

• 论著 •

血必净注射液对脓毒症大鼠肾保护作用的研究

朱雪琦 王蕾 刘清泉 姚咏明

【摘要】 目的 探讨血必净注射液对脓毒症大鼠的肾保护作用。方法 采用盲肠结扎穿孔术(CLP)制备脓毒症模型。健康 Wistar 大鼠 80 只按随机数字表法分为正常对照组、假手术组、模型组和血必净治疗组,后两组又分为术后 2、8、24 和 48 h 4 个时间点亚组,每组 8 只。检测各组血清肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)、 Na^+ 、 K^+ 、尿 Cr、 Na^+ 、计算钠排泄分数(FENa),采用放射免疫分析法测定 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG),采用酶联免疫吸附法及蛋白分析试剂盒测定肾组织白细胞介素-6(IL-6)及蛋白含量,通过光镜观察各组大鼠肾组织形态学变化。结果 与模型组比较,CLP 2 h 血必净治疗组血清 β_2 -MG 水平下降,差异具有显著性($P < 0.01$);CLP 8 h 时血清 BUN、肾组织 IL-6 和 24 h 时肾组织 IL-6 均有明显下降;CLP 48 h 血清 BUN、Cr 水平也较模型组下降,差异均具有显著性($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。血必净可减轻肾组织形态学损伤,阻止损伤范围进一步扩大。结论 血必净注射液对脓毒症大鼠具有肾保护效应,其作用环节可能与抑制 IL-6 的合成与释放有关。

【关键词】 脓毒症; 肾; 血必净注射液; 保护作用

Protective effects of Xuebijing injection (血必净注射液) on kidney in rats with sepsis ZHU Xue-qi*, WANG Lei, LIU Qing-quan, YAO Yong-ming. * Department of Emergency, Dongzhimen Hospital Affiliated to Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China
Corresponding author: LIU Qing-quan (Email: liuqingquan_2003@yahoo.com.cn)

【Abstract】 **Objective** To investigate the protective effects of the integrated traditional Chinese and Western medicine Xuebijing injection (血必净注射液) on the kidney in rats with sepsis. **Methods** Sepsis model was reproduced in rats with cecal ligation and puncture (CLP). Eighty healthy Wistar rats were randomly divided into four groups: control group, sham-operation group, CLP model group, and Xuebijing group. The two latter groups were divided into four groups of 2, 8, 24, 48-hour subgroups with 8 rats in each subgroup. Serum levels of creatinine (Cr), blood urea nitrogen (BUN), Na^+ , K^+ were measured. β_2 -microglobulin (β_2 -MG) was determined by radioimmunoassay, urine level of Cr, Na^+ , interleukin-6 (IL-6) levels in renal tissue, and fractional excretion of sodium (FENa) were determined by enzyme linked immunoadsorbent assay (ELISA). Light microscopy was used to assess the pathological changes in kidney. **Results** Compared with CLP model group, the level of β_2 -MG was significantly decreased at 2 hours in Xuebijing group ($P < 0.01$). Similarly, serum BUN content, renal IL-6 level were lowered at 8 hours, and serum contents of BUN as well as Cr were also decreased in Xuebijing group than those in model group at 48 hours after CLP ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). **Conclusion** Xuebijing injection possesses the protective effects on the kidney in rats with sepsis, which may be related with the synthesis and release of IL-6.

【Key words】 sepsis; kidney; Xuebijing injection; protective effect

脓症患者并发急性肾功能衰竭(ARF)的比例为大约为 15%~20%;在合并 ARF 情况下,脓毒症的病死率可高达 70%左右。如何早期干预脓毒症急性肾损伤、保护肾功能、防止其形成不可逆的病理损害,关系到脓毒症治疗的全局,是临床面临的严峻问题。血必净注射液是防治脓毒症/多器官功能障碍综合征(MODS)的临床新药,仅在内毒素血症、菌血

