

急性肺损伤大鼠肺组织肝脏 X 受体 α 表达的研究

徐静 王建春 肖波 王关嵩

【摘要】 目的 观察内毒素性急性肺损伤(ALI)大鼠肝脏 X 受体 α (LXR α)的改变,探讨 LXR α 在 ALI 发病中的作用机制。方法 将 48 只 Wistar 大鼠随机均分为两组。采用尾静脉注射脂多糖(LPS)5 mg/kg 复制大鼠 ALI 模型,对照组静脉注射生理盐水 2.5 ml/kg。于致伤后 1、2、4 和 8 h 取大鼠动脉血进行血气分析及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平检测;取肺测定肺湿/干重(W/D)比值、髓过氧化物酶(MPO)活性及肺组织病理学改变;用逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)检测肺组织 LXR α mRNA、TNF- α mRNA 表达;用酶联免疫吸附法(ELISA)检测 TNF- α 含量变化;用免疫组化法观察肺组织 LXR α 蛋白表达情况。结果 与对照组比较,ALI 组致伤后各时间点动脉血氧分压(PaO₂)均显著降低,肺 W/D 比值、MPO 活性均显著升高(P 均 < 0.05);病理观察显示肺组织受损;肺组织 LXR α mRNA 表达下降,TNF- α mRNA 表达升高(P 均 < 0.05),肺组织匀浆和动脉血清中 TNF- α 亦显著升高,4 h 达高峰。免疫组化显示对照组肺组织表达较高水平 LXR α 蛋白,ALI 组在 LPS 致伤后可见 LXR α 蛋白表达较对照组显著下降(P 均 < 0.05)。结论 正常大鼠肺组织可表达 LXR α ,LPS 可引起 ALI 大鼠肺组织 LXR α 的基因和蛋白表达下降,这可能与 ALI 发病有关。

【关键词】 肝脏 X 受体 α ; 急性肺损伤; 脂多糖; 大鼠

Study on expression of liver X receptor- α in rat lung tissue in acute lung injury XU Jing, WANG Jian-chun, XIAO Bo, WANG Guan-song. Institute of Respiratory Medicine of PLA, Xinqiao Hospital, the Third Military Medical University, Chongqing 400037, China
Corresponding author: WANG Jian-chun, Email: wjc@mail.tmmu.com.cn

【Abstract】 Objective To observe changes in liver X receptor- α (LXR α) in acute lung injury (ALI) in rats induced by lipopolysaccharide (LPS) to explore mechanism of LXR α in pathogenesis of ALI. **Methods** Forty-eight Wistar rats were randomly divided into two groups. ALI model was reproduced by intravenous injection of LPS (5 mg/kg), and control group was injected with normal saline (2.5 ml/kg). At 1, 2, 4, 8 hours after ALI, artery blood gas analysis, lung tissue wet/dry weight (W/D) ratio, myeloperoxidase (MPO) activity, lung histopathologic changes were observed. The expressions of LXR α and tumor necrosis factor- α (TNF- α) mRNA were detected by reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR). TNF- α content was measured with enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). LXR α protein in lung tissues was assessed by immunohistochemistry. **Results** Compared with the control group, in ALI rats at different time points, partial pressure of oxygen in arterial blood (PaO₂) decreased significantly, lung W/D weight ratio and MPO activity increased significantly (all $P < 0.05$), histopathology of lung revealed signs of injury. After injury, expression of LXR α mRNA in lung tissue decreased markedly, and expression of TNF- α mRNA in lung tissue increased markedly (all $P < 0.05$). TNF- α increased markedly in lung homogenate and blood serum at the same period, and TNF- α reached peak value at 4 hours. Immunohistochemical staining of LXR α showed that lung tissues of normal rats express LXR α significantly, however, after injury, expression of LXR α in lung tissue decreased markedly (all $P < 0.05$). **Conclusion** Lung tissues of normal rats express LXR α . The decreased LXR α mRNA and protein expressions in the lung tissue of rats with ALI caused by LPS may be associated with the occurrence of ALI.

