

# 脱氨神经氨酸及其在肿瘤中表达的研究进展\*

王芳 王冰<sup>△</sup>

(厦门大学医学院预防医学系 福建 厦门 361005)

**摘要** 脱氨神经氨酸(2-keto-3-deoxy-D-glycero-D-galacto-nononic acid, KDN)是唾液酸家族中的三种核心成员之一。KDN 单体主要由甘露糖作为前体糖合成得到, KDN 大量存在于低等脊椎动物和细菌中, 而在哺乳动物中的表达量却很低。近期, 有研究报道, KDN 在人类肿瘤中高表达, 并且会随着肿瘤恶性程度的增高呈正相关增长, 因此, 推测 KDN 可能是某些肿瘤的肿瘤标志物。本文介绍了 KDN 的结构及其生物合成, 重点综述了 KDN 在生物体内及肿瘤中的表达等研究现状, 为以后深入研究 KDN 奠定了良好的基础。

**关键词** 脱氨神经氨酸;甘露糖;唾液酸;肿瘤;

中图分类号: Q532 R730.43 文献标识码: A 文章编号: 1673-6273(2011)24-5152-04

## Progress on KDN (2-Keto-3-deoxy-D-glycero-D-galacto-nononic acid) and Its Expression in Tumor\*

WANG Fang, WANG Bing<sup>△</sup>

(Department of Preventive Medicine, Xiamen University, 361005, Xiamen, China)

**ABSTRACT:** Sialic acids are a family of nine-carbon carboxylated monosaccharides, KDN (2-keto-3-deoxy-D-glycero-D-galacto-nononic acid) is the third member of the family of sialic acids. Recent biochemical and molecular biological studies on biosynthesis of KDN established that KDN is synthesized de novo from Mannose, it occurs widely among vertebrates and bacteria, but in mammals, the expression of KDN is much lower than that of Neu5Ac and Neu5Gc. Recently, it has been reported that the increased of KDN may be related to the occurrence of tumor and there is a positive correlation between increased KDN in tumor and the stage of malignancy. The enhanced expression of KDN in tumor suggests that this sialic acid may be a marker for detection of recurrence of cancer. In this paper, the structure and biology synthesis of KDN were introduced. We emphasized the expression of KDN in tumor and vivo. It will lay a good foundation for KDN-depth study in the future.

**Key words:** KDN; Mannose; Sialic acid; Tumor

**Chinese Library Classification:** Q532 R730.43 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2011)24-5152-04

唾液酸是一类带羧基的九碳糖化合物酰基衍生物的通称。唾液酸性单糖存在于细菌、鱼类、哺乳动物等多种生物体内, 它参与并调节许多重要的生命活动如细胞识别、生物膜流动和细胞内吞作用等。唾液酸通常位于细胞膜的糖类部分和分泌的糖复合物(糖脂、糖蛋白和脂多糖)的关键位置, 是糖复合物结构和功能多样化的重要物质基础, 作为复合糖的组成部分, 其所携带的负电荷赋予了细胞某些特殊功能, 是防止细胞聚集的一个重要因素, 如防止红细胞聚集。现已知的唾液酸(Sia)成员近 50 个, 包括 N-乙酰基神经氨酸 (N-acetylneuraminic acid, Neu5Ac)、N-羟乙酰基神经氨酸 (N-glycoulneuraminic acid, Neu5Gc) 和脱氨神经氨酸(2-keto-3-deoxy-D-glycero-D-galacto-nononic acid, KDN) 三种核心单体, 其余的唾液酸均由这三种单体衍生而来。

1986 年 Inoue 等人在虹鳟鱼卵中首次分离出 KDN<sup>[1]</sup>。KDN 普遍存在于哺乳动物、低等脊椎动物和细菌中, 在低等脊

椎动物和细菌中的表达量很高, 而在哺乳动物中的表达量却很低。随后发现 KDN 具有许多生物学特性, 目前研究表明, KDN 主要由甘露糖作为前体糖合成得到的。近几年, 有研究报道, KDN 表达量增高可能与肿瘤发生有关, 其与肿瘤的相关性研究逐步引起国内外学者的广泛关注。本文将针对 KDN 的生物合成及其在肿瘤中表达进行系统综述, 望能对今后的研究工作提供参考。

