

长沙市第一医院

THE FIRST HOSPITAL OF CHANGSHA



科技集锦

KEJIIJIN



长沙市第一医院

THE FIRST HOSPITAL OF CHANGSHA

科技集锦

二〇〇五年七月

《科技集锦》编委会

主 编:张映红 常力田

副 主 编:罗 恒 何 平

责任编辑:黄超全

编 委:柏应明 黎仁华 范先成 张剑祥

胡 瑛 谭力强 张智博 张宪南

周晓琳 杨苏安 刘 丽 张 英

邓玉琪 黄征宇 秦惠辉

秘 书:冯 旭

前 言

长沙市第一医院始建于一九二〇年,迄今已演绎了八十五秩春秋。历经八十五年的风雨沧桑,已发展成为一所集医疗、教学、科研于一体的大型三级综合医院。

今值医院建院八十五周年的喜庆时刻,我们出刊此册“科技集锦”,以献给医院八十五周年庆典。也旨在报道我院近年的科技成果,搭建一个学术交流与互动的平台,希望鼓舞我院广大医护人员在完成繁忙医疗工作的同时,在科研教学领域,创造更多的科技成果,为全面提升我院的综合实力贡献自己的聪明才智。同时,借此机会感谢多年来关心、指导和帮助我院医疗、科研和教学工作的各级领导和专家。

我们高兴的看到,近年来,我院在科技工作中取得令人瞩目的成绩,科技成果、论文发表、新技术新业务的开展一直走在市级医院前列。近十年,医院在国内外公开杂志发表论文 600 余篇,其中 9 篇发表于中华系列杂志。5 篇被评为湖南省自然科学优秀学术论文,109 篇评为长沙市自然科学优秀学术论文,其中一等奖 10 篇,二等奖 34 篇,三等奖 65 篇。科研获奖 42 项,其中湖南省科技进步奖 1 项,湖南医学科技奖 5 项,长沙市科学技术进步奖 11 项,长沙市医药卫生科技进步奖 25 项。申报专利 3 项,其中 2 项获湖南省优秀专利。承担科研课题 42 项,通过科研成果鉴定 21 项,均达到国内先进水平。著书 28 册,其中主编 2 册,副主编 5 册。开展新技术新业务数十项,十余项填补市级医院空白,三项填补省内空白,近十项达国内先进水平。

本刊汇集了我院公开发表论文中的 376 篇,其中全文刊登 36 篇,摘要 40 篇,列题 270 篇,以及近年来获得的科研成果奖项、课题、专利及著作。因时间较仓促,部分论文未能录入,编辑中可能存在疏漏和误差,敬请谅解。

院长:



目 录

全文

思想政治工作的说服力从何而来·····	常力田(1)
急性脑血管病患者协同刺激分子表达的研究·····	张智博(3)
心力衰竭患者肿瘤坏死因子- α 和白细胞介素-6的变化及氯沙坦的影响·····	傅 广(8)
反相高效液相色谱法测定头孢唑肟钠的含量·····	易爱纯(11)
老年急性心肌梗死患者肿瘤坏死因子- α 和白细胞介素-10的变化及辛伐他汀的干预作用·····	傅 广(13)
湖南省境内人类 T 淋巴细胞白血病病毒抗体普查·····	张 莉(17)
湖南省境内老年人群 T 淋巴细胞白血病病毒抗体普查分析·····	罗艳奇(19)
脑卒中患者血浆白细胞介素 13 水平的动态变化·····	唐红宇(21)
外科治疗 65 岁以上老年中晚期食管癌 124 例·····	喻驰龙(24)
药品市场无序竞争源头治理及对策·····	柏应明(26)
全肺切除 82 例报告·····	喻驰龙(29)
Mutations in parkin gene in patients with familial Parkinson's diseases·····	Si - Xin Liu(31)
52 例动脉导管未闭加卷筒垫结扎的体会·····	喻驰龙(34)
UV 法测定奥硝唑分散片的含量·····	陈蒂芳(36)
胃大部切除术后食管中上段癌的外科治疗·····	喻驰龙(38)
深低温低流量体外循环临床应用 15 例体会·····	喻驰龙(40)
尿激酶应用于重度脑室内出血微创治疗的临床实验研究·····	王昌适(42)
健康教育与多种训练方法在脑梗死尿失禁病人中的应用评价·····	彭 琳(47)
硝酸异山梨酯用于术中高血压治疗的观察·····	邓玉琪(49)
大剂量 ϵ -氨基己酸减少体外循环术后失血的临床观察·····	彭清雄(51)
硬膜外泵注罗比卡因-芬太尼和吸入氧化亚氮无痛分娩的临床对比研究·····	邓玉琪(53)
周围型非小细胞肺癌 CT 征象与增殖细胞核抗原表达的相关性研究·····	周晓琳(56)
姜黄素对大鼠糖尿病肾的实验研究·····	黄映红(61)
血浆同型半胱氨酸水平与冠状动脉病变相关性分析·····	黄征宇(65)
氨氯地平与培哚普利对老年高血压病血压及血小板聚集功能的影响·····	吕爱莲(67)
协同刺激分子 CD28/CD28/CTLA-4, B7 在实验性变态反应性神经炎发病中的动态变化·····	欧阳俊(70)
单、双侧脑室引流治疗重度脑室出血的对比研究·····	段继新(73)
简易脑立体定向装置的研制及临床应用·····	王昌适(76)
126 例老年人室性早搏的护理·····	魏善美(80)
脉络宁注射液对老年慢性肾衰竭患者血液流变性及肾功能影响的观察·····	陈远美(82)
老年退行性心瓣膜病 26 例临床分析·····	戴月梅(84)
湖南省会自然人群幽门螺杆菌感染的流行病学调查·····	刘 丽(87)
高分辨率 CT 对周围型肺腺癌的诊断价值·····	周晓琳(89)
肺内空洞性病变的 X 线影像分析·····	谭力强(91)
改良鼻饲法对延髓麻痹患者并发症影响的观察·····	彭立明(93)
特发性震颤的临床特点·····	柳四新(95)



