



中国药理通讯

CHINESE PHARMACOLOGIST

2023年 第四十卷 第四期

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

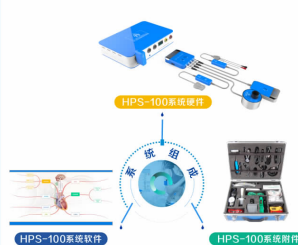
拥有了该系统，相当于拥有了
大量的临床设备

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

武汉大学外源物发育毒理学研究团队简介 (1)

专委会介绍

中国药理学会分析药理学专业委员会介绍 (5)

会议通知

第六届东方药理论坛上海市药理学会第二十四届学术年会第一轮通知 (13)

2023 年全国心血管药理学术会议第一轮通知 (17)

会议纪要

“第七届中荷代谢组学论坛与国际合作技术交流会”圆满成功 (20)

第十七届全国生化与分子药理学学术会议论文集

一、心脑血管药理

MiR-133a-3p 靶向 TRPM4 参与棕榈酸诱导血管内皮损伤的作用及机制研究
..... 班涛 (24)

磷酸二酯酶 PDE4D: 代谢性心血管疾病的新靶点 付琴 (25)

一个新型蛇毒 C-型凝集素样蛋白分子的抗凝抗血小板作用及机制研究
..... 孙黔云 曾凡宇等 (25)

巨噬细胞中 TWIST1 的表观遗传修饰促进高血压诱导的动脉粥样硬化斑块不稳定
..... 孙伊 孙慧君 (26)

SERCA2 中 674 位半胱氨酸的失活干扰线粒体功能促进肺血管重构 佟晓永 (26)

内源性强心甙新生物学功能探索 殷武 (27)

二、神经精神药理

大麻二酚治疗药物难治性癫痫的分子机制 陈张朋 闫超等 (28)

从 HCN 通道途径探讨可乐定改善 2-VO 大鼠焦虑样行为的作用及其分子机制
..... 何治 姜海英等 (28)

持续性抑制 CaMK II 诱导神经元超兴奋性及新型多肽的药理学作用
..... 梁洪玥 郭凤等 (29)

神经系统 GPCR 变构调控药理学与疾病干预..... 吴超 邵振华等 (30)

三、抗肿瘤药理

GLI1 参与化疗促进肿瘤复发 何侃 (31)

精胺克服去势抵抗前列腺癌耐药的作用靶标发现、机制研究和药物开发
..... 李晓 张元元 (31)

Platelet Aggravates Hepatocellular Carcinoma Metastasis via Activating Tumor
Cell TLR4/ADAM10/CX3CL1 Axis Zhangin Ming, Yumin Zhang *et al.* (32)

基于高通量组学数据的深度挖掘研究结直肠癌精准诊疗新靶标..... 杨敏 (33)

新型 DNA 霍利迪连接体配体的发现及抗肿瘤机制研究 殷齐坤 王洪波 (33)

联合靶向自噬和 Wnt 信号途径在胰腺癌治疗中的前景和应用 周策凡 唐景峰等 (34)

四、内分泌及代谢性药理

宏基因组学和代谢组学分析揭示差异肠道微生物组在 2 型糖尿病中的潜在作用
..... 李琳琳 杨雪等 (35)

Exosomes derived from Huc-MSCs drive endocrine precursor cells differentiation
into islet cells Guoya Tang, Liangcheng Li *et al.* (36)

生物大分子相分离定量测定及相关药物药效研究 师明磊 (37)

Celastrol Targets the ChREBP-TXNIP Axis to Ameliorates Type 2 Diabetes
Mellitus Duanfang Zhou, Weiying Zhou *et al.* (37)

五、抗炎免疫药理

Hypoxia induces fibroblast-like synoviocytes “semi-pyroptosis” by activating
NLRP3 inflammasome and mitophagy in rheumatoid arthritis
..... Lingling Zhang, Han Wang *et al.* (38)

Rpxy 在脓毒症中的作用研究..... 陈林林 王彦 (40)

胞外巯基异构酶 ERp72 调控整合素 Mac-1 活性影响中性粒细胞的粘附和募集
..... 方超 (41)

托里消毒散中黄酮类化合物干预微生态互作阻碍生物膜形成治疗慢性化脓性
中耳炎研究 雷冠雄 (41)

Artesunate protects acute pancreatitis model mice induced by cerulein combined
with lipopolysaccharide via inhibiting TLR4-dependent autophagy
..... Hong Zhou, Fei Deng *et al.* (42)

青蒿琥酯通过调节巨噬细胞糖代谢改善 LPS 耐受小鼠免疫抑制的
作用及其分子机制研究 欧阳福敏 周红 (43)

苦参碱衍生物 MASM 靶向 Rpxy 抗脓毒症的作用研究 陈林林 王彦等 (44)

抗 VEGF/TNF- α 双特异性单域抗体治疗类风湿性关节炎的实验研究
..... 张南文 陈晓乐等 (45)

六、新技术方法及其他

Analgesic triterpene alkaloids targeting Ca_v3.2 low-voltage-gated calcium channel
through a new binding mechanism Ye Gong, Yin Nian *et al.* (46)

核转录铁蛋白 Pirin 的质谱鉴定与表达差异分析 刘振强 郭宾等 (47)

基于高内涵分析技术探究中药成分山萘酚的肾细胞毒性作用及机制
..... 路青瑜 孙黔云等 (47)

七、青年优秀论文

Chinese medicine Bazi Bushen mitigates cognitive decline in high-fat diet-fed
ovariectomized mice through *miR-23a*-regulated NAMPT-NAD⁺-SIRT1
and PGC-1 α -SIRT3 dual pathways Xiaobin An, Jing Ai *et al.* (48)

YY1 复合体转录上调 SGK3 通过 GSK3 β / β -catenin 信号通路促进 ER⁺ 乳腺癌
发展的机制研究 陈波 周维英 (49)

柯里拉京通过减少 A β 积聚和增加突触可塑性改善 APP/PS1 小鼠认知障碍
..... 陈临宜 何波 (50)

Elabela-Apelin/APJ system promotes platelet aggregation and thrombosis via
activating PAXX1-P2X7 signalling pathway Zhe Chen, Linxi Chen (51)

基于生物信息学和分子对接技术研究獐牙菜苦苷抗肺纤维化的作用机制
..... 范苏苏 张旋 (52)

以苹果酸酶为靶点的抗铁死亡功能与机制研究 方学贤 (52)

基于 TCGA 泛癌分析揭示 PDGFRB 作为一种潜在免疫检查点的可能 高倩 (53)

气道上皮细胞 MyD88 通过 MAPK/AP-1/CXCL10 途径介导激素抵抗型
哮喘的机制研究 葛翔挺 张亚利 (54)

基于高内涵筛选技术的吴茱萸次碱早期肝毒性的发现与机制研究 郭丽 孙黔云 (55)

Nicotine treatment ameliorates blood-brain barrier damage after acute ischemic stroke by regulating endothelial scaffolding protein Pdlim5	Xiaoyan Hu, Xinchun Ji (55)
PCSK9 通过 CD36/JAK2 通路上调 PD-L1 表达促进肝癌免疫逃逸的作用 机制研究	胡长鹏 李国兵 (56)
分泌蛋白 ORM2 通过调控细胞自噬缓解慢性胰腺炎的作用及机制研究	黄邦伟 李兆申 (57)
SIRT6 Mitigates Cholesterol Crystal-induced Endothelial Cell Dysfunction through Its Deacetylase Activity	Zhen Jin, Rong Lin (57)
基于生物信息学的骨质疏松症相关 circRNA 机制研究	李浩 孙慧君 (59)
质子型双菲啰啉纳米胶束的制备及抗结直肠癌的作用研究	李景丽 付爱玲 (59)
多奈哌齐基于 hERG 钾通道诱发获得性 LQTS 的机制及其心脏安全性评价	李悦馨 李宝馨等 (60)
Repurposing of Rilpivirine for preventing platelet $\beta 3$ integrin-dependent thrombosis by targeting c-Src active autophosphorylation	Kui Liu, Lei Shi <i>et al.</i> (61)
Characterization of recurrent somatic mutation of the human protein tyrosine phosphatase PTP1B and EGFR involved signaling to cisplatin resistance in primary mediastinal B cell lymphoma	Rongxing Liu (62)
脑血管内皮 TFEB 信号介导的自噬紊乱始发小胶质细胞激活和认知功能障碍	卢亚萍 卢应梅 (62)
表观遗传编程抑制 Muc2 表达介导产前地塞米松治疗所致雌性子代肠道菌群 定植异常和胆汁淤积性肝损伤	路小倩 汪晖 (63)
Divergent projections of the prelimbic cortex mediate autism- and anxiety-like behaviors	Yifan Luo, Feng Han <i>et al.</i> (64)
Repurposing lipid-lowering drugs for sarcopenia: results from a Mendelian randomization study	Wanqiang Lv, Lijiang Zhang <i>et al.</i> (65)
PDE4B mediated phosphorylation of p65 via regulating cAMP/Epac1/PKA pathway in LPS-induced acute lung injury	Rana Dhar, Huifang Tang (67)
EGR1 相分离通过影响转录活性促进多囊肾病发生发展	任超群 杨宝学 (68)
Demethylbellidifolin alleviates alcohol-induced liver injury by regulating miR-152 mediated TXNIP/NLRP3 inflammasome inhibition in hepatocyte	Jiayan Shen, Mengyang Liu <i>et al.</i> (69)

新型 ABCA1 表达上调剂的设计合成及抗糖尿病作用研究	盛任 司书毅等 (70)
KIAA0358, IG20 的一种剪切异构体, 在葡萄糖和瑞格列奈刺激胰岛素分泌 过程中发挥重要作用	隋怡 李良成 (71)
m6A 效应蛋白 YTHDF3 驱动 PRDX3 蛋白翻译减轻肝纤维化	孙瑞敏 (72)
巨噬细胞中 TWIST1 的表观遗传修饰促进高血压诱导的动脉粥样硬化斑块 不稳定	孙伊 孙慧君 (73)
纹状体胆碱能神经元 CDK5 信号缺失通过影响 BK 通道参与介导运动功能 障碍机制研究	全楚 卢应梅等 (73)
三氧化二砷对髓母细胞瘤的抑制作用及机制研究	全婷婷 班涛 (74)
黄芩汤对结肠炎相关性结肠癌干预机制的探讨	王敦方 杨伟鹏 (75)
GRB7 通过 Notch/AKT/ERK1/2 信号通路诱导 EMT 促进 HER2 ⁺ 乳腺癌 进展	王刚 周维英 (76)
脂肪因子 ORM 在交感神经调控白色脂肪棕色化中的作用及机制研究	王鹏源 刘霞 (77)
TINCR-MYPT1 去磷酸化 NMIA 调节小胶质细胞形态重塑逆转 CCH 诱导认知功能下降的分子机制	王琴 艾静等 (78)
PCSK9 小分子抑制剂 5283G2 改善高脂血症和动脉粥样硬化的作用及机制研究	王伟志 司书毅等 (78)
新疆哈萨克族关键肠道菌群及血浆代谢物失调对 2 型糖尿病的影响	杨雪 李琳琳等 (79)
LncRNA Gm35585 激活过氧化物酶 EHHADH 改善高脂饮食诱导的 肝脏脂质蓄积的机制研究	俞沁玮 金铭 (80)
MyD88 介导 IL-33/ILC2 途径在哮喘气道炎症中的作用与机制研究	张慧 张亚利 (81)
H4K5 赖氨酸 2-羟基异丁基酰化修饰在脓毒症中的作用及机制研究	张亮 李小丽 (81)
代谢组学和网络分析显示苯丙氨酸和酪氨酸是萘环类药物肝毒性的标志	赵玲 班涛 (82)
一种具有抗菌抗肿瘤功效的双抗分子及其机制研究	赵梓圳 付爱玲 (82)
Syringin ameliorated endothelial dysfunction via SIRT6-mediated signaling pathway	Zihan Zheng, Rong Lin (83)
唾液酸相关的长链非编码 RNA 在结直肠癌患者中的临床价值及促进结直肠癌 恶性进展的机制研究	周明瑄 杨敏 (85)

《中国药理通讯》 编委会

主 编：杨宝学

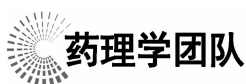
顾 问：楼雅卿 林志彬 库宝善 李学军

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



武汉大学外源物发育毒理学研究团队简介

外源物发育毒性是指亲代接触外源物（如药物、毒物、食品）导致子代从宫内至性成熟前的多组织结构或功能损害，包括近期危害（不良妊娠结局）和远期危害（出生后多疾病易感）。发育毒理学是研究环境因素（包括外源物）引发不良有害妊娠结局及远期危害的病因、机制及其表型变化的学科，涉及基础医学、临床医学、预防医学、生物学和药学等多学科的交叉和综合应用。发育毒性相关胎源性疾病不仅严重影响个人生活质量，而且对家庭和社会造成巨大负担，甚至影响人类生育、繁衍。近年来，随着环境污染问题显现、多孩生育政策实施及高龄产妇逐渐增多，使得胎源性疾病问题愈发凸显，胎源性疾病已成为国际前沿和研究热点问题，相关研究也纳入国家系列重点、重大项目发展方向。胎源性疾病的早期防治困难，与诱因多样化、发病前窗口期长、机制理论复杂，导致其干预靶标不清、防治技术匮乏有关。探寻发育毒性相关胎源性疾病的发生机制及防治策略，已成为国家人口与健康领域的核心科学问题之一。

以武汉大学基础医学院药理学系汪晖教授课题组为核心的“武汉大学外源物发育毒理研究团队”建立于 2002 年。二十多年来，该研究团队在汪晖教授带领下，聚焦于外源物发育毒理、药物靶标与新药研发。在一系列国家级重点、重大项目的支持下，以地塞米松、咖啡因、尼古丁、乙醇作为主要外源物代表，围绕着“胎源性疾病的发生机制及早期防治策略”这一重大科学问题，开展了全面而系统的原创性研究。该研究团队一方面从外源物发育毒性的角度出发，全面系统地阐明外源物发育毒性的共性现象、发生机制及毒性靶标，另一方面从多种发育毒性相关胎源性疾病（包括非酒精性脂肪肝、高胆固醇血症、胆汁淤积性肝损伤、抑郁症、癫痫、骨关节炎、骨质疏松症、卵巢早衰、睾丸发育不良等）的角度出发，全面系统阐明胎源性疾病的宫内起源、编程机制及干预靶标。目前，该研究团队已成功建立了一套完整的胎源性疾病创新研究体系，确定了一组外源性发育毒性的作用靶点、通路及表观遗传标志物（国际比较毒理基因组学数据库收录毒性作用靶点/通路达 81 条），并基于“母源性糖皮质激素编程子代多疾病易感”这一原始创新理论，系统提出了胎源性疾病的“两种编程/两次打击”机制及早期综合防治策略。这些研究成果为胎源性疾病的早期综合防治提供了新思路、新理论和新技术，也为流行病学的预测与监控、临床早期预警与诊疗技术的建立提供了强有力的依据。

目前，汪晖教授带领的外源物发育毒理学研究团队横跨武汉大学基础医学、临床医学、药学等多个学科院系、覆盖研究方向众多。尤其是培养和建立了一支人员结构合理、研究能力突出的跨学科团队，包括教授/主任医师 7 人、副教授/副主任医师/副主任药师 8 人、讲师 14 人，以及一批来自“985”、“211”和“双一流”大学并具有医学、药学、生物学、化学等不同专业背景的交叉学科研究生。至今，团队成员共计主持科研项目 62 项，包括科技部国家重点研发计

划重点专项、国家自然科学基金重点/重点国际合作/区域创新联合重点项目（6 项）、国家自然科学基金优青项目、教育部科学研究重大项目、省技术创新重点专项及创新群体等。在国际发育毒理相关胎源性疾病研究领域发表系列 SCI 论文 295 篇（85% 为 JCR 一区），其中咖啡因 54 篇、地塞米松 52 篇、尼古丁 34 篇、乙醇 33 篇，系统阐明了孕期外源物导致子代多器官发育编程、疾病易感、性别差异及多代遗传的表观遗传机制。已授权国家发明专利 16 项（转让 3 项），在申请中 19 项，出版《骨关节疾病的胎儿起源》等专著 2 部。主要科研成果“胎源性疾病创新研究体系的建立与应用”获湖北省科技进步一等奖、“宫内母源性糖皮质激素过暴露编程子代多疾病易感的创新理论体系”获全国妇幼健康自然科学一等奖、“出生缺陷相关胎源性疾病模型及早期防治研究”获中国出生缺陷干预救助基金会科技成果二等奖。

以武汉大学外源物发育毒理学研究团队为主体发展而来的“发育源性疾病湖北省重点实验室”成立于 2013 年，是国内首个发育毒性和胎源性疾病领域省级研究平台。十年来，在实验室主任汪晖教授带领下，以“人口与健康领域——人口生育与疾病防治”为主要发展方向，瞄准“健康与疾病的发育起源（Development of Health and Disease, DOHaD）”这一国际前沿问题，以实现“胎源性疾病的转化研究”为目标，整合了武汉大学基础医学、临床医学、药学和生命科学等多学科力量联合攻关，力争引领国际发育毒理研究领域的学术发展。该重点实验室已建立“开放—共享”的管理机制，创造了一个由“一批教授+一批青年骨干+一批研究生”模式，组成了一个协作精神和竞争能力极强的创新群体。通过加强国内外学术交流与合作，促进学术思想和人才交流，使其成为聚集和培养优秀人才的中心、高水平研究成果的基地。该重点实验室在过去的五年里连续被评为湖北省“优秀/标杆”重点实验室。2020 年重点实验室主任汪晖教授牵头带领多位主要研究员（PI），成功申报了国家重点研发计划“发育编程及其代谢调节”重点专项“药物导致器官发育编程及疾病易感的发生机制及干预靶标”，这是本领域唯一一项涉及药物发育编程相关胎源性疾病的重大研究项目。

培养具有良好科技创新能力的医学人才是 21 世纪医学教育的重要任务。该研究团队自建立以来，坚持从基础到临床实现教学—科研—人才培养一体化，聚焦于“发育毒性相关胎源性疾病的发生机制及早期防治”这一原创性高、专业辐射面广的交叉学科研究领域，通过“教学理念转变—教学模式摸索—创新人才培养”三阶段，成功地创建了一套完整的“医学跨学科创新人才培养新模式”，高效推进了跨学科医学创新人才的成长。迄今，已指导医学本科生获得各类荣誉/奖励 57 项、获批大创 69 项、发表 SCI/中文 176 篇、教学论文 28 篇、授权/转让专利 2 项，指导博士生/硕士生 157 名，培养了一批优秀的跨学科人才。在此过程中，青年教师的科研、教学能力都得到了极大的提高。获得国家、省市校级荣誉 18 项，各项教学研究项目 16 项，主编、参编教材 28 部，发表教学论文 23 篇，参加全国及省市教学会议报告 8 人次。其中，徐丹为全国药物毒理领域首位“国家优青”获得者，郭喻、徐丹获湖北省杰出青年称号，陈慧君获湖北省首批“青年拔尖人才”、全国“三八红旗手”称号，张铭入选首届武汉市中青年医学骨干

人才。教学成果“基础医学本科探索性实验教学模式的构建与实践”和“基于兴趣驱动的医学跨学科创新人才培养新模式”先后获得武汉大学教学成果特等奖和一等奖、湖北省教学成果二等奖和三等奖，并荣获“医学机能实验学”国家级教学团队。

团队在职 PI 简介：



汪晖，团队负责人，武汉大学基础医学院药理学二级教授、珞珈杰出学者，国家重点研发计划首席科学家。现任发育源性疾病湖北省重点实验室主任、中南医院妇儿医院特聘教授。兼任中国药理学会常务理事、中国毒理学会理事、中国药理学会生化与分子药理专委会/中国毒理学会生殖毒理专委会/中国环境诱变剂学会致畸专委会/中国环境诱变剂学会环境与发育源性疾病专委会副主任委员等。从事外源物发育毒理、药物靶标与新药研发。主持国家重点研发计划重点专项、国家基金重点及重点国合项目（5 项）、教育部科学研究重大项目等。发表 SCI 论文 295 篇（22 篇为中科院一区 TOP），授权国家发明专利 16 项（转让 3 项），出版专著《骨与关节疾病的发育起源》，已受邀国内外多学科大会学术报告、学科发展研讨会、学术论坛等近百场。研究成果分获全国妇幼健康自然科学一等奖、湖北省科技进步一等奖（2 项）、中国出生缺陷干预救助基金会科技成果二等奖、国家级教学团队。



陈廖斌，武汉大学中南医院骨科学二级教授、一级主任医师、骨科主任、关节与运动医学科主任。任国际软骨修复学会中国部（ICRS-China）副主席、中华医学会运动医疗分会下肢组副组长等。湖北省政府专项津贴专家、《Orthopaedic Surgery》、《中华关节外科杂志》等杂志编委。从事骨与关节疾病的发育起源、骨关节炎的基础与临床研究。主持国家自然科学基金重点项目及面上项目（6 项）、国家科技部重点研发计划子项目、教育部博士点基金项目、湖北省技术创新重大专项、湖北省自然科学基金重点项目等。发表通讯作者 SCI 收录 131 篇，授权国家发明专利/新型实用专利 9 项，出版专著《骨与关节疾病的发育起源》。科研成果获湖北省科技进步一等奖（2 项）、全国妇幼健康科技奖自然科学一等奖、中国出生缺陷干预救助基金会科技成果二等奖、中华医学奖科技三等奖。



徐丹，武汉大学药学院教授，国家自然科学基金优青、湖北省杰青获得者、武汉大学珞珈青年学者。兼任中国药理学会分析药理学青委会主任委员、中国药理学会生化与分子药理学专委会委员等。主要从事外源物神经发育毒理研究。主持国家自然科学基金 5 项，省部级课题 10 余项，在药理毒理领域 top 期刊发表第一/通讯作者 SCI 论文 46 篇，授权/申请国家发明专利 8 项，参编著作/教材 7 部。获中国毒理学会优秀青年

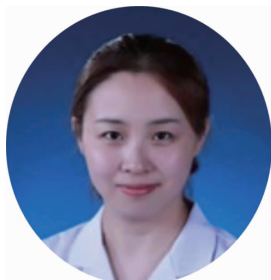
科技奖、中国药理学青年药理学家奖。作为主要完成人，获湖北省科技进步一等奖、全国妇幼健康自然科学一等奖等。



郭喻，武汉大学基础医学院药理学系教授、博士生导师，湖北省杰青、武汉大学珞珈青年学者。兼任中国药理学会生化与分子药理学专委会委员/青委会副主委、中国药理学会生殖药理学专委会委员等。主要从事外源物发育毒理与药物代谢研究。主持国家自然科学基金项目 4 项、科技部重点项目 1 项（骨干）、湖北省杰青项目等。发表 SCI 论文 20 余篇。作为主要完成人，获全国妇幼健康自然科学一等奖、湖北省科技进步一等奖/三等奖。



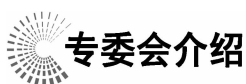
张铭，武汉大学中南医院生殖医学中心主任医师、副教授、博士生导师、科主任。入选首届武汉市中青年医学骨干人才。兼任中国优生科学协会基因诊断与精准医学分会委员等。主要从事药物相关胎盘发育毒性研究。主持及参与国家 973 计划、国家科技部重点研发计划、国家自然科学基金等科研项目 10 余项。在 PNAS 等学术期刊发表论文 30 余篇。作为完成人，获湖北省科技进步一等奖、湖北省科技成果推广奖一等奖、中国出生缺陷干预救助基金会科技成果二等奖等。



陈慧君，武汉大学中南医院产科主任医师、副教授、博士生导师、科主任。兼任湖北省医学会围产医学分会副主任委员。主要从事药物相关肺发育毒性研究。主持国家及省级课题 5 项，以第一作者在 The Lancet（柳叶刀）等杂志发表论文十余篇。2020 年获全国“三八红旗手”荣誉称号，2021 年获湖北省首批“青年拔尖人才”。作为主要完成人，获湖北省科技进步二等奖/三等奖各 1 项，主编专著 1 部，参编 10 余部。



陈彪，武汉大学中南医院膝关节运动损伤诊疗中心主任医师、副教授、博士生导师、中心主任。任中国医师协会运动医学医师分会青委会委员及腕关节学组委员、中国骨科菁英会运动医学专业会员、中国老年医学学会骨与关节分会委员等。主要从事关节疾病的基础与临床研究。主持国家自然科学基金 2 项，发表第一或通讯作者 SCI 论文 18 篇。



中国药理学学会分析药理学专业委员会介绍

中国药理学学会分析药理学专业委员会是中国药理学学会所属学术分支机构。随着药物科学的迅猛发展，生物医学与药学的融合日益深入，药学已从以物质（药物活性成分）为中心转移到与生物医学（药物效应分子）的紧密结合，药理学、毒理学、生物药学、临床药学等相关学科提出的分析科学技术问题，使得分析药理学应运而生。分析药理学是一门发展或应用现代分析技术方法和新模型，研究药理学科学技术问题的科学，也是药理学的重要组成部分；它主要应用或集成化学、物理学、生物学和医学等理论和技术，创新分析技术方法和模型，重点分析与药物发生直接或间接相互作用的药物效应分子，如核酸、蛋白质、酶、受体，内源性小分子物质、气体分子、金属离子，细胞、生物体等，用于药物作用及机制研究、药物靶标的发现与确证、药物效应动力学、药物代谢动力学、药物安全性评价、药物治疗学、临床药物评价和临床精准用药等科学研究；加快新药研发和促进临床合理用药。分析药理学学科汇聚化学、生物医学、生物工程、药学、计算机和药理学学科科技工作者的共同参与，通过现代分析技术等与药理学的交叉融合，搭建满足药理学发展需求的学术交流平台，促进药理学科的发展。

一、历史沿革

2015 年 8 月 8 日浙江大学主办了精准分析药理学的高层论坛，58 位专家和学者出席会议，曾苏，郝海平和周国华教授做了学术报告，探讨精准分析药理学的学科内涵、国内外发展趋势和研究内容，并正式成立筹备员会。2015 年 11 月 6 日在中国药科大学举办“第五届全国药物分析大会”期间来自全国 58 位专家学者发起筹备成立专业委员会，并召开了筹备会议，就筹备工作进行了计划安排。

在上述两次会议的基础上，经过 1 年多的精心准备，2016 年 10 月 9—11 日，成立中国药理学学会精准分析药理学专业委员会（筹），有 85 名全国著名专家学者和青年骨干参加了此次会议。并由南京军区总院承办召开第一届全国精准分析药理学学术大会。来自大陆、澳门和美国的 100 多家单位的 208 名医药科研人员和研究生参加了此次会议，围绕精准分析药理学前沿、精准组学分析、精准药物治疗分析、精准药理学分析等方面展开了热烈研讨。同时召开了中国药理学学会精准分析药理学专业委员会第 3 次筹备工作会议此次会议首次公开提出了分析药理学学科的概念和基本研究范畴。通过学术交流，对国内外分析药理学研究工作有了系统了解，并针对分析药理学的学科内涵、研究范式、研究内容等一些重要问题，开展了深入讨论，取得了共识。2016 年 12 月 30 日曾苏、周国华和郝海平三人联名向中国药理学学会提交了“关于申请成立中国药理学学会精准分析药理学专业委员会的报告”。

2017 年，曾苏到北京答辩，向中国药理学学会常务理事会，汇报了精准分析药理学专业委员

会的筹备过程，并阐述精准分析药理学的内涵及研究范畴。在杜冠华等中国药理学会领导的大力支持下，2018 年 5 月 11 日，分析药理学专业委员会终于正式获得批准成立，并根据专家意见将“精准分析药理学专业委员会”改为“分析药理学专业委员会”。这是国内外第一个“分析药理学”学术团体，专业委员会的成立，极大推动了我国分析药理学的研究和发展，对于分析药理学学科建设具有重要的划时代和里程碑意义。

经过中国药理学会批准，分析药理学专业委员会第一次会议于 2018 年 11 月 23 日在遵义市第三届全国分析药理学学术大会期间召开，会议选举产生了第一届中国药理学会分析药理学专业委员会及第一届青年委员会，曾苏教授当选首任主任委员，毕惠嫦当选首任青年委员会主任委员。



1. 第一届中国药理学会分析药理学专业委员会组成（按姓氏拼音排序）

主任委员：曾苏

副主任委员：毕惠嫦，郝海平，鞠焜先，刘杰，周国华

常务委员：阿基业，陈万生，范国荣，顾景凯，顾月清，黄灿华，侯廷军，贾伟，罗成，李川，刘中秋，林厚文，汪晖，武新安，薛明，余露山，肇丽梅

委员：陈瑞杰，丁霖，葛广波，胡泽平，洪战英，洪学传，蒋善群，李飞，李清，梁琼麟，林江，凌笑梅，刘会臣，吕海涛，陆远富，彭芳辰，申屠建中，孙立新，王海钠，王琰，万建波，王华，王晶，吴宝剑，谢红光，谢莹，夏春华，肖玉秀，应颂敏，许风国，燕茹，张晖，张峻，张海涛，张弋，张彦民，张勇，张忠东，郑恒，朱峰，朱正江

秘书长：余露山，副秘书长：阿基业，邹秉杰

2. 第一届中国药理学会分析药理学青年专业委员会组成（按姓氏拼音排序）

主任委员：毕惠嫦

副主任委员：葛广波、李飞、丁霖、许风国、朱峰

常委：毕惠嫦 丁霖 葛广波 何芋岐 胡泽平 蒋善群 李飞 梁琼麟 吕海涛 宋沁馨 万建波 王华 王晶 吴宝剑 徐丹 许风国 张晖 张楠 朱峰 张海涛 朱正江

委员：毕惠嫦 边诣葱 陈纯 陈思 陈璇 程妍 邓文文 丁霖 高印 葛广波 龚磊 郭桅 何佳珂 何芋岐 洪燕君 侯洁 胡泽平 黄桦 黄凌 黄寅 贾元威 蒋善群 康玉 李飞 李霁 李力 李雪 李迎迎 梁琼麟 林景超 林玲 刘林生 刘然 刘亭 刘一 刘悦 卢琳琳 吕海涛 马晶晶 马学琴 毛洋 欧田苗 彭静波 亓云鹏 钱玲慧 秦红岩 阮君山 宋沁馨 孙晓东 谭嘉恒 谭志荣 唐静 唐斓 万建波 汪硕闻 王华 王晶 王娟 吴宝剑 向铮 谢娜 徐丹 徐佳 许凤国 许华容 薛伟伟 鄢丹 杨艳 叶玲 尹磊 于永杰 张冬冬 张海涛 张晖 张经纬 张丽军 张楠 张倩 张倩茹 张蕊 张媛媛 周文婷 周雪林 朱峰 朱正江 邹秉杰

秘书长：徐丹

2023 年 1 月 7 日召开换届会议，选举周国华教授担任第二届中国药理学会分析药理专业委员会主任，郝海平教授担任候任主任，曾苏教授担任名誉主任；徐丹任第二届中国药理学会分析药理专业委员会青年委员会主任。

二、学术交流

分析药理专业委员会的发展目标是团结广大分析药理学工作者共同推动分析药理学创新发展，不断提高研究和新药创制的水平，揭示分析药理学的科学内涵、彰显分析药理学的优势和特色，推动分析药理学的发展，为新药研究和精准用药做出贡献。成立近四年多来，在中国药理学会的领导下，专业委员会积极组织带领广大分析药理学工作者积极开展学术交流活动、出版教科书和专著、促进青年人才成长，积极协助总会举办学术活动。专业委员会始终围绕我国医药事业发展需求，积极组织开展分析药理学战略发展研讨，推动学科发展、提高研究水平、促进人才培养，对我国分析药理学学科发展发挥了重要推动和引领作用。

从 2016 年以来，学术交流获得十分活跃，每年举办一次全国性学术会议，交流分析药理学研究的新成果、讨论分析药理学研究思路与方法。每次会议都有研讨的主题，针对热点和重点问题进行学术交流。截止 2023 年 1 月已举办了六届全国分析药理学学术交流会，为我国分析药理学科工作者提供了重要的学术交流平台 and 青年学者成长舞台，对加强分析药理学前沿领域学术研究，促进药理学和医药科学的发展具有重要意义。

2016 年 10 月 9—11 日，由南京军区总院承办召开第一届全国精准分析药理学学术大会。来自大陆、澳门和美国的 100 多家单位的 208 名医药科研人员和研究生参加了此次会议。会议围绕精准分析药理学前沿、精准组学分析、精准药物治疗分析、精准药理学分析等方面展开了热烈研讨。此次会议首次公开提出了分析药理学学科的概念和基础研究范畴。

2017 年 8 月 11—13 日，第二届全国精准分析药理学学术大会在广州顺利召开。会议包括来自国内外知名专家、学者的学术报告，以及中国药理学会精准分析药理专业委员会（筹）的工作会议。来自全国各地的 40 余位专业委员会委员及 220 余位参会代表参加了此次大会。此次大会由中国药理学会、广东省药理学会主办，中国药理学会精准分析药理专业委员会

(筹)、广州中医药大学和中山大学药学院承办。大会特别邀请了 2 位中国工程院院士、37 位海内外知名专家学者作专题学术报告。周宏灏院士就“基因组学为基础的个体化精准医学新模式”作了学术报告，以国内外的研究进展及其团队的研究成果深入浅出系统地阐述了个体化精准医学，以及基因组学精准分析药理学方面的应用。王广基院士作了题为“中药复杂组分体内过程分析新理论与新技术”的学术报告。王院士提出以体内外物质组的思想，通过代谢组学及药代动力学的新技术来阐明中药整体药效物质基础的研究设想，并以多个实际研究案例向我们展示了他对中药复杂组分药效学的研究成果。大会所邀请到的 39 位报告嘉宾包括工程院院士 2 位、国家千人计划 4 位、国家青年千人计划 2 位、长江学者 7 位、杰出青年 7 位、优秀青年 2 位。报告的内容涵盖目前发展动态与前沿焦点，令与会国内外同行及参会人员受益匪浅。

2018 年 11 月 23—25 日由遵义医科大学承办的中国药理学会分析药理学专业委员会成立大会暨第三届全国分析药理学学术大会在遵义顺利召开，青年委员会第一次会议也同时召开。本次会议主要针对与疾病诊断和防治相关的药理学科学技术问题，围绕体内外生物分子的成像分析、多组学分析、分子靶标分析、生物标志物群分析、计算和结构药理学分析等新技术、新方法、新模型开展学术研讨，强调与化学、材料学、临床医学和生物学的交叉。来自内地和港澳的学者 300 余人参加的本次大会。围绕分析药理学的关键科学问题和科学前沿进展，王广基院士、中国药理学会副理事长石京山教授、国家药品审评中心药理毒理学部副部长王海学博士等 18 位知名学者进行了大会报告，另有 10 位青年学者进行了青年专场的报告。通过本次大会，分析药理学专业委员会的专家学者明确了本专委会的目标定位，增进了相互间的了解，为各学科间的交叉融合奠定了基础，必将为促进中国药理学的发展贡献力量。



2019 年 10 月 17—19 日，第四届全国分析药理学学术大会在中国药都——辽宁省本溪市盛大召开。会议由中国药理学会分析药理学专业委员会和沈阳药科大学联合主办。本次大会以“分析与药理学科交叉融合下的创新研究”为主题，设立“分析药理学会”和“药物分析与临床药理研究”两个专场。西安交大贺浪冲教授，南京总医院周国华教授等 24 位专家做了精彩的大会报告，充分展示了近年来我国分析药理和临床应用等领域取得的新进展和创新性成果。来自

全国分析药理学领域的 200 余名知名专家学者、临床医生和科研人员参加了此次大会。代表们围绕分析药理学新技术与新方法及其在药物研发和临床中的应用开展学术交流，为分析药理学、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。会议期间还召开了中国药理学会分析药理学专业委员会工作会议。

2020 年注定是不平凡的一年，由于新冠疫情的影响，原定于 8 月份举办的第五届全国分析药理学学术大会被迫延期。随着疫情形势的变化，专委会积极采用线上和线下模式开展了多场学术交流活动。2020 年 11 月 4 日、12 日、18 日和 25 日，青年委员会成功举办了四期青年学术论坛线上会议。会议由中国药理学会分析药理学专委会主办、SCIEX 中国承办，采用腾讯会议方式于每晚 19:30—21:00 直播进行。四期论坛围绕药物组学研究进展、可视化分析药理学、质谱分析新技术、中药分析四个主题开展研讨，先后邀请了中科院上海有机化学研究所朱正江教授、清华大学梁琼麟教授、武汉大学洪学传教授、南京大学丁霖教授、中山大学谭嘉恒教授、中国医学科学院贺玖明研究员、暨南大学李雪教授、首都医科大学世纪坛医院鄢丹教授和广州中医药大学卢琳琳教授做大会报告。会议由浙江大学药学院朱峰教授、上海中医药大学交叉科学研究院葛广波教授、四川大学华西医院李飞研究员和中国药科大学许风国教授主持。四期线上论坛与会学者众多，共计参会逾 4700 人次。中国药理学会分析药理学专委会主任委员曾苏教授、青委会主任委员毕惠嫦教授在首期学术论坛开幕式上作了重要发言。曾苏教授阐述了分析药理学在整个药理学基础研究创新体系中的重要性，强调了分析药理学在医药学发展、精准治疗、国家卫生需求等方面的重要作用，对广大青年药理学者提出了厚望。毕惠嫦教授也指出希望与会青年委员能充分利用本次会议这一平台开展深入交流和广泛讨论，凝炼出具有分析药理学特色的基础和应用科学问题。

