

## 格列卫对博莱霉素致小鼠肺纤维化的干预作用

李莉 李燕芹

**【摘要】** 目的 观察酪氨酸激酶抑制剂格列卫对小鼠肺纤维化的干预作用,并探讨其作用机制。方法 120 只 C57BL/6 小鼠被随机分为对照组、模型组、地塞米松组和格列卫组,每组 30 只。采用气管穿刺注入博莱霉素制备肺纤维化小鼠模型。分别于制模后 7、14 和 21 d 处死动物,观察各组肺组织病理学变化、肺系数、肺组织羟脯氨酸(HYP)含量及血小板源性生长因子-BB(PDGF-BB)的表达。结果 与对照组比较,模型组动物术后不同时间点肺系数明显增加( $P$  均 $<0.05$ ),肺泡炎分级和肺纤维化程度均明显增加( $P$  均 $<0.01$ ),肺组织 HYP 含量明显升高( $P$  均 $<0.05$ ),且随术后时间延长不断增加;而 PDGF-BB 含量也明显高于对照组( $P$  均 $<0.05$ ),但随术后时间延长逐渐恢复降低。与模型组比较,格列卫组与地塞米松组的肺泡炎分级和肺纤维化程度均明显减轻,HYP 含量和肺组织 PDGF-BB 表达均降低( $P<0.05$  或  $P<0.01$ );格列卫组上述各指标较地塞米松组稍好转;但两组间各指标比较差异均无显著性( $P$  均 $>0.05$ )。结论 格列卫能明显抑制博莱霉素诱导的小鼠肺纤维化过程。

**【关键词】** 格列卫; 博莱霉素; 肺纤维化; 羟脯氨酸; 血小板源性生长因子

**Effect of imatinib mesylate on bleomycin - induced pulmonary fibrosis in mice** LI Li, LI Yan-qin. Department of Respiratory Medicine, Renji Hospital, Medical College of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200127, China

Corresponding author: LI Yan-qin (Email: Liyanqing@cscs.org.cn)

**【Abstract】** **Objective** To observe the effect of tyrosine kinase depressor imatinib mesylate on pulmonary fibrosis (PF) induced by bleomycin in mice and explore its mechanism. **Methods** One hundred and twenty C57BL/6 mice were randomly divided into control group, model group, dexamethasone group and imatinib mesylate group (with 30 mice each). After the model of PF was reproduced by a single intratracheal instillation of bleomycin, the above-mentioned drugs were given respectively. On 7, 14 and 21 days after treatment, 10 mice of each group were sacrificed, their lungs were harvested for measurement of the lung index, pathological change, concentration of hydroxyproline (HYP) and expression of platelet-derived growth factor-BB (PDGF-BB) in lung tissues. **Results** Lung indexes of model group were significantly higher than those of control group at different time points after intratracheal bleomycin (all  $P<0.05$ ). Alveolitis grades and PF degrees were elevated markedly (all  $P<0.01$ ). The concentrations of HYP in lung tissues were continuously increasing with the elapse of time after bleomycin (all  $P<0.05$ ). The contents of PDGF-BB were obviously higher than those of control group (all  $P<0.05$ ), and they gradually reduced with time. In imatinib mesylate and dexamethasone groups alveolitis grades and PF induced by bleomycin were obviously alleviated. The concentration of HYP and expression of PDGF-BB in lung tissues decreased in imatinib mesylate and dexamethasone groups compared with those in model group ( $P<0.05$  or  $P<0.01$ ). The effects of imatinib mesylate on above indexes were better than those of dexamethasone but without significant differences (all  $P>0.05$ ). **Conclusion** Imatinib mesylate may obviously inhibit the development of PF induced by bleomycin in mice.