摘要

家族性帕金森病患者 parkin 基因缺失突变的初步研究	柳四新(98)
右旋糖酐 40 不良反应 695 例分析	易爱纯(98)
Bobath 方案在偏瘫康复护理中应用初探	彭琳(98)
13 例老年病人自杀心理分析及护理	彭琳(98)
小儿癫痫 50 例临床分析	赵瑞芳(99)
惊厥与儿童感觉统合失调关系的初步探讨	黄超全(99)
妥布霉素滴眼液的比色分析法	易爱纯(99)
老年糖尿病患者颈动脉硬化与血清载脂蛋白对比研究	张英(100)
12 例巨型大疱致严重呼吸困难治疗体会	娄燕林(100)
反相高效液相色谱法对蛇床子中蛇床子素含量的测定	刘锋(100)
糖尿病人小切口非超声乳化白内障手术疗效观察	瞿文芳(101)
爆震性聋 12 例	何平(101)
原发性小肠肿瘤 28 例报告	周厚吾(101)
冠状动脉搭桥术对心绞痛患者 QT 离散度的影响	石顺华(102)
厄贝沙坦对肝硬化门静脉血流动力学的影响	黄萍(102)
1,25-二羟维生素 D ₃ 诱导人成骨样细胞模型基质金属蛋白酶-1 表达	邵挥戈(102)
湖南省恶性淋巴瘤、白血病流行病学调查	张莉(103)
小儿体外循环前应用两种比例的糖与胰岛素 GIK 液血糖的变化	邓玉琪(103)
百力特在鼻内窥镜鼻窦手术后的应用观察	张亚铭(103)
各类严重食管损伤 17 例报告	喻驰龙(104)
胃嗜酸性肉芽肿 21 例报告	郇俊(104)
经颅多普勒与颅内压增高的关系	谢宏(104)
健康教育在老年性白内障超声乳化治疗中的作用	李燕(104)
慢性支气管炎急性发作速尿雾化吸入的疗效观察	彭立明(105)
长沙市城区 6~7 岁儿童感觉统合失调的分析	王香云(105)
妥布霉素滴眼液治疗外眼细菌性炎症的临床观察	王宇(105)
159 例药源性死亡病例分析	陈蒂芳(106)
用正交试验法对银杏舒通口服液醇提取工艺的探讨	袁铁流(106)
益肾补骨口服液治疗蛋白尿的临床观察	张剑祥(106)
手术病人的心理护理及护理道德	冯宁嘉(106)
肺癌 110 例误诊原因分析及防止探讨	娄燕林(107)
糖尿病肾病降糖、降压药物的合理选择	戴月梅(107)
肾结石并发肾肿瘤 6 例报告	汪志民(107)
帕金森病的分子遗传学研究进展	柳四新(107)
原发性震颤伴发帕金森病五例	柳四新(108)
老年腰椎间盘突出症手术疗效分析	石浪滔(108)
终末节椎间盘经皮髓核摘除术的骨性阻碍	李聪(109)
重症急性胰腺手术前后的护理体会	冯旭(109)
乳房再造术的护理	冯旭(109)

列题	(110)
科研项目	(124)
科研获奖	(127)
著 作	(130)

思想政治工作的说服力从何而来

党委书记 常力田

“加强有说服力的思想政治工作”，这是江泽民同志在去年“七一”重要讲话中提出的一个重要观点，为我们进一步加强新时期思想政治工作指明了前进的方向。本文就“思想政治工作的说服力从何而来”谈一点粗浅的体会。

一、思想政治工作的说服力来自理论创新

时代在进步，社会在发展，人们的思想也在变化。思想政治工作是说理的工作，而理论的说服力来自理论的实践性。科学的理论价值在于指导实践，理论只有联系实际，正确回答和指导解决实际问题，才能发挥自己的威力和真正掌握群众。

马克思说过：“理论只要说服人，就能掌握群众；而理论只要彻底，就能说服人。所谓彻底，就是抓住事物的根本。”这里所说的“事物的根本”在于理论与实践的紧密结合。实践性是马克思主义的显著特点，一切以时间、地点、条件为转移，与时俱进是马克思主义最鲜明的理论品质。如果无视客观世界的变化和发展，无视新的形势、新的情况、新的实际、新的回答，那样的理论必然远离现实，远离人民群众关注的问题，就会把生机勃勃的马克思主义科学精神变成僵死的条条框框，变成空洞乏味的抽象说教，不但不会增强思想政治工作的说服力，反而会泯灭马克思主义的战斗力和生命力。

毛泽东思想，邓小平理论是马克思主义和中国革命、改革建设相结合的产物，以其强大的生命力、战斗力回答和解决了中国革命和建设的一系列重大问题。江泽民同志“三个代表”的重要思想，也是马克思主义与中国改革建设相结合的理论创新成果。面向实现中华民族伟大复兴的新世纪，我们只有永不停步，实事求是，勇于探索，敢讲新话，坚持理论创新，马克思主义理论才能进一步增强说服力、战斗力，永远成为推动社会主义事业胜利前进的思想武器。

理论创新还要求思想政治工作者必须努力学习，不断提高自己的工作能力和水平。当今时代，

科技日新月异，新学科、新知识层出不穷，同时广大职工群众的科学文化水平、思想道德素质、分析认识问题的能力也不断提高，思想政治工作者如不努力学习马列主义、毛泽东思想和邓小平理论，不了解历史，科学文化知识浅薄，思想政治水平、精神境界、领导能力不高，“以其昏昏，使人昭昭”，就无法工作。政治上的清醒来源于理论上的坚定，思想政治工作者特别要学好马克思主义的基本理论，不断提高自己的思想理论水平，学会用马克思主义的立场、观点、方法来分析现实中存在的突出问题。只有这样，才有能力去教育人、引导人，增强说服力，才有真本事。

二、思想政治工作的说服力来自工作的针对性

一切从实际出发，加强思想政治工作的针对性，是增强其说服力的一个重要原则。所谓“针对性”，就是要充分考虑到实际情况的变化和不同对象的特点，找准思想政治工作的切入点。

我们刚刚跨入 21 世纪，正处在改革的攻坚阶段和发展的关键时期，当今的国际环境和国际政治斗争也给我们带来了一系列重大影响。在改革开放和发展社会主义市场经济的进程中，我国的经济成分和经济利益、社会生活方式、社会结构形式、人们的就业岗位和就业方式出现了多样化的新情况。随着国际经济的激烈竞争，高新技术的迅猛发展，各种思想文化的互相渗透，人们的思想观念呈现出前所未有的新变化。这一系列新情况、新变化，给新时期思想政治工作提出了许多亟待回答的重大理论问题和实际问题。比如、东欧剧变，前苏联解体，国际社会主义运动暂时处于低潮，这是不是社会主义的“失败”？我国社会生活中的腐败现象是马克思主义、社会主义的产物吗？我国改革中出现的分配不公、差距拉大是邓小平理论的使然吗？面对诸如此类的问题，如果我们仍以一些陈腐的观念和已过时的办法、经验去做群众的思想政治工作，以不变应万变，就不可能使思想政治工作为促进改

革、发展和稳定中发挥其应有的作用。

加强思想政治工作的针对性,就要从广大干部群众的思想实际出发,抓住热点、难点问题,把解决思想问题同解决实际问题结合起来。思想政治工作是做人的工作,应该牢固树立“以人为本”的观念。从对人的关心、关怀入手,有针对性地开展工作。脱离人民群众的实际需要,思想政治工作就会成为空洞无物的自言自语。在现实生活中,群众的思想问题大部分是随着改革的不断深化、利益格局的调整而产生的。思想问题与物质利益紧密相连,解决这些问题,大道理固然要讲清楚,更重要的是必须同解决实际问题结合起来,为群众办好事,办实事。通过办好事,办实事来体现党的宗旨,体现党的政策,使人民群众亲身感受党的温暖。在社会主义市场经济条件下,在各种经济成分共存,各种分配方式同在的今天,光靠思想政治工作显然不能解决所有问题,还必须通过解决物质利益问题来推进思想政治工作。因此,新时期思想政治工作新的动力机制应该是物质、精神双驱动模式。

