

研究报告

有机锗对巨噬细胞激活与磷脂代谢转换的影响

王 寅¹⁾ 刘 彦 崔肇春²⁾

(大连医科大学生物化学教研室, 大连 116027)

摘要 有机锗 (CGS、DGS、Ge-132) 于活体内能激活小鼠腹腔巨噬细胞 (M ϕ), 后者于体外对肿瘤细胞 Hca 16H₃ 和 J6-2 表达 M ϕ 介导的肿瘤细胞毒 (MTC), CGS 与 DGS 的激活效应高于 Ge-132, CGS 为最强. 它们激活的 M ϕ 磷脂 PC 代谢转换较常驻 M ϕ (R-M ϕ) 明显增高, 表现在 [³H] 胆碱掺入 PC 增加, CGS 的增加效应最强. Ge-132 激活的 M ϕ (Ge-12-M ϕ) 与 R-M ϕ 比较, 增加 [³²P] Pi 掺入 PC, 降低 [³²P] Pi 或 [³H] 肌醇掺入 PI, 但 [³²P] Pi 或 [³H] 肌醇掺入 PIP、PIP₂ 未有显著差异. PC 代谢转换的增加很可能是有机锗激活 M ϕ 表达 MTC 的信息传递所需要的.

关键词 有机锗, 巨噬细胞激活, 磷脂代谢转换

巨噬细胞 (M ϕ) 被激活剂激活后能表达抗原提呈和 M ϕ 介导的肿瘤细胞毒 (MTC) 功能, 这两种功能的表达在机体免疫监视、防御及抗肿瘤上起着重要的作用. 由此对 M ϕ 激活剂及激活机制的研究是研究者所关注的热点. 在许多激活剂中有机锗 Ge-132 以其毒性极小, 并能于活体内激活 M ϕ 使其于体外表达 MTC 的性质占优势^[1]. 曾用于临床治疗癌症^[2], 作为肿瘤化疗的辅助药物及提高机体免疫与抗衰老的保健药物^[3]. 由于 Ge-132 对 M ϕ 的激活机制及其于体内代谢过程尚不清楚, 使其应用受到限制. 本文合成了二种比 Ge-132 激活 MTC 效应更强的有机锗化合物, 并通过研究它们激活的 M ϕ 磷脂代谢转换, 来探索有机锗激活 MTC 的分子机制, 为有机锗化合物的应用提供基础.

1 材料与方法

1.1.1 细胞与动物: 人单核样白血病细胞 (J6-2) 来自中国科学院天津血液病研究所, RPMI-1640 全培养基体外传代培养. 小鼠腹水型肝癌淋巴道高转移细胞 (Hca 16A₃) 由大连医科大学凌茂英教授建株赠送, 小鼠腹腔接种

培养, 传种一代, 取后立即使用. 小鼠采用纯系昆明种, 体重 23~25 g.

1.1.2 试剂: 有机锗自行合成, 纯度>98%; 高糖型 DMEM 培养基, GIBCO, 美国; [³²P] Pi (37 GBq/L), [³H] TdR (37 GBq/L), 中国北京原子能研究所; [³H] 肌醇 (37 GBq/L), 中国上海原子能研究所; [³H] 胆碱 (37 GBq/L), Amersham, 英国; 磷脂标准品, 心磷脂 (CL)、溶血磷脂酰胆碱 (LPC)、磷脂酸 (PA)、磷脂酰胆碱 (PC)、磷脂酰乙醇胺 (PE)、磷脂酰肌醇 (PI)、磷脂酰肌醇-4-磷酸 (PIP)、磷脂酰肌醇-4, 5-二磷酸 (PIP₂)、磷脂酰丝氨酸 (PS)、鞘磷脂 (SPM), Sigma; 高效薄层色谱 (HPTLC) 板, Merck, 德国; LPS (脂多糖), Sigma; 重组人 IFN- γ , 军事医学科学院基础医学研究所生物制剂发展中心.

1.2 方法

1.2.1 有机锗的合成: β -羧乙基锗倍半氧化物 (β -carboxyethyl germanium sesquioxide,

¹⁾ 辽宁师范大学化学系, 大连 116029.

