

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

组比较, B 组出现肾小球肥大、纤维化, 基底膜增厚等病理改变, 肾小球面积及系膜增殖指数明显增大; 与 B 组比较, C 组和 D 组肾脏病变明显减轻, 肾小球面积及系膜增殖指数明显降低。

【创新性】 系统研究灵芝酸对大鼠肾组织保护作用, 对临床糖尿病肾病的防护具有理论指导意义。

关键词: 灵芝酸; 糖尿病; 肾脏; 形态结构; 免疫因子

B-S1-32

人工合成红景天苷对脂多糖诱导大鼠急性肺损伤早期防治作用的机制初探

陈 乡, 陈轮号; 指导教师: 胡晓兰

浙江大学 2011 级临床医学

【立论依据及设计思路】 急性肺损伤(acute lung injury, ALI)是呼吸道重大疫病(如 SARS、禽流感等)的病理基础, ALI 进一步发展即为急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS), 目前尚无有效的治疗手段。民间用红景天治疗肺炎咳嗽和咳血等症状已有上千年历史, 新近发现传统中药红景天对 ALI 具有保护作用, 其主要有效成分红景天苷可能发挥主要功能, 但机制不详。目前如何开发人工合成的高纯度红景天苷替代日益枯竭的红景天资源用于临床治疗是个亟待解决的问题。我们的初步研究提示, 人工合成红景天苷对脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导大鼠的 ALI 早期具有防治效果。在此基础上, 我们将进一步探究红景天苷治疗 ALI 的分子机制。

【实验内容】 动物实验: LPS 气管滴注构建 ALI 的大鼠模型, 实验分组: 对照组、LPS 组、LPS + 地塞米松组、LPS + 不同剂量红景天苷组, 观察指标: 血气分析(PaCO₂、PaO₂、pH)、血球分析(白细胞总数、中性粒细胞数等)、肺大体和肺组织形态学(H-E 染色)、肺系数和肺湿/干重比、肺泡灌洗液(总蛋白含量、中性粒细胞数、促炎因子 NF-κB、IL-1 和 IL-6 水平); 细胞实验: 分离培养大鼠肺泡巨噬细胞, 并与大鼠肺泡巨噬细胞系 NR8383 同步进行实验, 实验分组: 对照组、LPS 组、LPS + 不同剂量红景天苷组。细胞经相应药物处理, 收集细胞和培养上清, 检测关键炎症信号通路 LPS/NF-κB(如 NF-κB 转录活性、NF-κB 与 DNA 结合活性和 NF-κB 核转位等)和 LPS/MAPK(如 p38、ERK 和 JNK 磷酸化)的改变, ELISA 测定培养上清中 NF-κB、IL-1 和 IL-6 等炎症介质含量。最后进行统计学分析。

【材料】 雄性 SD 大鼠, NR8383 细胞系, 纯度 >99.5% 的人工合成红景天苷, LPS。

【可行性】 前期预实验结果提示人工合成红景天苷对 LPS 诱导大鼠 ALI 早期具有防治作用。目前已成功分离培养大鼠肺泡巨噬细胞, 为在细胞分子水平探讨作用机制提供可能。

【创新性】 首次探究人工合成红景天苷对 LPS 诱导大鼠 ALI 早期的防治作用及其可能的分子机制。

关键词: 红景天苷; 脂多糖; 急性肺损伤; 大鼠

B-S1-33

肝 X_β 亚型受体(LXR_β)选择性激动剂治疗阿尔茨海默病的研究

谷金萃, 欧超鹏, 王喜甲; 指导教师: 李 峰

中山大学 2009 级临床医学八年制

【立论依据】 现今主流学说认为阿尔兹海默病(Alzheimer's disease, AD)的发病主要为 β 淀粉样蛋白的沉