



# 中国药理通讯

CHINESE PHARMACOLOGIST

2025年 第四十二卷 第二期

内部资料 免费交流

中国药理学会

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

## 现代化医学教学与研究实验室 整体解决方案



## HPS-100人体生理 实验系统

重点推荐

该系统界面设计精美，  
人体实验项目丰富多彩

拥有了该系统，相当于拥有了  
大量的临床设备

该系统的引入可以大幅度增加  
学生学习生理知识的兴趣

### 人体生理实验项目

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

### 系统组成



### 佩戴效果



### 软件界面



# 目 录

## 药理学家

守正创新五十载，芝佑众生结硕果 ..... 许建华（1）

## 药理学团队

华中科技大学同济医学院基础医学院药理学系 .....（6）

## 学会新闻

中国药理学会专家一行到访仙芝楼 .....（9）

## 会议纪要

《中国药理通讯》2024 年工作总结与 2025 年工作计划会议顺利召开 .....（12）

## 会议通知

“中国药理学会第十七次学术大会”第一轮通知 .....（14）

第十八届生化与分子药理学学术会议第一轮通知 .....（19）

中国药理学会临床药理专业委员会第二十一届学术会议（第一轮通知） .....（21）

药物及医疗器械临床试验质量管理（GCP）与伦理审查能力提升培训班

——会议通知（第一轮） .....（22）

中国药理学会教学与科普专业委员会第十二次学术会议通知（第二轮） .....（25）

 中国药理学学会化疗药理专业委员会第二十届学术会议摘要

吡唑类衍生物的设计合成及抗肿瘤活性研究 ..... 李舒雅 李晓菲 毋祎晨 曹亚权 (33)

靶向麦角甾醇合成通路增效氮唑类的抗真菌药物研究  
..... 李婉倩 冯 哲 鹿 辉 姜远英 (34)

吡唑类药物的协同增效机制 ..... 鹿 辉 姜远英 (35)

热应激通过抑制 Erg11 降解增强白念珠菌对氮唑类药物的耐受性  
..... 冯滢茹 鹿 辉 姜远英 (36)

半乳糖抑制 Erg1 的翻译增强唑类和烯丙胺类药物的抗真菌活性  
..... 杭思锦 王 丽 季 喆 鹿 辉 姜远英 (37)

灵芝酸对化疗相关认知功能障碍和疲劳的药理学作用  
..... 阿卜杜米吉提·阿卜力孜 杨宝学 (38)

橙皮素改造活性化合物 Y14 对 MRSA 的抗菌活性及机制研究  
..... 彭 娜 陈 围 邹黎黎 (39)

CB9 联合替粘菌素对多重耐药鲍曼不动杆菌的抗菌活性研究 ..... 王鑫蝶 王 君 (39)

$\beta$ -石竹烯通过下调 WNT/ $\beta$ -catenin 信号活性抑制结直肠癌进展 ..... 王 杰 沈国栋 (41)

PGE2 对巨噬细胞免疫应答的双相调控作用 ..... 方 超 任 盼 王祎天 李明凯 (42)

胡红、姚黄牡丹花挥发性成分靶标复杂网络构建及机制探讨  
..... 游新月 王瑜玮 陈 清 李 贺 陈浩杰 雷高明 (43)

毛蕊异黄酮衍生物 CA028 通过抑制 ER- $\alpha$ 36 介导的 Warburg 效应  
抑制乳腺肿瘤的转移及血管生成 ..... 耿海燕 陈玥棋 高寒驰 田 晶 (44)

毛蕊异黄酮通过靶向调控 ER- $\alpha$ 46 剪接体抑制卵巢癌的机制研究  
..... 莫 婷 洪紫琪 陈 健 (45)

I 型共价有机框架新型纳米光敏剂在肿瘤缺氧微环境的光动力治疗中的  
作用及机制 ..... 周清浩 姬媛媛 葛治伸 (45)

临床耐药性大肠杆菌对银离子交叉耐受的机制研究 .....	伍中宝 沈舒楚 邹黎黎	(46)
毛蕊异黄酮衍生物 CA028 抗乳腺癌的药理活性及靶点机制研究 .....	陈慧珠 李鑫	(48)
SurA 对肠出血性大肠杆菌 O157: H7 的毒力及药物敏感性的影响 .....	乐贤 陈围 邹黎黎	(49)
Systematic reevaluation of repurposed drugs against the main protease of SARS-CoV-2 via combined experiments .....	Jiankai Ye Rui Zhang Jiahao Zhou Tao Xu Xiaoping Liu and Yunyu Chen	(49)
抗 HER2 单抗 HuA21 通过下调 CDK1 介导的 WNT/ $\beta$ -catenin 信号通路 发挥抗曲妥珠单抗耐药性肿瘤作用 .....	张志华 沈奥林 李玟 何义富 沈国栋	(50)
白蛋白紫杉醇通过 MCM5-E2F1 靶点调控肝癌细胞功能及 DNA 复制 .....	李运浩 梅琳 苏元浩 武永科 李成 赵翌媛 王志东 姬媛媛	(51)
新型铂类 PARP-1 选择性抑制剂在 RAD51 敲低肿瘤细胞中合成致死效应的 探究 .....	万能 乔鑫	(52)
消化道肿瘤代谢重编程与免疫调控的整合靶向策略探索 .....	李纪一凡 张文歆 石焕英 王天笑 李群益	(53)
PH responsive hydrogel for mixed skin wound infections via novel dioxane compound targeting bacterial DsbA .....	沈如旭 赵嘉琦 叶子晨 李明凯 曲迪	(54)
TFEB 乳酸化修饰在脓毒症中的作用机制研究 .....	王宇洁 杨婷 刘鑫 李小丽	(55)
青蒿琥酯衍生物 DHA27 通过影响 <i>blaR1/blaI</i> 双组分调控系统发挥抗菌 增敏作用的分子机制研究 .....	宋宝宝 黄雅思 周红	(56)
基于铁死亡信号通路对青蒿琥酯在脓毒症中的抗炎作用的分子机制的研究 .....	徐顺亮 周红	(57)
转录组学结合实验验证探究芫花酯甲抗结直肠癌作用的潜在机制 .....	李静初 刘姗姗 曹永兵 马超	(58)

氟伏沙明通过激活 sigma-1R 诱导的自噬抑制乳腺癌的发展 .....	韩博烨 苏素文 (59)
青蒿琥酯结合糖皮质激素受体 (GR $\alpha$ ) 发挥增强免疫抑制巨噬细胞释放前 炎症细胞因子作用的分子机制研究 .....	占小萍 黄雅思 周 红 (62)

## 《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：**底 畅

**编辑部主任：**潘 燕

**编辑部成员：**底 畅 杜亚琴 贾英丽 邱志维 任超群

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



## 守正创新五十载，芝佑众生结硕果

——林志彬教授灵芝学术成果馆在福州开馆

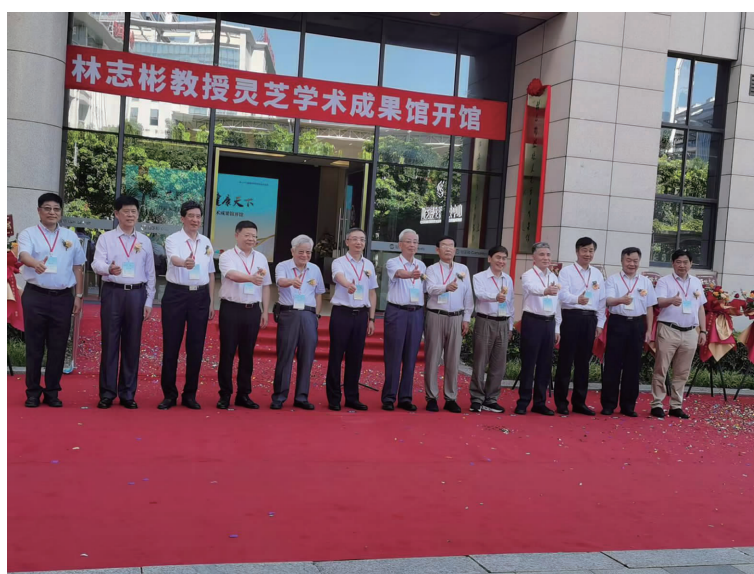
福建医科大学药学院药理系 许建华

### 引言

2024 年 7 月 6 日首个灵芝日，一个以灵芝研究为主题的展馆“林志彬教授灵芝学术成果馆”在福建省福州市的仙芝楼生物科技中心正式开馆。国医大师、中国科学院资深院士陈可冀先生亲自为成果馆题写馆名，彰显了其深厚的文化底蕴和学术价值。

展馆以林志彬教授的学术轨迹为基点，分为“芝”人论世、与“芝”结缘、志“芝”不倦、采“芝”赠师、“芝”同道合五个版块，每个版块有文字介绍，并结合代表性著作、手稿、访谈记录、荣誉奖励、书法绘画等珍贵资料，多角度展示了半个世纪来，林志彬教授致力于灵芝的活性成分、药理作用和临床应用的研究，他不愧是国内外学术界公认的灵芝研究的先驱者。

林志彬教授理论结合实际，重视科研成果的转化，推动我国灵芝产业发展，指导灵芝在防病治病中合理应用，对于我国乃至全球关于灵芝的研究、开发和应用，贡献良多。他引领的灵芝现代研究填补了 2000 余年来灵芝研究与应用的不足，也是现代科技与传统中医药理论相结合，研究与开发中药的范例。



展馆还通过 AI 技术，将灵芝的生物学特性、药理作用和防病治病知识以互动的方式呈现给

参观者，让人们更加深入地了解林志彬教授的灵芝学术成就及其影响。

## 一、钟爱科研与灵芝结缘

林志彬教授祖籍福建闽侯，1956 年考入北京医学院（1985 年更名北京医科大学，2000 年更名北京大学医学部）医疗系，1961 年毕业留校任教。1962 年他开始参加药理学科研工作，馆中展示了他作为共同作者发表的第一篇论文“异烟肼并用肾上腺皮质激素对小鼠实验性结核病的影响”。这项基础与临床结合的研究对指导临床合理用药有重要意义。他还参加了“大鼠听源性发作的实验研究”、“药物对大鼠听源性发作的影响”以及“蜂王浆的药理作用研究”等药理研究。在这些早期的科研工作中，他受到了良好的科研基本功训练，也培养了严谨的科研作风，为以后的科研工作奠定了基础。

上世纪 70 年代，全国开展了防治慢性支气管炎工作。敬爱的周恩来总理多次在北京召开防治工作会议，号召科学家从传统中草药中寻找有效防治慢性支气管炎的药物。1971 年北京医学院等单位在卫生部和北京市卫生局的领导下，建立了北京市防治慢性支气管炎协作组，开展灵芝防治慢性支气管炎的研究工作。从此，林志彬教授开始了半个世纪的灵芝的现代研究。



## 二、从传统中医理论得到的启示

在临床上，慢性支气管炎患者服用灵芝子实体水提物，70%~80%的支气管炎的咳、痰、喘、炎症状明显改善，并发现病人在饮食、睡眠、体力、抵抗力等方面也有显著改善。但初步药理实验表明，灵芝的止咳、祛痰、平喘、抗炎作用并不如临床常规应用的此类药物，究竟灵芝的疗效是如何产生的？就在此时，林志彬参加了“西医学习中医班”，通过中医理论学习和诊病的临床实践，使他认识到灵芝防治慢性支气管炎的疗效是由其“扶正固本”所致，并非单纯的对

症治疗。馆中珍藏的由林志彬教授献出的百年前商务印书馆出版的“本草纲目”，见证了他在这一期间对中医药古籍的研读经历。因此，在中医理论的指导下，将灵芝药理作用的研究重点放在它对机体功能的调节作用研究。从 1972 年开始，陆续发现了灵芝对心脏、血管、肝脏、肠胃、神经、免疫、内分泌等方面的药理作用，并在 1974~1979 年间发表于《北京医学院学报》。馆中介绍陈列了这些早期研究成果，它们为后续的灵芝药理和临床研究提供了研究思路和经验。

在学习中医理论的基础上，他先后撰写了“灵芝的药理研究和中医扶正培本治则”和“中医药传统理论指导灵芝的中西医结合研究”论文 [1, 2]，指出“扶正培本”就是扶持“正气”，“正气存内，邪不可干”，防治疾病不一定要彻底消灭病邪（细菌、病毒、肿瘤等），只要“正气”足（抵抗力强），就可以消灭病邪，治好病。研究证实，灵芝能增强或保护心、肝、肺、肾等器官的功能，调节神经、免疫和内分泌系统，进而恢复人体的稳态调节能力，增强对疾病的抵抗力。

### 三、深入探讨灵芝“扶正固本”的现代内涵

1984 年林志彬教授从美国芝加哥伊利诺斯大学 WHO 传统药物研究中心完成访问学者工作回国，继续带领团队开展“灵芝对免疫功能的调节作用”的研究。馆中展出的林志彬教授指导的硕士、博士和博士后学位论文展现了十余年的研究成果：灵芝多糖能促进淋巴细胞 DNA 多聚酶  $\alpha$  的活性，促进细胞因子的基因表达。灵芝多糖还能使降低的免疫功能恢复正常。灵芝多糖和三萜类化合物还可明显预防 BCG+LPS 诱发的免疫性肝损伤。这些研究结果进一步丰富了灵芝的“扶正固本”作用与其免疫调节作用的关系。

针对灵芝提取物和灵芝多糖在体外无显著的抗肿瘤活性，但在体内却有明显的抗肿瘤作用这一现象，林志彬教授研究团队进一步采用细胞分子药理学和血清药理学相结合的方法进行研究，发现灵芝多糖具有多靶点的抗肿瘤作用，包括：增强机体免疫学机制介导的抗肿瘤作用；抑制肿瘤细胞侵袭和粘附；抑制肿瘤血管新生；拮抗肿瘤细胞对抗肿瘤药的多药耐药性；拮抗肿瘤放化疗的毒性反应。在此基础上，林志彬教授提出了灵芝“扶正固本”“扶正祛邪”辅助治疗肿瘤的概念 [2, 3]。实践再次证明，在中医药传统理论和临床实践的指导下，采用现代科技方法研究中医药学，是守正创新的必由之路。

新世纪以来，林志彬教授进一步研究灵芝多糖、三萜和甾醇类化合物的药理作用，探索灵芝作用的新领域。发现灵芝多糖能显著降低四氧嘧啶糖尿病动物的高血糖，升高血清胰岛素水平，此作用与灵芝多糖的抗氧化、清除自由基作用，抑制胰岛细胞核转录因子（NF- $\kappa$ B）的活化，促进胰岛细胞葡萄糖转运蛋白 2（GLUT2）表达有关。从灵芝子实体中提取纯化出一种新甾醇类化合物（GS）对体外培养的大鼠大脑皮层神经元具有保护作用，此作用与降低损伤神经元内异常升高的丙二醛（MDA）水平、增强神经元内超氧化物歧化酶（SOD）及 Mn-SOD 活性，拮抗 NF- $\kappa$ B 活化与核转位，抑制 I- $\kappa$ B 降解有关。此外，GS 还降低损伤神经细胞培养上清

中炎症因子  $TNF\alpha$  和  $IL-1\beta$  的水平。在大鼠大脑中动脉缺血一再灌注损伤模型，GS 可降低大脑水肿的程度，改善神经运动功能障碍，减轻病理组织学改变，降低大脑组织 MDA 水平，升高 SOD 和 Mn-SOD 的活性。研究结果为灵芝甾醇对缺血性脑损伤具有保护作用。



#### 四、组织学术交流，推动灵芝产业发展

馆中以图片、实物展出 1991 年和 1994 年林志彬教授主持召开的“灵芝专题研究讨论会”与“94 国际灵芝专题研讨会”的情景，两次会议开启了国内外灵芝学术会议的序幕。是灵芝学术界和产业界结合，总结 20 世纪灵芝研究、开发和应用的成果和经验，展望此后新世纪灵芝研发、应用和产业发展的方向，成为中国乃至世界灵芝研发的里程碑。

1994 年会议后全体代表在将灵芝收入《中华人民共和国药典》的建议书上签名，递交主管部门（卫生部药政局），推动了药典收录灵芝的工作。

新世纪以来，林志彬教授亲自主持召开了 10 次灵芝学术、研发和产业发展的会议或论坛。在这些会议上，他与国内外学者、企业家共同交流和探讨灵芝的学术研究、产品创新、产业发展。2011 年在北京中国科技馆召开的国际灵芝研究学术会议上，林志彬教授再次强调他于 1996 年在《健康报》上撰文“灵芝古今评说”中提出的“科学地研究灵芝，合理地应用灵芝，正确地评价灵芝”的学术指导思想，成为指导灵芝学术界和产业界发展的座右铭。

## 五、出版灵芝专著和科普著作，向国内外传播灵芝科学

从馆中展出的大量图书资料看到，林志彬教授编写出版了《灵芝》、《灵芝的现代研究》、《Ganoderma and Health》等学术专著。近 30 年曾应邀在 20 多个国家和地区的著名大学、学术机构或学术会议作关于灵芝研究的学术报告，传播灵芝科学和灵芝文化。

林志彬教授一贯强调，向大众普及灵芝科学知识，提高大众科学理解与合理应用灵芝的水平。馆中展出的科教电影、广播电视、光盘、科普图书、报刊专栏等展品，曾向数以百万计的大众介绍灵芝的生物学知识、药理作用和保健功能、如何合理应用。林教授毕其一生之力，让灵芝从神奇到科学，进入寻常百姓家，防病治病，养生保健。

最后，用展馆采“芝”赠师中展出的一首诗歌《颂林老》表达对林志彬教授的敬意，也作为本文的结束语：“华夏九州立寰宇，炎黄万载岁月行。神兽麒麟称祥瑞，仙草灵芝可长生。初识此物在商殷，为贡为祭难认定。色六用七三千年，入药始于本草经。二十世纪有识士，灵芝研究屡创新。临床应用定基础，科普新书逐开印。现代研究出四版，法定药典收录进。诸多伟绩功归谁，闽省榕城学者林。（上海，陈康生）”

### 主要参考文献

1. 丛 铮，林志彬．灵芝的药理研究和中医扶正培本治则．北京医学院学报，1981，13（1）：6—10
2. 林志彬．中医药传统理论指导灵芝的中西医结合研究．中国中西医结合杂志，2001，21（12）：883—884
3. 林志彬．中西医结合研究诠释灵芝的扶正固本功效．福建中医药大学学报，2010，20（6）：1—2 转 6



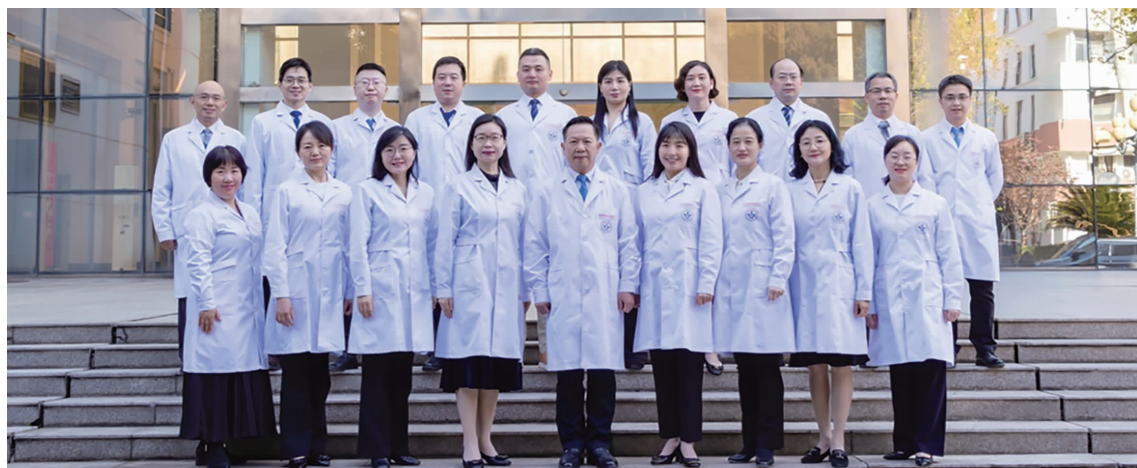
## 华中科技大学同济医学院基础医学院药理学系

华中科技大学同济医学院的前身为 1907 年由中德两国政府在合作创建的“德文医学堂”，是一所 117 年历史的医学名校。同济药理学学科是我国现代药理学发源地之一，1912 年开始讲授药理学，1925 年正式成立药理学馆，由德国著名药理学家 Kessler A 教授担任第一任主任。1951 年随同济医学院从上海西迁至武汉，成立药理学教研室；1979 年和 1981 年分别获批为全国首批硕士和博士学位授予学科；1979 年被卫生部批准为“国家临床药理研究室”；1991 年批准为博士后流动站；1994 年被批准为湖北省重点学科；1996 年分设临床药理研究所；2001 年合并成为药理学系，并被列入教育部“211”工程重点资助学科；2002 年被批准为“国家中医药管理局中药药理三级实验室”；2005 年通过“国家药物临床试验机构—I 期临床试验研究室”评估；2007 年被遴选为“国家重点（培育）学科”；2009 年作为牵头单位，获批“国家新药创制重大专项—武汉综合性新药研究技术开发大平台”，并作为牵头单位组建全国首家多学科交叉融合的“华中科技大学生物医药研究院”；2011 年获批准建“药物靶点研究与药效学评价湖北省重点实验室”；2018 年获批准“国家自然科学基金创新研究群体”；2021 年药理学与毒理学科进入 ESI 国际学科排名前 1‰；2023 年作为重要单元参与组建“人畜共患传染病重症诊治全国重点实验室”。

