

# 苯那普利咳嗽不良反应候选基因研究

吕筠 李立明 詹思延 杨慧英 李晓晖 曹卫华 胡永华

**【摘要】** 目的 探讨血管紧张素转换酶(ACE)基因 I/D 多态性和缓激肽  $\beta_2$  受体(BDKRB2)基因 C/T 多态性与苯那普利相关的咳嗽不良反应间的关联。方法 在对1 831例高血压患者进行苯那普利3年上市后监测的基础上,嵌套病例对照研究。采用分层随机抽样方法,从与病例对应的年龄、性别和肾功能状态组内随机抽取对照。结果 ACE I/D 等位基因频率为 I 65.4%、D 34.6% ,BDKRB2 C/T 频率为 T 53.0%、C 47.0%。基因型频率分别为 II 42.2%、ID 46.4%、DD 11.4%(ACE 基因);以及 CC 21.6%、CT 50.9%、TT 27.6%(BDKRB2 基因)。BDKRB2 C/T 与咳嗽间未发现具有统计学意义的关联。肾功能失代偿的男性组中, ID 或 DD 基因型发生咳嗽的 OR 值为4.805。肾功能正常或代偿的35~49岁女性组中 DD 基因型对应的 OR 值为5.128。其他亚组未发现差异有显著统计学意义。结论 D 等位基因对应较高的咳嗽危险性。肾功能状态以及年龄和性别代理的某些生理因素可能对这种关联有一定的效应修饰作用。

**【关键词】** 血管紧张素转换酶抑制剂;咳嗽;血管紧张素转换酶;缓激肽受体;基因

**Study on candidate genes of benazepril related cough in Chinese hypertensives** LU Jun\*, LI Li-ming, ZHAN Si-yan, YANG Hui-ying, LI Xiao-hui, CAO Wei-hua, HU Yong-hua. \*Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Peking University, Beijing 100083, China

**【Abstract】 Objective** To investigate the associations between angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEIs) related cough and ACE I/D and bradykinin  $\beta_2$  receptor (BDKRB2) C/T polymorphism. **Methods** A case-control study, nested in a 3-year community-based postmarketing surveillance of benazepril in 1 831 Chinese hypertensives was carried out. Three hundred and fifty-one cases having suffered benazepril related cough were identified and genotyped. Genotyped controls were selected through a stratified sampling design by age, sex and kidney function status. **Results** The allele frequencies in cases were I 65.4%, D 34.6% and T 53.0%, C 47.0% and the genotype frequencies were II 42.2%, ID 46.4%, DD 11.4% (ACE) and CC 21.6%, CT 50.9%, TT 27.6% (BDKRB2), respectively. Genotype frequencies were both in Hardy-Weinberg equilibrium. According to stratified analyses by sex, kidney function status and age, no association was found between BDKRB2 C/T polymorphism and cough. For ACE I/D polymorphism, in men with decompensated kidney function, patients with ID or DD genotype having 4.805 times the risk of those with II genotype in developing cough. In women aged 35 to 49 years with normal or compensated kidney function, the OR of DD genotype was 5.128. No associations were detected in other subgroups. **Conclusion** It was suggested that kidney function status and some specific characteristics surrogated by age and sex had modified the effect of ACE I/D variant on cough.

**【Key words】** Angiotensin converting enzyme inhibitor; Cough; Angiotensin converting enzyme; Bradykinin receptor; Gene

血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)目前广泛地被用于高血压、充血性心衰、心梗后、左心室功能障碍和

糖尿病肾病等疾病的治疗。咳嗽是该类药物最常见的不良反应之一。国内外报道的咳嗽发生率为1%~33%不等<sup>[1]</sup>,而中国人比白种人更易发生<sup>[2]</sup>。虽然患者一般不会出现肺功能异常,但很大程度上影响了患者的服药依从性。已有的研究尚未发现非常特异的危险因素可预测其发生,所以提示可能存在遗传易感性。ACEI类药物诱发咳嗽的机制目前仍不十分清楚,已有研究提示可能是ACEI抑制了血管紧张素转换酶(ACE,即激肽酶II)的活性,使其代谢降解底物缓激肽在组织中发生积聚,进而通过

