



# 中国药理通讯

CHINESE PHARMACOLOGIST

2022年 第三十九卷 第三期

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

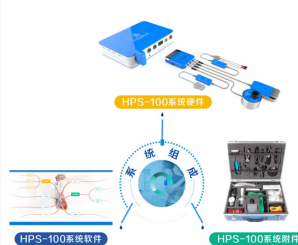
拥有了该系统，相当于拥有了  
大量的临床设备

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

## 药理学团队介绍

新疆医科大学药学院药理学教研室简介 ..... ( 1 )

## 专委会介绍

中国药理学会教学与科普专业委员会简介 ..... ( 3 )

## 会议纪要

聚焦生物医药前沿领域, 16 位院士冰城论道 ..... ( 10 )

中国药理学会抗炎免疫药理专业委员会成立 40 周年学术论坛成功召开 ..... ( 20 )

2022 年第三届全国肾脏药理学学术会议举办圆满成功 ..... ( 24 )

## 学会新闻

中国药理学会治疗药物监测研究专业委员会立项并牵头制定的《中国大剂量  
甲氨蝶呤循证用药指南》荣登 2021 年度中国指南 STAR 评级榜首 ..... ( 28 )

## 学术期刊介绍

《Pharmacological Research — Modern Chinese Medicine》期刊简介 ..... ( 30 )

## 第三届全国肾脏药理学学术会议摘要刊登

目录 ..... ( 32 )

急性肾损伤的表观调控机制及药物干预 ..... 曹心怡 张丽荣等 ( 35 )

Caspase-3 通过 Gasdermin E 介导的凋亡向继发性坏死转换促进糖尿病  
肾脏疾病发生 ..... 范秋灵 文思 ( 35 )

VX-765 靶向 caspase-1 介导的细胞焦亡和炎症改善糖尿病肾脏损伤  
..... 范秋灵 徐莉等 ( 36 )

天然反义 LncRNA ARAP1-AS2 通过与其正义链靶基因 ARAP1 相互  
作用维持 EGFR 持续性反式激活促进糖尿病肾脏损伤 ..... 范秋灵 李鑫 ( 37 )

萜类总皂苷对动脉粥样硬化大鼠肾功能的影响 ..... 李国莺 陈光亮等 ( 38 )

转录因子 CREB 在多囊肾病中的作用机制及药物干预 ..... 刘志恒 陈宇鹏等 ( 39 )

结合微生物组学和代谢组学探究真武汤治疗 IgA 肾病大鼠的作用机制  
..... 李继城 周玖瑶等 ( 39 )

真武汤通过线粒体自噬/炎症小体途径改善慢性肾小球肾炎的机制研究  
..... 刘碧好 周玖瑶等 ( 40 )

|                                                                                                                                                              |                                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| 黄芪甲苷通过 PI3K/AKT/AS160 途径激活自噬在 CGN 治疗中发挥保护作用                                                                                                                  | 卢瑞瑞 周玖瑶等 (41)                       |
| cAMP—PKA—CREB/CRTC2 调控轴在多囊肾病中的作用及靶向干预                                                                                                                        | 米泽云 陈宇鹏等 (42)                       |
| 槲寄生总黄酮抑制 FAK/ $\beta$ -catenin/c-myc 对肾癌细胞增殖和迁移能力的影响                                                                                                         | 木哈待斯·努尔 潘燕等 (42)                    |
| 丹酚酸 B 通过 Nrf2 途径调节肾缺血再灌注损伤中 Caspase-1 介导的细胞焦亡                                                                                                                | 庞雨 周园等 (43)                         |
| 电针“肾俞穴”减少肾脏细胞凋亡和纤维化改善糖尿病肾病的机制研究                                                                                                                              | 邱丽芬 张茂祥等 (44)                       |
| 微粒体前列腺素 E 合成酶-2 对糖尿病肾病肾脏间质纤维化作用的研究                                                                                                                           | 权玲玲 孙莹等 (44)                        |
| Fisetin 通过 TGF $\beta$ /Smad3、JAK2/STAT3 信号抑制肾脏炎症反应和纤维化                                                                                                      |                                     |
| 治疗高尿酸肾病                                                                                                                                                      | 任倩 付平等 (45)                         |
| 慢性高尿酸血症肾病模型大鼠尿液和肾脏的代谢组学研究                                                                                                                                    | 邵晓妮 孙英凯等 (47)                       |
| 前列腺素受体配体识别及激活的独特机制                                                                                                                                           | 孙金鹏 (48)                            |
| 活化 NRF2 抗氧化通路在多囊肾病治疗中的作用及其机制研究                                                                                                                               | 孙永占 陈宇鹏等 (48)                       |
| 肾病综合征中上皮钠通道失调所致水肿研究进展                                                                                                                                        | 谭刁弋 陈珊 (49)                         |
| 大黄—丹参药对慢性肾衰竭模型大鼠肠源性尿毒素含量和肠道屏障功能的影响                                                                                                                           | 王宏 李燕林等 (50)                        |
| 基于 16S rRNA 高通量测序法对 5/6 肾切除大鼠肠道微生态及肠屏障功能的变化特点分析                                                                                                              | 王蕾 李燕林等 (51)                        |
| 茯苓酸 A 调控肠道菌群紊乱介导的 NF- $\kappa$ B/Nrf2 信号通路改善糖尿病肾病的机制研究                                                                                                       | 吴夏青 赵英永等 (52)                       |
| 木犀草素对高尿酸血症小鼠降尿酸作用及其机制研究                                                                                                                                      | 余惠凡 李飞等 (52)                        |
| 应用免疫抑制剂的原发性肾病综合征患者并发肺部感染的危险因素分析                                                                                                                              | 杨美玲 张晓良等 (53)                       |
| 肾小球旁细胞通过机械敏感性离子通道 Piezo1 调控 Renin 的作用机制                                                                                                                      | 杨小强 周一鸣等 (54)                       |
| 利用单细胞 RNA 测序研究 IgA 肾病的免疫发病机制                                                                                                                                 | 曾红惠 周一鸣等 (55)                       |
| Calycosin-7-O- $\beta$ -D-Glucopyranoside reversed endothelial dysfunction in HUVEC by advanced glycation end products via alleviation of nitrosative stress | Tingting Duan, Quan Zhu et al. (55) |
| Elevation of JAML Promotes Diabetic Kidney Disease by Modulating Podocyte Lipid Metabolism                                                                   | Yi Fu, Fan Yi et al. (57)           |

|                                                                                                                                                                                                                                                              |                                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| Huangkui Capsule Ameliorates Renal Fibrosis in a Unilateral Ureteral<br>Obstruction Mouse Model Through TRPC6 Dependent Signaling Pathways<br>.....                                                                                                          | Li—fei Gu, Cheng—zhi Chai et al. ( 58 )    |
| PP2Ac $\alpha$ modulates fatty acid oxidation and glycolysis to determine tubular cell<br>fate and kidney injury .....                                                                                                                                       | Mengru Gu, Chunsun Dai et al. ( 59 )       |
| Cardamonin retards progression of autosomal dominant polycystic kidney disease<br>via inhibiting renal cyst growth and interstitial fibrosis<br>.....                                                                                                        | Jinzhao He, Baoxue Yang ( 60 )             |
| Alginate Oligosaccharide Alleviates Ischemia reperfusion—Induced acute kidney<br>injury via Anti—apoptotic and Anti—Inflammation Pathways in Rats<br>.....                                                                                                   | Baien Liang, Weidong Wang et al. ( 61 )    |
| High phosphate impairs arterial endothelial function through AMPK—related<br>pathways in mouse resistance arteries .....                                                                                                                                     | En Yin Lai ( 62 )                          |
| 1—Indanone retards renal cysts progression through suppressing cell proliferation<br>and reducing primary cilia length .....                                                                                                                                 | Xiaowei Li, Baoxue Yang ( 63 )             |
| Functions of soluble epoxide hydrolase in kidney disease .....                                                                                                                                                                                               | Jun—Yan Liu ( 64 )                         |
| Activating BK channels ameliorates vascular smooth muscle calcification in CKD<br>through Akt signaling .....                                                                                                                                                | Fengling Ning, Xuemei Zhang et al. ( 64 )  |
| Delayed treatment with an autophagy inhibitor 3—MA alleviates the progression<br>of hyperuricemic nephropathy .....                                                                                                                                          | Yingfeng Shi, Na Liu et al. ( 66 )         |
| Advanced oxidation protein products promote oxidative stress in renal epithelial<br>cells via site—1 protease—derived soluble (pro) renin receptor mediated<br>intrarenal renin angiotensin system and Nox4/H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> signaling<br>..... | Kai Xue, Hui Fang et al. ( 67 )            |
| Chlorogenic Acid Improves High Fructose—Induced Salt—sensitive Hypertension<br>by Modulating Gut Microbiota/bile acids metabolism/renal FXR pathway<br>.....                                                                                                 | Yeyan Zhu, Lei Wang et al. ( 67 )          |
| Targeting focal adhesion kinase ameliorates ADPKD progression<br>.....                                                                                                                                                                                       | HongZhou, Baoxue Yang et al. ( 69 )        |
| A Novel Creatinine—Based Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate<br>in Chinese Population With Chronic Kidney Disease: Implications for DOACs<br>Dosing in Atrial Fibrillation Patients ...                                                          | Ling—Yun Zhou, Xiao—Cong Zuo et al. ( 70 ) |

## 《中国药理通讯》 编委会

主 编：杨宝学

顾 问：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





## 药理学团队介绍

### 新疆医科大学药学院药理学教研室简介

新疆医科大学药学院药理学教研室始建于 1956 年，于 1983 年获得硕士学位授予权。药理学于 2000 年被评为新疆医科大学校级重点学科，2001 年获得博士学位授予权，建立博士点。2003 年获批新疆维吾尔自治区重点学科，2006 年获批自治区级精品课程，2008 年再次获批自治区级重点学科，2018 年获批自治区“十三五”重点学科—高原学科；2018 年获批国家级基础医学实验示范中心，2019 年新疆医科大学药学院获批国家级一流本科药学专业建设点，同年《药理学》获批自治区级一流本科课程，是自治区唯一具有从本科—博士后完整药学人才培养体系的药理学学科。

新疆医科大学药理学教研室由张克锦教授、周承明教授、李观海教授、刘发教授、王晓雯教授等药理学前辈在建校初期组建，在近七十年的建设和发展过程中，培养了一大批知名药理学专家：帕尔哈提·克热木、毛新民、李琳琳、程路峰、新华·那比、艾尼瓦尔·吾买尔教授等。

帕尔哈提·克热木教授曾担任自治区卫生厅副厅长、自治区中医药管理局局长；毛新民教授曾担任新疆医科大学科技处处长、基础医学院院长和中医学学院党委书记，现任新疆医科大学教育部重点实验室主任；新华·那比教授获批自治区突出贡献专家荣誉称号；李琳琳教授曾担任新疆医科大学药学院副院长，现任新疆医科大学学报编辑部主任；程路峰教授曾担任新疆医科大学国际教育学院副院长，现任研究生处处长；艾尼瓦尔·吾买尔教授曾担任药理学教研室主任；阿斯亚·拜山伯教授曾任自治区哈萨克医药研究所所长；目前，负责教研室党建、教学、科研、行政管理工作的陶义存（党支部书记，教研室副主任）和周文婷（教研室主任）。

药理学教研室现有教师 15 名，其中教授 5 名，副教授 6 名，80% 以上教师拥有博士学位。药理学科在人才培养和学科建设方面成效突出，先后获得中国教育部新世纪优秀人才 1 人，国家级一流药学专业建设点负责人 1 人，自治区级线下一流本科课程负责人 1 人、自治区突出贡献专家 1 人、自治区级教学能手 1 人、校级教学名师 1 人、校级教学能手 1 人。药理学科迄今共培养硕士 200 余名，其中获博士学位者近百人，在国际会议宣读论文 30 余篇，赴国外留学者 22 人，赴国内 985、211 院校或科研院所进修学习者 30 余人，引进国内外先进的现代药理学理念和实验技术，并积极结合新疆医药研发现状，针对代谢性疾病及其并发症，从肠道菌群、时辰药理学、代谢组学、蛋白质组学等多维度、多层次探究疾病发生发展的分子机制，开展具有良好成药性的天然活性小分子先导化合物筛选与功能研究，并形成了创新意识强、基本功扎实、结构合理的科研梯队。药理学科近年主持国家自然科学基金（NSFC）项目 16 项，其中 NSFC—新疆联合基金优青项目 1 项；自治区级项目 28 项，国际合作项目 1 项，科研经费 2000 余万元。获

自治区科技进步二等奖 3 项，三等奖 3 项，乌鲁木齐市科技进步奖一、二等奖各 1 项。获国家发明专利 6 项及成果转化 1 项，发表科研论文 300 余篇，其中 SCI 论文 60 余篇。曾获自治区自然科学优秀学术论文一等奖 2 项，二等奖 2 项，三等奖 4 项。获自治区优秀博士后 5 人，自治区优秀博士学位论文 2 人，自治区优秀硕士论文 4 人。参与自治区中医药管理局中医民族医医院制剂提升为国药准字产品项目，完成 30 个品种的药效学研究，目前 11 个品种已通过国家新药审评中心审核。

近五年药理学教研室在药理学课程建设和教学方法改革方面成效显著。先后获自治区级教改课题 2 项、校级教改课题 6 项，获校级教学成果三等奖 1 项，获得校级教学团队称号。发表教改论文 10 余篇；编写本科教材：主编 5 部，副主编 2 部，参编人卫出版社教材 2 部，中英文参编 12 部。指导国家级大学生创新性实验计划项目 5 项，本科生为第一作者发表核心期刊论文 5 篇。获全国高等学校临床药学专业青年教师微课教学大赛一等奖、全国高校（医学类）微课教学比赛二等奖、西北地区第三届医学（医药）院校青年教师教学基本功比赛二等奖及最佳人气奖、全国高等学校临床药学专业青年教师教学能力大赛特等奖各 1 项；指导学生获全国药学实验技能大赛一等奖 1 项、“挑战杯”全国大学生课外学术科技作品竞赛自治区级三等奖 1 项。在抗击疫情期间，获自治区抗疫先进个人荣誉称号 1 人。

回顾过去，展望未来，药理学教研室必将牢记老一辈药理人的嘱托，在新疆医科大学高质量内涵式发展的进程中，牢记使命，开拓创新，不断探索新思路、新方法，积极推动药理学科蓬勃发展。



## 专委会介绍

### 中国药理学学会教学与科普专业委员会简介

教学与科普专业委员会是中国药理学学会所属的分支机构，是药理学教育工作者的学术性群众团体。根据中国药理学教学与科学普及发展的需要，教学与科普专业委员会的主要工作包括组织药理学教学与科普方面的学术交流、培养青年教师、编写药理学教材和普及科学用药知识等，为全国药理学教师提供药理学教学学术交流的平台，组织药理学教学的新方法、新技术和新进展讲座、展示及评议教学成果包括教材、录相及教学仪器等。

1987 年，在第一次全国药理学教学学术会议上，成立了第一届药理学教学与科普专业委员会，金有豫教授担任主任委员；1991—1997 年，李文汉教授担任第二届、第三届主任委员；1997—2003 年，张远教授担任第四届、第五届主任委员；2003—2009 年，张岫美教授担任第六届、第七届主任委员；2003 年，张岫美主任委员当选国际药理学联合会（IUPHAR）教学委员会执委。2009—2018 年，姜建石教授担任第八届、第九届主任委员。2018 年，张永鹤教授担任第十届主任委员。

在中国药理学学会的领导下，教学与科普专业委员会每 2~3 年召开一次全国性的药理学教学学术会议。1987 年、1991 年和 1994 年，在北京市分别召开了第一、第二、第三次全国药理学教学学术会议，1997 年在山东省济南市召开了第四次全国药理学教学学术会议，2003 年在河南省郑州市召开第六次全国药理学教学学术会议，2006 年在北京成功举办了第 15 届世界药理学大会 IUPHAR 教学卫星会议，2007 年，在台湾省台北市召开了第一届海峡两岸医学院药理学教学学术会议，2009 年在山东省青岛市召开了第七次全国药理学教学学术研讨会暨第二届海峡两岸医学院药理学教学学术会议，2011 年，在台湾省台北市召开了第三届海峡两岸医学院药理学教学学术会议，2012 年在江西省南昌市举行第八次全国药理学教学学术会议暨第一届青年教师教学基本功竞赛，2015 年 8 月在湖北省恩施市举办第九次全国药理学教学学术会议暨第二届全国青年教师教学基本功竞赛，2018 年 8 月在吉林省吉林市举办第十次全国药理学教学学术会议暨第三届全国药理学青年教师教学基本功竞赛。

中国药理学学会教学与科普专业委员会举办会议情况

| 序号 | 年份   | 会议名称           | 举办地  |
|----|------|----------------|------|
| 1  | 1987 | 第一次全国药理学教学学术会议 | 北京   |
| 2  | 1991 | 第二次全国药理学教学学术会议 | 北京   |
| 3  | 1995 | 第三次全国药理学教学学术会议 | 北京   |
| 4  | 1997 | 第四次全国药理学教学学术会议 | 山东济南 |

续表

| 序号 | 年份   | 会议名称                                               | 举办地    |
|----|------|----------------------------------------------------|--------|
| 5  | 2000 | 第五次全国药理学教学学术会议                                     | 湖北武汉   |
| 6  | 2003 | 第六次全国药理学教学学术                                       | 河南郑州   |
| 7  | 2006 | 中国药理学会教学与科普专业委员会会议                                 | 北京     |
| 8  | 2006 | 第 15 届世界药理学大会教学卫星会议                                | 北京     |
| 9  | 2007 | 第一届海峡两岸医学院药理学教学研讨会                                 | 台湾台北   |
| 10 | 2009 | 第七次全国药理学教学学术会议暨第二届海峡两岸医学院药理学教学学术会议                 | 山东青岛   |
| 11 | 2011 | 第三届海峡两岸医学院药理学教学研讨会                                 | 台湾台北   |
| 12 | 2012 | 第八次全国药理学教学学术会议暨第一届青年教师教学基本功竞赛                      | 江西南昌   |
| 13 | 2013 | 中国药理学会教学与科普专业委员会会议及图表药理学和药理学教程编委会暨学术交流会议           | 陕西延安   |
| 14 | 2015 | 中国药理学会教学与科普专业委员会第九次全国药理学教学学术会议”暨“第二届全国青年教师教学基本功竞赛” | 湖北恩施   |
| 15 | 2018 | 第十次全国药理学教学学术会议暨第三届全国药理学青年教师教学基本功竞赛                 | 吉林吉林   |
| 16 | 2020 | 2020 第一届药理学线上教学大赛                                  | 线上     |
| 17 | 2022 | 首届中俄药理学教师讲课展示                                      | 黑龙江哈尔滨 |

教学与科普专委会的会议及时交流高等院校药理学课程建设、教学改革实践的新成果和新经验，在 2018 年的学术会议中姜建石教授为我们会员作了“药理学课程思政建设”的报告，为全国药理学工作者后期的课程思政的开展给予了特别大的指导作用。会议内容不局限于基础教学，往往体现着医药专业的临床实践要求，基础教学与临床实践内容紧密结合。也常常体现出我们的会员对药理教学中某些难点问题的思考与对策，从药物效应与分子机制关联度问题，药物代谢动力学中的房室模型问题，到抗肿瘤药物作用机制和肿瘤细胞耐药机制的多样性问题。会议中还包括药理学教师面对世界科技发展变化（转化、精准、互联网、大数据、智能）和中国特色社会主义建设进入新时代，医药卫生改革（大健康、生育政策、医保全覆盖、医养结合、癌症慢病防治、药事改革）等大形势，如何加大药理学教学改革力度，提升内涵质量和水平，培养优质人才的思考和研讨。这些学术会议对中国的药理学教学产生了重要的影响，得到了广大教师的一致好评，对提高全国药理学教学质量和人才培养发挥着积极的作用。

### 一、老一辈药理学教师兢兢业业，示范讲课起到带头作用

教学与科普专委会学术会议中，一直都有国内著名的药理学家、教育家的身影。第五届会议上，秦伯益、金正均、林志彬、江明性、金有豫、杨叔子、郑继旺、张开镐、彭仁秀等教授作了报告。第六届会议上，秦伯益院士、韩济生院士、劳凯声教授、林志彬教授、苏定冯教授

和陈汝筑教授作了报告。第七届会议上，周宏灏院士作了“重视本科生教学是教师的神圣职责——兼谈药理学总论的观念教育”，林仁混院士“漫谈美国医学院药理学之教学”，林志彬教授“从《Rang and Dale's 药理学》第 6 版及其中译版简介”，杨世杰教授“临床医学八年制《药理学》编写体会”等大会报告。在我们的学术会议上，老一代药理学家不仅精辟阐述了未来药理学学科的地位，药理学发展的趋向，药理学工作者应具备的素质，药理学教师在素质教育中的作用，又具体的指导青年教师如何讲课，如何讲好药理学。

## 二、立足药理学教学交流，促进各大医药院校教师教学能力的提高

教学与科普专委会两年一次的全国会议内容围绕药理学家在教学中的经验、成果和教学方法进行。从药理学理论、实验、PBL 教学、慕课、翻转课堂、融合课程教学、创新人才培养、研究生培养等内容的教学手段、教学方法、教学安排、教学考核与评估进行，涉及课程体系规划与建设、教材编写与使用、长学制和留学生教学、外语和双语教学、虚拟仿真实验建设和应用等内容。许多专委会委员都是国家级和省级精品药理学课程的带头人，在药理学课程建设和发展中发挥着指导和引领作用。

## 三、举办青年药理学工作者教学交流活动，促进年轻教师教学技能的提高

教学与科普专委会从 2012 年以来，在娄建石教授的带领下，为青年药理学者搭建了教学基本功展示平台，目前已经举办三届。2020 年因为疫情的影响，主委张永鹤教授主持了首届网络药理学教学展示活动。无论是线下会议的现场教学展示还是线上教学展示，药理学青年工作者们都以饱满的热情、细致的课件、详实的教案、生动的语言传授知识。这样的活动获得了广大青年教师的积极参与和充分肯定。也受到了广大会员的关注，除了参加活动教师的展示，资深评委老师的点评往往使与会者茅塞顿开、受益良多。这样的活动极大地促进了药理学教师教学水平的提高，达到了教师间充分交流学习的目的。