同济药理学学科 1949 年以前，学科带头人均是德国籍教授，以 A. Kessler、G. Kuschinbky 和 H. Oettel 等教授为代表。新中国成立后，药理学系师资队伍主要是中国籍教师。可以分为四代人。第一代以吕富华、江明性、胡崇家、方达超等著名药理学家为代表。吕富华教授是我国药理学、特别是心血管药理学的元老之一，曾担任中国药学会心血管药理专委会首届主任委员。他对我国植物资源羊角拗进行系列研究，提取并证明羊角拗苷的强心作用，这是我国植物资源中第一个被发现并应用于临床的强心苷，荣获 1978 年全国科学大会奖励；江明性、方达超教授等首次证实和提出粉防己碱是一种钙拮抗剂，亦是我国发现的第一个具有钙离子拮抗活性的中药成分；胡崇家教授在北豆根碱的心血管作用研究方面做出了原创性贡献。江明性教授担任卫生部规划（统编）教材《药理学》（第 2、3、4 版）主编。他们为我国药理学特别是心血管药理学的发展及人才培养做出了重要的贡献，培养的人才包括中国工程院院士，国内知名大学药理学学科带头人和国外著名大学教授等。第二代以钱家庆、姚伟星、曾繁典、胡文淑等著名教授为代表。钱家庆教授在 DDPH 抗高血压作用、姚伟星教授在苜蓿基—四氢巴马汀抗心律失常作用、曾繁典教授在蝙蝠葛碱抗心律失常作用以及临床药理学与药物流行病学方面都做出了卓有成效的贡献。曾繁典教授曾任中国药学会副理事长。第三代以向继洲、金满文、王嘉陵、郭莲军、

陈汇等教授为代表。向继洲教授在 ACEI 类药物作用机制、金满文教授在内皮素的心血管调节功能、槲皮素类衍生物对心血管及肿瘤等疾病方面药理作用研究、王嘉陵教授在甲基莲心碱的心血管药理作用研究等都作出开拓性的贡献；向继洲教授曾任华中科技大学副校长、同济医学院院长。第四代以现在在岗的陈建国、王芳、明章银等新生代教授为代表。陈建国教授、王芳教授创建神经精神药理学研究方向，在情感障碍性疾病、特别是抑郁症发病机制与药物干预方面做出了突出贡献。明章银教授在血小板功能与血栓性疾病发病机制与干预药物研究方面取得了显著成绩。陈建国教授是药理学科带头人，曾任中国药理学会副理事长，并荣获国家教学名师称号。曾任华中科技大学副校长、同济医学院党委书记、院长。

药理学系现有教师 20 人，包括正教授 11 人、副教授 8 人、讲师 1 人。进入新世纪以后，同济药理根据国际生命科学发展的前沿趋势以及中国社会发展带来的疾病谱变化，整合形成了神经精神药理、心血管与代谢药理、肿瘤药理三大研究方向。



神经精神药理学方向主要学术带头人为陈建国、王芳、李明锋教授，研究骨干有龙利红、胡壮丽、吴鹏飞教授等。现有教育部长江学者特聘教授 2 人、国家杰出青年基金获得者 1 人、973 计划首席科学家 1 人、国家优秀青年基金 1 人、海外高层次青年人才 1 人，长江学者青年人才 1 人。作为负责人主持国家自然科学基金创新研究群体、教育部创新团队、湖北省自然科学基金创新研究群体。主要围绕情感障碍性疾病，特别是抑郁症、药物成瘾等的发病机制和药物靶点展开研究。获科技部“脑科学与类脑研究”重大项目（首席科学家）、973 计划项目（首席科学家）、国家杰出青年基金（A 类、B 类）、国家自然科学基金重点项目、面上项目、科技部国际合作项目、重大新药创制国家科技重大专项等资助。研究成果发表在 Science、Nature、Nature Neuroscience、Nature Metabolism、Nature Communications、Neuron、Science Advances、Molecular Psychiatry、Biological Psychiatry 等国际神经精神科学领域权威期刊，获教育部自然科学奖一等

奖、湖北省自然科学奖一等奖、全国优秀博士论文提名奖等。

心血管与代谢药理学方向主要学术带头人为明章银、付琴、方超、陈伟教授等，现有海外高层次青年人才 1 人，湖北省杰出青年基金获得者 2 人。围绕血栓及血小板相关疾病、心血管及代谢相关疾病的发病机制及药物靶点展开研究，获科技部国家重点研发计划、科技部高端外国专家项目、教育部装备预研基金、国家自然科学基金重大研究计划培育项目、面上项目、科技部国际合作项目等资助，研究成果发表在 *Circulation*、*Blood*、*ACS Nano*、*Autophagy*、*Nano Letters*、*Pharmacological Research*、*Thrombosis Research* 等国际著名学术期刊，获教育部科技进步奖一等奖、湖北省科技进步奖一等奖、湖北省自然科学优秀学术论文奖一等奖等。

肿瘤药理学方向主要学术带头人为徐戎教授等，现有湖北省杰出青年基金获得者 1 人。围绕新型纳米药物构建、肿瘤药效学评价、肿瘤相关信号通路开展相关研究。近年来课题组应用纳米医学、细胞生物学、分子生物学等现代实验技术，构建了可有效携带化疗药物、核酸药物的抗肿瘤新型纳米载体，并揭示了中药活性成分的抗肿瘤作用及作用机制。获国家自然科学基金、湖北省自然科学基金杰出青年基金、湖北省卫生和计划生育委员会青年人才项目、武汉市科技计划等基金的支持。研究成果发表在国际著名学术期刊 *Nature Biotechnology*、*ACS Nano*、*Small*、*Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*、*Nanoscale*、*International Journal of Nanomedicine* 等。

同济医学院药理学教研室在课程建设和教学改革方面成效显著。2004 年被评为“湖北省精品课程”，2009 年获批准国家精品课程，并作为牵头单位，获批“国家新药创制重大专项—武汉综合性新药研究技术开发大平台”，2013 年获批“药理学国家精品资源共享课程”，2016 年药理学课程获批“湖北省来华留学英语授课品牌课程”，2019 年获批“湖北高校省级教学团队”，2020 年药理学课程获批“国家级线上一流本科课程”。近年来主编 9 本药理学规划教材及配套教材，副主编 9 本规划教材、配套教材及题库，其中陈建国教授作为共同主编的《药理学》教材获批首届全国教材建设奖一等奖。2016 年以来共获批省部级教学研究项目 6 项，校级 11 项，在国内核心期刊发表教学论文多篇，教学成果先后获得 1 项国家级教学成果奖二等奖，2 项省级教学成果奖一等奖，以及 2 项校级教学成果一等奖。陈建国教授和王芳教授分别于 2011 年和 2023 年获得宝钢优秀教师奖。药理学系支部入选教育部第三批高校“双带头人”教师党支部书记工作室。

抚今忆昔，不忘初心，教研室全体教师将以更加坚定的步伐，秉持着传承与创新并重的精神，不断探索药理学发展的新思路、新方法，为推动我国基础医学教学和科研的飞速发展做出更大贡献。

## 中国药理学会专家一行到访仙芝楼

3月30日上午，中国药理学会名誉理事长林志彬教授，中国药理学会理事长张永祥研究员，中国药理学会会党委书记杜冠华研究员等五十余名来自全国各地的药理学专家、学者到访仙芝楼，并于仙芝楼会议室召开“中国药理学会十二届八次常务理事会暨党委扩大会”，福建省科协党组成员、一级巡视员林学理，福州市科协党组书记、副主席王智武，福州高新区党工委委员、管委会副主任蔡培翔、仙芝楼集团董事长李晔热情接待了来宾一行。



会议现场

在座谈会上，李晔董事长对中国药理学会专家、学者一行的到来表示了热烈欢迎，同时感谢多年来，中国药理学会以及省、市科协、高新区管委会对仙芝楼的关心与支持，并表示未来仙芝楼将持续秉承“一心只做好灵芝”的初心，用科技创新和匠心品质驱动企业发展，争取开发更加优质高效的健康产品，造福人类健康。

福建省科协党组成员、一级巡视员林学理在欢迎词中，强调了科学家精神的内核，以科技创新驱动引领高质量发展，为实现高水平科技自立自强提供有力支撑，同时表示将充分发挥科协的优势，对接社会力量和学会资源等，助力地方产业发展。

福州高新区党工委委员、管委会副主任蔡培翔发表讲话，表示高新区毗邻东南大学城，向来重视学会、高校院所等智力资源，欢迎并希望中国药理学会等国家一级学会能多为园区发展提供宝贵意见，并鼓励仙芝楼等园区企业坚持创新赋能，持续提升核心竞争力。中国药理学会党委书记杜冠华发表讲话表示，感谢省、市科协和高新区管委会的热烈欢迎，感谢仙芝楼积极

承担社会责任、支持中国药理学会工作。促进产学研融合发展也是学会的工作职能之一，中国药理学会将在坚持学术引领的基础上，继续探索与优秀社会力量合作，传播科学知识，弘扬科学家精神，为社会发展、为人类健康带来更多解决方案。



仙芝楼集团李晔董事长致辞



福建省科协党组成员、一级巡视员林学理致辞



福州高新区党工委委员、管委会副主任蔡培翔致辞



中国医学科学院药物研究所、中国药理学会  
党委书记杜冠华致辞

随后，专家一行先后参观了“林志彬教授灵芝学术成果馆”及仙芝楼生物科技中心。在馆内见证了林志彬教授数十年深耕灵芝药理研究的学术成果与重要贡献，并在仙芝楼生物科技中心详细了解了企业的生产运营、研发创新成果及未来发展规划，专家一行对林教授的学术成果馆和学术思想以及仙芝楼在灵芝文化传承和创新领域取得的成就，给与了高度肯定。之后，学会常务理事会召开了闭门工作会议，研究和部署学会工作。



专家一行参观林志彬教授灵芝学术成果馆

此次会议通过政府、学会与企业交流、工作会议、参观调研等，进一步凝聚了共识，明确了药理学科服务国家战略需求的发展路径。中国药理学会理事长张永祥表示，未来将持续搭建高水平学术平台，推动学科交叉融合，以科技创新助力健康中国建设，谱写药理学发展的新篇章。

## 会议纪要

### 《中国药理通讯》2024 年工作总结与 2025 年工作计划会议顺利召开

2025 年 1 月 18 日,《中国药理通讯》在京编委会会议在北京成功举行。本次会议旨在总结过去一年编辑部的工作的同时,规划新一年的工作方向,为推动我国药理学学科发展和中国药理学学会服务广大会员的宗旨提供有力支持。



参会人员全体合影

会议由《中国药理通讯》主编杨宝学教授主持,顾问林志彬教授以及多位在京编委李林、李学军、吴镛、张永祥、陈乃宏、周文霞、崔一民、穆鑫等出席,编辑部成员潘燕、底畅、贾英丽、任超群、邱志维等也参加了会议。

杨宝学教授首先对各位编委在《中国药理通讯》各项工作中的大力支持表示感谢,对 2024 年积极投稿和提出意见的药理学同仁表达了诚挚的谢意。随后,杨宝学教授进行了《中国药理通讯》2024 年的工作汇报和总结。在期刊出版发行方面,2024 年《中国药理通讯》共出版了 4 期正刊和 3 期增刊。正刊内容涵盖了药理学团队及专委会介绍、会议纪要、会议通知、会议论文摘要汇编、科研新闻等。增刊内容则主要服务于各专委会的学术会议,出版了生化与分子药理专委会、肾脏药理专委会、教学与科普专委会、化疗药理专委会、表观遗传药理专委会等多个专委会的学术会议论文集。无论是药理学团队的介绍,还是中国药理学学会专委会的介绍,以及学术会议论文集的出版,都极大地宣传了学会工作,促进了会员之间的交流和沟通。

在发行方面,《中国药理通讯》积极推动信息电子化,在中国药理学会网站首页建立了“药理通讯”链接,点击后直接可以浏览电子期刊并可以自由下载保存。此外,紧跟时代步伐,通过微信公众号“药理通讯”同步推送每期的重点内容。电子化的便捷进一步扩大了《中国药理通讯》期刊的影响力和传播范围。电子化的运用受到了中国药理学会办公室穆鑫主任、赵颖主任和李书泉老师的鼎力支持,并给予了极大地帮助。在此共同出版过程中,充分体现了中国药理学会的凝聚力和对《中国药理通讯》工作的重视,确保了广大会员第一时间的查阅。

在栏目建设方面,《中国药理通讯》现有栏目包括药理学团队、专委会介绍、学会新闻、学会通知、学术动态、科研新闻、会议摘要、新书推介、会议通知与纪要、会员名单公布等,及时为读者传达中国药理学会的工作部署和有关通知,宣传中国药理学的发展成果,并为药理学科学术交流提供了重要渠道。

在编辑部建设方面,现任主编杨宝学,编辑部负责人潘燕,编辑团队包括底畅、杜亚琴、贾英丽、任超群、邱志维等,他们共同为《中国药理通讯》的高质量出版做出了重要贡献。

对于 2025 年的工作计划,《中国药理通讯》将在继续做好原有栏目的基础上,配合中国药理学会建会 40 周年庆祝活动,新增介绍药理学科和分支学科的历史、现状和展望的栏目,以及介绍各省级药理学会和优秀药理学研究成果的栏目。这些新栏目的设置将进一步丰富期刊内容,提升期刊质量,推动药理学学科的发展。

随后,中国药理学会张永祥理事长对《中国药理通讯》2024 年在栏目建设、出版、发行等方面的工作给予了充分肯定,并希望《中国药理通讯》在新的一年里继续努力,进一步优化栏目设置,加强会员交流,推动药理学学科的发展。《中国药理通讯》顾问林志彬教授和参会编委们也对期刊的工作和发展提出了多条建设性意见和建议,为《中国药理通讯》未来的发展提供了宝贵的指导。

本次会议的成功召开,为《中国药理通讯》在新的一年里更好地服务药理学界、推动学科发展奠定了坚实的基础。



## “中国药理学会第十七次学术大会”第一轮通知

2025 年是“十四五”规划收官之年，也是中国药理学会成立 40 周年。为系统总结我会 40 年来建设与发展的经验，及时交流我国药理学研究、新药研发及其相关领域研究的新成果、新经验、新理论、新技术和新方法，推动我国药理学科及新药研发创新发展，经中国药理学会第十二届理事会研究决定，于 2025 年 7 月 22—26 日举行“中国药理学会第十七次学术大会”。

本次大会的学术活动主要包括大会特邀报告、前沿交叉论坛、专题论坛、协同创新论坛和青年论坛以及壁报展示等。会议期间还将召开中国药理学会理事会、常务理事会议，请各位理事、常务理事提前做好工作，确保按时参加。

会议网站请见 <https://mm.sciconf.cn/cn/minisite/index/29613>。欢迎从事药理学科研究、教学、新药研发等工作的同仁积极参会！

### 一、会议时间：

2025 年 7 月 22—26 日。22 日报到，26 日离会。

### 二、会议地点：

融和园·雄安国际酒店

地址：河北省雄安新区容东金湖街 69 号

电话：0312-8636666

### 三、会议日程安排一览表（暂定）见“中国药理学会”网站。分论坛安排如下。

序号	专题论坛主题 (按论坛主题首字拼音排序)	论坛主席	组织单位名称
1	A $\beta$ 靶向抗体药物临床转化新视野	张 兰	中国药理学会抗衰老与老年痴呆专业委员会
2	“AI+大数据”驱动下的分析药理学新挑战	周国华	中国药理学会分析药理学专业委员会
3	创新海洋药物，振兴海洋强国	杜冠华	中国药理学会海洋药物药理专业委员会
4	代谢疾病药理学前沿探索	强 力	中国药理学会代谢性药理专业委员会筹备组
5	代谢性心血管疾病防治靶标与药物发现	周家国	中国药理学会心血管药理专业委员会
6	呼吸药物前沿研究	杨为民	中国药理学会呼吸药理专业委员会筹备组
7	回望与展望，AI 时代药理学发展的机遇与挑战	张永鹤	中国药理学会教学与科普专业委员会
8	晶型药物药理学的前沿研究进展	吕 扬	中国药理学会晶型药物药理学专业委员会
9	抗肿瘤药物发现的新靶标与新策略	耿美玉	中国药理学会肿瘤药理专业委员会

序号	专题论坛主题 (按论坛主题首字拼音排序)	论坛主席	组织单位名称
10	临床合理用药与新药创制	刘昭前	中国药理学会临床药理专业委员会
11	临床试验机构创新突破与效能提升论坛	赵秀丽	中国药理学会药物临床试验专业委员会
12	模型引导的新药研发和精准用药	焦 正	中国药理学会定量药理学专业委员会
13	人工智能时代的网络药理学	伯晓晨	中国药理学会网络药理学专业委员会
14	人工智能在药物安全中的应用	宋海庆	中国药理学会药源性疾病学专业委员会
15	肾脏药理学的创新与转化	易 凡	中国药理学会肾脏药理专业委员会
16	失眠症干预策略和全麻药作用机制新进展	黄志力	中国药理学会麻醉药理专业委员会
17	药代研究与药物治疗和创新	李 川	中国药理学会药物代谢专业委员会
18	药物靶点概念验证 (PoC) 的挑战与突破	杨宝学	中国药理学会生化与分子药理学专业委员会
19	中药与天然药物药理前沿交叉技术论坛	周文霞	中国药理学会中药与天然药物药理学专业委员会
20	肿瘤心脏病的表观遗传调控与靶标发现	余细勇	中国药理学会表观遗传药理学专业委员会
21	转化药理与新药创制	郝海平	中国药理学会制药工业药理专业委员会

#### 四、会议征稿及论文摘要要求

本次会议接受药理学以及相关学科的研究论文摘要和综述性文章摘要，摘要将刊登至《中国药理通讯》。摘要可采用中文或英文书写，字数 500—1000 字，需包含题目、作者、单位、通讯地址及邮编、Email；研究论文摘要采用四段式，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。中文摘要标题的字体为小四号、宋体；正文字体为五号、宋体，详见附件 1 摘要示例。英文摘要标题为小四号、Times New Roman；正文字体为小四号、Times New Roman。

青年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（1985 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“申请参加青年论坛（研究生）”或“申请参加青年论坛（青年学者）”。会议学术委员会将对申请报告进行遴选，入选者名单将在后续通知中发布。

参会论文摘要投稿截止日期：2025 年 5 月 31 日。参会论文通过会议网站 (<https://mm.sciconf.cn/cn/minisite/index/29613>) 提交并注册，第一作者每人限投一篇。逾期投稿将不予刊登。

#### 五、壁报交流

所有参会人员均可参加壁报交流，壁报需自行制作，规格为 1.2m 高×0.9m 宽。请参会代表认真准备壁报。

## 六、注册方式

采用网上注册，请登陆会议网站（<https://mm.sciconf.cn/cn/minisite/index/29613>）注册参会人员信息。

### （一）会议注册费缴纳标准

注册类别	5 月 31 日以前	5 月 31 日后
会 员	2400 元	3000 元
学 生	1600 元	2000 元
非会员	3000 元	3500 元

注册费包括会议资料、会议期间用餐等费用。

### （二）会议注册费缴纳标准

银行汇款：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。请务必附言注明“年会”和参会人姓名、单位，否则影响发票开具。

扫码缴费：可以微信或支付宝扫描下方二维码缴费。请务必在备注栏中注明“年会”和参会人姓名、单位，否则影响发票开具。



注册费发票：由中国药理学会开具增值税电子普通发票。发票申请在注册系统提交成功后，学会将核对缴费信息和发票信息，如两者一致将开具电子发票发送至注册邮箱内。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。

### （三）免交会议注册费人员

中国药理学会理事、常务理事、荣誉理事、顾问、监事、邀请报告人（以会务组通知为准）免交会议注册费，但需在会议网站（<https://mm.sciconf.cn/cn/minisite/index/29613>）注册参会人员信息，人员类型栏目选择“免交注册费人员”。

### （四）退费

缴费后如因故无法参会，请于 2025 年 5 月 31 日前联系中国药理学会办理退费事宜。退费标准：有摘要收录及刊登者退 50%，无摘要收录及刊登者退 100%。逾期不能办理退费。

## 八、住宿安排：

会务组不负责预定酒店。请各位参会代表根据各自需求和单位报销规定，提前自行预定会

议住宿。会议推荐宾馆信息如下：

1. 融和园·雄安国际酒店

地址：河北省雄安新区容东金湖街 69 号（会场所在地）

订房负责人：冯英硕 19333313166（订房负责人微信二维码如下）



温馨提示：

房间价格是协议优惠价，订房需足额支付房费。如需取消，请于 6 月 30 日前联系订房负责人。6 月 30 日后房间不可取消，且房费不退。请参会人提前确认好行程，并与酒店订房负责人沟通，避免造成不必要的损失。

2. 雄安会展酒店

地址：河北省雄安新区容城县朗润路 4 号（距会场 1.2 公里）

协议订房二维码：



3. 雄安索菲特酒店

地址：河北省雄安新区容城县金湖街 172 号（距会场 1 公里）

协议订房二维码：



4. 格丽酒店

地址：河北省雄安新区容城县双文街 185 号（距会场 1.1 公里）

5. 雄安温德姆酒店

地址：河北省雄安新区容城县双文街 186 号（距会场 1.2 公里）

6. 雄安凯骊酒店

地址：河北省雄安新区容城县奥威东路雄安市民服务中心花园 D 座近 6 号门（距会场 1.6 公里）

7. 雄安朗悦 VOCO 酒店

地址：河北省雄安新区容城县东片区明朗南街 135 号（距会场 1.6 公里）

九、大会展览

大会期间将举行药理学研究相关仪器设备、药品试剂、图书杂志展销，为全国药理学工作者提供学术交流平台 and 药理学信息服务。欢迎相关企业合作参展，联系方式如下：

参展赞助联系人：杨磊

手机：18500177492（同微信）

参展赞助专用邮箱：yaolixuehui@163.com

十、地图信息

交通路线详见 附件 2. 交通路线图。

十一、联系方式

中国药理学会联系人：李书泉，赵颖，穆鑫

地址：北京市西城区先农坛街 1 号中国药理学会办公室

电话：010-63165211

Email: shuquan-li@foxmail.com; zhaoying@imm.ac.cn; yaolixuehui@126.com

摘要示例、交通路线图见“中国药理学会”网站。

## 第十八届生化与分子药理学学术会议

### 第一轮通知

第十八届生化与分子药理学学术会议拟定于 2025 年 8 月 21—24 日在青海省西宁市召开。本次会议由生化与分子药理学专业委员会主办，由青海大学承办，青海省藏药研究重点实验室、《中国药理学报》编辑部、《药学学报》编辑部和《中国现代应用药学》杂志社协办。此次会议将展示我国生化与分子药理学最前沿的研究成果，重点交流生化及分子药理学研究领域的方向和任务。

