

Research Progress on Mechanism and Treatment of Pulmonary Fibrosis Caused by Paraquat Poisoning

Guochang Yuan Jinnong Zhang*

Department of Emergency Medicine, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei, 430000, China

Abstract

Paraquat (PQ) poisoning is one of the most common clinical emergency poisonings. Due to the characteristics of PQ gathering in the lungs, lung damage caused by PQ poisoning, including pulmonary fibrosis, is an important cause of disability or death. This paper reviews the mechanism and treatment of pulmonary fibrosis caused by PQ poisoning. Pathogenesis includes alveolar injury, oxidative stress, inflammatory response, abnormal gene expression, and extracellular matrix accumulation. The treatment strategy focuses on reducing the absorption of toxins, using hormones and immunosuppressants, antioxidant drugs, bone marrow mesenchymal stem cells, estrogen etc. In the future, the research of specific antibodies against PQ may become one of the hot spots in the treatment of PQ.

Keywords

paraquat; poisoning; pulmonary fibrosis; mechanism; treatment

百草枯中毒致肺纤维化机制与治疗研究进展

袁国昌 张劲农*

华中科技大学同济医学院附属协和医院急诊医学科, 中国·湖北 武汉 430000

摘要

百草枯(PQ)中毒是临床最常见的急诊中毒症之一,由于PQ聚集于肺脏的特点,PQ中毒造成的肺损伤包括肺纤维化是导致PQ中毒致残或致死的重要原因。论文综述了PQ中毒引起肺纤维化的机制与治疗现状。发病机制包括肺泡损伤、氧化应激、炎性反应、基因表达异常和细胞外基质累积等,治疗策略的重点在于减少毒物吸收,采用激素及免疫抑制剂、抗氧化药物、骨髓间充质干细胞、雌激素等。未来针对PQ的特异性抗体研究可成为治疗PQ的热点之一。

关键词

百草枯; 中毒; 肺纤维化; 机制; 治疗

1 引言

百草枯(Paraquat, PQ)是一种具有接触杀伤性和全植株作用的农业用除草剂,由于可被杂草等植物迅速吸收并导致其枯萎死亡,在农业生产中得到了广泛应用,在中国农药市场中占有较大市场^[1]。与此同时,PQ中毒现已经成为中国最常见的农药中毒之一^[2],据统计,PQ口服中毒的死亡率最高可达95%,肺脏是PQ中毒的主要受累器官,主要病理改变为暴发性肺纤维变性,可导致呼吸衰竭并引发死亡^[3]。目前,国内外尚无关于PQ中毒的特效解毒剂,临床综合治疗措施主要为洗胃、导泻、利尿和血液透析,但效果欠佳,

开展PQ中毒的肺纤维化的机制研究并提出新型治疗策略对减少PQ中毒致死致残具有极重要的实际意义。本文综述了当今在PQ中毒导致肺纤维化方面的机制及临床治疗方法,为PQ的肺纤维化基础研究和临床治疗提供探索方向和治疗思路。

2 百草枯中毒的生理病理机制

2.1 理化特性

提纯后的PQ呈白色晶体状,分子式为 $C_{12}H_{14}N_2Cl_2$,相对分子质量为257.16。PQ易溶于水,在酸性介质中不易被破坏,市场上用作商品的PQ剂型为20%的水溶液和粉剂,有剧毒。在土壤环境中,PQ可被微生物充分降解,因而具有环保、有效、实用性强等诸多优点^[4]。

