

## 日本血吸虫可溶性虫卵抗原对 B 细胞的活化作用及其机制的初步研究

田芳\*, 胡雪莉, 魏慧, 刘浩, 陈瑾, 钱莉, 杨维平

(扬州大学医学院病原生物学与免疫学教研室, 江苏 扬州 225001)

**[摘要]** 目的:观察日本血吸虫可溶性虫卵抗原(SEA)是否能够诱导小鼠 B 细胞活化及其机制。方法:SEA 和脂多糖(LPS)分别体外刺激小鼠脾脏 CD19<sup>+</sup>B 细胞,72 h 后用流式细胞术分别检测 B 细胞表面 CD80、CD86 及 CD40 的表达和 B 细胞细胞周期的改变;用荧光染料 CFSE 分裂法检测 B 细胞增殖;用 ELISA 法检测培养上清中白介素(IL-10)、IL-6、 $\gamma$  干扰素(IFN- $\gamma$ )和转化生长因子  $\beta$ (TGF- $\beta$ )的水平。同时利用 ERK、JNK、p38MAPK 和 NF- $\kappa$ B 信号转导抑制剂检测 B 细胞分泌细胞因子水平的变化。结果:SEA 与 LPS 组可以活化小鼠脾脏 CD19<sup>+</sup>B 细胞,使其表面高表达 CD80、CD86 和 CD40;同时诱导 S/G2 期的 B 细胞比例显著增加,SEA 可以诱导 B 细胞增殖。SEA 与 LPS 能刺激脾脏 CD19<sup>+</sup>B 细胞分泌高水平的 IL-10、IL-6。分别阻断 NF- $\kappa$ B、ERK、JNK 和 p38MAPK 信号转导通路后可以抑制 B 细胞 IL-10 和 IL-6 的分泌。结论:SEA 可以上调小鼠脾脏 B 细胞表面共刺激分子表达、促进其增殖。同时,SEA 可以通过 NF- $\kappa$ B、ERK、JNK 和 p38MAPK 信号转导通路刺激小鼠 B 细胞分泌细胞因子。

**[关键词]** 日本血吸虫;可溶性虫卵抗原;B 细胞;信号转导通路

**[中图分类号]** R383.24

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2013)11-1502-06

**doi:**10.7655/NYDXBNS20131104

## A study of B cells activation mechanisms induced by *Schistosoma japonicum* soluble egg antigens

Tian Fang\*, Hu Xueli, Wei Hui, Liu Hao, Chen Jin, Qian Li, Yang Weiping

(Department of Pathogen Biology and Immunology, Yangzhou University Medical College, Yangzhou 225001, China)

**[Abstract]** **Objective:** To observe the effect of the soluble egg antigen (SEA) on B cell function and the related signal transduction. **Methods:** *In vitro*, mouse spleen CD19<sup>+</sup> B cells were stimulated by SEA or LPS for 72 hours. Then the expression of CD80, CD86 and CD40 and cell cycle were analyzed by flow cytometry, and the dilution of CFSE was assayed by flow cytometry. At the same time, the IL-10, IL-6, IFN- $\gamma$  and TGF- $\beta$  level in cultured supernatants were detected by ELISA. PD98059 (ERK inhibitor), SP600125 (JNK inhibitor), SB203580 (p38MAPK inhibitor) and PDTC (NF- $\kappa$ B inhibitor) were used to study the signal pathways for the induced secretion of IL-10, IL-6 in B cells. **Results:** The expression of CD80, CD86 and CD40 was up-regulated in B cells stimulated by SEA or LPS. And the ratio of B cells entered S/G2-phase was increased after stimulated by SEA or LPS. SEA or LPS promote B cell proliferation. The IL-10 and IL-6 secretion increased in mouse spleen B cells culture supernatants stimulated by SEA or LPS ( $P < 0.01$ ). Furthermore, PD98059, SP600125, SB203580 and PDTC inhibited the cytokine secretion in B cells stimulated by SEA or LPS. **Conclusion:** SEA could up-regulate and promote co-stimulatory molecules expression on B cells and the B cells proliferation. At the same time, SEA could induce the IL-10 and IL-6 secretion of B cells through NF- $\kappa$ B, ERK, JNK and p38MAPK signal transduction pathway.