**【Key words】** imatinib mesylate; bleomycin; pulmonary fibrosis; hydroxyproline; platelet-derived growth factor-BB

肺纤维化(pulmonary fibrosis, PF)病因复杂,以成纤维细胞增殖和细胞外基质(extracellular matrix, ECM)在肺内过度沉积为特征,发病机制尚不明确<sup>[1]</sup>。临床上以糖皮质激素、免疫抑制剂、细胞毒药物和抗纤维化药物为主的传统治疗对于阻抑纤维化进展疗效不甚显著,且不良反应大,应用受到限

制<sup>[2,3]</sup>。国外有研究发现,特异性血小板源性生长因子受体(PDGFR)酪氨酸激酶抑制剂(AG1296)可改善五氧化二钒诱导的大鼠 PF<sup>[4]</sup>。由于格列卫也是酪氨酸激酶抑制剂,因此本研究尝试用格列卫干预博莱霉素诱导的小鼠 PF,观察其对小鼠肺组织形态学及血小板源性生长因子-BB(PDGF-BB)表达的影响,试图为 PF 提供新的治疗手段。

### 1 材料与方法

**1.1 实验材料:** 雌性健康清洁级 C57BL/6 小鼠 120 只,体重 17~19 g,购于上海斯莱克实验动物有

基金项目:上海市科委科研基金资助项目(06411963)

作者单位:200127 上海交通大学医学院附属仁济医院呼吸科

通讯作者:李燕芹(Email:Liyanqing@cscs.org.cn)

作者简介:李莉(1982-),女(汉族),山东省人,硕士研究生。

限责任公司〔质量合格证号:0014561,许可证号:SCXK(沪)2003-0003〕。博莱霉素(日本化药株式会社生产,批号:450260),格列卫(由诺华制药有限公司提供);PDGF-BB 试剂盒购自美国 R&D Systems (Lot:235687),羟脯氨酸(HYP)试剂盒购自南京建成生物研究所。

**1.2 动物分组及模型建立<sup>[5]</sup>:**将小鼠按随机数字表法分为对照组、模型组、地塞米松组和格列卫组,每组再分为术后 7、14 和 21 d 3 个时间点,每个时间点 10 只。小鼠用水合氯醛 5 mg 腹腔注射麻醉后,常规消毒铺巾,按无菌操作原则切开颈部皮肤。模型组、地塞米松组和格列卫组经气管穿刺注入博莱霉素溶液(5 mg/kg)50  $\mu$ l;对照组注入等量生理盐水。注药完毕后缝合皮肤,将小鼠直立、旋转,尽量使药液在肺内分布均匀,术后将动物置于干燥、温暖条件下喂养,定期消毒喂养场所。模型建立 24 h 后腹腔注射干预药物,每日 1 次,格列卫组为格列卫 50 mg/kg,地塞米松组为地塞米松 3 mg/kg,模型组则为生理盐水 16 ml/kg。

### 1.3 标本采集及处理

**1.3.1 肺系数:**小鼠称重后以水合氯醛 5 mg 腹腔注射麻醉,剖胸取肺并称重,计算肺系数〔即肺湿重(mg)/体重(g)〕。

**1.3.2 肺泡炎分级:**取右下肺叶固定于体积分数为 10% 的甲醛溶液中,组织病理切片用苏木素-伊红(HE)染色,按 Szapiel 等<sup>[6]</sup>方法将肺泡炎程度分为(-)~(+++)级:①无肺泡炎为(-);②轻度肺泡炎为(+),受累面积<20%;③中度肺泡炎(++),受累面积占 20%~50%;④重度肺泡炎(+++),受累面积>50%。以 Masson 改良法染色的胶原纤维呈绿色,弹性纤维呈亮深红色,肌纤维呈红色,对 Masson 三联染色采用 Leica QWin V3 系统进行图像分析,计算绿色胶原纤维面积占肺实质面积的百分比<sup>[7,8]</sup>。

**1.3.3 PDGF-BB 含量:**取右肺中、上叶制备肺组织匀浆,采用双抗体夹心酶联免疫吸附法(ELISA)

测定 PDGF-BB,抗小鼠 PDGF-BB 单克隆抗体(单抗)包被于酶标板上,标准品及肺组织中的 PDGF-BB 与其单抗结合,室温孵育 2 h 后洗涤 5 次,洗去未结合物;加入辣根过氧化物酶标记的抗小鼠 PDGF-BB,与结合在单抗上的 PDGF-BB 形成免疫复合物,室温孵育 2 h 后洗涤 5 次;加入显色剂,室温避光 30 min,若反应孔中有上述细胞因子存在(呈蓝色),则加入反应终止液后变为黄色。在波长 450 nm 处测定吸光度(A)值,通过绘制标准曲线求出肺组织中 PDGF-BB 浓度。

