

• 论著 •

甲泼尼龙和纳洛酮对大鼠肺缺血/再灌注损伤的保护作用研究

张铮 秦海东 徐英 吴海荣 程惠

【摘要】 目的 研究甲泼尼龙、纳洛酮在大鼠肺缺血/再灌注(I/R)损伤中的作用,并探讨其可能机制。
方法 雄性SD大鼠70只,随机均分为假手术组(sham组)、I/R组、甲泼尼龙组(MP组)、纳洛酮组(Na组)、甲泼尼龙联合纳洛酮组(MP+Na组)。术后3h和6h取标本,用钙结合蛋白V-碘化丙啶(Annexin V-PI)双染法、流式细胞仪检测肺组织凋亡细胞并计算凋亡率;用免疫组化及图像分析法观察肺脏核转录因子-κB抑制因子-α(IκB-α)、天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶-3(caspase-3)的表达;计算肺湿/干重(W/D)比值;苏木素-伊红(HE)染色,光镜下观察肺组织病理学变化,电镜下观察肺脏超微结构的改变。**结果** ①6h MP组较I/R组肺脏IκB-α的表达有所增加,差异有统计学意义($P < 0.01$);3h和6h Na组较I/R组肺组织caspase-3表达明显减少,差异有统计学意义(P 均 < 0.05);MP组和Na组3h和6h的细胞凋亡率较I/R组均有所减少(P 均 < 0.01),肺组织的病理形态及超微结构损害均有所减轻。②MP+Na组较MP组、Na组、I/R组肺组织凋亡率、caspase-3表达均有不同程度的减少($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),肺脏IκB-α的表达较6h Na组显著增多($P < 0.05$),肺组织的病理形态及超微结构损害明显减轻,6h较3h减轻更明显。**结论** 甲泼尼龙、纳洛酮分别通过抗炎、减少caspase-3的激活两个不同途径抑制凋亡的发生,早期联合应用有协同效应,更能有效抑制肺组织I/R损伤凋亡的发生,对肺组织有明显的保护作用。

【关键词】 缺血/再灌注损伤,肺; 甲泼尼龙; 纳洛酮; 核转录因子-κB抑制因子; 天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶-3; 细胞凋亡

Protective effect of methylprednisolone and Naloxone on pulmonary ischemia/reperfusion injury in rats
 ZHANG Zheng, QIN Hai-dong, XU Ying, WU Hai-rong, CHENG Hui. Emergency Center, The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210006, Jiangsu, China

【Abstract】 **Objective** To investigate the effect of methylprednisolone (MP) and naloxone (Na) on pulmonary ischemia/reperfusion (I/R) injury in rats and to study its possible mechanism. **Methods** Seventy male Sprague-Dawley (SD) rats were used for reproduction of unilateral lung ischemia/reperfusion (I/R) injury, and they were randomly divided into five groups (14 rats in each group): sham operation group (sham group), I/R group, MP group, Na group, and MP+Na group. Each group was subdivided into two subgroups of 3-hour and 6-hour postinjury. I/R injury was produced by 45 minutes of cross-clamping of the pulmonary artery, followed by 3 hours or 6 hours of reperfusion. Apoptosis rate in lung tissue was assessed by the use of Annexin V-PI with flow cytometry. Expression of IκB-α and caspase-3 in lung tissue were observed by immunohistochemical stain and image analysis. The wet to dry weight (W/D) ratio, the pathological and ultrastructure changes in lung tissue were observed. **Results** ①The expression of IκB-α in lung was obviously lower in I/R group than in 6-hour MP group ($P < 0.01$), while expression of caspase-3 in lung tissue was significantly less intense in 3-hour and 6-hour Na group compared with I/R group (both $P < 0.05$). Apoptosis rate in lung tissue was obviously lower in MP and 3-hour and 6-hour Na group than in I/R group (both $P < 0.01$). The pathological and ultrastructure changes in lung tissue were less intensive. ②Apoptosis rate, caspase-3 of lung tissue were significantly lower in MP+Na group than of 6-hour in MP, Na, I/R groups ($P < 0.05$ or $P < 0.01$) while the expression of IκB-α was higher than of 6-hour Na group. The pathological and ultrastructure change in lung tissue were less more mark in MP+Na group than in other groups. **Conclusion** MP and Na inhibit apoptosis in lung I/R injury by either decreasing the activation of IκB-α or caspase-3. MP and Na when used together in early period of lung I/R injury could exert more effective protection to lung tissue.

