

• 论著 •

菌毒炎并治对脓毒症大鼠模型影响的肝基因芯片研究

李志军 王东强 胡顺鹏 王小飞 何英 张照健

【摘要】 目的 应用基因芯片技术探讨菌毒炎并治对脓毒症大鼠基因的改变,以期从基因水平上探讨其药物作用机制。方法 将 90 只大鼠随机分为正常对照组、模型组、菌毒炎组,每组 30 只;采用盲肠结扎穿孔术 (CLP)复制脓毒症模型。菌毒炎组于制模后腹腔注射泰能 0.18 g/kg、血必净注射液 10 ml/kg、中药复方凉膈散煎剂 15 ml/kg(药物浓度 6 kg/L)灌胃,每日 2 次;正常对照组和模型组腹腔给予生理盐水 10 ml/kg。观察大鼠存活时间及 48 h 和 72 h 的存活率;应用 BiostarR-40 s 芯片检测模型组/正常对照组,菌毒炎组/模型组鼠肝基因,并以 Cy3 和 Cy5 二者荧光信号相对强度比值 ≥ 2.0 或 ≤ 0.5 筛选差异显著基因,通过美国国立生物技术信息中心 (NCBI) 数据库查询基因功能并加以分类。结果 菌毒炎组大鼠 48 h 和 72 h 存活率明显高于模型组 (83.3% 比 30.0%, 76.7% 比 17.7%, P 均 < 0.01), 模型组/正常对照组共筛选出 305 个差异基因,其中上调 159 个、已知基因 109 个,下调基因 146 个、已知基因 89 个;菌毒炎组/模型组共筛选出 500 个差异基因,其中上调 292 个、已知基因 175 个,下调基因 208 个、已知基因 148 个。模型组/正常对照上调而菌毒炎组/模型组下调的已知基因共有 48 个,模型组/正常对照组下调而菌毒炎组/模型组上调的已知基因共有 63 个。结论 菌毒炎并治可显著降低脓毒症大鼠 48 h 和 72 h 死亡率;通过调控免疫反应、炎症、信号转导、转录调节、细胞周期、细胞凋亡、新陈代谢、蛋白翻译/加工/修饰/降解、细胞分化/增殖/生长等相关基因,能促使脓毒症大鼠多系统功能恢复正常。

【关键词】 基因芯片; 菌毒炎并治; 脓毒症; 鼠; 肝; 动物模型

A gene chip study of "Jun Du Yan Bingzhi" on liver in a sepsis model of rat LI Zhi-Jun, WANG Dong-qiang, HU Shun-peng, WANG Xiao-fei, HE Ying, ZHANG Zhao-jian. The First Central Hospital of Tianjin, Tianjin 300192, China

【Abstract】 Objective To study the effect of "Jun Du Yan Bingzhi" on genic change in liver of a sepsis rat model by gene chip technique, in order to study the mechanism of the action of the drug on the gene level. **Methods** Ninety rats were randomly divided into normal control group, model group and "Jun Du Yan Bingzhi" group, with 30 rats in each group. Sepsis was reproduced by cecal ligation and puncture (CLP) method. In "Jun Du Yan Bingzhi" group the rats were treated with intraperitoneal injection of imipenem/cilastatin (0.18 g/kg), Xuebijing injection (10 ml/kg) and gavage of "Liangge San" (15 ml/kg). In the control group and model group intraperitoneal physiological saline (10 ml/kg) was given. Survival time, and 48-hour and 72-hour survival rates of every group were observed, and changes in liver genes were examined with BiostarR-40 s chip. The ratio of Cy3/Cy5 ≥ 2.0 or ≤ 0.5 was used to screen differential genes, and NCBI database was used to identify the function of differential genes. **Results** The 48-hour and 72-hour survival rate of "Jun Du Yan Bingzhi" group was significantly higher than that of model group (83.3% vs. 30.0%, 76.7% vs. 17.7%, both $P < 0.01$), 305 differential genes were found in model/control groups, with up-regulation in 159, down-regulation in 146, 500 differential genes were found in "Jun Du Yan Bingzhi" group/model group, with up-regulation in 292, down-regulation in 208, model group/control group up-regulation and "Jun Du Yan Bingzhi" group/model group down-regulation were 48, model group/control group down-regulation and "Jun Du Yan Bingzhi" group/model group up-regulation were 63. **Conclusion** "Jun Du Yan Bingzhi" can degrade the 48-hour and 72-hour death rate of sepsis rat, through control immunization related, inflammation, signal transduction, transcription regulation, cell cycle, apoptosis, substance metabolism, translation/processing/modify/degradation of protein, differentiation/proliferation/growth of cell related gene, promote multisystem function of sepsis rat to recover normal.

