这种改变,可能对机体是有益的。

参考文献:

[1] Libert C. Inflammation: A nervous connection[J]. Nature, 2003, 421(6921): 328-329.
[2] Tracey K J. The inflammatory reflex[J]. Nature, 2002, 420(6917): 853-859.
[3] Goehler L E, Gaykema R P, Hammack S F, *et al*. Interleukin-1 induces c-Fos immunoreactivity in primary afferent neurons of the vagus nerve[J]. Brain Res, 1998, 804(2): 306-310.
[4] Steinman L. Elaborate interactions between the immune and nervous systems[J]. Nat Immunol, 2004, 5(6): 575-581.
[5] Ek M, Engblom D, Saha S, *et al*. Inflammatory response: pathway across the blood-brain barrier[J]. Nature, 2001, 410(6827): 430-431.
[6] Sehic E, Blatteis C M. Blockade of lipopolysaccharide-induced fever by subdiaphragmatic vagotomy in guinea pigs[J]. Brain Res, 1996, 726(1-2): 160-168.
[7] Borovikova L V, Ivanova S, Zhang M, *et al*. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin[J]. Nature, 2000, 405(6785): 458-462.
[8] Pavlov V A, Wang H, Czura C J, *et al*. The cholinergic anti-inflammatory pathway: a missing link in neuroimmunomodulation[J]. Mol Med, 2003, 9(5-8): 125-134.

(编辑 薛国文)

个案与短篇

文章编号:1000-5404(2005)09-0852-01

卵清白蛋白宫内致敏胎鼠的实验研究

Window phage of ovalbumin sensitization for the fetal mice

胡 燕,黎海芪,李英存 (重庆医科大学儿童医院儿童保健科,重庆 400014)

Th1或Th2型免疫反应在由环境过敏原引发的多数过敏性疾病中起重要作用。了解对抗原物质产生特定的Th细胞免疫记忆反应最初如何形成是研究过敏性疾病病因的关键问题,因此寻找"致敏的窗口期"就显得非常重要[1]。临床表明,纯母乳喂养的婴儿生后从未接触其它食物抗原如牛奶、鸡蛋等,但很早出现皮肤或消化道症状,并被证实为牛奶或鸡蛋过敏,提示母孕期食物抗原暴露可能是早期致敏原因之一。本研究通过对不同妊娠期BALB/c鼠腹腔注射食物抗原—卵清白蛋白(ovalbumin, OVA)的方法,寻找宫内致敏的窗口期。

1 材料与方法

1.1 实验动物

重庆医科大学实验动物中心提供的雌性BALB/c小鼠40只,按Kinppels方法要求[2],以特殊纯种饲料(不含鸡蛋)饲养,连续传两代,以第3代6~8周龄成年雌鼠,平均体质量(20±2)g,做为实验对象。

1.2 实验设计

40只孕鼠,按腹腔注射OVA的不同时间分为4组:Ⅰ组(1~7 d,孕早期注射),Ⅱ组(8~14 d,孕中期注射),Ⅲ组(15~21 d,孕晚期注射),Ⅳ组为无抗原暴露的对照组;每组10只。各实验组分别给予腹腔注射OVA(Grade V, Sigma公司)和Al(OH)$_3$(Sigma公司)混悬液3次,每次间隔3 d。取同窝5 d龄新生仔鼠脾淋巴细胞混合,培养后进行OVA特异性淋巴细胞增殖反应检测(^{3}H-TdR,中国原子能科学院同位素研究所)。和细胞培养上清中细胞因子测定(深圳晶美生物公司ELISA Kit)。对照组孕鼠不进行腹腔注射,余处理同各实验组。

1.3 观察指标及检测方法

制备新生鼠脾单个核细胞悬液,设加OVA孔或空白孔培养72 h,离心收集培养上清,检测IFN-γ和IL-4。以单个核细胞悬液检测OVA特异性淋巴细胞增殖反应。结果表示:增殖指数(Stimulation index, SI) = 刺激孔CPM均值/未刺激孔CPM均值。

1.4 统计学方法

采用SPSS 10.0统计软件,行单因素方差分析。

2 结果

2.1 一般情况

各组内动物体质量在实验进行前后无明显改变。由于各种原因[如实验过程中小鼠死亡,或在(21±2)d内未分娩者放弃]使得最终完成全部实验的小鼠共36只。

2.2 OVA诱导淋巴细胞增殖实验

表1结果显示:将各实验组结果与对照组进行两两比较,Ⅲ组的新生仔鼠出现抗原特异性淋巴细胞增殖反应较其它组新生仔鼠强($P<0.05$)。

2.3 各组新生仔鼠脾淋巴细胞培养上清中IFN-γ及IL-4水平

实验各组新生仔鼠与对照组新生仔鼠IFN-γ水平进行两两比较后发现,Ⅲ组的仔鼠IFN-γ水平明显下降($P<0.05$)(表2)。

(下转855页)

作者简介:胡 燕(1974-),女,重庆市人,博士,主治医师,主要从事儿童食物过敏方面的研究。电话:(023)63622764,E-mail:hy420@126.com

收稿日期:2004-09-20;修回日期:2005-03-18

Western blot 结果显示转染后 hTERT 蛋白表达明显减少，证明了 BRCA1 基因可以显著抑制人乳腺癌 MCF-7 细胞中的 hTERT 基因表达，同时发现外源性 BRCA1 基因转染人乳腺癌 MCF-7 细胞后，细胞的 MTT 活性明显抑制，可能对 MCF-7 细胞的增殖也有一定的影响。我们的研究已经明确在乳腺癌细胞中，BRCA1 基因的表达可以抑制 hTERT 的转录，BRCA1 基因表达异常对 hTERT 转录活性抑制能力的减弱可能是乳腺癌发生或发展的重要机制之一。为进一步研究 BRCA1 蛋白参与 hTERT 转录调控的机制，及其是否通过与 c-Myc 或其它转录因子作为桥梁间接作用于 hTERT 启动子，影响其转录活性的研究奠定了基础。也利于今后对乳腺癌发病机制的认识和早期的预警及诊断。

参考文献：

[1] Nakamura T M, Morin G B, Chapman K B, *et al*. Telomerase catalytic submit homologs from fission yeast and human[J]. Science, 1997, 277(5328): 955 - 959.

