

共价键作用可以构建纳米组装体微粒作用 IND 的新型纳米传输系统。

关键词：聚合物；吡喹啉美辛；多重相互作用；纳米组装体；高效药物传输系统

柚皮素通过抑制T细胞增殖治疗接触性皮炎

方丰，汤一君，高哲，徐强

(南京大学医药生物技术国家重点实验室)

研究目的：主要探讨柚皮素对接触性皮炎的治疗效果，并对其中的治疗机理进行研究。

研究方法：接触性皮炎实验以苦基氯（PCI）诱导的小鼠耳肿胀为病理模型。苦基氯乙醇溶液涂于去毛的小鼠腹部致敏，五天后，在小鼠右耳涂上苦基氯进行二次攻击。24 小时后，检测小鼠左右耳厚度差，即耳肿胀程度。给药组自致敏开始连续口服给药六天，剂量分别为 5mg/kg、10mg/kg。细胞试验中，柚皮素的浓度分别为 25 μ M，50 μ M，100 μ M。混合淋巴细胞增殖实验中，取致敏小鼠的脾细胞用三硝基苯磺酸（TNBS）刺激并加入丝裂霉素 c 抑制脾细胞自身增殖，上述脾细胞作为刺激细胞与从致敏小鼠中取得的淋巴结细胞共孵。72 h 后，MTT 法检测细胞增殖情况。小鼠 T 细胞从 Dynal® mouse T cell Negative Isolation Kit 分选 Balb/c 小鼠淋巴结细胞获得，用 10 μ g/ml anti-CD3 和 1 μ g/ml anti-CD28 共同刺激活化 T 细胞。MTT 法检测增殖结果。RT-PCR 法检测细胞因子的表达水平，流式细胞术检测 CD69 的表达，PI 单染检测细胞周期及凋亡变化，Annexin-V/PI 染色检测细胞凋亡，Western blot 检测凋亡蛋白表达变化。

研究结果：实验结果显示 10mg/kg 柚皮素能显著抑制小鼠的耳肿胀度，并且对动物的体重，脾重和胸腺重量没有影响，提示柚皮素能安全有效地治疗接触性皮炎。在混合淋巴细胞增殖实验中发现，柚皮素能剂量依赖性抑制小鼠淋巴结细胞的增殖。进一步实验显示，柚皮素能剂量依赖性抑制 anti-CD3/anti-CD28 活化的小鼠原代 T 细胞的增殖。实验中还发现，柚皮素能剂量依赖性降低活化 T 细胞中的细胞因子 IL-2, TNF- α , IFN- γ 在 mRNA 水平上的表达。同时，柚皮素还能降低细胞活化的标志 CD69 的表达。柚皮素对活化 T 细胞的细胞周期没有影响，而能部分诱导活化 T 细胞凋亡（对正常 T 细胞无影响）。此外，柚皮素能上调活化 T 细胞中 cleaved-PARP, cleaved-caspase 3 的表达。

结论：综上实验结果，柚皮素能够通过抑制 T 细胞活化，诱导活化 T 细胞凋亡来抑制 T 细胞增殖，从而达到治疗接触性皮炎的效果。

重大科技专项“重大新药创制”项目（913023）资助

Fc11改善实验性自身免疫性脑脊髓炎的机理研究

龚方苑，罗琼，张琦，陶菲菲，沈燕，孙洋，谭仁祥，徐强

(南京大学医药生物技术国家重点实验室)

研究目的：探讨化学合成新化合物 Fc11 对实验性自身免疫性脑脊髓炎的治疗效果及其分子机理。

方法：建立 MOG 诱导的小鼠实验性自身免疫性脑脊髓炎模型（EAE），考察 Fc11 口服给药后（5, 10, 20 mg/kg）对小鼠瘫痪评分情况，体重变化，以及炎症因子产生的影响。利用 MTT 法

检测细胞增殖；CBA法定量细胞因子；Western Blot法检测STAT1信号通路相关分子。

结果：在EAE造模过程中每天给小鼠口服不同剂量的Fc11，发现Fc11显著延长EAE的发病时间和发病强度，并且减少血清以及浸润炎症细胞中IFN γ 和IL-17A的产生。体外实验结果表明Fc11选择性地抑制活化T细胞分泌IFN γ ，而不影响其增殖。另外Fc11显著地抑制STAT1磷酸化水平，且不被放线菌酮或钒酸钠逆转。

讨论：T细胞在各种自身免疫病等的发生发展过程中起着主要的致病作用。现阶段许多药物抑制了T细胞的活化而产生副作用，例如CsA抑制T细胞活化导致机体正常免疫功能受到影响。因此抑制T细胞效应因子分泌及其功能发挥是免疫抑制药物选择性作用的良好策略。Fc11选择性抑制T细胞产生IFN- γ ，改善EAE模型，其独特的免疫抑制作用可能是通过对STAT1信号通路的选择性调控实现。

化合物S5选择性诱导活化T淋巴细胞凋亡及其作用机制的初探

刘海亮¹ 徐建梁¹, 李建新², 徐强^{1*}

(¹南京大学医药生物技术国家重点实验室

²南京大学化学化工学院)

目的：探讨新合成的化合物S5选择性诱导T淋巴细胞凋亡的作用机制。

方法：MTT法检测T淋巴细胞增殖；Annexin-V/PI双染检测细胞凋亡；JC-1染色检测线粒体膜电位($\Delta\Psi_m$)变化；Western blot检测细胞中PARP、caspase 6 caspase 3和bcl-xl蛋白的表达。

结果：S5剂量依赖性地抑制PHA活化的Jurkat细胞或Con A活化的小鼠T淋巴细胞增殖，20 μ M抑制率达75%。S5明显诱导活化的T淋巴细胞凋亡而对非活化的细胞无明显影响。JC-1染色结果显示活化T细胞中线粒体膜电位随着S5剂量的增加降低。S5诱导活化的T细胞中PARP，caspase 6剪切，增加caspase 3和caspase 6蛋白表达，并降低bcl-xl蛋白表达。

结论：新化合物S5可能通过线粒体通路诱导活化的T淋巴细胞凋亡。

国家自然科学基金重大研究计划资助项目(90913023)

中国藜醇选择性下调IFN- γ /STAT1信号通路改善炎症性肠病的机理研究

孙洋, 吴兴新, 尹业, 沈燕, 徐强

(南京大学生命科学学院 医药生物技术国家重点实验室

南京市汉口路22号 210093 025-83686552)

目的：调节过度激活的STAT1信号被认为是一种治疗包括Crohn's疾病在内的炎症性肠病的理想策略，但目前影响此环节的化合物鲜见报道。

方法：采用小鼠结肠内注射TNBS诱发免疫性结肠炎模型；采用ELISA检测细胞因子水平；采用³H掺入和CFSE染色考察细胞增殖；采用抗体染色结合流式细胞术考察细胞活化和胞内蛋白