

羟基喜树碱双嵌段共聚物纳米粒的抗肿瘤作用

许浩云¹, 谢黎崖¹, 钟山², 常迪³, 侯振清³ (厦门大学附属第一医院¹药学部,²病理科, 厦门 361003; ³厦门大学生物医学工程研究中心, 厦门 361005)

【摘要】 目的 研究羟基喜树碱双嵌段共聚物纳米粒(MePEG-PLGA-HCPT-NPs)的抗肿瘤作用。方法 选择人肝癌细胞株 Bel-7402 为体外模型, 采用 MTT 法观察体外肝癌细胞的生长和增殖抑制情况, 评价 MePEG-PLGA-HCPT-NPs 对肝癌细胞的毒性作用; 采用激光共聚焦荧光显微镜技术观察其对肝癌细胞摄取药物的影响; 采用小鼠 H₂₂ 肝癌细胞实体瘤模型进行体内抑瘤实验观察荷瘤动物的生长情况, 测定肿瘤生长抑制率。结果 MePEG-PLGA-HCPT-NPs 能抑制肝癌细胞的生长增殖, 且随羟基喜树碱浓度的升高而增强; 激光共聚焦荧光照片显示载药纳米粒能有效地被 Bel-7402 细胞摄取; MePEG-PLGA-HCPT-NPs 对小鼠的 H₂₂ 实体瘤生长具有明显的抑制作用, 低、中、高剂量组的生长抑瘤率分别为 37.62%、50.31% 和 70.25%, 与对照组相比差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论 MePEG-PLGA-HCPT-NPs 具有较强的体外、体内抗肿瘤作用。与羟基喜树碱注射剂相比, MePEG-PLGA-HCPT-NPs 的抑瘤率更高, 且与剂量有关, 并对肿瘤生长的抑制更为持久。

【关键词】 羟基喜树碱双嵌段共聚物纳米粒; 抗肿瘤作用; 人肝癌细胞株 Bel-7402; H₂₂肝癌细胞

【文献标志码】 A

【文章编号】 1007-4406(2017)05-0296-05

Antitumor effect of hydroxy camptothecin-loaded amphiphilic block copolymer nanoparticles

XU Haoyun¹, XIE Liya¹, ZHONG Shan², CHANG Di³, HOU Zhenqing³ (¹Department of Pharmacy, ²Department of Pathology, First Affiliated Hospital of Xiamen University, Xiamen 361003, China; ³Research Center of Biomedical Engineering of Xiamen University, Xiamen 361005, China)

【ABSTRACT】 *AIM* To study the antitumor effect of hydroxy camptothecin (HCPT)-loaded amphiphilic block copolymer nanoparticles (MePEG-PLGA-HCPT-NPs). *METHODS* The human hepatoma cell lines Bel-7402 *in vitro* were selected as model, the cell growth and viability inhibited by MePEG-PLGA-HCPT-NPs were observed and the antitumor cytotoxicity was evaluated by MTT assay. Cellular uptake of HCPT was observed by Confocal fluorescence microscopy (CLSM). Hepatocellular carcinoma cell H₂₂ was subcutaneously injected into mice and MePEG-PLGA-HCPT-NPs was administered to the tumor-bearing mice. The growth of tumor was measured, and the inhibitory rate of tumor growth was calculated. *RESULTS* Hepatoma cell growth and viability were inhibited by MePEG-PLGA-HCPT-NPs, the inhibition was enhanced with increasing concentrations. CLSM photos indicated that MePEG-PLGA-HCPT nanoparticles enhanced the intracellular uptake of HCPT in Bel-7402 cells. Marked inhibitory effect of MePEG-PLGA-HCPT-NPs on the transplanted hepatocellular carcinoma H₂₂ was observed in the tumor-bearing mice. The inhibitory rates were 37.62%, 50.31% and 70.25% in the groups treated with low, medium and high dosage of MePEG-PLGA-HCPT-NPs, respectively ($P < 0.05$ vs control group). *CONCLUSION* MePEG-PLGA-HCPT-NPs has marked inhibitory effects on tumor growth *in vitro* and *in vivo*. The inhibitory effect of MePEG-PLGA-HCPT-NPs is obvious and dose-dependent and higher than that of HCPT injection.

