

糖尿病大鼠肾小管上皮细胞转化与肝细胞生长因子和 Smad7 蛋白的表达

刘青娟 何宁 刘淑霞 王丽晖 史永红 段惠军

【摘要】目的 探讨糖尿病肾病(DN)时肾小管上皮细胞转化以及肝细胞生长因子(HGF)、Smad7 蛋白在其中可能发挥的作用。**方法** 60 只 Wistar 大鼠均行右肾切除术,伤口愈合后随机分为右肾切除对照组和糖尿病组。腹腔注射链脲佐菌素诱发大鼠糖尿病模型。采用免疫组化法检测角蛋白 18(CK18)、 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)、HGF 和 Smad7 蛋白的表达;流式细胞术检测 α -SMA 和 HGF 的表达;蛋白质免疫印迹法检测 Smad7 蛋白的表达。**结果** 糖尿病组较对照组 CK18 的表达降低, α -SMA 的表达上升,HGF 和 Smad7 蛋白的表达表现为先上升后下降。**结论** 糖尿病时,肾小管上皮细胞可发生表型转化,转化为肌成纤维细胞。HGF 和 Smad7 蛋白表达下降可能与该模型中肾小管上皮细胞转化有关。

【关键词】 糖尿病肾病; 表型转化; 肝细胞生长因子; Smad7 蛋白

Tubular epithelial - myofibroblast transdifferentiation and expressions of hepatocyte growth factor and Smad7 in renal tissues of rat with experimental diabetes LIU Qing - juan *, HE Ning, LIU Shu - xia, WANG Li - hui, SHI Yong - hong, DUAN Hui - jun. * Department of Pathology, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, Hebei, China

Corresponding author: DUAN Hui - jun(Email: duanhuijun@hebm. edu. cn)

【Abstract】 Objective To investigate the relationship of tubular epithelial - myofibroblast trans-differentiation and the expressions of hepatocyte growth factor (HGF) and Smad7, and to elucidate the role of HGF and Smad7 in diabetic nephropathy. **Methods** Diabetes was induced in male Wistar rats with right nephrectomy and streptozotocin (STZ) administration. The expressions of cytokeratin 18 (CK18), α -smooth muscle actin (α -SMA), HGF and Smad7 were assayed with immunohistochemistry. The expressions of α -SMA, HGF were assayed with flow cytometry. The expression of Smad7 was assessed by Western blot. **Results** Compared with those in kidneys of the control group, diabetic kidneys showed down-regulated expression of CK18 and up-regulated expression of α -SMA. The expressions of HGF and Smad7 were increased significantly in the kidneys of diabetic rats at first, then they decreased gradually, but were still higher than those of control. **Conclusion** The tubular epithelial cells may undergo phenotypic alterations and change to myofibroblasts. The absence of up-regulation of HGF and Smad7 may be related with the transdifferentiation of tubular cells in this animal model.

【Key words】 diabetic nephropathy; phenotype transdifferentiation; hepatocyte growth factor; Smad7 protein

目前研究表明,肾小管间质纤维化与肾功能的相关性要比肾小球硬化与肾功能的相关性更为密切^[1,2]。最近关于肾小管上皮细胞在肾间质纤维化中作用的研究备受关注。研究表明,多种细胞因子、生长因子及血管活性物质均能促使肾小管上皮细胞转化为肌成纤维细胞(myofibroblast, Myof),但有关其抑制性因子的研究较少。本研究应用大鼠糖尿病模型,观察糖尿病肾病(DN)时肾小管上皮细胞向

Myof 转化的现象,同时观察肾组织中肝细胞生长因子(HGF)和 Smad7 蛋白的表达,从而探讨 DN 时 HGF 及 Smad7 蛋白可能发挥的作用。

1 材料与方 法

1.1 实验材料: 雄性 Wistar 大鼠,由河北医科大学实验动物中心提供。链脲佐菌素(STZ)购自 Sigma 公司,HGF 原位杂交试剂盒、兔抗 HGF 多克隆抗体(多抗)和抗 Smad7 蛋白抗体、鼠抗角蛋白 18 (CK18)、单克隆抗体(单抗)以及抗 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)抗体购自武汉博士德生物工程有限 公司。

