

学校编码：10384

分类号_____密级_____

学号：30520090154187

UDC_____

廈門大學

博 士 学 位 论 文

肿瘤药物研发的新思路：旧药新用及新化合物的筛选
—吡喹酮的抗肿瘤新用途及纺锤体检验点抑制剂筛
选方法的建立

Drug Repurposing and Screening for New Compounds as
New Strategies for Cancer Drug Development: Antitumor
Activity of Praziquantel and Establishment of an Assay for
Screening Spindle Checkpoint Inhibitors

吴 振 华

指导教师姓名：刘 益 成 教 授

李 晓 彤 教 授

专 业 名 称：细 胞 生 物 学

论文提交日期：2012 年 10 月

论文答辩时间：2012 年 月

学位授予日期：2012 年 月

答辩委员会主席：_____

评 阅 人：_____

年 月

厦门大学博硕士论文摘要库

厦门大学学位论文原创性声明

本人呈交的学位论文是本人在导师指导下,独立完成的研究成果。本人在论文写作中参考其他个人或集体已经发表的研究成果,均在文中以适当方式明确标明,并符合法律规范和《厦门大学研究生学术活动规范(试行)》。

另外,该学位论文为()课题(组)的研究成果,获得()课题(组)经费或实验室的资助,在()实验室完成。(请在以上括号内填写课题或课题组负责人或实验室名称,未有此项声明内容的,可以不作特别声明。)

声明人(签名):

年 月 日

厦门大学学位论文著作权使用声明

本人同意厦门大学根据《中华人民共和国学位条例暂行实施办法》等规定保留和使用此学位论文，并向主管部门或其指定机构送交学位论文（包括纸质版和电子版），允许学位论文进入厦门大学图书馆及其数据库被查阅、借阅。本人同意厦门大学将学位论文加入全国博士、硕士学位论文共建单位数据库进行检索，将学位论文的标题和摘要汇编出版，采用影印、缩印或者其它方式合理复制学位论文。

本学位论文属于：

1. 经厦门大学保密委员会审查核定的保密学位论文，
于 年 月 日解密，解密后适用上述授权。

2. 不保密，适用上述授权。

（请在以上相应括号内打“√”或填上相应内容。保密学位论文应是已经厦门大学保密委员会审定过的学位论文，未经厦门大学保密委员会审定的学位论文均为公开学位论文。此声明栏不填写的，默认为公开学位论文，均适用上述授权。）

声明人（签名）：

年 月 日

摘要

研究旧有药物的抗肿瘤新用途是抗肿瘤药物研发的一个重要方向。很多获批上市药物被发现有抗肿瘤新用途，如沙利度胺，维生素 C，非固醇类抗炎症药物。已有的研究表明抗寄生虫药物青蒿素及其衍生物具有很好的抗肿瘤活性，表明一些抗寄生虫药物有可能具有应用于肿瘤治疗的前景。吡喹酮是另外一种高效广谱的抗寄生虫药，已在临床上用于治疗疟疾多年，且毒性低，使用方便，目前还未见吡喹酮可能有抗肿瘤作用的相关报道。为了探讨吡喹酮是否有抗肿瘤的潜力，我们就吡喹酮对体外培养的人肿瘤细胞的杀伤能力进行了研究。我们的研究发现，尽管吡喹酮单独使用时对肿瘤细胞没有明显的细胞毒性，但是当它和化疗药物紫杉醇联合使用时能显著提高紫杉醇对肿瘤细胞的杀伤能力，这种现象在乳腺癌、结肠癌、肺癌等多种肿瘤细胞以及对紫杉醇有抗药性的肿瘤细胞中都可观察到。我们的动物实验结果也表明，吡喹酮和紫杉醇的联合给药比紫杉醇单独给药能更明显地抑制小鼠体内肿瘤的生长。对吡喹酮和紫杉醇这两种药物相互作用的研究发现，吡喹酮和紫杉醇对肿瘤细胞生长具有协同抑制效应，而且这种协同抑制效应并不依赖于肿瘤抑癌基因 p53 的活性。因为在 p53 野生型、突变型及 p53 缺失的细胞中吡喹酮都能增强紫杉醇对肿瘤细胞生长的抑制作用，而且在 p53 野生型细胞中敲低 p53 并不影响吡喹酮和紫杉醇对肿瘤细胞的协同杀伤能力。此外，和药物单独作用相比，吡喹酮和紫杉醇的联合使用能显著促进细胞凋亡，而且吡喹酮和紫杉醇对凋亡的诱导依赖于 Caspase 信号级联。通过流式细胞术进行细胞周期分析发现，尽管紫杉醇单独作用可诱导细胞 G2/M 期阻滞，但吡喹酮和紫杉醇的联合作用可进一步促进细胞阻滞在 G2/M 期的数量。随后的实验证明，这种 G2/M 期周期阻滞发生在 M 期，即有丝分裂期。并且，吡喹酮和紫杉醇的联合作用促进了细胞内微管的聚合，并破坏了细胞纺锤体的形成。我们随后分析了吡喹酮和紫杉醇的联合使用诱导的有丝分裂阻滞和细胞凋亡的关系，结果表明，吡喹酮和紫杉醇协同诱导的细胞凋亡需要有丝分裂阻滞发生在前。为了探讨吡喹酮和紫杉醇协同作用的分子机制，我们检测了吡喹酮、紫杉醇单独使用及联合作用对与细胞生长和凋亡相关的多种蛋白表达的影响。结果发现，吡喹酮和紫杉醇的联合使用显著降低了细胞内抗凋亡蛋白 XIAP 的表达水平，同时抑制了 MEK/ERK 信号通路。进一步的研究发现，XIAP 和 ERK 信号通路在吡喹酮和紫

