

- Zi XY, Yao YC, Hu YP, *et al.* Biological characters of hepatitis B virus transgenic mice strain C57-TgN(HBV adr2. 0)SMMU [J]. *Di-er Junyi Daxue Xuebao (Acad J Sec Mil Med Univ)*, 2002, 23(11): 1179-1183.
- [4] 景洪标, 余宏宇, 戴益民, 等. 乙肝病毒 adr 型基因疫苗诱导小鼠体液免疫应答[J]. 第二军医大学学报, 2001, 22(9): 891-893.
- Jing HB, Yu HY, Dai YM, *et al.* Cellular and humoral immune response to hepatitis B virus adr subtype vaccine in mice [J]. *Di-er Junyi Daxue Xuebao (Acad J Sec Mil Med Univ)*, 2002, 23(8): 819-821.
- [5] 葛军辉 刘惠敏, 何 金, 等. 重组乙型肝炎病毒变异 s 基因疫苗诱导小鼠产生特异性体液免疫应答[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2003, 19(5): 447-449.
- Ge JH, Liu HM, He J, *et al.* Induction of specific humoral immune response in mice by recombinant mutant HBV s gene vaccine [J]. *Xibao Yu Fenzi Mianyizue Zazhi (Chin J Cell Mol Immunol)*, 2003, 19(5): 447-449.
- [6] Schirmbeck R, Bohm W, Ando K, *et al.* Nucleic acid vaccination primes hepatitis B virus surface antigen-specific cytotoxic T lymphocytes in nonresponder mice [J]. *J Virol*, 1995, 69(10): 5929-5934.
- [7] Bohm W, Mertens T, Schirmbeck R, *et al.* Routes of plasmid DNA vaccination that prime murine humoral and cellular immune responses [J]. *Vaccine*, 1998, 16(9-10): 949-954.
- [8] Chisari FV, Pinkert CA, Milich DR, *et al.* A transgenic mouse model of the chronic hepatitis B surface antigen carrier state [J]. *Science*, 1985, 230(4730): 1157-1160.
- [9] Mancini M, Hadchouel M, Tiollais P, *et al.* Induction of anti-hepatitis B surface antigen (HBsAg) antibodies in HBsAg producing transgenic mice: a possible way of circumventing "non-response" to HBsAg [J]. *J Med Virol*, 1993, 39(1): 67-74.
- [10] McCluskie MJ, Davis HL. CpG DNA is a potent enhancer of systemic and mucosal immune responses against hepatitis B surface antigen with intranasal administration to mice [J]. *J Immunol*, 161(9): 4463-4466.
- [11] Joseph A, Louria-Hayon I, Plis-Finarov A, *et al.* Liposomal immunostimulatory DNA sequence (ISS-ODN): an efficient parenteral and mucosal adjuvant for influenza and hepatitis B vaccines [J]. *Vaccine*, 2002, 20(27-28): 3342-3354.
- [12] Nichols WW, Ledwith BJ, Manam SV, *et al.* Potential DNA vaccine integration into host cell genome [J]. *Ann N Y Acad Sci USA*, 1995, 772: 30-39.
- [13] Mor G, Singla M, Steinberg AD, *et al.* Do DNA vaccines induce autoimmune disease [J]? *Hum Gen Ther*, 1997, 8(3): 293-300.
- [收稿日期] 2003-06-08 [修回日期] 2003-12-15
[本文编辑] 邓晓群

• 研究简报 •

老年男性心力衰竭患者血清皮质醇浓度的变化

Changes of serum cortisol in male senilities with cardiac failure

杨 波¹, 李卓朝¹, 王晓山², 姜丽萍¹, 谷海燕¹, 刘晓杰¹, 韩彦博¹, 齐 月¹

(1. 北华大学第四临床医学院吉林铁路中心医院, 吉林 132001; 2. 济南铁路中心医院, 济南 250001)

[关键词] 心力衰竭; 老年人; 皮质醇

[中图分类号] R 541.61

[文献标识码] B

[文章编号] 0258-879X(2004)01-0050-01

皮质醇由肾上腺皮质束状带合成与分泌, 是糖皮质激素中生理效应最强的成分之一, 对维持人体的生命活动起重要作用。尤其在应激反应中, 对机体起着重要的保护作用。我们观察了 54 例老年男性充血性心力衰竭患者血清皮质醇浓度的变化, 现分析报告如下。