**[Key words]** *Schistosoma japonicum*; SEA; B cells; signal transduction pathway

[Acta Univ Med Nanjing, 2013, 33(11): 1502-1507]

**[基金项目]** 国家自然科学基金(81101265)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: fangtiantf@163.com

日本血吸虫可溶性虫卵抗原(SEA)是血吸虫感染过程中最主要的抗原成分之一,是血吸虫的主要致病因子<sup>[1]</sup>。有研究表明 SEA 可以刺激调节性 T 细胞(Treg)分泌白介素-10(IL-10)和转化生长因子  $\beta$

(TGF- $\beta$ ), 并且诱导 CD4<sup>+</sup>T 细胞分泌 IL-4 和 IL-6<sup>[2-4]</sup>。B 细胞是一群重要的免疫细胞, 除了作为抗体提呈细胞和分泌抗体的功能外, 也可以分泌多种细胞因子如 IL-10、TGF- $\beta$ 、IL-6、IL-12p70 等, 并且 B 细胞可以通过分泌细胞因子影响 T 细胞的功能<sup>[5]</sup>。目前研究表明, 在肿瘤、自身免疫病和寄生虫感染等疾病中, B 细胞通过分泌细胞因子发挥着重要作用。在曼氏血吸虫感染小鼠后, 其诱导产生的 B 细胞可以通过分泌 IL-10 抑制过敏性气道炎症; 多形螺旋线虫 (*Heligmosomoides polygyus*) 感染小鼠后其诱导产生的 B 细胞能够抑制过敏性气道炎症和实验性自身免疫性脑脊髓炎 (EAE) 的炎症反应<sup>[6-7]</sup>。SEA 作为日本血吸虫的主要抗原成分是否也能诱导 B 细胞活化并分泌细胞因子, 其活化 B 细胞的信号转导途径仍不十分清楚。本研究对 SEA 对 B 细胞的活化作用及其相关信号转导通路进行了初步探讨, 为进一步研究 B 细胞在日本血吸虫感染过程中的作用提供了理论基础。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

C57BL/6J 小鼠, 6~8 周龄, 雌性 (扬州大学实验动物研究中心); RPMI1640 培养基 (Gibco 公司, 澳大利亚); 抗小鼠 CD19 磁珠 (Miltenyi Biotec 公司, 德国); 流式抗体 (eBioscience 公司, 美国); 羧基荧光素二醋酸盐琥珀酰亚胺酯 (CFSE, Invitrogen 公司, 美国); 细胞周期检测试剂盒 (联科生物公司); 小鼠 IL-6、IL-10、IFN- $\gamma$  和 TGF- $\beta$  细胞因子检测试剂盒 (达科为公司)。ERK 抑制剂 PD98059、JNK 抑制剂 SP600125、p38MAPK 抑制剂 SB203580 和 NF- $\kappa$ B 抑制剂吡咯烷二硫代氨基甲酸盐 (PDTC) (碧云天生物技术研究所)。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 抗原制备

日本血吸虫虫卵适量, 在冰上用组织匀浆器匀浆 20 min, -70℃冻存后, 取出室温 (22℃) 融化, 反复 4~5 次后再置 4℃冷浸 24 h (中间拿出摇匀), 4℃, 10 000 r/min 离心 20 min, 用 0.22  $\mu$ m 滤器 (Millipore 公司, 美国) 过滤上清, -20℃冻存, 制成 SEA。BCA 蛋白检测试剂盒 (Pierce Biotechnology 公司, 美国) 检测抗原浓度。脂多糖 (LPS, Sigma 公司, 美国)。

#### 1.2.2 体外刺激小鼠脾脏 B 细胞

正常小鼠剖杀后无菌取脾脏, 制备脾脏单个核细胞悬液并同时用磁珠分选 CD19<sup>+</sup>B 细胞, 用完全

RPMI1640 调整细胞为  $2 \times 10^6$  个/ml, 每孔 1 ml 细胞悬液加入 24 孔培养板中, 分别用 SEA (20  $\mu$ g/ml) 和 LPS (10  $\mu$ g/ml) 刺激, 并设空白对照, 置于 37℃、5%CO<sub>2</sub> 孵箱中培养, 72 h 后收集细胞和上清

#### 1.2.3 流式细胞仪检测 B 细胞表型

收集体外刺激后的小鼠 B 细胞, 加入 PE 标记的抗小鼠 CD80、CD86 和 CD40 抗体, 设空白对照, 4℃避光孵育 30 min, 洗涤后重悬于 500  $\mu$ l PBS 中, 经流式细胞仪 (FACS, Calibur, 美国) 检测。

