· 基础论著 ·

硫辛酸干预急性百草枯中毒诱导大鼠肺纤维化的实验研究

田金飞 权伟合 向小卫 雷明慧 苗丽霞 付元元 谢莹 韩继媛

【摘要】 **目的** 探讨硫辛酸(LA)干预急性百草枯(PQ)中毒诱导大鼠肺纤维化的机制。**方法** 选择健康雄性 Sprage-Dawley 大鼠 144 只(2 月龄,体重 200 ~ 260 g),随机分正常组(A 组,24 只)和实验组(120 只)。A 组给予等量生理盐水灌胃,实验组给予 PQ 50mg/kg 灌胃诱导大鼠肺纤维化模型。建立模型后依据干预方法的不同分为五组:PQ 组(B 组,腹腔注射等量生理盐水)24 只;LA 大剂量组(C 组,腹腔注射 LA 100 mg· kg^{-1} · d^{-1})24 只;LA 中剂量组(D 组,腹腔注射 LA 60 mg· kg^{-1} · d^{-1})24 只;LA 小剂量组(E 组,腹腔注射 LA 30 mg· kg^{-1} · d^{-1})24 只;还原型谷胱甘肽(GSH)组(F 组,腹腔注射 GSH 200 mg· kg^{-1} · d^{-1})24 只。各组再按测试点不同分为 4 个亚组,6 只 1 笼,分别饲养(以苦味酸染色随机编号:颈后部 1、右前腿 2、左前腿 3、右后腿 4、左后腿 5、尾部 6)。在第 1、7、14 及 28 天测试点取此组肺组织检测 NO、NOS、TGF-β1 水平;取大鼠动脉血3 ml测定 NF-κB 水平。**结果** (1)各实验组肺组织 NO、NOS、NF-κB 在第 7 天时达到峰值,第 14、28 天时下降但仍高于 A 组,其中 B 组升高最显著,B 组与各个干预组在第 1、7、14、28 天各个观察点比较均具有统计学差异($P<0.01$);F 组与 C 组各个观察点均差异有统计学意义($P<0.05$),F 组与 D 组、E 组某些观察点偶有差异,差异不明显。(2)动脉血 TGF-β1 水平在第 14 天时达到峰值,此后开始下降,但仍高于正常对照组,其中 B 组升高最显著,B 组与 LA 各剂量组和 F 组各个检测点比较均具有统计学差异($P<0.05$);F 组与 C 组差异有统计学意义($P<0.05$),F 组与 D 组在第7、14、28 天差异有统计学意义($P<0.05$);F 组与 E 组在第 28 天差异有统计学意义,其余各观察点无统计学差异($P>0.05$)。**结论** LA 能减轻 PQ 诱导的肺纤维化,机制可能是其独特的抗氧化作用,一方面抑制 NF-κB 活性,通过 NF-κB-NOS-NO 信号通路减少氧自由基,抑制氧化应激;一方面降低 TGF-β1 表达,减轻肺纤维化。LA 具有脂溶性和水溶性,脂溶性能抑制细胞膜上的自由基,水溶性能与细胞液接触,可清除线粒体来源的自由基,减轻肺纤维化,改善肺功能。

【关键词】肺纤维化; 硫辛酸; 百草枯; NF-κB; 转化生长因子 β1

Lipoic acid inhibits the pulmonary fibrosis of rat induced in acute paraquat poisoning *TIAN Jin-fei, QUAN Wei-he, XIANG Xiao-wei, LEI Ming-hui, MIAO Li-xia, FU Yuan-yuan, XIE Ying, HAN Ji-yuan. ICU, Dongfeng Hospital, Hubei Medical College, Shiyan 442008, China*
Corresponding author: HAN Ji-yuan, Email: jiyuanhan@126.com

