

大鼠高温热疗模型的建立与评价

刘友坦 占丽芳 古妙宁 黄绍农 赵振龙 李征毅 杨新平 郭进强

【摘要】 目的 探讨模拟全身高温热疗大鼠模型的建立条件及其对血脑屏障(BBB)及脑组织病理学的影响。方法 40 只成年雄性 SD 大鼠被随机分为对照组(C 组)、实验 A 组(Ma 组)、实验 B 组(Mb 组)和实验 C 组(Mc 组),每组 10 只。C 组大鼠置于 25~26 °C 室温下 4 h;Ma、Mb 和 Mc 组大鼠放入具备生物氧供给的加温仓中,仓内温度分别为 34、36 和 38 °C(风速 25 cm/s,相对湿度 65%),加温 3 h 后出仓,在室温下降温。加温期间监测肛温、心率(HR)、平均动脉压(MAP)、血气、麻醉药物用量及大鼠死亡情况。当大鼠肛温降至 37 °C 后经股静脉注射伊文思蓝(EB),5 min 后经心脏灌注肝素生理盐水至右心耳流出液清亮为止。开颅取脑组织,分别检测脑组织含水量;EB 测定法观察大鼠 BBB 通透性;光镜和电镜下观察脑组织、脑细胞和 BBB 病理学改变。结果 各组大鼠麻醉药物用量差异无统计学意义。各实验组大鼠肛温较 C 组明显升高,差异有统计学意义(P 均 < 0.01)。Mc 组死亡 4 只大鼠, Ma 组、Mb 组各死亡 1 只。与 C 组比较,各实验组大鼠 HR 明显加快, MAP 和 pH 值明显降低,差异有统计学意义(P 均 < 0.05);脑组织含水量及 EB 渗出量明显增多($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);而动脉血氧分压(PaO_2)、动脉血二氧化碳分压(PaCO_2)和血细胞比容(HCT)均无显著差异。光镜下观察 Ma 组脑组织轻度水肿,而 Mb 组和 Mc 组都出现中、重度水肿改变。电镜下观察 Mb 组和 Mc 组大鼠神经元胞体水肿严重,胞质变空, BBB 中内皮细胞中有空泡形成,胶质细胞足板肿胀;而 Ma 组则未见损害改变。结论 维持 36 °C 加温 3 h 可使大鼠平均肛温达 41~42 °C,并引起大鼠 BBB 破坏、脑水肿及脑细胞损伤的发生,大鼠死亡率低,实验成功率高,建模条件理想。

【关键词】 大鼠; 高温热疗模型; 血脑屏障; 脑水肿; 脑; 组织病理学

Reproduction of a murine model of hyperthermic treatment LIU You-tan*, ZHAN Li-fang, GU Miao-ning, HUANG Shao-nong, ZHAO Zhen-long, LI Zheng-yi, YANG Xin-ping, GUO Jin-qi.
*Department of Anesthesiology, Nanfang Hospital of Nanfang Medical University, Guangzhou 510515 Guangdong, China