【基金项目】 福建省医学创新课题项目(编号 2014-CXB-35); 厦门市科技计划指导性项目(编号 3502Z20159001)

【第一作者】 许浩云(1972-), 女, 副主任药师。研究方向: 药物临床试验与医院药学。E-mail: xhaoyun@126.com

【通信作者】 谢黎崖, 女, 硕士, 主任药师/副教授。E-mail: xly885@163.com

【KEY WORDS】 hydroxy camptothecin-loaded amphiphilic block copolymer nanoparticles; antitumor effect; human hepatoma cell lines Bel-7402; hepatocellular carcinoma H₂₂

羟基喜树碱(hydroxy camptothecin, HCPT)是喜树碱的衍生物,它通过抑制拓扑异构酶 I 来达到抑制肿瘤细胞增殖的目的。但因其不溶于水、难溶于脂、内酯环结构不稳定、不良反应较大等特性,使其在临床应用受到了限制,所以开发新型的 HCPT 制剂具有重要的意义^[1]。

随着纳米粒子(nanoparticles, NPs)的研究进展,两性双嵌段共聚物胶束具有制备工艺简单、载药量高且载药范围广、性质稳定、生物相容性好等优点,在新型给药系统的研究中受到越来越多的关注^[2]。本课题组选择具有生物相容性好、可降解的高分子生物材料甲氧基封端的聚乙二醇[methoxypoly(ethylene glycol), MePEG]和聚乳酸-羟基乙酸共聚物[poly(lactic-co-glycolic acid), PLGA]在前期的研究中以改良的透析法制备了羟基喜树碱双嵌段共聚物纳米粒(MePEG-PLGA-HCPT-NPs)^[3-4]。为了进一步考察其抗肿瘤作用,本研究对 MePEG-PLGA-HCPT-NPs 进行肝癌细胞的生物效应和肝癌荷瘤小鼠体内抑瘤作用考察,以期为进一步研究提供有价值的理论依据。

1 材料与方法

1.1 药品与试剂 MePEG-PLGA-HCPT-NPs(自制,批号 20151020); HCPT 注射剂(浙江海正药业股份有限公司,批号 20150806); 胰蛋白酶(Sigma 公司,美国); 青霉素/链霉素(上海生工生物工程技术有限公司); 噻唑蓝(MTT 试剂, Sigma 公司, 美国); 小牛血清(上海生工生物工程技术有限公司); 二甲基亚砜(DMSO, Sigma 公司, 美国); RPMI-1640 培养基(Gibco 公司, 美国); Propidium iodide(PI) 染液(Sigma 公司, 美国)。

1.2 细胞株与动物 人肝癌细胞株 Bel-7402 和 H₂₂ 肝癌细胞株(源自上海药物研究所,由本校生物医学工程研究中心冻存); 清洁级昆明小鼠,体质量 18~22 g,雌雄兼用[本校医学院实验动物中心提供,SPF 级实验动物使用许可证号为 SYXK(闽)2013-0004]。

1.3 仪器与设备 FV-1000 激光共聚焦扫描显微镜(Olympus 公司,日本); Gallios 流式细胞仪(Beckman 公司,美国); J-25 低速离心机(中日飞鸽公司); SCO6WE-2 型 CO₂ 恒温培养箱(SHELLAB 公

司,美国); BIO-RAD680 酶标仪(SORVALL 公司,德国); Axiovert 200 荧光倒置拍照显微镜(ZEISS 公司,德国)。

1.4 人肝癌细胞株 Bel-7402 的培养与传代 将人肝癌细胞株 Bel-7402 接种于 25 mL 无菌培养瓶中,加入 10% 小牛血清及青霉素、链霉素各含 100 U·mL⁻¹ 的 RPMI-1640 培养基 8 mL,置于 37℃ 含 5% CO₂ 培养箱中。每天观察培养细胞的生长情况,根据培养液的颜色变化,1~2 d 换一次培养液。待细胞贴壁生长良好即处于对数生长期时,用 0.25% 胰蛋白酶溶液,按 1:2 进行传代培养。