²⁾ 通讯联系人.

收稿日期: 1996-01-31, 修回日期: 1996-06-11

Ge-132)、 β -氨基甲酰乙基锗倍半氧化物 (β -carbamoylethyl germanium sesquioxide, CGS)、 β -氨基甲酰乙基锗三乙醇胺 (β -carbamoylethyl germatrane, CGT) 分别按文献 [4]、[5]、[6] 合成; α 、 β -二羧乙基锗倍半氧化物 (α 、 β -dicarboxyethyl germanium sesquioxide, DGS) 是参考文献 [4] 合成的一种新的有机锗化合物。

1.2.2 小鼠腹腔 M ϕ 的收集、培养及 MTC 实验: 小鼠随机分组, 灌胃给予有机锗生理盐水液, 48 h 后处死小鼠, 灌洗腹腔渗出细胞 (PEC)。对照组以生理盐水灌胃, 其 PEC 经常规贴壁培养后除去未贴壁细胞得贴壁细胞 (GAC), 该 GAC 为常驻 M ϕ (R-M ϕ)。经有机锗处理的小鼠 PEC 贴壁培养分离得到的 GAC 为有机锗激活的 M ϕ 。M ϕ 经非特异性酯酶和酸性磷酸酶组化染色证实 GAC 的 98% 以上为 M ϕ 。用 DMEM 全培养基调 GAC 浓度为 2×10^6 个/ml, 此即效应细胞 (E)。靶细胞 (T) 为 J6-2 或 Hca 16A3。效应细胞与靶细胞 (E:T = 10:1) 于 96 孔培养板中, 37℃、5% CO₂ 培养条件下共孵育 42 h, 加 [³H] TdR (14.8 kBq/孔), 于同样条件下再培养 6 h, 然后收集细胞, 洗除未掺入的 [³H] TdR, 液闪计数, 按下式计算 MTC^[7]。

$$\text{MTC}(\%) = \left[1 - \frac{\text{计数值}_{(E+T)}}{\text{计数值}_{(T)} + \text{计数值}_{(E)}} \right] \times 100\%$$

1.2.3 同位素掺入、磷脂提取及 HPTLC 分析: a. 同位素掺入: CGS-M ϕ 、DGS-M ϕ 、Ge-132-M ϕ 分别为 CGS、DGS、Ge-132 于小鼠体内激活的腹腔 M ϕ , 激活方式: 按它们激活 M ϕ 的最佳剂量 100 mg/kg, 于收获 PEC 前 48 h, 给小鼠灌胃有机锗生理盐水液。收获有机锗激活的 M ϕ 与 R-M ϕ 的 PEC (无红细胞, 经组化鉴定含 M ϕ 的比例相同), DMEM 全培养基调成悬液, 计数, 按每瓶 1×10^7 PEC 分配入培养瓶中, 于 37℃、5% CO₂ 条件下培养 2 h, 温 Hanks 洗三遍后得 GAC (5×10^6 个)。

加 DMEM 全培养基, 于同样培养条件下进行同位素掺入。经实验摸索, 掺入时间与剂量为: [³²P] Pi, 0.44 GBq/L, 1 h; [³H] 胆碱, 0.074 GBq/L, 2 h; [³H] 肌醇, 0.11 GBq/L, 1.5 h。掺入完毕, 用温生理盐水洗 GAC 三次, 加 Folch 分配液, 刮下 GAC, 进行 Folch 分配提取磷脂^[8]。b. PC、PI 提取及 HPTLC 分析: Folch 分配下相用 N₂ 吹干, 定容于 50 μ l 氯仿中, 于 HPTLC 板上点样 40 μ l, 按氯仿: 甲醇: 冰醋酸: 甲酸: 水 (70: 30: 12: 4: 2, 体积比) 溶剂系统展开。 [³²P] Pi 掺入实验, HPTLC 后, 放射自显影 20 h, 观察结果。层析板用醋酸铜试剂显色, 拍照, 刮下显色后的层析板上 PC、PI 条带, 液闪计数 (液闪计数仪, LS5801, Beckman)。 [³H] 胆碱或 [³H] 肌醇掺入实验, 层析后 I₂ 显色, 刮下相应条带。c. PIP、PIP₂ 提取及 HPTLC 分析: Folch 分配上相用 Folch 分配的理论下相洗一次, 除掉下相, 于上相加氯仿: 甲醇: 浓盐酸 (100: 50: 1, 体积比) 混合液, 调整体系的氯仿: 甲醇: 水: 浓盐酸 = 100: 100: 50: 1 (体积比), 吹打提取 PIP 和 PIP₂^[9]。下相用 N₂ 吹干, 氯仿定容, 于氯仿: 甲醇: 浓氨水: 水 (40: 48: 10: 5, 体积比) 展层液展开。 [³²P] Pi 掺入实验, 层析后放射自显影 20 h, 自显影两张胶片, 按其中一张胶片上的条带刮下层析板上 PIP、PIP₂ 条带, 液闪计数。 [³H] 肌醇掺入实验, 点样时用标准 PIP 和 PIP₂ 作载体, I₂ 显色后刮下相应条带, 液闪计数。

