

• 论著 •

# 大黄素对重症急性胰腺炎大鼠小肠水通道蛋白 3 表达的调节作用

齐文杰, 张淑文, 王 红, 张苗苗, 文 艳, 王宝恩

(首都医科大学附属北京友谊医院感染暨急救医学科, 北京 100050)

**【摘要】** 目的 探讨重症急性胰腺炎(SAP)大鼠小肠水通道蛋白 3(AQP3)的表达及大黄素的调节作用。方法 将 80 只 SD 雄性大鼠随机分成假手术组( $n=20$ )、模型组( $n=30$ )、大黄素治疗组( $n=30$ )。采用胰胆管逆行匀速注入牛磺胆酸钠( $1\text{ ml/kg}$ )方法制作 SAP 模型;假手术组给予等量生理盐水,大黄素组于制模后予大黄素灌胃( $20\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ,分两次给予),模型组及假手术组给予等量生理盐水。各组分别于制模后 24、72、120 h 处死大鼠,留取标本,采用苏木素-伊红(HE)染色、麦芽糖苷法、免疫组化法、蛋白质免疫印迹法(Western blotting)、实时定量聚合酶链反应(PCR)技术测定胰腺病理评分、血淀粉酶、AQP3 蛋白及 mRNA 表达。结果 模型组大鼠胰腺病理评分及血淀粉酶水平均较假手术组明显升高,差异均有统计学意义(均  $P<0.05$ );大黄素能明显降低 SAP 大鼠胰腺病理评分及血淀粉酶水平(均  $P<0.05$ )。SAP 大鼠回肠黏膜 AQP3 蛋白及 mRNA 表达均较假手术组明显上调,差异均有统计学意义(均  $P<0.05$ ),且以 24 h 时更为显著;大黄素治疗可明显下调 AQP3 的蛋白及 mRNA 表达,蛋白表达于 24、72、120 h, mRNA 表达于 24 h、72 h 与模型组比较差异均有统计学意义(均  $P<0.05$ )。结论 AQP3 可能参与了 SAP 的病理生理改变;大黄素治疗可通过下调 AQP3 的蛋白及 mRNA 表达,明显改善 SAP 病情。

**【关键词】** 胰腺炎,急性,重症;大黄;小肠;水通道蛋白 3

中图分类号:R285.5;R576 文献标识码:A DOI:10.3969/j.issn.1008-9691.2010.04.008

**An experimental research on regulatory effect of traditional Chinese medicine emodin on expression of aquaporin 3 in small intestine in rats with severe acute pancreatitis** QI Wen-jie, ZHANG Shu-wen, WANG Hong, ZHANG Miao-miao, WEN Yan, WANG Bao-en. Department of Infection and Critical Care Medicine, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China  
Corresponding author: ZHANG Shu-wen, Email: zsw401106@sina.com

**【Abstract】** Objective To investigate the expression of aquaporin 3 (AQP3) in small intestine in rats with severe acute pancreatitis (SAP) and the regulatory effect of emodin on the expression. Methods Eighty male Sprague-Dawley (SD) rats were randomly divided into three groups: sham operated (SO,  $n=20$ ), SAP ( $n=30$ ), and emodin-treated ( $n=30$ ) groups. SAP model was induced by retrograde injection of sodium taurocholate ( $1\text{ ml/kg}$ ) into the biliopancreatic duct. Rats in the SO group underwent the same surgical procedure with retrograde infusion of sterile saline. After the procedure, emodin was administrated orally to rats in the emodin group ( $20\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ , half of the dose was infused once, all together twice), the same amount of sterile saline was administrated orally in SAP and SO groups. Twenty-four, 72 and 120 hours after the induction of sodium taurocholate, rats were sacrificed and samples of blood and tissue were obtained. The pathological lesion scores of pancreas tissue, blood amylase level, the protein and mRNA expressions of AQP3 were analyzed by hematoxylin and eosin (HE) stain, diamylose, immunohistochemistry, Western blotting and real-time polymerase chain reaction (PCR) methods. Results The pathological lesion scores of pancreas tissue and the level of blood amylase were increased obviously in the rats with SAP compared with those in SO group (all  $P<0.05$ ). Emodin could reduce the pathological lesion scores of pancreas tissue and the level of blood amylase significantly (all  $P<0.05$ ). The up-regulation of AQP3 protein and mRNA was observed in the rat ileal mucous membrane with experimental SAP compared with that in the SO group (all  $P<0.05$ ), especially in the time point of 24 hours. Emodin could down-regulate the expressions of AQP3 protein and mRNA at all time points, and there were statistical significant differences at 24 hours and 72 hours (all  $P<0.05$ ). Conclusion Emodin can improve the severity of SAP obviously. AQP3 may be involved in the pathophysiological process of SAP. Emodin can down-regulate the expressions of AQP3 protein and mRNA significantly.