1.5 小鼠 H₂₂ 肝癌细胞实体瘤模型的建立 H₂₂ 肝癌细胞株进行小鼠腹腔传代,将传代第 7 天的 H₂₂ 腹水瘤种鼠腹壁消毒,注射器抽取腹水 1 mL,用适量无菌生理盐水稀释成 H₂₂ 瘤细胞悬液,通过细胞计数得到细胞密度为 2×10⁷ 个·mL⁻¹; 经 0.2% 锥虫蓝生理盐水液染色检查活细胞数,如果成活率在 95% 以上则于小鼠右前爪腋下接种细胞,每只 0.05 mL(约含瘤细胞 6×10⁶ 个),成为荷瘤小鼠。

1.6 MTT 法检测 MePEG-PLGA-HCPT-NPs 对 Bel-7402 细胞的毒性 取对数生长期的 Bel-7402 细胞,调整细胞密度为 1×10⁵ 个·mL⁻¹,以每孔 100 μL 接种于 96 孔板中,保证每孔 10⁴ 个细胞,于 37℃、5% CO₂ 培养箱中培养。加入含浓度梯度为 10、5、2.5、1.25、0.625 μmol·L⁻¹ 药物(HCPT、MePEG-PLGA-NPs 和 MePEG-PLGA-HCPT-NPs) 的培养基(一般 5~7 个梯度),每个浓度设 5 个复孔。培养 48 h 后,向每孔中加入 MTT 溶液 20 μL,再培养 4 h,吸去各孔中的 MTT 溶液,并向每孔中各加入 150 μL DMSO 溶液,置摇床上低速振荡 10 min,使结晶物充分溶解。在酶联免疫检测仪 570 nm 波长下测定各孔的吸收度(A) 根据公式[生长抑制率=(A_{对照组}-A_{实验组})/A_{对照组}×100%]计算细胞生长抑制率。

1.7 CLSM 法观察 Bel-7402 细胞摄取 MePEG-PLGA-HCPT-NPs 中药物的情况 取对数生长期的 Bel-7402 细胞,调整细胞密度为 1×10⁵ 个·mL⁻¹,以每孔 100 μL 接种于共聚焦培养皿中,于 37℃、5% CO₂ 培养箱中过夜培养。实验组向其中加入不同浓度的 MePEG-PLGA-HCPT-NPs(相当于含 HCPT 质量浓度为 5、10 mg·L⁻¹),每个浓度设 2 个复孔,

轻轻晃动使其微泡混匀。直接和对照组(加入等量的无血清培养液)一起转移到培养箱中培养。24 h 后采用固定染色,制成共聚焦培养皿于黑暗环境中干燥 4℃ 冰箱保存以待激光共聚焦荧光显微镜观察(HCPT 绿色荧光, λ_{发射} = 382 nm, λ_{激发} = 528 nm; PI 染色,细胞核蓝色荧光, λ_{发射} = 540 nm, λ_{激发} = 600 nm)。

1.8 MePEG-PLGA-HCPT 在小鼠体内的抑瘤作用
小鼠接种第 4 天后,选取肿瘤生长良好、无自发性出血坏死、瘤周无感染病灶的小鼠 60 只随机分为 6 组,每组 10 只:阴性对照组,予生理盐水;空白组,予 MePEG-PLGA 4 mg · kg⁻¹; HCPT 组,予 HCPT 注射剂 4 mg · kg⁻¹; MePEG-PLGA-HCPT-NPs 低、中、高剂量组,分别给予 MePEG-PLGA-HCPT-NPs 2、4、8 mg · kg⁻¹。于接种肿瘤后的第 2、5 天腹腔注射给药 0.2 mL。给药期间每日密切观察小鼠的外观毛色、精神状态、活动及饮食等情况,每天检测小鼠体质量,在接种后的第 8 天,采用颈椎脱臼法处死小鼠,取肿瘤,称其肿瘤质量,计算抑瘤率(inhibition, IR)。IR = [阴性对照组瘤质量(g) - 用药组瘤质量(g)] / 阴性对照组瘤质量(g) × 100%。