2.2 代谢途径

常见的引起PQ中毒的方式包括经呼吸道、消化道、皮肤接触吸收。PQ在摄入后0.5小时到2小时时间内血浆浓

【作者简介】袁国昌(1993-),男,中国湖北武汉人,硕士,从事急诊医学研究。

【通讯作者】张劲农(1961-),男,中国湖北武汉人,博士,主任医师,从事急诊医学研究。

度达到峰值。由于具有含氧量较大、抗氧化功能较弱以及特异性摄取 PQ 的特点, 肺脏往往是机体发生 PQ 中毒后大量毒素囤聚的主要器官, 其百草枯浓度在 5-7 小时达到峰值。其次是肝脏、肾脏、甲状腺和肌肉等器官组织。人体缺少降解 PQ 的生化反应途径, 肾脏是 PQ 吸收后唯一的排出途径, 超过 90% 的 PQ 可在 24 小时内经由肾脏以及粪便排出^[5]。

3 百草枯中毒致肺纤维化的发病机制

3.1 肺泡损伤

在机体内, PQ 通常在肺脏聚集并造成严重的肺损伤。目前, 对于 PQ 中毒造成肺损伤以及急性肺纤维化的机制仍在研究之中, 根据现有的镜下观察结果, PQ 破坏的主要机体组织为肺泡上皮^[6], PQ 中毒会引起弥漫性肺泡上皮细胞受损和 II 型肺泡细胞凋亡。在动物试验中, 研究者给大鼠注射 PQ6 小时后, 肺泡上皮细胞出现空泡, 肺泡壁断裂, 伴有炎性细胞浸润和胶原沉积; 注射 PQ 48 小时后, 肺泡内出现红细胞, 大量炎性细胞浸润, 并有大量胶原沉积, 胶原纤维增多; 注射 PQ168 小时后, 广泛炎性细胞浸润伴有弥漫性肺出血, 胶原纤维进一步增多。在染毒组大鼠肺组织中会出现大量炎性细胞、肺泡间隔断裂以及弥漫性肺出血^[7]。

3.2 氧化应激

由于 PQ 具有电子受体的特性, 在与细胞接触时能够发生氧化还原反应, 从而在细胞表面、细胞质和细胞器等各层面诱导诸如过氧化氢 (Hydrogen peroxide, H_2O_2)、超氧化物自由基等大量活性基团的生成, 破坏细胞膜和细胞器膜的脂质成分, 并且 PQ 在诱导氧化还原反应的过程中大量消耗了细胞内的还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)、细胞色素 P450 还原酶等多种生理反应重要酶类, 进一步加剧 H_2O_2 和超氧化物自由基的堆积。 H_2O_2 、超氧化物自由基通过歧化作用生成的羟自由基可能是造成肺泡上皮细胞损伤的最主要原因, 导致肺泡上皮细胞变性坏死, 减少肺泡的表面活性物质, 从而发生肺泡膨胀^[8]。

3.3 炎症反应

当过量 PQ 囤积在肺部造成肺泡上皮细胞变性坏死, 肺间质容量扩大时, 可导致肺内多种炎性细胞大量浸润, 引起肺部炎症反应。中性粒细胞、激活的浆细胞、T 细胞、淋巴细胞和巨噬细胞等可释放大量炎性因子, 如肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor, TNF- α)、白细胞介素-1 (Interleukin, IL-1) 以及干扰素- γ 等, 导致核转录因子- κ B (Nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 等信号通路被激活, 进一步加剧炎性细胞的浸润和炎性因子的释放, 不断加重炎症反应程度, 破坏正常肺组织结构^[9]。与此同时, 炎性因子还可诱导转化生长因子- β 1 (Transforming growth factor- β ,

TGF- β 1) 表达, 导致大量成纤维细胞增殖浸润于肺间质, 并最终造成肺纤维化的形成^{[10][11]}。有研究指出, 转化生长因子- β 1 与缺氧诱导因子-1 α (Hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α) 以及 PQ 中毒诱导肺纤维化中的 Snail 和 β -catenin 呈正相关, 后两者是除 TGF- β 1 之外的另外两种 EMT 促进细胞因子^[12]。