#### 1.2.4 细胞周期的检测

收集体外刺激后的小鼠 B 细胞, 按试剂盒说明书加入 DNA staining solution 和 Permeabilization solution, 室温孵育 30 min, 经 FACS 检测。

#### 1.2.5 B 细胞增殖的检测

取磁珠分离的小鼠脾脏 B 细胞, 用 5  $\mu$ mol/L CFSE 标记后, PBS 洗涤后计数, 用完全 RPMI1640 调整细胞为  $2 \times 10^6$  个/ml, 每孔 1 ml 细胞悬液加于 24 孔培养板中, 分别用 SEA (20  $\mu$ g/ml) 和 LPS (10  $\mu$ g/ml) 刺激, 并设空白对照, 置于 37℃、5%CO<sub>2</sub> 孵箱中培养, 72 h 后收集 B 细胞, 用流式细胞仪检测 CFSE 的分裂情况。

#### 1.2.6 B 细胞分泌细胞因子的检测

用小鼠 ELISA 试剂盒检测不同抗原刺激后细胞培养上清中 IL-6、IL-10、IFN- $\gamma$  和 TGF- $\beta$  水平, 按照试剂盒操作说明书进行。将不同稀释度的标准品以及待测样本加入反应孔, 每个样品作双复孔。根据不同浓度下标准品的吸光度值绘制标准曲线, 再根据待测培养上清的吸光度值换算细胞因子的浓度。

#### 1.2.7 信号转导抑制剂对 B 细胞进行处理

将新鲜纯化的小鼠脾脏 B 细胞按  $2 \times 10^6$  个/ml 浓度铺至 24 孔平板, 1 ml/孔, 分别加入 10  $\mu$ mol/L PD98059、50  $\mu$ mol/L SP600125、40  $\mu$ mol/L SB203580 和 100  $\mu$ mol/L PDTC, 同时设空白对照组, 处理细胞 30 min, 再用 SEA (20  $\mu$ g/ml) 和 LPS (10  $\mu$ g/ml) 刺激 72 h 后收集培养上清, 按 1.2.5 的方法检测细胞因子浓度。

### 1.3 统计学方法

所有数据用 SPSS13.0 进行统计分析, 计量资料用均值  $\pm$  标准误 ( $\bar{x} \pm s_x$ ) 表示。用单因素方差分析 (one-way ANOVA) 比较各组之间的差异,  $P \leq 0.05$  认为有统计学差异。

## 2 结果

### 2.1 SEA 对 B 细胞表型的影响

SEA 与 LPS 均能够上调小鼠脾脏 B 细胞表面 CD80、CD86 和 CD40 的表达 ( $P < 0.05$ ), 两者间没有明显区别 ( $P > 0.05$ , 图 1)。

