

# 慢性疾病 (全文阅读)

慢性病成全球致死致残首因，可怕性在持久杀伤力(c)。中国每年因慢性病死亡人数已近 600 万(c)，未来 10 年内中国约 8000 万人将死于慢性病(c)。中国工程院顾健人院士(c)(c)说，如果癌症是一种系统性的病变(c)，其他疾病（心血管疾病、代谢病、传染病）不难理解也是系统性疾病



(c)(c)(c)(c)(c)(c)(c)(c)(c)(c)(c)(c)(c)(c)(c)(c)(c), 因此也或进而衍生出多种特殊**缺血性慢性病**：多发性硬化症(c)(c)、小脑萎缩症、恶性肿瘤、慢性肾功能不全、肾病综合症、慢性白血病、再生障碍性贫血、骨髓增生异常综合症及骨髓增生性疾病、系统性红斑狼疮、肝炎、肝硬化、类风湿关节炎、甲状腺功能

亢进或低下、糖尿病、高血压、心脏病（风心病、高心病、冠心病、肺心病）、肺结核、心脑血管系统疾病、神经系统(变性、退化、感染、代谢(c)、免疫)疾病、脑受伤后遗症、神经系统先天性疾病(c)、血栓性疾病(e)(e)、慢性综合性疾病。

从“中国健康调查报告(c)”与「新世纪饮食(视频: 1,2,3)」观, 吾等理应**特别关注**：**中国糖尿病人数居世界第一(c)(c)**, 中国糖尿病患病率为 9.7%，是世界平均水平 6.4%的 1.52 倍，中国糖尿病高危人群也在扩大，约有 1.5 亿人。中国**高血压**患者人数更多，已超过 2 亿人(c)。中国**心血管病**患者人数又更多，有 2.3 亿人，每秒死亡 6 人(c)。**脑卒中(中风)目前已取代肿瘤成为中国居民首位死亡原因(c)**；即便是经抢救存活，其中 70%的患者也会留下不同程度的残疾。

从下列，「全方位**微观**」：一个同样的「肝细胞生长因子(c)(HGF)」，却可以如此(夸张)宽广的横跨涉及「多种看似各不相同的重大疾病」，揭露出「**细胞**」与「**疾病**」关系的「**多向多效性细胞病理效应**」(PCE: Pleiotropic Cytopathic Effect) (e)(e)(e)(e)(e)。

1. 肝细胞生长因子(HGF)及其受体与肾脏疾病(c)
2. 肝细胞生长因子(HGF)与妇产科疾病的关系(c)
3. 肝细胞生长因子(HGF)与妊娠期高血压疾病(c)
4. 肝细胞生长因子(HGF)与肝脏胆道疾病(c)
5. 肝细胞生长因子(HGF)与心血管疾病(c)
6. 肝细胞生长因子(HGF)的生物特性及其与眼部疾病相关关系(c)
7. 细胞周期调控因子与心血管疾病(c)
8. 调节性 T 细胞与疾病关系研究进展(c)
9. 细胞状态与疾病防控(c)

## 糖尿病

01. “**糖尿病**的细胞治疗(c)”，研究结果表明：胰岛素依赖型糖尿病(I型)是胰岛  $\beta$  细胞功能障碍，胰岛素分泌减少造成糖代谢紊乱，属于多基因遗传病，对糖尿病的基因治疗带来很大困难。干细胞治疗无需了解其发病的确切机制，能克服基因治疗的困难。近年来有胰岛移植的基础研究和临床实践报告，但是存在着移植物抗宿主反应，供体细胞缺乏等问题。胰腺干细胞的研究将有助于解决这些难题。如何定向诱导干细胞向所希望的细胞类型方向分化是药物开发，细胞治疗和组织替代治疗的重要途径，也是目前干细胞研究的热门领域。
02. “**糖尿病 I 型**的细胞治疗(c)”，研究结果表明：糖尿病是一种代谢系统紊乱疾病，全世界大约有 2%~5%的人口患有此种疾病。I 型糖尿病病因在于中枢及外周免疫系统  $\beta$  细胞特异性分子免疫耐受的丧失，破坏  $\beta$  细胞，为此需要依赖外源性胰岛素治疗。I 型糖尿病的传统治疗方法存在各种问题，而作为一种糖尿病治疗的有效方法，糖尿病细胞治疗与以往方法相比具有不可替代的优势。本文着重介绍几种通过细胞水平治疗糖尿病的方法。
03. “**糖尿病 II 型**合并**肺结核**患者 T 淋巴细胞亚群和 NK 细胞的变化及其临床意义(c)”，研究：选取 2003 年 1 月-2006 年 12 月住院患者 126 例。其中 2 型糖尿病合并肺结核患者 60 例(DM+LTB 组)，男 43 例，女 27 例，年龄 44~69 岁，且患肺结核病前均有 4~18 年的糖尿病病史，均为初治。发现：糖尿病是一组病因和发病机制尚未完全明了的临床综合征，目前发现与遗传、免疫、环境等因素密切相关。2 型糖尿病指胰岛素抵抗为主，伴胰岛素分泌不足，或胰岛素分泌不足为主，伴胰岛素抵抗所致的糖尿病，胰岛素抵抗自始至终贯穿糖尿病全过程。结果：糖尿病与肺结核关系密切，糖尿病患者肺结核的发生率高于非糖尿病患者 3~4 倍，二者存在

着某些复杂的因果关系:糖尿病患者的代谢紊乱、营养不良、免疫功能损害使其易发生肺结核,或使结核进展;肺结核主要影响糖尿病患者的糖代谢,从而使隐性糖尿病发展为临床糖尿病、加重糖尿病或诱发酮症酸中毒等。结论:2型糖尿病合并肺结核患者存在细胞免疫功能缺陷,T淋巴细胞介导的免疫杀伤和免疫增强,在糖尿病合并肺结核的发生发展中起着重要作用,尽管免疫增强和免疫杀伤对结核杆菌的繁殖或扩散有抑制和破坏作用,但它同时也可损伤正常胰岛组织和肺组织,这也是糖尿病易继发肺结核的重要原因之一。因此,抗结核治疗的同时,积极加用免疫调节剂,控制T淋巴细胞介导的免疫增强和杀伤抑制作用,对糖尿病合并肺结核的预后有重要意义。

04. “**糖尿病**慢传输运动结肠Cajal间质细胞和干细胞因子的变化(c)”,研究:选取54只♂SD大鼠分为糖尿病和正常对照组,经腹腔注射链脲佐菌素建立糖尿病大鼠模型。结果:糖尿病大鼠血糖随时间增加而升高,而胃肠推进率却降低。免疫组化结果显示,6,8,10周时的糖尿病大鼠肌间ICC表达较对照组明显减少,且糖尿病大鼠近端结肠ICC数量随时间推移有逐渐降少的趋势。透射电镜显示糖尿病大鼠结肠ICC线粒体肿胀、空泡样变,细胞器数量明显减少。与对照组相比,糖尿病大鼠血清中可溶性



SCF显著降低。结论:糖尿病胃肠动力障碍是糖尿病最常见的并发症之一,研究已经发现,这可能与糖尿病胃肠道中对胃肠运动起重要作用的Cajal间质细胞(interstitial cells ofCajal, ICC)的数量和结构异常有关。研究发现:Kit受体(蛋白)是ICC的特异性标记物,其天然配基干细胞因子(SCF)与Kit受体结合形成SCF-KIT系统,参与机体所有含Kit受体细胞的发育、增殖及分化。

05. “**糖尿病**创面愈合与粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(CSF)(c)关系的研究(c)”,研究:选取70只C57BL/6小鼠分为野生小鼠组(对照

组, n=35)和糖尿病模型组(DM 组, n=35)。发现:创面愈合是炎症细胞,修复细胞细胞外基质以及细胞因子共同参与并高度协调相互调控的复杂过程,任何一个环节的失控均有可能导致创面修复不良。结果:糖尿病的微血管病变、周围神经性病变是糖尿病创面难愈的病理基础。因炎症细胞在修复中发挥着极为重要的作用,而**粒巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)**是重要的炎症细胞趋化和活化因子。结论:GM-CSF 对于创面愈合有促进作用,且对于患有糖尿病等全身疾病伴发的难愈创面有促进作用。本实验证明 GM-CSF 对创面恢复有利。