### 1 KDN 的结构

KDN 是带羧基的九碳糖化合物的酰基衍生物, 是唾液酸家族中的三种核心成员之一, 它与 Neu5Ac 结构上的区别在于两者 5-位碳原子上的取代基团不同(图 1), 因此, KDN 和 Neu5Ac 性质上有许多相似之处。研究表明, KDN 对多种唾液酸水解酶不敏感<sup>[1]</sup>, 且几乎以单体形式存在于细胞和组织中, 但有时少量 KDN 单体之间也会以  $\alpha$  2,3-、 $\alpha$  2,4-、 $\alpha$  2,6-、或

\* 基金项目 福建省科学技术厅自然科学基金(2009J01199) 厦门市科技局指导性项目(3502Z20089016)

作者简介 王芳(1986-), 女, 硕士研究生, 主要研究方向 唾液酸与肿瘤的关系,

Tel: 15805914210 E-mail: cindyhm\_617@163.com

<sup>△</sup>通讯作者 王冰, Tel: 18059806090 E-mail: bwang@mmb.usyd.edu.au/ bing.wang@xum.edu.cn

(收稿日期 2011-05-06 接受日期 2011-05-31)

α 2,8- 酮苷键连接形成多聚唾液酸<sup>[2]</sup>。

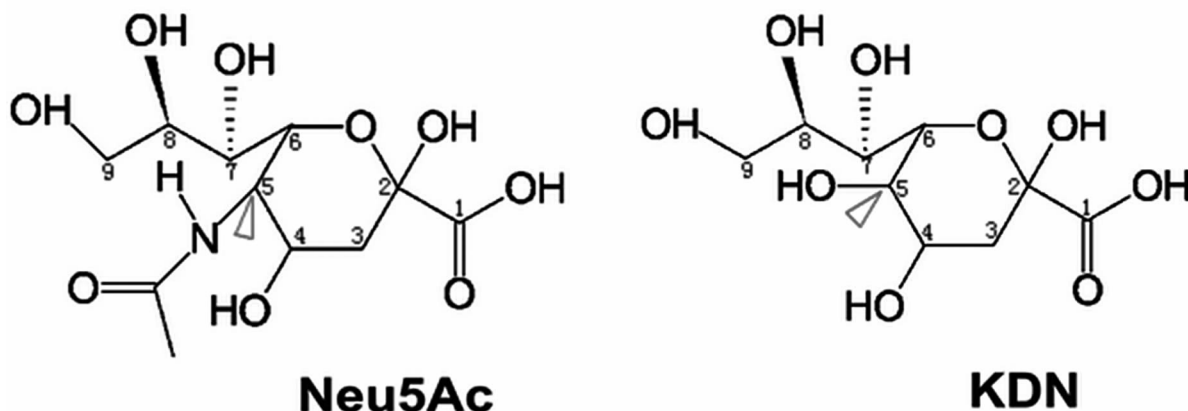


图 1 Neu5Ac and KDN 的化学结构

Fig. 1 Chemical structures of Neu5Ac and KDN

## 2 KDN 及其糖复合物的生物合成

### 2.1 KDN 单体的合成

高尔基体是内生 KDN 单体的合成场所,甘露糖、葡萄糖和果糖等糖是其合成前体,在细胞浆内,这些前体被特殊的载体转运进入高尔基体,经过一系列酶促反应形成 KDN 单体。1999 年, Takashi 等人通过对虹鳟鱼卵的研究结果显示, KDN 单体合成主要包括三个反应(图 2)<sup>[3]</sup>: 1)  $Man + ATP \rightarrow Man-6-P + ADP$ , 此反应由己糖激酶催化,使 Man-6-O 磷酸化形成 Man-6-P; 2) 由 KDN-9-P 合酶催化,使 Man-6-P 和 PEP 形成 KDN-9-P:  $Man-6-P + PEP \rightarrow KDN-9-P + Pi$ ; 3) 由磷酸酶催化, KDN-9-P 去磷酸化形成 KDN:  $KDN-9-P \rightarrow KDN + Pi$ 。因为其它糖类如葡萄糖、果糖等前体也在相应的酶的作用下,首先转化为 Man-6-P, Man-6-P 再由 KDN-9-P 合酶(KPS)等一系列酶的作用形成 KDN 单体,因此 Man-6-P 是合成 KDN 单体的关键前体糖,而 KDN-9-P 合酶是 KDN 合成途径中的关键酶,其活