2 结 果

2.1 有机锗的性质及其对 MTC 的激活

四种有机锗化合物的熔点、元素分析、红外吸收等分析结果与性质列于表 1。对其中三种 (Ge-132、CGS、DGS) 进行了激活 MTC 的实验研究, 结果见图 1。从图 1 可知, CGS 与 DGS 对 MTC 的激活作用皆大于 Ge-132, 在剂量为 50 mg/kg 时, CGS 对 MTC 的激活也有显著性 ($P < 0.01$)。

表 1 有机锗化合物的性质

有机锗	结构式	熔点 (℃)	元素分析/%			红外吸收 (kBr, cm ⁻¹)			收率/%
			C	H	N	C—O	N→Ge	Ge—O	
Ge-132	(GeCH ₂ CH ₂ COOH) ₂ O ₃	310	21.39	3.07		1697		899 809	70
CGS	(GeCH ₂ CH ₂ CONH ₂) ₂ O ₃	> 300	21.43	3.66	8.19	1653		900 808	66
DGS	COOH (GeCHCH₂COOH)₂O₃	> 300	20.90	3.44		1719		901	51
CGT	N(CH₂CH₂O)₃GeCH₂CH₂ H₂NOC	177	36.68	6.33	9.63	1660 1620	570 540	900 801	62

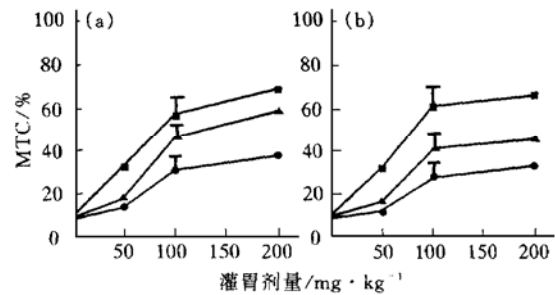


图 1 有机锗化合物对小鼠 MTC 的激活作用
每个实验值为 4 个复孔的平均值; 剂量为 100 mg/kg 的实验值是三次独立实验的 $\bar{x} \pm s$. ●—●: Ge-132; ▲—▲: DGS; ■—■: CGS. (a) Hca16A₃; (b) J6-2.

2.2 Ge-132 影响 [³²P] Pi 向 Mφ 磷脂掺入

前文已证实 Ge-132 于小鼠体内能激活 Mφ, 该 Mφ 以 Ge-132-Mφ 表示. [³²P] Pi 向 Ge-132-Mφ 及 R-Mφ 磷脂掺入结果见图 2 与表 2. 两种 Mφ HPTLC 后用醋酸铜试剂显色, 则磷脂各组分相对百分含量无差别 (密度扫描结果略, 仅表示 HPTLC 图谱, 图 2a), 说明 Ge-132 对 Mφ 磷脂组分含量无影响; 但从放射自显影图谱 (图 2b) 与其液闪计数结果 (表 2) 可知, Ge-132 影响磷脂的代谢转换. 将图 2a 与图 2b 比较可知, Mφ 的 PC、PI 代谢