1.2 动物模型制备及分组: 按 Anderson 建立的方法^[3]制备动物模型。选体重 120~150 g 的 Wistar 雄性大鼠 60 只,戊巴比妥钠(40 mg/kg)腹腔麻醉后

基金项目:河北省自然科学基金资助项目(C2004000536)

作者单位:050017 石家庄,河北医科大学病理教研室(刘青娟,刘淑霞,王丽晖,史永红,段惠军);300011 天津市卫生防病中心(何宁)

通讯作者:段惠军(Email:duanhuijun@hebm. edu. cn)

作者简介:刘青娟(1977-),女(汉族),河北省石家庄市人,医学硕士,助教,研究方向为肾脏病理学,发表论文 6 篇。

行右肾切除术,待伤口愈合后随机分为右肾切除对照组和糖尿病组。糖尿病组大鼠按 65 mg/kg 腹腔单剂量注射 STZ(溶于 0.1 mol/L 枸橼酸缓冲液中, pH 4.5);对照组只注射等体积的枸橼酸缓冲液。48 h 后经尾尖取血,用血糖仪测血糖,同时测尿糖。血糖 ≥ 16.7 mmol/L、尿糖(+++)~(++++)者确定为糖尿病模型。实验期间动物自由进食、饮水,不使用胰岛素及其他降糖药物。

1.3 标本收集:大鼠糖尿病模型建成后,每周测血糖 1 次,不符合标准者弃去。8、16 和 24 周时每组各取 6 只大鼠,切取左肾,去掉被膜,滤纸吸干血迹后称重,取部分肾皮质保存于 -70°C 冰箱中用于蛋白质免疫印迹法(Western blot)检测,部分肾组织置于体积分数为 4%的多聚甲醛中固定,留作光镜、免疫组化检测,部分肾皮质用体积分数为 70%的乙醇固定后进行流式细胞术检测。

1.4 检测指标及方法

1.4.1 常规光镜检查:肾组织经 4%多聚甲醛固定后,常规脱水、包埋,切片厚 $2\ \mu\text{m}$,分别行苏木素-伊红(HE)、高碘酸-希夫(PAS)和高碘酸-甲烷氨酸-乌洛托品银(PASM)染色。

1.4.2 免疫组化染色:切片常规脱蜡至水,一抗为鼠抗 CK18、 α -SMA 单抗或者兔抗 HGF、Smad7 多抗(1:100),二抗为生物素化免疫球蛋白 IgG(1:100),以磷酸盐缓冲液(PBS)代替一抗作为阴性对照,3,3'-二氨基联苯胺(DAB)显色,光镜观察阳性信号。

1.4.3 流式细胞术检测 α -SMA、HGF 的表达:用网搓法制备标本的单细胞悬液;采用间接免疫荧光标记法,在细胞悬液中分别加入 1:100 稀释的鼠抗 α -SMA 单抗或者兔抗 HGF 多抗,于 37°C 温浴 30 min 后洗涤,加入 1:50 羊抗兔异硫氰酸荧光素(FITC)-IgG,温浴洗涤后用流式细胞仪进行检测(美国 BD 公司, FACS420),数据输入计算机,应用相应程序进行资料处理,测定前以鸡红细胞作为标准细胞样品调整仪器变异系数(CV)在 5%以内。

1.4.4 Western blot 检测肾组织 Smad7 蛋白表达:取 -70°C 保存的肾皮质约 100 mg,加入预冷蛋白裂解液[含 2.5 mmol/L 乙二胺四乙酸(EDTA),体积分数为 1%的 TritonX-100,体积分数为 10%的甘油,质量分数为 1%的脱氧胆酸钠,质量分数为 0.1%的十二烷基硫酸钠(SDS),10 mmol/L 焦磷酸钠,50 mmol/L 肌酸钠,1 mmol/L 苯甲基磺酰氟]0.5 ml。采用 Bradford 法测定蛋白质含量^[4]。取

