

分泌的HB-EGF介导了气道重塑过程,进一步的体外实验也证实了这一结果。更为重要的是,他们还首次发现了HB-EGF在体内、体外都能以诱导增殖、抑制凋亡两种方式促进ASM细胞的增生。实验中,我们观察到选择性EGFR抑制剂AG1478以及HB-EGF单克隆抗体都可以明显减轻Th17细胞诱导的小鼠气道粘液过度分泌和ASM细胞层增厚等改变,而且这种作用并非通过下调IL-17的表达而实现,提示HB-EGF/EGFR可作为IL-17的下游分子参与Th17细胞介导的哮喘气道重塑过程。

与Park等的发现相似,我们发现Th17细胞可通过IL-17促进气道周围纤维的大量沉积,但进一步实验发现HB-EGF/EGFR在这一过程中的作用甚微,提示存在其他的途径和机制。已有研究证实TGF- $\beta$ 和IL-6均为有效的促纤维化因子,且在慢性OVA雾化暴露模型中这两种细胞因子的浓度都明显升高。同时,IL-17可以促进多种气道组分诸如ASM细胞、成纤维细胞等分泌大量的IL-6。因此,我们推测Th17细胞与这些细胞因子之间存在正反馈作用,能够促进气道周围纤维沉积的逐步加剧。新近的一些报道认为IL-17可以通过上调多种促纤维化因子诸如IL-11, TNF- $\alpha$ 等的表达并与之协同作用,募集并促进成纤维细胞、肌成纤维细胞以及平滑肌细胞等合成大量纤维而加速气道周围纤维沉积的形成。IL-17还能通过调控MMP-9和TIMP-1的生成平衡而调节气道组织周围的纤维沉积。除此之外,IL-17自身也可以通过作用于成纤维细胞表面的IL-17RA/IL-17RC,进一步激活可能的NF- $\kappa$ B和接头蛋白Act-1等以诱导成纤维细胞的增殖分化。

综上所述,本研究提示气道组织过度表达的HB-EGF可作为IL-17的下游分子在Th17细胞介导的哮喘气道重塑过程中发挥着不可或缺的作用,初步明确了Th17细胞亚群在哮喘气道炎症和气道重塑过程中发挥的作用及其机制,为气道重塑的发病机制的研究增添新认识,有望为其免疫治疗开辟新的途径。

## 环肽Astin C触发线粒体凋亡通路诱导T淋巴细胞凋亡

沈燕<sup>1</sup>, 徐会敏<sup>2</sup>, 曾广智<sup>2</sup>, 龚方苑<sup>1</sup>, 周晓斌<sup>1</sup>, 孙洋<sup>1</sup>, 谭宁华<sup>2</sup>, 徐强<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>南京大学医药生物技术国家重点实验室

<sup>2</sup>中国科学院昆明植物研究所)

**研究目的:** Astin C 是从菊科植物紫菀 (*Aster tataricus L. f.*) 中分离得到的环五肽化合物,前期研究发现该类环肽化合物具有一定的抗肿瘤活性。本研究旨在探讨 Astin C 的免疫抑制活性及其作用机制。

**方法:** MTT 法检测 Astin C 对 Con A 诱导小鼠 T 细胞增殖的影响; Annexin V-PI 双染和 TUNEL 方法分析 Astin C 对 T 细胞凋亡的影响; Western Blotting 法分析 Astin C 对细胞凋亡通路的影响。此外,建立 TNBS 小鼠肠炎模型考察 Astin C 的治疗效果。

**结果:** Astin C 显著抑制 Con A 诱导的 T 细胞增殖 ( $IC_{50}=12 \mu M$ ), 却不影响表面活化分子 CD25 和 CD69 表达。Astin C 剂量依赖性地诱导 T 细胞凋亡, 且对于 Fas 突变 MRL<sup>lpr/lpr</sup> 小鼠来源的 T 细胞仍具有诱导凋亡作用。Astin C 促进 T 细胞中 Caspase 9 前体, Caspase 3 前体以及 PARP 裂解, 增加 Bad 但下调 Bcl-2 的表达。体内实验表明口服 Astin C (2, 4 mg/kg) 明显改善 TNBS 诱导的小鼠结肠炎。

