

载顺铂磁性纳米药物在鼻咽癌裸鼠移植瘤组织内的分布及靶向性研究

黄水仙 谢民强 李 勇 袁晓阳 陈帅君

摘 要 **目的** 研究载顺铂磁性纳米药物(CDDP-MNP)在鼻咽癌裸鼠移植瘤组织内的靶向性分布。**方法** 将20只BALB/c 雌性裸鼠接种人鼻咽癌细胞CNE₂建立鼻咽癌裸鼠移植瘤模型,按照肿瘤体积随机分成单纯移植瘤对照组、顺铂治疗组、载顺铂磁性纳米药物治疗组、载顺铂磁性纳米药物联合靶向治疗组,分别用生理盐水及相应药物干预。最后一次用药后第3天行裸鼠MR活体检测,MR检测后处死裸鼠,取下肿瘤,分别进行电镜检测、原子吸收光谱和铁染色检测。**结果** MR显示,载顺铂磁性纳米药物联合磁靶向治疗组与其他3个组比较,在T₂WI时相肿瘤组织的信号明显降低。电镜检查在3个治疗组均可见肿瘤组织大片坏死,在载顺铂磁性纳米药物联合磁靶向治疗组肿瘤细胞胞质中可见大量纳米颗粒。应用石墨炉原子吸收光谱法在3个治疗组肿瘤组织均可检测到铂,其中载顺铂磁性纳米药物联合磁靶向治疗组铂含量最高,明显高于其他两个治疗组($P < 0.05$)。铁染色检测载顺铂磁性纳米药物联合磁靶向治疗组肿瘤组织普鲁士染色呈弱阳性,其余3个组呈阴性。**结论** 载顺铂磁性纳米药物在体外磁场的引导下能聚集于肿瘤组织,发挥良好的抗肿瘤生物学效应。

关键词 鼻咽癌 顺铂 磁性纳米颗粒 靶向治疗 原子吸收光谱分析法 磁共振成像

An Experimental Study of the Distribution and Targeting Effect of CDDP-loaded Magnetic Nanoparticles in Nude Mice with Transplanted Nasopharyngeal Carcinoma. Huang Shuixian, Xie Minqiang, Li Yong, Yuan Xiaoyang, Chen Shuaijun. Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Hangzhou First People Hospital, Zhejiang 310006, China

Abstract **Objective** To evaluate the targeted distribution of cis-platin loaded magnetic nanoparticles (CDDP-MNP) in tumor tissue of nude mice with nasopharyngeal carcinoma. **Methods** Twenty BALB/c female mice with implanted tumor of CNE₂ cells were randomly divided into implanting tumor control group, treating group with CDDP, treating group with CDDP-MNP and treating group with CDDP-MNP combining outside magnetic field(target group). The animals in each group were given 0.2 ml normal saline or corresponding drugs (equal to 0.1 mg CDDP) by intravenous, total for two times interval three days. Three days after the second administration of medicine, one mice of each group selected at random was examined on MRI T₁WI and T₂WI, and then all mouse were sacrificed. The transplanting tumor tissue was detected by electro-microscopy, atomic-absorption spectrometry and ferric staining. **Results** On T₂WI, the signal intensity of tumor tissue in target group was significantly lower than that of the other 3 groups. At the same time, tumor cell necrosis was observed under electro microscopy in every therapy groups and the nanoparticles were detected in the tumor cell only in target group. By graphite furnace atomic-absorption spectrometry analysis, platinum in tumor tissue was significantly increased in target group than in the other treating groups($P < 0.05$). By ferric staining, the weakly positive staining was observed in the tumor cell of target group, and negative in other three groups. **Conclusion** Under the introduction of the outer magnetic field, the modified magnetic nanoparticles loaded CDDP could be collected within the targeting tumor and efficiently exert its antitumor effect.

