



中国药理通讯

CHINESE PHARMACOLOGIST

2021年 第三十八卷 第二期

内部资料 免费交流

中国药理学会

成都泰盟软件有限公司是一家民营高科技企业，注册资本2000万，目前拥有净资产数千万元，员工200多人。公司自1998年成立以来一直致力于BL系列生物信号采集处理系统、药理学研究仪器、神经电生理仪器、虚拟实验室软件等产品的研制、生产、销售和服务。目前公司已取得国家高新技术企业认证、ISO9000质量体系认证、CE认证等，是多家医学和生命科学院校创新实习基地。

现代化医学教学与研究实验室 整体解决方案



HPS-100人体生理 实验系统

重点推荐

该系统界面设计精美，
人体实验项目丰富多彩

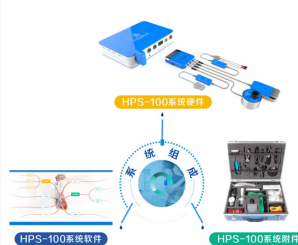
拥有了该系统，相当于拥有了
大量的临床设备

该系统的引入可以大幅度增加
学生学习生理知识的兴趣

人体生理实验项目

- 人体心率变异分析实验
- 心音听诊和心电图描记
- 呼吸运动调节因素
- 潜水反射对血压、心率、血氧的影响
- 人体基础代谢的测定运动生理实验
- 人体血压测定
- 反射和反应时间
- 肺功能检测
- 心电图的描计及运动负荷实验
- 脑机接口
- 肌电图
- 眼动电
- 感觉实验
- 测谎实验

系统组成



佩戴效果



软件界面



目 录

药理学团队

中山大学中山医学院药理教研室简介	(1)
------------------------	-------

专委会介绍

中国药理学会抗炎免疫药理专业委员会简介	(3)
---------------------------	-------

新书推荐

《实验药理学》(第二版) 研究生教材正式出版	(11)
医学研究生“国家级”规划教材《基础与临床药理学》 (第三版) 出版	(12)

会议通知

2021 年第三届全国肾脏药理学学术会议(第一轮通知)	(16)
第十七届全国生化与分子药理学学术会议(第一轮通知)	(19)

化疗会议摘要

抗病毒药物研究

贵州省特色民族中药材中抗菌增敏物质基础及其机制的研究	黄雅思 周 红等 (21)
新型香豆素衍生物抗汉滩病毒活性研究	李洲朋 李明凯 (21)

抗炎免疫药理

仁青常觉对急性肺损伤保护作用及机制的研究	高小敏 赵 勤等 (22)
CYP2E1 抑制剂抗脓毒症小鼠作用研究	郜 娜 乔海灵等 (23)
麻花秦艽对 LPS 诱导 RLE-6TN 细胞损伤的保护作用及机制 研究	孔秀梅 赵 勤等 (24)
CYP2E1 抑制剂 SMI12 通过抑制内质网应激发挥抗炎作用	温 强 乔海灵等 (24)

血管内皮细胞 EP4 在炎症性肠病中的作用	许珂璐 杜胜男等 (25)
来自喀斯特地区道地中药化合物的抗炎活性筛选研究	罗 静 周 红 (26)
青蒿琥酯抑制 LPS 诱导前炎症细胞因子释放的分子机制研究	廖梦玲 周 红 (27)

抗肿瘤药物药理

肝癌患者 CYP2E1/CYP2C8 活性比值增高及 CYP2E1 抑制剂 抗肝癌作用	方 艳 乔海灵等 (27)
细胞色素 P450 氧化还原酶基因多态性与肝癌易感性	方 艳 乔海灵等 (28)
基于蛋白质组学研究甲胎蛋白促进人肝癌的发生和发展	方 艳 乔海灵等 (29)
LINC00707 通过 PI3K/Akt 信号通路调节食管鳞状细胞癌细 胞的增殖和侵袭迁移	高 娜 范天黎等 (29)
新型吡啶类微管蛋白抑制剂的体外抗肿瘤活性研究	刘方芳 张赛扬等 (30)
新型 BTK/HDAC 双靶点抑制剂的设计合成及抗肿瘤活性研究 ...	刘秀娟 张秋荣等 (31)
新型 1, 2, 4-三嗪衍生物的体外抗肿瘤活性研究	刘 媛 张雁冰等 (32)
Tubulin-HDAC 双靶点抗肿瘤化合物的活性评价及机制研究	柳 旭 张雁冰等 (32)
Anti-metastasis effects of <i>Ganoderma lucidum</i> polysaccharides peptide on B16-F10-luc-G5 melanoma mice with sleep fragmentation	Haocheng Xian, Yan Pan et al. (33)
新型嘧啶类衍生物的体外抗肿瘤活性研究	王胜辉 张赛扬等 (34)
灵芝酸具有改善化疗相关认知功能障碍和疲劳的药理学作用	阿卜杜米吉提·阿卜力孜 杨宝学等 (34)
柴胡皂苷 b2 通过调控 SIRT6 介导的糖代谢防治肝癌的研究	有 曼 王建刚等 (35)
3, 4, 5-三甲氧基苯基片段类化合物的体外抗肿瘤活性研究	原信颖 张赛扬等 (36)

心血管药理

淫羊藿苷改善野百合碱诱导的肺动脉高压机制研究	唐 超 李利生等 (37)
------------------------------	---------------

药物代谢

柴胡舒肝丸在比格犬体内的代谢组学研究	李 衡 邱相君等 (38)
奥美拉唑对马来酸吡咯替尼在健康受试者中单中心、开放、 单剂量、自身对照的药代动力学影响研究	李晓玉 郑 莉等 (38)

《中国药理通讯》编委会

主 编：杨宝学

顾 问：张均田 楼雅卿 林志彬 库宝善 李学军

编 委：（按姓氏笔划为序）

丁 健	马 璟	王广基	王育琴	王春波	王晓良	毛新民	左建平	石京山
司端运	毕明刚	吕圭源	吕延杰	朱晓新	朱 焰	乔海灵	刘昌孝	刘俊田
许建华	苏定冯	杜冠华	李 林	李 波	李学军	李晓辉	李 锦	杨宝学
杨宝峰	吴春福	吴 镭	余细勇	汪 晖	张丹参	张 兰	张永祥	张永鹤
张岫美	张相林	陈乃宏	陈 立	陈 忠	陈建国	易 凡	周文霞	周 红
周宏灏	郑青山	赵秀丽	胡长平	胡 刚	娄建石	贺 林	秦雪梅	耿美玉
卿 晨	高 华	陶 亮	黄 民	黄志力	常福厚	崔一民	斯拉甫·艾 白	
蒋建东	喻 田	程能能	傅风华	曾 苏	缪朝玉	薛 明	魏 伟	魏敏杰

责任编辑：潘 燕 底 畅

责任编委：杨宝学



中山大学中山医学院药理教研室简介

中山大学中山医学院药理学教研室始建于 1953 年，由著名药理学家罗潜和吴秀荣等教授创建。药理学 1981 年被批准为我国第一批硕士、博士学位授权点，1994 年获批为博士后流动站。1996 年被评为广东省重点学科，1997 年和 1998 年分别被批准为广东省卫生厅“五个一”重点实验室和广东省科教兴医工程重点实验室，1999 年被确认为“国家药品临床研究基地”。2002 年药理学科进入全国重点学科行列，2007 年再次被批准为国家重点学科。

在近七十年的建设和发展过程中，药理学教研室汇聚、培养了一大批国内外知名专家学者，包括罗潜、吴秀荣、孙家均、胡本荣、潘启超、赵香兰、陈汝筑、颜光美、关永源、黄守坚、陈克敏、曾淑君、黎明涛、陶亮、周家国等；其中罗潜教授曾担任暨南大学医学院院长，陈汝筑和颜光美教授曾担任中山大学副校长，关永源教授曾担任国务院学位委员会药学科评议组成员、中山大学基础医学院院长，陶亮教授曾担任新疆医科大学副校长。罗潜、吴秀荣、陈汝筑、陶亮先后担任过教研室主任。目前，担负教研室科研、教学、行政管理工作的周家国（中山医学院副院长，国家杰青）、汪雪兰（中大卓越教师、南粤优秀教师）和王琴教授。

教研室现有教师 16 名，其中教授 8 名，副教授 8 名，全部拥有博士学位。药理学科经过 70 余年的历史沉淀和发展，2004 年药理学与毒理学已进入 ESI 世界前 1%，目前学科位居 ESI 世界前 0.1%。是国内先进且与国际接轨的药理学学术研究平台和高层次人才培养基地。

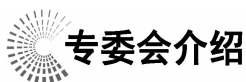
药理学科在人才培养和梯队建设方面成效突出，关永源教授先后担任第 4—6 届国务院学位委员会药学科评议组成员，1991 年获广东省“七·五”期间高校科技先进工作者称号，1993 年获广东省丁颖科技进步奖，1995 年获香港求是基金会“杰出青年学者”奖，1996 年被广东省省委省政府授予“广东省优秀中青年专家”称号，1997 年被卫生部授予“有突出贡献的优秀中青年专家”称号。颜光美教授（1996 年）和周家国教授（2015 年）分别获得国家杰出青年科学基金资助。周家国教授（2006 年）获得“全国百篇优秀博士博士学位论文”奖，入选教育部新世纪优秀人才。杜艳华教授 2010 年获得“全国百篇优秀博士博士学位论文”提名奖。

从上世纪五十年代开始教研室在全国率先进行蛇药和植物药的研究，以蛇毒的心脏毒素、神经毒素和抗补体蛋白研究起步，发展为现有心血管药理学、神经药理学和肿瘤药理学三个主要的研究方向，拥有心脑血管、神经科学和蛋白质组学三个研究中心。近年来在 M1 溶瘤病毒抗肿瘤治疗、脑卒中防治新靶点和药物研发、神经退行性疾病发生机理等方面取得了一系列具有国际影响力的科研成果。目前分别有 2 个 1 类新药进入临床 II 期，1 个 1 类新药进入临床 III 期试验。研究工作先后获得包括“973”、“863”项目 4 项、国家自然科学基金重点项目 7 项、国家杰出青年科学基金 2 项和重大新药创制专项基金在内各类基金资助 120 多项，总经费超过 1 亿元。

发表 SCI 论文 300 多篇，部分成果先后发表在 Circulation、Circulation Research、Science Translational Medicine、Gut、PNAS、JASN 和 Hypertension 等国际知名杂志。科研成果先后获得 1 项卫生部、卫生厅三等奖（1998 年，第一完成人），3 项国家教委科技进步二等奖（1987 年，1989 年，1991 年，第一完成人），1 项国家教委科技进步一等奖（1995 年，第一完成人），1 项教育部科学技术奖二等奖（2004 年，第一完成人），1 项国家自然科学基金二等奖（2006 年，第四完成人），1 项教育部自然科学一等奖（2012 年，第一完成人），1 项教育部自然科学二等奖（2014 年，第一完成人），1 项中华医学会科技进步二等奖（2014 年，第一完成人），2 项广东省科技进步一等奖（2012 年，2015 年，第一完成人）。

教研室在药理学课程建设和教学方法改革方面成效显著。药理学先后获得国家级精品课程（2005 年），国家级精品资源共享课（2013 年），国家级视频公开课（2016 年），广东省一流本科课程（2020 年）和广东省课程思政示范课程（2020 年）。作为广东省“师德建设先进集体”（2007 年）和广东省优秀教学团队（2017 年），教研室积极改进教学方式方法，创新教学模式，聘请了中山大学孙逸仙纪念医院伍俊妍教授和中山大学第一附属医院王钟兴教授担任教研室临床副主任，加强基础临床教学融合。近 10 年获得 3 项广东省和 5 项校级教改课题；主编药理学教材 3 本，副主编 2 本，参编 8 本；发表教学论文多篇。教学成果先后获得 1 项国家优秀教学成果二等奖（2001 年），2 项广东省优秀教学成果一等奖（2001、2005 年）和 2 项广东省优秀教学成果二等奖（2014 年、2020 年）。课程建设过程中涌现出一批教学名师和楷模，陈汝筑教授获得卫生部部属学校“教书育人、管理育人、服务育人先进个人”（1995 年）、第四届“中山大学教学名师”（2007 年）和南粤优秀教师（2008）等荣誉称号；关永源教授获得“全国百优博士论文”指导教师（2006 年）、广东省名师和第四届柯麟医学奖和第三届“中山大学教学名师”（2007 年）等荣誉称号；肖建初副教授被评为“南粤教书育人优秀教师”（1997 年）；陈家树教授被评为“南粤教书育人优秀教师”（2009 年）；汪雪兰获得师德师风先进个人奖（2013 年）、“当代教师风采”微视频优胜奖（2017 年）、“南粤教书育人优秀教师”和中山大学第一届卓越教师和感动广州教师提名（2018 年）等。

辉煌过往是中山医学院药理学教研室前进的动力，展望十四五，教研室全体老师必将在继承老一辈专家教授光荣传统的基础上，与时俱进，勇于创新，不断探索药理学科发展的新思路、新方法，积极推动基础医学教学和科研的飞速发展。



中国药理学会抗炎免疫药理学专业委员会简介 Committee of Anti-inflammatory and Immunological Pharmacology of Chinese Pharmacological Society

中国药理学会抗炎免疫药理学专业委员会是中国药理学会重要的全国性分支机构之一，由著名药理学家周金黄教授等倡导以及如胥彬、卞如濂、徐叔云、林志彬、刘耕陶、李晓玉、钱玉昆教授等老一辈药理学家于 1982 年组织创办。抗炎免疫药理学专业委员会的主要任务是促进国际国内抗炎免疫药物药理学与相关新药研发及临床应用的学术交流与合作，加强与抗炎免疫药理学有关的基础学科如免疫学、中药天然药物化学、分子生物学、有机化学、制药学以及临床医学的联系，促进学科发展和建设，提升我国抗炎免疫药理学领域的研究水平和应用水平。

专委会在中国药理学会的领导下，在各届主任委员的指导下，依靠全体委员的共同努力奋斗，经历了三十九年的发展，专委会规模日益壮大，专委会委员和会员人数大幅度提升，国内外学术地位显著提升。学会在探索自身免疫性疾病、心脑血管疾病、肿瘤、艾滋病等重大疾病的炎症免疫学机制与防治药物研究方面，逐步形成了鲜明的自身特色和优势，在炎症免疫性疾病的机制研究和分子靶点药物研究中也取得了明显进展，为我国医药卫生事业的发展作出了突出的贡献。近年来，专委会还广泛参与国际国内的学术交流，与多个国际免疫炎症协会建立了紧密的联系，为广大药理学届同仁搭建了良好的学术交流平台，也提升了我国抗炎免疫药理学在国内外学术地位和影响力。