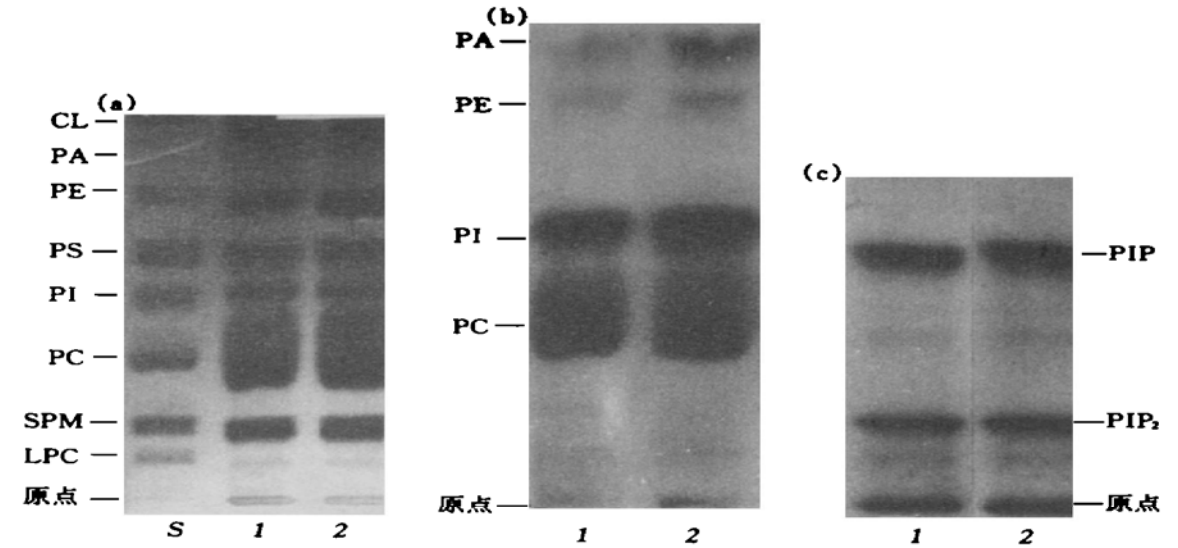


图 2 放射自显影图谱显示出 Ge-132 对 [³²P] Pi 向 Mφ 磷脂掺入的影响
(a) 醋酸铜试剂显色图谱; (b) PC/PI 放射自显影图谱; (c) PIP/PIP₂ 放射自显影图谱. 1: Ge-132-Mφ (灌胃剂量为 100 mg/kg); 2: R-Mφ.

转换率高, 其他磷脂因转换率低或甚低, 仅有微弱显影 (PE、PA) 或不显影 (LPC、SPM、PS、CL), 因此仅观察了 $[^{32}\text{P}]$ Pi 向 PC、PI 掺入的结果. Ge-132-M φ 与 R-M φ 比较, 增加 $[^{32}\text{P}]$ Pi 向 PC 掺入, 降低 $[^{32}\text{P}]$ Pi 向 PI 掺

入 (图 2b 与表 2), 但 $[^{32}\text{P}]$ Pi 向 PIP、PIP₂ 掺入未有显著性差异 (图 2c 与表 2). 以上结果被 $[^3\text{H}]$ 胆碱和 $[^3\text{H}]$ 肌醇掺入实验所证实, 结果如下.

表 2 Ge-132 对 $[^{32}\text{P}]$ Pi 向 M φ 磷脂掺入的影响

M φ	计数值 ¹⁾			
	PC	PI	PIP	PIP ₂
R-M φ	52166 $\pm$ 3090	28906 $\pm$ 2740	6401 $\pm$ 350	5372 $\pm$ 230
Ge-132-M φ	58976 $\pm$ 3128 ²⁾	19209 $\pm$ 2850 ³⁾	5891 $\pm$ 450	4783 $\pm$ 418

¹⁾ 图 2b, c 放射自显影相应条带的液闪计数值, 结果为两次独立实验的 $\bar{x} \pm s$. ²⁾ 与对照组相比 $P < 0.05$, ³⁾ 与对照组相比 $P < 0.01$. 表中数值均为 $4 \times 10^6 \text{M}\varphi$ 液闪计数值.