Corresponding author: GU Miao-ning, Email: mzkgnm@263.net

【Abstract】 **Objective** To find out the most suitable conditions for a whole body hyperthermia (WBH) model and the influence of these conditions on the blood brain barrier (BBB) disruption and brain edema in rats. **Methods** Forty male Sprague-Dawley (SD) rats were randomly assigned to four groups ($n=10$ in each group): control group, group A, group B and group C. After anesthesia with pentobarbital, rats were subjected to femoral artery and vein cannulation. Rats of control group were housed at a controlled room temperature (25 - 26 °C) for 4 hours. Rats of group A, group B and group C were exposed to WBH in a biological oxygen supply heated container (relative humidity 65%, wind velocity 25 cm/s) maintained at 34, 36 and 38 °C for 3 hours, respectively. Then the rats were removed from the heated container and their body temperature was cooled down for 1 hour. During heating, rectal temperature, heart rate (HR), mean arterial pressure (MAP), pH, partial pressure of oxygen in artery (PaO_2), partial pressure of carbon dioxide in artery (PaCO_2), the dosage of anesthetic, and the mortality rate in each group were recorded. Evans blue (EB) was administered into the femoral vein and allowed to circulate for 5 minutes. At the end of the experiment, the animals were perfused with 0.9% saline and heparin through the heart, and the brain was harvested for the examination of BBB permeability, water content and morphological alterations in brain tissues and neurons. **Results** The total dosage of pentobarbital was not significantly different among all groups. After WBH for 3 hours, the average rectal temperature was higher than rats without WBH, and the mortality rate was 0, 10%, 10% and 40% in groups control, A, B, C, respectively. HR of groups A, B and C were significantly higher than those of control group; MAP, pH of group A, B and C were significantly lower than those of control group (all $P < 0.05$). Compared to that of control group, water content of the brain and permeability of EB in groups A, B and C were significantly increased ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), but there was no marked difference on PaO_2 , PaCO_2 and haematocrit (HCT) among groups A, B and C. Morphological investigation showed that there were different degrees of structural changes in brain tissue in groups A, B and C under light microscopy. Under transmission electron microscopy, the structure of nerve cells and BBB in group B and group C showed moderate to profound alterations, but there were no changes in group A. **Conclusion** Rats housed in a biological oxygen supply heat container with the temperature maintained at 36 °C for 3 hours could establish an ideal WBH model with notable BBB breakdown, moderate brain edema, and histological changes in brain.

【Key words】 rat; whole body hyperthermia model; blood brain barrier; cerebral edema; brain; tissue morphology

高温既可杀灭肿瘤细胞或病毒,同时也对机体产生不利影响。高温热疗治疗肿瘤或一些病毒性感染疾病已广泛应用于临床。我们前期的研究表明,热疗期间高温可导致机体血流动力学等生理功能发生明显变化^[1-2],近期研究发现,热疗期间输注高晶胶体液(HHS)可减少术中输液总量和心血管类药物用量,使患者血流动力学处于相对平稳状态,降低术中、术后心力衰竭(心衰)和肺水肿的发生率^[3]。然而组成血脑屏障(BBB)的脑血管内皮细胞和基底膜细胞对高温十分敏感,是全身热疗期间最易受到损害的部位^[4],因此,高温情况下输注 HHS 对 BBB 及脑组织病理学的影响值得进一步关注。本研究目的是探讨模拟全身高温热疗大鼠模型建立的条件及其对 BBB 及脑组织病理学的影响,以便为今后相关研究提供可靠的动物实验模型。

1 材料与方

1.1 实验动物与分组:本实验已征得南方医科大学动物实验伦理委员会同意。选择成年雄性 SD 大鼠 40 只,体重 231~247 g,按随机数字表法分为对照组(C 组)、实验 A 组(Ma 组)、实验 B 组(Mb 组)和实验 C 组(Mc 组),每组 10 只。实验开始前 2 周在室温 26℃左右的动物房内常规饲养大鼠。

1.2 建立高温模型:以质量分数为 2%的戊巴比妥 45 mg/kg 腹腔注射麻醉大鼠,行股静脉及股动脉穿刺、置管,股动脉插管连接压力换能器监测血压及心率(HR)。实验过程中根据需要可追加麻醉药物用量,不作静脉输液。C 组大鼠麻醉后放在室温下(25~26℃)4 h;Ma、Mb 和 Mc 组大鼠放在具备生物氧供给的加温仓内(人工气候模拟室,由南方医科大学热卫系研制,仓内温度分别为 34、36 和 38℃,风速为 25 cm/s,相对湿度为 65%)加温 3 h 后出仓,在室温下待其肛温降至 37℃。加温期间用多功能监护仪监测肛温、HR、平均动脉压(MAP),并行动脉血气分析,记录麻醉药物用量及大鼠死亡情况。

