



中国药理通讯

CHINESE PHARMACOLOGIST

2024年 第四十一卷 第四期

内部资料 免费交流

中国药理学会

目 录

药理学团队

砥砺弘药七十载，奋楫笃行谱新篇——记福建医科大学药理学系 (1)

专委会介绍

中国药理学学会网络药理学专业委员会简介 (6)

会议通知

第十四届中药与天然药物药理学术交流会（第一轮通知） (9)

第七届东方药理论坛上海市药理学学会第二十五届学术年会（第一轮通知）
..... (12)

关于举办“第十四届中国药理学学会药物代谢专业委员会药物和化学异
物代谢学术会议”的通知（第一轮通知） (15)

中国药理学学会临床药理学专业委员会 2024 年度临床药理学学术论坛会议通
知（第一轮通知） (21)

2024医药前沿—第九届表观遗传药物研发与交叉学科学术大会会议摘要

肿瘤心脏病学的表观遗传药理研究 余细勇 (24)

阿齐瑞格靶向 GPX4 克服非小细胞肺癌的奥希替尼耐药 柯缘宇 雷雪萍等 (25)

High-throughput screening of MEOX1 inhibitor and its mechanism of
anti-pulmonary fibrosis LixinZhao, Xiyong Yu et al. (25)

染色质重组子 Brg1 在心肌梗死后心律失常中的作用及分子调控机制
..... 马子越 班 涛等 (26)

Identification of SARS-CoV-2 inhibitors targeting PLpro based on the
combinatorial screening method Yonyin Huang, Xiyong Yu et al. (27)

Inactivation of cysteine 674 in the SERCA2 induces chronic obstructive
pulmonary disease 陈 辉 佟晓永 (27)

TET2 缺失通过诱导平滑肌细胞成骨分化而加重血管钙化 曾 智 邓伟豪等 (28)

Apelin-13 促进高尔基体铁超载和极化诱导血管平滑肌细胞迁移促	
动脉粥样硬化	刘 朵 陈临溪等 (29)
N ⁶ -腺酸甲基化修饰调控肝脏药物代谢个体差异的新进展	仇艳娇 王 沛等 (29)
新型 HDAC 和 PARP 双靶点抑制剂通过修复和激活先天免疫协同	
增强胰腺癌免疫治疗效应的机制研究	初碧珠 蒋宇扬 (30)
母源菌群代谢物大豆苷元可有效防治胎源性骨质疏松症发生	汪 晖 马 翹 (31)
Fabrication of multi-organ microfluidic chips technology for reco-	
nstruction the lung-heart axis in onco-cardiology	ShiYi Deng, Gen He (31)
Lurbinectedin 抗三阴性乳腺癌的活性评价及机制研究	董智文 王洪波等 (32)
靶向 STAT3 调控脂质代谢克服白血病化疗耐药	彭可人 张小雷等 (32)
Assembly of Ceria-Nrf2 Nanoparticles as macrophage-targeting	
ROS scavengers for Prevention against Myocardial Infarction	
.....	Wenjing Liao, Xiaoqian Wu et al. (33)
VGF 驱动 G α q 突变葡萄膜黑色素瘤进展和肝转移	欧阳淑敏 张小雷等 (34)
Rab7 increases mitophagy and protects against myocardial infarction	
via promoting a non-canonical Tufm-p62/SQSTM1 pathway	
.....	Yuling Sun, Xiaoqian Wu et al. (34)
乙酰化修饰触发 GATA4 构象开关激活相分离以促心肌肥厚	李嘉亮 潘振伟等 (35)
川陈皮素选择性靶向 PPAR α 对抗肥厚型心肌病的作用分析	周可蔚 吴晓倩等 (36)
The analysis of Nobiletin protected against pathological cardiac	
hypertrophy via selectively targeting PPAR α	Kewei Zhou, Xiaoqian Wu Li et al. (36)
HDAC6 联合 SHP2 通过下调 CD36 的表达和糖基化修饰	
促进胃癌进展及其小分子干预研究	何 昂 刘宏民等 (37)
Hepatocyte Rab7 deletion promotes liver fibrosis in mice	
.....	Wenli Wang, Xiaoqian Wu et al. (37)
miRNA-451a: 潜在的生物标志物在重度抑郁症和阿尔茨海默病抑郁	
共病中的作用	胡盼盼 肖 明等 (38)
纳米 PROTAC 逆转肿瘤微环境并治疗肺癌的研究	何淋洸 张灵敏等 (39)
新生鼠 Car 激动剂暴露对小肠药物代谢酶表达的长期影响	林 珍 聂亚莉等 (39)
特异性靶向肿瘤干细胞活性先导化合物的发现及作用机制	李蓉涛 罗和江等 (40)
支链氨基酸对心肌损伤微环境的作用和机制研究	彭亚杰 魏 博等 (40)
Ce6/BLZ945 自组装纳米药物在光动力免疫疗法中诱导免疫原性肿	

瘤及清除肿瘤相关巨噬细胞的研究	黄楚榆 李仕颖等 (41)
心肌缺血和再灌注阶段活性氧、自噬和代谢之间的串扰	彭亚杰 魏 博等 (41)
进化保守的 circPTK2 通过 miR-125a-3p/FYN/STAT3 和 miR-484/ MMP14 轴以 m6A 依赖的方式加重肺纤维化	朱昱光 余细勇等 (42)
巨噬细胞内 Ca^{2+} 调控紊乱促进泡沫细胞形成加剧动脉粥样硬化	朱贝贝 胡萍萍等 (43)
Gli1-mediated tumor cell-derived bFGF promotes tumor angiogenesis and pericyte coverage in non-small cell lung cancer	Zhan Li, Xiyong Yu et al. (43)
NTE domain of PTEN α/β promotes cancer progression by interacting with WDR5 via its SSSRRSS motif	Xiaolei Huang, Yanli Liu et al. (44)
工程化纳米囊泡介导的 BRD4 降解高效治疗肺癌的研究	邓小华 张灵敏 (45)
HDAC6 非酶功能的研究进展: 结构, 作用机制, 靶向策略	熊宇涵 高 雅等 (46)
Phase separation of phospho-HDAC6 drives aberrant chromatin architecture in triple-negative breast cancer	赵 蔚 张钦凯等 (46)
胃癌中 LSD1 的靶标确证及其小分子干预	郑一超 (47)
SERCA2 功能障碍通过调控 AMPK-mTOR-FABP4 通路促进血 管平滑肌细胞泡沫化加剧动脉粥样硬化	宋佳柔 佟晓永等 (47)
A microneedle drug delivery strategy combined with anti-inflammation and angiogenesis to achieve the treatment of myocardial infarction	Yuan Luo, Gen He et al. (48)
基于 2-芳基-4-氨基喹唑啉的 LSD1 抑制剂激活胃癌免疫应答的发现	赵晓莹 王 博等 (49)
SERCA2 功能障碍加剧动脉粥样硬化的机制研究	佟晓永 (49)
组蛋白赖氨酸去甲基化酶 KDM5B 下调改善 HFpEF 舒张功能障碍 及心室重构	赵 文 邢路路等 (50)
递送干细胞外泌体 miR-125b-5p 的微针贴片治疗心肌梗死的作用和 机制研究	钱 涛 江雪燕等 (50)
Targeting FTO induces colorectal cancer ferroptotic cell death by decreasing SLC7A11/GPX4 expression	Yaya Qiao, Changliang Shan et al. (51)
心肌细胞特异性敲除 KDM5A 对压力超负荷诱导的病理性心肌肥 厚和心衰的调控作用以及机制研究	谭诗轩 赵 文等 (52)

齐墩果酸衍生物通过抑制 PTP1B 活性调节 AMPK/TGF- β /Smads 通路减轻心脏纤维化	王安辉	祁 荣等	(52)
靶向 KDM5B 对心肌缺血再灌注的作用及机制探究	王玫斐	赵 文等	(53)
双分子靶向纳米药物上调临床前肝癌模型中的协同治疗效果	危郭皓	朱传东等	(53)
正反馈环路 ALKBH5-NLRP3 参与心肌梗死后细胞焦亡的机制研究	王智墨	韩圣娜等	(54)
Reprogramming Tumor-Associated Macrophages with Small Activating RNA-Loaded Nanoparticles to Enhance Antitumor Immunotherapy	Yingying Le, Linming Zhang et al.		(55)
KDM5B 对压力超负荷诱导的心室重构和心衰的调控作用及机制研究	乔 惠	赵 文等	(55)
构建 TBK1 抑制剂与 PD-L1 拮抗肽的多功能仿生纳米颗粒及其在 肺腺癌中的作用机制研究	乐盈盈	张灵敏等	(56)
吡啶类新型 HDAC6 抑制剂的设计、合成及抗胃癌活性研究	张梦芝	高 雅等	(56)
双分子靶向纳米药物上调临床前肝癌模型中的协同治疗效果	危郭皓	朱传东等	(57)
吡啶类 LSD1 抑制剂 ZYJ-519 在胃癌中抗肿瘤活性及对 PD-L1 调控机制的研究	朱浩毅	郑一超等	(58)
RNA 可变剪接：肺部疾病治疗的新星	牛知慧	梁海海等	(58)
新型喹啉类 HDAC6 抑制剂的筛选与抗胃癌活性评价	熊宇涵	高 雅等	(59)
Small-molecule Toosendanin Suppresses the activity of AURKA to overcome the Initial EGFR-TKI Treatment in EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer	Yin Feng, Yu Xiyong et al.		(59)
巨噬细胞的表观遗传修饰在心血管疾病中的研究进展	于庆文	韩圣娜等	(60)
SERCA2 功能障碍通过调控 PGC-1 α -FABP4 通路加剧骨骼肌萎缩	张海龙	佟晓永等	(60)
新型选择性三氮唑类 HDAC6 抑制剂的设计、合成及抗食管癌肿 瘤活性研究	康慧琴	刘宏民等	(61)
CEROX1/hsa-miR-92b-5p/TCF21 轴调控心肌分化和发育的机制 研究	张浩民	江雪燕等	(61)
解锁 LSD1 在肿瘤免疫中的双重作用：先天途径和适应性途径 ...	马葱葱	赵丽娟等	(62)

CCDC12 变异的剪接异构体促进乳腺癌的侵袭转移 朱丽萍 孙蓬明等 (62)

基于 Fedratinib 的新型 HDAC/JAK/BRD4 三靶点抑制剂的发现对

三阴性乳腺癌具有显著的抗肿瘤活性 张 宇 郑一超等 (63)

新冠病毒 Mpro 小分子抑制剂的高通量筛选和验证 陈惜莹 余细勇等 (64)

第八届“网络药理学与人工智能”学术大会暨第四届“中医药大数据和人工智能”上海论坛会议摘要

基于网络药理学、分子对接和实验验证探究淫羊藿苷调节心脏微血

管内皮细胞的作用机制 曹 策 刘建勋等 (65)

基于网络药理学和分子对接探究葛根芩连汤治疗化疗性腹泻的作用

机制 薛莹莹 刘靖丽等 (65)

基于宿主靶标网络的抗甲型流感病毒药物的发现与药效评价 刘艾林 (66)

半胱氨酸-S-硫酸盐通过调控 Th17 分化促进动脉硬化闭塞症

..... 蒋余洁 贾成林等 (66)

通过网络药理学探索黄芩苷的药理作用和机制：临床应用和制剂创

新潜力分析 徐晨钦 陈 健等 (67)

心血管疾病中巨噬细胞线粒体功能障碍与程序性细胞死亡机制探究

..... 钟易浪 陈 健 (67)

基于机器学习建立的 BACE1 抑制剂筛选模型及活性确证 白祎名 刘艾林等 (68)

基于网络毒理学探究小青龙颗粒对肝脏的影响 张慧杰 孙 蓉等 (69)

基于网络药理学及分子对接方法探究通利肠溶胶囊治疗便秘的作用

机制 张文婷 程肖蕊等 (69)

黄豆黄素 (Glycitein)：大豆中的天然化合物及其在代谢综合征中的

应用前景 王苗苗 陈 健 (70)

拉曼光谱联合多技术用于免疫细胞无标记检测 蒋承顺 曹永兵 (70)

基于网络药理学及分子对接探究苁蓉散治疗阿尔兹海默症的作用机制

..... 郝 凯 程肖蕊等 (71)

达玛烷型皂苷植物化学、生物合成和药理活性研究进展 刘姗姗 马 超等 (71)

巨噬细胞在糖尿病与感染中的角色：免疫调节的交汇点 杨晓谔 曹永兵等 (72)

两种不同种类小鼠环磷酸胺所致免疫低下模型的对比研究 ... 梅 花 锡林其其格等 (73)

《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：贾英丽 赵小亚 陈 健

责任编委：潘 燕 杨宝学 江雪燕 曹永兵

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



砥砺弘药七十载，奋楫笃行谱新篇

——记福建医科大学药理学系

福建医科大学创建于 1937 年，在首任校长侯宗濂教授“医与药如车之双轮，有医而无药，独立亦难支”的谆谆教诲中，药理学科逐渐孕育雏形，于 1954 年正式成立药理学教研组，随后发展更名为药理学教研室，2004 年药学院成立，药理学教研室更名为药理学系。七十年来，福医药理人砥砺前行，药理学科连续 4 年进入 ESI 前 1%，已形成特色鲜明的初具国内外影响力的省级重点学科。

一、奋楫笃行、永葆一份初心

学系教师在历任主任王晴川教授、黄自强教授、陈崇宏教授、俞昌喜教授以及现任主任陈纯教授的带领下，始终永葆弘药济世的初心使命，于 1984 年获得药理学硕士学位授权点（我校首批硕士点），2003 年获得药理学博士学位授权点，成为福建省药理学硕士学位、博士学位的唯一授权点，同年，药理学入选福建省重点学科，极大地带动了我院学科建设。在此基础上，学院于 2005 年获得药学一级学科硕士学位授权点，2012 年获得福建省药学特色重点学科，2018 年获得药学一级学科博士学位授权点。



药理学系是福建医科大学的先进集体。2007 年药理学教学团队入选为福建省级本科教学团队，2012 年荣获福州市总工会颁发的“五一先锋岗”，2018 年获评福建医科大学药学院先进基层党组织，2019 和 2020 年度被评为福建医科大学文明学系，2021 年获评福建医科大学先进基层党组织。

学系现有专任教师 24 人，其中教授 9 人（二级教授 2 人），博士生导师 4 名，硕士生导师 24 名；具有博士学位者 23 名，海外留学经历教师 8 名。师资队伍中享受国务院特殊津贴专家 2 名，福建省科技创新领军人才 2 名，福建省高校教学名师 2 名，福建省“百千万人才工程”第三层次人选 3 名，福建青年科技奖 3 人，福建省杰出青年科研基金获得者 1 名，福建省高等学校新世纪优秀人才支持计划 2 名，福建省雏鹰计划青年拔尖人才 1 人。我系教师在全国性学术团体中担任了中国药理学学会常务理事和理事、中国药理学学会肿瘤药理专业委员会副主任委员、中国药理学学会神经精神药理专业委员会委员、中国药理学学会教学与科普专业委员会委员、中国抗癌协会抗癌药物专业委员会副主任委员、教育部药学类教育指导委员会委员等重要学术职务。

二、教学科研、凝聚双楫合力

《药理学》是我校医学类专业的主干课程和药学类专业的核心课程，是临床医学、口腔、麻醉、药学、预防、检验、影像、护理及基础医学等本科专业的必修课。此外，药理学系还承担《临床药理学》《实验药理学》《医学

机能学》《药物研发综合实验》及全英课程《Pharmacology》等课程。

学系高度重视药理学学科发展和课程思政建设工作，1993 年《药理学》被评为福建省优秀课程，2005 年《药理学》入选福建省精品本科课程，2006 年《药理学》被遴选为福建省优质硕士学位课程，2008 年药理学科入选福建省研究生教育创新基地，2021 年《药理学》先后被认定为校级课程思政示范课程、省级线上线下混合式一流课程和首批国家级线上线下混合式一流课程，2023 年《实验药理学》被认定为省级一流线下课程。近 8 年获得福建省教学成果一等奖 1 项、二等奖 2 项，中国药理学会教学与科普专业委员会青年教师教学基本功竞赛特等奖 1 人。

研究生教育是学系人才培养工作的重点之一，承担硕士研究生的《高级药理学》《高级药学综合实验》《药理学研究新进展》及《药学前言讲座》等课程教学与建设工作。截止 2024 年 8 月，我系先后培养学术型博士研究生 85 名，学术型硕士研究生 315 名，指导的博士论文获福建省优秀博士论文一等奖、二等奖、三等奖各 1 项，全国优秀博士学位论文提名奖 1 项，毕业生遍布海内外。

学系重点构建了神经药理和肿瘤药理等稳定的研究方向。其中，神经药理研究方向学术带头人为俞昌喜教授，肿瘤药理研究方向学术带头人为许建华教授。近 10 年来获批国家自然科学基金项目 26 项，国家重大新药创制科技重大专项 1 项，获得福建省科技进步奖三等奖 2 项，福建医学科技奖一等奖 1 项，二等奖 1 项，三等奖 1 项，获得美国发明专利 1 项，我国发明专利 30 余项。2016 年以来发表研究论文近 200 篇，其中 SCI 收录近 100 篇。

三、谱写新篇、事业三代接续

学系第一代药理人先后研究开发了黄花夹竹桃素、蕲蛇酶、抗癌素等新药，其中由王晴川教授主持研发的抗血栓新药“蕲蛇酶”，是我国第一个正式批准生产的蛇毒制剂。近年来在创新药物研发上取得突破性进展，获得具有开发前景的药用活性物质若干个，其中俞昌喜教授主持研发的盐酸钩吻素子获得国家药品监督管理局化学药品 1 类新药临床试验批准（2 个规格，编号 2023LP02123、2023LP02124）。

当前，学系是福建省生物医药工程研究中心和我校新药研发中心的重要研究单元，承载着福建省天然药物药理学重点实验室和福建省药物靶点发现和结构功能研究省级重点实验室等两个省级重点实验室。

前辈们创造的良好平台和典型的优秀成绩，为我系的科研工作提供了有力的支持，也为学科的发展提供了广阔的空间。作为新时代的药理人，我们将接过事业发展的接力棒，不忘初心，牢记使命，为新质生产力下的学科进步、学校发展和我省医药卫生事业腾飞贡献福医力量。



陈崇宏教授，博士生导师，1986 至 1988 美国南加州大学访问学者，1992 年获国务院政府津贴，1993 年 10 月至 2000 年担任福建医科大学药理学教研室主任，筹备并于 2000 年成立福建医科大学药理学系（药学院前身），担任首届系主任。2003 年主持成功申请了药理学博士点。

原中国药理学会理事、中国药理学会全国教学和科普专业委员会副主任委员；原福建省药学会副理事长、省药理学专业委员会主任委员。研究方向主要为神经药理学，包括药物依赖性、临床药理学等，发表包括 J Neurochemistry、Alcohol & alcoholism、Neurochemistry international 等近百篇论文。主编《药理学》（科学出版社，北京，2003）等著作。



许建华教授，博士生导师，美国罗切斯特大学高级访问学者（2001—2003）。福建医科大学药学院首任院长（2004—2012）。教育部全国高校优秀骨干教师（2002），国务院特殊津贴（2004），福建省首批科技创新领军人才（2014）。任中国药理学会第十届、第十一届常务理事，中国药理学会肿瘤药理专业委员会第四、五届副主任委员，福建省药理学会第一、二届理事长。

长期从事药学教育、药理学研究与生物医药产品研发。在热休克蛋白 90 抑制剂抗肿瘤研究、姜黄素的结构修饰与抗肿瘤抗炎等研究、灵芝有效成分的分离纯化及抗肿瘤研究、雷公藤内酯醇抗肿瘤作用及结构修饰等方面进行研究。主持国家自然科学基金面上项目 5 项、国家重大新药创制科技重大专项、国家国际合作专项、国家中药现代化专项课题各 1 项，以及 17 项部省级科研课题。发表论文 100 多篇，其中 SCI 论文 40 余篇，以第一完成人获 2001 德彪—中国奖三等奖、福建省科技进步二、三等奖、福建省自然科学三等奖各 1 项、福建医学科技奖一等奖 3 项以及 10 项国家发明专利授权。

主持国家级药学特色专业建设项目，获福建省第七届高等教育教学成果一等奖。主编《抗癌药物与肿瘤化学治疗进展》（2001，科学出版社）；副主编《临床药物治疗学（供药学专业用）》第 2、3、4 版（国家级规划教材，人民卫生出版社）。



俞昌喜教授，博士生导师，2002—2004 年美国杜克大学药理系博士后。2016—2022 任福建医科大学药学院院长，现任药学一级学科、药理学学科带头人，创新药物研究院院长，福建省科技创新领军人才（2016）。教育部高等学校药类专业教学指导委员会委员，中国药理学会常务理事，中国药理学会神经药理专业委员会常务委员，福建省药理学会副理事长。

长期致力于神经—精神—免疫药理学研究与新药创制工作。主持科技项目和平台建设项目 33 项，含国家重大新药创制重大项目子课题 1 项、国家自然科学基金 6 项，福建省人民政府重点项目、中央财政支持地方高校发展科技创新平台项目 5 项。以第一作者或通讯作者发表研究论著 157 篇，其中 SCI 收录 61 篇。获国家卫生部科技进步三等奖、省科技进步三等奖、省青年科技奖和福建医学科技奖二等奖各 1 项。历时 18 年主持研发的盐酸钩吻素子获得国家化药 1 类新药临床试验批件，是我校创新性药物研发的重大突破，可望成为治疗类风湿性关节炎（RA）、神经病理性痛（NP）等疾病的高效低毒原研新药。

长期致力于学科与新药研发平台建设。先后主持建设福建省新药安全性评价中心、福建省药物靶点发现与结构功能研究重点实验室、福建省新药研发中心等。参编多部国家级教材。



杨渐教授，医学博士，中国药学会药学教育专业委员会委员，中华医学会教育技术分会委员，中国药理学会神经精神药理学青委会委员、麻醉药理学青委会委员。福建省“雏鹰计划”青年拔尖人才，现任福建医科大学教务处处长。

主要从事抗炎和免疫药物药理学、神经精神药物药理学的研究工作，近年来主要致力于国家 1 类候选新药钩吻素子抗类风湿关节炎的作用及作用机制研究，参与研发的盐酸钩吻素子片于 2023 年获国家药品监督管理局化学药品 1 类新药临床试验批准。主持国家自然科学基金面上项目、福建省科技创新联合资金项目等多项课题，近年来以第一作者或通讯作者在 *Br J Pharmacol*、*J Ethnopharmacol* 以及 *J Nat Prod* 等期刊发表论文 10 余篇，参与的研究成果已获美国发明专利授权 2 项，国家发明专利授权 9 项，国家实用新型专利授权 2 项。主讲授本科生《药理学》与研究生《高级药理学》等课程，曾获中国药理学会教学与科普专业委员会第三届青年教师教学基本功竞赛特等奖，参编教材 2 部。



陈纯教授，医学博士，2009—2012 年先后于美国 University of Rochester, University of Florida 作博士后研究。中国药理学会网络药理学专业委员会委员，中国抗癌协会抗癌药物专业委员会委员，福建省药理学学会常务委员。

主要从事肺纤维化疾病机制及药物研究。发现肺纤维化早期基质出现表面形态异常、黏滞力增加，调控肺泡巨噬细胞极化及成纤维细胞活化。同时，研究基质生物力传导相关的膜蛋白互作，以及干扰互作的多肽设计、抗肺纤维化效果评价。主持国家自然科学基金面上项目 3 项，省部级基金项目多项，在 *Int Immunopharmacol*, *J Pharmacol Exp Ther* 等期刊上发表论文 30 余篇。参编本科国家规划教材 3 部。



许云禄教授，医学博士。2008—2011 年在美国哥伦比亚大学外科学系作访问学者。第六届福建青年科技奖获得者和福建省“百千万人才工程”人选。

研究方向为生物肽生化药理和生物技术药物研究，主要包括蛇毒细胞毒素和解离素抗肿瘤作用与机制、蛇毒凝血酶样酶和纤溶酶原激活剂抗栓作用与机制及 X 因子激活剂止血等应用基础研究。近年来，参与“福建省创新抗体药物技术重大研发平台”和“福建医科大学血液病转化医学中心”等平台建设，开展了抗 PD1 和 PD-L1 单克隆抗体和 CAR-T 细胞等肿瘤免疫治疗药物研究。先后主持和参加省部级科研项目十余项。近年来在 *Journal of biological chemistry*、*Journal of atherosclerosis and thrombosis*、*OncoTargets and Therapy* 等期刊上发表论文十余篇。获国家授权专利 1 项。先后获得福建省科技进步奖二等奖 1 项，三等奖 2 项；福建医学科技奖二等奖 1 项。



吴丽贤教授，博士生导师，曾赴美国 MUSC 和 UAMS 进行博士后研究。中国抗癌协会抗癌药物专业委员会和中国药理学会肿瘤药理专业委员会常务委员，福建省药理学会肿瘤药理专业委员会主任委员、福建省药理学会副理事长兼秘书长。

先后主持十余项国家自然科学基金和省级项目。发表学术论文 50 余篇，获国家授权专利 15 项。先后获得福建省高层次人才称号，福建省自然科学基金杰出青年项目、福建省高等学校新世纪优秀人才、福建青年科技奖、福建省运盛青年科技奖、福建省医学科技一等奖、福建省科学技术奖等科研奖励 10 余项。主要研究肿瘤细胞及其干细胞的靶向清除策略，探索 DNA 修复过程中的表观遗传学修饰机制和发现新靶标，采用 PROTAC（蛋白靶向降解）技术，针对 HSP90 和 PARP1 等靶点设计、合成并筛选出有抗肿瘤活性的系列化合物。



陈理副教授，复旦大学神经生物学博士，中国药理学会麻醉药理学会委员，福建省药理学会理事，福建省睡眠医学会理事。

主要采用新式的光遗传学、化学遗传学、光纤记录等技术研究麻醉复苏、睡眠-觉醒的神经生物学机制，阐明全身麻醉药、镇静催眠药的作用机制，为开发新型高效低毒的全麻药、催眠药提供新靶标。主持国家基金面上项目 1 项，国家基金青年项目 1 项，福建省自然科学基金面上项目 1 项、福建省科技厅联合创新项目 1 项。相关研究成果以通讯作者身份（含共同）发表于 Journal of Neuroscience, British Journal of Pharmacology, Sleep, Neuropharmacology 等国际权威杂志。指导本科生获得全国大学生基础医学创新研究暨实验设计论坛总决赛金奖和铜奖。



专委会介绍

中国药理学会网络药理学专业委员会简介

中国药理学会网络药理学专业委员会（后简称专委会）是中国药理学会下属的二级学会，于 2014 年 12 月 13 日成立。专委会的成立旨在加强系统生物学、生物信息学、计算生物学、大数据等学科在药理学中的应用，以促进我国网络药理学学科的发展。在中国药理学会的领导下，专委会汇集了国内网络药理学研究领域的主要学科带头人及富有经验的一线工作者，致力于整合我国这些学科机构之间的优势资源，加强学科间的交流合作，促使我国网络药理学研究在科学、规范的基础上快速发展，从而提高我国药理学研究水平，促进我国药理学学科发展、新药研发和药物合理应用。

1. 发展历程

2014 年 12 月 13 日，中国药理学会网络药理学专业委员会在北京成立，并举办了首届全国网络药理学学术会议，标志着网络药理学作为药理学领域重要学术前沿的正式确立。

2014 年，第一届中国药理学会网络药理学专业委员会由来自全国 22 个省市自治区及香港、澳门特别行政区及美国的 75 名专家组成的，其中常务委员 19 人，副主任委员 5 人，主任委员 1 人（周文霞教授），是中国药理学会成立的第 26 个专业委员会。

2018 年 8 月 23 日至 26 日，专委会在连云港市举行“网络药理学与生物医药发展国际论坛”专题会议期间，增补委员 17 名，第一届中国药理学会网络药理学专业委员会增至 92 名委员。标志着中国药理学会在引领网络药理学这一药理学和药学领域重要学术前沿不断进步和发展迈出了更为坚实一步。

2023 年 9 月 22 日至 24 日，专委会在山东省泰安市举行“2023 中医药与神经科学交叉前沿论坛暨 2023 全国网络药理学学术会议”期间，进行了换届选举，形成了由来自全国 23 个省市、自治区的 116 名委员组成的中国药理学会网络药理学第二届专业委员会。其中，名誉主任委员 1 人，为周文霞教授；主任委员 1 人，为伯晓晨教授；副主任委员 7 人、常务委员 28 人；程肖蕊研究员任秘书长，项荣武教授、吕海涛副教授、韩露副研究员任副秘书长。

同时，在 2023 年 9 月 22 日，为进一步凝聚青年力量，会议选举产生了中国药理学会网络药理学专业委员会青年委员包括 67 名。

2. 学术交流

从 2014 年成立至今，专委会共计主办了 8 次全国性的网络药理学专题学术会议：

届数	时间	地点	承办委员	承办单位
1	2014 年 12 月 12 日至 13 日	北京	周文霞	抗毒药物与毒理学国家重点实验室及军事医学科学院毒物药物研究所
2	2015 年 11 月 3 日至 4 日	北京	周文霞	中国药理学会网络药理学专业委员会
3	2016 年 10 月 22 日至 25 日	北京	周文霞	中国药理学会网络药理学专业委员会
4	2018 年 8 月 23 日至 25 日	江苏连云港	肖伟	江苏康缘药业股份有限公司

5	2019 年 11 月 10 日至 11 日	北京	周文霞	中国药理学会网络药理专业委员会
6	2022 年 12 月 18 日	北京	周文霞	中国药理学会网络药理专业委员会
7	2023 年 9 月 22 日至 24 日	山东泰安	程肖蕊	山东中医药大学
8	2024 年 11 月 15 日至 18 日（筹备中）	上海	曹永兵	上海中医药大学

3. 业务领域

在中国科学技术协会和中国药理学会的引领下，网络药理专业委员会秉承问题解决导向和服务宗旨，致力于加强组织架构与业务管理，推动学术交流与行业标准化进程。委员会的业务范畴集中于以下五个关键领域：首先，通过学术交流与科普教育，委员会致力于促进网络药理学的全球合作与知识普及，提高公众及专业领域内药理学的认知水平；其次，融合生物学、医药学、计算科学与信息学等多学科资源，委员会激发跨学科协同，为药物开发与精准医疗提供坚实的理论和技术支撑；第三，为药品监管和科技管理部门提供专业的技术支持，参与制定相关政策和技术规范，以提升新药研发的质量和监管效率；第四，积极推荐会员单位及个人的科技成果与学术论文，以表彰和推广其在学术领域的贡献；第五，代表网络药理学工作者，维护其合法权益，传达其专业需求，促进学者与行业之间的深入交流与理解。委员会旨在打造网络药理学领域的学术交流平台、学科发展的引领者、行业标准的制定者及项目合作的枢纽，以推动网络药理学的学术进步和行业健康发展。

中国药理学会网络药理专业委员会第二届委员会名单

名誉主任委员：周文霞

主任委员：伯晓晨

副主任委员：

陈洛南、程肖蕊、杜冠华、段大跃、李 梢、孙晓波、肖 伟

秘书长：程肖蕊

副秘书长：项荣武、韩 露、吕海涛

常务委员：（28 名）

毕明刚、陈禹保、范骁辉、韩敬东、贺福元、贺文彬、胡 刚、胡元佳、寇俊萍、刘艾林、刘建勋、刘庆山、吕海涛、秦雪梅、任 峰、沈剑刚、苏薇薇、孙 蓉、王 斌、王淑美、王永华、王 忠、吴春福、许海玉、张 兰、张永鹤、张永祥、周 虎

