

急性肝损伤大鼠肝脏 Fas 和 FasL 的表达及其意义

温韬 任锋 刘焱 武志明 赵金垣

【摘要】 目的 研究急性肝损伤大鼠肝脏 Fas 和 FasL 的表达情况,探讨细胞凋亡在中毒性肝损伤发病中的地位及其意义。方法 健康雄性 Wistar 大鼠 35 只,随机分为正常对照组和实验组,实验组再分为 3、9、16、24、36 和 48 h 6 个亚组,每组 5 只。制备四氯化碳中毒性肝损伤动物模型,采用苏木素-伊红(HE)染色,光镜下观察肝组织损伤情况,采用免疫组化方法测定不同时间点肝组织 Fas 和 FasL 的表达,采用末端脱氧核苷酸转移酶介导的 dUTP 缺口末端标记法(TUNEL)观察肝细胞凋亡情况。同时测定各时间点血清丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)和肝组织超氧化物歧化酶(SOD)活性、肝组织丙二醛(MDA)含量变化。结果 Fas 和 FasL 在正常大鼠肝细胞中未见表达,实验组 3 h 后即开始有明显表达,并随时间延长表达相应增强;病理学和 TUNEL 检测结果均显示肝脏有严重损伤,大量肝细胞发生凋亡。大鼠染毒后血清 ALT、AST 活性和肝组织 MDA 含量明显升高,肝组织 SOD 活性显著降低,与正常对照组比较差异均十分显著($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结论 大鼠急性肝损伤时 Fas 和 FasL 表达显著增加,和肝细胞凋亡变化相一致,提示 Fas/FasL 系统及介导的细胞凋亡反应在中毒性肝损伤的发病机制中可能占有重要地位。

【关键词】 肝损伤,急性; 凋亡; Fas/FasL

Expression of Fas antigen and Fas ligand in acute liver injury induced by carbon tetrachloride in rat WEN Tao*, REN Feng, LIU Yan, WU Zhi-ming, ZHAO Jin-yuan. * Institute of Hepatitis, Youan Hospital, Capital University of Medical Sciences, Beijing 100069, China
Corresponding author: ZHAO Jin-yuan (Email: zhaojinyuanpku@gmail.com)

【Abstract】 Objective To investigate the dynamics of expression of Fas antigen and Fas ligand (FasL) in a rat model of carbon tetrachloride-induced acute liver injury, and explore the role of apoptosis in liver injury. **Methods** Thirty-five healthy male Wistar rats were randomly divided into normal control group and experiment group, and the latter group was divided into six subgroups: 3, 9, 16, 24, 36 and 48 hours groups with 5 rats in each group. The liver injury was induced by carbon tetrachloride. Sections of liver tissue were stained with hematoxylin and eosin and observed under optical microscope. Fas antigen and FasL in rat liver were determined at different time points with immunohistochemical method. Hepatocytes apoptosis were observed with terminal deoxynucleotidyl-transferase mediated dUTP-biotin nick end labeling (TUNEL) method. Superoxide dismutase (SOD) activity and malondialdehyde (MDA) concentration in the liver tissues were analyzed at the same time point. Serum aspartate aminotransferase (ALT) and alanine aminotransferase (AST) levels were also determined. **Results** Fas antigen and FasL were expressed in the liver tissues of control rats. Following carbon tetrachloride challenge, severe liver injury took place in rats as revealed under microscope and a large amount of hepatocytes apoptosis was found. Hepatic Fas and FasL expression were both increased markedly from 3 to 48 hours after carbon tetrachloride challenge in experiment group. Liver MDA concentration and serum ALT and AST were elevated significantly, while SOD activity decreased remarkably in the experiment group compared with control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). **Conclusion** Expression of Fas/FasL is remarkably induced in acute liver injury and accords with the changes of hepatocytes apoptosis, which suggests that apoptosis mediated by Fas/FasL may play an important role in the pathogenesis of acute liver injury.

