

# 沙利度胺对矽肺大鼠肺组织中羟脯氨酸及 FIZZ1 表达的影响

黎希<sup>1</sup>, 辛建保<sup>1\*</sup>, 彭清<sup>2</sup>, 马万里<sup>1</sup>, 何家富<sup>3</sup>, 凌瑞杰<sup>4</sup>

(1 华中科技大学同济医学院附属协和医院呼吸科, 卫生部呼吸疾病重点实验室, 湖北 武汉 430022; 2 上海市闵行区中心医院呼吸科, 上海 201100; 3 襄樊市中心医院呼吸科, 湖北 襄樊 441021; 4 湖北省化学中毒救治基地, 湖北 武汉 430015)

**摘要:** 目的 观察沙利度胺对二氧化硅所致肺纤维化形成的影响。方法 SD大鼠 54只, 随机分为 3组: 模型组、沙利度胺治疗组和对照组。模型组和沙利度胺治疗组气管内注入二氧化硅混悬液复制实验室大鼠矽肺模型, 对照组在相同条件下给予生理盐水。第二天起沙利度胺治疗组给予沙利度胺饲料喂养, 其余各组在相同条件下普通饲料喂养。分别在染尘后 7、30、60 d分批处死大鼠, 观察其组织的病理变化, 并采用比色法测定肺组织羟脯氨酸含量、免疫组织化学法观察各组大鼠肺组织中 FIZZ1 (found in inflammatory zone 1, FIZZ1) 蛋白的表达、实时荧光定量 PCR法检测 FIZZ1 mRNA 的表达水平。结果 沙利度胺治疗组羟脯氨酸含量低于模型组, 但高于对照组; FIZZ1 蛋白在正常肺组织为弱表达, 模型组第 7 天时表达明显增强, 第 30 天时较第 7 天有所减弱, 第 60 天时明显减弱, 但强于对照组; 沙利度胺治疗组在第 7 天、第 30 天及第 60 天 FIZZ1 蛋白的表达均较对照组高, 但低于模型组, 尤其是第 7 天的表达降低较明显, 但第 60 天降低不甚明显; PCR 也显示出同样的结果。结论 沙利度胺治疗后减少了矽肺大鼠肺组织中羟脯氨酸的含量, 从而抑制胶原形成, 对影响矽肺形成有一定的积极作用, 但其是否也通过抑制 FIZZ1 而减轻矽肺的发生尚有待进一步研究。

**关键词:** 矽肺; 二氧化硅; FIZZ1; 沙利度胺

**中图分类号:** R135.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1002-221X(2009)05-0332-04

Effect of thalidomide on expression of hydroxyproline and FIZZ1 in lung tissues of rats with silicosis  
LIXI, XIN Jian-bao\*, PENG Qing, MA Wan-li, HE Jia-fu, LING Rui-jie

(1 Department of Respiratory Medicine, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Key Laboratory of Pulmonary Diseases, Ministry of Public Health of China, Wuhan 430022, China; 2 Department of Respiratory Medicine, Minhang District Central Hospital, Shanghai 201100, China; 3 Department of Respiratory Medicine, Xiangfan Center Hospital, Xiangfan 441021, China; 4 Rescue Base for Chemical Poisoning, Hubei Province, Wuhan 430015, China)

**Abstract:** Objective To explore the effect of thalidomide on pulmonary fibrosis in the rat induced by silicon dioxide. Methods Fifty-four Sprague-Dawley rats were randomly divided into three groups: the silicosis group and thalidomide group were given silicon dioxide suspension endotracheally, while the rats in control group were given physiological saline solution endotracheally. From the second day of administration, the rats in thalidomide group were treated with thalidomide through food. At the 7th, 30th and 60th day after administration, the rats were killed in turn, then the lungs removed and the following examinations were performed: pathological changes by HE staining, levels of hydroxyproline (HYP) in lung, FIZZ1 protein expression in lung were determined by immunohistochemical method, and the expression levels of FIZZ1 mRNA in lung were determined by Realtime-PCR. Results The results showed that the hydroxyproline level in thalidomide group was significantly lower than that in silicosis group, but was significantly higher than that of control group. The expressions of FIZZ1 protein and levels of FIZZ1 mRNA in silicosis group increased significantly from the 7th day after silicon dioxide administration, then gradually decreased but were still higher than that in control at 60th day after silicon dioxide exposure. The expressions of FIZZ1 protein and levels of FIZZ1 mRNA in thalidomide group on the day of 7th, 30th and 60th after silicon dioxide administration were increased too, but all lower than those of silicosis group, especially on 7th day. Conclusions The results suggested that the treatment with thalidomide could decrease the hydroxyproline level in lung of silicosis rats, which might inhibit the progress of silicosis, but if the effects of thalidomide on FIZZ1 expression need further study.

