



中国药理通讯

CHINESE PHARMACOLOGIST

2023年 第四十卷 第二期

内部资料 免费交流

中国药理学会

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

现代化医学教学与研究实验室 整体解决方案



HPS-100人体生理 实验系统

重点推荐

该系统界面设计精美，
人体实验项目丰富多彩

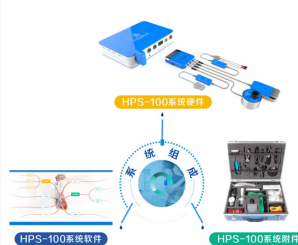
拥有了该系统，相当于拥有了
大量的临床设备

该系统的引入可以大幅度增加
学生学习生理知识的兴趣

人体生理实验项目

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

系统组成



佩戴效果



软件界面



目 录

药理学团队

丹心营筑黄大年式拼搏之队 倾情谱写教产学研敬业之歌 (1)

专委会介绍

中国药理学学会抗衰老与老年痴呆专业委员会简介 (4)

会议通知

第十七届全国生化与分子药理学学术会议第二轮通知 (7)

第二十届全国神经精神药理学学术交流会通知 (第三轮) (9)

第十三届全国治疗药物监测学术年会会议通知 (第一轮) (12)

2023 崂山国际生物医药高端论坛暨青岛大学药学院办学 20 周年/建院 10 周年

学术峰会第一轮通知 (14)

关于召开“第七届群体 PK/PD 模型分析研讨班”的通知 (17)

会议纪要

第二届国际药理学前沿交叉论坛圆满落 (19)

中国药理学学会化疗药理专业委员会第十八届学术会议暨2023年西安医学院创新药物论坛会议论文摘要

抗菌抗病毒药理学研究

新型嘧啶类耐药逆转剂逆转 ABCB1 介导的多药耐药机制研究 陈晓宇 毕跃峰等 (23)

碳青霉烯类耐药革兰阴性菌所致的中枢神经系统感染患者中

头孢他啶阿维巴坦钠的血—脑脊液 PBPK 模型的建立及验证 陈胤儒 张菁等 (24)

A robust high-throughput fluorescence polarization assay for

rapid screening of SARS-CoV-2 papain-like protease inhibitors

..... Haohao Yan, Yunyu Chen (25)

Genomic and transcriptomic analysis revealed new insights into

the influence of key T6SS genes *hcp* and *vgrG* on drug resistance

and interbacterial competition in *Klebsiella pneumoniae*

..... Wanzhen Li, Jing Zhang et al. (25)

从硫氧还蛋白还原酶活性损伤探讨依布硒啉协同链霉素抗海分枝

杆菌作用 王君 邹黎黎 (26)

红核妇洁洗液通过 CD40/CD40L 通路抑制外阴阴道假丝酵母菌病

中的白假丝酵母菌及炎症反应	陈丹莉 林蓉等 (28)
青蒿素衍生物 DHA27 抗菌增敏作用及其机制研究	黄雅思 周红 (28)
异质性万古霉素中介金黄色葡萄球菌的高流行率及其对万古霉素 治疗的影响	陈梦婷 张菁等 (29)
巨噬细胞 Spns2/S1P 信号在脓毒症免疫应答调控中的作用	方超 侯征等 (30)
青蒿素衍生物 DHA27 对革兰阳性菌的抗菌增敏作用	陈学敏 周红等 (31)
噁唑烷酮类抗菌药物免疫调节作用研究进展	赵旭 郭蓓宁 (31)
奥替溴铵抗真菌活性机制研究	甄诚 姜远英等 (32)
匹伐他汀钙协同增效氟康唑抗真菌活性的机制研究	李婉倩 姜远英等 (34)

抗炎免疫药理学研究

青蒿琥酯通过抑制 GR/GILZ 轴增强被糖皮质激素抑制的巨噬细胞

释放前炎症细胞因子	华玲 周红 (35)
维生素 D 受体 (VDR) 在 LPS 耐受巨噬细胞膜上的分布以及青蒿 琥酯干预作用的研究	周军 周红 (36)
噁唑烷酮类抗菌药物免疫调节作用研究进展	赵旭 郭蓓宁 (37)

抗肿瘤药理学研究

Anti—non—small cell lung cancer effects of OSU—2S through modulation of the SPHK1/AKT
signaling pathway: bioinformatic approach and validation *in vitro* and *in vivo* experiments

..... Mengyuan Han, Wenting Zhou (38)	
新型 Honokiol 衍生物的体外抗结肠癌活性研究	黄姣 付向晶等 (40)
新型 Tubulin/MAPK 双靶点抑制剂 PYY1 体外抗肿瘤研究	贾美琪 张赛扬等 (40)
NR3C2 在转移性结直肠癌中的机制探索	李奉 周黎明等 (41)
新型芳基酰胺哌嗪类微管蛋白抑制剂的体外抗胃癌活性研究	李娜 付向晶等 (42)
新型 NEDDylation 抑制剂抗食管癌活性研究	刘云鹤 金成允等 (42)
Isoliquiritigenin inhibits the growth of colorectal cancer cells through the ESR2/PI3K/AKT signaling pathway	Luo Fenglin, Wu Yiyang (43)
新型磺酰胺哌嗪类衍生物的体外抗肿瘤活性研究	田心怡 张赛扬等 (44)
肿瘤酸性微环境通过 ASIC3 促进结直肠癌迁移和侵袭	万星 周黎明等 (45)
拓扑异构酶抑制剂抑制 Nrf2 转录并增强结直肠癌细胞的化疗 敏感性	王婧亚 余四旺 (46)
双氢青蒿素通过抑制雌激素相关受体 α 介导的线粒体生物发生 抑制胶质瘤生长	王天笑 李群益 (46)
墨旱莲提取物抑制化疗性脱发的机制研究	王无忌 李晶洁 (47)
新型具有免疫增强作用的 LSD1/HDAC1 双靶点抑制剂的体外	

抗肿瘤活性研究	王潇 张赛扬等 (48)
FDI-6 经 FOXM1/miR-342-3p/DNMT1 抑制结肠癌转移	王彦翔 涂剑 (49)
NSCLC 中 Timeless 的肿瘤免疫调节作用研究	王泽群 潘燕 (50)
Developing a novel anticancer ferric complex to overcome hypoxia-induced resistance in chemotherapy: Based on human serum albumin (HSA) nanoparticles which can generate oxygen <i>in situ</i>	Juzheng Zhang, Jian Chen (51)
具有免疫增强的邻苯二胺类 HDAC1 抑制剂的设计合成及体外 抗肿瘤活性研究	张伟鑫 金成允等 (51)
SGK3 通过调控 ZMIZ2 促进 ER ⁺ 乳腺癌增殖的作用及机制研究	袁烈 李小丽 (52)
铁线莲属植物抗肿瘤作用及机制研究进展	吴思琪 赵勤等 (53)
藏药抗肿瘤作用及机制研究进展	陈茂升 赵勤等 (54)

其他

New sesquiterpenoids from the <i>Picrasma chinensis</i> with neuroprotective effects	Xianzhe Fan, Haibing Liao et al. (55)
Lithium chloride synthesizes dexamethasone to inhibit myeloma cell survival by suppresses MafA and c-Maf transcriptional activity	Zubin Zhang, Xinliang Mao et al. (56)

《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 黄雅思

责任编委：杨宝学 周 红

药理学团队

丹心营筑黄大年式拼搏之队 倾情谱写教产学研敬业之歌 ——记中国医科大学全国高校“黄大年式”药理学教师团队

在中国医科大学，有这样一群人，他们品德高尚、淡泊名利、心有大我，怀揣至诚报国的赤诚之心，为祖国教育事业拼搏奉献；他们认真贯彻执行党的教育方针，立德树人，以学生为中心，科教融合，培养了一批批德才兼备的优秀人才；他们敢为人先、开拓创新、甘于奉献、锐意进取，换来了团队青春永驻、动力十足、厚积薄发、科研转化累累硕果。他们就是教育部首批“全国高校黄大年式教师团队”——中国医科大学药理学教师团队。

团队负责人魏敏杰教授，现任中国医科大学药学院院长/中英联合学院院长，美国芝加哥大学博士后，英国女王大学荣誉教授，国家中组部“万人计划”领军人才，国家教学名师、国务院特聘专家；引领获中国药理学会施维雅青年药理学家、“兴辽英才计划”青年拔尖人才、辽宁省百千万人才、沈阳市中青年科技创新人才等称号的何苗教授、赵琳教授、吴慧哲教授、刘明妍教授等青年骨干，建设了一支年富力强、积极向上、教书育人、专业精湛、勇于创新、团结协作的优秀团队。



团队骨干成员合影

1. 党建引领、专业创新，团队携手助成长

团队全面贯彻习近平新时代中国特色社会主义思想，充分发挥中国医科大学医药融合优势，践行社会主义核心价值观，“党建引领+专业创新”指引药理学学科及临床药学专业建设得到发

展。学科获“国家药一级博士授权学科点”；教育部药一级学科博士后流动站；辽宁省重点建设一流学科（A级）；学科连续进入药理学与毒理学 ESI 全球排名前 1%；中国医科大学—英国贝尔法斯特女王大学联合学院药学科获评教育部国际教育重点建设学科。临床药专业获全国首批高校一流特色专业；辽宁省普通高等本科院校重点支持专业；辽宁省国际教育重点支持专业等佳绩。

2. 不忘初心，团结进取，红医精神甘奉献

团队多名成员放弃美国绿卡和国外优厚待遇毅然回国，以一颗品德高尚、淡泊名利、心有大我，至诚报国的赤诚之心，共同为祖国教育事业发展拼搏奉献。尽管东北老工业基地受困于人才流失困局，但始终保持一份坚守，默默奉献，以“干”字精神贯穿工作始终，团队成员以精湛专业技能、超强团队凝聚力，吸引每一位成员凝心聚力、创新发展，骨干成员全力帮助青年教师成长，形成了“团结进取，求实创新”的工作环境，发扬红医精神，团队获评“全国教育系统先进集体”、辽宁省巾帼文明岗、辽宁省教科文卫系统劳模创新工作室、辽宁省教育系统先进集体、辽宁省高等学校创新团队、辽宁省新型研发机构、沈阳市五一巾帼先进集体、沈阳高校服务先进集体、中国医科大学原创药物研发创新团队等。

3. 立德树人，薪火相传，双创多元育人才

团队在医学药学教育上革旧鼎新，实施新型教育教学方式。将“红医精神”贯穿教书育人全程，打造“党建+思政+专业+创新”一体化立德树人新模式，搭建“共享、整合、开放”格局；持续筑建新型教学模式，培养医药兼修、复合型实战性人才，形成“创新+创业”双创多元人才培养模式。获批教育部首批“全国党建工作样板支部”、“辽宁省党建工作标杆院系”、科技部创新人才培养示范基地、省大学生创新创业/校外实践教育基地、省研究生创新实训基地、省综合实训基地等。

团队不断改进教学模式，开展 PBL、翻转课堂、慕课、微课等以人为本的教学理念和新型的教学模式。《药理学》获首批国家级一流线上本科课程、国家精品资源共享课程；《药代动力学》获省精品课程。主编“十三·五”国家级规划教材《药理学》、《临床药理学》等教材 12 部，主编《注射药联合应用手册》专著 2 部，副主编 5 部、参编国家规划教材及专著等 32 部。主持中华医学会教育研究课题等教学课题 14 项。获“第五届全国教育改革创新优秀教师奖”、中国医学会教育技术优秀成果一等奖、首届人卫慕课在线课程建设比赛课程设计一等奖（本科组）、辽宁省普通高等教育教学成果奖（研究生类）和（本科生类）一等奖等 20 余项。

科技引领与创新思维贯穿人才培养全过程，培养硕士/博士研究生 200 余人，博士后 30 余人，获国家奖学金及辽宁省优秀毕业研究生/学位论文等奖励 40 余人次。指导本科生获第十二届“挑战杯”中国大学生创业计划竞赛全国决赛金奖（我省生物医药领域首个金奖），获全国大学生实验技能与创新大赛一等奖、第七届中国国际“互联网+”大学生创新创业大赛银奖、省创新创业特定奖等系列奖项 30 余项。魏敏杰教授被聘为团中央名师大课堂的大学生创新创业巡

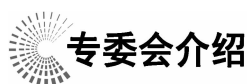
讲讲师。

4. 知行合一，开拓创新，敢为人先做原创

团队坚持“从 0 到 1”的科技创新，注重科技创新能力建设及科技成果服务社会发展，形成教产学研用一体化。获辽宁省“分子靶向抗肿瘤药物药理学研究与评价”重点实验室，国家中医药管理局实验室、辽宁省肿瘤免疫多肽药物工程研究中心、辽宁省细胞治疗技术工程研究中心、辽宁省新型研发机构等研发载体；辽宁省生物医药产业化关键技术创新平台、中国医科大学药品食品检验检测中心（国家计量中心 CMA 认证）、中国医科大学《创新药物与精准医学国际研究中心》等产业平台。

近 10 年来团队承担各级研究项目 70 余项，其中包括国家自然科学基金 40 余项（重点项目 2 项）、国家科技部“重大新药创制”科技重大专项子课题 4 项、省重大科技攻关项目及生物医药产业化关键技术项目 2 项。在系列高水平学术期刊“*Cancer Cell*、*Cell Stem Cell*、*Molecular Cancer*、*Cancer Research*、*Journal of Hematology & Oncology*”等发表学术论文 200 余篇，高被引论文 6 篇；研究成果获教育部科技成果奖、辽宁省科技进步奖多项。申请国家发明专利 60 余项（国际专利 5 项），其中 2 项专利技术实现成果转化。

团队将继续扎根东北沈阳，以一片丹心营筑黄大年式拼搏之队，将培养的医药兼修人才输送到祖国各地，为祖国的科教事业，倾尽一腔热情，谱写教产学研辉煌之业！



中国药理学学会抗衰老与老年痴呆专业委员会简介

抗衰老与老年痴呆专业委员会是中国药理学学会下属的全国性二级专业学会，以 1998 年建立的中国老年性痴呆科学家学会为基础，于 2004 年由国家民政部批准成立，挂靠在首都医科大学宣武医院。特点是多学科交叉，药理学与神经科学、临床医学、药学、流行病学、分子生物学紧密结合。在中国药理学学会的领导下，本专业委员会以学术交流与探索为中心，聚集了全国抗衰老与老年痴呆领域的基础与临床研究学者，广泛开展了国内外学术交流，提高了我国抗衰老与老年痴呆研究与临床干预水平。同时加强人才培养、基地建设和新药研究与开发工作，为政府制定老年方面政策提供咨询。

1. 发展历程 1998 年，在盛树力、李林、王建枝、周江宁等教授的倡导下，联合全国从事老年性痴呆（阿尔茨海默病）的专家学者，成立了中国老年性痴呆科学家学会，并召开了多次国际老年性痴呆学术会议。2003 年，中国药理学学会批准以中国老年性痴呆科学家学会的成员为基础建立中国药理学学会抗衰老与老年痴呆专业委员会，于 2004 年获国家民政局批准。第一届和第二届专业委员会（2004～2017 年）的名誉主任委员为盛树力教授，李林教授担任主任委员，副主任委员为王建枝、周江宁、杜冠华教授。第三届专业委员会（2017 年～现在）的名誉主任委员为盛树力、李林教授，张兰教授担任主任委员，副主任委员为王小川、王延江、肖世富、徐运、杨静玉、战丽彬、张占军、钟春玖教授。

2. 学术交流 从 1998 年开始至今，本专业委员会共计主办了 18 届全国性抗衰老与老年痴呆学术会议：

第一届：1998 年，北京，承办单位：首都医科大学宣武医院

第二届：1999 年，安徽黄山，承办单位：安徽医科大学

第三届：2001 年，武汉，承办单位：华中科技大学同济医学院

第四届：2003 年，上海，承办单位：上海交通大学医学院附属瑞金医院

第五届：2005 年，广州，承办单位：中山大学附属第一医院

第六届：2007 年，香港，承办单位：香港老年痴呆症协会

第七届：2008 年，大连，承办单位：大连医科大学

第八届：2009 年，福州，承办单位：福建医科大学

第九届：2011 年，济南，承办单位：山东省立医院

第十届：2013 年，南京，承办单位：南京医科大学第一附属医院

第十一届：2014 年，西宁，承办单位：青海省人民医院

第十二届：2015 年，沈阳，承办单位：沈阳药科大学

第十三届：2016 年，山东泰安，承办单位：山东省立医院

第十四届：2017 年，遵义，承办单位：遵义医科大学

第十五届：2018 年，南京，承办单位：南京鼓楼医院

第十六届：2019 年，贵阳，承办单位：贵阳医科大学

第十七届：2021 年，线上，承办单位：广州中医药大学

第十八届：2022 年，厦门，承办单位：复旦大学附属中山医院厦门医院。

通过开展高水平的多学科交叉学术活动，基础与临床结合，西医与中医结合，共同探讨衰老与老年痴呆的发病机制、早期诊断、临床干预、新药发现和开发，在全国形成了较大的学术影响和较高声誉。

3. 科普活动 本专业委员会积极开展科普活动。每年 9 月 21 日国际老年痴呆日都与其他学会合作组织专家和临床医生及药师举办大型科普宣传和义诊活动，受到广大患者和家属的欢迎，已成为品牌科普活动。本专业委员会于 2014 年组建了中国药理学会老年用药科学传播专家团队，获得中国科协择优资助科普项目，编写了系列老年常见病用药手册及扑克牌，向社区和农村的群众发放宣传材料。2019 年学会与革命老区遵义市习水县联合建立了临床药师培训基地，组织专家团队赴习水县开展“精准帮扶，对口支援”活动。除此之外，近几年学会通过微信公众号和网络平台等新媒体、电视广播与报刊等多种途径，宣传老年认知障碍、老年期痴呆的科普知识，提高了我国民众的防病治病科学素质。

4. 人才培养 本专业委员会高度重视青年人才的培养，为中国药理事业的稳定及剂可持续发展创造更大的人才竞争优势。在每年的学术大会中设置青年汇报比赛和优秀论文评选，为青年人才提供展示自我和相互学术交流的机会。为了更加凝聚青年力量，于 2019 年成立了中国药理学会抗衰老与老年痴呆专业委员会青年委员会，吸纳了一批在衰老与痴呆疾病防治方向具有卓越成果的青年科学家，他们来自全国多家科研院所、高等院校及其附属医院。在学术大会中设置青年专场，向全国展示新时代青年科学家的风采和精神。