**1.3.4 HYP:**左肺组织-80  $^{\circ}$ C 保存,备 HYP 测定,操作严格按照说明书进行。

**1.4 统计学处理:**采用 SPSS13.0 统计软件包进行分析,数据以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,组间比较采用方差分析, $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 一般情况(表 1):**各组小鼠术后 1 d 精神萎靡,活动减少,饮食差;2 d 后恢复。对照组和格列卫组小鼠精神、饮食好,毛色润泽,反应灵敏,两组体重在各时间点比较差异均无显著性( $P$ 均>0.05);地塞米松组小鼠精神不佳,食欲良好,体重下降,14 d 和 21 d 与对照组比较差异均有显著性( $P$ 均<0.05),21 d 时格列卫组小鼠体重显著大于地塞米松组( $P<0.05$ )。模型组小鼠一般情况明显较以上 3 组差,食欲减退,消瘦少动,毛色黯淡,体重随时间呈明显下降趋势。

**2.2 肺系数(表 1):**对照组各时间点肺系数无明显变化;模型组较对照组各时间点肺系数均有明显增高( $P$ 均<0.05);地塞米松组、格列卫组均可降低肺系数,与模型组比较差异均有显著性( $P$ 均<0.05),且两组间比较差异无显著性( $P$ 均>0.05);地塞米松组、格列卫组 14 d 和 21 d 肺系数与 7 d 比较差异也无显著性。

**2.3 HE 和 Masson 染色观察(彩色插页图 1~3,表 2):**模型组小鼠 7 d 表现为肺泡间隔增宽,肺泡腔、肺间质内有大量的多核及单核细胞浸润;14 d

表 1 各组小鼠体重和肺系数的变化( $\bar{x}\pm s$ )

Table 1 Change of weight and lung indexes of mice in four groups( $\bar{x}\pm s$ )

组别	动物数 (只)	体重(g)			肺系数(mg/g)		
		术后 7 d	术后 14 d	术后 21 d	术后 7 d	术后 14 d	术后 21 d
对照组	30	17.20 $\pm$ 1.58	17.10 $\pm$ 0.74	17.70 $\pm$ 0.95	7.42 $\pm$ 1.02	7.35 $\pm$ 1.38	7.16 $\pm$ 0.89
模型组	30	16.40 $\pm$ 0.84	15.40 $\pm$ 1.35*	12.90 $\pm$ 1.60*	13.39 $\pm$ 4.28*	15.52 $\pm$ 2.57*	18.71 $\pm$ 2.86*
地塞米松组	30	16.00 $\pm$ 1.41	15.60 $\pm$ 0.97*	15.70 $\pm$ 1.16* $\Delta$	10.50 $\pm$ 2.94* $\Delta$	11.21 $\pm$ 1.98* $\Delta$	10.83 $\pm$ 1.94* $\Delta$
格列卫组	30	16.50 $\pm$ 1.14	16.40 $\pm$ 1.26 $\Delta$	17.10 $\pm$ 1.95 $\Delta$ $\square$	9.61 $\pm$ 1.47* $\Delta$	9.92 $\pm$ 1.27* $\Delta$	10.60 $\pm$ 2.51* $\Delta$

注:与对照组比较:\* $P<0.05$ ;与模型组比较: $\Delta P<0.05$ ;与地塞米松组比较: $\square P<0.05$

表 2 各组小鼠肺泡炎分级和 PF 程度结果的比较( $\bar{x} \pm s$ )Table 2 Comparison of alveolitis grades and pulmonary fibrosis degrees of mice in four groups( $\bar{x} \pm s$ )

组别	动物数 (只)	肺泡炎分级		PF 程度(%)		
		术后 7 d	术后 14 d	术后 7 d	术后 14 d	术后 21 d
对照组	30	0.00±0.00	0.00±0.00	15.42±3.65	16.31±5.02	17.06±4.18
模型组	30	2.50±0.71**	2.20±0.79**	53.85±7.48**	66.69±15.68**	70.18±2.76**
地塞米松组	30	1.70±0.82**△△	1.30±0.95**△△	39.07±10.31**△△	45.85±4.38**△△	48.97±9.67**△△
格列卫组	30	1.50±0.71**△△	1.10±0.74**△△	40.95±4.63**△△	46.22±2.58**△△	48.01±7.21**△△

