

· 论 著 ·

大鼠体外循环后肺损伤的实验研究

黄海嵘, 张 雷, 李德闽, 吴海卫, 易 俊, 申 翼, 董国华, 李忠东, 王常田

[摘要] **目的** 研究大鼠体外循环(cardiopulmonary bypass, CPB)后肺脏损伤及其相关机制。**方法** 24 只雄性 SD 大鼠随机均分成两组: 伪手术组(Sham 组)和体外循环组(CPB 组), Sham 组建立 CPB 模型管道, 不进行体外循环; CPB 组建立体外循环后流量逐步调至最大[$\geq 100 \text{ ml}/(\text{kg} \cdot \text{min})$]维持转流 60 min。于转流开始前(T0)和转流结束后(T1)、术后 1 h(T2)、术后 2 h(T3)、术后 12 h(T4)行血清肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor- α , TNF- α)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)因子检测及动脉血气分析。术后 12 h(T4)获取支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)和肺组织检测 TNF- α 、MMP-9 浓度及肺组织和核转录因子 NF- κ B(nuclear transcription factor-Kappa B, NF- κ B)的表达水平, 并行组织学检查。**结果** CPB 组 CPB 后大鼠血清、肺组织及 BALF 中炎症因子 TNF- α 、MMP-9 均较 Sham 组明显上升, CPB 组肺组织 NF- κ B 蛋白表达水平显著高于 Sham 组($P < 0.05$); 组织学检查发现 CPB 组表现为中性粒细胞浸润、肺间质水肿、出血、透明膜形成和坏死等病理变化。**结论** CPB 可导致肺组织 NF- κ B 激活, 上调 TNF- α 、MMP-9 等炎症因子表达, 引起肺损伤。

[关键词] 体外循环; 炎症因子; 肺损伤

[中图分类号] R654.1 **[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1672-271X.2014.02.001

Lung injury after cardiopulmonary bypass in rats

HUANG Hai-rong, ZHANG Lei, LI De-min, WU Hai-wei, YI Jun, SHEN Yi, DONG Guo-hua, LI Zhong-dong, WANG Chang-tian. Department of Cardiothoracic Surgery, Nanjing General Hospital of Nanjing Military Command, PLA, Nanjing, Jiangsu 210002, China

[Abstract] **Objective** To investigate the influence of cardiopulmonary bypass (CPB) on lung injury in rats and its related mechanism. **Methods** Twenty four male Sprague Dawley rats were randomly divided into two groups: sham operation group (Sham) and CPB group. Sham group establish CPB model, but without CPB bypass. After establish the CPB, the flow rate was gradually adjusted to the maximum[$\geq 100 \text{ ml}/(\text{kg} \cdot \text{min})$] and maintained for 60 min. Blood samples were collected at the beginning and the end of CPB, 1 h, 2 h, 12 h for assays of tumor necrosis factor- α (TNF- α), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and arterial blood gas analysis. Bronchoalveolar lavage fluid (BALF) and lung tissue were obtained 12 h after the operation for detection of TNF- α , MMP-9 and NF- κ B protein expression levels, histological examination was also performed. **Results** Compared with Sham group, inflammatory cytokines of TNF- α , MMP-9 of the CPB group in serum, lung tissue and BALF significantly increased and NF- κ B protein expression levels in the lung samples were obviously higher after CPB ($P < 0.05$). Histological examination revealed that the CPB group showed neutrophil infiltration, interstitial pulmonary edema, hemorrhage, hyaline membrane formation and necrosis. **Conclusion** Lung injury induced by CPB is related to NF- κ B activation and thus increase of TNF- α , MMP-9.

[Key words] cardiopulmonary bypass; inflammatory cytokines; lung injury

急性肺损伤(acute lung injury, ALI)是体外循环术后常见的并发症, 其中约有 2% 患者可发展成急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS), 死亡率高达 50% ~ 70%^[1-2]。尽管近年来外科手术技巧、心肺转流术和心肌保护措施及术后监护措施有了很大提高, 但 ALI 仍然保持着较高的发生率, 尤其是在先天性心脏病合并肺动脉高压的婴幼儿身上, 明显增加了死亡率。这已成为体外循环术后不可忽视的重要并发症, 因而建立大鼠体外循环(cardiopulmonary bypass, CPB)术后肺损伤模型越来越受到重视。本实验通过建立 SD 大