06. “**糖尿病肾病**患者内皮细胞抗体表达与炎症细胞因子水平关系研究(c)”,结果表明:炎症造成血管损伤,同时诱发机体产生自身免疫;内皮细胞抗体(AECA)介导的免疫损伤又加重内皮细胞功能障碍,二者相互作用是糖尿病肾病(DN)发生的一个重要环节。糖尿病肾病(DN)是糖尿病的主要并发症,是造成终末期肾衰竭的主要病因。
07. “骨髓间充质干细胞分化为胰岛细胞治疗**糖尿病**(c)”,研究结果表明:糖尿病已成为严重危害人类健康的疾病之一。目前,移植胰岛治疗糖尿病已初见疗效,但由于胰岛来源匮乏和免疫排斥反应而受阻。若能将自体骨髓间充质干细胞(BMMSCs)诱导分化为胰岛细胞,可望解决细胞来源和免疫排除问题,实现**糖尿病的自体细胞治疗**。
08. “Th1、Th2T 细胞及其细胞因子在**自身免疫性糖尿病**中的作用(c)”,研究结果表明:I型糖尿病是细胞介导的自身免疫性疾病,细胞亚群在疾病的发生过程中起了一定的作用。其中致病性免疫过程是由细胞亚群介导的,而细胞亚群则是介导保护性免疫反应的。Th1 型细胞因子(IL-2, IFN)通过直接促进细胞凋亡和或上调选择性粘附分子的表达,以及 Th1 细胞因子可促进自身反应性细胞在胰腺的浸润,二者均导致  $\beta$  细胞的破坏;Th1 细胞介导的针对谷氨酸脱羧酶(GAD)的自身免疫反应增强,并通过分子内和分子间传导的机制转导至其它  $\beta$  细胞。Th1 和 Th2 亚群实质上是机体在特异性抗原刺激下, Th 细胞发生相对优势转化的结果。Th 细胞的优势转化具有可塑性, Th1 或 Th2 型细胞因子或抗细胞因子单抗的研究,将为临床上自身免疫性糖尿病的治疗开辟新的途径。

## 肝病

09. “**肝病**细胞疗法的系统观(c)”,研究结果表明:由肝炎病毒引起的以肝功能衰竭为主要特征的重型肝炎治疗,已由传统的保肝解毒向生物人工肝和肝脏细胞移植这两大细胞疗法方向发展,肝功能衰竭涉及到多器官衰竭,及其对全身各系统的影响,故应从系统论的观点来探讨肝功能衰竭中存在的主要矛盾及治疗策略、细胞疗法内存在问题,及其解决时应采取的系统优化方案。

10. “Th17 细胞/调节性 T 细胞平衡与**自身免疫性肝病(c)**”，研究结果表明：最新研究发现了与 Th1 和 Th2 细胞亚群不同的新活化 CD4+T 细胞亚群——调节性 T 细胞(Treg 细胞)和 Th17 细胞，两者在发育和功能上互补，Th17 细胞/Treg 细胞平衡在自身免疫性肝病的发生、发展中发挥重要作用。自身免疫性肝病系指机体免疫功能失调而造成肝胆系统损伤的疾病,主要包括自身免疫性肝炎(AIH)、原发性胆汁性肝硬化(PBC)、原发性硬化性胆管炎(PSC)等。目前自身免疫性肝病的发病机制尚未完全明确,Th17/调节性 T 细胞(Treg 细胞)平衡失调可能参与了其异常自身免疫过程。

11. “**肝病**患者血中 T 淋巴细胞亚群及 NK 细胞数量的变化(c)”，研究结果表明：为了研究慢性乙型肝炎、肝硬化及**原发性肝癌(PHC)**患者的免疫状态，观察 T 细胞亚群以及自然杀伤(NK)细胞数量在不同肝病中的变化情况，本研究应用流式细胞仪测定了共 147 例肝病患者的血中 T 细胞亚群和 NK 细胞数量。结果，T 淋巴细胞亚群及 NK 细胞活性可反应出肝病患者的免疫状态，慢乙肝、肝硬化及 PHC 发病机制各不相同，并或多或少存在着一定的内在联系，通过测定 T 淋巴细胞亚群、NK 细胞数量，一方面可以了



解到患者的机体免疫功能，诊断其病情，以便于实施有效的治疗；另一方面还可以监测肝炎患者是否有发生肝硬变乃至癌变的趋势，同时对观察疗效，判断预后也具有一定的应用价值。

12. “**细胞间粘附分子(c)-1**与**慢性肝病(c)**”，研究结果表明：病毒感染、有毒物质及自身免疫等多种因素均可引起肝脏的慢性炎症损伤，进而发展为肝纤维化甚至肝硬化。研究证实细胞间粘附分子-1(ICAM-1)与肝脏的炎症、免疫损伤存在着密切的关系，这对慢性肝病的发病机理及临床辅助诊断和疗效的考核有着重要的参考价值。

13. “细胞因子 TGF- $\beta$  与慢性肝病**肝纤维化**的关系(c)”，研究结果表

明：肝纤维化(HF: Hepatic Fibrosis)是多种慢性肝病共有的组织改变，肝纤维化的发生与肝 Kupffer 细胞被启动后释放大量细胞因子，启动肝星状细胞(HSC)产生大量胶原，导致细胞外基质(ECM)的形成与**降解失衡**，**ECM 过度沉积**等密切相关。细胞因子在肝纤维化中的作用是当前肝纤维化研究的活跃领域，**TGF- $\beta$  是肝纤维化、肝硬化发生过程中起主要调节作用的细胞因子**。

## 肾病

14. “**肾病综合征**患者细胞免疫和细胞因子的变化及其意义(c)”，研究结果表明：目的探讨肾病综合征(NS)患者 T 细胞免疫功能和肿瘤坏死因数(TNF- $\alpha$ )与 NS 发病机制的关系。研究证实：NS 患者在活动期存在细胞因子失调，T 细胞亚群的比例结构发生变化，**细胞免疫功能异常及细胞因子网络失调，在 NS 发病中起一定作用**。
15. “**肾病综合征**患儿中性粒细胞凋亡、细胞因子水平及 Bcl-2 基因的表达(c)”，研究结果表明：肾病综合征(NS)患者外周血中性粒细胞(PMN)凋亡延迟，且与病情及疗效密切相关，各种炎性细胞因子产生过多及 Bcl-2 的表达上调可能是导致 PMN 凋亡延迟的重要机制，**适度调控 PMN 凋亡，有可能成为治疗 NS 的有效途径**。
16. “肝细胞生长因子和转化生长因子在**糖尿病肾病**中的作用(c)”，研究结果表明：糖尿病肾病(DN)是糖尿病的严重慢性并发症，是导致终末期肾衰竭的首要致病原因，肝细胞生长因子(HGF)和转化生长因子  $\beta$ 1(TGF- $\beta$ 1)在糖尿病肾病(DN)发生、发展中起着重要作用。研究表明，HGF 和 TGF- $\beta$ 1 可以造成肾脏内皮细胞损害，又都可以刺激新血管形成。此外，TGF- $\beta$ 1 可通过多种途径促进肾脏细胞外基质(ECM)堆积，损伤肾脏。
17. “慢性**肾病**患者细胞因子测定的临床意义(c)”，研究结果表明：对 32 例慢性肾病患者进行了血清细胞因子(IL-6、IL-8、IL-10 和 IL-18)测定,并与 35 名正常健康人作比较。结果：慢性肾病患者血清细胞因子(IL-6、IL-8、IL-10 和 IL-18)水平显著地高于正常人组( $P < 0.01$ )，经治疗 6 个月后与正常人组比较仍有差异( $P < 0.05$ )。结论:检测慢性肾病患者血清细胞因子(IL-6、IL-8、IL-10 和 IL-18)水平的变化对疾病的预后观察具有重要的临床价值。
18. “结缔组织生长因子在**糖尿病肾病**肾小球细胞外基质沉积中的作用(c)”，研究结果表明：糖尿病肾病的形态学表现为细胞外基质增多引起的肾小球基底膜增厚、系膜基质增多，随后出现肾小管基底膜增厚、肾间质纤维化。研究表明转化生长因子- $\beta$  (TGF- $\beta$ )和结缔组织生长因子(CTGF)在介导糖尿病肾病细胞外基质沉积中起重要作用。间接通过抑制 CTGF 的表达，可推迟肾脏纤维化的进展。**(Note: 淀粉样变肾病(c), A $\beta$  淀粉样蛋白(c)(c))**。
19. “细胞因子与**终末期肾病动脉粥样硬化**的关系(c)”，研究结果表明：动脉粥样硬化是终末期肾病(ESRD)病人主要的合并症,发生率和死亡率很高,透析等替代治疗并未明显降低其发病率。终末期肾病(ESRD)病人普遍存在炎症状态,炎症作用于机体产生的细胞因子

与动脉粥样硬化的形成密切相关。本文就终末期肾病(ESRD)病人的炎症状态及细胞因子与动脉粥样硬化的关系作一综述。研究表明心血管疾病加速了终末期肾病(ESRD)病人动脉粥样硬化的进程,其死亡原因占 ESRD 病人死因的 50%。慢性炎症、营养不良、动脉粥样硬化在慢性肾功能衰竭中普遍存在,三者之间存在着密切关系。致炎物质作用于机体产生炎症介质,和细胞因子(IL-1、IL-6、TNF- $\alpha$ 、IL-10 等)导致组织的损伤。炎症和细胞因子在 ESRD 病人动脉粥样硬化的发生、发展中起着重要作用。(Note: 细胞因子与原发性肾病综合征(c))。