【Key words】 pulmonary ischemial; reperfusion injury; methylprednisolone; naloxone; IκB; caspase-3; apoptosis

已明确多种脏器在发生缺血/再灌注(I/R)损

伤时会出现细胞凋亡,由此发生的脏器功能障碍甚至衰竭,临床上称之为I/R损伤,其机制尚未完全明了。随着心肺手术、休克、心肺复苏研究的进展,临床发生心脏、脑、肺的I/R损伤也呈增加趋势。如何

基金项目:江苏省南京市科技发展计划项目(200601056)
 作者单位:210006 南京医科大学附属南京第一医院急诊中心
 作者简介:张铮(1960-),男(汉族),浙江省人,主任医师。

减轻组织 I/R 损伤已成为临床工作者重视的问题。本实验通过建立大鼠肺 I/R 模型,探讨甲泼尼龙、纳洛酮在肺 I/R 损伤中的作用机制。

1 材料与与方法

1.1 实验动物及分组:健康雄性 SD 大鼠 70 只,体重 250~350 g;鼠龄 49~76 d,平均(57.5±4.7)d,由南京医科大学实验动物中心提供,按随机数字表法分为假手术组(sham 组)、I/R 组、甲泼尼龙组(MP 组)、纳洛酮组(Na 组)、甲泼尼龙联合纳洛酮组(MP+Na 组),每组 14 只。观察 I/R 后 3 h 和 6 h 肺组织细胞凋亡的变化。各组间大鼠的体重及鼠龄差异无统计学意义,有可比性。

1.2 肺 I/R 模型的建立:参照 Eppinger 等^[3]的方法加以改进,建立大鼠肺 I/R 模型。I/R 组阻断肺门(包括血管、气管)45 min(观察肺无舒缩为阻断标准)后再开放 3 h 和 6 h(再灌注以肺恢复舒缩为标准);Na 组则在 I/R 前给予纳洛酮 1 mg/kg 腹腔注射;MP 组同期腹腔注射甲泼尼龙 30 mg/kg;MP+Na 组则同时腹腔注射纳洛酮 1 mg/kg、甲泼尼龙 30 mg/kg。各组分别于再灌注后 3 h 和 6 h 取材。

1.3 检测指标及方法

1.3.1 细胞凋亡率测定:收集肺组织单细胞悬液,采用流式细胞仪(FACS Calibur,美国 BD 公司)、钙结合蛋白 V-碘化丙啶(Annexin V-PI)双染法进行检测。在双变量流式细胞仪的散点图上,左下象限显示活细胞,为异硫氰酸荧光素(FITC)-PI-;右上象限是非活细胞,即坏死细胞,为 FITC+PI+;而右下象限为凋亡细胞,为 FITC+PI-。

1.3.2 肺组织天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶-3(caspase-3)、核转录因子-κB 抑制因子-α(IκB-α)的表达:caspase-3、IκB-α 兔多克隆抗体均购自美国 Santa Cruz 公司,二步法免疫组化试剂盒购自武汉博士德生物技术有限公司。显微镜下用 LOGENE I 医学图像处理系统测量吸光度(A)值。

