应的主要机制之一[4]。

维甲酸是目前发现能显著改善细胞间通讯功能的物质之一，在许多肿瘤细胞中已发现有此改善作用，但在膀胱癌中未见报道[5,6]。划痕标记染料示踪技术实验应用的 Lucifer-Yellow 染料分子量约 450，只能通过缝隙连接传递，不能直接通过胞膜传递，染料传递的速率直接反应了 GJIC 功能。本实验结果显示 BIU-87 细胞间通讯功能弱，染料传输到邻近 1～2 列细胞，细胞间通讯功能弱可以解释 TK 基因治疗膀胱癌旁观者效应不明显的原因。经维甲酸处理后，染料传输到里划痕 4～6 列细胞。全反式维甲酸可以显著改善 BIU-87 细胞 GJIC 功能。

通过含 TK 的 BIU-87 细胞和 BIU-87 亲本细胞按不同比例混合培养，观察 ATRA 对旁观者效应的影响，由实验结果可见 ATRA 显著增强了 HSV-TK/GCV 的旁观者杀伤作用。当 BIU87-TK 占 60% 时几乎杀伤所有肿瘤细胞，发挥最大功效；而对照组要 TK 阳性细胞占 80% 时才发挥最大杀伤作用。维甲酸改善细胞 GJIC 功能的同时提高 HSV-TK/GCV 的旁观者效应，说明了缝隙连接细胞间通讯在旁观者效应的重要作用，为我们进一步深入认识自杀基因旁观者效应机制及如何提高疗效提供依据。

参考文献：

[1] 叶 钢，金锡御，饶亚兰，等. HSV-TK/GCV 系统体外对膀胱癌细胞的旁观者杀伤作用[J]. 中华泌尿外科杂志，2001，22(5)：284－287.
[2] 刘为池，叶 钢，张荣贵. 逆转录病毒介导 HSV-TK 基因治疗膀胱癌及旁观者效应的观察[J]. 重庆医学，2003，32(2)：132－134.
[3] 刘为池，叶 钢. 自杀基因治疗旁观者效应的研究进展[J]. 国外医学：泌尿系统分册，2000，20(增刊)：121－123.
[4] Zhang L, Wikenheiser K A, Whitsett J A, *et al*. Limitations of retrovirus-mediated HSV-TK gene transfer to pulmonary adenocarcinoma cells *in vitro* and *in vivo*[J]. Hum Gene Ther, 1997, 8(5): 563－574.
[5] Bex V, Mercier T, Chaumontet C, *et al*. Retinoic acid enhances connexin43 expression at the post-transcriptional level in rat liver epithelial cells [J]. Cell Biochem Funct, 1995, 13(1): 69－77.
[6] Wang Z, Zhang Z, Liu Y, *et al*. Effect of retinoic acid and its complexes with transition metals on human bladder cancer cell line EJ *in vitro*[J]. Urol Res, 2000, 28(3): 191－195.

（编辑 陈聪连）

文章编号：1000-5404(2005)05-0387-01

个案与短篇

肺结核继发曲菌感染7例临床分析

Clinical analysis of pulmonary tuberculosis followed by aspergillosis in seven cases

蔡 颖，吴小梅，揭晓敏，赵庆波，邓 珂 （解放军第324中心医院感染科，重庆 400020）

近年来，肺结核继发曲菌感染的病例时有所见。现将我院经手术证实的7例分析报告如下，以引起同道的注意和重视。

1 临床资料

1.1 一般资料

7例患者中，男性6例，女性1例，年龄28～35岁。全部患者均经过含 RFP 化疗方案治疗过。疗程最短者1年10个月，最长者5年。7例患者术前痰厚涂片中，抗酸杆菌全部呈阳性，4例术前发生过与体位变化关系密切的反复大咯血，2例术前反复发生过中等量咯血，1例反复发生过小量咯血。

