

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.34.025

依达拉奉治疗百草枯中毒的临床研究

李俊稷, 李晓萍, 邓朝霞, 刘明华[△]

(第三军医大学西南医院急救部, 重庆 400038)

摘要:目的 观察依达拉奉是否对百草枯中毒患者具有器官保护和肺纤维化抑制作用,为临床治疗百草枯中毒提供理论依据和方法。方法 搜集 2010 年 6 月至 2013 年 5 月该院收治的百草枯中毒患者 52 例,分为常规治疗+安慰剂治疗组(A 组, $n=24$)和常规治疗+依达拉奉组(B 组, $n=28$)。ELISA 检测患者入院后 24 h、第 3 天和第 7 天的血清炎症因子 IL-6 和 TNF- α 的表达。评价并记录在同样时间点的神经、心脏、肝脏、肾脏和消化系统损伤以及患者第 7、14、30 天后肺部特征改变和生存率变化。结果 B 组在治疗第 7 天和第 14 天内表现出较强的抗肺纤维化和降低患者病死率作用。1 个月的随访发现,依达拉奉对肺纤维化概率和患者的生存率并无明显提高 ($P>0.05$)。依达拉奉能降低百草枯引起的 IL-6 和 TNF- α 的增加,依达拉奉能保护百草枯中毒患者的肝肾器官受损,并降低心血管并发症的产生,但对消化道损伤引起的便血和呼吸系统综合征无明显保护作用。结论 依达拉奉对百草枯引起的肝脏和肾脏损伤有保护作用;能明显延缓肺纤维化的发生,延长患者生存时间。但对肺纤维化概率和患者的生存率并无明显提高。

关键词:百草枯;中毒;安替比林;依达拉奉;肺纤维化

中图分类号:R459.7

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)34-4631-03

Clinical study of edaravone on treating patients with paraquat poisoning

Li Junji, Li Xiaoping, Deng Zhaoxia, Liu Minghua[△]

(Department of Emergency, Southwest Hospital Affiliated to Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To evaluate whether edaravone can inhibit pulmonary fibrosis when treating patients with paraquat poisoning and to provide theories and ways for clinical treatment. Methods Fifty-two patients from southwest hospital were selected from June 2010 to May 2013. These patients were voluntarily divided into 2 groups, one of which was treated with placebo plus regular therapy (A group, $n=24$) while the other was treated with edaravone and regular therapy (B group, $n=28$). ELISA was applied to detect IL-6 and TNF- α expression in serum of patients at 24 hours, 3rd day, 7th day after hospitalization. Toxic damages to organs such as lung, liver, kidney, as well as to cardiovascular, nervous and digestive system were examined, recorded and evaluated at the same time point. The changes of lung characteristics and of the survival rate were evaluated and recorded at 7th, 14th and 30th days after hospitalization. Results Although, within 7 and 14 days' treatment, edaravone group showed a strong anti-pulmonary fibrosis. After a month following-up, survival rate and pulmonary fibrosis rate of edaravone group had no significant difference in non-B group ($P>0.05$). The increase of IL-6 and TNF- α , and the liver and kidney damage reduced by edaravone, as well as cardiovascular complications. However, respiratory complications and hematochezia caused by gastrointestinal damage didn't respond to the treatment of edaravone. Conclusion Edaravone could protect most organs from inflammation and postpone the onset of pulmonary fibrosis and increase survival time of patients. But edaravone could not improve the rate of pulmonary fibrosis and survival.

Key words: paraquat; poisoning; antipyrine; edaravone; pulmonary fibrosis

百草枯是一种快速灭生性除草剂,具有触杀作用,且呼吸道和消化道均对其有快速吸收作用^[1]。百草枯损伤的主要靶器官是肺,其可导致肺泡上皮细胞毒性损伤引起急性肺损伤^[2]。目前认为百草枯可引起氧化还原反应,从而导致细胞损伤和持续性的炎症反应^[3-4]。依达拉奉是一种自由基清除药物,有抗凋亡、坏死以及抗炎作用,在心血管疾病和急性肺损伤上表现出对心、肺、脑的保护作用^[5-8]。动物实验研究发现依达拉奉能抑制百草枯诱导的大鼠肺损伤和纤维化^[9]。据此,本研究通过临床比较观察依达拉奉是否对百草枯中毒患者具有器官保护和肺纤维化抑制作用,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2010 年 6 月至 2013 年 5 月西南医院收治的 20%百草枯溶液中中毒患者 52 例,患者中毒至抢救时间在 4~8 h 内,纳入研究的患者年龄分布为 30~55 岁。入院患者

