

## · 论著 ·

# 基质金属蛋白酶-2 及其抑制物-2 在高氧致慢性肺疾病新生大鼠肺组织中的动态变化及意义

刘雪雁 薛辛东

**【摘要】** 目的 探讨基质金属蛋白酶-2(MMP-2)及其抑制物-2(TIMP-2)mRNA 和蛋白在高氧致慢性肺疾病(CLD)新生大鼠肺组织中的动态表达规律以及在 CLD 发生中的作用和意义。方法 足月新生大鼠出生后 12 h 内分别持续吸入 0.90~0.95 的高氧或空气,于 1、3、7、14 和 21 d 取肺组织进行苏木素-伊红(HE)染色,辐射状肺泡计数(RAC);用免疫组化和逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)方法分别检测肺组织 MMP-2 和 TIMP-2 的蛋白及 mRNA 表达。结果 病理观察高氧组早期炎症反应,7 d 出现肺泡发育阻滞,最终纤维化;在 7 d 时高氧组 RAC 值较空气组降低( $P < 0.05$ ),14 d 和 21 d 的差异更为显著( $P$  均  $< 0.01$ );在高氧暴露 3 d 时,MMP-2 的蛋白和 mRNA 表达均较空气组增强( $P < 0.05$  和  $P < 0.01$ ),14 d 时 MMP-2 蛋白表达减弱( $P < 0.05$ ),而 mRNA 水平两组间差异无统计学意义;TIMP-2 的蛋白和 mRNA 表达在两组中各时间点比较差异均无统计学意义。结论 高氧暴露后,肺组织中 MMP-2/TIMP-2 表达失衡,使细胞外基质降解异常,可能是高氧致肺早期炎症性损伤和最终肺间质纤维化及发育障碍的机制之一。

**【关键词】** 新生大鼠; 高氧; 肺疾病,慢性; 基质金属蛋白酶-2; 基质金属蛋白酶抑制物-2

**The changes and effects of metalloproteinase-2 and tissue inhibitors of metalloproteinase-1 protein and mRNA expression in the lung tissue of neonatal rats with chronic lung disease induced by hyperoxia** LIU Xue-yan, XUE Xin-dong. Department of Pediatrics, The Shengjing Affiliated Hospital, China Medical University, Shenyang 110004, Liaoning, China

Corresponding author: LIU Xue-yan (Email: xdxue@163.com)

**【Abstract】** **Objective** To investigate the dynamic changes and the effects of metalloproteinase-2 (MMP-2) and tissue inhibitors of metalloproteinase-2 (TIMP-2) mRNA in lungs of neonatal rats after inhaling high concentration of oxygen. **Methods** Full-term newborn rats were continuously exposed to oxygen (0.90 - 0.95) or room air (0.21O<sub>2</sub>) within 12 hours after birth. Lung histological study with hematoxylin-eosin staining (HE) and radical alveolar counts (RAC) were performed; the changes in MMP-2 and TIMP-2 protein and mRNA expression were measured by immunohistochemistry and reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) on 1, 3, 7, 14 and 21 days in hyperoxia groups and air inhalation controls. **Results** Compared with air inhalation controls, inflammation response was seen in early stage, the arrest of lung development was evident after 7 days of oxygen exposure, finally resulting in interstitial fibrosis; RAC began to decrease from 7 days in hyperoxia rats compared to air inhalation controls ( $P < 0.05$ ), more so on 14 days and 21 days (both  $P < 0.01$ ); MMP-2 protein and mRNA expression were higher on 3 days ( $P < 0.05$  and  $P < 0.01$ ), and protein decreased on 14 days ( $P < 0.05$ ), while mRNA didn't change; the expression of TIMP-2 protein and mRNA showed no change all the time. **Conclusion** With prolonged hyperoxia, the balance of MMP-2/ TIMP-2 can not be maintained. Collagen breakdown is disturbed, which may lead to lung inflammatory injury in early stage and then collagen deposition in lung interstitium and lung development is arrested resulting in chronic lung disease.

