

## 血红素加氧酶-1 重组乳酸乳球菌灌胃 对失血性休克大鼠肠黏膜屏障的保护作用

高新跃 任从才 张欣 姚月华 庞庆丰 吴长毅

**【摘要】** 目的 利用基因工程原理合成携带血红素加氧酶-1(HO-1)基因的乳酸乳球菌,通过对正常大鼠灌胃,观察其对失血性休克大鼠是否有肠黏膜屏障的保护效应,是否能够减少肠道炎症反应的发生。方法 将 30 只健康清洁级雄性 SD 大鼠随机分为携带 HO-1 基因的乳酸乳球菌灌胃组(HO 组,  $n=10$ )、乳酸乳球菌灌胃组(LL 组,  $n=10$ )及谷氨酸灌胃组(Glu 组,  $n=10$ )。Glu 组在实验前 6 h 灌胃,其余两组在实验前 24 h 灌胃,复制失血性休克模型。液体复苏后 1 h 取材,比较各组动物的死亡率和平均动脉压(MAP);采用比色法检测肠组织髓过氧化物酶(MPO)活性;用免疫组化法检测肠组织 HO-1、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )和白细胞介素-10(IL-10)的灰度值;并行肠组织病理学检查。结果 与 LL 组和 Glu 组比较,HO 组死亡率明显降低( $P$  均 $<0.05$ );HO 组液体复苏期(5、10、20 和 30 min)MAP 均明显升高( $P$  均 $<0.05$ )。与 LL 组比较,HO 组和 Glu 组的 IL-10 和 HO-1 的灰度值均明显增加( $P$  均 $<0.05$ );与 Glu 组比较,HO 组的 HO-1 灰度值明显增加( $P<0.05$ )。3 组间 TNF- $\alpha$  灰度值比较差异无显著性。LL 组、Glu 组和 HO 组肠组织 Chiu's 评分分别为(1.93 $\pm$ 0.49)分、(1.75 $\pm$ 0.58)分和(1.41 $\pm$ 0.28)分,HO 组与其他两组比较差异均有显著性( $P$  均 $<0.05$ )。结论 携带 HO-1 基因的乳酸乳球菌灌胃可明显增强失血性休克大鼠 HO-1 活性,能较好地保护肠黏膜屏障,减轻肠道炎症反应。

**【关键词】** 血红素加氧酶-1; 休克,失血性; 乳酸乳球菌; 谷氨酸; 炎症反应,肠道

**Effects of *L. lactis* recombinant heme oxygenase - 1 gene on the intestinal barrier in rats with hemorrhagic shock** GAO Xin-yue\*, REN Cong-cai, ZHANG Xin, YAO Yue-hua, PANG Qing-feng, WU Chang-yi. \* Department of Anesthesiology, the Fourth People's Hospital of Shenzhen, Shenzhen 518033, Guangdong, China

**【Abstract】** Objective To evaluate the effect of gavage of *L. lactis* recombinant heme oxygenase - 1 (HO - 1) gene on protection of the intestinal mucosa and the inflammation of lower intestine during hemorrhagic shock. Methods A model of hemorrhagic shock was reproduced in 30 SD healthy male rats. They were randomly divided into the *L. lactis* recombinant HO - 1 gene group (HO group,  $n=10$ ), *L. lactis* group (LL group,  $n=10$ ), and glutamine group (Glu group,  $n=10$ ). Glu was gavaged 6 hours and other agents were gavaged 24 hours before the experiment. Samples were collected 1 hour after hemorrhagic shock and fluid resuscitation. The mortality, mean arterial pressure (MAP) during hemorrhagic shock and fluid resuscitation, myeloperoxidase (MPO) activity, the pathological changes, and the contents of HO - 1, tumor necrosis factor -  $\alpha$  (TNF -  $\alpha$ ) and interleukin - 10 (IL - 10) of the lower intestine were determined immunohistochemically and compared. Results When the results of HO group were compared with Glu and LL groups, the mortality was significantly decreased in the former (both  $P<0.05$ ). In HO group, MAP values at 5, 10, 20 and 30 minutes after fluid resuscitation were significantly elevated (all  $P<0.05$ ). Compared with LL group, the gray levels of IL - 10 and HO - 1 in HO group and Glu group were significantly increased (all  $P<0.05$ ). Compared with Glu group, the gray level of HO - 1 was significantly increased in HO group ( $P<0.05$ ). There were no significant differences in the gray levels of TNF -  $\alpha$  among three groups. The Chiu's grade of HO group [(1.41 $\pm$ 0.28) scores] was significantly lower than those of LL group and Glu group [(1.93 $\pm$ 0.49) scores and (1.75 $\pm$ 0.58) scores, respectively, both  $P<0.05$ ]. Conclusion The *L. lactis* recombinant HO - 1 has the virtue to deliver HO - 1 activity in rats with hemorrhagic shock, which is beneficial for the maintenance of intestinal barrier and anti - inflammation response of the lower intestine.