1.3.3 肺组织湿/干重(W/D)比值测定:取左肺组织称湿重,70℃烤 24 h 至恒重后称干重,计算肺组织 W/D 比值。

1.3.4 肺组织病理学观察:取左下肺小块组织,包埋、切片,苏木素-伊红(HE)染色,光镜下观察。同时取 1 mm×1 mm×1 mm 大小肺组织,用体积分数为 2.5%的戊二醛固定、洗涤,用质量分数为 1%的锇酸后固定,梯度丙酮脱水,包埋、切片,醋酸铀-枸橼酸铅复染,透射电镜下观察肺组织超微结构变化。

1.4 统计学处理:用 Stata 7.0 软件进行统计学分

析。计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,各组间均数比较用方差分析,组间两两比较用 Scheffe 法检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肺组织 W/D 比值(表 1):3 h 和 6 h I/R 组较 sham 组 W/D 比值明显增加(P 均 <0.01);6 h 各干预组较 I/R 组 W/D 比值减轻(P 均 <0.01),且 MP+Na 组较 MP 组减轻更明显($P<0.01$)。

表 1 甲泼尼龙或纳洛酮对肺组织 W/D 比值和细胞凋亡率的影响($\bar{x}\pm s, n=7$)

组别	W/D 比值		凋亡率(%)	
	3 h	6 h	3 h	6 h
sham 组	4.886±0.441	4.666±0.802	2.10±1.14	2.17±1.51
I/R 组	6.204±0.337 ^a	6.810±0.431 ^a	20.91±3.69 ^a	18.04±2.57 ^a
MP 组	5.279±0.241	5.391±0.449 ^c	12.85±2.61 ^{ac}	9.15±1.48 ^{ac}
Na 组	5.340±0.297	5.249±0.367 ^c	14.08±2.71 ^{ac}	13.38±3.25 ^{ac}
MP+Na 组	5.181±0.404 ^d	4.998±0.466 ^{ce}	5.93±1.98 ^{acde}	3.52±0.47 ^{acde}

注:与 sham 组同期比较,^a $P<0.01$;与 I/R 组同期比较,^c $P<0.01$;与 MP 组同期比较,^d $P<0.05$,^e $P<0.01$;与 Na 组同期比较,^a $P<0.01$

2.2 肺组织细胞凋亡率(表 1):I/R 组 3 h 和 6 h 较 sham 组细胞凋亡率明显增加(P 均 <0.01);各干预组细胞凋亡率较 I/R 组均明显降低,以 MP+Na 组最明显($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

2.3 肺组织 IκB-α 表达(表 2,彩色插图 1):IκB-α 蛋白阳性反应产物呈棕黄色,主要分布在胞质中,阳性细胞主要为肺泡上皮细胞、支气管黏膜上皮细胞、血管内皮细胞。3 h 和 6 h I/R 组、Na 组较 sham 组 IκB-α 表达明显减少(P 均 <0.01);与 I/R 组比较,MP+Na 组 IκB-α 表达 3 h 和 6 h 有所增多,6 h MP 组表达亦有所增多,差异均有统计学意义(P 均 <0.01),而 Na 组表达增加不明显,6 h MP+Na 组较 Na 组肺组织 IκB-α 的表达增加明显($P<0.05$)。

表 2 甲泼尼龙或纳洛酮对肺组织 IκB-α 和 caspase-3 表达的影响($\bar{x}\pm s, n=7$) A 值

组别	IκB-α 表达		caspase-3 表达	
	3 h	6 h	3 h	6 h
sham 组	0.085±0.011	0.078±0.012	0.055±0.011	0.061±0.010
I/R 组	0.047±0.009 ^a	0.034±0.008 ^a	0.139±0.010 ^a	0.131±0.047 ^a
MP 组	0.065±0.010	0.059±0.011 ^c	0.131±0.009 ^a	0.125±0.011 ^a
Na 组	0.052±0.006 ^a	0.049±0.005 ^a	0.113±0.014 ^{ab}	0.105±0.012 ^{ab}
MP+Na 组	0.073±0.009 ^c	0.071±0.006 ^{cd}	0.088±0.010 ^{ac}	0.080±0.009 ^{cecd}

