



中国药理通讯

CHINESE PHARMACOLOGIST

2024年 第四十一卷 第三期

内部资料 免费交流

中国药理学会

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

现代化医学教学与研究实验室 整体解决方案



HPS-100人体生理 实验系统

重点推荐

该系统界面设计精美，
人体实验项目丰富多彩

拥有了该系统，相当于拥有了
大量的临床设备

该系统的引入可以大幅度增加
学生学习生理知识的兴趣

人体生理实验项目

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

系统组成



佩戴效果



软件界面



目 录

药理学团队

山西大学中医药现代研究中心简介 (1)

会议通知

第十三届基础与临床生殖药理毒理学研讨会（第一轮通知） (4)

会议纪要

中国药理学学会化疗药理专业委员会第十九届学术会议在遵义顺利召开 (10)

中国药理学学会教学与科普专业委员会第十一次学术会议纪要 (13)

新书介绍

肾脏药理学新书简介 (17)

中国药理学学会生化与分子药理专业委员会2024年研讨会摘要

一、心脑血管药理

Roles of the RhoA—ROCK Signaling Pathway in the Endothelial H₂S Production
and Vasodilation in Rat Cerebral Arteries Shuo Chen, Zhiwu Chen et al. (18)

A potential therapeutic target for ischemia/reperfusion arrhythmias through preventing
connexin43 dephosphorylation at serine 282 Zhiping Fu, Dali Luo et al. (19)

血管化脑类器官 靳京 刘巍 (20)

葛根芩连汤提高胆固醇代谢改善 2 型糖尿病胰岛素抵抗 李丹 刘东阳等 (21)

一种新型人重组蛋白 rhbFGF21 抑制心肌梗死后室性心律失常的机制研究
..... 李佳敏 杨宝峰等 (22)

”胰蛋白酶诱导的胰岛类器官生成、机理研究及药物开发 李良成 (23)

基于小肠类器官技术研究黄诺玛苷改善胰岛素抵抗的作用机制
..... 李琳琳 麦麦提亚森·多力昆等 (24)

Activation/inactivation of Tregs mediated by Kv1.3 potassium channels synergistically with exosome secretion to regulate myocardial fibrosis	Li Mengjia, Cheng Lufeng et al. (25)
尿素通道作为治疗低钠血症的新靶点	李楠楠 杨宝学 (26)
莫诺苷激活心肌细胞周期促进急性心肌梗死大鼠心脏损伤修复的作用研究	刘婷婷 王文等 (27)
B11 通过抑制 PCSK9 改善高脂血症	刘鑫 (28)
新生小鼠再生心肌组织来源外泌体在心肌梗死后心脏修复中的作用研究	刘伊宁, 马文亚 (29)
Natural derived carbon nanozyme for anti-anemia therapy via stimulating erythropoiesis, alleviating oxidative stress and inflammatory response	Zhiyuan Lu, Kewu Zeng et al. (30)
Multi-omics unveil that Seventy Flavors Pearl Pill ameliorates ischemic stroke by regulating oxidative phosphorylation	Ruyun Ma, Jianye Dai et al. (31)
应激颗粒通过调控内皮间质转化影响动脉粥样硬化	任翎璇 林蓉等 (32)
宽胸纳米鼻喷剂抗缺血性脑损伤作用及其调节细胞死亡机制研究	谈贝 陈忠等 (33)
来源于天然胶原五型的 FGF2 阻断剂的发现及其调控血管生成的机制研究	王茂林 贾涛等 (34)
靶向细胞终末命运的心血管代谢疾病药理学研究	王培 (35)
发病机制自适应的纳米递药系统在缺血性脑卒中序贯治疗中的作用及机制研究	吴迪 陈忠 (36)
冷诱导 RNA 结合蛋白 CIRP 在动脉粥样硬化的作用及其机制	杨健君 林蓉等 (37)
山奈酚通过调控 HDAC3 对缺血缺氧损伤的心肌细胞起保护作用 ...	岳泽君 王维蓉等 (37)
Ubiquitin 2 impairs synaptic vesicle trafficking in cortical synaptosomes of rats following chronic cerebral hypoperfusion	Cui-Cui Yang, Chao-ying Hu et al. (38)
H ₂ S 通过 VEGFR ₂ 的 Tyr797 和 Ser799 位点介导大鼠脑缺血再灌注后血管新生及其产生的神经保护作用	张森 陈志武等 (39)
人参皂苷 Rb1 通过抑制内皮细胞焦亡延缓小鼠动脉粥样硬化	张艺蓉 王维蓉等 (40)
贝母乙素激活的炎症小体自噬在缺血性脑损伤中的作用及机制研究 ...	郑艳榕 陈忠等 (41)

Improving Embolization and Reconstruction Outcomes in Aortic Aneurysm Repair through Transplantation of Vascular Wall—like Tissue Derived from Human Induced Pluripotent Stem Cells	Zhi—Yong Li, Lei Zhang et al. (42)
---	--------------------------------------

二、神经精神药理

海马 calretinin 阳性苔藓细胞在颞叶癫痫镜灶转移中的作用机制研究	程鹤鸣 陈忠等 (43)
Wnt 信号通路与神经管畸形关联性研究进展	胡敏 樊慧杰等 (44)
电针阻断 Notch1/Hes1 通路介导的小胶质细胞活化治疗帕金森病	蒋金序 柴智等 (45)
AD 风险基因 Bin1 缺失导致自噬与 mTORC1 同时激活	金昱曦 盛呈雨等 (46)
Histamine H1 receptors in dentate gyrus—projecting cholinergic neurons of the medial septum suppress contextual fear retrieval	Li CHENG, Zhong CHEN (46)
The Hetrogeneous Role of Adult Neurogenesis in Epilepsy	Zhongxia LI, Yi WANG et al. (47)
Potassium channel dysfunction in the anterior cingulate cortex underlies social deficits in the offspring of pregnant mice exposed to ammonium gluconate	Zhengmao Li, Ying—Mei Lu et al. (48)
Pharmacologic inhibition GLT—1 degradation by Ceftriaxone as an effective therapy for epilepsy	Xiu—xiu Liu, Feng Han et al. (49)
电针调控 PI3K/AKT 通路对帕金森病小鼠多巴胺能神经元自噬和凋亡的影响	刘洋 柴智等 (51)
Endothelial TFEB signaling—mediated autophagic disturbance initiates microglial activation and cognitive dysfunction	Yaping Lu, Feng Han et al. (52)
神经炎症的体外细胞培养模型及其在神经系统疾病研究中的潜在价值	彭也 陈乃宏等 (53)
谷氨酸信号异常和癫痫治疗策略	石云 (54)
Effects of osthole on learning and memory mediated by basal forebrain oxytocin signaling pathway in female rats	Shuang—Shuang Song, Xue—Qin Hou et al. (54)
单体化合物抗神经炎症治疗帕金森病的体内外研究	孙芳玲 王文等 (56)
金丝桃素通过连接蛋白 43 介导的缝隙连接发挥抗抑郁作用	王惠芹 陈乃宏 (56)

耐药性颞叶癫痫的发病机制及药物新靶点研究—从原发到继发	徐层林 陈忠等 (57)
IUGR 通过 ABCG1 减少星形胶质细胞胆固醇外排引起子代海马神经突触损伤 和远期神经行为缺陷	徐丹 (58)
基于 cAMP—Rap1/mTOR 通路探讨金匱肾气丸对帕金森病的效用及其机理	张佳 柴智等 (59)
抗淀粉样蛋白抗体的功能多样性与生化药理	张应玖 (60)
五子衍宗丸调控 AGEs—RAGE 通路介导的小胶质细胞炎性反应保护神经元的 作用机制研究	张仲瑾 柴智等 (61)
伏隔核多巴胺神经元参与睡眠剥夺导致痛觉过敏的机制及大麻二酚的防治作用 研究	朱康生 张炜 (62)

三、抗肿瘤药理

基于计算机模拟和实验验证研究荷叶碱抗肿瘤恶病质肌肉萎缩的作用靶点及作用 机制	安雪艳 阿卜杜米吉提·阿卜力孜等 (63)
分子伴侣自噬促进血管生成拟态在乳腺癌转移中的作用及机制研究	陈莎 李淑慧等 (63)
醉茄素 A 靶向抑制 TrxR1 激活氧化应激协同增强索拉菲尼抗肝癌效果	陈曦 (64)
METTL3 通过调控 CDKN2B 转录和 mRNA 稳定性促进结肠癌细胞的细胞衰老	陈卓佳 (65)
细菌来源的脱氧胆酸促进结直肠癌生长的分子机制	丛靖婧 朱书等 (66)
Cancer—associated fibroblasts drive early pancreatic cancer cell invasion via the SOX4/MMP11 signalling axis	Fujing Ge, Qiaojun He et al. (66)
A Phosphoglycerate Mutase 1 Allosteric Inhibitor Restrains TAM—mediated colon cancer progression	Miaomiao Gong, Ying Shen et al. (68)
IGF—1R 促进肝癌增殖的新机制	李雅楠 崔淑香等 (69)
基于微流控技术的类器官芯片在肿瘤治疗中的研究进展	丽拉·哈支木汗 (70)
Study on Drug Screening of Tumor Organoid Based on Volume 3D Printing and Hydrogel	Fang—De Li, Jian—ye Zhang et al. (71)
CircPOLK promotes metastatic potential of non—small cell lung cancer via regulating mir—1204/SOX8 axis	Yangling Li, Chong Zhang et al. (72)
JOSD2 promotes lung cancer by inhibiting LKB1 activity	Yonghao Li, Bo Yang et al. (73)

抗精神病药物阿立哌唑抗结直肠癌作用及机制研究	刘皓葳	胡昌华等 (75)
肿瘤免疫类器官助力肿瘤免疫小分子药物发现	卢伟强	刘明耀等 (76)
烯醇化酶 ENO1 调控 FLT3-ITD 突变急性髓系白血病细胞氧化应激与 铁死亡易感性的分子机制研究	彭洪薇	王旭等 (77)
过氧化物还原酶 PRDX1 作为分子伴侣结合 Cullin-3 抑制结直肠癌铁 死亡的机制研究	宋雨佳	于新风等 (78)
肝癌仑伐替尼耐药的分子基因表型发现与逆转策略研究	唐成方	吴春福等 (78)
诱导细胞焦亡以治疗多发性骨髓瘤	王彦儿	毛新良等 (79)
IGF-1R 触发 RIG-I 降解促进结肠癌增殖作用研究	谢乔波	曲显俊等 (81)
基于乳腺癌干细胞转移的研究进展	向莉	王韵枫等 (82)
肿瘤血管破坏剂 DMXAA 在肿瘤治疗中新靶点的发现：巨噬细胞帽蛋白	肖智勇	张永祥等 (83)
β -AIVA 通过抑制 Keap1/Nrf2 通路诱导铁死亡抗黑色素瘤的作用机制研究	许芳	王金华等 (83)
β -AIVA 通过抑制 Keap1/Nrf2 通路诱导铁死亡抗黑色素瘤的作用机制研究	许芳	王金华等 (84)
槲皮素对缺氧结直肠癌增殖和迁移能力的影响及机制研究	杨佳伟	郭秀丽等 (85)
SDHA/B 缺失通过去除 cullin1 的 NEDDylation 稳定 YAP/TAZ 蛋白促进 肝细胞癌的增殖	袁涛	杨波等 (85)
Mitophagy-deficient tumor growth and metastasis are vulnerable to ferroptosis induction	Hai-Liang Zhang, Xiao-Feng Zhu et al.	(86)
纳米包被供体 T 细胞在 allo-HSCT 中缓解移植物抗宿主病及抗白血病效应 研究	张玲玲	(88)

四、代谢性疾病药理

槲寄生多酚类化合物的抗脂肪生成活性以及血清代谢组学研究	阿乐哈尔·拜山	周文婷等 (89)
Myostatin 激活 STRA6/AMPK/SREBP1 信号通路诱导小鼠肝脏脂质蓄积	陆茜	俞沁玮等 (89)
过表达 EHHADH 增强过氧化物酶活性改善高脂饮食诱导的肝脏脂质蓄积	金铭	张陆勇等 (90)

DEC1 deficiency protects against bone loss induced by ovariectomy through inhibiting inflammation	Lan Lin, Jian Yang et al. (91)
青蒿琥酯对 LPS 耐受小鼠糖酵解关键酶的影响	欧阳福敏 周红等 (92)
经皮给药的药物代谢性质评价新技术研究	岳梦妍 车津晶等 (93)
奥氮平上调组蛋白去甲基化酶 PHF2 促进肝脏脂肪合成的分子机制研究	张丽 刘雪梅等 (94)
THR- β 激动剂调控肠道菌鞘磷脂代谢以治疗 NASH 的多组学临床药物试验研究	张宇航 崔一民等 (95)

五、炎症相关药理

基于组学整合识别肝纤维化中巨噬细胞的驱动基因 EGR1 为潜在药靶的新药发现	阿尔祖·米吉提 程路峰等 (96)
Depletion of β -arrestin2 inhibits monocyte-derived macrophage infiltration and hepatocyte apoptosis in S-100-induced autoimmune hepatitis	Ting-Ting Chen, Wu-Yi Sun et al. (97)
通过类器官体外培养评估感染引发的上皮组织及纤毛损伤	黄妍虹 (98)
Macrophage β -arrestin-1 deteriorates DSS-induced colitis through interaction with NF- κ B signaling	Ping Ke, Chong Liu et al. (99)
人源多组织类器官在感染免疫研究及相应药物研发中的应用	李亮 (100)
CD73-肝-脑轴在酒精性脂肪性肝炎中的作用与机制研究	刘珍妮 (101)
CKLF1 通过诱导线粒体自噬缺陷与功能障碍介导小胶质细胞激活	王洪蕴 陈乃宏等 (102)
Neutrophil-Derived PAD4 Induces Citrullination of CKMT1Exacerbating Mucosal Inflammation in Inflammatory Bowel Disease	Shuling Wang, Yu Bai et al. (102)
绿茶水提物通过减轻肝脏炎症和肠道菌群紊乱改善酒精相关性肝炎	夏国庆 吕雄文 (103)
氯化钠通过 GABA 受体 Slc6a12 激活 SGK1 促进巨噬细胞焦亡加重类风湿关节炎的进展	张贤政 张玲玲等 (104)
CD73 mitigates hepatic damage in alcoholic steatohepatitis by regulating PI3K/AKT-mediated hepatocyte pyroptosis	Hong Zhu, Xiongwen Lv (105)

六、药物靶向与新技术

- 负载替莫唑胺的双重靶向纳米制剂通过肿瘤微环境调控以治疗脑胶质瘤耐药性的研究 陈晓劼 陈忠等 (106)
- Targeting cell—cell communication and signaling in neurovascular diseases Feng Han (107)
- 探究铂类化合物的新功能：靶向富含线粒体 G4 的 DNA 序列和放射增敏性 贾涛 (108)
- 多能干细胞来源的脑类器官和脑类器官芯片模拟和靶向阿尔兹海默氏病 苗春光 (108)
- 靶向 NRF2 缓解高尿酸血症性肾病的发生发展 乔攀爽 周虹 (109)
- 盐酸多塞平靶向宿主 AXL 激酶抗柯萨奇 B 族病毒研究 闫然 朱钦昌等 (110)
- 单细胞水平下线粒体基因组含量及靶向其标志物的探索研究 张心如 贾涛等 (111)

七、其他

- 槲樟多酚成分的急性毒性及亚慢性毒性研究 阿丽菲耶·艾克拜尔 周文婷等 (112)
- 基于可视化成像技术的脑内药物代谢动力学研究进展 班玮康 杨志宏等 (113)
- Galectin—3 promotes fibroblast—myofibroblast differentiation in idiopathic pulmonary fibrosis Ming—han Cheng, Jian Gao (113)
- 基于 AhR 探究天然活性成分 RES 对 PCB126 损伤人精子功能的影响及机制 程一民 梅光泉 (114)
- Structural mechanism for promiscuous ligand binding to aryl hydrocarbon receptor transcriptional complex Xiaotong Diao, Dalei Wu et al. (115)
- Clinical Characteristics and Induced Pluripotent Stem Cells (iPSCs) Disease Model of Fabry Disease Caused by a Novel GLA Mutation Langping Gao, Lidan Hu et al. (116)
- 基于人工智能化学设计的新型 FXR 激动剂发现及其改善 NAFLD 作用研究 高雪峰 环奕等 (118)
- 药物非临床研究前沿技术的研究进展 黄雨晴 陆景坤等 (119)
- Research progress and application of liver organoids for disease modelling and regenerative therapy Yang Hu, Desong Kong et al. (120)
- Melatonin ameliorates bleomycin—induced pulmonary fibrosis via activating NRF2 and inhibiting galectin—3 expression Yue—jiao Lan, Jian Gao et al. (121)
- 1, 25 (OH) 2D3 促进上皮细胞修复和宿主防御反应 廖舒敏 樊韵平等 (122)

各向异性的多孔水凝胶制备仿生呼吸道类器官及其作为流感感染和吸入型药物 评价模型的应用	石玥 李亮等 (123)
阿奇霉素通过内质网应激关键分子 ATF4 抑制胎盘滋养细胞妊娠相关糖蛋白 1 (PSG1) 的表达	孙刚 潘凡 (123)
新型 EGFR _v III 抑制剂 SMUZ106 的重复给药毒性试验血液学分析与评价	万山河 张嘉杰等 (124)
父体孕前咖啡因暴露引起男性三代生育力变化的发生机制及预警标志物	汪晖 (125)
中药黄花败酱质量控制及其保肝活性的研究	汪玉莲 吕雄文 (126)
CD73/NT5E-mediated ubiquitination of AURKA regulates alcohol-related liver fibrosis via modulating hepatic stellate cell senescence ...	Xue Wu, Xiongwen Lv (127)
Metformin ameliorates bleomycin-induced pulmonary fibrosis by inhibiting autophagy in fibroblast-myofibroblast differentiation via AMPK/FoxO3a pathway	Yue Wu, Hongliang Dong et al. (128)
Sojae semen germinatum and its isoflavones alleviate overactive bladder via regulating calcium signaling pathway and inflammatory pathway	Yushan Wu, Xuelin Zhou et al. (129)
水通道蛋白 3 介导的水及小分子溶质所发挥的生理功能	应艺 杨宝学 (130)
长链非编码 RNA HNF1A-AS1 和 HNF4A-AS1 在药物代谢中的作用及 分子机制	张莉蓉 余怡杭等 (130)
CD39 和 CD73 调节 HIF-1/AKT/ClpP 信号分子在酒精相关性肝纤维化中的 作用	张梦达 (132)
右美托咪定调控 HSPA12B 抑制 TLR4/NF- κ B 通路减轻脂多糖诱导急性肺 损伤的实验研究	张南文 张贵菲等 (133)
子宫内膜异位症药物治疗的研究进展	张艺巍 李雅倩等 (134)
蛇毒 P-III 型金属蛋白酶的高效抗凝新机制研究	钟新洁 孙黔云等 (135)



中国药理学学会化疗药理专业委员会第十九届学术会议增补论文摘要

DFU 中的细胞衰老及靶向治疗的方法	韩莹莹 孙晓东等 (136)
--------------------------	----------------

《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：杜亚琴

责任编委：潘 燕 杨宝学

欢迎关注“药理通讯”微信公众号，获得更多资讯！



微信搜一搜

🔍 药理通讯



山西大学中医药现代研究中心简介

山西大学中医药现代研究中心成立于 2002 年，为校级科研机构，学科门类多样，2003 年被批准为药学硕士学位点，2012 年被批准为全国首批交叉学科博士学位授权点——本草生物学，2014 年被批准为中药学专业硕士学位点，2017 年药学学科被评为山西省重点建设学科。经过 20 余年的发展和沉淀，学科实力不断增强，2023 年山西大学药理学与毒理学跻身 ESI 全球前 1%，是国内先进且与国际接轨的药理学学术研究平台和高层次人才培养基地。

中心现有教师 25 人，其中专任教师 18 人、校外特聘教师 1 人、校内合作教师 6 人，教授 9 人、副教授 11 人，博导 9 人、硕导 23 人，博士学位率达 100%，9 人具有海外留学经历，7 人有博士后经历。其中，青年岐黄学者 1 人、山西省高等学校优秀青年学术带头人 2 人、山西省“三晋英才”拔尖骨干人才 2 人、山西省“三晋英才”青年优秀人才 11 人、山西省优秀青年基金获得者 1 人。平均年龄不超过 40 岁，形成了一支结构合理、年富力强的教师队伍和高层次的学术研究梯队，为研究生培养提供了保障。中心主任秦雪梅教授获得“中药现代化科技产业基地建设十周年”先进个人、山西省学术技术带头人、山西省中青年拔尖创新人才、山西省新兴产业领军人才等多个人才称号。团队于 2020 年获“创响山西”十大创新创业团队。



中心团队合影

中心立足山西中药资源优势，围绕山西道地药材（黄芪、连翘、柴胡、黄芩、酸枣仁、远志、款冬花等）和名优中成药（龟龄集、定坤丹等）的质控及其在抑郁症、癌症、衰老、炎症相关疾病等方面的应用开展研究，形成了中医药代谢组学技术体系建设、中药材品质评控与药品标准研究、现代中药创制和中药健康产品研发 3 个研究方向，形成“基础研究→应用研究”的研究模式。搭建了地产中药功效物质研究与利用山西省重点实验室、山西省中药材规范化生产与加工工程技术研究中心、山西省药材资源研究与药物研发重点科技创新平台、山西省“1331 工程”晋药材品质评控与资源利用创新团队等多个研究平台，极大促进了研究型教学和科研水平的提升。

中心在国内率先开展代谢组学、示踪代谢组学等研究，在抑郁症等疾病的病理机制和药物研发方面取得了一系列具有国际影响力的科研成果。中心自成立以来，承担各类项目 350 余项，总经费超 4000 万元，其中国家级项目 26 项，包括重大新药创制”重大科技专项课题 2 项、科技部重点研发课题 1 项、科技部国际科技合作计划 2 项和国家自然科学基金区域创新发展联合基金重点项目 1 项。荣获山西省自然科学二等奖 1 项，山西省科技进步二等奖 3 项，山西省农村技术承包奖中药材规范化种植技术示范集体一等奖 1 项，中国中西医结合学会“珍稀濒危和大宗常用药用植物资源调查”科学技术一等奖 1 项；出版学术专著 1 部，发表学术论文 704 篇，其中 SCI 论文 189 篇，获得新药临床批件 1 项；制定国家标准 2 项，制订中华中医药学会团体标准和山西省地方标准 6 项，授权日本发明专利 1 项，中国发明专利 100 余项、转化 10 余项。

成果转化成绩斐然：新药“柴归颗粒”的 IIa 期临床试验明确了其治疗轻中度抑郁症的有效性和安全性，获 2020 “创响山西”最具投资价值产品奖，于 2023 年成功实施成果转让，受让方为全国百强医药企业山西亚宝药业，转让合同金额 2600 万元。该项目具有完全自主知识产权，拥有授权发明专利 4 件。制定的《连翘采收加工规范》和《食品安全地方标准连翘叶》两项标准已成功应用，三年获得直接经济效益 1.84 亿元，连翘种植面积增加 4.45 万亩，带动就业人数近 7 千人，获得了显著的经济、社会和生态效益。

人才培养独具特色：拥有山西省振东制药研究生教育创新中心、山西大学—广誉远药理学研究生联合培养基地、山西大学中医药现代研究中心—SCIEX 中国公司联合教学培训基地等三个研究生教学实践平台，其中省级研究生教育创新中心 1 项。中心教师于 2019 年获得山西省教学成果奖（高等教育）二等奖 1 项，指导本科生创新创业项目 2 项。研究生参加的项目获国家“互联网+”大学生创新创业大赛总决赛高教主赛道银奖 1 项、山西省金奖 2 项。其中，“芪福三晋”黄芪种植加工指导公益组织荣获中共中央宣传部 2021 年全国文化科技卫生“三下乡”活动“优秀团队”的表彰。团队与山西大学量子光学研究团队申报了国家中医药多学科交叉创新团队，作为唯一申报单位填补了山西省空白。同时，依托山西大学综合大学的教学平台，为非药学专业的本科生开设中医药学知识普及课程与微专业建设，深入先出、覆盖面广，开设校本通识课程共 8 门，2023 年始开设微专业“中医药与健康”课程，涉及全校 18 个学院 27 专业。

学术交流积极活跃：自 2009 年至今，举办 7 届中荷代谢组学国际论坛，举办 2 届“经典中药方剂现代研究论坛”，2018 年中心秦雪梅教授牵头成立山西省药理学会。通过这些平台的搭建，吸引国内近 50 家单位近 600 余名会议代表参会，已在国内外产生了广泛的学术影响，为国内外学者科研单位和科研工作者提供了前沿讨论和技术学习的平台，对山西省药学学科发展和区域创新发展起到积极的推动作用，提升了学科在全国乃至世界的学术声誉。

服务地方产业：团队作为主体成立了广誉远经典名方二次开发服务站和繁峙万恒中药材种植与深加工服务站，促进山西省药理学科和地方产业的发展。此外，团队长期与广誉远、振东等山西药企进行科研合作与技术服务，为中药材种植基地提供规范化种植技术培训、质量检测等服务，加强校企校地协作，深化产学研融合，加速科研成果转化。积极开展多种形式的科普活动，开展科技扶贫，助力脱贫攻坚，向公众提供培训和科普讲座，累计受惠民众就超过 5000 人，促进药学知识普及，为基层企业人员提供咨询服务与技术指导，促进了贫困山区人民脱贫致富。

山西大学中医药现代研究中心将秉承“中西会通，求真至善，登崇俊良，自强报国”的校训，以开放的办学理念和求真的学术思想，组建更优秀的学术团队，搭建更好的教学科研平台，不忘初心，砥砺前行，致力于学术发展和人才培养，积极服务国家和地方经济发展与社会进步，持续推动传统中医药学教学和科研的飞速发展。



第十三届基础与临床生殖药理毒理学研讨会 (第一轮通知)

尊敬的各位同仁：

为促进全国生殖药理毒理学与相关生殖医学专业的交流，提高生殖药理毒理学的学科发展水平，由中国药理学会生殖药理专业委员会主办，广州湾区生物医药研究院、广东省药物非临床评价与研究重点实验室承办，国家卫生健康委生育调节药械重点实验室、广东莱恩医药研究院有限公司、上海市生物医药技术研究院、上海实验动物研究中心、上海市药理学会生殖药理专业委员会、中华生殖与避孕杂志协办的“第十三届基础与临床生殖药理毒理学研讨会”拟定于 2024 年 11 月 7 日至 2024 年 11 月 9 日在广州举办。

本次会议将特邀国内外著名的专家学者介绍生殖药理与毒理及生殖医学领域最新进展，就生殖和发育相关的新理论、新进展、研究现状和发展方向作专题报告，并对相关热点难点问题进行深入探讨，同时举行青年学术论坛、优秀青年报告和论文展示。会议期间还将召开中国药理学会生殖药理专业委员会换届会议。

在此，我们盛情邀请各位同道在金秋时节相聚羊城广州，共同探讨生殖和发育相关学术热点，为推动全国生殖系统用药基础与临床发展共谋划策。请专业委员会的各位委员提前安排好工作，以保证届时参加换届会议，并希望各位委员积极组织本地区及本单位相关人员、研究生参会。

一、会议主题：

- (1) 生殖与生育力保护修复相关基础与临床研究应用新进展
- (2) 生育调节药物药效药理、毒理、代谢和新型制剂研究进展
- (3) 生殖系统重大疾病及肿瘤的发病机理和治疗药物药效药理、毒理、代谢和新型制剂研究进展
- (4) 生殖药理毒理学新技术、新方法及动物模型新进展。
- (5) 发育药理毒理/幼龄动物药理毒理研究新技术、新方法、新进展；
- (6) 生育调节药物研发新进展。

二、论文征集：

1. 论文投稿：请将论文写成 1000 字以内的论文摘要（包括研究目的、方法、结果、结论和重要数据）或综述。需注明作者姓名、单位、通讯地址、邮编、电话和 E-mail 地址。所有论文摘要请发电子邮件至 ywlddh_yga@163.com，截止日期为 2024 年 9 月 25 日，以便我们制作会议论文集和安排住宿。

2. 申请学术报告：有意在本次会议上做报告的专家学者，请于 2024 年 8 月 31 日前回复邮件 ywlddh_yga0163.com，并在 E-mail 的题目以及回执注明：“申请报告”，并附个人简介（300 字左右，请包含可以联系到的邮箱和手机号）。专业委员会将遴选申请报告，并另行通知。

三、会议时间和地点：

1. 会议时间：2024 年 11 月 7 日—9 日。

日程安排：

时间	11 月 7 日	11 月 8 日	11 月 9 日
上午	会议报到注册	大会特邀报告	大会特邀报告
下午		青年学术论坛和优秀青年论坛展示生殖药理专委会会议	学术沙龙，参观交流

2. 会议地点：广州云岭湖酒店

地址：广州市从化区街口街从城大道 383 号

3. 参会注册（发送邮件回执或二维码进行报名）：

（1）微信扫描以下二维码报名



（2）参加本次会议的代表，可将回执发电子邮件至下列联系人：杨晶婵，电话：19521194985，邮箱：dlhy—20230163.com；

张交，电话：18359836101，邮箱：dlhyzy20230163.com。

4. 会议注册费

注册类型	注册费
参会正式代表	1200 元
学生代表（凭学生证）	600 元

注：会议统一安排食宿，费用自理。

收款信息：

开户行：中国银行广州从化太平支行

户名：广州湾区生物医药研究院

账号：697774257225

汇款时请注明：生殖药理毒理学研讨会+参会者姓名+单位

5. 会议发票

- (1) 开票内容：会议费/会议注册费。本次会议统一开具增值税电子普通发票。
- (2) 缴费后请登记发票信息（选以下其一即可，请勿重复登记）：
- 1) 微信扫描下方二维码登记发票信息：



- 2) 填写附件 2 “会议注册发票登记表” 发送至邮箱（1wcwsjfp@lewwin.com.cn）
- (3) 会议结束后由统一开具发票并发送至预留的接收邮箱。
- (4) 请在留言处注明缴费的户名、日期、金额、会议简称及参会人员姓名、电话。

四、会务联系方式：

1. 会务工作协调人：

徐世千，电话：13724164060，邮箱：xsq3080163.com；
陈柳苑，电话：15920334874，邮箱：159203348740163.com。

2. 注册及报到联系人：

杨晶婵，电话：19521194985，邮箱：dlhy_20230163.com；
张交，电话：18359836101，邮箱：dlhyzy20230163.com。

3. 论文投稿联系人：

赖绮雯，电话：13423699765；邮箱：ywdldh_yga0163.com。

4. 住宿安排联系人：曾嘉慧，电话：15017572631，邮箱：15855088910qq.com。

五、会议酒店：

- 1. 会议酒店及报道地点：广州云岭湖酒店
地址：广州市从化区街口街从城大道 383 号，协议酒店。

酒店名称	房型	付款方式	优惠价
广州云岭湖酒店	大床房	公务卡支付	1. 单人住 450 元/间/晚（含单早）2. 双人住 550 元/间/晚（含双早）
	双床房		
	大床房	除公务卡支付以外的方式	650 元/间/晚（含双早）
	双床房		

- 2. 云岭湖酒店预定：报名注册后由会务组统一报送酒店。
- 3. 温馨提示：本次会议不设统一接站，请各位参会代表选择合适的交

通方式前往会场，谢谢理解与支持！

4. 周边其他推荐酒店（说明：以下酒店请自行预订）

酒店名称	至会议酒店距离	房型	参考价格
新雍丽酒店 (广州从化中学店)	1.2 公里	大床房、双床房	153 元/间/晚（含双早）
广州雍禾商务酒店	1.5 公里	大床房、双床房	209 元/间/晚（含双早）
维也纳智好酒店 (从化碧桂园河岛公园店)	2.3 公里	大床房、双床房	大床：267 元/间/晚（含双早） 双床：285 元/间/晚（含双早）
河景大酒店 (广州从化欣荣广场店)	2.4 公里	大床房、双床房	大床：232 元/间/晚（含双早） 双床：210 元/间/晚（含双早）

主办单位：中国药理学会生殖药理专业委员会

承办单位：广州湾区生物医药研究院

广东省药物非临床评价与研究重点实验室

协办单位：国家卫生健康委生育调节药械重点实验室

广东莱恩医药研究院有限公司

上海市生物医药技术研究院

上海实验动物研究中心

上海市药理学会生殖药理专业委员会

中华生殖与避孕杂志



2024 年 6 月 24 日

附件 1 参会回执

姓名		性别		职称/职	
工作单位					
通信地址					
手机		办公电话			
邮箱					
是否需要广州云岭湖酒店住宿		☐ 是 ☐ 否			
房型		☐ 大床房 ☐ 双床房			
住宿要求		☐ 单住 ☐ 合住： (合住请备注合住人姓名，无备注则由会务组统一安排)			

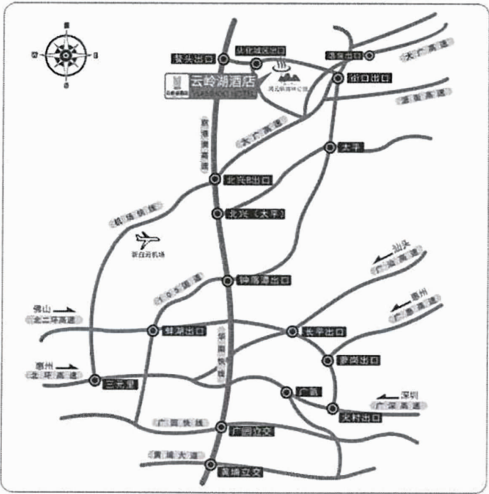
住宿日期	入住日期： 退房日期：
论文题目	
是否申请大会报告或青年报告	☐ 大会报告 ☐ 青年报告
提交的论文/摘要是否同意在中国知网上刊登	☐ 同意 ☐ 不同意

附件 2 发票登记表

会议注册发票登记表	
参会人员	(如一次缴费覆盖多名参会者，请一并填全，用逗号隔开)
参会人单位	
联系电话	
缴费方式	银行转账口 现金缴费口 POS 机缴费口 二维码收款口
缴款备注	生殖药理毒理学研讨会+参会者姓名+单位
发票抬头	
纳税人识别号	
开户行及账号（选填）	
开票内容	会议费口 会议注册费口
发票接收邮箱	
留言处	需注明缴费的户名、日期、金额、会议简称、参会人员姓名及电话。

附件 3：酒店信息及交通情况

1、酒店位置



2、交通路线（会务组不提供接送站）

至会议酒店	出租车	地铁或公交
广州白云国际机场	48 公里 车费约 90 元	地铁 3 号线→14 号线从化客运站→从 903 路/从化 2 路/从 10 路至南医大五附院站/从化中学站
广州火车站	70 公里 车费约 118 元	地铁 2 号线→14 号线从化客运站→从 903 路/从化 2 路/从 10 路至南医大五附院站/从化中学站
广州火车东站	66 公里 车费约 110 元	地铁 3 号线→14 号线从化客运站→从 903 路/从化 2 路/从 10 路至南医大五附院站/从化中学站
广州火车南站	89 公里 车费约 157 元	地铁 2 号线→14 号线从化客运站→从 903 路/从化 2 路/从 10 路至南医大五附院站/从化中学站
广州火车北站	53 公里 车费约 102 元	地铁 9 号线→地铁 3 号线→14 号线从化客运站→从 903 路/从化 2 路/从 10 路至南医大五附院站/从化中学站
广州白云站	68 公里 车费约 116 元	地铁 8 号线→地铁 5 号线→地铁 2 号线→14 号线从化客运站→从 903 路/从化 2 路/从 10 路至南医大五附院站/从化中学站
从化客运站 地铁站	4.1 公里 车费约 15 元	从 903 路/从化 2 路/从 10 路至南医大五附院站/从化中学站

 会议纪要

中国药理学会化疗药理专业委员会第十九届学术会议在遵义顺利召开

2024 年 6 月 5—7 日，中国药理学会化疗药理专业委员会第十九届学术会议在贵州省遵义市隆重召开。本次会议由中国药理学会化疗药理专业委员会主办、遵义医科大学承办，来自全国各大高校、科研院所、制药企业 and 新药研发公司的 200 余名代表参加了本次大会。中国药理学会副理事长石京山教授、中国药理学会化疗药理专业委员会主任委员周红教授、遵义医科大学校长刘建国教授出席开幕式并致辞。开幕式由中国药理学会化疗药理专业委员会秘书长陆宇教授主持。

开幕式上，周红教授代表化疗药理专业委员会对参会的各位领导和专家表示热烈的欢迎和衷心的感谢。周红教授表示，本次会议是化疗药理领域最高级别的学术会议，希望本次大会能够进一步增进交流，推动化疗药理临床和基础研究的交流与合作，力争取得更多突破性的研究成果。

石京山教授代表中国药理学会对本次会议的顺利召开表示热烈祝贺。石京山教授表示，本次会议是在红色圣地遵义举办的一次化疗药理研究领域的高水平学术盛会，希望参会的各位专家学者以“新靶点、新策略、新机遇、新挑战”为主题进行广泛交流，共谋化疗药理未来发展大计。

校长刘建国教授代表遵义医科大学向来自全国各地的专家学者表示热烈的欢迎。刘建国教授表示，本次会议是遵义医科大学承办的一次高水平学术会议，它不仅为遵义医科大学创造了与全国化疗药理领域专家学者难得的学习交流机会，也为增进国内各高校、科研院所、企业间的学术交流与合作提供了一个良好的平台。最后，刘建国教授向长期以来对遵义医科大学发展给予热情帮助和大力支持的各位领导、专家学者及各位朋友表示了衷心地感谢。同时也向各位专家学者、各位同仁发出邀请，希望大家拨冗莅临遵义医科大学指导，助力各项事业高质量发展。



周红教授致辞



石京山教授致辞



刘建国教授致辞



陆宇教授主持开幕式

本次会议邀请中国药理学会副理事长石京山教授、陆军军医大学饶贤才教授、中国医学科学院医药生物技术研究所游雪甫教授、武汉大学汪晖教授、远大医药（中国）有限公司史琳教授做大会特邀报告，邀请首都医科大学附属北京胸科医院陆宇教授、空军军医大学李明凯教授、上海中医药大学曹永兵教授、香港中文大学彭青教授、中国科学技术大学汪香婷教授、重庆医科大学周维英教授、上海中医药大学柯细松教授做大会报告，内容涵盖药物作用机制、抗菌与抗肿瘤药物研究现状及发展趋势等多方面内容，报告内容精彩纷呈，受到与会代表的热烈反响和高度评价。



石京山教授做大会特邀报告



饶贤才教授做大会特邀报告



游雪甫教授做大会特邀报告



汪晖教授做大会特邀报告



史琳教授做大会特邀报告



本次会议分设专题论坛、青年学者论坛及研究生论坛，来自化疗药理基础研究和临床研究的 60 位专家及学生展示了化疗药理研究领域的新成果，围绕学术研究的前沿进行了广泛的探讨，分论坛内容新颖充实，拓展了与会者的学术视野，推动了更深层次交流与合作。



本次大会是一次高水平的学术交流盛宴，全国化疗药理研究领域的专家、青年学者齐聚红色圣地遵义，通过大会报告、专题报告、青年报告分享学术成果，充分展示了我国化疗药理基础与临床研究的现状与水平，对推动化疗药理研究的发展以及促进基础与临床研究的转化具有重要意义。

中国药理学会化疗药理专业委员会第十九届学术会议



中国药理学会化疗药理专业委员会第十九届学术会议全体参会人员合影

(一审：邓江，二审：鲁艳柳，三审：杨丹莉，撰稿：郎广平，摄影：贵州胖仔视听文化传媒有限公司)

中国药理学会教学与科普专业委员会第十一次学术会议会议纪要

由中国药理学会教学与科普专业委员会（简称“专委会”）主办，中国医科大学承办的中国药理学会教学与科普专业委员会第十一次学术会议于 2024 年 5 月 18 日在沈阳召开。来自全国各地科研院所、高等院校、医院和公司的 200 余位科研人员、教师、技术人员参加了会议。

5 月 17 日下午来自 20 所高校的青年教师进行了教学展示，内容涵盖药理学课程的总论、传出神经系统、中枢神经系统、心血管系统、内分泌系统、内脏系统、抗生素和抗菌药、以及抗肿瘤药物章节。青年药理学工作者们结合新时代药理学教学特色，应用先进的药理学技术，深入浅出地进行了教学展示和交流。

5 月 18 日上午大会开幕，中国药理学会理事长张永祥教授、书记杜冠华教授、监事长李学军教授、副理事长兼科普工作部李林教授、中国医科大学副校长孙思予教授、名誉主任委员娄建石教授及前主任委员张岫美教授莅临指导并出席了开幕式。北京大学教授、中国药理学会秘书长兼专委会主任委员张永鹤致欢迎辞，期望本次会议能够为中国药理学工作者提供充分交流的平台，促进药理学教学和科普工作在新时代下再创辉煌。开幕式由大会执行主席、专委会副主任委员、中国医科大学魏敏杰教授主持。

开幕式上，中国药理学会与中国医科大学进行了“中国药理学会主动健康与科学用药辽宁科普示范基地”的签约仪式。这是中国药理学会响应中国科协“科普中国”（China Science Communication）号召，为深入推进药理学教育和合理用药科普信息化建设开展的重点工作。“中国药理学会主动健康与科学用药辽宁科普示范基地”的成立将为公众提供专业科普服务，让科学用药的理念深入人心。“中国药理学会主动健康与科学用药辽宁科普示范基地”将充分依托

现有的传播渠道和平台，使科普信息化建设与传统科普深度融合，扩大中国药理学学会科普公共服务范围。



开幕式暨中国药理学学会主动健康与科学用药辽宁科普示范基地签约仪式

接下来，进入本次学术会议的大会报告环节。中国医学科学院药物研究所、中国药理学学会党委书记杜冠华教授做了题为“新时代药理学研究与教育”的报告；北京大学基础医学院、中国药理学学会秘书长、中国药理学学会教学与科普专委会主任委员张永鹤教授做了题为“我国药理学学科发展历程及展望”的报告；加拿大多伦多大学医学院的冯中平教授做了题为“Research—Based Education in Basic Medical Science”的报告；中国医科大学药学院的魏敏杰教授做了“医药融合创新人才培养”的报告；四川大学华西基础医学院与法医学院的周黎明教授做了题为

“数字时代下的药理学教学的挑战”的报告；北京大学基础医学院的强力教授做了“Respect and Personalized Education”的报告等。

本次会议开设了两个教育教学专题报告分会场、一个科普论坛分会场和科普图文墙报展示。与会者积极参与，深入交流。与会者纷纷表示会议期间不仅获得药理学教学的一些启示，而且加强了药理学教学信念和严谨治学的态度。本次会议首次设立科普论坛和科普图文墙报展示。新时代下科普在助力人口高质量发展中发挥着重要作用。药理学科普，提高群众安全用药意识，树立合理用药的概念，营造科学用药、安全用药的健康习惯是“健康中国”中重要的一环。科普论坛由专委会副主任委员、同济大学余自成教授主持。



科普论坛分会场



科普图文墙报展示现场

本次大会凝聚了全国各地的中国药理学教学和科普人才，大会的成功举办助推了药理学教育事业的发展，促进了药理学教育工作者的交流，加强了医药工作者教育和科普信念，是一次深入聚焦“中国医药教育”和“药学科普”的高质量的大会，实现了教育、科普、专业人才的三向奔赴。



大会合影

新书介绍

肾脏药理学新书简介

肾脏药理学是药理学分支之一，主要研究肾脏疾病治疗药物的作用机制、适应证、临床应用、不良反应及其体内分布，确认新的肾脏相关药物靶点、开发治疗肾脏疾病新药，以及涉及药物在肾脏的消除和对肾脏毒性评价的一门学科。《肾脏药理学》一书由杨宝学教授担任主编，陈旻、林洪丽、易凡、张春、庄守纲教授担任副主编，从事教学和科研工作多年的药理学教授和临床一线肾内科专家担任编委。编者根据目前肾脏药理学研究领域的发展方向，结合个人多年基础研究和临床工作经验，在内容上将肾脏药理学基础理论和临床实际有机结合。每篇稿件均经过基础药理学工作者和临床肾内科专家的双方审校，并经副主编和主编再次审校。全书共分二十一章，前六章介绍肾脏解剖学、生理学、病理生理学、药理学之药代动力学和蛋白质组学等基础知识，后面的章节分别从各类肾脏疾病治疗药物的发展史、作用机制、临床常用药物、药物的合理应用、新药研究进展和本类疾病的研究方法等方面进行阐述。尤其是，本书还阐释了透析患者的用药管理和药物肾毒性问题。此外，介绍了肾脏疾病的中药药理内容。

《肾脏药理学》的目标读者群体是药理学教学和科研工作者、肾内科临床医生、肾脏相关学科领域的研究生和医学院校本科生。

《肾脏药理学》是我国目前第一本肾脏药理学专著，共计 70 万字，由人民卫生出版社于 2024 年 6 月出版，2024 年 7 月第 1 次印刷，标准书号是 ISBN 978-7-117-33808-0，定价 189 元，欢迎广大医药领域人士订购。

主编简介：杨宝学博士，现任北京大学基础医学院药理学系主任、长聘教授、博士生导师。兼任北京大学新药研究与发展中心主任，血管稳态与重构全国重点实验室 PI，中国药理学会常务理事、生化与分子药理专业委员会主任委员、肾脏药理专业委员会名誉主任委员，北京药理学会副理事长，《中国药理通讯》主编，《Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology》副主编等。研究领域为肾脏药理学和新药研发。曾承担美国 NIH、PKD、AHA 基金项目和国家自然科学基金（重点项目、重点国际合作研究项目、NSFC/RGC 联合科研基金项目、面上项目）、科技部、教育部、北京市等科技项目。已发表 SCI 论文 172 篇，H 因子 52，连续 10 年（2014—2023）入选爱思唯尔中国高被引用学者榜单。获授权专利 14 项。主编《药理学》《肾脏药理学》《实用临床药理学》《利尿药》《Urea Transporters》《Aquaporins》《Ganoderma and Health》《灵芝的药理与临床》等教材和专著。主讲“药理学”、“药理学研究导论”等课程。培养博士生 48 人。获第三届“中国健康长寿创新大赛”奖。





中国药理学会生化与分子药理学专业委员会2024年研讨会摘要

一、心脑血管药理

Roles of the RhoA-ROCK Signaling Pathway in the Endothelial H₂S Production and Vasodilation in Rat Cerebral Arteries

Shuo Chen, Fangfang Guo, Xin Liu, Jiaojiao Xi, Meng Xue,
Yan Guo, Jiyue Wen, Liuyi Dong, Zhiwu Chen

Department of Pharmacology, School of Basic Medical Sciences, Anhui Medical University,
Hefei 230032, Anhui, China

Cerebral endothelial H₂S protects against cerebral ischemia — reperfusion injury through vasodilation, but its cerebral vasodilation mechanism and regulation of production are poorly understood. The RhoA-ROCK pathway plays important roles in vascular function. In this study, the roles of this pathway in the endothelial H₂S production and vasodilation in rat cerebral arteries were investigated. Acetylcholine significantly increased H₂S — generating enzyme cystathionine-γ-lyase (CSE) and 3 — mercaptopyruvate sulfurtransferase (3-MST) protein expressions and H₂S production in rat cerebrovascular endothelial cells (ECs), but the increases were markedly decreased by the M receptor blocker atropine or the CSE inhibitor DL — propargylglycine. Pretreatment with DL — propargylglycine or the 3 — MST inhibitor L — aspartic acid markedly reduced the acetylcholine increased H₂S; CSE protein expression and H₂S levels in the ECs were obviously attenuated by the RhoA agonist U46619 but increased by the RhoA inhibitor C3 transferase. U46619 also reduced 3-MST protein expression; Acetylcholine markedly inhibited RhoA protein expression and activity, but the inhibition was obviously reversed by atropine, DL — propargylglycine, and L — aspartic acid, respectively; Acetylcholine induced endothelium — dependent vasodilation in rat cerebral basilar artery was significantly attenuated by pretreatment with DL — propargylglycine or L — aspartic acid or RhoA inhibitor CCG-1423 or ROCK inhibitor KD025, and was further decreased by co — pretreatment with DL — propargylglycine (or L — aspartic acid) and CCG-1423 (or KD025); NaHS significantly relaxed rat cerebral basilar artery vascular smooth muscle cells and inhibited ROCK1/2 activities, phosphorylated myosin light chain (MLC) protein expression, and KCl — increased $[Ca^{2+}]_i$, but these relaxation and inhibitions

were markedly attenuated by pretreatment with C3 transferase or ROCK inhibitor Y27632. Our results demonstrated that endothelial H₂S production is promoted by activation of the M receptor but inhibited by the RhoA-ROCK pathway in rat cerebral arteries; the endothelial H₂S induces cerebral vasodilation by inhibiting this pathway to reduce phosphorylation of MLC and [Ca²⁺]_i in vascular smooth muscle cells.

