

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-

resident T regulatory cell, VAT Treg), 发挥维持 VAT 稳态、控制代谢平衡的关键作用; 相反, 在肥胖个体中, VAT Treg 数量及比例显著减少, 与体重指数、VAT 炎症及胰岛素抵抗程度呈明显负相关。此外, 与外周淋巴组织 Treg 相比, VAT Treg 的 T 细胞受体库明显缩窄, 提示 VAT Treg 具有组织抗原特异性。

【设计思路】 本方案拟在口服耐受理论基础上, 通过给予小鼠高脂饮食的同时, 口服正常小鼠 VAT 抗原, 旨在特异性增强 VAT Treg, 进而改善肥胖相关慢性炎症及代谢障碍。

【实验内容】 给予小鼠高脂或正常饮食, 同时用正常 VAT 抗原或无关抗原或 PBS 灌胃处理, 检测各处理组体重及 VAT 重量、代谢指标(空腹血糖值、葡萄糖耐量及胰岛素抵抗试验等)、VAT 炎症水平(VAT Treg、巨噬细胞及炎症因子等); 分析各组 VAT Treg 的数量、频率、表型特征、抑制功能机制及抗原特异性。

【材料】 野生型雄性 C57BL/6J 小鼠、高脂及普通饲料、血糖仪及试纸、流式细胞分析仪、相关流式抗体、相关炎症因子 ELISA 试剂盒、荧光定量 PCR 仪、色谱仪及质谱仪等。

【可行性】 理论上可行: 口服抗原可在小肠固有层 CD103⁺ 树突状细胞以及维甲酸等作用下诱导产生抗原特异性 Treg, 已成为防治自身免疫病及移植排斥的理想策略。技术上可行: 前期研究证实, 口服 VAT 抗原可缓解高脂饮食诱导的肥胖小鼠 VAT 慢性炎症、葡萄糖耐量异常及胰岛素抵抗, 同时伴随 VAT Treg 的频率显著增加, 但淋巴结、脾及肝脏 Treg 频率无显著变化。后续将进一步研究诱导的 VAT Treg 表型特征、抑制功能机制及其抗原特异性, 相关实验材料均已具备, 技术均已掌握。

【创新性】 本方案拟通过 VAT 组织抗原特异性诱导 VAT Treg, 发挥高效性及靶向性防治肥胖相关慢性炎症及代谢障碍的作用, 为相关临床应用提供新的免疫治疗策略。国内外未见相关报道。

关键词: 肥胖; 胰岛素抵抗; 内脏脂肪组织定居调节性 T 细胞(VAT Treg); 免疫治疗; 抗原

B-S1-15

针刺“足三里”对血压调节双向作用的机理探究

曹逸涵, 徐 竞, 邹梦廉, 阮 菁; 指导教师: 杨先达

北京协和医学院 2010 级临床医学八年制

【立论依据】 文献报道, 针刺“足三里”对血压调节具有双向作用, 即在实验性低血压模型中具有升压作用, 而在实验性高血压模型中具有降压作用。本实验探究不同血压状态下, “足三里”区的相同刺激引发不同血压调节反应的机制。特别地, 探究这种双向调节作用是否依赖于颈动脉窦或主动脉弓压力感受器的传入信息。

【设计思路】 通过干预颈动脉窦内压力、减压神经放电频率, 使中枢从压力感受器处接收的血压信息与实际血压状态相反。此时针刺“足三里”, 观察其血压调节作用是否可被逆转或抵消。若调节作用被逆转, 证明双向调节作用依赖于压力感受器的传入信息; 若调节作用无显著改变, 证明双向调节作用不依赖于压力感受器的传入信息; 若调节作用显著减弱或被抵消, 提示双向调节作用兼有两方面因素。

【实验内容】 家兔 20 只, 低血压组、高血压组各 10 只。低血压组: (1) 静脉滴注硝普钠, 诱导实验性低血压。电针“足三里”, 观察血压变化, 作为后续处理的自体对照。(2) 待血压稳定后, 重新诱导实验性低血压至与之前相同水平。人工增加颈动脉窦压力或刺激减压神经, 待血压再次稳定后, 再次电针“足三里”, 观察血压变化。高血压组: 以静脉滴注去甲肾上腺素, 诱导实验性高血压。实验处理与低血压组同理。

【材料】 家兔 20 只, 体重 2.5~3 kg, 性别不限。

【可行性】 参照实验针灸学教材取“足三里”穴。通过颈动脉窦在体隔离插管, 干预颈动脉窦内压力。考虑到针灸作用个体差异性较大, 通过多只动物平行实验观察结果。另有文献报道, 犬在麻醉状态下, 针刺“足三里”在高血压模型中的降压效应不再出现, 本实验应尽量减少麻醉剂量。

【创新性】 目前, 已有文献对针刺“足三里”在高血压、低血压模型中, 各自调节作用的效应机制分别进行研究, 但为何“足三里”区的相同刺激在不同血压状态下引发双向调节作用, 尚未有直接证据解释。

关键词: 足三里; 血压; 双向作用; 压力感受器