【Key words】 gene chip; "Jun Du Yan Bingzhi"; sepsis; rat; liver; animal model

重症感染即危及生命的感染性疾病,20 世纪 90 年代以来称之为脓毒症,其病情进展凶险,病死率可高达 30%~100%。现代医学研究认为脓毒症具有

复杂的病理生理机制,其内容涉及感染、炎症、免疫、凝血及组织损害等一系列基本问题,并与机体多系统、多器官病理生理改变密切相关。目前基因多态性与脓毒症之间关系的研究刚刚起步,临床药物对基因表达产物的影响等研究也尚未见报道。因此,我们通过中西药联合应用的方法治疗脓毒症大鼠,观察

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2009.01.013

基金项目:天津市医药卫生科研项目(07003)

作者单位:300192 天津市第一中心医院

Email:doctorzhijun@yahoo.cn

其存活率,并比较治疗前后大鼠基因表达的变化,从基因水平研究脓毒症的发病机制及菌毒炎并治的基因调控机制

1 材料与与方法

1.1 动物分组、模型制备及给药:雄性 Wistar 大鼠 90 只,体重(250±10)g,由中国医学科学院实验动物中心提供。按随机数字表法将大鼠分为正常对照组、模型组、菌毒炎组,每组 30 只。按文献[1]方法进行盲肠结扎穿孔术(CLP)制备脓毒症模型。菌毒炎组制模后腹腔注射泰能 0.18 g/kg、血必净注射液 10 ml/kg,灌胃凉膈散煎剂 15 ml/kg(由大黄、芒硝、栀子、连翘、黄芩、薄荷、甘草、竹叶组成,药物浓度 6 kg/L),均每日 2 次,连用 72 h;正常对照组和模型组同时时间腹腔给予生理盐水 10 ml/kg。

1.2 基因芯片杂交及检测分析:治疗后 72 h 处死各组大鼠,无菌条件下取右叶上部分肝组织,于液氮中保存备用。按 TRIzol (Invitrogen, Gaithersburg, 美国)一步法提取肝组织细胞中的总 RNA,使用 QIAGEN RNeasy[®]试剂盒进一步纯化总 RNA。反转录并标记探针,与 BiostarR-40 s 鼠肝芯片(由上海沪晶生物科技有限公司提供)杂交过夜,洗片、晾干后扫描。应用 Gene Pix Pro 3.0 图像处理软件分析 Cy3 和 Cy5 两种荧光信号的强度和比值,以两次芯片两种荧光信号强度结果比值>2.0 或<0.5 的基因为差异表达基因,通过美国国立生物技术信息中心(NCBI)数据库查询基因功能并加以分类。

2 结果

2.1 各组大鼠存活率比较(表 1):菌毒炎组存活时间较模型组明显延长($P<0.05$),48 h 和 72 h 存活率也明显提高(P 均<0.01)。

表 1 各组大鼠存活时间及 48 h 和 72 h 存活率比较

组别	动物数	存活时间 ($\bar{x}\pm s$, h)	存活情况(例(%))	
			48 h	72 h
正常对照组	30	>72	30(100.0)	30(100.0)
模型组	30	44.85±38.93	9(30.0)	5(17.7)
菌毒炎组	30	67.13±62.58 ^a	25(83.3) ^b	23(76.6) ^b

注:与模型组比较,^a $P<0.05$,^b $P<0.01$

2.2 基因表达图谱:在模型组基因表达图谱(彩色插图图 1 左)中,黄色基因点表示该基因在正常对照组和模型组中表达无差异;红点表示该基因在模型组中的表达明显高于正常对照组(上调);绿点表示该基因在模型组的表达明显低于正常对照组(下调)。在菌毒炎组基因表达图谱(彩色插图图 1 右)

