

血液净化联合乙酰半胱氨酸对急性百草枯中毒患者肺纤维化的影响^{*}

吴超¹ 孙明¹ 姚成洲¹ 陆永妹¹ 孙小龙¹

[摘要] 目的:分析并讨论血液净化联合乙酰半胱氨酸在急性百草枯中毒治疗中的实际效果,同时研究该治疗方法对患者肺纤维化的影响。方法:随机抽取 2015 年 1 月—2019 年 12 月期间我院急诊中心收治的 56 例急性百草枯中毒患者进行课题研究。采取随机数字表法将 56 例患者分为对照组(28 例)和观察组(28 例),所有患者均给予全胃肠灌洗,静脉应用甲泼尼龙、环磷酰胺、乌司他汀、大剂量维生素 C 等治疗,同时口服普萘洛尔及对症支持治疗。对照组选择常规血液净化治疗,观察组选择血液净化联合乙酰半胱氨酸治疗。动态监测两组患者肝肾功能、动脉血气分析等指标变化,记录两组患者的急性生理和慢性健康评分(APACHE II)、序贯器官衰竭评估(SOFA)评分。对患者定期进行胸部 CT 检查,对比两组患者第 1、7、14、28 天肺纤维化程度及病死率。结果:观察组在第 7、14 天的 APACHE II、SOFA 评分显著低于对照组患者,氧合指数、氧分压显著高于对照组;观察组患者第 7、14、28 天相同时间点的肺纤维化程度显著低于对照组患者,远期随访观察组患者的治愈率显著高于对照组,病死率显著低于对照组,组间对比差异具有统计学意义($P < 0.05$)。结论:采用血液净化联合乙酰半胱氨酸对急性百草枯中毒患者进行临床治疗,不仅能降低患者的病死率,还能减少肺纤维化的发生率,有效改善预后,值得在治疗工作中进一步推广和采纳。

[关键词] 血液净化;乙酰半胱氨酸;急性百草枯中毒;临床效果;肺纤维化;病死率

DOI:10.13201/j.issn.1009-5918.2021.01.002

[中图分类号] R595 **[文献标志码]** A

Effect of blood purification combined with acetylcysteine on pulmonary fibrosis in patients with acute paraquat poisoning

WU Chao SUN Ming YAO Chengzhou LU Yongshu SUN Xiaolong

(Department of Emergency, Suqian Hospital Affiliated to Xuzhou Medical University, Suqian People's Hospital of Nanjing Drum-Tower Hospital Group, Suqian, Jiangsu, 223800, China)

Corresponding author: SUN Ming, E-mail: wch7992475@163.com

Abstract Objective: To analyze and discuss the actual effect of blood purification combined with acetylcysteine in the treatment of acute paraquat poisoning, and to study the effect of this treatment on patients with pulmonary fibrosis. **Methods:** Fifty-six patients with acute paraquat poisoning admitted to the emergency center of Suqian Hospital Affiliated to Xuzhou Medical University from January 2015 to December 2019 were randomly selected for this study. According to random number table method, 56 patients were divided into the control group (28 cases) and the observation group (28 cases). All patients were given whole bowel irrigation, intravenous methylprednisolone, cyclophosphamide, ulinastatin, high dose of vitamin C, and oral propranolol and symptomatic support therapy. The control group was treated with conventional blood purification, while the observation group was treated with blood purification combined with acetylcysteine. The changes of liver and kidney function, arterial blood gas analysis and other indicators of patients in the two groups were dynamically monitored, and acute physiological and chronic health scores (APACHE II) and sequential organ failure assessment (SOFA) scores of patients were recorded in the two groups. Regular chest CT examination were performed on the patients, and the degree of pulmonary fibrosis and mortality were compared between the two groups on day 1, day 7, day 14 and day 28. **Results:** the scores of APACHE II and SOFA in the observation group on day 7 and day 14 were significantly lower than those in the control group, and the oxygenation index and oxygen partial pressure were significantly higher than those in the control group. At the same time point of 7 d, 14 d and 28 d, the degree of pulmonary fibrosis in the observation group was significantly lower than that in the control group, the cure rate of patients in the long-term follow-up observation group was significantly higher than the control group, and the mortality rate was significantly lower than that of the control group, with statistically significant difference between the groups ($P < 0.05$). **Conclusion:** The use of blood purification combined with acetylcysteine in the clinical treatment of acute paraquat poisoning patients can not only reduce the mortality of patients, but also reduce the incidence of pul-

^{*}基金项目:江苏省“333 工程”培养资金资助项目(No: BRA2018262);宿迁市科技计划项目(No: Z2019181)

¹徐州医科大学附属宿迁医院 南京鼓楼医院集团宿迁市人民医院急诊科(江苏宿迁, 223800)

通信作者:孙明, E-mail: wch7992475@163.com

monary fibrosis and effectively improve the prognosis, which is worthy of further promotion and adoption in the treatment.