杉醇的协同作用中发挥了重要的作用。

综上所述，我们的研究揭示了吡喹酮有应用于肿瘤治疗的潜力，吡喹酮和紫杉醇的联合使用具有协同性的抗肿瘤效果。临床上紫杉醇抗药性的出现、毒副作用的发生等因素给紫杉醇在肿瘤治疗上的应用带来了很大的挑战，而吡喹酮和紫杉醇的联合用药对于克服上述问题可能提供了一种有效的策略，具有重要意义。此外，吡喹酮已在临床上使用多年，其安全性已得到了很好的评估，因此将吡喹酮和紫杉醇联合应用于肿瘤治疗可能具有很好的临床医学转化前景。

此外，本论文还从抗肿瘤药物研发的另一角度介绍了一种我们所建立的可用于高通量肿瘤药物筛选的方法，这种方法可用于筛选细胞有丝分裂纺锤体检验点的抑制剂。在真核细胞中，有丝分裂纺锤体检验点是确保细胞有丝分裂过程中姐妹染色单体正确分离的重要监控机制。当染色体没有与纺锤体微管正确连接时，纺锤体检验点将抑制姐妹染色单体的异常分离并阻止细胞由分裂中期进入后期。纺锤体检验点功能的缺陷可导致异倍体的产生，并可能进而引发肿瘤生长。正常细胞与肿瘤细胞在纺锤体检验点上的差异使其可被用于攻击肿瘤细胞，因此寻找纺锤体检验点抑制剂成为国际上抗肿瘤药物研发的热点之一。建立一种有效的高通量筛选方法可以加速寻找纺锤体检验点抑制剂，我们根据纺锤体检验点抑制剂可诱导有丝分裂阻滞的细胞退出有丝分裂这一特点，建立了一种筛选纺锤体检验点抑制剂的方法（相关论文已发表在 *ASSAY and Drug Development Technologies* 期刊上），并用已知的纺锤体检验点抑制剂验证了该筛选方法的可靠性和可行性。该筛选方法具有操作简单、灵敏度高、成本低、适合于高通量筛选等优点。

