

1. 肝細胞生長因數(HGF)及其受體與腎臟疾病(c)
2. 肝細胞生長因數(HGF)與婦產科疾病的關係(c)
3. 肝細胞生長因數(HGF)與妊娠期高血壓疾病(c)
4. 肝細胞生長因數(HGF)與肝臟膽道疾病(c)
5. 肝細胞生長因數(HGF)與心血管疾病(c)
6. 肝細胞生長因數(HGF)的生物特性及其與眼部疾病相關關係(c)
7. 細胞週期調控因數與心血管疾病(c)
8. 調節性 T 細胞與疾病關係研究進展(c)
9. 細胞狀態與疾病防控(c)

糖尿病

01. “**糖尿病**的細胞治療(c)”，研究結果表明：胰島素依賴型糖尿病(I型)是胰島 β 細胞功能障礙，胰島素分泌減少造成糖代謝紊亂，屬於多基因遺傳病，對糖尿病的基因治療帶來很大困難。幹細胞治療無需瞭解其發病的確切機制，能克服基因治療的困難。近年來有胰島移植的基礎研究和臨床實踐報告，但是存在著移植物抗宿主反應，供體細胞缺乏等問題。胰腺幹細胞的研究將有助於解決這些難題。如何定向誘導幹細胞向所希望的細胞類型方向分化是藥物開發，細胞治療和組織替代治療的重要途徑，也是目前幹細胞研究的熱門領域。
02. “**糖尿病 I 型**的細胞治療(c)”，研究結果表明：糖尿病是一種代謝系統紊亂疾病，全世界大約有 2%~5%的人口患有此種疾病。I 型糖尿病病因在於中樞及外周免疫系統 β 細胞特異性分子免疫耐受的喪失，破壞 β 細胞，為此需要依賴外源性胰島素治療。I 型糖尿病的傳統治療方法存在各種問題，而作為一種糖尿病治療的有效方法，糖尿病細胞治療與以往方法相比具有不可替代的優勢。本文著重介紹幾種通過細胞水準治療糖尿病的方法。
03. “**糖尿病 II 型**合併**肺結核**患者 T 淋巴細胞亞群和 NK 細胞的變化及其臨床意義(c)”，研究：選取 2003 年 1 月-2006 年 12 月住院患者 126 例。其中 2 型糖尿病合併肺結核患者 60 例(DM+LTB 組)，男 43 例，女 27 例，年齡 44~69 歲，且患肺結核病前均有 4~18 年的糖尿病病史，均為初治。發現：糖尿病是一組病因和發病機制尚未完全明瞭的臨床綜合征，目前發現與遺傳、免疫、環境等因素密切相關。2 型糖尿病指胰島素抵抗為主，伴胰島素分泌不足，或胰島素分泌不足為主，伴胰島素抵抗所致的糖尿病，胰島素抵抗自始至終貫穿糖尿病全過程。結果：糖尿病與肺結核關係密切，糖

尿病患者肺結核的發生率高於非糖尿病患者 3~4 倍，二者存在著某些複雜的因果關係：糖尿病患者的代謝紊亂、營養不良、免疫功能損害使其易發生肺結核，或使結核進展；肺結核主要影響糖尿病患者的糖代謝，從而使隱性糖尿病發展為臨床糖尿病、加重糖尿病或誘發酮症酸中毒等。結論：2 型糖尿病合併肺結核患者存在細胞免疫功能缺陷，T 淋巴細胞介導的免疫殺傷和免疫增強，在糖尿病合併肺結核的發生發展中起著重要作用，儘管免疫增強和免疫殺傷對結核桿菌的繁殖或擴散有抑制和破壞作用，但它同時也可損傷正常胰島組織和肺組織，這也是糖尿病易繼發肺結核的重要原因之一。因此，抗結核治療的同時，積極加用免疫調節劑，控制 T 淋巴細胞介導的免疫增強和殺傷抑制作用，對糖尿病合併肺結核的預後有重要意義。

04. “**糖尿病**慢傳輸運動結腸

Cajal 間質細胞和幹細胞因數的變化(c)”，研究：選取 54 只♂SD 大鼠分為糖尿病和正常對照組，經腹腔注射鏈脲佐菌素建立糖尿病大鼠模型。結果：糖尿病大鼠血糖隨時間增加而升高，而胃腸推進率卻降低。免疫組化結果顯示，6, 8, 10 周時的糖尿病大鼠肌間 ICC 表達較對照組明顯減少，且糖尿病大鼠近端結腸 ICC 數量隨時間推移有逐漸降少的趨勢。透射電鏡顯示糖尿病大鼠結腸 ICC 線粒體腫脹、空泡樣變，細胞器數量明顯減少。與對照組相比，糖尿病大鼠血清中可溶性



SCF 顯著降低。結論：糖尿病胃腸動力障礙是糖尿病最常見的併發症之一，研究已經發現，這可能與糖尿病胃腸道中對胃腸運動起重要作用的 Cajal 間質細胞(interstitial cells ofCajal, ICC)的數量和結構異常有關。研究發現：Kit 受體(蛋白)是 ICC 的特異性標記物，其天然配基幹細胞因數(SCF)與 Kit 受體結合形成 SCF-KIT 系統，參與機體所有含 Kit 受體細胞的發育、增殖及分化。

05. “**糖尿病**創面癒合與粒細胞巨噬細胞集落刺激因數(CSF) (c)關係

的研究(c)”，研究：選取 70 只 C57BL/6 小鼠分為野生小鼠組(對照組, n=35)和糖尿病模型組(DM 組, n=35)。發現：創面癒合是炎症細胞，修復細胞細胞外基質以及細胞因數共同參與並高度協調相互調控的複雜過程，任何一個環節的失控均有可能導致創面修復不良。結果：糖尿病的微血管病變、周圍神經性病變是糖尿病創面難癒的病理基礎。因炎症細胞在修復中發揮著極為重要的作用，而**粒巨噬細胞集落刺激因數(GM-CSF)**是重要的炎症細胞趨化和活化因數。結論：**GM-CSF** 對於創面癒合有促進作用，且對於患有糖尿病等全身疾病伴發的難癒創面有促進作用。本實驗證明 **GM-CSF** 對創面恢復有利。

06. “**糖尿病腎病**患者內皮細胞抗體表達與炎性細胞因數水準關係研究(c)”，結果表明：炎症造成血管損傷，同時誘發機體產生自身免疫；內皮細胞抗體(AECA)介導的免疫損傷又加重內皮細胞功能障礙，二者相互作用是糖尿病腎病(DN)發生的一個重要環節。糖尿病腎病(DN)是糖尿病的主要併發症，是造成終末期腎衰竭的主要病因。
07. “骨髓間充質幹細胞分化為胰島細胞治療**糖尿病**(c)”，研究結果表明：糖尿病已成為嚴重危害人類健康的疾病之一。目前，移植胰島治療糖尿病已初見療效，但由於胰島來源匱乏和免疫排斥反應而受阻。若能將自體骨髓間充質幹細胞(BMMSCs)誘導分化為胰島細胞，可望解決細胞來源和免疫排除問題，實現**糖尿病的自體細胞治療**。
08. “Th1、Th2T 細胞及其細胞因數在**自身免疫性糖尿病**中的作用(c)”，研究結果表明：**I 型糖尿病**是細胞介導的自身免疫性疾病，細胞亞群在疾病的發生過程中起了一定的作用。其中致病性免疫過程是由細胞亞群介導的，而細胞亞群則是介導保護性免疫反應的。**Th1 型細胞因數(IL-2, IFN)**通過直接促進細胞離亡和或上調選擇性粘附分子的表達，以及 **Th1 細胞因數**可促進自身反應性細胞在胰腺的浸潤，二者均導致 **β 細胞**的破壞；**Th1 細胞介導的針對谷氨酸脫羧酶(GAD)**的自身免疫反應增強，並通過分子內和分子間傳導的機制轉導至其它 **β 細胞**。**Th1 和 Th2 亞群**實質上是機體在特異性抗原刺激下，**Th 細胞**發生相對優勢轉化的結果。**Th 細胞的優勢轉化**具有可塑性，**Th1 或 Th2 型細胞因數或抗細胞因數單抗**的研究，將為臨床上自身免疫性糖尿病的治療開闢新的途徑。

