

半胱氨酰白三烯受体调节脑内炎症病变的研究展望

魏尔清

(浙江大学医学院药理学系,浙江 杭州 310058)

[摘要] 脑内炎症是脑缺血、退行性脑变性疾病等病变的主要特点之一,小胶质细胞是主要的炎症细胞,小胶质细胞激活对于慢性神经功能损伤有重要的影响。半胱氨酰白三烯受体(CysLT₁和CysLT₂受体以及GPR17)参与这些过程的调节,并且,不同亚型之间可能存在相互调节作用。随着这方面研究的深入,将为开发新型治疗药物奠定基础。

[关键词] 炎症;半胱氨酰白三烯;受体,白三烯;脑缺血;退行性脑变性疾病;小胶质细胞
[中图分类号] Q 421 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1008-9292(2011)02-0117-06

脑内炎症是中枢神经系统内由应激、损伤或感染引发的复杂的细胞和分子反应,其作用是防御不良后果、清除死亡或损伤的神经元,促使中枢神经系统恢复到正常状态^[1]。其主要病变包括:炎症细胞聚集和激活、炎症因子产生和释放、血管-胶质细胞-神经元形态及功能改变,严重的炎症可造成脑实质损害。目前,脑缺血后继发性炎症以及退行性脑变性疾病(如阿尔茨海默病、帕金森病、多发性硬化症等)时的脑内炎症,受到较大关注。脑内炎症病变中,炎症细胞主要有脑内的小胶质细胞以及来自血液的白细胞(中性粒细胞及单核/巨噬细胞)。炎症细胞聚集在病变部位,吞噬、清除损伤细胞碎片;同时,也释放细胞因子等活性物质,这些物质具有损伤或保护神经元的双重作用。

炎症的发生过程中,细胞因子等大分子以及小分子炎症介质参与调节。花生四烯酸经5-脂氧酶(5-lipoxygenase)代谢产生的半胱氨酰白三烯(cysteinyl leukotrienes, CysLTs, 包括LTC₄、LTD₄和LTE₄)是一类重要的炎症介质,通过激活其受体产生多种效应^[2-3]。半胱氨酰白三烯受体有CysLT₁和CysLT₂受体两种经典的亚型,近来报道GPR17可能是另一种亚型^[2-4]。CysLT₁和CysLT₂受体的分布及效应范围很广,在外周组织介导平滑肌收缩、血管效应、免疫/炎症调节、组织修复等功能,在脑内参

与脑缺血、脑外伤等病变调节^[3]。但是,CysLT受体如何介导脑内炎症?对此,还有许多问题需要研究。

1 小胶质细胞激活

小胶质细胞是脑内主要的炎症效应细胞。正常情况下,小胶质细胞呈分枝状(ramified microglia),通过细长的突起感受周围微环境变化。在微环境轻度变化(如神经元、星形胶质细胞释放损伤物质,或微血管渗出可溶性物质)时,小胶质细胞活性增强,通过释放细胞因子、生长因子等,维持神经元行使正常功能^[5]。在受到严重损伤(如脑内感染、缺血等)时,脑内小胶质细胞激活,并有典型的时间过程:①2~3 d发生激活(activation),表现为增殖和迁移,形态变为阿米巴样(amoeboid)、丛状分枝(bushy)或杆状(rod),并出现免疫标记物MHC 1、CD4、CD45、ICAM-1、VLA-4、LFA-1、CD34;②5~7 d后维持反应状态(reactive microglia),发

收稿日期:2011-01-06 修回日期:2011-01-12

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81072618, 30700150, 30873053);浙江省自然科学基金资助项目(Y2090069)。