注:与对照组比较:\*\* $P < 0.01$ ;与模型组比较:△ $P < 0.01$

表 3 各组小鼠肺组织 HYP 和 PDGF-BB 含量的变化( $\bar{x} \pm s$ )Table 3 Change of HYP and PDGF-BB contents in lung tissues of mice in four groups( $\bar{x} \pm s$ )

组别	动物数 (只)	HYP(mg/g)			PDGF-BB(pg/g)		
		术后 7 d	术后 14 d	术后 21 d	术后 7 d	术后 14 d	术后 21 d
对照组	30	1.62±0.02	1.64±0.01	1.68±0.07	284.78±65.24	263.47±66.70	266.13±67.45
模型组	30	2.64±0.06*	3.30±0.03*	3.88±0.04*	502.97±80.14**	485.30±44.93**	337.88±30.10**
地塞米松组	30	1.82±0.17△△	2.24±0.18*△△	2.58±0.09*△△	437.11±49.65**△	433.08±57.59**△	288.06±21.10△
格列卫组	30	1.88±0.12△△	2.48±0.05*△△	2.62±0.08*△△	404.81±58.45**△	416.59±46.96**△	285.13±67.45△

注:与对照组比较:\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$ ;与模型组比较:△ $P < 0.05$ ,△△ $P < 0.01$

肺泡炎症较前有所减轻,成纤维细胞增生,有胶原沉积及斑片状的纤维化改变;21 d 肺泡间隔仍明显增宽,炎性细胞减少,纤维组织进一步增加,病变范围弥散,大量肺泡结构萎陷、破坏,大量胶原沉积在新生的毛细血管周围,肺泡间隔以及部分肺泡腔被胶原纤维和成纤维细胞占据。格列卫组和地塞米松组大鼠 7 d 和 14 d 肺泡腔、肺间质内炎性细胞浸润,水肿较模型组减轻;21 d 肺泡炎症消退,少量肺泡结构萎陷,肺泡间隔有少量胶原沉积。地塞米松组和格列卫组的肺泡炎分级和 PF 程度均明显低于同一时间点的模型组( $P$  均 $< 0.01$ )。

**2.4 肺组织 HYP 含量(表 3):**对照组各时间点肺组织 HYP 含量无明显变化。模型组呈进行性增加,21 d 为最高峰,与对照组比较差异有显著性( $P < 0.05$ )。地塞米松组和格列卫组随时间延长也呈进行性增加,21 d 为最高峰,与对照组比较差异均有显著性( $P$  均 $< 0.05$ ),但较模型组明显降低( $P$  均 $< 0.01$ ),且地塞米松组和格列卫组之间比较差异均无显著性( $P$  均 $> 0.05$ )。

**2.5 肺组织 PDGF-BB 含量(表 3):**对照组各时间点肺组织 PDGF-BB 含量无明显变化;模型组各时间点均显著高于对照组( $P$  均 $< 0.01$ );地塞米松组和格列卫组各时间点 PDGF-BB 含量均显著低于模型组( $P$  均 $< 0.05$ ),而两组间比较差异均无显著性( $P$  均 $> 0.05$ ),且 21 d 时与对照组比较差异亦无显著性。

### 3 讨论

PF 是许多病因不同的肺间质疾病的共同结局,

其形成涉及到细胞、细胞因子、ECM 等因素间的相互作用<sup>[9]</sup>。PDGF 是在 PF 发生发展过程中起重要作用的细胞因子之一,也是成纤维细胞增殖的获能因子,并且 PDGF 可调节 ECM 的合成和降解,通过刺激成纤维细胞产生胶原酶,造成间质胶原断裂,从而导致胶原排列紊乱<sup>[10]</sup>。动物实验发现<sup>[11]</sup>:PDGF 不仅能促进分离的鼠成纤维细胞增殖,而且可使 I、Ⅲ、V 型前胶原合成增加,可能的调控机制是在转录水平上增强前胶原 mRNA 表达;PDGF 还能趋化中性粒细胞、成纤维细胞及淋巴细胞,进而加重炎症反应与细胞过度增殖及各种细胞因子和炎症介质的释放,促进 PF 形成。

