

## 吸入胍类消毒剂致肺损伤的毒性特征及机制研究进展

唐敬龙 祝肖肖 郑玉新

青岛大学公共卫生学院 266021

通信作者:郑玉新,Email:yx\_zheng@139.com

**【摘要】** 聚六亚甲基胍(polyhexamethylene guanidine, PHMG)是一种具有广谱抗菌作用的高分子胍类化合物。自从韩国“加湿器消毒剂中毒事件”后,其呼吸毒性开始受到关注。韩国流行病学调查发现,家居中含有 PHMG 的消毒剂是引起肺纤维化的重要危险因素。动物实验研究结果显示,通过呼吸道暴露 PHMG 后会引发肺部发生不可逆的纤维化改变。TGF- $\beta$  信号通路、上皮-间充质转化以及肺部炎症反应可能是介导 PHMG 引起肺纤维化的主要途径。本文概览综述了 PHMG 人群暴露特征及引起呼吸毒理学的研究进展,并结合我国实际使用情况,提出使用建议和警示,为合理规范使用 PHMG 相关产品提供建议。

**【关键词】** 肺纤维化; 肺; 毒性作用; 聚六亚甲基胍; 消毒剂

**基金项目:**国家自然科学基金(91643203、81872651)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2020.02.018

### Progress in respiratory toxicity of polyhexamethyleneguanidine disinfectant and mechanism exploration

Tang Jinglong, Zhu Xiaoxiao, Zheng Yuxin

School of Public Health, Qingdao University, Qingdao 266021, China

Corresponding author: Zheng Yuxin, Email: yx\_zheng@139.com

**【Abstract】** Polyhexamethylene guanidine (PHMG) is a high molecular guanidine compound with a broad spectrum of antibacterial effects. Since the outbreak of the ‘humidifier disinfectant-induced lung injury’ event in South Korea, the respiratory toxicity of PHMG had become a public concern. An epidemiological survey in Korea found that PHMG-containing disinfectants were an important risk factor for pulmonary fibrosis. Animal experiments also showed that the exposure to PHMG through the respiratory tract could cause irreversible fibrosis in the lungs. TGF- $\beta$  signaling pathway, epithelial-mesenchymal transition and pulmonary inflammation might be the main pathways that could mediate PHMG-induced pulmonary fibrosis. This article provided an overview of the characteristics of population exposure to PHMG and research progress in the field of respiratory toxicology and recommendations for the rational and standard of using PHMG-related products in China.

**【Key words】** Pulmonary fibrosis; Lung; Toxic actions; Polyhexamethyleneguanidine; Disinfectant

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (91643203, 81872651)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2020.02.018

近年来,随着人们对卫生条件要求的提高,各种类型的化学消毒剂在环境卫生、食品卫生等方面得到日益广泛的应用。消毒剂一般可以分为含氯类、含碘类、醛类、醇类、酚类、氧化型、季铵盐类、杂环类和胍类等<sup>[1]</sup>。胍类消毒剂主要分为双胍类和单胍类两大类,聚六亚甲基胍(polyhexamethylene guanidine, PHMG)属于单胍类消毒剂,一般以盐酸盐、磷酸盐、丙酸盐等盐类形式存在<sup>[2]</sup>。由于 PHMG 杀菌能力较强,且具有低毒、稳定、水溶性好、无腐蚀性等特性<sup>[1]</sup>,因此在国际上被广泛使用,例如美国食品药品

管理局已经批准 PHMG 用于医疗设备消毒<sup>[3]</sup>;在我国,PHMG 广泛用于海产养殖等水环境的消毒<sup>[2、4]</sup>。除此之外,PHMG 被添加到日用品中用于防腐消毒,包括部分洗发水、湿巾及清洁产品等都含有 PHMG 成分<sup>[5]</sup>。

2010 年之前,国际上对 PHMG 毒性的研究大都集中在经口毒性与经皮毒性,由于 SD 大鼠经口暴露 PHMG 的半数致死量(median lethal dose, LD50)为 500~600 mg/kg,属于急性经口低毒物质<sup>[6]</sup>,因此尽管有一些报道的肝肾毒性和眼及皮肤接触毒性<sup>[7-9]</sup>,但是并未引起足够的重视。由于其不