Key words Nasopharyngeal carcinom; Cis-platin; Magnetic nanoparticles; Targeting treatment; Atomic absorption spectrometer; Magnetic resonance imaging

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30672297);广东省科技计划项目(2006B35802002)

作者单位:310006 杭州市第一人民医院耳鼻喉科(黄水仙、李勇、袁晓阳);510282,南方医科大学珠江医院耳鼻喉科(谢民强、陈帅君)

通讯作者:黄水仙,电子信箱:enthsx@163.com;谢民强,电子信箱:xiemqgz@pub.guangzhou.gd.cn

恶性肿瘤是目前人类死亡的主要原因之一,而化疗是治疗包括鼻咽癌等头颈肿瘤在内的恶性肿瘤尤其是晚期恶性肿瘤的主要手段。全身化疗由于给药和作用部位缺乏针对性,在杀伤肿瘤细胞的同时也伤害机体正常细胞,导致各种全身毒性不良反应。近年来,国内外许多学者十分关注磁靶向治疗,应用纳米生物技术将化疗药物连接于磁性纳米

载体上,利用外加磁场的引导,使其所装载的化疗药物定向集中于靶向部位,提高靶向部位药物浓度,增强治疗效果,同时降低其他部位的药物浓度,减少毒性不良反应。在本研究中,我们采用自行研制的载顺铂磁性纳米药物,利用 MRI 技术、电镜检测、原子吸收光谱和铁染色检测改性载顺铂磁性纳米药物在荷瘤小鼠体内的分布,为进一步的靶向治疗研究提供实验数据。

材料与方法

1. 主要药物与仪器:海藻酸钠改性载顺铂四氧化三铁磁性纳米药物(CDDP-SAMNP),按照我们报道的方法制备^[1], CDDP-MNP 粒径分布约为 43~52nm,磁核平均粒径为 8.8±1.3nm,顺铂含量 1.8mg/ml,饱和磁化强度 0.13860emu/g,矫顽力 0Gs,可逆释放的 CDDP 量约 65%,使用时按需要稀释。H-8088 电子显微镜(日本日立公司),SpectraAA6100 原子吸收分光光度计(美国 Varian 公司),GFA-Ex7i 石墨炉(美国 Varian 公司),铁空心阴极灯(美国 Varian 公司),GE 1.5T 超导型双梯度磁共振成像仪(美国 GE 公司),1 英寸手指线圈。

2. 方法:(1)BALB/c 裸小鼠人鼻咽癌移植瘤模型的建立: BALB/c 裸小鼠 20 只,5~7 周龄,雌性,由广州中医药大学提供,饲养在中山大学北校区 SPF 室,动物质量和环境设施合格证号分别为:SCXK(粤)2003-0001、NO0025594。适应性饲养 1 周后。取对数生长期人鼻咽癌细胞株(CNE₂),用 0.25% 胰酶+0.02% EDTA 消化,离心、收集细胞后用 PBS 液重悬,800r/min 室温下离心 5min,弃上清,再用 PBS 液重悬后离心收集细胞,调整细胞悬液浓度至 1×10⁷ 个/毫升。肿瘤接种:在无菌条件下于裸鼠背侧靠腋窝皮下接种 0.2 毫升/只(相当于 2×10⁶ 个细胞)。至接种 5~6 天,可见接种部位皮下长出米粒大小硬结,为移植瘤模型建成。(2)分组及治疗方法:1)分组:参照卫生部药政局编《新药(西药)临床前研究指导原则汇编》中的“抗肿瘤药物药效学指导原则”规程进行实验,用游标卡尺测量荷瘤鼠瘤体的长(A)、短(B)径,按公式计算相似体积: $V = \pi/6 \times [(A+B)/2]^3$ 。根据瘤体体积大小顺排,将荷瘤鼠用计算机随机分成 4 个组:单纯移植瘤对照组(n=5)、顺铂治疗组(n=5)、载顺铂磁性纳米药物治疗组(n=5)、载顺铂磁性纳米药物联合磁靶向治疗组(n=5)。2)给药方法:分组后处理如下:①单纯移植瘤对照组:给予 0.2ml 生理盐水;②顺铂治疗组:给予 0.5mg/ml 顺铂 0.2ml;③载顺铂磁性纳米药物治疗组:给予 0.5mg/ml 载顺铂磁性纳米药物 0.2ml;④载顺铂磁性纳米药物联合磁靶向治疗组:给予 0.5mg/ml 载顺铂磁性纳米药物 0.2ml,给药后立即将裸鼠固定于预先制作的 50ml 离心管中,于肿瘤表面加 4000 高斯的磁场 1h。均予尾静脉注射给药,隔 3 日 1 次,连用 2 次。(3)磁共振检测:使用中山大学附属第三医院的 GE 1.5T 超