注:与 sham 组同期比较,^a $P<0.01$;与 I/R 组同期比较,^b $P<0.05$,^c $P<0.01$;与 MP 组同期比较,^c $P<0.01$;与 Na 组同期比较,^d $P<0.05$

2.4 肺组织 caspase-3 表达(表 2, 彩色插页图 2): caspase-3 蛋白阳性反应产物呈棕黄色, 主要分布在胞质中, 阳性细胞主要为肺泡上皮细胞、支气管黏膜上皮细胞、血管内皮细胞。3 h 和 6 h I/R 组较 sham 组肺组织 caspase-3 表达明显增多(P 均 < 0.01); Na 组和 MP+Na 组 caspase-3 表达均较 I/R 组明显减少, 以 MP+Na 组最为明显($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), MP 组与 Na 组比较差异无统计学意义。

2.5 肺组织病理学观察

2.5.1 光镜下观察(彩色插页图 3): I/R 组光镜下观察见肺泡结构破坏、塌陷、消失, 肺泡间隔增宽且肺泡间隔有大量的炎性细胞浸润, 肺泡腔内有渗液、红细胞及炎性细胞, 少量纤维组织增生, 6 h 较 3 h 更为严重。MP、Na 和 MP+Na 组肺泡结构损害、肺泡间隔轻度增宽, 炎性细胞浸润较 I/R 组明显减轻, 肺泡腔内偶有红细胞及炎性细胞渗出, 无纤维组织增生, 6 h 较 3 h 稍有减轻。

2.5.2 电镜下观察: I/R 组电镜下观察见肺泡 II 型细胞微绒毛减少, 胞质疏松, 线粒体肿胀, 部分线粒体嵴消失呈空泡变性, 板层小体数目减少, 排空增多; I 型细胞扁平, 染色质凝集, 胞质空泡化; 血管内皮细胞肿胀, 核染色质聚集靠边, 内皮细胞间隙增大, 基底膜空泡化, 出现断裂分层。MP、Na 和 MP+Na 组血管内皮细胞轻度肿胀, 基底膜完整, 肺泡 I、II 型细胞结构正常, 细胞核染色质边集, 线粒体呈圆形或卵圆形, 嵴较清楚, 微绒毛较完整, 板层小体结构较完整, 少数线粒体轻度肿胀。

3 讨论

有研究表明, 在肺 I/R 损伤中, 细胞凋亡参与了肺 I/R 损伤的病理生理过程, 可导致肺功能不全, 与其损伤的严重程度有一定相关性^[4]。本研究结果发现, I/R 组细胞凋亡率随着时间的延长而明显增加, 3 h 达高峰, 6 h 有所下降, 但 W/D 比值却有所增加, 也就是说早期肺组织损伤一定程度上取决于细胞凋亡率的高低, 而肺功能不全的发生又和肺组织损伤程度密切相关。

1972 年, Kerr 等^[5]阐明了作为与有丝分裂相对应的过程, 生理性的细胞清除对调节组织动力学的重要性, 并首次提出了细胞凋亡的概念, 他认为细胞凋亡受多基因严格调控, 主要表现为以 DNA 发生特异性的片段化断裂、核固缩、胞膜内陷、皱缩、包裹胞质形成凋亡小体为特征。甲泼尼龙属于糖皮质激素类, 在抗炎、免疫抑制等方面起了十分重要的作用。有研究表明, 糖皮质激素类能明显下调核转录

