经肾小球滤过,可在各段肾小管重吸收,是人体蛋白质代谢的主要终末产物,其水平可反映早期肾功能损伤程度。SCr 是肌酸的分解产物,可准确反映肾功能损伤情况。在肾功能正常及肾损伤早期, BUN 及 SCr 均在正常范围;但当肾小球滤过率下降到正常值 50% 以下时,血清 BUN 及 SCr 值均升高^[13-16]。在本实验中, SCr 及 BUN 在 PQ 中毒后 24 h 较 NS 对照组增幅在 50% 左右,结合病理切片及中毒后行为学改变说明本实验成功建立了 PQ 致 AKI 模型;而给予 5-ASA 干预对 PQ 中毒造成的 AKI 在肾脏结构及功能上均具有保护作用。

SOD 活性可间接反映机体清除氧自由基的能力。MDA 是氧化应激的生物标志物,是脂质过氧化的主要产物,可间接反映细胞损伤程度及机体细胞受自由基攻击的严重程度^[11]。CAT 是过氧化物酶体的标志酶,其生物学功能为催化细胞内过氧化氢(H₂O₂)分解,是在生物演化过程中建立起来的生物防御系统的关键酶。GSH 是机体内最重要的非酶性抗氧化物,是衡量机体抗氧化能力的重要因素,主要作用为清除自由基、解毒等。在本实验中我们发现, PQ 中毒可抑制大鼠血清 SOD 活性和 CAT、GSH 含量,增加 MDA 含量,与其他研究结果一致^[17-18];经过 5-ASA 干预后,大鼠 SOD 活性和 CAT、GSH 含量均明显升高,MDA 含量明显降低,说明 5-ASA 在 PQ 中毒所致的 AKI 中具有抗自由基及协同氧化、抗氧化作用。

Nrf2 是一种重要的转录因子,作为机体参与氧化应激反应的敏感保护者,可以介导 II 相解毒酶、抗炎、抗氧化等基因表达,清除氧自由基,被视为抗氧化治疗的有效靶点^[19]。Nrf2 在维持内环境稳态中起着至关重要的作用。PQ 中毒后,机体产生大量 ROS,使 Nrf2 发生核转移,诱导多种抗氧化酶,如 SOD、CAT、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)和靶基因 HO-1 等的表达^[20-21]。HO-1 是血红素降解的限速酶,胆红素、胆绿素、一氧化碳(CO)等均是其分解产物,也具有抗氧化作用。HO-1 由 Nrf2 介导产生,在机体抗氧化、抑制细胞凋亡、抗炎中发挥重要作用。PQ 中毒后主要通过氧化还原反应造成机体损伤。目前通过体内外大量实验发现,小剂量短时间 PQ 中毒时,机体自身启动 Nrf2-ARE 信号通路,引起 Nrf2 基因及蛋白表达上调,但随着 PQ 中毒剂

量增加或中毒时间延长,机体发生严重的氧化应激反应,其自身 Nrf2 的活性及抗氧化基因的表达受到明显抑制^[19,22]。国外学者研究表明,AKI 时可激活 Nrf2 蛋白及基因的表达,而慢性肾损伤时由于发生严重氧化应激,导致机体 Nrf2 表达明显受抑^[23]。本实验结果显示,PQ 中毒后 24 h 肾组织中 Nrf2 和 HO-1 蛋白表达较 NS 对照组明显升高,说明 PQ 中毒后机体自身可启动内源性抗氧化应激通路,与以往研究结果相符^[24-25];在给予 5-ASA 干预后,肾组织中 Nrf2 及 HO-1 蛋白表达较 PQ 模型组进一步升高,说明 5-ASA 可以作为调节 Nrf2-ARE 信号通路的药物,通过上调 Nrf2 及 HO-1 的表达对 PQ 导致的肾损伤起到保护作用。