3.4 基因表达异常

缺氧诱导因子-1 α (Hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α) 是在细胞代谢、炎症反应和肿瘤发生时在缺氧条件下的关键介质因子, 在纤维化疾病中可能发挥重要作用。研究表明, 上皮间质转化 (Epithelial mesenchymal transition, EMT) 参与了纤维化的发生和进展, 且 HIF-1 α 可促进肺泡上皮细胞向成纤维细胞的转化, 是 PQ 中毒引发肺纤维化 EMT 过程的关键因子^[13]。EMT 相关调节因子主要包括 Snail 和 β -catenin 蛋白, Snail 作为一类锌指转录因子, 可通过激活 E-钙粘蛋白、紧密连接蛋白 1、occludin 蛋白和 ZO-1 的表达触发 EMT; β -catenin 蛋白则是经典 Wnt 信号通路的主要介质之一, 在调节细胞增殖和分化方面发挥重要作用, 在 EMT 过程中可与 E-钙粘蛋白/ β -catenin 蛋白细胞膜复合物分离, 在细胞质中积累并转移到细胞核中, 通过与 T 细胞因子/淋巴增强子 (T cell factor/lymphoid enhancer factor, TCF/LEF) 结合充当转录共激活因子家族, 以促进诱导 EMT 的基因转录^[14,15]。

3.5 细胞及细胞外基质重构成

动物试验结果表明, 在 PQ 中毒诱导的早期肺纤维化中, HIF-1 α 可能通过 Snail 和 β -catenin 蛋白途径调节 EMT, 从而导致肺纤维化的产生。由于 PQ 中毒引发肺泡上皮细胞凋亡坏死, 加上炎症反应可导致成纤维细胞和细胞外间质沉积, 涉及多个信号通路。细胞外间质的主要成分是胶原蛋白, 金属基质蛋白酶 (Matrix metalloproteinase, MMPs) 和组织金属蛋白酶抑制剂 (Tissue inhibitor of matrix metalloproteinases, TIMPs) 则是调节细胞外间质沉积和降解的关键性蛋白酶。在生理正常情况下, 细胞外基质与 MMPs/TIMPs 处于相对平衡的状态, 但在 PQ 中毒等病理状态下, TIMPs 表达升高, MMPs 表达受抑制, 从而导致细胞外基质分解减少, 不断累积导致肺纤维化生成^[16]。

4 百草枯中毒的治疗

4.1 减少毒物吸收

脱离中毒环境是降低 PQ 中毒严重程度的关键步骤。对于皮肤接触 PQ 导致中毒的患者应立即从患者身上去除污染衣物, 用肥皂等碱性洗涤剂彻底清洗接触 PQ 的局部皮肤, 以阻止皮肤继续吸收有毒成分^[17]。对于口服摄入 PQ 中毒的患者, 应尽早采取洗胃措施, 可单用温清水大于 5 L 洗胃,

也可采用1%白陶土溶液或2%碳酸氢钠溶液行洗胃处理,直到催吐后患者吐出清亮液体,液体无异味为止。洗胃后通常序贯吸附治疗,一般用5%漂白土混悬液、活性炭及双八面体蒙脱石,可以通过吸附患者胃内残余的PQ毒物降低疾病严重程度。有研究指出,白陶土对PQ有很强的吸附作用,可用于PQ中毒的前期洗胃治疗^[18]。对于肠道内集聚的PQ毒物,通常采用导泻手段予以清除,包括纯生理盐水、大黄、甘露醇联合氯化钠溶液、5%硫酸镁溶液或开塞露灌肠等一系列导泻方法。此外,由于PQ吸收入血迅速,在有条件的情况下可采用血液透析和血液灌流清除循环中的PQ毒物,尤其在血液中PQ浓度低于0.2 mg/L时采用血液灌流可有效降低毒物水平,起到保护肾脏,提高治愈率的效果^[19]。

