



中国药理通讯

CHINESE PHARMACOLOGIST

2025年 第四十二卷 第三期

内部资料 免费交流

中国药理学会



动物行为学研究实验室整体解决方案

学习记忆类



WMT-200A Morris水迷宫



WMT-200B Morris水迷宫



TMT-200 T迷宫



YMT-200 Y迷宫



RMT-200 八臂迷宫



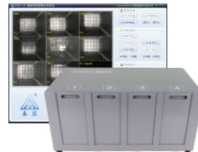
BMT-200A Barnes迷宫



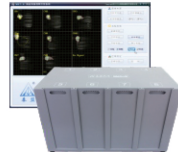
RWM-200A 水迷路



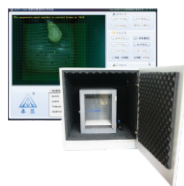
ORT-200 新物体识别实验箱



PAT-8 避暗实验视频分析系统



SDT-8 跳台实验视频分析系统



FCT-100 场景恐惧视频分析系统



STT-100 穿梭实验视频分析系统

药物成瘾类实验



CPP-200A 位置偏爱实验箱

帕金森病研究



RTT-200 转圈实验台

实验站



TMV-200 行为学实验站

焦虑抑郁类



OFT-200 旷场实验箱



PMT-200 高架十字迷宫



ZMT-200 零迷宫



TST-200A 悬尾实验系统



FST-200 强迫游泳实验系统

BL-420N 信号采集与处理系统 HOT



20年
经典之作

1000+
客户的
共同选择

200+
助力高水平
学术论文

BL-820P 信号采集与处理系统 NEW

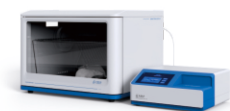


跨平台

重科研

国际化

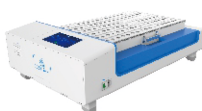
医学创新研究实验室整体解决方案



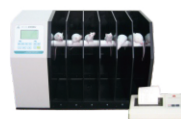
AHE-100动物低氧实验系统



AHE-101实验性缺氧实验系统



FT-201小动物跑步机



ZB-200疲劳转棒仪



HPA-100冷热板仪



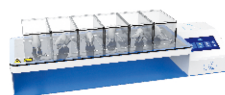
RB-201智能热板仪



PH-201双足平衡测试仪



PV-201足趾容积测量仪



PL-201热刺痛仪

目 录

会议通知

- 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）（1）
2025年第六届中国药理学会肾脏药理学学术年会（第二轮通知）（11）

会议纪要

- 中国药理学会第三届北美分会委员会换届会议在雄安新区成功举行（14）
第二十届寒地（冰城）心血管会议暨第六届转化药学创新发展论坛于
哈尔滨隆重召开（18）

第十八届生化与分子药理学学术会议会议摘要

- 一、心脑血管药理（26）
肾素活性成像指导高血压精准治疗 周娅 黄佳国等（26）
TRPM4 通道翻译后修饰网络参与动脉粥样硬化发病机制研究 班涛（26）
Attenuation of arsenic trioxide-Induced endothelial injury: unveiling
the protective role of ginkgolic acid through inhibition of TRPM4 SUMO-
ylation-Evidence from raman cellular imaging Tingting Tong, Tao Ban, et al（27）
Polygonatum Cyrtoneum Polysaccharide Alleviates Ischemic Brain Inju-
ry by Inhibiting Pyroptosis via the ROS-TXNIP-NLRP3 Axis
..... Yingying Zhang, Jun Han, et al（28）
血小板生成和活化的新型调控机制及靶向抗血栓药物 徐旭林 方超等（29）
miR-133 a-3 p/TRPM 4 轴改善棕榈酸诱导的血管内皮损伤 郭鑫（30）
非诺贝特对高原心脏病右心室肥厚大鼠的保护作用及机制 司祺 张晓英等（31）
新型青藤碱衍生物 3a-M1 通过 ITPR/ORAI 钙通道选择性介导 CTLs
铁死亡发挥抗再生障碍性贫血作用的机制研究 张梓倩 林明宝等（32）
METTL1-mediated N7-methylguanosine tRNA modification alleviates
cardiac Ischemia/Reperfusion injury by modulating mitochondrial
dysfunction Yue Zhang, Jiao Guo, et al（33）

HDAC11 regulates stress granule formation to promote endothelial-to-mesenchymal transition in atherosclerosis	Lingxuan Ren, Rong Lin, et al (34)
PHB2 counteracts vascular calcification by interacting and inhibiting SREBP2	Yi Mei, Yiting Jia (35)
Research on cationic liposomes as broad-spectrum antidotes for heparin-based anticoagulants	Jiarui Du, Xueqin Hou, et al (37)
TRPML1 抑制剂 ZEB1-AS1 诱发衰老小鼠溶酶体功能障碍和心脏损伤	张勇 (38)
急性缺血性脑卒中干预新靶标 CMPK2 及其抑制剂的发现	庞涛 王灵等 (38)
SIRT6-Mediated deacetylation attenuates neointimal hyperplasia by inhibiting VSMC proliferation and migration	Zhen Jin, Weirong Wang, et al (39)
蛇毒新型 C-型凝集素样蛋白 Protocetin 的抗血栓作用及机制研究	余晓琴 孙黔云等 (40)
β -蜕皮甾酮通过 Lin28b 抑制血管内皮细胞焦亡	陈丹莉 林蓉等 (41)
β -adrenergic receptor overactivation induced cardiac inflammatory injury and therapeutic strategy	Han Xiao (42)
Interpenetrating Network Hydrogel-Loaded Embryonic Stem Cell-Derived Endocardial Cells Improves Cardiac Function After Myocardial Infarction	Boshi Liu, Dayan Cao, et al (42)
白屈菜红碱通过促进 hergc 通道的溶酶体降解而诱发 QT 间期延长的 心脏毒性	王芳 李宝馨等 (43)
卒中后睡眠障碍的临床表型与睡眠结构改变的研究进展	张可灿 杨志宏等 (44)
ASGR1 缺失通过调控脂蛋白代谢和促进胆固醇外排抑制动脉粥样硬化的发生发展	张语嫣 许艳妮等 (45)
G03781 上调 ABCA1 促进胆固醇外流抑制动脉粥样硬化发生发展	雷丽娟 司书毅等 (45)
高尔基体极化介导 Apelin-13/APJ 系统促血管平滑肌细胞迁移参与动脉粥样硬化	刘朵 陈临溪等 (46)
Distraction injures spinal cord through activating sphingosine-1-phosphate receptor 2 (S1PR2) of microglia to aggravate neuroinflammation by enhancing the DNMT1 mediated-SOCS1 hypermethylation	Bo Han, Yong Hai, et al (47)
靶向促进胆固醇外排的新型抗动脉粥样硬化药物研发新策略	许艳妮 司书毅 (48)

二、神经精神药理	(49)
双亲性多羟基小分物质对 beta-淀粉样蛋白的特异性相互作用及其神经 保护功效——非蛋白类神经营养素的研究	李鹤 张应玖 (49)
Synergistic effects of tanshinone IIA sustained release nano particles on Parkinson's disease insults	Zhirui LI, Yuming Zhao, et al (50)
多表型耐药性颞叶癫痫发病机制及防治新策略研究	徐层林 (51)
背侧下托投射的胆碱能神经亚群调控星形胶质细胞炎症发生促进癫痫 发作	王宇 汪仪等 (51)
Pur α attenuates neuronal pyroptosis via P2X7/NLRP3/Caspase-1 path- way in neonatal mice with hypoxic-ischemic brain damage	Jiawei Min (52)
A whole-brain mouse atlas of Long-Range inputs to histaminergic neu- rons	Wenkai Lin, Zhong Chen, et al (53)
Neuronal mitochondria-targeting engineered exosomes for Parkinson's disease therapy by stepwise targeting and pathological microenviron- ment regulation	Xiaojie Chen, Zhong Chen, et al (54)
组胺调控海马下托介导警觉驱动加速运动	杨琳 陈忠等 (55)
Biased histamine signaling selectively gates oral fat preference	Yanrong Zheng, Zhong Chen (56)
胆南星抗癫痫机制的研究	陈思软 张炜 (56)
Neuroprotective effects of gypenosides against Age-related cognitive im- pairment	Cuicui Yang (57)
致痫灶异常谷氨酸响应的生物酶脂质体药物在癫痫治疗中的作用及机 制研究	吴迪 陈忠 (58)
Investigation of the mechanism of action of Danggui-Shaoyao decoction via meningeal lymphatics to improve cognitive impairment in AD mice based on VEGFC/TREM2 signaling pathway	Minghuang Gao, Qi Wang (58)
雷帕霉素通过抑制 FKBP12 而非 mTORC1 保护帕金森病小鼠多巴胺 能神经元	张泽彦 黄巧莹等 (60)
脑深部电刺激诱导 WSM1 蛋白调控神经干细胞增殖与分化	孙芳玲 王文等 (61)
Endothelial TFEB signaling-mediated autophagic disturbance initiates microglial activation and cognitive dysfunction	Yaping Lu, Feng Han, et al (62)
脑保护药物发现：NMDAR/TRPM4 互作界面抑制剂	孙美玲 韩峰 (63)

DCE-1 通过抑制 ROS 积累和钙超载发挥神经保护作用	何怡 赵春来等 (64)
肌萎缩侧索硬化症干预治疗新靶标 TRIM16 的作用机制研究	陈秋宇 彭英等 (64)
三、抗肿瘤药理	(65)
The mechanism of ouabain alters aerobic glycolysis and promotestumor proliferation by g6PD signaling pathway	Jianxiong Xu, Wenfang Li, et al (65)
通关藤注射液通过 AURKA/KEAP1/NRF2 轴诱导乳腺癌细胞周期阻滞并驱动铁死亡的作用机制研究	梁寒路 韩永龙等 (66)
A specific sustainable free radical generator simulating bacterial infection for highly effective anti-tumor therapy	Aofei Liu, Wen Zou, et al (67)
白蛋白紫杉醇诱导肝癌细胞衰老的作用及机制研究	梅琳 姬媛媛等 (68)
PRDX1 基因缺失通过重编程免疫抑制性 TAMs 增强结直肠癌抗肿瘤免疫	孙于棋 于新风等 (69)
SF3A3 drives tumorigenesis in endometrial cancer by enhancing c-FOS expression and represents a potential therapeutic target	Wei Yu, Lidan Hu, et al (70)
CRL3 ^{SPOP} 、ARIH1 和 NEDD4 家族泛素连接酶介导 PD-L1 泛素化修饰的生化特性研究	谢国姣 湛鏊等 (71)
The ISGylation of CYP4Z1 facilitates tumor-Initiating cells in breast cancer by regulating lipid metabolism	Lufeng Zheng, Shengtao Xu (72)
KLHL37 通过调控 N-Myc 稳定性促进神经母细胞瘤进展的作用及机制研究	刘露洋 应美丹等 (73)
Integrating network pharmacology and experimental verification to explore the pharmacological mechanisms of Costunolide against gastric cancer	Yubei Wang, Qin Zhao, et al (74)
蛋白酶活化受体 2 通过炎症微环境调控乳腺癌转移的作用及机制	江育虹 (75)
71, a structurally modified Sinomenine, exerts dual anti-glioma effects by inhibiting glioblastoma proliferation and inducing necroptosis which further mediates lysosomal cell death	Hong Yang, Jinhua Wang, et al (76)
抑制烯醇化酶 ENO1 协同增效 APR246 抗 AML 作用机制研究	万佳琦 彭洪薇等 (76)
Jab1 Regulates HRR mRNA Stability to Modulate PARP Inhibitor Sensitivity in Triple-Negative Breast Cancer	Xin Peng, Dexin Kong, et al (77)
Synergistic Antitumor Activity of Regorafenib and Rosuvastatin in	

Colorectal Cancer	Ruilin Wu, Hong Zhu, et al	(79)
RPS17 通过 BOLA2B 影响 Hedgehog 信号通路在结直肠癌干性及化疗 药物耐药性中的作用研究	吴家乐 刘义等	(80)
Mechanistic study on how vascular endothelial “Brake” molecules sup- press glioblastoma malignancy	Feng Han, Lili Feng, et al	(81)
Knockdown of tIMELESS Down-regulates PD-L1 via inhibiting c-JUN transcription and improves antitumor immunity in lung adenocarcinoma	Zequn Wang, Yan Pan, et al	(82)
Cx32/STUB1/TGFBR2 复合体逆转小细胞肺癌化疗耐药的机制及中药 干预研究	李婷婷 阳浩等	(83)
联二厚朴脂素靶向 BRD4 的抗肿瘤作用与机制	马文哲	(84)
Autophagy-Targeted transarterial chemoembolization for enhanced therapy of hepatocellular carcinoma	XiaoMing Zhu	(84)
麦冬皂苷-D 通过激活 STING 通路增强抗肿瘤免疫	范星星	(86)
PKMYT1 诱导慢性髓系白血病分化的机制研究	李树颖 金晶等	(86)
四、代谢性疾病药理		(87)
ZKSCAN3 regulates metabolic adaptations via lysosome-dependent ca- tabolism of lipid droplets	Yang Li	(87)
重塑肠道菌群、调节肝脏代谢并靶向 CXCL1; PLP1 缓解乙醇诱导酒 精性肝病的多效机制	杨著 张颖颖等	(88)
荔枝核总黄酮通过改善肠道菌群结构减轻四氯化碳诱发的肝纤维化	胡兴兰 夏星等	(89)
苯并芘通过 AhR 影响肝脏脂质合成的分子机制研究	常福厚 李君等	(89)
Study on the pharmacodynamic material basis and mechanism of puerar- ia lobata polysaccharides in improving ALD via coordinated regulation of the Intestinal-Hepatic AMPK/SIRT1 signaling pathway	Yiping Yang, Jun Han, et al	(90)
天然小分子扁柏酮通过靶向调控 FXR 介导的肝细胞凋亡改善 NASH 纤维化	马泽江 祁荣	(91)
激活 $\alpha 7nAChR$ 抑制肝脏坏死性凋亡改善急性肝损伤	徐芳芳 付慧等	(92)
FAM134B 介导的内质网自噬缓解内质网应激治疗酒精相关性肝纤维化	汪田田 吕雄文	(92)

LCN2/24P3R 介导的铁代谢紊乱促进肝星状细胞活化并加重酒精相关性肝纤维化	夏国庆 吕雄文 (93)
肝脏缺失 CD73 加重酒精相关性肝炎和脑功能障碍	武雪 吕雄文 (94)
狄氏副拟杆菌长链脂酰-CoA 合成酶的功能鉴定	孙继梅 李琳琳等 (94)
FMRP 通过 m6A 甲基化修饰调控 STAT1 mRNA 衰变促进肝纤维化的进展	孙立娇 吕雄文等 (95)
CD73 通过调控 BMAL1 的表达在减轻酒精性肝损伤合并昼夜节律紊乱中的作用及其机制研究	叶莹 吕雄文 (95)
基于肝肠轴研究隐绿原酸对酒精相关性肝病的治疗作用及机制研究	龚明旭 吕雄文 (96)
知母皂苷 BII 作为新型的 KEAP1-NRF2 抑制剂减轻酒精性肝病：基于结构的虚拟筛选和生物学评价	王俊杰 吕雄文 (97)
葛根苓连汤改善 T2DM 小鼠 β 细胞功能的药效研究	李丹 刘东阳等 (98)
发育早期异源物质暴露对肝脏药物代谢长期影响的研究进展	仇艳娇 王沛等 (98)
Kv1.3 Regulates Macrophage Immune Function through the PI3K/AKT Pathway to Alleviate Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis	Ting Ke, Baoming Wu, et al (99)
NT5E/CD73 介导肝细胞/巨噬细胞的调控作用在 ALD 中的机制研究	夏国庆 吕雄文 (100)
CircSMAD2 Regulates Hepatic Stellate Cell Metabolic Activation and Fibrosis via the miR-145/ZEB2 Axis	Guodong Zhang, Lei Zhang, et al (101)
有氧运动诱导训练免疫耐受改善胰岛素抵抗小鼠免疫刺激后糖脂代谢紊乱	罗维 艾磊 (102)
代谢性疾病中类固醇激素 GPCR 受体的发现及靶向药物研究	林慧 (103)
五、抗炎免疫药理	(104)
High-throughput screening identifies hypocrellin a as an anti-fibrotic agent for chronic pancreatitis through inhibiting PKM2/H3K18la pathway in pancreatic stellate cells	Bangwei Huang, Zhaoshen Li, et al (104)
G3BP1 介导的应激颗粒形成促进类风湿关节炎成纤维样滑膜细胞的活化	姚凤 胡伟等 (104)
γ -丁烯内酯与骨架蛋白 FLNA 结合调控 HIPPO 通路减轻慢性胰腺炎纤维化	谭欣 胡良皞等 (105)
灵芝三萜通过抑制炎症、细胞凋亡并促进组织修复来缓解肾缺血再灌	

注损伤	孙天泽 姜涛等	(106)
<i>Akkermansia Muciniphila</i> derived extracellular vesicles attenuated acne vulgaris via MiR-21-5p-mediated inflammation and lipogenesis suppression	Yanyan Zhang, Juan Wang, et al	(107)
Jiawei Danggui buxue tang (JBT) alleviates bleomycin-induced pulmonary fibrosis by regulating the HMGB1/TLR4 pathway	Qingxu Ha, Jian Gao, et al	(108)
Pro-fibrotic mechanisms of CCL5-CCR5 axis in RA-ILD and the treatment of tanshinone IIA based on a combined strategy of network pharmacology, transcriptomics, and experimental verification	Xuan He, Jian Gao, et al	(109)
六、药物靶向与新技术		(110)
基于“靶点垂钓”技术的 OA17 药物靶点发现及抗炎免疫调节作用研究	张涵 张玲玲等	(110)
多花黄精新型多糖 PCP2 的结构表征及其通过重塑肠道菌群和靶向调控 Follistatin 蛋白来缓解肠道损伤	徐强宝 张颖颖等	(111)
腺苷 A2A 受体的棕榈酰化修饰和药物设计	秦啟龙 郭卫等	(112)
靶向 NRF2 的天然小分子调节剂在铁死亡和双硫死亡模型中的“双向”调控作用	刘朋飞	(112)
AI-DrugIP: An AI-empowered drug innovation platform for target prediction and ADMET prediction of small molecules	Ailin Liu	(113)
靶向 BCL-2 家族的选择性环肽抑制剂作用机制研究	武大雷	(114)
基于光遗传学工具改造活细胞内的磷脂酸监测探针	李汉兵 胡昌怡等	(115)
基于酵母双杂交原理的流感病毒 RdRp 抑制剂高通量筛选模型的建立	郭柯宇 司书毅等	(115)
Investigation and application of the novel gene editing system	Meng Zhou, Chengkun Wang, et al	(116)
七、其他		(117)
Notch2 在多囊肾病中的机制研究	任惠文 申毓军等	(117)
Nordihydroguaiaretic acid ameliorates liver alveolar echinococcosis by inhibiting Notch1/Akt signaling pathway in mice	Haijun Gao, Ting Zhang, et al	(117)