关键词：吡喹酮；紫杉醇；联合用药；肿瘤治疗；纺锤体检验点；药物筛选

Abstract

Exploiting new uses for old drugs has important implications for development of anti-cancer drugs. Some successful examples for this type of cancer drug development were previously reported such as thalidomide, vitamin C, NSAIDs (nonsteroidal anti-inflammatory drugs). It has been demonstrated that artemisinin, an antiparasitic agent, and its derivatives, had profound anti-tumor activity, providing the impetus to develop antiparasitic drugs for cancer prevention and treatment. Praziquantel (PZQ), another anti-schistosome agent, has been widely used for treatment of all forms of schistosomiasis with high efficacy and excellent tolerability. However, it is unclear whether PZQ also has anti-cancer effect. In this study, we showed that PZQ could greatly enhance paclitaxel (PTX)-induced cell growth inhibition in various tumor cell lines, including PTX-resistant cell lines, although PZQ treatment alone did not affect cell viability. A xenograft model in nude mice was established to examine the *in vivo* effects of the PZQ and PTX combination, and we found that this combination significantly inhibited tumor growth *in vivo* in comparison with either PZQ or PTX treatment alone. The CalcuSyn analysis indicated that PZQ interacted in a highly synergistic way with PTX to inhibit cell viability. In addition, the synergism between PZQ and PTX seemed to be independent of p53, as it was observed in tumor cells with different p53 status, and knockdown of p53 in cells expressing wild-type p53 did not affect cell sensitivity to the co-treatment of PZQ and PTX. Combined treatment with PZQ and PTX also resulted in a marked increase in apoptosis induction compared with either agent treatment alone. Further analysis showed that the sensitization of PTX-mediated cell apoptosis by PZQ depended on caspase activity. Cell cycle analysis showed that the co-treatment of PZQ and PTX dose-dependently increased the G2/M population compared with PTX treatment alone. We subsequently clarify the profile of G2/M-accumulated cells by analysis of mitotic index, and found that PZQ could enhance PTX-induced mitotic arrest in tumor cells. We then examined whether there was a correlation between mitotic arrest and apoptosis induced by this co-treatment. Our results demonstrated that increased apoptosis by the co-treatment of

PZQ and PTX likely resulted from increased mitotic arrest induced by this co-treatment. To evaluate the underlying mechanism of synergistic cytotoxicity by PZQ and PTX, we assessed the effects of the two agents, either alone or in combination, on various apoptosis and signaling regulatory proteins. Exposure of cells to both PZQ and PTX together could markedly down-regulate expression of XIAP and phospho-ERK1/2. We found further that down-regulation of XIAP and phospho-ERK1/2 was required for the synergistic interaction between PZQ and PTX.

Taken together, we showed the anti-cancer potential of PZQ, which exerted synergistic cytotoxicity while combined with PTX. Considering enormous challenges for PTX therapy because of the emergence of clinical resistance and severe side effects, the co-treatment of PZQ and PTX may provide a useful strategy for these challenges and has important implications for PTX-based therapy. Moreover, because PZQ is a clinically used drug, our findings may be readily translated to clinical practice.

From another perspective of novel anti-cancer drug development, this thesis also describes an assay for screening spindle checkpoint inhibitors. In eukaryotes, the spindle checkpoint acts as a surveillance mechanism that ensures faithful chromosome segregation. The spindle checkpoint prevents premature separation of sister chromatids and the onset of anaphase until every chromosome is properly attached to the mitotic spindle. Tumorigenesis might result from generation of aneuploidy by dysfunction of the spindle checkpoint. Difference of the checkpoint system in normal cells versus tumor cells might provide a new opportunity in cancer drug development, therefore effort to identify the spindle checkpoint inhibitors has been fostered. Based on the fact that spindle checkpoint inhibitors are able to induce cells to exit from mitotic arrest caused by microtubule drug treatment, we developed a cell-based assay to screen compounds of the spindle checkpoint inhibitors (The paper was published in *ASSAY and Drug Development Technologies*, 2012). This assay was validated with a known spindle checkpoint inhibitor, and was easy to adapt to a large-scale screening with the advantage of high sensitivity and low cost.

Key words: Praziquantel, Paclitaxel, Combination therapy, Cancer drug, the spindle checkpoint, Drug screening