## 四、开展学生实验技能展示项目，积极促进医药专业学生实验能力的提高

教学与科普专委会 2019 年主办了第二届大学生实验技能暨创新创业大赛。活动分为实验技能与创新创业两种形式，这样的活动以考察学生实验动手能力和创新实践能力为主题，力求通过这样的活动给学生提供了一个学习锻炼的平台，指导学生理论应用于实践，激发和提高学生的实验动手能力和创新实践能力；同时促进了各高校间的相互学习和交流，切实加强实验实践教学，全面提高教学质量，对高等学校医药类专业建设有重要的推动作用。

## 五、进行社区用药宣传和科普工作，发挥我会优势，促进广大人民群众健康意识的提高

教学与科普专委会发挥本专业优势，专委会委员们积极组织地方的科普活动，开展用药讲座、撰写药物相关科普论文和参与社区的健康大讲堂等活动。2019 年，在中国药理学会领导和专委会主任委员张永鹤教授的主持下，成立了我会的首个科普用药基地“吉林省药理科普基地”。目前已经举办了多场科普活动。委员们利用各自的专业优势，为老百姓的健康奉献自己的一份努力。

当前是我国科技快速发展的时代，对于高素质的药理学人才的需求是急迫的。教学与科普专委会秉承“为药理学一线教师服务”的宗旨，为广大会员提供学习交流展示的平台，促进教师发展，培养勇于攀登科学高峰的国家栋梁人才。



青岛第八次教学会议



第一届青年教师讲课比赛会场





第二届青年教师讲课比赛评选会场合影



吉林第十次教学会议



第三届青年教师讲课比赛评选会场合影



2019 年第二届大学生实验技能暨创新创业大赛开幕



中国药理学会教学与科普专业委员会第十届委员会委员名单

(按姓氏字母顺序排序)

艾永循 安毛毛 曹永孝 陈立 陈莉娜 陈志武 陈洲 程能能 戴伟娟 杜艳华  
范红艳 方芳 高明堂 高山 高卫真 郭秀丽 郭喻 韩军 韩彦弢 郝丽英  
何明 胡长平 姜远英 金学军 金增亮 靳英丽 李宝莉 李宝馨 李建恒 李利生  
李琳 李小强 李振 廉丽花 刘丹 刘婧 刘晓健 马丽杰 潘燕 秦旭平  
曲卫敏 宋君秋 孙慧君 铁璐 万莉红 汪晖 汪雪兰 王芳 王春波 王冠蕾  
王立祥 王淑英 王艳春 王毅群 韦锦斌 魏敏杰 温克 吴慧哲 吴兰鸥 吴艳玲  
辛晓明 徐霁 徐江平 许莉 阎澜 阳洁 杨俭 杨宝学 姚继红 应美丹  
于剑光 俞月萍 臧伟进 张雪梅 张永鹤 张永健 周红 周春阳 周黎明 周维英  
周轶平 邹莉波

名誉主任委员：金有豫 李文汉 江明性 张远 张岫美 娄建石

名誉副主任委员：张才丽

荣誉委员：李学军 刘艳霞

主任委员：张永鹤

副主任委员：陈立 高卫真 胡长平 王冠蕾 魏敏杰 周黎明

秘书长：曲卫敏

副秘书长：潘燕

常务委员：

陈立 陈志武 高卫真 郭秀丽 何明 胡长平 姜远英 靳英丽 李宝馨 曲卫敏  
孙慧君 王春波 王冠蕾 汪晖 王艳春 魏敏杰 温克 徐江平 臧伟进 张永鹤  
周黎明

参考文献：

1. 娄建石. 中国药理学会教学与科普委员会的发展. 中国药理学与毒理学杂志 2015 年 10 月第 29 卷第 5 期, 729—731
2. 曾繁典. 中国药理学会——药理学工作者之家. 中国药理学与毒理学杂志 2015 年 10 月第 29 卷第 5: 684—685
3. 第十次全国药理学教学学术会议纪要. 2018
4. 中国药理学会教学与科普专业委员会第五届全国药理学教学学术会议纪要. 2000.
5. 张岫美. 第六届全国药理学教学学术会议纪要. 2003.
6. 第七次全国药理学教学学术会议暨第二届海峡两岸医学院药理学教学学术会议纪要. 2009
7. 教学与科普专业委员会主办的第二届大学生实验技能暨创新创业大赛在烟台大学顺利举行. 2019.

## 会议纪要

### 聚焦生物医药前沿领域，16 位院士冰城论道

为了聚焦国际生物医药研究前沿，促进学术名家交流与合作，推动生物医药创新发展。“中俄生物医药国际工程科技战略高端论坛暨第十三届中俄国际药理学大会”于8月5日至8日在黑龙江省哈尔滨市隆重召开。本次高端论坛首日设立院士论坛，16位中国工程院院士齐聚冰城，来自中、俄、美、英、加、澳等国60余所高校、科研院所的150余位国内外生物医药领域著名专家汇聚此次院士高峰论坛，共享学术盛宴。16位院士围绕癌症、心脑血管疾病、神经系统疾病、糖尿病、肝胆疾病、骨科疾病、血液系统疾病等重大疾病领域以及微生物、免疫、中医药、生物制药、转化医学研究领域进行深入探讨，激发思维碰撞，助推中国生物医药创新与发展，为健康中国建设保驾护航。



本次院士论坛由中国工程院、中俄医科大学联盟、中国药理学会、哈尔滨医科大学共同主办，中国工程院医药卫生学部、中国药理学会心血管药理学专业委员会、黑龙江省药理学会等多家单位联合承办，以“协同创新，引领未来”为主题，聚焦生物医药研究领域前沿及热点话题，回顾了临床研究和生物医药领域的发展历程、发展成就，着眼于生物医药领域的现在及未来，共同探讨医药研究的最新成果，共同为中国生物医药工程技术趋势和创新方向精准把脉。

中俄医科大学联盟中方主席、中国工程院院士杨宝峰致辞指出：“生物医药作为中



俄两国最具发展潜力的领域之一已达世界先进水平。我们应进一步深化在医药科技领域的合作，找准契合点，实现优势互补。本次会议旨在聚焦国际科技前沿，立足和服务于国家创新驱动发展战略，围绕如何充分发挥中俄医科大学联盟平台优势，深化中俄及国际各国在生物医药领域的交流与合作展开广泛研讨。”



中国医科院协和医科大学校长，中国工程院副院长王辰院士致辞指出“21 世纪是医学与生命科学的世纪，科技已成为国家民族富强、民族复兴的关键性的决定因素，科技发展要时刻铭记面向人民生命健康，使中国医药学可以真正成为人民的福祉”。



哈尔滨医科大学校长、中国工程院院士张学指出：“中俄医科大学联盟已成为促进“一带一路”沿线国家卫生领域交流与合作的重要桥梁纽带。自新冠疫情爆发以来，来自中俄及国际各国的联盟兄弟院校守望相助、风雨同舟、合作互惠，成为构建人类卫生健康共同体、推进国际医疗卫生合作的典范。愿借助此次大会一道求创新，谋发展，为两国科技创新、医学教育及人才培养做出重要贡献。”



中国药理学会党委书记杜冠华教授指出，作为重要的主办单位，中国药理学会目前已经与美国、日本、法国、俄罗斯、英国等国家的药理学会建立了稳定的双边学术交流的合作关系，中俄国际药理学大会至今已成功举办了十二届，是促进中俄及国际各国药理学者合作的重要交流平台，已成为国际知名的品牌学术活动。



俄罗斯沃罗涅日国立医科大学校长伊戈尔叶塞乌林科院士表示，长期以来中俄双方高校在中俄医科大学联盟框架下开展了一系列卓有成效的工作，建立了良好的合作关系。本次大会的成功召开，无疑为双方的友好合作开辟了新的领域。

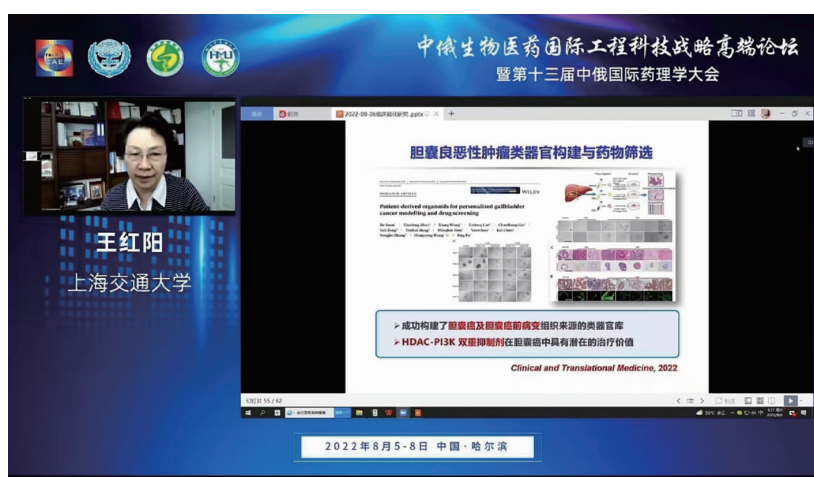


院士论坛开幕式由中俄医科大学联盟青年联盟主席、哈尔滨医科大学副校长许超千主持。





陈志南院士作题为“炎—癌重大疾病细胞与分子免疫介导机制和转化医学”的报告，深入阐述了炎—癌相关分子系列研究，以及炎—癌相关分子在重大疾病进展中的多时相、多阶段和多节点的分子调控机制，介绍了免疫细胞重编程等关键技术平台的研究。



王红阳院士分享了“基于临床选题，注重医学转化”的主题报告，介绍了研究团队建立的原代细胞库和敏感药物筛选方法，提出蛋白酶体抑制剂 Bortezomib 治疗 PTEN 缺失型胆管癌机制以及治疗策略，为靶向蛋白酶体治疗胆管癌提供了宝贵的视角。



陈香美院士带来了“大数据驱动中西医结合高质量发展”的主题报告，指出大数据融入全

生命周期健康维护，助力精准医疗的重要性，并分享了研究团队建立的首个全国范围、实时登记在线的血液净化病例信息登记系统以及糖尿病肾病的鉴别诊断新模型，深入探讨了大数据促进产学研用联动，驱动中西医结合高质量发展的观点。



张英泽院士就“中国骨折流行病学调查”作主题演讲。介绍了国内曾面临长期缺乏骨折患者流调资料的问题，回顾了研究团队历时 13 年对全国范围骨折流行病学进行调查的经历，首次报道了全国骨折发病率、损伤特点和发展趋势，为国家制定卫生预防政策和经济发展提供了科学依据。



刘良院士分享了“基于中药开发小分子药物的潜力”的主题报告，提出创新药物促进中国医药市场快速增长是中医药未来的发展趋势，介绍了中药新药创制的新策略和发展方向，建立了中药小分子新药筛选和评估研发平台。为中医药创新研究提供了重要的理论基础和发展建议。





姜保国院士以“临床医学研究的创新与思考”为题分享了在临床工作多年的基础上总结的临床医学研究的思路，并且介绍了研究团队在研究实践中的案例。最后提出临床研究创新应着眼于延长生命时间、提高生活质量、改善器官功能。



田金洲院士带来“阿尔茨海默病的挑战与策略”的主题研究报告，阐述了阿尔茨海默病治疗的瓶颈问题，并介绍了研究团队对于阿尔茨海默病治疗的探索以及正在进行的治疗轻中度阿尔茨海默病患者随机盲法多中心临床试验，分享了宝贵的疾病治疗探索经验。

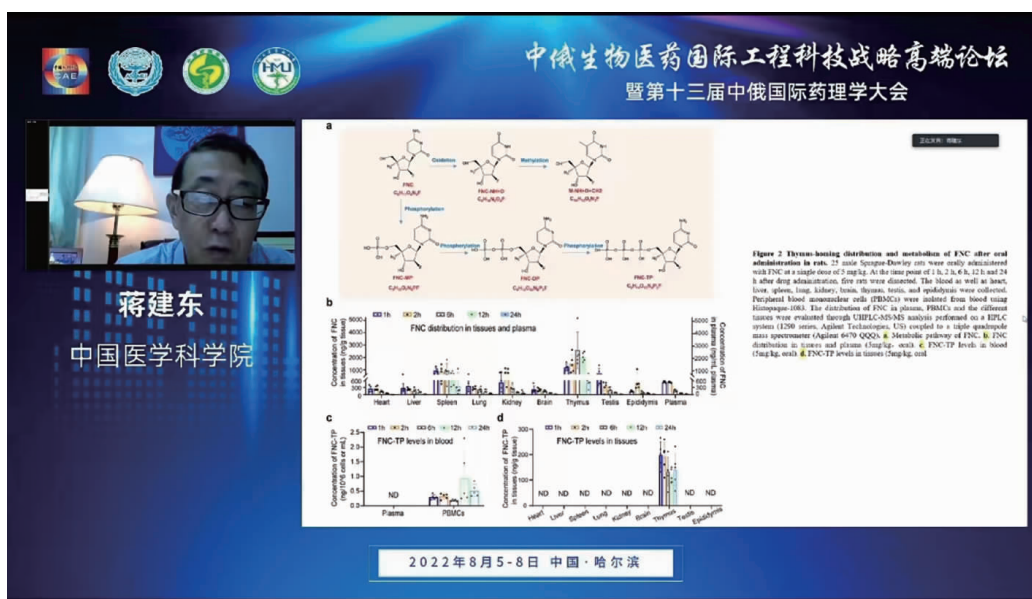


肖伟院士分享以“先进制造推动中医药产业高质量发展”的主题报告，介绍研究团队在中

成药领域的研究路径与实践：中成药生产全过程质控体系研究——中成药智能制造研究，创建以功效成分群为关键质量目标的智能制造技术系统，示范解决了制药工业质量追溯、智能监管、提质增效三大难题，并对未来中医药产业高质量发展工作进行展望。



杨宝峰院士以“基础研究与转化”发表了主题演讲，介绍了膜片钳和电压钳技术开发、离子靶点假说、非编码 RNA 是调控重大心血管疾病的重要分子等研究进展；分享了研究团队多年来致力研发的多靶点、高效低毒的心脏保护药物以及肿瘤药物，并提出未来需要开发数字药物，通过循证验证高质量软件程序驱动的干预方案，实现预防、管理和疾病的治疗。



蒋建东院士分享了“抗病毒药物的研究进程与我国抗新冠药物”的研究报告，介绍了目前中国抗冠状病毒药物的研究概况、现有的化学药物和治疗机制，阐述了目前具有抗新冠病毒治疗前景的药物阿兹夫定以及正在进行临床试验的利可霉素，分享了在抗新冠药物治疗领域的协和方案。



程京院士带来“多技术并重、快速准确检测致病微生物”的主题演讲，介绍了研究团队开发的微生物检测临床急需产品；分享了团队开发的特定、常见以及罕见微生物检测系统以及 COVID-19 时期针对病毒的精准检测方案。为新时代、新挑战下的致病微生物检测研究领域提供了实践经验，阐释了医工结合共同发展的必然趋势。



田志刚院士分享了“合成免疫学与 NK 细胞治疗”报告，田志刚院士提出了合成免疫学为重新塑造免疫力、纠偏不平衡免疫力、再造免疫系统的过程。提出 NK 细胞在抗肿瘤领域的重要性，田志刚院士希望，NK 细胞合成技术对未来癌症治疗会有巨大的促进和刺激作用。



王锐院士分享了“靶向核药—从边缘走向核心”，阐述了目前肿瘤临床治疗方法所面临的问题以及肿瘤放射治疗发展历程，放射治疗的发展进入了精准靶向时代；并介绍了研究团队的实践案例，提出靶向放射药物创制仍存在挑战，发展放射医学是我国重要的科技任务。



主持人：吴玉章教授，陆军军医大学

主持人：李为民教授，四川大学华西医院

主持人：庾石山教授，中国医学科学院





蒋建新院士带来“伤口生物电场及其对修复和再生的影响”的主题报告。蒋院士指出创面电场是组织修复的重要因素，并介绍了团队开发的生物电新型敷料，能有效驱动表皮干细胞迁移，加快创面愈合。最后蒋建新院士提出未来开发智能型生物电敷料对于创面治疗具有重要的临床意义。



张学院士分享了“三氧化二砷治疗急性早幼粒白血病的哈医大临床探索”，介绍了使用三氧化二砷治疗早幼粒白血病临床疗效确定的四个阶段以及哈医大多年来对于急性早幼粒白血病的治疗探索历程，为急性早幼粒白血病治疗提供了中国视角、中国方案。他指出三氧化二砷治疗早幼粒白血病的研究进展是在特殊年代多学科合作的结果、是艰苦条件下团队协作的结果、是不计名利和不畏牺牲的结果、是广大患者无条件配合的结果。

本次院士论坛群英荟萃，汇聚了 16 位院士，国内 50 余所高校及科研院所及国外 11 所大学 150 余位著名专家学者，国内外 20 余位大学校长及副校长，来自俄罗斯、英国、美国、加拿大、澳大利亚 5 个国家，13 位外籍专家，50 余位国家级人才，围绕新时代生物医学研究领域重点、

热点研究问题，共同探讨生物医药领域研究进展以及现在、未来的发展方向。本次院士论坛是一次高规格、高品质、高水平学术盛宴，紧扣“协同创新，引领未来”的会议主题，开拓学术研究视野，交流全新的实践创新路径，为生物医药高质量创新提供了宝贵的经验和理论基础，为中俄及国际各国医学研究领域的交流合作提供了宝贵的交流平台。习近平总书记提出，要把人民健康放在优先发展的战略地位，努力全方位、全周期保障人民健康。本次院士论坛促进了未来生物医药研究前沿技术的突破，推动基因重组药物、化学制药、植物药物、中医成药等生物医药高新技术产业的创新发展，为重大疾病的预防、诊断、治疗保驾护航，共谱生物医药新篇章，共创人类卫生健康共同体，让中国生物医药泽被华夏，惠及全球！

撰稿：孙丽华

摄影：房伟男 沈英杰

## 中国药理学会抗炎免疫药理专业委员会成立 40 周年学术论坛成功召开

8 月 5 日至 8 日，中国药理学会抗炎免疫药理专业委员会成立 40 周年学术论坛在黄山市隆重召开。论坛由中国药理学会抗炎免疫药理专业委员会主办，安徽医科大学、抗炎免疫药物教育部重点实验室（安徽医科大学）、安徽省药理学会共同承办。



本次大会主题为总结我国首届抗炎免疫药理专业委员会自 1982 年在安徽黄山成立四十年以来的主要成就，围绕“面向世界科技前沿、面向经济主战场、面向国家重大需求、面向人民生命健康”，共谋我国抗炎免疫药理学新发展，携手一起向未来。

开幕式由刘叔文教授、魏伟教授共同主持。开幕式上，安徽医科大学党委书记顾家山在致





辞中对中国药理学学会抗炎免疫药理专业委员会成立 40 周年表示热烈祝贺，回顾了安徽医科大学药理学科的创立发展历程，并预祝论坛取得圆满成功。

中共黄山市委副书记、黄山市人民政府市长孙勇代表黄山市委市政府致欢迎辞，就黄山市基本情况、生态文明建设、新安医学传承等情况作了介绍，并对专业委员会的回家之旅表示热烈欢迎。



中国药理学学会名誉理事长、北京大学医学部林志彬教授代表中国药理学学会对论坛的召开表示热烈祝贺，并向 40 年来为我国抗炎免疫药理学发展作出杰出贡献的老一代药理学家和广大的中青年药理学工作者致以诚挚的谢意和问候。



安徽省药理学学会理事长陈飞虎教授简要回顾了安徽省药理学学会的发展历程，并对全国各位专家的到来表示欢迎。



中国药理学会抗炎免疫药理专委会主任委员刘叔文教授在致辞中表示将继承和发扬前辈的创新精神，通过全国抗炎免疫药理学工作者的共同努力，把学科的研究工作推向新高度。



开幕式后，北京大学医学部林志彬教授、中国科学院上海药物所丁健院士、中国科学技术大学田志刚院士（线上）、美国国立卫生研究院高斌教授（线上）、美国希望之城国家医学中心余建华教授（线上）分别作大会特邀报告，就抗肿瘤免疫治疗、细胞治疗、生物制剂研发等相关研究领域热点话题，与参会代表分享了最新的研究成果。

抗炎免疫药物教育部重点实验室（安徽医科大学）主任魏伟教授作了题为《中国抗炎免疫药理学的创立与发展》的主题报告，深情回顾了抗炎免疫药理专业委员会自 1982 年成立以来的发展历程和新成果，并鼓励抗炎免疫药理学工作者不断开拓创新，为科技自立自强和建设世界科技强国而努力奋斗。



论坛还邀请了抗炎免疫药理学领域的 20 位专家作大会专题报告，台上台下互动热烈，为与会代表带来了一场思维碰撞的学术盛宴。会议设立了三个分会场，为来自全国各个高校、科研院所的 42 位青年提供优秀论文汇报平台，展示了青年研究者的良好学术风貌与蓬勃朝气。

闭幕式上，刘叔文教授、中国药理学会抗炎免疫药理专委会青年委员会主任委员孙洋教授、魏伟教授分别致辞，为此次论坛画上了圆满的句号。

此次论坛为期四天，线上线下同步举行，吸引了来自海内外近 400 名专家学者线下参会。此次论坛为我国抗炎免疫药理学研究者提供了良好的学术交流平台，有助于进一步提升我国抗炎免疫药理学研究水平和国际影响。



## 2022 年第三届全国肾脏药理学学术会议举办圆满成功

2022 年 8 月 12 日至 13 日，第三届全国肾脏药理学学术会议在广东省广州市隆重召开。会议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共同承办。

大会特邀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、普及性和提高相结合。本届学术会议包含大会报告、专题报告和优秀青年学者报告专场，层次高、学术性强，进一步推动了肾脏药理学术交流，共同促进我国肾脏药理学科发展！



参会代表合影

开幕式由中国药理学会肾脏药理专业委员会副主任委员/秘书长孙金鹏教授主持。开幕式上，专委会主任委员易凡教授在致辞中对全国各位专家线上线下参加会议及承办方的大力支持表示衷心感谢，同时回顾了肾脏药理学会的发展历程和相关成果；强调了肾脏药理重要特色是结合临床，希望通过本次肾脏药理学术交流平台的机会，展示各位专家对肾脏病理发病机制和临床转化研究的最新成果，并预祝会议取得圆满成功。

广州中医药大学副校长刘中秋教授就易凡教授对承办单位广州中医药大学的信任表示感谢，并对广州中医药大学的发展情况进行简要介绍，广州中医药大学是一所历史悠久的中医院校，经过几代人的奋斗，建立了双一流学科，具有良好的中医氛围和群众基础，希望发挥中医药的