The role of the integrated stress response in Drug-Induced acute kidney injury: involvement of the ATF4-STAT1-GBP2 signaling and its therapeutic potential	Hongli Zhang, Wei Chen, et al	(119)
Inhibitory efficacy and structural insights of bofutrelvir against SARS-CoV-2 M ^{pro} mutants and MERS-CoV M ^{pro}	Xuelan Zhou, Jian Li, et al	(120)
Targeting ArcR in the arginine catabolism pathway with a honokiol derivative to combat methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> infections	Shengnan Xu, Yong Guo, et al	(122)
药物致子代神经发育毒性的胆固醇稳态编程机制及预警防治研究.....	徐丹	(124)
GC-IGF1 轴同向编程介导 PPE 雄性子代多器官发育不良的共性机制及早期防治	李梦圆 汪晖等	(124)
藏药方剂网络药理学研究的文献计量学分析：研究现状、热点与方法学特征.....	胡贤达	(125)
Identification of the thirst receptor	Guolin Yang, Yun Stone Shi	(126)
黄连解毒汤对药物性肝损伤的治疗作用研究	龚姝晨 翁勤洁等	(127)
异丹吐大黄素调控脂肪酸氧化缓解对乙酰氨基酚引起肝损伤的作用和机制研究	吕舒颖 翁勤洁等	(127)
Ophthalmic sustained-Release drugs: pharmacology and toxicology	Zhuhong Zhang	(128)
药物发育毒性的多途径、多器官、多靶点效应及早期防治研究.....	汪晖	(129)
NECSO: cell death triggered by TRPM4-mediated sodium overload	Wan Fu, Qing Zhong, et al	(130)
Disturbance of fetal growth by azithromycin through induction of ER stress in the placenta	Fan Pan, Gang Sun	(131)

《中国药理通讯》编委会

主 编：杨宝学

顾 问：楼雅卿 林志彬 库宝善 李学军

编 委：(按姓氏笔划为序)

丁 健 马 璟 王广基 王育琴 王春波 王晓良 毛新民 左建平 石京山
司端运 毕明刚 吕圭源 吕延杰 朱晓新 朱 焰 乔海灵 刘昌孝 刘俊田
许建华 苏定冯 杜冠华 李 林 李 波 李学军 李晓辉 李 锦 杨宝学
杨宝峰 吴春福 吴 镭 余细勇 汪 晖 张丹参 张 兰 张永祥 张永鹤
张岫美 张相林 陈乃宏 陈 立 陈 忠 陈建国 易 凡 周文霞 周 红
周宏灏 郑青山 赵秀丽 胡长平 胡 刚 娄建石 贺 林 秦雪梅 耿美玉
卿 晨 高 华 陶 亮 黄 民 黄志力 常福厚 崔一民 斯拉甫·艾 白
蒋建东 喻 田 程能能 傅风华 曾 苏 缪朝玉 薛 明 魏 伟 魏敏杰

责任编辑：杜亚琴

编辑部主任：铁 璐

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



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。格式详见附件 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”。



(参会码)

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。

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 分钟拟讲授内容的授课 PPT。

2. 以上材料请于 2025 年 8 月 20 日前发送至邮箱：jxkp2023@163.com；组委会将对报名材料进行初步筛选，初审合格后将通知报名人员。活动联系人：金增亮，电话：15811241059。

3. 报名“教学展示活动”的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)

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，并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)

2025 年第六届中国药理学会肾脏药理学学术年会 (第二轮通知)

由中国药理学会肾脏药理专业委员会和徐州医科大学主办，徐州医科大学附属医院承办的“2025 年第六届中国药理学会肾脏药理学学术年会”拟定于 2025 年 11 月 21 日—23 日在徐州召开。本次大会特邀杰出学者介绍肾脏药理学相关的临床与基础医学以及药物研发等领域的最新进展，会议内容包括大会特邀报告、专题报告以及青年学者论坛等。欢迎相关领域的科研人员、教学人员、临床医师、临床药师、研究生及相关企业踊跃参会。期待我们相约在秦汉文化的发源地徐州，共同促进我国肾脏药理学事业的蓬勃发展。

一、会议组织机构

主办单位：中国药理学会肾脏药理专业委员会、徐州医科大学

承办单位：徐州医科大学附属医院、徐州医科大学药学院

协办单位：徐州医科大学肾脏病临床医学研究中心

大会主席：易凡（山东大学）

大会副主席（按姓氏拼音排序）：陈旻（北京大学）、陈宇鹏（天津医科大学）、林洪丽（大连医科大学）、孙金鹏（山东大学）、杨宝学（北京大学）、张春（华中科技大学）、庄守纲（同济大学）

大会执行主席：孙莹（徐州医科大学）、孙东（徐州医科大学附属医院）

大会执行秘书长：钟丹丹（徐州医科大学）、杨晶（徐州医科大学附属医院）、贾英丽（北京大学）、杨帆（山东大学）

大会组委会委员（按姓氏拼音排序）：曹灵、陈光亮、陈靖、陈立功、陈旻、陈崑、陈晓红、陈宇鹏、戴春筭、丁峰、董政、范华英、范秋灵、方明、付平、付荣国、高建莉、韩军、何金汗、何伟明、洪富源、胡长平、蒋红利、焦正、金鹏飞、靳英丽、荆凡波、康金森、赖蒨茵、李冰、李春凌、李飞、栗俞程、林洪丽、刘必成、刘博、刘俊彦、刘丽荣、刘娜、刘叔文、刘文涛、刘友华、栾家杰、马坤岭、马陶陶、毛海萍、孟晓明、孟艳、牟姗、倪兆慧、彭金咏、邱安东、冉建华、申竹芳、孙芳云、孙金鹏、孙莹、谭正怀、唐澜、唐伟、唐炜、完强、王蔚东、王悦、王钊、吴永贵、夏银、肖湘成、谢玉生、薛明、杨宝学、杨帆、杨洁、杨解人、杨青、杨向东、姚丽、易凡、于为民、臧秀娟、张爱华、张春、张海港、张丽荣、张森、张雪梅、赵建荣、赵英永、赵志刚、钟诗龙、钟逸斐、周虹、周华、周家国、周玖瑶、周晓玲、周园、周竹、朱青、庄守纲等。

二、会议时间、地点

现场报到：2025 年 11 月 21 日 10:00—22:00

会议时间：2025 年 11 月 22 日—23 日

离会时间：2025 年 11 月 23 日中午 12:00 以后

会议地点：江苏省徐州市博顿温德姆酒店

三、论文投稿

论文投稿/优秀论文展示：凡与会议议题相关研究论文、专题报告、综述等均以摘要的形式投稿（具体格式请参看附件一）。参与优秀论文展示请另外附上 300 字以内个人简介，大会将选取优秀的论文将进行学术交流。投稿截止日期为：2025 年 9 月 20 日。邮件题目：学术报告/论文投稿+单位+作者名字+手机号。申请学术报告/论文投稿邮箱：XZ_RenalPharma@163.com。

四、会议费用

2025 年 9 月 20 日前会议注册费 1200 元/人，学生 800 元/人；9 月 20 日后会议注册费 1400 元/人，学生 900 元/人。注册费用包括会务费、资料费、会议期间午餐、晚餐等费用。会议住宿及交通费用需自理。

缴费和开具发票方式：

1. 请用微信扫描下方二维码进行付费和发票信息登记：



2. 现场缴费：可在会议报到时现场缴费，发票需等到会议结束后再开具。

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查询本单位“纳税识别号”，以免影响报销。

五、会议联系人

徐州医科大学 赵兰兰 电话：17851188692

徐州医科大学附属医院 刘欣 电话：15852167459

中国药理学会肾脏药理专业委员会 贾英丽 电话：13051204418

山东大学 杨帆 电话：13573115758

六、参会、报告及住宿信息登记

参会请于 9 月 20 日前扫描下方二维码进行登记。



学术会议报名二维码

会议期间住宿由大会统一安排在徐州博顿温德姆酒店（云龙区龙湖西路 16 号），住宿费自理。具体住宿预订电话：王天奇：15366772352，孙文植：18005203258。

中国药理学会肾脏药理专业委员会

2025 年 月 日

会议纪要

中国药理学会第三届北美分会委员会换届会议在雄安新区成功举行

2025 年 7 月 22 日，中国药理学会第三届北美分会委员会换届会议在雄安新区隆重举行。会议采取线上线下结合的方式召开，北美地区委员通过线上平台联合参会。

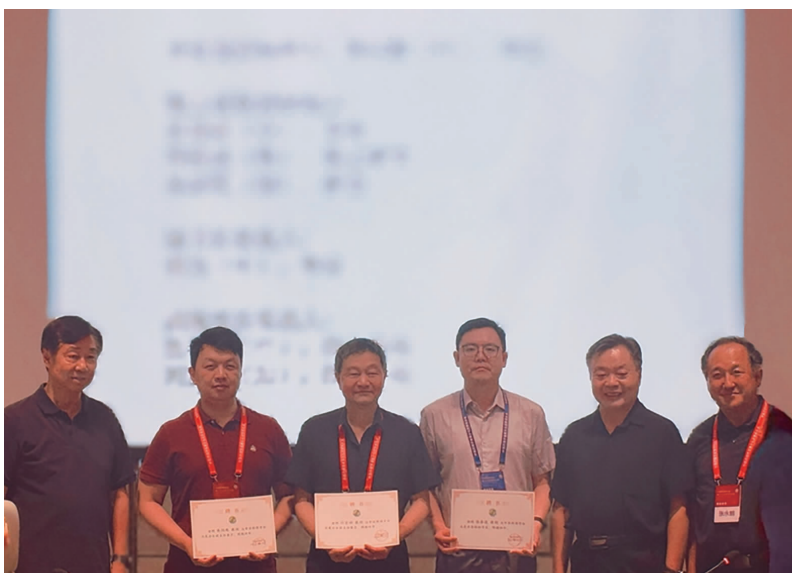


第三届中国药理学会北美分会部分委员合影

本次换届选举产生了由 50 名委员组成的新一届委员会，并从中选举产生了 14 名常务委员。南昌大学药学院院长张汉霆教授当选为新一届主任委员，段大跃教授、冯中平教授任名誉主任委员。副主任委员由孙宏硕教授、张翔南教授、李俊旭教授担任，秘书长由强力教授出任，副秘书长则由张春波教授和刘宝华教授担任。



张永祥理事长、杜冠华副理事长为名誉主任委员冯中平教授、主任委员张汉霆教授颁发聘书



张永祥理事长、杜冠华副理事长为各副主任委员、秘书长颁发聘书

会议由第二届北美分会秘书长孙宏硕教授主持。会上，第二届北美分会主任委员冯中平教授回顾了中国药理学会北美分会的发展历程与重要里程碑。



孙宏硕教授主持；冯中平教授讲话

中国药理学会理事长张永祥研究员出席会议并发表讲话。他对北美分会近年来在人才培养、会员发展、学科建设等方面取得的显著成绩给予了充分肯定。希望北美分会在海内外，尤其是中美、中加药理学学术交流方面发挥桥梁和纽带作用。



张永祥理事长讲话

中国药理学会党委书记兼副理事长杜冠华教授在讲话中指出，北美分会成立 10 年来，充分发挥了委员专业多元化的优势，积极开展多学科交叉融合的学术活动，为团结全球药理学人才、凝聚药理学创新发展智慧，推动北美分会长远可持续发展奠定了坚实基础。



杜冠华副理事长讲话

张汉霆教授在会议总结发言中表示，深感荣幸当选新一届北美分会主任委员。他强调，北美分会作为连接中外药理学界的核心桥梁和凝聚北美华人药理学精英的独特平台，新一届委员

会将秉承使命：促进海内外药理学界的交流与合作以及人才引进，助力中国药理学创新走向世界舞台；充分发挥北美委员多学科、高层次的综合优势，促进学科领域的交叉融合，打造更具影响力的高端学术交流品牌；尤其重视青年学者的跨国培养与职业发展。分会将紧密依托中国药理学会总会的指导，团结全体会员，致力于成为推动全球药理学发展不可或缺的力量，为提升中国药理学的国际影响力贡献力量。



张汉霆主任委员讲话



部分常委会委员会后合影

撰稿：何欢

摄影：张春波、何欢

第二十届寒地（冰城）心血管会议暨 第六届转化药学创新发展论坛于哈尔滨隆重召开

2025 年 6 月 27 至 29 日，第二十届寒地（冰城）心血管会议暨第六届转化药学创新发展论坛在哈尔滨成功举办。本次盛会由哈尔滨医科大学、黑龙江省医学会、黑龙江省医师协会、中俄医科大学联盟、黑龙江省欧美同学会及黑龙江省药理学学会共同主办，中国药理学学会心血管药理专业委员会、寒地心血管病全国重点实验室、中国老年保健医学研究会道地药材研究与应用分会、哈尔滨医科大学药学院及中俄医科大学联盟青年联盟等联合承办。大会吸引了来自全国各地的专家学者、临床医师、科研人员、医药企业代表以及研究生等 500 余名代表齐聚冰城，共同探讨心血管疾病研究与药理学发展的前沿动态和未来方向。



大会现场

为促进学术交流与碰撞，大会精心设置了包括转化药学创新发展、生物医药前沿、研究生教育论坛等多个专题发言模块，并邀请了 80 余位顶尖专家。内容涵盖心血管疾病基础研究、临床诊疗新策略、创新药物研发与转化、道地药材研究与应用等多个热点领域，旨在为心血管与药理学界同仁构建一个高层次、多学科交叉融合的交流合作平台。

6 月 27 日下午 14 时，大会开幕式隆重举行。开幕式由哈尔滨医科大学副校长许超千教授主持。许超千副校长首先代表主办方向远道而来的与会代表表示热烈的欢迎，并对各位专家同仁不辞辛劳、千里赴会表达了诚挚的感谢。随后，中国工程院院士/哈尔滨医科大学杨宝峰教授发表了热情洋溢的致辞。他回顾了寒地心血管会议的发展历程，强调了在寒地环境下心血管疾病研究的重大意义，并对大会在推动学科交叉融合、促进科研成果转化方面的作用寄予厚望。中

国药理学学会理事长张永祥教授代表中国药理学会向大会致贺辞。他高度评价了本次会议在心血管药理学领域的重要地位，肯定了大会为全国药理工作者，特别是青年学者提供的宝贵学习交流机会，并预祝大会取得圆满成功。



许超千副校长主持



杨宝峰教授致辞



张永祥教授致辞

本次大会嘉宾阵容强大，汇聚了众多国内顶尖学者。除杨宝峰院士、张永祥理事长外，大会还荣幸地邀请到了来自国内高等院校及科研院所的 80 余位著名专家教授，覆盖了心血管基础研究、临床诊疗、药物研发、政策制定等全链条，充分体现了会议的广泛影响力和凝聚力。与会专家围绕心血管疾病防控与药物创新的关键科学问题展开深入研讨，分享最新研究成果与临床经验，共同为推动我国心血管健康事业和药学创新发展贡献智慧与力量。

中国工程院院士、哈尔滨医科大学杨宝峰教授在题为《射血分数保留型心力衰竭研究与进展》的特邀报告中，系统、全面地剖析了该领域的研究现状、面临的挑战以及未来的突破方向，为这一临床难题提供了深刻的见解。



杨宝峰教授讲座

中国医学科学院杜冠华教授深入探讨了《糖尿病神经病变治疗药的药理基础与新药研发》，阐明了关键药理机制，并展望了创新药物研发路径，为填补临床空白带来希望。朱依淳教授、陈建国教授、齐炼文教授、张卫东教授、赵春华教授就疾病新机制探索及药物研发做精彩报告。



专家讲座

6月28日举办第十六届中俄国际药理学大会上，陈红专教授、张永鹤教授、沈祥春教授、余细勇教授、卞劲松教授分别围绕中药功效成分、抗抑郁药研发、糖尿病血管并发症的天然药物干预、肿瘤心脏病治疗及肺动脉高压调控等主题作了精彩学术报告。



专家讲座

同日上午另一会场，王华教授、杨宝学教授、周家国教授、段大跃教授及柯博文教授，分别就酒精相关性肝病、利尿药研发、主动脉夹层、中医表型组学机制与麻醉药研究等前沿领域，贡献了深度解析与洞见，其专题学术报告精彩纷呈。



专家讲座

6月28日下午,梁广教授、汪晖教授、刘培庆教授、胡长平教授先后就心肌肥大、孕期用药、心衰调控以及肝纤维化等研究领域的最新成果,进行了精彩的学术报告分享。



专家讲座

另一会场,王芳教授、张川教授、杨帆教授、白云龙教授以及两位俄罗斯学者 Khuzin Dinislam 和 Dina Saifullina 分别带来心境障碍性疾病、丹参素钠新功能、感知系统 GPCR、岭南药物开发、高脂血症与肺纤维化等领域的前沿进展。



专家讲座

6月29日上午举行的转化药学创新发展论坛上，黄志力教授、镇学初教授、魏敏杰教授、尹航教授、曾克武教授针对睡眠机制、sigma-1受体、退行性疾病、细胞外囊泡以及天然活性分子靶点等研究领域，分享了各自最新的突破性发现，报告内容精彩纷呈。



专家讲座

徐丹教授、李文群教授、方超教授、刘鑫教授及李亮亮博士深入探讨了药物子代神经毒性、抗肿瘤药物心脏毒性、血栓药物靶点、衰老血管功能障碍与心肌纤维化等关键议题，呈现出一系列精彩的专题学术报告。



专家讲座

6月29日上午同期举办的生物医药前沿与研究生教育论坛上，陆涛教授、周德敏教授、黄民教授、刘新泳教授、韩峰教授依次发表主题发言，高屋建瓴地阐述了药学专业研究生培养、学科交叉融合、个体化用药、产教协同发展以及脑内细胞通讯等前沿人才培养理念与学科建设方向。



专家讲座

党永军教授、孙洋教授、王培教授、蔡本志教授、陈扬教授及轩慧霞博士，聚焦诱导低温分子机制、重大慢病靶标、细胞衰老、心脏损伤后再生修复、炎症小体现代中医思考以及功能心肌补片治疗心肌梗死等前沿科学命题，展开了深度剖析，引发与会者的高度关注。



专家讲座

本次大会在心血管疾病基础研究、临床诊疗策略、创新药物研发、前沿技术应用及多学科交叉融合等多个关键领域碰撞出激烈的思想火花，不断展现心血管科学与药理学、基础医学、人工智能、代谢组学、天然药物化学、干细胞生物学等学科的深度交叉融合，以及由此催生的药物研发与临床转化的最新突破性进展。大会的成功举办，不仅为全国心血管及药学领域的专家学者搭建了一个高水平的学术交流平台，有力促进了知识更新、经验分享与合作对接；更重要的是，它精准把握了学科前沿发展趋势，积极推动了基础研究向临床应用的加速转化，并极大地激发了跨学科协同创新的活力。会议集中展示了我国在心血管疾病防治和药物创新方面的强大科研实力与蓬勃生机，为解决重大健康问题、推动医药产业高质量发展、服务“健康中国”战略贡献了重要的学术力量与智慧方案。