性受环境中 PH 值和二价阳离子的影响,在 PH 为中性且存在  $Mn^{2+}$  的介质中活性最大。

很多学者的试验验证了上述 KDN 单体的合成途径,如在培养的小鼠黑色素瘤细胞 B16、神经瘤母细胞 Neuro2A、成纤维细胞前脂肪细胞 3T3-L1、非洲绿猴肾细胞 COS-7、人类慢性骨髓性白血病细胞 K562、HeLa 和人类卵巢畸胎瘤细胞 PA-1 等十余种动物和人的细胞中添加甘露糖,结果诱导了细胞内游离和结合形式的 KDN 含量增加,且游离 KDN 含量的增加与细胞培养液中游离甘露糖浓度成正比<sup>[4,5,6]</sup>。

2006 年, Chihiro 等人的实验表明,口服甘露糖小鼠的脾、肺、肾和脑组织中 KDN 含量较正常饲养小鼠明显增加,肝脏和血液中的 KDN 未见明显变化,而正常饲养小鼠的肝、脾和肺组织中的 KDN 含量很低,肾和脑组织中检测不到 KDN。该研究为以甘露糖为前体合成 KDN 提供了证据,同时也表明,饮食中含有甘露糖能够影响不同器官中 KDN 的代谢<sup>[4]</sup>。

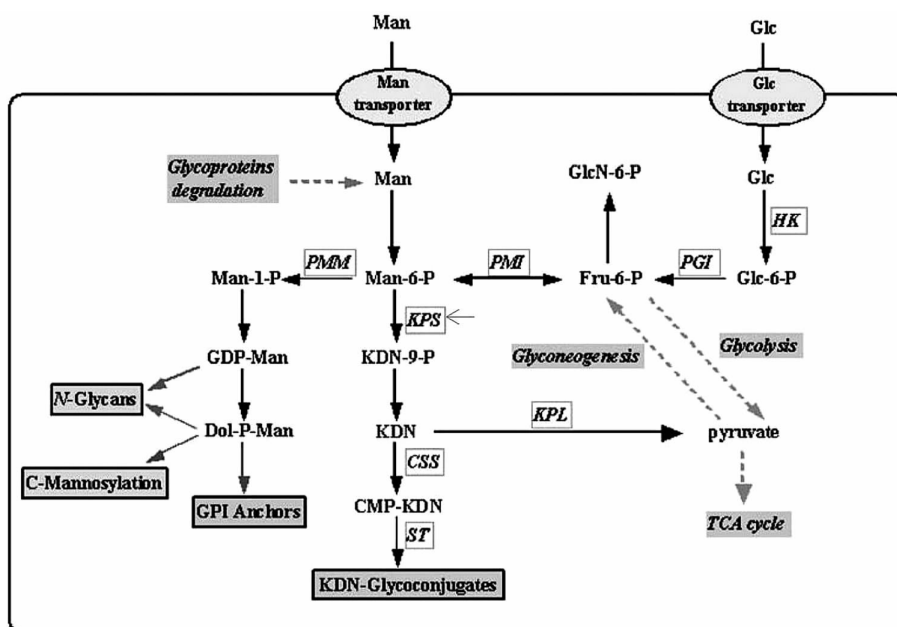


图 2 KDN 的生物合成路径

Fig. 2 Pathways for the synthesis of KDN

## 2.2 KDN 糖复合物的形成

高尔基网内新合成的部分 KDN 单体在唾液酸转移酶的催化下通过  $\alpha$ -糖苷键连接在蛋白、脂类或寡糖的末端形成 KDN 糖复合物, KDN 糖复合物再通过液泡被转移到细胞浆内或细胞膜上,在细胞生长、发育、生殖等生理过程中发挥重要作用。参与 KDN 糖复合物合成的酶包括 CMP-KDN 合酶和 KDN-转移酶, CMP-KDN 合酶能够催化 KDN 形成 cytidine 5'-KDN phosphate (CMP-KDN)<sup>[7]</sup>, KDN-转移酶则能够催化 CMP-KDN 通过  $\alpha$  2,3-、 $\alpha$  2,4-、 $\alpha$  2,6- 或  $\alpha$  2,8-糖苷键连接在糖链非还原性末端形成多聚唾液酸<sup>[8]</sup>。

