的收率得到目标分子苔藓蒽噻吩-1-羧酸甲酯1，熔点：227.5～231.1 ℃。文献[3]报道，其熔点为230～235 ℃。其结构为^{1}HNMR、^{13}CNMR、MS、IR、UV等证实。

综上所述，本研究以1,8-二羟基-9,10-蒽醌2为原料，以区域选择性的硝化反应为关键步骤，经5步反应，以45.8%的总收率合成目标分子。其中1,8-二甲氧基-4-硝基-9,10-蒽醌4和1,8-二甲氧基-4-巯基乙酸甲酯-9,10-蒽醌5及5,7-二甲氧基-1-甲氧羰酰基-6-酮-6H-蒽[1,9-bc]噻吩6为新化合物。这条路线具有选择性高、收率高、条件温和、易于放大生产的特点，为设计合成苔藓蒽噻吩类化合物，进一步开展其生物活性研究打下了基础。

（致谢：感谢本教研室蒋文、陈双全老师提供核磁共振氢谱和碳谱的测定，徐长荣老师对实验的指导和帮助！）

参考文献：

[1] Shindo T, Sato A, Kasanuki N, *et al*. 6H-anthra[1,9-bc]thiophene derivatives from a bryozoan, Dakaira subovoidea[J]. Experientia, 1993, 49: 177－178.

[2] Jeong S J, Higuchi R, Miyamoto T, *et al*. Bryoanthrathiophene, a New Antiangiogenic Constituent from the Bryozoan Watersipora subtorquata (d' Orbigny, 1852)[J]. J Nat Prod, 2002, 65(9): 1344－1345.

[3] Kelly T R, Fu Y, Sieglen J T, Jr., *et al*. Synthesis of an orange anthrathiophene pigment isolated from a Japanese bryozoan[J]. Org Lett, 2000, 2(15): 2351－2352.

[4] Antonello C, Uriarte E, Palumbo M. Diethylaminopropionamido-hydroxy-anthraquinones as potential anticancer agents: synthesis and characterization[J]. Arch Pharm (Weinheim), 1989, 322 (9): 541－544.

[5] Sereda G A, Akhvlediani D G. Methylation of 1,8-dihydroxy-9, 10-anthraquinone with and without use of solvent-free technique[J]. Tetrahedron Letters, 2003, 44(15): 9125－9126.

[6] Krollpfeiffer F, Schneider K L, Wibner A. über Sulfoniumsalze als Zwischenprodukte bei Synthesen von Thionaphthen-derivaten (Ⅱ. Mitt.)[J]. Justus liebigs Ann Chem, 1950, 566(2): 139－150.

[7] Fries K, Schurmann G. über Anthrachinonyl-schwefelchloride[J]. Chemische Berichte, 1919, 52(11): 2170－2181.

（编辑 王 红）

文章编号：1000-5404(2007)22-2127-01

个案与短篇

组织胞浆菌病1例

罗 静，孔佩艳，彭贤贵 （第三军医大学新桥医院血液科，重庆 400037）

1 临床资料

患者，男性，28岁，因“不规则发热、全血细胞进行性下降2个月”，于2006-11-09入院。查体：体温38.8 ℃，脉搏98次/min，呼吸25次/min，血压140/86 mmHg，中度贫血貌，皮肤巩膜轻度黄染，双颈部、腹股沟可扪及数个黄豆大小的淋巴结，质韧，无触痛。心肺无异常。腹平软，肝脾肋下可及，肾区无扣痛，双下肢凹陷性水肿。辅助检查，血常规：白细胞1.41×10^9/L，血红蛋白74 g/L，PLT 30×10^9/L；肝功：总蛋白50.5 g/L，白蛋白25 g/L，总胆红素23.1 μmol/L，直接胆红素16.6 μmol/L；腹部B超提示：肝大，脾大，腹腔及腹膜后多发淋巴结肿大。诊断：发热待查。院外经抗生素治疗无效，体温在38～40 ℃范围内波动。病程中进行性消瘦，全血细胞进行性下降。11月10日在本院行骨髓穿刺涂片，瑞氏染色，结果显示：骨髓增生活跃，粒系占54.5%，红系占24%，粒红巨三系细胞形态正常，全片观察组织细胞明显增多，占7.5%，泡沫样、单核样组织细胞及巨噬细胞易见，吞噬细胞可见吞噬颗粒、血小板现象。部分吞噬细胞内吞噬有细胞体，大小约3 μm，细胞质丰富，呈橘红色、紫红色的小核多偏向一侧，呈3～10个分布的物质，考虑为“黑热病”。随后其骨髓经本校病原生物学教研室鉴定，原查出的利杜体实为荚膜组织胞浆菌。