**【Key words】** heme oxygenase - 1; hemorrhagic shock; *L. lactis*; glutamine; inflammation of lower intestine

基金项目:江苏省教育厅开放课题基金资助项目(KJS04002)

作者单位:518033 广东省深圳市第四人民医院麻醉科(高新跃,任从才,张欣,姚月华);221002 徐州医学院江苏省麻醉学重点实验室,江苏省麻醉学研究所(庞庆丰);214108 江苏省无锡市第四人民医院麻醉科(吴长毅)

作者简介:高新跃(1975-),男(汉族),江苏省人,医学硕士,医师,主要从事重要器官功能衰竭机制及其防治的研究(Email:gaodays@163.com)。

失血性休克是临床常见的急危重病,其并发症和病死率很高<sup>[1]</sup>。在失血性休克早期,肠道功能首先受到损害<sup>[2]</sup>,释放各种炎症介质,对全身炎症反应综合征(SIRS)和多器官功能障碍综合征(MODS)的发生起到关键和核心作用<sup>[3]</sup>,但人们往往忽略肠道功能的改变<sup>[4]</sup>。血红素加氧酶(HO)是分解血红素的限速酶,将血红素分解为一氧化碳(CO)、二价铁离子( $\text{Fe}^{2+}$ )和胆绿素,胆绿素在肠道上段还原成胆红素,大部分参与肠肝循环。HO 包括 3 种亚型,分别是 HO-1、HO-2 和 HO-3,其中 HO-1 又名热休克蛋白,是 HO 家族中最重要的诱导型酶,是一种应激反应性蛋白<sup>[5]</sup>。研究表明,在失血性休克期,正常情况下不分泌 HO-1 的肠道由于缺血、缺氧等刺激开始分泌 HO-1,并且在复苏后 6~12 h 达高峰<sup>[6]</sup>,有重要的细胞保护作用<sup>[7]</sup>。临床试验和动物实验都证明,口服或静脉使用较大剂量的谷氨酸(Glu)能够诱导 HO-1 的分泌和表达,从而发挥 HO-1 的细胞保护作用<sup>[8,9]</sup>。本实验利用基因工程原理合成携带 HO-1 基因的乳酸乳球菌,通过对正常大鼠灌胃,观察其是否对失血性休克大鼠有肠黏膜屏障的保护效应,是否能够减少肠道炎症反应的发生。

## 1 材料与方法

**1.1 药品和试剂:**HO-1 重组乳酸乳球菌由本实验室构建合成<sup>[10]</sup>。Glu(美国 Amresco 公司),肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-10(IL-10)免疫组化试剂盒(武汉博士德生物试剂有限公司),HO-1 抗体(美国 Sigma 公司),HO-1 酶联免疫吸附法(ELISA)试剂盒(加拿大 Stressgen 公司),髓过氧化物酶(MPO)活性试剂盒(南京建成生物试剂公司),其他试剂为市售。

**1.2 动物分组:**健康清洁级雄性 SD 大鼠 30 只,体重 280~320 g,由江苏徐州医学院实验动物中心提供。按随机数字表法分为携带 HO-1 基因的乳酸乳球菌灌胃组(HO 组, $n=10$ )、乳酸乳球菌灌胃组(LL 组, $n=10$ )及 Glu 灌胃组(Glu 组, $n=10$ )。Glu 组在实验前 6 h 灌胃,其余两组在实验前 24 h 灌胃。所有动物均适应饲养环境 7 d,实验前禁食 12 h 以上,但不禁水;实验后自由饮食,单独饲养。饲养室和实验室温度均保持在 22~25 °C。