症模型上进行了研究,且未见肾保护效应的研究报道。本研究采用盲肠结扎穿孔术(CLP)制备大鼠脓毒症模型,观察血必净注射液对脓毒症大鼠的肾保护作用,以期临床脓毒症并发 ARF 的防治提供参考。

1 材料与方法

1.1 动物模型制备:清洁级雄性 Wistar 大鼠,体重 230~260 g,购自中国医学科学院实验动物繁育场。适应性饲养 1 周后按照 Chaudry 等^[1]报道的方法行大鼠 CLP,复制严重腹腔感染致脓毒症模型。步骤:以盐酸氯胺酮(50 g/L)与速眠新 II 注射液按体积比 8:3 混合,按 0.4 ml/kg 肌肉注射麻醉大鼠后固定,常规消毒铺巾,沿腹正中线作一长约 1.5 cm 的切口,盲肠根部结扎,避免结扎回肠以及盲肠系膜血

基金项目:首都医学发展科研基金重点项目(03II02)

作者单位:100700 北京中医药大学东直门医院急诊科(朱雪琦,刘清泉);100053 北京,中国中医科学院广安门医院呼吸内科(王蕾);100037 北京,解放军总医院第一附属医院(原解放军第三〇四医院)全军烧伤研究所(姚咏明)

通讯作者:刘清泉,教授,硕士研究生导师(Email:liuqingquan_2003@yahoo.com.cn)

作者简介:朱雪琦(1979-),女(汉族),北京人,医学硕士,医师。

管,用 16 号穿刺针贯通穿刺盲肠 2 次,近端贯通留置一条宽 1 cm,长 3 cm 的橡皮片,将盲肠还纳腹腔,逐层缝合腹壁切口,术毕立即经皮下注射生理盐水 10 ml,以补充术中体液丢失并抗休克。术后禁食 12 h,自由饮水。该模型 72 h 死亡率约 75%。假手术组为开腹翻动盲肠后关腹。

1.2 动物分组及给药:将 80 只大鼠按随机数字表法分为正常对照组($n=8$)、假手术组($n=8$)、模型组($n=32$)和血必净治疗组($n=32$)4 组。血必净治疗组 CLP 后分别于 0、12、24、36、48 和 60 h 静脉注射血必净注射液(由红花、赤芍、川芎、丹参、当归等组成,由天津红日药业股份有限公司提供,参考临床每日 2 次的给药方式),每次剂量 4 ml/kg^[2,3],按照观察时间点再分为 CLP 后 2、8、24 和 48 h 组,每组 8 只;模型组依同法分组并平行注射生理盐水。

1.3 血、尿及组织标本的采集与处理:按分组相应时间点将动物麻醉后活杀,腹主动脉无菌采血,3 000 r/min(离心半径为 15 cm)离心 15 min,分离血清,分装后-20℃保存。以无菌注射器直接从膀胱抽取尿液,分装后-20℃保存。严格无菌采取肾组织,留取左肾肾门附近组织放入体积分数为 4%的中性甲醛固定液中,用于组织形态学观察。其余组织标本放置深低温冻存管,于液氮中保存。

1.4 检测指标及方法

1.4.1 肾功能及相关指标:血清肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)、 Na^+ 、 K^+ 和尿 Cr、 Na^+ ,使用奥林巴斯 640 自动生化分析仪测定。血清 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)采用放射免疫分析法测定,药盒购自北京北方生物技术研究所;计算滤过钠排泄分数(FENa)。

$$\text{FENa}(\%) = \frac{\text{尿 Na}^+(\text{mol/L})/\text{血清 Na}^+(\text{mol/L})}{\text{尿 Cr}(\text{mmol/L})/\text{血清 Cr}(\text{mmol/L})} \times 100\%$$

1.4.2 肾组织白细胞介素-6(IL-6)蛋白含量:取

液氮冻存的肾组织 100 g,置于匀浆器中,并加入 15 倍体积生理盐水冰浴匀浆,4℃下 1 400 r/min(离心半径为 15 cm)离心 20 min 后取上清液。采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定组织上清液中 IL-6 含量,试剂盒为美国 Biosource 公司产品,灵敏度 8 ng/L,检测范围 8~2 000 ng/L,阴性结果取灵敏度半值。另取上清液,采用美国 Pierce 公司蛋白分析试剂盒测定上清液蛋白含量。