1.3 BBB 通透性改变及脑水肿观察:当大鼠肛温降至 37℃后,经股静脉注射质量分数为 2%的伊文思蓝(EB)3 ml/kg,5 min 后开胸暴露心脏,将穿刺针自心尖部插入心脏并送达主动脉开口处固

定,剪开右心耳,结扎腹主动脉,用肝素生理盐水以 80 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)的压力灌洗,直至右心耳流出清亮液体后断头取脑,将脑组织标本放在含有 0.5 ml 生理盐水湿润的定性滤纸培养皿中,以防水分蒸发。

1.3.1 BBB 通透性测定:取右侧脑皮质组织 0.2~0.3 g,称湿重后置于盛有 3 ml 甲酰胺的试管中,加上橡皮塞,置 37℃恒温水浴箱中,48 h 后吸取上清液,紫外分光光度计($\lambda=632$)比色后测定吸光度(A)值,根据标准曲线计算 EB 含量($\mu\text{g/g}$)。

1.3.2 脑水肿测定:取右侧脑组织 0.2~0.3 g,在 5 min 内称湿重,干燥箱内 56℃烤 72 h 称干重,根据 Elliot 公式计算脑组织含水量。

$$\text{脑组织含水量}(\%) = \frac{\text{湿重} - \text{干重}}{\text{湿重}} \times 100\%$$

1.4 脑组织、脑细胞和 BBB 病理学变化

1.4.1 光镜下观察脑组织病理学变化:取左侧脑组织,切成 4 mm³ 组织块,浸入体积分数为 4%的多聚甲醛水溶液内 4℃固定 48 h,常规乙醇脱水,石蜡包埋,行 5 μm 冠状切片,进行苏木素-伊红(HE)染色及尼氏小体染色,Olympus 显微镜下观察、拍照。

1.4.2 电镜下观察神经元和 BBB 病理学变化:取脑组织前用多聚甲醛水溶液和戊二醛进行大鼠心脏灌注,灌注完毕后取脑组织并修成 1 mm³ 的脑组织块,浸入戊二醛内 4℃固定过夜。常规脱水,环氧树脂包埋,超薄切片,铀-铅双染,H-600 型透射电镜观察、拍照。

1.5 统计学分析:应用 SPSS 13.0 统计软件进行处理,计量数据以均数士标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用单因素方差分析,计数资料用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠一般情况比较(表 1):4 组大鼠的体重、麻醉药物用量比较差异无统计学意义;各实验组大鼠平均肛温较 C 组明显升高,差异有统计学意义(P 均 < 0.01);C 组无死亡,Ma、Mb 组各死亡 1 只大鼠,Mc 组死亡 4 只。

表 1 各组大鼠一般情况比较

组别	动物数	体重 ($\bar{x} \pm s, \text{g}$)	麻醉药物用量 ($\bar{x} \pm s, \text{mg}$)	肛温 ($\bar{x} \pm s, \text{C}$)	死亡数
C 组	10	241 \pm 5	16.25 \pm 0.15	36.60 \pm 0.35	0
Ma 组	10	238 \pm 7	15.90 \pm 0.24	39.20 \pm 0.25 ^b	1
Mb 组	10	243 \pm 4	16.30 \pm 0.18	41.40 \pm 0.38 ^b	1
Mc 组	10	237 \pm 6	16.10 \pm 0.28	42.00 \pm 0.26 ^b	4

注:与 C 组比较,^b $P < 0.01$

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2009.01.015
 基金项目:广东省深圳市科技局项目(200802029)
 作者单位:510515 广东广州,南方医科大学南方医院(刘友坦(现在南方医科大学深圳医院工作)、占丽芳、古妙宁、赵振龙);南方医科大学深圳医院(刘友坦、黄绍农、李征毅、杨新平);南方医科大学热卫系(郭进强)
 通信作者:古妙宁,Email:mzkgmn@263.net

