

## • 论著 •

## 脓毒症大鼠肝组织基因表达的研究

李志军 李银平 盖慧荣 薛永来 冯喜增

**【摘要】** 目的 筛选脓毒症大鼠肝组织中与正常组织差异表达的基因并进行初步功能分析。方法 雄性 Wistar 大鼠 30 只,随机分为模型组和空白对照组,每组 15 只。参照盲肠结扎穿孔术(CLP)制备大鼠脓毒症模型,采用含有 4 096 个大鼠基因 cDNA 克隆的表达谱基因芯片,检测并分析脓毒症大鼠肝组织在 CLP 后 24 h 的基因表达变化,并以计算机软件筛选出差异表达的基因。结果 CLP 后 24 h 共筛选出 522 条与空白对照组相比出现差异的基因,占基因芯片总点数的 12.7%,其中 244 条基因表达下调,278 条基因表达上调。结论 脓毒症导致的多器官功能障碍综合征(MODS),涉及到一系列与细胞周期、调控、细胞凋亡、免疫相关基因、各种基本生物化学物质代谢酶类基因和能量代谢相关基因、血液相关基因、癌基因相关基因、生长因子类基因、应激反应类基因、细胞信号转导相关基因、DNA 结合转录和转录调节因子相关基因、DNA 复制与修复相关基因、蛋白质翻译与修饰、加工、降解相关基因等相关的基因表达异常;采用基因芯片检测技术有利于全面揭示脓毒症中的基因表达模式,快速高效地发现新的研究目标和基因治疗途径。

**【关键词】** 脓毒症; 肝; 基因表达; 基因芯片

**Research of gene expression profile of liver tissue in rat sepsis model** LI Zhi-jun\*, LI Yin-ping, GAI Hui-rong, XUE Yong-lai, FENG Xi-zeng. \* The First Central Hospital, Tianjin 300192, China

**【Abstract】 Objective** To screen differentially expressed genes of liver tissue in rat sepsis model and analyze them in terms of functions. **Methods** Thirty male Wistar rats were randomly divided into model group and blank control group with 15 rats in each group. Cecal ligation and puncture (CLP) was used to reproduce rat sepsis model, gene expression profile microarray that contains 4 096 rat cDNA clones was used to detect the change in gene expression pattern of rat liver tissue 24 hours after CLP, then differentially expressed genes that high correlated to sepsis were screened, and the functions of these genes were analyzed by means of related computer software. **Results** Compared to the controls, gene expression of 522 genes in rat sepsis model were changed 24 hours after CLP, accounting for 12.7%, among them 244 gene expression down-regulated, and 278 gene expression up-regulated. **Conclusion** Multiple organ dysfunction syndrome (MODS) induced by sepsis involves to a series of gene differential expressions, such as cell cycle and control related genes, cell apoptosis genes, immunity related genes, genes concerning energy metabolism, blood system related genes, cancer related genes, growth factor genes, acute stress reaction related genes etc. Gene microarray technique can be used to comprehensively study gene expression profile in rat sepsis model, in order to find new research objectives and gene therapy strategies for sepsis.

**【Key words】** sepsis; liver; gene expression; gene microarray

在过去的几十年中,脓毒症发病机制的研究已经取得了长足进展,但防治方面的研究成果却不尽如人意,许多在动物实验中体现出很好疗效的药物,在临床试验中并未取得预期的结果,值得反思<sup>[1,2]</sup>。采用基因芯片检测技术研究肝脏组织在脓毒症晚期(24 h)的基因表达情况,以期为脓毒症发病机制提供基因水平上的参考依据,并为进一步筛选新的防治药物提供研究手段。

## 1 材料与方法

### 1.1 脓毒症动物模型制备<sup>[3,4]</sup>: 30 只雄性 Wistar

作者单位:300192 天津市第一中心医院(李志军),天津市天和医院(李银平);天津中医药大学(盖慧荣);南开大学生命科学院分子生物学研究所生物活性材料教育部重点实验室(薛永来,冯喜增)