【Key words】 acute liver injury; apoptosis; Fas/FasL

Fas 及其配体 FasL 系统是导致细胞凋亡的主要途径之一。在正常的情况下,Fas/FasL 参与淋巴细胞的发育、分化和免疫调节,在调节机体免疫功能、维持内环境平衡方面起着重要的作用^[1-5];在病理状态下,Fas/FasL 则可以通过介导细胞凋亡,在自身免疫性疾病、感染性疾病、肿瘤发生等病理过程中起到重要的调控作用^[1-8]。本实验中通过四氯化碳(CCl₄)诱导中毒性肝损伤大鼠模型,动态研究 Fas/FasL 的表达及其所介导的凋亡反应在中毒性肝损伤发生中的作用,以期深入阐明中毒性肝损伤的发生机制以及与病毒性肝炎的鉴别诊断等提供了重要线索。

基金项目:北京市自然科学基金资助项目(7063098)

作者单位:100069 北京市卫生局肝炎研究所(温韬,任锋,武志明);首都医科大学附属北京佑安医院(刘焱);北京大学第三医院(赵金垣)

通讯作者:赵金垣(Email: zhaojinyuanpku@gmail.com)

作者简介:温韬(1975-),男(汉族),安徽合肥人,博士研究生,助理研究员(Email: wentao528@tom.com)。

1 材料和方法

1.1 动物模型制备和实验分组:健康雄性 Wistar 大鼠 35 只,体重 250~300 g,由首都医科大学动物实验中心提供;实验前 12 h 和实验期间禁食,自由饮水。大鼠编号后按随机数字表法分为正常对照组和实验组,实验组又按不同时间点分为 3、9、16、24、36 和 48 h 6 个亚组,每组 5 只。新鲜配制体积分数为 50% 的 CCl₄ 植物油溶液,按 3 ml/kg 剂量腹腔注射;正常对照组注射等量的植物油溶液。

1.2 取材:按不同时间点取大鼠肝组织,部分于体积分数为 10% 的甲醛溶液中固定,石蜡包埋,制备组织切片;另取部分肝组织立即液氮冻存,待制备组织匀浆;同时采集大鼠股静脉血,3 500×g 离心 10 min 后留取上清,-70℃ 冻存待测。

1.3 肝组织病理学观察和 Fas/FasL 免疫组化染色:取肝组织石蜡切片行常规苏木素-伊红(HE)染色,光镜下观察组织损伤情况。另取组织切片,常规脱蜡、水化后,以 Fas 及 FasL 多克隆兔抗鼠一抗(武汉博士德公司产品)和超敏链霉卵白素过氧化物酶(SP)试剂盒(福州迈新生物技术公司产品)进行免疫组化反应,操作严格按说明书进行;最后磷酸盐缓冲液(PBS)清洗,3,3'-二氨基联苯胺(DAB)显色,复染,中性树胶封片,光镜下观察。

1.4 肝组织超氧化物歧化酶(SOD)活性和丙二醛(MDA)含量测定:取冻存的肝组织进行匀浆,分别测定 SOD 和 MDA。SOD 活性测定采用黄嘌呤氧化酶法以每克肝组织中所含硝酸盐单位(NU/g)表示;MDA 含量测定采用硫代巴比妥酸法。试剂盒由南京建成生物工程研究所提供,严格按照说明书操作步骤进行测定。

1.5 血清丙氨酸转氨酶(ALT)和天冬氨酸转氨酶(AST)测定:采用全自动生化分析仪测定不同时间点大鼠血清 ALT 和 AST 水平的变化。

1.6 细胞凋亡:采用末端脱氧核糖核酸转移酶介导的 dUTP 缺口末端标记法(TUNEL)测定肝细胞凋亡,试剂盒为德国 Roche 公司提供,具体操作按说明书进行:细胞核被染成棕黄色并有凋亡特征性者为阳性细胞。

1.7 统计学分析:数据经 SPSS 软件程序处理,结果以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,不同时间点组间数值比较采用 *t* 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肝组织病理学观察(彩色插页图 1,图 2):正常对照组大鼠肝脏体积正常,呈鲜红色,组织切片显示

肝细胞、汇管区、胆管上皮细胞等均正常。大鼠腹腔注射 CCl₄ 植物油溶液 3 h 后即可见肝脏体积增大,肝组织色灰暗呈土黄色,并有腹水渗出、粘连,16 h 时肝明显充血;病理显示:肝组织小叶内细胞大小不一,以中央静脉为中心出现典型的气球样变和脂肪变,并有细胞坏死伴淋巴细胞、中性粒细胞浸润等。

2.2 大鼠血清 ALT、AST 和肝脏 SOD、MDA 的变化(表 1):大鼠在注射 CCl₄ 3 h 后,血清 ALT、AST 水平即明显升高,24 h 达到高峰,48 h 时仍显著高于正常对照组(P 均 <0.01)。实验组 3 h SOD 活性即明显降低,MDA 含量则相应升高,和正常对照组比较差异均有显著性($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

