

大剂量甲泼尼龙对幼猪体外循环肺表面活性物质的影响

岑坚正, 张镜方, 庄 建

(广东省心血管病研究所心外科, 广东 广州 510080)

摘要:【目的】研究体外循环(CPB)对肺表面活性物质(PS)变化的影响以及大剂量甲泼尼龙(MP)对体外循环前后 PS 的保护作用。【方法】用 6 周大的幼猪, 平均体质量(14.4 ± 0.7) kg, 分为 3 组: G1 组(n = 6), 气管插管后切开胸骨, 肝素化 120 min 后鱼精蛋白中和, 再过 180 min 结束; G2 组(n = 9)和 G3 组(n = 6), 气管插管后切开胸骨, 肝素化, 建立 CPB, 主动脉阻断 100 min, CPB 总时间 120 min, 随后撤离 CPB, 鱼精蛋白中和。CPB 结束后 180 min 实验结束; G3 组于 CPB 开始前 8 h、1.5 h 分别肌肉注射甲泼尼龙各 1 次, 每次剂量为 30 mg/kg。分别于 CPB 开始前、CPB 60 min、CPB 120 min、CPB 后 180 min, 以纤维支气管镜吸取不同肺叶支气管肺泡灌洗液(BALF)样本。测定 BALF 中表面活性蛋白 A(SP-A)、总蛋白(TP)、总磷脂(PL)、饱和卵磷脂、表面活性物质大分子聚合物(LA)及小分子聚合物(SA)磷脂、血红蛋白(Hb)的变化。【结果】G3 组的 SP-A 水平明显高于 G1 组和 G2 组(P < 0.05); G2 组内 CPB 120 min 及 CPB 后 180 min 的 SP-A 明显低于手术前, CPB 后 180 min 又较 CPB 120 min 明显上升(P < 0.05); G3 组内 SP-A 无差别。G2 组内 CPB 后 180 min 的 TP 明显高于 CPB 前和 CPB 120 min(P < 0.05)。G2 组和 G3 组 PL 较 G1 显著升高(P < 0.05); G2 组内, CPB 120 min 的 PL 较其他时间点高(P < 0.05)。饱和卵磷脂在各组间和组内均无差别。G2 组的小分子聚合物与大分子聚合物磷脂比例高于 G1 组和 G3 组(P < 0.05)。G2 组 Hb 明显高于 G1 组和 G3 组的 Hb(P < 0.05)。G2 组内 Hb 在 CPB 60 min、CPB 120 min、CPB 后 180 min 均较 CPB 前显著上升; CPB 120 min 和 CPB 后 180 min 均较 CPB 60 min 显著上升(P < 0.05)。【结论】体外循环对肺表面活性物质产生不利影响; 大剂量甲泼尼龙能使表面活性蛋白 A 水平上升; CPB 术前应用大剂量甲泼尼龙对肺表面活性物质系统有明显的保护作用。

关键词: 体外循环; 肺表面活性物质; 表面活性蛋白 A; 甲泼尼龙; 肺损伤

中图分类号: R654-2

文献标识码: A

文章编号: 1672-3554(2006)01-0041-06

High-dose Methylprednisolone Affects Pulmonary Surfactant before and after Cardiopulmonary Bypass

CEN Jian-zheng, ZHANG Jing-fang, ZHUANG Jian

(Department of Cardiovascular Surgery, Guangdong Provincial Cardiovascular Institute, Guangzhou 510100, China)

Abstract: 【Objective】 To study whether pulmonary surfactant would change after cardiopulmonary bypass (CPB) and whether high-dose methylprednisolone would affect pulmonary surfactant before and after CPB. 【Methods】 Twenty-one six-week-old 'Large White' male pigs, with average weight of (14.4 ± 0.7) kg, were divided into 3 groups: the Control group (G1, n=6), the CPB group (G2, n=9), and the MP + CPB group (G3, n=6). In G1, all young animals underwent a 'sham' procedure of CPB. After intubation and sternal incision, all young pigs were heparinized for 120 min. Then protamine was given and the operation was ended in 180 min. In G2 and G3, after intubation and sternal incision, CPB was established with aortic clamping time 100 min and total CPB time 120 minutes. Then CPB was completed and protamine was given, and the operation was ended in 180 min. In G3, animals also received methylprednisolone dosed 30 mg/kg intramuscularly both 8 h and 1.5 hours before CPB.