大会开幕式现场合照

在浓厚热烈的学术氛围中，第二十届寒地（冰城）心血管会议暨第六届转化药学创新发展论坛圆满闭幕。与会代表一致认为，本次大会是思想碰撞、智慧交融的盛宴，收获丰硕的前沿洞见与合作契机。与会专家、学者及业界同仁纷纷表示，期待未来持续深化此类高水平学术交流，汇聚智慧，携手共进，为加速心血管疾病防治领域的科技创新、提升全民心血管健康水平、最终惠及广大患者而砥砺前行！

梁海海、王磊 供稿

第十八届生化与分子药理学学术会议会议摘要

一、心脑血管药理

肾素活性成像指导高血压精准治疗

周娅¹ 徐伟平¹ 阮班康¹ 祝丽娟¹ 姜语嫣² 蔡辉³ 黄佳国¹

¹中山大学药学院抗感染药物发现与开发国家重点实验室，中山大学国家—地方联合工程实验室可药性及新药评价，广东省新药设计与评价重点实验室，广州，510006

²美国加利福尼亚斯坦福大学医学院放射肿瘤科，加利福尼亚，94305

³中山大学深圳校区药学院，深圳，518107

由于肾素水平的异质性，危及生命的高血压在临床上仍得不到有效控制。通过肾素分析快速对高血压进行分层管理对于实施有效的个性化治疗至关重要，但目前缺乏高灵敏度的检测方法。在这里，我们报告了一种可激活的肾素纳米探针（ARNs），用于非侵入性、高灵敏度的肾素活性分析，并通过体内荧光成像和体外尿液分析指导抗高血压治疗决策。ARNs 在起始状态下是无荧光的，由近红外荧光报告分子接连肾素响应肽连接到金纳米簇上。在高肾素血症小鼠模型中，ARNs 特异性地与肾素反应，释放可经肾脏清除的近红外荧光报告分子，实现准确的肾素检测，其性能优于金标准放射免疫分析。这种特异性和高灵敏度的检测还使我们能够基于成像进行抗高血压药物的高通量筛选。在高血压大鼠模型中，ARNs 实现了对血浆和尿液中肾素的超灵敏检测，从而促进了基于肾素分型的精准治疗，显著提高了高血压控制率（90% vs 58%）。我们的纳米探针平台在协助临床医生快速准确地对高血压患者进行分类并通过量身定制的治疗方案来改善治疗效果方面具有巨大的潜力。

TRPM4 通道翻译后修饰网络参与动脉粥样硬化发病机制研究

班涛

哈尔滨医科大学药理教研室，哈尔滨，150081

背景及目的：动脉粥样硬化（Atherosclerosis, AS）是众多心血管疾病致死、致残的主要原因，脂代谢异常与内皮损伤在其发病中至关重要。瞬时受体电位通道 TRPM4（transient receptor potential melastatin-like subfamily member 4, TRPM4）参与调节心律失常、动脉血压等多种病理生理过程，本课题组在之前的研究中发现降低 TRPM4 通道表达，可有效恢复内皮细胞活力，减少内皮损伤等，发挥较好的血管内皮保护作用。然而，TRPM4 在高脂诱导的 AS 早

期内皮损伤中的作用机制尚不明确。因此，本研究旨在阐明 TRPM4 参与调控动脉粥样硬化的作用及其潜在机制，为动脉粥样硬化临床治疗提供新的理论依据。结果：(1) 在体水平中，AS 小鼠主动脉根部出现斑块聚集、脂质沉积与内膜增生，血脂及炎症因子 (TNF- α 、IL-1 β 、IL-6)、黏附因子 (VCAM-1、ICAM-1) 表达上升，TRPM4 发生 SUMO 化修饰增多、泛素化减少且自身表达增加。离体水平中，ox-LDL 刺激导致内皮细胞活力下降、毒性增加，ROS 聚集，炎症与黏附因子表达升高，迁移能力降低、凋亡增加并伴随钙超载，同时 TRPM4 发生 SUMO 化修饰且蛋白表达增多。过表达 TRPM4 加剧 ox-LDL 诱导的内皮损伤，TRPM4 抑制剂 9-菲酚 (9-phenantherol, 9-Ph) 抑制 TRPM4 可显著改善内皮损伤；ox-LDL 抑制 TRPM4 经泛素蛋白酶体途径降解，减弱泛素化修饰，促进 SUMO 化修饰，稳定 TRPM4 表达。在内皮损伤期间，干预 TRPM4 的泛素化修饰可以增加 SUMO 化修饰，抑制 TRPM4 的 SUMO 化修饰可以恢复泛素化修饰。磷酸化抑制剂 Rottlerin 抑制 TRPM4 的 SUMO 化修饰及其蛋白表达，磷酸化激动剂 PMA 促进 TRPM4 磷酸化及蛋白表达，SUMO 化抑制剂银杏酸可抑制 PMA 诱导的 TRPM4 表达增加；TRPM4 磷酸化修饰促进了 SUMO 化修饰，竞争 TRPM4 与泛素分子的结合，从而抑制其泛素化修饰。SUMO 化抑制剂单宁酸可抑制 ox-LDL 诱导的 TRPM4 SUMO 化修饰，降低其表达，有效改善内皮损伤。结论：(1) AS 小鼠主动脉内皮中 TRPM4 表达升高并发生 SUMO 化修饰，可能是 TRPM4 参与高脂诱导的内皮损伤的主要原因。(2) 高脂诱导 HUVECs 损伤模型中 TRPM4 表达升高，通过磷酸化修饰促进 SUMO 化修饰，SUMO 化修饰竞争泛素化修饰，是 TRPM4 促进高脂诱导的内皮损伤的潜在分子机制。(3) 抑制 TRPM4 表达及减轻 TRPM4 SUMO 化修饰可减轻动脉粥样硬化的内皮损伤，延缓动脉粥样硬化的发展。

Attenuation of arsenic trioxide-Induced endothelial injury: unveiling the protective role of ginkgolic acid through inhibition of TRPM4 SUMOylation-Evidence from raman cellular imaging

Tingting Tong^{1*}, Yadong Xue^{2*}, Yuyao Zhang^{3*}, Chunxiao Yu⁴, Xinyu Yao⁵, Yuxuan Han¹, Kai Zhang¹, Meimei Shen¹, Yu Zhao¹, Yunfeng Cui¹, Ziyue Ma¹, Yuyang Fu¹, Yongzhen Wang¹, Jing Jin¹, Ke Tang¹, Yang Liu¹, Yang Li^{5#}, Rong Huo^{1#}, Tao Ban^{1,6,7#}

¹Department of Pharmacology(State Key Laboratory of Frigid Zone Cardiovascular Diseases), College of Pharmacy, Harbin Medical University, Baojian Road, Nangang District, Harbin, 150081, China; ²Pharmacy Department, General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan, 750004, Ningxia, China; ³Department of Anatomy, Histology, and Embryology, School of Basic Medical Sciences, Heilongjiang University

of Chinese Medicine, Heping Road, Xiangfang District, Harbin 150024, China; ⁴TaiKang Medical School(School of Basic Medical Sciences), Wuhan University, Donghu Road, Wuchang District, Wuhan 430071, China; ⁵Department of Pharmaceutical Analysis and Analytical Chemistry(Research Center for Innovative Technology of Pharmaceutical Analysis), College of Pharmacy, Harbin Medical University, Baojian Road, Nangang District, Harbin 150081, China; ⁶Department of General Surgery, The Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, and Department of Pharmacology(State Key Laboratory-Province Key Laboratories of Biomedicine-Pharmaceutics of China, Key Laboratory of Cardiovascular Research, Ministry of Education), College of Pharmacy, Harbin Medical University, Baojian Road, Nangang District, Harbin 150081, China; ⁷Heilongjiang Academy of Medical Sciences, Baojian Road, Nangang District, Harbin 150081, China

Arsenic trioxide(ATO), though therapeutically valuable, induces severe endothelial injury via unclear mechanisms, particularly involving TRPM4 and its SUMOylation, limiting effective therapeutic development. Here, we demonstrate that SUMOylation of TRPM4 is a key mechanism driving ATO-induced endothelial injury. Using ginkgolic acid(GA), a SUMOylation inhibitor, we show that GA effectively attenuates TRPM4-mediated ionic dysregulation, oxidative stress, and apoptosis in endothelial cells. Raman cellular imaging provided molecular-level evidence of the protective mechanisms of GA, demonstrating its role in restoring cellular functionality and alleviating structural injury. In vivo experiments corroborated these findings, with GA restoring endothelial-dependent vascular relaxation impaired by ATO exposure. This study highlights TRPM4 SUMOylation as a critical pathological process in ATO-mediated endothelial injury and establishes GA as a promising candidate for therapeutic intervention in arsenic toxicity.

Polygonatum Cyrtonema Polysaccharide Alleviates Ischemic Brain Injury by Inhibiting Pyroptosis via the ROS-TXNIP-NLRP3 Axis

Yingying Zhang, Qiuyue Lv, Jiangping Wu, Jun Han
Wannan Medical College, Wuhu, 241003

Objective Ischemic brain injury can lead to severe neuronal damage and dysfunction, posing a significant global health problem. Polygonatum cyrtonema polysaccharides(PCPs), the main active components of the traditional medicinal and edible resource Polygonatum cyrtonema, have

shown therapeutic effects on various neurodegenerative diseases. However, whether PCPs have a therapeutic effect on ischemic injury remains unclear. Methods This study employed a middle cerebral artery occlusion (MCAO) model in rats and an oxygen-glucose deprivation/reperfusion (OGD/R) model in PC12 cells to construct ischemic stroke models, aiming to explore the pharmacological effects and molecular mechanisms of the novel Polygonatum cyrtonema polysaccharide PCP1 in ameliorating ischemic brain injury. Results Both in vivo and in vitro experiments demonstrated that PCP1 significantly alleviated ischemic brain injury by inhibiting pyroptosis and oxidative stress. Meanwhile, PCP1 treatment reduced the expression of thioredoxin-interacting protein (TXNIP), a key mediator linking oxidative stress and inflammation. Additionally, PCP1 decreased the interaction between NLRP3 and TXNIP. Notably, overexpression of TXNIP counteracted the protective effects of PCP1, whereas the antioxidant N-acetyl-L-cysteine (NAC) reduced pyroptosis levels. Conclusion The findings suggest that PCP1 can prevent ischemic brain injury, and this protective effect may be achieved by suppressing pyroptosis through the ROS-TXNIP-NLRP3 axis. This study lays a theoretical foundation for the development and utilization of Polygonatum cyrtonema and the research of innovative drugs for the clinical treatment of ischemic stroke.

血小板生成和活化的新型调控机制及靶向抗血栓药物

徐旭林 纪佳妮 方超*

华中科技大学同济医学院基础医学院药理学系, 武汉, 430030

目的: 细胞骨架肌动蛋白的动态重组在血小板的生成和活化过程中发挥重要作用, 胞质分裂因子 2 (Dedicator of cytokinesis 2, DOCK2) 在造血细胞中特异表达, 通过激活下游 Rho GTPase 在白细胞稳态调控中发挥重要作用。然而, 其在血小板中的功能尚未阐明。本研究旨在研究 DOCK2 及其抑制剂对血小板生成和活化过程的影响及分子机制。方法: 采用 CRISPR/Cas9 基因编辑技术结合骨髓移植构建 DOCK2 全身性敲除和髓系敲除小鼠; 采用血细胞计数和透射电子显微镜检测外周血小板数目、体积和超微结构的变化; 流式细胞术和免疫荧光染色检测巨核细胞多倍体化和血小板形成情况; 采用超高速离心法分离 F-actin 检测血小板活化过程中肌动蛋白骨架动态组装的变化; Rho GTP 酶免疫共沉淀和免疫印迹实验检测血小板 Rho GTP 酶的活性和下游信号分子变化; 随机光学重建显微镜技术 STORM 和免疫印迹实验检测血小板活化过程中 GPVI 受体运动及下游信号通路的变化; 体外黏附、聚集、扩展和血小板栓块回缩实验分析血小板的活化功能; 微血管活体成像技术检测体内血栓形成和炎性血管内血小板和中性粒细胞相互作用。结果: Dock2^{-/-} 小鼠表现出大血小板减少症表型, 外周血中血小板体积增大、

数量减少且胞内 α -颗粒数量增加；巨核细胞的成熟多倍体数目减少，且前血小板形成显著减少。静息状态下 Dock2^{-/-} 小鼠血小板 F-actin 水平增高，但激活状态下血小板 F-actin 组装显著减少；进一步 Rho GTPase 活性检测结果显示，DOCK2 缺失显著降低 Rac1 活性，而不影响 Cdc42 的活性，且 Rac-1 下游信号分子表达水平降低。Dock2^{-/-} 小鼠血小板活化过程中血小板表面 GPVI 簇集减少，且下游 ITAM 信号通路的活化水平显著降低。血小板功能检测结果显示，Dock2^{-/-} 小鼠血小板在胶原表面扩展更快，血小板栓块回缩更快，且栓块中的纤维蛋白束更细且更稀疏，但在动脉血流剪切力下血小板的黏附和聚集减少。活体荧光成像结果显示，髓系 DOCK2 缺失可显著抑制微动脉血栓和静脉血栓形成，并减少炎性血管床中血小板和中性粒细胞的相互作用，且明显增加小鼠尾出血风险。DOCK2 抑制剂特异性抑制血小板 GPVI 受体通路以及血小板在胶原表面的黏附和扩展，且抑制小鼠动脉血栓形成。结论：DOCK2 通过调控 Rac1 的活性和细胞骨架肌动蛋白动态变化，在血小板的生成和活化过程中发挥关键作用，DOCK2 可能是血栓和炎性血栓性疾病的新靶点。

miR-133 a-3 p/TRPM 4 轴改善棕榈酸诱导的血管内皮损伤

郭鑫

哈尔滨医科大学，哈尔滨，150081

研究背景与目的：血管内皮损伤是动脉粥样硬化（Atherosclerosis, AS）及相关心血管疾病发生发展的关键环节。棕榈酸（PA）作为长链饱和脂肪酸，可诱导内皮细胞凋亡，加速动脉粥样硬化进程。瞬时受体电位通道 TRPM4（transient receptor potential melastatin-like subfamily member 4, TRPM4）作为非选择性阳离子通道，在心血管疾病相关的内皮功能障碍中扮演重要角色，但其在动脉粥样硬化中的具体作用机制尚不明确。本研究旨在探究 TRPM4 在 PA 诱导的血管内皮损伤中的作用机制，明确 miR-133a-3p 与 TRPM4 的调控关系，为防治血管内皮损伤提供新靶点和理论依据。研究结果：PA 处理显著上调 HUVECs 中 TRPM4 蛋白及 mRNA 表达水平，导致细胞内 Ca²⁺ 超载、线粒体膜电位下降、ROS 生成增加。同时，Bcl-2 蛋白表达减少、Caspase-3 活化，IL-1 β 、ICAM-1、VCAM-1 等炎症因子的 mRNA 和蛋白水平显著升高，表明 PA 通过上调 TRPM4 诱导内皮细胞凋亡和炎症反应。TRPM4 敲除细胞在 PA 处理后，细胞内 Ca²⁺ 浓度、ROS 水平较野生型细胞显著降低，线粒体膜电位维持较好，凋亡和炎症因子表达均显著下降，证实 TRPM4 在 PA 诱导的内皮损伤中起关键促进作用。生物信息学分析显示 miR-133a-3p 与 TRPM4 mRNA 3'UTR 存在互补结合位点。双荧光素酶报告基因实验证实，miR-133a-3p 可使含有野生型 TRPM4 3'UTR 报告基因载体的荧光素酶活性显著降低，而对突变型载体无影响。PA 处理使 HUVECs 中 miR-133a-3p 表达水平显著下调，过表达 miR-133a-3p 可显著降低 TRPM4 蛋白表达，表明 miR-133a-3p 通过靶向结合抑制 TRPM4 表达。此外，

miR-133a-3p 模拟物转染显著减轻 PA 诱导的细胞内 Ca^{2+} 超载、线粒体膜电位下降和 ROS 生成, 抑制凋亡和炎症因子表达, 而过表达 TRPM4 可完全逆转这一保护效应。研究结论: TRPM4 在 PA 诱导的血管内皮损伤中起促进作用, 其机制与介导 Ca^{2+} 超载、线粒体损伤及激活凋亡和炎症反应有关。miR-133a-3p 通过靶向抑制 TRPM4 表达减轻内皮细胞损伤。miR-133a-3p/TRPM4 轴有望成为防治动脉粥样硬化及相关心血管疾病的新治疗靶点, 为开发新型药物提供理论基础。

非诺贝特对高原心脏病右心室肥厚大鼠的保护作用及机制

司祺^{1,2,3} 张雨婵^{1,2,3} 谢雨荃^{1,2,3} 刘金瑶^{1,2,3} 肖元糊^{1,2,3} 郭毓祺^{1,2,3} 张晓英^{1,2,3}

¹西藏民族大学医学院, 咸阳, 712082; ²西藏民族大学藏药检测技术教育部工程研究中心, 咸阳, 712082; ³西藏藏医药研究中心藏药活性成分及药理机制研究联合实验室, 咸阳, 712082