**【Key words】** neonatal rat; hyperoxia; chronic lung disease; metalloproteinase-2; tissue inhibitors of metalloproteinase-2

随着机械通气的广泛开展、早产儿管理技术的日益提高及肺表面活性物质的普遍应用,早产儿,尤其是超低出生体重儿的存活率有了明显提高。但随之而来,因长时间吸入高氧或机械通气而导致的慢

性肺疾病(chronic lung disease, CLD)却成为当今小儿致残的主要疾病之一。CLD 是以肺发育受阻和肺间质纤维化为主要病理改变,细胞外基质(extracellular matrix, ECM)及其重塑在其中具有重要作用<sup>[1]</sup>。基质金属蛋白酶(MMPs)是一组蛋白水解酶,主要功能是降解 ECM 的多种蛋白成分,涉及发育、组织炎症和肺损伤等过程。本研究中采用高氧致新生大鼠 CLD 模型,通过免疫组化、逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)方法检测肺组织 MMP-2 及其抑制

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30440056)

作者单位:110004 辽宁沈阳,中国医科大学附属盛京医院儿科

通讯作者:薛辛东,Email: xdxue@163.com

作者简介:刘雪雁(1973-),女(汉族),河北省人,医学博士,副教授,副主任医师。

物(TIMP-2)的蛋白和 mRNA 表达,探讨 MMP-2/TIMP-2 降解系统在高氧致新生大鼠 CLD 不同时期中的作用和意义。

1 材料与方法

1.1 动物模型制备:出生 12 h 内的 Wistar 大鼠,每窝鼠仔按吸入氧浓度(FiO<sub>2</sub>)的不同随机分为空气对照组和高氧实验组。高氧组 FiO<sub>2</sub> 0.90~0.95,持续 21 d;空气组置于同一室内空气中(FiO<sub>2</sub> 0.21),饲养条件与高氧组相同。

1.2 标本采集:于实验后 1、3、7、14 和 21 d 分别从两组中取 5 只大鼠,腹腔注射体积分数为 10%的水合氯醛(300 mg/kg)麻醉。开胸取左肺,用体积分数为 4%的多聚甲醛固定,石蜡包埋,常规制备 4 μm 厚的肺组织切片,苏木素-伊红(HE)染色和免疫组化染色;右肺用冷生理盐水冲洗,-80 °C 保存待检。

1.3 肺组织病理改变及辐射状肺泡计数(RAC):RAC 指呼吸性细支气管中心至最近纤维隔(或胸膜)垂直线上的肺泡数目<sup>[2]</sup>。于 100 倍光镜下观察 HE 染色切片,每张切片计数 10 次,取平均值,用于评估肺发育程度。

1.4 用免疫组化技术检测肺组织中 MMP-2 和 TIMP-2 的蛋白表达:切片常规脱蜡后,用质量分数为 3%的过氧化氢溶液封闭过氧化物酶,微波修复,山羊血清封闭,分别滴加 MMP-2 和 TIMP-2 的兔抗大鼠 IgG(浓度 1:150 和 1:100),生物素标记的山羊抗兔的 IgG 及链酶素-亲和素-抗生物素蛋白-过氧化物酶(SABC),3,3'-二氨基联苯胺(DAB)显色。阴性对照除了用磷酸盐缓冲液(PBS)替代一抗外,所有步骤相同。以细胞质中有棕黄色颗粒沉着为阳性细胞。MMP-2 和 TIMP-2 的兔抗大鼠 IgG、即用型 SABC 及 DAB 显色剂均购自武汉博士德生物制品公司。每个时间点各组选取 5 张切片,每张选取 5 个视野,固定窗口面积,用图像分析系统测定样品的平均灰度值,值越低说明蛋白表达信号越强。