作者简介:魏尔清(1952-),男,博士,教授,博导,从事神经药理学研究;E-mail:weieq2006@zju.edu.cn

生细胞分化,其免疫标记物中 CD34 消失,而出现 MHC II 抗原;③30 d 后数量和形态逐渐恢复到正常,激活时出现的免疫标记物消失^[2, 5]。严重损伤导致小胶质细胞激活后,可吞噬损伤细胞及其残片,或病原体;同时释放自由基(ROS、NO 等)以及 IL-1 β 、TNF- α 等多种细胞因子,进一步伤害神经元^[5-7]。在脑损伤较为严重时,血液中的巨噬细胞(macrophage)可渗出到损伤部位,与脑实质内小胶质细胞(resident microglia)发挥相同的吞噬等作用^[8]。

适度激活小胶质细胞可发挥神经元保护作用,但过度激活可产生神经元损伤作用,具有典型的双向调节作用。小胶质细胞激活不仅在脑缺血损伤,还在脑外伤、阿尔茨海默病(AD)、帕金森病(PD)等脑疾病中均起重要的调节作用^[5-8]。因此,研究小胶质细胞激活的调节具有广泛的重要意义。调节因素中,CysLTs 通过激活 CysLT 受体是其中之一,其依据是小胶质细胞表达 CysLT₁ 和 CysLT₂ 受体,在 A23187 刺激后可释放 CysLTs^[9],并且,脑缺血后炎症过程中脑内释放内源性激动剂 CysLTs 增加^[3]。

在脑缺血后 CysLT 受体调节小胶质细胞激活方面,已经发现以下现象。大鼠局灶性脑缺血后 3 d,脑内中性粒细胞和小胶质细胞增加,CysLT₁ 受体拮抗剂 pranlukast 可抑制中性粒细胞的浸润,但对小胶质细胞增加无抑制作用^[10],表明 CysLT₁ 受体可能不参与急性期小胶质细胞的早期激活。大鼠局灶性脑缺血后 24 h,CysLT₁ 受体不表达在小胶质细胞,主要表达在缺血中心区的神经元;但在缺血 14 d 后,缺血中心区增殖的小胶质细胞表达 CysLT₁ 受体^[11],提示 CysLT₁ 受体可能与脑缺血后期维持小胶质细胞增殖及反应性有关。

大鼠局灶性脑缺血后第 3 天起,缺血周边区 CysLT₂ 受体表达增加^[12],与第 3 天起周边区小胶质细胞数量增加的结果吻合(待发表资料);而缺血中心区第 5 天后小胶质细胞才增加,时间上滞后于周边区(待发表资料),因此,小胶质细胞激活可能起始于周边区。缺血中心区 6~24 h 的 CysLT₂ 受体 mRNA 表达增加,但未发现此时有小胶质细胞增殖,这种增加可能与神经元损伤有关^[12]。此外,大鼠局灶性脑缺

血后 3~24 h 脑内 CysLTs 含量增加,峰值在 3 h;7 d 亦有一个高峰,但只有 3 h 含量的一半左右^[3]。由于在大鼠原代星形胶质细胞证明,高浓度激动剂 LTD₄ (100~1000 nmol/L)可激活 CysLT₂ 受体,而低浓度 LTD₄ (1~10 nmol/L)激活 CysLT₁ 受体^[13],因此,脑缺血急性期很可能激活周边区的 CysLT₂ 受体,并介导小胶质细胞激活。这方面的研究有待进一步开展。

除了脑缺血,在 PD 等退行性脑变性疾病,慢性炎症是主要病理变化之一,其中,小胶质细胞激活起重要调节作用^[14-15]。这类疾病中调节因素众多,CysLT 受体亚型对小胶质细胞激活的调节亦可能是其中之一。在小鼠小胶质细胞株 BV2 细胞,以 PD 诱发电剂鱼藤酮处理后,CysLT₁ 受体表达增加^[16],提示其可能是一种 PD 时炎症的调节因素;并且,在 PC12 细胞,鱼藤酮可激活 CysLTs 的合成酶 5-脂氧酶^[17],提示 CysLT 受体内源性激动剂可能在 PD 病变时增加,对小胶质细胞发挥调节作用。