肝病

09. “**肝病**細胞療法的系統觀(c)”，研究結果表明：由肝炎病毒引起的以肝功能衰竭為主要特徵的重型肝炎治療，已由傳統的保肝解毒向生物人工肝和肝臟細胞移植這兩大細胞療法方向發展，肝功能衰竭涉及到多器官衰竭，及其對全身各系統的影響，故應從系統論的觀點來探討肝功能衰竭中存在的主要矛盾及治療策略、細胞療

法記憶體在問題，及其解決時應採取的系統優化方案。

10. “Th17 細胞/調節性 T 細胞平衡與**自身免疫性肝病(c)**”，研究結果表明：最新研究發現了與 Th1 和 Th2 細胞亞群不同的新活化 CD4+T 細胞亞群——調節性 T 細胞(Treg 細胞)和 Th17 細胞，兩者在發育和功能上互補，Th17 細胞/Treg 細胞平衡在自身免疫性肝病的發生、發展中發揮重要作用。自身免疫性肝病系指機體免疫功能失調而造成肝膽系統損傷的疾病，主要包括自身免疫性肝炎(AIH)、原發性膽汁性肝硬化(PBC)、原發性硬化性膽管炎(PSC)等。目前自身免疫性肝病的發病機制尚未完全明確,Th17/調節性 T 細胞(Treg 細胞)平衡失調可能參與了其異常自身免疫過程。

11. “**肝病**患者血中 T 淋巴細胞亞群及 NK 細胞數量的變化(c)”，研究結果表明：為了研究慢性乙型肝炎、肝硬化及**原發性肝癌(PHC)**患者的免疫狀態，觀察 T 細胞亞群以及自然殺傷(NK)細胞數量在不同肝病中的變化情況，本研究應用流式細胞儀測定了共 147 例肝病患者血中 T 細胞亞群和 NK 細胞數量。結果，T 淋巴細胞亞群及 NK 細胞活性可反應出肝病患者的免疫狀態，慢乙肝、肝硬化及 PHC 發病機制各不相同，並或多或少存在著一定的內在聯繫，通過測定 T 淋巴細胞亞群、NK 細胞數量，一方面可以瞭解到患者的機體免疫功能，診斷其病情，以便於實施有效的治療；另一方面還可以監測肝炎患者是否有發生肝硬變乃至癌變的趨勢，同時對觀察療效，判斷預後也具有一定的應用價值。



12. “**細胞間粘附分子(c)-1**與**慢性肝病(c)**”，研究結果表明：病毒感染、有毒物質及自身免疫等多種因素均可引起肝臟的慢性炎症損傷，進而發展為肝纖維化甚至肝硬化。研究證實細胞間粘附分子-1(ICAM-1)與肝臟的炎症、免疫損傷存在著密切的關係，這對慢性肝病的發病機理及臨床輔助診斷和療效的考核有著重要的參考價值。

13. “細胞因數 TGF- β 與慢性肝病**肝纖維化**的關係(c)”，研究結果表明：肝纖維化(HF: Hepatic Fibrosis)是多種慢性肝病共有的組織改變，肝纖維化的發生與肝 Kupffer 細胞被啟動後釋放大量細胞因數，啟動肝星狀細胞(HSC)產生大量膠原，導致細胞外基質(ECM)的形成與**降解失衡**，**ECM 過度沉積**等密切相關。細胞因數在肝纖維化中的作用是當前肝纖維化研究的活躍領域，**TGF- β 是肝纖維化、肝硬化發生過程中起主要調節作用的細胞因數**。

腎病

14. “**腎病綜合征**患者細胞免疫和細胞因數的變化及其意義(c)”，研究結果表明：目的探討腎病綜合征(NS)患者 T 細胞免疫功能和腫瘤壞死因數(TNF- α)與 NS 發病機制的關係。研究證實：NS 患者在活動期存在細胞因數失調，T 細胞亞群的比例結構發生變化，**細胞免疫功能異常及細胞因數網路失調，在 NS 發病中起一定作用**。
15. “**腎病綜合征**患兒中性粒細胞離亡、細胞因數水準及 Bcl-2 基因的表達(c)”，研究結果表明：腎病綜合征(NS)患者外周血中性粒細胞(PMN)離亡延遲，且與病情及療效密切相關，各種炎性細胞因數產生過多及 Bcl-2 的表達上調可能是導致 PMN 離亡延遲的重要機制，**適度調控 PMN 凋亡，有可能成為治療 NS 的有效途徑**。
16. “肝細胞生長因數和轉化生長因數在**糖尿病腎病**中的作用(c)”，研究結果表明：糖尿病腎病(DN)是糖尿病的嚴重慢性併發症，是導致終末期腎衰竭的首要致病原因，肝細胞生長因數(HGF)和轉化生長因數 β 1(TGF- β 1)在糖尿病腎病(DN)發生、發展中起著重要作用。研究表明，HGF 和 TGF- β 1 可以造成腎臟內皮細胞損害，又都可以刺激新血管形成。此外，TGF- β 1 可通過多種途徑促進腎臟細胞外基質(ECM)堆積，損傷腎臟。
17. “慢性**腎病**患者細胞因數測定的臨床意義(c)”，研究結果表明：對 32 例慢性腎病患者進行了血清細胞因數(IL-6、IL-8、IL-10 和 IL-18)測定，並與 35 名正常健康人作比較。結果：慢性腎病患者血清細胞因數(IL-6、IL-8、IL-10 和 IL-18)水準顯著地高於正常人組($P < 0.01$)，經治療 6 個月後與正常人組比較仍有差異($P < 0.05$)。結論：檢測慢性腎病患者血清細胞因數(IL-6、IL-8、IL-10 和 IL-18)水準的變化對疾病的預後觀察具有重要的臨床價值。
18. “結締組織生長因數在**糖尿病腎病**腎小球細胞外基質沉積中的作用(c)”，研究結果表明：糖尿病腎病的形態學表現為細胞外基質增多引起的腎小球基底膜增厚、系膜基質增多，隨後出現腎小管基底膜增厚、腎間質纖維化。研究表明轉化生長因數- β (TGF- β)和結締組織生長因數(CTGF)在介導糖尿病腎病細胞外基質沉積中起重要作用。間接通過抑制 CTGF 的表達，可延緩腎臟纖維化的進展。(Note: **澱粉樣變腎病(c)**，**A β 澱粉樣蛋白(c)(c)**)。
19. “細胞因數與**終末期腎病動脈粥樣硬化**的關係(c)”，研究結果表明：動脈粥樣硬化是終末期腎病(ESRD)病人主要的合併症，發生率和死亡率很高，透析等替代治療並未明顯降低其發病率。終末期腎病

(ESRD)病人普遍存在炎症狀態,炎症作用於機體產生的細胞因數與動脈粥樣硬化的形成密切相關。本文就終末期腎病(ESRD)病人的炎症狀態及細胞因數與動脈粥樣硬化的關係作一綜述。研究表明心血管疾病加速了終末期腎病(ESRD)病人動脈粥樣硬化的進程,其死亡原因占 ESRD 病人死因的 50%。慢性炎症、營養不良、動脈粥樣硬化在慢性腎功能衰竭中普遍存在,三者之間存在著密切關係。致炎物質作用於機體產生炎症介質,和細胞因數(IL-1、IL - 6、TNF- α 、IL-10 等)導致組織的損傷。炎症和細胞因數在 ESRD 病人動脈粥樣硬化的發生、發展中起著重要作用。(Note: 細胞因數與原發性腎病綜合征(c))。

※ 腎衰竭細胞修復與再生(ec)

心臟病

20. “**風濕性心臟病** 心肌細胞離亡(AP)與細胞因數的相關性(c)”, 研究結果表明: 20 例風心病患者心肌和心瓣膜標本中 AP 陽性 9 例占 45 %; 其血清中細胞因數(TNF- α)均明顯高於 AP 陰性組。結果表明 AP 參與風心病的病理生理過程, 細胞因數為這一 AP 現象的誘導因素。**幹細胞修復損傷的心臟心肌**(e)。

21. “**粒細胞集落刺激因數**治療**終末期心臟病**的研究進展(c)”, 研究結果表明: 粒細胞集落刺激因數(G-CSF)不僅能有效地動員骨髓幹細胞釋放入外周血循環, 還可以直接或間接地引起有益的心血管效應, 如促進新生血管形成及減小心肌梗死後心肌損傷的程度。

22. “**造血細胞因數(G-CSF)**治療**缺血性心臟病**的臨床應用(c)”, 研究結果表明: G-CSF 是一種動員骨髓中的血管內皮祖細胞進入末梢血的造血細胞因數。在動物實驗中, 其通過介導血管新生減輕缺血, 改善心肌梗死後的心功能。由於這種治療簡單易行, 已經在臨床應