1.5 RT-PCR 检测肺组织中 MMP-2 和 TIMP-2 的 mRNA 表达:①总 RNA 提取:按照 TRIzol 总 RNA 提取试剂(美国 Promega 公司)说明书要求进行操作。②逆转录合成互补 DNA(cDNA)第一链。③PCR 扩增:在 25 μl 反应体系中,分别加入 cDNA、焦碳酸二乙酯(DEPC)水、10×Buffer 缓冲液、三磷酸脱氧核糖核苷(dNTPs)各 2.5 mmol/L, Taq DNA 聚合酶(5 U/μl),MMP-2 引物扩增片断长度为 307 bp,上游 5'-TCA ACG GTC GGG AAT ACA-3',下游 5'-CCC ACA GTG GAC ATA

GCG-3';TIMP-2 引物扩增片断长度为 265 bp,上游 5'-CCA AAG CAG TGA GCG AGA A-3',下游 5'-GTG TCC CAG GGC ACA ATA A-3'。MMP-2 扩增条件:94 °C 3 min,94 °C 45 s,52 °C 1 min,72 °C 1 min,30 个循环后 72 °C 7 min;TIMP-2 扩增条件:94 °C 3 min,94 °C 45 s,52 °C 1 min,72 °C 1 min,28 个循环后 72 °C 7 min。④产物分析:扩增产物经质量分数为 2%的琼脂糖凝胶电泳,溴化乙锭染色,紫外线灯下观察并拍照,用美国 Kodak 1D 型凝胶成像系统及分析系统进行电泳条带分析。以目标产物与 β-actin 的吸光度(A)值比值来表示 mRNA 表达水平。

1.6 统计学分析:用 SPSS 10.0 统计软件分析,数据用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,两样本均数比较用 t 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:空气组 1 d 时肺组织在呼吸性细支气管和终末囊泡壁出现小而浅的原始肺泡,形态不规则,肺泡间隔较厚;高氧组在高氧暴露 1 d 后与空气组无明显差异。空气组 3 d 时终末气腔减少,数量渐增多,肺泡间隔渐薄;高氧组可见小血管扩张、充血,肺泡腔内或间隔少量出血,以中性粒细胞为主的渗出、间质内细胞增多。空气组 7 d 时肺泡形态较规则,大小较均匀;高氧组 7 d 时仍可见肺出血、水肿,炎性细胞浸润,间质细胞增加,并出现终末气腔扩张、小肺泡数量减少、肺泡分隔减少等。空气组 14 d 和 21 d 时仍呈进行性肺泡化(彩色插图 1);高氧组间质细胞明显增多,间隔增宽,小灶或多灶状实变,肺组织正常结构破坏,且终末气腔扩张更为明显,小肺泡数量更少(彩色插图 2)。

2.2 肺 RAC 值的动态变化(表 1):空气组 RAC 值随着日龄而呈逐渐增加趋势,7 d 和 14 d 较前一时间点增高明显(P<0.05 和 P<0.01),21 d 时增高减慢;高氧暴露后 RAC 先呈增高趋势,7 d 时已开始逐渐下降,但各时间点与前一时间点比较差异均无统计学意义(P 均>0.05)。7 d 后两组间比较差异有统计学意义(P<0.05 或 P<0.01)。

表 1 高氧与空气组大鼠肺 RAC 值的动态变化( $\bar{x} \pm s, n=10$ ) 个

组别	1 d	3 d	7 d	14 d	21 d
空气组	4.50±1.00	5.00±1.22	6.64±0.80 <sup>a</sup>	8.68±0.92 <sup>b</sup>	9.25±0.97
高氧组	4.44±0.88	5.72±1.64	5.37±1.58 <sup>c</sup>	4.14±1.54 <sup>d</sup>	4.11±1.05 <sup>d</sup>

