

国内外医学科学进展



卫生部科学教育司
上海市医学科学技术情报研究所

国内外医学科学进展

目 录

1. 心血管病流行病学研究进展·····陶寿淇 周北凡(1)
2. 心脏内分泌研究进展·····杨一峰 陈灏珠(8)
3. 冠心病外科治疗进展·····郭加强(15)
4. 心肌保护研究进展·····姚 震 沈家宜(20)
5. 肿瘤细胞侵袭性研究进展·····高 进(28)
6. 抗肿瘤转移实验研究进展·····乐秀芳 胥 彬(34)
7. 胰腺癌诊断和治疗近展·····何亮家(38)
8. 工作分类与非何杰金淋巴瘤的治疗·····赵体平(43)
9. 近年神经外科进展·····赵雅度(48)
10. 耳同种移植研究进展·····钱永忠(55)
11. 消化道激素研究进展·····陈元方(60)
12. 混合性结缔组织病的新进展·····秦万章(70)
13. 学习困难问题·····郭 迪(75)
14. β -地中海贫血研究进展·····吴冠芸 高庆生(82)
15. 产前诊断胎儿先天性缺陷进展·····孙念怙(91)
16. 蠕虫病病因及病理学研究进展·····岳松龄(98)
17. 近年抗生素研究进展·····蔡年生(105)
18. 头孢菌素研究进展·····王其南(111)
19. 疟疾形势和抗疟新药研·····陈 昌(118)
20. 植物抗生素研究进展·····顾关云(125)

21. 药物不良反应监测进展.....王永铭 宋涛能(132)
22. 单核巨噬细胞系统研究进展.....祝彼得(139)
23. 无菌动物及其在生命科学研究中的应用.....景绍亮(145)
24. 法医毒理学进展.....黄光照 张益鹄(150)
25. 国内外氟研究进展.....魏赞道等(156)
26. 康复医学进展.....范振华(163)
27. 人工器官医学工程研究进展.....杨子彬(168)
28. 生物传感器及其进展.....任 恕(175)
29. 经络生理学和生物物理学研究进展.....祝总骧(181)
30. 超声医学工程与超声诊断.....徐智章(187)
31. 中医理论科研进展.....陈可冀 石体仁(193)
32. 微观辨证和辨证微观化初探.....沈自尹(198)
33. 社会医学的发展和现状.....梁浩材(202)
34. 世界卫生人力和医学教育发展趋势.....梅人朗 金问涛(207)
35. 癌基因研究进展.....吴 旻(213)

心血管病流行病学研究进展

陶寿淇 周北凡

中国医学科学院心血管病研究所

提要 从1968年起,在美国、澳大利亚、加拿大、日本等国家,冠心病死亡率持续地明显下降,但在另一些工业化国家,如保加利亚、波兰等,此种死亡率还在上升或变化不大。大多数学者认为,治疗的进步虽有一定影响,但死亡率下降的主要原因是一级预防的开展。在同时期内大多数国家的脑卒中死亡率下降更显著。

近两年的研究,进一步确认高血胆固醇、高血压和吸烟为冠心病的主要危险因素。不同地区相同危险因素的作用力有显著差别,可能是由于受其他因素的影响。脂蛋白中载脂蛋白比脂质水平能更好地反映冠心病的危险性。吸烟作为冠心病的重要危险因素,在国内外得到进一步证实。对于口服避孕药或高血胆固醇的年轻妇女,其危险性更大。鱼类蛋白质和多不饱和脂肪酸似能降低血压,饮酒会使血压升高。

控制高血压能降低心血管病死亡率。在高血压的人群防治中,应强调非药物性措施,如限钠及控制体重等,要重新估价降压药物的选用。冠心病的一级预防研究特别重视戒烟和控制饮食,降低血胆固醇; β 阻滞剂用于二级预防效果明确。

冠心病及其他心血管病的死亡 与发病趋势

70年代中期,美国冠心病死亡率不断升高后,从1968年开始持续地明显下降。1978年35~74岁的死亡率(男女分别为10万分之669.6与261.6)比1968年降低27.4%。在27个工业化国家中由原来第2位降为第8位,下降趋势延伸至80年代初期^[1,2]。在这期间,澳大利亚、加拿大、日本等其它9个国家,冠心病死亡率也有明显下降,但其程度不如美国之大。保加利亚、波兰等另17个工业化国家的死亡率却在上升。冠心病死亡率下降可能由两个因素所造成:一、一级预防的有效开展,使发病率降低;二、治疗的进步,使病死率降低。大多数学者认为,疗效的提高虽有一定影响,但

主要作用来自一级预防,理由是:一、死亡率的下降与危险因素及其有关的生活方式的改变是一致的,即吸烟率降低,饮食变化使血胆固醇水平下降,体力活动增加。以美国为例,在卫生知识与生活水平较高的社会阶层中,死亡率与危险因素的下降程度都大于教育水平与经济水平较差者。二、死亡率下降发生于冠心病治疗改进之后,其中猝死发生率的降低最为显著。据美国杜邦公司对其职工的25年随访,急性心肌梗塞的发病率稳步下降,病死率几年后开始降低^[3]。

在同时期内,在绝大多数国家脑卒中死亡率较冠心病下降更为显著。心血管病的死亡率也有相应的下降。1970年至1980年40~69岁成人中,日本减低幅度最大(男—36.7%,女—42.5%)。1980年同年龄组冠心病死亡率最高的国家(联合王国、芬兰)较

最低的(日本)约大10倍;脑卒中最高的国家(保加利亚)较最低的(瑞士、加拿大)约大6倍。

我国与大多数其他发展中国家一样,目前还缺乏较完整的疾病死亡统计资料。根据《中国卫生统计提要》(1984)所提供1957年以来部分市的死亡率,随着总死亡率的降低,心脏病与脑血管病的粗死亡专率(1/10万计)分别从1957年的47.2与39.0上升至124.6与116.3。寿命的增长是心血管病死亡率上升的部分原因。由于缺少各年龄的疾病死亡率,难以确切估计同年龄组或年龄校正后死亡率的上升程度。据北京近郊人群(首钢工人与家属)1974~1981年的登记资料^[4],脑卒中比急性心肌梗塞的初发率约大5倍,脑卒中中年死亡率(67.5/10万)比急性心肌梗塞与冠心病猝死死亡率相加4倍,与日本相近似。