中,黄色基因点表示该基因在模型组和治疗组中的表达无差异;红点表示该基因在治疗组中的表达明显高于模型组(上调);绿点表示该基因在治疗组中的表达明显低于模型组(下调)。以 Cy3 荧光信号相对强度为 X 轴,以 Cy5 荧光信号相对强度为 Y 轴,每个基因相对于第一象限的一个点,这样形成了基因表达谱的散点图。45°直线上的点 Cy3/Cy5 比值为 1,提示无表达差异,远离 45°直线的点为差异表达基因,越靠近 X 轴或 Y 轴的基因点表明该基因的差异表达越显著。

2.3 差异表达基因分析:涉及炎症、免疫反应、信号转导、转录调节、细胞周期、细胞凋亡、新陈代谢、蛋白翻译/加工/修饰/降解、生长因子相关基因。

2.3.1 模型组/正常对照组差异表达基因:以 BiostarR-40 s 鼠肝芯片检测正常对照组和模型组鼠肝基因,筛选出差异基因 305 个,其中上调 159 个、已知基因 109 个,下调基因 146 个、已知基因 89 个。在已知基因中上调差异表达基因前 15 位分别为溶质运载有机阴离子-1 α 4、杀伤细胞凝集素样受体 D1、微粒体环氧化物水解酶 1、 γ -干扰素可诱导蛋白-47、丝氨酸蛋白酶抑制剂、细胞色素 P450-2j9、信号转导激活转录蛋白-1、谷胱甘肽 s-转移酶 α 2、载脂蛋白 A-2、甘氨酸 N-甲基转移酶、发育末配体携带蛋白、酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 1、干扰素诱导蛋白-44、有丝分裂素激活蛋白激酶-1、醛脱氢酶 1 α 1;下调差异表达基因的前 15 位基因分别为胰腺炎相关蛋白、丝氨酸胺酶抑制剂 E1、G-蛋白信号调节剂-4、白细胞介素-1 受体抑制剂、胰岛素样生长因子-1、血清类黏蛋白-1、线粒体的超氧化物歧化酶-2、固定蛋白激酶-12、G-蛋白信号调节剂-2、ADP 核糖基化因子-1、促分泌白细胞胺酶抑制剂、V 型胶原 α 1、H4 生殖组蛋白、假钙调蛋白激酶-1、果蝇克鲁拜尔样因子-6。

2.3.2 菌毒炎组/模型组差异表达基因:以 BiostarR-40 s 鼠肝芯片检测菌毒炎组和模型组鼠肝基因,筛选出差异基因 500 个,其中上调 292 个、已知基因 175 个,下调基因 208 个、已知基因 148 个。在已知基因中上调差异表达基因前 15 位基因分别为趋化因子配体-1、 α 2-巨球蛋白、血清类黏蛋白-1、胰腺炎相关蛋白、一元羧酸载体-1、胰岛素样生长因子结合蛋白-1、丝氨酸胺酶抑制因子 E1、G-蛋白信号调节剂-4、金属蛋白酶组织抑制剂-1、脂蛋白-2、S100 钙结合蛋白 A8、S100 钙结合蛋白 A9、激肽原 1、104 序列相似性家族 A、白细胞介素-1 受体抑

制剂、一氧化氮合酶-2; 下调差异表达基因的前 15 位分别为丝氨酸蛋白酶抑制剂、醛脱氢酶 1α1、美芬妥英 4 羟化酶、细胞色素 P450-2j9、脂肪酸结合蛋白-7、乙酰化辅酶 A 氧化酶-1、环氧化物水解酶-1、脂肪酸结合蛋白-1、十二烯酰基-CoAδ-异构酶、UDP-葡萄糖苷酸(基)转移酶 1A5、犬尿氨酸酶、含黄素单氧化酶-1、甘氨酸甲基转移酶、肉毒碱棕榈酰基转移酶-1α、脂肪酸运载体-2。

2.3.3 模型组/正常对照组与菌毒炎组/模型组差异表达基因的比较: 在已知基因中, 模型组/正常对照组上调而菌毒炎组/模型组下调的基因有 48 个, 模型组/正常对照组下调而菌毒炎组/模型组上调的基因有 63 个, 其中变化较大的前 15 位基因见表 2~3。