注:与本组前一时间点比较,<sup>a</sup>P<0.05,<sup>b</sup>P<0.01;与空气组同期比较,<sup>c</sup>P<0.05,<sup>d</sup>P<0.01

**2.3 肺组织 MMP-2 和 TIMP-2 的蛋白表达变化** (表 2, 彩色插图 3~6): MMP-2 在空气组肺组织中的表达部位主要在气道上皮细胞、肺泡上皮细胞、基底膜和血管内皮细胞, 肺泡巨噬细胞也有弱阳性表达, 其表达呈逐渐增高趋势 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ); 在高氧暴露 3 d 时 MMP-2 的表达较空气组增强 ( $P < 0.05$ ), 14 d 则减弱 ( $P < 0.05$ )。TIMP-2 在间质细胞、基底膜、血管内皮细胞、肺泡巨噬细胞、气道上皮细胞和肺泡上皮细胞均有表达, 以气道上皮细胞及其基底膜的表达更强。TIMP-2 在空气组随日龄增加无明显变化, 与高氧组比较差异无统计学意义 ( $P$  均  $> 0.05$ )。

**2.4 肺组织 MMP-2 和 TIMP-2 的 mRNA 表达变化** (表 3): MMP-2 mRNA 在空气组随日龄呈增加趋势 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ); 高氧组 3 d 和 7 d 大鼠肺组织 MMP-2 mRNA 表达均较空气组明显增加 ( $P$  均  $< 0.01$ ), 14 d 后两组比较差异无统计学意义 ( $P$  均  $> 0.05$ )。TIMP-2 mRNA 表达在空气组各时间点无明显变化, 且与高氧组比较差异亦无统计学意义 ( $P$  均  $> 0.05$ )。

**3 讨论**

CLD 是早产儿的主要肺部远期合并症, 发病率有增高趋势, 但其病因和发病机制未完全阐明, 目前仍无有效的监控和防治手段。研究认为, CLD 的病因包括发育不成熟、氧中毒、高气压或容量伤、感染等多种因素, 但最终结局是成纤维细胞增生、ECM 沉积、肺组织纤维化<sup>[3]</sup>。我们在动态观察高氧持续作用新生大鼠后的肺组织病理学改变时发现, 早期有出血、水肿, 炎性细胞渗出等炎症改变, 随高氧暴露时间的延长, 后期出现肺间隔增宽、间质增生、肺组

织纤维化。另外, 正常新生鼠肺发育是由形态不规整、体积大、数目少的简单囊泡转化成体积小、数目多、规整肺泡的过程, RAC 作为评价肺泡发育程度的重要指标, 在正常新生鼠肺中呈逐渐增加趋势; 而高氧暴露中的新生大鼠 7 d 时已出现了 RAC 减少, 随高氧暴露时间的延长, RAC 值较同期空气组大鼠显著降低, 说明肺泡化降低, 肺发育受到阻滞。这与近年来国外学者提出的肺发育停滞是 CLD 的新特征<sup>[1]</sup>相吻合。

肺内 ECM 的成分主要包括胶原蛋白、弹性蛋白、蛋白聚糖及糖蛋白等, 是肺损伤后修复中呼吸道及肺上皮结构重建所必需的。近年来, 胶原等 ECM 重塑在肺纤维化形成中的作用已成为研究热点, MMPs 是一组  $Zn^{2+}$ 、 $Ca^{2+}$  依赖性的蛋白水解酶家族, 主要功能是在正常的重塑和修复过程中降解基底膜和间质胶原、纤维连接蛋白和各种蛋白多糖等 ECM 成分。MMPs 及 TIMPs 调节的 ECM 降解减少可能是肺纤维化发生的重要因素<sup>[4]</sup>。在成人原发性肺纤维化 (IPF) 和博莱霉素诱导的大鼠肺纤维化模型中都发现 MMP-9 和 TIMP-1 的失衡与纤维化的发生发展相关<sup>[5]</sup>。有学者通过给早产的狒狒高氧和机械通气制备 CLD 模型, 发现 MMP-9/TIMP-1 增加, 推测与 CLD 的肺部炎症反应和水肿有关<sup>[6]</sup>。MMP-2 降解基底膜的主要结构成分 IV 型胶原等, 其蛋白水解活性则受其特异性抑制剂 TIMP-2 的调节, 在肺泡基底膜降解和重塑方面也发挥重要作用。国内学者发现, 高氧暴露 7 d 可引起 2 周龄大鼠肺组织中 MMP-2 mRNA 表达的增加<sup>[7]</sup>。也有一项动物实验证实, 高氧能引起 8~12 周龄小鼠急性肺损伤, 伴 MMP-2 和 MMP-9 的 mRNA 和蛋白表达增