Key words blood purification; acetylcysteine; acute paraquat poisoning; clinical effect; pulmonary fibrosis; case fatality rate

作为农业生产中常见的一种快速灭生性除草剂,百草枯(PQ)具有高效、低毒、残留少等特点,但是,该农药对人畜却具有非常强的毒性。据相关研究显示,经皮肤、呼吸道或消化道吸收百草枯后,药物成分会随着血液循环迅速累及人体的重要脏器组织,不仅会引发多器官功能衰竭、急性呼吸窘迫综合征、急性肺损伤等危重并发症,还会造成呼吸衰竭、肺间质或肺泡纤维化,严重降低患者的生命质量^[1-2]。虽然临床对于急性PQ中毒的治疗尚未发现特效药物,但是,为了减少器官及组织损伤,降低肺纤维化发生率,控制患者病情,仍然需要采取相关治疗方案。因此,本组研究将56例急性PQ中毒患者纳入课题,旨在探究血液净化联合乙酰半胱氨酸的治疗效果。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取2015年1月—2019年12月期间我院急诊中心收治的56例急性百草枯中毒患者为研究对象,采取随机数字表法分为对照组和观察组,各28例。对照组28例中,男12例,女16例;年龄20~68岁,平均(34.2±15.6)岁。观察组28例中,男11例,女17例;年龄22~71岁,平均(33.4±17.2)岁;记录两组患者的一般资料,如年龄、性别、服毒量、服毒到入院时间等,均差异均无统计学意义。见表1。本研究经医院伦理委员会核准,患者及家属知晓研究目的,并签署相关知情同意书。入选标准:①符合急性百草枯中毒的确诊要求,经口中毒,且服毒量均小于50 mL的患者;②经胸部CT发现肺部损伤。排除标准:①患有严重的肝、肾、心功能疾病者;②药物禁忌证者;③合并其他药物中毒者;④中毒48 h内死亡及放弃治疗者。

表1 两组患者一般资料比较 $\bar{x} \pm s$

组别	对照组	观察组	P
年龄/岁	34.2±15.6	33.4±17.2	0.829
性别(男/女)	12/16	11/17	0.518
服毒量	30.1±16.9	32.4±13.9	0.686
服毒到入院/h	0.8±0.7	0.9±0.8	0.627

1.2 治疗方法

对照组:①洗胃及全胃肠灌洗:根据医嘱将60 g蒙脱石散加入15 000~30 000 mL洗胃液中,予以急诊科电动洗胃机一次性洗胃,洗胃完毕后,经鼻留置胃管反复全胃肠灌洗。将活性炭30 g

加入200 mL温水中充分溶解后自胃管注入胃内,然后将两盒复方聚乙二醇电解质散溶解在2000 mL温开水中(<30℃),经胃管注入胃内行全肠灌洗处理,2次/d,连续应用3 d。②血液净化:采取血液灌流(HP)联合连续性静脉-静脉血液滤过(CVVH)杂合模式;HP:给予HP治疗,应用的灌流器是德国金宝 Adsorba 300C一次性使用血液灌流器。灌流时间为每次3 h,频次在“泰山共识”的齐鲁方案^[3]3-2-1-1原则基础上采用尿百草枯半定量检测目标导向血液灌流方案^[4];血液滤过(HF):入院后即采用CVVH联合HP杂合模式,出现肾功能不全情况下继续采取CVVH治疗直至肾功能恢复及尿量恢复正常。③同时给予甲泼尼龙、环磷酰胺、乌司他汀、大剂量维生素C等静脉滴注治疗,同时口服普萘洛尔及对症支持治疗。在出现呼吸循环衰竭情况下,给予必要的循环支持及机械通气治疗。

观察组:在对照组患者药物治疗及血液净化的基础上,联合乙酰半胱氨酸(NAC)开展临床治疗。前2周给予乙酰半胱氨酸静脉滴注,每次8 g,2次/d,2周后改NAC口服治疗,3次/d,每次0.2 g,不间断服用60 d。