加强思想政治工作的针对性,还要注意区分不同层次,把先进性要求同广泛性要求结合起来。思想政治工作要具体化,对象不同、群体不同,层次不同,方法也应当有所不同。在现阶段,由于人们的经济地位、所处环境、文化程度以及主观努力的程度不同,思想觉悟的高低也就不同,对道德、理想的追求也不一样,存在着先进、落后、中间状态的差别。思想政治工作不能不分对象和情况“一刀切”、“一风吹”、“一锅煮”,而要注意针对不同群体,不同层次的不同特点,针对不同的思想问题,“一把钥匙开一把锁”,因人施教,对症下药。比如,因贫富差距拉大而怀疑社会主义制度的优越性;因职工下岗而怀疑工人阶级的主人翁地位;因某些社会丑恶现象而怀疑对外开放政策;因党内存在一些腐败现象而怀疑党的领导,等等,对职工群众思想上存在的这些困惑,我们必须从理论与实践,历史与现实的结合上作出科学的、有说服力的解释和说明。

三、思想政治工作的说服力来自党员干部知和行的统一

思想政治工作的说服力,既要靠真理的力量,又要靠人格的力量。理论的说服力来自党员干部知与行的统一。我们的党是马克思主义的政党,我们党的干部应该是马克思主义理论培育起来的干部。人民群众对马克思主义的认识和接受,在很大程度上受党员干部行为的影响。党员干部要坚持身教重于言教的原则,要求别人做的自己首先做到,要求别人不做的自己坚决不做,特别要在公与私,廉与贪,义与利,情与法等方面作出表率,在“立言”与“立行”上下功夫,自觉接受党和人民的监督。一个党员干部的优良作风和模范行为,就是一部活的马克思主义教科书,能够感染和打动千千万万的人。只要我们党员干部象焦裕禄、孔繁森、郑培民等先进典型那样,处处以身作则,说的和做的一个样,思想政治工作就能产生巨大的感染力和说服力。

各级领导干部处于掌握和影响全局的地位,我们对党的路线、方针和政策采取什么态度,怎样使用和管理干部,对群众的希望、要求和疾苦抱什么态度,往往就成了整个单位或系统思想政治工作中最重要,最实际,最引人注目的内容,对群众的积极性创造性以至情绪、信心,具有直接的、深刻的影响。因此,能不能“以身作则”也就成为思想政治工作有不有说服力的重要内容。在我们上级做下级的工作,或群众之间互相做工作的时候,却很少想到对领导干部也要做思想工作。“政治路线确定之后,干部就是决定的因素”。一个单位或系统;如果领导干部能够廉政、勤政,能够发扬民主,科学决策,那么群众的聪明才智和力量就能充分发挥出来,各项工作就上得快。反之,如果领导干部思想僵化或半僵化,精神不振,或腐败之风盛行,那里的工作必然没有生气,群众的改革热情就会受到压抑。

我们党有着几十年的丰富的思想政治工作经验,国外也有许多先进的经验和合理的东西值得借鉴,基于这两点,大力加强和改进思想政治工作,着力提高思想政治工作的说服力,战斗力和生命力,思想政治工作无疑会有更高的效率和更充分显示出它的威力!

(本文获 20002 年长沙市卫生系统政研会年会论文一等奖,获 2003 年省卫生系统政研会年会论文二等奖。)

急性脑血管病患者协同刺激分子表达的研究

张智博 王爱民 肖波 杨欢 黄赣湘

张映红 欧阳俊 唐红宇 柳四新

【摘要】 目的 探讨急性脑血管病患者血液中协同刺激分子白细胞分化抗原簇 80(cluster of differentiation80, CD80, B7-1)、白细胞分化抗原簇 86(cluster of differentiation86, CD86, B7-2)、白细胞分化抗原簇 28(cluster of differentiation28, CD28)、细胞毒性 T 淋巴细胞抗原-4(cytotoxic T lymphocyte antigen-4, CTLA-4)蛋白的表达和 B7-1、B7-2 信使核糖核酸(messenger ribonucleic acid, mRNA)的表达及其与急性脑血管病病损的关系。**方法** 应用分子生物学技术,检测急性期脑梗死(26 例)、脑出血患者(26 例)和年龄匹配的 26 名健康对照组外周血淋巴细胞 B7-1、B7-2、CD28 和 CTLA-4 蛋白的表达和外周血淋巴细胞 B7-1、B7-2 mRNA 的表达,各病例均经头部 CT 或 MRI 检查并计算病灶体积,采用改良爱丁堡+斯堪的那维亚评分标准(SSS)对临床神经功能缺损程度进行评分,分析其相互关系。**结果** 外周血淋巴细胞 B7-1、CD28 和 CTLA-4 蛋白的表达,脑梗死组高于脑出血组,两组均高于健康对照组;外周血淋巴细胞 B7-2 蛋白的表达,三组间无显著性差异;健康对照组外周血淋巴细胞未检测到 CTLA-4 蛋白的表达;外周血淋巴细胞 B7-1mRNA 的表达,脑梗死组高于脑出血组,两组均高于健康对照;外周血淋巴细胞 B7-2mRNA 的表达,三组间无显著性差异;脑梗死组 B7-1 及 CD28 与 SSS 呈正相关;脑出血组协同刺激分子的表达以及病灶的大小与 SSS 无相关性;脑梗死组病灶的大小与 SSS 呈正相关。**结论** 协同刺激分子 B7-1、CD28 和 CTLA-4 在急性脑血管病的病理机制中起着重要作用。

【关键词】 脑血管意外;抗原,CD80;抗原,CD28;抗原,分化;RNA,信使

A research on expression of costimulating moleculars in blood of acute cerebrovascular disease ZHANG Zhibo, WANG Aimin, XIAO Bo, et al. Department of Neurology, the First Hospital of Changsha, Hunan 410005, China

