外，HpaA 蛋白疫苗免疫动物能够诱导保护性免疫[11]。为此，我们选择 HpaA 作为 Hp 核酸疫苗的抗原。将克隆自 Hp11637 的 hpaA 基因插入 pTCAE 原核-真核穿梭质粒，并经酶切和测序证实插入目的片段的正确性。DNA 疫苗编码抗原的表达量是决定其效果的重要因素。本研究中的 pTCAE 质粒带有来源于巨细胞病毒的 CMV 启动子，它具有高效表达的特点。在实验中，当将 pT-hpaA 经电穿孔转染细胞后，Western blot 证实了具有免疫反应性的 HpaA 蛋白的高效表达，同时具有良好的免疫反应性。此外，载体中含有氨苄青霉素抗性基因(AMPR)。据报道，AMPR 中含有确定的两个拷贝的免疫刺激序列(immuno-stimulatory sequence, ISS)，又称为 CpG DNA。由于疫苗中 CpG DNA 被内吞入细胞后，可经一系列的过程释放 NF-kB 迁至核内启动相关基因的转录；并可激活不同的 MAPK 通路发挥佐剂的作用[12]。这些为增强疫苗诱导的免疫反应奠定了良好的基础。

综上所述，本研究构建了 Hp hpaA 真核表达质粒，并通过酶切、测序，以及体外转染实验证实其正确性，为进一步的免疫实验奠定了基础。

参考文献：

[1] Korn C, Meiss G, Gast F, *et al*. Genetic engineering of *Escherichia coli* to produce a 1:1 complex of the anabaena sp. PCC 7120 nuclease NucA and its inhibitor NuiA[J]. Gene, 2000, 253(2): 221-229.

[2] Kiefer H, Vogel R, Maier Kee, *et al*. Bacterial expression of G-protein-coupled receptors: prediction of expression levels from sequence[J]. Receptors Channels, 2000, 7(2): 109-119.

[3] Amemiya K, Granger R P, Dalakas M C. DegP-coexpression minimizes inclusion-body formation upon overproduction of recombinant penicillin acylase in *Escherichia coli*[J]. Biotechnol Bioeng, 2001, 73(6): 484-492.

[4] Lee J H, Kim J H, Hwang S W, *et al*. High-level expression of antimicrobial peptide mediated by a fusion partner reinforcing formation of inclusion bodies[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2000, 277(3): 575-580.

[5] Correa P. *Helicobacter pylori* and gastric carcinogenesis[J]. Am J Surg Pathol, 1995, 19(Suppl 1): S37-43.

[6] Indresh K S, Margaret A L. Gene vaccine[J]. Ann Intern Med, 2003, 138: 550-559.

[7] Leal H Y, Torres J, Monath T P, *et al*. High rates of recurrence and of transient reinfections of *Helicobacter pylori* in a population with high prevalence of infection[J]. Am J Gastroenterol, 2003, 98(11): 2395-2402.

[8] Todoroki I, Joh T, Watanabe K, *et al*. Suppressive effects of DNA vaccines encoding heat shock protein on *Helicobacter pylori*-induced gastritis in mice[J]. BBRC, 2000, 277(1): 159-163.

[9] Miyashita M, Joh T i, 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.

[10] Evans D J, Evans D G. *Helicobacter pylori* adhesins: review and perspectives[J]. Helicobacter, 2000, 5(4): 183-195.

[11] Kim B O, Shin S S, Yoo Y H, *et al*. Peroral immunization with Helicobacter pylori adhesin protein genetically linked to cholera toxin A2B subunits[J]. Clin Sci, 2001, 100(3): 291-298.

[12] Krieg A M, Wagner H. Causing a commotion in the blood: immunotherapy progresses from bacteria to bacterial DNA[J]. Immunol Today, 2000, 21(10): 521-526.