委员：（81 名）

艾克白尔·买买提、白 卉、曹 亮、曹永兵、曾 靖、常福厚、陈 纯、陈 凯、陈兰英、陈启龙、陈瑞杰、程 勇、段贤春、方坚松、高 丽、高 莉、韩 露、黄起壬、姜 泓、蒋 宁、康金森、孔令雷、李昌煜、李 栋、李 非、李洪林、李晶洁、李 霞、李遇伯、李 征、李 峥、李 正、刘 骏、刘振明、陆晓燕、陆奕宇、陆 茵、宓现强、宁 康、潘 燕、庞晓斌、戚 进、强桂芬、史海龙、斯拉甫·艾白、宋文婷、孙妩弋、田俊生、王国全、王小莹、王振中、魏 聪、文 磊、吴嘉瑞、吴宗耀、向 铮、项荣武、肖景发、肖智勇、熊江辉、徐 峰、徐立军、许风国、薛 明、杨静玉、杨 仑、杨秀颖、杨 勇、袁天翊、张波、张 博、张癸荣、张 伟、张彦琼、张 颖、张有志、张媛媛、张尊建、赵 静、赵 维、周雪忠、崔修

亮、宋俊科、王健辉、于莹、刘阳、庞晓丛、宋俊科、张博、张阔、陈健、陈俞材、郭非非、何松、胡蕴慧、廖杰、舒尊鹏、韦忠红、吴彩胜、张新庄、蔡垂浦、曹策、曾菊、陈凌霄、陈明骏、翟玉萱、董宪喆、高耀、高家乐、高圣乔、郜丹、龚立平、何阳阳、侯雪芹、乐世俊、李翔、李雪丽、连雯雯、刘鑫、刘成娣、毛霞、权伟、邵鑫、盛硕、孙浩、王健辉、王庆仙、王泰一、王同兴、王雪、贤明华、闫蓉、杨科、杨扩、杨然耀、杨雪枝、叶田园、于莹、袁弯弯、张雯、张雪、张宝月、张岱岩、张楠楠、张行行、张业昊、赵宏伟、郑晖、郑杰、郑晓宇



第十四届中药与天然药物药理学术交流会（第一轮通知）

为促进中药与天然药物药理学科的学术交流与发展，提高中药药理学及中药新药研发水平，由中国药理学会中药与天然药物药理专业委员会与河南中医药大学联合举办的“第十四届中药与天然药物药理学术交流会”将于 2024 年 12 月 6 日—9 日在河南省郑州市召开。

本次会议将展示我国中药、天然药物和传统药物的基础药理学和临床药理学的最新研究进展，研讨热点问题，旨在促进交流与合作，提高研究水平。会议主要包括三方面内容：一是学术交流，形式为特邀报告、专题报告、青年学术论坛及壁报展讲；二是举行中药复方药理学与新药研发专题研讨会；三是召开中国药理学会中药与天然药物药理专业委员会全体委员会议。

诚挚欢迎全国相关学科和领域的同仁踊跃投稿，积极参会！请专业委员会的各位委员提前安排好工作，以保证届时参会，并希望各位委员积极组织本地区及本单位相关人员及研究生参会。

期待与各位代表相聚郑州，相互交流与学习，共同促进我国中药与天然药物药理学的发展！

一、会议时间

2024 年 12 月 6 日—9 日

二、会议地点

易元深航国际酒店，地址：河南省郑州市管城回族区心怡路 319 号易元国际 A 座

三、会议组织机构

主办单位：中国药理学会中药与天然药物药理专业委员会

承办单位：河南中医药大学

四、会议组织机构

会议名誉主席：张永祥、杜冠华

会议主席：周文霞、苗明三

副主席（按姓氏拼音排序）：毕明刚、陈忠、戴敏、傅风华、孙鹤、孙蓉、王月华、朱晓新

学术委员会（按姓氏拼音排序）：毕明刚、曹鹏、陈兰英、陈乃宏、陈素红、陈忠、戴敏、杜冠华、杜群、段大跃、傅风华、高秀梅、高月、龚其海、韩玲、胡刚、黄河清、蒋宁、孔令东、李铭源、李学军、刘建勋、刘闰平、陆金健、陆茵、吕圭源、吕海涛、孟宪丽、苗明三、聂红、聂克、彭军、乔海法、秦雪梅、石京山、斯拉甫·艾白、孙鹤、孙建宁、孙蓉、孙晓波、铁璐、王奇、王守宝、王月华、吴春福、肖伟、徐宏喜、杨静玉、余林中、张兰、张艳军、张永鹤、张永祥、赵军宁、周黎明、周玉枝、周文霞、朱晓新

组织委员会（按姓氏拼音排序）：艾克白尔·买买提、白明、曹春雨、曹惠玲、常福厚、常艳、陈修平、程肖蕊、代蓉、戴瑛、董世芬、杜丽东、樊官伟、范蕾、方步武、方莲花、方晓艳、高建、高松、郭妍、韩军、何蓉蓉、贺文彬、侯悦、康永、寇俊萍、李华、李东晓、李后开、李晋生、李丽静、李秀芳、李玉洁、李越、李震宇、林鸽、林娜、刘芳、刘浩、刘率男、马晓慧、马月宏、穆静、聂晶、潘燕、庞晓斌、彭康、齐云、任钧国、荣向路、邵江娟、孙芳云、孙桂波、孙启泉、谭宁华、田俊生、王斌、王国栋、王洪波、王宏涛、王剑波、王平、王强、王涛、王振中、王志琪、魏芳、文磊、吴国泰、向铮、肖智勇、谢淑武、徐海

波、徐惠波、续洁琨、荀丽英、杨宝学、杨岩涛、杨勇、杨志宏、姚丽、叶祖光、余建强、苑玉和、曾克武、詹华强、张波、张玫、张维库、张小丽、张晓霞、张妍、张有志、赵勤、赵勤实、赵晔、郑姣、郑仕中、郑咏秋、朱焰

秘书长：蒋宁、曹利华

五、会议形式

学术交流形式包括特邀报告、专题报告、青年学术论坛及壁报展示。特邀报告和专题报告由组委会邀请，专委会委员和有关专家亦可向组委会推荐和自荐。青年学术论坛将分为青年学者组和研究生组，报告申请人须为论文摘要第一作者，年龄在 40 岁以下（1984 年 1 月 1 日以后出生，以身份证为准），需提供报告摘要，并在摘要左上角标注“申请参加青年学术论坛（研究生）”或“申请参加青年学术论坛（青年学者）”。会议学术委员会将对各类报告进行遴选，入选者名单将在后续通知中发布。

六、会议日程（暂定）

日期	时间	日程安排
12 月 6 日	14：00～22：00	参会代表报到
	19：00～21：00	青年学术论坛 1. 研究生专场 2. 青年学者专场
12 月 7 日	08：30～09：00	开幕式
	09：00～11：55	特邀报告
	11：55～14：00	午餐、壁报展讲
	14：00～17：45	特邀报告
	19：30～21：00	中国药理学会中药与天然药物药理专业委员会会议
12 月 8 日	08：30～11：45	专题报告
	14：00～16：00	中药复方药理学与新药研发研讨会
	16：00～16：30	闭幕式
12 月 9 日	离会	

七、会议摘要

摘要可采用中文或英文书写，字数不超过 500—1000 字，需包含题目、作者、单位、通讯地址及邮编、Email 地址；研究论文摘要采用四段式撰写，即按照目的、方法、结果、结论四项内容撰写；综述性文章摘要可按照论述式撰写。具体格式请参照《中国药理学与毒理学杂志》网站 [http: //www. cjtp. ac. cn](http://www.cjtp.ac.cn) 上刊出的正式文章格式规范书写。

会议摘要发送至邮箱：tcmpharm@163.com，截止日期为 2024 年 11 月 6 日。参加青年论坛学术报告遴选的均需提供摘要，并在论文摘要左上角标注“申请参加青年学术论坛（研究生）”或“申请参加青年学术论坛（青年学者）”。

八、会议注册及注册费

1. 注册方式

请填写会议回执（见附件），于 2024 年 11 月 6 日前，发至会务组邮箱 caolihua727@126.com，tcmpharm@163.com。

2. 注册费缴纳标准

会员类型	代表类型	11 月 6 日前注册并缴费	11 月 6 日后注册并缴费
中国药理学会会员	普通参会代表	1200 元/人	1400 元/人
	学生参会代表	1000 元/人	1200 元/人
非会员	普通参会代表	1400 元/人	1600 元/人
	学生参会代表	1200 元/人	1400 元/人

3. 注册费缴纳方式

(1) 银行汇款

户名：中国药理学会

开户行：中国建设银行北京市花园路支行

账号：11001028500056011795

请在附言中注明“第十四届中药会议费”和“参会人姓名、单位”。

(2) 现场缴费：会议现场可以扫码缴费。



(3) 注册费发票

由中国药理学会开具增值税电子普通发票。请完成缴费后扫右侧二维码填写发票信息，并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。发票提交成功后，学会开具发票发送至邮箱。学会发送电子票格式为 PDF 格式，如果需要其他格式，也请在留言处说明。发票提交时间为每周日至周四。

九、会务组联系方式

会务组 E-mail: tcmpharm@163.com，电话：010—66930624。

河南中医药大学联系人：曹利华，电话：13838241826，caolihua727@126.com。

中国药理学会中药与天然药物药理专业委员会

河南中医药大学

2024 年 9 月 14 日

附件 第十四届中药与天然药物药理学术交流会参会回执表

姓名		性别		职称/职务	
单位名称				科室	
联系电话		手机		E-mail	
预计入住酒店	河南省郑州市易元深航国际酒店	住宿	☐ 单住 ☐ 合住		
	自行安排				
	入住日期	月 日 到 月 日			
摘要题目					
是否参加青年优秀论文报告遴选	☐ 是 ☐ 否		如有特殊要求 请注明		

请于 2024 年 11 月 6 日前将参会回执至会务组 Email: tcmpharm@163.com。

第七届东方药理论坛上海市药理学会第二十五届学术年会（第一轮通知）



为促进海内外生物医药领域学术交流，进一步提升我国药理学研究水平及新药创制研发水平，由中国药理学学会和上海市药理学会联合举办的第七届东方药理论坛（Oriental Congress of Pharmacology, OCP）将于 2024 年 11 月 24 日至 26 日在上海召开，同期举办上海市药理学会第二十五届学术年会。本次学术论坛将展示药理学与药学最新研究成果，旨在促进跨学科、跨地区的交流与合作，提高药理学与药学相关研究和研发的国际学术地位及影响。热忱欢迎生物医药同行们踊跃参会。会议采用大会报告、专题报告、青年优秀论文报告、新药展示等多种形式，将邀请相关领域著名专家参会、报告。会议回执及论文投稿截止日期：2024 年 11 月 10 日。

一、大会组织机构

主办单位：中国药理学会，上海市药理学会。

协办单位：中国药理学会心血管药理专业委员会、麻醉药理专业委员会，中国药学会生化与生物技术药物专业委员会，上海市药理学会药效学专业委员会、药物临床试验专业委员会、临床药理专业委员会、皮肤药理

专业委员会、临床药物评价专业委员会、治疗药物监测研究专业委员会、药源性疾病专业委员会等。

二、大会组织委员会和学术委员会

大会主席：缪朝玉，黄志力

名誉主席：（按拼音排序）丁健，杜冠华，胡刚，苏定冯，杨宝峰，张永祥

秘书长：王培，李志勇，刘继勇

委员：（按拼音排序）班涛，毕惠嫦，蔡卫民，曹永兵，常福厚，陈丰原，陈红，陈红专，陈建国，陈立，陈乃宏，陈素红，陈颜芳，陈忠，程能能，崔一民，邓中平，丁健，丁雪鹰，丁忠仁，董德利，杜冠华，杜智敏，段大跃，段胜仲，段亚君，范国荣，方莲花，傅风华，付琴，高艳琴，高召兵，耿美玉，关永源，韩峰，何明，何俏军，洪葵，胡长平，胡刚，胡晋红，胡庆华，华子春，黄聿，黄志力，季勇，金满文，荆清，李川，李冬洁，李贵荣，李佳，李静雅，李俊，李林，李琳琳，李铁军，李晓晖，李晓辉，李学军，李雪宁，李元建，李卓明，李志勇，李子健，梁广，梁思佳，廖端芳，林志彬，刘皋林，刘继勇，刘剑峰，刘建勋，刘景根，刘俊田，刘良明，刘培庆，刘叔文，刘霞，刘艳霞，刘昭前，娄建石，陆斌，陆国才，卢应梅，路静，罗大力，骆江云，吕延杰，马璟，毛士龙，毛新民，孟晓明，缪朝玉，明章银，穆鑫，庞建新，彭军，彭双清，乔国芬，乔海灵，卿晨，秦雪梅，秦正红，邱彦，任进，任骏，芮耀诚，沈甫明，石京山，史懿，司端运，苏定冯，苏瑞斌，孙金鹏，孙晓波，汤静，唐炜，陶亮，陶霞，铁璐，庾勤慧，汪晖，王芳，王怀良，王明伟，王培，王淑娜，王晓良，王彦，王永铭，魏敏杰，魏伟，吴春福，吴杰，吴民淑，肖晗，谢欣，徐峰，徐宏喜，徐华强，徐强，徐索文，徐添颖，许超千，薛明，杨宝峰，杨宝学，杨波，杨国源，杨黄恬，杨静玉，杨沛然，杨勇，姚红红，易凡，余细勇，余鹰，俞昌喜，俞强，袁天翊，臧伟进，张川，张丹参，张军东，张兰，张蕾，张灵敏，张陆勇，张明宇，张荣，张赛龙，张岫美，张雪梅，张永鹤，张永祥，张勇，张幼怡，张政，张志仁，招明高，赵军宁，赵强，赵颖，镇学初，钟诗龙，周家国，周军，周黎明，周文霞，朱亮，朱全刚，朱晓新，朱焰，朱依淳，左建平

会务主任：徐添颖，王淑娜，全爱芳

三、大会时间和地点

大会将于 2024 年 11 月 24 日至 26 日在上海建滔诺富特酒店（上海市长宁区北翟路 1073 号）举办。会议日程初步安排如下。

11 月 24 日（周日）：报到，全天会议（专题论坛、青年优秀论文报告等）。

11 月 25 日（周一）：报到，全天会议（大会报告、专题报告等）。

11 月 26 日（周二）：展览，离会。

四、论文投稿

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

注意事项：

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

(2) 青年优秀论文报告者(第一作者)当年1月1日未满35周岁[1989年1月1日(含)以后出生],其研究工作须在国内完成,由本人报告。需提供摘要、全文(中文或英文均可,若已经发表,可提供PDF版全文)、身份证扫描件,并请在E-mail的第一行注明“申请青年优秀论文报告”。会议组委会将遴选报告者,并另行通知。

(3) 会议回执及论文投稿截止日期:2024年11月10日。

五、会议注册及注册费

会议注册:

会议回执(附件一)于2024年11月10日之前发至会议E-mail邮箱:opharm@126.com

会议注册费:

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

注册费缴纳方式:

(1) 银行汇款

银行户名:上海市药理学会

开户银行:中国农业银行上海翔殷支行

银行账号:03326708017037238

请在汇款或转账附言中注明参会者姓名及单位,于2024年11月20日前完成汇款或转账。

(2) 现场付费

注:上海市药理学会会员参会注册事宜见另行通知。

六、会议住宿

请参会者尽早通过电话或网络(携程等网站)预订住宿。有需要也可联系会务组。

会议酒店:上海建滔诺富特酒店(四星级酒店),地址:上海市长宁区北翟路1073号。入住当天,可告知前台为第七届东方药理论坛参会人员,前台即会给予会议协定价格(标间/大床间均约500元)。

七、会议交通

到达会议酒店的方式:

(1) 地铁:地铁二号线淞虹路站5号口向北500米。

(2) 出租车:虹桥机场/高铁站约15分钟,上海站约30分钟,浦东机场约1小时。



八、会务组联系方式

会务组 E-mail 邮箱: opharm@126.com

注册、投稿联系人: 李志勇, 电话: 13916072072; 徐添颖, 电话: 13817565451。

缴费、会场联系人: 全爱芳, 电话: 13023129926; 王淑娜, 电话: 15026967501。

中国药理学会
上海市药理学会
2024 年 9 月 26 日

附件一:

第七届东方药理论坛上海市药理学会第二十五届学术年会参会回执

姓名		性别		职称/职务	
单位名称				科室	
联系电话		手机		E-mail	
身份证号 (或者护照号)					
摘要题目					
是否希望 会议报告		是否申请青年 优秀论文报告		如有特殊 要求请注明	
注册费发票信息					
单位名称			纳税人识别号		
地址、电话			开户行及账号		
邮箱地址	(用于接收电子发票)				

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

请于 2024 年 11 月 10 日之前将参会回执发至 E-mail 邮箱: opharm@126.com

学生会议注册费 (1000 元/人) 需提供学生证扫描件。

关于举办“第十四届中国药理学会药物代谢专业委员会
药物和化学异物代谢学术会议”的通知 (第一轮通知)

各位委员、同仁:

由中国药理学会药物代谢专业委员会联合上海市药理学会药物代谢专业委员会共同主办, 中国科学院上海药物研究所、上海中医药大学和遵义医科大学联合承办的“第十四届中国药理学会药物和化学异物代谢学术会议”将于 2024 年 12 月 6~8 日在上海市举行。新药研发正在向多学科交叉和创新技术驱动的方向发展, 新模式药物及其疗法正在快速改变传统的药物发现与开发模式, 对 DMPK 技术提出了更高的要求与挑战。为此, 本次会议拟邀请

全国的产学研政等领域的知名专家，围绕新形势下的新药创制和精准用药涉及的 DMPK 新问题、新认识、新技术、医药成果转化、药物审批法规政策等系列内容进行深入研讨和交流，促进学界和业界 DMPK 研究的合作与发展。

本次大会将采取大会报告、专题报告和墙报交流等多种形式，并安排“DMPK 新理论新技术引导下的产学研融政”圆桌会议、ICH M12 指南 workshop 及企业新技术、新产品、新服务 workshop。我们盛情邀请学界和业界的同仁及研究生参加本次学术交流，热忱欢迎有关企业积极参展赞助。

一、会议主办及承办单位

主办单位：中国药理学会药物代谢专业委员会

上海市药理学学会药物代谢专业委员会

承办单位：中国科学院上海药物研究所

上海中医药大学

遵义医科大学

二、会议组织架构

1. 组织委员会

名誉主席：

刘昌孝 院士（天津药物研究院）

周宏灏 院士（中南大学）

王广基 院士（中国药科大学）

主 席：

李 川 研究员（中国科学院上海药物研究所）

杨 凌 教 授（上海中医药大学/遵义医科大学）

委 员（以姓氏拼音为序）：

毕惠嫦 教 授（南方医科大学）

蔡卫民 教 授（复旦大学药学院）

陈卫东 教 授（安徽中医药大学）

陈笑艳 研究员（中国科学院上海药物研究所）

范国荣 教 授（上海交通大学附属第一人民医院）

葛广波 教 授（上海中医药大学）

顾景凯 教 授（吉林大学）

何 新 教 授（广东药科大学）

黄 民 教 授（中山大学）

蒋学华 教 授（四川大学）

李 川 研究员（中国科学院上海药物研究所）

李晓宇 教 授（复旦大学附属中山医院）

刘晓东 教 授（中国药科大学）

柳晓泉 教 授（中国药科大学）

乔海灵 教授（郑州大学）

赛 扬 博士（和记黄埔医药（上海）有限公司）

司端运 研究员（有济（天津）医药科技发展有限公司）

王 琰 研究员（中国医学科学院药物研究所）

吴彩胜 教授（厦门大学）

武新安 教授（兰州大学第一医院）

相小强 教授（复旦大学药学院）

杨 凌 教授（上海中医药大学）

曾 苏 教授（浙江大学）

张 菁 教授（复旦大学附属华山医院）

张 伟 教授（中南大学湘雅医院）

张振清 教授（军事医学研究院）

庄笑梅 教授（军事医学研究院）

秘书长：

王 琰 研究员（中国医学科学院药物研究所）

陈笑艳 研究员（中国科学院上海药物研究所）

葛广波 教授（上海中医药大学）

秘 书：

程 晨（中国科学院上海药物研究所）

位 华（海军军医大学第二附属医院）

沈毅敏（睿智医药）

王 平（上海中医药大学）

邹立伟（上海中医药大学）

相小强（复旦大学）

刁星星（中国科学院上海药物研究所）

贾伟伟（中国科学院上海药物研究所）

郭 方（上海易质谱科技）

2. 学术委员会

名誉主席：

刘昌孝 院士、周宏灏院士、王广基院士

主 席：

李川、杨凌

副主席（以姓氏拼音为序）：

毕惠嫦、蔡卫民、陈卫东、陈笑艳、范国荣、葛广波、顾景凯、顾哲明、胡卓汉、黄民、蒋兴华、李晓宇、刘克辛、刘晓东、柳晓泉、欧阳冬生、乔海灵、赛扬、司端运、王琰、吴彩胜、武新安、相小强、曾苏、张菁、

张伟、张振清、钟大放、庄笑梅

委 员（以姓氏拼音为序）：

阿基业、包元武、卜海之、车津晶、陈春麟、陈根富、陈平、陈笑艳、陈勇、程晨、程远国、程泽能、刁星星、窦桂芳、樊慧蓉、范国荣、付淑军、郜娜、谷元、顾轶、顾哲明、郭宾、郭颖杰、郭喻、郝琨、何新、何芋岐、何仲贵、贺玖明、洪梅、胡蓓、扈金萍、黄建耿、黄凌、贾力、贾元威、姜宏梁、蒋惠娣、李飞、李后开、李嘉丽、李敬来、李利、李亚卓、李燕、李鹰飞、梁艳、林鸽、刘爱明、刘东阳、刘厚甫、刘李、刘秀文、刘雪英、刘勇、刘中秋、卢琳琳、吕华、马越鸣、毛煜、孟强、孟志云、潘国宇、彭金咏、邱相君、裘福荣、芮建中、盛莉、石崇铁、宋海峰、孙进、谭志荣、唐进法、唐斓、万宏、汪电雷、汪晖、汪维鹏、王洪允、王建、王凌、王平、王淑梅、王昕（女）、王昕（男）、王月芬、吴宝剑、吴彩胜、吴敬敬、武卫党、夏春华、夏媛媛、相小强、谢岑、谢海棠、谢智勇、邢杰、徐曼、许风国、薛明、薛永志、杨见松、杨静、杨志宏、叶慧、叶玲、尹继业、余露山、俞森、张洪建、张继跃、张菁、张淑秋、张新宇、张延延、张逸凡、张颖、章国良、赵龙山、赵维、赵子微、肇丽梅、郑江、郑智慧、周淦、周田彦、周雪妍

三、会议主题及内容

会议主题：

药代研究促进新药创制和药物治疗：新问题、新认识、新技术

大会报告：

多学科交叉融合，促进药代学科发展。院士报告、特邀报告、委员报告，由组委会邀请。

专题报告：

会议将设置 8 个专题分会，每个专题设 2 位主席和 1 位秘书（由年轻委员担当），每个专题的青年委员报告数不少于 40%。

1. DMPK 与新药开发（主席：顾哲明、陈笑艳；秘书：郑义）
2. DMPK 与临床用药（主席：黄民、张伟；秘书：姜伊鸣）
3. DMPK 与中药效应物质（主席：刘中秋、吴彩胜；秘书：叶玲）
4. DMPK 与疾病机制和治疗（主席：乔海灵、毕惠嫦；秘书：李飞）
5. DMPK 与肠道微生态和肠屏障（主席：王琰、李后开；秘书：程晨）
6. DMPK 与反应性代谢物及用药风险（主席：郑江、葛广波；秘书：王平）
7. DMPK 与药物新制剂发展（主席：顾景凯、占昌友；秘书：郝琨）
8. DMPK 的新技术和新模型（主席：曾苏、刘晓东；秘书：王昕）

墙报交流：

墙报规格为 120 cm 高×80 cm 宽。从入选墙报中遴选出 10 篇优秀墙报，安排在 24 日下午参加优秀青年学者报告联演（5 min 口头报告）。

四、会议交流征文

1. 征文范围：与上述专题报告领域相关的研究论文、评述论文及综述论文等均可投稿。收到的投稿将被推荐参加本次大会的专题报告交流或墙报交流。所有参加本次大会交流的投稿将被收录于《第十四届全国药物与化学异物代谢学术会议论文集》。

2. 格式要求：请参照《药学报》格式。

- 1) 论文题目
- 2) 作者姓名及工作单位
- 3) 摘要和关键词（6 个以内）

摘要包括目的、方法、结果和结论，字数不超过 500 字；英文摘要包括相应内容。稿件格式：word 文档、A4 纸一页、小四号字体、行距 1.5 倍，中文宋体、英文 Times New Roman。

投稿文件命名格式：中文姓名—单位全称

3. 投稿截止日期：2024 年 11 月 15 日，请将文稿以 word 文档形式发送到 dmpk2024@163.com，邮件主题：中文姓名—单位全称—对应专题。联系人：刁星星（13641600602）、邹立伟（13500737782）、王平（18686858072）。

五、会议日程

日期	时间	内容
2024.12.6 (星期五)	10:00 - 21:00	会议报到和注册
	14:00 - 17:00	“DMPK 产学研融政” 圆桌会议/1 个分会场
		ICH M12 指南 workshop/1 个分会场
		企业 workshop/1 个分会场
	18:00 - 20:00	自助晚餐
	20:00 - 21:00	中国药理学会药物代谢专业委员会年度会议
2024.12.7 (星期六)	9:00 - 12:00	开幕式、合影、大会报告/主会场
	12:00 - 13:00	自助午餐+海报展
	13:30 - 17:30	分会场专题报告
	18:00 - 20:00	欢迎晚宴
2024.12.8 (星期日)	9:00 - 11:45	分会场专题报告
	12:00 - 13:00	自助午餐+海报展
	13:30 - 17:30	大会报告、优秀青年学者报告联演、闭幕式/主会场

六、会议地点

上海皇廷花园酒店（上海市浦东新区华夏东路 1539 号）。

酒店距地铁 2 号线华夏东路 4 出口步行 200 米，地铁 2 号线可直达浦东国际机场站、虹桥 2 号航站楼站、虹桥火车站站。

酒店房间协议价：大床房（500 元/晚含单早）、双床房（600 元/晚含双早）。

七、会议注册及会议费用

会议注册

本次会议采取网上和现场报名注册两种方式，请扫描二维码填写参会回执。



会议费用

2024 年 10 月 31 日前注册并完成缴费的正式代表缴纳 1500 元，学生代表（凭有效证件）缴纳 1000 元；现场付费的正式代表缴纳 1700 元，学生代表（凭有效证件）缴纳 1200 元。会议注册费包括资料费、会场费、会议期间午餐、晚餐、茶歇等费用。会议住宿及交通费用自理。

* 汇款账户

账户名：中国药理学会

开户行：中国建设银行北京市花园路支行

账号：11001028500056011795

汇款请备注“姓名+单位+药代 2024”。

八、会务联系人

总负责：

上海药物研究所：李 川 研究员

上海中医药大学：杨 凌 教授

会务联系人：

葛广波（13889602384） 程 晨（15801952695）

位 华（13671781275） 王 平（18686858072）

中国药理学会药物代谢专业委员会
(盖章)

上海市药理学会药物代谢专业委员会
(盖章)

2024 年 9 月 6 日

2024 年 9 月 6 日

中国药理学会临床药理学专业委员会 2024 年度临床药理学学术论坛会议通知 (第一轮通知)

为创新学科发展体系，服务全民健康，加强多学科交叉融合，交流药物研发与转化经验，促进临床合理用药，提升用药安全性，中国药理学会临床药理学专业委员会定于 2024 年 12 月 19 日—2024 年 12 月 22 日在长沙召开 2024 年度临床药理学学术论坛。此次会议由中国药理学会临床药理学专业委员会和中国药理学会药物基因组学专业委员会联合主办，湖南省药理学会、中南大学临床药理研究所/中南大学湘雅医院临床药理研究所、芙蓉实验室（精准医学）、国家老年疾病临床医学研究中心（湘雅医院）共同承办，北京大学第一医院、中南大学湘雅药学院、长沙市药物评价产业技术创新战略联盟共同协办。

党的二十届三中全会《中共中央关于进一步全面深化改革、推进中国式现代化的决定》关于卫生健康工作的部署，提出深化科技体制改革。优化重大科技创新组织机制，统筹强化关键核心技术攻关，推动科技创新力量、要素配置、人才队伍体系化、建制化、协同化。习近平总书记在科学家座谈会上提出“坚持面向世界科技前沿、面向经济主战场、面向国家重大需求、面向人民生命健康”要求。我国临床药理学工作者为实现“健康中国”和 2035 远景目标攻坚克难，聚焦新药研发领域重大科学前沿，聚力强化原创性、引领性科技攻关，在创新药物研发和转化、新药研发关键技术、临床安全合理用药、基于组学技术的精准用药等方面均不断取得重大突破。本次会议将聚焦“临床药理助力新质生产力”，积极推动临床药理学研究与转化应用领域创新，交流探讨新时代药物研发与药物治疗面临的前沿问题、热点话题与瓶颈问题，届时将邀请相关部委领导和杰出学者为大会议作专题报告，为广大临床药理学从业者提供学术交流平台。

会议期间将围绕多学科交叉赋能创新药物研发、药物研发新技术新方法、多组学与临床精准用药设置分论坛，同时进行壁报分享，展现临床药理学专家学者的学术风采。热诚欢迎各位专家学者积极参与并投稿。

让我们踔厉奋发、勇毅前行，共同为推动我国医药产业高质量发展贡献力量！

一、会议主题

临床药理助力新质生产力

二、会议主要内容

1、大会报告主题：

- 新质生产力与创新驱动
- 精准医学与个体化治疗
- 智慧监管与监管科学

2、分论坛报告主题：

- 多学科交叉赋能创新药物研发
- 药物研发新技术、新方法
- 多组学与临床精准用药

3、壁报展示及 2024 年度 IUPHAR “World Smart Medication Day” 主题活动中国区优秀学生科普海报作品展示

三、会议时间和地点

时间：2024 年 12 月 19 日—2024 年 12 月 22 日。

地点：湖南佳兴世尊酒店。

四、参会对象

全国各省市高校、科研院所、医疗机构、医药企业及相关政府部门等从事临床药理学相关领域研究的专业及管理人员。

五、初步会议日程安排

2024 年 12 月 19 日（周四）：下午报到；

2024 年 12 月 20 日（周五）：全天报到；

2024 年 12 月 20 日（周五）：中午：药物基因组学专业委员会主委圆桌会议；

2024 年 12 月 20 日（周五）：下午：分论坛报告；

2024 年 12 月 20 日（周五）：晚间：临床药理学专业委员会委员会议及换届会议、党支部会议（闭门会）；

2024 年 12 月 21 日（周六）：上午：开幕式，大会报告；壁报展示；

2024 年 12 月 21 日（周六）：下午：大会报告；壁报展示；闭幕式；

2024 年 12 月 22 日（周日）：撤离。

六、投稿征文要求

1. 凡未公开发表并与上述议题相关的研究内容研究论文、专题报告、综述及评述等均可投稿，中英文稿件均可。

2. 格式要求：请严格按照《中国临床药理学杂志》的征文要求，中文摘要包括目的、方法、结果和结论，作者及单位，通讯地址及邮编，电话及 Email 地址。摘要不超过 800 字，研究型论文不超过 3000 字，综述不超过 6000 字。

3. 参会论文投稿截止日期：参会学生每人提交第一作者论文限 1 篇，参会在职人员每人投送篇数不限。请将 WORD 格式的投稿以电子邮件的附件形式发送到：Clinicalpharm2024@163.com，投稿截止时间：2024 年 11 月 30 日。

