

活性氧在敌草快中毒中的作用机制研究进展

白丽花¹ 陈阳¹ 黄思佳¹ 丁瑞¹ 董雪松^{1Δ}

[提要] 敌草快(DQ)是一种非选择性速效除草剂,具有较强的毒性作用,人体和动物摄入后可以导致中毒的发生。DQ的毒性源于其通过氧化还原循环过程产生活性氧(ROS),并进一步引起氧化应激,最终导致细胞和组织损伤。临床上尚无DQ中毒的治疗指南,目前无特效解毒药物。本文主要介绍DQ中毒后,ROS使机体细胞损伤的作用机制及药理学靶点研究进展,为以后DQ中毒的研究提供基础。

[关键词] 敌草快;活性氧;氧化应激

DOI:10.13201/j.issn.1009-5918.2022.08.012

[中图分类号] R595.4 **[文献标志码]** A

The mechanism of reactive oxygen species and pharmacological therapy in diquat poisoning

BAI Lihua CHEN Yang HUANG Sijia DING Rui DONG Xuesong

(Department of Emergency, the First Hospital of China Medical University, Shenyang, 110001, China)

Corresponding author: DONG Xuesong, E-mail: dongxues@163.com

Summary Diquat(DQ), a non selective quick-acting herbicide, is highly toxic to humans and livestock after ingestion. The toxicity of DQ comes from the production of reactive oxygen species(ROS) through redox cycle, which further causes oxidative stress, eventually leading to cell and tissue damage. There is no clinical treatment guideline for DQ poisoning. This review mainly introduces the research advances on the mechanism of ROS and pharmacological targets in diquat poisoning, so as to provide foundation for the research of DQ poisoning in the future.

Key words diquat; reactive oxygen species; oxidative stress

在世界范围内大量提高粮食产量的同时,除草剂在农业上被广泛使用,因此除草剂导致中毒的病例时有报道。敌草快(diquat,DQ)是引起中毒的主要除草剂之一^[1]。DQ中毒的主要机制是通过氧化还原循环产生过量活性氧(reactive oxygen species,ROS),过量ROS不仅直接造成细胞蛋白、脂质、核酸等生物大分子损伤,还会级联炎症反应,破坏信号通路,最终导致组织损伤^[1]。因此研究ROS在DQ中毒中的作用机制,有助于找到新的药物治疗靶点。本文对其最新的研究成果进行了归纳和总结。

1 ROS概述

ROS是细胞内包含氧,并且对脂质、蛋白、DNA有活性作用的化学物质,主要包括超氧阴离子($O_2 \cdot^-$)、过氧化氢(H_2O_2)、羟基自由基($OH \cdot$)等^[2]。其中, H_2O_2 是ROS最稳定的形

式。在体内 $O_2 \cdot^-$ 被超氧化物歧化酶(SODs)快速转变为 H_2O_2 。SOD₁主要存在于细胞质中,SOD₂主要存在于线粒体基质中。 H_2O_2 在过氧化氢酶(CAT)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)的作用下进行解毒。 H_2O_2 与铁反应启动芬顿反应、哈伯-韦斯反应产生毒性效应,生成活性更高的 $OH \cdot$ ^[3-4]。

ROS的浓度不同对细胞造成的影响也不同。在生理状态下,ROS给细胞信号提供相对稳定的氧化应激环境,参与细胞的分化、生长和死亡等关键事件,这是保持细胞稳态以及适应应激的理想条件^[5]。在病理状态下,作为对有害物质的反应,ROS参与相关反应过程中分子的合成或分解过程^[4]。 H_2O_2 过低会导致细胞信号中断,导致细胞稳态失衡。 H_2O_2 过高会导致氧化损伤和异常细胞信号转导,从而导致癌症、心血管疾病、神经退行性疾病及糖尿病等病理改变^[2]。

1.1 线粒体来源

众所周知,线粒体通过氧化磷酸化生成ATP

¹中国医科大学附属第一医院急诊科(沈阳,110001)

^Δ审校者

通信作者:董雪松,E-mail:dongxues@163.com

为机体供能。在线粒体内,当细胞对外源性物质或细胞因子的反应时,可以产生 ROS,占细胞内 ROS 总量的 45%^[6]。在线粒体内有 8 个位点可以产生 ROS,其中 3 个最有特征性位点是在线粒体呼吸链中的复合物 I、II、III,它们位于线粒体内膜,可以释放 $O_2 \cdot^-$ 到线粒体基质中。复合物 III 也可以释放 H_2O_2 到细胞膜间隙。 $O_2 \cdot^-$ 通过电压依赖性离子通道转移到细胞质中^[2]。