收稿日期: 2009-04-06 修回日期: 2009-06-17

基金项目: 国家自然科学基金项目 (NO. 3030770648); 教育部博士点基金 (NO. 20070487154)

作者简介: 黎希 (1985-), 女, 硕士研究生在读。

\* 通讯作者。

Thalidomide also concerned the inhibition of FIZZ1 expression, more data seem needed.

**Key words:** Silicosis; Silicon dioxide; Found in inflammatory zone 1 (FIZZ1); Thalidomide

矽肺是因长期吸入大量含有游离二氧化硅粉尘所引起的以肺部广泛的结节性纤维化为主的疾病,主要的病理改变是矽结节的形成和间质纤维化,严重时影响肺功能,丧失劳动能力。沙利度胺又名反应停,是一种有效的免疫调节剂,可以抑制肿瘤坏死因子 $\alpha$  (TNF $\alpha$ )的产生和抑制胶原合成的效果,已证实对肝纤维化及肝硬化具有一定疗效<sup>[1-3]</sup>。FIZZ (found in inflammatory zone) 是2000年发现的富含半胱氨酸的分泌蛋白家族<sup>[4]</sup>。FIZZ1作为FIZZ基因家族的成员之一,特异性分布于肺组织,参与炎症的发生发展,促进细胞增殖、分化及修复,与肺纤维化关系非常密切<sup>[5-9]</sup>。矽肺的发病机制十分复杂,肺泡巨噬细胞与二氧化硅的相互作用在矽肺的发生过程中起关键作用,研究发现<sup>[15]</sup> FIZZ1是非经典途径活化的巨噬细胞的重要标志物, FIZZ1在矽肺发病过程中是否发生变化、是否影响矽肺的形成等问题不甚明了。本实验通过用气管内给予二氧化硅建立矽肺模型,采用沙利度胺对实验性矽肺进行干预,观察沙利度胺对实验性矽肺纤维化的影响及 FIZZ1的动态变化。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

1.1.1 研究对象 雄性SD大鼠54只(体重160~220g)购自华中科技大学同济医学院实验动物学部,随机分为3组,对照组、模型组和沙利度胺治疗组,每组18只。10%水合氯醛(0.35 ml/100g)腹腔麻醉后固定、碘酒消毒,逐层暴露气管,模型组和沙利度胺治疗组用1 ml注射器按100 mg/kg抽取100 mg/ml二氧化硅混悬液(Sigma公司)经气管软骨环间隙向心端刺入,回抽空气无阻力后,将药物注入气管。对照组同等方法注入同样体积的生理盐水。自第二天起,沙利度胺治疗组每天按100 mg/kg将沙利度胺(常州制药厂有限公司)药粉拌入部分基础饲料中并监督食尽,然后饲基础饲料;对照组常规基础饲料喂养。上述3组动物分别于第7、30、60天各处死6只,取出肺组织。

1.1.2 标本采集 大鼠放血处死后打开胸腔取出肺脏,结扎右侧主支气管,向气管内灌注4%多聚甲醛,直至左肺膨胀边缘变锐,胸膜展平,结扎左侧主支气管,立即置于4%多聚甲醛固定24 h,取左侧肺常规石蜡包埋、切片,行HE染色、免疫组化染色分析;右侧肺取少量置于EP管中并加入1 ml TRIZOL

(MOLECULAR RESEARCH CENTAR, NC),行PCR检测,其余肺组织置于-70℃冰箱保存。

### 1.2 方法

1.2.1 肺组织羟脯氨酸含量测定 羟脯氨酸在氧化剂的作用下所得产物与二甲氨基苯甲醛作用呈现紫红色,本实验所应用的羟脯氨酸试剂盒(南京建成生物工程研究所)利用羟脯氨酸氧化后的这种特性,通过测定其呈色深浅测定其含量。按照试剂盒说明进行分析,计算肺组织羟脯氨酸含量。