结果判定:肾组织 IL-6 蛋白含量(ng/g)=肾组织匀浆上清液 IL-6 浓度(ng/L)/组织匀浆上清液蛋白定量(g/L)

1.4.3 肾组织形态学变化:将组织从固定液中取出,常规乙醇脱水,石蜡包埋,切取 6 μm 厚的组织片,苏木素-伊红(HE)染色,常规光镜观察,照相。由病理师采用盲法进行评价。

1.5 统计学方法:采用 SPSS 11.5 统计软件包,结果以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,参数计量资料进行 t 检验、方差分析及相关回归分析,非参数计量资料进行秩和检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 脓毒症大鼠肾功能指标的变化及血必净注射液治疗的影响(表 1):模型组于 CLP 后 8 h 和 48 h 大鼠血清 BUN 较正常对照组显著升高($P < 0.01$);血清 Cr 于 48 h 显著升高($P < 0.05$);血清 β_2 -MG 于术后 2 h 显著升高($P < 0.05$),48 h 则显著降低($P < 0.01$);血清 K^+ 于 48 h 显著升高($P < 0.05$);FENa 于术后 2、8 和 24 h 均呈现不同程度地显著降低(P 均 < 0.01)。由于 48 h 动物尿量明显减少,未收集到足够检测的尿量,故没有 48 h 尿 FENa 检测值。血必净注射液治疗可显著降低脓毒症大鼠升高的血清 BUN、Cr 和 β_2 -MG 水平,较模型组差异有

表 1 各组大鼠肾功能指标及肾组织 IL-6 蛋白水平的变化($\bar{x} \pm s, n=8$)

Table 1 Changes of renal function parameter and IL-6 protein level of renal tissue of rats in each group($\bar{x} \pm s, n=8$)

时间	组别	血 BUN (mmol/L)	血 Cr ($\mu\text{mol/L}$)	血 β_2 -MG (mg/L)	血 K^+ (mmol/L)	血 FENa (%)	肾组织 IL-6 蛋白 (ng/g)
CLP 前	正常对照组	9.40±3.98	26.86±11.84	35.00±18.50	4.20±0.46	0.768±0.311	378.79±82.13
	假手术组	9.97±2.25	28.83±8.42	35.00±9.30	3.89±0.22	0.833±0.125	354.32±27.87
CLP 2 h	模型组	13.07±2.35	27.00±6.71	52.50±16.69 ^{*#}	4.18±0.23	0.171±0.014 ^{***##}	426.26±110.23 [#]
	血必净治疗组	12.05±1.80	28.11±4.90	30.00±19.30 $\Delta\Delta$	4.44±0.28	0.158±0.065 ^{***##}	441.17±46.44 [#]
CLP 8 h	模型组	18.26±3.11 ^{***##}	25.91±7.20	33.80±13.00	4.72±0.44	0.028±0.010 ^{***##}	518.79±57.16 ^{***##}
	血必净治疗组	14.58±3.16 ^{*#}	24.05±11.37	40.00±9.26	4.69±0.66	0.037±0.027 ^{***##}	407.69±48.10 $\Delta\Delta$
CLP 24 h	模型组	11.55±3.18	29.52±7.16	36.03±15.06	3.92±0.14	0.079±0.023 ^{***##}	513.43±65.29 ^{***##}
	血必净治疗组	10.63±1.78	21.47±5.97	25.00±14.14	4.39±0.28	0.089±0.047 ^{***##}	431.83±50.16 Δ
CLP 48 h	模型组	25.01±4.51 ^{***##}	57.28±20.70 ^{***##}	15.00±13.09 ^{***##}	5.32±0.46 ^{***##}		369.23±36.64
	血必净治疗组	13.79±5.94 Δ	29.08±6.57 Δ	21.20±11.26	4.71±0.62 ^{***##}		301.68±102.61