目的: 探讨非诺贝特对高原心脏病右心室肥厚大鼠心脏的作用、机制及相关信号通路。方法: 将 36 只 6 周龄雄性 SD 大鼠随机分为对照组 (Control)、模型组 (H-RVH) 和非诺贝特干预组 (H-RVH+FF), 每组 12 只。除 Control 组外, 其余组通过单次皮下注射 Sugeng 5416 (20 mg/kg) 与缺氧暴露 (海拔 5000 米) 21 天构建高原心脏病右心室肥厚 (H-RVH) 大鼠模型, 注射结束当天即开始给药, H-RVH+FF 组灌胃非诺贝特 (60 mg · kg⁻¹ · d⁻¹), Control 与 H-RVH 组给予等体积生理盐水, 每日 1 次, 连续 21 天。(1) 实验结束后观察各组大鼠心脏大体形态、体积、测量心脏重量、右心室重量等肥厚指标;(2) 右心漂浮导管检测各组大鼠肺动脉、右心室压力;(3) 心脏超声检查各组大鼠心脏功能;(4) 试剂盒检测各组大鼠血清中心房钠尿肽 (ANP)、氨基末端脑利钠肽前体 (NT-Pro BNP)、游离脂肪酸 (FFA) 和心肌组织葡萄糖 (Glu) 水平;(5) Western Blot 检测氧化物酶体增殖物激活受体 α (PPAR α)、脂肪酸结合蛋白 1 (FABP1)、肉碱脂酰转移酶 1a (CPT1a)、丙酮酸脱氢酶激酶 (PDK) 和丙酮酸脱氢酶 (PDH) 的蛋白表达。结果:(1) 与 Control 组相比, H-RVH 组大鼠心脏形态、体积变大, 重量增加 ($P < 0.05$)、心脏重量/体重 (HW/BW)、右心室重量/心脏重量 (RVW/HW) 和富尔顿指数 (FI) (Fulton's Index, (右心室重量/ (左心室+室间隔重量)) 显著增加 ($P < 0.01$); 与 H-RVH 组相比, H-RVH+FF 组大鼠心脏形态、体积、心脏重量减小、HW/BW ($P < 0.05$)、RVW/HW 和 FI 也随之降低;(2) 右心漂浮导管检测显示, 与 Control 组相比, H-RVH 组大鼠平均右心室压 (mRVP)、平均肺动脉压 (mPAP) 显著升高 ($P < 0.01$); 与 H-RVH 组相比, H-RVH+FF 组大鼠 mRVP 和 mPAP 的升高得到了逆转;(3) 心脏超声检查显示, 与 Control 组相比, H-RVH 组大鼠右心室前壁 (RVAW)、后壁 (RVPW) 厚度显著增加 ($P < 0.01$), 右心室舒张末期横径 (RVEDD)、纵径 (RVEDL) 显著减小 ($P < 0.01$)、肺动脉血流加速时间 (PAAT) 减少, 射血时间 (PAET) 延长, PAAT/PAET 比值降低 ($P < 0.01$);

与 H-RVH 组相比, H-RVH+FF 组大鼠 RVAW ($P<0.05$)、RVPW 显著减少 ($P<0.01$), RVEDD、RVEDL 增大, PAAT/PAET 比值提高。(4) 试剂盒检测显示, 与 Control 组相比, H-RVH 组大鼠血清中 ANP、NT-Pro BNP 水平显著升高 ($P<0.05$), 而 H-RVH+FF 组二者水平均下降; 与 Control 组相比, H-RVH 组大鼠血清中 FFA 和心肌组织中 Glu ($P<0.05$) 水平显著升高; 与 H-RVH 组相比, H-RVH+FF 组大鼠血清中 FFA ($P<0.05$) 和心肌组织中 Glu 水平显著降低。(5) Western Blot 结果显示, 与 Control 组相比, H-RVH 组大鼠心肌组织中 PPAR α 、FABP1、CPT1 α 和 PDH 表达均显著降低 ($P<0.01$), PDK 表达显著升高 ($P<0.01$); 与 H-RVH 组相比, H-RVH+FF 组均可显著逆转上述指标 ($P<0.01$ 或 $P<0.05$)。结论: 非诺贝特对高原心脏病右心室肥厚大鼠心脏发挥保护作用, 其机制是通过激活 PPAR α /FABP1/CPT1, 增强脂肪酸氧化, 抑制 PDK, 激活 PDH 促进葡萄糖有氧氧化, 从而改善糖脂代谢紊乱。

新型青藤碱衍生物 3a-M1 通过 ITPR/ORAI 钙通道选择性介导 CTLs 铁死亡发挥抗再生障碍性贫血作用的机制研究

张梓倩 马希兰 李小顺 詹红艳 王宇情 车瀚清 刘欣玉 侯琦 林明宝*

中国医学科学院北京协和医学院药物研究所, 北京, 100050

再生障碍性贫血 (aplastic anemia, AA) 是一种严重且难治的造血系统疾病。免疫抑制剂作为临床一线药物, 治疗效果有限且不良反应严重, 因此寻找高效、低毒、经济的 AA 创新药物, 明确其新机制新靶点, 是当前 AA 治疗的迫切需求。细胞毒性 T 细胞 (cytotoxic T lymphocyte, CTL) 的过度激活在 AA 的发病机制中起关键作用。在前期研究中, 我们通过靶向 CTLs 筛选结合药物代谢研究, 发现新型青藤碱衍生物 3a-M1 具有抗 AA 的药效活性且毒性较低, 但作用机制尚不明确。为阐释 3a-M1 的作用机制, 本研究采用 IL-2 诱导 CTLL-2 细胞增殖模型, 模拟 CTLs 的激活状态, 考察了 3a-M1 的体外药效作用及其对铁死亡相关信号通路的影响。实验结果显示, 3a-M1 对 CTLL-2 的细胞活力以及 IFN- γ 的释放均有显著抑制作用。多细胞系对比实验表明, 3a-M1 抑制 CTLL-2 细胞活力的 IC₅₀ 值显著低于 THP-1 单核细胞、HL-60 粒细胞和 RAW264.7 巨噬细胞等其它免疫细胞, 以及 HepG2 肝细胞、NRK-52E 肾细胞和 IEC-6 小肠上皮细胞等实质细胞, 提示 3a-M1 对 CTLL-2 的抑制作用具有较高的细胞选择性。进一步实验发现, 3a-M1 可诱导 CTLs 细胞膜的脂质过氧化、Fe²⁺ 和 ROS 的积累、谷胱甘肽水平下降, 以及 MAPK 通路的激活, 加入铁死亡抑制剂后, 以上现象得到不同程度的抑制, 表明 3a-M1 诱导了 CTLs 铁死亡。Fluo-4 AM 染色结合流式检测结果显示, 3a-M1 能够快速且持久地升高 CTLs 细胞内的 Ca²⁺ 水平, 经多种钙通道抑制剂筛选, 发现 3a-M1 通过激活 ITPR/ORAI 钙通道, 导致了细胞内钙池的释放和细胞外 Ca²⁺ 的流入。ITPR/ORAI 钙通道抑制剂 2-APB、

CM4620、BTP2 均可抑制 3a-M1 诱导的细胞内 ROS 水平升高，提示 3a-M1 诱导的钙水平升高是氧化应激及其导致的铁死亡的上游事件。以上研究结果表明，3a-M1 能够直接抑制 CTLs 的激活及其杀伤功能，ITPR/ORAI 钙通道介导的 CTLs 选择性铁死亡参与了这一过程，CTLs 铁死亡及其相关信号通路有望成为 AA 治疗的新靶标。

METTL1-mediated N7-methylguanosine tRNA modification alleviates cardiac Ischemia/Reperfusion injury by modulating mitochondrial dysfunction

Yue Zhang¹, Mingyang Leng¹, Ruonan Wang¹, Xinyuan Tang¹, Zhenlu Cai¹,
Liang Wang¹, Xiaoqi Shao¹, Hongtao Diao¹, Qinqiang long¹, Xu Li¹,
Yingzi Wu¹, Yuan Jiang², Haifeng Zhang², Haihai Liang^{3,*}, Jiao Guo^{1,*}

¹Key Laboratory of Glucolipid Metabolic Disorder, Ministry of Education of China; Guangdong Metabolic Diseases Research Center of Integrated Chinese and Western Medicine; Guangdong Key Laboratory of Metabolic Disease Prevention and Treatment of Traditional Chinese Medicine; Institute of Chinese Medicine, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou, Guangdong Province, China; Key Unit of Modulating Liver to Treat Hyperlipemia SATCM, State Administration of Traditional Chinese Medicine; ²Department of Cardiology, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou, 510120, China; ³State Key Laboratory of Frigid Zone Cardiovascular Diseases(SKLFZCD), Department of Pharmacology(State-Province Key Laboratories of Biomedicine-Pharmaceutics of China, Key Laboratory of Cardiovascular Research, Ministry of Education), College of Pharmacy, Harbin Medical University, Harbin 150081, China

Myocardial infarction(MI)presents a significant risk to the health of humans, causing high rates of morbidity and mortality globally. The most generally used therapeutic and interventional strategies for MI patients are percutaneous coronary intervention and thrombolytic therapy. However, patients with myocardial infarction will suffer further damage after restoring coronary blood perfusion, which is calledcardiac ischemia/reperfusion(I/R)injury. Thus, it is imperative to enhance the therapeutic state by acquiring a more comprehensive comprehension of the molecular mechanism and identifying the efficient target of I/R injury.

Transfer RNAs(tRNAs)are a pivotal molecule involved in decoding the genetic code and protein synthesis within cells. Thus, it plays a significant part in the process of biological life. The N⁷-methylguanosine(m⁷G)tRNA modification situated mainly at position 46 inside the

variable loops of tRNAs, is the highly conserved modification that is vital for maintaining tRNA stability. Methyltransferase 1(METTL1) and the regulatory unit WD Repeat Domain 4(WDR4) form the complex that catalyzes m⁷G tRNA modification in eukaryotes. Nevertheless, there is still a lack of understanding regarding the roles and molecular mechanisms underlying the METTL1-mediated m⁷G tRNA modification in cardiac ischemia/reperfusion(I/R)injury.

This current research was designed to explore the function of m⁷G tRNA modifications in the progression of myocardial I/R injury and underlying mechanisms. METTL1 and m⁷G tRNA modification were upregulated in mice I/R injury hearts and the plasma of patients with acute myocardial infarction. Thus, we constructed METTL1 knockout mice and found that silencing METTL1 can alleviate cardiac I/R by restoring mitochondrial energy metabolism and improving mitochondrial dysfunction. Mechanistically, tRNA sequencing, MeRIP-m⁷G-tRNA sequencing, and Ribosome profiling sequencing were used to clarify deficiency of METTL1 reduced the levels of m⁷G tRNA modifications and m⁷G-modified tRNAs, which increased the pause and occupation of ribosomes on the decoding codon of m⁷G-modified tRNA, and consequently, downregulated the translation efficiency of mitochondrial key gene ATP1F1 mRNA to restore mitochondrial energy metabolism and suppress mitochondrial apoptosis. Moreover, cardiac-specific knockout of ATP1F1 alleviated I/R injury. Cardiac-specific overexpression of ATP1F1 induced myocardial hypertrophy and inhibited the protective effect of silencing METTL1 on cardiac I / R injury. Collectively, m⁷G tRNA modifications regulate the translation efficiency of ATP1F1, which eventually mediates mitochondrial dysfunction and myocardial I/R injury. The findings uncover that interfering METTL1 and ATP1F1 represent a novel therapeutic target in myocardial I/R injury and mitochondrial dysfunction.

HDAC11 regulates stress granule formation to promote endothelial-to-mesenchymal transition in atherosclerosis

Lingxuan Ren^{1,2}, Yizhen Liu^{1,2}, Danli Chen^{1,2}, Zihan Zheng^{1,2}, Lifang Chen^{1,2},
Jiazhen Wen^{1,2}, Xiaoyu Rong^{1,2}, Weirong Wang^{1,2,*}, Rong Lin^{1,2,*}

¹Department of Pharmacology, School of Basic Medical Sciences, Xi'an Jiaotong University Health Science Center, Xi'an 710061, China; ²Institute of Cardiovascular Science, Translational Medicine Institute, Xi'an Jiaotong University Health Science Center, Xi'an 710061, China

Purpose: Histone deacetylase 11 (HDAC11) is the only member of the class IV HDAC

family and is involved in cardiovascular diseases(CVDs). Stress granule(SG)is non-membranous cytoplasmic foci induced by various stress conditions, and also has emerged as a key player for CVDs. However, the regulatory role of HDAC11 in SG formation and underlying mechanism during atherosclerosis remain elusive. Therefore, we aimed to investigate the effect of HDAC11 on SG in ApoE^{-/-} mice fed with a high-fat diet(HFD)and HUVECs induced by H₂O₂.

Results: Firstly, we found that the expression levels of SG core proteins G3BP1/2 and HDAC11 were increased in the aorta of ApoE^{-/-} mice fed with a HFD for 12w via analyses of western blotting, Real-time PCR and immunofluorescence staining. In addition, endothelial-to-mesenchymal transition (EndMT) was occurred in the aorta of ApoE^{-/-} mice. Then, in vitro experiments demonstrated that treatment of HUVECs with H₂O₂ resulted in SG formation, HDAC11 upregulation, and EndMT occurrence. Furthermore, knockdown of HDAC11 by siRNA significantly attenuated SG formation and EndMT activation in HUVECs induced by H₂O₂. Silencing of HDAC11 suppressed H₂O₂-induced EndMT activation in HUVECs, which may be attributed to decreased acetylation of G3BP1/2 and the consequent impairment of SG formation. Further studies found that suppression of SG formation facilitated decreased the expression of endothelial markers, but decreased the levels of mesenchymal cell markers.

Conclusions: Taken together, these findings identified that HDAC11 may regulate SG formation to promote EndMT in atherosclerosis, targeting SG could represent a novel therapeutic strategy for addressing the underlying mechanisms of atherosclerosis.

PHB2 counteracts vascular calcification by interacting and inhibiting SREBP2

Yi Mei^{1,2}, Yiting Jia^{1,2}

¹Department of Physiology and Pathophysiology, School of Basic Medical Sciences, Peking University Health Science Center, Beijing, China; ²Key Laboratory of Molecular Cardiovascular Science, Ministry of Education, Beijing, China

Vascular calcification represents a prevalent cardiovascular complication associated with chronic kidney disease(CKD), diabetes mellitus(DM), and coronary artery disease(CAD), and has been established as an independent predictor of adverse cardiovascular events. A central mechanistic driver of this pathological process is the osteogenic phenotypic transition of vascular smooth muscle cells (VSMCs), wherein contractile VSMCs undergo differentiation into osteoblast-like cells, promoting ectopic mineralization of the vascular wall. Finding the

endogenous molecules and mechanisms by which VSMCs counteract osteoblast-like trans-differentiation under pathological stimuli will help clinical management of diseases associated with vascular calcification. Our recent study has uncovered a previously unrecognized function of prohibitin 2 (PHB2) in the vasculature, PHB2 serves as an endogenous protective regulator maintaining VSMC homeostasis and mitigating post-injury neointima formation. However, the role of PHB2 in modulating osteoblast-like phenotypic transformation of VSMCs and the development of vascular calcification remains entirely unknown.

PHB2 expression levels were significantly reduced in calcified VSMCs and aortas from mice in different vascular calcification model. PHB2 deficiency exacerbated high-phosphate-induced VSMC calcification, whereas the overexpression of PHB2 markedly alleviated VSMC calcification *in vitro*. Smooth muscular-specific knockout of PHB2 mice exhibited aggravated aorta calcification compared to wild-type (WT) mice in response to 5/6 nephrectomy, and cholecalciferol-overload vascular calcification model mice. Further unbiased coimmunoprecipitation and interactome analysis in VSMCs revealed that PHB2 directly binds to SREBP2 (Sterol-regulatory element binding protein 2), exactly its C-terminal region with KD value 45.4 nM, and PHB2 deletion induces SREBP2 activation, suggesting PHB2 as a novel inhibitor of SREBP2. SREBP2 deficiency in VSMCs inhibited vascular calcification aggravated by PHB2 deficiency *in vitro* and *in vivo*. CUT&Tag chromatin immunoprecipitation showed that SREBP2 could bind to the promoter regions of calcification-related molecules activating transcription factor 4 (ATF4) and krüppel-like factor 4 (KLF4). Further luciferase assay, RT-qPCR and western blotting assay confirmed the direct regulation of SREBP2 on ATF4 and KLF4 transcription and expression in primary rat VSMCs. ATF4 and KLF4 deficiency inhibited rat primary VSMCs calcification aggravated by overexpression of SREBP2. Additionally, by combining the RNA-seq results of PHB2 deficient VSMCs with Connectivity Map (CMap) database, we identified escin exhibiting negative transcriptomic correlations with PHB2-deficient VSMCs, revealing potential inverse associations with calcification. Enhancing PHB2 level by escin protected against calcification both *in vitro* and *in vivo*, which highlighted the potentiality of targeting PHB2 in the therapy of vascular calcification.

In summary, our study identifies PHB2 as a novel endogenous protective factor against vascular calcification. Furthermore, PHB2 functions as an intrinsic inhibitor of the SREBP2-ATF4/KLF4 axis by directly binding to the C-terminus of SREBP2. These findings not only elucidate previously unrecognized mechanisms in vascular calcification pathogenesis but also uncover novel roles and regulatory mechanisms for SREBP2, a key cholesterol synthesis

controller, thereby opening up new therapeutic perspectives for vascular calcification and metabolic disorders associated with SREBP2 dysregulation.

Research on cationic liposomes as broad-spectrum antidotes for heparin-based anticoagulants

Jiarui Du¹, Yinlong Zhang^{2,*}, Xueqin Hou^{1,*}

¹College of Pharmacy, Shandong First Medical University, Shandong 250117, PR China; ²School of Nanoscience and Engineering, School of Chemical Sciences, University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 101408, PR China

Heparin-based anticoagulants have been widely used for the prevention and treatment of venous thrombotic diseases, as well as for anticoagulation during cardiopulmonary bypass and hemodialysis. However, excessive heparin usage brings serious bleeding risk, necessitating immediate reversal of their anticoagulant activity. **Method:** Synthesis, characterization and heparin affinity test of CRKRRK-Lipo and Lipo. The effect of CRKRRK-Lipo and Lipo on reversing heparin in vitro and in vivo. Comparison of immunogenicity and safety between CRKRRK-Lipo and PS. **Result:** Cytotoxicity assays showed that the cytotoxicity of CRKRRK-Lipo and PS increased significantly with the concentration increasing, but the cytotoxicity of CRKRRK-Lipo was much lower than that of PS. Erythrocyte hemolysis and aggregation assays showed that CRKRRK-Lipo remained relatively biocompatible at higher concentrations, while PS caused significant erythrocyte aggregation and rupture at higher concentrations. In addition, in vivo administration experiments for 7 consecutive days showed that CRKRRK-Lipo and PS had no significant adverse effects on body weight, behavior, blood biochemical indexes and major organ morphology in mice, demonstrating a good in vivo safety profile. **Conclusion:** In this study, we developed a novel peptide-modified cationic liposome, CRKRRK-Lipo, as a broad-spectrum reversal agent of heparin-based anticoagulants. In vitro and in vivo experiments, the reversal efficiency of CRKRRK-Lipo on UFH was comparable to that of PS, while the reversal efficiency of Dalte and Fonda was higher, with a wider therapeutic dose window. At the same time, CRKRRK-Lipo had lower immunogenicity and toxicity. In summary, the research provided an alternative strategy for the reversal of heparin-based anticoagulants and broadened the biomedical application of cationic liposomes.