中国药理学会抗衰老与老年痴呆专业委员会第三届委员会名单

顾问：唐希灿院士，王永炎院士，张伯礼院士，张均田教授，张振馨教授，王荫华教授，王鲁宁教授

名誉主任委员：盛树力，李 林

主任委员：张 兰

副主任委员：（以字母为序）

王小川，王延江，肖世富，徐运，杨静玉，战丽彬，张占军，钟春玖

秘书长：程肖蕊

常务委员：(36 名)

艾 静，常福厚，程肖蕊，陈乃宏，杜冠华，高 静，何琪杨，赫荣乔，洪 浩，华 茜，贾建平，李新民，罗焕敏，秦 川，石京山，王 奇，王小川，王晓良，王晓民，王延江，肖世富，徐江平，徐 珽，徐 运，杨静玉，詹向红，战丽彬，张丹参，张 兰，张永祥，张占军，章海燕，钟春玖，周文霞，朱依淳，邹莉波

委员：(97 名)

艾 静，常福厚，陈 刚，陈乃宏，陈生弟，陈云波，程肖蕊，崔德华，戴甲培，丁新生，杜冠华，杜力军，杜怡峰，高 晶，高 静，龚其海，官志忠，郭起浩，韩斌如，韩怡凡，何琪杨，赫荣乔，洪 浩，华 茜，纪 勇，贾竑晓，贾建军，贾建平，李春阳，李 良，李 林，李 玮，李新民，李 颖，刘彩燕，刘 飞，刘雁勇，刘 宇，卢 洁，罗焕敏，彭丹涛，彭 英，钱亦华，乔雨晨，秦 川，申 勇，石京山，孙安阳，唐牟尼，谭 兰，唐 毅，田金洲，王华丽，王建枝，王 奇，王 蓉，王小川，王晓良，王晓民，王延江，王月华，武力勇，肖世富，肖卫忠，肖玉良，邢东明，徐江平，徐 珽，徐 运，许华曦，晏 勇，杨静玉，杨为民，闫 明，殷 明，禹文峰，詹向红，战丽彬，张 灿，张丹参，张癸荣，张 兰，张 巍，张新卿，张颖冬，张应玖，张永祥，张占军，章海燕，赵桂萍，赵永波，钟春玖，周江宁，周卫东，周文霞，朱爱琴，朱依淳，邹莉波

青年委员会名单

主任委员：唐 毅

秘书长：邢 怡

常务委员：

方 芳，高 莉，洪 伟，兰嘉琦，李 菲，刘永强，唐苏苏，唐 毅，汪海涛，吴逢波，武美娜，邢 怡，岳 玲，张 阔

委员：(32 名)

陈 非，董宪喆，方 芳，高健美，高 莉，郭 鹏，洪 伟，侯雪芹，兰嘉琦，李 菲，李丽霞，连腾宏，刘永强，马璟曦，孟 婕，沈江华，孙争宇，唐苏苏，唐 毅，汪海涛，王健辉，王 俊，王 璐，王晓龙，魏昌伟，吴逢波，武美娜，邢 怡，岳 玲，张芳芳，张 阔，周 文



第十七届全国生化与分子药理学学术会议 第二轮通知

第十七届全国生化与分子药理学学术会议拟定于 2023 年 10 月 27—29 日在湖北省十堰市召开。本次会议由生化与分子药理学专业委员会主办，由湖北医药学院承办，《中国药理学报》编辑部、《药学学报》编辑部协办。此次会议将展示我国生化与分子药理学最前沿的研究成果，重点交流生化及分子药理学研究领域的方向和任务。

第一轮通知发出后，得到了生化及分子药理学相关领域专家和同仁的积极响应和踊跃参与。本次会议将特邀国内外著名药理学专家、学者参会，会议内容包括大会特邀报告、专题报告，以及青年优秀论文展示。本次大会期间还将召开生化与分子药理学专业委员会及相关会议，请各位委员届时参会。现将会议有关事项通知如下：

一、会议时间安排：

(一) 报到时间：2023 年 10 月 27 日（全天）

(二) 会议日程：

1. 开幕式：10 月 28 日 8：00—8：30

2. 特邀报告和专题研讨：

10 月 28 日特邀报告 8：30—12：00 & 13：30—15：10

10 月 28 日专题研讨 15：20—18：10

10 月 29 日专题研讨 8：30—12：00

3. 青年优秀论文展示：10 月 29 日 8：30—12：00

4. 闭幕式：10 月 29 日午餐时

二、会议地点：

十堰百强国际大酒店（湖北省十堰市北京北路 78 号）

1. 酒店电话：0719—8608888

2. 酒店交通：酒店距机场约 17 公里，距十堰东站 12 公里，距十堰火车北站约 6 公里，详细乘车路线请参见附件。

三、报到及注册：

1. 会议注册费缴纳标准：

注册类型	2023 年 7 月 31 日前	现场注册
参会代表注册	1200 元	1400 元
学生注册（凭学生证）	800 元	1000 元

注册费包括会议资料、会议期间午、晚餐、茶歇等费用，会议住宿及交通费用自理，亲属 600 元/人。

2. 缴纳注册费方式：提前注册请通过银行汇款

银行汇款：

开户行：中国建设银行北京市花园路支行

账 号：11001028500056011795

户 名：中国药理学会

请在附言中注明“生化分子药理会议费”和“参会人姓名”，如无法填写，请发邮件告知。

3. 注册费发票：

提前注册的参会代表报到时领取注册费发票，现场注册参会代表的注册费发票将在会后统一办理邮寄。

四、住宿：

十堰百强国际大酒店（会议酒店）

1	单间（单早餐）	320 元/间
2	标准间（双早餐）	380 元/间

十堰百强国际大酒店为会议酒店，会议报到处与部分会场均设于此。

所有参会者请于 2023 年 7 月 31 日前扫描右侧二维码提交参会回执和论文摘要，因会议酒店房间有限，仅能为提前交纳注册费的参会代表预定房间。

联系人：铁璐（电话 13501268196），李飞（电话 18314797989），
E-mail: bmp1985@163.com。



中国药理学会生化与分子药理专业委员会

2023 年 5 月 30 日

第二十届全国神经精神药理学学术交流会通知（第三轮）

（贵州遵义，2023 年 7 月 14—17 日）

第二十届全国神经精神药理学学术交流会将于 2023 年 7 月 14—17 日在在红色圣地贵州省遵义市召开。会议由中国药理学会神经精神药理学专业委员会与贵州省药理学会主办，遵义医科大学承办，届时将邀请国内外相关领域的杰出学者和青年研究人员介绍神经精神相关疾病的基础研究、临床诊疗、药物研发、中医药学以及流行病学等方面的最新研究进展，并就热点问题进行学术交流。欢迎从事相关专业的科研人员、临床医生及护理人员、医技人员、研究生及企业踊跃投稿和参会。

遵义，地处西南腹地，历史悠久、底蕴深厚，是一座历史与现实交映、文化与生态互融、自然与人文相连的红绿辉映之城。遵义医科大学曾于 2006 年承办了第十二届全国神经精神药理学术会议，时隔十七年再次承办神经精神药理学领域的全国性学术盛会，相信会给与会的新老朋友带来焕然一新的体验。期待与您相约在美丽的遵义，积极交流，共同促进我国神经精神药理学的发展。

一、会议形式：大会报告、专题报告、青年中/英文口头报告交流、墙报交流。

1. 大会报告：将由组委会邀请国内外著名学者与会作精彩演讲。

2. 专题报告：包括以下主题，有报告意向者请与组织者联系。

1) 癫痫与睡眠障碍：组织者 陈忠教授 chenzhong@zju.edu.cn;

2) 脑中风与神经退行性疾病：组织者 陈乃宏教授 zhangzhao@imm.ac.cn;

3) 镇痛、药物成瘾与精神疾病：组织者 梁建辉教授 liangjh@bjmu.edu.cn, liangjh@pku.edu.cn; 张汉霆教授, htzhang@qdu.edu.cn;

4) 离子通道及受体信号与神经精神疾病：组织者 李扬教授 liyang@simm.ac.cn;

5) 前沿交叉技术与其他：组织者 陈建国教授 chenjc0428@163.com, wangfangtj0322@163.com;

3. 青年中/英文论文报告交流：35 岁以下青年研究者参加，报告时间 10—15 分钟，讨论 5 分钟。有意向参加人员，请联系组织者：宋睿教授，songrui1983@yeah.net;

4. 墙报交流：未能参加口头报告人员，以墙报形式交流。

二、日程安排：

7 月 14 日（周五全天） 报到

7 月 14 日（周五晚上） 专业委员会委员会议

7 月 15 日（周六上午） 开幕式、大会报告

7 月 15 日（周六下午） 专题报告、青年中/英文论文报告

7 月 16 日（周日上午） 大会报告

7 月 16 日（周日下午） 专题报告、闭幕式

7 月 17 日（周一全天） 参观学习、离会

三、参会要求：

1. 在本次专业委员会全体委员会议上拟进行换届改选，请中国药理学会神经精神药理学专业委员会委员务必参加，因特殊情况无法参加者需向主任委员请假。
2. 欢迎相关领域的研究工作者、教学工作者、临床工作者及学生参会。
3. 有意参加青年中/英文论文报告交流者，请填写附件一，以 E-mail 发送至：songrui1983@yeah.net.
4. 参会者请扫描下方二维码进行注册。



四、会务费：

	2023 年 6 月 15 日	2023 年 6 月 16 日及以后
会员	1200 元	1500 元
学生（凭学生证）	800 元	1100 元

汇款信息如下：

开户名称：贵州省药理学会

开户银行：贵阳银行股份有限公司遵义分行

账号：18010123730000103

汇款请注明参会人姓名及会议名称（全国神经精神药理学学术会议），并在注册时提交汇款回执。除特殊情况外，请尽量提前缴纳会务费，以免影响发票的领取。

五、会议投稿：

1. 欢迎神经药理相关领域研究人员踊跃投稿（中、英文均可），会议论文摘要将在《中国药理学与毒理学杂志》刊出。征文截止时间延长至：2023 年 6 月 10 日，请务必在截止期前投稿。摘要 400 字以内，包括：1) 题目、2) 作者姓名（英文摘要的作者姓名用全拼或英文，姓前名后，姓

全部大写,如 LIU De-hua)、3) 单位(包括单位名称,单位所在省、市和邮编)、4) 结构式摘要(包括目的、方法、结果和结论)、5) 关键词(3~5 个,用中文或英文全称)、6) 基金资助[基金来源(基金编号)]、7) 通讯作者(姓名+电子邮箱);综述不需要结构式摘要,要求为报道性摘要。具体格式参考《中国药理学与毒理学杂志》网站(<http://cjpt.magtechjournal.com/>)。另,请注明第一作者联系电话(不刊出),便于编辑部统稿时与作者联系。因摘要编辑、校对及杂志印刷出版时间,请尽快投稿。

2. 请将投稿文件以 word 形式发至 E-mail: ylzmu2018@163.com,并注明所属主题(见专题报告主题)。

六、会议地点及住宿:

会议地点:贵州省遵义市新蒲新区平安大道与娄山路交汇处,遵义中建建国酒店。

本次会议不统一安排住宿,会务组提供协议酒店供与会人员参考,请自行预订,住宿费用自理。旅游旺季,各酒店客房相当紧张,建议尽早安排(预定时请报会议名称)!

协议酒店住宿信息如下:

1. 遵义中建建国酒店(遵义市新蒲新区平安大道与娄山路交汇处,会议酒店)

大床房、双床房,300 元/间/天,含早餐

联系电话:0851-27887777

2. 遵义创元千禧大酒店(遵义市新蒲新区奥体西路 88 号,距离会议酒店 2.8 公里)

大床房、双床房,300 元/间/天,含早餐

联系电话:15519654470(微信 13985294470)

3. 遵义新城大酒店(遵义市新蒲新区长征大道与新蒲大道交叉口,距离会议酒店 1.3 公里)

大床房、双床房,288 元/间/天,含早餐

联系电话:18585331215

七、联系方式:

苏瑞斌, ruibinsu@126.com;

吴宁, wuning7671@126.com;

聂晶, ylzmu2018@163.com, 联系电话:18908520857。

中国药理学会神经精神药理学专业委员会



第十三届全国治疗药物监测学术年会会议通知（第一轮）

为加强全国治疗药物监测学术交流，加强治疗药物监测方面的人才培养，推广国际、国内治疗药物监测领域的最新研究成果，分享个体化药物治疗研究经验，提升临床药学服务能力。由中国药理学会治疗药物监测研究专业委员会、大连医科大学附属第二医院、苏州大学附属第一医院主办的“第十三届全国治疗药物监测学术年会”定于 2023 年 9 月 15 日—17 日在辽宁省大连市召开。

会议以“新理念、新技术和新方法”为主题，届时将邀请众多国内著名专家学者进行学术讲座，探讨治疗药物监测（TDM）技术与标准、TDM 在多学科治疗中的临床实践等热点问题，共同推进治疗药物监测学科发展。

会议设大会特邀报告、论文交流等。参会代表将被授予国家级 I 类继续教育学分（2023—13—01—003（国），I 类 6 分）。

现将会议相关事项通知如下：

一、会议概况

会议时间：2023 年 9 月 15 日（星期五）—17 日（星期日）。

会议形式：线下会议。

会议地点：大连世界博览广场（星海广场）。

二、组织单位

主办单位：中国药理学会治疗药物监测研究专业委员会

大连医科大学附属第二医院

苏州大学附属第一医院

承办单位：辽宁省药学会药物临床评价研究专业委员会

协办单位：中国药学会循证药学专委会

中国药师协会治疗药物监测药师分会

药物治疗网

三、注册与投稿

1. 注册方式

会议统一通过网络注册：2023 年 7 月 1 日后登陆中国药理学会治疗药物监测研究专业委员会网站（<http://www.tdmchina.org>），点击首页“第十三届全国治疗药物监测学术年会”专页，按“会议报名”指导流程注册报名。

2. 论文与科普作品征集

投稿方式：2023 年 7 月 1 日至 8 月 15 日 24:00 前在年会注册网页进行投稿，可参与论文与科普作品展示。

征文内容：尚未发表或近一年来已发表（2022 年 1 月至今）的论文，内容包括个体化药物治疗为核心的 TDM 理论、方法、应用研究及实践经验；TDM 创新思维、政策、教育、管理等；TDM 相关学科，如定量药理、循证药学、药品风险管理研究等。大会主办方组织专家对征文进行综合评价，优秀论文将在“第十三届全国治疗药物监测学术年会”上进行交流。

投稿要求：来稿须注明作者、单位及联系方式，文本请以 word 格式上传。投稿形式为 500—800 字中文摘要（论文摘要样式详见附件），鼓励附论文全文。已发表的英文论文需附全文、500—800 字的中文摘要、期刊 JCR 分区和影响因子。

科普作品征稿：本次会议将举办科普作品展示活动，具体活动内容见后续通知。

四、联系方式

联系人与联系方式：

学术：陈文倩，电话：15801454636；

招商：黄晨蓉，电话：15906130690；

会务：郝堂娜，电话：17709875896；

Email: tdmchina@126.com

中国药理学会治疗药物监测研究专业委员会

二〇二三年四月十二日

2023 崂山国际生物医药高端论坛 暨青岛大学药学院办学 20 周年/建院 10 周年学术峰会

第一轮通知

为促进海内外生物医药领域的学术交流，进一步提升我国生物医药创新能力和高质量发展，增进青岛大学药学院的对外交流及提高办学质量，由青岛大学主办、中国药理学会生化药理专业委员会协办的“2023 崂山生物医药国际高端论坛暨青岛大学药学院药学办学 20 周年/建院 10 周年学术峰会”将于 2023 年 7 月 8—10 日在山东省青岛市举行。

会议将为广大生物医药相关领域科研及临床专家提供交流平台，为年轻科研人员提供极好的交流、锻炼机会。将促进海内外生物医药领域的交流与合作，提升我国在该领域的研究水平。

本次会议将邀请海内外生物医药研究领域的权威专家，围绕肿瘤、神经精神疾病、心脑血管疾病等重大疾病的发病机制与防治以及生物制药等方向进行探讨，激发思维碰撞，促进生物医药研究，为健康中国建设保驾护航。大会报告人包括中国科学院院士及外籍院士、中国工程院院士、美国科学院院士、加拿大皇家科学院院士等海内外知名生物医药专家。大会同时安排青年学术论坛，由海内外杰出青年博士展示生物医药一线科研进展，推动相关领域青年科技人员之间的学术交流。会议期间还将进行生物医药研究相关仪器设备、药品试剂等展销，为生物医药领域工作者提供信息和技术服务。

组织机构

1. 主办单位：青岛大学，中国药理学会生化药理专业委员会

2. 承办单位：青岛大学药学院

3. 协办单位：

山东省高等学校黄河流域酒精依赖相关重大疾病防治与新药创制协同创新中心

青岛大学脑科学研究院

山东第一医科大学药学院

中国侨联特聘专家委员会生物与医药专委会

4. 大会名誉主席：张学敏，马兰，高天明，王中林，王玉田，卓敏，Joe Beavo

5. 大会主席：张汉霆，杨宝学

6. 大会秘书长：孙勇，张永鹤

7. 学术委员会委员（以姓氏字母顺序排列）：Joe Beavo，陈建国，陈乃宏，陈忠，董辉，杜冠华，高天明，关勇彪，顾臻，胡刚，韩峰，姜宏，孔伟金，李培峰，李荣贵，李锦，李学军，李云峰，刘景根，刘陪庆，马兰，任贺，时杰，宋扬，邵一鸣，苏瑞斌，万芪，王建，王克威，王嗣岑，王少华，王晓良，王玉田，王中林，谢俊霞，许琪，徐世军，杨宝学，姚红红，于永明，张春祥，张岱州，张福仁，张贵民，张汉霆，张遐，张学敏，张永鹤，张永祥，镇学初，卓敏，周文霞

大会组织委员会

- 1. 组委会顾问：夏东伟
- 2. 组委会主席：张汉霆，李在宝
- 3. 秘书长：曹洁，王胤
- 4. 副秘书长：刘占涛，马庆明
- 5. 委员（以姓氏字母顺序排列）：陈绍娟，曹洁，董辉，董铭心，韩晔，孔德娟，雷舒涵，李在宝，刘飞，刘占涛，马庆明，宿莉，隋坤艳，孙勇，汪仪，王宏韬，王蕾，王威，王胤，杨志宏，张海英，张汉霆，张延如，周延萌