【Abstract】 Objective To explore the relationship between the expression of costimulating moleculars, cluster of differentiation 80(Cd80, B7-1), cluster of differentiation 86(CD86, B7-2), cluster of differentiation 28(CD28), cytotoxic T lymphocyte antigen-4(CTLA-4), B7-1 messenger ribonucleic acid(mRNA), B7-2mRNA, and extend of injury in acute cerebrovascular patients. **Methods** Using molbiology and gene technology, measured the levels of the expressed B7-1, B7-2, CD28, CTLA-4, and B7-1 mRNA, B7-2 mRNA, B7-2 mRNA in lymphocytes in periphery blood from 26 acute cerebral infarction, 26 cerebral hemorrhage and 26 age-matched healthy control subjects, each case was determined by CT scans or MRI and was measured of the volume of the focus. Analyzed the correlation between the expression of costimulating moleculars and the extent of the clinical neurological deficits which was accordingly estimated revised Scandinavian Stroke Scale (SSS). **Results** The level of expressed B7-1, CD28, CTLA-4 in lymphocytes in cerebral infarction were higher than those in cerebral hemorrhage patients. Both of the two groups were elevated over the control group. But there was no significant difference of B7-2 among the three groups. No CTLA-4 was detected in normal controls. The levels of B7-1mRNA in cerebral infarction were increased markedly over those in cerebral hemorrhage. All of them were higher than normal group. No group was significantly different from others in the expression of B7-1mRNA. There were positive correlations between the expression of B7-1, CD28 in cerebral infarction patients and SSS. Both costimulating moleculars and the volume of the focus in cerebral hemorrhage of no relationship with SSS. But there were positive correlations between the volume of the focus in cerebral infarction patients and SSS. **Conclusions** Costimulating moleculars play important roles in the pathological mechanism of acute cerebrovascular disease. Aiming at costimulating moleculars, holding the activating of the inflammatory cells may provide a new way for the treatment of acute cerebrovascular disease, especially for cerebral infarction. **【Key words】** Cerebrovascular accident; Antigens, CD80; Antigens, CD28; Antigens, differentiation; RNA, messenger

在急性脑血管病的病理损伤过程中,伴有细胞因子过量产生和细胞粘附分子的表达增强,并出现以炎性细胞浸润为主的急性炎症性病理反应。白细胞分化抗原簇 28(cluster of differentiation28, CD28)、细胞毒性 T 淋巴细胞抗原-4(cytotoxic T lymphocyte

antigen-4, CTLA-4)、白细胞分化抗原簇 80(cluster of differentiation80, CD80, B7-1)、白细胞分化抗原簇 86(cluster of differentiation86, CD86, B7-2)在机体受到抗原刺激后的 T 细胞增殖、分化为效应细胞的过程中起主导作用,探讨急性脑血管病患者血中协同刺

激分子的表达,对减轻急性脑血管病的后遗症有着指导意义。为此,我们对急性期脑梗死患者和急性期脑出血患者以及年龄匹配的健康对照者外周血中 CD28、CTLA-4、B7-1 mRNA、B7-2 mRNA 和蛋白的表达进行了研究,现报道如下。

1 资料和方法

一、资料

1999年3-12月我院住院的、发病5d之内的脑梗死与脑出血住院患者各26例,均符合全国第四届脑血管病会议修订的诊断标准^[1]。急性脑梗死组:男15例,女11例,平均年龄61(43-85)岁。伴高血压20例,高血脂17例,糖尿病6例。急性脑出血组:男16例,女10例,平均年龄59(40-82)岁。伴高血压19例,高血脂19例,糖尿病5例。均经头部CT或MRI确诊并计算病灶体积,均除外心源性栓塞、动脉炎、严重感染、肿瘤及自身免疫性疾病,采用改良爱丁堡+斯堪的那维亚评分标准(SSS)对临床神经功能缺损程度进行评分。正常对照组:选择年龄匹配、同期来院体检的无明显心、脑、肝、肾及内分泌疾病的健康人,男13名,女13名,平均年龄60(46-79)岁。所有受试者近2周内均未服用影响免疫功能的药物。

二、研究方法

1. 主要试剂:小鼠抗人 CD28、CTLA-4、B7-1 和 B7-2 单抗(美国 Pharmingen 公司),液体 BCIP/NBT 酶底物显色试剂盒、正常山羊血清(福州迈新生物技术开发公司),TRIzol 试剂盒(美国 Gibco BRL 公司),焦碳酸二异酯(美国 Serra 公司),逆转录试剂盒、PCR Marker(美国 Promega 公司),生物素化的抗小鼠 IgG 抗体、亲和素-碱性磷酸酶复合物、10×PCR buffer、10mmol/L dNTPs 及 Taq 酶(华美生物工程公司),B7-1、B7-2 引物及 β-actin 引物(中科院上海细胞生物研究所),淋巴细胞分离液(上海试剂二厂)。

2. 血标本的采集:受试者禁食 12h 后,于次日清晨 7-8 时抽取肘静脉血 10ml,取 5ml 全血加入未用 RNA 酶处理过的抗凝管(含 0.3ml 浓度为 129mmol/L 的枸橼酸钠),用于抽提 RNA;剩下的 5ml 血液置抗凝管后常规方法分离淋巴细胞,调整细胞浓度为 1×10^6 /ml 细胞悬液,涂片,丙酮固定保

存于 -40℃ 冰箱待用,最后成批测定 CD28、CTLA-4、B7-1 和 B7-2 的含量。

3. 采用间接酶免疫法^[2]检测淋巴细胞 B7-1、B7-2、CD28 和 CTLA-4 蛋白的表达:(1)取丙酮固定切片,PBS 洗 5min × 3 次,37℃ 湿盒中,正常山羊血清封闭 20min,倒去血清,分别加小鼠抗人的 B7-1、B7-2、CD28 和 CTLA-4 单克隆抗体(一抗)40μl(0.5g/ml, 1:100),37℃ 湿盒孵育 50min 后,置 4℃ 冰箱过夜;(2)PBS 洗 5min × 3 次,加生物素标记的绵羊抗小鼠 IgG(二抗)(1:100)40μl,37℃ 湿盒孵育 40min。(3)PBS 洗 5min × 3 次,加抗生物素标记的碱性磷酸酶(三抗)40μl(1:100)37℃ 湿盒孵育 40min;(4)PBS 洗 5min × 3 次,BCIP/NBT 显色 20-30min,蒸馏水洗 3min,终止显色,梯度酒精脱水,二甲苯透明,DPS 封片,阴性对照采用 PBS 分别代替一抗、二抗或三抗;(5)光镜下观察阳性反应细胞呈蓝黑色。应用美国 Stratagene Eagle Eye II 型图像分析处理系统进行定量分析,盲法随机选取 5 个高倍视野(400 倍),光源强度适宜且固定不变,分别测定每个视野中阳性细胞的光密度,取其与背景光密度的比值的平均值作为报告值。光密度的高低直接反映染色的深浅,代表相应抗原蛋白的表达水平。