3 讨论

脓毒症常见于外伤(创伤、烧伤)、休克、感染以及大手术等临床急危重患者, 对机体组织器官损伤大, 若进一步发展可导致感染性休克、多器官功能障碍综合征(MODS), 治疗难, 常危及生命^[2]。脓毒症可能的发病机制是微生物引起的感染触发被致敏的单核/巨噬细胞、内皮细胞和中性粒细胞等炎症细胞, 细胞失控性释放出大量的炎症介质, 包括白细胞介素、肿瘤坏死因子、诱生型一氧化氮合酶及其代谢产物一氧化氮(NO)等, 进入循环系统使炎症反应在体内进一步呈“瀑布样”放大^[3]。炎症介质的过度释放还可引起免疫瘫痪, 进而导致全身(包括远离感染灶)的组织器官损伤, 从而演变为 MODS^[4]。

3.1 脓毒症模型大鼠的基因改变: 模型组/正常对照组排除了未知基因及无功能基因外, 有差异表达的基因共 198 个。免疫相关基因中, 33 个基因上调, 14 个基因下调, 一些炎症介质如白细胞介素、肿瘤坏死因子、干扰素等表达量上升, 表明机体处于免疫炎症反应状态。细胞周期调控基因中, 3 个上调, 7 个

表 2 模型组/正常对照组上调而菌毒炎组/模型组下调的前 15 位基因

基因编码	基因标识	基因名称	比值 1	比值 2	倍数
NM_012657	Spin2b	丝氨酸蛋白酶抑制剂 E1	5.71	0.09	60.27
NM_001034090	Ephx1	环氧化物水解酶	16.93	0.18	38.08
NM_131906	Slc1a4	溶质运载有机阴离子-1α4	9.50	0.26	36.95
NM_022407	Aldh1a1	醛脱氢酶 1α1	3.52	0.11	30.90
NM_175766	Cyp2j9	细胞色素 P450-2j9	5.09	0.18	28.46
NM_017084	Gnmt	甘氨酸 N-甲基转移酶	3.75	0.24	15.95
NM_012820	Acs11	酰基辅酶 A 合成酶长链 1	3.69	0.26	14.40
NM_172320	Afm	发育未配体携带蛋白	3.69	0.28	13.27
NM_031736	Slc27a2	脂肪酸运载 27 α2	3.10	0.25	12.61
NM_022245	Cyb5a	细胞色素 B5	3.52	0.29	12.05
NM_017340	Acox1	乙酰化辅酶 A 氧化酶 12	2.12	0.18	11.64
NM_053902	Kynu	犬尿氨酸酶	2.53	0.23	11.19
NM_023103	Mug1	胰腺炎相关基因 1	2.85	0.31	9.32
NM_012879	Slc2a2	促葡萄糖运载体 2a2	2.94	0.32	9.22
NM_012597	Lipc	脂肪分解酵素	2.83	0.31	9.14

注: 比值 1 为模型组/正常对照组的比值; 比值 2 为菌毒炎组/模型组的比值; 倍数为上调基因是下调基因的倍数

表 3 模型组/正常对照组上调而菌毒炎组/模型组上调的前 15 位基因

基因编码	基因标识	基因名称	比值 1	比值 2	倍数
NM_053289	Pap	胰腺炎相关蛋白	0.09	26.60	310.02
NM_053288	Orml	血清类黏蛋白 1	0.18	40.77	229.04
NM_012620	Serpine1	丝氨酸蛋白酶抑制因子 E1	0.11	14.97	133.66
NM_017214	Rgs4	G-蛋白信号调节因子-4	0.13	13.52	105.63
NM_013144	Igf1p1	胰岛素样生长因子结合蛋白 1	0.15	15.34	103.65
NM_022194	Il1rn	白细胞介素-1 受体对抗物	0.13	10.04	77.23
NM_130741	Lcn2	脂蛋白-2	0.25	11.33	45.14
NM_053819	Timp1	金属蛋白酶组织抑制剂	0.28	11.93	42.61
NM_017051	Sod2	超氧化物歧化酶-2	0.19	7.52	39.97
NM_012611	Nos2	一氧化氮合酶-2	0.27	9.25	34.79
X56600	Sod2	超氧化物歧化酶-2	0.20	6.85	34.44
NM_031642	Klf6	果蝇克鲁拜尔样因子-6	0.25	8.00	32.12
NM_001009671	Coq10b	辅酶 Q10 同系物 b	0.26	8.26	32.01
NM_053453	Rgs2	G-蛋白信号调节因子-2	0.21	6.34	30.03
NM_053372	Slpi	促分泌白细胞肽抑制剂	0.23	6.97	29.90