属于挥发性物质,根据相关规定,没有要求提供吸入毒性测试数据,其呼吸毒性更是鲜有研究报道。然而,韩国的“加湿器消毒剂致人死亡事件”开始引起了毒理学家和流行病学专家对 PHMG 呼吸毒性的重视。本文主要从 PHMG 暴露的人群流行病学研究、毒理学参数以及毒理学机制等方面介绍 PHMG 呼吸毒性的研究进展。

### 一、PHMG 暴露的人群流行病学研究

2011 年 4 月,韩国暴发一起成人因未明原因的呼吸窘迫入院的急性事件,其中 8 例患者为孕妇或处于围产期。用常规的治疗方法对这些患者进行治疗收效甚微,对与肺炎相关的细菌、病毒和真菌进行检测也未发现常见的病原体。而且这些患者的临床表现与已知肺炎相关疾病不同,因此怀疑他们所得的肺炎是由非传染性疾病引起的。为寻找此次疾病暴发的原因、传播途径和危险因素,流行病学家进行了一系列调查研究。18 例患者中有 17 例患者在使用加湿器的同时使用加湿器消毒剂,而在 121 名对照中只有 32 人使用消毒剂。患者暴露于加湿器消毒剂的 OR 值为 47.3,这提示加湿器中消毒剂是引发此次疾病的重要原因,也是最重要的危险因素<sup>[10]</sup>。

吸入加湿器消毒剂可引起急性间质性肺炎、阻塞性支气管炎和肺纤维化等疾病,韩国环境健康协会将其命名为加湿器消毒剂相关肺损伤(humidifier disinfectant-induced lung injury, HDLI)。HDLI 患者最典型的入院症状为咳嗽、呼吸困难或呼吸急促、咳痰和胸壁萎缩。对 HDLI 患者肺部进行的影像学检查结果显示,早期双肺下部出现多灶性、斑片状的实变区,但胸膜下区域未受影响。晚期发展为弥漫性小叶中央毛玻璃样阴影,并逐渐累及全肺<sup>[11-12]</sup>。加湿器消毒剂引起的肺损伤无明显地区性,但具有一定的家庭聚集性<sup>[11]</sup>。研究人员分别对不同医院的 16 和 12 例 HDLI 患者进行详细调查,发现分别有 12 和 10 例患者使用含 PHMG 的消毒剂<sup>[10]</sup>。另外许多研究也表明,PHMG 是发生 HDLI 患者最常使用的加湿器消毒剂,所引起的 HDLI 人数最多<sup>[13-15]</sup>。PHMG 所造成的 HDLI 患者死亡的人数也最多,221 例确诊为 HDLI 患者中 95 例死亡,其中 56 例死于仅由 PHMG 引起的肺部损伤,另外 25 例死亡患者曾使用包括 PHMG 在内的两种及两种以上的消毒剂<sup>[16-17]</sup>。自确定加湿器消毒剂是引起 HDLI 的重要原因后,一系列加湿器消毒剂产品即开始退出韩国市场。在 PHMG 加湿器消毒剂停止销售 2 年之后,再无新发病例出现,这一现象也间接证实了 PHMG 使用与相关肺损伤之间存在着因果关系<sup>[11]</sup>。

PHMG 暴露引起的 HDLI 与诸多因素有关,例如季节、易感人群、消毒剂的暴露剂量、时间、联合效应等<sup>[16,18-19]</sup>。加湿器和 PHMG 的使用率在冬季时最高,夏季最低,分别占总人数的 45% 和 12%,HDLI 的发生率与消毒剂的使用率变化趋势相同<sup>[20]</sup>。学龄前儿童(尤其是婴幼儿)和孕妇为 HDLI 的易感人群<sup>[16,21]</sup>。原因可能是加湿器消毒剂的使用集中在儿童生长发育期、围产期等特殊时期,在此类特殊时期,儿童的肺脏尚未发育成熟,抵抗外界刺激的能力较弱,孕妇身