1.9 统计学处理 试验所得数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示。使用 SPSS 17.0 统计学软件进行单因素方差分析。

2 结果

2.1 MePEG-PLGA-HCPT-NPs 对 Bel-7402 细胞的毒性 通过 MTT 法,MePEG-PLGA-HCPT-NPs 组和 HCPT 组在 48 h 时对人肝癌细胞 Bel-7402 的杀伤效果见图 1。可见,MePEG-PLGA-HCPT-NPs 组和

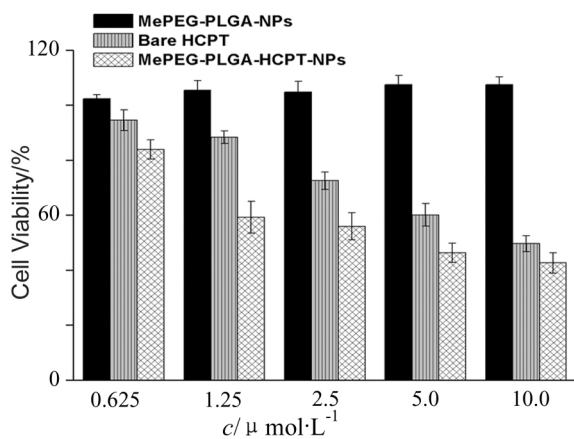


图 1 MePEG-PLGA-NPs、HCPT 注射剂以及 MePEG-PLGA-HCPT-NPs 对人肝癌 Bel-7402 细胞的毒性

Figure 1. In vitro cytotoxicity assay of different NPs on human liver Bel-7402 cells (48 h)

HCPT 组的癌细胞存活数均少于 MePEG-PLGA-NPs 组,表明 MePEG-PLGA-HCPT-NPs 和 HCPT 注射剂对肝癌细胞均有一定程度的杀伤作用,其中前者较后者杀伤性稍强一些,且其对细胞的生长抑制率与药物浓度之间呈明显依赖关系。

2.2 细胞摄取药物情况 高、低浓度实验组和对照组中 Bel-7402 细胞核均被 PI 染色,细胞核可见蓝色(伪色)荧光,见图 2。对照组中无绿色(伪色) HCPT 荧光;低浓度实验组中细胞核周边可见少量的绿色荧光,显示细胞中有少量 HCPT 的摄入;高浓度实验组中细胞核周边绿色荧光更为明显,说明有更多的 HCPT 进入细胞内。

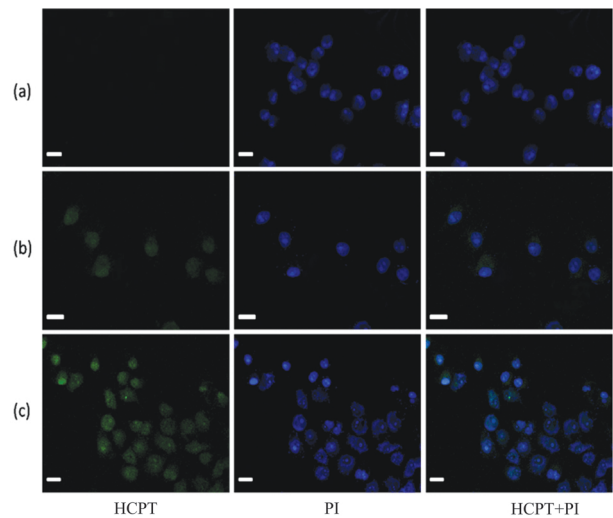


图 2 Bel-7402 细胞与载药微泡孵育后细胞内荧光变化
Figure 2. Fluorescence changes of Bel-7402 cells treated with drug loaded nanoparticles observed by CLSM after nuclei staining with PI (l bar = 20μm)

(a) Control group; (b) Low concentration of MePEG-PLGA-HCPT-NPs group; (c) High concentration of MePEG-PLGA-HCPT-NPs group