鼠 CPB 模型, 研究大鼠 CPB 对肺损伤的影响并探讨其可能机制, 为 CPB 后肺脏保护提供新思路。

1 材料与方法

1.1 动物分组 健康雄性清洁级 SD 大鼠 24 只, 鼠龄 3 ~ 4 月, 体重(450 ± 50) g, 由南京军区南京总医院动物中心提供[生产许可证号 SCXK(军)2007-012, 使用许可证号 SYXK(军)2007-029], 置于相对清洁、恒温环境中, 予标准饲料分笼饲养, 术前 12 h 禁食, 自由饮水, 实验过程中对动物的处置符合动物伦理学要求。大鼠随机分为 2 组: 伪手术组(Sham 组)与 CPB 组各 12 只, Sham 组常规动静脉穿刺、面罩给氧, 肝素化等 CPB 建模操作, 不进行 CPB; CPB 组按下列程序造模。

基金项目: 国家自然科学基金(81101723)

作者单位: 210002 江苏南京, 南京军区南京总医院心胸外科

通讯作者: 王常田, E-mail: dr.changtian@163.com

1.2 CPB 模型建立 大鼠用 2% 戊巴比妥(50 mg/kg)腹腔内注射麻醉,模型建立参照 Wang 等^[3]的方法,并适当改进 CPB 模型。左股动脉置入肝素化 24G 套管接监护仪,尾动脉置入 20G 套管并与膜肺的动脉血出口连接,右颈外静脉置入带有侧孔的 16G 套管至右心房处用以引流静脉血入储血槽,途经转流泵,由小动物特制膜肺进行氧合。转流开始时灌注量约 40 ml/(kg · min),逐步增加转流速度至 100 ml/(kg · min),并维持此转速 60 min,然后缓慢降低至停机,术中密切监测动脉压、心率、肛温等指标,循环结束后拔除右心房插管,尾动脉插管继续低流量灌注,在血压升至术前水平后拔除,保留左股动脉 2 h 后拔除插管,密切观察大鼠生命体征变化,直至完全苏醒,放入鼠笼,禁食,自由饮水。

1.3 标本的取材与保存 分别于肝素化后转流前(T0)和转流结束后(T1)、术后 1 h(T2)、术后 2 h(T3)及术后 12 h(T4)由左侧股动脉采血 0.7 ml,5000 r/min 离心 10 min,离心半径 20 cm,收集上层血清,-70 ℃ 深低温冰箱保存标本。T4 时再次麻醉大鼠,打开胸腔,游离主支气管及其分支,钳夹右主支气管,左侧予以 hanks 液灌洗,获取支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid,BALF),以 1000 r/min 离心 10 min,离心半径 20 cm,取上清置于-70 ℃ 下保存,右中肺、右下肺置于-70 ℃ 下保存,右上肺置于 10% 中性甲醛溶液中保存。

1.3.1 血气分析 取 T0 ~ T4 时间点动脉血查血气分析,测定动脉血氧分压(PaO₂)、动脉血二氧化碳分压(PaCO₂)、pH 值和红细胞压积(HCT)。计算呼吸指数(respiratory index,RI), $RI = P(A-a)DO_2 / PaO_2$; $P(A-a)DO_2 = (PB - PH_2O) \times FiO_2 - PaCO_2 - PaO_2$ 。同时记录术前与术后的平均动脉压(MAP)。

1.3.2 炎症因子及 NF-κB 检测 血清肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor-α,TNF-α)、基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9,MMP-9)因子及核转录因子 NF-κB(nuclear transcription factor-Kappa B,NF-κB)Western blot 法蛋白检测均按说明书操作。TNF-α、MMP-9 ELISA 试剂盒(南京建成生物科技有

限公司),164-5051 Western blot 电泳仪(美国 Bio-Rad),NF-κB 蛋白抗体(美国 Santa Cruz CA),Bradford 蛋白含量检测试剂盒与考马斯亮蓝染色法检测蛋白试剂盒(南京凯基生物科技发展有限公司)。其中 TNF-α 浓度在血清中以 pg/ml 表示,在肺组织中以 pg/mg 表示;而 MMP-9 在血清中以 ng/ml 表示,在肺组织中以 ng/mg 表示。