2.3 $[^3\text{H}]$ 胆碱和 $[^3\text{H}]$ 肌醇向磷脂掺入

以有机锗体内激活小鼠腹腔 M φ 最佳剂量 (100 mg/kg) 处理小鼠, 获得有机锗激活的 M φ , 后者与 R-M φ 比较, 增加 $[^3\text{H}]$ 胆碱向 PC 掺入 (表 3). IFN- γ 或 LPS 体外激活的 M φ , 较 R-M φ 增加 $[^3\text{H}]$ 胆碱向 PC 掺入,

但增加幅度较有机锗激活的 M φ 为高, 显示 PC 代谢转换的增加是 M φ 激活的一种特征. 由表 3 可见, Ge-132-M φ 较 R-M φ 降低 $[^3\text{H}]$ 肌醇向 PI 掺入, 但 $[^3\text{H}]$ 肌醇向 PIP、PIP₂ 掺入未有显著差异. 此结果与 $[^{32}\text{P}]$ Pi 掺入结果相一致 (表 2).

表 3 有机锗对 $[^3\text{H}]$ 胆碱或 $[^3\text{H}]$ 肌醇向 M φ 磷脂掺入的影响

M φ	$[^3\text{H}]$ 胆碱计数值 ¹⁾	$[^3\text{H}]$ 肌醇计数值 ¹⁾		
	PC	PI	PIP	PIP ₂
R-M φ	78900 $\pm$ 5108	6250 $\pm$ 262	110 $\pm$ 21	118 $\pm$ 22
Ge-132-M φ	109817 $\pm$ 8951 ²⁾	5248 $\pm$ 242 ²⁾	98 $\pm$ 10	98 $\pm$ 12
DGS-M φ	115416 $\pm$ 9748 ²⁾	—	—	—
CGS-M φ	120969 $\pm$ 10932 ²⁾	—	—	—
IFN- γ -M φ	120785 $\pm$ 9874 ²⁾	—	—	—
LPS-M φ	129678 $\pm$ 11078 ²⁾	—	—	—

¹⁾ 结果为三次独立实验的 $\bar{x} \pm s$. ²⁾ 与对照组相比 $P < 0.01$. LPS-M φ , IFN- γ -M φ : 分别为 500 $\mu\text{g/L}$ LPS 和 1000 U/ml INF- γ 体外处理 R-M φ 2 h 后的 M φ , 然后同实验方法描述在 LPS 或 IFN- γ 存在下加入 $[^3\text{H}]$ 胆碱掺入 2 h. $[^3\text{H}]$ 胆碱的掺入以 $4 \times 10^6 \text{M}\varphi$ 液闪计数值表示, $[^3\text{H}]$ 肌醇的掺入以 $3 \times 10^6 \text{M}\varphi$ 液闪计数值表示.

3 讨 论

吡喃聚合物是乙烯醚与顺丁烯二酸经环聚合反应形成的多阴离子聚合物, 它具有诱生干扰素和激活 MTC 的功能^[10]. 其功能发挥依

赖它的聚合度, 聚合度越高, 对 MTC 的激活效应越强, 但毒性也越大; 而聚合程度低, 毒性小, 但无效^[11].

Ge-132 是锗的多羧基低聚合物, 它不仅具有吡喃聚合物诱生干扰素与激活 MTC 的优

点, 且毒性极小, 是一种良好的 M ϕ 激活剂. 在 Ge-132 与吡喃聚合物的基础上, 本文合成了一种新的有机锗化合物 (DGS), 它与 CGS 对 MTC 的激活效应皆大于 Ge-132. 从 DGS 与 CGS 的红外光谱可知, 它们的 C—O 与 Ge—O) 伸缩振动吸收峰较 Ge-132 的低和宽, 这很可能是聚合程度大之故, 而聚合程度大是二者药效较 Ge-132 佳的原因之一, 但二者毒性较 Ge-132 增大 (数据未示). CGS 已有文献报道, 其于活体内抑瘤效果比 Ge-132 的高, 且剂量仅为 Ge-132 的一半^[5], 本文从 CGS 对 MTC 的激活结果中也证实了这一点.