表 1 急性肝损伤大鼠血清 ALT、AST 和肝组织 SOD、MDA 含量的变化($\bar{x}\pm s, n=5$)

Table 1 Changes of serum ALT,AST activity,SOD activity and MDA concentration in liver tissue in rats with acute liver injury($\bar{x}\pm s, n=5$)

组别	ALT(U/L)	AST(U/L)	SOD(kNU/g)	MDA(μ mol/g)
正常对照组	53.0±12.1	95.0±9.74	83.6±4.1	2.03±0.59
实验组 3 h	289.0±28.7**	325.0±20.4**	57.2±9.6**	4.17±1.41*
9 h	547.0±33.2**	624.0±57.3**	54.9±10.2**	4.83±0.75**
16 h	1 263.0±56.9**	957.0±46.2**	41.7±12.3**	5.24±1.27**
24 h	2 124.0±132.4**	1 429.0±12.1**	45.9±11.3**	5.72±0.83**
36 h	2 172.0±278.3**	1 874.0±12.1**	42.4±13.7**	4.94±1.57**
48 h	1 098.0±236.4**	1 425.0±12.1**	49.6±8.3**	5.34±0.76**

注:与正常对照组比较:* $P<0.05$,** $P<0.01$

2.3 肝组织 Fas 及 FasL 的表达(彩色插页图 3,图 4):Fas 及 FasL 免疫组化染色阳性结果均为细胞浆/细胞膜着棕黄色,胞核呈淡蓝色。正常对照组大鼠肝组织中未见 Fas 及 FasL 表达;实验组 3 h 后可见到肝组织中有 Fas 及 FasL 明显表达,表达部位集中于中央静脉周围。随着时间的延长,大鼠肝损伤加重,Fas 及 FasL 表达强度亦相应增加,24 h 表达最强,肝小叶中可见阳性细胞呈弥漫性大量分布。Fas 及 FasL 的表达部位和表达数量差异无显著性。

2.4 肝细胞凋亡情况:TUNEL 染色的阳性细胞表现为胞浆不着色,胞核被染成棕褐色,核固缩,染色质浓聚。TUNEL 检测结果显示,正常大鼠肝组织无明显的细胞凋亡(彩色插页图 5);大鼠给予 CCl₄ 染毒 3 h 后肝细胞开始出现凋亡,并呈一定的时间依赖方式;随着染毒时间延长,肝损伤加重,凋亡的肝细胞数量亦相应增多,在 24 h 时可见大量广泛分布的凋亡细胞(彩色插页图 6),这与 Fas 及 FasL 的表达结果相一致。

3 讨论

细胞凋亡是不同于坏死的另一种细胞死亡方

式,是基因调控的程序性细胞死亡过程,需要特异性酶的激活及某些信号途径的参与。正常情况下,细胞凋亡是机体清除感染、变异及衰老细胞以维持自身生理状态的重要调节方式,但凋亡过多则可能导致病理性损伤^[1-5]。研究表明:各种类型的肝损伤如病毒性肝炎、肝硬化、自身免疫性肝病和肝癌等的发病机制都和细胞凋亡密切相关^[5-8]。肝细胞表面存在众多的凋亡受体,如转化生长因子- β (TGF- β)受体、Fas、肿瘤坏死因子(TNF)1和2受体、死亡受体4(DR4)等,感染或中毒损伤细胞可通过相应的配体与受体结合,激活凋亡级联事件,引起细胞凋亡^[9-11]。其中,Fas及其配体FasL是导致细胞凋亡的主要途径之一,近年来它们在细胞凋亡中的作用特别受到重视。

Fas抗原又名APO1、CD95,是细胞膜表面的一种凋亡相关分子,主要以膜受体(mFas)的形式存在,机体许多组织和细胞都可表达Fas,但以免疫系统表达最为丰富;FasL分子属于TNF超家族成员,为II型跨膜糖蛋白,主要表达于激活的T细胞表面,并可传递死亡信号给Fas,从而诱导细胞凋亡^[1-5]。病毒性肝炎时,机体主要通过特异性细胞毒性T细胞(CTL)介导的细胞免疫反应来诱发细胞凋亡或死亡以清除感染细胞,这个凋亡途径主要通过Fas/FasL和穿孔素/颗粒酶B途径完成;激活的T细胞表面表达有大量的FasL,与肝细胞膜上的Fas受体结合后,即可启动凋亡信号,活化细胞死亡程序,造成细胞死亡或凋亡^[5-9]。但目前对于Fas/FasL系统在中毒性肝损伤发病中的具体作用尚不清楚。