会议议程

日期	时间	日程安排
7 月 8 日 (周六)	12: 00—22: 00	报到、注册
	18: 00—20: 00	晚餐（自助）
7 月 9 日 (周日)	8: 00—12: 30	会议活动+主旨报告
	12: 30—13: 30	午餐（自助）
	13: 30—18: 30	青年学术论坛+主旨报告
	19: 00—21: 00	晚宴（桌餐）
7 月 10 日 (周一)	8: 00—11: 30	离会
7 月 9 日 全天	产品展览	

七、07.09 详细日程

8: 00—9: 30	市领导、校领导致辞+学院院庆活动+黄河流域协同创新中心揭牌仪式+合影
9: 30—10: 00	主旨报告 1
10: 00—10: 30	主旨报告 2
10: 30—10: 45	茶歇 1
10: 45—11: 15	主旨报告 3
11: 15—11: 45	主旨报告 4
11: 45—12: 15	主旨报告 5
12: 30—13: 30	午餐（自助）
13: 30—14: 00	主旨报告 6
14: 00—16: 00	青年学术论坛 1
16: 00—16: 30	茶歇 2
16: 30—18: 00	青年学术论坛 2
18: 00—18: 30	主旨报告 7
19: 00—21: 00	晚宴（桌餐）

报到地点：八大关宾馆（主旨报告嘉宾及青年博士论坛报告人）/青岛花园大酒店（自行注册参会学者）。

会议地点：青岛大学国际学术交流中心。

联系人电话：

马老师 13020127441

刘老师 13583252682

曹老师 15806500937

十、注册缴费

注册费：

1500 元/人（6 月 10 日前），1800 元/人（6 月 10 日后及现场注册）。

付款方式：

（1）银行转账（推荐使用）

名称：物格（青岛）教育科技有限公司

税号：91370212MA7EW35C5L

单位地址：青岛市崂山区科苑纬一路 1 号创新园一期 B 座 1403—207

开户银行：青岛银行股份有限公司青岛大学支行

银行账户：802770200832506

请在备注处注明参会人员姓名+单位

（2）现场缴费（仅支持 pos 机刷卡以及公务卡刷卡支付）注：由于大会现场参会人数较多，为节省您的时间，推荐您尽量使用银行转账的形式进行注册费缴纳

十一、报名及酒店预订

本次论坛主旨报告及博士论坛报告均为邀请制，暂不接受主动投稿，欢迎领域内学者专家注册参会交流，请扫描下方二维码注册缴费。



关于召开“第七届群体 PK/PD 模型分析研讨班”的通知

当前我国制药行业面临从仿制药向创新药、从仿创药（me-too 或 me-better）向首创药（First-in-class）研发的转变，这对我国新药研发能力和注册科学审评水准提出了更高要求。美国食品药品监督管理局（FDA）、国家药品监督管理局（NMPA）已经出台了一系列指南，推荐使用定量药理学方法进行研究，但目前定量药理学方法在我国创新药开发中应用尚不普遍。群体药代药效动力学研究方法是临床新药开发中应用最为普遍的一种定量药理学技术，可探索药物暴露—效应定量关系，分析影响暴露与效应的关键因素，并定量确定其大小，支持试验方案设计和临床治疗方案选择，也是上市后药物的个体化治疗研究的重要工具。

为此，中国药理学学会定量药理学专业委员会携北京大学第三医院药物临床试验机构，计划于 2023 年 8 月在北京举行第七届《群体 PK/PD 模型分析研讨班》，邀请国内外药政部门、学术机构和企业专家对群体 PKPD 模型的原理及应用进行讲解，欢迎各位同行来京共同参与研讨，以期支持我国创新药临床开发及上市后药物个体化治疗策略优化。

一、培训组织

主办：中国药理学学会定量药理学专业委员会

承办：北京大学第三医院药物临床试验机构

二、培训时间及地点

培训时间：

报到日期 2023 年 8 月 27（线上平台调试及软件简单讲解）；

上课日期 2023 年 8 月 28 日—2023 年 8 月 31 日（暂定，为期 4 天，具体日期详见后续通知）

培训地点：北京大学医学部会议中心 206，北京

三、培训对象

有 DMPK、临床药理或定量药理学基础、并准备进行 PopPKPD 模型化研究的科研人员等

四、培训主要内容

课程安排
Hands-on 1 NONMEM/R/PIRANA 平台调试
Hands-on 2 R 简单讲解
L1: PK/PD 分析中的群体方法意义和目标
L2: 群体 PKPD: 基础理论
L3: 群体 PKPD: 估计方法
L4: 新药开发中 PopPKPD 研究设计及分析计划书撰写
L5: NONMEM 简介与基础 Code
L6: NONMEM 数据文件

L7: NONMEM 建模典型过程: 数据探索分析
Hands-on 3 数据探索性分析
L8: NONMEM 建模典型过程: 基础模型建立
Hands-on 4 Code 简单修改及调试
兴趣课堂 1: 大分子药物模型: TMDD 模型
L9: NONMEM 运行及结果解释
Hands-on 5 初步运行程序及结果检视
L10: NONMEM 建模典型过程: 最终模型建立
Hands-on 6 协变量分析
兴趣课堂 2: 二进制和有序分类数据建模
L11: 群体药动学研究在新药开发中的应用、群体药动学研究要求及报告撰写
L12: NONMEM 模型诊断、优化和评价
Hands-on 7 模型验证与优化
L13: 群体药动学在精准用药的应用: MIPD 白皮书

五、培训费及缴费信息

培训费: 4000 元/人, 含教材费和午餐费。住宿及交通费用由参会者自理。同一单位报名三人将赠送一个名额。

六、培训联系

宋玲 puth_cppo@163.com

七、报名流程

请填写下方二维码报名, 在接到报名后发送第二轮培训通知

培训班限定 40 人, 以报名先后顺序确认学员名单



中国药理学学会定量药理学专业委员会
2023 年 5 月 10 日

会议纪要

第二届国际药理学前沿交叉论坛圆满落幕

5 月 15—16 日，由南方科技大学医学院和深圳市生物医药促进会联合主办的第二届国际药理学前沿交叉论坛在南方科技大学会议中心隆重召开。



主会场现场

南方科技大学医学院药理学系系主任卞劲松教授担任大会主席并致开幕词，向出席本次大会的各位领导、专家学者、研究人员、企业代表等所有与会来宾表示了热烈的欢迎。深圳市人大常委会副主任、深圳市科学技术协会主席蒋宇扬教授，中国科学院院士、南方科技大学代理副校长顾东风院士，南方科技大学医学院院长邢明照教授，中国药理学会副理事长、广州医科大学药学院院长余细勇教授，广东省药理学学会候任理事长、南方医科大学药学院院长毕惠嫦教授与会并致辞。



大会主席卞劲松教授致辞

随后，哈尔滨医科大学杨宝峰院士，暨南大学苏国辉院士、深圳理工大学陈有海院士、哈尔滨医科大学季勇教授、广州医科大学余细勇教授、南方医科大学刘叔文教授、中山大学周家驹教授、广州医科大学王健教授、中山大学刘培庆教授、北京大学李学军教授、哈尔滨医科大学朱大岭教授等 26 位国内外知名专家先后发言并做了精彩的大会报告，充分展示了近年来我国药理学科领域的最新动态和研究成果。



蒋宇扬主席



杨宝峰院士



顾东风院士



邢明照院长



余细勇院长



毕惠锦院长



苏国辉院士



陈有海院士

本次会议紧扣主题：引领药理创新，赋能医药发展，在为期一天半的时间里共进行了一个主会场和三个分会场的学术讲座，涵盖了 26 场主会场特邀报告、17 场药理研究与转化应用专委会报告、46 场青年论坛报告以及 29 个壁报展示，来自中国大陆、新加坡以及香港、澳门特区近 80 位专家学者的报告精彩纷呈，超 300 人参加了现场交流与讨论。



大会全体合影



药理研究与转化应用专委会论坛



青年学者论坛



壁报展示

第二届国际药理学前沿交叉论坛为国内外药理学、临床等相关领域同仁搭建了一个良好的共同探讨和交流学科领域发展的平台。同时, 本次会议作为深圳市药理研究与转化应用专委会成立以来的首次会议, 也为本市各大医药院校、科研机构的药理学工作者带来了一次珍贵的学术交流机会, 相信这些内容都将为各位参会者带来全方位、多角度、高水平的学术盛宴, 也将提升人才培养、科技创新能力和企业发展的综合实力。通过本次会议的交流, 希望在未来, 南方科技大学医学院药理学系、深圳市药理研究与转化应用专委会和全球药理学领域的专家学者继续共同努力, 致力于生物医药的发展, 为人类的健康做出更大的贡献。

 中国药理学会化疗药理专业委员会第十八届学术会议
暨2023年西安医学院创新药物论坛会议论文摘要

抗菌抗病毒药理学研究

新型嘧啶类耐药逆转剂逆转 ABCB1 介导的多药耐药机制研究

陈晓宇，黄姣，刘云鹤，毕跃峰*

郑州大学药物研究院 河南郑州 450001

目的：在前期实验结果的基础上，本课题组设计合成得到了一系列耐药逆转剂，评价化合物的耐药逆转活性，并对 ABCB1 介导的多药耐药进行逆转机制研究。

方法：采用 MTT 比色法评价化合物耐药逆转倍数、蛋白质免疫印迹法评价化合物对 ABCB1 表达量的影响、免疫荧光法研究化合物对 ABCB1 细胞定位的影响、流式细胞术研究化合物对 ABCB1 介导的罗丹明 123 在乳腺癌耐药细胞株 MCF-7/ADR 中蓄积能力的影响。

结果：MTT 比色法结果显示用化合物预孵育后，耐药细胞株 MCF-7/ADR 对 PTX 的敏感性得到了不同程度的提升，这表明大部分化合物都有逆转耐药能力。蛋白质免疫印迹结果显示乳腺癌耐药细胞株 MCF-7/ADR 中 ABCB1 的表达量明显高于其亲本细胞株 MCF-7；而化合物作用于乳腺癌耐药细胞株 MCF-7/ADR 72 小时后，其 ABCB1 的表达量并没有明显的改变，表明化合物对 ABCB1 的蛋白表达水平没有明显的影响。免疫荧光结果显示，化合物处理的乳腺癌耐药细胞株 MCF-7/ADR ABCB1 表达位置在细胞膜上，ABCB1 的表达位置并没有改变。罗丹明蓄积实验结果显示，化合物作用于乳腺癌耐药细胞株 MCF-7/ADR 后，耐药细胞株对罗丹明 123 的蓄积能力呈剂量依赖型上升。

结论：综上所述，化合物对肿瘤耐药具有不同程度的耐药逆转活性，机制研究表明，化合物对乳腺癌耐药细胞株 MCF-7/ADR 中 ABCB1 转运蛋白的表达量与表达位置没有影响，而是通过抑制 ABCB1 转运蛋白的功能，增加紫杉醇在耐药细胞中的蓄积量，使其达到细胞毒有效浓度，从而发挥抗肿瘤作用。以期为新药开发及联合治疗方案提供研究依据与理论支持。

关键词：多药耐药；ABCB1；耐药逆转剂。

碳青霉烯类耐药革兰阴性菌所致的大脑神经系统感染患者中 头孢他啶阿维巴坦钠的血—脑脊液 PBPK 模型的建立及验证

陈胤儒^{1,2,3,4}, 李思泽², 李南洋², 李婉贞^{1,3,4}, 张菁^{1,2,3,4*}

¹复旦大学附属华山医院抗生素研究所, 上海, 200040

²复旦大学附属华山医院 I 期临床研究中心, 上海, 200040

³国家卫健委临床药理重点实验室, 上海, 200040

⁴国家老年疾病临床医学研究中心(华山), 上海, 200040

目的: 建立碳青霉烯类耐药革兰阴性菌(carbapenem-resistant enterobacteriaceae, CRE)所致的大脑神经系统感染患者中头孢他啶阿维巴坦钠的血—脑脊液生理药代动力学(physiologically based pharmacokinetic, PBPK)模型, 以模拟大脑神经系统感染的生理情况下头孢他啶阿维巴坦(ceftazidime-avibactam, CAZ-AVI)在人脑组织的分布, 预测不同给药方案下头孢他啶阿维巴坦在血以及脑脊液中的暴露量, 比较健康人和大脑神经系统感染患者中该药的药代动力学差异, 为临床 CRE 所致的大脑神经系统感染患者 CAZ-AVI 给药方案的优化提供依据。

方法: 使用 PK-Sim 软件进行碳青霉烯类耐药革兰阴性菌所致的大脑神经系统感染患者中头孢他啶阿维巴坦钠的血—脑脊液 PBPK 模型的建模, 将 7 名碳青霉烯类耐药革兰阴性菌所致的大脑神经感染患者共 78 份血浆样本和 102 份脑脊液样本纳入验证并进行模型优化, 评估指南剂量下 CAZ-AVI 血浆和脑脊液中达药时曲线下面积靶浓度的情况。

结果: CAZ 在血浆和脑脊液中的预测浓度与患者中实际浓度的平均比例分别为 1.16、1.17, AVI 分别为 1.12、1.08; 预测值中 CAZ 和 AVI 的血脑屏障穿透率分别为 45.11% 和 52.81%, 与实测值基本一致。在增大给药剂量后, 模型中血浆和脑脊液药物达到靶浓度的速度更快。大脑感染患者 CAZ-AVI 的血脑屏障穿透率较健康人更高。

结论: 本研究建立了碳青霉烯类耐药革兰阴性菌所致的大脑神经系统感染患者中头孢他啶阿维巴坦钠的血—脑脊液 PBPK 模型, 并用临床实测数据进行了验证, 较准确地模拟了 CAZ-AVI 在大脑神经系统感染患者中大脑组织分布的情况。

关键词: PBPK 模型; 大脑神经系统感染; 头孢他啶阿维巴坦; 血脑屏障穿透率

A robust high-throughput fluorescence polarization assay for rapid screening of SARS-CoV-2 papain-like protease inhibitors

Haohao Yan, Yunyu Chen*

Institute for Drug Screening and Evaluation, Wannan Medical College, Wuhu, 241002

The global scourge of COVID-19 is a serious threat to public health, but effective therapies remain very limited for this disease. Therefore, the discovery of novel antiviral agents is urgently needed to fight against COVID-19. In the lifecycle of SARS-CoV-2, the causing pathogen of COVID-19, papain-like protease (PLpro) is responsible for the cleavage of polyprotein into functional units as well as immune evasion of vaccines. Hence, PLpro has been regarded as an attractive target to develop antiviral agents. Herein, we first developed a robust and simple sandwich-like fluorescence polarization (FP) screening assay for the discovery of PLpro inhibitors, and identified anacardic acid as a novel competitive inhibitor against PLpro *in vitro* with an IC_{50} value of $24.26 \pm 0.4 \mu M$. This reliable FP screening assay could provide a prospective avenue for rapid discovery of antiviral agents targeting PLpro in a large-scale screening.

Keywords: SARS-CoV-2; Papain-like protease inhibitors; Fluorescence polarization; High-throughput screening; Anacardic acid

Genomic and transcriptomic analysis revealed new insights into the influence of key T6SS genes *hcp* and *vgrG* on drug resistance and interbacterial competition in *Klebsiella pneumoniae*

Wanzhen Li^{1,2,3}, Xiaolan Huang^{1,2,3}, Dan Li¹, Xiaofen Liu^{1,2,3},
Xiaoying Jiang¹, Xingchen Bian^{2,3,4}, Xin L^{1,2,3}, Jing Zhang^{1,2,3,4} *

¹ Institute of Antibiotics, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai, 200040

² Key Laboratory of Clinical Pharmacology of Antibiotics, Shanghai, 200040

³ National Health Commission and National Clinical Research Center for Aging and Medicine, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai, China, 200040

⁴ Phase I Clinical Research Center, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai, China, 200040

Purposes: Type VI secretion systems (T6SSs) act as a molecular weapon in interbacterial

competition and play an important role in cell—cell interactions. Different species of bacteria use their T6SSs to perform a variety of functions according to ecological niche. Therefore, this study aimed to better understand the T6SS potential of *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*), a common clinical opportunistic pathogen.

Methods: Here, we performed a genomic analysis in 65 sequenced strains of *K. pneumoniae*, in order to explore the relationship between T6SS and virulence and resistance genes. We also study the repertoire after knockout of key gene in T6SS of this species by transcriptomics. The gene knockout strains HS11286 — Δhcp and HS11286 — $\Delta vgrG$ were constructed using the λ Red recombinase method, and the vital role of T6SS in ST11 *K. pneumoniae* was verified by interbacterial competitive growth assays.

Results: Results showed that T6SS was present in all 65 strains isolated from different clinical infections, and there is no correlation was found between T6SS gene cluster and carbapenem resistance genes and virulence genes. Transcriptomic analysis showed that the knockout of *hcp* or *vgrG* gene caused changes in quorum sensing, propionate metabolism and other pathways, and up—regulation of beta—lactam (*bla*_{KPC-2}, TEM—1) and other resistance genes. We also found that the deletion of *hcp* and *vgrG* genes inhibited the expression of other copy of T6SS cluster in HS11286 *K. pneumoniae*. Interbacterial competition experiments showed that *hcp* and *vgrG* are essential genes for T6SS competitive ability of ST11 *K. pneumoniae*.

Conclusions: Taken together, this study analyzed the T6SS in clinical *K. pneumoniae* through genomics and explored the repertoire of T6SS in this species by transcriptomics. It was suggested that T6SS is associated with drug resistance, and its key genes *hcp* and *vgrG* are critical for the interspecies competition of *K. pneumoniae*.