冠心病与脑卒中的危险因素

心血管病流行病学研究的最终目的是为人群预防提供科学依据,因此研究的核心问题是寻找常见心血管病的危险因素,确定其对发病的影响。近两年来国际上一些较大规模的合作研究陆续报道了近期的研究成果,如欧、美、日等7个国家冠心病危险因素的对比较研究^[5],对11,579名40~59岁者随访15年,共发生冠心病死亡618例,无论从人群对比,人群内分析以及从冠心病死亡的时间趋势来分析,都确认高血清胆固醇、高血压和吸烟是冠心病死亡的显著危险因素,但相对体重(即体重指数:体重(kg)/身高(M)²)不具显著意义。虽然7个国家均为经济发达国家,有上述共同的冠心病死亡危险因素,但所占总死亡的百分比不同,例如美国占46%,北欧占40%,南欧占17%,日本尚不及5%。用人群内多危险因素分析,预测冠心病死亡时,如以美国的数据预测北欧人群死亡,与实际发生数据很接近。但以美国

或北欧的数据预测发病率较低的南欧(意大利、希腊)人群,则超过实际数约一倍,相反,以南欧数据预测北欧和美国的死亡,则低于实际数的一半。由此可见,世界不同地区相同危险因素的作用有显著差别,提示在生活方式、膳食及环境中可能有其他致病因素或保护因素。对移居夏威夷岛的7,000余45~68岁日本人冠心病前瞻性研究表明^[6],10年内新发生冠心病511例(致死性139例,心肌梗塞216例,心绞痛101例),多因素分析表明,收缩压升高、血清胆固醇升高、血糖升高和吸烟是冠心病死亡和非致死性心肌梗塞的显著危险因素。对营养素摄入量与发病的多元Logistic回归分析表明低热量、低碳水化合物和植物蛋白质、高脂肪、高总蛋白质、高饱和脂肪酸、高胆固醇与冠心病发病呈显著相关,说明日本移民冠心病发病率的上升与膳食变化有密切关系。美国弗拉明罕对26年冠心病猝死的前瞻性研究证明^[7],在男性中,除高血清总胆固醇、高收缩压、吸烟三个危险因素外,左室肥厚的心电图表现和相对体重增加也可作为独立预测因素。在女性中,有独立预测意义的危险因素是肺活量、血清总胆固醇、血糖和血球比积。

对于冠心病主要危险因素之一的高血脂,近年来研究逐渐深入,在一些较短期的前瞻性研究中可看到高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和冠心病发病率呈相反关系,但芬兰500多例35~61岁男性24年随访结果^[8],发现冠心病死亡与血清HDL-C无显著负相关,而与血清非HDL胆固醇水平呈显著正相关。近年来血清脂蛋白中的载脂蛋白与冠心病的关系引起研究者重视^[9],在几组病例对照研究中发现,冠状动脉病患者(包括血脂正常或增高者)LDL载脂蛋白B高于无冠状动脉病的对照组,还有报告冠心病患者的HDL载脂蛋白A₁降低,因此,有人认为脂蛋白中载脂蛋白比脂质能更好地反映冠心

病的危险性,有待更多的前瞻性研究加以证实。

日本和我国的脑卒中发病率高 于 冠 心 病,但对脑卒中危险因素的研究报告较少。近年来对在日本本土^[10]和移居夏威夷的日本人^[11]脑卒中危险因素的前瞻性研究认为,脑血栓的主要危险因素是血压升高、糖耐量降低、心电图示左室肥厚和高电压,吸烟和蛋白尿;脑溢血的主要危险因素是血压升高、吸烟、血尿酸升高、心电图示左室肥厚和高电压,但血清胆固醇升高与脑溢血发生率呈负相关。值得指出的是移居夏威夷的日本人血压水平和本土的日本人相似,但脑卒中发病率大大低于本土,作者认为其原因与膳食因素有密切关系,即夏威夷日本移民摄入动物蛋白质及脂肪高于本土日本人。

吸烟与冠心病

已有充分证据,在男女各年龄组中吸烟者的死亡率高于不吸烟的人。吸烟支数越多,开始吸烟的年龄越轻,吸入的程度越深,对健康的危险越大。与吸烟最有关的疾病包括肺癌、支气管炎、肺气肿、冠心病及其他血管病。根据大多数前瞻性流行病学研究,大量吸烟者心肌梗塞与猝死的发生率要比不吸烟者分别高 2 倍与 4 倍。最近英国学者^[12]分析 387 例心脏换瓣患者的常规冠状动脉造影结果与吸烟的关系,发现冠状动脉病变程度和狭窄动脉支数与估计的吸烟总支数显著相关。多因素回归分析显示吸烟量与收缩期、舒张期血压及总胆固醇与 HDL 胆固醇比值呈正相关。费拉明罕多年随访资料和其他研究结果表明,吸烟者戒烟后心肌梗塞发病率和总死亡率较继续吸烟者明显降低。50 岁以下妇女心肌梗塞发生的配对调查,发现随吸烟量增加而显著增高。25~39 岁年龄组中大量吸烟者发病为不吸烟的 13 倍。口服避孕药者或高血胆固醇者吸烟的危险性更大,应特别注意^[13]。

国内对吸烟与冠心病关系的调查结果不很一致。最近南京、上海等地配对研究都说明吸烟在我国也是冠心病的危险因素,血胆固醇水平较高者影响尤其明显。

据美国 1981~1983 年在 1 万多成人中的行为调查,吸烟者在白人男女分别占 34.1% 与 30.1%,黑人男女占 35.0% 与 25.0%,男女比例为 1.1:1.4^[16]。我国 1981~1983 年在北京、山西、陕西、广西、广东等地 35~59 岁农民抽样调查结果,吸烟者男性为 64.5%~86.0%,女性在北京、山西为 30.7%~33.7%,其他地区在 0.6%~7.6%。同年龄组工人吸烟者北京男女分别为 78.0%, 28.3%,广东为 70.6%, 3.5%。工农中女性吸烟者显著少于男性,多数不到 10%。男性吸烟者约占 3/4,每日量绝大多数在 20 支以下。

近年来世界卫生组织及欧美的卫生工作者越来越重视并大力宣传吸烟对健康的严重危害性,不断呼吁政府和有关群众团体组织限制纸烟广告及禁止在公共场所吸烟,有些国家已经开始采取必要的立法措施。在这些国家,随着吸烟率的下降,纸烟的销售受到影响,不少纸烟逐渐转向第三世界的市场,值得引起关注。

膳食营养和高血压

近年来,关于原发性高血压的发病因素,营养与血压的关系已成为研究活跃的领域,1983~1984 年分别在芬兰、日本和美国召开了专题学术讨论会。与血压有关的营养因素包括电解质(Na, K, Ca),脂肪和脂肪酸,蛋白质和氨基酸,微量元素以及酒精。

钠和血压关系的流行病学研究,虽已积累了不少资料,但仍是近年来国际心血管病流行病学研究的重点课题之一。存在的争议主要是:虽然有较多的人群间对比资料说明平均钠摄入量与人群血压水平和高血压患病率呈正相关,但一些大组的资料如美国全国