收稿日期: 2005-08-07

基金项目: 广东省人民医院科研基金资助项目(2003)

作者简介: 岑坚正(1966-), 男, 广东广州人, 博士, 副主任医师, E-mail: jamesofsolan@hotmail.com

Among all animals, bronchoalveolar lavage fluid (BALF) collection was performed with a flexible pediatric fiberoptic bronchoscope inserted into a wedged position in a subsegment of different lobes before CPB, 60 min after CPB beginning, 120 min after CPB beginning, and 180 min after CPB completion. The surfactant protein A (SP-A), total protein, phospholipids, saturate phosphatidylcholine, phospholipid in large aggregate (LA) and in small aggregate (SA), hemoglobin in BALF samples were tested. 【Results】 SP-A in G3 was more increased than those in G1 and in G2 ($P < 0.05$). In G2, SP-A levels at CPB 120 min and post-CPB 180 min were obviously lower than that before CPB; SP-A level at post-CPB 180 min was higher than that at CPB 120 min ($P < 0.05$). In G2, total protein level at post-CPB 180 min was higher than those before CPB and at CPB 120 min ($P < 0.05$). Phospholipid levels in G2 and in G3 were significantly higher than that in G1 ($P < 0.05$). In G2, phospholipid level at CPB 120 min was higher than others ($P < 0.05$). There was no significant difference of saturate phosphatidylcholine level between every group and every time point of each group. SA/LA in G2 was significantly higher than in G1 and G3 ($P < 0.05$). Hemoglobin level in G2 was significantly higher than those in G1 and G3 ($P < 0.05$). In G2, hemoglobin levels after CPB beginning were significantly higher than before CPB. At CPB 120 min and post-CPB 180 min, hemoglobin level were higher than that at CPB 60 min ($P < 0.05$). 【Conclusions】Cardiopulmonary bypass will have disadvantage infection on pulmonary surfactant. High-dose methylprednisolone can make the level of surfactant protein A higher. High-dose methylprednisolone used before CPB can protect pulmonary surfactant.

Key words: cardiopulmonary bypass; pulmonary surfactant; surfactant protein A; methylprednisolone; Lung injury

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2006,27(1):41-46]

体外循环 (cardiopulmonary bypass, CPB) 对肺会产生不同程度的损伤,并可能对肺表面活性物质 (pulmonary surfactant, PS)产生显著影响。CPB 过程所致的系统性炎症反应是 CPB 后肺损伤的重要原因^[1]。甲泼尼龙(methylprednisolone,MP)能有效抑制全身和肺部的炎症反应,但目前国内外文献尚无有关甲泼尼龙对 PS 影响的相关研究报道。本研究对实验动物幼猪 CPB 前、中、后不同时间段的支气管肺泡灌洗液 (bronchoalveolar lavage fluid, BALF) 中 PS 成分进行分析,探讨 CPB 后 PS 的变化规律,首次研究甲泼尼龙对 CPB 前后 PS 变化的影响。

1 材料与方 法

1.1 实验动物分组

实验用大白猪 21 头,猪龄 6 周大,体质量 12.8~16.5 kg(14.4±0.7)kg,雄性,无感染。分为 3 组: G1 组(对照组, n=6)、G2 组(体外循环组, n=9)、G3 组(体外循环前应用甲泼尼龙组, n=6)。G1 组幼猪气管插管后切开胸骨,肝素化 120 min 后鱼精蛋白中和,再过 180 min 结束。G2 组和 G3 组幼猪气管插管后切开胸骨,肝素化后施以 120 min 的浅低温体外循环手术,从开始 CPB 到心脏停搏的操作在 5 min 内完成。心包腔内置冰屑,保持心