表 2 各组大鼠 HR、MAP、血气分析及脑组织含水量、EB 渗出量比较($\bar{x}\pm s$)

组别	动物数	HR (次/min)	MAP (mm Hg)	pH 值	PaO ₂ (mm Hg)	PaCO ₂ (mm Hg)	HCT	脑组织含水量(%)	脑组织 EB 渗出量($\mu\text{g/g}$)
C 组	10	365.0 \pm 17.5	96.0 \pm 6.1	7.40 \pm 0.03	80.65 \pm 0.86	33.25 \pm 0.32	0.407 \pm 0.048	78.45 \pm 0.28	2.8 \pm 0.8
Ma 组	9	425.0 \pm 21.0 ^a	86.0 \pm 3.9 ^a	7.32 \pm 0.04 ^a	82.36 \pm 0.55	34.63 \pm 0.28	0.415 \pm 0.038	80.76 \pm 0.36 ^a	3.0 \pm 0.4
Mb 组	9	438.0 \pm 19.5 ^a	78.0 \pm 5.6 ^a	7.32 \pm 0.06 ^a	79.68 \pm 0.34	34.55 \pm 0.66	0.417 \pm 0.056	82.98 \pm 0.22 ^b	10.1 \pm 0.3 ^b
Mc 组	6	446.0 \pm 22.5 ^a	66.0 \pm 4.8 ^a	7.30 \pm 0.05 ^a	81.85 \pm 0.22	34.85 \pm 0.34	0.408 \pm 0.029	83.86 \pm 0.27 ^b	11.2 \pm 0.5 ^b

注:与 C 组比较,^a $P<0.05$,^b $P<0.01$

2.2 各组大鼠 HR、MAP 及血气分析比较(表 2):与 C 组比较,各实验组大鼠 HR 明显加快,MAP 及 pH 值明显降低,差异均有统计学意义(P 均 <0.05)。各组大鼠动脉血氧分压(PaO₂)、动脉血二氧化碳分压(PaCO₂)和血细胞比容(HCT)比较差异均无统计学意义。

2.3 各组大鼠脑组织含水量、EB 渗出量及组织病理学改变结果比较(表 2;彩色插页图 1~2):与 C 组比较,各实验组脑组织含水量及 EB 渗出量明显增多($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。光镜下观察 Ma 组脑组织轻度水肿,而 Mb 组和 Mc 组都出现中、重度水肿改变;电镜下观察 Mb 组和 Mc 组大鼠神经元胞体水肿严重,胞质变空;BBB 中内皮细胞中有空泡形成,胶质细胞足板肿胀,而 Ma 组则未见损害改变。

3 讨论

有研究认为,实施全身高温热疗时将患者体温升至 41.3~41.8 °C 是安全而又有效的温度范围^[5]。目前临床上全身热疗时间一般为升温期 1 h,高温平台期 2 h,降温期 1 h 左右^[2]。本研究中动物模型建立的首要条件是大鼠肛温需达到 41~42 °C 范围,高温维持 3 h,降温 1 h。本研究中发现,Mb 组、Mc 组大鼠肛温升高的幅度符合我们建立模型条件,但 Mc 组实验大鼠死亡数较多,由于 34 °C 加温 3 h 升温未达到要求,而 38 °C 加温 3 h 实验大鼠死亡数较多,因此我们认为两者建立模型条件都不理想。

BBB 是位于脑和微血管之间的物质调节界面,主要由血管内皮细胞、基膜及胶质细胞足突构成。内皮细胞含有很少胞饮小泡,内皮细胞间存在紧密连接,因此可限制和控制水、电解质及大分子物质进入脑组织。关于全身高温对动物 BBB 和脑组织病理学的影响有许多报道。Lin 等^[6]研究发现大鼠中枢神经系统对高温非常敏感,中暑大鼠的皮质、下丘脑等部位细胞可出现明显坏死和变性。Katsumura 等^[7]在狗全身热疗模型中观察到升高体温至 41.5~42.0 °C 维持平台期 2 h 虽可引起脑水肿等病理学改变,但并不对 BBB 通透性产生影响。李亚洁等^[8]