因子- κ B(NF- κ B)的蛋白表达, 上调 I- κ B 的表达, 发挥抗炎作用, 减轻急性肺损伤程度^[6-7]。I- κ B 作为 NF- κ B 上游启动因子, 是炎症反应的一个重要信号转导分子, 能诱导多种炎症因子的表达和细胞凋亡^[8]。Ishiyama 等^[9]在对同源大鼠肺移植的研究中发现, NF- κ B 的激活是肺 I/R 损伤炎症反应和凋亡两条途径的中枢, 对供肺采用基因转染抑制 I- κ B 的活化, 其再灌注后 24 h 的氧饱和度和肺 W/D 比值、中性粒细胞浸润等与不用者有显著差别, 且活化的 NF- κ B 和凋亡细胞在再灌注 2 h 明显减少。本研究发现, MP 组较 I/R 组肺组织 I κ B- α 表达增多, W/D 比值有所下降, 提示甲泼尼龙可通过抑制肺组织 I κ B- α 活化, 减轻肺组织损伤程度。纳洛酮作为内源、非特异性阿片受体阻断剂, 可通过一系列病理生理机制, 包括稳定溶酶体膜、改善微循环、降低内皮素和肿瘤坏死因子水平等作用, 从而保护神经细胞、心肌细胞等^[10-12]。

Caspase-3 是细胞凋亡程序中的一类关键同源半胱氨酸蛋白酶, 扮演着凋亡执行者的核心角色, 在天门冬氨酸残基后裂解靶蛋白, 引起细胞凋亡的发生^[13]。高俊凤等^[14]在大鼠脑 I/R 损伤研究中发现, 短暂的脑缺血可导致海马区 caspase-3 表达增加, 凋亡神经元增多, 而 caspase-3 的激活与神经元凋亡相关, 纳洛酮可抑制海马区 caspase-3 表达, 减少神经元凋亡。Quadri 等^[15]采用随机、双盲方法对大鼠的移植肺在保存 6 h 和 12 h 后加入 caspase 抑制剂, 结果发现再灌注后肺组织凋亡较正常对照组明显减少, 肺功能显著改善。本研究中 Na 组较 I/R 组肺组织 caspase-3 表达减少, W/D 比值有所下降, 提示纳洛酮可能通过抑制 caspase-3 的激活, 保护肺组织。同时, 在大鼠肺 I/R 损伤中, MP+Na、MP 和 Na 组肺组织细胞凋亡率较 I/R 组均有所降低; 早期联合应用甲泼尼龙和纳洛酮, 不仅能使肺组织 I κ B- α 的表达明显增加, 而且肺组织 caspase-3 的表达明显减少, 肺组织病理观察及超微结构损伤明显减轻。我们推测甲泼尼龙、纳洛酮早期联合给药可以分别从炎症、凋亡通路两个不同途径抑制肺组织凋亡的发生, 具有明显的协同效应, 有效减轻了肺组织损伤。

综上所述, 甲泼尼龙、纳洛酮作为临床危重病的常用药物, 对减轻肺 I/R 损伤、改善体外循环和肺移植患者术后的肺功能、降低病死率、减轻医疗费用具有重要的意义, 本研究为其在临床危重症患者的广泛应用提供了一定的理论依据, 有望成为重要的临床手段之一。

参考文献

[1] Padosch S A, Popp E, Vogel P, et al. Altered protein expression levels of Fas/CD95 and Fas ligand in differentially vulnerable brain areas in rats after global cerebral ischemia [J]. *Neurosci Lett*, 2003, 338(3): 247-251.

[2] McCully J D, Wakiyama H, Hsieh Y J, et al. Differential contribution of necrosis and apoptosis in myocardial ischemia reperfusion injury [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2004, 286(5): H1923-1935.

[3] Eppinger M J, Deeb G M, Bolling S F, et al. Mediators of ischemia-reperfusion injury of rat lung [J]. *Am J Pathol*, 1997, 150(5): 1773-1784.

[4] Fischer S, Maclean A, Liu M, et al. Dynamic changes in apoptotic and necrotic cell death correlate with severity of ischemia-reperfusion injury in lung transplantation [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, 162(5): 1932-1939.