**表 2 高氧与空气组肺组织 MMP-2 和 TIMP-2 的蛋白表达变化 ( $\bar{x} \pm s, n=5$ )**

灰度值

指标	组别	1 d	3 d	7 d	14 d	21 d
MMP-2 蛋白	空气组	130.79 ± 6.18	126.89 ± 6.37 <sup>a</sup>	122.06 ± 5.38 <sup>b</sup>	123.49 ± 7.72	127.03 ± 5.79
	高氧组	127.86 ± 5.32	122.97 ± 4.39 <sup>c</sup>	125.07 ± 5.49	128.30 ± 7.80 <sup>c</sup>	124.42 ± 3.45
TIMP-2 蛋白	空气组	123.40 ± 4.97	124.20 ± 6.89	122.08 ± 5.15	124.19 ± 3.06	124.25 ± 3.55
	高氧组	124.64 ± 6.42	123.45 ± 5.57	124.32 ± 4.64	123.62 ± 2.20	123.66 ± 1.63

注: 与本组前一时间点比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$ ; 与空气组同期比较, <sup>c</sup> $P < 0.05$

**表 3 高氧与空气组肺组织 MMP-2 和 TIMP-2 的 mRNA 表达水平变化 ( $\bar{x} \pm s, n=5$ )**

A 值

指标	组别	1 d	3 d	7 d	14 d	21 d
MMP-2 mRNA	空气组	0.77 ± 0.18	1.00 ± 0.10 <sup>a</sup>	1.21 ± 0.03 <sup>b</sup>	1.20 ± 0.04	1.20 ± 0.01
	高氧组	0.84 ± 0.17	1.46 ± 0.27 <sup>d</sup>	1.48 ± 0.27 <sup>d</sup>	1.22 ± 0.05	1.20 ± 0.01
TIMP-2 mRNA	空气组	1.23 ± 0.04	1.23 ± 0.01	1.19 ± 0.04	1.19 ± 0.01	1.20 ± 0.02
	高氧组	1.22 ± 0.02	1.22 ± 0.01	1.20 ± 0.05	1.21 ± 0.02	1.21 ± 0.02

注: 与本组前一时间点比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$ ; 与空气组同期比较, <sup>d</sup> $P < 0.01$

高<sup>[8]</sup>,从而推测 MMPs 通过降解 ECM,在高氧所致急性肺损伤过程中发挥重要作用。但这些研究多集中在肺囊泡分化已近完成的鼠,并不能完全代表处于囊泡期的早产儿肺发育状态。