发现湿热复合创伤应激大鼠脂质过氧化反应增强,早期干预可使其减轻,从而减少机体损害。Sharma 等^[9]研究发现,将幼年大鼠置于 38 °C、相对湿度为 45%~47% 加温仓内维持 4 h,可导致大鼠 BBB 和脑脊液屏障破坏,引起不同程度脑组织水肿和细胞形态等改变。本研究表明,维持 36 °C 加温 3 h,可使大鼠肛温达 41~42 °C 并引起 BBB 破坏、脑水肿及脑细胞损伤的发生。但本研究中将大鼠置于 38 °C 加温仓内维持 3 h 死亡较多(4/10),可能与以下因素有关:①加温仓内相对湿度不同。我们采用的是模拟华南地区相对湿气候(相对湿度为 65%左右)。②Sharma 等研究的大鼠是体重为 110~150 g 的幼鼠,而我们为了排除幼年大鼠体温调节等神经中枢发育不够健全和实验操作方便选用了体重为 240 g 左右的大鼠。环境相对湿度大和体形肥胖可影响机体散热,使动物耐受高温能力下降^[10],实验动物死亡率高,因此我们试用 Sharma 研究的条件建模并不理想。本研究中也发现,在 34 °C 加温 3 h 情况下虽然大鼠 BBB 通透性不发生变化,但脑组织含水量明显增多,这说明脑水肿发生与 BBB 通透性之间并无直接相关。其原因可能是高温情况下脑血管舒缩功能处于麻痹状态,加之脑灌注压剧烈变化及脑组织内环境改变(pH 值改变)从而产生一定程度脑水肿。

体外循环热疗期间由于血液稀释和高热对红细胞的破坏作用,HCT 下降比较突出,有时可下降到 0.20 以下^[3]。然而在本研究中我们并没观察到 HCT 显著变化,我们推测可能与加温过程中未输液及没有经过体外循环、红细胞破坏少有关。

综上所述,我们认为在大鼠高温热疗模型建立过程中维持加温仓温度 36 °C 3 h、相对湿度 65%左右可使大鼠平均肛温达 41~42 °C,大鼠死亡率低,实验成功率高,建模条件理想;在此条件下建模可引起大鼠 BBB 破坏、脑水肿及脑细胞损伤的发生。

参考文献

[1] Vertrees RA, Bidani A, Deyo DJ, et al. Venovenous perfusion-

induced systemic hyperthermia: hemodynamics, blood flow, and thermal gradients. *Ann Thorac Surg*, 2000, 70(2): 644-652.

[2] 刘友坦, 黄绍农, 陈志聪, 等. 晚期肿瘤患者体外热灌注全身热疗的血流动力学变化. *军事医学科学院院刊*, 2004, 28(2): 160-162.

[3] 刘友坦, 黄绍农, 古妙宁, 等. 高晶胶体液对体外循环热灌注治疗期间血液动力学和血气电解质的影响. *南方医科大学学报*, 2008, 28(8): 1415-1418.

[4] Sharma HS, Duncan JA, Johanson CE. Whole-body hyperthermia in the rat disrupts the blood-cerebrospinal fluid barrier and induces brain edema. *Acta Neurochir Suppl*, 2006, 96: 426-431.

[5] 彭楠, 赵彼得. 临床肿瘤热疗. 北京: 人民军医出版社, 2002: 12-13.

[6] Lin YF, Wang JY, Chou TC, et al. Vasoactive mediators and renal hemodynamics in exertional heat stroke complicated by acute renal failure. *QJM*, 2003, 96(3): 193-201.