本研究结果显示:正常大鼠肝组织未见有Fas/FasL明显表达,在CCl₄染毒之后Fas及FasL即在肝细胞表面大量表达,并随着时间延长肝损伤加重,表达亦相应增强,至24h时表达最强。同时,FasL的表达已不再局限于活化的T细胞,而是在肝实质细胞表面呈弥漫性大量表达。这一结果说明,CCl₄中毒性肝损伤时Fas/FasL不需通过特异性CTL免疫反应途径,就可直接诱导细胞凋亡,现推测其作用机制可能为:①通过相邻细胞Fas和FasL相互作用造成自相残杀式的凋亡;②通过肝细胞上脱落或分泌的可溶性FasL杀伤自身,即自分泌杀伤;③通过脱落或分泌可溶性FasL,杀伤相邻或远处的Fas阳性肝细胞,即旁分泌杀伤^[8,11]。Fas和配体结合,激活了细胞内蛋白水解酶类的连锁反应,如胱天蛋白酶(caspases),破坏线粒体外膜,最后造成细胞

死亡^[8]。

上述研究结果表明,Fas/FasL系统及所介导的细胞凋亡反应在急性中毒性肝损伤的发病中可能起重要作用,但与病毒性肝炎时发生凋亡的机制又有不同;其确切启动机制尚未阐明,值得深入探讨。

CCl₄是研究急性肝损伤最常选用的毒物之一,既往研究认为其损伤机制与自由基的异常产生密切相关。CCl₄在肝脏经微粒体代谢生成大量自由基,可引起脂质过氧化、蛋白巯基氧化、DNA氧化等多种严重后果,并可激活转录因子[如核转录因子- κ B(NF- κ B)]而改变相关基因表达,影响细胞功能^[11,12];另外,自由基还可抑制细胞膜和微粒体膜上Ca²⁺泵的活性,使Ca²⁺内流增加,堆积于细胞内导致肝细胞坏死^[12,13]。本研究结果显示,大鼠给予CCl₄很快出现典型的肝损伤表现,如AST和ALT显著升高,同时还伴有脂质过氧化反应的终产物MDA含量显著升高,抗氧化剂SOD活性明显下降。氧化和抗氧化机制失衡的结果必然使自由基大量生成,导致氧化应激,进而还可通过改变凋亡相关基因的表达,活化细胞死亡程序,引起肝细胞损伤等一系列后果,这和上述的研究相一致。据此可以推测,氧化应激可能是启动或诱导Fas/FasL高表达的重要因素之一,目的是促进细胞凋亡或坏死。有研究报道:给予抗氧化剂可以在一定程度上阻断Fas介导的凋亡^[13,14],从而更进一步证明氧化应激与Fas/FasL系统表达上调密切相关,但它们之间的具体作用关系和方式还需进一步探讨。

综上所述,Fas/FasL系统在急性中毒性肝损伤的发病中占有重要地位,而氧化应激可能是诱导Fas/FasL高表达的一个重要因素。这一结果具有重要提示作用,我们可以此为切入点对其源头事件及干预环节作进一步探讨,从而可为深入阐明中毒性肝损伤的发病机制提供重要线索,并有助于临床上与病毒性肝炎的鉴别诊断。

参考文献:

- 1 马延斌,朱志安,张红,等.颅脑外伤后细胞凋亡与Fas抗原的表达[J].中国危重病急救医学,2005,17:286-288.
- 2 陆俊羽,姚伟,钱桂生,等.Fas和FasL在Na⁺/H⁺交换器-1抑制诱导缺氧大鼠肺动脉平滑肌细胞凋亡中的作用[J].中国危重病急救医学,2005,17:515-518.
- 3 宋勇,毛宝龄,钱桂生,等.急性肺损伤大鼠肺组织细胞凋亡及Fas/FasL系统表达改变及其意义[J].中华医学杂志,1999,11:662-665.
- 4 宋勇,毛宝龄.急性呼吸窘迫综合征患者肺组织Fas/FasL系统表达的变化及意义[J].中国危重病急救医学,1999,11:96-98.
- 5 Rust C, Gores G J. Apoptosis and liver disease[J]. Am J Med,