肌局部低温。CPB 流量控制在 100 mL/(kg·min),灌注压力控制在 50 mmHg 以上,灌注温度保持在 36℃。升主动脉阻断 30 min、60 min 时分别灌注心肌麻痹液 1 次。升主动脉阻断 100 min 时开放心脏血流。CPB 时间 120 min 时停止体外循环。G3 组于体外循环开始前 8 h、1.5 h 分别肌肉注射甲泼尼龙各 1 次,每次剂量为 30 mg/kg。

1.2 样本收集

于 CPB 开始前、CPB 60 min、CPB 120 min、CPB 后 180 min 4 个时段,以纤维支气管镜 (Olympus, BF 3C40) 分别吸取不同肺叶(依时间次序为右肺中叶、左肺舌叶、左肺下叶、右肺下叶)的支气管肺泡灌洗液(BALF)。纤维支气管镜进入至指定位置后,将剂量为 2 mL/kg 的 37℃ 生理盐水分 3 次注入,每次注入后经 3 个通气周期再用纤维支气管镜抽吸灌洗液。BALF 样本收集后,立即摇匀,分装于 1.5 mL 的塑料离心管中,低速离心 (200 ×g) 10 min 去除细胞及其碎片成分,取其上清液再装入 1.5 mL 的塑料离心管中,作好标记后置于-70℃ 的超低温冰箱中冷冻保存待检测。

1.3 观察指标

表面活性蛋白 A (surfactant protein A, SP-A) 测定采用蛋白免疫印迹反应法^[2], SP-A 测定值采用半定量指标: SP-A 测定值 = 样本 SP-A 光密度积分 / 内标蛋白光密度积分。总蛋白(total protein,

TP)测定采用 Bradford 蛋白定量法。采用抗坏血酸法测定总磷脂(phospholipid, PL)。采用 Mason 法测定饱和卵磷脂(saturate phosphatidylcholine, SatPC)。BALF 样本经超高速离心(40 000 ×g)获得 PS 大分子聚合物(large aggregate, LA)、小分子聚合物(small aggregate, SA)^[3],再以上法测定总磷脂。血红蛋白(Hb)采用联苯胺法比色测定。

1.4 统计学方法

所有数据资料输入 SPSS 10.0 统计软件包中统计。本研究指标属于连续型重复测量资料。若数据资料符合正态分布,予直接检验;若不符合正态分布,作对数转换后再进行检验。组间检验,先对数据资料作协方差矩阵的球形检验(sphericity test),球形检验 $P > 0.05$ 时以 sphericity assumed 法进行单变量方差分析;球形检验 $P < 0.05$ 时以 Greenhouse-G 法进行多元方差分析。组内不同时间段检验,采用随机区间检验。数据资料符合正态分布,结果以均数 ±标准差表示;数据资料不符合正态分布,结果以中位数和全距表示。检验水准,设 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 BALF 中 SP-A 的改变

各组之间 SP-A 的差异有统计学意义,数值上,G3 组的 SP-A 水平明显高于 G1 组和 G2 组。G2 组内 CPB 120 min 及 CPB 后 180 min 的 SP-A 值明显低于手术前,CPB 后 180 min 又高于 CPB

表 1 3 组幼猪的 BALF 中 SP-A 的变化

Table 1 The change of SP-A in BALF from the three groups

Group	CPB 0 min	CPB 120 min	post-CPB 180 min
G1	1.14 ±0.35	0.71 ±0.17	1.15 ±0.68
G2	1.83 ±0.64	0.23 ±0.16 ¹⁾	0.68 ±0.27 ^{1),2)}
G3	3.50 ±1.51	3.29 ±0.67	2.93 ±0.90