2021 年 10 月 22 日—10 月 25 日，为促进精准分析技术在药理学毒理学研究中的应用，由中国药理学会分析药理学专业委员会主办，海南医学院承办，海南省药学会协办的“第五届全国分析药理学学术大会”在海南省海口市举行。这次会议的主题是“基础—临床精准对接，分析—药理交叉创新”。来自全国 48 家高校、科研院所、医院和企业的教师、研究人员、研究生、博士后等 150 余人参加了本次会议。中国医学科学院药物研究所吴镭研究员（国家自然科学基金委药物学和药理学处原处长）作了题为“2016—2020 年 NSFC 药理学资助项目分析与药理学发展展望”的大会报告。与会代表重点针对与疾病防治和新药研发相关的药理学毒理学科学与技术问题，在药物靶标的发现和验证、生物标志物的发现和检测、临床药理分析、药物递送系统分析、药物动力学与药物代谢分析、组学分析与疾病机制等方面开展了广泛和深入的学术研讨，强调与化学、材料学、临床医学和生物学的交叉。此外，为了培养年轻人投身分析药理学科学研究，大会专门设立了研究生报告专场。本次会议共计 65 个报告涉及色—质联用、分子生物学、生物化学、影像学、芯片、免疫学、计算机信息分析和 AI 分析等新方法、新技术和新模型，为广大分析药理学研究工作者提供了多学科交叉学术交流的平台。会议现场提问踊跃，讨

论热烈，代表们在学术的海洋里交流畅谈，思想碰撞，精准对接，交叉创新。青委负责组织了研究论坛及优秀论文汇报评选工作。会议期间还召开了中国药理学会分析药理学专业委员会工作会议。

2023 年 1 月 7—8 日，为推动分析药理学发展，促进专家学者交流合作，由中国药理学会分析药理学专业委员会主办、江苏省药学会承办的第六届全国分析药理学学术大会，采用线上形式举行。会议邀请 3 位院士及 30 余位该领域著名专家学者，围绕会议主题展开深入的讨论。会议期间进行了专委会换届相关工作。

除了每年举行的年度学术大会外，我们还共同承办了“2020 精准给药前沿技术论坛”，在 2022 年“中国药理学会第十六次全国学术大会”、2022 年“首届中俄药理学研究生国际论坛”、2019 年“第九届全国药物分析大会”、2017 年“第七届全国药物分析大会暨第三届药物分析国际论坛”、“亚洲药科学联盟 2017 年学术会议”、“2016 年全国生命分析化学学术大会”等都设立了分析药理学分论坛或分会场。

各次会议情况如下：

序号	年份	名称	地点
1	2015 年 8 月 8—9 日	精准分析药理学的高层论坛	杭州
2	2016 年 10 月 9—11 日	第一届全国精准分析药理学学术大会	南京
	2016 年 12 月 17—19 日	2016 年全国生命分析化学学术大会分析药理学分会场	南京
	2017 年 8 月 11—13 日	第二届全国精准分析药理学学术大会	广州
	2017 年 11 月 22 日	亚洲药科学联盟 2017 年学术会议 Precision Analytical Pharmacology 分会场	厦门
	2017 年 10 月 27 日	第七届全国药物分析大会暨第三届药物分析国际论坛分析精准药理学分会场	沈阳
	2018 年 11 月 23—25 日	中国药理学会分析药理学专业委员会成立大会暨第三届全国分析药理学学术大会	遵义
	2019 年 6 月 16 日	第九届全国药物分析大会分析药理学分会场	武汉
	2019 年 10 月 18 日	第四届全国分析药理学学术大会	沈阳
	2020 年 11 月 22 日	第十届全国药物分析大会分析药理学分会场	西安
	2020 年 11 月 4 日、12 日、18 日和 25 日	四期青年学术论坛	线上
	2021 年 10 月 22 日—10 月 25 日	第五届全国分析药理学学术大会	海口
	2022 年 12 月 18 日	中国药理学会第十六次全国学术大会分析药理学分论坛	线上
	2022 年 8 月 7 日	首届中俄药理学研究生国际论坛分析药理学分论坛	哈尔滨
	2023 年 1 月 7—8 日	第六届全国分析药理学学术大会暨换届会议。	线上

三、人才汇聚和学术影响力

在人才集聚方面，一批青年学者获得 NSFC 国家杰出青年基金、优秀青年基金、海外优秀青年基金，国家“万人计划”科技领军人才和中青年科技创新领军人才，长江学者特聘教授和青年长江学者，《麻省理工科技评论》亚太区“35 岁以下科技创新 35 人”，美国药理与实验治疗学会（ASPET）Richard Okita Early Career Award in Drug Metabolism and Disposition，国家中医药管理局首届青年岐黄学者，中华中医药学会“中青年创新人才奖”、国家重点研发计划青年首席科学家等。一批委员受邀担任相关专业领域 SCI 收录杂志的主编、副主编、编委、客座编辑，The 27th International Symposium on Pharmaceutical and Biomedical Analysis (PBA 2016) 共同主席、The 6th Asian Pacific Regional Meeting of International Society for the Study of Xenobiotics (APISSX, 2018) 共同主席、女性质谱学会 Females in MS (FeMS) 的联络委员会共同主席等。中国百篇最具影响国际学术论文榜单入选者、爱思唯尔中国高被引学者、英国皇家化学会" Top 1%" 高被引中国作者、WILEY publishing group TCPA 高被引论文奖获得者、美国斯坦福大学“全球前 2% 顶尖科学家年度榜单”入选者、国际学术网站 *Research.com* “全球顶尖科学家榜单”入选者、全球学者库“全球顶尖前十万科学家榜单”入选者等。

为及时将分析药理学研究的成果和进展介绍给全国的专业技术人员，并为研究生培养提供教材，由曾苏和郝海平主编的《分析药理学》，由化工出版社出版。该书重点介绍生物样本采集及处理方法；生物样本采集和储存及处理方法，基于质谱的组学分析方法，PCR 分析方法，流式细胞术，显微镜技术，分子成像分析方法，生物芯片分析法，免疫学分析方法，常用生物学分析方法，基因编辑技术，医药大数据分析，化学蛋白质组学的药物靶标发现，代谢调控与药物靶标的发现和转化，生物标志物的发现和分析典型案例，药物代谢和药物转运分析典型案例，生物标志物分析方法验证。《分析药理学》既可作为高等院校药学、医学和生命科学相关专业研究生教材，又可以作为实验室技术参考书，填补了国内外空白。

四、现任专业委员会和青年委员会组成（按姓氏拼音排序）

1、第二届中国药理学会分析药理学专业委员会组成

名誉主任委员：曾苏

主任委员：周国华

候任主任委员：郝海平

副主任委员：毕惠嫦，顾景凯，鞠焱先，刘杰，刘中秋，余露山

常务委员：阿基业，郭非凡，洪学传，侯廷军，贾伟，姜长涛，李川，李清，梁琼麟，林厚文，罗成，谭敏佳，汪晖，王琰，武新安，燕茹，张健，张勇，张占军，赵荣生，肇丽梅，郑江，朱峰，邹秉杰

委员：边诣聪，程妍，丁霖，葛广波，何芋岐，洪战英，胡泽平，黄凌，蒋善群，康玉，李飞，林江，林玲，刘利红，吕海涛，彭芳辰，钱玲慧，宋沁馨，孙立新，孙晓莲，谭嘉恒，

谭志荣，唐斓，万建波，王海钠，吴宝剑，夏春华，夏洪平，向铮，肖易倍，肖玉秀，谢岑，谢莹，徐丹，徐骁，许风国，鄢丹，张东东，张海涛，张丽军，张楠，张倩茹，张彦民，郑恒，朱正江

秘书长：武海萍；副秘书长：叶慧

2、第二届中国药理学会分析药理学青年委员会组成（按姓氏拼音排序）

主任委员：徐丹

副主任委员：钱玲慧 万建波 吴宝剑 吴彩胜 郑啸 朱正江

常委：蔡圣 程妍 丁霖 葛广波 何芋岐 蒋善群 李飞 李雪 刘帅 卢琳琳 吕海涛 欧田苗 钱玲慧 谭嘉恒 唐斓 万建波 王晶 吴宝剑 吴彩胜 夏洪平 谢岑 徐丹 许风国 许华容 叶玲 张海涛 张经纬 张楠 郑啸 朱峰 朱正江

委员：班涛 边诣聪 蔡圣 陈纯 陈璇 陈朋 陈思 程妍 邓文文 丁霖 方坚鸿 高印 葛广波 龚磊 郭桅 何佳珂 何芋岐 洪燕君 侯洁 黄桦 黄凌 黄寅 贾元威 蒋善群 康玉 寇皓 李飞 李霁 李力 李雪 李迎迎 林景超 林玲 刘林生 刘然 刘帅 刘亭 刘一 刘悦 卢琳琳 吕海涛 马晶晶 马学琴 毛洋 欧田苗 彭静波 钱建钦 钱玲慧 秦红岩 亓云鹏 阮君山 孙晓东 谭嘉恒 谭志荣 唐静 唐斓 万建波 汪硕闻 王晶 王娟 吴宝剑 吴彩胜 王华夏 洪平 谢岑 谢娜 徐丹 徐佳 徐腾飞 许风国 许华容 薛伟伟 叶玲 尹磊 于永杰 张东东 张海涛 张经纬 张丽军 张楠 张倩 张倩茹 张媛媛 张晖 张蕊 郑啸 周文婷 周雪林 朱峰 朱正江 邹秉杰

秘书长：唐斓



第六届东方药理论坛上海市药理学会第二十四届学术年会 第一轮通知



为促进海内外生物医药领域学术交流，进一步提升我国药理学研究水平及新药创制研发水平，由中国药理学会和上海市药理学会联合举办的第六届东方药理论坛（Oriental Congress of Pharmacology, OCP）将于 2023 年 11 月 26 日至 29 日在上海召开，同期举办上海市药理学会第二十四届学术年会。本次学术论坛将展示药理学与药学最新研究成果，旨在促进跨学科、跨地区的交流与合作，提高药理学与药学相关研究和研发的国际学术地位及影响。热忱欢迎生物医药同行们踊跃参会。会议采用大会报告、专题报告、青年优秀论文报告、新药展示等多种形式，将邀请相关领域著名专家参会、报告。会议回执及论文投稿截止日期：2023 年 11 月 10 日。

一、大会组织机构

主办单位：中国药理学会，上海市药理学会。

协办单位：中国药理学报，中国药理学会心血管药理专业委员会、麻醉药理专业委员会，上海市药理学会药效学专业委员会、药物临床试验专业委员会等。

二、大会组织委员会和学术委员会

大会主席：缪朝玉，黄志力

名誉主席：（按拼音排序）丁健，杜冠华，胡刚，苏定冯，杨宝峰，张永祥

秘书长：王培，李志勇；副秘书长：刘继勇

委员：（按拼音排序）班涛，毕惠嫦，蔡卫民，曹永兵，陈丰原，陈红，陈红专，陈建国，陈立，陈乃宏，陈颜芳，陈忠，程能能，崔一民，邓中平，丁健，丁雪鹰，丁忠仁，董德利，杜冠华，杜智敏，段大跃，段胜仲，段亚君，范国荣，傅风华，高艳琴，高召兵，耿美玉，关永源，韩峰，何明，何俏军，洪葵，胡长平，胡刚，胡晋红，胡庆华，华子春，黄聿，黄志力，季勇，金满文，荆清，李川，李冬洁，李贵荣，李佳，李静雅，李俊，李林，李琳琳，李铁军，

李晓晖, 李晓辉, 李学军, 李雪宁, 李元建, 李卓明, 李志勇, 李子健, 梁广, 梁思佳, 廖端芳, 林志彬, 刘皋林, 刘继勇, 刘剑峰, 刘建勋, 刘景根, 刘良明, 刘培庆, 刘叔文, 刘霞, 刘艳霞, 刘昭前, 娄建石, 陆斌, 陆国才, 卢应梅, 罗大力, 罗健东, 吕延杰, 马璟, 毛士龙, 毛新民, 缪朝玉, 明章银, 穆鑫, 庞建新, 彭军, 彭双清, 乔国芬, 卿晨, 秦正红, 邱彦, 任进, 任骏, 芮耀诚, 沈甫明, 石京山, 史懿, 苏定冯, 苏瑞斌, 孙金鹏, 汤静, 唐炜, 陶亮, 陶霞, 铁璐, 汪晖, 王怀良, 王明伟, 王培, 王淑娜, 王晓良, 王彦, 王永铭, 魏敏杰, 魏伟, 吴春福, 吴杰, 吴民淑, 肖晗, 谢欣, 徐峰, 徐宏喜, 徐华强, 徐强, 徐添颖, 许超千, 杨宝峰, 杨宝学, 杨波, 杨国源, 杨黄恬, 杨勇, 姚红红, 易凡, 余细勇, 余鹰, 俞昌喜, 俞强, 袁天翊, 臧伟进, 张川, 张军东, 张荣, 张赛龙, 张岫美, 张雪梅, 张永鹤, 张永祥, 张勇, 张幼怡, 张政, 张志仁, 招明高, 赵强, 赵颖, 镇学初, 钟诗龙, 周家国, 周军, 周文霞, 朱海波, 朱亮, 朱晓新, 朱焰, 朱依淳, 左建平

会务主任: 程明和, 全爱芳

三、大会时间和地点

大会将于 2023 年 11 月 26 日至 29 日在上海市徐汇区肇嘉浜路 500 号好望角大饭店 (中国科学院上海学术活动中心) 举办。会议日程初步安排如下。

11 月 26 日 (周日): 报到。

11 月 27 日 (周一): 全天会议。

11 月 28 日 (周二): 全天会议。

11 月 29 日 (周三): 展览, 离会。

四、论文投稿

凡在一年内发表或尚未公开发表的, 且与上述议题相关的研究论文、专题报告、综述等均可摘要的形式投稿。摘要可采用中文或英文书写, 须包含作者、单位、通讯地址及邮编、E-mail 地址。字数不超过 800 字。字体: 小四号, 中文宋体, 英文 Times New Roman。行距: 1.5 倍。请将摘要及会议回执 (附件一) 发至 E-mail 邮箱: opharm@126.com。

注意事项:

(1) 有意向在本次会议上做报告的学者, 请在 E-mail 的第一行注明 “申请会议报告”, 并附上个人简介 (300 字左右, 请包含可以联系到的 E-mail 邮箱和手机号)。会议组委会将遴选报告者, 并另行通知。

(2) 青年优秀论文参评者 (第一作者) 当年 1 月 1 日未满 35 周岁 [1988 年 1 月 1 日 (含) 以后出生], 其研究工作须在国内完成, 入选后必须由本人报告, 参加会上评审。参评者需提供摘要、全文 (中文或英文均可, 若已经发表, 可提供 PDF 版全文)、身份证扫描件, 请在 E-mail 的第一行注明 “参加青年优秀论文评选”。会议组委会将遴选报告者, 并另行通知。

(3) 会议回执及论文投稿截止日期: 2023 年 11 月 10 日。

五、会议注册及注册费

会议注册：

请填写会议回执（附件一），与摘要一并发至会议邮箱：opharm@126.com

会议注册费：

1500 元/人，学生（凭学生证）1000 元/人。会议注册费包括资料费、会场费、会议期间午餐、晚餐、茶歇等费用。会议住宿及交通费用自理。

注册费缴纳方式：

（1）银行汇款

银行户名：上海市药理学会

开户银行：中国农业银行上海市分行翔殷路支行

银行账号：03326708017037238

请在汇款或转账附言中注明参会者姓名及单位，于 2023 年 11 月 10 日前完成汇款或转账。

（2）现场付费

会议注册现场无 POS 机刷卡服务，请自备现金或使用支付宝付费。

注：上海市药理学会会员参会注册事宜见另行通知。

六、会议住宿

由于全国各地各单位对住宿费报销标准不一，故会务组不负责预订住宿。请参会者尽早通过电话或网络（携程等网站）预订住宿。有需要也可联系会务组。

会议酒店：上海好望角大饭店，地址：上海市徐汇区肇嘉浜路 500 号。

会议酒店附近有多家其他酒店，也可预订住宿。

会议酒店：上海好望角大饭店，地址：上海市徐汇区肇嘉浜路 500 号。入住当天，可告知前台为第六届东方药理论坛参会人员，前台即会给予会议协定价格（标间约 510 元，豪华大床间约 680 元）。

会议酒店附近有多家其他酒店，如青松城大酒店（地铁七、九号线肇嘉浜路站 4 号口 50 米）可享受会议协议价 [高级大床房：530 元（单早）；标间：560 元（单早）、610 元（双早）]。

七、会议交通

到达会议酒店的方式：

（1）地铁：地铁七、九号线肇嘉浜路站 2 号口向东 300 米。

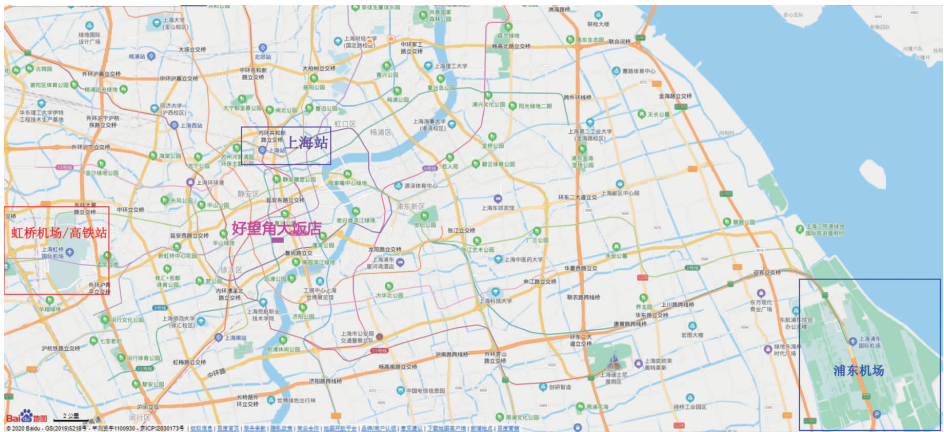
（2）出租车：浦东机场约 180 元，虹桥机场/高铁站约 70 元，上海站约 40 元。

八、会务组联系方式

会务组 E-mail 邮箱：opharm@126.com

注册、投稿联系人：李志勇，电话：13916072072

缴费、住宿联系人：程明和，电话：13386272219



中国药理学会
上海市药理学会
2023 年 10 月 8 日

附件一：

第六届东方药理论坛上海市药理学会第二十四届学术年会
参会回执

姓名			性别		职称/职务	
单位名称					科室	
联系电话		手机		E-mail		
身份证号（或者护照号）						
摘要题目						
是否希望会议报告		是否参加青年优秀论文评选			如有特殊要求请注明	
注册费发票信息						
单位名称				纳税人识别号		
地址、电话				开户行及账号		

注：注册费发票信息可根据所在单位财务报销要求填写必要信息，不必要的信息可不填写。

请于 2023 年 11 月 10 日之前将参会回执、论文摘要返回至 E-mail 邮箱：opharm@126.com
青年优秀论文参评者尚需发送论文全文、身份证扫描件。
学生会议注册费（1000 元/人）需提供学生证扫描件。

2023 年全国心血管药理学术会议

第一轮通知

为推动我国心血管药理学的发展，及时交流心血管药理学及相关领域研究成果和经验，中国药理学会心血管药理专业委员会定于 2023 年 12 月 8—11 日在广东省珠海市召开“2023 年全国心血管药理学术会议”。本次会议由中国药理学会心血管药理专业委员会主办，中山大学中山医学院、广东省药理学会、心血管药理专业委员会青年委员会、哈尔滨医科大学药学院承办。

本次大会将展示药理学及相关领域最新研究成果，围绕重大心脑血管疾病的基础及转化研究进行讨论交流，旨在促进跨领域、跨地区的交流与合作，提高药理学相关研究和研发的国际学术地位及影响。本次会议将为心血管药理学研究者提供一个良好的学术交流平台，热忱欢迎心血管药理学同行踊跃参会。会议将邀请相关领域的知名学者作会议报告和不同专题的学术研讨，请各位专业委员会委员推荐及自荐报告。会议还将举办青年优秀论文评选活动，欢迎 35 岁以下青年学者积极参与。会议将举行心血管药理学专委会青年委员会学术活动，请青委会委员积极参会。

一、会议组织机构

1. 大会名誉主席：（按笔画排序）关永源教授、吕延杰教授、苏定冯教授、杜冠华教授、李学军教授、张永祥教授、缪朝玉教授

2. 大会主席：杨宝峰院士、周家国教授

3. 副主席：朱依淳教授、余鹰教授、王培教授

4. 执行主席：周家国教授

5. 秘书长：钟诗龙教授

6. 主办单位：中国药理学会心血管药理专业委员会

7. 承办单位：中山大学中山医学院、广东省药理学会、心血管药理专业委员会青年委员会、哈尔滨医科大学药学院

8. 委员：

艾 静	班 涛	卞劲松	蔡本志	蔡国君	陈丰原	陈建光	陈 立	陈临溪	陈 鹏	陈 扬
程路峰	程 岩	单宏丽	单璐琛	丁忠仁	董德利	杜冠华	杜俊蓉	杜伟杰	杜智敏	段亚君
方莲花	付 琴	关凤英	关永源	郭秀丽	韩 峰	韩 军	郝丽英	何康敏	何 明	洪 葵
侯 宁	胡慧媛	胡长平	黄 聿	季 勇	贾 涛	江俊麟	蒋丽萍	金新春	金 鑫	荆 清
旷 喜	李宝馨	李春莉	李冬洁	李兰芳	李琳琳	李小强	李晓晖	李晓辉	李学军	李运曼
李子健	梁 广	梁思佳	刘爱军	刘 冲	刘慧青	刘良明	刘培庆	刘启兵	刘文涛	刘 霞
刘新华	刘 雅	刘 艳	刘艳霞	卢应梅	罗大力	罗健东	吕爱兰	吕延杰	毛新民	茅以诚
明章银	缪朝玉	潘振伟	庞 涛	彭金咏	彭 军	祁 荣	乔国芬	邱 彦	任 骏	沈甫明

沈祥春 沈 啸 盛 瑞 石京山 史 懿 宋丽华 苏定冯 孙宏丽 孙金鹏 陶 亮 铁 璐
 佟晓永 庾勤慧 汪道武 王冠蕾 王景浩 王 培 王胜鹏 王晓良 王 怡 温 克 吴崇明
 吴 红 吴明明 肖 晗 辛晓明 徐添颖 许超千 许彦芳 杨宝峰 杨宝学 杨黄恬 易 凡
 余细勇 余 鹰 臧伟进 张 川 张海港 张莉蓉 张岫美 张 勇 张幼怡 张 政 张志仁
 赵 铭 赵晓燕 赵正杭 郑慧珊 郑乐民 钟诗龙 周春阳 周家国 朱海波 朱依淳

二、大会时间、地点

本次会议将于 2023 年 12 月 8 日至 11 日在广东省珠海市举办。

三、会议日程

日期	时间	内容	备注
12 月 8 日	全天	报到	
12 月 8 日	18:00—20:00	第十三届心血管药理专业委员会全体委员会议	委员参加
12 月 9 日	8:00—8:30	大会开幕式	
	8:30—12:00	大会报告	
12 月 9 日	13:30—17:00	分会报告	
12 月 10 日	8:30—12:00	分会报告, 青年论文评选	
	13:30—17:00	分会报告, 青年委员会学术会议	
	17:00—17:30	闭幕式	
12 月 11 日	离会		

四、论文投稿

凡在近期发表（1 年内）或尚未公开发表的，且与会议议题相关的研究论文、专题报告、综述等均可以摘要形式投稿。摘要可采用中文或英文书写，须包含作者、单位、通讯地址、邮编及 Email 地址。字数不超过 800 字。字体：小四号，中文宋体，英文 Times New Roman。行距：1.5 倍。

1. 有意在本次会议上做报告的学者，请在回执中标明并请在 Email 信件的第一行注明：“申请口头报告”，并附上个人简介（300 字左右）。组委会将遴选发言者，并另行通知。

2. 会议将举办青年优秀论文评选，参评者（第一作者）年龄 35 岁以下（1988 年 1 月 1 日以后出生，以身份证为准），其研究工作须在国内完成，入选后必须由本人演讲，参加会上评审。参评者须提供摘要、详细全文（word 或 PDF 格式）、身份证扫描件，请在回执中标明并请在 Email 信件的第一行注明：“参加青年优秀论文评选”。经专业委员会初审后遴选发言者，并另行通知。

3. 会议回执及论文投稿截止日期：2023 年 9 月 10 日。

五、会议注册费

参会的会议注册费可在现场支付 1500 元/人，学生（凭学生证）1000 元/人；会议注册费包

括资料费、会场费、会议期间午餐、晚餐、茶歇等费用。会议住宿及交通费用自理。

六、参会回执、投稿等事宜

请有意参会者填写会议回执（附件一），论文摘要（参加优秀青年论文评选者需同时提供摘要和全文）在 9 月 10 日前以电子邮件形式发送至会务组邮箱 cvpharmacol@163.com。

七、会务组联系方式

1. 班涛（哈尔滨医科大学），电话：15945188904，E-mail：bantao2000@163.com
2. 梁思佳（中山大学），电话：13560169861，E-mail：liangsj5@mail.sysu.edu.cn

中国药理学会心血管药理专业委员会

2023 年 7 月 20 日

附件一：

2023 年心血管药理学术会议回执表

姓名		性别		职称/职务	
通讯地址				邮编	
单位名称				科室	
联系电话		手机		E-mail	
论文题目					
是否希望 会议报告		是否参加青年 优秀论文评选		如有特殊要求 请注明	
抵达时间	12 月 日	离开时间	12 月 日		

请于 2023 年 9 月 10 日前将参会回执发送至会务组邮箱 cvpharmacol@163.com；论文摘要请于 9 月 10 日前发送至会务组邮箱 cvpharmacol@163.com。

 会议纪要

“第七届中荷代谢组学论坛与国际合作技术交流会”圆满成功

“第七届中荷代谢组学论坛与国际合作技术交流会”(The 7th China-Netherlands Forum and International Cooperation Workshop of Metabolomics) 于 2023 年 9 月 25—26 日在山西省太原市山西全晋丽呈睿轩酒店召开。本次会议由中国药理学会、山西省药理学会和山西省药理学会药物代谢组学专委会共同主办,山西大学、山西中医药大学、化学生物学与分子工程教育部重点实验室和地产中药功效物质研究与利用山西省重点实验室联合承办,山西大学特聘教授及中国药理学会党委书记兼副理事长杜冠华教授、中国科学院大连化学物理研究所许国旺研究员和复旦大学唐惠儒教授等 21 名报告专家以及国内 30 余家单位共 334 人参加了本次会议。



全体参会代表合影

山西大学秦雪梅教授主持开幕式,山西大学副校长孙岩教授和山西省科学技术协会王继龙副主席和杨茹部长出席。孙岩校长在致辞中,对远道而来的专家和参会代表表示欢迎和感谢。孙校长向与会嘉宾介绍了山西大学的历史和办学特色,他希望能以此次会议为契机,向各位专家学者广纳真知灼见,开阔视野,为未来学术发展和合作寻求新思路,促进学科创新。王继龙副主席在讲话中,肯定了“中荷代谢组学论坛”自 2009 年举办以来对代谢组学技术在医药领域的应用与学术交流中做出的贡献。同时,他希望本届会议能够全面体现代谢组学领域技术的发展水平,能激荡起新的学术思维,使每位参会人员从中受益,进一步推动山西省代谢组学技术

的发展以及拓展与省外、国际间的合作，推动学科进步和成果的应用。秦雪梅教授当场表态，一定会把此次会议办好，办出会议的应有的水平，让每位代表都有收获。



山西大学副校长孙岩教授 山西省科学技术协会王继龙副主席

会议围绕“代谢组学与分子靶标”的主题，设置了代谢组学高层论坛和技术交流两个阶段。9月25日全天进行的是代谢组学高层论坛，来自国内外代谢组学领域的顶级专家就代谢组学的前沿问题作了主旨发言。中国医学科学院药物研究所杜冠华教授作了“药物代谢组学研究的应用与进展”的报告，该报告凝练了代谢组学的学科思想和内涵，拓展了代谢组学的研究方向和研究思路。复旦大学的唐惠儒教授作了“定量代谢组学的 NMR 技术与新发现”的报告，中国科学院大连化学物理研究所许国旺研究员作了“非靶向高分辨质谱数据中代谢组的规模化注释和定性方法”的报告，这两个报告围绕代谢组学的难点问题一定量和定性分析的关键技术的突破做了讲解。荷兰莱顿大学 Young Hae Choi 教授作了“Technical challenge of future metabolomics”的报告，厦门大学林树海教授作了“基于质谱的代谢物发现与功能研究”的报告，这两个报告围绕代谢学的面临的技术挑战和功能应用做了讲解。黑龙江中医药大学王喜军教授作了“方证代谢组学驱动的中医药治疗疾病原理解读”的报告，中国药科大学和山西中医药大学齐炼文教授作了“心血管临床代谢组学研究靶标 NEU1 发现”的报告；西北大学赵英永教授作了“基于色氨酸代谢揭示慢性肾脏病的分子机制”的报告，清华大学胡泽平研究员作了“基于新型代谢组学和多组学技术研的疾病代谢重塑机制与新药靶点发现”的报告，山西大学周玉枝教授作了“外周血单个核细胞代谢组学在免疫相关疾病中的应用”的报告，这五个报告用实例向与会代表展现了代谢组学如何应用于中医作用机理和药物作用于疾病的分子机理研究，突破了代谢组学现有的应用策略。山西大学李震宇教授作了“基于代谢组学的中药材生态种植及质量评价研究”的报告，该报告围绕定中药材生态种植及质量评价研究关键技术从代谢组学的视角做了详解。



专家报告现场

9月26日全天进行的是代谢组学技术交流会，山西大学田俊生老师介绍了代谢组学研究中动物实验设计思路与方法，山西大学闫艳、李爱平和高丽三位老师分别介绍了代谢组学技术简介及其应用、代谢组学数据常规处理与分析和网络药理学和代谢组学整合研究，山西大学崔晋龙老师介绍了内生真菌-药用植物互作代谢组学技术，著名出版集团 Elsevier 编辑张静博士从学术编辑视角介绍了论文从接受稿件到论文出版的过程，山西医科大学高耀博士介绍了代谢组学联合多组学的研究与应用。同时，来自 Thermo Fisher 的史碧云和 SCIEX 的谢亚平介绍了代谢组学研究的新仪器、新软件和新平台。



代谢组学技术交流会现场

“中荷代谢组学论坛”的举办源于秦雪梅教授于 2008 年受山西大学资助在荷兰莱顿大学做访问学者期间，参加荷兰莱顿大学主办的代谢组学国际交流研讨班，深感这种研讨班的学术交流方式能够快速培养领域专业技术人才，对我国代谢组学人才的培养很有借鉴意义。然而，出国参加培训，经济成本过高，限制了人才的大量培养。因此，秦雪梅教授萌生了在国内举办代谢组学研讨班的想法。于是，秦雪梅教授通过与莱顿大学 Rob Verpoorte 教授协商，于 2009 年 10 月在山西大学举办首届“代谢组学国际合作交流研讨班”，进行代谢组学技术的培训、交流和研讨，旨在推动代谢组学相关技术的普及以及相关从业人员业务水平的提高。



学术交流现场

首届论坛举办以来，一直采用采用高层学术论坛与实用技术交流相结合的模式，为参会者提供了“顶天”的学术大餐与“立地”的技术学习良机，至今已经举办七届，在传播代谢组学前沿进展和普及代谢组学技术方面做出了一定的贡献。与会代表对本次会议的学术水平和组织工作等给予了高度评价，纷纷表示受益匪浅，这次会议不仅开拓了他们的研究思路，更重要的是给予了一场“扫盲”式的代谢组技术讲解，使得他们懂得代谢组学研究该如何入手，并且参加前几届的中荷代谢组学论坛与国际合作技术交流会的青年听众也逐渐走上讲台讲解有关代谢组学技术交流内容，这也使得代谢组学会议得到很好的传承。



第十七届全国生化与分子药理学学术会议论文集

一、心脑血管药理

MiR-133a-3p 靶向 TRPM4 参与棕榈酸诱导血管内皮损伤的作用及机制研究

班涛

哈尔滨医科大学药学院药理学系 哈尔滨 150076

目的：高血脂可引起血管内皮损伤，进一步导致动脉粥样硬化。棕榈酸（palmitic acid, PA）是一种长链饱和脂肪酸，参与内皮细胞的凋亡和动脉粥样硬化。现有的血管内皮损伤预防性治疗方法可延缓动脉粥样硬化进展，然而在临床应用时仍存在胃肠反应等副作用，TRPM4 离子通道是一种单价阳离子通道，其异常表达或持续激活可致血管内皮损伤，但分子机制仍不清楚。本课题旨在探究 TRPM4 在棕榈酸诱导的血管内皮损伤中的作用和机制。方法：采用 CCK8 法检测不同浓度 PA 对人脐静脉内皮细胞（HUVEC）的活力的作用；在 PA 诱导下，采用 qRT-PCR 技术检测 TRPM4、BAX、Bcl-2、ICAM-1、VCAM-1、IL-1 β mRNA 水平，并用 Western blot 技术检测这些蛋白的表达；采用流式细胞术检测 TRPM4 膜蛋白。敲减 TRPM4 后，采用 Annexin V-FITC / PI 法检测细胞凋亡；采用 qRT-PCR 技术和 Western blot 技术检测上述指标，分别采用 Fluo-4 AM、JC-1、DCFH-DA 探针检测 HUVEC 细胞内 Ca²⁺、线粒体膜电位、活性氧簇的变化。采用双荧光素酶报告基因检测验证 miR-133a-3p 与 TRPM4 的结合；过表达 miR-133a-3p 或（和）过表达 TRPM4 后，检测上述指标。结果：PA 降低 HUVEC 细胞活力，显著上调促凋亡因子 Bax 蛋白和 mRNA 表达水平，显著下调抗凋亡因子 Bcl-2 蛋白和 mRNA 表达水平，并显著上调炎症细胞因子 ICAM-1、VCAM-1、IL-1 β 的蛋白和 mRNA 表达水平。PA 处理后，TRPM4 总蛋白与膜蛋白均明显增加。敲减 TRPM4 后，PA 诱导的 HUVEC 早期凋亡和晚期凋亡减轻，Bax 和 Bcl-2 的蛋白和 mRNA 表达水平被逆转，ICAM-1、VCAM-1 和 IL-1 β 的表达减少，钙探针 Fluo-4 荧光减弱，JC-1 绿/红比值降低，DCF 探针荧光减弱。过表达 miR-133a-3p 得到与敲减 TRPM4 相似结果，但被过表达 TRPM4 所逆转。结论：PA 可导致 HUVEC 凋亡和炎症因子表达增加，同时 TRPM4 表达增加。敲减 TRPM4 后，HUVEC 的凋亡减轻，炎症因子表达减少；同时，线粒体损伤和 ROS 水平减少，证实 TRPM4 介导 HUVEC 损伤，且该作用与线粒体途径相关。综上 miR-133a-3p 与 TRPM4 结合并抑制其表达，通过调控 miR-133a-3p/TRPM4/Ca²⁺ 轴可改善血管内皮损伤。

磷酸二酯酶 PDE4D：代谢性心血管疾病的新靶点

付琴

华中科技大学同济医学院基础医学院药理学系 武汉 430030

目的：心血管和代谢性疾病，二者关系密切，存在相似的危险因素和发生发展机制，探索潜在的共同干预靶点具有深远意义。前期研究发现磷酸二酯酶 4 (phosphodiesterase 4, PDE4) 参与抑制脂肪分解，而高胰岛素血症可促进心肌 PDE4D 亚型表达，抑制心脏收缩功能，我们推测抑制 PDE4D 对代谢性心血管疾病具有保护作用。方法：在高脂饮食 (HFD) 小鼠给予心脏特异性敲除 PDE4D，或 PDE4 抑制剂罗氟司特灌胃给药；在正常饮食小鼠肝脏过表达 PDE4D。结果：(1) HFD 喂养 20 周后小鼠出现显著心功能不全和心脏重构。心肌细胞 PDE4D 通过抑制 cAMP-CREB-SIRT1 介导的肌浆网钙泵 SERCA2 表达，作用于心肌细胞兴奋-收缩偶联以及下游 miR-1，抑制心肌收缩功能并促进心肌细胞肥大；而心脏成纤维细胞 PDE4D 通过抑制 cAMP 激活 TGF- β 1 信号通路，作用于心脏成纤维细胞 miR-1 促进心脏纤维化；心脏组织特异性敲除 PDE4D 通过增加心肌 miR-1 表达显著逆转 HFD 诱导的心功能损伤，心肌肥厚和心脏纤维化。(2) HFD 喂养 20 周后小鼠出现非酒精脂肪肝和高血压，并伴有肝脏 PDE4D 表达的增加；正常饮食小鼠肝细胞特异性过表达 PDE4D 可激活脂肪酸转位酶 CD36 信号通路，促进肝脏脂质沉积及 TGF- β 1 生成，继而激活血管 TGF- β 1 信号通路，损伤血管舒缩功能，从而导致脂肪肝和高血压；采用纳米材料携带 TGF- β 1-siRNA 靶向抑制肝脏 TGF- β 1 表达可改善肝脏 PDE4D 过表达引起的高血压。(3) PDE4 抑制剂罗氟司特不仅改善 HFD 小鼠高血糖及胰岛素抵抗，还可抑制抑制心脏 PDE4D 表达，逆转 HFD 诱导的心功能损伤及心脏重构；并抑制肝脏 PDE4D 介导的 CD36-TGF- β 1 信号通路，改善 HFD 诱导的脂肪肝和高血压。结论：心脏 PDE4D 参与 HFD 诱导的心功能不全和心脏重构，肝脏 PDE4D 促进脂肪肝和高血压的发生发展，PDE4D 有可能是心血管和代谢性疾病的共同干预靶点。慢性肺阻塞疾病治疗药物 PDE4 抑制剂罗氟司特有可能成为代谢性心血管疾病治疗的潜在药物。