1.3 观察指标

治疗过程采集动脉血气,记录分析患者的氧分压(PaO₂)、二氧化碳分压(PaCO₂)、氧合指数(PaO₂/FIO₂)、乳酸(Lac)等指标。监测患者的谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、肌酐(Cr),记录患者的APACHE II、SOFA评分,分别在第1、7、14、28天对两组患者行正电子发射型计算机断层显像检查,详细统计各组的肺纤维化发生率及损伤范围。此外,计算和比较两组患者第7、14、28天的病死率。

1.4 统计学方法

经统计学软件SPSS 23.0处理本组课题所得数据。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,经t检验;计数资料采用百分比(%)的方式表示,经 χ^2 检验,以P<0.05表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 器官功能、呼吸氧合及器官功能评分比较

观察组在第7、14天的APACHE II、SOFA评分显著低于对照组患者,在第7天的Cr显著低于对照组患者,第7、14天的PaO₂/FIO₂、PaO₂显著高于对照组(P<0.05);第28天两组的AST、ALT、Cr、Lac、PaO₂/FIO₂、PaO₂、APACHE II、SOFA

比较,差异无统计学意义。见表 2。

2.2 肺纤维化范围、发生率及病死率比较

观察组第 7、14、28 天肺纤维化总发生率显著低于对照组,肺纤维化范围大于 50%(包含死亡患

者)的发生率显著低于对照组,观察组患者第 7、14、28 天病死率显著低于对照组,组间差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3、图 1。随访 3 个月两组患者的预后比较见表 4。

表 2 比较两组患者器官功能、呼吸氧合及器官功能评分比较

$\bar{x} \pm s$

组别	对照组				观察组			
	第 1 天	第 7 天	第 14 天	第 28 天	第 1 天	第 7 天	第 14 天	第 28 天
肝肾功能								
AST/(U · L ⁻¹)	42.6 ± 12.8	166.7 ± 28.4	122.5 ± 18.9	39.7 ± 8.6	41.7 ± 13.6	145.3 ± 21.6	108.4 ± 9.5	34.5 ± 6.9
ALT/(U · L ⁻¹)	38.9 ± 10.2	168.9 ± 12.8	140.8 ± 20.6	56.1 ± 12.6	40.3 ± 9.6	139.6 ± 11.8	132.9 ± 22.9	53.9 ± 11.8
Cr/(mmol · L ⁻¹)	36.9 ± 10.2	213.8 ± 56.7	102.6 ± 28.9	47.1 ± 8.2	41.3 ± 8.8	180.2 ± 25.1	101.6 ± 29.4	43.4 ± 7.9
血气分析								
Lac/(mmol · L ⁻¹)	1.45 ± 0.35	4.38 ± 3.35	3.71 ± 2.62	2.31 ± 0.65	1.38 ± 0.41	2.36 ± 1.23 ¹⁾	3.36 ± 1.85	2.03 ± 0.56
PaO ₂ /mmHg	118.9 ± 32.6	49.4 ± 19.5	45.6 ± 18.4	56.9 ± 20.6	115.2 ± 35.8	60.2 ± 28.9 ¹⁾	61.5 ± 21.8 ²⁾	65.3 ± 21.5
PaO ₂ /FIO ₂	553.6 ± 125.9	185.6 ± 67.5	168.7 ± 53.9	376.9 ± 108.6	548.6 ± 118.6	209.7 ± 81.2 ¹⁾	229.8 ± 69.4 ²⁾	395.6 ± 111.5
SOFA 评分								
	2.2 ± 1.8	7.3 ± 5.3	9.1 ± 6.8	6.7 ± 3.4	2.1 ± 1.6	4.7 ± 3.1 ¹⁾	7.8 ± 5.2 ²⁾	6.1 ± 3.2
APACHE II 评分								
	3.6 ± 1.5	12.6 ± 4.2	14.9 ± 3.8	7.4 ± 3.2	3.8 ± 1.3	10.1 ± 3.4 ¹⁾	12.1 ± 2.1 ²⁾	7.2 ± 3.1