1.2.2 HE染色 取石蜡切片,60℃烤2 h,二甲苯脱蜡,乙醇梯度脱水后,常规HE染色。

1.2.3 免疫组化染色 取石蜡切片,60℃烤2 h,二甲苯脱蜡,乙醇梯度脱水,PBS洗3 min×3次;0.3% Triton X-100室温孵育20 min;3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>室温孵育15 min以灭活内源性过氧化物酶;10%山羊血清封闭,室温30 min,甩去多余液体,不洗;加入1:100稀释的羊抗鼠 FIZZ1亲和纯化多克隆抗体,37℃ 1~2 h或4℃过夜,0.01 mol/L PBS洗5 min×3次;滴加生物素化兔抗羊 IgG,37℃ 45 min;0.01 mol/L PBS洗5 min×3次,滴加SAB试剂,37℃ 20 min;0.01 mol/L PBS洗5 min×4次;DAB显色,蒸馏水洗涤;苏木素轻度复染,脱水、透明、封片。同时以PBS代替第一抗体,设立阴性实验对照。阳性表达为胞质内呈棕黄色颗粒改变。染色结果用HMAS2000型全自动医学彩色图像分析系统分析,通过阳性表达部位的平均吸光度值观察纤维化各个阶段各组肺组织中 FIZZ1表达的变化。

1.2.4 实时荧光定量 PCR法检测 FIZZ1 mRNA表达 按 Trizo说明书提取组织总 RNA,所得 RNA用紫外分光光度计 (SPECTROPHOTOMETER日本 HITACHI公司 U-200)测量 RNA浓度并定量,模板量均取2  $\mu$ g。在逆转录酶 MMLV (PrimeG公司)的作用下,将 mRNA逆转录成 cDNA。SYBR Green 荧光染料法进行实时荧光 PCR。SYBR Green I 荧光染料 (购自美国 Biotium公司),引物由上海英骏 (NVIROGEN) 生物技术有限公司合成。用 GAPDH作内参照,各引物序列如下: FIZZ1上游, 5'-CTA TCC CTC CAC TGT AAC GAA G-3'; FIZZ1下游, 5'-AGT GGT CCA GTC AAC GAG TAA G-3' (181 bp); GAPDH上游, 5'-GAT GGT GAA GGT CGG TGT G-3'; GAPDH下游, 5'-GAG GTC AAT GAA GGG GTC G-3' (106 bp)。反

应条件：预变性 94℃，3 min；变性 94℃，30 s；退火 57℃，30 s；延伸 72℃，30 s；共 50 循环；最后 72℃，延伸 10 min。在延伸的过程中搜集荧光信号，于每次扩增的同时设置无 cDNA 的阴性对照。扩增结果采用 FTC2000 荧光 PCR 仪（上海枫岭生物工程有 限公司）自带的实时荧光定量 PCR 分析程序分析 Ct 值，然后计算出其相应的  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  值（待测样品相对值 =  $2^{-(\Delta Ct_{GAPDH} - \Delta Ct_{\text{待测样品}})}$ ），以  $\Delta\Delta Ct$  值进行统计学分析。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 软件对数据进行方差分析及 LSD 检验，结果用  $\bar{x} \pm s$  表示。

2 结果

2.1 肺组织羟脯氨酸含量变化

第 7 天模型组和对照组羟脯氨酸含量无明显差别，第 30 天模型组羟脯氨酸含量较对照组升高，第 60 天羟脯氨酸含量更高。沙利度胺治疗组羟脯氨酸变化趋势与模型组相似，但第 30 天、第 60 天时的含量均明显低于模型组（表 1）。

表 1 各组羟脯氨酸含量比较 ( $\bar{x} \pm s$ ) mg/g 肺组织

组别	第 7 天	第 30 天	第 60 天
对照组	0.75 ± 0.08	0.76 ± 0.10	0.80 ± 0.10
模型组	0.76 ± 0.08	1.23 ± 0.05*	1.53 ± 0.10*
沙利度胺治疗组	0.79 ± 0.13	1.13 ± 0.05*#	1.40 ± 0.09*#