(编辑 汪勤俭)

文章编号：1000-5404(2005)06-0549-01

个案与短篇

巨大房间隔缺损存活至高龄 1 例

A case report of an aged suffered from vast atrial septal defect

肖 航[1]，刘 玮[2]，司良毅[1] ([1] 第三军医大学西南医院老年病科，重庆 400038；[2] 第四军医大学西京医院眼科，西安 710032)

患者，女，74 岁，1964 年出现劳累后心悸、气促、乏力，当时于医院行心导管检查，发现房间隔缺损，未行手术治疗。此后多次于我院就诊，诊断为先天性心脏病、房间隔缺损、充血性心力衰竭、心房纤颤。半月前，患者受凉后轻度活动即引起心悸、气促、乏力，并咳嗽、咳痰。查体：血压 109/61 mmHg，颈静脉充盈，肝颈静脉回流征阳性，双下肺可闻及少量细湿啰音，心率 97 次/min，心律绝对不齐、心音强弱不等、脉搏短促，胸骨左缘第 2 肋间可闻及 3 级收缩期吹风样杂音，心尖部及三尖瓣听诊区均可闻及 3～4 级收缩期吹风样杂音。肝脏肋下 3 cm、剑突下 5 cm 可扪及，质中，轻压痛，双下肢轻度凹陷性水肿。超声心动图示：房间隔连续性中断，回声失落，间距 43 mm。房间隔中断处可探及舒张期左向右的分流束。左室收缩功能：EF，53%，FS，27%。右室 36 mm，右房 47 mm，左房 32 mm，左室 44 mm。结论：①房间隔缺损；②右房、右室明显增大，右心容量负荷增加；③三尖瓣关闭不全；④肺动脉瓣轻度关闭不全。胸片：双肺纹理增粗紊乱，呈肺淤血征，心影二尖瓣型增大，主要为右房及右室。肺动脉段异常突出，右下肺动脉瘤样增粗，呈残根样改

(下转 553 页)

作者简介：肖 航(1976-)，男，黑龙江省齐齐哈尔市人，硕士研究生，医师，主要从事老年医学方面的研究。电话：(023)68765233

收稿日期：2004-10-20；修回日期：2005-01-16

感染的患者与其他患者比较，在年龄、性别、供者年龄、组织配型、冷缺血时间、免疫抑制剂使用、术后 6 个月时的 Ccr 等可能会对远期肾功能发生影响的因素都没有明显的差异。由此可以推断，肾移植后早期"长时间、高活动性" CMV 感染可能是削弱移植肾远期功能、导致 CAN 的又一个重要原因；相比之下，其它类型的 CMV 感染对 CAN 的发生影响较小。这也是本研究一个新的发现。

CMV 感染能导致 CAN 可能与以下因素有关：CMV 感染可直接导致移植肾发生炎症和免疫反应[9]；CMV 感染后能诱导机体产生非特异性抗体，后者可沉积于移植肾肾小球血管周围，通过激活补体可引起移植肾损害[10]；CMV 能上调粘附分子，从而促进炎症反应；CMV 能激活细胞毒 T 淋巴细胞，后者释放 λ 干扰素等细胞因子，诱导感染细胞表达 MHC-Ⅱ类分子[11]；CMV 能诱导受感染细胞释放多种炎症因子，后者可促进细胞表达 MHC-I 和 MHC-Ⅱ类分子，从而增多了移植组织的不相容性，引起移植肾发生排斥损伤[12]；CMV 感染可引起血管内皮的损伤，产生抗内皮细胞的自身抗体；CMV 感染可引起血管壁中层平滑肌细胞(SMCs)迁移和增生，导致血管硬化，继而引起移植肾发生缺血性损伤等[13]。至于为什么"长时间高活动性"CMV 感染是引起 CAN 的一个重要的危险因素，而相比之下，其它类型的 CMV 感染对 CAN 的发生影响较小，其原因与机制尚需进一步探讨。

根据本研究结果，作者认为，肾移植后有必要监测活动性 CMV 感染，对严重的 CMV 感染的患者应予以警惕和有效处理；为改善肾移植远期效果，防治严重 CMV 感染十分重要。

参考文献：

[1] Paul L C. Chronic allograft nephropathy: An update[J]. Kidney Int, 1999, 56(3): 783－793.

[2] Ishimura T, Fujisawa M, Higuchi A, *et al*. Transforming growth factor-beta1 expression in early biopsy specimen predicts long-term graft function following pediatric renal transplantation[J]. Clin Transplant, 2001, 15(3): 185－191.