用，並已針對重度冠狀動脈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 = 冠狀動脈性心臟病 CHD(c))。

23. “**風濕性心臟病** 心肌間質血管改建及相關細胞因數的調節(c)”，研究結果表明：風濕性心臟病心肌組織中間質纖維明顯增生，小動脈管壁明顯增厚，心肌內血管內膜增生，引起缺血性病變；bFGF、VEGF 等細胞生長因數及血管內皮細胞、血管周細胞在風濕性心臟病心肌中參與了間質血管的改建，參與了心肌細胞的增生、肥大。
24. “**風濕性心臟病** 瓣膜替換術後內毒素及細胞因數血漿濃度的變化(c)”，研究結果表明：風心病瓣膜替換術 CPB 後早期血漿內毒素及細胞因數(TNF、IL-1 和 IL-6)濃度明顯升高。結論：血漿內毒素及細胞因數(TNF、IL-1 和 IL-6)濃度的升高在風心病瓣膜替換術後早期 CPB 對機體所產生的不良影響中起到重要的作用。

血管疾病

25. “細胞週期調控因數與**心血管疾病**(c)(c)”，研究結果表明：細胞因數信號轉導抑制子(SOCS)蛋白和 CISs，包括了一組細胞內蛋白家族，已證明能調節細胞對細胞因數的反應。CIS-SOCS 家族蛋白有 8 個成員(CIS 和 SOCS1-SOCS7)，大部分的 SOCS 蛋白被細胞因數誘導，同時它們在經典的負反饋環路中又抑制細胞因數的信號轉導。SOCS 主要是通過抑制 JAK/STAT 通路來抑制信號轉導，從而對細胞因數、激素、生長因數等的作用進行平衡性調控。SOCS1 蛋白水準對心肌細胞抵禦病毒感染是重要的，這一作用是通過調節組織細胞對干擾素(IFN)的敏感性而實現的。
26. “細胞因數致**心血管損害**的機制及對策(c)”，研究結果表明：細胞因數(白介素 IL(c)，腫瘤壞死因數 TNF(c)，干擾素 INF(c)，集落刺激因數 CSF(c)，轉化生長因數 TGF(c)， $-\alpha(c)$ ， $-\beta(c)(c)$ ，等)是由機體免疫細胞和非免疫細胞合成的，具有調節細胞生理功能的小分子多肽。其中，與充血性心力衰竭密切相關的有 TNF-; IL-1,2,6,8 及其可溶性受體; INF 等。細胞因數可經細胞表面的特殊受體介導細胞間的相互作用，調控免疫細胞啟動、分化、生長、死亡及其效應器功能。研究發現，絕大多數細胞因數是以自分泌或旁分泌形式而顯示其生物效應的。研究發現，細胞因數可循多種機制調控心血管功能，對充血性心力衰竭的發生發展起著重要作用。
27. “**老年心血管病**患者細胞因數水準的變化(c)”，以老年心血管病

患者 48 例，男 36 例，女 12 例，平均年齡 68.2 歲，28 例冠心病 (CHD) 和 20 例高血壓 (EH) 患者為研究物件，研究結果表明：腫瘤壞死因數 (TNF)、白細胞介素 6 (IL-6) 和白細胞介素 8 (IL-8) 等細胞因數主要由 T、B 淋巴細胞和單核巨噬細胞分泌，具有廣泛的生物學效應，是免疫和炎症反應的重要調節因數，同時血管內皮細胞和血管平滑肌細胞也可分泌 TNF、IL-6 和 IL-8，並可作用於血管壁而引起血管壁的損傷，促進血管內皮細胞和平滑肌細胞的增生。結果表明，CHD、EH 患者血清 TNF 水準與 IL-6 和 IL-8 及 IL-6 與 IL-8 均呈正相關，故 TNF、IL-6 和 IL-8 之間甚至與其它細胞因數之間可能相互作用，相互調節，共同參與 CHD 和 EH 的發病及病理變化過程。

28. “血管內皮細胞生長因數與**心血管缺血性疾病**的治療 (c)”，研究結果表明：血管內皮細胞生長因數 (VEGF) 是一種高特異性的促血管內皮細胞生長的因數。正常情況下，VEGF 在創傷癒合、組織器官修復和胚胎發育中起著重要作用，但在缺血、炎症和腫瘤等病理情況下表達也增加。VEGF 通過內皮細胞上的特異性受體促進血管的發生和生長。利用 VEGF 的這一特性，將其用於治療心血管的缺血性疾病，可明顯增加側支迴圈，改善缺血。

心肌疾病

29. “**糖尿病性心肌病**

與單核細胞趨化因數 (c)”，研究結果表明：糖尿病性心肌病 (DCM) 是一種特異性的心肌病 (c)，是糖尿病的嚴重慢性併發症之一，其典型病理改變為心肌細胞肥大，心肌間質增生及纖維



化、心肌局灶性壞死、心肌血管壁增厚等。單核細胞趨化因數 (**MCP-1**) 是一種對單核細胞有特異趨化作用的**炎症細胞因數**，能特異性的趨化啟動單核巨噬細胞，其炎症機制的參與貫穿 DCM 發生與發展的所有進程，在炎症性反應中起著重要的作用。

30. “淋巴細胞轉輸對線粒體腺苷酸轉位酶誘導的**自身免疫性心肌病**小鼠細胞因數的抑制作用(c)”，研究淋巴細胞轉輸對線粒體腺苷酸轉位酶(ANT)合成肽誘導的自身免疫性心肌病傳染性耐受的小鼠Th1/Th2 亞群及血清和心肌組織細胞因數的影響。採用流式細胞術檢測脾 T 細胞內細胞因數 IFN- γ /IL-4 的含量；以 ELISA 法檢測其血清中 IFN- γ 、白細胞介素-2(IL-2)、IL-4、IL-6 和腫瘤壞死因數(TNF- α)水準；即時螢光定量 PCR 法檢測其心肌細胞因數 mRNA 表達。研究結果表明：轉輸組 Th 細胞 IFN- γ 、IL-4 含量與對照組和單抗組接近且明顯低於心肌病組；轉輸組小鼠血清 IFN- γ 和 IL-2 水準明顯高於心肌病組而低於單抗組，IL-4 和 IL-6 水準顯著低於心肌病組；TNF- α 水準在轉輸組則最高；心肌細胞因數 mRNA 的表達則轉輸組顯著低於心肌病組，與對照組和單抗組相近。結論：淋巴細胞轉輸能夠阻斷心肌病誘導過程中絕大部分細胞因數的生成，與單抗早期干預的結果類似。
31. “**缺血性心肌病**患者血紅蛋白水準、細胞因數、神經內分泌激素及左室功能的相關性研究(c)”，探討缺血性心肌病(ICM)患者血紅蛋白水準、細胞因數、神經內分泌激素及心功能變化的相關性。入選 121 例慢性充血性心力衰竭(CHF)患者的血紅蛋白(Hb)水準、腫瘤壞死因數- α (TNF- α)、白細胞介素-6(IL-6)和血管緊張素 II (Ang II) 的變化。研究結果表明：ICM 患者神經內分泌激素和細胞因數啟動影響並促進貧血與心力衰竭的病理生理過程。
32. “**缺血性**和**充血性**心肌病**心衰**病人的細胞因數及相關神經激素(c)”，選擇心衰病人 60 例，擴張性心肌病(DCM)、缺血性心肌病(ICM)各 30 例，並選擇 30 例正常人作為對照組，檢測腫瘤壞死因數- α (TNF- α)、白細胞介素-1(IL-1)、白細胞介素-6(IL-6)和神經內分泌激素(醛固酮 ALD)，腎素(PRA)，血管緊張素(AT)，心鈉素(ANP)。結果 TNF- α 、IL-1、IL-6 在心衰病人中較正常人明顯增高。兩種心肌病的心衰患者，在相同紐約心臟病協會心功能分級(NYHAFC)時細胞因數水準無顯著差異。TNF- α 的升高與 ANP 水準以及 IL-6 的升高與 ALD 水平均有正相關。結論：細胞因數的炎症過程，在心衰的進展中至少起到部分作用，通過壞死性或雕亡性心肌細胞死亡、進行性心肌纖維化和心功能不全而導致心衰的進展，還可通過誘導 iNOS 而在心衰中起重要作用。細胞因數對心衰的進程中起到了重要作用，心衰患者細胞因數的增加與患者的病情直接有關，對心衰病人的病情具有一定預見性價值。