既往研究表明,高剂量水杨酸钠可有效降低促炎因子水平,清除 ROS,抑制髓过氧化物酶(MPO)活性,阻止血小板聚集,阻断细胞凋亡通路,对心、肝、肾等组织起到保护作用,有望成为 PQ 中毒的一种有效治疗方法^[26]。另外有研究表明,在治疗溃疡性结肠炎过程中,长期大量使用 5-ASA 可导致少数患者发生肾损害^[27]。本实验结果显示,75 mg/kg 的 5-ASA 可以减轻 PQ 中毒导致的 AKI,且未发现对肾脏造成损害。目前还未发现治疗 PQ 中毒及减缓或阻止疾病进展的特效药,因此对于 PQ 中毒解毒药物的研究仍有很大的需求。从本研究中我们发现,5-ASA 对 PQ 中毒造成的 AKI 具有保护作用,可以考虑应用于临床 PQ 中毒患者的治疗,但对于 5-ASA 在临床中的用药剂量及用药时间还需进一步研究。

综上,氧化应激反应在 PQ 导致的 AKI 中发挥重要作用,5-ASA 可能通过调节 Nrf2-ARE 信号通路减轻 PQ 中毒导致的 AKI。由于 PQ 中毒机制复杂,体内不仅有抗氧化通路,还有抗凋亡等其他通路,调节机体 Nrf2-ARE 信号通路在 PQ 中毒中可以发挥多大作用,以及机体长时间调节 Nrf2-ARE 信号通路是否造成不良后果,尚有待进一步探讨。

参考文献

- [1] 郑丹,吴斌,卢中秋.急性百草枯中毒肾损伤机制及治疗进展[J].医学研究杂志,2015,44(4):167-169. DOI: 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.04.047.
- [2] Zheng D, Wu B, Lu ZQ. Mechanism and treatment progress of renal injury induced by acute paraquat poisoning [J]. J Med Res, 2015, 44(4): 167-169. DOI: 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.04.047.
- [3] 曹玉芳,李景辉,欧宗兴,等.二烯丙基硫化物可下调百草枯中毒大鼠肺组织核转录因子- κ B 蛋白及肿瘤坏死因子- α mRNA 表达[J].中华危重病急救医学,2015,27(4):274-279. DOI: 10.3760/ema.j.issn.2095-4352.2015.04.010.
- [4] Cao YF, Li JH, Ou ZX, et al. Inhibition of pulmonary nuclear factor- κ B and tumor necrosis factor- α expression by diallyl sulfide in rats with paraquat poisoning [J]. Chin Crit Care Med, 2015, 27(4): 274-279. DOI: 10.3760/ema.j.issn.2095-4352.2015.04.010.
- [5] Kawano Y, Akamatsu A, Hayashi K, et al. Activation of a Rac GTPase by the NLR family disease resistance protein Pit plays a critical role in rice innate immunity [J]. Cell Host Microbe, 2010, 7(5): 362-375. DOI: 10.1016/j.chom.2010.04.010.
- [6] 陈慧. 5-氨基水杨酸对急性百草枯中毒治疗作用的实验研究[D].石家庄:河北医科大学,2014.
- [7] Chen H. Experimental study on the therapeutic effect of 5-aminosalicylic acid on acute paraquat poisoning [D]. Shijiazhuang: Hebei Medical University, 2014.
- [8] Suntres ZE. Role of antioxidants in paraquat toxicity [J]. Toxicology, 2002, 180(1): 65-77. DOI: 10.1016/S0300-483X(02)00382-7.
- [9] 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/ema.j.issn.2095-4352.2015.04.005.
- [10] 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/ema.j.issn.2095-4352.2015.04.005.
- [11] 卢中秋.急性百草枯中毒的救治:任重道远[J].中华危重病急救医学,2015,27(4):241. DOI: 10.3760/ema.j.issn.2095-4352.2015.04.001.
- [12] Lu ZQ. The treatment of acute paraquat poisoning: a long and hard way [J]. Chin Crit Care Med, 2015, 27(4): 241. DOI: 10.3760/ema.j.issn.2095-4352.2015.04.001.
- [13] Amirshahrokhi K, Khalili AR. Carvedilol attenuates paraquat-induced lung injury by inhibition of proinflammatory cytokines, chemokine MCP-1, NF- κ B activation and oxidative stress mediators [J]. Cytokine, 2016, 88: 144-153. DOI: 10.1016/j.cyto.2016.09.004.
- [14] Melegari SP, Perreault F, Costa RH, et al. Evaluation of toxicity and oxidative stress induced by copper oxide nanoparticles in the green alga *Chlamydomonas reinhardtii* [J]. Aquat Toxicol, 2013, 142-143: 431-440. DOI: 10.1016/j.aquatox.2013.09.015.
- [15] Hong GL, Liu JM, Zhao GJ, et al. The reversal of paraquat-induced mitochondria-mediated apoptosis by cycloartenyl ferulate, the important role of Nrf2 pathway [J]. Exp Cell Res, 2013, 319(18): 2845-2855. DOI: 10.1016/j.yexcr.2013.08.005.
- [16] Chan BS, Lazzaro VA, Seale JP, et al. The renal excretory mechanisms and the role of organic cations in modulating the renal handling of paraquat [J]. Pharmacol Ther, 1998, 79(3): 193-203. DOI: 10.1016/s0163-7258(98)00015-1.
- [17] 李庆,宋学君,李志军.血必净联合前列地尔治疗糖尿病肾病的临床疗效观察[J].中国中西医结合急救杂志,2016,23(3):291-293. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.03.017.
- [18] Li Q, Song XJ, Li ZJ. Clinical observation on therapeutic effect of Xuebijing combined with alprostadil for treatment of diabetic nephropathy [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2016, 23(3): 291-293. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.03.017.
- [19] Yoon SP, Han MS, Kim JW, et al. Protective effects of chitosan oligosaccharide on paraquat-induced nephrotoxicity in rats [J]. Food Chem Toxicol, 2011, 49(8): 1828-1833. DOI: 10.1016/j.fct.2011.04.036.
- [20] 王亿平,戴昭秋,王东,等.中药清肾颗粒对肾纤维化大鼠黏着斑激酶-Ras-丝裂素活化蛋白激酶信号转导通路的干预作用[J].中国中西医结合急救杂志,2015,22(1):28-32. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.01.13.
- [21] Wang YP, Dai ZQ, Wang D, et al. The interference effect of traditional Chinese medicine Qingshen granule on signal transduction pathway of focal adhesion kinase-Ras-mitogen activated protein kinase in rats with renal fibrosis [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2015, 22(1): 28-32. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.01.13.
- [22] Liu B, Cao B, Zhang D, et al. Salvianolic acid B protects against paraquat-induced pulmonary injury by mediating Nrf2/Nox4 redox balance and TGF- β 1/Smad3 signaling [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2016, 309: 111-120. DOI: 10.1016/j.taap.2016.08.004.
- [23] 吕赛平,徐炎良,邹学森.肾小球滤过率测定方法的研究进展[J].实用检验医师杂志,2014,6(2):121-123. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2014.02.015.
- [24] Lyu SP, Xu YL, Zou XS. Research progress in determination methods of glomerular filtration rate [J]. Chin J Clin Pathol, 2014, 6(2): 121-123. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2014.02.015.
- [25] Zhao F, Shi D, Li T, et al. Silymarin attenuates paraquat-induced