## 3 KDN 在生物体内的表达及功能

### 3.1 大量 KDN 复合糖存在于较低等脊椎动物和细菌中

3.1.1 鱼类和两栖动物中的 KDN 在虹鳟鱼卵、卵巢液和睾丸中存在 KDN<sup>[9,10]</sup>。从大马哈鱼和科卡尼鲑鱼的卵黄膜和卵巢液中分离出的粘液性酸性糖蛋白中的唾液酸成分主要是 KDN<sup>[11,12]</sup>。鱼卵细胞中的 KDN 对钙离子有亲和力,能将钙离子保留在胚胎周围,从而起到保护胚胎的作用。

1992 年 Strecker 等人在两栖动物卵透明带中分离出连接在近端半乳糖残基上的含有 KDN 的 O-寡聚糖链<sup>[13,14]</sup>,但对于 KDN 在两栖动物卵透明带中作用机制的研究仍然涉及不深。泥鳅皮肤粘液中 40%的成分是唾液酸,其中 95%的唾液酸是 KDN,并以 KDN 糖复合物形式存在<sup>[15]</sup>。随后的研究发现多种鱼的皮肤粘液中 KDN 都高表达。由于 KDN 复合物对多种微生物唾液酸酶具有抵抗力,因而能够抵御多种病原微生物对鱼类的侵袭,是鱼类保护自身的第一道防线。

除皮肤粘液中的 KDN 外,泥鳅的肠、肌肉和卵巢组织中 KDN 呈高表达,而脑、心脏、肝脏和肾脏等组织中为低表达。鱼类各脏器中表达量不同是否与各脏器的功能有关尚需进一步的研究。

3.1.2 病原菌中的 KDN 目前认为,病原菌中的 KDN 聚合物参与了细菌附着到寄主植物细胞的早期过程<sup>[16,17]</sup>。1989 年 Knirel<sup>[16]</sup>在病原菌 *Klebsiella ozaenae* serotype K4(能够引起人类呼吸系统疾病)的荚膜酸性多糖中发现了 KDN,这是首次报道在细菌中存在 KDN;而 Shashkov 研究显示,植物病原体链霉菌 VKM Ac-2124 的细胞壁中的多聚 KDN 占细胞壁多糖总量的 20%,并认为这些多聚 KDN 是其致块根作物黑星病的致病原因之一<sup>[17]</sup>;1998 年 Serrano<sup>[18]</sup>报道了大豆根瘤菌 SVQ293 的荚膜多糖中存在的 KDN 有促进豆科植物根的固氮器官形成的作用。

病原菌中的多聚唾液酸有促进病原菌侵入动物体内的作用,尤其易侵犯人类神经系统,如致人类脑膜炎的病原菌(脑膜炎奈瑟菌)的荚膜多糖中含有大量的多聚唾液酸,其多聚唾液酸的组成成分尚未见研究报道,其中是否含有 KDN, KDN 的作用如何均有待进一步的研究。

### 3.2 KDN 在哺乳动物组织中的表达

迄今为止,关于 KDN 在哺乳动物中的表达研究仍然很少。1996 年 Inoue 在猪颌下腺发现大量的 KDN,这是首次在哺乳动物组织中发现 KDN<sup>[19]</sup>。随后发现 KDN 主要以游离形式在小鼠黑色素瘤 B16、小鼠神经母细胞 Neuro2A、小鼠成纤维细

胞前脂肪细胞 3T3-L1、小鼠乳腺上皮细胞 COMMA1-D、小鼠的肝、脾和肺组织中表达<sup>[5,6]</sup>。

Megalin 是低密度脂蛋白受体基因家族的成员之一,它在大鼠体内不同组织中发挥作用不同,例如在大鼠型肺泡中,它可以清理肺泡腔中的蛋白酶抑制剂,在肾脏中它又起到胞吞受体的作用。Martin 等对大鼠多种正常组织和癌组织进行免疫印迹实验,结果显示聚  $\alpha$  2,8-KDN 存在于 megalin 连接的低聚糖 O-糖苷中,它对于 megalin 结合配基以及大鼠各组织中受体活性的大小有至关重要的影响<sup>[20]</sup>。

新生大鼠肝中的 KDN 含量很低,到成年后更微量,但在衰老时 KDN 的含量又开始增加<sup>[21]</sup>。这说明 KDN 可能参与调控细胞正常分化以及促进器官老化或病变的过程。