本次会议将特邀国内外著名药理学专家、学者参会，会议内容包括大会特邀报告、专题报告，以及青年论文展示。会议期间还将召开专业委员会换届会议，请各位委员届时参会。

#### 一、会议议题：

- (1) 受体与膜通道药理；
- (2) 药物与生物大分子（包括酶、受体、膜和核酸）相互作用；
- (3) 细胞信号转导机制及药物的生化作用机理；
- (4) 药物靶点发现和验证的新技术、新方法；
- (5) 药物代谢和遗传药理学；
- (6) 系统生物学研究在药理学中的应用；
- (7) 其它内容（如治疗心血管、肿瘤、神经精神等疾病药物的分子药理学研究）等。

#### 二、会议组织机构

主办单位：中国药理学学会生化与分子药理学专业委员会

名誉大会主席：李学军、王晓良、程桂芳

大会主席：杨宝学

大会副主席：胡刚、陈忠、傅风华、陈乃宏、汪晖、刘培庆、孙金鹏、张勇

秘书长：铁璐 张得钧

副秘书长：杨焜 赵芊

学术委员（按姓氏拼音字母排序）：

艾静、卞劲松、常福厚、陈临溪、陈乃宏、陈忠、杜冠华、符立梧、付爱玲、傅风华、高宁、郭焕芳、郭颖、韩峰、韩晶岩、胡刚、胡长平、黄民、黄玮韶、黄志力、金新春、李宝馨、李良成、李林、李琳琳、李晓辉、李学军、李子健、林蓉、刘景根、刘培庆、刘艳霞、姜建石、吕雄文、毛新良、毛新民、孟爱民、潘燕、彭晖、彭英、祁荣、秦正红、卿晨、曲显俊、申勇、沈玉先、孙金鹏、孙黔云、铁璐、汪晖、王冠蕾、王奇、王晓良、吴民淑、徐为人、杨宝学、杨波、杨焜、张波、张丹、张兰、张炜、张英鸽、张勇、赵宝全、赵芊、郑爱莲、周红、周

家国

秘书组：王翕 杨永晶

## 二、论文摘要

我会从即日起征集以上内容论文。会议摘要一般采用中文，篇幅为 500—1000 字，摘要可以是综述和研究论文，研究论文摘要一般包括研究目的、结果、结论（具体格式请参看二维码中模板）；第一作者投稿仅限一篇，在其他摘要中排名第二及以后者数量不限；专题报告由专业委员会审稿后决定；会议论文摘要将登载在《中国药理通讯》上。

## 三、会议注册费

参会的会议注册费 1390 元/人，学生（凭学生证）990 元/人，注册费包括会议资料、会议期间午、晚餐、茶歇等费用，会议住宿及交通费用自理，具体注册信息请关注“第二轮”会议通知）。

所有参会者请于 2025 年 6 月 10 日前扫描下方二维码提交论文摘要和参会回执，会议将根据回执安排住宿，并以第二轮确认为准。



联系人：王翕 18801276705、杨永晶 13709746170，E-mail: bmp1985@163.com。

中国药理学会生化与分子药理学专业委员会

2025 年 3 月 31 日

## 中国药理学临床药理专业委员会第二十一届学术会议 (第一轮通知)

当前,全球医药科技发展日新月异,多组学技术、人工智能、大数据等新兴技术与医药领域深度融合,推动着临床药理学研究范式发生深刻变革。临床药理学是连接基础医学与临床医学的桥梁学科,在药物研发、合理用药、个体化治疗等方面发挥着至关重要的作用。近年来,随着生命科学技术的飞速发展,精准医疗、转化医学等新兴理念不断涌现,为临床药理学的发展带来了新的机遇和挑战。

为促进我国临床药理学学科发展,加强学术交流与合作,中国药理学临床药理专业委员会拟于 2025 年 10 月 31 日—11 月 02 日在杭州市召开中国药理学临床药理专业委员会第二十一届学术会议。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、药物临床研究、多组学与临床精准用药等主题设置分论坛,同时进行壁报分享,展现临床药理学专家学者的学术风采。

一、会议主题:多学科联动开启精准临床药理新篇章

二、会议主要内容

1. 大会报告主题

- 人工智能驱动创新药物研发
- 药物临床研究新技术与实践
- 多组学助力临床合理用药与精准用药

2. 分会场报告主题

- 学科跨界联动:创新药物研发的协同引擎
- 临床研究革新:新技术领航药物研发新征程
- 多组学解码精准用药:从理论到临床实践转化
- 青年学者报告

3. 壁报展示

三、会议时间和地点

时间:2025 年 10 月 31 日—11 月 2 日

地点:杭州瑞立江河汇酒店(上城区之江路 1299 号)

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、会议联系人

张轶雯:13868172840 潘宗富:13067902290

中国药理学临床药理专业委员会

2025 年 4 月 3 日

## 药物及医疗器械临床试验质量管理（GCP）与伦理审查 能力提升培训班——会议通知（第一轮）

国家级继续医学教育项目：I类学分 4 分

项目名称：药物及医疗器械临床试验质量管理（GCP）与伦理审查能力提升培训班

项目编号：2025-13-01-012（国）

为更好地贯彻落实国家新版《药物临床试验质量管理规范》（2020 年第 57 号）对临床试验规范化要求，深刻理解《医疗器械临床试验质量管理规范》（2022 年第 28 号），进一步加强临床研究能力建设，不断提高 GCP 法规意识及临床科研水平，由中国药理学会药物临床试验专业委员会申报的国家级继续教育项目“药物及医疗器械临床试验质量管理（GCP）与伦理审查能力提升培训班”拟 2025 年 6 月 20—21 日在山西·太原举办。

本次培训汇聚国内知名临床试验专家、学者以及机构代表等重磅嘉宾。培训期间，嘉宾们将聚焦临床试验的法规政策解读、全流程优化、伦理考量、数据管理策略、质量控制要点及真实世界研究等核心板块，深度剖析领域内的最新发展趋势、前沿技术创新成果与实践应用情况，现将培训有关事宜通知如下：

### 一、会议基本信息

报到时间：2025 年 6 月 19 日星期四

会议时间：2025 年 6 月 20—21 日

会议地点：太原市并州饭店（太原市迎泽区迎泽大街 118 号）

会议形式：线下面授、专题研讨及线上转播

培训对象：医疗机构的医务人员、科研管理人员和临床试验管理人员，制药企业、CRO、SMO 的临床试验等相关人员

### 二、组织机构

主办单位：中国药理学会药物临床试验专业委员会

协办单位：山西省药师协会药物与器械临床评价专业委员会

海南国际医药创新联合基金会药物与医疗器械

真实世界研究专业委员会

承办单位：山西医科大学第二医院

### 三、日程安排

6 月 19 日报到，6 月 20—21 日进行授课，课程内容见下：

1. 新形势下药物临床试验机构的发展方向；
2. 基于临床药理学的 MIDD 与 MIPD；

3. 临床试验质量与效率效能；
4. IVD 临床试验相关管理法规及设计和实施的特殊考量；
5. 药物临床试验的风险管理；
6. 人类遗传资源管理要点与常见问题；
7. 真实世界数据支持监管审批决策；
8. 药物临床试验现场核查要点—试验记录；
9. 新版赫尔辛基宣言解读；
10. GCP 及临床试验中的各方职责；
11. 法规引领临床试验稳健发展
12. 新形势下伦理委员会规范化建设和审查考量；
13. 医疗器械临床试验常见问题与对策；

#### 四、会议注册及费用缴纳

1. 会议注册方式：5 人及以下个人报名请扫描以下二维码进行会议注册。5 人以上集体缴费团体报名请填写【团体报名表】进行会议注册。（注：团体报名表见附件，先缴费后注册）



会议注册二维码

2. 会议注册费用：线下¥1200.00 元（大写壹仟贰佰元整），线上¥800.00 元（大写捌佰元整）。费用包括培训费、考试费、材料费（线下）、6 月 20—21 日午餐费（线下）、证书制作费等。

3. 缴费方式：只支持银行/手机银行电子汇款，不支持二维码及现场缴费。账户信息如下：

账户名称：中国药理学会

（汇款时请务必备注：“2025 山西 GCP+单位/姓名+人数”）

收款账号：11001028500056011795

开户行：中国建设银行股份有限公司北京花园路支行

4. 请在 2025 年 6 月 19 日之前完成注册并缴纳培训费，注册以缴费成功为准。

#### 五、线上培训说明

线上培训将于 6 月 20 日开启（线上参会二维码待发布）；详见后续通知。

## 六、培训证书、发票领取

### 1. 培训证书：

会议结束后可扫描现场会议屏幕二维码参加线上考试（二维码于会议结束后当场发布），考核合格者发放中国药理学会药物临床试验专业委员会颁发的 GCP 培训班电子证书。

请考试合格者于会后 3 周自行登录中国药理学会药物临床试验专委会官网“教育培训”一栏下载打印培训证书。

证书下载网站地址：[www.chinadctc.org.cn](http://www.chinadctc.org.cn)

### 2. 培训发票：

请在报名信息中正确填写开票信息及邮箱地址，电子发票预计在会议结束后 4 周内发送至报名预留的指定邮箱。

## 七、国家级继续医学教育学分领取

本次培训已获国家级继续医学教育项目批准（项目名称：药物及医疗器械临床试验质量管理（GCP）与伦理审查能力提升培训班；项目编号：2025-13-01-012（国））；请学员使用微信扫码签到（每个半天签到 1 次），完成培训时长及考核合格者可获得国家级 I 类学分 4 分。会后 3—4 周内，在“国家级继续医学教育项目网上申报及信息反馈系统”（<http://cmegsb.cma.org.cn>）系统首页“学分查询”处，输入相应的学员姓名、项目编号（或项目名称），便可查询打印国家级继续医学教育项目学员学分证书。

## 八、住宿预定

会议不负责预定酒店，请参会代表自行通过网络或电话预定住宿，费用自理。协议酒店如下：

太原市并州饭店（会议酒店）：太原市迎泽区迎泽大街 118 号，420 元/间/含早，张智经理 18406596854。

订房时需说明参加中国药理学会药物临床试验专业委员会 GCP 培训班，如遇满房请自行就近办理入住。

## 九、会议交通及 2025 山西 GCP 团体报名表见中国药理学会网站。

## 中国药理学会教学与科普专业委员会第十二次学术会议通知 (第二轮)

中国药理学会教学与科普专业委员会拟于 2025 年 10 月 24 日至 26 日在重庆召开“中国药理学会教学与科普专业委员会第十二次学术会议”。本次会议由中国药理学会教学与科普专业委员会主办，重庆医科大学药学院承办。会议以新时代医学教育和科普为主题，秉承“立德树人、激发师生潜能，创新引领、共筑医药教育未来”的理念进行。敬邀相关领域教学科研人员、基础和临床医学与药学工作者，以及广大的医药企业代表参会，共同履行新时代医药教育工作者的使命，合力探索适合当代人才培养和医药科普的道路。

一、会议形式：大会报告、专题报告、青年教师中/英文教学展示、科普论坛、墙报展示、教学与科普论文交流、企业展台展台。

请有意向报告者在投稿时注明参加的板块。

二、会议时间、地点及日程安排

会议时间：2025 年 10 月 24 日至 26 日

会议地点：重庆市融汇半岛酒店

详细地址：重庆市巴南区李家沱街道汇北路 247 号

日程安排：

10 月 24 号（周五）：报到

下午：教学展示，分会场

10 月 25 号（周六）：

上午：开幕式与大会报告，主会场

下午：专题报告，分会场

10 月 26 号（周日）：

上午：大会报告与闭幕式，主会场

三、投稿要求

凡在 1 年内发表或未公开发表的相关教学论文均可投稿，鼓励全文投稿，中英文稿件均可。投稿内容须包含题目、作者、单位、通讯地址及邮编、Email 地址、摘要、关键词和/或正文。格式参见附件 1 投稿模版。摘要不超过 1000 字，论文全文不超过 3000 字，综述不超过 6000 字。投稿截止时间：2025 年 8 月 30 日。投稿邮箱：jxkp2019@163.com。

注：专题报告的投稿摘要将刊登于《中国药理通讯》杂志。

四、青年教师中/英文教学展示活动

活动详情及报名途径请见附件 2“中国药理学会教学与科普委员会第五届青年教师教学展示

活动的通知”。

### 五、科普论坛作品征集

为促进药学科普工作交流，分享药学科普工作经验，提升药学科普工作水平，中国药理学会教学与科普专委会面向广大会员及全国药学工作者征集药学科普论文及其他科普作品，具体要求请详见附件 3 “中国药理学会教学与科普委员会第二届科普论坛征文通知”。

### 六、参会要求及会议注册

1. 请中国药理学会教学与科普专业委员会委员务必参加，因特殊情况无法参加者需向主任委员请假。

2. 参会者请扫描下方二维码或进入会议网站（网址：<https://mm.sciconf.cn/cn/minisite/index/30176>）进行会议注册、论文投稿、教学展示活动报名、科普论文及作品征集、酒店预订及更多相关信息查询。



(参会码)

### 3. 会议注册费

代表类型	注册费（元） 8 月 30 日前缴费	注册费（元） 8 月 30 日后缴费
中国药理学会会员	1200	1400
本科生或研究生（提供学生证）	800	1000
普通代表（非中国药理学会会员）	1500	1500
企业代表	1800	1800

非中国药理学会会员现在可以办理入会。入会方式请详见中国药理学会网站（<https://www.cnphars.org.cn>）——最新动态——中国药理学会会员费缴纳办法。会费为 100 元/4 年。

### 4. 缴费方式与开具发票：

银行汇款：户名：中国药理学会；账号 11001028500056011795；开户行：中国建设银行北京市花园路支行。请在汇款备注栏中注明：教学与科普+参会人 姓名。若多人合并缴费，务必写全每位参会人员的姓名，以便会务组进行人员和金额的核对。

开具发票：会议注册费由中国药理学会开具增值税电子普通发票。请完成缴费后扫码填写发票信息，请在留言处注明“缴费的户名+日期+金额+教学科普+参

会人姓名”。请注意提交发票的时间在周一至周四或周日（节假日前一天和节假日请不要提交发票信息）。

温馨提示：因国家报账新规定，开发票时需提供单位纳税识别号，请参会人员向自己单位财务科或相关科室查询本单位纳税识别号，以免影响报销。



(开具发票码)

发票信息提交成功后，中国药理学会办公室统一开具发票，会议结束后发送至参会人预留邮箱。因此，特别建议您会前提前汇款和申请开具发票。

## 七、住宿与交通

本次会议参会人员住宿费和交通费自理。

### 1. 住宿

参会人员可扫描参会码或进入会议网站（网址：<https://mm.sciconf.cn/cn/minisite/index/30176>）进行酒店预订。

(1) 重庆融汇半岛酒店（重庆市巴南区李家沱街道汇北路 247 号），标间和大床房均为 420 元/晚（含早餐）。

(2) 全季酒店（重庆李家沱巴滨路店，重庆巴南区李家沱街道巴滨路 2126 号）距离会场融汇半岛酒店 3.9 公里，大床房 340 元/晚，标间 320 元/晚，均含早餐。

温馨提示：酒店为本次会议预留一定数量的房间，建议参会代表尽量提前预订。住宿联系人：张燕，13193127276。

### 2. 交通

(1) 火车站/机场→融汇半岛酒店

○ 重庆江北机场→融汇半岛酒店

1) 网约车、出租车约 45 分钟；

2) 公共交通：轨道交通 10 号线到鲤鱼池地铁站，换乘轨道交通 9 号线到富华路地铁站，换乘轨道交通 18 号线到李家沱大桥地铁站，出租车 2.1 公里或乘坐 858 路公交到融汇大道北段

公交站，步行 400 米到达。

○ 重庆西站→融汇半岛酒店

1) 网约车、出租车约 25 分钟

2) 公共交通：轨道交通 5 号线到跳蹬地铁站，换乘轨道交通 18 号线到重庆理工大学地铁站，乘坐 349 路公交到融汇大道北段公交站，步行 400 米到达。

○ 重庆北站→融汇半岛酒店

1) 网约车、出租车约 35 分钟

2) 公共交通：轨道交通 10 号线到曾家岩地铁站，换乘轨道交通 2 号线到大堰村地铁站，乘坐 858 路公交到融汇大道北段公交站，步行 400 米到达。

(2) 火车站/机场→全季酒店（重庆李家沱巴滨路店）

○ 江北机场——全季酒店（重庆李家沱巴滨路店）

1) 网约车、出租车约 42 分钟

2) 乘坐轨道交通 10 号线江北机场 T3 航站楼——重庆北站南广场（兰花路方向）站内换乘轨道交通 3 号线重庆北站南广场——花溪站（鱼洞方向）下车，步行 114 米换乘公交车 D011 路轨道交通花溪站——市七院（市七院方向）下车，步行 447 米，即可抵达。

○ 重庆西站——全季酒店（重庆李家沱巴滨路店）

1) 网约车、出租车约 28 分钟

2) 乘坐轨道交通 5 号线重庆西站——石新路站（悦港北路方向）3B 口出站，换乘公交车 341 路石新路站——李家沱东（巴南大道方向）下车，步行 273 米换乘公交车 128 路李家沱南——市七院（汇吉路方向）下车，步行 447 米，即可抵达。

○ 重庆北站——全季酒店（重庆李家沱巴滨路店）

1) 网约车、出租车约 30 分钟

2) 乘公交车 841 路重庆北站南广场——会展中心站（兰湖天方向），换乘公交车 10 路会展中心站——李家沱公交车场（李家沱公交车场方向）下车，步行 73 米换乘公交车 128 路/D011 路/D014 路李家沱南——市七院（汇吉路/市七院/方向）下车，步行 447 米，即可抵达。

(3) 全季酒店（重庆李家沱巴滨路店）→融汇半岛酒店

1) 网约车、出租车约 3.9 公里 8 分钟

2) 乘坐公交车 128 路融汇西流沱——市七院（李家沱南方向）下车，步行 382 米，即可抵达。

八、会务组联系方式：

潘燕（北京大学基础医学院），电话：15910928102

胡萍萍（重庆医科大学药学院），电话：15923947663

周维英（重庆医科大学药学院），电话：13110216025

企业展台参展联系人：陈波，电话：15023642358（微信同号）；Email：bochen1208@cqmu.edu.cn

中国药理学会教学与科普专业委员会  
2025 年 1 月 5 日

#### 附件一 投稿模板

药理学数字教学方法改革的探讨和趋势（题目：宋体 小四号 加粗 居中）

××× ××× ×××（作者：宋体 五号 居中）

×××医科大学药理学系 市名 邮政编码（单位：宋体 五号 居中）

摘要：药理学是医学教育的基础课，具有涉及基础医学知识面广、联系临床疾病防治密切、实践性强的特点。数字教学是指通过现代信息技术，尤其是互联网、计算机和多媒体工具，进行教学活动的一种新型教育方式。它打破了传统课堂教学的时空限制，通过在线平台、智能设备等手段，使学生能够在不同的时间和地点进行学习……（1000 字以内，宋体 小四号 1.5 倍行距）

关键词：（宋体 小四号 1.5 倍行距）

正文：（宋体 小四号 1.5 倍行距）

参考文献：（宋体 五号 单倍行距）

#### 附件二

### 中国药理学会教学与科普委员会第五届药理学青年教师

#### 教学展示活动的通知

为积极实施教育部质量工程，稳步提升教学质量，增强青年教师荣誉感和使命感，促进青年教师教学经验交流，展示青年教师教学风采，提高青年教师教学技能与水平，搭建青年教师成长平台。中国药理学会教学与科普委员会拟于 2025 年 10 月 24—26 日在重庆举办第五届青年教师药理学中英文教学展示活动。

现将活动具体事项通知如下：

#### 一、报名资格与要求

1. 热爱祖国，坚定拥护中国共产党的路线方针，忠诚党的教育事业，师德高尚，热爱学生。
2. 已获取高校教师资格证书。
3. 全职承担两年以上（含）药理学教学工作。
4. 1985 年 1 月 1 日（含）后出生。

#### 二、组织程序

1. 报名：填写“教学展示活动报名表”，提交一节课（1 学时课程）的教案以及 15 分钟拟讲



### 附件三

#### 中国药理学会教学与科普委员会第二届科普论坛征文通知

为加强医药学科普工作和经验交流，搭建医药学优秀科普作品展示平台，促进医药学科普人才培养，全面提升医药学工作者的科学传播能力，助力“健康中国 2030”战略落地实施，中国药理学会教学与科普专业委员会拟于 2025 年 10 月 24—26 日在重庆举办第十二次学术会议，期间将举办本专业委员会第二届科普论坛。现将论坛具体事项通知如下：

#### 一、征文对象

全国高等医药院校教师及在校学生、各级医疗卫生机构医师、药师以及其他医药领域相关机构医药学专业从业人员均可报名参加。

#### 二、科普征文主题及形式

科普论文要求围绕药学科普教育与人才队伍建设、药学科普创作新技术和新方法应用、药学科普实践体系建设及相关成果等主题分享和交流经验。

科普作品要求围绕“科学用药，健康生活”为主题，聚焦百姓关心的用药话题，宣传常见疾病的合理用药、特殊人群安全用药、特殊药品的正确使用以及用药常见误区、健康生活方式等。

作品形式包括图文类（科普文章、漫画、海报、折页等）和视频类（动画、演讲、相声、脱口秀和科普情景舞台剧等）。

#### 三、科普征文投稿要求

1. 科普论文与征文主题相关，在发表 2 年内或未公开发表均可投稿。字数不超过 3000 字。科普论文需提供题目、作者信息、摘要和关键词。摘要以不超过 400 字为宜，关键词 3—5 个。摘要和关键词放在稿件正文前。

2. 科普作品选题应体现专业特色，符合公众安全合理用药需求，聚焦公众关心的用药话题，要点突出、形式新颖、设计美观，有较强的传播价值，应为原创作品，未曾在公共媒体及自媒体平台公开发布。