高血壓

33. “細胞因數與**高血壓**(c)”，研究結果表明：原發性高血壓患者存在細胞因數水準的變化，細胞因數在高血壓的發生發展中起著重要作用，與高血壓關係密切的有白細胞介素(IL)、腫瘤壞死因數(TNF)、干擾素(IFN)等。IL-1、sIL-2R、IL-6、TNF- α 在高血壓的發生、發展中起促進作用，IL-2、IL-10、IFN- γ 在高血壓的發生、發展中起抑制作用。
34. “**原發性高血壓**(c)病患者血清細胞因數水準變化的研究(c)”，以 82 例原發性高血壓病患者及 30 例正常人血清細胞因數水準並進行比較，目的探討原發性高血壓病患者細胞因數白介素-6(IL-6)、白介素-8(IL-8)及白介素-10(IL-10)的變化，並分析其在心肌損傷中作用的機制，研究結果表明：原發性高血壓患者細胞因數水準出現明顯變化，可加重心衰的發生發展。因此，抗炎治療可以成為防止原發性高血壓病患者左心功能惡化的重要手段。建議：原發性高血壓(EH)是臨床最常見的疾病之一，亦是動脈粥樣硬化、冠心病、腦血管疾病以及其它許多血管性疾病發生的最危險因素，已成為人類健康的嚴重威脅，故對患者高血壓的有效控制和積極的治療，對上述疾病的一級預防和改善患者的生活品質至關重要。

35. “**高血壓腦出血**

患者血清細胞
雕亡因數 Fas
及 Fas-L 的變
化 (c)”，選擇
2008 年 1 月至
10 月間，在醫
院行開顱血腫
清除術的高血
壓腦出血患者
為實驗組 43 例，
其中女 17 例，



男 26 例，平均年齡(60.30 \pm 12.49)歲。選擇與患者年齡和性別相匹配的健康人為正常對照組 34 例，男 22 例，女 12 例，平均(57.4 \pm 16.2)歲。探討高血壓腦出血患者不同時間段血清細胞雕亡因數的變化趨勢。結果發現：腦出血後血腫周圍組織存在著繼發性病理損傷，腦損傷後出現了細胞雕亡，腦出血後 48~72 h，血腫周圍組織炎性反應最明顯。研究結果表明：腦出血患者組血清 Fas 和 FasL 濃度與正常對照組比較顯著增加，腦出血發病<8h 時，患者血清 Fas 和 FasL 濃度較正常對照組顯著增高；8~24 h 時血清 Fas

和 FasL 水準達高峰。結論：高血壓腦出血患者出血灶周圍可能存在細胞雕亡，且血清細胞雕亡因數變化可反映出出血灶周圍神經細胞雕亡水準。

36. “心肌細胞外基質和轉化生長因數- $\beta 1$ 與**原發性高血壓左室肥厚**的關係(c)”，選擇原發性高血壓(EH)患者 47 例，其中左室肥厚(LVH) 26 例，非 LVH (NLVH) 21 例，探討心肌細胞外基質(ECM)在原發性高血壓(EH)左室肥厚(LVH)中的作用及轉化生長因數 $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)、血管緊張素 II (A II) 及醛固酮(ALD)對其影響。研究發現：TGF- $\beta 1$ 是心臟心肌細胞 ECM 的降解沉積，和刺激心肌成纖維細胞(FBC)大量增生，促進心肌纖維化、心肌肥厚、僵硬增加、心功能異常的強有力始動因數，TGF- $\beta 1$ 、A II、ALD 三者相互促進、協同作用，是心肌肥厚的重要致病因素，心肌重量隨血中 TGF- $\beta 1$ 、A II、ALD 水準的增高而增加。
37. “細胞因數 TNF- α 、IL-6 與**老年高血壓**患者合併**頸動脈粥樣硬化**的關係(c)”，選擇 142 例老年高血壓患者，男 104 例、女 38 例，平均年齡(75.63 \pm 3.93)歲，研究發現：合併頸動脈粥樣硬化的老年高血壓患者血清 TNF- α 、IL-6 的含量明顯高於無頸動脈硬化患者；有頸動脈斑塊的患者血清 TNF- α 、IL-6 的含量明顯高於頸動脈內中膜增厚及內中膜正常患者。結論：細胞因數 TNF- α 、IL-6 參與高血壓患者頸動脈粥樣硬化的發生與發展過程。

肺病

38. “**慢性阻塞性肺病**患者血清細胞因數與肺功能相關性研究(c)”，選擇在呼吸科門診篩查的慢性阻塞性肺疾病(c)(COPD)患者中選取 56 例分為 1 組、2 組和 3 組，觀察穩定期不同級別 COPD 患者血清細胞因數 TNF- α (c) (腫瘤壞死因數- α)、IL-8(c)、GM-CSF(c) (巨細胞集落刺激因數)水準與 FVC(用力肺活量，Forced Vital Capacity)、FEV1(第 1 秒用力肺活量)和 FEV1/FVC 關係，結果發現：合併頸動脈粥樣硬化的老年高血壓患者血清 TNF- α 、IL-8 的含量明顯高於無頸動脈硬化患者；有頸動脈斑塊的患者血清 TNF- α 、IL-8 的含量明顯高於頸動脈內中膜增厚及內中膜正常患者。研究結果表明：細胞因數 TNF- α 、IL-8 參與高血壓患者頸動脈粥樣硬化的發生與發展過程。
39. “ T_H1/T_H2 細胞因數與**間質性肺病**(c)”，研究結果發現：各種伴有不同程度肺部炎症和纖維化的急慢性肺部疾病統稱為**間質性肺病**(c)(ILD)或稱**彌漫性間質性肺病**，包括特發性肺纖維化(IPF)、結節病、塵肺、過敏性肺炎、藥物或放射線介導的纖維化，以及膠原血管病所致纖維化性肺泡炎等。而來自 IPF、系統性硬化症所致纖維化患者的組織成纖維細胞、肺泡巨噬細胞、淋巴細胞均有 T_H2 因數過度表達，這些因數包括 IL-4、IL-5、IL-13 和 MCP-1。肺纖維化發生在 II 型應答和 T_H2 細胞因數優勢的條件下。糾正 T_H1/T_H2 細胞

因數平衡是臨床治療ILD的重要方向之一。T_{H1}細胞因數包括IFN- γ 、IL-12、IL-2、IL-18和TNF- β 。應用IFN- γ 恢復T_{H1}/T_{H2}細胞因數平衡對於IPF的治療初步顯示出臨床價值。

40. “**老年慢性阻塞性肺病**患者INF- γ 與IL-18細胞因數水準表達(c)”，研究：選擇急性發作期以及緩解期的老年慢性支氣管炎患者23例，觀察急性發作期以及緩解期的老年慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者INF- γ 與IL-18細胞因數水準表達變化，並進行急性發作期INF- γ 和IL-18水準與白細胞計數、分類的相關性分析。結果：在老年COPD患者急性加重期的IL-18與INF- γ 水平均顯著高於緩解期和正常對照組水準，但與患者急性發作期白細胞中淋巴細胞、粒細胞計數、分類無明顯相關性。結論：IL-18與INF- γ 參與COPD急性加重期的氣道炎症，而與白細胞數量變化無顯著相關。
41. “**慢性阻塞性肺病**肺內細胞雕亡與增殖關係的實驗研究(c)”，研究：選擇22只大鼠分為正常組、對照組、慢性支氣管炎組、慢性支氣管炎+肺氣腫組，採用免疫組化法及原位缺口末端DNA碎片標記技術(TUNEL法)檢測各組大鼠肺內細胞雕亡與增殖。結果：慢性支氣管炎、慢性支氣管炎+肺氣腫組的細胞雕亡指數、增殖指數均有不同程度增高，與正常組相比較差異有統計學意義。雕亡細胞主要分佈在氣管上皮細胞、肺泡上皮細胞、血管內皮細胞以及氣管周圍少許炎細胞，增殖細胞絕大多數為位於氣管上皮細胞、氣管周圍炎性細胞。結論：慢性支氣管炎、慢性支氣管炎+肺氣腫組中雕亡和增殖均有不同程度增高，增殖增高水準高於雕亡，細胞增殖與雕亡的失衡可能在COPD發病機理中起到一定的作用。