1.2 NADPH 氧化酶来源

NADPH 氧化酶(NOX)尽管可在包括内质网、线粒体膜中发现,但主要位于细胞质膜。还原型辅酶 II(NADPH)向 NOX 提供电子,通过 O_2 的单电子还原产生 $O_2 \cdot^-$ ^[2]。哺乳动物有 7 种 NOX(NOX1-5 和 DUOX1-2),他们在细胞质中产生 ROS,以应对各种应激。除此之外,其他与 ROS 生成有关的物质还有一氧化氮合酶(NOS)、黄嘌呤氧化酶(XOD)、环氧合酶(COX)、脂氧合酶(LOX)、细胞色素 P450 酶(CYP450)^[7]。

1.3 DQ 与 ROS

DQ 的化学名称是 1,1'-亚乙基-2,2'联吡啶二溴盐,是一种常见的强效促氧化剂。DQ 进入人体后以阳离子形式存在,降低线粒体膜电位,使线粒体肿胀、内嵴消失,可以引起线粒体膜透化(MOMP),导致线粒体功能障碍,使 ROS 大量产生^[8-9]。大量 ROS 可以影响线粒体的裂变和融

合^[6]。DQ 不仅可以在 NOX 的作用下与氧作用,造成细胞缺氧并不断产生 ROS,还可以显著增加 XOD 活性和 COX-2 的表达,增加 ROS 来源^[10]。DQ 可以抑制 ROS 清除过程中的各种酶(SOD1、SOD2、CAT、GSH-Px)的活性,使动物血清总抗氧化能力降低,引起氧化应激^[11]。DQ 中毒后 ROS 来源见图 1。

酸性鞘磷脂酶样磷酸二酯酶 3b(SMPDL3b)可以降低 $O_2 \cdot^-$ 生成以及 NOX 活性,缓解 ROS 对辐射诱导的肾足细胞损伤脂质过氧化反应,这可能为 DQ 导致的肾脏损伤治疗提供新思路^[12]。COX-2 抑制剂美洛昔康可以阻断 DQ 引起的细胞凋亡和线粒体功能障碍^[10]。

2 ROS 对机体的影响

ROS 可以对调节信号通路的蛋白质产生可逆的翻译后修饰作用。 H_2O_2 催化的生物氧化还原反应通常涉及半胱氨酸的硫基氧化,可以改变靶蛋白的活性,因此影响信号通路功能。ROS 和细胞信号之间的联系,调节重要的细胞功能比如增殖、自噬、凋亡^[6]。ROS 的间接靶点包括转录因子,如核转录因子 κB (NF- κB)和激酶,包括 AMP-活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)、磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)等^[2]。