3. 科普论文及图文类作品要求：标题：黑体，四号字；正文：宋体，小四号字，1.5 倍行距，两端对齐。图文类作品文字不超过 2000 字，配图插入在正文文本中，配图应为原创，且与文字内容密切相关。科普论文及图文类作品需提交 Word 和 PDF 两个版本。

4. 视频类作品要求构思新颖，画面质优，构图合理，表述通俗易懂，字幕及配乐得当，需提交 MP4 格式，视频分辨率要求 1080P 及以上，大小不超过 400M，时长不超过 5 分钟。

5. 作者应保证所投科普论文及科普作品的原创性和学术质量，并对科普论文及科普作品（包括图文作品的图片）的著作权负相关法律责任。

6. 科普论文、图文类和视频类作品投稿均需注明作者姓名和联系方式。并附第一作者简介，作者简介内容包括作者所在单位、职务及专业技术职称。如有研究团队或资助单位可在文后

说明。

#### 四、优秀科普论文和科普视频的展示

1. 组委会将组织专家对征集到的科普论文及图文和视频作品进行遴选，遴选优秀作品并予以鼓励，推选优秀论文及优秀科普作品参加“中国药理学会教学与科普专业委员会第十二次学术会议”科普论坛进行报告和展示交流。

2. 论坛组委会有权对投稿论文进行删改，遴选部分优秀科普图文及视频作品安排在中国药理学会网络平台“科普园地”展示或展播。

#### 五、征集截止日期和联系方式

请于 2025 年 8 月 20 日前将投稿的科普图文及视频作品发送至邮箱：Pharmacy \_ KEPU@163.com，请在投稿时扫码填写投稿信息。



(科普投稿信息码)

联系人：任春霞：15316160972；吴婷婷：19821226334；座机：021-65690520-8624，8361；潘燕：15910928102。

#### 六、会议报名

同时，科普论坛征文投稿人员请先扫描下方二维码或进入会议网站（网址：<https://mm.sciconf.cn/cn/minisite/index/30176>）进行会议注册，再报名活动。



(参会码)



## 中国药理学会化疗药理专业委员会第二十届学术会议摘要

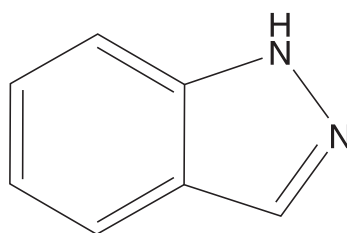
### 吲唑类衍生物的设计合成及抗肿瘤活性研究

李舒雅, 李晓菲, 毋祎晨, 曹亚权\*

<sup>1</sup>河南科技大学基础医学与法医学院

<sup>2</sup>河南省洛阳市洛龙区开元大道 263 号, 471023

目的：恶性肿瘤的发病率和死亡率呈逐年上升趋势。目前化疗药物在临床上使用量较大，但因选择性差、毒副作用大、容易产生耐药等原因导致其在治疗效果方面表现欠佳。含氮杂环化合物具有低毒、靶向性，在抗肿瘤方表现出良的生物活性的希望。吲唑及其衍生物作为一类重要的含氮杂环化合物，是药物分子中常见的优势骨架，具备多种生物活性，例如抗肿瘤、抗菌、抗炎、抗抑郁和抗高血压等。相较于其他作用，吲唑类化合物的抗肿瘤效果更为显著，并且能作用于多种肿瘤靶点。因此，迫切需要开发新的抗肿瘤药物来弥补现有药物的不足。方法：对吲唑母核结构进行改造，用不同基团取代吲唑母核的 H 原子并连接侧链，由此得到一系列吲唑类衍生物，以考察母核和侧链变换对活性的影响。采用核磁共振波谱（NMR）确证其结构，运用 MTT 比色法检测化合物活性，期望筛选出抗肿瘤活性较优的衍生物，为开发新型抗肿瘤抑制剂提供新思路。结果：成功合成了一系列吲唑类衍生物。通过 NMR 确证了化合物的结构。利用 MTT 比色法测定了该系列化合物对不同肿瘤细胞的体外抑制作用来测定其生物活性。实验数据显示，所合成的化合物对不同肿瘤细胞都表现出一定程度的抑制效果，这表明该类化合物有望成为潜在的抗肿瘤先导化合物。结论：本研究以吲唑母核为基础，设计并合成了一系列吲唑衍生物。其中部分衍生物对人体肿瘤有抑制作用，这为新型抗肿瘤药物的开发提供了新思路。



吲唑母核

关键词：肿瘤；吲唑类药物；活性评价。

## 靶向麦角甾醇合成通路增效氮唑类的抗真菌药物研究

李婉倩, 冯 哲, 鹿 辉\*, 姜远英\*

<sup>1</sup>同济大学医学院 同济大学附属第十人民医院<sup>2</sup>上海市普陀区真南路 500 号, 200331

目的: 氮唑类药物治疗念珠菌病的有效性受到白念珠菌耐药性和耐受性的影响。为了解决这个问题, 我们提出了靶向麦角甾醇合成通路增效氮唑类抗耐药真菌的策略。首先靶向麦角甾醇合成通路的 Hmg1 来增效氮唑类, 进一步创新性地靶向麦角甾醇合成通路的 Erg11-Ncp1 相互作用来增效氮唑类, 期望发现新的抗真菌靶点并为开发氮唑类增效剂提供理论基础。方法: 我们对 FDA 批准的包含 2372 种药物的化合物库进行了高通量筛选, 利用微量稀释法、纸片扩散实验和急性毒力实验等多种方法筛选潜在的氟康唑增效剂。通过基因条件敲除法和流式细胞术等方法, 探究氟康唑增效剂的作用靶点及增效氟康唑的作用机制。使用基因构建的氟康唑高耐受菌株及筛选出的临床高耐受菌株感染小鼠, 模拟系统性念珠菌病, 以观察药物联用的体内药效。进一步地, 我们利用膜酵母双杂交技术、免疫共沉淀及分子动态模拟揭示了白念珠菌 Erg11-Ncp1 相互作用机制。通过转录组测序、共聚焦显微镜和透射电子显微镜等技术, 揭示了阻断 Erg11-Ncp1 相互作用增效氮唑类的作用机制。最后, 采用免疫共沉淀及药物亲和反应的靶点稳定性技术等方法, 探究 Erg11-Ncp1 相互作用抑制剂的作用机制。在白念珠菌感染的蜡螟模型和小鼠系统性念珠菌病模型中, 考察了 Erg11-Ncp1 相互作用抑制剂的体内抗真菌活性。结果: 我们发现匹伐他汀钙是最有前景的氟康唑增效剂。其协同杀真菌效果主要取决于匹伐他汀钙对 Hmg1 的抑制作用, 这一作用阻碍了泛醌的生物合成, 进而引发活性氧的产生, 触发白念珠菌凋亡, 并干扰高尔基体功能。此外, 匹伐他汀钙还能显著增强氟康唑对高氟康唑耐受的白念珠菌引起的侵袭性念珠菌病的抗真菌效力。我们还发现 Erg11 中氨基酸残基 V234、F235 和 L238 在 Erg11-Ncp1 相互作用中的重要作用, 且阻断 Erg11-Ncp1 相互作用能显著提高白念珠菌对氮唑类药物的敏感性。RNA-seq 分析和流式细胞术结果表明, 阻断 Erg11-Ncp1 相互作用会导致细胞内 ROS 水平显著增加, 错误折叠蛋白累积。通过共聚焦显微镜和透射电子显微镜观察到, 内质网应激后  $Ca^{2+}$  从内质网大量释放到细胞质中, 并最终在线粒体中积累, 引发线粒体功能障碍, 进而导致白念珠菌发生凋亡。我们筛选出的化合物玫瑰树碱通过结合 Ncp1 而作为 Erg11-Ncp1 相互作用的抑制剂。玫瑰树碱及其类似物 phiKan 083 在体内外均能显著增强氟康唑的抗真菌活性。结论: 我们的研究表明通过靶向 Hmg1 以及 Erg11-Ncp1 相互作用显著增强氮唑类药物的抗真菌活性, 克服耐药性和耐受性。这表明, 靶向麦角甾醇合成通路可以作为增效氮唑类药物的有效途径。

关键词: 匹伐他汀钙, Erg11-Ncp1 相互作用, 玫瑰树碱, 氮唑类增效剂, 白念珠菌

## 唑类药物的协同增效机制

鹿 辉, 姜远英

<sup>1</sup>同济大学医学院 同济大学附属第十人民医院

<sup>2</sup>上海市普陀区真南路 500 号, 200331

目的: 真菌感染 (Fungal infections) 对人类健康构成了重大威胁, 尤其在免疫功能低下或受到抑制的患中, 可能引发致命后果。唑类 (Azoles) 药物通过抑制羊毛甾醇 14- $\alpha$ -去甲基酶 (lanosterol 14- $\alpha$ -demethylase), 从而干扰了真菌细胞膜关键成分麦角甾醇的合成, 致使真菌细胞膜的通透性增加, 最终引发真菌细胞的死亡。唑类药物因其广泛的抗真菌活性, 在临床实践中被广泛用于治疗各种真菌感染, 这涵盖了包括一系列临床上重要的酵母菌和霉菌在内的多种病原体。唑类药物对多种真菌感染表现出显著疗效, 涵盖从表浅病症如足癣到侵袭性曲霉病或播散性念珠菌病等系统性感染。此外, 唑类药物在口服或静脉给药方面的灵活性, 提升了其在不同临床环境中的应用价值。然而, 长期使用唑类药物进行真菌感染的防治可能会导致真菌产生耐药性 (Resistance), 这表现为唑类药物对耐药菌株的最小抑制浓度 (MIC) 高于对敏感菌株的。此外, 唑类药物在治疗由非耐药菌株引起的感染时也可能遭遇失败, 主要原因是真菌对唑类药物表现出耐受性 (Tolerance)。因此, 迫切需要提升唑类药物的抗真菌效力。联合用药策略是增强唑类药物疗效的普遍方法。因此, 有必要系统总结一下唑类药物的协同增效机制。方法: 药物再利用 (Drug repurposing), 即为已知药物以及那些之前被搁置或未能成功的化合物寻找新的治疗用途, 已经成为一种加速的替代策略, 用于发现现有药物的新适应症。该方法能够显著降低识别新治疗用途所需的时间、精力和成本, 进而为患者带来快速的益处。再利用候选药物通常是经过美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准的, 或者已经完成了多个阶段的临床开发, 确保了其具有良好的安全性和药理学特性记录。结果: 提升唑类药物疗效的策略涉及抑制外排泵以增加真菌细胞内的药物浓度, 强化对麦角甾醇合成的抑制作用, 降低真菌细胞对唑类药物的抵抗, 以及干扰麦角甾醇合成以外的其它生物过程。结论: 综上所述, 运用药物再利用策略能够通过多种机制提升唑类药物的抗真菌效力, 这一策略建立在对真菌生物学和药物相互作用深入理解的基础之上。这一策略有望解决真菌耐药性问题, 并进一步增强唑类药物的治疗效果, 为那些饱受真菌感染困扰的患者提供更好的治疗方案。

关键词: 唑类药物增效剂; 药物再利用; 真菌感染。

## 热应激通过抑制 Erg11 降解增强白念珠菌对氮唑类药物的耐受性

冯滢茹, 鹿 辉\*, 姜远英\*

<sup>1</sup>同济大学医学院 同济大学附属第十人民医院<sup>2</sup>上海市普陀区真南路 500 号, 200331

目的: 氮唑类是目前临床应用中最广泛、种类最多、研究最热的抗真菌药物。该类药物通过靶向 14 $\alpha$ -去甲基化酶 (Erg11) 抑制麦角甾醇的正常合成, 并产生含有 14 $\alpha$ -甲基的有毒甾醇, 来发挥抗真菌作用。研究显示, 与适宜真菌生长的环境温度 (30 $^{\circ}$ C) 相比, 在环境温度升高的情况下 ( $\geq 37^{\circ}$ C), 氮唑类药物对抗真菌感染的效果被削弱。然而, 热应激降低真菌对氮唑类的敏感性的确切机制仍未被阐明。本研究拟阐明热应激增强白念珠菌对氮唑类药物的耐受性的机制, 为增效氮唑类抗真菌作用提供新思路。方法: 以 30 $^{\circ}$ C 为对照培养温度, 以接近人体体温 37 $^{\circ}$ C 作为热应激考察温度。(1) 利用微量肉汤稀释法 (MIC) 以及含药平板上的点板实验 (Spot assay), 考察氟康唑对于白念珠菌 (112 株), 其它种属包括热带念珠菌 (10 株)、近平滑念珠菌 (10 株)、光滑念珠菌 (10 株)、克柔念珠菌 (10 株)、季也蒙念珠菌 (10 株) 的抗真菌效果; 基于氮唑类的作用机制与麦角甾醇合成通路, 对该通路上的蛋白进行进一步考察。(2) 利用免疫印迹分析, 考察 30 $^{\circ}$ C 和 37 $^{\circ}$ C 温度下, 位于麦角甾醇合成通路的 Erg 蛋白的表达水平;(3) 利用气相色谱—质谱联用法对麦角甾醇合成通路的甾醇含量测定;(4) 以构建的麦角甾醇转录因子敲除菌 (*upc2 $\Delta$ / $\Delta$* ) 为基础, 利用 *ADH1* 启动子增加各个 ERG 基因的表达水平, 比较 30 $^{\circ}$ C 和 37 $^{\circ}$ C 下不同 ERG 高表达菌株的相对生长情况;(5) 放线菌酮追踪实验, 比较 Erg11 在 30 $^{\circ}$ C 和 37 $^{\circ}$ C 下的降解速率。结果:(1) 37 $^{\circ}$ C 下真菌对于氟康唑耐药性增强现象在真菌中具备普遍性。(2) 相较于 30 $^{\circ}$ C, 37 $^{\circ}$ C 下相关 ERG 蛋白均表现为表达量下降;(3) 与 30 $^{\circ}$ C 相比, 在 37 $^{\circ}$ C 下白念珠菌暴露于 16  $\mu$ g/ml 氟康唑后, 羊毛甾醇和齿孔醇的含量显著减少, 而钝叶醇的含量没有显著变化;(4) 与构建的其它 ERG 高表达菌株相比, 仅 ERG11 的高表达菌株在 37 $^{\circ}$ C 下表现为最为显著的相对生长;(5) 基于上述实验结果, 我们认为热应激增强白念珠菌对氮唑类的耐受性依赖于 Erg11, 并推测白念珠菌在热应激条件下, 通过抑制 Erg11 降解而非促进其表达来实现对氮唑类耐受。进一步考察发现, 与 30 $^{\circ}$ C 下 Erg11 降解速率相比, 热应激 (37 $^{\circ}$ C) 明显抑制了 Erg11 的降解。结论: 本研究首次阐明热应激导致白念珠菌对氮唑类药物耐药性增强是通过抑制 Erg11 的降解来实现的, 该耐药机制的阐明为增效氮唑类提供了新的理论参考和研究思路。

关键词: 热应激; Erg11 降解; 白念珠菌

## 半乳糖抑制 Erg1 的翻译增强唑类和烯丙胺类药物的抗真菌活性

杭思锦, 王 丽, 季 喆, 鹿 辉\*, 姜远英\*

<sup>1</sup>同济大学医学院 同济大学附属第十人民医院

<sup>2</sup>上海市真南路 500 号, 200331

目的: 在临床治疗真菌感染时经常由于致病性真菌出现耐药性, 导致以氟康唑为代表的唑类药物和以特比奈芬为代表的烯丙胺类药物抗真菌疗效显著下降。目前已有研究发现开发佐剂协同增强抗真菌药物活性是具有前景的策略, 然而临床上可用的唑类和烯丙胺类药物的佐剂有限<sup>1</sup>。有研究表明, 人类宿主环境提供多种碳源, 碳源可影响白念珠菌对抗真菌药物的敏感性。因此, 全面研究碳源给白念珠菌对唑类及烯丙胺类药物敏感性带来的影响, 可能为提供抗真菌药物的疗效开辟新的途径。我们的研究表明, 半乳糖相比葡萄糖显著增强了氮唑类及烯丙胺类药物对白念珠菌的抗真菌作用。结果: 通过最低抑菌浓度 (MIC) 测定不同碳源对白念珠菌对唑类和烯丙胺类药物敏感性的影响, 半乳糖能使氟康唑 (FLC) 对白念珠菌的 MIC 值从  $1\mu\text{g}/\text{mL}$  降至  $0.5\mu\text{g}/\text{mL}$ , 使特比奈芬 MIC 值从  $1\mu\text{g}/\text{mL}$  降至  $0.125\mu\text{g}/\text{mL}$ 。为了进一步研究半乳糖调节白念珠菌药物敏感性机制, 通过构建基因缺失菌研究调节半乳糖代谢的 Leloir 通路, 该通路可能间接抑制 Hsp90 介导唑类药物的耐药性。结果表明半乳糖不依赖 Leloir 通路增强抗真菌活性。我们发现外源性添加  $100\mu\text{M}$  麦角甾醇能促进半乳糖下白念珠菌的生长。同时, 我们利用气相色谱-质谱法测定了真菌内麦角甾醇的含量, 发现半乳糖显著降低白念珠菌的麦角甾醇水平。利用 GFP 标记麦角甾醇合成相关酶的 C 端评估表达水平, 结果表明半乳糖通过降低 Erg1 蛋白表达导致细胞内麦角甾醇水平降低。半乳糖有可能通过抑制 Erg1 基因转录、抑制 Erg1 基因 mRNA 翻译或促进 Erg1 降解来降低 Erg1 的表达。采用 qRT-PCR 方法检测半乳糖作用下白色念珠菌 Erg1 的 mRNA 表达水平, 发现其表达水平显著升高。通过 western blot 分析半乳糖培养基中 Erg1 降解通路破坏突变菌中 Erg1 的表达, 结果显示 Erg1 的表达水平低于葡萄糖培养基。因此, 可能是半乳糖抑制了 Erg1 基因 mRNA 的翻译, 导致 Erg1 蛋白水平降低。结论: 我们研究发现半乳糖可以增强唑类和烯丙胺类药物对白念珠菌的作用。此外, 半乳糖的协同作用依赖于对麦角甾醇生物合成的抑制。半乳糖抑制 Erg1 的翻译, 从而有效降低 Erg1 的蛋白水平, 阻碍麦角甾醇的合成。这一发现促使我们关注碳源对白念珠菌增强唑类和烯丙胺类药物敏感性的影响, 为真菌感染的治疗提供新的策略。

关键词: 半乳糖; 唑类药物; 烯丙胺类药物; Erg1 翻译; 白念珠菌

## 灵芝酸对化疗相关认知功能障碍和疲劳的药理学作用

阿卜杜米吉提·阿卜力孜，杨宝学\*

北京大学基础医学院药理学系，北京，100191

目的：化疗相关认知障碍和疲劳是肿瘤患者在化疗中最常见的症状之一。目前尚无适合长期应用安全有效的防治药物。本课题的研究目的为探讨灵芝酸（Ganoderic acid, GA）对化疗相关性认知障碍和疲劳的作用及其机制研究。方法与结果：采用 5-氟尿嘧啶（5-FU）诱导的认知损伤小鼠模型，发现 GA 治疗小鼠的新颖位置探索时间和新物体探索时间均延长、偏爱指数和正确交替率均为升高，提示 GAA 对 5-FU 诱导的认知损伤行为的改善作用。组织病理学结果显示 GA 可以减轻 5-FU 引起的神经元细胞减少和线粒体损伤。Western blot 结果显示，GA 可以明显改善化疗小鼠海马组织线粒体融合和分裂标志物 MFN2、FIS1、DRP1，线粒体生物合成标志物 PGC-1 $\alpha$ ，以及神经元生长和生存相关蛋白 BDNF、p-ERK、p-CREB、p-Akt、p-GSK3 $\beta$ 、Nrf2、p-mTOR、pS6 信号通路的异常表达，说明 GA 可能通过改善线粒体损伤、神经元生长和生存信号通路抑制 5-FU 诱导的认知障碍。此外，我们建立了荷瘤小鼠 5-FU 诱导的疲劳模型后，评价了 GAA 的抗疲劳作用及其相关机制。研究发现 GA 和 5-FU 治疗对 CT-26 荷瘤小鼠肿瘤生长均有明显抑制作用，但 CT26 荷瘤小鼠和 5-FU 化疗小鼠均表现出明显的外周和中枢疲劳样行为，如小鼠握力、跑步距离、自发活动下降，以及静止时间明显升高。此外，5-FU 不仅显著降低骨骼肌质量，如腓肠肌、胫骨前肌、四头肌，还能上调肌肉萎缩标志物 Atrogen1 的蛋白表达，而 GA 能够显著改善 5-FU 诱导的疲劳样行为和骨骼肌萎缩。同时，CT26 荷瘤小鼠经过 5-FU 处理后，其血清 LD 含量、BUN 和 CRE 水平、LDH 和 AST 活性显著升高，以及 ATP 水平明显下降。Western blot 结果也表明，化疗小鼠骨骼肌促炎性细胞因子 IL-6、L-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  及能量感受器 p-AMPK/AMPK 的蛋白表达明显上调，给予 GA 可以明显下调骨骼肌促炎性细胞因子和能量感受器蛋白的异常表达。最后，我们试图探究了 GAA 对 5-FU 诱导的中枢疲劳的作用机制，发现 5-FU 处理小鼠海马组织中 Myd88、TLR4、NF- $\kappa$ B、IL-6、TNF- $\alpha$ 、iNOS 和 COX2 的表达均明显上调，GAA 通过抑制 Myd88/TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路能够显著下调促炎性细胞因子和炎症应答蛋白的表达。以上结果提示，GA 可能通过改善能量代谢和抗炎途径来明显改善荷瘤小鼠 5-FU 诱导的外周疲劳和中枢疲劳。结论：灵芝酸可通过改善线粒体功能、神经元生长和生存、能量代谢，减轻骨骼肌萎缩和炎症因子异常激活等多种途径缓解 5-FU 相关认知功能障碍和疲劳的发生发展，有望研发成为治疗肿瘤病人化疗相关疲劳和认知障碍的潜在药物。