性健康及营养调查资料看不出人群内钠摄入量与血压水平的关系^[17]。分析其原因,一方面可能由于美国人群内个体间钠摄入量差别不大,另一方面由于调查资料多数仅根据一天的膳食回忆。有人认为在个体间钠摄入量相差大而个体摄入量比较恒定的人群,可以显示出人群内钠摄入量与血压的正相关,如朝鲜、日本、印度等;我国也有几组资料证实了这一点^[18,19]。近年的研究资料证实钾摄入量与血压呈负相关,且具有独立的作用^[20]。膳食钙对血压的作用最近受到重视,但还存在争议。一派学者根据过去3年内8篇人群研究报告,认为低钙是高血压的危险因素^[21]。美国全国健康和膳食调查资料分析结果,显示钙摄入量是血压的最好预测指标,每日钙摄入量少于300mg者,比每日摄入1,200mg者高血压危险高2~3倍。一组青年成人补充钙(1g/日),可使血压降低。另一派学者根据在比利时军队和南朝鲜人群研究发现血清钙和24小时尿钙与血压呈正相关,并认为24小时尿钙在一定程度上可反映膳食钙摄入量^[22]。但近期一些研究报告发现^[23],高血压患者往往尿排钙增高,与膳食摄入量并不平行。另外高钠摄入量可增加尿钙排出。总之,钙的研究是继钠之后引起兴趣的与血压有关的膳食因素。

蛋白质、氨基酸与血压的关系,过去除日本学者外,欧美各国流行病学研究报告很少,但近两年来开始引起重视。例如美国1984年“营养与高血压”等学术会议将“蛋白质对高血压发病的重要性”列为今后研究的课题之一,并建议研究:以动物蛋白质为主膳食和以植物蛋白质为主膳食的人群比较,摄入高蛋白质与低蛋白质人群的比较,并提出酪氨酸、色氨酸、蛋氨酸、牛磺酸与血压调节机制的关系。最近我国人群对比研究初步看出,吃鱼量高的地区血压水平较低^[25]。荷兰、美国报告,吃鱼量与冠心病死亡呈负相关^[26]。

脂肪中的多不饱和脂肪酸有降低血清胆固醇的作用,早已为人所知。近年来研究证明多不饱和脂肪酸有降低血压的作用,从芬兰北加利里进行的人群干预试验得到进一步证实^[27]。微量元素与血压的关系,由于测定技术尚未完全过关,故无肯定的结论。近期的综述^[28]提出高血压患者尿镉(Cd)较正常者高,而与职业无关的Cd主要来源是吸烟,有报告吸烟者血清Cd含量比不吸烟者高。

饮酒过多会导致血压升高,在近年来一系列流行病学研究报告中得到较一致的结论,但酒精摄入量高到什么水平(阈值)会引起血压升高,尚属未知数。

总之,膳食营养因素与血压有密切关系,又是可以控制和改变的因素。

高血压的人群防治

在心血管病的流行病学与人群防治中,近年来国际上最广泛重视的是高血压、脑卒中与冠心病。人群预防主要可分为一级(或原发)预防和二级(或继发)预防。一般认为,一级预防宜面向全人群,但可以危险性高者为重点。全人群预防的宗旨是发展健康的生活方式,普遍降低各主要危险因素的水平。

高血压的人群防治是预防脑卒中和冠心病的重要措施,对前者尤其有重要意义。

一、高血压的药物治疗

近年来在欧美几个大数量人群的随机对照研究证明,用药物降低高血压患者的血压,即使是舒张压在90~104mmHg的较轻程度者,也可显著地减少心血管并发症及其所引起的死亡。控制血压对预防脑血管病有显著效果。目前常用的降血压药如利尿剂与 β 受体阻滞剂可引起血胆固醇与甘油三脂增高或高密度脂蛋白胆固醇降低等不利的血脂改变,这可能是高血压药物对冠心病的预防不够满意的一个重要因素。利尿剂还会降低血钾,据美国多危险因素干预试验的资料,以利尿剂为主的降血压治疗,特别是在高R波、

T波倒置、室性早搏等心电图改变者，与一般治疗组相比，猝死增多，很可能与治疗引起的血钾偏低有关。对于舒张压在90~94mmHg的临界高血压，由于在人群中为数较多而降血压药物尚有一定的副作用，原则上应先试用非药物性治疗，如经过几个月无效，再开始用药。在高风险患者中，有心脏增大、肾功能减退等靶器官损害或有糖尿病、血胆固醇增高、吸烟等冠心病与脑卒中的危险因素者，即使轻型高血压，也宜多考虑药物治疗^[29]。最近欧洲老年人高血压协作研究报告^[30]支持降血压药物治疗有益于老年高血压患者的观点，但老年人易发生位置性低血压，用药应从小剂量开始。对单独收缩压增高的老年患者，美国正在进行药物治疗的研究，目前也先用非药物性措施。

我国北京钢铁工人及其家属中男女高血压患者经过1~10年的长期高血压治疗共19,421人，在后5年脑卒中的发病与死亡率，较前5年未增高。

二、高血压的非药物性治疗

很多研究资料已说明，体重过高、食盐过多和大量饮酒是与高血压关系最密切的危险因素。关于人群中预防高血压的研究，目前尚少报道。最近几年美国芝加哥的预防医学学者曾对200多名超体重及钠摄入量高、而舒张期血压在80~90mmHg的中年男女，观察通过营养与卫生措施预防高血压的效果，发现通过控制饮食和经常运动以降低体重及减钠盐的人，2年后舒张压平均下降5mmHg。

对于超体重高血压患者，通过限制热卡减轻体重，可以降低血压，其作用是另加于减钠影响之上的。最近澳洲对56名55岁以下的超重轻型高血压患者，进行随机对照治疗试验，发现21周后体重控制组平均减轻7.4公斤，收缩压下降13mmHg，显著大于安慰剂组，与用美多心安治疗效果相似，舒张压的降低(10mmHg)大于美多心安与安慰剂组^[31]。在减体重组血液总胆固醇及其与高

密度脂蛋白胆固醇比值下降，相反，在美多心安组则比值升高。但有作者报告，减轻体重4.1公斤，未能使血压降低，可能由于起初血压较低及观察期较长有关^[32]。控制饮食导致的血压降低，同时有去甲肾上腺素下降，反映交感神经活动减弱。

双盲随机对照试验证明，限制食盐每日5.0g可使高血压患者的血压降低，但也有类似试验发生阴性结果，可能与个体对钠盐敏感性不同有关。至于在限钠基础上补充钾盐能否加强防治效果，意见尚不一致。大量饮酒，特别是每日量达相当于40至50g乙醇者，高血压与脑卒中的发生增加，戒酒后可使血压降低^[33]。