按照家属或本人自愿原则分为 2 组,常规治疗组+安慰剂组(A 组)28 例,常规治疗组+依达拉奉(B 组)24 例。两组患者的各项指标差异无统计学意义($P>0.05$),具体见表 1。排除合并其他药物中毒、其他疾病和脏器功能不全病史、入院 24 h 内死亡或自动出院失访患者。中毒后所有患者均表现有呕吐、恶心、腹痛、吞咽困难,并出现不同程度的呼吸困难。研究由第三军医大学伦理委员会批准,所有研究者均签署知情同意书。

表 1 患者基本情况($\bar{x}\pm s$)

| 参数 | A 组 | B 组 | P |
|---------------------|------------------|------------------|-------|
| 性别(男/女) | 12/16 | 11/13 | 0.829 |
| 年龄(岁) | 38.68 \pm 5.88 | 39.17 \pm 6.18 | 0.675 |
| 入院体温($^{\circ}$ C) | 36.90 \pm 0.89 | 36.70 \pm 0.75 | 0.342 |

续表 1 患者基本情况 ($\bar{x} \pm s$)

| 参数 | A 组 | B 组 | P |
|----------------------------------|------------|-------------|-------|
| 心率(次/min) | 85.00±9.83 | 83.00±11.41 | 0.459 |
| 呼吸频率(次/min) | 22.00±2.20 | 24.00±2.80 | 0.871 |
| 血液 pH | 7.35±0.51 | 7.39±0.48 | 0.522 |
| 血浆 PQ($\mu\text{g}/\text{mL}$) | 0.91±3.21 | 1.02±2.78 | 0.649 |
| 服药中毒至入院时间(h) | 4.50±0.78 | 5.01±0.69 | 0.154 |
| 百草枯中毒严重指数评分(分) | 4.50±6.80 | 5.20±5.95 | 0.120 |
| 格拉斯哥昏迷评分(分) | 14.00±1.12 | 13.00±1.21 | 0.280 |

1.2 方法

1.2.1 治疗方法和分组 A 组常规治疗:入院后所有患者均予以洗胃,导泻并纠正电解质紊乱、酸中毒、抗感染、保肝等对症治疗。采用 5 联疗法,30%漂白土灌胃,至大便见土;强化血液灌流(HA330 树脂)2 次;激素和免疫抑制剂静脉滴注;盐酸氨溴素注射,维生素 C,维生素 E 和谷胱甘肽注射。随后添加 250 mL 的生理盐水做对照。B 组在常规治疗后添加 30 mg 依达拉奉,加入 250 mL 生理盐水中静脉滴注,每天 2 次,共计 7~14 d。入院当天及第 3、7 天采取血液样本检测后剩余留存于-80℃生物冰箱内。本研究依达拉奉的使用遵循自费自愿原则。

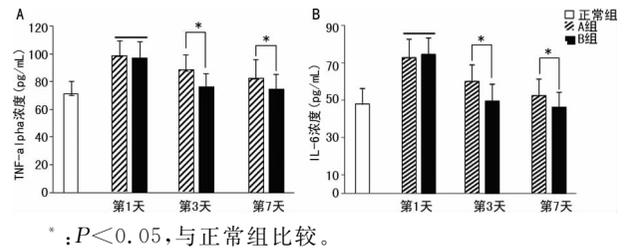
1.2.2 ELISA 试验 人 IL-6 和 TNF- α ELISA 试剂盒购自上海恒远生物。按产品说明书将标准品倍比稀释制作标准曲线,3 个孔为 1 组复孔。每孔加入 100 μL 待测血清,轻微震荡混匀后 37℃孵育 2 h,灭菌 PBS 反复洗涤反应孔 3 次,滤纸吸干。加入一抗工作液,37℃孵育 1 h,灭菌 PBS 洗净反应孔,加入显色底物 15 min 37℃孵育 20 min 后加入终止液于酶标仪(BIO-RAD, M680)450 nm 处检测吸收值。