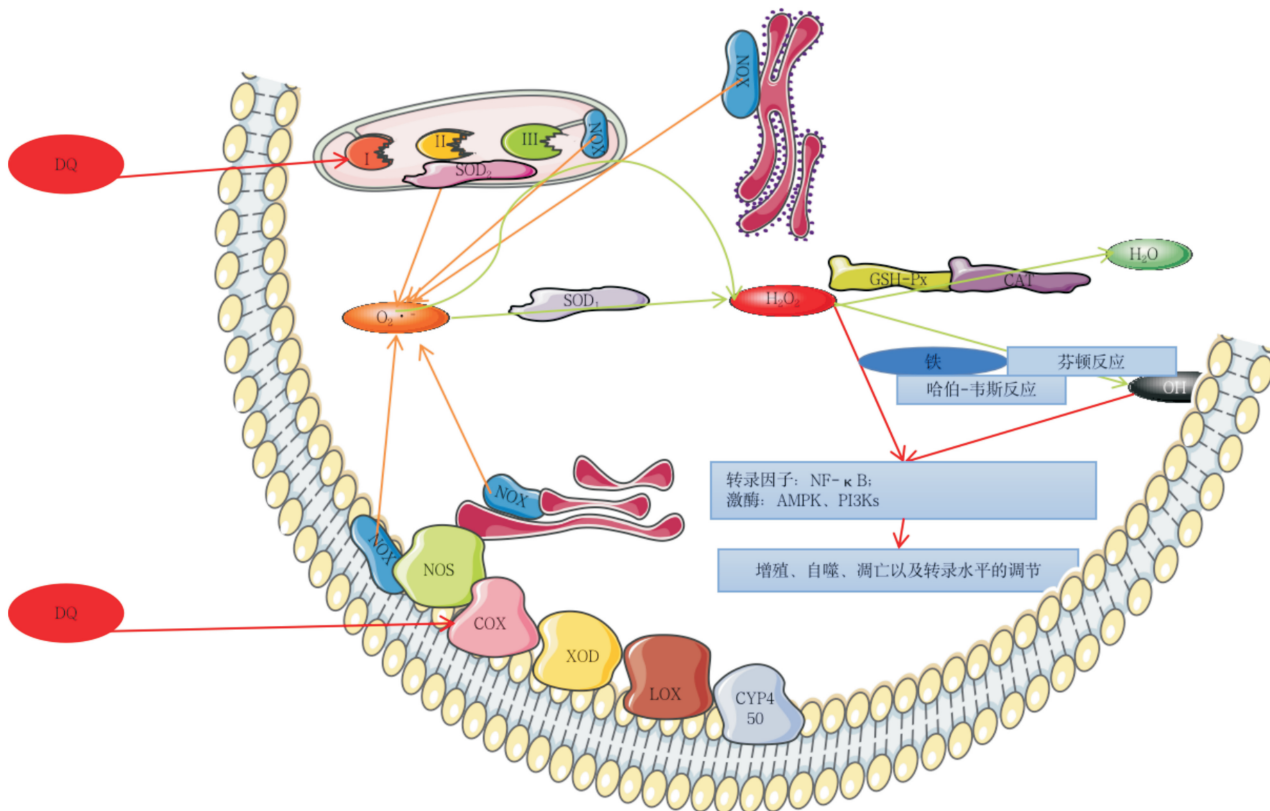


图 1 DQ 中毒后 ROS 来源

2.1 ROS 与炎症

DQ 导致的氧化应激显著增加了 Toll 样受体 9(TLR9)的表达,激活下游通路髓样分化因子 88(MyD88)、NF- κ B^[13]。NF- κ B 作为一种多向核转录因子,参与机体的免疫、炎症反应、细胞黏附、分化、增殖、自噬、衰老和凋亡^[5]。DQ 通过高水平 ROS 驱动 NF- κ B-p65 自细胞质向细胞核的转位作用,诱导 NF- κ B 和 p53 蛋白的核积聚,导致炎症反应^[10]。DQ 可显著增强肠道中 NF- κ B 的磷酸化,提高肠道、肝脏和肾脏中炎症因子的相对 mRNA 表达^[14]。NF- κ B 过度激活后,可提高肾脏细胞中 IL-17 的水平,并引起其下游因子 IL-6 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)表达的升高^[15]。DQ 显著增加炎症因子 IL-8、IL-1 β 的表达,加剧炎症反应^[16]。因此,氧化应激可以引起炎症反应,但炎症进一步促进 ROS 的产生,形成恶性循环。

锌可以减少促炎因子(IL-1 β 和 TNF- α)的释放,显著缓解 DQ 诱导的炎症反应,有效保护机体免受氧化应激损伤,此种保护作用可能通过抑制 NF- κ B 途径发挥^[14]。因此通过药物来抑制 NF- κ B 信号转导通路,可能会成为 DQ 中毒的一种治疗手段。

2.2 ROS 与细胞凋亡和细胞自噬

ROS 的间接靶点之一是 PI3K,PI3K/蛋白激酶 B(AKT)信号通路与细胞凋亡与细胞自噬密切相关^[2]。ROS 可以使 AMPK 和沉默信息调节因子 1(SIRT1)失活,激活 PI3K/AKT 通路,PI3K/AKT 信号通路被激活后,可以调控下游 B 淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2,Bcl-2)家族相关蛋白的表达影响细胞的凋亡,也可以调控下游哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin,mTOR)的表达在细胞自噬中起作用^[17]。PI3K/AKT 信号通路激活,导致 AMPK/SIRT1/AKT 通路功能失调,引起 NADPH 降低^[18]。NADPH 的早期过量产生可以维持 ROS 产生和细胞解毒能力之间的平衡^[19]。

