

**【设计思路】** 为排除其他因素对 ALD 分泌的影响,本研究拟通过离体实验探究 AT1-AA 是否可直接作用于肾上腺皮质细胞,干扰 ALD 分泌;如果是,进一步探究参与 ALD 分泌异常的关键酶及信号通路。

**【实验内容】** 将子痫前期患者血清中提纯的 AT1-AA、提纯患者血清中 AT1-AA 后剩余的 IgGs(nsIgG)、正常孕妇血清中提纯的 IgGs(ngIgG)、AngII、AT1-AA+AT1R 阻断剂氯沙坦、氯沙坦,分别作用于人肾上腺皮质球状带 H295R 细胞。不同时间点(6、12、24、48、72 h)后用放射免疫法检测细胞上清液中 ALD 的分泌量。预实验结果显示,AT1-AA 作用于 H295R 细胞 12 h 后上清中 ALD 含量下降,符合预期;然后用蛋白质印迹、RT-PCR、荧光分光光度法分别检测合成 ALD 的两种限速酶——StAR 与 CYP11B2 的含量、转录、活性的变化;用蛋白质印迹法检测介导 ALD 合成的经典信号通路 AT1R-PLC-PIP2-PKC 以及经血管内皮生长因子受体交联激活的 Ras-Raf-MEK-MAPK 通路中重要信号蛋白的变化,并用阻断剂及 siRNA 技术对发生变化的关键信号蛋白的作用进行验证。

**【材料】** H295R 细胞株;DMEM/F12 培养基;氯沙坦;PKC 等信号蛋白单抗等。

**【可行性】** 理论上,已证实 AT1-AA 在体内与 ALD 的水平呈负相关,且肾上腺皮质细胞表面表达 AT1R,因此有 AT1-AA 直接作用于肾上腺皮质细胞并干扰 ALD 合成的可能性。本实验室有支持蛋白质印迹、RT-PCR 等实验相关设备,实验组成员也已掌握相关实验技术。

**【创新性】** 原创性地探究 AT1-AA 直接作用于肾上腺皮质细胞,抑制其分泌 ALD 的能力及其具体信号通路。同时证实 AT1-AA 除发挥类 AT1R 激动剂作用外,在某些病理情况下,也可能发挥与 AngII 相反的作用。

**关键词:** 血管紧张素 II-1 型受体;自身抗体;醛固酮;醛固酮合成酶;子痫前期

## B-S1-38

# 芳香烃受体(Ahr)蛋白介导类风湿关节炎(RA)骨破坏机制研究的实验设计

杜晓楠<sup>1</sup>,佟玉龙<sup>2</sup>;指导教师:袁慧慧,赵文明

1. 首都医科大学 2010 级基础医学

2. 首都医科大学 2009 级基础医学

**【立论依据】** 近年发现,芳香烃受体蛋白(Aryl hydrocarbon receptor, Ahr)与 RA 骨破坏密切相关,可能成为 RA 的潜在治疗靶点。

**【设计思路】** Wnt 信号通路是成骨分化成熟的必需信号,干扰 Wnt 信号通路可显著抑制成骨。我们的前期实验结果显示升高的 Ahr 抑制了成骨细胞的分化发育和功能。为此,我们推测 Ahr 的内源性配体可能会拮抗 Wnt 蛋白与受体的结合;或 Ahr 作为胞内蛋白可能会促进  $\beta$ -catenin 磷酸化降解;以及 Ahr 入核后可能直接或通过抑制 Wnt 信号通路而间接抑制成骨的靶基因转录,最终导致 RA 骨破坏。

**【实验内容】** 本实验将通过测定关节炎小鼠 Ahr 活化后成骨细胞分化成熟中各期标志性分子表达量的变化,明确 Ahr 活化对关节炎小鼠成骨细胞分化、发育和功能的抑制作用;通过测定 Ahr 活化后各期成骨细胞相关转录因子表达量的变化,明确 Ahr 活化对关节炎小鼠各期成骨细胞转录因子的抑制作用;通过测定 Ahr 活化后各期成骨细胞 Wnt 信号通路相关分子表达量的变化,探讨 Ahr 抑制 Wnt 信号通路分子降低成骨的机制;最后通过体内实验评估 Ahr 对关节炎骨破坏的影响。