※ 肾衰竭细胞修复与再生(ec)

## 心脏病

20. “**风湿性心脏病** 心肌细胞凋亡(AP)与细胞因子的相关性(c)”, 研究结果表明: 20 例风心病患者心肌和心瓣膜标本中 AP 阳性 9 例占 45 %; 其血清中细胞因子(TNF- $\alpha$ )均明显高于 AP 阴性组。结果表明 AP 参与风心病的病理生理过程, 细胞因子为这一 AP 现象的诱导因素。 **干细胞修复损伤的心脏心肌**(e)。

21. “**粒细胞集落刺激因子**治疗**终末期心脏病**的研究进展(c)”, 研究结果表明: 粒细胞集落刺激因子(G-CSF)不仅能有效地动员骨髓干细胞释放入外周血循环, 还可以直接或间接地引起有益的心血管效应, 如促进新生血管形成及减小心肌梗死后心肌损伤的程度。

22. “**造血细胞因子(G-CSF)**治疗**缺血性心脏病**的临床应用(c)”, 研究结果表明: G-CSF 是一种动员骨髓中的血管内皮祖细胞进入末梢血的造血细胞因子。在动物实验中, 其通过介导血管新生减轻缺血, 改善心肌梗死后的心功能。由于这种治疗简单易行, 已经在临床应用, 并已针对重度冠状动脉缺血和急性心肌梗死病例研究其有效



性。(Note: 缺血性心肌病 IHD = 冠状动脉性心脏病 CHD(c))。

23. “**风湿性心脏病**心肌间质血管改建及相关细胞因子的调节(c)”，研究结果表明：风湿性心脏病心肌组织中间质纤维明显增生，小动脉管壁明显增厚，心肌内血管内膜增生，引起缺血性病变；bFGF、VEGF 等细胞生长因子及血管内皮细胞、血管周细胞在风湿性心脏病心肌中参与了间质血管的改建，参与了心肌细胞的增生、肥大。
24. “**风湿性心脏病**瓣膜替换术后内毒素及细胞因子血浆浓度的变化(c)”，研究结果表明：风心病瓣膜替换术 CPB 后早期血浆内毒素及细胞因子(TNF、IL-1 和 IL-6)浓度明显升高。结论：血浆内毒素及细胞因子(TNF、IL-1 和 IL-6)浓度的升高在风心病瓣膜替换术后早期 CPB 对机体所产生的不良影响中起到重要的作用。

## 血管疾病

25. “细胞周期调控因子与**心血管疾病**(c)(c)”，研究结果表明：细胞因子信号转导抑制子(SOCS)蛋白和 CIsSs，包括了一组细胞内蛋白家族，已证明能调节细胞对细胞因子的反应。CIS-SOCS 家族蛋白有 8 个成员(CIS 和 SOCS1-SOCS7)，大部分的 SOCS 蛋白被细胞因子诱导，同时它们在经典的负反馈环路中又抑制细胞因子的信号转导。SOCS 主要是通过抑制 JAK/STAT 通路来抑制信号转导，从而对细胞因子、激素、生长因子等的作用进行平衡性调控。SOCS1 蛋白水平对心肌细胞抵御病毒感染是重要的，这一作用是通过调节组织细胞对干扰素(IFN)的敏感性而实现的。
26. “细胞因子致**心血管损害**的机制及对策(c)”，研究结果表明：细胞因子(白介素 IL(c)，肿瘤坏死因数 TNF(c)，干扰素 INF(c)，集落刺激因子 CSF(c)，转化生长因子 TGF (c)， $-\alpha(c)$ ， $-\beta(c)(c)$ ，等)是由机体免疫细胞和非免疫细胞合成的，具有调节细胞生理功能的小分子多肽。其中，与充血性心力衰竭密切相关的有 TNF-; IL-1,2,6,8 及其可溶性受体; INF 等。细胞因子可经细胞表面的特殊受体介导细胞间的相互作用，调控免疫细胞启动、分化、生长、死亡及其效应器功能。研究发现，绝大多数细胞因子是以自分泌或旁分泌形式而显示其生物效应的。研究发现，细胞因子可循多种机制调控心血管功能，对充血性心力衰竭的发生发展起着重要作用。
27. “**老年心血管疾病**患者细胞因子水平的变化(c)”，以老年心血管病患者 48 例，男 36 例，女 12 例，平均年龄 68.2 岁，28 例冠心病



(CHD)和 20 例高血压(EH)患者为研究对象, 研究结果表明: 肿瘤坏死因数(TNF)、白细胞介素 6 (IL-6)和白细胞介素 8(IL-8)等细胞因子主要由 T、B 淋巴细胞和单核巨噬细胞分泌, 具有广泛的生物学效应, 是免疫和炎症反应的重要调节因子, 同时血管内皮细胞和血管平滑肌细胞也可分泌 TNF、IL-6 和 IL-8, 并可作用于血管壁而引起血管壁的损伤, 促进血管内皮细胞和平滑肌细胞的增生。结果表明, CHD、EH 患者血清 TNF 水平与 IL-6 和 IL-8 及 IL-6 与 IL-8 均呈正相关, 故 TNF、IL-6 和 IL-8 之间甚至与其它细胞因子之间可能相互作用, 相互调节, 共同参与 CHD 和 EH 的发病及病理变化过程。

28. “血管内皮细胞生长因子与**心血管缺血性疾病**的治疗(c)”, 研究结果表明: 血管内皮细胞生长因子(VEGF)是一种高特异性的促血管内皮细胞生长的因子。正常情况下, VEGF 在创伤愈合、组织器官修复和胚胎发育中起着重要作用, 但在缺血、炎症和肿瘤等病理情况下表达也增加。VEGF 通过内皮细胞上的特异性受体促进血管的发生和生长。利用 VEGF 的这一特性, 将其用于治疗心血管的缺血性疾病, 可明显增加侧支循环, 改善缺血。

## 心肌疾病

29. “**糖尿病性心肌病**

与单核细胞趋化因子(c)”, 研究结果表明: 糖尿病性心肌病(DCM)是一种特异性的心肌病(c), 是糖尿病的严重慢性并发症之一, 其典型病理改变为心肌细胞肥大, 心肌间质增生及纤维



化、心肌局灶性坏死、心肌血管壁增厚等。单核细胞趋化因子(MCP-1)是一种对单核细胞有特异趋化作用的**炎症细胞因子**, 能特异性的趋化启动单核巨噬细胞, 其炎症机制的参与贯穿 DCM 发生与发展的所有进程, 在炎症性反应中起着重要的作用。

30. “淋巴细胞转输对线粒体腺苷酸转位酶诱导的**自身免疫性心肌病**

小鼠细胞因子的抑制作用(c)”，研究淋巴细胞转输对线粒体腺苷酸转位酶(ANT)合成肽诱导的自身免疫性心肌病传染性耐受的小鼠 Th1/Th2 亚群及血清和心肌组织细胞因子的影响。采用流式细胞术检测脾 T 细胞内细胞因子 IFN- $\gamma$ /IL-4 的含量；以 ELISA 法检测其血清中 IFN- $\gamma$ 、白细胞介素-2(IL-2)、IL-4、IL-6 和肿瘤坏死因数(TNF- $\alpha$ )水平；实时荧光定量 PCR 法检测其心肌细胞因子 mRNA 表达。研究结果表明：转输组 Th 细胞 IFN- $\gamma$ 、IL-4 含量与对照组和单抗组接近且明显低于心肌病组；转输组小鼠血清 IFN- $\gamma$  和 IL-2 水平明显高于心肌病组而低于单抗组，IL-4 和 IL-6 水平显著低于心肌病组；TNF- $\alpha$  水平在转输组则最高；心肌细胞因子 mRNA 的表达则转输组显著低于心肌病组，与对照组和单抗组相近。结论：淋巴细胞转输能够阻断心肌病诱导过程中绝大部分细胞因子的生成，与单抗早期干预的结果类似。

31. “**缺血性心肌病**患者血红蛋白水平、细胞因子、神经内分泌激素及左室功能的相关性研究(c)”，探讨缺血性心肌病(ICM)患者血红蛋白水平、细胞因子、神经内分泌激素及心功能变化的相关性。入选 121 例慢性充血性心力衰竭(CHF)患者的血红蛋白(Hb)水平、肿瘤坏死因数- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6(IL-6)和血管紧张素 II (Ang II) 的变化。研究结果表明：ICM 患者神经内分泌激素和细胞因子启动影响并促进贫血与心力衰竭的病理生理过程。
32. “**缺血性**和**充血性**心肌病**心衰病**人的细胞因子及相关神经激素(c)”，选择心衰病人 60 例，扩张性心肌病(DCM)、缺血性心肌病(ICM)各 30 例，并选择 30 例正常人作为对照组，检测肿瘤坏死因数- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-1(IL-1)、白细胞介素-6(IL-6)和神经内分泌激素(醛固酮 ALD)，肾素(PRA)，血管紧张素(AT)，心钠素(ANP)。结果 TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6 在心衰病人中较正常人明显增高。两种心肌病的心衰患者，在相同纽约心脏病协会心功能分级(NYHAFC)时细胞因子水平无显著差异。TNF- $\alpha$  的升高与 ANP 水平以及 IL-6 的升高与 ALD 水平均有正相关。结论：细胞因子的炎症过程，在心衰的进展中至少起到部分作用，通过坏死性或雕亡性心肌细胞死亡、进行性心肌纤维化和心功能不全而导致心衰的进展，还可通过诱导 iNOS 而在心衰中起重要作用。细胞因子对心衰的进程中起到了重要作用，心衰患者细胞因子的增加与患者的病情直接有关，对心衰病人的病情具有一定预见性价值。