4. 分论坛报告及壁报展示：会务组将从投稿论文中筛选部分优秀论文进行分论坛报告，其他通过初审的论文需制作壁报，壁报展示形式后续通知。

七、会议报名与注册费

1. 注册费：包括会议资料和会议用餐，往返交通和住宿费用自理。

注册日期	注册类型	费用
提前注册 (2024 年 11 月 30 日前)	参会代表注册	1200 元
	学生注册（凭学生证原件）	800 元
现场注册	参会代表注册	1400 元
	学生注册（凭学生证原件）	1000 元

2. 收款账号信息：

1) 收款账号

参会人员按下述账户信息汇款（汇款时注明 2024 临床药理学学术论坛注册费，如：张三 2024 年度临床药理学学术论坛，若多人合并缴纳会议注册费，请务必在汇款备注中写全每位参会人姓名，以便会务组进行人数和金额的登记、核对和开具发票。），也可通过扫描下方二维码进行缴费。



单位名称：湖南省药理学会

开户银行：中国银行股份有限公司长沙湘雅支行

账号：5989 7133 2201

联系人：高一阳；电话：185692515812）现场注册缴费

3. 注册费发票

由湖南省药理学会开具增值税电子普通发票。汇款完成后，请务必将开票相关信息（缴费的户名，日期，金额，会议简称及参会人员姓名）、收件邮箱及联系电话发至邮箱：hnsylxh123@126.com，以便款项确认和开具发票，学会开具发票并将格式为 PDF 的电子发票发送至收件邮箱。如果需要其他格式，也请在邮件中说明。

会务组联系人及联系电话：

会议注册 唐老师 18673191051

参会论文及摘要投稿 尹老师 15111263180

壁报及科普海报作品展示 贺老师 15874812612

中国药理学会临床药理学专业委员会
中国药理学会药物基因组学专业委员会

2024 年 8 月 18 日



2024医药前沿—第九届表观遗传药物研发与交叉学科学术大会会议摘要

肿瘤心脏病学表观遗传药理研究

余细勇

(广州医科大学药学院、国家药监局胸腔疾病药物临床研究与评价重点实验室)

肿瘤心脏病学 (Onco-Cardiology) 是国际上一门新兴的肿瘤学与心血管病学交叉整合学科, 关注肿瘤治疗与肿瘤发生发展过程中心血管系统受到的不良影响。肺癌在众多器官恶性肿瘤中发病率最高, 且心肺由胸腔密封构成完整的局部调控体系, 二者具有紧密的血液交换, 肺癌以及肺癌治疗引起的心脏毒性最为典型, 在临床实践中也最为常见。因此, 肺癌心脏病的发病机制及治疗方法亟待深入研究。近年来, 微环境对器官之间交互作用的影响受到高度关注, 我们的研究发现, 表观遗传调控在肺癌心脏病中发挥重要作用, 为理解和应对肺癌治疗相关心脏毒性提供了新视角和潜在干预靶点。

DNA 甲基化异常在肺癌心脏病中表现出显著影响。化疗药物 (蒽环类等) 和靶向治疗药物的应用, 可能诱导心肌细胞 DNA 甲基转移酶 1 (DNMT1) 活性的下调, 进而导致 DNA 甲基化过程减弱。这种低甲基化现象会致使心脏中的线粒体相关基因出现失调, 如过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活子 1 α (PGC-1 α)、核呼吸因子 1 (NRF-1) 以及线粒体转录因子 A (TFAM) 等, 进而增加心脏毒性的易感性, 表现为心肌收缩功能障碍、心律失常等, 严重影响肺癌患者的预后和生活质量。除了 DNA 甲基化外, 组蛋白修饰也是 DOX 诱导的心脏毒性产生的重要原因。组蛋白去乙酰化酶 (HDAC) 的抑制通过促进 Rac1 和 p53 的上调导致细胞凋亡和细胞肥大, 进而产生心脏毒性。此外, DOX 还能上调心肌细胞中的组蛋白赖氨酸去甲基化酶 (KDM3A)、组蛋白赖氨酸甲基转移酶, 如赖氨酸 N-甲基转移酶 7 (SET7); 并下调赖氨酸特异性去甲基化酶 1 (LSD1)。MicroRNAs 在 DOX 诱导的心脏毒性中也发挥重要作用。H9C2 细胞中 miR-21 的上调通过改变抗增殖因子和 B 细胞易位基因 2 (BTG2) 减少 DOX 诱导的细胞凋亡。DOX 治疗也会上调 miR-208a, 进而下调 GATA4 基因, 增加心肌细胞的凋亡。在 miR-208a 缺陷小鼠中, 可见 GATA4 和 Bcl-2 的改善, 从而导致细胞凋亡的减少。

国内外目前缺乏合适的肺癌心脏病动物模型。我们使用苯并芘和氨基甲酸乙酯建立了一种新型化学诱导肺癌心脏病小鼠模型。该动物模型的优势不仅缩短肺癌诱发时间, 而且很好地复现了肺癌诱导的心功能障碍的一般特征, 如心肌缺血、心包炎、心脏恶病质和肺动脉高压。为了进一步探究肺癌心脏病的协同治疗方法, 我们关注到近年来发现的一个位于心脏后极, 表面标记为 Wnt2+/Gli1+/Isl1+ 的多功能心肺中胚层祖细胞群 (cardiopulmonary progenitor, CPP), CPPs 能进一步发育为心流入道中胚层谱系、肺血管和气管平滑肌、肺近端内皮细胞、周细胞样细胞以及心肌细胞。我们团队采用自主开发的专利技术 (ZL202111509716.0) 从小鼠胚胎中成功分离并扩增得到 CPPs, 进一步研究发现 CPPs 来源的外泌体 miR-27b-3p 通过调控 SIK1-CREB1 轴有效减少小鼠心梗后的心脏坏死和纤维化面积, 促进心肌细胞增殖和血管新生, 改善心脏功能。由于内源性 CPPs 数量有限, 我们接着通过表观重编程技术获得了外源性心肺祖细胞 (iCPPs), iCPPs 在体外可以分化为心肌细胞样细胞、内皮细胞、平滑肌细胞和肺泡上皮细胞。进一步地, 我们证实了气管内滴注 iCPP 来源的外泌体通过减轻肺部炎症、促进内皮功能和恢复毛细血管内皮细胞和上皮细胞屏障, 并剂量依赖性地减轻 LPS 诱导的小鼠急性肺损伤。iCPPs 来源的外泌体具有心肺靶向性, 并含有多种治疗心肺损伤的非编码 RNA, 以其递送或作为药

物可能具有治疗肺癌心脏病的潜力。此外，我们还发现成年心肺组织中存在共同的微环境调控物质（Gli1 细胞），通过 EMT 的表观遗传调控促进了肺癌的转移。因此，开展心肺整合的表观遗传调控机制研究与新药研发将为肿瘤心脏病的防治开辟新路径。

关键词：肺癌心脏病，DOX，动物模型，CPPs

阿齐瑞格靶向 GPX4 克服非小细胞肺癌的奥希替尼耐药

柯缘宇¹，王嘉莹²，雷雪萍^{1,*}

¹广州医科大学，广州市，510000

²广州医科大学，广州市，510000

摘要：奥希替尼是治疗 EGFR 突变的非小细胞肺癌的小分子一线用药。然而，大部分患者在接受奥希替尼治疗后会出现耐药，严重限制其临床应用。目前，尚无安全有效的克服奥希替尼耐药的治疗药物，因此亟需开发克服奥希替尼耐药的药物。铁死亡是一种由铁依赖性脂质过氧化决定的程序性细胞死亡形式。有研究表明，对传统疗法有抵抗力或者具有更高转移倾向和耐药的肿瘤细胞更容易发生铁死亡。因此，诱导肿瘤细胞铁死亡或为一种有效的治疗策略。

在本研究中，我们首次报道了小分子化合物阿齐瑞格可以抑制奥希替尼耐药的的非小细胞肺癌细胞的增殖，同时升高细胞内脂质活性氧和亚铁离子的水平，促进谷胱甘肽的耗及线粒体的萎缩，最终诱导细胞发生铁死亡。表面等离子共振实验和热位移实验证明阿齐瑞格与 GPX4 直接结合，抑制 GPX4 的活性。此外，阿齐瑞格还可诱导 GPX4 的泛素化以促进 GPX4 的降解。阿齐瑞格诱导的铁死亡作用是部分依赖于 GPX4 的。

综上所述，我们的研究证明了阿齐瑞格通过与 GPX4 结合，抑制 GPX4 的活性及促进其降解，进而诱导奥希替尼耐药细胞发生铁死亡。我们的研究为克服非小细胞肺癌的奥希替尼耐药治疗提供了新型候选化合物。

关键词：非小细胞肺癌；奥希替尼耐药；阿齐瑞格；铁死亡；GPX4

High-throughput screening of MEOX1 inhibitor and its mechanism of anti-pulmonary fibrosis

LixinZhao, Ao Shen^{*}, Xiyong Yu^{*}

School of Pharmaceutical Sciences & the Fifth Affiliated Hospital,

Guangzhou Medical University, Guangzhou, 511436, China

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is an unexplained chronic and progressive interstitial lung disease (ILD) characterized by excessive collagen deposition in the lungs and progressive loss of lung function. Despite its high mortality rate and limited survival period, effective therapeutic options remain elusive. While bromodomain and extra-terminal domain (BET) protein inhibitors (BETi) have potent antifibrotic effects, the universal expression of BET in various types of cells hinders clinical application of BETi in antifibrosis. Recent studies have identified mesoderm/mesenchymal homeobox gene 1 (MEOX1) as a crucial downstream target of BETi (such as JQ-1) for inhibiting cardiac fibroblast activation. Inhibition of MEOX1 can effectively avoid the side effects of BETi while alleviating cardiac fibrosis. However, the role of MEOX1 in

IPF remains uncertain, and no small-molecule inhibitors targeting MEOX1 have been identified. Therefore, the aim of this study was to clarify the role of MEOX1 in IPF and to screen inhibitors targeting MEOX1, and to explore the role and mechanism of these inhibitors in anti-pulmonary fibrosis.

In this study, we reported the enhanced expression of MEOX1 in pulmonary fibrosis patients, especially in their fibroblasts and endothelial cells, and confirmed MEOX1 as a central orchestrator in the activation of profibrotic genes. By high-throughput screening, we identified Ailanthone (AIL) from a natural compound library as the first small molecule capable of directly targeting and suppressing MEOX1. AIL demonstrated the ability to inhibit both the activation of fibroblasts and endothelial-to-mesenchymal transition of endothelial cells when challenged by transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1). In an animal model of bleomycin-induced pulmonary fibrosis, AIL effectively mitigated the fibrotic process and restored respiratory functions. Mechanistically, AIL acted as a suppressor of MEOX1 by disrupting the interaction between the transcription factor JUN and the promoter of MEOX1, thereby inhibiting MEOX1 expression and activity. In summary, our findings pinpointed MEOX1 as a cell-specific and clinically translatable target in fibrosis. Moreover, we demonstrated the potent anti-fibrotic effect of AIL in pulmonary fibrosis, specifically through the suppression of JUN-dependent MEOX1 activation.

Key words: Ailanthone; pulmonary fibrosis; MEOX1; JUN; high-throughput screening

染色质重组子 Brg1 在心肌梗死后心律失常中的作用及分子调控机制

马子越¹, 崔云峰¹, 王永珍¹, 伏玉洋¹, 仝婷婷¹, 张凯¹, 韩宇轩¹, 霍蓉^{1,*}, 班涛^{1,2,*}

¹ 哈尔滨医科大学药学院药理学系, 哈尔滨市, 邮编: 150081

² 黑龙江省医学科学院, 哈尔滨市, 邮编: 150081

背景及目的: 心肌梗死 (myocardial infarction, MI) 后的心脏电生理重构是恶性心律失常的罪魁祸首。研究表明, 心肌细胞钠离子通道的主要亚基 Nav1.5 是心脏的兴奋性和传导性的主要决定因素。心肌梗死后梗死边缘区 Nav1.5 表达下降, I_{Na} 电流密度降低, 心肌传导速度减慢, 诱发梗死心脏的折返性心律失常。染色质重组子 Brg1 (Brahma-related gene 1) 通过调节目标基因转录参与心肌肥厚、糖尿病心肌病和血管炎症等多种心血管疾病的病理发生发展进程, 但其是否参与心肌梗死后的电生理重构尚不清楚。本研究旨在探讨 Brg1 对心肌梗死后心律失常的调控作用, 探讨心肌梗死后心脏电生理重构分子机制, 为深入了解离子通道的失衡提供实验依据。

方法: 采用冠状动脉左前降支结扎法构建小鼠心肌梗死模型。取材小鼠心脏组织以及采用昆明乳鼠原代心肌细胞构建离体心肌梗死模型, 通过 Western Blot 检测 Brg1 和 Nav1.5 的蛋白表达水平; 原代培养昆明乳鼠心肌细胞并过表达和敲减细胞内源性 Brg1, 缺氧 12 小时后, 采用 Western Blot 技术和 qRT-PCR 检测 Brg1 及 Nav1.5 蛋白和 mRNA 水平的变化。采用全细胞膜片钳技术检测 I_{Na} 电流密度的变化。采用双荧光素酶报告基因检测技术, 观察增强或抑制 Brg1 对 SCN5a 启动子活性的影响。

结果: 小鼠心肌梗死后 7、14、30 天, 梗死边缘区心肌组织 Brg1 蛋白表达显著上调, Nav1.5 蛋白表达显著下调。原代心肌细胞中过表达 Brg1 后, Nav1.5 蛋白和 mRNA 表达明显下调, I_{Na} 电流密度明显减少。敲减内源性 Brg1 后呈相反趋势。原代心肌细胞缺氧 12 小时后, Brg1 蛋白和 mRNA 水平显著上调, Nav1.5 蛋白和 mRNA 水平显著下调, I_{Na} 电流密度明显减少, 缺氧后敲减内源性 Brg1, 部分逆转缺氧引起的 Nav1.5 蛋白和 mRNA 的表达下调以及 I_{Na} 电流密度的减少。应用小干扰 RNA 和 Brg1 抑制剂 PFI-3, 敲减 Brg1 增加 SCN5a 启

动子活性，过表达呈抑制趋向。PFI-3 能够部分逆转 Brg1 过表达引起的 SCN5a 启动子活性降低。

结论：心肌梗死心肌细胞中 Brg1 表达增加，Nav1.5 表达降低；敲减 Brg1 能改善缺氧引起的钠通道表达和功能的下降。干预心肌细胞 Brg1 表达，可影响 Nav1.5 蛋白表达水平和 I_{Na} 电流密度，其调节机制可能与 Brg1 调控 SCN5a 启动子活性有关。

关键词：染色质重组子 Brg1；心肌梗死；电压门控式钠通道 1.5；钠离子电流

Identification of SARS-CoV-2 inhibitors targeting PLpro based on the combinatorial screening method

Yonyin Huang¹, Ao Shen^{1,*}, Xiyong Yu^{1,*}

¹School of Pharmaceutical Sciences, Guangzhou Medical University, Guangzhou, China.

Abstract Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) led to the global epidemic of COVID-19 in 2019, which seriously threatened human health.

Papain-like protease (PLpro) of virus is an essential gene for the replication of SARS-CoV-2 and all coronaviruses, and it is also a key protein for viruses to escape host immunity, so it is a potential target against coronaviruses. In this study, 3784 candidate compounds were quickly screened from 1.4 million compounds through a large-scale virtual screening based on the pharmacophore model of receptors. After fine docking of induction-matching, 384 potential PLpro inhibitors were obtained by evaluating docking score (S-score) and molecular interaction fingerprint (PLIF). In vitro enzymatic activity tests revealed 34 PLpro inhibitors with excellent activity ($IC_{50} < 50 \mu M$). Upon structural analysis, some inhibitors shared a common core structure — N, 2-diphenylimidazo [1, 2-a] pyrazin-3-amine. Among the 20 derivatives of this core, compound D401-8 exhibited the highest inhibitory activity ($IC_{50} = 6.454 \mu M$). Structural-activity relationship analysis indicated that D401-8 forms hydrogen bond interactions with key amino acids Leu162, Asp164, Arg166, Tyr268, and Gln269 in the PLpro palm domain. ADMET and drug toxicity evaluations demonstrated that D401-8 exhibits favorable drug properties, making it a highly promising lead compound against coronaviruses.

Keyword SARS-CoV-2; PLpro inhibitor; Virtual screening

Inactivation of cysteine 674 in the SERCA2 induces chronic obstructive pulmonary disease

陈辉¹, 佟晓永^{1,2,*}

¹重庆大学药学院, 中国 重庆 401331

²金凤实验室, 中国 重庆 401329

摘要:

由于介导的气道平滑肌 (ASMC) 增殖而导致的炎症浸润和气道重塑是慢性阻塞性肺病 (COPD) 的标志。

肌浆/内质网 Ca^{2+} ATP 酶 2 (SERCA2) 对维持细胞内钙稳态至关重要。在病理情况下, SERCA2 的功能障碍导致高血压、动脉瘤、动脉粥样硬化、肺动脉高压等疾病的发生。然而, SERCA2 在 COPD 中的具体调节作用尚不清楚。在这里, 我们通过构建 SERCA2 C674S03H Knock-in (SKI) 来模拟 SERCA2 的氧化失活来模拟 COPD 及肺气肿的发生。我们发现在 SKI 小鼠上, BALF 炎症细胞增加, 肺组织切片小气道炎症增加, 气道重塑和肺泡线性截距 (MLI) 增加。这些结果表明 SKI 可以很好地模拟 COPD 不同阶段的表型。接下来, 我们发现 SKI ASMCs 的增殖和迁移增加, ROS-ER-Stress-炎症信号通路轴被激活, 这些通路靶点的药物干预可以改善 COPD。此外, 体内递送 AAV-SERCA2b 和 SERCA 激动剂 CDN1163 能有效改善因 SERCA2 功能障碍引起的 COPD。我们的研究强调 SERCA2 功能障碍介导 COPD 的病理过程, SERCA2 可作为 COPD 潜在的干预靶点, 为预防和治疗 COPD 以及发现潜在靶点提供了新的策略。

关键词: 慢性阻塞性肺病; 肺气肿; 肌浆/内质网 Ca^{2+} ATP 酶 2

TET2 缺失通过诱导平滑肌细胞成骨分化而加重血管钙化

曾智¹, 范雪姣², 邓伟豪²

1. 南方医科大学珠江医院, 广州, 510280

2. 广州市妇女儿童医疗中心, 广州, 510623

目的: 血管钙化是动脉粥样硬化一个关键病理变化, 目前尚无有效治疗方法。课题组前期已证明了 circMAP3K5 通过 TET2 调控血管平滑肌细胞 (VSMC) 表型转换, 但 TET2 在 VSMC 表型转换与血管钙化之间的作用及其机制仍不清楚。

方法: 在钙化的人冠状动脉平滑肌细胞 (HCASMC)、冠心病患者冠状动脉、维生素 D3 (VitD3) 超载诱导的主动脉钙化和动脉粥样硬化性钙化小鼠模型中检测 TET2 的表达和活性。通过单细胞转录组分析参与 VSMC 成骨分化的差异表达基因。利用 VSMC 特异性 Tet2 过表达或敲除小鼠来研究 Tet2 在动脉粥样硬化钙化中的作用。采用古罗内酯氧化酶 (Gulo) 敲除小鼠诱导小鼠维生素 C (VitC) 缺乏。

结果: 我们发现 TET2 的蛋白表达及其活性在动脉粥样硬化的人与小鼠钙化血管以及成骨样 VSMC 均明显降低; 采用 VSMC 特异性敲除 Tet2 小鼠做 VitD3 过量引起的血管钙化模型, 单细胞测序结果揭示 Tet2 下调促进 VSMC 向成骨样细胞转分化。TET2 在 VSMC 缺失明显加重动脉粥样硬化钙化和 VitD3 过量引起的血管钙化。根据单细胞测序结果分析并联合 ChIP-qPCR 实验证明 TET2 下调通过 DNA 甲基化直接上调 H19, 激活 RUNX2 信号, 加重血管钙化。VSMC 特异性过表达 TET2 对动脉粥样硬化钙化和 VitD3 过量引起的血管钙化均具有明显的拮抗作用。VitC 通过促进 TET2 活性对血管钙化有较好的预防作用。另外, Calpain 抑制剂能稳定 TET2 表达从而有效限制血管钙化的进展。

结论: 在动脉粥样硬化的情况下, TET2 可阻止 VSMC 向成骨样细胞转分化, 抑制动脉粥样硬化钙化。VitC 促进 TET2 活性可减少 VSMC 转分化为成骨样细胞和预防血管钙化。这些数据表明, 促进 VSMC 中 TET2 活性可能是限制血管钙化进展的有效策略。

关键词: TET2; 动脉粥样硬化钙化; 平滑肌细胞

Apelin-13 促进高尔基体铁超载和极化诱导血管平滑肌细胞迁移促动脉粥样硬化

刘荣¹, 罗景顺¹, 李澳¹, 王梦琦¹, 陈哲¹, 唐名珠¹, 曹建刚², 李兰芳¹, 黄镇³, 陈临溪^{1,*}

¹南华大学药学院药理学教研室, 衡阳, 421001

²南华大学附属南华医院药学部, 衡阳, 431001

³南华大学附属第一医院药学部, 衡阳, 421001

摘要: 目的: 本课题拟研究高尔基体铁超载和极化对 Apelin-13 促血管平滑肌细胞 (VSMC) 迁移的影响, 结合前期研究探讨高尔基体铁超载诱导高尔基体应激以及豆蔻酰转移酶 NMT1 依赖的神经元钙传感蛋白 NCS1 豆蔻酰化修饰通过 CAMSAP2 和 MYO18A 诱导高尔基体极化介导 Apelin-13 促 VSMC 迁移参与动脉粥样硬化的新作用机制。方法: 1、WesternBlot: 检测 VSMC 中 GOLPH3, NCS1, CAMSAP2, MYO18A 表达; 2、划痕和 Transwell: 检测 VSMC 迁移; 3、高尔基体亚铁离子探针检测 VSMC 高尔基体亚铁含量; 4、免疫共沉淀: 检测 GOLPH3 与 MYO18A, NMT1 与 NCS1 的相互作用; 5、RNA 干扰: 设计干扰连分别沉默 NMT1、NCS1、GOLPH3 和 MYO18; 6、构建 NCS1 N 端第二位甘氨酸点突变质粒; 7、HE 染色: 检测小鼠动脉粥样硬化斑块面积。结果: 1、Apelin-13 促进 VSMC 迁移, 抑制剂 F13A 抑制 Apelin-13 的这种作用; 2、Apelin-13 呈时间和浓度依赖促进 GOLPH3 表达, F13A 抑制 Apelin-13 的这种作用; 3、siRNA 沉默 GOLPH3 抑制 Apelin-13 对 VSMC 迁移的促进作用; 4、Apelin-13 促进 VSMC 高尔基体铁超载, 铁螯合剂 DFP 抑制 Apelin-13 对 VSMC 高尔基体铁超载、迁移以及 GOLPH3 表达的促进作用; 5、Apelin-13 促进 NCS1, CAMSAP2, MYO18A 蛋白表达, F13A 抑制 Apelin-13 的这种促进作用; 6、Apelin-13 诱导 VSMC 的高尔基体向细胞迁移方向极化; 7、Apelin-13 促进 GOLPH3/MYO18A 复合物形成, 调控 VSMC 中高尔基体极化; 8、CAMSAP2 诱导微管锚定高尔基体复合物 GOLPH3/MYO18A, 调控 VSMC 中高尔基体极化; 9、Apelin-13 促进 NMT1 与 NCS1 相互作用诱发 NCS1 豆蔻酰化修饰诱导 CAMSAP2 调控微管锚定高尔基体; 10、HE 染色结果显示平滑肌细胞特异性沉默 NCS1 可抑制由 Apelin-13 诱导的动脉粥样硬化加重。结论: 该研究表明高尔基体铁超载和高尔基体极化介导 Apelin-13 促血管平滑肌细胞迁移参与动脉粥样硬化。

关键词: Apelin-13; 高尔基体铁超载; 高尔基体极化; 血管平滑肌细胞迁移; 动脉粥样硬化

N⁶-腺酸甲基化修饰调控肝脏药物代谢个体差异的新进展

仇艳娇, 侯晓阳, 杜安琪, 王晓飞, 张莉蓉, 王沛*

郑州大学基础医学院药理学系, 郑州, 450001

摘要: 肝脏药物代谢酶 (Drug-metabolizing enzymes, DMEs) 表达及活性具有显著的个体内和个体间差异, 导致临床药物效应的减弱或毒副作用的发生, 是临床精准用药面对的重大挑战。近年来, 表观转录组学的发展为理解基因表达调控提供了新见解, 其中 N⁶-甲基腺苷修饰 (N⁶-methyladenosine, m⁶A) 是真核生物中最丰富的 RNA 修饰。已有证据表明 m⁶A 可直接或通过核受体间接调控多种肝脏 DMEs (如 CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、UGT1A、UGT2B7) 的基础表达, 介导药物代谢的个体差异^[1-3]。本课题组发现甲基转移酶样蛋白 3 (Methyltransferase-like 3, METTL3) 介导的 m⁶A 修饰可通过影响长链非编码 RNA (Long noncoding RNA,

lncRNA) HNF4A-AS1 和 HNF1A-AS1 的稳定性, 调控下游多种 DMEs 的表达^[3]。不仅如此, 有研究表明 m⁶A 修饰可能通过与肝细胞核因子 4 α (Hepatocyte nuclear factor 4 α , HNF4 α) 交互共同影响小鼠肝脏的发育表达, 是参与 DMEs (如 Cyp2b10、Cyp2e1) 发育表达的可能调控因子^[4]。此外, 异源物质 (药物、环境污染物等) 暴露介导的肝损伤可引起表观转录组的改变, m⁶A 修饰可通过影响孕烷 X 受体 (Pregnane X receptor, PXR)、组成型雄甾烷受体 (Constitutive androstane receptor, CAR) 等核受体的调控途径介导 DMEs (如 Cyp2e1、Cyp3a11、Cyp1a2) 表达及酶活性改变^[5], 从而使药物代谢存在明显个体内差异。因此, 本文将从 m⁶A 修饰调控因子在肝脏药物代谢酶基础表达、发育表达及异源物质暴露时的调控三方面进行综述, 以期解释临床药物代谢个体差异提供新的理论依据。

关键词: N⁶-甲基腺苷修饰; RNA 修饰; 药物代谢酶; 个体差异

新型 HDAC 和 PARP 双靶点抑制剂通过修复和激活先天免疫 协同增强胰腺癌免疫治疗效应的机制研究

初碧珠^{1,*}, 蒋宇扬^{1,2,*}

¹深圳大学医学部药学院, 深圳市, 518055

²清华大学深圳国际研究生院, 深圳市, 518055

单独使用免疫检查点抑制剂治疗胰腺癌依然面临响应率低的治疗痛点, 其分子机制和干预措施尚未阐明。本课题组前期发现 STING 先天免疫信号通路的缺失是胰腺癌对免疫治疗响应率低的主要原因。通过药物筛选, 发现 HDAC 抑制剂可以修复 STING 通路, PARP 抑制剂可以激活该通路。因此, 我们提出“靶向 HDAC 和 PARP 的抑制剂联合用药可通过修复和激活先天免疫, 协同增强胰腺癌免疫治疗效应”的科学假说。本研究将深入探讨联合用药调控胰腺癌先天免疫的生物学机制。同时为了避免联合用药可能出现的毒副作用、临床依从性低等缺点, 本课题将筛选出新型靶向 HDAC 和 PARP 的双靶点抑制剂, 评估双靶点抑制剂杀伤肿瘤细胞的效力, 探讨其介导的免疫修复和协同增强胰腺癌免疫治疗效应的机理。本课题的开展将为探讨该新型双靶点抑制剂调控肿瘤免疫微环境的机制, 以及将其开发为胰腺癌免疫治疗的“增效剂”提供新思路。

针对免疫治疗响应率低的难题, 本课题组以表观遗传的相关靶点为基础, 筛选能够通过调控表观遗传重编程来激活机体先天免疫, 进而提高免疫治疗效应的新复方组合。同时为了克服新复方联合用药存在的弊端, 并攻克专利壁垒, 开发靶向表观遗传重编程的双靶点抑制剂, 筛选和评估候选化合物协同增强免疫治疗的机制。相关研究发表于 2024 年度的 Pharmacological Research、Cell Death & Disease、Cell Death Discovery、European Journal of Pharmaceutical Sciences 杂志上。

关键词: 表观遗传; 先天免疫; 肿瘤免疫微环境

母源菌群代谢物大豆苷元可有效防治胎源性骨质疏松症发生

汪 晖^{1,*} 马 翊²

¹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, 中国

²武汉大学中南医院骨科, 武汉 430071, 中国

“健康与疾病的发育起源”学说强调生命早期不良事件对子代远期健康及疾病易感性的长期影响。越来越多的研究发现, 母体肠道菌群参与子代胃肠道、心血管、免疫和神经等多系统发育, 且孕期用药可通过改变母体肠道菌群导致子代多疾病易感。强的松为合成类糖皮质激素, 常用于治疗妊娠期母体自身免疫性疾病。临床指南推荐, 最低有效剂量的强的松对于控制母体疾病活动度并为胎儿营造良好母体环境至关重要, 可用于妊娠各时期甚至全程。然而, 临床研究发现, 孕期使用强的松会导致胎盘功能不全、早产、低出生体重、唇和/或腭裂等风险增加。提示, 孕期强的松使用具有“双刃剑”效应。然而, 强的松发育毒性的发生是否与母体肠道菌群异常有关尚未见报道。

我们发现, 临床孕期强的松治疗 (PPT) 或大鼠孕期强的松暴露 (PPE) 均可致子代长骨发育不良, 且 PPE 子代大鼠出生后出现性别差异性的峰值骨量降低和骨质疏松症易感。运用多组学技术与菌群移植实验证实, 母体肠道菌群组成改变及其代谢物大豆苷元减少介导了 PPE 所致的雌性子代骨骼系统发育同源盒转录因子 D12 (Hoxd12) 低表达、成骨功能和峰值骨量降低。同时细胞实验证实, PPE 原代骨髓间充质干细胞 (PPE-BMSCs) Hoxd12 启动子区 H3K9ac 水平及表达降低、成骨分化抑制, 补充大豆苷元可通过 ER β /Kat6a 逆转上述效应。整体水平进一步证实, 母体补充大豆苷元能明显逆转 PPE 所致雌性子代骨质疏松症易感性及其他多器官 (如肝脏、海马、卵巢、肾上腺) 功能改变。本研究首次从母源菌群代谢物角度解析了强的松发育毒性所致骨质疏松症易感, 并创新性提出大豆苷元有望成为骨质疏松症等多种胎源性疾病易感的共性防治靶标。

关键词: 孕期强的松暴露; 骨质疏松症; 胎源性疾病; 母体肠道菌群; 大豆苷元

Fabrication of multi-organ microfluidic chips technology for reconstruction the lung-heart axis in onco-cardiology

ShiYi Deng¹, Gen He^{1,*}

Key Laboratory of Molecular Targeting and Clinical Pharmacology, School of Pharmacy,

Guangzhou Medical University, 511436, PR China

Abstract: With the development of microfluidic technology, multi-organ chips have become an emerging in vitro model capable of simulating the interactions between multiple organs in the body. In the study of tumor heart disease, the lung-mandrel interaction is crucial, and microfluidic multi-organ chips show great potential in the study of simulating lung-mandrel interaction in tumor heart disease. The technology allows precise control of fluids and cells at the micron scale, providing a highly simulated platform for studying the complex interactions between lung cancer and heart disease. By integrating a lung cancer model and a heart model induced by human pluripotent stem cells (hiPSC) on the chip, it is possible to explore the impact of the tumor microenvironment on heart function and how heart disease affects the growth and development of lung cancer. In addition, the multi-organ chip can also be

used to evaluate the potential side effects of lung cancer drug treatment on the heart, and the effect of anti-tumor drugs on heart function can be studied through this model to avoid cardiotoxic effects in clinical applications. Thus, individualized drug treatment plan can be realized. It can also be used to screen and evaluate new anti-tumor therapeutic strategies. In conclusion, multi-organ chip based on microfluidic technology provides a new and powerful tool for the study of lung-spindle interaction in tumor heart disease. Through this model, we can deeply understand the interaction between lung cancer and heart disease, and provide theoretical and experimental basis for the development of new treatment strategies.