按“高血压检出与随诊”药物治疗方案，使血压降至正常的496名患者，进行随机对照试验结果证明，停药后如控制饮食，使超重者减体重，限制钠摄入量(平均每日40毫当量)，8周继续不用药而血压保持正常的机会，较对照组增加2.2~3.4倍。原舒张压为90~104mmHg者，效果尤其显著^[34]。这一研究结果，进一步支持以前报道的营养调整，包括减体重、限钠及戒酒，可使原来经药物控制的高血压患者在停药后2年内血压保持正常的机会显著提高。

冠心病的预防

一、一般预防

冠心病的主要危险因素经过大量研究已得到确认。近几年国外陆续报道，较大规模的人群内单个或多个危险因素干预试验的对照研究说明，可以使这些因素减少，持续几年，但其预防冠心病的效果不一致^[35]。关于戒烟及防治高血压以减少心血管病的益处，前面已论述。中量饮酒可能对冠心病有利，但鉴于饮酒中等量以上能引起高血压、心肌病及酗酒等严重不良后果，故不能提倡饮酒预防冠心病。

降低血总胆固醇及低密度脂蛋白胆固醇

可通过药物或饮食两种途径。减少总脂肪量,增加多或单不饱和脂肪酸和减少胆固醇等措施都能使血胆固醇降低,但对冠心病发病与死亡的影响则不够明显或不一致。最近报告的冠心病一级预防试验^[36],在控制饮食使血总胆固醇下降5%的基础上,以除胆树脂治疗,与对照组相比表明,血总胆固醇与低密度脂蛋白胆固醇分别降低8.5%与12.6%。冠心病死亡率与发作数分别减少24%与19%。作者认为,这一结果为血脂在冠心病发病中的作用提供了有力证据。美国卫生研究院1984年提倡在2岁以上人群中,普遍采用改变饮食来降低血胆固醇:总脂肪从总热量的40%减至30%,饱和脂肪不超过10%,多不饱和脂肪占10%,每日胆固醇摄入量从450mg降到200~300mg。但是,饮食改变的重点内容、应用范围,以及长期改变是否无副作用,有的学者尚持怀疑态度^[37]。

二、二级预防

控制各危险因素有利于防止冠心病,特别是心肌梗塞,复发或病情加重^[38]。关于冠心病二级预防的药物应用,根据最近几个较大人群的对照试验, β 受体阻滞剂用于梗塞后病人,可延长其生存期约22%,降低非致死性再梗塞率22%,减少猝死33%。 β 阻滞剂用于梗塞后有心脏绞痛、高血压、异位性心律失常及轻度左心室功能减退者,收益更大。无内源性拟交感神经活性药物,如美多心安、心得安等效果较好。阿斯匹林与潘生丁等抗血小板药物对梗塞后患者的试用结果,尚难下结论。

参考文献

- [1] Pyörälä K et al: Cardiology 72:5, 1985
- [2] Stamler J: Cardiology 72:11, 1985
- [3] Pell S et al: N Engl J Med 312:1005, 1985
- [4] Tao SC et al: Magnesium 1:144, 1982
- [5] Keys A et al: Prevent Med 13:141, 1984
- [6] McGee DL: Am J Epid 119:667, 1984
- [7] Kannel WB: J Am Coll Cardiol 5:141B, 1985
- [8] Keys A et al: Intern J Epid 13:428, 1984
- [9] Brunzell JD et al: Arteriosclerosis 4:79, 1984
- [10] Lim CH et al: Stroke 15:653, 1984
- [11] Kagan A et al: Stroke 16:390, 1985
- [12] Ramsdale DR, Faragher EB, Bray CL et al: Br Med J 290:197, 1985
- [13] Rosenberg L et al: JAMA 253:2965, 1985
- [14] Chen HZ et al: Chinese Med J 95:873, 1982
- [15] 姚良才、杜福昌、徐耀初等: 中华流行病学杂志 5: 88, 1984
- [16] Remington PL et al: JAMA 253:2975, 1985
- [17] Harlan WR et al: Am J Epid 120:17, 1984
- [18] Hsiao CK et al: Timed overnight sodium and potassium excretion and blood pressure in steel workers in north China (to be published in J Hypertension)
- [19] Liu LS et al: Bull WHO 62:255, 1984
- [20] Khaw KT et al: Am J Clin Nutri 39:963, 1984
- [21] McCarron DA et al: Hypertension 7:607, 1985
- [22] Kesteloot H: Blood pressure, calcium and water hardness. In: Handbook of Hypertension, Vol. 6, Epidemiology of hypertension, 1985, Elsevier.
- [23] Castenmiller JM et al: Am J Clin Nutri 41:52, 1985
- [24] Moran MJ et al: Summary of research recommendations, Proceedings from a Symposium NIH Workshop on Nutrition and Hypertension, Biomedical Information Cooperation, 1985, p361
- [25] 周北凡等: 中华心血管病杂志 1: 14, 1986
- [26] Kromhout D et al: CVD Epidemiology Newsletter AHA 37:134, 1985
- [27] Iacono JM et al: Am J Clin Nutri 38:860,

- 1983
- [28] Mertz W: Trace metals and hypertension. Proceedings from a Symposium, NIH Workshop on Nutrition and Hypertension, Biomedical Information Corporation. 1985, p271
- [29] The 1984 Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Arch Intern Med 144: 1045, 1984
- [30] Amery A et al: Lancet 1:1349, 1985
- [31] MacMahon SW et al: Lancet 1:1233, 1985
- [32] Haynes RB et al: J Hypertension 2:535, 1984
- [33] Boon NA, Aronson JK: Br Med J 290: 949, 1985
- [34] Langford HG et al: JAMA 253:657, 1985
- [35] Inter-Society Commission for Heart Disease Resources, Atherosclerosis Study Group: Circulation 70:157 A, 1984
- [36] Lipid Metabolism- Atherogenesis Branch, National Heart, Lung and Blood Institute. JAMA 251:351, 1984
- [37] Ahrens EH Jr: Lancet 1:1085, 1985
- [38] ISFC Scientific Councils on Arteriosclerosis, Clinical Cardiology, Epidemiology and Prevention, and Rehabilitation: Heart Beat 1:1 1984