确诊后给予氟康唑400 mg/d静脉滴注，大蒜素40 mg/d口服，同时加强升白细胞、止血、纠正水的电解质紊乱及低蛋白血症等对症支持治疗。治疗5 d后，患者的肝、脾缩小，但脾脏仍能触及；10 d后体温下降，14 d后肝功好转，胆红素下降，血常规恢复正常。20 d后改为口服三维康200 mg/d，共2个月。2个月后患者于本院门诊随访，肝功、血象正常，腹部B超提示脾脏轻度增大。

2 讨论

组织胞浆菌病是由荚膜组织胞浆菌所引起的一种深部真菌感染，主要经呼吸道传播，引起肺部感染，严重者侵犯单核吞噬细胞系统致播散型组织胞浆菌病[1]。该病的主要传染源为禽类动物，主要表现为持续发热及多器官受累，如肝、脾、淋巴结等。

组织胞浆菌病临床少见，主要散布于温带地区，多见于北美，近年国内也偶有报道[2]。大多数患者的症状主要表现为肺部感染，少数表现为肺外。确诊依据主要是骨髓或血片中查到组织胞浆菌。患者无流行病学史，主要以肺外症状为主要表现，骨髓涂片见大量组织胞浆菌，且已累及肝、脾等器官，故诊断为播散型组织胞浆菌病。本病与黑热病的临床表现极为相

（下转2130页）

作者简介：罗 静（1981－），女，四川省武胜县人，医师，主要从事血液学方面的研究。电话：(023)68774309
通讯作者：孔佩艳，电话：(023)68774609
收稿日期：2007-03-10；修回日期：2007-05-31

3 讨论

microRNA是一类非编码的小RNA分子，有5′端磷酸基和3′端羟基，定位于RNA前体的3′端或5′端。自第1个microRNA（lin-4和let-7）分子在线虫中被发现[6]以来，迄今为止已在包括人类、果蝇、植物等多种生物物种中鉴别出超过3 500种microRNA分子[7]。目前越来越多的研究表明，microRNA通过与靶基因的相互作用，调控着人类至少1/3基因的表达，在生理和病理过程中均具有重要作用[2]。

有研究者推测包括病毒在内的一些感染性疾病，可能通过改变宿主细胞内的特定microRNA的表达，进而调控宿主细胞中特定基因的表达，使宿主细胞内环境更有利于病毒的复制、传播，有利于病毒逃逸宿主的免疫系统[3]。例如，在HIV感染HeLa细胞的实验中发现，HIV病毒感染可以使HeLa细胞的hsa-microRNA表达谱发生改变，可以使hsa-miR-193、hsa-miR-148b、hsa-miR-16、hsa-miR-221等多种microRNA下调，使有利于HIV病毒在HeLa细胞内生存的基因表达上调[8]。因此，从某种程度上讲，探索病毒与宿主细胞的相互作用，研究病毒感染对宿主细胞microRNA表达谱的影响，有利于阐明病毒感染性疾病的致病机制，对这类疾病的防治也具有指导意义。