【Key words】 liver X receptor- α ; acute lung injury; lipopolysaccharide; rat

近年来研究认为,急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征(ALI/ARDS)的本质是一种炎症反应,由多种炎症介质和细胞因子共同参与发病。肝脏 X 受体 α (LXR α)是配体激活核转录因子,在哺乳动物气道、肺组织中广泛表达,具有抗炎活性^[1],通过对炎症介

质^[2]、炎症因子^[3]和基质金属蛋白酶 9^[4]表达的调控参与了机体炎症反应的调节。由于 LXR α 在调控多种炎症因子中起重要作用,因此我们推测,ALI/ARDS 的发生发展可能与 LXR α 参与炎症调节有关,为此,我们在脂多糖(LPS)复制的大鼠 ALI 模型中观察了肺组织 LXR α 及主要炎症介质表达的改变,以期进一步探讨 ALI/ARDS 的发病机制。

1 材料与方法

1.1 动物分组及制模:雄性 Wistar 大鼠 48 只,体重(220 $\pm$ 30)g,由第三军医大学动物实验中心提供,

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2009.04.004

基金项目:国家自然科学基金项目(30570808)

作者单位:400037 重庆,第三军医大学新桥医院全军呼吸内科研究所

通信作者:王建春,Email:wjc@mail.tmmu.com.cn

按完全随机化原则分为两组。ALI 组尾静脉注射 LPS 5 mg/kg, 对照组给予生理盐水 2.5 ml/kg; 每组又分 1、2、4、8 h 4 个时间点组, 每组 6 只大鼠。

1.2 检测指标及方法:按不同时间点采颈动脉血, 0.6 ml 行动脉血气分析; 3 ml 离心后取血清检测肿瘤坏死因子- α (TNF- α)。取大鼠左肺下叶, 用甲醛水溶液固定, 行苏木素-伊红(HE)及免疫组化染色; 取右肺前叶、副叶组织 0.2 g 制成匀浆, 用上清液检测 TNF- α ; 取右肺中叶、后叶组织, -70℃ 冷冻备用; 取左肺上叶, 进行湿/干重(W/D)比值测定。

1.2.1 肺组织髓过氧化物酶(MPO)活性测定:采用邻连茴香胺法, 参照 MPO 试剂盒(南京建成生物工程研究所)说明书进行测定, 以每克组织湿片在 37℃ 的反应体系中 H_2O_2 被分解 1 μ mol 为 1 个酶活性单位, 根据公式计算肺组织 MPO 活性。

1.2.2 逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)检测肺组织中 LXR α 、TNF- α 的 mRNA 表达:取右肺冷冻组织制备总 RNA。按 RT-PCR 试剂盒说明配置反应体系, 反转录合成第一条 cDNA 作为模板, LXR α 、TNF- α 和内参照三磷酸甘油醛脱氢酶(GAPDH)引物经 PCR 方法进行扩增, 共 34 次热循环(TNF- α 为 32 次)。上述引物均源自 Genbank 中大鼠 LXR α 、TNF- α 和 GAPDH 全长 cDNA 序列, 经 Primer 5.0 软件设计, 分别由上海鼎安生物科技有限公司、日本 TaKaRa Biotech 公司合成。取 PCR 产物于琼脂糖凝胶中电泳, 经凝胶成像系统分析成像, 以 GAPDH mRNA 作为内参照, 检测结果以 LXR α 、TNF- α 与 GAPDH 目的片段的积分吸光度(A)比值表示。

1.2.3 肺组织匀浆上清液及动脉血清 TNF- α 浓度检测:采用双抗体夹心酶联免疫吸附法(ELISA)检测肺组织匀浆上清液及颈动脉血 TNF- α 浓度, 按试