### 2.2 SEA 对 B 细胞细胞周期的影响

SEA 与 LPS 刺激小鼠脾脏 B 细胞后, 与空白对照组相比, 两者均能够使 S/G2 期的细胞比例显著增加 ( $P < 0.05$ , 图 2)。

### 2.3 SEA 对 B 细胞增殖的影响

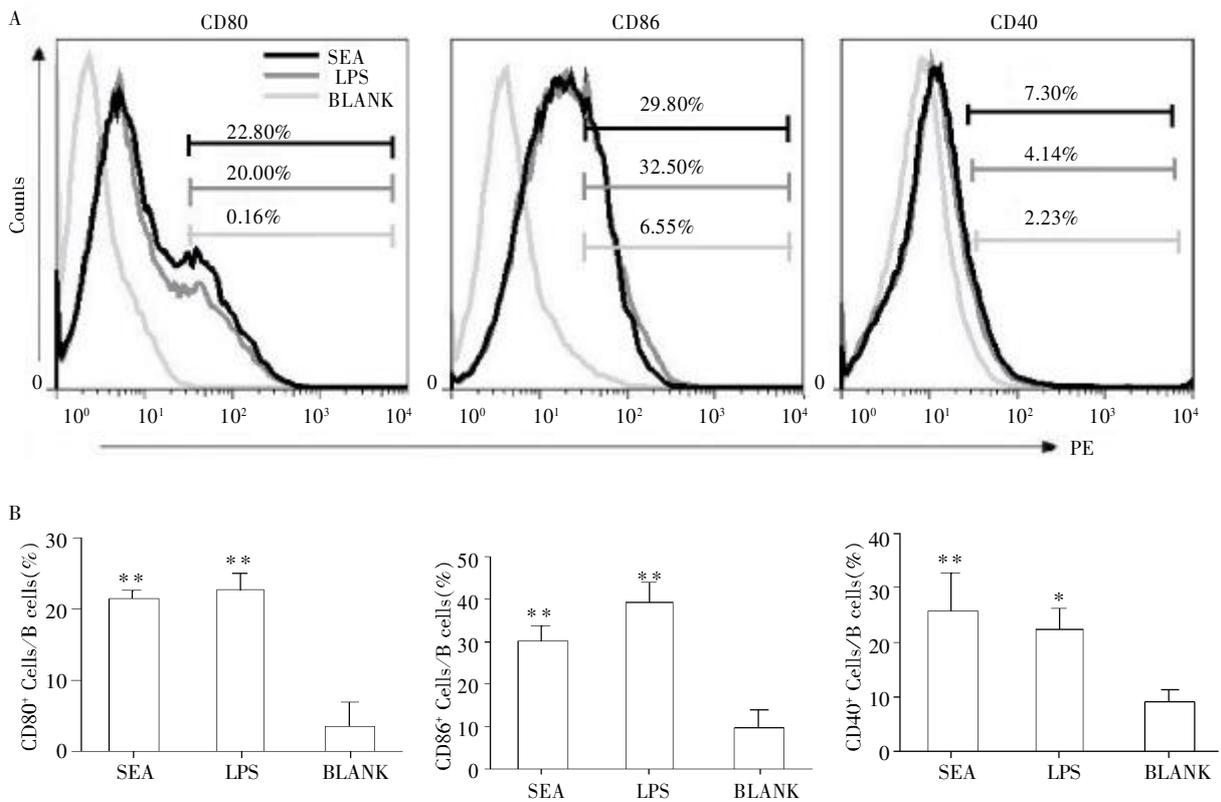
结果发现, SEA 和 LPS 与空白对照相比能够促进 B 细胞的增殖 (图 3)。

### 2.4 SEA 对 B 细胞分泌细胞因子的影响

结果如图 4 所示, SEA 和 LPS 均能够促进 B 细胞高分泌 IL-6、IL-10 ( $P < 0.01$ ), 两者没有显著区别, 而对 IFN- $\gamma$  和 TGF- $\beta$  的分泌没有明显影响 ( $P > 0.05$ )。

### 2.5 JNK、p38MAPK 和 NF- $\kappa$ B 通路对 B 细胞内 SEA 所诱导的细胞因子分泌的影响

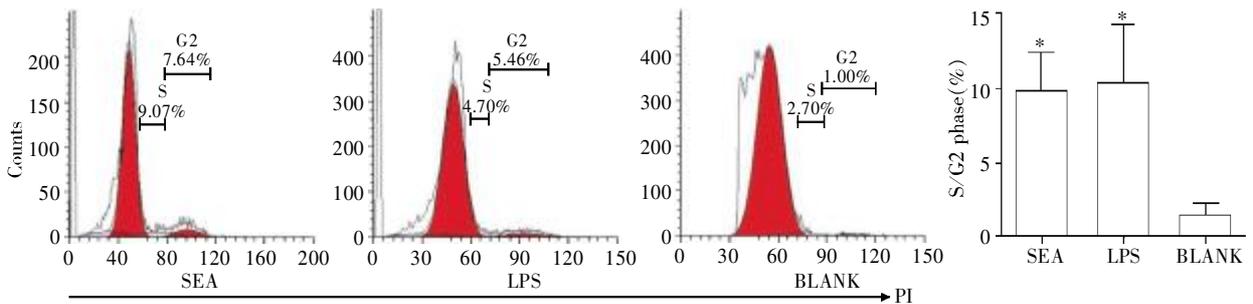
SP600125、PD98059 和 PDTC 均能显著阻断 SEA 和 LPS 诱导的 B 细胞 IL-10 和 IL-6 的分泌, 而 SB203580 也能显著抑制 SEA 和 LPS 诱导的 IL-10



A: 一次代表性实验的 FACS 图; B: 统计图 (与 BLANK 相比较,  $*P < 0.05$ ,  $**P < 0.01$ ,  $n = 5$ )。

图 1 SEA 与 LPS 上调小鼠脾脏 B 细胞表面共刺激分子的表达

Figure 1 SEA and LPS up-regulated expression of costimulatory molecules on mouse spleen B cells