【**Abstract**】 **Objective** To explore possible protection mechanisms of α-LA on PQ-induced pulmonary fibrosis. **Methods** 144 healthy male Sprage-Dawley rats (2 weeks, body weights ranging between 200 and 260 g), randomly divided into two groups: normal control group (A group, $n=24$) and experimental group ($n=120$). Experimental group (50 mg/kg, intragastric administration) was administered to all rats of paraquat. Group A was given to equal dose of saline. Then experimental group can be divided into 5 groups based on the different methods of intervention: the B group ($n=24$, equal dose of saline, peritoneal injection), the C group ($n=24$, high doses LA, 100 mg· kg^{-1} · d^{-1}, peritoneal injection), the D group ($n=24$, moderate lipoic acid, 60 mg· kg^{-1} · d^{-1}, peritoneal injection), the E group ($n=24$, small lipoic acid, 30 mg· kg^{-1} · d^{-1}, peritoneal injection) and the F group ($n=24$, glutathione, 200 mg· kg^{-1} · d^{-1}, peritoneal injection). At the commencement of the experiment, arterial blood was taken about 3 ml to determine NF-κB, and the levels of NO, NOS, TGF-β1 were tested, which were measured at 1^{th}, 7^{th}, 14^{th} and 28^{th} day after PQ poisoned. **Results** (1) The levels of NO, NOS, NF-κB had reached peak at 7^{th} day. It was falling in 14^{th} and 28^{th} day little by little, but it was still higher than normal control group, one of the most

---

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2013.04.052

作者单位:442008 湖北十堰,湖北医药学院附属东风医院 ICU(田金飞、权伟合、向小卫、雷明慧、苗丽霞、付元元、谢莹);华中科技大学附属协和医院急诊科(韩继媛)

通讯作者:韩继媛,Email:jiyuanhan@126.com

significant increase in the PQ group. PQ group compared with each intervention groups at 1th,7th,14th and 28th each checkpoint,PQ group manifested significant difference ($P<0.01$);Compared GSH group and each dose LA group, LA big dose group of each checkpoint all significant difference ($P<0.05$),LA medium and small dose group had contributed to differences not obvious. (2) The level of TGF-β1 had peak at 14th day,it started to fall later,but it was still higher than normal control group, one of the most significant increase PQ. Compared with each LA groups and GSH group at each checkpoint,PQ group manifested significant deviation ($P<0.01$);compared with GSH group,big dose LA group showed up significant difference ($P<0.01$), in LA dose group of 7th, 14th, in 28th day showed significant difference($P<0.05$);the level of TGF-β1 in the small dose LA group had significant difference at the 28th day,other than the others checkpoints ($P>0.05$). **Conclusions** The results showed that PQ-induced pulmonary fibrosis can be alleviated by LA;the mechanism is possible related to its unique antioxidation. On one hand,LA can reduce NF-κB activity and scavenge oxygen free radicals by NF-κB-NOS-NO signal pathway to inhibit oxidative stress;on the other hand,it can inhibit the expression of TGF-β1,and to alleviate lung tissues fibrosis. LA shows the characteristics of fat-soluble and water-soluble,it is not only scavenging oxygen free radicals in cell membrane, but also removes the free radicals of mitochondrial origin. Thereby,LA can protect the lung tissues against lung fibrosis.

【**Key words**】 Pulmonary fibrosis; Thioctic acid; Paraquat; NF-kappaB; Transforming growth factor bata1

百草枯(paraquat,PQ)属有机杂环类接触性脱叶除草剂[1],目前广泛用于农业生产。PQ 对人畜毒性大,通过皮肤、消化道和呼吸道等多种途径吸收中毒,产生多系统、多器官毒性。我国是农业大国,务农人口多,机械化尚未普及,PQ 中毒患者不断上升,有文献报道临床死亡率高达 60% ~80%[2]。目前因无有效药物治疗,PQ 中毒预后差,幸存者多数演变成肺间质纤维化[3]。硫辛酸具有氧化型(lipoic acid,LA)和还原型(dihydrolipoic acid,DHLA)两种形态,本实验运用 PQ 中毒诱导大鼠肺纤维化,利用硫辛酸药物(LA)进行干预治疗并观察其疗效,探讨其可能机制。