一、历史回顾

1982 年 9 月，首届全国抗炎免疫药理会议在安徽黄山召开，由周金黄教授、卞如濂教授、徐叔云教授、林志彬教授和李晓玉教授等老一辈科学家成立了第一届抗炎免疫药理学会，从而拉开了我国抗炎免疫药理学研究和人才培养的大幕。1982—1986 期间，先后举办了二期抗炎免疫方法学学习班，出版了 7 期抗炎免疫通讯。1986 年 6 月，第二届抗炎免疫药理学术会议在山东泰山召开。周金黄教授作了“抗肿瘤化疗药物的免疫调节作用”的报告，并指出中医药必将在抗炎免疫药理学中做出新的贡献；李晓玉教授着重介绍白细胞介素、环孢霉素 A、红细胞免疫系统和单克隆抗体，并指出小分子合成免疫抑制剂、单克隆抗体以及具有免疫活性的天然产物是今后年免疫调节药物的发展方向；林志彬教授也在此次会议上作专题报告，介绍了免疫兴奋剂对老年性免疫功能缺陷的恢复作用。1986—1989 期间，卞如濂教授在浙江杭州主办了多次全国抗炎免疫药理行业领域的技术学习班。近四十年的历程，弹指一挥间，中国药理学会抗炎免疫药理学专业委员会已经历经十二届委员会（附表）。在历届主任委员的组织下，在全体委员

的共同努力下，专委会广泛开展各类学术交流和专题研讨会，每四年换届之际均会举行全国性学术交流会。自 1982 年以来，已经在安徽黄山、山东泰山、江苏扬州和苏州、浙江杭州和千岛湖、广东湛江和广州、重庆、云南大理、青海西宁、贵州遵义等地组织召开了多次全国性学术大会，有力地促进了国内外抗炎免疫药理学领域的学术交流，推动了我国抗炎免疫药理学专业及相关领域的发展。

二、国际任职

林志彬教授曾担任国际药理学联合会（IUPHAR）执委会委员，东南亚西太平洋地区药理学学家联盟（SEAWP）执委会委员。魏伟教授为国际基础与临床药理学联合会临床药理学分会执委。多位学者在国际学术期刊任职，如李晓辉教授担任 *Frontiers in Cell and Developmental Biology*、*Frontiers in Physiology* 客座主编；徐强教授担任国际刊物 *Journal of Pharmacological Sciences* 杂志副主编，左建平教授担任 *Acta Pharmacologica Sinica* 副主编，李晓辉、魏伟、刘叔文教授担任编委。叶德全教授担任 *FASEB Journal*、*Pharmacological Reviews*、*Physiological Reviews* 等国际期刊副主编。周华教授担任 *Journal of Traditional and Complementary Medicine* 副主编。沈晓燕教授担任 *Phytomedicine* 副主编，王军舰教授担任 *Cell Biology International* 副主编。

三、承担重大科研课题

李晓辉、魏伟、左建平等主持国家 863 重点计划项目；吴曙光主持国家 1035 工程项目；周文霞主持国家 973 项目；吴曙光、李晓辉、左建平、周文霞、刘叔文、唐炜、张海港、杨青、戴岳、肖智勇等主持国家“重大新药创制”科技重大专项；李晓辉、魏伟、徐强、刘叔文等主持国家自然科学基金重点项目；邓有才、应征等主持国家重点研发计划项目；徐强、朱依淳、镇学初等获国家杰出青年科学基金；叶德全获国家海外高层次人才；魏伟、刘叔文等入选国家百千万人才工程；唐炜入选国家“万人计划”科技创新领军人才；唐炜、孙洋、鲁明、吴兴新、邓有才、何蓉蓉、郭文洁、张存金等获得国家优秀青年科学基金；张建祥、程魁等获青年长江学者；孙嘉等获国家海外高层次青年人才。

四、获得国家科技奖项或新药证书

李晓辉团队获得国家科技进步二等奖 1 项、获国家创新中药新药证书及生产批文各 1 项。周华团队获得国家科技进步二等奖，自然科学奖一等奖各 1 项。吴曙光团队开发的核磁共振显影剂、抗骨质疏松药、抗高血压药以及抗肿瘤药等四项新药研究获得了新药证书。周文霞、刘叔文、唐炜、左建平、毛新良等创新药物的研究获得临床批件若干项。徐叔云教授和魏伟教授接续领导的学术团队在白芍总苷及其胶囊的研究上做出了重要贡献，该药 1998 年批准上市（药物类别为抗炎免疫调节药），用于治疗类风湿关节炎，多年来其作用特点和机制不断揭示，适应症不断扩大，用于多个炎症免疫相关疾病的临床治疗，每年有几十万患者受益，产生了重大经济社会效益。

五、出版著作

以抗炎免疫药理专业委员会委员为主编和编委，已经编著出版《药理学进展》、《药理实验方法学》、《免疫药理学进展—基础与临床》、《免疫药理学新论—药理学新论丛书》、《抗炎免疫药理学与临床应用》、《风湿病学》、《抗炎免疫药理学进展》、《中国抗炎免疫药理学进展》、《抗炎免疫药理学》、《药理学》及《临床药理学》等多部学术专著与教材。

六、青年人才培养

本专业委员会在全国性学术大会上多次积极开展青年优秀论文评选活动，支持鼓励研究生导师悉心培养学生。为发现并培养一批富有作为的青年药理学工作者，以充实和壮大抗炎免疫药理学的师资队伍和研究队伍，2019 年 12 月，在第十二届抗炎免疫药理换届大会上筹办成立了第一届专委会青年委员会，南京大学孙洋教授当选青委会主任委员，唐炜、李琳、邓有才、汪庆童、吴兴新等当选青委会副主任委员。青年委员会为广大青年药理学工作者提供一个学习交流的平台，促进学术思想碰撞，加速青年人才成长。

七、防疫抗疫突出成果

不平凡的 2020 年，新冠病毒席卷全球。抗炎免疫药理专委会成员积极参与了防疫抗疫工作。上海药物研究所左建平研究员快速建立起抗病毒药物研发平台，完成 2000 余个上市小分子药物对新冠病毒感染关键靶点的抑制活性筛选，在疫情最肆虐时，两次逆行武汉，推进中成药临床研究，荣获“上海市抗击新冠肺炎疫情先进个人”称号。中山大学刘培庆教授和本届主任委员刘叔文教授，作为广东省抗击新冠肺炎专家组成员，为广东省 10 家收治新冠肺炎的定点医院开展的多中心氯喹试验研究中给予咨询和指导。刘叔文教授还发表多篇新冠防治相关论文，其发现中药丹参水溶性单体成分丹酚酸 C 具有抗新冠病毒活性，在 *Signal Transduction and Targeted Therapy* 杂志发表。陆军军医大学李晓辉教授作为重庆市军民融合生物医药与核化生防护专家委员会副主任委员，积极提出防护建议，并快速启动针对新冠感染炎症瀑布效应、多靶组织损伤及病毒入侵的创新药物研发，取得阶段性成果。魏伟教授作为安徽省卫健委新冠肺炎疫情科研攻关专家组成员，带领团队与中科院合肥物质研究院、安徽省疾控中心、安医大一附院等同道研究了 Emetine（吐根碱）治疗新冠病毒感染的药理作用及临床应用，并在中英双边药理会议上代表中国药理学会做报告。另外，专委会成员围绕抗新冠病毒药物研究、临床治疗等方向发表多篇论文，为新冠药物研发做出了巨大贡献。南方医科大学药学院联合时代（中国）集团，为援鄂一线医疗队捐赠了一批价值 20 余万元的营养物资。

中国药理学会抗炎免疫药理学专业委员会在老一辈科学家引领下，在现任主任委员的积极带领下，全体委员在抗炎免疫药理学理论研究、技术方法、新药创制和临床合理应用等方面，将继续努力开拓、奋力进取，为抗炎免疫药理学事业的辉煌明天做出更大贡献！



1982 年 9 月 26 日—10 月 3 日，全国首届抗炎免疫药理会议在安徽黄山召开



1989 年 5 月，第三届，扬州



1992 年 11 月，第四届，杭州



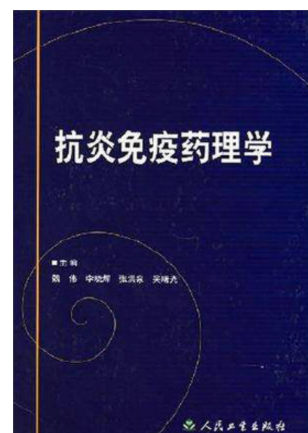
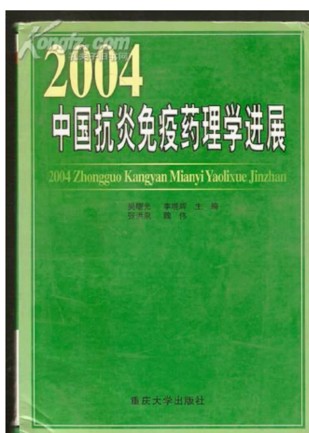
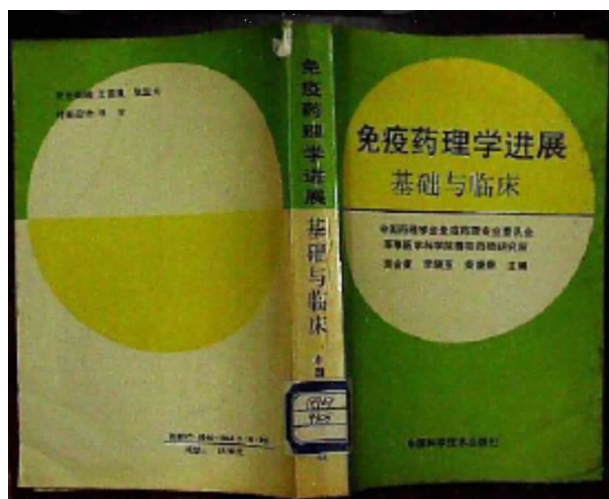
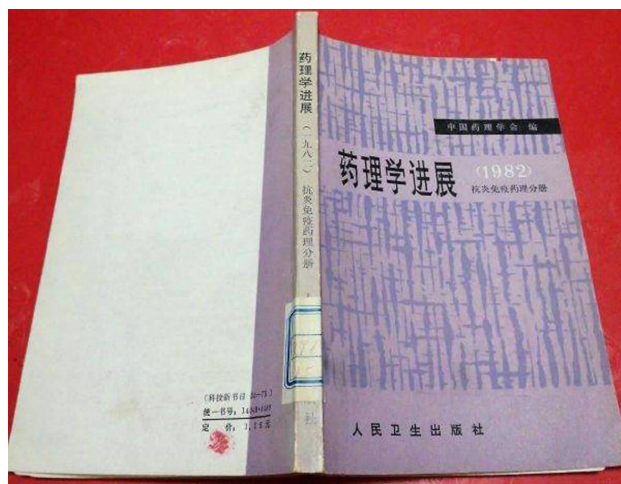
2000 年 10 月，第七届，扬州，与中国药理学会常委会一起召开



2012 年 11 月 29 日—12 月 3 日，广州，三十周年庆典大会



2019 年 12 月，广州，第十二届



出版著作

组织架构

(一) 第十二届专委会

名誉主任委员：李晓辉、吴曙光、林志彬

主任委员：刘叔文

副主任委员：魏伟、徐强、谢强敏、刘延庆、张海港

秘书长：李琳

副秘书长：孙洋、张玲玲、刘开扬

常务委员：李晓辉、吴曙光、林志彬、刘叔文、魏伟、徐强、谢强敏、刘延庆、张海港、李琳、孙洋、张玲玲、贾乙、刘开扬、毛新良、王文、王晖、史红、叶德全、左建平、崔燎、刘培庆、刘霞、向明、吕诚、吴希美、张天泰、张建祥、李晓娟、杨丹莉、沈玉先、沈晓燕、陈丽新、周文霞、周华、林蓉、洪敏、唐炜、彭芳、曾阳、戴岳、戴敏、魏敏杰、董志、陈飞虎、镇学初、钱亚云、朱依淳

(二) 第一届青年专委会

主任委员：孙洋

副主任委员：唐炜、李琳、邓有才、汪庆童、吴兴新

常务委员：孙洋、唐炜、李琳、邓有才、汪庆童、吴兴新、钱峰、应征、方伟蓉、李婷、万春平、孙嘉、郭文杰、潘礼龙、唐斓、张建业、朱蕾、吴旭东、万国辉、赵蔚、任春光、王怡、程魁、周庆华、鲁明、何蓉蓉、庞涛、胡丽芳、逢秀凤、江文正、邓超、谢诒诚、王军舰、常艳、郭栋、陶丽、姚芳、张海鹏、冯利杰、李莉、刘史佳、周平正、翁勤洁、孙莹、张存金、刘密、王红胜、曾克武、周兴

附表：

第一届至十二届抗炎免疫药理学专业委员会负责人及会议地点

届数	起止年	主任委员	副主任委员	秘书长	会议时间、地点
一	1982—1986	周金黄	胥彬、卞如濂	徐叔云	成立会：1982年9月，黄山
二	1986—1989	卞如濂			1986年6月，泰山
三	1989—1992	卞如濂			1989年5月，扬州
四	1992—1995	卞如濂			1992年11月，杭州
五	1995—1998	林志彬			1995年11月，北京
六	1998—2000	吴曙光	魏伟、张洪泉、李晓辉	李晓辉	1998年12月，湛江
七	2000—2004	吴曙光	魏伟、张洪泉、李晓辉	李晓辉	2000年10月，扬州
八	2004—2008	吴曙光	魏伟、张洪泉、李晓辉	李晓辉	2004年6月，重庆
九	2008—2010	吴曙光	魏伟、张洪泉、李晓辉	李晓辉	2008年7月，大理
十	2010—2014	李晓辉	魏伟、张洪泉、刘叔文、徐强	谢强敏	2010年7月，西宁
十一	2014—2019	李晓辉	魏伟、徐强、刘叔文、刘延庆、谢强敏	张海港	2014年11月，苏州
十二	2019—今	刘叔文	魏伟、徐强、谢强敏、刘延庆、张海港	李琳	2019年12月，广州

新书推荐

《实验药理学》（第二版）研究生教材正式出版

由杜冠华教授主编、协和研究生院教改项目资助、高等教育出版社编辑出版的《实验药理学》（第 2 版）研究生教材现已正式出版。



“实验药理学”是北京协和医学院药物研究所的传统药理学课程，是老一辈药理学家根据药理学专业和药学研究相关专业研究生的特点开设的指导药理学实验研究的课程。在长期的教学实践中，授课教师为课程的发展付出了巨大努力，使实验药理学课程不仅内容丰富，而且具有鲜明的特色，得到了历届研究生的认可，并在研究生的实验研究中发挥了积极作用。

实验药理学的内容从一开始就重视药理学实验的基本规律和特点，而不是单纯地介绍实验和研究方法，这种尝试实际上将实践与理论相结合，使学生在学习过程中不仅掌握了方法、技术，更重要的是了解科学研究的思维方法、设计方法和逻辑分析方法。这将为年轻学子的科学生涯提供可以长期使用的知识。

进入 21 世纪以来，科学技术发展迅速，技术方法不断更新，实验药理学是融入新理论、新技术新方法最快的学科。《实验药理学》（第 2 版）收录了实验药理学相关的最新技术和方法，根据药理学实验的特点，重点介绍了药理学实验中的原理、基本方法和通用技术，既介绍了传统经典方法的理论基础和基本要求，也介绍了新技术和新方法。本书采用“纸质教材”+“数字课程”的出版形式，纸质教材包括实验药理学总论、实验药理学基本技术与方法、重大疾病