- 2000,108:567-574.
- 6 Ockner R K. Apoptosis and liver disease, recent concepts of mechanism and significance[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2001, 16:248-260.
 - 7 Schuchmann M, Galle P R. Apoptosis in liver disease[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2001, 13:785-790.
 - 8 Galle P R, Kramer P H. CD95-induced apoptosis in human liver disease[J]. Semin Liver Dis, 1998, 18:141-151.
 - 9 姚光弼. 肝脏损伤的机制[J]. 中华消化杂志, 1998, 18:235-238.
 - 10 傅青春. 中毒性肝损伤的生化 and 细胞机制[J]. 肝脏, 2002, 7: 264-266.
 - 11 Higuchi H, Gores G J. Mechanisms of liver injury; an overview [J]. Curr Mol Med, 2003, 3:483-490.
 - 12 Jaeschke H. Reactive oxygen and mechanisms of inflammatory liver injury[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2000, 15:718-724.
 - 13 Ding W X, Ni H M, Di Francesca D, et al. Bid-dependent generation of oxygen radicals promotes death receptor activation-induced apoptosis in murine hepatocytes [J]. Hepatology, 2004, 40:403-413.
 - 14 Um H D, Orenstein J M, Wahl S M. Fas mediates apoptosis in human monocytes by a reactive oxygen intermediate dependent pathway[J]. J Immunol, 1996, 156:3469-3477.
- (收稿日期:2006-03-15 修回日期:2006-04-13)
(本文编辑:李银平)

• 科研新闻速递 •

全身炎症反应综合征/多器官功能障碍综合征的肠-淋巴假说在猪模型中的确认

以往的研究中,曾有学者根据大鼠模型的实验结果,提出创伤/出血性休克(T/HS)时中性粒细胞和内皮细胞活化诱发器官损伤最初可能由肠系膜淋巴系统病变引起的假说。为了证实这一假说,最近美国研究人员在猪 T/HS 模型中进行了相似的实验。出血性休克的复制方法为抽血、维持平均动脉压 40 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)3 h 或碱缺失(BD)为-5 mmol/L,然后给予液体复苏。实验中研究者将导管插入一条肠主要淋巴管,每小时取肠系膜淋巴液,检测中性粒细胞呼吸爆发程度和单层内皮细胞通透性。与创伤/假手术休克(T/SS)动物相比,T/HS 动物淋巴组织液中性粒细胞活化增加。同样,5 h 内各时间点 T/HS 动物淋巴的内皮细胞通透性增加了 2 倍以上;休克后 2 h,内皮细胞毒性较休克前显著增加(细胞活性降为休克前的 70%)。而 T/SS 动物淋巴液中内皮细胞无显著变化。因此研究者认为实验在猪模型上进一步证实了以往在啮齿类动物实验得出的假说,即休克导致的肠损伤能释放炎症介质进入肠淋巴系统,从而活化中性粒细胞和损伤内皮细胞。

周国勇,编译自《J Trauma》,2006,60:958-965;胡森,审校

血液滤过中加温疗法能改善血流动力学和预后

最近比利时研究人员报告了血液滤过中给予加温疗法对脓毒性休克时全身和局部血流动力学、血浆乳酸盐水平和 24 h 存活率的影响。实验中对绵羊实施全身麻醉和机械通气,复制腹膜炎模型,4 h 后分两组给予血液滤过治疗:加温组($n=10$)和不加温组($n=10$)。结果显示,不加温组开始血液滤过后体温下降并持续低于基础值;加温组治疗过程中体温稳定于基础值,治疗后升至最高 40.8 °C。不加温组出现血压下降[从 90 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)降到 38 mm Hg],心排量减少(从 4.0 L/min 降到 2.3 L/min)。与不加温组相比,加温组动物的代谢性酸中毒和血浆乳酸盐上升程度显著减轻。治疗 16 h 后,不加温组动物全部死亡,而加温组动物全部存活。因此研究者认为,血液滤过治疗时血液温度的不同能造成血流动力学、代谢性酸中毒和存活率的显著差异,此结果对脓毒症治疗有重要的临床意义。