一个新型蛇毒 C-型凝集素样蛋白分子的抗凝抗血小板作用及机制研究

孙黔云^{1,2,3} 季仁升¹ 李亚男^{1,2,3} 鲍娟¹ 周舒婷^{1,2,3} 曾凡宇^{1,2,3}

1. 贵州省中国科学院天然产物化学重点实验室药理与生物活性研究中心 贵阳 550014；
2. 贵州医科大学省部共建药用植物功效与利用国家重点实验室 贵阳 550014；3. 贵州省天然产物研究中心 贵阳 550014

目的：蛇毒是现代新药、诊断试剂以及分子工具等研究的重要资源库。近年来蛇毒中的非酶类蛋白分子尤其是 C-型凝集素蛋白引起了广泛关注。蛇毒中的 C-型凝集素蛋白功能专一，与作用靶点的亲和性高，主要作用于凝血系统以及血小板，因此已成为蛇伤防治、蛋白质结构与功能研究以及抗凝、止血等新一代药物研究及诊断试剂的关注热点。本研究针对一个新的蛇毒 C-型凝集素样蛋白分子开展了抗凝抗血小板作用及机制研究。方法：采用蛋白分离纯化方法从原矛头蝮蛇毒中获得目标蛋白分子，对分子量、等电点、序列等理化性质和结构

信息进行测定；对目标分子抗凝抗血小板的活性和作用机制进行研究。结果：通过分离纯化获得一个新的 C-型凝集素样蛋白分子，SDS-PAGE 和等电聚焦表明该分子由两条异源肽链共价结合组成，序列分析表明它是一个新的 C-型凝集素样蛋白分子，获取了表观分子量、精确分子质量、等电点以及相关活性等测定结果。目标蛋白分子能诱导富含血浆血小板的集聚，不能诱导洗涤血小板的集聚。小鼠注射目标蛋白分子后尾部出血时间极显著延长，体内血小板数量明显下降，APTT、PT 以及 TT 明显延长。作用机制研究的结果表明，目标蛋白分子的靶标为血管性血友病因子 vWF 和内源性凝血途径凝血因子。结论：目标蛋白分子具备激活血小板和抑制凝血因子的双重特性，在蛇毒 C-型凝集素样蛋白分子结构与功能的演化进程中可能具有重要的地位，有可能为抗凝新药研究和血小板功能检测提供重要的候选药物分子和分子探针。

巨噬细胞中 TWIST1 的表观遗传修饰促进高血压诱导的动脉粥样硬化斑块不稳定

孙伊 孙慧君

大连医科大学药学院临床药理系 大连 116044

目的：高血压通过增加巨噬细胞募集加重动脉粥样硬化（AS）的机制尚不清楚。已有研究报道 TWIST1 可以调节内皮细胞内血流的剪切力从而促进动脉粥样硬化的发展，但 TWIST1 在高血压过程中巨噬细胞募集中的作用尚不明确。方法：用高脂饮食（HFD）喂养 *ApoE*^{-/-} 小鼠并注射 N-硝基-L-精氨酸甲酯（L-NAME），用氧化型低密度脂蛋白（ox-LDL）处理 RAW264.7 细胞，观察一氧化氮合酶（NOS）抑制剂诱导的高血压。采用油红 O 染色和苏木精-伊红染色分析动脉粥样硬化病变和斑块不稳定性。染色质免疫共沉淀（ChIP）-qPCR 探究赖氨酸特异性组蛋白去甲基化酶 1A（LSD1/KDM1A）和赖氨酸特异性组蛋白甲基化酶（SUV39H1）是否调控 TWIST1 启动子的组蛋白修饰。结果：我们发现 L-NAME 增加了高脂饮食（HFD）喂养的 *ApoE*^{-/-} 小鼠和 ox-LDL 处理的 RAW264.7 细胞中 TWIST1 的表达。TWIST1 通过促进巨噬细胞活化、炎症因子分泌、巨噬细胞极化和脂质吞噬，加速了不稳定动脉粥样硬化表型的发展。此外，我们发现 LSD1 和 SUV39H1 可以协同调节 TWIST1 启动子中的 H3K9me2 和 H3K9me3，并且这一过程受到 CK2 α 的调控。结论：总之，这些结果表明，巨噬细胞中的 TWIST1 是介导高血压过程中泡沫细胞形成和增强动脉粥样硬化斑块易损性的关键因素，靶向 TWIST1 可能是延缓高血压 AS 进展的一种有前景的新治疗方法。

SERCA2 中 674 位半胱氨酸的失活干扰线粒体功能促进肺血管重构

佟晓永

重庆大学药学院药理药剂学系 重庆 401331

目的：肺血管重构是肺动脉高压（PAH）的主要病理特征。肌浆网/内质网钙 ATP 酶 2（SERCA2）是维持血管钙稳态的关键酶，674 位半胱氨酸（C674）是调控 SERCA2 活性的关键谷胱甘肽化位点，大量增加的 ROS

造成 C674 的不可逆性氧化失活。我们首次报道 C674 失活引起的 SERCA2 功能障碍导致类似于 PAH 病人的肺血管重构和 PAH。本研究探讨 SERCA2 功能障碍是否通过干扰线粒体功能来促进肺动脉平滑肌细胞 (PASMC) 转型和肺血管重构。方法：我们将 C674 突变为丝氨酸 (S674)，构建了 SERCA2 C674S 基因突变敲入 (SERCA C674S mutant knock-in, SKI) 小鼠来模拟病理情况下 C674 的失活，从 PASMC 线粒体功能的角度探讨 C674 失活调控肺血管重构的机制。结果：在 PASMC，C674 失活增加胞内 Ca^{2+} 和线粒体 Ca^{2+} ，增加 ROS 生成，激活炎性通路，促进线粒体分裂，引起代谢重编程，促进葡萄糖氧化向有氧糖酵解转换，促进 PASMC 增殖、爬行和巨噬细胞对 PASMC 的粘附。抑制线粒体分裂和有氧糖酵解改善 SKI 小鼠的 PASMC 转型。进一步研究表明 C674 失活通过抑制 BMPR2/PPAR γ /PGC1 α 通路和激活 TGF β 1/p-FoxO1 通路和 CaN/NFAT4 通路，导致 ROS 生成增加、炎性反应、线粒体分裂和代谢重编程。抑制 ROS 生成、激活 PPAR γ 或是激活 SERCA2 均改善 SKI 小鼠的 PASMC 转型和肺血管重构。结论：SERCA2 中 C674 失活通过抑制 BMPR2/PPAR γ /PGC1 α 通路和激活 TGF β 1/p-FoxO1 通路和 CaN/NFAT4 通路，干扰线粒体功能，主要表现为 ROS 增加、线粒体动力学改变和代谢重编程，进而引起 PASMC 转型和肺血管重构。

内源性强心甙新生物学功能探索

殷武

南京大学生命科学学院 南京 210023

目的：内源性强心甙是一类新型内分泌激素物质，主要由肾上腺分泌产生，通过结合受体钠钾 ATP 酶发挥重要的生理病理调节功能 (Pharmacol Review., 2009)，1982 年 Hamlyn 教授从 300 L 人血浆中提取并纯化 31 μg 内源性强心甙，成功解析内源性哇巴因 (EO) 是内源性强心甙主要成分，是该领域的重大发现 (Nature, 1982)。但受限于高灵敏性临床检测方法等因素，40 年来人们对这类活性物质的认识知之甚少。方法与结果：基于 EO 的化学结构特点与合分泌等特征，我们致力于 EO 新生物学功能解析。采用高灵敏 HPLC 串联质谱分析方法，发现在临床心血管、肿瘤、脓毒症、病毒感染等疾病患者的血液中 EO 的异常表达，功能实验结果表明 EO 很可能是机体在特殊病理应激状态下反馈性释放的内分泌激素，旨在维持机体稳态，但过度释放的 EO 也可使其功能发生切换，由保护性激素转变成损伤性物质。成果与意义：上述部分研究成果已经发表于《Leukemia》、《EMBO Mol Med》、《Science Advances》、《J Am Soc Nephrol》、《British J Pharmacol》等国际权威 SCI 期刊，获得国内外同行的认可与正面评价，获得多项专利授权，获得教育部自然科学二等奖、世界中医药联合会中医药国际贡献奖等奖项。研究 EO 新生物学功能，对揭示疾病新病理机制、发现疾病新标志物、开发相关药物具有较为重要的研究价值与意义。上述研究获得国家自然科学基金重大研究计划 (91541009) 等项目的支持，殷武教授曾经获得 2009 年中国药理学会“SERVIER”药理学工作者称号。

二、神经精神药理

大麻二酚治疗药物难治性癫痫的分子机制

陈张朋 冶浩杰 闫超

南京大学生命科学学院 南京 210023

目的：大麻二酚（CBD）是一种有很大药用价值的天然药物，已被 FDA 批准用于治疗两种亚型的儿童癫痫，他人和我们的研究都表明 CBD 对药物难治性成人癫痫也有很好的治疗效果，但其机制不明。本研究拟阐明 CBD 治疗癫痫的分子机制。**方法：**我们前期工作发现癫痫病人脑组织中腺苷转运蛋白 ENT1 和腺苷受体 A2AR 表达上调，脑片灌流 ENT1 或 A2AR 抑制剂均可改善癫痫样放电，提示腺苷系统异常参与癫痫病理过程。本研究中我们首先在癫痫病人和小鼠模型中探究 ENT1 和 A2AR 的细胞定位；接着探究药理学干预或基因敲除 ENT1 和 A2AR 对小鼠癫痫症状的影响，确证 ENT1 和 A2AR 可成为癫痫治疗的新靶点；进一步探究星形胶质细胞通过 ENT1-A2AR 轴激活腺苷系统影响神经元放电的分子机制；最后探究 CBD 通过靶向 ENT1-A2AR 抑制腺苷系统激活改善癫痫症状及并发认知障碍的神经机制。**结果：**ENT1 和 A2AR 都在星形胶质细胞中特异性高表达，脑片灌流 ENT1 或 A2AR 抑制剂均可改善癫痫样放电，星形胶质细胞特异性敲降 ENT1 和 A2AR 也可显著改善癫痫表型；药理学研究表明星形胶质细胞通过 ENT1-A2AR 轴激活腺苷系统影响神经元放电；CBD 可直接靶向 ENT1 抑制腺苷系统激活改善癫痫症状。**结论：**腺苷系统异常参与癫痫病理过程；星形胶质细胞的 ENT1-A2AR 轴参与了这一过程，ENT1 和 A2AR 均可成为癫痫治疗的新靶点；CBD 可通过抑制 ENT1-A2AR 轴发挥抗癫痫作用。本研究成果可为临床治疗药物难治性癫痫提供全新的研究思路和分子靶点。

从 HCN 通道途径探讨可乐定改善 2-VO 大鼠焦虑样行为的作用及其分子机制

何治 吴凡 王可 陈越 姜海英

嘉兴学院医学院药理学系 嘉兴 314000

目的：研究可乐定对双侧颈总动脉闭塞（two-vessel occlusion, 2-VO）大鼠的焦虑样行为的影响，并从超极化激活的环核苷酸门控（hyperpolarization activated and cyclic-nucleotide gated, HCN）阳离子通道途径探索其分子机制。**方法：**随机将雄性 6 周龄 SD 大鼠分成假手术组、2-VO 模型组、40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 可乐定处理 2-VO 组、5 mg/kg 育亨宾 + 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 可乐定处理 2-VO 组；分别腹腔注射预给药 7 天，假手术组和 2-VO 模型组给予同等剂量的双蒸水。（1）建立 2-VO 模型，除假手术组外，其他大鼠均缺血 4 周后通过旷场实验和高架十字迷宫实验进行行为学测试。（2）实时荧光定量 PCR 检测前额叶皮层（prefrontal cortex, PFC）和海马中 $\alpha_2\text{A}$ -肾上腺素受体（ $\alpha_2\text{A}$ -adenosine receptor, $\alpha_2\text{A}$ -AR）、HCN1、HCN2、四三肽重复序列含 Rab8b 相互作用蛋白（Tetratricopeptide repeat containing Rab8b interacting protein, TRIP8b）、衔接蛋白-2 α （adaptor protein-2 α , AP-2 α ）的 mRNA 表达。（3）免疫印迹检测 PFC 和海马中 $\alpha_2\text{A}$ -AR、HCN1、HCN2、TRIP8b、AP-2 α 的蛋白表达。（4）双重免疫荧光检测

PFC 及海马 CA1、CA3、DG 区 HCN1、HCN2 在星形胶质细胞和神经元中的共表达情况。(5) 免疫共沉淀实验检测 PFC 和海马中 HCN1、HCN2 蛋白与 NR2B 蛋白的相互作用。结果：(1) 行为学结果显示：在旷场和高架十字迷宫实验中，2-VO 大鼠表现出明显的焦虑样行为，而可乐定能显著改善其焦虑，加用育亨宾后这一改善效果被逆转。(2) q-PCR 结果显示：在 PFC 和海马中，2-VO 组 HCN1、HCN2、TRIP8b、AP-2 α mRNA 表达明显升高， α_2A -AR mRNA 表达降低；可乐定显著降低 HCN1、HCN2、TRIP8b、AP-2 α 的表达，升高 α_2A -AR 的表达；加用育亨宾后 HCN1、HCN2、TRIP8b、AP-2 α 的表达显著升高， α_2A -AR 的表达降低。(3) Western blot 结果显示：2-VO 大鼠在 PFC 和海马中 HCN1、HCN2、TRIP8b、AP-2 α 蛋白表达明显升高， α_2A -AR 蛋白表达降低；可乐定抑制 HCN1、HCN2、TRIP8b、AP-2 α 的表达，促进 α_2A -AR 的表达；加用育亨宾后 HCN1、HCN2、TRIP8b、AP-2 α 的表达升高， α_2A -AR 表达降低。(4) 双重免疫荧光结果显示：HCN1、HCN2 在大鼠神经元中高表达，在星形胶质细胞中表达量较少，且主要表达于胞膜，少量存在于胞浆中。统计结果显示：2-VO 组 HCN1、HCN2 在 PFC 中的表达显著升高，HCN1 在海马 CA3、DG 区中的表达明显升高，HCN2 在海马 CA1、CA3、DG 区中的表达均明显升高，而可乐定抑制 HCN1、HCN2 在 PFC 中的表达，同时抑制 HCN1 在海马 CA3、DG 区及 HCN2 在海马 CA1、CA3、DG 区的表达。(5) 免疫共沉淀结果显示：在 PFC 和海马中，HCN1、HCN2 与 NR2B 相互作用。统计结果显示：2-VO 组 HCN1 与 NR2B 结合增多，可乐定抑制其结合。结论：可乐定通过 α_2 -AR 途径改善 2-VO 大鼠焦虑样行为，其作用机制可能与抑制 HCN 通道的表达有关，且可乐定调节 HCN 通道可能涉及抑制 TRIP8b 及 AP-2 α 的表达；此外，可乐定还可能进一步抑制 HCN 与 NR2B 的互结合。

持续性抑制 CaMK II 诱导神经元超兴奋性及新型多肽的药理学作用

梁洪玥 李美旋 佟欣 郭凤

中国医科大学药学院药物毒理教研室 沈阳 110122

目的：钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II (Calcium/calmodulin-dependent protein kinase II, CaMK II) 是一种由 Ca^{2+} 或钙调蛋白 (Calmodulin, CaM) 激活的多功能蛋白激酶，其是神经元形成和认知功能的调节因子，在神经元超兴奋性疾病中发挥重要作用。电压门控钠通道 (Voltage-gated sodium channels, VGSCs) 在神经元动作电位的产生和传导中发挥重要作用。CaM 是 Ca^{2+} 结合蛋白，通过与 VGSCs 的蛋白片段异亮氨酸-谷氨酰胺 (IQ) 结构域结合来调控通道的电生理功能。然而，由 CaMK II 介导的神经元兴奋性与 VGSCs 的关系以及 CaMK II 是否影响 CaM 与 VGSCs 的相互作用尚未阐明。短时间抑制 CaMK II (≤ 1 h) 引起神经元兴奋性下降，但是持续性抑制 CaMK II (≥ 24 h) 与神经元兴奋性的关系尚不清楚。本研究通过探究持续性抑制 CaMK II 对神经元兴奋性的影响以及拮抗 CaM 与 Nav1.2 亚型的“IQ”结构域结合的新型多肽 ACNp 的药理学作用，为神经元超兴奋性疾病发病机制的研究提供新的理论与实践基础。研究方法：脑电图技术检测持续性抑制 CaMK II 对大鼠脑电波的影响，以及新型多肽 ACNp 对癫痫样脑电波的影响；膜片钳技术检测持续性抑制 CaMK II 后培养原代海马神经元的动作电位和电压门控性钠电流，以及新型多肽 ACNp 对持续性抑制 CaMK II 诱导的神经元超兴奋性的影响；微电极阵列技术检测持续性抑制 CaMK II 后培养 hiPSC 分化皮层神经元的自发放电活动；

qRT-PCR 检测持续性抑制 CaMK II 对培养 hiPSC 分化皮层神经元 Nav1.2 mRNA 表达的影响；Western blot 检测持续性抑制 CaMK II 后培养原代海马神经元和海马组织 Nav1.1、Nav1.2、Nav1.3、Nav1.6 的蛋白表达；ChIP-qPCR 检测持续性抑制 CaMK II 后 N2A 细胞编码 Nav1.2 的基因 SCN2A 的上游转录因子在 SCN2A 启动子区域的招募水平；免疫共沉淀技术检测持续性抑制 CaMK II 后海马组织 Nav1.2 和 CaM 的相互作用；免疫荧光染色检测持续性抑制 CaMK II 后培养原代海马神经元 Nav1.2 和 CaM 的共定位；Pull-down 技术检测新型多肽 ACNp 对 CaM 与 Nav1.2 “IQ” 结构域结合的影响。结果：持续性抑制 CaMK II 引起大鼠和培养神经元超兴奋性；持续性抑制 CaMK II 引起培养原代海马神经元的持续钠电流/瞬时钠电流增加；持续性抑制 CaMK II 引起培养神经元 Nav1.2 亚型表达上调；持续性抑制 CaMK II 引起 SCN2A 的上游转录因子 NR4A2 与 SCN2A 启动子区域的结合减少；持续性抑制 CaMK II 引起大鼠海马组织和培养原代海马神经元 Nav1.2 和 CaM 的相互作用增强；新型多肽 ACNp 在体外拮抗 CaM 和 Nav1.2 “IQ” 结构域的结合，以及减少持续性抑制 CaMK II 引起的大鼠、小鼠和培养原代海马神经元超兴奋性。结论：持续性抑制 CaMK II 诱导体内和体外神经元出现超兴奋性；持续性抑制 CaMK II 引起持续钠电流/瞬时钠电流增加；持续性抑制 CaMK II 导致 NR4A2 与 SCN2A 启动子区域结合减少，引起 Nav1.2 基因表达上调。4. 持续性抑制 CaMK II 促进 Nav1.2 与 CaM 的相互作用增强；新型多肽 ACNp 通过拮抗 CaM 与 Nav1.2 “IQ” 结构域的结合减少了持续性抑制 CaMK II 引起的体内外神经元超兴奋性。我们的研究为神经元超兴奋性机制提供了新思路。

神经系统 GPCR 变构调控药理学与疾病干预

吴超 赵畅 颜微 邵振华

四川大学华西医院生物治疗全国重点实验室 成都 610041

目的：脑疾病是当今社会致死/致残的主要原因之一，已成为全球性的重大公共卫生问题，受限于对大脑中神经递质信号转导的理解，药物研发周期长、成功率低，无法满足临床需求。G 蛋白偶联受体（G-Protein Coupled Receptor, GPCR）作为脑中丰度最高的细胞膜受体，通过感知多巴胺等神经信号分子（内源性配体）或潜在药物分子可实现对脑疾病的调控，然而缺乏对受体分子机制的理解，缺少对药物与疾病间关系的认识，限制了新型药物的发现进程。我们通过受体药理学研究阐明神经系统 GPCR 的分子机制，发现新型变构位点，提出新型干预策略，为加速理性分子设计和原创性药物研发奠定了重要基础。1) 解析临床药物的药理学特征，指出 GPCR 偏向性信号调控是疾病干预的有效策略；2) 发现大麻素受体 CB1 的新型可成药位点，基于结构设计具有调控 CB1 偏向性信号转导的变构活性分子（Nature, 2016; Nature Chemical Biology, 2019, 2022）；3) 鉴定出多巴胺受体 DRD1 识别药物的隐式位点及新型变构位点（Cell, 2021, 封面文章）。通过以上研究，我们揭示了神经系统 GPCR 的靶向药物发现的新策略，变构活性分子具有亚型选择性高、信号特异性强等优势，为原创性药物开发奠定了理论基础，为疾病的精准诊疗提供了新方向。

三、抗肿瘤药理

GLI1 参与化疗促进肿瘤复发

何侃

吉林大学基础医学院药理学系 长春 130021

除了直接的杀伤作用，化疗对于肿瘤而言也是一种引起肿瘤干细胞（CSC）特性增加进而诱导肿瘤的再次迅速增殖或转移的动因。在本研究中，我们发现化疗后逐渐死亡的肿瘤细胞改变肿瘤微环境，进而导致周围存活肿瘤细胞中的 GLI1 上调，并进一步上调干细胞相关基因表达，诱导卵巢癌细胞 CSC 特性显著增加，改变卵巢癌细胞对化疗杀伤应答。因此证实了化疗通过改变肿瘤微环境进而间接诱导肿瘤细胞 CSC 特性增加的理论，为提出以逆转化疗后肿瘤微环境为靶点的卵巢癌治疗策略提供了理论基础。

精胺克服去势抵抗前列腺癌耐药的作用靶标发现、机制研究和药物开发

李晓 张元元

中国科学院上海药物研究所 上海 201203

目的：前列腺癌是男性最为常见的恶性肿瘤，靶向抑制 AR 是其主要治疗手段，然而随着治疗进展会逐渐出现去势抵抗和耐药而造成更高的致死率。去势抵抗前列腺癌缺少有效治疗药物，迫切需要发现治疗新靶标和候选新药。代谢物精胺在前列腺癌中显著下调，其丰度与前列腺癌恶性化程度、预后呈负相关，然而其在前列腺癌中的功能不明。研究基于化学生物学驱动疾病靶标发现的研究策略，建立难治耐药肿瘤靶标发现和确证的技术体系，探索精胺去势抵抗前列腺癌进展和耐药的新功能、鉴定其作用靶标并开展药物开发，为前列腺癌治疗提供新靶标和候选药物先导。方法：在前列腺癌细胞系、原代细胞和类器官模型上考察精胺对前列腺癌细胞增殖的抑制作用，在动物模型上考察其抑制肿瘤生长和克服耐药的作用，探索精胺调控前列腺癌生长和耐药的功能。通过发展代谢物靶标预测计算方法，结合体外化学生物学、生物物理学靶标确证的实验验证，鉴定精胺的内源作用靶标。通过 ChIP-seq、ATAC-seq、RNA-seq 等解析精胺通过靶标蛋白发挥抗肿瘤作用的分子机制。综合运用药物设计、生物物理学、化学生物学、药物化学等多学科研究手段，针对靶标蛋白发现抗肿瘤先导化合物。结果：我们研究发现代谢物精胺选择性的抑制 AR⁺ 去势抵抗前列腺癌细胞恶性增殖，在去势抵抗前列腺癌小鼠移植瘤模型上，代谢物显著抑制肿瘤生长，并克服肿瘤对 AR 二代抑制剂恩杂鲁胺的耐药。通过发展代谢物的靶标预测计算方法，结合体外化学生物学、生物物理学实验验证，鉴定了蛋白质精氨酸甲基转移酶（PRMT1）是精胺的作用靶标。精胺结合 PRMT1 的底物结合位点而竞争性抑制 PRMT1 酶活性，下调 AR 及 AR-V7 与靶基因启动子区域 H4R3me2a、H3K27ac 修饰水平并降低染色质开放状态，从而显著下调 AR 及 AR-V7 信号通路。针对靶标蛋白 PRMT1，通过高通量筛选和结构改造获得 nM 级别的高活性、高选择性的 PRMT1 小分子抑制剂，在去势抵抗前列腺癌的抗肿瘤和联用恩杂鲁胺抗肿瘤作用更为显著。结论：这些结果提示

PRMT1 是去势抵抗前列腺癌治疗的新靶标, 并提出靶向抑制 PRMT1 克服恩杂鲁胺耐药的联用治疗新策略。本研究首次阐明了代谢物精胺调控去势抵抗前列腺癌生长和耐药的全新功能并鉴定其作用靶标, 为去势抵抗前列腺癌治疗提供新靶标、新机制的药物候选和全新的联用治疗方案。

Platelet Aggravates Hepatocellular Carcinoma Metastasis via Activating Tumor Cell TLR4/ADAM10/CX3CL1 Axis

Zhangyin Ming^{1,2}, Jiahui Gao¹, Luman Liu¹, Yawei Guo¹,
Meng Lu¹, Xiangbing Zeng¹, Xue Gong¹, Yumin Zhang¹

¹Department of Pharmacology, School of Basic Medicine, Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030; ²Hubei Key Laboratory of Drug Target Research and Pharmacodynamic Evaluation, Wuhan 430030

Aims: Metastasis is the main culprit of cancer-related death and it accounts for the poor prognosis of hepatocellular carcinoma (HCC). Platelet accelerates tumor cell metastasis, but the underlying mechanism is still unclear.

Methods: The expression of ADAM10 in HCC was analyzed in TCGA databases and our clinical specimens. The correlation analysis between parameters of platelet and ADAM10 expression were analyzed in our clinical specimens. The expression and molecular mechanism of platelet/TLR4/ADAM10 axis in accelerating lung metastasis were studied by quantitative RT-PCR, Western blot, ELISA, flow cytometry, luciferase, ChIP-PCR, immunofluorescence and transwell analyses. A mouse model in which lung metastasis was established by intravenous injection was applied to explore the role of platelet/TLR4/ADAM10 in HCC metastasis.

Results: In the current study, we found that the upregulation of ADAM10 expression in tumor cells by platelets accelerated HCC metastasis. Mechanistically, platelet incubation triggered HCC cell TLR4/NF- κ B signaling, which promoted the transcription of ADAM10 in HCC cells. The shedding of CX3CL1 by ADAM10 induced epithelial to mesenchymal transition (EMT) and cytoskeletal rearrangement of cancer cells via CX3CR1 receptor. Moreover, knockdown HCC cell TLR4 or inhibition of ADAM10 prevented platelet-promoted tumor cell invasion via attenuating the increased endothelial permeability. We further verified in mouse lung metastatic model that platelet accelerated tumor cell invasion by increasing pulmonary vascular permeability via cancer cell TLR4/ADAM10 axis. Consistent with *in vitro* data, knockdown cancer cell TLR4 reduced ADAM10 expression in lung metastatic niches. Further, clinical data suggested a potential positive correlation of platelet with ADAM10 expression that indicated a poor prognosis of HCC patients.

Conclusion: Our findings provide a new insight into the underlying mechanisms on platelet-induced activation of TLR4/ADAM10/CX3CL1 axis in HCC cells increased cancer metastasis, which holds a promise in preventing HCC lung metastasis.

基于高通量组学数据的深度挖掘研究结直肠癌精准诊疗新靶标

杨敏

中国医学科学院 & 北京协和医学院药物研究所 北京 100050

目的：随着高通量测序、生物芯片技术的快速发展和大数据的开放使用，利用生物信息学手段，对于寻找结直肠癌（Colorectal cancer, CRC）的分子分型、预后预测、化疗反应和免疫治疗标志物，实现 CRC 的精准分型，进一步改善患者的预后、制定个性化的治疗方案及提供潜在的治疗靶点至关重要。方法：获取公共数据库中 CRC 转录组测序数据及临床信息，以 R 语言作为数据处理和结果可视化的工具。通过 LASSO-COX 回归分析构建特征基因组成的风险预测模型，利用 ROC 曲线和 Nomogram 列线图评价模型的预测能力。GO/KEGG/GSEA/GSVA 分析差异表达基因的功能富集。联合多种机器学习算法分析肿瘤免疫细胞的浸润水平。采用临床样本及组织芯片，验证特征基因的表达水平及与临床预后的关系。利用 siRNA 干扰检测肿瘤细胞增殖、迁移、侵袭能力及 EMT 表型变化。采用流式细胞术和免疫荧光法探索细胞表面的唾液酸化水平，验证相关 LncRNA 的表达。建立小鼠结肠癌肝脏转移模型，分析肿瘤微环境的变化。利用 GDSC、PRISM、CTRP 药物基因组学数据库和 R 程序“oncoPredict”算法，构建岭回归模型计算 CRC 一线化疗药物和分子靶向药物的半数最大抑制浓度（IC₅₀）及剂量-反应曲线（AUC）值。结果：（1）轴突导向分子 SEMA4C 是诊断 CRC 患者 CMS4 型的生物标志物，SEMA4C 高表达促进 EMT 与不良预后相关。（2）SEMA6B 高表达介导免疫抑制微环境与 CRC 患者不良预后相关。（3）联合免疫检查点 IDO1 和 CD8 表达谱可鉴定具有不良预后的免疫亚型。（4）基于 13 个免疫特征基因构建了 CRC 预后模型，该风险评分与临床分期、CMS 分型显著相关，低风险患者生存时间更长。低风险组肿瘤浸润免疫细胞显著增加，并且主要富集在激活免疫细胞、强化免疫应答等信号通路。此外，低风险组肿瘤组织 PD-L1、PD-1、CTLA4 等高表达并有较高的 MSI 评分，更能从免疫检查点抑制剂治疗及化疗中获益。（5）建立了由 7 个唾液酸化过程相关的 LncRNA 构成的 CRC 风险评分模型，风险评分越高的患者，生存状态越差。该风险模型的预后价值来源于低风险组较好的免疫应答或较少的免疫逃逸，并能预测 CRC 患者的药物敏感性。（6）构建了由 3 个 RNA m5C 甲基化调控子构成的风险评分模型，该模型可准确预测直肠癌患者的生存预后，分子表型、免疫景观、免疫治疗响应度、一线化疗药物及分子靶向药物的敏感性。结论：本研究通过对全转录组数据的深度挖掘，鉴定了一系列 CRC 预后相关的分子标志物，并构建了风险预测模型，可在临床实践中辅助指导 CRC 的分子分型、预后评估和个性化治疗。本研究不仅有助于发现 CRC 新型生物标志物及潜在的治疗靶点，而且对于实现患者预后预测和精准治疗提供了新思路。

新型 DNA 霍利迪连接体配体的发现及抗肿瘤机制研究

殷齐坤 王洪波

烟台大学药学院 烟台 264000

目的：DNA 霍利迪连接体（DNA Holliday junction）是由四链 DNA 形成的十字形交叉结构，此结构对核酸的动态变化起重要的调控作用，并主要形成于 DNA 的复制和修复过程之中。基因组不稳定是肿瘤的重要诱因及

显著特征,肿瘤细胞普遍存在 DNA 损伤修复缺陷及染色体脆性,使其对 DNA 损伤异常敏感。鉴于传统 DNA 毒类药物存在选择性低、耐受性差等缺陷,设计并开发能够精准诱导的 DNA 损伤是未来肿瘤精准治疗的重要手段,而 DNA 霍利迪连接体是其中潜在的靶标之一。不同于经典的 DNA 单双链, DNA 霍利迪连接体是一类瞬时形成的特殊核酸高阶结构,尚无有效的配体被开发,课题组聚焦该结构配体的设计、开发与评价,旨在阐明化学靶向 DNA 霍利迪结构在肿瘤治疗中的潜在作用。方法:研究采用凝胶迁移阻滞、表面等离子共振等技术发现并鉴定了新型 DNA 霍利迪连接体配体 1a,并利用荧光共振能量转移、免疫荧光等手段确认了 1a 在细胞内的定位及作用模式,进一步通过细胞生物学技术阐明了化合物 1a 作用于 DNA 霍利迪连接体杀伤肿瘤细胞的作用机制。结果:化合物 1a 能有效的结合 ($K_D = 8.6 \mu M$)、促进 DNA 霍利迪连接体的形成 ($EC_{50} = 7.6 \mu M$),抑制解旋酶 BLM 对其的解链;在细胞内 1a 能促进基因组内 DNA 霍利迪连接体的组装并在其形成位点诱导 DNA 双链损伤。在抗肿瘤研究中,研究人员发现 1a 能在 Rb 阳性肿瘤细胞中抑制 ATR-DNAPKcs-Rb 信号轴,诱导肿瘤细胞周期由 G₁ 向 S 期转变并促进基因组内 DNA 霍利迪连接体的大量形成,放大了 DNA 损伤效应并增强了对此类肿瘤的杀伤作用;在 Rb 阴性细胞中,1a 能诱导不同于常规损伤剂(如阿霉素)的 DNA 双链断裂位点,并与阿霉素联用发挥协同抑瘤作用。结论:课题组发现并鉴定了首个 DNA 霍利迪连接体配体 1a,该分子能于细胞内促进 DNA 霍利迪连接体的形成并诱导精准的 DNA 损伤,该配体在 Rb 阳性肿瘤细胞中能放大 DNA 损伤效应并达到纳摩尔级抑瘤效果,在 Rb 阴性肿瘤细胞中则能联合阿霉素发挥协同抑瘤作用。

联合靶向自噬和 Wnt 信号途径在胰腺癌治疗中的前景和应用

周策凡 董雪迎 李诗 唐景峰

湖北工业大学生物医药研究院 武汉 430068

目的:胰腺癌恶性程度很高,5 年生存率 < 5%,是预后最差的恶性肿瘤之一,其形成过程非常复杂。KRAS、自噬及 Wnt/ β -catenin 信号通路在胰腺癌的发展进程方面发挥重要作用。探索胰腺癌有效靶向药物及其药理机制,对胰腺癌的临床治疗具有重要的研究意义。方法:利用电镜、共聚焦显微镜及 GFP-LC3 转基因斑马鱼研究自噬流的变化;利用 Western blot 实验研究蛋白的变化水平;利用 co-IP 和 GST-pull down 研究蛋白之间的相互作用;利用荧光素酶活实验研究基因的表达调控。结果:基于胰腺癌 TCGA 数据库分析,我们首先选择了胰腺癌上调的 TOP50 基因作为研究靶点,进行敲低后发现 STYK1 对自噬影响显著。后续利用细胞生物学、分子生物学手段发现 STYK1 能够与 PtdIns3K-C1 复合体发生相互作用。同时 STYK1 能够上调该复合体中 BECN1 蛋白第 90 位丝氨酸的磷酸化作用,导致负调控蛋白 BCL2 结合 BECN1 的能力降低,从而达到促进自噬起始的作用。同时,他们还发现 STYK1 以二聚体的形式参与该过程,STYK1 蛋白第 191 位酪氨酸磷酸化水平对 STYK1 二聚体的形成以及对自噬的调控作用发挥着重要的作用。我们还发现 STYK1 能够通过结合并促进 GSK3 β 磷酸化,抑制其对细胞质 β -catenin 蛋白的磷酸化作用,同时提高 LRP6 的活性进而诱导 GSK3 β 隔离到多囊泡胞内体中,最终促进 β -catenin 蛋白入核并提高 Wnt 信号通路活性。进一步的,我们发现在 EGF 刺激下,STYK1 能够与 EGFR 一起协同由细胞膜转运到细胞质,同时,STYK1 能够抑制 EGFR 对 Beclin1 蛋白的酪氨酸磷酸化作用,从而导致 Beclin1 蛋白二聚体的减少以及 Bcl2 结合 Beclin1 的能力减弱,促进自噬的激活并正反馈

调控 GSK3 β 的隔离。相较 KRAS 野生型胰腺癌细胞而言, 靶向 STYK1 后更加能够抑制 KRAS G12D/V 胰腺癌细胞进程。结论: 综上所述, 我们在胰腺癌中发现并阐明了由 STYK1 介导的自噬和 Wnt 通路的协同调控机制。基于联合靶向自噬和 Wnt 信号通路的药物开发对临床 KRAS 突变的胰腺癌患者具有重大的研究价值。

四、内分泌及代谢药理

宏基因组学和代谢组学分析揭示差异肠道微生物组在 2 型糖尿病中的潜在作用

李琳琳^{1,2} 朱曼丽^{2,3} 杨雪^{1,2}

¹新疆医科大学药学院 乌鲁木齐 830017; ²新疆地区高发疾病研究教育部重点实验室 乌鲁木齐 830017; ³新疆医科大学中心实验室 乌鲁木齐 830017

目的: 最近越来越多的证据支持肠道微生物群和 2 型糖尿病 (T2DM) 之间的联系, 但尚不清楚肠道细菌如何影响 T2DM 宿主的糖脂代谢, 本研究通过对人群粪便样本进行宏基因组学和血浆样本的非靶向代谢组学分析, 发现肠道菌群和代谢物及其相互关联作用, 为 T2DM 发生发展提供数据支撑和理论依据。方法: 运用宏基因组学评估肠道微生物组, 经非靶向代谢组学分析确定人群粪便和血浆中代谢物的变化。多组数据联合分析进一步阐明差异细菌的相关代谢产物和代谢途径。进行 2 型糖尿病人群粪便微生物移植实验, 通过对 C57BL/6 小鼠回肠的肠粘膜屏障基因和蛋白进行 RT-qPCR 和蛋白质印迹完成验证实验。结果: 宏基因组研究发现维吾尔族 T2DM 和正常糖耐量组 (NGT) 之间的微生物组存在显著差异。在 T2DM 组中, 有 6 种细菌的丰度增加, 如 *Sutterella* 和 *Megamonas funiformis* CAG: 377 等, 而 NGT 组中 8 种细菌的丰度明显较高, 如 *Enterococcus casseliflavus* 和 *Dysgonomonas capnocytophagoides* 等; 在功能上, 肠道微生物群的变化影响了与 T2DM 相关的代谢途径; 为了检测肠道微生物变化对宿主代谢物的影响, 本研究使用超高效液相色谱-四极杆飞行时间/质谱 (UHPLC-QTOF/MS) 技术。非靶向代谢组学结果显示, 两组相比粪便中差异代谢物较少, 血浆中差异代谢物较多。T2DM 患者粪便差异代谢物的代谢途径涉及嘧啶和组氨酸的代谢。在血浆中总共鉴定了 50 种不同的共代谢物和 15 种与 T2DM 相关的代谢途径。综合相关分析显示, *Sutterella* 等几个差异细菌主要参与 7 个氨基酸代谢途径。动物实验表明, T2DM 患者粪便细菌移植能够导致 C57BL/6 小鼠糖脂代谢紊乱和炎症加重, 并影响回肠紧密连接相关蛋白 ZO-1 和 Occludin 的表达。在哈萨克族人群中, 宏基因组学分析结果显示, 哈萨克族正常糖耐量人群 (KNGT) 组和 2 型糖尿病人群 (KT2DM) 组肠道菌群在物种与功能上均存在显著差异, 包括了 79 个差异菌与 22 条差异通路, 其中, *Parabacteroides distasonis*、*Weissella cibaria* 分别为 KNGT、KT2DM 组中具有重要影响的差异菌, Lysosome、Peroxisome、Glycosphingolipid biosynthesis - globo and isoglobo series 是 KNGT 组中具有重要影响的差异通路, ABC transporters、Acarbose and validamycin biosynthesis 是 KT2DM 组中具有重要影响的差异通路。非靶向代谢组学分析结果显示, KNGT 组和 KT2DM 组中有 86 种血浆代谢产物存在显著性差异, 其中血浆中的 Alanine、L-aspartic acid、L-Cysteic acid 与差异菌 *Weissella cibaria* 所富集通路一致。ROC 分析结果表明, 上述差异菌与血浆代谢产物对于糖尿病的诊断均具有较高价值 (AUC > 0.9)。结论:

本研究揭示了正常糖耐量和 2 型糖尿病人群之间肠道菌群物种与功能的差异性，血浆代谢产物与肠道菌群的联系。这些发现为肠道菌群区系和 2 型糖尿病发生机制之间的联系提供了新的线索，可作为 T2DM 诊断和预防的潜在生物标志物。

Exosomes derived from Huc-MSCs drive endocrine precursor cells differentiation into islet cells

Guoya Tang¹, Liangcheng Li^{1*}

¹State Key Laboratory of Cellular Stress Biology, Fujian Provincial Key Laboratory of Innovative Drug Target Research, School of Pharmaceutical Sciences, Xiamen University, Xiamen 361102

Aims: Decreased or insufficiently functional pancreatic islet β -cells are the underlying cause of diabetes, and mesenchymal stem cells (MSCs) -derived exosomes have demonstrated great potential in promoting repair and regeneration of damaged tissues. In the present study, we aimed to investigate the role of human umbilical cord mesenchymal stem cells (Huc-MSCs) -derived exosomes in promoting islet regeneration and underline mechanisms. **Methods:** A mouse model of pancreatic islets deficient diabetes mellitus was established by intraperitoneal injection of streptozotocin (STZ) and treated with Huc-MSCs and Huc-MSCs-derived exosomes through tail vein injection. Serological, histological analysis and single nucleus sequencing (sNuc-seq) was applied to investigate the underline mechanisms. **Results:** Our results showed that exosomes derived from Huc-MSCs regulate blood glucose in diabetic mice, restore pancreatic β -cell function and islet structural integrity, and also increase pancreatic islet number by exosomes was revealed, which could be a good substitute for Huc-MSCs. Investigating underline mechanism by sNuc-seq shown that endocrine precursor cells exist in STZ induced diabetic mice, which are also exist in T2DM patients evidenced from analyzing public database, and exosomes derived from Huc-MSCs promote differentiation of endocrine precursor cells, thereby increasing pancreatic β -cell number and restoring functional pancreatic islets. **Conclusion:** Our current study slows, for the first time, that there are endocrine precursor cells exist in diabetic pancreas and it could be differentiated into functional islets, which provides a scientific basis for the application of exosomes derived from Huc-MSCs in the clinical cure of diabetes mellitus.