优势并将其引入主流医学中，同时对到场专家的安全与健康表示密切关注，并期盼线下各位专家积极展开学术交流，将中医药发扬光大。

中国药理学会肾脏药理专业委员会首届主任委员杨宝学教授就近期肾脏药理学会取得的成就进行简要介绍以感谢各位同仁的支持，同时表示对新一届药理学会发展的期盼，并预祝会议顺利举行。

广东省药理学会理事长、南方医科大学副校长刘叔文教授对会议召开表示热烈祝贺，同时回顾了广东省药理学会的发展历程，并希望广东药学会同仁借本次大会的承办机会，向国内肾脏药理学学者学习，并共同谋划的广东药理学肾脏药理学科的发展大计。

会议邀请了肾脏药理领域的 5 位专家作大会报告和 8 位专家作专题报告，汇报了肾脏方向前沿研究，研究内容给大家带来了耳目一新的感受。台上台下的交流与讨论，营造了一种不断探索与钻研的学术氛围，令参会的各位学者受益匪浅。

同济大学庄守纲教授作了题目为“表观抗肾脏纤维化药物的研究现状和挑战”的大会报告，从肾脏纤维化的发生机制、表观遗传学在肾脏的临床意义做了详细的阐述，并着重介绍了组蛋白甲基化和乙酰化在药物开发的研究进展，对 EZH2、DOT1L、SMYD2 等靶点在肾脏的表达情况以及对应的抑制剂在肾脏纤维化治疗过程中的具体作用机制作了详细精彩的报告，为开发肾脏疾病治疗药物提供了新颖的研究思路。

南方医科大学刘叔文教授作了题目为“基于炎症免疫调节的肾脏疾病药理机制与新药研发”的大会报告，对 LATS2 在狼疮性肾炎中介导肾损伤的作用、肾癌突变基因与抗肿瘤靶向药物的精准治疗、抗肾癌候选药物 PAs 的药物靶点及机制研究等作了精彩的报告。

天津医科大学陈宇鹏教授作了题目为“生物大分子相变调控与肾脏疾病”的大会报告，将物理相变分离的概念引入到多囊肾病的发生及发展的研究过程中，详细阐述了 cAMP—PKA 下游关键信号靶点和 CDYL 介导的组蛋白巴豆酰化在多囊肾病进展中的作用及机制，引发了热烈的交流和思考，对阐明多囊肾病的发病机制和促进药物研发起到了推动作用。

北京大学/山东大学孙金鹏教授作了题目为“粘附类 G 蛋白偶联受体的配体发现及对力的感知机制”的大会报告，通过解析 GPCR 感知痒觉、力学以及多种配体的编码机制，极具创新性地提出粘附类 GPCR 自激活机制“手指模型”，可针对粘附类 GPCR 理性设计拮抗剂，为药物设计研发提供新思路。

广州中医药大学刘中秋教授作了题目为“肝肠三循环与中药药效机制”的大会报告，结合药代动力学和药效学，探索中药单体以及中药复方的分子调控机制，发现“旋转门”驱动肝肠三循环，决定中药在体内的动力学特征，调控中药药理作用，是特异性评价中药药效的关键理论，促进中药优势与特色的发展。

浙江大学赖惠茵教授作了题目为“Kidney Vascular Physiology and Kidney Diseases”的专题报告，结合肾单位肾小球入球动脉灌注和肾小管穿刺技术，介绍了  $\text{NaHCO}_3$  的重吸收、血管扩



张机制,并且确定传入小动脉中的 NBCn1 和 NBCe1 是 CKD 的潜在治疗靶点等最新研究工作。

复旦大学张雪梅教授作了题目为“Metabolic gating and regulation of BK channel in bone remodeling and kidney disease”的专题报告,阐述了 BK 在骨方面、血管钙化和肾脏纤维化等方面的重要调控作用,探讨骨肾之间的潜在相互作用,为肾脏疾病的治疗提供了新思路。

西北大学赵英永教授作了题目为“宿主来源的代谢产物(配体)通过激活 AhR 信号通路介导肾纤维化”的专题报告,介绍了 AhR 信号通路在肾损伤中的影响,揭示了肾损伤的新机制,同时概括了天然产物通过调控 AhR 信号通路改善肾损伤的机制。

中山大学王蔚东教授作了题目为“机械敏感离子通道 Piezo1 介导肾脏纤维化的作用及机制”的专题报告,具体阐述了 Piezo1 在肾脏纤维化的表达情况和 Piezo1 激动剂 Yoda1 可改善小鼠肾脏纤维化的作用机制。

天津医科大学张丽荣教授作了题目为“急性肾损伤的表观调控机制及药物干预”的专题报告,根据 AKI 后肾小管上皮细胞染色质开放性的动态图谱,发现 AKI 后肾小管上皮细胞的染色质开放性发生动态变化,而 RXR $\alpha$  的激活能够重新编程了染色质的可及性,从而起到保护急性肾损伤的作用。

华中科技大学同济医学院附属协和医院陈珊教授作了题目为“14-3-3 $\gamma$  在肾脏 BK 通道调节中的作用研究”的专题报告,阐述了 14-3-3 $\gamma$  可以抑制 BK 通道活性,影响 BK 功能蛋白表达及分布,调节 ERK 信号控制 BK 功能,促进 BK 蛋白溶酶体途径泛素化降解,并参与机体钾离子平衡调控。

上海交通大学医学院附属第一人民医院范秋灵教授作了题目为“靶向炎症、焦亡和表观遗传调控减轻糖尿病肾脏损伤的机制研究”的专题报告,炎症和焦亡参与糖尿病肾病早期肾脏损伤的发生发展,炎症小体抑制剂和间充质干细胞外泌体治疗可有效减少肾小管上皮细胞焦亡,抑制炎症反应,发挥肾脏保护作用。

广州中医药大学王蕾教授作了题目为“Chlorogenic Acid Improves High-Fructose-Induced Salt-sensitive Hypertension by Modulating Gut Microbiota/Bile Acids Metabolism/Renal FXR Pathway”的专题报告,该研究发现,绿原酸明显富集高果糖高盐饲养小鼠的肠道内的产酸克雷伯菌,其可上调小鼠结肠 FXR 的表达和胆汁酸代谢。机体胆汁酸的调节进一步激活肾内 FXR,促进 NO 的生成,从而降低 HFS 诱导的高血压,具体阐述了肠道菌群与肾脏疾病的关系。

会议还设立了青年药理学者论坛,为来自全国各高校、科研院所、临床医院的 9 位优秀青年提供研究成果汇报平台,由山东大学杨帆教授、徐州医科大学钟丹丹博士、中山大学孙逸仙纪念医院杨小强博士、四川大学华西临床医学院任倩博士、南京医科大学第二附属医院顾梦茹博士、中山大学附属第六医院刘碧好助理研究员、山东大学王军成研究员、广东省中医院古月瑜副研究员、北京大学李敏副主任技师分别作报告,就痒觉的感知机制、mPGES-2 对糖尿病肾病肾脏间质纤维化作用研究、肾小球旁细胞通过机械敏感性离子通道 piezo1 调控 Renin 的作

用机制、天然产物 Fisetin 治延缓肾脏纤维化改善尿酸性肾脏病、PP2A $\alpha$  调控肾小管细胞代谢参与肾脏纤维化、真武汤通过线粒体自噬/炎症小体途径改善肾小球肾炎的机制研究、DNA 甲基转移酶 DNMT5 的甲基化机理研究、丹参酮IIA 通过调控 PXR/NF $\kappa$ B 信号通路改善急性肾损伤的作用机制研究、经皮肾小球滤过率 (tGFR) 技术分析与应用体会等与肾脏疾病相关研究领域的前沿话题,与参会代表分享了最新的研究成果,展示了青年研究者的良好学术风貌与蓬勃朝气。

闭幕式上,由广州中医药大学周玖瑶教授主持,杨宝学教授对大会进行总结,表示全国各地近 3860 名学者线上参会,线下有 120 余名参会人员,历时约 10 个小时,本次药理学学术会议举办圆满结束,学术影响深远。与会专家分享相关领域的研究进展与实践成果,有助于为肾脏药理研究的发展及在医药发展的应用贡献力量,同时十分感谢广州中医药大学和广东省药理学学会的大力支持,以及周玖瑶教授和王昕教授历时两年、不辞劳苦细致地进行会前准备工作,谋划全局,最后为本次会议画上圆满句号。最后,周玖瑶教授对本次会议作出重要贡献的专家学者、参会代表,以及协办单位和赞助企业再次表示由衷的感谢。

本次会议为我国肾脏药理学研究者提供了良好的学术交流平台,学术报告精彩纷呈,会场气氛热烈,推动了学术创新,加强了学科和领域交叉融合,激发了青年学者的创新热情和活力,有利于进一步提升我国肾脏药理学研究水平与国际影响。本次会议由广州中医药大学刘中秋副校长担任大会执行主席,由广州中医药大学中药学院周玖瑶教授和北京大学基础医学院王昕副教授担任大会执行秘书长。本次会议的顺利召开,离不开广州中医药大学中药学院和广东省药理学学会的精心准备,以及山东大学基础医学院、北京大学基础医学院、中山大学中山医学院、广东省药物非临床评价研究重点实验室、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、广州博济医药生物技术股份有限公司协办单位和广大肾脏药理学同仁的大力支持。本次会议得到以下企业的资助:华东医药股份有限公司、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、深圳市瑞沃德生命科技有限公司、东莞市亚洲制药科技有限公司、汕头市黄姥爷酒业有限责任公司、北京尚立德生物科技有限公司、广州中医药大学科技产业园有限公司、广州白云山和记黄埔中药有限公司,中国药理学肾脏药理学专委会在此特别表示感谢!

(广州中医药大学 黄秀叶、周洁供稿;周玖瑶 王昕 审核)



线上参会人次统计 (3860 人次)



## 中国药理学会治疗药物监测研究专业委员会立项并牵头制定的 《中国大剂量甲氨蝶呤循证用药指南》荣登 2021 年度中国指南 STAR 评级榜首

2022 年 7 月 15 日, WHO 指南实施与知识转化合作中心、中华医学会杂志社指南与标准研究中心、兰州大学健康数据科学研究院等联合举办的“指南科学性 (Scientificity)、透明性 (Transparency) 和适用性 (Applicability) 的评级 (Rankings) 工具 (STAR) 2022 学术年会”在线召开。会议隆重发布了 2021 年度中国指南 STAR 评级榜单, 中国药理学会治疗药物监测研究专业委员会立项并牵头制定的 Medication therapy of high-dose methotrexate: An evidence-based practice guideline of the Division of Therapeutic Drug Monitoring, Chinese Pharmacological Society (《中国大剂量甲氨蝶呤循证用药指南》) 在参评的 1300 余部中国指南和共识中荣登榜首, 中国药理学会治疗药物监测研究专业委员会副主任委员、北京大学第三医院赵荣生教授受邀作为优秀指南制订者代表进行主题报告。



图 1 荣登 2021 年度中国指南 STAR 评级榜首

为进一步加强我国临床实践指南的评价工作、完善评价体系, 推动高质量指南的制订与实施, 并帮助使用者遴选指南以指导临床实践, WHO 指南实施与知识转化合作中心、中华医学会

杂志社指南与标准研究中心等创新研发了临床实践指南的质量评价工具——指南科学性、透明性和适用性评级工具 STAR，并邀请全国 13 个省或直辖市 42 个专业的 106 名专家，对 2021 年医学期刊发表的 1300 余部中国指南和共识进行了 STAR 评级。

《中国大剂量甲氨蝶呤循证用药指南》经中国药理学会治疗药物监测研究专业委员会批准立项，由中国药理学会治疗药物监测研究专业委员会副主任委员、北京大学第三医院赵荣生教授发起并主持制定，中国药学会循证药专业委员会、中国循证医学中心和 GRADE 中国中心提供方法学支持，该指南现已发表于英国药理学会主办的《British Journal of Clinical Pharmacology》杂志。会上，中华医学会杂志社魏均民社长隆重发布了 2021 年度医学期刊发表中国指南 TOP3 榜单，《中国大剂量甲氨蝶呤循证用药指南》荣登榜首。

作为优秀指南制订者代表，赵荣生教授围绕中国首部抗肿瘤药物循证用药指南的制定与实践进行了专题报告。该指南于 2017 年 5 月在国际实践指南注册平台进行注册，制定严格遵从《WHO 指南制定手册》等国际方法学规范和循证理念，制定方法科学、严谨，指南制订过程透明、公开。在系统分析 2.5 万余篇研究证据的基础上，对药物治疗证据进行循证评价和定性、定量整合，采用国际规范的 GRADE 体系进行证据质量分级，并纳入国内 7 家医院共计 124 例患者意愿调查结果，经过 48 位临床医药专家的同行外部评审，历时 4 年最终完成指南制定并发布。该指南聚焦临床未解决的药物治疗问题，制定完成涵盖个体化用药全流程的 28 条推荐意见。



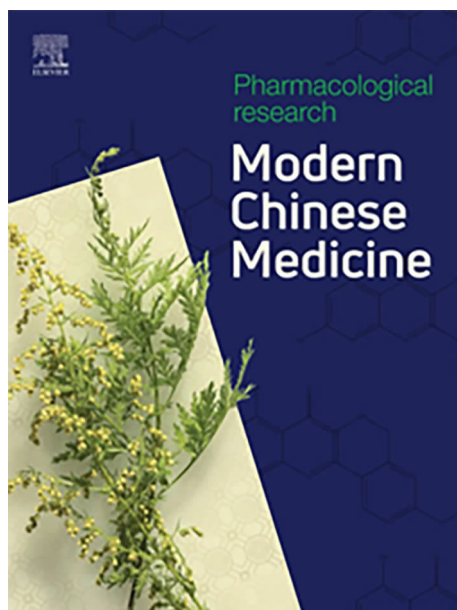
图 2 赵荣生教授作为优秀指南制订者代表进行专题报告

近年来，我会充分发挥专业优势，研制和发布技术标准指南，积极履行社会责任。中国指南质量 STAR 评级对促进广大医务工作者更好地遴选并应用高质量的临床实践指南具有重要意义，此次荣登指南 STAR 评级榜首是对我会指南制定工作的高度认可与充分肯定。

## 学术期刊介绍

### 《Pharmacological Research — Modern Chinese Medicine》期刊简介

《Pharmacological Research — Modern Chinese Medicine》(以下简称 PRMCM, 药理研究: 现代中药(英文刊), ISSN: 2667-1425) 是《Pharmacological Research》的子刊, 创刊于 2021 年 5 月, 由 Elsevier (爱思唯尔) 和中国药理学会合作创办, 是以中药药理学为主要内容的学术期刊, 收录于全球最大的生物医药数据库 Scopus 中, 开放获取出版模式 (Open Access, OA)。期刊的报道范围包括实验药理学相关的机制研究、安全性研究, 药理学活性物质及中药复方的临床疗效研究、安全性研究, 药理学活性物质及中药复方的临床疗效研究、安全性研究等相关领域学科原创性、创新性研究成果。与本领域已有期刊相比, 该期刊最大的特点是可以接受中药复方药理学研究的文章, 而不局限于分离传话获得的活性成分/单体的药理学研究, 旨在进一步发扬中医药的传统优势、加强中药现代研究、促进中医药国际学术交流与合作、让中医药惠及世界。



官方微信平台 ↑

PRMCM 期刊由中国药理学会党委书记杜冠华教授和来自意大利米兰大学 Emilio Clementi 教授担任共同主编, 由来自于美国内华达大学的段大跃教授、中国天津中医药大学的高秀梅教授和中国军事医学科学院的周文霞教授担任副主编, 另有 62 名专家担任编委。

期刊自创刊以来发展快速稳健, 目前已上线 4 期, 共下载 56370 次, 社会媒体关注报道 463



次，文章类型主要包括研究型文章和综述。期刊采用在线英文投审稿系统 Editorial Manager 办公，投稿网址：<https://www.editorialmanager.com/prmcm/default1.aspx>，期刊还同时建立了基于 Elsevier 平台的期刊主页：<https://www.journals.elsevier.com/pharmacological-research-modern-chinese-medicine>。此外，期刊还建有微信平台，为期刊发表的文章和成果实现多维度、多语言、图文视频多种呈现形式、以及国际国内同步的广泛宣传推介。PRMCM 决策迅速，从提交到第一个决策的平均时间为 1.5 周，评审的时间平均 3.4 周，从接收到 online 平均 0.9 周。2023 年 12 月 31 日前投稿的文章，作者无须支付文章出版费（APC）。相信不久的将来该期刊定能实现飞跃式发展，逐渐进入世界一流药理学期刊行列，为中药药理学领域的国际交流打开窗口，为中医药科研成果展示搭建高端的国际发布平台。

（马昂供稿）



## 第三届全国肾脏药理学学术会议摘要刊登

### 目录

|                                                         |             |
|---------------------------------------------------------|-------------|
| 急性肾损伤的表观调控机制及药物干预 .....                                 | 曹心怡 张丽荣等    |
| CASPASE-3 通过 GASDERMIN E 介导的凋亡向继发性坏死转换促进糖尿病             |             |
| 肾脏疾病发生 .....                                            | 范秋灵 文思等     |
| VX-765 靶向 CASPASE-1 介导的细胞焦亡和炎症改善糖尿病肾脏损伤 .....           | 范秋灵 徐莉等     |
| 天然反义 LNCRNA ARAP1-AS2 通过与其正义链靶基因 ARAP1 相互作用             |             |
| 维持 EGFR 持续性反式激活促进糖尿病肾脏损伤 .....                          | 范秋灵 李鑫等     |
| 萆薢总皂苷对动脉粥样硬化大鼠肾功能的影响 .....                              | 李国莺 陈光亮等    |
| 转录因子 CREB 在多囊肾病中的作用机制及药物干预 .....                        | 刘志恒 陈宇鹏等    |
| 结合微生物组学和代谢组学探究真武汤治疗 IGA 肾病大鼠的作用机制 .....                 | 李继城 周玖瑶等    |
| 真武汤通过线粒体自噬/炎症小体途径改善慢性肾小球肾炎的机制研究 .....                   | 刘碧好 周玖瑶等    |
| 黄芪甲苷通过 PI3K/AKT/AS160 途径激活自噬在 CGN 治疗中发挥保护作用             |             |
| .....                                                   | 卢瑞瑞 周玖瑶等    |
| CAMP-PKA-CREB/CRTC2 调控轴在多囊肾病中的作用及靶向干预 .....             | 米泽云 陈宇鹏等    |
| 槲寄生总黄酮抑制 FAK/ $\beta$ -CATENIN/C-MYC 对肾癌细胞增殖和迁移能力的      |             |
| 影响 .....                                                | 木哈待斯·努尔 潘燕等 |
| 丹酚酸 B 通过 NRF2 途径调节肾缺血再灌注损伤中 CASPASE-1 介导的细胞             |             |
| 焦亡 .....                                                | 庞雨 周园等      |
| 电针“肾俞穴”减少肾脏细胞凋亡和纤维化改善糖尿病肾病的机制研究 .....                   | 邱丽芬 张茂祥等    |
| 微粒体前列腺素 E 合成酶-2 对糖尿病肾病肾脏间质纤维化作用的研究 .....                | 权玲玲 孙莹等     |
| Fisetin 通过 TGF $\beta$ /Smad3、JAK2/STAT3 信号抑制肾脏炎症反应和纤维化 |             |
| 治疗高尿酸肾病 .....                                           | 任倩 付平等      |
| 慢性高尿酸血症肾病模型大鼠尿液和肾脏的代谢组学研究 .....                         | 邵晓妮 孙英凯等    |
| 前列腺素受体配体识别及激活的独特机制 .....                                | 孙金鹏         |
| 活化 NRF2 抗氧化通路在糖尿病肾病治疗中的作用及其机制研究 .....                   | 孙永占 陈宇鹏等    |
| 肾病综合征中上皮钠通道失调所致水肿研究进展 .....                             | 谭刁弋 陈珊      |
| 大黄-丹参药对慢性肾衰竭模型大鼠肠源性尿毒素含量和肠道屏障功能的                        |             |
| 影响 .....                                                | 王宏 李燕林等     |
| 基于 16S rRNA 高通量测序法对 5/6 肾切除大鼠肠道微生态及肠屏障功能的               |             |
| 变化特点分析 .....                                            | 王蕾 李燕林等     |

茯苓酸 A 调控肠道菌群紊乱介导的 NF- $\kappa$ B/NRF2 信号通路改善糖尿病肾病的

- 机制研究 ..... 吴夏青 赵英永等
- 木犀草素对高尿酸血症小鼠降尿酸作用及其机制研究 ..... 余惠凡 李飞等
- 应用免疫抑制剂的原发性肾病综合征患者并发肺部感染的危险因素分析 ..... 杨美玲 张晓良等
- 肾小球旁细胞通过机械敏感性离子通道 PIEZO1 调控 RENIN 的作用机制 ..... 杨小强 周一鸣等
- 利用单细胞 RNA 测序研究 IGA 肾病的免疫发病机制 ..... 曾红惠 周一鸣等
- Calycosin-7-O- $\beta$ -D-Glucopyranoside reversed endothelial dysfunction in HUVEC by advanced glycation end products via alleviation of nitrosative stress ..... Tingting Duan, Quan Zhu, et al.
- Elevation of JAML promotes diabetic kidney disease by modulating podocyte lipid metabolism ..... Yi Fu, Di Zhou, et al.
- Huangkui Capsule ameliorates renal fibrosis in a unilateral ureteral obstruction mouse model through TRPC6 dependent signaling pathways ..... Li-Fei Gu, Hai-Tao Tang, et al.
- PP2A $\alpha$  modulates fatty acid oxidation and glycolysis to determine tubular cell fate and kidney injury ..... Mengru Gu, Chunsun Dai, et al.
- Cardamonin retards progression of autosomal dominant polycystic kidney disease via inhibiting renal cyst growth and interstitial fibrosis ..... Jinzhao He, Baoxue Yang
- Alginate oligosaccharide alleviates ischemia reperfusion-induced acute kidney injury via anti-apoptotic and anti-inflammation pathways in rats ..... Baien Liang, Weidong Wang, et al.
- High phosphate impairs arterial endothelial function through AMPK-related pathways in mouse resistance arteries ..... En Yin Lai
- 1-Indanone retards renal cysts progression through suppressing cell proliferation and reducing primary cilia length ..... Xiaowei Li, Baoxue Yang
- Functions of soluble epoxide hydrolase in kidney disease ..... Jun-Yan Liu
- Activating BK channels ameliorates vascular smooth muscle calcification in CKD through Akt signaling ..... Fengling Ning, Svetlana Reilly, et al.
- Delayed treatment with an autophagy inhibitor 3-MA alleviates the progression of hyperuricemic nephropathy ..... Yingfeng Shi, Andong Qiu, et al.
- Advanced oxidation protein products promote oxidative stress in renal epithelial cells via site-1 protease-derived soluble (pro) renin receptor mediated intrarenal renin angiotensin system and Nox4/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> signaling ..... Kai Xue, Hui Fang, et al.