与 BLANK 相比较,  $*P < 0.05$ ,  $n = 5$ 。

图 2 SEA 与 LPS 刺激小鼠脾脏 B 细胞后细胞周期的变化

Figure 2 Cell cycle changes of mouse spleen B cells stimulated with SEA or LPS

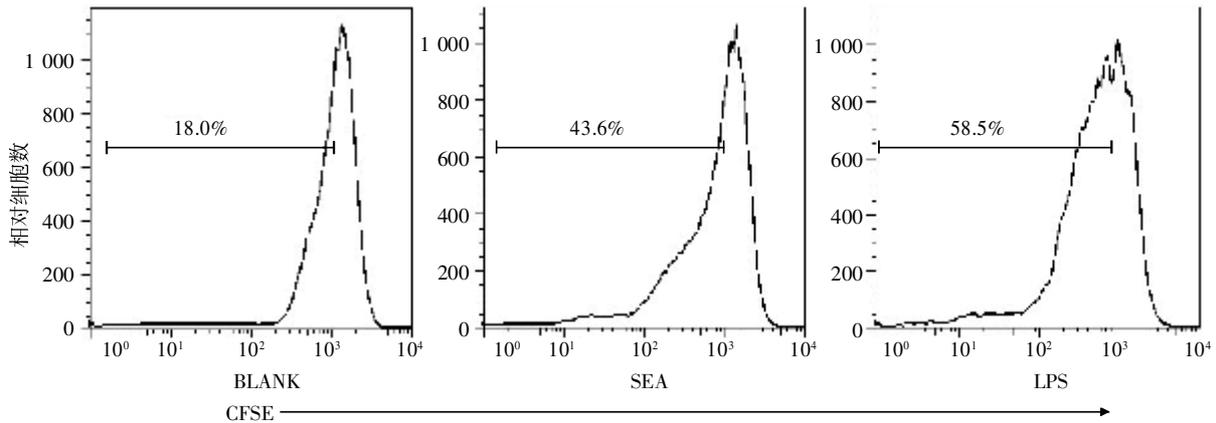
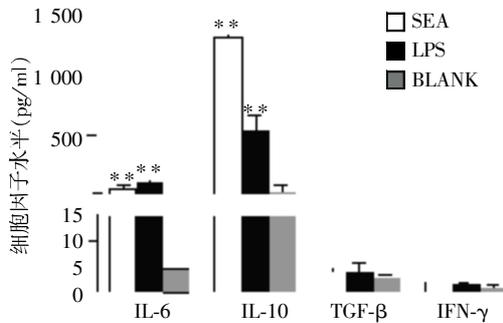


图 3 SEA 与 LPS 对 B 细胞增殖的影响 (图中的数字代表分裂细胞的百分比)

Figure 3 SEA and LPS promote B cell proliferation (Numbers in histogram indicated the percentage of divided cells)



与 BLANK 比较, \*\* $P < 0.01$  ( $n = 5$ )。

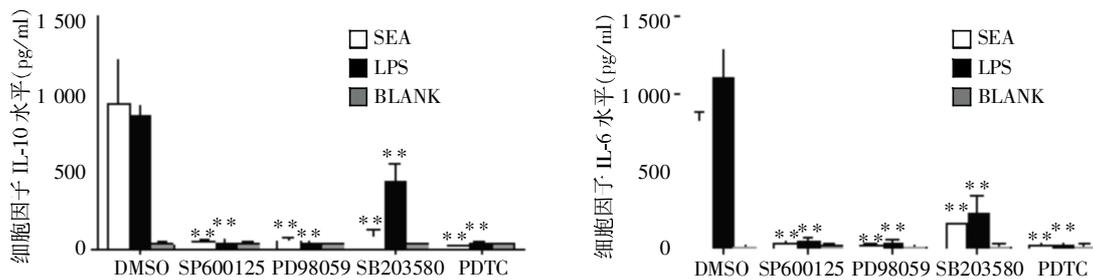
图 4 SEA 与 LPS 刺激小鼠脾脏 B 细胞分泌细胞因子

Figure 4 The cytokines levels in mouse spleen CD19<sup>+</sup>B cells cultured supernatants stimulated by SEA or LPS