1.2.3 各器官功能评价 治疗期间观察患者入院 24 h、第 3 天、第 7 天内神经、心脏、肝脏、肾脏和消化系统变化情况,评价并记录。定期对患者进行肺部 CT 检查,比较两组预后肺部积水、纤维化等情况,以及检查血常规、肝肾功能等。CT 结果由 2 名经验丰富的放射科医师进行盲法评估,达到一致的结果为有效结果,结果不一致时由第 3 名医师仲裁。以 HRCT 检测肺部表现出网格阴影小叶间隔现不规则增厚为肺部纤维化的主要特征。所有检测标准评估如下。(1)神经系统:意识障碍是否伴有抽搐;(2)肝脏损伤:丙氨酸氨基转移酶和天门冬氨酸氨基转移酶高于 60 U/L;(3)肾脏损伤:血清肌酐高于 1.4 mg/dL;(4)呼吸衰竭:是否需要辅助呼吸;(5)心血管系统并发症:患者低血压、是否休克以及存在心律不齐;(6)消化道损伤(便血):是否存在吐血、黑便。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件进行统计分析,计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,不同组之间相同处理采用单因素方差分析,肺纤维化和两组患者性别比较采用 χ^2 检验,检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 入院后 24 h、第 3 天和第 7 天患者血清内 IL-6 和 TNF- α 的表达变化 ELISA 检测结果显示入院当天 A 和 B 组 TNF- α 和 IL-6(图 1)血清含量与正常组对照相比显著上调,但两组之间差异无统计学意义($P>0.05$)。与 A 组相比,入院后第 3 天和第 7 天,B 组患者体内 IL-6 和 TNF- α 血清含量显著减低($P<0.05$),说明依达拉奉能降低百草枯引起的 IL-6 和 TNF- α 的增加。



*: $P<0.05$, 与正常组比较。

图 1 ELISA 检测两组患者血清内 TNF- α 和 IL-6 含量

2.2 依达拉奉对百草枯中毒患者器官损伤情况 入院 24 h 及第 3 天、第 7 天,本研究对患者的内脏器官状况进行了评估。评估详情见表 2~4。第 7 天的结果显示,依达拉奉能显著保护百草枯患者的肝脏、心血管系统和肾脏器官,但对呼吸系统以及消化道损伤引起的便血并无明显保护或者改善作用($P>0.05$)。

表 2 24 h 内的脏器整体受损情况

| 变量 | A 组(n=28) | B 组(n=24) | χ^2 | P |
|---------|-----------|-----------|----------|-------|
| 神经系统并发症 | 0 | 0 | — | — |
| 心血管并发症 | 2 | 1 | 0 | 1.000 |
| 便血 | 3 | 2 | 0 | 1.000 |
| 肝损伤 | 2 | 2 | 0 | 1.000 |
| 肾损伤 | 5 | 4 | 0.013 | 0.910 |
| 呼吸衰竭 | 12 | 11 | 0.046 | 0.829 |

—: 此项无数据。

表 3 第 3 天后内脏器官受损情况

| 变量 | A 组(n=28) | B 组(n=24) | χ^2 | P |
|---------|-----------|-----------|----------|-------|
| 神经系统并发症 | 0 | 0 | — | — |
| 心血管并发症 | 6 | 3 | 0.231 | 0.631 |
| 便血 | 7 | 4 | 0.055 | 0.815 |
| 肝损伤 | 11 | 7 | 0.298 | 0.585 |
| 肾损伤 | 15 | 10 | 0.325 | 0.569 |
| 呼吸衰竭 | 16 | 12 | 0.256 | 0.606 |

—: 此项无数据。

表 4 第 7 天后内脏器官整体受损情况

| 变量 | A 组(n=28) | B 组(n=24) | χ^2 | P |
|----------|-----------|-----------|----------|-------|
| 神经系统并发症 | 2 | 1 | 0.000 | 1.000 |
| 心血管并发症 | 12 | 3 | 4.068 | 0.040 |
| 便血(大便黑色) | 11 | 7 | 0.585 | 0.444 |
| 肝损伤 | 18 | 8 | 4.952 | 0.026 |
| 肾损伤 | 18 | 8 | 4.952 | 0.026 |
| 呼吸衰竭 | 20 | 13 | 1.661 | 0.198 |

2.3 依达拉奉对百草枯中毒患者肺部纤维化和生存率影响 所有死亡患者均口服致死剂量百草枯,并发呼吸衰竭,视为肺部纤维化死亡。本研究结果显示,依达拉奉在治疗 1 周内能明显的抑制肺部纤维化($P=0.019$),1 个月随访发现依达拉奉并不能增加患者的生存率,但第 7、14 天治疗时能明显的延缓肺纤维化的发生($P=0.019$),增加患者的生存时间,见表 5。