## 4 KDN 在人体组织中的表达及其与肿瘤的关系

研究发现细胞表面唾液酸含量与肿瘤细胞恶性程度有关,即细胞膜表面唾液酸含量高的肿瘤细胞,肿瘤的转移性也高。这是由于肿瘤在高度唾液酸化后能够形成大量负电荷,癌细胞可借此有效地逃避宿主免疫系统的攻击。这对于从淋巴道或血行转移而来的癌细胞来说是非常重要的,能够提高它们在血中或淋巴液中的存活几率。1996 年 Inoue 在人类肺癌细胞中发现 KDN,这是首次在人体中证实存在 KDN<sup>[19]</sup>。随后发现 KDN 在 HeLa 细胞、人类卵巢畸胎瘤细胞 PA-1 和人类慢性骨髓性白血病细胞 K562 中均有表达<sup>[6,7]</sup>。在人类成神经管细胞瘤、肾母细胞瘤、乳腺癌等肿瘤中存在由短链 KDN 通过  $\alpha$  2,8 键形成的多聚唾液酸,由于多聚唾液酸能够减弱细胞间的粘附作用及细胞与基质间的相互作用,从而促进癌细胞的分离、浸润和远端转移。

在人类器官形成和出生后发育的特定阶段,聚  $\alpha$  2,8-KDN 与连接 NCAM 的多聚  $\alpha$  2,8-Neu5Ac 在人类肺中都高表达,并且具有共同的发育调控机制,但在正常成人肺中却不见表达。1996 年 Ziak 等人发现聚  $\alpha$  2,8-KDN 与连接 NCAM 的多聚  $\alpha$  2,8-Neu5Ac 在人类肺癌组织和细胞中会重新高表达,但连接 NCAM 的多聚  $\alpha$  2,8-Neu5Ac 仅在小细胞肺癌中高表达,而多聚  $\alpha$  2,8-KDN 在小细胞肺癌、肺鳞状细胞、肺腺癌等肺癌组织和细胞中都高表达<sup>[22]</sup>,因此推测多聚  $\alpha$  2,8-KDN 可能是更适用的肺癌肿瘤标志物。

1998 年 Inoue 等利用 HPLC 分析方法对产妇、新生儿血液样本以及人类卵巢中的 KDN 表达水平进行测定。结果显示在产妇和新生儿血液样本中存在 KDN,且 KDN 几乎都以游离形式存在,并且新生儿血红细胞中的游离 KDN 的含量是产妇血红细胞中的 2.4 倍,因此推测 KDN 可能与胚胎发育过程中血红细胞的形成有关。同时,游离 KDN 也存在于卵巢癌、正常卵巢以及卵巢癌患者的腹水细胞中,然而在卵巢肿瘤细胞中游离 KDN 明显比正常卵巢中的表达要高,并且随着卵巢癌的恶性程度的增高呈正相关增长,这种情况在从腹水细胞里分离出的癌细胞中表现更为明显。他们推测游离 KDN 在卵巢癌细胞中高表达暗示了 KDN,就如同以  $\alpha$  2,8 键连接的多聚唾液酸,很可能是人类卵巢癌的肿瘤标志物,因此可能是这些疾病发生时的“早期预警信号”,恶性程度的预测指标或是肿瘤复发时的检测标志<sup>[23]</sup>。



大多数癌症组织和高侵袭晚期肿瘤内普遍存在缺氧现象。2007年, Chihiro 等人发现将 Hela 细胞, 人类结肠癌细胞 LS174T 和 Caco-2 在缺氧状况下培养后应用 HPLC 对细胞中 KDN 表达水平进行测定, 发现细胞中游离 KDN 的含量显著增加, 通过应用半定量 RT-PCR 对缺氧环境下癌细胞中磷酸异构酶(PMI)mRNA 和 Neu5Ac 9-磷酸合酶(NPS)酶活性的测定, 发现在缺氧环境下癌细胞中磷酸异构酶 (PMI)mRNA 的数量和 Neu5Ac 9-磷酸合酶(NPS)的活性会提高, NPS 活性的提高可以加大 KDN 和 Neu5Ac 的合成, 而 PMI 数量的增多则可以促进果糖 6-磷酸到甘露糖 6-磷酸的转化, 从而引起细胞中甘露糖 6-磷酸的增多, 同时在缺氧环境下甘露糖进入细胞的量也明显增多, 由此使得癌细胞中游离 KDN 的表达增多<sup>[24]</sup>。因此推测游离 KDN 的增多可能是大多数癌症组织和高侵袭晚期癌症的诊断指标。