**1.3 药物灌胃剂量:**将乳酸乳球菌素诱导表达 3 h 的携带 HO-1 基因的乳酸乳球菌经  $8\,000\times g$  离心 5 min 后收获菌液,用磷酸盐缓冲液(PBS)洗 3 次,以  $10\,000\times g$  离心 1 min,弃上清液后再加入适量的生理盐水(NS),使菌液中活菌数达  $2.5\times 10^{12}$  cfu/L,

用 1 ml 的细菌悬浮液作为灌胃容量。乳酸乳球菌使用同样方法收集,灌胃容量也为 1 ml(活菌数也达  $2.5\times 10^{12}$  cfu/L)。Glu 灌胃剂量为 0.75 g/kg,用无菌 NS 稀释成 1 ml 作为灌胃容量。

**1.4 失血性休克模型制备和液体复苏方案:**腹腔注射体积分数为 10%的水合氯醛(300~350 mg/kg)麻醉大鼠,仰卧固定,剪去腹股沟及大腿内侧被毛,无菌条件下分离右侧股动脉和左侧股静脉,采用 22G 套管针行右侧股动脉和左侧股静脉穿刺。股动脉穿刺成功后经三通阀门与血压换能器和 Patient 401 多功能监护仪连接,连续记录股动脉血压和脉搏(所有管道内预充 7.5 kU/L 肝素液)。待血压稳定后,5 min 内间断从股动脉放血,使大鼠平均动脉压(MAP)降至 40 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)以下开始计时。通过股动脉间断放血或股静脉回输血液,维持 MAP 在 35~40 mm Hg,时间为 60 min(放血速度均为 1.0~1.5 ml/min,将血液保存在含 7.5 kU/L 肝素的无菌注射器中),然后用抽出的血液加 2 倍放血量的液体经股静脉回输进行复苏,30 min 内以 1.0~1.5 ml/min 的速度回输。以血压恢复至放血前血压的 90%或以上为复苏成功。最后在无菌操作下拔除两侧套管针,结扎两侧血管,缝合切口。整个实验过程中保持大鼠自主呼吸,同时监测肛温,采用灯光照明方法保持大鼠体温稳定(37.0~37.5 °C)。

**1.5 组织标本的收集:**所有存活动物均列为实验对象,分别在液体复苏后 1 h 使用过量水合氯醛处死动物,无菌条件下开腹,距回肠末端取一段长 5 cm 的回肠,其中 1 cm 用体积分数为 10%的甲醛溶液浸泡,余下的回肠立即置于 -80 °C 冰箱保存待测。

## 1.6 检测指标

**1.6.1 死亡率及 MAP:**计算各组大鼠在液体复苏后 1 h 的死亡率;观察各组在放血前、休克末及液体复苏期(5、10、20 和 30 min)MAP 的变化。

**1.6.2 肠组织 MPO 活性:**采用比色法检测肠组织 MPO 活性,用以反映组织内中性粒细胞数量<sup>[11]</sup>。

**1.6.3 肠组织 TNF- $\alpha$ 、IL-10 和 HO-1 灰度值测定:**用免疫组化法检测肠组织 TNF- $\alpha$ 、IL-10 和 HO-1 的灰度值,在光镜下 1 个视野( $\times 100$ )内选取 10 个点,以它与邻近点背景值之差作为该点的灰度值。

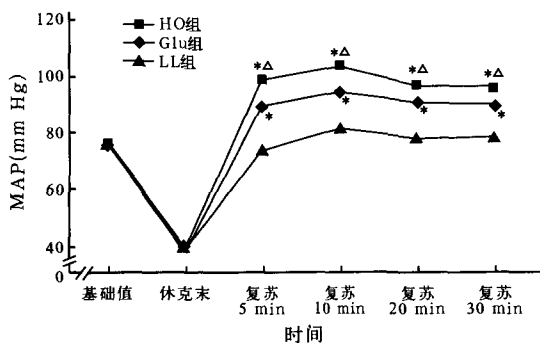
**1.6.4 肠组织病理学观察:**光镜下( $\times 100$ )观察肠黏膜形态,采用 Chiu's 6 级评分法评价肠黏膜损伤程度:0 分为正常;1 分为绒毛顶端上皮间隙增大;