TRPML1 抑制剂 ZEB1-AS1 诱发衰老小鼠溶酶体功能障碍和心脏损伤

张勇

¹哈尔滨医科大学药学院药理学教研室, 哈尔滨, 150081

²寒地心血管病全国重点实验室/心血管药物研究教育部重点实验室, 哈尔滨, 150081

随着全球人口老龄化加剧, 心血管疾病的发病率明显升高。在 65 岁及以上人群中, 心力衰竭的发病率约为 8.4%, 而在 45-54 岁人群中则仅为 0.7%。心脏衰老的特征包括结构和功能异常, 如左室壁厚度增加、舒张充盈模式改变、舒张功能下降、舒张期延长和间质纤维化等。长链非编码 RNA (Long non-coding RNAs, lncRNAs) 是一类长度超过 200 个核苷酸的 RNA 分子, 广泛参与细胞分化、发育和代谢等过程。目的: 本研究的目的即探究 lncRNA 在心脏衰老中的调节作用。方法: 采用小动物心脏超声、qRT-PCR、Western blot、RNA 测序、免疫荧光和流式细胞术等实验方法进行探究。结果与结论: 研究表明, 在衰老小鼠心脏、衰老心肌细胞及老年人血液中 lncRNA 锌指 E-box 结合同源盒 1 反义链 1 (Zinc Finger E-box Binding Homeobox 1 Opposite Strand 1, Zeb1os1) 显著上调 (人类中同源物为 ZEB1-AS1)。并且, 在老年人血液中 ZEB1-AS1 与年龄呈正相关, 与心脏舒张功能指标 E/A 峰比值呈负相关。沉默 Zeb1os1 后, 显著改善衰老小鼠心脏舒张功能障碍及衰老表型。相反, 过表达 Zeb1os1 则导致类似于自然衰老诱导的心功能障碍。机制研究发现, Zeb1os1 通过与瞬时受体电位粘蛋白 1 (Transient Receptor Potential Mucolipin 1, TRPML1) 相互作用, 促进 TRPML1 泛素化降解, 抑制溶酶体中钙离子外流, 诱导溶酶体功能障碍。同时, 也发现 Zeb1os1 保守的功能片段是促进心肌细胞衰老的关键核心。综上所述, 本研究证明 Zeb1os1 是溶酶体功能障碍及心脏衰老的潜在治疗靶点。敲减 Zeb1os1 能够改善心肌细胞衰老, 恢复衰老小鼠心脏功能, 为开发针对心脏衰老的新型干预策略提供重要的理论基础。

急性缺血性脑卒中干预新靶标 CMPK2 及其抑制剂的发现

庞涛^{1,*} 管昕^{1,2} 刘奎¹ 王灵¹

¹中国药科大学多靶标天然药物全国重点实验室, 南京, 211198;

²安徽医科大学基础医学院, 安徽, 230032

缺血性脑卒中是世界范围内致残和死亡的主要原因, 目前临床依然缺乏有效的治疗手段。线粒体胞苷单磷酸激酶 2 (Cytidine/uridine monophosphate kinase 2, CMPK2) 是一种调节线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA) 复制的关键限速酶, 然而, CMPK2 在缺血性脑卒中疾病的表达、作用功能及机制尚不明确。我们研究发现在缺血性脑卒中发生后, 患者外周血 CMPK2 的表达水平显著上调, 且与患者脑梗死体积及 NIHSS 评分之间具有线性正相关关系;

在体内小鼠 tMCAO 模型及体外 OGD 诱导的原代神经元/小胶质细胞/星状胶质细胞损伤模型中, CMPK2 选择性地在小胶质细胞中表达水平显著上调; 基于 Cre-loxP 重组酶策略, 在 *CX3CR1^{Cre/ERT2}* 小鼠中靶向递送 CMPK2 shRNA, 最终实现在小胶质细胞特异性敲低 CMPK2 的表达; 基于此, 证明了小胶质细胞中敲低 CMPK2 的表达能够通过抑制 Ox-mtDNA/NLRP3 信号通路的激活, 从而降低脑缺血小鼠的脑梗死体积并促进急性期/慢性期的神经行为功能的改善。小分子天然产物 NDGA 能够靶向抑制 CMPK2 酶活性, 阻遏 Ox-mtDNA/NLRP3 信号通路的激活, 从而降低小鼠 tMCAO 造模后的脑梗死体积并促进急性期/慢性期的神经行为功能的改善。体内外实验结果结合缺血性脑卒中病人的临床样本进行分析, 揭示了 CMPK2 可能是缺血性脑卒中疾病的潜在靶标, 并提供了天然药物 NDGA 作为干预缺血性脑卒中的先导化合物, 研究结果为神经炎症相关的脑血管疾病提供了新靶标及干预的先导化合物。

SIRT6-Mediated deacetylation attenuates neointimal hyperplasia by inhibiting VSMC proliferation and migration

Zhen Jin^{1,2}, Rong Lin^{1*}, Weirong Wang^{1*}

¹ Department of Pharmacology, Xi'an Jiaotong University Health Science Center, Shaanxi, Xi'an 710061, China; ² Department of Science and Education, Xi'an Fifth Hospital, Shaanxi, Xi'an 710082, China

Sirtuin 6 (SIRT6), a class III NAD⁺-dependent histone deacetylase, plays an important role in age-related cardiovascular diseases (CVDs). Aberrant proliferation and migration of vascular smooth muscle cells (VSMCs) are key contributors to neointimal hyperplasia, a common pathological basis of CVDs. Our previous studies demonstrated that SIRT6 exerts endothelial protective effects in a deacetylase activity-dependent manner. However, the role and mechanism of SIRT6 in regulating VSMC proliferation and migration via deacetylation remain largely unexplored. In this study, we investigated the effect of SIRT6 on VSMC function. In addition, we aim to research the related epigenetic mechanism. A mouse model of vascular neointimal hyperplasia was established by common carotid artery ligation. Primary rat VSMCs were cultured and stimulated with different concentrations of TGF- β 1 (1.25, 5 and 20 ng/mL). Western blotting, quantitative real-time PCR and immunofluorescence were performed to examine the expression of SIRT6 and the proliferation marker protein PCNA. VSMC proliferation was assessed using cell counting and CCK-8 assays, while migration was measured by wound healing assay and transwell assay. Adenoviral vectors encoding wild-type SIRT6 or a deacetylase-deficient SIRT6 mutant (H133Y) were used to explore the effect of SIRT6 and the related mechanism. We

observed that carotid artery ligation successfully induced vascular neointimal hyperplasia in mice. Compared to the right sham-operated carotid arteries, the left ligated carotid arteries showed upregulated PCNA protein expression and downregulated Sirt6 protein expression. In *vitro* results showed that TGF- β 1 promoted the proliferation and migration of VSMCs and decreased SIRT6 expression. Subsequent experiments demonstrated that PCNA expression, cell number and viability, as well as the migration capacity were enhanced in TGF- β 1 induced VSMCs when transfected with SIRT6 siRNA. Further investigation revealed that wild-type SIRT6 overexpression significantly suppressed TGF- β 1-induced VSMC proliferation and migration. However, the deacetylase-deficient mutant SIRT6 H133Y did not exert the inhibitory effects, indicating a deacetylase-dependent mechanism. Besides, we found that the glycolytic enzyme pyruvate kinase M2 (PKM2) was also upregulated in neointima and in TGF- β 1-treated VSMCs, accompanied by increased nuclear localization and acetylation. More importantly, overexpression of SIRT6, but not SIRT6 H133Y, attenuated both PKM2 acetylation and nuclear translocation. Collectively, these findings demonstrate that SIRT6 suppresses VSMC proliferation and migration at least in part through PKM2 deacetylation, providing new insights into the epigenetic regulation of VSMC function in CVDs.

蛇毒新型 C-型凝集素样蛋白 Protocetin 的抗血栓作用及机制研究

余晓琴^{1,2} 张启云^{1,2} 周舒婷^{1,2} 路青瑜^{1,2} 孙黔云^{1,2*}

¹ 贵州医科大学中药功效成分发掘与利用全国重点实验室, 贵阳, 550014;

² 贵州省天然产物研究中心药理与生物活性研究所, 贵阳, 550014

蛇毒是自然界中最复杂的功能蛋白质混合物之一, 是现代新药及临床诊断试剂等研究的重要资源库。蛇毒中的 C-型凝集素样蛋白主要作用于血小板和凝血因子, 因功能专一、与靶标分子的亲和性高, 已成为蛋白质结构与功能研究、抗凝止血新药及临床诊断试剂研究以及蛇伤防治的关注热点。本研究前期从原矛头蝮蛇毒中分离纯化获得一个新颖的 C-型凝集素样蛋白分子 Protocetin, 其具有靶向作用 vWF 和凝血 IX 因子的双重功效, 在小鼠体内产生显著的抗凝作用。基于其新颖的抗凝作用, 本项目开展了 Protocetin 抗血栓的作用及机制研究。结果表明, 小鼠注射 20mg/kg、50mg/kg 的 Protocetin 后, 引起剂量依赖性的血小板数量下降以及纤维蛋白原水平的下降, 血栓弹力图测定表明血小板和纤维蛋白原功能减弱, 导致凝血功能被抑制; 采用三氯化铁诱导大鼠颈总动脉血栓模型的研究结果表明, 20mg/kg 和 50mg/kg 的 Protocetin 对血栓生成的抑制率分别为 40.7% 和 75.7%, 而阳性药赖氨匹林 (200mg/kg) 的抑制率为 34.9%, 同时, 血小板数量和血小板积压显著下降, 血清中的 b-TG 和 P-selectin 显著上升, 而

PF4 明显下降，血栓弹力图测定结果表明 Protocetin 组的综合凝血指数显著低于模型组和阳性对照组。本研究表明，Protocetin 主要通过靶向 vWF-GPIb 激活血小板和抑制内源性凝血途径产生显著的抗凝作用，从而有效抑制血栓的生成，进一步开展其新颖抗凝分子机制及安全性的研究将有助于为抗凝新药研究提供新策略和物质基础，有助于进一步深化和拓展对蛇毒 C-型凝集素样蛋白分子结构与功能的认识，并能为蛇伤防治提供有价值的思路。

β -蜕皮甾酮通过 Lin28b 抑制血管内皮细胞焦亡

陈丹莉¹ 王维蓉² 林蓉^{1*}

¹西安交通大学医学部药理学系，西安，710061；²西安交通大学实验动物中心，西安，710061

目的：本研究旨在探究 β -蜕皮甾酮（20E）对人脐静脉内皮细胞（HUVECs）焦亡的作用及其与 RNA 结合蛋白 Lin28b 之间的潜在机制。

方法：在 TNF- α 刺激的 HUVECs 中给予 20E 预处理，LDH 释放试剂盒和 Hoechst 33342/PI 荧光双染评估细胞膜完整性及细胞死亡；Western blotting 检测焦亡执行蛋白（GSDMD、GSDMD-N、GSDME、GSDME-N）的表达，ELISA 检测细胞上清液中 IL-1 β 水平，以观察 20E 对 TNF- α 诱导的内皮细胞焦亡的作用。通过 Western blotting 和 RT-qPCR 检测 20E 对 TNF- α 诱导的 TNFR1、Lin28b、Lin28a 表达的影响。利用 TNFR1 过表达以及中和抗体处理，探究 TNFR1 在 20E 效应中的作用。进一步利用 Lin28b siRNA 干扰和过表达，探究 Lin28b 在介导 20E 抗焦亡作用中的功能。

结果：本研究发现，20E 预处理显著减轻 TNF- α 诱导的 HUVECs 焦亡，PI 阳性细胞比例降低，LDH 及 IL-1 β 释放减少（ $P < 0.05$ ），并有效抑制 TNF- α 诱导的焦亡执行蛋白 GSDMD、GSDMD-N 和 GSDME-N 表达的上调（ $P < 0.05$ ）。同时，TNF- α 刺激显著上调 HUVECs 中 Lin28b 的表达，而 20E 处理则选择性下调 Lin28b（不影响其同源物 Lin28a），并减弱 TNF- α 诱导的 TNFR1 表达上调。免疫共沉淀（Co-IP）实验表明，20E 可减弱 TNF- α 与 TNFR1 的蛋白相互作用。在内皮细胞中过表达 TNFR1 发现，与 20E 处理组相比，过表达 TNFR1 部分逆转了 20E 对细胞焦亡（PI 阳性细胞增多，GSDMD、GSDMD-N、GSDME-N 表达升高）及 Lin28b 下调的抑制作用，并伴随 Lin28b 蛋白水平及阳性细胞数量升高。相反，应用 TNFR1 中和抗体阻断 TNFR1，增强了 20E 对细胞焦亡和 Lin28b 表达的抑制作用。这些结果表明 20E 的抗焦亡作用及对 Lin28b 的抑制可能部分通过靶向 TNFR1 介导。在 TNF- α 刺激下，进一步过表达 Lin28b 则部分阻断了 20E 对 IL-1 β 、LDH 释放、PI 阳性细胞比例及焦亡执行蛋白（GSDMD、GSDMD-N、GSDME-N）表达的抑制作用（ $P < 0.05$ ）。相反，沉默 Lin28b 则增强了 20E 的抗焦亡作用。这些结果共同表明，抑制 Lin28b 是 20E 减轻内皮细胞焦亡的关键机制。

结论：本研究结果表明， β -蜕皮甾酮（20E）通过靶向 TNFR1 并抑制 Lin28b 表达，进而同时抑制 GSDMD 和 GSDME 介导的内皮细胞焦亡，提示其具有作为细胞焦亡抑制剂的潜力。

β -adrenergic receptor overactivation induced cardiac inflammatory injury and therapeutic strategy

Han Xiao

Department of Cardiology and Institute of Vascular Medicine, Peking University Third Hospital, State Key Laboratory of Vascular Homeostasis and Remodeling, Peking University, Beijing, 100191, China

β -adrenergic receptor(β -AR)overactivation is a major pathological cue associated with cardiac injury and diseases. We discovered that inflammasome-dependent activation of interleukin-18 within the myocardium upon acute β -AR overactivation triggers cytokine cascades, macrophage infiltration, and pathological cardiac remodeling. Furthermore, we demonstrated that exercise training can alleviate cardiac inflammation induced by β -AR overactivation by inhibiting the NLRP3 inflammasome pathway through an AMP-activated protein kinase (AMPK)-dependent mechanism. AMPK, a highly conserved energy sensor, regulates energy metabolism and confers cardioprotective effects. In the present study, we identified a novel substrate for AMPK, namely β -arrestin-1. The phosphorylation of β -arrestin-1 at serine 330 by AMPK enhances the expression and activity of phosphodiesterase 4, thereby inhibiting the activation of the β -AR/cyclic AMP/protein kinase A signaling pathway. As a result, the phosphorylation of β -arrestin-1 at serine 330 effectively suppresses β -AR-induced activation of the cardiac inflammasome and subsequent remodeling.

Interpenetrating Network Hydrogel-Loaded Embryonic Stem Cell-Derived Endocardial Cells Improves Cardiac Function After Myocardial Infarction[#]

Boshi Liu^{a,1}, Laiping Zhang^{a,1}, Xiao Guan^b, Jie Liu^a, Weinian Shou^c,
Xin Chen^{a,*}, Xiaohui Li^{a,*}, Dayan Cao^{a,*},²

^a Institute of Materia Medica and Department of Pharmaceutics, College of Pharmacy, Third Military Medical University(Army Medical University), Chongqing, PR China;

^b Chongqing Engineering Research Center of Pharmaceutical Sciences, Chongqing

Medical and Pharmaceutical College, Chongqing, PR China; ^c Department of Pediatrics, Herman B Wells Center for Pediatric Research, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, USA; ¹ These authors contributed equally; ² Lead contact

Background: With an in-depth understanding of cardiac cell differentiation, cell therapy derived from stem cells has shown promising therapeutic effects in the treatment of myocardial infarction(MI). Although many types of cardiac or noncardiac cells have been found to play protective roles in MI, the specific role of endocardial cells(ECCs)in MI has not been reported.

Methods: The current study was designed to determine whether human embryonic stem cell (hESC)-derived endocardial cells(hESC-ECCs)could be protective against MI. We first developed a cell delivery system by constructing a photosensitive interpenetrating network hydrogel consisting of gelatin methacryloyl (GelMA) and silk fibroin methacryloyl (SilMA). The sorted hESC-ECCs were loaded into the delivery system and then injected into the pericardium cavity of the MI rats.

Results: These results show that the cell delivery system has good biocompatibility. Moreover, the delivered endocardial cells improved cardiac function and delayed capillary atrophy after MI. Further mechanistic analysis revealed that hESC-ECCs protect the mitochondria of cardiomyocytes from damage under oxidative stress and potentially promote the angiogenesis of cardiac endothelial cells.

Conclusion: Our results demonstrated that hESC-ECCs have the potential to serve as a cell therapy strategy for MI treatment by maintaining cardiomyocyte survival and facilitating angiogenesis.