- lung injury via Nrf2-mediated pathway *in vivo* and *in vitro* [J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2015, 42 (9): 988-998. DOI: 10.1111/1440-1681.12448.
- [18] Amirshahrokhi K, Khalili AR. Carvedilol attenuates paraquat-induced lung injury by inhibition of proinflammatory cytokines, chemokine MCP-1, NF- κ B activation and oxidative stress mediators [J]. Cytokine, 2016, 88: 144-153. DOI: 10.1016/j.cyto.2016.09.004
- [19] Ding YW, Zhao GJ, Li XL, et al. SIRT1 exerts protective effects against paraquat-induced injury in mouse type II alveolar epithelial cells by deacetylating NRF2 *in vitro* [J]. Int J Mol Med, 2016, 37 (4): 1049-1058. DOI: 10.3892/ijmm.2016.2503.
- [20] Kumar V, Kalita J, Bora HK, et al. Relationship of antioxidant and oxidative stress markers in different organs following copper toxicity in a rat model [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2016, 293: 37-43. DOI: 10.1016/j.taap.2016.01.007.
- [21] 王瑜, 蒋世荣, 喻安永, 等. Nrf2 信号通路在肾脏疾病的研究进展 [J]. 临床急诊杂志, 2016, 17 (10): 812-815. DOI: 10.13201/j.issn.1009-5918.2016.10.022.
- Wang Y, Jiang SR, Yu AY, et al. Advances of Nrf2 signaling pathway research in renal diseases [J]. J Clin Emerg, 2016, 17 (10): 812-815. DOI: 10.13201/j.issn.1009-5918.2016.10.022.
- [22] 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.
- 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.
- [23] Saito H. Toxicopharmacological perspective of the Nrf2-Keap1 defense system against oxidative stress in kidney diseases [J]. Biochem Pharmacol, 2013, 85 (7): 865-872. DOI: 10.1016/j.bcp.2013.01.006.
- [24] Izumi Y, Yamamoto N, Matsushima S, et al. Compensatory role of the Nrf2-ARE pathway against paraquat toxicity: Relevance of 26S proteasome activity [J]. J Pharmacol Sci, 2015, 129 (3): 150-159. DOI: 10.1016/j.jphs.2015.09.003.
- [25] Liu B, Cao B, Zhang D, et al. Salvianolic acid B protects against paraquat-induced pulmonary injury by mediating Nrf2/Nox4 redox balance and TGF- β 1/Smad3 signaling [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2016, 309: 111-120. DOI: 10.1016/j.taap.2016.08.004.
- [26] Dinis-Oliveira RJ, Pontes H, Bastos ML, et al. An effective antidote for paraquat poisonings: the treatment with lysine acetylsalicylate [J]. Toxicology, 2009, 255 (3): 187-193. DOI: 10.1016/j.tox.2008.10.015.
- [27] Skalova S, Dedek P, Pozler O, et al. Mesalazine-induced interstitial nephritis [J]. Ren Fail, 2009, 31 (2): 159-161. DOI: 10.1080/08860220802595922.

