外的图像处理法高一个数量级。且计算机控制的致伤过程完成后便可得到乳胶膜在整个致伤过程中的应变规律，是一种实时的测量方法。致伤过程完成后可直接对乳胶膜的变形情况进行分析，也可将数据保存到磁盘上。与国外文献中的检测方法相比较，具有操作方便、快捷、测试精度高等特点。

参考文献：

[1] ELLIS E F, McKINNEY J S, WILLOUGHBY K A, *et al*. A new model for rapid stretch-induced injury of cells in culture: characterization of the model using astrocytes[J]. J Neurotrauma, 1995, 12(3): 325-339.

[2] PETRAS J M, BAUMAN R A, ELSAYED N M. Visual system degeneration induced by blast overpressure[J]. Toxicology, 1997, 121(1): 41-49.

[3] AHMED S M, RZIGALINSKI B A, WILLOUGHBY K A, *et al*. Stretch-induced injury alters mitochondrial membrane potential and cellular ATP in cultured astrocytes and neurons[J]. J Neurochem, 2000, 74(5): 1951-1960.

[4] 廖克龙，朱佩芳，王正国，等. 培养大鼠肺泡Ⅱ型细胞牵张损伤模型的建立[J]. 创伤外科杂志，2002，14(5)：317-318.

[5] 王克力，陈松法，杨志焕，等. 培养大鼠星形胶质细胞牵张损伤后超微结构的变化[J]. 第一军医大学学报，2002，22(8)：687-690.

[6] 赵海兰，曹晓哲，王德文. 电磁脉冲对培养大鼠大脑皮层神经元细胞内和培养上清LDH及培养上清CHK、K^+、Na^+浓度的影响[J]. 西北国防医学杂志，2003，24(1)：10-12.

[7] MUKHIN A G, IVANOVA S A, KNOBLACH S M, *et al*. New *in vitro* model of traumatic neuronal injury: evaluation of secondary injury and glutamate receptor-mediated neurotoxicity[J]. J Neurotrauma, 1997, 14(9): 651-663.

[8] 安乙敏. 生化检验学[M]. 成都：四川科学技术出版社，1990：162-168.

（编辑 栾 嘉）

个案与短篇

文章编号：1000-5404(2006)13-1366-01

还原型谷胱甘肽对硝酸甘油耐受性的抑制效应

徐中林，赵义发，吴兰兰 （重庆市第九人民医院心血管内科，重庆 400700）

硝酸甘油一直是被用于治疗高血压的常用药物之一。然而，其长期疗效受到产生快速耐受性的限制。硝酸甘油耐受性产生的机制目前仍不十分明确，但越来越多的研究表明硝酸甘油治疗过程中氧自由基产生明显增加，而这些过氧化物在硝酸甘油的耐受中起了关键作用[1]。本实验的目的是研究抗氧化剂是否对这一过程有抑制效应，以寻求临床解决硝酸甘油耐受的新途径。

1 对象与方法

1.1 试验对象

我院2003年1月至2004年10月住院的按WHO/ISH标准确诊的高血压患者58例，其中男性31例，女性27例，年龄35~74岁，平均(57±12.2)岁。入院时卧位平均收缩压(210±16.2) mmHg，舒张压(102±14.7) mmHg，平均血压(舒张压+1/3脉压差)(151±15.3) mmHg。

1.2 试验方法

58例患者分为两组，各29例，两组间年龄、性别及入院时平均血压等均无统计学差异。两组均在入院后立即给予持续静脉泵入硝酸甘油($1\ \mu g \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$)共96 h。对照组(A组)仅给予硝酸甘油治疗，试验组(B组)在硝酸甘油的基础上另外给予每日静脉滴注还原型谷胱甘肽(阿托莫兰，重庆药友制药)1.2 g。每组均每4小时监测卧位平均血压，取6次的平均值作为当日血压。

1.3 统计学方法

数据以$\bar{x} \pm s$表示，应用SPSS 10.0软件进行统计处理。组间差异应用成组设计样本均数的t检验。

2 结果

58例患者共54例完成试验(A组26例、B组28例)，另4例中3例因不能耐受硝酸甘油的副反应而退出试验，1例于入院4 h死于急性左心衰。96 h内两组患者平均血压变化见表1。