作者简介:李志军(1957-),男(汉族),天津市人,硕士生导师,主任医师。

大鼠,体重 220~260 g,正常饮食、自由饮水。按随机数字表法均分为模型组和空白对照组。复制盲肠结扎穿孔术(CLP)脓毒症动物模型,皮下注射生理盐水 10 ml 补充术中体液丢失并抗休克。术后 24 h 无菌条件下取右上叶肝组织保存于电镜固定液和液氮中备用,继续饲养至 72 h 后,计算大鼠死亡率。

**1.2 电镜观察:**取大鼠厚约 1.5 mm 肝脏,浸入体积分数为 2.5% 的戊二醛溶液和质量分数为 1% 的四氧化锇溶液中双固定,经乙醇梯度脱水,树脂包埋及超薄切片,透射电子显微镜观察。

**1.3 基因芯片杂交及检测分析:**用一步法总 RNA 提取试剂(Trizol)抽提液氮中肝组织总 RNA。反转录并标记探针,与 BiostarR-40s 芯片(含 4 096 个基因,来源 The Rat Database,由上海博星基因芯片有限责任公司提供)杂交过夜,洗片、晾干后扫描,用

Scan Array 4000 基因表达谱芯片双色荧光扫描芯片。应用 Gene Pix Pro 3.0 图像处理软件分析 Cy3 和 Cy5 两种荧光信号的强度和比值。以两次芯片两种荧光信号强度结果比值均 >2.0 或均 <0.5 的基因为差异表达基因,通过美国国立生物技术信息中心(NCBI)数据库查询基因功能并加以分类。

## 2 结果

**2.1 动物模型制备结果:**模型组大鼠 72 h 死亡率为 80%。制模 24 h 后肝组织电镜检查结果显示,模型组肝细胞器变性,粗面内质网减少,糖原明显减少,大量脂质聚集,胞膜不清晰,肝窦壁结构不清,内皮细胞凝聚变性,窦间隙消失(彩色插页图 1A);胞质内线粒体膜和嵴均不清晰,基质增多,并可见不定性包涵物,粗面内质网断裂失去正常结构,糖原消失(彩色插页图 1B),提示模型制备成功。

**2.2 基因芯片杂交结果:**脓毒症扫描结果(彩色插页图 2),黄点表示该基因的表达丰度在模型组和空白对照组中接近;红点表示该基因在模型组中的高表达,属上调趋势;绿点表示该基因在空白对照组中的高表达,属下调趋势。杂交信号强度散点图(图 3)显示,每个点的 X 轴表示 Cy3 荧光强度值(前景值-背景值),Y 轴表示 Cy5 荧光强度值。45°角直线上的点 Cy5/Cy3 比值为 1,表示无表达差异;远离 45°角直线的点为差异表达基因;越靠近 X 轴或 Y 轴则表明该点基因差异表达越显著。每个数据点代表芯片上一个基因点的杂交信号;数据点若为红色,则代表 Cy5/Cy3 比值在 0.5~2.0 之间,基本属非差异表达;数据点若为黄色,则代表 Cy5/Cy3 比值在 0.5~2.0 范围外(该点很可能属表达差异)。

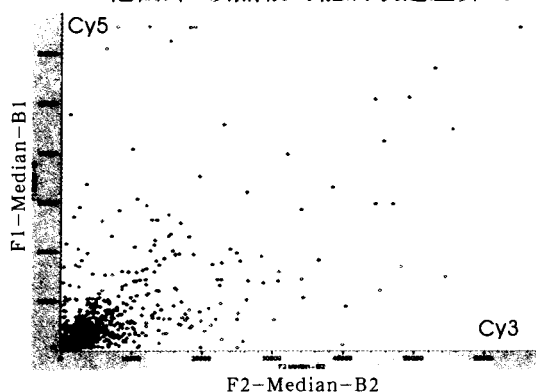


图 3 模型组和空白对照组杂交信号强度散点图

Figure 3 Scatter diagram of hybridizing signal intensity in model group and blank control group