导型双梯度磁共振成像仪。成像参数:T₁WI(TR 600ms, TE 11ms)和 T₂WI(TR 2400ms, TE 44.8ms),扫描矩阵 320×224,扫描层厚 1mm,层间距 0.5mm。将治疗完毕后第 3 天从单纯移植瘤对照组、载顺铂磁性纳米药物治疗组、载顺铂磁性纳米药物联合磁靶向治疗组各选裸鼠 1 只,用 1% 戊巴比妥腹腔注射全身麻醉裸小鼠,将裸小鼠置于特制线圈内,行 MR 检测。(4)组织标本取材:MR 检测后,对实验动物实行安乐死,取下肿瘤,去除软组织,以吉列剃须刀片快速切分肿瘤,切下一小块约 1mm×1mm 置于钨酸固定液中,放置于 4℃ 冰箱保存。剩余部分组织标本用 4% 多聚甲醛固定作铁染色检测。将剩余裸鼠一并处死,取下肿瘤,同时取下肿瘤同侧邻近组织及对侧部位相同组织,置于 -20℃ 冰箱保存待行原子吸收光谱检测铂含量。(5)指标检测:1)铁染色检测:①连续切片 2 张;②石蜡切片脱蜡至水;③将切片进入硫化铵乙醇液中作用 1~2h;④蒸馏水洗 10s,共 2 次;⑤将切片放入新鲜配制的 Perls 溶液中作用 20min;⑥蒸馏水洗 10s;⑦用 0.5% 的中性红水溶液对比染色 2min;⑧蒸馏水洗 10s;⑨95% 乙醇、无水乙醇脱水,二甲苯透明,中性树胶封固;⑩显微镜观察、拍片、记录:切片中的 3 价铁和 2 价铁均呈蓝色,做好观察记录。2)原子吸收光谱(石墨炉原子吸收光谱法):①仪器工作条件:波长为 265.9nm,光谱通带为 0.7nm,工作电流为 10.0mA,载气为氩气;②实验步骤:将 1000μg/L 铂标准溶液依次稀释成 0.5、1.0、2.0、3.0、4.0μg/ml 标准系列溶液,按原子吸收分光光度计操作条件测定,绘制组织铂浓度测定标准曲线。将标本放入试管中,在 97℃ 的烘箱中烘干 2h,加入浓硝酸 1000μl 水浴(100℃)消化 2h,再加入 30% 过氧化氢 500μl 水浴(100℃)0.5h,取出冷却后以超纯水定容至 10ml。按相同条件测定各样品管,得出吸光度值,代入标准曲线方程中求算相应浓度值,按稀释比例换算后得到组织铂含量。3)电子显微镜检查:①脱水;②浸透和包埋;③超薄切片前准备:A、修块,B、半薄切片定位,C、制刀,D、载网和支持膜;④超薄切片;⑤超薄切片的染色;⑥电镜观察、拍片、记录。

3. 统计学分析:AAS 测得顺铂含量数据输入 SPSS13.0 软件包,检验方差齐性后以析因设计的方差分析比较不同组别间顺铂含量均数差异及交互效应。

结 果

1. MRI 表现:磁共振成像显示,单纯移植瘤组织和单纯注射磁性药物而未建立肿瘤局部磁场的肿瘤组织,T₁WI 和 T₂WI 呈均一较高信号影。在建立局部磁场后注射磁性纳米药物的肿瘤组织,T₂WI 信号明显降低(图 1)。提示四氧化三铁纳米颗粒可能主要通过网状内皮系统吞噬,肿瘤主动摄取少,建立肿瘤局部磁场后,磁性颗粒在磁场作用下被滞留,靶向分布于肿瘤组织。