- Chlorogenic acid improves high fructose—induced salt—sensitive hypertension by  
modulating gut microbiota/bile acids metabolism/renal FXR pathway  
..... Yeyan Zhu, Huiting Du, et al.
- Targeting focal adhesion kinase ameliorates ADPKD progression ..... Hong Zhou, Baoxue Yang
- A novel creatinine—based equation to estimate glomerular filtration rate in chinese  
population with chronic kidney disease: implications for DOACs dosing in atrial  
fibrillation patients ..... Ling—Yun Zhou, Kun Liu, et al.

## 急性肾损伤的表观调控机制及药物干预

曹心怡 王九晨 张丽荣

天津医科大学生物化学与分子生物学系 天津 300070

研究目的：肾脏损伤修复过程中，受损的近端小管上皮细胞经历了去分化、增殖、再分化等一系列细胞命运的转变，表现出了很强的可塑性，最终实现受损部位的再生修复。表观遗传调控在细胞命运决定和细胞可塑性转变过程中发挥关键作用，但在肾脏损伤过程中的具体作用机制仍不清楚。本研究拟探讨表观遗传调控在肾脏损伤修复过程中近端小管上皮细胞可塑性调节中的作用和分子机制，并开发基于上述调控机制的药物靶向干预策略。研究方法及结果：通过双侧肾蒂夹闭 20 分钟和 30 分钟构建轻度和重度急性肾损伤模型，通过磁珠灌流联合分级过滤的方法分离肾脏近端小管细胞，利用少量细胞的 RNA-seq、ChIP-seq 和 ATAC-seq 并结合生物信息学分析策略，检测对照组、轻度和重度缺血再灌注术后 2 天、7 天和 30 天基因表达，转录因子分布和染色质开放性的变化情况。我们首先绘制了上述条件下的染色质开放性时空动态网络图谱，通过深度的生物信息学分析，明确了染色质开放性和基因表达调控间的作用关系，并鉴定了调控染色质开放性时空特异性的转录调控因子及其对于染色质开放性的调控作用。结论和意义：通过这一工作，我们绘制了轻度和重度损伤情况下，肾小管上皮细胞染色质开放性的时空动态图谱，阐释了染色质开放性这一重要的表观调控方式在肾脏损伤修复中的作用。同时，通过解析转录调控网络，我们揭示了肾脏损伤修复过程中的核心转录调控因子网络。这一工作有助于我们理解表观调控在肾脏损伤中的作用机制，为逆转肾脏损伤再生修复障碍，促进再生有序调控提供了新的干预策略。

## Caspase-3 通过 Gasdermin E 介导的凋亡向继发性坏死转换促进糖尿病肾脏疾病发生

范秋灵 文思

中国医科大学附属第一医院肾内科 沈阳市和平区南京北街 155 号 110001

背景：细胞凋亡作为由效应蛋白 caspases-3、6 及 7 介导的程序性细胞死亡，靶向 600 种以上的底物，多项研究证明其与糖尿病肾脏疾病相关，然而这一过程的病理生理相关性尚未完全明确。Gasdermin E (GSDME) 作为一个潜在的肿瘤抑制剂，最近有研究报道其可被 caspase-3 剪切，产生 GSDME-N 片段，可以靶向作用于细胞质膜，使细胞凋亡转换为继发性坏死。然而尚不明确 GSDME 是否参与 DKD 的发生。

方法：为了评估 caspase-3 抑制在糖尿病肾脏疾病中的治疗作用，我们应用 caspase-3 抑



制剂 Z-DEVD-FMK 治疗 STZ 诱导的糖尿病小鼠 8 周, 检测白蛋白尿、肾功能、病理改变以及继发性坏死和纤维化指标。在体外试验中高糖培养人肾小管上皮细胞 (HK-2 细胞), 通过 LDH 释放、GSDME 剪切以及共聚焦显微镜观察形态学特征评估继发性坏死的发生, 应用 Z-DEVD-FMK 和 GSDME shRNA 抑制 GSDME 的表达和剪切, 流式细胞仪、细胞毒性测定及免疫印迹评估细胞死亡和纤维化。

结果: 通过 Z-DEVD-FMK 抑制 Caspase-3 改善了糖尿病小鼠的白蛋白尿、肾功能和肾小管间质纤维化。Z-DEVD-FMK 的肾脏保护作用可能与其抑制 GSDME 相关。在体外试验中, 在高糖诱导的 HK-2 细胞中观察到继发性坏死的分子和形态学特征, 如存在活化 GSDME 剪切、气球样细胞膜膨胀和细胞内容物的释放。我们发现 caspase-3 抑制可以阻止高糖培养的肾小管细胞 GSDME 活化和细胞死亡。GSDME 敲除直接抑制了继发性坏死和纤维化。

结论: GSDME-依赖的继发性坏死在糖尿病肾脏损伤中发挥着关键作用, 为阐明糖尿病肾脏疾病新的发病机制和潜在靶点提供了新的思路

关键词: GSDME; DFNA5; 继发性坏死; 糖尿病肾脏疾病, Z-DEVD-FMK

## VX-765 靶向 caspase-1 介导的细胞焦亡和炎症改善糖尿病肾脏损伤

范秋灵 文思 李露露 李鑫 徐莉

中国医科大学附属第一医院肾内科 沈阳市和平区南京北街 155 号 110001

研究目的: 糖尿病肾脏疾病 (DKD) 中观察到细胞焦亡的发生, 然而其作为一种溶解性炎症性细胞死亡病理作用尚未被完全阐明。VX-765 是一种安全有效的 caspase-1 小分子抑制剂, 但在 DKD 中的应用尚未见报道。本研究旨在探讨 VX-765 能否通过调控细胞焦亡改善糖尿病肾脏损伤, 为 DKD 的治疗提供新思路。

研究方法: 采用蛋白质免疫印迹法和免疫共沉淀实验分析不同浓度葡萄糖对肾小管上皮细胞 (HK-2) 中 NLRC4、cleaved-caspase-1 和细胞焦亡标志蛋白 N-GSDMD 表达的影响。共聚焦显微镜下观察细胞荧光及形态改变, 免疫荧光和流式细胞术定量分析焦亡细胞比率。在体外, 使用选择性 caspase-1 抑制剂 VX-765 或 Z-YVAD-FMK, western blot、ELISA、流式细胞术等检测焦亡相关蛋白表达和焦亡细胞比率。在体内, 给予糖尿病小鼠腹腔注射 100mg/kg VX-765 治疗, 观察小鼠一般情况、血尿生化指标和肾脏病理改变, western blot、ELISA、免疫组化及免疫荧光分析肾皮质中 NLRC4、GSDMD、IL-1 $\beta$ 、collagen I、fibronectin 和 CD45 的表达情况。

研究结果: 高糖环境下 NLRC4 能够结合并活化 caspase-1, 诱导肾小管上皮细胞发生焦

亡, 表现为气球样细胞膜膨胀、caspase-1 活化、GSDMD 剪切、促炎细胞因子 IL-1 $\beta$  释放和胞质内容物 LDH 渗出。VX-765 和 Z-YVAD-FMK 可显著逆转上述改变, 证实 caspase-1 有效调控 HK-2 细胞焦亡的发生。动物实验表明, 10 周龄糖尿病小鼠肾皮质中 NLRC4、caspase-1 和 GSDMD 表达开始呈上调趋势, 提示炎症和焦亡在 DKD 早期即参与肾脏损伤的发生发展, 而 VX-765 治疗可有效改善糖尿病小鼠蛋白尿、肾功能, 抑制肾脏 CD45<sup>+</sup> 炎症细胞浸润、焦亡相关蛋白和纤维化指标的表达, 减轻小管间质纤维化, 且其治疗作用不依赖于体重和血糖改变。

结论及意义: 我们的工作揭示了 caspase-1 介导的细胞焦亡促进糖尿病肾脏炎症和纤维化。率先展示了 VX-765 有望通过调控细胞焦亡成为缓解 DKD 进展的新方法。

## 天然反义 lncRNA ARAP1-AS2 通过与其正义链靶基因 ARAP1 相互作用维持 EGFR 持续性反式激活促进糖尿病肾脏损伤

范秋灵 李鑫

中国医科大学附属第一医院肾内科 沈阳市和平区南京北街 155 号 110001

研究目的: 表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 的持续性反式激活参与糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN) 的发生发展。ARAP1 是 2 型糖尿病的易感基因, 可以通过与泛素连接酶 Cbl 竞争 CIN85 的结合调节 HeLa 细胞中 EGFR 的内吞作用和泛素化, 然而目前 ARAP1 及其天然反义 lncRNA-ARAP1-AS2 在 DN 中对 EGFR 泛素化的调控机制仍不清楚。本研究的目的是探讨天然反义 lncRNA-ARAP1-AS2 与 ARAP1 是否通过调控 EGFR 的泛素化维持 EGFR 的持续性反式激活参与 DN 病理损伤。

研究方法及结果: 5' 3' RACE 实验获得了 lncRNA-ARAP1-AS2 的全长序列。FISH 实验观察到天然反义 lncRNA-ARAP1-AS2 的亚细胞定位主要分布在细胞核。生物信息学方法验证天然反义 lncRNA-ARAP1-AS2 无蛋白编码能力, 并获得其正义链靶基因 ARAP1 和 CIN85 和 EGFR 的蛋白质调控网络。qRT-PCR、western blot 及 CCK8 结果表明高糖培养的 HK-2 细胞中, lncRNA-ARAP1-AS2 及 ARAP1 的表达明显上调。在正常糖及高糖培养的 HK-2 细胞中, 转染 lncRNA-ARAP1-AS2 过表达质粒或 siRNA 后, ARAP1 的表达显著上调或下调, 并且通过维持或抑制 EGFR/TGF- $\beta$ /Smad3 信号传导通路的持续性激活, 显著促进或抑制了细胞外基质蛋白的表达和细胞增殖。RNA pulldown 及 pulldown-seq 分析表明, lncRNA-ARAP1-AS2 下拉的复合物中富集 ARAP1, 但是不富集 CIN85。免疫共沉淀和双重免疫荧光结果表明在高糖培养的 HK-2 细胞中, ARAP1 可以与 CIN85 结合, ARAP1 和 CIN85

的表达及共定位均显著增多。与健康对照人群和正常对照 db/m 小鼠相比, DN 患者和 2 型自发性糖尿病 db/db 小鼠的肾脏组织中的 ARAP1 和 CIN85 的表达及共定位均显著增多。泛素化分析表明在高糖培养的 HK-2 细胞中敲低 ARAP1 后, EGFR 的泛素化水平显著升高, EGFR 的表达显著降低。挽救实验结果表明, lncRNA-ARAP1-AS2 通过与 ARAP1 相互作用来激活 EGFR。构建腺相关病毒 (adeno-associated virus, AAV) 包装的 ARAP1 的 shRNA, 对 db/db 小鼠进行尾静脉注射, 发现注射 AAV-ARAP1 shRNA 后, 改善了 db/db 小鼠尿白蛋白排泄率、血清肌酐以及肾脏病理损伤。

结论和意义: 糖尿病状态下, lncRNA-ARAP1-AS2 通过与 ARAP1 相互作用, 上调 ARAP1 的表达, 促使 ARAP1 与 CIN85 的结合增多, 从而降低 EGFR 的泛素化水平, 维持了 EGFR/TGF- $\beta$ /Smad3 信号传导通路的持续激活, 促进近端肾小管细胞损伤和细胞外基质蛋白聚积。靶向抑制 lncRNA-ARAP1-AS2 及 ARAP1 的表达, 可以减轻糖尿病状态下尿白蛋白排泄率及肾脏固有细胞损伤, 为 DN 的治疗提供了新策略、新靶点。

## 萆薢总皂苷对动脉粥样硬化大鼠肾功能的影响

李国莺 彭筱雯 陈文静 陈光亮\*

安徽中医药大学中西医结合学院 合肥 230012

目的: 研究萆薢总皂苷对动脉粥样硬化大鼠肾功能的影响。方法: 采用高脂饲料+维生素 D<sub>2</sub> 建立动脉粥样硬化大鼠模型, 第 10 周灌胃给药, 连续 8 周。测定血脂水平、尿蛋白、尿素氮 (BUN)、血肌酐 (Scr)、24h 尿肌酐、胱抑素 C (Cys-c) 含量, 计算肌酐清除率 (Ccr); HE 染色观察大鼠主动脉组织及肾脏病理学变化。结果: 与正常组比较, 模型组大鼠血清总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、低密度脂蛋白-胆固醇 (LDL-C) 显著升高, 高密度脂蛋白-胆固醇 (HDL-C)、水平降低 ( $P < 0.01$ ), BUN、Cys-c 无显著差异 ( $P > 0.05$ ), 24h 尿肌酐、Ccr 显著降低 ( $P < 0.01$ ); Scr、尿蛋白浓度和蛋白排泄量显著升高 ( $P < 0.01$ ), 主动脉病变明显, 肾脏病变不明显。与模型组比较, 萆薢总皂苷中、高剂量组及阿托伐他汀组 TC、TG、LDL-C 水平显著降低, HDL-C 水平显著升高 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), Scr、尿蛋白浓度和蛋白排泄量显著降低 ( $P < 0.01$ ), Cys-c、24h 尿肌酐、Ccr 显著升高 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), 主动脉病变明显改善。低剂量组上述指标较模型组无显著差异 ( $P > 0.05$ )。结论: 萆薢总皂苷对动脉粥样硬化大鼠肾功能损伤有保护作用。

## 转录因子 CREB 在多囊肾病中的作用机制及药物干预

刘志恒 刘云婧 陈宇鹏

天津医科大学生物化学与分子生物学系 天津 300070

研究目的：探讨 cAMP 下游的核心转录调控因子 CREB 在多囊肾病中的作用和机制，开发基于上述调控机制的药物靶向干预策略。研究方法及结果：通过分别在小鼠胚胎期、出生后第 10 天和出生后第 25 天进行 *Pkd1* 基因的条件性敲除，构建短期、中期和长期多囊肾病模型。我们首先在小鼠模型及病人样本中检测了转录因子 CREB 的蛋白表达和磷酸化活性，以及在肾组织中的分布情况，明确了 CREB 在多囊肾病囊肿细胞中被激活。通过构建转基因小鼠，在短期模型中过表达 A-CREB (CREB 的 dominant negative 形式)，我们发现抑制 CREB 可以显著缓解多囊肾疾病进程。并且使用 CREB 的特异性抑制剂 666-15 处理中期和长期模型，均可以显著抑制囊肿形成，改善小鼠肾功能。进而通过 DBA 抗体分离肾囊肿上皮细胞，利用少量细胞的 CUT&RUN 和 RNA-seq 并结合生物信息学分析，鉴定囊肿上皮细胞特异的磷酸化 CREB 靶基因，发现 CREB 主要调控核糖体组装等相关基因的转录，从而促进囊肿细胞的增殖。结论和意义：通过这一工作，我们明确了 cAMP-CREB 通路活化促进多囊肾病的发生，靶向 CREB 可以显著缓解疾病进程。同时，通过建立基于少量细胞的鉴定转录因子靶基因的技术方法，我们揭示了 CREB 促进囊肿形成的分子机制。这一工作有助于我们理解转录调控在多囊肾病中的作用机理，为逆转肾囊肿的发生提供了新的干预策略，也为肾病领域的转录调控研究提供了技术方法和研究范例。

## 结合微生物组学和代谢组学探究真武汤治疗 IgA 肾病大鼠的作用机制

李继城 曹译文 卢瑞瑞 庞雨 周玖瑶\*

广州中医药大学中药学院 广州 510006

研究目的：免疫球蛋白 A 肾病 (IgAN) 是一种自身免疫性肾脏疾病，其发病机制复杂，是导致终末期肾脏疾病的主要原因之一。研究表明，肠道微生物和血清代谢组成明显改变与大鼠肾脏疾病有关。但是，到目前为止，尚无足够的证据支持肠道微生物组成及循环代谢物和 IgAN 之间的联系。本研究旨在探讨 IgAN 大鼠对肠道微生物菌群和代谢表型的影响，并探究其潜在的机制。研究方法及结果：采集来自 IgAN 大鼠的粪便和血清，使用 16S rDNA 测序和非靶向代谢组学方法分析肠道菌群的组成和代谢产物的变化。结果表明，IgAN 大鼠肠道菌群紊乱与肾脏损伤显着相关。肠道微生物结构和功能的明显变化伴随着 1403 种血清代谢物的显著改变，其与能

量, 碳水化合物和核苷酸等代谢紊乱有关。与模型组相比, 真武汤可以改善 IgAN 大鼠 24h 尿蛋白含量, 降低 BUN 和 CRE 水平, 减轻肾组织损伤, 减轻肾脏系膜区增殖, 减少 IgA、C3 在肾小球的沉积。此外, 在 IgAN 大鼠肠道微生物群失调的情况下, 真武汤治疗可以调节代谢表型紊乱。结论和意义: 实验结果提供了对 IgAN 大鼠肠道菌群与代谢表型之间潜在关系的全面理解, 阐明肠道菌群组成和代谢特征改变可以用于疾病诊断和进展以及预测生物标志物, 有助于为真武汤治疗 IgAN 提供新的策略。

### 真武汤通过线粒体自噬/炎症小体途径改善慢性肾小球肾炎的机制研究

刘碧好<sup>1</sup> 曹译文<sup>2</sup> 周园<sup>2</sup> 周玖瑶<sup>\*2</sup>

<sup>1</sup>中山大学附属第六医院胃肠病学研究所 广州 510655;

<sup>2</sup>广州中医药大学中药学院药理教研室 广州 510006

研究目的: 真武汤为《伤寒论》温阳利水法代表方剂, 对慢性肾小球肾炎 (CGN) 疗效确切。NLRP3 炎症小体为近年免疫炎症研究热点, 与 CGN 发病关系密切。已有研究表明线粒体自噬可通过调节线粒体功能, 抑制 NLRP3 炎症小体活化。本实验旨在探究线粒体自噬/NLRP3 炎症小体在真武汤治疗 CGN 的调控途径。研究方法: 阳离子化白蛋白 C-BSA 诱导 CGN 大鼠模型, 并给予不同剂量真武汤 (16.8g/kg, 8.4g/kg, 4.2g/kg) 和醋酸泼尼松 (2mg/kg), 检测尿蛋白、肾脏病理等肾损伤相关指标。结果显示真武汤对 CGN 模型大鼠有良好的肾脏保护作用, 可抑制尿蛋白含量, 减少血肌酐、尿素氮、甘油三酯、总胆固醇含量, 并且改善肾脏病理形态, 抑制足突融合, 促进足细胞蛋白表达。TNF- $\alpha$  诱导小鼠足细胞损伤模型, 给予真武汤含药血清 (2.5%、5%、10%), 发现真武汤含药血清可改善足细胞活力, 抑制足细胞活力, 并抑制 NLRP3 炎症小体蛋白表达。同时发现真武汤可阻断 CGN 模型大鼠 NLRP3 炎症小体活化, 减少肾组织 IL-1 $\beta$  和 IL-18 的 mRNA 水平。检测发现真武汤可调控线粒体自噬相关蛋白, 促进线粒体与自噬相关蛋白 LC3 的共定位, 并抑制线粒体膜电位下降, 减少线粒体 ROS 积累。进一步研究发现真武汤可抑制 CGN 模型大鼠及小鼠足细胞 PI3K/AKT/mTOR 信号通路, 可能为真武汤促进线粒体自噬, 进而阻止 NLRP3 炎症小体活化的作用机制。结论和意义: 线粒体自噬介导 NLRP3 炎症小体在保护足细胞功能起着重要作用, 真武汤可能通过调控 PI3K/AKT/mTOR 信号通路促进线粒体自噬, 抑制 NLRP3 炎症小体活化, 从而改善足细胞功能, 治疗 CGN。



## 黄芪甲苷通过 PI3K/AKT/AS160 途径激活自噬在 CGN 治疗中发挥保护作用

卢瑞瑞 陈俊麒 刘碧好 吴俊标 周玖瑶\*

广州中医药大学中药学院 广州 510006

研究目的：黄芪甲苷是中药黄芪干燥根的提取物，具有抗炎、抗病毒、抗氧化等作用。研究发现，黄芪甲苷在治疗各种肾脏疾病具有很好的疗效，但在治疗肾小球肾炎中的研究还少见报道。研究表明，炎性浸润和系膜细胞异常增殖是肾小球疾病的主要特征。磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (PI3K/AKT) 广泛参与细胞增殖、凋亡以及炎症等的发生过程，对慢性肾炎的发生发展具有重要调控作用。AS160 是 AKT 的底物蛋白，PI3K 诱导 AKT 激活促使 AS160 和 Rab14 的 GAP 蛋白发生磷酸化，引起 Rab14 在吞噬体膜聚集，抑制自噬体成熟，最终抑制自噬活动，但在肾脏疾病中的相关研究仍较少。自噬是一种维持细胞内稳态的胞内降解系统，参与调控多种肾脏疾病，然而，目前尚不清楚肾小球系膜细胞的自噬是否可以抑制系膜细胞炎性增殖从而发挥肾脏保护作用。因此，本课题以 PI3K/AKT/AS160—自噬为切入点，探讨在慢性肾小球肾炎中 PI3K/AKT/AS160 与自噬的内在联系及黄芪甲苷的干预作用。研究方法：在体建立 C-BSA 诱导的慢性肾小球肾炎大鼠模型，体外建立 LPS 诱导的系膜细胞炎性增殖模型。造模成功后，以 10mg/kg/d 和 20mg/kg/d 的黄芪甲苷分别作为低剂量和高剂量每天灌胃模型组大鼠，对照组灌胃生理盐水。检测 24h 蛋白尿，血尿素氮 (BUN) 和血清肌酐 (SCr)。进行苏木精—伊红 (HE) 和高碘酸席夫 (PAS) 染色以评估肾组织病理形态变化。用透射电子显微镜和 GFP—RFP—LC3 转染法监测黄芪甲苷对自噬的影响。检测 IL-6 和 IL-1 $\beta$  含量以及 CyclinD1 表达水平，检测 PI3K / AKT / AS160 通路的表达及自噬相关蛋白表达水平。实验结果表明，黄芪甲苷对慢性肾小球肾炎大鼠有很好的治疗效果，能够显著降低慢性肾炎大鼠 24h 尿蛋白含量，改善慢性肾炎大鼠肾功能，减轻炎症反应，同时黄芪甲苷能显著改善慢性肾炎大鼠肾组织病理损伤并且抑制肾组织系膜区域增殖情况。其机制可能是黄芪甲苷通过抑制 PI3K/AKT/AS160 通路，抑制 Rab14 活化，激活自噬，从而达到在慢性肾炎中保护肾组织，改善肾功能的作用。结论：综上所述，本研究表明，黄芪甲苷在体和体外通过改变 PI3K/AKT/AS160—自噬途径的活性来抑制慢性肾炎中系膜细胞的异常增殖。作为治疗慢性肾炎和终末期肾病进展的治疗策略，黄芪甲苷治疗慢性肾炎值得进一步研究。