周国勇,编译自《Anesthesiology》,2006,104:1216-1222;胡森,审校

内毒素血症患者的血浆能增加血管内皮细胞通透性

为研究脓毒症时血管通透性增高的机制,最近荷兰学者观察了内毒素血症患者的血浆对体外培养单层血管内皮细胞的作用。8 名健康志愿者静脉注射大肠杆菌脂多糖(LPS)2 ng/kg,随后定点检测血浆中反映血管通透性增高的炎症介质浓度。分别采集注射 LPS 后 2 h 和 4 h 血浆,与体外培养的人脐静脉内皮细胞共同温育,将荧光标记牛血清白蛋白分别用处理过的内皮细胞和半透膜滤过,计算滤过液中牛血清白蛋白的浓度比,观察培养基中单层内皮细胞通透性的变化。温育前内皮通透性值(中位数)为 17%(14%~31%),与注射 LPS 2 h 和 4 h 志愿者血浆温育后比较,内皮细胞通透性分别上升至 23%(12%~39%)和 28%(11%~40%)。内毒素血症患者的肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12、血管内皮生长因子和 γ -干扰素(IFN- γ)等介质的浓度均升高(P 均 <0.01),而且血管内皮生长因子和 IL-10 与内皮通透性增高呈显著正相关($r=0.47, P=0.038; r=0.43, P=0.038$)。上述结果表明,内毒素血症患者的血浆能增加体外培养的血管内皮细胞对白蛋白的通透性,同时提示体外培养的单层人血管内皮细胞可作为研究脓毒症血管通透性变化的模型。

车晋伟,编译自《Shock》,2006,25:358-362;胡森,审校

整合素 α_v 重组腺病毒的构建和鉴定及对人肝癌细胞黏附特性的影响

(正文见413页)



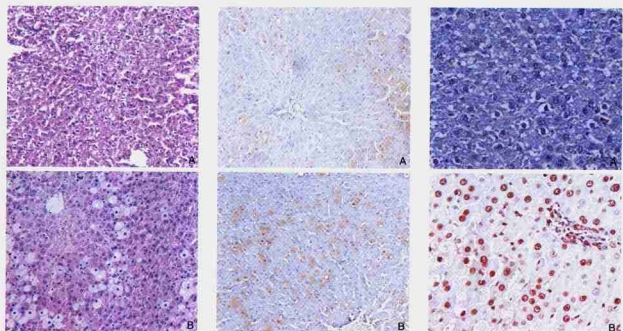
A: 转染整合素 α_v 重组腺病毒质粒 ($\times 100$); B: 整合素 α_v 重组腺病毒携带的绿色荧光蛋白形态 ($\times 100$); C: 用整合素 α_v 重组腺病毒再次感染HEK-293A细胞 ($\times 200$)

图3 增强型绿色荧光蛋白在重组腺病毒中表达的动态观察

Figure 3 Dynamic observation of the expression of EGFP in recombinant adenovirus

急性肝损伤大鼠肝脏Fas和FasL的表达及其意义

(正文见417页)



A: 正常对照组; B: 实验组16 h

图1 大鼠肝组织病理学变化 (HE, $\times 100$)

Figure 1 Pathological changes of liver tissue in rats (HE, $\times 100$)

A: Fas; B: FasL

图2 实验组大鼠24 h肝组织Fas和FasL表达 (免疫组化, $\times 100$)

Figure 2 Expression of Fas and FasL in liver tissue at 24 hours in rats of experiment group (immunohistochemistry, $\times 100$)

A: 正常对照组; B: 实验组24 h

图3 大鼠肝细胞凋亡情况 (TUNEL, $\times 400$)

Figure 3 Hepatocyte apoptosis of rats (TUNEL, $\times 400$)

潘生丁预处理对大鼠肝缺血/再灌注损伤的保护作用

(正文见425页)

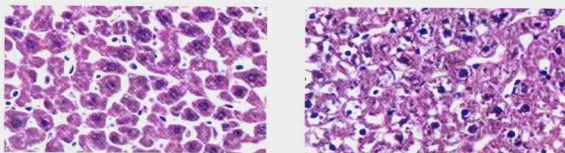


图1 潘生丁组肝组织病理学变化 (HE, $\times 400$)

Figure 1 Pathological changes of liver tissues in dipycamole group (HE, $\times 400$)

图2 缺血/再灌注组肝组织病理学变化 (HE, $\times 400$)

Figure 2 Pathological changes of liver tissues in I/R group (HE, $\times 400$)