BALF: bronchoalveolar lavage fluid; CPB: cardiopulmonary bypass; SP-A: surfactant protein A, the unit expresses by integration of optical density of the surfactant protein A (SP-A); Comparison between G1, G2 and G3: $F=62.766$, $P<0.001$; $\alpha=0.05$, G3 different from G1 and G2. Comparison between the three time points: $F=4.478$, $P=0.049$. Comparison between each time point in G1: $F=3.896$, $P=0.056$. Comparison between each time point in G2: $F=41.752$, $P<0.001$; $\alpha=0.05$, 1) SP-A of CPB 120 min and post-CPB 180 min lower than of CPB 0 min, and 2) SP-A of post-CPB 180 min higher than of CPB 120 min. Comparison between each time point in G3: $F=0.418$, $P=0.669$

120 min; G3 组内 SP-A 无差别(表 1)。

2.2 BALF 中 TP 的改变

各组之间 TP 的差别无统计学意义。G2 组内, CPB 后 180 min 的 TP 高于 CPB 前和 CPB 120 min。

表 2 3 组幼猪的 BALF 中总蛋白的改变

Table 2 The change of total protein in BALF from the three groups

Group	$(\rho_{TP}/\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1})$		
	CPB 0 min	CPB 120 min	post-CPB 180 min
G1	378.33 ±109.44	288.33 ±87.96	423.33 ±181.18
G2	363.33 ±121.76	495.63 ±16.50	627.86 ±200.23 ¹⁾
G3	346.00 ±236.52	462.00 ±307.01	651.67 ±193.12

TP: total protein; Comparison between G1, G2 and G3: $F=1.626$, $P=0.224$. Comparison between the three time points: $F=22.753$, $P<0.001$. Comparison between each time point in G1, $F=1.690$, $P=0.233$. Comparison between each time point in G2, $F=5.320$, $P=0.017$; $\alpha=0.05$, 1) TP of post-CPB 180 min higher than of CPB 0 min and CPB 120 min. Comparison between each time point in G3, $F=2.627$, $P=0.141$

2.3 BALF 中 PL 的改变

各组之间 PL 的差别有统计学意义,数值上,G2 和 G3 组的 PL 水平明显高于 G1 组。不同时间点 PL 的差别有统计学意义;但各组内不同时间点 PL 两两比较无差异。

表 3 3 组幼猪的 BALF 中磷酸酯的变化

Table 3 The change of phospholipids in BALF from the three groups

Group	$(\rho_{PL}/\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1})$			
	CPB 0 min	CPB 60 min	CPB 120 min	post-CPB 180 min
G1	38.53 (6.29-62.89)	53.46 (15.72-83.33)	46.38 (25.16-58.18)	62.90 (22.01-99.06)
G2	48.74 (29.90-97.48)	69.18 (20.44-124.21)	91.19 (42.45-493.71)	75.47 (29.87-91.19)
G3	47.17 (23.58-83.33)	83.34 (33.02-218.55)	67.61 (23.58-198.11)	58.97 (44.03-116.35)

PL: phospholipids. Comparison between G1, G2 and G3: $F=9.748$, $P=0.001$; $\alpha=0.05$, PL of G2 and G3 higher than that of G1. Comparison between the four time points: $F=3.047$, $P=0.043$. Comparison between each time point in G1, $F=1.083$, $P=0.386$. Comparison between each time point in G2, $F=2.363$, $P=0.096$. Comparison between each time point in G3, $F=0.833$, $P=0.496$

2.4 BALF 中 SatPC 的改变

各组之间、各组内饱和卵磷脂的差别以及饱和卵磷脂与总磷脂比例的差异无统计学意义。

表 4 3 组幼猪的 BALF 中 SatPC 的变化

Table 4 The change of saturate phosphatidylcholine in BALF from the three groups ($\rho_{\text{SatPC}}/\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)