Ge-132 于活体内能激活小鼠 T 细胞产生 IFN- γ , 后者激活 M ϕ 表达 MTC^[1]. 这样 Ge-132 激活 M ϕ 的分子机制与 IFN- γ 激活 M ϕ 的应相似. IFN- γ 促进 M ϕ 的 PC 代谢转换^[12], 有机锗也促进 M ϕ 的 PC 代谢转换, 而 PC 代谢转换加强是持续激活蛋白激酶 C (PKC) 的第二信使 DAG 的重要来源, PKC 的持续激活又是 M ϕ 表达 MTC 所需要的^[13]. LPS 促进 M ϕ 的 PC 代谢转换, 且随着 PC 代谢转换的增加, 肿瘤坏死因子 (TNF) 释放也增加, 后者是 MTC 的主要效应分子之一^[14]. 由此可见 PC 代谢转换的增加是 M ϕ 表达 MTC 的信息传递机制的某一组成部分, 也是 M ϕ 激活所需要的.

参 考 文 献

1 Suzuki F, Brutkiewicz R R, Pollard R B. Cooperation of lymphokines and macrophages in expression of antitumor activity of carboxyethylgermanium sesquioxide (Ge-132). *Anticancer Res*, 1986, **6**: 177~ 182

2 Goodman S. Therapeutic effects of organic germanium. *Medical Hypotheses*, 1988, **26**: 207~ 215

3 陈红传, 孙 琛. 有机锗药理作用的研究. *中国药理学通报*, 1990, **6** (6): 341~ 343

4 Kihon H . Preparation of β -Carboxylethyl germanium sesquioxide. *Jpn patent, Jpn Kokkai Tokkyo Koho*, JP 61, 087, 688. 1986-5-6

5 Norihiro K, Kohei M. Germanium compounds as anticancer agents, *Jpn patent, Jpn Kokai Tokkyo Koho*, JP 79, 160, 742. 1979-12-19

6 Shato K, Norihiro K. 2-Carbamoylethyl germatranes. *Jpn Patent, Jpn Kokai Tokkyo Koho*, JP 59, 031, 784. 1984

2-20

7 Meltzer L S. Macrophage activation: quantitation of cytotoxicity by [³H]thymidin release. In: Heppner G H, Futton A M, eds. *Macrophage and Cancer*. Florida: CRC Press Inc, 1988, 329~ 344

8 Folch J, Lees M B, Sloane-Stanley G H. A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues. *J Biol Chem*, 1957, **226**: 497~ 507

9 Ferrell J E, Jr, Huestis W H. Phosphoinositide metabolism and the morphology of human erythrocytes. *J Cell Biol*, 1984, **98**: 1992~ 1998

10 Schultz R M, Papamatheakis J D, Chirigos M A. Direct activation *in vitro* of mouse peritoneal macrophages by pyran copolymer (NSC46015). *Cellular Immunol*, 1977, **29**: 403 ~ 409

11 Ottenbrite R M. Antitumor activity of polycarboxylic acid polymers. *J Macromol Sci-Chem*, 1985, **A22** (5-7): 819 ~ 832

12 Sebaldt R J, Prpic V, Hollenbach P W *et al*. IFN- γ potentiates the accumulation of diacylglycerol in murine macrophages. *J Immunol*, 1990, **145**: 648~ 689

13 Paul A, Pendreigh R H, Plevin R. Protein kinase C and tyrosine kinase pathways regulate lipopolysaccharide induced nitric oxide synthase activity in RAW 264.7 murine macrophages. *Brit J Pharm*, 1995, **114**: 482~ 488

14 Grove R I, Allegretto N J, Kiener P A *et al*. Lipopolysaccharide (LPS) alters phosphatidylcholine metabolism in elicited peritoneal macrophages. *J Leukocyte Biol*, 1990, **48**: 38~ 41

Synthesis of Organogermanium Compounds and Their Effect on Phospholipid Metabolism of Mouse Peritoneal Macrophages. WANG Yin¹⁾, LIU Yan, CUI Zhaochun (*Department of Biochemistry, Dalian Medical University, Dalian, 116027, China;* ¹⁾ *Department of Chemistry, Liaoning Normal University, Dalian 116029, China*).