[7] Katsumura H, Kabuto M, Hosotani K, et al. The influence of total body hyperthermia on brain hemodynamics and blood-brain barrier in dogs. *Acta Neurochir (Wien)*, 1995, 135(1-2): 62-69.

[8] 李亚洁, 王影, 翟惠敏, 等. 复合营养素干预对湿热复合创伤应激大鼠脂质过氧化反应的影响. *中国危重病急救医学*, 2004, 16(1): 52-53.

[9] Sharma HS, Johanson CE. Intracerebroventricularly administered neurotrophins attenuate blood cerebrospinal fluid barrier breakdown and brain pathology following whole-body hyperthermia: an experimental study in the rat using biochemical and morphological approaches. *Ann NY Acad Sci*, 2007, 1122: 112-129.

[10] 杨永录, 刘亚国. 体温生理学. 北京: 人民军医出版社, 2007: 24-82. (收稿日期: 2008-08-05 修回日期: 2008-10-27) (本文编辑: 李银平)

• 经验交流 •

57 例严重鼻出血患者凝血功能指标的监测

刘学兵 杜宝军 马淑颖 李超

【关键词】 鼻出血, 重度; 凝血功能; 血常规

通过检测严重鼻出血患者凝血指标及血常规, 了解重症鼻出血患者凝血/抗凝系统化规律, 为防治失血后凝血功能异常引起心、脑并发症提供依据。

1 临床资料

1.1 病例: 57 例出血量 > 500 ml 的重度鼻出血患者中男 41 例, 女 16 例; 年龄 19~73 岁, 平均 53 岁; 就诊时出现休克 4 例, 伴休克前期症状 10 例, 发生脑梗死 2 例, 出现凝血功能障碍 5 例。按照患者病情分别采取鼻内镜下电凝止血, 前后鼻孔填塞、输血, 辅以药物治疗。住院 3~21 d, 平均 9.5 d。

1.2 检测指标及方法: 取肘静脉血, 枸橼酸钠抗凝, 取血浆测定凝血酶原时间 (PT)、活化部分凝血活酶时间 (APTT)、凝血酶时间 (TT)、纤维蛋白原 (Fib) 四项凝血功能指标。检查血常规, 记录血红蛋白 (Hb)、血小板 (PLT)。以 50 例本院健康体检者血液标本作为健康对照组。

1.3 统计学处理: 采用 SPSS 10.0 统计软件, 数据以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, *t* 检验, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

1.4 结果: 与健康对照组比较, 重度出

表 1 鼻出血患者凝血四项及 Hb 和 PLT 检测结果 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	PT(s)	APTT(s)	TT(s)	Fib(g/L)	Hb(g/L)	PLT($\times 10^9/L$)
健康对照组	50	12.9 ± 1.1	29.7 ± 2.8	10.8 ± 1.2	4.0 ± 1.3	154.0 ± 3.9	161.9 ± 6.0
轻度出血组	192	12.6 ± 1.5	28.7 ± 4.9	10.7 ± 1.0	4.2 ± 1.3	154.0 ± 2.5	154.8 ± 5.3
重度出血组	57	13.3 ± 1.2 ^a	39.0 ± 5.7 ^b	13.8 ± 1.8 ^b	3.6 ± 1.5 ^b	153.6 ± 2.5	147.7 ± 6.6

注: 与健康对照组比较, ^a*P* < 0.05; 与轻度出血组比较, ^b*P* < 0.05

血组 PT、APTT 及 TT 延长, Fib 明显降低, 且重于轻度出血组 (*P* 均 < 0.05), 而 3 组间 Hb 和 PLT 比较差异均无统计学意义 (*P* 均 > 0.05)。