剂盒(深圳晶美生物技术有限公司)说明书要求操作, 显色后经全自动酶标仪读数。

1.2.4 肺组织 LXR α 免疫组化观察:采用过氧化物酶标记的链霉卵白素(SP)法检测大鼠肺组织 LXR α 蛋白表达。制备石蜡标本连续切片(厚 5 μ m)。大鼠血清代替一抗作为阳性对照, 磷酸盐缓冲液(PBS)代替一抗作空白对照。阳性结果呈棕黄色, 定位在细胞核, 其余细胞核呈蓝色。将免疫组化染色结果进行显微照相后, 每张切片随机选取 5 个视野, 采用图像分析系统测出每个视野的 A 值和面积, 得出其单位面积的平均 A 值, 作为该样本的染色强度。

1.2.5 肺 W/D 比值测定:肺组织称湿重后, 真空条件下烘烤 48 h 称干重, 计算 W/D 比值。

1.3 统计学处理:检测数据以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 用 SPSS 10.0 统计软件进行单因素方差分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 动脉血氧分压(PaO $_2$)检测结果(表 1):LPS 诱发 ALI 后 1、2、4 和 8 h, PaO $_2$ 较对照组相应时间点均显著下降(P 均 <0.05)。

2.2 肺 W/D 比值、MPO 活性(表 1):LPS 诱发 ALI 后各时间点肺 W/D 比值和 MPO 活性均显著高于对照组(P 均 <0.05)。

2.3 肺组织病理学观察(彩色插页图 1):ALI 后 4 h 肺组织可见大量炎性细胞浸润, 肺间质水肿, 肺泡结构破坏, 伴局灶性肺不张和肺气肿, 肺泡腔内有大量均质红染样渗出物和微血栓及透明膜形成等。

2.4 肺组织 TNF- α mRNA 表达(表 1; 图 2):RT-PCR 显示, 在 380 bp 处可见 TNF- α mRNA 表达。ALI 组各时间点肺组织 TNF- α mRNA 表达均较对照组显著升高(P 均 <0.05), 以 ALI 组 4 h 最高。

表 1 两组大鼠 PaO $_2$ 、血清 TNF- α 含量、肺 W/D 比值、肺组织 MPO 活性及肺组织 TNF- α mRNA 和蛋白、LXR α mRNA 和蛋白表达的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	动物数	PaO $_2$ (mm Hg)	肺 W/D 比值	肺 MPO (U/g)	肺 TNF- α mRNA	TNF- α (ng/L)		LXR α	
							肺组织	动脉血	mRNA	蛋白
对照组	1 h	6	103.39 $\pm$ 9.21	3.59 $\pm$ 0.11	2.145 $\pm$ 0.190	0.18 $\pm$ 0.04	116.24 $\pm$ 15.69	5.72 $\pm$ 0.47	1.11 $\pm$ 0.04	0.45 $\pm$ 0.07
	2 h	6	101.36 $\pm$ 8.92	3.61 $\pm$ 0.13	2.004 $\pm$ 0.134	0.21 $\pm$ 0.05	114.89 $\pm$ 17.36	5.98 $\pm$ 0.96	1.09 $\pm$ 0.06	0.47 $\pm$ 0.08
	4 h	6	104.10 $\pm$ 8.97	3.64 $\pm$ 0.12	2.172 $\pm$ 0.200	0.19 $\pm$ 0.08	118.99 $\pm$ 12.43	5.89 $\pm$ 0.44	1.07 $\pm$ 0.08	0.46 $\pm$ 0.06
	8 h	6	104.28 $\pm$ 9.11	3.64 $\pm$ 0.12	2.185 $\pm$ 0.135	0.20 $\pm$ 0.06	119.21 $\pm$ 14.82	5.76 $\pm$ 0.34	1.09 $\pm$ 0.07	0.45 $\pm$ 0.08
ALI 组	1 h	6	74.80 $\pm$ 10.34*	4.53 $\pm$ 0.16*	3.415 $\pm$ 0.281*	0.59 $\pm$ 0.06*	341.23 $\pm$ 20.89*	12.56 $\pm$ 0.89*	0.91 $\pm$ 0.07*	0.41 $\pm$ 0.06
	2 h	6	68.90 $\pm$ 11.37*	5.41 $\pm$ 0.15*	3.636 $\pm$ 0.223*	0.73 $\pm$ 0.08*	712.53 $\pm$ 28.70*	49.65 $\pm$ 5.19*	0.81 $\pm$ 0.06*	0.40 $\pm$ 0.05*
	4 h	6	63.10 $\pm$ 0.09*	5.73 $\pm$ 0.13*	4.519 $\pm$ 0.519*	0.81 $\pm$ 0.05*	764.30 $\pm$ 24.93*	59.65 $\pm$ 4.33*	0.85 $\pm$ 0.04*	0.37 $\pm$ 0.06*
	8 h	6	69.13 $\pm$ 10.81*	5.59 $\pm$ 0.15*	3.618 $\pm$ 0.230*	0.64 $\pm$ 0.06*	569.49 $\pm$ 23.07*	29.83 $\pm$ 2.38*	0.88 $\pm$ 0.03*	0.38 $\pm$ 0.07*