1 资料和方法

1.1 研究对象 选择本院年龄 ≥ 60 岁的老年男性患者 99 例, 基础疾病为冠心病 79 例, 其中心绞痛 46 例、心肌梗死 33 例, 合并高血压者 49 例; 肺心病 11 例; 老年退行性心脏瓣膜病 6 例; 心肌病 3 例。根据 NYHA 法心功能分级, 分为心衰组和无心衰组。心衰组: 54 例, 平均年龄 (72.31 ± 6.63) 岁。心功能 II ~ IV 级及心脏彩超左室射血分数 (EF) < 0.45 者。无心衰组: 45 例, 平均年龄 (67.21 ± 8.51) 岁, 心功能 I 级及 EF > 0.45 者。另选择 30 例无器质性疾病的正常老年男性为对照组, 平均年龄 (66.78 ± 9.89) 岁。

1.2 研究方法 分别于 0:00、8:00、16:00 各采取静脉血

2 ml 送本院核医学科, 应用放射免疫法测定血清中皮质醇含量。放免试剂盒由中国核动力院 401 研究所提供, 仪器为中国科学技术大学科技实业总公司中佳光电仪器分公司生产的 GC-1200 Y 放射免疫计数器。为避免药物对测定的影响, 所有患者采血前 72 h 禁用糖皮质激素类药物。

1.3 统计学处理 计量资料数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 *t* 检验; 计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

见表 1。

对照组昼夜节律性正常 (8:00 值 > 16:00 值 > 0:00 值), 皮质醇含量的平均值均在正常范围 (正常值 50 ~ 200 μg/L)。无心衰组仍为昼夜节律性变化, 皮质醇含量的平均值高于对

(下转第 54 页)

[作者简介] 杨 波 (1955-), 女 (汉族), 副主任医师。
E-mail: boboyang556682610@yahoo.com.cn

行 Western 印迹分析,可见在相对分子质量约 66 000 左右出现特异性的蛋白条带,即 UreB 蛋白,而对照组则未出现条带。这证实本实验构建的 pIRES-UreB 核酸疫苗具有免疫反应性,为进一步开发 Hp 的核酸疫苗打下良好的基础。但对于该疫苗经接种后能在体内起多大的免疫保护和治疗作用及其可能的作用机制尚需进一步研究。

[参考文献]

[1] Anagnostopoulos GK, Kostopoulos P, Margantinis G, et al. Omeprazole plus azithromycin and either amoxicillin or tinidazole for eradication of *Helicobacter pylori* infection[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2003, 36(4): 325-328.

[2] Go MF. Treatment and management of *Helicobacter pylori* infection[J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2002, 4(6): 471-477.

[3] Hodge JW, Grosenbach DW, Schlom J. Vector-based delivery of tumor-associated antigens and T-cell co-stimulatory molecules in the induction of immune responses and anti-tumor immunity[J]. *Cancer Detect Prev*, 2002, 26(4): 275-291.

[4] Curtiss R 3rd. Bacterial infectious disease control by vaccine development[J]. *J Clin Invest*, 2002, 110(8): 1061-1066.

[5] 徐 灿,李兆申,屠振兴,等. cagE 在胃肠疾病患者中的分布及其临床意义[J]. 第二军医大学学报, 2002, 21(8): 874-876. Xu C, Li ZS, Tu ZX, et al. The distribution of cagE gene in gastroenterological patients and its clinical significance[J]. *Di-er*

Junyi Daxue Xuebao (Acad J Sec Mil Med Univ), 2002, 21(8): 874-876.

[6] Banerjee S, Medina-Fatimi A, Nichols R, et al. Safety and efficacy of low dose *Escherichia coli* enterotoxin adjuvant for urease based oral immunisation against *Helicobacter pylori* in healthy volunteers[J]. *Gut*, 2002, 51(5): 634-640.

[7] Myers GA, Ermak TH, Georgakopoulos K, et al. Oral immunization with recombinant *Helicobacter pylori* urease confers long-lasting immunity against *Helicobacter felis* infection[J]. *Vaccine*, 1999, 17(11-12): 1394-1403.

[8] Solnick JV, Canfield DR, Hansen LM, et al. Immunization with recombinant *Helicobacter pylori* urease in specific-pathogen-free rhesus monkeys (*Macaca mulatta*) [J]. *Infect Immun*, 2000, 68(5): 2560-2565.

[9] Dieterich C, Bouzourene H, Blum AL, et al. Urease-based mucosal immunization against *Helicobacter heilmannii* infection induces corpus atrophy in mice[J]. *Infect Immun*, 1999, 67(11): 6206-6209.