2 对于慢性神经损伤的影响

脑缺血以及退行性脑变性疾病等伴有脑内炎症的疾病,主要后果是导致慢性神经功能损伤。在脑缺血后,急性期主要表现为能量代谢障碍、离子平衡失调、氧化应激、兴奋性毒性损伤,在此过程中神经元明显损伤。其后,激活的炎症反应可引起两方面变化,一方面在严重炎症条件下通过炎症细胞释放的细胞因子、趋化因子、氧自由基等活性物质,造成神经元继发性损伤,又称为“旁观者(bystander)”损伤效应;另一方面,适度的炎症环境中,又有利于神经元存活^[18]。炎症还对脑缺血后期的脑重构(remodeling)有重要影响,脑重构包括胶质疤痕形成、血管再生、神经元及其突起的再生。在炎症环境中释放的细胞因子、生长因子等,可诱导星形胶质细胞增殖,形成胶质疤痕,初期可限制损伤扩散,但后期则阻碍周围神经突起向损伤区的生长;并可促进血管新生形成新的局部循环,促进神经干细胞迁移到损伤部位并分化为神经元^[19-20]。因此,炎症还决定脑缺血慢性期神经功能恢复状况。

CysLT₁ 受体可促进星形胶质细胞增殖,调

节脑缺血慢性期胶质疤痕形成^[11]; CysLT₁受体拮抗剂可抑制胶质疤痕形成而促进神经功能恢复^[11, 21]。CysLT₂受体在脑缺血后期也参与胶质疤痕的调节^[12], 但还需进一步证实。此外, 米诺环素可抑制5-脂氧酶减少CysLTs产生, 抑制脑缺血后炎症, 还能减轻脑缺血慢性损伤、加快神经功能恢复^[22], 间接说明CysLT受体在此过程中的作用。但是, 对于脑缺血慢性期血管和神经元再生过程, CysLT受体起什么作用, 还有待阐明。

AD、PD等退行性脑变性疾病的病理变化中, 炎症是一种典型的病变^[14, 19-20]。该类疾病伴随的炎症, 其诱因极为复杂, 尚不清楚炎症究竟有利还是有弊。小胶质细胞激活及其相关炎症改变, 与PD发病过程中神经损伤密切相关^[14, 20], 故抑制小胶质细胞激活的药物可望减缓PD病变的进展。如上所述, CysLT受体有可能通过调节小胶质细胞激活, 进而影响PD病变过程。

最近发现, GPR17可抑制少突胶质细胞发育及神经髓鞘形成, 上调GPR17能抑制神经髓鞘形成, 而GPR17基因敲除则加快神经髓鞘形成^[23]。由于少突胶质细胞构成的神经髓鞘, 对于维护正常神经功能上极为重要, 在慢性神经损伤过程中往往伴有不同程度的神经髓鞘损伤(即白质损伤)。GPR17的这一调节作用可能成为治疗靶点之一, 其他CysLT受体有无类似作用, 均是今后探讨的问题。

3 CysLT受体亚型之间的相互作用

同一类型受体亚型之间, 往往存在相互调节作用, 这对理解其复杂的效应以及研究激动剂/拮抗剂作用非常重要。CysLT₁和CysLT₂受体通常共表达在同一组织或细胞, 但可介导不同效应。例如, CysLT₂受体介导博来霉素诱导的小鼠肺纤维化及炎症^[24], 而CysLT₁受体则减轻这些反应^[25]; CysLT₂受体介导PC12细胞缺血性损伤, 而CysLT₁受体有轻度的保护作用^[26]; CysLT₂受体介导星形胶质细胞缺血性损伤, 而CysLT₁受体则促进其增殖^[13]。因此, 在小胶质细胞及其相关的炎症变化中, 很可能也有相似的差异。

两种受体亚型还有相互调节作用, 例如, CysLT₁受体促进肥大细胞增殖效应, 而CysLT₂受体起负性调节作用, 两者存在二聚体形式, 抑制CysLT₂受体表达后, 可促进CysLT₁受体表达及其增殖效应^[27]。在小胶质细胞, Toll-like受体TLR7和TLR9也存在类似相互调节作用, TLR7受体激活可抑制TLR9受体介导的小胶质细胞和星形胶质细胞对细胞因子的反应^[28], 进一步提示可能在小胶质细胞存在受体亚型间的相互调节。