基金项目 国家“九五”科技攻关课题资助项目(96-906-02-05)

作者单位:100083 北京大学公共卫生学院流行病与卫生统计学系(吕筠、詹思延、曹卫华、胡永华);中国疾病预防控制中心(李立明);Cedars-Sinai Medical Center, UCLA School of Medicine, US(杨慧英、李晓晖)

多种途径诱发咳嗽。本研究以盐酸苯那普利(洛汀新)药物上市后流行病学监测数据为基础,对该作用通路上的 ACE 基因 16 内含子 I/D 多态性(ACE I/D)和缓激肽  $\beta_2$  受体基因转录起始点上游 58 bp 处的 C/T 多态性(BDKRB2-58C/T)进行检测,分析中国人中这两个候选基因与 ACEI 诱发咳嗽不良反应间可能存在的关联。

## 对象与方法

1. 研究对象及设计:对上海市南市区 34 770 名  $\geq 35$  岁的常住居民进行血压测量和问卷调查,依据 1996 年 WHO 高血压诊断标准确定原发性高血压患者。对其中签署知情同意书的患者募集入组,进一步接受盐酸苯那普利的抗高血压治疗,开展药物上市后的流行病学监测。监测始于 1997 年,入组 1 831 例,进行 3 年随访。同时采集入组患者的晨起空腹静脉血,测定血清肌酐和尿酸。本研究通过了北京大学医学部涉及人体的生物医学研究伦理审查。

用药期间根据 Karch, Lasagna<sup>[3]</sup>的分类原则,由经过培训的项目医生来判断患者是否发生了与用药有关的咳嗽不良反应,记录的级别包括肯定的、很可能的、可能的、可疑的、不可能的。本研究中将记录为前三个级别的患者归为发生过咳嗽不良反应的病例组,其他患者则视为未发生过咳嗽的对照组。

3 年随访中共有 364 例患者发生过与苯那普利有关的咳嗽不良反应。余下的 1 467 例患者中,有 64 例患者发生过除咳嗽以外的其他不良反应,如头昏、头痛、咽痒等。256 例患者中途因不依从、无疗效等其他原因退出研究。我们不能确定如果他们继续服药满 3 年是否会发生咳嗽不良反应。为了避免发生机制上可能的重叠,以及错分病例的可能,在后面的候选基因研究中没有包括这 320 例患者。

进一步扣除没有 DNA 样本的个体,最后候选的研究对象有咳嗽患者 351 例,对照 1 133 名。考虑到某些因素对候选基因与咳嗽表型间的关联存在效应修正作用,我们将采用分层分析,为了提高研究效率,对照的选取采用分层随机抽样设计。年龄(从 35 岁开始,每 5 岁为一个年龄组)、性别和肾功能状态为匹配的因子。肾功能状态是根据患者的血清肌酐和尿酸水平进行分组,血肌酐  $> 178 \mu\text{mol/L}$  和/或尿酸水平:男  $> 488 \mu\text{mol/L}$ 、女  $> 387 \mu\text{mol/L}$  者为肾功能失代偿组,否则为肾功能正常或代偿组。肾

功能正常或代偿组有男性患者 165 例,女性患者 136 例,按 1:1 的比例从对应的年龄、性别组中随机抽取对照。在肾功能失代偿的男性病例组中,为了增加研究效率,按 1:2 随机抽取对照。肾功能失代偿的女性病例组中,对照少于病例,不再进行年龄匹配。我们对全部病例和随机抽取到的对照进行基因型鉴定。