[5] Kerr J F, Wyllie A H, Currie A R. Apoptosis; a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics [J]. *Br J Cancer*, 1972, 26(4): 239-257.

[6] 尹文, 虎晓岷, 袁静, 等. 急性肺损伤核因子- κ B 的活性变化及糖皮质激素的干预研究 [J]. *中国急救医学*, 2002, 22(9): 497-498.

[7] 林丽娜, 王万铁, 徐正枋, 等. 地塞米松对家兔失血性休克/再灌注损伤的保护作用 [J]. *中国危重病急救医学*, 2001, 13(6): 362-364.

[8] Schmidt C, Peng B, Li Z, et al. Mechanisms of proinflammatory cytokine-induced biphasic NF- κ B activation [J]. *Mol Cell*, 2003, 12(5): 1287-1300.

[9] Ishiyama T, Dharmarajan S, Hayama M, et al. Inhibition of nuclear factor kappaB by IkappaB superrepressor gene transfer ameliorates ischemia-reperfusion injury after experimental lung transplantation [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2005, 130(1): 194-201.

[10] Lee M H, Kim H, Lim B V, et al. Naloxone potentiates treadmill running-induced increase in c-Fos expression in rat hippocampus [J]. *Life Sci*, 2003, 73(24): 3139-3147.

[11] Wollemann M, Benyhe S. No-nopioid actions of opioid peptides [J]. *Life Sci*, 2004, 75(3): 257-270.

[12] 汤晓琴, 赵建洪, 张正义, 等. 纳洛酮对急性缺血/再灌注心肌细胞 Bcl-2 蛋白和肿瘤坏死因子- α 表达的影响 [J]. *中国危重病急救医学*, 2005, 17(7): 430-432.

[13] Hayashi T, Sakurai M, Abe K, et al. Apoptosis of motor neurons with induction of caspases in spinal cord after ischemia [J]. *Stroke*, 1998, 29(5): 1007-1012.

[14] 高俊凤, 丁新生, 吴祖舜. 大鼠脑缺血再灌注后 Caspase-3 的表达及纳洛酮的影响 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2004, 24(1): 77-79.

[15] Quadri S M, Seqall L, de Perrot M, et al. Caspase inhibition improves ischemia-reperfusion injury after lung transplantation [J]. *Am J Transplant*, 2005, 5(2): 292-299.

(收稿日期: 2007-07-28 修回日期: 2008-01-10)
(本文编辑: 李银平)

• 启事 •

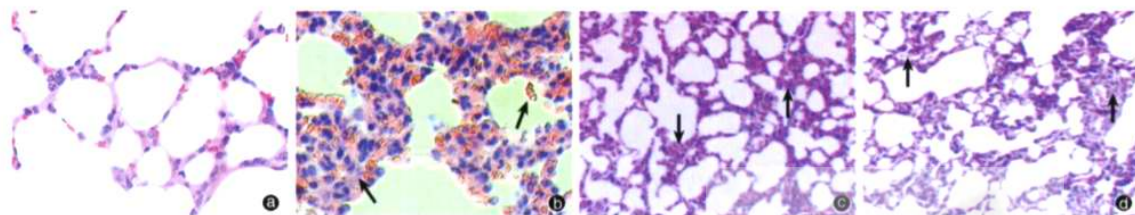
2006 年科技部《中国科技期刊引证报告》(核心版)中
各医药学类期刊影响因子较高的前 5 种期刊排序表