2.2.1 ROS 与细胞凋亡 Bcl-2 蛋白家族由促凋亡和抗凋亡成员组成。研究表明 DQ 可上调促凋亡因子 Bax、Bak1,促进 MOMP 的发生,引起细胞色素 c(Cyt-c)向胞质释放,促进凋亡进行^[8]。DQ 可以调节抗凋亡基因 Bcl-2 及 Bcl-xl 的表达水平,阻碍 MOMP 进程发挥抗凋亡作用,可能原因是 DQ 产生的 ROS 剂量过大,将凋亡途径转变为坏死途径。Bax/Bcl-2 和凋亡蛋白酶(Caspase)之间有相互关系,随着 Bax/Bcl-2 比值增加,Caspase 激活,促进凋亡进行^[8]。DQ 可以通过激活 Caspase 和染色质凝聚,抑制线粒体复合物 I 的活性,降低 PC12 细胞中 ATP 水平,引起炎症反应促进细胞凋亡^[10]。DQ 激活 AKT-mTOR 信号和 Caspase 通

路,进一步确定氧化应激和凋亡的发生^[8]。

白藜芦醇及其衍生物紫檀芪能够通过激活 SIRT1 信号通路,减轻 DQ 诱导的 IPEC-J2 的肠道损伤^[20]。N-乙酰半胱氨酸(NAC)通过抑制 Caspase-3 表达增加缓解 ROS 生成增多引起的细胞毒性^[10]。GSH 水平升高激活 AMPK 通路,减少 ROS 生成^[21]。

2.2.2 ROS 与细胞自噬 DQ 明显上调肝脏中自噬基因(Beclin 1)蛋白的表达。Beclin 1 是 PI3K 复合物的亚基,Beclin 1 与自噬前体的结合启动自噬体的形成,因此该蛋白是自噬体形成所必需的。DQ 可以使线粒体自噬蛋白(Parkin 蛋白)被激活并募集至受损线粒体外膜上,与神经保护蛋白诱导的假定激酶 1(PINK1)组成 PINK1/Parkin 自噬通路,介导受损线粒体的自噬清除以维持神经元正常功能^[8]。

2.2.3 细胞凋亡与自噬相互作用 在 PC12 细胞中,DQ 诱导的神经毒性与 mTOR 信号通路和 NF- κ B/p53 途径依赖的自噬和凋亡途径有关。3-甲基腺嘌呤(3MA)作为自噬抑制剂可以加剧 DQ 诱导的凋亡^[22]。Beclin 2 是与 Beclin 1 相关的卷曲螺旋蛋白,Beclin 2 与抗凋亡蛋白 Bcl-2 相互作用并在自噬中发挥作用。DQ 引起关键自噬因子 LC3A、LC3B、p62 在基因水平有上调趋势,但是 LC3B 和 p62 蛋白表达是下降的,可能是由于翻译过程中促凋亡成分的作用所致,这种促凋亡成分同时启动凋亡并且抑制细胞自噬^[8]。DQ 可引起 AKT、叉头框蛋白 3(FOXO3)磷酸化增加,调控细胞周期,影响细胞的自噬与凋亡^[23]。