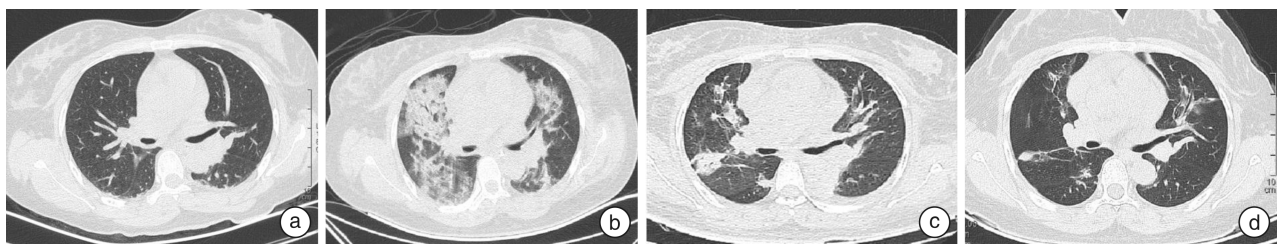
注:1 mmHg=0.133 kPa。与对照组第 7 天比较,¹⁾ $P < 0.05$;与对照组第 14 天比较,²⁾ $P < 0.05$ 。

表 3 比较两组患者的肺纤维化范围、发生率及病死率

例(%)

组别	对照组				观察组			
	第 1 天	第 7 天	第 14 天	第 28 天	第 1 天	第 7 天	第 14 天	第 28 天
肺纤维化范围								
<10%	0	3(10.7)	3(10.7)	1(3.6)	0	2(7.1)	3(10.7)	4(7.1)
10%~29%	0	4(14.3)	4(14.3)	4(14.3)	0	3(10.7)	3(10.7)	2(7.1)
30%~49%	0	2(7.1)	5(17.9)	4(14.3)	0	2(7.1)	4(14.3)	3(14.3)
≥50%	0	6(21.4)	15(53.6)	18(64.3)	0	4(14.3) ¹⁾	10(35.7) ²⁾	13(46.4) ³⁾
肺纤维化总数	0	15(53.6)	24(85.7)	25(89.3)	0	11(39.3) ¹⁾	22(78.6) ²⁾	22(78.6) ³⁾
病死率	0	8(28.6)	13(46.4)	16(57.1)	0	5(17.9) ¹⁾	8(28.6) ²⁾	12(42.9) ³⁾

与对照组第 7 天比较,¹⁾ $P < 0.05$;与对照组第 14 天比较,²⁾ $P < 0.05$;与对照组第 28 天比较,³⁾ $P < 0.05$ 。



a:入院当日胸部 CT 示胸膜下少许渗出;b:入院第 7 天胸部 CT 示两肺大片的渗出及纤维化,以右肺显著;c:入院第 14 天患者肺部渗出及纤维化吸收范围缩小;d:入院第 27 天两肺渗出及纤维化大部分吸收,见少量斑片状及条索影,于第 30 天出院。

图 1 1 例自服 30 mL 百草枯的 30 岁女性患者入院后采取 HP+CVVH 杂合血液净化模式联合 NAC 治疗过程中肺部影像学变化

表4 随访3个月两组患者的预后比较

组别	例(%)		
	治愈率	好转率	病死率
对照组	5(17.9)	6(21.4)	17(60.7)
观察组	11(39.3) ¹⁾	5(17.9) ¹⁾	12(42.9) ¹⁾

与对照组比较,¹⁾ $P < 0.05$ 。

3 讨论

PQ是一种高效、非选择性吡啶类除草剂,可通过破损皮肤、消化道或呼吸道等途径进入人体,入血后迅速分布到各脏器,尤以肺组织中浓度最高,可达血浆浓度的10~90倍^[2]。口服是PQ中毒的主要途径,成年人的致死量为2~6g,经口摄入后,在胃肠道内以小肠吸收为主,吸收率为5%~15%,PQ在肾小管中不能够被重吸收,大部分经肾脏以原型排出。在中毒早期肾脏功能正常的情况下,约90%的PQ在12~24h内经尿液排出,10%PQ被吸收进入组织后再次缓慢释放入血。吸收后1~4h即可达到血浆浓度峰值,15~20h后血毒物浓度开始缓慢下降,吸收的毒物可经血液循环分布于全身多个器官,造成多器官功能障碍综合征(MODS)^[5];急性期后,可导致严重呼吸功能障碍,病情凶险、病死率高。PQ的中毒机制尚未完全清楚,目前观点认为百草枯进入人体后导致氧化应激、炎症反应、肺泡损伤、肺泡上皮细胞重构、基因表达异常等,最终发生肺纤维化^[1],致严重低氧血症及多脏器功能衰竭而死亡。其中以氧化应激和炎症反应起主要作用。目前国内外尚无百草枯治疗的统一方案和指南,主要集中在清除毒物、抗氧化、抗炎及血液净化等方面^[5]。