Group	CPB 0 min	CPB 60 min	CPB 120 min	post-CPB 180 min
G1	13.84 (2.54~36.00)	8.08 (1.61~43.46)	13.20 (5.50~29.00)	25.34 (1.78~75.40)
G2	19.37 (4.72~58.85)	11.92 (0.88~98.04)	20.56 (5.11~95.22)	19.88 (0.43~50.10)
G3	13.74 (1.02~22.26)	16.80 (3.28~58.12)	13.39 (2.85~49.49)	6.21 (0.75~23.22)

SatPC: saturate phosphatidylcholine. Comparison between G1, G2 and G3: $F=0.647$, $P=0.535$. Comparison between the four time points: $F=0.214$, $P=0.886$. Comparison between each time point in G1, $F=0.802$, $P=0.512$. Comparison between each time point in G2, $F=0.229$, $P=0.875$. Comparison between each time point in G3, $F=0.923$, $P=0.453$

2.5 BALF 中 SA/LA 的改变

各组之间 SA/LA 的差异有统计学意义, 数值上, G2 组的小分子聚合物与大分子聚合物磷脂比例高于 G1 组和 G3 组。各组内不同时间点 SA/LA 的差异无统计学意义。

表 5 BALF 中小、大分子聚合物磷脂比例(SA/LA)的改变
Table 5 The change of ratios of SA and LA in BALF from the three groups

Group	CPB 0 min	CPB 60 min	CPB 120 min	post-CPB 180 min
G1	0.13 (0.04~0.22)	0.22 (0.04~0.52)	0.14 (0.06~0.64)	0.14 (0.06~1.20)
G2	0.21 (0.07~0.69)	0.20 (0.07~1.47)	0.27 (0.19~1.74)	0.27 (0.11~0.99)
G3	0.09 (0.05~0.23)	0.27 (0.04~0.40)	0.14 (0.04~0.33)	0.15 (0.07~0.85)

LA: large aggregate; SA: small aggregate. Comparison between G1, G2 and G3: $F=3.328$, $P=0.049$; $=0.05$, ratios of SA and LA in G2 higher than in G1 and G3. Comparison between the four time points: $F=3.282$, $P=0.087$. Comparison between each time point in G1, $F=0.594$, $P=0.628$. Comparison between each time point in G2, $F=1.614$, $P=0.212$. Comparison between each time point in G3, $F=0.682$, $P=0.576$

2.6 BALF 中 Hb 的改变

各组之间 Hb 的差别有统计学意义, 数值上, G2 组 Hb 明显高于 G1 组和 G3 组。G1 组内不同时间点 Hb 的差异无统计学意义。G2 组内, Hb 在

CPB 60 min、CPB 120 min、CPB 后 180 min 均较 CPB 前显著上升; CPB 120 min 和 CPB 后 180 min 均较 CPB 60 min 显著上升。G3 组内, CPB 后 180 min 的 Hb 高于其他时间点。

表 6 3 组幼猪的 BALF 中血红蛋白的改变 ($\rho_{\text{Hb}}/\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$)
Table 6 The change of in BALF from the three groups

Group	CPB 0 min	CPB 60 min	CPB 120 min	post-CPB 180 min
G1	2.65 (0.00~12.20)	6.35 (1.40~10.70)	8.85 (5.80~26.60)	7.55 (1.00~14.20)
G2	6.80 (2.40~12.70)	24.00 ¹⁾ (4.90~193.20)	50.00 ^{1), 2)} (21.50~133.20)	104.96 ^{1), 2), 3)} (35.60~201.50)
G3	2.40 (0.00~15.10)	7.05 (1.10~17.40)	10.8 (2.90~14.10)	40.80 ⁴⁾ (18.50~81.40)

