

统退行性疾病。临床表现为进行性记忆力丧失、认知功能减退以及人格改变。AD 的发病病因和机制至今尚不清楚。瞬时受体电位阳离子通道(TRPC)是一类非选择性 Ca^{2+} 通道,广泛表达于平滑肌细胞、内皮细胞和中枢神经系统,主要维持细胞内、ER 和线粒体的 Ca^{2+} 水平。在神经系统,主要参与神经增殖和退行性变。单核苷酸多态性(SNP)研究表明,TRPC4 通道参与到阿尔茨海默病的发病中,但目前 TRPC 通道在阿尔茨海默病动物模型神经组织中的表达和功能机制尚不清楚。

【设计思路】 本项目采用寡聚型 $A\beta$ 早期 AD 大鼠模型,对 TRPC 家族通道在神经系统的表达进行分析,给予 TRPC 通道激活剂和阻断剂,观察分离神经细胞的钙代谢变化及 AD 大鼠的行为学改变,探讨 TRPC 通道在 AD 发病过程中的作用。

【实验内容】 (1)大鼠海马区注射 $A\beta$ 寡聚体构建早期的阿尔茨海默病模型;Morris 水迷宫检测大鼠的神经元损伤和学习记忆功能障碍及病理学改变。(2)分离海马区的神经元细胞,利用 RT-PCR 和蛋白质印迹法检测 TRPC 家族通道在神经组织中的表达。(3)分离海马区的神经元细胞,给予 TRPC 通道的激活剂和阻断剂,利用激光扫描共聚焦显微镜技术,检测神经细胞的胞内钙离子浓度变化。(4)给予在体 AD 大鼠模型 TRPC 通道的激活剂和阻断剂,观察大鼠的行为学改变。

【材料】 Morris 水迷宫设备、激光扫描共聚焦显微镜。

【可行性】 研究室拥有本实验所需的设备和大鼠 AD 模型制备技术。学生拥有基本的分子生物学实验技能。

【创新性】 目前 TRPC 通道在阿尔茨海默病动物模型神经组织中的表达及其功能机制尚不清楚,未见有相关报道;试验结果可以为以 TRPC 通道为靶点的阿尔茨海默病的药物治疗提供理论基础。

关键词: 阿尔茨海默病;TRPC 通道;神经系统退行性变

B-S1-28

Exendin-4 对 AD 样学习记忆减退的保护作用及其机制的研究

金多晨¹, 唐文芳¹, 张建宇¹, 孙浩², 郑晨²;指导教师:邓艳秋

1. 天津医科大学 2011 级临床七年制

2. 天津医科大学病理生理学教研室

【立论依据】 阿尔茨海默病(Alzheimer's disease AD)是一种慢性神经退行性疾病。异常过度磷酸化的细胞骨架蛋白 Tau 和神经丝(NFs)是早期病理改变,与胰岛素信号的失调存在密切关系。艾塞那肽 Exendin-4 是哺乳动物胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide 1, GLP-1)受体的有效激活剂,能够增加葡萄糖的利用和代谢,与脑内 GLP-1R 结合后有神经保护作用。

【设计思路】 采用胰岛素抵抗的 AD 动物模型,研究艾塞那肽对 AD 样认知、记忆减退和神经纤维退行性变的影响;检测动物的学习记忆能力、胰岛素信号分子、NF 的糖基化和磷酸化、突触素的表达水平,进一步阐明胰岛素信号和神经纤维退行性变的关系和可能的机制。

【实验内容】 (1)实验分组:本实验采用 PS1/APP/Tau 三转基因鼠($3\times Tg-AD$)和 c57BL6 小鼠(野生鼠),每种小鼠分 4 组:①、②组高糖高脂饲料饲养 8 周,腹腔注射 STZ 一次建立 II 型糖尿病模型;③、④组腹腔注射生理盐水。①、③组皮下注射 Exendin-4,给药治疗 8 周,②、④组不给药,等量注射生理盐水 8 周。(2)Morris 水迷宫实验检测小鼠学习记忆能力。(3)处死小鼠,迅速取脑,左半脑置于 10%中性甲醛固定,病理切片用于免疫组织化学荧光。右半脑组织裂解匀浆,蛋白质印迹技术检测小鼠脑组织相关蛋白的改变。ELISA 检测各组小鼠脑内 $A\beta_{40}$ 和 42 的沉积。

【材料】 动物:PS1/APP/Tau 三转基因鼠($3\times Tg-AD$)、c57BL6 小鼠(野生鼠);试剂:链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)、艾塞那肽(Exendin-4)