血液净化技术在中毒的救治中得到广泛应用,有研究表明,血液净化是目前清除体内PQ的有效方法^[6],其中HP、血液透析(HD)、CVVH为PQ中毒救治临床常用手段,PQ分子量为186u,表观分布容积1.2L/kg,水溶性,血浆蛋白结合率为6%,血浆中PQ分布半衰期为5h,清除半衰期为84h^[3]。Hong等^[7]的体外实验证明百草枯可以经血液净化清除,HP的清除效率是HD的5~7倍。Kang等^[8]发现HP能够迅速降低患者血液百草枯水平,在90min内HP对PQ的清除率明显高于肾脏清除率,且存活组患者百草枯清除率高于非存活组。但HP不能纠正水、电解质及酸碱平衡紊乱,对肌酐、尿素氮的清除作用甚微^[6]。PQ中毒后,急性肾损伤的发生率较高。当中毒剂量超过20mg/kg时,肾功能损伤5%以上,百草枯肾清除率明显下降,血浆中百草枯浓度升高达5倍,肺PQ浓度高峰明显延迟^[6]。HP联合CVVH的血液净化杂合模式在一定程度上避免了单纯血液灌流间隙血液中PQ浓度的再次增高^[7],能更高效和平稳地清

除血液中的PQ,同时可清除体内多余水分及炎症因子,能有效纠正酸碱平衡紊乱^[8-9]。本研究在全胃肠灌洗、免疫抑制剂、抗氧化基础上应用HP+CVVH杂合模式血液净化治疗,使患者肺纤维化率及范围、器官损害程度、28d病死率均有降低。

PQ中毒器官损伤最突出的表现为肺纤维化,也是死亡的主要原因。而引起肺纤维化的主要机制目前主要考虑为氧化应激及炎症反应,干扰机体正常的氧化还原过程,从而造成细胞内线粒体的能量代谢障碍和DNA损伤,同时机体产生各类促纤维化因子,激活补体,导致肺泡上皮细胞上皮间充质转化发生炎症损伤,破坏细胞外基质合成与降解的动态平衡,最终导致肺泡上皮细胞及血管内皮细胞的凋亡发生纤维化。因此,抑制炎症介质及各类蛋白酶的释放,降低机体的氧化应激反应,是抑制PQ中毒患者肺纤维化的关键^[1]。大量临床及基础研究认为NAC具有到抗氧化、抗炎的作用,能够减轻百草枯引起的肺损伤^[10-11]。NAC是一种含巯基化合物,是谷胱甘肽的前体。NAC可改善肺脏的氧化还原状态,减轻氧自由基引起的肺损伤,NAC进入体内后迅速脱去乙酰基变为谷胱甘肽,进而参与还原型谷胱甘肽的合成,而谷胱甘肽是细胞内重要的非酶类抗氧化物,能灭活活性氧,稳定细胞膜及胞内膜相结构,稳定胞内重要生命大分子如酶类及蛋白质的功能等,因此NAC能通过补充细胞内谷胱甘肽水平而增进增强细胞的抗氧化能力。另外大剂量NAC通过阻止核因子(NF)- κ B通路的激活而抑制转移生长因子TGF- β 1、TNF- α 、白细胞介素等致纤维化因子从而抑制炎症反应。NAC还能通过抑制TGF- β 1,抑制人成纤维细胞的增生,从而在抑制胶原的合成中起一定作用,阻止肺间质纤维化的进展^[12]。Xiong等^[13]的研究证实NAC可有效降低百草枯诱导小鼠的细胞凋亡,减轻百草枯诱导的氧化损伤。李加贝等^[14]研究发现,NAC泡腾片可有效降低百草枯中毒患者4周后肺纤维化的发生率,减少I型呼吸衰竭发生率,降低机械通气比例及14d内病死率。黄铭等^[15]研究得出大剂量氨溴索联合NAC显著改善PQ中毒患者的早期肺纤维化程度及临床症状。本研究结果显示NAC治疗组的患者低氧血症及呼吸衰竭的发生率明显降低,对于所有患者行胸部CT动态观察发现接受NAC治疗的患者第7、14、28天肺纤维化发生率及纤维化范围大于50%的发生率显著低于对照组患者,与以往研究结果一致,其第7、14、28天病死率亦显著降低,远期随访肺部损伤及病死率亦显著降低。治疗中发现NAC不仅减轻PQ中毒患者肺纤维化发生率及纤维化程度,亦有促进已产生肺纤维化部位吸收的作用(图1)。