4.2 激素及免疫抑制剂治疗

甲强龙和地塞米松是目前临床上治疗PQ中毒肺纤维化应用最多的糖皮质激素。由于在部分样本中发现摄入PQ后数周内仍可在肺组织中观察到高水平的PQ蓄积,因而部分学者推荐采用长期使用糖皮质激素的治疗策略^[20]。一些研究表明,延长糖皮质激素治疗时间有助于提高疗效,但另有部分研究认为糖皮质激素治疗对于PQ中毒无显著积极作用,因而关于糖皮质激素治疗PQ中毒肺损伤的治疗策略仍存在争议^{[21][22]}。Feng等通过动物试验提出,针对PQ中毒大鼠延长糖皮质激素脉冲治疗时间可有效改善急性肺损伤^[23]。同样的,Gao等通过回顾性分析发现,延长糖皮质激素脉冲治疗时间在临床也可降低中重度PQ中毒的死亡率^[24]。然而,Perriens等通过研究并提出,延长糖皮质激素脉冲治疗对PQ中毒呼吸衰竭和存活率的影响无显著统计学意义,这类异质性的产生可归因于变量的影响,如PQ剂量、糖皮质激素剂量和给药方式等,仍需进一步观察研究^[25]。此外,学者们亦在探讨采用肾上腺糖皮质激素和环磷酰胺联合免疫抑制应对PQ中毒肺纤维化的有效性。Li等采用文献分析法纳入3项肾上腺糖皮质激素和环磷酰胺联合治疗PQ中毒肺纤维化的观察性研究,共涉及164例患者,研究结果显示,接受肾上腺糖皮质激素和环磷酰胺联合治疗患者在死亡风险方面明显低于仅接受标准治疗护理的患者(RR=0.72, 95% CI为0.59~0.89),因而在标准治疗基础上加用肾上腺糖皮质激素环磷酰胺联合可能是PQ诱导肺纤维变性患者的有效治疗方法^[21]。Agarwal等同样采用文献研究方法评估免疫抑制疗法在治疗PQ中毒引起的肺损伤方面的疗效,在纳入分析的非随机研究和随机对照研究中,免疫抑制疗法在降低PQ中毒死亡率方面的相对危险分别为0.55(95% CI为0.39~0.77)和0.6(95% CI为0.27~1.34),四分之一的患者(95% CI为3~5)采用免疫抑制疗法治疗PQ中毒引起的肺损伤后疗效显著^[26]。

4.3 抗氧化治疗

由于肺纤维化可导致PQ中毒患者血氧含量下降,因而须通过吸氧避免低氧血症的发生。与此同时,由于PQ中毒引发氧化还原反应造成了大量自由基,对肺泡组织可造成严重损害,因此,抗氧化治疗是防止PQ中毒肺纤维化的重要治疗手段。研究发现,如维生素C、维生素E、还原型谷胱甘肽、乙酰半胱氨酸均是治疗PQ中毒氧自由基过度生成的有效拮抗剂^[27]。此外,氨溴索、乌司他丁、依达拉奉、血必净也能通过缓解氧化作用减少自由基形成,从而保护肺组织,减少PQ中毒肺纤维化的危害^[28-30]。

4.4 骨髓间充质干细胞治疗

由于PQ诱导肺纤维变性的潜在机制主要为炎症介导,且近年来由于骨髓来源的间充质干细胞具有抗炎和免疫抑制的作用,被认为是治疗纤维化疾病的潜在药物,已被用于PQ中毒肺纤维化的治疗研究。动物实验发现,早期注射骨髓间充质干细胞可以减轻PQ诱导的肺纤维变性,机制可能是骨髓间充质干细胞通过降低TGF- β 1水平、调节TIMP-1/mmp-9平衡、减轻炎症损伤和加速肺纤维变性降解,从而治疗PQ中毒导致的肺纤维化^[31]。此外,骨髓间充质干细胞可能抑制肺组织产生促炎性细胞因子,包括TNF- α 、IL-1 β 、IL-6和IL-10,最终缓解肺组织肺纤维变性^[32]。