注:与对照组同期比较,* $P<0.05$;1 mm Hg=0.133 kPa

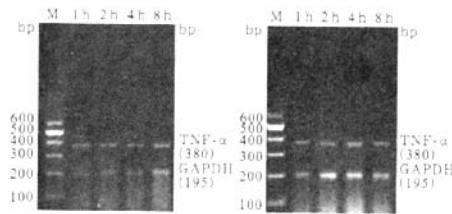


图2 RT-PCR 检测对照组(左)和 ALI 组(右)肺组织 TNF- α mRNA 表达

2.5 肺组织及血清 TNF- α 变化(表 1):ELISA 检测结果显示:ALI 组各时间点肺组织匀浆和血清 TNF- α 含量均较对照组显著升高(P 均 <0.05),且以 ALI 组 4 h 升高最为显著。

2.6 肺组织 LXR α mRNA 表达变化(表 1;图 3):RT-PCR 结果显示,在 DNA 标准 348 bp 处可见 LXR α mRNA 表达。ALI 组各时间点 LXR α mRNA 表达均较对照组显著下降(P 均 <0.05),且以 ALI 组 2 h 下降最明显。

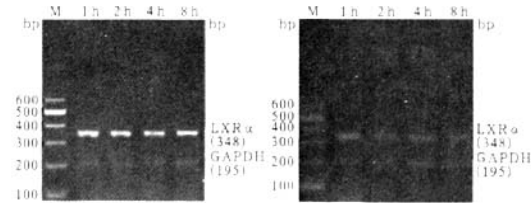


图3 RT-PCR 检测对照组(左)和 ALI 组(右)肺组织 LXR α mRNA 表达

2.7 肺组织 LXR α 蛋白表达的变化(表 1;彩色插图图 4~5):对照组肺组织能表达较高水平的 LXR α 蛋白,以细胞核着色为主,为棕色且色深,胞质中偶见表达,主要分布在肺泡上皮细胞、巨噬细胞和血管内皮细胞。ALI 组致伤后 2、4 与 8 h LXR α 蛋白表达较对照组显著下降(P 均 <0.05),主要分布在肺间质的炎性细胞和肺泡上皮细胞。

3 讨论

本实验中用 LPS 成功复制了 ALI 大鼠模型,在 LPS 致伤后 PaO₂ 下降,肺组织 W/D 比值升高,肺组织病理显示大量炎性细胞浸润、肺间质水肿、透明膜形成,均提示肺组织结构严重受损,符合 ALI 大鼠模型的病理生理学标准,与文献[5]报道一致。目前认为 ALI/ARDS 是全身多器官功能不全的肺部表现,由多种炎症介质和细胞因子如 TNF- α 、白细胞介素-1(IL-1)、IL-6、IL-8、IL-13、黏附分子、趋化因子、前列腺素、活性氧等共同参与,ALI/ARDS 的