【可行性】 本团队前期 Exendin-4 对人神经母细胞瘤 SH-SY5Y 细胞的保护性实验,提示 Exendin-4 的保护作用,给我们后期动物实验打下的基础。

【创新性】 (1)本设计采用的 Tau/APP/PS1 三转基因小鼠,建立同时具有 NFT 和 SP 两种病理改变和学习记忆障碍的动物模型,能更好的模拟临床 AD 的发病过程和病理特征。(2)本设计建立胰岛素抵抗的 AD 模型,有利于阐明了胰岛素信号转导途径的失调在 AD 的发病的重要作用。(3)本项目所要阐明的实验现象和机制,还没有相关的研究报告,有很好的创新性和前沿性。

关键词: Exendin-4;阿尔兹海默病;tau;磷酸化;糖基化

B-S1-29

基于中枢 5-HT 减少模型的肥胖与抑郁症关联机制初步研究

潘亚因¹,叶宏伟²,陈秀秀²,徐孟志²;指导教师:陈伟光,廖 敏

1. 温州医科大学仁济学院 2013 级临床医学

2. 温州医科大学仁济学院 2012 级临床医学

【立论依据】 流行病学统计资料显示,抑郁症患者有较高的患肥胖症的几率,或是肥胖人群有较高的患抑郁症的几率,抑郁与肥胖之间存在一定的关联。目前的报道基本上仅仅是对这种关联现象的描述,尚缺少机制研究。影响抑郁症发生发展的因素有很多,包括先天遗传基因的影响和后来的各种环境因素的作用。其中,中枢神经系统五羟色胺(5-HT)缺少被认为是抑郁症的其中一种病因,这个观点已经被很多研究报告所证实。同时,另外有一些研究报告显示中枢 5-HT 减少也会引起肥胖。因此,基于对过去发表文献的总结分析,我们认为中枢 5-HT 减少是抑郁与肥胖之间存在关联性的其中一个原因。

【设计思路】 综上所述,本课题将研究中枢 5-HT 减少对抑郁和肥胖的影响,以期证实中枢 5-HT 减少是抑郁和肥胖之间的重要连接点。课题的开展首先要建立中枢 5-HT 减少的动物模型。目前申请人指导教师课题组已有相关的动物模型,该模型利用 Cre-loxp 系统在中枢 5-HT 能神经元内条件性敲除转录因子 Lmx1b, Lmx1b 在 5-HT 神经元的分化成熟中起着重要的作用,课题组前期已证实 Lmx1b 敲除会引起 5-HT 的减少。因此,本课题的开展接下来将会通过行为学实验研究中枢 5-HT 减少对小鼠抑郁表型的影响,以及通过体重称量和腹部脂肪组织切片的观察研究其对小鼠肥胖表型的影响,同时利用分子生物学和免疫组化方法研究相关基因的表达。

【材料】 实验所需材料主要为 pet1-cre lmx1b^{fllox/fllox} 小鼠,目前实验室已有该小鼠。

【可行性】 5-HT 能神经元内敲除 lmx1b 会导致中枢 5-HT 减少,中枢 5-HT 减少会引起抑郁和肥胖的事实均已被之前的研究报告证实,本项目试图利用 lmx1b 敲除小鼠论证中枢 5-HT 减少为肥胖和抑郁共病的基础,理论上是可行的。同时本课题组已拥有小鼠模型以及实验所需的行为学、组化等相关仪器,也有相关的研究基础,从实验条件和研究基础上均是可行的。

【创新性】 抑郁症与肥胖之间有关联的现象报道的很多,但是具体机制知之甚少,我们认为 5-HT 可能是抑郁症与肥胖之间关联性的基础。本项目组试图通过 5-HT 验证抑郁症与肥胖的相关性,是抑郁症诱导疾病中的新领域,为肥胖的治疗提供一种新的思路,为基于 5-HT 设计肥胖治疗药物提供实验依据。

关键词: 抑郁;肥胖;五羟色胺;lmx1b 条件性敲除小鼠

B-S1-30

脑卒中改变肝脏 CYP2B 代谢环磷酰胺功能的研究

邴运韬¹,张惠博²,何维阳³,朱思莹¹,刘兰婷²;指导教师:乐 江

1. 武汉大学 2007 级临床医学八年制

2. 武汉大学 2011 级临床医学七年制

3. 武汉大学 2011 级临床医学八年制

【立题依据】 中枢神经系统损伤是否影响肝脏药物代谢能力,尚不清楚。脑卒中是严重危害人类健康和生命