

子 E2F,完成细胞由 G₁ 期向 S 期的转化。Rb 蛋白可由 cyclinE-等复合体激活。而上述复合体又可被 P21、P27、P53 等蛋白抑制。所以,本实验拟 cyclinE-CDK2 复合体、P21、P27、P53 途径对 CF 增殖周期进行探讨。

【设计思路】 近年来有研究发现,激活 AMPK 不仅具有细胞能量调节作用,同时也具有抑制内皮细胞增殖的作用。主要是通过抑制内皮细胞由 G₁ 期向 S 期转化,最终抑制内皮细胞增殖。进一步研究显示,AMPK 在心肌成纤维细胞中也有表达。那么激活 AMPK 能否抑制 CF 增殖及其发生的机制是本课题研究的重点。

【实验内容】 分为在体实验和离体实验。在体部分主要是在活体小鼠上探究注射 AMPK 的激动剂和阻断剂观察 CF 的增殖情况。离体实验分为三部分,分别验证激活 AMPK 对 CF 增殖的抑制作用;激活 AMPK 对 CF 周期蛋白的调节作用;激活 AMPK 抑制 CF 增殖通过 P21、P27 周期蛋白途径。

【材料】 AICAR,CompoundC,cyclinA 抗体,cyclinD1 抗体,cyclinE 抗体,cyclinB 抗体,CDK2 抗体,P21 抗体,P27 抗体,P53 抗体,小白鼠

【可行性】 本实验室硬件设施完善,能够达到实验中涉及到的蛋白质印迹,流式细胞仪技术,细胞计数,ELISA,MTT 等技术要求。

【创新性】 该课题致力于研究激活 AMPK 在 CF 增殖中起到的调节作用,并且为临床上治疗心肌纤维化提供了新的靶点。

关键词: AMPK;P21;P27;P53;心肌纤维化

B-S1-12

硫化氢抑制高血压中枢炎症的作用研究

赵胜兵,于 晗;指导教师:王伟忠
第二军医大学 2011 级临床医学五年制

【立论依据】 延髓头端腹外侧区(RVLM)、孤束核(NTS)和室旁核(PVN)是中枢调节交感活动的主要核团。研究提示,高血压患者的血管紧张素 II(Ang II)和血管紧张素受体 1(AT1R)的含量明显上升,Ang II 诱发的神经炎症使小胶质细胞激活,而小胶质细胞激活后分泌的炎症因子如肿瘤坏死因子(TNF- α)、白介素-1(IL-1)和白介素-6(IL-6)能直接或间接地增强交感神经元兴奋性,引起血压升高。硫化氢(H₂S)作为一种新型气体信号分子具有广泛的生物学作用。外周的研究提示,H₂S 降低血压的效应与舒张血管平滑肌有关,而 H₂S 的中枢血压调节作用与炎症有关,但具体的作用机制尚不清楚。因此,本课题总体研究目标是明确 H₂S 是否通过抑制 Ang II 诱发的中枢神经炎症而抑制高血压的交感亢进和降低血压。

【设计思路】 对原发性高血压大鼠(SHR)腹腔注射 GYY4317(H₂S 缓释剂),观察 H₂S 对交感活动和血压心率的影响。测定 TNF- α 、IL-1 和 IL-6 的含量,明确心血管活动是否与抑制中枢炎症有关,并由细胞水平探究 H₂S 是否通过降低 AT1R 或 Ang II 抑制神经炎症。

【实验内容】 (1)观察 H₂S 对 SHR 的血压和交感活动影响:测定血压和心率及 NE 含量;测定肾交感神经活动。(2)观察 H₂S 对 SHR 的神经炎症的效应:测定 RVLM、PVN 和 NTS 的炎症因子含量。(3)通过小胶质细胞明确 H₂S 抗炎机制:检测 Ang II 和 AT1R 的状态及水平;检测 P38/MAPK 的水平。

【材料】 SHR 大鼠;WKY 大鼠;小胶质细胞;GYY4317 等药品。

【可行性】 (1)课题组两人于 2012 年开展实验,已掌握 PCR 和整体实验等技术,具备完成课题能力。(2)第二军医大学生理教研室具有实验所需的设备,可保证实验的顺利实施。(3)王伟忠教授长期从事心血管活动中枢调控机制研究,可给与理论和技术的指导。