Comparison between G1, G2 and G3: $F=33.479$, $P<0.001$; $=0.05$, Hb of G2 higher than of G1 and G3. Comparison between CPB 0 min, CPB 120 min and post-CPB 180 min, $F=30.108$, $P<0.001$. Comparison between CPB 0 min, CPB 120 min and post-CPB 180 min in G1, $F=2.082$, $P=0.146$. Comparison between CPB 0 min, CPB 120 min and post-CPB 180 min in G2, $F=24.958$, $P<0.001$; $=0.05$, 1) Hb of CPB 60 min, CPB 120 min and post-CPB 180 min higher than of CPB 0 min; 2) CPB 120 min and post-CPB 180 min higher than of CPB 60 min, and 3) post-CPB 180 min higher than of CPB 120 min. Comparison between CPB 0 min, CPB 120 min and post-CPB 180 min in G3, $F=22.565$, $P<0.001$; $=0.05$, 4) Hb of post-CPB 180 min higher than of others

3 讨论

CPB 会对肺产生不同程度的损伤, 其严重程度与 CPB 时间长短成正比。众所周知, PS 包括磷脂和表面活性蛋白成分, 是维持肺功能的关键物质。CPB 可能通过炎性介质促使肺泡上皮细胞受损而影响 PS 的合成、分泌与再吸收^[4]。另一方面, 肺损伤后水肿液体渗出, 也抑制 PS 活性。甲泼尼龙能有效地在各个水平上抑制多种炎症介质的释放, 抑制全身及肺部的炎症反应, 从而减轻肺损伤^[5-7]。CPB 术前应用大剂量的甲泼尼龙, 能有效保护肺功能^[8-10]。但甲泼尼龙对 PS 的影响, 尤其是对 CPB 过程和 CPB 后 PS 的影响尚未见文献报道。

表面活性蛋白对 PS 中磷脂成分起着重要的调节作用, 表面活性蛋白含量降低将影响磷脂成分降低肺泡表面张力的作用。SP-A 具广泛的生物学功能^[10-12], 其含量占表面活性蛋白的绝大部分,

SP-A 的减少可以反映出表面活性蛋白的下降。本研究结果显示, CPB 的确对 SP-A 产生了明显的影响, 使 SP-A 含量明显降低。但 CPB 前予大剂量 MP, 则 BALF 中的 SP-A 含量在 CPB 开始前即非常明显地上升, 即使经过 2 h 的 CPB 直至 CPB 后 3 h 也能一直保持在较高的水平。可以认为, 大剂量甲泼尼龙促进了 SP-A 的分泌。

关于 CPB 对 BALF 中磷脂的影响尚存异议^[13, 14]。本研究显示, 施行 CPB 的幼猪无论是否使用甲泼尼龙, 其总磷脂浓度明显升高, 而各组及各时间点处的饱和卵磷脂浓度以及饱和卵磷脂与总磷脂的比例无明显差别。这提示 CPB 刺激了肺泡 II 型细胞在术中和术后早期的磷脂分泌和/或使磷脂的重吸收降低, 而 PS 中磷脂的主要活性成分未受显著影响; CPB 前予甲泼尼龙, 对 PS 中的磷脂影响不大。大分子聚合物是 PS 的较高活性形式。有人报道 CPB 后 1 h, 小分子聚合物的比例增加^[4]。本研究发现, CPB 使小分子聚合物与大分子聚合物磷脂比例升高; CPB 前使用甲泼尼龙, 该比例无变化。这证实 CPB 使具较高表面活性的表面活性物质相对减少、较低表面活性的表面活性物质相对增加, 同时也说明 CPB 前使用大剂量甲泼尼龙, 对 PS 活性的保持有良好的影响。

CPB 后, BALF 中的总蛋白上升^[4]。不能忽视的是, CPB 导致的肺损伤可以使肺毛细血管漏出蛋白显著增加。漏入肺泡腔的血浆蛋白, 包括纤维蛋白元和纤维蛋白单体、血红蛋白(Hb) 等都对 PS 的活性有抑制作用, 使表面活性物质因其生化构成的受损而失功能。本研究发现, CPB 使漏入肺泡的 Hb 随时间延长而增加, 但在术前使用甲泼尼龙者, Hb 并未增加, 从而提示甲泼尼龙能显著减轻肺损伤, 并减少漏入肺泡腔的血浆蛋白对 PS 的“污染”。