Keywords: Tumor heart disease; multi-organ chip; lung cancer; hiPSC

Lurbinectedin 抗三阴性乳腺癌的活性评价及机制研究

董智文¹, 殷齐坤^{1,*}, 王洪波^{1,*}

¹烟台大学, 烟台市, 264005

摘要: 三阴性乳腺癌 (TNBC) 是一种危及生命的乳腺癌亚型, 其恶性程度高且针对 TNBC 的药物研发缺乏可靶向靶标, 药物治疗策略有限, 现有手段主要围绕铂类/紫杉醇等传统放化疗药物, 缺乏针对这种癌症亚型的有效治疗方法。Lurbinectedin 是一种海洋天然化合物海鞘素的衍生物, 是 RNA 聚合酶 II 的抑制剂, 能与 DNA 双螺旋结构上的小沟共价结合, 目前已获得美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准。临床前研究证明该化合物针对小细胞肺癌在纳摩尔水平表现出很强的抗肿瘤能力, 但其在乳腺癌中的活性及分子作用机制仍不明确。

本研究目的在于探索 Lurbinectedin 在三阴性乳腺癌中的抗肿瘤活性及作用机制。结果表明 Lurbinectedin 在 HCC1806 等多种 TNBC 细胞株中表现出纳摩尔水平的抗肿瘤能力, 且 Lurbinectedin 能有效抑制同源重组修复 (HRR) 以使其出现不可修复的 DNA 损伤从而达到治疗效果, 其高水平的活性可能是由于 IRF2BPL 介导的泛素化激活了 RAD51 的降解。此外, Lurbinectedin 与 PARP 抑制剂联用时还能显示出相加效应。综上所述, 本课题揭示了 Lurbinectedin 在 TNBC 治疗中的药理作用及其新的药物作用机制, 突出了用化学分子靶向 RAD51 治疗 TNBC 的可行性。

关键词: 三阴性乳腺癌, Lurbinectedin, RAD51, 泛素化, IRF2BPL

靶向 STAT3 调控脂质代谢克服白血病化疗耐药

彭可人¹, 龚孝笑¹, 严家宇¹, 刘培庆¹, 张小雷^{1,*}

¹中山大学药学院, 广州市, 510006

摘要: 化疗耐药是白血病治疗所面临的重大挑战。代谢重编程作为化疗耐药的关键驱动因素, 尤其受到关注。本论文揭示了一种导致白血病化疗耐药的新机制, 强调了脂质稳态改变的关键作用。我们发现阿糖胞苷耐药的急性髓系白血病 (AML) 细胞中, 多个脂质代谢过程异常激活, 同时伴随 JAK-STAT3 信号通路的激活和多个脂肪酸代谢酶的表达上调。为此, 我们设计了一种强效且高度选择性的 STAT3 抑制剂 W1307, 该抑制剂在体外和体内实验中表现出显著的抗肿瘤活性。通过多种手段抑制 STAT3 能够干扰脂质合成和分解

过程，导致脂质代谢紊乱，具体表现为细胞脂质积累、活性氧（ROS）增加、脂质过氧化和线粒体膜电位降低。机制研究表明，STAT3 与脂质代谢相关基因（SREBP1 和 CPT2）的启动子 DNA 反应元件结合，并调节其的表达。此外，抑制 STAT3 还能增强阿糖胞苷（Ara-C）的抗肿瘤作用，通过破坏脂质代谢平衡并引发脂毒性和铁死亡，使耐药的 AML 细胞对 Ara-C 更加敏感。综上所述，本研究阐明了 STAT3 驱动的脂质代谢重编程在化疗耐药中的关键作用，并发现了潜在候选化合物 W1307，其在白血病治疗和克服化疗耐药方面展现出重要应用价值。

关键词：急性髓系白血病；脂质代谢；STAT3 抑制剂；化疗耐药

Assembly of Ceria-Nrf2 Nanoparticles as macrophage-targeting ROS scavengers for Prevention against Myocardial Infarction

Wenjing Liao^{1,2}, Panxia Wang¹, Jinduan Lin², Ming Zhang²,

Wenli Wang¹, Guojun Zhao², Jijun Fu¹, Xiaoqian Wu¹

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

²The Sixth Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Qingyuan People's Hospital, Qingyuan 511500, China.

ABSTRACT

Myocardial infarction (MI) is one of a major cause of morbidity and mortality worldwide. It is favorable for MI to overwhelm the oxidative stress. Nrf2 plays a vital role in contending oxidative stress responses and cardiac remodeling after MI. Here, we designed CeO₂ nanoparticles-guided assemblies of ceria/Nrf2 nanocomposites to deliver Nrf2 plasmids. The CeO₂/Nrf2 nanocomposites effectively activated Nrf2/Nrf2/ARE signaling pathway both *in vivo* and *in vitro*. Using a mouse MI model via permanent ligation of left anterior descending artery (LAD), the CeO₂/Nrf2 nanocomposites were injected via tail vein and delivered largely to circulating monocytes and macrophages into the infarcted border zone of the heart. We showed that CeO₂/Nrf2 nanocomposites mitigated cardiac systolic dysfunction at both 3 day and 14 days after LAD ligation. Of note, the nanocomposites significantly diminished the infarct size and scar fibrosis post MI. Moreover, CeO₂/Nrf2 nanocomposites effectively ameliorated MI-induced oxidative stress and Nrf2 regulated inflammatory genes (tumor necrosis factor- α , IL-6, and inducible nitric-oxide synthase), and further diminished cardiomyocytes apoptosis. These results indicated that CeO₂/Nrf2 nanocomposites significantly drive Nrf2 signaling activation, protected against MI. This study identified that CeO₂/Nrf2 nanocomposites can serve as a promising strategy for post-MI therapy.

Keywords: Myocardial infarction; Ceria nanoparticles; Nrf2; Oxidative stress; Inflammation

VGF 驱动 Gαq 突变葡萄膜黑色素瘤进展和肝转移

欧阳淑敏¹, 石硕¹, 丁文¹, 刘培庆¹, 张小雷^{1,*}

¹中山大学药学院, 广州, 510006

葡萄膜黑色素瘤是成人最常见的原发性眼内恶性肿瘤, 大约 50% 的患者会发展成肝转移。肝转移患者对各项治疗的反应不佳, 预后极差, 1 年总生存率仅为 13%, 处于近乎无药可治的困境。Gαq 突变激活是葡萄膜黑色素瘤转移的关键致癌因素, 然而直接靶向 Gαq 或经典下游效应分子并未取得有效的临床获益。因此, 迫切需要探索驱动 Gαq 突变葡萄膜黑色素瘤进展与转移的潜在新靶点和新机制, 以改善患者的预后。

本研究采用分泌蛋白质组学和转录组学相结合的多组学方法, 揭示了神经分泌肽前体 VGF 在 Gαq 突变葡萄膜黑色素瘤进展和肝转移中的重要作用和复杂参与。VGF 在 Gαq 突变葡萄膜黑色素瘤中上调, 且与患者预后不良密切相关。开发了一种靶向 VGF 的核苷酸药物, 其能够在细胞模型和小鼠模型中显著抑制葡萄膜黑色素瘤的生长。Gαq 通过 MAPK/CREB 信号通路调节 VGF, 进一步地, CREB 直接结合 VGF 基因启动子区域的共识 DNA 反应元件调控 VGF 的基因表达。Gαq 抑制剂和 MEK 抑制剂的联合使用能够有效降低小鼠肿瘤负担。机制上, VGF 通过自分泌和旁分泌方式驱动 Gαq 突变葡萄膜黑色素瘤的肝转移定植并激活肝星状细胞的纤维化, 从而创造有利的转移小生境。此外, VGF 直接与 TGFBR2 结合调节 TGF-β-SMAD 信号通路, 进而调节下游与上皮-间质转化 (EMT) 相关基因的表达, 促进葡萄膜黑色素瘤转移。总之, 本研究阐明了 VGF 是葡萄膜黑色素瘤进展和肝转移的关键驱动因子, 为葡萄膜黑色素瘤患者提供了有希望的治疗策略和生物标志物。

关键词: 肝转移; 葡萄膜黑色素瘤; VGF; 肝星状细胞; 肿瘤微环境

Rab7 increases mitophagy and protects against myocardial infarction via promoting a non-canonical Tufm-p62/SQSTM1 pathway

YulingSun¹, Panxia Wang¹, Wenli Wang¹, Luping Wang¹, Xiyong Yu¹, Xiaoqian Wu^{1,2,*}

¹ Key Laboratory of Molecular Target & Clinical Pharmacology and the State & NMPA Key Laboratory of Respiratory Disease, School of Pharmaceutical Sciences, Guangzhou Medical University, Guangzhou 511436, PR China

² Cardiovascular Department, The Fifth Affiliated Hospital, Guangzhou Medical University, Guangzhou 510180, PR China

Abstract

Background: Myocardial ischemic injury triggers mitophagy dysfunction via unknown pathological mechanisms, eventually leading to cardiomyocyte apoptosis. The small GTPase Rab7 can target damaged mitochondria through Guanine nucleotide exchange factors and GTPase activating protein. However, the role of Rab7 in myocardial infarction (MI) and its molecular mechanisms remain elusive.

Methods: Using a left anterior descending coronary artery ligation mouse model, we sought to investigate the role of Rab7 in mitophagy dysfunction following MI.

Loss/gain-of function approaches via conditional deletion or overexpression of Rab7 in vivo were

used. Coimmunoprecipitation combined with mass spectrometry analysis were conducted to dissect the molecular mechanism of Rab7-regulating cardiomyocyte mitophagy and the findings were confirmed in the transgenic mice.

Result: The protein levels of Rab7 in the heart were decreased post-MI. Cardiomyocyte specific deletion of Rab7 exacerbated cardiac dysfunction and cardiac dysplastic remodeling. In contrast, overexpression of Rab7 protected against MI-induced heart failure. MI injury increased the translocation of TUFM to mitochondria in early stage, and Rab7 promoted mitophagy by increasing the translocation of TUFM to mitochondria and recruiting LC3 and p62. Knockdown TUFM mitigated Rab7-mediated mitophagy activation and the protective effect of Rab7 against ischemia.

Conclusions: Rab7 improves myocardial damage during MI by enhancing mitophagy and inhibiting cardiomyocyte apoptosis. These effects are mediated by the translocation of TUFM to mitochondria and subsequent increase in mitophagic protein LC3 and p62 recruitment.

Keywords: Apoptosis; mitophagy; Rab7; TUFM; myocardial infarction.

乙酰化修饰触发 GATA4 构象开关激活相分离以促心肌肥厚

李嘉亮¹, 孟博¹, 胡晓溪¹, 曲悦莹¹, 高海钰¹, 刘俊武¹, 刘江齐¹, 岳英¹,
马文博¹, 潘涵¹, 郭金韞¹, 吕延杰¹, 潘振伟^{1*}

¹哈尔滨医科大学药学院药理学研究室 (寒带心血管疾病国家重点实验室,
国家重点实验室—生物医学与制药省重点实验室,
心血管病研究教育部重点实验室), 哈尔滨市, 150081

GATA4 是调控心肌肥厚的重要转录因子, 其翻译后修饰对其功能至关重要^[3,4], 但其转录功能激活的分子机制尚未阐明。通过免疫荧光染色、活细胞成像、FRAP 分析、突变体构建揭示 GATA4 的相分离情况及与心肌肥大的关系; 通过体内外 BIFC 系统、启动子报告载体、共定位分析阐明 GATA4 相分离发生和作用的机制; 利用 AVV9-cTNT 病毒递送系统和 TAC 小鼠模型以验证本课题设计药物的心肌肥厚疗效。结果发现, GATA4 在体内外的心肌肥厚模型中成凝集分布; GATA4 的相分离凝集物由无序区 IDR1 驱动, 但受 IDR2 抑制, 相分离的 GATA4 促心肌细胞肥大, 而无法相分离的 GATA4 丧失该功能; IDR2 的碱性氨基酸簇 (RK 区) 的电中性突变和与 IDR1 上芳香族氨基酸的突变不同程度地展开 GATA4 的构象, 并分别促进和废除相分离; 改变 RK 区电性的临床突变体显著促进 GATA4 相分离和心肌肥大; 肥厚信号下, p300 乙酰化修饰 RK 区中和其电性, 破坏了 GATA4 的分子内互作, 并促进其相分离的发生和激活肥大的能力; 此外, 相分离的 GATA4 可以招募激活态的 RNA 聚合酶 II, 并增强对 ANP 的转录作用以引发心肌肥大; 最后我们证明, 通过 GATA4 相分离机制开发的 DNA 结合域替换蛋白 GIND 有效降低 TAC 小鼠心脏尺寸的增大、心功的衰减和肥厚标志物的表达。本研究揭示, p300 通过乙酰化修饰 GATA4, 中和其 RK 区电性, 破坏 IDR1: RK 区间的阳离子- π 分子内互作, 以激活 IDR1; IDR1 间的 $\pi\pi$ 分子间互作, 引发相分离, 继而招募活化的 RNA 聚合酶 II 促进肥厚基因 ANP 的转录, 导致心肌肥厚; 此外, 根据该机制, 本研究还有效提出新的心肌肥厚防治策略。

关键词: 心肌肥厚, GATA4, 液液相分离, 构象开关, 乙酰化修饰

川陈皮素选择性靶向 PPAR α 对抗肥厚型心肌病的作用分析

周可蔚¹, 黎清活¹, 王盼霞^{1,*}, 吴晓倩^{1,*}

广州医科大学药学院, 广州 511436

摘要: 肥厚型心肌病是心力衰竭的一个独立危险因素。陈皮是一种传统中药, 具有多种化学成分和药理作用。陈皮治疗肥厚型心肌病的机制尚不清楚。本研究采用网络药理学技术, 通过建立药物-靶点网络, 分析陈皮的主要活性成分以及陈皮对抗肥厚型心肌病的潜在蛋白靶点。同时, 我们进一步分析了 GEO 数据库中患有肥厚型心肌病的人类的心脏组织, 以揭示对抗疾病的潜在靶点。最后, 通过分子对接揭示了潜在靶点与陈皮中主要活性成分的结合方式。陈皮的主要活性成分有五种 (川陈皮素、柚皮素、谷甾醇、5, 7-二羟基-2-(3-羟基-4-甲氧基苯基) 苯并四氢吡喃-4-酮和二氢川陈皮素)。通过分析陈皮与心肌肥大之间的相互作用基因, 得到了 38 个关键基因。GO 和 KEGG 分析表明, 其中涉及多种信号通路。对氧化应激和脂肪酸的反应是陈皮对抗心脏肥大的主要通路。蛋白-蛋白相互作用结果表明, 陈皮的主要活性成分是川陈皮素和柚皮素, PPAR α 可能是陈皮治疗肥厚型心肌病的潜在靶点。

关键词: 陈皮; 肥厚型心肌病; 脂质代谢; 网络药理学

The analysis of Nobiletin protected against pathological cardiac hypertrophy via selectively targeting PPAR α

Kewei Zhou, Qinghuo Li, Panxia Wang^{1,*}, Xiaoqian Wu^{1,*}

Abstract: Hypertrophic cardiomyopathy is an independent risk factor for heart failure. Citrus Reticulata is a traditional Chinese medicine with a variety of chemical components and pharmacological effects. The mechanisms of Citrus Reticulata for treating hypertrophic cardiomyopathy is still unclear. In this study, we used the method of network pharmacology and then conducted drug-target networks to analyze the main active component of Citrus Reticulata and the potential protein targets between Citrus Reticulata and hypertrophic cardiomyopathy. At the same time, we further analyzed the GEO database from human heart tissue with hypertrophic cardiomyopathy to reveal the potential targets. Finally, molecular docking was used to reveal the binding of the potential targets and the main active component of Citrus Reticulata. There are five main active of Citrus Reticulata (nobiletin, naringenin, sitosterol, 5, 7-dihydroxy-2-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl) chroman-4-one, and Citromitin). By analyzing the interaction genes between Citrus Reticulata and cardiac hypertrophy, 38 hub genes were obtained. GO and KEGG analysis exhibited that multiple signaling pathways were involved. Response to oxidative stress and fatty acids were the main pathways for Citrus Reticulata and cardiac hypertrophy. The protein-protein interaction results showed that the main active ingredients of Citrus Reticulata were Nobiletin and Naringenin, and PPAR α might be the potential target for Citrus Reticulata in treating cardiac hypertrophy, which was consistent with GEO database analysis. The molecular docking results showed that nobiletin, the main component of Citrus reticulata, could bind to PPAR α with a strong hydrogen bonding interaction force.

Keywords: Citrus reticulata; hypertrophic cardiomyopathy; lipid metabolism; network pharmacology

HDAC6 联合 SHP2 通过下调 CD36 的表达和糖基化修饰 促进胃癌进展及其小分子干预研究

何昂¹, 康慧琴¹, 高雅^{1*}, 刘宏民^{1*}

¹郑州大学, 河南省郑州市, 450000

胃癌是中国最常见的恶性肿瘤之一, 尽管化疗和手术方案不断改善, 但患者的预后仍然很差。现阶段, 只有曲妥珠单抗和免疫检查点抑制剂分别在 HER2 阳性和 PDL1 阳性肿瘤患者中显示出可靠的疗效, 可用的胃癌精准治疗药物并不多^[1]。目前, 靶向表观遗传的小分子药物在疾病治疗中具有十分重要的临床应用价值。鉴于组蛋白去乙酰化酶 6 (HDAC6) 和含 Src 同源 2 结构域蛋白酪氨酸磷酸酶 (SHP2) 在癌症的发生发展中扮演的重要角色, HDAC6/SHP2 双靶点抑制剂在癌症靶向治疗中具有十分广阔的前景。

为了探究 HDAC6 及 SHP2 在细胞内的具体作用机制, 通过 RNA-seq、RT-qPCR、western blotting 和免疫荧光等技术手段发现敲低 HDAC6 和 SHP2 降低 CD36 的转录及翻译水平。除此之外, 由于糖基化对于 CD36 表面表达和功能至关重要, PNGase F 处理后发现 HDAC6 和 SHP2 敲低显著降低天冬酰胺 (N) 连接的 CD36 糖基化水平, 进而消除 CD36 的表面表达及抑制其功能。接下来, 采用骨架跃迁策略, 利用化学合成手段, 本研究从一系列化合物中筛选得到 HDAC6/SHP2 双靶点抑制剂 LHM-292, 其对 HDAC6 ($IC_{50}=30.54\pm1.76$ nM) 和 SHP2 ($IC_{50}=5.23\pm0.99$ nM) 蛋白酶活性具有高效抑制性, 并探索 HDAC6 和 SHP2 与 CD36 之间相互作用的机制及其对 CD36 下游的影响。本研究为 HDAC6/SHP2 双靶点抑制剂的研发奠定基础, 为克服临床胃癌进展提供新的思路和策略。

关键词 HDAC6; SHP2; 双靶点抑制剂; CD36; 胃癌

Hepatocyte Rab7 deletion promotes liver fibrosis in mice

Wenli Wang¹, Panxia Wang¹, Luping Wang¹, Wenjing Liao¹, Tian Lan², Xiaoqian Wu^{1,*}

¹ Key Laboratory of Molecular Target & Clinical Pharmacology and the State &

NMPA Key Laboratory of Respiratory Disease, School of Pharmaceutical Sciences, Guangzhou Medical University, Guangzhou 511436, PR China

²Guangdong Provincial Key Lab of Agro-Animal Genomics and Molecular Breeding,

College of Animal Science, South China Agricultural University, Guangzhou 510642, PR China

ABSTRACT

Background: Liver fibrosis (LF) is a common pathological process found in multiple chronic liver diseases. Severe fibrosis is responsible for almost 50% of deaths in developed countries, and can ultimately lead to cirrhosis, hepatocellular carcinoma, and liver failure. The precise molecular mechanism of Rab7 in the development of liver fibrosis remains unknown.

Methods: We first observed the changes of Rab7 in liver cirrhosis patients and carbon tetrachloride (CCl₄) induced liver fibrosis mouse models, and then generated liver specific Rab7 knockout (Rab7 Δ Hep) mice, Transcriptomic and targeted lipid omics analysis profiling identify the neutral sphingomyelinase, Smpd3, as a

target of Rab7. Morphological and histological observation was performed. Finally, carbon tetrachloride treatment was employed to induce liver injury/fibrosis in Rab7 Δ Hep mice or the wild type littermates, The extent of LF was quantified using histological, imaging and biochemical analyses.

Results: Rab7 was upregulated markedly in human and mouse fibrotic livers. Hepatocyte-specific deficiency of Rab7 induced spontaneous LF and aggravated CCL4 induced pathological LF. Liver damage-induced inflammation and HSC activation are typical features of progressive fibrogenesis. Of note, the Rab7 Δ Hep mice displayed substantial liver damage and inflammation as early as 4 weeks old. Targeted lipid omics analysis profiling demonstrated significant elevation of all seven ceramide levels in the liver of Rab7 Δ Hep mice. Biological validation demonstrated that Rab7 deficiency leads to the accumulation of ceramide in liver cells, which may lead to liver cell necrosis. Mechanistically, decreased decay of Smpd3 transcripts due to Rab7 deficiency results in sphingolipid metabolism rewiring. Moreover, the SMPD3 inhibitor GW4869 significantly mitigated LF and ceramide accumulation in the Rab7 Δ Hep in mice.

Conclusions: Hepatocyte-specific deletion of Rab7 promote both spontaneous LF and pathological LF. Rab7 within liver cells has the capability to regulate ceramide synthesis through the regulation of SMPD3 degradation, ultimately resulting in hepatocyte necroptosis and HSC activation.

Key words: Rab7; Hepatic Fibrosis; Liver Injury; Ceramide

miRNA-451a: 潜在的生物标志物在重度抑郁症和阿尔茨海默病抑郁共病中的作用

胡盼盼^{1,2}, 冯虎¹, 曹秋晨¹, 陈琰¹, 肖明^{1,*}

¹南京医科大学基础医学院, 江苏省神经退行性疾病重点实验室;

南京市, 211166

²海军军医大学, 麻醉系, 麻醉药理学教研室; 上海市, 200082

摘要

本研究旨在探究 microRNA-451a (miR-451a) 在调节重度抑郁症 (MDD) 易感性中的作用机制。我们通过分析 MDD 患者的血清样本, 发现 miR-451a 表达水平降低, 并与汉密尔顿抑郁量表 (HAMD) 评分呈负相关。进一步在抑郁易感性小鼠模型中, 我们观察到血清和内侧前额叶皮层 (mPFC) 中 miR-451a 的低水平表达。通过腺相关病毒载体在小鼠 mPFC 过表达 miR-451a, 我们发现其能够减轻抑郁样行为。此外, miR-451a 具有神经元树突棘的保护作用, 以及通过靶向转录因子 ATF2 抑制 CRFR1 表达, 进而抑制抑郁症中的皮质酮信号通路活化, 为我们提供了 miR-451a 在抑郁症中作用的新见解。这些发现已在 2024 年 1 月发表于《General Psychiatry》杂志。

同时, 考虑到阿尔茨海默病 (AD) 患者中抑郁共病的高发病率, 我们进一步研究了 miR-451a 在 AD 病理发展和抑郁情绪产生中的作用。我们发现 AD 患者的脑脊液 miR-451a 水平较低, 与认知评估评分呈正相关, 但与抑郁量表呈负相关。研究发现 miR-451a 能够改善 APP/PS1 小鼠模型中的记忆障碍和抑郁样行为, 并减轻 AD 病理特征及神经炎症。miR-451a 通过 TLR4/IKK β /NF- κ B 信号通路抑制 BACE1 酶表达, 并通过 NLRP3/ASC/Caspase-1 信号通路抑制小胶质细胞炎症。这些结果已于 2023 年 5 月发表在《Theranostics》杂志上, 为 miR-

451a 作为 AD 和抑郁共病的潜在治疗靶点提供了科学依据。

关键词：microRNA-451a；重度抑郁症；皮质酮；阿尔茨海默病；神经炎症

纳米 PROTAC 逆转肿瘤微环境并治疗肺癌的研究

何淋浣¹，余细勇^{1,*}，张灵敏^{1,*}

¹广州医科大学药学院，广州市，511436

摘要：目前的研究表明，肺癌仍然是癌症死亡的主要原因，传统治疗方法包括放疗、化疗、手术治疗等，但治疗效果有限、副作用大、耐药性强。肿瘤相关成纤维细胞是肿瘤间充质中最丰富和最关键的成分之一，它逐渐被人认为在肿瘤的发生发展过程中起着关键作用，但因其异质性强等特点使得消除它始终是一个难点，因此，消除肿瘤细胞和肿瘤相关成纤维细胞被认为是治疗癌症的新策略。本研究构建了一种基于 PROTAC 药物的递送载体，通过 PLGA 负载 PROTAC 药物，并采用血小板膜与肿瘤细胞膜制备杂合膜进行伪装。PLMPD 具有仿生特性，延长血液循环，且具有良好的双重靶向能力，能同时靶向肿瘤细胞和肿瘤相关成纤维细胞并诱导两种细胞凋亡。体内实验表明，PLMPD 能有效地抑制小鼠肿瘤，同时逆转肿瘤微环境。总之，一系列实验表明 PLMPD 具有用于治疗肺癌的潜力，这为肺癌的治疗提供了一种新策略。

关键词：细胞膜；PROTAC；靶向递送

新生鼠 Car 激动剂暴露对小肠药物代谢酶表达的长期影响

林珍，王影，谢银飞，王沛，聂亚莉*

郑州大学基础医学院药理学系，郑州市，450001

目的：研究生命早期组成型雄甾烷受体（constitutive androsterane receptor, Car）激动剂 TCPOBOP（1, 4-双（2- [3, 5-二氯吡嗪基]）苯）暴露对小鼠小肠药物代谢酶表达的长期影响。方法：以 C57BL/6J 小鼠为动物模型，啮齿类动物特异性 Car 激动剂 TCPOBOP 作为模型药物，玉米油为溶媒对照，C57BL/6J 小鼠于出生后第 10 天腹腔注射 TCPOBOP（3mg/kg），收集不同日龄小鼠的小肠组织，检测小鼠小肠组织中转录因子及药物代谢酶 mRNA 表达水平。结果：与对照组相比，生命早期 TCPOBOP 暴露可显著激活新生儿期（11 天龄）小鼠十二指肠中转录因子 Car mRNA 表达并持续至青少年期（30 天龄）（ $P < 0.05$ ），并可短暂激活多数转录因子（包括 Ahr、Fxr、Nrf2、Pxr 和 Ppara）mRNA 表达。生命早期 TCPOBOP 暴露还可显著诱导新生儿期小鼠十二指肠和回肠中 Car 靶基因如 I 相药物代谢酶 Cyp2b10 和 Cyp3a11 mRNA 表达并持续至成年期（60 天龄）（ $P < 0.05$ ）；并可激活诸多 I 相药物代谢酶如 Cyps（Cyp3a13、Cyp3a25、Cyp4a10 和 Cyp4b1）、Aldhs（Aldh1a1、Aldh1a7 和 Aldh3b1）以及 Nqo1 mRNA 表达持续至青少年期；还可激活 II 相药物代谢酶 Ugts（Ugt1a1 和 Ugt2b34）、Sults（Sult1c2、Sult1d1 和 Sult2b1）以及 Gstm3 mRNA 表达并持续至成年期。结论：生命早期 Car 激动剂 TCPOBOP 暴露对小鼠十二指肠和回肠药物代谢酶表达产生长期影响，该作用具有代谢酶亚型差异。

关键词：生命早期；组成型雄甾烷受体；药物代谢酶；转录因子

特异性靶向肿瘤干细胞活性先导化合物的发现及作用机制

李蓉涛¹, 赵旭东², 范加维², 冯是燕¹, 陈宣钦¹, 罗和江¹

¹ 昆明理工大学, 昆明市, 650500

² 四川大学华西医院, 成都市, 610041

摘要: 肿瘤干细胞 (CSCs) 是肿瘤发生发展和复发转移的根本原因, 对常规治疗耐药性高, 但对铁死亡极为敏感。目前大部分的肿瘤治疗药物主要通过诱导凋亡性细胞死亡起作用, 但由于肿瘤细胞获得性的或内在的抗凋亡能力, 治疗效果有限。所以铁死亡诱导剂是极有希望的抗肿瘤药物。近年来有大量的研究致力于铁死亡诱导药物的开发, 但目前的铁死亡诱导剂的特异性差, 容易在非肿瘤细胞中诱导铁死亡, 导致严重毒副作用。因此, 特异性诱导肿瘤细胞、特别是 CSCs 铁死亡药物的发现极为迫切。

我们在前期研究中, 利用胶质瘤干细胞筛选特异性抗 CSCs 化合物, 并在多种干细胞样肿瘤细胞中测试, 从 60 种药用植物的 800 个组分的活性追踪筛选中, 发现了具有较好选择性抑制 GSCs 活性、有特异性识别作用的 3 类化合物。其中, Phyto-681 是从 48935 个筛选化合物中发现的对 CSCs 杀伤作用特异性最强的先导小分子。Phyto-681 可诱导所有测试的 CSCs 死亡, 但对普通肿瘤细胞和非肿瘤细胞毒性很小, 还可有效抑制 CSCs 及细胞系的细胞克隆形成, 可特异性杀伤 CSCs。我们发现 TGIF2 在 CSCs 特异性高表达, 是调控 CSCs 铁代谢平衡的关键分子, 是选择性诱导 CSCs 铁死亡的重要靶点, 通过直接激活 SLC7A11 转录表达和 TGF- β /SMAD 通路抑制铁死亡。天然小分子 Phyto-681 通过 E3-ligase ARIH2 泛素化降解 TGIF2, 活化 TGF- β /SMAD 信号通路, 诱导细胞铁死亡的发生, 特异性杀伤 CSCs。体内安全性评价表明, Phyto-681 有效且低毒副作用, 为安全有效的抗 CSCs 活性先导化合物。

关键词: 肿瘤干细胞; TGIF2; 天然小分子

支链氨基酸对心肌损伤微环境的作用和机制研究

彭亚杰¹, 王迪雅¹, 段宇森¹, 李子宁¹, 杨世新¹, 魏博^{1,*}

¹ 郑州大学药学院, 教育部药物关键制备技术重点实验室, 郑州 450001

心血管疾病是全球最主要的死亡原因, 其中心肌梗死 (MI) 是心血管疾病发病的主要原因。再灌注治疗时引发的对心肌细胞的二次损伤称为心肌缺血/再灌注 (MI/R) 损伤²。而长期心梗 (L-MI) 会导致心室重构, 最终发展为慢性心力衰竭 (HF)。临床上支链氨基酸 (BCAA) 水平在 MI 或 MI/R 患者循环系统中显著升高。但 BCAA 对 MI、MI/R 及 L-MI 致心室重构的具体作用和机制尚未阐明。本研究通过分子生物学结合代谢组学等方法从体内外水平探究 BCAA 对 MI、MI/R 以及 L-MI 致心室重构的作用及机制, 以对预防和治疗心血管疾病新策略的开发提供理论基础, 并为心肌损伤患者的膳食提供指导意义。

在关于 BCAA 对急性心肌损伤的作用及机制研究中, 体外结果显示 BCAA 能剂量依赖性地显著增加 H₂O₂ 诱导心肌细胞 LDH 漏出率的增加, 进一步抑制 H₂O₂ 损伤降低的细胞活力。体内结果表明 BCAA 明显加重 MI 和 MI/R 损伤后的心功能障碍, 增加心肌梗死面积, 同时代谢组学结果提示这一作用与炎症相关。同时体内外结果显示, BCAA 预处理抑制 Sirt1 表达, 进而上调 NLRP3 乙酰化水平激活 NLRP3, 引发细胞焦亡, 最终加重急性心肌损伤。