【创新性】 (1)本课题从神经炎症和中枢 Ras 系统参与高血压交感亢进出发,首次探索 H₂S 通过中枢 Ras 系统对神经炎症的影响机制,明确其在改善高血压交感亢进的意义。(2)H₂S 作为一种新型的气体信号分子,表现出明显抗炎和降压效应,但具体作用通路,特别是中枢降压途径尚未明确,本课题着眼于 H₂S 在慢性动物实验、急性

动物实验和细胞实验的抗炎机制,探索 H₂S 对血压调控的作用途径。

关键词:高血压;神经炎症;硫化氢;血管紧张素 II

B-S1-13

Diosgenin 促进髓鞘再生作用及雌激素受体在其中的介导作用探究

年新文¹,杨光²;指导教师:肖林

1. 第二军医大学 2010 级临床医学八年制

2. 第二军医大学 2009 级临床医学八年制

【立论依据】 多发性硬化病人的病灶处存在未成髓鞘的少突胶质细胞和大量的少突胶质前体细胞(OPC),更多证据均表明 OPC 的分化障碍是导致慢性脱髓鞘病灶处再髓鞘化失败的重要原因。有研究对具有与甾体激素相同或近似母环结构的植物甾醇单体化合物库筛选,发现薯蓣皂苷元(Diosgenin)显著促进 OPC 的分化。但甾体激素是否对再髓鞘有直接作用及其作用机制有待阐明。

【设计思路】 建立脱髓鞘模型,给予 Diosgenin 确定其对髓鞘再生是否具有直接作用及剂量关系。进一步给予雌激素受体(ER)阻断剂明确其在介导 Diosgenin 在髓鞘再生中的作用。

【实验内容】 (1)制备脑片培养模型 体外培养的 P10 大鼠小脑脑片给予 Lysolecithin(溶血卵磷脂)造成急性脱髓鞘模型,免疫组化、免疫印迹等分析比较再髓鞘化程度;(2)Diosgenin 在髓鞘再生中的作用 小脑脑片的髓鞘再生阶段给予不同剂量的 Diosgenin 处理,免疫组化、免疫印迹等比较再髓鞘化程度。进一步给予 MPP(ER α 阻断剂),PHTPP(ER β 阻断剂)明确 ER 及其不同亚型在介导 Diosgenin 在髓鞘再生中的作用。

【材料】 P10 大鼠

【可行性】 指导教师肖林在国家自然科学基金的支持下致力于揭示甾体激素受体受体促进 OPC 分化和再髓鞘化的作用及内在机制。神经生物学教研室具有开展各种分子生物学的设备和能力。本课题组成员已熟练掌握需要的实验技术,并取得理想的预实验结果。

【创新性】 (1)离体小脑脑片培养脱髓鞘模型对给药(Diosgenin)刺激的效应可以消除动物模型诸多干扰因素如机体代谢的影响,也能较好模拟病理急性脱髓鞘模式,弥补分子实验模型的局限性;(2)甾体激素是目前临床治疗慢性脱髓鞘病的主要药物,但甾体激素是否对 OPC 的分化和再髓鞘有直接作用尚有待阐明。研究调控再髓鞘化的分子机制将为脱髓鞘性疾病的临床治疗提供借鉴;(3)实验设计巧妙,分组严谨,在确定了不同剂量的 Diosgenin 对髓鞘再生作用后,又能够从受体深入探讨具体的作用机制。

关键词:Diosgenin;髓鞘再生;雌激素受体

B-S1-14

口服脂肪组织抗原诱导脂肪定居调节性 T 细胞控制肥胖相关慢性炎症及胰岛素抵抗的研究

陈香宇,张大力;指导教师:王莉

第三军医大学 2010 级临床医学

【立论依据】 肥胖及相关代谢综合征严重威胁人类健康,而内脏脂肪组织(visceral adipose tissue, VAT)慢性炎症是其关键致病因素。新近发现,正常个体 VAT 中定居着大量 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺调节性 T 细胞(VAT-