2. ACE I/D 基因型鉴定:DNA 通过经典酚-氯仿法从血凝块中提取。为了避免因为 D 等位基因优先扩增和 I 等位基因无效扩增而引起的错分,我们对所有经侧翼引物扩增鉴定为 DD 基因型的样本继续用一对插入特异性引物进行扩增、鉴定。侧翼引物为正向:5'CTG GAG ACC ACT CCC ATC CTT TCT3',反向:5'GAT GTG GCC ATC ACA TTC GTC AGA T3'。PCR 反应体系 25  $\mu\text{l}$ ,含约 0.1  $\mu\text{g}$  基因组 DNA,每种引物 0.5  $\mu\text{mol/L}$ ,每种 dNTP 100  $\mu\text{mol/L}$ ,2 mmol/L  $\text{MgCl}_2$ ,1 U Taq DNA 聚合酶。PCR 反应条件为 95 $^\circ\text{C}$  5 min,5 个循环(95 $^\circ\text{C}$  1 min,70 $^\circ\text{C}$  1 min,72 $^\circ\text{C}$  1 min),5 个循环(95 $^\circ\text{C}$  1 min,65 $^\circ\text{C}$  1 min,72 $^\circ\text{C}$  1 min),30 个循环(95 $^\circ\text{C}$  1 min,60 $^\circ\text{C}$  1 min,72 $^\circ\text{C}$  1 min),最后 72 $^\circ\text{C}$  10 min。I 和 D 等位基因分别可扩增得 490 bp 和 190 bp 片段。插入特异性引物正向:5'TGG GAC CAC AGC GCC CGC CAC TAC3',反向:5'TCG CCA GCC CTC CCA TGC CCA TAA3',反应体系同前。反应条件为 94 $^\circ\text{C}$  1 min,30 个循环(94 $^\circ\text{C}$  30 s,67 $^\circ\text{C}$  45 s,72 $^\circ\text{C}$  2 min)。只有 I 等位基因才能扩增得 335 bp 的产物。PCR 产物经 2% 琼脂糖凝胶稳压 80 V 电泳 1 h,EB 荧光染色,紫外灯下检测(图 1)。

3. BDKRB2-58C/T 基因型鉴定:引物为正向:5'GCA GAG CTC AGC TGG AGG CG3',反向:5'CCT CCT CGG AGC CCA GAA G3'。25  $\mu\text{l}$  聚合酶链反应(PCR)体系同前。PCR 反应条件为 94 $^\circ\text{C}$  5 min,30 个循环(94 $^\circ\text{C}$  1 min,58 $^\circ\text{C}$  30 s,72 $^\circ\text{C}$  30 s),最后 72 $^\circ\text{C}$  5 min。扩增可得 122 bp 产物,采用单链构象多态性(single strand conformation polymorphism,SSCP)方法鉴定。PCR 产物与 SSCP 上样缓冲液等量混合,95 $^\circ\text{C}$  变性 5 min。在 4 $^\circ\text{C}$  环境下,于 20% 非变性聚丙烯酰胺凝胶上,130 V 稳压电泳 7 h,银染判型(图 2)。电泳得到的三种带型均经过 ABI PRISM<sup>®</sup> 377 遗传分析仪直接测序确定对应的突变类型。

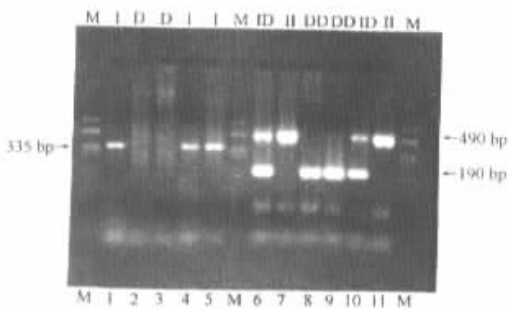


图1 EB 荧光染色 2% 琼脂糖凝胶鉴定 ACE I/D 多态性

M :pGEM3Z(+ )DNA/HaeIII Marker ;1~5 :采用插入特异性引物鉴定 I 等位基因( 335 bp 片段 );6~11 :采用侧翼引物鉴定 ACE 基因 I ( 490 bp 片段 )/ D ( 190 bp 片段 )多态性 ;图片上方标注为每种带型对应的基因型