**【Key words】** Severe acute pancreatitis; Emodin; Small intestine; Aquaporin 3

多器官功能不全及感染并发症是重症急性胰腺炎(SAP)的主要死亡原因,肠黏膜屏障受损、通透

性增高与此关系重大<sup>[1-4]</sup>。临床与基础研究均显示 SAP 时肠黏膜通透性增高<sup>[5]</sup>。水通道蛋白 3(AQP3)是近几年来发现的、广泛表达于消化道上皮细胞的一种与水及甘油等小分子的通透性有关的转化蛋白,某些病理情况下可引起 AQP3 表达异常,从而导致小肠黏膜通透性的改变<sup>[6-7]</sup>。

基金项目:北京市中医药科技发展基金项目(2008-87)

通信作者:张淑文,Email:zsw401106@sina.com

作者简介:齐文杰(1969-),女(汉族),辽宁省人,博士研究生,

副主任医师,Email:qwj02@hotmail.com.

大黄中的提纯物蒽醌类衍生物大黄素具有明确的抑酶、抑菌、导泻、减少 SAP 时腹水形成、改善 SAP 预后等的作用<sup>[8-10]</sup>。由于 AQP3 与肠道黏膜通透性有关,推测大黄素治疗 SAP 的机制可能与调节肠道 AQP3 表达有关。本研究中观察大黄素干预治疗对 SAP 大鼠病情及小肠黏膜 AQP3 表达的调节作用,探讨其治疗 SAP 的可能机制。

**1 材料与方**

**1.1 动物分组与模型制备:**采用 SPF 级雄性 SD 大鼠,体重(200±50)g,购自解放军军事医学科学院实验动物中心(批号:SCXK-[军]-2007-004)。将 80 只大鼠按随机数字表法分为假手术组(n=20)、模型组(n=30)、大黄素治疗组(n=30)。采用胰胆管逆行匀速注入牛磺胆酸钠(1 ml/kg)的方法制备大鼠 SAP 模型<sup>[11]</sup>;假手术组给予等量生理盐水。大黄素组于术后用大黄素(购自昆明风山浙医药研究有限公司)20 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>灌胃,每日分两次给予,模型组及假手术组给予等量生理盐水。

**1.2 检测指标及方法:**各组分别于制模后 24、72、120 h 处死 6 只大鼠,心脏采血,-20 °C 保存备用;取回肠、胰腺组织,分别以多聚甲醛水溶液固定及液氮保存备用。

**1.2.1 胰腺病理评分:**胰腺组织切片行苏木素-伊红(HE)染色后,光镜下用 Rongione 评分法<sup>[12]</sup>对胰腺组织病理进行双盲评分。

**1.2.2 血淀粉酶测定:**采用麦芽糖苷法测定。

**1.2.3 免疫组化法检测小肠 AQP3 蛋白表达:**取回肠组织进行切片,加入兔抗 AQP3 多克隆抗体(1:50,购自英国 Abcam 公司),按 PV6001 免疫组化试剂盒(美国 Invitrogen 公司)步骤操作,反应结束后以 3,3'-二氨基联苯胺(DAB,美国 Invitrogen 公司)显色,棕黄色颗粒为 AQP3 表达阳性。阴性对照组将一抗换为磷酸盐缓冲液(PBS)。