100 μg 蛋白加入上样缓冲液,8%的 SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳(PAGE)。聚偏二氟乙烯(PVDF)膜,质量分数为 5%脱脂奶粉的 TTBS 封闭液封闭,加入多抗(1:100), 4°C 过夜,再加入 1:2 500 稀释的辣根过氧化物酶标记的羊抗兔 IgG 二抗, 37°C 2 h, DAB 显色,每组重复 3 次。应用 Kodak 1D 图像分析软件对 Western blot 的特异性条带进行灰度扫描,以吸光度值(A 值)代表特异性条带的信号强弱,以此来对目的蛋白表达水平进行半定量比较。

1.5 统计学方法:所得数值用均数士标准差($\bar{x}\pm s$)表示,用 SPSS 12.0 统计软件分析数据,行 *t* 检验及单因素方差分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般形态学改变:糖尿病组较对照组肾小球体积增大,系膜基质增多,部分肾小管发生空泡变性。24 周时还可见部分肾小管萎缩,肾间质增宽,纤维组织增生(彩色插页图 1)。

2.2 CK18 的表达:对照组大鼠肾小管上皮细胞 CK18 呈强阳性表达,糖尿病组大鼠 CK18 的表达较对照组明显降低(彩色插页图 2A, 2B)。

2.3 肾脏组织中 α -SMA 定位和定量检测:对照组大鼠肾组织中仅见血管中层和外膜有 α -SMA 的表达(彩色插页图 3A),而糖尿病组大鼠肾小管上皮细胞也呈阳性表达(彩色插页图 3B),且表达量逐渐增多;流式细胞术显示其表达量明显高于对照组($P<0.05$),且随着病程延长,其表达也逐渐上升($P<0.05$,表 1),24 周糖尿病大鼠肾间质中也出现 α -SMA 表达。

表 1 两组大鼠肾组织 α -SMA 和 HGF 表达($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Expression of α -SMA and HGF in renal tissue of diabetic rats($\bar{x}\pm s$)

组别	动物数(只)	α -SMA	HGF
对照组	8 周	6	1.00 \pm 0.05
	16 周	6	1.00 \pm 0.05
	24 周	6	1.00 \pm 0.06
糖尿病组	8 周	6	1.27 \pm 0.09*
	16 周	6	1.49 \pm 0.04*
	24 周	6	1.56 \pm 0.06*

注:与对照组相应时间点比较:* $P<0.05$

2.4 肾脏组织中 HGF 定位和定量检测:HGF 表达主要定位于肾小管上皮细胞,对照组表达较弱(彩色插页图 4A),糖尿病组表达增强(彩色插页图 4B);流式细胞术结果显示其表达量明显高于对照组($P<0.05$),但随时间延长 HGF 表达量逐渐降低($P<0.05$),但始终高于对照组(表 1)。

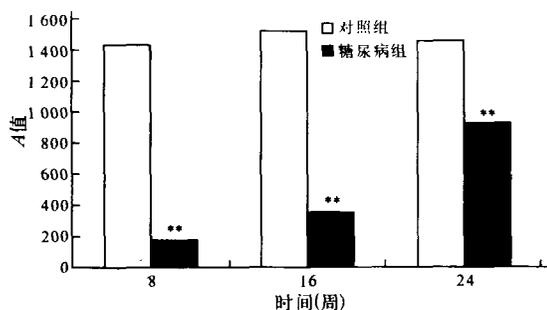
2.5 肾脏组织中 Smad7 蛋白的表达:Smad7 蛋白主要在肾小管上皮细胞表达。对照组 Smad7 蛋白表达量少,而糖尿病组 Smad7 蛋白表达明显增强,8 周时达高峰,之后其表达逐渐减少(彩色插图 5A,5B 和图 6,图 7)。



1 为对照组(8 周);2 为对照组(16 周);3 为对照组(24 周);
4 为糖尿病组(8 周);5 为糖尿病组(16 周);6 为糖尿病组(24 周)