4. 外周血淋巴细胞 B7-1、B7-2 mRNA 的表达:(1)外周血淋巴细胞 RNA 提取;(2)cDNA 合成,采用美国 Promega 公司逆转录试剂盒进行逆转录,总反应体积 20μl,42℃ 反应 60min,99℃ 10min,0-5℃ 5min,置 -20℃ 冰箱保存;(3)PCR 扩增,B7-1、B7-2 及 β-actin 引物参照 Behrens 等^[3]方法合成,引物序列:①B7-1: F5' GTG GCA ACG CTG TCC TGT GGT 3' R5' CCA GCA GAG GTG ACC CAC 3',扩增片段长度为 392 bp。②B7-2: P5' CCA AAG CCT GAG TGA GCF AGT 3', R5' CTT AGG TTC TGG GTA ACC GTG 3',扩增片段长度为 340 bp。③β-actin: F5' CCA CAC CTT CTA CAA TGA CC 3', R5' ACA GCC TGG ATA GCA ACG TA 3',扩增片段长度为 596 bp。取 cDNA 2μl,置 0.5 ml Eppendorf 管中,分别加入 2.5mmol/L dNTP 2.5μl, Taq 酶 1.5U, 10×PCR 缓冲液 2.5μl, β-actin 上、下游引物各 0.5μl (10nmol/L), B7-1、B7-2 上、下游引物各 1μl (10nmol/L),加去离子双蒸馏水至终体积 25μl。再用 30 灿石蜡油覆盖,95℃ 变性 5min。反应条件为:

95℃变性 1min, 55℃退火 1min, 72℃延伸 1min, 循环 30 次后 72℃延伸 10min; (4) PER 产物的分析: 电泳后凝胶在 Eagle Eye II 型图像处理系统上计算出 B7-1、B7-2 和 β -actin 密度, 用 β -actin 密度作为参照, 求出 B7-1、B7-2 基因表达的相对值。

5. 统计学处理: 本研究测定数值用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x}$ (HX) $\pm s$ 表示。成组设计多个样本均数的比较用方差分析, 多个样本均数间每 2 个均数比较用 q 检验; 两样本均数比较用 t 检验; 两变量间的关系采用直线相关分析, 并对相关系数进行 t 检验。所有统计资料用 EXCEL7.0 统计软件处理。

结 果

1. 脑梗死组 26 例, 病灶体积为 (11.94 ± 11.56) cm^3 , SSS 为 (14.88 ± 12.48) 分; 脑出血组 26 例, 病灶体积为 (12.33 ± 12.77) cm^3 , SSS 为 (23.88 ± 12.93) 分; 两组病灶体积比较差异无显著意义 ($P > 0.05$); 急性脑出血组神经功能缺损程度较急性脑梗死组严重, 差异有显著意义 ($P < 0.01$)。

2. 各组外周血淋巴细胞 B7-1、B7-2、CD28 和 CTLA-4 蛋白的表达: 外周血淋巴细胞 B7-1、CD28 和 CTLA-4 蛋白的表达, 脑梗死组高于脑出血组 ($P < 0.01$); 两组均高于健康对照组 ($P < 0.01$)。外周血淋巴细胞 B7-2 蛋白的表达三组比较无显著性差异 ($P > 0.05$)。健康对照组外周血淋巴细胞未检测到 CTLA-4 蛋白的表达 (表 1)。

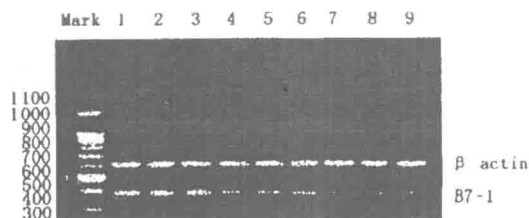
表 1 各组 B7-1、B7-2、CD28 和 CTLA-4 蛋白的表达

组别	B7-1	B7-2	CD28	CTLA-4
脑梗死组	7030 $\pm$ 2373*	2250 $\pm$ 940	5055 $\pm$ 1233*	1904 $\pm$ 515*
脑出血组	4373 $\pm$ 1838*	2552 $\pm$ 1019	3115 $\pm$ 699*	1287 $\pm$ 413*
健康对照组	2483 $\pm$ 1080	2364 $\pm$ 857	2385 $\pm$ 888	0 $\pm$ 0

* 与健康对照组比较, $P < 0.01$; 表中数据为相对比值; 表中数值为每个视野中所有阳性细胞的光密度与背景光密度的比值; B7-1: 白细胞分化抗原簇 80; B7-2: 白细胞分化抗原簇 86; CD28: 白细胞分化抗原簇 28; CTLA-4: 细胞毒性 T 淋巴细胞抗原-4。表 2, 3 同

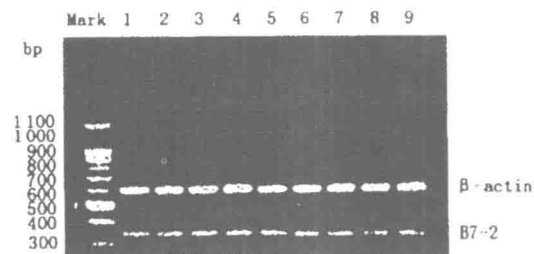
3. 各组外周淋巴细胞 B7-1、B7-2 mRNA 的表达: 外周血淋巴细胞 B7-1 mRNA 的表达, 脑梗死组高于脑出血组 ($P < 0.01$); 两组均高于健康对照组 ($P < 0.01$)。见图 1。外周血淋巴细胞 B7-2

mRNA 的表达三组比较, 无显著性差异 ($P > 0.05$)。见图 2。



(β -actin; 596 bp; B7-1; 392 bp; 1~4 为脑梗死组; 5~8 为脑出血组; 9 为健康对照组。图 2 同)

图 1 B7-1 mRNA 的表达



B7-2: 340 bp

图 2 B7-2 mRNA 的表达

表 2 各组 B7-1、B7-2 mRNA 的表达

组别	B7-1	B7-2
脑梗死组	0.714 $\pm$ 0.136*	0.248 $\pm$ 0.076
脑出血组	0.388 $\pm$ 0.098*	0.253 $\pm$ 0.089
健康对照组	0.282 $\pm$ 0.094	0.237 $\pm$ 0.067

* 与健康对照组, $P < 0.01$; 表中数据为相对比值; 表中数值为 B7-1、B7-2 基因表达密度与 β -actin 密度的比值

4. 急性脑血管病患者 B7-1、B7-2、CD28 和 CTLA-4 蛋白的表达与 SSS 的相关性分析: 脑梗死组 B7-1 及 CD28 与 SSS 呈正相关, 相关系数分别为 0.65 ($P < 0.01$) 和 0.48 ($P < 0.05$)。脑出血组协同刺激分子的表达以及病灶体积的大小与 SSS 无相关性。脑梗死组病灶体积的大小与 SSS 呈正相关, 相关系数为 0.52 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 B7-1、B7-2、CD28、CTLA-4 蛋白的表达及病灶体积与 SSS 的相关性

组别	B7-1	B7-2	CD28	CTLA-4	病灶体积
脑梗死组	0.65*	0.20	0.45 Δ	-0.03	0.52 Δ
脑出血组	-0.04	0.18	0.08	-0.02	0.11