2 讨论

目前已发现严重创伤和出血患者常因大量出血、应激、感染等原因, 导致凝血和纤溶功能改变, 诱发脑梗死、迟发性颅内血肿或弥散性血管内凝血 (DIC)。因此, 当凝血功能指标出现明显异常时, 应特别警惕 DIC 的可能^[1]。

本资料显示, 重度鼻出血患者血浆 PT、APTT 及 TT 明显延长, 而 Hb 和 PLT 变化不大, 表明重度鼻出血患者不管是否出现全血 Hb 和 PLT 下降, 均可能存在凝血功能异常。TT 延长和 Fib 减少, 表明鼻出血患者血中肝素增多或类肝素物质存在。研究认为, 凝血指标异常的原因是由于大量失血导致血浆中凝血因子缺乏, 出血量一般达到总量的 20%~30% 时, 凝血功能指标检查才表

现为异常^[2]。但我们的研究发现, 重度鼻出血患者出血量在 500~1 000 ml 左右、血常规未出现明显变化时凝血指标就多数已出现异常, 分析其原因, 发现该组患者大多并发多种全身性疾病, 而导致出血和凝血指标异常^[3]。因此, 对重度鼻出血患者应动态观察凝血功能指标, 全面监测机体的凝血、纤溶状况, 对于判断患者病情、及时给予相应处理和判断预后都有一定的意义。

参考文献

[1] 宋长广, 李爱芹, 贾玉东, 等. 弥散性血管内凝血的早期诊断指标探讨. *中国危重病急救医学*, 2006, 18(7): 429.

[2] Trotter MI, De R, Drake-Lee A. Evidence-based management of epistaxis in adults. *Br J Hosp Med (Lond)*, 2006, 67(12): 651-653.

[3] Sharathkumar AA, Pipe SW. Bleeding disorders. *Pediatr Rev*, 2008, 29(4): 121-129.

(收稿日期: 2008-12-03) (本文编辑: 李银平)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2009.01.016
作者单位: 300211 天津医科大学第二医院耳鼻喉科

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)

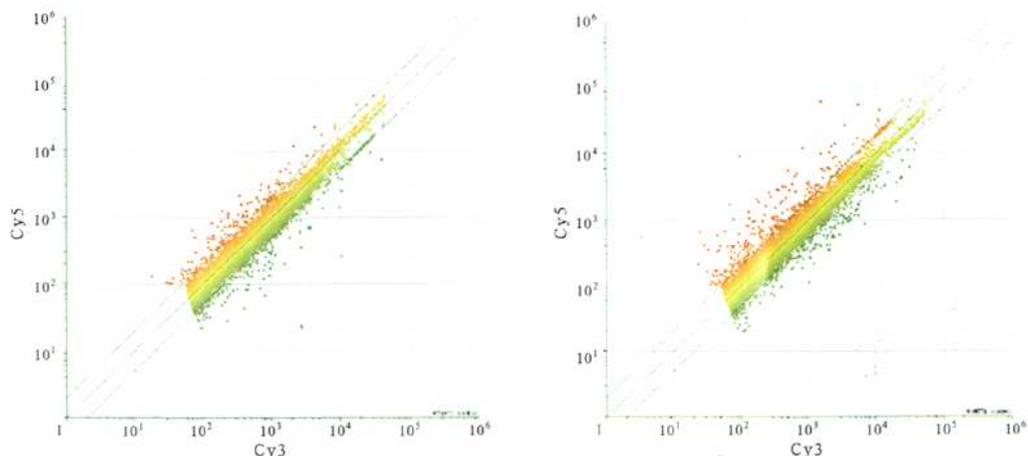


图1 模型组(左)大鼠基因表达谱散点图中黄点表示该基因在正常对照组和模型组中表达无差异,红点代表该基因在模型组中表达明显高于正常对照组(上调),绿点代表该基因在模型组中表达明显低于正常对照组(下调),菌毒炎组(右)大鼠基因表达谱散点图中黄点代表该基因在模型组和治疗组中表达无差异,红点代表该基因在治疗组中表达明显高于模型组(上调),绿点代表该基因在治疗组中表达明显低于模型组(下调)