注:与正常对照组比较: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$;与假手术组比较: # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$;与模型组比较: $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

显著性($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);而 FENa 和血清 K^+ 无显著影响。

2.2 脓毒症大鼠肾组织 IL-6 蛋白水平的变化及血必净注射液治疗对其表达的影响(表 1):模型组肾组织 IL-6 蛋白水平于术后 2、8 和 24 h 均较正常对照组和假手术组升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),于术后 48 h 降至术前水平。血必净注射液治疗可显著降低 CLP 后 8 h 和 24 h 肾组织升高的 IL-6 蛋白水平,差异有显著性($P < 0.01$ 和 $P < 0.05$)。

2.3 脓毒症大鼠肾组织病理学变化及血必净注射液治疗的影响:正常对照组及假手术组肾脏未发现组织病理性损伤(彩色插页图 1)。模型组 2 h 多数动物肾脏未见明显的病理性损伤,个别动物可见肾组织炎性细胞浸润,局灶性肾小管上皮损伤,肾小管内颗粒管型,肾小球毛细血管淤血;血必净治疗组多数动物肾脏未见明显的病理性损伤,个别动物可见局灶性肾小管上皮损伤,肾小管内颗粒管型,但肾小球毛细血管淤血现象鲜见(彩色插页图 2,图 3)。模型组 8 h 多数动物出现病理性损伤,轻者与 2 h 损伤相似,严重者肾组织可见大量炎性细胞浸润,肾血管广泛微血栓形成和肾小球毛细血管淤血,肾小管上皮细胞水肿、脱落,有大量颗粒管型;与模型组相比,血必净治疗组炎性细胞浸润减轻,肾血管未见明显微血栓形成和肾小球毛细血管淤血,肾小管呈灶状损害,上皮细胞水肿、脱落,偶见颗粒管型(彩色插页图 4,图 5)。模型组 24 h 全组动物均出现病理性损伤,诸项改变基本特征与本组 8 h 相似,肾损伤的范围未见进一步扩大;血必净治疗组各项改变基本特征与本组 8 h 相似,肾损伤范围未见进一步扩大(彩色插页图 6,图 7)。模型组 48 h 诸项改变基本特征与本组 24 h 相似,但肾损伤范围进一步扩大;血必净治疗组肾小球毛细血管淤血减轻,仍可见肾小管上皮细胞肿胀,但坏死显著减轻,肾损伤范围未见进一步扩大(彩色插页图 8,图 9)。

3 讨论

脓毒症并发 ARF 的发病机制尚不清楚,细胞因子、低血压或肾脏灌注不足都可能是其发病环节。大量前炎症因子〔包括肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-1 和 IL-6〕可损伤血管内皮细胞和其他细胞,并启动“瀑布效应”,使其表达黏附分子,分泌内皮素、血小板活化因子(PAF)、前列腺素 E_2 、白细胞三烯和其他花生四烯酸代谢产物,导致微血管舒缩功能紊乱、内皮损伤及通透性增加,引起肾脏灌注不良、肾内血流异常分布、肾小球毛细血管微血栓形成