**1.2.4 蛋白质免疫印迹法(Western blotting)检测小肠 AQP3 蛋白表达:**按照二喹啉甲酸(BCA)蛋白定量试剂盒使用说明书步骤操作,测定 570 nm 处的吸光度(A)值,根据标准曲线计算出蛋白浓度。用 LabWorks 软件分析图像灰度。兔抗 AQP3 多克隆抗体(1:1 000)购自英国 Abcam 公司,β-肌动蛋白(β-actin,1:1 000)和辣根过氧化物酶(HRP)标记的二抗(1:3 000)购自美国 Santa Cruz 公司。

**1.2.5 实时荧光定量聚合酶链反应(PCR)技术检测小肠 AQP3 mRNA 表达:**采用 TRIzol 试剂(美国 Invitrogen 公司)提取各组小肠组织总 RNA。cDNA

逆转录按逆转录试剂盒(美国 ABI 公司)说明书步骤操作。采用荧光染料法行定量 PCR 检测小肠组织 AQP3 mRNA 表达,试剂盒由美国 ABI 公司提供。反应体系为 20 μl,内参照基因为大鼠三磷酸甘油醛脱氢酶(GAPDH)。引物设计由北京赛百盛公司合成(合成引物见表 1)。结果分析采用相对定量 2<sup>-ΔΔCT</sup> 值方法,设定标准对照样品 mRNA 表达为 1。

**表 1 PCR 合成引物序列**

基因	引物序列
AQP3	上游 5'-ACCTCCATGGGCTTCAATTCT-3' 下游 5'-AGTGAAAAGCGAGGTCCAA-3'
GAPDH	上游 5'-CTCAACTACATGGTCTACATGTCCA-3' 下游 5'-CTTCCATTCTCAGCCTTGACT-3'

**1.3 统计学处理:**用 SPSS 11.5 软件进行统计学分析,计量资料采用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用单因素方差分析及 q 检验,P<0.05 为差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 大黄素对 SAP 大鼠胰腺组织病理学的影响(表 2):**假手术组胰腺组织细胞结构均完整清晰,细胞间隙未见明显水肿及白细胞浸润;模型组胰腺实质大片坏死,腺泡及导管失去正常形态,出血及脂肪坏死增多,大量中性粒细胞浸润,有钙化形成,24 h 病变最明显;大黄素组 24 h、72 h 时胰腺坏死灶和炎性细胞较模型组明显减少,水肿及空泡变性少;120 h 时未见胰腺坏死灶,间质内少量白细胞浸润,细胞间隙无明显增宽。模型组大鼠不同时间点胰腺病理评分明显高于假手术组(均 P<0.05);大黄素组大鼠制模后 24 h、72 h 胰腺病理评分均明显低于模型组(均 P<0.05)。

**表 2 各组大鼠制模后不同时间点胰腺病理评分变化比较( $\bar{x} \pm s$ )**

组别	动物数	胰腺病理评分(分)		
		24 h	72 h	120 h
假手术组	6	2.25±0.54	0.53±0.24	0.52±0.28
模型组	6	10.97±2.45*	5.63±0.67*	2.40±0.52*
大黄素组	6	6.25±1.24 <sup>ab</sup>	3.33±0.58 <sup>ab</sup>	1.92±0.94*

注:与假手术组比较,\*P<0.05;与模型组比较,<sup>b</sup>P<0.05

**2.2 大黄素对 SAP 大鼠血淀粉酶的影响(表 3):**模型组制模后 24 h、72 h 血浆淀粉酶水平较假手术组明显升高(均 P<0.05),至 120 h 淀粉酶水平接近正常;大黄素能明显降低各时间点血浆淀粉酶水平,24 h 和 72 h 时与模型组比较差异均有统计学意义(均 P<0.05)。