A potential therapeutic target for ischemia/reperfusion arrhythmias through preventing connexin43 dephosphorylation at serine 282

Zhiping Fu, Jingyi Xue, Qiang Li, Dali Luo

Department of Pharmacology, School of Basic Medical Sciences, Capital Medical University, Beijing, 100069

Ventricular arrhythmia remains a leading cause of death in ischemic heart disease, and Connexin 43 (Cx43) dephosphorylation is critically involved. However, the molecular mechanisms and potential drug targets on gap junctions (GJs) that cause dysregulation of electrical signals remain unknown.

Heart failure patients with or without increased creatine kinase—MB and ventricular arrhythmia and rats with arrhythmias induced by ischemia/reperfusion (15/45 min) were examined. Arrhythmogenicity caused by Cx43—serine 282 (Cx43—S282) hypophosphorylation, either by heterozygous knock—in mutation of serine 282 substituted with alanine (S282A/+) or induced by 2—aminoethyl biphenyl borate (2—APB), and the effect of LB100, a protein phosphatase 2A (PP2A) inhibitor, was evaluated by electrocardiography and epicardial mapping. Electrical and Ca²⁺ signals, GJ communication/structure, and PP2A activity were evaluated to determine the mechanism underlying Cx43—pS282—related arrhythmogenicity.

Heart failure patients with increased creatine kinase—MB and ventricular arrhythmias had lower Cx43 phosphorylation levels at S282 than did patients without these alterations. Upon ischemia/reperfusion treatment, rats exhibited ventricular tachycardia/fibrillation, increased expression of PP2A—A and PP2A—C, and dephosphorylation of Cx43—S282. Cx43—S282A/+ mice, 2—APB intramyocardially injected rats, and 2—APB—treated mice had spontaneous ventricular tachycardia with Cx43—S282 hypophosphorylation. LB100 significantly alleviated the arrhythmias in these in vivo animal models by recovering PP2A—C and Cx43—S282

phosphorylation. Ex vivo S282A/+ ventricles showed slowed electrical conductance with blocked GJ communication, reentry, increased early afterdepolarization, and premature Ca^{2+} transients, which were all significantly abrogated by LB100. However, the increased Nav1.5, Cx40, Cx43, and Cx45 expression in the sarcolemma with altered intercalated disc ultrastructure found in S282A/+ ventricles were insensitive to the effect of LB100. Neonatal rat ventricular myocytes also had inhibited and asynchronous Ca^{2+} transients and GJ uncoupling because of Cx43—S282A transduction or 2—APB treatment. Similarly, upon hypoxia, human induced pluripotent stem cell—derived cardiomyocytes exhibited S282 hypophosphorylation and inhibited Ca^{2+} transients, which were mitigated by LB100.

Conclusion: This study demonstrates a critical role of Cx43—S282 phosphorylation in maintaining ventricular intercellular communication and electrical homeostasis. Downregulated Cx43—S282 phosphorylation causes LB100—sensitive GJ decoupling, electrical disorders, and arrhythmias, providing a novel target and candidate for prevention of reperfusion arrhythmias.

血管化脑类器官

靳京, 刘巍

天津药物研究院有限公司, 天津, 300462

脑类器官是新兴的, 用于人类大脑发育过程、精神疾病和神经退行性疾病发生研究, 以及相关药物开发的重要模型。从最初由神经元和胶质细胞组成的 3D 神经球, 到 2013 年建立的基于多能干细胞 (PSC) 的全脑类器官, 脑类器官已经可以包含大脑区域组织, 展示出人类皮层发育的基本特征。但脑类器官与人类大脑相比仍存在巨大差异, 其中重要的挑战之一就是血管网络的缺失。血管系统对于向类器官提供气体交换、营养供应, 及神经的分化都起到重要作用。

许多研究者尝试过构建血管化的脑类器官, 早期 Pham 等将人诱导多能干细胞 (iPSC) 衍生的血管内皮细胞与同一病人来源的脑类器官共同培养, 并将其移植到小鼠体内, 发现随着脑类器官发育的同时, 血管网络也不断形成并向类器官中心延伸。Cakir 等学者使人胚胎干细胞表达人 ETS 变异体 2 (hETV2), 在人皮质类器官中形成较完整的血管系统, 该类器官的血管化增强了类器官的功能成熟度, 同时这个血管系统获得了包括紧密连接、营养转运及跨内皮电阻等血脑屏障的特征。Shi 等通过将人胚胎干细胞或诱导多能干细胞与人脐静脉内皮细胞体外共培养产生血管类器官, 脐静脉内皮细胞连接起来并在大脑类器官中形成了发育良好的网状血管系统。除了以上血管化的类器官外, Sun 的团队将人胚胎干细胞分别诱导分化为脑类器官和类血管, 在

血管成熟阶段在培养基内加入神经营养因子，使之具有脑血管特征，并诱导产生大量的小胶质细胞，将血管类器官与脑类器官混合，从而得到了可以被免疫刺激激活的血管化脑类器官。

类器官的血管化是该类模型构建的重点难点，融合类器官可以再现血管发生并将免疫细胞一同整合进来。随着类器官模型构建技术的不断成熟，具有更完善功能的血管化脑类器官一定会在脑类疾病研究和药物研发中发挥越来越重要的作用。

葛根芩连汤提高胆固醇代谢改善 2 型糖尿病胰岛素抵抗

李丹，梁浩，刘东阳

北京大学第三医院药物临床试验中心，北京，100191

目的：葛根芩连汤（GQD）是出自《伤寒论》的经典中药复方，由葛根、黄连、黄芩和甘草组成，常用于急性肠炎等解表清里之用，最近在临床也被广泛用于治疗 2 型糖尿病（T2DM），能显著改善 T2DM 患者的胰岛素抵抗，但其治疗机制尚不清楚。本研究拟探讨 GQD 改善 T2DM 胰岛素抵抗的分子机制。

方法：随机选取 7 只雄性 C57BL/6J 小鼠作为空白组，其余小鼠采用高脂高糖饮食联合链脲佐菌素腹腔注射建立 T2DM 小鼠模型，将造模成功（空腹血糖（FBG） >11.1 mM）的小鼠分为模型组（N=7）和 GQD 治疗组（14.4 g/kg；N=6），治疗组灌胃 GQD 进行 8 周干预，每周检测各组小鼠的空腹血糖（FBG）和空腹胰岛素（FIN）水平，并使用 HOMA-IR 指标（ $\text{HOMA-IR} = \text{FBG} \times \text{FIN} / 22.5$ ）评价个体胰岛素抵抗水平。治疗 8 周后处死，取各组小鼠肝脏进行 HE 染色，观察肝脏脂质变化；取各组小鼠（N ≥ 4 ）肝脏 RNA 行转录组测序，对基因组转录本进行定量分析；选择空白组 VS 模型组和 GQD 治疗组 VS 模型组均 $P < 0.05$ 且变化倍数（FC） >1.5 的差异表达基因（DEGs），通过 DAVID 数据库对其行基因本体（GO）京都基因与基因组百科全书（KEGG）通路富集分析，利用 STRING 平台和 Cytoscape 软件中 cytoHubba 插件对其行蛋白-蛋白相互作用（PPI）拓扑分析。

结果：相比于模型组，GQD 治疗组的 FBG 显著降低（ $P < 0.05$ ），HOMA-IR 有较大改善。HE 染色结果显示与空白组相比，模型组肝脏组织结构明显异常，肝窦结构不清晰，肝索排列紊乱，肝细胞气球样变性及脂肪变性，胞浆内有脂质空泡，以上异常结构在 GQD 组中明显得到改善，肝细胞胞浆内脂肪空泡显著减少。转录组测序分析获得 234 个符合筛选条件的 DEGs，相比于模型组，空白组与治疗组中 22 个基因表达下调，212 个基因表达上调（包括 LDLR）。GO 富集分析共获取 92 个富集结果，其中生物过程主要涉及脂质分解代谢和胆固醇生物合成代谢等；细胞组成主要涉及脂质颗粒、PCSK9 与低密度脂蛋白复合体和胞外区等；分子功能主要

涉及脂蛋白颗粒结合和葡萄糖醛酸转移酶活性等。KEGG 富集分析共获取 15 条信号通路，主要与胆固醇代谢和胆汁分泌有关。PPI 分析结果结合文献得到与胆固醇代谢相关的关键靶点 LDLR。在动物及临床水平，均发现胰岛素抵抗常伴随胆固醇外排减少导致的肝脂代谢异常，上调 LDLR 可以逆转这种异常。这提示，GQD 可能上调 LDLR，促进胆固醇外排，阻止了脂质在肝脏的积聚，从而改善胰岛素抵抗发挥降糖作用。

一种新型人重组蛋白 rhbFGF21 抑制心肌梗死后室性心律失常的机制研究

李佳敏，王宁，杨宝峰

哈尔滨医科大学药学院药理学教研室，哈尔滨，150081

心源性猝死（SCD）是临床急性心肌梗死患者死亡的主要原因。然而，其发生机制尚不完全明确且临床治疗中缺乏预防 SCD 的有效药物和策略。急性心肌梗死后恶性室性心律失常是 SCD 触发的决定性因素。经前期对先导物的合成和筛选，首次发现一种新型人重组蛋白 rhbFGF21 能够有效维持心肌细胞多种离子稳态，抑制急性心肌梗死后恶性室性心律失常及 SCD 的发生。采用 ELISA 试剂盒分别测定心肌梗死后不同时间点（急性期 24 小时，恢复期 7—10 天）患者血清中 FGF21 的表达水平。采用 SD 雄性大鼠，随机分为三组：假手术（Sham）组、心肌梗死模型（MI）组、给予 rhbFGF21 治疗的心梗组（+rhbFGF21）。通过冠状动脉左前降支结扎，建立心肌梗死模型，并分为记录各组大鼠冠状动脉左前降支结扎后 15 分钟、1 周和 4 周心电图；临床样本检测结果显示，在急性心肌梗死（<24 小时）的患者血清中 FGF21 较正常对照组显著升高，恢复期（7—10 天）FGF21 表达下降，但仍高于正常组；心电图统计结果显示，FGF21 处理组中，心肌梗死大鼠急性期（15 分钟）及慢性期（1 周及 4 周）的室性心律失常发生率和持续时间较 MI 组明显降低；电镜观察发现，MI 组大鼠心肌缺血 1 周后，梗死边缘区心肌细胞出现明显的细胞核肿胀，闰盘断裂，线粒体肿胀等现象。心肌缺血 4 周后，呈现线粒体脊肿胀破裂，Z 线消失，肌丝完全断裂或溶解。同 MI 组相比较，rhbFGF21 处理组梗死边缘区心肌细胞超微结构显示，线粒体形态完好，未发现线粒体肿胀及结构改变，桥粒及缝隙连接未见明显损伤，肌丝排列整齐；MI 组大鼠左心室心肌细胞离子通道 Nav1.5 和 Kir2.1 及转录因子 EGR1 的蛋白表达降低，FGF21 处理组，Nav1.5 和 Kir2.1 及 EGR1 的蛋白表达较 MI 组显著升高；Mapping Optical 结果显示 FGF21 明显的改善心肌缺血所导致的传导速率的减慢和动作电位时程的延长；膜片钳技术检测结果显示，FGF21 处理后有效地减少了心肌缺血导致的 I_{Na} 和 I_{K1} 电流密度下降和 APD 的延长。VISTA Tools 数据库检索显示 SCN5A 和 KCJN2 的启动子区域存在 EGR1 的多个结合位点，ChIP 实验结果显示 EGR1 特异性结合在 SCN5A 和 KCJN2 的启动子

区域。采用 siRNA 干扰技术敲减 EGR1 后, Nav1.5 和 Kir2.1 的 mRNA 和蛋白表达降低。Luciferase 技术检测结果显示, miR-143 可特异性与 EGR1 mRNA 3'UTR 区结合, 并转录后水平调控 EGR1 表达。Western blot 检测结果显示, miR-143 靶向性抑制 EGR1 的蛋白表达。研究表明 (1) FGF21 能够有效地降低心肌梗死后室性心律失常的发生率。(2) FGF21 通过改善心肌缺血导致的心脏传导速率的减慢和 APD 的延长, 减少小鼠心室肌细胞 I_{Na} 和 I_{K1} 电流密度的下降, 从而降低心肌梗死后心肌电生理性重构。(3) FGF21 通过抑制 miR-143 的表达, 减少 miR-143 对 EGR1 的靶向抑制作用, 促进 SCN5A 和 KCNJ2 的转录, 增加 Nav1.5 和 Kir2.1 的 mRNA 和蛋白表达。本研究为预防和治疗缺血性室性心律失常提供新靶点, 为寻找其他原因诱发心律失常的预防和治疗指明了新的方向。

胰蛋白酶诱导的胰岛类器官生成、机理研究及药物开发

李良成

厦门大学药学院, 福建 厦门, 361102

无论是 1 型还是发展至晚期的 2 型糖尿病患者, 都会出现胰腺 β -细胞损伤和胰岛功能衰减。但现有糖尿病治疗方法中, 降糖类药物和胰岛素注射治疗只调节血糖水平, 属于对症治疗而无法根治疾病, 胰腺和胰岛移植治疗存在供体缺乏和免疫排斥的局限性, 而细胞替代治疗研究中, 多能干细胞衍生胰岛素生产细胞 (Insulin-producing cells, IPCs) 的应用面临肿瘤风险、伦理争议等问题。因此, 探究病理状态下诱导内源性胰岛 β -细胞再生的机制, 并寻找促进内源性胰岛再生的化合物, 有望解决上述问题。我们利用胰蛋白酶 (Trypsin) 诱导具有胰腺祖细胞特性的人胰腺导管上皮癌细胞 (Human Pancreatic Cancer Cell Line, PANC-1) 聚集形成类胰岛样聚集体 (Islet-like cluster, ILCs) 并分化形成有功能的胰岛素分泌细胞 (β)。利用 CRISPR-Cas9 基因敲除探究 Trypsin 作用的膜蛋白受体, 并通过寻找膜受体相互作用蛋白探究其激活后的胞内信号的变化。此外, 利用 qPCR 验证 Trypsin 对胰岛发育过程重要转录调控因子 PDX-1、NEUROG3、MAFA (PNM) 的影响, 通过荧光报告实验筛选促进 PNM 表达的化合物, 并研究其对 Trypsin 诱导分化过程的影响。结果显示, Trypsin 一方面水解改变膜蛋白受体 E-cadherin 的胞外区域, 介导 PANC-1 聚集形成 ILCs, CK1 γ 3 受到活化的 E-cadherin 招募, 在钙粘蛋白/连环蛋白复合物上特异性地作用于 α E-catenin 并磷酸化其 Ser655/Thr658 位点, 从而参与 PANC-1 形成 ILCs 的过程并影响分化的内分泌功能成熟; 另一方面, Trypsin 上调 PNM 的表达促进 PANC-1 的分化, 通过筛选得到了促进 PNM 表达的化合物 C784, 该化合物同时可以促进 Trypsin 诱导的分化过程。本研究探讨了 Trypsin 诱导胰腺导管上皮细胞特性的

PANC-1 细胞分化为 ILCs 的作用及其机理, 内源性胰岛再生提供了理论基础, 同时我们筛选到的可促进 PNM 表达并进一步促进 Trypsin 的分化诱导作用的化合物, 也可能成为新的、潜在的内源性胰岛 β -细胞再生的分化诱导剂。

关键词: 内源性胰岛 β 细胞再生; 胰蛋白酶; 人胰腺癌细胞; 钙粘蛋白; 连环蛋白

基于小肠类器官技术研究黄诺玛苣改善胰岛素抵抗的作用机制

李琳琳, 骆新, 依米妮古丽·麦麦提, 麦麦提亚森·多力昆

新疆医科大学, 新疆, 830017

目的: (1) 建立并完善胰岛素抵抗 (IR) 小鼠小肠类器官模型培养、传代、冻存、复苏及蛋白提取工作。(2) 探索黄诺玛苣对 IR 小鼠小肠类器官生长的影响及通过肠道屏障改善胰岛素抵抗的可能机制。方法: (1) 将 C57BL/6J 和 db/db (C57BL/6J 背景) 小鼠 (IR) 适应性喂养 3 天后, 检测 FBG、TC、TG 等糖脂代谢指标。(2) 构建 C57BL/6J 和 db/db 小鼠小肠类器官, 观察其生长情况并进行传代、冻存和复苏。(3) 采用 3D 免疫荧光染色观察 ki-67、E-cadherin、Lyz、MUC-2 在小鼠小肠类器官上的表达。(4) 将构建的小鼠小肠类器官分为 5 组: 分别为正常对照组 (control 组)、db/db 小鼠小肠类器官为模型组 (IR 组) 和 db/db 小鼠小肠类器官黄诺玛苣低、中、高浓度 (25 μ M、50 μ M、100 μ M) 干预组。(5) 流式细胞术检测 Ki-67、Fibronectin、E-cadherin、Lyz、MUC-2 表达。(6) RT-qPCR 检测 Lyz、GLP-1、PYY、NOD-1 以及 Lyz mRNA 表达水平。(7) Western blot 检测 GLP-1、PYY 表达以及 Lyz、Fibronectin、NOD-1、RIP2、NF- κ B 表达。(8) 采用酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测 Lyz、iE-DAP 分泌水平。(9) 通过转录组测序 (RNA-Seq) 与 5-羟甲基胞嘧啶测序 (5hmC) 探索黄诺玛苣 (Flavanomarein, FM) 对胰岛素抵抗小鼠小肠类器官的影响及潜在作用靶点分析。结果: (1) 与 C57BL/6J 小鼠相比, dbdb 小鼠 FBG、TC、TG 明显高, 根据 ISI 和 HOMA-IR (ISI<0.339, HOMA-IR>2.69) 判断为符合胰岛素抵抗模型小鼠条件。(2) 小肠类器官培养第 6 天形成管腔结构清晰的环状结构。(3) 3D 免疫荧光结果显示建立的小肠类器官模型均表达 ki-67、E-cadherin、Lyz、MUC-2。(4) 流式细胞术结果表明, 与 Control 组相比, IR 组 Ki-67, E-cadherin、MUC-2、Lyz 荧光强度显著减弱, Fibronectin 荧光强度显著增强 (均 $P<0.05$)。黄诺玛苣干预后 Ki-67、Lyz 荧光强度明显增强 (均 $P<0.05$)。(5) ELISA 结果显示, IR 组 Lyz 和 iE-DAP 分泌明显低于 control 组 (均 $P<0.001$), 黄诺玛苣干预后 iE-DAP 分泌量显著升高 (均 $P<0.01$)。(6) RT-qPCR 结果表明, 与 Control 组相比, IR 组 Lyz、GLP-1、PYY mRNA 表达均显著降低 (均 $P<0.05$), NOD-1 mRNA 表达显著上升

(均 $P < 0.05$)，黄诺玛昔干预后 Lyz 表达明显升高 (均 $P < 0.001$)。(7) Western blot 结果显示，IR 组 GLP-1、PYY 和 Lyz 表达明显低于 Control 组 (均 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 或 $P < 0.001$)，Fibronectin、NOD-1、RIP2、NF- κ B 表达明显高于 Control 组 (均 $P < 0.001$)。不同浓度黄诺玛昔干预后，IR 小鼠小肠类器官中 Lyz 表达明显升高 (均 $P < 0.001$)，Fibronectin、NOD-1、RIP2、NF- κ B 表达量均显著降低 (均 $P < 0.05$)。(8) Control 组、IR 组和 FM 组样本在 5hmC 水平上有显著差异，5hmC 标志物可以将此三组区分开。IR 组与 NC 组相比差异表达基因共有 2221 个，FM 组与 IR 组相比差异表达基因共有 2697 个；通过 PPI 网络分析两组共同表达的差异基因，得到 NjRbia、Actn4、Iigb4、Nrli3、Sre、Mye、Crebl、Pik3rl、Pik3r3 和 Gstm2 等 10 个 Hub 基因；转录测序与 5hmC 测序差异表达基因关联分析得到 Nrli3、Gstm2、Ugt2b1、gstal 等四个基因，并且这四个基因 DNA 和 RNA 水平上表达趋势是一致的。结论：两色金鸡菊黄酮类成分黄诺玛昔可能通过降低胰岛素抵抗小鼠肠道 Fibronectin 表达水平来延缓高糖引起的纤维化，升高 Ki-67 和 Lyz 表达水平减少肠道通透性，保护肠黏膜屏障，通过抑制 NOD-1-RIP2-NF- κ B 信号通路减少炎症，有助于改善胰岛素抵抗。Nrli3、Gstm2、Ugt2b1、gstal 等 4 个 Hub 基因与其相关信号通路，可能作为黄诺玛昔改善糖尿病与胰岛素抵抗潜在靶基因。

关键词：胰岛素抵抗，小肠类器官，黄诺玛昔，NOD-1-RIP2-NF- κ B 信号通路，Hub 基因

Activation/inactivation of Tregs mediated by Kv1.3 potassium channels synergistically with exosome secretion to regulate myocardial fibrosis

Li Mengjia, Wu Yang, Zhang Yongzheng, Wang Zihang, Cheng Lufeng*

School of Pharmacy, Xinjiang Key Laboratory of Biopharmaceuticals and Medical Devices of Xinjiang Medical University, Urumqi, 830017

Aims: Transforming growth factor- β (TGF- β) can promote myocardial fibrosis (MF). However, it was reported that regulatory T cells (Tregs) can reverse MF via secretion of anti-inflammatory cytokine IL-10. At present, the pathway of pro-myocardial fibrosis factors secreted by Tregs cells is not clear. Kv1.3 channel is closely related to the activation of Treg cells, which is a potential target for immuno-regulation. Here, we investigated whether the communication between co-cultured cells of Treg and cardiac fibroblasts (CFs) was affected by the reduction of TGF- β secreted from Tregs by Kv1.3 knockdown, as well as whether exosome

pathway mediates the pro-myocardial fibrosis process of Tregs.

Methods: After co-culturing of Tregs transfected by RNA interference Kv1.3 potassium channel with CFs, we measured CFs proliferation, Tregs-derived exosomes level, TGF- β levels and expression of fibrosis-associated factors. In addition, after co-culturing of exosome extracted from Tregs with CFs, we also measured the CFs proliferation and TGF- β levels.

Results: Co-culture of CFs with Tregs-exosomes elevated TGF- β level, and promoted CFs proliferation. Importantly, Tregs transfected by RNA interference Kv1.3 channel reduced the accumulation of TGF- β , inhibited CFs proliferation and exosome releasing. The proliferation of CFs was activated with the co-cultured Tregs-exosome by secretion of TGF- β , which could be inhibited by blocking the Kv1.3 channel.

Conclusion: Tregs could promote the viability of CFs by increasing the level of TGF- β primarily in the co-culture system, which was mediated by exosomes secreted from Tregs; and the promotion procedure could be inhibited by knocking-down of Kv1.3 potassium channels directly.

Keywords: cardiac fibroblasts (CFs), regulatory T cells (Tregs), Kv1.3 channel, exosomes, TGF- β

尿素通道作为治疗低钠血症的新靶点

李楠楠, 杨宝学

北京大学基础医学院药理学系, 北京, 100191

低钠血症是最常见的电解质紊乱之一, 占住院患者的 15%~30%。低钠血症患者愈后较差、死亡率高。目前治疗等容性和高容性低钠血症的药物主要为利尿药, 而传统利尿药可引起多种不良反应, 因此, 开发安全有效的利尿药是肾脏药理学领域研究热点。本研究目的为应用动物模型研究尿素通道抑制剂 25a 对低钠血症的治疗作用并揭示其药理学机制。在本研究中, 应用 SD 大鼠建立抗利尿激素分泌不当综合征 (SIADH) 模型。使用代谢笼收集大鼠的血液和尿液, 检测大鼠的血清渗透压、血清钠、钾、氯离子含量、血尿素、尿量、尿渗透压、尿液中钠、钾、氯离子含量、尿尿素, 研究化合物 25a 对 SIADH 引起的低钠血症的缓解作用。通过 HE 染色观察肾脏组织形态特征。Western blot 检测肾脏不同部位离子通道的表达水平; 免疫荧光检测尿素通道 A1 (UT-A1)、水通道蛋白 2 (AQP2) 的表达水平。应用尿素通道敲除小鼠和野生型小鼠建立 SIADH 模型, 同样检测其血液、尿液生化指标, 评价缺乏尿素通道介导的肾内尿素循环对 SIADH 引起的低钠血症发生发展的影响。实验结果表明, 25a 给药后能够阻止低钠血症的进

一步发展，尿量显著升高，尿渗透压显著降低。同时，与模型组相比，血清渗透压、血清钠升高，与阳性药（托伐普坦）组没有显著差异。同时，检测各组的血生化、尿生化指标，结果显示各组之间没有显著差异。并且 25a 给药后不会影响肾脏正常组织。这些结果都说明，抑制 UT 对低钠血症有较好的缓解作用，有明显的利尿作用，并且不会影响机体电解质平衡。UT 可能是较好的低钠血症靶点。Western blot 和免疫荧光结果也表明，25a 能够通过利尿作用负反馈影响 AQP2 和 UT-A1 的上膜。在小鼠中也得到了同样的结果，更重要的是，在 UT-A1 敲除小鼠中，造模后血清渗透压和血钠轻微下降，与正常对照组没有显著差异，尿量维持在较高水平，这些结果表明，UT-A1 敲除能够显著缓解低钠血症的发展，是更好的利尿药靶点。本研究结果证实了尿素通道抑制剂对低钠血症的治疗作用，通过利尿作用纠正血钠。本研究为尿素通道抑制剂治疗低钠血症的药理作用及其机制提供了理论依据和实验数据。

莫诺昔激活心肌细胞周期促进急性心肌梗死大鼠心脏损伤修复的作用研究

刘婷婷^{1,2}，郑淞杨^{1,2}，孙芳玲^{1,2}，田欣^{1,2}，郑文荣^{1,2}，祝自新^{1,2}，王宇峰^{1,2}，王文^{1,2,3*}

¹首都医科大学宣武医院实验动物室，北京，100053；

²北京市老年病医疗研究中心，北京，100053；

³北京市脑重大疾病研究院，北京，100069

目的：急性心肌梗死（acute myocardial infarction, AMI）是一种严重危害人类健康的心血管疾病，其发病率和死亡率呈不断上升趋势。心肌细胞的大量丢失是导致 AMI 后发生心力衰竭甚至患者死亡的根本原因，通过药物或其他途径促进心肌细胞原位增殖以弥补坏死的心肌细胞是治疗 AMI 的重要策略。莫诺昔是本实验室从中药山茱萸中提取的环烯醚萜苷类单体化合物。前期研究发现，莫诺昔具有心脏保护作用，但其是否能够促进 AMI 后心肌细胞增殖，改善心脏纤维化和心肌肥大的作用尚不明确。因此，本研究旨在探究莫诺昔对 AMI 后心肌细胞增殖以及心脏修复的作用及机制，以期为 AMI 后心脏再生修复提供理论依据。

方法：提取并培养新生 Sprague-Dawley (SD) 大鼠心肌细胞（neonatal rat cardiomyocytes, NRCMs），建立氧糖剥夺（Oxygen-Glucose Deprivation, OGD）模型，利用免疫荧光染色检测各组 NRCMs 中 Ki67、BrdU、pH3 和 Aurora B 阳性的心肌细胞数量；提取各组 NRCMs 的总蛋白，利用 Western blots 检测各组 NRCMs 中 cyclin D1、CDK4、cyclin A2 和 cyclin B1 的蛋白表达水平。成年 SD 大鼠结扎左冠状动脉前降支，建立 AMI 大鼠模型，利用免疫荧光染色检测各组大鼠心脏切片中 Ki67、BrdU、pH3 和 Aurora B 阳性的心肌细胞数量；多导电生理仪检测各组大鼠 AMI 造模后给药 7 天的心电图，分析病理性 Q 波（Q 波振幅 $\geq 1/4$ R 波振幅）的振幅

和发生率；马松三色染色（Masson's thichrome stain）检测给药 28 天心脏切片的纤维化面积；麦胚凝集素（Wheat Germ Agglutinin, WGA）染色检测给药 28 天心肌梗死周边区域心肌细胞尺寸；提取给药 7 天大鼠心脏组织的总蛋白，利用 Western blots 检测各组大鼠心脏组织中 cyclin D1、CDK4、cyclin A2 和 cyclin B1 的蛋白表达水平。

结果：莫诺苷能够促进 OGD 造模后 NRCMs 的细胞增殖，并且能够促进大鼠 AMI 造模后 7 天心肌细胞增殖。莫诺苷能够降低 AMI 大鼠造模后 7 天心电图病理性 Q 波的振幅和发生率，降低 AMI 大鼠造模后 28 天心脏纤维化；减小 AMI 大鼠造模后 28 天心肌细胞尺寸，改善心肌梗大。此外，莫诺苷能够促进 OGD 造模后 NRCMs 和大鼠 AMI 造模后 7 天心脏组织中 cyclin D1、CDK4、cyclin A2 和 cyclin B1 的蛋白表达水平。

结论：我们的研究表明莫诺苷能够促进成年大鼠 AMI 后心肌细胞增殖和心脏修复，其机制可能与莫诺苷调控细胞周期蛋白 cyclin D1、CDK4、cyclin A2 和 cyclin B1 的表达有关。

B11 通过抑制 PCSK9 改善高脂血症

刘鑫

哈尔滨医科大学药学院药理学教研室（中国生物医药国家省级重点实验室，心血管研究教育部重点实验室），哈尔滨，150000

高脂血症是一种脂质或脂蛋白水平异常的代谢紊乱，其特征为总胆固醇（Total Cholesterol, TC）、甘油三酯（Triglyceride, TG）、低密度脂蛋白胆固醇（Low-density Lipoprotein Cholesterol, LDL-C）水平升高，高密度脂蛋白胆固醇（High-density lipoprotein cholesterol, HDL-C）水平降低，持续性高血脂可导致非酒精性脂肪肝、动脉粥样硬化、冠心病等。肝脏低密度脂蛋白受体（low density lipoprotein receptor, LDL-R）通过结合循环中的低密度脂蛋白促进低密度脂蛋白的内吞作用，因此，提高 LDL-R 水平通常被认为是降低心血管疾病发病率的一种手段。前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶 9 型（Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9）主要在肝脏合成，与肝细胞表面受体结合，促进 LDL-R 降解，导致 LDL-R 水平显著降低，从而增加 LDL-C 的血浆浓度。因此，针对新型药物靶标 PCSK9 研发的药物在近几年大热起来，虽然 PCSK9 抑制剂没有他汀类药物治疗高脂血症患者引起的不耐受及效果不好的缺点，但是 PCSK9 单抗类药物需要两周或一个月注射一次，患者依从性较差，而 RNAi 药物 inclisiran 虽然可以半年注射一次，但价格昂贵，年使用支出约 2 万元。因此，开发非他汀类药物的降胆固醇口服小分子化合物是非常需要的。在我们的研究中，确定了 B11 是一种降脂小化合物，在 C57BL/6 小鼠、金黄地鼠、C57BL/6JGpt-

PCSK9emlcin (hPCSK9) /Gpt (B6-hPCSK9) 小鼠中能显著降低肝脏及血浆的 TC、TG 及 LDL-C 水平,减轻肝脏损伤,表现为肝脏体积的减小,肝脏发白现象的改善,肝细胞减小,AST 和 ALT 的降低。接着,我们在离体水平也进行了验证,使用油酸在 HepG2 细胞中建立高脂细胞模型,染色结果显示 B11 能以剂量依赖性的方式减轻细胞脂质沉积,显著降低细胞的 TC、TG、LDL-C 水平,增加细胞对 LDL 的吸收。在体水平和离体水平中都显示了 B11 能以剂量依赖方式降低 PCSK9 水平,升高 LDL-R 水平。应用计算机分子对接模拟技术、DARTS、CETSA、CHX Chase 及 SPR 实验证实 B11 能直接靶向 PCSK9 蛋白的功能片段 (455-692),促进 PCSK9 蛋白降解,以上结果都说明 B11 能直接与 PCSK9 结合,在体和离体水平中表现出显著的降脂作用。此外,B11 与阿托伐他汀治疗相结合,能显著的降低阿托伐他汀治疗引起 PCSK9 水平的升高,协同降低了高脂血症小鼠的血脂水平,这为他汀类药物不耐受患者提供潜在的替代治疗策略。因此,我们的研究确定了 B11 是一种新的降脂小分子化合物,通过直接靶向 PCSK9,抑制肝脏脂质沉积,从而发挥降脂作用。

新生小鼠再生心肌组织来源外泌体在心肌梗死后心脏修复中的作用研究

刘伊宁, 马文亚

哈尔滨医科大学附属第二医院药学部, 哈尔滨, 150081

背景: 心肌梗死发病率和致死率极高, 严重威胁国民健康和生活质量。由于成年哺乳动物心肌细胞退出增殖周期, 在心肌损伤后往往表现出有限的自我修复能力, 继而引起心室重塑, 心脏功能下降并最终发展为心力衰竭。新近研究发现哺乳动物心肌细胞在出生后 7 天内仍具有一定的再生潜能, 为心肌梗死修复治疗带来新的希望。外泌体 (Exo) 是一类胞外释放的天然纳米囊泡, 含有多种生物活性物质, 是细胞间通讯的重要载体。多种细胞来源的外泌体已被证实心血管疾病中发挥重要的保护作用。然而, 新生小鼠心肌组织来源外泌体是否有促进成年心脏再生和修复的能力仍不清楚。

目的: 本研究旨在探讨新生小鼠心肌组织来源外泌体在心肌梗死后心脏修复中的作用并探讨其分子机制。

方法: 采用冠状动脉结扎法建立 C57BL/6 成年小鼠心肌梗死模型 (MI), 并以心肌原位注射方式分别将新生小鼠心脏组织提取的外泌体 (Neo-Exo)、心尖切除新生小鼠心脏组织外泌体 (AR-Neo-Exo) 和成年小鼠心脏组织外泌体 (Adu-Exo) 给予 MI 小鼠。术后 4 周运用多普勒超声、免疫荧光 (pH3、EdU 和 Ki67)、TUNEL 等技术方法评价不同心脏组织来源的外泌体在成年小鼠心脏缺血性损伤后的修复能力。

结果: Neo-Exo 可以显著促进心肌细胞增殖、抑制心肌细胞凋亡和促进血管生成, 从而减小心肌梗死面积并改善心脏功能。有趣的是, 与 Neo-Exo 相比, AR-Neo-Exo 展现出更强大的促进心脏再生能力。相比之下, Adu-Exo 不具有这种促再生和修复活性。进一步通过蛋白质组学分析显示, Wdr75 蛋白在 AR-Neo-Exo 中的表达高于 Neo-Exo, 而在 Adu-Exo 中表达水平最低。敲减 AR-Neo-Exo 中的 Wdr75 可上调心肌细胞和内皮细胞中的 p53 蛋白水平, 进而使 p21 蛋白表达水平升高, VEGF 的表达水平下降, 最终导致 AR-Neo-Exo 的促心肌再生能力丧失。

结论: 新生小鼠再生心肌组织来源外泌体通过将 Wdr75 蛋白递送到梗死心肌, 抑制 p53 信号通路从而改善心肌梗死后心脏功能, 促进心脏修复。

Natural derived carbon nanozyme for anti-anemia therapy via stimulating erythropoiesis, alleviating oxidative stress and inflammatory response

Zhiyuan Lu^{1*}, Haojia Li¹, Kewu Zeng^{2*}

¹School of Pharmaceutical Sciences & Institute of Materia Medica, Shandong First Medical University & Shandong Academy of Medical Sciences, Jinan, 250117, China;

²State Key Laboratory of Natural and Biomimetic Drugs, School of Pharmaceutical Sciences, Peking University, Beijing, 100191, China.

Objective: Anemia is the most prevalent hematological disorder and currently lacks affordable and efficacious pharmaceutical interventions. As inefficient erythropoiesis, oxidative stress and inflammation mainly contributed to the development of anemia, it is of considerable interest to develop a multifunctional medicine targeting these pathogenic factors. Carbon dots (CDs), especially phytomedicine-derived CDs have been proven promising nanomedicines for treating complicated clinical diseases with the advantages of small particle sizes, nontoxicity, and outstanding biocompatibility. In this study, novel CDs derived from natural phytochemicals (CP-CDs), were designed and synthesized through an extremely convenient hydrothermal method.

Results: The synthesized CP-CDs displayed distinctive surface functional groups (such as COOH and OH) which conferred excellent biocompatibility and SOD-like nanozyme characteristics. Specifically, the CP-CDs demonstrated a notable ability to stimulate the production of erythroid progenitor cells by activating the ROS-mediated HIF-1 and JAK2/STAT3 pathways. Importantly, this stimulation did not negatively impact the terminal erythroid

differentiation. Further, the CP—CDs effectively safeguarded red blood cells against oxidative damage in both phenylhydrazine—induced zebrafish and mouse models of anemia. Meanwhile, this protective effect was also achieved by eliminating ROS to inhibit the inflammatory response mediated by macrophages.

Conclusion: Our findings indicate that CP—CDs have the potential to be an effective therapeutic intervention for anemia. The therapeutic effects of CP—CDs can be attributed to their diverse array of molecular mechanisms, specifically related to their SOD nanoenzyme properties.

Multi—omics unveil that Seventy Flavors Pearl Pill ameliorates ischemic stroke by regulating oxidative phosphorylation

Ruyun Ma¹, Kelsang Norbo^{1,2}, Yanning Zhu¹, Chunyan Zhu³, Feng Zhou²,
Lobsang Dhondub², Kelsang Gyaltzen², Caisheng Wu³, Jianye Dai^{1,2,4*}

¹School of Pharmacy, Lanzhou University, Lanzhou, P. R. China, 730000;

²Technological Innovation Center of traditional Tibetan Medicine Modernization of Tibet Autonomous Region, Lasa, P. R. China, 851400;

³School of Pharmaceutical Sciences, Xiamen University, Xiamen, P. R. China, 361102

Ischemic stroke has high mortality and morbidity rates and is the second leading cause of death in the world, but there is no definitive medicine. Seventy Flavors Pearl Pill (SFPP), a classic formula in Tibetan Medicine, has been clinically proven to have significant effect on ischemic stroke, but its mechanism remains to be elucidated. This study aimed to systematically evaluate the effects of Seventy Flavors Pearl Pill and elucidate its mechanism on ameliorating ischemic stroke. We used multiple animal and cellular models to evaluate the pharmacological efficacy of SFPP in alleviating ischemic stroke. Through quantitative proteomics and rdTOP—Activity—based protein profiling technology, we hypothesize that OXPHOS is the key to the efficacy of SFPP. In this regard, through a series of quantitative metabolomics analyses and OXPHOS inhibitors, we confirmed that SFPP is dependent on OXPHOS for its efficacy in alleviating ischemic stroke. In addition, we analyzed the composition of SFPP and found ILE may have neuroprotective effects. These results provide new perspectives and tools to explore the mechanism of herbal medicine. The intervention of OXPHOS could provide a new strategy for the treatment of ischemic stroke.

Keywords: Ischemic stroke/Oxidative phosphorylation/Activity — based protein profiling/
Metabolomics

应激颗粒通过调控内皮间质转化影响动脉粥样硬化

任翎璇, 杨健君, 陈丹莉, 靳真, 郑子涵, 王维蓉, 林蓉

西安交通大学基础医学院药理学系, 西安, 710061

应激颗粒是在细胞受到氧化应激、热休克、紫外线照射及病毒感染等环境刺激时, 细胞质中形成的一种动态颗粒物。当刺激消失后, 应激颗粒会进行解聚。最近研究表明, 过度 and 持续的应激将形成不可逆的应激颗粒, 而持续和异常的应激颗粒的形成与各种慢性疾病有关, 包括神经退行性疾病, 肿瘤疾病以及炎症性疾病等。在动脉粥样硬化发生发展的过程中, 存在有许多应激反应, 如氧化应激和免疫炎症应激等。因此, 应激颗粒可能参与动脉粥样硬化的发生发展过程。内皮-间质转化是指在生理或病理因素影响下, 内皮细胞逐渐失去其特异性标志物, 获得间质细胞表型和特性的过程, 在此过程中, 内皮细胞衍生的间质细胞分层并迁移到血管下层组织中, 加速动脉粥样硬化的形成。近年研究表明, 应激颗粒通过调控上皮细胞间质转化参与疾病进程, 因此, 应激颗粒是否通过调控内皮细胞间质转化影响动脉粥样硬化的疾病进程呢?