## 5 结语

在细胞发育的不同阶段唾液酸的存在和消失是一个高度调控的动态的过程, 同时唾液酸在肿瘤恶化过程中也起到重要作用。KDN 作为唾液酸家族中的核心成员之一, 不仅仅出现在正常发育中, 同时它的异常表达又会引起一些基础代谢紊乱和恶性肿瘤的转化。尽管关于 KDN 的研究才刚刚起步, 但由于它生物学功能的多样性, 使得它成为近年来国外糖生物学家的研究热点。目前, 对于 KDN 在生物体内作用机制的研究仍然涉及不深, 人类肿瘤中 KDN 是否都高表达以及 KDN 与肿瘤发生机制的关系均有待进一步研究, 这将是人们面临的又一个挑战。

### 参考文献(References)

[1] Kitajima K, Kuroyanagi H, Inoue S, et al. Discovery of a new type of sialidase, "KDNase," which specifically hydrolyzes deaminoneuraminyl (3-deoxy-D-glycero-D-galacto-2-nonulosonic acid) but not N-acylneuraminyl linkages[J]. *J Biol Chem*, 1994, 269:21415-21419

[2] Inoue S, Kitajima K. KDN (deaminated neuraminic acid): dreamful past and exciting future of the newest member of the sialic acid family[J]. *Glycoconj J*, 2006, 23(5-6):277-290

[3] Angata T, Nakata D, Matsuda T, et al. Biosynthesis of KDN (2-Keto-3-deoxy-D-glycero-D-galacto-nononic acid) [J]. *J Biol Chem*, 1999, 274(33):22949-22956

[4] Takashi A, Daisuke N, Matsuda T, et al. Elevated Expression of Free Deaminoneuraminic Acid in Mammalian Cells Cultured in Mannose Rich Media [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1999, 261 (2): 326-331

[5] Go S, Chihiro S, Kitajima K, et al. Oral ingestion of mannose alters the expression level of deaminoneuraminic acid (KDN) in mouse organs [J]. *Glycoconj J*, 2006, 23(5-6):411-421

[6] Inoue S, Poongodi GL, Suresh N, et al. Identification and partial characterization of soluble and membrane-bound KDN (deaminoneuraminic acid)- glycoproteins in human ovarian teratocarcinoma PA-1, and enhanced expression of free and bound KDN in cells cultured in mannose-rich media [J]. *Glycoconj J*, 2006, 23 (5-6): 401-410

[7] Terada T, Kitazume S, Kitajima K, et al. Synthesis of CMP-deaminoneuraminic acid (CMP-KDN) using the CTP: CMP- 3-deoxynonulosonate cytidyltransferase from rainbow trout testis. Identification

and characterization of a CMP-KDN synthetase [J]. *J Biol Chem*, 1993, 268(4):2640-2648

[8] Angata T, Kitazume S, Terada T, et al. Identification, characterization, and developmental expression of a novel a2-8-KDN- transferase which terminates elongation of a2-8-linked oligo-polysialic acid chain synthesis in trout egg polysialoglycoproteins [J]. *Glycoconj J*, 1994, 11: 493-499

[9] Nadano D, Iwasaki M, Endo S, et al. A naturally occurring deaminated neuraminic acid, 3-deoxy-D-glycero-D-galacto- nonulosonic acid (K-DN). Its unique occurrence at the nonreducing ends of oligosialyl chains in polysialoglycoprotein of rainbow trout eggs[J]. *J Biol Chem*, 1986, 261:11550-11557

[10] Inoue S, Kanamori A, Kitajima K, et al. KDN-glycoprotein: a novel deaminated neuraminic acid-rich glycoprotein isolated from vitelline envelope of rainbow trout eggs [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1988, 153(1):172-176

[11] Kanamori A, Kitajima K, Inoue S, et al. Isolation and characterization of deaminated neuraminic acid-rich glycoprotein (KDN-gp-OF) in the ovarian fluid of rainbow trout (*Salmo gairdneri*) [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1989, 164(2):744-749

[12] Song Y, Kitajima K, Inoue S, et al. Structure of novel gangliosides, deaminated neuraminic acid (KDN)-containing glycosphingolipids, isolated from rainbow trout ovarian fluid. *Biochemistry*, 1993, 32(35): 9221-9229

[13] Strecker G., Wieruszkeski JM, Michalski JC, et al. Characterization of Le (x), Le (y) and A Le (y) antigen determinants in KDN-containing O-linked glycan chains from *Pleurodeles waltlii* jelly coat eggs [J]. *FEBS Lett*, 1992, 298(1): 39-43