Abstract Three organogermanium compounds synthesized by the authors including carboxyethyl germanium sesquioxide (Ge-132), carbamoylethyl germanium sesquioxide (CGS) and α , β -dicarboxyethyl germanium sesquioxide (DGS) could significantly stimulate mouse peritoneal macrophages (M ϕ s) which mediate MTC effect against mouse ascites hepatoma cells with high lymph duct metastatic capacity (HC Δ F₂₅/

16A₃F) and human monocytoid leukemic cells by oral administration at one dose of 100 mg/kg. The CGS and DGS were more effective than Ge-132 in enhancing MTC effect at the above dose, and CGS had the strongest effect. The MΦs activated *in vivo* by CGS, DGS and Ge-132 at one dose of 100 mg/kg showed increased incorporation of [³H] choline into phosphatidylcholine (PC), and the most significant increase was observed when MΦs were activated by DGS. MΦs activated *in vivo* by Ge-132 also showed increased incorporation of [³²P]

Pi and [³H] choline into PC, and decreased incorporation of [³²P] Pi and [³H] inositol into PI when compared with resident peritoneal MΦs. No significant difference was observed on the incorporation of [³²P] Pi and [³H] inositol into polyphosphoinositide (PIP and PIP₂) between the Ge-132 activated MΦs and the resident peritoneal MΦs. The enhanced PC turnover of MΦs might be necessary for the expression of MTC in activated MΦs.

Key words organogermanium, macrophage activation, phospholipid turnover

氯喹导致大鼠肌组织载脂蛋白 E 大量表达*

顾拥军¹⁾

(上海医科大学神经生物学教研室, 医学神经生物学国家重点实验室, 上海 200032)

马加宝

(山东菏泽医学专科学校小儿科, 菏泽 274030)

小山文隆 井原康夫

(东京大学医学部脑研究施設脑病理部门, 东京 113)

摘要 载脂蛋白 E (ApoE) 与迟发的家族性及散发性阿尔茨海默 (Alzheimer) 病密切相关. 氯喹慢性中毒可诱发某些肌病理改变, 出现 β 淀粉样蛋白 (βAP) 与 tau 蛋白等的沉积, 与 Alzheimer 脑中见到的病理改变类似. 为分析这一改变的机制, 用逆转录结合多聚酶链反应技术 (RT-PCR) 对氯喹处理的大鼠肌肉中 ApoE 表达的改变进行了研究. 在 PCR 定量中采用了一种稳定表达的内源性甘油醛-3-磷酸脱氢酶 mRNA 作为内部参照. PCR 扩增在很宽的循环数范围内成线性, 且靶 mRNA 与参照 mRNA 的扩增效率相当. 氯喹处理后大鼠肌肉中 ApoE mRNA 的表达从第 6 周开始增加, 第 8 周后超过对照组的 20 多倍. 结果提示, ApoE 在氯喹慢性中毒所致的大鼠肌病理改变中发挥某些作用.

关键词 载脂蛋白 E, 氯喹, 阿尔茨海默 (Alzheimer) 病, mRNA 定量, RT-PCR

载脂蛋白 E (apolipoprotein E, ApoE) 是一种分子质量为 34 ku 的糖蛋白, 在多种组织中表达, 除了参与脂质运输功能外, 可能在多种细胞和神经、免疫等多个系统发挥作用^[1], 尤其是近年来发现其与 Alzheimer 病 (Alzheimer disease, AD) 的发生有密切关系, 引起了广泛的兴趣. ApoE 在人类有遗传多态性, 存在 3 种异型体, 即 ApoE2、ApoE3、ApoE4, 分别来源于等位基因 ε2、ε3、ε4, 其

中 ε4 等位基因与迟发性 (无论是家族性还是散发性) AD 密切相关, 被称为 AD 发病的危险因子^[2, 3], 因此 ApoE 分子在 AD 发生过程中发挥着某种作用.

氯喹为一种抗疟药. 长期使用导致肌纤维空泡样变性, 类似于一种慢性进行性萎缩性肌

* 日中医学会 Sasakawa 医学奖学金资助.

¹⁾ 通讯联系人.

收稿日期: 1996-02-12, 修回日期: 1996-10-27