

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

积,即 A β 假说;但如何利用药物进行干预,一直未有重大突破。研究显示:激活 LXR 可上调 ABCA1 和 ApoE 的表达,促进脂类流出和膜内外脂类的重新分配,降低胆固醇浓度,进而减少 A β 的分泌并促进其清除。LXR 有 α 和 β 两种亚型。现有的 LXR 激动剂均同时激动 LXR α 和 β 受体,而 LXR α 的激活是造成该药副作用的主要原因。故本课题拟研究一种新合成的化合物——LXR β 亚型激动剂(以下简称 C19)对 AD 的治疗效果,探究其选择性激活 LXR β 亚型后,调节胆固醇代谢进而影响 AD 发病进程的治疗新思路。

【实验内容】 离体实验:建立 AD 细胞模型和血脑屏障模型,均分别行 DMSO(溶剂组)、T0901317(阳性对照组)、C19(实验组)处理,检测 ABCA1、ApoE、A β 含量及外排胆固醇能力,探究 C19 对脂质转运及 A β 产生和清除的影响。在体实验:随机分组的 AD 小鼠行 C19(AD 实验组)、T0901317(AD 阳性对照组)、DMSO(AD 溶剂组)处理,并设立 AD 空白对照组(未处理)和 C57 空白对照组(未处理),3 个月后取大脑额顶皮质、海马、脑脊液、血液、肝肾等组织器官,检测 ABCA1、ApoE、A β 等蛋白表达量以及胆固醇如 24OHC 含量、肝肾毒性等指标,拟验证 C19 可通过胆固醇代谢途径对 A β 生成和清除产生影响,减少 A β 的生成,实现对 AD 的治疗作用。

【材料】 APP-PS1 转基因 AD 小鼠、星形胶质细胞、脑微血管内皮细胞、转染 CHOAPP_{sw} 细胞

【可行性】 已对部分 APP/PS1 转基因小鼠腹腔注射 C19 3 个月,取脑,冰冻切片,免疫组化染色观察老年斑变化,发现 C19 可明显减少海马皮质的 A β 含量,改善大脑皮质萎缩状况;对肝肾功能、血脂等指标的检测显示,AD 实验组和 AD 空白对照组、AD 溶剂组之间胆固醇代谢相关指标有明显差异;肝肾组织切片 HE 染色显示 C19 暂无明显毒副作用。

【创新性】 首次合成靶向 LXR β 亚型的 AD 治疗药物,不受 α 亚型的毒副作用影响;首次研究特异性激活 LXR β 亚型后,对胆固醇代谢、A β 沉积和 AD 病情的影响机制;首次研究转基因 AD 小鼠脑脊液中 24OHC 浓度及 C19 对其在中枢和外周的浓度变化的影响。

关键词: 阿尔兹海默病;胆固醇代谢;肝 X 受体 β 亚型激动剂;选择性受体激动剂

B-S1-34

虾青素对脊髓压迫性损伤脱髓鞘病变的治疗作用及其机制的研究

李 虎,康雪丽,郭维丽,刘文科;指导教师:孙善全

重庆医科大学 2011 级临床医学七年制

【立论依据】 在临床上,脊髓压迫性损伤(CSCI)十分常见,但目前尚缺乏有效的治疗方法。在 CSCI 过程中脊髓血液循环障碍,缺血使细胞内产生大量 ROS,自由基同膜脂质不饱和脂肪酸作用致膜脂质过氧化,一方面导致内质网应激,激活内质网 caspase12, caspase12 在无 Cyt-C 的参与下激活下游的 caspase9 和 caspase3,级联反应发生;另一方面内质网应激释放大量 Ca²⁺,引起胞浆 Ca²⁺ 超载,而大量 Ca²⁺ 从胞浆进入线粒体导致其膜的结构及通透性改变,其结果是 Cyt-C 的过度释放,进而激活 caspase9 和 caspase3,级联反应发生,引起少突胶质细胞凋亡。研究表明,CSCI 中少突胶质细胞(OL)凋亡是诱发脱髓鞘病变的重要原因之一,而脱髓鞘病变是 CSCI 继发性损伤的重要病理改变之一。因此,如何抑制少突胶质细胞凋亡,是控制 CSCI 病情发展的关键。虾青素是目前发现的最强的天然抗氧化物质,具有强大的自由基清除和抗凋亡能力,但关于虾青素对 CSCI 脱髓鞘病变的影响尚未见报道。

【设计思路】 本实验通过自制脊髓压迫器,建立脊髓压迫性损伤大鼠模型,对虾青素抗 OL 凋亡及其机制进行研究。

【实验内容】 (1)建立 CSCI 大鼠模型,根据 BBB 评分法进行神经行为学评定。(2)LFB 染色观察脱髓鞘病变,并用神经纤维髓鞘计数法计数。(3)分别利用 TUNEL 和化学发光法检测 OL 凋亡数量和自由基含量的变化。(4)利用荧光双标分别检测少突胶质细胞中 Cyt-C、caspase-12 和 caspase-3 的表达变化,利用 Ca²⁺ 荧光剂测量细胞