1.3.3 肺组织病理检查 取固定于甲醛中肺组织,经乙醇脱水,石蜡包埋,切片呈 4 μm 厚,用苏木精和伊红染色,光镜下观察肺组织病理变化,应用 Shao 等的半定量分析方法来进行肺脏损伤评分。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 14.0 软件,定量数据以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示;组内各时间点比较采用两因素方差分析;两两时间点比较采用 LSD 检验;两组间比较采用 *t* 检验;变量之间关系采用 Pearson 直线相关分析,*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

所有 CPB 组动物均顺利建立 CPB 并平稳渡过转流期及术后 12 h,顺利完成预期实验、标本留取、检测等程序。

2.1 大鼠实验生理数据及呼吸指数变化 Sham 组大鼠术前术后血气分析无明显差异(*P* > 0.05),两组大鼠术前 MAP 及动脉血气分析数据之间无显著差异(*P* > 0.05);而 CPB 组 CPB 后大鼠 MAP、pH 值、HCT 均较术前明显降低,PaO₂ 升高显著(*P* 均 < 0.05),PaCO₂ 无明显变化(*P* > 0.05,表 1)。CPB 组 CPB 后大鼠 RI 明显上升,在 T1 达到高峰,后趋于下降,T1 ~ T4 各时间点均较 Sham 组显著升高(*P* < 0.05),但 T0 时两组无明显差异(*P* > 0.05,图 1)。

2.2 炎症因子的表达变化 Sham 组血清炎症因子 TNF-α、MMP-9 呈水平趋势,CPB 组上升趋势明显,T2 ~ T4 各时间点 TNF-α、MMP-9 较 Sham 组明显上升,且呈持续上升趋势(*P* < 0.05),但 T0 时两组无明显差异(*P* > 0.05,图 2、图 3)。CPB 组肺组织匀浆及 BALF 中 TNF-α、MMP-9 炎症因子较 Sham 组显著升高(*P* < 0.01,表 2)。

表 1 两组大鼠 CPB 前后生理指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间点	MAP(mmHg)	PaO ₂ (mmHg)	PaCO ₂ (mmHg)	pH	HCT(%)
Sham 组 (<i>n</i> = 12)	T0	109.12 ± 8.11	160.32 ± 15.50	38.10 ± 2.01	7.39 ± 0.01	44.41 ± 2.12
	T1	106.41 ± 7.03	162.01 ± 13.43	39.21 ± 2.22	7.39 ± 0.02	43.63 ± 2.92
CPB 组 (<i>n</i> = 12)	T0	108.02 ± 8.90	157.92 ± 12.30	38.50 ± 2.41	7.40 ± 0.01	45.02 ± 2.40
	T1	83.12 ± 6.31 ^{*#}	241.71 ± 25.22 ^{*#}	41.11 ± 2.93	7.33 ± 0.07 ^{*#}	31.32 ± 3.30 ^{*#}

注:与同组术前水平比较,**P* < 0.05;与 Sham 组同期比较,[#]*P* < 0.05

表 2 肺组织、BALF 中炎症因子 TNF-α、MMP-9 的表达 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	TNF-α		MMP-9	
		肺组织 (pg/mg)	BALF (pg/ml)	肺组织 (ng/mg)	BALF (ng/ml)
Sham 组	12	21.20 ± 4.91	8.11 ± 2.32	13.82 ± 2.71	6.70 ± 1.83
CPB 组	12	2518.22 ± 241.32 *	324.93 ± 21.20 *	1356.80 ± 151.32 *	195.21 ± 16.10 *