腦疾病

42. “神經幹細胞和腦源性神經營養因數聯用對**老年癡呆**(c)鼠學習記憶能力和基底前腦小白蛋白的影響(c)”，研究：選取健康雄性SD大鼠40只，隨機分為4組：正常對照組、損傷



組、移植組和聯合組，每組10只，實驗於2003-12/2005-10在廣州醫學院解剖教研室神經生物學實驗室完成。結果：老年性癡呆是一種以進行性認知功能障礙和學習記憶能力損害為主的中樞神經系統退變性疾病，並伴有不同程度的語言、運動及人格方面的異常，

其主要病理特徵改變是皮質、海馬等部位出現大量老年斑、神經元纖維纏結，同時大量神經元潰變壞死，其中以基底前腦膽鹼能神經元、 γ -氨基丁酸能丟失嚴重。結論：神經幹細胞和腦源性神經營養因數聯用較單獨使用神經幹細胞或腦源性神經營養因數更好地改善老年癡呆大鼠的學習記憶能力。

43. “小膠質細胞和炎症作用參與**老年癡呆症**(c)的研究進展(c)”，研究：選取健康雄性 SD 大鼠 40 只，隨機分為 4 組：正常對照組、損傷組、移植組和聯合組，每組 10 只，實驗於 2003-12/2005-10 在廣州醫學院解剖教研室神經生物學實驗室完成。發現：小膠質細胞可分泌參與神經元炎症反應的因數：TNF- α ，白介素-1 β (IL-1 β)、IL-1 α 等炎症細胞因數，IL-1 增多導致包括細胞因數產生增加、急性期蛋白合成、神經膠質增生的級聯反應。因此，諸多與炎症有關的蛋白質對 AD 的形成具有重要的傷害影響。結果：老年癡呆症(AD)是一種中樞神經系統(CNS)退行性疾病，其病因多樣、複雜，但組織病理學特點卻幾乎完全一致，即：(1)形成以 **A β 澱粉樣蛋白**(c)沉澱為主要特徵的**老年斑**；(2)形成神經原纖維纏結(NT)；(3)神經細胞及軸突數量減少。結論：神經幹細胞和腦源性神經營養因數聯用較單獨使用神經幹細胞或腦源性神經營養因數更好地改善老年癡呆大鼠的學習記憶能力。綜述：AD 的出現至今已有百年，人們對它的發病機理一直進行著不斷的探索，對它的治療方法和手段的應用更是多種多樣，如應用改善血液迴圈和細胞代謝的藥物；改善膽鹼能神經傳遞的藥物；激素類藥物；鈣離子抑制劑；自由基清除劑以及中藥等。這些方法雖具有一定的治療效果，但仍具有很大的臨床局限性。作者相信，隨著對 AD 的病因和病理機制的深入研究，行之有效的治療方法將會隨之出現。
44. “急性缺血性**中風**(急性腦梗死，ACI)始發狀態風證與免疫細胞因數的關係研究(c)”，研究：採用中風病專家經驗辨證量表對 151 例 ACI 患者的始發狀態進行證候評分，同時利用放射免疫分析法(RIA)測定其 IL-6、TNF- α 含量，再按證候評分將患者分成風證組與非風證組，對比兩組患者 IL-6、TNF- α 的變化水準，並與健康人組(60 例)作對照。結論：IL-6、TNF- α 升高水準可作為判定急性腦梗死始發狀態風證與非風證的微觀指標。
45. “**細胞間粘附分子**(c)-1(CAM-1)、白細胞介素-1(IL-1)介導缺血性**中風**的研究現狀(c)”，研究：缺血性中風具有發病率高、病死率高、致殘率高等特點。腦血管病是老年人三大主要死因之一，其中急性缺血性腦血管病占腦血管病的 43-65%，病死率為 15~25%。結果：CAM - 1 通過多種機制造成血管功能障礙及組織損傷，促進白細

胞粘附,加重腦缺血;參與炎症反應,促使毒性釋放;破壞血腦屏障(c)(BBB),介導免疫組織損傷。IL - 1 在缺血-再灌注導致的腦損傷過程中起著關鍵作用,促進炎症因數活性,加重炎症反應,加速神經元離亡;誘導白細胞,上調粘附分子表達,引起血管炎性反應,增加微血管通透性,加重腦水腫;直接作用於神經細胞,使其受損害。結論:對缺血性中風的防治成為當今社會關注的重要課題:炎症細胞因數在腦缺血損傷中的作用必須受到重視。

46. “**膠質細胞源性神經營養因數(GDNF)**對運動神經元發育及**運動神經元疾病**的作用(c)”, 研究: 有關 GDNF 與運動神經元的關係, 綜述 GDNF 的分子結構、作用方式及治療時給藥方式。結果: 膠質細胞衍生的**神經營養因數(c) (GDNF)**是多巴胺神經元及運動神經元的營養因數, 對由於損傷引起的多巴胺神經元及運動神經元的變性有保護及修復作用, GDNF 對運動神經元發育及**運動神經元疾病(c)**有廣泛的作用, 對脊髓運動神經元的發育起一定調控作用, 可以挽救出現損傷的運動神經元。結論: GDNF 在運動神經元疾病的治療上, 具有潛在的臨床價值和不可估量的前途。(Note: 運動神經元病包括**帕金森病(PD)**、**肌肉縮側索硬化症(ALS)**、**進行性脊肌萎縮症**、**原發性側索硬化**和**進行性延髓麻痺**)。



47. “**骨髓基質細胞(BMSCs)**與神經損傷和神經退行性疾病(c)”, 研究: BMSCs 具有多次傳代後仍保持幹細胞特性並能定向分化為所需的神經細胞或膠質細胞; 具有促進胚胎幹細胞(ESC)和神經幹細胞(NSC)增殖、分化的作用, 在神經損傷修復、基因治療、造血重建等實驗和臨床研究中皆具有良好的應用前景。結果: BMSCs 通過產生神經營養因數及其它相關分子能促進神經組織損傷後的組織修復、功能恢復和組織再生, 對外周神經系統的神經損傷也有恢復作用。BMSCs 是**神經退行性疾病(c)**細胞和基因治療的理想靶細胞, 但若從體外移植進

入患者體內，有細胞來源及免疫排斥等局限性問題；若能從患者自身體內分化增殖，使患者自身能夠成為神經細胞的供應者將是最為理想的治療。結論：綜合 **BMSCs** 的諸多特點以及細胞治療和基因治療的優勢，利用 **BMSCs** 進行神經性疾病治療是以後臨床研究的一個趨勢。[Note: **神經退行性疾病** (c) 是一類嚴重影響人類健康的常見病：肌萎縮性側索硬化症 (ALS)，阿爾茨海默病 (AD)，帕金森氏病 (PD)，亨廷頓病 (HD) 等]。

48. “**神經退行性疾病神經細胞死亡機理** (c)”，研究：神經細胞退化的形態、生化改變，發生的時間窗和參與的調節系統等。結果：神經退行性疾病患者的神經細胞借著退化而死亡，但這是“非離亡性程式化細胞死亡”，系為“非經典的細胞離亡”，僅是這種退行性細胞死亡可能與經典的細胞離亡分享相同的部分上游細胞信號轉導系統。證實：神經退行性疾病的病理特徵都有：**細胞骨架蛋白** (c)(c)(c)(c) 基因突變導致 **蛋白質結構** (c) 發生改變 (**一級改變**，**構象改變**，**折疊錯誤**) 而形成特異蛋白質在細胞漿或細胞核內的聚積。結論：用經典的細胞死亡方式，即離亡和壞死，不足以描述所有已觀察到的細胞死亡的形態和生化特徵。這種“非離亡性程式化細胞死亡”的現象在發育生物學研究領域已經引起了越來越多學者的注意，從而提出了“發育性細胞死亡”(Developmental Cell Death) 的概念。退化不等於離亡。闡明神經細胞退化的機制不但具有重要理論意義，還將為神經退行性疾病的藥物治療提供新的靶點。
49. “**孤獨症 (Autism)** 兒童胃腸道症狀與 **普通食物蛋白刺激所產生的細胞因數** 產量之間的關係評價 (c)”，研究：從 109 例有或無胃腸道 (GI) 症狀的孤獨譜系障礙 (ASD) 兒童，測定普通食物蛋白刺激產生的細胞因數是非變應性食物超敏反應 (NFH) 的標誌。結果：測定了通過全乳蛋白質 (CMP)、其主要的成分 (酪蛋白、 β -乳球蛋白及 α -乳蛋白)、麥膠蛋白及大豆對外周血單個核細胞 (PBMCs) 的刺激而產生的 1 型 T-輔助細胞 (Th1)、2 型 T-輔助細胞 (Th2)、及調節細胞因數的產量。不管有無客觀的 GI 症狀，由 CMP、 β -乳球蛋白及 α -乳白蛋白刺激 **GI(+)** ASD 兒童 **PBMCs** 所產生的腫瘤壞死因數- α (TNF- α) / 白介素-12 (IL-12) 多於對照組。結論：由 CMP 和它的主要成分刺激 **GI(+)** ASD 兒童 **PBMCs** 所產生的 TNF- α / IL-12 高的增加比率表明在 ASD 兒童中所觀察到的 GI 症狀在 NFH 中所發揮的作用。
50. “**腦衰老** 與神經幹細胞 (NSCs) 移植治療研究進展 (c)”，研究：**幹細胞** 被定義為在有機體的生命階段能夠自我更新，產生它所居留的組織中的大部分細胞類型的一類細胞。近年來，已發現在年輕和老年人腦室下區 (SVZ)、嗅球 (OB) 和海馬等局部腦區記憶體在著神經發生，