治疗药物的实验药理学研究共计三篇，24 章节。

本次修订体现了国际、国内最新进展和法规要求，更新具体内容，突出了最新进展。并结合药理学发展需求，合理安排重点内容，重点规划和引入了新药研发相关的实验药理学内容。在配套的数字课程中有丰富的资源，包括教学课件、扩展阅读、自测题及彩图等内容。本书可作为高等院校药理学及相关专业研究生的教材，也可供相关领域的科研、技术人员参考。

主编介绍

杜冠华，博士，研究员/教授，博士生导师。中国医学科学院、北京协和医学院药物研究院

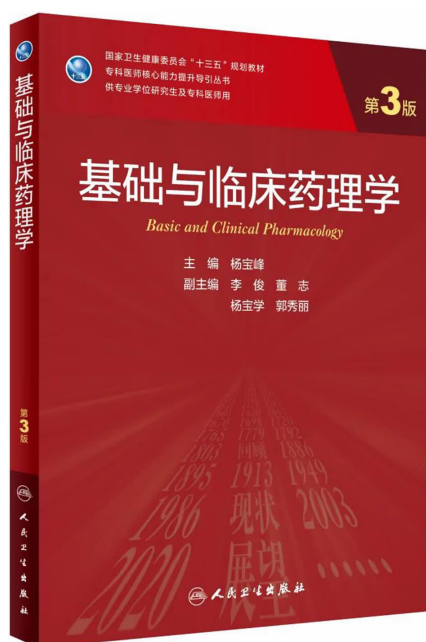


副院长，药物筛选中心主任；中国药理学会前任理事长，兼任亚太地区药理学家联合会执行委员、享受国务院特殊津贴专家、国家科技重大专项“重大新药创制”总体专家组专家、国家新药审评专家、中国药典委员会委员、中国科协第八届全国委员会委员等。任国际药理学顶尖期刊“*Pharmacol Ther*”副主编、“*Acta Pharmacol Sin*”、“中国药理学通报”以及“神经药理学”等 10 余种学术期刊的副主编和编委。

主要从事药物发现、神经药理学和心脑血管药理学研究。发表论文 800 余篇，授权专利 70 余项，出版著作 30 多部；获得国家类新药临床批件 4 个；作为第一完成人获得国家科学技术进步二等奖、中华医学科技奖二等奖、北京市科学技术一等奖等十余项科研成果奖励。获“全国优秀科技工作者”、北京市“教育先锋先进个人”、“优秀教师”等多种荣誉称号。

医学研究生“国家级”规划教材《基础与临床药理学》(第三版) 出版

与本科教育不同，研究生教育更突出科研创新能力的培养。为了实现这一目标，《基础与临床药理学》第二版在教材的内容和风格上做了一次大胆的尝试。我们增加了一些新技术催生的新的学科内容，首次在教材中通过介绍药物的研究历史，使学生品味基础研究和临床需求之间休戚与共，唇齿相依的关系。这样的编排取得了很好的效果。但是第二版教材仍然存在基础与临床之间衔接不够紧密的问题。针对这一问题，第三版教材的编委们群策群力，不辞辛苦，在原有的基础上突出基于基础的临床用药指导，夯实了基础与临床知识的衔接。例如，在总论部分，我们既增加随新技术发展应运而生的多维组学与药物发现的相关内容，扩充并深度介绍了最前沿的药代动力学及治疗药物监测的基本理论和临床实战指导，又增加了临床医生关心的药物不良反应监测和药源性疾病，以及特殊人群用药和监测等指导临床用药的内容；在各论部分，我们充实了临床用药不良反应和药物相互作用的内容，编入使用现状的点评，使得本书适合于



临床专业学生的用药指导，提高基础和药学专业学生的临床思维。随着科学技术的不断发展，人们对疾病的认识不断深入，对于疾病的治疗理念和策略也随着对疾病发病机制的阐明而发生改变。这些变化催生了新的治疗药物产生。基于这样一种理念，本书将药物研发史从之前的针对一个药物研发史的介绍，扩充到描述以疾病为核心的治疗药物发现的历史画卷。以此，培养学生科学的分析问题和解决问题的能力。我们希望这些努力能够惠及更多地学生，并成为学生提升职业水准的重要参考书。

主编简介

杨宝峰 药理学家，中国工程院院士，英国皇家生物学会会士。美国、澳大利亚、俄罗斯、



日本等 20 余所著名院校荣誉教授和荣誉博士；中俄医科大学联盟中方主席、中华医学会副会长、黑龙江省科协副主席、中国心血管药理专业委员会名誉主任委员；心脏疾病研究“973”项目首席科学家，药理学国家重点学科、国家级教学团队及国家科技创新群体带头人、国家级教学名师。获首届全国创新争先奖、国家自然科学二等奖及首届十佳全国优秀科技工作者等荣誉称号。中国共产党第十七、十八、十九大代表。

杨宝峰院士从事心血管疾病相关研究近 40 年，在重大心脏疾病（心肌缺血/心律失常/心力衰竭）领域处于国际领先水平。首次发现调控重大心脏疾病发生的重要分子和药物靶点，提出药物作用的离子通道靶点学说，分别编入本科生及研究生教材。在 *Nature Medicine*, *Circulation*, *JCI*, *JACC*, *Cir Res* 等国际著名期刊发表 300 余篇研究论文，为药物研发提供新思

路，推动制药行业的发展。自主研发多种创新新药已成功转化，取得了重大经济和社会效益。为企业解决瓶颈问题，间接经济效益数百亿元。获国家自然科学基金二等奖以及省部级一等奖 6 项。响应习近平总书记“一带一路”倡议，杨宝峰院士牵头成立中俄双方 120 所高水平医药院校组成的“中俄医科大学联盟”，为大力推动中俄两国医药卫生事业的发展与合作搭建了平台，得到国家有关部委的赞誉。

副主编简介

李俊 男，二级教授，博士生导师，重大自身免疫性疾病安徽省重点实验室主任、安徽省创新药物产业共性技术研究院院长、安徽省药物研究所所长、安徽省引进高校领军人才团队负责人、安徽医科大学药学院创建人。



在教学、科研一线工作 37 年，作为国家教育部首批骨干教师、安徽省教育系统劳动模范、省级教学名师、模范教师，被授予全国“五一”劳动奖章，享受国务院政府特殊津贴。主编国家级规划教材《临床药理学》、《临床药物治疗学总论》。担任教育部药学教育指导委员会委员、全国高等学校临床药学专业教材评审委员会副主任委员、国家级精品课程及资源共享课程《临床药理学》负责人、国家级临床药理学教学团队负责人、国家级特色专业（药学）建设点负责人。从事抗炎免疫药理、肝脏药理、中药活性成分、靶向药物合成与设计等研究，主持国家自然科学基金项目 10 项和省级课题 20 余项，先后获得省科技进步一等奖 1 项、二等奖 3 项、三等奖 3 项，安徽省教学成果奖 1 等奖 2 项，发表 SCI 论文 200 余篇，获国家发明专利 11 项。培养药学博士后 20 余人，博士 50 余人，硕士 150 余人。现为安徽省学术技术带头人（首批），安徽医科大学药学博士点、药学博士后流动站、省级重点学科药理学和中药学学科带头人。

董志，医学博士，药理学教授（国家二级教授）。曾任重庆医科大学校长助理兼药系主任、重庆医科大学副校长、重庆医科大学附属儿童医院党委书记，现任重庆市生物化学与分子药理学实验室主任。曾经长期担任全国高等医学教育学会临床医学教育研究会副理事长，教育部药学类教学指导委员会委员。目前，担任中国药理学学会理事，中国药学会理事，教育部国家自学考试委员会医药专家委员会委员，国家 SFDA 保健食品评审专家，中华医学会老年医学分会基础医学组委员，中国药学会应用药理专业委员会委员，重庆市新药评审委员会副主任委员，重庆市中药发展专家委员会委员，重庆药学会高级顾问。



长期从事药理学教学工作和神经递质与受体药理学研究、新药研究与开发。曾主持原卫生部优秀青年基金项目，省市教委，科委和重庆市青年科技基金，国家自然科学基金，科学技术部新药重大专项，重庆市自然科学基金重点项目及重庆市自然科学基金项目等。担任人民卫生出版社、高等教育出版社、科学出版社、北京大学

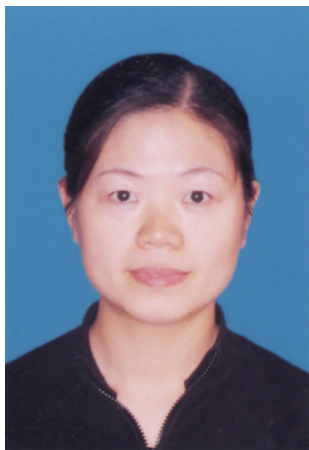
医学科技出版社等国家级出版社的《药理学》、《基础与临床药理学》、《高级临床药理学》等教材的编委、副主编和主编。近五年来发表 SCI 和 CSCD 论文近百篇，已经培养一百多名硕士研究生和博士研究生，研究方向主要为神经药理学、临床药学、新药开发研究及医学教育管理等。

杨宝学，二级教授，博士生导师。现任北京大学基础医学院副院长、药理学系主任。兼任天然药物及仿生药物国家重点实验室研究员、分子心血管学教育部重点实验室膜通道与心血管疾病研究室主任、中国药理学会常务理事、中国药理学会肾脏药理专业委员会主任委员、中国药理学会麻醉药理专业委员会副主任委员、北京药理学会副理事长、中国中药协会灵芝专业委员会主任委员、《中国药理通讯》主编、《生理学研究》主编、《国际药理学研究》副主编等。



主讲《药理学》、《药理学研究导论》、《药物临床应用及治疗》等课程。主编《药理学》、《实用临床药理学》、《Urea Transporters》、《Aquaporins》和《Ganoderma and Health》等教材和专著。主要研究领域为肾脏药理学、天然药物的作用靶点与机制、新药发现与药效学评价。曾获得美国 NIH、AHA、PKD 基金、国家自然科学基金、科学技术部新药创制专项、教育部高等学校博士学科点专项科研基金资助。在研项目包括国家自然科学基金重点项目、国家自然科学基金重点国际合作项目、NSFC/RGC 联合科研基金项目、科学技术部国际科技合作专项、北京自然科学基金等多项研究课题。已发表 SCI 论文 127 篇，连续五年（2014—2018）入选爱思唯尔中国高被引用学者榜单。获授权专利 11 项。

郭秀丽 教授，博士生导师，现任山东大学新药评价中心主任、山东大学药学院新药药理研究所所长、中国药理学会理事、山东药理学会副理事长、中国药理学会教学与科普专业委员会常务委员、山东药理学会临床药理专业委员会副主任委员、国家食品药品监督管理局保健食品审评专家、国家执业药师工作专家。



从事药理学、分子药理学、临床药理学等课程的教学工作，副主编或参编国家规划教材 12 部，主持建设省级精品课程及山东省双语教学示范课程，获“齐鲁医学优秀教师”“山东大学三八红旗手”“山东大学教学能手”等称号。主要科研领域为抗肿瘤药物药理学。研究工作集中在肿瘤的发生发展、侵袭转移的分子机制、抗肿瘤耐药机制、逆转肿瘤耐药药物及抗肿瘤新药的研发方面。先后主持国家自然科学基金项目 3 项、国家“十二五”重大专项子课题合作项目 1 项、省部级科研课题 2 项，发表 SCI 论文 60 余篇，获山东省科技进步三等奖、第九届山东省青年科技奖等奖项。兼任国内外多个杂志的编委或审稿专家。



2021 年第三届全国肾脏药理学学术会议 (第一轮通知)

由中国药理学会肾脏药理专业委员会主办，广州中医药大学中药学院和广东省药理学会联合承办的“2021 年第三届全国肾脏药理学学术会议”定于 2021 年 6 月 4—6 日在广东省广州市召开。本次大会将邀请国内外相关领域的杰出学者介绍肾脏药理学相关的药物研发、临床医学及基础学科领域的研究进展，注重先进性与实用性、普及和提高相结合，围绕更好推动中国肾脏药理学科的发展、提升整体研究水平的目标进行交流研讨，并诚邀各位委员推荐及自荐报告。欢迎从事相关领域研究工作的科研人员、临床药师、临床医师、研究生等及相关企业踊跃投稿和参会。参会注册代表均可获得国家级继续教育项目 I 类 6 学分。

本次学术会议期间还将召开肾脏药理专业委员会换届会议（详情另行通知）。

期待您与我们相约在美丽的羊城广州，积极交流，共同促进我国肾脏药理学的发展。

一、会议时间和地点

会议时间：6 月 4 日（周五）下午：报到

6 月 5 日—6 日（周六—周日）：会议报告（具体日程见第二轮通知）

会议地点：广州逸林假日酒店（广外国际学术交流中心）。

二、会议组织机构

主办单位：中国药理学会肾脏药理专业委员会

承办单位：广州中医药大学中药学院

广东省药理学会

协办单位：北京大学基础医学院

中山大学中山医学院

南方医科大学药学院及南方医院器官衰竭防治国家重点实验室

广东省药物非临床评价研究重点实验室

广州博济医药生物技术股份有限公司

大会主席：杨宝学（北京大学）

大会副主席（按姓氏笔画排序）：庄守纲（同济大学）、刘俊田（西安交通大学）、张春（华中科技大学）、陈旻（北京大学）、林洪丽（大连医科大学）、易凡（山东大学）

大会执行主席：刘中秋（广州中医药大学）

大会执行秘书长：周玖瑶（广州中医药大学）、王昕（北京大学）

大会组委会委员（按姓氏笔画排序）：丁峰、马坤岭、马陶陶、王竹、王伟铭、王钊、王

利、王昕、王明晓、王金红、王姿颖、王晓良、王海涛、王悦、王蔚东、毛海萍、方明、申竹芳、史振伟、冉建华、付平、付荣国、毕书红、庄守纲、刘友华、刘文涛、刘必成、刘叔文、刘中秋、刘俊田、刘俊彦、刘剑峰、刘娜、刘博、汤慧芳、孙世仁、孙芳云、孙金鹏、孙莹、牟姗、李飞、李冰、李春凌、李恒、李敏、李睿明、杨云青、杨青、杨宝学、杨洁、杨解人、肖智勇、吴玉梅、吴增宝、邱安东、何伟明、何金汗、谷瑞民、邹晓青、完强、张丹参、张凤、张春、张艳、张爱华、张爱华、张海港、张雪梅、张熠、陈立功、陈光亮、陈宇鹏、陈志刚、陈旻、陈晓红、陈靖、范东艳、范华英、范秋灵、林洪丽、林桂森、郁胜强、易凡、金鹏飞、周玉冰、周华、周玖瑶、周园、周虹、周晓冰、周家国、周蓉、孟艳、孟晓明、赵云雪、赵宁民、赵志刚、赵丽晶、赵英永、赵景宏、荆凡波、胡长平、钟诗龙、钟逸斐、钟毅、姜晖、姚丽、秦卫松、秦晓松、袁守军、栗俞程、夏银、柴程芝、倪兆慧、徐岩、徐峰、翁鸿博、栾家杰、高建莉、高晋生、郭志勇、唐亚雄、唐炜、唐斓、陶杰、曹爱丽、康金森、彭金咏、董政、蒋红利、韩秀珍、韩敏、韩慧蓉、程丽芳、程宗琦、焦正、焦波、靳英丽、赖蒨茵、臧秀娟、谭正怀、薛明、戴春笋