## 高血压

33. “细胞因子与**高血压**(c)”，研究结果表明：原发性高血压患者存在细

胞因子水平的变化, 细胞因子在高血压的发生发展中起着重要作用, 与高血压关系密切的有白细胞介素(IL)、肿瘤坏死因数(TNF)、干扰素(IFN)等。IL-1、sIL-2R、IL-6、TNF- $\alpha$  在高血压的发生、发展中起促进作用, IL-2、IL-10、IFN- $\gamma$  在高血压的发生、发展中起抑制作用。

34. “**原发性高血压**(c)病患者血清细胞因子水平变化的研究(c)”, 以 82 例原发性高血压病患者及 30 例正常人血清细胞因子水平并进行比较, 目的探讨原发性高血压病患者细胞因子白介素-6(IL-6)、白介素-8(IL-8)及白介素-10(IL-10)的变化, 并分析其在心肌损伤中作用的机制, 研究表明: 原发性高血压患者细胞因子水平出现明显变化, 可加重心衰的发生发展。因此, 抗炎治疗可以成为防止原发性高血压病患者左心功能恶化的重要手段。建议: 原发性高血压(EH)是临床最常见的疾病之一, 亦是动脉粥样硬化、冠心病、脑血管疾病以及其它许多血管性疾病发生的最危险因素, 已成为人类健康的严重威胁, 故对患者高血压的有效控制和积极的治疗, 对上述疾病的一级预防和改善患者的生活质量至关重要。

35. “**高血压脑出血**

患者血清细胞  
雕亡因子 Fas  
及 Fas-L 的变  
化 (c)”, 选择  
2008 年 1 月至  
10 月间, 在医  
院行开颅血肿  
清除术的高血  
压脑出血患者  
为实验组 43 例,  
其中女 17 例,



男 26 例, 平均年龄(60.30  $\pm$ 12.49)岁。选择与患者年龄和性别相匹配的健康人为正常对照组 34 例, 男 22 例, 女 12 例, 平均(57.4  $\pm$ 16.2)岁。探讨高血压脑出血患者不同时间段血清细胞雕亡因子的变化趋势。结果发现: 脑出血后血肿周围组织存在着继发性病理损伤, 脑损伤后出现了细胞雕亡, 脑出血后 48~72 h, 血肿周围组织炎性反应最明显。研究表明: 脑出血患者组血清 Fas 和 FasL 浓度与正常对照组比较显著增加, 脑出血发病<8h 时, 患者血清 Fas 和 FasL 浓度较正常对照组显著增高; 8~24 h 时血清 Fas 和 FasL 水平达高峰。结论: 高血压脑出血患者出血灶周围可能存

在细胞雕亡，且血清细胞雕亡因子变化可反映出出血灶周围神经细胞雕亡水平。

36. “心肌细胞外基质和转化生长因子- $\beta 1$  与原发性高血压左室肥厚的关系(c)”，选择原发性高血压(EH)患者 47 例，其中左室肥厚(LVH) 26 例，非 LVH (NLVH) 21 例，探讨心肌细胞外基质(ECM)在原发性高血压(EH)左室肥厚(LVH)中的作用及转化生长因子  $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$ )、血管紧张素 II (A II) 及醛固酮(ALD)对其影响。研究发现：TGF- $\beta 1$  是心脏心肌细胞 ECM 的降解沉积，和刺激心肌成纤维细胞(FBC)大量增生，促进心肌纤维化、心肌肥厚、僵硬增加、心功能异常的强有力始动因子，TGF- $\beta 1$ 、A II、ALD 三者相互促进、协同作用，是心肌肥厚的重要致病因素，心肌重量随血中 TGF- $\beta 1$ 、A II、ALD 水平的增高而增加。
37. “细胞因子 TNF- $\alpha$ 、IL-6 与老年高血压患者合并颈动脉粥样硬化的关系(c)”，选择 142 例老年高血压患者，男 104 例、女 38 例，平均年龄(75.63 $\pm$ 3.93)岁，研究发现：合并颈动脉粥样硬化的老年高血压患者血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6 的含量明显高于无颈动脉硬化患者；有颈动脉斑块的患者血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6 的含量明显高于颈动脉内中膜增厚及内中膜正常患者。结论：细胞因子 TNF- $\alpha$ 、IL-6 参与高血压患者颈动脉粥样硬化的发生与发展过程。

## 肺病

38. “慢性阻塞性肺病患者血清细胞因子与肺功能相关性研究(c)”，选择在呼吸科门诊筛查的慢性阻塞性肺疾病(c)(COPD)患者中选取 56 例分为 1 组、2 组和 3 组，观察稳定期不同级别 COPD 患者血清细胞因子 TNF- $\alpha$ (c) (肿瘤坏死因数- $\alpha$ )、IL-8(c)、GM-CSF(c) (巨细胞集落刺激因子)水平与 FVC(用力肺活量，Forced Vital Capacity)、FEV1(第 1 秒用力肺活量)和 FEV1/FVC 关系，结果发现：合并颈动脉粥样硬化的老年高血压患者血清 TNF- $\alpha$ 、IL-8 的含量明显高于无颈动脉硬化患者；有颈动脉斑块的患者血清 TNF- $\alpha$ 、IL-8 的含量明显高于颈动脉内中膜增厚及内中膜正常患者。研究结果表明：细胞因子 TNF- $\alpha$ 、IL-8 参与高血压患者颈动脉粥样硬化的发生与发展过程。
39. “ $T_{H1}/T_{H2}$  细胞因子与间质性肺病(c)”，研究结果发现：各种伴有不同程度肺部炎症和纤维化的急慢性肺部疾病统称为间质性肺病(c)(ILD)或称弥漫性间质性肺病，包括特发性肺纤维化(IPF)、结节病、尘肺、过敏性肺炎、药物或放射线介导的纤维化，以及胶原血管病所致纤维化性肺泡炎等。而来自 IPF、系统性硬化症所致纤维化患者的组织成纤维细胞、肺泡巨噬细胞、淋巴细胞均有  $T_{H2}$  因子过度表达，这些因子包括 IL-4、IL-5、IL-13 和 MCP-1。肺纤维化发生在 II 型应答和  $T_{H2}$  细胞因子优势的条件下。纠正  $T_{H1}/T_{H2}$  细胞因子平衡是临床治疗 ILD 的重要方向之一。 $T_{H1}$  细胞因子包括 IFN- $\gamma$ 、IL-12、IL-2、IL-18 和 TNF- $\beta$ 。应用 IFN- $\gamma$  恢复  $T_{H1}/T_{H2}$  细胞

因子平衡对于 **IPF** 的治疗初步显示出临床价值。

40. “**老年慢性阻塞性肺病**患者 **INF- $\gamma$**  与 **IL-18** 细胞因子水平表达(c)”, 研究: 选择急性发作期以及缓解期的老年慢性支气管炎患者 23 例, 观察急性发作期以及缓解期的老年慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者 **INF- $\gamma$**  与 **IL-18** 细胞因子水平表达变化, 并进行急性发作期 **INF- $\gamma$**  和 **IL-18** 水平与白细胞计数、分类的相关性分析。结果: 在老年 COPD 患者急性加重期的 **IL-18** 与 **INF- $\gamma$**  水平均显著高于缓解期和正常对照组水平, 但与患者急性发作期白细胞中淋巴细胞、粒细胞计数、分类无明显相关性。结论: **IL-18** 与 **INF- $\gamma$**  参与 COPD 急性加重期的气道炎症, 而与白细胞数量变化无显著相关。
41. “**慢性阻塞性肺病**肺内细胞雕亡与增殖关系的实验研究(c)”, 研究: 选择 22 只大鼠分为正常组、对照组、慢性支气管炎组、慢性支气管炎+肺气肿组, 采用免疫组化法及原位缺口末端 DNA 碎片标记技术(TUNEL 法)检测各组大鼠肺内细胞雕亡与增殖。结果: 慢性支气管炎、慢性支气管炎+肺气肿组的细胞雕亡指数、增殖指数均有不同程度增高, 与正常组相比较差异有统计学意义。雕亡细胞主要分布在气管上皮细胞、肺泡上皮细胞、血管内皮细胞以及气管周围少许炎细胞, 增殖细胞绝大多数为位于气管上皮细胞、气管周围炎性细胞。结论: 慢性支气管炎、慢性支气管炎+肺气肿组中雕亡和增殖均有不同程度增高, 增殖增高水平高于雕亡, 细胞增殖与雕亡的失衡可能在 COPD 发病机理中起到一定的作用。