小胶质细胞与其他细胞之间, 还存在同类信号分子通过不同亚型受体诱导双向调节的作用, 例如, 嘌呤类核苷酸(ATP/ADP及UTP/UDP)通过代谢型核苷酸P2Y受体双向调节小胶质细胞激活。当相邻细胞(神经元、星形胶质细胞等)损伤后, 释放或漏出ATP, 激活小胶质细胞P2Y₁₂受体介导小胶质细胞突起的运动, 诱导其移位到损伤细胞周围(趋化作用); 同时, 损伤神经元漏出的UDP/UTP激活小胶质细胞的P2Y₆受体, 促进其吞噬功能并释放前炎症分子。因此, ATP/ADP被称为识别(“find-me”)信号, 而UTP/UDP称为吞噬(“eat-me”)信号。随着病理性损伤逐渐增强, P2Y₁₂受体下调, P2Y₆受体上调^[29]。这对研究CysLT受体调节小胶质细胞激活的作用, 具有启示意义。

GPR17除了自身产生效应外, 还能调节CysLT₁受体表达及效应。在同时能转染GPR17和CysLT₁受体的细胞, CysLT₁受体效应明显减弱; 而抑制GPR17的表达, 则增强CysLT₁受体效应, 说明GPR17是CysLT₁受体的负性调控因子^[30]。这一现象在动物实验中得到证明, 在GPR17基因敲除小鼠, CysLT₁受体加重肺-支气管的过敏性炎症的效应被增强^[31]。我们已初步证实, GPR17与CysLT₁、CysLT₂受体均参与调节脑缺血后小胶质细胞激活(待发表资料), GPR17是否对后两者有类似的相互调节作用, 是一个非常有意义的问题。

4 展望

CysLTs是体内一类重要的炎症介质, 对外周组织炎症的调节作用已经较为清楚, 但是, 在脑内炎症的研究还刚刚起步。研究CysLT受体

参与调节脑内炎症的作用,将有以下两个方面的重要意义。

首先,将促进脑缺血以及退行性脑变性疾病等发病机制的了解,尤其对于小胶质细胞激活与神经功能慢性损伤机制方面,将会有更加完整的认识。研究 CysLT 受体亚型之间的相互调节作用、神经元与胶质细胞之间相互调控,将有助于理解脑疾病调控机制的复杂性。

其次,在阐明 CysLT 受体对脑内炎症调节机制的同时,可为开发用于治疗脑疾病的新型抗炎药物提供基础。本实验室已经证实 CysLT₁ 受体拮抗剂对动物脑缺血损伤的保护作用^[3],但其对神经元缺血损伤的作用尚未证实^[32],对小胶质细胞激活的作用尚待证实。此外,随着 CysLT₂ 受体调节作用的了解,评价其拮抗剂的治疗作用势在必行,但是,目前还缺少商品化的该类拮抗剂,需要筛选。我们已经对此作了尝试,并发现一些线索^[33-34];而 GPR17 的拮抗剂尚属空白,需要从头开始。

为开展深入研究,我们已经制备了 CysLT₁^[16]、CysLT₂ 受体^[35] 和 GPR17^[36] 的多克隆抗体,构建了 CysLT₂ 受体^[34] 和 GPR17^[37] 转染的细胞株,相信在今后的研究中,对以上问题将有更深入、全面的认识,并为新药研究奠定更坚实的基础。

References:

[1] WHITNEY N P, EIDEM T M, PENG H, et al. Inflammation mediates varying effects in neurogenesis: relevance to the pathogenesis of brain injury and neurodegenerative disorders [J]. **J Neurochem**, 2009, 108(6):1343-159.

[2] SINGH R K, GUPTA S, DASTIDAR S, et al. Cysteinyl leukotrienes and their receptors: molecular and functional characteristics [J]. **Pharmacology**, 2010, 85(6):336-349.