生物大分子相分离定量测定及相关药物药效研究

师明磊

北京大学第三医院 北京 100191

目的：液液相分离是近年提出的，解释生物大分子互相作用的一种新型机制，已经被发现在神经退行性变、癌症等多种疾病类型中发挥重要作用，因此，成为人们理解药物作用机制的重要新方向。和细胞质存在大量的有膜细胞器不同，细胞核内的生物大分子尤其依赖液液相分离来发挥作用。因此，在生理条件下实现细胞核内染色质相关蛋白质相分离能力的高通量定量鉴定，对于全面系统了解细胞核内相分离特征，具有重要意义。方法与结论：最近，我们通过结合三维基因组与蛋白质组，开发了 Hi-MS 方法，实现了这一目标。我们对 3000 多种染色质结合蛋白的相分离能力进行了高通量定量测定，发现其总体可以分为三种类型，即液态型（无相分离能力）、液液相分离型、液固相分离型，揭示了液液/液固两种相分离机制对于染色质结构与功能的不同作用，绘制了染色质相关蛋白质相分离能力的全景图。生物大分子相分离对于基因表达调控具有重要作用。其中 BRD4 等蛋白可以形成超级增强子凝聚体，介导超级增强子与其靶基因的相互作用。对该蛋白，我们和合作伙伴使用 PROTAC 技术对其进行特异性降解，分析了其相分离能力受到的影响和对细胞基因表达的整体影响。这是 PROTAC 技术在液液相分离研究中的首次运用，提示了液液相分离作为药物作用靶标的潜在价值。

Celastrol Targets the ChREBP-TXNIP Axis to Ameliorates Type 2 Diabetes Mellitus

Duanfang Zhou^{1,2}, Weiying Zhou^{1,2,3}

1. Department of Pharmacology, College of Pharmacy, Chongqing Medical University, Chongqing; 2. Chongqing Key Laboratory of Drug Metabolism. Chongqing; 3. Key laboratory for Biochemistry and Molecular Pharmacology of Chongqing, Chongqing, China.

Aims: Thioredoxin-interacting protein (TXNIP) plays a pivotal role in regulation of blood glucose homeostasis and is an emerging therapeutic target in diabetes and its complications. Celastrol, a pentacyclic triterpene extracted from the roots of *Tripterygium wilfordii* Hook F, can reduce insulin resistance and improve diabetic complications. This study aimed to untangle the mechanism of celastrol in ameliorating type 2 diabetes (T2DM) and evaluate its potential benefits as an anti-diabetic agent.

Methods: db/db mice was used to evaluate the hypoglycemic effect of celastrol in vivo. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and 2-NBDG assay were used to detect the effect of celastrol on insulin secretion and glucose uptake in cells; Western blotting, quantitative reverse transcription PCR (RT-qPCR) and immunohistological staining were used to examine effect of celastrol on the expression of TXNIP and the carbohydrate response element-binding protein (ChREBP). Molecular docking, cellular thermal shift assay (CETSA), drug affinity responsive targets stability assay (DARTS) and mass spectrometry were used to test the

direct binding between celastrol and ChREBP. Loss- or gain-of function studies further confirmed the role of ChREBP and TXNIP in celastrol mediated amelioration of T2DM.

Results Celastrol treatment significantly reduced blood glucose level, body weight and food intake and improved glucose tolerance in db/db mice (Table 1). Moreover, celastrol promoted insulin secretion and improved glucose homeostasis. Mechanistically, celastrol directly bound to ChREBP, a primary transcriptional factor upregulating TXNIP expression. By binding to ChREBP, celastrol inhibited its nuclear translocation and promoted its proteasomal degradation, thereby repressing XNP transcription and ultimately maintaining glucose homeostasis and ameliorating T2DN through breaking the vicious cycle of hyperglycemia deterioration due to TXNIP overexpression.

Conclusion: Celastrol ameliorates T2DM through targeting ChREBP-TXNIP axis (Figure 1). Our study identified ChREBP as a new direct molecular target of celastrol and revealed a novel mechanism for celastro-mediated amelioration of T2DM, which provides experimental evidence for its possible use in the treatment of T2DM and new insight into diabetes drug development for targeting TXNIP.

五、抗炎免疫药理

Hypoxia induces fibroblast-like synoviocytes “semi-pyroptosis” by activating NLRP3 inflammasome and mitophagy in rheumatoid arthritis

Zhang Lingling, Hong Zhongyang, Xu Li, Zhang Xianzheng, Wang Han

Institute of Clinical Pharmacology, Anhui Medical University, Key Laboratory of Anti-Inflammatory and Immune Medicine, Ministry of Education, Center of Rheumatoid Arthritis of Anhui Medical University, Hefei 230032.

Aims: Rheumatoid arthritis (RA) is characterized by persistent synovitis. Hypoxia is an important factor in the development of synovitis. The expressions of hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1), nucleotide-binding oligomerization segment-like receptor family 3 (NLRP3) and gasdermin D (GSDMD) were increased in fibroblast-like synoviocytes (FLS) of RA. Activation of mitophagy is often accompanied by chronic inflammation. Bcl-2 19-kDa interacting protein 3 (BNIP3), a key protein that mediates mitophagy, is one of the downstream genes of HIF-1. The previous study of our group found that pyroptosis was mediated through activation of NLRP3 inflammasome in FLS. Based on previous studies, it is further explored whether hypoxia induces FLS pyroptosis, and the effects of mitophagy on synovitis in RA.

Methods: The expression and distribution of GSDMD-N in synovium were analyzed by immunohistochemistry. Pyroptosis of FLS were observed by scanning electron microscopy. The mRNA levels of BNIP3 were analyzed by Quantitative PCR (qPCR). Short hairpin RNA was used to explore the roles of HIF-1 α , GSDND and BNIP3 on

synovitis. The binding of HIF-1 to BNIP3 or NLRP3 promoter was verified by CUT&Tag assay. Colocalization of LC3B and mtROS in mitochondria was analyzed with confocal laser fluorescence microscope.

Results

1. Hypoxia could induce pyroptosis of FLS by HIF-1/NLRP3/GSDMD pathway.

FLS exposed to a hypoxic environment exhibited a large number of membrane pores. The cell contents overflowing from the membrane pores were also observed. Next, immunofluorescence image analysis showed that the level of GSDMD-N in FLS increased under hypoxia. Western blot analysis showed increased expression of NLRP3, ASC, caspase-1 cleaved-caspase-1 and GSDMD-N under hypoxia in FLS. The levels of IL-1 β and IL-18 were increased under hypoxia. When HIF-1 α shRNA was used to inhibit HIF-1 α expression, results showed a significant decrease in NLRP3, ASC, caspase-1 cleaved-caspase-1 and GSDMD-N compared with the negative control group.

2. Hypoxia activates mitophagy by HIF-1 α upregulates BNIP3 gene transcription.

Western blot analysis showed significantly increased expression of HIF-1 α in the nucleus of FLS under hypoxia. The expressions of BNIP3 and LC3B in FLS increased under hypoxia. Furthermore, after HIF-1 α was downregulated, the levels of BNIP3, LC3B were also reduced. Analysis of the HIF-1 promoter binding sequence and human BNIP3 promoter sequence revealed that there was a HIF-1 binding site on the BNIP3 promoter. The result was found that HIF-1 does bind to the BNIP3 promoter in FLS by CUT&Tag and qPCR analyze. These results suggest that HIF-1 initiates BNIP3 transcription in FLS in a hypoxic microenvironment.

3. Activation of mitophagy induces FLS “semi-pyroptosis” under hypoxia.

To explore the relationship between mitophagy and pyroptosis, the mitophagy inhibitor chloroquine was used to block BNIP3-mediated mitophagy activation under hypoxia. The results showed that the pyroptosis of FLS were more significant in chloroquine group than that in no chloroquine group. In chloroquine group, the expression levels of NLRP3, cleaved caspase-1 and GSDMD-N were further increased compared with the hypoxia group. And the levels of IL-1 β and IL-18 in cell culture supernatant were also significantly increased. Furthermore, similar results were observed with gene silencing of BNIP3.

Conclusion

Hypoxia can induce pyroptosis of FLS by HIF-1/NLRP3/GSDMD pathway. Hypoxia-induced upregulation of BNIP3 is the core cause of mitophagy activation. HIF-1 α could activate the mitophagy of FLS by upregulates BNIP3 gene transcription in hypoxia. Hypoxia induced mitophagy, which lead to the “semi-pyroptosis” of FLS.

Rpxy 在脓毒症中的作用研究

陈林林^{1,2} 王彦^{1*}

¹ 海军军医大学药理学系, ² 海军军医大学麻醉系 上海 200433

目的: 脓毒症 (sepsis) 是机体对感染的反应失调而导致的危及生命的器官功能障碍, 具有极高的病死率, 目前临床上仍然缺乏有效的治疗靶点和药物。消除感染仅在脓毒症早期发挥积极作用, 脓毒症后期出现的全身性免疫系统功能紊乱及多器官损伤是脓毒症发生发展的关键环节。因此, 抑制脓毒症中免疫细胞的过度迁移能否减少器官损伤、改善器官功能, 进而对脓毒症治疗起到积极作用是本研究的重点。核糖体蛋白 Rpxy 广泛表达在多种免疫细胞和肿瘤细胞上, 能够促进肿瘤细胞的粘附和迁移, 然而, 目前对于 Rpxy 与免疫细胞迁移的关系及其在脓毒症中的作用尚未见研究报道。方法: 1. 我们建立盲肠结扎穿刺法 (CLP) 脓毒症小鼠模型, 采用流式分析方法分别考察了 Rpxy 在脓毒症早期 (术后 6 h) 及晚期 (术后 24 h) 小鼠免疫细胞上的表达情况; 2. 构建髓系细胞特异性 Rpxy 基因敲除小鼠, 在脓毒症及内毒素血症两种模型小鼠中分别考察 Rpxy 敲除对小鼠器官功能、免疫细胞迁移、炎症因子释放等的影响; 3. 构建高表达 Rpxy 的 BMDM 细胞, 回输至巨噬细胞耗竭小鼠体内, 考察巨噬细胞 Rpxy 过表达对脓毒症小鼠的影响; 4. 从药理学的角度, 利用 Rpxy 抑制肽来考察系统性抑制 Rpxy 对脓毒症/内毒素血症小鼠的治疗作用, 并从细胞水平考察 Rpxy 抑制肽对靶器官炎症水平的影响是否通过抑制免疫细胞迁移行为实现。结果: 1. 研究结果显示脓毒症早期及晚期小鼠的外周血 T 淋巴细胞 (CD3⁺) 表面 Rpxy 表达水平没有显著改变, 而脓毒症晚期小鼠的中性粒细胞 (CD11b⁺ Ly6G⁺) 及巨噬细胞 (F4/80⁺) 表面 Rpxy 表达水平均显著下调, 尤其是巨噬细胞出现早期升高晚期降低的显著变化。2. 我们的研究发现 Rpxy 敲除能提高脓毒症/内毒素血症小鼠的生存率, 降低血清中 ALT、AST、Cr 与 Amylase 水平; 病理学分析显示 Rpxy 敲除能保护小鼠多种组织器官; 免疫组化/荧光结果显示 Rpxy 敲除显著降低组织免疫细胞浸润及 TNF- α 和 IL-6 等炎症因子水平。上述结果一致表明 Rpxy 髓系敲除对脓毒症/内毒素血症小鼠有显著的保护作用。3. 对巨噬细胞 Rpxy 过表达研究发现, Rpxy 过表达缩短脓毒症小鼠的生存率, 加重肺、肝、脾和小肠等多器官功能损伤、增加脓毒症小鼠组织巨噬细胞浸润及 TNF- α 和 IL-6 等炎症因子水平。4. Rpxy 抑制肽能够显著抑制 LPS 诱导的巨噬细胞迁移, 延长脓毒症小鼠生存率。进一步机制研究发现, Rpxy 敲除能够抑制 LPS 诱导的巨噬细胞迁移; 而 Rpxy 过表达促进 LPS 诱导的巨噬细胞迁移, 且 Rpxy 抑制肽的抑制迁移作用部分消失。结论: 本研究分别从基因及药理学两方面研究了 Rpxy 在脓毒症中的作用, 结果充分表明髓系细胞 Rpxy 敲除及抑制肽治疗对脓毒症小鼠有明显的保护作用, 而巨噬细胞过表达 Rpxy 则会加重小鼠脓毒症; Rpxy 通过影响髓系细胞, 尤其是巨噬细胞的迁移功能影响脓毒症的发展进程。本研究明确了 Rpxy 作为抗脓毒症治疗靶点的潜力, 以及 Rpxy 抑制肽有望成为抗脓毒症治疗的有效手段。

胞外巯基异构酶 ERp72 调控整合素 Mac-1 活性影响中性粒细胞的粘附和募集

方超

华中科技大学同济医学院基础医学院药理学系 武汉 430030; 药物靶点研究与药效学评价湖北省重点实验室 武汉 430030

目的: 本研究拟检测巯基异构酶 ERp72 通过调整合素 Mac-1 活性从而影响中性粒细胞 PMNs 粘附和募集的分子机制。方法: CRISPR/Cas9 构建 *Erp72*^{-/-} 小鼠, 骨髓移植构建髓系敲除小鼠。荧光活体成像检测小鼠羧基提肌微血管内 PMNs 的滚动和黏附。内毒素 LPS 诱导急性肺损伤 ALI 模型。Calcein-AM 染色检测 PMNs 静态粘附。荧光共聚焦显微镜和脂筏梯度分离法检测 PMNs 表面 Mac-1 与 ERp72 的分布。免疫共沉淀法结合 Maleimide 标记, 测定 ERp72 与 Mac-1 的巯基反应。生物膜力学探针 BFP 技术定量检测 Mac-1 与其配体 ICAM-1 的结合力。结果: 荧光活体成像显示 *Erp72*^{-/-} 体内 PMNs 在羧基提肌微静脉内的粘附减少但滚动增多; 在 LPS 诱导的 ALI 模型中, *Erp72*^{-/-} 小鼠 PMNs 渗出减少; 骨髓移植实验证实 PMNs 的迁移缺陷由髓系 ERp72 敲除导致。体外实验显示 *Erp72*^{-/-} PMNs 存在黏附缺陷, 且可以被 ERp72-C (野生型) 而不是 ERp72-A (无活型) 拯救。抑制整合素 LFA-1 能进一步减少 *Erp72*^{-/-} PMNs 的黏附, 而阻断 Mac-1 无显著效应, 提示 *Erp72* 敲除导致的黏附缺陷是由 Mac-1 介导的。流式细胞术进一步证实 *Erp72*^{-/-} PMNs 上 Mac-1 特异性的 Fibrinogen 结合显著减少, 证实 Mac-1 活化受阻。BFP 实验证实 ERp72 通过其 CGHC 催化基序能增强 Mac-1 与 ICAM-1 的结合力。荧光共聚焦与梯度离心显示 Mac-1 与 ERp72 在 PMNs 表面脂筏中富集。免疫共沉淀结合活性巯基标记证实 ERp72 能结合 Mac-1 并参与 CD11b 亚基的二硫键重排。结论: ERp72 通过催化 CD11b 亚基的二硫键重排调控 Mac-1 活性从而影响 PMNs 的募集。

托里消毒散中黄酮类化合物干预微生态互作阻碍生物膜形成治疗慢性化脓性中耳炎研究

雷冠雄

湘南学院附属医院 (临床学院) 郴州 423000

目的: 传统复方托里消毒散对慢性化脓性中耳炎有明确的治疗作用, 本研究试图明确托里消毒散治疗慢性化脓性中耳炎的有效成分及作用机制。方法: 研究通过网络药理学及分子对接技术寻找托里消毒散可能的药物有效成分, 再构建慢性化脓性中耳炎动物模型, 分为: 治疗组、阳性对照组 (西药干预组)、阴性对照组 (假手术组)、模型组, 通过代谢组学方法寻找差异代谢物, 通过整合组学方法确定药物作用信号通路。结果: 网络药理学发现, 托里消毒散中黄酮类化合物为药物治疗有效成分; 荧光免疫原位杂交 (FISH) 显示, 慢性化脓性中耳炎动物模型中生物膜形成; 流式细胞术显示, 生物膜形成后慢性化脓性中耳炎微生态实现免疫逃逸; 代谢组学分析显示, 慢性化脓性中耳炎动物体内吡啶类物质大量增加; 基因组学分析、PCR、WB 实验表明, 吡啶促进群体感应 (QS) 相关基因表达; 整合组学分析表明, 黄酮类物质通过抑制吡啶合成、消除吡啶影响等多个途径影响吡啶发挥作用。结论: 托里消毒散中黄酮类化合物通过干预色氨酸代谢途径, 影响吡啶类物质对慢性化脓性中耳炎生物膜的形成的促进作用, 从而起到治疗慢性化脓性中耳炎的作用。

Artesunate protects acute pancreatitis model mice induced by cerulein combined with lipopolysaccharide via inhibiting TLR4-dependent autophagy

Hong Zhou^{1*}, Xiaoli Li^{3,4*}, Yanyan Cen^{3,4*}, Dan Liu^{1*}, Chao Liu^{2*}, Fei Deng^{1*}

1 Key Laboratory of Basic Pharmacology of Ministry of Education and Joint International Research Laboratory of Ethnomedicine of Ministry of Education, Zunyi Medical University, Zunyi 563000; 2 Department of Pharmaceutical chemistry, College of Pharmacy, Army Medical University (the Third Military Medical University), Chongqing 400016; 3 Department of Pharmacology, College of Pharmacy, Chongqing Medical University, Chongqing 400016; 4 Chongqing KeyLaboratory of Drug Metabolism, Chongqing 400016

Aims: Acute pancreatitis (AP) is a common clinical gastrointestinal disease, and there is no specific drug for treatment in clinical practice. Therefore, We investigated the effects of AS on caerulein (CR) and lipopolysaccharide (LPS) -induced AP models in mice; AS on TP combined with LPS and CR combined with LPS induced AP cell models; and finally, further investigated the effects of AS on key molecules of autophagy and the TLR4 pathway investigated.

Methods: The AP mouse model was established by intraperitoneal injection of CR (100 mg/kg) every hour for six injections; followed by immediate intraperitoneal injection of LPS (10 mg/kg). The effects of AS on histopathological damage, digestive enzymes and pro-inflammatory cytokine levels in the pancreas of AP mice were observed. AP cell models were established by LPS (0.1, 0.3, and 0.9 $\mu\text{g/mL}$) combined with CR (0.5 nM) and by LPS (1 and 3 ng/mL) combined with TP (5 and 10 $\mu\text{g/mL}$), respectively. The effects of AS on the levels of digestive enzymes and pro-inflammatory cytokines in AP cell models were observed, and the effects of autophagy inhibitors on the levels of pro-inflammatory cytokines in AP cells were detected. Finally, the effects of AS on key molecules of autophagy and TLR4 pathway were investigated by immunofluorescence and immunoblotting.

Results: We found that AS not only significantly reduced serum amylase and trypsin activities and increased SOD activity in AP mice, but also significantly reduced the levels of TNF- α and IL-6 in serum, pancreatic tissues, and intraperitoneal lavage fluid. In addition, the number of PMs was significantly reduced after AS treatment. *In vitro*, the combination of CR and LPS induced a significant synergistic effect by further increasing the level of secretory amylase activity in AR42J cells. A small dose of LPS in combination with TP induced a large release of TNF- α and IL-6 from PM with a significant synergistic effect, which was better than that induced by LPS or TP alone. We observed the levels of pro-inflammatory cytokines and digestive enzyme activities in the supernatants of two cell models and found that AS inhibited the amylase activity of AR42J cells stimulated with LPS in combination with CR and suppressed the levels of pro-inflammatory cytokines released from mice peritoneal macrophages and RAW264.7 cells stimulated with LPS in combination with TP. This suggests that AS exerts anti-inflammatory effects by inhibiting digestive enzyme activity and pro-inflammatory cytokine release. In addition, autophagy inhibitors (LY294002 and wortmannin) inhibited the levels of pro-inflammatory cytokines released from mice

peritoneal macrophages stimulated with LPS in combination with TP. This suggests that autophagy is aberrantly activated during AP, which is closely related to autophagy. In addition, we found that AS inhibited the expression of TLR4 and MyD88 (important molecules in the TLR4/NF- κ B signaling pathway) as well as Beclin-1 and LC3II proteins (key molecules in autophagy) in RAW264.7 cells.

Conclusion: AS has a protective effect against AP in mice. AS protects mice AP by inhibiting digestive enzymes and proinflammatory cytokine levels, and protects AP cell models by inhibiting TLR4-dependent autophagy. Thus, AS can be considered as a potential agent for the treatment of AP.

青蒿琥酯通过调节巨噬细胞糖代谢 改善 LPS 耐受小鼠免疫抑制的作用及其分子机制研究

欧阳福敏 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：基于脂多糖 (Lipopolysaccharide, LPS) 诱导的小鼠腹腔巨噬细胞耐受模型及小鼠脓毒症模型，通过检测巨噬细胞 6-磷酸葡萄糖脱氢酶 (glucose-6-phosphate dehydrogenase, G6PD) 等糖代谢关键酶的表达，探讨脓毒症中巨噬细胞糖代谢途径的变化情况，并阐明青蒿琥酯 (artemunate, AS) 治疗逆转脓毒症的免疫抑制作用与调控巨噬细胞糖代谢之间的关系，为拓宽 AS 的临床新用途奠定基础。方法：KM 小鼠腹腔巨噬细胞经小剂量 5 ng/mL LPS 处理 4 h，使用大剂量 100 ng/mL LPS 再次处理 4 h，建立 LPS 耐受细胞模型；加 100 ng/mL LPS 的同时给予 20 μ g/mL AS 作用 4 h，ELISA 法检测细胞上清中前炎症细胞因子如 TNF- α 、IL-6 的水平，明确模型的建立及 AS 逆转 LPS 耐受状态的作用。BALB/c 小鼠连续 3 天腹腔注射 0.3 mg/kg LPS，第 4 天尾静脉注射 50 mg/kg LPS，将注射 50 mg/kg LPS 的时相点记作 0h，在 0h 和 4h 时相点分别给予 20 mg/kg AS，在 12h 时用 ELISA 法检测血清、脾脏和肺组织中 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 的水平，明确模型的建立及 AS 对 LPS 脓毒症小鼠的治疗作用。建立 LPS 耐受细胞及小鼠模型和明确 AS 药效后，收集腹腔巨噬细胞和肝脏组织，采用 qPCR 法分别检测糖酵解关键限速酶 HK2、PFKFB3、PKM2，炎症相关因子 TNF- α 、IL-6、IL-10 及 TGF- β 1，糖酵解调控基因 HIF-1 α ，氧化还原代谢基因 iNOS 和炎症相关基因 Nrf2 mRNA 的表达；再用 WB 法检测磷酸戊糖旁路限速酶 G6PD，糖酵解关键限速酶 HK2、PFKFB3、PKM2，氧化还原代谢基因 iNOS 的蛋白表达。最后采用 HE 染色法观察小鼠肝脏和肺脏病理切片，明确 AS 对 LPS 耐受小鼠的保护作用。结果：在 LPS 耐受细胞模型中，AS 可显著上调炎症相关基因如 TNF- α 、IL-6、IL-10 及 TGF- β 1 mRNA 的表达的同时调节糖酵解关键限速酶 HK2、PFKFB3 及 PKM2 mRNA 表达，且对 HIF-1 α 、Nrf2 及 iNOS 等也具有上调作用。细胞处于耐受状态时糖酵解关键酶 HK2、PFKFB3、及 PKM2 的蛋白进一步高表达，而 AS 可以显著抑制其表达；与细胞中磷酸戊糖旁路限速酶 G6PD 活性的趋势完全一致。在 LPS 耐受动物模型中，LPS 耐受小鼠血清、脾脏和脾脏中前炎症细胞因子 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 的水平显著降低，且 AS 可显著提高细胞因子的水平。腹腔巨噬细胞及肝脏组织中

糖酵解限速酶 HK2、和 PFKFB3 蛋白低表达, PKM2 高表达, 但 AS 仍然具有相应的调节作用; 还观察到 G6PD 的蛋白在耐受小鼠中高表达, 而糖酵解调控基因 HIF-1 α mRNA 和 iNOS 蛋白低表达, 表明 AS 抑制 G6PD 表达的同时逆转 HIF-1 α 和 iNOS 的表达。最后肝脏和肺脏的病理切片也显示 AS 对 LPS 耐受小鼠具有保护作用。结论: 在 LPS 耐受状态下, 糖酵解关键限速酶高表达、糖酵解关键调控基因和氧化还原代谢基因低表达, 但是 AS 抑制糖酵解关键限速酶而上调糖酵解关键调控基因和氧化还原代谢基因的表达, 说明 AS 可通过抑制 G6PD 蛋白的表达从而调控 LPS 耐受细胞糖代谢过程并增加其释放前炎症细胞因子的能力从而发挥逆转 LPS 耐受状态的作用。

苦参碱衍生物 MASM 靶向 Rpxy 抗脓毒症的作用研究

陈林林 袁仲兰 邢信昊 张俊平 赵庆杰 许维恒 胥静 曹岩 王彦*

海军军医大学药学院 上海 200433

苦参碱是传统中药苦参的主要活性成分, 具有明确的抗炎作用, 课题组围绕苦参碱及其衍生物开展了长达二十年的研究。苦参碱活性不强, 为此我们设计合成了一系列硫代苦参碱衍生物, 我们发现衍生物的抗炎活性是苦参碱的两百多倍, 最低有效浓度可达 nM 水平。MASM 是药理活性最强的苦参碱衍生物之一, 口服生物利用度达 85%, 半衰期约为 4.6 小时, 安全性高, 具有较好的成药性。

脓毒症 (sepsis) 是机体对感染的反应失调而导致的危及生命的器官功能障碍, 在临床属于急重症, 具有极高的病死率。脓毒症的发病机制仍不清楚, 临床上仍然缺乏治疗脓毒症的特效药物。我们考察了 MASM 对脓毒症的治疗作用。内毒素血症模型可以模拟脓毒症严重的全身炎症反应, MASM 在 1 mg/kg 和 3 mg/kg 两个给药剂量下均能提高内毒素血症小鼠的生存率, 其长期生存率分别提高到 65% 和 80%。TNF- α 、IL-6 等炎症因子水平、腹腔毛细血管通透性、转氨酶活性等指标也表明了 MASM 的有效性。盲肠结扎穿刺 (Cecal Ligation and Puncture, CLP) 模型是脓毒症的经典模型, 利用该模型研究发现 MASM 能显著提高脓毒症小鼠的生存率、减轻肝、肺、肾等多器官的损伤、减少脓毒症小鼠肝、肺、肾和腹腔毛细血管的通透性、抑制肝、肺、肾等器官的炎性细胞浸润、降低炎症因子水平。MASM 在内毒素血症和脓毒症发生后 6-24 h 滞后给药仍然有效, 而目前在研的大部分药物/化合物 (如 FC-99、TDZD-8、SB216763、酮色林、尼古丁) 都需要提前预防给药, 提示 MASM 具有治疗优势和临床应用前景。

我们利用细胞膜色谱技术 (Cell Membrane Chromatography) 结合药物亲和反应靶蛋白稳定技术 (Drug Affinity Responsive Target Stability, DARTS), 经质谱鉴定发现 Rpxy 为 MASM 特异性结合的细胞膜受体。竞争性实验表明: 已知的 Rpxy 配体能与 MASM 竞争结合细胞膜受体, 说明 MASM 和配体结合于同一受体 Rpxy。最后, 我们又利用 SPR 技术分析发现 MASM 与 Rpxy 为可逆性结合, 结合解离常数 K_d 约为 2.6 μ M, 这个浓度与 MASM 抑制巨噬细胞的最低有效浓度一致。上述结果提示 (1) Rpxy 可能是 MASM 的细胞膜靶点, MASM 有可能通过 Rpxy 发挥抗炎和治疗脓毒症的作用。(2) Rpxy 可能在脓毒症的发生和发展过程中起重要作用。

我们考察了 Rpxy 在脓毒症中的作用。我们构建了髓系细胞特异性 Rpxy 基因敲除小鼠, 研究发现 Rpxy 敲除能提高脓毒症小鼠的生存率。血液样本考察血清中 ALT、AST、Cr 与 Amylase 的水平, 制备石蜡切片, HE

染色进行病理学评分,结果一致表明 Rpxy 敲除能保护脓毒症小鼠的肺、肝、肾、脾和小肠等多种组织器官。免疫组化结果显示 Rpxy 敲除使得脓毒症小鼠组织巨噬细胞、中性粒细胞和树突状细胞的组织浸润减少。考察组织细胞的 ROS 水平和细胞凋亡情况,结果表明 Rpxy 敲除减轻脓毒症小鼠组织细胞的损伤。荷菌量实验结果表明血液、腹腔灌洗液、肺、肝、脾等组织的荷菌量均降低,髓系细胞 Rpxy 敲除后更多细菌被机体清除。上述结果一致表明 Rpxy 髓系敲除对脓毒症小鼠有显著的保护作用。利用氯膦酸脂质体耗竭小鼠体内巨噬细胞, Rpxy 敲除的保护作用无法体现,表明巨噬细胞 Rpxy 在脓毒症中发挥重要作用。我们构建 Rpxy 过表达的慢病毒载体,感染 BMDM 细胞,获得高表达 Rpxy 的 BMDM 细胞,回输至小鼠,脓毒症造模后小鼠的器官损伤加重。Rpxy 过表达的结果与前期的研究结果相符, Rpxy 敲除改善脓毒症的预后, Rpxy 过表达则加重脓毒症。

我们进一步考察了 MASM 是否通过 Rpxy 发挥抗脓毒症作用。MASM 浓度依赖地抑制巨噬细胞的迁移, Rpxy 敲除后巨噬细胞的迁移能力下降, MASM 不能进一步降低巨噬细胞的迁移能力; MASM 降低巨噬细胞的组织浸润, Rpxy 敲除后巨噬细胞的组织浸润减少, MASM 不能进一步降低巨噬细胞的浸润; MASM 降低脓毒症小鼠的组织损伤, Rpxy 敲除后脓毒症小鼠的组织损伤也降低, MASM 难以进一步降低组织损伤。Rpxy 高表达的实验条件下, MASM 在原浓度无法继续发挥作用。上述结果均表明 MASM 通过 Rpxy 发挥作用。

总之,硫代苦参碱衍生物 MASM 具有明确的抗脓毒症作用和良好的成药性, Rpxy 是其细胞膜靶点, Rpxy 敲除能改善脓毒症的预后, Rpxy 过表达则加重脓毒症, MASM 通过 Rpxy 发挥作用。上述研究为脓毒症的治疗提供了候选药物和可能的药靶。

抗 VEGF/TNF- α 双特异性单域抗体治疗类风湿性关节炎的实验研究

张南文 郑宁宁 林娟 林多多 赖伟鹏 李忠 卢永康 林爽 阳菊华 刘家安 陈晓乐
福建医科大学药学院 福州 350122

目的:类风湿性关节炎(Rheumatoid arthritis, RA)是导致我国劳动力缺失和残疾的重要原因之一。目前传统 RA 治疗药物和单靶向生物制剂治疗仍存在局限性,因此迫切需要探寻新的治疗药物。以 TNF- α (Tumor necrosis factor, TNF- α) 为靶点的治疗性抗体可发挥有效和持久的抗 RA 效果,也仍有对 30 % 的患者治疗无效,提示 TNF- α 可能不是这些患者的关键致病因素。血管内皮生长因子(Vascular endothelial growth factor, VEGF)是 RA 的另一个重要致病因素,由 VEGF 介导的血管生成与 TNF- α 介导的滑膜炎相辅相成,促进 RA 的发展。方法:本研究旨在开发一种可同时阻断 TNF- α 和 VEGF 的双特异性单域抗体 V5-3,并验证其体内外的抗 RA 效果。结果:重组后的 V5-3 与 TNF- α 和 VEGF 的特异性结合活性未发生改变, V5-3 能有效抑制 TNF- α 和 VEGF 所诱发的生物学效应,包括激活 RA-FLS 和 HUVEC 的增殖和迁移、HUVEC 的成管作用以及体外炎症因子的分泌。应用 V5-3 可以减少炎症因子的表达、滑膜炎和血管生成,并减轻胶原诱导型关节炎(CIA)小鼠关节炎症的严重程度,重要的是其改善效用优于安佰诺(抗 TNF- α 单抗)。在机制上, V5-3 抑制了 p65、AKT 和 VEGFR2 的磷酸化,以及关节组织中 TNF- α 和 VEGF 的产生。它被证明是通过阻断 NF- κ B、PI3K/AKT 和 VEGF/VEGFR2 信号通路来发挥抗 RA 作用。结论: V5-3 可以同时阻断 VEGF 和 TNF- α 通路,并具有优越的抗 RA 效果,可能是一种克服抗 TNF- α 治疗局限性的新疗法。

六、新技术方法及其他

Analgesic triterpene alkaloids targeting Ca_v3.2 low-voltage-gated calcium channel through a new binding mechanism

Ye Gong[†], Rui Liu[†], Ding Dong, Yin Nian *

State Key Laboratory of Phytochemistry and Plant Resources in West China, Kunming Institute of Botany, Chinese Academy of Sciences, Kunming 650201

Aims: Elucidating the molecular basis of drug binding sites (pockets) will facilitate the structure-based innovative drug development. Low-voltage-gated Ca²⁺ channels (LVGCCs; Ca_v3.1-3.3) are important drug targets for several neuronal disorders, such as epilepsy, pain, and essential tremor. There are divers types of high-affinity Ca_v3 inhibitors. However, molecules with notable subtype-selectivity are still scarce. Recently, we identified that 9, 19-cycloartane-type triterpene alkaloids from *Buxus* species are promising Ca_v3.2 inhibitors. In particular, for the two most highly expressed and distributed LVGCCs, Ca_v3.2 and Ca_v3.1, a sub-type of these alkaloids showed prominent selectivity on Ca_v3.2 over Ca_v3.1. Therefore, it is of interest to investigate how this type of triterpene alkaloids interact with Ca_v3.2 and whether they could be a potential lead-structure (prototype) for Ca_v3.2 drug development. **Methods:** Patch-clamp was used to study their electrophysiological properties. Construction of chimeras, site-direct mutagenesis, and computational simulation were used to elucidate the structural basis of binding mechanism. Animal behavior tests were carried out for evaluating *in vivo* analgesic effect of active compounds. **Results:** (1) These alkaloids show different levels of selectivity, with NYHY10 to be the best one, indicating 30-fold selectivity for Ca_v3.2 over Ca_v3.1. (2) NYHY10 also exhibits negligible or weak effect on a diverse group of recombinant and native nociceptive ion channels. (3) The high selectivity of NYHY10 is from a new binding mechanism between itself and Ca_v3.2, which attributes to aminomethyl group at ring A and the configuration between rings A and B of NYHY10, and the most important aspect, the conserved serine in the fenestration between domains II and III of Ca_v3.2. (4) NYHY10 produces strong analgesic effect against several mouse models of pain but not in Ca_v3.2 knockout mice. **Conclusion** Our studies provide an attractive analgesic lead structure, and valuable structural insights to develop next-generation of sub-selective Ca_v3.2 inhibitors.