体也会发生一系列生理变化,再加上短时间内高浓度暴露没有足够的恢复时间,因此,比一般人群长时间暴露更易引起肺损伤<sup>[13]</sup>。而且,95 例死亡的 HDLI 患者中,分别有 63 例学龄前儿童和 18 例孕妇<sup>[17]</sup>,这也进一步说明消毒剂对易感人群造成的肺损伤程度更加严重。一般人群调查发现,加湿器消毒剂高剂量暴露(135~1 443  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )与低剂量暴露( $\leq 33 \mu\text{g}/\text{m}^3$ )相比,短时间集中暴露( $\leq 5$  个月,7 d/周, $\geq 8$  h/d)与长时间间歇性暴露( $\geq 14$  个月, $\leq 5$  d/周,1.5~8 h/d)相比,以及同时使用两种及两种以上加湿器消毒剂均可使 HDLI 的患病风险增高 2 倍以上,调整后的 OR 值分别为 2.7、0.3 和 2.2<sup>[13-14,22]</sup>。

### 二、PHMG 引起肺损伤的毒理学数据

自“加湿器消毒剂致人死亡事件”后,研究人员即开展动物实验研究 PHMG 的亚急性呼吸毒性以及所造成肺损伤的剂量-反应与时间-反应关系。

为了阐明 PHMG 的亚急性呼吸毒性,Park 等<sup>[23]</sup> 模拟人的实际暴露情况,按照 1.6  $\text{mg}/\text{m}^3$  的浓度对 SD 大鼠进行了 4 周经鼻吸入 PHMG 气溶胶实验,结果发现大鼠肺脏产生与人类患者相似的影像学和病理改变,例如小叶中心或全肺毛玻璃样变、典型的细支气管中心损伤、支气管上皮剥蚀、鳞状化生等。为了进一步了解 PHMG 引起的肺部炎症和纤维化的剂量-反应关系,Song 等<sup>[24]</sup> 分别用 0.3、0.9 和 1.5  $\text{mg}/\text{kg}$  三个剂量对小鼠进行一次性气管滴注,并分别在 1 周和 2 周后进行后续处理,结果发现两组小鼠肺部炎症和纤维化变随着 PHMG 暴露剂量的增加而恶化。由于 0.9  $\text{mg}/\text{kg}$  这一剂量可以引起小鼠中度肺纤维化且死亡率最小,因此 Song 等<sup>[25]</sup> 继续采用这一剂量对小鼠进行一次性气管滴注,并分别在 1、2、4 和 10 周后进行处理以研究 PHMG 导致肺损伤的时间-反应趋势。结果发现 PHMG 相关肺损伤的严重程度会随着暴露时间的延长而加重,而且肺损伤一旦形成,即使停止暴露,PHMG 所造成的炎症和纤维化变仍会继续发展,具有不可逆性。大鼠连续吸入 In-111 标记的 PHMG 1 h(最终暴露浓度为 4.0  $\text{MBq}/\text{m}^3$ ),在实验结束 168 h 后,仍有约 74% 的吸入 PHMG 颗粒存在于肺中,约 5.3% 迁移至肝<sup>[26]</sup>。这说明 PHMG 吸入之后,主要分布于肺中,并且清除率低,这可能与 PHMG 能引起持续的肺毒性密切相关。本课题组研究了吸入雾化 PHMG 气溶胶导致的肺损伤,小鼠分别吸入 1.03 和 9.09  $\text{mg}/\text{m}^3$  的 PHMG 21 d 后,发现小鼠肺部发生纤维化的症状,特别是高剂量暴露组小鼠体重出现明显下降,肺部炎性细胞浸润,肺纤维化指征明显。低剂量暴露组小鼠也出现肺组织纤维化标志物  $\alpha\text{-SMA}$  表达上调,并且 PHMG 导致的肺损伤几乎不可逆转<sup>[27]</sup>。