三、会议主题

1. 肾脏病的病理生理学机制
2. 肾脏病治疗药物靶点与药物发现
3. 中药肾脏药理与毒理学

四、论文投稿

1. 凡在 1 年内发表或尚未公开发表的，且与上述议题相关的研究论文、专题报告、综述等均以摘要的形式投稿。摘要可采用中文或英文书写，须包含题目、作者、单位、通讯地址及邮编、Email 地址（格式模板见中国药理学会网页通知）。字数不超过 800 字。投稿截止日期为：2021 年 4 月 16 日。

2. 有意在本次会议上做报告的学者，请在 Email 的第一行注明：“申请口头报告”，并附上个人简介（300 字左右，请包含可以联系到的 Email 邮箱和手机号）。大会组委会将根据主题择优遴选专题报告。

五、会议注册费

会议注册费 1200 元/人，学生（凭学生证）800 元/人。注册费用包括会务费、资料费、会议期间午餐、晚餐、茶歇等费用。会议住宿及交通费用自理。

付款方式：

1. 银行汇款：账户户名：广东省药理学会；账号：101001516010010542；开户行：广发银行广州广发大厦支行。汇款请注明：2021 肾脏药理 XXX（参会人员姓名），如无法填写，请在回执中标注。开具发票信息请填写在回执中。

2. 现场注册者可选择刷卡或现金缴交注册费。

六、参会回执

请将论文投稿和参会回执（附件一）于 4 月 16 日前以电子邮件发送至肾脏药理学会副秘书长王昕（nephropharm@163.com）处。

中国药理学会肾脏药理专业委员会
2021 年 2 月 3 日

附件一：

2021 年第三届全国肾脏药理学学术会议
(第一轮通知) 回执表

姓名		性别	
职称/职务		学系或科室	
工作单位		联系电话	
手机		E-mail	
通讯地址		邮编	
论文题目		是否希望会议报告	
会议注册费发票信息 (注：若单位财务报销对“地址/电话”、“开户行及账号”无要求，则可以不填写)			
发票抬头		发票税号/统一社会信用代码	
地址/电话		开户行及账号	
住宿预订（广州逸林假日酒店，广州市白云区白云大道北 2 号）			
房型价格 (548 元/间/晚)	单住（大床房） ☐	单住（标准间） ☐	与人合住（XX） ☐ 与人合住（随机安排） ☐
备注			

请于 2021 年 4 月 16 日以前将参会回执返回至 Email: nephropharm@163.com

第十七届全国生化与分子药理学学术会议 (第一轮通知)

第十七届全国生化与分子药理学学术会议拟定于 2021 年 8 月 21 日—23 日召开, 地点见第二轮通知。全国生化与分子药理学学术会议每两年举办一次, 本次会议由生化与分子药理学专业委员会主办, 《中国药理学报》编辑部、《药学报》编辑部协办。此次会议将展示我国生化与分子药理学最前沿的研究成果, 重点交流生化及分子药理学研究领域方向和任务, 会议议题见下。

本次会议将特邀国内外著名药理学专家、学者参会, 会议内容包括大会特邀报告、专题报告以及青年优秀论文评选。本次大会期间还将召开专业委员会及青年委员会会议, 请各位委员届时参会。

一、会议议题:

- (1) 受体与离子通道药理;
- (2) 药物与生物大分子(包括酶、受体、膜和核酸)相互作用;
- (3) 细胞信号转导机制及药物的生化作用机理;
- (4) 药物靶点发现和验证的新技术、新方法;
- (5) 药物代谢和遗传药理学;
- (6) 系统生物学研究在药理学中的应用;
- (7) 其它内容(如治疗心血管、肿瘤、神经精神等疾病药物的分子药理学研究)等。

二、会议组织机构

主办单位: 中国药理学学会生化与分子药理学专业委员会

大会主席: 李学军

名誉主席: 王晓良 程桂芳

副主席: 胡刚 陈晓光 胡蓓

秘书长: 汪晖

秘书: 铁璐

三、论文摘要及注册费

会务组从即日起征集以上内容论文。会议摘要一般采用中文, 字数在 500~1000 以内, 包括研究目的、结果、结论和重要数据, 不附图表(具体格式请参见附件二); 第一作者投稿仅限一篇, 在其他摘要中排名第二及以后者数量不限; 专题报告由专业委员会审稿后决定; 会议论文摘要将登载在《中国药理通讯》。

参加青年优秀论文评选者的要求: 年龄 35 岁以下(1984 年 1 月 1 日以后出生), 需提交 1000 字论文摘要及 500 字以内个人简介; 论文须在国内独立完成或在导师指导下完成, 署名不

超过 2 人；附有单位推荐信；入选后必须由本人演讲。

参会的会议注册费可在现场以现金支付 1200 元/人，学生（凭学生证）800 元/人；会议住宿及交通费用自理。

四、继续教育学分

参会者可获继续教育学分 6 分。

所有参会者请于 2021 年 5 月 15 日前将摘要和回执（附件一）发送至 bmp1985@163. com。会议将根据回执安排住宿，并以第二轮确认为准。

联系人：铁璐（电话 13501268196），E-mail: bmp1985@163. com。

中国药理学学会生化与分子药理学专业委员会

2021 年 4 月 5 日

化疗会议摘要

抗病毒药物研究

贵州省特色民族中药材中抗菌增敏物质基础及其机制的研究

黄雅思^{1,2} 王诺妍^{1,2} 周军^{1,2} 华玲^{1,2} 周红^{*1,2}

¹遵义医科大学基础药理教育部重点实验室/民族医药教育部国际联合研究实验室 遵义 563000

²遵义医科大学贵州省基础药理重点实验室, 药学院药理学教研室 遵义 563000

摘要: 背景: 以革兰阴性杆菌为代表的多重耐药细菌的检出率呈快速上长趋势, 为临床抗感染治疗带来的巨大的挑战。研究发现, 与革兰阴性菌多药耐药相关的重要机制是过度表达的外排泵。目的: 从苗药中寻找结构新颖、活性强、毒副作用低、成药性好的抗菌增敏药效物质并阐明其作用机制, 这对逆转革兰阴性菌多药耐药具有重要的意义。方法: 结合二倍棋盘法及生长曲线法对 34 种苗药醇提取物及其中已知单体的抗菌活性及抗菌增敏活性进行了评价, 并采用分子对接方法初步确定其作用靶点。结果: 天麻、吴茱萸、杜仲、钩藤等 34 种贵州特色中药材的醇提取物不具有明显的抗菌活性, 但与多种抗生素 (β -内酰胺类抗生素、头孢菌素类抗生素、碳青霉烯类抗生素、氨基糖苷类抗生素、大环内酯类抗生素、氟喹诺酮类抗生素、多黏菌素类抗生素) 联合使用, 表现出一定的抗菌增敏活性。其中太子参、白芨、金钗石斛等药材的醇提取物可以显著提高肺炎克雷伯菌 (KP) 对阿奇霉素、氨苄青霉素等抗生素的敏感性; 黑骨藤和黄精等药材的醇提取物可以显著提高铜绿假单胞菌 (PA) 对亚胺培南、环丙沙星及多粘菌素的敏感性; 并在高耐药的临床分离株上取得了相似的结果。分子对接结果显示, 其中部分已知单体化合物的抗菌增敏作用靶点可能是与过度表达的外排泵结合, 从而影响抗生素的外排。

新型香豆素衍生物抗汉滩病毒活性研究

李洲朋 李明凯

空军军医大学药理学系药理学教研室 西安 710032

摘要: 目的: 汉滩病毒 (Hantaan virus, HTNV) 属于布尼亚病毒目汉坦病毒科正汉坦病毒属, 是一种单股负链 RNA 病毒, HTNV 是引起我国肾综合征出血热 (HFRS) 的主要病原体。根据 2019 年国家统计局公布数据, 我国的 HFRS 病例多达 9596 例、发病率达 0.69/10 万, 考虑到气候变化和个人免疫力等因素, 重症 HFRS 的死亡率可高达 15%。此外, 尽管针对 HTNV 感染已经进行了许多研究工作, 但尚无特异性治疗药物或 FDA 批准的疫苗, 目前临床上主要的治疗手段仍以支持治疗为主, 因此研发高效低毒的抗 HTNV 药物具有极其重要的临床意

义。据文献报道从植物中分离出的香豆素及其衍生物具有抗多种病毒的活性, 如 HIV、HBV、HCV、CHIKV、EV71 等。但截止目前, 香豆素衍生物抗 HTNV 方面尚未有报道。方法: 本课题组构建以香豆素结构为基础的小分子化合物库, 通过 A549 细胞模型进行抗 HTNV 活性筛选, 通过免疫荧光、病毒滴度测定、Western Blot 等实验方法, 筛选出具有体外抗 HTNV 活性的香豆素衍生物, 进而在抗 HTNV 不同环节分析其抗病毒机制。在 HTNV 感染动物模型, 观察体外抗 HTNV 活性较好的香豆素衍生物能否改善病毒感染小鼠存活率及重要脏器炎症反应。结果: 在对香豆素化合物库进行筛选过程中发现香豆素衍生物 N6 及 N7 具有显著抗 HTNV 效果, 抑制率均大于 80.0%。在进一步研究过程中发现 N6 的选择指数较 N7 更高 (selection index, SI; $N6 = 10.9$, $N7 = 5.9$), 因此以 N6 为研究对象对其抗病毒作用进行进一步研究。N6 抗病毒活性时效关系研究发现, N6 能够有效抑制 HTNV 在宿主细胞内的复制过程, 但对 HTNV 入胞过程影响较弱; 同时其在 HTNV 感染 12h 内抑制病毒复制的效果最为明显, 并且 N6 对病毒无直接灭活作用。HTNV 感染动物实验表明, N6 可延长 HTNV 感染小鼠的存活率及存活时间, 并且改善重要脏器的炎症浸润。结论: 上述结果提示, N6 具有明显的抗 HTNV 活性, 其的作用机制可能是在病毒感染的初期、复制的早期发挥抑制病毒复制的作用, 有希望作为先导化合物用于抗 HTNV 治疗药物的开发。

关键词: 汉滩病毒; 病毒; 香豆素

抗炎免疫药理

仁青常觉对急性肺损伤保护作用及机制的研究

高小敏 孔秀梅 姜一 纪娇 满广纳 普雯丽 胡文浩 张译匀 赵勤*

西藏民族大学藏药筛选实验室 咸阳 712082

摘要: 目的: 利用体外、体内实验研究仁青常觉对脂多糖 (Lipopolysaccharide, LPS) 诱导的急性肺损伤 (Acute Lung Injury, ALI) 的保护作用。方法: 用不同浓度仁青常觉干预大鼠肺上皮 II 型细胞 (RLE-6TN) 2h, 再加入 $1\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ LPS 刺激细胞 24h 造成炎症损伤, 取细胞上清用酶联免疫吸附法测定其 (Enzymelinkedimmunosorbent assay, ELISA) 细胞因子的蛋白表达水平, 同时收集细胞并采用 Real-Time PCR 技术检测细胞因子的基因表达水平。2. 将 60 只昆明种大鼠随机分为空白组、模型组、地塞米松阳性组 ($5\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) 及仁青常觉高、中、低剂量 (0.3 、 0.15 、 $0.075\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) 组, 给予大鼠连续灌胃 1 周后, 除空白组外其余各组大鼠气管内注射 LPS ($7.5\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) 造模 (Acute Lung Injury, ALI), 24 h 后收集肺泡灌洗液检测炎症因子的含量及髓过氧化物酶 (Myeloperoxidase, MPO) 的活力, 观察肺组织病理改

变。结果：体外实验得出，仁青常觉可明显降低 LPS 刺激的大鼠肺上皮 II 型细胞白细胞介素-6 (Interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α) 的高表达，显著升高 IL-10 的表达。体内实验发现，与模型组相比，仁青常觉药物组可以明显降低肺泡灌洗液 (Bronchoalveolar lavage fluid, BALF) TNF- α 、IL-6 表达及 MPO 活力，升高 IL-10 表达；可下调核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 的蛋白表达。病理结果提示其可明显改善肺泡壁水肿、肺实变，明显减少炎症细胞。结论：证实仁青常觉能够有效改善 LPS 诱导的急性肺损伤，其作用机制可能与下调 NF- κ B 蛋白，降低炎症因子的释放及抗氧化有关。

关键词：仁青常觉；脂多糖；急性肺损伤；大鼠肺上皮 II 型细胞；IL-6

CYP2E1 抑制剂抗脓毒症小鼠作用研究

郜娜 陈菁婧 韩孜欣颖 丁颖 乔海灵*

郑州大学临床药理研究所，郑州市二七区大学路 40 号 郑州 450052

Email: qiaohl@zzu.edu.cn

摘要：目的：脓毒症是一种全身炎症性反应综合征 (SIRS)，主要以病原微生物感染引起的宿主抗感染免疫失调和炎症因子风暴为特征。细胞色素 P450 2E1 (CYP2E1) 不仅参与临床药物和前致癌物的代谢，还对多种炎症相关疾病有促进作用，如非酒精性脂肪性肝炎等，但其与脓毒症发生发展的关系未见报道。方法：本室前期已合成 CYP2E1 特异性抑制剂 SMI 12；体内实验采用脂多糖 (LPS) 腹腔注射构建小鼠脓毒症模型，观察 SMI12 对脓毒症小鼠生存期、体温、多脏器损伤的影响；体外实验用 LPS 和尼日利亚菌素刺激小鼠 RAW264.7 巨噬细胞，MTT 法检测 SMI 12 对细胞毒性的影响；Western blot 法和 Real-time PCR 法测定 NLRP3 炎症小体、GSDMD 和 Caspase-1 的蛋白和 mRNA 水平；并测定细胞上清液中乳酸脱氢酶 (LDH) 和 IL-1 β 的水平。结果：建模后 144 h 模型组存活率 29%，30mg/kg 的 SMI 12 组存活率 71%，结果显示 SMI 12 可显著提高动物的生存期 ($P < 0.05$)；和对照组体温 ($35.4 \pm 0.8^\circ\text{C}$) 相比，小鼠 LPS 注射后 6h 的体温 (29.47 ± 1.64) $^\circ\text{C}$ 明显下降，SMI 12 组 ($33.7 \pm 1.7^\circ\text{C}$) 可显著改善模型组动物体温降低 ($P < 0.001$)；且 SMI 12 可明显抑制模型组肾功能指标尿素氮 (BUN) 和心功能指标乳酸脱氢酶同工酶的升高，轻微改善肝功能 (谷草转氨酶 AST) 和心功能 (C 肌酸激酶 K) ($P < 0.05$)；HE 染色观察发现，模型组肺泡壁增厚、炎性细胞浸润；肝细胞出现变形和坏死、有局灶性炎症；心肌组织局部坏死，有钙盐沉积现象；肾小管上皮水肿、刷状缘缺失；SMI 12 组可减轻上述病理的形态学改变。体外实验显示 SMI 12 ($< 1000 \mu\text{M}$) 不影响 RAW264.7 的细胞活力；且可改善 LPS 刺激导致的 RAW264.7 细胞形态学的变化；SMI 12 可降低细胞上清液中 LDH 的释放；qPCR 结果显示 SMI 12 可降低模型组中 NLRP3、GSDMD 和 IL-1 β 的 mRNA