核转录铁蛋白 Pirin 的质谱鉴定与表达差异分析

刘振强^{1,2} 张璐¹ 王美玲² 李文秀¹ 贾宗超¹ 郭宾^{1,*}

¹湖南师范大学化学化工学院制药工程系 长沙 410081; ²中国检验认证集团湖南有限公司 长沙 410021

目的: Pirin 是一种属于功能多样性 cupin 家族的金属核蛋白, 在真核、原核生物中高度保守且广泛表达。作为转录调节因子, Pirin 的表达差异与不同类型的恶性肿瘤密切相关, 如在黑色素瘤等癌细胞中高度表达。最近, 我们已成功解析出两种具有类槲皮素酶活性 (quercetinase) 的同源蛋白晶体结构, 并将其底物扩展到黄酮醇大类。因此, 快速鉴定、准确定量复杂生物基质中低含量 Pirin 同源蛋白的分布差异十分必要。方法: 基于液相色谱-多反应监测质谱 (LC-MRM-MS) 的高灵敏度、高选择性、多通道定量等特点, 通过胰蛋白酶酶切处理, 经 blast 分析筛选出各自的特征肽段, 建立 Pirin 同源蛋白的 Bottom-up 鉴定与定量方法。结果: 筛查并验证 Pirin 同源蛋白的 4 段特征肽; 建立了基于特征肽段专一鉴定和准确定量的液相色谱-多反应监测质谱法, 适用于多种生物样品中 Pirin 同源蛋白的鉴定与定量。此外, 利用甲醛和氰基硼氢化钠对酶切产物进行二甲基衍生, 色谱保留和质谱离子化效率得到明显改善, 灵敏度提高约 5 倍, 能够满足复杂生物样品中高效、专一、灵敏、准确地对 Pirin 同源蛋白进行绝对定量, 实现不同生物样品如肝细胞、猪肉组织、黑色素瘤细胞等的 Pirin 同源蛋白表达差异的比较。结论: Pirin 蛋白在猪的 5 种不同组织中的差异表达, 以肝脏表达量最高。A375 黑色素瘤细胞在花旗松素和芹菜素培养下出现细胞增殖抑制, 加速凋亡, 同时伴随 Pirin 表达量呈现差异。因此恶性肿瘤细胞在增值、凋亡等细胞活动中会引起 Pirin 表达量差异, 其差异可能与 NF- κ B 信号通路有关。

基于高内涵分析技术探究中药成分山萘酚的肾细胞毒性作用及机制

路青瑜 郭丽 李娇 杨付梅 孙黔云 *

1. 贵州省中国科学院天然产物化学重点实验室 贵阳 550014; 2. 贵州医科大学省部共建药用植物功效与利用国家重点实验室 贵阳 550014; 3. 贵州省天然产物研究中心 贵阳 550014

目的: 随着中药在全球范围内的广泛应用, 中药安全性问题也备受关注。高内涵筛选分析技术可在细胞水平针对生物体内多系统、多途径、多靶标进行动态筛选, 目前已广泛应用于药物活性筛选和早期安全性评价等领域。我们在前期筛选中发现山萘酚对人肾近曲小管细胞 (HK-2) 有损伤作用, 鉴于山萘酚是中药材和药食两用植物资源中广泛存在的一种成分, 本研究基于高内涵分析技术, 对山萘酚的肾细胞毒性作用和机制进行研究, 以为山萘酚的安全性研究和评价提供参考依据。方法: HK-2 细胞暴露于不同浓度的山萘酚, 采用 MTT 法检测细胞存活率; 通过高内涵分析仪检测活细胞活性氧 (ROS), 线粒体膜电位 (MMP), 细胞数目, DNA 含量, Ca^{2+} 内流水平, NF- κ B p65 入核、MAPK 和 JAK2/STAT3 信号通路相关蛋白的表达; 采用化学发光法检测 ATP 含量, 流式细胞术检测细胞凋亡。结果: 山萘酚作用 HK-2 细胞 6 h, 山萘酚 20, 50 和 100 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 组细

胞 ROS 水平明显升高 ($p < 0.05$, $p < 0.01$); 作用 24 h, 山萘酚组 MMP 水平和山萘酚 50 和 100 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 组 ATP 水平均明显下调 ($p < 0.05$, $p < 0.01$), 山萘酚 20, 50 和 100 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 组活细胞数目和细胞存活率呈浓度依赖性减少 ($p < 0.05$, $p < 0.01$); 对相关信号通路蛋白的检测结果显示, 50 和 100 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的山萘酚促使 NF- κ B p65 发生磷酸化并入核, 且上调 p-p38 MAPK、p-ERK、p-JNK、JNK 和 p-STAT3 蛋白的表达 ($p < 0.05$, $p < 0.01$); 山萘酚作用 48 h, 检测到 HK-2 细胞发生 Ca^{2+} 内流和细胞凋亡, 山萘酚 50 和 100 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 组 Ca^{2+} 内流和细胞凋亡水平明显高于正常组 ($p < 0.05$, $p < 0.01$)。结论: 20—100 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的山萘酚对 HK-2 细胞表现出了明显毒性, 其机制与活性氧水平上升介导的氧化应激损伤和细胞凋亡有关。

七、青年优秀论文

Chinese medicine Bazi Bushen mitigates cognitive decline in high-fat diet-fed ovariectomized mice through *miR-23a*-regulated NAMPT-NAD⁺-SIRT1 and PGC-1 α -SIRT3 dual pathways

Xiaobin An, Jing Ai

Department of Pharmacology (The State-Province Key Laboratories of Biomedicine-Pharmaceutics of China), College of Pharmacy of Harbin Medical University, Harbin 150086.

Aims: Bazi-bushen capsule (BZBS), a traditional compound Chinese medicine, exhibits remarkable anti-fatigue and anti-forgetting properties for the elderly population. However, it remains unknown whether and how BZBS affects the cognitive decline of aging females. **Methos:** We developed a female aging mouse model by combination of high fat diet (HFD) and ovariectomy (OVX) for 8 weeks. Behavioral test was used to evaluate cognitive function. The morphological and functional changes of hippocampal mitochondria and its molecular mechanism were assessed by transmission electron microscopy, western blotting and biochemical assays. SwissTargetPrediction, KEGG and GO enrichment analysis were used to screen the AD-related components of BZBS. **Results:** We discovered that a 2-month high fat diet (HFD) accelerated cognitive decline in ovariectomized (OVX) estrogen-deficiency mice and induced mitochondrial damage caused by the upregulation of *miR-23a*, which mediated the inhibition of NAMPT-NAD⁺-SIRT1 and PGC-1 α -SIRT3 pathways. These phenomena were not observed in mice with either HFD or OVX alone for 2 months. BZBS treatment effectively mitigated the decline in spatial memory, episodic memory, and nesting execution in HFD-fed OVX mice. Notably, BZBS treatment effectively reversed the swollen mitochondria and loss of cristae, decreased ATP level, increased reactive oxygen species (ROS), reduced glutathione (GSH), and elevated malondialdehyde (MDA) in the hippocampi of HFD-fed OVX mice. Molecular mechanism investigations revealed that BZBS significantly enhanced the functionality of NAMPT-NAD⁺-SIRT1 and PGC-1 α -SIRT3 pathways in the hippocampi of HFD-fed OVX mice. Further studies demonstrated that BZBS could reverse

miR-23a overexpression-mediated inhibition of NAMPT-NAD⁺-SIRT1 and PGC-1 α -SIRT3 pathways, both *in vitro* and *in vivo*. Additionally, through bioinformatic analysis and biological validation experiments, we identified that chlorogenic acid, osthole, schisandrin-A, and shisandrin-B contributed to the reduction of *miR-23a* levels. Conclusion: In this study, we offer a new perspective on the effects of BZBS treatment on the cognitive deficit of HFD-fed OVX mice. We report for the first time that the upregulation of *miR-23a*, leading to the loss of function in of the NAMPT-NAD⁺-SIRT1 and PGC-1 α -SIRT3 dual pathways in the hippocampi, is the key mechanism of the cognitive impairment in HFD-fed OVX mice. BZBS shows promise as a potential treatment for cognitive decline in obese women experiencing aging or undergoing oophorectomy.

YY1 复合体转录上调 SGK3 通过 GSK3 β / β -catenin 信号通路促进 ER⁺ 乳腺癌发展的机制研究

陈波 周维英

重庆医科大学药学院药理学系 重庆 400016

目的：血清和糖皮质激素诱导蛋白激酶（SGK）家族由 SGK1、2 和 3 组成，处于 PI3K 信号通路的下游，与 AKT 具有相似的结构，底物特异性和功能。SGK3 在功能上被称为第二个 AKT，在不依赖 AKT 的致癌信号传导中起着关键作用。越来越多的研究表明，SGK3 在乳腺癌的发生发展中发挥重要的作用。YY1 是影响乳腺癌发生和发展的关键性细胞因子，大量研究表明，无论是在针对于乳腺癌细胞系的检测还是在乳腺癌肿瘤组织的检测中均发现 YY1 的过表达。然而，在 ER⁺ 乳腺癌中，YY1 调控 SGK3 的具体机制尚不清楚。方法：利用癌症基因组图谱（The Cancer Genome Atlas, TCGA）、高通量基因表（Gene Expression Omnibus, GEO）、人类蛋白质图谱（The Human Protein Atlas）Kaplan-Meier Plotter 数据库分析 YY1、SGK3 在不同亚型乳腺癌、细胞中的表达，及生存分析。采用免疫组化检测临床样本组织 YY1、SGK3 表达水平。TIMER2.0 数据库分析 YY1 在乳腺癌中的表达水平及与 SGK3 的相关性。采用细胞增殖、EdU、细胞克隆、体内原位移植瘤实验探讨 SGK3 促 ER⁺ 乳腺癌增殖的作用。采用 hTFtarget、PROMO 数据库分析 SGK3 的转录因子，并通过 JASPAR 数据库预测其转录结合位点；ChIPbase 数据库、YY1 pulldown 实验分析 YY1 共转录因子。采用 Western blot、实时荧光定量 PCR（RT-PCR）、免疫共沉淀（Co-Immunoprecipitation, Co-IP）、放线菌酮追踪蛋白稳定性实验、染色质免疫共沉淀（Chromatin Immunoprecipitation, ChIP）、双荧光素酶报告、体内原位移植瘤实验研究 ER⁺ 乳腺癌细胞 YY1 复合体调控 SGK3/GSK3 β / β -catenin 信号通路。结果：我们的研究表明，YY1 和 SGK3 在 ER⁺ 乳腺癌患者组织及细胞中高表达；高表达的 YY1、SGK3 与 ER⁺ 乳腺癌患者预后不良相关。TIMER2.0 数据库分析发现，在 ER⁺ 乳腺癌中，YY1 与 SGK3 高度正相关。细胞增殖、EdU、细胞克隆、体内原位移植瘤、免疫共沉淀（Co-Immunoprecipitation, Co-IP）、Western blot、RT-PCR 实验发现，SGK3 与 GSK3 β 互作，磷酸化 GSK3 β ，促进 β -catenin 的核转位，从而促进 ER⁺ 乳腺癌细胞的增殖与存活。hTFtarget、PROMO 数据库分析，发现 YY1 是 SGK3 的转录因子，并通过 JASPAR 数据库预测其转录结合位点，并通过 ChIP 及双荧光素酶

报告实验检测 YY1 结合到 SGK3 启动子促进其转录活性。ChIPbase 数据库、YY1 pulldown 实验分析发现 YY1 与共转录因子 p300、p65 形成复合体, 促进 SGK3 的转录表达。结论: 我们发现了一个新的 YY1 复合体促进 SGK3 转录, 并通过 GSK3 β / β -catenin/cyclinD1 信号通路促进 ER⁺ 乳腺癌的发生发展。本研究为以 YY1、SGK3 为靶点的药物设计及临床治疗提供了新的思路与策略。

柯里拉京通过减少 A β 积聚和增加突触可塑性改善 APP/PS1 小鼠认知障碍

陈临宜 何波*

昆明医科大学药学院暨云南省天然药物药理重点实验室 昆明 650500

目的: 阿尔兹海默症 (AD) 是一种神经退行性疾病, 临床上以记忆和认知功能障碍为主要特征, 其中突触的损伤和缺失是导致认知功能障碍和记忆缺失的重要原因。近年来, 柯里拉京作为一种天然植物多酚单宁酸类化合物, 被发现具有潜在的神经保护作用。在此研究中我们探究柯里拉京对 APP/PS1 双转基因小鼠认知功能的影响以及改善突触可塑性的相关机制。方法: 将 60 只 6 月龄 APP/PS1 小鼠随机分为五组, 分别为 AD 模型组 (APP/PS1 组)、柯里拉京低剂量组 (10 mg/kg/d)、柯里拉京中剂量组 (25 mg/kg/d)、柯里拉京高剂量组 (50 mg/kg/d)、多奈哌齐组 (0.65 mg/kg/d), 另取同龄 C57BL/6 小鼠作为空白对照组 (WT 组), 每组 12 只。各药物组均以相应药物灌胃处理, AD 模型组和 WT 空白对照组给予等体积的蒸馏水灌胃, 连续灌胃 1 个月。采用避暗穿梭和 Morris 水迷宫实验评估小鼠的认知功能。通过尼氏染色观察小鼠海马神经元损伤情况, 使用透射电子显微镜观察海马神经元的突触超微结构, 运用高尔基染色观察海马椎体神经元树突形态及树突棘密度, 应用免疫组化观察各组小鼠海马 PSD-95 和 SYN 的阳性细胞数。Western Blot 检测各组小鼠海马组织中 APP、BACE1、 β -CTF、A β 、PSD-95 和 SYN 的蛋白表达水平, 应用 ELISA 检测各组小鼠海马中 A β ₁₋₄₀ 和 A β ₁₋₄₂ 的含量。结果: 避暗穿梭和 Morris 水迷宫行为学实验结果显示, 与 WT 组比较, APP/PS1 组小鼠避暗潜伏期、穿台次数、目标象限停留时间明显减少 ($p < 0.01$), 错误次数、总电击时长、水迷宫逃逸潜伏期和第一次穿台时间明显增加 ($p < 0.01$); 海马尼氏染色较浅, 细胞收缩, 神经元排列松散混乱, 神经元明显丢失, 尼氏体明显减少; 海马中 BACE1、 β -CTF、A β 、A β ₁₋₄₀ 和 A β ₁₋₄₂ 显著增加 ($p < 0.01$); 海马突触密度、突触活性区长度、突触后致密物 (PSD) 厚度、椎体神经元树突复杂性以及树突棘密度明显减少 ($p < 0.01$), 突触相关蛋白 (PSD-95 和 SYN) 的表达水平明显下降 ($p < 0.01$)。与 APP/PS1 组比较, 柯里拉京中剂量组、高剂量组和多奈哌齐组小鼠避暗潜伏期、穿台次数、目标象限停留时间显著增加 ($p < 0.05$ 或 $p < 0.01$), 错误次数、总电击时长、水迷宫逃逸潜伏期和第一次穿台时间减少 ($p < 0.05$ 或 $p < 0.01$)。海马尼氏染色较深, 神经元部分丢失, 尼氏体较多, 细胞较为正常; 海马中 BACE1、 β -CTF、A β 、A β ₁₋₄₀ 和 A β ₁₋₄₂ 减少 ($p < 0.05$ 或 $p < 0.01$); 突触密度、突触活性区长度、突触后致密物 (PSD) 厚度、椎体神经元树突复杂性以及树突棘密度增加 ($p < 0.05$ 或 $p < 0.01$), 突触相关蛋白 (PSD-95 和 SYN) 的表达水平增加 ($p < 0.05$ 或 $p < 0.01$)。结论: 柯里拉京可以通过抑制 BACE1 影响 A β 的生成, 减轻 A β 的产生、聚集, 并增加突触可塑性, 从而减少 APP/PS1 小鼠神经元损伤并改善其认知功能障碍。

Elabela-Apelin/APJ system promotes platelet aggregation and thrombosis via activating PANX1-P2X7 signalling pathway

Zhe Chen, Linxi Chen *

Hunan Province Cooperative Innovation Center for Molecular Target New Drug Study, College of Basic Medical Science, Hengyang Medical School, University of South China, Hengyang 421001

Aims: The human APJ receptor is an angiotensin receptor-like receptor that has some homology to angiotensin II receptor. Apelin is a endogenous peptide ligands of APJ receptor. Elabela, a new endogenous ligand of APJ, has an important role in embryonic development. Elabela-apelin/APJ system is an important regulator in certain thrombosis-related diseases like atherosclerosis, myocardial infarction and cerebral infarction. Our previous reports revealed that apelin/APJ system exacerbates atherosclerotic lesions. However, little is known about the relationship of elabela-apelin/APJ system between platelet aggregation and athero-thrombosis. In this paper, we aim to investigate the effects of elabela-apelin/APJ system on platelet aggregation and thrombosis.

Methods: The platelet aggregation rates were detected using optical turbidimetry method. Whole blood from New Zealand rabbits was induced into a thrombus model *in vitro* using Chandler method. The aggregation rates of APLNR^{+/-} mice and human platelet were used to revealed the effects of elabela-apelin/APJ system on platelet aggregation. Some potential APJ receptor-targeting inhibitors from the traditional Chinese medicine monomers such as schisandrin A were screened out with high-throughput drug screening in silicon. The APJ-targeted drug such as cobicistat from the FDA-approved drug library were screened out with bioinformatics methods. The middle cerebral artery occlusion (MCAO) model and zebrafish trunk thrombosis model were used to evaluate the effect of Sch A and cobicistat on ischemic cerebral infarction thrombosis *in vivo*.

Results: Results of the present study demonstrated that elabela and apelin-12, -17, -36 subtypes actually promote platelet aggregation and thrombosis via activating APJ receptor. Furthermore, the EC₅₀ value of apelin-17 is the lowest for inducing platelet aggregation, implying that apelin-17 has a strong effect on platelet aggregation than other subtypes and may play an important role in severe thrombotic diseases such as deep vein thrombosis. Besides, the maximum aggregation time to peak (T_{max}) of apelin-12 is the longest than other subtypes, which may be involved in some chronic thrombotic diseases such as chronic cerebral thrombosis. Interestingly, there is a phenomenon that elabela and apelin-12, -17, -36 show opposite effects with apelin-13 when activating APJ receptors. Moreover, Gi inhibitor PTX abolished the anti-thrombotic effects of apelin-13, while Gq inhibitor YM254890 abolished elabela and apelin-12, -17, -36-induced thrombosis, suggesting that APJ receptor can couple different G protein signals to mediate the multiple effects of elabela and apelin subtypes on thrombosis. More importantly, elabela and other endogenous ligands like apelin-12, -17, -36 all induces platelet aggregation and thrombosis by activating pannexin1 (PANX1) -P2X7 signalling pathway. Interestingly, diuretic spironolactone, a novel PANX1 inhibitor, alleviated elabela and apelin subtypes-induced platelet aggregation and thrombosis.

基于生物信息学和分子对接技术研究獐牙菜苦苷抗肺纤维化的作用机制

范苏苏, 张旋 *

昆明医科大学药学院暨云南省天然药物药理重点实验室 昆明 650500

目的: 肺纤维化 (Pulmonary fibrosis, PF) 是一种慢性进行性肺病, 其特征于肺实质的破坏、细胞外基质沉积以及成纤维细胞和肺泡上皮细胞表型转化。獐牙菜苦苷 (Swertiamarin, SW) 属于环烯醚萜苷类化合物, 具有抗氧化、抗炎、治疗关节炎和抗糖尿病等作用, 然而 SW 是否具有抗 PF 作用, 目前未见报道。本研究通过体内外实验, 观察 SW 的抗 PF 作用; 联合生物信息学与分子对接技术, 预测 SW 干预 PF 的信号通路和靶点; 最后在动物和细胞水平进行验证, 发现獐牙菜苦苷抗肺纤维化作用靶点, 明确其作用机制。方法: 1. 复制博来霉素诱导小鼠肺纤维化模型, 通过检测肺功能、组织病理学 (HE 和 Masson 染色)、上皮-间质转化 (EMT) 标志物、氧化应激指标、BALF 中炎症细胞因子等, 评价獐牙菜苦苷抗肺纤维化作用; 在 LPS 诱导的 RAW264.7 细胞炎症模型上, 通过检测炎症细胞因子水平, 评价獐牙菜苦苷的体外抗炎作用; 在 TGF- β 1 诱导的 A549 细胞 EMT 模型上, 通过检测 EMT 标志物, 评价獐牙菜苦苷对 EMT 的抑制作用。2. 利用 GEO 数据集获取肺纤维化的测序数据, 并对其做 GO 和 KEGG 通路富集分析, 得到肺纤维化密切相关的关键信号通路。此外, 利用分子对接技术模拟 SW 与关键通路相关蛋白的结合关系, 预测獐牙菜苦苷干预 PF 的信号通路和靶点, 并在动物和细胞水平进行验证。结果: 在体内, SW 可改善 PF 小鼠肺组织功能、肺组织炎症和纤维化程度, 抑制氧化应激。在体外, SW 能够抑制 LPS 诱导的 RAW264.7 细胞炎症因子释放, 减轻细胞氧化应激; 抑制 TGF- β 1 诱导的 A549 细胞发生 EMT。生物信息学分析提示肺纤维化的病理机制与 MAPK、TGF- β 信号通路密切相关。分子对接结果表明, SW 与 MAPK、TGF- β 信号通路中的 p38、JNK、ERK、TGF- β 1、Smad2/3 有良好的结合, 提示 SW 抗肺纤维化作用机制与调控 MAPK、TGF- β 信号通路有关。同时, 发现 SW 可抑制 ERK、JNK、p38MAPK、TGF- β 1、Smad2/3 异常表达。结论: 獐牙菜苦苷具有抗肺纤维化作用, 其机制与通过调控 MAPK、TGF- β 信号通路抑制炎症反应、上皮-间质转化和氧化应激有关。

以苹果酸酶为靶点的抗铁死亡功能与机制研究

方学贤

杭州师范大学 杭州 311121

目的: 肝脏缺血再灌注 (ischemia/reperfusion, I/R) 损伤是肝切除、肝移植等肝脏外科手术中常见的并发症, 也是导致手术效果不佳, 肝脏移植失败等不良预后的主要原因之一。严重的缺血再灌注损伤可导致肝细胞的大量死亡, 进而造成肝脏功能衰竭, 甚至患者死亡。新型细胞死亡方式铁死亡 (ferroptosis) 在肝脏 I/R 损伤中发挥的重要作用。虽然铁死亡在肝脏缺血再灌注损伤中的存在已经被揭示, 但其分子机制与调控网络却并不清楚。哪些关键基因决定了肝脏对铁死亡相关缺血再灌注损伤的敏感程度? 类似这些问题一直困扰着研究人员, 也严重妨碍了靶向铁死亡新疗法向临床应用的转化。方法: 我们构建了稳定的小鼠肝脏缺血再灌注损伤模型, 设计了基于 NADPH 分解与合成通路的筛选思路, 并通过条件性基因敲除小鼠结合生化手段进行验证。结果:

通过系统筛选目前已知的能产生 NADPH 的生化反应,发现苹果酸酶 Malic Enzyme 1 (ME1) 表达显著下调,而其他基因表达无差异。ME1 基因敲除小鼠在造模之后血清肝损伤标志物上升程度和肝脏病理改变明显加重,提示肝损伤加剧。ME1 通过催化三羧酸循环重要中间产物苹果酸氧化脱羧的可逆反应来调控细胞能量代谢、氧化还原稳态和生物大分子合成,其缺乏导致 NADPH 合成不足、GSH 耗竭和铁死亡进一步激活。由于目前尚无可靠的特异性激动剂可用,我们选择通过补充 ME1 的底物苹果酸来激活 ME1 依赖的生化反应。结果显示,相较于单纯的模型组,苹果酸处理能明显抑制被手术激活的肝脏铁死亡水平,说明其对铁死亡的抑制作用。同时,I/R 处理导致的肝损伤也显著缓解。这些结果即支持 ME1 调控肝损伤中铁死亡发生的科学假设,也提示苹果酸补充有潜力成为临床防治肝脏缺血再灌注损伤的新疗法。在分子机制的探究中,团队通过数据库挖掘发现 PTEN 肝脏特异性敲除小鼠的 ME1 表达持续增强,从而提出 PTEN 通过下游 PI3K/AKT/mTOR 信号通路参与调控肝脏 ME1 表达的科学假说,并得到了后续小分子抑制剂实验的证实。结论:本研究阐明了铁死亡新基因 ME1 在肝 I/R 损伤中的功能与调控机制,为相关肝脏疾病防治提供关键靶点及重要理论依据。

基于 TCGA 泛癌分析揭示 PDGFRB 作为一种潜在免疫检查点的可能

高倩

内蒙古医科大学基础医学院 呼和浩特 010000

目的:通过 PDGFRB 的泛癌分析,揭示其作为一种潜在免疫检查点的可能。方法:我们首先利用 TCGA TARGET GTEx 数据集和 R 软件包分析 PDGFRB 在泛癌中的差异表达、不同临床分期样本中的表达差异、肿瘤和正常组织中的差异表达。随后利用 Kaplan-Meier 分析、单变量 Cox 回归分析评估 PDGFRB 的预后价值。接下来使用 Barbie et al. 的方法,利用 R 软件包进行 PDGFRB 的免疫通路富集分析。最后我们利用 R 软件包,重新评估了每个肿瘤中每个患者的免疫细胞浸润评分,并进行了 PDGFRB 和五类免疫途径的标记基因的 pearson 相关性的分析。结果:在进行 PDGFRB 的泛癌分析时,我们获得了 34 个癌种的表达数据,在 13 种肿瘤中观察到了显著上调 (GBM、GBMLGG、LGG 等),在 17 种肿瘤中观察到了显著下调 (UCEC、BRCA、CESC 等)。在进行 PDGFRB 在不同临床分期样本中的表达分析时,获得了 37 个癌种的表达数据,在 GBMLGG、PCPG 中观察到了显著差异。对于 TCGA 泛癌的成对肿瘤和正常组织,我们在随机筛选的 8 种在泛癌中存在显著差异的癌种中发现,PDGFRB 在 UCEC、COAD、STAD、CHOL、ESCA 中的表达存在显著差异。在评估其预后意义时我们发现了显著的预后意义,并且 PDGFRB 是大多数肿瘤的风险因子。随后我们发现了 PDGFRB 的表达与免疫相关通路、免疫细胞浸润、免疫检查点、免疫激活基因、免疫抑制基因、趋化因子和趋化因子受体均密切相关。结论:我们的结果表明 PDGFRB 作为一种癌症基因,与癌症患者的预后及免疫都有密切关系,有成为一种免疫检查点的潜能,可以用于开发新的免疫治疗靶向药物。

气道上皮细胞 MyD88 通过 MAPK/AP-1/CXCL10 途径介导激素抵抗型哮喘的机制研究

葛翔挺 张亚利

温州医科大学 温州 325000

目的：探讨 MyD88 在激素抵抗型哮喘（SRA）发生发展中的作用，并阐明其机制，为 SRA 的治疗提供新的候选靶点和药物。方法：体内试验：分别构建 CFA/OVA 及 LPS/OVA 诱导的小鼠 SRA 模型，采用 MyD88 小分子抑制剂 LM8 及 DEX 干预。末次激发 24 h 后，小鼠肺功能仪检测小鼠气道阻力；流式细胞术检测小鼠肺组织 Th 细胞分化；HE 染色及糖原染色检测肺组织病理变化；WB 检测 MyD88 表达变化及 MAPK 通路激活情况；RT-qPCR 检测 CXCL 系列趋化因子的 mRNA 表达；MPO 检测试剂盒检测 MPO 活性；Wright-Gimesa 染色检测 BALF 中总细胞数及细胞分类计数；ELISA 检测 BALF 中 IL-13、IL-17、CXCL10 及血清 IgE。采用髓系细胞 MyD88 敲除小鼠、气道上皮细胞 MyD88 敲除小鼠及同窝野生型小鼠构建 CFA/OVA 模型并进行上述检测。取非哮喘组、激素敏感型哮喘组、SRA 组患者肺组织病理切片，免疫组化检测 MyD88 表达变化。体外试验：LM8 干预 LPS 刺激的人支气管上皮细胞系 BEAS-2B，Transwell 趋化试验及黏附试验检测 LM8 对中性粒细胞募集的影响；检测 CXCL10 的基因和蛋白变化；WB 检测 MAPK 通路及 AP-1 的激活；双荧光素酶报告试验检测 CXCL10 启动子的激活。JNK、ERK、P38 及 AP-1 抑制剂干预 LPS 刺激的 BEAS-2B 细胞，检测 CXCL10 的 mRNA 及蛋白水平。分别转染 NC、MyD88-siRNA、过表达 MyD88 的质粒及 CXCL10-siRNA 并验证后，检测 CXCL10 的基因及蛋白水平，及其对中性粒细胞募集的影响。结果：体内试验：LM8 改善 CFA/OVA 诱导 SRA 模型的气道病理损伤、气道高反应性、Th 细胞过度分化、BALF 嗜酸性粒细胞数及中性粒细胞数增多、MPO 活性升高、血清中的 IgE 及 BALF 中的炎症因子（IL-13、IL-17 和 CXCL10）增高、CXCL 系列趋化因子 mRNA 水平升高、肺组织中 MyD88 蛋白表达及 MAPK 通路激活。LM8 也能改善 LPS/OVA 诱导的 SRA 模型气道病理损伤和气道炎症。髓系细胞 MyD88 敲除不能缓解 CFA/OVA 诱导 SRA 模型气道病理损伤和气道炎症；而气道上皮细胞 MyD88 敲除缓解 CFA/OVA 诱导 SRA 模型气道病理损伤、气道炎症和气道高反应性。体外试验：LM8 可以剂量依赖性地减少 ERK 和 P38、cJun 的磷酸化及 AP-1 的入核，抑制 CXCL10 启动子的激活和 CXCL10 基因、蛋白水平升高，继而减少上皮细胞对中性粒细胞募集。JNK、ERK、P38 及 AP-1 抑制剂均能不同程度地减少 LPS 诱导的 CXCL10 水平升高。BEAS-2B 细胞 MyD88 沉默和过表达分别显著抑制和加剧 LPS 诱导的 CXCL10 水平升高及对中性粒细胞募集；而 CXCL10 沉默则可以逆转过表达 MyD88 的上述效果。结论：本研究结果显示 MyD88 抑制剂 LM8 可通过抑制 MAPK 通路、减少 CXCL10 水平及中性粒细胞浸润，缓解 SRA。气道上皮细胞敲除 MyD88 改善 SRA，而髓系细胞敲除 MyD88 无法改善 SRA。调控气道上皮细胞 MyD88/MAPK/AP-1/CXCL10 途径可以影响上皮细胞对中性粒细胞的趋化和黏附。气道上皮细胞 MyD88 通过 MAPK/AP-1/CXCL10 途径介导 SRA；MyD88 与 LM8 有望成为治疗 SRA 的潜在靶点与药物。

基于高内涵筛选技术的吴茱萸次碱早期肝毒性的发现与机制研究

郭丽 孙黔云*

1. 贵州省中国科学院天然产物化学重点实验室 贵阳 550014; 2. 贵州医科大学省部共建药用植物功效与利用国家重点实验室 贵阳 550014; 3. 贵州省天然产物研究中心 贵阳 550014

目的: 吴茱萸药材和含有吴茱萸制剂在临床上应用广泛, 近年来吴茱萸临床安全性事件的报道时有发生。本工作在前期筛选中发现吴茱萸次碱 (RUT) 对 HepG2 细胞表现出明显的毒性, 因此, 本研究采用高内涵技术, 开展了 RUT 对 HepG2 细胞毒性的作用和机制研究, 以期对吴茱萸及吴茱萸制剂的临床应用和安全性提供参考依据和数据支撑。方法: 采用高内涵检测中药活性分子 RUT 对 HepG2 细胞存活、细胞核面积、线粒体膜电位 (MMP)、ROS、钙离子内流、细胞膜完整性 (DIR) 和 MAPK、NF- κ B、JAKs-STATs 信号通路活化水平的影响, 在此基础上, 采用流式细胞仪检测细胞的凋亡, MTT 检测细胞活力。结果: 结果显示, $100 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ RUT 暴露于细胞后, 其细胞活力和细胞数目减少, 表现为细胞膜完整性被破坏, 细胞出现凋亡, 呈现初步的毒性反应, 进一步对 Ca^{2+} 内流、线粒体膜电位和 ROS 的追踪, 显示 Ca^{2+} 发生了明显的内流, 线粒体膜电位紊乱, 其 ROS 水平显著上调。与对照组相比, $100 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ RUT 作用 24 h 后, ERK1/2、JNK、STAT3 和 p38 的磷酸化水平显著升高 ($p < 0.01$, $p < 0.05$), 总蛋白未见明显变化; 在 3 h 可检测到 c-Jun、c-Fos 的表达上调, 与对照组相比, 差异具有显著性 ($p < 0.01$); 在 3 h 时间点, 可明显检测到 p-NF- κ B p65 的表达上调 ($p < 0.01$), 但 NF- κ B p65 入核不明显。结论: 我们的研究表明, 吴茱萸次碱在 $100 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的条件下对 HepG2 细胞表现出明显的细胞毒性, 当 HepG2 细胞暴露于 RUT 后, 会引起细胞内 ROS 升高、钙内流强度增强, 线粒体膜电位紊乱、而其细胞膜完整性被破坏, 造成细胞氧化应激损伤, 引发炎症 MAPK、NF- κ B 和 JAKs-STATs 信号通路的活化, 进而导致 HepG2 细胞的损伤和凋亡。

Nicotine treatment ameliorates blood-brain barrier damage after acute ischemic stroke by regulating endothelial scaffolding protein Pdlim5

Xiaoyan Hu, Xinchun Jin*

Department of Histology and Embryology, School of Basic Medical Sciences, Capital Medical University

Aims: Analysis of a National Institutes of Health (NIH) trial shows that cigarette smoking protected tissue plasminogen activator (tPA) -treated patients from hemorrhage transformation (HT), however, the underlying mechanism is not clear. Damage to the integrity of the blood-brain barrier (BBB) is the pathological basis of HT. Methods: Here we investigated the molecular events of BBB damage after acute ischemic stroke (AIS) using *in vitro* oxygen-glucose deprivation (OGD) and *in vivo* mice middle cerebral artery occlusion (MCAO) models. Result: Our

results showed that the permeability of bEND.3 monolayer endothelial cells was significantly increased after being exposed to OGD for 2 h. Mice were subjected to 90-min ischemia with 45-min reperfusion and BBB integrity was significantly damaged accompanied by tight junction protein occludin degradation, downregulation of microRNA-21 (miR-21), transforming growth factor- β (TGF- β), phosphorylated Smad (p-Smad), plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) and the upregulation of PDZ and LIM domain protein 5 (Pdlim5), an adaptor protein that has been shown to regulate TGF- β -Smad3 pathway. In addition, pretreatment with two-week nicotine significantly reduced AIS-induced BBB damage and its associated protein dysregulation via downregulating Pdlim5. Notably, AIS did not significantly induce BBB damage in Pdlim5 deficit mice, but overexpression of Pdlim5 in the striatum with adeno-associated virus produced BBB damage and associated protein dysregulation which could be ameliorated by two-week nicotine pretreatment. More important, AIS induced a significant miR-21 decrease, and miR-21 mimics treatment decreased AIS-induced BBB damage by decreasing Pdlim5. Conclusion: Together, these results demonstrate that nicotine treatment alleviates the AIS-compromised integrity of BBB by regulating Pdlim5.