研究目的: 探究应激颗粒通过调控内皮间质转化, 参与动脉粥样硬化的作用机制。研究方法: 选用 SPF 级 6—8 周龄雄性 ApoE^{-/-} 小鼠 20 只, 适应性喂养一周后随机选取 10 只作为对照组, 普食喂养 12 周, 其余 10 只作为模型组高脂饮食喂养 12 周。试剂盒测定小鼠血清的血脂四项指标, 采用苏木素-伊红 (HE) 染色和油红 O 染色观察主动脉根部斑块的变化。采用蛋白免疫印迹法 (Western blotting) 和 RT-PCR 检测应激颗粒标记蛋白和 mRNA 的表达。采用免疫荧光观察应激颗粒标记蛋白在 ApoE^{-/-} 小鼠主动脉根部及主动脉血管中的变化。通过形态学、Western blot、RT-PCR 及免疫荧光法检测内皮细胞和间质细胞标记基因的变化。研究结果: 与对照组相比, 高脂饮食 12 周的 ApoE^{-/-} 小鼠主动脉根部斑块显著增加, 主动脉血管组织中应激颗粒标记蛋白的蛋白及 mRNA ($P < 0.05$) 的表达增加。此外, 与对照组相比, 高脂饮食 12 周的 ApoE^{-/-} 小鼠主动脉血管组织中内皮细胞标记基因 CD31、vWF、VE-cadherin ($P < 0.01$) 的 mRNA 水平下调, 间质细胞标记基因 α -SMA、SM22 α 、FSP-1 ($P < 0.01$) 的 mRNA 水平上调。研究结论: 应激颗粒通过促进内皮间质转化, 加快动脉粥样硬化的发生发展。

宽胸纳米鼻喷剂抗缺血性脑损伤作用及其调节细胞死亡机制研究

谈贝¹，李玥²，刘孟茹²，吴晓丽²，张翔南²，陈忠¹

¹浙江中医药大学药学院，浙江杭州，310053；

²浙江大学药学院，浙江杭州，310058

缺血性脑损伤是临床上严重威胁人类健康的一类脑血管疾病，具有高致死率和致残率的特点，目前缺乏有效的治疗手段。目的：本研究旨在探索宽胸纳米鼻喷剂（KX 滴鼻剂）的抗脑卒中潜在神经保护作用并初步探索其神经保护机制。方法：利用小鼠大脑中动脉栓塞模型（middle cerebral arterial occlusion, MCAO）模拟急性局灶性缺血模型，评价 KX 滴鼻剂对小鼠死亡率、脑梗死和神经行为症状的影响；利用沙鼠双侧颈总动脉短暂性结扎模型（bilateral common carotid arterial occlusion, BCCAO）模拟全脑缺血，新事物识别实验评价 KX 滴鼻剂对沙鼠记忆力的影响，并观察 KX 滴鼻剂对沙鼠海马锥体神经元数量的影响；利用体外培养的 SH-SY5Y 细胞氧糖剥夺复灌（oxygen-glucose deprivation reperfusion, O-R）模型，评价 KX 滴鼻剂的神经保护作用，并初步探索 KX 滴鼻剂对细胞凋亡和自噬的影响。结果：KX 滴鼻剂可在 0.5—1.5l/只剂量范围内显著降低 MCAO 小鼠脑梗死体积，改善其神经行为评分，但 KX 滴鼻剂未能改善 MCAO 小鼠脑血流。KX 滴鼻剂于 MCAO 造模后 1 h 后给药发挥神经保护作用，但于造模后 3 h 给药其保护作用消失。KX 滴鼻剂可显著改善 BCCAO 沙鼠的新事物识别能力，但该造模条件下未见显著的海马锥体神经元丢失。KX 滴鼻剂可在 1: 5, 000—10, 000 的稀释范围内逆转 O-R 所致的 SH-SY5Y 细胞活力降低和凋亡发生。KX 滴鼻剂可上调抗凋亡蛋白 Bcl-2，下调促凋亡蛋白 Bax 的表达。在 O-R 损伤的 SH-SY5Y 细胞和 MCAO 后的小鼠脑组织内，均未发现 KX 滴鼻剂对自噬相关蛋白 LC3 和 p62 表达的影响。结论：KX 滴鼻剂具有抗小鼠 MCAO 所致脑损伤作用，其给药时间窗为缺血发生后 1 小时内。KX 滴鼻剂可显著改善沙鼠全脑缺血所致认知功能障碍。KX 滴鼻剂发挥上述神经保护作用的机制可能与减少缺血所致神经细胞凋亡有关，而与调节缺血后神经细胞自噬无关。

来源于天然胶原五型的 FGF2 阻断剂的发现及其调控血管生成的机制研究

王茂林¹, 陈湘¹, 匡克丽¹, 韩伟静², 邱雪³, 杜俊蓉¹, 李春燕¹, 张纯¹, 王乾韬¹, 贾涛^{1*}

¹教育部和四川省靶向药物与释药系统重点实验室、四川省植物来源药物工程实验室、四川省小分子药物精准化工程技术研究中心, 华西药学院, 四川大学, 成都, 610041;

²松山湖材料实验室, 广东 东莞, 523808;

³海洋药物教育部重点实验室, 中国海洋大学医药学院, 青岛 266003; 青岛海洋科学与技术试点国家实验室海洋药物与生物制品功能实验室, 青岛, 266237

第五型胶原蛋白 (ColV) 是内皮基底膜区的组成部分。在血管生成过程中, 细胞外基质的重塑会释放出具有促血管生成或抗血管生成特性的活性蛋白片段, 后者通常通过其肝素结合位点发挥其活性。我们之前鉴定出一个源自 ColV α 1 的片段, 称为 HEPV (127 个氨基酸), 该片段包含一个与肝素高亲和力结合的位点。在本研究中, 我们首先展示了 HEPV 通过其肝素结合位点与 FGF2 结合, 并通过体外和体内的血管生成试验, 证明 HEPV 能够抑制 FGF2 依赖的血管生成, 而在肝素结合位点突变的 HEPV 没有这种抑制作用。有趣的是, HEPV 不能与另外一种常见的血管生长因子 VEGFA 结合, 也不影响 VEGFA 介导的血管生成。在三维胶原血管生成模型中, 添加 HEPV 完全抑制了 FGF2 诱导的内皮细胞侵袭和出“芽”。机制层面, 体内实验表明, HEPV 的抗血管生成活性与内皮细胞向间质细胞转化 (EndMT) 标志物的出现有关。结果提示, 源自 ColV α 1 的片段 HEPV 作为一种抗血管生成因子, 通过调控内皮细胞的可塑性, 特异地抑制 FGF2 介导的血管生成。先前的研究表明, ColV 的过表达会负向调节病理性的血管生成, 但这一现象尚未得到解释。我们的研究提供了可能的分子机制。

此外, FGF2/FGFR 信号传导异常与肺鳞状细胞癌 (LSCC) 的发生和发展有关, 后者由于缺乏有效的靶向治疗, 目前仍是一个极具有挑战的肿瘤。探索有效阻断 FGF2 信号传导的天然胶原来源的阻断肽, 成为替代激酶抑制剂治疗 LSCC 更有临床转化的策略。因为 FGFR 小分子抑制剂常见的高磷血症, 极大地限制了其在临床应用。我们之前报道的 ColV α 1 来源的天然片段 HEPV 通过其肝素结合位点抑制 FGF2 诱导的血管生成, 尽管其有效性显著, 但片段较大, 难以在治疗应用中作为 FGF2 阻断肽使用。因此, 我们采用了理性肽设计、考虑蛋白质跨膜特性的广泛分子动力学 (MD) 模拟和 FRET 技术来验证基于 HEPV 的新型短肽对 FGF2 的亲合力。我们关注了短肽的折叠模式及其与 FGF2 的结合模式, 随后实验室合成了两个新肽, HBS-P1 (45 个氨基酸) 和 HBS-P2 (66 个氨基酸), 旨在保留肝素结合位点。这些肽表现出双重作用, 既具有抗 LSCC 细胞活性, 又具有抗血管生成特性, 并通过细胞活力、内皮微管形成和三维微血管网络诱导实验得到验证。最后, 我们使用两个 LSCC 皮下移植瘤模型, 证实了这两个肽, 尤其是较短的 HBS-P1, 其具备增强的穿透能力并保持了与 FGF2 的亲合力, 显示出显著的治疗潜力且没观察到明显毒性。我们的研究首次提供了开发源自第五型胶原蛋白的天然短肽作为

FGF2 阻断剂治疗 LSCC 的科学依据。

靶向细胞终末命运的心血管代谢疾病药理学研究

王培

中国人民解放军海军军医大学药学院，上海，200433

心（脑）血管疾病与代谢性疾病存在共同发病基础，互为因果，互相促进。针对“心脑血管代谢疾病”发展新的防治策略，是国家健康领域的重大需求。如何从心脑血管代谢疾病的纷扰复杂特征中，发掘出关键的共性核心致病环节，揭示其作用，阐明其机制，验证其是否为药物干预靶点，是药理学的重要任务。

细胞死亡是基本生物学事件。根据世界细胞死亡命名委员会 NCCD 在 2018 年出版的指南，所有细胞死亡都统一归入“受调控细胞死亡”（Regulated Cell Death，缩写 RCD）这一定义之下，目前认为共有 12 种 RCD。各种 RCD 在心（脑）血管代谢疾病的不同病种及不同病程中的角色可能完全不同，须进行仔细研究，才可阐明其作用，并为药理学精准干预提供科学依据。

本人长期从事心血管代谢疾病的药理学研究，担任中国药理学学会心血管药理专委会副主任委员、上海市药理学学会秘书长等职务。率领团队以“基于新型 RCD 发现心血管代谢疾病药理学新靶点并发展潜在药物”为目标，构建相应的研究体系和团队，心血管代谢系统重大疾病与死亡密切相关；深入研究其作用及机制对发现原创药物靶点具有重要意义。在该研究领域，围绕 NAD^+ 及相关通路在调控细胞衰老及死亡发现开展工作，取得以下原创发现：首先，阐明了 NAD^+ 及其下游分子在细胞衰老及死亡中的重要作用；其次，揭示了 NAD^+ 稳态失衡与心血管代谢系统疾病之间的密切关联；最后，发展了一系列靶向干预 NAD^+ 信号通路及下游分子的潜在药物。本团队主持了包括国家优青、科技部 863 青年科学家、国家重大研究计划、上海市优秀学科带头人、上海市曙光学者等在内的 10 余项项目；以最后通讯作者在 European Heart Journal、Journal of Hepatology、Nature Communications（2 篇）、Advanced Science、Cell Death & Differentiation 等期刊发表论文 40 余篇，多篇论文获得封面论文、编辑部评论及高水平期刊引用。此外，本团队还授权了国家发明专利 18 项，并获得中国药学会一等奖、上海市自然科学二等奖、科技进步一等奖各 1 项。

未来，拟继续探究衰老与死亡在心血管代谢重大疾病中的作用及机制，以期为中心血管代谢疾病的药物干预提供新的靶点。

发病机制自适应的纳米递药系统在缺血性脑卒中序贯治疗中的作用及机制研究

吴迪, 陈忠

浙江中医药大学神经药理学与转化研究浙江省重点实验室, 杭州, 310053

缺血性脑卒中是由脑部供血不足引起的脑组织坏死和神经功能缺失的临床综合征, 具有高发病率、高复发率、高致残率等特点。及时再灌注是恢复缺血病灶供血最有效的方式; 但缺血后再灌注会诱导一系列神经炎症级联反应的发生, 进一步加剧病理性损伤。神经炎症是缺血性脑卒中发生后复杂而关键的病理学过程。现有研究表明, 随着再灌注损伤的发生, 神经炎症在不同阶段的表现和功能各不相同, 对脑内神经元的作用也截然不同, 具有显著的时空特异性和个体差异化。因此, 精准动态调控脑缺血再灌注后神经炎症发展进程对于缺血性脑卒中修复具有重要意义。

本研究将纳米尺度的介孔聚多巴胺作为载药平台, 利用其多孔结构实现基质金属蛋白酶(MMP-2)敏感的多肽-米诺环素二聚体的高效负载, 并在其纳米材料表面修饰脑靶向多肽, 制得了具有脑部病灶靶向功能的纳米递药系统。研究表明, 所得递药系统因其多孔结构具有超高比表面积, 可以高效、快速清除细胞内多余的活性氧自由基。同时, 其孔道内修饰的酶敏感多肽具有 MMP-2 响应释药特征, 在小胶质细胞过度极化时释放米诺环素, 抑制其过度激活并促使小胶质细胞从促炎型向抗炎型转变, 再通过胶质细胞-神经细胞相互作用, 共同减少炎症造成的神经损伤, 提高细胞存活率。通过在体/离体小动物荧光成像实验发现, 在缺血再灌注给药后, 纳米递药系统可以在脑内尤其是梗死区一侧大量富集, 完成病灶区局部富集。中脑动脉栓塞在体动物模型验证, 该纳米递药系统可以在给药 24 小时内降低神经炎症造成的急性损伤, 减少脑部梗死区域的扩大; 当脑内炎症进一步发展时, 响应病灶区高水平 MMP-2, 及时释放药物调控小胶质细胞极化, 继而促进神经再生与脑部慢性修复以提高长期存活率。对比性实验表明, 本研究所提出的自适应序贯治疗模式优于单一治疗与联合治疗模式, 可以减少因疾病发生发展时空特异性和个体差异化带来的无效给药。

综上, 本研究针对缺血再灌注损伤后神经炎症的动态过程, 设计了一种发病机制自适应的序贯调控策略, 为脑卒中精准治疗提供了一种安全、有效、智能的治疗新范式。

冷诱导 RNA 结合蛋白 CIRP 在动脉粥样硬化的作用及其机制

杨健君, 任翎璇, 陈丹莉, 靳真, 郑子涵, 王维蓉, 林蓉

西安交通大学基础医学院药理学系, 西安, 710061

研究目的: 冷诱导 RNA 结合蛋白 (cold-inducible RNA-binding protein, CIRP) 是哺乳动物中第一个被发现的冷休克蛋白, 广泛表达于心肌细胞、内皮细胞、巨噬细胞和中性粒细胞等细胞以及心、脑、肝、肺等组织中, CIRP 功能主要由其细胞定位决定。CIRP 一般存在于细胞内, 可与胞质中的多种 mRNA 结合, 影响细胞的增殖、凋亡等过程, 而最新研究发现, 应激时 CIRP 还可以被分泌到细胞外, 进入血液循环中, 血液中的 CIRP 作为一种新的损伤相关模式分子发挥促炎作用, 在急慢性炎症疾病过程中扮演着重要角色。动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 作为一种慢性炎症性疾病, 损伤相关模式分子可以促进 AS 过程中的炎症反应。组蛋白去乙酰化酶 6 (Sirtuins 6, SIRT6) 可以抑制炎症反应。因此我们探究在 AS 过程中, CIRP 是否发生变化及其是否可能通过调控 SIRT6 发挥作用?

研究方法与结果: 在临床研究中, 收集健康体检者和冠心病患者病例基本信息, 记录冠心病患者冠脉造影结果, 应用 ELISA 检测血清中 CIRP 水平, 发现冠心病患者血清 CIRP 水平显著高于健康体检者, 且随着冠状动脉狭窄程度加重, 冠心病患者血清中 CIRP 水平逐渐增加; 然后以高脂饮食喂养 ApoE^{-/-} 小鼠 12 周构建动脉粥样硬化动物模型, 发现动脉粥样硬化小鼠血清中 CIRP 水平与斑块面积成正相关; 接着应用重组 CIRP 刺激内皮细胞, Western blot、RT-PCR 检测 SIRT6 蛋白及 mRNA 表达, 发现 SIRT6 蛋白及 mRNA 表达均下调。

研究结论: 血清中 CIRP 水平与动脉粥样硬化程度呈正性相关, 其可能通过调控 SIRT6 发挥促动脉粥样硬化作用。

山奈酚通过调控 HDAC3 对缺血缺氧损伤的心肌细胞起保护作用

岳泽君, 张艺蓉, 陈力方, 王维蓉

西安交通大学医学部基础医学院, 西安, 710061

山奈酚 (Kaempferol, KAE) 一种存在于山奈、银杏叶、杜仲叶等多种植物的化合物, 具有抗炎、抗菌、抗癌等药理作用。目前发现 KAE 对心肌细胞有保护作用, 而心肌损伤的发生机制与氧化应激密切相关。组蛋白去乙酰化酶 3 (Histone deacetylases 3, HDAC3) 在心血管疾病中起到重要调控作用, 文献报道抑制 HDAC3 能够减轻心肌细胞损伤。但是, KAE 能否保护缺血损伤的心肌细胞, 以及其是否通过抑制 HDAC3 从而起到保护心肌细胞的作用尚不清楚。因此

我们研究了 KAE 是否通过氧化应激对心肌损伤起保护作用及相关机制。

给予 Sprague—Dawley 大鼠腹腔注射低、中、高剂量 KAE，并皮下注射异丙肾上腺素 (Isoprenaline, ISO) 建立大鼠心肌缺血损伤模型。结果表明，KAE 可以减轻 ISO 诱导大鼠的心肌细胞肿胀程度，减少炎性细胞浸润，改善心肌的组织结构，此外，KAE 还可以减少血清中心肌酶 LDH、AST、CK—MB 和 cTnT 的释放。检测大鼠超声心动图及心电图发现 KAE 处理组能够明显改善大鼠心脏功能。以上结果均表明 KAE 对 ISO 诱导大鼠的心肌损伤起保护作用。进一步检测大鼠左心室心肌组织的 MDA 和 SOD 水平，透射电子显微镜观察大鼠左心室线粒体的超微结构。结果表明，KAE 显著降低 ISO 诱导的大鼠心肌中的 MDA 水平，并增加 SOD 的活性，同时改善线粒体结构，减少线粒体嵴溶解与肌浆网扩张，提示 KAE 降低 ISO 诱导的大鼠心肌组织的氧化应激水平。接着，用不同浓度 KAE 处理 H9c2 心肌细胞，然后给予 CoCl₂ 诱导细胞缺氧损伤模型，结果显示，KAE 能够减少 CoCl₂ 刺激心肌细胞 LDH 释放，降低细胞 MDA 水平和 ROS 含量，提高 SOD 活力。这些结果证实 KAE 可降低大鼠心肌细胞中氧化应激水平。进一步的研究发现：KAE 显著降低 ISO 诱导的大鼠心肌组织及 CoCl₂ 刺激的心肌细胞中 HDAC3 的 mRNA 和蛋白表达。接着加入 HDAC3 特异性抑制剂 RGFP966，发现 RGFP966 能够增强 KAE 对心肌细胞中 LDH、MDA 和 ROS 水平的抑制作用以及对 SOD 活性的升高功能。因此，上述研究表明 KAE 通过抑制 HDAC3 降低心肌细胞氧化应激水平，减轻大鼠心肌损伤。

Ubiquilin 2 impairs synaptic vesicle trafficking in cortical synaptosomes of rats following chronic cerebral hypoperfusion

Cui—Cui Yang¹, Chao—ying Hu²

Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing, 100070, China;

Beijing Ditan Hospital of Capital Medical University, Beijing, 100015, China

Synaptic protein networks are involved in learning and memory function in vascular dementia (VaD). Failure of synaptic function is the primary mechanism underlying neurodegenerative diseases. However, whether and how synaptic proteins are altered at the synaptosomal level in VaD remain unclear. In the present study, we established the VaD model of rats by bilateral common carotid artery occlusion (2VO). Cognitive impairment was evaluated using the novel object recognition (NOR) task. Neuron—specific nuclear—binding protein (NeuN) immunohistochemistry is used to measure neuronal survival. Synaptosomes, a subcellular fraction of isolated synaptic terminals, were isolated from the rat brain and subjected to label—

free liquid chromatography—mass spectrometry/mass spectrometry (HPLC—MS/MS) analysis to identify synaptic proteomics. Expression of the synaptic vesicles 2 (SV2) and Ubiquilin 2 in the synaptosomes were measured using western blotting. The data showed NOR memory was impaired and NeuN—positive cells in the brain of 2VO rats decreased. Synaptic protein differences were analyzed using label—free quantitative proteomics. In the synaptosome proteome of 2VO rats as compared to sham rats, 493 proteins showed differential expression, while 111 proteins showed downregulation. KEGG pathway analysis of the synaptosomal proteome revealed important signaling pathway associated with synaptic vesicle (SV) cycle. Hub genes are involved in the SV trafficking. Ubiquilin 2 is the main nodes of protein network related to SV trafficking. According to the results of the western blotting, 2VO rats' synaptosomes expressed more ubiquilin 2 and less of SV2A. In conclusion, the disruption of SV cycle is a significant and early event in the VaD. Ubiquilin 2 may be a key protein in synaptopathy, which is characterized by aberrant of SV trafficking and SV—associated proteins. Profiling specific molecular characteristics of synaptosomes in VaD—like models is critical for developing mechanism—directed therapies.

Keywords: Synaptic proteome; Vascular dementia; Synaptic vascular; Ubiquilin 2

H₂S 通过 VEGFR₂ 的 Tyr797 和 Ser799 位点介导大鼠脑缺血再灌注后 血管新生及其产生的神经保护作用

张森¹, 陈硕², 文继月¹, 陈志武¹

¹安徽医科大学药理学教研室, 合肥, 230032;

²安徽中医药大学科研中心, 合肥, 230038

目的: 我们前期研究表明 H₂S 可促进大鼠脑缺血再灌注 (I/R) 损伤后的血管新生, 在体外实验中发现 H₂S 可促进大鼠 VEGFR₂ 的 Tyr797 和 Ser799 位点的磷酸化, 并且这二个位点参与了 H₂S 诱导的大鼠脑血管内皮细胞增殖、迁移和体外生成血管。本研究在整体动物中, 探讨了 VEGFR₂ 的 Tyr797 和 Ser799 位点在 H₂S 促进大鼠脑缺血再灌注 (I/R) 损伤后的血管新生及其产生的神经保护中的作用。方法: 通过脑立体定位注射方法, 将大鼠 VEGFR₂ 野生型基因 (Flag—VEGFR₂^{WT}) 及其突变基因 (Flag—VEGFR₂^{Y797F} 和 Flag—VEGFR₂^{S799A}) 重组腺病毒质粒分别转染至大鼠脑海马组织中, 并结扎双侧颈总动脉制备大鼠脑 I/R 模型。大鼠腹腔注射 NaHS (4.8 mg/kg/d) 或等体积的生理盐水, 连续 7d, 末次给药后行脑血流量、旷场实验和 Morris 水迷宫实验、LDH 和 NSE 水平、HE 染色和 TUNEL 法等检测, 并用透射电镜检查大鼠

海马神经元和脑血管结构,免疫组化法和免疫荧光法检测大鼠血管新生情况及 Western blot 法检测大鼠海马组织中 Flag-VEGFR₂、总 VEGFR₂和 p-Akt 蛋白的表达。结果:在各转染大鼠海马组织中,分别检测到重组蛋白 Flag-VEGFR₂^{WT}、Flag-VEGFR₂^{Y797F}和 Flag-VEGFR₂^{S799A}表达,冰冻切片观察到 GFP 荧光蛋白,表明各质粒转染大鼠海马成功。双侧颈总动脉结扎后大鼠脑血流量显著下降,再灌注时有明显恢复。在 Flag-VEGFR₂^{WT}转染大鼠中,NaHS 显著抑制大鼠脑 I/R 损伤后脑血流量、感觉运动功能和学习记忆的下降及血清 LDH 和 NSE 的升高,但对转染 Flag-VEGFR₂^{Y797F}或 Flag-VEGFR₂^{S799A}大鼠无明显的抑制作用;HE 染色、TUNEL 法和透射电镜检测结果分别显示脑 I/R 显著地导致大鼠海马组织发生病理学改变、细胞凋亡及神经元和脑血管结构的破坏,NaHS 可显著改善脑 I/R 导致的转染 Flag-VEGFR₂^{WT}大鼠这些变化,但对转染 Flag-VEGFR₂^{Y797F}或 Flag-VEGFR₂^{S799A}大鼠则无明显的改善作用;免疫组化和免疫荧光结果显示 NaHS 可显著增加转染 Flag-VEGFR₂^{WT}大鼠脑组织中脑微血管密度,而对转染 Flag-VEGFR₂^{Y797F}或 Flag-VEGFR₂^{S799A}大鼠脑微血管密度未见明显的影响;Western blot 结果显示脑 I/R 可致大鼠海马组织中总 VEGFR₂、Flag-VEGFR₂及 p-Akt 蛋白表达显著降低,NaHS 显著抑制转染 Flag-VEGFR₂^{WT}大鼠中这三种蛋白表达降低,对转染 Flag-VEGFR₂^{Y797F}或 Flag-VEGFR₂^{S799A}大鼠中总 VEGFR₂和 Flag-VEGFR₂蛋白表达的降低也有抑制作用,但不影响 p-Akt 蛋白表达的降低。结论:H₂S 可通过 VEGFR₂的 Tyr797 和 Ser799 位点介导大鼠脑 I/R 后血管新生及其产生的神经保护作用。

人参皂苷 Rb1 通过抑制内皮细胞焦亡延缓小鼠动脉粥样硬化

张艺蓉,陈力方,温家蒸,王维蓉

西安交通大学医学部基础医学院,西安,710061

人参皂苷 Rb1 (Ginsenoside Rb1, GRb1) 是人参、三七、西洋参等药物的主要成分,文献报道 GRb1 可通过多种途径发挥对动脉粥样硬化 (Atherosclerosis, AS) 的保护作用。临床研究也证实人参汤和人参通脉合剂均可明显缓解 AS 患者心悸、乏力等症状,调节血脂水平。细胞焦亡是一种伴随炎症反应的细胞程序性死亡形式,典型途径涉及炎性小体形成,导致 Caspase-1 激活,活化的 Caspase-1 切割 GSDMD,得到 N-GSDMD 与细胞膜中酸性磷脂结合并寡聚化造成质膜穿孔,促使细胞肿胀、溶解而死亡,同时促使炎性介质 IL-1 β 、IL-18 分泌以及 LDH 的释放。内皮细胞损伤是 AS 发生的始动环节,内皮细胞焦亡和 AS 密切相关,但是 GRb1 是否通过调控内皮细胞焦亡影响小鼠 AS 发生发展尚不清楚。因此,本研究利用基因敲除小鼠和血管内皮细胞研究 GRb1 抗 AS 作用及相关机制。

动物实验对 ApoE^{-/-} 小鼠 4 W 高脂喂养的同时, 腹腔注射溶剂对照及低、中、高剂量 GRb1, 检测小鼠血脂水平及主动脉树和流出道斑块面积, 并用免疫荧光检测流出道内皮细胞焦亡执行蛋白 GSDMD 的表达, 试剂盒检测血清 LDH 含量, 明确 GRb1 是否通过调控内皮细胞焦亡影响 AS。结果发现 GRb1 减轻 ApoE^{-/-} 小鼠 AS 病变, 降低血脂水平, 减少斑块面积, 抑制内皮细胞 GSDMD 的表达和血清中 LDH 释放, 表明 GRb1 通过抑制内皮细胞焦亡延缓 ApoE^{-/-} 小鼠 AS 发生发展。细胞实验给予 HUVECs 不同浓度 GRb1 处理, ox-LDL 刺激 HUVECs, 共聚焦显微镜观察细胞形态, 发现 ox-LDL 组细胞明显肿大且出现泡状结构, 而加入 GRb1 后细胞空泡减少。进一步 qPCR 检测 GRb1 对细胞 NLRP3、Caspase-1、GSDMD、IL-1 β 、IL-18 mRNA 表达变化影响, 结果显示: 对比 Vehicle 组, ox-LDL 组这些焦亡相关基因表达量明显升高, 而 GRb1 处理能下调这些焦亡相关基因的表达。最后 Western blotting 检测 GRb1 对 NLRP3、N-GSDMD 蛋白表达影响, 发现 GRb1 显著降低 ox-LDL 诱导的这些焦亡相关蛋白的表达。说明 GRb1 能够降低 ox-LDL 诱导 HUVECs 中焦亡的发生, 抑制内皮细胞焦亡。因此, GRb1 通过抑制 ApoE^{-/-} 小鼠内皮细胞焦亡, 延缓 AS 发生发展。

贝母乙素激活的炎症小体自噬在缺血性脑损伤中的作用及机制研究

郑艳榕, 陈忠*

浙江中医药大学中医药科学院, 浙江 杭州, 310053

缺血性脑卒中缺乏有效安全的治疗手段, 亟需进一步解析其发病机制并寻找干预新策略。自噬是缺血性脑损伤中的关键生物学事件之一。缺血后神经元内过度或长时程的自噬激活将促进神经元坏死与凋亡, 但也有研究提示多种类型的选择性自噬在缺血性脑损伤中发挥了神经保护作用。因此, 课题组猜测: 在缺血性脑损伤中, 相比于总体自噬的激活程度, 底物选择性可能对于自噬发挥神经保护作用更为关键。但目前绝大多数自噬调控药物缺乏底物选择性, 这些药物的抗脑缺血损伤作用也仍有争议。因此, 发现选择性自噬的调控药物将有望为缺血性脑损伤的精准治疗提供新策略。本研究以自噬泡标志物 LC3 的荧光变化表征总自噬流的强度, 以选择性自噬接头蛋白 p62 的荧光变化表征选择性自噬的激活程度, 筛选可以特异性激活选择性自噬的天然产物, 发现贝母乙素 (PMN) 可以在不影响自噬泡数量的基础上进一步诱导 p62 的降解。在大脑中动脉栓塞模型中, PMN 可显著缩小脑梗死体积并改善小鼠神经行为功能, 发挥抗缺血性脑损伤的作用。申请人进一步利用特异性小胶质细胞缺失的转基因小鼠, 结合神经元-胶质细胞共培养、TUNEL 染色、共聚焦成像等技术发现 PMN 特异性作用于小胶质细胞并依赖小胶质细胞发挥神经保护作用。进一步, 利用 Elisa, 免疫印迹等技术, 本研究发现 PMN 可以

抑制缺血后小胶质细胞介导的神经炎症并特异性下调 AIM2 炎症小体水平，但不影响 NLRP1 与 NLRP3 炎症小体含量。有趣的是，自噬抑制剂 wortmannin 可以逆转 PMN 诱导的 AIM2 炎症小体下调，但蛋白酶体抑制剂 MG132 无此作用，提示 PMN 促进缺血后 AIM2 炎症小体的自噬性降解。进一步，利用小胶质细胞特异性自噬缺失的转基因小鼠，申请人发现特异性抑制小胶质细胞自噬可以逆转 PMN 诱导的 AIM2 炎症小体自噬，并阻断其神经保护作用。综上，本研究发现 PMN 可以通过特异性激活小胶质细胞中的 AIM2 炎症小体自噬发挥抗缺血性脑损伤作用，为缺血性脑损伤的精准干预提供潜在的新靶点与治疗新策略。

Improving Embolization and Reconstruction Outcomes in Aortic Aneurysm Repair through Transplantation of Vascular Wall—like Tissue Derived from Human Induced Pluripotent Stem Cells

Zhi—Yong Li^{a,* ,†}, Jie—Fu Fan^{b,†}, Yang—Kai Wang^{c,†},
Hao Zhang^b, Xiao—Nan Wang^b, Biao Wu^b, Lei Zhang^{b,*}

^a Department of pharmacology, Navy Medical University (Second Military Medical University), Shanghai, 200433, China;

^b Department of Vascular Surgery, Changhai Hospital, Navy Medical University (Second Military Medical University), Shanghai, 200433, China;

^c Naval Medical Center of PLA, 880 Xiangyin Road, Shanghai, 200433, China.

Objective: Endovascular aneurysm repair (EVAR) is a minimally invasive treatment for abdominal aortic aneurysms; however, endoleaks significantly reduce its effectiveness. To address this issue, we have proposed a novel approach which involves transplanting vascular wall—like tissue derived from human induced pluripotent stem cells (iPSCs) aggregates embedded in Matrigel into the aneurysm sac. We then evaluated the impact of this approach on sac embolization and tissue regeneration within the sac.

Methods: Human iPSCs were cultured to form embryoid bodies and differentiated into smooth muscle cells (SMCs). These cell aggregates were then seeded into Matrigel to create the vascular wall—like tissue. Subsequently, the vascular wall—like tissue was transplanted into a rat aneurysm model with endoleak. Histological analysis, including Hematoxylin and Eosin staining, Masson's trichrome staining, and immunofluorescence, was conducted to assess the effects of embolization and tissue regeneration, as well as the characteristics of the aneurysm

tissue.

Results: The vascular wall-like tissue and a novel rat aneurysm model with endoleak were successfully established. The transplantation of vascular wall-like tissue led to complete embolization of the aneurysm sac within four weeks. Over time, the proportion of solid filling area and nucleated cells increased, while the acellular structure proportionately decreased. The regenerative tissue mainly comprised SMCs, with contributions from both transplanted and host cells.

Conclusion: The transplantation of vascular wall-like tissue into the aneurysm sac elicited favorable embolization effects and facilitated tissue regeneration and reconstruction of the aneurysm sac. This approach holds potential for long-term embolization of the aneurysm sac in EVAR.

Keywords: Aortic aneurysm; Endovascular aneurysm repair; Endoleak; Tissue transplantation; Induced pluripotent stem cell

二、神经精神药理

海马 calretinin 阳性苔藓细胞在颞叶癫痫镜灶转移中的作用机制研究

程鹤鸣, 楼秋雯, 汪仪, 陈忠

浙江中医药大学药学院 浙江省神经药理学与转化研究重点实验室, 浙江 杭州, 310058

颞叶癫痫镜灶转移发生机制复杂、缺乏有效控制手段, 是公认的癫痫研究的热点难点问题之一。齿状回 (dentate gyrus, DG) 苔藓细胞 (Mossy cells, MCs) 作为双侧半球海马沟通的桥梁, 参与调节双侧海马的兴奋性, 其中腹侧 DG 区钙视网膜蛋白 (Calretinin, CR) 阳性 MCs 在颞叶癫痫镜灶转移发生后 c-fos 表达量显著增加, 但其作用机制仍不明确。因此, 本研究利用 CR-cre 转基因小鼠建立颞叶癫痫镜灶转移模型, 并结合病毒追踪、钙成像、光遗传学、电生理、药理学等技术解析海马 CR 阳性 MCs 在颞叶癫痫镜灶转移中的作用及其神经环路机制。结果发现: 1. 双侧海马 CR 阳性 MCs 在原发灶癫痫形成中均被反复激活, 同时镜灶侧海马 CR 阳性 MCs 在每次癫痫发作结束后再次被反复激活; 2. 光遗传学抑制原发灶侧 CR 阳性 MCs 可以有效延缓原发灶癫痫形成并抑制后续癫痫镜灶转移, 而光遗传学抑制镜灶侧 CR 阳性 MCs 不影响原发灶癫痫的形成但有效延缓后续镜灶转移; 3. 海马 CR 阳性 MCs 主要接收同侧 CA3 区锥体神经元 (Pyramidal neurons, PNs) 的兴奋性输入, 且上游 PNs 可以通过 CR 阳性 MCs 进一

步激活下游颗粒细胞 (Granule cells, GCs); 4. 光遗传学抑制上游 CA3 区 PNs 与抑制 CR 阳性 MCs 一样发挥了延缓颞叶癫痫镜灶转移的作用。结论: 在原发灶癫痫形成过程中被反复激活的双侧海马 CR 阳性 MCs 发挥了内源性促颞叶癫痫镜灶转移的作用, 其机制与 PNs—MCs—GCs 正反馈兴奋性神经环路相关。本研究为颞叶癫痫镜灶转移的发病机制提供新的理论依据, 并为将来癫痫镜灶转移的精准治疗提供新的治疗策略和潜在药物靶点。

Wnt 信号通路与神经管畸形关联性研究进展

胡敏¹, 茹意¹, 谢良骥¹, 柴智^{1*}, 樊慧杰

¹山西中医药大学神经生物学研究中心/国家中医药管理局多发性硬化益气活血重点研究室, 山西晋中, 030619

神经管畸形 (neural tube defects, NTDs) 是一种常见的出生缺陷, 其分为开放型和闭合型两大类, 以无脑畸形、脑膨出和颅脊柱裂为主要症状。多发生在胚胎发育期间, 因神经皱襞在中线融合失败所致。目前对于 NTDs 致病的详细机制仍不清楚, 但一致认为是遗传和环境因素相互作用的结果。报告显示, NTDs 的全球患病率在 0.12%~1.24% 之间。预防神经管畸形最常用的措施就是补充叶酸, 虽然有研究发现补充叶酸可以降低 NTDs 的风险, 但目前对于补充叶酸预防 NTDs 的具体分子机制尚不清楚。了解 NTDs 的致病机制有助于指导临床医生使用合适的治疗策略。Wnt 信号通路在机体的进化过程中, 作为一种信号机制发挥着重要的作用, 不仅参与了早期胚胎发育、组织器官形成等环节, 而且还参与了多种疾病的病理机制。Kim 等发现了一种基于 Wnt 信号激活多巴胺能神经元再生的方案, 该策略可改善中脑标志物的表达, 同时最大限度地减少后脑和间脑谱系标志物的表达。另外, Wnt 配体可以通过使血脑屏障功能正常化来治疗神经系统疾病。近年来, 有许多研究表明 Wnt 信号通路的异常在神经管畸形发生过程中起着重要作用。本文通过梳理 Wnt 信号通路的作用和传导机制、Wnt 信号通路在神经管形成中的作用, 综述了 Wnt 信号通路与神经管畸形的关系。研究 Wnt 信号通路在药物预防 NTDs 发生的具体分子机制以及相关防治药物研发具有广泛的应用前景, 目前对于 β -catenin 信号通路和 PCP 信号通路在神经管畸形中的作用研究较多, 而对于 Ca^{2+} 信号通路的研究主要集中在神经退行性疾病方面, 而对于其与神经管畸形的关系研究较少, 值得进一步深入研究。

关键词: 神经管畸形; Wnt/ β -catenin 通路; 平面细胞极性通路; Wnt/ Ca^{2+} 通路

电针阻断 Notch1/Hes1 通路介导的小胶质细胞活化治疗帕金森病

蒋金序¹, 刘洋¹, 樊慧杰², 张天生¹, 王利然¹, 徐磊²,

杨丽霞², 宋云飞², 马存根², 郝重耀^{1*}, 柴智²

¹山西中医药大学第二临床学院, 山西太原, 030012;

²山西中医药大学多发性硬化益气活血重点研究室/神经生物学研究中心, 山西晋中, 030619

目的: 观察电针 (EA) 对帕金森病 (PD) 小鼠运动功能的改善作用, 以及通过 Notch 受体 1 (Notch1) /Hes 家族 bHLH 转录因子 1 (Hes1) 信号通路对小胶质细胞的调控效应。方法: 选取 36 只雄性 C57BL/6 小鼠随机分为对照组、模型组和电针治疗组, 每组 12 只。模型组和电针治疗组采用 1-甲基-4-苯基-1, 2, 3, 6-四氢吡啶 (MPTP) 连续腹腔注射 7 天建立 PD 小鼠模型。成功造模后, 电针治疗组给予特定频率和强度的电针干预, 从模型制备第一天起, 每日 1 次, 连续治疗 2 周。通过步态、悬挂和爬杆实验对各组小鼠的行为学表现进行评估; 采用免疫荧光染色法对各组小鼠黑质区酪氨酸羟化酶 (TH) 阳性细胞数, 以及 Notch1/离子钙结合接头分子 1 (Iba-1) 的阳性细胞数进行检测; 采用 Western Blot 技术对各组小鼠脑组织 TH、 α -突触核蛋白 (α -syn)、Notch1、Hes1、Iba-1、iNOS、Arginase 1、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-10 蛋白表达水平进行检测; 采用 RT-qPCR 技术检测各组小鼠脑组织 Notch1 和 Hes1 mRNA 的表达。结果: 一般行为表明, 给予 MPTP 注射后, 小鼠静息时全身明显震颤、自发性活动减少以及爬行、逃避反应减慢。步态实验结果表明, 与对照组相比, 模型组小鼠左前肢、右前肢、左后肢、右后肢步频均加快 ($P < 0.001$), 模型组小鼠左前肢、右前肢、左后肢、右后肢步长均缩短 ($P < 0.001$); 与模型组相比, 电针治疗组小鼠左前肢、右前肢、左后肢、右后肢步频均减慢 ($P < 0.001$), 左前肢、右前肢、左后肢、右后肢步长均增长 ($P < 0.05$)。爬杆实验结果表明, 与对照组相比, 模型组小鼠从木杆顶端木块自然爬至底端平台所需时间延长 ($P < 0.01$); 与模型组相比, 电针治疗组小鼠从木杆顶端木块自然爬至底端平台所需时间缩短 ($P < 0.05$)。悬挂实验结果表明, 与对照组相比, 模型组小鼠抓握水平降低 ($P < 0.01$); 与模型组相比, 电针治疗组小鼠抓握水平升高 ($P < 0.05$)。免疫荧光染色、Western Blot 和 RT-qPCR 结果表明, 与对照组相比, 模型组小鼠 TH 阳性细胞数和蛋白、Arginase 1 蛋白以及 IL-10 蛋白表达减少 ($P < 0.01$), α -syn 蛋白、Notch1 蛋白和 mRNA、Hes1 蛋白和 mRNA、Notch1/Iba-1 阳性细胞数以及 Iba-1、iNOS、TNF- α 、IL-6 蛋白表达增加 ($P < 0.05$); 与模型组相比, 电针治疗组小鼠 TH 阳性细胞数和蛋白、Arginase 1 蛋白以及 IL-10 蛋白表达增加 ($P < 0.01$), α -syn 蛋白、Notch1 蛋白和 mRNA、Hes1 蛋白和 mRNA、Notch1/Iba-1 阳性细胞数以及 Iba-1、iNOS、TNF- α 、IL-6 蛋白表达减少 ($P < 0.05$)。结论: 电针治疗能够改善 PD 小鼠模型的行为学表现, 保护多巴胺能 (DA) 神经元, 其机制可能与阻断 Notch1/Hes1 信号通路抑制神经炎症反应进而抑制小胶质细胞活化有关。

关键词: 电针; 帕金森病; Notch1/Hes1 通路; 小胶质细胞; 神经炎症; 多巴胺能神经元

AD 风险基因 Bin1 缺失导致自噬与 mTORC1 同时激活

金昱曦¹, 赵林¹, 范文¹, 张艳丽¹, 师慧莉¹, 陈婷珍¹, 盛呈雨^{1*}

¹南京医科大学, 南京, 211166

BIN1 是仅次于 APOE 的阿尔茨海默病 (AD) 风险基因, 在中枢广泛表达于神经元与胶质细胞。BIN1 在神经元特异表达的 isoform 亚型 1 包含与网格蛋白结合的结构域, 其蛋白水平在 AD 患者脑组织中显著下降, 但下游效应尚不清楚。我们在原代培养的小鼠海马神经元中下调 Bin1 表达, 发现 mTORC1 与自噬降解途径的活性同时出现上升, 挑战了 mTORC1 抑制自噬起始的常规认识。在接下来的机制研究中, 我们发现下调 Bin1 后, Ulk3 表达显著上升, 部分代替常规的 Ulk1 形成自噬起始复合体。Ulk3 的活性不受 mTORC1 影响, 所以细胞能够在 mTORC1 激活的同时启动自噬。进一步, 我们揭示 Bin1 下调驱动的自噬流升高导致神经元树突规模下降, 在整体的动物水平上造成海马的区域性萎缩以及小鼠空间学习与记忆能力的损伤, 使用小分子 SU6668 抑制 Ulk3 的活性, 或者通过 RNAi 降低 Ulk3 的表达, 均可有效改善上述形态学与功能损伤。我们的工作提示 AD 患者中 BIN1 亚型 1 的缺失可能通过树突损伤驱动了病程进展, 而靶向 ULK3 起始的自噬有望帮助阻断这一进程。

关键词: BIN1; ULK3; AD; mTORC1; 阿尔茨海默病; 自噬; 海马; 树突

Histamine H1 receptors in dentate gyrus—projecting cholinergic neurons of the medial septum suppress contextual fear retrieval

Li CHENG, Zhong CHEN*

Key Laboratory of Neuropharmacology and Translational Medicine of Zhejiang Province, College of Pharmaceutical Sciences & The First Affiliated Hospital, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou, Zhejiang 310053, P. R. China.

Objective: Fear memory is essential for survival and adaptation, yet excessive fear memories can lead to emotional disabilities and mental disorders, such as anxiety disorders and post-traumatic stress disorder (PTSD). Despite previous researches have indicated that histamine H1 receptor (H1R) exerts critical and intricate effects on fear memory, the role of H1R is still not clarified. This project plans to explore the role of H1R in cholinergic neurons in contextual fear retrieval and the neural circuit related mechanism.

Methods: The Cre-LoxP system was used to generate mice with a targeted deletion of H1R

in cholinergic neurons and the level of fear memory were evaluated. The role of H1R in cholinergic neurons in contextual fear retrieval and its neural loop mechanism were studied by viral H1R — knockdown or overexpression, fiber photometry, optogenetics, chemogenetics, electrophysiology and other technologies.

Results: We found that deletion of H1R gene in cholinergic neurons in mice (ChAT—Cre; Hrhlfl/fl) selectively enhances contextual fear memory but not cued fear memory. H1R in medial septum (MS) but not in other cholinergic brain regions is critical for contextual fear memory. Importantly, contextual fear memory induces differential activation of the dentate gyrus (DG) neurons in ChAT—Cre; Hrhlfl/fl mice, and the activated DG neurons receive projections from the MS cholinergic neurons. Using fiber photometry and chemogenetics, we found that H1R in cholinergic neurons mediates the contextual fear retrieval rather than consolidation by decreasing acetylcholine release pattern in DG. Furthermore, selective knockdown of H1R in the MS is sufficient to enhance contextual fear memory by manipulating the retrieval—induced neurons in DG.

Conclusion: Our results suggest that H1R in MS cholinergic neurons is critical for contextual fear retrieval, and could be a potential therapeutic target for individuals with fear—related disorders.

The Hetrogeneous Role of Adult Neurogenesis in Epilepsy

Zhongxia LI^{1,2}, Liying CHEN³, Fan FEI^{1,3}, Zhong CHEN^{1,3}, Yi WANG^{1,2,3}

¹ Key Laboratory of Neuropharmacology and Translational Medicine of Zhejiang Province, School of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou, China;

² Zhejiang Rehabilitation Medical Center Department, The Third Affiliated Hospital, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou, China;

³ Institute of Pharmacology & Toxicology, College of Pharmaceutical Sciences, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou, China.

Abstract: Epileptogenesis refers to the process in which a normal brain becomes epileptic, and is characterized by hypersynchronous spontaneous recurrent seizures involving a complex epileptogenic network. Current pharmacological treatment of epilepsy is generally symptomatic in controlling seizures but is not disease — modifying in epileptogenesis. Cumulative evidence

suggests that adult neurogenesis accompanied with altered adult-born dentate granule cells (abDGCs) is crucially involved in epileptogenesis. However, the causal role of abDGCs in recurrent seizures of epilepsy is not fully understood. Here, taking advantage of optogenetic and chemogenetic tools to selectively manipulate abDGCs in a reversible manner, combined with Ca^{2+} fiber photometry, trans-synaptic viral tracing, in vivo/vitro electrophysiology approaches, we demonstrate the heterogeneous role of abDGCs born at different period of epileptogenic insult in later recurrent seizures in mouse epilepsy models. We find that abDGCs born at a critical period of epileptogenic insult maintain seizure duration via local aberrant excitatory circuits, and inactivation of these aberrant circuits can long-termly alleviate severity of seizures. While, enriched environment reduces seizure susceptibility via entorhinal cortex circuit augmented abDGCs. These findings provide a deeper and more comprehensive understanding of the potential pathological changes of abDGCs circuit and may be helpful for the precise treatment in epilepsy.

Potassium channel dysfunction in the anterior cingulate cortex underlies social deficits in the offspring of pregnant mice exposed to ammonium gluconate

Zhengmao Li¹, Ying-Mei Lu¹, Feng Han²

¹Key Laboratory of Modern Toxicology of Ministry of Education; Department of Physiology, School of Basic Medical Sciences; Nanjing Medical University, Nanjing, China;

²Medical Basic Research Innovation Center for Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases, Ministry of Education, China; Key Laboratory of Cardiovascular & Cerebrovascular Medicine; School of Pharmacy, Nanjing Medical University, Nanjing, China

Autism spectrum disorder (ASD) is a lifelong neurodevelopmental disorder characterized by deficits in social communications and presences of restricted, repetitive behaviors. Prenatal exposure to glufosinate ammonium (GLA), a widely used herbicide, induces autism-like phenotypes in mice. However, the underlying neural mechanisms remain largely unknown. Here, we demonstrated that the anterior cingulate cortex (ACC) is vulnerable to ASD induced by prenatal GLA exposure. Prenatal GLA exposure inhibited action potential firing in ACC pyramidal neurons, which was closely related with social deficits in mouse offspring. Bioinformatics co-analysis of snRNA-seq data indicated that autism risk genes co-expressed with potassium channel genes in the ACC following prenatal GLA exposure in ASD patients. Our

electrophysiological recording validated that dysfunction of calcium-gated potassium channels decreased action potentials, repressed ACC activity and eventually led to social deficits in mouse offspring. Consistently, the potassium channel dysfunction in ACC pyramidal neurons was a common feature of ASD patients. Taken together, our findings provide a causal link between ACC dysfunction and social deficits in the offspring of pregnant mice exposed to GLA, and claim that the potassium channel of pyramidal neurons in the ACC might be targeted for developing interventional strategies to ameliorate social deficits in humans.

Pharmacologic inhibition GLT-1 degradation by Ceftriaxone as an effective therapy for epilepsy

Xiu-xiu Liu¹, Ying-mei Lu^{2*}, Feng Han^{1*}

¹ Key Laboratory of Cardiovascular & Cerebrovascular Medicine, School of Pharmacy, Nanjing Medical University, 211166 Nanjing, China;

² Department of Physiology, School of Basic Medical Sciences, Nanjing Medical University, 211166 Nanjing, China.

Epilepsy is one of the most common chronic neurological diseases, which is believed to be caused by an imbalance of synaptic excitation and inhibition. Glutamate is the principal excitatory neurotransmitter in the central nervous system. The glutamate transport GLT-1 (EAAT2; slc1a2) is predominantly expressed in astrocytes and responsible for maintaining low extracellular glutamate concentrations. Glutamate-transporter impairment in astrocytes directly contributes to the epileptogenesis. Here we report that selective knockout of endothelial *Cdk5* increased the excitability of hippocampal neurons, triggered spontaneous hippocampal epileptic discharges in *Cdh5-Cre; Cdk5^{f/f}* mice. The effect was associated with a decrease in GLT-1 function in astrocytes that impairs glutamate homeostatic functions, which can contribute to neuronal hyperexcitability and seizure generation. Ceftriaxone (CEF) restored astrocytic GLT-1 function and inhibited seizures in endothelial *Cdk5*-deficient mice. In this study, we explored the role of GLT-1 in epilepsy and demonstrated that pharmacologic activation GLT-1 by Ceftriaxone is a promising therapeutic strategy for epilepsy and related neurodegenerative disorders. These results reveal a previously unknown link between vascular dysfunction and epilepsy and suggest that endothelial *Cdk5* regulates astrocyte GLT-1 and early treatment with ceftriaxone showed

antiepileptic effects.

Method: We generated three sets of conditional endothelial-specific *Cdk5* knockout mice (*Cdh5-Cre; Cdk5^{f/f}* mice, *Cdh5-CreERT2; Cdk5^{f/f}* mice, *BR1-iCre-Cdk5^{f/f}* mice) to investigate whether Ceftriaxone can restore astrocytic GLT-1 function in endothelial *Cdk5*-deficient mice. The behavioral phenotypes were detected by 24-hour video surveillance and EEG recordings. The concentration of excitatory neurotransmitter was detected by *in vivo* microdialysis experiments. The role of endothelial *Cdk5* on the GLT-1 function of hippocampal astrocytes was assessed by patch clamp recording. The signaling mechanisms between endothelial *Cdk5* and progressive astrogliosis were determined using immunohistochemistry combined with RNAseq, western blot and High-throughput mRNA sequencing.

Result: We showed that *Cdh5-Cre; Cdk5^{f/f}* mice showed an age-dependent increase in the prevalence and frequency of seizures using 24-hour video surveillance (8 weeks: 8.3%; 24 weeks: 80%). In contrast, only 1/14 (7%) of *Cdh5-Cre; Cdk5^{f/n}* mice and 0/17 *Cdk5^{f/f}* mice showed seizures. Additionally, when treated with the convulsant agent pentylenetetrazole (PTZ), *Cdh5-Cre; Cdk5^{f/f}* mice showed increased seizure duration and decreased seizure onset compared to *Cdk5^{f/f}* mice at 4 weeks. Using microdialysis in freely moving mice, we found a significant increase in extracellular glutamate in the hippocampus in *Cdh5-Cre; Cdk5^{f/f}* mice. Since astrocytes can take up glutamate and play an important role in glutamate homeostasis, we demonstrated that deletion of endothelial *Cdk5* induces progressive astrogliosis. Furthermore, whole-cell recordings from hippocampal CA1 astrocytes showed that astrogliosis triggered by endothelial *Cdk5* deficiency weakened astrocytic GLT1-mediated current. Next, using pharmacological tools, We demonstrated that treatment with CEF increased GLT1 expression in the hippocampus 2.6-fold in *Cdh5-Cre; Cdk5^{f/f}* mice and 2.3-fold in control mice. Also, CEF delayed the onset and shortened the duration of PTZ-induced convulsions in 4-wk-old *Cdh5-Cre; Cdk5^{f/f}* mice.

Conclusion: In this study, our findings reveal a previously unknown function of the CEF in epilepsy. Endothelial *Cdk5* deficiency induces spontaneous epilepsy in an age-dependent manner. The effect is associated with an increase in excitability of hippocampal pyramidal neurons and a decrease in GLT-1-mediated glutamate uptake. We assumed that the inhibition of GLT-1 degradation might be more effective for the treatment of excitotoxicity. Ceftriaxone is the first drug to induce GLT-1 expression via transcriptional activation. Importantly, we found that *Cdk5*-deficiency induced epilepsy can be reversed by pharmacological restoration of GLT-1 function (ceftriaxone).