表 5 治疗第 7 天后两组患者 CT 肺部特征以及生存率比较

| 时间 | 组别 | n | CT/肺部纤维化 | | CT/肺部未纤维化 | | 纤维化百分比 (%) | χ^2 | P | 病死率(%) ^b | χ^2 | P |
|---------|-----|----|----------|------|-----------|----|------------|----------|-------|---------------------|----------|-------|
| | | | 死亡 | 网格阴影 | 磨玻璃阴影 | 痊愈 | | | | | | |
| 第 7 天后 | A 组 | 28 | 6 | 11 | 10 | 1 | 60.7 | 5.175 | 0.023 | 21.4 | 0.007 | 0.935 |
| | B 组 | 24 | 4 | 3 | 16 | 1 | 29.2 | | | | | |
| 第 14 天后 | A 组 | 28 | 14 | 6 | 6 | 2 | 71.4 | 4.690 | 0.030 | 50.0 | 4.741 | 0.029 |
| | B 组 | 24 | 5 | 5 | 11 | 3 | 41.7 | | | | | |
| 1 个月后 | A 组 | 28 | 17 | 3 | 3 | 5 | 71.4 | 0.413 | 0.521 | 60.7 | 0.197 | 0.657 |
| | B 组 | 24 | 16 | 3 | 1 | 4 | 79.2 | | | | | |

3 讨 论

百草枯又称对草快,是一种非选择性的快速农药除草剂被广泛应用^[1]。目前多数学者认为百草枯中毒的机制是氧化还原的电位变化。百草枯激活 NF- κ B、IL-6、TNF- α 促进早期炎症介质的表达和释放^[9-10]。此外,百草枯产生大量的氧自由基,诱导产生脂质过氧化物,对细胞造成直接损害^[11]。依达拉奉最初作为一种神经保护类药物被研发出来的,是一种强力抗氧化剂,有非常强的自由基清除能力^[12-13],能降低包括 IL-6、TGF- β 1 和 TNF- α 在内的炎症因子^[14]。本研究结果证实了百草枯能诱导中毒者体内 IL-6 和 TNF- α 的上调,依达拉奉对这些炎症因子上调具有一定的抑制作用。这说明依达拉奉表现出抗炎和抗氧化作用。

肺损伤是百草枯中毒最重要的危险性指标,肺泡细胞对百草枯的主动吸收和富集是造成严重肺部损伤的重要原因^[2],肺损伤发展至肺纤维化后难以逆转,即使是治愈,预后也很困难。多数研究通过动物实验认为依达拉奉能抑制肺纤维化^[15-16],但本研究认为依达拉奉可以延缓肺部纤维化,并不能抑制肺纤维化的发展。依达拉奉能延缓肺纤维化的产生和发展,增加患者生存时间,同时为后续治疗和预后提供了可能。

百草枯会导致活性氧(ROS)的增加,而 ROS 被证实是急性肾小管坏死和急性肾损伤的重要原因之一。约 51% 的中毒患者会出现急性肾损伤,约 37% 的患者最终因肾衰竭或包含肾衰竭在内的多器官衰竭致死^[17]。除了皮肤沾染性的轻微百草枯中毒外,吸入或从消化道摄入的百草枯中毒,对呼吸系统和肝、肾的损伤最为严重,此外中、重度中毒后期,心血管系统等其他多系统的损伤和衰竭是致死的主要原因。本研究显示,依达拉奉除可以延缓肺部纤维化之外,还可以显著抑制中后期的肝、肾损伤以及心血管系统的并发症。而依达拉奉作为一种氧自由基清除剂,其对多器官的保护作用暗示了 ROS 可能是百草枯中毒的起始因素。但是在体内的环境中,导致这些器官损伤的原因除了 ROS 的产生之外,应该还有其他复杂因素,其毒性机制和依达拉奉的保护机制仍待进一步的研究^[17]。