Keywords: *Klebsiella pneumoniae*, type VI secretion system, genomics, transcriptomics

从硫氧还蛋白还原酶活性损伤探讨依布硒啉协同链霉素抗海分枝杆菌作用

王君, 邹黎黎 *

三峡大学基础医学院 病原生物与免疫学系 湖北宜昌 443002

目的: 研究依布硒啉 (ebselen, EbSe) 与链霉素 (streptomycin, SM) 对海分枝杆菌的抑制活性及机制。

方法: (1) 通过微量肉汤稀释法检测 EbSe 及 EbSe 联用利福平 (rifampicin, RIF)、异烟肼

(isoniazid, INH)、SM 对细菌的最小抑菌浓度 (minimum inhibitory concentration, MIC), 通过 DTNB 法检测药物对细菌 TrxR 活性的影响; (2) 检测 EbSe 联用 SM 的抗生素后效应及两药对不同生长时期海分枝杆菌生长的影响, 进一步验证 EbSe 与 SM 的联用抑菌效果; (3) 流式细胞术检测 EbSe 联用 SM 对海分枝杆菌胞内 ROS 产量变化, 通过微量肉汤稀释法检测加入还原剂二硫苏糖醇 (dithiothreitol, DTT) 预处理对 EbSe 联用 SM 处理后海分枝杆菌生长的挽救效果, 并结合透射电镜观察药物处理后细菌形态的变化, 蛋白免疫印迹法 (western blot, WB) 检测 EbSe 联用 SM 对海分枝杆菌胞内 Trx 系统关键蛋白表达水平的影响; (4) 通过 CCK-8 法检测 EbSe 和 SM 对巨噬细胞 RAW 264.7 的药物毒性; (5) 构建海分枝杆菌感染小鼠尾静脉的模型, 观察给药及给药后小鼠尾部的病变情况, 计算病变面积, 取病变组织进行载菌量检测、H&E 染色及免疫组织化学染色评估药物的治疗效果; (6) 构建哺乳动物药物毒性模型, 检测小鼠肝肾功能相关指标及进行组织 H&E 染色观察药物的毒性作用。

结果: (1) EbSe 与 RIF 联用无协同抑菌效果, EbSe 与 INH 联用不能协同抑制 TrxR 活性, EbSe 与 SM 联用可协同抑制海分枝杆菌 TrxR 活性及其生长。(2) EbSe 和 SM 联用对不同生长时期海分枝杆菌均有抑制效果, 抗生素后效应约 4 h。(3) EbSe 联用 SM 导致 ROS 产量升高, DTT 可挽救 EbSe 联用 SM 造成的海分枝杆菌生长的抑制及形态损伤, EbSe 联用 SM 不影响 Trx1 蛋白的表达。(4) 20 μ M EbSe 与 87.8 μ M SM 联合处理 24 h 和 48 h 后, RAW 264.7 的生长和存活不受影响。(5) 在海分枝杆菌感染实验第 24 天检测尾部载菌量及炎症因子水平, EbSe 与 SM 联用组 (相比于对照组) 可显著减少小鼠尾部载菌量, 其组织中的抑炎因子 IL-10 表达升高、促炎因子 TNF- α 表达降低, 有效促进了损伤部位恢复。(6) 连续给药 14 天, 与对照组相比, EbSe 联用 SM 对小鼠肝肾功能无明显影响。

结论: EbSe 联用 SM 可协同靶向细菌 Trx 系统抑制海分枝杆菌生长; EbSe 与 SM 联用能对海分枝杆菌感染小鼠发挥治疗作用; 本研究所用的 EbSe 与 SM 剂量对巨噬细胞 RAW 264.7 无显著细胞毒性以及短期内对小鼠无显著肝肾毒性。

关键词: 结核病; 依布硒啉; 硫氧还蛋白系统; 链霉素; 海分枝杆菌

红核妇洁洗液通过 CD40/CD40L 通路抑制外阴阴道假丝酵母菌病中的白假丝酵母菌及炎症反应

陈丹莉¹，王维蓉²，林蓉^{1*}

1 西安交通大学医学部药理学系，陕西省西安市雁塔区雁塔西路 76 号，710061

2 西安交通大学医学部实验动物中心，陕西省西安市雁塔区雁塔西路 76 号，710061

目的：探讨红核妇洁洗液治疗外阴阴道假丝酵母菌病（vulvovaginal candidiasis, VVC）的作用及机制。方法：采用雌激素预处理联合白假丝酵母菌阴道感染构建 VVC 大鼠模型。通过苏木精-伊红（H&E）染色、白假丝酵母菌培养及炎症因子检测，观察红核妇洁洗液对大鼠阴道黏膜、白假丝酵母菌群及阴道炎症反应的作用。采用 Western blotting 分析 CD40 / CD40L 表达，并通过网络药理学进行验证。结果：H&E 染色结果显示红核妇洁洗液改善了 VVC 大鼠外阴炎症和阴道黏膜损伤。红核妇洁洗液治疗后阴道 pH 值和白假丝酵母菌群的数量也降低。此外，红核妇洁洗液可调节阴道炎症因子释放，其显著增加了阴道感染组织中 IL-4 水平并下调 IFN- γ 的表达。Western blotting 结果显示，红核妇洁洗液可降低感染阴道组织中 CD40、CD40L 的表达。进一步的网络药理学分析表明，除了 CD40、CD40L，STAT1 也是红核妇洁洗液治疗 VVC 的关键靶点。然后，我们观察到红核妇洁洗液也下调了 STAT1 的蛋白水平。因此，红核妇洁洗液可能通过调节 CD40/CD40L 和 STAT1 来抑制白假丝酵母菌感染，减轻大鼠阴道炎症反应。结论：本研究表明红核妇洁洗液通过抑制白假丝酵母菌和阴道炎症反应治疗大鼠 VVC，其机制与 CD40 / CD40L 和 STAT1 有关。

关键词：红核妇洁洗液；外阴阴道假丝酵母菌病；炎症反应；CD40/CD40L；STAT1

青蒿素衍生物 DHA27 抗菌增敏作用及其机制研究

黄雅思，周红*

遵义医科大学基础教育部重点实验室暨特色民族药教育部国际合作联合实验室，贵州遵义，563000

目的：基于前期的工作基础，本课题组设计合成了一系列青蒿素衍生物，对其与多种抗菌药物联合使用的抗菌增敏活性进行测定，明确青蒿素衍生物发挥最佳抗菌增敏作用的配伍，并对其抗菌增敏作用机制进行研究，为逆转细菌的多药耐药提供思路。

方法：采用微孔 2 倍稀释法测定青蒿琥酯衍生物 DHA27 和不同抗菌药物（ β -内酰胺类、氨基糖苷类、氟喹诺酮类、多肽类）对革兰阴性菌标准菌株与临床菌株的抗菌活性，在已知 DHA27 和不同抗菌药物对细菌的 MIC 值的情况下，采用棋盘法测定 DHA27 和多种抗菌药物联

合使用的协同抑菌活性，筛选出协同抑菌作用最佳的配伍。进一步地，从细菌的耐药机制出发采用分子生物学方法对其机制进行研究。

结果：DHA27 与多种抗菌药物显示出很好的抗菌增敏活性，特别是与氨基糖苷类抗生素联合使用时，DHA27 可显著提高氨基糖苷类抗生素，如庆大霉素、妥布霉素及阿米卡星对临床分离铜绿假单胞菌耐药株的敏感性，使部分耐药株对氨基糖苷类抗生素的 MIC 下降 32 倍，甚至更低 ($FICI \leq 0.09$)。体内药效学研究还发现，DHA27 联合妥布霉素对铜绿假单胞菌攻击小鼠脓毒症模型具有一定的保护作用，可显著降低小鼠 7 天死亡率，并且可以一定程度地增强小鼠脾脏和肺脏中细菌清除能力以及降低脾肺中 $IL-1\beta$ 、 $IFN-\gamma$ 释放水平。进一步地，机制相关研究发现 DHA27 不能明显影响菌体形态结构、不能明显增加药物在菌体内聚集，也未能明显影响相应 16SrRNA 甲基化酶 mRNA 的表达，其发挥抗菌增敏的机制与抑制铜绿假单胞菌临床分离菌株中相应氨基糖苷钝化酶 mRNA 的表达密切相关。

异质性万古霉素中介金黄色葡萄球菌的高流行率及其对万古霉素治疗的影响

陈梦婷，范亚新，张菁*

复旦大学附属华山医院，上海市静安区乌鲁木齐中路 12 号，200040

背景：万古霉素是治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（methicillin resistant *Staphylococcus aureus*，MRSA）感染的一线药物。随着临床的不合理应用，近年来万古霉素中介金黄色葡萄球菌（vancomycin—intermediate *S. aureus*，VISA）或异质性万古霉素中介金黄色葡萄球菌（heterogenous VISA，hVISA）流行率呈上升趋势。本研究旨在分析 hVISA 菌株在 MRSA 病原体中的流行率和分子流行病学特征，并评估其对万古霉素治疗的影响。

方法：本研究为一项前瞻性、多中心临床研究，共收集 2012 年 2 月～2020 年 6 月期间的 200 株 MRSA 临床致病菌株。采用琼脂稀释法测定万古霉素最小抑菌浓度（minimal inhibitory concentration，MIC），以菌群分析谱一曲线下面积法进行 hVISA 筛选。对 hVISA 分离株进行全基因组测序，获得其流行克隆株。根据筛选结果将 MRSA 感染患者分成 hVISA 和万古霉素敏感金黄色葡萄球菌（vancomycin—susceptible *Staphylococcus aureus*，VSSA）组，评估两组间的万古霉素治疗的临床和微生物学疗效差异。

结果：200 株 MRSA 临床致病菌株中，共检出 113 株（56.5%）hVISA 菌株，4 株（2.0%）VISA 菌株，其中分离自成人患者的菌株为 99 株（99/176，54.0%），儿童患者 18 株（18/24，75.0%）。hVISA 和 VISA 菌株在成人和儿童中的优势克隆均为 ST5—SCCmecII—agrII。在纳入的成人患者中，hVISA 和 VSSA 组对万古霉素的临床和微生物学疗效均无显著性差异（ $P >$

0.05)。但剔除联合其他抗生素治疗的患者后, hVISA 是万古霉素单药治疗失败的危险因素 (治疗失败率 34.4% vs. 8.0%, $P=0.026$)。

结论: 在本研究中, hVISA 的检出对万古霉素单药治疗具有显著性影响, 应引起临床重视且。其高检出率凸显了需要进行临床监测和更严格的感染控制措施。

关键词: 异质万古霉素中间金黄色葡萄球菌; 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌; 万古霉素敏感的金黄色葡萄球菌; 万古霉素; 疗效

巨噬细胞 Spns2/S1P 信号在脓毒症免疫应答调控中的作用

方超¹, 任盼², 王祎天¹, 李明凯¹, 侯征^{1,*}

1 中国人民解放军空军军医大学药理学教研室, 西安 710032

2 中国人民解放军空军军医大学第二附属医院烧伤整形科, 西安 710038

脓毒症是由感染引起的全身炎症反应综合征, 导致患者出现多器官功能障碍, 是临床常见的危重症和导致死亡的重要原因, 目前尚缺乏有效的治疗措施。以细胞代谢为靶点的免疫调节治疗旨在调控免疫细胞代谢途径、恢复免疫系统稳态, 是当前脓毒症研究的重要方向。

在本研究中, 我们论证了巨噬细胞内乳酸是联系细胞代谢与抗细菌免疫应答的关键纽带分子, 其作为有氧糖酵解途径的重要代谢产物, 是介导巨噬细胞内线粒体活性氧 (mtROS) 产生的重要因素, 进而通过增强 NF- κ B 通路激活水平促进炎症因子表达。在对免疫代谢上游调控机制的研究中, 我们阐明了巨噬细胞来源 Spns2/S1P 信号的动态变化是介导细菌感染条件下有氧糖酵解途径增强的重要原因, 该信号通过苹果酸—天冬氨酸穿梭 (MAS) 机制, 影响巨噬细胞线粒体功能, 进而调控细胞内乳酸水平及下游抗细菌免疫应答。

综上所述, 本研究揭示了“Spns2/S1P 信号—细胞内乳酸—mtROS”轴在介导巨噬细胞抗细菌免疫应答中的关键作用, 为脓毒症高炎症反应阶段的免疫调节治疗提供了新靶点和重要的理论依据。

关键词: 脓毒症; 巨噬细胞; Spns2/S1P 信号; 细胞内乳酸; 线粒体活性氧

青蒿素衍生物 DHA27 对革兰阳性菌的抗菌增敏作用

陈学敏, 龙熟娟, 周红*

遵义医科大学基础教育部重点实验室暨特色民族药教育部国际合作联合实验室, 贵州遵义, 563000

目的: 基于前期的工作基础, 本课题组设计合成了一系列青蒿素衍生物, 对其中 DHA27 与多种抗菌药物联合使用对革兰阳性菌, 如金黄色葡萄球菌和耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的抗菌增敏活性进行测定, 明确青蒿素衍生物发挥最佳抗菌增敏作用的配伍, 并对其抗菌增敏作用机制进行研究, 为逆转细菌的多药耐药提供思路。

方法: 采用微孔二倍稀释法测定青蒿素衍生物 DHA27 和临床上用于治疗金黄色葡萄球菌有效的药物 (β -内酰胺类、糖肽类、恶唑烷酮类、大环内酯类、林可霉素、氟喹诺酮类、氨基糖苷类) 对金黄色葡萄球菌、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌标准菌株与临床菌株的抗菌活性, 根据 DHA27 和不同抗菌药物对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的 MIC 值, 采用棋盘法测定 DHA27 和多种抗菌药物联合使用的协同抑菌活性, 筛选出协同抑菌作用最佳的配伍。

结果: 体外筛选实验发现, DHA27 与氨基糖苷类抗生素庆大霉素联合使用时, 可增强庆大霉素抗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的作用, 部分抑菌浓度指数 (FICI) 达 0.28。与 β -内酰胺类抗生素阿莫西林联合使用时, 可增强阿莫西林抗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的作用, 部分抑菌浓度指数 (FICI) 达 0.28。

噁唑烷酮类抗菌药物免疫调节作用研究进展

赵旭, 郭蓓宁¹

¹复旦大学附属华山医院抗生素研究所, 卫生部抗生素临床药理重点实验室 上海, 200040

目的: 噁唑烷酮类抗菌药物体外药敏显示对葡萄球菌等革兰阳性菌具有良好抗菌作用, 在临床被广泛应用。国内已上市的药物主要包括利奈唑胺和康替唑胺。研究发现噁唑烷酮类对宿主的天然免疫和获得性免疫系统具有免疫调节作用, 其中以利奈唑胺相关研究较多。专题报告分两部分: 第一部分主要对利奈唑胺免疫调节作用进行文献综述, 第二部分对本课题组研究康替唑胺免疫调节作用相关内容进行介绍。方法: 第一部分: 利奈唑胺免疫调节作用的文献综述。查找文献发现利奈唑胺免疫调节作用的研究包括体外和体内试验。体外细胞学试验主要通过采用耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (MRSA)、脂多糖 (LPS) 或葡萄球菌杀白细胞毒素 (PVL) 感染人或小鼠的单核/巨噬细胞或支气管上皮细胞后, 加入利奈唑胺, 观察利奈唑胺对 IL-6、TNF- α 等细胞因子的调节作用以及对巨噬细胞吞噬作用的影响。体内动物试验多采用 MRSA、

LPS 及流感病毒感染小鼠、大鼠或兔子，再采用利奈唑胺治疗，观察药物对动物病死率的影响及对 IL-6、TNF- α 等细胞因子的调节作用。第二部分：康替唑胺免疫调节作用的研究。分为体内试验和体外试验。体内动物试验采用 LPS 腹腔注射小鼠，诱导小鼠内毒素血症，再口服康替唑胺以观察该药是否能抑制 LPS 诱导的 IL-6、TNF- α 等促炎性细胞因子的升高，及药物对抗应激反应核因子相关因子 2 (NRF-2) /血红素加氧酶 1 (HO-1) 通路表达的影响。体外试验观察康替唑胺是否能增强巨噬细胞的吞噬或杀菌作用。结果：第一部分综述：多数体外细胞学结果显示利奈唑胺对 MRSA、LPS 及 PVL 等诱导的细胞炎症反应具有抑制作用，能降低 IL-6、TNF- α 等促炎性细胞因子释放。多数动物试验结果显示利奈唑胺能降低 MRSA、LPS 及流感病毒感染后动物的病死率，可以降低肺组织 IL-6、TNF- α 等促炎性细胞因子浓度，具有免疫保护作用。第二部分康替唑胺免疫调节作用的研究。结果显示采用低剂量 LPS 诱导小鼠内毒素血症、引起全身炎症反应时，加用康替唑胺可以抑制小鼠血清中 TNF- α 、IL-6 等促炎性细胞因子的释放，抑制炎症反应，病理结果显示康替唑胺减少了小鼠肝脏局部炎症细胞浸润，具有免疫保护作用。同时研究显示康替唑胺增强了机体抗氧化应激反应 NRF-2/HO-1 通路表达。体外试验显示康替唑胺降低了巨噬细胞对沙门菌的吞噬作用，但能明显增强巨噬细胞对胞内沙门菌的杀菌作用，有利于宿主清除巨噬细胞的胞内菌。结论：利奈唑胺对宿主免疫系统具有免疫调节作用，可以抑制 LPS、MRSA 等诱导的感染及炎症反应，增强巨噬细胞对胞内菌的杀菌作用，康替唑胺也有类似作用。

奥替溴铵抗真菌活性机制研究

甄诚，鹿辉，姜远英*

同济大学医学院附属第十人民医院，上海，200092

实验目的：开发新的抗真菌药物将有助于扩大有限的抗真菌药物库存并遏制药物耐药性的出现。为了满足对新型抗真菌药物的需求，我们对 FDA 批准的化合物库 (HY-1022, MCE ©) 进行了高通量筛选，并鉴定出了一种有前途的领先抗真菌化合物——奥替溴铵。

实验方法：运用高通量筛选的方法检测 FDA 批准化合物库的抗真菌活性；肉汤微稀释法对候选化合物进行抗真菌活性测定；肉汤微稀释法检测奥替溴铵的抗真菌谱；测定奥替溴铵对白念珠菌生长情况的影响；RNA-Seq 分析奥替溴铵作用后白念珠菌的转录组表达情况；棋盘法对奥替溴铵拮抗麦角甾醇的程度进行剂量滴定；GC-MS 法检测奥替溴铵作用后白念珠菌胞内的麦角甾醇含量变化；肉汤微稀释法检测奥替溴铵对麦角甾醇合成通路基因缺失菌株的敏感性；Western Blot 检测奥替溴铵对麦角甾醇合成通路蛋白的表达量影响；棋盘法检测奥替溴铵与其他