研究人员还对 PHMG 诱导的肺部炎症和纤维化进行了其他物质干预和联合毒性研究。Kim 等<sup>[28-29]</sup> 发现尼达尼布(nintedanib, NDN)和齐墩果酸乙酸酯(oleanolic acid acetate, OAA)分别对 PHMG 诱导的肺损伤和纤维化具有一定的治疗作用。二者能够有效缓解 PHMG 引起的肺损伤,显著减少了肺灌洗液中总细胞和炎症细胞数以及小鼠肺中

炎性因子和纤维化因子的表达,减少了肺中羟脯氨酸含量。研究人员还发现金属镉(Cd)反复低剂量暴露可促进 PHMG 诱导的肺纤维化的发展<sup>[30]</sup>。总之,一些具有抗炎以及肺纤维化治疗活性的分子能够在一定程度上减缓 PHMG 诱导的呼吸毒性,而一些重金属等有害物质的联合暴露,则会加剧 PHMG 导致的呼吸毒性,加速肺纤维化的形成。

### 三、PHMG 导致肺损伤的毒性机制研究

目前认为 PHMG 引起呼吸毒性的机制主要有以下几种:炎症因子介导的炎症反应、上皮细胞-间叶细胞转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)、miRNAs 介导的表观遗传学调控、TGF- $\beta$  和基质金属蛋白酶/基质金属蛋白酶抑制剂引起的纤维化(matrix metalloproteinases / tissue inhibitor of matrix metalloproteinases, MMPs/TIMPs)等。

细胞因子介导的炎症反应与 PHMG 呼吸毒性密切相关。巨噬细胞、中性粒细胞和淋巴细胞是主要的炎性细胞,也是炎症反应中炎症因子的主要来源,PHMG 可以导致炎性细胞浸润至肺损伤部位,进而分泌大量炎性因子,引起肺局部的炎症风暴<sup>[31]</sup>。炎症因子的分泌又与 NF- $\kappa$ B 通路、JNK 通路及自由基代谢途径有关。经 PHMG 处理后的 RAW264.7 细胞,导致 I $\kappa$ B- $\alpha$  水平降低,激活 NF- $\kappa$ B 通路,进而诱导巨噬细胞分泌 IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8 等促炎因子<sup>[32]</sup>。PHMG 可以激活 A549 细胞内 MAPK 通路中的 JNK 通路,进而促进炎性因子如 IL-6、TNF- $\alpha$  表达,这些炎性因子可以破坏正常肺组织,促使炎症发生或恶化<sup>[33]</sup>。PHMG 还可以直接破坏线粒体膜,促进内质网生成大量的氧自由基,这些自由基可进一步促进炎性因子产生,加重炎症反应<sup>[34]</sup>。

PHMG 所致最严重的呼吸毒性是肺纤维化,这也是导致 PHMG 相关肺损伤患者死亡的最主要原因<sup>[10-12]</sup>,而 EMT、TGF- $\beta$  和 MMPs/TIMPs 均与肺纤维化关系密切。上皮细胞暴露于 PHMG,导致其细胞膜完整性被破坏,细胞表达 E-cadherin 水平下降, $\alpha$ -SMA 的水平升高促使上皮细胞向间充质细胞转化,加剧肺纤维化的形成。TGF- $\beta$  的水平在经 PHMG 处理后的上皮细胞和巨噬细胞中显著上升<sup>[3]</sup>,它可以促进成纤维细胞增殖与迁移,还可以促进成纤维细胞向肌成纤维细胞转化,进而产生大量纤连蛋白和胶原等间质成分,最终导致纤维化的形成<sup>[35]</sup>。PHMG 诱导的 TGF- $\beta$  分泌增加也受到了 miRNA 的表观遗传学机制调控。用 PHMG 处理后 A549 细胞中的 miR-375 上调,miR-375 上调可以增加 TGF- $\beta$  I 型受体表达促进 EMT 过程。另外,miR-454 下调以及 miR-503 和 miR27b 上调可以激活 TGF- $\beta$ /SMAD 通路<sup>[36]</sup>。上皮细胞暴露于 PHMG 后,与细胞外基质重组有关的金属基质蛋白酶 MMPs 的表达量水平升高,MMPs/TIMPs 的异常调节可以促进肺组织重构,包括上皮损伤、胶原沉积、炎症细胞浸润和成纤维细胞迁移与蓄积,从而诱导肺间质病变<sup>[3]</sup>。