水平升高; Western blot 结果显示 SMI 12 可抑制体内和体外 NLRP3 蛋白水平的上调。结论: CYP2E1 抑制剂 SMI 12 通过抑制 NLRP3 炎症小体活化, 从而发挥对 LPS 诱导的小鼠脓毒症模型的保护作用。

关键词: CYP2E1; 脓毒症; NLRP3; 生存期; 体温

麻花秦艽对 LPS 诱导 RLE-6TN 细胞损伤的保护作用及机制研究

孔秀梅 高小敏 姜一 宋丹 李捷 赵勤*

西藏民族大学藏药筛选实验室 咸阳 712082

摘要: 目的: 利用体外实验研究麻花秦艽对脂多糖 (LPS) 诱导的大鼠肺上皮 II 型细胞 (RLE-6TN) 损伤的保护作用及机制。方法: 用浓度为 0—800 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 麻花秦艽醇提物处理 RLE-6TN 细胞, 通过 MTT 实验检测细胞活力, 筛选麻花秦艽醇提物的安全浓度范围; 将 RLE-6TN 细胞分为空白对照组、阳性药物组、肺损伤模型组及麻花秦艽醇提物高、中、低剂量药物组, 阳性药物组加入地塞米松 ($500 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)、高、中、低剂量组加入麻花秦艽醇提物 (12.5 、 25 、 $50 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$) 预处理 2h 后, 除空白组外其它各组均加入 LPS ($1 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$) 造成炎症损伤模型。24h 后取其上清使用酶联免疫吸附法 (ELISA) 测定白细胞介素-6 (IL-6)、白细胞介素-10 (IL-10)、白细胞介素- 1β (IL- 1β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 以及核因子 κB (NF- κB) 的表达; 收集细胞采用 Real-Time PCR 技术检测上述细胞因子的基因表达。结果: 细胞活力测定结果显示: 麻花秦艽醇提物的安全范围为 0—400 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$; 相对模型组, 麻花秦艽高、中、低剂量组均可明显降低 LPS 诱导的 RLE-6TN 细胞 IL-6、IL- 1β 、TNF- α 、NF- κB 水平及 mRNA 的表达 ($p < 0.01$), 升高 IL-10 水平及 mRNA 的表达 ($p < 0.05$)。结论: 麻花秦艽对 LPS 诱导的 RLE-6TN 细胞炎症具有保护作用, 且其作用机制可能与下调 NF- κB 蛋白, 降低炎症因子的释放有关。

关键词: 麻花秦艽; LPS; RLE-6TN; 抗炎

CYP2E1 抑制剂 SMI 12 通过抑制内质网应激发挥抗炎作用

温强 王晶晶 郭文玉 张天龙 丁煜山 乔海灵*

郑州大学临床药理研究所, 郑州市二七区大学路 40 号 郑州 450052

Email: qiaohl@zzu.edu.cn

摘要: 背景: 细胞色素 P450 (CYP) 超家族主要表达于肝脏, 在许多内源性或外源性化合

物的氧化代谢中至关重要。我们在代谢相关的研究中，系统的分析了肝癌患者 CYP450 的多态性以及表达水平与疾病进程的关联性，揭示了 CYP450 在瘤旁微环境中对炎癌转换的不同影响，提示 CYP 酶家族成员在炎症相关疾病的发生发展中的重要作用。而 CYP2E1 约占肝脏 CYP 总量的 7%，CYP450 家族的重要成员之一。目的：为了探讨 CYP2E1 及其抑制剂 Q01 在炎症疾病中的作用。方法：本研究制备了 ox-LDL 诱导的 THP-1 巨噬源性泡沫细胞模型、游离脂肪酸诱导的 L02 细胞脂质蓄积模型以及沉默 CYP2E1 的巨噬源性泡沫细胞模型，通过电镜观察 ox-LDL 诱导的 THP-1 细胞以及游离脂肪酸诱导的 L02 细胞的内质网结构和形态的变化，检测细胞内脂质浸润和细胞活力的改变，通过 Western blot 和 Real-time PCR 检测炎症相关蛋白的表达水平。结果：沉默 CYP2E1 明显降低了 THP-1 细胞中 p-PERK、p-eIF2 α 、CHOP 以及转录因子 PPAR- γ 和 PPAR- α mRNA 的表达水平 ($P < 0.01$)；Q01 对炎症刺激下的 THP-1 细胞和 L02 细胞发生的内质网应激起到了明显的保护作用；可明显降低 ox-LDL 诱导的 THP-1 细胞内脂质蓄积和细胞凋亡 ($P < 0.01$)，并抑制了相关炎症蛋白和转录因子的表达。结论：CYP2E1 抑制剂 Q01 通过抑制内质网应激，调节相关炎症蛋白和转录因子的表达而发挥抗炎作用，提示了 CYP2E1 在炎症发生发展中的关键作用，进而为相关炎性疾病及肿瘤的防治提供了新的干预策略。

关键词：CYP2E1；抑制剂；内质网应激；炎症

血管内皮细胞 EP4 在炎症性肠病中的作用

许珂璐 卢雨莹 温玉会 杜胜男

郑州大学基础医学院药理学系 郑州 450001

摘要：目的：前列腺素 E₂ (PGE₂) 是一种花生四烯酸代谢产物，通过四个受体亚型 EP1，EP2，EP3 和 EP4 参与发热、疼痛和炎症的调节。炎症性肠病 (IBD) 是一组慢性复发性非特异性肠道炎症性疾病，已知炎症肠病患者组织中 PGE₂ 含量显著增加，EP4 的基因多态性与 IBD 的发生密切相关。本课题将使用内皮细胞特异的 EP4 缺陷小鼠，通过应用硫酸葡聚糖 (DSS) 诱导的炎症性肠病模型，探讨内皮细胞 EP4 在炎症性肠病中的具体作用和机制，为评估 EP4 作为炎症性肠病的治疗靶点的可能性提供实验依据。方法：由于 EP4 全身敲除的小鼠会死于动脉导管不能闭锁，我们使用 cre/loxp 系统构建了血管内皮细胞特异的敲除小鼠 (EC-EP4^{-/-})，对应的 EP4^{fllox/fllox} 小鼠作为对照。选取 8 周龄雄性小鼠给予 3% DSS 饮水喂养 7 天。在体监测体重、离体检测结肠长度和 HE 检测结肠损伤程度；使用免疫荧光，qPCR，Western blot 等方法监测相关炎症因子的表达；体外培养内皮细胞，通过应用 EP4 活性药物对 EP4 影响炎症性肠病的具体机制进行探讨。结果：与对照组相比，DSS 处理组小鼠出现：体重减轻，结肠缩短，结肠

组织炎症细胞的浸润和炎症因子 IL1 β 、TNF α 、IL6 表达增加, EC-EP4^{-/-} 小鼠上述损伤性表现显著减轻。与之相对应的, DSS 增加肠道组织中炎症细胞粘附因子 VCAM1 和 ICAM1 的表达, 而 EC-EP4^{-/-} 小鼠 ICAM1 增加程度显著低于 EP4^{flox/flox} 小鼠; 说明内皮细胞可能通过调控 ICAM1 的表达参与影响 IBD 的发生。体外细胞实验发现: 内皮细胞干扰 EP4 的表达可以显著减少 ICAM1 的表达和内皮细胞对 THP1 的黏附, 并且 EP4 激动剂诱导的 ICAM1 表达和 THP1 的黏附增加可以被其下游 epac 拮抗剂 ESI-09 抑制。同时在体实验证实: 野生型小鼠腹腔注射 ESI-09 后可以显著减轻 DSS 诱导的体重减轻, 肠道缩短, 肠道炎症细胞浸润, 炎症因子 IL1 β 、TNF α 、IL6 表达增加等表型。结论: 内皮细胞 EP4 缺陷可以减轻 DSS 诱导的炎症性肠病, 机制可能是通过减少 cAMP 对 epac 的激活进而抑制内皮细胞 ICAM1 的表达, 进而减少肠道炎症细胞浸润实现的。

关键词: EP4, epac, IBD, ICAM1

来自喀斯特地区道地中药化合物的抗炎活性筛选研究

罗静 周红*

遵义医科大学基础药理教育部重点实验室 遵义 563000

摘要: 目的: 我国喀斯特地区因独特的地理环境、气候和生态条件, 孕育了丰富独特、类型多样、成份复杂的道地中药材, 但喀斯特地区民族药材的应用目前主要基于民间用药经验, 其活性成分尚缺乏科学系统的研究, 导致喀斯特地区特色药材应用受到限制。基于本课题组长期从事于抗炎活性化合物的筛选及其机制研究, 对喀斯特地区民族药材中提取的化合物进行抗炎活性筛选。方法: 通过脂多糖 (Lipopolysaccharide, LPS) 诱导昆明小鼠腹腔巨噬细胞体外模拟建立的炎症模型, 采用酶联免疫吸附法 (Enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 检测细胞培养上清中肿瘤坏死因子 α (Tumor necrosis factor, TNF- α) 和白细胞介素 6 (Interleukin-6, IL-6) 的浓度。结果: 对 100 个以上化合物进行抗炎活性筛选, 结果显示, 其中有 10 个 Hx-化合物能够显著抑制 LPS 诱导的 TNF- α 和 IL-6 的释放。结论: 喀斯特地区道地中药化合物减少致炎细胞因子的释放, 发挥其抗炎作用。

关键词: 喀斯特地区民族药材; 脂多糖; 炎症因子

青蒿琥酯抑制 LPS 诱导前炎症细胞因子释放的分子机制研究

廖梦玲^{1,2}, 周红^{*1,2}

¹遵义医科大学基础药理教育部重点实验室/民族医药教育部国际联合研究实验室 遵义 563000

²遵义医科大学贵州省基础药理重点实验室, 药学院药理学教研室 遵义 563000

摘要: 背景与目的: 存在于革兰阴性菌细胞膜上的脂多糖, 在重症急性胰腺炎的炎症过程中起着重要的作用, 以前, 青蒿琥酯 (Artesunate, AS) 被报道能够通过减少前炎症细胞因子释放来保护重症急性胰腺炎大鼠。本研究进一步探讨了 AS 发挥抗炎作用的分子机制。方法: 采用 ELISA 法和 Western Blot 法分别对前炎症细胞因子的释放情况和自噬相关蛋白 PI3K-III 磷酸化水平进行了评价。结果: AS 能够显著抑制 LPS 诱导单核-巨噬细胞释放前炎症细胞因子; 自噬抑制剂 3-甲基腺嘌呤 (3-methyladenine, 3-MA) 能够显著抑制 LPS 诱导单核-巨噬细胞释放 TNF- α , 3-MA 可增强 AS 抑制 LPS 诱导单核-巨噬细胞释放 TNF- α 的能力; 最后, AS 能够显著抑制 LPS 诱导的单核-巨噬细胞 PI3K-III 磷酸化水平的升高。结论: AS 发挥抗炎作用的分子机制与抑制 PI3K-III 磷酸化水平密切相关。

抗肿瘤药物药理

肝癌患者 CYP2E1/CYP2C8 活性比值增高及 CYP2E1 抑制剂抗肝癌作用

方艳 郭梦雪 乔海灵^{*}

郑州大学临床药理研究所, 郑州市大学路 40 号 郑州 450052; Email: qiaohl@zzu.edu.cn

摘要: 目的: 探究肝癌患者 CYP2E1 和 CYP2C8 活性比值 (CYP2E1/CYP2C8) 的变化, 分析其在肝癌诊断和预后评估中的作用, 同时探究 CYP2E1 新型特异性抑制剂 SMI 12 对肝癌的防治作用。方法: 以 95 例正常肝标本和 101 例肝癌患者非肿瘤肝标本为研究对象, 采用差速离心法制备人肝微粒体, 采用 BCA 法测定肝微粒体蛋白浓度, 采用高效液相色谱法 (HPLC) 分别测定探针药物氯唑沙宗、紫杉醇的代谢来表征 CYP2E1 和 CYP2C8 活性; 同时采用计算机辅助设计、筛选 CYP2E1 抑制剂并评估其体内外抑制作用和选择性; 分别采用肝癌细胞 C6 和 H22 细胞原位种植法制备大、小鼠原位肝癌模型, 进一步采用 CYP2E1 新型抑制剂进行干预。结果 肝癌患者肝纤维化组织 CYP2E1/CYP2C8 显著增高, 约是正常人的 5.2 倍, 阳性率 57.4%; CYP2E1/CYP2C8 用于肝癌的诊断具有较高的准确性, ROC 曲线的 AUC 为 0.919, 且准确性优于 V_{2E1} 、 V_{2C8} 和 AFP。CYP2E1/CYP2C8 低组中位生存时间 727 天, 较高比值组中位生存时间 291 天相比, 显著延长了 149.8% ($P=0.0009$), 同时也是影响肝癌患者术后生存时间的独立风

险因素。其中高 CYP2E1/CYP2C8 患者术后死亡风险为低 CYP2E1/CYP2C8 患者的 1.774 倍。SMI 12 抑制 CYP2E1 的 IC_{50} 为 $1.64 \mu M$ ；另外对 CYP2A6 有轻微抑制作用，抑制 IC_{50} 为 $76.2 \mu M$ ，抑制常数 K_i 为 $0.897 \mu M$ ；对剩下的包括 CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 和 3A4/5 在内的 CYP 酶均无明显抑制作用。SMI 12 对大、小鼠原味肝癌模型具有显著的抑制作用，对肿瘤增殖抑制率达 72%。结论：肝癌患者 CYP2E1/CYP2C8 显著升高，可为肝癌诊断的指标，也与显著缩短的预后生存期有关。小分子化合物 SMI 12 是 CYP2E1 的较好抑制剂，具有显著的抗肝癌作用。