2 分为上皮层和固有层中度分离;3 分为绒毛两侧有大量分离伴有部分绒毛顶端破损;4 分为绒毛破损伴有固有层大量毛细血管暴露;5 分为固有层破坏、出血及溃疡。

1.7 统计学处理:使用 SPSS11.5 统计软件进行统计分析,计量资料采用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组内比较用 *t* 检验,组间比较用单因素方差分析, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组死亡率及液体复苏期各时间点 MAP 变化比较(表 1):液体复苏后 1 h,HO 组、Glu 组和 LL 组的死亡率分别为 0、10%和 20%,与 LL 组和 Glu 组比较,HO 组的死亡率明显降低,差异均有显著性( $P < 0.05$ ),说明携带 HO-1 基因的乳酸乳球菌灌胃后能明显降低大鼠死亡率。图 1 所示,HO 组在液体复苏期(5、10、20 和 30 min)的 MAP 较 LL 组和 Glu 组均明显升高,差异均有显著性( $P < 0.05$ ),这有利于保证足够的组织灌注,增加组织内的血液和血氧供应,可能有较好的抗休克作用。



注:与 LL 组比较: \* $P < 0.05$ ;与 Glu 组比较:  $\Delta P < 0.05$

图 1 各组液体复苏期不同时间点 MAP 的变化

Figure 1 Change of MAP at different time points after fluid resuscitation in each group

2.2 各组肠组织 MPO 活性比较(表 1):HO 组、Glu 组和 LL 组肠组织 MPO 活性比较差异均无显著性( $P > 0.05$ ),说明不同液体复苏对中性粒细胞数量无明显影响。

2.3 各组肠组织 TNF- $\alpha$ 、IL-10 和 HO-1 的灰

表 1 各组肠组织 MPO 活性和 TNF- $\alpha$ 、IL-10、HO-1 灰度值以及 Chiu's 评分的比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of MPO activity, gray levels of TNF- $\alpha$ , IL-10, HO-1 and Chiu's grades in lower intestines in each group( $\bar{x} \pm s$ )

组别	动物数(只)	MPO 活性(U/g)	TNF- $\alpha$ 灰度值	IL-10 灰度值	HO-1 灰度值	Chiu's 评分(分)
HO 组	10	0.16±0.03	38.42±9.98	37.81±13.82*	42.81±12.55* $\Delta$	1.41±0.28* $\Delta$
Glu 组	9	0.17±0.05	37.63±10.35	35.22±12.20*	36.77±9.23*	1.75±0.58
LL 组	8	0.15±0.04	36.52±10.03	6.12±2.16	11.56±5.57	1.93±0.49

注:与 LL 组比较: \* $P < 0.05$ ;与 Glu 组比较:  $\Delta P < 0.05$

度值比较(表 1):与 LL 组比较,HO 组和 Glu 组 IL-10 和 HO-1 灰度值均明显增加,差异均有显著性( $P < 0.05$ ),且 HO 组 HO-1 灰度值较 Glu 组明显增加,差异有显著性( $P < 0.05$ )。各组 TNF- $\alpha$  灰度值比较差异均无显著性( $P > 0.05$ )。

2.4 肠组织病理学变化比较(表 1,彩色插页图 2):肠组织 Chiu's 评分在 LL 组最高,HO 组最低,HO 组与其他两组比较差异均有显著性( $P < 0.05$ )。

3 讨论

有研究表明,HO-1 在失血性休克期具有重要的细胞保护作用,可改善受损器官的功能;而阻断 HO-1 的表达,则可加重受损器官的损害<sup>[7]</sup>,这种保护作用是通过分解血红素使其不能参与氧化作用,或是通过它的 3 个代谢产物的作用来完成的<sup>[12]</sup>。本研究结果显示,若能增加肠道内 HO-1 表达,则可起到很好的肠道保护作用,减少各种肠源性炎症介质释放。而 Glu 和精氨酸等能刺激肠道黏膜细胞分泌 HO-1<sup>[13,14]</sup>;临床试验也证明,危重患者使用(静脉或胃肠道给药)大剂量 Glu 后,能刺激 HO-1 分泌,降低病死率和并发症的发生率<sup>[8]</sup>。根据文献报道,本实验采用的 Glu 剂量(0.75 g/kg)属于大剂量范畴<sup>[9]</sup>,考虑到胃排空时间,选择实验前 6 h 灌胃,因为此时胃内容物正好进入并停留在肠道。