2007 年 11 月中国科技信息研究所公布了 2006 年度中国科技论文统计与分析结果,
其中医药学类影响因子较高的 5 种期刊分别如下。

学科	排序	期刊名称	影响因子	学科	排序	期刊名称	影响因子	学科	排序	期刊名称	影响因子
预防医学与卫生学类	1	中华流行病学杂志	1.299	基础医学类	1	中华医院管理杂志	1.459	中医学类	1	中国中西医结合急救杂志	0.874
	2	中华结核和呼吸杂志	1.171	学、医学综合类	2	中国危重病急救医学	1.285	与中药学类	2	中国中西医结合杂志	0.837
	3	中华预防医学杂志	0.947		3	中华医学杂志	0.938		3	中国中药杂志	0.634
	4	中国地方病学杂志	0.899		4	中国免疫和疫苗	0.852		4	中西医结合学报	0.598
	5	中华传染病杂志	0.889		5	中华麻醉学杂志	0.806		5	中草药	0.558
药理学类	1	药物不良反应杂志	0.935	临床医学类	1	中华医院感染学杂志	1.350	保健医学类	1	中国康复	1.242
	2	药学报	0.776		2	中华检验医学杂志	1.146		2	中国康复理论与实践	0.918
	3	ACTA PHARMACOLOGICA SINICA	0.743		3	中华感染与化疗杂志	0.875		3	中国物理医学与康复杂志	0.843
	4	中国药理学通报	0.721		4	中华急诊医学杂志	0.774		4	中华老年医学杂志	0.628
	5	药物流行病学杂志	0.667		5	中华皮肤科杂志	0.612		5	中国康复医学杂志	0.581
妇产科学类	1	中华儿科杂志	1.652	护理学类	1	中华护理杂志	1.861	神经病学、精神病学类	1	中华神经外科杂志	1.372
	2	中华妇产科杂志	1.101		2	中国护理管理	1.050		2	中国临床心理学杂志	0.985
	3	实用儿科临床杂志	0.847		3	护理管理杂志	0.907		3	中华精神科杂志	0.956
	4	中华围产医学杂志	0.643		4	中国实用护理杂志	0.798		4	中国行为医学科学	0.876
	5	中国实用儿科杂志	0.630		5	护理学杂志	0.703		5	中华神经科杂志	0.798
口腔医学类	1	中华口腔医学杂志	0.973	内科学类	1	中华心血管病杂志	1.308	外科学类	1	中华骨科杂志	1.478
	2	华口腔颌面外科杂志	0.533		2	中华糖尿病杂志	1.283		2	中国修复重建外科杂志	1.120
	3	华西口腔医学杂志	0.416		3	中华肝病杂志	1.200		3	中华泌尿外科杂志	1.027
	4	上海口腔医学	0.408		4	中华肾脏病杂志	1.096		4	中国实用外科杂志	1.023
	5	口腔正畸学	0.396		5	中华内分泌代谢杂志	1.087		5	中华外科杂志	0.924
眼耳鼻喉咽喉学类	1	中华耳鼻咽喉头颈外科杂志	1.097	肿瘤学类	1	中华肿瘤杂志	1.217	军事与特种医学类	1	中华放射学杂志	1.174
	2	国际眼科杂志	0.993		2	中华放射肿瘤学杂志	1.047		2	中国超声影像学杂志	1.007
	3	中华眼科杂志	0.807		3	癌症	0.778		3	介入放射学杂志	0.743
	4	眼科新进展	0.579		4	中国肺癌杂志	0.410		4	中华核医学杂志	0.604
	5	中华眼底病杂志	0.520		5	肿瘤	0.429		5	中国超声医学杂志	0.594

全氟化碳腹腔注射对内毒素致急性肺损伤大鼠预防作用的实验研究

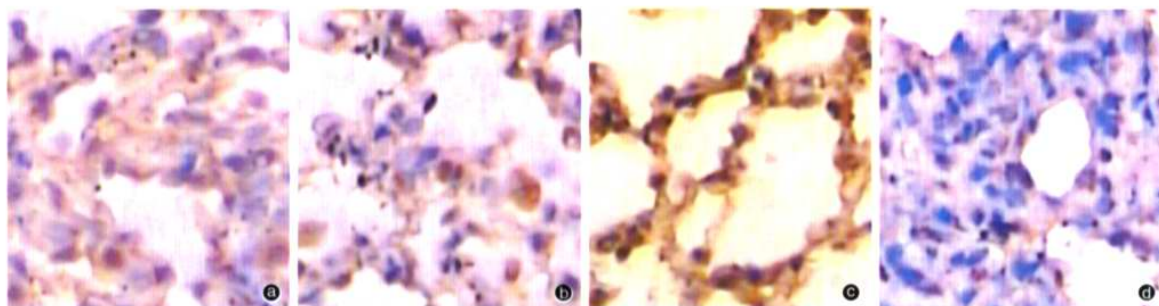
(正文见100页)