[10] Henke A. DNA immunization-a new chance in vaccine research [J]? *Med Microbiol Immunol (Berl)*, 2002, 191(3-4): 187-190.

[11] Miyashita M, Joh T, Watanabe K, et al. Immune responses in mice to intranasal and intracutaneous administration of a DNA vaccine encoding *Helicobacter pylori*-catalase [J]. *Vaccine*, 2002, 20(17-18): 2336-2342.

[收稿日期] 2003-06-20 [修回日期] 2003-11-14
[本文编辑] 曹 静

(上接第 50 页)

表 1 血清皮质醇浓度昼夜变化情况

($\bar{x} \pm s, \mu\text{B}/\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)

组 别	n	0:00	8:00	16:00
对照组	30	64.15±71.67	121.38±73.44	81.21±69.85
无心衰组	45	96.57±82.15	181.14±106.57	134.16±91.39*
心衰组	54	184.45±91.34**	△203.11±99.49*	△146.61±83.31**

* P<0.05, ** P<0.01 与对照组比较; △P<0.05 与无心衰组比较

对照组但在正常范围内;心衰组昼夜节律性异常,8:00 值异常升高,但 0:00 值高于 16:00 值。昼夜节律正常的患者中,测值正常者心衰组与无心衰组分别为 12 例(22.22%)和 18 例(40.00%),1 项以上升高者 2 组分别为 10 例(18.52%)和 16 例(35.56%),差异无显著性;昼夜节律异常的患者中,测值正常者心衰组与无心衰组分别为 15 例(27.78%)和 5 例(11.11%),1 项以上升高者 2 组分别为及 17 例(31.48%)和 6 例(13.33%),有显著性差异(P<0.05)。

3 讨 论

正常成人皮质醇日分泌量约为 25~37 mg,应激时分泌迅速增加,可达正常日分泌量的 3~5 倍^[1]。正常人皮质醇呈脉冲分泌且有昼夜节律性变化,在晨醒来时达到最高水平,下午和夜晚为低水平,谷值在夜间睡眠 1~2 h 后^[2]。本资料

显示对照组及无心衰组存在昼夜节律性,而心衰组昼夜节律性异常,0:00 值高于 16:00 值,与无心衰组及对照组比较均有显著性差异。有心脏病者,无论有无心衰昼夜节律异常,测值正常者所占比例 2 组相比差异显著;而昼夜节律正常者,测值升高者所占比例 2 组相比无显著性差异。分析原因为:皮质醇水平与习惯性睡眠、觉醒周期逐渐形成相似和同步的昼夜节律,而心衰发病或加重时打破了这种昼夜节律性,多数患者夜间憋醒或不能平卧,出现节律异常;也可能预示疾病的严重性,即使皮质醇测值在正常范围内。

无器质性疾病的正常对照组和心衰组比较各时间点均有非常显著性差异,而和无心衰组比较 8:00 值、16:00 值也有显著性差异;心衰组尽管 8:00 值超出正常范围,但与无心衰组比较无显著性差异。分析原因为:(1)老年心脏病患者无论有无心衰,作为对机体的一种损害,均可使皮质醇分泌处于应激状态;(2)老年人常有多种疾病并存,而各种疾病间的相互影响可掩盖或加重心脏病的症状和体征,或产生与心衰类似的 症状,导致诊断的困难;(3)不少老年人即使有心衰存在,但活动时并不感到明显气短,而是表现为极度疲倦,易漏诊;(4)老年心脏病人肝肾功能生理和/或病理的影响,使皮质醇代谢减少。

(下转第 71 页)

面对不断的锌浓度急剧波动,细胞是如何减轻锌的损害呢?首先通过增强锌的外排,这一本能可通过在许多组织都有表达的 ZnT-1^[4]来实现。ZnT-1 属于锌转运体家族,国外学者已对 7 个家族成员的组织特异性、细胞定位等进行了一定研究^[9,10], ZnT-1 分布广泛,主要功能是将锌转出细胞。高锌状态下,神经元除了增强 ZnT-1 的表达,还可像其他组织一样,通过增加 MTs 的表达以减轻锌的毒性。高水平的 MTs 及其 mRNA 表达多见于高的镉、锌暴露。