尽管有人认为 CPB 前施与小剂量甲泼尼龙作用不明显^[15], 但多数作者明确认为, 应用甲泼尼龙需要注意时间和剂量的问题^[9]。应当认识到, 甲泼尼龙在达到血浆峰浓度后, 尚需要数小时才出现最大的药理作用。临床上常在体外循环开始时施与甲泼尼龙 10~30 mg/kg, 属于大剂量使用。本研究采用幼猪作为实验动物, 针对甲泼尼龙的药物代谢动力学特点, 设计在 CPB 术前数小时应用甲泼尼龙 60 mg/kg(分两次施药), 观察到甲泼尼龙对 PS 的保护作用。按照体表面积折算, 该剂量大

致相当于在人体施用 30 mg/kg。因此, 本研究的结果对在体外循环手术前使用 MP 减轻肺损伤、保护肺表面活性物质提供了依据。但对大剂量甲泼尼龙可能引起的毒副作用及对免疫功能的影响等问题尚需要深入研究。

综上所述, CPB 使表面活性蛋白 A 含量明显降低, 总磷脂升高, 肺表面物质活性形式降低; 大剂量甲泼尼龙能使表面活性蛋白 A 水平上升; CPB 术前应用大剂量甲泼尼龙对肺表面活性物质有明显的保护作用。

参考文献:

- [1] OLIVENCIA YURVATI A H, WALLACE N, FORD S, et al. Leukocyte filtration and aprotinin: synergistic anti-inflammatory protection[J]. *Perfusion*, 2004, 19 (Suppl 1): S13- S19.
- [2] 岑坚正, 张镜芳, 顾熊飞, 等. 建立 SP-A 检测法测定体外循环前后猪 SP-A 含量变化[J]. *广东医学*, 2004, 25(3): 249- 251.
- [3] McGOWAN F X, IKEGAMI M, DEL NISO P J, et al. Cardiopulmonary bypass significantly reduces surfactant activity in children[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1993, 106(6): 968- 977.
- [4] FRIEDRICH B, SCHMIDT R, REISS I, et al. Changes in biochemical and biophysical surfactant properties with cardiopulmonary bypass in children [J]. *Crit Care Med*, 2003, 31(1): 284- 290.
- [5] ANIC D, GASPAROVIC H, IVANCAN V, et al. Effects of corticosteroids on inflammatory response following cardiopulmonary bypass[J]. *Croat Med J*, 2004, 45(2): 158- 161.
- [6] CORBI P J, RAHMATI M, LECRON J C, et al. Inflammatory response associated with cardiopulmonary bypass and effect of methylprednisolone [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2001, 122(5): 1052- 1053.
- [7] KUWABARA K, FURUE S, TOMITAY, et al. Effect of methylprednisolone on phospholipase A(2) activity and lung surfactant degradation in acute lung injury in rabbits[J]. *Eur J Pharmacol*, 2001, 433(2): 209- 216.
- [8] TASSANI P, RICHTER J A, BARANKAY A, et al. Does high-dose methylprednisolone in aprotinin-treated patients attenuate the systemic inflammatory response during coronary artery bypass grafting procedures?[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 1999, 13(2): 165- 172.
- [9] LODGE A J, CHAI P J, DAGGETT C W, et al. Methylprednisolone reduces the inflammatory response to cardiopulmonary bypass in neonatal piglets: timing of