厦门大学博硕士学位论文摘要库

目录

中文摘要	I
英文摘要	III
第一部分 紫杉醇和吡喹酮的协同抗肿瘤作用及其机制分析.....	1
1.1 前言	1
1.1.1 开发旧药物的抗肿瘤新用途.....	1
1.1.2 吡喹酮简介.....	3
1.1.3 紫杉醇的发现历史及其与微管的相互作用.....	4
1.1.4 紫杉醇与细胞周期阻滞.....	7
1.1.5 紫杉醇诱导细胞死亡的分子机制.....	8
1.1.6 紫杉醇在临床治疗中面临的挑战及其未来的发展方向.....	14
1.1.7 本文研究的目标、内容和意义.....	25
1.2 材料与方法	27
1.2.1 实验材料.....	27
1.2.2 实验仪器.....	31
1.2.3 实验方法.....	32
1.3 结果与分析	44
1.3.1 吡喹酮的抗肿瘤作用分析.....	44
1.3.2 吡喹酮和紫杉醇协同抑制肿瘤细胞生长.....	45
1.3.3 吡喹酮可增强紫杉醇诱导的细胞凋亡.....	51
1.3.4 吡喹酮和紫杉醇联合作用诱导细胞周期阻滞.....	55
1.3.5 吡喹酮和紫杉醇对细胞微管及纺锤体形成的影响.....	62
1.3.6 吡喹酮和紫杉醇对细胞的协同杀伤与药物加入顺序的关系.....	65
1.3.7 吡喹酮和紫杉醇的相互作用与 P53 的关系	67
1.3.8 吡喹酮和紫杉醇对与细胞凋亡及生长相关调节蛋白的影响.....	70
1.3.9 吡喹酮和紫杉醇相互作用分子机理的探讨.....	74
1.3.10 吡喹酮和紫杉醇联合作用抑制裸鼠肿瘤的生长.....	80
1.4 讨论	83
1.5 结论与展望	88
第二部分 纺锤体检验点抑制剂筛选方法的建立	91
2.1 前言	91
2.1.1 纺锤体检验点的组成及其功能.....	91
2.1.2 纺锤体检验点与肿瘤.....	92
2.1.3 本文研究的目标、内容和意义.....	95
2.2 材料与方法	97
2.2.1 实验材料.....	97
2.2.2 实验方法.....	97
2.3 结果与分析	98
2.3.1 纺锤体检验点抑制剂筛选方法的建立.....	98

2.3.2 12W 可诱导有丝分裂阻滞细胞退出有丝分裂.....	99
2.3.3 用 12W 验证纺锤体检验点抑制剂筛选系统.....	102
2.3.4 纺锤体检验点抑制剂筛选方法的优化.....	105
2.4 结论与讨论	111
参考文献	114
致谢.....	123
附录.....	124
在学期间发表论文	127

厦门大学博硕士学位论文摘要库

Table of Contents

Abstract in Chinese	I
Abstract in English	III
Chapter 1 Synergistic anti-tumor activity of praziquantel in combination with paclitaxel and mechanism of action	1
1.1 Introduction	1
1.1.1 New uses for old drugs	1
1.1.2 Introduction of praziquantel.....	3
1.1.3 The history of paclitaxel and binding of paclitaxel to microtubule	4
1.1.4 The relationship between paclitaxel and cell cycle arrest.....	7
1.1.5 The mechanism of paclitaxel-induced cell death.....	8
1.1.6 Disadvantages of paclitaxel therapy and solution to these problems ...	14
1.1.7 The goal of this project	25
1.2 Materials and Methods	27
1.2.1 Materials	27
1.2.2 Equipments	31
1.2.3 Methods.....	32
1.3 Results	44
1.3.1 The anti-tumor activity of praziquantel	44
1.3.2 Praziquantel could inhibit the growth of tumor cells with paclitaxel in a synergistic way.....	45
1.3.3 Praziquantel could enhance paclitaxel-induced apoptosis.....	51
1.3.4 The effect of praziquantel and paclitaxel on cell cycle.....	55
1.3.5 The effect of praziquantel and paclitaxel on the microtubules and the spindle.....	62
1.3.6 Sequence-dependent enhancement of paclitaxel-induced cytotoxicity by praziquantel.....	65
1.3.7 p53 and cytotoxicity induced by combination of praziquantel and paclitaxel.....	67
1.3.8 The regulation of the expression of apoptosis-regulatory proteins by praziquantel and paclitaxel	70
1.3.9 The mechanism of interactions between praziquantel and paclitaxel... ..	74
1.3.10 Combination of praziquantel and paclitaxel inhibited tumor growth <i>in vivo</i>	80
1.4 Discussion	83
1.5 Conclusion and Future work	88
Chapter 2 Establishment of an assay for screening the spindle checkpoint inhibitors	91

2.1 Introduction.....	91
2.1.1 The components and function of the spindle checkpoint.....	91
2.1.2 The relationship between the spindle checkpoint and tumor.....	92
2.1.3 The goal of this project	95
2.2 Materials and Methods.....	97
2.2.1 Materials	97
2.2.2 Methods.....	97
2.3 Results	98
2.3.1 A high throughput assay for screening inhibitors of the spindle checkpoint.....	98
2.3.2 12W can induce mitotic exit	99
2.3.3 Evaluation of the assay for screening inhibitors of the spindle checkpoint.....	102
2.3.4 Optimization of the assay to screen the spindle checkpoint inhibitors	105
2.4 Conclusion and Discussion.....	111
References	114
Acknowledge.....	123
Appendices.....	124
Publications	127