图 6 Western blot 检测 Smad7 蛋白在肾脏组织中的表达

Figure 6 Expression of Smad7 protein in renal tissue detected by Western blot



注:与对照组相应时间点比较; ** $P < 0.01$

图 7 肾组织中 Smad7 蛋白表达的半定量分析

Figure 7 Analysis of the expression of Smad7 in renal tissues

3 讨论

DN 是肾功能衰竭的主要原因之一,慢性肾功能衰竭患者细胞外基质(ECM)合成增加,降解降低,以致 ECM 成分大量堆积,肾脏间质纤维化^[5]。目前认为 Myof 是产生 ECM 的主要来源,与肾小管间质纤维化的发生关系最为密切,据 ECM 成分如层黏蛋白(FN)的沉积程度,可以推测间质纤维化的进展程度,也就可以判断疾病的预后^[6],但正常情况下肾间质中未见 Myof。有学者认为,Myof 可由肾脏固有的成纤维细胞转化而来^[7],也有人认为还可由肾小管上皮细胞转化而来。Ng 等^[8]在大鼠残余肾模型研究中发现,肾小管上皮细胞出现了一系列超微结构的改变,表达 α -SMA(Myof 的标志蛋白)并且逐渐通过受损的基底膜侵入到肾小管周围间质中,从而验证了肾小管-间质细胞表型转化的假设。

我们的免疫组化结果显示,糖尿病大鼠肾小管上皮细胞标志物 CK18 的表达逐渐下降,而出现 α -SMA 的表达,且随着病程的延长,其表达增强,在肾小管间质病变不明显的 8 周和 16 周糖尿病大鼠肾间质中未检测到 α -SMA 表达,但 24 周时在肾小管受损和肾间质纤维组织增生较明显区域也检

测到了 α -SMA 阳性细胞,表明 DN 时肾小管上皮细胞能够转化为 Myof,并且 Myof 的积聚发生在纤维组织增生较明显部位,说明糖尿病时存在肾小管上皮细胞转化的现象,且转化成的 Myof 在肾小管间质纤维化中发挥着重要作用。

目前认为,转化生长因子- β (TGF- β)是调节肾小管上皮细胞-肌成纤维细胞表型转化(TEMT)最关键的细胞因子。Fan 等^[7]用体外培养方法证实 TGF- β 1 可促进大鼠肾小管上皮细胞向 Myof 转化,出现形态及标志物的改变。Li 等^[9]研究表明,TGF- β 通过其细胞内信号转导通路即 Smads 蛋白来调节肾小管上皮细胞转化。Smads 蛋白根据其结构功能不同分 3 类,即受体激活的 R-Smads,辅助 Smads 和抗 Smads 蛋白。Smad7 属于抗 Smads 蛋白,能与 R-Smads 竞争性结合 TGF- β 受体,从而阻断 R-Smads 与 TGF- β 受体的结合^[10]。因此 TGF- β 通过 Smad 信号通路对 TEMT 和肾纤维化发挥正向及负向调节的双重作用。本实验研究表明,对照组大鼠肾组织中有一定量的 Smad7 蛋白表达,糖尿病组表达增加,于 8 周时表达最高,之后逐渐下降。而 α -SMA 表达虽持续上升,但 8 周时其增加幅度较低,16 周和 24 周时才有明显增加,表明早期 Smad7 蛋白表达增多具有一定对抗肾小管上皮细胞转化的作用,也提示负调控抗 Smads 蛋白表达减少可能是该模型中肾小管上皮细胞转化原因之一。

HGF 是近年来才发现的一种肾营养因子^[11]。Yang 等^[12]研究表明,无论在体内还是体外,外源加入重组人肝细胞生长因子(rhHGF)能显著下调肾小管上皮细胞 α -SMA 表达,并能阻断肾小管上皮细胞形态学转变。本实验结果表明,糖尿病时 HGF 表达是先升高后下降,早期虽然 HGF 和 α -SMA 表达同时增加,但 HGF 表达明显强于 α -SMA,此时肾脏的病变主要表现为细胞增生肥大,这些变化诱导细胞表达 HGF 上升占主要地位,这是机体产生的一种防御反应,而此后随着肾脏病理改变的逐渐加重,HGF 表达下降,而在一些促转化因子的共同作用下 α -SMA 表达持续上升,提示 HGF 可能具有抑制肾小管上皮细胞转化的作用。