与对照组相比，\* P < 0.05 与模型组相比，# P < 0.05

2.2 HE 染色

对照组未见明显病变。模型组各期均有肺泡炎改变，以第 7 天最重，肺泡间隔水肿，炎性细胞浸润，肺泡腔内大量炎性细胞渗出（图 1，见封三）；第 30 天可见肺泡巨噬细胞、淋巴细胞等炎细胞明显减少，肺泡间隔内成纤维细胞明显增多，基质明显增宽，肺泡结构破坏，见以 II 级病变为主的矽结节；第 60 天肺泡结构进一步破坏，弥漫性间质纤维化，可见孤立或融合的矽结节，以 II 期病变为主（图 2，见封三）。沙利度胺治疗组第 7 天肺炎改变明显减轻，第 60 天大鼠肺组织病变以 II 期矽结节为主，病变分布广度亦较模型组轻。

2.3 免疫组化检测肺组织 FIZZ1 不同时期的表达变化

正常肺组织中，FIZZ1 弱表达于肺泡上皮细胞、细支气管上皮细胞、巨噬细胞及血管内皮细胞。模型组在第 7 天时上述各种细胞阳性着色均较对照组明显增强（图 3，见封三），第 30 天时较第 7 天有所减弱，第 60 天时明显减弱，但仍强于对照组（图 4，

见封三）。沙利度胺治疗组的大鼠肺组织第 7 天、第 30 天及第 60 天细胞阳性表达均较对照组高，但与模型组相比，着色减弱，尤以第 7 天减弱较明显（图 5、图 6，见封三，表 2）。

表 2 肺组织 FIZZ1 蛋白平均吸光度值的动态变化结果 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	第 7 天	第 30 天	第 60 天
对照组	0.082 ± 0.026	0.090 ± 0.027	0.088 ± 0.027
模型组	0.378 ± 0.065*	0.261 ± 0.066*	0.152 ± 0.058*
沙利度胺治疗组	0.273 ± 0.058*#	0.210 ± 0.035*#	0.143 ± 0.035*

与对照组相比，\* P < 0.05 与模型组相比，# P < 0.05

2.4 肺组织各个时期 FIZZ1 mRNA 的表达变化

荧光定量 PCR 结果表明各组肺组织在各个时段均有 FIZZ1 mRNA 的表达。FIZZ1 mRNA 在正常肺组织中表达较弱。第 7 天时模型组 FIZZ1 mRNA 显著增加，第 30 天时开始减弱，60 天时明显减弱，但仍强于对照组。沙利度胺治疗组在第 7 天、第 30 天及第 60 天 FIZZ1 mRNA 的表达均较对照组高，但低于模型组，尤其是第 7 天的表达降低较明显（图 7，见封三，表 3）。

表 3 肺组织 FIZZ1 mRNA 表达情况 ( $\bar{x} \pm s$ )  $\Delta\Delta Ct$  值

组别	第 7 天	第 30 天	第 60 天
对照组	12.074 ± 1.212	11.756 ± 1.356	11.446 ± 1.772
模型组	3.852 ± 1.566*	6.055 ± 1.803*	8.445 ± 1.049*
沙利度胺治疗组	6.260 ± 1.095*#	8.300 ± 2.100*#	9.065 ± 1.366*

与对照组相比，\* P < 0.05 与沙利度胺治疗组相比，# P < 0.05

注： $\Delta\Delta Ct$  值越小则说明基因拷贝数越多。

3 讨论

沙利度胺化学名称为酞咪哌啶酮，是谷氨酸的衍生物。在 1956 年首先作为镇静、止吐药出现在欧洲和亚洲，但不久因它引起严重的新生儿畸形而退出市场。近年来，免疫学、分子和细胞生物学等实验研究表明，它有免疫调节、抗炎、抗血管生成的作用。由于有了这些新的认识，在世界范围内重新呈现出对沙利度胺治疗各种疾病的研究兴趣。报道提示沙利度胺对于骨髓纤维化、肝纤维化及硬皮病等有治疗作用<sup>[8-11]</sup>。Chang IW 等人报道沙利度胺能有效降低肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、TGF- $\beta$  的表达，抑制  $\alpha$  肌动蛋白的分泌和胶原沉着，从而抑制肝纤维化的进程<sup>[1]</sup>。Yndestad A 等人研究表明沙利度胺对实验性心肌梗死后纤维化有干预作用，明显降低胶原蛋白的沉积<sup>[12]</sup>。2006 年 Ye Q 等人检测了 28 例患者的支气管灌洗液中 TGF- $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、Interleukin (白介素，IL)-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12 p70、IL-12 p40 和 IL-18 的含量，发现沙利度胺能显著降低 TNF- $\alpha$ 、IL-8 和 IL-18 的表达，因此认为沙利度胺对结节病、过敏性