白屈菜红碱通过促进 *hERG* 通道的溶酶体降解而诱发 QT 间期延长的心脏毒性

王芳 王宝强 李晓旭 李宝馨

哈尔滨医科大学药学院药理教研室, 哈尔滨, 150081

目的: 药物在治疗期间诱发的心脏毒性是一种严重的不良反应, 心脏 human ether-a-go-go-related gene 基因所编码的 *hERG* 通道在动作电位 3 相复极化中起关键作用, 是药物诱导 QT 间期延长心脏毒性的主要靶点。白屈菜红碱具有抗肿瘤等多种药理学活性, 但目前对其药物安全性知之甚少。本研究旨在探讨白屈菜红碱在病理条件下引起心脏毒性的关键机制。结果: 应用 BL-420S 生物采集处理系统结合光标 mapping 技术进行 QT 间期和动作电位测量, 与对照组相比, 白屈菜红碱及低氧条件下均延长了豚鼠的 QT 间期和动作电位持续时间, 且在缺氧条件下, 白屈菜红碱加剧了 QT 延长作用。应用膜片钳技术测量 *hERG* 电流, 并通过免疫沉淀法在分子

水平上评估泛素分子与 hERG 通道之间的相互作用，利用共聚焦激光扫描显微镜确定蛋白质的共定位和溶酶体的功能，研究表明，白屈菜红碱通过催化 K63 泛素链的形成，增强了 hERG 蛋白的泛素化过程，这种泛素化修饰影响了 hERG 通道的稳态并促进其降解。而泛素化增加是通过去乙酰化酶 HDAC6 所调控。结论：白屈菜红碱通过 HDAC6 加速溶酶体途径的 hERG 通道的降解，在低氧条件下增加了诱发 QT 间期延长的心脏毒性风险。

卒中后睡眠障碍的临床表型与睡眠结构改变的研究进展

张可灿 代亚楠 赵艳娇 杨志宏*

中国医学科学院北京协和医学院药用植物研究所，北京，100193

卒中后睡眠障碍（Post-stroke sleep disorders, PSSDs）是卒中患者发病后首次出现并达到睡眠障碍诊断标准的临床综合征。作为脑卒中的主要并发症之一，PSSDs 发病率高达 70%，可对患者神经功能恢复、心理状态及生活质量、预后评估产生负面影响。PSSDs 临床表型多样，包括失眠、睡眠呼吸障碍、日间思睡、不宁腿综合征/睡眠中周期性肢体运动以及快速眼动期睡眠行为障碍等。其中，失眠是卒中患者常见并发症，常伴有焦虑和（或）抑郁症状。阻塞性睡眠呼吸暂停是最常见的睡眠呼吸障碍形式，不仅是卒中的独立危险因素，还会增加短期内卒中复发风险，影响患者神经功能及认知功能恢复。日间思睡影响患者的日常活动能力，其严重程度随病程延长逐渐缓解，但部分患者的嗜睡症状可能持续数年。不宁腿综合征/睡眠中周期性肢体运动及快速眼动期睡眠障碍发病率较低，但其与脑部特定区域损伤密切相关，对神经功能恢复和睡眠质量产生不利影响。

除临床表型多样外，PSSDs 常伴有睡眠结构紊乱。患者出现以总睡眠时间缩短、睡眠潜伏期延长为特点的睡眠进程参数变化；以睡眠效率降低、觉醒次数增多为特点的睡眠质量参数变化；以非快速眼动睡眠期的睡眠比例紊乱和快速眼动睡眠期受到抑制为特点睡眠分期异常。通过对睡眠分期及睡眠进程进行科学、全面和客观的表征研究，有助于详解卒中患者睡眠特征及判别睡眠障碍类型，为个体化、优效诊疗方案制定提供科学依据。

当前对 PSSDs 的研究主要围绕临床表型及睡眠结构改变展开，其对患者康复进程及生活质量恢复至关重要，此领域已成为新兴研究热点。及时、精准地治疗干预能够显著提升患者认知功能，促进神经功能恢复，改善焦虑/抑郁状态，降低卒中复发风险。未充分重视 PSSDs 不仅会使患者面临长期的睡眠结构紊乱，还可能进一步加重神经系统损伤，日常生活能力下降，延缓康复进程，增加卒中复发风险。基于 PSSDs 对患者疾病及康复的重要影响，系统化、多维度认知 PSSDs 将有助于建立更全面的诊疗策略，推动个体化治疗方案的精准制定与动态优化，促进实现患者良好预后。（中国医学科学院医学与健康科技创新工程 2022-I2M-1-018）

ASGR1 缺失通过调控脂蛋白代谢和促进胆固醇外排抑制动脉粥样硬化的发生发展

张语嫣 杨贵钧 盛任 魏欣玮 王晶锐 司书毅* 许艳妮*

国家新药（微生物）筛选实验室，天然药物活性物质与功能国家重点实验室，卫健委微生物药物重点实验室，中国医学科学院 & 北京协和医学院，医药生物技术研究所以，北京，100050

动脉粥样硬化（atherosclerosis, AS）是一种脂质代谢异常驱动的慢性炎症疾病，是冠心病和心肌梗死等心血管疾病（cardiovascular disease, CVD）的主要病理基础。动脉粥样硬化性心血管疾病（atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD）为主的 CVD 是全球死亡的首要原因，严重威胁着人类的健康和寿命。然而，目前临床上治疗 AS 的药物仅可降低约 1/3 的心血管事件，仍存在 60-80% 的残余风险。因此，寻找新靶标对开发新的 AS 治疗药物至关重要。

去唾液酸糖蛋白受体 1（asialoglycoprotein receptor 1, ASGR1）是一种在肝细胞特异性表达的受体，介导去唾液酸糖蛋白的内吞和降解。临床研究显示，ASGR1 基因功能性缺失与血浆非高密度脂蛋白胆固醇（non-HDL-C）水平降低以及 CVD 发病风险降低显著相关。在本项研究中，我们全面研究了 ASGR1 敲除和过表达对 AS 发生发展的影响及潜在的分子机制。我们构建了 *Asgr1* 和 *ApoE* 双敲除小鼠（*Asgr1*^{-/-} *ApoE*^{-/-}）以及在 *ApoE*^{-/-} 背景下过表达 ASGR1 的小鼠（AAV-ASGR1 *ApoE*^{-/-}），西方饮食（WD）喂养 12 周，通过评价血脂水平、斑块面积、RNA-seq、Western Blot 等，全面考察 ASGR1 在 AS 发生发展中的作用和机制。结果显示，WD 饮食喂养 12 周后，*Asgr1*^{-/-} *ApoE*^{-/-} 小鼠的主动脉和主动脉根部切片中 AS 斑块面积显著减少，血浆极低密度脂蛋白胆固醇（VLDL-C）和低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）水平降低，VLDL 生成减少，粪便胆固醇含量增加。相反，在 *ApoE*^{-/-} 小鼠中过表达 ASGR1 会增加主动脉和主动脉根部切片的 AS 斑块面积，增加血浆 VLDL-C 和 LDL-C 水平及 VLDL 生成，并降低粪便胆固醇含量。机制上，ASGR1 缺失通过抑制微粒体甘油三酯转移蛋白（MTTP）和血管生成素样蛋白 3（ANGPTL3）/血管生成素样蛋白 8（ANGPTL8）的表达、增加脂蛋白脂肪酶（LPL）活性来减少 VLDL 生成，通过增加 LDL 受体（LDLR）表达来增强 LDL 摄取，并通过增加肝 X 受体- α （LXR α ）、ATP 结合盒转运蛋白 A1（ABCA1）、ATP 结合盒转运蛋白 G5（ABCG5）和细胞色素 P450 家族 7 亚家族 A 成员 1（CYP7A1）的表达来促进胆固醇外排；以上机制在 ASGR1 过表达的 *ApoE*^{-/-} 小鼠中也得到了证实。

总之，我们的研究结果证明 ASGR1 缺失可以抑制 AS 的发生发展，说明 ASGR1 是非常有潜力的 ASCVD 的治疗新靶标，抑制 ASGR1 促进胆固醇外排有望成为治疗 AS 的新策略。

G03781 上调 ABCA1 促进胆固醇外流抑制动脉粥样硬化发生发展

雷丽娟# 姜新海# 刘超 蒋伟连 盛任 李顺旺 巫晔翔 许艳妮* 司书毅*

国家新药（微生物）筛选实验室，天然药物活性物质与功能国家重点实验室，卫健委微生物药物重点实验室，中国医学科学院 & 北京协和医学院，医药生物技术研究所以，北京，100050

动脉粥样硬化性心血管疾病（atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD）是一种脂质

代谢异常驱动的慢性炎症性疾病，是全球死亡的主要原因。胆固醇稳态在动脉粥样硬化（atherosclerosis, AS）的发生发展中具有重要作用。目前临床上治疗 AS 的药物包括他汀类、PCSK9 抑制剂、依折麦布等，分别调节胆固醇代谢的生成、摄取、以及吸收等过程。胆固醇逆转运（reverse cholesterol transport, RCT）是指将外周组织细胞中多余的胆固醇经高密度脂蛋白（HDL）转运回肝脏进行代谢、再循环或以胆汁酸的形式随粪便排出体外的过程。ATP 结合盒转运蛋白 A1（ABCA1）是 ABC 转运蛋白超家族的一员，通过 ATP 水解供能将外周组织的胆固醇转运到肝脏进行代谢，是介导 RCT 的关键环节。多项研究表明上调 ABCA1 的表达可以抑制 AS 的发生发展，因此 ABCA1 被认为是治疗 AS 的潜在新靶标。

在本研究中，我们利用 ABCA1 表达上调剂筛选模型，筛选得到了化合物 G03781，它可以剂量依赖性的增加巨噬细胞中 ABCA1 的表达，并通过 ABCA1 依赖的方式促进巨噬细胞胆固醇流出。我们利用高脂饮食喂养的金黄地鼠建立高脂血症模型，灌胃给予 G03781（15 mg/kg/d、45 mg/kg/d）3 周后，G03781 显著降低血浆总胆固醇（TC）、甘油三酯（TG）和低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）的水平，减少肝脏中 TC 和 TG 含量，增加粪便中胆固醇含量，说明 G03781 具有优良的促进胆固醇外排以及调节血脂的作用。利用西方饮食喂养 *ApoE*^{-/-} 小鼠建立 AS 模型，灌胃给予 G03781（10 mg/kg/d、30 mg/kg/d）12 周。结果显示，G03781 显著减少了主动脉全长和主动脉根部的斑块面积，并降低了血浆 TC、TG 和 LDL-C 水平，增加粪便中胆固醇含量，显著减少肝脏 TC 和 TG 含量。通过细胞热位移（CESTA）和分子对接实验，我们发现，G03781 可以与过氧化物酶体增殖物激活受体 PPAR α 和 PPAR γ 结合，通过激活 PPAR α/γ 的方式增加巨噬细胞中 ABCA1 的表达并促进巨噬细胞胆固醇外流，最终维持细胞内胆固醇稳态。RNA-seq KEGG 富集分析结果显示，G03781 主要调控胆固醇代谢、脂肪酸生物合成、脂肪酸降解、氧化磷酸化、脂肪酸代谢、ABC 转运体、PPAR 信号通路等；并且基因集富集分析（GSEA）结果表明，G03781 可以激活 ABC 转运体通路。进一步的 RT-qPCR 以及 Western Blot 结果证实 G03781 能够上调 *ApoE*^{-/-} 小鼠肝组织中 ABCA1、PPAR α 、PPAR δ 和 PPAR γ 的 mRNA 和蛋白水平。

总之，G03781 通过激活 PPAR α/γ 上调 ABCA1 的表达，促进胆固醇从巨噬细胞外流，减轻高脂血症和 AS，提示 G03781 是治疗 AS 的一个有前景的先导化。

高尔基体极化介导 Apelin-13/APJ 系统促血管平滑肌细胞迁移参与动脉粥样硬化

刘朵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

目的：本课题拟研究高尔基体极化对 Apelin-13 促血管平滑肌细胞（VSMC）迁移的影响，结合前期研究探讨豆蔻酰转移酶 NMT1 依赖的神经元钙传感蛋白 1（NCS1）豆蔻酰化修饰通过

激活钙调蛋白调控的血影相关蛋白 2 (CAMSAP2) 促进微管锚定于高尔基体复合物高尔基磷酸蛋白 3 (GOLPH3) /肌球蛋白 18A (MYO18A) 诱导高尔基体极化介导 Apelin-13/APJ 系统促 VSMC 迁移参与动脉粥样硬化的新作用机制。方法：1、Western Blot：检测 VSMC 中 NMT1、GOLPH3、NCS1、CAMSAP2 和 MYO18A 的表达；2、划痕和 Transwell：检测 VSMC 迁移 3、免疫共沉淀：检测 GOLPH3 与 MYO18A，NMT1 与 NCS1 的相互作用；4、RNA 干扰：设计干扰连分别沉默 NCS1、CAMSAP2、GOLPH3 和 MYO18A；5、构建 NCS1 N 端第二位甘氨酸点突变质粒；6、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，APJ 抑制剂 F13A 抑制 Apelin-13 的这种作用；2、Apelin-13 诱导 VSMC 的高尔基体向细胞迁移方向极化；3、Apelin-13 呈时间和浓度依赖促进 VSMC 细胞 NCS1、CAMSAP2、MYO18A 和 GOLPH3 表达，F13A 抑制 Apelin-13 的这种作用；4、Apelin-13 促进 GOLPH3/MYO18A 复合物形成，调控 VSMC 中高尔基体极化；5、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；6、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；7、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极化介导 Apelin-13/APJ 系统促血管平滑肌细胞迁移参与动脉粥样硬化。

Distraction injures spinal cord through activating sphingosine-1-phosphate receptor 2(S1PR2)of microglia to aggravate neuroinflammation by enhancing the DNMT1 mediated-SOCS1 hypermethylation

Bo Han^{1,4,5*}, Xi-Nan Zhang^{2*}, Wei-Shi Liang^{1,4*}, Xin-Feng Wu³, Ye-Qiu Xu^{1,4}, Peng Yin^{1,4}, Zhi-Meng Sun³, Han-Bing Shao², Duan Sun^{1,4}, Ming Yang³, Ming-Yong Tan², Xiao-Hui Liu^{1,3#}, Sheng-Biao Wan⁶, Shu-Xiang Cui^{1,2#}, Xian-Jun Qu^{1,3#}, Yong Hai^{1,4#}

¹Joint Laboratory for Research & Treatment of Spinal Cord Injury in Spinal Deformity, Laboratory for Clinical Medicine, Capital Medical University, Beijing, 100069, China;

²Toxicology and Sanitary Chemistry, School of Public Health, Capital Medical University, Beijing, 100069, China; ³Department of Pharmacology, School of Basic Medical Sciences, Capital Medical University, Beijing, 100069, China; ⁴Department of Orthopedic Surgery, Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, 100020, Beijing, China; ⁵Beijing Jishuitan Hospital, Affiliated to Capital Medical University, Beijing, 100020, China;

⁶School of Medicine and Pharmacy, Ocean University of China, Qingdao, 200024, China

The pathology of distraction spinal cord injury (DSCI), the most severe complications

associated with spinal deformity correction surgery, is featured with microglia cluster within 3 days post injury (dpi) and then widespread neurons loss in 3-7 dpi. The mechanism of DSCI is unclear and the therapeutic interventions lacked. In this study, we revealed a novel mechanism of DSCI through mimicking spinal surgery in Bama pigs and SD rats. Through analysis of the spinal cord, microglia were identified as mechanosensory cells and their membrane sphingosine-1-phosphate receptor 2 (S1PR2), the G protein-coupled receptor, was identified as mechanosensitive receptor. In response to distraction stress, S1PR2 of microglia was firstly activated and further translocated into the nuclei, where it promoted DNA methyltransferase 1 (DNMT1) to methylate suppressor of cytokine signaling 1 (SOCS1) promoter CpG island, thus losing its function in the negative regulation of STAT3 pathway, thereby enhancing the transcription of inflammatory cytokines to aggravate neuroinflammation in spinal cord. System administration of S1PR2 antagonist blocked the distraction stress-activated S1PR2 and the further nuclear inflammatory events in microglia of spinal cord, and thus improved locomotor functional recovery in rats after DSCI. Conclusion, distraction injures spinal cord through activating S1PR2 to aggravate neuroinflammation by enhancing the DNMT1 mediated-SOCS1 hypermethylation in microglia.

靶向促进胆固醇外排的新型抗动脉粥样硬化药物研发新策略

许艳妮 司书毅

国家新药（微生物）筛选实验室，天然药物活性物质与功能国家重点实验室，卫健委微生物药物重点实验室，中国医学科学院 & 北京协和医学院，医药生物技术研究所，北京，100050

动脉粥样硬化（atherosclerosis, AS）是一种脂质代谢异常驱动的慢性炎症疾病，是动脉粥样硬化性心血管疾病（ASCVD）的主要病理基础。他汀类药物作为治疗 AS 应用最广泛的药物，仅可降低约 20-40% 的心血管事件，因此仍存在 60-80% 的残余风险。前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin 9 型（PCSK9）抑制剂或依折麦布与他汀药物联用虽可进一步降低血清 LDL-C 水平，但是仍然不能最优化地减少 CVD 事件的发生。因此，寻找新靶标和安全有效的靶向药物对 AS 的治疗至关重要。

胆固醇代谢异常导致胆固醇等脂质沉积在动脉内膜，促进 AS 的发生和发展。细胞内胆固醇代谢平衡受到胆固醇生物合成、血浆脂蛋白摄取、肠道胆固醇吸收、胆固醇分解代谢和排泄等一系列严格过程的调控。肝组织是胆固醇生成、摄取以及代谢的主要场所。胆固醇逆转运（RCT）是指将外周组织细胞中多余的胆固醇经 HDL 转运回肝脏进行再循环或以胆汁酸的形式随粪便排出体外的过程，与 CVD 风险呈负相关。然而，目前临床上没有任何一款药物通过直接促进胆固醇外排来治疗 AS。因此，开发直接促进胆固醇外排从而治疗 AS 的药物具有重要的科

学意义。

我们团队率先开展了靶向 ABCA1 等新型抗 AS 药物发现研究，进行约十万次筛选，获得一批优质的抗 AS 先导物（APS 2024, IJBS 2024, ATVB 2021, Biomedicine & Pharmacotherapy 2024, FASEB 2020, Atherosclerosis 2018, JAHA 2017, APSB 2016, JLR 2014 等）。ATP 结合盒转运体 A1 (ABCA1) 介导 HDL 生成和 RCT 的关键步骤，上调 ABCA1 表达具有抗 AS 作用。我们团队首次发现化合物 E17241 能显著增加 ABCA1 的表达，促进小鼠体内巨噬细胞 RCT，显著减少 ApoE^{-/-} 小鼠体内主动脉全长和根部斑块的面积和数量，具有良好的抗 AS 作用 (ATVB 2021)。去唾液酸糖蛋白受体 1 (ASGR1) 是一种在肝细胞特异性表达的内吞型受体，ASGR1 基因功能缺失性突变与血清中非高密度脂蛋白胆固醇 (non-HDL-C) 水平降低以及 CVD 风险减少密切相关。本团队在 ApoE^{-/-} 小鼠体内系统地证明了 ASGR1 缺失可以抑制 AS 的发生发展，而 ASGR1 过表达则促进 AS 的发生发展；机制上，ASGR1 缺失可以通过增加 ABCA1 和 ABCG5/8 等表达促进胆固醇外排等从而发挥抗 AS 作用 (ATVB 2024)。综上，我们的研究证明 ABCA1 和 ASGR1 是 AS 的治疗新靶标，靶向促进胆固醇外排是新型 AS 药物研发的新策略。

二、神经精神药理

双亲性多羟基小分子物质对 beta-淀粉样蛋白的特异性相互作用 及其神经保护功效——非蛋白类神经营养素的研究

李鹤 张应玖*

吉林大学分子酶学工程教育部重点实验室，生命科学学院，长春，130015

我们对一系列天然的双亲性多羟基小分子物质与 A β 42 单体及其聚集体的相互作用开展了系统研究，结果发现：一些双亲性小分子物质既能保持 A β 42 单体的神经营养特性，又能抑制 A β 42 聚集体的神经毒性，因而具有神经保护作用。鉴于预防阿尔茨海默病神经变性的治疗方法迫在眉睫，探索双亲性多羟基小分子物质对 A β 42 的聚集和聚集体神经毒性的影响会填补了解非蛋白类神经营养素治疗潜力方面的一个重要空白。这项研究的新颖之处在于通过体外和体内的研究发现了双亲性小分子物质对神经保护性和毒性形式的 A β 42 有不同的影响，证明了它们在保护细胞免受 A β 42 诱导的损伤方面的双重作用。这些发现证明了这些双亲性小分子物质稳定 A β 42 单体和减轻 A β 42 寡聚体毒性的机制，为相关领域的研究提供了一定的理论基础和实验支持，有可能推动基于非蛋白类神经营养素的阿尔茨海默病治疗药物的开发。

此外，我们相信我们的研究成果也将吸引广大从事阿尔茨海默病研究的科研人员的关注，并促进进一步的交流与探讨，对神经退行性疾病的治疗开发具有一定的促进作用和意义。

Synergistic effects of tanshinone IIA sustained release nano particles on Parkinson's disease insults

Zhirui LI¹, Sihan WANG¹, Yuhao Kan¹, Haixiao Cheng¹,
Libo DU², Yang Liu², Yuming Zhao^{1*}

¹Department of Pharmacology, School of Basic Medical Sciences, Capital Medical University; ²State Key Laboratory for Structural Chemistry of Unstable Species, Center for Molecular Science, Institute of Chemistry, Chinese Academy of Science, Beijing, 100190, P. R. China

Tanshinone II A (T II A) can significantly reduce the damage of dopaminergic neurons in Parkinson's disease (PD). However, the poor water solubility of T II A limits its clinical application. The purpose of this study was to prepare an oral intestinal sustained-release T II A using nanoparticles for drug delivery to improve the solubility of the drug and its dominant release in the intestinal tract, so as to promote the druggability of T II A and explore and verify the relevant effects and mechanisms. Self-assembled chitosan encapsulated TIIA nanoparticles of TIIA-TPS-CSNPs were synthesized. Results showed that TIIA was released more within an alkaline environment, inferring that it was mainly released in the intestinal tract. Compared with TIIA monomers, the TIIA-TPS-CSNPs could significantly enhance the accumulation in the brain tissues. TIIA-TPS-CSNPs considerably ameliorated the motor dysfunction of mice caused by MPTP and enhanced the expression of TH, indicating that TIIA-TPS-CSNPs had a significant protective effect on PD and TIIA-TPS-CSNPs produced a more intensive effect than TIIA. TIIA-TPS-CSNPs increased the expression of NRF2 and the expression of its target genes *GCLC* and *GCLM*, which controls glutathione synthesis in the PD model. Meanwhile, TIIA-TPS-CSNPs inhibited the phosphorylation of FOXO3 and FOXO1 and facilitated FOXO3 and FOXO1 to transport into the nuclear and regulate the expression of CAT and SOD2, which further suppressed oxidative stress. TIIA-TPS-CSNPs further elevated the expression of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and nerve growth factor (NGF), stimulated the proliferation of surrounding NSCs in the subventricular zone (SVZ) and promoted synapse formation to recover the damage against Parkinson's impairment. In conclusion, TIIA-TPS-CSNPs had the dual effects of resisting oxidative stress through NRF2 and AKT/FOXO pathways and promoted neurogenesis through NGF and BDNF signals. The nano delivery system improved the intestinal sustained-release ability, promoted the solubility as well as the drug bioavailability of TIIA, and

advanced the druggability so that TIIA-TPS-CSNPs effectively enhanced the protective effects of TIIA on PD. Besides the improvement of the pharmacokinetic properties of TIIA, our nano drug delivery system individually provided protection against the PD insults, showing synergistic effects with TIIA.