可见,糖尿病时存在肾小管上皮细胞转化,而以往的研究侧重于有哪些因素促进了表型转化的发生。本实验结果提示,某些抑制肾小管上皮细胞转化的物质质量的减少可能在转化过程中也起到了重要作用。此点对于肾病的治疗将有重要意义,专门抑制 Myof 活化可作为一种抑制组织纤维化的治疗手段,

使得干预慢性肾病向肾功能衰竭进程前景乐观。

参考文献:

- Meyer T W. Tubular injury in glomerular disease [J]. *Kidney Int*, 2003, 63: 774 - 787.
- Okon K. Tubulo - interstitial changes in glomerulopathy (I): prognostic significance [J]. *Pol J Pathol*, 2003, 54: 163 - 169.
- Anderson S, Rennke H G, Brenner B M. Nifedipine versus fosinopril in uninephrectomized diabetic rats [J]. *Kidney Int*, 1992, 41: 891 - 897.
- Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complication of diabetes mellitus [J]. *Annu Rev Biochem Nature*, 2001, 414: 813 - 820.
- 朱辟疆, 韦先进, 周逊, 等. 中药抗纤维化治疗慢性肾衰竭的临床研究 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2002, 9: 206 - 209.
- 孙伟, 曾安平, 王钢, 等. IgA 肾病肾间质内层粘连蛋白与纤维连接蛋白局部沉积与长期预后关系的探讨 [J]. *中国危重病急救医学*, 2000, 12: 202 - 204.
- Fan J M, Ng Y Y, Hill P A, et al. Transforming growth factor - β regulates tubular epithelial - myofibroblast transdifferentiation in vitro [J]. *Kidney Int*, 1999, 56: 1455 - 1467.
- Ng Y Y, Huang T P, Yang W C, et al. Tubular epithelial - myofibroblast transdifferentiation in progressive tubulointerstitial fibrosis in 5/6 nephrectomized rats [J]. *Kidney Int*, 1998, 54: 864 - 876.
- Li J H, Zhu H J, Huang X R, et al. Smad7 inhibits fibrotic effect of TGF - β on renal tubular epithelial cells by blocking Smad2 activation [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2002, 13: 1464 - 1472.
- Itoh S, Landström M, Hermansson A, et al. Transforming growth factor - β 1 induces nuclear export of inhibitory Smad7 [J]. *J Biol Chem*, 1998, 273: 29195 - 29201.
- Matsumoto K, Nakamura T. Hepatocyte growth factor: renoprotective and potential therapeutic for renal disease [J]. *Kidney Int*, 2001, 59: 2023 - 2038.
- Yang J W, Liu Y H. Blockage of tubular epithelial to myofibroblast transition by hepatocyte growth factor prevents renal interstitial fibrosis [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2002, 13: 96 - 107.

(收稿日期: 2005 - 03 - 04 修回日期: 2005 - 09 - 27)

(本文编辑: 李银平)

• 经验交流 •

脑疝复位术救治脑疝 25 例

张天益 何碧军 黄育驰 许作奎

【关键词】 脑疝; 天幕裂孔切开; 脑疝复位; 临床研究

脑疝患者采取开颅、血肿清除、大骨窗减压、切除颞肌等综合手术抢救措施, 虽然术后颅内压已很低, 但因脑组织嵌顿, 脑疝未复位, 脑干仍受压, 最终依然死于脑干功能衰竭。采取上述综合疗法, 再行脑疝复位术效果满意, 报告如下。