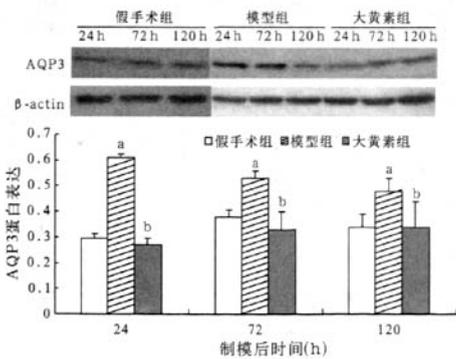
表 3 各组大鼠制模后不同时间点血浆淀粉酶水平变化比较(̄x±s)

组别	动物数	血浆淀粉酶(U/L)		
		24 h	72 h	120 h
假手术组	6	932.4±102.3	712.3±92.4	488.2±180.4
模型组	6	9405.3±1347.2 <sup>a</sup>	1782.5±765.3 <sup>a</sup>	576.2±276.4
大黄素组	6	7516.5±823.2 <sup>ab</sup>	1023.6±675.5 <sup>b</sup>	537.3±302.7

注:与假手术组比较,<sup>a</sup>*P*<0.05;与模型组比较,<sup>b</sup>*P*<0.05

### 2.3 大黄素对 SAP 大鼠小肠 AQP3 表达的影响

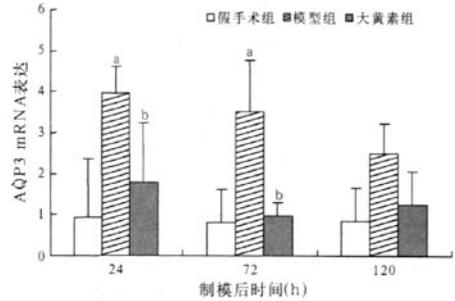
**2.3.1 大黄素对 SAP 大鼠小肠 AQP3 蛋白表达的影响:**免疫组化结果显示(彩色插图页 1),假手术组大鼠 AQP3 主要表达于回肠黏膜绒毛尖端上皮细胞内,表达较弱;模型组 AQP3 表达明显增多,由绒毛尖端向隐窝方向延伸;给予大黄素治疗后,72 h 时 AQP3 表达即明显减少,主要集中于绒毛尖端部,至 120 h 时 AQP3 表达与假手术组无明显差异。Western blotting 分析显示(图 2),SAP 大鼠在 24、72、120 h 回肠 AQP3 蛋白表达水平较假手术组明显增高(均 *P*<0.05),于 24 h 达高峰,随着病程延长,胰腺病理评分下降,AQP3 蛋白表达水平下降;大黄素治疗后 AQP3 蛋白表达在 24、72、120 h 均较模型组显著下降(均 *P*<0.05),而与假手术组比较差异无统计学意义(均 *P*>0.05)。



注:与假手术组比较,<sup>a</sup>*P*<0.05;与模型组比较,<sup>b</sup>*P*<0.05

图 2 Western blotting 分析显示 各组大鼠回肠组织中 AQP3 蛋白表达

**2.3.2 大黄素对 SAP 大鼠小肠 AQP3 mRNA 表达的影响(图 3):**实时定量 PCR 结果显示,SAP 大鼠 24 h、72 h 回肠 AQP3 mRNA 表达较假手术组明显增高(均 *P*<0.05),于 24 h 时达高峰,120 h 时 AQP3 mRNA 表达与假手术组比较差异无统计学意义(*P*=0.069);大黄素治疗后 24 h、72 h AQP3 mRNA 表达较模型组明显下降(均 *P*<0.05),至 120 h 时 3 组表达无明显差异。