4.5 雌激素治疗

雌激素作为一种甾体性激素,具有广泛的生物学活性,其中之一就是通过缓解氧化应激作用来保护细胞膜脂质成分,因此从理论上讲可以使用雌激素缓解PQ中毒导致的肺纤维化。王爱欣等采用动物试验探究了雌激素和抗雄激素对PQ中毒引发的肺纤维化的治疗效果,结果显示,雌激素对PQ导致的肺纤维化和肺损伤具有较好的疗效,其机制可能与雌激素受体的表达下降有关^[33]。

4.6 肾素-血管紧张素-醛固酮系统阻滞

研究发现,胃促胰酶可将血管紧张素(angiotensin, Ang) I转化为血管紧张素II,而血管紧张素II与肺纤维变性密切相关。胃促胰酶在百草枯中毒引起的肺纤维变性中所起的作用还不清楚,Lang等通过细胞实验研究了PQ对小鼠肺的成纤维细胞中的胃促胰酶、肾素-血管紧张素系统成分和胶原蛋白表达的影响。研究发现,PQ中毒可导致胃促胰酶和肺脏I型胶原蛋白mRNA表达显著增加。血管紧张素原mRNA表达和血管紧张素II水平在PQ处理后显著上调,并呈剂量依赖性,而血管紧张素转换酶活性和表达在成纤维细胞中无明显差异。PQ可促进血管紧张素II和I型胶原蛋白mRNA表达,而 α 平滑肌肌动蛋白、胃促胰酶蛋白和胃促胰酶siRNA抑制上述作用。因此,通过肾素-血管紧张素-醛固酮系统设计治疗方案,理论上可以缓解PQ中

毒引发的肺纤维化^[34]。

4.7 百草枯抗体治疗

关于 PQ 中毒的特异性抗体仍在研发中。Chen 等进行动物细胞实验，探究了特异性单克隆抗体和 Fab 片段对大鼠 II 型肺泡分离细胞悬液与 PQ 摄取、流出以及细胞毒性的影响，结果发现，PQ 特异性 Fab 片段能显著提高对照细胞的表观流出率，在存在特异性抗体的情况下，50 μmol/L 浓度的 PQ 细胞毒性明显减少了 56%~80%^[35]。Li 等探究了 PQ 单克隆抗体 1D6 对水样中 PQ 含量的影响，结果发现，单克隆抗体 1D6 具有较高的亲和力和灵敏度，亲和常数为 $5.4 \times 10^8 \text{ mol/L}$ ，检测极限为 0.02ng/mL，在没有试样预处理的情况下，改进的单克隆抗体平均回收率为 $83.15\% \pm 1.9\%$ ~ $94.49\% \pm 2.45\%$ ，变异系数为 1.40%~7.37%^[36]。

4.8 肺移植

Jiang 等分析了 8 例 PQ 中毒后选择肺移植治疗的案例，其中一名 26 岁的女性患者住院时摄入 20mL20% 的 PQ，中毒后第 58 天接受了全身麻醉下的双肺移植手术，结果十分成功。切除的肺组织病理检查显示双肺均存在广泛的肺纤维变性，即 PQ 中毒的典型病理改变。采用他克莫司（Tacrolimus）、皮质醇和霉酚酸酯抗排斥药物于术后治疗 46 天后出院^[37]。研究结果提示，适当的移植时间窗对于 PQ 中毒的预后至关重要，积极抗感染、改善供体受体适配并利用各种手段减少 PQ 在体内的蓄积量可提高肺移植的成功率。

5 结语

综上所述，就目前而言，由于高致残率和高致死率，PQ 中毒导致的肺纤维化仍是临床面临的难题之一。在条件有限的情况下，采用洗胃、导泻、吸氧等基础治疗方法仍不能有效减少 PQ 中毒所造成的危害，为了更加迅速、有效、安全地治疗 PQ 中毒，开发研究针对 PQ 的特效药物具有重要意义。未来针对 PQ 的特异性抗体研究可成为科研攻坚的热点之一。