然而,ZnT-1 mRNA、MT mRNA 的表达是有差异的。通过比较发现,尽管它们在高锌暴露时均可发挥减轻锌损伤的作用,但它们的作用特点不同。首先,ZnT-1 mRNA 的表达随锌浓度增加而增加;MT1 和 MT2 mRNA 的表达只是在锌浓度 0~100 $\mu\text{mol/L}$ 范围内随锌浓度增加而增加,锌浓度继续增加时,MT1 和 MT2 mRNA 的表达进入平台期。说明 ZnT-1 的作用可能是可持续的,而 MT 的结合作用可能是有一定限度的。其次,ZnT-1 mRNA 的诱导速度比 MT1/MT2 mRNA 快,这一现象提示高锌状态下,细胞锌内稳态的机制可能先加强锌的外排,然后发挥 MT 的络合作用,也可能是 MT mRNA 的基础表达比 ZnT-1 mRNA 高,因此它的诱导较慢。

本研究采用目前最为精确且重复性好的实时荧光定量 RT-PCR 方法观察了原代培养海马神经元锌暴露时 ZnT-1 和 MT1/MT2 mRNA 表达的特点,对高锌状态下海马神经元锌内稳态的机制进行了初步探讨,但要彻底了解锌进出神经元的通路还有许多工作要做,如其他锌转运蛋白、各离子通道在锌内稳态中的作用、神经元和神经胶质细胞间的协

同作用、兴奋和静息时神经元锌内稳态的特点等等。只有对神经元锌内稳态有了全面的认识,才能对由锌紊乱而引起的疾病提出相应的诊断、预防及治疗措施。

[参考文献]

- [1] Koh JY. Zinc and disease of the brain [J]. *Mol Neurobiol*, 2001,24(1-3):99-106.
- [2] Kim EY, Chang SY, Chung JM, et al. Attenuation of Zn²⁺ neurotoxicity by aspirin: role of N-type Ca²⁺ channel and the carboxyl acid group [J]. *Neurobiol Dis*, 2001, 8(5):774-783.
- [3] Aschner M. Metallothionein (MT) isoforms in the central nervous system (CNS): regional and cell-specific distribution and potential functions as an antioxidant [J]. *Neurotoxicology*, 1998, 19(4-5):653-660.
- [4] Sekler I, Moran A, Hershfinkel M, et al. Distribution of the zinc transporter ZnT-1 in comparison with chelatable zinc in the mouse brain [J]. *J Comp Neurol*, 2002, 447(3):201-209.
- [5] Colvin RA. Characterization of a plasma membrane zinc transporter in rat brain [J]. *Neurosci Lett*, 1998, 247(2-3):147-150.
- [6] Sunanda, Rao BS, Raju TR. Corticosterone attenuates zinc-induced neurotoxicity in primary hippocampal cultures [J]. *Brain Res*, 1998, 791(1-2):295-298.
- [7] Huang X, Cuajungco MP, Atwood CS, et al. Alzheimer's disease, beta-amyloid protein and zinc [J]. *J Nutr*, 2000, 130 (5 Suppl):1488S-1492S.
- [8] Cuajungco MP, Goldstein LE, Nunomura A, et al. Evidence that the beta-amyloid plaques of Alzheimer's disease represent the redox-silencing and entombment of beta by zinc [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(26):19439-19442.
- [9] Huang L, Kirschke CP, Gitschier J. Functional characterization of a novel mammalian zinc transporter, ZnT6 [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(29):26389-26395.
- [10] Kirschke CP, Huang L. ZnT7, a novel mammalian zinc transporter, accumulates zinc in the Golgi apparatus [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(6):4096-4102.

[收稿日期] 2003-05-20

[修回日期] 2003-12-10

[本文编辑] 尹 茶

(上接第 54 页)

心衰时 β 受体下调^[3], 皮质醇可提高 β 受体的敏感性, 与体内儿茶酚胺发挥协同作用, 可增强心肌收缩力, 提高左心室心排指数, 升高血压等改善心血管功能。但当出现昼夜节律异常时, 可能预示病情严重, 应引起重视。皮质醇水平与病情程度有一定关系, 故我们认为, 皮质醇水平的昼夜节律性可作为心衰波动的内分泌学指标。

[参考文献]

- [1] 王树人. 应激 [A]. 见: 金惠铭 主编, 病理生理学 [M]. 北京: 人

民卫生出版社, 1997. 102-115.

- [2] 郭爱丽. 肾上腺皮质激素的生理生化 [A]. 见: 陈敏章 主编, 中华内科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1999. 3058-3063.

- [3] 张子彬, 刘炳德, 张玉传. 心力衰竭 [A]. 见: 陈国伟, 郑宗得 主编. 现代心脏内科学 [M]. 湖南: 湖南科学技术出版社, 1994. 519.

[收稿日期] 2003-05-08

[修回日期] 2003-10-28

[本文编辑] 孙 岩