关键词：灵芝酸；5-FU；认知障碍；疲劳

## 橙皮素改造活性化合物 Y14 对 MRSA 的抗菌活性及机制研究

彭 娜<sup>1,2</sup>, 陈 围<sup>1,2\*</sup>, 邹黎黎<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>三峡大学 基础医学院 肿瘤微环境与免疫治疗湖北省重点实验室, 湖北 宜昌 443002

<sup>2</sup>三峡大学 基础医学院 宜昌市感染与炎症损伤重点实验室, 湖北 宜昌 443002

目的: 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (methicillin-resistant *staphylococcus aureus*, MRSA) 极易粘附聚集形成生物膜, 是导致细菌耐药性增强和抗生素治疗失败的重要原因。临床抗 MRSA 感染的治疗仍是重大难题, 迫切需要开发疗效好、耐药性低的抗菌药物。我国是柑橘大国, 每年产生大量果渣。我们秉承绿色创制的理念, 将果渣中提纯的橙皮素进行结构改造, 获得了橙皮素改造活性化合物。本研究旨在观察 Y14 抗 MRSA 活性, 并初步探明其潜在抗菌机制。方法: 微孔板法检测橙皮素改造化合物的抗菌活性; 微孔板法和克隆形成实验测定 Y14 对 MRSA 的 MIC 和 MBC; CCK8 法和小鼠模型评估 Y14 的安全性; 克隆形成实验评估 Y14 对 MRSA 的时间杀伤动力学; 连续传代评估 MRSA 对 Y14 的耐药速率; DAPI/PI 染色、扫描电镜、膜成分回补等实验观察 Y14 对 MRSA 细胞膜的破坏; 结晶紫染色、共聚焦、导管成膜实验观察 Y14 对 MRSA 生物膜的抑制和清除能力; RT-qPCR 检测 Y14 对 MRSA 生物膜和毒力相关基因表达水平的影响; 小鼠植入物相关骨髓炎模型评估 Y14 的体内疗效。结果: 筛选到毒性低、活性好的橙皮素改造活性化合物 Y14, 其对 MRSA 的 MBC 为 12  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ; 25 mg/kg Y14 对小鼠生存率无影响, 也不损伤肝肾功能; MRSA 对 Y14 的耐药率低, 且  $8 \times \text{MIC}$  Y14 可实现对 MRSA 的快速杀伤; 亚 MIC 浓度 Y14 即可增强 MRSA 细胞膜通透性, 导致菌体破裂; Y14 能够抑制和清除生物膜, 并下调浮游菌和生物膜 MRSA 的生物膜形成和毒力相关基因的表达; 体内抗菌效果良好, 能显著清除小鼠胫骨髓腔植入物上 MRSA 生物膜, 且重要脏器载菌量相较于对照组显著减少。结论: Y14 具有良好的抗 MRSA 活性, 能通过破坏 MRSA 细胞膜, 并抑制和清除生物膜, 来发挥抗 MRSA 活性, 是临床上抗 MRSA 感染治疗的潜在候选药物。

关键词: 活性化合物 Y14; 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌; 抗菌活性; 抗菌机制

## CB9 联合替粘菌素对多重耐药鲍曼不动杆菌的抗菌活性研究

王鑫蝶<sup>1,2</sup>, 王 君<sup>1,3\*\*</sup>

<sup>1</sup>湖北省老年胃肠癌精准防治临床医学研究中心 & 癌防办,  
三峡大学附属第二人民医院 & 宜昌市第二人民医院, 宜昌, 443003

<sup>2</sup>肿瘤微环境与免疫治疗湖北省重点实验室 & 宜昌市感染与  
炎症损伤重点实验室, 基础医学院, 三峡大学, 宜昌, 443002

<sup>3</sup>国家中医药管理局中药药理科研三级实验室, 三峡大学, 宜昌 443002

鲍曼不动杆菌 (*Acinetobacter baumannii*, *A. baumannii*) 是医院获得性感染的常见病原体,

且多重耐药 *A. baumannii* 呈世界性流行，耐药问题急需解决。新型抗生素开发存在周期长与高成本等阻碍，而使用抗生素佐剂可以成为延缓细菌耐药的新思路。我们发现天然产物提取物—楸树 9 号 (*Catalpa bungei* 9, CB9)，能显著提高粘菌素 (Colistin, COL) 抗 *A. baumannii* 活性并降低 COL 使用浓度。这对于降低 COL 使用浓度从而延缓 COL 耐药 *A. baumannii* 的产生具有现实和临床意义。

目的：探究天然产物提取物楸树 9 号 (*Catalpa bungei* 9, CB9) 作为抗生素佐剂联合粘菌素的协同抗 *A. baumannii* 作用。

方法：采用 96 孔板微量稀释法检测 CB9 联合粘菌素 (CB9/COL) 对耐多药 *A. baumannii* 的最小抑菌浓度 (minimum inhibitory concentration, MIC) 并计算协同指数，观察 CB9/COL 联用对多重耐药的鲍曼不动杆菌体外抗菌作用效果；构建 *A. baumannii* 感染模型，观察 CB9/COL 联用对多重耐药的鲍曼不动杆菌感染小鼠的体内抗菌作用；提取不同处理组 *A. baumannii* mRNA 和脂质代谢组，从转录组和脂质代谢组两方面对 CB9/COL 联合作用 *A. baumannii* 的机制进行初步探讨。

结果：在与各抗生素联用中，CB9 与 COL 有一定协同效果，48  $\mu\text{g}/\text{mL}$  CB9 协同下，0.1  $\mu\text{g}/\text{mL}$  COL 可抑制 *A. baumannii* 生长，协同指数 S 值为 0.89；分别降低 CB9、COL 浓度，12  $\mu\text{g}/\text{mL}$  CB9 协同下，0.1  $\mu\text{g}/\text{mL}$  COL 可抑制所有菌株生长；降低 COL 浓度，大部分菌株在 6、12  $\mu\text{g}/\text{mL}$  CB9 协同下，COL 在 40ng/mL 即可发挥增敏抗菌效果，0724 菌株在 1  $\mu\text{g}/\text{mL}$  CB9 协同下，COL 使用浓度可低至 80ng/mL，3  $\mu\text{g}/\text{mL}$  CB9 协同下，COL 使用浓度可低至 40ng/mL；大部分菌株在 CB9 使用浓度降低 10 倍下，COL 使用浓度降低了 7.5、10、25、50 倍，其中 B1 的 COL 使用浓度降低了 100 倍；B3、B10 在 CB9 使用浓度降低 5 倍下，COL 浓度分别降低了 25、7.5 倍；0724 在 CB9 使用浓度降低 21 倍的情况下，COL 浓度降低了 25 倍。动物实验发现 10 mg/kg CB9 与 10 mg/kg COL 联用对小鼠体重及生存率无明显影响，肝肾指标显示无明显肝毒性，CR 指标在给药后出现应激性升高；在 *A. baumannii* 0724 肺炎感染模型中，模型组小鼠体重较对照组相比有显著性下降，免疫抑制组小鼠在最后一次免疫后体重逐渐恢复至对照组水平，CB9、COL 单用组较联用组体重恢复缓慢，8mg/kg CB9 联用 5mg/kg COL 小鼠体重比 4mg/kg CB9 联用 5mg/kg COL 恢复更好，且 CB9 与 COL 联用可显著降低小鼠肺部载菌量。

结论：CB9 可协同并显著降低 COL 使用浓度杀伤 MDR *A. baumannii*

关键词：鲍曼不动杆菌；天然产物；粘菌素；抗生素佐剂

## $\beta$ -石竹烯通过下调 WNT/ $\beta$ -catenin 信号活性抑制结直肠癌进展

王 杰<sup>1,2,3</sup>, 沈国栋<sup>3,4\*</sup>

<sup>1</sup>亳州职业技术学院, 亳州市谯城区药都路 1625 号, 236800

<sup>2</sup>安徽省中医药科学院亳州分院, 亳州市谯城区杜仲路 707 号, 236800

<sup>3</sup>安徽省老年医学研究所, 老年免疫与营养治疗安徽省重点实验室,  
安徽省合肥市庐江路 9 号, 230001

<sup>4</sup>中国科学技术大学附属第一医院 (安徽省立医院), 合肥市庐阳区庐江路 17 号, 230001

目前临床抗癌药物存在疗效有限且不良反应较多等问题, 从天然药物中筛选安全有效的抗癌成分应该具有重要的临床意义。 $\beta$ -石竹烯 ( $\beta$ -Caryophyllene, BCP) 是一种天然双环倍半萜类化合物, 存在于罗勒、薰衣草等多种植物中。近年来, 研究发现  $\beta$ -石竹烯具有抗肿瘤的作用, 但其机制尚未完全清楚。

在本研究中, 我们采用 CCK-8、Transwell 和划痕实验等方法检测了  $\beta$ -石竹烯对人结直肠癌细胞 SW480 和 HCT116 的抑制作用。结果显示,  $\beta$ -石竹烯能够显著抑制肿瘤细胞的增殖, 促进其细胞凋亡, 并抑制细胞迁移和侵袭能力。

为进一步探究其作用机制, 我们通过蛋白免疫印迹 (Western Blot) 实验检测了 WNT/ $\beta$ -catenin 信号通路中关键蛋白的表达水平。结果表明,  $\beta$ -石竹烯能够下调  $\beta$ -catenin、非磷酸化  $\beta$ -catenin (non-p- $\beta$ -catenin)、GSK-3 $\beta$  以及磷酸化 GSK-3 $\beta$  (p-GSK-3 $\beta$ ) 等蛋白的表达水平。这些结果提示,  $\beta$ -石竹烯的抗肿瘤作用可能通过调控 WNT/ $\beta$ -catenin 信号通路实现。

此外, 我们还通过荷瘤小鼠模型进一步验证了  $\beta$ -石竹烯的体内抗肿瘤效果。首先将 500 万个结直肠癌细胞皮下注射至裸鼠体内建立荷瘤模型, 并给予不同剂量的  $\beta$ -石竹烯处理。结果显示,  $\beta$ -石竹烯能够显著抑制荷瘤小鼠的肿瘤生长, 降低瘤体体积和质量, 抑瘤程度具有剂量依赖性特征。同时, 荷瘤小鼠的体重未出现明显下降, 表明  $\beta$ -石竹烯具有良好的体内耐受性。此外, 通过免疫组化和 Western Blot 检测发现, 肿瘤组织中  $\beta$ -catenin 的表达水平在  $\beta$ -石竹烯处理组中显著降低, 进一步证实其通过调控 WNT/ $\beta$ -catenin 信号通路发挥抗肿瘤作用。

综上所述, 天然药物成分  $\beta$ -石竹烯能够有效抑制人结直肠癌细胞的生长和迁移, 其机制可能与调控 WNT/ $\beta$ -catenin 信号通路有关。本研究为结直肠癌的治疗提供了新的天然药物候选分子, 为后续深入研究和临床应用提供了理论依据。

关键词:  $\beta$ -石竹烯; 结直肠癌; 抗肿瘤药物; Wnt/ $\beta$ -catenin

## PGE2 对巨噬细胞免疫应答的双相调控作用

方超<sup>1</sup>, 任盼<sup>1,2</sup>, 王祎天<sup>1</sup>, 李明凯<sup>1\*</sup><sup>1</sup>空军军医大学药理学教研室, 陕西省西安市新城区长乐西路 169 号, 710032<sup>2</sup>空军军医大学第二附属医院烧伤整形科, 陕西省西安市灞桥区新寺路 569 号, 710038

目的: 巨噬细胞在细菌感染中通过代谢重编程调控炎症反应, 而线粒体功能在此过程中至关重要。Spinster homolog 2 (Spns2) 作为 1-磷酸鞘氨醇 (Sphingosine-1-phosphate, S1P) 的转运蛋白, 通过调节线粒体动态影响巨噬细胞功能, 但其具体机制尚未明确。本研究旨在揭示 Spns2/S1P 信号如何通过前列腺素 E2 (Prostaglandin E2, PGE2) 调控巨噬细胞线粒体功能, 并平衡细菌感染中的炎症反应。

方法: 研究采用 *Spns2* 基因敲除 (*Spns2*<sup>-/-</sup>) 大鼠腹膜巨噬细胞 (Peritoneal macrophages, PMs) 和 THP-1 细胞进行体外实验。通过非靶向代谢组学和 RNA 测序分析筛选差异代谢物及相关基因表达; 利用药理学工具 (S1P 受体激动剂/拮抗剂、EP 受体抑制剂) 调控信号通路; 通过氧消耗率 (Oxygen consumption rate, OCR)、线粒体膜电位 (Mitochondrial membrane potential,  $\Delta\Psi_m$ )、活性氧 (Reactive oxygen species, ROS) 生成及形态学分析评估线粒体功能; 评价 Spns2/S1P-PGE2 通路对巨噬细胞免疫应答的影响。体内实验通过盲肠结扎穿孔和热灭活大肠杆菌诱导脓毒症模型, 检测炎症因子水平、细菌负荷及生存率。

结果: *Spns2*<sup>-/-</sup> 巨噬细胞中 p38-MAPK/cPLA<sub>2</sub> 通路过度激活, 花生四烯酸代谢增强, mPGES-1 表达上调, PGE2 生成水平显著升高。Spns2 缺失通过 PGE2-EP4 轴的过度激活抑制苹果酸-天冬氨酸穿梭 (Malate-aspartate shuttle, MAS) 活性, 导致线粒体呼吸受损、 $\Delta\Psi_m$  下降及碎片化。巨噬细胞内乳酸积累进而激活 ROS 生成, 引发早期过度炎症; 在感染后期, 持续高 PGE2 生成通过 EP2/EP4 诱导免疫抑制, 表现为细胞因子分泌减少及细菌清除能力下降, 揭示了 PGE2 对巨噬细胞抗细菌免疫应答的双相免疫调控作用。Spns2/S1P 信号通过五种 S1P 受体协同调控 PGE2 生成, 抑制 EP2/EP4 的过度激活可通过缓解感染早期高炎症水平及后期免疫抑制状态, 提高 *Spns2*<sup>-/-</sup> 脓毒症模型的生存率。

结论: Spns2/S1P 信号通过抑制 PGE2 生成维持 MAS 活性及线粒体氧化磷酸化 (Oxidative phosphorylation, OXPHOS), 从而平衡巨噬细胞炎症反应。PGE2-EP4 轴在感染早期通过乳酸-ROS 轴驱动高炎症反应, 而持续暴露于高水平 PGE2 则导致巨噬细胞在感染后期发生免疫抑制。靶向 Spns2/S1P-PGE<sub>2</sub> 通路通过调控巨噬细胞代谢改善预后免疫应答模式, 有望为脓毒症等感染性疾病的治疗提供新策略。本研究揭示了 PGE2 在时间依赖性免疫调控中的双相作用, 是联系 Spns2/S1P 信号与巨噬细胞免疫代谢调控的重要中间机制。

关键词：巨噬细胞；抗细菌免疫应答；Spns2/S1P 信号；PGE2；免疫代谢

## 胡红、姚黄牡丹花挥发性成分靶标复杂网络构建及机制探讨

游新月，王瑜玮，陈清，李贺，陈浩杰，雷高明\*

河南科技大学基础医学与法医学院药理学系，洛阳市洛龙区开元大道 263 号，471000

目的：牡丹 (*Paeonia suffruticosa* Andr.) 是中国特色的观赏和药用植物，品种众多，仅主产地洛阳地区即有数百个品种。牡丹花因具有抗炎、抗氧化、镇静、改善皮肤健康等作用，用于芳香疗法和医疗保健领域。牡丹花所含成分包括挥发性和非挥发性两大类，本文选取洛阳特色牡丹品种胡红和姚黄的挥发性成分，基于本课题组前期获得的成分数据进行化合物筛选，利用化合物靶标在线数据库构建靶标复杂网络，探讨其生物活性和潜在机制，为在芳香疗法中的应用提供科学依据。方法：选取胡红和姚黄牡丹品种，基于本课题组前期获得的鲜花挥发性成分数据，筛选含量 $\geq 1\%$ 的化合物，借助 SwissTargetPrediction 在线数据库进行靶标预测，选择 probability 值 $\geq 0.1$ 的靶标，采用 Cytoscape 构建成分-靶标复杂网络。利用 STRING 数据库进行蛋白相互作用分析，构建靶标蛋白相互作用网络，筛选出评分较高的靶标，使用 UniProt 数据库查询其功能。借助 DAVID 数据库进行 KEGG 代谢通路分析和 GO 基因功能分析，通过微生信在线作图平台将其可视化。结果：胡红牡丹花挥发性成分中筛选出芳樟醇氧化物（呋喃型）、 $\alpha$ -松油醇、壬醛等 11 个主要成分，预测得 81 个潜在靶标和 37 条代谢通路。其中重要的靶标有：EGFR、AKR1C3、CYP19A1、PTGS2、ESR1、AR、TYK2、JAK2。重要的通路有：氮代谢 (hsa00910 nitrogen metabolism)、类固醇激素生物合成 (hsa00140 steroid hormone biosynthesis)、前列腺癌 (hsa05215 prostate cancer)、麻疹 (hsa05162 measles)、苯丙氨酸代谢 (hsa00360 phenylalanine metabolism)。重要的生物过程有：氧化还原过程 (oxidation-reduction process)、炎症反应 (inflammatory response)、碳酸氢盐运输 (bicarbonate transport)、一碳代谢过程 (one-carbon metabolic process)、血管舒张的正调控 (positive regulation of vasodilation)；姚黄牡丹花挥发性成分中筛选出 1, 4-二甲氧基苯、 $\alpha$ -松油醇、壬醛等 12 个主要成分，预测得 61 个潜在靶标和 35 条代谢通路。重要的靶标有：PTGS2、EGFR、AKR1C3、ESR1、NOS3、AR、MAOB、MAOA、CYP19A1、NOS2。重要的通路有：氮代谢 (hsa00910 nitrogen metabolism)、前列腺癌 (hsa05215 prostate cancer)、精氨酸和脯氨酸代谢 (hsa00330 arginine and proline metabolism)。重要的生物过程有：氧化还原过程 (oxidation-reduction process)、一碳代谢过程 (one-carbon metabolic process)、碳酸氢盐运输 (bicarbonate transport)。结论：本文基于胡红、姚黄牡丹花挥发性成分数据，系统筛选并构建了成分-靶标、靶标互作复杂网络，进行了代谢通路及基因功能分析。胡红牡丹花挥发性成分及靶标与

抗炎、抗肿瘤、舒张血管和抗过敏等活性密切相关，姚黄牡丹花挥发性成分及靶标与抗炎、舒张血管和抗肿瘤等活性相关。胡红和姚黄两个品种的成分、靶标、通路和基因功能不尽相同，且需要进一步的药理学验证。本文结果为牡丹花在芳香疗法中的应用提供了科学依据。

关键词：牡丹花；挥发性成分；靶标网络。

## 毛蕊异黄酮衍生物 CA028 通过抑制 ER- $\alpha$ 36 介导的 Warburg 效应抑制乳腺肿瘤的转移及血管生成

耿海燕，陈玥棋，高寒驰，田 晶

桂林医学院，广西桂林，54100

肿瘤复发与转移是临床治疗乳腺癌的核心难题。已知，乳腺癌细胞中“Warburg 效应”的终产物乳酸可作为信号分子，促进肿瘤微环境中血管内皮细胞的增殖、迁移和新生血管生成，为肿瘤细胞的生长、侵袭和转移创造条件。因此，抑制肿瘤微环境中乳酸介导的血管形成可能成为阻断肿瘤转移的关键靶点。方法：体外实验中，建立乳腺癌细胞与人脐静脉内皮细胞 (HUVEC) 共培养体系，检测共培养基中乳酸含量；采用划痕实验、Transwell 小室实验、血管生成实验检测共培养内皮细胞的转移和血管生成能力；采用 Western blot 检测共培养乳腺癌细胞中 ER- $\alpha$ 36 的表达情况、糖酵解关键酶的活性，以及共培养内皮细胞中血管生成相关因子的表达。体内实验中，尾静脉注射法建立人乳腺癌荷瘤裸鼠转移模型，腹腔注射途径给予荷瘤裸鼠不同浓度的毛蕊异黄酮衍生物 CA028 (0、15、30、60 mg/kg, 1 次/天)，连续处理 30 天，观察裸鼠生长状态并记录体重；处死裸鼠，分离肺、肝组织，观察计数组织表面转移瘤结节；采用 HE 染色检测各组转移瘤组织病理改变；采用免疫组化实验计数 CD31 标记的肿瘤组织微血管密度 (MVD)；采用比色法检测转移瘤组织中乳酸含量；采用 Western blot 检测转移瘤组织中 ER- $\alpha$ 36 的表达和糖酵解关键酶活性，以及血管生成相关因子表达情况。同时，通过慢病毒转染构建 ER- $\alpha$ 36 过表达 MCF-7 乳腺癌细胞系，重复上述实验，验证毛蕊异黄酮衍生物 CA028 抗乳腺癌的作用机制。结果：共培养体系中，毛蕊异黄酮衍生物 CA028 显著降低了共培养乳腺癌细胞中乳酸分泌、ER- $\alpha$ 36 表达和糖酵解关键酶的活性，以及共培养内皮细胞迁移、侵袭及血管生成能力，并伴有血管生成因子水平的下调。乳腺癌荷瘤裸鼠转移模型中，CA028 明显减少了肺、肝转移结节数以及转移瘤组织中乳酸含量及 MVD，并下调 ER- $\alpha$ 36、血管生成因子表达和糖酵解关键酶活性。另一方面，ER- $\alpha$ 36 过表达成功阻断了 CA028 体内对乳腺癌细胞中“Warburg 效应”和内皮细胞血管生成的抑制作用。结论：毛蕊异黄酮衍生物 CA028 可通过抑制乳腺癌细胞中 ER- $\alpha$ 36 介导的“Warburg 效应”，减少乳酸生成，间接抑制内皮细胞血管生成能力，发挥抗乳腺肿瘤侵袭转移的作用。