第一部分 吡喹酮和紫杉醇的协同抗肿瘤作用及其

机制分析

1.1 前言

1.1.1 开发旧药物的抗肿瘤新用途

传统的技术路线研发抗肿瘤药物，不仅周期长，而且耗费相当巨大。一个药物的成功上市，大约要经过 15 年左右的时间，且需耗费 8 亿美元的研发费用^[1]。因此，深入研究已批准上市药物的新用途，即“旧药新用”，已受到生物医药产业的广泛重视。批准上市的药物已经历了多期临床试验，其毒副作用经过严格的评估，安全性有保障，所以旧药新用将有助于降低研发风险，缩减研发成本，加速新药开发，并减少环境污染和能量消耗。“旧药新用”的研发模式在国际抗肿瘤药物开发上已有不少成功先例，临床前研究也表明很多其它用途的药物具有抗肿瘤的应用前景，以下列举一些已获批上市药物被发现有抗肿瘤新用途的例子。

1.1.1.1 沙利度胺 (thalidomide)

1957 年上市的沙利度胺起初作为镇静剂用于治疗失眠和恶心，但因其有严重的致畸作用而被禁用。后来沙利度胺被发现有抗炎和免疫调节等方面的活性，于 1998 年被美国 FDA 批准用于治疗麻风并发症麻风结节性红斑。近些年来研究人员发现沙利度胺有抑制血管生成的作用，使其成为了抗肿瘤的候选药物，且沙利度胺可直接作用于骨髓基质细胞或骨髓瘤细胞，从而抑制骨髓瘤细胞增殖和黏附，目前沙利度胺已成功运用于治疗多发性骨髓瘤^[2]。此外，在对一些实体瘤如肾细胞癌和前列腺癌等进行的临床试验中，沙利度胺也显示了较强的抗肿瘤活性。

1.1.1.2 维生素 C

维生素 C 在抗肿瘤治疗上的应用也获得了越来越多的关注。早期的研究发现维生素 C 可显著改善肿瘤患者的生存期^[3]，除了这个发现之外，越来越多的研究认为静脉注射维生素 C 可通过在肿瘤部位产生自由氧而发挥抗肿瘤效果^[4]。在神经母细胞瘤、膀胱癌、胰腺癌、间皮瘤、肝癌等细胞系中进行的体外研究表明维生素 C 有细胞毒效应^[5]，而且维生素 C 可提高 epirubicin、5-Fu 等多种化疗药物的抗肿瘤效果^[6]。体内试验也表明维生素 C 具有很好的抗肿瘤活性。如 Levine

研究小组的报道发现，维生素 C 可在人神经胶质瘤、神经母细胞瘤等多种肿瘤异种移植小鼠模型中抑制肿瘤的生长^[7]。然而，维生素 C 的抗肿瘤作用是通过其本身的细胞毒作用还是通过其它机制，如抑制血管生成等，目前还有待进一步研究。

1.1.1.3 非固醇类抗炎症药物

阿司匹林是一种历史悠久的用于解热、镇痛和抗炎症的药物。最近的研究表明，长期服用阿司匹林可降低结肠癌患病的风险，因为这种药物可防止消化道内形成导致结肠癌的息肉^[8,9]。这项研究始于 1999 年，共有 800 多名参与者参与，这些参与者多是一种名为林奇综合征的疾病患者，这是一种遗传疾病，患者由于基因问题而有较高的患肠癌的风险。参与者被随机分为两组，其中一组每天服用 600 毫克阿司匹林，服药时间至少持续两年，另一组则作为对照只服用安慰剂。2010 年进行的跟踪调查显示，服用阿司匹林组人患肠癌的比例大大低于对照组，只有后者的约一半，那些长期服用阿司匹林的人患癌风险更是可以降低 60% 以上，该研究揭示了长期服用阿司匹林具有防结肠癌的效果。阿司匹林除了可以预防结肠癌外，Bastiaannet 等^[10]发现结肠癌患者定期服用阿司匹林一段时间后可延长生存的时间。