Keywords: *Cdk5*; Endothelial Cells; Astrogliosis; GLT1; Ceftriaxone

电针调控 PI3K/AKT 通路对帕金森病小鼠多巴胺能神经元自噬和凋亡的影响

刘洋¹, 蒋金序¹, 樊慧杰², 张天生¹, 王利然¹, 徐磊²,

杨丽霞², 孙芮芮², 马存根², 郝重耀^{1*}, 柴智²

¹山西中医药大学第二临床学院, 山西太原, 030012;

²山西中医药大学多发性硬化益气活血重点研究室/神经生物学研究中心, 山西晋中, 030619

目的: 研究电针对帕金森小鼠中脑黑质多巴胺能神经元自噬和凋亡水平的调控作用及其机制。方法: 36 只雄性 C57BL/6 小鼠随机分为对照组、模型组和电针组, 每组 12 只。模型组和电针组小鼠连续 7d 腹腔注射 1-甲基-4-苯基-1, 2, 3, 6-四氢吡啶, 建立帕金森病模型。模型制备第 1 天开始, 电针组小鼠给予针刺“百会”“肾俞”, 连续波, 频率 2Hz, 强度 2mA, 每天 1 次, 每次 15min, 连续 14d。以爬杆、悬挂、步态实验检测各组小鼠行为学表现; 采用免疫荧光染色法检测各组小鼠黑质区酪氨酸羟化酶 (TH) 阳性数; 采用 Western Blot 技术检测各组小鼠脑组织黑质区 TH、 α -syn、P62、Beclin-1、LC3B、Bax、Bcl-2、PI3K、AKT、p-AKT、蛋白表达水平, 采用 ELISA 法检测脑组织 α -syn 的含量, 采用 RT-qPCR 技术检测脑组织黑质区 PI3KmRNA、AKTmRNA 的表达水平。结果: 与对照组比较, 模型组小鼠的爬杆时间显著延长 ($P < 0.01$), 悬挂得分显著降低 ($P < 0.01$), 左前爪、右前爪、左后爪、右后爪的步长均明显缩短 ($P < 0.01$), 左前爪、右前爪、左后爪、右后爪的步频均明显增加 ($P < 0.01$), TH 阳性细胞数与蛋白水平显著降低 ($P < 0.01$), Beclin-1、LC3B、Bcl-2 蛋白水平降低 ($P < 0.05$), PI3K、p-AKT、P62、Bax、 α -syn 蛋白表达水平升高 ($P < 0.05$), 脑组织 α -syn 含量升高 ($P < 0.01$), PI3KmRNA、AKTmRNA 的表达水平升高 ($P < 0.01$)。与模型组比较, 电针组小鼠的爬杆时间显著降低 ($P < 0.01$), 悬挂得分升高 ($P < 0.05$), 左前爪、右前爪、左后爪、右后爪的步长均增加 ($P < 0.05$), 左前爪、右前爪、左后爪、右后爪的步频均明显缩短 ($P < 0.01$), TH 阳性细胞数与蛋白水平升高 ($P < 0.01$), Beclin-1、LC3B、Bcl-2 蛋白水平升高 ($P < 0.05$), PI3K、p-AKT、P62、Bax、 α -syn 蛋白表达水平降低 ($P < 0.05$), 脑组织 α -syn 含量降低, PI3KmRNA、AKTmRNA 的表达水平降低 ($P < 0.01$)。结论: 电针可改善帕金森病小鼠运动功能障碍, 提高 DA 能神经元自噬水平, 减少 α -syn 蛋白聚集, 抑制神经元凋亡, 保护 DA 能神经元, 其作用机制可能与抑制 PI3K/AKT 通路有关。

关键词: 电针; 帕金森病; 多巴胺能神经元; 自噬; PI3K/AKT 通路; 凋亡

Endothelial TFEB signaling—mediated autophagic disturbance initiates microglial activation and cognitive dysfunction

Yaping Lu², Ying—Mei Lu^{1*}, Feng Han^{2*}

¹ Department of Physiology, School of Basic Medical Sciences, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China;

² Key Laboratory of Cardiovascular & Cerebrovascular Medicine, Drug Target and Drug Discovery Center, School of Pharmacy, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China.

Aim: Cognitive impairment caused by systemic chemotherapy is a critical question that perplexes the effective implementation of clinical treatment, but related molecular events are poorly understood.

Methods: Mice were treated with bortezomib (1 mg/kg) intraperitoneally twice a week for 4 weeks to induce cognitive dysfunction. Immunohistochemistry and confocal microscopy imaging were used to evaluate microglial activation and visualize the synaptic engulfment into activated microglia. Human brain microvascular endothelial cells (HBMECs) were treated with or without bortezomib (20 nM) for 24 h, RNA sequencing (RNA—seq) and GO—enriched analysis was performed to find differential gene set. mRFP—GFP—LC3 adenovirus were transfected in HBMECs to quantify the change of autophagy flux after exposure with bortezomib in the presence or absence of bafilomycin A1 (BafA1, 100nM, 2 h). Interleukin—23 subunit alpha (IL23A) expression and secretion was measured by qRT—PCR and ELISA in HBMECs and patient serum before and after bortezomib treatment. JASPAR database screening and luciferase reporter assays were used to verify the transcription regulatory factor of IL23A. Small hairpin RNA (shRNA) targeting Il23a (AAV—BR1) was delivered to knockdown *Il23a* specifically in brain vascular endothelial cells (ECs). Furtherly, novel object recognition test (NORT) and object location test (OLT) was performed to evaluate the restore of cognitive function after *Il23a* abolishment. Moreover, other methods such as elimination of microglia in brain, BBB permeability measurements, western blot, immunocytochemistry, in situ hybridization, and CRISPR—Cas9 also were used to explore the mechanism.

Results: Cognitive associated behavior test and immunohistochemistry verified bortezomib exposure leads to microglial activation, synapse deficiency and cognitive impairment. Simultaneously, this occurs along with decreased nuclear translocation of transcription factor EB (TFEB) which is linked to autophagy disorder and inflammatory stress in brain vascular ECs. RNA—seq and GO analysis suggested IL23A as the crosstalk to connect brain vascular ECs and

microglia. JASPAR database screening and luciferase reporter assays confirmed signal transducers and activators of transcription-3 (STAT3) as transcription factor to upregulate the expression of *IL23A*. And we found that brain endothelial-specific ablation of *Il23a* ameliorated both microglia activation and cognitive dysfunction.

Conclusion: Endothelial TFEB – STAT3 – IL23A axis in the brain represents a critical cellular event for initiating bortezomib – mediated aberrant microglial activation and synapse engulfment. Our results suggest genetically silents *Il23a* in brain ECs may provide a novel therapeutic approach to prevent symptoms of cognitive dysfunction during clinical use of bortezomib.

神经炎症的体外细胞培养模型及其在神经系统疾病研究中的潜在价值

彭也^{1,2}, 楚世峰², 张钊², 陈乃宏^{1,2*}

¹湖南中医药大学, 长沙, 410208;

²天然药物活性物质与功能国家重点实验室, 中国医学科学院药物研究所 & 神经科学中心, 北京, 100050

细胞培养技术在医药研发、临床医学以及生物学领域内发挥着不可或缺的作用。鉴于体内实验模型存在的伦理道德和成本高昂的局限性, 寻求一种更为贴近生物实际且具备广泛适用性的替代细胞模型, 对于高通量药物筛选显得尤为重要。在神经疾病的研究中, 神经元和胶质细胞模型的应用尤为广泛。本文旨在概述健康与炎症性血脑屏障的特征, 并综合梳理中枢神经系统中的主要永生化细胞系, 以及这些细胞系在神经炎症性疾病中的应用。此外, 本文还将深入探讨神经炎症的多种共培养模型, 这些模型结合了二维 (2D) 和三维 (3D) 模型中的免疫细胞。尽管 2D 共培养模型因其操作简便和经济性而广受欢迎, 但它无法完全模拟体内的复杂微环境。相对而言, 被称为“器官芯片”或“生物芯片”的 3D 模型, 则凭借其生物工程和生物技术的最新进展, 能够更为精准地模拟血脑屏障的微环境, 展现出巨大的潜力和前景。

谷氨酸信号异常和癫痫治疗策略

石云

广东省智能科学与技术研究院，珠海横琴，519031

脑内异常的突触传递异常导致癫痫等神经疾病。近期我们系统地从功能上研究了导致癫痫的 AMPA 受体亚基 GluA3 的突变分类。GluA3 的编码基因 GRIA3 位于 X-染色体。在 43 例 GluA3 突变病人中，我们发现女性患者一般携带 GluA3 功能获得性 (GoF) 新发突变；大部分男性患者携带功能减弱性 (LoF) 突变，遗传来源于健康的母亲；以上规律亦有少量例外。同时，我们发现唯一的临床 AMPA 受体的抑制剂，perampanel (吡仑帕奈) 对 GoF 的病人具有良好的治疗效果，能够快速发挥抗癫痫效果，且对病童的发育停滞现象起良好的治疗效果，然而对于 LoF 或者功能不变的突变病人，无疗效且可能加重病情。以上结果说明吡仑帕奈可能用于个体化治疗。

**Effects of osthole on learning and memory mediated
by basal forebrain oxytocin signaling pathway in female rats**

Shuang—Shuang Song[#], Yan—Man Liu, Fu—Wang Liu, Jia—Rui Du, Xue—Qin Hou^{*}

College of Pharmacy, Shandong First Medical University & Shandong Academy of Medical Sciences, Tai'an, Shandong 271016, P. R. China

Background: Cholinergic injury as the key mechanism of senile dementia has been widely accepted by researchers, and the sharp decrease of estrogen levels also plays a key role in postmenopausal women with Alzheimer's disease (AD). Recent studies have found that estrogen and cholinergic pathways do not operate simply, and there is oxytocin between them, making them closely related to each other. On the one hand, Estrogen receptor- β (ER- β) co-regulates oxytocin (OT) synthesis of nerve cells in the paraventricular nucleus (PVN). On the other hand, there are a large number of oxytocin receptors in the nucleus basalis of Meynert (NBM), the basal forebrain dominated by cholinergic neurons. Moreover, oxytocin fibers are also introduced into the hippocampus and cortex, which are cholinergic projection targets associated with learning and memory. It is concluded that oxytocin may be involved in regulating the activity of basal forebrain cholinergic neurons, thereby improving the cognitive function of AD. In this study, the estrogen-like effect of osthole (OST) was used to explore how oxytocin

mediated cholinergic neurons to improve cognition, in order to provide important evidence for new targets and new ideas for the treatment of Alzheimer's disease.

Methods: Sprague Dawley rats underwent brain stereo location surgery to construct an AD model of oxytocin receptor silencing. Next, AAV9 — Oxtr — RNAi was injected into the rats' brains, and after 7 days, OST was administered orally at 12.5 or 25 mg/kg daily for 30 days. Animals in the sham group were not injected with the virus and were injected with normal saline. The negative control group was injected with the shell virus. Cognitive function was performed by passive avoidance task, new object recognition test, Morris water maze test, and Y maze test. The expressions of OTR and ChAT in the brain were detected by immunofluorescence. ER α , ER β , OTR, ChAT, AChE, Bax, and Bcl2 were detected by Western blot. GSK — 3 β , E2, OT, ER α , ER β , Ach, AChE, and ChAT were detected by enzyme — related immunosorbent assay (ELISA). Finally, the primary cultured basal forebrain cholinergic neurons were blocked with oxytocin receptor antagonists to investigate the effect of oxytocin on the activity of cholinergic neurons and the effect of osthole.

Results: AAV9 — Oxtr — RNAi can cause cognitive function, learning, and memory impairment in SD rats, reducing OTR expression in the NBM region. Oral OST can reverse AAV9 — Oxtr — RNAi — induced cognitive dysfunction and memory impairment, increase hippocampal OTR and ChAT expression, decrease AChE activity, and improve the imbalance of the cholinergic system in the brain. It can also increase the expressions of E2, ER — α and ER — β in the brain, regulate the expressions of Bcl — 2, Bax and GSK — 3 β and other apoptosis — related proteins, and alleviate neuronal apoptosis. In addition, improving the level of OST can reduce the damage caused by oxidative stress. The results of cell experiments showed that OST had an estrogen — like promoting effect on the basal forebrain cholinergic neurons, possibly through the oxytocin pathway to play a protective role in cholinergic neurons.

Conclusion: OST may regulate the activity of cholinergic neurons mediated by oxytocin signaling pathway against AD. The estrogen — like effect of OST will provide a theoretical basis for drug development of AD induced by estrogen drop in postmenopausal women.

Keywords: Alzheimer's disease; Oxytocin receptor; AAV9 — Oxtr — RNAi, Cholinergic system; Estrogen system; Osthole

单体化合物抗神经炎症治疗帕金森病的体内外研究

孙芳玲, 马逸夫, 陈彦熹, 刘婷婷, 王文

首都医科大学宣武医院 北京市老年病医疗研究中心, 北京, 100053

目的: 帕金森病 (PD) 是一种神经退行性疾病, 以黑质致密部多巴胺能神经元进行性缺失、纹状体多巴胺水平降低为主要特点, 临床特征主要表现为静止性震颤、肌肉僵直、运动迟缓、姿势不稳。PD 的病因复杂, 发病机制尚不完全明确, 但大量研究均表明神经炎症与其发病机制密切相关。龙胆苦苷是龙胆和秦艽的有效成分之一, 具有抗炎、镇痛、保肝、利胆、健胃、抗氧化等广泛的生物学活性, 在治疗关节炎、结肠炎和胰腺炎等疾病方面具有很好的治疗效果, 但对神经系统疾病的抗炎作用研究较少。本研究首次在帕金森病动物模型和细胞模型上观察龙胆苦苷抗炎治疗帕金森病的神经保护作用 and 机制。方法: 本研究采用 6-OHDA 定点注射诱导大鼠帕金森病模型和 MPP⁺ 诱导人神经母细胞瘤株 SH-SY5Y 细胞模型。通过转棒和旷场分析检测大鼠运动功能, 免疫组化方法检测大鼠患侧黑质中酪氨酸羟化酶 (tyrosine hydroxylase, TH) 表达和小胶质细胞激活情况, MTT 法检测细胞活性, 免疫印迹检测体内外模型 NF- κ B 信号通路及 TNF- α 、IL-1 β 等炎症因子的表达。结果: 龙胆苦苷能显著改善 6-OHDA 诱导帕金森病模型大鼠的运动功能障碍, 减少黑质 Iba-1 阳性小胶质细胞数量, 对黑质 TH 阳性神经元具有保护作用。龙胆苦苷能显著抑制 MPP⁺ 诱导的 SH-SY5Y 细胞活性下降。并且, 在 6-OHDA 诱导大鼠 PD 模型和 MPP⁺ 诱导 SH-SY5Y 细胞损伤模型中, 龙胆苦苷均能抑制 NF- κ B 信号通路的活性表达以及 TNF- α 、IL-1 β 等炎症因子表达。结论: 龙胆苦苷对帕金森病模型具有神经保护作用, 其可能机制与抑制 NF- κ B 信号通路相关的神经炎症反应有关, 本研究为抗炎治疗 PD 的新药研发提供可靠的实验依据。

关键词: 帕金森病, 神经炎症, NF- κ B, 大鼠, SH-SY5Y 细胞

金丝桃素通过连接蛋白 43 介导的缝隙连接发挥抗抑郁作用

王惠芹^{1,2}, 陈乃宏^{1,2}

¹湖南中医药大学药学院, 长沙, 410208;

²中国医学科学院药物研究所, 北京, 100050

金丝桃素是贯叶金丝桃提取物的主要活性成分之一, 具有明确的抗抑郁作用, 但其确切的抗抑郁作用机制仍不明确。中枢神经系统中星形胶质细胞间的缝隙连接功能障碍与抑郁症的发病机制有关。然而, 金丝桃素在抑郁症缝隙连接功能障碍中的作用尚未研究。我们发现在慢性

不可预知应激抑郁样大鼠动物模型中，大鼠前额叶皮层脑区星形胶质细胞中的连接蛋白 43 (Cx43) 表达降低，透射电镜结果表明星形胶质细胞间的缝隙连接超微结构增宽，缝隙连接功能受损，而金丝桃素能够明显改善大鼠的抑郁样行为，并能通过减少 Cx43 磷酸化而增加 Cx43 蛋白含量，从而修复星形胶质细胞间缝隙连接的功能障碍。分子对接技术模拟了金丝桃素与 Cx43 的最优结合位点。通过阻断大鼠前额叶皮层脑区的缝隙连接功能，金丝桃素的抗抑郁作用被减弱。此外，在体外培养的原代星形胶质细胞中发现，金丝桃素能显著逆转 Cx43 的磷酸化，使 Cx43 的表达正常化，从而增强星形胶质细胞间缝隙连接通讯功能。星形胶质细胞 Cx43 介导的缝隙连接功能可能是金丝桃素治疗抑郁症的一个新的治疗靶点，并为其他中药成分的抗抑郁机制提供了新的见解。

关键词：金丝桃素；抗抑郁作用机制；星形胶质细胞；连接蛋白 43；缝隙连接

耐药性颞叶癫痫的发病机制及药物新靶点研究—从原发到继发

徐层林，龚祎位，张烁，杨远志，陈忠*

浙江中医药大学 药学院 浙江省神经药理学与转化研究重点实验室，杭州，310053

目的：癫痫是常见的重大慢性神经系统疾病，以脑内过度兴奋引起的反复发作作为主要特征，临床常用药物来控制癫痫发作。目前为止，虽有超过 30 种的抗发作药，但仍有超过 30% 的患者会对正确选择的两种或两种以上的抗发作药耐受，发展成为耐药性癫痫。其中作为最常见的癫痫类型，伴有海马硬化的颞叶癫痫患者耐药比例甚至接近 90%。耐药性癫痫形成过程和机制非常复杂，根据耐药出现的时间进程，临床耐药性癫痫患者又可以进一步分为原发 (De Novo onset) 和继发 (Late-onset) 耐药两种类型，其中原发耐药性癫痫比例约为 60%。目前针对耐药性颞叶癫痫的治疗非常棘手，外科常用癫痫手术存在易复发、有效率低及脑损伤大等缺陷。长期无法得到有效控制的发作不但严重影响耐药性颞叶癫痫患者的日常生活，甚至还会危及生命，给患者家庭及社会带来沉重的负担。因此，深入解析原发和继发耐药性颞叶癫痫形成的关键机制，并以此为依据发现潜在的药物新靶点至关重要。

结果：首先我们对耐药性颞叶癫痫患者的 fMRI 数据进行系统比较分析发现，耐药性颞叶癫痫患者的中海马关键亚区海马下托的萎缩程度与耐药严重程度密切相关。接下来我们分别建立了模拟临床原发和继发耐药性颞叶癫痫患者的大小鼠动物模型，利用电生理、光遗传学、化学遗传学等多种手段证实选择性激活海马下托谷氨酸能神经元诱导颞叶癫痫耐药形成；而选择性抑制海马下托谷氨酸能神经元则逆转耐药。这些结果表明海马下托谷氨酸能神经元是颞叶癫痫耐药形成的关键“门控”，其兴奋性与耐药密切相关。接下来我们分别对海马下托谷氨酸能神经

元介导原发和继发耐药性颞叶癫痫形成的分子机制进行解析。利用转录组测序、条件性基因干预等手段发现在原发耐药性颞叶癫痫形成过程中,海马下托 Caspase-1 相关神经炎症通路异常激活,并通过促进精胺代谢诱导抗发作药对谷氨酸能神经元作用的“脱靶”,介导原发耐药形成。而在继发耐药性颞叶癫痫中,伴随着长期的抗发作药服用,海马下托谷氨酸能神经元会出现特异性的 Nav1.6 表达上调,并介导神经元超兴奋,引起继发耐药形成。而针对相关分子靶点开发设计小分子抑制剂化合物可以有效地控制原发和继发耐药性颞叶癫痫。

结论:海马下托谷氨酸能神经元是耐药性颞叶癫痫形成的关键“门控”,并且海马下托的神经炎症和 Nav1.6 分别是介导原发和继发耐药性颞叶癫痫形成的关键分子机制,且是有效控制耐药性颞叶癫痫的药物新靶点。

IUGR 通过 ABCG1 减少星形胶质细胞胆固醇外排引起子代海马神经突触损伤和远期神经行为缺陷

徐丹

武汉大学药学院药理学系/发育源性疾病湖北省重点实验室,武汉,430071

发育毒性的普遍机制尚不明确。基于流行病学调查以及我们之前的动物实验,我们发现孕期咖啡因暴露(PCE)与 IUGR 有显著相关性,并可能导致后代的神经发育损伤。因此,我们选择 PCE 模型来探究 IUGR 后代的神经发育毒性潜在的分子机制和预警靶标。在研究初期,我们首先记录了 PCE 后代的体重,并发现这些后代的体重显著低于对照组,IUGR 发生率也有显著提高,表明我们的 IUGR 模型构建成功。随后,我们观察到 IUGR 后代在幼年期(6 周龄)就出现了认知与情感障碍性的神经行为缺陷,并持续到成年期(12 周龄)。更深入的研究显示,无论在幼年期还是成年期,IUGR 后代的海马胆固醇稳态都发生了变化,伴随着明显的神经突触损伤。接下来,我们以海马胆固醇稳态的变化为突破点,深入探究了 IUGR 后代神经突触损伤和行为改变的原因。通过对海马组织的转录组及 miRNA 测序,结合星形胶质细胞与神经元的共培养体系,我们发现 IUGR 后代海马中星形胶质细胞的胆固醇外排转运体 ABCG1 表达从宫内到出生后持续偏低,这导致了海马神经元的胆固醇供应不足,进而引发了神经突触的损伤,最终导致持续的认知和情感障碍。特别地,miR-130b/301b cluster 的持续高表达通过核受体 PPAR γ 下调了 ABCG1,从而减少了胆固醇的外排。我们还构建了星形胶质细胞 ABCG1 特异性敲除的小鼠模型,并观察到这些小鼠展示了与 IUGR 后代相似的神经行为异常和胆固醇稳态改变,进一步证实了 ABCG1 在 IUGR 子代神经突触损伤中的核心作用。最后,结合动物模型和临床 IUGR 患儿的样本分析,我们提出外周血中的中枢胆固醇特异性代谢产物 24S-羟基胆固醇水平

变化，可能是预测 IUGR 子代认知与情感障碍相关神经行为改变的一个有效预警标志物。

基于 cAMP-Rap1/mTOR 通路探讨金匱肾气丸对帕金森病的效用及其机理

张佳, 范丽珊, 肖琪, 徐磊, 杨丽霞, 宋云飞, 贾璐, 马存根, 樊慧杰*, 柴智*

国家中医药管理局多发性硬化益气活血重点研究室/山西中医药大学神经生物学研究中心, 晋中, 030619

目的: 探究金匱肾气丸 (JSP) 通过环磷酸腺苷 (cAMP) - Ras 相关蛋白 1 (Rap1) /哺乳动物雷帕霉素靶点 (mTOR) 信号通路对 1-甲基-4-苯基-1, 2, 3, 6-四氢吡啶 (1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine, MPTP) 诱导的 C57BL/6 帕金森病 (PD) 模型小鼠和 MPP+ 诱导的 SH-SY5Y 细胞的作用机制。方法: 以 C57BL/6 雄性小鼠为研究对象, 采用 MPTP 腹腔注射制备 PD 模型, 将小鼠随机分为正常组 (正常饲养+生理盐水灌胃)、模型组 (MPTP)、金匱肾气丸低剂量组 (MPTP+1.4g/kg JSP 灌胃)、金匱肾气丸中剂量组 (MPTP+2.8g/kg JSP 灌胃)、金匱肾气丸高剂量组 (MPTP+5.6g/kg JSP 灌胃) 处理 14 天后取材检测。采用步态实验、旷场实验、悬挂实验和爬杆实验观察实验小鼠的行为学表现。免疫荧光技术检测小鼠黑质区 TH 阳性神经元数量。Western Blot 技术检测小鼠黑质纹状体区 TH 蛋白表达; 自噬相关蛋白 Beclin1、P62、LC3B 蛋白表达; 凋亡相关蛋白 Bax、Bcl-2、Caspase3 蛋白表达; cAMP-Rap1/mTOR 通路相关蛋白 cAMP、Epac、Rap1、mTOR、p-mTOR、环磷酸腺苷结合蛋白 (Epac) 蛋白表达。

将 SH-SY5Y 细胞分为正常组、模型组 (MPP+)、JSP 干预液组和抑制剂组 (MPP++JSP+ESI-09)。模型组使用 MPP+ (2mmol/l) 刺激 SY5Y 细胞 24h, 建立 PD 模型, CCK8 法和 LDH 法测定 JSP 对 SY5Y 细胞最佳剂量。Western Blot 技术检测自噬相关蛋白 Beclin1、P62、LC3B 蛋白表达; 凋亡相关蛋白 Bax、Bcl-2、Caspase3 蛋白表达。RT-PCR 技术检测 cAMP-Rap1/mTOR 通路指标 cAMP、Epac、Rap1、mTOR、Epac mRNA 含量。流式检测细胞凋亡率。结果: 行为学结果显示, 与正常组比较, 模型组小鼠爬杆时间延长 ($p<0.1$), 悬挂得分减少 ($p<0.1$), 步长缩短 ($p<0.1$)、步频加快 ($p<0.05$); JSP 组与模型组趋势相反。免疫荧光结果显示, 与正常组相比, 模型组 TH 阳性细胞数减少 ($p<0.05$); 与模型组比较, JSP 组 TH 阳性细胞数增多 ($p<0.05$)。Western Blot 结果显示, 与正常组相比, 模型组 cAMP、Epac、Bcl-2、Beclin1、LC3B 蛋白表达降低 ($p<0.05$), Rap1、p-mTOR、Bax、Caspase3、P62 蛋白表达升高 ($p<0.05$); 与模型组相比, JSP 组 cAMP、Epac、Bcl-2、Beclin1、LC3B 蛋白表达升高 ($p<0.05$), Rap1、p-mTOR、Bax、Caspase3、P62 蛋白表达降低 ($p<0.05$)。CCK8 结果显示, JSP 在 50ug/ml 的治疗作用最佳。Western Blot 结果显示, 与正常组相比, 模

型组 Bcl-2、Beclin1、LC3B 蛋白表达降低 ($p < 0.05$), Bax、Caspase3、P62 蛋白表达升高 ($p < 0.05$); 与模型组相比, JSP 组 Bcl-2、Beclin1、LC3B 蛋白表达升高 ($p < 0.05$), Bax、Caspase3、P62 蛋白表达降低 ($p < 0.05$), 与 JSP 组相比, MPP++JSP+ESI-09 组 Bcl-2、Beclin1、LC3B 蛋白表达降低 ($p < 0.05$), Bax、Caspase3、P62 蛋白表达升高 ($p < 0.05$)。RT-PCR 结果与 Western Blot 通路结果表达一致。流式结果显示, 与正常组相比, 模型组凋亡率增多 ($p < 0.05$), 与模型组相比, JSP 组凋亡率减少 ($p < 0.05$), 与 JSP 组相比, MPP++JSP+ESI-09 组凋亡率增多 ($p < 0.05$)。结论: 金匱肾气丸可能通过 cAMP/Rap1/mTOR 信号通路抑制 MPTP 诱导的 PD 小鼠和 MPP+诱导的 SY5Y 细胞的凋亡和促进自噬, 从而减少多巴胺能神经元的损伤。

关键词: 帕金森病; 金匱肾气丸; 凋亡; 自噬

抗淀粉样蛋白抗体的功能多样性与生化药理

张应玖

吉林大学 生命科学学院 分子酶学工程教育部重点实验室, 长春, 130012

阿尔茨海默氏病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种神经退行性疾病, 至今仍无法根治。 β -淀粉样蛋白 (Amyloid β -protein, A β) 中 A β 42 的聚集体, 尤其是其寡聚体在脑中的积累, 已被确认为是引起 AD 的主要病理因素之一。

目的: 发现并揭示人体中天然存在的抗 A β 42 聚集体的催化性抗体及其功效。

结果: 人体中天然存在特异性催化 A β 42 聚集体降解的催化性抗体, 它 (们) 既具有免疫活性, 又能够催化 A β 42 聚集体进行一定的水解反应, 它 (们) 对 A β 42O 的结合力均为 nM 级水平, 但与 A β 42 寡聚体的亲和力略低于非催化性抗 A β 42 聚集体的单链抗体。通过对研究发现, 3D 结构模拟与分子对接揭示了催化性抗体的催化机理: 它 (们) 的分子中存在催化三联体, 该部位可与 A β 42 寡聚体通过诱导契合的机理结合, 从而实现抗体催化 A β 42 寡聚体中特定肽键的水解断裂。由此揭示的催化抗体的催化机理也说明了催化性抗 A β 42 聚集体的单链抗体与 A β 42 寡聚体的亲和力略低于非催化性抗体的必要性, 即这正是催化性抗体催化 A β 42 分子中肽链水解断裂所需要的。更重要的是, 一些小分子天然药物通过协同作用在低浓度时便可提高催化性单链抗体的功效, 这些小分子化合物既能与 A β 42 寡聚体结合, 又能与抗体 - A β 42 寡聚体复合物结合, 而这两种结合作用是协同的而非拮抗的。此外, 在体内, 催化性单链抗体的单一结构域对脑细胞的保护功效甚至略高于相应的催化性单链抗体。

结论: 人体中抗 A β 42 聚集体的催化性抗体要比单纯的抗体能更有效地清除 A β 42 聚集体,

它们可直接或间接地降低血、脑中 A β 42 聚集体的水平。这些发现为 AD 的生化药理学研究提供了新的研究方向与药物设计策略。

五子衍宗丸调控 AGEs—RAGE 通路介导的小胶质细胞炎症反应保护神经元的 作用机制研究

张仲瑾¹, 肖琪¹, 牛思翔¹, 徐磊¹, 秦邵晨², 贾璐¹, 马存根¹, 樊慧杰^{1*}, 柴智^{1*}

¹国家中医药管理局多发性硬化益气活血重点研究室/山西中医药大学神经生物学研究中心, 晋中, 030619;

²山西中医药大学第一附属医院, 太原, 030024

目的: 晚期糖基化终末产物受体 (receptor for AGEs, RAGE) 是 AGEs 的受体, 被认为是神经变性的潜在贡献者之一, AGEs 通过 AGE—RAGE 相互作用结合并触发 RAGE, 这是炎症相关的主要调节剂。五子衍宗丸 (WYP) 可明显改善 PD 小鼠的运动功能障碍, 保护黑质多巴胺能神经元, 抑制脑组织提取液中炎症因子 IL—6、TNF— α 及 IL—1 β 表达, 增加抑炎因子 IL—10 表达。在细胞水平, 以 AGEs—RAGE 通路为切入点, 深入研究 WYP 含药血清调控 AGEs—RAGE 信号通路介导的小胶质细胞炎症反应进而保护多巴胺 (DA) 能神经元免受损伤的作用机制。方法: (1) 观察五子衍宗丸对 AGEs—RAGE 信号通路介导的小胶质细胞炎症反应的影响: 将人 BV2 小胶质细胞分为 5 组。空白对照组、模型组、2.5%、5%、10% WYP 含药血清组; 前两组均使用含 10% 空白大鼠血清的 DMEM 培养基培养; 后四组使用 20ng/mL TNF— α 造模干预 6h 后分别给予用空白大鼠血清稀释后以 10% 含药血清比例加入 DMEM 培养基培养细胞, 然后筛选出最佳 WYP 含药血清浓度。然后再将实验组分为对照组、模型组、最佳 WYP 含药血清组, 给药方法同前述方法, 最佳 WYP 含药血清+AGEs 组, 给予一定量的 AGEs 干预 24h 后, 加入前述实验筛出的最佳五子衍宗丸含药血清继续干预 24h, 采用 Western Blot、免疫荧光法和 ELISA 法进行检测。(2) 观察 WYP 通过干预 AGEs—RAGE 信号通路介导的小胶质细胞炎症反应而对神经元细胞的保护作用: SH—SY5Y 细胞在对照组、模型组和上述实验中获得的最佳 WYP 浓度组的条件培养基中培养 24h。采用 LDH、CCK8、流式细胞术和 ELISA 进行检测。结果: 在本研究中, 我们发现 WYP 可以显著降低 AGEs—RAGE 信号通路介导的小胶质细胞炎症反应中炎症因子的表达, 同时抑制小胶质细胞向 M1 型的极化。然后用含 WYP 含药血清的小胶质细胞条件培养基培养 SH—SY5Y 细胞, 降低了 SH—SY5Y 细胞的凋亡和炎症因子的表达。SH—SY5Y 细胞的活性也得到了提高。结论: WYP 可调节 AGEs—RAGE 信号通路介导的小胶质细胞炎症反应从而保护 DA 神经元免受损伤。

关键词：WYP；AGEs—RAGE；小胶质细胞；炎症反应；作用机制

伏隔核多巴胺神经元参与睡眠剥夺导致痛觉过敏的机制及大麻二酚的防治作用研究

朱康生，张炜

河北医科大学中西医结合研究所，石家庄，050017

睡眠障碍/剥夺（Sleep disorders/deprivation, SD）业已成为威胁公众健康的问题，而这种现象在临床治疗过程中也更为严重，患者因紧张、焦虑、疼痛等因素经常出现 SD。越来越多的临床和临床前证据表明，SD 不仅与众多疾病相关，还会增强伤害性行为，包括疼痛阈值的降低，特别是增加围术期镇痛药用量和相关的并发症。迄今为止，还没有针对 SD 诱发痛觉过敏的特异性治疗方法。最近研究表明多巴胺信号通路可能在 SD 和疼痛之间发挥重要作用。伏隔核（Nucleus accumbens, NAc）作为中脑边缘多巴胺系统，是大脑的奖赏中枢，与快乐、成瘾、恐惧等情绪活动有关。最近研究发现，其在疼痛和睡眠调节中都起着重要作用。

大麻二酚（Cannabidiol, CBD）是大麻的主要非欣快性和非成瘾性化合物，越来越多地显示出对疼痛、癫痫、睡眠障碍和焦虑样行为具有治疗潜力。但尚未有研究探索 CBD 对睡眠剥夺引起的痛觉过敏的影响及其相关机制是否与 NAc 神经元兴奋性改变有关。

本研究应用睡眠剥夺小鼠模型，并通过 EEG/EMG、行为学检测、免疫荧光 c-Fos 染色、急性脑片全细胞膜片钳等技术发现：NAc 多巴胺神经元兴奋性介导了睡眠剥夺导致的痛觉过敏，睡眠剥夺后 NAc 多巴胺 D2 受体中棘神经元（D2-MSNs）兴奋性增加，而多巴胺 D1 受体中棘神经元（D1-MSNs）兴奋性未发生改变。CBD（30 mg/kg, ip）能够改善睡眠剥夺导致的小鼠机械痛敏和热痛敏，其机制可能是通过直接或间接激活伏隔核 D2R 抑制 D2-MSNs 神经元的兴奋性产生的。我们的结果表明 CBD 可能是治疗睡眠障碍引起的痛觉过敏的潜在候选药物。

三、抗肿瘤药理

基于计算机模拟和实验验证研究荷叶碱抗肿瘤恶病质肌肉萎缩的作用靶点及作用机制

安雪艳, 白玉兰, 阿卜杜米吉提·阿卜力孜

石河子大学药学院, 石河子, 832000

肿瘤恶病质是一种代谢紊乱综合征, 其主要表现为持续性的骨骼肌萎缩, 伴或不伴脂肪减少。其发病率高达 80%, 且 40% 的肿瘤患者死亡与其相关, 目前尚 FDA 批准无治疗药物。研究表明, 荷叶碱具有多种药理活性, 包括抗炎和抗肿瘤活性等, 然而其对肿瘤恶病质的治疗作用及机制尚不清楚。在本研究中, 我们旨在通过计算机模拟和实验研究探讨荷叶碱对癌症恶病质诱导的肌肉萎缩的作用靶点及机制。动物实验结果表明, 荷叶碱能够显著改善荷瘤小鼠的骨骼肌功能及质量、肌纤维横截面积减少及其异常分布, 从而减缓肿瘤小鼠骨骼肌萎缩。网络药理学结果显示荷叶碱对肿瘤恶病质肌肉萎缩中具有 74 个潜在靶点, PPI 网络构建预测了 HSP90AA1、IL-6、TNF- α 、AKT、mTOR 等可能是核心基因。GO 富集分析和 KEGG 通路分析结果显示以上潜在靶点与细胞增殖的正向调节、蛋白质磷酸化、炎症反应等生物过程和 PI3K-Akt、MAPK 等信号通路相关。分子对接进一步证实了荷叶碱与关键靶点均具有较好的结合能力, 且其与 HSP90AA1 的结合能力最强。Western blot 实验结果显示荷叶碱不仅显著下调 HSP90AA1、p-IKK β 、p-NF- κ B、IL-6、TNF α 等炎症相关蛋白表达水平, 还显著上调 p-AKT、p-mTOR 的等蛋白质合成相关蛋白表达水平。此外, 分子动力学、表面等离子体共振和药物亲和力靶点稳定性分析进一步确认了 HSP90AA1 是荷叶碱的直接靶点。总之, 我们首次发现荷叶碱靶向结合 HSP90AA1 下调 NF- κ B 信号抑制炎症因子的释放和调控 AKT/mTOR 信号通路促进蛋白质合成, 从而减轻肿瘤恶病质肌肉萎缩的发生发展, 有望研发成为治疗肿瘤恶病质的潜在药物。

关键词: 荷叶碱; 肿瘤恶病质; HSP90AA1

分子伴侣自噬促进血管生成拟态在乳腺癌转移中的作用及机制研究

陈莎¹, 向莉², 李淑慧²

¹重庆医科大学药学院, 重庆, 400016;

²陆军军医大学药学与检验医学系, 重庆, 400038

研究目的: CMA 途径 (Chaperone-mediated autophagy, CMA) 是指在热休克蛋白 70 等

分子伴侣的介导下，能够特异性识别细胞内含有胸腺嘧啶结构域（KFERQ）的可溶性蛋白，并与溶酶体膜上的溶酶体相关膜蛋白 2A（lysosomal-associated membrane protein 2A, LAMP2A）型受体结合，最终消化降解可溶性蛋白的过程。CMA 在乳腺癌的生存转移中发挥着重要作用。血管生成拟态（Vasculogenic mimicry, VM）是指恶性肿瘤细胞形成微血管样通道的能力，这些血管样通道能为肿瘤细胞提供营养供应。乳腺癌病人死亡率高的一个重要原由是肿瘤的转移及侵袭，而血管生成拟态在其中发挥重要作用。本文旨在探究分子伴侣自噬调节血管生成拟态在乳腺癌转移中的作用及机制，对抑制乳腺癌转移具有重要意义。

研究结果：本文利用慢病毒载体感染技术、Western Blot 检测和转染 KFERQ-PA-mCherry1 质粒，在成功构建 CMA 活性高低不同的 MDA-MB-231 乳腺癌细胞株和荷瘤模型的基础上，通过 3D 动态细胞培养和 CD31/PAS 双重染色实验观察血管形成标志物 CD31 和基底膜共同表达情况，结果发现 CMA 具有促进乳腺癌细胞 VM 的作用；通过全基因芯片分析和 Western Blot 检测技术，发现 CMA 明显上调 VM 重要 VE-cadherin/EphA2 信号通路中的关键分子，敲除 VE-cadherin/EphA2 信号通路中关键分子 VE-cadherin 能降低 CMA 促进乳腺癌细胞 VM 的作用，表明 CMA 可通过 VE-cadherin/EphA2 信号通路促进血管生成拟态。在此基础上，进一步通过 Transwell 迁移实验，发现 CMA 可通过 VE-cadherin/EphA2 信号通路促进 VM 进而促进乳腺癌细胞迁移。

研究结论：CMA 可通过上调 VE-cadherin/EphA2 信号通路促进乳腺癌细胞血管生成拟态，进而导致乳腺癌转移。在乳腺癌转移的研究领域中，这一发现不仅是新的思考路径，同时也为临床上乳腺癌的诊疗提供了新的潜在靶点，对于乳腺癌的治疗策略制定具有重要意义，有望为未来的临床实践带来新突破。

关键词：分子伴侣自噬；血管生成拟态；乳腺癌；VE-cadherin/EphA2 信号通路

醉茄素 A 靶向抑制 TrxR1 激活氧化应激协同增强索拉非尼抗肝癌效果

陈曦

台州学院医学院，台州，317700

索拉非尼（Sorafenib, Sora）是一种多靶点酪氨酸激酶抑制剂，目前被用作治疗晚期肝癌（HCC）的标准化疗药物，但继发性耐药和毒副作用严重限制了应用范围。醉茄素 A（Withaferin A, WA）是一种天然的生物活性化合物，目前已被证实具有显著的抗肿瘤作用，但具体作用机制乃至抗肝癌机制仍不清晰。联合疗法旨在提高疗效的同时可以最小化毒性作用。故本研究将探究 Sora/WA 联合给药抗肝癌的潜在分子机制。我们的研究表明，Sora/WA 联合

给药在体内外均表现出显著的协同抗肿瘤活性。首先，我们发现 WA 通过抑制 TrxR1 活性导致 ROS 不断堆积并增强 Sora 的抗肿瘤作用。此外，伴随着 ROS 的不断积累又激活了内质网应激和 DNA 损伤途径，最终引发肝癌细胞凋亡。与此同时，TrxR1 表达量与肝癌患者的预后呈现出正相关，说明 TrxR1 可能是潜在的癌症患者预后标志物。使用抗氧化剂 NAC 预处理肝癌细胞后能显著消除 Sora/WA 联合给药诱导 ROS 生成、内质网应激、DNA 损伤和细胞凋亡的效果。此外，通过小干扰 RNA (siRNA) 技术抑制内质网应激途径关键蛋白 ATF4 后显著减弱 Sora/WA 联合给药诱导的细胞凋亡；相反，敲低 TrxR1 后能明显增强 Sora/WA 联合给药诱导的肝癌细胞凋亡。裸鼠体内实验表明，Sora/WA 联合给药显著抑制了肝癌细胞异种移植瘤的生长，降低肿瘤组织中 TrxR1 的活性并激活 ROS—内质网应激/DNA 损伤途径。总体来说，我们的实验结果提供了一种新的抗肝癌策略，利用 Sora/WA 联合给药方式抑制 TrxR1 活性上调 ROS 水平诱导细胞凋亡来发挥抗肝癌疗效。

METTL3 通过调控 CDKN2B 转录和 mRNA 稳定性促进结肠癌细胞的细胞衰老

陈卓佳

中山大学肿瘤防治中心药学部，广州，510086

细胞衰老在癌症发展中起着至关重要的作用，但其潜在机制仍然知之甚少。我们最近的研究揭示了复制性衰老的结肠癌 (CRC) 细胞表现出增加的 mRNA N6-甲基腺苷 (m6A) 和甲基转移酶 METTL3 水平。METTL3 的敲除可以恢复 CRC 细胞的衰老相关分泌表型 (SASP)。我们的研究结果通过 m6A 测序和功能研究得到证实，表明细胞周期依赖性激酶抑制剂 2B (CDKN2B, 编码 p15INK4B) 是 METTL3 调控的 CRC 细胞衰老的中介物。具体而言，在 CDKN2B 编码序列 (CDS) 的 A413 位置上的 m6A 修饰通过招募 IGF2BP3 并阻止与 CCR4-NOT 复合物结合来正调其 mRNA 稳定性。此外，增加的 METTL3 甲基化并稳定 E2F1 的 mRNA，E2F1 结合到 CDKN2B 启动子的 -208 至 -198 区域促进转录。抑制 METTL3 或特异性靶向 CDKN2B 甲基化可以抑制 CRC 细胞衰老。最后，METTL3/CDKN2B 轴诱导的细胞衰老可以促进 M2 巨噬细胞极化，并与衰老和 CRC 进展相关。METTL3/CDKN2B 在细胞衰老中的参与为 CRC 治疗提供了新的潜在治疗靶点，并扩展了我们对 mRNA 甲基化在细胞衰老中作用的理解。

细菌来源的脱氧胆酸促进结直肠癌生长的分子机制

丛靖婧, 刘偏偏, 韩自莉, 潘文, 朱书

安徽医科大学药学院, 安徽, 230032

结直肠癌是消化系统恶性肿瘤之一, 其发病率和死亡率常年居高。CD8⁺ T 细胞是抵抗肿瘤的核心免疫细胞。结直肠癌发生后, 肿瘤微环境中浸润的 CD8⁺ T 细胞功能异常。结直肠癌具有包含大量肠道细菌及其代谢物的独特肿瘤微环境, 肠道细菌/代谢物种类和丰度的改变与结直肠癌发生发展密切相关。然而, 在结直肠癌肿瘤微环境中, CD8⁺ T 细胞功能异常是否与改变的代谢物有关, 以及何种代谢物影响 CD8⁺ T 细胞抗肿瘤功能目前仍知之甚少。

为寻找调控 CD8⁺ T 细胞抗肿瘤功能细菌/代谢物, 我们构建了肠道细菌群来源的小分子代谢物库, 通过体外筛选和体内验证, 发现肠道梭状芽孢杆菌 (*C. scindens*) 通过 bai operon 产生的次级胆汁酸脱氧胆酸 (DCA) 可以抑制 CD8⁺ T 细胞效应功能, 并促进结直肠癌生长。具体机制为, DCA 与细胞膜钙泵 PMCA 结合, 增强其活性, 促进其介导的 Ca^{2+} 外排, 导致胞浆内 Ca^{2+} 浓度降低, 抑制 NFAT2 激活, 进而削弱 CD8⁺ T 细胞的效应功能。阻断 DCA 生物合成通路/特异性靶向裂解 *C. scindens* 的噬菌体可抑制小鼠肿瘤生长。在结直肠癌病人中, CD8⁺ T 效应分子表达水平与 DCA 含量/DCA 生物合成基因表达量呈负相关, 含有高浓度 DCA 的结直肠癌患者粪便对 CD8⁺ T 细胞效应功能具有更强的抑制作用。这项研究揭示了细菌代谢物介导的肿瘤免疫逃逸机制, 并开发了基于噬菌体的干预方法, 为结直肠癌精准治疗提供了潜在方案。

Cancer-associated fibroblasts drive early pancreatic cancer cell invasion via the SOX4/MMP11 signalling axis

Fujing Ge, Jia'er Wang, Xiangning Liu, Churun Zheng,

Hongyu Zhang, Hong Zhu*, Qiaojun He*

Laboratory of Anti-Cancer Drug Research, College of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang University, 866# Yuhangtang Rd, Hangzhou, Zhejiang 310058, China

Background: Pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) has become one of the most lethal cancers, with a five - year survival rate of under 10%. Although the new combination chemotherapy FOLFIRNOX regimen achieved a significant survival benefit, the therapeutic options remain limited for PDAC. Unlike most other solid cancers, PDAC is characterized by extensive desmoplastic reactions and abundant stromal cells, including pancreatic stellate cells

(PSCs), cancer-associated fibroblasts (CAFs), endothelial cells and immune cells. CAFs have been shown to play important roles in remodelling the tumour extracellular matrix, promoting cancer cell proliferation and invasion by regulating collagen synthesis, releasing growth factors and matrix metalloproteinases (MMPs), affecting angiogenesis, and recruiting suppressive immune cells. However, the differentiation trajectories and underlying molecular mechanisms of CAFs in PDAC early invasion have not been fully elucidated. **Methods:** Single-cell RNA-seq data from 21 PDAC patients were downloaded from CRA001160 in the NGDC database. Public datasets of RNA-seq or microarray data for PDAC patients, including PAAD cohorts, GSE62452 and GSE71729, were obtained from TCGA and GEO databases. Single-cell RNA-seq analysis with raw data derived from CRA001160 was performed by Seurat. The CNVs of cells were estimated by computing a moving average of the relative expression by using InferCNV. To discover potential intercellular communications based on ligand-receptor interactions, we used CellChat, which provides ligands, receptors, and cofactors and computes their interactions to build cell-cell communication atlases. To explore the cell-state transitions, we applied CytoTRACE, Slingshot and Monocle2 according to their reference manuals without modifying the parameters. To identify differentially regulated regulons of iCAFs and myCAFs, we employed SCENIC according to user-recommended settings. To assess the prognostic value of marker genes of CAF clusters, we performed unsupervised clustering on TCGA-PAAD cohorts by using NMF. Western blotting assays, qRT-PCR assays, enzyme-linked immunosorbent assays and ChIP assays were used to examine transcriptional regulation between SOX4 and MMP11. Transwell assays and wound healing assays were used to confirm whether the aberrant activation of SOX4 in myCAFs affects tumour cell migration. **Results:** After initial quality control, damaged or dead cells and putative cell doublets were excluded, and a total of 37, 211 cell transcriptomes were retained for subsequent analysis, in which 18, 184 cells originated from 10 PDAC patients with vascular invasion and 19, 027 cells originated from 11 PDAC patients without vascular invasion. Cell component proportion analysis showed that the proportion of fibroblasts increased significantly in patients with PNI or MVI. CellChat analysis suggested that the outgoing interactions of fibroblasts were markedly enhanced in MVI patients and stromal cells strongly responded to CAFs via angiogenesis- and metastasis-associated signalling pathways, including ANGPTL, CALCR and VEGF. GO, KEGG and GSEA indicated that the signalling pathways associated with angiogenesis and metastasis were markedly enhanced in myCAFs, which might mediate early invasion of PDAC and treatment failure. Pseudotime and single-cell trajectory analyses revealed phenotypic plasticity and functional reprogramming from iCAFs to

myCAFs. SCENIC analysis identified SOX4 was significantly activated in myCAFs. The results of Transwell and wound healing assays suggested that myCAFs might promote EMT of cancer cells via the SOX4—related signalling axis. The results of ChIP identified MMP11 as a novel substrate of SOX4. **Conclusions:** In this study, we integrated and reanalysed single—cell data from the NGDC database and confirmed that myCAFs mediated EMT and enhanced the invasion capacity of PDAC cells by secreting regulators of metastasis in the TME. In addition, we constructed a differentiation trajectory of CAFs and revealed that reprogramming from iCAFs to myCAFs was associated with poor prognosis. Mechanistically, this study demonstrated that SOX4 was aberrantly activated in myCAFs, which promoted the transcription and secretion of MMP11 and eventually induced early cancer cell invasion. Together, the results of this study provide a comprehensive transcriptomic overview of PDAC patients and reveal the intercellular crosstalk between myCAFs and cancer cells, identifying SOX4⁺ myCAFs as a potential therapeutic target for early invasive PDAC. **Keywords:** Pancreatic ductal adenocarcinoma; Fibroblasts; Single—cell RNA sequencing; Differentiation trajectory; Early invasion

A Phosphoglycerate Mutase 1 Allosteric Inhibitor Restrains TAM—mediated colon cancer progression

Miaomiao Gong¹, Minghao Zhang¹, Ying Shen^{1*}

¹Department of Pharmacology and Chemical Biology, Collaborative Innovation Center for Clinical and Translational Science by Chinese Ministry of Education & Shanghai, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China

Colorectal cancer (CRC) is a prevalent malignant tumor often leading to liver metastasis and mortality. Despite some success with PD—1/PD—L1 immunotherapy, the response rate for colon cancer patients remains relatively low. This is closely related to the immunosuppressive tumor microenvironment mediated by tumor—associated macrophages (TAMs). Our previous work identified that a phosphoglycerate mutase 1 (PGAM1) allosteric inhibitor, HKB99, simultaneously impacts both its enzymatic activity and non—canonical function of protein—protein interaction, thereby exerting a range of anti—tumor activities in lung cancer (*Cell Metabolism* 2019, *Drug Resistance Updates* 2023). In the present work, we found that upregulation of PGAM1 correlates with increased levels of M2—like tumor—associated

macrophages (TAMs) in human colon cancer samples, particularly in liver metastatic tissues. HKB99 suppresses tumor growth and metastasis in cell culture and syngeneic tumor models. M2-polarization, induced by colon cancer cell co-culture, is reversed by HKB99. Conversely, the increased migration of colon cancer cells by M2-TAMs is remarkably restrained by HKB99. Notably, a decrease in TAM infiltration is required for the HKB99-mediated anti-tumor effect, along with an increase in CD8⁺ T cell infiltration. Moreover, HKB99 improves the efficacy of anti-PD-1 treatment in syngeneic tumors. Overall, this study highlights HKB99's inhibitory activity in TAM-mediated colon cancer progression. Targeting PGAM1 could lead to novel therapeutic strategies and enhance the effectiveness of existing immunotherapies for colon cancer.