PCSK9 通过 CD36/JAK2 通路上调 PD-L1 表达促进肝癌免疫逃逸的作用机制研究

胡长鹏 李国兵

中国人民解放军陆军军医大学第二附属医院药剂科 重庆 400030

目的：近年来以 anti-PD1 和 anti-PD-L1 为代表的免疫检查点抑制剂在临床上显著延长了多种癌症患者的生存期，已成为多种肿瘤指南推荐一线治疗药物。但现有免疫检查点抗体药物存在响应率低、引起炎症因子风暴、耐药、价格昂贵等问题，开发新的免疫检查点并阐明其抑制抗肿瘤免疫的分子机制，可为逆转肿瘤免疫逃逸提供新的理论认识和潜在的干预方法，对临床肿瘤免疫治疗意义重大。方法：采用多种小鼠肝癌细胞系，通过 WB、CCK8、Ki67、Edu 染色、CFSE 和平板克隆检测敲除 PCSK9 对肝癌细胞增殖的影响；小鼠体内实验，流式检测 PCSK9 缺失对 CD8⁺ T 细胞杀伤作用的影响；小鼠体内竞争生长实验，流式检测 PCSK9 缺失诱导 CD8⁺ T 细胞对肝癌细胞是否有选择性杀伤作用；生息分析和 WB 检测，验证 PCSK9 缺失对 PD-L1 的表达以及转录因子 RORA 的影响。结果：增殖实验发现 PCSK9 的缺失并不影响小鼠肝癌细胞的增殖。小鼠体内结果显示敲除 PCSK9 可有效抑制移植瘤生长，肿瘤体积显著降低，显著延长小鼠生存期。流式结果显示敲除 PCSK9，肿瘤部位 CD8⁺ T 细胞比例增加，IFN- γ ⁺ CD8⁺ T 细胞比例上升。进一步体内肿瘤细胞竞争生长实验证实 CD8⁺ T 细胞对 PCSK9 敲除肝癌细胞杀伤作用显著高于未敲除肝癌细胞。同时，PCSK9 可通过上调转录因子 RORA，促进肝癌细胞 CD36 表达，提高 JAK2 磷酸化激活，促进 STAT3 核转位，增强 PD-L1 转录表达，导致肝癌细胞免疫逃逸。结论：PCSK9 可能是通过上调转录因子 RORA，增加 CD36 转录，进而磷酸化激活 JAK2/STAT3，增加 STAT3 入核与 PD-L1 启动区域结合，从而促进 PD-L1 转录，导致肝癌细胞免疫逃逸。

分泌蛋白 ORM2 通过调控细胞自噬缓解慢性胰腺炎的作用及机制研究

黄邦伟 李兆申

海军军医大学第一附属医院消化内科 上海 200433

目的： $\alpha 1$ 酸性糖蛋白 ($\alpha 1$ -acid glycoprotein, AGP, orosomucoid, ORM) 是一种重要的急性期蛋白，主要由肝脏合成和分泌，在人类中有两种亚型，ORM1 和 ORM2。ORM1 具有多种生物活性，包括免疫调控、运载药物、维持毛细血管屏障等，并在能量代谢调控中发挥重要作用，但是关于 ORM2 尤其是在炎症性疾病中的作用知之甚少。慢性胰腺炎 (chronic pancreatitis, CP) 是一种由遗传及环境等因素共同导致的以胰腺组织形态和功能进行性改变为主要特征的慢性纤维炎性疾病，ORM 能否影响 CP 病程，未见相关报道，也是本研究的重点。方法：在体内及体外水平，通过动物及细胞造模，重组蛋白给药，AAV 治疗等方式，以及分子生物学方法对 ORM 缓解 CP 的作用及相关机制进行研究。结果：我们研究发现在 CP 患者血清以及 CP 小鼠模型血清、胰腺中 ORM2 水平降低。另外，我们发现 ORM1 基因敲除不影响 CP 小鼠疾病进程，但在胰腺星状细胞 (CP 纤维化主要效应细胞，分泌胶原等细胞外基质成分) 中敲除 ORM2 基因可显著增加细胞纤维化水平。进一步研究发现，ORM 血浆蛋白/重组 ORM2 蛋白给药、慢病毒 ORM2 过表达可以显著降低 TGF- $\beta 1$ 引起的胰腺星状细胞活化，以及细胞外基质相关蛋白的 mRNA 转录和蛋白水平。小鼠胰腺 ORM2 基因 AAV 过表达可以缓解反复雨蛙素注射 (CP 小鼠造模主要方式) 引起的小鼠胰腺重量降低，胰腺腺泡萎缩、纤维化 (HE 切片、Masson 染色、I 型胶原免疫组化染色、qPCR 以及 Western Blotting 验证)。机制研究发现 ORM2 可以升高 TGF- $\beta 1$ 引起的胰腺星状细胞自噬水平的降低 (透射电镜观察自噬溶酶体、Western Blotting 验证 LC3B II/I, 自噬 LC3-双荧光慢病毒转染验证)。结论：以上研究证明了 ORM2 在 CP 治疗中的应用前景。

SIRT6 Mitigates Cholesterol Crystal-induced Endothelial Cell Dysfunction through Its Deacetylase Activity

Zhen Jin, Rong Lin*

Department of Pharmacology, Xi'an Jiaotong University Health Science Center, Xi'an 710061.

Aims: Cholesterol crystals (CCs) are recognized as a hallmark of advanced atherosclerotic lesions and generate when and where an excessive amount of free cholesterol accumulates. Recently, CCs have been noted not only form in mature atherosclerotic plaques, but also occur exceedingly early in plaque development and can trigger inflammatory responses. Sirtuin 6 (SIRT6), a nicotinamide adenine dinucleotide-dependent deacetylase, participates in various age-related disorders like dyslipidemia and cardiovascular diseases. Our previous studies showed that SIRT6 serves a cardiovascular protective role by regulating vascular endothelial inflammation. Since endothelial cell dysfunction is received as an early feature in atherogenesis, in this study, we investigated the effect of minute CCs on endothelial function. Additionally, our results indicated that the protective effect of SIRT6 against minute CCs-

induced endothelial dysfunction was dependent on its deacetylase activity. Further, we intend to investigate the downstream mechanism. Methods: CCs in the aortic roots of rodents were observed with a polarizing microscope (PLM) and a scanning electron microscope. An atomic force microscope was used to detect the ultrastructure of vascular endothelial cells (VECs). RNA sequencing and enrichment analysis were used to identify the differentially expressed genes, biological processes, and pathways in VECs treated with CC. Endothelial cell function was determined using Real-time cell analysis (RTCA), *in vitro* monocyte adhesion assay, nitric oxide (NO) and nitric oxide (NOS) activity assay reagent, and ELISA kit for inflammatory factors. Endothelium-specific Sirt6 knockout (ecSirt6^{-/-}) mice, recombinant SIRT6 and a SIRT6 mutant lacking deacetylase activity (SIRT6^{H133Y}) adenovirus vector were used to explore the effect of SIRT6 and the related mechanism. Results: We observed CCs in aortic roots from ApoE^{-/-} mice fed with high-fat diet (HFD) for 2, 4, 8 and 12 weeks, and the content of CCs in aortic roots increased as serum cholesterol level did. *In vitro*, we prepared minute CCs with particle sizes less than 10 μ m, which could be endocytosed by endothelial cells. HUVECs were treated with 0.5 mg/mL minute CCs for 24 h, and atomic force microscope images revealed that CCs could obviously increase surface roughness and altered the ultrastructure of the HUVEC membrane. The LDH release result demonstrated that CCs disrupt the integrity of the endothelial membrane. In addition, CCs decreased NO levels and endothelial nitric oxide synthase (eNOS) in HUVECs. These findings suggested that CCs affected the structure of cell membranes and possibly also the function of endothelial cells. To investigate the effect of CC treatment on HUVECs, we validated and analyzed RNA-seq data. The RNA-seq data revealed that CCs may influence multiple biological processes and cellular pathways in HUVECs, affecting the endothelial barrier, adhesion, and inflammation in the end. The outcomes of the RTCA demonstrated that CCs substantially compromised the endothelial barrier and decreased VE-Cadherin expression. We found that CCs could enhance the adhesion of THP-1 cells to HUVECs and up-regulate adhesion molecule ICAM-1, VCAM-1 and E-selectin expression. Simultaneously, we also found that CCs could increase the expression of inflammatory factor IL-1 β . These results demonstrated that CCs impaired the endothelial barrier, increased monocyte-endothelial adhesion and inflammatory response, and caused endothelial dysfunction. More importantly, CCs stimulation resulted in a noticeable decrease in SIRT6 protein expression, but didn't affect the nuclear localization of SIRT6 in HUVECs, indicating that SIRT6 protein could participate in CCs-induced endothelial dysfunction. We overexpressed wild-type SIRT6 (SIRT6^{WT}) and mutant SIRT6 without deacetylase activity (SIRT6^{H133Y}) in HUVECs to further investigate the role of SIRT6 protein in the regulation of this process. SIRT6^{WT} overexpression mitigated CC-induced endothelial dysfunction. However, SIRT6^{H133Y} overexpression had no protective effect on CC-treated HUVECs, indicating that the effect of SIRT6 protein was dependent on its deacetylase activity. *In vivo* experiments, we found that SIRT6 expression was significantly decreased in atherosclerotic plaque and vascular endothelium from ApoE^{-/-} mice fed with HFD. To determine SIRT6 regulation effect in the early stages of atherosclerosis, we generated SIRT6 endothelial cell-specific knockout (ecSIRT6^{-/-}) mice by cross-breeding Tie2-Cre mice with SIRT6^{lox/lox} mice. Then, we constructed ecSIRT6^{-/-} and ecSIRT6^{+/+} hyperlipemia mice that contain very tiny CCs in aortic roots. Compared to ecSIRT6^{+/+} hyperlipemia mice, ecSIRT6^{-/-} hyperlipemia mice have impaired vascular barrier function, and their expression of adhesion molecules and

inflammatory cytokines is significantly increased. Conclusion: CCs impaired endothelial barrier, increased monocyte-endothelial adhesion and inflammatory response, and SIRT6 mitigates minute CCs-induced endothelial dysfunction through its deacetylase activity.

基于生物信息学的骨质疏松症相关 circRNA 机制研究

李浩 孙慧君

大连医科大学药学院临床药理教研室 大连 116044

目的：环状 RNA 是一类非编码 RNA，已被证明参与了许多疾病的发生和发展。竞争内源性 RNA (competing endogenous RNA, ceRNA) 机制是指 circRNAs 通过 miRNA 应答元件与 miRNAs 结合，从而影响 miRNAs 引起的基因沉默的过程。本研究的目的是探讨 circRNA 参与骨质疏松症的 ceRNA 机制。方法：本研究通过 GEO 公共数据库收集骨质疏松症患者的转录组测序图谱，筛选出与骨质疏松症相关的差异表达 mRNA、miRNA 和 circRNA。基于 circRNA-miRNA 和 miRNA-mRNA 相互作用的生物信息学预测，构建了 ceRNA 机制调控网络。然后，对差异表达的 mRNA、miRNA 和 circRNA 可能参与的生物功能和分子机制进行预测，并在体内和体外实验中验证构建的 ceRNA 网络。结果：我们的研究表明，HNRNPA3 参与了 BMSCs 成骨分化的调控，其表达水平与骨质疏松呈负相关。hsa-miR-155-5p 可以负向调节 HNRNPA3 的表达，而 hsa_circ_0114581 通过海绵化 Hsa-miR-155-5p 间接促进 HNRNPA3 的表达和成骨分化。结论：本研究阐明了 circ_0114581 通过 miR-155-5p/HNRNPA3 轴促进骨髓间充质干细胞成骨分化的分子机制，为从 circRNA-miRNA-mRNA 网络角度进一步探索 OP 的发病机制和治疗提供了新的视角。

质子型双菲啰啉纳米胶束的制备及抗结直肠癌的作用研究

李景丽 付爱玲

西南大学药学院 重庆 400700

结直肠癌 (CRC) 是一种发病率高且死亡率较高的一种疾病，结直肠癌的发生与肠道菌群密切相关，结直肠肿瘤粘膜中富含特定致病菌，包括具核梭杆菌 (*F. nucleatum*)、大肠杆菌 (*E. coli*)、变形杆菌 (*P. mirabilis*)、脆弱拟杆菌 (*B. fragilis*)，可促进癌症发生和恶性肿瘤的形成。大肠杆菌会增强炎症因子 (包括 IL-1、IL-6、IL-10、TNF- α) 和活性氧的产生，刺激 CRC 中肿瘤细胞的快速生长；具核梭杆菌与 CRC 细胞表面的 E-钙粘蛋白结合，激活致癌 Wnt/ β -catenin 信号传导，从而促进 CRC 细胞增殖和提高肿瘤生长率。因此，为了抑制 CRC 中肿瘤细胞的生长繁殖，提出了一种抗癌治疗与抗菌治疗相结合的新策略。

口服给药系统是 CRC 治疗中最常用的给药方式，但要通过消化道有效地将药物递送到结直肠仍然面临困难。而纳米技术的发展使其可以克服传统药物的局限性 (包括水溶性差和非特异性生物分布)，成为结直肠给药

的一种有效方法。在最近几年里,纳米胶束已被广泛用于封装药物,然后通过静脉给药治疗疾病。在这里,我们将优化用于结直肠递送给药的纳米胶束的制备条件,使药物有效释放到结直肠组织,在结直肠中释放对 CRC 处进行治疗。

本研究采用薄膜分散法,将具有广谱抗菌抗肿瘤活性的化合物质子型双菲啰(ph-ph^+)包裹在蛋黄卵磷脂(EPC)和脱氧胆酸钠(SDC)两种载体材料制备的载药纳米胶束中($\text{ph-ph}^+/\text{SDC}/\text{EPC}$)。结果表明, $\text{ph-ph}^+/\text{SDC}/\text{EPC}$ 粒径为 (28 ± 1.34) nm, Zeta 电位为 (-38.50 ± 1.27) mV,具有良好的稳定性和分散性。体外试验表明, $\text{ph-ph}^+/\text{SDC}/\text{EPC}$ 对 CRC 相关的专性和兼性厌氧菌具有活性,透射电镜观察到经 $\text{ph-ph}^+/\text{SDC}/\text{EPC}$ 处理的大肠杆菌表现出典型的凋亡特征(细胞收缩和细胞内容物降解)。在人 CRC 细胞中, $\text{ph-ph}^+/\text{SDC}/\text{EPC}$ 在 $0.0025-0.4 \mu\text{mol/mL}$ 范围可以有效抑制细胞增殖并诱导细胞凋亡,且呈现出剂量依耐性。体内分布表明, $\text{ph-ph}^+/\text{SDC}/\text{EPC}$ 主要在结直肠中释放 ph-ph^+ 。在 CRC 模型小鼠中, $\text{ph-ph}^+/\text{SDC}/\text{EPC}$ 显著减少了肿瘤数量和肿瘤体积,降低了细菌负荷和减轻结直肠炎症,提高了小鼠的生命周期和生活质量。总而言之,该研究将兼具抗菌和抗癌作用的 ph-ph^+ 制备成纳米胶束,并通过滞留效应和缓释作用等将 ph-ph^+ 输送至结直肠组织,使药物在结直肠组织充分发挥药理作用,并表明通过抗癌与抗菌双重作用治疗 CRC 的方法可行性高,为治疗结直肠癌和其他伴有细菌感染的癌症提供新的思路。

多奈哌齐基于 hERG 钾通道诱发获得性 LQTS 的机制及其心脏安全性评价

李悦馨 孙金阳 李晓旭 李宝馨*

哈尔滨医科大学药学院药理教研室 哈尔滨 150081

目的:多奈哌齐(Donepezil, DPZ)是一种应用于阿尔兹海默病的乙酰胆碱酯酶选择性抑制剂,近年来一些临床病例报道了该药物引起 QT 间期延长,房室传导阻滞,心动过缓等不良反应。本课题旨在研究多奈哌齐诱发长 QT 综合征的机制,探究缺氧条件是否对多奈哌齐诱发长 QT 综合征产生协同抑制作用及其机制。方法:应用光学标测(Mapping)和 BL-420S 系统软件检测常氧/缺氧条件下,DPZ 对豚鼠 QT 间期及动作电位时程的影响。应用分子对接技术模拟 DPZ 与 hERG 通道的结合模式,应用全细胞膜片钳技术检测常氧/缺氧条件下,DPZ 对 hERG 电流的影响,并应用 Western Blot、免疫共沉淀技术、激光共聚焦显微镜检测常氧/缺氧条件下,DPZ 对 hERG 蛋白、hERG 蛋白泛素化水平及乙酰化水平的影响,及 DPZ 对 hERG 蛋白降解的影响并确定其降解途径。应用全细胞膜片钳技术检测常氧/缺氧条件下,DPZ 对 hiPS-CMs 动作电位时程的影响。结果:DPZ 延长豚鼠 QT 间期及动作电位时程,且缺氧条件下 DPZ 使豚鼠 QT 间期及动作电位时程显著延长。分子对接结果显示 DPZ 与 hERG 蛋白亲和力较强,DPZ 或缺氧均能抑制 hERG 蛋白及电流,且缺氧条件下 DPZ 对 hERG 通道的抑制作用增强。DPZ 通过 HDAC6 调控 hERG 蛋白乙酰化与泛素化水平,泛素化的 hERG 蛋白通过 K63 连接的多聚泛素链在溶酶体降解。DPZ 延长 hiPS-CMs 动作电位时程,且缺氧条件下 DPZ 使 hiPS-CMs 动作电位时程进一步延长。结论:DPZ 抑制功能性 hERG 通道的表达,通过上调 HDAC6 的表达水平,使 hERG 蛋白去乙酰化水平升高、乙酰化水平降低、泛素化水平升高,导致 hERG 蛋白稳定性下降,泛素化的 hERG 蛋白通过 K63 连接的多聚泛素链在溶酶体降解。与常氧相比,缺氧条件下多奈哌齐对 hERG 通道的抑制作用增强,明显延长 hiPS-CMs 和豚鼠的 APD,增加了多奈哌齐产生心脏毒性的风险。

Repurposing of Rilpivirine for preventing platelet $\beta 3$ integrin-dependent thrombosis by targeting c-Src active autophosphorylation

Kui Liu^{1, 2#}, Zhen Hao^{1, 3#}, Hao Zheng^{3#}, Haojie Wang⁴, Luying Zhang³, Minghui Yan³, Reyisha Tuerhong³, Yuling Zhou¹, Yan Wang^{1*}, Tao Pang^{2*}, Lei Shi^{1, 3*}

1. Xiamen Key Laboratory of Cardiovascular Disease, Xiamen Cardiovascular Hospital of Xiamen University, School of Medicine, Xiamen University, Xiamen, 361000; 2. State Key Laboratory of Natural Medicines, New drug screening center, Key Laboratory of Drug Quality Control and Pharmacovigilance (Ministry of Education), China Pharmaceutical University, Nanjing 210009; 3. College of Basic Medical Sciences, Dalian Medical University, Dalian 116044; 4. Department of Medicinal Chemistry, School of Pharmacy, Fudan University, Shanghai 201203.

Aims: HIV-infected individuals are known to be at higher risk for thrombotic cardiovascular disease (CVD), which may also be differentially affected by components of anti-HIV drugs. To identify the effects of a series of FDA-approved anti-HIV drugs on platelet aggregation in humans, focusing on the novel pharmacological effects of rilpivirine (RPV), a reverse transcriptase inhibitor, on platelet function both in vitro and in vivo and the mechanisms involved. **Methods and Results:** In vitro studies showed that RPV was the only anti-HIV reagent that consistently and efficiently inhibited aggregation elicited by different agonists, exocytosis, morphological extension on fibrinogen, and clot retraction. Treatment of mice with RPV significantly prevented thrombus formation in FeCl₃-injured mesenteric vessels, postcava with stenosis surgery, and ADP-induced pulmonary embolism models without defects in platelet viability, tail bleeding, and coagulation activities. RPV also improved cardiac performance in mice with post-ischemic reperfusion. A mechanistic study revealed that RPV preferentially attenuated fibrinogen-stimulated Tyr773 phosphorylation of $\beta 3$ -integrin by inhibiting Tyr419 autophosphorylation of c-Src. Molecular docking and surface plasmon resonance analyses showed that RPV can bind directly to c-Src. Further mutational analysis showed that the Phe427 residue of c-Src is critical for RPV interaction, suggesting a novel interaction site for targeting c-Src to block $\beta 3$ -integrin outside-in signaling. **Conclusion:** These results demonstrated that RPV was able to prevent the progression of thrombotic CVDs by interrupting $\beta 3$ -integrin-mediated outside-in signaling via inhibiting c-Src activation without hemorrhagic side effects, highlighting RPV as a promising reagent for the prevention and therapy of thrombotic CVDs.

Characterization of recurrent somatic mutation of the human protein tyrosine phosphatase PTP1B and EGFR involved signaling to cisplatin resistance in primary mediastinal B cell lymphoma

Rongxing Liu

Second Affiliated Hospital Army Medical University, Chongqing 400037

Aims: Human protein tyrosine phosphatase 1B (PTP1B) is a ubiquitous non-receptor tyrosine phosphatase that serves as a major negative regulator of tyrosine phosphorylation cascades of metabolic and oncogenic signaling pathways. Increasing studies point to the key role of PTP1B-dependent signaling in cancers, notably in human B cell and Hodgkin lymphoma. Interestingly, genetic defects of PTP1B have been identified in human primary mediastinal B cell lymphoma (PMBCL). Cisplatin is a commonly used chemotherapy drug by interfering the DNA replication of cancer cells. Nonetheless, cisplatin treatment often results in the development of chemoresistance, leading to therapeutic failure. However, the molecular mechanism of cisplatin resistance on mutated PTP1B in PMBCL is still unclear.

Methods: In this work, we analyzed the phosphorylation activity and stability of PTP1B mutant (PTP1B A69V) identified in PMBCL patients by starting with purifying recombinant protein, using enzymatic and computational approaches. Besides, we constructed stable lenti-PTP1B wild type and lenti-PTP1B A69V PMBCL cells which were resistant to cisplatin for RNA sequencing to identify their specific molecular pathways.

Results: We show that PTP1B A69V mutant has extremely low intrinsic tyrosine phosphatase activity *in vitro* and *in cellulo*. Though both PTP1B wild type (WT) and PTP1B A69V present similar overall protein stability, alterations in the flexibility of the two enzymes were identified, which were mainly located on PTP1B functional loops. Furthermore, in the PTP1B A69V mutated PMBCL cells, apoptosis is reduced when treated with cisplatin, compared with the PTP1B wild type PMBCL cells. Furthermore, epidermal growth factor receptor (EGFR) signaling was obviously identified in the PTP1B A69V mutated PMBCL cells resistant to cisplatin.

Conclusion: Taken together, our study provide molecular, structural and enzymatic evidence for the loss of protein tyrosine phosphatase activity of PTP1B A69V mutant identified in human PMBCL, as well as the pathogenic role of EGFR signaling in the cisplatin-resistant PMBCL cells.

脑血管内皮 TFEB 信号介导的自噬紊乱始发小胶质细胞激活和认知功能障碍

卢亚萍 卢应梅*

南京医科大学基础医学院 南京 211166

目的: 全身性化疗给药导致的认知功能障碍是困扰临床治疗有效实施的一个关键问题, 但相关分子事件尚不清楚。本研究将聚焦于化疗药物硼替佐米引发认知功能障碍的相关毒理机制展开研究, 为临床化疗药物增效

减毒提供新策略。方法：小鼠腹腔注射硼替佐米进行造模，行为学分析认知相关行为的改变；免疫组织化学和共聚焦成像用于评估小胶质细胞激活和吞噬突触的能力；转录组测序和 GO 富集分析以筛选显著差异基因集；mRFP-GFP-LC3 腺病毒用于量化硼替佐米处理和自噬通量改变之间的关系；JASPAR 数据库筛选和荧光素酶报告基因实验用于验证 *IL23A* 的转录因子；使用脑血管内皮细胞特异性靶向病毒（AAV-BR1）敲低内皮细胞的 *Il23a*，并进行认知相关行为学分析以评估 *Il23a* 沉默后认知功能的改善。结果：认知相关行为分析和共聚焦成像证实硼替佐米处理引发小胶质细胞激活、突触数量和认知功能缺失。我们发现以上现象与脑血管内皮细胞中 TFEB 信号异常导致的自噬障碍和炎症应激相关，而异常分泌的 IL23A 则为连接脑血管内皮细胞损伤和小胶质细胞激活的重要通讯分子。进而，我们通过 JASPAR 数据库筛选和荧光素酶报告基因实验证实 STAT3 作为 IL23A 的转录因子调控 IL23A 表达。最后，我们发现脑血管内皮细胞特异性敲低 *Il23a* 可以改善硼替佐米导致的小胶质细胞激活和认知功能障碍。结论：脑血管内皮细胞异常的 TFEB-STAT3-IL23A 信号是硼替佐米导致小胶质细胞激活和认知功能障碍的关键分子事件。我们的研究结果表明了脑血管内皮细胞—小胶质细胞—神经元之间的级联通讯作用，并提出血管源性损伤可能作为化疗药物神经毒性的重要潜在靶标。

表观遗传编程抑制 *Muc2* 表达介导产前地塞米松治疗所致 雌性子代肠道菌群定植异常和胆汁淤积性肝损伤

路小倩 汪晖 *

武汉大学基础医学院药理系/发育源性疾病湖北省重点实验室 武汉 430071

目的：既往研究已证实孕期地塞米松暴露（prenatal dexamethasone exposure, PDE）可致子代成年后多疾病易感，但其对子代肠道菌群的影响及其与疾病易感性的关系仍不清楚。本研究旨在证实 PDE 对子代肠道菌群定植的影响，阐明其宫内编程机制，进一步探讨肠道菌群紊乱所致的 PDE 成年子代疾病易感性。方法：本研究收集了临床 6 月龄婴幼儿粪便样本进行 16S rRNA 测序，部分婴幼儿随访至 2.5 岁收集其粪便进行 16S、宏基因组和胆汁酸代谢谱测序。受孕 Wistar 大鼠于孕 9（gestational day, GD9）至 GD20 皮下注射 0.2 mg/kg·d 地塞米松，获取子代 GD20、出生后 2 周（postnatal week, PW2）和 PW12 结肠组织，同时收集其 PW2、4、6、12 粪便并测序；进一步用地塞米松处理 LS174T 细胞进行机制研究。最后，检测 PW20 雌性子代大鼠肝损伤相关指标、胆汁酸代谢谱及肠道菌群组成，伪无菌鼠移植对照组或 PDE 组粪便后检测相同指标。结果：产前地塞米松治疗后 6 月龄婴幼儿肠道菌群组成出现显著的性别差异性变化，且女性婴幼儿肠道有益菌（如 *Akkermansia*）减少而致病菌增多。PDE 婴幼儿的该种菌群变化特征可持续至 2.5 岁时，并表现出胆汁酸相关细菌丰度降低的特点，且其粪便中初级胆汁酸水平升高，次级胆汁酸水平降低。PDE 动物实验也证实，雌性子代大鼠在出生后多时间点肠道菌群组成显著改变，且其肠道内有益菌/致病菌定植失衡，而雄性子代变化不明显。dbRDA 分析提示 PDE 雌性子代肠道菌群组成改变与肠道黏蛋白（由 *Muc2* 编码）缺乏显著相关。追溯至宫内发现，PDE 雌性胎鼠糖皮质激素受体（glucocorticoid receptor, GR）激活，组蛋白去乙酰化酶 HDAC11 表达上调而 *Muc2* 表达降低，且 *Muc2* 核转录激活因子 CDX2 启动子区 H3K14ac 水平及表达在出生前、后持续降低。细胞水平上，系

列干预实验（如过表达 CDX2、敲低 HDAC11 或 GR）均可明显逆转上述地塞米松对杯状样细胞的不良效应。最后，我们发现 PDE 雌性成年（PW20）子代大鼠和移植了 PDE 组粪便的成年伪无菌鼠均出现胆汁淤积性肝损伤的血清学和组织病理学变化，并伴随有胆汁酸相关细菌（如 *Lactobacillus*）丰度降低及其胆碱水解酶基因表达降低。结论：PDE 雌性后代肠道菌群异常定植，其机制为宫内地塞米松通过激活 GR/HDAC11 信号影响肠杯状细胞 CDX2 组蛋白乙酰化及表达，后者可致靶基因 Muc2 低表达并延续至出生后，继而影响肠道菌群的定植和组成。肠道菌群组成改变所致胆汁酸代谢异常导致 PDE 雌性成年子代肝脏胆汁淤积性肝损伤发生。本研究发现了生命早期肠道菌群定植的新影响因素—肠道发育编程改变，可为探寻菌群相关胎源性疾病的发生机制及早期防治提供新思路。

Divergent projections of the prelimbic cortex mediate autism- and anxiety-like behaviors

Yifan Luo¹, Feng Han^{1,2}

¹International Joint Laboratory for Drug Target of Critical Illnesses, Key Laboratory of Cardiovascular and Cerebrovascular Medicine, School of Pharmacy, Nanjing Medical University, Nanjing 211166; ²Institute of Brain Science, the Affiliated Brain Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 211166.

Aims: Autism spectrum disorder (ASD) is an intractable neuropsychiatric disorder while anxiety disorder is the most common psychiatric disorder in the world. There is increasing evidence that ASD and anxiety are highly comorbid conditions, and understanding the mechanisms of comorbidity is essential for therapeutic strategies for ASD. However, the underlying pathological mechanism of the comorbidity remains unclear. It is of great significance to take into account both molecular signal and circuit regulation for elucidating the pathological mechanism of autism-anxiety comorbidity. **Methods:** 1) *Tmem74* global knockout mice (*Tmem74*^{-/-} mice) and *Tmem74* specific knockout mice using CRISPR/Cas9 technology were constructed. 2) Phenotypic changes of mice were observed and analyzed by behavioral methods. 3) The expression of proteins was detected by immunohistochemistry and Western blot. 4) Virus tracing technology is used for circuit tracing and neuronal clustering. 5) Neuronal properties were recorded by in vitro patch clamp technique and in vivo electrophysiological recording technology. 6) Chemogenetics, optogenetics, transgenic technology and pharmacological regulation were used to induce or reverse autistic- and anxiety-like pathological behaviors. **Results:** 1) Bioinformatics data validated the high correlation between *Tmem74* and ASD. By constructing *Tmem74*^{-/-} mice, behavioral results suggested that *Tmem74*^{-/-} mice had increased repetitive behaviors and deficits in social novelty preference, as well as anxiety behaviors. 2) The expression of c-Fos in PL of mPFC significantly increased, which indicated that PL might be involved in mediating social deficiencies and stereotypical behaviors. 3) Patch-clamp recording of acute brain slices of PL suggested that the firing frequency and the membrane properties of PL pyramidal neurons was significantly

enhanced in *Tmem74*^{-/-} mice. 4) Conditional knockout of *Tmem74* in PL using CRISPR/Cas9 technology showed the same autism- and anxiety-like pathological phenotypes and the hyperactivity of pyramidal neurons in PL. 5) Chemogenetically inhibiting the hyperexcitability of PL pyramidal neurons and genetic overexpression of *Tmem74* in PL could alleviate the repetitive behaviors, social deficits and anxiety behaviors of *Tmem74*^{-/-} mice. 6) Conditional knockout of *Tmem74* in PL led to hyperactivity of PL-BLA circuit and disturbance of PL-dSTR circuit. 7) Optogenetic activation of PL-dSTR circuit or PL-BLA circuit in control mice induced autism-like or anxiety-like behaviors respectively, while optogenetic inhibition the two circuits in *Tmem74*^{-/-} mice rescued the autism- and anxiety-like pathological phenotypes. 8) Two anatomically but not electrophysiologically distinct subpopulations of PL pyramidal neurons mediated autistic-like and anxiety-like behaviors respectively by introducing two retro-tracing viruses with different colors into dSTR and BLA respectively (Green into dSTR, red into BLA) and adopting in vitro patch clamp technique. Conclusions In conclusion, our study reported a new rodent model of autism-anxiety comorbidity and explored the pathogenesis of autism-anxiety comorbidity from the perspective of molecule and circuit, which might shed light on the treatment of comorbidity via targeting TMEM74 signaling in PL-related circuits.

Repurposing lipid-lowering drugs for sarcopenia: results from a Mendelian randomization study

Wanqiang Lv^{1,2}, Lijiang Zhang^{1,2}

¹Center of Safety Evaluation and Research, Hangzhou Medical College, Hangzhou;²Key Laboratory of Drug Safety Evaluation and Research of Zhejiang Province, Hangzhou Medical College, Hangzhou.

Aims; Sarcopenia has been recognized as a muscle disease in the International Classification of Disease (ICD-10; M62 [84]), characterized as muscle mass and strength loss. It is an age-related process in older people and is associated with increased adverse outcomes, including frailty and mortality. Many studies have reported that lipid pathways have been implicated in the pathogenesis of sarcopenia, and lipid-lowering drugs are indicated to have multi-diseases-modifying properties. However, large population-level studies are scarce, and causal interpretation of results from traditional observational designs is limited by confounding. Recently, increasing studies have applied Mendelian Randomization (MR) to investigate drug effects through natural variation in the genes for their protein targets. As the alleles of special exposure-associated genotypes are assigned at conception, the result of the MR may not be influenced by residual confounding biases and reverse causation. This study aimed to use MR to explore the potential benefit/side effects on sarcopenia, repurposing potential of lipid-lowering drugs, which are among the most used medications worldwide. **Methods;** Genes encoding the target proteins of the lipid-lowering drugs were

identified from Drugbank (v5.0) and ChEMBL (v29.0) databases. Briefly, genetically proxied inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA reductase (HMGCR, targeted by statins; chr5: 74, 632, 154-74, 657, 929), Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1, targeted by ezetimibe; chr7: 44, 552, 134-44, 580, 914), and proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9, targeted by, eg, alirocumab; chr1: 55, 505, 221-55, 530, 525) were used as exposures in the present study. Genetic instrumental variables for the effect of lipid-lowering drug classes were identified as variants in the genes for the corresponding targets that associated with low-density lipoprotein (LDL) by the Global Lipids Genetics Consortium at genome-wide significance ($r^2 < 0.1$; $P < 5 \times 10^{-8}$). Summary data of sarcopenia were obtained from a GWAS of 256, 523 Europeans aged 60 years and over. The data were summarized according to the low hand grip strength (LHGS) criteria of the European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) (grip strength < 30 kg Male; < 20 kg Female) or Foundations of the National Institutes of Health (FNIH) (< 26 kg for males and < 16 kg for females), respectively. To replicate the analyses, we obtained the summary data of sarcopenia from the FinnGen study (release 6), which comprised 20, 335 cases (60 years and older) with LHGS and 236, 188 controls. Cases were defined using ICD-10 code L40. There were no available GWAS data for muscle mass with cut-off values in both EWGSOP and FinnGen. We chose appendicular lean mass (ALM) as another outcome to explore the effects of drug effects on the muscle mass. ALM is proved to account for $\geq 75\%$ of skeletal muscle in the body and was also a widely studied indicator among sarcopenia patients. It was obtained from the GWAS meta-analysis of 450, 243 UK Biobank participants. On the other hand, two supplementary analyses were conducted to examine the robustness of the primary analyses. First, we examined the validity of the instruments by using coronary artery disease as a positive control outcome, given the recognized benefits of lipid-lowering drugs in this context. Genetic associations were taken from a GWAS of 60, 801 clinically confirmed cases (e.g., myocardial infarction, acute coronary syndrome, chronic stable angina, or coronary stenosis $> 50\%$) and 123, 504 controls. Second, we attempted to replicate the above analyses with genetic instruments for circulating protein levels of each drug target (i.e., protein quantitative trait loci [pQTL]). Circulating protein levels was previously studied in a plasma proteome study of 35, 559 European individuals. We selected instrumental variables of circulating protein levels for each drug target from within ± 100 kb of the gene ($r^2 < 0.1$; $P < 5 \times 10^{-8}$). Finally, PCSK9 cis-pQTLs yielded adequate instruments (no cis instruments for HMGCR; no pQTL for NPC1L1). In the present study, all analyses were performed in R using the TwoSampleMR (R Foundation). Results: Genetically proxied PCSK9 inhibition was associated with reduced ALM in UK Biobank (beta, -0.053; 95% CI, -0.074 to -0.032; $P = 7.1 \times 10^{-7}$), and increased risk of LHGS in EWGSOP (odds ratio [OR], 1.09 per standard deviation reduction in LDL; 95% CI, 1.01-1.18; $P = 0.04$), which was replicated in FinnGen (OR, 1.10; 95% CI, 0.99-1.23; $P = 0.065$). No robust association was found for HMGCR inhibition [ALM in UK Biobank (beta, 0.039; 95% CI, -0.023 to 0.102; $P = 0.215$), LHGS in EWGSOP (OR, 1.05; 95% CI, 0.90-1.22; $P = 0.54$) and in FinnGen (OR, 0.96; 95% CI, 0.77-1.19; $P = 0.69$)] or NPC1L1 inhibition [ALM in UK Biobank (beta, 0.055; 95% CI, -0.017 to 0.127; $P = 0.132$), LHGS in EWGSOP (OR, 1.16; 95% CI, 0.88-1.52; $P = 0.29$) and (OR, 1.11; 95% CI, 0.69-1.80; $P = 0.66$) in FinnGen]. For supplementary analyses, genetically proxied inhibition of all 3 drug targets were all associated with

reduced risk of the positive control outcome of coronary artery disease [PCSK9 (OR, 0.67; 95% CI, 0.61-0.72; $P = 7.7E-21$); HMGCR (OR, 0.68; 95% CI, 0.57-0.82; $P = 4.6E-05$), and NPC1L1 (OR, 0.53; 95% CI, 0.40-0.69; $P = 3.3E-06$)] . Genetically proxied reduction in circulating PCSK9 levels was associated with reduced ALM in UK Biobank (beta, -0.012; 95% CI, -0.017 to -0.007; $P = 2.5E-06$), and with increased risk of LHGS with concordant estimates in EWGSOP (OR, 1.56; 95% CI, 1.27-1.92; $P = 2.7E-05$) and FinnGen (OR, 1.24; 95% CI, 0.92-1.66; $P = 0.16$), although the latter lacked precision. Conclusion: This MR results suggested that PCSK9 is implicated in sarcopenia pathogenesis, and its inhibition may be associated with increased sarcopenia risk. These findings potentially pave the way for future studies that may allow personalized selection of lipid-lowering drugs for those at risk of sarcopenia.