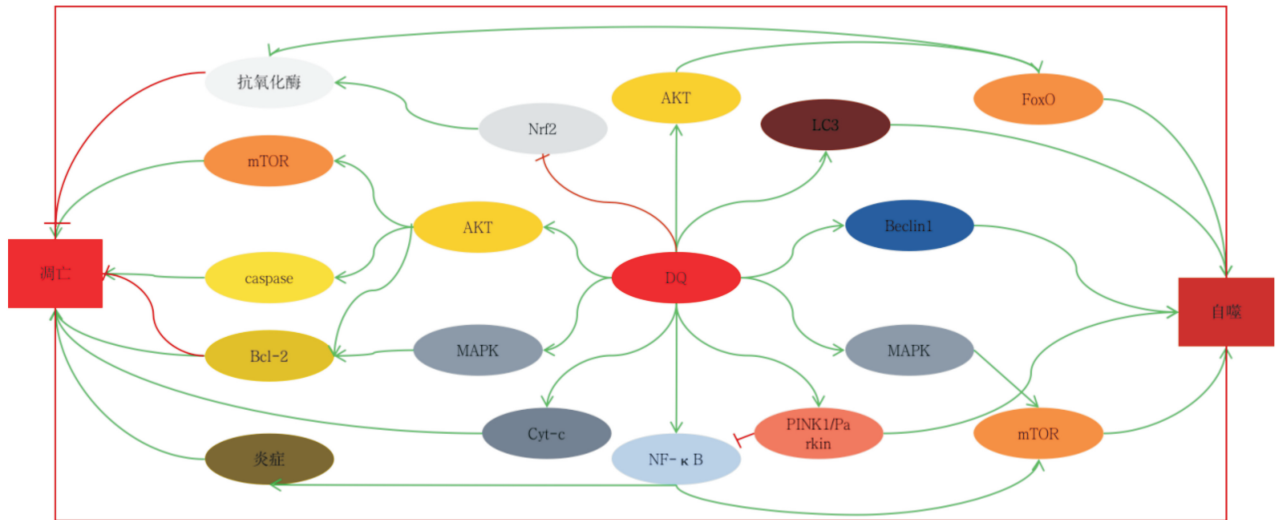
三丁醇通过激活线粒体 PINK1/Parkin 通路,减轻 DQ 中毒仔猪肠道功能障碍^[15]。DQ 中毒神经元损伤中,可通过 PINK1/Parkin 抑制 NF- κ B/P53 信号通路起到抗凋亡作用,而 PINK1/Parkin/NF- κ B 细胞保护通路的失调可能是导致早发性家族性帕金森病神经变性的致病机制^[24]。因此在发生 DQ 中毒后,早期及时维持或增强 PINK1 及 Parkin 蛋白的表达,改善线粒体功能,为 DQ 中毒神经及肠道损伤的治疗提供合理的理论依据^[25]。雷帕霉素作为自噬诱导剂缓解 DQ 诱导的细胞凋亡,丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases,MAPK)可通过 mTOR 控制凋亡与自噬。解淀粉芽孢杆菌通过抑制 AKT-FOXO 信号通路促进自噬和抗氧化酶的产生,以及激活 SIRT1 信号通路,减轻细胞的氧化应激损伤^[23]。这种对 DQ 诱导的自噬与凋亡的研究可为 DQ 的治疗提供理论依据。

2.3 ROS 与核因子 E2 相关因子 2 通路

在无应激条件下,核因子 E2 相关因子 2(Nrf2)会在胞质中降解,当细胞受到外界刺激时,

Nrf2 进入细胞核,启动下游的靶基因如 CAT、SOD、GSH-PX、血红素加氧酶-1(HO-1)、醌氧化还原酶-1(NQO-1)、谷氨酰-L-半胱氨酸连接酶催化亚单位(GCLC)的表达及其蛋白质的转录,以缓解氧化应激^[18,26]。DQ 通过抑制 Nrf2 通路,下调

下游抗氧化酶 mRNA 的表达,引起氧化应激,使动物总抗氧化能力降低^[11,27]。DQ 引起 AKT/AMPK/ SIRT1 通路失调,下调 Nrf2 mRNA 的表达^[18,28]。ROS 对机体的影响见图 2。



Caspase:含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶;PINK1/Parkin:线粒体自噬蛋白;LC3:微管相关蛋白 1A/1B 轻链 3; FoxO:叉头框转录因子 O。

图 2 DQ 诱导的 ROS 对机体的影响

槲皮素可以对 DQ 诱导的细胞损伤起保护作用,这种保护作用是 Nrf2 依赖性的,全反式维甲酸作为 Nrf2 特异性抑制剂可以消除槲皮素对 DQ 诱导的氧化应激的有益作用^[29]。戊糖片球菌、牛磺酸、色氨酸、半胱胺、白皮杉醇、葛根素、山奈酚均可能通过激活 Nrf2 信号通路及其靶向抗氧化基因,进而增强抗氧化酶体系表达^[30-36]。维生素 D3 可以通过激活 Nrf2 介导的信号通路,同时抑制 NF-κB(p65)磷酸化发挥功能。在 NF-κB 和 Nrf2 相关通路之间存在交互联系^[37]。以 Nrf2 依赖方式调节细胞内氧化还原状态及继发的炎症反应,可能为人类和动物的氧化应激及抗炎的治疗提供理论依据,具有潜在的应用前景^[38]。