图2 银染 20% 聚丙烯酰胺凝胶鉴定 BDKRB2-58 C/T 多态性

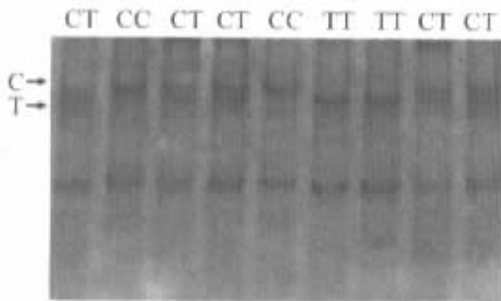


图2 银染 20% 聚丙烯酰胺凝胶鉴定 BDKRB2-58 C/T 多态性

图片上方标注为每种带型对应的基因型 ;图片左标注为对应的等位基因型

图2 银染 20% 聚丙烯酰胺凝胶鉴定 BDKRB2-58 C/T 多态性

4. 统计学分析 :数据的录入和核对采用 Epi 6.04 数据分析采用 SPSS 10.07。分别计数病例组和对照组中的等位基因型和基因型 ,并进行 Hardy-Weinberg ( H-W )平衡检验。利用 logistic 回归分析估计分类变量的危险比值比 ( OR )及其 95% 可信区间 ( CI )。

## 结 果

351 例患者的平均年龄为( 55.36 ± 10.02 )岁。他们入组时的平均收缩压为( 154.85 ± 15.58 )mm Hg ( 1 mm Hg = 0.133 kPa ) ,平均舒张压为( 95.91 ± 8.58 )mm Hg ,平均血清肌酐为( 126.30 ± 24.03 ) $\mu$ mol/L ,平均血清尿酸男性为( 350.20 ± 91.57 ) $\mu$ mol/L、女性为( 287.83 ± 104.39 ) $\mu$ mol/L。

ACE 基因型频率在病例组(  $\chi^2 = 0.235 , P = 0.628$  )和对照组(  $\chi^2 = 0.068 , P = 0.794$  )中均符合 H-

W 平衡。BDKRB2 基因型频率在病例组(  $\chi^2 = 0.153 , P = 0.696$  )和对照组(  $\chi^2 = 1.885 , P = 0.170$  )中也均符合 H-W 平衡。

351 例患者中 ACE 基因的 I 和 D 等位基因频率分别为 65.4% 和 34.6%。基因型频率为 II 42.2%、ID 46.4%、DD 11.4%。在成功扩增、鉴定的 348 例患者中 ,BDKRB2 基因的 T 和 C 等位基因频率分别为 53.0% 和 47.0%。基因型频率为 TT 27.6%、CT 50.9%、CC 21.6%。

根据性别和肾功能状态进行分层分析 ,比较病例组和匹配对照组这两个基因的基因型频率分布 ( 表 1 )除了肾功能失代偿的男性层外 ,其他各层均未发现差别有统计学意义的基因型分布。在肾功能失代偿的男性层中 ,病例组中有 ID 或 DD 基因型的患者比例高于对照组。有 ID 或 DD 基因型的患者发生咳嗽不良反应的 OR 值为 4.805 ( 95% CI : 1.322 ~ 17.464 ,  $P = 0.017$  )。

进一步对肾功能正常或代偿的男性组和女性组按年龄进行分层分析 ,结果发现肾功能正常或代偿的 35 ~ 49 岁女性组中 ,ACE 基因型分布表现出差别有统计学意义。病例组中有 DD 基因型的患者比例 ( 22.2% )高于对照组 ( 6.7% )。DD 基因型的 OR 值为 5.128 ( 95% CI : 1.183 ~ 22.238 ,  $P = 0.029$  )。其他各组未发现差别有统计学意义。