本质是一种炎症反应,其发生与炎症失控引起的过度炎症反应密切相关。因此,寻找体内抗炎机制,恢复体内致炎和抗炎平衡可能是调控炎症的切入点。

LXRs 是核激素受体家族的成员,根据基因型不同分为 LXR α (Nr1 h3)和 LXR β (Nr1 h2)两种亚型。LXR α 主要分布在肝、肠、肾、脾、肺、脂肪组织及单核/巨噬细胞、气道平滑肌细胞;LXR β 分布广泛,于全身各处都能检测到,但表达较低^[6]。LXR α 是一个配体激活转录因子,除具有调节胆固醇和脂肪酸代谢、抑制肝糖原合成及参与多种信号转导作用外,近年来还发现其具有免疫和炎症调节作用。

本研究结果显示:应用 RT-PCR 检测出正常大鼠肺组织表达了较高水平的 LXR α mRNA。免疫组化染色表明,正常大鼠肺组织 LXR α 主要在肺泡上皮细胞、肺泡巨噬细胞、气道平滑肌细胞和血管内皮细胞胞核内表达,偶见于胞质中;LPS 致伤后 2 h 肺组织 LXR α mRNA 开始下降,4 h 下降最明显,并持续至实验结束;免疫组化染色显示 ALI 组 LXR α 蛋白在致伤 2 h 开始降低,4 h 最低并持续至 8 h。本研究中还观察到,LPS 致伤 1 h 后肺组织中 TNF- α mRNA 表达开始增加,4 h 达高峰,且持续整个实验期;血中 TNF- α 的浓度呈同步表现。上述结果表明:LPS 可下调大鼠肺组织中 LXR α 的 mRNA 和蛋白表达水平,与本课题组前期研究所报道 LPS 会导致过氧化物酶增殖体激活受体 γ (PPAR γ ,与 LXR α 同为核激素受体家族成员)在肺内表达降低^[7]的结果类似,表明 LXR α 参与了 ALI 的发生。

研究表明:在 LPS 诱导的巨噬细胞转录研究中,依赖 LXR 可以下调环氧合酶-2、诱生型一氧化氮合酶(iNOS)、IL-6 等炎症介质的表达;激活 LXR 能抑制巨噬细胞炎症反应中 IL-1、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)基因表达^[8];LXR 激活剂作用于人单核/巨噬细胞,可以抑制 TNF- α 和 IL-1 β 在核酸和蛋白水平上的表达^[9];在由巨噬细胞、白细胞所介导的慢性炎症肺部疾病(如哮喘、慢性阻塞性肺疾病)中,LXR α 激活剂 T0901317 作用于人气道平滑肌(hASM)细胞后,下调环氧合酶-2、iNOS、MCP-1、巨噬细胞中基质金属蛋白酶 9 和 IL-6 的表达,阻断粒-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)和粒细胞集落刺激因子(G-CSF)的释放,同时也能抑制 hASM 细胞增生,从而影响炎症引起的气道重塑进程^[10];连续 5 d 给小鼠鼻饲 T0901317(50 mg/kg)后吸入 LPS(300 μ g/ml,20 min),在 2、8 和 24 h 从小鼠骨髓中提取白细胞,用趋化试剂盒检测白细胞对细胞