1 临床资料

1.1 病例: 25 例中男 17 例, 女 8 例; 年龄 12~69 岁, 平均 39.8 岁; 急性硬膜外血肿 11 例, 急性硬膜下血肿 5 例 (合并原发性脑干损伤 2 例), 脑挫裂伤混合血肿 4 例, 脑内出血 3 例, 大面积脑梗死 2 例; 幕上病变 22 例, 后颅窝血肿 3 例。均为中度至深昏迷, 格拉斯哥昏迷评分 (GCS) 4~7 分, 双瞳孔散大, 对光反射消失, 肌张力亢进, 锥体束征阳性, 10 例患者出现库兴综合征, 经 CT 检查明确诊断。双侧瞳孔散大至手术时间 0.5~10.0 h (双侧瞳孔散大 10 h 者为儿童急性硬膜外血肿), 脑内最大出血量 96 ml。术前均静脉应用大剂量强力脱水剂及使用甲基泼尼松龙 1 500 mg, 双侧瞳孔无

缩小或一侧瞳孔略缩小。

1.2 手术方法: 额颞部切口, 快速常规大骨窗开颅, 骨窗尽量靠近中颅窝底, 清除颅内血肿及或部分挫裂失活脑组织, 彻底止血后, 沿颞部至颞底抬起颞叶, 对于因嵌顿太紧或脑肿胀而无法到达颞底者, 可沿中颅窝底再切除部分颞下回组织, 彻底止血, 并在强力脱水剂下, 于颞叶底面向内稍后方向探查。尽量保留下吻合静脉, 若阻挡手术, 可电凝切断。显露天幕裂孔及脑干, 提起天幕裂孔边缘, 弱电凝烧灼天幕, 多能使脑疝复位。钩回抬起后, 可见大量脑脊液流出, 证明嵌顿得到松解, 脑脊液循环恢复, 再配合颞底有效引流。后颅窝血肿在枕下正中开颅、血肿清除、去骨瓣减压等基础上, 打开枕骨大孔, 咬除颈椎 1、2 椎板, 剪开硬膜, 撕开枕大池蛛网膜, 放出脑脊液, 解除脑干受压。术后常规用药及腰椎穿刺治疗, 6 例患者应用亚低温脑保护疗法。

1.3 结果: 术后 22 例瞳孔恢复正常, 平均恢复时间 28 h, 9 例术后瞳孔大小立即恢复正常, 对光反射平均恢复正常时间 47 h, 平均苏醒时间 9 d。5 例并发应激性溃疡, 2 例并发枕叶梗死, 均治愈。根据格拉斯哥预后评分 (GOS), 恢复良好

10 例, 轻残 4 例, 中残 3 例, 死亡 8 例, 主要死于严重脑损伤、继发肺部感染等。

2 讨论

重型颅脑损伤、颅内大量出血及大面积脑梗死合并脑疝患者, 病死率高。我们根据脑疝的病理生理特点, 结合对天幕区及颅后窝、枕骨大孔区解剖研究, 开展脑疝复位术救治脑疝, 可缓解脑干受压和移位状况, 防止脑干缺血、出血、水肿及环池和中脑导水管闭塞引起的脑积水和大脑后动脉受压痉挛、闭塞并引起枕叶脑梗死, 且减少了应激性溃疡出血及大脑后动脉闭塞等严重并发症, 疗效满意。经临床观察, 脑疝复位术主要适用于: ① GCS < 8 分, 有继发脑干损伤者, 双侧瞳孔散大 < 2 h (硬膜外血肿除外)。② GCS 3~5 分, 有原发脑干损伤, CT 示环池有积血或消失, 有明确脑干受压, 双瞳孔散大 < 3 h。③ 脑出血量 < 100 ml。④ 非颈内动脉阻塞的大面积脑梗死。⑤ 年龄 < 70 岁, 但非绝对。⑥ 后颅窝血肿 (硬膜外血肿) 即使出现呼吸停止, 也应立即气管插管保持呼吸通畅, 即刻手术开颅。脑疝复位术中应注意, 切勿损伤内侧脑干、环池内重要血管及椎动脉等。

(收稿日期: 2005 - 04 - 13)

(本文编辑: 郭方)

作者单位: 514500 广东省兴宁市人民医院神经外科 (张天益, 何碧军, 黄育驰); 510010 广东省人民医院神经外科 (许作奎)

作者简介: 张天益 (1962 -), 男 (汉族), 广东省兴宁市人, 副主任医师。

糖尿病大鼠肾小管上皮细胞转化与肝细胞生长因子和Smad7蛋白的表达

(正文见675页)