(收稿日期: 2017-08-16)

• 学术活动预告 •

2017 年国际急诊医学大会通知

2017 年国际急诊医学大会将于 11 月 24 日至 25 日在阿联酋迪拜召开。

- 大会源流:** 急诊医学是一个充满活力和多样化的领域。国际急诊医学大会是急诊医学行业每年举办一次的急诊医学盛会, 为急救药品的现行做法和专业的全球发展提供研讨和交流的平台。本次会议的主题为“知识、行动和责任”, 通过演讲、座谈等方式交流急诊医学现今发展方向和发展成果, 推动急诊医学的进步和创新, 为广大患者提供最好的医疗急救的可能。
- 组织单位:** 联合国际医院协作中心
- 活动地点:** 阿联酋迪拜
- 出团时间:** 2017 年 11 月 23 日至 27 日
- 报名程序:** ① 大会注册费: 300 欧元(包含会议入场券、会议期间的茶歇、大会资料, 并作为参加学术考察代表的手续办理); ② 参会代表即日起可接受报名, 由我方联系大会主办单位发出书面邀请, 安排申请签证。
- 联系人:** 高老师, 电话: 010-56126719, 邮箱: hongshengtianxia@sina.cn, 网址: www.aihcc.com

2018 年第 38 届国际重症监护和急诊医学大会通知

2018 年第 38 届国际重症监护和急诊医学大会将于 3 月 20 日至 23 日在比利时布鲁塞尔召开。

- 大会源流:** 国际重症监护和急诊医学大会是由 Erasme 大学附属医院, 布鲁塞尔自由大学重症监护急救医学院及比利时重症监护和急诊医协会共同建立的。该会议每年 3 月举行, 自 1980 年开始, 该会议已被确立为其行业中最大的会议之一, 目前吸引了超过 6 090 名来自世界各地的人士参加。
- 主办单位:** 国际重症监护和急诊医学大会
- 组织单位:** 联合国际医院协作中心
- 活动地点:** 比利时布鲁塞尔
- 出团时间:** 2018 年 3 月 19 日至 25 日
- 报名程序:** ① 大会注册费: 2018 年 1 月 10 日前 390 欧元, 2018 年 2 月 28 日前 475 欧元, 2018 年 2 月 28 日后 490 欧元(包含会议入场券、会议期间的茶歇、大会资料, 并作为参加学术考察代表的手续办理); ② 参会代表, 即日起可接受报名, 由我方联系大会主办单位发出书面邀请, 安排申请签证。
- 联系人:** 高老师, 电话: 010-80877099, 邮箱: hongshengtianxia@sina.cn, 网址: www.aihcc.com