因子 IL-8 的趋化作用时发现,治疗组 IL-8 水平较正常对照组显著下降,表明激活 LXR 可能在肺部炎症与宿主防御方面发挥调节作用^[11];用 LXR 激活剂 GW3965 作用于接触性皮炎的啮齿类动物,免疫组化染色结果显示在皮肤病灶处 TNF- α 、IL-1 的表达明显降低^[12]。本组在体实验结果表明,正常大鼠肺组织肺泡上皮细胞、巨噬细胞和血管内皮细胞中表达了较高水平 LXR α ,有助于参与多种信号转导途径以及机体免疫和炎症的调节,与文献^[13]报道结果一致。本研究结果显示,LPS 致伤后 ALI 大鼠肺组织 LXR α 的 mRNA 和蛋白表达水平较对照组下降;相反,肺组织 TNF- α 在 mRNA 和蛋白水平表达却明显升高,提示 LXR α 表达减少、TNF- α 升高可能与机体炎症失控有关,从而参与 ALI 的发病。研究表明,LXR 激活剂可能通过抑制多种核转录因子,影响核转录因子- κ B(NF- κ B)、活化蛋白-1 信号转导途径而发挥抗炎作用,或通过影响其他炎症信号通路、诱导抗炎介质产生而发挥抗炎活性^[11]。

综上所述,本研究表明,在对照组大鼠肺组织表达了较高水平的 LXR α mRNA 和蛋白,而 ALI 组大鼠肺组织二者的表达水平均较对照组下降。提示 LXR α 参与了 ALI 的发病过程,其表达下调可能与机体炎症失控有关。

参考文献

- [1] Birrell MA, De Alba J, Catley MC, et al. Liver X receptor agonists increase airway reactivity in a model of asthma via increasing airway smooth muscle growth. *J Immunol*, 2008, 181(6):4265-4271.
- [2] Joseph SB, Castrillo A, Laffitte BA, et al. Reciprocal regulation of inflammation and lipid metabolism by liver X receptors. *Nat Med*, 2003, 9(2):213-219.
- [3] Ogawa S, Lozach J, Benner C, et al. Molecular determinants of crosstalk between nuclear receptors and toll-like receptors. *Cell*, 2005, 122(5):707-721.
- [4] Castrillo A, Joseph SB, Marathe C, et al. Liver X receptor-dependent repression of matrix metalloproteinase-9 expression in macrophages. *J Biol Chem*, 2003, 278(12):10443-10449.
- [5] 樊毫军,刘书盈,张健鹏,等.静脉注射内毒素致大鼠急性肺损伤模型的病理生理学指标评价. *中国危重病急救医学*, 2006, 18(8):485-487.
- [6] Repa JJ, Mangelsdorf DJ. The role of orphan nuclear receptors in the regulation of cholesterol homeostasis. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2000, 16:459-481.
- [7] 肖波,王建春,王关嵩,等.核转录因子- κ B 对过氧化物酶增殖体激活受体 γ 调控作用的体外研究. *中国危重病急救医学*, 2009, 21(1):3-7.
- [8] Zelcer N, Tontonoz P. Liver X receptors as integrators of metabolic and inflammatory signaling. *J Clin Invest*, 2006, 116(3):607-614.
- [9] Collins JL, Fivush AM, Watson MA, et al. Identification of a nonsteroidal liver X receptor agonist through parallel array synthesis of tertiary amines. *J Med Chem*, 2002, 45(10):1963-1966.
- [10] Delvecchio CJ, Bilan P, Radford K, et al. Liver X receptor stimulates cholesterol efflux and inhibits expression of proinflammatory mediators in human airway smooth muscle cells. *Mol Endocrinol*, 2007, 21(6):1324-1334.
- [11] Birrell MA, Catley MC, Hardaker E, et al. Novel role for the liver X nuclear receptor in the suppression of lung inflammatory responses. *J Biol Chem*, 2007, 282(44):31882-31890.
- [12] Fowler AJ, Sheu MY, Schmutz M, et al. Liver X receptor activators display anti-inflammatory activity in irritant and allergic contact dermatitis models; liver-X-receptor-specific inhibition of inflammation and primary cytokine production. *J Invest Dermatol*, 2003, 120(2):246-255.
- [13] Smoak K, Madenspacher J, Jeyaseelan S, et al. Effects of liver X receptor agonist treatment on pulmonary inflammation and host defense. *J Immunol*, 2008, 180(5):3305-3312.

