

【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 代谢环磷酸胺功能的研究

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

安全的常见疾病之一。临床资料和实验室的前期工作均提示,脑卒中急性期可明显影响甲状腺激素分泌。文献报道,甲状腺激素对肝脏药物代谢酶(如 CYP2B)具有调控作用。恶性肿瘤是引发脑卒中的多见原因,同时肿瘤患者需按疗程连续服用抗肿瘤药物,故研究脑卒中时抗肿瘤药物的代谢变化,可为指导临床用药提供重要实验数据。

【设计思路】 环磷酰胺为临床上最常用的烷化剂类抗肿瘤药,主要经肝脏 CYP2B 代谢生成具有抗肿瘤活性的磷酰胺氮芥。研究拟观察脑卒中能否通过影响甲状腺激素改变肝脏 CYP2B 表达,并探讨环磷酰胺药物代谢动力学变化。

【实验内容】 (1)采用线栓法制备大鼠短暂缺血型脑卒中模型,结合细胞实验,通过多种分子生物学手段分析甲状腺激素水平与肝脏甲状腺激素受体表达量、穿核能力,以及与 CYP2B 启动子结合能力之间的关系,从而阐明中枢神经系统对肝脏 CYP2B 调控作用机制。(2)利用脑卒中动物模型,分析单次环磷酰胺给药后活性代谢物磷酰胺氮芥的血药浓度变化的时间曲线,从而为临床制定用药方案提供参考。

【材料】 Wistar 雄性大鼠,环磷酰胺,和 RT-PCR,蛋白质印迹,EMSA,ChIP,CoIP 等实验相关材料,以及高效液相色谱仪等设备。

【可行性】 (1)文献及前期结果提示,甲状腺激素可能是脑卒中时肝脏 CYP2B 代谢能力改变的信号传递分子。(2)已具备建立大鼠脑卒中模型。(3)实验室具备相应的器材及设备。

【创新性】 通过研究脑组织损伤时机体药物代谢变化,将阐明内源性激素可能作为重要信号传递分子,介导中枢神经系统调控肝脏药物代谢功能的作用机制。研究选择临床多发病脑卒中为代表探讨药物代谢变化,具有理论和实际的研究价值。

关键词: 脑卒中;甲状腺激素;环磷酰胺;药物代谢

B-S1-31

灵芝酸对 2 型糖尿病肾病大鼠免疫调节作用

谭风雷¹,周 烁¹,韩东东²,李红月¹,高舒荃²,赵芸鹤³,孟祥云³,刘畅³,贾 楠²;

指导教师:刘 蕾,王淑秋,陈 光,王芳芳,吴佳梅,梁衍锋,张 波

1. 佳木斯大学 2012 级临床医学

2. 佳木斯大学 2013 级临床医学

3. 佳木斯大学 2011 级临床医学

【立论依据】 糖尿病肾病已成为终末期肾病的主要原因,其发生、发展与免疫因素密切相关,灵芝酸具有调节免疫等多种药理作用。

【设计思路】 观测 2 型糖尿病大鼠肾组织形态结构和免疫因子的变化,探讨灵芝酸对 2 型糖尿病大鼠肾病的干预作用。

【实验内容】 (1)制备糖尿病大鼠模型;(2)检测肾脏内生肌酐清除率(Ccr)和尿白蛋白排泄率(UAER)等指标;(3)察肾组织形态结构;(4)检测肾脏 T/B 细胞标志分子(CD4 和 CD8 α / β)和效应分子(TNF- α 、IFN- γ 和 TGF β)的变化。

【材料】 8 周龄 SD 大鼠,随机分为正常对照(A)组,模型(B)组、灵芝酸低浓度(C)组、灵芝酸高浓度(D)组,每组 20 只。适应性饲养 7 d,B、C、D 组高脂高糖喂养 4 周,静脉 30 mg/kg 注射 1%链脲佐菌素(STZ)制备模型,C 组灵芝酸 3.0 mg/(kg·d)灌胃,D 组灵芝酸 6.0mg/(kg·d)灌胃,A 和 B 组等体积生理盐水灌胃。20 周龄,监测 24 h 尿量、尿白蛋白及尿肌酐(Ucr)、Ccr 和 UAER 水平;分离血清,测定血糖,血肌酐及尿素氮水平;肾脏称重,计算肾脏指数;H-E,PAS 和 Masson 染色观察肾组织病理变化、肾小球胶原纤维及 ECM 聚集情况;免疫组化 SP 法检测 TGF β ;应用流式细胞术检测肾脏 CD4 和 CD8 α / β ;ELISA 方法检测 TNF- α 、IFN- γ 和 TGF β 。

【可行性】 前期实验结果表明:(1)20 周龄时,与 A 组比较,B 组各肾功能指标均表现出显著性差异($P < 0.05$),出现糖尿病肾病的明显特征;与 B 组比较,C 组和 D 组各肾功能指标均有显著性差异($P < 0.05$);(2)与 A