肺炎、特发性肺纤维化可能具有潜在的治疗作用<sup>[13]</sup>。

本实验通过气管内给予二氧化硅建立矽肺模型,采用沙利度胺对实验性矽肺进行干预,通过病理切片HE染色及羟脯氨酸含量测定证实矽肺动物模型复制成功。该模型经历了肺泡炎期(第7天)、纤维组织增生和矽结节初步形成期(第30天)及稳定的矽结节形成和间质纤维化期(第60天)。在成功复制疾病模型的过程中,动态分析了沙利度胺对羟脯氨酸及FIZZ1在上述各阶段表达的影响。结果表明,沙利度胺能明显降低实验性矽肺大鼠肺组织羟脯氨酸的含量,提示沙利度胺能抑制胶原形成,其机制可能与上述沙利度胺的抑制炎症、调节免疫作用相关。FIZZ1具有促分裂、促增殖的作用,研究提示FIZZ1参与肺纤维化的发生发展<sup>[5,7,14]</sup>。同时,FIZZ1被认为是非经典途径活化的巨噬细胞的标志物<sup>[15]</sup>,而非经典途径活化的巨噬细胞在矽肺发生发展中起十分重要的作用,由此推测FIZZ1可能参与矽肺的发生。我们的研究表明,二氧化硅刺激后在肺泡炎期,FIZZ1水平升高,随着矽肺的逐步形成,FIZZ1水平随之下降,但始终高于正常水平,提示FIZZ1在矽肺形成中呈现出高水平趋势。较高水平的FIZZ1发挥异常的促细胞分裂、促增殖、促巨噬细胞活化的作用,从而参与矽肺的发生、发展。使用沙利度胺干预后,矽肺减轻,FIZZ1水平下降,可以进一步旁证FIZZ1可能参与矽肺的发生,且FIZZ1在第7天降低明显,在第30天和第60天降低却不明显,提示沙利度胺对FIZZ1的干预作用于肺泡炎期显著,但机制尚不明确。理论上,FIZZ1的过度表达不是矽肺发生的唯一途径,沙利度胺影响矽肺形成的机制除前面提及的抗炎(抗TNF- $\alpha$ 、抗IL-8、抗IL-18)作用外,是否也通过抑制FIZZ1而减轻矽肺的发生,尚有待进一步研究。

综上所述,沙利度胺通过对免疫调节、抗炎、抑制胶原合成等作用而防治实验性大鼠矽肺,具有潜在的临床应用价值。

#### 参考文献:

[1] Chong LW, Hsu Y C, Chiu Y T, et al. Anti-fibrotic effects of thalidomide on hepatic stellate cells and dimethyltinousane intoxicated rats [J]. *J Biomed Sci* 2006 13 (3): 403-418