並且能通過飲食、鍛煉、營養因數等因素影響其增殖和分化。然而，幹細胞並沒有在遠離這些發生區域的其它腦區發揮大的作用。本文綜述最近有關支持老化腦內神經發生的確定因素，以及神經幹細胞在阿爾茨海默病(c)(AD)和帕金森綜合症(c)(PD)等退行性疾病治療方面的有關進展。結果：NSCs 能夠提供治療效應：①直接取代喪失或受損的神經元；②傳遞神經營養因數、細胞因數和生長因數；③刺激內源性 NSCs 參與神經修復。例如，PD 患者的臨床試驗表明，移植胚胎多巴胺神經元後，存活並與宿主組織整合，當與胚胎紋狀體細胞共同移植時。

腫瘤

51. “細胞因數誘導的殺傷細胞對腫瘤病人體內淋巴細胞活化的影響(c)”，研究：進行細胞因數誘導的殺傷細胞

胞(c)(CIK 細胞)抗腫瘤 I 期

臨床試驗，21 例惡性腫瘤病人採集外周血單個核細胞誘導 CIK 細胞，按 CIK 細胞靜脈滴注(靜滴)劑量分為 4 個治療組觀察不良反應，並測定靜滴前後病人外周血淋巴細胞活化相關表面標誌，探討 CIK 細胞臨床應用的安全性和 CIK 細胞對腫瘤病人體內淋巴細胞活化的影響。結果：21 例惡性腫瘤病人中未出現導致研究中斷的嚴重不良反應，CIK 細胞最大耐受劑量

20.1×10^9 個，觀察到 WHO 2 級發熱 5 例，一過性白細胞減少 2 例，均能迅速恢復正常；CIK 細胞靜滴後，病人外周血淋巴細胞表面

CD25、CD38、CD69 表達均有明顯上調。結論：I 期臨床試驗表

明：CIK 細胞臨床應用，除了直接殺傷腫瘤作用外還可能活化體內 T



淋巴細胞從而增強抗腫瘤活性。

52. “**肝癌**患者自體細胞因數誘導殺傷細胞治療後免疫活性細胞的檢測及其臨床意義(c)”，研究：採集 13 例肝癌患者的外周血單個核細胞 (PBMC)，肝癌患者自體**細胞因數誘導的殺傷細胞**(c)(**CIK 細胞**)回輸後，外周血中 T 細胞亞群及樹突狀細胞亞群的變化，評價 CIK 細胞治療肝癌的臨床效果。結果：21 例惡性腫瘤病人中未出現導致研究中斷的嚴重不良反應，CIK 細胞最大耐受劑量 20.1×10^9 個，觀察到 WHO 2 級發熱 5 例，一過性白細胞減少 2 例，均能迅速恢復正常；CIK 細胞(c)靜滴後，病人外周血淋巴細胞表面 CD25、CD38、CD69 表達均有明顯上調。結論：CIK 細胞治療可以提高肝癌患者的細胞免疫功能，提高對腫瘤細胞的殺傷作用。
53. “IL-12 與粒細胞-巨噬細胞集落刺激因數(GM-CSF)聯合治療小鼠**肝癌**的研究(c)”，研究：研究 L-12 與粒細胞-巨噬細胞集落刺激因數(GM-CSF)聯合基因治療對小鼠肝癌的治療作用。觀察小鼠腫瘤生長情況及所誘導的細胞免疫反應。同時研究了經尾靜脈高壓注射後小鼠血清 IL-12、GM-CSF 和 IFN- γ 濃度變化。結果：IL-12 與 GM-CSF 聯合基因治療可以誘導更強的抗肝癌免疫和細胞免疫反應。GM-CSF 可以增強 IL-12 分泌並減少其誘導的 IFN- γ 分泌。結論：IL-12 和 GM-CSF 聯合基因治療可以產生較強的抗瘤作用並能減少 IL-12 的副作用。
54. “**胃**亡誘導因數(AIF)在**胃癌**細胞和組織中的表達及意義(c)”，研究：用免疫組化法檢測 AIF 在 29 例胃癌組織和 10 例癌旁正常胃組織中的表達。結果：**胃**亡誘導因數(AIF)既具有細胞**胃**亡活性又具有氧化還原酶活性。正常生理狀態下，AIF 位於線粒體的膜間隙，具有氧化還原酶活性；細胞受到**胃**亡刺激後，AIF 從線粒體易位到胞漿中，再易位到細胞核，在細胞核中與染色體結合，從而引起細胞**胃**亡。與其它**胃**亡途徑不同，AIF 可以不依賴於 caspase 途徑而行使細胞**胃**亡功能。結論：AIF 的表達量上調可能對胃癌的發生、發展起一定作用。
55. “轉化生長因數- β (TGF- β)在**胃癌**細胞內的表達(c)”，研究：42 例均經胃鏡活檢、病理證實確診為胃癌的患者，男性 20 例，女性 22 例，平均年齡(49.9 \pm 13.5)歲，其中年齡最大 72 歲，最小 26 歲，觀察了 TGF- β 家庭中 β 1 和 β 2 在胃癌細胞內的表達殺傷作用。結果：胃癌細胞株中(低分化胃癌細胞株、中分化胃癌細胞株)AIF 的表達量高於胃上皮細胞株(胎兒胃上皮細胞株、胃上皮永生細胞株)；AIF 在胃癌組織、癌旁正常胃組織中表達陽性率分別為 41.38%、10%，胃癌組織中 AIF 的表達與腫瘤的浸潤深度、TNM 分期、有