心脏内分泌研究进展

杨一峰 陈灏珠

上海市心血管病研究所 上海医科大学附属中山医院

提要 本文介绍了近年来在医学和生理学领域的研究中一项极其重要的进展——心脏内分泌功能的发现和研究动态。从亚细胞水平、基因水平与人工合成、离体器官和整体动物的生理效应,以及临床四个方面介绍了心房肽(Atriopeptins)的研究近况和主要成就。心房肽存在于脊椎动物心、脑、肺等器官中,尤其是在右心房的心肌细胞内。它由21个~35个氨基酸组成,基本结构是一个由半胱氨酸二硫键组成的环状结构,实验证实心房肽具有强大的利钠、利水、扩张血管和降低血压的作用。由于成功地建立了体外测定血浆中心房肽水平的放射免疫方法,已开始了心脏内分泌活动与疾病关系的研究。也有将人工合成的人型 α 心房肽试用于临床的报道。心脏内分泌功能奥秘的揭示,必将在基础学科和临床学科中引起连锁反应,对医学的发展产生深远的影响。

生理实验反复提示体内存在着排钠物质,因而受到国内外医学界的高度重视。近年至少已有两类排钠物质被发现^[1],一类是由下丘脑分泌的 $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶的抑制剂,因在放射免疫测定中与洋地黄抗体具有交叉免疫反应,故称为内源性类洋地黄因子(Endogenous digitalislike factor)或内洋地黄素(Endodigin, Endigen)^[2];一类是从心房分离而得的多肽,即心房肽类。

心房肽(Atriopeptins)又称心钠素(Cardionatin)、心耳肽(Auriculin)、心房利钠多肽(Atrial Natriuretic Polypeptide ANP)是以28个氨基酸组成的 α -ANP为代表的——类生物活性多肽,具有强大的利钠、利尿、扩张血管和平滑肌、降低血压、以及抑制醛固酮分泌的作用。现有资料证实^[3]心房肽存在于血液循环中,因而过去认为心脏是单纯的循环器官的看法现在已改变,认为它是同时具有内分泌功能的器官。这项新进展对内

科学、心脏病学、内分泌学、代谢学等学科的基础和临床研究,都具有极其重要的意义。

心房肽的亚细胞水平研究

1956年 Kisch^[4]首先发现豚鼠心房肌细胞中存在着许多致密颗粒,因心室肌细胞中无此种颗粒,故认为这是房、室心肌差异之一。此后在人和大鼠的心房肌中多次观察到这种颗粒,但对其性质和作用有不同的推测。1964年, Jamieson 和 Palade^[5]研究了多种哺乳类动物心房肌内的颗粒,详细描述了形态特点,称为心房特殊颗粒(Specific Atrial Granules)。以后的研究表明心房特殊颗粒广泛地分布在哺乳类和非哺乳脊椎动物(包括爬行类、两栖类、鸟类及圆口类等)的心房肌中。而且某些动物(如鱼)的心室肌中也有此种特殊颗粒。

特殊颗粒一般呈圆形,直径0.1~0.5

μm 。不同种动物的颗粒大小有很大的差异,往往动物个体大特殊颗粒小,而个体较小的,颗粒却较大(表一)。特殊颗粒由厚8nm的膜包裹,经饿酸固定,硝酸铅和醋酸铀染色后,膜局部呈不对称地增厚,电子密度增加呈板状,颗粒内容物为电子密度均匀的细小颗粒。不同的固定液与包埋剂可使颗粒表现不同。有学者用二甲砷酸缓冲液配制的甲醛戊二醛固定液使特殊颗粒间出现差异,据此将颗粒分为A、B、D三类^[6]。A粒电子密度高,直径150~400nm, B粒电子密度低,内容物呈纤维状,直径250~450nm, D粒电子密度最高,直径最小(约100nm),各类型的功能意义尚不清楚。

表(一): 各种动物心房特殊颗粒大小的比较

动物种类	大鼠	小鼠	仓鼠	人	猫	豚鼠	猪	狗	蝙蝠
平均值(μ)	0.42	0.38	0.26	0.25	0.24	0.23	0.22	0.18	0.17
最大径(μ)	0.53	0.45	0.31	0.33	0.28	0.26	0.26	0.22	0.31

特殊颗粒主要集中于心房肌细胞的肌浆中心区,大鼠约78%的颗粒位于以细胞核为中心的10nm区域内,离细胞核越远、颗粒越少。核两端分布可不对称,有时可呈极性分布,一侧肌膜下多而对侧少。然而至今未发现特殊颗粒膜与细胞膜的融合现象,即未见内分泌细胞特有的排出颗粒的现象。以 H^3 -标记的亮氨酸和岩藻糖作电镜放射自显影,发现特殊颗粒是在粗面内质网和高尔基体内形成。特殊颗粒与其他细胞器的关系(如线粒体、溶酶体、肌浆网等)的研究报道少。组织化学研究证明这种特殊颗粒非溶酶体或残余体的群体,特殊颗粒对酸性磷酸酶(溶酶体标志酶)、嗜铬反应(肾上腺髓质细胞特殊反应)和醛诱发光法(儿茶酚胺特异染色法)均呈阴性反应,也不能摄取 H^3 -多巴胺。但特殊颗粒含硫胺基成份,故含有蛋白胨或多肽类物质。

特殊颗粒有种间差异性。免疫组织化学显示许多哺乳类动物的心房肽之间有完全交叉免疫。特殊颗粒的数量在不同种属或同一

动物不同的心房部位有很大的差异。小鼠的心房颗粒远多于家兔、豚鼠和猫。心房内一般是右心房含量为左心房的一倍以上,心耳部含量最高,房间隔最低。

特殊颗粒数量在性别、年龄方面的变化尚无系统研究。现有资料中未见颗粒有性别上的差异。特殊颗粒在新生和幼年动物心房肌内的分布和成年动物类似,但新生动物的颗粒较小,平均直径约为成年动物的 $\frac{1}{3}\sim\frac{1}{2}$,老年动物心房肌内特殊颗粒数量呈减少趋势。人的心脏在胚胎的第7~8周心房肌开始分化时即存在特殊颗粒^[7],此期特殊颗粒是否有内分泌活动尚未被证实,但此种现象在其他内分泌腺中少见。