IGF-1R 促进肝癌增殖的新机制

李雅楠, 曲显俊, 崔淑香

首都医科大学公卫学院卫生毒理学与卫生化学系 首都医科大学基础医学院药理学系, 北京, 100069

胰岛素样生长因子 1 受体 (IGF-1R) 为重要的受体酪氨酸激酶家族成员, 作为促癌增殖的关键蛋白分子, IGF-1R 在肝癌中呈现高表达状态。本研究拟通过研究 IGF-1R 促进肝癌增殖的分子机制, 以期挖掘出其下游信号通路中的关键信号分子进而为设计靶向治疗药物提供治疗新策略, 为研发有效抗癌药物奠定实验基础。

Western Blot 实验证实了肝癌组织及肝癌均高表达 IGF-1R。我们发现激活的 IGF-1R β 在内质网的表达量升高, 而敲低 IGF-1R 后, 内质网 IGF-1R β 表达量降低。以生物素标记方法显示 IGF-1R β 由细胞膜进入到内质网, 证明内质网的 IGF-1R β 来源于细胞膜。在进一步的机制研究中, 我们发现 SERCA2 是细胞膜 IGF-1R β 进入内质网的下游靶蛋白, 当 IGF1 刺激肝癌细胞时可促进内质网内的钙离子浓度升高, 激活 GRP78-PERK-eIF2 α -ATF4 通路及自噬标志性蛋白 Beclin1、SQSMT1/p62、LC3B, 抑制 Bax、Caspase-3、Caspase-9 凋亡蛋白的表达, 促进癌细胞增殖。另外, 当 IGF1 刺激细胞时, IGF-1R β 的 Tyr1131、Tyr1135 和 Tyr1136 发生自磷酸化, 其激酶活性增强。我们发现 SERCA2 的 Tyr990 位点是 SERCA2 活性中心的核心残基, IGF-1R β 特异性磷酸化 SERCA2 蛋白的 Tyr990 位点, 使 SERCA2 的活性增强。所以, 我们以 SERCA2 为靶点设计了体内实验, 在 HepG2 人肝癌细胞原位接种裸鼠移植瘤模型中, 与对照组相比较, rhIGF1 组刺激 HCC 后肝内出现更大体积和更多数量的肿瘤结节; 而使用 SERCA2 抑制剂 thapsigargin, 可显著减少结节的数量和体积, 提示抑制 SERCA2 活性可明

显抑制肿瘤的生长。

总之，我们证明了 IGF-1R 在肝癌中高表达，IGF-1R 被激活后其 IGF-1R β 亚基进入内质网。转位至内质网的 IGF-1R β 通过磷酸化下游蛋白 SERCA2 Tyr990 酪氨酸位点，激活 SERCA2，导致内质网钙离子紊乱进而激活 PERK-eIF2 α -ATF4 通路，增强细胞自噬功能而抑制细胞凋亡，促进肝癌细胞增殖与存活。而 thapsigargin 通过抑制 SERCA2 活性进而抑制肝癌的生长。

基于微流控技术的类器官芯片在肿瘤治疗中的研究进展

丽拉·哈支木汗

新疆大学生命科学与技术学院生物与医药系，乌鲁木齐，830054

全球癌症负担的持续增长，已经成为全球公共卫生领域面临的一个严峻挑战。肿瘤细胞体外培养模型是研究肿瘤相关生物学机制的重要实验基础。大部分传统肿瘤药物研究方法依赖于二维细胞培养模型，然而这种模型无法准确模拟肿瘤细胞在人体内的复杂三维生长环境，如细胞之间的相互作用、细胞-基质相互作用等，从而影响药物活性和毒性的评估结果，无法准确预测药物在临床中的实际效果，导致高失败率和开发成本的增加。肿瘤类器官作为细胞系和动物模型之间的过渡，可以在体外重现体内肿瘤病理生理特征，因此近几年得到了研究者的广泛关注。微流控类器官（Organ-on-a-chip）是一种新兴的生物医学技术，利用微流动控制原理，将细胞、组织和生物体内器官的微环境复制到微米尺度的芯片上，以模拟人体生理特征和病理过程。这种技术在药物筛选方面有着广阔的应用前景，可以更快速、准确地评估新药的效果，降低药物研发的成本和时间，并为个性化医学和精准医疗提供新的途径。因此，本文旨在对微流控技术与类器官技术在抗肿瘤药物方面的应用进行全面综述。我们将探讨肿瘤微环境的模拟、肿瘤药物的筛选、药效评估以及相关应用实例等方面，以期为读者提供全面深入的了解，并为未来的研究和临床实践提供有益的参考。

Study on Drug Screening of Tumor Organoid Based on Volume 3D Printing and Hydrogel

Fang—De Li¹, Yu Lu¹, Jian—ye Zhang^{1*}

¹Guangzhou Municipal and Guangdong Provincial Key Laboratory of Molecular Target & Clinical Pharmacology, The NMPA and State Key Laboratory of Respiratory Disease, School of Pharmaceutical Sciences and the Fifth Affiliated Hospital, Guangzhou Medical University, Guangzhou, 511436, China

Our research mainly uses the volume biological 3D printing technology, which is very suitable for biomedical research because of its rapid printing and high biocompatibility. It can manufacture geometric three—dimensional objects in 20—120s, providing a new direction for the construction of tumororganoid and drug screening.

Objective: This research is to construct an organoid structure containing a variety of tumor cells and tumor microenvironment cells based on volume biological 3D printing technology and hydrogel, so that the cells can be cultured and exchanged in three dimensions in hydrogel scaffolds.

Results: A three — dimensional lung model containing many kinds of tumor cells was printed. The cells grew well in the hydrogel. The cell growth in the hydrogel for 1, 7 and 14 days was measured by Live/Dead cell staining, and it was found that the cells grew significantly, and only a few cells died. Using immunofluorescence (IF) to stain CEA protein, we could see that the tumor cells in the hydrogel maintained their specificity. The screening and verification of tumor—positive drugs by using the printed organ—like body showed that the drug resistance of tumor was significantly improved.

Conclusion: Using volume biological 3D printing technology can quickly construct tumor—like organs and maintain the activity and specificity of cells.

Important data: Three—dimensionalorganoid containing multiple cells can be printed in 60s. After 3 days, the activity of tumor cells was above 90%. The positive drug resistance of tumor cells in Tumor Organoid increased by 20% or more.

Keywords: Volume 3D Printing, Tumor Organoid, Hydrogel

CircPOLK promotes metastatic potential of non—small cell lung cancer via regulating mir—1204/SOX8 axis

Yangling Li^{1#}, Yehan Liu^{2,3#}, Jing Cheng^{2,3}, Zhenqiang Wei⁴,
Nengming Lin^{1,5,6*}, Chong Zhang^{2*}

¹ Department of Clinical Pharmacology, Key Laboratory of Clinical Cancer Pharmacology and Toxicology Research of Zhejiang Province, Affiliated Hangzhou First People's Hospital, School of Medicine, Westlake University, Hangzhou, Zhejiang, China, 310006;

² School of Medicine, Hangzhou City University, Hangzhou, Zhejiang, China, 310015;

³ College of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang University, Hangzhou, Zhejiang, China, 310058;

⁴ Department of Cardiothoracic Surgery, Affiliated Hangzhou First People's Hospital, School of Medicine, Westlake University, Hangzhou, China, 310006;

⁵ Westlake Laboratory of Life Sciences and Biomedicine of Zhejiang Province, Hangzhou, Zhejiang, China, 310024;

⁶ Cancer Center, Zhejiang University, Hangzhou, Zhejiang, China, 310058

Background: The prognosis of non—small cell lung cancer (NSCLC) patients is poor particularly for patients with metastatic disease. Thus, extending the knowledge about the mechanism of metastasis is critical for NSCLC treatment. **Results:** We demonstrated that hsa_circ_0073052 (circPOLK) was overexpressed in blood exosomes from cancer patients than those from healthy people. Furthermore, circPOLK was identified as a circular RNA and generated from host gene POLK by back—splicing in NSCLC cells. Although circPOLK knockdown could not affect the proliferation of NSCLC cells, circPOLK overexpression enhanced the migration/invasion and EMT progression of NSCLC cells in vitro and in vivo. Next, we found that circPOLK might function as miRNA sponge in NSCLC cells. Through bioinformatical prediction and RNA pull—down experiment, miR—1204 might be a potential target of circPOLK. Interestingly, serumal miR—1204 was an efficacious diagnostic and prognostic molecular for lung cancer patients and acted as a suppressor on NSCLC progression. Furthermore, circPOLK promoted metastatic potential via regulating miR—1204. To identify the potential target mRNA of circPOLK/miR—1204, a Venn diagram was generated showing that there were eight overlapping genes among circPOLK regulated differentially expressed genes (DEGs) and potential downstream targets of miR—1204 by bioinformatical predictions. Furthermore, SOX8 was identified as a potential target of circPOLK/miR—1204. GO enrichment of circPOLK regulated DEGs showed that circPOLK might be involved in angiogenesis of NSCLC. Indeed,

circPOLK secreted by NSCLC cells could promote angiogenesis. Conclusions: Our data not only identifies a novel circPOLK/miR - 1204/SOX8 signaling pathway, but also provides therapeutical strategies for NSCLC patients with metastatic disease.

Keywords: hsa _ circ _ 0073052; NSCLC; metastatic potential; angiogenesis; miR - 1204; SOX8.

JOSD2 promotes lung cancer by inhibiting LKB1 activity

Yonghao Li, Ruilin Wu, Hongdao Zhu, Yubo Zhang,

Tao Yuan, Hong Zhu*, Bo Yang*

Hong Zhu, Zhejiang Province Key Laboratory of Anti—Cancer Drug Research, College of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang University, 866 # Yuhangtang Rd, Hangzhou, Zhejiang 310058

Background:

Non—small cell lung cancer (NSCLC), which accounts for approximately 85% of lung cancer, is one of the leading causes of cancer death worldwide. Kinase—targeted therapies such as EGFR, ALK and MET inhibitors are commonly used to treat NSCLC patients. However, only ~ 30% NSCLC patients harbor the activating mutations in these kinases hence are responsive to these therapies. The deubiquitinases (DUBs), a group of diverse enzymes with well—defined catalytic sites that are frequently overactivated in cancers, have attracted much attention recently as potential therapeutic targets. For instance, OTUD6B, USP7 and COPS5, frequently found overexpressed in breast cancers, have been regarded as promising therapeutic targets. Nevertheless, the underlying mechanisms of DUBs in promoting NSCLC tumorigenesis remain poorly understood, which has hindered the discovery of DUBs inhibitors for NSCLC treatment. This warrants thorough investigation on identifying DUBs with important oncogenic roles in NSCLC and further elucidate their tumorigenic mechanisms.

Methods:

To identify potential DUBs that can drive tumorigenesis in NSCLC, we globally analyzed the correlation of 97 DUBs mRNA levels with the hazard ratio and overall survival (OS) in NSCLC patients using TCGA database. To identify the DUB most closely associated with NSCLC cell growth, we knocked down these DUBs one by one in 3 NSCLC cell lines including

NCI—H1299, NCI—H358 and PC—9, and then compared their inhibitory effects on cell growth. To identify the potential substrate (s) and the signaling pathways regulated by JOSD2 in an unbiased manner, we performed three sets of independent experiments; (1) AP—MS and LC—MS to detect the JOSD2—interacting proteins; (2) RNA sequencing analyses of NCI—H1299 cells (harboring high JOSD2 levels) with or without JOSD2 shRNA (shJOSD2 vs. Ctrl, duplicate) to explore the signaling pathways modulated by JOSD2. To gain further insight on how JOSD2 regulates LKB1 kinase activity through its DUB activity, we performed immunoblotting analysis and immunoprecipitation, in vivo deubiquitination assay and in vitro kinase assay. To further investigate the contribution of JOSD2 in NSCLC growth in preclinical settings, we used patient—derived cell (PDC) and patient—derived xenograft (PDX) models obtained from 3 cases of NSCLC patients harboring LKB1—WT. In order to screen for inhibitors of JOSD2, we conducted ubiquitin—AMC assay.

Results:

TCGA database analysis showed that 10 DUBs including USP7, USP22, USP38, JOSD2, USP33, USP12, USP47, USP43, USP33 and STAMBPL1 displayed a negative correlation with OS in NSCLC patients, suggesting potential tumor—promoting roles in NSCLC. Inhibitory effects of shDUBs on cell growth showed that depletion of JOSD2 posed a strong inhibitory effect on these 3 cell lines. By three sets of independent experiments analysis, we showed that while phosphorylation of LKB1 at Ser428 and AMPK α at Thr172, two well—established readouts of LKB1/AMPK pathway, were predominantly upregulated upon JOSD2 knockdown. More importantly, we found only AMPK pathway was enriched among the Top pathways in all the three analyses. Immunoblotting analysis and immunoprecipitation showed that JOSD2 binds and removes K6—linked polyubiquitination of LKB1. PDC and PDX models showed that JOSD2 depletion by RNA interference robustly inhibited the proliferation of both PDC cells in vitro and intra—tumor injection of lentiviral vector delivering JOSD2 shRNA significantly delayed the tumor growth of both PDXs in vivo. Ubiquitin—AMC assay showed that HY041004 is a potential inhibitor of JOSD2.

Conclusions:

In this study, we performed a global profiling on the contribution of 97 DUBs in NSCLC patient survival possibilities by The Cancer Genome Atlas (TCGA) database and found that JOSD2 functioned as a deubiquitinase of LKB1. Further results showed that JOSD2—mediated removal of K6—linked polyubiquitination on LKB1 lysine residues 191, 269 and 423 resulted in disruption of LKB1—STRAD—MO25 complex integrity and inhibition of LKB1 kinase activity in

NSCLC. Moreover, suppression of JOSD2 by RNA interference or pharmacological inhibitor significantly impeded the growth of NSCLC both in vitro and in vivo. Taken together, our study not only identified JOSD2 as an important tumor-promoting factor that inhibits LKB1 kinase activity through deubiquitination of LKB1 in NSCLC, but also provided a potential therapeutic strategy in treating NSCLC patients by targeting JOSD2 with inhibitors.

Keywords: Non-small cell lung cancer; Deubiquitinases; Josephin Domain-containing protein 2; Liver kinase B1.

抗精神病药物阿立哌唑抗结直肠癌作用及机制研究

刘皓葳, 刘雪梅, 胡昌华

西南大学药学院, 重庆, 400715

结直肠癌 (CRC) 是严重威胁人类健康和生命的消化系统恶性肿瘤, 其治疗一直是研究的难点和热点。抗精神病药物 (Antipsychotic drugs, APDs) 是以 G 蛋白耦联受体 (GPCR) 为靶点的一大类化合物, 被认为与癌症治疗有关联。随着多种 APDs 抗癌价值被发现, 这类以治疗精神疾病为目标的药物群, 被视为抗癌药物研发的潜在资源库。阿立哌唑 (Aripiprazole, Ari) 作为第三代 APDs, 安全性更好, 其药理性质包括对部分 5-羟色胺受体 (5-HT₂) 的拮抗、线粒体破坏、能量代谢干扰等作用, 这些 Ari 所作用的生物学途径与 CRC 进展特征部分重合, 但其是否具有抗 CRC 能力及详细的抗癌机制未见报道。因此, 为了拓展 Ari 新抗癌适应症, 本研究详细探究了 Ari 的抗 CRC 活性及分子机制。

实验选取多种癌症细胞, 在体外进行 Ari 抗癌活性筛选, MTT 结果显示 Ari 能够显著抑制 HT29、SW480、LoVo、HCT116 细胞增殖, 并且对正常结肠细胞 FHC 细胞的毒性较小, 并且 Ari 能够诱使 HT29 细胞发生凋亡。WB 实验结果显示 Ari 能够抑制 HT29 和 HCT116 细胞 mTOR/PI3K/AKT 通路信号传递, 并且寻找凋亡相关因子 Cleaved PARP、Cleaved Caspase-3、Bax 相对表达量增多, 抗凋亡因子 Bcl-2 相对表达量减少的现象。在体内实验中, 通过在裸鼠皮下建立 HT29 细胞异种移植瘤模型并给予 Ari 干预, 结果显示 Ari 能够显著抑制小鼠荷瘤生长, 同时未对小鼠生活状况和体重产生影响, 肝脏和肾脏两个代谢、排泄器官的组织切片 H&E 染色结果未见组织形态学病变, 荷瘤中增殖因子 Ki67 含量减少, 并且 Ari 抗 BRAF 突变 CRC 作用优于西妥昔单抗 (Cex)。

接下来利用 Ari 干预后的荷瘤组织进行转录组测序, KEGG 的信号通路富集结果表明 MAPK、磷脂酰肌醇信号 (与 PI3K/AKT 信号通路相关)、凋亡、TRP、EGFR 耐药相关通路

在 Ari 干预后显示出变化, 其中, TRP 通路中由差异基因 5-HTR (HTR2B)、Gq、PLA2、PLC、IP3R、CaMKII 参与的 5-HTR 信号, 在 Ari 干预后显示出变化。通过分析 Ari 的药物作用靶点和 CRC 细胞中 5-HTR 的分布情况, 确定 HTR2B 是 Ari 发挥抗 CRC 效应的潜在靶点。经检测, Ari 能够抑制 HTR2B 信号传递和 ERK 信号激活。此外, 与 HTR2B 耦联的 Gq 在 Ari 干预后显著减少, Gq 的减少能够导致 PI3K/AKT 和 ERK 信号传递抑制, 并且 Gq 含量与 Ari 的抗 CRC 效果呈正比。通过 CETSA 结果发现 Ari 与 Gq 之间存在结合, 分子对接结果显示 Ari 能够契合在 Gq 活性口袋中, 并于 Gq 介导信号传递的两个 Link 结合抑制 Gq 活性及信号传递, 对 Ari 与 Gq 可能作用的氨基酸位点进行突变并与野生型 Gq 比较发现, Ari 的抗 CRC 活性可能 Gq 的 190 位氨基酸有关。

综上, 本研究揭示了 Ari 作为 CRC 治疗药物的潜力和通过靶向 HTR2B/Gq 调节 PI3K/AKT、ERK 信号通路抑制 CRC 细胞增殖抗癌作用机制, 为抗精神病药在癌症治疗中的再利用提供了新的证据。

肿瘤免疫类器官助力肿瘤免疫小分子药物发现

卢伟强^{1*}, 刘明耀^{1*}

¹华东师范大学生命科学学院, 上海, 200241

发现肿瘤免疫小分子治疗新靶标对于增强和扩展现有免疫疗法的疗效具有重大意义。研究表明, 肿瘤相关髓系细胞 (TAMCs) 介导的免疫抑制是限制肿瘤免疫治疗效果的关键因素, 然而目前仍缺乏特异性的 TAMCs 靶向干预策略。我们的研究发现前列腺素 PGE2 受体 EP4 在 TAMCs 中异常高表达, 是介导 TAMCs 分化和免疫抑制的关键功能受体。阻断 EP4 受体能够将 TAMCs 从“免疫抑制”转换为“免疫刺激”, 促进机体抗肿瘤免疫, 增强 anti-PD1 抗体的抗肿瘤活性。我们进一步通过高效精准的药物筛选以及基于结构的药物改造优化, 获得了高活性高成药性的 EP4 抑制剂 YY001。我们构建了人类肿瘤来源的肿瘤免疫类器官, 发现 YY001 和 PD-1 抗体等免疫检查点阻断剂联用能有效诱导抗肿瘤免疫反应。

通过与生物医药企业合作, YY001 已按 1 类新药向国家药品监督管理局递交临床试验申请, 并获批开展临床试验。YY001 在一期临床试验中初步显示了优越的安全性和药代动力学性质。目前, YY001 已正式获批开展二期临床试验。

关键词: G 蛋白偶联受体; 肿瘤免疫; 免疫疗法; 临床药物

烯醇化酶 ENO1 调控 FLT3-ITD 突变急性髓系白血病细胞氧化应激与铁死亡易感性的分子机制研究

彭洪薇^{ab*}, 万佳琦^b, 李月^b, 任思楣^c, 王旭^b

^a南昌大学第一附属医院药学部, 江西南昌, 330006;

^b南昌大学药学院, 江西南昌, 330006;

^c国家卫健委临检中心, 北京医院, 北京, 100005

目的: 探讨索拉非尼诱导急性髓系白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 细胞发生铁死亡的分子机制, 阐明 ENO1 基因在索拉非尼抗癌效中的作用。方法: ①通过生信分析及我中心生物样本库 AML 患者的临床标本确定 ENO1 在 AML 患者中的表达情况与患者预后的关系。②构建了 ENO1 的稳定敲减株 MOLM-13. shENO1, 对 ENO1 抑制前后细胞内基因转录水平的变化进行了转录组学分析③通过使用 Z-VAD-FMK, Nercrostatin-1, Ferrostatin-1 (Fer-1)、BafA1 等不同的死亡抑制剂, 确定索拉非尼及烯醇化酶抑制剂 (APIII-a-4) 单药及联合所诱导的 AML 细胞死亡形式。④使用 liperfluo、活性氧 (ROS) 检测试剂盒检测 AML 细胞在抑制 ENO 活性与不抑制 ENO 活性下, 索拉非尼对细胞内脂质过氧化物及活性氧含量影响, 探索抑制 ENO1 对细胞铁死亡易感性的影响。⑤通过 qPCR 检测 APIII-a-4 处理后铁死亡相关基因 (SLC7A11、SAT1、GPX4) mRNA 表达情况, 探究 ENO1 可增加 AML 细胞铁死亡敏感性的作用机制。结果: ①生信结果表明 ENO1 在 FLT3-ITD (+) AML 中呈显著高表达; 且 ENO1^{high} 的 FLT3-ITD (+) AML 亚组更易复发、总体生存期更短。②ENO1 表达抑制后, 细胞内 NADPH 氧化酶 (NADPH oxidase, NOX) 途径基因差异表达信号高, 对差异表达倍数 > 1.5 倍的上述相关基因与 ENO1 表达进行相关性分析发现 (GEPIA 2.0), GPX4 与 ENO1 的表达具中等强度的相关性 ($R=0.47$, $p=1.5 \times 10^{-13}$)。③铁死亡 (Fer-1) 及自噬抑制剂 (BafA1) 可以保护索拉非尼及 APIII-a-4 单药及联合诱导的 AML 细胞死亡。而凋亡抑制剂 (Z-VAD-FMK) 和坏死抑制剂 (Nercrostatin-1) 未有此效果。④与未经处理的 AML 细胞相比, 在索拉非尼的作用下, 抑制 ENO 活性的细胞的细胞内脂质过氧化物及活性氧含量更高, 且经铁死亡抑制剂 Fer-1 预处理的细胞, 细胞内脂质过氧化物及活性氧含量降低。⑤加入 APIII-a-4 后 AML 细胞 SLC7A11、GPX4mRNA 水平显著下降, SAT1 mRNA 水平显著增加。结论: ① ENO1 FLT3-ITD (+) AML 中呈显著高表达, 且与患者预后相关。②抑制 ENO1 活性可以增加 RSL3 及索拉非尼诱导的脂质过氧化程度和活性氧水平, 使 AML 细胞对铁死亡敏感性增加。

关键词: 索拉非尼; FLT3-ITD 突变; AML; 铁死亡; ENO1

过氧化物还原酶 PRDX1 作为分子伴侣结合 Cullin-3 抑制结直肠癌铁死亡的机制研究

宋雨佳¹，孙于棋¹，王晓辉²，于年华¹，韩金利¹，曲显俊¹，于新风^{1*}

¹首都医科大学基础医学院药理学系，北京，100069；

²首都医科大学宣武医院普外科，北京，100069

结肠癌（Colorectal cancer, CRC）是常见的消化道恶性肿瘤，其恶性进展严重影响结直肠癌患者的预后。过氧化物还原酶 1（Peroxioredoxin 1, PRDX1）是典型的 2-Cys PRDX 亚家族中分布最广泛的成员，具有两个可以形成分子间二硫键的活性半胱氨酸（Cys）残基。它不仅具有强大的过氧化物酶的功能，而且发挥独特的分子伴侣的功能来调控关键蛋白稳定性。核因子 E2 相关因子 2（Nuclear Factor erythroid 2-Related Factor 2, NRF2）被认为是一个关键的细胞氧化还原转录调节因子，与铁死亡密切相关。在这项研究中，我们通过稳定转染的结直肠癌细胞系、动物模型、临床结直肠癌患者标本分析，揭示了敲低 PRDX1 可以通过铁死亡抑制结直肠癌恶性进展的作用机制。免疫沉淀-质谱（IP-MS）和免疫共沉淀（Co-IP）实验表明，PRDX1 可以作为分子伴侣与 CUL3 结合，抑制 NRF2 的泛素化降解过程，促进 NRF2 的核转位，增加其下游抗氧化基因及 GPX4 的表达，从而抑制铁死亡。在 AOM/DSS 诱导的小鼠炎症性结肠癌模型中，PRDX1 敲除小鼠结肠腺瘤的数量显著低于野生型小鼠，伴有结肠癌组织 NRF2/GPX4 通路基因表达显著下调。皮下成瘤实验表明，沉默 PRDX1 对结肠癌进展的抑制作用可被 NRF2 激活剂或铁死亡抑制剂 ferrostatin-1 药物逆转。临床结肠癌患者标本分析发现，与癌旁组织相比，PRDX1 在结肠癌组织中显著高表达，且与 NRF2、GPX4 表达呈正相关。该研究表明，PRDX1 作为分子伴侣，通过结合 CUL3 增强 NRF2 蛋白稳定性促进其核转位，上调 GPX4 表达抑制铁死亡，从而促进结肠癌恶性进展。这些结果提示靶向抑制 PRDX1 可能成为抑制结肠癌恶性进展的潜在治疗靶点。

关键词：结肠癌；PRDX1；NRF2；铁死亡

肝癌仑伐替尼耐药的分子基因表型发现与逆转策略研究

唐成方，王立辉*，吴春福*

沈阳药科大学生命科学与生物制药学院，辽宁，117004

研究目的：目前，肝癌的精准治疗发展缓慢。对于临床常用分子靶向药物仑伐替尼，其精准治疗人群尚不明确，且仑伐替尼耐药的机制及治疗策略仍有待研究。本研究拟从突变角度寻找影响仑伐替尼敏感性的基因改变，并结合人源化模型探讨其机制及应对策略。研究方法：选

取 TCGA 数据库中突变率最高的前六位基因，构建并利用携带突变基因的细胞模型，筛选对仑伐替尼敏感性影响最大的基因。进一步通过 CRISPR/Cas9、RNA 干扰、RNA-seq、类器官和患者来源的异种移植瘤模型对其进行验证及机制探究。利用表观遗传小分子抑制剂筛选能够提高仑伐替尼敏感性的表观遗传酶抑制剂，并通过 RT-qPCR，免疫印迹等方法对其机制进行探究。研究结果：对细胞模型的筛选发现，AXIN1 缺失性突变的肝癌对仑伐替尼的反应性不佳。进一步使用 CRISPR/Cas9 系统敲除 AXIN1，验证了 AXIN1 缺失造成了肝癌细胞的增殖能力、自我更新能力和耐药性等恶性表型的增加。与此同时，利用肝癌患者组织构建的类器官和异种移植瘤模型验证了 AXIN1 缺失对肿瘤恶性表型的影响。进一步的 RNA-seq 发现，细胞周期相关基因发生了显著改变。进一步的研究发现，细胞周期负调控因子 p15 在 AXIN1 敲除细胞和仑伐替尼继发性耐药的细胞中均发生了显著性的下调，这意味着 p15 可能是在仑伐替尼耐药中扮演了关键角色。对于 AXIN1 调控 p15 的机制研究发现，AXIN1 缺失导致了 Wnt 通路的激活，从而使其靶基因 c-myc 的表达发生上调，而 c-myc 能够与 miz-1 形成复合物，共同调控 p15 的水平。利用表观遗传酶小分子抑制剂库，筛选出组蛋白去甲基化酶 KDM5B 与仑伐替尼联用能够产生较强的抗肿瘤作用。通过靶向 KDM5B 能够恢复肝癌对仑伐替尼的敏感性。进一步的机制研究发现，KDM5B 通过调控 p15 介导了肝癌仑伐替尼耐药。利用 AXIN1 突变和仑伐替尼耐药细胞模型，和在体诱导的仑伐替尼耐药患者来源的异种移植瘤模型、AXIN1 缺失细胞来源的异种移植瘤模型以及 AXIN1 低表达患者来源的异种移植瘤模型，从体内体外多方面验证了 KDM5B 抑制剂和仑伐替尼联用对耐药肿瘤的抑制作用。研究结论：本课题首次发现了 AXIN1 缺失性突变与肝癌 lenvatinib 敏感性降低之间的确切关系和机制，以及利用小分子抑制剂靶向 KDM5B 逆转仑伐替尼耐药新策略的机制和可能。本课题的研究结果有助于对肝癌仑伐替尼耐药机制的进一步认识，还为肝癌仑伐替尼患者提供了新的治疗途径。

诱导细胞焦亡以治疗多发性骨髓瘤

王彦儿^{1,2}，汪亚丽^{1,3}，何远明¹，杨烨⁴，周文⁵，崔瑶丽¹，刘龙龙¹，黄振倩¹，毛新良^{1,2,4*}

¹广州医科大学附属第一医院血液科，高级跨学科研究重点实验室；广东省和广州市蛋白质修饰与降解重点实验室，广州医科大学基础医学院，广州，511436；

²广州中医药大学科技创新中心，临床药理研究所，广州，510405；

³广州医科大学药学院临床药理系，广州，511436；

⁴南京中医药大学医学与整体综合医学学院，中国南京，210023；

⁵华中科技大学癌症研究所，长沙，512060

细胞焦亡是一类新型细胞死亡方式，主要以切割激活的焦孔素（Gasdermin，GSDM）为效应因子，即焦亡执行蛋白。诱导细胞焦亡可能是肿瘤治疗的新策略，但细胞焦亡在多发性骨髓瘤（MM）中的重要性尚未被充分报道。多发性骨髓瘤是一类致死性血液恶性肿瘤，来源于恶性浆细胞。我们先后发现多个诱导 MM 细胞焦亡的小分子化合物，包括治疗 MM 的主要药物蛋白酶抑制剂等在内，它们诱导 GSDME 依赖性的 MM 细胞焦亡。我们也发现抗寄生虫的药物氯碘羟喹能通过诱导干扰素诱导基因 IFIT1/T3 而触发线粒体依赖性的 MM 细胞焦亡，与线粒体 Bcl-2 抑制剂联用有极强的抗 MM 作用。我们随后基于大数据筛选了已知的焦亡相关基因，建立了一个预测 MM 疗效的焦亡签名基因组合。并且发现焦亡执行蛋白 GSDME 在 MM 细胞中表达下调，且其低表达预示着患者预后不良。进一步分析发现 FOXO3 是 GSDME 的潜在转录因子，FOXO3 通过与 GSDME 启动子区域的识别元素（PREs）结合，促进了 GSDME 的转录。与 GSDME 类似，FOXO3 在 MM 中也呈现表达下调趋势。在小鼠体内诱导表达 FOXO3 可以通过 caspase-3 从而激活 GSDME，促进 MM 细胞的焦亡并抑制小鼠中的多发性骨髓瘤生长。进一步地，我们通过小分子天然化合物库的筛选，发现来自补骨脂的黄酮类化合物补骨脂宁激活了 FOXO3 和 GSDME 的转录。正如预期的，补骨脂宁倾向于诱导表达 GSDME 的 MM 细胞发生焦亡，并在裸鼠中通过上调 FOXO3 和 GSDME 显示出强大的抗 MM 活性，而且没有明显的毒性。总之，我们发现 FOXO3 和 GSDME 的失活对 MM 是不利的，恢复/激活 FOXO3/GSDME 轴可能是一种有前景的用于治疗 MM 的新策略。

此外，在过表达 FOXO3 和给予补骨脂宁处理的 MM 细胞 RNA-seq 结果中，我们发现过表达 FOXO3 和给予补骨脂宁处理的 MM 细胞都能降低细胞中的蛋白酶体亚基 PSMB1、PSMB2、PSMB5 的转录水平表达。由于 MM 细胞中蛋白酶体的过表达通常与 MM 对蛋白酶体抑制剂产生耐药的机制相关，因此，我们猜想，FOXO3 过表达、补骨脂宁处理可能通过降低 MM 细胞中的蛋白酶体亚基 PSMB1、PSMB2、PSMB5 的表达从而对抗 MM 对蛋白酶体抑制剂产生耐药。我们通过在耐药细胞株 K562 给予补骨脂宁单独给药和补骨脂宁与硼替佐米联合给药，检测细胞存活率的实验结果中得到，补骨脂宁和硼替佐米联合用药，与补骨脂宁预处理后再联合硼替佐米用药组的硼替佐米的细胞半数致死量（IC₅₀）值有显著下降，在补骨脂宁预处理再联合使用硼替佐米组的效果尤为明显。这些实验结果为补骨脂宁可与硼替佐米联合用药治疗多发性骨髓瘤，从而克服硼替佐米耐药提供临床依据。

关键词：多发性骨髓瘤；焦亡；FOXO3；GSDME

IGF-1R 触发 RIG-I 降解促进结肠癌增殖作用研究

谢乔波, 崔淑香, 曲显俊

首都医科大学基础医学院药理学系 首都医科大学公卫学院卫生毒理学与卫生化学系, 北京, 100069

目的: IGF-1R 属于细胞膜表达的受体酪氨酸激酶 (RTK), 由于在肿瘤细胞广泛高表达, IGF-1R 一直被认为是一个较理想的抗癌靶标而广泛应用于抗癌药物的靶向设计中。然而, 目前并无 IGF-1R 抑制剂批准上市用于肿瘤治疗。其原因可能与迄今还没有完全阐明 IGF-1R 促癌作用的分子机制有关。本项研究创新性地发现激活 IGF-1R 能够触发由 E3 泛素连接酶 MEX3A 介导的 RIG-I 降解, 进而通过恶化肿瘤免疫微环境方式促进结直肠癌增殖。

结果: 体外实验和裸鼠移植瘤模型均显示 IGF-1 刺激上调 IGF-1R, 并与结肠癌增殖密切相关, 而敲除 IGF-1R 则阻止 IGF-1 刺激的癌细胞增殖, 说明刺激 IGF-1R 在癌增殖中的作用。我们发现, 激活 IGF-1R 能够触发由 E3 泛素连接酶 MEX3A 介导的 RIG-I 降解过程, 进而促进癌细胞增殖。其中作为细胞信号传导支架蛋白的 β -arrestin2 (β arr2) 通过变构机制将激活的 IGF-1R 信号传递至 E3 泛素连接酶 MEX3A 进而导致 RIG-I 的降解。在机制研究方面, 我们发现, 激活的 IGF-1R β 结构中的“磷酸基团”能够直接通过磷酸化 β arr2 的 Tyr64 和 Tyr250 位点激活后者, 使变构的 β arr2 与 RING 结构域形成良好对接模式而上调 MEX3A 酶解活性, 进而降解 RIG-I, 阻止了 RIG-I-MEX3A-IFN 信号途径, 导致 I 型干扰素 (IFN-I) 水平降低。通过建立成对的小鼠结肠癌 CT26 和 MC38 模型, 证实了由于 IGF-1 激活 IGF-1R 通过形成 β arr2/IGF-1R β 和 β arr2/MEX3A 复合物所导致的降解 RIG-I 对于 IFN α 和免疫相关细胞浸润的影响, 而实施 poly (I: C) 治疗能够改善肿瘤免疫微环境, 因而促进结肠癌 CT26 (对于 PD-L1 抗体治疗耐药) 对于 PD-L1 抗体的敏感性。

结论: 激活 IGF-1R 触发由 E3 泛素连接酶 MEX3A 介导的 RIG-I 降解, 进而通过恶化免疫微环境方式促进结肠癌增殖。激活的 IGF-1R 通过诱导 β arr2 构象变化机制与 MEX3A 互作激活 MEX3A。RIG-I 的降解导致 IFN α 相关的固有免疫细胞浸润受阻, 肿瘤免疫微环境恶化。RIG-I 激动剂能够恢复 TME 中的 RIG-I, 逆转“冷肿瘤”对于 PD-L1 的不敏感状态。

基于乳腺癌干细胞转移的研究进展

向莉¹, 李淑慧¹, 陈莎², 杨雅淇¹, 王韵枫¹

¹陆军军医大学药学与检验医学系, 重庆, 400038;

²重庆医科大学药学院, 重庆, 400016

据 2024 年 WHO 的最新调查数据显示, 乳腺癌已取代肺癌成为全球第一大恶性肿瘤, 转移是引起乳腺癌患者死亡率升高的主要原因。乳腺癌干细胞 (breast cancer stem cells, BCSCs) 是乳腺癌肿瘤中具有自我更新与多向分化潜能的干细胞亚群。多项研究证实, BCSCs 与肿瘤转移密切相关, 是乳腺癌患者出现复发和转移的重要原因之一。BCSCs 的转移机制主要包括以下几个方面: (1) 细胞因子过表达促进 BCSCs 转移: BCSCs 高表达细胞趋化因子受体 CCR5, 而 CCR5 可调节与肌动蛋白相关的细胞运动, 从而诱导 BCSCs 的趋化性迁移。另外, BCSCs 还高表达趋化因子配体 CCL5, 其与基质金属蛋白酶 9 (MMP9) 的表达含量呈正相关, MMP9 促进 BCSCs 发生上皮细胞-间充质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT), 从而增强 BCSCs 的转移和侵袭能力。BCSCs 产生的 TGF β 促进肿瘤 Treg 细胞的生成, Treg 细胞进一步释放 TGF β , 诱导肿瘤细胞发生 EMT, 促进侵袭转移。(2) 癌基因和抑癌基因突变或缺失, 促进 BCSCs 转移: Wnt/ β -catenin 信号通路是肿瘤干细胞自我更新的关键通路。P21 基因通过上调 TCF1 和细胞周期蛋白 D1 激活 Wnt 信号通路, 促进 BCSCs 的自我更新和转移。癌基因 AKT2 通过激活 Twist/mTOR 信号通路, 促进 BCSCs 发生 EMT, 从而促进乳腺癌细胞迁移、侵袭和集落形成。(3) 细胞酶表达促进 BCSC 自我更新和转移: SIRT1 是细胞内一种 NAD 依赖的脱乙酰化酶体, 通过催化配对相关同源框 1 (paired related homeobox1, PRRX1) 去乙酰化, 减少 PRRX1 的表达, 进一步通过促进 Krüppel 样因子 4 转录, 提高 BCSCs 中 EMT/MET 的比例, 促进 BCSCs 的转移。神经节苷脂 GD3 合酶 (GD3S) 是重要的含唾液酸的鞘糖脂, 在 BCSCs 中高表达。敲除 BCSCs 中 GD3S 的编码基因 ST8SIA1, 会抑制 FAK-AKT-ERK-mTOR 信号通路, 减少 BCSCs 特异性表面标志物的表达, 同时抑制 BCSCs 发生 EMT, 减弱 BCSCs 的转移和侵袭的能力。GD3S 可能为治疗乳腺癌转移和预后提供了一个潜在靶点。(4) RNA 过表达对 BCSCs 自我更新、迁移和侵袭的影响: 微小 RNA (miRNA) 与长链非编码 RNA (LncRNA) 在 BCSCs 中发挥重要作用。LncRNA NR2F1-AS1 是一类在 BCSCs 中高表达的长链非编码 RNA, 通过与 NR2F1 的 5'-UTR 结合并募集 PTBPI, 增强 NR2F1 翻译, 进而抑制 ANP63 转录, 最终抑制 BCSCs 发生 EMT, 抑制 BCSCs 发生迁移。miR-7 是一种比较常见的肿瘤抑制因子, 在 BCSCs 中, miR-7 通过直接靶向 NF- κ B p65 转录因子的 3'UTR, 减少 BCSCs 中的内皮细胞粘附分子和波形蛋白表达, 同时上调 E-钙粘蛋白, 从而抑制 BCSCs 的侵袭和转移。总之, 对 BCSCs 转移机制的研究有助于发现新的潜在靶点, 利用药物靶向降低 BCSCs 的转移能力在乳腺癌治疗中有着良好的临床应用前景, 亟待深入研究。

肿瘤血管破坏剂 DMXAA 在肿瘤治疗中新靶点的发现：巨噬细胞帽蛋白

肖智勇，崔霞，刘峰，王莹，刘晓，周文霞，张永祥

军事医学研究院国家安全特需药品全国重点实验室，北京，100850

血管破坏剂 5, 6-二甲基黄花酮-4-乙酸 (DMXAA) 可诱导血管内皮细胞凋亡，导致肿瘤出血性坏死。DMXAA 已被证明是小鼠干扰素基因激活因子 (mSTING) 的有效激动剂，但对人类 STING (hSTING) 的影响较小。DMXAA 对小鼠实体肿瘤的有效性和在临床试验中失败的情况可能由其对 STING 蛋白的物种选择性造成。然而，在临床试验中，DMXAA 确实减少了一些患者的肿瘤体积。这些矛盾的结果促使我们研究 DMXAA 在人类肿瘤血管破坏中除了 STING 之外的抗肿瘤靶点。在这项研究中，我们证明 DMXAA 与人类和小鼠巨噬细胞帽蛋白 (CapG) 特异性结合，通过表面等离子共振 (SPR) 分析确定其与 hCapG 的 KD 为 $5.839 \mu\text{M}$ ，与 mCapG 的 KD 为 $2.867 \mu\text{M}$ 。对 hCapG 的分子对接分析结果显示，与 hCapG 相互作用的 DMXAA 的关键残基包括 β 链中的 Arg137 以及螺旋区域中的 Arg201、Ile196 和 Ala205。进一步的功能研究揭示了 CapG 蛋白在 DMXAA 对人类脐静脉内皮细胞 (HUEVC) 血管生成和迁移、细胞骨架蛋白肌动蛋白和微管的表达以及 A549 肺腺癌细胞的侵袭中的关键作用。我们的研究首次揭示了一个新的跨物种途径，解释了 DMXAA 的抗肿瘤血管破坏作用在 STING 激活之外的机制。这一发现深化了我们对类黄酮类血管破坏剂在动物模型和临床环境中多方面作用的理解，并可能为基于 CapG 蛋白作为肿瘤生物标志物的 DMXAA 精准治疗提供启示。

β -AIVA 通过抑制 Keap1/Nrf2 通路诱导铁死亡抗黑色素瘤的作用机制研究

许芳¹，李婉¹，李莉¹，马双刚²，杜冠华¹，吉腾飞^{2*}，王金华^{1*}

¹中国医学科学院 & 北京协和医学院 药物研究所 国家药物筛选中心，北京，100050；

²中国医学科学院 & 北京协和医学院 药物研究所 天然药物化学研究室，北京，100050

黑色素瘤 (melanoma) 是恶性程度最高的一类皮肤癌，缺乏有效治疗的药物。药用紫草为紫草科新疆紫草 *Arnebia euchroma* 和内蒙紫草 *Arnebia guttata* Bunge 的干燥根。本课题组前期研究发现紫草萘醌类化合物—— β -乙酰氧基异戊酰阿卡宁 (β -acetoxyisovalerylalkannin, β -AIVA) 具有显著的抗黑色素瘤的活性，但其发挥抗黑色素瘤的机制尚不明确。我们采用多种黑色素瘤细胞系发现， β -AIVA 具有显著抑制多种黑色素瘤细胞增殖、迁移和侵袭的作用，诱导细胞凋亡，阻滞细胞周期在 G0/G1 期； β -AIVA (4 mg/kg) 在小鼠黑色素瘤 B16-F10 和人黑色素瘤 A375 荷瘤裸小鼠模型上均展现出良好的抗黑色素瘤作用，且抑瘤率 $>30\%$ 。进一步对其

抗黑色素机制研究发现， β -AIVA 可以显著提高细胞内活性氧自由基（reactive oxygen species, ROS）和脂质过氧化水平，使细胞内大量的铁离子累积，降低细胞内谷胱甘肽（GSH）和谷胱甘肽过氧化物酶（GPX4）水平，促进 PTGS2 的表达和抑制 FTH1 的表达；研究还发现 β -AIVA 可以促进 Keap-1 的表达，抑制 NRF2 和 HO-1 的表达，使细胞内抗氧化机制被抑制诱导细胞铁死亡。基于以上结果，我们认为 β -AIVA 通过提高细胞内氧化应激水平和抑制 Keap1/Nrf2 通路信号使内源性抗氧化防御系统失衡从而诱导细胞铁死亡发挥抗黑色素瘤作用。本研究为中药紫草抗黑色素瘤的进一步研发提供了数据依据。

β -AIVA 通过抑制 Keap1/Nrf2 通路诱导铁死亡抗黑色素瘤的作用机制研究

许芳¹，李婉¹，马双刚²，李莉¹，杜冠华¹，吉腾飞^{2*}，王金华^{1*}

¹中国医学科学院 & 北京协和医学院 药物研究所 国家药物筛选中心，北京，100050；

²中国医学科学院 & 北京协和医学院 药物研究所 天然药物化学研究室，北京，100050

黑色素瘤（melanoma）是恶性程度最高的一类皮肤癌，缺乏有效治疗的药物。药用紫草为紫草科新疆紫草 *Arnebia euchroma* 和内蒙紫草 *Arnebia guttata Bunge* 的干燥根。本课题组前期研究发现紫草萘醌类化合物—— β -乙酰氧基异戊酰阿卡宁（ β -acetoxyisovalerylalkannin, β -AIVA）具有显著的抗黑色素瘤的活性，但其发挥抗黑色素瘤的机制尚不明确。我们采用多种黑色素瘤细胞系发现， β -AIVA 具有显著抑制多种黑色素瘤细胞增殖、迁移和侵袭的作用，诱导细胞凋亡，阻滞细胞周期在 G0/G1 期； β -AIVA（4 mg/kg）在小鼠黑色素瘤 B16-F10 和人黑色素瘤 A375 荷瘤裸小鼠模型上均展现出良好的抗黑色素瘤作用，且抑瘤率 > 30%。进一步对其抗黑色素机制研究发现， β -AIVA 可以显著提高细胞内活性氧自由基（reactive oxygen species, ROS）和脂质过氧化水平，使细胞内大量的铁离子累积，降低细胞内谷胱甘肽（GSH）和谷胱甘肽过氧化物酶（GPX4）水平，促进 PTGS2 的表达和抑制 FTH1 的表达；研究还发现 β -AIVA 可以促进 Keap-1 的表达，抑制 NRF2 和 HO-1 的表达，使细胞内抗氧化机制被抑制诱导细胞铁死亡。基于以上结果，我们认为 β -AIVA 通过提高细胞内氧化应激水平和抑制 Keap1/Nrf2 通路信号使内源性抗氧化防御系统失衡从而诱导细胞铁死亡发挥抗黑色素瘤作用。本研究为中药紫草抗黑色素瘤的进一步研发提供了数据依据。

槲皮素对缺氧结直肠癌增殖和迁移能力的影响及机制研究

杨佳伟, 尚鹏飞, 郭秀丽*

山东大学药学院新药药理所, 济南, 250012

结直肠癌是最常见的恶性肿瘤之一, 严重威胁着人类的健康和生命安全。缺氧是促进结直肠癌转移的关键因素之一, 通过调节氧化代谢等途径, 肿瘤细胞可以适应缺氧微环境, 诱导血管生成, 促进肿瘤的侵袭和转移。目前用于治疗结直肠癌的化疗药物如 5-氟尿嘧啶 (5-FU) 等常见以细胞毒作用为主, 无法有效抑制晚期结直肠癌的转移, 且副作用较多。有报道槲皮素对多种肿瘤有抑制作用。我们研究了槲皮素对缺氧条件下的晚期结直肠癌的侵袭转移能力的抑制作用。首先构建了体外缺氧细胞模型, 以高转移性晚期结直肠癌 LOVO 细胞为研究对象, 低转移性原位结直肠癌 HT-29 细胞作为对照, 研究发现槲皮素在缺氧条件下可显著抑制 LOVO 细胞的侵袭、迁移, 对 HT-29 细胞的侵袭、迁移无明显影响。槲皮素通过抑制 LOVO 细胞中的 ROS 和 HIF-1 α 的表达水平, 抑制 PI3K/AKT 信号通路抑制其迁移能力, 对 Ras/MEK/ERK 信号通路无明显影响。同时, 槲皮素可诱导缺氧条件下两种结肠癌细胞的自噬和凋亡, 抑制细胞增殖, 但对常氧条件下细胞自噬无明显影响。另外, 还发现槲皮素与 5-FU 合用对缺氧条件下 HT-29 细胞的增殖无明显的协同抑制作用, 但对 LOVO 细胞的侵袭和迁移有显著的协同抑制作用。这些研究结果提示, 在缺氧条件下天然化合物槲皮素一方面通过抑制高侵袭转移的结直肠癌细胞内氧化还原状态发挥抗迁移作用, 另一方面通过诱导低转移性结直肠细胞的自噬和凋亡发挥抗细胞增殖作用, 为治疗缺氧结直肠癌的增殖和迁移提供了可参考的理论和实验依据

SDHA/B 缺失通过去除 cullin1 的 NEDDylation 稳定 YAP/TAZ 蛋白促进肝细胞癌的增殖

袁涛, 刘悦, 葛孚晶, 杜佳泯, 李永豪, 马洪睿, 朱虹*, 杨波*

浙江大学药学院, 浙江省抗肿瘤药物临床前研究重点实验室, 浙江 杭州, 310058

摘要: 肝脏是人体最大的代谢器官, 在肝癌的发病过程中, 往往伴随着显著而又复杂的代谢异常, 然而其中的具体机制尚不清楚。因此, 揭示肝癌发生过程中关键的代谢异常相关机制及信号通路, 对于发现肝癌治疗新方案及生物标记物具有重要的意义和价值。琥珀酸脱氢酶 (SDH) 是一种高度保守的异四聚体蛋白, 包含四个亚基 SDHA/B/C/D, 在三羧酸循环中催化琥珀酸氧化成延胡索酸, SDHs 在肝癌中往往呈现低表达, SDHs 减少所导致的琥珀酸累积与肝癌患者的恶性进展及不良预后密切相关, 但其具体机制尚不清楚。本研究发现在慢性肝损伤诱

导的小鼠 HCC 模型和患者样本中 SDHA/B 表达水平的确显著降低，其代谢产物琥珀酸水平在肿瘤组织中明显上调，且 SDHA/B 的低表达与肝癌患者的不良预后密切相关。机制研究发现，SDHA/B 的失活导致琥珀酸积累，后者通过抑制 E3 泛素连接酶的重要组分 Cullin1 蛋白的 NEDDylation 修饰，破坏 E3 泛素连接酶 SCF β -TrCP 的功能，从而诱导其下游底物 YAP/TAZ 蛋白逃避降解的命运，在细胞中大量稳定和累积，促进肝癌发生发展。因此高琥珀酸（SDH 失活）的肝癌患者对于靶向抑制 YAP/TAZ 的干预方案极为敏感，体内抑瘤率约为 90%，而低琥珀酸（SDH 高表达）的组别仅为 50% 左右。本研究揭示了 SDHA/B 及琥珀酸参与调控肝细胞肝癌恶性进展的关键机制：SDHA/B 减少通过调节 cullin1 的 NEDDylation 阻止 YAP/TAZ 的蛋白酶体降解来促进 HCC 增殖，从而使 SDH 缺陷型 HCC 细胞对 YAP/TAZ 通路“成瘾”，并使这些细胞易受 YAP/TAZ 抑制的影响。该研究为临床 SDHA/B 失调的肝细胞肝癌患者的治疗提供了新思路和新方向。

关键词：SDHA/B；琥珀酸；YAP/TAZ；HCC；NEDDylation 修饰

Mitophagy—deficient tumor growth and metastasis are vulnerable to ferroptosis induction

Hai—Liang Zhang¹, Shan Liu¹, Li—Chao Li¹,
Zhi—Peng Ye¹, Rong Deng^{1*} and Xiao—Feng Zhu^{1,*}

¹ State Key Laboratory of Oncology in South China, Collaborative Innovation Center for Cancer Medicine, Guangdong Key Laboratory of Nasopharyngeal Carcinoma Diagnosis and Therapy, Sun Yat—sen University Cancer Center, Guangzhou, China.