[3] ZHANG Li-hui, ZHAO Jian-bo, WANG Yan-fang, et al (张丽慧,赵建波,王艳芳,等). Advance in the relation between cysteinyl leukotriene receptors and brain injury [J]. **Journal of Zhejiang University: Medical Science** (浙江大学学报:医学版), 2008, 37(3): 315-320. (in Chinese)

[4] CIANA P, FUMAGALLI M, TRINCAVELLI M L,

et al. The orphan receptor GPR17 identified as a new dual uracil nucleotides/cysteinylleukotrienes receptor [J]. **EMBO J**, 2006, 25:4615-4627.

[5] GRAEBER M B, STREIT W J. Microglia: biology and pathology [J]. **Acta Neuropathol**, 2010, 119(1):89-105.

[6] HANISCH U K, KETTENMANN H. Microglia: active sensor and versatile effector cells in the normal and pathologic brain [J]. **Nat Neurosci**, 2007, 10(11):1387-1394.

[7] NAPOLI I, NEUMANN H. Microglial clearance function in health and disease [J]. **Neuroscience**, 2009, 158(3):1030-1038.

[8] WIRENFELDT M, DISSING-OLESEN L, ANNE BABCOCK A, et al. Population control of resident and immigrant microglia by mitosis and apoptosis [J]. **Am J Pathol**, 2007, 171(2):617-631.

[9] BALLERINI P, DI IORIO P, CICCARELLI R, et al. P2Y₁ and cysteinyl leukotriene receptors mediate purine and cysteinyl leukotriene co-release in primary cultures of rat microglia [J]. **Int J Immunopathol Pharmacol**, 2005, 18(2):255-268.

[10] CHU L S, WEI E Q, YU G L, et al. Pranlukast, a cysteinyl leukotriene receptor-1 antagonist, reduces neutrophil but not macrophage/microglial accumulation in the brain after focal cerebral ischemia in mice [J]. **Acta Pharmacol Sin**, 2006, 27(3):282-288.

[11] FANG S H, WEI E Q, ZHOU Y, et al. Increased expression of cysteinyl leukotriene receptor-1 in the brain mediates neuronal damage and astrogliosis after focal cerebral ischemia in rats [J]. **Neuroscience**, 2006, 140(3):969-979.

[12] FANG S H, ZHOU Y, CHU L S, et al. Spatio-temporal expression of cysteinyl leukotriene receptor-2 mRNA in rat brain after focal cerebral ischemia [J]. **Neurosci Lett**, 2007, 412(1):78-83.

[13] HUANG X J, ZHANG W P, LI C T, et al. Activation of CysLT receptors induces astrocyte proliferation and death after oxygen-glucose deprivation [J]. **Glia**, 2008, 56(1):27-37.

[14] AMOR S, PUENTES F, BAKER D, et al. Inflammation in neurodegenerative diseases [J]. **Immunology**, 2010, 129(2):154-169.