关键词：黄芪甲苷；慢性肾小球肾炎；自噬；PI3K/AKT/AS160；增殖

## cAMP—PKA—CREB/CRTC2 调控轴在多囊肾病中的作用及靶向干预

米泽云 刘志恒 宋艳东 刘云婧 陈宇鹏

天津医科大学生物化学与分子生物学系 天津 300070

研究目的：cAMP 信号激活下游蛋白激酶 PKA，通过一系列磷酸化作用，活化下游关键的转录因子 CREB 和转录共激活因子 CRTC2，从而激活靶基因表达。cAMP 信号通路在多囊肾病中异常活化，在疾病发生发展中发挥核心作用，但具体的分子机制，特别是细胞核内的调控机制仍很不清楚。本研究拟探讨 cAMP—PKA—CREB/CRTC2 调控轴在多囊肾病发生发展中的作用及分子机制，并开发基于上述调控机制的药物靶向干预策略。研究方法：利用多囊肾病致病基因 *Pkd1* 基因条件性敲除小鼠模型，通过免疫组化、免疫荧光染色、免疫印迹等实验，我们发现 CREB 和 CRTC2 特异性地在囊肿上皮细胞中聚集和活化。转基因小鼠、基因敲除小鼠和药物干预的实验结果表明，抑制 CREB 或 CRTC2 可以有效的延缓囊肿的生长，改善肾脏功能。通过 RNA-seq、ChIP-seq 和 CUT&RUN 等技术手段，我们鉴定了 CREB 和 CRTC2 在囊肿细胞中特异调控的下游靶基因。通过多囊肾病病人组织的检测结果，我们发现，CREB 的磷酸化和 CRTC2 蛋白表达在疾病发生发展中显著增加，并与疾病的进程密切相关。结论和意义：通过这一工作，我们解析了 cAMP 信号通路下游关键的细胞核内转录调控因子 CREB 和 CRTC2 在疾病发生发展中的作用及分子机制。这一研究有助于我们更好的理解 cAMP 信号通路在多囊肾病发生发展中的作用机理，为靶向 cAMP 信号开发更加安全高效的多囊肾病疾病干预策略提供了理论基础。

槭枹总黄酮抑制 FAK/ $\beta$ -catenin/c-myc 对肾癌细胞增殖和迁移能力的影响

木哈待斯·努尔 张子英 潘燕

北京大学基础医学院药理学系 北京 100191

摘要：槭枹，是新疆维吾尔医药领域中具有独特疗效的药材。槭枹果实中富含糖类、黄酮类、生物碱类、氨基酸及多肽、鞣质、有机酸、挥发油等活性成分。研究结果证实，槭枹提取物具有补脑益心、降压、降糖、抗炎、抗氧化、调节免疫、利尿等药理作用。目前已有文献指出槭枹具有一定的抗肿瘤作用，但关于槭枹总黄酮药理活性及机制相关的研究较少。因此，本研究中，我们应用 786-O 肾癌细胞系研究了槭枹总黄酮体外抗肿瘤作用及其 FAK/ $\beta$ -catenin/c-myc 的调节机制。方法：采用不同剂量（10 $\mu$ g/mL、20 $\mu$ g/mL、40 $\mu$ g/mL、80 $\mu$ g/mL、160 $\mu$ g/mL）槭枹总黄酮处理 786-O 细胞。MTS 法、划痕实验和流式细胞术检测槭枹总黄酮对

786-O 细胞增殖, 迁移, 凋亡以及周期分布的影响。Western blot 法检测迁移和凋亡相关蛋白表达水平。结果: MTS 结果显示, 槲寄生总黄酮能剂量依赖性地抑制 786-O 细胞的增殖。槲寄生总黄酮抑制 786-O 细胞增殖的 IC<sub>50</sub> 值为 120 μg/mL。槲寄生总黄酮处理 786-O 细胞 24 小时, 40 μg/mL、80 μg/mL 和 160 μg/mL 能剂量依赖性抑制 786-O 细胞的迁移。细胞凋亡结果表明, 80 μg/mL 槲寄生总黄酮处理 786-O 细胞 48 小时, 能促进 786-O 细胞的凋亡 ( $P < 0.05$ )。在使用 80 μg/mL 槲寄生总黄酮处理 786-O 细胞 48 小时以后, 槲寄生总黄酮组 G1 期细胞比例 ( $75.55 \pm 0.86$ )%、S 期细胞比例 ( $10.80 \pm 2.45$ )%、G2 期细胞比例 ( $9.97 \pm 1.79$ )%, 与对照组相比, 差异没有统计学意义 ( $P > 0.05$ )。此外, 槲寄生总黄酮降低  $\beta$ -catenin、myc、磷酸化 myc 和 FAK 磷酸化水平; 增强 Caspase-3、cleaved Caspase-3、Bax 的表达以及降低 Bcl-2、PARP 的表达 ( $P < 0.05$ )。结论: 槲寄生总黄酮对肾癌细胞具有抑制增殖和迁移的作用, 其分子机制与 FAK/ $\beta$ -catenin/c-myc 通路有关。

## 丹酚酸 B 通过 Nrf2 途径调节肾缺血再灌注损伤中 Caspase-1 介导的细胞焦亡

庞雨 张培纯 卢瑞瑞 周玖瑶 周园\*

广州中医药大学中药学院 广州 510006

研究目的: 急性肾损伤 (AKI) 是一种严重的疾病, 其特征是肾功能迅速下降。细胞焦亡是一种与炎症密切相关的程序性死亡形式。丹酚酸 B 具有明显的抗炎抗氧化作用。在这里, 我们探讨细胞焦亡在缺血再灌注模型诱导的急性肾损伤小鼠中的作用, 初步揭示细胞焦亡与急性肾损伤的关系及丹酚酸 B 对细胞焦亡的改善。研究方法: 通过制备小鼠肾缺血再灌注 AKI 模型, 分析肾功能水平 BUN 和 SCR, 氧化应激标志物 SOD 和 MDA, 炎症因子标志物 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$ , Western Blot 检测 NLRP3、TXNIP 蛋白表达, 提示丹酚酸 B 抑制了急性肾损伤中 NLRP3 的活化。同时, 检测 Nrf2、HO-1、Keap1、Caspase-1、GSDMD 蛋白表达, 初步发现丹酚酸 B 促进 Nrf2 的入核激活, 发挥抗氧化应激作用, 抑制 TXNIP 的表达和 NLRP3 的活化, 改善 Caspase-1 依赖的细胞焦亡。接下来, 我们采用肾小管上皮细胞的缺氧复氧模型, 发现丹酚酸 B 可有效提高细胞活力, 降低 MDA 表达, 并且减少细胞焦亡过程中 LDH 的释放。运用 Caspase-1 特异性抑制剂 VX765、NLRP3 抑制剂 MCC950 和丹酚酸 B 进行干预, 流式结果 VX765 能有效降低 HK-2 细胞 PI 双阳性率, Western Blot 结果 VX765 和 MCC950 能抑制焦亡蛋白 (Caspase-1 和 GSDMD) 表达降低, 提示缺氧复氧诱导的细胞焦亡依赖 NLRP3-Caspase-1 活化。丹酚酸 B 干预后, 流式结果显示丹酚酸 B 组 HK-2 细胞 PI 双阳性率明显降低, 电镜结果显示丹酚酸 B 能有效减轻焦亡现象, Western Blot 结果显示丹酚酸 B 组焦亡蛋白 (Caspase-1

和 GSDMD) 表达降低, 提示丹酚酸 B 抑制 H/R 诱导 HK-2 细胞焦亡。沉默 Nrf2 后丹酚酸 B 改善细胞焦亡作用减弱, 进一步的机理研究表明, 丹酚酸 B 预处理可以促进 Nrf2 核积累的增加, 从而显著抑制 Caspase-1 依赖的细胞焦亡。结论与意义: 细胞焦亡促进急性肾损伤中的氧化平衡失调和炎症反应, 加重疾病的发生发展。丹酚酸 B 能通过激活 Nrf2 / HO-1 信号通路抑制 Caspase-1 / GSDMD 介导的细胞焦亡, 从而减轻小鼠的肾脏缺血再灌注损伤。

## 电针“肾俞穴”减少肾脏细胞凋亡和纤维化改善糖尿病肾病的机制研究

邱丽芬 陆江华 张芯仪 罗智希 黄伟航 张茂祥

广州中医药大学 广州 510006

针灸在临床上被认为是治疗糖尿病肾病的治疗方法之一, 但很少探讨其潜在机制。目的: 为了研究其机制, 将 18 只 C57BL/6J 雄性小鼠随机分为正常组, 模型组和电针“肾俞穴”治疗组 (简称电针组)。通过检测血糖和体重水平, 酶联免疫吸附测定 (ELISA) 进行测定小鼠的尿肌酐, 血肌酐, 微量白蛋白与尿肌酐比值 (Acr) 水平。通过苏木精-伊红染色观察其肾脏损伤状态; 通过 Masson 染色检测肾脏纤维化水平; 通过原位 TUNEL 荧光染色法检测肾脏细胞的凋亡水平; 通过蛋白质印迹和 qPCR 检测 bax, bcl-2, Caspase3, Cleaved-Caspase3, Collagen type 1 蛋白质和基因表达水平。结果: 在电针组中, 与模型组相比, 尿肌酐升高, 血肌酐和 Acr 降低 ( $P < 0.05$ ); 肾脏纤维化显著降低 ( $P < 0.05$ ); 肾脏细胞的凋亡数目明显减少 ( $P < 0.05$ )。BAX, Caspase3 和 Cleaved-Caspase3 基因和蛋白质表达水平降低, 而 bcl-2 水平升高 ( $P < 0.05$ ); Collagen type 1 蛋白质和基因表达水平降低 ( $P < 0.05$ )。结论: 针刺能够通过调节 BAX / Bcl-2 信号通路减少肾脏细胞的凋亡, 并且减少肾脏纤维化改善糖尿病肾病小鼠的肾脏损伤, 这可能是针灸治疗糖尿病肾病的机制之一。

## 微粒体前列腺素 E 合成酶-2 对糖尿病肾病肾脏间质纤维化作用的研究

权玲玲 万志康 高航 陈京硕 胡成 钟丹丹\* 孙莹\*

徐州医科大学 江苏省新药研究与临床药学重点实验室 江苏 徐州 221004

研究目的: 糖尿病肾病 (diabetic kidney disease, DKD) 是导致终末期肾病的主要病因, 目前尚缺乏治疗 DKD 的特效药物。肾脏中, 微粒体前列腺素 E 合成酶 2 (mPGES-2) 主要表达在

肾小管细胞, 其对 DKD 的研究尚未见报道。本研究采用 *db/db* 小鼠和体外高糖刺激的 HK-2 细胞模型探究 mPGES-2 敲除或过表达对 DKD 间质纤维化发生发展的影响及其相关的分子机制。

研究方法: 体内实验应用已建立的 mPGES-2 敲除的 *db/db* 小鼠模型探究 mPGES-2 敲除对糖尿病肾病肾功能、肾组织形态学和肾脏间质纤维化等相关指标的影响。同时, 使用抑制剂 SZ0232 进一步明确 mPGES-2 对糖尿病肾病间质纤维化的作用。体外实验应用 HK-2 细胞高糖刺激模型, 探究 mPGES-2 过表达对纤维化等相关指标的影响。

研究结果: 敲除 mPGES-2 后显著降低 *db/db* 小鼠血清中肌酐以及尿酸水平, 并一定程度降低 BUN 水平。小鼠肾组织 Masson 和 Sirius Red 染色显示敲除 mPGES-2 明显减少肾小管间质胶原沉积和纤维化。免疫组化和 WB 结果也证实 mPGES-2 敲除抑制纤维化相关蛋白如 Collagen I, p-Smad3, TGF- $\beta$  等的表达。此外, *db/db* 小鼠应用 mPGES-2 的抑制剂 SZ0232 后也得到了一致的结果。表明抑制 mPGES-2 可以减轻糖尿病小鼠肾脏纤维化, 改善肾功能。进一步研究发现在体内敲除 mPGES-2 后并不影响 PGE<sub>2</sub> 的合成但显著减少了 MDA 的生成, 明显增加了 p53 的蛋白表达。在体外 HK-2 细胞模型中, 研究发现抑制 mPGES-2 后主要影响了 p53 的蛋白酶体降解途径。并且, 过表达 mPGES-2 后显著增加了 p53 和 TGF- $\beta$  以及下游的 p-smad3 的水平, 而给予抗氧化剂 NAC 后则逆转了这些蛋白的变化, 提示 mPGES-2 可能通过 MDA 激活下游的纤维化通路参与 DKD 的调节。

结论: 敲除或抑制 mPGES-2 均显著改善糖尿病小鼠肾组织形态损伤, 抑制间质纤维化, 减轻肾损伤。其机制可能是 mPGES-2 通过减少 MDA 的生成促进 p53 的蛋白酶体降解来减少 p53 的累积, 进而抑制 TGF- $\beta$  和下游的 p-smad3 通路的激活来改善糖尿病小鼠肾脏间质纤维化。本研究为临床治疗糖尿病肾病提供新的药物靶点, 也为进一步了解 mPGES-2 的生物学功能提供了重要参考依据。

关键词: 糖尿病肾病; mPGES-2; MDA; p53; 间质纤维化

## Fisetin 通过 TGF $\beta$ /Smad3、JAK2/STAT3 信号 抑制肾脏炎症反应和纤维化治疗高尿酸肾病

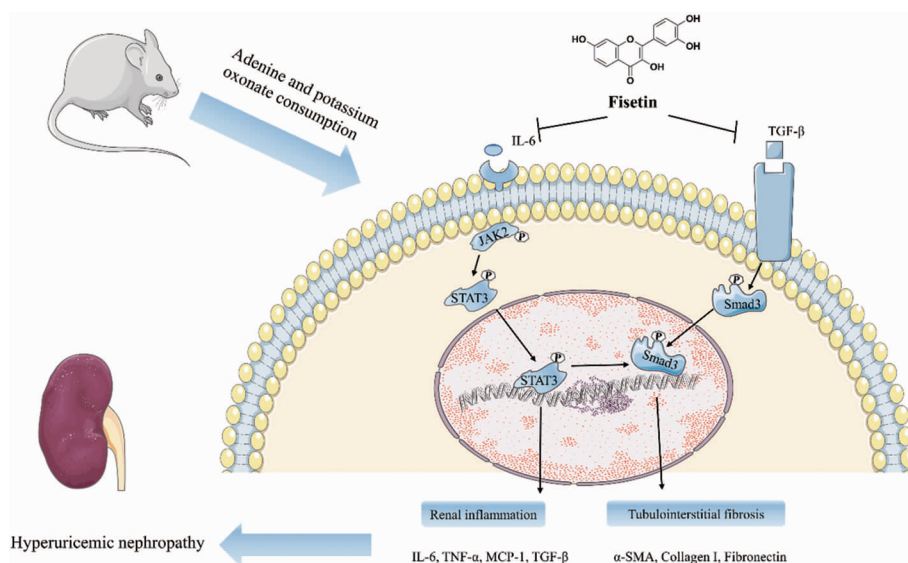
任倩 马良\* 付平

华西医院肾脏内科/华西肾脏病研究所

研究目的: Fisetin 是一种天然类黄酮化合物, 既往研究表明其具有抗炎、抗凋亡、细胞周期调节、抗肿瘤及血管生成作用。本课题组前期研究发现 Fisetin 在脂多糖 LPS 诱导的脓毒症小



鼠中，可通过调控炎症反应发挥肾脏保护作用。本研究旨在探讨 Fisetin 在腺嘌呤/氧酞酸钾诱导的 CKD 小鼠模型中降尿酸、保护肾脏的作用和潜在机制。研究方法及结果：本研究采用腺嘌呤 160mg/kg+氧酞酸钾 2400mg/kg 混悬液 200 $\mu$ l 灌胃隔天一次，连续灌胃 4 周建立高尿酸相关 CKD 模型。Fisetin (50mg/kg 及 100mg/kg)、阳性对照 allopurinol (10mg/kg) 和 Benzbromarone (10mg/kg) 随造模同期灌胃给药，造模结束后取各组小鼠血清及肾脏组织进行后续研究。体外实验采用尿酸刺激小鼠肾小管上皮 TCMK 细胞。全自动生化分析仪检测血尿酸、尿素氮、血肌酐、尿尿酸、尿肌酐、尿微量白蛋白等；PAS、Masson 染色观察肾脏组织病理变化；RNA-seq 分析小鼠肾脏组织差异基因及相关通路改变。应用 Western blot、PCR、免疫组化、双荧光素酶报告基因等方法检测肾脏组织和细胞内尿酸转运体、炎症、纤维化等指标变化。研究发现 Fisetin 有效降低模型组小鼠升高的血尿酸并改善肾功能。PAS 和 Masson 染色显示高尿酸 CKD 小鼠的肾脏呈肾小管间质纤维化、局灶节段性肾小球硬化等病理损害，而 Fisetin 明显缓解上述病理改变 ( $P<0.05$ )。Western blot 结果表明 Fisetin 显著调节高尿酸小鼠肾脏尿酸转运体 URAT1、OAT1、OAT3、ABCG2 蛋白表达。通过肾脏组织 RNA-seq 分析发现，Fisetin 主要调节高尿酸小鼠肾脏炎症、纤维化相关基因改变，而 KEGG 分析发现差异明显基因主要富集于 TGF- $\beta$ /Smad3、IL-6/JAK2/STAT3 信号通路。PCR 及 Western blot 结果显示，模型组小鼠肾脏 IL-6、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ ，以及 Col 1a1、 $\alpha$ -SMA、Fn 蛋白明显升高，Fisetin 治疗后上述 mRNA、蛋白水平则明显降低。Western blot 和免疫组化实验进一步表明，Fisetin 抑制 TGF- $\beta$ /Smad3、IL-6/JAK2/STAT3 通路发挥上述效应。同样，在尿酸刺激 TCMK 细胞中，利用双荧光素酶报告基因和 Western blot 等实验，再次确证 Fisetin 调控尿酸刺激下 TC-



Graphic Abstract

MK 细胞中 TGF- $\beta$ /Smad3、IL-6/JAK2/STAT3 信号通路,进而改善 IL-6、TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 、 $\alpha$ -SMA 变化。结论和意义: Fisetin 对腺嘌呤/氧酞酸钾联合诱导的高尿酸 CKD 小鼠具有明显降尿酸和保护肾脏作用。Fisetin 可调控小鼠肾脏尿酸转运体 URAT1、OAT1、OAT3、ABCG2 的表达,并通过抑制 TGF- $\beta$ /Smad3 及 IL-6/JAK2/STAT3 通路改善高尿酸小鼠肾脏炎症反应、纤维化进展。Fisetin 有望作为高尿酸肾病潜在治疗药物,其后续还需更多研究以证明。

## 慢性高尿酸血症肾病模型大鼠尿液和肾脏的代谢组学研究

邵晓妮 吴美薇 黑亚南 孙英凯

西南民族大学药学院 四川 成都 610041

研究目的: 高尿酸血症及其并发症慢性肾病的发病率呈逐年上升趋势,虽然前期已经有很多相关的研究报道,但高尿酸血症及其相关疾病的代谢调控网络依然未知。因此,建立慢性高尿酸血症肾病大鼠模型,探索其特征生物标志物并分析相关代谢通路,找出其发病分子机制、开发出新的诊断和治疗方法十分重要。研究方法及结果: 采用含 2%尿酸和 2%氧酞酸钾的高尿酸复合饲料饲喂大鼠 12 周后,利用核磁共振氢谱 ( $^1\text{H-NMR}$ ) 代谢组学技术分析慢性高尿酸血症肾病模型大鼠的尿液和肾脏组织中代谢产物的变化。肾组织病理图谱显示大鼠肾脏产生病理性萎缩,且有肾小球硬化、间质纤维化、肾小动脉硬化,并观察到肾乳头集合管中的尿酸晶体沉淀以及肾间质炎症,并且血清尿酸、尿素氮和肌酐的生化检测结果均显示慢性高尿酸血症可诱发大鼠肾功能损伤;根据化学位移、峰形、偶合常数,并结合 Metabolome 数据库对图谱进行确认,在大鼠尿液和肾脏中筛选出 51 和 48 种差异代谢物,其中共有差异代谢物为 26 种。在尿液中,马尿酸、谷氨酸、天冬氨酸、甘氨酸、谷氨酰胺以及甲基腺嘌呤等代谢物显著增加;而葡萄糖、 $\gamma$ -氨基丁酸、牛磺酸、精氨酸、苹果酸、富马酸、烟酸盐、甘露醇和肌醇则显著减少。在肾脏中,而尿素、天冬氨酸和酪氨酸显著增加;而葡萄糖、 $\gamma$ -氨基丁酸、牛磺酸、精氨酸、甘露醇、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸、烟酸、苹果酸以及  $\alpha$ -酮戊二酸等代谢物则显著减少。综合两组数据发现,葡萄糖、牛磺酸、精氨酸、甲基腺嘌呤和烟酸在尿液和肾脏中都发生显著变化,可能作为慢性高尿酸血症肾病的特征生物标志物,与肾功能损伤的发生和发展密切相关。结论和意义: 慢性高尿酸血症肾病大鼠的糖酵解、三羧酸循环、精氨酸代谢及氧化应激等发生特异性变化,且筛选的差异代谢物可为其机制研究奠定理论基础。