在各种炎症介质中,TNF- $\alpha$  被认为是诱导 SIRS 和 MODS 发生的中心介质和早期介质,是引起 SIRS 和 MODS 发生的始动因素<sup>[15]</sup>,而失血性休克期肠道是释放 TNF- $\alpha$  的主要器官<sup>[16]</sup>。IL-10 是重要的抗炎因子,可以减轻局部和远隔器官的炎症反应,对 TNF- $\alpha$  有潜在的抑制作用,其抗炎作用是通过 HO-1 发挥的,并且两者互为诱导,共同参与抗炎的“正反馈”过程<sup>[17]</sup>。另外,在失血性休克期,活化的中性粒细胞发挥重要的免疫防御功能,但同时大量活化的中性粒细胞也是引起过度应激反应的重要物质,由活化的中性粒细胞激发肠道内 TNF- $\alpha$  等炎症介质的释放,对 SIRS 和 MODS 的发生有重要作用<sup>[18]</sup>。因此,通过检测肠道内 TNF- $\alpha$ 、MPO

(间接反映中性粒细胞数量)、IL-10 和 HO-1 的含量或活性,可以较准确地反映肠道内炎症介质的释放情况,以及炎症反应的程度。本研究结果显示,携带 HO-1 基因的乳酸乳球菌灌胃对失血性休克大鼠有促进其肠道内皮细胞大量合成 HO-1,发挥肠黏膜屏障保护的作用,表现在:①HO 组 Chiu's 评分最低,这与 HO-1 大量分泌和液体复苏期较高的 MAP 有关,有利于维持肠黏膜形态的完整;②各组间肠组织 TNF- $\alpha$  灰度值及 MPO 活性无明显差别,说明失血性休克诱发肠道炎症反应在各组间无明显变化;③在促进抗炎物质释放方面,HO 组的 HO-1 和 IL-10 灰度值较其他两组增加,说明 HO-1 和 IL-10 有利于发挥局部抗炎作用和减少肠源性炎症介质的释放。

本实验中采用的乳酸乳球菌表达系统是目前国际上最常用的食品级 NICE 系统(nisin controlled expression system),被广泛作为载体携带外源性基因的应用<sup>[19]</sup>。本实验室合成了携带 HO-1 基因的乳酸乳球菌,在失血性休克应激情况下具有 HO-1 活性,比单纯使用大剂量 Glu 诱导 HO-1 的作用更明显,为研究 HO-1 的肠道保护效应提供了一种新思路,为未来的药物开发提供了理论依据。

另外,本实验发现,HO-1 在维持 MAP 稳定方面似乎亦有较好效果,因此需要进一步研究 HO-1 对心血管系统的保护作用。

#### 参考文献:

- 1 Wheeler A P, Bernard G R. Treating patients with severe sepsis [J]. *N Engl J Med*, 1999, 340(3): 207-214.
- 2 常建星,陈双,符玉茹,等.大鼠失血性休克复苏早期肠黏膜损伤与修复的形态学观察[J]. *中国危重病急救医学*, 2004, 16(8): 477-480.
- 3 徐杰.危重病患者肠黏膜屏障的变化与肠内营养[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2004, 11(6): 385-387.
- 4 Kirton O C, Windsor J, Wedderburn R, et al. Failure of splanchnic resuscitation in acutely injured trauma patient correlates with multiple organ system failure and length of stay in the ICU [J]. *Chest*, 1998, 113(4): 1064-1069.
- 5 Moncure M, Chen L, Childs E W, et al. Heme oxygenase-1 mRNA expression affects hemorrhagic shock-induced leukocyte adherence [J]. *J Trauma*, 2003, 55(1): 118-125.
- 6 Nakao A, Kimizuka K, Stolz D B, et al. Protective effect of carbon