抑制麦角甾醇生物合成的化合物的协同或拮抗作用；罗丹明 6G 外排法检测奥替溴铵对白念珠菌外排功能的影响；激光共聚焦检测奥替溴铵作用后荧光标记膜蛋白 cdr1 的定位；构建 cdr1 缺失及高表达的菌株并验证奥替溴铵的敏感性；XTT 法检测奥替溴铵对生物被膜形成的影响；检测奥替溴铵对白念珠菌菌丝形成的影响；检测奥替溴铵的耐药产生时间及程度；检测奥替溴铵对肠道感染模型小鼠的治疗作用；检测奥替溴铵对哺乳动物的细胞毒性。

实验结果：结果表明奥替溴铵是 FDA 批准的药物中最有前途的抗真菌分子。奥替溴铵具有广谱的抗真菌活性，对包含超级耐药真菌——耳念珠菌在内的多种致病真菌具有良好的抗真菌活性，对白念珠菌的最小抑菌浓度（MIC₅₀）低至 1 μg/mL。此外，1 μg/mL 奥替溴铵可以完全抑制白念珠菌 SC5314 的生长。RNA-Seq 结果和麦角甾醇剂量滴定实验表明奥替溴铵发挥抗真菌活性与麦角甾醇的含量密切相关。然而，GC-MS 实验结果表明奥替溴铵作用后的白念珠菌胞内麦角甾醇的含量与对照组相比并没有统计学差异。奥替溴铵对麦角甾醇合成通路的基因缺失菌株的敏感性与对照药物氟康唑相比没有显著性差异，且不影响麦角甾醇合成通路蛋白的表达情况。然而，亚抑制浓度的奥替溴铵与已知抑制麦角甾醇生物合成的化合物氟康唑具有拮抗的相互作用，且罗丹明 6G 外排实验与激光共聚焦实验表明亚抑制浓度的奥替溴铵使膜上 cdr1 蛋白的含量增多，增强 cdr1 的外排功能。此外，奥替溴铵（2 μg/mL）可以抑制白念珠菌生物被膜以及菌丝的形成。诱导耐药实验中，奥替溴铵在 30 天的实验周期内 MIC₅₀ 由 1 μg/mL 升至 2 μg/mL，与对照药物氟康唑（1 μg/mL 升至 16 μg/mL）相比，其耐药出现时间及程度均低于传统抗真菌药物氟康唑。且奥替溴铵对高表达 cdr1 的菌株具有更强的抗真菌活性（MIC₅₀ 为 0.25 μg/mL），对两株临床耐氟康唑的 ATCC 菌株有较低的 MIC₅₀ 值（0.5–1 μg/mL）。体内实验中，奥替溴铵（50 mg/kg）显著将肠道感染白念珠菌的小鼠的中位生存时间从 5 天（对照组）延长至 15 天，并将生存率从 0%（对照组）提高至 62.5%（ $p = 0.0078$ ）。此外，奥替溴铵对哺乳动物细胞的毒性相对较低，IC₅₀ 为 15–32 μg/mL，远高于对白念珠菌的 MIC₅₀，表明奥替溴铵针对真菌细胞具有特异性活性。

实验结论：我们的研究表明奥替溴铵具有广谱的抗真菌活性，对于高表达 cdr1 的耐药菌株具有更强的抗真菌活性。奥替溴铵可以抑制胞内的麦角甾醇发挥功能而不对其含量产生影响，使得胞内麦角甾醇无法正常定位到细胞膜上，无法与鞘脂形成稳定的脂筏结构，破坏细胞膜的完整性而发挥抗真菌活性，且由于奥替溴铵不是膜蛋白 cdr1 的底物，对于高表达 cdr1 的耐药菌株也具有抗真菌活性。总之，奥替溴铵作为 FDA 批准的化合物，具有细胞毒性低、药代动力学资料完整等优点，且其对白念珠菌具有独特的抑制胞内麦角甾醇功能的作用，与氟康唑相比不易产生耐药，具有成为新型治疗侵袭性真菌药物的潜力。

关键词：白念珠菌；真菌耐药；麦角甾醇；膜蛋白 cdr1；

匹伐他汀钙协同增效氟康唑抗真菌活性的机制研究

李婉倩, 鹿辉, 姜远英 *

同济大学医学院 同济大学附属第十人民医院, 上海, 200092

目的: 使氟康唑 (FLC) 与佐剂联合使用具有杀菌作用, 是避免 FLC 耐药性的出现和消除真菌感染的持续和复发的一个有希望的策略。为了解决这个问题, 我们结合 FDA 批准的药物库进行体外筛选, 以确定使 FLC 具有杀真菌作用的化合物。

方法: 我们对 FDA 批准的包含 2372 种药物的化合物库 (HY-L022, MCE ©) 进行了高通量筛选, 利用肉汤微量稀释法和剂量矩阵滴定法确定潜在的新型 FLC 增效致死佐剂。通过四种具有不同 FLC 耐受水平的测试菌株 (SC5314、SN152、*cmp1-aid* 缺/*cmp1-aid* 缺和 $P_{ADHI-UPC2}$) 进行的 FLC 纸片扩散实验, 进一步研究候选药物将 FLC 从抑制真菌变成杀死真菌的能力。我们通过上下法 (UDP) (OECD 425, 2008) 在成年小鼠中通过腹腔给药确定候选化合物的中位致死剂量 (LD_{50}), 并使用环孢霉素 A 和格尔德霉素作为对照药物, 以筛选毒性较低的 FLC 协同致死佐剂。我们还构建了麦角甾醇合成相关基因的杂合缺失突变体, 以及膜相关基因的纯合缺失突变体, 以确定匹伐他汀 (钙) (PIT) 和 FLC 的协同致死的作用机制。最后, 我们使用基因构建的 FLC 高耐受菌株及筛选出的临床高耐受菌株感染小鼠, 模拟系统性念珠菌病, 以观察 PIT 和 FLC 联合使用的体内药效。

结果: 我们发现 200 个化合物 ($\leq 100 \mu M$) 可以使 FLC ($4 \mu g/mL$) 具有杀真菌作用, 并通过肉汤微量稀释法进一步确认有 30 个化合物在低于 $12.5 \mu M$ 的浓度下将 FLC ($4 \mu g/mL$) 从抑制真菌作用变成杀真菌作用。我们进一步确定 30 个化合物中的 12 个 ($\leq 3.125 \mu M$) 可以通过剂量矩阵滴定法使 FLC 具有杀菌性 ($\leq 4 \mu g/mL$)。在这些化合物中, PIT 可以使 FLC 在低至 $0.78 \mu M$ 时具有杀菌作用。在 FLC 纸片扩散实验中, 我们确定了 8 个化合物 ($5 \mu M$), 它们优于或相当于对照药物的能力, 以消除四种测试菌株的 FLC 耐受性。值得注意的是, PIT 可以使 FLC 对这四个测试菌株都具有杀菌作用。PIT 的 LD_{50} 值为 $103.6 mg/kg$, 是测试化合物中最高的。作为他汀类化合物, PIT 一般认为是通过抑制 HMG-CoA 还原酶来发挥功能, 同时点板结果显示 *HMG1* 杂合缺失突变体能极大增强 PIT 的敏感性。而且外源添加 $100 \mu M$ 麦角甾醇可抵消 PIT 和 FLC 的协同致死作用。但由于麦角甾醇的外源添加不能完全抵消这种协同致死作用, 表明 FLC 和 PIT 的协同致死作用可能还存在其他机制。进一步研究发现 FLC 与 PIT 联合使用会损伤高尔基体的功能, *age3* 缺/*age3* 缺突变体会明显增加 FLC 和 PIT 联用的敏感性。体内研究表明 PIT 能通过清除 FLC 耐受来增强 FLC 治疗高耐受菌株引起感染的疗效。除对基因构建的高耐受菌株引起的感染有效外, 在临床高耐受菌株引起的念珠菌病模型中, PIT 与 FLC 联合使用同样也会显著降低小鼠肾脏的真菌负荷, 并提高小鼠的生存率。

结论: 我们的研究表明, PIT 通过抑制麦角甾醇的合成及损伤高尔基体的功能, 与 FLC 有

更好的协同致死作用，而且安全性更高，表明 PIT 可以作为一种有前途的佐剂，使 FLC 具有杀真菌作用，提高 FLC 的疗效，以治疗由高耐受 FLC 的病原真菌引起的侵袭性真菌感染。

关键词：匹伐他汀（钙）（PIT）；氟康唑（FLC）；氟康唑耐受性；协同致死；白念珠菌

抗炎免疫药理学研究

青蒿琥酯通过抑制 GR/GILZ 轴增强被糖皮质激素抑制的巨噬细胞释放前炎症细胞因子

华玲，周红*

遵义医科大学基础药理教育部重点实验室 遵义 563000

目的：基于 GR/GILZ 轴阐明青蒿琥酯（artesunate, AS）增加糖皮质激素（glucocorticoids, GCs）抑制的小鼠腹腔巨噬细胞（mouse peritoneal macrophages, PMs）释放前炎症细胞因子的分子机制，为研究 AS 的免疫调节作用、拓宽 AS 的新用途奠定基础。

方法：采用浓度 100 ng/mL 的醋酸泼尼松龙（prednisolone acetate, PA）预处理小鼠腹腔巨噬细胞 0.5 h，再加入脂多糖（lipopolysaccharide, LPS）（100 ng/mL）处理建立糖皮质激素诱导的巨噬细胞模型（GC 巨噬细胞），给予 AS 处理后采用酶联免疫吸附法（enzyme linked immunosorbent assay, ELISA）、实时荧光定量 PCR（quantitative real-time PCR）检测前炎症细胞因子 TNF- α 、IL-6、IL-1 β ，抗炎细胞因子 IL-10 的表达，蛋白免疫印迹（Western Blotting, WB）、免疫荧光（Immunofluorescence, IF）技术检测 GR/GILZ 轴上的糖皮质激素受体（glucocorticoid receptor, GR）、糖皮质激素诱导的亮氨酸拉链蛋白（glucocorticoid-induced leucine zipper protein, GILZ）的蛋白表达和核转位情况，并对 GILZ 相互作用蛋白 NF- κ B p65、AP-1 以及调控的下游信号通路 MAPK、PI3K/AKT 中的关键分子蛋白水平进行检测。

结果：AS 可以显著提高 GC 巨噬细胞中前炎症细胞因子 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 的表达，对抗炎细胞因子 IL-10 的表达无明显影响。此外，AS 能抑制 GC 巨噬细胞中 GR 的核转位、降低下游靶基因 GILZ 的高表达、增加 NF- κ B p65 活化、AP-1 蛋白水平以及 MAPK 信号途径 JNK、p38 的蛋白磷酸化，PI3K/AKT 信号途径 PI3K、AKT 的蛋白磷酸化。

结论：AS 可通过抑制 GR/GILZ 轴增强被糖皮质激素抑制的巨噬细胞释放前炎症细胞因子的能力。

关键词：糖皮质激素；免疫抑制；青蒿琥酯；糖皮质激素受体；亮氨酸拉链蛋白

维生素 D 受体 (VDR) 在 LPS 耐受巨噬细胞膜上的分布 以及青蒿琥酯干预作用的研究

周军, 周红*

遵义医科大学基础药理教育部重点实验室 贵州遵义 563000

背景: 脓毒症 (Sepsis) 是因感染或感染因素而导致的宿主反应失调所引起的危及生命的器官功能障碍综合征, 存在细胞因子风暴阶段 (cytokine storm) 和免疫抑制阶段 (immunosuppression) 两种状态。免疫抑制状态则表现为机体前炎症细胞因子释放的明显减少、机体免疫细胞的功能降低、清除细菌的能力降低, 而免疫抑制是脓毒症患者后期死亡的主要原因。因此, 对脓毒症诱导的免疫抑制的治疗和干预的研究至关重要。脂多糖/内毒素 (lipopolysaccharide/endotoxin, LPS) 耐受细胞模型是广泛应用于模拟脓毒症免疫抑制状态的细胞模型, 该模型通过给予小剂量 LPS 刺激即可建立, 建模方法简单、稳定性好。

目的: 脂筏是细胞膜上富含胆固醇和鞘磷脂的微结构域, 可以促进膜受体蛋白的内化。本课题组前期研究发现, 使用甲基 β 环糊精 (M β CD) 干预后, LPS 耐受细胞模型不能建立, 表明细胞膜上可能存在膜维生素 D 受体 (membrane VDR, mVDR)。因此, 本研究主要明确小鼠腹腔巨噬细胞膜上是否存在 mVDR 以及 mVDR 的分布情况, 阐明青蒿琥酯 (artemunate, AS) 对 LPS 耐受巨噬细胞 mVDR 分布的影响, 为阐明青蒿琥酯逆转 LPS 耐受状态的作用机制奠定基础。

方法: 干扰脂筏依赖性蛋白小窝蛋白, 观察对 LPS 耐受模型的影响; 采用激光共聚焦显微镜观察 VDR 与细胞膜的共定位; WB 法或 ELISA 法检测细胞膜蛋白提取物中的 VDR 蛋白水平; 抗 VDR 抗体阻断 VDR 位点, 观察 VDR 位点封闭后对 AS 逆转 LPS 耐受的影响; 构建 VDR 的野生肽 (H397 及 H305) 及突变肽 (H397D 及 H305A), 探究 AS 和 VDR 的结合及其结合位点; 建立 LPS 耐受小鼠模型, 观察 AS 对铜绿假单胞菌二次攻击的 LPS 耐受小鼠的保护作用, 以及 AS 对 LPS 耐受小鼠肺组织 VDR 水平的影响。

结果: 干扰小窝蛋白会抑制 LPS 耐受的形成; VDR 与膜标记物在细胞膜上存在共定位; ELISA 及 WB 的结果显示细胞膜蛋白中存在 VDR, 且 LPS 耐受细胞的 VDR 水平显著升高; 抗 VDR 抗体可消除 AS 逆转 LPS 耐受的作用; VDR 的野生型肽导致 AS 作用的消失, 而突变型肽则不能; AS 能显著降低 LPS 耐受细胞的 mVDR 水平; 在体内, AS 能显著提高细菌二次攻击的 LPS 耐受小鼠生存率, 增强血清、脾、肺中的前炎症细胞因子水平并降低细菌的载荷量, 此外, AS 显著降低了 LPS 耐受小鼠肺组织中的 VDR 水平。

结论: 小鼠腹腔巨噬细胞膜上存在 mVDR, 可通过小窝蛋白依赖的脂筏途径内化到细胞浆中。AS 可通过与 mVDR 结合, 减少 mVDR 的内化, 从而降低胞浆 VDR (cVDR) 的水平, 进而转位到细胞核的 VDR (nVDR) 减少, 使前炎症细胞因子的释放增强, 逆转 LPS 耐受状态。

关键词: 膜维生素 D 受体; LPS 耐受; 青蒿琥酯; 脂筏; 小窝蛋白

噁唑烷酮类抗菌药物免疫调节作用研究进展

赵旭, 郭蓓宁¹

¹复旦大学附属华山医院抗生素研究所, 卫生部抗生素临床药理重点实验室 上海, 200040

目的: 噁唑烷酮类抗菌药物体外药敏显示对葡萄球菌等革兰阳性菌具有良好抗菌作用, 在临床被广泛应用。国内已上市的药物主要包括利奈唑胺和康替唑胺。研究发现噁唑烷酮类对宿主的天然免疫和获得性免疫系统具有免疫调节作用, 其中以利奈唑胺相关研究较多。专题报告分两部分: 第一部分主要对利奈唑胺免疫调节作用进行文献综述, 第二部分对本课题组研究康替唑胺免疫调节作用相关内容进行介绍。方法: 第一部分: 利奈唑胺免疫调节作用的文献综述。查找文献发现利奈唑胺免疫调节作用的研究包括体外和体内试验。体外细胞学试验主要通过采用耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (MRSA)、脂多糖 (LPS) 或葡萄球菌杀白细胞毒素 (PVL) 感染人或小鼠的单核/巨噬细胞或支气管上皮细胞后, 加入利奈唑胺, 观察利奈唑胺对 IL-6、TNF- α 等细胞因子的调节作用以及对巨噬细胞吞噬作用的影响。体内动物试验多采用 MRSA、LPS 及流感病毒感染小鼠、大鼠或兔子, 再采用利奈唑胺治疗, 观察药物对动物病死率的影响及对 IL-6、TNF- α 等细胞因子的调节作用。第二部分: 康替唑胺免疫调节作用的研究。分为体内试验和体外试验。体内动物试验采用 LPS 腹腔注射小鼠, 诱导小鼠内毒素血症, 再口服康替唑胺以观察该药是否能抑制 LPS 诱导的 IL-6、TNF- α 等促炎性细胞因子的升高, 及药物对抗应激反应核因子相关因子 2 (NRF-2) /血红素加氧酶 1 (HO-1) 通路表达的影响。体外试验观察康替唑胺是否能增强巨噬细胞的吞噬或杀菌作用。结果: 第一部分综述: 多数体外细胞学结果显示利奈唑胺对 MRSA、LPS 及 PVL 等诱导的细胞炎症反应具有抑制作用, 能降低 IL-6、TNF- α 等促炎性细胞因子释放。多数动物试验结果显示利奈唑胺能降低 MRSA、LPS 及流感病毒感染后动物的病死率, 可以降低肺组织 IL-6、TNF- α 等促炎性细胞因子浓度, 具有免疫保护作用。第二部分康替唑胺免疫调节作用的研究。结果显示采用低剂量 LPS 诱导小鼠内毒素血症、引起全身炎症反应时, 加用康替唑胺可以抑制小鼠血清中 TNF- α 、IL-6 等促炎性细胞因子的释放, 抑制炎症反应, 病理结果显示康替唑胺减少了小鼠肝脏局部炎症细胞浸润, 具有免疫保护作用。同时研究显示康替唑胺增强了机体抗氧化应激反应 NRF-2/HO-1 通路表达。体外试验显示康替唑胺降低了巨噬细胞对沙门菌的吞噬作用, 但能明显增强巨噬细胞对胞内沙门菌的杀菌作用, 有利于宿主清除巨噬细胞的胞内菌。结论: 利奈唑胺对宿主免疫系统具有免疫调节作用, 可以抑制 LPS、MRSA 等诱导的感染及炎症反应, 增强巨噬细胞对胞内菌的杀菌作用, 康替唑胺也有类似作用。

抗肿瘤药理学研究

Anti—non—small cell lung cancer effects of OSU—2S through modulation of the SPHK1/AKT signaling pathway: bioinformatic approach and validation *in vitro* and *in vivo* experiments

Mengyuan Han¹, Wenting Zhou^{1*}

¹Department of Pharmacology, Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, Xinjiang, China

Purpose: Non—small cell lung cancer (NSCLC) accounts for approximately 85% of lung cancers, with high morbidity and mortality, and patients are prone to recurrence and tumour metastasis. According to the 2022 NSCLC treatment guidelines published online by the National Comprehensive Cancer Network, targeted therapy against EGFR remains as an important treatment initiative. Despite the considerable improvements achieved with targeted therapies, most patients inevitably develop acquired resistance with prolonged dosing, which greatly increases the difficulty of treating NSCLC and leads to treatment failure. Therefore, it remains crucial to clarify the mechanisms underlying the development of NSCLC and to find new effective therapeutic approaches. The immunosuppressive compound FTY720 can exert anti—cancer effects by inhibiting SPHK1, and OSU—2S is a new compound designed and synthesized on the basis of the immunosuppressive compound FTY720 without immunosuppressive activity. Previous studies have confirmed that OSU—2S has the ability to inhibit tumour cell proliferation and that the ROS—PKC δ —caspase—3 signalling pathway underlies the OSU—2S—mediated antitumour effects in hepatocellular carcinoma cells. However, the pharmacological effects of OSU—2S on non—small cell lung cancer and the mechanism of action have not been reported. In this study, we investigated the pharmacological effects and mechanisms of action as well as the safety of OSU—2S against non—small cell lung cancer.