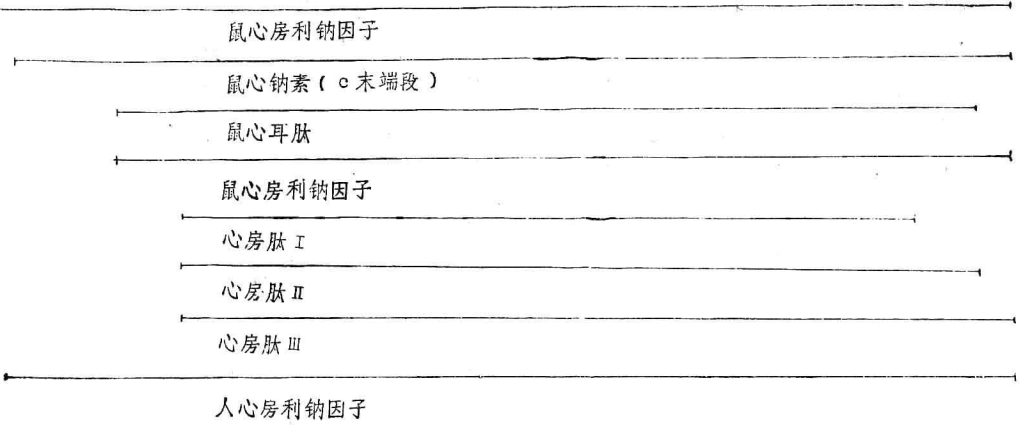
心房肽虽然是先从心脏中发现,但并不局限于心房,在体内许多其他器官如脑、肺、以及肾上腺嗜铬细胞、唾液腺内,均含有心房肽样的免疫活性物质,但其结构和性质是否完全一致,是否是同一多肽族中的一部分,目前还不了解。

心房肽的基因水平的研究和人工合成

1984年以来,许多心房肽类被提纯和测定其氨基酸序列,分析心房肽前体和克隆心房肽cDNA的工作^[8~17]。

目前已知心房肽是一组不同分子量的肽类混合物。从大鼠和人的心房中分离出来的心房肽样物质有10余种,由21个~35个氨基酸组成,其基本结构相似,都有一个由半胱氨酸二硫键组成的环状结构,只是N-端和C-端有区别,以N-端变化较大。不同种类(如人与大鼠)的心房肽的氨基酸组成也大致相似。部份心房肽氨基酸的序列结构见图1。人型心房肽有 α 、 β 、 γ 三种^[14,15], α -人心房肽为28肽,与大鼠28肽的结构仅在第17位上的氨基酸有差别,人为蛋氨酸,大鼠为异亮氨酸。 γ -人心房肽系126肽,是 α -人心房肽的直接前体,其C-端含有 α -人心房肽

亮·丙·甘·脯·精·丝·亮·精·精·丝·丝·半胱·苯丙·甘·甘·精·异·亮·门冬·精·异亮·甘·丙·谷酰·丝·甘·亮·甘·半胱·门酰·丝·苯·精·酪

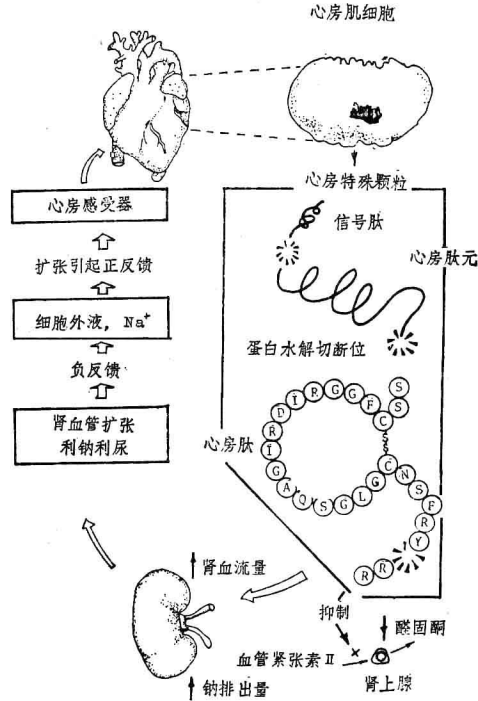


图一、部分大鼠和人心房肽的氨基酸序列和命名

的顺序结构。 β -人心房肽是56肽，为 α -人心房肽的反相二聚体，由两条相互平行、C端和N端相互倒置的 α -人心房肽所组成，两条肽链之间由二双硫键相接。

心房肽的氨基酸序列确定之后，心房肽基因的研究和人工合成工作就迅速地开展起来，并已克隆出多个ANF-cDNA片段，从而确定了心房肽的前体。各个实验室所取得的结果基本上是一致的。心房肽基因克隆的方法大致是先从心房中提出mRNA，根据已知的氨基酸序列，找出其编码核苷酸序列，据此合成寡核苷酸(Oligonucleotide)探针，再以心房mRNA为模板，通过反向转录反应合成心房cDNA，克隆成cDNA库。然后用分子杂交方法，以P-32标记的寡核苷酸探针筛选出ANF-cDNA。目前已确定心房肽的前体^[17](Prenatriodilation)在大鼠是由152个氨基酸组成，在人则是151个氨基酸组成。前体可分为三部分，从第115至151(或152)氨基酸段属于心房肽，具有重要的生物活性。剩下的高分子量部份称心房肽元(Atriopetigen)，其中N段24或25个氨基酸为信号肽，24至115氨基酸段的作用还不完全了解，推测可能含有其他的生物活性成份。

已报道的人工合成心房肽的方法，主要是采用固相合成法和液相合成法。基因生物合成法尚未见完全成功的报道。我国北京医科大学心肺内分泌室^[3]、上海医科大学华山医院内科肾病组^[18]、以及美国、日本、加拿



图二、心房肽的储存、释放和生理效应图解(19)

大等国的科学家均已成功地人工合成 α -人心房肽。 α -人心房肽的固相合成反应在多孔玻璃容器中进行,用氮气流搅拌和助滤,使用 Boctyr(O-Br-Z)酯化的 Merrifield 树脂作为固相载体,合成过程包括洗涤、脱保护、中和、偶合等步骤,现常在 Beckmann 990 B 自动固相合成仪上进行。纯度分析采用电泳,高效液相等法。粗制品可经柱层分析精制。液相合成采用片段组合法,先用逐步合成法分别合成 5 个短肽片段,最后用 DCC 法将各片段组合成 α -人心房肽。

心房肽的生理学研究

一、利钠、利尿和对肾脏的作用(图2)

1976年,Marie等^[20]发现了心房特殊颗粒与体内钠水平有关,若大鼠禁水 5 天,右心房的特殊颗粒亦便明显增加,若禁盐 3 周,右心房的特殊颗粒显著增加,而给以盐负荷或醋酸脱氧皮质酮,则右心房的颗粒便明显减少。1981年,deBold^[21]把大鼠心房组织的粗提物注射入正常大鼠的静脉内,出现强大的利钠和利尿作用,心室组织的提取物则无此种反应。若使用心房特殊颗粒部份制成的提取物,其利钠利尿作用显著高于心房肌中其他部份的提取物,从而证实粗制的心房组织提取物的利钠、利尿效应与特殊颗粒有关。自从取得心房肽纯品和开始人工合成后,对心房肽生理作用的研究就更为系统化。现知心房肽除强大的利钠、利尿作用外,还能增加其他电解质(如 K^+ 、 Ca^{++} 、 Mg^{++} 、 Cl^- 及磷酸盐)的排出。心房肽的利钠、利尿作用出现迅速,注射后 1~2 分钟即见效应,持续时间短,仅半小时左右。心房肽可使尿量和尿钠的排出量分别增加 10~15 倍和 30~40 倍,但至今其强大生理效应的作用机理还不很了解。