## 脑疾病

42. “神经干细胞和脑源性神经营养因子联用对**老年痴呆**(c)鼠学习记忆能力和基底前脑小白蛋白的影响(c)”, 研究: 选取健康雄性 SD 大鼠 40 只, 随机分为 4 组: 正常对照组、损伤



组、移植组和联合组, 每组 10 只, 实验于 2003-12/2005-10 在广州医学院解剖教研室神经生物学实验室完成。结果: 老年性痴呆是一种以进行性认知功能障碍和学习记忆能力损害为主的中枢神经系统退变性疾病, 并伴有不同程度的语言、运动及人格方面的异常, 其主要病理特征改变是皮质、海马等部位出现大量老年斑、神经元纤维缠结, 同时大量神经元溃变坏死, 其中以基底前脑胆碱能神经

元、 $\gamma$ -氨基丁酸能丢失严重。结论：神经干细胞和脑源性神经营养因子联用较单独使用神经干细胞或脑源性神经营养因子更好地改善老年痴呆大鼠的学习记忆能力。

43. “小胶质细胞和炎症作用参与**老年痴呆症**(c)的研究进展(c)”，研究：选取健康雄性 SD 大鼠 40 只，随机分为 4 组：正常对照组、损伤组、移植组和联合组，每组 10 只，实验于 2003-12/2005-10 在广州医学院解剖教研室神经生物学实验室完成。发现：小胶质细胞可分泌参与神经元炎症反应的因子：TNF- $\alpha$ ，白介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、IL-1 $\alpha$  等炎症细胞因子，IL-1 增多导致包括细胞因子产生增加、急性期蛋白合成、神经胶质增生的级联反应。因此，诸多与炎症有关的蛋白质对 AD 的形成具有重要的伤害影响。结果：老年痴呆症(AD)是一种中枢神经系统(CNS)退行性疾病，其病因多样、复杂，但组织病理学特点却几乎完全一致，即：(1)形成以 **A $\beta$  淀粉样蛋白**(c)(c)沉淀为主要特征的**老年斑**；(2)形成神经原纤维缠结(NT)；(3)神经细胞及轴突数量减少。结论：神经干细胞和脑源性神经营养因子联用较单独使用神经干细胞或脑源性神经营养因子更好地改善老年痴呆大鼠的学习记忆能力。综述：AD 的出现至今已有百年，人们对它的发病机理一直进行着不断的探索，对它的治疗方法和手段的应用更是多种多样，如应用改善血液循环和细胞代谢的药物；改善胆碱能神经传递的药物；激素类药物；钙离子抑制剂；自由基清除剂以及中药等。这些方法虽具有一定的治疗效果，但仍具有很大的临床局限性。作者相信，随着对 AD 的病因和病理机制的深入研究，行之有效的治疗方法将会随之出现。
44. “急性缺血性**中风**(急性脑梗死，ACI)始发状态风证与免疫细胞因子的关系研究(c)”，研究：采用中风病专家经验辨证量表对 151 例 ACI 患者的始发状态进行证候评分，同时利用放射免疫分析法(RIA)测定其 IL-6、TNF- $\alpha$  含量，再按证候评分将患者分成风证组与非风证组，对比两组患者 IL-6、TNF- $\alpha$  的变化水平，并与健康人组(60 例)作对照。结论：IL-6、TNF- $\alpha$  升高水平可作为判定急性脑梗死始发状态风证与非风证的微观指标。
45. “**细胞间粘附分子**(c)-1(CAM-1)、白细胞介素-1(IL-1)介导缺血性**中风**的研究现状(c)”，研究：缺血性中风具有发病率高、病死率高、致残率高等特点。脑血管病是老年人三大主要死因之一，其中急性缺血性脑血管病占脑血管病的 43-65%，病死率为 15~25%。结果：CAM - 1 通过多种机制造成血管功能障碍及组织损伤，促进白细胞粘附,加重脑缺血；参与炎症反应，促使毒性释放；破坏血脑屏障(c)(BBB) ,介导免疫组织损伤。IL - 1 在缺血-再灌注导致的脑损

伤过程中起着关键作用，促进炎症因子活性，加重炎症反应，加速神经元死亡；诱导白细胞，上调粘附分子表达，引起血管炎性反应，增加微血管通透性，加重脑水肿；直接作用于神经细胞，使其受损害。结论：对缺血性中风的防治成为当今社会关注的重要课题：炎症细胞因子在脑缺血损伤中的作用必须受到重视。

46. “**胶质细胞源性神经营养因子(GDNF)**对运动神经元发育及**运动神经元疾病**的作用(c)”，研究：有关 GDNF 与运动神经元的关系，综述 GDNF 的分子结构、作用方式及治疗时给药方式。结果：胶质细胞衍生的**神经营养因子(c) (GDNF)**是多巴胺神经元及运动神经元的营养因子，对由于损伤引起的多巴胺神经元及运动神经元的变性有保护及修复作用，GDNF 对运动神经元发育及**运动神经元疾病(c)**有广泛的作用，对脊髓运动神经元的发育起一定调控作用，可以挽救出现损伤的运动神经元。结论：GDNF 在运动神经元疾病的治疗上，具有潜在的临床价值和不可估量的前途。(Note: 运动神经元病包括帕金森病(PD)、肌肉萎缩侧索硬化症(ALS)、进行性脊肌萎缩症、原发性侧索硬化和进行性延髓麻痹)。



47. “**骨髓基质细胞(BMSCs)**与神经损伤和神经退行性疾病(c)”，研究：BMSCs 具有多次传代后仍保持干细胞特性并能定向分化为所需的神经细胞或胶质细胞；具有促进胚胎干细胞(ESC)和神经干细胞(NSC)增殖、分化的作用，在神经损伤修复、基因治疗、造血重建等实验和临床研究中皆具有良好的应用前景。结果：BMSCs 通过产生神经营养因子及其它相关分子能促进神经组织损伤后的组织修复、功能恢复和组织再生，对外周神经系统的神经损伤也有恢复作用。BMSCs 是**神经退行性疾病(c)**细胞和基因治疗的理想靶细胞，但若从体外移植进入患者体内，有细胞来源及免疫排斥等局限性问题；若能从患者自身体内分化增殖，使患者自身能够成为神经细胞的供应者将是最

为理想的治疗。结论：综合 **BMSCs** 的诸多特点以及细胞治疗和基因治疗的优势，利用 **BMSCs** 进行神经性疾病治疗是以后临床研究的一个趋势。[Note: **神经退行性疾病**(c)是一类严重影响人类健康的常见病：肌萎缩性侧索硬化症(**ALS**)，阿尔茨海默病(**AD**)，帕金森氏病(**PD**)，亨廷顿病(**HD**)等]。