Objective:

Ferroptosis is an iron — dependent manner of programmed cell death driven by lipid peroxidation. Ferroptosis inhibits the occurrence and development of tumors and promotes the curative effect of cancer therapy. Induction of ferroptosis is a promising antitumor strategy. However, the high heterogeneity of tumors' ferroptosis sensitivity greatly limits current translational research on ferroptosis — inducing therapies. Identification of ferroptosis — sensitive tumors is critical for the application of ferroptosis — inducing therapies in cancer treatment. Patients derived organoids are three — dimensional cell clusters obtained from patient tumor tissues through 3D culture in vitro. Tumor organoids constructed based on patient tumor samples play an important role in new drug screening and drug sensitivity studies.

Mitochondrial homeostasis consists of the synthesis and degradation of mitochondria and

plays an important role in the malignant progression of tumors. Our previous study suggest that defects in mitochondrial degradation, that is, defects in mitophagy, promote the malignant progression of breast cancer. We found that mitophagy deficiency mediated by low expression or deletion of ULK1 promotes NLRP3 inflammasome activation and IL1 β secretion, leading to the formation of osteolytic lesions and the occurrence of breast cancer bone metastasis. Similar to our findings, multiple studies have reported that mitophagy defects are present in various tumors and contribute to tumor progression. Arajita H Chourasia et al. reported that the loss of the key mitophagy—promoting gene BNIP3 promotes breast cancer lung metastasis. BRCA1 deficiency impairs mitophagy and promotes inflammasome activation and mammary tumor metastasis. These studies suggest that defective mitophagy is an important factor driving the malignant progression of certain tumors. However, how to inhibit the growth and metastasis of mitophagy—deficient tumors remains unknown. Mitochondria are closely related to ferroptosis. Mitochondrial morphological changes such as mitochondrial fragmentation and cristae enlargement are one of the hallmarks of ferroptosis. Mitochondrial membrane hyperpolarization driven by OXPHOS has recently been implicated in promoting ferroptosis induced by cystine deprivation or erastin treatment. However, the role of mitophagy in ferroptosis remained unclear.

Results:

In this study, we established patients derived organoids screening models of intestinal cancers to identify tumors that are sensitive to ferroptosis—inducing therapy. We discover that patients derived tumors characterized by mitophagy deficiency are hypersensitive to ferroptosis—inducing therapy. Mechanistically, lipid peroxidation—mediated endoplasmic reticulum stress activates ATF4, and then ATF4 transcriptionally upregulates Parkin to promote mitophagy. Finally, mitophagy limits lipid peroxidation levels and inhibits ferroptosis by inhibiting the production and accumulation of mitochondrial ROS. This novel negative feedback regulatory pathway of lipid peroxidation is one of the important intrinsic anti—ferroptosis mechanisms of cancer cells. Highly malignant mitophagy—deficient tumors lack this anti—ferroptosis mechanism, making tumors susceptible to ferroptosis, and unleashes potent ferroptotic cell death induced by erastin, cysteine deprivation, radiotherapy and immunotherapy. More importantly, ferroptosis—inducing therapy selectively inhibits the growth and distant metastasis of mitophagy—deficient tumors.

Conclusion:

In summary, we have established patients derived organoids of intestinal cancers for screening ferroptosis—sensitive tumors, providing a paradigm for identifying which patient—

derived tumors are sensitive to ferroptosis-inducing therapies. We discover that mitophagy-deficient tumor growth and metastasis are vulnerable to ferroptosis induction, which develops new therapeutic strategies for this type of malignantly progressing tumors.

纳米包被供体 T 细胞在 allo-HSCT 中缓解移植物抗宿主病及抗白血病效应研究

张玲玲

安徽医科大学临床药理研究所, 安徽 合肥, 230032

急性髓细胞白血病 (acute myelocytic leukemia, AML) 是一种因髓系造血干细胞改变并导致原始和幼稚髓细胞比例异常增多的恶性肿瘤。异基因造血干细胞移植 (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT) 是有望治愈 AML 的安全有效方法, 移植供体 T 细胞通过促进宿主免疫系统重建发挥抗白血病 (graft-versus-leukemia, GVL) 效应, 但同时也会导致严重并发症—移植物抗宿主疾病 (graft-versus-host disease, GVHD)。供体 T 细胞识别宿主主体内细胞表面主要组织相容性复合物 (major histocompatibility complex, MHC) -I 和 MHC-II 所递呈的抗原多肽, 而致供体 T 细胞激活是导致 GVHD 的关键原因。目的 本研究旨在开发一种免疫隔离技术, 将需要移植的细胞或组织包被于选择透过性膜微囊中, 移植物与宿主免疫系统隔离, 有效避免异体移植的免疫排斥反应。结果 使用生物相容性材料对供体 T 细胞实现单细胞纳米包被, 单细胞包被没有改变 T 细胞的存活率、细胞活力、增殖和肿瘤杀伤能力。接受包被供体 T 细胞移植的 AML 小鼠的 GVHD 评分低于未包被 T 细胞组, 存活率显著提高, 包被供体 T 细胞能够减少活化 T 细胞在靶器官组织中的累积, 避免 GVHD 引起的组织病理损伤。体外单细胞纳米包被显著降低了在抗原呈递阶段的 T 细胞增殖与活化, 包被组 T 细胞上共刺激分子 CD28、ICOS 以及 CD40L 的表达均明显低于未包被组。此外, 体内结果表明移植纳米包被 T 细胞促进了供体骨髓中造血干细胞向血细胞的分化, 进而改善宿主小鼠的造血功能。结论 本研究开发了 T 细胞的单细胞纳米包被技术, 保留了 T 细胞的活力以及基本的细胞功能。包被供体 T 细胞能够抑制异体宿主 AML 小鼠 GVHD 的发生和发展, 同时保留了 GVL 效应。单细胞纳米包被产生免疫隔离作用, 能够抑制供体 T 细胞向宿主 APCs 迁移, 降低两者之间共刺激分子的表达, 抑制免疫突触的形成。包被保留了供体 T 细胞的肿瘤杀伤效应, 供体 T 细胞通过释放穿孔素、颗粒酶对白血病肿瘤细胞产生细胞毒作用。包被供体 T 细胞促进了供体骨髓中造血干细胞向血细胞的分化, 有助于宿主小鼠造血功能的恢复。包被供体 T 细胞联合骨髓移植可能是未来临床上一个治疗白血病的潜在有效策略。

四、代谢性疾病药理

榲桲多酚类化合物的抗脂肪生成活性以及血清代谢组学研究

阿乐哈尔·拜山，阿丽菲耶·艾克拜尔，周文婷*

新疆医科大学药学院，乌鲁木齐，830000

目的：本研究旨在进行榲桲（*Cydonia oblonga* Mill.）提取物中多酚类化合物的成分分析，并进一步探究其抗氧化、抗脂肪生成作用以及在生物体内的代谢过程，为榲桲的研究开发提供科学依据，并为相关疾病的预防和治疗提供新的思路和方法。方法：采用超高液相色谱结合三重四级杆质谱仪（UPLC-MS/MS）技术，对榲桲果实提取物中的多酚类化合物进行分析鉴定。通过细胞实验，研究榲桲多酚类提取物对前脂肪细胞分化和成熟脂肪细胞中脂滴形成的影响。进一步开展了 SD 大鼠灌胃给药榲桲多酚后的代谢组学研究，采用非靶向代谢组学技术（LC-MS/MS）对比分析了实验组（榲桲多酚）和空白组（蒸馏水）的血清代谢物差异，并通过 KEGG 富集分析预测了差异代谢物与多种疾病之间的潜在联系。结果：研究表明，隐绿原酸在榲桲提取物中含量最高，纯化后的榲桲提取物富含酚酸并展现出更强的抗氧化能力。在细胞实验中，榲桲提取物显著抑制了前脂肪细胞的分化，并在成熟脂肪细胞中减少了脂滴的形成，显示了其潜在的抗脂肪生成活性。血清代谢组学分析揭示了榲桲多酚在生物体内影响多种代谢通路，富集结果显示，主要为过氧化物酶体、PI3K-AKT 信号通路、AMPK 信号通路等的信号通路。结论：本研究揭示了榲桲提取物中多酚类化合物的具体成分及其抗氧化和抗脂肪生成作用，并通过代谢组学技术初步探讨了榲桲多酚在生物体内的代谢过程及其影响的代谢通路。本研究结果可为新疆特色植物榲桲的进一步开发和利用提供科学依据，并为相关疾病的预防和治疗提供新的思路和方法。

Myostatin 激活 STRA6/AMPK/SREBP1 信号通路诱导小鼠肝脏脂质蓄积

陆茜¹，夏宁琳¹，江振洲^{1,2*}，俞沁玮^{1*}

¹中国药科大学多靶标天然药物全国重点实验室，南京，210009；

²中国药科大学药物质量与安全预警教育部重点实验室，南京，210009

目的：骨骼肌可作为一种分泌器官，肌生长抑制素（Myostatin）是其分泌的一种特殊的肌功能的负调节因子。研究表明，除肌肉代谢调节作用外，Myostatin 还参与了肝脏脂质代谢调控，但其机制尚不清楚。本研究旨在探究骨骼肌分泌的 Myostatin 是否可以诱导肝脏脂质蓄积及

其具体作用机制。方法：在体内实验中采用 8 周龄 C57 雄性小鼠，通过尾静脉注射腺相关病毒（AAV）4 周后，使小鼠骨骼肌特异性过表达 *Mstn*。通过实时荧光定量 PCR 及免疫荧光染色（IF）检测小鼠胫骨前肌（TA）、腓肠肌（GAS）及股四头肌（QF）中 *Mstn* 的过表效率。通过酶联免疫吸附法（ELISA）及 Western Blot 检测小鼠血清及肝脏中 Myostatin 的含量变化。通过肝脏尼罗红染色、肝脏总胆固醇（TC）及甘油三酯（TG）生化检测、肝脏脂质代谢相关基因与蛋白检测，考察骨骼肌特异性过表 *Mstn* 小鼠肝脏脂质蓄积情况。在体外实验中采用小鼠正常肝细胞 AML-12 细胞，给予重组 Myostatin 后通过尼罗红染色、流式细胞术、肝细胞脂肪酸合成相关基因与蛋白检测，考察肝细胞脂质蓄积情况。此外，通过转录组测序及细胞小干扰实验进一步考察 Myostatin 诱导肝细胞脂质蓄积的机制。结果：体内实验结果显示，注射 *Mstn* 过表达腺相关病毒后，小鼠骨骼肌 *Mstn* mRNA 表达量提高 2 倍。此外，小鼠肝脏 Myostatin 含量显著上调（ $P<0.01$ ），小鼠肝脏出现明显的脂质蓄积，甘油三酯（TG）显著上调（ $P<0.05$ ），脂肪酸合成相关蛋白 SREBP1、FASN 显著上调（ $P<0.05$ ， $P<0.001$ ），p-AMPK 显著下调（ $P<0.001$ ）。体外实验结果显示，Myostatin 重组蛋白能够诱导 AML-12 细胞出现显著脂质蓄积（ $P<0.01$ ），脂肪酸合成相关蛋白 SREBP1、FASN、ACC1 显著上调（ $P<0.01$ ），p-AMPK 显著下调（ $P<0.01$ ）。进一步机制研究表明，Myostatin 在体内外模型中均能够上调肝脏 *Strat6* 基因；小干扰 STRA6 能够调回 Myostatin 所介导的肝细胞内 AMPK/SREBP1 信号通路激活，从而改善肝脂蓄积。结论：骨骼肌分泌的肌细胞因子 Myostatin 能够通过 STRA6/AMPK/SREBP1 通路诱导肝脏脂质蓄积。

过表达 EHHADH 增强过氧化物酶活性改善高脂饮食诱导的肝脏脂质蓄积

金铭^{1*}，俞沁玮^{1*}，陆茜¹，夏宁琳¹，樊雪¹，江振洲^{1,3*}，张陆勇^{1,2*}

¹中国药科大学多靶标天然药物全国重点实验室，南京，210009；

²广州药科大学药物研究与发展中心，广州，510006；

³中国药科大学药物质量与安全预警教育部重点实验室，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脂肪酸过氧化物酶烯酰辅酶 A 水合酶（enoyl-CoA hydratase and 3-hydroxyacyl CoA dehydrogenase, EHHADH）对高脂饮食诱导的肝脂蓄积的影响。方法：以 4 周龄高脂饲养的 DIO 雄性小鼠为 HFD 模型，尾静脉注射 TBG-EHHADH 腺相关病毒，使小鼠肝脏过表达 EHHADH；同龄 C57BL/6J 为对照组，模型组为 DIO 小鼠，尾静脉分别注射 TBG-NC 腺病

毒；周期为 1 个月。通过基因和蛋白表达量检测，肝脏组织形态学检查、血生化检测，过氧化物酶活性检测，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。结果：实验结果显示，HFD 小鼠血清丙氨酸转氨酶（ALT）、总胆固醇（TC）、低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）、高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）和游离脂肪酸含量明显增加（ $p < 0.05$ ），过表达 EHHADH 显著降低血清天门冬氨酸转氨酶（AST）、甘油三酯（TG）、TC、LDL-C 和游离脂肪酸含量（ $p < 0.05$ ）。HFD 小鼠肝脏脂滴明显增加，肝脏内总胆固醇、甘油三酯以及游离脂肪酸含量上升近 3 倍，过表达 EHHADH 明显减轻肝脏脂滴含量，肝脏内 TG 和游离脂肪酸含量下降约 1.5 倍（ $p < 0.05$ ）。过氧化物酶活性在 HFD 模型小鼠中显著降低（ $p < 0.05$ ），过表达 EHHADH 明显上调 HFD 小鼠过氧化物酶活性（ $p < 0.05$ ）。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 EHHADH 降低 HFD 小鼠肝脏长链脂肪酸含量，特别是棕榈酸、油酸、亚麻酸、花生四烯酸含量（ $p < 0.05$ ）。结论：过表达 EHHADH 增强肝脏过氧化物酶活性，促进长链脂肪酸代谢，改善高脂饮食诱导的肝脏脂质蓄积。

DEC1 deficiency protects against bone loss induced by ovariectomy through inhibiting inflammation

Lan Lin, Zhiyi Qiang, Kaiao Chen, Ying Huo, Wei Liu, Jian Yang *

Department of Pharmacology, Nanjing Medical University, Nanjing, 210066, China.

Postmenopausal osteoporosis (PMOP) is a bone metabolic disease that results in reduced bone mass and the destruction of bone tissue microstructure. It primarily affects middle-aged and elderly women and represents the most prevalent form of osteoporosis in this demographic. Statistically, approximately 50% of women sustain at least one fracture after menopause. PMOP is caused by the decline of ovarian function after menopause and the sharp drop in estrogen levels in the body, leading to an imbalance in bone remodeling. The bilateral ovariectomy (OVX) mouse model, a classical model for simulating postmenopausal osteoporosis, is extensively used to analyze the mechanism of the action of estrogen-deficient osteoporotic diseases. Differentiated embryo-chondrocyte expressed gene 1 (DEC1) is a structurally unique basic helix-loop-helix (bHLH) protein which is a major regulator of a variety of physiological and pathological processes, including circadian rhythms, hypoxia, cellular proliferation, apoptosis, immunity, and inflammation. Initially being identified in human chondrocytes, DEC1 is closely linked to bone growth and remodeling. Our previous studies indicate that DEC1 enhances osteoblast

osteogenesis and icariin, which upregulates DEC1 expression in SaoS2 cells, can protect against glucocorticoid-induced osteoporosis. These studies imply that DEC1 is a crucial factor in the formation of osteoblasts. Our previous studies have found a decrease of DEC1 in the bone tissue in the OVX mice. However, the role of DEC1 in PMOP is to be determined. In this study, we used the two genotypes ($DEC1^{+/+}$, $DEC1^{-/-}$) of mice to make the OVX-induced osteoporosis and surprisingly found that DEC1 deficiency protected against bone loss induced by OVX. To investigate the role of DEC1 in postmenopausal osteoporosis (PMOP), we utilized the two types ($DEC1^{+/+}$, $DEC1^{-/-}$) mice to establish an ovariectomy (OVX) model and found that the bone loss in $DEC1^{-/-}$ OVX mice were much less than that in $DEC1^{+/+}$ OVX mice. The expression levels of RUNX2 and OSX significantly increased in $DEC1^{-/-}$ OVX mice compared with those in $DEC1^{+/+}$ OVX mice. Whereas, NFATc1, c-Fos, CTSK and RANKL/OPG significantly decreased in $DEC1^{-/-}$ OVX mice compared with those in $DEC1^{+/+}$ OVX mice. Likewise, DEC1 deficiency suppressed IL-6 and IL-1 β . Further study showed Runx2, Osx, Alp, and Ocn significantly increased in $DEC1^{-/-}$ OVX BMSCs compared with those in $DEC1^{+/+}$ OVX BMSCs. And the mRNA levels of IL-1 β , IL-6, Tnf- α and Ifn- γ increased significantly in $DEC1^{+/+}$ OVX BMMs compared with those in $DEC1^{+/+}$ sham BMMs, but not in $DEC1^{-/-}$ OVX BMMs compared with those in $DEC1^{-/-}$ sham BMMs. Furthermore, the p-I κ B α and p-P65 significantly increased in $DEC1^{+/+}$ OVX BMMs compared with those in $DEC1^{+/+}$ sham BMMs, but did not increase in $DEC1^{-/-}$ OVX BMMs compared with those in $DEC1^{-/-}$ sham BMMs. Taken together, DEC1 deficiency inhibits the NF- κ B pathway induced by OVX, thereby decreasing cytokines, and subsequently, inhibits the decrease of osteogenesis and the increase of osteoclastogenesis caused by OVX. The findings provide a novel understanding of postmenopausal osteoporosis development, which offers potential avenues for the intervention strategies.

青蒿琥酯对 LPS 耐受小鼠糖酵解关键酶的影响

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: 复制脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 耐受小鼠模型, 观察青蒿琥酯 (artesunate, AS) 对小鼠巨噬细胞糖酵解途径相关蛋白和酶的影响, 旨在阐明 AS 改善脓毒症免疫抑制状态与调控巨噬细胞糖代谢之间的关系。

方法：BALB/c 小鼠连续 3 天腹腔注射小剂量 LPS，第 4 天尾静脉注射大剂量 LPS，4 小时后分别给予 AS。(1) 检测血清和肝脏组织中 $\text{TNF-}\alpha$ 、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。(2) 采用 H&E 染色法观察小鼠肝脏和肺脏病理切片，观察 AS 对 LPS 耐受小鼠肝脏的影响。(3) 检测腹腔巨噬细胞和肝脏中糖酵解限速酶（HK2、PFKFB3、PKM2，mRNA 及蛋白）、糖酵解调控基因（HIF-1 α mRNA）的表达情况，明确 AS 对肝脏组织糖酵解限速酶是否具有调节作用。

结果：(1) AS 可以提高 LPS 耐受小鼠血清及肝脏组织中前炎症细胞因子 $\text{TNF-}\alpha$ 、IL-6、IL-1 β 水平。(2) 肝脏组织切片观察结果显示，AS 能减轻肝脏的损伤程度。(3) LPS 耐受小鼠腹腔巨噬细胞和肝脏糖酵解调控基因 HIF-1 α mRNA 显著低表达，限速酶 HK2 和 PFKFB3 的 mRNA 表达具有相同趋势，而 PKM2 mRNA 高表达。AS 可上调糖酵解调控基因 HIF-1 α 和糖酵解限速酶 HK2、PFKFB3 的表达、下调 PKM2 的表达。

结论：LPS 耐受小鼠糖酵解功能和氧化应激水平均降低，但是 AS 可以显著上调糖酵解关键酶及其调控基因、氧化应激酶的表达，表明 AS 改善脓毒症免疫抑制状态的作用与调控巨噬细胞糖代谢具有非常密切的关系。

关键词：青蒿琥酯；LPS 耐受；巨噬细胞；糖酵解，HIF-1 α

经皮给药的药物代谢性质评价新技术研究

岳梦妍，原梅，车津晶*

军事医学研究院，北京，100850

目的：皮肤给药系统（D3S）具有独特优势：例如在持续时间内实现药物的缓、控释放，减少首过效应，显著降低胃肠道刺激，降低全身毒性或减少给药频率，提高患者的依从性等。因此，药物经皮肤给药是口服或非肠道给药途径的一种极具前景的替代方法。现阶段经皮给药的药代评价方法有限，本研究开发了体外细胞模型和体内微透析技术用于研究经皮给药药物的药代评价。

结果：经皮给药的首要问题是药物是否能够透过皮肤的表皮屏障。现阶段已有的经皮给药体外评价方法包括人工膜渗透（PAMPA）模型、皮肤模型（Franz 扩散池法、Valia-Chien 扩散池法）和各类细胞模型。人工膜渗透（PAMPA）模型具有简单、快速、成本低的优势，但准确度低；皮肤模型受皮肤来源的限制具有种属差异大、操作复杂、重现性差的特点；细胞模型具有操作简便、重现性好、高通量的特点。本研究用人永生化角质形成细胞（Hacat 细胞），在 Transwell 培养小室培养能够形成类似角质层的结构，评价药物经皮给药的渗透性。同时用

Hacat 细胞与人原代成纤维细胞共培养还可以模拟表皮和真皮结构，在培养过程中添加各类细胞因子和免疫细胞还可以实现皮肤的免疫功能等，以达到皮肤类器官的评价水平，这对于评价大分子药物的透皮吸收具有重要意义。

经皮给药的体内评价现阶段都是监测药物在全身血液中的暴露，对于药物在皮肤给药部位的释放性质没有成熟的监测技术。体内微透析是一种微创的采样技术，通过在皮肤上植入微透析探针，可以连续监测药物在皮肤组织内的变化。现有皮肤微渗透采样技术包括基于微针的方法（如多孔微针传感器）从人体皮肤中取组织间质液，也可以通过在皮肤中植入导管，通过微透析或开放流微灌注收集间质液。本研究总结已有的技术方法建立一种在皮肤中植入导管，通过半透膜微透析收集间质液，监测局部药物和体内生物标志物的新技术。

基于生理学的经皮药代模型（PBPK）是一种计算机模拟药物在体内代谢和分布的数学模型，它结合了药物的理化性质、生理学参数、解剖学知识以及药物与机体的相互作用等因素。此模型特别适用于经皮给药系统，因为它能够详细描述药物从皮肤吸收进入血液循环的过程，并预测药物在体内的动态行为。PBPK 模型可以理解药物穿透皮肤屏障的机制，预测不同剂量和给药条件下的药物血药浓度—时间曲线，有助于预测新型透皮制剂的渗透和吸收（临床药代动力学和生物等效性），以评估药物的生物利用度和疗效。

结论：本研究建立的体外细胞模型和体内微透析技术用于研究经皮给药药物的药代性质评价各有特点，再结合基于生理学的经皮药代计算机数学模型可以为经皮给药药物的代谢性质评价提供全面的研究方法。

奥氮平上调组蛋白去甲基化酶 PHF2 促进肝脏脂肪合成的分子机制研究

张丽，安奕舟，刘雪梅

西南大学药学院，重庆，400715

目的：奥氮平（Olanzapine, Ola）作为临床一线用药，被广泛用于治疗重型精神疾病。然而，该药物的长期使用易引发患者产生肥胖和血脂紊乱等副作用。已有研究证实奥氮平通过上调碳水化合物反应元件结合蛋白 ChREBP 及其靶基因的表达介导脂代谢紊乱，而组蛋白去甲基化酶 PHF2 与 ChREBP 形成转录调控复合物，影响糖脂代谢。因此，本研究拟从表观遗传修饰的角度，探究 PHF2 是否参与了奥氮平介导的肝脏脂肪合成及其分子机制。

方法：选取 180~200g 成年 SD 大鼠，口服奥氮平 28 天（1mg/kg, tid），构建药物介导的脂代谢紊乱模型。对肝脏组织进行 ChIP—seq 测序以及 Chip—qPCR 验证。WB 检测肝脏内脂肪合成关键酶以及转录调控复合物的表达。细胞免疫荧光检测肝脏组织中 PHF2 总蛋白以及蛋白

入核情况。构建 PHF2 过表达稳转株和敲降株，检测 PHF2 对脂肪合成基因表达的影响；进一步利用荧光双荧光素酶实验和截短实验对 PHF2 转录因子进行验证。

结果：与对照组相比，奥氮平导致大鼠血清中 TG、TC、FFA 和 LDL 显著性上调，脂肪合成关键酶 FASN、ACC1、SCD1 及其关键转录因子胆固醇调节元件结合蛋白 1（SREBP1）和碳水化合物反应元件结合蛋白（ChREBP）的 mRNA 和蛋白水平显著性上调。大鼠肝脏组织的 ChIP-seq 和 ChIP-qPCR 结果显示奥氮平下调肝脏整体 H3K9 二甲基化水平和脂肪合成关键基因 Fasn、Acc1 和 Scd1 启动子区域的 H3K9me2 修饰。CO-IP 结果显示，奥氮平促进 PHF2 和 ChREBP 复合物的形成。WB 检测大鼠肝脏组织发现，奥氮平可以显著上调 PHF2 的 mRNA、总蛋白水平以及核蛋白水平。通过敲降和过表达实验发现，奥氮平通过 PHF2 调控 Fasn 和 Acc1 的表达影响肝细胞的脂质稳态。进一步研究发现，奥氮平通过阻止 PHF2 转录抑制因子 FOXA2 入核而上调 PHF2 的表达。

结论：组蛋白去甲基化酶 PHF2 是奥氮平诱导脂代谢异常的关键靶点之一。奥氮平通过上调 PHF2 的表达，促进其与 ChREBP 复合物的形成，降低 Fasn 等脂肪合成基因启动子的 H3K9me2 水平，促进脂肪合成增加，介导脂代谢紊乱。

THR- β 激动剂调控肠道菌鞘磷脂代谢以治疗 NASH 的多组学临床药物试验研究

张宇航，戴晨曙，齐田田，崔一民

北京大学第一医院 临床药理研究所，北京，100191

截至目前，全球领域尚未有药物正式被批准用于 NASH。甲状腺激素受体 THR- β 选择性激动剂 MGL-3196 在治疗 NASH III 期临床达到主要终点和关键次要终点中，成为 NASH 领域首个成功的 III 期临床试验药物。然而该类药物也被发现其肠道渗透性弱，在宿主肝肠循环中与肠道微生物群的相互作用机制尚未有报道。在此，我们首先比较了 MGL-3196 及其国内自主研发 THR- β 选择性激动剂 HSK31679 在无菌小鼠（GF）和无特定病原体（SPF）小鼠中对 NASH 症状的缓解作用，随后我们将微生物宏基因组、代谢组和外周血单核细胞（PBMC）单细胞 RNA 测序的深度交叉组学分析，应用于 HSK31679 治疗的随机、双盲、安慰剂对照多次递增剂量（MAD）队列（n=50），以全面研究肠道微生物群代谢和循环免疫特征的改变。我们观察到 MGL-3196 和 HSK31679 可在 SPF 小鼠有效改善 NASH 饮食诱导的脂肪性肝炎症状，却不能治疗 GF 小鼠的肝炎症状。在 HSK31679 的 MAD 队列中，*B. thetaiotaomin* 的丰度显著富集，葡萄糖神经酰胺合酶（GCS）诱导的 Cer（d18: 1/16: 0）和 Cer（d18: 1/24: 1）的单己糖基化被抑制。与定植 BTWT 的 GF 小鼠相比，THR- β 激动剂对于定植 BT Δ GCS 的 GF 小鼠

的脂肪性肝炎恶化表现出较低的疗效。对于具有高 GCS 酶活性的临床受试者，160 mg HSK31679 可将其 PBMC 重塑为免疫抑制微环境，如活化的 CD8 α + 树突状细胞和 MINCLE+ 巨噬细胞。本项研究为肠道菌群在 THR- β 激动剂治疗中不可或缺的作用提出了新的机制视角，揭示了微生物的 GCS 酶可能是 THR- β 刺激剂治疗 NASH 的重要预后标志物，也为基于肠道菌群的 NASH 治疗策略的提供了新的靶点。

五、炎症相关药理

基于组学整合识别肝纤维化中巨噬细胞的驱动基因 EGR1 为潜在药靶的新药发现

阿尔祖·米吉提，张雍正，程路峰*

新疆医科大学药学院，新疆生物药械自治区重点实验室，新疆，830017

慢性损伤激活肝脏的局部免疫应答和启动纤维化修复进程，导致肝脏结构和功能进一步恶化。据报道，巨噬细胞活化可分泌多种细胞因子促进细胞外基质的积累而加剧纤维化，但具体机制仍未阐明且无适合的药物。本研究通过深度挖掘单细胞测序数据，分析巨噬细胞中的差异基因，发现核转录因子 EGR1（早期生长反应因子 1）可能是抗肝纤维化的潜在靶点。EGR1 在调控细胞生长发育、分化/增殖及炎性反应等发挥重要作用。通过多种分子生物学手段，发现 EGR1 通过调节 TNF- α 、NF- κ B 等信号通路促进肝脏驻留巨噬细胞 M2 型极化致肝纤维化，初步确证了 EGR1 是防治肝纤维化的有效靶标。经分子动力学模拟筛选出抗 DNA 病毒药西多福伟（核苷类似物）与 EGR1 结合很稳定（结合位移的均方差 RMSD <2 Å，值越小说明药物分子和蛋白结合位点位移越小）。体外实验验证了西多福伟可明显下调 EGR1 蛋白水平，抑制巨噬细胞 M2 型极化而抗肝纤维化。该化合物具有高生物利用度、低耐药性和高胃肠道吸收等优点，是具有前景的抗肝纤维化候选药物。

Depletion of β -arrestin2 inhibits monocyte-derived macrophage infiltration and hepatocyte apoptosis in S-100-induced autoimmune hepatitis

Ting-Ting Chen, Xiu-Qin Li, Nan Li, Ya-Ping Xu, Yu-Han Wang, Zi-Ying Wang, Sheng-Nan Zhang, Meng Qi, Shi-Hao Zhang, Wei Wei, Wu-Yi Sun*

Institute of Clinical Pharmacology, Anhui Medical University, Key Laboratory of Anti-inflammatory and Immune Medicine, Ministry of Education, Anhui Collaborative Innovation Center of Anti-inflammatory and Immune Medicine, Hefei, Anhui Province, 230032, China

Autoimmune hepatitis (AIH) is a progressive hepatitis syndrome characterized by high transaminase levels, interface hepatitis, hypergammaglobulinemia, and the presence of autoantibodies. Misdiagnosis or delayed treatment of AIH can lead to cirrhosis or liver failure, which poses a major risk to human health. β -arrestin2, a key scaffold protein for intracellular signaling pathways, has been found to be involved in many autoimmune diseases such as Sjogren's syndrome and rheumatoid arthritis. However, whether β -arrestin2 plays a role in AIH remains unknown. In the present study, S-100-induced AIH was established in both wild-type (WT) mice and β -arrestin2 knockout (Arrb2 KO) mice, and identified that liver β -arrestin2 expression was gradually increased, and positively correlated to serum ANA, ALT and AST levels during AIH progression. Furthermore, β -arrestin2 deficiency ameliorated hepatic pathological damage, decreased serum autoantibody and inflammatory cytokine levels. β -arrestin2 deficiency also inhibited hepatocyte apoptosis and prevented the infiltration of monocyte-derived macrophages into the damaged liver. In vitro experiments revealed that β arrestin2 knockdown suppressed the migration and differentiation of THP-1 cells, whereas β arrestin2 overexpression promoted the migration of THP-1 cells, which was regulated by the activation of the ERK and p38 MAPK pathways. In addition, β arrestin2 deficiency attenuated TNF- α -induced primary hepatocyte apoptosis by activating the Akt/GSK-3 β pathway. These results suggest that β arrestin2 deficiency ameliorates AIH by inhibiting the migration and differentiation of monocytes, decreasing the infiltration of monocyte-derived macrophages into the liver, thereby reducing inflammatory cytokines-induced hepatocytes apoptosis. Therefore, β arrestin2 may act as an effective therapeutic target for AIH.

Keywords: autoimmune hepatitis; β arrestin2; monocyte; macrophage; hepatocyte

通过类器官体外培养评估感染引发的上皮组织及纤毛损伤

黄妍虹

南方科技大学医学院药理学系，深圳，518000

粘液纤毛清除 (mucociliary clearance, MCC) 是呼吸系统中的主要防御机制。在细菌感染下，MCC 的功能障碍，伴随着纤毛畸形、无规律的纤毛摆动和粘液脱水，使气道易于继发感染。例如，作为慢性阻塞性肺疾病患者肺部最常见的定植病原体之一的流感嗜血杆菌 (*Haemophilus influenzae*, Hi)，使得患者预后不佳、病情恶化。然而，感染性疾病中纤毛细胞损伤、上皮重塑的分子机制尚不明确。因此，我们通过气液介面培养构建人源气道类器官，并模拟临床分离的 Hi 菌株的气道感染，开展功能机制研究。

通过构建的气道类器官模型，利用 H&E 染色、跨上皮电阻测量和 FITC 标记的葡聚糖透过率测定，发现 Hi 感染破坏上皮完整性及上皮屏障。通过 CCK-8 检测和乳酸脱氢酶释放检测，发现 Hi 感染降低上皮细胞活力，引起细胞毒性。分子水平上，通过 qPCR 和免疫荧光染色发现 Hi 感染引起 TNF- α 、IL-6、IL-8 释放增加，且下调纤毛超微结构相关基因的 mRNA 表达水平，使 DNAH5、RSPH4A 蛋白表达异常。另外，通过高帧数显微摄影分析发现 Hi 感染使得纤毛摆动频率降低。基于以上发现，我们进行 RNA-seq 和 ATAC-seq，发现 Hi 感染后中性粒细胞被激活，ATP 释放被抑制，纤毛相关基因表达下调，上皮细胞增殖和细胞粘附被抑制；并且，Hi 感染通过改变染色质重塑调节气道基因表达，抑制损伤后上皮修复，其中 bZIP 转录因子家族可能发挥重要作用，且 FOXJ1、BACH1 可能是其关键调控因子。

综上所述，Hi 感染引起上皮组织损伤、纤毛超微结构蛋白表达异常、纤毛功能受损。感染造成的多效性影响包括炎症应答激活、粘液纤毛清除受损和气道重塑。这个过程中，染色质重塑发生改变，且 FOXJ1、BACH1 可能是其关键调控因子。值得一提的是，我们联合 ATAC-seq 与 RNA-seq 的方法，可以解析染色质开放性与基因表达的相关性。本研究反映了 Hi 在人呼吸道中长期定植可能造成的危害，为探索呼吸道 Hi 感染的发病机制提供指导意义。

Macrophage β -arrestin-1 deteriorates DSS-induced colitis through interaction with NF- κ B signaling

Ping Ke^{a,b,1}, Dan-Ni Zhu^{a,1}, Meng-Zhen Liu^{a,1}, Hui Yan^a, Qing-Jie Zhao^a,

Du Jing^c, Wei Wei^d, Xiong-Wen Chen^c, Chong Liu^{a,*}

^a Department of Pharmacy, Naval Medical University/Second Military Medical University, Shanghai 20043 China;

^b Air Force Hangzhou Special Service Recuperation Center Sanatorium Area 4, Nanjing 211131 China;

^c Department of Basic Medicine, School of Pharmacology, Jining Medical University, Jining 272067 China;

^d State Key Laboratory for Managing Biotic and Chemical Threats to the Quality and Safety of Agro-products, Institute of Agro-Product Safety and Nutrition, Zhejiang Academy of Agricultural Sciences, Hangzhou 310021, China;

^e Department of Biopharmaceuticals & Tianjin Key Laboratory on Technologies Enabling Development of Clinical Therapeutics and Diagnostics, School of Pharmacy, Tianjin Medical University, Heping District, Tianjin, China

β -arrestin-1 has been demonstrated to participate in the regulation of inflammatory reactions in several diseases. Thus, this study aimed to investigate the role of macrophage β -arrestin-1 in the pathogenesis and progression of ulcerative colitis (UC). A myeloid β -arrestin-1 conditional knockout mouse model was generated to explore the role of macrophage β -arrestin-1. DSS was employed for the establishment of an ulcerative colitis mouse model, using TNF- α as an inflammatory stressor *in vitro*. The expression level of β -arrestin-1 was detected via western blot and immunofluorescence assays, whilst disease severity was evaluated by clinical score and H&E staining in the DSS-induced colitis model. In the *in vitro* experiments, the levels of inflammatory cytokines were examined using real-time PCR. NF- κ B activation was detected through the double luciferase reporter system, western blot, and electrophoretic mobility shift assay (EMSA). BAY11-7082 was used to inhibit NF- κ B activation. Our results exposed that the level of β -arrestin-1 was increased in monocytes/macrophages derived from DSS-induced colitis mice or under the TNF- α challenge. Moreover, conditionally knocking out the expression of myeloid β -arrestin-1 alleviated disease severity, while knocking out the expression of β -arrestin-1 decreased the levels of inflammatory cytokines. Additionally, NF- κ B was identified as a central regulatory element of β -arrestin-1

promoter, and using BAY11-7082 to inhibit NF- κ B activation lowered the level of β -arrestin-1 under TNF- α challenge. β -arrestin-1 led to the activation of the NF- κ B signaling pathway by enhancing binding to I κ B α and IKK under the TNF- α challenge. Taken together, our findings demonstrated macrophage β -arrestin-1 contributes to the deterioration of DSS-induced colitis through the interaction with NF- κ B signaling, thus highlighting a novel target for the treatment of UC.