(收稿日期:2009-03-09)

(本文编辑:李银平)

• 科研新闻速递 •

交感神经中枢阻滞剂提高脓毒症动物的存活率

脓毒症是全世界重症监护病房主要的死亡原因之一。它包括一个致炎细胞因子网状系统,如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、IL-6 及核转录因子- κ B(NF- κ B)。有研究表明可乐定能有效减少外科患者中的致炎细胞因子。因此研究者通过实验推测临床使用的中枢 α -2 可乐定通过抑制交感紧张、抑制炎症因子释放,改善脓毒症的预后。采用盲肠结扎穿孔术(CLP)制备的脓毒症小鼠模型,通过随机实验研究可乐定的治疗作用。预处理组于手术前 1 h、12 h 和手术后 1、6、12 h 注射可乐定(5 ng/kg)或右旋美托咪啶(40 ng/kg);治疗组术前注射生理盐水,术后 1、6、12 h 注射可乐定(5 ng/kg);对照组在相应时间点注入生理盐水。结果显示预先注射中枢交感神经阻滞剂明显减少了动物的死亡率(可乐定: $P=0.015$; 右旋美托咪啶: $P=0.029$),而术后注射可乐定则无明显影响,进一步来说预先注射可乐定削弱了 CLP 诱导的脓毒症小鼠细胞因子的反应,控制了血压和下调了(NF- κ B)黏合效能。而外周血用内毒素(LPS)单独诱导与用 LPS 和可乐定诱导的致炎因子反应无差异。研究者认为中枢毒蕈碱网络系统和迷走神经的拟胆碱药反应之间有一定联系,预先注入可乐定或右旋美托咪啶可明显提高脓毒症动物存活率。下调促炎介质交感神经阻滞剂能有效减少脓毒症的发病率。

曲冰杰,编译自《Crit Care》,2009,13(1):R11;胡森,审校

硫化氢/胱硫醚- γ -裂解酶在内毒素性急性肺损伤发生中的作用

(正文见199页)

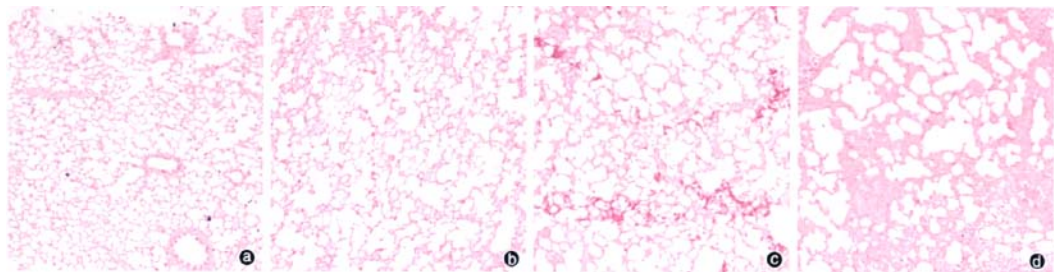


图1 光镜下观察各组大鼠给药8 h 肺组织病理学改变 对照组(a)肺组织结构清晰,肺泡壁薄,肺泡内未见水肿液,肺泡腔内可见少量淋巴细胞及单核/巨噬细胞;ALI组(b)肺泡间隔增厚、断裂,PMN浸润,肺泡内可见浆液、红细胞;NaHS组(c)肺组织病变较ALI组明显减轻,接近正常,有少量炎性细胞浸润,肺泡隔略有增宽;PPG组(d)肺组织损伤较ALI组加重 HE $\times 100$