关键词：肝癌；CYP2E1/CYP2C8；CYP2E1 抑制剂；SMI 12

细胞色素 P450 氧化还原酶基因多态性与肝癌易感性

方艳 徐晨 乔海灵*

郑州大学临床药理研究所，郑州市二七区大学路 40 号 郑州 450052

Email: qiaohl@zzu.edu.cn

摘要：目的：考察细胞色素 P450 氧化还原酶（POR）基因多态性与 HCC 易感性的关系，并探究 POR 易感性位点影响 HCC 发生的可能机制。方法：收集 105 例正常肝组织标本和 102 例 HCC 患者癌旁肝组织标本，采用差速离心法制备人肝微粒体，采用 BCA 法测定肝微粒体蛋白浓度，试剂盒法抽提人肝组织 DNA，采用 SNP MassARRAY 方法对中国人群中分布频率均大于 1% 的 4 个 POR 位点 rs10954732 (G>A)、rs2286822 (C>T)、rs1135612 (A>G) 和 rs1057868 (C>T) 进行基因分型检测；随机选取 41 例正常和 71 例癌旁肝组织进行样品制备，并采用 Label-free 定量蛋白质组学方法鉴定肝组织蛋白。结果 POR 位点 rs10954732 (G>A) 中携带 A 基因人群较携带 GG 基因型人群相比，患 HCC 的可能性显著降低；蛋白质组学研究表明，在 34 例正常人和 61 例 HCC 患者的 1360 个差异蛋白中，与 GG 亚组相比，携带 A 基因组中上调蛋白 315 个和下调蛋白 30 个。进一步经过 GO、GeneCards 和 NCBI PubMed 数据库分类和文献调研共筛选出 6 个候选抑癌蛋白，分别为跨膜丝氨酸蛋白酶 hepsin (HPN)、柯萨奇病毒腺病毒受体 (CXADR)、短链脱氢酶/还原酶 3 (DHRS3)、Ras 相关蛋白 Rap2c (RAP2C)、烯酰辅酶 A 水合酶 1 (ECH1) 和桥粒斑蛋白 (DSP)。上述候选蛋白具有一定的 HCC 预测标志物价值，其中 ROC 曲线下面积最高可达 0.792；上述候选蛋白的表达与临床指标也有较好关联性，如 HPN 高组与显著降低的 AST 和 GGT 水平和显著升高的生存时间有关；CXADR 高组与显著降低的 CYP2E1 活性有关。结论：POR 位点 rs10954732 (G>A) 基因变异降低 HCC 发生风险，其保护作用可能与降低 CYP2E1 活性和增加 HPN、CXADR、DHRS3、RAP2C、ECH1 和 DSP 的表达有关。

关键词：HCC；基因多态性；POR；蛋白质组学

基于蛋白质组学研究甲胎蛋白促进人肝癌的发生和发展

方艳 王童 乔海灵*

郑州大学临床药理研究所, 郑州市二七区大学路 40 号 郑州 450052

Email: qiaohl@zzu.edu.cn

摘要: 目的: 考察 AFP 的改变所致 HCC 相关的蛋白质组改变, 探究 AFP 在 HCC 发生和发展中的作用。方法: 收集 41 例肝功能正常的肝标本和 71 例 HCC 患者癌旁组织标本, 采用差速离心法制备人肝微粒体, 采用 BCA 法测定肝微粒体蛋白浓度, 采用高效液相色谱法 (HPLC) 分别测定探针药物氯唑沙宗、紫杉醇的代谢来表征 CYP2E1 和 CYP2C8 活性; 随机选取 41 例正常和 71 例癌旁肝组织进行样品制备, 并采用 Label-free 定量蛋白质组学方法鉴定肝组织蛋白。结果: CYP2E1/CYP2C8 活性比值 (CYP2E1/CYP2C8) 升高的患者 AFP 升高。HCC 患者 AFP 明显升高, ROC 曲线下面积为 0.92, 提示其预测准确性较高, 且 AFP 高的患者最大肿瘤直径较大, 生存期较短。较正常组相比, HCC 组鉴定出 1360 个差异蛋白; 以 AFP 患者高、低组共鉴定出 1441 个差异蛋白, 交集蛋白 309 个, 制定筛选标准, 查阅文献, 最终筛选出 7 个 HCC 发生、发展有关蛋白, 分别为腱生蛋白 (TNC)、蛋白 S100A11、RAS 相关蛋白 Rap-1B (RAP1B)、谷胱甘肽过氧化物酶 2 (GPX2)、丙酮酸激酶 (PKM)、磷酸甘油酸激酶 1 (PGK1) 和蛋白 RCC2 (RCC2)。上述候选蛋白具有一定的 HCC 预测标志物价值, ROC 曲线下面积最大可达 0.8。进一步的, 在 AFP 高组患者癌旁组织中, 这七个蛋白的表达均显著升高, 且与改变的肝功能、较高等级的肝硬化水平和显著缩短的生存期有关。TNC、S100A11、RAP1B、GPX2、PKM、PGK1 高表达。结论: CYP2E1/CYP2C8 活性比值升高促进 HCC 的发生和发展可能与 AFP 有关; AFP 促进 HCC 的发生和发展可能与 TNC、S100A11、RAP1B、GPX2、PKM、PGK1 和 RCC2 等蛋白的高表达有关。

关键词: HCC; AFP; CYP450 酶; Label-free 定量蛋白质组学; 差异蛋白

LINC00707 通过 PI3K/Akt 信号通路调节食管鳞状细胞癌细胞的增殖和侵袭迁移

高娜 崔萌菲 范天黎

郑州大学基础医学院药理学系 郑州 450001

摘要: 目的: 已经有相当多的证据表明长非编码 RNA (Long non-coding RNA, LncRNA) 与癌症的发生发展密切相关。LINC00707 (Long intergenic non-protein coding RNA 707, LINC00707) 是一种与癌症相关的 lncRNA。但是, LINC00707 在食管鳞状细胞癌 (ESCC) 中的表达、功能和分子机制仍不清楚。方法: 通过转录组高通量测序 (n=68) 和 RT-qPCR (real

time polymerase chain reaction, RT-qPCR) ($n=47$) 技术检测 LINC00707 在 ESCC 组织和细胞中的表达, 并采用卡方检验和 Kaplan - Meier 生存分析探讨 ESCC 组织中 LINC00707 的表达与临床病理学参数和预后之间的相关性。为了探索 LINC00707 在 ESCC 中的生物学功能, 首先使用 LncACTdb 2.0 数据库在线预测 LINC00707 在 ESCC 中可能参与的生物学过程; 然后把 ESCC 细胞中 LINC00707 的表达敲低后, CCK8、克隆形成、流式细胞术和 Transwell 小室实验用来检测 LINC00707 的表达变化对 ESCC 细胞的增殖能力、克隆形成能力、凋亡、周期和侵袭迁移能力的影响, 而 western blot 实验用来检测细胞中 EMT (Epithelial-mesenchymal transition, EMT) 相关蛋白的表达变化。最后, 采用 western blot 实验探索 LINC00707 对 PI3K / Akt 信号通路的调节作用。结果: LINC00707 在 ESCC 组织和细胞中的表达显著高于癌旁组织和正常食管上皮细胞 Het-1A ($P<0.05$)。ESCC 组织中 LINC00707 的高表达与 ESCC 患者的 TNM 分期、淋巴结转移和不良预后呈正相关 ($P<0.05$)。生物学行为表明, LINC00707 的下调抑制了 ESCC 细胞的增殖, 侵袭迁移并诱导了 ESCC 细胞的凋亡 ($P<0.05$), 而 western blot 结果表明 LINC00707 的下调升高了 E-cadherin 蛋白的表达水平, 但降低了 N-cadherin、Vimentin、Snail 和 Slug 蛋白的表达水平 ($P<0.05$)。机制研究表明, LINC00707 激活了 ESCC 细胞中的 PI3K / Akt 信号通路。结论: 我们的结果表明 LINC00707 可以通过激活 PI3K / Akt 信号通路促进 ESCC 的增殖和侵袭转移能力, 为 LINC00707 作为 ESCC 患者的诊疗靶标提供了理论基础。

关键词: LINC00707; 食管鳞癌; 预后; 侵袭转移; PI3K / Akt 信号通路

新型吲哚类微管蛋白抑制剂的体外抗肿瘤活性研究

刘芳芳² 刘媛² 李银茹¹ 原信颖^{1,2} 张赛扬^{1*}

^a郑州大学基础医学院 郑州 450001

^b郑州大学药物研究院 郑州 450001

* 通讯作者: saiyangz@zzu.edu.cn

摘要: 在前期实验结果的基础上, 本课题组设计, 合成得到了一系列新型的吲哚类衍生物。目的: 选择三种人肿瘤细胞系 (人食管鳞癌细胞 EC-109, 人前列腺癌细胞 PC-3 和人胃癌细胞 MGC-803), 选用 MTT 比色法对其进行体外抗肿瘤活性筛选, 其中化合物 2803 对 MGC-803 的抗肿瘤活性最佳。方法: 采用 MTT 法、细胞克隆形成实验检测其体外抗肿瘤活性, 免疫荧光、EBI 实验和分子对接实验验证了化合物对微管蛋白的抑制作用。蛋白质免疫印迹法检测细胞周期、凋亡相关蛋白。结果: MTT 比色法和细胞克隆形成实验显示化合物 2803 能显著降低胃癌细胞 MGC-803 的存活率, 并且存活率随其浓度增加明显下降; 免疫荧光、EBI 实验和分子对接

实验结果表明 2803 能够占据秋水仙碱的结合位点,与微管蛋白形成良好的相互作用;蛋白质免疫印迹实验检测化合物 2803 对 MGC-803 细胞周期、凋亡的影响,在相同的时间下随着药物浓度的增加,促凋亡蛋白表达量增加,抗凋亡蛋白表达量下降。结论:综上所述,化合物 2803 可以作为潜在的微管蛋白抑制剂,具有诱导 MGC-803 细胞凋亡,阻滞细胞周期的作用,因此具有良好的抗肿瘤活性。从而期望为新药开发及联合治疗方案提供研究依据与理论支持。

关键词: 吡啶;微管蛋白聚合抑制剂;抗肿瘤

致谢: 本工作得到了国家自然科学基金会的支持 (NO. 81703541)。

新型 BTK/HDAC 双靶点抑制剂的设计合成及抗肿瘤活性研究

刘秀娟^a 庞晓静^{*,b,c} 张秋荣^{*,b,c}

^a郑州大学药学院 郑州 450001

^b药物制备关键技术教育部重点实验室 郑州 450001

^c新药创制与药物安全性评价河南省协同创新中心 郑州 450001

摘要: 目的: BTK 是一种非受体细胞质蛋白酪氨酸激酶,参与调控 B 细胞的增殖、分化与凋亡,在恶性 B 细胞的生存及扩散中起着重要作用,是目前临床研究治疗 B 细胞类肿瘤及 B 细胞类免疫疾病的研究热点。HDAC 是组蛋白去乙酰化酶,HDAC 抑制剂通过改变细胞内乙酰化水平,从而在调节基因的翻译过程、抑制细胞生长,诱发细胞凋亡或分化、抑制肿瘤细胞血管再生等方面产生抗肿瘤的活性。靶向 BTK 和 HDAC,既能抑制 BCR 信号传导通路的关键信号分子,又能降解 BCR 及非 BCR 信号传导通路的关键蛋白,发挥双重抑制作用,增强对 B 细胞淋巴瘤的抑制作用。方法: 本工作设计合成了一系列新型 BTK/HDAC 双靶点抑制剂,利用“拼合”原理引入活性基团合成衍生物,并探索该类化合物抑制肿瘤细胞的构效关系,筛选出高效、低毒的抗肿瘤及 BTK 和 HDAC 抑制活性候选化合物,对活性高的化合物进行抗肿瘤作用机制的研究。结果: 对该系列化合物进行了初步的体外生物活性评价,大部分化合物在 1 μ M 的浓度下对 BTK 的抑制率大于 80%,弱于阳性药 IBN;随着 Linker 碳链长度的延长,化合物对 HDAC 的抑制活性逐渐增强,化合物 12 对 HDAC 具有最优的抑制活性,与 SAHA 相当;我们对上述化合物进行了 MCL 细胞株的抗增殖活性实验,该部分化合物对多株 MCL 细胞表现出良好的生长抑制活性,其中双靶点化合物 18 (BTK IC₅₀ = 99.5 nM, HDACs IC₅₀ = 157.3 nM) 表现出明显优于 IBN 的抗增殖活性,且诱导 MCL 细胞凋亡,并抑制细胞周期过程以及这些细胞中 BTK 及其下游通路的活化。结论: 本研究扩大了 BTK 抑制剂的结构多样性,化合物 18 是一种具有进一步研究潜力的新型 BTK/HDAC 双靶点抑制剂,为抗 MCL 候选药物的开发奠定了基础。

关键词: BTK 抑制剂; HDAC 抑制剂; 抗增殖活性

新型 1, 2, 4-三嗪衍生物的体外抗肿瘤活性研究

刘媛¹ 柳旭² 王胜辉³ 刘文博⁴ 李银茹⁵ 蔚广曦⁶ 张雁冰^{1*}

¹郑州大学基础医学院 郑州 450001

²郑州大学药物研究院 郑州 450001

* 通讯作者: zhangyb@zzu.edu.cn

摘要: 目的: 在前期实验结果的基础上, 本课题组设计, 合成得到了一系列新型的 1, 2, 4-三嗪衍生物。选择三种人肿瘤细胞系 (人胃癌细胞 MGC-803, 人乳腺癌细胞 MCF-7, 人结肠癌细胞 HCT-116), 选用 MTT 比色法对其进行体外抗肿瘤活性筛选, 其中化合物 345 对胃癌细胞 MGC-803 的抗肿瘤活性最佳。

方法: 采用 MTT 比色法、细胞克隆形成实验检测其体外抗肿瘤活性, 蛋白质免疫印迹法检测细胞周期、凋亡相关蛋白, 采用流式细胞术检测其周期, 凋亡的变化。

结果: MTT 比色法和细胞克隆形成实验显示化合物 345 能显著降低胃癌细胞 MGC-803 的存活率, 并且存活率随其浓度增加明显下降; 蛋白质免疫印迹实验检测化合物 345 对 MGC-803 细胞周期、凋亡的影响, 在相同的时间下随着药物浓度的增加, 促凋亡蛋白表达量增加, 抗凋亡蛋白表达量下降。同时, 检测到 G2/M 期的相关蛋白表达量明显下降。

结论: 综上所述, 化合物 345 具有诱导 MGC-803 和 HGC-27 细胞凋亡, 阻滞细胞周期的作用, 因此具有良好的抗肿瘤活性。本论文探索并验证了此化合物对胃癌细胞的促凋亡及抑制增殖的作用机理, 以期抗癌药物的开发及联合治疗方案提供有效的研究依据和理论支持。

关键词: 1, 2, 4-三嗪衍生物 MGC-803 细胞 HGC-27 细胞 抗肿瘤

感谢: 本工作得到了国家自然科学基金会的支持 (NO. U2004123)。

Tubulin-HDAC 双靶点抗肿瘤化合物的活性评价及机制研究

柳旭^{a,b} 刘媛^{a,b} 王胜辉^a 刘文博^{a,b} 张雁冰^{b,*}

^a 郑州大学基础医学院 郑州 450001

^b 郑州大学药物研究院 郑州 450001

* 通讯作者: zhangyb@zzu.edu.cn

摘要: 目的: 在前期实验结果的基础上, 本课题组设计, 合成得到了一系列新型的 HDAC-Tubulin 双靶点抗肿瘤化合物。并对所合成的系列化合物进行构效关系研究, 探讨了肿瘤抑制活性最强的 HDAC-Tubulin 双靶点化合物的生物机制。方法: 采用 MTT 比色法、细胞克隆形成实验检测其体外抗肿瘤活性, 免疫荧光实验检测其微管蛋白抑制活性、蛋白质免疫印迹实