* 脑梗死组 B7-1 的表达与 SSS 呈正相关, $p < 0.01$; Δ 脑梗



死组 CD28 的表达与 sss 呈正相关, $P < 0.05$; ▲脑梗死组病灶体积与 SSS 呈正相关, $P < 0.05$

讨 论

炎症反应在急性脑血管病损伤中起重要作用, 损伤初期阶段, 损伤区域的各种细胞(神经元、星形细胞、成纤维细胞、内皮细胞)以及血液成分相互作用^[4,5], 引起钙离子内流, 兴奋性神经递质、代谢产物增加, 从而导致脂质过氧化及核结构破坏, 引起神经元死亡。而在脑缺血以及再灌注损伤的炎症反应过程中, 内皮细胞损伤、白细胞浸润是造成神经元损伤的重要原因。急性脑梗死时, 大量白细胞聚集, 阻塞微血管; 同时白细胞穿越血-脑屏障进入到梗死区, 释放自由基、蛋白水解酶及其他毒性物质, 两方面共同作用导致或加重脑组织损伤^[7]。进入病变组织的白细胞是经过粘附、TCR/MHC 识别及共刺激后, 增殖发生效应, 发挥病理效应的前提为白细胞的活化。

T 细胞的活化需要 2 个刺激信号: 第一信号由 T 细胞表面的 TCR/CD3 复合物与抗原递呈细胞(APC)上的 MHC II 类抗原相互作用提供, 赋予免疫应答的特异性, 决定了机体免疫系统具有复杂而精确的识别抗原异物的功能^[8]; 第二信号又称协同刺激信号或共刺激信号, 由 T 细胞上的协同刺激分子与 APC 表面的配体结合所提供, 决定了受到抗原刺激的 T 细胞增殖、分化为效应细胞^[9,10]。

共刺激信号是由 T 细胞表面的共刺激分子 CD28/CTLA-4 与 APC 表面的 B7 结合而产生的。Hathcock 等的研究表明, B7-1 主要表达于活化的 B 细胞膜上, B7-2 则可在静息及活化的 B 细胞膜上表达。此外, B7-1、B7-2 还可以同时在单

核细胞、树突状细胞、郎罕细胞等多种 APC 上表达。Svenningsson 等^[11]应用流式细胞计观察了 B7-1、CD28 在 11 例多发性硬化患者周围血和脑脊液中 T、B 淋巴细胞及单核细胞中的表达, 发现多发性硬化患者 B 细胞表面上 B7-1 明显增高, 推测激活的高水平表达的 B7-1 在多发性硬化的发病和进展中起至关重要的作用。Monteyne 等^[12]亦有类似发现。本研究结果显示, B7-1/B7-2 在正常对照组的外周血淋巴细胞表面也存在少量表达, 急性脑血管病发病后, B7-1 迅速增加, 表明其与急性脑血管病发病密切相关。同时发现脑梗死患者 B7-1 的表达更高, 且与 SSS 呈正相关, 推测是由于炎症反应的病理损害在急性脑梗死的病理机制中起着更重要的作用。脑梗死组病灶体积与 SSS 相关, 而脑出血组病灶体积与 SSS 不相关, 表明临床神经功能缺损程度主要与病灶性质及部位有关, 其次是病灶大小。

CD28 表达于静息 T 细胞, T 细胞激活时表达增加, 而 CTLA-4 仅表达于激活 T 细胞膜上。T 细胞与 APE 交联后, 引起 TCR 和 CD28 寡聚体化, TCR 提供的第一信号启动细胞因子基因转录, 而 CD28 提供的协同刺激信号起稳定和增强细胞因子产生的作用, 增强基因转录水平。CD28 主要与 B7-1 结合, CTLA-4 则与 B7-2 结合。本研究中, 健康对照组血中 CD28 可检测出少量表达, 而 CTLA-4 则未见表达, 与文献报道结果一致^[13,14], 脑卒中发病后, 两者含量迅速增加, 表明均参与了急性脑血管病的病理损害过程, 且 CTLA-4 表达量明显低于 CD28, 与文献报道的 CTLA-4 具有高亲和力、低丰度的特点相符^[15]。

参 考 文 献

- 1 中华医学会中华神经病学分会, 中华神经外科学会. 各类脑血管疾病诊断要点. 中华神经科杂志, 1996, 29: 379-380.
- 2 刘彦仿主编. 免疫组织化学. 北京: 人民卫生出版社, 1990. 128-141.
- 3 Behrens L, Kerschensteiner M, Misgeld T, et al. Human muscle cells express a functional costimulatory molecule distinct from B7.1(CD80) and B7.2(CD86) in vitro and in inflammatory lesions. J Immunol, 1998, 161: 5943-5951.
- 4 Hallenbeck JM. Inflammatory reactions at the blood-endothelial interface in acute stroke. Adv Neurol, 1996, 71: 281-297.
- 5 Rothwell NJ, Loddick SA, Atroemer P. Interleukins and cerebral ischemia. Int Rev Neurobiol, 1997, 40: 281-298.
- 6 Kristian T, Siesjö BK. Calcium-related damage in ischemia. Life Sci, 1996, 59: 357-367.
- 7 Kim JS. Cytokines and adhesion molecules in stroke and related

- diseases. *J Neurol Sci*, 1996, 137: 69 – 78.
- 8 Zouali M, Kalsi J, Isenberg D. Autoimmune disease at the molecular level. *Immunol Today*, 1993, 14: 473 – 476.
- 9 Inobe M, Aoki N, Linsley PS, et al. The role of B7 – 1a molecule, an alternatively spliced form of murine B7 – 1 (CD80), on T cell activation. *J Immunol*, 1996, 157: 582 – 588.
- 10 Nabavi N, Freeman GJ, Gault A, et al. Signalling through the MHC class II cytoplasmic domain is required for antigen presentation and induce B7 expression. *Nature*, 1992, 360: 266 – 268.
- 11 Svenningsson A, Dotevall L, Stemme S, et al. Increased expression of B7 – 1 costimulatory molecule on cerebrospinal fluid cells of patients with multiple sclerosis and infectious central nervous system disease. *J Neuroimmunol*, 1997, 75: 59 – 68.
- 12 Monteyne P, Van Antwerp MP, Sindić CJ. Expression of costimulatory molecules and cytokines in CSF and peripheral blood mononuclear cells from multiple sclerosis patients. *Acta Neurol Belg*, 1999; 11 – 20.
- 13 Freeman GJ, Gribben JG, Boussiotis VA, et al. Cloning of B7 – 2: a CTLA – 4 counter – receptor that costimulates human T cell proliferation. *Science*, 1993, 262: 909 – 911.
- 14 Thompson CB. Distinct roles for the costimulatory ligand B7 – 1 and B7 – 2 in T helper cell differentiation? *Cell*, 1995, 81: 979 – 982.
- 15 Linsley PS, Greene JL, Tan P, et al. Coexpression and functional cooperation of CTLA – 4 and CD28 on activated T lymphocytes. *J Exp Med*, 1992, 176: 1595 – 1604.