图1 注药后荷瘤裸鼠水平位 T₂WI

A 组、C 组瘤体 MRI T₂WI 信号强度无明显变化,D 组瘤体 MRI T₂WI 信号强度明显降低,磁靶区域信号极低(箭头所示)

2 原子吸收光谱检测铂在肿瘤组织及邻近组织的分布:正常机体组织中 Pt 含量极低,所测组织中 Pt 的含量即为给药后各组织实际增加的 Pt 含量,从而可计算 Pt 对不同脏器的靶向率。

表 1 可以看出,载顺铂磁性纳米药物联合磁靶向治疗组肿瘤组织中铂的含量明显高于单纯顺铂治疗组和载顺铂磁性纳米药物治疗组 ($P < 0.05$),而单纯

顺铂治疗组和载顺铂磁性纳米药物治疗组比较,差别不大 ($P > 0.05$)。在顺铂治疗组和载顺铂磁性纳米药物治疗组,肿瘤邻近组织和肿瘤对侧组织中铂的含量高于肿瘤组织,一方面可能是实验误差所致,另一方面也说明顺铂通过静脉注射进入体内不仅进入肿瘤组织,发挥抗肿瘤效应,同时亦分布于机体的其他部位,引起毒性不良反应。

表 1 4 组荷瘤裸鼠肿瘤组织及其周围组织 Pt 含量比较 (mg/kg)

组别	肿瘤组织	肿瘤邻近组织	肿瘤对侧组织
单纯移植瘤对照	<0.01	<0.01	<0.01
顺铂治疗	2.27 ± 0.42	2.64 ± 0.39	2.55 ± 0.34
载顺铂磁性纳米药物治疗	2.53 ± 0.37 [*]	3.31 ± 0.43	2.80 ± 0.39
载顺铂磁性纳米药物联合磁靶向治疗	3.45 ± 0.58 [△]	2.20 ± 0.41	1.94 ± 0.24

与顺铂治疗组比较, ^{*} $P > 0.05$; 分别与顺铂治疗组和载顺铂磁性纳米药物治疗组比较, [△] $P < 0.05$

3. 铁染色:肿瘤组织铁染色:A 单纯移植瘤对照组、B 顺铂治疗组和 C 载顺铂磁性纳米药物治疗组荷瘤裸鼠肿瘤组织铁染色阴性,D 载顺铂磁性纳米药物联合磁靶向治疗组荷瘤裸鼠肿瘤组织普鲁士

蓝染色弱阳性,提示 D 组荷瘤裸鼠四氧化三铁颗粒在肿瘤组织中少量分布(图 2)。由此可以推断,磁性纳米载体在体外磁场的引导下,可以集聚于肿瘤组织。

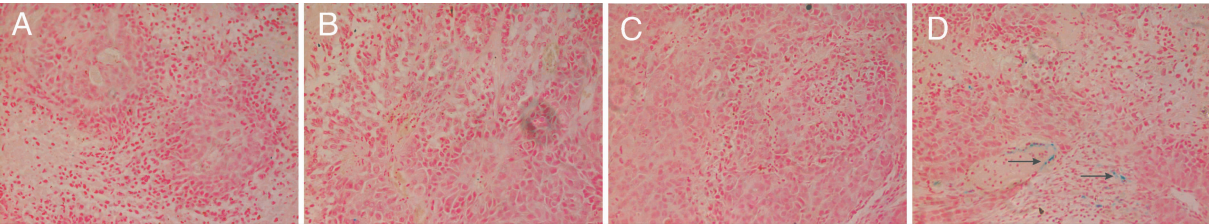


图2 荷瘤裸鼠移植瘤切片普鲁士蓝染色

A、B、C 组荷瘤裸鼠肿瘤组织普鲁士蓝铁染色阴性,D 组荷瘤裸鼠肿瘤组织普鲁士蓝染色弱阳性(箭头所示)