1.2 病理检查

4例术后标本证实为结核性纤维厚壁空洞，2例为结核性干酪厚壁空洞，1例为球形干酪坏死病灶。全部术后标本中均查见曲菌球或曲菌。

2 讨论

曲菌属丝状真菌，在自然界广泛存在。曲菌多为寄生菌，常寄生在人的上呼吸道，一般情况下不致病，但当机体免疫功能下降或长期使用抗生素、激素等药物时，可致发病。肺曲菌感染有原发感染和继发感染两种，以后者多见，可继发于肺结核、支气管扩张、肺囊肿、慢性肺炎、结节病、矽肺等。多数学者认为[1-3]，继发性肺曲菌感染与机体内菌群失调和免疫功能低下有关。

利福平(RFP)自1962年应用于临床以来，由于其杀灭结核杆菌的作用强大、毒性较低、价格便宜等优点，在抗结核治疗中得到了广泛的运用。但与此同时，肺结核继发肺曲菌感染有逐年增加的趋势。文献[2]报道，RFP 对人体的 T 淋巴细胞 E 玫瑰花的形成有明显的抑制作用，从而导致机体免疫功能下降，这可能是造成肺结核继发肺曲菌感染的重要原因。同时，由于 RFP

（下转391页）

作者简介：蔡 颖(1970－)，女，四川省兴文县人，主治医师，主要从事感染病方面的研究与临床工作，发表论文7篇。电话：(023)68762081

收稿日期：2004-09-02；修回日期：2004-12-20

构建了反义 BTEB2 腺病毒载体。本研究表明当 MOI 为 100 时，VSMC 外源性基因表达率可达 100%。我们用重组腺病毒 Ad. ASBTEB2 按 MOI 100 转染 VSMC 后提取总 RNA，用 BTEB2 正义引物作逆转录，进行 RT-PCR，成功检测到 BTEB2 反义 RNA 的表达，说明 Ad. ASBTEB2 可将外源性基因成功导入 VSMC。

反义 RNA 技术是根据碱基互补原理，利用与目标 RNA 互补的核苷酸片段封闭基因表达的方法，包括反义寡核苷酸和载体表达的反义 RNA。本研究运用腺病毒介导 BTEB2 反义 RNA 在 VSMC 中表达，明显地抑制了 BTEB2 蛋白质的诱导表达。

VSMC 增殖是高血压、动脉粥样硬化、血管 RS 等多种心血管疾病的共同病理特征。VSMC 在各种外界刺激的作用下，细胞外信号经过细胞内信号传递系统到达核内，诱导一系列与 VSMC 增殖相关的基因表达，启动细胞周期，从而推动 VSMC 分裂、增殖。而这些基因表达又受某些核内转录因子的调控。BTEB2 是锌指转录因子家族的典型成员，它与基因启动子中的 GC 盒子结合，从而反式调节基因的表达。在正常血管平滑肌中无 BTEB2 表达，但内皮损伤可诱导其大量表达[7]。近年来的研究表明，BTEB2 促进 VSMC 表型转化及细胞周期进展[1,8]，激活某些生长因子及原癌基因的表达，从而促进 VSMC 分裂、增殖。由于 BTEB2 调节多个 VSMC 增殖相关基因的表达，从多个方面促进 VSMC 增殖，因此推测 BTEB2 的诱导表达在动脉内皮损伤后新生内膜的形成过程中起重要作用。本研究结果表明，BTEB2 反义 RNA 可影响 VSMC 细胞周期进展，引起明显的 G_0/G_1 期阻滞，对 VSMC 的增殖有明显的抑制作用。本研究结果反过来进一步证实 BTEB2 在 VSMC 增殖的过程中起着重要作用，以 BTEB2 为目标的干预对动脉内皮损伤后新生内膜增生可能具有潜在的防治作用。

参考文献：

[1] Watanabe N, Kumbayashi M, Shimomura Y, *et al*. BTEB2, a Kruppel-like transcription factor, regulates expression of the SMemb/Nonmuscle myosin heavy chain B (SMemb/NMHC-B) gene [J]. Circ Res, 1999, 85(2): 182－191.

