DOI:10.16016/j.1000-5404.1995.02.045

PAF 受体活化、肿瘤坏死因子(TNF)、白细胞介素8(IL-8)、内皮素(ET)等含量增加及 APK 系统的负调节作用减弱等则为另外两大信息传递系统功能亢进的重要因素。血液儿茶酚胺含量升高的同种调节及 PLA_2 活化、PAF 等含量升高的异种调节系肺 AR 变化的重要原因。此外,肺线粒体呼吸功能障碍及细胞膜脂流动性下降也与胞内信息传递系统的异常变化有密切关系。这为深入阐明吸入伤发病的分子机制及其有效的药物防治提供了新的途径与理论依据。

关键词 灼伤,吸入性;第二信使系统;受体;细胞因子;线粒体;肺;内皮,血管

中图法分类号 R644

硫代反义寡脱氧核苷酸阻断树鼩感染丁型肝炎病毒的初步研究*

Preliminary study of HDV S-asODN to prevent HDV infection in tupaia

毛 青 王升启** 李奇芬 王玉芝** 吴纯清 陈鸿书 (第三军医大学西南医院传染科) 630038

以丁型肝炎病毒(HDV)为对象,研究硫代反义寡脱氧核苷酸(S-asODN)的合成及其阻断树鼩(tupia,tree shrew)感染 HDV 的作用。现将主要研究内容及结果简报如下:

1. 中国人 HDV 基因组中核酶(ribozyme)区的序列分析:根据国外报道,HDV-cDNA 全序列存在较大变异,为使所设计的 asODN 有较强的特异性,我们首先选一重庆地区 HDV 感染者的 HDAg(+)血清进行 HDV 基因组中核酶区的克隆及序列分析。结果显示,该序列与意大利株、河南株、台湾株、美国-1株、日本-1株及秘鲁-1株比较,同源性分别为100%、97%、97%、97%、96.15%和75.64%,自裂位点及所选封闭区绝对保守。该重组质粒命名为 pHDVrz277。

2. asODN 的选择:研究表明,HDV 基因组的核酶在 HDV 的复制过程中起关键作用,HDV 的复制即是从核酶催化 HDV-RNA 自裂成单链而开始。因此,如封闭核酶的活性,HDV 的复制即终止。HDV 基因组核酶为一假结样(pseudoknot-like)结构,其中726～731 nt 单链区及 G726对核酶的催化裂解反应十分重要。因此,我们选择了721～735 nt 为 asODN 封闭靶序列。此区多为单链,分子内 G-C 配对少,有利于 asODN 的结合。

3. S-asODN 的合成:所设计的 asODN 与721～735 nt 互补。S-asODN 采用 TETD/乙晴磺化法于 ABI 公司391A 型 DNA 自动合成仪上合成。

4. S-asODN 阻断树鼩感染 HDV 的研究:在本科已建立的树鼩感染 HDV 的急性动物模型上进行。本研究设对照组和 S-asODN 组,各3只树鼩,分别于尾静脉接种 HDV 阳性人血清0.3 ml/只和 HBV 阳性人血清0.1 ml/只。S-asODN 组于接种当时起注射 S-asODN 454 μg,第1周每日1次,以后隔日1次,共1月。所有动物于接种前、接种后每周取心血1次,共7周。采用 ELA 法进行血清 HBsAg、HDAg 的检测。结果显示,对照组有2只树鼩于接种后第3周血清 HBsAg 阳性,第4周 HDAg 阳性,均持续至第7周观察结束;而 S-asODN 组仅1只 HBsAg 阳性,HDAg 均为阴性。本实验虽然动物数量较少,但仍可初步看出此段 S-asODN 具有一定的阻断树鼩感染 HDV 的作用,同时也说明 S-asODN 具有较好的抗核酸酶活性及较高的生物利用度。为深入研究 asODN 的抗病毒作用及临床治疗提供了重要依据。

关键词 硫代反义寡脱氧核苷酸;HDV 感染;树鼩

中图法分类号 R512.6

* 国家自然科学基金资助项目,No.39170196

** 军事医学科学院放射医学研究所,北京 100850

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net