参考文献

[1] 佚名.百草枯到底有多毒[J].方圆,2021(21):8.
 [2] 黄杨,徐云云,王倩梅,等.3681例成人急性中毒患者的临床资料分析[J].当代医学,2021,27(30):3-7.
 [3] 韩新飞,赵敏,张晓纲,等.急性百草枯中毒12例诊治分析[J].中国实用内科杂志,2005(7):652.
 [4] 朱良天.精细化学品大全·农药卷[M].杭州:浙江科学技术出版社,2000.
 [5] 刘鹏,梁宇光,何跃忠,等.百草枯中毒的基础研究及救治进展[J].中国工业医学杂志,2010,23(5):364.
 [6] 吕骁,张宏英,翁恒,等.尼达尼布对百草枯致老年小鼠肺纤维化的

保护作用及机制[J].中国老年学杂志,2019,39(16):4069-4072.

[7] MENG X X, LIU K, TAN J T, et al. The relationship of endoplasmic reticulum stress with paraquat induced lung fibrosis in rats[J]. Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue,2013,25(6):331-334.
 [8] YASAKA T, OKUDAIRA K, FUJITO H, et al. Further studies of lipid peroxidation in human paraquat poisoning[J]. Arch Intern Med,1986,146(4):681-685.
 [9] 彭晓东,陈骥,梁创.急性百草枯中毒后MODS患者血清TNF-α和IL-10的变化及意义[J].中国实用医药,2008(14):9-11.
 [10] RASOOLI R, POURGHOLAMHOSEIN F, KAMALI Y, et al. Combination Therapy with Pirfenidone plus Prednisolone Ameliorates Paraquat-Induced Pulmonary Fibrosis[J]. Inflammation,2018,41(1):134-142.
 [11] WóJCIK-PSZCZOŁA K, JAKIEŁA B, PLUTECKA H, et al. Connective tissue growth factor regulates transition of primary bronchial fibroblasts to myofibroblasts in asthmatic subjects[J]. Cytokine,2018(102):187-90.
 [12] 李莎,刘文.百草枯致肺纤维化动物模型、发病机制及抗纤维化治疗进展[J].药学服务与研究,2018,18(4):241-246.
 [13] LU J, QIAN Y, JIN W, et al. Hypoxia-inducible factor-1 α regulates epithelial-to-mesenchymal transition in paraquat-induced pulmonary fibrosis by activating lysyl oxidase[J]. Exp Ther Med,2018,15(3):2287-2294.
 [14] XIE H, TAN J T, WANG R L, et al. Expression and significance of HIF-1 α in pulmonary fibrosis induced by paraquat[J]. Exp Biol Med (Maywood),2013,238(9):1062-1068.
 [15] ZHU Y, TAN J, XIE H, et al. HIF-1 α regulates EMT via the Snail and β-catenin pathways in paraquat poisoning-induced early pulmonary fibrosis[J]. J Cell Mol Med,2016,20(4):688-697.
 [16] WANG B L, TU Y Y, FU J F, et al. Unbalanced MMP/TIMP-1 expression during the development of experimental pulmonary fibrosis with acute paraquat poisoning[J]. Mol Med Rep,2011,4(2):243-248.
 [17] 韦雄盛,赖安宁.急性百草枯中毒机制及治疗现状[J].右江民族医学院学报,2016,38(1):109-111.
 [18] 张志,张昊,景莉,等.不同浓度泥土悬液对百草枯吸附作用的研究[J].检验医学与临床,2011,8(23):2841-2842.
 [19] LI G Q, LI Y M, WEI L Q, et al. Comparison between kidney and continuous plasma perfusion for paraquat elimination[J]. Am J Med Sci,2014,348(3):195-203.
 [20] 菅向东,郭广冉,阮艳君,等.急性百草枯中毒治疗的临床研究[J].中华劳动卫生职业病杂志,2008(9):549-552.
 [21] LI L R, SYDENHAM E, CHAUDHARY B, et al. Glucocorticoid