关键词：毛蕊异黄酮衍生物；乳腺癌；Warburg 效应；ER- $\alpha$ 36；血管生成

## 毛蕊异黄酮通过靶向调控 ER- $\alpha$ 46 剪接体抑制卵巢癌的机制研究

莫 婷<sup>1</sup>, 洪紫琪<sup>1</sup>, 陈 健<sup>1\*</sup>

桂林医学院, 桂林市临桂区致远路 1 号, 541199

目的: 探讨植物雌激素毛蕊异黄酮对卵巢癌细胞增殖、迁移及侵袭的影响, 阐明 ER- $\alpha$ 46 剪接体在毛蕊异黄酮抗卵巢癌中的作用, 揭示 ER- $\alpha$ 46 介导的卵巢癌恶性进展的分子机制。

方法: 体外培养卵巢癌细胞株 A2780、SKOV3 及人正常卵巢上皮细胞株 IOSE80, 应用 Western blot 和 qRT-PCR 技术检测 ER- $\alpha$ 46 的表达差异。通过脂质体转染构建 ER- $\alpha$ 46 过表达和表达下调的卵巢癌细胞, Western blot 实验验证转染效率后, 采用 CCK-8、克隆形成实验、划痕实验及 Transwell 实验评估毛蕊异黄酮处理后细胞的增殖、迁移及侵袭的变化; 通过 qRT-PCR 实验检测上皮-间质转化相关因子 MMP、VEGF-D、N-cadherin、Vimentin 和 E-cadherin 的表达水平; 分析 ER- $\alpha$ 46 表达水平与毛蕊异黄酮药物效应的相关性, 并通过干预 ER- $\alpha$ 46 表达验证其调控作用。

结果: 与正常卵巢上皮细胞株 IOSE80 相比, ER- $\alpha$ 46 在卵巢癌细胞株 A2780、SKOV3 中的表达显著升高。毛蕊异黄酮明显抑制了卵巢癌细胞的增殖、迁移和侵袭能力, 促进了细胞凋亡。毛蕊异黄酮处理后卵巢癌细胞中的 MMP、VEGF-D、N-cadherin 和 Vimentin 表达水平明显下调, E-cadherin 蛋白的水平明显上调。ER- $\alpha$ 46 过表达使卵巢癌细胞的增殖能力减弱而凋亡增多, 且显著增强了毛蕊异黄酮对转移相关蛋白的抑癌作用。

结论: 毛蕊异黄酮通过上调 ER- $\alpha$ 46 剪切体表达, 抑制上皮-间质转化进程, 从而发挥抗卵巢癌作用。ER- $\alpha$ 46 可作为增强毛蕊异黄酮疗效的潜在靶点, 为卵巢癌防治提供新策略。

关键词: 卵巢癌; 毛蕊异黄酮; 雌激素受体剪接体; ER- $\alpha$ 46

## I 型共价有机框架新型纳米光敏剂在肿瘤缺氧微环境的光动力治疗中的作用及机制

周清浩<sup>1</sup>, 姬媛媛<sup>2\*</sup>, 葛治伸<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>西安交通大学化学学院, 陕西西安, 710049

<sup>2</sup>西安交通大学第二附属医院, 陕西西安, 710004

光动力疗法 (PDT) 作为一种非侵入性治疗手段, 凭借其高效性和选择性在肿瘤治疗领域受到广泛关注。然而, 肿瘤微环境固有的缺氧特性及光敏剂分子聚集诱导淬灭 (ACQ) 效应严重制约了其临床应用。针对上述挑战, 本研究创新性地提出了一种供体调控策略, 成功构建了一系列具有供体-受体 (D-A) 结构的新型共价有机框架 (COFs) 纳米光敏剂, 从而提升活性

氧 (ROS) 生成效率, 特别是 I 型光动力反应路径, 同时避免光敏剂的 ACQ 效应, 显著增强抗肿瘤作用。

目的: 探讨 I 型共价有机框架新型纳米光敏剂在肿瘤缺氧微环境的光动力治疗中的作用及机制。

方法: I 型 COFs 纳米光敏剂构建: 采用溶剂热法, 通过固定受体调节给体方式进行动态共价键合, 构建具有梯度电子密度的 D-A 型 COFs。化学表征方法: 粉末 X 射线衍射 (PXRD) 验证晶体结构; 傅里叶变换红外光谱 (FTIR) 分析化学键组成; 氮气吸附-脱附 (BET) 测定比表面积及孔径分布; 透射电镜 (TEM) 观察形貌与粒径; 紫外-可见吸收光谱及荧光光谱评估光物理性质。体外实验方法: 利用探针进行 ROS 检测, 通过 CCK-8 法评估细胞毒性。体内动物模型: 建立 4T1 乳腺癌荷瘤小鼠模型, 利用 660 nm 激光 ( $100 \text{ mW/cm}^2$ ) 局部照射触发 PDT。组织病理学分析: 取肿瘤组织进行 H&E 染色评估坏死面积; TUNEL 染色检测凋亡细胞; 取主要器官 (心、肝、脾、肺、肾) 切片分析系统性毒性。

结果: 材料性能: COF3 (苯并噻二唑受体) 展现最优电子转移能力, 比表面积达  $980 \text{ m}^2/\text{g}$ , 光吸收红移至 650nm, 显著提升近红外光利用效率。缺氧条件下 ( $1\% \text{ O}_2$ ), I 型 ROS 占比达 82%, 自由基生成速率提升 3.7 倍。体外抗肿瘤效果: 4T1 细胞对 DACOF-3 高效摄取, 光照后细胞存活率降至 12% (常氧) 与 18% (缺氧), 显著优于传统光敏剂 (缺氧下存活率  $>60\%$ )。流式结果显示, I 型 ROS 通过激活 caspase-3 通路诱导细胞凋亡。体内治疗效果: COF3+光照组肿瘤体积抑制率 91%, 且无复发; 活体成像显示纳米颗粒在肿瘤部位富集量是肝/脾的 4.2 倍。H&E 与 TUNEL 染色显示大面积坏死 (78%) 与凋亡信号; 主要器官无病理损伤, 证实生物安全性。

结论: 供体调控策略通过增强 D-A 结构内电子转移效率, 成功突破 ACQ 效应限制, 实现高密度 I 型 ROS 生成, 为缺氧肿瘤治疗提供新思路。D-A 型 COFs 通过自由基主导的 I 型机制, 在低氧环境下仍保持高效光动力活性, 且靶向性富集降低系统毒性。本研究为开发新一代纳米光敏剂奠定了理论与实验基础, 未来可进一步探索其与免疫治疗的协同效应。

关键词: I 型纳米光敏剂, 肿瘤, 缺氧微环境, 光动力治疗

## 临床耐药性大肠杆菌对银离子交叉耐受的机制研究

伍中宝<sup>1,2</sup>, 沈舒楚<sup>1,2</sup>, 邹黎黎<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>三峡大学 基础医学院 肿瘤微环境与免疫治疗湖北省重点实验室, 湖北 宜昌 443002

<sup>2</sup>三峡大学 基础医学院 宜昌市感染与炎症损伤重点实验室, 湖北 宜昌 443002

目的: 旨在研究临床上耐多重抗生素的大肠杆菌对银离子 (silver ion,  $\text{Ag}^+$ ) 产生耐受的具体机制, 为  $\text{Ag}^+$  抗性的产生与治疗提供参考。方法: 收集临床上对多种 ( $\geq 2$ ) 常见抗生素耐药

的大肠杆菌菌株 (multi-drug resistant *Escherichia coli* strains, MDRES); 通过最小抑菌浓度 (minimal inhibitory concentration, MIC) 实验评价 MDRES 对  $\text{Ag}^+$  的敏感性变化; 运用 RT-qPCR 技术, 检测 MDRES 中  $\text{Ag}^+$  相关基因 *cusS* 的表达水平; 对耐  $\text{Ag}^+$  的 MDRES 的 *cusS* 序列扩增后进行一代测序; 同时, 实验室内定向诱导耐  $\text{Ag}^+$  的耐药株 ( $\text{Ag}^+$ -resistant *E. coli*, AREC); 监测 ARECs 在 LB 培养基中的生长情况; MIC 实验检测 ARECs 对  $\text{Ag}^+$  的敏感性; 透射电子显微镜下观察 AREC 在  $\text{Ag}^+$  处理后细菌形态变化; 电感耦合等离子体—质谱法 (inductively coupled plasma-Mass Spectrometry, ICP-MS) 检测 AREC 胞内  $\text{Ag}^+$  含量; 动物实验检测 AREC 对小鼠的毒力; 通过全基因组测序 (whole genome sequencing, WGS), 检测 ARECs 基因组中的基因突变情况; 运用  $\lambda$ Red 同源重组技术及质粒回补技术, 构建含有不同突变位点的大肠杆菌回补株  $\Delta cusS$ -pTrc99a-*cusS*<sup>T1304G/A890G/A35T</sup> 及过表达株 DHB4-pTrc99a-*cusS*<sup>T1304G/A890G/A35T</sup>; 监测回补菌株与过表达菌株在 LB 培养基中的生长情况; 使用 MIC 及菌落形成实验, 检测含不同突变位点的回补菌株与过表达菌株对  $\text{Ag}^+$  的敏感性变化及药物胁迫下的菌落形成情况; 连续 28 天增加  $\text{Ag}^+$  浓度处理含不同位点的回补菌株诱导耐  $\text{Ag}^+$  菌株; 通过 RT-qPCR, 检测两者 *cusS/cusR* 加  $\text{Ag}^+$  处理前后的 mRNA 表达水平。结果: MIC 实验结果显示, 约 72% 对抗生素耐药的 MDRES 对重金属离子  $\text{Ag}^+$  也显示出耐受 (4/3MIC 或 2MIC of WT); RT-qPCR 实验结果显示, 约 60% MDRES 中 *cusS* 表达水平明显高于大肠杆菌 DHB4 (WT); 一代测序结果显示, MDRES 的 *cusS* 序列 (unfinished); 经实验室定向筛选, 共获得 6 株 (AREC 1—6), 分别对 18、24、36、48、60、120  $\mu\text{g}/\text{ml}$   $\text{Ag}^+$  显示出耐受; 生长曲线结果显示, ARECs 与野生株生长并无明显差异; MIC 结果显示 AREC 抵御  $\text{Ag}^+$  胁迫的能力增强; 透射电子显微镜下观察, 发现 AREC 在  $\text{Ag}^+$  处理后细菌形态无明显变化; ICP-MS 检测结果显示, ARECs 体内的  $\text{Ag}^+$  含量明显低于 WT; 在小鼠体内, ARECs 的毒性明显高于 WT, 说明耐药株毒力相比大肠杆菌 DHB4 明显增强; WGS 结果显示, ARECs 中 *cusS*、*ompC*、*rcsC*、*phoE* 显示出最高的突变频率, 分析结果发现 *cusS* 有不同位置的点突变: T1304G (AREC1)、A890G (AREC2)、A35T (AREC3—6); 生长曲线显示重组质粒不影响菌株的正常生长; MIC 实验及菌落形成实验显示, 含有 *cusS*<sup>A35T</sup> 的回补以及过表达菌株对  $\text{Ag}^+$  的抵抗力明显增强; 连续 28 天增加  $\text{Ag}^+$  浓度处理后发现, 含 *cusS*<sup>A35T</sup> 的回补菌株最先产生耐受, 同时能耐受  $\text{Ag}^+$  的浓度最高; RT-qPCR 结果显示, 含有 *cusS*<sup>A35T</sup> 的回补以及过表达菌株中 *cusS/cusR* 的表达量明显高于其他突变位点。结论: 临床对抗生素耐药的大肠杆菌也会对其他抗菌物质如  $\text{Ag}^+$  产生耐受, 细菌耐  $\text{Ag}^+$  的机制与外排泵 Cus 系统密切相关, 探究临床抗生素耐药菌株对其他抗菌物质产生耐受的具体机制可为相关感染患者的治疗提供理论指导。

关键词: 多重耐药大肠杆菌; 银离子; 耐银细菌; 组氨酸激酶 CusS

## 毛蕊异黄酮衍生物 CA028 抗乳腺癌的药理活性及靶点机制研究

陈慧珠<sup>1</sup>, 李 鑫<sup>1\*</sup><sup>1</sup> 桂林医学院, 广西壮族自治区桂林市桂林医学院临桂校区, 541001<sup>1\*</sup> 桂林医学院, 广西壮族自治区桂林市桂林医学院临桂校区, 541001

乳腺癌 (Breast Cancer) 是女性中最常见癌症, 也是全球女性癌症相关死亡的最常见原因。世界各地乳腺癌发病率各不相同, 但均呈上升趋势。与欧美个体相比, 东亚国家的乳腺癌发病率明显较低, 这部分归因于东亚人有较高植物雌激素饮食摄入。毛蕊异黄酮 (Calycosin) 是由中药黄芪分离得到的黄酮类植物雌激素, 在对乳腺癌细胞的增殖抑制, 抗侵袭转移和凋亡诱导等方面发挥作用。毛蕊异黄酮能够有效抑制多种肿瘤细胞增殖和转移, 具有显著的抗肿瘤作用, 尤其在乳腺癌、直肠癌和骨肉瘤等多种肿瘤研究中显示出良好的抗癌效果。由于毛蕊异黄酮的 IC<sub>50</sub> 相对较高, 课题组对毛蕊异黄酮的化学结构进行改构, 并确定了最有效的一种衍生物, 毛蕊异黄酮衍生物 CA028 (C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>O<sub>9</sub>), 用其治疗乳腺癌。

BCAR1 是一种参与多种细胞信号通路的适应性蛋白。它在调节细胞黏附、迁移以及生长因子信号传导中发挥作用, 影响细胞的行为和生物学特性。研究证实 TRAF6 在原发性和转移性乳腺癌肿瘤中高度表达, TRAF6 已成为乳腺癌的关键调节因子。TRAF6 和其他泛素偶联酶的相互作用是 I $\kappa$ B $\alpha$  激酶激活和核因子 (NF) - $\kappa$ B 转录因子下游信号转导所必需, TRAF6 和 TAK1 结合, 会引起 TAK1 激酶复合体的寡聚化, 从而引起 TAK1 发生自磷酸化, 导致 TAK1 的激活。TAK1 是 MAPK 家族的成员, 它可以激活经典 I $\kappa$ B $\alpha$  激酶, 引起 I $\kappa$ B $\alpha$  发生自磷酸化。由于 TRAF6 可以同时激活多个信号通路, 因此它在细胞的生长、增殖、分化和死亡中起着至关重要的作用。研究发现 TRAF6 在鼻咽癌细胞中高表达, 且毛蕊异黄酮可通过 TRAF6 及其下游通路抑制鼻咽癌细胞增殖。这表明了毛蕊异黄酮衍生物 CA028 在乳腺癌细胞中也可能通过靶向调控 TRAF6 及下游通路发挥其药理作用, 但在乳腺癌中具体作用机制并不明确。

给不同浓度毛蕊异黄酮衍生物 CA028 看是否抑制乳腺癌 MCF-7 和 MDA-MB-231 增殖。为了进一步确定毛蕊异黄酮衍生物 CA028 对 MCF-7 和 MDA-MB-231 的影响是否与 TRAF6 有关, 使用不同浓度毛蕊异黄酮衍生物 CA028 作用于细胞, 发现 TRAF6 的表达随着毛蕊异黄酮衍生物 CA028 浓度的增加表达显著降低, 下游因子 TAK1 和 I $\kappa$ B $\alpha$  磷酸化表达也显著降低。通过过表达 BCAR1 或 TRAF6 证实其为上下游通路, 毛蕊异黄酮衍生物 CA028 是否通过 BCAR1 介导 TRAF6 及其下游通路来调节乳腺癌细胞的生长。

关键词: 乳腺癌、毛蕊异黄酮、TRAF6、BCAR1。

## SurA 对肠出血性大肠杆菌 O157: H7 的毒力及药物敏感性的影响

乐 贤<sup>1,2</sup>, 陈 围<sup>1,2</sup>, 邹黎黎<sup>1,2\*</sup>

<sup>3</sup>三峡大学 基础医学院 肿瘤微环境与免疫治疗湖北省重点实验室, 湖北 宜昌 443002

<sup>4</sup>三峡大学 基础医学院 宜昌市感染与炎症损伤重点实验室, 湖北 宜昌 443002

目的: 旨在深入探究膜间质分子 SurA 对肠出血性大肠杆菌 O157: H7 的毒力及药物敏感性产生的影响, 为挖掘新型毒力因子及潜在药物作用靶点提供依据。方法: 运用  $\lambda$ Red 同源重组技术, 构建肠出血性大肠杆菌 O157: H7 中 SurA 蛋白编码基因 *surA* 的缺失菌株 ( $\Delta surA$ ); 同时, 借助质粒回补技术, 分别构建 *surA* 基因回补菌株 ( $\Delta surA^C$ ) 与空载菌株 ( $\Delta surA^P$ ); 持续监测  $\Delta surA$ 、 $\Delta surA^C$ 、 $\Delta surA^P$  菌株在不同常用培养基中的生长情况; 通过 RT-qPCR 技术, 检测 *surA* 缺失后毒力与黏附相关基因 mRNA 的表达水平; 利用体外细胞实验, 评估 *surA* 缺失后对人结直肠腺癌细胞的黏附能力; 动物实验检测 *surA* 缺失后菌株对小鼠毒性及肠道黏附与病理损伤情况; 使用最小抑菌浓度实验及菌落实验, 检测 *surA* 缺失后菌株对金属银离子化合物 (硝酸银)、临床一线抗生素 (氧氟沙星、环丙沙星、头孢噻肟) 和中药活性单体 (和厚朴酚) 的敏感性变化及药物胁迫下的克隆形成情况。结果: 经菌落 PCR 及一代测序验证, 成功构建了  $\Delta surA$ 、 $\Delta surA^C$ 、 $\Delta surA^P$  菌株。生长曲线显示 *surA* 缺失未对细菌正常生长造成影响。RT-qPCR 实验结果显示,  $\Delta surA$  菌株的细菌毒力与黏附相关基因 mRNA 表达水平明显低于野生 (WT) 菌株。药物敏感实验结果显示,  $\Delta surA$  菌株对上述所有抗菌药物的敏感性明显高于 WT 菌株。细胞黏附实验结果显示,  $\Delta surA$  菌株对人结直肠腺癌细胞的黏附能力明显低于 WT 菌株。动物实验结果显示,  $\Delta surA$  菌株对小鼠毒性、肠道的黏附能力及病理损伤程度均明显弱于 WT 菌株。结论: 基因 *surA* 与肠出血性大肠杆菌 O157: H7 对宿主的黏附、毒性密切相关, 是潜在药物作用靶点。因此, 挖掘大肠杆菌 *surA* 对毒力的调控机制可对该病原体的防治提供新方向。

关键词: SurA; 肠出血性大肠杆菌 O157: H7; 毒力; 药物敏感性; 靶点

## Systematic reevaluation of repurposed drugs against the main protease of SARS-CoV-2 via combined experiments

Jiankai Ye, Rui Zhang, Jiahao Zhou, Tao Xu, Xiaoping Liu, and Yunyu Chen\*

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

The main protease (Mpro) of SARS-CoV-2 is an attractive drug target for antivirals, as this enzyme plays a key role in virus replication. Drug repurposing is a promising option for the

treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19). Recently, a number of FDA-approved drugs have been identified as Mpro inhibitors, but stringent hit validation is lacking. In this study, we rigorously reevaluated the *in vitro* inhibition of the Mpro enzyme by repurposed drugs via combined experiments, including the fluorescence resonance energy transfer (FRET) assay, fluorescence polarization (FP) assay, and protease biosensor cleavage assay. Our results from a set of *in vitro* assays revealed that boceprevir is a potential Mpro inhibitor, but other repurposed drugs, including atazanavir, dipyrindamole, entrectinib, ethacridine, glecaprevir, hydroxychloroquine, ivermectin, meisoindigo, pelitinib, raloxifene, roxatidine acetate, saquinavir, teicoplanin, thonzonium bromide, and valacyclovir, are not. Our research highlights that the use of candidate Mpro inhibitors from primary screening warrants further comprehensive studies before the reporting of new findings.