2.4 ROS 与铁死亡

铁死亡是一种原始的非凋亡细胞死亡形式,与氧化应激过程密切相关,依赖于铁的聚集和源于 GSH 依赖的抗氧化酶系统的功能障碍^[39]。研究发现 DQ 可以诱导大量铁离子进入肝细胞,导致肝细胞氧化应激,使转铁蛋白受体 1(TFR1)和 GSH-Px4 的基因表达增强,激活铁死亡信号通路和肝的抗氧能力。TFR1,也叫 CD71,是一种受体蛋白,由转铁蛋白受体基因编码。在 DQ 诱导的猪的氧化应激模型中发现肝细胞中存在明显的铁死亡的特征(脂质过氧化、线粒体核固缩、线粒体外膜破裂、线粒体嵴减少)^[40]。

甘氨酸能够通过增强 GSH-Px4 的表达抑制 DQ 诱导肝脏铁死亡^[40]。冬青多酚提取物可以抑制 DQ 中毒仔猪肝中 Fe³⁺ 的转移和增强 GSH-Px4 的表达来缓解 DQ 诱导的肝脏铁死亡^[41]。硒是 GSH-Px 酶系的组成成分,通过补充富硒酵母减轻 DQ 中毒导致的损伤^[42-44]。硫氧还蛋白还原酶是一种硒蛋白家族酶,可参与 ROS 启动的内质网应激和细胞死亡信号转导,起到保护作用^[45]。这些结果可能为今后抗氧化疗法和抗炎药的开发提供科学依据。

3 总结与展望

本文主要讨论了 ROS 在 DQ 中毒中的作用机制及药理学靶点研究进展。DQ 诱导机体产生大量 ROS 引起氧化应激,不仅直接造成细胞损伤,还可级联炎症反应继发损伤。从理论上讲,治疗策略可以从其损伤机制出发,使用药物或非药物治疗,使 ROS 维持生理功能状态^[46]。根据 ROS 的特殊性,可以针对与 ROS 相关的疾病(如退行性疾病、肿瘤等)设计出有效的治疗策略,进行特异性靶向治疗。在肿瘤领域,通过增加 ROS 的靶向治疗比如蛋白酶抑制剂等药物治疗,以及光动力学治疗(PDT)和声动力学疗法(SDT)等非药物治疗的新的治疗办法来治疗肿瘤已显示出很好的发展前景^[6]。但在 DQ 中毒领域,相关的药物治疗临床研究证据有限。目前大多数药物治疗研究是基于动物或细