- dose is important [J]. *Thorac Cardiovasc Surg*, 1999, 117(3):515- 520.
- [10] McCORMACK, FRANCIS X. Structure, processing and properties of surfactant protein A [J]. *Biochim Biophys Acta*, 1998, 1408(2-3):109- 131.
- [11] CROUCH E, WRIGHT J R. Surfactant protein a and d and pulmonary host defense [J]. *Annu Rev Physiol*, 2001, 63:521- 554.
- [12] LINKE M, ASHBAUGH A, KOCH J, et al. Surfactant protein A limits pneumocystis murina infection in immunosuppressed C3H/HeN mice and modulates host response during infection[J]. *Microbes Infect*, 2005, 7(4):748- 759.
- [13] PAUL D A, GREENSPAN J S, DAVIS D A, et al. The role of cardiopulmonary bypass and surfactant in pulmonary decompensation after surgery for congenital heart disease[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1999, 117(5):1025- 1026.
- [14] GRIESE M, WILNHAMMER C, JANSEN S, et al. Cardiopulmonary bypass reduces pulmonary surfactant activity in infants[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1999, 118(2): 237- 244.
- [15] RUMALLA V, CALVANO S E, SPOTNITZ A J, et al. The effects of glucocorticoid therapy on inflammatory responses to coronary artery bypass graft surgery [J]. *Arch Surg*, 2001, 136(9): 1039- 1044.

(编辑 张敏瑞)

(上接第 40 页 from page 40)

和 FN 表达下调,尤其是外周瘤细胞 LN 和 FN 表达的下调或缺失,导致细胞与基质之间的连接紊乱,促进肿瘤细胞移动,利于外周细胞向周围侵袭,这可能是成釉细胞瘤局部侵袭生长的又一个原因,具体机制有待进一步研究。

LN 和 FN 已被许多学者建议作为评估肿瘤预后的重要指标^[3,4]。在 LN 和 FN 阴性表达的成釉细胞瘤标本中,基底膜着色包括 级和 级,大多数瘤细胞的胞浆染色并非全阴性,有的呈中等阳性染色,有的呈弱阳性染色,有的弱阳性与阴性染色相混杂。这种结果反映了肿瘤发生和发展过程中 LN 和 FN 的不稳定表达。

参考文献:

- [1] 彭挺生,丘钜世,吴惠茜,等. 基质金属蛋白酶-2,9 及其抑制剂在骨肉瘤中表达的意义[J]. *中山大学学报(医学版)*, 2003, 24(2):132- 135.
- [2] GIANNELLI G, MILILLO L, MARINOSCI F, et al. Altered expression of integrins and basement membrane proteins in malignant and pre-malignant lesions of oral mucosa[J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2001, 15(4): 375- 380.
- [3] TAKEI H, IINO Y, HORIGUCHI J, et al. Immunohistochemical fibronectin staining pattern and prognosis in invasive breast carcinoma[J]. *Oncology*, 1995, 52(2): 106- 111.
- [4] RICCI E, CAVALOT A L, SANVITO F, et al. Differential expression and topography of adhesion molecules in laryngeal and oropharyngeal carcinomas[J]. *Acta Otolaryngol*, 2002, 122(2): 234- 240.
- [5] 杨芳,朱世柱,李红钢,等. 型胶原、层黏连蛋白在甲状腺肿瘤组织中的表达[J]. *华中科技大学学报:医学版*, 2003, 32(5):544- 546.
- [6] YUEN H W, ZIOBER A F, GOPAL P, et al. Suppression of laminin-5 expression leads to increased motility, tumorigenicity, and invasion[J]. *Exp Cell Res*. 2005, 309(1):198- 210.
- [7] SAOL T, KAINULAIUEN T, PARIKKA M, et al. Expression of laminin-5 in ameloblastomas and human fetal teeth[J]. *J Oral Pathol Med*, 1999, 28(8):337- 342.
- [8] OZ B, KARAYEL F A, GAZIO N L, et al. The distribution of extracellular matrix proteins and CD44S expression in human astrocytomas[J]. *Pathol Oncol Res*, 2000, 6(2):118- 124.
- [9] SANDRA F, NAKARMURA N, MITSUYASU T, et al. Two relatively distinct patterns of ameloblastoma: an anti-apoptotic proliferating site in the outer layer (periphery) and a pro-apoptotic differentiating site in the inner layer(centre) [J]. *Histopathology*, 2001, 39(1): 93- 98.

(编辑 刘清海)