材料与方法

一、实验动物、药物及配制

1. 实验动物:选择健康雄性 Sprage-Dawley 大鼠 144 只(2 月龄,体重 200 ~260 g),随机分正常组(A 组,24 只)和实验组(120 只)。A 组给予等量生理盐水灌胃,实验组给予 PQ 50 mg/kg 灌胃诱导大鼠肺纤维化模型。建立模型后依据干预方法的不同分为五组:PQ 组(B 组)24 只;LA 大剂量组(C 组)24 只;LA 中剂量组(D 组)24 只;LA 小剂量组(E 组)24 只;还原型谷胱甘肽(GSH)组(F 组)24 只。

2. 药品配制及给药方式:所有治疗药物 LA 及 GSH 均为全疗程,每日 1 次同一时间段给药。(1) 10 mg/ml PQ 溶液配制:取 20% PQ(水剂)2 ml,加入到注射用生理盐水 38 ml 中混匀,终浓度10 mg/ml,将大鼠称重后按 50 mg/kg 灌胃。(2)10 mg/ml LA 注射液配制:取 1 支 LA 注射液(20 ml:0.6 g)加入到注射用生理盐水 40 ml 中混匀,终浓度 10 mg/ml。按大鼠体重腹腔注射给药。(3)20 mg/ml GSH 注射液配制:取 1 支古拉定粉剂(0.6 g),注射用生理盐水 30 ml 溶解混匀,终浓度20 mg/ml。大鼠称重后按 200 mg/kg 腹腔注射给药。

二、建立模型和干预

实验组大鼠给予 PQ 50 mg/kg 灌胃,A 组等量注射用生理盐水灌胃作为阴性对照。在 PQ 染毒后 1 h,此时绝大多数实验组动物已出现 PQ 中毒反应(诊断参考动物实验 SIRS 诊断标准[4])。B 组腹腔注射等量注射用生理盐水作为阳性对照;C 组腹腔注射 LA 100 $mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$;D 组腹腔注射 LA 60 $mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$;E 组腹腔注射 LA 30 $mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$;F 组腹腔注射 GSH 200 $mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$。

三、肺泡炎和肺纤维化分级

根据 Szapiel 等[5]的方法确定肺泡炎和肺纤维化的程度。

1. 肺泡炎分级:0 级,无肺泡炎(-);1 级,肺泡炎轻度(+),病变范围<20%;2 级,肺泡炎中度(++),病变范围 20% ~50%;3 级,肺泡炎重度(+++),病变范围>50%。

2. 肺纤维化分级:0 级,无肺间质纤维化(-);1 级,肺间质轻度纤维化(+),病变范围<20%;2 级,肺间质中度纤维化(++),病变范围 20% ~50% 且肺泡结构紊乱;3 级,肺间质重度纤维化(+++),病变范围>50% 且肺泡融合,肺实质结构紊乱。

四、检测方法

利用 ELISA 试剂盒测定大鼠血 NF-κB、一氧化氮合酶(NOS)、一氧化氮(NO)和 TGF-β1。

五、统计学分析

采用 SPSS 18.0 统计软件对结果进行方差(ANOVA)分析,组间和组内数据采用多个样本均数间的多

重比较:LSD-*t* 检验和 SNK-*q* 检验,$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结　　果

1. 病理肺泡炎及肺纤维化量化分级(表 1,2):建立模型早期,肺组织以急性炎症为主,肺组织可见水肿、充血、出血和炎性细胞浸润,随着病程的进展,逐步以纤维化为主要表现,具体表现为成纤维细胞分化、增生,间质内及肺泡内胶原沉积。大体组织表现为肺失去正常外观,韧度增加,弹性降低,表面凸凹不平和条索装沟槽形成。