注:与 Sham 组比较, * $P < 0.01$

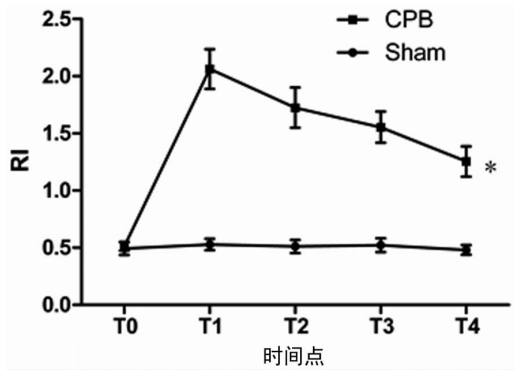


图 1 呼吸指数 (RI) 的变化趋势
与 Sham 组比较, * $P < 0.05$

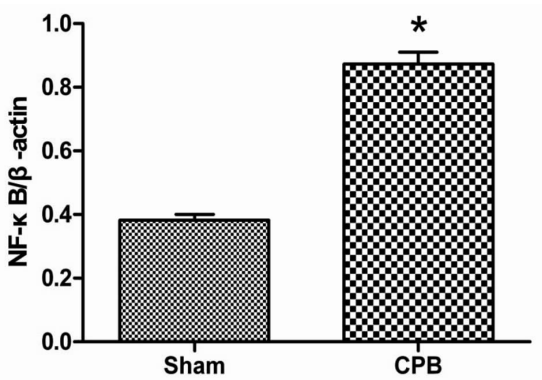


图 4 CPB 组与 Sham 组肺组织中 NF-κB 蛋白的表达
与 Sham 组比较, * $P < 0.05$

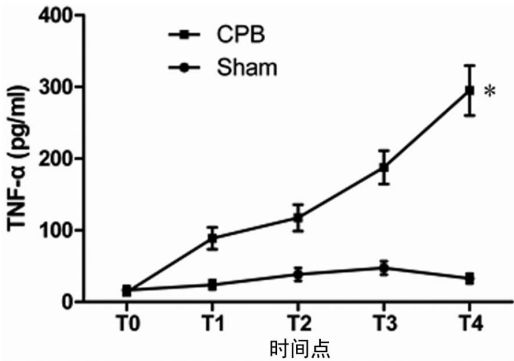


图 2 CPB 组与 Sham 组血清 TNF-α 的变化趋势
T0: CPB 前, T1: CPB 结束, T2 ~ T4: CPB 结束后 1、2、12 h; 与 Sham 组比较, * $P < 0.05$

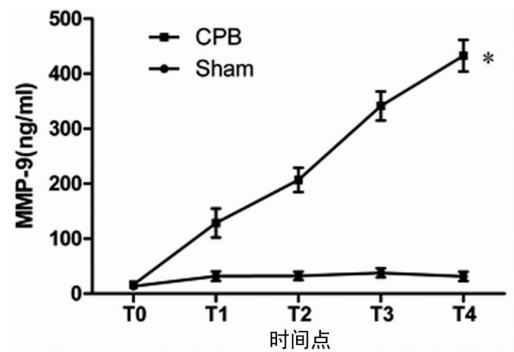


图 3 CPB 组与 Sham 组血清 MMP-9 水平的变化趋势
T0: CPB 前, T1: CPB 结束, T2 ~ T4: CPB 结束后 1、2、12 h; 与 Sham 组比较, * $P < 0.05$

2.3 肺组织中 NF-κB 检测比较 以 Western blot 法半定量分析检测 NF-κB, CPB 组术后 12 h 肺组织中 NF-κB 较 Sham 组明显增高 ($P < 0.05$, 图 4)。

2.4 肺组织病理学观察 Sham 组肺组织肺泡及间质组织结构基本完整, 而 CPB 组大鼠肺泡壁水肿、增厚, 出现局限性不张, 中央部分实变; 间质、肺泡腔内有以中性粒细胞为主的炎性浸润。肺损伤半定量评分显示: CPB 组 (3.80 ± 0.12) 分, 明显高于 Sham 组 (0 ± 0.30) 分 ($P < 0.05$, 图 5), 且 CPB 组肺脏损伤评分与肺组织 TNF-α、MMP-9 等炎症因子表达水之间存在明显正相关 ($r = 0.84, P < 0.05$)。

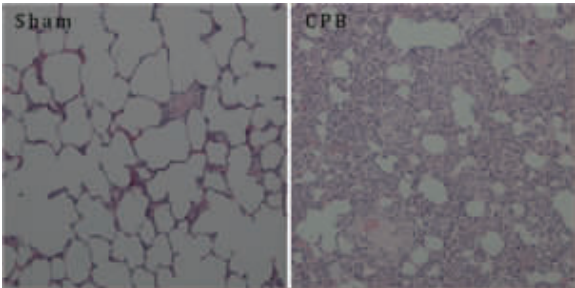


图 5 肺组织病理学比较 (HE × 100)

