

的 miRNAs 检测,验证外周血与脑组织 miRNA 随年龄改变的相关性。

**【结果】** 在正常人的血清外泌体中发现 let-7e、mir-101-3p、mir-107 成熟体均随年龄发生显著下调,而且在 AD 患者中这组 miRNA 的表达下调更为显著。不同年龄组正常小鼠脑组织和血清外泌体中 miRNA 的表达量同样随着年龄增加而逐步下调。随后发现在 SHSY5Y 细胞中过表达上述 miRNAs 可以导致 APP、PSEN1、PSEN2 表达发生显著下调,进一步的荧光素酶报告基因分析提示这一组 miRNA 可以直接靶向 APP、PSEN1、PSEN2 的 3'UTR 区域导致其翻译抑制。

**【结论】** 我们发现脑组织中的一组 miRNA 随着年龄的增加逐渐下调,从而解除对 AD 的相关致病基因的转录后抑制,这可能是 AD 发生的新的分子机制并与疾病进程相关。结果还提示神经元细胞可能通过外泌体释放这一组 miRNA,并可以在患者血清中的外泌体中进行检测,因此有望为 AD 患者早期诊断和病程预测提供新的无创性诊断标志物。

**关键词:** 阿尔兹海默病;外泌体;miRNA;衰老;诊断标记物

## A-S2-7

# 巨噬细胞 PPAR $\gamma$ 缺陷抑制凋亡细胞吞噬清除致小鼠伤口愈合延迟

时荣臣;指导教师:张志仁  
第三军医大学 2012 级生物技术

**【目的】** 伤口愈合对损伤组织结构重塑和功能恢复至关重要,巨噬细胞在促进伤口愈合中起重要作用,其功能障碍导致伤口愈合延迟,给患者身心和经济造成沉重负担。但伤口愈合中巨噬细胞功能调控机制目前尚不明确,已知过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$ (PPAR $\gamma$ )可通过多种机制调控巨噬细胞功能,但在伤口愈合中巨噬细胞是否表达 PPAR $\gamma$ 、以及可能如何参与伤口愈合过程并不清楚,我们采用巨噬细胞特异 PPAR $\gamma$  敲除小鼠进行了研究。

**【方法】** Cre-LoxP 重组酶系统构建巨噬细胞特异 PPAR $\gamma$  缺陷小鼠,建立小鼠皮肤切创模型,组织学技术检测伤口愈合、炎症细胞浸润和分子表达定位, RT-PCR、蛋白质印迹和 ELISA 法比较相关分子表达高低,流式细胞术检测细胞凋亡和巨噬细胞对凋亡细胞吞噬。

**【结果】** 伤口愈合过程中巨噬细胞 PPAR $\gamma$  表达上调,提示巨噬细胞 PPAR $\gamma$  可能影响伤口愈合;巨噬细胞 PPAR $\gamma$  缺陷小鼠伤口愈合延迟,肉芽组织生成、胶原沉积和新生血管减少,并且伤口 TNF- $\alpha$  表达显著升高;抗 TNF- $\alpha$  抗体(aTNF- $\alpha$ )局部治疗显著改善巨噬细胞 PPAR $\gamma$  缺陷小鼠伤口愈合延迟,提示 TNF- $\alpha$  升高是导致伤口延迟愈合重要原因;巨噬细胞 PPAR $\gamma$  缺陷小鼠伤口中,巨噬细胞 TNF- $\alpha$  表达显著升高,但体外实验表明 PPAR $\gamma$  无直接抑制巨噬细胞分泌 TNF- $\alpha$  功能;进一步体外实验表明巨噬细胞 PPAR $\gamma$  缺陷导致其在吞噬凋亡细胞过程中 TNF- $\alpha$  表达显著增加,并且对凋亡细胞吞噬能力显著下降,同时体内实验发现巨噬细胞 PPAR $\gamma$  缺陷小鼠伤口中巨噬细胞吞噬凋亡细胞功能降低,并且局部凋亡细胞聚集;进一步实验发现巨噬细胞 PPAR $\gamma$  缺陷小鼠腹腔和伤口巨噬细胞吞噬相关分子表达显著降低;而采用 PPAR $\gamma$  激动剂可促进小鼠伤口愈合、降低伤口凋亡细胞聚集和局部 TNF- $\alpha$  水平。

**【结论】** 巨噬细胞 PPAR $\gamma$  可通过促进伤口凋亡细胞吞噬清除,降低局部 TNF- $\alpha$  水平,而调控伤口愈合过程。PPAR $\gamma$  激动剂可显著促进伤口愈合,PPAR $\gamma$  可望成为促伤口愈合的重要靶点。

**关键词:** 伤口愈合;巨噬细胞;过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$ ;吞噬;肿瘤坏死因子  $\alpha$ ;PPAR $\gamma$  激动剂