胞,如何将有效的治疗策略安全的应用于人体,尚需要更多的临床试验证据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] Yue LN, Xiang P, Song FY, et al. Analysis Methodsof Common Herbicides in Biological Material and Research Progress[J]. *Fa Yi Xue Za Zhi*, 2021, 37(2): 248-255.
- [2] Glasauer A, Chandel NS, Ros[J]. *Curr Biol*, 2013, 23(3):R100-102.
- [3] 急性敌草快中毒诊断与治疗专家共识组. 急性敌草快中毒诊断与治疗专家共识[J]. *中华急诊医学杂志*, 2020, 29(10):1282-1289.
- [4] Badran A, Nasser SA, Mesmar J, et al. Reactive Oxygen Species: Modulators of Phenotypic Switch of Vascular Smooth Muscle Cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(22):8764.
- [5] Zhang J, Wang X, Vikash V, et al. ROS and ROS-Mediated Cellular Signaling[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016:4350965.
- [6] Brillo V, Chieragato L, Leanza L, et al. Mitochondrial Dynamics, ROS, and Cell Signaling: A Blended Overview[J]. *Life(Basel)*, 2021, 11(4):332.
- [7] Tauffenberger A, Magistretti PJ. Reactive Oxygen Species: Beyond Their Reactive Behavior[J]. *Neurochem Res*, 2021, 46(1):77-87.
- [8] Chen J, Su Y, Lin R, et al. Effects of Acute Diquat Poisoning on Liver Mitochondrial Apoptosis and Autophagy in Ducks[J]. *Front Vet Sci*, 2021, 8:727766.
- [9] 陈阳, 刘昊, 董雪松. 敌草快的中毒机制和治疗研究进展[J]. *临床急诊杂志*, 2021, 22(7):496-502.
- [10] Choi SE, Park YS, Koh HC. NF- κ B/p53-activated inflammatory response involves in diquat-induced mitochondrial dysfunction and apoptosis[J]. *Environ Toxicol*, 2018, 33(10):1005-1018.
- [11] Xun W, Fu Q, Shi L, et al. Resveratrol protects intestinal integrity, alleviates intestinal inflammation and oxidative stress by modulating AhR/Nrf2 pathways in weaned piglets challenged with diquat[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 99:107989.
- [12] Azzam P, Francis M, Youssef T, et al. Crosstalk Between SMPDL3b and NADPH Oxidases Mediates Radiation-Induced Damage of Renal Podocytes[J]. *Front Med(Lausanne)*, 2021, 8:732528.
- [13] 耿进红. 大蒲莲猪 TLR9/NF- κ B 基因对 IPEC-J2 细胞氧化应激和炎症的影响[D]. 山东: 山东农业大学, 2021.
- [14] Guo J, He L, Li T, et al. Antioxidant and Anti-Inflammatory Effects of Different Zinc Sources on Diquat-Induced Oxidant Stress in a Piglet Model[J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020:3464068.
- [15] Wang C, Cao S, Zhang Q, et al. Dietary Tributyrin Attenuates Intestinal Inflammation, Enhances Mitochondrial Function, and Induces Mitophagy in Piglets Challenged with Diquat[J]. *J Agric Food Chem*, 2019, 67(5):1409-1417.
- [16] Chen W, Yuan H, Cao W, et al. Blocking interleukin-6 trans-signaling protects against renal fibrosis by suppressing STAT3 activation[J]. *Theranostics*, 2019, 9(14):3980-3991.
- [17] Lu Y, Zhong W, Liu Y, et al. Anti-PD-L1 antibody alleviates pulmonary fibrosis by inducing autophagy via inhibition of the PI3K/Akt/mTOR pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 104:108504.
- [18] He L, Zhang H, Zhou X. Weanling Offspring of Dams Maintained on Serine-Deficient Diet Are Vulnerable to Oxidative Stress[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018:8026496.
- [19] Bermúdez-Muñoz JM, Celaya AM, Hijazo-Pechero S, et al. G6PD overexpression protects from oxidative stress and age-related hearing loss[J]. *Aging Cell*, 2020, 19(12):e13275.
- [20] Chen Y, Zhang H, Ji S, et al. Resveratrol and its derivative pterostilbene attenuate oxidative stress-induced intestinal injury by improving mitochondrial redox homeostasis and function via SIRT1 signaling[J]. *Free Radic Biol Med*, 2021, 177:1-14.
- [21] Zhou X, He L, Zuo S, et al. Serine prevented high-fat diet-induced oxidative stress by activating AMPK and epigenetically modulating the expression of glutathione synthesis-related genes[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2018, 1864(2):488-498.
- [22] Park A, Koh HC. NF- κ B/mTOR-mediated autophagy can regulate diquat-induced apoptosis[J]. *Arch Toxicol*, 2019, 93(5):1239-1253.
- [23] Tang L, Zeng Z, Zhou Y, et al. *Bacillus amyloliquefaciens* SC06 Induced AKT-FOXO Signaling Pathway-Mediated Autophagy to Alleviate Oxidative Stress in IPEC-J2 Cells[J]. *Antioxidants(Basel, Switzerland)*, 2021, 10(10):1545.
- [24] Narendra D, Tanaka A, Suen DF, et al. Parkin is recruited selectively to impaired mitochondria and promotes their autophagy[J]. *J Cell Biol*, 2008, 183(5):795-803.
- [25] 刘雪萍, 蒋文中, 杨志前, 等. 口服敌草快中毒主要靶器官的新认识[J]. *岭南急诊医学杂志*, 2021, 26(2):180-182.
- [26] Li GH, Li YR, Jiao P, et al. Therapeutic Potential of *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma* against Human Diseases Based on Activation of Nrf2-Mediated Antioxidant Defense System: Bioactive Constituents and Mechanism of Action[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018:7309073.
- [27] Acar A. In vivo toxicological assessment of diquat dibromide: cytotoxic, genotoxic, and biochemical approach[J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2021, 28(34):47550-47561.
- [28] Jia P, Ji S, Zhang H, et al. Piccannol Ameliorates