综上所述,本研究发现,依达拉奉对百草枯引起的肝脏和肾脏损伤具有较强的保护作用,但是对百草枯诱导的消化道和呼吸系统损伤无明显改善作用。依达拉奉不能减少百草枯中毒患者的肺纤维化,但能延迟肺部纤维化的产生和发展,为后续治疗和预后提供了可能。依达拉奉能延长患者的生存时间,但是对生存率的提高并无明显帮助。当然,更多的临床及基础实验研究需要用来研究证实这一结论,以便临床医师更好地处理临床百草枯中毒,改善患者预后,提高患者生存率。

参考文献:

- [1] 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.
- [2] Mainwaring G, Lim FL, Antrobus K, et al. Identification of early molecular pathways affected by paraquat in rat lung [J]. Toxicology, 2006, 225(2/3):157-172.
- [3] Zerín T, Kim YS, Hong SY, et al. Protective effect of methylprednisolone on paraquat-induced A549 cell cytotoxicity via induction of efflux transporter, P-glycoprotein expression [J]. Toxicol Lett, 2012, 208(2):101-107.
- [4] Jo YH, Kim K, Rhee JE, et al. Therapeutic hypothermia attenuates acute lung injury in paraquat intoxication in rats [J]. Resuscitation, 2011, 82(4):487-491.
- [5] Kikuchi K, Takeshige N, Miura N, et al. Beyond free radical scavenging: Beneficial effects of edaravone (Radicut) in various diseases (Review) [J]. Exp Ther Med, 2012, 3(1):3-8.
- [6] Kikuchi K, Uchikado H, Miyagi N, et al. Beyond neurological disease: new targets for edaravone (Review) [J]. Int J Mol Med, 2011, 28(6):899-906.
- [7] Qiu W, Gu H, Zheng L, Zhou J, et al. Pretreatment with edaravone reduces lung mitochondrial damage in an infant rabbit ischemia-reperfusion model [J]. J Pediatr Surg, 2008, 43(11):2053-2060.
- [8] 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.
- [9] Yang H, Wen Y, Hou-you Y, et al. Combined treatment with bone marrow mesenchymal stem cells and methylprednisolone in paraquat-induced acute lung injury [J]. BMC Emerg Med, 2013, 13 Suppl 1:S5.
- [10] Tong F, Tian YP, Shi HW, et al. Study on the expression of nuclear factor-kappa B and inducible nitric oxide synthase in lung tissue of acute paraquat poisoned rats [J]. Chin J Crit Care Med, 2006, 13:520-522.
- [11] Huang M, Zhao F, Cheng Y, et al. Mechanisms of ultrafast laser-induced deep-subwavelength (下转第 4636 页)

积较大的腺上皮细胞则相互聚集,无法通过 400 目的筛网,在 2 h 后才开始贴壁。本研究有效利用这种差异,采用一次性的 400 目筛网进行过滤及分时段贴壁方法成功纯化细胞,同时对混染在子宫内膜中的大量红细胞,采用逐次换液的方法进行清除,取得了良好的效果,且将其他干预因素对培养细胞的影响有效排除,获得了纯度超过 95% 的 ESC,此与谭先杰等^[4]的试验结果相类似。此外,细胞特异性蛋白的表达不随原代细胞的分离过程而改变,因而在鉴定培养结果时,可采用针对在体细胞抗原的特异抗体对离体细胞进行免疫标记^[14-16]。本试验细胞鉴定中波形蛋白成功免疫染色,证明采用本试验方法培养所得的原代细胞并未改变其固有的细胞免疫特征,可进一步满足将来的研究需要。但原代细胞培养至 P5 代基本停止增殖,如何提高细胞活性及细胞传代有待进一步探索。

本研究通过合理取材,使用二次酶消化,降低了对细胞的破坏,一次网筛和差时贴壁纯化,在较短的时间内获得了较多的组织细胞,成功分离和纯化了人 ESC,为进一步研究 IUA 的发病机制及女性不孕不育体外细胞研究治疗奠定了体外细胞学水平试验基础。

参考文献:

