

重度烟雾吸入致大鼠急性肺损伤的免疫应答及其机制探讨

周敏 何金生 李庆 李涛 刘波 严尚学 鲁超

【摘要】 目的 分析重度烟雾吸入致吸入性急性肺损伤(ALI)对大鼠肺自然免疫及特异性免疫反应。方法 分别复制一氧化碳(CO)浓度为 2×10^{-3} (低浓度)和 4×10^{-3} (高浓度)重度烟雾吸入致大鼠吸入性ALI模型。观察染毒后 0~24 h 大鼠肺组织病理学变化;检测支气管肺泡灌洗液(BALF)中致炎及抗炎细胞因子的浓度;用流式细胞仪检测外周血及 BALF 中淋巴细胞亚群数, BALF 中 CD45⁺淋巴细胞和非淋巴细胞数量以及 CD4⁺/CD8⁺变化。结果 肺组织病理学检查证实染毒后可致明显肺损伤。染毒 2 h BALF 中肿瘤坏死因子- α (TNF- α)呈一过性升高,高浓度组较低浓度组更明显,之后下降;4 h 白细胞介素-6(IL-6)、 γ -干扰素(IFN- γ)开始升高,其中 IL-6 低浓度组较高浓度组明显,IFN- γ 高浓度组较低浓度组明显,至 12 h 达高峰,24 h 开始下降,但仍高于正常对照组水平($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);6~24 h IL-10 与正常对照组比较均显著升高,尤以 24 h 明显($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。外周血及 BALF 中 CD4⁺、CD8⁺、自然杀伤细胞、B 细胞及总 T 细胞均较正常对照组明显下降($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。BALF 中 CD45⁺淋巴细胞数和 CD4⁺/CD8⁺ 均较正常对照组明显减少,非淋巴细胞数较正常对照组明显增多,且高浓度组较低浓度组变化趋势明显($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结论 重度烟雾吸入致吸入性ALI的过程中伴有持续且过度的肺自然免疫反应,这种自然免疫反应部分由活化的中性粒细胞及巨噬细胞所介导,而肺特异性免疫反应受到明显的抑制。

【关键词】 肺损伤,急性,吸入性; 炎症细胞因子; 淋巴细胞; T 细胞; CD4⁺; CD8⁺

Pulmonary immune responses to acute lung injury following smoke inhalation and its mechanisms ZHOU

Min*, HE Jin-sheng, LI Qing, LI Tao, LIU Bo, YAN Shang-xue, LU Chao. * Institute of Immunology, Anhui Medical University, Hefei 230041, Anhui, China

Corresponding author: HE Jin-sheng (Email: hejinsheng@ahmu.edu.cn)

【Abstract】 Objective To analyze pulmonary innate and specific immune responses following the smoke inhalation-induced acute lung injury (ALI). Methods Smoke inhalation-induced ALI should be replicated at high (4×10^{-3}) and low (2×10^{-3}) dose of carbon monoxide (CO) respectively for 24 hours. After this period, lung tissue histopathological changes and the parameters of both treatment groups were observed compared to those of control animals; the phasic variations of concentrations of pro-anti-inflammatory cytokines in bronchoalveolar lavage fluid (BALF), numbers of lymphocyte subsets in peripheral blood and BALF, CD45⁺ lymphoid leukocytes, CD45⁺ nonlymphoid leukocytes and CD4⁺/CD8⁺ in BALF were determined by flow cytometry (FCM). Results Lung histopathological changes of smoke-exposed animals revealed obvious alveolar leakage characterizing ALI. Concentrations of tumor necrosis factor- α (TNF- α) in BALF were increased immediately after injury and reached the peak at 2 hours after injury, and more obvious changes were seen in high dose group than those in low dose group. Levels of interleukin-6 (IL-6) and interferon- γ (IFN- γ) were elevated following after 4 hours injury peaking at 12 hours. The changes of levels of IL-6 in low dose group were more obviously than those in high dose group, and those of IFN- γ were reverse. Levels of IL-6 and IFN- γ were decreased at 24 hours, still higher than those of control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), whereas the expressions of IL-10 were increased at 6 hours, and continuing upregulation to 24 hours compared with those of control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Additionally, the numbers of lung-resident CD4⁺T cells, CD8⁺T cells, natural killer cells, B cells and total T-lymphocytes in peripheral blood and BALF were significantly reduced after challenge ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The number of CD45⁺ lymphoid leukocytes in BALF and CD4⁺/CD8⁺ were decreased; while that of CD45⁺ nonlymphoid leukocytes was increased obviously compared with those of control group, and obviously changed in high dose group than in low dose group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Conclusion These data suggest that smoke inhalation induced ALI is associated with exaggerated and sustained pulmonary innate immune responses partly by activated polymorphonuclear neutrophils (PMN) and macrophage, whereas specific immunity in the lung is suppressed obviously.