3 讨 论

体外循环可以引起多个脏器的损伤, 如心、肺、肾、脑等, 其中急性肺损伤是最为常见的并发症之一, 其产生急性肺损伤的病理生理机制非常复杂, 尚未得到准确而又系统的阐述。当前的观点认为 CPB 过程中血液与人工材料的接触、转流期间的低温、血细胞的破坏、手术创伤等均可激活中性粒细胞等炎症细胞, 引起细胞因子、化学因子、黏附分子在内的炎症介质的激活和释放; 其次 CPB 过程中非正常

的搏动血流,导致周围脏器血流灌注不足,形成一个缺血再灌注的损伤过程,特别是以肠道为主的肠黏膜缺血导致血管壁和黏膜屏障功能障碍,致使内毒素大量进入血液,激发炎症反应,从而导致多器官功能障碍和严重并发症^[4-7]。文献报道显示,CPB 术后患者都伴有不同程度的肺功能障碍,其中 2% 可发展成 ARDS,死亡率高达 50% ~ 70%^[4,8]。为了更好地研究 CPB 后肺损伤,本研究建立了可靠性、重复性及生存率都较为满意的大鼠 CPB 模型。经研究发现 CPB 引起大鼠 RI 明显上升,结合术后组织病理学检查,提示 CPB 确实对肺造成损伤。

核转录因子 NF- κ B 是重要的炎症调控转录因子,在多种炎症性因子、趋化因子基因启动子上存在着识别位点,可有效调控其生成,在炎症细胞因子介导的炎症反应中起关键作用^[9]。当细胞受到脂多糖、氧化应激等外源性刺激后,通过信号转导引起 I κ B 降解,导致 NF- κ B 移位至细胞核,介导 TNF- α 、MMP-9 等诸多炎症介质表达,进而引起中性粒细胞黏附聚集,导致组织细胞级联放大的炎症反应损伤^[10-11]。本研究显示,CPB 后 12 h 大鼠肺组织 NF- κ B 表达较 Sham 组明显增高,提示 CPB 可以促使肺内 NF- κ B 的活化。多数研究认为 CPB 通过血液与人工材料的接触及缺血再灌注损伤等可能导致体内炎症因子水平增高,这些因素可能与 CPB 术后 NF- κ B 的活化有关。

TNF- α 是炎症反应过程中重要的促炎因子,可以对脂多糖、细胞因子、促炎介质等多种刺激发生早期应答反应,并可诱导血管内皮细胞、中性粒细胞产生黏附分子,加重组织损伤^[12]。潘闪等^[13]通过对心内直视手术患者血浆 TNF- α 含量的动态监测发现,CPB 后血浆中 TNF- α 水平即有增加,CPB 结束时达到高峰。本实验中,CPB 后血浆中 TNF- α 持续上升,与上述研究不同,这一差异可能和本实验选择不同实验对象有关。本实验亦发现肺组织中 TNF- α 水平约为血浆中 10 倍,这一结果与 Kotani 等^[14]研究相符,其研究认为肺泡巨噬细胞能比血浆中相关炎症细胞生成更多的 TNF- α ,从而提示肺组织中 TNF- α 与炎症反应导致的肺损伤关系更加密切。

MMP-9 能有效降解细胞外基质、促进中性粒细胞的渗出,在炎症反应中发挥作用。Lin 等^[15]报道体外循环术后,血浆中 MMP-9 的浓度显著升高。Carney 等^[16]也指出心脏直视术后,患者 BALF 中 MMP-9 的含量增加,并且 MMP-9 的水平与中性粒细胞的数量密切相关。本文结果符合上述结论,CPB 后血浆及 BALF 中的 MMP-9 均显著增加。

TNF- α 、MMP-9 是 NF- κ B 调控的炎症反应介质,已有研究表明 TNF- α 、MMP-9 可作为 CPB 术后脏器功能不全及肺组织炎症反应损伤程度标志^[4,17]。本研究发现 BALF 及肺组织 TNF- α 、MMP-9 炎症因子表达水平与肺组织损伤程度呈明显正相关($r = 0.84$, $P < 0.05$),且 CPB 后血清 TNF- α 、MMP-9 持续上升,其原因可能为 CPB 过程导致血液与异物接触、炎症介质的激活及内毒素的入侵,激活作为炎症因子调控枢纽的 NF- κ B,从而介导血清炎症因子表达增加,引起 TNF- α 、MMP-9 持续上升及肺组织的损失。组织病理学检查提示,CPB 组大鼠肺泡壁水肿、增厚,出现局限性不张,中央部分实变;间质、肺泡腔内有以中性粒细胞为主的炎性浸润。这表明 CPB 确实造成了大鼠肺组织的病理损伤。