PDE4B mediated phosphorylation of p65 via regulating cAMP/Epac1/PKA pathway in LPS-induced acute lung injury

Rana Dhar, Huifang Tang*

Department of Pharmacology, Zhejiang University, Hangzhou 310058

Aims: Acute lung injury (ALI) and acute respiratory distress syndrome (ARDS) are devastating states of lung disorders that are associated with the abnormal secretion or expression of several inflammatory mediators, pulmonary microvascular diffuse infiltration, hypoxemia, immune cells infiltration (e.g. neutrophils and macrophages), swelling of pulmonary edema, and decrease of functional residual capacity. ALI can be caused by a variety of factors, including infections (such as pneumonia), trauma, inhalation of toxic substances, or systemic diseases (such as sepsis or pancreatitis) . During the COVID-2019 pandemic, the death rate of critically ill patients was very high (approximately 50%-65%) in the intensive care units. The important role of Phosphodiesterase4B (PDE4B) inhibition on lipopolysaccharide (LPS) -induced ALI had been reported, however, the corresponding mechanisms remains unclear. In the present study, we investigated the relationship between PDE4B and phosphorylation of p65 (S468) in LPS-induced injury by in vivo and in vitro models.

Methods: To underline the deficiency role of PDE4B in lung injury, we have treated PDE4B wild type and KO mice with LPS (4 mg/kg) by intratracheally for 6 h, and BMDMs were treated with LPS (100 ng/ml) for 6 h. Lung injury was estimated by the lung wet weight/body weight ratio and different parameters of pathological changes. ELISA was performed to evaluate the levels of cytokines, western blot analysis was used to measure the levels of inflammatory proteins, and reverse transcription-quantitative PCR used to determine the mRNA level of a target gene. Then, to underline the insight mechanism, MH-S cells were co-transfected with pIRES2-EGFP-PDE4B, pCMV-Flag-RAPGEF3 overexpressed plasmids and PDE4B si and EPAC-1 si RNA and later observed the expression of PDE4B, p65 and EPAC subunits by western blotting. Later, MH-S cells were co-transfected with the

mixture of internal control plasmid RL-TK and PDE4B luc and pIRES2-EGFP-PDE4B and performed luciferase experiment. For more conformation, MH-S cells were treated with H-89 and 6-BZ-cAMP and examined the expression of PDE4B, p65 and EPAC subunits. Furthermore, the expression level of PDE4B, p65 and EPAC-1 subunits were observed in MH-S cells treated with MG132.

Results: Our studies showed that in $pde4b^{+/+}$ mice there was significantly up-regulated inflammation after LPS stimulation, including increased recruitment of inflammatory cells, especially neutrophils, and the level of pro-inflammatory cytokines, while all those were blunted in $pde4b^{-/-}$ mice. Moreover, $pde4b^{-/-}$ mice improved the expression of PKA and Epac-1 in lung tissues, and down-regulated $IKK\alpha/\beta$ -NF- κ B p65 signalling. In vitro experiments in MH-S cells exposed that siRNA-mediated specific silence of PDE4B expression resulted in decrease of inflammatory markers and phosphorylation of p65 at Ser468 after LPS treatment, but overexpressing PDE4B increased the inflammation and phosphorylation of p65 at Ser468. In MH-S cells, luciferase analysis indicated that PDE4B acts as a positive regulator of p65 in inflammation. PKA inhibitor (H-89) may abolish Epac-1 expression and increase pP65 and PDE4B expression, while PKA activator (6-BZ-cAMP) showed the opposite effect in macrophages. Moreover, overexpression of Epac-1 downregulated the phosphorylation of p65 (Ser468), whereas knockdown of Epac1 showed the opposite effect. More importantly, the proteasome mediated degradation of cAMP effector was negatively correlated with the phosphorylation of p65 (ser468) and PDE4B expression in MH-S cells.

Conclusion: PDE4B plays a critical role in orchestrating LPS-induced acute lung inflammation by cAMP/Epac1/PKA axis mediated phosphorylation of p65.

EGR1 相分离通过影响转录活性促进多囊肾病发生发展

任超群 杨宝学

北京大学基础医学院药理学系 北京 100191

背景: 常染色体显性遗传多囊肾病 (ADPKD) 是一种常见的遗传性疾病, 其特征是肾脏内形成大量充满液体的囊泡, 最终导致肾功能衰竭。cAMP 通路的异常激活在 ADPKD 的发病机制中起核心作用, 而 Ras/MAPK 通路是在 cAMP-PKA 异常情况下多囊肾细胞过度增殖的主要途径。转录因子 EGR1 直接受 cAMP-PKA 和 MAPK 通路介导, 它在细胞增殖、细胞凋亡和炎症介质中起着关键的调节作用, 参与多种病理生理过程。我们前期发现, 通过 MAPK 通路介导的 EGR1 在多囊肾囊泡细胞高表达, 但其具体作用及机制尚不完全清楚。目的: 探究 EGR1 在 ADPKD 发生发展中的作用及机制。方法与结果: 通过 MDCK 囊泡模型和胚胎肾囊泡模型, 我们发现 Egr1 抑制剂能够明显抑制 MDCK 囊泡的生长和胚胎肾囊泡的发展。在多囊肾病小鼠模型, 抑制 EGR1 可以显著抑制多囊肾小鼠肾脏囊泡的发展, 降低了小鼠的肾脏指数及肾脏的囊性指数。细胞和组织切片免疫荧光结果显示, PKD 细胞中 EGR1 呈液滴状聚集分布, 在肾脏组织囊泡上皮细胞核内这一现象更为明显。通过对 EGR1 进行预测, 我们发现其有很高的相分离潜力, 因此我们将 EGFP 与 EGR1 的片段融合表达, 把过表达质粒转入 293T 和人正常肾脏上皮细胞后, 发现 EGR1 在细胞核内呈明显的液滴状, 且对 1, 6-己二醇处理敏感,

荧光漂白后恢复实验 (FRAP) 中被漂白的区域能够迅速恢复, 说明液滴内部组分具有流动性。通过体外相分离实验, 发现 EGR1-EGFP 液滴大小随蛋白浓度升高而增大。为了进一步找到介导 EGR1 发生相分离现象的关键区域, 我们对缺失不同结构域的 EGR1 突变体进行研究, 发现 EGR1 相分离需要反式激活域, 在不破坏其 DNA 结合功能的情况下, 对该区域进行点突变, 突变体不具备相分离能力。通过 mIMCD3 3D 球体类器官模型发现稳定表达 EGR1 突变体的细胞形成的囊泡更小。在功能上, EGR1 在细胞核内相分离形成相变区室募集转录共激活因子 MED19 及组蛋白乙酰化转移酶 p300/CBP, 荧光素酶报告基因结果显示破坏 EGR1 相分离后下游靶基因的表达明显降低, 因此 EGR1 相分离能高效促进下游靶基因的表达, 促进细胞增殖。结论: 我们发现了 EGR1 通过相分离促进转录的全新机制, 表明靶向 EGR1 相分离可能是该疾病的潜在治疗策略。

Demethylbellidifolin alleviates alcohol-induced liver injury by regulating miR-152 mediated TXNIP/NLRP3 inflammasome inhibition in hepatocyte

Jiayan Shen^{1,2}, Mengyang Liu^{1,2*}

¹ State Key Laboratory of Component-based Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617; ²Institute of Traditional Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617.

Aims: Alcoholic liver disease (ALD) is a spectrum of series liver disorders caused by long-term or excessive alcohol consumption. Alcohol induces liver inflammatory response and oxidative stress, which lead to hepatocyte death and liver injury. Recent study has showed the involvement of NLRP3 inflammasome and its subsequence pyroptosis in the development of ALD. Demethylbellidifolin (DMB) is the main component of *Gentianella acuta* (Michx.) Hulten., a folk medicine which exerts anti-inflammatory, antioxidant, and hepatoprotective pharmacological effects. However, whether DMB could affect NLRP3 inflammasome and improve the ALD is still unknown. In this study, we aimed to investigated the effect and potential mechanism of DMB on alcohol liver injury.

Methods: Male C57BL/6J mice were treated with Lieber-DeCarli liquid alcohol diet or a isocaloric liquid diet, and AML-12 cells were stimulated with ethanol to build the ALD model. Mice serum and liver were used to detect the biochemical indexes and liver injury parameters. The expression level of hepatocyte pyroptosis related genes and miRNAs were determined by qPCR, Western blot, co-immunoprecipitation and Immunofluorescence staining analysis, respectively. Various online miRNAs target prediction tools and dual-luciferase reporter assay were used to screen and identify the significantly regulated miRNAs. And GFP-tagged adeno-associated virus (AAV) infection was used to further confirm the hepatoprotection role of miR-152 *in vivo*.

Results: DMB administration could significantly ameliorate the alcohol induced liver damage and inhibit the NLRP3 inflammasome activation by reducing ROS accumulation. Results showed that DMB treatment markedly

suppressed the TXNIP and cell pyroptosis associated protein expression in both alcohol-fed mice liver and ethanol-exposed AML-12 cells. In addition, DMB could also inhibit the BSO induced inflammatory factor expression and cell pyroptosis, attenuating the TXNIP/NLRP3 interaction in ethanol-exposed AML-12 cells. Moreover, miR-152, as a negative regulator of TXNIP, was identified as the significantly downregulated microRNA in both alcohol-fed mice liver and ethanol-exposed AML-12 cells, and in which its expression level could be restored by the DMB treatment. Inhibition of miR-152 by its inhibitor abolished the effect of DMB on TXNIP/NLRP3 inflammasome activation. While liver specific overexpression of miR-152 could notably alleviate the alcohol-induced liver injury and suppress hepatic NLRP3 inflammasome activation.

Conclusion: This study revealed that DMB could significantly improve alcoholic liver injury by inhibiting hepatocyte pyroptosis via up-regulating miR-152 and suppressing TXNIP/NLRP3 inflammasome activation. Suggesting DMB could be a promising therapeutic agent for the treatment of alcoholic liver disease.

新型 ABCA1 表达上调剂的设计合成及抗糖尿病作用研究

盛任 刘超 王伟志 李依宁 雷丽娟 张语嫣 张煜皓 许艳妮* 司书毅*

中国医学科学院 & 北京协和医学院医药生物技术研究所 国家新药（微生物）筛选实验室，
卫健委抗生素生物工程重点实验室 北京 100050

目的：2 型糖尿病（T2DM）是一种以血浆葡萄糖浓度升高、胰岛素抵抗（IR）和胰岛 β 细胞功能障碍为特征的慢性代谢性疾病，与心血管疾病密切相关。胰岛 β 细胞功能障碍是 T2DM 早期发生和发展的关键因素，胰腺 β 细胞中胆固醇过量是导致胰岛素分泌缺陷和 β 细胞功能障碍的一个重要原因。ATP 结合盒转运体 A1（ABCA1）通过胆固醇逆转运过程（RCT）清除胰岛中过量的胆固醇，从而改善胰岛功能，增加胰岛素分泌，最终起到改善 T2DM 及心血管保护的作用。因此，鉴于 ABCA1 在 β 细胞胆固醇稳态和胰岛素分泌中的重要作用，我们设计合成了一系列新型芳甲酰胺类 ABCA1 表达上调剂，希望通过特异性靶向上调胰岛 β 细胞 ABCA1 表达的策略，降低胰岛胆固醇含量，改善胰岛 β 细胞功能障碍，有效调节糖脂代谢，同时避免传统噻唑烷二酮（TZD）类药物的体重增加、水肿等副作用，最终获得新型治疗 T2DM 的候选药物。方法与结果：我们首先设计合成了 45 个新型芳甲酰胺类化合物，利用 ABCA1 表达上调筛选模型进行活性筛选，结果显示，21 个化合物具有良好的上调 ABCA1 表达的活性，其中化合物 I-14 上调 ABCA1 表达达到 5 倍以上（ $E_{max} = 5.33$ 倍）。利用大鼠胰岛细胞瘤细胞（INS-1），通过 ELISA 和 siRNA 方法评估化合物 I-14 体外促胰岛素分泌的能力，结果显示，在基础糖刺激下，I-14（ $1\ \mu\text{M}$ 和 $10\ \mu\text{M}$ ）能显著促进 INS-1 细胞分泌胰岛素，并且 I-14 促进胰岛素分泌的能力依赖于 ABCA1。利用分化的成熟脂肪细胞（3T3-L1）评估化合物体外诱导脂肪分化能力，结果表明，I-14 在 $1\ \mu\text{M}$ 和 $10\ \mu\text{M}$ 浓度下诱导脂肪分化能力均明显弱于罗格列酮。进一步，我们建立高糖饮食诱导的 KKAY 2 型糖尿病小鼠模型，灌胃给予化合物 I-14（ $50\ \text{mg/kg}$ ）24 天，进行体内抗糖尿病作用及机制研究。结果显示，与模型组相比，I-14（ $50\ \text{mg/kg}$ ）在给药第 4-24 天均可明显降低 KKAY 小鼠空腹血糖水平，并且降低稳态模型胰岛素抵抗指数（HOMA-IR）。口服葡萄糖耐量（OGTT）和胰岛素耐量（ITT）实验结果显示，I-14 能有效改

善小鼠 OGTT 受损和小鼠 ITT 异常, 且其改善 OGTT 的效果优于先导物, 降糖效果达到与罗格列酮相近的水平。生化指标检测结果显示, I-14 给药还可以显著降低血浆 TC 水平, 明显减少肝脏 TC 和 TG 含量, 显著增加粪便中胆固醇的含量。此外, I-14 在降低血糖和不影响小鼠摄食量的情况下, 可以明显降低 KKAY 小鼠的体重, 说明其没有罗格列酮的体脂增加副作用。利用免疫荧光实验证明, 与模型组相比, I-14 组小鼠胰岛 ABCA1 表达显著增加, 同时胰岛胆固醇含量明显下降、胰岛素含量显著升高。H&E 染色结果表明, 相对于模型组, I-14 组小鼠胰腺、肝脏和肾脏结构明显趋于正常。进一步, RNA-seq、RT-qPCR 以及 Western Blot 实验结果显示, 与模型组相比, I-14 可以显著调节糖脂代谢通路重要基因 (ABCA1、ABCG5、ABCG8、HMGCS1、PPAR α 、PPAR γ 、CD36、FAS、GcK、GLUT2、GLUT4、PDK-4、FBP2、Fabp3、Fabp4) 的表达, 并且增加 ABCA1、GLUT2、GLUT4 等的蛋白表达水平, 从而有效地改善糖脂代谢。结论: 化合物 I-14 在体内外通过上调 ABCA1 表达, 增加胰腺蓄积的胆固醇外排, 改善胰岛功能, 增加胰岛素分泌, 从而改善 KKAY 小鼠口服葡萄糖耐量受损和胰岛素耐量异常; 重要的是, 在改善糖代谢的同时, I-14 还展现出了明显的降脂作用, 这也证明了特异性靶向调节胰岛 β 细胞 ABCA1 的表达及胆固醇稳态的策略有利于改善 T2DM 的糖脂代谢紊乱状况, 并且避免了传统 TZD 类药物的体重增加副作用。总之, 我们的结果表明, I-14 是一个有前景的治疗 T2DM 及其相关心血管疾病的候选药物。

KIAA0358, IG20 的一种剪切异构体, 在葡萄糖和瑞格列奈刺激胰岛素分泌过程中发挥重要作用

隋怡 李良成

厦门大学药学院 厦门 361102

目的: 糖尿病是严重危害人类身体健康的公共卫生问题, 但因糖尿病患者的个体差异, 药物治疗的临床有效率较低, 例如以糖化血红蛋白为考察指标, 瑞格列奈的临床有效率目前仅为 42.5—62.5%。因此, 提高药物治疗的有效率, 是目前糖尿病治疗的瓶颈问题之一。本项研究将以瑞格列奈发挥作用的关键环节——葡萄糖刺激的胰岛素分泌途径中关键基因——IG20/KIAA0358 基因功能异常为切入点, 探讨瑞格列奈发挥药效时所必须的葡萄糖刺激的胰岛素分泌过程中, 该基因进行调控的具体分子机制, 以期为糖尿病临床精准用药提供依据。方法: 1. 通过 Cre-loxp 系统构建 IG20 缺陷的基因敲除小鼠, 连续注射他莫昔芬诱导糖尿病小鼠模型, 通过 IPGTT 实验探究格列奈类药物对 IG20 基因缺陷糖尿病小鼠的治疗效果; 2. 将模型小鼠和正常小鼠的胰岛分离出来, 通过胰岛灌流实验在体外组织水平上探究 IG20/KIAA0358 基因在葡萄糖和药物刺激的胰岛素分泌中的关键作用, 再通过肾包膜移植的方法将转染了 Ad-KIAA0358 腺病毒的模型小鼠胰岛移植回模型小鼠体内, 检测模型小鼠对葡萄糖和药物刺激的胰岛素分泌的恢复情况; 3. 透射电镜观察正常小鼠、模型小鼠以及转染了 Ad-KIAA0358 腺病毒的胰岛在葡萄糖和瑞格列奈刺激后胰岛素囊泡向细胞质膜的转运和锚定情况。结果: 1. 通过对模型小鼠和正常小鼠进行 IPGTT 实验并给予药物治疗后发现, 格列奈类药物在模型小鼠上失去降血糖和促进胰岛素分泌的作用; 2. 将模型小鼠的胰岛分离出来并进行灌流实验, 发现模型小鼠的胰岛同样也丧失了葡萄糖

和瑞格列奈刺激的胰岛素分泌功能；3. 通过将转染了腺病毒 Ad-KIAA0358 和 Ad-vector 的模型小鼠胰岛用肾包膜移植的方法再次移植回模型小鼠体内并进行 IPGTT 实验和药物治疗，发现 KIAA0358 基因的回复表达恢复了胰岛 β 细胞葡萄糖和瑞格列奈刺激的分泌胰岛素的功能；4. 透射电镜发现 IG20 基因敲除后，模型小鼠胰岛中胰岛素囊泡的数量相对正常小鼠显著降低，胰岛素囊泡向质膜的转运和锚定过程受到显著影响，此外，KIAA0358 的回复表达可以一定程度上恢复胰岛素囊泡的数量，以及胰岛素囊泡向细胞质膜的转运。结论：IG20 基因敲除会诱导小鼠产生二型糖尿病，其胰岛丧失葡萄糖刺激的胰岛素分泌功能，且格列奈类药物在此类小鼠上丧失其降血糖和促进胰岛素分泌的作用，但 KIAA0358 基因的回复表达可以使模型小鼠恢复葡萄糖和瑞格列奈刺激胰岛素分泌，恢复药物的治疗作用，通过透射电镜实验推测 KIAA0358 可能是通过影响胰岛素囊泡的形成过程以及向质膜的转运过程来恢复葡萄糖和药物刺激的胰岛素分泌过程。

m6A 效应蛋白 YTHDF3 驱动 PRDX3 蛋白翻译减轻肝纤维化

孙瑞敏^{1,2}

¹ 杭州医学院安全性评价研究中心 杭州 310000； ² 大连医科大学药学院 大连 116044

目的：肝纤维化是肝脏对慢性刺激的损伤修复反应，是慢性肝病发展到肝硬化、肝癌的必经阶段。然而，目前肝纤维化的发病机制尚未阐明，深入研究肝纤维化的内在病理机制及关键的调节因子，对于指导肝纤维化的临床治疗意义重大。慢性肝损伤进程中伴随着大量活性氧（reactive oxygen species, ROS）的过度产生，诱导静息态的肝星状细胞激活，致使肝脏纤维增生。抗线粒体 ROS 关键因子 PRDX3 在线粒体内含量尤为丰富，可通过清除线粒体内近 90% 以上的 H_2O_2 ，参与多种疾病病理过程，但是 PRDX3 在肝纤维化中的潜在作用尚不清楚。m6A 甲基化为广泛存在于真核细胞 mRNA 中的最为丰富的修饰形式，可影响 mRNA 稳定性及翻译等过程，发挥多种生物学效应。研究证实，在肝纤维化中，m6A 甲基化水平存在显著的差异性变化，且主要富集于氧化应激等信号通路，但 m6A 甲基化修饰在肝纤维化中是否影响抗氧化应激关键因子 PRDX3 有待进一步探究。方法：采集肝纤维化临床患者肝组织标本；C57BL/6 小鼠腹腔注射 CCl_4 及 BDL 法构建肝纤维化模型。通过体内肝星状细胞转染腺相关病毒过表达 PRDX3/YTHDF3 基因，构建小鼠肝纤维化模型。采用人肝星状细胞 LX-2 细胞，转化生长因子 $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) 刺激建立体外肝纤维化模型探讨 m6A 甲基化修饰对 PRDX3 的作用机制。结果：在重型肝纤维化患者样本、 CCl_4 及 BDL 模型组中，肝脏胶原沉积加重，PRDX3 蛋白表达明显降低。体内肝星状细胞过表达 PRDX3 明显抑制肝脏 ROS 积累，减轻肝星状细胞激活及细胞外间质沉积。生物信息学预测 PRDX3 mRNA 存在三个高度保守的 m6A 甲基化位点。PRDX3 m6A 位点突变后，PRDX3 蛋白表达显著降低，肝脏胶原沉积显著增加。RNA-pull-down 联合质谱分析 m6A 效应蛋白 YTHDF3 与 PRDX3 相结合且显著促进其蛋白翻译。小鼠体内肝星状细胞过表达 YTHDF3 基因同时敲减 PRDX3，YTHDF3 减轻肝脏胶原沉积及肝损伤的保护作用明显减弱甚至消失。上述结果表明，m6A 效应蛋白 YTHDF3 通过 m6A 甲基化与 PRDX3 靶向结合，促进 PRDX3 蛋白翻译及表达，抑制肝星状细胞激活，改善肝纤维化。结论：本实验发现人肝纤维化及动物病变与 PRDX3 表达呈负相关。过表达 PRDX3 可显著抑制肝纤维化。PRDX3 通过调节线粒体 ROS，抑制肝星状细胞激活。m6A 效应蛋白 YTHDF3 通过 m6A 甲基化修饰，增加 PRDX3 mRNA 的翻译及蛋白表达，参与调控肝

纤维化。PRDX3 是影响肝纤维化的重要调控因子，针对 PRDX3 调控可成为防治肝纤维化的有效策略和研发抗纤维化药物的新靶标。

巨噬细胞中 TWIST1 的表观遗传修饰促进高血压诱导的动脉粥样硬化斑块不稳定

孙伊 孙慧君

大连医科大学药学院临床药理系 大连 116044

目的：高血压通过增加巨噬细胞募集加重动脉粥样硬化（AS）的机制尚不清楚。已有研究报道 TWIST1 可以调节内皮细胞内血流的剪切力从而促进动脉粥样硬化的发展，但 TWIST1 在高血压过程中巨噬细胞募集中的作用尚不明确。方法：在这里，用高脂饮食（HFD）喂养 ApoE^{-/-} 小鼠并注射 N-硝基-L-精氨酸甲酯（L-NAME），用氧化型低密度脂蛋白（ox-LDL）处理 RAW264.7 细胞，用一氧化氮合酶（NOS）抑制剂诱导的高血压。采用油红 O 染色和苏木精-伊红染色分析动脉粥样硬化病变和斑块不稳定性。染色质免疫共沉淀（ChIP）-qPCR 探究赖氨酸特异性组蛋白去甲基化酶 1A（LSD1/KDM1A）和赖氨酸特异性组蛋白甲基化酶（SUV39H1）是否调控 TWIST1 启动子的组蛋白修饰。结果：我们发现 L-NAME 增加了高脂饮食（HFD）喂养的 ApoE^{-/-} 小鼠和 ox-LDL 处理的 RAW264.7 细胞中 TWIST1 的表达。TWIST1 通过促进巨噬细胞活化、炎症因子分泌、巨噬细胞极化和脂质吞噬，加速了不稳定动脉粥样硬化表型的发展。此外，我们发现 LSD1 和 SUV39H1 可以协同调节 TWIST1 启动子中的 H3K9me2 和 H3K9me3，并且这一过程受到 CK2 α 的调控。结论：总之，这些结果表明，巨噬细胞中的 TWIST1 是介导高血压过程中泡沫细胞形成和增强动脉粥样硬化斑块易损性的关键因素，靶向 TWIST1 可能是延缓高血压 AS 进展的一种有前景的新治疗方法。

纹状体胆碱能神经元 CDK5 信号缺失

通过影响 BK 通道参与介导运动功能障碍机制研究

全楚¹ 卢应梅^{1,2*}

¹南京医科大学基础医学院生理学系 南京 211166； ²南京医科大学附属脑科医院脑科学研究所 南京 211166

目的：震颤是最普遍的运动障碍，常见的震颤主要为帕金森病震颤。普遍观点认为皮质丘脑向纹状体的异常投射以及纹状体中高胆碱能神经元活性和高乙酰胆碱递质水平是导致这类运动障碍症状的主要原因，但参与调控这些核团功能的分子机制仍不明了。早期针对震颤的治疗主要使用中枢抗胆碱能药物苯海索和丙环定等，通过广泛阻断中枢胆碱能受体来间接抑制中枢胆碱能神经元的高兴奋性，从而发挥治疗作用。然而由于其具有致幻和影响认知功能等副作用，目前临床使用受限。因此，当前亟须深入解析震颤共性病理作用机制，挖掘与

运动功能相关的新靶点,从而精确调节胆碱能活性,为临床治疗震颤相关的运动障碍症状提供新思路。方法:采用单细胞转录组分析,寻找最显著下调的差异表达基因。构建转基因小鼠,结合行为学、膜片钳记录、免疫组化、药理学/基因调控以及在电生理记录等技术,逐层深入地开展靶基因信号缺失介导运动功能障碍的相关机制研究。结果:1)首先对存在运动障碍的帕金森病(PD)患者和健康对照者大脑的单核 RNA 测序数据进行单细胞转录组分析,发现 *CDK5* 为 PD 患者中最显著下调的差异表达基因。同时发现,该基因在胆碱能神经元中显著减少。与此一致,我们发现 PD 患者血清中 CDK5 蛋白水平明显降低。基于此,我们推测胆碱能神经元上的 CDK5 可能是调控运动功能的关键靶标之一。2)由于免疫染色结果显示 CDK5 在胆碱能神经元上广泛表达,因此我们进一步利用 Cre/LoxP 系统构建了胆碱能神经元特异性 *Cdk5* 敲除小鼠。行为学结果表明胆碱能神经元特异性 *Cdk5* 缺失导致小鼠出现运动功能障碍和静止性震颤的表型。3)通过检索 The Human Protein Atlas 数据库,我们发现 CDK5 在基底神经节高表达。为了进一步佐证脑区特异性,我们利用腺相关病毒(AAVs),选择性地敲除基底神经节中最大的核团纹状体脑中胆碱能神经元上的 *Cdk5*,行为学结果表明纹状体胆碱能神经元 *Cdk5* 缺失足以引起小鼠运动功能障碍和静止性震颤。4)采用离体膜片钳技术,我们发现 *Cdk5* 缺失导致纹状体胆碱能神经元兴奋性升高,动作电位半峰宽增加,而被动膜特性以及动作电位其他特性不变。5)电压门控性钠通道和钾通道与动作电位的产生及其特性密切相关。我们随后对 *Cdk5* 缺失后胆碱能神经元上的钠电流与钾电流进行记录,结果表明 *Cdk5* 缺失导致胆碱能神经元上大电导的钙激活的钾离子通道(BK 通道)电流密度增加,但不影响钠离子通道电流,瞬时外向钾电流、延迟整流钾电流以及钙电流。使用 BK 通道的特异性阻滞剂伊贝毒素(IBTX)可以使动作电位的频率恢复正常水平,表明 CDK5 缺失是通过增加下游 BK 通道活性从而导致胆碱能神经元兴奋性升高。6)CO-IP 实验确证了 CDK5 与 BK 通道的相互作用。且证明 CDK5 通过磷酸化 BK 通道第 908 位的苏氨酸(T908)负向调控 BK 通道活性。7)我们采用 AAVs 恢复了纹状体胆碱能神经元上 CDK5 的表达,结果挽救了纹状体脑区异常的胆碱能神经元兴奋性及异常的场电位,改善了小鼠的运动功能。结论:本研究将纹状体胆碱能神经元中的神经生化分子事件和神经元兴奋性电生理规律并轨研究,解析了介导震颤相关运动障碍症状的病理新机制,表明纹状体胆碱能神经元细胞周期依赖性蛋白激酶 5(CDK5)可能是参与调控运动功能的关键分子,揭示了由 CDK5 缺失介导大电导钙激活的钾通道(BK 通道)过度激活导致胆碱能神经元异常兴奋的分子机制。基于 CDK5 及其下游 BK 通道相关分子事件的阐明将为解决临床广谱抗震颤治疗提供崭新视角。在纹状体胆碱能神经元中的高 BK 电流密度与胆碱能神经元的过度兴奋性相关的情况下,新型 CDK5 激动剂或 BK 通道抑制剂的开发,及其如何与递药系统结合从而实现精准的脑靶向和核团靶向,有望成为未来药物研发的重点环节。

三氧化二砷对髓母细胞瘤的抑制作用及机制研究

仝婷婷 班涛

哈尔滨医科大学药学院药理学系 哈尔滨 150076

目的:髓母细胞瘤(Medulloblastoma, MB)是恶性程度最高的一种儿童高发的神经上皮性肿瘤。异常激活的刺猬信号(Hedgehog, Hh)通路是 MB 的标志特征, Hh 通路抑制药物有望靶向治疗 MB。三氧化二砷

(arsenic trioxide, ATO) 主要用于治疗急性早幼粒细胞白血病 (Acute promyelocytic leukemia, APL)。研究表明 ATO 是一种有效的 Hh 信号通路抑制剂, 因此本研究主要探讨 ATO 对 MB 的生物学特性及对 Hh 通路的调节作用。方法: (1) 髓母细胞瘤细胞 DAOY 经 ATO 处理后, 采用 MTT 实验检测细胞活力; 采用 EDU 实验检测细胞增殖能力; 采用划痕实验、Transwell 迁移实验和 Transwell 侵袭实验检测细胞迁移和侵袭能力; 通过 TUNEL 实验和流式细胞术检测细胞凋亡情况。(2) 通过 Western Bolt 和 qRT-PCR 实验检测经 ATO 处理后 GLI2 的表达情况; 通过在 DAOY 细胞中转染过表达 GLI2 质粒, 再经 ATO 处理后利用 EDU 实验检测细胞增殖; 利用划痕实验、Transwell 迁移实验和 Transwell 侵袭实验检测细胞迁移和侵袭能力; 通过流式细胞术检测细胞凋亡情况。(3) 通过在 SUMO 化修饰数据库 SUMOplot、JASSA 和 GPS-SUMO 预测 GLI2 的 SUMO 化修饰情况。通过免疫荧光实验及免疫共沉淀 (Co-Immunoprecipitation, Co-IP) 实验检测 GLI2 与 SUMO2 在 DAOY 细胞中的亚细胞定位及结合情况。(4) DAOY 细胞经 ATO 及 GA 处理后利用 MTT 实验检测细胞活力; 通过 EDU 实验检测细胞增殖能力; 采用划痕实验、Transwell 迁移实验和 Transwell 侵袭实验检测细胞迁移和侵袭能力; 通过 TUNEL 实验和流式细胞术检测细胞凋亡情况。(5) 在 HEK293 细胞中利用双荧光素酶实验检测 ATO 对 GLI2 转录活性的影响; 通过 Western Bolt 实验检测经 ATO 及 GA 处理后对 GLI2 蛋白及下游靶蛋白 PTCH1 和 GLI1 表达情况的影响。结果: (1) ATO 明显抑制 DAOY 细胞的增殖、迁移及侵袭, 促进 DAOY 细胞的凋亡。(2) ATO 可降低 GLI2 的蛋白和 mRNA 表达, 过表达 GLI2 可逆转 ATO 对 DAOY 细胞增殖、迁移、侵袭及凋亡的影响。(3) GLI2 可发生 SUMO 化修饰, 且该修饰在 ATO 作用下增强。(4) SUMO 化抑制剂逆转 ATO 对 DAOY 细胞增殖、迁移、侵袭和凋亡能力的影响。(5) SUMO 化抑制剂逆转 ATO 诱导的 GLI2 的转录活性降低, 逆转 GLI2 蛋白以及下游靶蛋白 PTCH1 和 GLI1 水平降低。结论: ATO 可以有效杀伤髓母细胞瘤细胞, 诱导 GLI2 的 SUMO 化修饰, 降低 GLI2 的转录活性发挥抑制肿瘤生长的作用。

黄芩汤对结肠炎相关性结肠癌干预机制的探讨

王敦方 杨伟鹏

中国中医科学院中药研究所新药研发中心 北京 100700

目的: 结肠长期处于慢性的反复性炎症中, 致使肠上皮屏障受损, 溃疡经久不愈, 炎性浸润反复刺激细胞增殖并最终诱发癌变。本实验通过黄芩汤对结肠炎相关性结肠癌 (CAC) 小鼠模型的药效研究, 探究黄芩汤在 CAC 中调节免疫功能和炎症反应, 抑制细胞异常增殖, 延缓或抑制 CAC 形成的机制。方法: C57BL/6J 小鼠按体质量随机分为正常组、模型组、美沙拉嗪组、黄芩汤高、低剂量组, 每组 12 只, 除正常组外其余小鼠均给予两次腹腔注射 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ AOM, 1.5% DSS 自由饮用 7 天, 然后正常饮水 2 周, 然后“DSS-饮水”重复两个循环。在给予 DSS 同时, 正常组和模型组小鼠给予纯水等剂量灌胃; 阳性药组小鼠给予 $150 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 美沙拉嗪混悬液灌胃; 黄芩汤高、低剂量组小鼠分别给予黄芩汤 18、9g/ $(\text{kg} \cdot \text{d})$ 灌胃; 各组均每日给药 1 次, 直至三个循环结束。干预结束后, 测量各组小鼠体质量、结肠长度、记录小鼠结肠肿瘤数目, 并进行 DAI 评分。ELISA 法检测血清中 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 、IL-4、IL-10 及胃肠道肿瘤标志物 CA199 含量; HE 染色观察结肠病变; 免疫组化法观察结肠 Ki67 增殖情况; 流式法检测小鼠血浆中 T 细胞亚群 CD3+、CD4+、CD8+、