多表型耐药性颞叶癫痫发病机制及防治新策略研究

徐层林

神经精神药理学全省重点实验室, 浙江中医药大学, 杭州, 310053

癫痫作为常见的慢性神经系统疾病, 其高发病率、高疾病负担率及高耐药性特征构成临床神经科治疗的重大挑战。其中颞叶癫痫 (Temporal lobe epilepsy, TLE) 作为耐药率最高的癫痫类型, 因其病灶累及海马、杏仁核等边缘系统关键结构, 常伴发认知功能障碍、焦虑抑郁等神经精神共病, 形成复杂的临床综合征。当前 TLE 耐药机制研究面临关键科学瓶颈, 其精确机制尚未系统解析。

本研究团队通过基础与临床相结合的研究范式, 取得以下系列进展: 1) 首次揭示海马下托 (Subiculum) 作为 TLE 多表型耐药 (先天性与获得性耐药) 形成的关键门控枢纽, 系统解析其谷氨酸能神经环路在耐药性颞叶癫痫异常神经网络中的核心调控机制; 2) 阐明神经炎症激活介导抗癫痫药作用“脱靶”参与耐药形成的分子病理机制; 3) 基于“海马下托—神经网络—分子靶标”三位一体的调控策略, 开发并证实特异性小分子化合物、精准神经调控及中药干预等治疗策略的有效性; 4) 整合人工智能与大数据分析技术, 构建 TLE 耐药预测模型及个体化防治决策新范式。

本研究成果不仅一定程度补充了 TLE 耐药形成机制的理论学说, 更为其精准防治提供了潜在的手段和策略。

背侧下托投射的胆碱能神经亚群调控星形胶质细胞炎症发生促进癫痫发作

王宇¹ 陈忠¹ 汪仪¹

¹浙江省神经精神药理学重点实验室, 浙江中医药大学药学院 & 第一附属医院, 杭州, 310053

目的 基底前脑胆碱能神经环路是癫痫病灶海马胆碱能输入的主要来源, 密切参与颞叶癫痫的发生。近期细胞测序研究发现海马投射的胆碱能神经元在分子表型及结构特征存在异质性, 海马下托是癫痫泛化和耐药形成的重要“门控”脑区, 前期研究发现下托 GABA 能抑制作用的减弱以及谷氨酸能神经元的超兴奋是导致颞叶癫痫发作及耐药形成的重要原因。基底前脑到下托存在着广泛的胆碱能的投射, 然而下托内的胆碱能输入在颞叶癫痫中的作用特征及机制尚

不清楚。结果 本研究利用小鼠海马电点燃颞叶癫痫模型, 结合利用逆向示踪病毒、光纤记录、光遗传学、化学遗传学等方法, 揭示了隔区投射到海马不同亚区的胆碱能神经亚群存在结构异质性, 并精确表征了其在隔区的位置分布。功能上, 不同于前期报道的 CA3 和 CA1 亚区投射的胆碱能神经亚群, 选择性激活背侧下托亚区投射的胆碱能神经亚群可以促进颞叶癫痫的发生。基于此, 研究利用跨单突触病毒示踪技术、分子生物学、细胞特异性基因干预等方法, 发现隔区的胆碱能神经元与背侧下托神经元之间仅存在极少的投射连接, 可能不直接快速地调控神经元功能。进一步结合光遗传及光纤记录, 发现激活下托投射的胆碱能神经传递不直接调控下托的谷氨酸能神经元活性, 而是促进星形胶质细胞的快速激活。激活背侧下托胆碱能神经传递能够通过 M3 受体促进下托星形胶质细胞 Caspase-1 的高表达, 其通过促进 IL-1 β 炎症通路密切参与了下托投射的胆碱能神经环路的促癫痫作用。Caspase-1/IL-1 β 通路激活可以增强下托兴奋性谷氨酸能神经环路在慢性癫痫形成的兴奋性增强, 从而促进癫痫的发生。结论 研究发现背侧下托投射的隔区胆碱能环路通过增强下托星形胶质细胞 Caspase-1 介导的神经炎症, 从而增加兴奋性突触传递并促进癫痫发作的机制, 丰富胆碱能参与颞叶癫痫发病的理论基础, 并为临床颞叶癫痫治疗提供精准治疗策略和潜在的药物靶点。

Pur α attenuates neuronal pyroptosis via P2X7/NLRP3/Caspase-1 pathway in neonatal mice with hypoxic-ischemic brain damage

Jiawei Min

Key Laboratory of Cognitive Science, Laboratory of Membrane Ion Channels and Medicine, College of Biomedical Engineering, South-Central Minzu University, 430079 Wuhan, Hubei, China

Hypoxic-ischemic brain damage (HIBD) is a prevalent neonatal condition that can result in permanent neurological consequences. Owing to the absence of a unified and comprehensive treatment approach for HIBD, identifying the key therapeutic targets for HIBD is crucial for developing more effective treatments for affected neonates. Purine-rich element-binding protein α (Pur α) is a multifunctional DNA/RNA-binding protein involved in brain development, synaptic plasticity, and memory retention, and serves as a pivotal regulator of gene transcription. However, the function and mechanism of Pur α in neonatal HIBD remain unclear. In *their vivo* study, we injected lentiviruses overexpressing Pur α into the lateral ventricle of mice within 48 hours after birth and established a 10-day C57BL/6 mouse HIBD model. The effects of Pur α overexpression on acute brain damage and long-term responses were evaluated. Infarct volume was determined via 2, 3, 5-triphenyltetrazolium chloride (TTC) staining. Morphological

alterations in injured cerebral tissue were assessed using Hematoxylin and eosin(H&E)and Nissl staining. Short-term and long-term neurobehavioral assessments, as well as brain atrophy measurement, were performed to evaluate functional restoration following HIBD. In the *in vitro* study, we transfected lentiviruses overexpressing Pur α into primary cortical neurons and established an oxygen-glucose deprivation/reoxygenation (OGD/R) model. Cell Counting Kit-8 (CCK-8)and propidium iodide(PI) staining were performed to analyze the neuroprotective effects of Pur α overexpression on primary cortical neurons. RNA sequencing was used to reveal the potential targets of Pur α against neonatal HIBD, and the results were verified by western blotting. Our results showed that endogenous Pur α protein levels were markedly reduced in brain tissue from HI-challenged neonatal mice and in neurons subjected to OGD/R. Overexpression of Pur α effectively reduced cerebral infarction, attenuated neuronal injury, and contributed to the recovery of neurological outcomes and brain atrophy in neonatal HIBD mice. Overexpression of Pur α also significantly increased cell viability and decreased cell apoptosis after OGD/R injury. Both *in vivo* and *in vitro* studies showed that overexpression of Pur α might attenuate neuronal pyroptosis by inhibiting the P2X7/NLRP3/Caspase-1 pathway. Collectively, these results suggest that Pur α is a promising therapeutic target for neonatal HIBD.

A whole-brain mouse atlas of Long-Range inputs to histaminergic neurons

Wenkai Lin¹, Yi Wang¹, Qingming Luo^{2,*}, Zhong Chen^{1,*}

¹Zhejiang Collaborative Innovation Center for the Brain Diseases with Integrative Medicine, Zhejiang Key Laboratory of Neuropsychopharmacology, School of Pharmaceutical Sciences & The First Affiliated Hospital, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou, China; 310053; ²State Key Laboratory of Digital Medical Engineering, Key Laboratory of Biomedical Engineering of Hainan Province, School of Biomedical Engineering, Hainan University, Haikou, China; 570228

The central histaminergic network is recognized as a critical modulator of diverse physiological functions in the brain. Nevertheless, the precise structural and functional organization of input circuits innervating histaminergic neurons remains incompletely characterized. In this study, we employed a rabies virus-based retrograde tracing system coupled with fluorescence micro-optical sectioning tomography (fMOST) to construct a comprehensive three-dimensional monosynaptic long-range input atlas of mouse histaminergic neurons. Our analysis reveals that the hypothalamus, thalamus, pallidum, and hippocampus serve as principal input sources, displaying

distinct spatial distribution patterns and heterogeneous neuronal subtype compositions. Notably, we successfully reconstructed layer-specific projection patterns and co-projection architectures of cortical upstream neurons at single-cell resolution. Given the well-established role of the histaminergic system in sleep-wake regulation, we further investigated the functional implications of these circuits. Specifically, we demonstrate that the lateral septum (LS)—which primarily provides inhibitory inputs and accounts for 4.69% of total input neurons—and the paraventricular nucleus of the thalamus (PVT)—which predominantly supplies excitatory inputs and constitutes 2.00% of input neurons—form monosynaptic connections with histaminergic neurons. These pathways exhibit differential functional dynamics and exert opposing regulatory effects on rapid-eye-movement (REM) sleep. Collectively, our study delineates a high-resolution mesoscale input map of long-range afferents to mouse histaminergic neurons, thereby establishing a robust anatomical framework for future systematic investigations of histaminergic circuit mechanisms.

Neuronal mitochondria-targeting engineered exosomes for Parkinson's disease therapy by stepwise targeting and pathological microenvironment regulation

Xiaojie Chen¹, Qi Zhang¹, Yuyi Zheng¹, Yuxuan Wang¹, Di Wu¹, Zhong Chen^{1,*}

¹Zhejiang Collaborative Innovation Center for the Brain Diseases with Integrative Medicine, Zhejiang Key Laboratory of Neuropsychopharmacology, School of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China

The pathogenesis of Parkinson's disease (PD) is characterized by mitochondrial dysfunction, oxidative stress, and α -synuclein aggregation, as well as autophagy defects. Levodopa is the 'gold standard' for clinical treatment of PD, while it will cause side effects such as behavioral fluctuation and dyskinesia. Herein, we proposed neuronal mitochondria-targeting engineered exosomes to realize stepwise targeting and pathological microenvironment regulation for the treatment of PD. Firstly, we compared various exosomes derived from rabies virus glycoprotein (RVG)-enriched HEK-293T, SH-SY5Y and BV2 cells. Both *in vitro* cellular uptake and *in vivo* brain targeting experiments on PD model have suggested that, the RVG-enriched SH-SY5Y cell-derived exosomes displayed the favorable brain neuronal targeting property. Specially, nanosystems were developed by coating RVG-enriched SH-SY5Y cell-derived exosomes onto self-assembled curcumin nanodrugs, and SS31 mitochondrial peptide coupling on the outer surface (SS31-Exo-RVG/CurNP). SS31-Exo-RVG/CurNP would actively show favorable brain neuronal

targeting property due to homing ability and nicotinic acetylcholine receptor (nAChR) recognition, and mitochondria-targeting capability. These nanosystems could regulate pathological microenvironment of PD by scavenging reactive oxygen species, reducing α -synuclein aggregates, and promoting PINK1/Parkin-mediated mitophagy. After treatment with SS31-Exo-RVG/CurNP, the movement and coordination ability of PD model mice were significantly improved. This study demonstrate that targeting neuronal mitochondria therapy to regulate pathological microenvironment of PD has great prospect in the treatment of PD or other mitochondrial damage-related diseases.

组胺调控海马下托介导警觉驱动加速运动

杨琳¹ 张梦娣¹ 周源¹ 蒋东晓¹ 於李龙¹ 徐玲钰¹ 费凡¹ 林文凯¹
郑艳榕¹ 吴建浓¹ 汪仪^{1,2,3} 陈忠^{1,3}

¹浙江省神经精神药理重点实验室, 药学院, 浙江中医药大学第一附属医院 (浙江省中医院), 浙江中医药大学, 杭州, 310053; ²浙江省康复医学中心 浙江中医药大学第三附属医院 (浙江省中医院), 杭州, 310053; ³药理学和毒理学研究所, 药学院, 浙江大学, 杭州, 310053

运动是生物体维持生存及适应环境的核心生理功能。运动控制涉及学习、计划、协调与耐力等复杂神经过程, 依赖于多层级运动神经环路的协同整合及神经递质信号的精准调控。速度动态调节作为运动执行的关键特征, 其加速度波动既反映低速探索行为, 亦表征高速逃逸反应。这种自主加速运动能力直接体现动物对环境变化的感知敏感性与适应性进化优势。然而, 情绪驱动型加速运动的神经环路机制迄今尚未明晰。本研究利用光遗传学、化学遗传学、药理学干预、逆向病毒追踪, 钙信号光纤记录、细胞特异性基因干预、分子生物学以及多种行为学范式, 解析了乳头结节核 (TMN) 组胺能神经元在加速运动 (特别是警觉状态下) 中的功能, 揭示了投射至海马下托 (SUB) 的组胺能神经环路及其细胞机制。我们发现, 无论在自然运动还是警觉加速状态下, TMN 组胺能神经元活动均实时响应高速运动。在基础状态下, TMN-SUB 环路足以 (但非必需) 实现从低速到高速运动的加速调节; 而在警觉状态下, 该环路对高速逃逸行为的加速运动调控呈现充分必要条件特性。我们在机制上发现, TMN-SUB 组胺能神经环路通过组胺 H₂ 受体 (H₂R) 通过腺嘌呤环化酶 (AC) 和超极化和环核苷酸门控 (HCN) 通道激活投射至压后颗粒皮层 (RSG) 的 SUB 谷氨酸能 “快速运动细胞”, 从而编码加速运动。本研究揭示了组胺调控的下托神经环路在小鼠警觉驱动加速运动中的关键作用, 为理解神经环路如何调控警觉驱动的加速运动奠定了理论基础。

Biased histamine signaling selectively gates oral fat preference

Yanrong Zheng¹, Zhong Chen^{1,*}

¹Zhejiang Key Laboratory of Neuropsychopharmacology, School of Pharmaceutical Sciences, First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Zhejiang Chinese Medical University; Hangzhou, 310053, Zhejiang, China

Distinct peripheral neural circuits perceive sugar and fat to guide nutritional value-based food preferences. While orosensory experiences also influence meal size, neural mechanisms underlying selective oral fat preference remain unclear. Our whole-brain activity mapping revealed a striking separation of high-fat diet (HFD) and high-sucrose diet-responsive neuronal ensembles within the paraventricular thalamus (PVT). Employing translating ribosome affinity purification, we identified histamine H3 receptor (H3R) as a marker of PVT HFD neurons. Manipulating H3R expression or histaminergic terminals in the PVT specifically affects HFD consumption. Histamine-mediated H3R activation increases PVT HFD neuronal excitability via G12/13 signaling. This histaminergic circuit integrates oral dietary cues from the mesencephalic nucleus of the trigeminal nerve, regulating fat-texture-response. These findings establish a novel role for PVT in gating oral fat preference and identify H3R-G12/13 axis as a potential target for precise fat-consumption control.

胆南星抗癫痫机制的研究

陈思软 张炜

河北医科大学中西医结合研究所, 石家庄, 050017

本研究采用网络药理学方法和膜片钳技术探究胆南星 (Arisaema cum Bile) 对癫痫 (epilepsy) 的作用机制。采用 TCMSP 数据库和文献挖掘获得胆南星的成分及靶点, 通过 GeneCards 和 OMIM 数据库检索癫痫疾病靶点。应用 STRING、DAVID 在线平台进行蛋白互作 (protein-protein interaction)、KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes) 信号通路和 GO (Gene Ontology) 基因功能富集分析。利用 Cytoscape 3.7.2 软件构建“中药—成分—靶点—通路—疾病”拓扑分析网络。动物实验已获得河北医科大学实验动物福利伦理委员会批准。网络药理学结果发现鹅去氧胆酸 (chenodeoxycholic acid, CDCA)、去氧胆酸 (deoxycholic acid) 和 β -谷甾醇 (β -sitosterol) 等 9 个有效成分, 及 9 个有效成分相对应的 5-羟色胺转运体 (5-hydroxytryptamine transporter)、GABA_A 受体 α 2 亚型 (gamma-aminobutyric acid receptor type A subunit α 2) 和乙酰胆碱受体 α 7 亚

型 (neuronal acetylcholine receptor subunit alpha-7) 等 22 个关键靶点。信号通路和基因功能富集分析结果涉及 5-羟色胺能突触 (serotonergic synapse)、GABA 能突触 (GABAergic synapse) 和离子跨膜转运 (ion transmembrane transport) 等神经元兴奋性调节相关的通路。脑片电生理实验结果证明, β -谷甾醇和 CDCA 可抑制小鼠海马 CA1 锥体神经元动作电位 (action potential), 影响动作电位的基强度 (rheobase)、发放延迟 (delay) 和去极化时程 (depolarization duration), 两种药物联合应用的抑制作用更加显著。本研究从网络药理学结合电生理实验的角度探讨了胆南星治疗癫痫的机制, 即通过多成分、多靶点和多途径发挥抗癫痫作用, 本研究为胆南星的进一步研究提供了思路。

Neuroprotective effects of gypenosides against Age-related cognitive impairment

Cuicui Yang*

Department of Clinical Trial Center, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China

Aging-related cognitive decline is associated with neurodegenerative changes, neuroinflammation, and synaptic dysfunction. Gypenosides (GPs) have shown potential neuroprotective effects, but their mechanisms in alleviating age-related cognitive impairment remain unclear. In this study, we investigated the effects of GPs on spatial memory, working memory, and object recognition in aging mice using behavioral tests. GPs significantly improved spatial learning and memory in aged mice, as evidenced by reduced escape latency, increased target quadrant crossings, and enhanced spontaneous alternation in the Y-maze. Additionally, GPs restored long-term memory in the novel object recognition test and improved exploratory behavior in the open field test. Nest-building ability was also significantly enhanced in GPs-treated aged mice. Histological analysis revealed that GPs attenuated neuronal loss and structural damage in the hippocampal CA1 region. UPLC-MS/MS identified seven bioactive GPs components that crossed the blood-brain barrier. Network pharmacology and molecular analyses indicated that GPs exert anti-neuroinflammatory and anti-apoptotic effects by modulating key targets (TNF, IL-1 β , JUN, and BCL2) and pathways associated with Alzheimer's disease (AD). These findings suggest that GPs ameliorate age-related cognitive decline by protecting neuronal structure, reducing neuroinflammation, and inhibiting apoptosis, highlighting their potential as a therapeutic intervention for neurodegenerative disorders.