2. 大鼠血 NF-κB、NOS、NO 测定结果(表 3~5):数据分析显示,正常组大鼠 NF-κB、NOS、NO 各时间点无明显变化($P>0.05$);各实验组在第 1~7 天急性炎性反应期,NF-κB、NOS 的表达、NO 的产量明显升高;纤维化发展及纤维化期,其表达逐渐下降,但仍远高于正常组。这与 NF-κB-NOS-NO 通路的连锁反应相一致。A 组与各实验组比较有统计学差异($P<0.01$);B 组与各组比较有统计学差异($P<0.01$);F 组与 LA 各剂量组相互比较发现,只与 C 组差异有统计学意义($P<0.05$),与 D 组、E 组差异相对较小。

大鼠肺组织匀浆 TGF-β1 测定结果(表 6):可以分析出实验组建立模型成功,随着中毒时间的演进,大鼠肺组织 TGF-β1 含量逐步升高,至第 14 天达到高峰,至第 28 天时有所降低,可能与炎症消退和机体自身的代偿有关;其他各组各时间点与 A 组比较均有统计学差异($P<0.01$);各时间点干预组与 B 组比较,均有统计学差异($P<0.05$);C 组和 F 组 TGF-β1 表达有统计学

表 1　各组大鼠肺泡炎性分级(只)

组别	第 1 天				第 7 天				第 14 天				第 28 天			
	0 级	1 级	2 级	3 级	0 级	1 级	2 级	3 级	0 级	1 级	2 级	3 级	0 级	1 级	2 级	3 级
A 组	6	0	0	0	6	0	0	0	6	0	0	0	6	0	0	0
B 组	0	2	4	0	0	0	1	5	0	0	0	6	0	0	6	0
C 组	0	6	0	0	0	0	5	1	0	5	1	0	1	5	0	0
D 组	0	6	0	0	0	0	1	5	0	2	4	0	0	6	0	0
E 组	0	1	5	0	0	0	2	4	0	1	5	0	0	1	5	0
F 组	0	2	4	0	0	0	2	4	0	2	4	0	0	1	5	0

表 2　各组大鼠肺纤维化分级(只)

组别	第 1 天				第 7 天				第 14 天				第 28 天			
	0 级	1 级	2 级	3 级	0 级	1 级	2 级	3 级	0 级	1 级	2 级	3 级	0 级	1 级	2 级	3 级
A 组	6	0	0	0	6	0	0	0	6	0	0	0	6	0	0	0
B 组	6	0	0	0	0	0	4	2	0	0	2	4	0	0	0	6
C 组	6	0	0	0	0	5	1	0	0	2	4	0	0	1	5	0
D 组	6	0	0	0	0	3	3	0	0	0	6	0	0	0	5	1
E 组	6	0	0	0	0	2	4	0	0	0	5	1	0	0	4	2
F 组	6	0	0	0	0	1	5	0	0	0	4	2	0	0	3	3

表 3　各组大鼠血中 NF-κB 含量变化(pg/ml,$\bar{x}\pm s$)

组别	只数	第 1 天	第 7 天	第 14 天	第 28 天
A 组	6	16.30 ± 4.23	21.26 ± 4.52	19.61 ± 5.27	20.57 ± 5.83
B 组	6	95.51 ± 24.58^{a}	427.51 ± 56.58^{a}	394.65 ± 34.62^{a}	375.74 ± 27.53^{a}
C 组	6	44.71 ± 12.39^{abc}	204.51 ± 34.73^{abc}	180.37 ± 21.55^{abc}	54.53 ± 8.52^{abc}
D 组	6	58.62 ± 14.42^{ab}	274.57 ± 38.94^{abc}	224.71 ± 24.28^{abc}	94.37 ± 10.54^{abc}
E 组	6	69.22 ± 18.53^{ab}	308.26 ± 40.24^{ab}	251.66 ± 30.24^{ab}	102.37 ± 15.54^{abc}
F 组	6	70.63 ± 18.17^{ab}	324.36 ± 44.58^{ab}	283.31 ± 34.52^{ab}	124.55 ± 14.58^{ab}