【Key words】 acute inhalation lung injury; aspiration; inflammatory cytokines; lymphocyte; T cells; CD4⁺; CD8⁺

基金项目:全军医学科研“十五”计划基金资助项目(04M009)

作者单位:230031 合肥,安徽医科大学免疫学教研室(周敏,何金生,李涛,严尚学,鲁超);230001 合肥,安徽省立医院中心实验室(李庆);230031 合肥,解放军第一〇五医院(刘波)

通讯作者:何金生(Email:hejinsheng@ahmu.edu.cn)

作者简介:周敏(1972-),女(汉族),安徽省人,主治医师(Email:zhoumin0504@sohu.com)。

烟雾吸入性急性肺损伤(ALI)的特征也是全身炎症反应综合征(SIRS),细胞因子释放及失控是引起和加剧 SIRS 及多器官功能衰竭(MOF)发展的直接介质^[1]。SIRS 可使某些免疫功能受抑制,机体更易发生二次感染^[2]。为探讨吸入性 ALI 过程中细胞因子浓度变化是否影响了机体的免疫功能,我们复制了大鼠吸入性 ALI 模型^[3],监测致伤后大鼠支气管肺泡灌洗液(BALF)中炎症细胞因子,如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、IL-10、巨噬细胞炎症蛋白-2(MIP-2)、 γ -干扰素(IFN- γ)浓度,以及 BALF 和血浆中淋巴细胞亚群,如 CD3⁺、CD19⁺、CD4⁺、CD8⁺数量的变化,从自然免疫及特异性免疫两方面观察烟雾吸入性 ALI 对大鼠免疫功能的影响。

1 材料与方法

1.1 动物分组及模型制备:66 只健康 Wistar 大鼠,雌雄不限,体重 250~300 g,由安徽医科大学实验动物中心提供。采用质量分数为 2% 的戊巴比妥钠 50 mg/kg 腹腔注射麻醉大鼠,按文献^[3]方法制备动物模型,将染毒烟雾的一氧化碳(CO)浓度分别控制在 2×10^{-3} (低浓度)和 4×10^{-3} (高浓度),各染毒 10 min。按随机数字表法将动物分组,分别设致伤后 2、4、6、12 和 24 h 不同时间点组进行观察,另设正常对照组,每组 6 只大鼠。

1.2 检测指标和方法

1.2.1 BALF 收集:将动物于相应时间点活杀,结扎右肺门,用磷酸盐缓冲液(PBS)7 ml 灌洗左肺,反复抽吸 5 次,回收率为 $(80.40 \pm 1.04)\%$ 。离心后留取上清液分装, -80°C 冰箱保存待测。

1.2.2 肺组织病理学检查:取部分右上肺组织进行组织病理学检查。

1.2.3 炎症介质含量测定:采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定 BALF 中 IL-6、TNF- α 、IFN- γ 和 IL-10 的含量,试剂盒由美国 Batch 公司提供,操作按说明书要求进行。

1.2.4 流式细胞仪进行细胞分选分析:致伤后 24 h 从大鼠颈静脉取血,抗凝。将血及 BALF 分别离心,弃掉上清液,加 soptonin 通透剂,室温暗处孵育 10 min;加 PBS,1 500 r/min(离心半径 14 cm)离心 10 min,弃上清液;加入荧光标记的细胞表面抗体,分别测定静脉血及 BALF 中 T 细胞[CD3⁺,异硫氰酸荧光素(FITC)标记]、B 细胞[CD19⁺,藻红蛋白(PE)标记]、淋巴细胞及非淋巴细胞数(PCY-5 标记,并按 CD45⁺侧向角的高低区分);利用抗大鼠

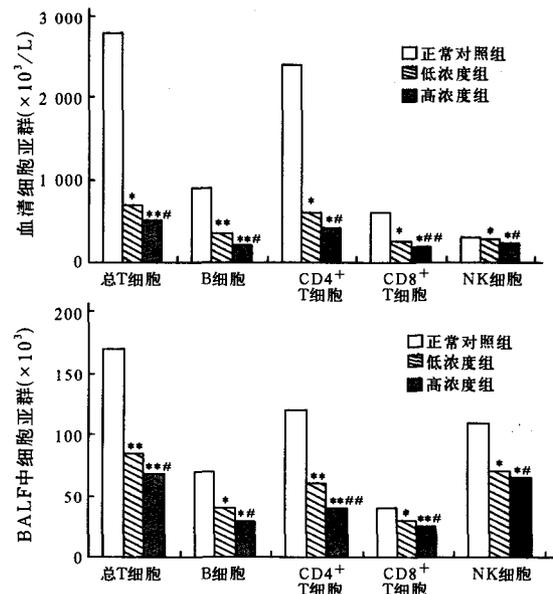
CD4⁺(FITC 标记)及 CD8⁺(PE 标记)表面抗体,进行 CD4⁺及 CD8⁺ T 细胞亚群的检测。FITC 标记的 CD3⁺和 CD4⁺、PE 标记 CD19⁺和 CD8⁺及 PCY-5 标记 CD45⁺细胞表面染色的标记荧光单抗试剂均购自美国 BD 公司。