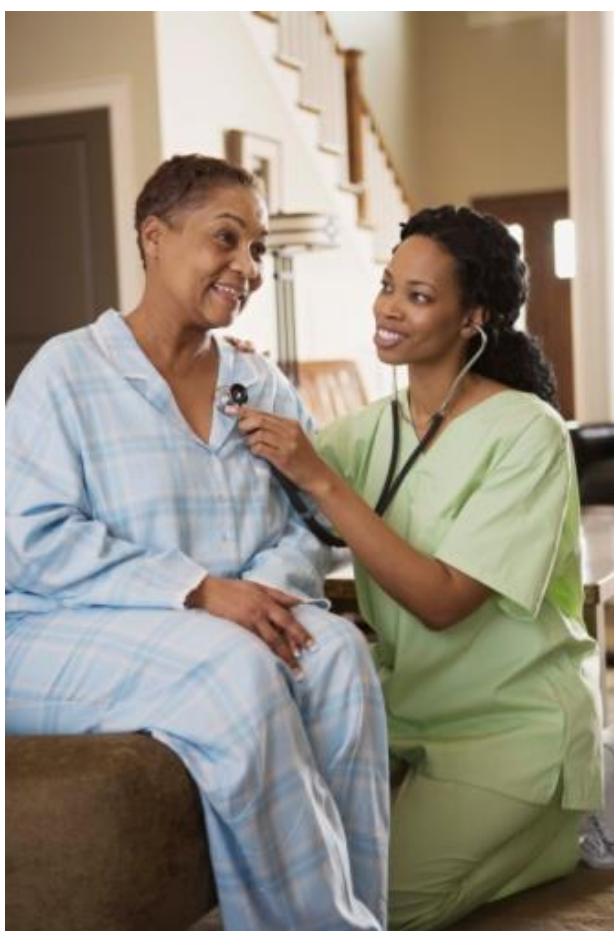
48. “**神经退行性疾病神经细胞死亡机理**(c)”，研究：神经细胞退化的形态、生化改变，发生的时间窗和参与的调节系统等。结果：神经退行性疾病患者的神经细胞借着退化而死亡，但这是“非雕亡性程序化细胞死亡”，系为“非经典的细胞雕亡”，仅是这种退行性细胞死亡可能与经典的细胞雕亡分享相同的部分上游细胞信号转导系统。证实：神经退行性疾病的病理特征都有：**细胞骨架蛋白**(c)(c)(c)基因突变导致**蛋白质结构**(c)发生改变(**一级改变**，**构象改变**，**折迭错误**)而形成特异蛋白质在细胞浆或细胞核内的聚积。结论：用经典的细胞死亡方式，即雕亡和坏死，不足以描述所有已观察到的细胞死亡的形态和生化特征。这种“非雕亡性程序化细胞死亡”的现象在发育生物学研究领域已经引起了越来越多学者的注意，从而提出了“发育性细胞死亡”(Developmental Cell Death)的概念。退化不等于雕亡。阐明神经细胞退化的机制不但具有重要理论意义，还将为神经退行性疾病的药物治疗提供新的靶点。
49. “**孤独症(Autism)**儿童胃肠道症状与**普通食物蛋白刺激所产生的细胞因子**产量之间的关系评价(c)”，研究：从 109 例有或无胃肠道(GI)症状的孤独谱系障碍(**ASD**)儿童，测定普通食物蛋白刺激产生的细胞因子是非变应性食物超敏反应(**NFH**)的标志。结果：测定了通过全乳蛋白质(**CMP**)、其主要的成分(酪蛋白、 $\beta$ -乳球蛋白及  $\alpha$ -乳蛋白)、麦胶蛋白及大豆对外周血单个核细胞(**PBMCs**)的刺激而产生的 1 型 T-辅助细胞(**Th1**)、2 型 T-辅助细胞(**Th2**)、及调节细胞因子的产量。不管有无客观的 GI 症状，由 **CMP**、 $\beta$ -乳球蛋白及  $\alpha$ -乳白蛋白刺激 **GI(+)** **ASD** 儿童 **PBMCs** 所产生的肿瘤坏死因数- $\alpha$ (**TNF- $\alpha$** )/白介素-12(**IL-12**)多于对照组。结论：由 **CMP** 和它的主要成分刺激 **GI(+)** **ASD** 儿童 **PBMCs** 所产生的 **TNF- $\alpha$** /**IL-12** 高的增加比率表明在 **ASD** 儿童中所观察到的 GI 症状在 **NFH** 中所发挥的作用。
50. “**脑衰老**与神经干细胞(**NSCs**)移植治疗研究进展(c)”，研究：干细胞被定义为在有机体的生命阶段能够自我更新，产生它所居留的组织中的大部分细胞类型的一类细胞。近年来，已发现在年轻和老年人脑室下区(**SVZ**)、嗅球(**OB**)和海马等局部脑区内存在着神经发生，并且能通过饮食、锻炼、营养因子等因素影响其增殖和分化。然而，干细胞并没有在远离这些发生区域的其它脑区发挥大的作用。本文



综述最近有关支持老化脑内神经发生的确定因素，以及神经干细胞在阿尔茨海默病(c)(AD)和帕金森综合症(c)(PD)等退行性疾病治疗方面的有关进展。结果：NSCs 能够提供治疗效应：①直接取代丧失或受损的神经元；②传递神经营养因子、细胞因子和生长因子；③刺激内源性 NSCs 参与神经修复。例如，PD 患者的临床试验表明，移植胚胎多巴胺神经元后，存活并与宿主组织整合，当与胚胎纹状体细胞共同移植时。

## 肿瘤

51. “细胞因子诱导的杀伤细胞对**肿瘤**病人体内淋巴细胞活化的影响(c)”，研究：进行**细胞因子诱导的杀伤细胞(c)(CIK 细胞)**抗肿瘤 I 期临床试验，21 例恶性肿瘤病人采集外周血单个核细胞诱导 CIK 细胞，按 CIK 细胞静脉滴注(静滴)剂量分为 4 个治疗组观察不良反应，并测定静滴前后病人外周血淋巴细胞活化相关表面标志，探讨 CIK 细胞临床应用的安全性和 CIK 细胞对肿瘤病人体内淋巴细胞活化的影响。结果：21 例恶性肿瘤病人中未出现导致研究中断的严重不良反应，CIK 细胞最大耐受剂量  $20.1 \times 10^9$  个，观察到 WHO



2 级发热 5 例，一过性白细胞减少 2 例，均能迅速恢复正常；CIK 细胞静滴后，病人外周血淋巴细胞表面 CD25、CD38、CD69 表达均有明显上调。结论：I 期临床试验表明：CIK 细胞临床应用，除了直接杀伤肿瘤作用外还可能活化体内 T 淋巴细胞从而增强抗肿瘤活性。

52. “**肝癌**患者自体细胞因子诱导杀伤细胞治疗后免疫活性细胞的检测及其临床意义(c)”，研究：采集 13 例肝癌患者的外周血单个核细胞(PBMC)，肝癌患者自体**细胞因子诱导的杀伤细胞(c)(CIK 细胞)**回输后，

外周血中 T 细胞亚群及树突状细胞亚群的变化, 评价 CIK 细胞治疗肝癌的临床效果。结果: 21 例恶性肿瘤病人中未出现导致研究中断的严重不良反应, CIK 细胞最大耐受剂量  $20.1 \times 10^9$  个, 观察到 WHO 2 级发热 5 例, 一过性白细胞减少 2 例, 均能迅速恢复正常; CIK 细胞(c)静滴后, 病人外周血淋巴细胞表面 CD25、CD38、CD69 表达均有明显上调。 结论: CIK 细胞治疗可以提高肝癌患者的细胞免疫功能, 提高对肿瘤细胞的杀伤作用。

53. “IL-12 与粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)联合治疗小鼠肝癌的研究(c)”, 研究: 研究 L-12 与粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)联合基因治疗对小鼠肝癌的治疗作用。观察小鼠肿瘤生长情况及所诱导的细胞免疫反应。同时研究了经尾静脉高压注射后小鼠血清 IL-12、GM-CSF 和 IFN- $\gamma$  浓度变化。结果: IL-12 与 GM-CSF 联合基因治疗可以诱导更强的抗肝癌免疫和细胞免疫反应。GM-CSF 可以增强 IL-12 分泌并减少其诱导的 IFN- $\gamma$  分泌。结论: IL-12 和 GM-CSF 联合基因治疗可以产生较强的抗瘤作用并能减少 IL-12 的副作用。
54. “凋亡诱导因子(AIF)在胃癌细胞和组织中的表达及意义(c)”, 研究: 用免疫组化法检测 AIF 在 29 例胃癌组织和 10 例癌旁正常胃组织中的表达。结果: 凋亡诱导因子(AIF)既具有细胞凋亡活性又具有氧化还原酶活性。正常生理状态下, AIF 位于线粒体的膜间隙, 具有氧化还原酶活性; 细胞受到凋亡刺激后, AIF 从线粒体易位到胞浆中, 再易位到细胞核, 在细胞核中与染色体结合, 从而引起细胞凋亡。与其它凋亡途径不同, AIF 可以不依赖于 caspase 途径而行使细胞凋亡功能。结论: AIF 的表达量上调可能对胃癌的发生、发展起一定作用。
55. “转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )在胃癌细胞内的表达(c)”, 研究: 42 例均经胃镜活检、病理证实确诊为胃癌的患者, 男性 20 例, 女性 22 例, 平均年龄( $49.9 \pm 13.5$ )岁, 其中年龄最大 72 岁, 最小 26 岁, 观察了 TGF- $\beta$  家庭中  $\beta 1$  和  $\beta 2$  在胃癌细胞内的表达杀伤作用。结果: 胃癌细胞株中(低分化胃癌细胞株、中分化胃癌细胞株)AIF 的表达量高于胃上皮细胞株(胎儿胃上皮细胞株、胃上皮永生细胞株); AIF 在胃癌组织、癌旁正常胃组织中表达阳性率分别为 41.38%、10%, 胃癌组织中 AIF 的表达与肿瘤的浸润深度、TNM 分期、有无淋巴结转移均无关。结论: TGF- $\beta 1$ , 尤其是 TGF- $\beta 2$  表达的增强是胃癌恶性演变的一个标志。
56. “肝细胞生长因子(HGF)及受体促进人大肠癌细胞血管内皮生长因子表达(c)”, 研究: 体外培养人大肠癌细胞, 分别加入不同浓度的