在关于 BCAA 对 L-MI 致心室重构的作用及机制的研究中, 体内超声心动图、血流动力学、心重/胫骨长、HE 以及 Masson 染色等指标的检测结果均表明 BCAA 加速 L-MI 导致的心室重构进程。同时代谢组学结果提示这一作用可能与炎症相关。体外结果显示 BCAA 促进 CF 的活化, 且这一过程主要依赖于 BCAA 对其迁移能力的促进。进一步研究表明 BCAA 通过抑制 Sirt1 的蛋白表达, 使 NLRP3 的乙酰化增加, 激活 NLRP3 炎症小体, 引发炎症反应, 最终加重纤维化损伤。

本研究从体内外水平首次阐明外源性补充 BCAA 加重急性心肌梗死 (MI、MI/R) 及 L-MI 致心室重构进程, 其机制与 BCAA 显著加重慢性心肌损伤诱导的代谢异常有关; 进一步研究发现 BCAA 显著抑制 H9c2 及 CF 中 Sirt1 蛋白表达, 上调 NLRP3 乙酰化水平, 激活 NLRP3 炎症小体, 触发 H9c2 细胞焦亡加重急性心肌损伤, 引发炎症反应促进 CF 迁移加重纤维化。

关键词: 支链氨基酸; Sirt1; NLRP3; 细胞焦亡; 心肌损伤微环境

Ce6/BLZ945 自组装纳米药物在光动力免疫疗法中诱导免疫原性肿瘤及清除肿瘤相关巨噬细胞的研究

黄楚榆, 赵林平, 饶小娜, 郑蓉蓉, 刘智珊, 李仕颖^{1,*}

广州医科大学药学院广东省分子靶标与临床药理学重点实验室, 广州, 511436

免疫疗法已成为肿瘤治疗的重要手段, 但其效果常因低响应率和不良预后而受到限制。大多数肿瘤呈现非免疫原性表型, 限制了免疫治疗的效率, 因此, 药物组合策略被视为肿瘤免疫治疗的关键挑战之一。近期研究表明, 某些传统疗法, 如光动力疗法, 能够逆转肿瘤的非免疫原性表型, 提升免疫治疗效果。光动力疗法通过将光能转化为活性氧来破坏肿瘤细胞, 具备非侵入性、低副作用等优势, 并可诱导免疫原性细胞死亡, 将肿瘤转化为免疫原性表型。此外, 肿瘤相关巨噬细胞的免疫抑制作用也限制了疗效, 清除或调节肿瘤相关巨噬细胞对提升免疫治疗至关重要。本研究中, 基于二氢卟吩 e6 (Chlorin e6, Ce6) 和 BLZ945 设计并制备了一种自组装药物 (命名为 CeBLZ), 旨在通过光动力免疫疗法诱导肿瘤免疫原性和清除肿瘤相关巨噬细胞。研究发现, Ce6 能够在无需任何药物辅料的情况下与 BLZ945 自发组装, 这显著增强了药物的细胞摄取、肿瘤穿透性和血液循环稳定性。CeBLZ 强效的光动力疗法不仅能够有效抑制原发肿瘤的生长, 还能通过触发免疫原性细胞死亡, 逆转肿瘤的非免疫原性表型。此外, CeBLZ 能够清除肿瘤组织中的肿瘤相关巨噬细胞, 重塑免疫微环境, 解除免疫抑制, 并激活远位肿瘤抑制的远隔效应。体内外实验结果进一步证实, CeBLZ 具有显著的抗肿瘤效果且副作用极小, 显示出其在推动复杂药物组合开发、实现系统性肿瘤治疗中的潜力。

关键词: 光动力学治疗; 免疫原性细胞死亡; 肿瘤相关巨噬细胞

心肌缺血和再灌注阶段活性氧、自噬和代谢之间的串扰

彭亚杰¹, 王迪雅¹, 段宇森¹, 杨世新¹, 李子宁¹, 魏博^{1,*}

¹ 郑州大学药学院, 教育部药物关键制备技术重点实验室, 郑州 450001

急性心肌梗死是由于冠状动脉突然阻塞, 导致部分心肌因缺血而坏死。尽管通过介入治疗或外科手术可以恢复血流, 减少心肌损伤, 然而再灌注治疗时可能对心肌细胞造成意想不到的、不可逆的二次损伤, 称为

心肌缺血/再灌注 (MI/R) 损伤。在心肌缺血和 MI/R 损伤过程中, 当受到应激, 尤其是活性氧 (ROS) 诱导的氧化应激时, 细胞内的能量储存会降解, 产生代谢产物, 这些代谢产物被循环到代谢途径中, 以缓冲代谢应激。自噬调节剂对心肌梗死和心肌缺血/再灌注损伤具有良好的心脏保护作用。逆转由活性氧引起的心脏代谢紊乱在心肌缺血患者中也表现出心脏保护作用。我们回顾了目前关于心肌缺血和 MI/R 损伤中 ROS、心脏自噬和代谢之间的串扰的知识。并且讨论了自噬和代谢的可能调节因子, 提出通过心肌缺血或 MI/R 的代谢调节增强或抑制心脏自噬来发挥心脏保护的策略, 以及通过自噬调节对心肌缺血或 MI/R 损伤进行代谢干预, 以阐明利用心脏代谢和自噬在心肌缺血和 MI/R 的诊断和治疗中的治疗潜力。在我们看来, 使用代谢组学来识别自噬生物标志物可以极大地帮助医生决定治疗计划。此外, 自噬的分子靶向可能是未来一种有前景的心脏保护策略, 需要进一步研究。

关键词: 心肌缺血; 心肌缺血/再灌注; 活性氧; 自噬; 心脏代谢

进化保守的 circPTK2 通过 miR-125a-3p/FYN/STAT3 和 miR-484/MMP14 轴以 m6A 依赖的方式加重肺纤维化

朱昱光, 申翱*, 余细勇*

广州医科大学药学院, 国家药监局胸腔疾病药物临床研究与评价重点实验室,

广东省分子靶标与临床药理学重点实验室, 广州, 511436

肺纤维化 (Pulmonary Fibrosis, PF) 以纤维化、炎症和肺结构破坏为特征, 迄今无法治愈。全球发病率为 (0.09~1.30) /10 万, 中位生存期大约为 3—4 年, 严重威胁患者的生命健康。当前治疗策略主要包括药物治疗、非药物治疗和肺移植。但是严重的药物不良翻译, 供体稀缺等因素无法治疗肺纤维化, 急需深入研究肺纤维化治疗的分子靶标^[1]。

RNA 甲基化在疾病中扮演着重要角色。METTL3 通过介导 N6-甲基腺苷 (N6-methyladenosine, m6A) 修饰影响基因表达。在 PF 患者的肺样本中 RNA 甲基化水平发现显著升高, 其可能成为治疗靶点。但是全局性的 METTL3 表达水平改变会导致副作用, METTL3 在某些细胞群体中可能促进纤维化, 而在其他细胞群体中则可能发挥抑制作用^[2], 因此寻找 METTL3 的下游精确靶点显得尤为重要。研究发现 m6A 甲基化修饰在环状 RNA (Circular RNA, circRNA) 中广泛存在^[3], circRNA 还具有高度的组织和时间特异性及疾病特异性, 并且 circRNA 在不同种属之间具有高度的保守型, 由于 circRNA 的独特物理结构和特性, 已经被应用于疾病的生物标志物诊断, 肿瘤和纤维化等疾病的治疗药物^[4]。

我们通过生物信息学分析和实验确定 circPTK2 作为 METTL3 的下游效应分子, circPTK2 能够以分子海绵的机制调控 miR-125a-3p/FYN/STAT3 和 miR-484/MMP14 轴, 调节成纤维细胞的活化和表型转变。在动物模型中, circPTK2-KD 可以显著缓解博来霉素诱导的肺纤维化组织病变和肺功能水平, 这些发现为肺纤维化的治疗提供了新的分子靶点和潜在的治疗策略, 为未来的临床应用奠定了基础。

关键词: 肺纤维化; RNA 甲基化; circRNA; miRNA; 成纤维细胞活化

巨噬细胞内 Ca^{2+} 调控紊乱促进泡沫细胞形成加剧动脉粥样硬化

朱贝贝¹, 罗双雪², 刘萌萌², 胡萍萍^{1,*}

¹重庆医科大学, 药学院, 重庆, 400016

²重庆大学, 药学院, 重庆, 400331

目的动脉粥样硬化是心血管系统最常见的疾病之一, 发病率和致死率都非常高, 严重威胁人类健康。巨噬细胞是参与动脉粥样硬化进程的关键细胞类型, 动脉内膜中脂质负荷的泡沫细胞累积是动脉粥样硬化形成的重要标志^{1,2}。肌浆网/内质网钙 ATP 酶 2 (sarcoplasmic/endoplasmic reticulum calcium ATPase 2, SERCA2) 是心血管系统中维持胞内钙稳态的关键酶, 其 674 位半胱氨酸 (C674) 的不可逆氧化造成 SERCA2 功能障碍, 干扰细胞内 Ca^{2+} 稳态。本研究旨在探讨巨噬细胞中 SERCA2 功能障碍是否通过干扰细胞内 Ca^{2+} 稳态, 上调脂肪酸结合蛋白 4 (FABP4) 来促进泡沫细胞形成并加剧动脉粥样硬化。方法我们构建了杂合子 SERCA2 C674S 基因突变敲入 (SERCA2 C674S mutant knock-in, SKI) 小鼠, 来模拟病理情况下 C674 不可逆氧化导致的 SERCA2 功能障碍。8 周龄 SKI 小鼠, 同窝的野生型 (WT) 小鼠以及 FABP4^{+/-} SKI 和 FABP4^{+/-} WT 小鼠 (ApoE^{-/-} 背景) 给予高脂饮食诱导动脉粥样硬化, FABP4 抑制剂 BMS309403 作为干预药物。收集小鼠血清进行 TM 广靶代谢组学, 收集小鼠的主动脉根部和主动脉, 进行组织学和免疫组织化学分析。体外实验中, 分离培养 SKI 小鼠和 WT 小鼠的原代骨髓来源的巨噬细胞 (BMDM), 进行高通量转录组学分析, 并检测脂肪酸代谢相关蛋白的表达以及脂质摄入和脂质沉积。SKI 小鼠中敲除 FABP4 (FABP4^{+/-} SKI) 或利用 BMS 抑制 FABP4, 检测脂肪酸代谢相关蛋白的表达和分析脂质摄入和沉积。结果巨噬细胞中 SERCA2 功能障碍引起细胞内 Ca^{2+} 调控紊乱, 上调 FABP4, 促进脂肪酸的合成和酯化, 促进泡沫细胞形成, 加剧动脉粥样硬化。抑制或敲除 FABP4 均缓解细胞内 Ca^{2+} 紊乱诱导的巨噬细胞泡沫化和动脉粥样硬化。

关键词: 动脉粥样硬化; 巨噬细胞; Ca^{2+} 调控; 脂肪酸结合蛋白 4; 脂肪酸代谢

Gli1-mediated tumor cell-derived bFGF promotes tumor angiogenesis and pericyte coverage in non-small cell lung cancer

Zhan Li^{1#}, Yong Huang¹, Boying Li¹, Zhuowen Chen¹, Yuanyu Ke¹,

Xueping Lei^{1*}, Xiyong Yu^{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 & The Fifth Affiliated Hospital,

Guangzhou Medical University, Guangzhou, 511436, PR China

Abstract

Background: Tumor angiogenesis inhibitors have been applied for non-small cell lung cancer (NSCLC) therapy. However, the drug resistance hinders their further development. Intercellular crosstalk between lung cancer cells and vascular cells was crucial for anti-angiogenic resistance (AAD). However, the understanding of this crosstalk is still rudimentary. Our previous study showed that Glioma-associated oncogene

1 (Gli1) is a driver of NSCLC metastasis, but its role in lung cancer cell-vascular cell crosstalk remains unclear.

Methods: Conditioned medium (CM) from Gli1-overexpressing or Gli1-knockdown NSCLC cells was used to educate endothelial cells and pericytes, and the effects of these media on angiogenesis and the maturation of new blood vessels were evaluated via wound healing assays, Transwell migration and invasion assays, tube formation assays and 3D coculture assays. The xenograft model was conducted to establish the effect of Gli1 on tumor angiogenesis and growth. Angiogenic antibody microarray analysis, ELISA, luciferase report, chromatin immunoprecipitation (ChIP), bFGF protein stability and ubiquitination assay were performed to explore how Gli1 regulate bFGF expression.

Results: Gli1 overexpression in NSCLC cells enhanced the endothelial cell and pericyte motility required for angiogenesis. However, Gli1 knockout in NSCLC cells had opposite effect on this process. bFGF was critical for the enhancement effect on tumor angiogenesis. bFGF treatment reversed the Gli1 knockdown-mediated inhibition of angiogenesis. Mechanistically, Gli1 increased the bFGF protein level by promoting bFGF transcriptional activity and protein stability. Importantly, suppressing Gli1 with GANT-61 obviously inhibited angiogenesis.

Conclusion: The Gli1-bFGF axis is crucial for the crosstalk between lung cancer cells and vascular cells. Targeting Gli1 is a potential therapeutic approach for NSCLC angiogenesis.

Keywords: Gli1, NSCLC, Angiogenesis, bFGF, Pericyte

NTE domain of PTEN α/β promotes cancer progression by interacting with WDR5 via its SSSRRSS motif

Xiaolei Huang^{1, #}, Cheng Zhang^{2, #}, Xinci Shang¹, Yichang Chen¹, Qin Xiao¹,
Zhengguo Wei³, Guanghui Wang¹, Xuechu Zhen¹, Guoqiang Xu¹, Jinrong Min⁴,
Shaoming Shen^{2, *} and Yanli Liu^{1, *}

¹ Jiangsu Key Laboratory of Neuropsychiatric Diseases, Jiangsu Province Engineering

Research Center of Precision Diagnostics and Therapeutics Development,

College of Pharmaceutical Sciences, Soochow University, Suzhou 215123, Jiangsu, China

² Institute of Aging & Tissue Regeneration, Ren-Ji Hospital, Shanghai Jiao Tong University

School of Medicine (SJTU-SM), Shanghai 200127, China

³ School of Biology and Basic Medical Science, Soochow University, Suzhou 215123, Jiangsu, China

⁴ Hubei Key Laboratory of Genetic Regulation and Integrative Biology, School of Life Sciences,

Central China Normal University, Wuhan 430079, Hubei, China

[#] These authors contributed equally to this work. ^{*} To whom correspondence should be addressed.

Abstract: PTEN α/β , two variants of PTEN, play a key role in promoting tumor growth by interacting with WDR5 through their N-terminal extensions (NTEs). This interaction facilitates the recruitment of the SET1/MLL

methyltransferase complex, resulting in histone H3K4 trimethylation and upregulation of oncogenes such as *NOTCH3*, which in turn promotes tumor growth. However, the molecular mechanism underlying this interaction has remained elusive. In this study, we determined the first crystal structure of PTEN α -NTE in complex with WDR5, which reveals that PTEN α utilizes a unique binding motif of a sequence SSSRRSS found in the NTE domain of PTEN α/β to specifically bind to the WIN site of WDR5. Disruption of this interaction significantly impedes cell proliferation and tumor growth, highlighting the potential of the WIN site inhibitors of WDR5 as a way of therapeutic intervention of the PTEN α/β associated cancers. These findings not only shed light on the important role of the PTEN α/β -WDR5 interaction in carcinogenesis, but also present a promising avenue for developing cancer treatments that target this pathway.

Key words: PTEN α/β ; WDR5; SSSRRSS motif; liver cancer; structural basis

工程化纳米囊泡介导的 BRD4 降解高效治疗肺癌的研究

邓小华¹, 张灵敏^{1,*}

¹ 广州医科大学, 广州市, 5511436

¹ 广州医科大学, 广州市, 5511436

研究背景: 表观遗传调控是一种很有前途的癌症治疗手段。BRD4 是 BET 蛋白家族成员, 调控细胞增殖、凋亡等过程, 已被证明是一个有前途的癌症治疗靶点。肿瘤相关巨噬细胞 (TAMs) 主要表现为 M2 亚型, 其可促进肿瘤的发生发展, 包括促进血管生成、免疫抑制、转移形成和治疗抵抗。癌症相关成纤维细胞 (CAFs) 是肿瘤基质的关键组成部分, 其可促进肿瘤形成和免疫逃逸。细胞膜涂层技术赋予载药纳米颗粒与细胞膜相似的特性, 如靶向性、免疫逃逸和长循环。在细胞膜表面进行修饰可获得符合预期的仿生材料。研究目的: 本文拟构建一种工程化纳米囊泡 CLPMPD, 同时靶向 LLC、TAMs 和 CAFs 三种细胞, 在胞内降解 BRD4, 激活 Caspase3 相关凋亡通路, 从而杀死三种细胞, 达到治疗肺癌的目的。研究方法: 1、构建 CLPMPD 纳米体系, 测定其形貌, 粒径电势及稳定性, 验证膜蛋白完整性, 评估 CLPMPD 的载药和释放性能。2、探讨细胞对 CLPMPD 摄取情况, 评估 CLPMPD 对三种细胞的抑制作用, WB 探讨其作用机制。3、确定 CLPMPD 在荷瘤小鼠的分布情况。评估其抑瘤效果和生物安全性。研究结果: 1、CLPMPD 为具膜包被的球形纳米颗粒, 完整保留了膜蛋白成分。粒径 237.1 nm, 电势 -30 mV。2、细胞对 CLPMPD 的摄入具有时间和浓度依赖。CLPMPD 明显抑制细胞增殖, 促进其凋亡。在 CLPMPD 作用下, 其 BRD4 和 c-Myc 蛋白水平显著下降, Cleaved-Caspase3 蛋白水平升高。3、CLPMPD 在荷瘤小鼠体内靶向肿瘤组织, 显著抑制了肿瘤的生长, 生物安全性良好。研究结论: 成功构建了 CLPMPD 纳米颗粒, 同时靶向并杀伤 LLC、M2 以及 CAF 三种细胞, 从而高效治疗 LLC 小鼠皮下瘤。

关键词: 表观遗传调控; BRD4; 肺癌; 肿瘤微环境; PROTAC

HDAC6 非酶功能的研究进展：结构，作用机制，靶向策略

熊宇涵¹，冯梦凯¹，高雅^{1,*}

¹郑州大学，郑州市，450001

HDAC6 属于 IIb 类组蛋白去乙酰化酶，含有两个催化结构域（CD1、CD2）和一个 ZnF-UBP 结构域。HDAC6 的去乙酰化功能已经在其常见底物，如 α 微管蛋白、皮质素和 HSP90 中进行了广泛的研究。值得注意的是，除了 HDAC6 的去乙酰化酶活性外，HDAC6 ZnF-UBP 可以在泛素-蛋白酶体途径受损时结合特定序列的非锚定泛素将错误折叠的蛋白质运输到微管中心（MTOC）形成聚集体，通过自噬溶酶体途径将错误折叠的蛋白质降解；HDAC6 可以独立于其去乙酰化功能介导炎症小体的激活和组装，并且炎症小体的成功激活依赖于 HDAC6 ZnF-UBP 结构域的存在；虽然 HDAC6 可以在病毒感染中协助病毒脱壳以加速感染进程，但 HDAC6 ZnF-UBP 也可以通过其非酶功能阻止病毒的复制和入侵。综上，由于这些非酶功能，HDAC6 与多种疾病密切相关，包括神经退行性疾病、炎症相关疾病、癌症和病毒感染。目前，针对 HDAC6 抑制剂的研究主要是针对两个酶催化结构域，但 ZnF-UBP 的非酶功能也与多种疾病有重要关系。因此开发 HDAC6 ZnF-UBP 的小分子抑制剂，将其用于癌症、病毒感染和炎症等疾病具有重要意义。在这篇综述中，我们重点讨论了 HDAC6 的非酶功能机制和通过抑制 HDAC6 泛素结合功能的疾病治疗策略的合理性和发展前景。针对 HDAC6 ZnF-UBP 结构域的抑制剂的设计有望成为治疗癌症、某些神经退行性疾病、炎症相关疾病和病毒感染的有效策略。设计和开发能够阻断 HDAC6 ZnF-UBP 与泛素结合过程的小分子化合物方面的工作取得了根本性的进展，为后续抑制剂的开发奠定了基础。

关键词：HDAC6 ZnF-UBP；非酶功能；小分子抑制剂；治疗策略

Phase separation of phospho-HDAC6 drives aberrant chromatin architecture in triple-negative breast cancer

赵蔚¹，鲁冰²，邱茹，魏嘉田，王力，张钦凯，赵蔚^{1,*}

¹中山大学，广州，528429

²中山大学，广州，528429

How dysregulated liquid - liquid phase separation (LLPS) contributes to the oncogenesis of female triple-negative breast cancer (TNBC) remains unknown. Here we demonstrate that phosphorylated histone deacetylase 6 (phospho-HDAC6) forms LLPS condensates in the nuclei of TNBC cells that are essential for establishing aberrant chromatin architecture. The disordered N-terminal domain and phosphorylated residue of HDAC6 facilitate effective LLPS, whereas nuclear export regions exert a negative dominant effect. Through phase-separation-based screening, we identified Nexturastat A as a specific disruptor of phospho-HDAC6 condensates, which effectively suppresses tumor growth. Mechanistically, importin- β interacts with phospho-HDAC6, promoting its translocation to the nucleus, where 14-3-3 θ mediates the condensate formation. Disruption of phospho-HDAC6 LLPS re-established chromatin compartments and topologically associating domain boundaries, leading to disturbed chromatin loops. The phospho-HDAC6-induced aberrant chromatin architecture affects chromatin accessibility, histone acetylation, RNA polymerase II elongation and transcriptional profiles in TNBC. This study demonstrates phospho-HDAC6 LLPS as

an emerging mechanism underlying the dysregulation of chromatin architecture in TNBC.

关键词: *LLPS*; *HDAC6*; *TNBC*

胃癌中 LSD1 的靶标确证及其小分子干预

郑一超*

郑州大学药学院, 郑州市, 450001

LSD1 (Lysine Specific Demethylase 1, 组蛋白赖氨酸特异性去甲基化酶 1) 是 Yang Shi 教授于 2004 年首次发现并报道的组蛋白赖氨酸特异性去甲基化酶, 能够以 FAD (Flavin Adenin Dinucleotide, 黄素腺嘌呤二核苷酸) 为辅助因子去除 H3K4me1/2 的甲基化, 从而抑制下游靶基因的转录。同时, 通过与 ER (Estrogen Receptor, 雌激素受体) 及 AR (Androgen Receptor, 雄激素受体) 等蛋白相互作用, LSD1 可去除 H3K9me1/2 的甲基化, 从而激活下游靶基因转录。前期研究已证实 LSD1 在多种肿瘤组织中与患者生存期呈负相关并扮演着致癌基因的角色。目前已有多个苯环丙胺类的不可逆抑制剂及两个可逆性 LSD1 抑制剂进入临床期。本课题组前期已针对 LSD1 开展了大量的靶标确证相关研究, 已发表文章证实 (1) LSD1 可通过外泌体途径, 激活 PD-1/PD-L1 通路并抑制胃癌细胞对 T 细胞杀伤的响应 (共同通讯作者, *Mol. Cancer* 2022); (2) LSD1 以小细胞外囊泡为载体, 从母细胞中被传递至靶细胞中, 促进胃癌靶细胞的干性和化疗敏感性 (共同通讯作者, *EMBO Rep.* 2021); (3) LSD1 可通过 miRNA-142-5p/CD9 通路促进胃癌细胞转移, 抑制 LSD1 活性则可抑制胃癌细胞转移 (共同通讯作者, *Pharmacol. Res.* 2020)。针对上述发现, 本课题组开展了靶向 LSD1 小分子抑制剂的设计与合成相关工作, 设计、合成多种嘧啶及嘧啶并三氮唑类 LSD1 抑制剂 (共同通讯作者, *Acta Pharm. Sin. B* 2019 & 2020)。2023 年, 本课题组通过高通量筛选发现氯丙嗪可通过与 FAD 竞争抑制 LSD1 活性, 进一步的优化发现吩噻嗪类化合物 3 及吡啶类化合物 5ac 和喹唑啉类化合物 Z-1 可有效抑制 LSD1 活性, 并通过下调 PD-L1 激活胃癌细胞对 T 细胞杀伤的响应 (共同通讯作者, *J. Med. Chem.* 2023; 共同通讯作者, *Eur. J. Med. Chem.* 2023a/b;), 相关研究为胃癌中 LSD1 靶向 T 细胞激活提供了新策略。

关键词: LSD1; 胃癌; 抑制剂; T 细胞

SERCA2 功能障碍通过调控 AMPK-mTOR-FABP4 通路促进血管平滑肌细胞泡沫化加剧动脉粥样硬化

宋佳柔¹, 杨珍¹, 佟晓永^{1,*}

¹重庆大学药学院, 重庆, 401331

目的: 动脉粥样硬化 (AS) 的特征是动脉壁内泡沫细胞的积聚形成不稳定斑块, 其中平滑肌细胞 (SMC) 是其主要细胞来源。氧化应激是心血管疾病的共同病理基础, 可以造成维持胞内钙稳态的关键酶肌浆网/内质网钙 ATP 酶 2 (SERCA2) 功能障碍。本研究旨在探讨 SERCA2 功能障碍是否通过促进 SMC 泡沫化来加剧 AS 及其调控机制, 为 AS 的防治提供新的干预策略。

方法: 利用构建的 SERCA2 功能障碍 (SKI) 小鼠及其同窝野生型 (WT) 小鼠, 进行主动脉的高通量蛋白质组学分析。在分离培养的原代主动脉 SMC 进行表型研究和机制探讨。

结果: (1) 蛋白质组学分析显示细胞组分“脂质颗粒”和差异蛋白数量最多的“脂质运输和代谢”在 SKI

小鼠的主动脉富集。(2) 在主动脉 SMC, SERCA2 功能障碍增加 ROS 水平、氧化低密度脂蛋白 (ox-LDL) 的摄取和脂质沉积, 促进 SMC 发生巨噬细胞样和泡沫细胞样表型转换。(3) 在 SKI 的主动脉 SMC, AMPK 功能受到抑制, mTOR 通路激活, FABP4 的表达增加; SERCA 激动剂 [6]-Gingerol、ROS 抑制剂 Tempol、AMPK 激动剂 metformin 均抑制 mTOR 的激活和 FABP4 的表达, 其中 mTOR 抑制剂 rapamycin 减少 FABP4 的表达。(4) 在 SKI 的主动脉 SMC, 抑制 FABP4 减少 ox-LDL 摄取、脂质沉积和 ROS 水平, 抑制 SMC 泡沫化。抑制 FABP4 减少 SERCA2 功能障碍引起的 AS 斑块形成。

结论: SERCA2 功能障碍通过调控 AMPK-mTOR-FABP4 通路促进血管 SMC 泡沫化加剧 AS。

关键词: 动脉粥样硬化, SERCA2, FABP4, mTOR, 泡沫化

A microneedle drug delivery strategy combined with anti-inflammation and angiogenesis to achieve the treatment of myocardial infarction

Yuan Luo¹, Tao Qian¹, Gen He^{1,*}

¹ Guangzhou 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

Myocardial infarction (MI) is a disease of myocardial cell necrosis caused by insufficient blood supply in the corresponding myocardial area caused by cardiovascular obstruction. Myocardial infarction is mainly characterized by the recruitment of a large number of inflammatory cells in the infarcted area in the early stage, producing and releasing a large number of pro-inflammatory mediators and inflammatory factors to accelerate cardiomyocyte death and lead to poor ventricular remodeling.

We prepared microneedles (MNs) of methacryloylated gelatin (GelMA) loaded with Cur and SDF-1 α . We made the microneedle, which contains 20% GelMA, and loaded rhodamine B (RhB) with the MNs to research the drug release. The results show that GelMA MNs can achieve long-term and slow drug release effect. In terms of angiogenesis, we used single factor SDF-1 α to treat HUVEC cells, the increment rate, migration rate, tube number and vascular important marker VEGF of HUVEC cells increased to a certain extent, indicating that SDF-1 α can effectively promote angiogenesis. In anti-inflammation, our experimental results show that Cur can inhibit the expression and secretion of inflammatory factors IL-1 β , IL-6 and TNF- α in Raw264.7 cells stimulated by lipopolysaccharide (LPS). Finally, the combination of Cur and SDF-1 α has the same effect, both in terms of inhibiting inflammation and promoting angiogenesis.

In summary, the Cur/SDF-1 α MNs prepared in this study can be directly affixed to the surface of the heart to treat myocardial infarction by regulating inflammatory response and promoting angiogenesis for a long time, reduce the adverse consequences of myocardial infarction, and provide a promising therapeutic strategy for targeted treatment of myocardial infarction.