验检测 HDAC 相关蛋白检测其 HDAC 抑制活性。结果：MTT 比色法实验显示化合物 1a 能显著降低胃癌细胞 MGC-803 的存活率，并且存活率随其时间增加明显下降；免疫荧光实验检测 1a 对微管蛋白聚合的影响，在相同时间下随着药物浓度的增加，微管蛋白聚合能力降低；蛋白质免疫印迹实验检测 12 h 时化合物 1a 对 HDAC 相关蛋白的影响，在相同的时间下随着药物浓度的增加，去乙酰化蛋白 Ac- α -tubulin 和 Ac-Histone H3 表达量均增加。结论：综上所述，化合物 1a 具有抑制细胞增殖、微管蛋白聚合能力及 HDAC 活性的作用，因此具有良好的抗肿瘤活性。从而期望为新药开发及联合治疗方案提供研究依据与理论支持。

关键词：HDAC-Tubulin 双靶点化合物；MGC-803 细胞；抗肿瘤

感谢：本工作得到了国家自然科学基金会的支持（U2004123）。

Anti-metastasis effects of *Ganoderma lucidum* polysaccharides peptide on B16-F10-luc-G5 melanoma mice with sleep fragmentation

Haocheng Xian, Jiayi Li, Yimeng Zhang, Ditian Li, Yinan Zhu,

Siyang Li, Zhelun Tan, Zhibin Lin, Xuejun Li and Yan Pan*

Department of Pharmacology, School of Basic Medical Sciences,
Health Science Center, Peking University and Beijing Key Laboratory
of Tumor Systems Biology, Peking University, Beijing 100191, China

Abstract: *Ganoderma lucidum* (Lingzhi) polysaccharides peptide (GL-pp) is a component of the globally acknowledged traditional Chinese medicine *Ganoderma lucidum*, which has sedation and hypnosis, immune regulation, anti-tumor, and other pharmacological effects. In recent years, sleep disorder has been found to be related with many diseases and human body disorder, including cancer. In the present study we observed the effects of sleep fragmentation (SF) on B16-F10-luc-G5 melanoma tumors metastasis and the anti-tumor-metastasis effects of GL-pp (80 mg/kg) in mice suffering from SF bearing B16-F10-luc-G5. Then, whole proteomics was used to analyze the differential proteins in the lung tumor tissue between mice bearing B16-F10-luc-G5 with SF and GL-pp-administered. High-throughput pyrosequencing of 16S rRNA was also used to analyze the impact of GL-pp on the gut microbiota composition. Last, we detected the influence of GL-pp on macrophage polarization and TNF- α serum level in mice suffering from SF bearing B16-F10-luc-G5. All in all, we found GL-pp significantly reduced B16-F10-luc-G5 melanoma tumor metastasis in mice on condition of sleep fragmentation, in which proteomics and gut microbiota had been changed greatly.

Keywords: *Ganoderma lucidum* polysaccharides peptide (GL-pp), Sleep fragmentation, Tumor metastasis, Microbiota, Proteomics

新型嘧啶类衍生物的体外抗肿瘤活性研究

王胜辉^a 刘媛^b 李银茹^a 蔚广曦^a 张赛扬^{a,*}

^a郑州大学基础医学院 郑州 450001

^b郑州大学药物研究院 郑州 450001

* 通讯作者: saiyangz@zzu.edu.cn

摘要: 目的: 微管蛋白是本课题组研究的抗肿瘤靶点之一, 其有六个亚型, 最主要的是 α 和 β 微管蛋白, 二者的聚合解离维持着动力学平衡, 有序地形成异二聚体, 进而组装成微管和纺锤体, 确保有丝分裂和细胞周期正常进行。当打破这种平衡, 细胞周期被破坏, 肿瘤细胞的恶性增殖遭到抑制, 此外还有研究表明, 微管蛋白聚合抑制会诱导细胞线粒体途径凋亡。我们课题组基于秋水仙碱结合位点类微管蛋白抑制剂设计合成了多个化合物, 并验证了它们的微管蛋白抑制剂活性和体外抗肿瘤活性。方法: 采用体外微管蛋白聚合实验和 EBI 竞争实验验证化合物 594 微管蛋白聚合抑制活性, 采用 MTT 比色法、细胞克隆形成实验验证其对 MGC-803 细胞的体外抗肿瘤活性。结果: 体外微管蛋白聚合实验结果显示, 化合物 594 具有优于秋水仙碱的微管蛋白聚合抑制活性, EBI 竞争实验结果显示化合物 594 能够有效结合于微管蛋白的秋水仙碱结合位点。MTT 比色法绘制出生长曲线和细胞克隆形成实验结果显示化合物 594 能显著抑制胃癌细胞 MGC-803 的增殖能力, 并且细胞增殖速度随 594 浓度增加明显降低; 结论: 综上所述, 化合物 594 能够结合在微管蛋白的秋水仙碱结合位点从而破坏微管蛋白聚合解聚的动力学平衡, 同时化合物 594 具有引起 MGC-803 细胞周期阻滞作用, 因此其具有良好的抗肿瘤活性, 期望为新药开发及联合治疗方案提供研究依据与理论支持。

关键词: 嘧啶类衍生物; MGC-803 细胞; 微管蛋白抑制剂; 抗肿瘤

致谢本工作得到了国家自然科学基金会的支持 (U2004123)。

灵芝酸具有改善化疗相关认知功能障碍和疲劳的药理学作用

阿卜杜米吉提·阿卜力孜 李敏 杨宝学

北京大学基础医学院药理学系 北京 100191

摘要: 目的: 化疗相关认知障碍和疲劳是肿瘤患者在化疗过程中中常见的并发症之一, 其

对工作、日常活动和社会关系产生负面影响,降低化疗治疗效果。本课题的研究目的为探讨灵芝酸 (Ganoderic acid, GA) 对化疗相关性认知障碍和疲劳的药理学作用及其机制。方法与结果:采用 5-氟尿嘧啶 (5-FU) 诱导的认知损伤动物模型,实验发现 GA 明显改善 5-FU 化疗小鼠的自发活动、新颖位置、新物体的探索时间和偏爱指数,以及正确交替率,提示 GA 具有对 5-FU 诱导的认知损伤的行为学变化的改善作用。组织形态学结果显示 GA 可以保护 5-FU 引起的神经元细胞减少和线粒体损伤。Western blot 结果表明 GA 明显改善 5-FU 化疗小鼠海马线粒体融合和分裂标志物 MFN2、FIS1、DRP1,线粒体生物合成标志物 PGC-1 α ,以及突触可塑性和生长相关蛋白 BDNF、p-ERK、p-CREB、p-Akt、p-GSK3 β 、Nrf2、p-mTOR、pS6 信号通路的异常表达,说明 GA 通过改善线粒体动态、生物合成和突触生长信号通路抑制 5-FU 诱导的认知障碍。CT26 荷瘤小鼠和 5-FU 化疗小鼠均表现出明显的外周和中枢疲劳样行为,如握力、跑步距离、自发活动下降,以及静止时间明显升高。5-FU 不仅显著降低腓肠肌、胫骨前肌、四头肌等骨骼肌质量,还上调肌肉萎缩标志物 Atrogen1 的蛋白表达,而 GA 能够显著改善 5-FU 诱导的疲劳样行为和骨骼肌萎缩。实验发现 5-FU 化疗小鼠海马组织 MyD88、TLR4、NF κ B、IL-6、IL-1 β 、TNF- α 、iNOS 和 COX2 表达均明显上调,而 GA 通过抑制 MyD88/TLR4/NF κ B 通路能够显著下调促炎细胞因子和炎症应答蛋白的表达。以上结果提示,GA 通过改善能量代谢和抗炎途径明显改善荷瘤小鼠 5-FU 诱导的外周肌肉性疲劳和中枢性疲劳。结论:灵芝酸可通过改善线粒体功能、能量代谢、突触生长,减轻骨骼肌萎缩和炎症因子异常激活等多种途径缓解 5-FU 相关认知功能障碍和疲劳的发生发展,有望研发成为防治肿瘤患者化疗相关疲劳的药物。

关键词:灵芝酸; 5-FU; 认知障碍; 疲劳; 线粒体和炎症

柴胡皂苷 b2 通过调控 SIRT6 介导的糖代谢防治肝癌的研究

有曼 王燕歌 高子涵 李瑞芳* 王建刚

河南科技大学医学院药理学系 洛阳 471023

摘要:目的:研究柴胡皂苷 b2 对肝癌细胞增殖的影响,并进一步探讨柴胡皂苷 b2 抑制肝细胞癌发生发展的分子机制。方法:采用 MTT 法检测不同浓度的 SSb2 对人肝癌细胞株 HepG2、Bel-7402、Huh-7 存活的影响;将质粒瞬时转染 HepG2 细胞 48 h,分别采用 qPCR 和 Western Blot 法筛选 SIRT6 沉默效率较高的质粒进行后续实验;将实验分为空载体组 (Control SiRNA)、空载体组+药物组 (Control SiRNA+SSb2)、质粒转染组 (Si-SIRT6)、质粒转染+药物组 (Si-SIRT6+SSb2),先转染 24 h 后再加入 80 mg/L 的 SSb2 继续转染 24 h,分别检测各组 HepG2 细胞中 ATP 含量、细胞上清液中葡萄糖以及乳酸的含量;采用 Western Blot 检测 HepG2 细胞中 SIRT6、HIF1 α 、GLUT1、PDK1 和 LDHA 的表达水平变化。结果 MTT 结果显

示不同浓度的 SSb2 对人肝癌细胞株 HepG2、Bel-7402、Huh-7 的存活有明显的抑制作用, 具有剂量和时间依赖性, 且 HepG2 细胞对 SSb2 的作用最为敏感。与空质粒组相比, Si-SIRT6 组 ATP 以及乳酸含量均升高, 葡萄糖摄取增加 ($P < 0.01$); 而 SSb2 作用后, Si-SIRT6+SSb2 组的 ATP 和乳酸含量均降低, 葡萄糖摄取减少 ($P < 0.01$); Si-SIRT6+SSb2 组与 Control SiRNA+SSb2 组相比, Si-SIRT6+SSb2 组的 ATP 以及乳酸含量升高, 葡萄糖摄取增加 ($P < 0.01$)。Si-SIRT6 转染后, 与空质粒组相比, Si-SIRT6 组 SIRT6 蛋白表达显著降低 ($P < 0.01$), 而 HIF1 α 、PDK1、GLUT1 和 LDHA 水平显著增加 ($P < 0.01$); SSb2 给药后, Si-SIRT6+SSb2 组的 SIRT6 蛋白表达显著升高, HIF1 α 、PDK1、GLUT1 和 LDHA 水平显著降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 与 Control SiRNA+SSb2 组相比, Si-SIRT6+SSb2 组的 HIF1 α 、PDK1、GLUT1 蛋白表达显著升高 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结论: SSb2 可以抑制肝癌细胞的增殖, 其作用与其调控 SIRT6 介导的糖代谢通路有关。

关键词: 柴胡皂苷 b2; HepG2 细胞; SIRT6; 糖代谢

3, 4, 5-三甲氧基苯基片段类化合物的体外抗肿瘤活性研究

原信颖^{1, 2} 李银茹¹ 刘方芳^{1, 2} 蔚广曦¹ 张赛扬^{1*}

¹郑州大学基础医学院 郑州 450001

²郑州大学药学院 郑州 450001

* 通讯作者: saiyangz@zzu.edu.cn

摘要: 在前期实验结果的基础上, 本课题组设计合成得到了一系列新型的 3, 4, 5-三甲氧基苯基片段类化合物。目的: 选择人胃癌细胞 MGC-803 肿瘤细胞系, 选用 MTT 比色法对其进行体外抗肿瘤活性筛选, 其中化合物 266 对胃癌细胞 MGC-803 的抗肿瘤活性最佳。本实验旨在检测 3, 4, 5-三甲氧基苯基片段类化合物 266 对胃癌细胞 MGC-803 体外生长的影响。方法: 采用克隆形成实验评价化合物 266 对 MGC-803 细胞增殖能力的影响; 采用生长曲线实验判定胃癌细胞 MGC-803 活力; 采用流式细胞术检测化合物 266 诱导 MGC-803 凋亡。结果: 细胞克隆形成实验和 MTT 比色法生长曲线显示化合物 266 能显著降低胃癌细胞 MGC-803 的存活率, 并且存活率随其浓度增加而明显下降; 流式细胞术检测细胞凋亡实验显示化合物 266 诱导 MGC-803 细胞凋亡, 并且随着浓度的增加, 凋亡率明显增大。结论: 综上所述, 含三甲氧基苯基片段类化合物 266 具有诱导 MGC-803 细胞凋亡, 抑制其增殖的作用, 因此具有良好的体外抗肿瘤活性。从而期望为新药开发及联合治疗方案提供研究依据与理论支持。

关键词: 3, 4, 5-三甲氧基苯基片段类化合物; MGC-803 细胞; 体外抗肿瘤

致谢: 本工作得到了国家自然科学基金会的支持 (U2004123)。

心血管药理

淫羊藿苷改善野百合碱诱导的肺动脉高压机制研究

唐超^{1,2} 曾榆菲^{1,2} 罗云梅^{1,2} 李沙^{1,2} 李利生^{1,2*}

¹遵义医科大学基础药理教育部重点实验室/民族医药教育部国际联合研究实验室 遵义 563000

²遵义医科大学贵州省基础药理重点实验室, 药学院药理学教研室 遵义 563000

摘要:目的: 研究淫羊藿苷 (Icariin, ICA) 对野百合碱 (Monocrotaline, MCT) 诱导的肺动脉高压 (pulmonary arterial hypertension, PAH) 的保护作用及机制。方法: 148 只雄性 SD 大鼠随机分成两部分, 第一部分共 70 只, 随机分为对照组、MCT 组 (60 mg/kg, 腹腔注射)、ICA60 组 (60 mg/kg, 灌胃)、ICA120 组 (120 mg/kg, 灌胃)、地塞米松组 (Dexamethasone, 1 mg/kg, 灌胃)、LY 组 (LY294002, PI3K 抑制剂; 1 mg/kg, 腹腔注射)、ICA120+LY 组, 每组 10 只; 第二部分共 48 只, 随机分为对照组、MCT 组 (60 mg/kg, 腹腔注射)、ICA60 组 (60 mg/kg, 灌胃)、ICA120 组 (120 mg/kg, 灌胃), 每组 12 只。所有大鼠均按分组给药, 其中对照组给予等量生理盐水, 其余组均通过单次腹腔注射 MCT 建立 PAH 模型, 给予 MCT 10 h 后按分组给药, 对照组和 MCT 组给予等体积生理盐水, 连续 7 天, 每天 1 次。第一部分所有大鼠在末次给予 ICA 后 2 h 检测各项指标, 第二部分所有大鼠 ICA 给药结束后继续饲养 21 天后检测各项指标。采用导管法测量平均肺动脉压 (mPAP); 流式细胞术检测肺泡灌洗液和灌洗后肺组织匀浆液中 M1/M2 型巨噬细胞比值; 称量心脏并计算右心室肥厚指数 (RVHI) 和右心室质量指数 (RVMI); HE 和 Masson 染色观察肺血管重构、免疫组化染色观察肺血管巨噬细胞浸润情况, Western blot 检测 p-PI3K、PI3K、p-Akt、Akt、p-mTOR、mTOR、TGF- β 、ARG1、IL-1 β 、TNF- α 蛋白水平。结果: 在第一部分大鼠的实验结果发现, 与空白组相比, MCT 组 mPAP、RVHI、RVMI 明显升高, 肺动脉管壁增厚、管腔狭窄、胶原纤维沉积; p-PI3K、p-Akt、p-mTOR 蛋白水平显著增高; 肺动脉壁见大量巨噬细胞浸润, 肺组织中 IL-1 β 、TNF- α 蛋白水平显著增高, TGF- β 、ARG1 蛋白水平显著降低, 肺泡灌洗液和灌洗后肺组织 M1/M2 型巨噬细胞比值明显升高; 表明 MCT 诱导的 PAH 模型血管壁巨噬细胞激活为 M1 型, 同时, PI3K/Akt/mTOR 信号通路被激活。ICA 给药组显著降低大鼠 mPAP, 改善右心室肥厚、肺动脉管壁厚度及周围胶原纤维沉积; p-PI3K、p-Akt、p-mTOR 蛋白水平明显降低; 降低肺组织和肺泡灌洗液中 M1/M2 型巨噬细胞比值以及 IL-1 β 、TNF- α 蛋白水平, 上调 TGF- β 、ARG1 蛋白水平; ICA120 组疗效与 Dex 组相当; 表明 ICA 短期给药通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 激活、促使 M1 型巨噬细胞向 M2 型极化改善 PAH。在给予 MCT 28 天时, 经 ICA 治疗的 PAH 模型大鼠 mPAP、右心肥厚、肺血管重构显著改善, 且 M1/M2 型巨噬细胞比值仍显著低于 MCT 组, 表明 ICA 短期给药可以阻止 PAH 的进展。结论: ICA 早期、短期给药可改善由野百合碱诱导的肺动脉高压, 并阻止其病程发展, 作用机制与抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路