除了阿司匹林外，另外一种抗炎症药物舒林酸（Sulindac sulfide）因其可强有力地诱导肿瘤细胞凋亡并抑制肿瘤细胞生长也获得了广泛的关注。最近的研究揭示了舒林酸抗肿瘤的机制，即舒林酸可以和一种核受体 $RXR\alpha$ 结合，进而抑制其下游 AKT 信号通路，从而促进肿瘤细胞凋亡^[11]。根据这一机制，研究人员对舒林酸结构进行了改造，获得了一种与 $RXR\alpha$ 结合更特异的舒林酸衍生物，动物实验表明与舒林酸相比，其衍生物具更强的抗肿瘤能力^[11]，这些研究为旧药的利用和改造提供了方向并有重要的指导意义。

1.1.1.4 青蒿素及其衍生物

青蒿素是一种临床上广泛应用于抗寄生虫的药物，研究发现，青蒿素除具有抗寄生虫的功效外，也有别的用途。大量研究表明，青蒿素及其衍生物对多种肿瘤细胞如腹水瘤、肝癌、结肠癌、卡波氏肉瘤等肿瘤细胞表现出较强的抗肿瘤活性^[12-14]，一些因 MDR 基因过表达而对传统化疗药物有抗性的肿瘤细胞也对青蒿素及其衍生物具很高的敏感性，而且，在小鼠肿瘤模型中发现青蒿素能显著抑制

肿瘤的生长^[13,14]，以上表明青蒿素及其衍生物具有很好的体内体外抗肿瘤效果。对其机制的研究发现，青蒿素对肿瘤细胞的杀伤作用与 p53 的状态并没有显著的关系^[15]，说明青蒿素的抗肿瘤作用不依赖于 p53 基因。在结肠癌细胞系中发现在对青蒿素敏感的细胞中青蒿素能下调 β -catenin 的表达，并诱导 E-cadherin 的表达，而且青蒿素能调节 β -catenin 和 E-cadherin 的亚细胞定位，但在对青蒿素有抗性的结肠癌细胞中则不能诱导这些现象的发生^[16]，表明青蒿素可能是通过抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路来发挥抗肿瘤作用的。以上说明青蒿素及其衍生物具有良好的抗肿瘤应用前景。

1.1.2 吡喹酮简介

吡喹酮是一种高效广谱抗寄生虫药，已在临床上用于治疗寄生虫多年，对寄生于人体和动物的多种寄生虫，特别是对血吸虫、华支睾吸虫、并殖吸虫、姜片虫和多种绦虫的成虫及幼虫等都有显著的杀虫作用，且毒性低，使用方便^[17-19]。吡喹酮化学结构式如图 1-1-1 所示。对其药理机制的研究发现吡喹酮能影响虫体肌细胞内钙离子通透性，使钙离子内流增加，从而抑制肌浆网钙泵的再摄取，并使虫体肌细胞内钙离子含量大增，最终使得虫体麻痹脱落。除了抗寄生虫作用外，近些年来发现吡喹酮具有其它方面的功效。Brindley 等^[20]将血吸虫感染正常小鼠和 B 细胞缺陷的小鼠，然后再给这些小鼠服用吡喹酮，结果发现相对于正常小鼠感染的血吸虫，吡喹酮对于 B 细胞缺陷小鼠感染的血吸虫的治疗有效率只有正常小鼠的 20%，当给 B 细胞缺陷的小鼠注射正常的抗血清后，吡喹酮对血吸虫的治疗率有显著提高，进一步发现，在经吡喹酮治疗后的正常小鼠中分离得到的血吸虫表面，通过免疫荧光实验可检测到 IgG 和 IgM 抗体，表明吡喹酮可以提高宿主的体液免疫反应，这可能是吡喹酮发挥作用的机制之一。除了激活宿主的体液免疫反应之外，研究发现吡喹酮也能提高人对曼氏血吸虫的 T 辅助细胞反应^[21]。此外，在感染了曼氏血吸虫且用吡喹酮有效治愈的患者中，可以检测到 T 调节细胞的水平下降，表明吡喹酮可以影响 T 调节细胞^[22]。近年来还发现，吡喹酮作为一种辅助剂，可促进 T 细胞增殖，并提高小鼠对 HBSAg DNA 疫苗的免疫反应。进一步的研究发现，HBSAg 可以诱导 TGF- β 的表达，而吡喹酮能抑制 TGF- β 的表达及其信号传导^[23]，揭示了吡喹酮可能通过抑制 HBSAg 对

Degree papers are in the "[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)". Full texts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to etd@xmu.edu.cn for delivery details.

厦门大学博硕士学位论文摘要库