综上所述,急性PQ中毒患者行HP联合CV-

VH 杂合血液净化治疗模式,能够尽可能清除患者血液内的毒素,进而缓解机体内各重要器官及组织损伤,进而提高患者的生存率^[16-17]。在此基础上,使用 NAC,有助于增强机体的抗氧化能力,降低肺纤维化发生率,有效改善预后,进而延长患者的生存时间提高生存率。值得在治疗工作中进一步推广和采纳。本研究样本量少,还需大规模临床随机对照研究进一步证实。

参考文献

- [1] 闫永吉,叶俏.百草枯中毒致急性肺损伤多重机制的研究进展[J].中华劳动卫生职业病杂志,2018,36(11):877-880.
- [2] 李国强,李国锋,李玉明.百草枯中毒的毒代动力学研究进展[J].中华劳动卫生职业病杂志,2014,32(6):473-476.
- [3] 百草枯中毒诊断与治疗“泰山共识”专家组.百草枯中毒诊断与治疗“泰山共识”(2014)[J].中国工业医学杂志,2014,27(2):117-119.
- [4] Zhao X, Xiao Y, Zhu J, et al. Prognostic comparison of goal-oriented hemoperfusion and routine hemoperfusion combined with continuous venovenous hemofiltration for paraquat poisoning [J]. J Int Med Res, 2018,46(3):1091-1102.
- [5] Dinis-Oliveira RJ, Duarte JA, Sánchez-Navarro A, et al. Paraquat poisonings: mechanisms of lung toxicity, clinical features, and treatment [J]. Crit Rev Toxicol, 2008,38(1):13-71.
- [6] 赵爽,李新华,范淑玲,等.血液灌流并连续性肾脏替代治疗和透析滤过治疗百草枯中毒疗效研究[J].中国实用内科杂志,2017,37(7):621-625.
- [7] Hong SY, Yang JO, Lee EY, et al. Effect of haemoperfusion on plasma paraquat concentration in vitro and in vivo [J]. Toxicol Ind Health, 2003,19(1):17-23.
- [8] Kang MS, Gil HW, Yang JO, et al. Comparison between Kidney and Hemoperfusion for Paraquat Elimination [J]. J Korean Med Sci, 2009,24(Suppl):S156-S160.
- [9] 陈功雷,谢芬,郁毅刚,等.百草枯中毒临床治疗的回顾性分析[J].临床急诊杂志,2018,19(11):630-633.
- [10] Kumar A, Shukla S, Chauhan AK, et al. The manganese-salen compound EUK-134 and N-acetyl cysteine rescue from zinc-and paraquat-induced toxicity in rat polymorphonuclear leukocytes [J]. Chem Biol Interact, 2015,231:18-26.
- [11] 赵承杰,徐佳.乙酰半胱氨酸、吡非尼酮联合激素对特发性肺纤维化患者的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2019,35(18):2002-2005.
- [12] 陈慧敏,姚梦雅,孙宝迪,等. N-乙酰半胱氨酸治疗急性百草枯中毒患者的临床研究[J].临床急诊杂志,2018,19(3):168-171.
- [13] Xiong G, Zhao L, Yan M, et al. N-acetylcysteine alleviated paraquat-induced mitochondrial fragmentation and autophagy in primary murine neural progenitor cells [J]. J Appl Toxicol, 2019,39(11):1557-1567.
- [14] 李加贝,吕建祥,李忠贤.血液净化联合乙酰半胱氨酸治疗急性百草枯中毒的效果及对肺纤维化的影响[J].中国医药,2020,15(1):45-48.
- [15] 黄铭,黄伟.大剂量氨溴索联合乙酰半胱氨酸在百草枯中毒肺纤维化患者早期应用中的疗效观察[J].中华全科医学,2018,16(12):2098-2101.
- [16] 闫永吉,范亚丽,李双,等.百草枯中毒所致肺损伤的新药治疗研究进展[J].中国药理学与毒理学杂志,2018,32(12):959-965.
- [17] Chen HM, Guo HR, Yeh ST, et al. Protective effects of N-acetylcysteine treatment post acute paraquat intoxication in rats and in human lung epithelial cells [J]. Toxicology: An International Journal Concerned with the Effects of Chemicals on Living Systems, 2006,223(3):181-190.

(收稿日期:2020-06-14)