表1 两组患者96 h的平均血压变化（mmHg）

组别	例数	治疗前	治疗后(d)			
			1	2	3	4
A组	26	150±13.5	105±12.6	107±13.7	125±14.1	129±12.4
B组	28	151±13.1	103±13.8	105±14.0	110±12.5[a]	114±10.9[a]

a：$P<0.05$，与A组比较

B组与A组比较，在连续使用硝酸甘油的前48 h两组的降压效应基本相似，48 h后B组的降压效应明显强于A组($P<0.05$)，提示在连续使用硝酸甘油的过程中，随治疗时间的延长，由于耐受性的形成使硝酸甘油的治疗效应下降，而抗氧化剂还原型谷胱甘肽则能抑制耐受性的产生。

3 讨论

关于硝酸甘油的耐受性问题在20世纪初就已经被认识到，但并没有引起太多的重视。正是硝酸甘油的耐受性限制了其治疗效应，直到近10年来才引起众多的临床及科研工作者的重视，并进行了一系列有关硝酸甘油耐受性的研究。目前硝酸酯耐受性的确切机制仍不明确，可能涉及到多个独立的机

（下转1373页）

作者简介：徐中林(1973-)，男，重庆市人，硕士，主治医师，主要从事高血压、心衰等方面的研究。电话：(023)68219110

收稿日期：2005-06-07；修回日期：2005-09-05

产生影响。所以，基因表达谱数据挖掘分析的一个关键问题是寻求稳健的（抗基因表达变异、检测误差及差异表达基因的选择标准等）分析结果。由于本研究提出的基因表达谱关联规则的功能模块化组织方法的分析结果来自于对涉及大量基因的关联信息的综合，对单个基因的表达值及预先选入的单个关联规则的依赖性较小，因此对各种随机因素的影响具有一定的稳健性。我们将进一步研究这种功能模块化组织方法的稳健特性。

参考文献：

[1] BERRAR D, DUBITZKY W, GRANZOW M, *et al*. Analysis of Gene Expression and Drug Activity Data by Knowledge-based Association Mining[C]//Proceedings of Critical Assessment of Microarray Data Analysis Techniques(CAMDA'01), 2001: 25-28.

[2] ALEXANDER T, GEDIMINAS A. Handling very large numbers of association rules in the analysis of microarray data[C]//KDD. New York: ACM, 2002: 396-404.

[3] ASHBURNER M, BALL C A, BLAKE J A, *et al*. Gene ontology: tool for the unification of biology. The Gene Ontology Consortium[J]. Nat Genet, 2000, 25(1): 25-29.

[4] AGRAWAL R, SRIKANT R. Fast algorithms for mining association rules in Large Databases[C]//Proceedings of the 20th International conference on Very Large Databases (VLDB). Santiago: Morgan Kaufmann Publishers, 1994: 487-499.

[5] ROSS D T, SCHERF U, EISEN M B, *et al*. Systematic variation in gene expression patterns in human cancer cell lines[J]. Nat Genet, 2000, 24(3): 227-235.

[6] KHATRI P, DRAGHICI S, OSTERMEIER G C, *et al*. Profiling gene expression using onto-express[J]. Genomics, 2002, 79(2): 266-270.

[7] LUKAS J, PARRY, D, AAGAARD L, *et al*. Retinoblastoma-protein-dependent cell-cycle inhibition by the tumour suppressor p16[J]. Nature, 1995, 375(6531): 503-506.

[8] CRAWFORD H C, MATRISIAN L M, LIAW L. Distinct roles of osteopontin in host defense activity and tumor survival during squamous cell carcinoma progression *in vivo*[J]. Cancer Res, 1998, 58(22): 5206-5215.

[9] LIAW L, CRAWFORD H C. Functions of the extracellular matrix and matrix degrading proteases during tumor progression[J]. Braz J Med Biol Res, 1999, 32(7): 805-812.

[10] BROWN L F, PAPADOPOULOS-SERGIOU A, BERSE B, *et al*. Osteopontin expression and distribution in human carcinomas[J]. Am J Pathol, 1994, 145(3): 610-623.