注:与假手术组比较,<sup>a</sup>*P*<0.05;与模型组比较,<sup>b</sup>*P*<0.05

图 3 各组大鼠回肠组织中 AQP3 mRNA 表达

### 3 讨论

目前中药大黄被广泛用于急性胰腺炎的治疗,具有改善病情、降低病死率的作用。大量研究总结大黄作用的机制认为:大黄可促进胃肠蠕动,促进胃肠黏膜血液循环,加快胃肠道内细菌和毒素排泄,杀灭肠道内细菌,促进损伤的胃肠黏膜修复;保持肠道微生态平衡,并且能降低肠黏膜通透性,抑制肠道细菌及内毒素移位等<sup>[8,13-16]</sup>。焦东海<sup>[9]</sup>曾采用重用大黄的中西医结合方法治疗 SAP,并与西药治疗相比较,表明大黄具有减少手术率、降低病死率的作用。大黄素具有抑制胰酶活性、抑菌、导泻、解除括约肌痉挛及有效抑制血管活性物质如二十碳烯酸类的异常代谢而改善微循环等作用<sup>[10,17-19]</sup>。本研究发现,大黄素能明显改善 SAP 大鼠胰腺病理破坏,降低淀粉酶水平,对 SAP 具有治疗作用。

SAP 时肠黏膜屏障受损、肠黏膜通透性增高是重要的病理生理机制之一,其结果导致肠道细菌、毒素移位,引起 SAP 继发感染。Wang 等<sup>[20-21]</sup>发现,SAP 大鼠病程早期即有小肠、盲肠、胰腺等组织水肿;体外研究显示,SAP 大鼠回肠和结肠小分子标志物荧光素钠和 51Cr-标记的乙二醇四乙酸从小肠黏膜进入浆膜水平明显升高,提示 SAP 时肠道黏膜对水分子等小分子及大分子物质通透均增高。孙家艳等<sup>[22]</sup>研究显示,大黄可以减低肠黏膜通透性。

AQPs 在哺乳动物组织内广泛分布,其生理学特性除特异性转运水外,还参与维持膜的流动性和完整性及有助于肿瘤血管的生长等功能<sup>[23-24]</sup>。有报道,在消化道中,从舌至大肠均有 AQP3 的表达<sup>[25]</sup>。AQP3 定位及表达的异常可引起水渗透性的改变,如 AQP3 基因敲除小鼠因为肾集合管对水的渗透能力下降而表现为明显的多尿<sup>[26]</sup>;小肠大部切除术后,随着 AQP3 mRNA 表达的上调,术后引起的腹泻会逐渐改善,推测 AQP3 在此机体的适应过程中

起重要作用<sup>[27]</sup>。

传统中药大黄具有通腑泻下的作用,关于大黄对 AQP3 的作用已见报道。张文生等<sup>[28]</sup>研究认为,大黄总蒽醌在使 SD 大鼠致泻的同时,可有效下调近端结肠 AQP4 蛋白及 mRNA 的表达;体外研究证实,大黄酸、大黄素可有效下调 LoVo 细胞 AQP4 蛋白及 mRNA 的表达,对 AQP4 的调节可能是大黄蒽醌衍生物发挥泻下作用的重要机制之一。本研究发现,SAP 时 AQP3 在回肠黏膜蛋白及 mRNA 表达均明显上调,以 24 h 时为著,说明在 SAP 病程早期即有 AQP3 的异常表达;随着 SAP 大鼠病程的延长,胰腺病理评分及血淀粉酶下降,AQP3 表达水平逐渐降低。大黄素治疗可明显下调 AQP3 的蛋白及 mRNA 表达,以 24 h、72 h 为显著,mRNA 表达在 120 h 时 3 组差异不大,与蛋白表达结果略有不同,考虑可能与 mRNA 表达早于蛋白表达有关。

综上所述,本研究结果提示,AQP3 参与了 SAP 大鼠的病理生理改变,这可能是肠黏膜通透性增高的机制之一;大黄素可使 AQP3 表达下降,考虑可能与大黄素治疗 SAP 时降低肠黏膜通透性有关,但其进一步作用机制还需深入探讨。

参考文献

[1] Runkel NS, Moody FG, Smith GS, et al. The role of the gut in the development of sepsis in acute pancreatitis. *J Surg Res*, 1991,51(1):18-23.