1.3 统计学处理:采用 SPSS10.0 统计软件处理数据,用 *F* 检验进行两样本的方差齐性检验,用 *t* 检验进行差异的显著性检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肺组织病理学改变(彩色插页图 1):染毒后 2 h 肺内中性粒细胞(PMN)浸润;4 h 肺间质增宽,以 PMN 浸润为主;6 h 血管周围出血明显,水肿达高峰,小血管周围可见“袖套”样改变;24 h 肺间质增宽明显,且以单核/巨噬细胞浸润为主。

2.2 24 h 各组外周血以及 BALF 中免疫细胞及其亚群的变化(图 2):染毒后外周血以及 BALF 中总 T 细胞(CD3⁺)、B 细胞(CD19⁺)、自然杀伤细胞(NK 细胞)、CD4⁺及 CD8⁺ T 细胞均较正常对照组明显下降,且高浓度组较低浓度组下降趋势更为明显($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。



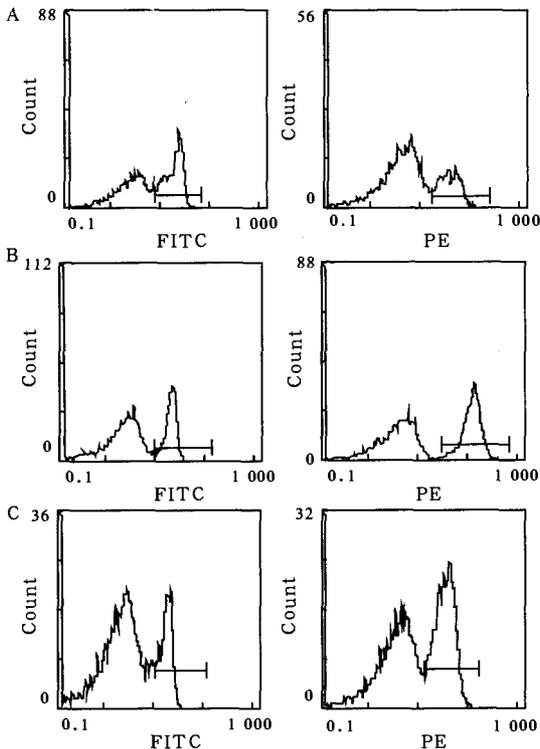
注:与正常对照组比较: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$;

与低浓度组比较: # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$

图 2 24 h 各组外周血及 BALF 中免疫细胞及其亚群变化
Figure 2 Change of immune cells and subset numbers in peripheral blood and BALF after 24 hours in each group

2.3 24 h 各组 BALF 中 CD45⁺淋巴细胞和 CD45⁺非淋巴细胞[PMN 和巨噬细胞(M ϕ)]数量以及 CD4⁺/CD8⁺的变化(图 3,图 4):染毒 24 h BALF 中 CD45⁺淋巴细胞数和 CD4⁺/CD8⁺均较正常对照