(此文被评为湖南省第九届自然科学二等优秀学术论文)
2003 年度长沙市一等优秀学术论文



心力衰竭患者肿瘤坏死因子- α 和白细胞介素-6的变化及氯沙坦的影响

傅 广 赵水平 阳旭军

【摘要】 目的:探讨充血性心力衰竭(CHF)患者血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白细胞介素-6(IL-6)的变化以及氯沙坦(Losartan)对其影响。

方法:测定41例CHF患者(CHF组)和40例无CHF患者(无CHF组)血清TNF- α 和IL-6浓度。41例CHF患者随机分为加用氯沙坦者(50mg/d)和对照者,治疗前及治疗4周后彩色多普勒二维超声显像仪测定CHF左心室射血分数(LVEF)。

结果:CHF组血清TNF- α 和IL-6水平明显高于无CHF组,有非常显著性差异($P < 0.001$)。CHF组TNF- α 、IL-6与LVEF呈显著负相关($\gamma = -0.654, \gamma = -0.502$)。治疗4周后, Δ TNF- α (治疗前、后差值)、 Δ IL-6与 Δ LVEF呈显著负相关($\gamma = -0.521, \gamma = -0.433$)。氯沙坦者治疗4周后TNF- α 、IL-6水平显著下降,LVEF显著提高($P < 0.01$)。

结论:CHF患者血清TNF- α 、IL-6水平明显升高,与LVEF负相关;氯沙坦具有调节血清TNF- α 、IL-6水平及改善LVEF的作用。

【关键词】 充血性心力衰竭 肿瘤坏死因子- α 白细胞介素-6 左心室射血分数 氯沙坦

Objective: To examine the relationship among tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6) and left ventricular ejection fraction (LVEF), and to observe the effects of losartan on the above parameters in congestive heart failure (CHF).

Methods: Serum TNF- α and IL-6 levels were measured in 41 CHF patients and in 40 normal controls. The 41 CHF patients were randomized into losartan group ($n = 20$) and control group ($n = 21$). LVEF was measured before and after 4 weeks of treatment.

Results: The serum levels of TNF- α and IL-6 in the CHF patients were significantly higher than those of the controls, and the LVEF was significantly negatively correlated with the levels of TNF- α ($r = -0.654, P < 0.01$) and IL-6 ($r = -0.502, P < 0.01$). The Δ LVEF (difference value after versus before treatment) was negatively correlated with the levels of Δ TNF- α ($r = -0.502, P < 0.01$) and Δ IL-6 ($r = -0.433, P < 0.05$) after 4 weeks of treatment. Serum TNF- α and IL-6 levels were decreased ($P < 0.01$) but LVEF increased ($P < 0.05$) after 4 weeks of treatment in losartan group.

Conclusions: In the CHF patients, the levels of serum TNF- α and IL-6 were significantly increased, which were negatively correlated with LVEF. Losartan can modulate the levels of serum TNF- α and IL-6 and improve LVEF in CHF patients.

Key words Congestive heart failure; Tumor necrosis factor- α ; Interleukin-6; Left ventricular ejection fraction; Losartan

(Chinese Circulation Journal, 2001, 16: 249.)

充血性心力衰竭(CHF)时免疫系统活性增加等因素可导致体内细胞因子失衡。为了探讨细胞因子参与CHF发生和发展的机制,本文对CHF患者治疗前后血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)及左心室射血分数(LVEF)的变化及TNF- α 、IL-6与LVEF的相关关系进行探讨,同时观察氯沙坦(losartan)对TNF- α 、IL-6及LVEF的影响,旨在为CHF的治疗提供新思路。

1 材料与方法

研究对象:1999年1月至1999年6月住院的

心脏病患者81例。其中冠心病22例,原发性高血压12例,风湿性心脏病16例,扩张型心肌病12例,冠心病合并原发性高血压19例。41例CHF患者为CHF组,按纽约心脏病学会(NYHA)心功能分级为I~IV级,其中心功能II级8例(LVEF为 0.44 ± 0.04),心功能III级24例(LVEF为 0.41 ± 0.06),心功能IV级9例(LVEF为 0.38 ± 0.05)。40例无CHF患者为无CHF组,2组年龄、性别、病程、血压、体重指数、肾功能及疾病构成比无显著差异,但CHF组心率(94.986 ± 14.24 次/分)明显快于无CHF组(79.32 ± 12.66 次/分),二者比较有显著性差异(P

($P < 0.01$)。41 例 CHF 组患者均常规给予洋地黄制剂、硝酸酯类、利尿剂等治疗,又随机分为 2 部分,20 例加用氯沙坦另 21 例为对照,两者血清 TNF- α 、IL-6 浓度、LVEF、年龄、性别、心率、血压、体重指数、肾功能及白蛋白均无显著差异。加用氯沙坦者在常规治疗的基础上加用氯沙坦(默沙东公司生产)每日 50mg,共 4 周。21 例对照者只用上面的常规治疗。合并严重感染、炎症性疾病、糖尿病、肿瘤、结缔组织病、结核、慢性阻塞性肺病以及最近有急性心肌梗塞及使用影响免疫活性的药物(如糖皮质激素)的患者均未纳入本研究。

研究方法:所有血样本在患者入院后第 2 天和 4 周后采集,静卧半小时后抽取 3ml 空腹静脉血;在 4℃ 下离心 10 分分离出血清,保存于 -70℃ 冰箱中,采用酶联免疫吸附法,5 个月内统一测定。操作参照试剂盒(购自深圳晶美生物工程有限公司)说明进行。最小可测入 TNF- α 及 IL-6 为 8pg/ml,板间和板内变异系数均 $< 9.6\%$ 。LVEF 测定仪器采用美国 Acuson 128 × P/10 彩色多普勒二维超声显像仪和 3.5MHz 探头。在不知分组及排除心房颤动和瓣膜中、重度反流的情况下,由专人测定。

统计学方法:全部数据采用 SPSS 统计软件包处理,细胞因子与 LVEF 以 $\bar{x} \pm s$ 表示。主要检测指标均进行正态性检验,计量资料两组间比较采用 t 检验。TNF- α 、IL-6 与 LVEF 的关系采用直线相关分析。 $P < 0.05$ 为有统计学差异。