4. 电镜检测结果:肿瘤组织电镜检查:B、C、D 3 个治疗组均可见肿瘤组织大片坏死,D 组肿瘤胞质中

可见 Fe₃O₄ 颗粒(图 3)。提示载顺铂磁性纳米药物在体外磁场的引导下向肿瘤组织集聚,并且被肿瘤细

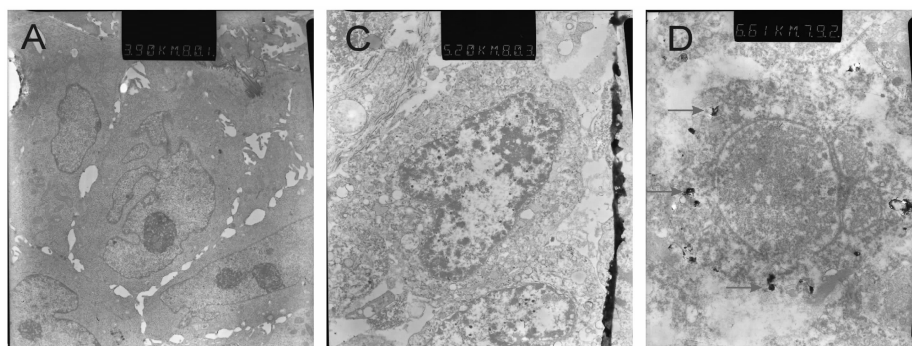


图 3 裸鼠移植瘤扫描电镜照片 ($\times 6600$)

A 组可见肿瘤细胞增生活跃,细胞结构完整,细胞核、核仁均清晰可见;C 组肿瘤细胞坏死,核仁消失;
D 组肿瘤细胞坏死,核仁消失,胞质中可见散在的纳米颗粒(箭头所示)

胞吞噬,聚集于胞质内。

讨 论

载药磁性纳米粒在体内理想的分布应该是,目的药物选择性地、集中地分布到需要发挥疗效的作用部位,并在必要时间内维持一定浓度,而在其他部位尽量降低其浓度。纳米粒由于粒度小,易穿过各种生理屏障而达到特定部位。大量研究证明,癌组织及其周围大量的新生毛细血管生成,这些新生血管有极大的通透性,处于“渗漏状态”,它允许 $400 \sim 600\text{nm}$ 以下的纳米级微粒通过而到达癌组织区域^[2]。据报道^[3],癌细胞较正常细胞对纳米粒的通透性增加 10 倍以上。这为纳米粒靶向聚集于并进入癌细胞提供了良好的条件。

MRI 是现代影像医学的发展方向,具有无创性和信息容量大等特点,不仅可以提供组织在形态结构方面的信息,而且可以反映组织功能和药代动力学方面的信息^[4~6]。近年来,国内外许多学者通过 MRI 观察到磁性药物在活体肝的靶向性聚集,显示了 MRI 的形态学与药代动力学相结合的诊断优势^[7~9]。郑建伟等^[10]利用 MRI 技术探讨活体状态磁靶向性药物在荷瘤小鼠体内的分布,通过建立肿瘤局部内磁场,磁性药物可以靶向性分布于肿瘤,通过 MRI 检测磁靶向治疗组肿瘤组织信号在 $T_2\text{WI}$ 上明显降低。本研究采用的载顺铂磁性纳米药物能稳定分布于水溶液中,由于其氧化铁磁核颗粒极小,药物溶液在外磁场存在时显示出磁性,而外磁场撤除后则磁性消失,属于超顺磁性氧化铁纳米粒 (superparamagnetic iron oxide nanoparticles, SPION)。SPION 可以影响组织磁共振弛豫时间,一般以缩短 T_2 弛豫时间为主,致使相应组织 $T_2\text{WI}$ 呈现低信号,因此 SPION 可以作为