2.3 荷瘤小鼠生长过程的变化 用药前各组小鼠精神状态均良好,好动,进食正常,无腹泻,毛发密。第 1 次用药后,各组小鼠生存情况与给药前无明显改变,但可观察到阴性对照组和空白组肿瘤生长速度较其他组明显较快。第 2 次用药后,因各组肿瘤均增大,活动均有减少,其中阴性对照组活跃进食、尖叫; HCPT 组、MePEG-PLGA-HCPT-NPs 高剂量组小鼠精神较萎靡,进食减少,出现静卧不动、反应迟钝、驼背、嗜睡现象; HCPT 组第 8 天有 2 只死亡;其余各组无以上现象。第 8 天,采用颈椎脱臼法处死小鼠,解剖剥离瘤体,可见肿瘤成多结节状,部分肿

瘤侵入表皮组织,阴性对照组中多数肿瘤不同程度地侵入肌肉组织。各组肿瘤大小见图3。

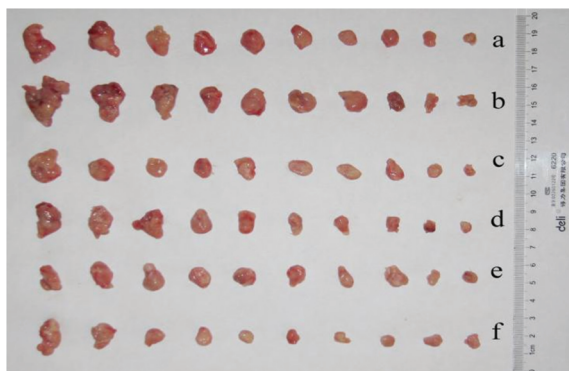


图3 各组荷瘤小鼠的肿瘤照片

Figure 3. Photographs of tumors from H_{22} bearing mice ($n = 10$)

(a) 0.9% sodium chloride; (b) MePEG-PLGA Blank NPs; (c) HCPT injection; (d) MePEG-PLGA-HCPT-NPs (L); (e) MePEG-PLGA-HCPT-NPs (M); (f) MePEG-PLGA-HCPT-NPs (H)

2.4 IR 的变化 给药组瘤质量与阴性对照组相比,明显减少,差异均有统计学意义($P < 0.05$),表明 MePEG-PLGA-HCPT-NPs 有明显的抑瘤作用,而且随药物浓度增加抑瘤率也加大。见表1。

表1 实验各组 H_{22} 荷瘤小鼠的抑瘤率

Table 1. Inhibition rate of tumor growth in H_{22} bearing mice ($\bar{x} \pm s$ $n = 10$)

| Group | $m(\text{Tumor}) / \text{g}$ | Inhibitory rate /% |
|-------------------------|------------------------------|--------------------|
| 0.9% sodium chloride | 3.46 ± 1.81 | N. A. |
| MePEG-PLGA Blank NPs | 3.66 ± 1.24 | -5.81 |
| HCPT injection | 2.67 ± 2.21^b | 22.83 |
| MePEG-PLGA-HCPT-NPs (L) | $2.16 \pm 1.24^{b,c}$ | 37.62 |
| MePEG-PLGA-HCPT-NPs (M) | $1.72 \pm 1.48^{b,c}$ | 50.31 |
| MePEG-PLGA-HCPT-NPs (H) | $1.03 \pm 0.45^{b,c}$ | 70.25 |

Compared with 0.9% sodium chloride group, $^b P < 0.05$; Compared with HCPT injection group, $^c P < 0.05$

3 讨论

细胞毒性是由细胞或者化学物质引起的单纯的细胞杀伤事件,不依赖于凋亡或坏死的细胞死亡机制。细胞毒性检测主要是根据细胞膜通透性发生改变来进行的检测,是生物学评价体系中重要的检测指标之一^[5]。MTT 实验表明,MePEG-PLGA-HCPT-NPs 和 HCPT 注射剂对肝癌细胞均有一定程度的杀伤作用且其抑制率呈现明显药物浓度依赖性,其中 MePEG-PLGA-HCPT-NPs 具有较强的抑瘤作用且抑