CD49b⁺ (NK 杀伤细胞) 表达; 荧光标记法检测小鼠血清 FITC-D 含量; Western blot 法检测结肠组织细胞周期相关蛋白 CyclinD1、CDK2、CDK4, 和紧密连接相关蛋白 Occludin、Claudin-1 蛋白表达。结果: 与正常组相比, 模型组小鼠体重质量下降, DAI 评分明显升高, 结肠长度变短, 促炎因子 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 含量显著升高 ($p < 0.05$), 抑炎因子 IL-4、IL-10 降低; 肿瘤标志物 CA199 显著升高; HE 染色结果显示模型组小鼠结肠出现瘤性病变, 肠黏膜上皮缺损伴大量炎性浸润, 隐窝破坏严重, 腺体排列紊乱; Ki67 阳性颗粒在结肠组织大面积表达。模型组小鼠血清 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 均显著降低, CD8⁺ 值显著升高 ($p < 0.01$); 模型组小鼠血浆中 FITC-D 含量显著增加 ($p < 0.05$); 结肠组织 CyclinD1、CDK2、CDK4 蛋白表达显著升高 ($p < 0.05$), Occludin、Claudin-1 蛋白表达均显著降低 ($p < 0.05$)。与模型组相比, 美沙拉嗪组和黄芩汤高、低剂量组小鼠体重质量增加, DAI 评分下降, 结肠变长, IL-6、TNF- α 、IL-1 β 表达下降 ($p < 0.05$), IL-4、IL-10 无明显变化。CA199 含量降低 ($p < 0.05$); 美沙拉嗪组和黄芩汤组小鼠结肠瘤性病变和炎性浸润减轻, 隐窝结构破坏较轻; Ki67 阳性表达降低。CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、CD49b⁺ 均有所增加, FITC-D 含量减少 ($p < 0.05$), CyclinD1、CDK2、CDK4 蛋白表达下降 ($p < 0.05$), Claudin-1、Occludin 蛋白表达增多 ($p < 0.05$)。结论: 黄芩汤对 AOM/DSS 诱发的炎癌转化有一定延缓和抑制作用, 其作用机制可能与调节免疫功能和炎症反应, 抑制促炎因子释放, 修复受损的肠道屏障, 抑制结肠细胞异常增殖, 进而干预 CAC 结肠肿瘤的形成和发展有关。

GRB7 通过 Notch/AKT/ERK1/2 信号通路诱导 EMT 促进 HER2⁺ 乳腺癌进展

王刚 周维英

重庆医科大学药学院药理学系 重庆 400016

目的: 随着全球癌症病例不断新增, 乳腺癌的发病率已超过肺癌成为第一大癌症。其中人类表皮生长因子受体 2 (Human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 在大约 20% 的乳腺癌中过表达, 与肿瘤的发展和恶化关系密切, 是引发女性患乳腺癌死亡的重要原因之一。生长因子受体结合蛋白 7 (Growth factor receptor-bound protein 7, GRB7) 是一种功能性多结构域衔接蛋白, 通过与磷酸酪氨酸相关信号分子相互作用, 被证明是各种生理和病理过程的关键调节因子。尽管 GRB7 已被鉴定为一种肿瘤促进基因, 但其在 HER2⁺ 乳腺癌中的潜在作用和明确机制在很大程度上仍然未知。本研究旨在阐明 GRB7 在 HER2⁺ 乳腺癌中的生物学功能及调控机制。方法: 利用生物信息学并结合实时荧光定量 PCR、Western blot 和免疫荧光检测 GRB7 在乳腺癌组织和细胞系中的表达。然后, 进行体外细胞功能和体内原位移植瘤实验, 探究 GRB7 对 HER2⁺ 乳腺癌增殖和转移的影响。通过基因测序技术 (RIP-seq) 分析由 GRB7 引起的乳腺癌生长及转移的关键信号通路变化。利用染色质免疫沉淀 (Chromatin immunoprecipitation assay, CHIP) 分析并明确引起 GRB7 转录的潜在调控机制, 进一步验证其在体内的转移效应。结果: 我们发现 GRB7 在 HER2⁺ 乳腺癌中呈高表达, 并与预后不良相关。在 SK-BR-3 和 MDA-MB-453 细胞中, 上调 GRB7 的表达增加了细胞活力、细胞增殖、集落形成以及细胞迁移侵袭的能力, 反之敲低 GRB7 的水平则降低了这些属性。机制上, GRB7 能与 Notch1 相互作用并直接或间接上调 Snail 1, N-cadherin 和 MMP9 水平, 下调 E-cadherin 表达, 进而诱导乳腺癌细胞上皮间质转化 (Epithelial-mesenchymal transition, EMT) 过程, 进一步激活 AKT/ERK1/2 信号通路。此外, TCF12 直接与 GRB7 基因启动子结合,

促进其转录，加速乳腺癌进展。结论：我们的研究结果阐明了 TCF12/GRB7/Notch/AKT/ERK1/2 信号轴与 HER2⁺ 乳腺癌进展密切相关，提示靶向 GRB7 可能成为治疗 HER2⁺ 乳腺癌生长及转移的一种潜在治疗策略。

脂肪因子 ORM 在交感神经调控白色脂肪棕色化中的作用及机制研究

王鹏源^{1,2}, 刘霞¹

¹海军军医大学药学系临床药学教研室 上海 200433; ²海军军医大学第一附属医院消化内科 上海 200433

目的： α 1-酸性糖蛋白 (α 1 acid glycoprotein, AGP)，即 ORM (orosomucoid)，是一种肝脏急性期蛋白。人有 2 个亚型 (ORM1, ORM2)，小鼠三个亚型 (ORM1, ORM2, ORM3)。其中，ORM1 是主要亚型，占血浆 ORM 含量的 75%。ORM 有广泛的生物学功能，包括免疫调节、运载药物以及维持毛细血管屏障等。正常情况下 ORM 主要由肝脏合成和分泌，但是在病理状况下，肝外组织也可以分泌 ORM，我们以前的研究表明，在肥胖状态下，脂肪组织分泌 ORM，反馈作用于下丘脑，通过中枢瘦素受体抑制摄食，从而降低体重，改善胰岛素抵抗。ORM 除了调控能量摄入意外，对能量消耗是否也有调节作用，目前还不清楚，也是本研究的重点。方法：在动物及细胞水平，应用基因编辑、qPCR、western blotting、免疫荧光等分子生物学方法对 ORM 在能量消耗及白色脂肪棕色化中的作用进行研究。结果：代谢笼数据显示，ORM1^{-/-} 小鼠氧耗量、二氧化碳产出量以及能量代谢率明显降低，外源性给予 ORM 后可以增加 C57BL/6J 小鼠、高脂诱导肥胖小鼠以及 db/db 小鼠的能量消耗（氧耗量、二氧化碳产出量以及能量代谢率）。由于成人棕色脂肪含量少，对能量消耗影响有限，我们重点关注 ORM 对白色脂肪棕色化的影响。结果显示，ORM1 减弱白色脂肪棕色化，外源性给予 ORM 直接促进白色脂肪棕色化。另外，我们发现 β 3 受体激动剂可以增加 C57BL/6J 小鼠血清、脂肪组织中 ORM1 的表达，在体外 3T3L1 脂肪细胞中也进行了验证。而 ORM1 缺陷影响 β 3 受体激动剂引起的白色脂肪棕色化，提示 ORM 介导了交感神经激活引起的白色脂肪棕色化。ORM 可能通过调控糖原合成参与交感神经—白色脂肪棕色化信号传导。结论：本研究显示了 ORM 作为一种新的脂肪因子，在白色脂肪棕色化及能量消耗中的调控作用，有望成为减肥药物研发的新靶点。

TINCR-MYPT1 去磷酸化 NMIIA 调节小胶质细胞形态重塑逆转 CCH 诱导认知功能下降的分子机制

王琴 孙立阳 艾静

哈尔滨医科大学药学院药理教研室 哈尔滨 150000

目的：长期脑低灌注（CCH）触发的小胶质细胞介导的神经炎症反应被认为是其发展成 AD/VaD 的重要原因。作为小胶质细胞释放促炎因子的最后路径，其变形和迁移在 CCH 触发认知损伤中的作用及机制尚不清楚。本项目聚焦这一前沿的瓶颈问题，独辟蹊径，绕过小胶质细胞感受刺激并启动细胞信号通路的环节直击其在释放炎症因子前的最后一公里环节：即控制小胶质细胞变形迁移和释放炎症因子的结构蛋白，实现一键阻止各种内源和外源性刺激引起的小胶质细胞的激活。方法：本申请拟利用病人组织样本、3 种不同的动物和细胞模型，采用多种分子生物学实验，包括免疫荧光染色、Western Blot、RT-PCR 明确小胶质细胞形态学改变及 NMIIA 在 CCH 模型中的作用；采用双荧光素酶实验、CO-IP 实验、分子对接探索 CCH 模型中调控 NMIIA 磷酸化修饰水平的具体分子机制采用生物信息学分析及多种分子生物学实验阐明 Tincr-miR-153-3p-MYPT1-NMIIA 信号轴在 CCH 诱导认知损伤中的作用。结果：CCH 触发小胶质细胞发生阿米巴样改变。小胶质细胞中重要的结构蛋白 NMIIA 通过改变其磷酸化水平控制小胶质细胞的变形和迁移，在激活的小胶质细胞释放促炎因子过程中起决定作用体内体外证实 MYPT1 通过抑制 NMIIA 磷酸化水平抑制小胶质细胞发生阿米巴样改变。Tincr-miR-153-3p-MYPT1-NMIIA 信号轴参与 CCH 诱导认知损伤。结论：Tincr 的表达下降可能通过 ceRNA 和 RNA-蛋白互作双重途径下调 MYPT1 表达，通过阻止 NMIIA 去磷酸化过程，升高 NMIIA 磷酸化修饰水平，使小胶质细胞发生阿米巴样形态改变，促进神经炎症因子的释放，参与 CCH 诱发大鼠空间学习记忆能力退化过程。

PCSK9 小分子抑制剂 5283G2 改善高脂血症和动脉粥样硬化的作用及机制研究

王伟志 刘超 张语嫣 盛任 李依宁 雷丽娟 李顺旺 张煜浩 许艳妮* 司书毅*

中国医学科学院 & 北京协和医学院医药生物技术研究所 国家新药（微生物）筛选实验室
卫健委抗生素生物工程重点实验室 北京 100050

目的：前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin 9 型（PCSK9）是导致常染色体显性高胆固醇血症（ADH）的主要基因之一，可与低密度脂蛋白受体（LDLR）结合，加速 LDLR 的降解，导致高胆固醇血症和动脉粥样硬化性心血管疾病（ASCVD）；抑制 PCSK9 的活性可以降低血浆中低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）水平，是研发新型抗动脉粥样硬化（AS）药物的重要靶标。因此，发现 PCSK9 小分子抑制剂对于治疗高脂血症和 AS 具有十分重要的意义。方法与结果：我们首先通过计算机虚拟筛选的方法发现 PCSK9 小分子抑制剂 5283G2；通过表面等离子共振（SPR）和细胞热位移实验证明，5283G2 可以剂量依赖地与 PCSK9 蛋白结合；通过双分子荧光互补实验，在细胞水平证明 5283G2 能抑制 PCSK9 与 LDLR 之间的相互作用（PPI）；Western Blot、免疫荧光以及

ELISA 结果显示, 化合物 5283G2 能够增加肝细胞总体和细胞膜上 LDLR 蛋白的表达, 降低肝细胞内及分泌的 PCSK9 蛋白水平; 免疫共沉淀 (IP) 等实验证明, 5283G2 可以通过泛素-蛋白酶体途径加速 PCSK9 蛋白的降解; 高内涵细胞分析成像及流式细胞检测结果显示, 5283G2 增加细胞摄取 DiI-LDL 的能力。进一步, 我们在高脂饮食构建的金黄地鼠高脂血症模型、西方饮食喂养的 Apoe^{-/-} 动脉粥样硬化小鼠、以及西方饮食喂养的 PCSK9 肝脏过表达的动脉粥样硬化模型小鼠中, 灌胃给予动物 5283G2, 考察其体内调血脂和抗动脉粥样硬化作用及机制。金黄地鼠体内实验结果显示, 5283G2 在三个剂量 (6.7 mg/kg、20 mg/kg、60 mg/kg) 均可以降低金黄地鼠血浆中 TC、TG、VLDL、LDL-c 的水平, 升高 HDL-c 水平; 显著降低肝脏中 TC 和 TG 含量; 肝脏 H&E 和油红 O 染色结果显示, 5283G2 给药可以显著减少肝脏脂质蓄积程度; 此外, 5283G2 给药显著降低血浆中 PCSK9 的水平, 增加肝脏中 LDLR 的表达水平。Apoe^{-/-} 动脉粥样硬化模型小鼠体内的结果显示, 5283G2 给药 (30 mg/kg、60 mg/kg) 可以显著降低全长动脉斑块的面积和数量, 减少肝脏中 TC 水平, 减少肝脏中 PCSK9 的表达水平, 增加肝脏中 LDLR 的表达水平, 降低血清中 VLDL、LDL-c 的水平。PCSK9 肝脏过表达动脉粥样硬化模型小鼠体内的结果显示, 5283G2 给药 (60 mg/kg) 可以显著减少主动脉全长中斑块的面积和数量, 显著降低血浆中 PCSK9 以及 TC、TG、VLDL、LDL-c 的水平, 降低肝脏中 PCSK9、增加肝脏中 LDLR 的表达水平。结论: 我们发现了一种可以口服应用的新型小分子 PCSK9 抑制剂 5283G2, 其能通过与 PCSK9 结合, 抑制 PCSK9 和 LDLR 的相互作用, 并通过泛素-蛋白酶体途径加速 PCSK9 蛋白的降解, 增加 LDLR 的表达, 最终降低血浆中 LDL-C 水平, 减少动脉粥样硬化斑块的形成, 在治疗高胆固醇血症和 ASCVD 中具有良好的应用前景。

新疆哈萨克族关键肠道菌群及血浆代谢物失调对 2 型糖尿病的影响

杨雪¹ 李琳琳^{1,2,3,4,*}

¹新疆医科大学药学院药理学系 乌鲁木齐 830054; ²新疆地区高发疾病研究教育部重点实验室 (新疆医科大学) 乌鲁木齐 830054; ³新疆天然药物活性组分与释药技术重点实验室 乌鲁木齐 830054; ⁴新疆及中亚特色医药资源教育部工程研究中心 乌鲁木齐 830054

目的: 肠道菌群失调已被证明与 2 型糖尿病的发生发展密切相关, 但具体由哪些肠道菌发挥作用尚不明确。因此, 本研究旨在探索哈萨克族正常糖耐量人 (KNGT) 和 2 型糖尿病患者 (KT2DM) 肠道菌群的差异性, 及其与血浆代谢产物的关系, 为 2 型糖尿病 (T2DM) 的发病机制研究奠定基础。方法: 收集 8 名哈萨克族正常糖耐量人和 8 名哈萨克族 2 型糖尿病患者粪便及血浆样本, 将收集到的粪便样本进行宏基因组测序及丰度分析、分类学预测和功能注释, 并通过 LEfSe 差异判别分析软件筛选哈萨克族两组人群中具有显著性差异影响的物种和功能; 采用超高效液相色谱-四级杆飞行时间串联质谱 (UPLC-QTOF-MS/MS) 技术对所有受试者的血浆样本进行分析, 并通过 Spearman 相关性分析比较两组样本中差异菌与表型指标、差异通路、代谢酶以及差异血浆代谢物之间的关联性。结果: 宏基因组学分析结果显示, KNGT 组和 KT2DM 组肠道菌群在物种与功能上均存在显著差异, 包括了 79 个差异菌与 22 条差异通路, 其中, *Parabacteroides distasonis*、*Weissella cibaria* 分别为

KNGT、KT2DM 组中具有重要影响的差异菌, Lysosome、Peroxisome、Glycosphingolipid biosynthesis - globo and isoglobo series 是 KNGT 组中具有重要影响的差异通路, ABC transporters、Acarbose and validamycin biosynthesis 是 KT2DM 组中具有重要影响的差异通路。非靶向代谢组学分析结果显示, KNGT 组和 KT2DM 组中有 86 种血浆代谢产物存在显著性差异, 其中血浆中的 Alanine、L-aspartic acid、L-Cysteic acid 与差异菌 *Weissella cibaria* 所富集通路一致。ROC 分析结果表明, 上述差异菌与血浆代谢产物对于糖尿病的诊断均具有较高价值 ($AUC > 0.9$)。结论: 本研究揭示了哈萨克族人群之间肠道菌群物种与功能的差异性, 及血浆代谢产物与肠道菌群的联系。这些发现为肠道菌群区系和 2 型糖尿病发生机制之间的联系提供了新的线索, 可作为 T2DM 诊断和预防的潜在生物标志物。

LncRNA Gm35585 激活过氧化物酶 EHHADH 改善高脂饮食诱导的肝脏脂质蓄积的机制研究

俞沁玮 金铭

中国药科大学新药筛选中心 南京 210009

目的: 非酒精性脂肪肝病 (Nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是一种以持续性肝功能为障碍的进行性疾病, 是造成肝脏疾病发病率和死亡率最突出的原因之一。本研究旨在探究一种新型的长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) Gm35585 对高脂饮食诱导的肝脂蓄积的影响, 并初步探讨其作用机制。方法: 体内实验以 10 周龄高脂饲养的 DIO 雄性小鼠为 HFD 模型, 尾静脉注射 AAV-Gm35585 腺病毒, 使小鼠肝脏过表达 Gm35585。通过肝脏组织形态学检查、血生化检测, 基因和蛋白表达量检测, 过氧化物酶活性检测以及肝脏脂肪酸含量检测, 考察肝功能、肝脏脂质蓄积及脂肪酸代谢情况。体外实验中, AML-12 细胞给予 0.2 mM 棕榈酸建立体外高脂模型, 采用 pEX-3-Gm35585 质粒过表达 AML-12 细胞 Gm35585, 通过尼罗红染色、TG 含量检测, 转录组测序以及基因和蛋白检测, 考察肝细胞脂质蓄积情况。结果: 实验结果显示, HFD 小鼠肝脏脂滴明显增加, 肝脏内总胆固醇、甘油三酯含量显著上升, 过表达 Gm35585 明显减轻肝脏脂滴含量, 降低肝脏内总胆固醇、甘油三酯含量。在 AML-12 细胞中, 过表达 Gm35585 显著降低 0.2 mM 棕榈酸引起的肝细胞脂质含量的升高。脂肪酸轮廓分析结果显示, HFD 小鼠肝脏长链脂肪酸含量增加, 过表达 Gm35585 降低 HFD 小鼠肝脏长链脂肪酸含量, 特别是油酸、亚麻酸、花生四烯酸、二十二碳六烯酸含量。转录组测序结果显示, 过表达 Gm35585 影响基因主要富集在代谢通路和 PPAR α 信号通路。脂质代谢相关基因及蛋白含量检测结果表明, 过表达 Gm35585 显著上调体内外高脂模型中烯酰辅酶 A 水合酶 (enoyl-CoA hydratase and 3-hydroxyacyl CoA dehydrogenase, EHHADH) 的表达水平。另外, 过氧化物酶活性在 HFD 模型小鼠中显著降低, 过表达 Gm35585 明显上调 HFD 小鼠过氧化物酶活性。结论: 过表达 Gm35585 通过增加肝脏过氧化物酶活性, 上调 EHHADH 的表达水平, 促进长链脂肪酸代谢, 改善高脂饮食诱导的肝脏脂质蓄积。

MyD88 介导 IL-33/ILC2 途径在哮喘气道炎症中的作用与机制研究

张慧¹ 张亚利²

¹温州医科大学附属第二医院、育英儿童医院 温州 325000; ²温州医科大学药学院 温州 325000

目的: 探究 MyD88 在 IL-33/ILC2 途径驱动哮喘气道炎症中的作用及其分子机制, 评估 MyD88 小分子抑制剂在过敏原诱导哮喘气道炎症中的治疗效果。方法: 小鼠气管滴注 IL-33 构建哮喘模型, 以 MyD88 小分子抑制剂为探针, 探讨 MyD88 在 IL-33 诱导小鼠气道炎症中的作用。通过 MyD88^{f/f} 小鼠气管内滴注 IL5cre-AAV 构建 ILC2 特异性敲除 MyD88 小鼠, 评估 ILC2 上 MyD88 缺失对 IL-33 诱导小鼠气道炎症的影响。通过转录组测序分析 MyD88 介导 IL-33 诱导小鼠气道炎症的潜在作用机制。采用流式细胞荧光分选技术体外分离培养小鼠肺组织和人外周血 ILC2, 进行体外干预, 通过流式细胞术、ELISA、免疫荧光和免疫共沉淀 (Co-IP) 等实验探究 MyD88 介导 IL-33 诱导 ILC2 激活的分子机制。小鼠气管滴注链格孢提取物 (Alt) 构建哮喘模型, 评估 MyD88 小分子抑制剂对过敏原诱导哮喘小鼠气道炎症的缓解作用。结果: 抑制 MyD88 能够缓解 IL-33 诱导的哮喘小鼠气道高反应, 减少 IL-33 诱导的哮喘小鼠气道嗜酸性粒细胞炎症浸润、Th2 型炎症因子分泌、肺组织病理学损伤和 ILC2 数量的增加。特异性敲除 ILC2 上的 MyD88 缓解 IL-33 诱导的气道炎症和气道杯状细胞化生及黏液分泌增多, 减少小鼠肺泡灌洗液和肺组织中 Th2 型炎症因子的表达水平。转录组测序、KEGG 通路富集分析和 Western blot 检测结果显示 LM8 显著抑制 IL-33 诱导的 P38 信号通路激活。体外实验结果表明 LM8 和 P38 抑制剂 SB203580 均显著降低 IL-33 诱导的 ILC2 转录因子 GATA3 表达水平和 IL-13⁺ ILC2 比例, 减少细胞培养上清中 Th2 型炎症因子分泌。免疫荧光共定位结果表明 P38 和 GATA3 两种蛋白在小鼠肺组织 ILC2 细胞核中存在共定位。Co-IP 结果显示 LM8 和 SB203580 能够抑制 P38 与 GATA3 复合物的形成, 同时能够抑制 P38 和 GATA3 蛋白磷酸化水平。ELISA 法检测发现 LM8 显著抑制 IL-33 诱导人 ILC2 分泌 Th2 型炎症因子。LM8 能够明显缓解 Alt 诱导的小鼠气道高反应和肺组织病理学损伤, 减少 Alt 诱导的哮喘小鼠气道嗜酸性粒细胞炎症浸润和 Th2 型炎症因子分泌。结论: IL-33 通过 MyD88 及其下游 P38 信号通路激活 GATA3, 从而影响 ILC2 的活化, 促进 Th2 型细胞因子分泌, 启动 2 型免疫反应, 导致哮喘发生。团队前期合成并验证为 MyD88 抑制剂的小分子化合物 LM8 能够缓解过敏原诱导的哮喘小鼠气道炎症和气道高反应, 有望成为哮喘治疗的潜在候选药物。

H4K5 赖氨酸 2-羟基异丁基酰化修饰在脓毒症中的作用及机制研究

张亮 李小雨

重庆医科大学药学院药理学系 重庆 400010

目的: 研究赖氨酸 2-羟基异丁基酰化修饰 (khib) 在脓毒症中的作用及其作用机制。方法: 采用 ELISA 检测 LPS 诱导的 RAW264.7 和 BMDM 细胞炎症模型中上清和 CLP 模型血清中 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 的表达水平; qRT-PCR 检测 LPS 诱导的 RAW264.7 细胞炎症模型中 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、ATF4、NLRP3 mRNA 表达水平; Western Blot 检测 LPS 诱导的 RAW264.7 细胞炎症模型和 CLP 模型小鼠肝脏中 pan-khib、H4K5-khib、H3K18-

khib、H4K8-khib、EP300、ATF4、CHOP 及 NLRP3 炎症小体相关蛋白表达水平；Western Blot 检测敲低 ATF4 或 EP300 及 A485 干预后对 LPS 诱导的 RAW264.7 细胞炎症模型中相关蛋白表达的影响。结果：与对照组比较，LPS 诱导的 RAW264.7 和 BMDM 细胞上清中和小鼠 CLP 模型血清中 TNF- α 和 IL-6 水平显著升高 ($p < 0.01$)，RAW264.7 细胞中 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、ATF4 和 NLRP3 mRNA 表达水平也显著升高 ($p < 0.01$)；LPS 诱导的 RAW264.7 炎症模型以及 CLP 模型小鼠肝脏中 pan-khib、H4K5-khib、EP300、ATF4、CHOP 及 NLRP3 炎症小体相关蛋白表达水平显著上调 ($p < 0.01$)；与 LPS 诱导的炎症组比较，敲低 ATF4 或 EP300 及 A485 干预后可显著下调 LPS 诱导的 RAW264.7 细胞和 CLP 模型小鼠肝脏中 TNF- α 、pan-khib、H4K5-khib、EP300、ATF4、CHOP 及 NLRP3 炎症小体相关蛋白表达水平 ($p < 0.01$)。结论：H4K5-khib 可能通过调控 ATF4 促进 NLRP3 活化，而上调的 ATF4 又能进一步促进 H4K5 的 khib 修饰，因此 H4K5-khib-ATF4 形成的环路可能通过促进 NLRP3 活化调控脓毒症的炎症反应。

代谢组学和网络分析显示苯丙氨酸和酪氨酸是萘环类药物肝毒性的标志

赵玲 班涛

哈尔滨医科大学药学院药理学系 哈尔滨 150076

化疗药物阿霉素 (DOX) 是一种萘环类药物，在乳腺癌患者中肝损害的发生率超过 30%，但其肝毒性机制尚不清楚。为了确定萘环类药物诱导的肝毒性 (AIH) 的潜在生物标志物，我们建立了低剂量、长期服用 DOX 的临床相关小鼠和大鼠模型。这些模型显示出明显的肝脏损伤，但心功能没有下降。通过对肝脏的非靶向代谢谱分析，我们在小鼠模型和大鼠模型中鉴定出 27 种差异代谢物。然后，我们为每个动物模型构建了代谢物一代谢物网络，并通过计算确定了几个潜在的代谢标记物，特别是芳香族氨基酸，包括苯丙氨酸、酪氨酸和色氨酸。我们进一步对 DOX 治疗的 4T1 乳腺癌小鼠进行了靶向代谢组学分析，以进行外部验证。我们发现在 DOX 治疗后，肝脏的苯丙氨酸和酪氨酸水平显著降低 ($p < 0.001$)，而色氨酸水平不显著，这与血清转氨酶水平密切相关。总之，我们的研究结果提示，苯丙氨酸和酪氨酸可作为 AIH 的代谢标志。

一种具有抗菌抗肿瘤功效的双抗分子及其机制研究

赵梓圳 付爱玲

西南大学药学院 重庆 400715

目的：伴随着全球癌症患者越来越多，对抗癌药物的需求也在与日俱增，而癌症患者的并发感染更一直是临床上棘手的难题。同时，随着病理学研究逐渐深入，发现肿瘤常与微生物伴随生长，共同作用于炎症的发展与肿瘤的恶化。因此开发同时具有广谱抗菌和强效抗肿瘤功效的药物是解决该难题的必然途径。方法：在本课题组的研究当中，经特定条件与手段合成了一系列具有全新结构的质子型化合物，于其中筛选得到一种同时具

有广谱抗菌和强效抗肿瘤的全新质子型化合物，并做了相关深入研究。首先基于多种细菌与真菌进行了体外及体内的抗菌试验，其次于多种肿瘤细胞中进行抗肿瘤活性的定性与定量验证，并通过转录组学、蛋白分析等方法探究其抗肿瘤机制，于小鼠体内实验中使用药效学等多种药理学方法研究化合物在动物体内的生物学功能。由于不同的基团修饰会不同程度的影响药物的生物学活性甚至会产生不一样的功能，因此基于该抗菌抗肿瘤质子型化合物进行了不同基团修饰的衍生物合成，并分别探究了其理化性质，验证了其抗菌与抗肿瘤活性。结果：该质子型化合物理化性质十分稳定，对金黄色葡萄球菌、大肠杆菌、铜绿假单胞菌等细菌，以及隐球菌、白色念珠菌、耳念珠菌、红色毛癣菌等真菌具有广谱抑菌、杀菌功效，并且可以有效抑制耐药 MASR 菌株的生长。并且在体内也展现了极强的抗菌活性。同时该质子型化合物可以通过诱导肿瘤细胞凋亡的方式抑制并杀死多种肿瘤细胞，而对正常成熟细胞无明显抑制作用。在其抗肿瘤机制研究中，我们发现该质子型化合物巧妙地抑制了 *PLAGL2*，一个在正常成熟组织细胞中几乎不表达，而在多种肿瘤细胞中高表达的因子，并且是一个促进肿瘤的发生、增殖、转移和侵袭的关键因子，其有望成为全新的抗肿瘤药物作用靶点。在动物实验中，质子型化合物对病原菌感染小鼠、荷瘤小鼠以及并发感染的荷瘤小鼠均表现出良好的疗效，甚至在一定剂量下可以完全消除肿瘤。而对于不同基团修饰的质子型化合物衍生物，其生物学功能大致相同，然而其生物学活性却有较大差别，展现出了不同的抗菌与抗肿瘤活性趋势，值得进一步深入研究与探索。结论：随着对于其作用具体靶点的进一步探索，会对其抗菌抗肿瘤机制有一份更详细的解读，并且通过对质子化合物的特殊分子结构之间的关系的研究、以及对应不同类别肿瘤适应症的不断扩展，可使该质子型化合物及其衍生物成为潜在的新型抗菌、抗肿瘤药物。

Syringin ameliorated endothelial dysfunction via SIRT6-mediated signaling pathway

Zihan Zheng, Rong Lin*

Department of Pharmacology, Xi'an Jiaotong University Health Science Center, Xi'an 710061.

Aims: Sirtuins, a family of highly conserved an NAD^+ -dependent class III histone deacetylase, comprise SIRT1-7 and play crucial roles in the regulation of diverse cellular functions. Among these members, SIRT6 has emerged as a key regulator predominantly located in the nucleus, and its significance in cardiovascular disease management has garnered substantial attention. Building on our previous research, we have revealed the profound involvement of SIRT6 in modulating endothelial functions through oxidative stress, inflammation and lipid metabolism. Furthermore, angiotensin-converting enzyme (ACE) 2 has been identified as a crucial component in Angiotensin (Ang) II-induced inflammation within endothelial cells. Given this backdrop, the primary objective of this study is to investigate the relationship between SIRT6 and ACE2 and unravel the underlying mechanism. Additionally, we aim to explore the pharmacological effects of Syringin (SYR) (also defined as eleutheroside B), a bioactive compound extracted from *Eleutherococcus senticosus* (Araliaceae), possesses diverse biological and pharmacological properties, including potent antioxidant, anti-inflammatory, and immunomodulatory effects. Here, we aim to explore the impact of SYR on endothelial dysfunction both *in vivo* and *in vitro*. **Methods:** High-fat diet

(HFD) -fed hyperlipemia mice and endothelium specific Sirt6 knockout ($Sirt6^{endo/-}$) mice were established to explore the effects of SYR and SIRT6 and the underlying mechanism *in vivo*. The recombinant SIRT6 and SIRT6 mutant without deacetylase activity (H133Y) adenovirus vector were used to detect the effects of SIRT6-mediated signaling pathways and their related mechanism. To assess endothelial function, we employed nitric oxide (NO) and endothelial nitric oxide (eNOS) activity assays, as well as ELISA for Ang1-7 and interleukin (IL) -1 β . Furthermore, quantitative real-time PCR (qRT-PCR) was conducted to determine the expression of inflammatory factors (IL-1 β and IL-6) and adhesion molecules (ICAM-1 and VCAM-1). To elucidate the protein and mRNA expressions of SIRT6-mediated factors, western blotting, immunofluorescence, and qRT-PCR were also performed.

Results: Our group study has revealed a discovery concerning cholesterol crystals (CC) being endocytosed by endothelial cells, then leading to impaired endothelial functions. Through a series of experiments, this study further uncovered the downregulation of ACE2/Ang1-7 is involved in CC-induced endothelial dysfunction, culminating in decreased NO level and eNOS activity, alongside elevated levels of inflammatory factors (IL-1 β and IL-6) and adhesion molecules (ICAM-1 and VCAM-1). Intriguingly, our findings indicate that SIRT6 rescues endothelial dysfunction, effectively upregulating ACE2 expression in CC-induced human umbilical vein endothelial cells (HUVECs), whereas ACE2 expression reduced in $Sirt6^{endo/-}$ mice. Furthermore, employing bioinformatics analysis related to SIRT6 highlighted a significant correlation with activating transcription factor 2 (ATF2), implying the potential role of ATF2 as a transcription factor in SIRT6 modulation. Subsequent experiments further demonstrated that ACE2 expression is upregulated in CC-induced cells when transfected with ATF2 siRNA. This led us to explore deeper to the molecular mechanisms of SIRT6 in regulating the process, wherein HUVECs were pretreated with the SIRT6 adenovirus vector or SIRT6 siRNA for 48 h before stimulation with CC. The results supported by western blotting and immunofluorescence showed that although SIRT6 does not affect ATF2 and phosphorylated ATF2 (p-ATF2) expressions directly in CC-induced HUVECs, SIRT6 overexpression results in evident reductions in p-ATF2 expression within the nucleus. For the administration experiments, our results in the hyperlipemia mice demonstrated that SYR administration (25, 50, 100 mg/kg) results in decreased levels of serum triglyceride (TG), total cholesterol (TC), and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), while showing a trend of increased high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C). Importantly, SYR (25, 50, 100 mg/kg) significantly mitigates IL-1 β and IL-6 expression in the aorta of HFD-fed mice, exert its anti-inflammatory properties. Notably, the protective effects of SYR (50 mg/kg) were found to be compromised in $Sirt6^{endo/-}$ hyperlipemia mice, preliminarily suggesting that the vascular protective properties of SYR are tied to SIRT6-dependent anti-inflammatory pathways.

Conclusion: Our study uncovers the crucial role of SIRT6 in regulating ACE2 expression by inhibiting the accumulation of nucleus p-ATF2 in CC-induced endothelial dysfunction. Besides, our findings show the vascular protective effects of SYR, which can be attributed to SIRT6-mediated anti-inflammation pathways.

唾液酸相关的长链非编码 RNA 在结直肠癌患者中的临床价值 及促进结直肠癌恶性进展的机制研究

周明瑄 杨敏

中国医学科学院 & 北京协和医学院药物研究所 北京 100050

目的：尽管异常的唾液酸化在肿瘤发生和转移中起着关键的生物学作用，在结直肠癌（colorectal cancer, CRC）中，与唾液酸化有关的长非编码核糖核酸（lncRNAs）的预后意义和生物学特征仍不清楚。本研究旨在建立一个全新的与唾液酸化相关的 lncRNA 模型，以准确评估结直肠癌患者的预后，进一步改善患者的预后、制定个性化的治疗方案及提供潜在的治疗靶点。方法：使用 R 语言处理和可视化公共数据集。通过相关性检验和比例风险回归模型建立由唾液酸相关 lncRNAs 构建的风险预测模型，并对其进行 ROC 曲线和列线图以评价预测能力。联合多种机器学习算法分析肿瘤免疫细胞的浸润水平。采用流式细胞术和免疫荧光法探索细胞表面的唾液酸化水平，验证相关 lncRNAs 的表达。利用多个药物基因组学数据库，构建岭回归模型计算结直肠癌一线化疗药物和分子靶向药物的半抑制浓度（IC₅₀）及剂量-反应曲线（AUC）值。结果：利用 Pearson 相关性检验分析 TCGA 数据集，确定了与唾液酸化相关的 lncRNAs。通过单因素和逐步回归多因素 Cox 分析，建立了一个基于 7 个与唾液酸化相关的 lncRNAs 的预后预测模型。在训练组、测试组中，低风险组的结直肠癌患者均比高风险组的患者有更好的生存结果。多因素回归分析表明，唾液酸化相关的 lncRNA 模型是预测生存期的一个独立预后因子。此外，富集分析显示，肿瘤进程和致癌通路在高风险组中富集，而炎症反应和免疫相关途径在低风险组中富集。综合分析表明，低风险患者的免疫反应活性更高，免疫细胞浸润更多，免疫刺激物的表达也更高。此外，我们通过流式细胞仪结合免疫荧光测定了正常结肠上皮细胞和结直肠癌细胞系的唾液酸化水平，并利用实时定量聚合酶链反应验证了 7 个 lncRNAs 的表达水平。最后，使用三个药物基因组学数据库联合分析药物敏感性表明，与唾液酸化有关的 lncRNA 模型可以作为化疗药物敏感性的潜在预测因素。结论：总的来说，这是首个基于唾液酸相关的 lncRNA 的模型，可用于预测 CRC 的预后、免疫景观和化疗反应，并可能为促进结直肠癌患者的风险分层以及优化个体化治疗提供重要指导。

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

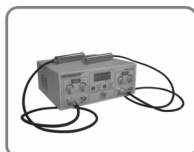
中国仪器仪表行业协会理事
中国仪表行业分析仪器理事

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



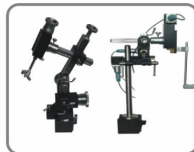
HSS-1B型
离体肠管及镇痛实验恒温装置



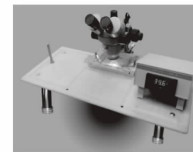
LGF-2B型 心脏全功能灌流装置
LGF-1B型 心脏Langendorff灌流装置



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



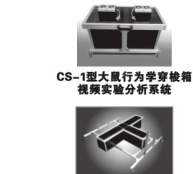
MTS-1型大(小)鼠
跳台视频分析系统



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

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 第四期

《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 10 月 15 日