[2] Medich DS, Lee TK, Melhem MF, et al. Pathogenesis of pancreatic sepsis. *Am J Surg*,1993,165(1):46-50.

[3] Gianotti L, Munda R, Alexander JW, et al. Bacterial translocation: a potential source for infection in acute pancreatitis. *Pancreas*,1993,8(5):551-558.

[4] Widdison AL, Karanjia ND, Reber HA. Routes of spread of pathogens into the pancreas in a feline model of acute pancreatitis. *Gut*,1994,35(9):1306-1310.

[5] Yasuda T, Takeyama Y, Ueda T, et al. Breakdown of intestinal mucosa via accelerated apoptosis increases intestinal permeability in experimental severe acute pancreatitis. *J Surg Res*, 2006,135(1):18-26.

[6] Valdez DM Jr, Hara T, Miyamoto A, et al. Expression of aquaporin-3 improves the permeability to water and cryoprotectants of immature oocytes in the medaka (*Oryzias latipes*). *Cryobiology*,2006,53(2):160-168.

[7] Ma T, Song Y, Yang B, et al. Nephrogenic diabetes insipidus in mice lacking aquaporin-3 water channels. *Proc Natl Acad Sci USA*,2000,97(8):4386-4391.

[8] 杨兴易. 中药大黄与危重病防治. *中国中西医结合急救杂志*, 2000,7(1):8.

[9] 焦东海. 大黄在急救医学中的应用概述. *中国中西医结合急救杂志*,2000,7(1):3-4.

[10] Wu JX, Xu JY, Yuan YZ. Effect of emodin and sandostatin on metabolism of eicosanoids in acute necrotizing pancreatitis. *World J Gastroenterol*,2000,6(2):293-294.

[11] Abe N, Watanabe T, Ozawa S, et al. Pancreatic endocrine function and glucose transporter (GLUT)-2 expression in rat acute pancreatitis. *Pancreas*,2002,25(2):149-153.

[12] Rongione AJ, Kusske AM, Kwan K, et al. Interleukin 10 reduces the severity of acute pancreatitis in rats. *Gastroenterology*,1997,112(3):960-967.

[13] 陈德昌,景炳文,杨兴易,等. 大黄对危重症患者胃肠道的保护作用. *中国危重病急救医学*,2000,12(2):87-90.

[14] 陈德昌,马丽琼,刘绍泽. 大黄对脓毒症大鼠肠道细菌及其移位的影响. *中国危重病急救医学*,2009,21(1):17-20.

[15] 陈德昌,景炳文,李红江,等. 大黄对危重症患者系统炎症反应治疗作用的临床研究. *中国危重病急救医学*,2000,12(10):584-587.

[16] 陈德昌,李红江. 大黄在危重病急救领域的药理作用机制. *中国危重病急救医学*,2000,12(7):439-440.

[17] 刘瑞林,刘牧林,马良龙. 大黄素对重症胰腺炎大鼠核转录因子- $\kappa$ B 表达变化的影响. *中国中西医结合急救杂志*,2005,12(4):230-232.

[18] 赵卫红,张有成,李徐生,等. 大黄素对肝脏缺血-再灌注损伤的保护作用. *中国普通外科杂志*,2004,13(8):594-597.

[19] 李新宇,景炳文,陈德昌,等. 大黄对大鼠肠缺血/再灌注所致肺损伤过程肿瘤坏死因子、一氧化氮和磷脂酶 A2 的影响. *中国危重病急救医学*,1999,11(2):71-75.