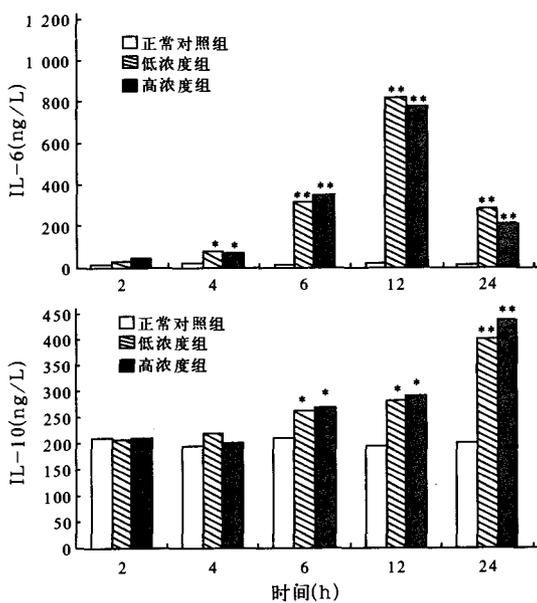
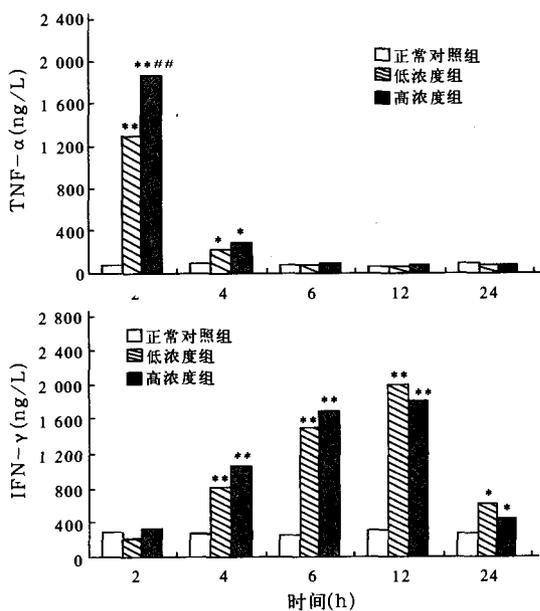
组明显减少,且高浓度组较低浓度组下降趋势更为明显($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);非淋巴细胞数则均较正常对照组明显增多,且高浓度组增高趋势较低浓度组更为显著($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。



注:A 为正常对照组;B 为低浓度组;C 为高浓度组

图 3 24 h 各组 BALF 中 CD4⁺/CD8⁺ 比较

Figure 3 Comparison of CD4⁺/CD8⁺ in BALF after 24 hours in each group



注:与正常对照组比较: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

图 5 各组 BALF 中 TNF- α 、IL-6、IFN- γ 和 IL-10 浓度变化

Figure 5 Change of levels of TNF- α , IL-6, IFN- γ and IL-10 in BALF in each group

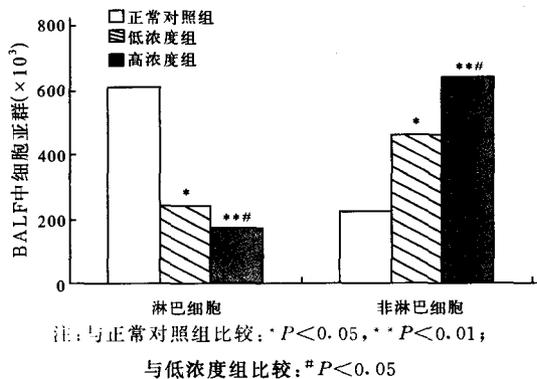


图 4 24 h 各组 BALF 中 CD45⁺ 淋巴细胞及非淋巴细胞比较
Figure 4 Comparison of CD45⁺ lymphoid and nonlymphoid leukocytes in BALF after 24 hours in each group

2.4 BALF 中 TNF- α 、IL-6、IFN- γ 和 IL-10 浓度变化(图 5):染毒 2 h BALF 中 TNF- α 均呈一过性升高,与正常对照组比较差异均有显著性,其中高浓度组较低浓度组升高更明显(P 均 < 0.01),之后下降;4 h IL-6 和 IFN- γ 均开始升高,其中 IL-6 低浓度组较高浓度组明显,IFN- γ 高浓度组较低浓度组明显,与正常对照组比较差异均有显著性($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),至 12 h 达高峰,24 h 开始下降,但仍高于正常对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);6~24 h IL-10 较正常对照组显著增加,尤以 24 h 明显($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

3 讨论

我们前期的研究显示,火器伤可引起大量烟雾吸入导致大鼠明显的气道炎症,最终可发生 ALI 或

MOF^[1,3]。烟雾中含有大量的无机及有机物颗粒,化学混合气体抑制了肺的防御机制,使细胞介导的免疫受抑^[4,5]。气道炎症是一种特殊的免疫反应,其中 T 细胞起重要调节作用^[6]。我们在实验中发现,ALI 初期即出现了非特异性免疫反应的激活,表现为 M ϕ 刺激及 PMN 迅速聚集,机体以此来防御感染扩散;而在特异性免疫方面,表现出总 T 细胞数下降及 CD4⁺/CD8⁺ 改变,证实 ALI 中抗炎的免疫反应有赖于后期获得性 T 细胞应答的发展,而且系统免疫反应与致伤烟雾浓度呈相关性。