### 四、小结与展望

PHMG 作为一种性能优良的消毒剂,在世界范围内广泛使用,随着其毒理学研究深入,韩国已经限制了其大规模

使用和生产,欧美等国家尚未对 PHMG 的安全性做出规范,但是对于聚六亚甲基双胍,即 PHMG 上代产品的使用做出了严格的规范。欧盟消费者安全科学委员会规定 PHMB 不再用于食品、饲料、化妆品或医药产品或医疗器械以外防腐与消毒,也不可用于人类和动物的饮水消毒,PHMB 作为防腐剂在化妆品中使用限量也由原来的 0.3% 降为 0.1%,并且不允许作为喷剂使用。而 PHMG 还被大量用作日常用品的消毒添加剂,一些喷雾类消毒产品中也可见到,甚至一些鼻腔喷雾剂的药物中也含有该成分,国内尚无 PHMG 呼吸毒性的系统研究与安全规范。PHMG 在国内大量流通使用,并且允许用于空气消毒,但是其呼吸毒性未进行明确的标识和警示,缺乏相关产品的安全预警。因此,我们提出以下建议:第一,对我国使用 PHMG 所致呼吸毒性的数据进行完善补充,出台相关产品的安全使用指南和使用安全阈值。第二,对生产 PHMG 相关产品的职业人群加强安全防护措施,尽快制定职业接触暴露限值。第三,规范 PHMG 相关产品的使用范围,取消能够引起潜在呼吸暴露产品的使用许可。第四,对相关消毒剂产品的安全性评价程序和毒理学评价指标进行重新审查,对于存在潜在呼吸暴露风险的消毒剂应引入呼吸毒理学评价指标。第五,需要对公众进行一定的科学普及,使公众认识到含有 PHMG 相关产品的安全风险,在日常使用中注意避免喷雾和吸入,保证安全使用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参 考 文 献

- [1] 赵宇,王东黎.常见化学消毒剂特点及在铁路站车的应用[J].铁路节能环保与安全卫生,2018,8(2):96-99,112.
- [2] 崔树玉,陈璐.胍类消毒剂及其研究进展[J].中国消毒学杂志,2011,28(6):749-751.
- [3] Oh H, Kim CY, Ryu B, et al. Respiratory Toxicity of Polyhexamethylene Guanidine Phosphate Exposure in Zebrafish[J]. Zebrafish, 2018, 15(5): 460-472. DOI: 10.1089/zeb.2018.1571.
- [4] 张玮,赵艳敏,于锋.聚六亚甲基胍消毒剂对海产养殖动物的毒性试验研究[J].医学动物防制,2007,23(3):172-174. DOI: 10.3969/j.issn.1003-6245.2007.03.007.
- [5] Aleshina EY, Yudanov TN, Skokova IF. Production and properties of polyvinyl alcohol spinning solutions containing protease c and polyhexamethylene guanidine [J]. Fibre Chemistry, 2001, 33(6): 421-423. https://doi.org/10.1023/A:1015039328620.
- [6] Asiedu-Gyekye IJ, Mahmood SA, Awortwe C, et al. A preliminary safety evaluation of polyhexamethylene guanidine hydrochloride[J]. Int J Toxicol, 2014, 33(6): 523-531. DOI: 10.1177/1091581814553036.
- [7] Ostapenko YN, Brusin KM, Zobnin YV, et al. Acute cholestatic liver injury caused by polyhexamethyleneguanidine hydrochloride admixed to ethyl alcohol[J]. Clin Toxicol (Phila), 2011, 49(6): 471-477. DOI: 10.3109/15563650.2011.592837.
- [8] Park J, Lee H, Park K. Eye irritation tests of polyhexamethylene guanidine phosphate (PHMG) and chloromethylisothiazolinone / methylisothiazolinone (CMIT / MIT) using a tissue model of reconstructed human cornea-like