Methods: The effects of OSU—2S on the proliferation ability of different NSCLC cell lines A549, H1299, H1975 and HCC827 *in vitro* were examined using CCK8 assay and colony formation assay; the changes in migration of NSCLC cells A549 and H1975 were examined using scratch assay; AutoDockTools—1.5.7 software was used to investigate the effects of OSU—2S on the proliferation of SPHK1 molecular docking with OSU—2S and FTY720. OSU—2S and non—small cell lung cancer related target proteins were collected using PharmMapper, SwissTargetPrediction, Disgenet, GeneCards, OMIM, TTD databases. OSU—2S and non—small cell lung cancer related target proteins were used as network nodes to construct a "drug—disease—target"

network by Cytoscape software, and drug—disease common targets were obtained by Venn online processing, protein interactions were performed based on String database, GO enrichment and KEGG enrichment were performed based on Microbiology online tools. Based on molecular docking and network pharmacology results showing OSU—2S may exert anticancer effects through the SPHK1/AKT signaling pathway; The *in vivo* toxicity of OSU—2S was examined using an up—and—down acute toxicity assay. A549 xenograft nude mice assay.

Results: The results of CCK8 experiment showed that 4×10^{-6} mol/L OSU—2S inhibited A549, H1299, H1975 and HCC827 by 66.40% ($P < 0.01$), 32.11% ($P < 0.01$), 20.16% ($P < 0.05$) and 29.53% ($P < 0.01$), respectively. 1×10^{-5} mol /L FTY—720 inhibited A549 cells by 69.24% ($P < 0.01$) . The colony formation assay revealed that 1.6×10^{-6} mol/L and 2.5×10^{-6} mol/L OSU—2S significantly inhibited colony formation in A549 and H1975 cell lines. Scratching experiments revealed that 2.5×10^{-7} mol/L, 5×10^{-7} mol/L, 1.0×10^{-6} mol/L, 1.6×10^{-6} mol/L and 2.5×10^{-6} mol/L OSU—2S significantly inhibited cell migration in A549 and H1975 cell lines in a concentration—dependent manner. The molecular docking results showed that the lowest binding energy of OSU—2S to SPHK1 was -7.74 kcal/mol and the lowest binding energy of FTY720 to SPHK1 was -4.84 kcal/mol; the binding of OSU—2S to SPHK1 was higher than that of FTY720. The pathway enrichment bubble map suggested that the possible pathways of action of OSU—2S against NSCLC were cancer pathway, MAPK signaling pathway and proteoglycan and PI3K/AKT signaling pathway in cancer; the up—and—down acute toxicity assay showed that the ID_{50} of OSU—2S was 4351 mg/kg measured by gavage, with 95% confidence interval of 3700—5000 mg/kg.

Conclusion: OSU—2S has significant inhibitory effects on non—small cell lung cancer cell lines; Based on molecular docking and network pharmacology results showing OSU—2S may exert anticancer effects through the SPHK1/AKT signaling pathway; and OSU—2S has low oral toxicity. It provides a reasonable basis for the development of OSU—2S as a small molecule for the treatment of non—small cell lung cancer.

新型 Honokiol 衍生物的体外抗结肠癌活性研究

黄姣, 陈晓宇, 张伟鑫, 付向晶*

郑州大学药物研究院 河南郑州 450001

目的: 在前期实验结果的基础上, 本课题组设计合成得到了一系列新型 Honokiol 衍生物。选择三种人肿瘤细胞系 (人胃癌细胞 HGC-27, 人食管癌细胞 KYSE-450 和人结肠癌细胞 HCT-116), 选用 MTT 比色法对其进行体外抗肿瘤活性筛选, 其中化合物 FJP-16 对结肠癌 HCT-116 的抗肿瘤活性最佳。

方法: 采用 MTT 比色法、细胞克隆形成实验及时间依赖检测其体外抗肿瘤活性, DAPI 和活死细胞染色探究化合物对细胞形态学的影响; 最后流式细胞术检测细胞周期、凋亡情况。

结果: MTT 比色法、细胞克隆形成实验及时间依赖结果显示化合物 FJP-16 能显著降低结肠癌细胞 HCT-116 的存活率, 并且存活率随其浓度增加明显下降; 接着 DAPI 染色实验结果表明, 随着化合物 FJP-16 作用浓度增加, DAPI 染色细胞数逐渐减少, 双染结果随着化合物 FJP-16 作用浓度增大; 活死细胞荧光染色下, 活细胞被染成黄绿色, 死细胞被染成红色; 而对照组只见视野中黄绿色活细胞, 随着药物浓度的增加, 细胞总数减少, 活细胞数量减少, 死细胞数量增加。最后蛋白质免疫印迹实验检测化合物 FJP-16 能够诱导 HCT-116 细胞凋亡。并将细胞周期阻滞到 G1 期。接着细胞凋亡实验检测结果表明随着化合物 FJP-16 浓度的升高, 越来越多的细胞被诱导死亡。

结论: 综上所述, 化合物 FJP-16 具有诱导 HCT-116 细胞凋亡, 阻滞细胞周期的作用, 因此具有良好的抗肿瘤活性。从而期望为新药开发及联合治疗方案提供研究依据与理论支持。

关键词: 新型 Honokiol 衍生物; HCT-116 细胞; 抗肿瘤。

新型 Tubulin/MAPK 双靶点抑制剂 PYY1 体外抗肿瘤研究

贾美琪, 王潇, 田心怡, 张赛扬*

郑州大学基础医学院 河南郑州 450001

目的: 在前期实验结果的基础上, 本课题组设计、合成得到了一系列新型 Tubulin/MAPK 双靶点抑制剂 PYY, 选择三种人肿瘤细胞系 (人胃癌细胞 MGC-803, 人食管癌细胞 KYSE-30, 人结肠癌细胞 HCT-116), 选用 MTT 比色法对其进行体外抗肿瘤活性筛选, 其中化合物 PYY1 对人食管癌细胞 KYSE-30 的抗肿瘤活性最佳。

方法: 采用 MTT 比色法和生长曲线检测化合物的体外抗肿瘤活性; 微管体外抑制聚合实

验、碘乙酰胺竞争实验和免疫荧光实验探究 PYY1 微管蛋白聚合的影响^[1]；蛋白质免疫印迹法检测 PYY1 对 MAPK 信号通路下游靶蛋白磷酸化状态的影响^[2]。

结果：MTT 比色法和生长曲线结果显示化合物 PYY1 能显著降低食管癌细胞 KYSE-30 的存活率，IC₅₀ 值为 13.148 nM；微管体外抑制聚合实验（如图 A）、碘乙酰胺竞争实验和免疫荧光实验验证了化合物 PYY1 是作用于秋水仙碱位点的微管蛋白聚合抑制剂；蛋白质免疫印迹实验检测化合物 PYY1 能够使 MAPK 信号通路相关蛋白磷酸化水平降低从而抑制 MAPK 通路（如图 B）。

结论：化合物 PYY1 在较低浓度能有效地降低食管癌细胞的存活率，并能有效地抑制微管蛋白聚合和 MAPK 信号通路，因此具有良好的抗肿瘤活性，从而期望为新药开发提供研究依据与理论支持。

关键词：微管蛋白聚合抑制；MAPK 信号通路；食管癌。

NR3C2 在转移性结直肠癌中的机制探索

李奉，万星，周黎明*

四川大学华西基础医学与法医学院药理教研室，四川成都，610041

目的：分析盐皮质激素受体基因 NR3C2（Nuclear Receptor Subfamily 3 Group C Member 2）在结直肠癌和癌旁组织中的表达及其与临床病理特征的关系，同时探索 NR3C2 对结直肠癌细胞转移、侵袭能力的影响。

方法：首先进行临床病例样本检测，运用 qRT-PCR 与 western blot 验证 NR3C2 在肿瘤与癌旁组织中的表达差异，并分析 NR3C2 的表达与临床信息之间的相关性；然后进行体外实验，利用质粒转染构建 NR3C2 过表达细胞株（HCT116、RKO），利用划痕实验、transwell 迁移与基质胶侵袭实验探索 NR3C2 过表达对结直肠癌细胞转移、侵袭的影响；同时进行分子层面的探索，利用 western blot 探索 NR3C2 过表达后 EMT 相关蛋白的改变。

结果：通过对 239 例配对样本进行 RNA 和蛋白质的提取，qRT-PCR、western blot 检测到 NR3C2 在肿瘤组织中的表达均在低于癌旁组织，通过分析其与临床病理特征发现，NR3C2 与肿瘤分期与淋巴结转移、远端转移均成显著相关性（ $P < 0.05$ ）；通过划痕实验、transwell 迁移与基质胶侵袭实验证实，NR3C2 过表达后肿瘤细胞的迁移与侵袭能力减弱；在分子层面，当 NR3C2 过表达时，EMT 相关蛋白 N-cadherin、Snail、ZEB1 表达均减少。

结论：NR3C2 在结直肠癌中低表达，并随着肿瘤转移程度升高其含量降低，过表达 NR3C2 将减弱肿瘤细胞的迁移与侵袭，抑制 EMT。

关键词：NR3C2；结直肠癌；EMT

新型芳基酰胺哌嗪类微管蛋白抑制剂的体外抗胃癌活性研究

李娜, 张伟鑫, 黄姣, 付向晶*

郑州大学药物研究院 河南郑州 450001

目的: 本课题组在前期实验结果的基础之上, 针对微管蛋白靶点^[1,2], 设计合成了一系列芳基酰胺哌嗪类化合物。利用 MTT 比色法对其进行体外抗肿瘤活性筛选, 其中化合物 1121 对胃癌细胞 HGC-27 的抗肿瘤活性最佳。因此, 本研究从新型芳基酰胺哌嗪类化合物中筛选出最优化合物 1121, 对其体外抗肿瘤机制进行研究, 为胃癌的化学治疗提供新的实验基础。

方法: 采用 MTT 比色法和克隆形成实验检测其体外抗肿瘤活性, 微管蛋白体外抑制聚合实验、碘乙酰胺竞争实验和免疫荧光实验验证其是作用于秋水仙碱位点的微管蛋白聚合抑制剂, 以及流式细胞术检测化合物对细胞凋亡和周期阻滞的情况。

结果: MTT 比色法和克隆形成实验表明化合物 1121 能显著降低胃癌细胞 HGC-27 的存活率, 微管蛋白体外抑制聚合实验、碘乙酰胺竞争实验和免疫荧光实验结果说明化合物 1121 是作用于秋水仙碱位点的微管蛋白聚合抑制剂。流式细胞术结果显示化合物 1121 随着浓度的升高, 细胞凋亡的数量增加; 化合物 1121 能使胃癌细胞 HGC-27 阻滞在 G2/M 期, 且处于 G2/M 期的细胞比例随其浓度增加明显升高。

结论: 综上所述, 化合物 1121 具有干扰纺锤丝形成、抑制微管聚合以及阻滞细胞周期的作用, 是一种作用于秋水仙碱结合位点的微管蛋白聚合抑制剂。

关键词: 芳基酰胺哌嗪类; 微管蛋白抑制剂; 抗胃癌。

新型 NEDDylation 抑制剂抗食管癌活性研究

刘云鹤, 李娜, 陈晓宇, 金成允*

郑州大学药物研究院 河南郑州 450001

目的: 在前期实验结果的基础上, 本课题组设计, 合成得到了一系列新型的 NEDDylation 抑制剂。选择三种人肿瘤细胞系 (人胃癌细胞 MGC-803, 人结肠癌细胞 HCT-116, 食管癌细胞 KYSE-30), 选用 MTT 比色法对其进行体外抗肿瘤活性筛选, 其中化合物 NA-16 对食管癌细胞 KYSE-30 的抗肿瘤活性最佳。

方法: 采用 MTT 比色实验、生长曲线实验检测其体外抗肿瘤活性; DAPI 和活死细胞染色探究化合物对细胞形态学的影响; 蛋白质免疫印迹法检测细胞凋亡相关蛋白。

结果: MTT 比色实验和生长曲线实验结果显示化合物 NA-16 能显著降低食管癌细胞 KYSE

—30 的存活率；DAPI 染色实验结果表明，随着化合物 NA—16 作用浓度增加，DAPI 染色细胞数逐渐减少，双染结果显示活死细胞荧光染色下，活细胞被染成黄绿色，死细胞被染成红色；而对照组只见视野中黄绿色活细胞，随着药物浓度的增加，细胞总数减少，活细胞数量减少，死细胞数量增加。蛋白质免疫印迹结果表明 NA—16 能使 Cleaved—PARP、Cleaved—Caspase 7 表达明显上调。

结论：综上所述，化合物 NA—16 具有抑制食管癌细胞 KYSE—30 的作用，因此具有良好的抗肿瘤活性。从而有期望为新药开发及联合治疗方案提供研究依据与理论支持。

关键词：NEDDylation 抑制剂；KYSE—30 细胞；抗肿瘤。

Isoliquiritigenin inhibits the growth of colorectal cancer cells through the ESR2/PI3K/AKT signaling pathway

Luo Fenglin^{1,2}, Wu Yiyi^{1,2*}

¹Department of Pharmacology, School of Pharmacy, Chengdu Medical College, Chengdu, Sichuan, China, 610500

²Department of Pharmacy, Study on the Structure—Specific Small Molecule Drug in Sichuan Province College Key Laboratory, Chengdu Medical College, Chengdu, Sichuan, China, 610500

Colorectal cancer (CRC) is one of the most common malignant tumors in humans, ranking the third in incidence and the second in mortality in the world, second only to lung cancer. Although the diagnostic and therapeutic techniques of CRC have made great progress in recent years, the prognosis is still not optimistic. Therefore, it is very necessary to find effective and low toxicity new drugs against CRC. Isoliquiritigenin (2', 4', 4—trihydroxychalcone, ISL), a flavonoid phytoestrogen, has shown strong antitumor activities in various malignant tumors such as breast cancer, ovarian cancer, CRC and gastric cancer. However, the mechanism of its action against CRC has not been clarified. In this study, we mainly investigated the potential molecular mechanism of ISL in the inhibition of CRC through network pharmacological prediction and experimental validation. Firstly, the targets of ISL and CRC were collected from TCMSP and DisGeNET databases to obtain the cross targets. The protein interaction network was constructed using STRING 11.0 platform, and core targets were screened according to the degree value. Then, GO function and KEGG pathway enrichment analysis were conducted using DAVID database. We also analyzed the effect of ISL on viability and apoptosis of human CRC HCT116 and SW480 cells via MTT assay and flow cytometry assay; The protein expressions of estrogen

receptor β (ER β) and PI3K/Akt signaling pathway were determined by Western blot analysis and immunofluorescence. Meanwhile, flow cytometry was used to detect the effects of ISL on ROS accumulation in CRC cells. In addition, the anti-CRC tumor effect of ISL in vivo was observed in a mouse model of subcutaneous tumor transplantation. The results of network prediction indicated that ESR1, ESR2, PIK3CG, GSK3 β , PTGS2 and FOS might be the potential targets of ISL against CRC. In addition, KEGG and GO enrichment analyses revealed that the estrogen signaling pathway and the phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K) /AKT signaling pathway may play a key role in the mechanism of ISL against CRC. And the strong binding ability of ISL to ESR2, PIK3CG, GSK3 β and PTGS2 was verified by molecular docking. As expected, The results of cell experiments showed that ISL induced apoptosis of SW480 and HCT116 cells in a concentration-dependent manner, and blocked cells in G2 phase. In addition, compared to the controlled group, ISL significantly down-regulated the protein expression of PIK3CG, AKT, p-AKT, p-GSK3 β , CDK1, NF- κ B, Bcl-2, and up-regulated ESR2 and Bax protein expression; meanwhile, ISL also decreased the ratio of P-AKT/AKT and P-GSK3 β /GSK3 β , but unchanged the expression of total GSK3 β (all showed statistical difference). Furthermore, ISL significantly suppressed the xenograft tumor growth. In conclusion, our results indicate that ISL shows inhibitory effects on CRC cells and induces the apoptosis, which might be related to up-regulating ER β , and inhibiting the PI3K/Akt signal pathway.