和 IL-6 的分泌 ( $P < 0.01$ , 图 5)。

### 3 讨论

B 细胞是一群重要的免疫细胞, 有多种免疫功能。B 细胞通过分泌抗体和提呈可溶性抗原在抗病原体感染及自身免疫病的发生机制中起着重要的作用, 同时 B 细胞还可以分泌多种细胞因子发挥免疫调节作用<sup>[5]</sup>。Toll 样受体 (TLR) 是一种模式识别受体 (PRRs), 通过识别并结合病原体的病原相关分子模式 (PAMPs), 激活天然免疫细胞。一方面分泌多种促炎因子, 诱导炎症发生; 另一方面, 天然免疫细胞可以对抗原进行加工提呈启动获得性免疫应答, 并可



与 DMSO 比较, \*\* $P < 0.01$  ( $n = 5$ )。

图 5 NF- $\kappa$ B、ERK、JNK 和 p38MAPK 信号通路对 SEA 和 LPS 刺激 B 细胞分泌细胞因子的影响

Figure 5 NF- $\kappa$ B, ERK, JNK and p38MAPK pathways were involved in cytokines production of B cells stimulated by SEA or LPS

以调控获得性免疫应答的极化方向<sup>[8]</sup>。树突状细胞 (DC)、巨噬细胞表面均表达 TLR。最近的研究表明, B 细胞表面有多种 TLR, TLR 活化可以导致 B 细胞表面共刺激分子的上调、细胞增殖、免疫球蛋白 (Ig) 产生和细胞因子的分泌。其中, TLR2、TLR4 和 TLR9 均能诱导 B 细胞分泌 IL-10, 而 TLR9 与 TLR2、TLR4 或 TLR7 刺激剂共同刺激 B 细胞可以诱导其

分泌 IFN- $\gamma$ <sup>[9-13]</sup>。

在血吸虫感染过程中, B 细胞发挥着重要作用。血吸虫感染后 B 细胞活化并产生大量的抗体, 并且活化的 B 细胞有助于 Th2 型免疫应答的产生<sup>[14]</sup>。SEA 是血吸虫感染过程中主要的抗原成分之一, 本研究表明, SEA 在体外可以刺激 C57BL/6 小鼠 B 细胞表面共刺激分子表达上调, 并促进 B 细胞增殖,

使其S/G2期的细胞比例显著增加,从而提示SEA可以不依赖于其他细胞激活B细胞,并且在日本血吸虫感染过程中,SEA是诱导B细胞活化的重要抗原之一。

革兰氏阴性细菌表面的LPS是TLR4的识别配体,可以诱导B细胞分泌多种细胞因子<sup>[15]</sup>。有研究表明,LPS刺激BALB/cArc小鼠的B细胞后可以诱导B细胞产生IL-10,但不能诱导IL-4、IL-6、IL-12和IFN- $\gamma$ 的分泌<sup>[16]</sup>。而用LPS刺激C57BL/6小鼠的B细胞,可以诱导B细胞分泌IL-10、IL-6和TNF- $\alpha$ <sup>[17]</sup>。SEA作为日本血吸虫重要的抗原成分,可以诱导T细胞分泌多种细胞因子,从而在日本血吸虫感染过程中发挥重要作用。SEA可以诱导产生IL-6,从而抑制初始IFN- $\gamma$ 和IL-12的产生,在下调Th1反应方面起到重要作用,有利于Th2应答的维持<sup>[18]</sup>。在血吸虫感染过程中,产生的IL-10可以抑制Th1型和Th2型细胞的增殖及相应细胞因子的合成,发挥下调宿主免疫应答的作用<sup>[19]</sup>。那么是否SEA也能够诱导B细胞分泌细胞因子发挥免疫调节作用,通过我们的研究表明,SEA和LPS可以在体外诱导脾脏B细胞分泌IL-10、IL-6,而不能分泌IFN- $\gamma$ 和TGF- $\beta$ 。那么,SEA诱导B细胞分泌的细胞因子是否对T细胞功能有影响,是需要进一步研究的内容。