人源多组织类器官在感染免疫研究及相应药物研发中的应用

李亮

南方科技大学医学院药理学系, 深圳, 518005

背景: 感染与宿主免疫反应是医药研发领域的一个重要方向。长期以来, 针对感染-免疫机制研究, 最常用的动物模型是小鼠、大鼠或非人类灵长类动物等, 但是其在生理结构和免疫系统方面与人类存在显著差异。2D 细胞系模型因缺乏真实生物体内的三维结构和多细胞相互作用, 同样不能代表人体感染的真实情况。近年来, 类器官技术的发展为病原体感染提供了便捷可靠的体外模型。类器官是来源于干细胞或器官祖细胞经过体外培养以后, 能够以类似体细胞分化和谱系定向的方式, 自组装为器官样结构的细胞群, 类似器官在体外的“微型版”或“简化版”。由于其生理相关性高, 更能准确反应人体内微环境的真实状况。除此之外, 类器官还具有操作简便、通量较高、没有物种差异、可实时监测、检测方法多样等优点。因此, 近几年类器官也成为临床药物筛选的有效平台。目的: 基于此, 我们构建了代表人体多个器官的包括气道、肺、肝、胆管、肠、血管、肾、脑等的多种类器官模型, 应用于临床来源病原体的感染-宿主免疫反应机制的研究和成药靶点研发, 同时借助此平台开展药效与安全性评估工作, 建设了南方科技大学医学院药理学系人源类器官平台以加速新药研发。研究结果: 目前, 我们已成功构建了人源鼻黏膜、支气管、肺、肝、胆管、肠、肾、脑、皮肤等多种类器官模型, 经病理学、免疫荧光染色、转录组学等分型鉴定, 发现类器官的结构和功能均高度模拟人体内正常器官。其次, 我们基于多种类器官模型进行了流感病毒、新冠病毒、肝炎病毒(乙型、丁型和戊型肝炎病毒)、铜绿假单胞菌等多种病原体的感染疾病模型构建, 通过透射电镜和免疫荧光等技术观察到这些病毒和细菌可以在相应的类器官感染和复制, 随后我们对感染后的样本进行了转录组学、蛋白组学等多组学分析, 进一步阐述了目前多种重要传染病相关病原体的感染规律和过程, 发现了其感染-免疫反应中的关键信号通路及潜在药物靶点, 这为新药筛选和疫苗快速开发提供了理论基础和发展方向。最后, 我们也基于此类器官平台, 开展了药物筛选工作, 已

有一种病毒阻断剂投放市场，并得到包括院士专家在内的成果论证评审人的高度评价。结论：我们成功构建了代表人体多脏器的类器官模型，这为多种重要病原体与宿主免疫机制的研究提供了很好的体外研究模型，以此加速了新药研发的进程。

CD73—肝—脑轴在酒精性脂肪性肝炎中的作用与机制研究

刘珍妮

安徽医科大学药学院药理学系，安徽，230000

酒精相关性肝病（Alcohol-associated liver disease, ALD）是一种与长期大量摄入酒精相关的进行性炎症性肝损伤，从轻度疾病到酒精性脂肪性肝炎（Alcoholic steatohepatitis, ASH）、肝硬化和肝癌，是全球慢性肝病的主要原因。ASH 是纤维化、肝硬化和 HCC 发展的先决条件，以肝脏炎症为特征，炎症过程是 ASH 发生和发展的主要原因。酒精相关性肝病的进展涉及复杂的细胞—细胞和器官—器官相互作用。众所周知肝脏和大脑之间存在着相互联系，即肝—脑轴，研究发现脂肪肝与大脑功能障碍之间存在联系，强调了肝—脑轴在非酒精性脂肪性肝病和相关肝脏疾病发生机制中的重要性。越来越多的证据表明，CD73 作为细胞外嘌呤能信号的关键调控分子在肝脏疾病中发挥重要作用。然而，CD73 在酒精性脂肪性肝炎中的作用机制尚未完全阐明，并且未将 CD73 与肝脑交流联系起来。目的 探讨 CD73 在酒精性脂肪性肝炎中的作用机制，并且将 CD73 与肝脑交流联系起来。方法 体内分别采用 CD73 敲除小鼠、尾静脉注射 8 型腺相关病毒肝脏过表达 CD73（AAV8—CD73）和 BBB 型腺相关病毒大脑过表达 CD73（AAVBBB—CD73）建立酒精性脂肪性肝炎模型。体外通过 100 mM 酒精刺激 RAW264.7、BV2 两种细胞系建立模型，并在两种细胞中分别使用 siRNA 和过表达质粒对 CD73 进行沉默或过表达，进而探讨体外模型中 CD73 对炎症反应的调控作用。结果 与模型组小鼠相比，敲除 CD73 加重了酒精诱导的肝脏和大脑炎症反应，肝脏过表达 CD73 后小鼠肝脏、大脑的巨噬细胞浸润减少，肝损伤减轻，细胞坏死减少。与此同时，大脑过表达 CD73 也能减轻酒精诱导的肝脏、大脑中 TNF- α 、IL-1 β 、TNF- α 等炎症因子的升高。体外结果显示，沉默 CD73 能够加重酒精诱导的炎症因子的表达，而过表达 CD73 能够显著减轻酒精诱导的炎症反应。此外，沉默/过表达 CD73 后，PI3K、AKT 和 AMPK 的磷酸化水平均发生改变，并且抑制 AMPK 能够减轻 CD73 对酒精诱导的炎症反应的调节。结论 肝脏/大脑过表达 CD73 可减轻酒精诱导的肝脏和大脑炎症反应，并且 CD73 可能通过 AMPK 和 PI3K/AKT 信号通路参与炎症反应的调节。

CKLF1 通过诱导线粒体自噬缺陷与功能障碍介导小胶质细胞激活

王洪蕴，叶君锐，楚世峰，张钊，陈乃宏

中国医学科学院药物研究所，北京，100050

趋化因子样因子 1 (CKLF1) 是我国科学家首次发现的一种 CC 类趋化因子。课题组前期研究表明，CKLF1 诱导小胶质细胞过度激活从而引发严重的炎症反应，加剧脑缺血再灌注损伤。但其如何激活小胶质细胞，目前尚未完全明确。本研究从线粒体自噬的角度探究了 CKLF1 诱导小胶质细胞激活的作用机制。研究发现，CKLF1 引起小胶质细胞线粒体自噬标记物 DNMT1L, PINK1, PRKN 和 OPTN 表达水平升高，诱发了小胶质细胞线粒体自噬。此外，CKLF1 导致线粒体膜电位降低，线粒体 DNA 拷贝数下降，证明 CKLF1 诱导小胶质细胞线粒体功能障碍。然而，CKLF1 诱导的线粒体自噬伴随着线粒体自噬体的蓄积，线粒体自噬体降解障碍，表现为缺陷的线粒体自噬。机制研究表明，CKLF1 导致小胶质细胞溶酶体功能异常，小胶质细胞溶酶体相关基因表达水平下降，溶酶体酸化能力下降。线粒体自噬体无法被溶酶体降解，从而引起线粒体自噬体蓄积。最后，我们研究发现，抑制线粒体自噬可减轻 CKLF1 诱导的小胶质细胞过度激活和炎症反应，证明线粒体自噬在 CKLF1 介导的小胶质细胞激活中起关键作用。综上所述，本研究首次证明了 CKLF1 通过促进小胶质细胞线粒体自噬缺陷和功能障碍，导致小胶质细胞过度激活。阻断线粒体动力学或促进受损线粒体的清除，可能有助于减轻由 CKLF1 加重的疾病损伤。本研究进一步解析了 CKLF1 导致小胶质细胞激活的机制，为基于 CKLF1 调控的治疗策略提供了更深层次的科学证据。

Neutrophil-Derived PAD4 Induces Citrullination of CKMT1Exacerbating Mucosal Inflammation in Inflammatory Bowel Disease

Shuling Wang¹, Tian Xia Song¹, Zhaoshen Li¹, Yu Bai¹

¹ Department of Gastroenterology, Changhai Hospital, Naval Medical University, Shanghai, China.

Objective: Peptidyl arginine deiminase 4 (PAD4) plays a pivotal role in infection and inflammatory diseases by facilitating the formation of neutrophil extracellular traps (NETs). However, the substrates of PAD4 and its exact role in inflammatory bowel disease (IBD) remain unclear.

Method: In this study, we employed single-cell RNA sequencing (scRNA-seq) and substrate citrullination mapping to decipher the role of PAD4 in intestinal inflammation associated

with IBD.

Results: Our results demonstrated that PAD4 deficiency alleviated colonic inflammation and restored intestinal barrier function in a dextran sulfate sodium (DSS) — induced colitis mouse model. scRNA—seq analysis revealed significant alterations in intestinal cell populations, with reduced neutrophils and changes in epithelial subsets upon PAD4 deletion. Gene expression analysis highlighted pathways related to inflammation and epithelial cell function. Furthermore, we found that neutrophil—derived extracellular vesicles (EVs) carrying PAD4 were secreted into intestinal epithelial cells (IECs) . PAD4 within IECs citrullinated mitochondrial creatine kinase 1 (CKMT1) at the R242 site, leading to reduced CKMT1 protein stability via the autophagy pathway. This resulted in compromised mitochondrial homeostasis, impaired intestinal barrier integrity, and IEC apoptosis. IEC — specific depletion of CKMT1 exacerbated intestinal inflammation and apoptosis in colitis mice. Clinical analysis of IBD patients revealed elevated PAD4 levels, increased CKMT1 citrullination, and decreased CKMT1 expression.

Conclusion: In summary, our findings highlight the crucial role of PAD4 in IBD, where it modulates IEC plasticity via CKMT1 citrullination, offering potential therapeutic targets for IBD.

Keywords: peptidyl—arginine deiminase—4; citrullination; mitochondrial creatine kinase 1; intestinal epithelial cells; inflammatory bowel disease

绿茶水提物通过减轻肝脏炎症和肠道菌群紊乱改善酒精相关性肝炎

夏国庆, 吕雄文*

安徽医科大学药学院, 合肥, 230032

酒精相关性肝炎是一种由长期的过量饮酒引起慢性肝脏疾病, 与肝细胞的应激性死亡、库普弗细胞的激活、肠道菌群的失衡以及肠道屏障功能的损害等多个因素息息相关。若不及时治疗, ASH 可能进展为酒精相关性纤维化、肝硬化甚至肝癌。目前针对 ASH 的临床治疗方法和药物选择仍存在局限, 及时干预对于减缓疾病进展至关重要。绿茶作为一种广受欢迎的天然饮品, 已有研究报道其能够改善由酒精引起的肝脏炎症, 但其确切的作用机制尚未完全明确。本研究结合网络药理学和实验研究方法, 探讨了绿茶水提取物治疗 ASH 的潜在机制。通过网络药理学分析, 我们识别了绿茶水提取物中的七种活性成分及 45 个相关潜在靶点, 其中 TLR4 被确定为核心靶点。分子对接研究进一步验证了绿茶水提取物中的活性成分与 TLR4 的亲合力。实验结果显示, 绿茶水提取物能有效减轻酒精诱导的肝脏脂质沉积和炎症。此外, 网络药理学预

测的绿茶水提取物的作用机制在体内外实验中得到了验证，实验数据与预测结果相吻合。本研究还发现，绿茶水提取物能够缓解酒精引起的肠道炎症、菌群失调，并修复肠道屏障功能。因此，绿茶水提取物展现出了治疗 ASH 的显著药理潜力，可作为一种新型的先导化合物资源进行进一步的研究与开发。长期饮用绿茶也可能成为一种预防 ASH 的有效营养策略。

氯化钠通过 GABA 受体 Slc6a12 激活 SGK1 促进巨噬细胞焦亡加重类风湿关节炎的进展

张贤政^{1,2}，张紫薇¹，赵宇晨¹，金琳¹，张玲玲^{1*}

¹安徽医科大学临床药理研究所，教育部抗炎免疫医学重点实验室，安徽省抗炎免疫医学协同创新中心，安徽医科大学类风湿关节炎研究中心，合肥，230032；

²安徽医科大学第一附属医院肿瘤科肝病研究中心，合肥，230032

目的：类风湿性关节炎（RA）是一种以滑膜增生和骨破坏为特征的自身免疫性疾病，RA 发病机制复杂，多种免疫细胞参与。研究表明高盐饮食对免疫系统具有显著的影响，本研究旨在探究高盐饮食（HSD）对胶原诱导性关节炎（CIA）小鼠炎症程度的影响，并进一步阐明其具体机制。方法：利用 DBA/1 小鼠建立 CIA 模型，并分别喂养正常饮食（NSD）及 HSD。利用小动物超声、X 光、关节组织的苏木精-伊红（H&E）染色及番红-固绿染色观察各组小鼠关节损伤情况，流式细胞术检测小鼠足爪中各免疫细胞占比，ELISA 检测小鼠血清 IL-18、IL-1 β 水平，RT-qPCR 检测小鼠腹腔巨噬细胞中各炎症因子、趋化因子及炎症小体 mRNA 水平。体外利用 LPS 刺激 RAW 264.7 细胞及 THP-1 细胞建立巨噬细胞焦亡模型。RT-qPCR 检测 NaCl（50mM）对巨噬细胞炎症因子、趋化因子 mRNA 水平的影响，Western blot 法检测 NaCl（25、50、75、100 mM）预处理对于巨噬细胞焦亡相关蛋白 NLRP3、Caspase-1、IL-18、IL-1 β 、N-GSDMD 表达的影响，PI 染色、LDH 摄取实验及扫描电镜检测 NaCl（50mM）对巨噬细胞完整性及形态学的影响。RNA-seq 检测 NaCl（50mM）对 RAW 264.7 细胞预处理后显著变化的基因及相关信号通路。利用慢病毒转染 THP-1 细胞，建立稳定的血清和糖皮质激素诱导激酶 1（SGK1）-KO 细胞系后再转入 SGK1 过表达质粒，并给予 γ -氨基丁酸（GABA）转运体即钠离子转运通道 Slc6a12 抑制剂 BPDBA，分别利用 Western blot 实验检测 NaCl 处理后焦亡有关蛋白，p38 丝裂原活化蛋白激酶（MAPK）相关蛋白 p38，p-p38 及核因子- κ B（Nuclear factor kappa-B，NF- κ B）相关蛋白 p65、p-p65 的表达情况。结果：HSD 会加重 CIA 小鼠关节炎的严重程度，巨噬细胞的浸润及其炎症病变。NaCl 以浓度依赖性方式上调 LPS 刺激后的 RAW 264.7 及 THP-1 细胞中 Caspase-1、IL-18、IL-1 β 、N-GSDMD 的表达，放大巨噬细胞焦亡形态学表现，提高巨噬细胞炎症因子、趋化因子及 NLRP3 炎症小体 mRNA

表达水平。更重要的是, Na^+ 的处理提高 Slc6a12, SGK1, p38、p-p38, p65, p-p65 的表达。SGK1 的沉默及 BPDDBA 抑制了 NaCl 对巨噬细胞焦亡及相关通路蛋白的激活作用。结论: 高盐饮食中的 NaCl 能够促进巨噬细胞焦亡从而加重 RA 进程。其作用机制是 Na^+ 通过 Na^+ 转运通道 Slc6a12 进入巨噬细胞激活 SGK1, 进而激活 p38 MAPK/NF- κ B 通路促进 NLRP3 炎症小体的表达, 从而激活巨噬细胞焦亡, 导致炎症的持续发生。

关键词: 氯化钠; 类风湿性关节炎; 巨噬细胞; 胶原诱导关节炎; 焦亡; 血清和糖皮质激素诱导激酶 1; 钠离子转运通道

CD73 mitigates hepatic damage in alcoholic steatohepatitis by regulating PI3K/AKT-mediated hepatocyte pyroptosis

Hong Zhu¹, Xiongwen Lv¹

¹Inflammation and Immune Mediated Diseases Laboratory of Anhui Province, Anhui Institute of Innovative Drugs, School of Pharmacy, Anhui Medical University, Institute for Liver Diseases of Anhui Medical University, Hefei 230032, China

Aim: Alcohol use is a major risk factor for death and disability, resulting in a significant global disease burden. Alcoholic steatohepatitis (ASH) reflects an acute exacerbation of alcoholic liver disease (ALD) and is a growing health care and economic burden worldwide. Pyroptosis is an inherently inflammatory process that plays a central role in the pathogenesis of ASH. Studies have reported that alcohol consumption can induce hepatocyte inflammasome activation and pyroptosis in the liver. Nt5e (CD73) is a cell surface ecto-5'-nucleotidase, which is a key enzyme that converts the proinflammatory signal ATP to the anti-inflammatory mediator adenosine (ADO). Studies have found that CD73 is involved in multiple diseases and can alleviate gasdermin D (GSDMD)-mediated pyroptosis; however, its role and mechanism in ASH are not explicit. The purpose of this article is to investigate the role and mechanisms of CD73-mediated hepatocyte pyroptosis in alcohol-induced liver injury through in vivo and in vitro experiments. **Methods** CD73 knockout (CD73^{-/-}) mice, wild-type (WT) mice, and AML-12 cells were used to evaluate the effect of CD73 on hepatocyte pyroptosis in vivo and in vitro. A combination of molecular and histological methods was performed to assess pyroptosis and investigate the mechanism both in vivo and in vitro. **Results:** The protein expression of CD73 and pyroptosis pathway-associated genes was increased significantly in hepatocyte injury

model both in vivo and in vitro. In vivo, CD73 knockout dramatically aggravated inflammatory damage, lipid accumulation, and hepatocyte pyroptosis in the liver. In vitro, overexpression of CD73 by pEGFP-C1/CD73 can decrease NLRP3 inflammasome activation and pyroptosis in hepatocytes, whereas downregulation of CD73 led to increased levels of pyroptosis genes, including NLRP3, GSDMD, caspase 1 and ASC. We chose proteomic sequencing to further study the mechanism by which CD73 regulates pyroptosis in hepatocytes, and KEGG analysis showed that a large number of differentially expressed genes were enriched in the PI3K/AKT signaling pathway. PI3K/AKT signaling plays a pivotal role in many cellular processes, including cell survival, proliferation, autophagy, division and differentiation. Numerous studies have suggested that inhibition of the PI3K/AKT axis can protect against inflammation and pyroptosis. To further investigate the association between CD73 and PI3K/AKT, we detected molecules associated with the PI3K/AKT signaling pathway in AML-12 cells with CD73 downregulation or overexpression. The expression of PI3K and phosphorylated AKT can be affected by CD73 overexpression. In addition, the protein expression of inflammasome-associated genes could be inhibited by the AKT inhibitor MK2206, which was increased in CD73-overexpressing AML-12 cells. Conclusion: Our results demonstrated a regulatory signaling pathway between CD73 and pyroptosis (CD73/PI3K/AKT signaling pathway) and showed that CD73 has a protective effect against alcohol-induced liver injury and steatosis. Our results show a novel function of CD73 regulates hepatocytes pyroptosis and highlights the therapeutic opportunity for reducing the disease process in ALD. Examining the mechanism of CD73 in alcohol-induced liver injury will provide new insight regarding the treatment of ASH.

Keywords: CD73; Alcoholic steatohepatitis; Pyroptosis; Inflammasome; AKT

六、药物靶向与新技术

负载替莫唑胺的双重靶向纳米制剂通过肿瘤微环境调控以治疗脑胶质瘤耐药性的研究

陈晓劼, 吴迪*, 陈忠*

浙江中医药大学药学院, 杭州, 310053

脑胶质瘤是中枢神经系统最常见的原发性颅内恶性肿瘤之一, 其存在恶性程度高、中位生存期短等问题, 严重威胁着人类的生命安全。替莫唑胺 (TMZ) 是目前被 FDA 批准用于脑胶质

瘤临床治疗的一线药物，能够有效降低肿瘤细胞的侵袭，但其半衰期较短，需要长期、大剂量给药。因此，本研究以中空二氧化锰作为载体材料，包裹聚多巴胺，外层接枝脑靶向多肽 RAP12 进一步提高稳定性和脑靶向性，结合受体和近红外光介导的联合靶向技术，借助肿瘤微环境特性，构建了一种双重靶向的肿瘤微环境响应型纳米制剂。体外实验结果表明，纳米制剂具有良好的稳定性和肿瘤微环境响应及调控能力，能够有效促进活性氧的生成、谷胱甘肽的消耗和氧气的产生；其次，细胞摄取和活体荧光实验结果显示，经尾静脉注射后，双重靶向修饰的纳米制剂能够在 1 h 内到达脑部，并靶向脑胶质瘤部位；最后，该纳米制剂可以响应肿瘤微环境降解并释放锰离子、氧气和 TMZ，分别发挥体内外磁共振成像、缓解缺氧环境、降低耐药性以及抑制脑胶质瘤生长的作用。综上所述，本研究针对脑胶质瘤的肿瘤微环境特征，利用双重靶向技术，构建了一种双重靶向的肿瘤微环境响应型纳米制剂用于脑胶质瘤的诊疗，为脑胶质瘤的治疗提供了新思路和新方法。

Targeting cell—cell communication and signaling in neurovascular diseases

Feng Han^{1,2}

¹Medical Basic Research Innovation Center for Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases, Ministry of Education, China;

²International Joint Laboratory for Drug Target of Critical Illnesses, JiangSu Province; School of Pharmacy, Nanjing Medical University, Nanjing, China.

Basic research of neurovascular units plays an important role in the mechanism exploration of severe brain diseases, guiding the development direction of transformational research and precision medicine. Brain neurovascular unit must be fully taken into account as a functional ensemble in the clinical pathological process for its cross—cell communication mechanism and related pathological molecular events of brain diseases, which is essential for the identification of biomarkers and therapeutic drug targets. In order to clarify the pathological mechanism of the neurovascular unit in the occurrence, development, and prognosis of diseases, basic research using novel technologies and methods necessitates the collaborative development of multidisciplinary. We are gaining strength in our efforts to pinpoint effective therapeutic targets based on neurovascular unit research, regulate the pathological process of major brain diseases, identify candidate drugs, and provide solutions for the early diagnosis and clinical treatment of severe brain diseases.

探究铂类化合物的新功能：靶向富含线粒体 G4 的 DNA 序列和放射增敏性

贾涛^{1,2#}

教育部和四川省靶向药物与释药系统重点实验室、四川省植物来源药物工程实验室、四川省小分子药物精准化工程技术研究中心，华西药学院，四川大学，成都，610041

居里研究所，法国科学院 UMR9187 研究所，法国国家健康卫生研究中心 INSERM-1196 研究所，PSL（巴黎文理研究）大学，Orsay，法国，91405

G 四联体（G4）是一种富含鸟嘌呤碱基的特殊四链核酸结构，参与了多种关键的生理和病理过程如癌症。前期，我们合成了靶向 G4 结构的新型铂类配合物 Pt-2P，其在体外能够和 G4 结构相结合；在细胞内 Pt-2P 与端粒结合，诱导端粒释放端粒结合蛋白（TRF2），在端粒和其他染色体区域诱导 DNA 损伤（*Cancer Research* 2018）。我们使用 DNA 损伤标记物 γ H2AX 的染色质免疫共沉淀测序，结果提示 Pt-2P 显著诱导富含 G 和 A 的串联重复序列的 DNA 损伤（*Metallomics* 2021）。除此，Pt-2P 在线粒体大量积累，影响线粒体基因组的缺失、DNA 拷贝数、转录和蛋白表达，进而诱导线粒体代谢功能的紊乱。我们的工作提示，Pt-2P 展现出多重诱导肿瘤细胞毒性的药理作用特点，包括诱导端粒功能障碍、细胞核和线粒体基因组 DNA 损伤以及线粒体功能的紊乱（*Journal of Biomedical Science*, 2024）。此次报告，我们还会介绍一下，我们使用新型铂类配合物在多种鳞癌细胞中探究其放射增敏性，探索化疗—放疗联用的新策略（*Journal of Medicinal Chemistry*, 2023）。

多能干细胞来源的脑类器官和脑类器官芯片模拟和靶向阿尔兹海默氏病

苗春光

安徽骆华生物有限公司，安徽，231137

阿尔茨海默病（AD）是一种进行性神经退行性疾病，其发病机制复杂，涉及多种脑细胞类型的功能异常和相互作用紊乱。传统的 AD 动物模型和二维细胞模型难以完全模拟人脑的复杂性和特异性。近年来，类器官技术为 AD 的研究提供了新的突破口。利用人诱导多能干细胞（iPSC）衍生的三维脑类器官，可以在体外构建出类似人脑组织结构和细胞组成的微环境，重现 AD 的关键病理特征，如 β -淀粉样蛋白和 tau 蛋白聚集、神经炎症、髓鞘破坏等。通过基因编辑等技术，研究人员可以在类器官中引入 AD 相关的特定遗传变异，如 APPSWE/LON 突变等，从而构建出满足特定需求的疾病模型。在类器官中还可引入多种细胞类型，如星形胶质细胞和小胶质细胞等，用于研究 AD 发病过程中脑微环境间细胞的相互作用。构建血管化的类器官模

型，可用于探究 AD 的血管病理和血脑屏障发生功能障碍的机制。此外，类器官模型在 AD 药物筛选和个性化用药方面也具有独特优势。相比动物模型，类器官构建周期短、成本低、通量高，可实现规模化培养和高通量药物筛选。综上，类器官技术为阿尔茨海默病的机制研究和药物开发提供了新的思路和方法。未来，类器官模型有望进一步优化完善，整合多种脑细胞类型、血管系统和免疫细胞，构建出成熟度和复杂性更高的 AD 类器官，加速 AD 的基础研究和转化应用。

靶向 NRF2 缓解高尿酸血症性肾病的发生发展

乔攀爽，周虹

北京大学基础医学院药理学系，北京，100191

高尿酸血症（hyperuricemia, HUA）是影响人类健康、参与慢性疾病发生发展的常见疾病，与代谢综合征、肥胖、糖尿病、痛风、心血管疾病和肾脏疾病等多种疾病密切相关。越来越多的证据表明，异常升高的血清尿酸（uric acid, UA）水平与肾功能进行性下降有关，是慢性肾脏疾病（chronic kidney disease, CKD）的独立危险因素。在 CKD 患者或动物模型中，血清 UA 水平增加，可引起全身或局部的炎症、氧化应激、线粒体功能障碍、血管内皮细胞功能障碍，进而导致肾小管损伤和肾功能紊乱。高尿酸血症性肾病（hyperuricemic nephropathy, HN）是 HUA 常见的临床并发症，尽管已有研究报道 HUA 可能引起 HN 或者 CKD，但是 HUA 诱导的 HN 和 CKD 的机制尚不明确。对无症状 HUA 和 CKD 患者仅使用降 UA 疗法是否可以缓解 CKD 进展仍然是一个争论的话题。

我们对正常小鼠和 HN 小鼠的肾脏皮质组织进行转录组 RNA 测序，通过基因富集分析和生化分析，发现 NRF2 的表达量及其下游的抗氧化信号通路在疾病进展的早期上调，随着疾病的进展，NRF2 的表达量逐渐下降至基线水平以下。因此，本研究分别使用野生型 HN 小鼠模型、Nrf2 全身敲除的 HN 小鼠模型、大鼠肾小管上皮细胞（NRK-52E）高尿酸模型，探究 NRF2 在 HN 发生和发展中的作用。在 HN 小鼠模型中，NRF2 的激活显著改善了 HN 小鼠的肾脏功能，减少了 HN 小鼠的肾脏组织病理学损伤，缓解了 HN 的疾病进展。Nrf2 基因的缺失进一步加重 HN 小鼠的肾脏功能损伤，增加了 HN 小鼠的肾脏组织病理学损伤。我们进一步探究了 NRF2 的激活改善 HN 的分子机制。我们对差异表达基因进行功能富集分析发现，下调的氧化还原过程相关的基因主要定位于线粒体，而肾脏是线粒体含量第二多的器官，对能量有巨大的需求。我们发现 HN 小鼠肾脏皮质 ATP 水平明显下降，线粒体形态与功能异常，线粒体动态平衡失调，NRF2 的激活改善了肾脏皮质 ATP 水平和线粒体的形态与功能，显著恢复了线粒体动态

平衡。线粒体是氧化应激的来源之一，我们发现 HN 小鼠肾脏和高尿酸细胞模型中活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 水平明显增加。NOX4 也是细胞中 ROS 的来源之一，HN 小鼠肾脏皮质中 NOX4 的表达量明显上升，NRF2 的激活明显下调了 NOX4 的表达量，并减少了 ROS 的产生。此外，NRF2 的激活上调了 HN 小鼠肾脏或高尿酸细胞模型中抗氧化酶的表达量，增强了细胞抵抗氧化应激的能力。此外，肾脏纤维化是导致终末期肾病或肾脏衰竭的共同途径，NRF2 的激活显著下调 TGF- β 1 的表达量，改善了 HN 小鼠的肾脏纤维化。

综上所述，药物激活 NRF2 通过增强细胞的抗氧化能力和改善线粒体功能障碍来缓解 HN 小鼠的肾脏功能损伤，最终延缓肾脏纤维化的进展。本研究提示 NRF2 可能是改善 HN 的发生和发展的潜在靶点。

盐酸多塞平靶向宿主 AXL 激酶抗柯萨奇 B 族病毒研究

闫然^{1,2}，骆绮婷¹，李婕妤¹，许佳鹏¹，黄元源¹，叶薇¹，周蕊蕊¹，刘格^{1,*}，朱钦昌^{1,2,*}

¹深圳技术大学药学院，深圳，518118；

²深圳大学药学院，深圳，518060

柯萨奇 B 族病毒 (CVBs) 属小核糖核酸病毒科、人类肠道病毒 B 组的一个亚群。CVB1、CVB3 和 CVB5 是其常见的致病亚型，其感染可以诱发心肌炎、无菌性脑膜炎及婴幼儿手足口病等疾病，重症可致死亡，但目前临床缺少特异的抗病毒药物及疫苗。老药新用策略是一种潜力的新药开发策略。本研究首先利用老药新用策略，从全球已上市药物库中通过抗病毒活性筛选发现了抑郁症治疗药物盐酸多塞平具有良好的抗柯萨奇 B 族病毒活性。然后通过进一步的体内、外抗病毒活性实验、病毒空斑减数实验、分子水平的 Western blot 和 RT-qPCR 抗病毒活性实验，及 Time-of-addition 实验、转录组学分析、生物信息学分析、耐药突变分析、免疫共沉淀、Biacore 分子相互作用分析、特异位点磷酸化分析及蛋白信号通路分析等技术手段，本研究对盐酸多塞平抗 CVBs 病毒的活性、作用靶点及作用机制进行了深入的研究。研究表明：盐酸多塞平具显著的抗 CVBs 病毒活性，其发挥抗柯萨奇 B 族病毒活性的直接作用靶点为宿主的 AXL 激酶。通过机制研究我们阐明了盐酸多塞平通过抑制 AXL 激酶的磷酸化活性从而抑制病毒 2C 蛋白特定定位点的磷酸化并解除病毒 2C 蛋白对宿主 IKK β 及 NF- κ B 的抑制作用，最终解除病毒感染对宿主先天免疫因子 IL-1 β 及 IL-6 的表达抑制，从而发挥抗病毒作用。该研究成果可以为盐酸多塞平抗 CVBs 病毒活性的进一步开发提供重要的依据，同时也首次发现了一个新颖的柯萨奇 B 族病毒与宿主相互作用的免疫逃逸机制。

单细胞水平下线粒体基因组含量及靶向其标志物的探索研究

张心如¹，王竹^{1,2}，向润³，李飞¹，胡国樑¹，赵本轩^{1,4}，杜俊蓉¹，贾涛^{1#}

¹教育部和四川省靶向药物与释药系统重点实验室、四川省植物来源药物工程实验室、四川省小分子药物精准化工程技术研究中心，华西药学院，四川大学，成都，610041；

²华西医院，四川大学，成都，610041；

³四川省肿瘤医院，电子科技大学，成都，610054；

⁴生命科学学院，四川大学，成都，610041

线粒体，作为细胞的能量工厂，不仅在细胞能量代谢中扮演重要角色，还与多种肿瘤的发生和发展密切关联。近年来，研究表明，线粒体 DNA (mtDNA) 在肿瘤生物学中具有重要作用。mtDNA 变异和拷贝数变化在多种癌症中被观察到，并关联肿瘤发生、进展，远端侵袭以及药物反应。近期，我们课题组报道了靶向 mtDNA G4 结构的含铂药物抑制 mtDNA 复制、转录和翻译，进而诱导 ROS 非依赖的线粒体毒性，表现出显著的抗肿瘤活性。然而，由于线粒体基因组突变、复制、转录和翻译研究方法的限制，尤其是在组织水平研究中，靶向线粒体基因组开发生物标志物面临严重挑战。针对此，课题组对线粒体基因组研究方法的进展进行了综述，并首次提出在组织水平的单细胞层面考察线粒体基因组变异、复制与肿瘤生物学功能之间的关联，以及与患者临床信息的关系，这对于开发新型线粒体生物标志物具有重要的基础和转化意义。基于前期 NGS 测序和数据挖掘，发现肺癌亚型中的肺腺癌的 mtDNA 显著高于癌旁正常组织，然而其在肿瘤预后以及关联患者临床信息中的具体作用尚不明确。本研究拟首次开发组织芯片联用荧光原位杂交 (FISH) 技术在肺癌肿瘤样本组织中开展单细胞线粒体 DNA 含量的考察，并研究其预后肺癌患者及其关联临床信息的价值。结果显示在肺腺癌中，与正常组织相比，肿瘤组织的 mtDNA 拷贝数显著增加。生存曲线分析提示，肿瘤组织中的 mtDNA 含量增加预示着肺癌患者的预后较好。同时，我们还发现 mtDNA 拷贝数在性别以及发病年龄方面体现显著差异等。综上，该研究对于靶向肺癌线粒体基因组，开发具有临床指导意义的新型生物标志物具有重要意义。同时，这些研究成果将为临床开发靶向线粒体基因组的药物提供科学依据。

七、其他

槲樟多酚成分的急性毒性及亚慢性毒性研究

阿丽菲耶·艾克拜尔, 阿乐哈尔·拜山, 周文婷*

新疆医科大学药学院, 乌鲁木齐, 830000

目的: 观察槲樟总多酚对小鼠的急性毒性及亚慢性毒性, 并对其安全性进行评价, 为槲樟的治疗作用研究提供理论依据。方法: 槲樟总多酚 (Total polyphenols of *Cydonia oblonga* Mill, TPCOM) 的急性口服毒性研究是根据经济合作与发展组织 (OECD) 的指南, 采用“上下”法, 对小鼠进行限量试验, 以 2500、5000、10000mg/kg 的剂量给药, 观察 7 天, 计算 LD₅₀ 值。在急性毒性评估中, TPCOM 口服剂量为 250、500、1000mg/kg 与空白组对照 (灌同剂量的纯化水), 连续给药 14 天, 并每日记录小鼠的体重变化及进食量。在术后 14 天观察死亡率、临床体征和组织病理学特征。在亚慢性毒性评估中, TPCOM 口服给大鼠, 每日一次, 连续 28 天, 剂量分别为 125、250 和 500mg/kg。观察动物的一般行为、死亡率、食物摄入量和体重的变化。在治疗结束时, 监测相对器官重量、病理、血液学和生化指标。结果: 在限量实验中, 发现在给药的第三天, 三种剂量下小鼠均出现死亡, 因此判断 LD₅₀ < 2500mg/kg。在急性毒性实验中, 急性毒性研究结果表明 LD₅₀ 值大于 1000mg/kg。给药期间观察期内, 未出现动物死亡、中毒症状等, 体重和饲料消耗量无明显变化。在亚慢性毒性中, 我们发现剂量为 500mg/kg 时, 小鼠体重与空白组对照略有下降, 同时对相对器官重量, 病理学, 血液学和生化指标进行观察结果, 在相对器官重量结果中, 500mg/kg 剂量组的雌性小鼠的心脏与空白对照组相比, 有显著性差异; 250、500mg/kg 剂量组的雄性小鼠与空白对照组相比, 有显著性差异, 该问题值得进一步深入探讨。病理学结果中, 观察到高剂量组中, 肝出现放射状病变, 可能是肝脏出现一定损伤。结论: 综上所述, 125 mg/kg 体重的槲樟总多酚未对小鼠表现明显的毒性作用, 250、500mg/kg 体重的槲樟总多酚对雄性小鼠个别血液指标有一定的影响, 500 mg/kg 体重的槲樟总多酚对小鼠个别器官指数有影响, 但均未引起小鼠重要器官的组织病理学显著变化。因此, 槲樟总多酚对正常小鼠高剂量时有一定的毒性; 低, 中剂量下, 无显著毒性。本研究结果可为新疆特色植物槲樟的进一步开发和利用提供安全剂量依据, 并为相关疾病的预防和治疗提供新的思路和方法。

基于可视化成像技术的脑内药物代谢动力学研究进展

班玮康, 张可灿, 代亚楠, 杨志宏*

中国医学科学院北京协和医学院药用植物研究所, 北京, 100093

随着药代动力学领域研究策略和分析技术的迅速发展, 非侵入性成像技术已成为脑内药代动力学研究的新方法。其中, 以放射自显影、放射性核成像和质谱成像为代表的可视化成像技术应用广泛。定量全身放射自显影通过在特定时间点处死动物并将组织冷冻, 保证了组织水平原位浓度的真实性及可靠性, 以最小的样品处理/改变达到研究者探究组织真实状况的目的。放射性核成像提供了活体动物脑内真实的药物可视化信息和实时药物分布追踪, 根据放射性物质活性衰减定量检测, 并采用多种核成像结合的方法进行。但上述放射性成像均缺乏特异性, 无法将母体药物与代谢物区分。质谱成像技术是一种无标记分子成像技术, 可获得待测样本中任意指定质荷比离子 (m/z) 的可视化图像, 以同时提供药物和其他分子在生物样本中的空间定位信息, 弥补放射性成像技术特异性不足与放射性标记过程繁琐的问题, 在脑内药代动力学研究中占据重要地位。现如今, 质谱成像的定量手段和高空间分辨率能够实现特定脑区的药物浓度定量分析, 有助于准确描述药代动力学参数, 为药物的临床转化提供更可靠的参考。基于可视化成像的脑内药代动力学技术使得脑内药代动力学研究领域更加完整和可靠, 为阐明药物在脑内的动态变化规律, 预测药物在脑内的作用过程奠定基础, 为脑组织内药物疗效作用、毒性作用预测提供参考。

Galectin—3 promotes fibroblast—myofibroblast differentiation in idiopathic pulmonary fibrosis

Ming—han Cheng¹, Jian Gao¹

¹ Pediatric Translational Medicine Institute, Shanghai Children's Medical Center, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200120, China.

Pulmonary fibrosis (PF) is a chronic interstitial lung disease with no effective therapies. Galectin—3 (Gal—3), a marker of oxidative stress, plays a key role in the pathogenesis of PF. Fibroblast—myofibroblast differentiation (FMD) is an important source of fibrotic cells in PF. In the present study we investigated the relationships among Gal—3, NRF2, ROS in FMD. We established an in vitro model of FMD in TGF— β 1—treated human fetal lung fibroblast1 (HFL1) cells and a PF mouse model via bleomycin (BLM) intratracheal instillation. We found that Gal—

3 expression was significantly increased both in vitro and in vivo. Knockdown of Gal-3 in HFL1 cells markedly attenuated TGF- β 1-induced FMD process and ROS accumulation. In TGF- β 1-treated HFL1 cells, pretreatment with NRF2-specific inhibitor ML385 (5 μ M) significantly increased the levels of Gal-3, α -SMA and ROS, suggesting that the expression of Gal-3 was regulated by NRF2. Treatment with NRF2-activator MT (250 μ M) blocked α -SMA and ROS accumulation accompanied by reduced Gal-3 expression. These results suggest that Gal-3 regulates TGF- β 1-induced pro-fibrogenic responses and ROS production in FMD. This study provides a useful clue for a clinical strategy to prevent PF.

基于 AhR 探究天然活性成分 RES 对 PCB126 损伤人精子功能的影响及机制

程一民，梅光泉

宜春学院江西省天然活性成分重点实验室，宜春，336000

近几十年来，男性生育能力持续下降，而环境污染物是男性不育的重要诱因。过往研究表明男性不育患者血清及精液中 PCB126 含量显著高于可育人群，然而其对精子功能的影响及机制仍不明确。申请人新近研究发现：PCB126 通过干扰人精子赖氨酸二酰化及胞内 ATP 合成过程抑制精子运动 (Food Chem Toxicol, 2023, 179: 113991)。更重要的是，既往研究表明 PCB126 通过激活芳香烃受体 AhR 干扰细胞正常生理功能。本研究前期结果表明：PCB126 能够抑制精子运动并干扰线粒体功能；更重要的是，AhR 抑制剂 RES 可以拮抗 PCB126 对人精子功能的损伤效应。据此假设：PCB126 作用于 AhR 受体，干扰运动相关蛋白赖氨酸残基二酰化修饰，进而抑制人精子运动。本研究独辟蹊径，围绕 AhR 受体，从体外到体内，从实验模型到临床验证，全方位揭示天然活性成分白藜芦醇 RES 对 PCB126 诱导的人精子功能损伤的影响以及 AhR 受体在其中发挥的作用，上述工作的完成有望为男性不育症的精准诊疗提供理论依据和新靶点。

Structural mechanism for promiscuous ligand binding to aryl hydrocarbon receptor transcriptional complex

Xiaotong Diao^{1,5}, Qinghong Shang^{1,5}, Mengqi Guo¹, Yubin Huang¹, Meina Zhang¹,
Xiaoyu Chen¹, Yinping Liang¹, Xiangnan Sun¹, Fan Zhou², Jingjing Zhuang¹,
Shuang—Jiang Liu¹, Christoph F. A. Vogele^{1,3}, Fraydoon Rastinejad⁴, Dalei Wu^{1,*}

¹ State Key Laboratory of Microbial Technology, Shandong University, Qingdao 266237, China;

² Shanghai Zelixir Biotech, Shanghai 200030, China;

³ Center for Health and the Environment, University of California, One Shields Avenue, Davis, CA 95616, USA;

⁴ Target Discovery Institute, NDM Research Building, University of Oxford, Old Road Campus, Oxford OX3 7FZ, UK;

⁵ These authors contributed equally

The aryl hydrocarbon receptor (AHR) can sense and respond to a wide range of small—molecule ligands. Upon ligand binding, AHR forms a transcriptionally active complex with aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator (ARNT), for DNA binding and initiation of gene expression. Here, we report crystal structures of the AHR—ARNT—DNA complexes, each bound with one of six ligands (Tapinarof, 6—formylindolo [3, 2—b] carbazole, benzo [a] pyrene, β —naphthoflavone, Indigo and Indirubin), revealing an unconventional mode of subunit assembly with intimate association between the PAS—B domains of AHR and ARNT. Meanwhile, AHR's PAS — B domain utilizes eight conserved residues whose dynamic rearrangements account for the ability to bind to all ligands through hydrophobic and π — π interactions. Our findings disclose the structural underpinnings of a ligand—driven activation mechanism, whereby a loop segment of AHR undergoes a structural transition from chaperone engagement to ARNT heterodimer stabilization, to generate the transcriptionally competent assembly. These results would aid the future development of AHR—targeting drugs.

Clinical Characteristics and Induced Pluripotent Stem Cells (iPSCs) Disease Model of Fabry Disease Caused by a Novel GLA Mutation

Langping Gao^{1,2, #}, Zhihong Lu^{1, #}, Ying Zhang^{2, 3}, Lexin Liu^{1, 2},
Jingmiao Sun^{1, 2}, Haidong Fu¹, Jianhua Mao^{1, *}, Lidan Hu^{1, *}

¹Department of Nephrology, Children's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, National Clinical Research Center for Child Health, 310003;

²Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou, China, 310058;

³Institute of Translational Medicine, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou, China, 310058

Fabry Disease (FD) represents a significant challenge in the landscape of genetic disorders, characterized by its X-linked inheritance and the wide spectrum of clinical manifestations that complicate diagnosis and treatment. Caused by mutations in the GLA gene, which encodes the lysosomal enzyme α -galactosidaseA (α -Gal A), FD's pathophysiology involves the progressive accumulation of glycosphingolipids, primarily globotriaosylceramide (GL-3), in various tissues. This accumulation leads to multisystemic symptoms, including pain, renal failure, cardiovascular issues, and cerebrovascular accidents. The rarity and heterogeneity of FD necessitate a personalized approach to diagnosis and management, underlining the importance of identifying and understanding novel mutations that contribute to its complex phenotype.

The establishment of a cohort of FD patients for whole-exome sequencing (WES) represents a significant step forward in identifying novel mutations that could elucidate unexplored pathways of the disease's etiology and manifestation. The discovery of these mutations broadens our understanding of the genetic diversity underlying FD and opens new avenues for targeted therapeutic interventions.

The primary objective of this study centers on a comprehensive investigation of a novel GLA mutation (c. 72G > A, p. Trp24 *). This research aims to shed light on the mutation's specific role in the disease's progression by employing induced pluripotent stem cells (iPSCs) as a model system. iPSC technology offers an unparalleled window into the cellular dynamics of FD, allowing for the examination of the mutation's impact on enzyme function within a controlled environment. By focusing on this innovative approach, the study endeavors to bridge the gap between genetic anomalies and clinical manifestations, paving the way for advancements in personalized medicine for FD patients.

The methodological framework of this study was meticulously designed to encompass both

the clinical and molecular aspects of FD, facilitated by the novel mutation. The initial phase involved a detailed clinical assessment of the proband, aiming to catalogue the constellation of symptoms indicative of classical FD. This clinical evaluation provided a foundational understanding of the mutation's phenotypic impact.

Simultaneously, the study employed cutting-edge bioinformatics tools to assess the mutation site's conservation across species and its predicted deleterious effects on the protein structure. This analytical approach underscored the mutation's potential significance in disease pathology.

The core of the methodology revolved around the innovative use of iPSC technology. PBMCs from the affected individual were reprogrammed into iPSCs, creating a patient-specific cell model that retains the genetic context of the disease. These iPSCs underwent rigorous enzymatic activity assays to quantify the functional impairment caused by the mutation, specifically targeting the α -Gal A enzyme's activity. This comprehensive methodological approach ensured a holistic understanding of the novel mutation's implications.

The study's findings offer profound insights into the novel mutation's role in FD's pathogenesis. Clinical observations of the proband confirmed the presence of hallmark FD symptoms, such as neuropathic pain and gastrointestinal disturbances, alongside significant biochemical markers like reduced α -GalA activity and elevated Lyso-Gb-3 levels. These clinical manifestations align with the expected phenotype of classical FD, reinforcing the mutation's relevance.

The mutation's location in the N-terminal region of the GLA gene resulted in a truncated protein, a critical insight that underscores the structural and functional implications of such genetic alterations. This truncation, leaving only 24 amino acids of the enzyme, signifies a severe disruption to α -Gal A's catalytic ability.

The iPSC-derived models (iPS-FD) offered a novel perspective on the mutation's impact, demonstrating a significant 60% reduction in α -GalA activity compared to healthy control iPSCs (iPS-B1). This quantitative evidence of enzymatic deficiency directly attributable to the mutation provides a tangible link between genetic alterations and disease pathology.

This study represents a significant advancement in our understanding of Fabry Disease, particularly in the context of novel mutations. By integrating clinical assessments with molecular analyses and leveraging the unique capabilities of iPSC technology, the research offers a comprehensive overview of how specific genetic changes translate into the phenotypic spectrum of FD. The elucidation of the etiology behind the novel mutation not only enhances our

understanding of the disease's complexity but also highlights the potential of iPSCs as a versatile tool in the quest for novel therapeutic strategies.

Moreover, the findings underscore the importance of identifying and characterizing novel mutations within the GLA gene, as these insights can lead to personalized treatment approaches that address the specific needs of individuals affected by FD. As the field of genetic medicine continues to evolve, studies like this pave the way for more targeted, efficacious interventions that promise to improve the quality of life for those living with this challenging condition. The exploration of iPSCs in modeling genetic diseases heralds a new era of research, where the intricacies of genetic disorders can be unraveled, leading to breakthroughs in treatment and, ultimately, hope for patients and families affected by Fabry Disease.

基于人工智能化学设计的新型 FXR 激动剂发现及其改善 NAFLD 作用研究

高雪峰, 翟佳羽, 雷蕾, 夏杰, 环奕

中国医学科学院药物研究所药理室, 北京, 100050

法尼醇 X 受体 (FXR) 是有前景的治疗非酒精性脂肪肝 (NAFLD) 的药物靶点。然而目前尚未有 FXR 激动剂获准用于 NAFLD 临床治疗。由于缺乏有效和安全的化学类型, FXR 激动剂的研发在一定程度上受到了阻碍。为此, 我们开发了一套多阶段计算系统, 其工作流程包括基于机器学习 (ML) 的分类器、基于形状和电荷分布模型、基于 FRED 的分子对接协议、ADMET 预测协议和亚结构搜索, 目标寻找 FXR 新化学类型。采用这套计算系统, 从 ChemDiv 化学库中筛选到化合物 XJ02862, 这是以前从未报道过的新型化学类型。再通过化学合成制备出了化合物 XJ02862 的四种异构体, 其中一种异构体 (XJ02862-S2) 在 HEK293T 细胞中显示出与阳性对照奥贝胆酸接近的 FXR 激动活性。通过分子对接、分子动力学模拟和定点突变表明, 化合物 XJ02862-S2 与 FXR 的 HIS294 之间的氢键是配体结合的关键。并且, 与奥贝胆酸不同的是, 化合物 XJ02862-S2 对 TGR5 没有激动作用, 可能可以从一定程度上减少瘙痒副作用的产生。接下来, 采用高脂饮食诱导肥胖 (DIO) 小鼠模型, 评价了化合物 XJ02862-S2 对 NAFLD 的体内药效作用, 发现 XJ02862-S2 可明显改善 DIO 小鼠高胆固醇血症、肝脂肪变性、高血糖和胰岛素抵抗。进一步的药理作用机制研究发现, 化合物 XJ02862-S2 可调节肝脏 FXR 下游参与脂肪生成、胆固醇转运、胆汁酸的生物合成和转运的靶基因的表达, 进而抑制肝细胞脂肪、胆固醇和胆汁酸合成、促进胆固醇和胆汁酸的外排转运。综上所述, 通过计算建模、化学合成和生物学评价, 我们发现了一种新型化学类型 FXR 激动剂, 可能具有改善 NAFLD 的药理作用。

药物非临床研究前沿技术的研究进展

黄雨晴，陆景坤*

内蒙古医科大学基础医学院，内蒙古 呼和浩特，010010

药物非临床研究前沿技术一直是药物研究领域的热点和难点。近年来，一些新兴技术和方法的发展为药物非临床研究带来了新的机遇和挑战。其中，基因编辑技术是非常前沿的技术。基于 CRISPR-Cas9 等工具，研究人员可以针对药物代谢酶、转运蛋白等重要药物代谢途径进行基因编辑，从而揭示药物代谢途径的机制和作用。此外，基因编辑技术也可用于细胞模型的构建，以更好地研究药物作用机制。机器学习和人工智能技术在药物研究领域也越来越受到关注。这些技术可以处理大量数据，并发现隐藏在数据中的模式和规律，从而为新药靶点的发现、药物筛选以及治疗方案设计等提供支持和指导。此外，三维细胞培养技术也是药物非临床研究的重要前沿技术。在三维细胞培养中，细胞会更贴近真实的生理环境，从而更好地模拟药物在体内的效应。三维细胞培养技术已经广泛应用于肿瘤药物研究和器官芯片研究等领域。另一个非常重要的药物非临床研究前沿技术是微流控芯片技术。微流控芯片是一种微小尺寸的实验装置，可以在微观尺度上控制和模拟各种生物反应和药物代谢过程。它可以更准确地模拟人体器官的功能，如肝脏、肾脏和心脏等，从而更好地预测药物的代谢、毒理和疗效。另外，多组学技术也在药物非临床研究中发挥了重要作用。多组学技术包括转录组学、蛋白质组学、代谢组学等，通过对基因表达、蛋白质表达和代谢产物的综合分析，可以揭示药物的作用机制、识别潜在靶点，并为个体化药物治疗提供依据。此外，组织工程和干细胞技术也是药物非临床研究的热点。组织工程技术可以构建人体组织和器官的三维人工模型，用于药物筛选和毒性评价。干细胞技术可以将干细胞分化为不同的细胞类型，构建疾病模型，以研究药物的疗效和安全性。

总而言之，药物非临床研究前沿技术的发展不仅提高了药物研究的效率和准确性，也为药物发现和开发提供了更多的工具和方法。这些技术的应用将有助于加速新药的研发过程，提高药物的安全性和有效性，并为精准医疗的实现奠定基础。然而，仍需进一步的研究和验证，以确保这些技术的可靠性和可行性。

关键词：非临床研究；药物；技术

Research progress and application of liver organoids for disease modelling and regenerative therapy

Yang Hu^{1#}, Dan Chai^{1#}, Qiao Geng², Lu Wang³, Yi Wang³, Chuyue Huang³,
Ping Qiu⁴, Changqing Wang⁵, Zhimin Fan^{3·*}, Desong Kong^{1·*}

¹ Chinese Medicine Modernization and Big Data Research Center, Nanjing Hospital of Chinese Medicine affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210022, China;

² Department of Pharmacology, School of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China;

³ Department of Anoenterology, Nanjing Hospital of Chinese Medicine affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210022, China;

⁴ Zhejiang Chinese Medical University, School of Pharmaceutical Sciences, Hangzhou 310000, China

⁵ School of Health Economics and Management, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China

The liver is a major metabolic organ of the human body and has a high incidence of diseases. In recent years, the annual incidence of liver disease has increased, seriously endangering human life and health. The study of the occurrence and development mechanism of liver diseases, discovery of new therapeutic targets, and establishment of new methods of medical treatment are major issues related to the national economy and people's livelihood. The development of stable and effective research models is expected to provide new insights into the pathogenesis of liver diseases and the search for more effective treatment options. Organoid technology is a new in vitro culture system, and organoids constructed by human cells can simulate the morphological structure, gene expression, and glucose and lipid metabolism of organs in vivo, providing a new model for related research on liver diseases. This paper reviews the latest research progress on liver organoids from the establishment of cell sources and application of liver organoids and discusses their application potential in the field of liver disease research.