- with cyclophosphamide for paraquat-induced lung fibrosis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*,2014(8):8084.
- [22] EDDLESTON M, WILKS M F, BUCKLEY N A. Prospects for treatment of paraquat-induced lung fibrosis with immunosuppressive drugs and the need for better prediction of outcome: a systematic review[J]. *Qjm*,2003,96(11):809-824.
- [23] FENG S Y, GAO J, WANG J, et al. Effects of prolonged methylprednisolone treatment after pulse therapy for paraquat-intoxicated rats[J]. *Hum Exp Toxicol*,2018,37(1):21-26.
- [24] GAO J, FENG S, WANG J, et al. Prolonged methylprednisolone therapy after the pulse treatment for patients with moderate-to-severe paraquat poisoning: A retrospective analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*,2017,96(25):7244.
- [25] PERRIENS J H, BENIMADHO S, KIAUW I L, et al. High-dose cyclophosphamide and dexamethasone in paraquat poisoning: a prospective study[J]. *Hum Exp Toxicol*,1992,11(2):129-134.
- [26] AGARWAL R, SRINIVAS R, AGGARWAL A N, et al. Immunosuppressive therapy in lung injury due to paraquat poisoning: a meta-analysis[J]. *Singapore Med J*,2007,48(11):1000-1005.
- [27] ZHI Q, SUN H, QIAN X, et al. Edaravone, a novel antidote against lung injury and pulmonary fibrosis induced by paraquat[J]. *Int Immunopharmacol*,2011,11(1):96-102.
- [28] 徐泽鹤,易佳佳.血必净注射液对急性百草枯中毒疗效观察[J].*亚太传统医药*,2013,9(6):180.
- [29] 李俊稷,李晓萍,邓朝霞,等.依达拉奉治疗百草枯中毒的临床研究[J].*重庆医学*,2014,43(34):4631.
- [30] 陈达,张洪颖,贾浩,等.乌司他丁保护百草枯中毒大鼠肺免受损伤的作用[J].*中国病理生理杂志*,2015,31(1):166-171.
- [31] HUANG H, LAN L Q, WU J Q, et al. Effect of bone marrow mesenchymal stem cells on paraquat-induced pulmonary fibrosis in rats[J]. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi*,2020,38(5):332-338.
- [32] CHEN J, SI L, ZHOU L, et al. Role of bone marrow mesenchymal stem cells in the development of PQ-induced pulmonary fibrosis[J]. *Mol Med Rep*,2019,19(4):3283-3290.
- [33] 王爱欣,燕宪亮,赵宁军,等.性激素对百草枯中毒所致急性肺损伤及肺纤维化保护作用的病理学研究[J].*中华肺部疾病杂志(电子版)*,2013,6(3):222-226.
- [34] LANG Y D, CHANG S F, WANG L F, et al. Chymase mediates paraquat-induced collagen production in human lung fibroblasts[J]. *Toxicol Lett*,2010,193(1):19-25.
- [35] CHEN N, BOWLES M R, POND S M. Prevention of paraquat toxicity in suspensions of alveolar type II cells by paraquat-specific antibodies[J]. *Hum Exp Toxicol*,1994,13(8):551-557.
- [36] LI Y, LIU L, KUANG H, et al. Preparing monoclonal antibodies and developing immunochromatographic strips for paraquat determination in water[J]. *Food Chem*,2020(311):125897.
- [37] JIANG W Z, CHEN Y Q, ZHANG Y L, et al. Lung transplantation in patients with paraquat poisoning: a case report and literature review[J]. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi*,2019,37(4):292-6.