Danan 等<sup>[9]</sup>动态检测了新生儿出生后支气管提取液中明胶酶的变化,发现出生时 MMP-2 总活性逐渐降低,与 CLD 的发生密切相关。由于临床上标本收集困难,因而研究多局限于急性炎症阶段,在此,我们利用新生大鼠持续暴露于高氧中进行动态观察,发现高氧暴露 3 d 后 MMP-2 mRNA 和蛋白在肺组织中的表达增强,可能与其降解大量 ECM 成分,如 IV 型胶原弹性蛋白,致基底膜破坏,肺通透性增加,炎性细胞浸润有关;14 d MMP-2 蛋白表达减弱,胶原等 ECM 成分降解障碍,引起肺间质纤维化等结构重塑,但此时 mRNA 的表达与其蛋白表达并不完全一致,提示高氧引起的转录水平调节在此时并非起主要作用;而高氧暴露后 TIMP-2 mRNA 和蛋白在新生大鼠肺组织中的表达并无明显改变。Meléndez 等<sup>[10]</sup>在一项高氧诱导肺损伤的实验中,成年豚鼠暴露在纯氧 24 h 和 72 h 并没有引起 TIMP-2 mRNA 表达的改变,说明 TIMP-2 的表达具有高度保守性,较少受体内因素影响,我们的结果与此一致。由此可见,MMP-2/TIMP-2 在高氧肺损伤急性炎症期到慢性增生期不同阶段可能起着不同的作用。

ECM 对于肺细胞的分化成熟和肺毛细血管的正常排列和分化是必需的。近年研究表明,MMPs、TIMPs 可能通过介导 ECM 重塑而促进 ECM 成熟和调控细胞的增殖、分化、迁移等,在肺发育中起重要作用<sup>[11]</sup>。有研究发现,MMP-2 可以诱导肺泡上皮细胞的迁移以及肺分支形态的发生,对肺发育起至关重要的调控作用。MMP-2 基因敲除小鼠的肺中,其分支形态学和肺泡化的发生均降低<sup>[12]</sup>。本实验发现,MMP-2 和 TIMP-2 在肺组织中均有表达,表明它们均参与正常肺组织 ECM 代谢。MMP-2 在空气组 3 d 和 7 d 的 mRNA 和蛋白表达逐渐增加,即随着肺发育表现出表达的逐渐增加趋势;高氧 14 d 时,MMP-2 表达的降低与肺发育障碍的病理特征相吻合,与 RAC 值改变趋势一致,因而推测高氧后期 MMP-2 表达降低与 CLD 肺发育障碍的发生也有一定关系。

总之,高氧暴露后 MMP-2/TIMP-2 表达失衡,导致 ECM 重塑紊乱,可能是促进早期肺炎损伤以及最终肺纤维化和发育受阻的重要因素。

## 参考文献

- [1] Jobe A H, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 163(7):1723-1729.
- [2] Dauger S, Ferkdadj L, Saumon G, et al. Neonatal exposure to 65% oxygen durably impairs lung architecture and breathing pattern in adult mice [J]. *Chest*, 2003, 123(2):530-538.
- [3] Cederqvist K, Sorsa T, Tervahartiala T, et al. Matrix metalloproteinases-2, -8, and -9 and TIMP-2 in tracheal aspirates from preterm infants with respiratory distress [J]. *Pediatrics*, 2001, 108(3):686-692.
- [4] 牛海艳, 曾庆富. 基质金属蛋白酶及其抑制剂在器官纤维化中的研究进展 [J]. 国外医学生理、病理科学与临床分册, 2002, 22(3):278-281.
- [5] Lanchou J, Corbel M, Tanguy M, et al. Imbalance between matrix metalloproteinases (MMP-9 and MMP-2) and tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMP-1 and TIMP-2) in acute respiratory distress syndrome patients [J]. *Crit Care Med*, 2003, 31(2):536-542.
- [6] Tambunting F, Beharry K D, Hartleroad J, et al. Increased lung matrix metalloproteinase-9 levels in extremely premature baboons with bronchopulmonary dysplasia [J]. *Pediatr Pulmonol*, 2005, 39(1):5-14.
- [7] 刘成军, 许峰, 匡凤梧, 等. 地塞米松对高氧肺损伤大鼠肺组织基质金属蛋白酶及其组织抑制剂表达的影响 [J]. 中国危重病急救医学, 2004, 16(10):618-621.
- [8] 张向峰, 丁少芳, 高元明, 等. 多种基质金属蛋白酶在高氧所致急性肺损伤中的表达 [J]. 中国危重病急救医学, 2006, 18(8):449-451.
- [9] Danan C, Jarreau P H, Franco M L, et al. Gelatinase activities in the airways of premature infants and development of bronchopulmonary dysplasia [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2002, 283(5):L1086-L1093.
- [10] Meléndez J, Maldonado V, Bingle C D, et al. Cloning and expression of guinea pig TIMP-2, expression in normal and hyperoxic lung injury [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2000, 278(4):L737-743.
- [11] Vu T H, Werb Z. Matrix metalloproteinase: effectors of development and normal physiology [J]. *Genes Dev*, 2000, 14(17):2123-2133.
- [12] Kheradmand F, Rishi K, Werb Z. Signaling through the EGF receptor controls lung morphogenesis in part by regulating MT1-MMP-mediated activation of gelatinase A/MMP-2 [J]. *J Cell Sci*, 2002, 115(Pt 4):839-848.