TNF- α 主要是由单核/巨噬细胞产生的致炎因子,BALF 中 TNF- α 峰值出现在染毒 2 h,且呈一过性增加,提示 TNF- α 可能活化了 PMN,引起 PMN 聚集,激活了肺非特异性免疫反应,同时也促进了 ALI 的发生^[7]。随后致炎因子 IL-6、IFN- γ 在 PMN 和 M ϕ 聚集,呈持续高表达^[8]。作为自然免疫的一部分,这些致炎因子通过加强白细胞向感染部位聚集,这本身就是一种协同抗感染的过程,而且这种自然免疫过程受到致炎因子的调控,从这一意义上,我们也可以说这些重要的致炎因子事实上参与并调控了急性期的非特异性免疫应答。TNF- α 作为一个早期效应子,可协同其他细胞因子放大炎症反应,推动 ALI 的发生^[1]。TNF- α 的早期增加可能有利于增强自然免疫并激发细胞免疫,我们分析,TNF- α 表达的一过性升高可能是 ALI 开始对系统免疫功能产生影响的重要一步。

研究证实,IFN- γ 可激活黏附分子(AMs)及 CD8⁺T 细胞,故在抗炎反应中起重要作用^[9]。内源性 IL-6 的缺乏损害了抗炎免疫反应,缺乏 IL-6 的大鼠细菌清除率明显下降^[10]。所以,本实验中染毒后 4 h 开始出现的 IFN- γ 、IL-6 分泌增高证实了抗炎免疫机制在发挥作用,提高了免疫反应,加强了肺的防御。增高的 IFN- γ 可引起“氧爆发”及刺激 PMN 氧自由基(ROS)的产生,从而加重 ALI,激活的 M ϕ 使 IL-6 分泌增加从而也加重了 ALI^[11]。6 h 时病理观察显示肺水肿程度达到高峰,肺泡腔内出现大量炎性细胞^[3];此时 BALF 中抗炎细胞因子 IL-10 分泌增加,IL-10 由激活的 Th2 细胞和 M ϕ 产生,已发现其会抑制 AMs 活化和细胞因子产生以及细胞中介的 Th 反应,所以 IL-10 能下调过度的肺免疫应答并减轻肺组织炎性损伤^[12],IL-10 分泌增加提示抗炎免疫在发挥作用;另一方面,IL-10 可以阻止 Th1 细胞分泌 IFN- γ 及粒细胞-单核细胞集落刺激因子(GM-CSF),其失控性增加参与了

肺组织的损害^[12],所以分析后期(24 h)IL-10 分泌的失控性增加,实际上反而抑制了系统的免疫保护能力^[13]。因此,细胞因子网络的动态平衡在调节机体免疫应答中起重要作用。

肺泡 M ϕ 及淋巴细胞在减少肺损伤进程中起重要作用。淋巴细胞的凋亡可导致免疫细胞明显减少^[14],而这正是引起肺特异性免疫反应的前提^[15],而且免疫功能的受抑与血液中 CD4⁺T 细胞减少有关^[16]。CD4⁺T 细胞产生的 IFN- γ ,在激活 M ϕ 加强吞噬功能上起关键作用^[17],而且实验性去除大鼠 CD4⁺T 细胞可导致细菌清除率下降^[2],也证实了 CD4⁺T 细胞在特异性免疫中的重要作用。本实验中我们发现,BALF 及外周血中 CD45⁺非淋巴细胞(PMN 和 M ϕ)明显聚集总伴随着明显的 CD4⁺及总 T 细胞减少。ALI 引起明显的总淋巴细胞、CD4⁺T 细胞的凋亡,也就是导致了肺特异性免疫反应所必需的免疫细胞减少^[5]。所以我们推论,缺乏特异性免疫必需的淋巴细胞可能也是导致 ALI 大鼠免疫功能下降的一个重要原因。CD4⁺T 细胞的下降归因于一些关键的具有免疫调节作用的细胞因子浓度下降^[18,19],而这一点与我们实验中观察到的 12 h 时 BALF 中 IL-6、IFN- γ 浓度出现下降的现象相符。因 CD4⁺T 细胞能分化为 Th2 细胞产生 IL-10,故这些免疫细胞的枯竭事实上也加剧了 ALI 的发展。本实验中,12 h 可能就是特异性免疫受抑、系统免疫失控、亟待治疗的警示,提示我们在 ALI 治疗中必须根据肺部免疫反应的不同阶段实施救治。

本实验中 CD8⁺ 的出现也证实了其参与肺损伤炎症的发生发展过程及系统细胞免疫的存在。由此看出,CD4⁺、CD8⁺T 细胞协同对抗感染,气道炎症涉及的不单纯是 Th 细胞,还涉及到 T 杀伤细胞(Tc)。炎性细胞在气道的局部聚集、细胞因子的释放等是 CD8⁺细胞毒 T 细胞形成和维持气道炎症并进而引起组织损伤和气道功能障碍的主要原因^[20]。NK 细胞和记忆 CD8⁺T 细胞均有在感染后迅速分泌 IFN- γ 的能力,CD8⁺T 细胞起到了自然免疫保护作用^[21],记忆 CD8⁺T 细胞通过分泌 IFN- γ 可有效减轻损伤^[19,20,22]。肺内细胞免疫可能具有清除炎性细胞及诱发肺组织免疫损伤的双重作用,CD8⁺的出现可能表示自然免疫防御系统已过度激活、已增强的非特异性免疫防御系统不足以对抗 SIRS 的发展、细胞介导的特异性免疫开始作用的信号。因此,ALI 的抗炎免疫反应开始是以迅速的非特异性免疫反应激活为特征来限制感染的播散速度,抗炎机制