Key words: myocardial infarction; inflammation; angiogenesis; microneedles

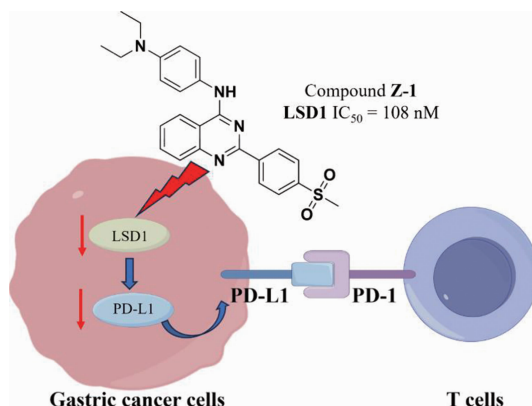
基于 2-芳基-4-氨基喹唑啉的 LSD1 抑制剂激活胃癌免疫应答的发现

赵晓莹¹, 李莹¹, 王树武¹, 王博^{1*}

¹郑州大学, 郑州市, 450001

LSD1 (组蛋白赖氨酸特异性去甲基化酶 1) 能特异性地使 H3K4me1/2 去甲基化, 进而抑制靶基因的转录¹, LSD1 作为一种增强抗肿瘤免疫应答的免疫调节剂已逐渐被发现。尽管发现了许多有效的 LSD1 抑制剂², 但仍缺乏批准上市的 LSD1 抑制剂。因此, 开发具备不同作用机制的新型 LSD1 抑制剂具有一定的研究意义。在此, 我们利用对 LSD1 的抑制活性和厄洛替尼的结构特点为基础, 设计合成了一系列新的喹唑啉类 LSD1 抑制剂, 其中化合物 Z-1 对 LSD1 的抑制活性最好 ($IC_{50}=0.108 \mu M$)。分子对接表明 Z-1 与 LSD1 的 FAD 具有很好的结合, 对 LSD1 的同源蛋白没有明显的抑制作用, 说明 Z-1 作为 LSD1 抑制剂具有良好的选择性。进一步机制研究表明 Z-1 通过降低 PD-L1 的表达减弱 PD-1/PD-L1 的相互作用, 从而促进胃癌细胞对 T 细胞杀伤作用的反应。在体内, Z-1 对胃癌细胞的增殖有明显的抑制作用, 但没有明显的毒性。进一步的肿瘤组织分析也证实了化合物 Z-1 引起的免疫应答。因此, Z-1 代表了一种潜在的靶向 LSD1 的新型免疫调节剂, 为胃癌治疗提供了一种具有新的功能机制的先导化合物。

关键词: LSD1 抑制剂, 喹唑啉类, 免疫应答



SERCA2 功能障碍加剧动脉粥样硬化的机制研究

佟晓永^{1*}

¹重庆大学药学院药理药剂学系 重庆 401331

目的: 动脉粥样硬化 (AS) 是心脑血管疾病的重要病理基础, 与 ROS 密切相关。肌浆网/内质网钙 ATP 酶 2 (SERCA2) 是维持钙稳态的关键酶, 其位于第 674 位的半胱氨酸 (C674) 是调控 SERCA2 活性的关键谷胱甘肽化位点。病理情况下大量增加的 ROS 造成 C674 的不可逆性氧化, 导致 SERCA2 功能障碍。我们前期研究发现, SERCA2 功能障碍在内皮细胞和巨噬细胞通过诱导内质网应激加剧 AS。本研究旨在探讨血管平滑肌细胞 (SMCs) 中 SERCA2 功能障碍是否参与 AS 进程及相关调控机制, 为 AS 的防治提供新的思路。方法与结果: 1) 利用构建的 SERCA2 功能障碍 (SKI) 小鼠及其同窝野生型 (WT) 小鼠, 进行主动脉转录组学和蛋白组学分析; 在分离培

养的原代主动脉 SMCs 和小鼠体内干预进行机制探讨。2) 在主动脉 SMC, SERCA2 功能障碍引起胞内钙水平升高, 增强细胞增殖、迁移和巨噬细胞对 SMCs 的粘附; 干扰线粒体功能, 包括氧化磷酸化受损、ROS 产生增加和线粒体分裂增加; 抑制 AMPK 信号通路和自噬通量。3) 抑制线粒体分裂、改善自噬通量或 AMPK 信号通路均改善 SERCA2 功能障碍引起的 SMC 转型。4) 抑制线粒体分裂或改善 AMPK 信号通路减轻 SERCA2 功能障碍引起的 AS。结论: SERCA2 功能障碍通过抑制 AMPK 通路干扰自噬和线粒体功能, 进而引起 SMC 转型加剧 AS 进程。

关键词: SERCA2; 动脉粥样硬化; 平滑肌细胞; AMPK; 自噬

组蛋白赖氨酸去甲基化酶 KDM5B 下调改善 HFpEF 舒张功能障碍及心室重构

赵文*, 王子薇, 谭诗轩, 乔惠, 王玫斐, 邢路路

郑州大学药学院, 郑州市, 450000

摘要: 心力衰竭的发病率和死亡率仍占全球首位, 其中射血分数保留型心衰 (HFpEF) 已占心衰总发病率的 50% 以上, 严重威胁人类健康。HFpEF 病因复杂, 目前仍缺乏有效的治疗手段。近年来, 随着越来越多 HFpEF 动物模型的报告和应用, 相关领域已成为心血管研究的一大热点。另一方面, 以组蛋白甲基化修饰为代表的表观遗传修饰在心血管疾病中发挥重要作用, 抑制组蛋白赖氨酸去甲基化酶 5B (KDM5B) 活性可改善病理性心肌肥厚和纤维化, 但 KDM5B 是否参与 HFpEF 疾病进程尚不明确。

目的: 本实验构建 HFpEF 小鼠模型, 明确 KDM5B 与 HFpEF 之间的相关性, 并通过心肌细胞 KDM5B 特异性敲除进一步探究 KDM5B 下调对 HFpEF 的调控作用, 以期对 HFpEF 临床治疗提供新的靶点。

结果: 1. 小动物超声检测发现 12 周时 HFpEF (高脂饮食+含 0.5 g/L N^ω-硝基-L-精氨酸甲酯盐酸盐的饮水) 小鼠出现心脏舒张功能障碍、心肌肥大和纤维化, 并伴随肥胖、高血压、高血糖及运动耐力下降; 2. 与 Chow (正常饮食+饮水) 组小鼠相比, KDM5B 在 HFpEF 小鼠心脏中的蛋白表达明显升高, 其下游底物 H3K4me3 表达下降。这提示 KDM5B 表达及其活性改变可能参与 HFpEF 进程; 3. 心肌细胞 KDM5B 特异性缺失及 KDM5B 抑制剂 TK-129 (30 mg/kg/d) 均可改善 HFpEF 诱导的舒张功能障碍、心肌肥大和纤维化; 4. 心肌细胞 KDM5B 特异性缺失改善 HFpEF 心功能与 Notch 通路相关, 与 HFpEF 小鼠相比, 心肌细胞 KDM5B 缺失后可提高 Notch 通路相关因子的表达。

结论: 本课题首次在 HFpEF 小鼠心脏中发现 KDM5B 的表达及活性增强; 并发现心肌细胞 KDM5B 缺失及 TK-129 下调 KDM5B 活性均可改善 HFpEF 诱导的心脏舒张功能障碍、心室重构及纤维化; 心肌细胞中 KDM5B 缺失对 HFpEF 的心功能改善与 Notch 通路有关, 具体的调控机制仍在探究中。

关键词: HFpEF; KDM5B; 心肌肥厚; 心脏纤维化

递送干细胞外泌体 miR-125b-5p 的微针贴片治疗心肌梗死的作用和机制研究

钱涛*, 罗源, 张浩民, 马艺匀, 唐大为, 何根*, 江雪燕*

广州医科大学药学院分子靶向与临床药理学重点实验室, 广州, 511436

摘要

心肌梗死 (MI) 是一类高发病率和致死率的心血管疾病。冠状动脉血液供应受阻引发的缺血缺氧环境是导

致心肌梗死发生的主要原因。自噬是机体的一种适应性反应，在严重缺血缺氧时会促进心肌细胞死亡和加重心脏病变程度。因此，降低心肌梗死后的自噬程度对于心脏修复至关重要。对此，我们制备了基于明胶甲基丙烯酸酯基的生物相容性微针（MN）贴片，以负载具有抗自噬程度的过表达 microRNA-125b-5p（miR-125b-5p）模拟物的人胚胎干细胞外泌体，达到修复心肌梗死的治疗作用。通过慢病毒感染构建过表达 miR-125b-5p 的人胚胎干细胞株，收集外泌体用于心肌细胞共培养，外泌体可以有效内化到心肌细胞中，上调 miR-125b-5p 的表达并影响自噬相关蛋白的表达水平。在大鼠的心肌梗死模型中，MN 贴片的植入可以有效增加梗死心肌中外泌体的滞留和持续释放，发挥外泌体和 miR-125b-5p 的联合治疗效果，导致自噬程度降低、梗死面积减少和心脏功能改善。本研究设计了微针贴片作为载药工具，负载了含有小分子化合物的外泌体用于降低心肌梗死后的自噬程度从而修复心肌梗死，为临床上心肌梗死的治疗提供了新的思路和治疗策略。

关键词：心肌梗死、微针贴片、MicroRNA-125b-5p、自噬、外泌体。

Targeting FTO induces colorectal cancer ferroptotic cell death by decreasing SLC7A11/GPX4 expression

Yaya Qiao¹, Shuai Zhang^{2,*}, Changliang Shan^{1,*}

¹State Key Laboratory of Medicinal Chemical Biology, College of Pharmacy and
Tianjin Key Laboratory of Molecular Drug Research, Nankai University, Tianjin 300350, China

²School of Integrative Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine,
Tianjin 301617, China

Abstract

Ferroptosis is a newly identified iron-dependent form of death that is becoming increasingly recognized as a promising avenue for cancer therapy. N⁶-methyladenosine (m⁶A) is the most abundant reversible methylation modification in mRNA contributing to tumorigenesis. However, the crucial role of m⁶A modification in regulating ferroptosis during colorectal cancer (CRC) tumorigenesis remains elusive. Herein, we find that m⁶A modification is increased during ferroptotic cell death and correlates with the decreased m⁶A demethylase fat mass and obesity-associated protein (FTO) expression. Functionally, we demonstrate that suppressing FTO significantly induces CRC ferroptotic cell death, as well as enhancing CRC cell sensitivity to ferroptosis inducer (Erastin and RSL3) treatment. Mechanistically, high FTO expression increased solute carrier family 7 member 11 (SLC7A11) or glutathione peroxidase 4 (GPX4) expressions in an m⁶A-YTHDF2 dependent manner, thereby counteracting ferroptotic cell death stress. In addition, we identify Mupirocin as a novel inhibitor of FTO, and Mupirocin induces CRC ferroptosis and inhibits tumor growth. Clinically, the levels of FTO, SLC7A11, and GPX4, are highly correlated expression in CRC tissues. Our findings reveal that FTO protects CRC from ferroptotic cell death in promoting CRC tumorigenesis through triggering SLC7A11/GPX4 expression.

Keywords: Colorectal cancer (CRC), N⁶-methyladenosine (m⁶A), Ferroptosis, fat mass and obesity-associated protein (FTO), solute carrier family 7 member 11 (SLC7A11), glutathione peroxidase 4 (GPX4)

心肌细胞特异性敲除 KDM5A 对压力超负荷诱导的病理性心肌肥厚和心衰的 调控作用以及机制研究

谭诗轩 王琪琪 王子薇 王浩鹏 王玫斐 赵 文*

郑州大学药学院/药物研究院， 郑州市，450000

背景：心力衰竭的发病率和死亡率在全球仍居首位，严重威胁人类身心健康。研究表明心衰是心脏发生结构和功能重塑的过程。这些过程可能是心肌细胞和其他附近细胞的各种基因组和转录重编程所引起的，表观遗传是转录重编程主要调控方式之一。组蛋白去甲基化酶 KDM5A 在多种疾病中发挥一定作用，但其在心力衰竭中的作用尚不清楚。本研究旨在探讨心肌细胞特异性敲除 KDM5A 对 TAC 引起的病理性心肌肥厚与心衰的调控作用以及其内在的机制。

方法：体内实验：应用本实验室构建的 KDM5A 小鼠与在心肌特异性 α -MHC 启动子区域插入他莫昔芬诱导型 Cre 重组酶的小鼠 (Myh6cre) 杂交，获得心肌细胞特异性 KDM5A 敲除小鼠。选择基础状态下心功能一致的 8 周龄 Myh6cre (sham 组) 小鼠与 Myh6CreKDM5Afl/fl (CM KO 组) 小鼠，采用 TAC 手术的方式构建心衰模型。在 TAC 手术 12 周后检测小鼠超声心动图，肺重，心重/体重比值，心重/胫骨长度比值。并对心脏组织进行 WGA 染色、HE 染色、Masson 染色等评估心脏病理学改变。体外实验：分离 NRCMs，用 Ang II 处理的正常心肌细胞及 Si-KDM5A 的心肌细胞，通过 IF 检测心肌细胞截面积，RT-qPCR，Western Blot 检测相关基因、蛋白表达水平。结果：心肌细胞 KDM5A 下调能够显著抑制 Ang II 处理的心肌细胞肥大，同时 β -MHC 和 ANP 等基因与蛋白表达水平降低。12 周后，相比 sham 手术组，TAC 引起的心功能降低及 HW/BW 和 HW/TL 的升高在 CM KO 手术组小鼠中得到明显改善，并且 CM KO 手术组小鼠心脏组织中的损伤情况均得到明显改善。结论：心肌细胞特异性敲除 KDM5A 可显著缓解 TAC 诱导的心功能降低，减轻心肌细胞肥大延缓心衰进程。

关键词：KDM5A；心肌肥厚；心衰

齐墩果酸衍生物通过抑制 PTP1B 活性调节 AMPK/TGF- β /Smads 通路减轻心脏纤维化

王安辉¹，马皓月¹，易延亮²，...，肖苏龙²，祁荣^{1*}

¹北京大学基础医学院药理学系，北京市，100191

²北京大学药学院天然药物与仿生药物国家重点实验室，北京市，100191

持续的外源性刺激或心肌损伤导致心脏纤维化 (Cardiac Fibrosis, CF)，从而引发心血管疾病 (Cardiovascular Diseases, CVDs)。蛋白酪氨酸磷酸酶 1B (Protein Tyrosine Phosphatase 1B, PTP1B) 可通过调节 AMPK/TGF- β /Smads 信号通路促进胶原蛋白沉积，PTP1B 敲除可改善心脏功能障碍，对抗超负荷诱导的心力衰竭。齐墩果酸 (Oleanolic Acid, OA) 已被证实是 PTP1B 的抑制剂，其抗心脏重塑作用已在不同的小鼠模型中得到验证。为了提高齐墩果酸的生物活性，并明确抑制 PTP1B 活性更强的齐墩果酸衍生物是否比齐墩果酸更能预防心脏重塑，我们合成了四种新的齐墩果酸衍生物，其中化合物 B 在体内异丙肾上腺素 (Isoproterenol, ISO) 诱导的小鼠心脏纤维化和体外 TGF- β /ISO 诱导的 3T3 细胞中抑制心脏纤维化的效果均优于齐墩果酸。结

合分子对接、表面等离子体共振和 PTP1B 活性测定等实验的结果,我们发现 OA 和化合物 B 都能直接与 PTP1B 结合并抑制其活性。此外,化合物 B 对 AMPK 激活和 TGF- β /Smads 抑制的作用也远大于 OA。综上所述,OA 衍生物化合物 B 通过更强的 PTP1B 活性抑制作用,从而发挥更强地调节 AMPK/TGF- β /Smads 信号通路的作用,比 OA 更明显地缓解了心脏纤维化。

关键词:齐墩果酸衍生物;心脏纤维化;蛋白酪氨酸磷酸酶 1B, AMPK/TGF- β /Smads 通路

靶向 KDM5B 对心肌缺血再灌注的作用及机制探究

王玫斐 王子薇 王琪琪 赵 文*

郑州大学药学院/药物研究院,郑州市,450000

背景:表观遗传在心血管领域发挥着关键作用。表观遗传修饰包含三个主要过程:DNA 甲基化、组蛋白修饰和非编码 RNA,目前已报道抑制组蛋白去甲基化酶 LSD1、KDM5B 等在心血管中发挥重要作用,KDM5B 作为组蛋白赖氨酸去甲基化酶,可靶向 H3K4me3 和 H3K4me2 去甲基化并产生单甲基化赖氨酸。我们课题组前期发现特异性靶向 LSD1 蛋白和 KDM5B 蛋白可以明显改善心肌肥厚和心脏收缩功能^[2-4],也有研究发现 KDM5B 缺失通过表观遗传增强 ATF3 表达改善病理性心脏纤维化和功能障碍^[5]。但心脏是由成纤维细胞、心肌细胞等多种细胞组成,KDM5B 分别在心肌细胞和成纤维细胞中的具体作用及机制仍不清楚。因此本课题旨在研究心肌细胞特异性敲除 KDM5B 在心肌缺血再灌注的作用及其相关机制,为保护心肌细胞提供新思路 and 策略。

目的:本研究旨在探讨在心肌细胞特异性敲除 KDM5B 对 MI/R 的作用。结果:KDM5B 在小鼠 MI/R 的心脏组织中呈先升后降的趋势,CM MI/R 组小鼠血清的炎症指标显著升高,MI/R 引起的心功能降低在 CM KO MI/R 组得到明显改善。与 CM Sham 组相比,CM MI/R 组存在明显的心肌细胞焦亡,CM KO MI/R 组心肌细胞焦亡和心肌梗死区域的炎症反应得到明显改善。结论:心肌细胞条件性敲除 KDM5B 可能通过抑制心肌细胞焦亡减轻 MI/R 后的心肌损伤,改善心功能。

关键字:KDM5B、心肌缺血再灌注、细胞焦亡

双分子靶向纳米药物上调临床前肝癌模型中的协同治疗效果

危郭皓,范玲耀,孙敏,周文政,宋晓彦,朱传东*,

南京中医药大学,南京,21000

晚期肝细胞癌(HCC)是最具挑战性的癌症之一,因为它具有异质性和侵袭性,因此无法使用根治性治疗。索拉非尼(SOR)是第一个获批的针对丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路的分子靶向剂,用于晚期 HCC 的非根治性治疗;然而,该治疗的任何临床意义益处仍然不大,并且伴随着明显的副作用。在这里,我们假设使用纳米医学平台将 SOR 与另一种分子靶向药物二甲双胍(MET)共同递送可以解决这些问题。因此,设计了一种与两性离子多肽甲氧基聚(乙二醇)-嵌段-聚(L-苯丙氨酸-co-L-谷氨酸)(mPEG-b-P(LP-co-LG))(PM)自组装的胶束,用于将两种分子靶向药物 SOR 和 MET 联合递送到肝癌。与游离药物相比,所提出的双载药胶束(PM/SOR+MET)增强了药物在血液中的半衰期和药物在肿瘤部位的积累,从而在临床前皮下、原位和患者来源的异种移植肝癌模型中有效抑制肿瘤生长,而不会引起显著的全身和器官毒性。总的来说,这些发现证明了

一种治疗晚期 HCC 的有效双靶点纳米医学策略，这可能具有癌症治疗的转化潜力。意义声明：由于其侵袭性和当前疗法固有的局限性，晚期肝细胞癌（HCC）的治疗仍然是一项艰巨的挑战。尽管索拉非尼（SOR）等分子靶向疗法取得了进展，但其适度的临床益处加上显着的不良反应凸显了对更有效和毒性更小的治疗方式的迫切需求。我们的研究提出了一种新的纳米医学平台，该平台将 SOR 与二甲双胍协同结合在专门的二嵌段多肽胶束中，旨在提高治疗效果，同时降低全身毒性。这种创新方法不仅在多种 HCC 模型中表现出显著的抗肿瘤疗效，而且还显著降低了与当前治疗相关的毒性。我们的双分子靶向方法揭示了一种有前途的纳米医学策略，用于晚期 HCC 的分子治疗，有可能提供更有效、更安全的治疗方案，具有巨大的转化潜力。

关键字：肝癌；分子靶向治疗；纳米医学；多肽胶束；协同处理

正反馈环路 ALKBH5-NLRP3 参与心肌梗死后细胞焦亡的机制研究

王智墨，于庆文，王琮，周月姣，张莉蓉，韩圣娜*

郑州大学基础医学院药理学系，郑州，450000

目的： m^6A 修饰参与多种心血管疾病的发生发展过程，但关于 m^6A 修饰是否影响心肌梗死后细胞焦亡的机制尚不清楚。本课题主要探讨 m^6A 去甲基化修饰酶 ALKBH5 与 NLRP3 炎性小体活化诱导的细胞焦亡的机制研究。

方法：分别利用结扎左冠脉前降支制备 SD 大鼠心肌梗死模型和建立大鼠细胞株（H9c2）缺氧模型，采用功能缺失和功能获得实验，通过细胞转染、dot blot 实验、qPCR 技术、Western blot 等实验探讨 ALKBH5 和 NLRP3 之间的调控关系对心肌细胞焦亡的影响。应用 RNA pull down、RIP、MeRIP-qPCR、RNA 和蛋白质稳定性实验，明确 ALKBH5 调控 NLRP3 表达的分子机制；通过免疫荧光、核质分离、染色质免疫共沉淀和双荧光素酶报告基因实验，明确 NLRP3 调控 ALKBH5 表达的分子机制。最后，观察小分子抑制剂 MCC950（靶向 NLRP3）和 IOX1（靶向 ALKBH5）对心肌梗死小鼠细胞焦亡的影响。

结果：①大鼠心肌梗组织和缺氧心肌细胞中 m^6A 甲基化水平均降低，去甲基化酶 ALKBH5 表达升高，NLRP3 炎性小体活化，焦亡相关蛋白（N-GSDMD）表达升高。②在 H9c2 细胞中敲低 ALKBH5 可抑制缺氧诱导的 NLRP3 mRNA 表达的升高和 NLRP3 炎性小体的活化，缓解细胞焦亡（N-GSDMD 表达降低）；相反，过表达 ALKBH5 可加重 NLRP3 炎性小体活化导致的细胞焦亡。③敲低 NLRP3 可抑制缺氧诱导 H9c2 细胞的 ALKBH5 和 N-GSDMD 表达的升高；反之，过表达 NLRP3 可进一步加重缺氧诱导的 ALKBH5 的表达和细胞焦亡。机制上，RNA pull down 和 RIP 实验显示 NLRP3 mRNA 能够和 ALKBH5 蛋白相互结合；敲低 ALKBH5 增加 NLRP3 的 m^6A 水平和降低 NLRP3 mRNA 稳定性；NLRP3 mRNA 和 IGF2BP2 的蛋白相互结合；敲低 IGF2BP2 增加 NLRP3 的 mRNA 稳定性；Rescue 实验表明敲低 IGF2BP2 逆转敲低 ALKBH5 引起的 NLRP3 mRNA 表达的减少。细胞缺氧后 NLRP3 在细胞核表达增多；NLRP3 与 ALKBH5 启动子区结合促进 ALKBH5 基因转录。动物上，应用小分子抑制剂均能缓解小鼠心肌梗死后心脏功能的损伤和细胞焦亡的发生。

结论：①ALKBH5-NLRP3 能形成正反馈环路促进心肌梗死后的细胞焦亡，其机制是：ALKBH5 以 IGF2BP2 依赖的方式调控 NLRP3 的 m^6A 修饰，促进 NLRP3 的表达；NLRP3 作为转录因子与 ALKBH5 的启动子区结合增强其转录活性，促进 ALKBH5 的表达。②靶向 ALKBH5-NLRP3 正反馈环路能缓解心肌梗死小鼠的细胞焦亡。

关键词：心肌梗死；NLRP3 炎性小体；ALKBH5；m⁶A 修饰；IGF2BP2

Reprogramming Tumor-Associated Macrophages with Small Activating RNA-Loaded Nanoparticles to Enhance Antitumor Immunotherapy

Yingying Le¹, Jiandong Zhang¹, Bingyu Zhen¹, Lu Liang^{1*}, Linming Zhang^{1*}

¹Department of Pharmaceutical, University of Guangzhou Medical, No. 1, Xinzao Road,
Panyu District, Guangzhou, 511436

Tumor-associated macrophages (TAMs) in the tumor microenvironment (TME) typically adopt an M2 phenotype that supports tumor growth and immune evasion. Reprogramming these TAMs to an M1 phenotype with tumoricidal properties offers a promising antitumor strategy. This study explores the use of small activating RNA (saRNA) targeting the promoters of p38 and TFEB, encapsulated in nanoparticles, to achieve this reprogramming. The saRNAs were delivered via a metal-organic framework (MOF)-based platform and coated with exosome-derived membranes expressing the M2 TAM-targeting peptide CRV (CRVLRSGSC) and liposomes, forming nanoparticles termed CLMSR. CLMSR facilitated cellular uptake in M2 macrophages and, when the conditioned medium from CLMSR-treated M2 macrophages was applied to tumor cells, it inhibited cell migration, invasion, and 3D tumor spheroid formation. CLMSR also showed improved circulation lifetime and accumulation in tumor tissues *in vivo*. Additionally, CLMSR induced tumor microenvironment remodeling by increasing CD8⁺ and CD4⁺ T cells and promoting the transition of TAMs from the M2 to the M1 phenotype. Our study presents a novel and effective method for reprogramming TAMs to enhance antitumor immune responses, offering a targeted, efficient, and safe approach to combat tumor growth and progression.

Keywords: Tumor-associated macrophages; immunotherapy; immunosuppressive microenvironment

KDM5B 对压力超负荷诱导的心室重构和心衰的调控作用及机制研究

乔 惠, 王子薇, 王浩鹏, 赵 文*

郑州大学药学院, 郑州市, 450000

背景：心力衰竭的发病率和死亡率在全球仍居首位，严重威胁人类身心健康，其主要致病因素包括：高血压和冠心病等所致的心室重构及与此相关的心脏结构和功能异常，其以心肌细胞肥大和凋亡、心肌成纤维细胞活化和细胞外基质蛋白过度沉积为特征，表现为胎儿基因重激活及细胞外基质重塑基因失调，这些基因的转录重编程主要由表观遗传，包括组蛋白甲基化修饰调控。大量研究表明，组蛋白赖氨酸甲基化修饰，包括其去甲基化酶 5B (KDM5B) 在心血管疾病中发挥重要调控作用，但其在心力衰竭中的作用尚不清楚。目的：构建压力超负荷诱导的小鼠心衰模型探讨 KDM5B 在病理性心室重构和心衰中的潜在作用及机制。结果：首次成功构建心肌细胞或肌成纤维细胞特异性 KDM5B 条件性敲除小鼠。主动脉弓缩窄 (TAC) 20 周后，与未敲除组小鼠相比，心肌细胞或肌成纤维细胞特异性敲除 KDM5B (CM-KO 或 MF-KO) 显著逆转 TAC 诱导的小鼠心功能障碍及心肌肥厚和纤维化，表现为 LVEF 和 LVFS 的增加，LV mass、LVEDV 和 LVIDd 的降低，心重/体重、心重/胫骨和肺重/体重的减轻。组织染色及 Western blot 结

果表明,与 TAC 诱导的未敲除组相比,CM-KO 或 MF-KO 小鼠心脏组织的纤维化和胶原沉积程度及心肌细胞横截面积明显减小,并且心脏组织中心肌肥厚和纤维化相关标志物的 mRNA 和蛋白水平显著下调。RNA-seq 分析表明,心肌细胞特异性敲除 KDM5B 与心脏收缩和心肌肥厚等生物学过程相关,细胞及整体动物水平 KDM5B 缺失可显著上调 FGF18 的表达并抑制 MAPK 信号通路,细胞水平 FGF18 沉默可削弱 KDM5B 下调的心脏保护作用;而肌成纤维细胞特异性敲除 KDM5B 与 TGF β 通路、Wnt 通路及 PI3K/AKT 通路相关。结论:心肌细胞或肌成纤维细胞特异性敲除 KDM5B 显著减弱压力超负荷诱导的心肌肥厚、纤维化和心衰。心肌细胞特异性敲除 KDM5B 通过 FGF18-MAPKs 轴发挥心脏保护作用,而肌成纤维细胞特异性敲除 KDM5B 通过 PI3K/AKT 信号通路发挥心脏保护作用。

关键词:KDM5B;压力超负荷;病理性心室重构;心衰

构建 TBK1 抑制剂与 PD-L1 拮抗肽的多功能仿生纳米颗粒 及其在肺腺癌中的作用机制研究

乐盈盈¹,刘思佳¹,魏菊艳¹,梁璐^{1*},张灵敏^{1*}

¹广州医科大学分子与临床药理研究所,广州市,511436

尽管免疫检查点抑制剂疗法 (ICI) 让大部分的患者受益,但由于成熟树突状细胞 (DC) 和细胞毒性 T 淋巴细胞浸润不足和免疫抑制细胞在肿瘤微环境中的高度扩散,ICI 在肺癌中的疗效受到严重限制。TANK 结合激酶 1 (TBK1) 是一种多功能的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,TBK1 活性失调与多种疾病有关。最近研究表明,靶向抑制 TBK1 的表达可重塑肿瘤微环境,从而促进 ICI 的效果。因此将免疫检查点阻断剂 (ICB) 和其他药物的联合治疗是免疫治疗中受益的潜在策略。近年来纳米材料的快速增长为实现更安全、更有效的双药联合递送开辟了新的途径。基于此背景,本课题构建了一种肿瘤微环境响应性仿生纳米载体,用于按需、顺序释放程序性细胞死亡配体 1 (PDPPA-1) 的短肽拮抗剂和 TBK1 抑制剂。本课题首先将 PD-L1 抑制肽 (PDPPA-1) 和基质金属蛋白酶-2 (MMP-2) 底物肽 (PLGVRG) 耦联到巨噬细胞膜上,并用该膜包裹负载了 TBK1 的 PLGA 纳米载体 (PT)。这个给药系统一方面,包被在膜上的 PDPPA-1 可以由于在肿瘤基质中高度表达的基质金属蛋白酶-2 (MMP-2) 对肽底物的切割而脱落,从而实现 PD-L1 信号通路的精确阻断,恢复 T 细胞的活性。另一方面,该纳米颗粒能够有效释放 TBK1 抑制剂,从而调控树突状细胞成熟、TAM 极化和细胞毒性 T 淋巴细胞浸润,并抑制肺癌肿瘤体积生长。综上,本研究为肺癌靶向给药提供了一种高效、低毒、简单的智能响应型给药系统,有效地激活机体的抗肿瘤免疫反应,进而为实现肺癌的有效治疗提供新的思路。

关键词:TBK1 抑制剂;PD-L1;仿生共递送纳米系统;免疫治疗;免疫抑制微环境

吡啶类新型 HDAC6 抑制剂的设计、合成及抗胃癌活性研究

张梦芝¹,聂海倩¹,康慧琴¹,高雅^{1*}

¹郑州大学,郑州市,450000

胃癌是一种常见的胃肠道恶性肿瘤。据世界卫生组织发布的《2020 年全球癌症统计报告》,全球每年新增胃癌病例约 108.9 万例,其中死亡人数高达 76.9 万。此外,中国、日本及韩国等东南亚地区,被认为使全球胃癌的高发地带。

HDAC6 作为肿瘤免疫领域的关键分子,参与非组蛋白的去乙酰化过程,与胃癌相关致癌通路中的核心调节因子相关。特别地,抑制 HDAC6 的活性已被证实能导致细胞增殖减少,这一发现为 HDAC6 抑制剂作为潜在抗癌药物提供了理论基础。尽管已有 HDAC6 抑制剂进入临床试验阶段,开发高效且低毒性的新型抑制剂仍是一大挑战。前期研究结果发现,吡啶类化合物 L9 具有显著的 HDAC6 活性抑制作用,是具有潜力的先导化合物。随后,我们合成一系列吡啶衍生物为 Cap 的化合物,并进行酶活性评价,对其进行深入研究。

经构效关系研究,化合物 10n 凭借其对 HDAC6 的卓越抑制能力 (IC_{50} 值低至 3.11 ± 0.09 nM) 脱颖而出。同时,化合物 10n 不仅可以通过靶向抑制细胞内 HDAC6 的活性,提高 α -tubulin 乙酰化水平,进而阻碍胃癌细胞 MKN-45、MGC-803 的增殖。进一步研究发现化合物 10n 能够降低胃癌细胞中 PD-L1 的表达水平。体内抑瘤实验表明化合物 10n 能够浓度依赖地增加 $CD8^+$ 、 $CD4^+$ T 淋巴细胞的浸润,减少肿瘤体积,并且无明显毒副作用。这一系列实验结果不仅从分子层面验证了化合物 10n 对 HDAC6 的强效抑制作用,还从细胞层面展示了其抑制胃癌细胞增殖及调节免疫相关分子的能力,从而有力地支持了化合物 10n 作为胃癌潜在治疗手段的前景。

关键词: HDAC6; 抑制剂; 胃癌

双分子靶向纳米药物上调临床前肝癌模型中的协同治疗效果

危郭皓, 范玲耀, 孙敏, 周文政, 宋晓彦, 朱传东*,

南京中医药大学, 南京, 21000

晚期肝细胞癌 (HCC) 是最具挑战性的癌症之一,因为它具有异质性和侵袭性,因此无法使用根治性治疗。索拉非尼 (SOR) 是第一个获批的针对丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 通路的分子靶向剂,用于晚期 HCC 的非根治性治疗;然而,该治疗的任何临床意义益处仍然不大,并且伴随着明显的副作用。在这里,我们假设使用纳米医学平台将 SOR 与另一种分子靶向药物二甲双胍 (MET) 共同递送可以解决这些问题。因此,设计了一种与两亲性多肽甲氧基聚(乙二醇)-嵌段-聚(L-苯丙氨酸-co-L-谷氨酸)(mPEG-b-P(LP-co-LG))(PM) 自组装的胶束,用于将两种分子靶向药物 SOR 和 MET 联合递送到肝癌。与游离药物相比,所提出的双载药胶束 (PM/SOR+MET) 增强了药物在血液中的半衰期和药物在肿瘤部位的积累,从而在临床前皮下、原位和患者来源的异种移植肝癌模型中有效抑制肿瘤生长,而不会引起显著的全身和器官毒性。总的来说,这些发现证明了一种治疗晚期 HCC 的有效双靶点纳米医学策略,这可能具有癌症治疗的转化潜力。意义声明:由于其侵袭性和当前疗法固有的局限性,晚期肝细胞癌 (HCC) 的治疗仍然是一项艰巨的挑战。尽管索拉非尼 (SOR) 等分子靶向疗法取得了进展,但其适度的临床益处加上显著的不良反应凸显了对更有效和毒性更小的治疗方式的迫切需求。我们的研究提出了一种新的纳米医学平台,该平台将 SOR 与二甲双胍协同结合在专门的二嵌段多肽胶束中,旨在提高治疗效果,同时降低全身毒性。这种创新方法不仅在多种 HCC 模型中表现出显著的抗肿瘤疗效,而且还显著降低了与当前治疗相关的毒性。我们的双分子靶向方法揭示了一种有前途的纳米医学策略,用于晚期 HCC 的分子治疗,有可能提供更有效、更安全的治疗方案,具有巨大的转化潜力。