人重组 HGF 和其受体抑制剂 Herbimycin A(HA), 用 Western blot、RT-PCR、ELISA 等方法检测 HGF 对其受体磷酸化表达及大肠癌细胞 VEGF 表达的影响。。结果: HGF 在 10~100ng/ml 浓度范围内较对照组相比显著促进大肠癌细胞 VEGF mRNA(增加了 4~5 倍)、蛋白质表达(增加了 3~10 倍); Western blot 检测 HGF 引起其受体磷酸化, 并与其诱导的 VEGF 表达相关。结论: 体外培养条件下, HGF 呈剂量依赖性促进大肠癌细胞 VEGF 表达, 其表达与其受体磷酸化水平相关; 其受体磷酸化抑制剂可以抑制大肠癌细胞 VEGF 表达。

57. “**食道癌**患者 CD4~+、CD25~+、Foxp3~+调节性 T 细胞(Tregs)的变化及意义(c)”, 研究: 59 例食道癌患者, 分为鳞癌组 47 例, 腺癌组 12 例, 另外 30 例健康志愿者为对照组, 探讨 CD4+CD25+Foxp3+调节性 T 细胞在食道癌患者外周血中的变化及临床意义。结果: 食道癌初诊患者组 CD4+、CD25+、Foxp3+T 细胞比例为(10.33±5.72)%, 明显高于健康志愿者组(4.56±1.06)%, 而食道鳞癌组和食道腺癌组 CD4+、CD25+、Foxp3+T 细胞比例没有明显差异。结论: CD4 + CD25 +调节性 T 细胞(Tregs)是新型免疫抑制性调节细胞, 在肿瘤免疫抑制及逃逸机制中起重要作用, CD4+、CD25+、Foxp3+调节性 T 细胞在食道癌初诊患者外周血中比例增加, 可能是食道癌免疫抑制的一个重要原因。
58. “**鼻咽癌**中**细胞周期蛋白 E(cyclinE)**与细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子 p27~(kip1)的相关性分析(c)”, 研究: 以抗 cyclin E 抗体、抗 p27kip1 抗体为标记物, 采用免疫组织化学方法(Elivision 法)对 37 例鼻咽癌、17 例慢性鼻咽炎石蜡标本进行检测, 并结合临床数据进行分析。结果: 37 例鼻咽癌组织中 cyclin E 和 p27kip1 阳性表达率分别为 51.4%和 45.9%, 17 例, 慢性鼻咽炎中 cyclin E 和 p27kip1 阳性表达率分别为 5.9%和 88.2%, 两者比较差异有显著性。cyclin E 阳性表达与病理分型、临床分期、淋巴结转移、颅神经侵犯无关, 但与 3 年生存率有关; p27kip1 阳性表达与病理分型、临床分期、淋巴结转移无关, 但与颅神经侵犯及 3 年生存率有关。cyclin E 与 p27kip1 二者的表达有负相关性。结论: 研究表明, 细胞周期调控机制紊乱是细胞无限制增殖而发生恶性肿瘤的重要原因之一。细胞周期调控涉及细胞周期蛋白(cyclin)、细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)及细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂(CDKI), 其核心 CDK 的时相性启动。而具有活性的 cyclin E-CDK2 的浓度是细胞通过细胞内外信号经传递、整合汇集到细胞核, 对细胞的增殖进行调控的关键限制点最关键的因素。

59. “**细胞因子诱导的杀伤细胞(c)(CIK 细胞)**对 Lewis **肺癌**细胞的抑瘤作用及抑瘤机制的研究(c)”，研究：取 36 只 Lewis 肺癌模型小鼠(C57BL/6N 小鼠)随机分为 3 组：正常对照组；CIK 细胞尾静脉注射组；生理盐水尾静脉注射组。结果：CIK 细胞能促进 Lewis 肺癌细胞凋亡超微结构的改变；流式细胞仪检测：CIK 细胞组凋亡率明显高于对照组；FasL 单克隆抗体在 CIK 细胞表达增加；抗 Fas 单抗可抑制 CIK 杀伤 Lewis 肺癌细胞的活性；CIK 细胞治疗的 Lewis 肺癌小鼠脾细胞培养上清液中细胞因子水平明显高于对照组。结论：CIK 细胞是一种新型、高效的非主要组织相容性复合体(MHC)限制性的免疫活性细胞，它可以在没有损伤机体免疫功能的前提下，直接杀伤肿瘤细胞，并且增强机体的免疫功能，具有良好的抗肿瘤作用。CIK 细胞对 Lewis 肺癌移植瘤具有抑制作用。

60. “**细胞因子诱导的杀伤细胞(c)(CIK 细胞)**免疫治疗对**非小细胞肺癌**



(NSCLC) 患者术后免疫功能的影响(c)”，研究：选取 I 期、II 期和 IIIa 期 NSCLC 患者 50 例，经手术治疗后随机分为

两组，常规治疗组和 CIK 细胞治疗组，每组 25 例，采用 CIK 细胞联合化疗治疗术后非小细胞肺癌(NSCLC)患者，通过监测 CIK 细胞免疫治疗前后患者免疫功能指标的动态变化，探讨 CIK 细胞免疫治疗对术后 NSCLC 患者免疫功能的影响。结果：CIK 细胞治疗组于 CIK 细胞治疗后 2 周，外周血 CD3+、CD4+T 细胞、NK 细胞和 CD4+/CD8+ 的比值、白细胞介素-2(IL-2)、干扰素  $\gamma$ (INF- $\gamma$ ) 水平较治疗前升高，于治疗后 4 周达高峰，此后逐渐回落；而 Th2 细胞因子于 CIK 细胞治疗后 2 周下降，治疗后 4 周降至低谷。CIK 细胞治疗组于 CIK 细胞治疗后 2、4、8 周 CD3+、CD4+、CD4+/CD8+、NK 细胞、IL-2、INF- $\gamma$ 、白细胞介素-4(IL-4)和白细胞介素-10(IL-10)与常规治疗组各时点比较差异有统计学意义。结论：CIK 细胞治疗能有效地提高术后 NSCLC 患者的 T 淋巴细胞免疫功能以及在维持 Th1/Th2 的平衡中具有重要作用。

61. “**细胞周期蛋白 E(cyclinE)**及相关因子表达与**肾癌**发生、侵袭及转

移的相关性研究(c)”，研究：检测 37 例肾癌组织、13 例癌周正常肾组织中 cyclinE、CDK2 和 P27 蛋白及 mRNA 表达。并将相关指针与临床病理特征进行统计学分析。结果：肾癌组织中 cyclinE、CDK2 阳性表达率分别为 51.4%、43.2%，明显高于癌旁正常肾组织，并且随肿瘤分级及分期的升高、肿瘤转移而升高；两者 mRNA 含量变化同蛋白表达水平相符；相反，P27 蛋白在肾癌和癌旁正常肾组织中表达量分别为 48.6%、69.2%，二者差异显著，P27 蛋白表达随肿瘤分级及分期升高、肿瘤的远位转移出现降低趋势。结论：cyclinE、CDK2、P27 蛋白参与了肿瘤形成及侵袭过程，是反映肾癌生物学特征有价值的标志物。

62. “细胞因子 IFN $\alpha$ 、TNF $\alpha$  等在肾癌免疫治疗中的作用(c)”，研究：44 例肾细胞癌标本及相邻正常肾组织 Fas 蛋白表达情况；体外培养 786-0 肾癌细胞株，流式细胞仪(FCM)分析肾癌细胞 Fas 表达及凋亡，探讨肾癌免疫逃避机制及影响免疫治疗效果的原因。就 IL-2、IFN $\alpha$  和 TNF $\alpha$  在肾癌免疫治疗中的作用。结果：肾癌组织中 cyclinE、CDK2 阳性表达率分别为 51.4%、43.2%，明显高于癌旁正常肾组织，并且随肿瘤分级及分期的升高、肿瘤转移而升高；两者 mRNA 含量变化同蛋白表达水平相符；相反，P27 蛋白在肾癌和癌旁正常肾组织中表达量分别为 48.6%、69.2%，二者差异显著，P27 蛋白表达随肿瘤分级及分期升高、肿瘤的远位转移出现降低趋势。结论：肾癌恶性程度高，一般临床免疫治疗效果差，有效率低于 20%。IFN $\alpha$  不仅能上调肾癌细胞株 Fas 表达，而且能增强抗 Fas 单抗介导的细胞凋亡。IFN $\alpha$  和 TNF $\alpha$  合用对肾癌细胞 Fas 的表达及抗 Fas 抗体介导的肾癌细胞凋亡有明显协同作用。

63. “低氧诱导因子-1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ )对宫颈癌细胞生物学行为的影响(c)”，研究：通过 CoCl<sub>2</sub> 化学诱导宫颈癌 HeLa 细胞缺氧；构建靶向 HIF-1 $\alpha$  的反义真核表达载体、经脂质体介导转染 HeLa 细胞的方法沉默 HIF-1 $\alpha$  的表达。发现：实体肿瘤在发展过程中，因瘤体增大血液供应不足而产生缺氧，缺氧又能通过一个关键的转录因子—低氧诱导因子(HIF-1 $\alpha$ )，使肿瘤的血管增生、转移、耐药等恶性行为更为明显。结果：HIF-1 $\alpha$  主要通过其下游的靶基因对宫颈癌细胞的恶性生物学行为产生影响，包括抗凋亡、促增殖、增加血液供应和能量供应、耐药等，且体外抑制 HIF-1 $\alpha$  的表达对宫颈癌细胞有抑制作用。近年宫颈癌的发病率呈反弹上升趋势，对晚期宫颈癌的治疗也无明显突破，因此，寻求敏感特异性高的诊断指标和有效的干预靶点是临床科研人员研究的焦点。结论：在缺氧条件下，