激活、调节巨噬细胞的极化状态有关。

关键词：肺动脉高压；野百合碱；PI3K/Akt；巨噬细胞

药物代谢

柴胡舒肝丸在比格犬体内的代谢组学研究

李衡 朱永良 李双龙 王慧君 毕云天 邱相君

河南科技大学基础医学院 洛阳 471023

摘要：目的：应用代谢组学的方法，研究柴胡舒肝丸的作用机制。方法：随机选 6 只健康成年比格犬，给药前采集静脉血做空白对照。然后口服给予柴胡疏肝丸，剂量 0.33 g/kg，2 次/天，连续 5 天。分别在给药的第 1，5，10 天，采集静脉血。通过超高效液相色谱—飞行时间质谱（UHPLC—QTOF—MS）技术检测比格犬血浆中代谢产物，采用正交偏最小二乘判别法进行模式识别，分析柴胡疏肝丸干预后比格犬血浆中内源性代谢产物的变化，根据代谢通路探索柴胡舒肝丸发挥药效的可能作用机制。结果：经过柴胡疏肝丸干预后，比格犬血浆中有 186 种代谢物发生了显著变化，其中上调 129 种，下调 57 种，通过 KEGG ID Mapping 进行代谢通路分析得出，血浆中能量代谢，氨基酸代谢以及脂质代谢为主要代谢通路。结论：柴胡舒肝丸可能主要通过调节体内能量代谢，氨基酸代谢以及脂质代谢途径来发挥药效。

通讯作者：邱相君，男，教授，硕士研究生导师，E-mail: lyxiangjun@126.com

奥美拉唑对马来酸吡咯替尼在健康受试者中

单中心、开放、单剂量、自身对照的药代动力学影响研究

李晓玉 王颖 汤捷 郭福春 王永生 郑莉*

四川大学华西医院药物临床试验机构 四川省成都市武侯区国学巷 37 号 邮编 610041

摘要：目的：本研究的主要目的为探索奥美拉唑对中国健康受试者口服马来酸吡咯替尼片后药代动力学的影响，次要目的为研究健康受试者单剂量口服马来酸吡咯替尼片及与奥美拉唑联合用药的安全性。方法：本研究为在健康成年受试者中进行的单中心、开放、单剂量、自身对照的临床试验。受试者于给药前（D14~D1）进行筛选期检查，筛选合格的受试者按照研究方案完成吡咯替尼和奥美拉唑给药，采集 PK 血样，完成安全性随访。检测并计算了吡咯替尼的主要 PK 参数 C_{max} 、 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 T_{max} 和 $t_{1/2}$ 。连续型终点采用均数、标准差、中位数、最

小值、最大值进行统计描述。分类型终点采用例数及百分数进行统计描述。对于 PK 数据（浓度和参数）除采用针对连续型数据的统计量外，视数据性质采用包括变异系数、几何均数和几何变异系数在内的统计量进行汇总。结果：共有 18 例受试者入组本研究，其中男性受试者 14 例，女性受试者 4 例。在研究期吡咯替尼单次给药阶段和吡咯替尼联合奥美拉唑给药用药阶段，血浆吡咯替尼的 AUC_{0-t} 几何均数分别是 $2348.4 \text{ h} \cdot \text{ng/mL}$ 和 $2209.9 \text{ h} \cdot \text{ng/mL}$ ； $AUC_{0-\infty}$ 几何均数分别是 $2388.5 \text{ h} \cdot \text{ng/mL}$ 和 $2257.0 \text{ h} \cdot \text{ng/mL}$ ， $C_{\max}$ 几何均数分别是 137.77 ng/mL 和 125.96 ng/mL ， $T_{\max}$ 中位值均是 5 h； $t_{1/2}$ 均数分别是 15.18 h 和 16.25 h， CL/F 几何均数分别是 167.56 L/h 和 177.31 L/h ， V_z/F 几何均数分别是 3580.8 L 和 4009.5 L ，表明吡咯替尼联合奥美拉唑用药后，吡咯替尼的体内暴露量、消除半衰期和表观清除率相较于吡咯替尼单次给药，数值上无明显差异。混合效应模型分析结果显示，吡咯替尼单次给药与吡咯替尼联合奥美拉唑给药之间吡咯替尼的 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 和 $C_{\max}$ 的最小二乘几何均数比值（吡咯替尼联合奥美拉唑给药/吡咯替尼单次给药）及其 90% 置信区间分别为 0.94 (0.82, 1.08)、0.94 (0.83, 1.08) 和 0.91 (0.806, 1.038)，表明吡咯替尼联合奥美拉唑用药后，吡咯替尼的 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 和 $C_{\max}$ ，相较于吡咯替尼单次给药，无明显差异。本研究 18 例受试者中，共有 13 例 (72.2%) 受试者发生 50 例次不良事件，其中 12 例 (66.7%) 受试者发生 42 例次吡咯替尼药物相关不良事件，有 11 例 (61.1%) 受试者发生 43 例次奥美拉唑药物相关不良事件。所有不良事件严重程度均为 1 级或 2 级，无 3 级及以上的不良事件发生。

研究结论：与质子泵抑制剂奥美拉唑合用对吡咯替尼的暴露量没有明显影响。健康受试者单剂量口服 400 mg 吡咯替尼以及与 40 mg 奥美拉唑联合用药的安全性良好。

关键词：吡咯替尼；奥美拉唑；药代动力学；药物相互作用

北京新航兴业科贸有限公司

YP100 型压力换能器（免定标），经过多年的研究、改进，为了更好地适应生理、药理、机能实验教学的需要，对换能器做出了三大突破性的改进。

一、免定标：换能器在生产过程中做到了输出一致性，每支换能器的灵敏度都小于 1% 的误差，在教学过程中可直接把换能器的输出 mv 输入到采集系统中，不需定标，另外每支换能器之间可以互换。

二、过载大：换能器的测量范围-50~300mmHg，精度小于 0.5%，为了保证使用安全，换能器在设计中加了防过载装置，使换能器的过载可达 2000mmHg 以上，这样就防止了学生加液体时操作失误造成的换能器损坏。

三、免清洗：换能器在实验使用中有回血现象，使用完后必须对换能器进行清洗，如果清洗不当，会造成换能器的损坏，为了避免这种情况的发生，我们设计了隔离罩，让换能器与液体隔开，使用后只清洗换能器的罩子，无需清洗换能器。改进后的换能器，它的使用寿命大大增加，该换能器适用于成仪、泰盟、美易，澳大利亚，BIOPAC 的采集系统。

YP200 型压力换能器，（免定标）

JZ100 型张力换能器（离体血管环用）、液体表面张力测量等。

量程：0-1g、0-2g、0-3g、0-5g、0-10g，输出：20~30mv/6v/g 分辨率：1 毫克。

JZ100 型张力换能器（免定标）是公司最近研制的它可以调零、调增益，它可以与成仪、泰盟的采集系统配套，（成仪 30g/100mv、泰盟 50g/50mv），为了使用安全，换能器的应变梁上下加了保护装置。

XH200 型大鼠无创血压测量仪

该仪器自动加压，可同时测量 1-6 只大鼠的尾压，可与成仪、泰盟、美易的采集系统配套使用。

XH1000 型等长张力换能器 测量范围：0-10g 0-30g 0-50g 0-100g 0-300g 0-500g

XH200 型等长收缩换能器 测量范围：0-3g 0-5g 0-10g 0-20g 0-30g 0-50g

DZ100 型等张力换能器（长度变化） 测量范围：±20 mm

XH1000 型痛觉换能器（用于足底刺痛） 测量范围：0-30g 0-50g 0-100g 0-200g 0-300g 0-500g 0-1000g

HX100 型呼吸换能器（人体胸带式）

HX101 型呼吸换能器（动物捆绑式）

HX200 型呼吸流量换能器（插管式）

HX300 型呼吸换能器（单咀式 连接 Y 字插管式或动物鼻孔）

HX400 型呼吸功能换能器（人体呼吸波、肺活量等测量用）

HX500 型插管式呼吸波换能器（用于兔子、大鼠、小鼠插气管或插鼻孔）

XH100 型小鼠呼吸实验盒（用于咳嗽药物实验）

WS100 型胃肠运动换能器（用于测量胃肠蠕动）

YL200 型拉力换能器（用于测量动物某个部位的折断力 最大拉力为 2000g）

CW100 型温度换能器（用于测量动物的肛温 探头为 Ø2×10mm）

大鼠尾压阻断套，12 毫米，16 毫米。

CW300 型肛温换能器（用于测量动物的肛温，探头为 Ø3×50mm）

CW400 型片式体温换能器（用于测量动物表面体温）

XJ100 型心音换能器（用于人和动物的心音测量）

XJ200 型两用听诊器（用于教学实验 听声音与记录同步）

MP100 型脉搏换能器（用于测量人的指脉）

MP200 型鼠尾脉搏换能器（用于测量大鼠或小鼠的尾脉）

MP300 型腕部脉搏换能器（用于测量人的手腕部位的脉搏）

人体血压测量教学套件（用于无创血压测量 由血压表、压力换能器、电子听诊器组成）

其它附件：一维不锈钢微调器、二维微调器、三维微调器、神经屏蔽盒、进口三通、铂金电极、记滴换能器、电极万向夹

以上产品都能与成都仪器厂、南京美易、成都泰盟、澳大利亚 BLOPAC 等国内外采集系统配套使用。

公司名称：北京新航兴业科贸有限公司

地址：北京市朝阳区北路 199 号摩码大厦 1018 室

电话：(010) 85985769 (010) 85987769（传真）

邮编：100026

网址：www.xinhangxingye.com

邮箱：http://mail.yan85985769@sina.com 13701369580@163.com



成都仪器厂
Chengdu Instrument Factory

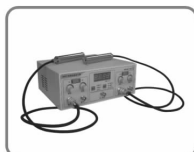
中国仪器仪表行业协会理事
中国仪表行业分析仪器理事

成都仪器厂于1997年由国有企业改制为股份合作制企业，担任中国仪器仪表行业协会常务理事、分析仪器分会理事；中国仪器仪表学会理事、管理科学分会理事；四川省自动化与仪器仪表学会理事等；已通过 ISO9001质量管理体系认证；自1990年起连续被评为四川省级“守合同、重信用”企业。成都仪器厂现有员工130余人（含工程技术人员50余人）从事仪器仪表的硬件制造及控制软件开发/销售/技术服务，用于仪器制造的房屋面积5100余平方米。

制造/销售：多道生理信号采集处理系统及生命科学实验仪器；示波极谱仪；旋转粘度计；微量水分仪，露点仪；氦质谱（真空）检漏仪，真空计；恒温水浴；记录仪；气相色谱仪等系列仪器。



RM-6240系列、RM-6280C
多道生理信号采集处理系统



SWF-1D
高阻微电极放大器



WD-2型
微电极控制仪



DHX-50/300系列
静音型动物呼吸机



JTC-1型
惊厥及痛觉实验交流刺激器



YC-2型
程控电刺激器



SQG-4
四腔器官浴槽系统



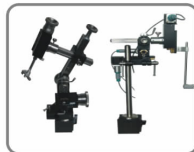
HSS-1B型
离体肠管及镇痛实验恒温装置



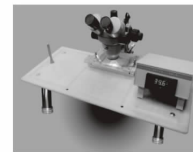
LGF-2B型 心脏全功能灌流装置
LGF-1B型 心脏Langendorff灌流装置



大鼠尾动脉
血压测定装置



STW-3型 三维推进器
STW-4型 微操作器



C2008型
微循环及细胞通用分析系统



MGS-1型大(小)鼠自发
活动(旷场)图像分析系统



MTS-1型大(小)鼠
跳台视频分析系统



MS-1型
水迷宫视频跟踪系统



MSZ-1型
高架十字迷宫图像分析系统



CS-1型大鼠行为学穿梭箱
视频实验分析系统



MYS-1型大鼠行为学穿梭箱
视频实验分析系统

成仪厂址：成都市青羊工业园敬业路218号K27栋（腾飞大道218号）
销售电话：(028) 86956036 86935160
成仪网址：http://www.scchengyi.com

邮 编：610091
传 真：028-86935160 86933356
Email: scchengyi@scchengyi.com
技术咨询：028-86931653



请注意及时浏览《中国药理学会》主页

《中国药理学会》主页 www.cnphars.org.cn 是中国药理学会的网站，它及时反映学会的活动和信息，内容涉及广泛，除了介绍学会组织机构外，尚有新闻发布、出版刊物（包括中国药理学会主办的公开发行刊物的链接）、学术活动、会员园地、药学人物、药理学大会等栏目，并有其它友情链接十余个。特别是新闻发布栏目，它及时反映学会的最新消息和重要通知等，希望各位会员给予密切关注。

该网站与《中国药理通讯》互补成为中国药理学会与全体会员交流和联系的重要渠道。希望广大会员能充分利用该主页，并为之提供信息和建议。

中国药理学会
《中国药理通讯》编辑部

中国药理通讯

准印证号码：京内资准字 0814—L 0141 号

第三十八卷 第二期

《中国药理通讯》编辑部

(北京·学院路·北京大学医学部·药理学系)

中国药理学会

北京市庆全新光印刷有限公司

编辑

出版

印刷

本期出版日期 2021 年 4 月 15 日