关键字: 肝癌; 分子靶向治疗; 纳米医学; 多肽胶束; 协同处理

吡啶类 LSD1 抑制剂 ZYJ-519 在胃癌中抗肿瘤活性及对 PD-L1 调控机制的研究

朱浩毅¹, 张宇¹, 赵晓莹¹, 耿银萍¹, 郑一超^{1,*}

¹ 食管癌防治国家重点实验室、先进药物制剂技术教育部重点实验室、
河南省药品质量与评价重点实验室、郑州大学药学院, 郑州 450001

LSD1 (组蛋白赖氨酸特异性去甲基化酶 1) 是重要的表观遗传调节因子, 通过其去甲基化参与多种癌症的发生发展进程。研究表明, 抑制 LSD1 可以抑制 PD-L1 的表达, 调节肿瘤微环境, 提高杀伤性 T 细胞在肿瘤组织中的浸润, 并降低肿瘤细胞外泌体中 PD-L1 的含量, 恢复 T 细胞对肿瘤的杀伤作用^[1]。开发用于激活肿瘤免疫的新型 LSD1 抑制剂具有重要的研究价值。我们通过已建立的活性筛选平台对大量 LSD1 抑制剂的活性进行了检测, 筛选得到了活性较好的 LSD1 抑制剂 ZYJ-519, 该化合物在分子水平上可有效抑制 LSD1 酶活 ($IC_{50} = 80.342 \pm 1.905$ nM)。通过细胞实验, 显示 ZYJ-519 可靶向结合 LSD1 并抑制其对底物 H3K4me1 和 H3K4me2 的去甲基化作用, 并抑制胃癌细胞的迁移和侵袭。此外, 化合物 ZYJ-519 以浓度依赖的方式抑制胃癌细胞 PD-L1 的表达并抑制 PD-L1 与 PD-1 的结合, 促进 T 细胞分泌杀伤因子 IFN- γ 、IL-2 从而同时提高胃癌细胞对 T 细胞杀伤的响应。后续我们又通过建立小鼠皮下移植模型在动物水平研究化合物 ZYJ-519 的抗肿瘤活性, 发现化合物降低肿瘤组织中 PD-L1 的表达, 促进杀伤性 T 细胞在肿瘤组织中的浸润并提高肿瘤杀伤因子 IFN- γ 、IL-2 的分泌, 可有效抑制胃癌的生长。本实验为 LSD1 抑制剂的设计与合成提供了结构参考及生物活性依据, 为将来 LSD1 抑制剂在胃癌临床治疗的应用提供了实验基础。

关键词: LSD1 胃癌 PD-L1 表观遗传

RNA 可变剪接: 肺部疾病治疗的新星

牛知慧¹, 徐冰倩¹, 李玮¹, 梁海海^{1,*}

¹ 哈尔滨医科大学药学院, 哈尔滨市, 150086

RNA 可变剪接 (AS) 是基因表达的基本调控机制, 其主要通过不同的剪接位点组合, 并从 pre-mRNA 产生一系列 mRNA 异构体, 进而促进蛋白质组多样性的产生^[1,2]。鉴于目前肺部疾病有效的治疗手段有限, 因此探索 AS 的发生发展并将其作为药物开发的靶点至关重要。本综述详尽分析了与各种 AS 诱导的剪接变异体、RNA 结合蛋白、顺式或者反式作用元件相关的生物学功能和潜在分子机制, 并强调了它们作为临床生物标志物的可能。其中特别强调 AS 目前在一系列肺部疾病中的治疗应用, 包括但不限于小细胞和非小细胞肺癌、囊性纤维化、硅肺、急性呼吸窘迫综合征、肺炎、哮喘、慢性阻塞性肺病、肺动脉高压和特发性肺纤维化等。该综述深入探讨了 AS 事件在肺部疾病诊断和治疗中的作用, 重点关注剪接因子和 RNA 结合蛋白之间的调节作用, 同时还列举了与 AS 失调有关的突变成分。因此, 全面了解调控这些剪接事件的复杂机制可能为开发针对异常剪接的治疗方法和诊断工具以预防和治疗肺部疾病提供新的途径。

关键词: 肺部疾病; RNA 可变剪接; 剪接异构体; 可变剪接调控因子

新型喹啉类 HDAC6 抑制剂的筛选与抗胃癌活性评价

熊宇涵¹, 康慧琴¹, 朱远载¹, 高雅^{1,*}

¹郑州大学, 郑州市, 450001

组蛋白去乙酰化是调控基因表达和转录的重要表观遗传修饰, 组蛋白去乙酰化酶 6 (HDAC6) 作用于 α -Tubulin、Cortactin、Foxo1 等非组蛋白底物来调控肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移从而促进癌症的发生发展。胃癌是全球第五大常见恶性肿瘤, 也是第四大癌症相关死亡原因。TCGA 数据库分析发现 HDAC6 在胃癌中高表达, 且高表达的患者生存期更短, 因此 HDAC6 可作为胃癌治疗的潜在靶点。本文拟筛选出高选择性、高活性的 HDAC6 小分子抑制剂, 丰富 HDAC6 抑制剂的结构类型, 为胃癌靶向治疗提供先导化合物。本文基于课题组已建立的 HDAC1/2/3/6 酶活性检测体系, 从小分子化合物库中筛选出高选择性抑制 HDAC6 酶活性的化合物 L-45 ($IC_{50} = 23.83 \text{ nM}$)。BLI 检测也验证出 L-45 对 HDAC6 的高亲和力。CETSA 和 Western blot 证明了 L-45 在胃癌细胞 MGC-803 内高效靶向 HDAC6, 并浓度依赖性抑制 HDAC6 去乙酰化活性。Transwell 实验表明 L-45 显著抑制 MGC-803 迁移。Western blot 证明 L-45 浓度依赖性抑制 MGC-803 EMT 进程。RNA-seq 结果证明, L-45 显著影响细胞外基质形成、黏附因子等与肿瘤侵袭迁移相关通路, 与上述结果一致。SwissADME 网站预测 L-45 在体内各系数都在小分子药物适宜的范围内。监测大鼠静脉注射 L-45 后的血药浓度, 结果显示 L-45 优越的药代动力学参数。HDAC6 蛋白的催化域 2 (CD2) 对于 HDAC6 乙酰化活性是必要的部分。本文表达纯化 HDAC6 CD2 蛋白, 筛选出其与 L-45 的共结晶条件, 进一步揭示 L-45 与 CD2 互作的结构位点。

综上所述, 本文筛选出了新型喹啉类 HDAC6 抑制剂, 并对其进行抗胃癌活性评价、类药性、成药潜力研究, 为 HDAC6 抑制剂先导化合物的研究提供思路, 及靶向 HDAC6 用于胃癌治疗奠定理论基础。

关键词: HDAC6 抑制剂 胃癌 增殖 侵袭迁移

Small-molecule Toosendanin Suppresses the activity of AURKA to overcome the Initial EGFR-TKI Treatment in EGFR-Mutated Non - Small Cell Lung Cancer

Yin Feng, ShenAo, Yu Xiyong *

School of Pharmacy, Guangzhou Medical University, No. 1 Xinzao Road, Xinzao Town,
Panyu District, Guangzhou, 511495

Abstract: For lung cancer patients with EGFR mutation, the first-line drugs used in clinic at present are the third generation EGFR-TKI, Osimertinib. Although Osimertinib can bring clinical benefits to patients at primary extent, drug resistance will inevitably occur in the end. Currently, an optimal therapeutic strategy comprising molecularly targeted agents that can obviously prolong the PFS of drug-resistant patients is not available^[1]. Aurora kinase AURKA is a serine/threonine protein kinases, which is deeply involved in regulating cell mitosis, and it is closely related to the poor prognosis and shortened survival time of malignancy^[2]. Recently a research claimed AURKA drives the evolution of resistance to third generation EGFR inhibitors in EGFR-mutated non small cell lung cancer^[3]. In our study, we detected toosendanin (TSN) as a new AURKA inhibitor though HTS in Dual-luciferases experiment, which could suppress the activity of AURKA at a quite low concentration. And we

demonstrated that there is a very significant combined effect between TSN and Osimertinib in vitor and vivo experiments. The combination of TSN and Osimertinib resulted in a more pronounced DNA damage and suppression of DNA repair activities. Moreover, the inhibition of AURKA will bring about a lower level of PARP1, which will promote Osimertinib drug-resistant cells to restore their sensitivity to EGFR-TKI and ameliorate AURKA driven acquired drug resistance. This result emphasizes the need to improve our understanding of AURKA-regulated pathways that mediate EGFR-TKI resistance, specially including novel non-mitotic functions.

Keyword: EGFR-TKI, TSN, AURKA, acquired drug resistance

巨噬细胞的表现遗传修饰在心血管疾病中的研究进展

于庆文, 王智墨, 王琮, 周月姣, 韩圣娜*

郑州大学基础医学院药理学系, 郑州, 450000

心血管疾病是全球发病率和死亡率的主要原因, 其发病机制错综复杂, 涉及多种细胞和分子机制^[1]。巨噬细胞作为免疫系统的关键组成部分, 在维持体内稳态方面发挥着重要作用。它们不仅参与对抗感染, 还在组织修复和重塑中起到调节作用^[2]。然而, 在特定条件下, 如慢性炎症状态下, 巨噬细胞可参与到心血管疾病的发生发展中^[3]。近年来, 表观遗传修饰作为调节基因表达的一种重要机制, 在巨噬细胞的功能调控中引起了广泛关注。表观遗传修饰主要包括 DNA 甲基化、组蛋白修饰 (乙酰化、甲基化、磷酸化、乳酰化、琥珀酰化等)、非编码 RNA (microRNA、lncRNA) 的调控等, 这些修饰可以在不改变 DNA 序列的情况下, 影响基因的可读性和表达水平, 进而调控疾病的发展^[4]。本综述总结了巨噬细胞的表现遗传修饰在心血管疾病发生发展中的作用, 并展望了靶向巨噬细胞表观遗传修饰治疗心血管疾病的潜在可能。

关键词: 表观遗传修饰; 组蛋白修饰; 巨噬细胞; 心血管疾病; 小分子抑制剂

SERCA2 功能障碍通过调控 PGC-1 α -FABP4 通路加剧骨骼肌萎缩

张海龙¹, 王敏², 佟晓永^{1,*}

¹重庆大学药学院, 重庆, 401331

目的: 肌浆网/内质网钙 ATP 酶 (sarcoplasmic/endoplasmic reticulum calcium-ATPase, SERCA) 是细胞中唯一能将胞浆 Ca^{2+} 泵入肌浆网和内质网中的酶, 是维持钙稳态的关键蛋白, 其在骨骼肌中的主要亚型是 SERCA2。位于 SERCA2 第 674 位半胱氨酸 (C674) 是调控其活性的关键谷胱甘肽化位点。引起骨骼肌萎缩的肥胖、糖尿病、衰老等 ROS 增多的病理情况都可以造成 C674 的不可逆氧化, 导致 SERCA2 功能障碍。本研究旨在探讨 SERCA2 功能障碍是否引起骨骼肌萎缩及相关调控机制。

方法: 利用 SERCA2 C674S 敲入 (SERCA2 C674S knock-in, SKI) 杂合子小鼠, 模拟病理情况下 C674 的不可逆氧化导致的 SERCA2 功能障碍。检测 SKI 小鼠和其同窝野生型 (WT) 小鼠骨骼肌萎缩相关病理改变, 进行腓肠肌的高通量蛋白质组学、组织病理学和蛋白表达分析。使用腺病毒 SERCA2b-S674 (2bs) 转染小鼠 C2C12 细胞, 用于蛋白质表达和免疫荧光分析。

结果: ①SERCA2 功能障碍导致小鼠四肢握力下降, 肌肉重量和肌纤维面积减少。②腓肠肌蛋白质组学分

析显示 SKI 小鼠存在脂质代谢紊乱, AMPK 信号通路被显著抑制。③在 SKI 小鼠腓肠肌和过表达 2bs 的 C2C12 细胞中, ROS 水平明显增加, SIRT1 和 PGC-1 α 蛋白表达减少, 而 FABP4 和炎症因子的蛋白表达增加。④在 SKI 小鼠的腓肠肌, SERCA2 激动剂 CDN1163 和 PGC-1 α 的激动剂烟酰胺核糖 (NR) 均可以减少 FABP4 的表达, 抑制骨骼肌萎缩。⑤在 SKI 小鼠中半敲除 FABP4 增加肌肉重量和肌纤维面积, 抑制炎症, 缓解 SERCA2 功能障碍引起的骨骼肌萎缩。

结论: SERCA2 功能障碍通过调控 PGC-1 α -FABP4 通路引发炎症加剧骨骼肌萎缩。

关键词: 骨骼肌萎缩, SERCA2, PGC-1 α , FABP4, 炎症

新型选择性三氮唑类 HDAC6 抑制剂的设计、合成及抗食管癌肿瘤活性研究

康慧琴¹, 张梦芝¹, 何昂¹, 高雅^{1*}, 刘宏民^{1*}

¹ 郑州大学, 郑州市, 450000

食管癌是消化道常见恶性肿瘤之一。目前手术是早期食管癌治疗的首选方案, 但术后局部复发和转移常导致手术失败, 手术联合化疗是中晚期食管癌治疗的主要治疗方案, 但一线药物不敏感。靶向表观遗传的小分子药物在疾病治疗的研究中有重要临床应用价值。HDAC6 是组蛋白乙酰化酶家族的成员之一, 参与肿瘤的发展过程。然而, 目前已报道的 HDAC6 抑制剂仍存在亚型选择性弱、实体瘤响应率低等亟待解决的问题。因此, 开发新型高效、高选择性的 HDAC6 抑制剂, 并进一步丰富其结构类型具有重要的意义。

前期通过对课题组自建的、结构多样性的小分子化合物库进行 HDAC6 抑制活性筛选, 幸运地发现三氮唑类化合物 JR55 对 HDAC6 表现出最佳的抑制作用 ($IC_{50} = 3.12 \text{ nM}$), 较对 HDAC1、HDAC2、HDAC3 和 HDAC8 的抑制作用分别高 352、24、45 和 1542 倍, 远远优于对照 SAHA, 具有较高亚型选择性。同时, 数据库分析发现 HDAC6 mRNA 在食管癌病人癌组织中表达明显高于正常组织, 且与患者较差预后呈正相关。化合物 JR55 人食管癌细胞株 TE-1 表现了增殖抑制活性 ($IC_{50} = 4.24 \mu\text{M}$)。进一步的作用机制研究表明, JR55 浓度依赖性地抑制 TE-1 细胞的侵袭, 诱导其凋亡; 药效学评价发现, JR55 能够抑制人食管癌 TE-1 细胞 SCID 鼠移植瘤的生长, 且毒副作用小, 并表现了良好的药代动力学特性, 有进一步开发的潜力。

关键词: HDAC6; 抑制剂; 结构修饰; 食管癌;

CEROX1/hsa-miR-92b-5p/TCF21 轴调控心肌分化和发育的机制研究

张浩民 钱 涛 马艺匀 江雪燕*

广州医科大学药学院; 广东省分子靶标与临床药理学重点实验室;

呼吸疾病国家重点实验室药理学组, 广州, 511436

摘要: [目的] 先天性心脏病 (CHD) 是一种常见的先天性心脏畸形, 缺乏有效的早期生物诊断和干预。作为心脏发育的表观遗传调节器, 长链非编码 RNA (lncRNA) 为 CHD 的诊断和治疗提供了潜在的生物标志物。然而, lncRNA 介导的心脏发育和 CHD 畸形的机制仍有待进一步阐明。本研究旨在探讨 lncRNA (CEROX1) 在心脏发育和 CHD 发病机制中的作用。[方法与结果] 通过 lncRNA 转录组测序结果鉴定, 发现 CEROX1 在人胚胎干细胞 (hESCs) 向心肌分化的 12 天分化过程中显著上调, 而在房间隔缺损血浆样本中明

显下调。我们的研究结果进一步揭示了 CEROX1 可以调节心肌分化，CEROX1 通过靶向结合 hsa-miR-92b-5p 协调调控转录因子 21 (TCF21)，从而导致关键的心肌转录因子的增加，包括 GATA4、NKX2.5、TBX5、MYH6 和 cTnT。此外，敲低 TCF21 显著抑制心肌分化，可以通过过表达 CEROX1 产生部分恢复。[结论] 综上所述，本研究提供了充分的证据，证明 CEROX1 调节关键的心肌转录因子的表达水平，需要通过靶向结合 hsa-miR-92b-5p，从而调控 TCF21 和心肌转录因子，在 hESCs 衍生的心肌分化中发挥促进调节作用，突出了其作为先天性心脏病生物标志物的潜力。

关键词：CEROX1；心肌分化；hsa-miR-92b-5p；转录因子 21 (TCF21)

解锁 LSD1 在肿瘤免疫中的双重作用：先天途径和适应性途径

马葱葱¹，张宇¹，朱浩毅¹，赵晓莹¹，李莹¹，赵丽娟^{1*}

食管癌防治国家重点实验室，先进药物制备技术教育部重点实验室，
河南省药品质量与评价重点实验室，药学院，医学科学院，郑州大学，郑州，450001

在癌症的发展和治疗过程中，先天免疫和适应性免疫都发挥了至关重要的作用。大量的研究表明，组蛋白赖氨酸特异性去甲基化酶 1 (LSD1) 在多种癌症中均有过表达现象。LSD1 水平的升高会复杂地调节免疫检查点、免疫细胞的功能和免疫调节剂的表达。这种调节机制会进一步影响先天免疫和适应性免疫反应。越来越多的证据表明，肿瘤中 LSD1 的异常表达导致免疫治疗结果不佳，抑制 LSD1 可增强肿瘤免疫力，抑制肿瘤生长，提高免疫治疗的有效性。抑制 LSD1 的表达和转录活性为恶性肿瘤的免疫治疗提供了一条很有前途的新途径。LSD1 在肿瘤免疫逃逸中的分子机制的阐明强调了其作为肿瘤免疫治疗靶点的潜力然而，目前还缺乏对 LSD1 在先天免疫和适应性免疫中的作用的全面分类。在本综述中，我们概述了 LSD1 在肿瘤免疫中的作用，总结了 LSD1 介导的肿瘤免疫的相关机制及其在肿瘤免疫逃逸中的潜在调控能力。最后，我们总结了 LSD1 抑制剂在肿瘤免疫治疗中的研究现状，这对促进 LSD1 靶向药物作为联合免疫治疗药物的开发具有重要价值。

关键词：LSD1，肿瘤微环境，免疫检查点抑制剂，肿瘤免疫治疗

CCDC12 变异的剪接异构体促进乳腺癌的侵袭转移

朱丽萍，叶洲杰，王心睿^{*}，孙蓬明^{*}

福建省妇幼保健院，福建省，福州市，350001

目的：乳腺癌是中国女性最常见的恶性肿瘤之一，其发病率位列女性恶性肿瘤之首。中国的乳腺癌发病率每年以 2%—3% 的速度增长，全国每年新增约 21 万乳腺癌新发病例和 11 万死亡病例。乳腺癌的高复发率仍是困扰临床乳腺癌预后的重大问题。研究显示，CCDC12 蛋白在多种恶性肿瘤中异常表达，通过调节细胞转录因子、改变细胞增殖周期，促进恶性肿瘤细胞的侵袭和转移。然而，CCDC12 作为一个剪切基因如何影响乳腺癌的生物学活性，还有待于进一步的研究。

方法：在乳腺癌 MDA-MB-231 细胞中构建 CCDC12 敲低稳转株，蛋白印迹检测细胞 CCDC12 表达情况。CCK8 检测 MDA-MB-231 和 MDA-MB-231^{shCCDC12} 细胞增殖差异，细胞划痕和 Transwell 检测细胞侵袭转移能力，流式细胞术检测 CCDC12 不同表达水平对 MDA-MB-231 细胞周期影响。CCDC12 作为剪切因子运用转录组测序

探究不同 CCDC12 表达量对 MDA-MB-231 剪切事件改变, 寻找下游靶标候选基因, 进一步的机制研究。

结果: 运用肿瘤 TCGA 数据库分析发现, 在肿瘤组织样本中 CCDC12 mRNA 表达高于癌旁组织, CPTAC 数据库能够得到相同的结论, 在肿瘤组织样本中 CCDC12 蛋白表达高于癌旁组织。MDA-MB-231^{shCCDC12} 细胞中 CCDC12 蛋白表达水平显著下调; 在 MDA-MB-231 细胞中 CCDC12 敲低后, 与 WT 和 NC 组比, 敲低组细胞增殖速率明显降低 ($p < 0.05$)。细胞集落形成中, 敲低组集落形成数明显少于 WT 组和 NC 组, 细胞划痕实验显示中, 与 WT 和 NC 组比, CCDC12 敲低组细胞愈合速率明显降低。同时, 在细胞 transwell 实验中, 敲低组细胞转移数明显少于 WT 组和 NC 组, 应用流式细胞术对细胞周期检测分析可知, CCDC12 敲低后, 会导致细胞周期阻滞在 G2/M 期。将 MDA-MB-231 细胞 NC 组和 KD 组细胞成瘤, KD 组肿瘤生长速率显著性减慢, 当在 MDA-MB-231^{shCCDC12} 细胞中进行挽救实验上调 CCDC12 的表达, 能够导致 MDA-MB-231^{shCCDC12} 细胞增殖速率加快, 迁移转移等能力增强。对 MDA-MB-231 和 MDA-MB-231^{shCCDC12} 细胞抽提 RNA 进行转录组测序, 分析剪切事件改变情况, 对候选基因进行差异性分析得到 ICAM4ITGA10、KIAA1217、LAMA5 等基因将进一步进行研究。

结论: 本研究在细胞水平和动物水平探究 CCDC12 在乳腺癌细胞中表达差异对细胞的影响, 综合阐述 CCDC12 作为可变剪切因子对乳腺癌细胞的作用及分子机制, CCDC12 参与了乳腺癌的增殖转移过程, 对于乳腺癌的发生发展具有重要的作用。将从细胞基因剪切事件改变情况进一步分析 CCDC12 具体作用机制, 对下游基因进行深入研究。预期研究结果将加深我们对 CCDC12 在乳腺癌治疗的认识, 为发现新的治疗靶点以及开发新的靶向药物提供依据。

关键字: CCDC12; 乳腺癌; 侵袭转移; 剪切事件

基于 Fedratinib 的新型 HDAC/JAK/BRD4 三靶点抑制剂的发现对 三阴性乳腺癌具有显著的抗肿瘤活性

张宇¹, 朱浩毅¹, 李莹¹, 马葱葱¹, 赵晓莹¹, 郑一超^{1,*}

¹食管癌防治国家重点实验室、先进药物制剂技术教育部重点实验室、
河南省药品质量与评价重点实验室、郑州大学药学院, 郑州 450001

组蛋白去乙酰化酶 (HDAC) 是一个表观遗传“擦除剂”家族, 它可以通过去除组蛋白赖氨酸残基上的乙酰基来抑制基因转录。除了它们的表观遗传功能外, HDAC 还通过使许多非组蛋白去乙酰化在翻译后修饰中发挥重要作用。尽管 HDAC 抑制剂对血液系统恶性肿瘤有疗效, 但对实体瘤的疗效有限。令人鼓舞的是, 联合治疗可以显著提高 HDAC 抑制剂在实体瘤中的治疗反应, 从而为拓宽 HDAC 抑制剂在实体瘤中的临床应用提供了希望^[3]。由于 BRD4-LIFR-JAK1-STAT3 信号通路的激活会导致三阴性乳腺癌 (TNBC) 对 HDAC 抑制剂产生耐药性, 能够同时阻断 BRD4-LIFR-JAK1-STAT3 信号通路的多靶点 HDAC 抑制剂在治疗 TNBC 和其他实体瘤方面具有巨大潜力。本文合理设计、合成和生物评估了新型基于 Fedratinib 的多靶点 HDAC 抑制剂, 其中化合物 25ap 是一种强效的 HDAC/JAK/BRD4 三靶点抑制剂。令人满意的是, 化合物 25ap 同时抑制了 HDAC 和 BRD4-LIFR-JAK1-STAT3 信号通路, 这一点通过组蛋白和 α -tubulin 的高乙酰化、STAT3 的低磷酸化、MDA-MB-231 细胞中 LIFR、MCL-1 和 c-Myc 的下调得到了验证。25ap 的多靶点效应有助于其在 MDA-MB-231 细胞中产生强有力的抗肿瘤反应, 包括比 SAHA 更强的抗增殖活性、显著的凋亡诱导活性和对集落形成的抑制作

用。值得注意的是, 25ap 在正常细胞和癌细胞之间具有可接受的治疗窗口期, 在小鼠微粒体中具有理想的体外代谢稳定性, 通过腹腔给药在体内有足够的暴露量。此外, 在 MDA-MB-231 异种移植模型中, 25ap 具有良好的毒性和良好的体内抗肿瘤能力, 是一种有价值的抗肿瘤先导化合物, 值得进一步研究和开发。

关键词: 三靶点抑制剂; 抗肿瘤; 三阴性乳腺癌

新冠病毒 Mpro 小分子抑制剂的高通量筛选和验证

陈惜莹, 申翱*, 余细勇*

广州医科大学药学院, 广州, 511436

摘要: 新冠病毒 (SARS-CoV-2) 导致的新冠病毒感染 (COVID-19) 对全球社会和经济产生了深远影响^[1]。病毒主蛋白酶 (Mpro) 在冠状病毒中高度保守、在病毒复制中起关键作用, 是治疗新冠病毒感染的理想靶点。针对该靶点开发出的奈玛特韦、先诺特韦、来瑞特韦等药物具有相同拟肽结构^[2]。为获得全新结构的 Mpro 小分子抑制剂, 本研究首先利用虚拟筛选的方式, 将 Mpro 晶体结构和经预处理的 53200 个类药小分子进行共价对接, 并根据对接结果和蛋白-配体相互作用指纹图谱进行综合分析, 筛选出候选化合物; 随后通过体外酶活实验验证上述候选小分子对 Mpro 的抑制能力; 最后用 CCK-8 检测先导化合物的细胞毒性, 并利用 SwissADME 评价成药性。实验筛选出的 P31077、P31087、P311173 等化合物对 Mpro 有强抑制效果, 具有良好的成药性。上述化合物具有相同的母核 2, 5-二氧亚基-N-(1, 3-硫杂氮杂环戊烷-2-基)-5, 6, 7, 8-四氢-1H-喹啉-3-甲酰胺。该母核结构不同于目前已知的 Mpro 抑制剂, 具有发展为抗冠状病毒感染、尤其是抗新冠病毒感染药物的潜力。

关键词: SARS-CoV-2; Mpro 抑制剂; 虚拟筛选

第八届“网络药理学与人工智能”学术大会暨第四届“中医药大数据和人工智能”上海论坛会议摘要

基于网络药理学、分子对接和实验验证探究淫羊藿苷调节心脏微血管内皮细胞的作用机制

曹策¹，李磊¹，付建华¹，刘建勋^{1*}

¹中国中医科学院西苑医院基础医学研究所，中药药理北京市重点实验室，
国家中医心血管病临床医学研究中心，北京 100091

[摘要] 目的：探究淫羊藿苷（ICA）对氧糖剥夺再复（OGD/R）损伤后心脏微血管内皮细胞（CMEC）的调节作用。方法：CMEC 进行 OGD/R 处理构建心肌缺血再灌注模型，分为正常组、模型组、低浓度（ $10 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ）、中浓度（ $20 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ）和高浓度（ $40 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ）淫羊藿组、高浓度淫羊藿+抑制剂组（ $40 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1} + 20 \text{nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ）。CCK-8 实验评估 ICA 对 CMEC 的保护能力，划痕实验和血管生成实验检测 CMEC 迁移与生成能力。利用 TCMSP 数据库、Swiss-Target-Prediction 和文献挖掘等方法收集 ICA 相关靶点，通过 GeneCards 数据库收集与心肌缺血再灌注相关靶基因，运用 Cytoscape 3.8.0 软件构建“药物-靶点-疾病”网络，将潜在靶点导入 STRING 11.5 数据库中获取 PPI 网络，使用 DAVID 数据库对潜在靶点进行 GO 及 KEGG 富集分析。运用 AutoDock-vina 1.1.2 软件进行分子对接。Western blot 检测相关蛋白表达。结果：CMEC 进行 OGD/R 处理后，ICA 在 $10-160 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 具有保护作用；划痕实验结果显示 ICA 各浓度组可以促进 CMEC 迁移作用（ $P < 0.01$ ， $P < 0.01$ ）；血管生成实验结果显示 ICA 各浓度组可以显著促进 CMEC 血管分支生成（ $P < 0.01$ ）和毛细血管长度延长（ $P < 0.05$ ）；网络药理学共收集 ICA 作用靶点 23 个，疾病靶点 1500 个，交集靶点 12 个；GO 功能富集分析发现 85 个结果；KEGG 通路富集分析发现 53 个结果，涉及 AGE-RAGE 信号通路、鞘脂信号通路和 VEGF 信号通路等；分子对接结果显示预测的 ICA 与核心靶点 PRKCB、PRKCA、PTGS2 等具有较好的结合性。Western blot 结果表明，ICA 可调控 PRKCB、PRKCA 和 PTGS2 蛋白的表达。添加 PKC 抑制剂后，划痕实验、血管生成和蛋白表达结果均得到逆转。结论：ICA 抗心肌缺血再灌注损伤的潜在作用机制可能与调控 CMEC 迁移和血管生成等过程相关，且通过关键靶基因 PKC 发挥作用。

[关键词] 淫羊藿苷；心肌缺血再灌注损伤；心脏微血管内皮细胞；网络药理学；分子对接

基于网络药理学和分子对接探究葛根芩连汤治疗化疗性腹泻的作用机制

薛莹莹¹，王兆臻¹，罗正阳¹，唐于平¹，刘靖丽^{1*}

¹陕西中医药大学药学院

[摘要] 目的：基于经典名方葛根芩连汤“解表清里、主协热下利”的功效，利用网络药理学和分子对接方法研究葛根芩连汤治疗化疗性腹泻的作用机制，为其临床应用、新药开发提供理论指导。方法：首先，从 TCMSP 和 BATMAN-TCM 数据库中检索和筛选葛根芩连汤中葛根、甘草、黄芩和黄连的有效活性成分，借助 Swiss Target Prediction、PubChem 和 TCMSP 等数据库，进行活性成分的靶标预测，构建成成分-靶点数据库。从 GeneCard 数据库收集化疗性腹泻相关靶点，获得成分及疾病的共同靶点。其次，利用 STRING 数据库进行蛋白-蛋白互作

(PPI) 网络分析, 寻找核心靶点并构建靶点间网络关系。在 DAVID 数据库中进行基因本体 (gene ontology, GO) 和京都基因与基因组百科全书 (Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 富集分析。最后, 通过分子对接对核心靶点进行分析, 评价其与对应活性成分之间结合能力的稳定性。结果: 通过网络药理学分析, 获得葛根芩连汤有效活性成分 262 个, 靶点 3258 个, 其中有 275 个靶点与化疗性腹泻相关, 其中核心作用靶点是 BRAF、MAP2K2、MAP2K1、RAF1 等。葛根芩连汤治疗化疗性腹泻的作用机制涉及癌症通路、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen activated protein kinases, MAPK)、PI3K-Akt 通路、表皮生长因子受体酪氨酸激酶等信号通路; 根据“成分-靶点”网络分析, 推测葛根芩连汤中关键性的活性成分为黄芩苷和甘草素。分子对接结果显示, 黄芩苷和甘草素对 BRAF、MAP2K2 靶点具有较高的结合能力。结论: 葛根芩连汤的 262 个活性成分, 主要通过作用于炎症、代谢和激素水平等相关靶点, 通过对磷代谢过程的正调节、激素水平的调节和细胞发育的正向调节等生物过程, 以及癌症信号通路、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen activated protein kinases, MAPK) 信号通路、PI3K-Akt 信号通路, 以及表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂等信号通路, 从减轻炎症反应和细胞活化等方面发挥对化疗性腹泻的治疗作用。