一、从犬和大鼠的实验中观察到心房肽

可增加肾的总血流量,并有肾内局部血流量的重分配现象。肾血流量的增加呈剂量依赖性^[22],给麻醉犬经肾动脉注射 α -人心房肽时,小剂量($0.2\mu g/min$)有明显的利钠和利尿效应,但肾血流量无变化,大剂量($1.0\mu g/min$)时肾血流量则明显增加。在清醒犬的实验中^[23]发现各型心房肽的肾血流量作用并不完全相同,心房肽 I 无显著影响,心房肽 II 和心房肽 III 能引起剂量依赖性的肾血流量增加,而对髂动脉、肠系膜动脉和冠状动脉血流量无影响。心房肽还可以降低入球小动脉的阻力,增加出球小动脉的阻力,提高肾小球的滤过压和肾单位的滤过率。也有报道心房肽对肾小球滤过率的作用有剂量依赖性。但现有资料还不能证实心房肽能抑制肾小管对钠的再吸收从而增加肾脏对钠的排出。

二、心房肽与肾素-血管紧张素-醛固酮系统有关^[24~26]。心房提取物可以抑制体外培养的肾上腺皮质球状带细胞分泌醛固酮,并能部分地抑制 ACTH 和血管紧张素 II 对球状带细胞的刺激作用。合成的心房肽还可以抑制 K^+ 、cAMP、前列腺素 B 等刺激醛固酮分泌的作用和抑制肾上腺皮质分泌糖皮质激素的作用,只是对后者的抑制作用较弱,心房肽对醛固酮的影响可能与时间因素有关,当一次给大鼠注入 $10\mu g$ 心房肽后,血浆肾素和醛固酮明显降低,但 20 分钟后血浆肾素和醛固酮水平反而明显高于正常。

三、心房肽影响抗利尿激素对水的调节作用^[27]。当失血和缺水引起抗利尿激素的血浓度增加时,心房肽 III 可抑制这一反应,而且抗利尿激素释放的抑制与心房肽 III 的剂量相关,在脑室内注射心房肽也可降低抗利尿激素的血浓度,故推测心房肽的作用与中枢有关。但心房肽也可以直接抑制抗利尿激素的抗利尿作用。

四、心房肽的利钠和利尿作用与前列腺素无关^[28]。使用抑制前列腺素合成的药物后,心房肽经肾脏的利钠和利尿作用不受影

响。

二、降压效应和对心血管系统的作用

心房肽有舒张血管和降低血压的生理效应。

用离体的兔主动脉条实验^[29],心房肽可抑制去甲肾上腺素、血管紧张素和钾离子所致的收缩反应。心房肽对不同部位的血管效应不同,对主动脉、颈动脉作用明显,对小动脉和静脉作用减弱;也有认为只能舒张肾血管,不能舒张冠状动脉、肠系膜动脉和髂动脉。心房肽可增加心肌营养血流量(⁸⁶Rb法),并具有剂量-效应关系^[31]。

心房肽舒张血管的作用不是通过受体的竞争,也不依赖血管内皮细胞的存在。作用于肾上腺素能或胆碱能受体的药物和影响前列腺素代谢的药物都不能阻断心房肽的扩张血管效应。有认为心房肽对血管的作用可能与钙离子内流有关^[30],心房肽抑制去甲肾上腺素、组织胺、咖啡因等物质释放细胞内钙离子的作用,从而阻断了缩血管作用。以巴比妥麻醉犬后,心房肽能舒张肾动脉以外的其他动脉,推测可能是巴比妥对血管的直接作用。

心房肽对麻醉状态下的各种动物都有降压作用,最大降压值可达30mmHg,持续1小时,降压时心率可不变或减慢,但正常清醒动物的降压效应却不明显。给自发性高血压大鼠静脉注射心房肽,可引起血压降低、尿钠排出增加,且具有剂量-效应关系。

心房肽的血管效应可能通过神经反射引起,也可能与多巴胺系统有关。实验证实心房肽的降压舒血管效应在切除窦神经和迷走神经后有明显变化,给以多巴胺-2受体阻断剂SCH23990可对抗心房肽的作用,而多巴胺-1受体阻断剂R-Salpirile却无此作用。

三、心房肽的释放、降解和受体

心房肽以何种方式自心房肌细胞特殊颗粒中释放出来,进入血循环成为循环激素,尚待阐明。解剖学资料提示,含特殊颗粒的心房肌细胞的血管供应和神经支配与其他的心房肌细胞相同,均受胆碱能神经和肾上腺素能神经的支配,肌层的毛细血管也呈连续性,未见一般内分泌腺常有的血窦和有孔型毛细血管。Sagnella综述文献资料,提出心房肽的释放和作用的假设^[1],认为细胞外液容量的增加是心房肽释入血循环的诱因。现知急性扩容或牵拉左心房均可促使心房肽的释放,使血中浓度增加2~6倍。释放的量与右房压相关,如静脉注射生理盐水2ml入麻醉大鼠,血浆中心房肽物质增加2~3倍,若注入8ml,可增至6倍。切除双侧迷走神经或阻断交感神经均不影响此种反应,故可以认为是心房内压力变化时对心房肌的直接作用。实验证实^[31]乙酰胆碱、肾上腺素和促利尿激素均可促进心房肽的释放,而且阿托品可以阻断乙酰胆碱的促放效应,酚妥拉明可以阻断肾上腺素的促放效应,由于乙酰胆碱、肾上腺素、促利尿激素均可激活多磷酸肌醇系统(Polyphosphoinositol system),使细胞内三磷酸肌醇增多,故推测三磷酸肌醇是心房肌细胞释放心房肽的“刺激-分泌偶联反应”中的第二信使。

心房肽的降解极快^[32],以¹²⁵I标记的心房肽Ⅲ测定大鼠的体内生物半衰期仅150秒。在肾、肝中降解速度最快,心、肺中次之。肽酶抑制剂Bestatin或SQ20881都可抑制心房肽在肾脏中的降解。

以¹²⁵I标记的心房肽作组织结合试验^[33],发现肾、肾上腺、血管壁、脑、脑下垂体、肺、肝、肠等组织有特异的心房肽受体。肾脏的心房肽受体以外皮质和髓质的肾乳头区分布较多,外皮质区中主要位于肾小球、肾