## 讨 论

至今为止 ,少有的几个 ACEI 相关的咳嗽不良反应候选基因研究主要围绕 ACE I/D 多态性、BDKRB2 启动子区的 -58C/T 多态性、BDKRB2 第一外显子区的 9 bp 重复多态性以及肥大细胞糜蛋白酶基因 5 '侧翼区的 G3255A 多态性 ,且多在中国人和日本人中开展。总的来说 ,阳性结果和阴性结果参半。阳性结果归纳起来是 :ACE I/D 多态性中的 II 基因型和 I 等位基因以及 BDKRB2-58 C/T 多态性中的 TT 基因型和 T 等位基因与 ACEI 诱发的咳嗽有关 ,且这种关联在女性中更加突出<sup>[4-10]</sup>。

本研究中 ,我们对一组从社区检出的高血压患者进行了为期 3 年的苯那普利抗高血压治疗。较大的样本量使我们可以进行分层分析 ,进而分析可能存在的交互作用。分层抽样设计避免了某些层出现病例和对照比例不均衡的现象 ,提高了统计效率。

表1 病例组和对照组中 ACE 和 BDKRB2 的基因型分布及其统计学检验

性别	肾功能状况	样本量 (病例组:对照组)	基因型	病例组		对照组		OR 值	OR 值 95% CI	P 值	
				病例数	百分比	人数	百分比				
男性	失代偿	20:40	ACE	II	4	20.0	23	57.5	1.000		
				ID	14	70.0	17	42.5	4.735	1.322 ~ 16.960	0.017
				DD	2	10.0	0	0.0	7 714.955	0.000 ~ 9.0 × 10 <sup>25</sup>	0.730
			BDKRB2*	CC	6	31.6	8	20.0	1.000		
				CT	8	42.1	17	42.5	0.627	0.162 ~ 2.424	0.499
				TT	5	26.3	15	37.5	0.444	0.103 ~ 1.922	0.278
	正常或代偿	165:165	ACE	II	79	47.9	71	43.0	1.000		
				ID	73	44.2	73	44.2	0.899	0.570 ~ 1.418	0.646
				DD	13	7.9	21	12.7	0.556	0.260 ~ 1.192	0.132
			BDKRB2*	CC	40	24.4	39	23.6	1.000		
				CT	84	51.2	81	49.1	1.011	0.591 ~ 1.729	0.968
				TT	40	24.4	45	27.3	0.867	0.469 ~ 1.600	0.647
女性	失代偿	30:25 <sup>#</sup>	ACE	II	11	36.7	10	41.7	1.000		
				ID	15	50.0	11	45.8	1.240	0.390 ~ 3.943	0.716
				DD	4	13.3	3	12.5	1.212	0.216 ~ 6.800	0.827
			BDKRB2	CC	4	13.3	6	25.0	1.000		
				CT	20	66.7	7	29.2	4.286	0.928 ~ 19.796	0.062
				TT	6	20.0	11	45.8	0.818	0.164 ~ 4.091	0.807
	正常或代偿	136:136	ACE	II	54	39.7	56	41.2	1.000		
				ID	61	44.9	64	47.1	0.988	0.592 ~ 1.650	0.964
				DD	21	15.4	16	11.8	1.361	0.643 ~ 2.882	0.421
			BDKRB2*	CC	25	18.5	29	21.3	1.000		
				CT	65	48.1	63	46.3	1.197	0.633 ~ 2.264	0.581
				TT	45	33.3	44	32.4	1.186	0.603 ~ 2.336	0.621