[20] Wang XD, Deng XM, Haraldsen P, et al. Antioxidant and calcium channel blockers counteract endothelial barrier injury induced by acute pancreatitis in rats. *Scand J Gastroenterol*, 1995,30(11):1129-1136.

[21] Wang XD, Wang Q, Andersson R, et al. Alterations in intestinal function in acute pancreatitis in an experimental model. *Br J Surg*,1996,83(11):1537-1543.

[22] 孙家艳,朱海蓉,谈定玉. 大黄对缺血再灌注大鼠肠黏膜和通透性的影响及其机制. *中国临床药理学与治疗学*,2008,13(4):392-395.

[23] Mobasheri A, Airley R, Hewitt SM, et al. Heterogeneous expression of the aquaporin 1 (AQP1) water channel in tumors of the prostate, breast, ovary, colon and lung; a study using high density multiple human tumor tissue microarrays. *Int J Oncol*,2005,26(5):1149-1158.

[24] Oshio K, Binder DK, Liang Y, et al. Expression of the aquaporin-1 water channel in human glial tumors. *Neurosurgery*,2005,56(2):375-381.

[25] Koyama Y, Yamamoto T, Tani T, et al. Expression and localization of aquaporins in rat gastrointestinal tract. *Am J Physiol*,1999,276(3 Pt 1):C621-627.

[26] Ma T, Song Y, Yang B, et al. Nephrogenic diabetes insipidus in mice lacking aquaporin-3 water channels. *Proc Natl Acad Sci USA*,2000,97(8):4386-4391.

[27] Tsujikawa T, Itoh A, Fukunaga T, et al. Alteration of aquaporin mRNA expression after small bowel resection in the rat residual ileum and colon. *J Gastroenterol Hepatol*, 2003, 18(7):803-808.

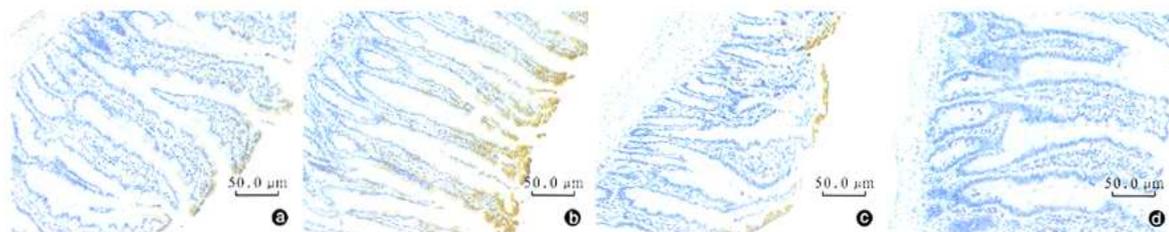
[28] 张文生,李锋,鲍军强,等. 大黄蒽醌衍生物对大鼠结肠及 LoVo 细胞水通道蛋白 4 表达的调节效应. *中国中西医结合杂志*, 2008,28(9):818-823. (收稿日期:2010-04-29)

(本文编辑:李银平)

热烈祝贺我刊名誉总编辑盛志勇院士荣获第八届光华工程科技奖  
 热烈祝贺我刊编委付小兵教授当选中国工程院院士  
 热烈祝贺我刊编委付小兵院士、柴家科教授荣获 2009 年度“何梁何利奖”

## 大黄素对重症急性胰腺炎大鼠小肠水通道蛋白3表达的调节作用

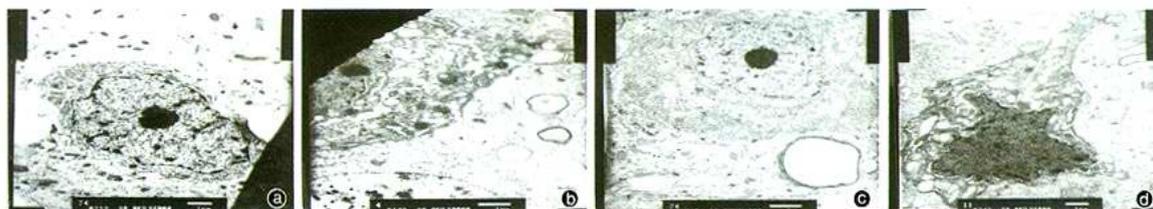
(正文见214页)