注:与 A 组比较,$^{a}P<0.01$;与 B 组比较,$^{b}P<0.05$;与 F 组比较,$^{c}P<0.05$

表 4　各组大鼠血中 NOS 含量变化(pg/ml,$\bar{x}\pm s$)

组别	只数	第 1 天	第 7 天	第 14 天	第 28 天
A 组	6	13.60 ±4.26	12.60 ±5.32	16.54 ±4.47	14.25 ±4.61
B 组	6	97.53 ±23.68^{a}	346.72 ±43.58^{a}	243.62 ±32.44^{a}	158.42 ±31.58^{a}
C 组	6	34.81 ±10.48^{abc}	126.44 ±20.23^{abc}	84.51 ±13.56^{abc}	52.61 ±8.22^{abc}
D 组	6	54.57 ±14.52^{ab}	151.53 ±24.57^{abc}	114.33 ±15.32^{ab}	74.53 ±11.58^{abc}
E 组	6	68.51 ±15.47^{ab}	204.25 ±21.44^{ab}	132.64 ±24.56^{ab}	90.24 ±10.31^{abc}
F 组	6	70.42 ±18.53^{ab}	214.74 ±21.64^{ab}	164.53 ±18.52^{ab}	125.42 ±11.47^{ab}

注:与 A 组比较,$^{a}P<0.01$;与 B 组比较,$^{b}P<0.05$;与 F 组比较,$^{c}P<0.05$

表 5　各组大鼠血中 NO 含量变化(μmol/L, $\bar{x}\pm s$)

组别	只数	第 1 天	第 7 天	第 14 天	第 28 天
A 组	6	32.46 ±7.58	28.51 ±6.25	26.35 ±5.64	24.54 ±4.57
B 组	6	108.51 ±24.36^{a}	357.58 ±40.58^{a}	246.51 ±33.61^{a}	194.67 ±27.63^{a}
C 组	6	62.47 ±10.42^{abc}	184.67 ±24.33^{abc}	134.53 ±20.58^{abc}	74.51 ±11.52^{abc}
D 组	6	73.53 ±14.74^{ab}	215.24 ±31.58^{abc}	164.58 ±26.31^{ab}	94.56 ±17.72^{abc}
E 组	6	78.62 ±15.58^{ab}	244.52 ±34.62^{ab}	204.11 ±34.66^{ab}	124.63 ±16.44^{ab}
F 组	6	84.31 ±16.53^{ab}	263.62 ±34.56^{ab}	194.32 ±35.27^{ab}	134.51 ±14.58^{ab}

注:与 A 组比较,$^{a}P<0.01$;与 B 组比较,$^{b}P<0.05$;与 F 组比较,$^{c}P<0.05$

表 6　各组大鼠肺组织匀浆中 TGF-β1 含量变化(pg/ml,$\bar{x}\pm s$)

组别	只数	第 1 天	第 7 天	第 14 天	第 28 天
A 组	6	29.51 ±4.58	31.17 ±7.42	33.52 ±5.13	30.42 ±6.26
B 组	6	46.53 ±7.47^{a}	345.57 ±36.92^{a}	433.64 ±42.56^{a}	360.37 ±36.58^{a}
C 组	6	30.42 ±4.46^{abc}	181.34 ±24.36^{abc}	227.64 ±18.55^{abc}	164.85 ±11.42^{abc}
D 组	6	34.63 ±5.32^{ab}	203.18 ±25.73^{abc}	235.64 ±25.72^{abc}	180.84 ±17.61^{abc}
E 组	6	36.84 ±5.46^{ab}	220.84 ±27.56^{ab}	317.84 ±30.45^{ab}	243.84 ±21.23^{abc}
F 组	6	35.38 ±6.24^{ab}	235.75 ±31.44^{ab}	314.62 ±36.28^{ab}	275.54 ±26.39^{ab}