TLR活化后可以促进B细胞分泌细胞因子,有文献报道,10  $\mu\text{g/ml}$  LPS刺激TLR2/4<sup>-/-</sup>小鼠和Myd88<sup>-/-</sup>小鼠脾脏B细胞3 d, B细胞分泌IL-10的量显著降低,因此LPS可能通过TLR4以Myd88依赖的方式活化B细胞<sup>[20-21]</sup>。LPS/TLR4信号转导途径的活化与NF- $\kappa\text{B}$ 、p38MAPK、ERK和JNK通路相关,NF- $\kappa\text{B}$ 和ERK通路活化后具有协同作用<sup>[21-22]</sup>。本研究表明SEA和LPS可以促进B细胞活化并分泌细胞因子,那么其信号转导机制是否与这些通路相关。应用NF- $\kappa\text{B}$ 、ERK、p38MAPK和JNK特异性抑制剂,发现SEA和LPS活化B细胞后IL-10和IL-6的分泌依赖于NF- $\kappa\text{B}$ 、ERK和JNK,阻断p38MAPK后也可以抑制IL-10和IL-6的分泌。单独使用ENK抑制剂、JNK抑制剂和NF- $\kappa\text{B}$ 抑制剂时,IL-10和IL-6的分泌水平回复到较低水平,可能是由于JNK抑制剂或NF- $\kappa\text{B}$ 抑制剂均能抑制转录因子NF- $\kappa\text{B}$ 的活化,并且单独运用ENK抑制剂时也影响了NF- $\kappa\text{B}$ 和ERK的协同作用,从而对B细胞分泌细胞因子的抑制作用均较明显。NF- $\kappa\text{B}$ 、ERK、p38MAPK和JNK均为TLR4的下游信号转导通路,而TLR4是识别SEA的重要免疫识别受体<sup>[23]</sup>。那么SEA是否通过

TLR4而激活B细胞下游的信号转导通路,从而影响细胞因子的分泌是我们下一步需要研究的问题。

总之,本研究表明日本血吸虫(SEA)与LPS类似,可以活化B细胞并促进其增殖。同时SEA和LPS均可以促进B细胞分泌IL-6和IL-10,这些细胞因子的分泌与NF- $\kappa\text{B}$ 、ERK、JNK和p38MAPK通路相关。这一结果为进一步研究SEA诱导的B细胞活化的机制提供了理论依据,同时为研究B细胞在日本血吸虫病的发生机制中的作用提供了线索。

#### [参考文献]

- [1] 林丹丹,吴晓华,姜庆五,等. 我国血吸虫病防治研究的战略重点思考[J]. 中国血吸虫病防治杂志,2009,21(1):1-5
- [2] 董潇潇,张萃,杨晓玮,等. 日本血吸虫可溶性成虫抗原和虫卵抗原诱导调节性T细胞能力差异的比较[J]. 中国血吸虫病防治杂志,2013,25(2):146-150
- [3] 杨晓玮,张萃,董潇潇,等. 日本血吸虫可溶性成虫抗原及虫卵抗原对CD4+T细胞分化的影响[J]. 中国血吸虫病防治杂志,2013,25(2):151-156
- [4] La Flamme AC,Macdonald AS,Pearce EJ. Role of IL-6 in directing the initial immune response to schistosome eggs[J]. J Immunol,2000,164(5):2419-2426
- [5] Lund FE. Cytokine-producing B lymphocytes-key regulators of immunity [J]. Curr Opin Immunol,2008,20(3):332-338
- [6] Mauri C,Ehrenstein MR. The 'short' history of regulatory B cells[J]. Trends Immunol,2008,29(1):34-40
- [7] Wilson MS,Taylor MD,et al. Helminth-induced CD19+CD23hi B cells modulate experimental allergic and autoimmune inflammation [J]. Eur J Immunol,2010,40(6):1682-1696
- [8] Gururajan M,Jacob J,Pulendran B. Toll-like receptor expression and responsiveness of distinct murine splenic and mucosal B-cell subsets [J]. PloS One,2007,2(9):e863
- [9] Bekereditian-Ding I,Jego G. Toll-like receptors--sentinels in the B-cell response [J]. Immunology,2009,128(3):311-323
- [10] Booth J,Wilson H,Jimbo S,et al. Modulation of B cell responses by Toll-like receptors[J]. Cell Tissue Res,343(1):131-140
- [11] Rawlings DJ,Schwartz MA,Jackson SW,et al. Integration of B cell responses through Toll-like receptors and antigen receptors[J]. Nat Rev Immunol,2012,12(4):282-294
- [12] Browne EP. Regulation of B-cell responses by Toll-like