③: 假手术组; ④: 模型组; ⑤: 大黄素组; ⑥: 阴性对照  
图1 各组大鼠制模后72h时回肠黏膜AQP3蛋白表达(免疫组化, ×200)

## 电针对高血压大鼠脑缺血胶质血管网络胶原纤维酸性蛋白和血管内皮生长因子表达的影响

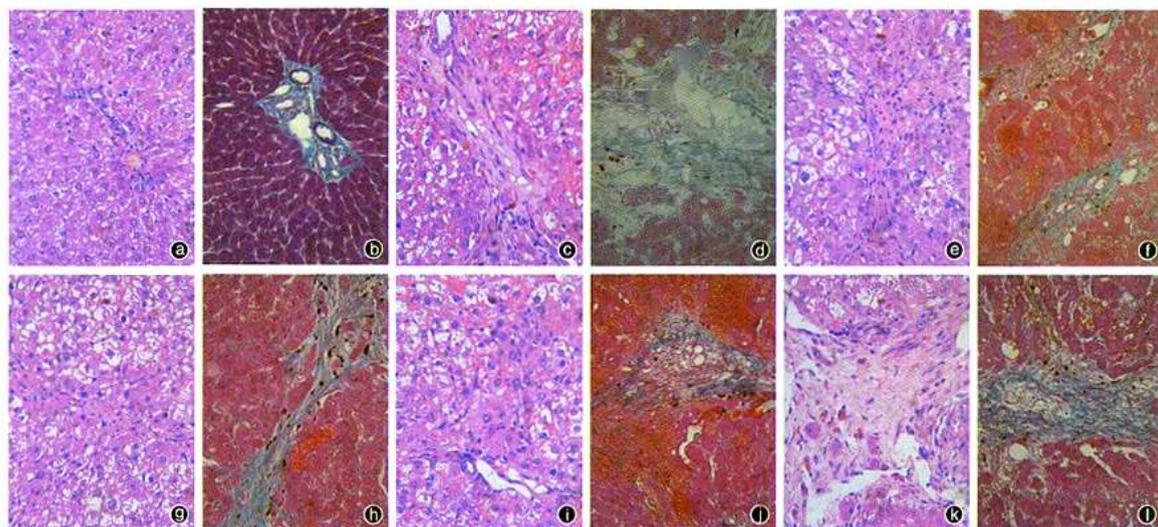
(正文见226页)



④: 模型组7d; ⑤: 模型组14d; ⑥: 电针组7d; ⑦: 电针组14d  
图1 透射电镜下观察模型组和电针组大鼠I/R 7d和14d脑组织胶质细胞超微结构改变(醋酸双氧钨-柠檬酸铅, ×5000)

## 复方肝毒清对二甲基亚硝胺诱导肝纤维化大鼠肝组织细胞因子表达的影响

(正文见230页)



③: 对照组 (HE); ④: 对照组 (Masson); ⑤: 模型组 (HE); ⑥: 模型组 (Masson); ⑦: 秋水仙碱组 (HE); ⑧: 秋水仙碱组 (Masson); ⑨: GdCl<sub>3</sub>组 (HE); ⑩: GdCl<sub>3</sub>组 (Masson); ⑪: 复方肝毒清高剂量组 (HE); ⑫: 复方肝毒清高剂量组 (Masson); ⑬: 复方肝毒清低剂量组 (HE); ⑭: 复方肝毒清低剂量组 (Masson)  
图1 光镜下观察各组大鼠肝组织病理改变(×400)