本实验结果显示,小鼠在给予一次性气管穿刺注入博莱霉素后,模型组小鼠一般情况差,肺系数明显增高;小鼠肺组织 HYP 含量随时间延长而增高,21 d 达到高峰;PDGF-BB 于 7 d 时表达增强,14 d 持续高表达,而 21 d 有所回落,考虑可能与动物模型和人类疾病发病机制有区别及模型鼠 PF 自限性有关。与对照组比较,模型组各时间点 PDGF-BB 含量均显著升高,而格列卫和地塞米松均能明显降低肺组织中 PDGF-BB 含量,且肺系数和肺组织中 HYP 含量亦明显降低,说明 PDGF-BB 在鼠 PF 形成中起重要作用。同时格列卫组和地塞米松组间无明显差异,说明格列卫和地塞米松对 PF 均有一定的干预作用,能减轻博莱霉素诱导的鼠 PF 程度。实验中发现,地塞米松组小鼠一般情况差且体重减轻,可能与地塞米松抑制免疫功能及引起负氮平衡有关<sup>[12]</sup>。格列卫组小鼠 PF 程度明显较模型组轻,且

PDGF - BB 的表达较模型组明显降低。格列卫是 PDGFR 中 Bcr - Abl 酪氨酸激酶的抑制剂,可以阻断由 PDGF 介导的细胞学变化。格列卫干预 PF 的机制可能与抑制 PDGF - BB 及 PDGFR 的表达有关;但是否存在其他机制如减少 ECM 合成,促进 ECM 降解和抑制成纤维细胞增殖,减少胶原合成等,还有待于进一步探讨。

综上所述,PDGF 是 PF 发生过程中的关键因子之一,格列卫通过抑制 PDGF - BB 的表达并阻断 PDGF - BB 与其受体结合,使成纤维细胞增殖减少,致使胶原沉积减轻,从而减轻 PF 程度。因此,格列卫作为治疗 PF 的新方法,值得进一步研究。

#### 参考文献:

- 1 Davies H R, Richeldi L. Idiopathic pulmonary fibrosis: current and future treatment options[J]. Am J Respir Med, 2002, 1(3): 211 - 224.
- 2 King T E, Costabel U, Cordier J F, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment international consensus statement[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2000, 161: 651 - 660.
- 3 俞森洋. 糖皮质激素在急性呼吸窘迫综合征治疗中的作用和评价[J]. 中国危重病急救医学, 2005, 17(6): 321 - 322.
- 4 Rice A B, Moomaw C R, Morgan D L, et al. Specific inhibitors of platelet - derived growth factor or epidermal growth factor

- receptor tyrosine kinase reduce pulmonary fibrosis in rats[J]. Am J Pathol, 1999, 155(1): 213 - 221.
- 5 Kolb M, Margetts P J, Galt T, et al. Transient transgene expression of decorin in the lung reduces the fibrotic response to bleomycin[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2001, 163(3 Pt 1): 770 - 777.
  - 6 Szapiel S V, Elson N A, Fulmer J D, et al. Bleomycin - induced interstitial pulmonary disease in the nude, athymic mouse[J]. Am Rev Respir Dis, 1979, 120(4): 893 - 899.
  - 7 段斐, 牛建昭, 王继峰, 等. 复方鳖甲片防治实验大鼠肺纤维化图像的分析[J]. 军医进修学院学报, 2005, 26(3): 13 - 14.
  - 8 李燕芹, 吕寒冰, 方马荣, 等. 急性肺损伤时肺部纤维化及血管生成状态的研究[J]. 中国危重病急救医学, 2004, 16(11): 677 - 678.
  - 9 黄山英, 宋良文. 效应细胞、细胞因子及相关基因调控在肺纤维化发生中的作用研究进展[J]. 国外医学·呼吸系统分册, 2005, 25(5): 328 - 330.
  - 10 吴晓梅, 王欣燕, 陈复辉, 等. 两种细胞因子与特发性肺纤维化的关系[J]. 中国危重病急救医学, 2003, 15(6): 362 - 364.
  - 11 Hoyles R K, Du Bois M A, Lawson P A, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: an European perspective[J]. Clin Pulm Med, 2006, 13(1): 17 - 24.
  - 12 Dik W A, McAnulty R J, Versnel M A, et al. Short course dexamethasone treatment following injury inhibits bleomycin induced fibrosis in rats[J]. Thorax, 2003, 58(9): 765 - 771.