**【材料】** 胶原诱导关节炎小鼠,分离的小鼠骨髓间充质干细胞,Ahr 激动剂(TCDD)和抑制剂(DIM),real-time PCR、蛋白质印迹、免疫化学染色、流式细胞术、MTT、CHIP 等实验方法中需要的各种试剂及设备。

**【可行性】** 相关文献显示 Ahr 激动剂可抑制成骨细胞分化发育,拮抗 Ahr 可改善关节炎症状,这为深入研究提供了理论依据;我们的前期结果显示 RA 模型鼠关节成骨细胞高表达 Ahr;Ahr 表达量与骨密度负相关,原代培养关节炎小鼠成骨细胞的成熟度下降,这为本实验设计提供了数据支持。

**【创新性】** 本实验的设计理念是依据目前对 Ahr 与自身免疫病的研究进展及 RA 骨破坏病理改变机制的最新认识,即 Ahr 与 RA 骨破坏密切相关;本实验设计的科研假说是通过文献汇总提出的,具有一定原始创新性,即 Ahr 直接或间接干扰 Wnt 信号通路促进骨破坏;本实验设计如能获得预期结果,可能为 RA 骨破坏新机制的揭示提供实验数据,也可为同时抑制炎症和骨破坏的 RA 防治理念提供新靶标。

**关键词:** 芳香烃受体;类风湿关节炎;骨破坏;成骨细胞;Wnt 信号通路

## B-S1-39

# 纳米二氧化钛诱发氧化应激大鼠肾脏毒性的研究

袁淋淋<sup>1</sup>, 杨 茜<sup>2</sup>, 叶传军<sup>3</sup>, 程李阳<sup>3</sup>, 王志宏<sup>3</sup>, 黎 俊<sup>4</sup>; 指导教师: 沙保勇

1. 西安医学院 2012 级预防医学
2. 西安医学院 2013 级预防医学
3. 西安医学院 2013 级临床药学
4. 西安医学院 2013 级医学影像

**【立论依据】** 纳米二氧化钛(nano-TiO<sub>2</sub>)广泛应用于工业、农业、食品、医药等领域,为人们的生产、生活带来便利的同时,其生物安全性也越来越备受关注,是近年来的一个研究热点领域。目前,对 TiO<sub>2</sub> 纳米材料毒性研究多局限于机体健康状态下,而基于机体的疾病状态,尤其是机体氧化应激状态下的纳米材料毒性研究鲜有报道。

**【实验内容】** 通过肌肉注射四氧嘧啶构建 SD 大鼠氧化应激模型,通过对健康和氧化应激大鼠进行 0.5、5 及 50 mg/kg 体重剂量的 TiO<sub>2</sub> 纳米材料染毒,探讨其对肾脏组织的潜在不良影响。

**【材料】** TiO<sub>2</sub> 纳米材料,四氧嘧啶,尿素氮(BUN)及超氧化物歧化酶(SOD)酶等联免疫吸附试剂盒,雄性 SD 大鼠,苏木精-伊红(H-E)染料。

**【可行性】** 前期文献调研扎实。西安医学院的 SPF 动物实验室,可饲养动物并进行动物实验。指导教师所在的基础医学部基础研究所有石蜡切片机等设备。指导教师从事纳米材料毒性方面的研究,可提供了强有力的技术保障及稳定、可靠的试剂供应。

**【创新性】** 临床上,糖尿病肾病是糖尿病最严重和最常见的慢性并发症之一,其发病机制比较复杂,但氧化应激在糖尿病肾病的发生、发展中起非常重要作用。但现在关于 TiO<sub>2</sub> 纳米材料对疾病状态(尤其是氧化应激状态)的机体的毒性研究鲜有报道。基于此,本研究利用大鼠氧化应激模型,通过对健康和氧化应激大鼠进行低、中、高剂量 TiO<sub>2</sub> 纳米材料染毒,探讨其对肾脏组织的潜在不良影响,希望能为纳米 TiO<sub>2</sub> 的安全使用及毒性的科学预防提供了可靠参考和实验依据。

**关键词:** 二氧化钛纳米材料;四氧嘧啶;氧化应激;毒性;肾脏

## B-S1-40

# 姜黄素对肌腱钙化及退变治疗作用的研究

谢煜彬; 指导教师: 欧阳宏伟

浙江大学 2012 级求是科学班生物医学

**【立论依据】** 肌腱病是一种常见的软组织疾病。从事剧烈运动的职业选手跟腱发病高达 29%,人群中前臂伸肌肌腱病达 1%,而其关键的发病机制尚不明确,且缺乏有效的临床治疗方法。姜黄素作为一种传统中药,据 Blood、Nature 等权威期刊刊登的研究报道具有抗炎、抗氧化、抑制癌症发生、缓解老年痴呆、促进炎症下肌腱细胞