HIF-1 $\alpha$  是重要的信号传导通路，很多癌基因的启动和抑癌基因的失活与之相关，研究表明，不管是用分子生物学方法还是用化学药物去干扰，HIF-1 $\alpha$  的表达在体内外都可以对恶性肿瘤取得较好的疗效。而本研究体外抑制 HIF-1 $\alpha$  表达可以通过多条途径影响宫颈癌细胞的生物学行为，这为宫颈癌的治疗提供了新思路。

64. “抑制生长因子受体连接蛋白-2(Grb2)表达对**乳癌**细胞生长的影响(c)”，研究：应用脂质体转染技术将 Grb2 小干扰 RNA(siRNA)转染至乳癌细胞 SKBr3 中，台盼蓝计数法测定存活细胞数，TUNEL 技术和 Annexin V/PI 染色分析转染后细胞的雕亡，免疫细胞化学技术分析转染后细胞 Grb2 的表达。发现：**生长因子受体连接蛋白-2(Grb2)**是存在于细胞内的一个衔接蛋白，它通过其 SH2 功能区与位于细胞膜上的生长因子受体，如内皮细胞生长因子受体(EGFR)，Her2 等的磷酸化酪氨酸残基相连，同时 Grb2 利用其 SH3 功能区，与细胞内不同信号传导分子的富含脯氨酸的位点结合，介导多条信号通路的活化。结果：显示，转染 Grb2siRNA 可有效抑制 SKBr3 的生长。TUNEL 实验显示，Grb2siRNA 转染 SKBr3 细胞后，随着时间延长，雕亡细胞明显增加。Annexin V/PI 测定结果亦提示，Grb2 的抑制可明显诱导 SKBr3 细胞雕亡。结论：作为细胞内一个重要的衔接蛋白，Grb2 蛋白不具有任何的催化活性，它只通过 SH2 和 SH3 结构域与其它分子相互作用，且 Grb2 主要在 MAPK 信号传导中起作用，而**MAPK 信号通路的活化在 HER2 诱导的乳癌细胞转化中起了重要作用**。Grb2 分子的封闭可阻断细胞内相关信号通路的传递，并活化胞内 capases3 分子，从而诱导 SKBr3 细胞雕亡，抑制细胞的生长、增殖，有望成为新的抗肿瘤作用的靶点。

65. “**胰岛素样生长因子 1(IGF1)**及其受体在**卵巢癌**细胞增殖中的作用(c)”，研究：通过 IGF1R siRNA 方法，在卵巢癌 HO8910PM 细胞系中对 IGF1/IGF1R 的功能进行了探讨。应用脂质体转染技术将 Grb2 小干扰 RNA(siRNA)转染至乳癌细胞 SKBr3 中，台盼蓝计数法测定存活细胞数，TUNEL 技术和 Annexin V/PI 染色分析转染后细胞的雕亡，免疫细胞化学技术分析转染后细胞 Grb2 的表达。发现：卵巢癌的发生与频繁排卵有一定关系，而 IGF 在排卵后修复过程中刺激细胞的种植，可能参与了卵巢癌的发生。结果：IGF 系统的成分存在于正常卵巢组织，上皮性卵巢癌组织中存在 IGF1R 的过度表达，而卵巢癌多起源于表面上皮组织。IGF1 通过 IGF1R 途径促进 HO8910PM 细胞的增殖，IGF1R siRNA 可以有效抑制该作用。正常情况下 IGF1R 的功能与调节细胞生长、分化和

雕亡有关。近来,许多肿瘤细胞系中发现了 IGF1R 基因表达的失常,IGF1R 的异常表达在维持肿瘤表型方面起着重要作用,研究证明该受体的过度表达可以诱导卵巢间皮细胞的转化,且可以下调 Fas 表达抗雕亡。IGF1R 的抑制策略在乳腺癌、直肠癌等肿瘤的研究中发挥重要作用。结论:本研究证明了 IGF1 对卵巢癌细胞系可以发挥明显的促增殖作用,且这一作用通过 IGF1R 途径;体外合成的 IGF1R siRNA 可以有效下调 IGF1R 的表达,阻断这一途径,明显抑制肿瘤细胞的增殖。

66. “碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)与膀胱癌、肾癌及前列腺癌(c)”,研究证实:碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)存在于人泌尿系肿瘤及肿瘤细胞株中,与肿瘤的分化、浸润、生长、转移和肿瘤新生血管的生成,存在于膀胱癌、肾癌及前列腺癌患者血、尿、肿瘤组织中,与肿瘤的分期、复发、预后有密切关系,并起着重要的作用。
67. “人脑星形胶质细胞瘤血管内皮生长因子表达、血管生成及细胞增殖活性的研究(c)”,研究:选取哈尔滨医科大学第一临床医学院 1999~2000 年胶质瘤手术标本的存档蜡块 64 例,其中毛细胞性星形细胞瘤 2 例,星形细胞瘤 II 级 19 例,III 级 22 例,IV 级 21 例,星形细胞瘤病理分级按 WHO 分类;正常脑组织标本 6 例,取自非脑病死亡的尸体解剖脑标本的存档蜡块。发现:胶质瘤是人体血管最丰富的肿瘤之一。正常脑组织中几乎无血管内皮生长因子(VEGF)(c)(c)阳性表达。VEGF 的表达与星形胶质瘤组织学分级之间显著相关。实体肿瘤的生长依赖于肿瘤血管的生成,肿瘤血管生成是一个受基因调控、细胞因子作用等复杂因素影响的过程。结果:VEGF 蛋白主要分布在高级别胶质瘤组织的瘤细胞和内皮细胞,低级别胶质瘤呈低表达,且与增殖细胞核抗原(PCNA)的表达成显著正相关;高级别胶质瘤微血管计数(MVC)显著高于低级别胶质瘤。结论:VEGF 的表达不仅与胶质瘤的发展密切相关,对胶质瘤的恶性进展更是起促进作用,而且与 MVC、PCNA 的表达有显著的相关性,高表达的 VEGF、MVC 及 PCNA 提示预后不良。
68. “低氧诱导因子-1a(HIF-1 $\alpha$ )受体的小干扰 RNA 对人脊髓星形胶质瘤细胞雕亡的影响(c)”,研究:表明 HIF-1 与细胞的生存、雕亡、运动、细胞结构、红细胞生成、血管形成、转录的调节、上皮新陈代谢、药物抵抗、核苷酸、氨基酸、铁、葡萄糖、能量新陈代谢和 PH 的调节密切相关。发现:低氧诱导因子-1(HIF-1)是一种分布和作用十分广泛的真核细胞转录因子,能启动许多低氧反应性基因的表达,是在低氧条件下维持氧稳态的关键性物质。因首先在 1992 年作为被低氧诱导的,连接在红细胞生成素(EPO)基因低氧反应组件上的一个核因子被发现并上调促红

细胞生成素(EPO)基因转录而得名。结果:当细胞氧分压降低或者受到其它刺激时,HIF-1 $\alpha$ 在胞浆中积累、活化,转移到细胞核,与HIF-1 $\beta$ 形成HIF-1分子,结合相应的靶序列,调节基因表达。HIF-1活化是细胞低氧应答的关键环节,受胞浆多种蛋白质精细调控,HIF-1与这些蛋白质构成细胞内低氧应答系统。结论:①、肿瘤细胞在缺氧时HIF-1 $\alpha$ 基因表达增加,细胞凋亡减少。提示HIF-1 $\alpha$ 参与缺氧细胞的凋亡过程,HIF-1 $\alpha$ 可能是缺氧时抗细胞凋亡的靶基因;HIF-1 $\alpha$ 的激动剂可能作为临床多种病因所致细胞凋亡的治疗方向。②、体内转录生成的小干扰RNA(si RNA)能够使星形胶质瘤细胞HIF-1 $\alpha$ 基因沉默。

依「医疗科普视频信息(c)」观,多种疾病领域,有的治疗专家都已竭尽所能,但仍呈力有未逮,显需「系统生物学(c)(c)(e)」、「系统生物医学(c)(c)研究与「转化医学系统(1c)(2c)(3c)(4e)(5e)(6e)」的整合支持,确认:「医师」必须养成提升成「**医师科学家**(1)(2)(3)(4)(5)(6)(7)(8)」以「系统生物医学(c)(c)(c)(c)(e)」「分析与整合(c)」,「了解免疫系统如何运作(e)」的看病。