以及肾组织炎性细胞浸润,从而直接或间接地损害肾组织细胞,引起肾小管和肾小球功能障碍和结构损伤,最终导致 ARF^[4,5]。

目前认为,IL-6 是继 TNF- α 、IL-1 β 后在脓毒症及 MODS 发病机制中起关键作用的重要炎症介质,它不仅可由 T 细胞、B 细胞、单核/巨噬细胞、成纤维细胞、血管平滑肌细胞和内皮细胞产生,还可由肾小球系膜和肾小管上皮细胞产生。IL-6 有很多生物学效应,主要参与对免疫和炎症反应的调控。其对血管内皮细胞及炎症细胞具有直接激活作用,并可诱导急性期蛋白的合成,诱导上皮细胞其他细胞因子的表达,从而催化和放大炎症反应。可在局部调控黏附分子和其他细胞因子,如 IL-1 β 、TNF- α ,进一步增强炎症反应,形成 TNF- α 刺激 IL-6 产生的正反馈循环。在肾脏缺血/再灌注模型上,IL-6 基因敲除小鼠肾组织中仅产生很小量 TNF- α 和 IL-1 β ,显著低于对照组的野生基因型小鼠,提示 IL-6 可促进肾组织中 TNF- α 和 IL-1 β 水平的升高,从而促进肾脏炎症反应^[6]。动物实验显示,应用 IL-6 单克隆抗体可明显下调 CLP 模型小鼠肺、肝、肾、心肌组织中补体激活产物 C5a 受体 mRNA 表达,显著改善存活率,提示 IL-6 可增强组织器官中次级炎症介质 C5a 的促炎活性^[7]。巨噬细胞刺激蛋白(MSP)是分散因子家族的成员,具有刺激定居巨噬细胞的特性,并可促进循环中的单核细胞向局部组织移行和聚集。肾小管上皮细胞受到细胞因子或小管液蛋白刺激后可释放 MSP,将循环中单核细胞捕获至肾间质,引起局部单核细胞增殖和聚集,使肾间质发生炎性浸润。有研究比较了肾组织中细胞因子 IL-6、IL-8、TNF- α 、单核细胞趋化因子-1(MCP-1)及牛血清白蛋白(BSA)刺激肾小管上皮细胞释放 MSP 的能力,结果显示,IL-6 和 BSA 增加肾小管 MSP 释放能力最强^[8]。此外,IL-6 可直接促进已激活的巨噬细胞分化和浸润,并能激活巨噬细胞分泌 MCP-1,该蛋白也是单核细胞从循环向组织移行和参与组织损伤的关键性调控蛋白。另有 Simmons 等^[9]报道,IL-6 和 IL-8 与 ARF 患者的预后密切相关,血浆中 IL-6 和 IL-8 水平较高者预后不良。Patel 等^[6]采用 IL-6 基因敲除小鼠复制肾脏缺血/再灌注模型,结果显示,基因敲除组小鼠发生肾功能障碍、肾组织炎症反应和病理性损伤的程度均显著轻于野生基因型小鼠。提示 IL-6 在导致肾脏损伤方面具有十分重要的作用,可引发并促进肾组织的炎症反应,最终引起广泛的病理性损伤

和进展性肾功能障碍。

血必净注射液的主要有效成分包括红花黄色素 A、川芎嗪、丹参素、阿魏酸、芍药苷、原儿茶醛。文献报道,血必净注射液能在体内外有效拮抗内毒素,抑制体内多种炎性介质的病理生理作用,恢复受到抑制的免疫反应^[3,10],对应激性脏器损伤具有良好的保护作用^[11],并通过保护血管内皮细胞,改善内毒素引起大鼠器官超微结构损伤^[2]。在小鼠菌血症模型中,抗生素合用血必净注射液治疗可显著提高动物的存活率^[10]。在本次实验中,CLP 后大鼠肾组织 IL-6 水平较正常对照组显著升高,同时发生肾功能障碍,肾组织炎性细胞浸润,结构损伤早。早期给予血必净注射液治疗可显著降低大鼠 CLP 后肾组织中升高的 IL-6 蛋白水平,降低血清 β_2 -MG、BUN 和 Cr,减轻肾组织炎性细胞浸润、肾小球淤血和肾小管上皮细胞损伤,防止肾血管微血栓形成,阻止损伤进一步扩大。提示血必净注射液对脓毒症大鼠具有肾保护效应,其作用环节可能与抑制 IL-6 的合成与释放有关,具体机制还有待进一步探讨。

参考文献:

- 1 Chaudry I H, Wichterman K A, Baue A E. Effect of sepsis on tissue adenine nucleotide levels[J]. Surgery, 1979, 85: 205-211.
- 2 曹书华, 王今达. 血必净对感染性多器官功能障碍综合征大鼠组

织及内皮损伤保护作用的研究[J]. 中国危重病急救医学, 2002, 14: 489-491.