## 前列腺素受体配体识别及激活的独特机制

孙金鹏

北京大学基础医学院药理学系 北京 100191

研究目的：人类的衰老和疾病过程中往往伴随着不同程度的炎症反应和细胞损伤，而前列腺素这类由花生四烯酸经环氧合酶（COX）及前列腺素合成酶催化形成的脂类分子在其中起到了关键作用。其中，前列腺素 E2（Prostaglandin E2, PGE2）在体内分布最为广泛，是前列腺素受体 EP 家族通用的内源性配体。前列腺素受体 EP 家族包括 EP1, EP2, EP3, EP4 四种 G 蛋白偶联受体，通过与前列腺素等相互作用，可调节包括免疫反应、骨形成、心血管肾脏保护和炎症过程在内的多种生理功能。目前临床中，除了非甾体类 COX 抑制剂，如阿司匹林、消炎痛等，通过阻断配体产生从而广泛应用于减轻炎症以外，前列腺素受体的激动剂也有治疗 V2 受体突变导致的尿崩症的潜力。然而，或许因为 PGE2 对受体亚型的偏好性较低，其副作用限制了它潜在的治疗用途。为了克服这一局限性，为每个 EP 受体家族成员开发选择性激动剂，并阐明 EP 受体家族识别配体及介导下游信号通路的分子机制非常重要，也与临床药物的开发息息相关。研究方法及结果：利用冷冻电镜单颗粒重构技术解析了 EP2 在内源性配体 PGE2 及选择性配体 TAP/EVA 作用下与下游 Gs 蛋白三聚体形成复合物的高分辨率结构，揭示了前列腺素受体 EP2 识别配体的作用机制以及 EP2 非传统的激活机制；并且揭示了 EP 受体与下游 Gs 蛋白的新型作用模式。

结论及意义：首次解析了前列腺素受体 EP2 在内源性激动剂 PGE2 和选择性激动剂 taprenepag（TAP）和 evatanepag（EVA）作用下结合下游 G 蛋白复合物的高分辨率电镜结构；揭示了 EP2 受体非传统的激活和 G 蛋白偶联机制；概括了 EP 受体家族识别内源性配体和选择性配体的结构特征，为 EP2 受体配体识别和激活机制提供了重要的理论基础，有利于以 EP2 受体为靶标的药物设计。

## 活化 NRF2 抗氧化通路在多囊肾病治疗中的作用及其机制研究

孙永占 张丽荣\* 陈宇鹏\*

天津医科大学基础医学院 天津 300070

研究目的：常染色体显性多囊肾病（autosomal dominant polycystic kidney disease, ADPKD）是最常见的单基因遗传性肾脏疾病，影响全球超过 1200 万人口，但具体发病机制不清楚，缺少安全有效的治疗药物。最新研究表明，囊泡上皮细胞的一个主要细胞生物学变化是线粒体

形态和功能的异常，进而导致氧化压力增加，但 ADPKD 中氧化还原稳态失衡在疾病发生发展中的作用及其机制仍不清楚，也缺乏针对性的治疗方案，我们拟进行相关研究解答上述问题。

研究方法及结果：正常小鼠和 ADPKD 小鼠肾脏组织蛋白质组学分析的结果表明，在 ADPKD 小鼠肾脏组织中，众多抗氧化的酶和调控因子表达下降，而这其中多数是 NRF2 下游的靶基因。蛋白表达分析发现，NRF2 在疾病小鼠和 ADPKD 患者肾脏组织中表达下降，其表达量与氧化水平成负相关，与疾病进展成正相关。动物学实验表明，敲低 *Nrf2* 导致疾病进展加速，在不同的 ADPKD 小鼠模型中使用 NRF2 的激动剂（sulforaphane, SFN）激活 NRF2 则可以有效延缓疾病进展。转录组学和表观组学联合分析发现，活化的 NRF2 主要结合在基因组增强子区，NRF2 通过招募 P300 等促进组蛋白乙酰化，激活增强子促进抗氧化基因上调。生化实验分析发现，NRF2 具有无序序列，可以在体内体外发生相变，其相变功能促进了转录共激活因子的招募和靶基因激活。

结论和意义：基于上述研究，我们提出了 ADPKD 发病的“氧化还原稳态失衡”学说，NRF2 表达下降影响抗氧化基因表达，加速肾功能降低。十字花科植物中富含 SFN，通过激活 NRF2 促进抗氧化基因表达上调，维持多囊肾中氧化稳态平衡，减缓疾病进程。功能学研究为 ADPKD 的治疗提供了一个全新的安全有效的长期策略，具有很好的临床转化价值。

## 肾病综合征中上皮钠通道失调所致水肿研究进展

谭刁弋<sup>1,2</sup> 陈珊<sup>1</sup>

1 华中科技大学同济医学院附属协和医院肾内科 湖北 武汉 430022;

2 华中科技大学同济医学院第一临床学院 湖北 武汉 430022

新近研究发现，肾病综合征患者上皮钠通道（epithelial Na channel, ENaC）的异常改变与水肿发生密切相关。ENaC 介导远曲小管和集合管钠离子重吸收，其由三个同源亚单位  $\alpha$ ENaC、 $\beta$ ENaC、 $\gamma$ ENaC 组成。通过胞内外蛋白酶裂解，ENaC 最终由低度开放转为高度开放状态。体外细胞实验及体内动物模型实验均表明，肾病综合征状态下 ENaC 受多种机制影响。1. 蛋白酶：如纤溶酶、激肽释放酶等异常滤过至肾小管中，在胞外协同作用裂解  $\gamma$ ENaC，提升 ENaC 开放程度；2. 溶酶体酶 cathepsin B 在胞内裂解  $\alpha$ ENaC，Cathepsin D 在胞外裂解  $\gamma$ ENaC；3. 醛固酮上调 ENaC 整体表达，增加胞内  $\alpha$ ENaC 和  $\gamma$ ENaC 亚单位的裂解，提高 ENaC 顶膜转运；4. 胞外钠离子可与 ENaC 特异位点结合，使其构象转变，降低开放程度；5. 酸性磷脂等脂质信号分子作为活性调节剂调控 ENaC。

以 ENaC 为靶点的药物可考虑用于肾病综合征水肿治疗。1. 阿米洛利：可直接抑制 ENaC，

还可抑制 uPA 及减少纤溶酶产生等发挥作用。在肾病综合征小鼠模型中, 阿米洛利可有效减少钠离子重吸收。在 1 型糖尿病所致肾病综合征患者中, 阿米洛利可缓解顽固性高血压及水肿。但阿米洛利可能引起高钾血症, 其与 ACEI 联用时, 会增加急性肾损伤风险。2. 抑肽酶 Trasylo1: 从牛肺分离出的广谱丝氨酸蛋白酶抑制剂, 可竞争性抑制如纤溶酶、激肽释放酶等多种蛋白酶, 减少裂解 ENaC, 阻止 ENaC 活化至高度开放状态。理论上, 抑肽酶可用于肾病综合征患者水肿治疗。抑肽酶曾用于心脏搭桥术中控制炎症反应, 相比阿米洛利, 它不影响钾代谢, 但因强烈过敏反应、增加血栓风险, 升高血肌酐浓度等副作用目前已退市。3. 其他蛋白酶抑制剂, 如库尼茨型丝氨酸蛋白酶抑制物或选择性  $\alpha_2$  纤溶酶抑制物, 可能有效减少肾病综合征水肿症状且副作用小。随着对 ENaC 研究深入, 可针对性地设计出特异性药物, 有效抑制肾病综合征 ENaC 异常活化, 缓解患者水钠潴留, 具重大临床意义。

## 大黄一丹参药对慢性肾衰竭模型大鼠肠源性尿毒素含量和肠道屏障功能的影响

王宏<sup>1\*</sup> 徐娟<sup>2</sup> 江茜<sup>1</sup> 康利<sup>1</sup> 刘伟伟<sup>1</sup> 袁玲<sup>1</sup> 崔晓雪<sup>1</sup> 刘琳娜<sup>2</sup> 冯仁蕊<sup>1</sup> 王蕾<sup>1</sup> 李燕林<sup>2#</sup>

1. 天津市医药科学研究所, 心脑血管药物研究室 天津 300020;

2. 中山市中医院, 肾内科 广东 中山 528401

研究目的: 研究大黄一丹参药对慢性肾衰竭 (CRF) 模型大鼠肠源性尿毒素和肠道屏障功能的影响。研究方法及结果: 将 55 只雄性 Wistar 大鼠随机分为假手术组、模型组、尿毒清颗粒组 (2.5 g/kg)、大黄一丹参药对高、低剂量组 (6、3 g/kg, 以生药量计)。模型组及治疗组采用 5/6 肾切除法复制 CRF 大鼠模型。假手术组大鼠只分离肾脏并不切除。术后 1 周开始灌胃给药, 假手术组和模型组大鼠均给予纯净水, 给药组给予相应药物, 每天灌胃 1 次, 连续 12 周。末次给药后, 酶法测定各组大鼠尿液中尿肌酐 (Ucr) 和血清中肌酐 (Scr)、尿素氮 (BUN), 并计算肌酐清除率 (Ccr); 采用 UHPLC-ESI-MS/MS 测定血清氧化三甲胺 (TMAO), 硫酸对甲酚 (PCS) 和硫酸吡啶酚 (IS) 的含量; 剖取残存肾脏组织, 行苏木素-伊红 (HE) 染色、马松 (Masson) 染色, 观察其病理改变情况; 剖取回肠组织, 免疫荧光检测 Occludin 和 ZO-1 蛋白表达情况, 实时荧光定量聚合酶链式反应 (Real-time PCR) 检测 Occludin 和 ZO-1 mRNA 表达水平; 剖取结肠组织, 透射电镜观察其肠上皮屏障超微结构。与假手术组比较, 模型组大鼠血清 Scr, BUN, TMAO, PCS, IS 水平均明显升高 ( $P < 0.01$ ), Ccr 水平明显降低 ( $P < 0.01$ ); 肾组织肾小管扩张, 可见管型, 肾脏间质见炎侵和纤维化; 回肠组织 Occludin 和 ZO-1 蛋白表达显著减少 ( $P < 0.01$ ), Occludin 和 ZO-1 mRNA 表达水平明显降低 ( $P < 0.01$ ); 结肠组织肠上皮屏障重度损伤。与模型组比较, 大黄一丹参药对组与尿毒清颗粒组大鼠血清 Scr,

BUN, TMAO, PCS, IS 水平均显著降低 ( $P<0.01$ ,  $P<0.05$ ); 肾脏间质炎侵和纤维化程度减轻; 回肠组织 Occludin 和 ZO-1 蛋白表达显著增多 ( $P<0.01$ ), Occludin 和 ZO-1 mRNA 表达水平显著升高 ( $P<0.01$ ); 结肠组织肠上皮屏障损伤程度减轻。结论及意义: 大黄一丹参药对能够有效保护 CRF 大鼠残存肾功能, 降低肠源性尿毒素水平, 改善肠道屏障功能。提示大黄一丹参药对可能是通过作用于肠道系统发挥治疗 CRF 的作用。

### 基于 16S rRNA 高通量测序法对 5/6 肾切除大鼠肠道 微生物及肠屏障功能的变化特点分析

王蕾<sup>1</sup> 徐娟<sup>2</sup> 江茜<sup>1</sup> 王宏<sup>1</sup> 袁玲<sup>1</sup> 刘琳娜<sup>2</sup> 康利<sup>1</sup> 吕楠<sup>1</sup> 李燕林<sup>2\*</sup>

1. 天津市医药科学研究所 天津 300020; 2. 中山市中医院 中山 528400

**研究目的** 分析 5/6 肾切除术式制备大鼠慢性肾衰竭大鼠肠道微生物多样性变化与肠粘膜屏障功能的变化情况。**研究方法** 及结果: 16 只雄性大鼠随机分为正常对照组 (CON) 和模型对照组 (MOD) ( $n=8$ )。模型对照组行 5/6 肾脏切除手术制备慢性肾病模型 (CKD)。液质联用技术测定血清肠源性尿毒素硫酸吲哚酚 (indoxyl sulfate, IS)、硫酸对甲酚 (P-cresyl Sulfate, PCS)、氧化三甲胺 (trimethylamine-N-oxide, TMAO) 含量。免疫荧光法观察肠粘膜屏障 ZO-1、Occludin 蛋白表达, RT-PCR 法测定 ZO-1、Occludin mRNA 表达。超微电镜观察肠道粘膜超微结构。实时荧光定量 16S rRNA 测序技术分析肠道微生物。大鼠 5/6 肾切除 16 周后造成大鼠 CKD 模型。MOD 组血清尿素氮 (UREA)、血清肌酐 (CR) 异常升高 ( $P<0.01$ ,  $P<0.01$ ); 肾脏组织被膜增厚、肾小管局灶病变以及肾间质炎细胞病变; 血清 TMAO、PCS、IS 含量均明显高于 CON 组 ( $P<0.01$ ,  $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ); 肠上皮 ZO-1 和 Occludin 荧光表达均明显低于 CON 组, ZO-1、Occludin mRNA 表达量明显低于 CON 组 ( $P<0.01$ ,  $P<0.01$ )。MOD 组大鼠肠粘膜超微结构明显病变。MOD 组大鼠肠道菌群物种数量大于 CON 组, 肠道菌群组成结构发生异常改变, 从多样性和排序分析, 均可见 MOD 与 CON 组大鼠粪便样本的群落构成差异。菌群结构分析表明, 在 Class 水平, CON 与 MOD 组在 Bacteroidia 和杆状菌 Bacilli 上存在显著差异。本文通过对肠源性尿毒素和肠道菌群的分析, 基于 CKD “肠-肾轴” 的病理机制, 对 5/6 肾切除术式制备的大鼠 CKD 模型的指标特点进行分析, 为该领域的基础研究提供动物模型的参考。



## 茯苓酸 A 调控肠道菌群紊乱介导的 NF- $\kappa$ B/Nrf2 信号通路改善糖尿病肾病的机制研究

吴夏青 王艳妮 赵英永

西北大学生命科学与医学部 西安 710000

糖尿病肾脏疾病 (DKD) 是糖尿病患者最常见的微血管并发症,是导致终末期肾脏病的主要病因,目前尚无有效的药物彻底阻断 DKD 的进展。本课题组的先前研究证明茯苓酸 A (PAA) 是利水渗湿中药茯苓和茯苓皮中改善慢性肾脏病和抗肾间质纤维化的主要成分,本研究拟探究 PAA 对高脂饮食联合链脲佐菌素诱导的 DKD 大鼠及高糖诱导的足细胞损伤的保护作用。基于 16S rRNA 高通量测序技术、Western blot、免疫荧光染色、免疫组织化学染色等技术和方法,结果显示 PAA 显著缓解了 DKD 大鼠肠道上皮细胞损伤、改善了肠道菌群紊乱。同时, PAA 可显著改善 DKD 大鼠 IkB/NF- $\kappa$ B 信号通路活化和 Keap1/Nrf2 信号通路失活,缓解高血糖诱导的 DKD 大鼠生理生化指标(体重、尿量、血糖、肌酐、尿素、尿蛋白)异常,减轻 DKD 大鼠肾组织和足细胞损伤。本研究揭示了 PAA 治疗 DKD 的潜能及分子生物学机制,为 PAA 作为治疗 DKD 的先导化合物开发提供了理论基础和实验依据、为茯苓治疗 DKD 的物质基础及作用机制研究提供了科学依据。

## 木犀草素对高尿酸血症小鼠降尿酸作用及其机制研究

余惠凡<sup>1,3,4</sup> 黄林生<sup>2</sup> 韩俊祥<sup>1,3</sup> 桂利利<sup>1,3,4</sup> 吴正坤<sup>1,3,4</sup> 刘佳玲<sup>1,3</sup> 李飞<sup>1,3\*</sup>

1. 湖北医药学院药学院 湖北 十堰 442000;

2. 湖北省十堰市太和医院 肝胆胰外科 湖北 十堰 442000;

3. 武当特色中药研究湖北省重点实验室 湖北 十堰 442000;

4. 湖北医药学院生物医药研究院 湖北 十堰 442000

研究目的:探究木犀草素降尿酸作用及其机制。研究方法:建立高尿酸血症 (HUA) 小鼠模型,灌胃给予 10、30、90 mg/kg 木犀草素,试剂盒检测血生化指标 UA、Cr、BUN、ALT、AST,肝脏匀浆及血清中 XO 活力;HE 染色观察肝脏、肾脏病理改变;蛋白免疫印迹法检测小鼠肾脏尿酸转运蛋白 URAT1, GLUT9, ABCG2, OAT1, OAT3 的表达水平。免疫组织化学和组织免疫荧光技术检测 ABCG2 的表达和定位。木犀草素能降低 HUA 小鼠 UA、Cr、BUN 水平,对 ALT、AST 无明显影响,能抑制肝脏及血清中 XO 活力、减少尿酸生成,能上调尿酸分泌蛋白 ABCG2, OAT3, OAT1 的表达,促进尿酸排泄,可改善高尿酸引起的肾脏损伤,对肝脏无明显毒性。结论和意义:木犀草素可通过减少尿酸生成、促进尿酸排泄两个

途径发挥降尿酸作用,且能改善高尿酸血症所致肾脏损伤,对肝脏无明显毒性。本研究可为木犀草素进一步开发为高尿酸血症肾病防治药物提供科学依据。

## 应用免疫抑制剂的原发性肾病综合征患者并发肺部感染的危险因素分析

杨美玲 刘必成 马坤岭 张晓良

东南大学医学院,东南大学附属中大医院 南京 210009

研究目的:探讨成人应用免疫抑制剂的原发性肾病综合征(PNS)患者并发肺部感染的危险因素及病原菌耐药性。研究方法:选取2013年1月至2019年12月东南大学附属中大医院肾内科收住的376例应用免疫抑制剂的PNS患者作为研究对象,排除合并肿瘤、免疫功能抑制疾病、肺部基础疾病,并发其他部位感染,小于14周岁者。根据是否发生肺部感染分为肺部感染组和非肺部感染组;根据肺部感染的严重程度分为重症肺部感染组和非重症肺部感染组。收集临床及实验室资料进行Logistic回归分析,探讨肺部感染及重症肺部感染的危险因素,并对检测的病原菌的分布及耐药性进行分析。结果:376例患者中,肺部感染77例(20.48%),其中重症肺部感染24例,占31.17%;免疫抑制剂治疗三个月左右是发生肺部感染及重症肺部感染的高危时期。多因素Logistic回归分析示:年龄 $\geq 60$ (OR=2.265,  $P=0.012$ )、吸烟史(OR=2.470,  $P=0.025$ )、PNS临床缓解程度(部分缓解:OR=2.325,  $P=0.014$ ,完全缓解:OR=10.075,  $P=0.002$ )、CD4+T细胞计数 $\leq 500$ (OR=8.076,  $P<0.001$ )、冬季住院(OR=2.316,  $P=0.014$ )、侵入性操作史(OR=7.805,  $P<0.001$ )是发生肺部感染的危险因素;CD4+T细胞计数 $\leq 200$ (OR=19.764,  $P<0.001$ )、感染前3个月免疫抑制剂的累计剂量(OR=1.003,  $P=0.002$ )是发生重症肺部感染的危险因素。40株病原体中细菌28株(革兰阴性菌22株,革兰阳性菌6株),真菌12株,其中白色念珠菌、肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌是分布最多的病原菌;革兰阴性菌对阿米卡星耐药性最低,革兰阳性菌对利奈唑胺、万古霉素均敏感,真菌普遍敏感。结论:高龄、吸烟史、PNS的临床缓解程度越高、CD4+T细胞计数 $\leq 500$ 、冬季住院、侵入性操作史是应用免疫抑制剂的PNS患者发生肺部感染的独立危险因素,CD4+T细胞计数 $\leq 200$ 、感染前3个月更高的免疫抑制剂的累计剂量是发生重症肺部感染的独立危险因素。免疫抑制剂治疗3个月左右,需密切监测患者的免疫功能状态,预防感染的发生;对于发生肺部感染的患者应及时送检病原标本培养,合理选用抗生素。

## 肾小球旁细胞通过机械敏感性离子通道 Piezo1 调控 Renin 的作用机制

杨小强 汪乐 曾红惠 周一鸣

中山大学孙逸仙纪念医院基础与转化研究中心 广州 510120

**研究目的：**肾素（Renin）是由肾小球旁器（Juxtaglomerular apparatus）分泌的一种天冬氨酸蛋白酶，主要生理作用是将肾素原分解为血管紧张素 I。Renin 是肾素—血管紧张素（RAAS）轴中的关键限速酶，因此 Renin 的合成与分泌对机体血压调控有重要作用，是重要的抗高血压药物靶点。研究表明球旁细胞合成及分泌 Renin 的过程是通过入球小动脉血流压力调控，然而球旁细胞如何感受血流压力以及其具体的作用机制依然不清楚。Piezo1 是一种新型的机械敏感性离子通道蛋白，在细胞感受机械应力过程中发挥重要作用。本课题探讨 Piezo1 是否参与调控球旁细胞 Renin 的合成，对 Piezo1 在球旁细胞中的表达及调控 Renin 合成作用及相关机制进行研究。

**研究方法：**本研究利用 qPCR，Western blot，Immunofluorescence（IF）方法验证 Renin、piezo1 在球旁细胞系 As4.1 细胞中的表达及亚细胞定位；通过胞内钙指示剂 Fluo-4 AM 检测在 Piezo1 通道激动剂 Yoda1 和抑制剂 Ruthenium red 作用下 Piezo1 对细胞内钙离子水平的影响；利用 shRNA 及 CRISPR/Cas9 技术敲低和敲除 Piezo1 在 As4.1 细胞中的表达，检测 Yoda1 处理对照组细胞（shControl）和敲低/敲除组细胞（shPiezo1/koPiezo1）时 Renin mRNA 及蛋白表达的变化。

**结果：**qPCR 和 IF 结果显示 As4.1 细胞特异性的表达 Renin 和 Piezo1。Fluo-4 AM 检测结果表明 Piezo1 激动剂 Yoda1 剂量依赖性的引起 As4.1 细胞内钙离子升高（ $EC_{50} = 8.0 \mu M$ ）；当细胞外钙离子浓度为 0 mM 时，Yoda1 不能引起细胞内钙离子水平升高；Piezo1 通道抑制剂 Ruthenium red 可以抑制 Yoda1 引起的细胞内钙离子升高。shRNA 敲低实验表明，Yoda1 激活 Piezo1 可引起 As4.1 细胞 Renin mRNA 表达水平降低  $7.04 \pm 1.83$  vs.  $4.19 \pm 0.75$ （ $p < 0.05$ ），Renin 蛋白水平下降  $1.00 \pm 0$  vs.  $0.70 \pm 0.17$ （ $p < 0.05$ ）。然而当 Piezo1 被敲降 64% 时，Yoda1 作用不能引起 Renin mRNA 变化  $4.72 \pm 2.73$  vs.  $5.64 \pm 2.30$ （ $p = 0.34$ ），以及蛋白变化  $0.73 \pm 0.35$  vs.  $0.55 \pm 0.35$ （ $p = 0.32$ ）。另外，CRISPR/Cas9 敲除 Piezo1 时，Renin mRNA 表达水平显著升高  $18.32 \pm 3.10$  vs.  $50.17 \pm 3.40$ （ $p < 0.001$ ）。