- [15] SAIJO K, WINNER B, CARSON C T, et al. A Nurr1/CoREST pathway in microglia and astrocytes protects dopaminergic neurons from inflammation-induced death [J]. **Cell**, 2009, 137(1):47-59.
- [16] LUO Jiang-yun, ZHANG Zhuang, YU Shu-ying, et al (骆江云, 张 壮, 余舒莹, 等). Rotenone-induced changes of cysteinyl leukotriene receptor 1 expression in BV2 microglial cells [J]. **Journal of Zhejiang University: Medical Science (浙江大学学报:医学版)**, 2011, 40(2):131-138. (in Chinese)
- [17] ZHANG Xiao-yan, ZHANG Li-hui, LI Cheng-tan, et al (张晓燕, 张丽慧, 李成檀, 等). 5-lipoxygenase is involved in rotenone-induced injury in PC12 cells [J]. **Journal of Zhejiang University: Medical Science (浙江大学学报:医学版)**, 2011, 40(2):150-155. (in Chinese)
- [18] LAKHAN S E, KIRCHGESSNER A, Hofer M. Inflammatory mechanisms in ischemic stroke; therapeutic approaches [J]. **J Transl Med**, 2009, 7:97.
- [19] WHITNEY N P, EIDEM T M, PENG H, et al. Inflammation mediates varying effects in neurogenesis: relevance to the pathogenesis of brain injury and neurodegenerative disorders [J]. **J Neurochem**, 2009, 108(6):1343-1359.
- [20] LONG-SMITH C M, SULLIVAN A M, NOLAN Y M. The influence of microglia on the pathogenesis of Parkinson's disease [J]. **Prog Neurobiol**, 2009, 89(3):277-287.
- [21] YU G L, WEI E Q, WANG M L, et al. Pranlukast, a cysteinyl leukotriene receptor-1 antagonist, protects against chronic ischemic brain injury and inhibits the glial scar formation in mice [J]. **Brain Res**, 2005, 1053 (1-2) 116 - 125.
- [22] CHU L S, FANG S H, ZHOU Y, et al. Minocycline inhibits 5-lipoxygenase expression and accelerates functional recovery in chronic phase of focal cerebral ischemia in rats [J]. **Life Sci**, 2010, 86(5-6):170-177.
- [23] CHEN Y, WU H, WANG S, et al. The oligodendrocyte-specific G protein-coupled receptor GPR17 is a cell-intrinsic timer of myelination [J]. **Nat Neurosci**, 2009, 12(11):1398-1406.
- [24] BELLER T C, MAEKAWA A, FRIEND D S, et al. Targeted gene disruption reveals the role of the cysteinyl leukotriene 2 receptor in increased vascular permeability and in bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice [J]. **J Biol Chem**, 2004, 279(44):46129-46134.
- [25] BELLER T C, FRIEND D S, MAEKAWA A, et al. Cysteinyl leukotriene 1 receptor controls the severity of chronic pulmonary inflammation and fibrosis [J]. **Proc Natl Acad Sci U S A**, 2004, 101(9):3047-3052.
- [26] SHENG W W, LI C T, ZHANG W P, et al. Distinct roles of CysLT1 and CysLT2 receptors in oxygen glucose deprivation-induced PC12 cell death [J]. **Biochem Biophys Res Commun**, 2006, 346(1):19-25.
- [27] JIANG Y, BORRELLI L A, KANAOKA Y, et al. CysLT2 receptors interact with CysLT1 receptors and down-modulate cysteinyl leukotriene-dependent mitogenic responses of mast cells [J]. **Blood**, 2007, 110(9):3263-3270.
- [28] BUTCHI N B, DU M, PETERSON K E. Interactions between TLR7 and TLR9 agonists and receptors regulate innate immune responses by astrocytes and microglia [J]. **Glia**, 2010, 58(6):650-664.
- [29] KOIZUMI S, SHIGEMOTO-MOGAMI Y, NASUTADA K, et al. UDP acting at P2Y6 receptors is a mediator of microglial phagocytosis [J]. **Nature**, 2007, 446(26):1091-1095.
- [30] MAEKAWA A, BALESTRIERI B, AUSTEN K F, et al. GPR17 is a negative regulator of the cysteinyl leukotriene 1 receptor response to leukotriene D4 [J]. **Proc Natl Acad Sci U S A**, 2009, 106(28):11685-1690.
- [31] MAEKAWA A, XING W, AUSTEN K F, et al. GPR17 regulates immune pulmonary inflammation induced by house dust mites [J]. **J Immunol**, 2010, 185(3):1846-1854.
- [32] HU Xin, GE Qiu-fu, WEI Er-qing (胡 欣, 葛求富, 魏尔清). Effects of the agonist and antagonists of cysteinyl receptors on rat primary neurons [J]. **Journal of Zhejiang University: Medical Science (浙江大学学报:医学版)**, 2007, 36(2):117-122. (in Chinese)
- [33] CAI Bei-lei, HUANG Xue-qing, DONG Xiao-wu, et al (蔡蓓蕾, 黄雪琴, 董晓武, 等). Method for

screening cysteinyl leukotriene receptor 2 antagonists and preliminary screening of compounds [J]. **Journal of Zhejiang University: Medical Science** (浙江大学学报: 医学版), 2009, 38(6): 598-604. (in Chinese)