\* 1 个病例 BDKRB2 基因 PCR 扩增失败; # 1 个对照 ACE 和 BDKRB2 基因均扩增失败

结果显示, BDKRB2 C/T 多态性与苯那普利相关的咳嗽不存在关联。而 ACE I/D 多态性与咳嗽的关联仅见于肾功能失代偿的男性组和肾功能正常或代偿的 35 ~ 49 岁女性组。且使咳嗽不良反应危险性增加的是 D 等位基因, 而不是以往研究提示的 I 等位基因。我们对这个结果的解释是这样的: 很多研究都显示 D 等位基因通常对应着血清 ACE 活性增高, 所以缓激肽降解也相应增加, 这样的个体通常也就保持着较低的缓激肽水平。当 ACE 活性被 ACEI 类药物抑制时, 这些个体局部组织的缓激肽水平会表现出一个较明显的变化, 机体可能会因不适应而引发后续效应。当患者同时伴有肾功能失代偿时, 药物及其代谢产物不能及时排泄, 造成体内作用时间延长, 上述变化可能就会加剧, 因而易促使患者发生咳嗽不良反应。当然, 这只是我们提出的一个假说, 还需实验性研究进一步验证。在前期的数据分析中, 我们发现肾功能失代偿的女性患者更易发生苯那普利相关的咳嗽。所以, 这里我们可以在该组观察到较多的病例和较少的对照。样本量较小, 且病例与对照数量不均衡, 可能是在这组中未观察到上述关联的原因。

年龄和性别通常被看作是某些生理因素的代理指标。很多研究都观察到女性较男性更易发生

ACEI 相关的咳嗽不良反应。我们的研究同样显示在 35 ~ 49 岁的女性中观察到 ACE DD 基因型与咳嗽间存在的关联。这使我们想到女性激素可能在 ACEI 相关的咳嗽发生机制中发挥一定的作用, 它也可能是一个效应调整因子。

虽然我们没有发现检验的两个候选基因多态性与 ACEI 相关的咳嗽间存在显著的关联, 但是很多研究都提示了激态系统、花生四烯酸通路、氮氧化物和肥大细胞在其发生过程中有作用<sup>[11-17]</sup>。而作为这一通路的起点, 即药物作用的直接起效环节, ACE、缓激肽及其受体应该会具有重要的病因学意义。当然, 由于 ACE 基因的 I/D 多态性只可以解释人类血清 ACE 水平变异的 50%<sup>[18]</sup>, 缓激肽也可以通过其他通路降解, 如氨基肽酶 P (aminopeptidase P)。而对于复杂性状来说, 不可能是单单由一个基因来决定个体的危险性。同时, 一个基因上的一点变异也不可能完全概括该基因对表型的全部作用。因此, 我们需要寻找更多的标记物来反映基因的作用, 而且要关注基因-基因间的交互作用。

本研究中, 我们未发现 BDKRB2 C/T 多态性与苯那普利相关咳嗽间存在关联。ACE I/D 多态性与咳嗽间的关联仅见于特定的年龄、性别、肾功能状态亚组中。D 等位基因对应着增高的咳嗽危险性。而

肾功能状态以及年龄和性别代理的某些生理因素可能对这种关联有一定的效应修饰作用。

## 参 考 文 献

- 1 Umemura K, Nakashima M, Saruta T. Thromboxane A<sub>2</sub> synthetase inhibition suppresses cough induced by angiotensin converting enzyme inhibitors. *Life Science*, 1997, 60:1583-1588.
- 2 Ding PYA, Hu OYP, Pool PE, et al. Does Chinese ethnicity affect the pharmacokinetics and pharmacodynamics of angiotensin-converting enzyme inhibitors? *J Hum Hypertens*, 2000, 14:163-170.
- 3 Karch F, Lasagna L. Adverse drug reactions: a critical review. *JAMA*, 1975, 234:1236-1241.
- 4 Furuya K, Yamaguchi E, Hirabayashi T, et al. Angiotensin- I - converting enzyme gene polymorphism and susceptibility to cough. *Lancet*, 1994, 343:354.
- 5 吴剑卿, 赵卫红. 血管紧张素转换酶抑制剂所致咳嗽与血管紧张素转换酶基因多态性的关系. *江苏医药*, 1999, 25:176-178.
- 6 Takahashi T, Yamaguchi E, Furuya K, et al. The ACE gene polymorphism and cough threshold for capsaicin after cilazapril usage. *Respir Med*, 2001, 95:130-135.
- 7 Zee RY, Rao VS, Paster RZ, et al. Three candidate genes and angiotensin-converting enzyme inhibitor-related cough, a pharmacogenetic analysis. *Hypertension*, 1998, 31:925-928.
- 8 Mukae S, Aoki S, Itoh S, et al. Bradykinin B<sub>2</sub> receptor gene polymorphism is associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor-related cough. *Hypertension*, 2000, 36:127-131.
- 9 Lee YJ, Tsai JC. Angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion, not bradykinin B<sub>2</sub> receptor-58T/C gene polymorphism, associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor-related cough in Chinese female patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus.