[3] Snanoudj R, Kriaa F, Arzouk N, *et al*. Single-Center experience with cyclosporine therapy for kidney transplantation: analysis of a Twenty-Year period in 1200 patients[J]. Transpl Proc, 2004, 36(2 Suppl): 83－88.

[4] Inkinen K, Soots A, Krogerus L, *et al*. Cytomegalovirus increases collagen synthesis in chronic rejection in the louse[J]. Nephrol Dial Transplant, 2002, 17(5): 772－779.

[5] 王平贤，张良甫，黄赤兵，等. 肾移植后慢性移植物肾病患者的免疫抑制方案[J]. 第三军医大学学报，2002，24(12)：1460－1461.

[6] Celik B, Randhawa P S. Glomerular changes in BK virus nephropathy[J]. Hum Pathol, 2004, 35(3): 367－370.

[7] 张志成，邓少丽. 肾移植术后巨细胞病毒检测的临床意义[J]. 第三军医大学学报，2003，25(9)：809－810.

[8] Vazquez Martul E, Mosquera J M, Rivera C F, *et al*. Histological features with clinical impact in chronic allograft nephropathy: review of 66 cases [J]. Transplantation Proceedings, 2004, 36(3): 770－771.

[9] Gerstenkorn C, Robertson H, Bell A, *et al*. CMV infection as a contributory factor for renal allograft injury and loss[J]. Transplant Proc, 2001, 33(4): 2461－2462.

[10] Yagmurdur M C, Sevmis S, Emiroglu R, *et al*. Tacrolimus conversion in kidney transplant recipients: analysis of 107 patients [J]. Transplantat Proc, 2004, 36(1): 144－147.

[11] Abdel Wahab N, Weston B S, Roberts T, *et al*. Connective tissue growth factor and regulation of the mesangial cell cycle: role in cellular hypertrophy[J]. J Am Soc Nephrol, 2002, 13(10): 2437－2445.

[12] Houlihan C A, Akderiz A, Tsalamandris C, *et al*. Urinary transforming growth factor-beta excretion in patients with hypertension, type 2 diabetes, and elevated albumin excretion rate: effects of angiotensin receptor blockade and sodium restriction[J]. Diabetes Care, 2002, 25(6): 1072－1077.

[13] Yang C W, Ahn H J, Kim W Y, *et al*. Synergistic effects of mycophenolate mofetil and losartan in a model of chronic cyclosporine nephropathy [J]. Transplantation, 2003, 75(3): 309－315.

(编辑　陈聪连)

(上接 549 页)

变。腹部 B 超提示：①肝回声密集，肝中静脉、肝右静脉内径增宽，肝淤血。②脾大。予利尿、扩静脉、间断强心及抗感染治疗，患者病情好转出院。

讨论

房间隔缺损是成人中常见的先心病，较多见于女性，愈后一般较好，平均自然寿命约 50 岁[1]。70 岁以上病例鲜有报道。手术修补是可靠的治疗手段[2]，用导管介入治疗也是一种治疗选择[3]。因为房间隔缺损是左右心的通道，就可能发生反向的栓塞，反向栓塞的表现包括不明原因的卒中，周围栓塞，脑脓肿，和潜水员的减压症。上述现象发生的机制尚不清楚，但它确实为右到左的栓子提供了一个通道[4]。该患者未行手术治疗且长期存活的原因考虑为，以静息性生活方式为主，40 岁后即退休，长期于家中休养。极少从事体力活动，从而降低心脏负担。

关键词：高龄；房间隔缺损

中图法分类号：R541.1　　**文献标识码**：B

参考文献：

[1] 陈灏珠. 实用内科学[M]. 第 11 版. 北京：人民卫生出版社，2001. 1411.

[2] 肖劲莎，钟卫权，黄志坚，等. 高龄房间隔缺损的手术治疗[J]. 南华大学学报，2003，31(2)：212.

[3] 张玉顺，李　寰，代政学. 成人房间隔缺损介入治疗进展[J]. 心脏杂志，2003，15(1)：73－75.

[4] 孙静平. 卵园孔未闭[J]. 中国医刊，2003，38(10)：5－6.

(编辑　陈聪连)