Keywords: SARS-CoV-2, main protease inhibitor, drug repurposing, boceprevir, fluorescence resonance energy transfer, fluorescence polarization

## 抗 HER2 单抗 HuA21 通过下调 CDK1 介导的 WNT/ $\beta$ -catenin 信号通路发挥抗曲妥珠单抗耐药性肿瘤作用

张志华<sup>1</sup>, 沈奥林<sup>1</sup>, 李 玫<sup>1</sup>, 何义富<sup>1\*</sup>, 沈国栋<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>中国科学技术大学附属第一医院 (安徽省立医院), 安徽省合肥市庐阳区庐江路 17 号, 230001

<sup>2</sup>安徽省老年医学研究所, 老年免疫与营养治疗安徽省重点实验室,

安徽省合肥市庐江路 9 号, 230001

人表皮生长因子受体 2 (HER2) 是表皮生长因子受体家族的关键成员, 其过表达与肿瘤的恶性表型及不良预后密切相关。曲妥珠单抗作为 HER2 靶向治疗的代表性药物, 已广泛应用于乳腺癌和胃癌的临床治疗。然而, 肿瘤对曲妥珠单抗的耐药性问题严重限制了其疗效, 目前尚无有效解决方案。因此, 探索肿瘤耐药机制并开发新的治疗药物具有重要的临床意义。

在本研究中, 我们通过构建曲妥珠单抗耐药的乳腺癌细胞系 BT-474/TR 和胃癌细胞系 NCI-N87/TR, 评估了我们自主研发的 HER2 靶向抗体 HuA21 对耐药细胞的作用。体外实验结果显示, HuA21 能够显著抑制曲妥珠单抗耐药细胞的增殖, 并有效抑制耐药细胞的迁移能力。同时, HuA21 能够促进耐药细胞的凋亡, 且与曲妥珠单抗联合使用时表现出更强的抗肿瘤效果。在体内实验中, 我们通过荷瘤裸鼠和 PDX 小鼠模型进一步验证了 HuA21 对曲妥珠单抗耐药肿瘤的抑制作用, 以及与曲妥珠单抗联合使用的协同治疗效果。

为深入探究 HuA21 的作用机制, 我们通过蛋白组学分析发现, HuA21 能够显著下调曲妥

珠单抗耐药细胞中的 WNT/ $\beta$ -catenin 信号通路。蛋白免疫印迹实验进一步证实, HuA21 能下调 WNT/ $\beta$ -catenin 信号通路中关键分子 (包括  $\beta$ -catenin、non-p- $\beta$ -catenin、TCF7L2、GSK-3 $\beta$ 、p-GSK-3 $\beta$ ) 的蛋白水平。此外, 通过 IP-MS 实验, 我们鉴定出与 HuA21 相互作用的蛋白, 包括 HER2 与细胞周期依赖性激酶 CDK1 等。蛋白免疫印迹和免疫荧光实验表明, HuA21 能够降低 CDK1、p-CDK1、CDK2、p-CDK2、CDK4 等蛋白的表达水平, 并干扰 HER2、CDK1 和  $\beta$ -catenin 蛋白之间的相互作用。通过小干扰 RNA 沉默 CDK1 基因或使用 CDK1 抑制剂 Ro-3306 抑制 CDK1 表达后,  $\beta$ -catenin 和 non-p- $\beta$ -catenin 的表达水平显著降低, 且耐药细胞对曲妥珠单抗的敏感性增强, 提示 CDK1 的抑制可能通过调控 WNT/ $\beta$ -catenin 信号通路逆转肿瘤耐药性。

综上所述, HuA21 作为一种新型 HER2 靶向抗体, 不仅能够有效抑制曲妥珠单抗耐药肿瘤的生长和迁移, 还能通过调控 CDK1 介导的 WNT/ $\beta$ -catenin 信号通路增强耐药细胞对曲妥珠单抗的敏感性。本研究为 HER2 阳性肿瘤治疗提供了新的策略和理论依据。

关键词: 曲妥珠单抗; HuA21; 肿瘤耐药; Wnt/ $\beta$ -catenin; 靶向治疗

### 白蛋白紫杉醇通过 MCM5-E2F1 靶点调控肝癌细胞功能及 DNA 复制

李运浩<sup>1</sup>, 梅琳<sup>2</sup>, 苏元浩<sup>1</sup>, 武永科<sup>1</sup>, 李成<sup>1</sup>, 赵翌媛<sup>1</sup>, 王志东<sup>1\*</sup>, 姬媛媛<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>西安交通大学第二附属医院老年普通外科, 陕西 西安 710004

<sup>2</sup>西安交通大学第二附属医院科研中心实验室, 陕西 西安 710004

目的: 白蛋白紫杉醇是利用白蛋白作为载体, 将紫杉醇包裹其中, 形成纳米级别的颗粒。这种独特的制剂形式使得药物能够通过细胞膜上的白蛋白受体介导, 更容易进入肿瘤细胞, 从而提高肿瘤组织中紫杉醇的浓度。白蛋白紫杉醇在乳腺癌、胰腺癌及非小细胞肺癌中已取得了显著疗效, 但是其在肝癌中的作用尚不十分清楚。因此, 本研究拟通过评估白蛋白紫杉醇对肝癌细胞的功能及 DNA 复制影响, 进一步探讨白蛋白紫杉醇抗肝癌作用新靶点及新机制。

方法: 0.3125  $\mu$ M-40  $\mu$ M 不同浓度白蛋白紫杉醇作用于三种肝癌细胞系 Hcclm3、Bel-7402、HepG2, 分别于 24 h、48 h、72 h 进行 CCK-8 实验, 筛选其适宜作用浓度; 接着应用白蛋白紫杉醇 0.3125  $\mu$ M、0.625  $\mu$ M、1.25  $\mu$ M 三个浓度进行细胞增殖 (EDU)、细胞周期 (Cell Cycle)、细胞凋亡 (Annexin V) 及细胞迁移 (Transwell) 等功能性实验, 探索该药物对不同肝癌细胞系的功能及 DNA 复制影响。结合 RNA-seq 结果进行生信分析及后续实验验证。

结果: 白蛋白紫杉醇剂量依赖性地抑制肝癌细胞增殖 ( $P < 0.05$ )。细胞周期结果显示应用白蛋白紫杉醇后 G0/G1 期细胞减少, G2/M 期细胞增加。细胞凋亡结果表明应用白蛋白紫杉醇后肝癌细胞凋亡增加, 尤以早期凋亡为主。白蛋白紫杉醇显著抑制肝癌细胞迁移能力。此外,

对白蛋白紫杉醇干预后三种肝癌细胞系的 RNA-seq 结果进行维恩图分析, 结果显示三种肝癌细胞系共同差异表达基因 (Differential expression analysis, DEG) 73 个, 共同上调 DEG 55 个, 共同下调 DEG 7 个。通过 KOG、GO 及 KEGG 等生物信息学分析, 发现作用信号通路主要集中在细胞周期及 DNA 复制等。在共同下调 DEG 中, MCM5、MCM6 及 GINS2 均为 CMG (Cdc45-MCM-GINS) 解旋酶复合物组成成分, 在 DNA 链的解旋以及复制起始中起到重要作用, 而共同下调 DEG 中的 E2F1 可能为上述基因的转录因子。实时定量 PCR 结果显示白蛋白紫杉醇可下调肝癌细胞 MCM5 和 E2F1 基因表达, 导致 DNA 复制停滞。

结论: 白蛋白紫杉醇可以影响肝癌细胞功能, 主要与 DNA 复制有关。白蛋白紫杉醇抗肝癌的可能作用靶点为 MCM5-E2F1。

关键词: 白蛋白紫杉醇; 肝癌; DNA 复制; MCM5; E2F1

## 新型铂类 PARP-1 选择性抑制剂在 RAD51 敲低肿瘤细胞中合成致死效应的探究

万 能<sup>1</sup>, 乔 鑫<sup>1\*</sup>

天津医科大学药学院, 天津市和平区气象台路 22 号, 300070

在卵巢癌和乳腺癌的治疗进程中, 铂类药物凭借其独特的作用机制, 展现出较为显著的治疗效果, 但严重的不良反应与肿瘤耐药, 极大地限制了其临床应用。改善铂类药物的耐药性, 提升其靶向性、选择性以及安全性, 是研发新一代铂类药物的关键。基于本课题组前期合成的 Pt (IV) 前药化合物 4, 本研究旨在探究新型铂类 PARP-1 选择性抑制剂化合物 4 在 RAD51 敲低肿瘤细胞中的作用机制, 为克服铂类药物耐药性提供新的治疗策略。目的: 探究新型铂类 PARP-1 选择性抑制剂化合物 4 在 RAD51 敲低的肿瘤细胞中是否具有合成致死效应。

方法: 构建 RAD51 低表达的 SK-OV-3 细胞系和 MCF-7 细胞系。采用 MTT 实验、ICP-MS、划痕实验、Matrigel 侵袭实验、流式细胞术、彗星实验以及 Western blot 等方法评估化合物 4 在 RAD51 敲低的肿瘤细胞中的作用效果及其分子机制。

结果: 成功构建了靶向 RAD51 基因的重组慢病毒载体质粒, 经病毒液感染处理后, RAD51 蛋白的表达显著下调, 证实 RAD51 敲低细胞系构建成功。MTT 法检测显示, 化合物 4 在 RAD51 低表达的 MCF-7 和 SK-OV-3 细胞中的 IC<sub>50</sub> 值分别为 0.04  $\mu$ M 和 0.08  $\mu$ M, 较顺铂提高了 86.25 倍和 266.5 倍。ICP-MS 检测表明, 化合物 4 在肿瘤细胞中的铂蓄积量显著高于顺铂, 但野生型和 RAD51 敲低细胞的增殖抑制差异并非由铂含量不同引起, 可能与同源重组缺陷修复介导的合成致死作用相关。划痕实验和 Matrigel 侵袭实验显示, 化合物 4 能有效抑制卵巢癌和乳腺癌细胞的侵袭转移, 且在 RAD51 敲低细胞系中效果更为显著。流式细胞术检测发现, 化合物 4 可诱导肿瘤细胞 S 期阻滞, 在 RAD51 敲低细胞中更为明显, 提示其可能造成细胞内

DNA 损伤。Annexin V/PI 双染法和流式细胞术检测显示，化合物 4 在 RAD51 敲低细胞中表现出更强的促凋亡能力。彗星实验证实化合物 4 可诱导卵巢癌和乳腺癌细胞发生 DNA 损伤，且在 RAD51 敲低细胞系中更为显著。Western blot 实验表明，化合物 4 触发了 ATR/CHK1 和 ATM/CHK2 激酶信号级联，引起细胞周期阻滞，抑制 DNA 修复过程，促进细胞凋亡，且在 RAD51 敲低细胞中相关蛋白表达变化更为显著。

结论：新型铂类 PARP-1 选择性抑制剂化合物 4 在 RAD51 敲低的肿瘤细胞中可显著诱导 DNA 损伤，促进肿瘤细胞凋亡，表现出明显的合成致死效应。

关键词：RAD51；铂类 PARP-1 抑制剂；DNA 损伤；合成致死

## 消化道肿瘤代谢重编程与免疫调控的整合靶向策略探索

李纪一凡，张文歆，石焕英，王天笑，李群益\*

复旦大学附属华山医院药剂科，上海市乌鲁木齐中路 12 号，200040

目的：消化道肿瘤如结直肠癌、食管鳞状细胞癌等发病率和死亡率高，其化疗和免疫治疗结局受肿瘤异质性和微环境影响。本课题组旨在围绕肿瘤代谢重编程和免疫调控机制，探索消化道肿瘤治疗新靶点与策略，优化精准化疗和免疫治疗。

方法：通过细胞实验、动物实验以及多组学分析和机器学习模型构建等方式，研究结直肠癌 (Colon rectal cancer, CRC) 和食管鳞状细胞癌 (Esophageal squamous cell carcinoma, ESCC) 中相关信号通路、代谢调控以及药物作用机制，开发预后预测工具。

结果：在 CRC 研究中，我们首次揭示了 CDK12/FOXO3/ATG7 信号轴在调控肿瘤代谢和免疫微环境中的关键作用。CDK12 抑制通过激活 AKT/FOXO3 通路诱导 ATG7 依赖性自噬，进而增强抗 PD-1 治疗的疗效，显著提高 CD8<sup>+</sup> T 细胞的浸润和抗肿瘤免疫反应。同时，我们发现 ATG7 在微卫星不稳定性高 (MSI-H) CRC 中通过调控 ROS/NF- $\kappa$ B 通路和胆固醇代谢，影响肿瘤抗原呈递和免疫逃逸，联合 ATG7 抑制和他汀类药物可提高抗 PD-1 治疗效果，高表达 ATG7 和 3- 羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶 (HMGCR) 的患者预后更差。

在 ESCC 研究中，我们聚焦于代谢重编程和免疫调控的交互作用，发现 ESRRG 通过抑制 PKM2 表达显著抑制 ESCC 细胞的糖酵解活性和肿瘤生长，ESRRG 特异性激动剂 DY131 不仅抑制肿瘤代谢，还增强免疫检查点抑制剂的疗效。另外，核受体 Nur77 通过与转录因子 IRF1 的启动子结合，调控 PD-1 转录并抑制 ESCC 进展，联合 Nur77 激动剂和 PD-1 单抗促进 CD8<sup>+</sup> T 细胞的浸润和抗肿瘤免疫反应。在药物利用上，我们首次报道了第二代蛋白酶体抑制剂 Carfilzomib 在 ESCC 中的抗肿瘤作用机制。Carfilzomib 通过诱导线粒体凋亡和代谢重编程抑制 ESCC 进展，其中 ATF3/LDHA 信号通路在其作用机制中发挥关键作用。

此外，我们还通过多组学分析和机器学习模型，开发了两种消化道肿瘤治疗预后预测工具。基于氟尿嘧啶代谢相关 SNPs 和炎症标志物的 CRC 预后预测工具中，XGBoost 模型在预测氟尿嘧啶化疗疗效方面表现出色 (AUC = 0.88)，为个体化化疗方案的制定提供了技术支持。在 ESCC 研究中，我们构建了基于代谢评分 (包括碱性磷酸酶、游离脂肪酸、同型半胱氨酸等) 的预后预测模型，随机森林模型的预测准确性达到 86% (AUC = 0.90)，为 ESCC 患者的临床管理提供了重要参考。

结论：本课题组的研究揭示了 CDK12、ATG7、ESRRG 和 Nur77 等作为潜在治疗靶点的重要性，为联合免疫检查点抑制剂和代谢调节剂提供了新的治疗策略，并致力于代谢相关生物标志物发现以期优化精准治疗，最终改善消化道肿瘤患者的生存。

关键词：结直肠癌；食管癌；代谢重编程；PD-1；机器学习

## PH responsive hydrogel for mixed skin wound infections via novel dioxane compound targeting bacterial DsbA

沈如旭<sup>1,2 §</sup>，赵嘉琦<sup>1,2 §</sup>，叶子晨<sup>3</sup>，李明凯<sup>2\*</sup>，曲迪<sup>3,4,5\*</sup>

<sup>1</sup>辽宁大学生命科学院，辽宁沈阳 110036

<sup>2</sup>中国人民解放军空军军医大学，药学系，药理学教研室，陕西西安 710032

<sup>3</sup>中国人民解放军空军卫勤训练基地，陕西西安 710032

<sup>4</sup>中国人民解放军空军军医大学西京医院心内科，陕西西安 710032

<sup>5</sup>西部战区总医院胰腺损伤与修复，四川省重点实验室，四川成都 610000

目的：抗生素滥用加快了细菌耐药性的发展。微生物天然产物具有广泛的结构多样性和生物活性，是新型抗菌药物研发的重要方向。本研究旨在从微生物代谢库中筛选具有显著潜在抗菌活性的新型化合物，为后期抗菌药物的研发提供了新的思路和方向。

方法：①通过体外 MIC 测定法筛选微生物天然代谢产物库中具有潜在抗菌活性的化合物；②通过 MBC 测定法、Syto 9/PI 双荧光染色法检验候选化合物的杀菌功能，通过扫描和透射电镜表征化合物对细菌形态的影响，通过 CCK-8 检测化合物的细胞毒性；③构建小鼠混合性皮肤伤口感染模型，并使用负载化合物的 PH 响应性水凝胶进行治疗，测定小鼠伤口创面愈合大小、感染组织 CFU、皮肤组织 HE 染色等进一步评价化合物体内抗感染治疗效果；④使用分子对接预测化合物与潜在靶蛋白 dsbA 结合位点来阐明化合物作用机制，并通过流式细胞术测定细菌 ROS 水平进行机制验证；⑤基于化合物与靶蛋白的结合情况和结构特征对化合物结构进行优化。

结果：①初步筛选得到具有抗菌活性化合物 5-溴-5-硝基-1,3-二噁烷；②化合物对多种临床耐药菌株 MIC 为 2-8 μg/ml，且对鲍曼不动杆菌、大肠杆菌和金黄色葡萄球菌抑菌效果最强，其

MBC 为 2MIC-4MIC，同时化合物有较低体外应用毒性；③成功制备负载化合物的 PH 响应性水凝胶，其能够有效促进混合性皮肤感染伤口愈合，降低感染皮肤组织荷菌量，降低感染组织炎症水平，提高胶原沉积；④化合物可作用在鲍曼不动杆菌、大肠杆菌和金黄色葡萄球菌的 DsbA 蛋白保守功能区，干扰细菌菌体中的氧化还原水平从而发挥杀菌作用，细菌 ROS 水平的提高验证了化合物的作用机制；⑤使用大数据机器学习预测得到新结构化合物 AI-37，该化合物与靶蛋白 DsbA 亲和力强于二噁烷。相比于先导化合物，其具有更高的靶点亲和力以及更低的应用体外毒性。

结论：本研究筛选得到的 5-溴-5-硝基-1, 3 二噁烷化合物对鲍曼不动杆菌、大肠杆菌和金黄色葡萄球菌具有良好的体内外抗菌活性。且化合物通过靶向作用于细菌 DsbA 蛋白保守功能区，影响菌体中氧自由基产生进而发挥杀菌功能。

关键词：5-溴-5-硝基-1, 3 二噁烷；PH 响应性水凝胶；混合性皮肤伤口感染；DsbA；结构优化

## TFEB 乳酸化修饰在脓毒症中的作用机制研究

王宇洁<sup>1,2</sup>，杨 婷<sup>1,2</sup>，刘 鑫<sup>3\*</sup>，李小丽<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>重庆高校生物化学与分子药理学重点实验室，重庆，400016；

<sup>2</sup>重庆医科大学药学院药理学系，重庆，400016；

<sup>3</sup>陆军军医大学西南医院临床研究中心，重庆，400038；

目的：阐明乳酸化修饰调控 TFEB 在脓毒症中作用及作用机制。方法：我们采用内毒素 (LPS) 建立脓毒症炎症和免疫抑制细胞模型，采用盲肠结扎穿孔术 (ceal ligation and puncture, CLP) 建立脓毒症炎症和免疫抑制小鼠模型。首先，检测脓毒症中乳酸和乳酸脱氢酶的水平；其次，采用 IP 检测 TFEB 乳酸化修饰水平；采用乳酸脱氢酶抑制剂 Oxamate、p300/CBP 抑制剂 A-485 和乳酸钠处理细胞，分析调控乳酸化修饰水平对 TFEB 稳定性及活性、自噬溶酶体相关蛋白的影响。最后，质谱鉴定 TFEB 乳酸化修饰位点，突变相应位点后，通过免疫荧光和细菌清除实验验证该位点突变对溶酶体活性及细菌清除能力的影响。结果：在脓毒症炎症和免疫抑制模型中，炎症组 TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平显著升高 ( $P < 0.01$ )，而免疫抑制组 TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平显著降低 ( $P < 0.01$ )，细菌清除能力减弱 ( $P < 0.01$ )。Western blot 和免疫荧光实验结果显示，与脓毒症炎症组相比，免疫抑制组 LC3 水平降低、P62 水平升高，且 TFEB 表达及核转位减少 ( $P < 0.01$ )；过表达 TFEB 可逆转 LC3 和 P62 表达水平并增强免疫抑制模型的细菌清除能力 ( $P < 0.01$ )，敲低 TFEB 无显著作用。与正常组比较，脓毒症炎症组中乳酸、乳酸脱氢酶及 TFEB 乳酸化修饰水平显著升高，TFEB 核转位显著增加，蛋白稳定性增强、自噬一

溶酶体活性增加 (LAMP1、LC3、p62, 溶酶体活性增加); 与脓毒症炎症组比较, 免疫抑制组乳酸、乳酸脱氢酶、TFEB 乳酸化修饰水平降低, TFEB 核转位减少、蛋白稳定性下降、自噬—溶酶体活性减弱 (LAMP1、LC3 表达降低, p62 表达累积升高, 溶酶体活性降低) 以及细菌清除能力显著下降。OXA 和 A-485 可显著降低脓毒症炎症模型中 TFEB 乳酸化修饰水平, 核转位、蛋白稳定性及自噬—溶酶体活性; 乳酸钠可恢复免疫抑制组 TFEB 乳酸化修饰水平, 增强其核转位、自噬—溶酶体活性以及细菌清除能力。质谱结果表明, TFEB K278 位点发生了乳酸化修饰, 将 K 突变为 R 后, 可抑制脓毒症炎症模型中溶酶体的活性以及降低脓毒症免疫抑制模型中细菌的清除能力 ( $P < 0.01$ )。结论: 靶向 TFEB 乳酸化修饰可双向调控脓毒症炎症和免疫抑制阶段巨噬细胞的自噬—溶酶体活性和功能, 本研究将为脓毒症的治疗提供新的策略。

关键词: 脓毒症, 炎症和免疫抑制, 乳酸化修饰, TFEB, 自噬—溶酶体

## 青蒿琥酯衍生物 DHA27 通过影响 *blaR1/blaI* 双组分 调控系统发挥抗菌增敏作用的分子机制研究

宋宝宝, 黄雅思, 周 红\*

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

目的: 基于前期工作基础, 本实验为明确青蒿琥酯衍生物 DHA27 联合  $\beta$ -内酰胺类抗菌药物对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA) 的抗菌增敏作用, 并探究 DHA27 通过调控 *blaR1/blaI* 双组分系统增强阿莫西林 (Amoxicillin, AMX) 抗 MRSA 作用的分子机制。

方法: 首先, 采用微孔二倍稀释法测定  $\beta$ -内酰胺药物 (青霉素类、1~5 代头孢菌素类等) 对 MRSA 临床分离菌株 (编号 SAZY2) 的最低抑菌浓度 (Minimal Inhibitory Concentration, MIC); 采用棋盘法测定 DHA27 联合  $\beta$ -内酰胺类药物对 SAZY2 菌株的分数抑菌指数 (Fractional Inhibitory Concentration Index, FICI), 明确 DHA27 的抗菌增敏作用。然后, 采用定量聚合酶链反应 (Real-time Quantitative Polymerase Chain Reaction, RT-qPCR) 法测定 DHA27 联合 AMX 后 PBP2a 结构基因 *mecA* 及其调控基因的 mRNA 水平, 明确 DHA27 对 *mecA* 基因及其调控基因的影响。其次, 采用分子对接方法预测 DHA27 与 BlaR1-*mecA*-PBP2a 通路中关键蛋白的结合构象; 同时, 采用多肽竞争实验观察 BlaR1 蛋白野生肽对 DHA27 抗菌增敏作用的影响; 并采用等温热滴定法 (ITC) 测定 DHA27 与 BlaR1 蛋白野生肽的亲合力 KD 值, 采用点突变法观察突变肽对 DHA27 抗菌增敏作用的影响, 明确 DHA27 与 BlaR1 蛋白的相互作用和结合位点。最后, 采用柔性分子对接观察 DHA27 与 BlaR1 蛋白的结合方式, 进一步明确

DHA27 与 BlaR1 蛋白作用的分子机制。

结果：DHA27 可显著增强 AMX 对 MRSA 临床菌株 SAZY2 的抗菌活性（FICI 值为 0.15）。DHA27 可显著下调 AMX 介导的 *mecA* mRNA 水平，可显著下调 AMX 介导的 *blaR1* mRNA 水平。DHA27 与 BlaR1 蛋白  $\beta$ -内酰胺感受域内 HIS-418 附近氨基酸残基序列具有显著的亲和力，KD 值为  $1.09 \times 10^{-7}$  M，HIS-418 的疏水性突变能够导致氨基酸残基序列生理活性消失。DHA27 与 BlaR1 蛋白具有显著的亲和力，结合位点位于 BlaR1 蛋白  $\beta$ -内酰胺感受域结合口袋，DHA27 苯环上的 C 原子与结合口袋内 HIS-418 氨基苯丙酸残基上的 C 原子通过静电作用结合。