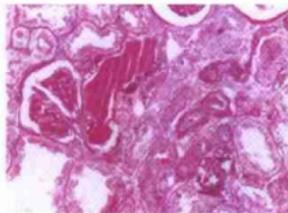
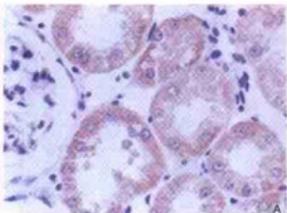


图1 糖尿病大鼠24周时肾组织病理变化(PAS, ×200)

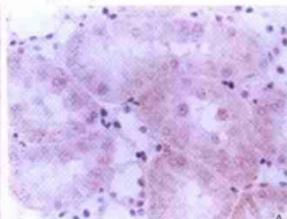
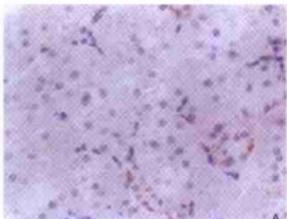
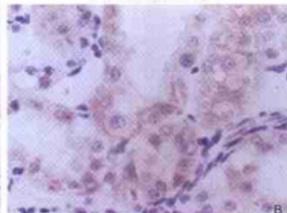
Figure 1 Pathological changes of renal tissue at 24 th week in diabetic rats(PAS, ×200)



A₁ 对照组, B₁ 糖尿病组(24周)

图2 糖尿病大鼠CK18的表达(免疫组化, ×200)

Figure 2 Expression of CK18 in renal tissue in diabetic rats (immunohistochemistry, ×200)



A₁ 对照组(24周), B₁ 糖尿病组(24周)

图3 糖尿病大鼠α-SMA的表达(免疫组化, ×400)
Figure 3 Expression of α-SMA of renal tissue in diabetic rats(immunohistochemistry, ×400)

A₂ 对照组(8周), B₂ 糖尿病组(8周)

图4 糖尿病大鼠HGF的表达(免疫组化, ×400)
Figure 4 Expression of HGF of renal tissue in diabetic rats(immunohistochemistry, ×400)

A₃ 对照组(8周), B₃ 糖尿病组(8周)

图5 糖尿病大鼠Smad7的表达(免疫组化, ×400)
Figure 5 Expression of Smad7 of renal tissue in diabetic rats(immunohistochemistry, ×400)

纤维支气管镜下温生理盐水灌洗肺绵羊急性呼吸窘迫综合征模型的研究

(正文见691页)

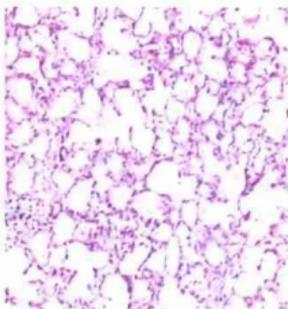


图2 ARDS绵羊上部肺组织病理学变化(HE, ×160)

Figure 2 Pathological changes of upper part of lung tissue in ARDS sheep(HE, ×160)

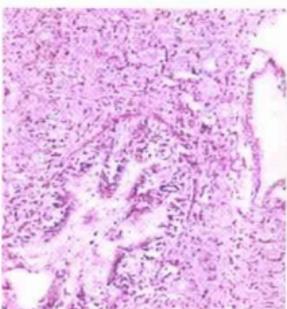


图3 ARDS绵羊下部肺组织病理学变化(HE, ×160)

Figure 3 Pathological changes of lower part of lung tissue in ARDS sheep(HE, ×160)

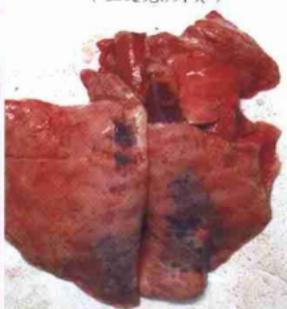


图4 绵羊ARDS肺组织大体标本背侧观

Figure 4 General specimen of lung tissue in ARDS sheep viewed from dorsal