瘤效果优于 HCPT 注射剂。主要是由于 MePEG-PLGA-HCPT-NPs 起着药库的作用,随着 MePEG-PLGA 粒子不断被融蚀、降解,粒子内部的药物不断向外扩散,HCPT 进入肿瘤细胞并维持相当一段时间,从而更有效、持久地杀灭肿瘤细胞。但如果载药纳米粒浓度过高,有可能导致纳米粒团聚沉淀,使得 MePEG-PLGA 粒子的融蚀、降解变慢,随之药物扩散也可能变慢。所以本研究结果显示:随着浓度的增加,其对肝癌细胞 Bel-7402 抑制率的增加减慢。而在激光共聚焦荧光显微镜技术实验中,证明了载药纳米粒能有效地被 Bel-7402 细胞摄取,且摄取量与载药纳米粒的浓度有关。

抗肿瘤药物常见的、共有的不良反应包括骨髓抑制、消化道反应、脱发等^[6]。通过观察动物用药前后精神、活动、进食、粪便、毛发情况,可以看出 MePEG-PLGA-HCPT-NPs 较 HCPT 纯药对机体的消化系统以及毛发生长影响较小。本研究还发现,MePEG-PLGA-HCPT-NPs 高剂量组并无小鼠死亡,表明其毒性较小。从小鼠的生存状况可以看出,MePEG-PLGA-HCPT-NPs 的毒性减轻、最大耐受剂量大于 HCPT 注射剂,也进一步阐明了其较 HCPT 注射剂具有毒性更低的优点。

本实验采用 MePEG-PLGA-HCPT-NPs 给药后, H_{22} 实体瘤的生长速率明显减慢,且持续时间长,低、中、高剂量组抑瘤效果优于 HCPT 注射剂组,前后者之间差异有统计学意义($P < 0.05$)。说明 MePEG-PLGA-HCPT-NPs 具有更高疗效的优点。

针对不同剂量 MePEG-PLGA-HCPT-NPs 的抑瘤效果考察后,表明其对 H_{22} 实体瘤有着量效关系。其抑瘤率明显呈现低剂量 < 中剂量 < 高剂量。但并不表明浓度越高抑瘤效果越好,因为当 MePEG-PLGA-HCPT-NPs 浓度过高时有可能导致纳米粒团聚沉淀,随着血流进入肿瘤部位的药量减少,有可能不能达到有效的血药浓度,无法对肿瘤细胞产生明显的杀伤作用,致使其抑瘤效果下降。所以,关于合适剂量的确定还有待于后续的研究。

制备高分子载药系统常用的材料为生物可降解聚合物,在众多化学合成的生物可降解材料中,PLGA 在人体内降解时,降解产物可参与新陈代谢,并最终形成二氧化碳和水,不会在体内聚集,因此,生物相容性好,无免疫原性,安全性高^[7]。MePEG 由于亲水性强、无毒、无免疫反应、柔韧性好、抗蛋白吸附性能强,且具有良好的生物相容性和生物降解性,

常被用作表面修饰材料,用来提高载药体系在体内的存留时间,从而达到长效缓释作用^[8]。采用 Me-PEG-PLGA 这种两性嵌段聚合物作为载体,在制备载药体系已有研究^[9],而与 HCPT 的聚合鲜见。本研究说明以 MePEG-PLGA 为载体将 HCPT 制备双嵌段共聚物纳米制剂能显著降低 HCPT 的不良反应用;相同给药剂量时,其对肿瘤的抑制率高于 HCPT 注射剂,对肿瘤生长的抑制更为持久,且不良反应明显减少。所以,本研究结果有助于我们进一步研究 MePEG-PLGA-HCPT-NPs 对肿瘤治疗的应用,为后续的药效学研究提供理论基础。