HBV能否通过影响肝细胞内microRNA分子的表达，进而达到控制肝细胞内特定基因表达的目的，目前还不清楚。在本研究中，我们借助于Exiqon公司8.1版的microRNA微阵列芯片，以整合HBV全基因组、能分泌HBV病毒颗粒的HepG2.2.15细胞作为HBV感染的细胞模型，分析HBV感染引起的肝细胞microRNA表达谱的变化，结果表明，HBV感染能引起肝细胞内microRNA表达谱发生改变，能引起hsa-miR-30a-5p、hsa-miR-24、hsa-let-7a、hsa-let-7c、hsa-let-7f和hsa-miR-23b 6种microRNA显著下调，使hsa-miR-194、hsa-miR-200a和hsa-miR-345 3种microRNA显著上调。我们通过荧光定量PCR对上述结果进行进一步验证，也到相同的结论。在后续的实验中，我们将进一步验证在乙型肝炎患者的肝脏标本中是否也有类似microRNA的变化情况；在此基础之上，借助于生物信息学工具，预测这些差异表达microRNA的靶基因，并进行验证，以期阐明这些差异表达的microRNA在HBV致病过程中的作用。

参考文献：

[1] Bartel D P. microRNA: genomics, biogenesis, mechanism, and function[J]. Cell, 2004, 116(2): 281-297.

[2] Lewis B P, Burge C B, Bartel D P. Conserved seed pairing, often flanked by adenosines, indicates that thousands of human genes are microRNA targets[J]. Cell, 2005, 120(1): 15-20.

[3] Qi P, Han J X, Lu Y Q, *et al*. Virus-encoded microRNAs: future therapeutic targets? [J]. Cell Mol Immunol, 2006, 3(6): 411-419.

[4] Castoldi M, Schmidt S, Benes V, *et al*. A sensitive array for microRNA expression profiling (miChip) based on locked nucleic acids (LNA)[J]. RNA, 2006, 12(5): 913-920.

[5] Livak K J, Schmittgen T D. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(-Delta Delta C(T)) Method[J]. Methods, 2001, 25(4): 402-408.

[6] Lee R C, Feinbaum R L, Ambros V. The C. elegans heterochronic gene lin-4 encodes small RNAs with antisense complementarity to lin-14[J]. Cell, 1993, 75(5): 843-854.

[7] Griffiths-Jones S, Grocock R J, van-Dongen S, *et al*. miRBase: microRNA sequences, targets and gene nomenclature[J]. Nucleic Acids Res, 2006, 34(Database issue): D140-D144.

[8] 孙建国，廖荣霞，陈正堂，等. 小鼠肝脏特异的微RNA在HeLa细胞中的转染与表达[J]. 第三军医大学学报，2005，27(3)：196-199.

（编辑 栾 嘉）

（上接2127页）

似，实验室病原学诊断对组织胞浆菌菌体与黑热病利杜体形态不易鉴别，常致误诊。因此对不明原因发热、肝脾肿大、三系降低、抗生素治疗无效的患者，在除外常见病的基础上，应当考虑本病的可能，进而行骨髓涂片检查。由于该病患者的骨髓真菌培养阳性率不高，因此仔细检查首次涂片显得尤为重要，对骨髓片要反复仔细寻找组织胞浆菌孢子及典型表现，避免延误病情。

治疗上主要是抗真菌治疗，两性霉素B、氟康唑、伊曲康唑等都是治疗本病的有效药物，鉴于两性霉素B的毒副作用大，本例予以氟康唑与大蒜素联合治疗亦起到了较好的疗效。大多数患者抗真菌治疗7 d后，体温即可下降，肝功等出现好转；若患者予抗真菌治疗7 d后，症状缓解不明显，可将氟康唑换用伊曲康唑抗真菌治疗也能起到较好的疗效。抗真菌治疗的疗程较长，本例患者给予氟康唑400 mg/d静脉滴注，抗真菌治疗20 d后，改为口服三维康200 mg/d，口服2个月后停药，患者症状完全缓解，实验室指标正常，病情未反复，故抗真菌治疗疗程一定要足够，一般为2~3个月。

关键词： 播散型；组织；胞浆菌病

中图法分类号： R519.8 **文献标识码：** B

参考文献：

[1] 陈建斌，韩 凤，潘 建，等. 7例播散型组织胞浆菌病临床分析[J]. 重庆医科大学学报，2005，30(2)：318-319

[2] 任在跃，吴 涛，刘爱民，等. 播散型组织胞浆菌病1例[J]. 西部医学，2004，16(3)：211.

（编辑 栾 嘉）