(收稿日期:2007-09-09 修回日期:2008-01-10)

(本文编辑:李银平)

## • 广告目次 •

- ①深圳迈瑞:监护仪 ..... (封二)
- ②恩华药业:力月西 ..... (插页)
- ③华旭:全自动和持续徐缓式血液净化装置 ..... (插页)
- ④广东天普药业:天普洛安 ..... (插页)
- ⑤珠海丽珠:丽珠血液灌流器 ..... (插页)
- ⑥天津红日药业:血必净注射液 ..... (插页)
- ⑦德尔格:SmartCare™智能化自动脱机系统 ..... (封三)
- ⑧瑞士雅培:i-STAT 血液分析仪 ..... (封底)

## 内毒素肺损伤小鼠肺内清道夫受体A表达的变化

(正文见69页)

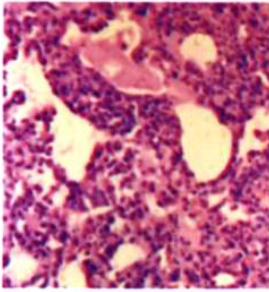


图1 LPS 2 h组小鼠肺组织病理学变化(HE, ×200)

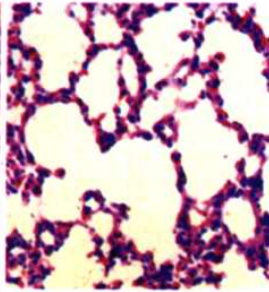


图2 LPS 4 h组小鼠肺组织病理学变化(HE, ×200)

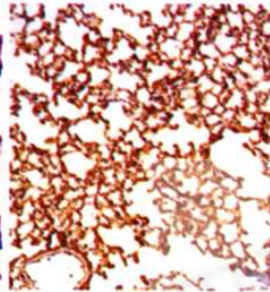


图3 对照组小鼠肺组织SR-A的表达及分布(免疫组化, ×100)

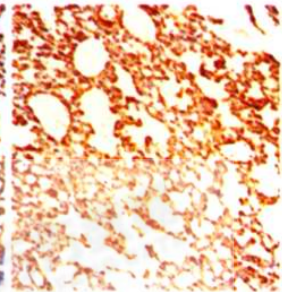


图4 LPS 2 h组小鼠肺组织SR-A的表达及分布(免疫组化, ×100)

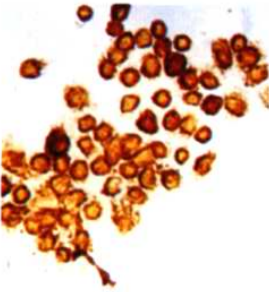


图5 对照组小鼠AM中SR-A的表达(免疫组化, ×200)



图6 LPS 2 h组小鼠AM中SR-A的表达(免疫组化, ×200)