- 3 张畔, 曹书华, 崔克亮, 等. 血必净对多脏器功能障碍综合征单核细胞 HLA-DR 表达影响的研究[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2002, 9: 21-23.
- 4 De Vriese A S. Prevention and treatment of acute renal failure in sepsis[J]. J Am Soc Nephrol, 2004, 14: 792-805.
- 5 Vervloet M G, Johan Grodneveld A B. Pathogenesis of acute renal failure; the role of sepsis[M]//Deitch E A, J-L V, Windsor A. Sepsis and multiple organ dysfunction; a multidisciplinary approach. London: Elsevier Science Limited, 2002: 390-402.
- 6 Patel N S, Chatterjee P K, Di Paola R, et al. Endogenous interleukin-6 enhances the renal injury, dysfunction, and inflammation caused by ischemia/reperfusion[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2005, 312: 1170-1178.
- 7 Riedemann N C, Neff T A, Guo R F, et al. Protective Effects of IL-6 blockade in sepsis are linked to reduced C5a receptor Expression1[J]. J Immunol, 2003, 170: 503-507.
- 8 Anon. Biology of renal cells; inflammation, repair and progression[J]. Nephrol Dial Transplant, 2000, 15: A3-9.
- 9 Simmons E M, Himmelfarb J, Sezer M T, et al. Plasma cytokine levels predict mortality in patients with acute renal failure[J]. Kidney Int, 2004, 65: 1357-1365.
- 10 王今达, 雪琳. 细菌、内毒素、炎性介质并治——治疗重症脓毒症的新对策[J]. 中国危重病急救医学, 1998, 10: 323-325.
- 11 李志军, 孙元莹, 吴云良, 等. 血必净注射液防治家兔应激性脏器损伤的研究[J]. 中国危重病急救医学, 2006, 18: 105-108.

(收稿日期: 2006-04-29 修回日期: 2006-10-28)

(本文编辑: 李银平)

• 科研新闻速递 •

过氧化物酶体增殖物激活受体- α 缺乏可加重多器官功能障碍综合征损伤

过氧化物酶体增殖物激活受体- α (PPAR- α) 是配体依赖性转录因子核受体超家族成员之一。意大利科研人员最近报告了 PPAR- α 对酵母多糖诱发多器官功能障碍综合征 (MODS) 的影响。采用 PPAR- α 野生型小鼠 (对照组) 和 PPAR- α 基因敲除小鼠 (实验组) 为研究对象, 腹腔注射酵母多糖 500 mg/kg 诱发 MODS, 注射后 18 h 检测反映器官损伤的指标并观察了 12 d 的体重和死亡率。结果显示: 腹腔注射酵母多糖可引起小鼠严重的炎症反应及肝、肾、胰腺和小肠损伤, 伴有白细胞浸润及髓过氧化物酶活性和脂质过氧化物显著升高, 免疫组化法检测显示小肠免疫反应性显著增高; 实验组小鼠小肠组织损伤和腹膜炎程度及死亡率均显著高于对照组。该研究证明 PPAR- α 通路的存在对非脓毒性休克引起的 MODS 具有保护作用。

车晋伟, 编译自《Shock》, 2006, 26: 477-484; 胡森, 审校

巨噬细胞作用增强引起脓毒症时血红素加氧酶-1 表达增高

巨噬细胞功能失控导致其吞噬血细胞作用增强是噬血细胞综合征 (HPS) 的一个典型特征。最近瑞典学者报告在脓毒症时也观察到了同样的现象, 并且吞噬血细胞作用增强还促使具有抗炎作用的血红素加氧酶-1 (HO-1) 释放显著增多。研究者采集了 28 例死于脓毒症患者和 8 名健康志愿者 (对照) 的骨髓标本, 观察骨髓象中巨噬细胞吞噬红细胞的现象, 并检测 CD163、HO-1、铁蛋白、CD8 和粒酶 B 的表达。结果显示, 脓毒症患者骨髓的所有检测指标均显著高于对照组, 骨髓象中巨噬细胞吞噬红细胞现象十分活跃, 这可能是巨噬细胞 HO-1 表达增高的一个促进因素。由此研究者认为, 脓毒症与 HPS 时噬血巨噬细胞活性增高的机制相似, 也提示巨噬细胞吞噬红细胞作用增强引起 HO-1 表达增高可能对脓毒症时炎症反应起抑制作用。