还有赖于后期获得性 T 细胞反应的发展;而 ALI 后期其实存在着过度的自然免疫以及 T 细胞免疫抑制的共存过程。也证实对感染的免疫反应诱导了一个复杂的肺部级联反应即 SIRS,而这种反应可能导致肺损伤及 MOF^[23,24]。

综上所述,比较不同浓度(4×10^{-3} 和 2×10^{-3})下烟雾吸入致大鼠 ALI,显示吸入高浓度烟雾可引起 BALF 及外周血 PMN 进一步增加,T 细胞、淋巴细胞及 CD4⁺T 细胞进一步减少,且 CD4⁺/CD8⁺下降,与致伤浓度呈依赖性。已证实 CD8⁺T 细胞反应必须依赖 CD4⁺T 细胞的存在,推论系统免疫功能的损害与致伤烟雾浓度呈正相关。

参考文献:

- 周敏,邹宝明,李涛,等.火器伤烟雾吸入致吸入性肺损伤细胞因子变化及与多器官功能损害的关系[J].中国危重病急救医学,2005,17(12):732-735.
- Mohammed K A, Nasreen N, Ward M J, et al. Induction of acute pleural inflammation by staphylococcus aureus. I. CD4⁺ T cells play a critical role in experimental empyema [J]. J Infect Dis, 2000, 181(5):1693-1699.
- 周敏,姚斌,严尚学,等.爆炸及火药燃烧致吸入性损伤大鼠实验模型的建立[J].解放军医学杂志,2005,30(8):734-737.
- Yang H M, Antonini J M, Barger M W, et al. Diesel exhaust particles suppress macrophage function and slow the pulmonary clearance of *Listeria monocytogenes* in rats [J]. Environ Health Perspect, 2001, 109(5):515-521.
- Yin X J, Schafer R, Ma J Y, et al. Alteration of pulmonary immunity to *Listeria monocytogenes* by diesel exhaust particles (DEPs). I. effects of DEPs on early pulmonary responses [J]. Environ Health Perspect, 2002, 110(11):1105-1111.
- 黎友伦,罗永艾,王国治.细胞因子及其受体在结核免疫中的作用[J].国外医学·内科学分册,2005,32(4):146-149,167.
- Foulds S, Mireskandari M, Kalu P, et al. Visceral ischemia and neutrophil activation in sepsis and organ dysfunction [J]. J Surg Res, 1998, 75(2):170-176.
- Chignard M, Balloy V. Neutrophil recruitment and increased permeability during acute lung injury induced by lipopolysaccharide [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2000, 279(6):L1083-1090.
- Unanue E R. Studies in listeriosis show the strong symbiosis between the innate cellular system and the T-cell response [J]. Immunol Rev, 1997, 158:11-25.
- Dalrymple S A, Lucian L A, Slattery R, et al. Interleukin-6-deficient mice are highly susceptible to *Listeria monocytogenes* infection; correlation with inefficient neutrophilia [J]. Infect Immun, 1995, 63(6):2262-2268.
- Ford J G, Rennick D, Donaldson D D, et al. IL-13 and IFN- γ ; interactions in lung inflammation [J]. J Immunol, 2001, 167(3):1769-1777.
- Wang E, Simard M, Ouellet N, et al. Modulation of cytokines and chemokines, limited pulmonary vascular bed permeability, and prevention of septicemia and death with ceftriaxone and interleukin-10 in pneumococcal pneumonia [J]. J Infect Dis, 2000, 182(4):1255-1259.
- Moore K W, de Waal Malefyt R, Coffman R L, et al. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor [J]. Annu Rev Immunol, 2001, 19:683-765.
- 孙成栋,张淑文,董军.脓毒症临床实验免疫指标研究进展[J].中国危重病急救医学,2005,17(12):760-763.
- Hotchkiss R S, Tinsley K W, Swanson P E, et al. Sepsis-induced apoptosis causes progressive profound depletion of B and CD4⁺ T lymphocytes in humans [J]. J Immunol, 2001, 166(11):6952-6963.
- Steinhauser M L, Kunkel S L, Hogaboam C M. New frontiers in cytokine involvement during experimental sepsis [J]. ILAR J, 1999, 40(4):142-150.
- Ahmed J S. The role of cytokines in immunity and immunopathogenesis of pirolasmoses [J]. Parasitol Res, 2002, 88(13 Suppl 1):S48-50.
- Ye P, Garvey P B, Zhang P, et al. Interleukin-17 and lung host defense against *klebsiella pneumoniae* infection [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2001, 25(3):335-340.
- Dearman R J, Kimber I. Role of CD4⁺ T helper 2-type cells in cutaneous inflammatory responses induced by fluorescein isothiocyanate [J]. Immunology, 2000, 101(4):442-451.
- Berg R E, Crossley E, Murray S, et al. Relative contribution of NK and CD8⁺ T cell to IFN- γ mediated innate immune protection against *Listeria monocytogenes* [J]. J Immunol, 2005, 22(3):1751-1757.
- Berg R E, Crossley E, Murray S, et al. Memory CD8⁺ T provide innate immune protection against *Listeria monocytogenes* in the absence of cognate antigen [J]. J Exp Med, 2003, 198(10):1583-1593.
- Berg R E, Cordes C J, Forman J. Contribution of CD8⁺ T cells to innate immunity; IFN- γ secretion induced by IL-12 and IL-18 [J]. Eur J Immunol, 2002, 32(10):2807-2816.
- Zhao M Q, Stoler M H, Liu A N, et al. Alveolar epithelial cell chemokine expression triggered by antigen-specific cytolytic CD8⁺ T cell recognition [J]. J Clin Invest, 106(6):R49-58.
- Wright T W, Gigliotti F, Finkelstein J N, et al. Immunemediated inflammation directly impairs pulmonary function, contributing to the pathogenesis of pneumocystis carinii pneumonia [J]. J Clin Invest, 1999, 104(9):1307-1317.