MRI 的对比剂^[11~13]。本次实验中,我们在鼻咽癌裸鼠移植瘤表面建立局部磁场,同时通过尾静脉注射改性载顺铂磁性纳米药物,治疗 3 天后予以 MRI 检测,结果发现载顺铂磁性纳米药物联合磁靶向治疗组肿瘤组织信号在 $T_2\text{WI}$ 上明显降低,再次验证了上述学者的论述。同时,表明我们研制的磁性纳米载体在外磁场作用下可实现靶向聚集,提高药物在靶部位的聚集浓度,从而产生靶向的、高效低毒的药物效应,也可作为 MRI 对比剂用于恶性肿瘤的早期诊断。但给药 1 天后或 7 天后信号强度是否有变化尚待进一步研究。

原子吸收光谱法是根据蒸气相中被测元素的基态原子对其原子共振辐射的吸收强度来测定试样中被测元素的含量,其精确度可达到 0.01mg/kg 。本次实验中,我们在鼻咽癌裸鼠移植瘤表面建立局部磁场,同时通过尾静脉注射改性载顺铂磁性纳米药物,治疗 3 天后予以原子吸收光谱检测,结果发现磁靶向治疗组肿瘤组织中 Pt 含量明显高于其他组,而肿瘤邻近组织 Pt 含量明显下降,表明我们研制的改性载顺铂磁性纳米药物在体外磁场的引导下,可靶向性地聚集于肿瘤组织,同时降低其他部位的药物浓度,减少毒不良反应。本实验中取经相应药物治疗后的裸鼠移植瘤组织行电镜透射检查显示,经载顺铂磁性纳米药物治疗后,载顺铂磁性纳米药物治疗组和载顺铂磁性纳米药物联合磁靶向治疗组大片肿瘤细胞坏死,而单纯移植瘤对照组肿瘤细胞增生活跃,细胞结构完整,细胞核、核仁均清晰可见;在载顺铂磁性纳米药物联合磁靶向治疗组肿瘤细胞胞质中可见散在的纳米颗粒。提示磁性纳米载体能够逃避网状内皮系统的吞噬,在体外磁场的引导下能够靶向聚集于肿瘤组织

被肿瘤细胞所摄取。

综上所述,在鼻咽癌裸鼠移植瘤表面设置体外磁场,通过静脉注射载顺铂磁性纳米药物可以实现药物的靶向性分布,这种靶向性分布既可通过原子吸收光谱对靶向组织药物浓度进行检测,还可通过 MRI 监测靶向组织药物载体的分布情况。

参考文献

- 1 XIE Minqiang, CHEN Shuaijun, XU Xueqing, *et al.* Preparation of two kinds of superparamagnetic carriers - supported cis - platinum complexes and the comparison of their characteristics. Chinese Science Bulletin, 2006, 51(2): 151 - 157
- 2 Yuan F, Dellian M, Fukumura D, *et al.* Vascular Permeability in a human tumor xenograft: molecular size dependence and cutoff size. Cancer Res, 1995, 55(17): 3752 - 3756
- 3 Kumares S, Tejjraj M, Anandrao R, *et al.* Biodegradable polymeric nanoparticles as drug delivery devices. Journal of controlled Release, 2001, 70(1): 1 - 4
- 4 Fink GR. Functional MR Imaging: from the BOLD Effect to Higher Motor Cognition. Suppl Clin Neurophysiol, 2004, 57(3): 458 - 468
- 5 Pien HH, Fischman AJ, Thrall JH, *et al.* Using Imaging Biomarkers to Accelerate Drug Development and Clinical Trials. Drug Discovery Today, 2005, 10(4): 259 - 266
- 6 Fischman AJ, Alpert NM, Rubin RH. Pharmacokinetic Imaging: a Noninvasive Method for Determining Drug Distribution and Action.