[14] Strecker G, Wieruszkeski JM, Michalski JC, et al. 1 H- and 13 C-n.m.r. spectroscopy of 2-oxo-3-deoxy-D-glycero- D-galacto-nonulosonic acid-containing oligosaccharide-alditols bearing Lewis X, Lewis Y and A-Lewis Y determinants isolated from the jelly coat of *Pleurodeles waltli* eggs [J]. *Biochem J*, 1992, 287:905-909

[15] Kimura M, Hama Y, Sumi T, et al. Characterization of a deaminated neuraminic acid-containing glycoprotein from the skin mucus of the loach, *Misgurnus anguillicaudatus* [J]. *J Biol Chem*, 1994, 269(51): 32138-32143

[16] Knirel YA, Kocharova NA, Shashkov AS, et al, Soloveva TF. Structure of the capsular polysaccharide of *Klebsiella ozaenae* serotype K4 containing 3-deoxy-D-glycero-D-galacto -nonulosonic acid [J]. *Carbohydr Res*, 1989, 188:145-155

[17] Shashkov AS, Tul'skaya EM, Evtushenko LI, et al. Cell wall anionic polymers of *Streptomyces* sp. MB-8, the causative agent of potato scab [J]. *Carbohydr Res*, 2002, 337(21-23):2255-2261

[18] Gil-Serrano AM, Rodriguez-Carvajal MA, Tejero-Mateo P, et al. Structural determination of a 5-O-methyl-deaminated neuraminic acid (Kdn)-containing polysaccharide isolated from *Sinorhizobium fredii* [J]. *Biochem J*, 1998, 334: 585-594

[19] Inoue S, Kitajima K, Inoue Y. Identification of 2-keto-3-deoxy-D-glycero-D-galacto -nononic acid (KDN, deaminoneuraminic acid) residues in mammalian tissues and human lung carcinoma cells. Chemical evidence of the occurrence of KDN glycoconjugates in mammals [J]. *J Biol Chem*, 1996, 271:24341-24344

(下转第 5143 页)

特异性作用, 而低剂量多巴胺 D<sub>2</sub> 受体拮抗剂提高了可卡因的固定比率 这一升高恰恰反应出在固定比率阶段可卡因强化效应的降低<sup>[14]</sup>。所以, 多巴胺 D<sub>2</sub> 受体拮抗剂可能参与了可卡因的强化作用, 但对奖赏作用没有影响。2008 年, Chen 等报道, 主动获取可卡因的动物会在 VTA 产生持续的兴奋性突触传递, 而被注射可卡因或进行食物 SA 实验只诱导出短暂兴奋性突触传递<sup>[15]</sup>。

### 3.6 描述剂量效应曲线

CPP 实验获得的是单相剂量效应曲线, 这种直观的单一性变化简化了统计分析, 却反映出 CPP 对药物剂量变化不敏感。同时 CPP 不仅对奖赏性刺激敏感, 同样适用于厌恶刺激研究, 还对二者的中间状态适用, 即能够检测连续的药物效应, 呈现出 " 偏爱 → 中性 → 厌恶 " 的动态过程。而 SA 实验是倒 U 型剂量效应曲线, 即在低剂量范围内, 剂量与强化效应呈正相关, 在中等剂量范围, 药物强化效应达到最大, 而再增加至较高的剂量水平, 剂量与强化效应之间呈负相关变化趋势。此曲线是多种正性强化药物的剂量效应特征, 目前仍倾向于用受体饱和理论来解释, 该理论认为当药物在体内作用于受体, 随着剂量增加, 激活的受体数量也增加, 剂量 -- 效应曲线表现为上升支, 最终受体饱和, 剂量 -- 效应曲线进入平台期。随后随剂量增大, 而受体饱和, 效应减低。但研究者同时也提出, 倒 U 型曲线也受到非强化效应因素的影响, 如环境等。

#### 参考文献(References)

[1] Cami J. and Farre, M. Drug addiction [J]. N Engl J Med, 2003, 349 (10): 975-986

[2] Bardo M.T. and Bevins, R.A. Conditioned place preference: what does it add to our preclinical understanding of drug reward? [J]. Psychopharmacology (Berl), 2000, 153 (1): 31-43