(收稿日期:2006-09-05 修回日期:2007-02-26)

(本文编辑:李银平)

欢迎订阅《中国中西医结合急救杂志》

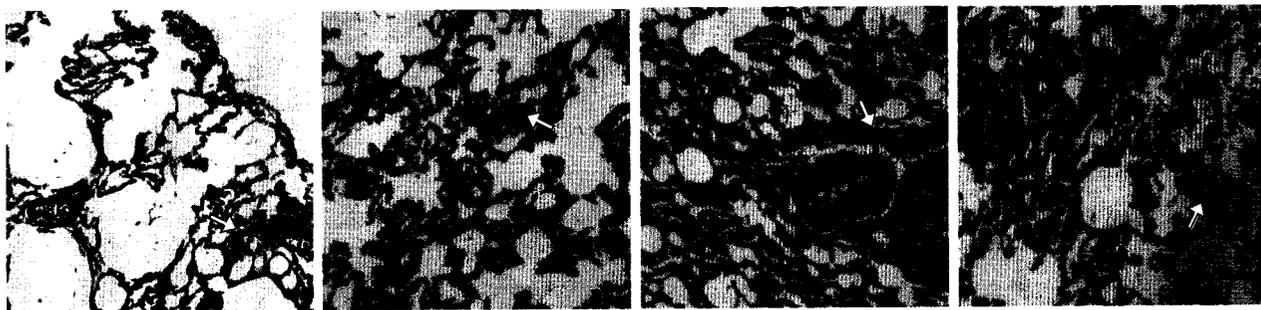
中国科协主管,中国中西医结合学会主办,国家级核心期刊

全国各地邮局订阅,邮发代号:6-93;也可刊社订阅

社刊地址:天津市和平区睦南道122号 邮编:300050

重度烟雾吸入致大鼠急性肺损伤的免疫应答及其机制探讨

(正文见209页)



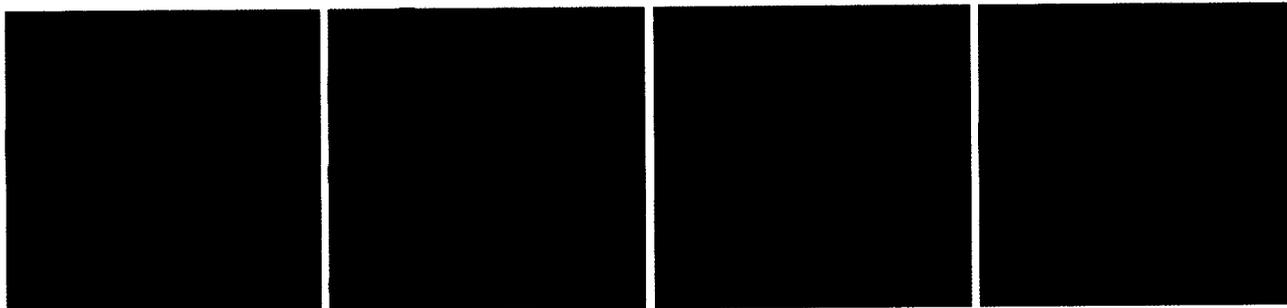
A: 致伤2 h, 箭头示PMN浸润; B: 致伤4 h, 箭头示PMN浸润; C: 致伤6 h, 箭头示“袖套”样改变; D: 致伤24 h, 箭头示单核/巨噬细胞浸润