**2.3 肝脏基因表达谱差异分析:**通过芯片实验数据分析,在模型组中共筛选得到差异表达基因 522 条,占基因芯片总点数的 12.7%,其中表达下调基因

244 条,表达上调基因 278 条,模型组部分差异表达基因见表 1。

表 1 模型组大鼠肝组织的部分差异表达基因

Table 1 Major genes of differential expressions in liver tissues of rat in model group

分类	Genbank_登录号	基因名称	平均比值	
代谢	J05210	鼠三磷酸腺苷柠檬酸盐裂解酶	0.029	
	M11709	鼠 L 型丙酮酸激酶	0.052	
	BC090067	鼠葡萄糖-6-磷酸酶	0.125	
	BC088097	鼠细胞色素 P450	0.384	
	AY318958	鼠 Aa1064 信息 RNA	0.449	
	BC088412	鼠电子转移黄素蛋白,α 多肽	0.460	
	XM_218816	鼠甘露糖苷酶 2	3.326	
	免疫	BC092661	鼠类似于免疫球蛋白重链可变区前体	0.111
		XM_343619	鼠 ATG16 自我吞噬相关蛋白 1	0.268
		BC072498	鼠 CD82 抗原	0.313
		X15741	鼠多聚免疫球蛋白受体	0.358
		NM_133533	鼠 CD79B 抗原	0.382
		AJ012603	鼠肿瘤坏死因子-α 转换酶	2.480
		NM_172222	鼠补体系统成分 2	2.510
BC062039		鼠 γ-干扰素受体 1	2.690	
BC088165		鼠补体系统成分 4 结合蛋白	2.777	
AY149995		鼠补体系统成分 C4	3.088	
血液	XM_235057	鼠白细胞三烯 A4 水解酶	3.156	
	BC091141	鼠白细胞介素-1β	13.700	
	BC091135	鼠血浆酶原	0.257	
	BC088187	鼠凝血因子 XI (哈格曼因子)	0.315	
	AF097723	鼠造血世系转换 2 相关蛋白	0.420	
	BC091137	鼠血液结合素	3.204	
	AY31016	鼠 Acl873 信息 RNA	3.576	
	M84000	鼠 α <sub>1</sub> -巨球蛋白	3.933	
	L33869	鼠血浆铜蓝蛋白	4.073	
	BC087020	鼠组织因子途径抑制剂	4.455	
	BC088188	鼠血清淀粉酶 A4	6.087	
	NM_012559	鼠纤维蛋白原 γ 多肽	7.752	
	U05675	鼠 Sprague-Dawley 纤维蛋白原 B β 链	7.815	
	AF476963	鼠结合珠蛋白	8.757	
糖基因	J02635	鼠肝 α <sub>2</sub> -巨球蛋白	9.125	
	L29428	鼠高分子量 K-激肽原	14.870	
	BC078842	鼠玻璃粘连蛋白	2.599	
	XM_575030	鼠类似突足蛋白-2	0.428	
	NM_199267	鼠 v-rel 网状内皮组织增殖病毒癌基因同源体 A	2.910	
	生长因子	NM_024374	鼠肌营养素	2.002
		应激反应	U53922	鼠 DnaJ 样蛋白
	XM_232615		鼠 COP9 蛋白复合体	2.507
	细胞凋亡	BC083753	鼠细胞因子诱导的细胞凋亡抑制剂 1	0.391
		DNA 复制	XM_576571	鼠起点识别复合物
DNA 修复		XM_236965	鼠类似 Mut 蛋白	0.442
DNA 转录		XM_224929	鼠一般转录因子 IE	2.248
信号转导		XM_225909	鼠干扰素诱导的三磷酸鸟苷酶	0.135
		XM_220008	鼠磷酸肌醇-3-激酶适配器蛋白 1	2.610
		XM_219270	鼠 Rab6 相互作用蛋白 1	4.995
蛋白翻译		NM_017068	鼠溶酶体膜糖蛋白 2	2.308
		BC081709	鼠真核翻译起始因子 2 B	2.589