Clin Pharmacokinet, 2002, 41(8): 581 - 602

- 7 徐华, 宋涛, 鲍秀琦, 等. 磁性药物靶向治疗中 MRI 检测磁流体体内分布的实验研究. 中国医学影像学, 2004, 12(6): 427 - 429
- 8 Schneider E, Bolo NR, Frederick B, *et al.* Magnetic resonance spectroscopy for measuring the biodistribution and in situ in vivo pharmacokinetics of fluorinated compounds: validation using an investigation of liver and heart disposition of tecastemizole. J Clin Pharm Ther, 2006, 31(3): 261 - 273
- 9 Ito A, Shinkai M, Honda H, *et al.* Medical Application of Functionalized Magnetic Nanoparticles. J Biosci Bioeng, 2005, 100(1): 1 - 100
- 10 郑建伟, 李高, 唐涛, 等. 磁共振检测纳米磁靶向性药物在荷瘤小鼠体内分布的初步研究. 放射学实践, 2007, 22(1): 9 - 12
- 11 Choi SH, Moon WK, Hong JH, *et al.* Lymph node metastasis: ultrasmall superparamagnetic iron oxide - enhanced MR imaging versus PET/CT in a rabbit mode. Radiology, 2007, 242: 137 - 143
- 12 Tanimoto A, Kuribayashi S. Application of superparamagnetic iron oxide to imaging of hepatocellular carcinoma. Eur J Radiol, 2006, 58: 200 - 216
- 13 Tatsumi Y, Tanigawa N, Nishimura H, *et al.* Preoperative diagnosis of lymph node metastases in gastric cancer by magnetic resonance imaging with ferumoxtran - 10. Gastric cancer, 2006, 9: 120 - 128

(收稿: 2010 - 09 - 27)

(修回: 2010 - 11 - 15)

LBP、sCD14 与 LPS 相互作用对巨噬细胞释放 TNF - α 的影响

张 颖 舒旷怡 王 金 文 赵 飞 刘 洋 李向阳

摘 要 **目的** 研究脂多糖结合蛋白(LBP)、可溶性 CD14(sCD14)与脂多糖(LPS)相互作用后对巨噬细胞产生 TNF - α 的影响。**方法** 用 PMA 诱导 THP - 1 细胞为巨噬细胞; 设定 LPS 浓度为 1ng/ml, 以 100、10、1、0.1、0.01 的比例, 将 LBP - LPS 混合 37℃ 孵育 15min 后分别加入细胞培养板中; 以及混合后不孵育直接加入; 同时设立 LBP 对照组。在 LPS 浓度为 10ng/ml 和 1ng/ml 两组中, 分别加入 1、0.5、0.1、0.01 μ g/ml 的 sCD14, 混合 37℃ 孵育 15min 后分别加入两组细胞培养板中; 以及混合后不孵育直接加入; 同时设立 sCD14 对照组。用免疫化学发光法检测 TNF - α 的释放情况。最后对数据进行统计学分析。**结果** LPS 浓度为 1ng/ml 分泌 TNF - α 最低(143 $\pm$ 9pg/ml), 与 10、100、1000ng/ml 间比较有统计学差异, P 均 < 0.05 ; 10、100、1000ng/ml 三组间无统计学差异($P > 0.05$); TNF - α 的释放量随着 LPS 的浓度增高会出现饱和现象。浓度为 0.01、0.1、1、10、100ng/ml 的 LBP 刺激巨噬细胞 TNF - α 的释放量分别为 39.4 $\pm$ 1.2、107 $\pm$ 5、109 $\pm$ 3、102 $\pm$ 1、119 $\pm$ 9pg/ml。LBP/LPS 浓度比值 ≤ 10 时, TNF - α 释放量随 LBP/LPS 浓度比值增大而增高, 在 LBP/LPS 浓度比值为 10 时释放量最高; 未孵育组结果为 231 $\pm$ 10pg/ml, 预孵育组结果为 164 $\pm$ 7pg/ml; 两组 TNF - α 释放量有显著性差异($P < 0.01$)。在 LBP/LPS 比值为 100 时, TNF - α 释放量下降; 未孵育组结果为 149 $\pm$ 7pg/ml, 预孵育组结果为 138 $\pm$ 2pg/ml。LPS 浓度为 0 时, 随着 sCD14 浓度增加, THP - 1 细胞释放 TNF - α 未见增加。

基金项目: 浙江省自然科学基金资助项目(Y2080596); 温州市科技计划项目(Y20100094)

作者单位: 325000 温州医学院附属第二医院检验科

通讯作者: 李向阳, 电子信箱: lxy@wzhealth.com