- Hepatic Oxidative Damage and Mitochondrial Dysfunction of Weaned Piglets Challenged with Diquat [J]. *Animals(Basel)*, 2020, 10(7): 15.
- [29] Jia H, Zhang Y, Si X, et al. Quercetin Alleviates Oxidative Damage by Activating Nuclear Factor Erythroid 2-Related Factor 2 Signaling in Porcine Enterocytes[J]. *Nutrients*, 2021, 13(2): 15.
- [30] Wang S, Bai M, Xu K, et al. Effects of Coated Cysteamine on Oxidative Stress and Inflammation in Weaned Pigs[J]. *Animals(Basel)*, 2021, 11(8): 2217.
- [31] Mao X, Lv M, Yu B, et al. Correction to: The effect of dietary tryptophan levels on oxidative stress of liver induced by diquat in weaned piglets[J]. *J Anim Sci Biotechnol*, 2021, 12(1): 116.
- [32] Jin Y, Zhai Z, Jia H, et al. Kaempferol attenuates diquat-induced oxidative damage and apoptosis in intestinal porcine epithelial cells[J]. *Food Funct*, 2021, 12(15): 6889-6899.
- [33] 贾沛璐, 张昊, 陈亚楠, 等. 白皮杉醇对氧化应激断奶仔猪空肠抗氧化能力、黏膜形态和屏障功能的影响[J]. *畜牧兽医学报*, 2021, 52(6): 1616-1624.
- [34] Wen C, Li F, Guo Q, et al. Protective effects of taurine against muscle damage induced by diquat in 35 days weaned piglets [J]. *J Anim Sci Biotechnol*, 2020, 11: 56.
- [35] Li M, Yuan D, Liu Y, et al. Dietary Puerarin Supplementation Alleviates Oxidative Stress in the Small Intestines of Diquat-Challenged Piglets[J]. *Animals(Basel)*, 2020, 10(4): 631.
- [36] Hao L, Cheng Y, Su W, et al. *Pediococcus pentosaceus* ZJUAF-4 relieves oxidative stress and restores the gut microbiota in diquat-induced intestinal injury[J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2021, 105(4): 1657-1668.
- [37] Zhang H, Liu Y, Fang X, et al. Vitamin D3 Protects Mice from Diquat-Induced Oxidative Stress through the NF- κ B/Nrf2/HO-1 Signaling Pathway[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 6776956.
- [38] 付婧, 燕宪亮, 许铁. 乌司他丁通过抑制炎症反应及激活 Nrf2/ARE 通路提高感染性休克患者临床疗效的研究[J]. *临床急诊杂志*, 2020, 21(2): 161-164.
- [39] Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death[J]. *Cell*, 2012, 149(5): 1060-1072.
- [40] Hua H, Xu X, Tian W, et al. Glycine alleviated diquat-induced hepatic injury via inhibiting ferroptosis in weaned piglets [J]. *Anim Biosci*, 2022, 35 (6): 938-947.
- [41] He P, Hua H, Tian W, et al. Holly (*Ilex latifolia* Thunb.) Polyphenols Extracts Alleviate Hepatic Damage by Regulating Ferroptosis Following Diquat Challenge in a Piglet Model[J]. *Front Nutr*, 2020, 7: 604328.
- [42] Qiao L, Dou X, Yan S, et al. Biogenic selenium nanoparticles synthesized by *Lactobacillus casei* ATCC 393 alleviate diquat-induced intestinal barrier dysfunction in C57BL/6 mice through their antioxidant activity [J]. *Food Funct*, 2020, 11(4): 3020-3031.
- [43] Liu L, Wu C, Chen D, et al. Selenium-Enriched Yeast Alleviates Oxidative Stress-Induced Intestinal Mucosa Disruption in Weaned Pigs[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 5490743.
- [44] Doan N, Liu YH, Xiong X, et al. Organic selenium supplement partially alleviated diquat-induced oxidative insults and hepatic metabolic stress in nursery pigs[J]. *Brit J Nutr*, 2020, 124(1): 23-33.
- [45] Chen LL, Huang JQ, Xiao Y, et al. Knockout of Selenoprotein V Affects Regulation of Selenoprotein Expression by Dietary Selenium and Fat Intakes in Mice [J]. *J Nutr*, 2020, 150(3): 483-491.
- [46] Charlton A, Garzarella J, Jandeleit-Dahm K, et al. Oxidative Stress and Inflammation in Renal and Cardiovascular Complications of Diabetes [J]. *Biology (Basel)*, 2020, 10(1): 18.

(收稿日期: 2022-05-27)