车晋伟, 编译自《Eur J Haematol》, 2006, 77: 432-436; 胡森, 审校

血必净注射液对脓毒症大鼠肾保护作用的研究

(正文见680页)

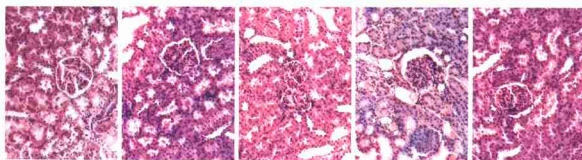


图1 对照组大鼠肾组织病理学变化 (HE, $\times 40$)
Figure 1 Pathological change of renal tissue in control group (HE, $\times 40$)

图2 CLP后2 h模型组大鼠肾组织病理学变化 (HE, $\times 40$)
Figure 2 Pathological change of renal tissue in model group 2 hours after CLP (HE, $\times 40$)

图3 CLP后2 h治疗组大鼠肾组织病理学变化 (HE, $\times 40$)
Figure 3 Pathological change of renal tissue in treatment group 2 hours after CLP (HE, $\times 40$)

图4 CLP后8 h模型组大鼠肾组织病理学变化 (HE, $\times 40$)
Figure 4 Pathological change of renal tissue in model group 8 hours after CLP (HE, $\times 40$)

图5 CLP后8 h治疗组大鼠肾组织病理学变化 (HE, $\times 40$)
Figure 5 Pathological change of renal tissue in treatment group 8 hours after CLP (HE, $\times 40$)

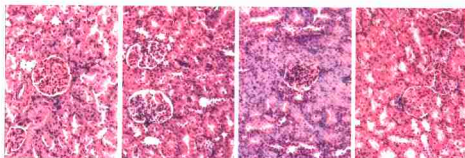


图6 CLP后24 h模型组大鼠肾组织病理学变化 (HE, $\times 40$)
Figure 6 Pathological change of renal tissue in model group 24 hours after CLP (HE, $\times 40$)

图7 CLP后24 h治疗组大鼠肾组织病理学变化 (HE, $\times 40$)
Figure 7 Pathological change of renal tissue in treatment group 24 hours after CLP (HE, $\times 40$)

图8 CLP后48 h模型组大鼠肾组织病理学变化 (HE, $\times 40$)
Figure 8 Pathological change of renal tissue in model group 48 hours after CLP (HE, $\times 40$)

图9 CLP后48 h治疗组大鼠肾组织病理学变化 (HE, $\times 40$)
Figure 9 Pathological change of renal tissue in treatment group 48 hours after CLP (HE, $\times 40$)

乌司他丁对全身炎症反应综合征大鼠肺脏的保护作用

(正文见646页)

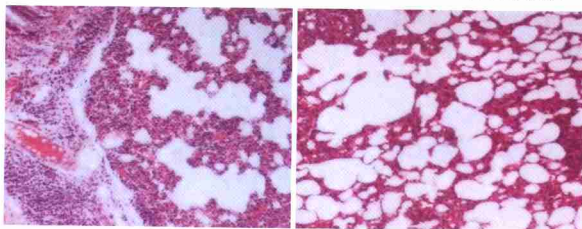


图1 注射LPS 6 h后模型组肺组织病理学变化 (HE, $\times 400$)
Figure 1 Pathological change of lung tissue in model group 6 hours after LPS injection (HE, $\times 400$)

图2 注射LPS 6 h后UTI组肺组织病理学变化 (HE, $\times 400$)
Figure 2 Pathological change of lung tissue in UTI group 6 hours after LPS injection (HE, $\times 400$)