- [2] Yeh T S, Ho Y P, Huang S F, et al. Thalidomide salvages lethal hepatic necroinflammation and accelerates recovery from cirrhosis in rats [J]. *J Hepatol* 2004 41 (4): 606-612
- [3] Muriel P, Fernandez-Maninez E, Perez-Avarez V, et al. Thalidomide ameliorates carbon tetrachloride induced cirrhosis in the rat [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003 15 (9): 951-957
- [4] Holcomb IN, Kabakoff RC, Chan B, et al. FIZZ1, a novel cysteine-rich secreted protein associated with pulmonary inflammation, defines a new gene family [J]. *EMBO J* 2000 19 (15): 4046-4055
- [5] Liu T, Jin H, Ullrich M, et al. Regulation of found in inflammatory zone 1 expression in bleomycin-induced lung fibrosis: role of IL-4/IL-13 and mediation via STAT-6 [J]. *J Immunol* 2004 173 (5): 3425-3431
- [6] Li D, Fernandez LG, Dodd O J, et al. Upregulation of hypoxia-induced mitogenic factor in compensatory lung growth after pneumectomy [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2005 32 (3): 185-191.
- [7] Liu T, Dhanasekaran SM, Jin H, et al. FIZZ1 stimulation of myofibroblast differentiation [J]. *Am J Pathol* 2004 164 (4): 1315-1326
- [8] Pağan K, Pağan J, Dziejczak A. Thalidomide: a new prospective therapy in rheumatology and transplantation [J]. *Wied Lek* 2003 56 (11-12): 574-576
- [9] Thomas D A, Giles F J, Albitar M, et al. Thalidomide therapy for myelofibrosis with myeloid metaplasia [J]. *Cancer* 2006 106 (9): 1974-1984.
- [10] Tefferi A, Cortes J, Verstovsek S, et al. Lenalidomide therapy in myelofibrosis with myeloid metaplasia [J]. *Blood* 2006 108 (4): 1158-1164
- [11] Lv P, Paul S C, Xiao Y, et al. Effects of thalidomide on the expression of adhesion molecules in rat liver cirrhosis [J]. *Mediators Inflamm* 2006 2006 (4): 93253
- [12] Yndestad A, Virge L E, Björnerheim R, et al. Thalidomide attenuates the development of fibrosis during post-infarction myocardial remodeling in rats [J]. *Eur J Heart Fail* 2006 8 (8): 790-796
- [13] Ye Q, Chen B, Tong Z, et al. Thalidomide reduces IL-18, IL-8 and TNF- $\alpha$  release from alveolar macrophages in interstitial lung disease [J]. *Eur Respir J* 2006 28 (4): 824-831.
- [14] 马万里, 叶红, 陶晓南, 等. 实验性肺纤维化大鼠发病过程中肺组织 FIZZ-1 表达的动态变化 [J]. *生理学报*, 2005 57 (4): 493-497.
- [15] Raes G, De Baetselier P, Nøe LW, et al. Differential expression of FIZZ1 and Ym1 in alternatively versus classically activated macrophages [J]. *J Leukoc Biol* 2002 71 (4): 597-602

# 热烈祝贺中华人民共和国成立 60周年!

## 沙利度胺对矽肺大鼠肺组织中羟脯氨酸及FIZZ1表达的影响(正文见332~335页)

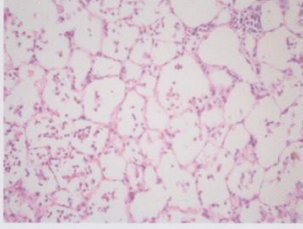


图1 模型组第7天 HE 染色 × 200

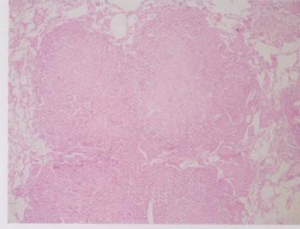


图2 模型组第60天 HE 染色 × 100

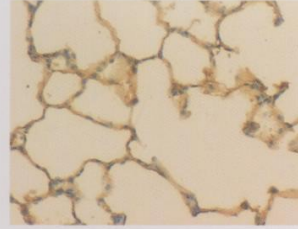


图3 模型组第7天 FIZZ1 免疫组化染色 × 200

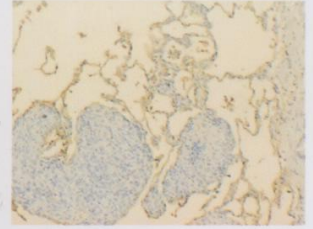


图4 模型组第60天 FIZZ1 免疫组化染色 × 100

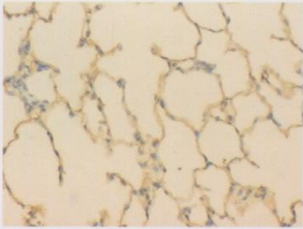


图5 沙利度胺治疗组第7天 FIZZ1 免疫组化染色 × 200

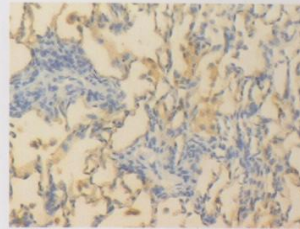
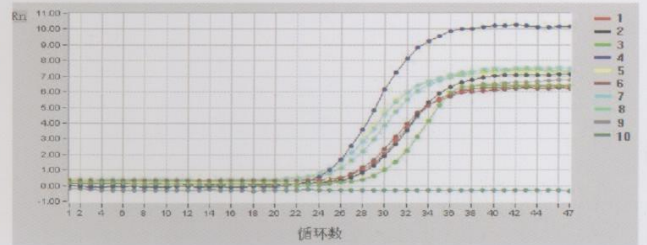