[2] Bieche I, Nogues C, Paradis V, *et al*. Quantitation of hTERT gene expression in sporadic breast tumors with a real-time reverse transcription-polymerase chain reaction assay[J]. Clin Cancer Res, 2000, 6(2): 452 - 459.

[3] Tzukerman M, Shachaf C, Ravel Y, *et al*. Identification of a novel transcription factor binding element involved in the regulation by differentiation of the human telomerase promoter[J]. Mol Biol Cell, 2000, 11(12): 4381 - 4391.

[4] Cong Y S, Wen J, Bacchetti S, *et al*. The human telomerase catalytic subunit hTERT: organization of the gene and characteristic of the promoter[J]. Hum Mol Genet, 1999, 8(1): 137 - 142.

[5] Jhanwar Uniyal M. BRCA1 in cancer cycle and genomic stability[J]. Front Biosci, 2003, 8: S1107 - S1117.

[6] Venkitaraman A R. Cancer susceptibility and the functions of BRCA1 and BRCA2[J]. Cell, 2002, 108(2): 171 - 182.

[7] Zhou C, Liu J. Inhibition of human telomerase reverse transcriptase gene expression by BRCA1 in human ovarian cancer cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2003, 303(1): 130 - 136.

[8] Kyo S, Takakura M, Taira T, *et al*. Sp1 cooperates with c-Myc to activate transcription of the human telomerase reverse transcriptase gene[J]. Nucleic Acids Res, 2000, 28(3): 669 - 677.

（编辑　陈聪连）

（上接 852 页）

由于新生鼠 IL-4 含量较少[3]，故采用 ELISA 方法在各组均未检测出 IL-4。

表 1　各组新生仔鼠 OVA 特异性淋巴细胞增殖反应结果

组别	n	SI($\bar{x} \pm s$)
Ⅰ	9	0.99 ± 0.35
Ⅱ	8	1.66 ± 0.70
Ⅲ	9	4.40 ± 2.86*
Ⅳ	10	1.29 ± 0.22

*：与Ⅰ、Ⅱ、Ⅳ组比较，$P < 0.05$

表 2　各组新生仔鼠脾淋巴细胞培养上清中 IFN-γ 水平

组别	n	IFN-γ(pg/ml)($\bar{x} \pm s$)
Ⅰ	9	1 580.61 ± 1 447.60
Ⅱ	8	608.97 ± 1 397.27
Ⅲ	9	66.38 ± 31.12*
Ⅳ	10	1 293.25 ± 1 166.29

*：与Ⅰ、Ⅱ、Ⅳ组比较，$P < 0.05$

3　讨论

目前治疗食物过敏惟一有效的方法是严格避免特定食物抗原的摄入，因此早期预防食物过敏发生显得尤其重要，特别是在“窗口期”阻断致敏的发生将对降低儿童食物过敏的发生起关键作用。有报道指出妊娠期食物抗原暴露可引起胎鼠宫内致敏，但对于致敏发生在妊娠哪一阶段尚不清楚。

本研究结果显示妊娠晚期注射组的新生仔鼠出现 OVA 特异性淋巴细胞增殖反应的增强和 Th1 免疫应答的抑制（表现为 IFN-γ 水平显著下降），提示食物抗原引起的宫内致敏窗口期为妊娠晚期，这与国外报道相符：Jones 等[4]发现在妊娠期内胎儿的淋巴细胞就可对食物抗原出现增殖反应，并且妊娠第三阶段较第二阶段的增殖率高。但国外学者多采用的是对不同出生季节和不同胎龄婴儿的脐血进行分析后得出以上结论。而本研究采用的是对妊娠期母鼠直接进行抗原给予后，检测仔鼠的免疫功能，其优点在于：①排除母体因素的沾染；②能直接使不同妊娠期的实验对象暴露于抗原中，因而能更有效地寻找致敏窗口期。

本研究通过对妊娠不同时期母鼠食物抗原暴露研究发现，母亲妊娠期 OVA 暴露可通过胎盘致敏小鼠，致敏的窗口期主要在妊娠晚期。因此，为了预防食物过敏的发生，在有过敏性疾病家族史的母亲妊娠晚期适当限制某些食物蛋白摄入对于减少后代过敏性疾病发生可能会有一定的作用。

关键词：食物抗原暴露；孕期；卵清白蛋白；致敏窗口期
中图法分类号：R593.1　　**文献标识码**：B

参考文献：

[1] Holt P G, McMenamin C, Nelson D. Primary sensitization to inhalant allergens during infancy[J]. Pediatr Allergy Immunol, 1990, 1(3): 3 - 13.

[2] Knippels L M, Penninks A H, Spanhaak S, *et al*. Oral sensitization to food proteins: a Brown Norway rat model[J]. Clin Exp Allergy, 1998, 28(3): 368 - 375.

[3] Adkins B. T-cell function in newborn mice and humans[J]. Immunol Today, 1999, 20(7): 330 - 335.

[4] Jones A C, Miles E A, Warner J A, *et al*. IFN gamma production and proliferative responses from fetal leucocytes during 2nd and 3rd trimester of pregnancy[J]. J Allergy Clin Immunol, 1995, 95(2): 380 - 384.

（编辑　陈聪连）