注: 比值 1 为模型组/正常对照组的比值; 比值 2 为菌毒炎组/模型组的比值; 倍数为上调基因是下调基因的倍数

下调, 细胞周期调控放松, 这可能与机体应对压力状态有关。转录因子以及转录调节基因中检测出 4 个上调, 6 个下调, 这与机体应对代谢压力以及维持细胞存活有关。抗凋亡基因下调居多, 促凋亡基因上调居多, 细胞总体表现出易凋亡。新陈代谢相关基因中, 有关脂质代谢的基因表达量上调, 这与脓毒症发生时肝组织脂肪堆积有关。一些酶类如超氧化物歧化酶、谷胱甘肽硫转移酶、环氧化物酶等表达量上调, 这与机体应对细胞压力有关。

3.2 菌毒炎治疗大鼠的基因改变: 菌毒炎组/模型组排除了未知基因及无功能基因外, 有差异表达的基因共 323 个。免疫球蛋白基因如免疫球蛋白、单克隆抗体 Y13、载脂蛋白 A-2 等, 在模型组中表达上

调,在菌毒炎组中下调。调节免疫反应的基因如急性时相反应蛋白、白细胞介素-1 受体的抗体、一氧化氮合酶-2 等也回归了基线水平,说明机体免疫系统的紊乱得到了有效调节,炎症反应趋于缓和。信号转导相关基因(G 蛋白调节因子 2、干扰素相关调节因子 1、胰岛素生长因子结合蛋白)在模型组中都下调,而在菌毒炎组中都上调,回复了基线水平。在模型组中,信号转导系统由于炎症的发生而被打乱,G 蛋白耦联的信号转导途径被下调,使得机体处于功能紊乱的状态。在菌毒炎组中,这些信号通路恢复了功能,机体趋于好转;细胞周期相关基因(转录调节因子、细胞分裂调节因子、G 蛋白调节因子等)在模型组都表现为下调,而菌毒炎组都表现为上调。模型组中细胞周期相关基因下调,说明机体细胞周期的调控放松,这与机体应对细胞压力有关;菌毒炎组中这些基因表达的上调,回复了细胞周期的调控,说明机体在向健康状态回复。转录调节相关基因(信号转导子及转录激活子、磷脂酶 A₂ 激酶、核糖核酸酶等发生上调,转录调节因子、库普弗细胞因子、细胞间支持分子)模型组表现为下调,这与脓毒症发病时,机体需要开启和关闭一些应急信号通路有关;在菌毒炎组中,这些基因都回到了基线水平,说明脓毒症症状减轻,机体在向健康的方向变化。模型组的抗凋亡基因(如细胞凋亡抑制因子 1、细胞凋亡抑制因子 2、超氧化物歧化酶-2)表达下调,促进凋亡的基因(如醛脱氢酶、膜内在蛋白质)表达上调,机体处于一种容易凋亡的衰竭状态。在菌毒炎组中,这些基因的表达发生了回复,机体表现为不易凋亡。新陈代谢相关基因如超氧化物歧化酶、谷胱甘肽硫转移酶、环氧化物酶等表达量上调,这与机体应对细胞压力有关。在菌毒炎组中,脂质代谢的基因表达下调,脂肪堆积的症状解除,脓毒症症状减轻,说明细胞压力解除,机体向健康状态恢复。模型组中物质运输相关基因胶原蛋白、溶质载体、ADP 糖基化因子等表现下调趋势,而溶质载体 21、溶质载体 2 等基因表现上调趋势,说明脓毒症状态下,机体细胞内外的物质转运发生紊乱;菌毒炎组的上述基因发生回归,机体的物质运输过程趋于好转。

临床及实验研究证实活血化瘀法不仅具有改善凝血/抗凝失衡,抑制有害血管活性介质释放的作用,还能阻断病因及不同病机的凝血功能紊乱触发因素,在凝血功能紊乱不同阶段发挥有益的作用^[5]。血必净注射液能在体内有效拮抗内毒素,抑制体内多种炎症介质的病理生理作用,恢复受到抑制的免疫反应,对应激性脏器损伤具有良好的保护作用^[6],并通过保护血管内皮细胞,改善内毒素引起的大鼠器官超微结构损伤。具有通腑泻热、清热解毒功效的中药凉膈散能促进肠道功能恢复,保护肠道屏障,遏制肠道细菌和内毒素移位,从而有效调控脓毒症患者血中内毒素及促炎因子水平,提高与机体免疫功能相关的细胞因子,发挥多途径、多靶点、多环节的免疫调理及遏制全身炎症反应的双向作用,进一步可防治 MODS,降低病死率^[7]。凉膈散同时还具有清热解毒、通里攻下的作用,能减少内毒素诱导的炎症介质产生,减轻炎症反应,阻断某些信号转导通路可能是该类中药发挥解毒作用的机制之一^[8]。