Key words: Colorectal cancer; Isoliquiritigenin; Network pharmacology; ESR2; PI3K-AKT pathway

新型磺酰胺哌嗪类衍生物的体外抗肿瘤活性研究

田心怡, 贾美琪, 王潇, 张赛扬*

郑州大学基础医学院, 河南郑州, 450001

目的: 在前期实验结果的基础上, 本课题组设计, 合成得到了一系列新型的磺酰胺哌嗪类衍生物。选择三种人肿瘤细胞系 (人胃癌细胞 MGC-803, 人食管癌细胞 kyse450, 人结肠癌细胞 HCT-116), 选用 MTT 比色法对其进行体外抗肿瘤活性筛选, 其中化合物 1321 对胃癌细胞 MGC-803 的抗肿瘤活性最佳。

方法: 采用实时无标记、细胞克隆形成实验检测化合物 1321 体外抗肿瘤活性; 流式细胞仪检测化合物 1321 对细胞凋亡、周期的影响; 蛋白质免疫印迹法检测细胞周期、凋亡相关蛋白。

结果：实时无标记和细胞克隆形成实验结果显示化合物 1321 能显著降低胃癌细胞 MGC-803 的存活率，并且存活率随其浓度增加明显下降；流式细胞术检测结果证明化合物 1321 以浓度依赖的形式诱导 MGC-803 细胞凋亡和周期阻滞。

结论：综上所述，化合物 1321 具有诱导 MGC-803 细胞凋亡，阻滞细胞周期的作用，因此具有良好的抗肿瘤活性。从而期望为新药开发及联合治疗方案提供研究依据与理论支持。

关键词：磺酰胺嘧啶类；MGC-803 细胞；抗肿瘤。

肿瘤酸性微环境通过 ASIC3 促进结直肠癌迁移和侵袭

万星，李奉，周黎明

四川大学华西基础医学与法医学院，四川成都，610041

目的：为了适应环境加速生长与转移，肿瘤细胞会发生代谢重编程，其中糖酵解是一个较为公认的过程，乳酸是糖酵解的产物，会导致肿瘤酸性微环境。酸环境如何影响细胞？ASIC3 是酸敏感性离子通道，于是很容易将二者联系起来。课题组长期致力于结直肠癌新药研发，根据靶点开发新药是一种重要的新药开发路径，因此，课题组初步探讨了 ASIC3 是否可能为酸性微环境的靶点进而影响结直肠癌的进程。方法：通过在培养基中添加乳酸来模拟酸性微环境。通过 CCK8 毒性试验、划痕试验和 WB 检测 ASIC3 试验选择合适的乳酸浓度和刺激时间。通过划痕法和 Transwell 法检测酸性微环境对结直肠细胞迁移和侵袭的影响。通过 QPCR 和 WB 检测酸性微环境对 ASIC3 mRNA 和蛋白质的影响。慢病毒和 shRNA 感染细胞分别过表达和敲低 ASIC3，检测结直肠癌细胞迁移侵袭的变化，同时通过 QPCR，WB 和 IHC 分析其在癌症和癌旁组织中的表达，并分析 ASIC3 与临床特征的关系。结果：在两种结直肠细胞系 HCT116 和 SW480 中，选择 20mM 乳酸刺激细胞 24 小时进行研究。酸性微环境可促进伤口愈合，加速癌细胞侵袭（*， $P < 0.05$ ），降低 ASIC3 mRNA 和蛋白质水平（** 或 ***， $P < 0.01$ 或 *， $P < 0.05$ ）；过表达 ASIC3 抑制伤口愈合，抑制细胞的侵袭，敲低 ASIC3 促进伤口愈合，促进细胞的侵袭（*， $P < 0.05$ ）。同时，ASIC3 在癌症患者结直肠组织中的表达也低于邻近组织（QPCR：n=246 例，WB：n=20 例，IHC：n=8 例），且 ASIC3 的表达与临床分期相关（**， $P < 0.01$ ）。结论：ASIC3 是与结直肠癌分期相关的因素。酸性微环境可加速结直肠细胞的迁移和侵袭，其机制与 ASIC3 的作用有关。

关键词：结直肠癌；侵袭；肿瘤酸性微环境；ASIC3；乳酸

拓扑异构酶抑制剂抑制 Nrf2 转录并增强结直肠癌细胞的化疗敏感性

王婧亚 余四旺

北京大学药学院 分子与细胞药理学系 北京 100191

肿瘤耐药是化疗疗效不佳的重要原因之一。红系衍生的核因子 2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid-derived 2-related factor 2, Nrf2) 常在肿瘤细胞中过度激活并促进肿瘤耐药和癌症进展^[1], 抑制 Nrf2 活性是改善肿瘤耐药的有效策略。在过去的几十年中, 越来越多的研究尝试将小分子 Nrf2 抑制剂作为化疗增敏剂^[2], 但因为药理或毒理作用不明确, 只有少数 Nrf2 抑制剂被报道, 且目前为止没有一种进入临床试验。如果能从现有化疗药物中寻找 Nrf2 抑制剂并设计药物联用, 将更具临床意义和可行性。在本研究中, 我们首先使用稳定转染 ARE-荧光素酶报告基因的 HepG2 人肝癌细胞系统筛选 21 种常见化疗药物, 发现 SN-38 (伊立替康的活性代谢物)、拓扑替康、米托蒽醌和表柔比星可显著抑制肿瘤细胞中的 Nrf2 活性。有趣的是, 它们都是拓扑异构酶抑制剂。SN-38 是最有效的一种, 它能显著抑制 Nrf2 的 mRNA 和蛋白水平。机制方面, SN-38 对 Nrf2 的抑制作用不是发生在通常的蛋白合成、泛素化蛋白酶体降解和自噬过程, 且 SN-38 也不影响 Nrf2 的 mRNA 稳定性, 最终通过 ChIP 实验证明 SN-38 通过干扰 RNA 聚合酶与 NFE2L2 基因的结合直接抑制 Nrf2 的转录。接着, 我们使用 4 种 Nrf2 过表达肿瘤细胞系筛选出几种疗效受 Nrf2 抑制的化疗药, 并与 Nrf2 抑制剂联用来协同杀伤结直肠癌细胞, 其中 SN-38 和丝裂霉素 C 是一种新的有效的联用组合。在稳定过表达 Keap1 的肿瘤细胞系上的实验结果证实这两种药物组合的协同作用是 Nrf2 相关的。体内实验证明伊立替康可显著抑制 SW480 细胞裸鼠移植瘤中 Nrf2 水平, 而伊立替康和丝裂霉素 C 可以协同抑制 SW480 移植瘤生长。我们的研究从现有化疗药物中筛选出 Nrf2 抑制剂并阐明其作用机制, 根据化疗药物与 Nrf2 信号的相互作用设计了新的药物组合, 并从细胞和动物水平验证了联用策略的可行性, 为临床设计新的用药方案提供理论基础和实验依据。

关键词: Nrf2 抑制剂; 拓扑异构酶抑制剂; 结直肠癌; 化疗增敏

双氢青蒿素通过抑制雌激素相关受体 α 介导的线粒体生物发生抑制胶质瘤生长

王天笑, 李群益

复旦大学附属华山医院药剂科, 上海, 200040

胶质瘤是一种致命的原发性神经系统肿瘤, 占恶性脑瘤的 80%。尽管过去十年来胶质瘤的治疗取得了重大进展, 但患者的治愈率和生存率仍然不尽人意, 尤其是高级别胶质瘤患者, 手

术后的中位生存时间不足 15 个月。替莫唑胺是目前胶质瘤治疗的一线化疗药物，但其耐药性的产生几乎是不可避免的。因此，探索新型高效低毒的胶质瘤治疗药物迫在眉睫。双氢青蒿素是一种倍半萜内酯类抗疟化合物，有研究证实其在各种实体瘤中显示出良好的抑癌作用。本研究旨在探究双氢青蒿素在胶质瘤中的抗癌作用及其机制。为了明确双氢青蒿素的抑癌作用和分子机制，我们采用了细胞活力、流式细胞凋亡、线粒体膜电位、葡萄糖摄取量、乳酸含量和建立胶质瘤原位异种移植模型等多种检测手段。研究表明，双氢青蒿素显著抑制了胶质瘤细胞的增殖，同时对替莫唑胺耐药细胞和胶质瘤干细胞也有很好的治疗作用。双氢青蒿素诱导的细胞凋亡是通过线粒体凋亡途径，并在促进细胞凋亡之前启动线粒体功能紊乱。此外，双氢青蒿素显著降低了胶质瘤细胞中雌激素相关受体 α (ERR α) 的表达，该基因在双氢青蒿素治疗胶质瘤中具有关键作用。实验还表明，双氢青蒿素联合替莫唑胺给药对胶质瘤细胞的增殖抑制产生明显的协同作用。在体内实验中，双氢青蒿素治疗明显延长了原位胶质瘤异种移植的小鼠的生存时间。综上所述，我们的研究表明，双氢青蒿素通过调节胶质瘤细胞代谢并激活 ERR α 介导的线粒体凋亡途径来抑制胶质瘤发生发展。

关键词：双氢青蒿素，线粒体凋亡，雌激素相关受体 α ，胶质瘤，替莫唑胺耐药。

墨旱莲提取物抑制化疗性脱发的机制研究

王无忌，李晶洁*

遵义医科大学基础药理教育部重点实验室暨特色民族药教育部国际合作联合实验室，563000

目的：探究墨旱莲石油醚提取物 (petroleum ether extract of Eclipta, PEE) 对环磷酰胺 (Cyclophosphamides, CYP) 诱导的化疗性脱发 (chemotherapy-induced alopecia, CIA) 的作用及其机制。方法：选取 7 周龄的 C57BL/6 小鼠脱毛后将小鼠随机分为 4 组：对照组 (Control)、环磷酰胺组 (CYP)、CYP+低剂量 PEE 组 (CYP+L-PEE)、CYP+高剂量 PEE 组 (CYP+H-PEE)，每组 12 只小鼠。脱毛后第 2 天至第 26 天，CYP+L-PEE，CYP+H-PEE 组分别局部涂抹不同浓度 PEE。Control 组和 CYP 组涂抹溶剂媒介物。脱毛后第 9 天 Control 组小鼠注射生理盐水，其余小鼠腹腔单次注射溶于生理盐水的 CYP (120mg/kg) 诱导所有生长期毛囊发生营养障碍，期间观察毛发脱落、再生及皮肤颜色变化并进行评分，随后进行组织学观察；利用免疫组织化学技术检测毛囊处 cleaved caspase 3， γ -H2AX 的表达，western blot 检测背部皮肤中凋亡及抗凋亡蛋白的变化。结果：相较 CYP 组，PEE 给药组更早使毛发进入生长期。从组织学上可见 CYP 抑制小鼠毛囊细胞的生长并诱导脱发，与 Control 组相比，CYP 组小鼠毛囊退行期和休止期的毛囊比例增多，毛囊出现营养不良的迹象，外根鞘、内根鞘处出现

异位黑色素团；凋亡的效应子蛋白 cleaved caspase 3 在 CYP 组中表达显著，给予 PEE 后明显减少，内源性凋亡表征蛋白 cleaved caspase 9 趋势变化相同；背部皮肤中 P53, Fas 蛋白表达在 CYP 组增高，给予 PEE 后，两者都有所下降，凋亡蛋白 Bax, caspase 8, caspase 3, cleaved caspase 3, cleaved caspase 9 在 CYP 组表达升高，给药后下降，抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达趋势与凋亡蛋白相反。结论：CYP 诱导的 CIA 通过激活 P53/Fas 信号通路导致内源性和外源性凋亡的发生，PEE 能够有效抑制 P53/Fas 信号通路，从而保护毛囊细胞免受损伤，最终抑制化疗性脱发发生。

关键词：化疗性脱发，凋亡，P53，Fas，墨旱莲石油醚提取物

新型具有免疫增强作用的 LSD1/HDAC1 双靶点抑制剂的体外抗肿瘤活性研究

王潇，田心怡，贾美琪，张赛扬*

郑州大学基础医学院 河南郑州 450001

目的：LSD1 和 HDAC1 均为表观遗传的重要作用酶，LSD1 是一种特异性的赖氨酸脱甲基酶，参与广泛的生物学过程，包括细胞发育、分化、生长、迁移和干性；HDAC1 是 HDAC 家族的一员其主要的作用是调节内皮功能，如血管生成、炎症信号、氧化还原稳态和一氧化氮信号，介导外部和环境刺激的影响。因此，LSD1 和 HDAC1 与肿瘤细胞的生长，迁移等过程密切相关。本课题组在 LSD1 和 HDAC1 小分子抑制剂的前期研究结果的基础上，基于药效团拼合的原理，合成得到了一系列含有苯甲酰胺结构的新型具有免疫增强作用的 LSD1/HDAC1 双靶点抑制剂，以期得到具有高效活性的 LSD1 和 HDAC1 双靶点抑制作用。选择三种人肿瘤细胞系（人胃癌细胞 MGC-803，人食管癌细胞 KYSE-450，人结肠癌细胞 HCT-116），选用 MTT 比色法对其进行体外抗肿瘤活性筛选，其中化合物 2456 对胃癌细胞 MGC-803 的抗肿瘤活性最佳，并发现其对免疫系统存在增强作用，增加 CD8⁺T 细胞的表达，从而发挥高效的抗肿瘤活性。

方法：采用 MTT 比色法、细胞克隆形成实验检测其体外抗肿瘤活性，裸鼠肿瘤原位移植检测体内水平的抗肿瘤活性，蛋白质免疫印迹法检测细胞周期、凋亡相关蛋白，以及化合物 2456 对于 PD-L1 的表达产生的影响

结果：MTT 比色法、细胞克隆形成实验及生长曲线结果显示化合物 2456 能显著降低胃癌细胞 MGC-803 的存活率，并且存活率随其浓度增加明显下降；DAPI 染色实验结果表明，随着化合物 2456 作用浓度增加，DAPI 染色细胞数逐渐减少，双染结果随着化合物 2456 作用浓度增大；蛋白质免疫印迹实验检测化合物 2456 能够诱导 MGC-803 细胞凋亡，并将细胞周期阻滞到 G2/M 期；并且化合物 2456 能够促进增加 CD8⁺T 细胞的表达，起到增强免疫的作用。

结论：综上所述，化合物 2456 具有诱导 MGC-803 细胞凋亡，阻滞细胞周期的作用，并通

过蛋白印迹试验等发现,其作用与 LSD1 和 HDAC1 的双靶点抑制有关,并发现化合物 2456 对 LSD1 和 HDAC1 抑制的同时具有免疫增强作用。从而化合物 2456 期望为新药开发及联合治疗方案提供研究依据与理论支持。

关键词: LSD1; HDAC1; 免疫增强作用; 双靶点; 抗肿瘤活性。

FDI-6 经 FOXM1/miR-342-3p/DNMT1 抑制结肠癌转移

王彦翔,涂剑*

桂林医学院药学院,广西桂林 541199

目的:探讨 FOXM1 抑制剂 FDI-6 抑制结肠癌转移的具体机制。方法:1. 收集临床结肠癌患者癌组织,苏木素伊红(HE)染色进行病理学鉴定,免疫组化法、Western blot 以及实时荧光定量 PCR(RT-qPCR)检测 FOXM1、miR-342-3p、DNMT1、MAT2A、N-cadherin、E-cadherin 和 MMP9 的蛋白及 mRNA 表达;再经 SPSS 进行相关性分析;2. 脾内注射 MC38 小鼠结肠癌细胞构建结肠癌肝转移模型,经免疫组化与 RT-qPCR 检测注射 FDI-6 对上述基因蛋白与 mRNA 表达的影响;3. 体外培养 HCT116、SW480 和 HT29 三种人结肠癌细胞,MTT 法检测 FDI-6 和 DNMT 抑制剂 5-氮杂-2'-脱氧胞苷(5-Aza-CdR)对细胞活力的影响。依次干预上述基因表达后观察对细胞迁移能力与相关基因表达的影响。结果:1. 在转移标志物 N-cadherin、MMP9 高表达, E-cadherin 低表达的同时, FOXM1、DNMT1 和 MAT2A 在结肠癌中的表达均高于癌旁组织,而 miR-342-3p 则在结肠癌组织中呈显著低表达;miR-342-3p 与 FOXM1 和 DNMT1 的 3' UTR 均存在结合序列;2. 在小鼠结肠癌肝转移模型中, FOXM1、DNMT1、MAT2A 和 MMP9 表达显著升高, FDI-6 可抑制小鼠结肠癌肝转移,同时下调 FOXM1、DNMT1 和 MMP9 等的表达;3. FOXM1 抑制剂或 siRNA 下调 FOXM1、DNMT1、MAT2A、N-cadherin、MMP9,上调 miR-342-3p、E-cadherin 的表达,且抑制结肠癌细胞迁移;miR-342-3p 抑制剂下调 miR-342-3p、E-cadherin 的表达,上调 FOXM1、DNMT1、MAT2A、N-cadherin、MMP9 的表达;miR-342-3p 模拟物上调 miR-342-3p、E-cadherin 的表达,下调 FOXM1、DNMT1、MAT2A、N-cadherin、MMP9 的表达;DNMT1 抑制剂或 siRNA 也下调 DNMT1、MAT2A 等的表达,且显著抑制癌细胞迁移能力;RNA 干扰技术敲减 MAT2A 表达的同时还可下调 MMP9 的表达。结论:体内、外实验均证实, FDI-6 经 FOXM1/miR-342-3p/DNMT1 抑制结肠癌转移。

关键词:叉头盒(FOX) M1; miR-342-3p; DNA 甲基转移酶(DNMT) 1; 甲硫氨酸腺苷转移酶(MAT) 2A; 结肠癌转移

NSCLC 中 TIMELESS 的肿瘤免疫调节作用研究

王泽群¹, 潘燕^{1#}¹北京大学基础医学院药理学系 北京 100191

背景和目的: 根据在亚洲范围内的最新统计, 非小细胞肺癌 (Non-small cell lung cancer, NSCLC) 发病率与死亡率均位居第一。目前化疗、靶向药物和免疫治疗等都用于 NSCLC 患者的治疗。其中免疫疗法相较于前两者, 具有毒副作用小, 能够显著改善患者生存率与生活质量的优点。尽管免疫疗法具有十分显著的优势, 但对于低 PD-L1 表达的患者通常难以治疗, 而部分高表达 PD-L1 患者对免疫治疗并不起效。目前, 免疫检查点分子的调节机制尚未十分明确, 因此探究免疫检查点分子的调节机制, 通过调节其上游信号分子, 进而提高免疫检查点抑制剂的疗效至关重要。节律分子 Timeless (TIM) 作为昼夜节律分子被发现在 NSCLC 患者中持续高表达, 我们前期通过生物信息学发现, TIM 可能调控免疫检查点分子, 与免疫细胞浸润呈负相关。因此 Timeless 在 NSCLC 肿瘤免疫微环境中的调控作用, 值得进一步深入研究。本研究探究了 NSCLC 中 TIMELESS 的肿瘤免疫调节作用及其机制。