注:与 A 组比较,$^{a}P<0.01$;与 B 组比较,$^{b}P<0.05$;与 F 组比较,$^{c}P<0.05$

差异($P<0.05$),F 组与 D 组第 7、14、28 天时差异有统计学意义($P<0.05$),F 组与 E 组第 28 天差异有统计学意义($P<0.05$)。

讨　论

PQ 中毒致肺损伤机制复杂,至今仍认为其中的主要毒性机制为炎性反应与氧化应激;其肺纤维化机制为急性期氧化应激,随后导致线粒体呼吸抑制,最终肺纤维化形成。肺纤维化是急性期损害的后续表现。PQ 介导肺组织细胞损伤有自身氧化损伤和激活 NF-κB 引起的氧化损伤与炎症介质作用两个方面[6]。

PQ 对肺组织产生的纤维化改变,主要是急性期 PQ 蓄积后对细胞内线粒体功能抑制的影响所致[7]。有学者研究发现,PQ 能导致细胞内线粒体功能异常产生细胞毒性,线粒体的主要功能是参与细胞呼吸和电子传递,被视为细胞能量工厂,大量氧自由基损害了细胞内线粒体的功能,导致机体丙二醛(Malonaldehyde,MDA)表达增多,诱导 NOS 等的转录,高表达的 NOS 催化 L-精氨酸产生 NO,继而高浓度的 NO 抑制多种与线粒体电子传递系统及柠檬酸循环有关的酶如苹果酸脱氢酶、α-酮戊二酸脱氢酶、丙酮酸脱氢酶等,并作用于这些酶共有的催化活性中心非血红素硫铁复合物,从而不同程度地损伤线粒体呼吸链功能,最终抑制线粒体呼吸,促进肺纤维化[8]。同时 PQ 中毒后,炎症过程起始于吞噬细胞(巨噬细胞和中性粒细胞),炎症细胞对病原体的吞噬,释放细胞因子,导致血管扩张、组织渗出,内皮细胞活化。组织内皮功能中最重要一种介质是 NO,同时 NO 也是抑制线粒体呼吸的主要因素,可以作为评估前期肺炎性改变及其后期肺纤维化的指标之一。

自然界存在的硫辛酸具有 LA 和 DHLA 两种形态。生物体内,LA 和 DHLA 相互转化时多种活性氧被清除,构成机体独特的抗氧化剂循环代谢网络,被称为万能抗氧化剂[9]。同时具有水溶性和脂溶性是硫辛酸最大的特征,脂溶性允许其与细胞膜结合,清除细胞膜上的脂肪过氧化物;水溶性使之能够有效地清除细胞液内线粒体来源的自由基[10]。

氧化应激对肺组织实现损伤的途径主要是肺泡上皮损伤和肺表面活性物质减少。于海放等[11]研究发现 PQ 中毒之后氧化应激导致肺泡上皮的完整性遭到破坏。有研究[12-13]认为 PQ 中毒后通过多种机制(如:细胞内钙稳态失调、炎性细胞因子及趋化因子等)导致肺泡上皮细胞凋亡。从我们的实验中观测到 PQ 诱导后肺泡炎症反应加剧,萎缩塌陷的肺泡急剧增多,纤维组织急剧增加,且无明显修复改变,各干预组在各个检测点相关指标均明显好于百草枯阳性对照组。这些现象支持,氧化应激与炎性反应越明显,纤维化程度越高,早期氧化应激致肺泡炎性损伤,后期形成纤维化改变。