無淋巴結轉移均無關。結論：TGF- β 1，尤其是 TGF- β 2 表達的增強是胃癌惡性演變的一個標誌。

56. “肝細胞生長因數(HGF)及受體促進人**大腸癌**細胞血管內皮生長因數表達(c)”，研究：體外培養人大腸癌細胞，分別加入不同濃度的人重組 HGF 和或其受體抑制劑 Herbimycin A(HA)，用 Western blot、RT-PCR、ELISA 等方法檢測 HGF 對其受體磷酸化表達及大腸癌細胞 VEGF 表達的影響。。結果：HGF 在 10~100ng/ml 濃度範圍內較對照組相比顯著促進大腸癌細胞 VEGF mRNA(增加了 4~5 倍)、蛋白質表達(增加了 3~10 倍)；Western blot 檢測 HGF 引起其受體磷酸化，並與其誘導的 VEGF 表達相關。結論：體外培養條件下，HGF 呈劑量依賴性促進大腸癌細胞 VEGF 表達，其表達與其受體磷酸化水準相關；其受體磷酸化抑制劑可以抑制大腸癌細胞 VEGF 表達。
57. “**食道癌**患者 CD4~+、CD25~+、Foxp3~+調節性 T 細胞(Tregs)的變化及意義(c)”，研究：59 例食道癌患者，分為鱗癌組 47 例，腺癌組 12 例，另外 30 例健康志願者為對照組，探討 CD4+CD25+Foxp3+調節性 T 細胞在食道癌患者外周血中的變化及臨床意義。結果：食道癌初診患者組 CD4+、CD25+、Foxp3+T 細胞比例為(10.33±5.72)%，明顯高於健康志願者組(4.56±1.06)%，而食道鱗癌組和食道腺癌組 CD4+、CD25+、Foxp3+T 細胞比例沒有明顯差異。結論：CD4 + CD25 +調節性 T 細胞(Tregs)是新型免疫抑制性調節細胞，在腫瘤免疫抑制及逃逸機制中起重要作用，CD4+、CD25+、Foxp3+調節性 T 細胞在食道癌初診患者外周血中比例增加，可能是食道癌免疫抑制的一個重要原因。
58. “**鼻咽癌**中**細胞週期蛋白 E(cyclinE)**與細胞週期蛋白依賴性激酶抑制因數 p27~(kip1)的相關性分析(c)”，研究：以抗 cyclin E 抗體、抗 p27kip1 抗體為標記物,採用免疫組織化學方法(Elivision 法)對 37 例鼻咽癌、17 例慢性鼻咽炎石蠟標本進行檢測,並結合臨床資料進行分析。結果：37 例鼻咽癌組織中 cyclin E 和 p27kip1 陽性表達率分別為 51.4%和 45.9%,17 例，慢性鼻咽炎中 cyclin E 和 p27kip1 陽性表達率分別為 5.9%和 88.2%,兩者比較差異有顯著性。cyclin E 陽性表達與病理分型、臨床分期、淋巴結轉移、顱神經侵犯無關，但與 3 年生存率有關；p27kip1 陽性表達與病理分型、臨床分期、淋巴結轉移無關，但與顱神經侵犯及 3 年生存率有關。cyclin E 與 p27kip1 二者的表達有負相關性。結論：研究表明，細胞週期調控機制紊亂是細胞無限制增殖而發生惡性腫瘤的重要原因之一。細胞週期調控涉及細胞週期蛋白(cyclin)、細胞週

期蛋白依賴性激酶(CDK)及細胞週期蛋白依賴性激酶抑制劑(CDKI)，其核心 CDK 的時相性啟動。而具有活性的 cyclin E-CDK2 的濃度是細胞通過細胞內外信號經傳遞、整合彙集到細胞核，對細胞的增殖進行調控的關鍵限制點最關鍵的因素。

59. “細胞因數誘導的殺傷細胞(c)(CIK 細胞)對 Lewis 肺癌細胞的抑瘤作用及抑瘤機制的研究(c)”，研究：取 36 只 Lewis 肺癌模型小鼠(C57BL/6N 小鼠)隨機分為 3 組：正常對照組；CIK 細胞尾靜脈注射組；生理鹽水尾靜脈注射組。結果：CIK 細胞能促進 Lewis 肺癌細胞離亡超微結構的改變；流式細胞儀檢測：CIK 細胞組離亡率明顯高於對照組；FasL 單克隆抗體在 CIK 細胞表達增加；抗 Fas 單抗可抑制 CIK 殺傷 Lewis 肺癌細胞的活性；CIK 細胞治療的 Lewis 肺癌小鼠脾細胞培養上清液中細胞因數水準明顯高於對照組。結論：CIK 細胞是一種新型、高效的非主要組織相容性複合體(MHC)限制性的免疫活性細胞，它可以在沒有損傷機體免疫功能的前提下，直接殺傷腫瘤細胞，並且增強機體的免疫功能，具有良好的抗腫瘤作用。CIK 細胞對 Lewis 肺癌移植瘤具有抑制作用。

60. “細胞因數誘導的殺傷細胞(c)(CIK 細胞)免疫治療對非小細胞肺癌(NSCLC)患者術後免疫功能的影響(c)”，研究：選取 I 期、II 期和 IIIa 期 NSCLC 患者 50 例，經手術治療後隨機分為



兩組，常規治療組和 CIK 細胞治療組，每組 25 例，採用 CIK 細胞聯合化療治療術後非小細胞肺癌(NSCLC)患者，通過監測 CIK 細胞免疫治療前後患者免疫功能指標的動態變化，探討 CIK 細胞免疫治療對術後 NSCLC 患者免疫功能的影響。結果：CIK 細胞治療組於 CIK 細胞治療後 2 周，外周血 CD3+、CD4+T 細胞、NK 細胞和 CD4+/CD8+ 的比值、白細胞介素-2(IL-2)、干擾素 γ (INF- γ)水準較治療前升高，於治療後 4 周達高峰，此後逐漸回落；而 Th2 細胞因數於 CIK 細胞治療後 2 周下降，治療後 4 周降至低谷。CIK 細胞治療組於 CIK 細胞治療後 2、4、8 周 CD3+、CD4+、CD4+/CD8+、NK 細胞、IL-2、INF- γ 、白細胞介素-4(IL-4)和白細胞介素-10(IL-

10)與常規治療組各時點比較差異有統計學意義。結論:CIK細胞治療能有效地提高術後NSCLC患者的T淋巴細胞免疫功能以及在維持Th1/Th2的平衡中具有重要作用。

61. “細胞週期蛋白E(cyclinE)及相關因數表達與腎癌發生、侵襲及轉移的相關性研究(c)”, 研究: 檢測37例腎癌組織、13例癌旁正常腎組織中cyclinE、CDK2和P27蛋白及mRNA表達。並將相關指標與臨床病理特徵進行統計學分析。結果: 腎癌組織中cyclinE、CDK2陽性表達率分別為51.4%、43.2%, 明顯高於癌旁正常腎組織, 並且隨腫瘤分級及分期的升高、腫瘤轉移而升高; 兩者mRNA含量變化同蛋白表達水準相符; 相反, P27蛋白在腎癌和癌旁正常腎組織中表達量分別為48.6%、69.2%, 二者差異顯著, P27蛋白表達隨腫瘤分級及分期升高、腫瘤的遠位轉移出現降低趨勢。結論: cyclinE、CDK2、P27蛋白參與了腫瘤形成及侵襲過程, 是反映腎癌生物學特徵有價值的標誌物。
62. “細胞因數IFN α 、TNF α 等在腎癌免疫治療中的作用(c)”, 研究: 44例腎細胞癌標本及相鄰正常腎組織Fas蛋白表達情況; 體外培養786-0腎癌細胞株, 流式細胞儀(FCM)分析腎癌細胞Fas表達及雕亡, 探討腎癌免疫逃避機制及影響免疫治療效果的原因。就IL-2、IFN α 和TNF α 在腎癌免疫治療中的作用。結果: 腎癌組織中cyclinE、CDK2陽性表達率分別為51.4%、43.2%, 明顯高於癌旁正常腎組織, 並且隨腫瘤分級及分期的升高、腫瘤轉移而升高; 兩者mRNA含量變化同蛋白表達水準相符; 相反, P27蛋白在腎癌和癌旁正常腎組織中表達量分別為48.6%、69.2%, 二者差異顯著, P27蛋白表達隨腫瘤分級及分期升高、腫瘤的遠位轉移出現降低趨勢。結論: 腎癌惡性程度高, 一般臨床免疫治療效果差, 有效率低於20%。IFN α 不僅能上調腎癌細胞株Fas表達, 而且能增強抗Fas單抗介導的細胞雕亡。IFN α 和TNF α 合用對腎癌細胞Fas的表達及抗Fas抗體介導的腎癌細胞雕亡有明顯協同作用。
63. “低氧誘導因數-1 α (HIF-1 α)對子宮頸癌細胞生物學行為的影響(c)”, 研究: 通過CoCl₂化學誘導宮頸癌HeLa細胞缺氧; 構建靶向HIF-1 α 的反義真核表達載體、經脂質體介導轉染HeLa細胞的方法沉默HIF-1 α 的表達。發現: 實體腫瘤在發展過程中, 因瘤體增大血液供應不足而產生缺氧, 缺氧又能通過一個關鍵的轉錄因數—低氧誘導因數(HIF-1 α), 使腫瘤的血管增生、轉移、耐藥等惡性行為更為明顯。結果: HIF-1 α 主要通過其下游的靶基因對宮頸癌細胞的惡性生物學行為產生影響, 包括抗雕亡、促增殖、增加血液供應

和能量供應、耐藥等，且體外抑制 HIF-1 α 的表達對宮頸癌細胞有抑制作用。近年宮頸癌的發病率呈反彈上升趨勢，對晚期宮頸癌的治療也無明顯突破，因此，尋求敏感特異性高的診斷指標和有效的干預靶點是臨床科研人員研究的焦點。結論：在缺氧條件下，HIF-1 α 是重要的信號傳導通路，很多癌基因的啟動和抑癌基因的失活與之相關，研究表明，不管是用分子生物學方法還是用化學藥物去干擾，HIF-1 α 的表達在體內外都可以對惡性腫瘤取得較好的療效。而本研究體外抑制 HIF-1 α 表達可以通過多條途徑影響宮頸癌細胞的生物學行為，這為宮頸癌的治療提供了新思路。