图1 肺组织病理学变化(HE, × 200)

Figure 1 Pathological change of lung tissues (HE, × 200)

ATP敏感性钾通道开放剂对脑缺血/再灌注损伤的保护作用及信号转导机制研究

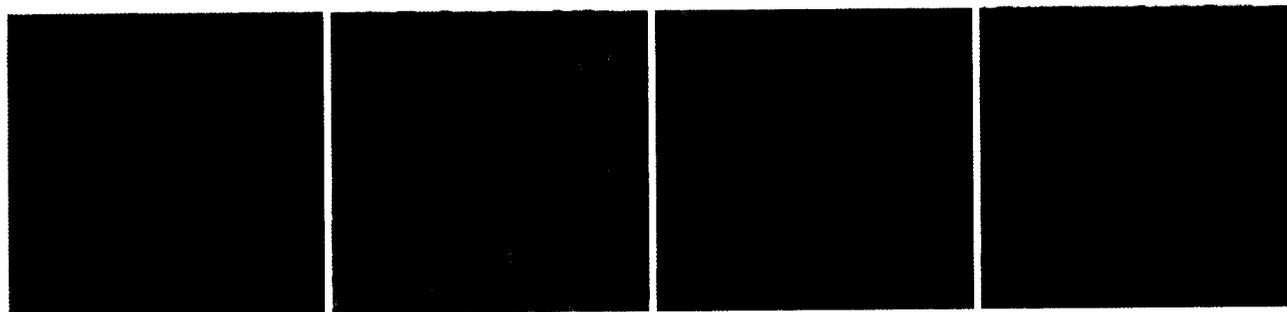
(正文见221页)



A: 假手术组; B: 缺血组; C: K_{ATP}开放剂治疗组; D: K_{ATP}开放剂和阻断剂联合治疗组

图1 各组脑I/R损伤后24 h神经元凋亡的变化(TUNEL, × 400)

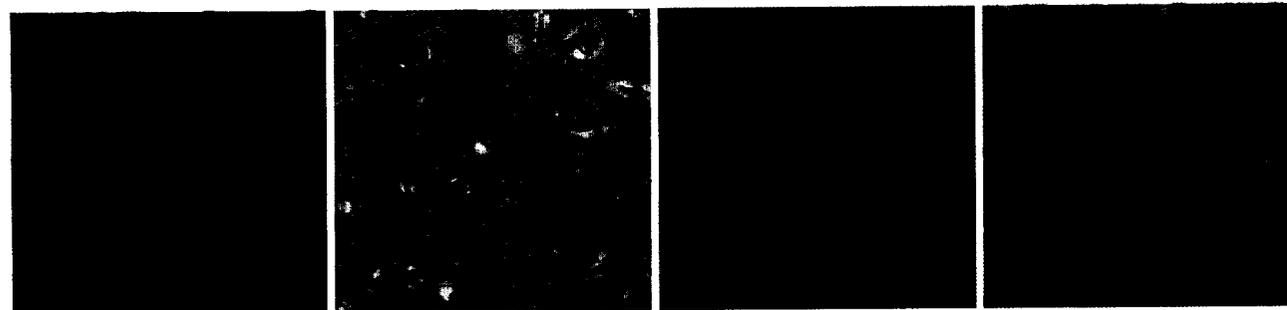
Figure 1 Change of neuronal apoptosis at 24 hours after cerebral I/R injury in each group (TUNEL, × 400)



A: 假手术组; B: 缺血组; C: K_{ATP}开放剂治疗组; D: K_{ATP}开放剂和阻断剂联合治疗组

图2 各组脑I/R损伤后24 h caspase-3蛋白的表达(免疫组化, × 400)

Figure 2 Expression of caspase-3 protein at 24 hours after cerebral I/R injury in each group (immunohistochemistry, × 400)



A: 假手术组; B: 缺血组; C: K_{ATP}开放剂治疗组; D: K_{ATP}开放剂和阻断剂联合治疗组

图3 各组脑I/R损伤后24 h caspase-9蛋白的表达(免疫组化, × 400)

Figure 3 Expression of caspase-9 protein at 24 hours after cerebral I/R injury in each group (immunohistochemistry, × 400)