- receptor[J]. *Immunology*, 2012, 136(4):376-379
- [13] Hua Z, Hou B. TLR signaling in B-cell development and activation[J]. *Cell Mol Immunol*, 2013, 10(2):103-106
- [14] Robert A, Laura R, Joseph U, et al. Protective immune mechanisms in helminth infection[J]. *Nat Rev Immunol*, 2007, 7(12):975-987
- [15] Kawai T, Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors[J]. *Nat Immunol*, 2010, 11(5):373-384
- [16] Xu H, Liew LN, Kuo IC, et al. The modulatory effects of lipopolysaccharide-stimulated B cells on differential T-cell polarization[J]. *Immunology*, 2008, 125(2):218-228
- [17] 钱 莉, 佟大可, 潘兴元, 等. 脂多糖对 B 细胞的活化作用及机制的初步研究[J]. *第二军医大学学报*, 2011, 32(11):1231-1234
- [18] La Flamme AC, MacDonald AS, Pearce EJ. Role of IL-6 in directing the initial immune response to schistosome egg[J]. *J Immunol*, 2000, 164(5):2419-2426
- [19] Couper KN, Blount DG, Riley EM, IL-10: the master regulator of immunity to infection [J]. *J Immunol*, 2008, 180(9):5771-5777
- [20] Lampropoulou V, Hoehlig K, Roch T, et al. TLR-activated B cells suppress T cell-mediated autoimmunity[J]. *J Immunol* 2008, 180(7), 4763-4773
- [21] David JR, Marc AS, Shaun WJ, et al. Integration of B cell responses through Toll-like receptors and antigen receptors[J]. *Nat Rev Immunol*, 2012, 12(4):282-294
- [22] Lu YC, Yeh WC, Ohashi PS. LPS/TLR4 signal transduction pathway[J]. 2008, 42(2): 145-151
- [23] Kane CM, Jung E, Pearce EJ. *Schistosoma mansoni* egg antigen-mediated modulation of Toll-like receptor (TLR)-induced activation occurs independently of TLR2, TLR4, and MyD88[J]. *Infect Immun*, 2008, 76(12):5754-5759
- [收稿日期] 2013-05-13

(上接第 1496 页)

- via Mitogen-activated protein Kinase Signaling pathway [J]. *J Reproduction Contraception*, 2012, 23(1):1-16
- [9] 谢桂琴, 孙秀兰, 田苏平, 等. 红景天素, 褪黑素抑制实验性老化大鼠海马注射 A $\beta$ 1-40 毒性作用[J]. *南京医科大学学报: 英文版*, 2004, 18(4):203-206, 214
- [10] 程 虹, 丁新生, 张雪玲, 等. 脑脊液中 Tau 蛋白及 A $\beta$  检测对老年痴呆早期诊断的意义[J]. *南京医科大学学报: 自然科学版*, 2004, 24(1):69-71
- [11] Giunta S, Galeazzi R, Valli MB, et al. Transferrin neutralization of amyloid beta 25-35 cytotoxicity [J]. *Clin Chim Acta*, 2004, 350(1-2):129-136
- [12] Wang WX, Huang Q, Hu Y, et al. Patterns of microRNA expression in normal and early Alzheimer's disease human temporal cortex: white matter versus gray matter[J]. *Acta Neuropathol*, 2011, 121(2):193-205
- [13] Satoh J. Molecular network of microRNA targets in Alzheimer's disease brains [J]. *Exp Neurol*, 2012, 235(2):436-446
- [14] Patel N, Hoang D, Miller N, et al. MicroRNAs can regulate human APP levels [J]. *Mol Neurodegener*, 2008, 3(1):10
- [15] Meenhuis A, van Veelen PA, de Looper H, et al. MiR-17/20/93/106 promote hematopoietic cell expansion by targeting sequestosome 1-regulated pathways in mice [J]. *Blood*, 2011, 118(4):916-925
- [16] Nixon RA. Autophagy, amyloidogenesis and Alzheimer disease[J]. *J Cell Sci*, 2007, 120(Pt 23):4081-4091
- [17] Yu H, Jove R. The STATs of cancer new molecular targets come age[J]. *Nat Rev Cancer*, 2004, 4(2):97-105
- [18] Wan J, Fu AK, Ip FC, et al. Tyk2/STAT3 signaling mediates beta-amyloid induced neuronal cell death; implications in Alzheimer's disease [J]. *J Neurosci*, 2010, 30(20):6873-6881
- [19] Chiba T, Yamada M, Aiso S, et al. Targeting the JAK2/STAT3 axis in Alzheimer's disease[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2009, 13(10):1155-1167
- [20] Schwab C, McGeer PL. Inflammatory aspects of Alzheimer disease and other neurodegenerative disorders [J]. *J Alzheimers Dis*, 2008, 13(4):359-369
- [收稿日期] 2013-05-17