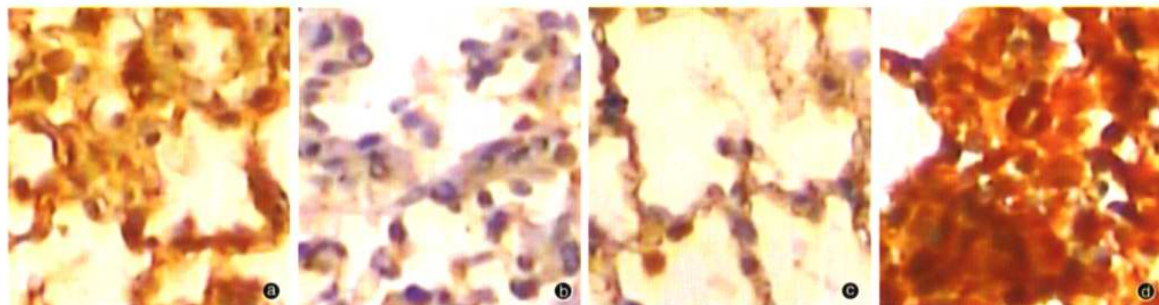
①:NC组($\times 400$); ②:LPS组6 h,箭头示炎性细胞浸润,肺泡内出血($\times 400$);
③:LPS组6 h,箭头示肺泡间质炎性细胞浸润($\times 100$); ④:预防组6 h,箭头示肺泡间质炎性细胞浸润($\times 100$)
图1 ALI大鼠肺组织病理学结构变化(HE)

甲泼尼龙和纳洛酮对大鼠肺缺血/再灌注损伤的保护作用研究

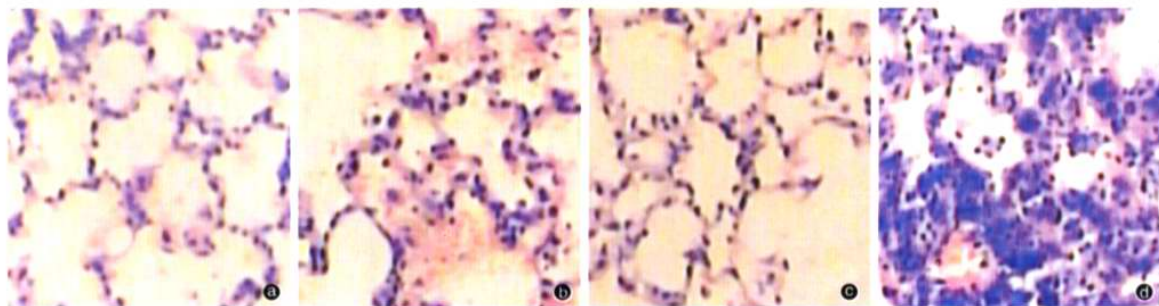
(正文见104页)



①:MP组; ②:Na组; ③:MP+Na组; ④:I/R组
图1 I/R组和各干预组大鼠肺组织Annexin V-PI表达($\times 200$)



①:MP组; ②:Na组; ③:MP+Na组; ④:I/R组
图2 I/R组和各干预组大鼠肺组织caspase-3表达($\times 200$)



①:MP组; ②:Na组; ③:MP+Na组; ④:I/R组
图3 光镜下观察I/R组和各干预组肺组织病理学改变(HE, $\times 100$)