(收稿日期: 2006 - 08 - 20 修回日期: 2007 - 03 - 10)

(本文编辑: 李银平)

## • 科研新闻速递 •

### 他汀类药物对动脉粥样硬化发生感染患者病死率的影响

美国学者以往的研究显示,他汀类药物除降脂作用外,还可降低急性细菌感染性脓毒症的发生率。最近他们进一步对他汀类药物治疗能否降低感染引发的病死率进行了研究。此项前瞻性研究共纳入了 11 490 例动脉粥样硬化患者,并进行了 3 年以上的随访。在随访结束前的最后 1 个月内,两组患者一组给予他汀类药物治疗,另一组未给予他汀类药物治疗。最后的分析结果中纳入了 11 362 例患者,其中他汀类药物治疗组 5 698 例(占 50.1%),平均随访 19.8 个月。结果显示,与非他汀类药物治疗组比较,他汀类药物治疗组患者与感染相关的病死率显著降低(0.9% 比 4.1%)。在剔除所有已知的干扰因素以后,他汀类药物治疗组的保护作用仍然十分显著。因此研究者认为,他汀类药物治疗与感染患者病死率的降低相关。此治疗作用独立于任何已知的干扰因素,当停止药物治疗时,保护作用同时消失。如果此治疗组的研究结果得到对照组研究结果的支持,他汀类药物将在降低感染相关病死率的一级预防中将起重要作用。

杜颖,周国勇,编译自《Crit Care Med》,2007 - 01 - 03(电子版);胡森,审校

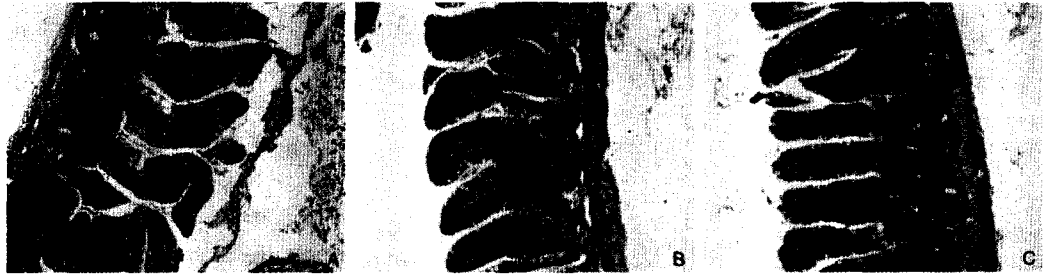
### 成年重症患者对酒精的依赖性与脓毒症、脓毒性休克以及病死率有关

最近美国俄亥俄州研究人员对重症加强治疗病房(ICU)患者中酒精依赖与脓毒症、脓毒性休克以及院内病死率的关系进行了研究。试验采取了回顾性队列研究,共纳入了自 1999 年 1 月 1 日—2004 年 12 月 31 日收入丹佛健康医疗中心且 ICU 停留时间  $\geq 1$  d 的 11 651 例成年患者,其中 1 222 例(占 10.5%)诊断为酒精依赖。结果发现,与非酒精依赖患者相比,酒精依赖患者脓毒症发生率(12.9% 比 7.6%,  $P < 0.001$ )、器官衰竭率(67.3% 比 45.8%,  $P < 0.001$ )、脓毒性休克率(3.6% 比 2.1%,  $P = 0.001$ )及住院病死率(9.4% 比 7.5%,  $P = 0.022$ )都显著升高,ICU 停留时间较长。去除其他已知影响因素后,酒精依赖与脓毒症相关,输注红细胞可减轻此因素影响。酒精依赖后的感染易患性是此相关性的部分原因。多变量相关分析显示,酒精依赖与脓毒性休克及住院病死率相关。伴有肝脏疾病与脓毒症的患者酒精依赖可增加 2 倍以上的住院病死率。因此研究者认为,ICU 患者的酒精依赖是脓毒症、脓毒性休克及住院病死率的独立影响因素。这种相关性的潜在机制有待进一步研究,感染易患性是可能机制之一。