- epithelium[J]. *Environ Health Toxicol*, 2019,34(2):e2019004. DOI: 10.5620/eh.t.2019004.
- [9] Kim EH, Ahn K, Cheong HK. Use of humidifiers with children suffering from atopic dermatitis[J]. *Environ Health Toxicol*, 2012,27:e2012004. DOI: 10.5620/eh.t.2012.27.e2012004.
- [10] Kim HJ, Lee MS, Hong SB, et al. A cluster of lung injury cases associated with home humidifier use: an epidemiological investigation[J]. *Thorax*, 2014, 69(8): 703-708. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2013-204132.
- [11] Kim KW, Ahn K, Yang HJ, et al. Humidifier disinfectant-associated children's interstitial lung disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014,189(1):48-56. DOI: 10.1164/rccm.201306-1088OC.
- [12] Hong SB, Kim HJ, Huh JW, et al. A cluster of lung injury associated with home humidifier use: clinical, radiological and pathological description of a new syndrome[J]. *Thorax*, 2014, 69(8):694-702. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2013-204135.
- [13] Paek D, Koh Y, Park DU, et al. Nationwide Study of Humidifier Disinfectant Lung Injury in South Korea, 1994-2011. Incidence and Dose-Response Relationships[J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2015,12(12):1813-1821. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201504-221OC.
- [14] Yoon J, Cho HJ, Lee E, et al. Rate of humidifier and humidifier disinfectant usage in Korean children: A nationwide epidemiologic study[J]. *Environ Res*, 2017, 155: 60-63. DOI: 10.1016/j.envres.2017.01.030.
- [15] Park D, Leem J, Lee K, et al. Exposure characteristics of familial cases of lung injury associated with the use of humidifier disinfectants[J]. *Environ Health*, 2014,13:70. DOI: 10.1186/1476-069X-13-70.
- [16] Park DU, Ryu SH, Lim HK, et al. Types of household humidifier disinfectant and associated risk of lung injury (HDL) in South Korea[J]. *Sci Total Environ*, 2017,596-597: 53-60. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2017.04.040.
- [17] Park D. Major concerns regarding lung injury and related health conditions caused by the use of humidifier disinfectant [J]. *Environ Health Toxicol*, 2016,31:e2016014. DOI: 10.5620/eh.t.2016014.
- [18] Jeon BH, Park YJ. Frequency of humidifier and humidifier disinfectant usage in gyeonggi province[J]. *Environ Health Toxicol*, 2012, 27: e2012002. DOI: 10.5620 / eht. 2012.27. e2012002.
- [19] Park JH, Kim HJ, Kwon GY, et al. Humidifier Disinfectants Are a Cause of Lung Injury among Adults in South Korea: A Community-Based Case-Control Study[J]. *PLoS One*, 2016,11 (3):e0151849. DOI: 10.1371/journal.pone.0151849.
- [20] Chang MH, Park H, Ha M, et al. Characteristics of Humidifier Use in Korean Pregnant Women: The Mothers and Children's Environmental Health (MOCEH) Study[J]. *Environ Health Toxicol*, 2012, 27: e2012003. DOI: 10.5620 / eht. 2012.27. e2012003.
- [21] Park DU, Friesen MC, Roh HS, et al. Estimating retrospective exposure of household humidifier disinfectants[J]. *Indoor Air*, 2015,25(6):631-640. DOI: 10.1111/ina.12180.
- [22] Park DU, Ryu SH, Roh HS, et al. Association of high-level humidifier disinfectant exposure with lung injury in preschool children[J]. *Sci Total Environ*, 2018,616-617: 855-862. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2017.10.237.