Keywords: liver; organoids; 3D culture; disease model; application

Melatonin ameliorates bleomycin—induced pulmonary fibrosis via activating NRF2 and inhibiting galectin—3 expression

Yue—jiao Lan¹, Ming—han Cheng¹, Hui—min Ji¹, Yu—qian Bi¹, Yong—yue Han¹,
Chong—yang Yang¹, Xuan Gu¹, Hong—liang Dong¹ and Jian Gao¹

¹ Pediatric Translational Medicine Institute, Shanghai Children's Medical Center, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200120, China.

Pulmonary fibrosis (PF) is a chronic interstitial lung disease with no effective therapies. Previous studies showed that melatonin (MT) exerted anti—fibrotic effect in many diseases including PF through its antioxidant activity. In the present study we investigated the relationships among Gal—3, NRF2, ROS in FMD and their regulation by MT. We established an in vitro model of FMD in TGF— β 1—treated human fetal lung fibroblast1 (HFL1) cells and a PF mouse model via bleomycin (BLM) intratracheal instillation. We found that Gal—3 expression was significantly increased both in vitro and in vivo. Knockdown of Gal—3 in HFL1 cells markedly attenuated TGF— β 1—induced FMD process and ROS accumulation. In TGF— β 1—treated HFL1 cells, pretreatment with NRF2—specific inhibitor ML385 significantly increased the levels of Gal—3, α —SMA and ROS, suggesting that the expression of Gal—3 was regulated by NRF2. Treatment with NRF2—activator MT blocked α —SMA and ROS accumulation accompanied by reduced Gal—3 expression. In BLM—induced PF model, administration of MT significantly attenuated the progression of lung fibrosis through up—regulating NRF2 and down—regulating Gal—3 expression in lung tissues. These results suggest that Gal—3 regulates TGF— β 1—induced pro—fibrogenic responses and ROS production in FMD, and MT activates NRF2 to block FMD process by down—regulating Gal—3 expression. This study provides a useful clue for a clinical strategy to prevent PF.

1, 25 (OH) 2D3 促进上皮细胞修复和宿主防御反应

廖舒敏^{1,2,3,4#}, 黄妍虹^{1,4#}, 章锦绣^{2#}, 熊清岚²,

池梦诗², 杨亮¹, 张军航^{3*}, 李亮^{1*}, 樊韵平^{2*}

¹南方科技大学医学院药理学系, 深圳, 518005;

²中山大学附属第七医院耳鼻喉科, 深圳, 528406;

³中山大学附属第七医院胸外科, 深圳, 528406;

⁴中国科学院深圳先进技术研究院, 深圳, 518055

呼吸道上皮是呼吸道抵御病原微生物、过敏原和有害污染物等的第一道防御屏障。呼吸道上皮受持续刺激、慢性炎症、反复感染等多种因素长期综合作用, 最终可导致慢性呼吸道疾病, 如慢性鼻—鼻窦炎 (以下简称慢性鼻窦炎)。慢性鼻窦炎是一种常见的耳鼻喉科疾病, 全球患病率为 5%—12%, 其发病机制复杂且多样, 包括上皮损伤和上皮—间质转换 (EMT), 以及先天和适应性免疫功能障碍等。我们注意到慢性炎性气道疾病与维生素 D (VD) 缺乏之间的潜在联系。既往研究表明, VD 在呼吸道免疫调节中具有重要意义, 包括抗炎和抗感染, 并维持上皮完整性。然而, 关于 VD 的抗感染和抗炎特性也存在一些矛盾的证据。同时, 病理性上皮重塑是 CRS 等慢性气道疾病中不可忽视的问题, 但 VD 相关的气道再生和重塑知之甚少。

本研究中, 我们分析了 142 名住院患者外周血中的 25 (OH) D 浓度, 发现约 72% 的患者 25 (OH) D 浓度低于 30 ng/mL (75 nmol/L), 其中 42% 的患者 25 (OH) D 浓度低于 20 ng/mL (50 nmol/L), 这提示 VD 缺乏的亚健康状态在住院患者中普遍存在。

应用呼吸道上皮类器官, 我们验证了长时间、足量补充外源性 VD 活性成分 1, 25 (OH) 2D3 可增强上皮细胞间连接、增强上皮的物理屏障结构, 并且补充高浓度 1, 25 (OH) 2D3 可显著上调上皮固有免疫因子抗菌肽 LL37 的表达。既往研究表明, VD 在恶性肿瘤中具有抑制细胞增殖的作用。然而, 在我们的研究中, 对于非肿瘤性呼吸道上皮细胞, 在增殖扩增阶段, 1, 25 (OH) 2D3 对基底细胞增殖具有促进作用, 并且能增强细胞间紧密连接。在类器官 H1N1 感染模型中, 1, 25 (OH) 2D3 实验组在感染前后均能显著上调抗菌肽 LL37 的表达; 对于感染后显著上调的炎性细胞因子 IL-6、IFN- β 和趋化因子 CCL10 具有抑制作用, 而对 IL-10 影响不明显; 对病毒在胞内的复制有下调的趋势; 转录组数据显示 1, 25 (OH) 2D3 通过介导 TGF- β 、PTEN 等信号通路调节上皮细胞增殖分化、细胞间连接、对刺激的反应、免疫系统中细胞因子的产生等。在金黄色葡萄球菌的感染模型中 1, 25 (OH) 2D3 也具有相似的固有免疫增强作用。

我们的研究表明补充 1, 25 (OH) 2D3 可促进鼻黏膜上皮的增殖、分化和上皮组织修复。1, 25 (OH) 2D3 的抗感染和抗炎作用对改善鼻黏膜慢性炎症微环境具有积极作用, 是慢性鼻窦炎等慢性呼吸道疾病潜在的非抗生素类治疗用药选择。

各向异性的多孔水凝胶制备仿生呼吸道类器官及其作为流感感染和吸入型药物评价模型的应用

石玥¹，梁翔禹²，徐敏¹，刘吉²，李亮¹

¹南方科技大学医学院药理系，深圳，518055；

²南方科技大学工学院机械系，深圳，518055

呼吸道类器官是体外疾病建模和药物筛选的重要模型，目前呼吸道类器官的构建方式有多种，包括基质胶中 3D 培养，悬浮培养，气液界面二维培养以及微流控芯片等。这些模型的空间结构与人体呼吸道有较大差异且所用的基底材料力学性质各异。本项目将通过力学性质可控的各向异性的多孔水凝胶材料作为基底材料结合血管内皮细胞和成纤维细胞进行仿生管状呼吸道类器官的构建，深入探究力学性质在呼吸道类器官增值和分化过程中的影响和作用机制，并探讨仿生类器官给细胞组分在流感病毒感染过程中的相互调控作用。为药物评估模型提供新的模型。

我们分别筛选了软硬两种各向异性的多孔 PVA 水凝胶，其孔的平行均匀的垂直于界面排布，确保了上皮祖细胞营养和代谢废物在气液界面培养中的传输。使用胶原进行表面修饰提高 PVA 水凝胶的生物相容性。分别对呼吸道类器官增值和分化进行转录组测序，解析力学性质对呼吸道类器官的影响。在类器官成熟后借助纤维多孔膜辅助水凝胶形成呼吸道管状结构，并整合血管内皮细胞和成纤维细胞进行共培养。通过流感作为模式病原微生物以及扎那米韦作为吸入模式药物，对管状仿生类器官进行流感气溶胶传播感染和吸入药物治疗的建模，通过病毒和药物在呼吸道类器官的分布结合小鼠模型对此类器官的适用性进行评估。

阿奇霉素通过内质网应激关键分子 ATF4 抑制胎盘滋养细胞妊娠相关糖蛋白 1 (PSG1) 的表达

孙刚，潘凡

上海交通大学医学院附属仁济医院，上海，200127

研究目的：妊娠相关糖蛋白 1 (Pregnancy-specific glycoprotein 1, PSG1) 主要在胎盘组织中表达，胎盘 PSG1 的表达与胎盘发育、血管形成和免疫调节密切相关，胎盘 PSG1 的异常表达可能与胎盘早期剥离和胎盘功能不全等相关。然而，PSG1 在胎盘表达调控的机制尚不明确。内质网应激 (Endoplasmic Reticulum stress, ER stress) 是细胞为应对内质网腔内错误折叠与未折叠蛋白聚集以及钙离子平衡紊乱等状况所引发的一种应激反应，当孕妇受到不良宫内环境

刺激影响时可能会引发胎盘滋养细胞内质网应激，进而影响到胎盘功能和胎儿发育。因此，本研究探讨了可以引起胎盘滋养细胞内质网应激的药物对 PSG1 表达的影响，旨在诠释妊娠疾病中胎盘 PSG1 表达异常的发生机制。本研究利用原代培养的人胎盘滋养细胞为模型，采用 qRT-PCR、Western Blot、siRNA、染色质免疫沉淀（ChIP）、免疫共沉淀（CoIP）等技术，研究了可引起胎盘滋养细胞内质网应激的药物对 PSG1 表达的影响。

结果：研究发现胎盘滋养细胞合体化伴随着 PSG1 表达的显著增加。同时，CCAAT/增强子结合蛋白 α (C/EBP α) 也在合体化过程中表达显著增加。ChIP 实验结果显示合体化过程中 C/EBP α 与 PSG1 基因启动子上的结合增加，敲低 C/EBP α 使 PSG1 的表达显著下调，提示 C/EBP α 是合体化过程中上调 PSG1 表达的重要转录因子。内质网应激诱导药物阿奇霉素和毒胡萝卜素 (thapsigargin) 和可显著促进内质网应激中关键分子 ATF4 的表达并抑制胎盘滋养细胞 C/EBP α 及 PSG1 的表达。敲低 ATF4 则可阻断内质网应激激活对 C/EBP α 和 PSG1 的抑制作用。免疫共沉淀实验证明 ATF4 与 C/EBP α 可以形成复合体，提示 ATF4 可能通过抑制 C/EBP α 表达和转录活性两方面影响 PSG1 的表达。

结论：胎盘滋养细胞合体化过程中 C/EBP α 是促进 PSG1 表达的转录因子，阿奇霉素可通过内质网应激中的关键分子 ATF4 抑制 C/EBP α 的表达和活性，并导致滋养细胞 PSG1 的表达下调。

新型 EGFRvIII 抑制剂 SMUZ106 的重复给药毒性试验血液学分析与评价

万山河，郭逢求，张志恒，吴业海，黄雅琪，吴国武，陈永欣

杨梓超，吴婷，吴少瑜，朱正光，游文玮，张嘉杰

南方医科大学药学院，广州，510515

SMUZ106 是一种新型抗脑胶质瘤 EGFRvIII 抑制剂，选择性抑制 EGFR 酪氨酸受体激酶。本研究对 SMUZ106 进行临床前大鼠重复给药的血液学指标分析与评价，观测药物对试验动物的毒性反应的剂量范围，及不良反应与血液学指标变化，为 SMUZ106 的后续应用研究提供依据。

根据国家药品监督管理局药物重复给药毒性试验指导技术原则的有关规定进行试验。将 64 只 6~8 周龄雌雄各半的 SD 大鼠，按体重随机分为对照组、低剂量组、中剂量组、高剂量组 4 组。SMUZ106 用纯净水溶解，分别配置成 2%、5%、10% 三个浓度的溶液，以 1.0ml/100g 体重灌胃，给药剂量分别为 0.2g/kg、0.5g/kg、1.0g/kg，对照组灌胃等体积纯净水，连续给药 30 天。观测血液学检测 20 项指标，血液生化检测 19 项指标，统计处理方法：高、中、低三个剂量组分别与对照组做组间 t 检验。

给药组大鼠的体重、平均进食量、皮毛光泽度、粪便与对照组无明显变化。血液生化指标中，雄鼠低、中、高剂量组 K^+ 较对照组均明显降低 ($p < 0.05$)，雌鼠高剂量 K^+ 明显下降 ($p < 0.05$)；雄鼠中、高剂量组甘油三酯 ($p < 0.05$)，雌鼠中、高剂量组总胆红素升高 ($p < 0.05$)、血尿素降低 ($p < 0.01$)，其他指标无规律性变化。血液学指标中，雄鼠和雌鼠指标呈现变化差异，其中雄鼠中剂量组淋巴细胞比率下降、粒细胞比率升高 ($p < 0.01$)，高剂量组白细胞总数 ($p < 0.05$)、淋巴细胞总数下降 ($p < 0.01$)；雌鼠中剂量血红蛋白含量和浓度明显升高 ($p < 0.01$)，高剂量血小板大细胞比率下降 ($p < 0.05$)。

EGFRvIII 抑制剂 SMUZ106 在给药剂量下对大鼠明显无蓄积毒性，可导致大鼠血钾降低，结合组织器官病理结果可能与肝脏的部分损伤相关。

父体孕前咖啡因暴露引起男性三代生育力变化的发生机制及预警标志物

汪晖

武汉大学基础医学院药理学系/发育源性疾病湖北省重点实验室，武汉，430071

男性生育力下降形势严峻，孕前咖啡因摄入是关键诱因，但其发生机制尚未阐明。首先，我们以咖啡因作为暴露源，构建父体孕前咖啡因暴露 (PPCE) 导致雄性三代生育力变化的大鼠模型，以观察父系三代生育力的差异性变化。结果发现，PPCE 可致 F0 代生育力受损（如低受孕率、胎儿身长/体重减少）而 F1/F2 代逐渐恢复，各代血睾酮水平、精子质量及生育力呈相同变化趋势，并与血糖皮质激素水平有关。接着，我们依次探寻 PPCE 父系三代大鼠生育力变化的“当代糖皮质激素编程”机制及毒性靶标。结果发现，F0 代高糖皮质激素暴露抑制睾丸睾酮合成功能，进而导致 F0 代生育力显著降低，并诱导精原细胞/精子印记基因甲基化重编程。其中，印记基因 IGF2/MEST DMR 区低甲基化可分别引起 F1 代肾上腺糖皮质激素/睾丸睾酮合成功能降低。而“当代”糖皮质激素水平变化通过调控睾酮合成功能及精子 IGF2/MEST 甲基化水平及表达，导致 F1/F2 代生育力逐渐恢复。结合整体和细胞实验，我们发现，PPCE 下的 F0 代高糖皮质激素暴露，一方面通过上调睾丸间质细胞 DNMT3A/DAX1 甲基化信号而抑制睾酮合成功能，导致 F0 代精子质量及生育力降低，另一方面通过调控睾丸精原细胞 C/EBP α /DNMT3L 信号，引起精子中印记基因 DNA 甲基化重编程。其中，Mest 启动子区 DNA 低甲基化通过 Wnt/ β -catenin 信号通路抑制 F1/F2 代睾丸发育编程及睾酮合成功能，而 IGF2 印记控制区 DNA 低甲基化则可通过 IGF1R/AKT 信号通路抑制 F1/F2 代肾上腺发育编程及糖皮质激素合成功能，从而正向调节睾酮合成功能，最终导致“当代”精子质量及生育力变化——表现为 F0 代一明显降低、F1 代一降低、F2 代一恢复正常。综上提示，当代糖皮质激素编程机制介

导 PPCE 所致雄性三代生育力变化。最后, 我们基于人群试验结果提出, 生育期男性血皮质醇水平、精子印记基因 IGF2/MEST 甲基化改变可作为父系三代生育力变化的预警标志物。

中药黄花败酱质量控制及其保肝活性的研究

汪玉莲, 吕雄文*

安徽医科大学药学院, 合肥, 230032

黄花败酱为我国传统中药, 始载于《神农本草经》, 具有清热解毒、祛瘀止痛、消痈排脓之功效。黄花败酱在全国分布广泛, 但其与“南败酱”、“北败酱”存在用药混乱的情况。它们的基源不同, “南败酱”与“北败酱”的原植物分别为十字花科蔊蕒、菊科的苣荬菜。这些药材名为“败酱”但品种不同, 其有效成分也有所不同, 疗效也有明显差异, 严重制约了该药的应用。因此, 制定一套具有客观性、专用性、科学性的质量控制方法是十分有必要的。酗酒是一个全球性问题, 长期大量饮酒可导致酒精性肝病, 例如脂肪性肝炎、肝纤维化和肝癌等疾病。中国作为饮酒大国, 酒精性肝病患者的比例也正在增加。尽管近年来, 人们对酒精性肝病的认识有了很大提高, 但至今仍未有一种药物能够有效治疗酒精性肝病。因此, 如何开发一种有效治疗和保护酒精性肝病的药物具有重要的现实意义。目前《中国药典》尚未记载黄花败酱的质量标准, 不利于黄花败酱的质量控制, 因此建立一个较全面、合理的质量标准十分必要, 为黄花败酱质量标准的完善提供依据。同时, 进一步研究黄花败酱水提物的抗炎和保肝作用, 为黄花败酱的临床应用提供参考。本课题建立了黄花败酱中的三种主要有效成分绿原酸 (CA)、异绿原酸 A (ICAC) 和异绿原酸 C (ICAC) 的 UPLC-DAD 含量测定方法, 并对 16 批黄花败酱药材进行含量测定, 同时建立了黄花败酱药材的特征图谱。通过饲喂 Lieber-DeCarli 酒精液体饲料制备酒精性肝损伤模型, 测定血清中 ALT、TC、AST、TG 及肝脏中 GSH、MDA 水平。采用 qRT-PCR 检测 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、INOS、COX-2 mRNA 相对表达量, 并取肝组织进行病理检查。本研究建立了 16 批黄花败酱药材的特征图谱, 鉴定出 3 个主成分峰, 分别为 CA、ICAA 和 ICAC。6 个共有峰的相似度在 0.924~1.000 之间。用酒精液体饲料混合制备酒精性肝损伤小鼠模型。给药组血清中 ALT、AST、TC、TG 水平及肝脏中 MDA、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、COX-2、INOS mRNA 水平均显著降低, 给药组小鼠肝组织中 GSH 水平升高。该检测方法具有良好的重复性、稳定性和可行性, 符合特征图谱分析要求, 同时测定 3 种指标成分的含量作为其质量控制方法。APS 对小鼠酒精性肝损伤有保护作用。

CD73/NT5E—mediated ubiquitination of AURKA regulates alcohol—related liver fibrosis via modulating hepatic stellate cell senescence

Xue Wu¹, Xiongwen Lv¹

¹Inflammation and Immune Mediated Diseases Laboratory of Anhui Province, Anhui Institute of Innovative Drugs; School of Pharmacy, Anhui Medical University, Hefei.

Alcohol—related liver disease (ALD) is the most common chronic liver disease worldwide; however, no effective treatment to prevent the progression of alcohol — related liver fibrosis (ALF) is available. CD73/NT5E, a nucleotidase, controls cellular homeostasis by combining extracellular purinergic signaling with intracellular kinase activity and gene transcription and is associated with cell proliferation, differentiation, and death. In this study, we demonstrated that CD73/NT5E had a more significant regulatory effect on the activation, proliferation, and apoptosis of HSCs compared with that of CD39/ENTPD1. We examined the expression of CD73/NT5E in the normal and fibrotic human livers. The absence of CD73/NT5E was protective in mouse models of ALF. In addition, Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway analyses showed that CD73/NT5E overexpression was related to the p53 signaling pathway, which regulates cell senescence. Proteins interacting with p53 were predicted

using the STRING database. The overlap between proteomic analysis and STRING databases was for Aurora kinase A (AURKA), a cell cycle — regulated kinase. Coimmunoprecipitation (co — IP) assay and molecular docking confirmed that CD73/NT5E directly interacted with AURKA. We found that overexpression of CD73/NT5E inhibited AURKA ubiquitination, whereas p53 signaling was downregulated. Mechanistically, CD73/NT5E regulated ALF and the activation and senescence of stellate cells by binding to AURKA. These findings indicate that CD73/NT5E is a potential therapeutic target for ALF.

Metformin ameliorates bleomycin—induced pulmonary fibrosis by inhibiting autophagy in fibroblast—myofibroblast differentiation via AMPK/FoxO3a pathway

Yue Wu¹, Weipeng Lai¹, Xuan He¹, Guangli Sheng¹,

Zeliang Tang¹, Jian Gao^{1 *}, Hongliang Dong^{1 *}

¹ Pediatric Translational Medicine Institute, Shanghai Children's Medical Center, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai, 200120, China.

Fibroblast to myofibroblast differentiation (FMD) is a pivotal aspect of pulmonary fibrosis (PF), contributing significantly to collagen deposition and resulting in the deterioration of lung tissue architecture. Recent investigations have hinted at the involvement of autophagy in FMD during the progression of PF, yet the precise mechanism remains elusive. Notably, the AMPK—FOXO3a pathway has been shown to induce autophagy in various tissues, yet its role in PF pathogenesis has not been elucidated. In our study, we established an *in vivo* PF model in mice through intratracheal instillation of bleomycin (BLM). Mice in the control group, in addition to BLM treatment, were administered metformin, an established activator of AMPK. Lung tissue samples from these mice were subsequently analyzed for autophagy and FMD markers using western blotting and immunohistochemistry. We conducted *in vitro* experiments using human embryonic lung fibroblasts (HELF and MRC—5), which were stimulated with TGF— β 1, a known activator of FMD. These cells were also treated with metformin. Furthermore, we employed siRNA technology to explore the association between AMPK and FOXO3a in FMD. To validate the role of autophagy, we utilized an autophagy inhibitor. Our results revealed that in lung tissue from the PF model group, autophagy activity was diminished, evidenced by reduced levels of LC3 and increased levels of p62. Conversely, in the metformin—treated group, lung fibrosis was attenuated, accompanied by an enhancement in autophagy. *In vitro*, TGF— β 1 stimulation led to an increase in FMD and a decrease in autophagy in human embryonic lung fibroblasts. Interestingly, metformin mitigated FMD, accompanied by the activation of the AMPK—FOXO3a pathway and autophagy. This effect was further exacerbated by transfection with AMPK and FOXO3a siRNAs. Remarkably, the addition of an autophagy inhibitor to metformin and TGF— β 1 treatment further aggravated FMD in fibroblasts. In conclusion, our findings demonstrate that the AMPK—FOXO3a pathway alleviates FMD during PF by enhancing autophagy. These insights provide valuable insights into the pathogenesis of PF and may pave the way for novel therapeutic strategies.

Sojae semen germinatum and its isoflavones alleviate overactive bladder via regulating calcium signaling pathway and inflammatory pathway

Yushan Wu¹, Yining Qiang¹, Xinyi Tong¹, Yan Tie², Zhihui Sun²,

Pingxiang Xu¹, Ming Xue¹, Xuelin Zhou^{1*}

¹ Department of Pharmacology, School of Basic Medical Sciences, Capital Medical University, Beijing;

² School of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing

The pathogenesis of overactive bladder (OAB) involves damage to the detrusor and/or urothelium. Our previous findings demonstrated that the water extract of Sojae semen germinatum (SSG) effectively ameliorated OAB symptoms in rats with benign prostate hyperplasia, serving as an OAB model featuring urothelium layer injury. However, the therapeutic impact of SSG on detrusor injury remains unclear. In this study, our assessments through urodynamics, H&E staining, and Masson staining revealed that SSG significantly mitigated severe OAB symptoms in SHR rats, which represent an OAB model with detrusor injury. Proteomic and phosphoproteomic analyses indicated substantial downregulation of the calcium signaling pathway and inflammatory pathway in SHR bladder treated with SSG. We further verified that prostaglandin E2 (PGE2), an OAB biomarker, upregulated the Arachidonic acid metabolism — mediated PLC β 1/MLCK/p — MLC pathway and NF — κ B/IL — 1 α /cPLA2 pathway by binding to EP1 and EP4 receptors in bladder smooth muscle cells (BSMC), respectively. This mechanism influences the progression of detrusor overactivity (DO) and inflammation, potentially underlying the molecular pathogenesis of SHR bladder. Through Drug Affinity Responsive Target Stability (DARTS), Cellular Thermal Shift Assay (CETSA), and molecular docking analysis, we demonstrated that daidzein and genistein, two active compounds of SSG, directly interacted with cPLA2, EP1, and EP4 receptors, thereby downregulating the aforementioned PGE2 — activated pathways in BSMC. The effects of SSG on these pathways were further confirmed through Western blotting. In summary, SSG and its active compounds daidzein and genistein alleviate DO by inhibiting the excitatory effects of PGE2 on the EP1/PLC β 1/MLCK/p — MLC pathway and attenuate inflammation progression in detrusor by inhibiting the PGE2 — activated EP4/NF — κ B/IL — 1 α /cPLA2 pathway.

水通道蛋白 3 介导的水及小分子溶质所发挥的生理功能

应艺¹, 杨宝学^{1*}

¹北京大学基础医学院药理学系, 北京, 100191

水通道蛋白 (aquaporin, AQP) 是一类特异通透水和某些特定小分子的细胞膜通道蛋白, 在机体内表达于多种组织和器官, 并且发挥重要的生理功能。在哺乳动物体内已发现的水通道蛋白有 13 个成员, 根据结构和功能特性可分为三类: 经典水通道蛋白、水-甘油通道蛋白和超级水通道蛋白。AQP3 作为一种重要的水-甘油转运蛋白, 负责运输水、甘油和尿素等小分子溶质, 主要表达于肾脏集合管、表皮和肠道上皮细胞的基底外侧膜, 以及膀胱、结膜和角膜等。AQP4 则仅对水具有渗透性。为了解 AQP3 介导的透水性和小溶质转运的具体功能, 我们构建了 AQP3 敲除 (AQP3 KO) 小鼠和 AQP4 原位替代 AQP3 (AQP4 KI) 小鼠, 利用 AQP4 仅通透水的特性, 来探究仅保留 AQP3 透水功能的情况下, AQP3 对其他小分子的通透性及其在相关疾病发生发展中的病理生理学基础。实验结果显示, AQP3 的缺失会导致肾小管扩张和尿液浓度异常, AQP4 KI 可恢复 AQP3 缺乏引起的水通道功能受损和尿液浓度异常。因此, 在肾脏中, AQP3 的透水性在尿液浓缩机制中起着重要作用。在皮肤中, AQP3 运输水和甘油, 以调节皮肤水合作用和脂质代谢。我们的结果显示, AQP3 KO 小鼠表现出表皮增厚、过度角质化、水合作用受损和弹性降低, 而 AQP4 的原位替代并没有改善这些现象, 表明 AQP3 介导的溶质转运可能在维持正常皮肤功能方面发挥作用。免疫荧光染色显示, 银屑病皮肤样本的病变区域中 AQP3 的表达减少。因此, 我们构建了咪喹莫特 (IMQ) 诱导的银屑病小鼠模型。发现野生型小鼠的病变皮肤中 AQP3 的表达减少, 而 AQP3 KO 小鼠和 AQP4 KI 小鼠均表现出较野生型小鼠更严重的皮肤干燥、表皮过度增殖和炎症反应, 10% 甘油干预可缓解以上症状。这些实验结果证实了 AQP3 介导的甘油在银屑病发病机制及治疗中的重要作用, AQP3 介导的水及小分子溶质在不同组织中具有不同的生理功能。

长链非编码 RNA HNF1A-AS1 和 HNF4A-AS1 在药物代谢中的作用及分子机制

张莉蓉, 王晓飞, 王沛, 韩圣娜, 王以婷, 余怡杭

郑州大学基础医学院药理学系, 河南郑州, 450001

长链非编码 RNA (lncRNAs) 作为表观遗传学的重要组成部分, 在基因表达调控中发挥重要作用, 其对药物代谢和处置的影响也是近年来的研究热点。细胞色素 P450 酶 (CYPs) 是人体内主要的氧化还原酶, 其表达和活性的个体间差异通常导致药物疗效降低或不良事件的发生。

肝脏核因子 1A (HNF1A)、HNF4A、和孕烷 X 受体 (PXR) 是肝脏内重要的转录因子 (TFs)，在药物代谢中起关键作用。HNF1A-AS1 和 HNF4A-AS1 分别是人类 HNF1A 和 HNF4A 基因的邻近反义 lncRNA 基因，其形成了两对典型的 TF-lncRNA 对。我们在人肝脏标本及肝细胞中，率先创新性证实 HNF1A-AS1 正向调控 HNF1A、HNF4A、PXR 和 CYPs 的表达 (Mol Pharmacol 2018; J Pharmacol Exp Ther, 2019)；而 HNF4A-AS1 在 HNF4A 及下游 PXR 和 CYP3A4 等 CYPs 的表达中则发挥负调控作用 (Drug Metab Dispos, 2021)。此外，课题组研究发现，HNF1A-AS1 和 HNF4A-AS1 及相关 TFs 通过影响 CYPs 参与药物代谢和药物性肝损 (DILI)。在 HepaRG 细胞中，敲低 HNF1A-AS1 或 HNF4A-AS1 分别降低和增加对乙酰氨基酚肝细胞毒性的敏感性 (Mol Pharmacol, 2020)。在 Huh7 和 HepG2 细胞中，敲低 HNF1A-AS1 或 HNF4A-AS1 通过影响 PXR 在 CYP3A4 基因启动子区的富集，改变组蛋白修饰水平，从而调控 CYP3A4 基因的转录水平，在利托那韦 (RTV) 肝细胞毒性中起相反作用 (Drug Metab Dispos, 2022)。课题组近期在特异性敲低小鼠肝脏同源 lncRNAs Hnf1aos1 和 Hnf4aos 的小鼠模型中证实了上述结果，发现敲低小鼠肝脏 Hnf1aos1 和 Hnf4aos 分别正负调控 Cyp3a11 的表达，降低和增加 RTV 肝损伤。但这两个 lncRNAs 与 TFs 之间是如何相互作用调控下游 CYPs 表达尚不清楚。课题组近期的研究揭示了 HNF1A-AS1 协同相关核因子参与调控 CYP3A4 表达的机制：1) HNF1A-AS1 作为分子支架促进精氨酸甲基转移酶 1 (PRMT1) 和 PXR 的相互作用，通过组蛋白修饰引起后者反式激活和 CYP3A4 的转录改变；2) HNF1A-AS1 与 HNF1A 蛋白结合，通过阻断后者与 E3 泛素连接酶 TRIM25 的相互作用，抑制 HNF1A 的泛素化和降解，进一步正向调控 CYP3A4 表达 (Biochem Pharmacol, 2024)。而 HNF4A-AS1 则通过介导核不均一核糖核蛋白 C (HNRNPC) 与 HNF4A 的相互作用，经泛素化途径促进 HNF4A 降解以调控 CYP3A4 表达 (Non-coding RNA, 待发表)。上述内容主要聚焦于 HNF1A-AS1 和 HNF4A-AS1 对 CYPs 的正负调控作用及机制研究，但关于 HNF1A-AS1 和 HNF4A-AS1 是如何被调控的目前尚不清楚。N6-甲基腺苷 (m6A) 是哺乳动物 RNA 最常见的表观转录组学修饰。课题组最近利用功能缺失和功能获得实验，系统研究了甲基化酶 METTL3 对 HepG2 和 Huh7 细胞中 lncRNAs (HNF1A-AS1 和 HNF4A-AS1)、TFs (HNF1A、HNF4A 和 PXR) 和 CYPs (CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 和 3A4) 的表达调控，发现 METTL3 通过影响 HNF1A-AS1 和 HNF4A-AS1 的稳定性参与 TFs 介导的 CYPs 表达调控 (Drug Metab Dispos, 修稿中)。综上，METTL3 通过 m6A 修饰调控 HNF1A-AS1 和 HNF4A-AS1 的表达，二者 lncRNAs 通过发挥分子支架和诱饵等作用，分别正负调控 TFs 和 CYPs 的表达并参与 DILI。该研究拓展了 CYPs 介导的代谢性药物相互作用的研究领域，且为 DILI 的防治提供新策略和新靶点。

关键词：药物代谢；HNF1A-AS1；HNF4A-AS1；CYPs；转录因子；m6A 修饰

CD39 和 CD73 调节 HIF-1/AKT/ClpP 信号分子在酒精相关性肝纤维化中的作用

张梦达

安徽医科大学药学院药理学系，安徽，230032

作为对常见肝病中一种，酒精相关性肝病的进程包括酒精相关性脂肪肝，逐渐发展为酒精相关性脂肪性肝炎，若没有及时干预会出现进行性纤维化，最终导致肝硬化甚至肝癌。酒精相关性肝纤维化（ALF）被认为是 ALD 进展中的重要环节。肝脏炎症是纤维化发生的前提，细胞炎症因子等可以促进肝星状细胞（HSC）活化，加重肝纤维化。而 ATP-CD39/CD73-腺苷轴是调控肝脏免疫的关键节点，它决定着 ALF 的进展。虽然 CD39 和 CD73 已经被证实在 ALD 进展中发挥重要作用，但是在类人的 ALF 体内模型中 ATP-CD39/CD73-腺苷轴的最关键靶点仍未被发现。本文旨在探究 CD39 和 CD73 在 ALF 进展中的作用对比以及 ALF 发病的新机制。本次研究结果显示：综合病理学结果以及调控 HIF-1 α /AKT/TGF- β 1/Smad3 经典通路效果，相较于 CD39，CD73 在 ALF 进展中的作用更为重要。此外，本研究还证实了 ClpP 通过维持线粒体功能稳定减轻 ALF。

目的：本文主要探究 CD39 和 CD73 在 ALF 进展中的作用对比以及 ALF 发病的新机制。验证 ClpP 在 ALF 中的作用。

结果：我们建立了更加类人的酒精相关性肝纤维化模型。检测结果发现，EtOH+CCl₄ 组小鼠肝脏中 CD73 和 CD39 表达明显上升。肝脏 ATP 水平下降，腺苷水平升高。而且模型组小鼠肝脏 ClpP 表达降低。根据病理切片染色、血清学指标（ALT，AST，TC，TG）、和 WB、qRT-PCR 检测 Colla-1 等指标发现，敲除 CD73 基因更能减轻肝脏纤维化。此外沉默 CD39 基因和 CD73 基因会减轻大鼠 HSC-T6 细胞的活化和胶原沉积以及 AML-12 细胞的上皮间质转化。同时我们还发现，在体外模型中补充 ATP 抑制肝纤维化，补充腺苷则促进纤维化。本研究还论证了 CD39/CD73 通过调节 ATP 与腺苷水平影响线粒体蛋白酶（CLpP）表达介导线粒体功能的具体机制。

结论：综合病理学结果以及调控 HIF-1 α /AKT/TGF- β 1/Smad3 经典通路效果，相较于 CD39，CD73 在 ALF 进展中的作用更为重要。此外，本研究还证实了 ClpP 通过维持线粒体功能稳定减轻 ALF。

右美托咪定调控 HSPA12B 抑制 TLR4/NF- κ B 通路 减轻脂多糖诱导急性肺损伤的实验研究

张南文, 林多多, 赖伟鹏, 张贵菲

福建医科大学药学院药理学系, 福州, 350122

目的: 右美托咪定 (DEX) 能够有效抑制脓毒症 ALI, 但机制尚未阐明。本实验基于 TLR4/NF- κ B 通路探究右美托咪定调控 HSPA12B 保护脓毒症急性肺损伤的作用及其机制。

方法: 从 GEO 数据库中下载了与 ALI 相关的 GSE2411 数据集, 在对照样本 (Contro 组) 和 ALI 样本 (LPS 组) 之间进行差异分析 HSPA12B 在 ALI 小鼠中的表达。取 36 只 C57BL/6 雄性小鼠随机分为 6 组 ($n=6$): ①阴性对照组; ②模型组; ③地塞米松 ($2\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) 阳性对照组; ④DEX ($25\text{ }\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$) 组; ⑤DEX ($50\text{ }\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$) 组和⑥DEX ($100\text{ }\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$) 组。另取雄性 C57BL/6 小鼠 36 只随机分为 6 组 ($n=6$): ①正常组: 予生理盐水组; ②模型组: LPS 造模; ③AAV-NC 组: 予空载腺相关病毒对照组; ④AAV-NC+DEX 组: 予空载腺相关病毒及 DEX $100\text{ }\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$; ⑤AAV-HSPA12B shRNA 组: 予 HSPA12B 基因干扰腺相关病毒组; ⑥AAV-HSPA12B shRNA+DEX 组: 予 HSPA12B 基因干扰腺相关病毒及 DEX $100\text{ }\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组。各实验组腹腔注射给药 1 h 后腹腔注射 $20\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ LPS 造模, 模型建立 24 h 后处死小鼠, 取肺泡灌洗液 (BALF) 并以 BCA 法测定其蛋白含量和 ELISA 法测定炎症因子的表达; 取肺组织行 HE 染色法观察肺组织病理形态学改变、计算湿/干比重 (W/D)、测定丙二醛 (MDA)、超氧化物歧化酶 (SOD)、髓过氧化物酶 (MPO) 和一氧化氮 (NO) 的含量; RT-PCR 法测定 HSPA12B/TLR4/NF- κ B P65 mRNA 的表达; 免疫组化法测定 TLR4/NF- κ B P65 蛋白表达; Western blot 法和免疫荧光法测 NF- κ B P65/p-NF- κ B p65、HSPA12B 蛋白表达。

结果: 1. LPS 诱导小鼠 ALI 模型中 HSPA12B 的表达显著下调。KEGG 结果显示, DEGs 与 Cytokine-cytokine receptor interaction、Toll-like receptor signaling pathway 和 NF- κ B signaling pathway 等信号通路高度相关。

2. DEX 能够显著抑制 BALF 中蛋白含量和促炎因子 TNF- α 、IL-1 β 的表达, 降低小鼠肺组织湿/干重比, 减轻小鼠肺组织中炎性细胞浸润和肺间质充血、水肿, 显著降低 MDA 和 NO 释放量及 MPO 的活性, 显著增强 SOD 的活力, 明显下调 TLR4 和 NF- κ B p65 mRNA 表达, DEX 能够明显上调 HSPA12B 表达, 并抑制 NF- κ B p65 的磷酸化。

3. 当运用病毒敲低小鼠 HSPA12B 表达后, 与 LPS 组相比, DEX 给药组的肺组织 W/D 比、炎性细胞浸润和肺间质充血水肿情况、MDA/NO/MPO/SOD 的分泌量以及 TLR4/NF- κ B p65 mRNA 和蛋白表达均无显著差异。

结论: 右美托咪定 (DEX) 能够通过上调 HSPA12B 表达, 阻断 TLR4/NF- κ B 信号通路,

在 LPS 诱导的脓毒症小鼠 ALI 中发挥保护作用。相反，应用病毒干扰敲低 HSPA12B 的表达，DEX 的上述保护作用显著减弱。

关键词：急性肺损伤；右美托咪定；热休克蛋白 A12B；脓毒症；脂多糖

子宫内膜异位症药物治疗的研究进展

张艺巍¹，赵晓悦¹，李雅倩²

¹中国医学科学院北京协和医院，妇产科，国家妇产疾病临床研究中心，疑难重症及罕见病全国重点实验室，北京，100730；

²中国医学科学院北京协和医院，临床医学研究所，北京，100730

子宫内膜异位症是指有活性的子宫内膜种植在子宫体外形成的实质性异位结节或囊肿，是一种慢性、复发性疾病，不仅会引起慢性盆腔痛、痛经、性交痛等，还会引起不孕，严重影响患者生活质量。目前临床上常用的药物包括 1、非甾体抗炎药：其通过阻断环氧合酶介导的前列腺素生成，达到缓解痛经症状的目的；2、激素类药物：2.1 复方口服避孕药：其可抑制排卵，负反馈抑制 HPO 轴，造成体内低雌激素环境；2.2 孕激素类药物：直接引起子宫内膜蜕膜样改变，同时负反馈抑制 HPO 轴引起低雌激素状态；2.3 促性腺激素释放激素激动剂（GnRHa）：过度刺激垂体受体，下调垂体功能，并抑制 HPO 轴，使血清黄体生成素（luteinizing hormone, LH）和卵泡刺激素（follicle-stimulating hormone, FSH）浓度下降，使血清雌激素达到绝经期水平，抑制在位和异位内膜活性；3、中药：其主要以缓解痛经症状为主。以上三种类型药物，第一种和第三种仅能对症治疗，而激素类药物不仅能缓解症状，同时可以延缓疾病进展，但尚无法达到根除病灶的目的。同时也有一些有意义的新药和靶点正在开发及进行内异症患者中的研究，如用于免疫调节治疗的药物如：己酮可可碱、TNF- α 抑制药物、重组干扰素- α 2b 等；抑制雌激素作用的药物如：选择性雌激素受体调节剂、芳香化酶抑制剂、GnRH 拮抗剂、雄激素衍生物等；以及他汀类药物和一些中药等药物。随着对子宫内膜异位症作为一种全身性疾病的深入理解，目前更多的研究集中在使用新的分子靶点上，这也将作为潜在的治疗方式。未来新药的开发应除了更好地缓解内异症患者的症状，减少不良反应外，更应集中探索如何根除内异症以及疾病的复发，逆转患者不孕，解决疾病的整体问题，包括所有慢性和全身性表现，从而显著提高内异症患者的生活质量，实现内异症的个体化给药和更有效的治疗。这些疗法可以包括免疫调节剂、miRNA 调节剂和基于干细胞的疗法。

蛇毒 P-III 型金属蛋白酶的高效抗凝新机制研究

钟新洁^{1,2}, 王彩娥¹, 李亚男¹, 张启云^{1,2}, 孙黔云^{1,2} *

¹贵州省天然产物研究中心药理与生物活性研究所, 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

蛇毒是以蛋白质分子为主的高度复杂的混合物, 是现代新药和诊断试剂研究的重要资源库。蛇毒金属蛋白酶是蝰科和响尾蛇科蛇毒中的重要功能蛋白, 具有多样化的结构与生物学活性, 有重要的研究和临床应用价值。眼镜蛇科蛇毒金属蛋白酶在蛋白水解活性上明显弱于蝰科和响尾蛇科蛇毒金属蛋白酶, 迄今对眼镜蛇科蛇毒金属蛋白酶的认知仍较为有限。Atrase A 是我们前期从国产眼镜蛇毒中获得的一个 P-III 金属蛋白酶, 在体外其水解纤维蛋白原的活性较弱, 在大鼠体内却表现出显著的抗凝作用。本研究旨在对其高效的抗凝作用及机制进行研究。结果表明, Atrase A 主要通过抑制内源性凝血途径、降低纤维蛋白原水平和抑制血小板聚集而在大鼠体内产生显著的抗凝作用; 大鼠体内的量效实验揭示, Atrase A 对内源性凝血途径的抑制可能是其最重要的抗凝机制, 进一步的酶切实验和凝血因子纠正实验均提示凝血 VIII 因子是重要的抑制靶标; 实验结果进一步表明, 大鼠体内纤维蛋白原水平下降的机制是 Atrase A 诱导了内源性 t-PA 释放, 导致内源性纤溶系统激活所致; 采用大鼠颈总动脉血栓模型评价了 Atrase A 预防血栓形成的作用, 以阿加曲班和赖氨匹林为阳性对照药, 多指标体系的实验结果表明, Atrase A 具有显著的预防血栓生成的作用, 其机制与其高效抗凝的作用相吻合。Atrase A 具有抑制内源性途径凝血因子、激活内源性纤溶系统降低纤维蛋白原水平以及抑制血小板聚集的高效抗凝机制以及靶向活化血小板的结构基础, 其具备的多重功效使其成为一个有潜力的新型抗凝新药分子。进一步阐明其新颖抗凝策略的分子机制, 将有可能为抗凝新药研究提供新策略和可能的物质基础, 并有助于深化和拓展对蛇毒金属蛋白酶结构与功能的认识, 为蛇伤防治提供有价值的思路 and 参考。



中国药理学会化疗药理专业委员会第十九届学术会议增补论文摘要

DFU 中的细胞衰老及靶向治疗的方法

韩莹莹¹，廖青青²，孙晓东^{1*}

¹四川大学华西基础医学与法医学院，成都，610041；

²四川大学华西药学院，成都，610041

目前全球糖尿病患者逐年增加，糖尿病足溃疡已成为糖尿病最常见、最严重的并发症之一，其具有高截肢率、高致残率以及高死亡率等特点，给患者和社会带来了沉重的负担。然而，目前仍缺少糖尿病溃疡的有效治疗方法。

细胞衰老是细胞对内源性和外源性压力的反应，其显著特征是细胞永久性的增殖停滞。糖尿病环境存在多种细胞衰老相关因素，消除衰老细胞或阻止细胞衰老已被证明可减轻高血糖对慢性创面的影响。虽然衰老细胞的积累可能导致糖尿病足溃疡慢性伤口难以愈合，但目前细胞衰老在糖尿病足溃疡慢性创面的愈合中的关键分子机制尚不清楚。本文主要综述了糖尿病中慢性伤口引起细胞衰老的分子机制，包括通过诱导炎症、氧化应激、线粒体功能障碍等。糖尿病足溃疡创面愈合中的关键细胞如血管内皮细胞、角质形成细胞、间充质干细胞、成纤维细胞等衰老的特征，以及对创面愈合的影响也进行了讨论。我们也总结了其中关键性的大分子的药物未来可能将用于治疗糖尿病足溃疡。

关键词：糖尿病足溃疡；细胞衰老

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

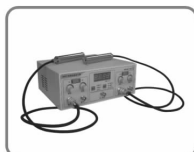
中国仪器仪表行业协会理事
中国仪表行业分析仪器理事

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



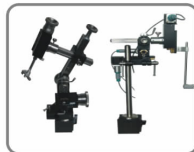
HSS-1B型
离体肠管及镇痛实验恒温装置



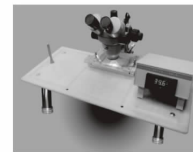
LGF-2B型 心脏全功能灌流装置
LGF-1B型 心脏Langendorff灌流装置



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



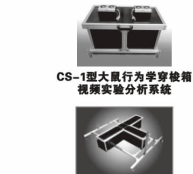
MTS-1型大(小)鼠
跳台视频分析系统



MS-1型
水浴宫视频测温系统



MSZ-1型
高架十字迷宫图像分析系统



CS-1型大鼠行为学习穿梭箱
视频实验分析系统
MYS-1型大鼠行为学习穿梭箱
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

第四十一卷 第三期

《中国药理通讯》编辑部

(北京·学院路·北京大学医学部·药理学系)

中国药理学会

北京市庆全新光印刷有限公司

编辑

出版

印刷

本期出版日期 2024年8月5日