结论：DHA27 联合 AMX 对 MRSA 临床菌株 SAZY2 具有显著的抗菌增敏作用。DHA27 可能通过下调 *blaR1/blaI* 双组分调控系统中 *blaR1* mRNA 水平发挥抗菌增敏作用，同时可能通过静电作用与 BlaR1 蛋白结合，从而抑制 AMX 与 BlaR1 蛋白结合，进而减少 *mecA* 的表达，发挥抗菌增敏作用。

关键词：耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（MRSA）；DHA27；阿莫西林；抗菌增敏作用；*blaR1/blaI* 双组分调控系统

## 基于铁死亡信号通路对青蒿琥酯在脓毒症中的抗炎作用的分子机制的研究

徐顺亮，周 红\*

遵义医科大学基础教育部重点实验室暨特色民族药教育部

国际合作联合实验室，贵州遵义，563000

目的：本研究通过铁死亡信号通路阐明了青蒿琥酯（Artesunate, AS）在脓毒症治疗中发挥抗炎作用的分子机制，为脓毒症的治疗提供新靶点，为拓展 AS 的临床适应症范围奠定理论基础。

方法：首先，建立脂多糖/内毒素（lipopolysaccharide/endotoxin, LPS）刺激小鼠腹腔巨噬细胞（mouse peritoneal macrophages, PMs）释放前炎症细胞因子模型，采用 100ng/mL LPS 与 20  $\mu$ g/mL AS 共处理细胞 2 小时，通过 ELISA 法检测细胞上清液中 TNF- $\alpha$  及 IL-6 的分泌水平，同时采用 qPCR 技术分析相应的 mRNA 表达的变化，明确 AS 对 LPS 刺激下巨噬细胞释放 TNF- $\alpha$  和 IL-6 的抑制作用。然后，采用 ELISA 法检测模型中铁死亡标志物（Fe<sup>2+</sup>、ROS、MDA、4-HNE）水平，并通过透射电镜观察细胞中线粒体的形态变化，再使用铁死亡抑制剂（Ferrostatin-1）干扰 AS 的抗炎作用，明确铁死亡的发生以及 AS 对铁死亡的抑制作用。最后，通过对细胞模型中铁死亡相关信号通路 Nrf2-HO1/GPX4/GSH 的蛋白进行检测，以及在 LPS 攻击小鼠模型中 TNF- $\alpha$ 、IL-6、Fe<sup>2+</sup>、ROS、MDA 以及铁死亡相关 Nrf2-HO1/GPX4/GSH 信号

通路的检测，初步阐明 AS 通过铁死亡信号通路在脓毒症治疗中发挥抗炎作用的分子机制。

结果：LPS 可显著刺激小鼠巨噬细胞释放 TNF- $\alpha$ 、IL-6，AS 能显著抑制前炎症细胞因子 TNF- $\alpha$ 、IL-6 的释放；LPS 可诱导 Fe<sup>2+</sup> 水平升高、ROS 累积、MDA/4-HNE 脂质过氧化产物及线粒体结构损伤（嵴断裂、基质密度降低等），AS 可降低 LPS 诱导的 Fe<sup>2+</sup>、ROS、MDA/4-HNE 水平，并减轻线粒体超微结构损伤；铁死亡抑制剂 Fer-1 可显著减少 LPS 刺激的小鼠腹腔巨噬细胞释放前炎症细胞因子，联合 AS 可进一步抑制前炎症细胞因子的释放；AS 通过 Nrf2-HO1/GPX4/GSH 通路调控氧化—铁稳态。逆转 LPS 对 Nrf2 mRNA 的抑制，增强 Nrf2 核转位效率；恢复抗氧化系统：上调 HO-1 蛋白、GPX4 mRNA/蛋白、GSH 水平；AS 在动物水平：降低肺组织和血清中 TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平；逆转 LPS 诱导的铁代谢紊乱（Fe<sup>2+</sup> 升高）、氧化应激（MDA 增加，GSH 减少）；改善肺组织病理损伤。

结论：

1. LPS 通过激活铁死亡相关机制（如 Fe<sup>2+</sup> 蓄积、ROS 升高、MDA/4-HNE 脂质过氧化产物累积及线粒体损伤），加剧炎症反应，表现为 TNF- $\alpha$  和 IL-6 等前炎症细胞因子水平显著升高，表明铁死亡是 LPS 促炎作用的重要途径之一；

2. AS 通过激活 Nrf2-HO1/GPX4/GSH 抗铁死亡信号通路，抑制铁死亡进程（降低 Fe<sup>2+</sup>、ROS、MDA/4-HNE 水平及线粒体损伤），从而减少 TNF- $\alpha$ 、IL-6 等炎症因子释放，其抗炎作用与铁死亡抑制密切相关。

关键词：脓毒症；铁死亡；脂多糖；青蒿琥酯；核因子 E2 相关因子 2；谷胱甘肽过氧化物酶 4；血红素加氧酶-1

## 转录组学结合实验验证探究芫花酯甲抗结直肠癌作用的潜在机制

李静初<sup>1</sup>，刘姗姗<sup>1</sup>，曹永兵<sup>1\*</sup>，马超<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>上海市中西医结合医院脉管病研究所，上海市虹口区保定路 230 号

目的：结直肠癌作为下消化道系统中高发的恶性肿瘤，在全球癌症发病率排行中位居第三位，死亡率仅次于肺癌。芫花酯甲作为中药芫花的关键活性成分，其在肿瘤治疗领域已初显应用潜能。然而，现阶段针对芫花酯甲应用于结直肠癌治疗的效用及内在机理的探索尚显不足。本研究旨在明确芫花酯甲的抗结直肠癌作用并阐释其潜在的作用机制。方法：采用结直肠癌细胞株 HCT116、HT-29、Caco-2、SW480 和 LS174T，通过细胞增殖、集落形成、细胞凋亡、周期分布及细胞迁移实验评估芫花酯甲的体外抗结直肠癌活性。同时，构建 HT-29 细胞异种移植瘤裸鼠模型评价芫花酯甲的体内抗肿瘤作用。借助转录组学解析芫花酯甲干预前后细胞内的差异基因表达谱，深度探寻芫花酯甲抗结直肠癌的潜在作用通路，并利用 RT-qPCR 和 Western

blotting 予以验证。通过分子对接、分子动力学模拟及细胞热迁移实验，研究芫花酯甲与相关蛋白的相互作用，并采用基因过表达技术明晰芫花酯甲抗结直肠癌的关键作用靶点。结果：芫花酯甲具有抑制肿瘤细胞增殖的能力，其半数抑制浓度（IC<sub>50</sub>）为 28.09~56.16 μM。此外，芫花酯甲不仅能够遏制结直肠癌细胞的集落形成能力，而且还能降低结直肠癌细胞及肿瘤组织中细胞增殖标志物 Ki67 的表达。同时，伤口愈合实验和 Transwell 迁移实验结果表明，芫花酯甲能够抑制结直肠癌细胞迁移能力。细胞周期实验表明，芫花酯甲可以使细胞周期阻滞在 G2/M 期。在体内实验中，芫花酯甲可以抑制异种移植瘤小鼠肿瘤的生长，且用药后主要脏器未出现明显的病理学改变。KEGG 和 GO 富集分析显示，差异基因主要富集于细胞周期。芫花酯甲能够抑制周期相关基因 PLK1、CCNA2 和 TTK 的 mRNA 及蛋白表达。同时，分子动力学模拟和细胞热迁移实验进一步验证了芫花酯甲与 PLK1、CCNA2 和 TTK 之间的相互作用。过表达实验结果进一步证实芫花酯甲抑制结直肠癌细胞增殖和诱导结直肠癌细胞周期阻滞主要是通过调控 PLK1 的表达发挥作用。结论：芫花酯甲能够通过调控 PLK1 的表达发挥抗结直肠癌作用，其有望成为临床治疗结直肠癌的候选药物之一。

关键词：结直肠癌；芫花酯甲；转录组学；网络药理学；细胞周期

## 氟伏沙明通过激活 sigma-1R 诱导的自噬抑制乳腺癌的发展

韩博焯，苏素文\*

河北医科大学药理学教研室，河北石家庄 050017

目的：乳腺癌是世界范围内最为常见的恶性肿瘤之一，在我国，乳腺癌发病率和死亡率分别位列全人群恶性肿瘤的第 5 位和第 8 位，严重威胁女性生命健康，防治形势严峻。虽然在早期诊断和治疗方案方面的研究已经有所进展，但对于中晚期以及其复发转移的乳腺癌，化疗仍然是主要治疗方法。由于化疗会给患者带来的巨大伤害，因此，寻找一种副作用较小且能有效治疗乳腺癌的药物是势在必行的。因此，对临床成熟应用的老药进行研究，开发其新的功能成为了当前的研究热点。氟伏沙明是一种临床上广泛使用的抗抑郁症药物，主要作用机制为选择性抑制 5-羟色胺再摄取和激动 sigma-1R。据报道，氟伏沙明在治疗抑郁症的同时对癌症患者的癌痛也有一定改善，并且，研究发现其在一定程度上也具有抗胶质母细胞瘤的作用。Sigma-1R 是一种跨膜功能蛋白，主要存在于各种细胞，包括肿瘤细胞在内的内质网膜，质膜，核包膜等膜结构上，以确保适量的 Ca<sup>2+</sup> 可以从细胞外进入细胞内，用于维持细胞内稳态，当 sigma-1R 被激动时，细胞内的 Ca<sup>2+</sup> 浓度升高从而影响细胞的状态。

因此，我们通过体内和体外的实验研究了氟伏沙明对乳腺癌产生抑制作用的机制，为临床上治疗乳腺癌的药物选择提供新的方向。

方法:

1. 本文使用不同浓度的氟伏沙明对乳腺癌 MCF-7、MDA-MB-231 细胞进行体外实验, 通过 CCK-8 法、细胞划痕、细胞克隆实验检测药物对细胞迁移和增殖的影响, 通过流式细胞术检测细胞中的  $\text{Ca}^{2+}$  浓度变化, 通过 PAS 糖原染色检测细胞中糖原含量的变化, 通过油红 O 染色检测细胞中的脂质含量的变化, 通过 Western blot 实验检测细胞中的 sigma1-R 蛋白、脂质相关蛋白 FABP5、PPAR- $\gamma$  及自噬相关蛋白 P62、LC3B 蛋白的表达情况。分别在两种乳腺癌细胞中对 FABP5 进行过表达后给予不同浓度的氟伏沙明, 通过流式细胞术、PAS 糖原染色、油红 O 染色以及 Western blot 实验重复检测相关指标, 验证 FABP5 在氟伏沙明杀伤乳腺癌细胞过程中的作用。

2. 体内实验 雌性 Balb/c 小鼠, 体重 20-26g, 预先培养小鼠乳腺癌细胞 4T1, 选择状态良好的对数生长期, 在小鼠左侧皮下脂肪垫部位将 4T1 细胞按  $1 \times 10^6$  / 只的浓度进行注射, 建立乳腺癌小鼠模型。模型成功建立 5 天后, 将小鼠随机分为 2 组: 模型组 (4T1 组)、4T1+氟伏沙明 (0.5 mg/kg) 组。氟伏沙明以腹腔注射方式给药, 对照组给予同等容积的生理盐水, 隔日一次, 期间观察小鼠状态, 记录体重变化, 持续注射至 11 天后处死小鼠。取血后测定血清中肌氨酸酐致活酶 CK-MB、天门冬氨酸氨基转移酶 AST、肌酐 CREA、游离脂肪酸 NEFA 及甘油三酯 TG 的水平。摘取心、肝、肾以及肿瘤后, 称取重量。

结果:

### 一、体外实验

#### 1. 氟伏沙明对乳腺癌细胞的杀伤作用

CCK-8 实验的结果证明, 不同浓度的氟伏沙明分别作用于乳腺癌 MCF-7、MDA-MB-231 细胞 24 h 时, 氟伏沙明对两种细胞的  $\text{IC}_{50}$  分别为  $90.88 \mu\text{M}$ 、 $95.51 \mu\text{M}$ ; 当相同浓度梯度的氟伏沙明分别作用于乳腺癌 MCF-7、MDA-MB-231 细胞 48 h 时, 氟伏沙明对两种细胞的  $\text{IC}_{50}$  分别为  $67.08 \mu\text{M}$ 、 $58.58 \mu\text{M}$ 。说明氟伏沙明对乳腺癌细胞具有杀伤作用。

#### 1. 氟伏沙明对乳腺癌细胞增殖迁移的抑制能力

以 20、40、80  $\mu\text{M}$  浓度的氟伏沙明处理细胞 24 h 或 48 h, 细胞划痕实验的结果证明不同浓度的氟伏沙明, 能够以剂量依赖性的表现来抑制细胞的迁移能力, 由于氟伏沙明处理细胞 48 h 时效果更佳, 后续实验的给药时间均为 48 h; 以同样的浓度处理细胞 48 h, 细胞克隆实验的结果证明, 氟伏沙明也能够呈剂量依赖性抑制细胞的克隆能力。

#### 2. 氟伏沙明对乳腺癌细胞凋亡及细胞周期的影响

以 20、40、80  $\mu\text{M}$  浓度的氟伏沙明处理细胞 48 h, 流式细胞术检测细胞凋亡数量和细胞周期阻滞情况, 对照组与给药组均无明显区别。Western blot 结果显示凋亡相关蛋白 Bcl-2、Bax

以及 Caspase-3、细胞周期阻滞相关蛋白 Cyclin D1，与对照组相比，均无明显变化。

### 3. 氟伏沙明对细胞中 $\text{Ca}^{2+}$ 的影响

流式细胞术结果显示，给药 48 h，与对照组相比，随给药浓度增加，细胞中的  $\text{Ca}^{2+}$  浓度呈剂量依赖性增加。Western blot 检测 sigma1-R 蛋白的表达，与对照组相比，给药 48 h 后，给药组蛋白表达明显增加。

### 4. 氟伏沙明对细胞中糖和脂的影响

PAS 糖原染色的结果显示，给药 48 h 后，给药组细胞中的糖原含量无显著变化。油红 O 染色的结果显示给药剂量增加后，细胞中的脂质含量减少，同时 Western blot 实验检测脂代谢相关蛋白 PPAR- $\gamma$ 、FABP5 的表达，给药组表现为 PPAR- $\gamma$  增加、FABP5 减少。

### 5. 氟伏沙明对细胞自噬的影响

Western blot 结果显示，给药 48 h 后，给药组 P62、LC3B 的表达呈剂量依赖性增加。

### 6. 过表达 FABP5 对氟伏沙明治疗乳腺癌的影响

乳腺癌细胞过表达 FABP5 后，对过表达细胞给予 20、40、80  $\mu\text{M}$  氟伏沙明，与过表达组相比，流式细胞术、PAS 糖原染色、油红 O 染色以及 Western blot 实验的结果表明，与过表达组相比，给药组各相关指标变化均不明显。

## 二、体外实验

### 1. 动物的一般情况

给药 11 天后，4T1 组精神萎靡，毛发干枯，食欲不振，体重减轻以及肿瘤体积较大，4T1+氟伏沙明组精神状态好转、毛发油亮、食欲明显增加且肿瘤体积减小。

### 2. 检测血清生化指标以及心脏、肾脏以及肝脏组织病理变化

停止给药后，各组血清中 CK-MB、AST、CREA、NEFA 及 TG 均无明显变化。对两组小鼠的心脏、肾脏以及肝脏组织进行称重，均无明显改变。

### 结论：

1. 通过体内外实验证明氟伏沙明对肿瘤细胞具有杀伤的作用。而过表达 FABP5 可以逆转氟伏沙明对乳腺癌细胞的杀伤，这一现象证明 FABP5 在氟伏沙明发挥作用的过程中起到了重要的作用。

2. 通过体外实验证明氟伏沙明在对肿瘤产生治疗作用的同时，对小鼠心肝肾器官无显著影响。

关键词：氟伏沙明，乳腺癌，sigma1-R，脂质，自噬

## 青蒿琥酯结合糖皮质激素受体 (GR $\alpha$ ) 发挥增强免疫抑制巨噬细胞释放前炎症细胞因子作用的分子机制研究

占小萍, 黄雅思, 周 红\*

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

目的: 采用醋酸泼尼松龙 (prednisolone acetate) 建立糖皮质激素 (glucocorticoids, GCs) 诱导的免疫抑制腹腔巨噬细胞模型, 发现青蒿琥酯 (artesunate, AS) 具有增强 GC 细胞释放前炎症细胞因子的作用及提高 GC 细胞清除细菌的能力, 该作用可能与 AS 抑制糖皮质激素受体 (glucocorticoid receptor, GR) 和糖皮质激素诱导的亮氨酸拉链蛋白 (glucocorticoid-induced leucine zipper protein, GILZ) 密切相关, 本研究旨在明确 GR、GILZ 各自在 AS 免疫调节作用中的角色。

方法: 首先, 采用醋酸泼尼松龙 (GC) 联合脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 建立 GC 免疫抑制细胞模型, 收集细胞后, 采用 ELISA 法和 PCR 法检测前炎症细胞因子 TNF- $\alpha$ 、IL-6 的水平及 mRNA 的表达, 并采用 WB 法检测自噬相关蛋白的表达情况, 明确在免疫抑制状态下 AS 是否影响巨噬细胞的自噬能力。然后, 采用 GC 处理 PMs, 于 0.5 h 后加入 AS 和铜绿假单胞菌 (*Pseudomonas aeruginosa*, PA), 作用后 2 h 收集细胞, 采用平板计数方法观察细菌数量变化, 明确 AS 对糖皮质激素诱导的免疫抑制腹腔巨噬细胞吞噬作用的影响。采用 PCR、WB 法检测 AS 对 GC 细胞中 GR、GILZ 表达的影响; 并制备 GR 及 GILZ 低/过表达细胞, 采用 ELISA 法检测细胞上清中 TNF- $\alpha$  水平及 WB 法检测 NF $\kappa$ B p65、AP-1 蛋白表达情况, 比较 GR 及 GILZ 表达改变后, 相关指标的变化情况, 明确 AS 对糖皮质激素诱导的免疫抑制腹腔巨噬细胞中 GR、GILZ 蛋白水平的影响。同时, 采用微量热泳动 (Micro Scale Thermophoresis, MST) 检测 AS 与 GR 及 GILZ 亲和力, 最后, 通过分子对接技术预测 AS 与 GR 及 GILZ 的结合位点, 采用化学法合成可能结合位点的野生肽和突变肽, 在评估野生肽和突变肽对细胞活力无明确影响后, 将野生肽和突变肽分别提前与 AS 预孵 0.5 h, 同时 GC 处理 PMs 0.5 h, 然后加入 AS 或者 AS 多肽预孵液和 LPS 建立 GC 模型, ELISA 法检测细胞上清液 TNF- $\alpha$ , 观察野生肽和突变肽对 AS 作用的影响, 进一步明确 GR、GILZ 分别与 AS 的结合。

结果: AS 可显著提高 GC 细胞中前炎症细胞因子 TNF- $\alpha$ 、IL-6 的释放水平及其 mRNA 的表达, 增加巨噬细胞清除细菌能力及自噬相关蛋白的表达; AS 可影响 GC 细胞中 GR、GILZ 的表达并且与两者存在相互作用及作用位点。

结论: 在糖皮质激素诱导的免疫抑制情况下, AS 既可通过与 GR 结合, 也可通过与 GILZ 结合, 抑制 GR/GILZ 轴的表达和功能, 从而增强细胞的自噬过程, 发挥增强机体清除细菌能力的作用。

关键词: 青蒿琥酯; 免疫抑制; 糖皮质激素; 糖皮质激素受体; 糖皮质激素受体诱导的亮氨酸拉链蛋白; 分子间相互作用



# 成都仪器厂

Chengdu Instrument Factory

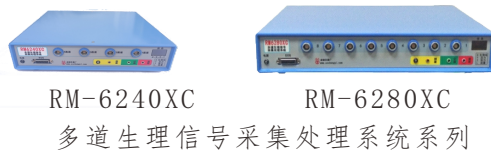
原为四川省成都市电子仪表局所属地方国营企业，于1997年3月改制为股份合作制企业；长期从事氮质谱检漏仪及真空检测仪，粘度、湿度（水分）分析仪，极谱分析仪，多道生理信号采集处理系统的设计、开发、制造和售后服务。现担任中国仪器仪表行业协会理事/分析仪器分会理事，中国仪器仪表学会理事，委员会第八届质谱分析和检漏专业委员会副主任，成都市电子行业协会监事长单位。

我厂任第一起草单位负责编制了多项仪器标准【GB/T 国家标准】及【JB/T 行业标准】：

1. GB/T 13979-2008 质谱检漏仪
2. GB/T 33907-2017 电解法固体水分测量仪
3. GB/T 30244-2013 示波极谱仪及其试验溶液制备
4. GB/T 10247-2008 粘度测量方法
5. GB/T 11605-2005 湿度测量方法
6. JB/T 9356-1999 电解湿度计
7. JB/T 9357-1999 实验室旋转粘度计
8. JB/T 5230-1991 生理记录仪



集成一体化生理信号采集处理系统



RM-6240XC

RM-6280XC

多道生理信号采集处理系统系列



YC-3/YC-3B  
双通道程控电刺激器

动物呼吸机



器官浴槽系统



离体心脏灌流系统



无创尾压系统



微循环图像分析系统



成都仪器厂微信公众号

销售电话：028-86956036 86956036  
电邮：scchengyi@scchengyi.com  
总部地址：成都市青羊工业总部基地K区27栋  
网址：www.scchengyi.com

## 请注意及时浏览《中国药理学会》主页

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

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

中国药理学会  
《中国药理通讯》编辑部

---

中国药理通讯

第四十二卷 第二期

《中国药理通讯》编辑部 编辑  
(北京·学院路·北京大学医学部·药理学系)  
中国药理学会 出版  
北京市庆全新光印刷有限公司 印刷

---

本期出版日期 2025年6月10日