NF-κB,目前研究认为其是 PQ 中毒中炎症反应和氧化应激相互影响的枢纽[14]。一方面,NF-κB 存在于体内多种细胞中,发挥着诸如免疫调节和机体防御等重要生理功能。另一方面,当外界致病因素诱导 NF-κB 激活,其结合基因启动子区域,启动基因转录,调控基因表达,促进机体炎症反应,参与疾病的发病过程;NF-κB 过度激活时诱发氧化应激,其生化效应可通过 NF-κB-NOS-NO 信号通路级联放大,导致氧自由基瀑布式爆发,对机体产生损伤[15]。NF-κB 激活后能促进 IL-1β、β 脂多糖等炎症介质,同时这些介质又反过来促进 NF-κB 的活化[16]。从我们的实验中可以看到,PQ 诱导中毒后急性期 NF-κB 活性急剧增加。

NF-κB 活化后还可以通过 NF-κB-NOS-NO 信号通路实现对肺组织的损伤。研究发现,NF-κB 活化后诱导 iNOS、MnSOD、COX-2 等的转录,高表达的 NOS 产生 NO,NO 与超氧化物反应生成过氧亚硝基引起细胞毒性,促进肺纤维化[17]。如果敲除大鼠 nNOS 和 iNOS 基因则肺内氧化、硝化酪胺标记会显著降低,说明引起肺损伤的氧化应激和硝化酪胺反应与 NF-κB-NOS-NO 信号通路有关[18]。从我们的实验中分析,急性炎症期之后,NF-κB 表达下降,可能与体内炎症介质及氧自由基减少,NF-κB 的反馈调节机制有关[19-20]。

TGF-β1 是促进肺纤维化的关键因子之一,由肺泡巨噬细胞、上皮细胞、内皮细胞、成纤维细胞等多种细胞分泌。PQ 中毒后,大量炎性因子释放,中性粒细胞促进肺成纤维细胞自分泌 TGF-β1 和上调Ⅰ、Ⅲ型前胶原基因表达,促进肺组织纤维化[21]。TGF-β1 有多种生物活性:促进胶原蛋白的形成和沉积;引起细胞外基质(extracellular matrix,ECM)沉积并抑制其降解[22]。此外,TGF-β1 可在体内外特异性地诱导结缔组织生长因子(connective tissue growth factor,CTGF)表达,后者是 TGF-β1 部分生物学功能的下游介质,CTGF 对 TGF-β1 起正反馈的作用。所以抑制或者下调 TGF-β1 的表达能减缓组织纤维化的过程[23]。从我们的实验中可以看出,PQ 中毒后给予硫辛酸及 GSH 干预后,干预组较 PQ 中毒阳性对照组其氧化应激水平有所抑制,TGF-β1 的表达亦明显减少,这表明 LA 可以通过抗氧化和调节 NF-κB 活性两个方面减轻组织的氧化应激水平,抑制 TGF-β1 表达,遏制肺组织的纤维化,保护肺功能。

PQ 致肺纤维化机制虽然较复杂,但超氧阴离子自由基、脂质过氧化物等活性氧始终是各种损伤的致害物质,它是激活了机体其他致肺纤维化各种因子的始动因子。因此,本研究选用万能抗氧化剂硫辛酸干预,同时以氧化反应与炎性应激的总开关 NF-κB 及其 NF-κB-NOS-NO 通路中的抑制肺线粒体呼吸的相关因子 NOS、NO 及纤维化标志物 TCG-β1 作为相关的检测指标进行研究,并取得预期结果。

参 考 文 献

[1] Gear AJ, Ahrenholz DH, Solem LD. Paraquat poisoning in a burn patient. J Burn Care Rehabil, 2001, 22: 347-351; discussion 346.

[2] 樊均明,张维明,李克儒,等. 影响百草枯中毒预后的因素分析. 中国急救医学杂志,2004,13:123-124.

[3] Yamashita M, Yamashita M, Ando Y. A long-term follow-up of lung function in survivors of paraquat poisoning. Hum Exp Toxicol, 2000, 19: 99-103.