[3] 方伟, 李敏, 朱俊玲, 等. 可卡因固定比率自身给药大鼠模型的建立 [J]. 现代生物医学进展, 2009, 9 (16): 3065-3067  
Fang Wei, Li Min, Zhu Jun-ling; et al. Establishment of the Fixed Ratio Cocaine Self-administration Model in Sprague-Dawley Rats [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2009, 9 (16): 3065-3067

[4] Wee S., Specio, S.E., and Koob, G.F. Effects of dose and session duration on cocaine self-administration in rats [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2007, 320 (3): 1134-23

[5] Arnold J.M. and Roberts, D.C. A critique of fixed and progressive ratio schedules used to examine the neural substrates of drug reinforcement [J]. Pharmacol Biochem Behav, 1997, 57 (3): 441-7

[6] Haney M. and Spealman, R. Controversies in translational research: drug self-administration [J]. Psychopharmacology (Berl), 2008, Volume 199, Number 3

[7] Robbins S.J. and Ehrman, R.N. Designing studies of drug conditioning in humans [J]. Psychopharmacology (Berl), 1992, 106 (2): 143-53

[8] Pettit H.O. and Justice, J.B., Jr. Dopamine in the nucleus accumbens during cocaine self-administration as studied by in vivo microdialysis [J]. Pharmacol Biochem Behav, 1989, 34 (4): 899-904

[9] Hemby S.E., Co, C., Koves, T.R., et al. Differences in extracellular dopamine concentrations in the nucleus accumbens during response-dependent and response-independent cocaine administration in the rat [J]. Psychopharmacology (Berl), 1997, 133 (1): 7-16

[10] Suto N., Ecke, L.E., You, Z.B., et al. Extracellular fluctuations of dopamine and glutamate in the nucleus accumbens core and shell associated with lever-pressing during cocaine self-administration, extinction, and yoked cocaine administration [J]. Psychopharmacology (Berl), 2010, 211 (3): 267-75

[11] 陈军, 郑继旺, 谢璐, 等. 三种精神依赖性评价方法的比较及应用 [J]. 中国药理学通报, 1996, 12 (3): 235-238  
Chen Jun, Zheng Ji-Wang, Xie Lu, et al. Application and comparison of three methods in evaluating the potency of psychic dependence [J]. Chinese Pharmacological Bulletin, 1996, 12 (3): 235-238

[12] Bossert J.M. and Franklin, K.B.J. Pentobarbital-induced place preference in rats is blocked by GABA, dopamine, and opioid antagonists [J]. Psychopharmacology, 2001, 157 (2): 115-122

[13] Brunzell D.H., Mineur, Y.S., Neve, R.L., et al. Nucleus accumbens CREB activity is necessary for nicotine conditioned place preference [J]. Neuropsychopharmacology, 2009, 34 (8): 1993-2001

[14] Winger G. Dopamine antagonist effects on behavior maintained by cocaine and alfentanil in rhesus monkeys [J]. Behav Pharmacol, 1994, 5 (2): 141-152

[15] Chen B.T., Bowers, M.S., Martin, M., et al. Cocaine but not natural reward self-administration nor passive cocaine infusion produces persistent LTP in the VTA [J]. Neuron, 2008, 59 (2): 288-97

(上接第 5155 页)

[20] Martin Z, Mirjam M, Jurgen R. Megalin in normal tissues and carcinoma cells carries oligo/poly a2,8 deaminoneuraminic acid as a unique posttranslational modification [J]. Glyco J, 1999, 16: 185-188

[21] Campanero-Rhodes MA, Solis D, Carrera E, et al. Rat liver contains age-regulated cytosolic-3-deoxy-D-glycero-D-galacto- non-2- ulopyranosonic acid (Kdn) [J]. Glycobiology, 1999, 9(6): 527-532

[22] Qu B, Ziak M, Zuber C, et al. Poly (α 2,8- deaminoneuraminic acid) is expressed in lung on a single 150-kDa glycoprotein and is an oncogene developmental antigen [J]. Proc Natl Acad Sci. USA, 1996, 93:

8995-8998

[23] Inoue S, Lin SL, Chang T, et al. Identification of free deaminated sialic acid (2-keto-3-deoxy-D-glycero-D-galacto- nononic acid) in human red blood cells and its elevated expression in fetal cord red blood cells and ovarian cancer cells [J]. J Biol Chem, 1998, 273(42): 27199-27204

[24] Go S, Chihiro S, Yin J, et al. Hypoxia-enhanced expression of free deaminoneuraminic acid in human cancer cells [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2007, 357(2): 537-542