- monoxide inhalation for cold-preserved small intestinal grafts [J]. *Surgery*, 2003, 134(2): 285-292.
- 7 Zuckerbraun B S, McCloskey C A, Gallo D, et al. Carbon monoxide prevents multiple organ injury in a model of hemorrhagic shock and resuscitation [J]. *Shock*, 2005, 23(6): 527-532.
- 8 Novak F, Heyland D K, Avenell A, et al. Glutamine supplementation in serious illness: a systematic review of the evidence [J]. *Crit Care Med*, 2002, 30(9): 2022-2029.
- 9 Uehara K, Takahashi T, Fujii H, et al. The lower intestinal tract specific induction of heme oxygenase-1 by glutamine protects against endotoxemic intestinal injury [J]. *Crit Care Med*, 2005, 33(2): 381-390.
- 10 吴长毅,庞庆丰,曾因明,等.大鼠血红素加氧酶-1 基因在乳酸乳球菌中的表达 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2006, 26(2): 101-104.
- 11 Sakoda M, Ueno S, Kihara K, et al. A potential role of hyperbaric oxygen exposure through intestinal nuclear factor- $\kappa$ B [J]. *Crit Care Med*, 2004, 32(8): 1722-1729.
- 12 Berberat P O, A-Rahim Y I, Yamashita K, et al. Heme oxygenase-1-generated biliverdin ameliorates experimental murine colitis [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2005, 11(4): 350-359.
- 13 De-Souza D A, Greene L J. Intestinal permeability and systemic infections in critically ill patients: effect of glutamine [J]. *Crit Care Med*, 2005, 33(5): 1125-1135.
- 14 Burrin D G, Davis T A. Proteins and amino acids in enteral nutrition [J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2004, 7(1): 79-87.
- 15 Sobhian B, Jafarmadar M, Redl H, et al. Hemorrhage and resuscitation related alterations in gastrointestinal circulation: effect of a low dose of L-NMMA [J]. *Shock*, 2005, 23(3): 243-247.
- 16 Tani T, Fujino M, Hanasawa K, et al. Bacterial translocation and tumor necrosis factor- $\alpha$  gene expression in experimental hemorrhagic shock [J]. *Crit Care Med*, 2000, 28(11): 3705-3709.
- 17 Philippidis P, Mason J C, Evans B J, et al. Hemoglobin scavenger receptor CD163 mediates interleukin-10 release and heme oxygenase-1 synthesis: antiinflammatory monocyte macrophage responses in vitro, in resolving skin blisters in vivo, and after cardiopulmonary bypass surgery [J]. *Circ Res*, 2004, 94(1): 119-126.
- 18 Shukla A, Hashiguchi N, Chen Y, et al. Osmotic regulation of cell function and possible clinical applications [J]. *Shock*, 2004, 21(5): 391-400.
- 19 Bermudez-Humaran L G, Langella P, Commissaire J, et al. Controlled intra or extracellular production of staphylococcal nuclease and ovine omega interferon in lactococcus lactis [J]. *FEMS Microbiol Lett*, 2003, 224(2): 307-313.

(收稿日期: 2006-12-09)

(本文编辑: 李银平)

#### • 读者 • 作者 • 编者 •

#### 《中国危重病急救医学》杂志稿约说明

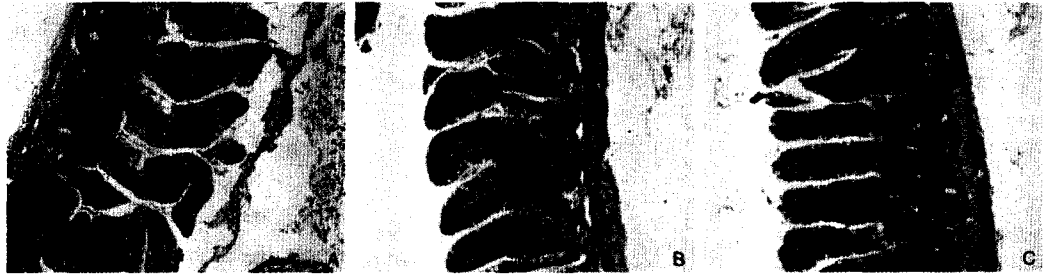
《中国危重病急救医学》杂志稿约刊登在每年的第 1 期上,欢迎广大作者踊跃投稿,投稿请严格按照稿约的要求。同时交付文稿 1 份、单位介绍信或文稿加盖公章、软盘(Word 排版)、审稿费(每篇 40 元)、课题批件复印件,以利稿件审稿过程,提高稿件刊出速度。

本刊对所有来稿均采用同行审稿的方式进行公平、公正地审定。

(本刊编辑部)

## 血红素加氧酶-1重组乳酸乳球菌灌胃对失血性休克大鼠肠黏膜屏障的保护作用

(正文见225页)