方法与结果: 使用公共数据库, 分析发现 TIM 在 NSCLC 患者肿瘤组织高表达, 同时 TIM 表达水平与 NSCLC 患者的总体生存期和无病生存期均显著负相关。进一步利用临床 NSCLC 患者肿瘤与癌旁组织, 通过 RT-qPCR 检测发现相较于癌旁组织, 肿瘤组织 TIM mRNA 水平显著上调。应用 NSCLC 肿瘤细胞系敲除 TIM 后进行 RNA-seq 分析, 结果发现 TIM 敲除后显著下调的差异基因主要富集在免疫系统, 包括抗原加工和提呈、补体和凝血级联反应、与免疫反应直接相关的细胞因子及受体相互作用; KEGG 信号途径分析提示 TIM 调控主要与超敏反应或自身免疫性疾病 (哮喘、系统性红斑狼疮和炎症性肠病等) 有关。通过 TIMER 2.0 数据库分析发现, 在肺腺癌与肺鳞癌中 TIM 与 PD-L1 均呈显著正相关 ($p < 0.05$), 在肺腺癌中 TIM 与 LAG3、PD-1 呈显著正相关 ($p < 0.01$)。A549 细胞系敲除 TIM 后, Western blot 与 qRT-PCR 检测发现免疫检查点 PD-L1、FGL-1 和 LAG3 蛋白表达均降低, mRNA 水平均下调, 而 A549 细胞过表达 TIM 后以上免疫检查点分子表达水平变化相反。通过 ChEA3 数据库, 分析敲除 TIM 后所得到的差异基因共同的转录因子, 发现筛选所得到的转录因子 JUN 可能与 TIM 结合进而调节下游分子转录。敲除 NSCLC 细胞系 A549 中 TIM 后, Western blot 检测发现 SPHK1 蛋白水平显著下调, 过表达后 SPHK1 蛋白上调。敲除 TIM 后, A549 细胞 IL6 mRNA 水平显著下降, ELISA 实验检测细胞培养基中 IL-6 分泌显著下调。敲除 NSCLC 细胞系 A549 中 TIM 后检测发现, 总 STAT3 不变而磷酸化水平显著下调, 过表达后磷酸化水平上调。

结论: TIM 能够与 JUN 结合, 在转录水平调节 SPHK1 的表达, 影响其下游 IL-6/STAT3 信号通路, 进而调节 PD-L1 与 FGL1 水平, 发挥肿瘤免疫调节的作用。

关键词: NSCLC; Timeless; 免疫检查点;

Developing a novel anticancer ferric complex to overcome hypoxia—induced resistance in chemotherapy: Based on human serum albumin (HSA) nanoparticles which can generate oxygen in situ

Juzheng Zhang, Jian Chen *

Guangxi Key Laboratory of Tumor Immunology and Microenvironmental Regulation, Guangxi Health Commission Key Laboratory of Tumor Immunology and Receptor—Targeted Drug Basic Research, Guilin Medical University, Huan Cheng North 2nd Road 109, Guilin, 541004, PR China

Abstract

How to improve the O_2 content in cancer cells still a key challenge for cancer treatment. ^[1]To achieve the remarkable therapeutic efficacy of ferric (Fe) complex based on ROS mechanism to solid tumors. One therapeutic Fe schiff base complex (Fe1) was synthesized and encapsulated in human serum albumin (HSA) nanoparticles which can generate oxygen (O_2) in situ of cancer cells. The HAS—Fe1— O_2 nanoparticle (HSA—Fe1— O_2 NPs) delivery system was effectively overcome hypoxia—induced resistance in chemotherapy, and effectively alleviated the hypoxic condition of tumor tissue, which showed remarkable therapeutic efficacy by generating excessive ROS and inducing cancer cell apoptosis. The inhibition rate (TIR) after last treatment was $80.3 \pm 4.3\%$ for the HSA—Fe1— O_2 NPs group. Tumor suppression results indicate that HSA—Fe1— O_2 NPs have stronger anticancer activity than Fe1 alone. In addition, HSA—Fe1— O_2 NPs not only enhanced the targeting ability of the Fe1 complex to tumor, but also decreased its side effects *in vivo*.

Keywords: Ferric complex; anticancer; albumin nanoparticles; generate oxygen

具有免疫增强的邻苯二胺类 HDAC1 抑制剂的设计合成及体外抗肿瘤活性研究

张伟鑫, 刘云鹤, 李娜, 金成允 *

郑州大学药物研究院 河南郑州 450001

目的: HDAC 参与肿瘤微环境 (THE) 的调节尤其选择性 I 类 HDAC 抑制剂具有直接抑制肿瘤生长和间接免疫细胞介导的抗肿瘤作用。基于 HDAC 抑制剂的结构特征, 本课题组设计合成了一系列新型的邻苯二胺类的 I 类 HDAC 抑制剂。选择三种人肿瘤细胞系 (人胃癌细胞 MGC

—803, 人肺癌细胞 A549, 人结肠癌细胞 HCT—116), 选用 MTT 比色法对其进行抗肿瘤活性筛选并进一步评价试验化合物对组蛋白乙酰化的影响, 其中化合物 2766 对人胃癌细胞 MGC—803 的抗肿瘤活性最佳。

方法: 鉴于含肉桂酸片段的 HDAC 抑制剂 Chidamide 获得 FDA 批准成功用于肿瘤治疗, 基于 HDAC 抑制剂的基本结构特征, 采用药效团融合法, cap 部分基于肉桂酸片段设计合成了一系列新型邻苯二胺类 I 类 HDAC 抑制剂。并根据 MTT 比色法、细胞克隆形成实验等检测其体外抗肿瘤活性, 蛋白质免疫印迹法检测细胞周期、凋亡相关蛋白。并进一步其体内抗肿瘤及免疫增强作用。

结果: MTT 比色法和细胞克隆形成实验及生长曲线结果显示化合物 2766 能显著降低胃癌细胞 MGC—803 的存活率, 并且存活率随其浓度增加明显下降; DAPI 染色实验结果表明, 随着化合物 2766 作用浓度增加, DAPI 染色细胞数逐渐减少, 双染结果随着化合物 2766 作用浓度增大; 蛋白质免疫印迹实验检测化合物 2766 能够诱导 MGC—803 细胞凋亡, 并将细胞周期阻滞到 G2—M 期。

结论: 综上所述, 化合物 2766 具有诱导 MGC—803 细胞凋亡, 阻滞细胞周期的作用, 因此具有良好的抗肿瘤活性。该化合物具有直接抑制肿瘤生长和间接免疫细胞介导的抗肿瘤作用, 有望为新药开发提供研究依据与理论支持。

关键词: 邻苯二胺类; HDAC 抑制剂; MGC—803 细胞; 抗肿瘤

SGK3 通过调控 ZMIZ2 促进 ER⁺乳腺癌增殖的作用及机制研究

袁烈^{1,2}, 李小丽^{1,2*}

¹重庆医科大学药学院药理学系, 重庆, 400016

²药物代谢研究重庆市重点实验室, 重庆, 400016

目的 探讨血清和糖皮质激素调节激酶 3 (Serum— and glucocorticoid—inducible kinases, SGK3) 调控 ER⁺乳腺癌增殖的作用及机制研究。方法 采用免疫荧光染色分析人 ER⁺乳腺癌组织及癌旁组织中 SGK3 蛋白的表达, 并进行生存分析; 通过慢病毒过表达或敲低 SGK3, 采用 MTT 与细胞克隆实验检测 SGK3 对 ER⁺乳腺癌细胞活力与增殖的影响; 以过表达 SGK3 的 MCF—7 细胞系为研究对象, 采用 Label Free 蛋白质组学寻找 SGK3 的下游靶点; 采用 qRT—PCR 与 Western blotting 对 SGK3 的下游靶点进行验证。结果 免疫荧光染色结果显示 SGK3 在 ER⁺乳腺癌组织中高表达, 进一步的 Kaplan—Meier 生存分析表明, 高表达 SGK3 的患者总生存时间 (OS) 显著缩短 ($p < 0.05$); MTT 与细胞克隆结果显示, 敲低 SGK3 后细胞活力和增

殖能力明显降低，而过表达 SGK3 后细胞活力和增殖能力明显升高 ($p < 0.05$)；Label Free 蛋白质组学显示 106 个蛋白在 SGK3 过表达后被上调，其中 ZMIZ2 上调显著且具有较高的可信度 ($p < 0.05$)；MTT 与细胞克隆结果表明，敲低 ZMIZ2 后细胞活力和增殖能力明显降低，而过表达 ZMIZ2 后细胞活力和增殖能力明显升高 ($p < 0.05$)；qRT-PCR 和 Western blotting 结果证实敲低 SGK3 后 ZMIZ2 的表达水平显著降低，而过表达 SGK3 可显著升高 ZMIZ2 的表达水平 ($p < 0.05$)。结论 SGK3 被鉴定为促进 ER + 乳腺癌的关键因子。SGK3 通过调控 ZMIZ2，从而导致 ER + 乳腺癌的发生。这些发现为 ER + 乳腺癌提供了一个有前景的治疗靶点。

关键词：SGK3；ZMIZ2；ER+乳腺癌；细胞增殖；

铁线莲属植物抗肿瘤作用及机制研究进展

吴思琪¹，陈茂升¹，赵勤^{1,2*}

¹西藏藏医药研究中心藏药活性成分及药理机制研究联合实验室，咸阳，712082

²西藏民族大学教育部藏医学检测技术工程研究中心，咸阳，712082

癌症已成为威胁人类健康的重要因素，寻找天然药物中的抗肿瘤活性成分并探究其抗肿瘤作用机制，进而研制更高效的抗肿瘤药物、延长患者的生存时间是目前抗肿瘤研究的重要任务之一。铁线莲属植物含有多种活性成分，作为药用植物已有多年的使用历史。该属植物在民间主要用于风湿风寒、疼痛感染等疾病的治疗，近年来因其展现出抗肿瘤作用而受到越来越多的关注。铁线莲属植物种类多样，其提取物、皂苷类、黄酮类、多糖类及其他一些成分的抗肿瘤作用已被证明，多种活性成分被鉴定。其中，铁线莲三萜皂苷类成分的研究最为广泛。另外，不少研究报道了铁线莲的抗肿瘤作用机制，包括抑制肿瘤生长和增殖、阻滞细胞周期、促进肿瘤凋亡、抑制肿瘤侵袭和转移、降低肿瘤耐药性，涉及多种分子靶点及信号通路如 Bax、Bcl-2、Caspase 9、RNP1、e-cadherin、NF- κ B 通路、STAT3 通路、PI3K/Akt 通路等。本研究对铁线莲属植物的抗肿瘤作用及机制进行综述，以期对铁线莲药理作用的研究和抗肿瘤药物的开发提供参考和指导。

关键词：铁线莲；活性成分；抗肿瘤作用；机制；研究进展

藏药抗肿瘤作用及机制研究进展

陈茂升¹, 徐姣姣^{1,2}, 赵勤^{1,2*}¹西藏藏医药研究中心藏药活性成分及药理机制研究联合实验室, 咸阳, 712082²西藏民族大学教育部藏医学检测技术工程研究中心, 咸阳, 712082

开发抗肿瘤新药一直是抗肿瘤研究的重要任务。藏药历史悠久, 种类丰富, 作用广泛, 是中医体系的重要组成部分, 其富含多种活性成分, 可通过多途径、多靶点发挥抗肿瘤作用, 且具有易吸收、毒副作用小等特点。近年来藏药抗肿瘤的研究成果不断涌现, 展现了其开发抗肿瘤新药的巨大潜力。最近几年研究发现藏药普尔纳、纤毛婆婆纳、垂头菊、甘青虎耳草、柳茶等具有抗肿瘤作用, 多种藏药材及其活性成分如余甘子、雪灵芝、湿生扁蕾、红景天苷等的抗肿瘤机制被发掘, 包括抑制肿瘤生长和增殖、阻滞细胞周期、诱导凋亡、抑制血管生成、抑制肿瘤侵袭和转移、提高机体免疫功能等, 涉及多种分子靶点及信号通路如 P53、CyclinD1、Bax、Caspase-3、VEGF、MMP-9、NF- κ B 通路、ERK/p-ERK 通路、EGFR/Jak2/STAT3 通路等。另外, 数项临床研究发现藏药复方制剂具有较理想的肿瘤治疗效果。本研究对近十年藏药材、藏药活性成分的抗肿瘤作用和机制以及藏药复方的抗肿瘤作用和临床应用进行归纳总结, 以为藏药在抗肿瘤方面的研究以及临床抗肿瘤药物的选择提供参考。

关键词: 藏药; 抗肿瘤; 作用; 机制; 研究进展

其他

New sesquiterpenoids from the *Picrasma chinensis* with neuroprotective effectsXianzhe Fan,^{#1} Jiaqi Song,^{#1} Xinyan Dai,¹ Xinyi Shi,¹ Jinfang Zhou,¹ Ting Liu,¹Ying Wang,² Xiangqian Kong,³ Lijun Zhang^{*1}, Haibing Liao^{*1}

¹State Key Laboratory for Chemistry and Molecular Engineering of Medicinal Resources, Collaborative Innovation Center for Guangxi Ethnic Medicine, School of Chemistry and Pharmaceutical Sciences, Guangxi Normal University, Guilin 541004, China

²Department of Pharmacology, School of Medicine, Southern University of Science and Technology, Shenzhen, Guangdong, 518055, China

³Guangzhou Institutes of Biomedicine and Health, Chinese Academy of Science, Guangzhou 510530, China

Three undescribed sesquiterpenes, designed as pichinenoid A-C (1-3), along with nine

known ones (4–12) were isolated from the stems and leaves of *Picrasma chinensis*. The new isolates including their absolute configurations were elucidated based on extensive spectroscopic methods, single crystal X-ray diffraction, and electronic circular dichroism (ECD) experiments, as well as comparison with literature data. Structurally, compounds 1 and 2 are descending sesquiterpenes, while pichinenoid C (3) is a rare sesquiterpene bearing a 2-methylenebut-3-enoic acid moiety at the C-6 side chain. All the isolated compounds were tested for their neuroprotective effects against the H₂O₂ induced damage on human neuroblastoma SH-SY5Y cells, and most of them showed moderate neuroprotective activity. Especially, compounds 1, 3–5, 7 showed a potent neuroprotective effect at 25 or 50 μ M. Moreover, the neuroprotective effects of compounds 1 and 4 were tested on a 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine (MPTP) – induced Parkinson's disease (PD) mouse model. Results of western blot and immunofluorescence indicated that compound 4 significantly counteract the toxicity of MPTP, and reversed the expression of tyrosine hydroxylase (TH) in substantia nigra (SN) and striatum (ST) of the mouse brain. Interestingly, western blot data suggested compound 4 also enhanced B-cell lymphoma-2 (Bcl-2) and heme oxygenase 1 (HO-1) expressions in the brain tissues from MPTP damaged mouse.

KEYWORDS: *Simaroubaceae*, *Picrasma chinensis*, sesquiterpene, neuroprotective effect, trolox, striatum.

Lithium chloride synthesizes dexamethasone to inhibit myeloma cell survival by suppressing MafA and c-Maf transcriptional activity

Zubin Zhang¹, Michael F. Moran², Xinliang Mao^{1,3}

¹ Department of Pharmacology, College of Pharmaceutical Sciences, Soochow University, Suzhou, Jiangsu, 215123, China

² The Department of Molecular Genetics, The University of Toronto, Toronto, ON, M5G 0A4, Canada.

³ Guangdong Provincial Key Laboratory of Protein Modification and Degradation, State Key Laboratory of Respiratory Diseases, School of Basic Medical Sciences, Guangzhou Medical University, Guangzhou, Guangdong, 511436, China.

Multiple myeloma (MM) is an incurable plasma cell malignancy characterized by several

chromosomal translocations associated with the heavy chain gene of immunoglobulin (IgH), of which t (6; 14), t (8; 14) and t (14; 16) lead to the overexpression of MafB, MafA and c-Maf, three close members of the Maf transcription factor family. The Maf family proteins are recognized as one of the most important factors of poor prognosis in patients with MM. The function and abundance of Maf proteins are controlled by multiple post transcriptional modifications, including ubiquitination. The ubiquitination process is regulated by three classes of sequential enzymes, including ubiquitin-activating enzymes (E1), ubiquitin-conjugating enzymes (E2), and ubiquitin ligases (E3). Our study identifies that the ubiquitin ligase HERC4 is downregulated in MM and it mediates c-Maf for K48-linked polyubiquitination and subsequent degradation. In contrast, HERC4 increases MafA stability. Given c-Maf and MafA share a high similarity in amino acid composition and belong to the same Maf protein family, we wonder the underlying mechanism HERC4 stabilize MafA protein. In the present study we find that HERC4 interacts with MafA and mediates its K63-linked polyubiquitination at K33. Moreover, HERC4 inhibits MafA phosphorylation and its transcriptional activity triggered by glycogen synthase kinase 3 β (GSK3 β). K33R prevents HERC4 from inhibiting MafA phosphorylation. Further analyses reveal that MafA can also activate the STAT3 signaling but it is suppressed by HERC4. Lastly, we demonstrate lithium chloride, a GSK3 β inhibitor, can upregulate HERC4 and synergizes dexamethasone, a typical anti-MM drug, in inhibiting MM cell proliferation and xenograft growth in nude mice. These findings thus highlight a novel regulation of MafA oncogenic activity in MM and provide the rationale by targeting HERC4/GSK3 β /MafA for the treatment of MM.

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

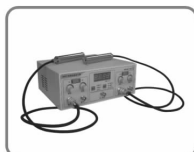
中国仪器仪表行业协会理事
中国仪表行业分析仪器理事

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“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



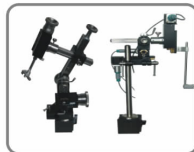
HSS-1B型
离体肠管及镇痛实验恒温装置



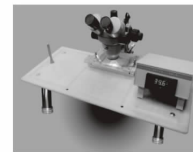
LGF-2B型 心脏全功能灌流装置
LGF-1B型 心脏Langendorff灌流装置



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



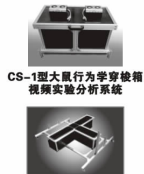
MTS-1型大(小)鼠
跳台视频分析系统



MS-1型
水浴宫视频跟踪系统



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

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

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



请注意及时浏览《中国药理学会》主页

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

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

中国药理学会
《中国药理通讯》编辑部

中国药理通讯

准印证号码：京内资准字 0814—L 0141 号

第四十卷 第二期

《中国药理通讯》编辑部

(北京·学院路·北京大学医学部·药理学系)

中国药理学会

北京市庆全新光印刷有限公司

编辑

出版

印刷

本期出版日期 2023 年 6 月 15 日