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)

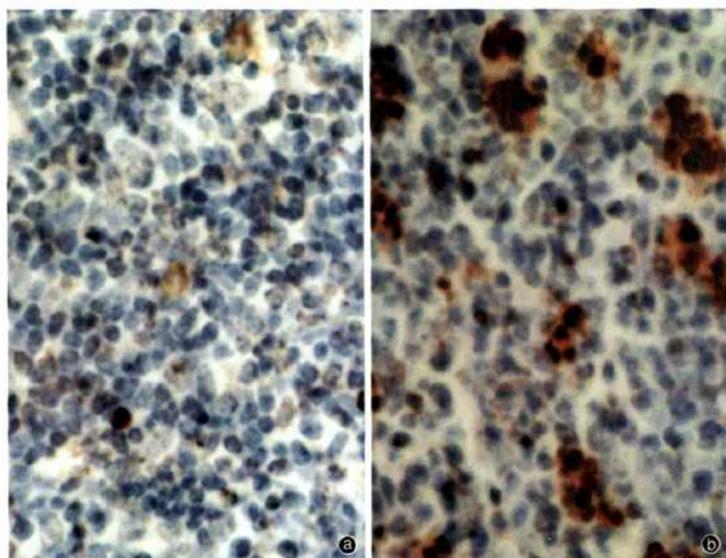


图4 TUNEL染色阳性细胞的细胞核呈棕黄色,显微镜下观察sham组(a)脾脏仅见散在阳性细胞,CLP组(b)脾脏可见丛集样或簇状阳性细胞 TUNEL $\times 100$

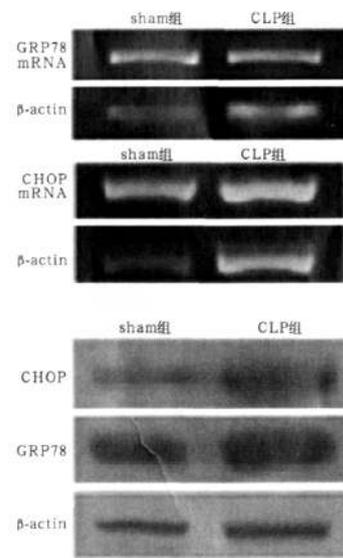


图2 RT-PCR(上)和Western blotting(下)检测CLP组小鼠脾脏GRP78和CHOP的mRNA及蛋白表达均较sham组增强

大鼠高温热疗模型的建立与评价

(正文见51页)

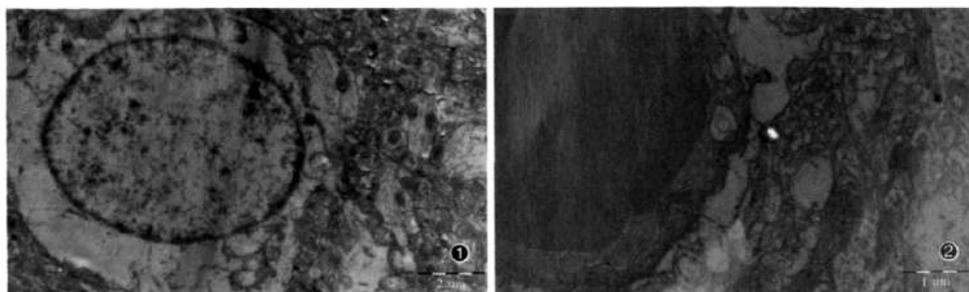


图1 Mb组大鼠神经元胞体水肿严重,胞质变空 钡-铅双染 $\times 12\ 000$ 图2 Mb组大鼠血脑屏障中内皮细胞中有空泡形成,胶质细胞足板肿胀 钡-铅双染 $\times 25\ 000$