- [1] Panayotidis C, Weyers S, Bosteels J, et al. Intrauterine adhesions (IUA) has there been progress in understanding and treatment over the last 20 years[J]. *Gynecol Surg*, 2009, 6(3): 197-211.
- [2] Chan RW, Schwab KE, Gargett CE. Clonogenicity of human endometrial epithelial and stromal cells[J]. *Bio Reprod*, 2004, 70(6): 1738-1750.
- [3] Ryan IP, Schriock ED, Taylor RN. Isolation characterization and comparison of human endometrial and endometriosis cells in vitro[J]. *Clin Endocrinol Metab*, 1994, 78(3): 642-649.
- [4] 谭先杰, 刘东远, 郎景和, 等. 子宫内膜腺上皮及基质细胞分离、培养作为子宫内膜异位症体外细胞模型的探索[J]. *现代妇产科进展*, 2002, 11(1): 30-32.
- [5] Osteen KG, Hill GA, Hargrove JT, et al. Development of a method to isolate and culture highly purified populations of stromal and epithelial cells from human endometrial biopsy specimens[J]. *Fertil Steril*, 1989, 52(6): 965-972.
- [6] 蒋洲梅, 黄玉珠, 洪淡华, 等. 人子宫内膜细胞培养及形态学观察[J]. *生殖与避孕*, 1994, 14(4): 271-274.
- [7] Saleh L, Otti GR, Fiala C, et al. Evaluation of human first trimester decidual and telomerase-transformed endometrial stromal cells as model systems of in vitro decidualization[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2011, 9: 155.
- [8] Zhang L, Guo W, Chen Q, et al. Adam12 plays a role during uterine decidualization in mice[J]. *Cell Tissue Res*, 2009, 338(3): 413-421.
- [9] 陈晓岚, 黄仁彬, 欧海燕, 等. 人子宫内膜细胞的体外纯化和培养[J]. *生殖与避孕*, 2006, 26(9): 530-532.
- [10] 陈诚, 常青, 梁志清, 等. 人子宫内膜细胞原代培养方法的改良[J]. *第三军医大学学报*, 2007, 29(6): 507-509.
- [11] Krishnaswamy N, Chapdelaine P, Tremblay JP, et al. Development and characterization of a simian virus 40 immortalized bovine endometrial stromal cell line [J]. *Endocrinology*, 2009, 150(1): 485-491.
- [12] Ramathal CY, Bagchi IC, Taylor RN, et al. Endometrial decidualization of mice and men [J]. *Semin Reprod Med*, 2010, 28(1): 17-26.
- [13] Mori M, Kitazume M, Ose R, et al. Death effect or domain-containing protein (DEDD) is required for uterine decidualization during early pregnancy in mice[J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(1): 318-327.
- [14] Das SK. Cell cycle regulatory control for uterine stromal cell decidualization in implantation [J]. *Reproduction*, 2009, 137(6): 889-899.
- [15] Itoh H, Kishore AH, Lindqvist A, et al. Transforming Growth Factor β 1 (TGF β 1) and Progesterone Regulate Matrix Metalloproteinases (MMP) in Human Endometrial Stromal Cells[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(6): E888-897.
- [16] Matsumoto K, Yamauchi N, Watanabe R, et al. In vitro decidualization of rat endometrial stromal cells[J]. *Cell Tissue Res*, 2009, 335(3): 575-583.

(收稿日期: 2014-05-08 修回日期: 2014-07-19)

(上接第 4633 页)

- gratings on graphite and diamond[J]. *Phys Rev, B: Condens*, 2009, 79(12): 188-192.
- [12] Higashi Y, Jitsuiki D, Chayama K, et al. Edaravone (3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one), a novel free radical scavenger, for treatment of cardiovascular diseases[J]. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov*, 2006, 1(1): 85-93.
- [13] Yoshida H, Yanai H, Namiki Y, et al. Neuroprotective effects of edaravone; a novel free radical scavenger in cerebrovascular injury[J]. *CNS Drug Rev*, 2006, 12(1): 9-20.
- [14] Yoshizaki A, Yanaba K, Ogawa A, et al. The specific free radical scavenger edaravone suppresses fibrosis in the bleomycin-induced and tight skin mouse models of systemic sclerosis[J]. *Arthritis Rheum*, 2011, 63(10): 3086-3097.
- [15] Fujita M, Mizuta Y, Ikegame S, et al. Biphasic effects of free radical scavengers against bleomycin-induced pulmonary fibrosis[J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2008, 21(5): 805-811.
- [16] Tajima S, Bando M, Ishii Y, et al. Effects of edaravone, a free-radical scavenger, on bleomycin-induced lung injury in mice[J]. *Eur Respir J*, 2008, 32(5): 1337-1343.
- [17] Kim SJ, Gil HW, Yang JO, et al. The clinical features of acute kidney injury in patients with acute paraquat intoxication[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24(4): 1226-1232.

(收稿日期: 2014-07-11 修回日期: 2014-10-08)