64. “抑制生長因數受體連接蛋白-2(Grb2)表達對乳癌細胞生長的影響(c)”，研究：應用脂質體轉染技術將 Grb2 小干擾 RNA(siRNA)轉染至乳癌細胞 SKBr3 中，台盼藍計數法測定存活細胞數，TUNEL 技術和 Annexin V/PI 染色分析轉染後細胞的離亡，免疫細胞化學技術分析轉染後細胞 Grb2 的表達。發現：生長因數受體連接蛋白-2(Grb2)是存在於細胞內的一個銜接蛋白，它通過其 SH2 功能區與位於細胞膜上的生長因數受體，如內皮細胞生長因數受體(EGFR)，Her2 等的磷酸化酪氨酸殘基相連，同時 Grb2 利用其 SH3 功能區，與細胞內不同信號傳導分子的富含脯氨酸的位點結合，介導多條信號通路的活化。結果：顯示，轉染 Grb2siRNA 可有效抑制 SKBr3 的生長。TUNEL 實驗顯示，Grb2siRNA 轉染 SKBr3 細胞後，隨著時間延長，離亡細胞明顯增加。Annexin V/PI 測定結果亦提示，Grb2 的抑制可明顯誘導 SKBr3 細胞離亡。結論：作為細胞內一個重要的銜接蛋白，Grb2 蛋白不具有任何的催化活性，它只通過 SH2 和 SH3 結構域與其它分子相互作用，且 Grb2 主要在 MAPK 信號傳導中起作用，而 MAPK 信號通路的活化在 HER2 誘導的乳癌細胞轉化中起了重要作用。Grb2 分子的封閉可阻斷細胞內相關信號通路的傳遞，並活化胞內 capases3 分子，從而誘導 SKBr3 細胞離亡，抑制細胞的生長、增殖，有望成為新的抗腫瘤作用的靶點。

65. “胰島素樣生長因數 1(IGF1)及其受體在卵巢癌細胞增殖中的作用(c)”，研究：通過 IGF1R siRNA 方法，在卵巢癌 HO8910PM 細胞系中對 IGF1/IGF1R 的功能進行了探討。應用脂質體轉染技術將 Grb2 小干擾 RNA(siRNA)轉染至乳癌細胞 SKBr3 中，台盼藍計數法測定存活細胞數，TUNEL 技術和 Annexin V/PI 染色分析轉染後細胞的離亡，免疫細胞化學技術分析轉染後細胞 Grb2 的表達。發現：卵巢癌的發生與頻繁排卵有一定關係，而 IGF 在排卵後修復過程中刺激細胞的種植，可能參與了卵巢癌的發生。結果：

IGF 系統的成分存在于正常卵巢組織，上皮性卵巢癌組織中存在 IGF1R 的過度表達，而卵巢癌多起源於表面上皮組織。IGF1 通過 IGF1R 途徑促進 HO8910PM 細胞的增殖，IGF1R siRNA 可以有效抑制該作用。正常情況下 IGF1R 的功能與調節細胞生長、分化和離亡有關。近來，許多腫瘤細胞系中發現了 IGF1R 基因表達的失常，IGF1R 的異常表達在維持腫瘤表型方面起著重要作用，研究證明該受體的過度表達可以誘導卵巢間皮細胞的轉化，且可以下調 Fas 表達抗離亡。IGF1R 的抑制策略在乳腺癌、直腸癌等腫瘤的研究中發揮重要作用。結論：本研究證明了 IGF1 對卵巢癌細胞系可以發揮明顯的促增殖作用，且這一作用通過 IGF1R 途徑；體外合成的 IGF1R siRNA 可以有效下調 IGF1R 的表達，阻斷這一途徑，明顯抑制腫瘤細胞的增殖。

66. “**鹼性成纖維細胞生長因數(bFGF)**與**膀胱癌**、**腎癌**及**前列腺癌(c)**”，研究證實：鹼性成纖維細胞生長因數(bFGF)存在於人泌尿系腫瘤及腫瘤細胞株中，與腫瘤的分化、浸潤、生長、轉移和腫瘤新生血管的生成，存在於膀胱癌、腎癌及前列腺癌患者血、尿、腫瘤組織中，與腫瘤的分期、復發、預後有密切關係，並起著重要的作用。

67. “**人腦星形膠質細胞瘤**血管內皮生長因數表達、血管生成及細胞增殖活性的研究(c)”，研究：選取哈爾濱醫科大學第一臨床醫學院 1999~2000 年膠質瘤手術標本的存檔蠟塊 64 例，其中毛細胞性星形細胞瘤 2 例，星形細胞瘤 II 級 19 例，III 級 22 例，IV 級 21 例，星形細胞瘤病理分級按 WHO 分類；正常腦組織標本 6 例，取自非腦病死亡的屍體解剖腦標本的存檔蠟塊。發現：膠質瘤是人體血管最豐富的腫瘤之一。正常腦組織中幾乎無**血管內皮生長因數(VEGF)(c)(c)**陽性表達。VEGF 的表達與星形膠質瘤組織學分級之間顯著相關。實體腫瘤的生長依賴於腫瘤血管的生成，腫瘤血管生成是一個受基因調控、細胞因數作用等複雜因素影響的過程。結果：VEGF 蛋白主要分佈在高級別膠質瘤組織的瘤細胞和內皮細胞，低級別膠質瘤呈低表達，且與增殖細胞核抗原(PCNA)的表達成顯著正相關；高級別膠質瘤微血管計數(MVC)顯著高於低級別膠質瘤。結論：VEGF 的表達不僅與膠質瘤的發展密切相關，對膠質瘤的惡性進展更是起促進作用，而且與 MVC、PCNA 的表達有顯著的相關性，高表達的 VEGF、MVC 及 PCNA 提示預後不良。

68. “**低氧誘導因數-1a(HIF-1α)**受體的小干擾 RNA 對**人脊髓星形膠質瘤**細胞離亡的影響(c)”，研究：表明 HIF-1 與細胞的生存、離亡、運動、細胞結構、紅細胞生成、血管形成、轉錄的調節、上皮新陳代謝、藥物抵抗、核苷酸、氨基酸、鐵、葡萄糖、能量新陳代謝和 PH 的調節密切相關。

發現：低氧誘導因數-1(HIF-1)是一種分佈和作用十分廣泛的真核細胞轉錄因數，能啟動許多低氧反應性基因的表達，是在低氧條件下維持氧穩態的關鍵性物質。因首先在 1992 年作為被低氧誘導的，連接在紅細胞生成素(EPO)基因低氧反應元件上的一個核因數被發現並上調促紅細胞生成素(EPO)基因轉錄而得名。結果：當細胞氧分壓降低或者受到其它刺激時，HIF-1 α 在胞漿中積累、活化，轉移到細胞核，與 HIF-1 β 形成 HIF-1 分子，結合相應的靶序列，調節基因表達。HIF-1 活化是細胞低氧應答的關鍵環節，受胞漿多種蛋白質精細調控，HIF-1 與這些蛋白質構成細胞內低氧應答系統。結論：①、腫瘤細胞在缺氧時 HIF-1 α 基因表達增加，細胞雕亡減少。提示 HIF-1 α 參與缺氧細胞的雕亡過程，HIF-1 α 可能是缺氧時抗細胞雕亡的靶基因；HIF-1 α 的激動劑可能作為臨床多種病因所致細胞雕亡的治療方向。②、體內轉錄生成的小干擾 RNA(si RNA)能夠使星形膠質瘤細胞 HIF-1 α 基因沉默。

依「醫療科普視頻資訊(c)」觀，多種疾病領域，有的治療專家都已竭盡所能，但仍呈力有未逮，顯需「系統生物學(c)(c)(e)」、「系統生物醫學(c)(c)研究與「轉化醫學系統(1c)(2c)(3c)(4e)(5e)(6e)」的整合支持，確認：「醫師」必須養成提升成「醫師科學家(1)(2)(3)(4)(5)(6)(7)(8)」以「系統生物醫學(c)(c)(c)(c)(e)」「分析與整合(c)」，「瞭解免疫系統如何運作(e)」的看病。