同时,在 522 条差异表达基因中,已知功能基因

有 305 条,按照生物学功能可分为以下几类:各种基本生物化学物质代谢酶类(包括核苷酸、氨基酸、糖类、脂类代谢)基因和能量代谢相关基因 116 条,免疫相关基因 23 条,血液相关基因 20 条,细胞信号转导相关基因 23 条,DNA 结合转录和转录调节因子相关基因 12 条,DNA 复制与修复相关基因 3 条,蛋白质翻译与修饰、加工、降解相关基因 26 条,细胞骨架与运动类蛋白相关基因 18 条,离子通道与运输蛋白相关基因 27 条,细胞周期与调控相关基因 11 条,细胞凋亡相关基因 1 条,癌基因相关基因 11 条,生长因子类基因 1 条,应激反应类基因 3 条,神经传导相关基因 5 条,其他基因 5 条。

### 3 讨论

脓毒症发病机制非常复杂,涉及感染、炎症、免疫、凝血及组织损害等一系列基本问题,并与多系统、多器官病理生理改变密切相关临床救治十分困难<sup>[5]</sup>。其中涉及到一系列适应性基因反应模式(如热休克反应、急性时相反应、缺血/低氧反应等)异常激活或失活。研究表明,Toll 样受体、CD14、脂多糖结合蛋白(LBP)/杀菌通透性增加蛋白(BPI)、CD11/CD18、清道夫受体(SR)、巨噬细胞移动抑制因子(MIF)<sup>[6]</sup>、Janus 激酶/信号转导和转录激活因子<sup>[7]</sup>等受体分子及其调节蛋白与脓毒症的发生发展密切相关。这意味在基因水平上脓毒症和多器官功能障碍综合征(MODS)是由许多基因的异常表达和复杂的相互作用所致,基因芯片检测技术为脓毒症这种多基因决定性疾病的研究提供了一个合适手段<sup>[8]</sup>。

鼠类 CLP 脓毒症模型是一种由多种菌株混合性腹腔感染引起的脓毒症模型。制模后,实验动物序贯性地发生菌血症、低体温、低血压和多器官功能不全/衰竭的病理改变,并在数日内相继发生死亡。与其他脓毒症模型相比,CLP 模型与临床脓毒症有较高的相似性,已广泛应用于脓毒症的有关研究<sup>[9]</sup>。

本实验采用含有 4 096 个大鼠 cDNA 克隆的基因芯片,检测 CLP 混合感染性脓毒症模型大鼠晚期(24 h)肝组织中的差异表达基因。对这些基因按其所编码的蛋白质功能予以聚类分析,初步显示脓毒症肝组织中部分基因表达的特征性改变:①各种基本生物化学物质代谢酶类(包括核苷酸、氨基酸、糖类、脂类代谢等)基因和能量代谢相关基因 116 条,其中 92 条基因表达下调,只有 24 条基因表达上调,如三磷酸腺苷柠檬酸盐裂解酶(调节糖脂代谢的关键酶)、鼠葡萄糖-6-磷酸酶(参与糖酵解)、L 型丙酮酸激酶(糖酵解关键酶)、细胞色素 P450(参与生物