**结论及意义：**球旁细胞系 As4.1 特异性表达机械敏感性离子通道 Piezo1；激动剂通过钙依赖途径引起的 Piezo1 激活下调球旁细胞 As4.1 Renin mRNA 和蛋白表达。本研究揭示了球旁细胞通过 Piezo1 通道蛋白调控 Renin 表达。该结果提示机械敏感性离子通道蛋白 Piezo1 可以作为调控 Renin 合成的潜在药物靶点，为高血压疾病治疗及抗高血压药物开发提供新的策略。

## 利用单细胞 RNA 测序研究 IgA 肾病的免疫发病机制

曾红惠 汪乐 杨小强 代雨萌 罗斯韦尔 周一鸣

中山大学孙逸仙纪念医院 基础与转化医学中心 广州 510120

研究目的：IgA 肾病（IgAN）是最常见的原发性肾小球肾炎，可导致终末期肾病。目前 IgAN 发病机理尚不明确，临床上仍然缺乏特异有效的治疗靶点和药物。越来越多证据表明免疫系统在 IgAN 的发生发展中有着重要作用，然而其具体的参与机制仍然不清楚。因此本研究利用单细胞 RNA 测序技术分析免疫细胞在早期 IgAN 中转录组变化水平，为 IgAN 的诊治提供新靶点和思路。研究方法：收集 10 例 IgAN 患者及 6 例健康对照的外周血，流式分选 CD45<sup>+</sup>CD15<sup>-</sup> 细胞，采用 BD-Rhapsody 进行单细胞 RNA 测序。采用 Seurat、Cellchat 等 R 语言工具包对单细胞 RNA 测序结果进行质控、主成分分析、聚类、差异分析、细胞通讯分析、KEGG/GO 分析等。研究结果：对比分析 IgAN 组与正常对照组外周血单个核细胞的差异表达基因（DEGs）提示 NK 细胞介导的细胞毒性和细胞杀伤在 IgAN 患者上有明显改变。进一步分析 NK 细胞，我们发现 IgAN 患者中 NK 细胞的数量和细胞毒性功能都显著性的降低，通过整合分析单细胞 RNA 测序和临床数据，我们发现 NK 细胞的数量及其各亚群高表达的基因与多个 IgAN 疾病相关的临床指标呈显著性负相关。分析结果表明 IgAN 组与正常对照组的 B 细胞 DEGs 的 GO 分析提示这些基因的改变与多种病毒感染相关。同时我们发现了一群 IgAN 特异性的 B 细胞，且与多个 IgAN 疾病进展相关的临床指标呈正相关。在单核细胞中，高表达干扰素诱导相关基因的单核细胞亚群与 IgAN 的临床严重程度呈正相关。研究结论及意义：单细胞 RNA 测序提示 IgAN 患者与健康对照者相比，外周免疫细胞基因表达有显著性的改变。IgAN 患者 NK 细胞数量和细胞毒性显著降低，B 细胞高表达 NFKB1A 的亚群显著性增多。另外，高表达干扰素诱导基因的单核细胞亚群与 IgAN 的临床严重程度呈正相关。本研究在单细胞水平剖析了 IgAN 患者的免疫状况的变化，为进一步了解 IgAN 的免疫发病机制以及开发新型生物标记物和治疗提供了新靶点。

## Calycosin-7-O-beta-D-Glucopyranoside reversed endothelial dysfunction in HUVEC by advanced glycation end products via alleviation of nitrosative stress

Tingting Duan, Bao He, Youhua Xu, Huiquan Cheng, Quan Zhu\*

Institute of Consun Co. for Chinese Medicine in Kidney Diseases,

Guangdong Consun Pharmaceutical Group, Guangzhou, 510760, China.

Objective: The purpose of this study is to research the effect of calycosin-7-O-beta-D

—glucopyranoside (CG) on endothelial dysfunction induced by advanced glycosylation end products (AGEs) in Human Umbilical Vein Endothelial Cell (HUVEC) .

**Research methods:** To observe the effect of CG intervene superoxide radicals, the important one of reactive oxygen species (ROS), production, we directly detected the fluorescence intensity of cells dyed with DHE by microscope and analyzed by IPP. Phosphorylated eNOS at Ser<sup>1177</sup> site mediates the activation of eNOS leading to increase NO production. We observed different concentration of CG act on the over phosphorylation by eNOS Ser<sup>1177</sup> phosphorylated.

**Result:** We observed that CG can significantly reduce AGEs—induced HUVEC NO excessive in intracellular accumulation and extracellular release. Moreover, CG decreased the generation of superoxide anion and peroxynitrite. CG obviously suppressed the over activation of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) through Ser<sup>1177</sup> phosphorylation by AGEs. On the other hand, CG upgraded the eNOS expression against degraded by AGEs to maintain NO physiological function. All these results demonstrated that CG modulated NO release, decreased superoxide anion and peroxynitrite production, against the eNOS protein express degraded by AGEs, in brief reversed the endothelial dysfunction in HUVEC via alleviation of nitrosamine stress.

**Conclusion and significance:** Endothelial dysfunction is the basic cause of diabetic complication, defined as the disorder about the production and bioavailability of endothelium—derived relaxing factors (EDRFs) . Endothelial dysfunction associates with increased bioavailability of oxygen reactive species (ROS) and decreased antioxidant capacity characterized as oxidative stress (OS) . Hyperglycemia, the most significant characteristic of diabetes, induces various metabolic abnormal such as polyol pathway and enhanced AGEs formation. AGEs are heterogeneous derivatives of bound covalently reducing sugar modifications of proteins and lipoproteins as well known. AGEs implicated in OS, cross—linking and impaired degradation of proteins, proinflammatory effects and induction of cytotoxic pathways. As the innermost layer of vessel, endothelial cells are the first target to be affected by AGEs, has been implicated in the pathogenesis of many of the complications of diabetes, for instance, retinopathy, cardiovascular diseases and nephropathy. On the other hand, AGEs can induce complex vascular alterations and reduce the endothelial—dependent vasodilatory response, cause endothelial dysfunction and accelerate the diabetic complications process.

In present study, we observed that different concentration of CG decreased NO and SA excessive generation by AGEs—stimulated synchronously, resulted in reducing a large number of peroxynitrite produced. However, high concentration of CG ( $10^{-7}$  M) was less efficient compared with low concentration group in NO over release, but dramatically more powerful in decreasing SA production, consistent with the trend of concentration—depended effect about suppressing

peroxynitrite generation. These results suggested that SA maybe is the key element of peroxynitrite generation and resolving the contrasting roles of NO in physiology and pathology. Furthermore, reacting with SA will consumes almost all of NO, diminished its bioavailability and contributes to endothelial dysfunction, causes hypertension and atherosclerosis, exacerbates diabetic complications. Reducing SA generation is helpfully for maintaining the bioactivity of NO and reversing HUVEC dysfunction.

The major circulating NO is produced by eNOS. Phosphorylation of Ser<sup>1177</sup> site on eNOS is the indispensable pathway in eNOS activation and associated with endothelial—dependent vasodilation. AGEs binding to the receptor for AGEs (RAGE) has definite mediated downstream signaling via phosphatidylinositol—3 kinase (PI—3K) that is the major pathway of Ser<sup>1177</sup> site phosphorylation activation. And RAGE—induced PI—3K activity is also associated with formation of ROS. Otherwise, the activated eNOS generate SA instead of NO if lacking of tetrahydrobiopterin (BH<sub>4</sub>). The activity conversion of NO from biological to pathological has been accelerated. The BH<sub>4</sub> level in the micro vascular endothelial cell and endothelium—dependent relaxation were preserved in diabetes by targeted transgenic GTP cyclohydrolase I overexpression, and supplied BH<sub>4</sub> administration reversed the impairment of acetylcholine—induced vasodilatation in diabetic ocular microvasculature. CG inhibited the over phosphorylation of eNOS by AGEs maybe the potential mechanism of reducing superoxide anion generation.

In conclusion, we confirmed CG can decrease the amount of peroxynitrite by modulating NO generation and reducing SA production. Furthermore, CG suppressed eNOS over activation and upgraded its expression. CG reversed the endothelial dysfunction by AGEs—induced. It is reasonable to consider that CG should be a potential therapeutic medicine on diabetic complication.

Funded by the Pearl River S&T Nova Program of Guangzhou (No. 201710010069)

### **Elevation of JAML Promotes Diabetic Kidney Disease by Modulating Podocyte Lipid Metabolism**

Yi Fu<sup>1,10</sup>, Yu Sun<sup>1,10</sup>, Mei Wang<sup>1</sup>, Yunfeng Hou<sup>2</sup>, Wei Huang<sup>1</sup>, Di Zhou<sup>1</sup>, Ziyang Wang<sup>1</sup>, Shuting Yang<sup>1</sup>, Wei Tang<sup>3</sup>, Junhui Zhen<sup>4</sup>, Yujia Li<sup>1</sup>, Xiaojie Wang<sup>1</sup>, Min Liu<sup>1</sup>, Yan Zhang<sup>1</sup>, Baobao Wang<sup>5</sup>, Guangyi Liu<sup>6</sup>, Xiao Yu<sup>7</sup>, Jinpeng Sun<sup>8</sup>, Chun Zhang<sup>9</sup>, and Fan Yi<sup>1,11</sup>

<sup>1</sup>The Key Laboratory of Infection and Immunity of Shandong Province, Department of Pharmacology, School of Basic Medical Sciences, Shandong University, Jinan 250012, China; <sup>2</sup>Intensive Care Unit, Shandong Provincial Qianfoshan Hospital, the First Hospital Affiliated with Shandong First Medical University, Jinan 250014, China; <sup>3</sup>Department of Pathogenic Biolo-



gy, School of Basic Medical Sciences, Shandong University, Jinan 250012, China;<sup>4</sup>Department of Pathology, School of Basic Medical Sciences, Shandong University, Jinan 250012, China;<sup>5</sup>Department of Nephrology, Shandong Provincial Qianfoshan Hospital, the First Hospital Affiliated with Shandong First Medical University, Jinan 250014, China;<sup>6</sup>Department of Nephrology, Qilu Hospital, Shandong University, Jinan 250012, China;<sup>7</sup>Department of Physiology, School of Basic Medical Sciences, Shandong University, Jinan 250012 China;<sup>8</sup>Key Laboratory Experimental Teratology of the Ministry of Education, Department of Biochemistry and Molecular Biology, School of Basic Medical Sciences, Shandong University, Jinan 250012, China;<sup>9</sup>Department of Nephrology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China;<sup>10</sup>These authors contributed equally;<sup>11</sup>Lead Contact

Lipid accumulation in podocytes is a major determinant of diabetic kidney disease (DKD) and identification of potential therapeutic targets by mediating podocyte lipid metabolism has clinical importance. This study was to elucidate the role of JAML (junctional adhesion molecule—like protein) in the pathogenesis of DKD. We first confirmed the expression of JAML in podocytes and found that podocyte—specific deletion of *Jaml* ameliorated podocyte injury and proteinuria in two different models of diabetic mice. We further demonstrated a novel role of JAML in regulating podocyte lipid metabolism through SIRT1—mediated SREBP1 signaling. Similar results were also found in mice with adriamycin—induced nephropathy. Importantly, we observed a higher expression of JAML in glomeruli from subjects with DKD and other types of proteinuric kidney diseases, and the level of JAML was correlated with lipid accumulation and glomerular filtration rate, suggesting that JAML may be an attractive therapeutic target for proteinuric kidney disease.

### **Huangkui Capsule Ameliorates Renal Fibrosis in a Unilateral Ureteral Obstruction Mouse Model Through TRPC6 Dependent Signaling Pathways**

Li—fei Gu<sup>1</sup>, Hai—tao Ge<sup>2</sup>, Lei Zhao<sup>1</sup>, Yu—jing Wang<sup>1</sup>, Fan Zhang<sup>1</sup>, Hai—tao Tang<sup>2</sup>, Zheng—yu Cao<sup>1</sup>, Bo—yang Yu<sup>1\*</sup> and Cheng—zhi Chai<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Jiangsu Provincial Key Laboratory for TCM Evaluation and Translational Research, School of Traditional Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing, China

<sup>2</sup>Institute of Huanghui, Jiangsu Suzhong Pharmaceutical Group Co., Ltd., Taizhou, China

Renal fibrosis is the final common pathological manifestation of almost all progressive chronic kidney diseases (CKD). Transient receptor potential canonical (TRPC) channels, especially

TRPC3/6, were proposed to be essential therapeutic targets for kidney injury. Huangkui capsule (HKC), an important adjuvant therapy for CKD, showed superior efficacy for CKD at stages 1 – 2 in clinical practice. However, its anti-fibrotic effect and the underlying mechanisms remain to be investigated. In the present study, we evaluated the efficacy of HKC on renal fibrosis in a mouse model of unilateral ureteral obstruction (UUO) and explored the potential underlying mechanism. Administration of HKC by intragastric gavage dose-dependently suppressed UUO-induced kidney injury and tubulointerstitial fibrosis. Similarly, HKC suppressed the expression level of  $\alpha$ -smooth muscle actin ( $\alpha$ -SMA), increased the expression of E-cadherin, and suppressed the mRNA expression of a plethora of proinflammatory mediators that are necessary for the progression of renal fibrosis. Mechanistically, HKC suppressed both canonical and non-canonical TGF- $\beta$  signaling pathways in UUO mice as well as the TRPC6/calcineurin A (CnA) / nuclear factor of activated T cells (NFAT) signaling axis. In addition, TRPC6 knockout mice and HKC treated wild type mice displayed comparable protection on UUO-triggered kidney tubulointerstitial injury, interstitial fibrosis, and  $\alpha$ -SMA expression. More importantly, HKC had no additional protective effect on UUO-triggered kidney tubulointerstitial injury and interstitial fibrosis in TRPC6 knockout mouse. Further investigation demonstrated that HKC could directly suppress TRPC3/6 channel activities. Considered together, these data demonstrated that the protective effect of HKC on renal injury and interstitial fibrosis is dependent on TRPC6, possibly through direct inhibition of TRPC6 channel activity and indirect suppression of TRPC6 expression.

### **PP2A $\alpha$ modulates fatty acid oxidation and glycolysis to determine tubular cell fate and kidney injury**

Mengru Gu<sup>1,4</sup>, Xiaoli Sun<sup>2,4</sup>, Mengzhu Tan<sup>1</sup>, Lu Zhou<sup>1</sup>,  
Qingmiao Lu<sup>1</sup>, Mingjie Wang<sup>1</sup> Chunsun Dai<sup>1,2,5\*</sup>

<sup>1</sup>Center for Kidney Diseases, the Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210009, China; <sup>2</sup>Department of Clinical Genetics, the Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210009, China.

Energy metabolism is crucial in maintaining cellular homeostasis and adapting to various stimuli for tubular cells. However, the underlying mechanisms remain largely unknown. Here, we report that PP2A $\alpha$  was upregulated in tubular cells from patients and animal models with acute or chronic kidney injury. In cultured tubular cells, PP2A $\alpha$  could restrain fatty acid oxida-

tion (FAO) and promote glycolysis. Notably, we demonstrated that PP2A $\alpha$  inhibited FAO through dephosphorylating p-ACC (Ser79) mediated by B56 $\delta$ , whereas promoted glycolysis by dephosphorylating p-Glut1 (Thr478) followed by the E3 ligase Trim21-mediated Glut1 ubiquitination and degradation. Moreover, PP2A $\alpha$ -regulated energy metabolism contributed to cisplatin-induced cell death and acute kidney injury (AKI), as well as TGF $\beta$ 1-stimulated extracellular matrix production in tubular cells and unilateral ureter obstruction (UUO) nephropathy in mice. Thus, PP2A $\alpha$  modulates FAO and glycolysis, which promotes tubular cell death, extracellular matrix production and kidney injury, suggesting that PP2A $\alpha$  may be a promising therapeutic target for kidney injury.

### **Cardamonin retards progression of autosomal dominant polycystic kidney disease via inhibiting renal cyst growth and interstitial fibrosis**

Jinzhaoh He, Baoxue Yang\*

State Key Laboratory of Natural and Biomimetic Drugs, Department of Pharmacology, School of Basic Medical Sciences, Peking University, Beijing, 100191, China;

Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) is the most common monogenetic inherited kidney disease characterized by renal progressive fluid-filled cysts and interstitial fibrosis. Inhibiting renal cyst development and interstitial fibrosis has been proven effective in delaying the progression of ADPKD. The purpose of this study was to discover effective drugs from natural products for preventing and treating ADPKD. Candidate compounds were screened from a natural product library by virtual screening. The Madin-Darby canine kidney (MDCK) cyst model, embryonic kidney cyst model, and orthologous mouse model of ADPKD were utilized to determine the pharmacological activities of the candidate compounds. Western blot and morphological analysis were used to investigate underlying mechanisms. The experimental results showed that 0.625, 2.5, and 10  $\mu$ M cardamonin dose-dependently reduced formation and enlargement in MDCK cyst model. Cardamonin also significantly attenuated renal cyst enlargement in *ex vivo* mouse embryonic kidneys and PKD mouse kidneys. We found that cardamonin inhibited renal cyst development and interstitial fibrosis by downregulating the MAPK, Wnt, mTOR, and transforming growth factor- $\beta$ /Smad2/3 signaling pathways. Cardamonin significantly inhibits renal cyst development and interstitial fibrosis, suggesting that cardamonin shows promise as a potential therapeutic drug for preventing and treating ADPKD.

## **Alginate Oligosaccharide Alleviates Ischemia reperfusion—Induced acute kidney injury via Anti—apoptotic and Anti—Inflammation Pathways in Rats**

Baien Liang<sup>1</sup>, Luosha Long<sup>2</sup>, Mengke Han<sup>2</sup>, Xiaoduo Zhao<sup>1</sup>, Yonglun Kong<sup>1</sup>, Chunling Li<sup>2</sup> \* and Weidong Wang<sup>1,2,3</sup> \*

<sup>1</sup>Department of Pathophysiology, Zhongshan School of Medicine, Sun Yat—sen University, Guangzhou, China; <sup>2</sup>Institute of Hypertension, Zhongshan School of Medicine, Sun Yat—sen University, Guangzhou, China; and <sup>3</sup>Department of Nephrology, the Seventh Affiliated Hospital, Sun Yat—sen University, Shenzhen, China

**Aims:** Acute kidney injury (AKI) is a common clinical problem, characterized by a sudden loss of renal function, a high risk of death, leading to chronic kidney diseases. Alginate oligosaccharide (AOS), which is produced by depolymerizing alginate, may have great pharmacological activities and beneficial effects on kidney injury. The present study aims to investigate the potential protection of AOS on ischemia—reperfusion (I/R) —induced AKI.

**Materials and methods:** I/R — induced rat model was established by clamping renal arteries. Hypoxia/reoxygenation (H/R) — induced HK2 cell injury was induced by mineral oil sealing. Rats or HK2 cells were treated with Alginate oligosaccharide (AOS) after I/R or H/R was performed.

**Results:** Rats with I/R injury demonstrated an increase in urine output compared with sham rats, in association with the marked decrease in urine osmolality. AOS treatment significantly decreased polyuria and increased urine osmolality in rats with I/R injury. I/R—induced rat showed elevated levels of serum Cr and BUN, together with marked histological alterations, including extensive necrosis of tubular epithelial cells, loss of the brush border, exposure of the basement membrane, tubular dilation, intratubular cell debris and cast formation. A large number of infiltrating inflammatory cells were found in cell infiltration. AOS improved the pathological changes of the kidney and limited the number of pyroptotic cells. The mRNA levels of KIM—1 and NGAL, two markers of tubular injury, were significantly increased in rats with I/R and declined to the sham level with AOS treatment. Furthermore, AOS greatly decreased the expression of Toll—like receptor 4 (TLR4) and IL—1 $\beta$ , and suppressed NF— $\kappa$ B activation. Renal I/R injury was associated with markedly reduced protein expression of aquaporins (AQPs), which was prevented by AOS treatment. In vitro, AOS could reverse H/R—induced cell injury. Flow cytometry showed that the number of apoptotic cells decreased significantly after AOS treatment. The apoptotic protein cleaved caspase 3 was significantly increased in HK2 cells under the H/R, and the ratio of Bcl—2/Bax was markedly decreased, which could be prevented by AOS. Similarly, AOS can al—

leviate the inflammatory responses by inhibiting the TLR4 signaling pathway in HK2 cells under H/R.

Significance: AOS prevented I/R induced renal injury, improved urinary concentrating ability, likely through suppressing inflammatory responses. The finding may confer novel insights for the clinical management of I/R—induced AKI.

Keywords: Alginate oligosaccharide; Ischemia—reperfusion; acute kidney injury;

### **High phosphate impairs arterial endothelial function through AMPK—related pathways in mouse resistance arteries**

En Yin Lai

Department of Physiology, School of Basic Medical Sciences, Zhejiang University

Aims: In patients with renal disease, high serum phosphate shows a relationship with cardiovascular risk. We speculate that high phosphate (HP) impairs arterial vasodilation via the endothelium and explore potential underlying mechanisms.

Methods: Isolated vessel relaxation, endothelial function, glomerular filtration rate (GFR), oxidative stress status and protein expression were assessed in HP diet mice. Mitochondrial function and protein expression were assessed in HP treated human umbilical vein endothelial cells (HUVECs).

Results: HP (1.3%) diet for 12 weeks impaired endothelium dependent relaxation in mesenteric arteries, kidney interlobar arteries and afferent arterioles; reduced GFR and the blood pressure responses to acute administration of acetylcholine. The PPAR $\alpha$ /LKB1/AMPK/eNOS pathway was attenuated in the endothelium of mesenteric arteries from HP diet mice. The observed vasodilatory impairment of mesenteric arteries was ameliorated by PPAR $\alpha$  agonist WY—14643. The phosphate transporter PiT—1 knockdown prevented HP—mediated suppression of eNOS activity by impeding phosphorus influx in HUVECs. Endothelium cytoplasmic and mitochondrial reactive oxygen species (ROS) were increased in HP diet mice. Moreover, HP decreased the expression of mitochondrial related antioxidant genes. Finally, mitochondrial membrane potential and PGC—1 $\alpha$  expression were reduced by HP treatment in HUVECs, which was partly restored by AMPK $\alpha$  agonist.