- [23] Park S, Lee K, Lee EJ, et al. Humidifier disinfectant-associated interstitial lung disease in an animal model induced by polyhexamethylene guanidine aerosol[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 190(6): 706-708. DOI: 10.1164/rccm.201404-0710LE.
- [24] Song JA, Park HJ, Yang MJ, et al. Polyhexamethyleneguanidine phosphate induces severe lung inflammation, fibrosis, and thymic atrophy[J]. *Food Chem Toxicol*, 2014, 69: 267-275. DOI: 10.1016/j.fct.2014.04.027.
- [25] Song J, Kim W, Kim YB, et al. Time course of polyhexamethyleneguanidine phosphate-induced lung inflammation and fibrosis in mice[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2018, 345: 94-102. DOI: 10.1016/j.taap.2018.02.013.
- [26] Shim HE, Lee JY, Lee CH, et al. Quantification of inhaled aerosol particles composed of toxic household disinfectant using radioanalytical method[J]. *Chemosphere*, 2018, 207: 649-654. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2018.05.132.
- [27] 祝肖肖, 孟涛, 冷曙光, 等. 重复吸入阳离子胍类消毒剂引起小鼠肺的纤维化改变研究[J]. *中华预防医学杂志*, 2020, 54(2): 198 - 202. DOI: 10.3760 / cma. j. issn. 0253-9624.2020. 02.016.
- [28] Kim HY, Kim MS, Kim SH, et al. Protective Effects of Nintedanib against Polyhexamethylene Guanidine Phosphate-Induced Lung Fibrosis in Mice[J]. *Molecules*, 2018, 23(8). DOI: 10.3390/molecules23081974.
- [29] Kim MS, Han JY, Kim SH, et al. Oleanolic acid acetate attenuates polyhexamethylene guanidine phosphate-induced pulmonary inflammation and fibrosis in mice[J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2018, 252-253: 1-9. DOI: 10.1016 / j. resp.2018.03.001.
- [30] Kim MS, Kim SH, Jeon D, et al. Low-dose cadmium exposure exacerbates polyhexamethylene guanidine-induced lung fibrosis in mice[J]. *J Toxicol Environ Health A*, 2018,81(11): 384-396. DOI: 10.1080/15287394.2018.1451177.
- [31] Kim MS, Kim SH, Jeon D, et al. Changes in expression of cytokines in polyhexamethylene guanidine-induced lung fibrosis in mice: Comparison of bleomycin-induced lung fibrosis[J]. *Toxicology*, 2018, 393: 185-192. DOI: 10.1016 / j. tox.2017.11.017.
- [32] Kim HR, Shin DY, Chung KH. The role of NF- $\kappa$ B signaling pathway in polyhexamethylene guanidine phosphate induced inflammatory response in mouse macrophage RAW264.7 cells [J]. *Toxicol Lett*, 2015, 233(2): 148-155. DOI: 10.1016 / j. toxlet.2015.01.005.
- [33] Kim MS, Han JY, Kim SH, et al. Polyhexamethylene guanidine phosphate induces IL-6 and TNF- $\alpha$  expression through JNK-dependent pathway in human lung epithelial cells[J]. *J Toxicol Sci*, 2018, 43(8): 485-492. DOI: 10.2131 / jts.43.485.
- [34] Jung HN, Zerlin T, Podder B, et al. Cytotoxicity and gene expression profiling of polyhexamethylene guanidine hydrochloride in human alveolar A549 cells[J]. *Toxicol In Vitro*, 2014,28(4):684-692. DOI: 10.1016/j.tiv.2014.02.004.
- [35] Kim HR, Shin DY, Chung KH. A review of current studies on cellular and molecular mechanisms underlying pulmonary fibrosis induced by chemicals[J]. *Environ Health Toxicol*, 2018,33(3):e2018014-2018010. DOI: 10.5620/eh.t.2018014.
- [36] Shin DY, Jeong MH, Bang IJ, et al. MicroRNA regulatory networks reflective of polyhexamethylene guanidine phosphate-induced fibrosis in A549 human alveolar adenocarcinoma cells[J]. *Toxicol Lett*, 2018, 287: 49-58. DOI: 10.1016/j.toxlet.2018.01.010.

(收稿日期:2019-10-10)

(本文编辑:吕相征)