吴静,周国勇,编译自《Crit Care Med》,2007 - 01 - 03(电子版);胡森,审校

## 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)



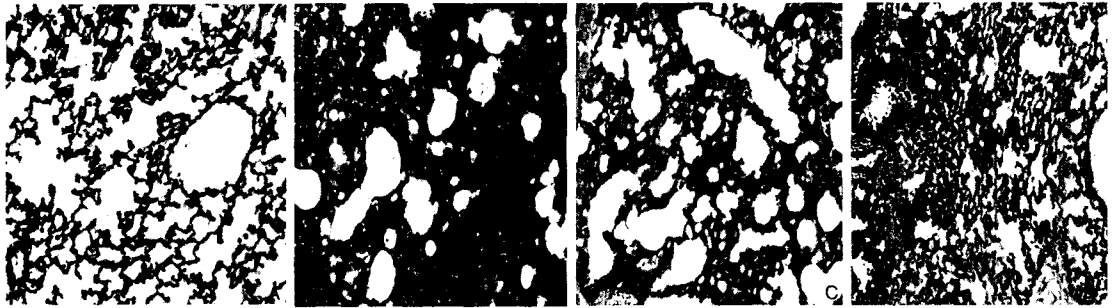
A: LL组; B: Glu组; C: HO组

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

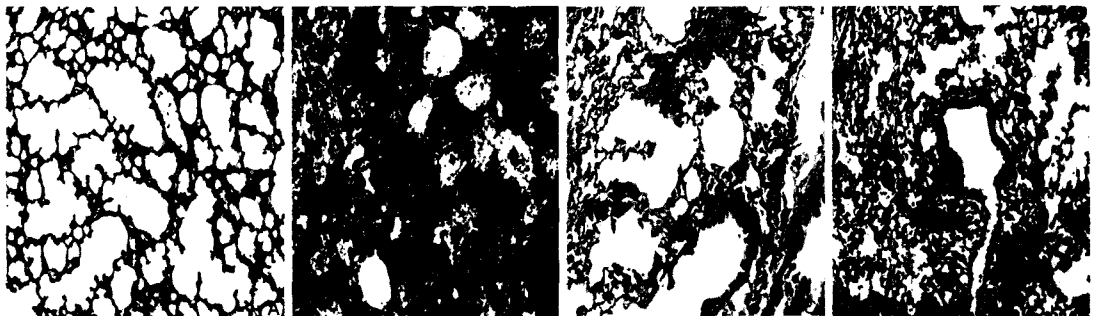
(正文见229页)



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)

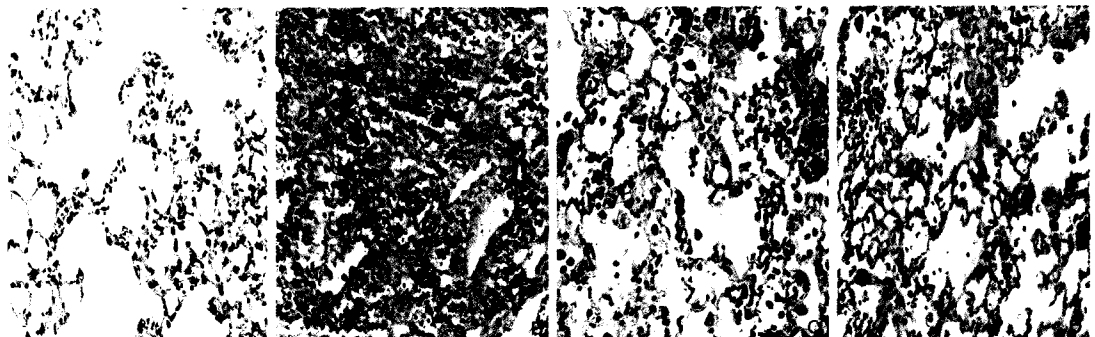
Figure 1 Pathological change of lung tissues on 7 days after operation in each group (HE, ×100)



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)