综上所述,菌毒炎并治通过调控机体的免疫、细胞周期与凋亡、物质运输与代谢、信号转导、转录调节、细胞分化与增殖、蛋白质代谢等相关基因,调节机体各系统之间的平衡,起到治疗脓毒症的作用。

参考文献

- [1] Chaudry IH, Wichterman KA, Baue AE. Effect of sepsis on tissue adenine nucleotide levels. *Surgery*, 1979, 85(2): 205-211
- [2] 姚咏明, 盛志勇, 林洪远. 脓毒症定义及诊断的新认识. *中国危重病急救医学*, 2004, 16(6): 321-324.
- [3] 王今达, 雪琳. 细菌、内毒素、炎症介质并治——治疗重症脓毒症的新对策. *中国危重病急救医学*, 1998, 10(6): 323-325.
- [4] 王今达. 脓毒症: 感染性 MODS 的预防. *中国危重病急救医学*, 1999, 11(8): 453-455.
- [5] 李银平. 从“三证三法”看中西医结合治疗危重病的研究思路——王今达教授学术思想探讨. *中国中西医结合急救杂志*, 2004, 11(1): 7-9.
- [6] 李志军, 孙元莹, 吴云良, 等. 血必净注射液防治家兔应激性脏器损伤的研究. *中国危重病急救医学*, 2006, 18(2): 105-108.
- [7] 谢晓华, 赵先明, 黄茵, 等. 中药通腑泻热方辅助治疗消化性溃疡急性穿孔并发脓毒症 23 例. *世界华人消化杂志*, 2006, 14(17): 1739-1741.
- [8] 余林中, 江爱达, 陈育尧, 等. 凉膈散对内毒素血症小鼠的肝脏库普弗细胞 CD14 和清道夫受体表达的影响. *中国中药杂志*, 2006, 31(3): 220-223.

(收稿日期: 2008-10-15) (本文编辑: 李银平)

中国科技核心期刊 中文核心期刊 中国精品科技期刊

欢迎订阅《中国中西医结合急救杂志》

全国各地邮局订阅, 邮发代号: 6-93, 定价: 每期 9 元, 全年 54 元

2009 年以前的刊物可在本刊社邮购部购买, 电话: 022-23042150

菌毒炎并治对脓毒症大鼠模型影响的肝基因芯片研究

(正文见44页)

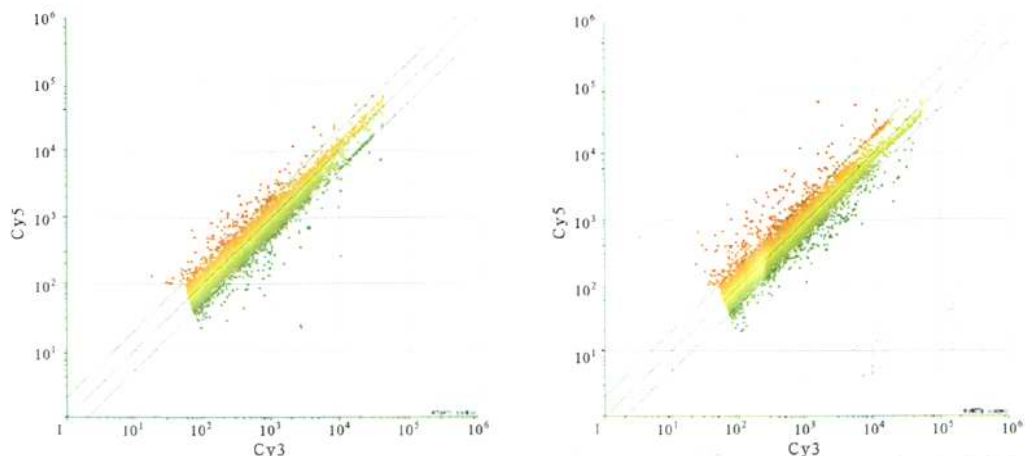


图1 模型组(左)大鼠基因表达谱散点图中黄点表示该基因在正常对照组和模型组中表达无差异,红点代表该基因在模型组中表达明显高于正常对照组(上调),绿点代表该基因在模型组中表达明显低于正常对照组(下调),菌毒炎组(右)大鼠基因表达谱散点图中黄点代表该基因在模型组和治疗组中表达无差异,红点代表该基因在治疗组中表达明显高于模型组(上调),绿点代表该基因在治疗组中表达明显低于模型组(下调)