2 结果

CHF 组血清 TNF- α 和 IL-6(分别为 $107.66 \pm 11.92\text{pg/ml}$ 和 $106.74 \pm 9.24\text{pg/ml}$)明显高于无 CHF 组(分别为 $68.88 \pm 9.06\text{pg/ml}$ 和 $60.22 \pm 7.79\text{pg/ml}$),均有非常显著性差异($P < 0.001$)。LVEF-CHF 组(0.42 ± 0.08)明显低于无 CHF 组(0.61 ± 0.10),有非常显著性差异($P < 0.01$)。氯沙坦者治疗 4 周后心功能 I 级 4 例,II 级 11 例,III 级 5 例,IV 级 0 例;而对照者心功能 I 级 2 例,II 级 8 例,III 级 10 例,IV 级 1 例。氯沙坦者治疗 4 周后 TNF- α 、IL-6 水平显著下降,LVEF 显著提高($P < 0.05 \sim 0.01$)。详见附表。

附表 氯沙坦者和对照者治疗前后各研究参数比较($\bar{x} \pm s$)

例数	TNF- α (pg/ml)	IL-6 (pg/ml)	LVEF
氯沙坦者 20			
治疗前	107.11 ± 10.98	$1.6.44 \pm 11.30$	0.41 ± 0.08
治疗 4 周后	$93.04 \pm 11.43^{* \Delta}$	$91.22 \pm 9.24^{* \Delta}$	$0.47 \pm 0.09^{*}$
对照者 21			
治疗前	108.84 ± 11.12	106.95 ± 7.17	0.42 ± 0.07
治疗 4 周后	101.46 ± 11.21	99.90 ± 11.35	0.45 ± 0.08

注:与同者治疗前比较 $^{*}P < 0.05$ $^{**}P < 0.01$;与对照者治疗前比较 $^{\Delta}P < 0.05$ 。TNF- α :肿瘤坏死因子- α IL-6:白细胞介素-6 LVEF:左心室射血分数。

直线相关分析显示 CHF 组治疗前血清 TNF- α 、IL-6 水平与 LVEF 显著负相关,相关系数分别为 $\gamma = -0.654(P < 0.01)$ 和 $\gamma = -0.502(P < 0.01)$ 。治疗前后 Δ TNF- α (10.75)、 Δ IL-6(10.43)与 Δ LVEF(4.6)呈显著负相关,相关系数分别为 $\gamma = -0.521(P < 0.01)$ 和 $\gamma = -0.433(P < 0.05)$ 。

3 讨论

TNF- α 和 IL-6 为调节体内免疫功能和代谢过程的细胞因子,它们参与介导多种疾病的发生和发展。近年来的研究表明 TNF- α 和 IL-6 在 CHF 的病理过程中起重要作用。本研究对 81 例心脏病患者血清 TNF- α 、IL-6 浓度及患者 LVEF 测定,结果表明 CHF 组血清 TNF- α 、IL-6 水平明显高于无 CHF 组。TNF- α 主要同致敏的单核/巨噬细胞产生,IL-6 主要由血管内皮细胞和平滑肌细胞产生^[1]。当基础心脏病损及心功能时,机体首先发生多种代偿机制,包括交感神经兴奋性增强及肾素-血管紧张素系统的激活,造成血浆血管紧张素 II 增多,进而刺激单核/巨噬细胞分泌 TNF- α 增加,内皮细胞和平滑肌细胞表达 IL-6 增加^[2-4];同时,受损的心脏合成 TNF- α 亦增加^[5]。因此,CHF 患者血清 TNF- α 、IL-6 水平升高。

心肌是 TNF- α 和 IL-6 的靶组织^[5]。CHF 时高水平的 TNF- α 和 IL-6 对心肌有毒性作用,可造成心功能进一步恶化。实验表明,TNF- α 和 IL-6 对心肌细胞和乳头肌细胞具有浓度依赖的负性肌力作用^[6,7]。本研究结果显示,CHF 患者血清 TNF- α 、IL-6 与 LVEF 呈负相关关系,且随着 TNF- α 、IL-6 水平下调,LVEF 提高。推测 TNF- α 、IL-6 可能起协同作用,致使心脏射血分数降低。

TNF- α 和 IL-6 的负性肌力作用目前认为主要与一氧化氮的代谢有关,二者可促进内皮细胞和心肌细胞诱导型一氧化氮合成酶增加,一方面可通过增加心肌细胞内环磷酸鸟苷(cGMP)水平^[7],使钙内流减少,且肌丝对钙的敏感性降低;另一方面,抑制 β 肾上腺素能刺激,降低心肌细胞内 cAMP 水平,造成心肌损伤。

本研究首先观察到,氯沙坦能降低慢性心衰患者血清 TNF- α 和 IL-6 水平。同时,还注意到该药降低血清 TNF- α 、IL-6 水平越明显,则 LVEF 提

高越显著。推测其机制,一方面从受体水平阻断血管紧张素 II 与 ATI 受体的结合,从而改善了 AATI 介导的交感神经活性的增强血管平滑肌收缩等一系列病理生理过程;另一方面,可能更为重要的是,氯沙坦能显著地逆转高水平的 TNF- α 和 IL-6 介导的负性肌力作用。因此,从 CHF 是一种以神经内分泌和细胞因子活性为特征的临床综合征^[8]这一概念以及本组资料结果来看,氯沙坦能有效地治疗 CHF,不仅是因其能阻断 ATI 受体,而且与其降低细胞因子密切相关。

参 考 文 献

- 1 Tsutamoto T, Hisamaga T, Wada A, et al. Interleukin-6 spillover in the peripheral circulation increases with the severity of heart failure and the high plasma level of interleukin-6 is an important prognostic predictor in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 1998, 31:391—398.
- 2 Dorffle Y, Latsch G, Stublmüller B, et al. Preactivated peripheral blood monocytes in patients with essential hypertension. *Hypertension*, 1999, 34:113—117.
- 3 Fumakoshi Y, Ichiki T, Ito K, et al. Induction of IL-6 expression by angiotensin II in rat vascular smooth muscle cell. *Hypertension*, 1999, 34:118—125.
- 4 Han Y, Runge MS, Brasier AR. Angiotensin II induces interleukin-6 transcription in vascular smooth muscle cells through pleiotropic activation of nuclear factor- κ B transcription factor. *Circ Res*, 1999, 84:695—703.
- 5 Torre-Amione G, Kapadia S, Lee J, et al. Expression and functional significance of tumor necrosis factor receptors in human myocardium. *Circulation*, 1995, 92:1847—1493.
- 6 Yokoyama T, Vaca L, Rossen KD, et al. Cellular basis for the negative inotropic effects of tumor necrosis factor- α in the adult mammalian heart. *J Clin Invest*, 1993, 92:2303—2312.
- 7 Finkel MS, Oddis CV, Jacob TD, et al. Negative inotropic effects of cytokines on the heart mediated by nitric oxide. *Science*, 1992, 257:387—389.
- 8 Mann DL, Young JB. Basic mechanisms in congestive heart failure: recognizing the role of proinflammatory cytokines. *Chest*, 1994, 105:897—904.

(此文被评为湖南省第 10 届自然科学三等优秀学术论文)

2003 年度长沙市一等优秀学术论文