体内的甾醇类激素合成等过程)、电子转移黄素蛋白(参与能量合成)这些基因的表达量都发生了下调,说明机体处于一种低物质代谢和能量代谢的衰竭状态。②免疫相关基因中,免疫球蛋白的重链表达量、聚合体的免疫球蛋白受体表达量均下调,但是肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )转换酶(促进 TNF- $\alpha$  向可溶性的活性形式转变)、白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、 $\gamma$ -干扰素受体等炎症介质的表达量均上调,显示出机体处于免疫系统功能紊乱,且处于免疫炎症状态。③血液相关基因中凝血因子 XII(哈格曼因子)表达量虽有下调,但是其他基因玻璃粘连蛋白(血液凝固早期与血小板和血管壁作用的结构和功能均一的黏性蛋白)、纤维蛋白原(凝血因子 I)、组织因子途径抑制剂(一种生理性抗凝物质)等基因表达量的上调,说明血液处于高凝状态;而其他急性时相反应基因(血浆铜蓝蛋白、结合珠蛋白)表达量的上调是机体对更多自由基攻击的一种应激表现。④癌基因相关基因中,抑癌基因表达量下调,癌基因表达量上调;生长因子基因肌营养素表达上调;应激反应类基因表达上调,这是细胞应对衰竭状态的一种保护性反应,同时这些反应可能是造成机体病变进行性发展的原因。⑤细胞凋亡的抑制因子表达量下降,细胞表现为更易于凋亡,从而去除受损细胞,这对于机体有保护作用,是细胞正常代谢相关的基因表达受阻以及细胞过度损伤的一种反应,推测可能是脓毒症损伤进行性加重,进而导致 MOF 的原因<sup>[10]</sup>。

除上述已知基因外,实验还检测到其他一些功能未知基因在脓毒症小鼠肝细胞中差异表达,这些基因与脓毒症小鼠的关系还有待进一步研究。

综上,本实验初步揭示了脓毒症发生 MODS 肝损伤的病理生理改变以及相对应的基因表达谱变化,对于脓毒症发病机制及治疗的研究,解决了以往实验从个别分子水平上的指标来研究,片面追求某个特异性指标,对疾病发病机制的复杂性、多环节认识不足,存在大量盲点和误区问题。

### 参考文献:

- 1 李春盛.关于脓毒症的几个问题[J].中国危重病急救医学,2002,14(6):323-328.
- 2 林洪远,盛志勇.脓毒症免疫调理治疗的新思路[J].中国危重病急救医学,2004,16(2):67-69.
- 3 Ayala A, Song G Y, Chung C S, et al. Immune depression in polymicrobial sepsis: the role of necrotic (injured) tissue and endotoxin[J]. Crit Care Med, 2000, 28(8): 2949-2955.
- 4 Baker C C, Chaudry I H, Gaines H O, et al. Evaluation of factors affecting mortality rate after sepsis in a murine cecal ligation and puncture model[J]. Surgery, 1983, 94(2): 331-334.

- 5 盛志勇, 姚咏明. 脓毒症与多器官功能障碍综合征[J]. 中华急诊医学杂志, 2003, 12(10): 653-654.
  - 6 Lehmanm L E, Novender U, Schroeder S, et al. Plasma levels of macrophage migration inhibitory factor are elevated in patients with severe sepsis[J]. Intensive Care Med, 2001, 27(8): 1412-1415.
  - 7 姚胜, 姚咏明, 李红云, 等. 抑制了 AK/STAT 通路对烫伤后金黄色葡萄球菌脓毒症大鼠肝损害的影响[J]. 中国危重病急救医学, 2002, 14(6): 336-339.
  - 8 Goldfarb R. Investigations into the polydeterminant nature of sepsis[J]. Crit Care Med, 1999, 27(11): 2587-2588.
  - 9 Eskandari M K, Bolgos G, Miller C, et al. Anti-tumor necrosis factor antibody therapy fails to prevent lethality after cecal ligation and puncture or endotoxemia[J]. J Immunol, 1992, 148(9): 2724-2730.
  - 10 Cobb J P, Hotchkiss R S, Karl I E, et al. Mechanisms of cell injury and death[J]. Br J Anaesth, 1996, 77(1): 3-10.
- (收稿日期: 2006-12-18 修回日期: 2007-02-28)  
(本文编辑: 李银平)