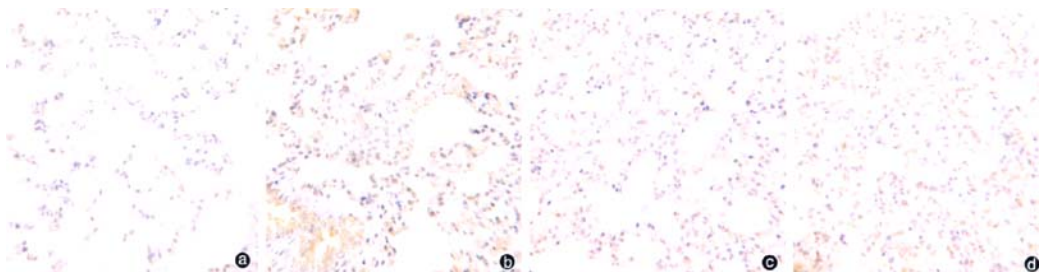


图2 光镜下观察各组大鼠给药8 h 肺组织iNOS蛋白阳性表达,阳性细胞胞质呈棕黄色 对照组(a)肺组织中偶见iNOS阳性细胞;ALI组(b)肺组织iNOS阳性表达较对照组明显增强,主要表达在肺泡间质的单核/巨噬细胞、PMN、血管平滑肌细胞、血管内皮细胞、支气管上皮细胞;NaHS组(c)iNOS阳性表达较ALI组减弱;PPG组(d)iNOS阳性表达较ALI组明显增强 SP $\times 400$

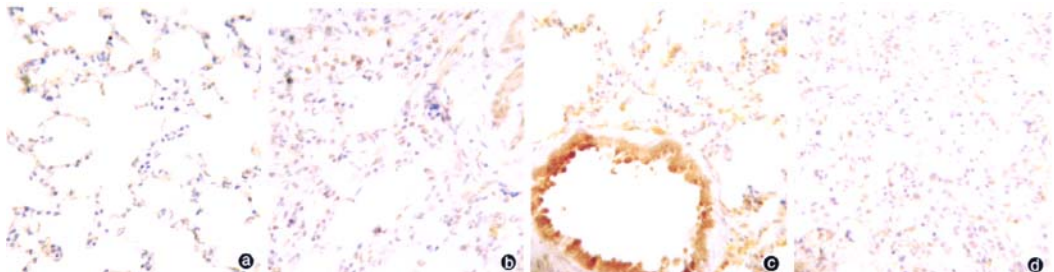


图3 光镜下观察各组大鼠给药8 h 肺组织HO-1蛋白阳性表达,阳性细胞胞质呈棕黄色 对照组(a)肺组织中偶见HO-1阳性细胞;ALI组(b)肺组织HO-1阳性细胞表达明显增多,主要分布于气道上皮、肺泡壁、血管壁和炎性细胞胞质中;NaHS组(c)HO-1阳性表达较ALI组增加;PPG组(d)HO-1阳性表达与ALI组相似 SP $\times 400$

急性肺损伤大鼠肺组织肝脏 X 受体 α 表达的研究

(正文见203页)

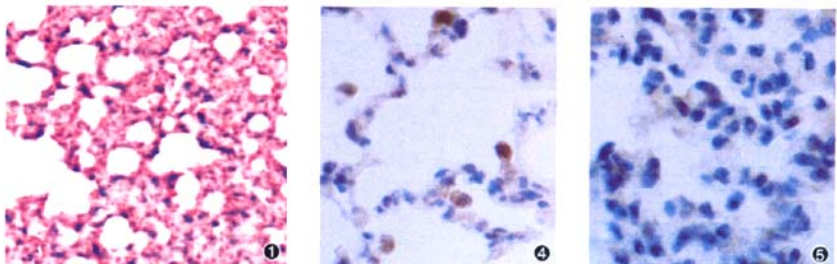


图1 光镜下观察LPS致伤后4 h 大鼠肺组织中可见大量炎性细胞浸润,肺间质水肿,肺泡腔出血、水肿 HE $\times 100$ 图4 对照组大鼠肺组织表达较高水平的LXR α ,以胞核着色为主,呈棕色 SP $\times 400$ 图5 ALI组LPS致伤后4 h 大鼠肺组织LXR α 蛋白表达较对照组显著降低 SP $\times 400$