

## B-S1-7

## 胎球蛋白 B 上调致糖尿病缺血/再灌注心肌易损性增加及机制

王炜中, 司超龙, 田彪, 熊凯文; 指导教师: 张海锋, 付锋

第四军医大学 2011 级航空航天临床医学

**【立论依据】** 糖尿病患者缺血性心脏病(IHD)的发病率及心肌损伤程度明显高于正常人群,亟需探寻有效防治措施。胎球蛋白 B(Fet-B)是由肝细胞和心肌细胞合成并分泌的糖蛋白。我们预实验发现,2 型糖尿病小鼠心肌 Fet-B 的表达较正常小鼠高出 4.84 倍,且能与心肌胰岛素受体结合,诱导胰岛素下游 PI3K-Akt 通路受损、葡萄糖转运子 4 转位减少,提示心肌 Fet-B 表达增加可能与心肌胰岛素敏感性受损有关。此外,转录调节因子 FoxO1 在糖尿病状态下表达增加,然而其与 Fet-B 高表达的关系尚不清楚。

**【设计思路】** 本课题拟在预实验基础上,在整体和细胞水平,运用药理学方法和基因干预手段研究:2 型糖尿病心肌 FoxO1/Fet-B 表达增加可否通过诱导胰岛素抵抗、从而使缺血/再灌注(I/R)损伤加重,并进一步探讨其机制。

**【实验内容】** (1)研究糖尿病心肌 Fet-B 表达变化、并分析其与心肌胰岛素抵抗的关系:检测糖尿病小鼠血浆和心肌 Fet-B 水平,给或不给胰岛素,检测胰岛素下游信号;检测心肌 FoxO1 水平;分离小鼠心肌细胞,分别用 siRNA 和腺病毒转染下调和上调 FoxO1,检测 Fet-B 变化。(2)验证糖尿病心肌 I/R 损伤加重,分析其与 Fet-B 表达变化的关系:构建 ob/ob 小鼠心肌 I/R 模型,检测心肌损伤,分析其与 Fet-B 表达变化的关系。(3)基因水平验证 FoxO1/Fet-B 表达与 I/R 心肌损伤有关:构建 Fet-B 敲除小鼠 I/R 模型,给或不给胰岛素,检测心功能及心肌损伤、胰岛素下游信号;再给予 Fet-B,检测是否加重心肌 I/R 损伤和心肌胰岛素抵抗。

**【材料】** WT 小鼠、ob/ob 小鼠、Fet-B 敲除小鼠、心肌 I/R 模型的手术器械、细胞培养所需试剂、细胞凋亡检测试剂盒、有关信号分子的抗体、siRNA 和腺病毒、RT-PCR 及蛋白质印迹仪器等。

**【可行性】** 本实验设计立足于前期预实验结果之上,所需实验技术均为常规技术,实验室具备所需仪器,动物与试剂均购到,可行性较好。

**【创新性】** Fet-B 在糖尿病及心脏方面的研究在国内外均无论文发表。我们首先提出 2 型糖尿病心肌 FoxO1/Fet-B 表达增加可诱导心肌胰岛素抵抗,进而导致 I/R 心肌损伤加重的新机制,并得到预实验的支持,期望为临床防治糖尿病 IHD 提供新靶点。

**关键词:** Fetuin-B; FoxO1; 糖尿病; 心肌缺血/再灌注损伤; 心肌胰岛素抵抗

## B-S1-8

## 抑制 SIRT2 介导的心肌程序性坏死改善衰老心肌的缺血耐受

李晨<sup>1</sup>, 杨铮<sup>2</sup>; 指导教师: 马恒

1. 第四军医大学 2010 级临床医学

2. 第四军医大学 2011 级临床医学

**【立论依据】** 衰老心肌对缺血/再灌注(I/R)损伤的耐受能力显著降低。并且,坏死是 I/R 心肌死亡最主要的病理途径,但以往认为心肌坏死不可调控。最新发现 SIRT2 介导的 RIP1 去乙酰化是触发程序性坏死(Necroptosis)这一可调控性细胞坏死的关键机制。

**【设计思路】** 本研究以成年和老年组为对比,结合基因和药理学干预,从整体,器官,细胞,分子四个水平进行功能验证,旨在探讨衰老状态下 SIRT2 介导的心肌 Necroptosis 是否是老年心肌缺血损伤加重的新机制。

**【实验内容】** 采用成/老年 C57 小鼠建立整体心肌 I/R(30 min/4 h)模型。分别于基础状态和 I/R 后检测各