• 经验交流 •

## 血液净化治疗横纹肌溶解综合征

邢迎红 王勇强

【关键词】 横纹肌溶解综合征; 肾功能衰竭, 急性; 血液净化

2000 年 5 月—2006 年 11 月, 我院重症加强治疗病房 (ICU) 采用血液净化治疗 35 例横纹肌溶解综合征 (RM) 患者, 报告如下。

### 1 临床资料

**1.1 病例:** 35 例 RM 患者中男 22 例, 女 13 例; 年龄 20~72 岁, 平均 (41.6±15.4) 岁; 既往均无肾脏病史, 入院时均存在急性肾功能衰竭 (ARF), 12 例合并多器官功能障碍综合征 (MODS)。原发病为严重创伤、中毒 (药物、酒精、一氧化碳)、重度烧伤、脑血管疾病、中暑后昏迷、剧烈运动后、糖尿病合并高渗昏迷、服用降血脂药物等。RM 诊断符合文献 [1] 标准。

**1.2 治疗方法:** 全部患者均给予补充血容量、碱化尿液、纠正酸碱失衡及电解质紊乱、维护循环功能稳定等综合治疗, 21 例患者行外科手术去除病灶。根据患者的具体病情而采取不同的血液净化方式。22 例患者给予持续肾脏替代治疗 (CRRT), 每日治疗 8~16 h; 前稀释法补充置换液, 置换液流量 3~4 L/h, 连续 3~12 d; 病情稳定后改为血液透析 (HD) 治疗。16 例患者用血浆置换 (PE) 治疗, 置换液为新鲜冰冻血浆 1 000~1 600 ml 和质量分数为 5% 的人体白蛋白 500~1 000 ml, 置换血浆量 2 000~2 500 ml, 每日 1 次, 连续 3~5 d; 其中 8 例同时给予 CRRT 治疗, 另 8 例同时

表 1 35 例患者治疗前后血清 BUN、Cr、CPK 和肌红蛋白的变化 ( $\bar{x} \pm s$ )

时间	BUN(mmol/L)	Cr( $\mu$ mol/L)	CPK(U/L)	肌红蛋白( $\mu$ g/L)
治疗前	22.2±7.7	465.3±232.3	16 892.8±8 823.8	2 633.7±1 036.2
治疗后	13.4±3.3*	108.3±49.2*	369.8±212.7*	185.2±78.3*

注: 与治疗前比较: \* $P < 0.01$

予 HD 加血液滤过 (HF) 治疗。

**1.3 观察指标:** 血中肌酸激酶 (CPK)、肌红蛋白、尿素氮 (BUN)、肌酐 (Cr)。

**1.4 统计学方法:** 计量资料以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 组间比较采用  $t$  检验;  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**1.5 结果:** 5 例未发生 ARF 的患者经补液、碱化尿液、PE、手术治疗后痊愈。5 例因患肢严重创伤, 予 PE、CRRT 治疗无效, 截肢后病情迅速好转。4 例合并 MODS 患者死亡 (4 个器官功能衰竭 2 例、5 个器官功能衰竭 2 例), 31 例患者治愈。患者治疗前及治疗后 2 周时各项指标比较差异均有显著性 (表 1)。

### 2 讨论

RM 是指可逆或不可逆的横纹肌细胞受损后, 细胞膜完整性发生改变, 细胞内蛋白、离子、酶等释放入血, 最后从尿中排出, 其主要并发症是 ARF。RM 后发生 ARF 主要由低血容量、肌红蛋白的直接毒性及肌红蛋白管型堵塞肾小管等因素造成 [1]。另外, 炎症反应产生大量炎症介质, 导致内皮细胞损害、微循环障碍、组织灌注不足, 加重了肾脏及其他器官损害。在动物实验和临床观察中, RM 早期如果能及时补充足够血容量并应用血管扩张药, 则可有效预防和最大程度减少 ARF 发生 [2]。本组 5 例 RM 患者入