*Metabolism*, 2001, 50:1346-1350.

- 10 Okumura H, Nishimura E, Kariya S, et al. No relation between angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor-induced cough and ACE gene polymorphism, plasma bradykinin, substance P and ACE inhibitor concentration in Japanese patients. *Yakugaku Zasshi*, 2001, 121:253-257.
- 11 Gilchrist NL, Richards AM, March M, et al. Effects of sulindac on angiotensin converting enzyme inhibitor-induced cough: randomised placebo-controlled double-blind cross-over study. *J Hum Hypertens*, 1989, 3:451-455.
- 12 Fogari R, Zoppi A, Tettamanti F, et al. Effects of nifedipine and indomethacin on cough induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors: a double-blind, randomized, cross-over study. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1992, 19:670-673.
- 13 Malini PL, Strocchi E, Zanardi M, et al. Thromboxane antagonism and cough induced by angiotensin-converting-enzyme inhibitor. *Lancet*, 1997, 350:15-18.
- 14 Umemura K, Nakashima M, Saruta T. Thromboxane A<sub>2</sub> synthetase inhibition suppresses cough induced by angiotensin converting enzyme inhibitors. *Life Science*, 1997, 60:1583-1588.
- 15 Tenenbaum A, Grossman E, Shemesh J, et al. Intermediate but not low doses of aspirin can suppress angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough. *Am J Hypertens*, 2000, 13:776-782.
- 16 Lee SC, Park SW, Kim DK, et al. Iron supplementation inhibitors cough associated with ACE inhibitors. *Hypertension*, 2001, 38:166-170.
- 17 王建国. 色甘酸钠治疗血管紧张素转换酶抑制剂引起的咳嗽. *国外医学药学分册*, 1995, 23:53.
- 18 Murphey LJ, Gainer JV, Vaughan DE, et al. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism modulates the human in vivo metabolism of bradykinin. *Circulation*, 2000, 102:829-832.

(收稿日期 2002-10-10)

(本文编辑:尹廉)

## · 会 讯 ·

## 抗真菌药物与真菌感染诊治研究学术会议征文

由于抗生素和激素的大量应用以及化疗、艾滋病和人口老年化等导致免疫功能低下者增多,真菌感染已成为当前临床常见的疾病和研究的重要课题。为此,中国药学会抗生素专业委员会与中国医药集团国药展览有限责任公司、中国抗生素杂志社、中国新药杂志社,拟于2003年9月中旬在大连市共同举办该会,会议将邀请多位国内从事抗真菌研究与诊治的著名专家作学术报告,此次学术会议将授予参会者国家级继续教育学分。并自即日起开始征集论文。

征文内容:抗真菌药物的研究与开发;深部真菌与皮肤真菌感染疾病的诊断与治疗研究;抗真菌药物在临床应用中的经验与问题及不良反应的防治;抗真菌抗生素及药物的新制剂研究;抗真菌药物的工艺与质量研究;抗真菌药物的耐药性研究等。

论文要求:未公开发表的论文(综述文章一般不超过5000字,研究论文不超过3000字,另附800字摘要),用A4纸打印,随软盘(以WORD格式保存)一起寄至中国药学会抗生素专业委员会。截止日期:2003年7月15日。录用文章将向有关刊物推荐发表,并对获奖论文作者进行奖励。地址:北京市天坛西里一号(100050)中国医学科学院医药生物技术研究所抗生素专业委员会收,联系人:鲁杰。电话:(010)63165290/63017302;传真:63017302

Email: lujie0306@sina.com; shengfn@sohu.com