内质网应激凋亡信号途径在脓毒症脾淋巴细胞凋亡中的作用研究

(正文见48页)

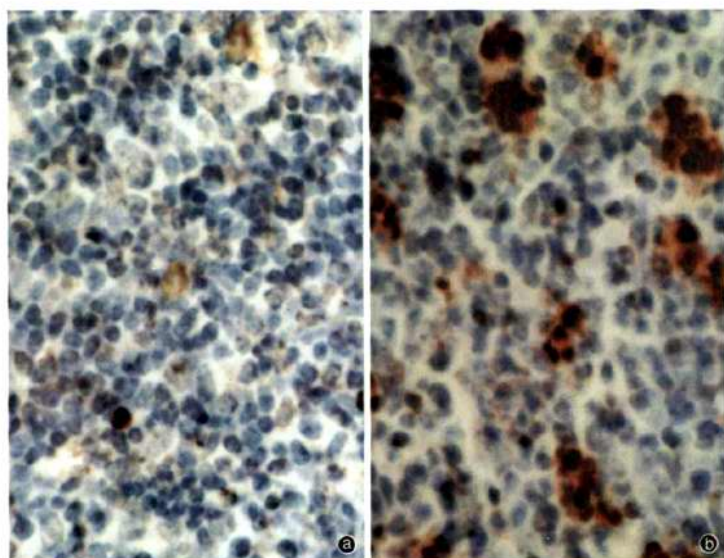


图4 TUNEL染色阳性细胞的细胞核呈棕黄色,显微镜下观察sham组(a)脾脏仅见散在阳性细胞,CLP组(b)脾脏可见丛集样或簇状阳性细胞 TUNEL $\times 100$

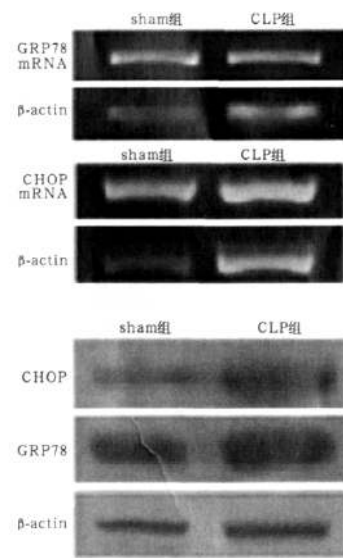


图2 RT-PCR(上)和Western blotting(下)检测CLP组小鼠脾脏GRP78和CHOP的mRNA及蛋白表达均较sham组增强

大鼠高温热疗模型的建立与评价

(正文见51页)

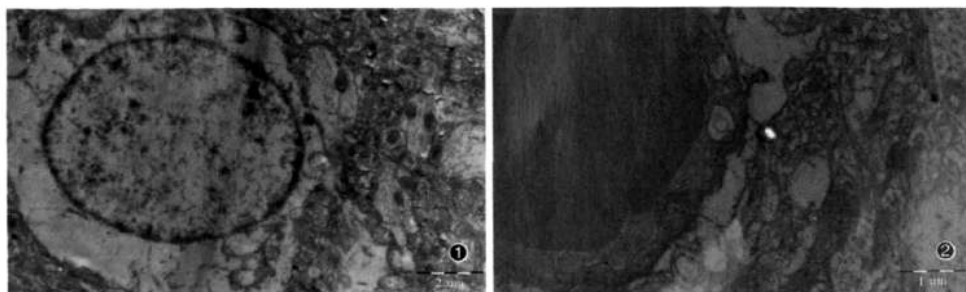


图1 Mb组大鼠神经元胞体水肿严重,胞质变空 钡-铅双染 $\times 12\ 000$

图2 Mb组大鼠血脑屏障中内皮细胞中有空泡形成,胶质细胞足板肿胀 钡-铅双染 $\times 25\ 000$