综上所述,CPB 能够导致肺内 NF- κ B 表达增加,介导 TNF- α 、MMP-9 炎症因子表达上升,从而引起肺组织损伤。因此全面阻断这一炎症的放大机制,有可能为防治 CPB 后肺损伤提供新的思路。

【参考文献】

- [1] Asimakopoulos G, Smith PL, Ratnatunga CP, et al. Lung injury and acute respiratory distress syndrome after cardiopulmonary bypass [J]. *Ann Thorac Surg*, 1999, 68(3): 1107-1115.
- [2] Clark SC. Lung injury after cardiopulmonary bypass [J]. *Perfusion*, 2006, 21(4): 225-228.
- [3] Wang G, Huang H, Wu H, et al. Erythropoietin attenuates cardiopulmonary bypass-induced renal inflammatory injury by inhibiting nuclear factor-kappaB p65 expression [J]. *Eur J Pharmacol*, 2012, 689(1-3): 154-159.
- [4] Liu K, Shen L, Wang J, et al. The preventative role of curcumin on the lung inflammatory response induced by cardiopulmonary bypass in rats [J]. *J Surg Res*, 2012, 174(1): 73-82.
- [5] Suzuki T. Additional lung-protective perfusion techniques during cardiopulmonary bypass [J]. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 2010, 16(3): 150-155.
- [6] 黄壮荣, 章海波, 马庆荣, 等. 山莨菪碱对婴幼儿体外循环肺部缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. *广东医学*, 2010, 31(22): 2982-2984.
- [7] 朱 浩, 王 军, 曾志勇, 等. 抑肽酶联合大剂量糖皮质激素在体外循环中的应用研究 [J]. *东南国防医药*, 2003, 5(5): 321-323.
- [8] Clark SC. Lung injury after cardiopulmonary bypass [J]. *Perfusion*, 2006, 21(4): 225-228.
- [9] 曾 明, 王金萍, 丁媛媛, 等. 可舒胶囊对酒精性肝损伤大鼠血清中 NF- κ B 和 TNF- α 的影响 [J]. *东南国防医药*, 2013, 15(1): 21-23.
- [10] Latanich CA, Toledo-Pereyra LH. Searching for NF-kappaB-based treatments of ischemia reperfusion injury [J]. *J Invest Surg*, 2009, 22(4): 301-315.

Hp 感染、胃酸分泌过高、机体免疫功能异常、饮食不节等因素有关^[8]。本病治疗上的难点就是疣状隆起病灶的消退、腺体萎缩和肠上皮化生的逆转。单纯西药根除 Hp、抑酸、保护胃黏膜治疗,虽能取得一定临床疗效,但部分隆起糜烂病灶仍持续存在^[9]。中医中药在局部病变治疗同时,注重整体调节。研究表明^[3],中药在改善胃黏膜微环境、提高机体免疫功能、增强组织修复能力等方面具有一定优势。中西医结合治疗隆起型糜烂性胃炎是目前研究的一个重要方向。

隆起型糜烂性胃炎归属于中医“胃脘痛”、“胃痞”等范畴,系肝胃不和、气机不疏导致气滞血瘀^[9]。虚、痰、瘀是本病的基本病机。健脾益气是中医治疗胃黏膜损伤的核心治则,通过补充脾胃之气,利于修复胃黏膜创面。本方胃特安中的白术、干姜、茯苓、黄芪有健脾益气功效,枳实、陈皮、制香附、瓜蒌、厚朴、木香可疏肝理气,神曲、莱菔子有消食之功,黄柏、黄芩、泽泻有清热利湿的作用^[10]。本研究显示,中西医结合治疗组临床总的疗效明显优于单纯西药组。本方胃特安中的白术、木香、茯苓、陈皮、厚朴可增强胃黏膜屏障、改善黏膜微循环、阻止胆汁反流的作用,有促进胃黏膜修复的功效^[10]。本研究也表明,中西医结合治疗组的胃镜下疗效显著高于西药对照组。