院时未出现 ARF, 经积极治疗后痊愈, 因此, 对 RM 患者早期、及时治疗可避免 ARF 甚至 MODS 发生。

HD 能有效地清除血液中小分子毒物, 是最常用的血液净化方式。但由于肌红蛋白的相对分子质量高, 如果仅靠单纯 HD 很难将其清除, 而用 PE、HF、免疫吸附能清除 [3]; 有报道可用 CRRT 治疗 RM 合并 MODS [4]。本组患者采用持续性静-静脉血液滤过 (CVVH) 和 PE 治疗, 病情稳定后改为 HD 治疗, 除 4 例死亡外, 其余均治愈。说明发生 RM 时 CVVH 和 PE 可作为治疗的首选。

### 参考文献:

- 1 王海燕. 肾衰竭 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2003: 92-96.
- 2 Richard A Z. Rhabdomyolysis and myohemoglobinuric ARF [J]. Kid Int, 1996, 49: 314-326.
- 3 Nicolau D, Feng Y S, Wu A H, et al. Myoglobin clearance during continuous veno-venous hemofiltration with or without dialysis [J]. Int J Artif Organs, 1998, 21(4): 205-209.
- 4 沈波, 张薇. 持续性肾脏替代治疗抢救横纹肌溶解急性肾功能衰竭 [J]. 中国危重病急救医学, 2005, 17(10): 637-638.

(收稿日期: 2006-12-22)

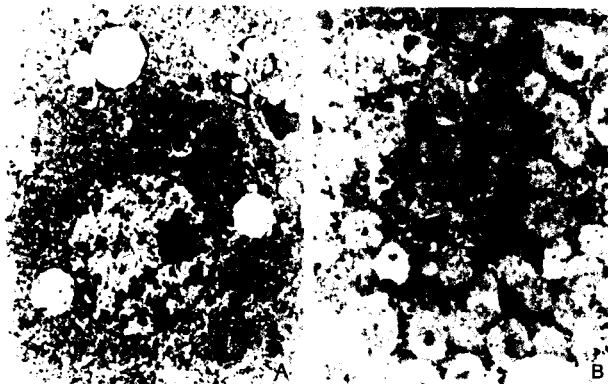
(本文编辑: 李银平)

作者单位: 300192 天津市第一中心医院

作者简介: 邢迎红 (1965-), 女 (汉族), 天津市人, 副主任医师。

## 脓毒症大鼠肝组织基因表达的研究

(正文见156页)



A(x3000) B(x8000)  
图1 模型组肝脏超微结构  
Figure 1 Ultra-structure of liver tissues in model group

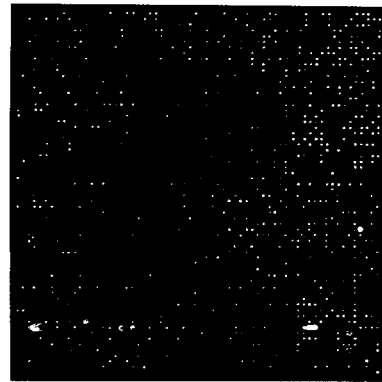


图2 脓毒症基因表达谱芯片双色荧光标记叠加图  
Figure 2 Diagram of double fluorescence image of gene expression profile microarray

## 抗凝血酶-III对内毒素血症大鼠凝血功能异常的治疗作用

(正文见165页)

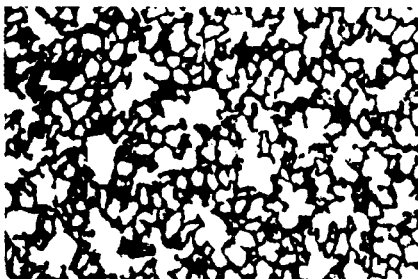


图1 正常对照组肺组织病理变化(HE, x200)  
Figure 1 Pathological change of lung tissues in control group (HE, x200)