[4] 胡森. 器官功能障碍综合征. 北京:科学技术出版社,1991:185-205.

[5] Szapiel SV, Elson NA, Fulmer JD, et al. Bleomycin-induced interstitial pulmonary disease in the nude, athymic mouse. Am Rev Respir Dis, 1979, 120: 893-899.

[6] Gawarammana IB, Buckley NA. Medical management of paraquat ingestion. Br J Clin Pharmacol, 2011, 72: 745-757.

[7] Chang X, Shao C, Wu Q, et al. Pyrrolidine dithiocarbamate attenuates paraquat-induced lung injury in rats. J Biomed Biotechnol, 2009, 2009: 619487.

[8] Salome RG, McCoy DM, Ryan AJ, et al. Effects of intratracheal instillation of TNF-alpha on surfactant metabolism. J Appl Physiol, 2000, 88: 10-16.

[9] Goraca A, Huk-Kolega H, Piechota A, et al. Lipoic acid-biological activity and therapeutic potential. Pharmacol Rep, 2011, 63: 849-858.

[10] Bilska A, Włodek L. Lipoic acid-the drug of the future? Pharmacol Rep, 2005, 57: 570-577.

[11] 于海放,聂虎. 百草枯中毒后 NF-κB 及其下游产物变化的研究. 四川大学学报:医学版,2010,41:276-279.

[12] 刘建辉,孙志平,马玉腾,等. 百草枯中毒致大鼠急性肺损伤时 NF-κB 抑制剂对中性粒细胞凋亡的影响. 陕西医学杂志,2009,38:282-284.

[13] 刘建辉,孙志平,马玉腾,等. 百草枯致大鼠肺损伤时内源性 CO 和 NO 的变化. 内科急危重症杂志,2008,14:234-235.

[14] Kulms D, Schwarz T. NF-kappaB and cytokines. Vitam Horm, 2006, 74: 283-300.

[15] Gilmore TD. Introduction to NF-kappaB: players, pathways, perspectives. Oncogene,2006,25:6680-6684.
[16] Sun Z, Andersson R. NF-kappaB activation and inhibition: a review. Shock,2002,18:99-106.
[17] Djukic M, Jovanovic MC, Ninkovic M, et al. The role of nitric oxide in paraquat-induced oxidative stress in rat striatum. Ann Agric Environ Med,2007,14:247-252.
[18] Lange M, Nakano Y, Traber DL, et al. Role of different nitric oxide synthase isoforms in a murine model of acute lung injury and sepsis. Biochem Biophys Res Commun,2010,399:286-291.
[19] 刘明伟,林昕,张明谦,等. 血必净对急性百草枯中毒鼠肺 NF-κB 活性及肺损伤保护的影响. 重庆医学,2010,39:37-39.
[20] 田金飞,韩继媛. NF-κB 在急性百草枯中毒中的表达及意义. 医学综述,2011,17:985-988.
[21] 蔡后荣,戴令娟,郑培德,等. 肺纤维化人鼠肺组织转化生长因子 β1 和前胶原基因的表达. 中华医学杂志,2001,81:247-248.
[22] Cutroneo KR, White SL, Phan SH, et al. Therapies for bleomycin induced lung fibrosis through regulation of TGF-beta1 induced collagen gene expression. J Cell Physiol,2007,211:585-589.
[23] Sommer D, Fakata KL, Swanson SA, et al. Modulation of the phosphatase activity of calcineurin by oxidants and antioxidants in vitro. Eur J Biochem,2000,267:2312-2322.

(收稿日期:2012-08-16)
(本文编辑:吴莹)

田金飞,权伟合,向小卫,等. 硫辛酸干预急性百草枯中毒诱导大鼠肺纤维化的实验研究[J/CD]. 中华临床医师杂志:电子版,2013,7(4):1620-1625.

中华医学会
CHINESE MEDICAL ASSOCIATION
1915
中華醫學會