腺体萎缩、肠上皮化生等改变是隆起型糜烂性胃炎较常见的病理征象,是癌前病变^[8]。本研究发现,中西医结合治疗对胃黏膜活动性炎症、腺体萎缩、肠上皮化生等病理征象的改善作用,明显优于西药治疗组,这可能与中成药组方胃特安的抗损伤、抗氧化、增强免疫力等整体调节效应有关^[10]。本方胃特安片中的黄芩、厚朴、陈皮、木香有一定的抑杀 Hp

作用^[11]。本研究观察到,中西医结合治疗组的 Hp 根除率虽高于西药对照组,但两者差异不显著,这可能与胃特安片的杀菌协同功效还不够强有关。

本研究提示,西药联合胃特安片治疗隆起型糜烂性胃炎疗效较好,值得军队基层卫生机构推广应用。

【参考文献】

- [1] Aditi A, Graham DY. Vitamin C, gastritis, and gastric disease: a historical review and update [J]. Dig Dis Sci, 2012, 57 (10): 2504-2515.
- [2] 李玉华,尹宁,刘冰,等.高频电凝联合药物治疗隆起糜烂性胃炎的疗效分析[J].东南国防医药,2009,11(5):442-443.
- [3] 田敏,徐兆山.疣状胃炎的中西医治疗进展[J].云南中医中药杂志,2012,33(11):67-69.
- [4] 中华医学会消化病学分会.中国慢性胃炎共识意见(2012年,上海)[J].中华消化杂志,2013,33(1):5-11.
- [5] 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组.第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告[J].内科理论与实践,2013,8(1):54-60.
- [6] 中华医学会消化病学分会.中国慢性胃炎共识意见(2006,上海)[J].中华消化杂志,2007,27(1):45-49,118-120.
- [7] 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会.慢性胃炎中西医结合诊疗共识意见(2011年天津)[J].中国中西医结合杂志,2012,32(6):738-743.
- [8] 王波涛,赵静,曹高峰,等.46例疣状胃炎的病理和治疗分析[J].吉林医学,2013,34(9):1617-1619.
- [9] 郎金飞,顾庆华.疣状胃炎中西医结合诊治进展[J].辽宁中医药大学学报,2012,14(3):253-255.
- [10] 杨洋,宋景春,王滇,等.胃特安片对阿司匹林所致大鼠胃黏膜损伤的保护作用[J].中国全科医学,2011,14(8):2768-2770.
- [11] 谢春娥,薛晓轩.中医药治疗幽门螺杆菌相关性胃病的研究进展[J].北京中医药大学学报:中临床版,2013,20(1):53-56.

(收稿日期:2013-10-14;修回日期:2013-12-26)

(本文编辑:潘雪飞; 英文编辑:王建东)

(上接第 116 页)

- [11] Prendes M, Zheng Y, Beg AA. Regulation of developing B cell survival by RelA-containing NF-kappa B complexes [J]. J Immunol, 2003, 171 (8): 3963-3969.
- [12] Brânén LH, Lars Nitulescu MB, Eva Nilsson JJ, et al. Inhibition of tumor necrosis factor- α reduces atherosclerosis in apolipoprotein E knockout mice [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2004, 24 (11): 2137-2142.
- [13] 潘闪,林国强,蒋海河,等.氨茶碱对小儿体外循环心脏手术中脑损伤的保护作用[J].中南大学学报(医学版),2009,34(11):1126-1131.
- [14] Kotani NH, Hiroshi Sessler DIM, Masatoshi Wang JO, et al. Cardiopulmonary bypass produces greater pulmonary than systemic proinflammatory cytokines [J]. Anesthesia & Analgesia, 2000, 90

(5):1039-1045.

- [15] Lin TC, Li CY, Tsai CS, et al. Neutrophil-mediated secretion and activation of matrix metalloproteinase-9 during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass [J]. Anesth Analg, 2005, 100 (6): 1554-1560.
- [16] Carney DEL, Charles J, Picone ALG, et al. Matrix metalloproteinase inhibitor prevents acute lung injury after cardiopulmonary bypass [J]. Circulation, 1999, 100 (4): 400-406.
- [17] de Mendonca-Filho HT, Pereira KC, Fontes M, et al. Circulating inflammatory mediators and organ dysfunction after cardiovascular surgery with cardiopulmonary bypass: a prospective observational study [J]. Crit Care, 2006, 10 (2): 46.

(收稿日期:2013-09-24;修回日期:2014-02-11)

(本文编辑:张仲书; 英文编辑:王建东)