【参考文献】

- [1] 覃玲珍,张晖,吴琳娜,等. 羟基喜树碱液体栓塞剂的制备及体外栓塞效果评价[J]. 药学报, 2014, 49(7): 1069.
- [2] 王志钢,藏深,李慧,等. 两性嵌段聚合物胶束作为药物载体的研究进展[J]. 中国医院药学杂志, 2011, 31(19): 1628.
- [3] 许浩云,谢黎崖,常迪,等. 改良透析法制备 MePEG-PLGA-羟基喜树碱共聚物纳米粒[J]. 中国现代应用药学, 2016, 33(6): 746.
- [4] 谢黎崖,常迪,侯振清,等. 载羟基喜树碱双嵌段共聚物纳米粒的制备与评价[J]. 中国新药杂志, 2016, 25(17): 2021.
- [5] 兰芬,李睿旻,阳凌燕,等. 程序性细胞死亡蛋白及其配体抑制剂抗肿瘤免疫治疗进展[J]. 国际药学研究杂志, 2016, 43(5): 813.
- [6] 朱依谆,殷明. 药理学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2014: 586.
- [7] ANAND P, NAIR HB, SUNG B, et al. Design of curcumin-loaded PLGA nanoparticles formulation with enhanced cellular uptake, and increased bioactivity *in vitro* and superior bioavailability *in vivo* [J]. Biochem pharmacol, 2010, 79(3): 330.
- [8] HONG M, ZHU S, JIANG Y, et al. Novel anti-tumor strategy: PEG-hydroxycamptothecin conjugate loaded transferrin-PEG-nanoparticles [J]. J Control Release, 2010, 141(1): 22.
- [9] FAROKHZAD OC, LANGER R. Impact of nanotechnology on drug delivery [J]. ACS Nano, 2009, 3(1): 16.

(2016-11-15 收稿)

右美托咪定对脊柱手术患者单核细胞-血小板黏附、单核细胞活化功能的影响

沈颖彦,康 帅,赵焯钧,周红梅 (浙江省嘉兴市嘉兴学院附属第二医院麻醉科 嘉兴 314000)

【摘要】 目的 探讨右美托咪定对多节段脊柱手术患者单核细胞-血小板黏附、单核细胞活化功能的影响。方法 择期在全身麻醉下行多节段脊柱融合手术患者 40 例,ASA I ~ II 级,随机分为右美托咪定(D)组和对照(C)组,每组 20 例。D 组在麻醉诱导前 10 min 给予右美托咪定 $0.5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 负荷量,后以 $0.5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 泵注维持直至手术结束前 15 min; C 组给予等容量生理盐水。于术前基础状态(T_1)、手术开始 30 min(T_2)、手术结束后 60 min(T_3)、术后 1 d(T_4)、术后 3 d(T_5) 和术后 5 d(T_6) 6 个时间点抽血检测单核细胞-血小板黏附($\text{CD42a}^+/\text{CD14}^+$)、单核细胞活化功能($\text{HLADR}^+/\text{CD14}^+$) 的表达以及血浆中 WBC、PLT 和 C 反应蛋白(CRP) 的含量。结果 与 C 组相比, D 组 $\text{CD42a}^+/\text{CD14}^+$ 在 T_2 (17.9 ± 6.0 vs 25.5 ± 9.6)、 T_3 (18.1 ± 6.3 vs 25.0 ± 6.9)、 T_4 (17.3 ± 5.3 vs 22.2 ± 4.9) 时刻明显降低 ($P < 0.01$); $\text{HLADR}^+/\text{CD14}^+$ 在 T_4 (78.0 ± 9.2 vs 65.6 ± 14.5)、 T_5 (78.9 ± 7.0 vs 66.8 ± 15.6) 时刻明显升高 ($P < 0.01$); CRP 和 WBC 在 T_2 、 T_3 、 T_4 、 T_5 时刻明显降低 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。结论 右美托咪定用于脊柱手术具有降低炎症反应以及调节免疫抑制的作用。

【关键词】 右美托咪定; 单核细胞-血小板黏附; 单核细胞活化; 脊柱手术

【文献标志码】 A

【文章编号】 1007-4406(2017)05-0300-05

Effects of dexmedetomidine on $\text{CD42a}^+/\text{CD14}^+$, $\text{HLADR}^+/\text{CD14}^+$ expression in patients undergoing spinal operation

【基金项目】 浙江省嘉兴市科技局资助(编号 2014AY21031)

【第一作者】 沈颖彦(1980-),女,副主任医师。主要从事临床麻醉工作。E-mail: 13356004720@189.cn

【通信作者】 周红梅(1974-),女,主任医师,硕士生导师。主要从事临床麻醉及科研教学工作。E-mail: 13867300139@163.com