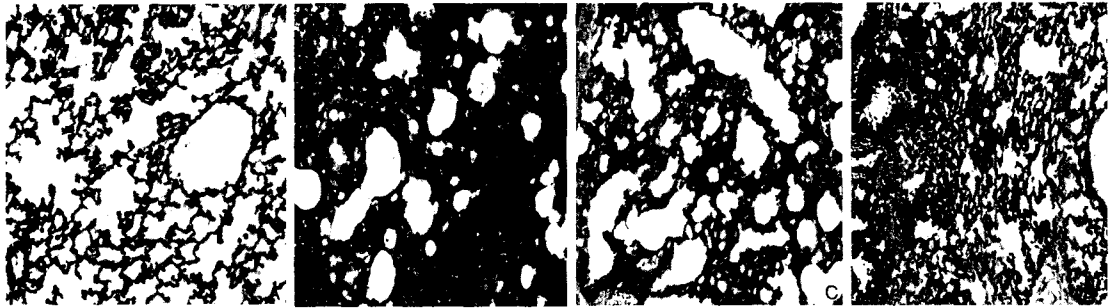
A: LL组; B: Glu组; C: HO组

图2 各组肠组织病理学变化(HE, ×100)

Figure 2 Pathological change of lower intestine tissues in each group (HE, ×100)

## 格列卫对博莱霉素致小鼠肺纤维化的干预作用

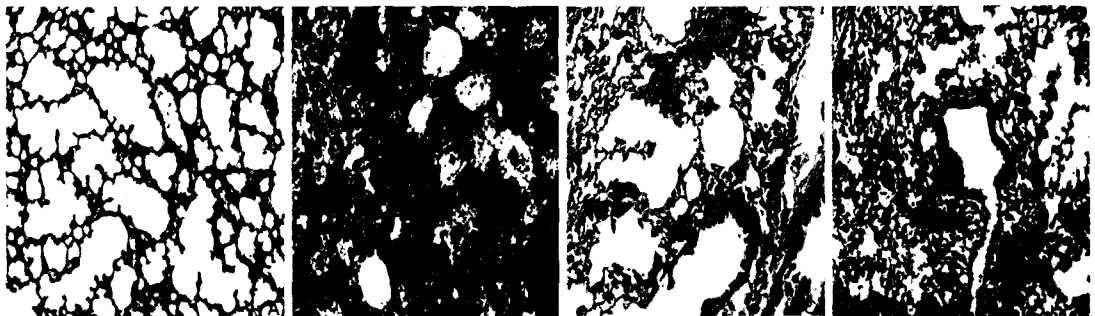
(正文见229页)



A: 对照组; B: 模型组; C: 格列卫组; D: 地塞米松组

图1 各组术后7 d肺组织病理学变化(HE, ×100)

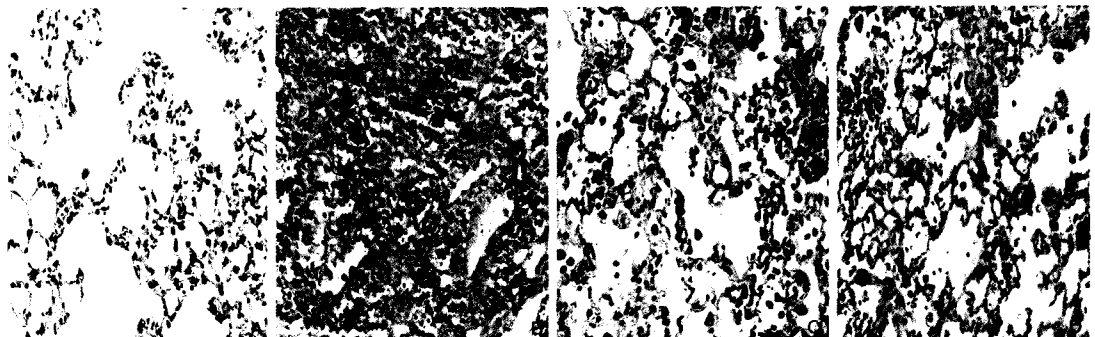
Figure 1 Pathological change of lung tissues on 7 days after operation in each group (HE, ×100)



A: 对照组; B: 模型组; C: 格列卫组; D: 地塞米松组

图2 各组术后14 d肺组织病理学变化(HE, ×100)

Figure 2 Pathological change of lung tissues on 14 days after operation in each group (HE, ×100)



A: 对照组; B: 模型组; C: 格列卫组; D: 地塞米松组

图3 各组术后21 d肺组织病理学变化(Masson, ×200)

Figure 3 Pathological change of lung tissues on 21 days after operation in each group (Masson, ×200)