（编辑　栗　嘉）

（上接 1366 页）

制，如神经激素反馈调节或血管床本身内在的耐受机制。传统观念认为硝酸甘油耐药与：①磷酸二酯酶活性增高使 cGMP（cyclic guanosine monophosphate 环鸟苷酸）降解增多；②细胞内巯基耗竭；③硝酸甘油的转化受抑制等机制有关[2]。但最新的大量研究表明，硝酸甘油连续治疗过程中过氧化物产生明显增加可能是形成硝酸甘油耐受性更重要的机制[1]。有机硝酸酯类是通过在血管内皮细胞和平滑肌细胞内的谷胱甘肽转移酶的催化下释放出 NO，NO 进而增加 cGMP 导致血管扩张，从而产生降压和治疗心绞痛的作用。但这种作用随着治疗时间的延长（尤其是连续给药）而逐渐减弱。Munzel 等[1]在对硝酸甘油耐受性的研究中发现，血管局部氧自由基的产生明显增加，氧自由基可直接与 NO 结合使其失活，也可通过间接抑制硝酸甘油的转化减少 NO 的产生，而抑制或减少 cGMP 生成而发生耐受。硝酸甘油治疗中也伴随有神经内分泌的激活，如肾素-血管紧张素-醛固酮系统的激活和儿茶酚胺的增加，造成血管收缩力增强，抵消了硝酸甘油的血管舒张[3]，而更为重要的是，这些神经内分泌因子，尤其是血管紧张素Ⅱ，通过激活膜相关还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸氧化酶增加血管过氧化物的产生，使硝酸甘油的血管扩张作用受抑制，并且随药物使用时间的延长，这种作用也更加突出[3-4]。以上研究表明氧自由基产生增加和激活是长时间使用硝酸甘油耐受性形成的重要原因。

还原型谷胱甘肽是在人类细胞质中合成的一种肽，它通过激活多种酶（如巯基酶），从而促进糖、蛋白质、脂肪等物质的代谢，而更为重要的功能是通过巯基与氧自由基的结合，使其转化为容易代谢的酸类物质而加速氧自由基的排泄，是保护细胞稳定及维持细胞生理功能的重要物质[5]。本研究就是利用还原型谷胱甘肽的抗氧化作用，使硝酸甘油使用过程中产生的氧自由基被得以及时清除，从而达到抑制硝酸甘油耐受性的目的。本研究的最终结果也证实了这一点。

本研究表明抗氧化剂还原型谷胱甘肽对硝酸甘油耐受性有抑制作用，从而为临床解决硝酸甘油的耐受性问题提供了一条新的途径，但其机制仅是综合相关文献后作出的一种理论推测，尚有待进一步的研究。

关键词：谷胱甘肽；硝酸甘油；耐受性

中图法分类号：R969.2　　**文献标识码**：B

参考文献：

[1] MUNZEL T, SAYEGH H, FREEMAN B A, *et al*. Evidence for enhanced vascular superoxide anion production in nitrate tolerance. A novel mechanism underlying tolerance and cross-tolerance[J]. J Clin Invest, 1995, 95(1): 187-194.

[2] KURZ S, HINK U, NICKENIG G, *et al*. Evidence for a causal role of the renin-angiotensin system in nitrate tolerance[J]. Circulation, 1999, 99(24): 3181-3187

[3] HIRAI N, KAWANO H, YASUE H, *et al*. Attenuation of nitrate tolerance and oxidative stress by an angiotensin II receptor blocker in patients with coronary spastic angina[J]. Circulation, 2003, 108(12): 1446-1450.

[4] TAYLOR A L, ZIESCHE S, YANCY C, *et al*. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure[J]. N Engl J Med, 2004, 351(20): 2049-2057.

[5] CARDOSO S M, PEREIRA C, OLIVEIRA C R. The protective effect of vitamin E, idebenone and reduced glutathione on free radical mediated injury in rat brain synaptosomes[J]. Biochem Biophys Res Commun, 1998, 246(3): 703-710.

（编辑　张大春）