小管上皮细胞和血管平滑肌细胞。肾上腺中,球状带最多,束状带和网状带次之,髓质部位缺乏。心内膜上皮细胞有心房肽受体,心肌细胞则无。实验提示^[34]¹²⁵I-心房肽和受体的结合有高、低亲和力两种方式,高亲和力受体PK值为10.2,受体密度为1.3Pmo/mg蛋白;低亲和力受体PK值为8.2,受体密度为0.4Pmol/mg蛋白。 Na^+ 、 K^+ 、 Mg^{++} 、 Ca^{++} 等阳离子都能促进¹²⁵I-心房肽与受体的结合。心房肽与受体的结合是可逆的,结合半衰期为15分钟,分离半衰期为140分钟。血管平滑肌和肾小管细胞培养发现每个平滑肌细胞上约有25,000~35,000个心房肽特异性结合点。心房肽与受体结合后,激活细胞膜的颗粒性鸟苷酸环化酶,使靶细胞内cGMP量增加数倍至数百倍,而对可溶性鸟苷酸环化酶和腺苷酸环化酶无明显作用,由于心房肽的作用与cGMP量呈负相关,故许多作者认为cGMP可作为心房肽作用的一项指标。

心房肽的临床研究

根据基础研究结果,已开始了心房肽临床方面的研究工作,进展很快。现有资料包括放射免疫体外测定法测定心房肽在正常健康人和某些疾病(如原发性高血压、心功能不全)患者血循环中的含量,以及临床治疗高血压等心脏病患者。关于心房肽临床前药理的研究工作,尤其是药物的安全评价,资料很少。

用放射免疫体外测定法测得我国正常健康人心房肽Ⅲ的血浆浓度分别是 $28.8 \pm 0.3 \text{ pmol/L}^{[31]}$, $352.4 \pm 46.2 \text{ pg/ml}^{[36]}$ 和 $508 \pm 62 \text{ pg/ml}^{[35]}$,可能由于采样的原因,各组间差异较大。性别、年龄未见统计学上的差异。高血压病患者血浆心房肽水平明显低于正常,其降低程度与高血压病严重程度密切相关。心功能不全患者的心房肽血浆浓度也明

显低于正常,全心衰竭者低于单侧心室衰竭者。心功能越差,心房肽含量越少。各病种的含量也不同,以风心病组最低,其次为肺心病,冠心病最高。各组血浆心房肽含量见表(二)。

表二、心房肽的血浆含量

	例数	均值±标准误	文献
正常健康人	6	$28.8 \pm 0.3 \text{ pmol/l}$	3
	25	$352.4 \pm 46.2 \text{ pg/ml}$	36
	26	$508 \pm 62 \text{ pg/ml}$	35
高血压组	29	$100.4 \pm 20.8 \text{ pg/mL}$	36
心功能不全组	16	$104 \pm 28 \text{ pg/ml}$	35

心房肽已应用于人体^[37]。给健康受试者注射50~100 μg 心房肽,可使尿量、尿钠增加3~5倍,并可使血压明显降低。北京医科大学心肺内分泌研究室给3例正常志愿受试者静脉滴注300 μg 心房肽,一小时内尿量、尿钠排泄增加7~23倍,并有降压作用。给一例高血压心脏病患者试用心房肽,取得了临床疗效,静脉滴注400 μg 心房肽后,尿量增加,血压下降,肝肿大减轻,静脉压降低,肺湿罗音减少,肺水指数和心输出量增加,自觉症状改善,无任何副作用。

心脏内分泌功能的发现是近年来医学和生理学上极其重大的进展,它改变了几百年来的传统观念——“心脏是推动血液流动的动力器官”,为医学、生物学的研究开辟了一个新的研究领域。近年来这一领域的工作十分活跃,发表了不少有价值的著作。我国学者在这方面也作了大量工作,在首届全国心肺内分泌学术会议(1985·10 石家庄)上作了交流。对心房肽的研究方兴未艾,而心脏其他的生物活性物质如心舒血管素、抗心律失常肽、内洋地黄素等又相继发现,心脏内分泌功能的奥秘必将在各国学者的努力下揭开新的一页。

参考文献

- [1] Sagnella GA et al: Nature 309:666, 1984

- [2] Milkins MR: Trends Pharmacol Sci 6:286, 1985
- [3] 汤健等: 中华内科杂志, 23: 721, 1984
- [4] Kisch B: Exp Med Surg 14:99, 1956
- [5] Jamieson JD et al: J Cell Biol 23:151, 1964
- [6] Berger JM et al: Anat Rec 166:278, 1970
- [7] Obrucnik M et al: Folia Morphol 26:178, 1978
- [8] Seidah NG et al: Proc Natl Acad Sci USA 81:2640, 1984
- [9] Flynn TG et al: Biochem Biophys Res Commun 117:859, 1983
- [10] Atlas SA et al: Nature 309:717, 1984
- [11] Misono KS et al: Biochem Biophys Res Commun 119:524, 1984
- [12] Currie MG et al: Science 223:67, 1984
- [13] Geller DM et al: Biochem Biophys Res Commun 120:333, 1984
- [14] Kangawa K et al: Biochem Biophys Res Commun 118:131, 1984
- [15] Oikawa S et al: Nature 309:724, 1984
- [16] Yamanaka M et al: Nature 309:719, 1984
- [17] Maki M et al: Nature 309:722, 1984
- [18] 文汇报, 1985年12月4日
- [19] Needleman P et al: Trends Pharmacol Sci 5:506, 1984
- [20] Marie JD et al: Pathol Biol 24:549, 1976
- [21] de Bold AJ et al: Life Sci 28:89, 1981
- [22] Yukimura T et al: Eur J Pharmacol 103: 363, 1984
- [23] Hintze TH et al: Am J Physiol 248: H587, 1985
- [24] Atarashi K et al: Science 224: 992, 1984
- [25] Goodfriend TL et al: Life Sci 35:1675, 1984
- [26] DeLean A et al: Endocrinology 115: 1636, 1984
- [27] Samson WK: Neuroendocrinology 40:277, 1985
- [28] Keeler R: Can J physiol Pharmacol 60: 1078, 1982
- [29] Currie MG et al: Science 221:71, 1983
- [30] Camargo MJF et al: Am J Physiol 246: F447, 1984
- [31] Sonnenberg H et al: Biochem Biophys Res Commun 124:443, 1984
- [32] 汤健等: 北京医学院学报16: 198, 1984
- [33] Murphy KMM et al: Eur J Pharmacol 111:291, 1985
- [34] DeLéan A et al: Life Sci 35: 2311, 1984
- [35] 余霞君等: 中华内科杂志 24: 530, 1985
- [36] 李清朗等: 中华心血管病杂志 13: 199, 1985
- [37] 中国医学论坛报1985年10月25日
- [38] 全国首届心肺内分泌学术会议资料 (1985年10月, 内部资料)