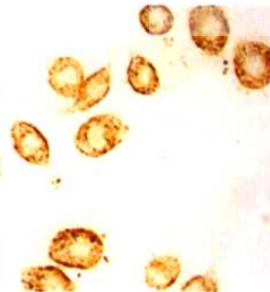


图7 无血清培养液对照组J774A.1细胞SR-A表达(免疫组化, ×200)

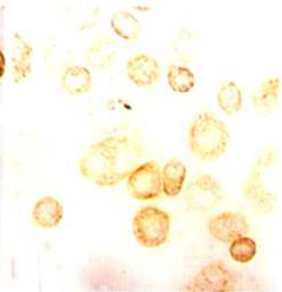


图8 LPS 4 h组J774A.1细胞SR-A表达(免疫组化, ×200)

## 基质金属蛋白酶-2 及其抑制物-2在高氧致慢性肺疾病新生大鼠肺组织中的动态变化及意义

(正文见72页)

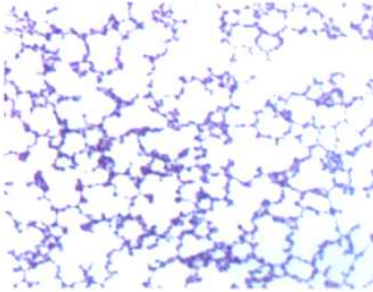


图1 空气组21 d新生大鼠肺组织病理学改变(HE, ×200)

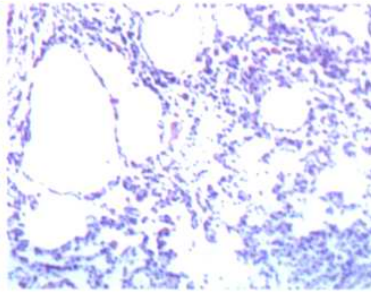


图2 高氧组21 d新生大鼠肺组织病理学改变(HE, ×200)

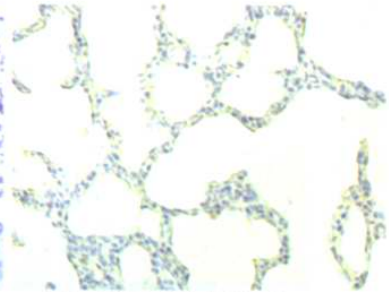


图3 空气组3 d新生大鼠肺组织MMP-2蛋白表达(免疫组化, ×400)

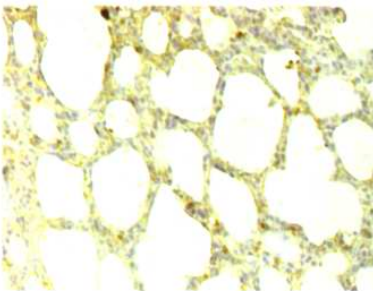


图4 高氧组3 d新生大鼠肺组织MMP-2蛋白表达(免疫组化, ×400)

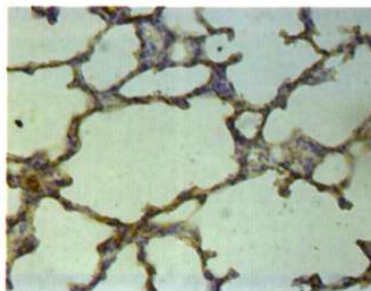


图5 空气组14 d新生大鼠肺组织MMP-2蛋白表达(免疫组化, ×400)

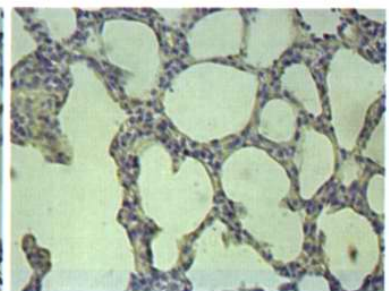


图6 高氧组14 d新生大鼠肺组织MMP-2蛋白表达(免疫组化, ×400)