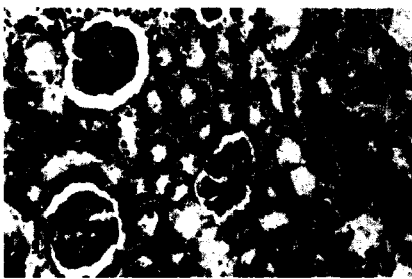


图2 正常对照组肾组织病理变化(HE, x200)  
Figure 2 Pathological change of renal tissues in control group (HE, x200)

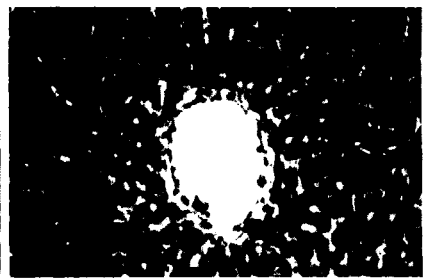


图3 正常对照组肝组织病理变化(HE, x200)  
Figure 3 Pathological change of liver tissues in control group (HE, x200)



图4 凝血功能异常组肺组织病理变化(HE, x200)  
Figure 4 Pathological change of lung tissues in coagulation abnormality group (HE, x200)

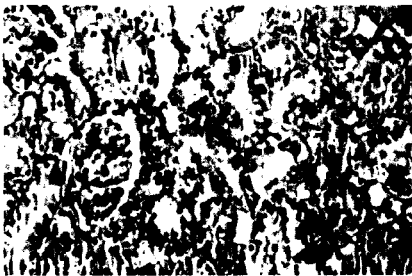


图5 凝血功能异常组肾组织病理变化(HE, x200)  
Figure 5 Pathological change of renal tissues in coagulation abnormality group (HE, x200)

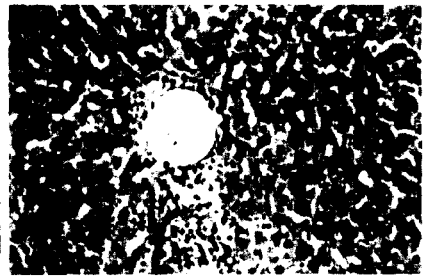


图6 凝血功能异常组肝组织病理变化(HE, x200)  
Figure 6 Pathological change of liver tissues in coagulation abnormality group (HE, x200)

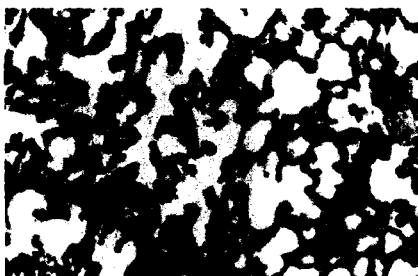


图7 AT-III治疗组肺组织病理变化(HE, x200)  
Figure 7 Pathological change of lung tissues in AT-III group (HE, x200)

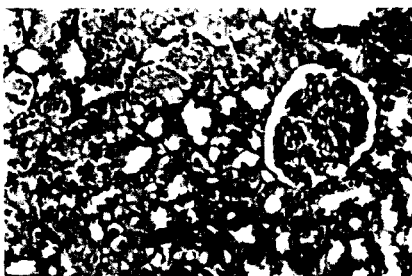


图8 AT-III治疗组肾组织病理变化(HE, x200)  
Figure 8 Pathological change of renal tissues in AT-III group (HE, x200)

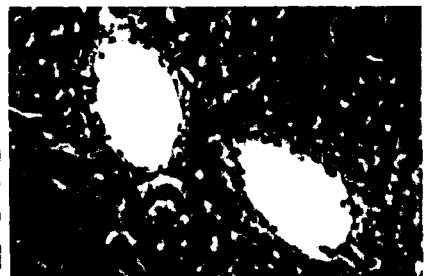


图9 AT-III治疗组肝组织病理变化(HE, x200)  
Figure 9 Pathological change of liver tissues in AT-III group (HE, x200)