Conclusions: HP impairs endothelial function by reducing NO bioavailability via decreasing eNOS activity and increasing mitochondrial ROS, in which the AMPK—related signaling pathways may play a key role.

## 1—Indanone retards renal cysts progressi on through suppressing cell proliferation and reducing primary cilia length

Xiaowei Li, Baoxue Yang

Department of Pharmacology, School of Basic Medical Sciences, Peking University, Beijing, 100191, China

Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) is a common inherited kidney disease characterized by numerous progressive fluid-filled cysts in bilateral kidneys. ADPKD is induced by mutations in polycystic kidney genes *Pkd1*, *Pkd2*, which encoded polycystin (PC) PC1 and PC2 respectively. Polycystin complex is located on the primary cilia in kidney epithelial cells. Recent studies have revealed the role of primary cilia in renal cyst progression. Abnormal structure or function of the primary cilia will cause defection in calcium signal conduction, leading to the occurrence of renal cysts.

At present, only V2R receptor antagonist tolvaptan is used in the treatment of ADPKD. However, because it can cause adverse effect such as thirst, polyuria, and long-term liver toxicity, its application still has many limitations. Therefore, we aim to screen effective drugs for the treatment of polycystic kidney disease with few side effects. Owing to polycystic kidney and tumor have similar pathological mechanisms such as abnormal cell proliferation and immune escape, we used natural product library with anti-cancer activity to screen candidate treatment for ADPKD. We used MDCK cyst model and embryonic kidney cyst model to evaluate the drug's efficacy on cyst formation and growth, and we screened out the candidate compound 1—indanone, which showed remarkably inhibitory effect on renal cysts development.

1—Indanone significantly inhibited the cyst growth in MDCK cyst model and markedly reduced the cystic area of the kidney in kidney-specific *Pkd1* knockout mice. We found that 1—indanone significantly down-regulated the excessively elevated Ras/MAPK and mTOR, suppressed the proliferation signals of excessive activation of the renal epithelium in PKD knockout mice.

We found that compared with normal renal epithelial cells, the cilia in the tubular epithelial cells of polycystic kidney are stunted and abnormally elongated. 1—Indanone significantly reduced the length of primary cilia, and restored cilia to the normal shape. Many studies have confirmed that the structure and function of primary cilia are closely related to the hedgehog, Wnt, and mTOR signaling pathways. In both PKD patients and mouse models, it has been found that excessive activation of mTOR signals could induce elongation of cilia. We found that 1—indanone significantly inhibited PKD excessive activation of mTOR signal in cells, reducing the length of



cilia, and significantly downregulated the abnormally elevated Wnt/ $\beta$ -catenin and hedgehog signals in PKD cells. 1-Indanone may show its inhibitory effect on vesicles by affecting the function of cilia and signal transduction.

## Functions of soluble epoxide hydrolase in kidney disease

Jun-Yan Liu<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup>Center for Novel Target and Therapeutic Intervention, Institute of Life Sciences, Chongqing Medical University, Chongqing, 400016, China.

A soluble epoxide hydrolase (sEH) is a unique enzyme distributing in many organs, including but not limited to the liver, heart, spleen, lung, and kidney, which catalyzes the metabolism of epoxy fatty acids to form the corresponding vicinal diols. The epoxy fatty acids include the metabolites derived from many polyunsaturated fatty acids, such as linoleic acid [LA, 18: 2 (n-6)], arachidonic acid [ARA, 20: 4 (n-6)], alpha-linolenic acid [ALA, 18: 3 (n-3)], eicosapentaenoic acid [EPA, 20: 5 (n-3)], and docosahexaenoic acid [DHA, 22: 6 (n-3)]. The diol metabolites are usually inactive or less active than their epoxide substrates. The expression and activity of sEH are usually increased in multiple renal diseases, such as acute kidney injury (AKI), diabetic nephropathy (DN), chronic kidney diseases (CKD), hypertension-mediated renal damage, and other renal dysfunctions. Inhibition of sEH by both pharmacological inhibition with a sEH inhibitor and the genetic deletion of sEH has been reported to be renal-protective via multiple mechanisms. We believe that sEH is a potential therapeutic target for renal dysfunction.

\* Correspondence should be addressed to jyliu@cqu.edu.cn.

## Activating BK channels ameliorates vascular smooth muscle calcification in CKD through Akt signaling

Fengling Ning<sup>1,\*</sup>, Jie Tao<sup>2,\*</sup>, Dandan Li<sup>1,\*</sup>, Lulu Tian<sup>1</sup>, Mengling Wang<sup>1</sup>, Svetlana Reilly<sup>4</sup>, Cheng Liu<sup>2</sup>, Hui Cai<sup>5</sup>, Hong Xin<sup>1,3,#</sup>, Xuemei Zhang<sup>1,#</sup>

<sup>1</sup>School of Pharmacy, Minhang Hospital & Department of Pharmacology, Fudan University, Shanghai 201203, China;

<sup>2</sup>Department of Central Laboratory and Neurosurgery, Putuo Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai, China;

<sup>3</sup>Shanghai Zhangjiang Institute of Medical Innovation, Shanghai, 201204, China;

<sup>4</sup>Division of Cardiovascular Medicine, Radcliffe Department of Medicine, University of Oxford, John Radcliffe Hospital, Oxford OX3 9DU, UK;

<sup>5</sup>Department of Medicine, Renal Division, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia 30322, USA;

\* These authors contributed equally to this work.

Vascular calcification (VC) is associated with significant morbidity and mortality in chronic kidney disease (CKD) and cardiovascular disease. A key phenotype of vascular calcification is the process of vascular smooth muscle cells (VSMCs) dedifferentiation or transformation to osteogenic/chondrocyte-like cells, but the underlying mechanism remains unclear. Here, we investigated the effect of large-conductance calcium-activated potassium (BK) channels on VC.

The mechanisms underlying the effect of BK channels on VC were evaluated *in vitro*, and *in vivo*. First, we found that the expression of BK channels in the artery of CKD rats with VC, calcified VSMCs was decreased, as functionally confirmed by patch-clamp study. Activation of the BK channels reduces expression and activity of the osteogenic/chondrogenic markers in calcified VSMCs. NS1619, a BK channel opener, alleviated VC by decreasing calcium content and alkaline phosphatase activity. And NS1619 decreased the expression of *OCN*, *OPN*, and *Runx2* mRNA and increased that of  $\alpha$ -SMA protein in calcified VSMCs. Contrastingly, BK pharmacological inhibition or genetic deletion aggravates calcification and osteo/chondrogenic transformation of VSMCs *in vivo*. The BK channel inhibitor paxilline had an opposite effect to NS1619, as evidenced by enhanced VC. Using primary cultured VSMCs from BK knockout mice (BK<sup>-/-</sup>), we observed aggravated calcification similar to the effect of BK channel inhibitor in normal VSMCs. Calcification was more severe in thoracic aorta rings of BK<sup>-/-</sup> mice than in those of wild-type littermates. Furthermore, the BK channel activator BMS191011 ameliorated calcification in a high-dosage vitamin D3 induced mouse model of VC, indicating that BK channels regulate VC. Additionally, Akt or FoxO1 inhibition abrogated the effects of BK channel opener in calcified VSMCs, suggesting the implication of the Akt/FoxO1 signaling pathway in the mechanism. Taken together, our study demonstrated that activating BK channels ameliorates VC via AKT signaling pathways. Strategies to activate and/or enhance BK channel expression may offer therapeutic avenues to control VC.

## Delayed treatment with an autophagy inhibitor 3—MA alleviates the progression of hyperuricemic nephropathy

Yingfeng Shi<sup>1</sup>, Min Tao<sup>1</sup>, Xiaoyan Ma<sup>1</sup>, Yan Hu<sup>1</sup>, Guansen Huang<sup>1</sup>, Andong Qiu<sup>2</sup>, Shougang Zhuang<sup>1,3</sup> and Na Liu<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Nephrology, Shanghai East Hospital, Tongji University School of Medicine, Shanghai, China.

<sup>2</sup>School of Life Science and Technology, Advanced Institute of Translational Medicine, Tongji University, Shanghai, China.

<sup>3</sup>Department of Medicine, Rhode Island Hospital and Alpert Medical School, Brown University, Providence, RI, USA.

Autophagy is a cell self—renewal process that relies on the degradation of the cytoplasmic proteins or organelles of lysosomes and is associated with development of numerous diseases. However, the therapeutic effect of autophagy inhibition on hyperuricemic nephropathy (HN) and the underlying mechanisms are still unknown. Here, we investigated the effect of delayed treatment with 3—methyladenine (3—MA), a specific autophagy inhibitor, on the development of HN in a rat model. Administration of 3—MA at 21 days following after uric acid injury protected kidney from hyperuricemic—related injuries, as demonstrated by improving renal dysfunction and architecture damage, blocking Beclin—1 and LC3II/I and decreasing the number of autophagic vacuoles. Late treatment with 3—MA was also effective in attenuating renal fibrosis as evidenced by reducing ECM protein deposition, blocking epithelial—tomesenchymal transition (EMT) and decreasing the number of renal epithelial cells arrested at the G2/M phase of cell cycle. Injury to the kidney resulted in increased expression of TGF $\beta$  receptor I, and phosphorylation of Smad3, 3—MA significantly abrogated all these responses. Moreover, inhibition of autophagy suppressed mitochondrial fission, downregulated the expression of Dynamin—related protein 1 (Drp—1), Cofilin and F—actin, and alleviated cell apoptosis. Finally, 3—MA effectively blocked STAT3 and NF— $\kappa$ B phosphorylation and suppressed infiltration of macrophages and lymphocytes as well as release of multiple profibrogenic cytokines/chemokines in the injured kidney. Taken together, these findings indicate that hyperuricemia—induced autophagy is critically involved in the activation of renal fibroblasts, EMT, mitochondrial fission and apoptosis of tubular epithelial cells and development of renal fibrosis. Thus, this study provides evidence for autophagy inhibitors as the treatment of HN patients.

### **Advanced oxidation protein products promote oxidative stress in renal epithelial cells via site—1 protease—derived soluble (pro) renin receptor mediated intrarenal renin angiotensin system and Nox4/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> signaling**

Kai Xue<sup>1</sup>, Yurong Wang<sup>1</sup>, Yan Wang<sup>1</sup>, Chengde Li<sup>1</sup>, Feng Gao<sup>1</sup>, Hui Fang<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup>Key Laboratory of Applied Pharmacology in Universities of Shandong, Department of Pharmacology, School of Pharmacy, Weifang Medical University, Weifang 261053, Shandong, China.

(Pro) renin receptor (PRR), a new member of renin—angiotensin system (RAS), plays a pivotal role in hypertension, kidney injury, cardiovascular disease, and metabolic syndrome. Previous research has indicated potential associations between Advanced oxidation protein products (AOPPs) and activation intrarenal RAS. However, no known empirical research has focused on exploring relationships between AOPPs and PRR. Aim of this study was to test the role of PRR, especially its 28 kDa soluble form, soluble PRR (sPRR) in AOPPs—induced oxidative stress responses in cultured human renal proximal tubular cell line HK—2 cells. AOPPs showed time—dependent effects on PRR cleavage produces sPRR. AOPPs treatment induced a >4—times increase in medium sPRR due to enhanced cleavage of PRR but unmodified albumin has no effect. Inhibition of site—1 protease (S1P) with PF—429242 or siRNA remarkably suppressed AOPPs—induced sPRR production. Surprisingly, this cleavage event was unaffected by inhibition of furin or ADAM19. AOPPs (100  $\mu$ g/ml) treatment for 24 h induced renin activity, angiotensin converting enzyme (ACE), Angiotensin II (Ang II), Angiotensin II Type 1 Receptor (AT1R) and oxidative stress, both of which were attenuated by a PRR decoy inhibitor PRO20 and S1P inhibitor PF429242. What' s more, PF—429242 significantly decreased AOPPs stimulated Nox4 and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> expression and administration of a recombinant sPRR, termed sPRR—His, reversed the effects of S1P inhibition. Taken together, these findings demonstrate that AOPPs induce oxidative stress via S1P—derived sPRR activation intrarenal RAS and Nox4/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> pathway in vitro, and targeting S1P—derived sPRR could be a strategy for the therapeutic intervention of CKD.

### **Chlorogenic Acid Improves High Fructose—Induced Salt—sensitive Hypertension by Modulating Gut Microbiota/bile acids metabolism/renal FXR pathway**

Yeyan Zhu<sup>1#</sup>, Chunying Wu<sup>1#</sup>, Yuting Liu<sup>1</sup>, Yufeng Tao<sup>1</sup>, Sijie Lai<sup>2</sup>, Huiting Du<sup>1</sup>, Huijing Yu<sup>1</sup>, Cailin Huang<sup>1</sup>, Qunkun Xiang<sup>1</sup>, Zixing Liang<sup>1</sup>, Yating Chen<sup>1</sup>, Jiangyong Gu<sup>1</sup>, Lin

Yao<sup>1</sup>, Qing Zhu<sup>2\*</sup>, Lei Wang<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>School of Pharmaceutical Sciences, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou, China

<sup>2</sup>Guangdong Metabolic Disease Research Center of Integrated Chinese and Western Medicine, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou, China.

**Aim:** Chlorogenic acid (CGA) is a natural compound with many important pharmacological effects including antihypertension and renoprotection. However, whether CGA improves salt—sensitivity hypertension is unclear. This study aimed to investigate the effects of CGA on high—fructose—induced salt—sensitive hypertension and the underlying mechanism.

**Methods:** Hypertension was induced in male C57BL/6 mice by 20% fructose in drinking water plus 4% sodium chloride in diet (HFS) for 8 weeks. Chlorogenic acid (50—200 mg/kg/d) was orally administered to HFS—treated mice. Blood pressure (BP) was monitored every week. The intestinal tract, liver and kidney tissues of all the mice were collected for the analysis of bile acids (BAs) size and molecular tests. The colonic fecal content was used for the study on the composition and diversity of gut microbiota. The profiles of BAs were assessed in the serum and urine samples. The effects of Farnesoid X Receptor (FXR) on the nitrous oxide (NO) production were examined in the mouse renal collecting duct cells mIMCD—K2.

**Results:** (1) HFS—induced hypertension and renal injury was attenuated by 100 mg/kg/d of CGA in mice and this anti—hypertensive effect of CGA was not dose—dependent. Consistent with the BP result, the elevated content of serum Ang II and the decreased NO levels in the kidney and urinary caused by HFS ingestion was significantly reversed by the treatment of CGA. The renoprotective effects of CGA was confirmed by the urinary albumin excretion, the mRNA levels of inflammatory factors and the expression of fibrotic markers. (2) Since most of CGA is metabolized by gut bacteria before absorption, the composition and diversity of gut microbiota was then examined in the colonic fecal content of mice. The results showed that CGA altered the gut dysbiosis caused by the HFS treatment and greatly enriched *Klebsiella*. Like CGA, an *Klebsiella* isolate had similar advantageous effects on HFS—induced hypertension, suggesting that CGA—altered gut microbiota contributes to improve HFS—induced hypertension. (3) The total levels of BAs in the intestine, liver, feces, serum and urine revealed that the CGA or *Klebsiella* treatment modulated the size of BAs in HFS—fed mice. The metabolomics profiles of BAs demonstrated that: both CGA and *Klebsiella* altered the composition of BAs in the serum and urine; CGA modulated the metabolism of primary and secondary BAs but *Klebsiella* only regulated the metabolism of secondary BAs in the serum; Compared to HFS group, the CGA or *Klebsiella* treatment enhanced the levels of multiple BAs which are most as natural agonists of

FXR and TGR5. In the urine, the contents of CDCA were significant decreased after HFS intake but this decrease was recovered by CGA. A significant negative correlation between the urinary concentration of the CDCA and SBP was estimated. No similar change pattern of CDCA was observed after the *Klebsiella* enrichment. Furthermore, FXR inhibition in response to HFS intake was reversed by CGA or *Klebsiella* in the colon and kidney. (4) In the mIMCD-K2 cells, Activation of FXR by CDCA or INT747 enhanced the expression of NO synthetases and NO production but knockdown of FXR then diminished the production of NO, suggesting that FXR positively regulated the NO production in the kidney. TGR5 was unable to exhibit similar regulatory effects on the NO production.

**Conclusion:** These results provide solid evidence that CGA improves high-fructose induced salt-sensitive hypertension and renal injury. These beneficial effects of CGA were conducted by modulating gut microbiota/BAs homeostasis and then activate renal FXR/NO production.

### **Targeting focal adhesion kinase ameliorates ADPKD progression**

HongZhou, Jinzhao He, Baoxue Yang

State Key Laboratory of Natural and Biomimetic Drugs, Department of Pharmacology, School of Basic Medical Sciences, Peking University, Beijing, 100191, China

Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) is the most common monogenic disorder characterized by numerous bilateral renal cysts originated from renal tubules and a progressive decline in renal function. Focal adhesion kinase (FAK) has shown prominent effect on tumor growth by regulating multiple proliferative pathways. To explore a novel target for PKD treatment, we investigated the effect of FAK in cyst development and underlying its mechanism. Herein, we have demonstrated that FAK was abnormally activated in human PKD cell line and PKD mouse models. Pharmacological inhibition of FAK retarded cyst development and improved the declined renal function in tissue specific *Pkd1* knockout mice and also prevented cAMP-induced cyst growth in *ex vivo* and *in vitro* cyst models. Notably, cAMP-regulated proliferation in renal epithelial cells and human cyst lining cells was significantly repressed with FAK inhibition via down-regulating FAK-Src-mediated ERK and mTOR pathways. Our results uncover a critical role of FAK in renal cyst development, which suggests that FAK might be a potential therapeutic target for ADPKD patients.

## A Novel Creatinine—Based Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate in Chinese Population With Chronic Kidney Disease: Implications for DOACs Dosing in Atrial Fibrillation Patients

Ling—Yun Zhou<sup>1</sup>, Wen—Jun Yin<sup>1</sup>, Jun Zhao<sup>2</sup>, Bi—Kui Zhang<sup>3</sup>, Can Hu<sup>1</sup>, Kun Liu<sup>1</sup>, Jiang—Lin Wang<sup>1</sup>, Ge Zhou<sup>1</sup>, Lin—Hua Chen<sup>1</sup>, Shan—Ru Zuo<sup>1</sup>, Yue—Liang Xie<sup>1</sup> and Xiao—Cong Zuo<sup>1,4 \*</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmacy, The Third Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, China, <sup>2</sup>Department of Clinical Pharmacy, First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, China, <sup>3</sup> Department of Pharmacy, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, China, <sup>4</sup> Center of Clinical Pharmacology, The Third Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, China.

**Background:** Over/under — estimating renal function may increase inappropriate dosing strategy associated adverse outcomes; however, previously reported equations to estimate renal function have limited accuracy in chronic kidney disease (CKD) patients. Consequently, we intended to develop a novel equation to precisely estimate renal function and subsequently guide clinical treatment for CKD patients.

**Methods:** A novel approach, Xiangya—s equation, to estimate renal function for CKD patients was derived by linear regression analysis and validated in 1885 patients with measured glomerular filtration rate (mGFR)  $< 60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> by renal dynamic imaging at three representative hospitals in China, consisting of the Third Xiangya Hospital of Central South University (TXH) from July 2010 to May 2017 and the Second Xiangya Hospital of Central South University (SXH) from August 2011 to December 2017 in Hunan (the middle of China), and the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University (FXH) from August 2011 to June 2017 in Xinjiang (the northwest of China, with multiple ethnicities), with the performance evaluated by accuracy, bias and precision. In the meanwhile, 2165 atrial fibrillation (AF) patients with CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>—VASc  $\geq 2$  who initiated direct oral anticoagulants (DOACs) between December 2015 and December 2018 were identified and renal function was assessed by estimated creatinine clearance (eCrCl). Events per 100 patient—years was calculated. Cox proportional hazards regression was applied to compare the incidence of outcomes of each group.

**Results:** Xiangya—s equation demonstrated higher accuracy, lower bias and improved precision when compared with 12 creatinine—based and 2 CysC—based reported equations to estimate GFR in multi—ethnic Chinese CKD patients. Notably, the external validation results of inpatients from FXH center suggested that Xiangya—s equation yielded the greatest P<sub>30</sub> of 80.42% in Uighur subgroup, indicating that the Xiangya—s equation had little racial differences in Chi-



na. When we applied Xiangya—s equation to patients with AF and CKD prescribed DOACs, wide variability was discovered in eCrCl calculated by the Cockcroft—Gault (CG), Modification of Diet in Renal Disease Study (MDRD), Chronic Kidney Disease—Epidemiology Collaboration (CKD—EPI), Xiangya equation which we had developed for generally patients and Xiangya—s equations, which persisted after grouping by different renal function stages. Equation choice affected drug—dosing adjustments, with the formulas agreeing for only 1.19%, 5.52%, 33.22%, 26.32%, and 36.61% of potentially impacted patients for eCrCl cutoffs of  $<15$ ,  $<30$ ,  $15 - 49$ ,  $30 - 49$ ,  $\geq 50$  ml/min, respectively. Relative to CG equation, accordance in DOACs dosage was 81.08%, 88.54%, 62.25%, and 47.68% for MDRD, CKD—EPI, Xiangya and Xiangya—s equations for patients with CrCl  $< 50$  ml/min (eCrCl cutoffs of  $<30$ ,  $30 - 49$ ,  $\geq 50$  ml/min), respectively. Reclassification of renal function stages by Xiangya—s equation was significantly associated with stroke or systemic embolism, non—major clinically relevant bleeding and any bleeding events.

Conclusion: None of the clinical commonly used equations can precisely estimate GFR in Asian patients with CKD, that may be associated with the risk of inappropriate dosing patterns related adverse outcomes. Xiangya—s equation can precisely estimate GFR in Chinese CKD patients and may be an alternative method of directly GFR measurement for patients who need consecutive monitoring of renal function, then letting them benefit from clinical treatment.

## 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

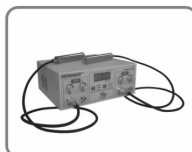
中国仪器仪表行业协会理事  
中国仪表行业分析仪器理事

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



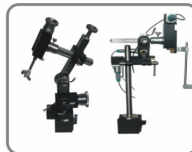
HSS-1B型  
离体肠管及镇痛实验恒温装置



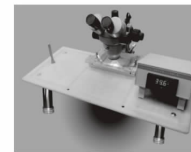
LGF-2B型 心脏全功能灌流装置  
LGF-1B型 心脏Langendorff灌流装置



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](mailto: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](http://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

第三十九卷 第三期

《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 2022 年 9 月 15 日