[2] Shindo T, Manabe I, Fukushima Y, *et al*. Kruppel-like zinc-finger transcription factor KLF5/BTEB2 is a target for angiotensin II signaling and an essential regulator of cardiovascular remodeling [J]. Nat Med, 2002, 8(8): 856－863.

[3] Hoshino Y, Kumbayashi M, Kaida T, *et al*. Regulated expression of the BTEB2 transcription factor in vascular smooth muscle cells: analysis of developmental and pathological expression profiles shows implications as a predictive factor restenosis [J]. Circulation, 2000, 102(20): 2528－2534.

[4] 斯佩克特 D L，戈德曼 R D，莱因瓦德 L A，等. 黄培堂等译. 细胞实验指南[M]. 北京：科学出版社，2001：814－834.

[5] 曾建国，林　磊，黄志强，等. 腺病毒介导 P16 对肝癌细胞的生长抑制作用[J]. 第四军医大学学报，2000，21(4)：394－398.

[6] Kouraklis G. Progress in cancer gene therapy [J]. Acta Oncol, 1999, 38(6): 675－683.

[7] Kawai Kowase K, Kumbayai M, Hoshino Y, *et al*. Transcriptional activation of the zinc finger transcription factor BTEB2 gene by Egr-1 through mitogen-activated protein kinase pathways in vascular smooth muscle cells [J]. Circ Res, 1999, 85(9): 787－795.

[8] Sun B, Chen X, Yang V W. Intestinal-enriched Kruppel-like factor (Kruppel-like factor 5) is a positive regulator of cellular proliferation [J]. J Biol Chem, 2001, 276(10): 6897－6900.

（编辑　薛国文）

（上接 387 页）

和其他抗结核药物不一样，它既是一种抗结核药物又是一种广谱抗生素。因此，结核病患者在接受抗结核化疗方案的过程中，如果长期服用 RFP，容易造成患者体内菌群失调，再则，大多患者的细胞免疫功能本来就存在问题。上述这些因素致使存在于呼吸道内原本不致病的曲菌活跃起来，大量增殖并诱发肺曲菌感染。

肺结核继发肺曲菌感染造成咯血的原因尚不明确，除与原发病肺结核有关外，文献[4]报道，与曲菌球活动机械摩擦致空洞壁血管损伤，或由曲菌产生的内毒素和溶蛋白酶（类胰蛋白酶）致组织坏死溶解而致出血有关。

肺结核继发肺曲菌感染，药物治疗疗效甚差，一般多主张手术治疗[5]。以下两点可作为肺结核继发肺曲菌感染患者手术适应证的参考：①经过合理的化疗方案正规抗结核治疗的肺结核患者，痰结核菌已阴转而症状无好转，胸部 X 线片病灶长期无变化，应警惕肺结核继发肺曲菌感染的可能。②经过合理的化疗方案正规抗结核治疗的肺结核患者，长期反复发生与体位密切有关的大咯血，应想到肺结核继发肺曲菌感染的可能。

关键词：结核病；肺；曲菌

中图法分类号：R521.06　　**文献标识码**：B

参考文献：

[1] 金关甫，林明贵，陈红兵，等. 肺结核合并白色念珠菌感染 64 例临床分析[J]. 中国防痨杂志，2003，25(2)：78－79.

[2] 梁书奇，吴小梅，李　平. 利福平与肺曲菌病[J]. 人民军医（药学专刊），1990，(1)：74－75.

[3] 谢惠安，阳国太，林善梓，等. 现代结核病学[M]. 北京：人民卫生出版社，2000. 253－254.

[4] 谢于鹏，孙成超. 肺曲菌球病 13 例临床分析[J]. 温州医学院学报，2000，30(1)：76.

[5] 林　巍，李美霞，卢　伟. 肺曲菌球病 21 例的诊断与外科治疗[J]. 海南医学，2004，15(9)：86.

（编辑　陈聪连）