[34] LIN Ka-na, WANG Xin-xin, HUANG Xue-qin, et al (林卡娜, 王欣欣, 黄雪琴, 等). Construction of HEK293 cell lines stably transfected with hCysLT2 receptor and its application in preliminary screening of antagonists. **Journal of Zhejiang University: Medical Science** (浙江大学学报: 医学版), 2011, 40(2): 123-130. (in Chinese)

[35] ZHANG Li-ping, ZHAO Chun-zhen, SHI Wen-zhen, et al (陈丽萍, 赵春贞, 史文珍, 等). Preparation and identification of polyclonal antibody against cysteinyl leukotriene receptor 2 [J]. **Journal of Zhejiang University: Medical Science** (浙江大学学报: 医学版), 2009, 38(6): 591-597 (in Chinese)

[36] QI Lin-lin, LU Yun-bi, SHI Wen-zhen, et al (戚玲玲, 卢韵碧, 史文珍, 等). Preparation and identification of a polyclonal antibody against novel cysteinyl leukotriene receptor GPR17 [J]. **Journal of Zhejiang University: Medical Science** (浙江大学学报: 医学版), 2009, 38(4): 357-361. (in Chinese)

[37] LIN Ka-na, FANG San-hua, CAI Bei-lei, et al (林卡娜, 方三华, 蔡蓓蕾, 等). Construction of eukaryotic expression vector of rat GPR17 and identification of its function [J]. **Journal of Zhejiang University: Medical Science** (浙江大学学报: 医学版), 2009, 38(6): 584-590. (in Chinese)

[责任编辑 张荣连]

浙江大学生殖遗传实验室获教育部重点实验室立项建设

为推进高水平研究型大学发展,加快高等学校科技创新体系建设,进一步完善和优化教育部重点实验室的布局,结合当前科学发展方向以及国家重大需求,教育部近期决定:批准全国高校 26 个实验室为 2010 年度立项建设的教育部重点实验室。浙江大学生殖遗传实验室榜上有名。

浙江大学医学院附属妇产科医院院长黄荷凤教授任该实验室主任。生殖遗传教育部重点实验室以妇产科学和儿科学为主要依托学科,紧紧围绕“生殖遗传”主题,贯彻“生殖遗传问题防治重心前移、坚持预防为主、维护优生环境、安全有效干预、促进生殖健康”的发展思路和工作策略,重点从“环境和干预的生殖遗传效应”、“遗传病的早期预警与优生干预”、“胎源性疾病的早期预警与有效干预”、“生殖障碍相关疾病的生殖遗传问题及防治”等 4 个方面进行相关的研究和探索。在妇产科学领域已形成以人类发育、生殖医学和重大妇产科疾病防治为主攻方向的鲜明学科特色;在儿科学领域已形成了以新生儿学、儿童保健学、小儿心血管病学、小儿血液肿瘤学、小儿胃肠病学和感染性疾病、小儿内分泌学等为主攻方向的鲜明学科特色。有一支以中青年为主体、在国内占据重要学术地位、能承担国家重大科研任务的生殖遗传研究团队。生殖遗传与生殖健康紧密关联。生殖遗传异常可引发生育障碍和先天遗传/代谢性疾病等诸多生殖健康问题。浙江大学生殖遗传教育部重点实验室的成功立项,将有力地推进浙江大学及浙江省在生殖健康方面的研究。相关研究成果、技术突破、转化和推广,将有助于阐明环境、人类活动等对生殖遗传结局的影响,促使生殖遗传相关技术服务安全有效。生殖遗传相关问题防治重心前移,有效阻断生殖遗传问题的发生、发展及危害,支撑国家相关重大战略部署的实施,提高我国生殖遗传整体研究与临床服务水平。