[关键词]: 葛根芩连汤; 网络药理学; 分子对接; 化疗性腹泻

基于宿主靶标网络的抗甲型流感病毒药物的发现与药效评价

刘艾林

中国医学科学院 北京协和医学院药物研究所, 北京 100050

流流感病毒属于 RNA 病毒, 具有抗原漂移和抗原转移的特性, 易于变异, 因此靶向病毒蛋白的药物, 如 NA 抑制剂和 RdRp 抑制剂, 易于产生耐药性。因此新型抗流感药物研究仍然迫在眉睫。在构建流感病毒相关宿主蛋白网络和上市药物/天然产物-靶标网络的基础上, 我们利用网络邻近法计算了上市药物和天然产物分别与流感疾病模块之间的最近网络距离, 结合打分值和文献调研, 挑选出 38 个潜在活性化合物, 其中上市药物 12 个和天然产物 26 个, 对体外抗普通型和耐药型流感病毒进行药效评价。结果发现沙美特罗、大黄酚、咖啡酸、白杨素、千金藤素、菊苣酸和茶黄素 3, 3'-二没食子酸酯等 7 个化合物对两种或三种流感病毒具有明显的抑制活性 ($IC_{50} < 100 \mu g/mL$)。其中, 沙美特罗、白杨素和茶黄素 3, 3'-二没食子酸酯这三个化合物对三种流感病毒病毒的抑制活性最强 ($IC_{50} < 20.67 \mu g/mL$)。对于普通型 H1N1 毒株, 白杨素、千金藤素和茶黄素 3, 3'-二没食子酸酯在药物与病毒预孵育后再作用于细胞的方式下, 抑制作用明显强于其它三种给药方式, 说明这三个化合物可能具有直接抑制病毒的活性, 提示可能存在多靶标的作用机制。茶黄素 3, 3'-二没食子酸酯在抗耐药型 H1N1 病毒上显示出比普通型 H1N1 病毒更优的药效。综上所述, 本研究通过信息的收集和网络邻近法的预测, 结合细胞水平筛选得到体外抗流感活性化合物, 为后续药效和机制的深入研究奠定基础。

半胱氨酸-S-硫酸盐通过调控 Th17 分化促进动脉硬化闭塞症

蒋余洁^{1,2}, 颜天华², 曹永兵¹, 贾成林¹

¹上海市中西医结合脉管病研究所; ²中国药科大学

[摘要] 目的: 本文旨在通过非靶向代谢组学筛选可用于诊断动脉硬化闭塞症 (ASO) 的生物标志物, 并首

次从免疫紊乱角度探究该标志物促进 ASO 疾病发展的机制。方法：通过非靶向代谢组学和流式细胞分析技术分别检测健康人群和 ASO 人群血清中的代谢产物、辅助型 T (Th) 细胞以及细胞因子含量。并结合体内外实验，从细胞焦亡角度进一步验证差异代谢物促进 ASO 发生发展可能的作用机制。结果：非靶向代谢组学筛选结果提示半胱氨酸-S-硫酸盐可作为 ASO 的生物诊断标志物。且 ASO 患者血浆中 Th17 细胞 ($P<0.05$) 和 IL-17 ($P<0.05$) 的比例显著高于健康人。体外实验表明，与正常组相比，半胱氨酸-s-硫酸盐显著抑制人脐静脉内皮细胞 (HUVECs) 活性，抑制细胞迁移能力，并显著上调焦亡相关靶点 NLRP3、Caspase1、GSDMD、IL-1 β 、IL-18 的 mRNA 和蛋白表达水平 ($P<0.05$)，诱导细胞发生焦亡。体内实验表明，与正常饮食相比，1%蛋氨酸饮食升高了急性下肢缺血小鼠血浆中半胱氨酸-S-硫酸盐水平，显著降低下肢血流量 ($P<0.05$) 和小鼠股直肌中 CD31 蛋白表达水平，增加小鼠脾脏 Th17 细胞分化水平 ($P<0.05$)，并显著上调小鼠股直肌中细胞焦亡相关蛋白的表达量 ($P<0.05$)。结论：本研究通过非靶向代谢组学发现半胱氨酸-S-硫酸盐可作为 ASO 诊断的一种潜在生物标志物。同时结合体内外研究进一步证实半胱氨酸-S-硫酸盐是通过诱导 Th17 分化，促进 IL-17 等细胞因子分泌，诱导细胞焦亡来推动疾病发展。这将为疾病的诊断和治疗提供一种新思路。

[关键词] 下肢动脉硬化闭塞症；非靶向代谢组学；半胱氨酸-S-硫酸盐；细胞焦亡；Th17

通过网络药理学探索黄芩苷的药理作用和机制：临床应用和制剂创新潜力分析

徐晨钦¹，曹永兵¹，陈健¹

¹上海市中西医结合医院脉管病研究所

[摘要] 黄芩苷是从黄芩中提取的一种黄酮类化合物，因其抗炎、抗氧化和抗癌等多方面的药理作用而受到认可。本研究利用网络药理学和生物信息学工具系统分析黄芩苷作用的机制，并确定其生物靶标。通过全面的途径富集分析和蛋白质相互作用网络，我们证明黄芩苷调节关键信号通路，如 NF- κ B、MAPK 和 PI3K-Akt，这些通路在调节炎症、细胞增殖和凋亡方面至关重要。此外，基因本体论 (GO) 分析强调了黄芩苷在各种生物过程中的作用以及与其治疗效果相关的分子功能。此外，我们还探索了黄芩苷的临床应用，强调了其在治疗肝炎、心血管疾病和神经退行性疾病等疾病方面的疗效。讨论了创新制剂策略的潜力，包括纳米颗粒和脂质体的开发，强调了它们在提高黄芩苷的生物利用度和疗效方面的作用。本研究说明了将网络药理学和生物信息学整合到黄芩苷研究中的意义，为其药理学特征提供了全面的见解。这些发现支持黄芩苷在个性化医疗方法和靶向治疗方面的进步，强调了其作为现代医疗保健中多功能治疗剂的潜力。

[关键词] 黄芩苷；网络药理学；药理作用；临床应用；制剂创新。

心血管疾病中巨噬细胞线粒体功能障碍与程序性细胞死亡机制探究

钟易浪¹，陈健¹

¹上海市中西医结合脉管病研究所，中国 上海 200082

[摘要] 线粒体对于调节巨噬细胞的功能和命运至关重要，显著影响心血管疾病 (CVD) 的发展，如动脉粥样硬化、中风和心力衰竭。本文综述了线粒体动力学如何与巨噬细胞死亡的多种机制相互作用，包括凋亡、坏死、焦亡、自噬、铁死亡和铜死亡。通过研究参与线粒体融合、裂变和线粒体自噬的分子途径，我们揭示了巨

噬细胞中线粒体调控的复杂性。除了其在能量生产中的典型作用外，线粒体代谢与细胞结构和功能相互交织，特别是通过其与内质网（ER）和高尔基体的复杂的相互作用。我们的研究表明，线粒体相关膜（MAMs）促进了 Ca^{2+} 从内质网转移到线粒体，这是内质网应激过程中维持线粒体稳态的关键过程。高尔基体也通过运输对炎症信号传导至关重要的蛋白质，在免疫反应中发挥作用。巨噬细胞中炎症诱导的代谢重编程，其特征是从氧化磷酸化向糖酵解的转变，强调了线粒体代谢在调节免疫细胞极化和炎症结果方面的多方面作用。这种代谢的灵活性不仅影响能量的产生，还调节巨噬细胞的功能和命运，对 CVD 的进展具有深远的影响。这一叙述的核心是线粒体功能障碍的有害影响，其特征是活性氧生成增加，促进炎症反应，促进细胞死亡，从而加剧 CVD 病理。值得注意的是，二甲双胍、亚硝唑胺和甘兰宁等药物成为这些途径的潜在治疗调节剂，为缓解 CVD 进展提供了途径。这篇综述强调了线粒体动力学和代谢在调节心血管疾病中巨噬细胞介导的炎症和细胞死亡中的重要性。通过阐明线粒体、内质网和高尔基体之间的复杂关系，我们为调节巨噬细胞弹性和减轻 CVD 病理的潜在治疗靶点提供了见解。

[关键词] 线粒体；巨噬细胞；心血管疾病；细胞死亡机制；治疗干预

基于机器学习建立的 BACE1 抑制剂筛选模型及活性确证

白祎名¹，赵君^{1,2}，刘艾林¹

¹中国医学科学院北京协和医学院药物研究所；

²南开大学天津市人民医院药学部

[摘要] 目的：BACE1 是阿尔茨海默病的重要药物靶点。基于机器学习算法，构建 β 位淀粉样蛋白前体蛋白切割酶 1（BACE1）抑制剂筛选模型，并结合实验对预测结果验证，以期发现具有 BACE1 抑制活性的化合物。方法：从 BindingDB 数据库下载 BACE1 抑制剂，利用 DUD-E 数据库获得非 BACE1 抑制剂。在此基础上，建立训练集和测试集；利用 Discovery Studio 2018、皮尔逊相关系数及逐步线性回归对训练集中化合物的分子描述符进行计算和优化；利用 Discovery Studio 2018 和 PaDEL Descriptor 计算 SciTegic 扩展连接指纹符 ECFP 和 MACCS 分子指纹符；利用 Discovery Studio 2018 中的朴素贝叶斯（naive Bayesian, NB）和递归分割（recursive partitioning, RP）算法以及不同分子描述符及分子指纹符组合构建不同的机器学习模型；利用测试集和外部测试集对模型预测能力进行评价；运用预测能力较好的模型对化合物库中的天然产物进行预测；用 BACE1 抑制剂筛选试剂盒对预测结果为阳性的化合物进行体外活性确证研究。结果：建立了含有 696 个活性化合物和 2088 个非活性化合物的训练集以及含有 232 个活性化合物和 696 个非活性化合物的测试集，通过对训练集分子描述符的计算及优化最终选择包括 QED、ALOGP、QED、HBD、SAscore、Fragments、Num、ChainAssemblies、Num、Chains、Num、Rings5、IAC、Mean 在内的 7 个 Discovery studio 2D 分子描述符（DS_2D_MD）。优化后得到的 DS_2D_MD 及 ECFP_4、ECFP_6、MACCS 分子指纹符与 NB 和 RP 分别组合构建了 9 个模型，预测能力评价结果显示 NB（DS_2D_MD+ECFP_4）、NB（DS_2D_MD+ECFP_6）、NB（DS_2D_MD+MACCS）、RP（MACCS）具有更好的预测能力。452 个天然产物的预测结果显示有 250 个化合物具有潜在抑制活性；BACE1 抑制活性确证结果显示 250 个潜在化合物中有 58 个化合物具有抑制活性。结论：本研究运用基于机器学习构建的 BACE1 抑制剂筛选模型对化合物进行抑制活性预测，经实验验证，其阳性率为 23.2%，表明该模型具有较好的预测能力，为 BACE1 抑制剂研究提供了新的思路和方法。同时研究也表明，采用基于机

器学习构建的计算模型进行活性预测的方法具有一定的合理性与可行性。

[关键词] β 淀粉样蛋白前体蛋白切割酶 1 (BACE1) 抑制剂; 机器学习; 朴素贝叶斯 (NB); 递归分割 (RP)

基于网络毒理学探究小青龙颗粒对肝脏的影响

张慧杰^{1,3}, 黄娜娜^{1*,2}, 孙蓉^{1*,2}

¹ 山东大学第二医院;

² 山东大学高等医学研究院;

³ 山东中医药大学药学院

[摘要] 目的: 评价小青龙颗粒对肝脏的影响, 对其靶点和信号通路进行网络毒理学预测。方法: 通过中药系统药理学数据库与 TCMSP 分析平台、BATMAN 网站检索小青龙颗粒中所有药味的成分及靶点, 并检索相关文献补充所有药味的主要活性成分。将靶点名称于 Uniprot 数据库中进行标准化。以“Liver injury”、“Hepatotoxicity”、“Hepatic damage”为检索词, 利用 MIM 和 CTD 数据库检索并合并靶点, 按照二倍中位数法筛选获得相关靶点。利用 Venny 2.1.0 获得小青龙颗粒对肝脏产生损伤的潜在靶点。结果: 对小青龙颗粒的潜在作用靶点与药物性肝损伤的相关标识靶基因进行拓扑分析后, 发现 73 个关键靶基因 (SIRT1、CCL2、NFKB1、IFNG、APOE、IFNG、APOE、CRP、TLR2、IL1B、STAT 3 等)。两者相关通路的分析结果显示有 240 条共同作用的信号通路即 Lipid and atherosclerosis、Pathways in cancer、Hepatitis B、Fluid shear stress and atherosclerosis、AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications 等, 提示小青龙颗粒可能通过这些靶基因和信号通路发挥药效的同时对肝脏产生损伤。结论: 网络毒理学研究结果显示, 小青龙颗粒潜在关键靶基因中有 73 个与药物性肝损伤相关, 分别为 SIRT1、CCL2、NFKB1、IFNG、APOE、IFNG、APOE、CRP、TLR2、IL1B、STAT3 等。其潜在毒性机制可能与 Lipid and atherosclerosis、Pathways in cancer、Hepatitis B、Fluid shear stress and atherosclerosis、AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications 通路有关。

[关键词] 小青龙颗粒; 网络毒理学; 肝损伤

基于网络药理学及分子对接方法探究通利肠溶胶囊治疗便秘的作用机制

张文婷¹, 陈凌霄¹, 王杰琼², 刘伟³, 程肖蕊¹

¹ 山东中医药大学中医药创新研究院;

² 山东中医药大学社会合作与成果转化处;

³ 山东中医药大学研究生处

[摘要] 目的: 基于网络药理学、分子对接探讨通利肠溶胶囊治疗便秘的有效物质成分和可能的分子作用机制。方法: 通过 Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP)、Traditional Chinese Medicine Database@Taiwan (TCM, Database@Taiwan) 等数据库挖掘组成通利肠溶胶囊的六个单味药的活性成分, 使用 Swiss Target Prediction、Pubchem、Uniprot 等数据库预测活性成分靶点; 通过 GeneCards、TTD 数据库检索便秘主要作用靶点, 借助韦恩图获得通利肠溶胶囊活性成分与便秘共同作用靶点; 使用 STRING 数据库构建蛋白相互作用 (PPI) 网络, 并依托 BioGPS 数据库进行靶点器官定位; 采用 Cytoscape3.7.0 软件构建“药物-活性成分-靶点网络”、“活性成分-便秘靶点网络”及“活性成分-便秘靶

点器官定位网络”图，运用 Metascape 数据库对靶点进行 GO 功能和 KEGG 富集分析，最后利用 AutoDock Tools 软件对关键成分和治疗便秘的关键靶点进行分子对接。结果：利用中药数据库共筛选出通利肠溶胶囊 151 种活性成分和 531 个作用靶点，便秘靶点 1440 个，交集靶点 129 个，通过 Centiscape 插件筛选出 25 个核心靶点；靶点器官定位结果显示平滑肌、骨骼肌、脑、肝脏是通利肠溶胶囊治疗便秘药效作用的重要靶器官；GO 功能分析表明，主要涉及细胞对氮化物的反应、受体复合物、蛋白激酶活性等；KEGG 富集分析表明，主要富集通路涵盖癌症的发病通路、阿尔兹海默症通路、钙信号通路等；分子对接结果显示活性成分与靶点蛋白之间存在较强的结合力，其中 Epifriedelanol acetate 与 5HT₄R 的结合力较好。结论：通利肠溶胶囊可通过多成分—多靶点—多通路发挥治疗便秘的作用，为进一步探索通利肠溶胶囊治疗便秘的作用机制提供了新的思路与方法。

[关键词] 网络药理学；通利肠溶胶囊；便秘；分子对接

黄豆黄素 (Glycitein)：大豆中的天然化合物及其在代谢综合征中的应用前景

王苗苗^{1,2}，陈健¹

¹上海市中西医结合医院脉管病研究所；

²上海中医药大学

[摘要] 黄豆黄素 (Glycitein)，是一种源自大豆的天然植物雌激素，因其独特的化学结构和多样的生物活性，在预防和治疗某些疾病方面显示出潜在的应用前景。它不仅在预防心脏病、抗癌以及调控血糖等方面展现出巨大的治疗潜力，还可能成为开发新药物的灵感源泉，为多种疾病的治疗提供创新方案。本综述详细总结了黄豆黄素在抗炎、抗氧化、抗肿瘤和肝脏保护等多个方面的生物活性。黄豆黄素的作用机制涵盖了诱导细胞凋亡、调节炎症因子、影响细胞周期和免疫调节等多个层面，并通过 Wnt/ β -catenin 信号通路、TGF- β /Smad 信号通路、PI3K/Akt 信号通路、Ras/Raf 信号通路、p38-MAPK 信号通路、NF- κ B 信号通路、EGFR/ERK 信号通路等，发挥其生物效应。尽管目前关于黄豆黄素的临床研究较少，但其在心血管疾病、肿瘤治疗和代谢综合征等领域的应用潜力正逐渐被认识。未来的临床试验将深入探索黄豆黄素的疗效和安全性，这不仅为我们理解食物成分如何影响健康提供了宝贵的洞见，也将营养学与医学的联系推向了新的高度。

拉曼光谱联合多技术用于免疫细胞无标记检测

蒋承顺¹，曹永兵¹

¹上海中医药大学附属上海市中西医结合医院脉管病研究所

[摘要] 近年来，拉曼光谱技术因其无标记、高灵敏度的特点在免疫细胞无标记检测中展现出重要潜力，相比传统荧光标记方法可在保持细胞原始状态的前提下实现高精度检测。本文系统综述了该技术的研究进展，重点探讨了其与化学计量学、微流控技术及人工智能（机器学习和深度学习）等前沿技术的联用。此类多技术联合显著提升了拉曼光谱的信号灵敏度、数据解析能力以及高通量检测水平。通过化学计量学的多变量分析，从复杂的拉曼光谱数据中提取出免疫细胞的关键特征信息，显著提高了分类和鉴别精度。微流控技术则在细胞精确操控方面表现优异，使得单细胞分选的高通量检测得以实现。而随着卷积神经网络等深度学习算法的应用，拉曼光谱数据的处理效率和自动分类能力进一步提升，为免疫细胞的无标记检测提供了强有力的技术支撑。尽

管如此，该领域仍面临拉曼信号增强和复杂样品无干扰采集的挑战，尤其是在获得无荧光素或抗体标记的“干净”免疫细胞样本方面存在技术难题。本文展望了未来拉曼光谱在多中心协作、联邦学习数据保护、人工智能与新兴技术整合等领域的研究方向。综上，拉曼光谱作为无标记检测工具，有望在个性化医疗和精准医学领域中发挥重要作用，为免疫细胞的高效鉴别和分选带来新的契机。

[关键词] 拉曼光谱；免疫细胞检测；无标记分析；联用技术；人工智能

基于网络药理学及分子对接探究苁蓉散治疗阿尔兹海默症的作用机制

郝凯，张文婷，陈凌霄，程肖蕊

山东中医药大学中医药创新研究院；

[摘要] 目的：本研究旨在运用网络药理学和分子对接技术，探究苁蓉散治疗阿尔兹海默症（Alzheimer's disease, AD）的潜在活性成分以及作用机制。方法：首先，通过 TCMSP、ETCM 数据库挖掘苁蓉散 5 个单味药的成分，利用 Swiss Target Prediction 数据库预测成分对应的靶点。其次，使用 GeneCards 数据库检索 AD 主要作用靶点，并取交集得到成分与疾病共同作用靶点。然后，采用 Cytoscape3.9.1 软件构建“药物—活性成分—靶点”网络，运用 Metascape 数据库对靶点进行 KEGG 富集与 GO 富集分析。最后，使用 AutoDockTools 软件对关键成分和关键靶点进行分子对接分析。结果：共获得有效成分靶点 494 个，AD 潜在靶点 1568 个，交集靶点 234 个。 β -谷甾醇、(-)-3, 5-二咖啡酰奎宁酸、常春藤皂苷元等，是苁蓉散的主要潜在活性成分。主要的核心靶点有 AKT1、MAOA、KDR 等。KEGG 分析得到钙信号传导、阿尔茨海默病、NF- κ B 等 183 条通路。GO 功能富集分析表明苁蓉散的作用机制主要与生物学过程中的蛋白质磷酸化、活性氧代谢过程、细胞程序性死亡等相关；在细胞定位中与膜筏、突触、神经肌肉接头等有关；分子功能则涉及核受体活性、G 蛋白偶联血清素活性等。分子对接表明，结合能排名前三位的为： β -谷甾醇与 AKT1，(-)-3, 5-二咖啡酰奎宁酸与 AKT1，常春藤皂苷元与 AKT1。结论：苁蓉散通过调节多个靶点和多条信号通路来实现对 AD 的治疗作用。未来的研究可以在本研究的基础上，通过实验验证进一步探索苁蓉散在 AD 治疗中的潜力。

[关键词] 网络药理学；苁蓉散；阿尔兹海默症；分子对接

达玛烷型皂苷植物化学、生物合成和药理活性研究进展

刘姗姗¹，李静初¹，刘畅²，马超¹

¹上海市中西医结合医院脉管病研究所，中国，上海，200082

²海军军医大学，中国，上海，200433

[摘要]

达玛烷型皂苷是人参、三七、西洋参及绞股蓝等中药的主要活性成分。根据其苷元类型，达玛烷型皂苷被分为原人参二醇型和原人参三醇型皂苷。原人参二醇型皂苷通常在苷元的 C3 和 C20 位连有糖基，原人参三醇的糖基主要连接在苷元的 C6 和 C20 位，常见糖基类型为葡萄糖、阿拉伯糖、木糖和鼠李糖。尽管达玛烷型皂苷存在于多种中药之中，然而其类型与含量却不尽相同，这为药材的鉴别提供了可能。人参皂苷 Rf 和伪人参皂苷 F11 被用于人参和西洋参的鉴别，人参中富含人参皂苷 20-glc-Rf、Re、Rg1、Rc 和 Rd，而西洋参中人参皂苷 Re 和 Rd 的含量

最为丰富。即使在同种植物的不同部位，达马烷型皂苷的含量也具有显著差异。在三七茎叶中，人参皂苷 Rb1、Rb2、Rb3、Rc 和三七皂苷 Fc 的含量最为丰富，而三七根部富含人参皂苷 Rg1 和 Rb1。

达马烷型皂苷在生物体内的合成包括达马烷型骨架的形成和糖基化修饰两个步骤。在骨架构建阶段，异戊烯焦磷酸（IPP）和二甲基烯丙基焦磷酸与香叶酰焦磷酸合酶反应形成香叶基焦磷酸（GPP）。GPP 在法尼基焦磷酸合成酶的催化下进一步与 IPP 反应形成法尼基焦磷酸（FPP）。FPP 在角鲨烯合酶的作用下以头尾相连的方式形成角鲨烯，角鲨烯环氧酶进一步促使其形成 2, 3-氧化角鲨烯。2, 3-氧化角鲨烯在达玛烯二醇合酶的环化反应下生成达玛烯二醇 II，在细胞色素 P450（CYP450）的作用下，达玛烯二醇 II 的 C3、C6 和 C20 位发生羟化反应，从而生成达马烷型皂苷元。在糖基化修饰阶段，糖基转移酶将尿苷二磷酸葡萄糖、尿苷二磷酸鼠阿拉伯糖、尿苷二磷酸木糖和尿苷二磷酸鼠李糖等糖基供体的糖基转移到达马烷型皂苷元，从而形成达马烷型皂苷。在过去的数十年中，为了增加达马烷型皂苷的结构多样性，研究者通过物理、化学及生物转化等多种方式对达马烷行皂苷进行结构修饰，现今已有超过 200 种达马烷型皂苷的结构被完全阐明。

现代药理学研究表明，达马烷型皂苷主要具有心血管保护、神经保护及抗肿瘤等药理活性。在动脉粥样硬化中，达马烷型皂苷通过抑制内皮细胞炎症因子释放、活性氧生成、内皮一间质转化和线粒体损伤，抑制血管平滑肌细胞从收缩表型向分泌表型转变，促进巨噬细胞向 M2 型极化等途径发挥保护作用。在阿尔兹海默症中，达马烷型皂苷能够通过减少 β -淀粉样蛋白和 tau 蛋白沉积、改善脑源性神经营养因子表达、降低细胞内活性氧生成、减少神经元凋亡、抑制神经胶质细胞活化、改善自噬功能障碍以及减轻突触功能障碍等途径，改善学习记忆功能。在肿瘤相关疾病中，达马烷型皂苷能够抑制肿瘤细胞增殖、促进肿瘤细胞凋亡，并改善肿瘤细胞的多药耐药性，从而发挥抗肿瘤活性。

综述研究表明，达马烷型皂苷在心血管、神经及肿瘤相关疾病的治疗中极具潜力。

[关键词] 达马烷型皂苷；植物化学；生物合成；药理作用

巨噬细胞在糖尿病与感染中的角色：免疫调节的交汇点

杨晓濂¹，陈健^{1*}，曹永兵^{1*}

¹上海市中西医结合医院脉管病研究所，中国 上海 200082

[摘要] 糖尿病与感染之间的联系极为紧密，高血糖对免疫反应有不利影响，有助于增加感染的风险，感染在糖尿病患者中高发可能会通过影响胰岛素分泌和抵抗来影响血糖稳态增加患糖尿病的风险。其中巨噬细胞的作用对于糖尿病的进展和并发症的发展起着至关重要的作用。本文综合探讨了巨噬细胞的功能与糖尿病及其感染之间的复杂联系。巨噬细胞肩负着免疫监视、清除病原体、产生细胞因子和化学因子、促进组织修复与再生以及调节免疫反应等多项重要功能。糖尿病状态下，巨噬细胞的吞噬作用、炎症反应、线粒体功能、自噬作用和代谢重编程等均受到影响，进而改变了其对感染的响应能力。为了深入理解巨噬细胞在高血糖并发感染的环境中所经历的复杂变化，本文总结了巨噬细胞在糖尿病相关感染中所介导的免疫反应。巨噬细胞通过 Toll 样受体（TLRs）、清道夫受体、甘露糖受体、补体受体等识别并吞噬微生物，激活 NF- κ B 和 MAPK 信号通路，进而调节炎症因子的表达和免疫细胞的激活。在感染压力下，巨噬细胞可能通过 Nox2/ROS 通路增强活性氧（ROS）和活性氮（RNS）的产生，以增强杀灭微生物的能力，这一过程中涉及 NADPH2 和 NOXPH2 等酶类的参与。此外，巨噬细胞也可能通过改变代谢途径或诱导细胞凋亡来调节其吞噬和杀菌能力，以清除病原体。在高糖环境下，这些途径可能受到

调节或干扰,影响巨噬细胞对微生物的识别和清除效率,从而影响糖尿病及其并发症的发展。值得注意的是,活性氧(ROS)和一氧化氮(RNS)等氧化应激标志物,以及糖酵解和氧化磷酸化水平等代谢水平标志物,均可作为评估巨噬细胞功能和状态的生物标志物。这些标志物有助于监测糖尿病治疗中巨噬细胞的活性和调节情况,为制定治疗策略提供指导。本文综述强调了巨噬细胞在糖尿病感染中的重要作用,并提供了在高糖环境下巨噬细胞如何识别、吞噬和杀灭微生物的见解,为调节巨噬细胞以治疗糖尿病的策略提供了新的视角。

[关键词] 巨噬细胞;糖尿病;感染;免疫反应

两种不同种类小鼠环磷酰胺所致免疫低下模型的对比研究

梅花¹, 萨日古拉, 锡林其其格²

¹内蒙古医科大学蒙医药学院;

²内蒙古医科大学民族医药创新中心

摘要: 目的通过比较两种常用小鼠品种构建的免疫低下模型,寻找更符合人体免疫低下状态的免疫抑制小鼠模型,为更加准确评价受试物对免疫低下状态小鼠的保护作用提供科学依据。方法昆明小鼠与 C57 小鼠各设一组空白对照组和模型组,模型组分别给予昆明小鼠和 C57 小鼠每隔一日腹腔内注射 CTX 50mg/kg,造模周期为 14 天。观察各组小鼠体质量、脾指数、胸腺指数、血液学指标、组织病理变化、淋巴细胞百分比和免疫功能因子浓度等相关指标,先分别对两种小鼠的正常组和模型组进行对比后,评价两种模型的优势。结果与同种小鼠正常组对比,两种小鼠模型组的相关检测指标均有不同程度的改变,各模型组组织病理均显示脾小体和动脉周围淋巴鞘体积缩小,淋巴细胞数量减少,表明两种小鼠模型均构建成功。①体质量及脏器指数:与正常组比较 KM 小鼠模型组的体质量、脾和胸腺指数分别下降 9.57%、29.38%、42.62%。C57 小鼠模型组的体质量和胸腺指数分别下降 12.67%、51.41%,脾指数上升 15.52%。②血液学指标:与正常组比较 KM 小鼠模型组的 WBC、RBC、LY、HGB、PLT 指数分别下降 28.72%、27.02%、44.59%、14.83%、29.41%。C57 小鼠模型组的 WBC、RBC、LY、HGB 值分别下降 19.85%、31.26%、17.43%、21.52%,然而 PLT 指数上升 19.13%。③脾脏淋巴细胞比例:对比正常组 KM 小鼠模型组的 CD4⁺T、CD8⁺T、CD19⁺B 淋巴细胞比例分别下降 29.74%、18.96%、51.78%,CD4⁺/CD8⁺T 比例上升 20.73%。C57 小鼠模型组的 CD4⁺T、CD8⁺T、CD19⁺B 比例分别下降 25.45%、0.57%、56.78%,而 CD4⁺/CD8⁺T 淋巴细胞比例上升 27.22%。④血清中细胞因子浓度:与同种小鼠正常组比较 KM 小鼠模型组的血清中 TNF- α 、TGF- β 、IL-17 值分别下降 14.43%、40.13%、41.86%,而 IL-4 的浓度上升 45.92%。C57 小鼠模型组的血清中 TNF- α 、TGF- β 、IL-4、IL-17 的浓度分别上升 13.15%、0.43%、44.52%、18.15%。结论 本实验结果表明免疫抑制模型效果不仅受注射剂量影响,还受所选的模型动物品种的影响。对昆明小鼠和 C57 小鼠分别给与同样的 CTX 给药剂量后,发现免疫相关的各项指标均有不同程度的变化,甚则有些指标的变化是相反的。C57 小鼠因其品种的特性,与同龄昆明小鼠相比体质量较小,给药造模后引起小鼠比较剧烈的免疫抑制反应,甚至导致部分小鼠的死亡,解剖可见小鼠内脏严重损伤,出现发黑现象,说明引起了毒性反应,这与人体免疫低下状态相悖。综上所述,C57 小鼠本身体质量比同龄昆明偏小,自身免疫也是较弱,从而影响造模效果和对受试物的评价。因此,与 C57 小鼠相比,给予昆明小鼠 50 mg/kg CTX 隔日腹腔注射 7 次的方法可以建立较为缓和、稳定的免疫抑制模型。

关键词: 环磷酰胺;免疫低下;动物模型;流式细胞

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 第四期

《中国药理通讯》编辑部

(北京·学院路·北京大学医学部·药理学系)

中国药理学会

北京市庆全新光印刷有限公司

编辑

出版

印刷

本期出版日期 2024年11月8日