讨论: 选择性促进病理性 T 细胞凋亡是改善 T 细胞介导的免疫性疾病的良好策略之一。环肽化合物 Astin C 通过触发线粒体凋亡通路诱导 T 细胞凋亡, 作为选择性免疫抑制药物的先导化合物值得进一步研究。

江苏省创新学者攀登项目 (BK2008022) 及江苏省“333 高层次人才培养工程”科研项目资助

## SBF-1 选择性抑制活化 T 细胞增殖及其抗炎机制的研究

宋然<sup>1</sup>, 房仙颖<sup>1</sup>, 王璐<sup>1</sup>, 俞飏<sup>2</sup>, 徐强<sup>1</sup>

(1 南京大学医药生物技术国家重点实验室

2 中国科学院上海有机化学研究所)

**研究目的:** 我们的前期研究表明化学合成新化合物 SBF-1 具有良好的抗肿瘤活性, 同时对静息状态的淋巴细胞没有毒副作用。本研究针对小分子化合物 SBF-1 的免疫抑制作用及其分子机制进行了探讨。

**方法:** 通过 MTT 比色法和  $H^3$ -TdR 掺入实验检测 SBF-1 的细胞毒活性及 T 淋巴细胞增殖抑制活性; 通过流式细胞仪检测 SBF-1 对 T 细胞活化的影响; 通过 RT-PCR、Western 印迹和 ELISA 实验鉴定 SBF-1 的作用机制; 通过体内实验考察 SBF-1 对 PCL 所致小鼠接触性皮炎的治疗效果。

**结果:**  $H^3$ -TdR 掺入实验结果表明 SBF-1 在 10 nM 剂量下完全抑制活化 T 淋巴细胞的增殖, 而不影响正常细胞。MTT 细胞毒实验也表明, SBF-1 在 20 倍有效剂量 (200 nM) 时才表现出微弱的细胞毒活性。流式细胞仪检测活化 T 细胞表面标记分子的表达结果表明, 100 nM SBF-1 对 CD25 表达的抑制率超过 50%。Western 实验表明 SBF-1 在 10 nM 时可以抑制活化 T 细胞中 AKT 的磷酸化。另外通过 RT-PCR 和 ELISA 检测 AKT 通路下游分子, 发现 IL-2 和 IFN- $\gamma$  在 mRNA 水平得到了抑制, 细胞上清中的 IL-2 和 IFN- $\gamma$  产生也被明显减少。在 PCL 诱导小鼠接触性皮炎模型中, 腹腔注射 SBF-1 (3  $\mu$ g/kg 或 10  $\mu$ g/kg) 能够有效抑制小鼠耳肿胀程度, 小鼠耳组织切片显示 10  $\mu$ g/kg 组病变较模型组明显减轻, 并且没有表现减重等副反应。

**讨论:** SBF-1 可能通过抑制 AKT 通路选择性抑制 T 细胞的活化和增殖, 而不影响正常细胞。

## 吲哚美辛纳米给药系统研究进展

朱宇轩 车玲何红梅 张建祥 李晓辉

(第三军医大学药学院药剂教研室, 重庆 400038)

非甾体抗炎药现在已经包含了 50 多种处方药, 在治疗疼痛尤其是抗炎, 解热及其镇痛方面具有广泛的应用。其起效途径主要是通过抑制环氧酶-1, 环氧酶-2 的合成, 减少花生四烯酸的合成而降低前列腺素的合成。但是很大一部分非甾体抗炎药具有胃肠道并发症方面的副作用, 病人在使用其治疗慢性炎症性疾病而长期使用的时候, 也承担了胃肠道出血, 溃疡或穿孔等风险。吲哚美辛在非甾体抗炎药中具有较好的解热镇痛消炎效果。

由于吲哚美辛具有胃肠道副反应和较差的水溶性(0.02mg/ml), 可将其制备为微球或纳米粒等