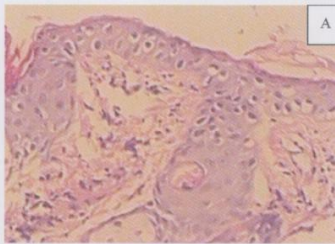
图6 沙利度胺治疗组第60天 FIZZ1 免疫组化染色 × 200



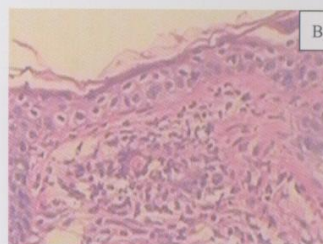
1: 对照组第7天; 2: 对照组第30天; 3: 对照组第60天; 4: 模型组第7天; 5: 模型组第30天; 6: 模型组第60天; 7: 沙利度胺治疗组第7天; 8: 沙利度胺治疗组第30天; 9: 沙利度胺治疗组第60天; 10: Threshold

图7 荧光实时定量PCR扩增曲线

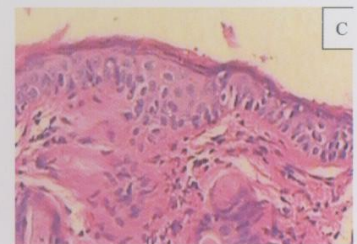
## 三氯乙烯急性刺激对 BALB/c 裸鼠皮肤组织病理学和细胞超微结构的影响 (正文见 336~339 页)



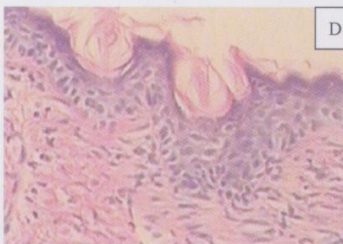
A. 空白对照, 皮肤表皮较薄且角质层边界清楚呈波浪形



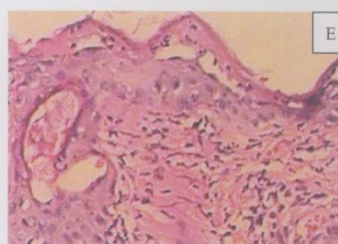
B. 溶剂对照, 与空白对照比较, 没有明显改变



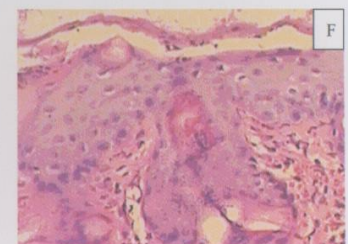
C. 20% TCE 涂皮, 显示轻度角化过度 and 炎性细胞 (主要为中性粒细胞) 浸润



D. 40% TCE 涂皮, 显示中度角化过度、海绵形成和炎性细胞浸润



E. 80% TCE 涂皮, 显示中度角化过度 and 角化不全, 严重的炎性细胞浸润



F. 100% TCE 涂皮, 显示中度角化过度、角化不全、海绵形成 and 严重炎性细胞浸润

图1 不同浓度 TCE 急性刺激引起 BALB/c 裸鼠皮肤组织病理学改变(HE, × 100)

## 大鼠亚急性吸入高效氯氰菊酯的毒性研究(正文见 340~343 页)

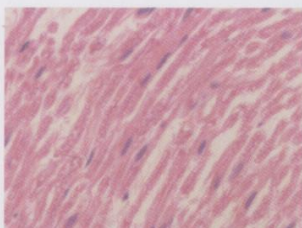


图1 溶剂对照组大鼠坐骨神经病理检查 (雄性, × 400)

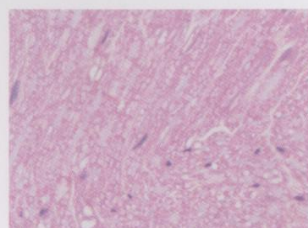


图2 高浓度组大鼠坐骨神经病理检查 (雄性, × 400)