致痫灶异常谷氨酸响应的生物酶脂质体药物在癫痫治疗中的作用及机制研究

吴迪 陈忠

浙江中医药大学全省神经精神药理学重点实验室, 杭州, 310053

癫痫 (Epilepsy) 是一种常见的慢性神经系统疾病, 临床表现包括感觉、记忆、认知及行为等障碍。药物治疗是临床上控制癫痫发作的主要手段, 然而长期较大剂量服用抗发作药会造成明显的毒副作用。考虑到癫痫发作不自主、易反复、病程长的疾病特征和临床治疗中需要长期服药治疗的客观现状, 癫痫药物治疗的增效减毒与精准治疗研究势在必行。近年来, 药物精准递释策略的出现为癫痫药物治疗提供了新的设计思路, 例如自由基响应胶束、电响应纳米水凝胶等。现有药物递释技术可以在一定程度上提高药物疗效, 但其靶向部位不够精确, 释药信号不够及时, 响应时间窗较窄等问题存在, 使其仍无法满足癫痫精准治疗的需求。

本项目针对癫痫药物治疗研究中存在的瓶颈, 结合抗发作一线药物、生物酶与功能脂质体, 设计一种新型生物酶脂质体药物, 引入致痫灶靶向技术, 将酶催化反应与谷氨酸响应技术联用, 以期在病灶处实现智能按需释药和谷氨酸水平调控。申请人以 FDA 批准的 DSPE-mPEG 脂质体作为药物运输辅助材料, 分别以该脂质体的水相空腔负载谷氨酸氧化酶、以双分子膜负载药物分子; 同时, 在脂质体中插入 H_2O_2 敏感的聚合物片段, 制成生物酶脂质体药物。实验发现, 该系统可以在高浓度谷氨酸条件 ($>100 \mu M$) 下快速释放卡马西平, 同时除去多余的谷氨酸; 经多肽修饰, 与其他细胞相比, 其对于星形胶质细胞, 尤其是反应性星胶具有较高的亲和性。动物实验验证, 该药物可以在短时间内降低癫痫发作等级、延长发作潜时, 将常规抗发作药物剂量降低至原剂量的 5%, 有望大大降低药物毒副作用。经免疫荧光、脑部微透析等实验确认, 服用该药物后, 癫痫小鼠病灶区神经元与星形胶质细胞兴奋性大大降低, 再次发作时谷氨酸浓度显著降低, 充分表明该药物通过病灶区靶向与谷氨酸响应调控提高药物治疗疗效。

综上, 本研究针对抗癫痫药物治疗的研究困境, 设计了一种致痫灶靶向的谷氨酸敏感生物酶脂质体药物。聚焦局部微环境的精准细胞类型, 实现脑部靶向到致痫灶靶向的升级, 响应致痫灶的高水平谷氨酸, 及时控制癫痫发作, 为癫痫精准药物治疗提供分子细胞水平上的新策略。

Investigation of the mechanism of action of Danggui-Shaoyao decoction via meningeal lymphatics to improve cognitive impairment in AD mice based on VEGFC/TREM2 signaling pathway

Minghuang Gao¹, Qi Wang^{1*}

¹ Science and Technology Innovation Center, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou510405, China

Our study first proposed that Danggui-Shaoyaodecoction (DSS) could improve cognitive

impairment in AD through alleviating meningeal lymphatic vessels to decrease A β deposition and inhibit neuroinflammation.

Objective: The aim of this study was to explore the effects of DSS in improving cognitive impairment in a mouse model of Alzheimer's disease, with an emphasis on exploring the mechanism of DSS in modulating neuroinflammation and amyloid-like protein deposition via the meningeal lymphatic vessels. We hope to provide a clearer biological basis for the clinical application of DSS in targeting the meningeal lymphatic vessels for the treatment of cognitive impairment in Alzheimer's disease, and for the material basis of the intracerebral efficacy of DSS.

Results: 1) In the study of A β 1-42 induced dementia mice, the Mirror Water Maze behavioral results showed that DSS significantly improved cognitive deficits in mice; immunofluorescent staining showed that DSS reduced the deposition of amyloid in mice with dementia induced by A β 1-42 suggested by inhibiting the activation of microglia and lowering the secretion of inflammatory factor; the meningeal results showed that DSS decreased activation of dural mast cells and improved lymphatic vessel generation and repairing lymphatic vessel damage. 2) In the study of C57 mice with meningeal lymphatic vessel ablation, the Mirror Water Maze behavioral results showed that DSS significantly improve the cognitive function of the meningeal lymphatic vessels ablated mice; after injecting OVA-647 from cisterna magna(i. c. m) and hippocampus(i. c. v), the results of OVA-647 fluorescent agent injection showed that DSS increased fluorescence area of brain parenchyma in i. c. m injection mice, and decreased fluorescence area of brain parenchyma in i. c. v mice, which suggested that DSS has the function of regulating cerebrospinal fluid drainage through the meningeal lymphatic vessels. 3) In the study of meningeal lymphatic vessel ablated APP/PS1 mice, the Mirror Water Maze behavioral results showed that DSS improved the cognitive impairment of meningeal lymphatic vessel ablated APP/PS1 mice; the results of immunofluorescence of meningeal lymphatic vessels showed that DSS increased the percentage of lymphatic vessel area and lymphatic vessel density of meningeal lymphatic vessels, decreased the lymphatic vessel structural void rate, and increased expression of VEGFR3; THS staining of brain tissue showed that DSS decreased amyloid deposition; PCR results showed DSS increased VEGFC and VEGFR3 mRNA expression, decreased pro-inflammatory factors IL-1 β and IL-6 mRNA expression, and increased anti-inflammatory factors IL-10 and IL-4; WB results showed that DSS increased VEGFC, TREM2, pPI3K/PI3K, pAKT/AKT protein expression, which suggested that VEGFC/TREM2/PI3K/AKT is a potential mechanism for the regulation of meningeal lymphatic vessel structure and neuroinflammation by *Angelica paeoniae lactiflora*. 4) Furthermore, Cerebrospinal fluid

metabolomics identification and screening revealed 29 up-regulated significantly different metabolites in DSS such as atractylenolide III, LysoPE 18: 2, LysoPC 18: 3, catechin *, N-(1-deoxy-1-fructosyl) alanine, LysoPE 18: 2, and 9-hydroxy-13-oxo-10-octadecenoic acid, Anthriscifolcine A, Loliolide and Dicaffeoylshikimic acid form the basis of the intracerebral pharmacodynamic substances of *Angelica sinensis* and *Paeonia lactiflora*. Further network pharmacological analysis of the PI3K/AKT pathway is a potential mechanistic pathway for DSS to improve AD via MLVs.

Conclusion: In the present study, the intervention of DSS in A β 1-42 induced dementia mouse model, meningeal lymphatic vessel ablation C57 mouse model, meningeal lymphatic vessel ablation APP/PS1 mouse model revealed that DSS regulated the meningeal lymphatic vessels' structure and function through VEGFC/VEGFR3, and inhibited the dural and parenchymal neuroinflammation via VEGFC/TREM2/PI3K/AKT pathway, thereby improving the cognitive impairment in AD mice. PI3K/AKT pathway to inhibit neuroinflammation in the dura mater and brain parenchyma and reduce amyloid deposition, thus improving cognitive deficits in AD mice. This effect is closely related to the fact that DSS promotes the expression of VEGFC in the brain, induces the enhancement of meningeal lymphangiogenesis and cerebrospinal fluid drainage, and inhibits the activation of glial cells and the secretion of inflammatory factors, which promotes the clearance of amyloid and inhibits neuroinflammation. Meanwhile, the metabolomics and network pharmacology of cerebrospinal fluid of DSS revealed the active metabolites of DSS into the brain, which provided new experimental evidences for the clarification of the pharmacological basis of DSS for the treatment of neuropsychiatric diseases in the brain, and the predictive screening of the metabolites in the cerebrospinal fluid and the analysis of the intersection with the disease targets provided an important basis for the precision targeting of DSS to the cerebral meningeal lymphatics to ameliorate the Alzheimer's disease.

雷帕霉素通过抑制 FKBP12 而非 mTORC1 保护帕金森病小鼠多巴胺能神经元

张泽彦^a 沈子悦^a 谢时明^a 黎俊宇^a 张泽宇^a 张晟^b 彭勃^c

黄浅楚^d 黎明^a 马珊珊^{a,*} 黄巧莹^{a,*}

^a 中山大学中山医学院药理学教研室, 广东省脑功能与脑疾病重点实验室;

^b 南方医科大学基础医学院细胞生物学教研室; ^c 复旦大学脑科学转化研究院;

^d 威斯康星大学麦迪逊分校心理学系

帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 是一种常见的运动障碍性神经退行性疾病, 其病理基

础是黑质多巴胺能神经元的选择性、进行性死亡。目前尚无有效的治疗手段能够阻止或逆转神经元的丧失。临床应用的免疫抑制剂雷帕霉素在包括 PD 在内的多种神经疾病动物模型中显示出神经保护作用。传统观点认为,该效应依赖于雷帕霉素与 FKBP12 结合形成复合物,抑制 mTOR 复合物 1 (mTORC1) 活性,进而诱导自噬。然而,近期研究发现, mTOR 激活在黑质多巴胺能神经元退化过程中可能发挥保护作用,从而对雷帕霉素通过抑制 mTORC1 介导神经保护的机制提出质疑。

在本研究中,我们采用 1-甲基-4-苯基-1, 2, 3, 6-四氢吡啶 (MPTP) 诱导的 PD 小鼠模型,观察到黑质多巴胺能神经元的 mTORC1 信号通路处于失活状态。值得注意的是,在该模型中,具有最佳神经保护效应的雷帕霉素剂量既未抑制 mTORC1 活性,也未纠正自噬功能缺陷。此外,选择性敲除多巴胺能神经元中的 mTORC1 关键组分 Raptor 后, mTORC1 活性被完全消除,但多巴胺能神经元的存活情况并未受影响,雷帕霉素的神经保护作用亦未被削弱,提示其保护作用并不依赖于 mTORC1 抑制。需指出的是,雷帕霉素也是一种强效的 FKBP12 抑制剂,而 FKBP12 是一种在脑内高表达的肽基脯氨酰顺反异构酶。我们发现,选择性敲低黑质多巴胺能神经元中的 FKBP12 可产生与雷帕霉素相当的神经保护作用,且与雷帕霉素联用时未显示出协同效应。

综上,我们的研究表明,雷帕霉素在 PD 小鼠模型中通过抑制 FKBP12 而非 mTORC1 通路发挥神经保护作用。该发现提示 FKBP12 可能成为 PD 疾病修饰治疗的新靶点。

脑深部电刺激诱导 WSM1 蛋白调控神经干细胞增殖与分化

孙芳玲^{1*} 马逸夫¹ 王文¹

首都医科大学宣武医院,北京市老年病医疗研究中心,北京,100053

目的:目前迫切需要发现神经再生修复治疗卒中的有效手段和靶点机制,降低卒中致残率,解决康复治疗难题。我们前期发现电刺激小脑齿状核能够诱导神经发生,与化合物莫诺昔联用能进一步促进干细胞增殖和分化,在卒中康复治疗应用上有很大前景。本研究在此基础上,进一步通过蛋白组学等技术挖掘电刺激诱导神经发生的机制,发现干细胞调控的关键分子靶点。结果:(1)不同频率脑深部电刺激能够显著促进大鼠 SVZ 区神经干细胞和神经母细胞细胞的增殖,增加 Nestin 蛋白以及细胞周期相关蛋白表达,并且该促增殖作用随刺激时间依赖性增加。(2)蛋白组学分析脑深部电刺激靶点,发现 WSM1 蛋白参与干细胞调控过程,并对该蛋白在大鼠不同生命周期表达进行分析发现,胚胎期为表达高峰,成年期和老年期相对含量较低。(3)构建胚胎神经干细胞过表达和沉默体系,对 WSM1 调控神经干细胞增殖和分化的作用进行研究,结果发现过表达 WSM1 能够显著增加神经干细胞的增殖活率与神经球的数量促进神经干细胞的增殖,抑制神经干细胞的凋亡;沉默 WSM1 能够抑制神经干细胞的增殖活率,减少神经球的数量抑制

神经干细胞的增殖，促进神经干细胞的凋亡；WSM1 能调节细胞周期中的 G1-S 期来影响神经干细胞的增殖。结论：本研究首次发现小脑齿状核电刺激诱发 WSM1 蛋白高表达促干细胞增殖分化，且 WSM1 具有调节神经干细胞增殖的作用，为脑深部电刺激作为可控的神经调控技术诱导内源性干细胞参与神经再生修复治疗提供可靠的实验证据和崭新的靶点。

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

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

¹Department of Physiology, School of Basic Medical Sciences, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China; ²Key Laboratory of Cardiovascular & Cerebrovascular Medicine, Drug Target and Drug Discovery Center, School of Pharmacy, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China

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

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

Results: Cognitive associated behavior test and immunohistochemistry verified bortezomib exposure leads to microglial activation, synapse deficiency and cognitive impairment. Simultaneously, this occurs along with decreased nuclear translocation of transcription factor EB (TFEB) which is linked to autophagy disorder and inflammatory stress in brain vascular ECs. RNA-seq and GO analysis suggested IL23A as the crosstalk to connect brain vascular ECs and microglia. JASPAR database screening and luciferase reporter assays confirmed signal transducers and activators of transcription-3 (STAT3) as transcription factor to upregulate the expression of *IL23A*. And we found that brain endothelial-specific ablation of *Il23a* ameliorated both microglia activation and cognitive dysfunction.

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

脑保护药物发现：NMDAR/TRPM4 互作界面抑制剂

孙美玲 韩峰

南京医科大学，南京，210029

背景：缺血性脑卒中是一种严重的脑血管疾病，是我国成人致残和致死的首要病因，目前治疗手段有限。N-甲基-D-天冬氨酸受体（NMDARs）介导的兴奋性毒性是导致缺血性脑卒中损伤的关键机制，然而，众多靶向 NMDARs 的药物在脑卒中临床试验中面临巨大挑战。因此，开发新型 NMDAR 抑制剂，并突破传统 NMDAR 拮抗剂的副作用瓶颈，有望为脑卒中的精准治疗提供新策略。最新研究发现突触外 NMDAR 和瞬时受体电位褪黑素 4（TRPM4）组成的死亡信号复合体（N/T）在缺血性脑卒中神经损伤中起关键作用，靶向 NMDAR 与 TRPM4 之间的蛋白质-蛋白质相互作用（PPI）是治疗缺血性脑卒中的潜在策略。本研究以 N/T 抑制剂 C8 为起点，通过结构-活性关系（SAR）研究设计合成了一系列新型高效 N/T 界面抑制剂。结合原代皮层神经元和 NMDA 以及氧糖剥夺/再灌注（OGD/R）神经损伤模型，发现了新型界面抑制剂 HZS60，对 NMDA 和 OGD/R 诱导的原代皮层神经元死亡均呈现剂量依赖性神经保护作用。机制研究表明，HZS60 通过阻断 N/T 相互作用，激活 NMDAR 下游信号通路（包括 p-ERK、p-CREB、p-CaMKII 和 p-Akt）发挥保护作用，并缓解 NMDA 诱导的线粒体功能障碍。HZS60 的 PK 特性较 C8 显著改善，其血脑屏障穿透系数（ K_p ）达 2.97。进一步采用大脑中动脉闭塞（MCAO）小鼠模型证实了 HZS60 可显著减少脑梗死体积，改善小鼠神经功能。同时 HZS60 抑制氧化应激、细胞凋亡和小胶质细胞活化。本研究开发的 HZS60 作为一种新型脑渗透性 N/T 界

面抑制剂，具有更强的活性和优化的 PK 特性，是缺血性脑卒中治疗药物开发的潜力候选分子。

DCE-1 通过抑制 ROS 积累和钙超载发挥神经保护作用

何怡 张子女 王晓良 郝倩 赵春来

药物成药性与系统转化全国重点实验室，天津药物研究院有限公司，天津，300000

谷氨酸兴奋毒性和缺血缺氧损伤是阿尔茨海默症、帕金森病、脑卒中等神经系统疾病的共同病理核心，其本质是神经元内氧化还原失衡与钙信号紊乱的恶性循环。活性氧（ROS）爆发性积累可诱导线粒体膜脂质过氧化和 DNA 损伤。钙超载则激活钙依赖性蛋白酶、核酸内切酶，共同导致细胞损伤。儿茶素类成分因具有良好的抗氧化、神经保护等功效受到广泛关注。本研究旨在探究儿茶素类衍生物 DCE-1 是否通过调节细胞内 ROS 及 Ca^{2+} 水平发挥神经保护作用。

我们研究发现，DCE-1 干预后的神经元在谷氨酸毒性模型中的存活率升高至模型组的 2.4 倍 ($p < 0.05$)；在氧糖剥夺/再灌注模型中的存活率升高至模型组的 2.3 倍 ($p < 0.01$)，提示 DCE-1 能够有效阻断神经元的兴奋毒性死亡和缺血再灌注损伤。通过 DCFH-DA 荧光探针监测，模型组 ROS 荧光强度升高至对照组的 6.8 倍，DCE-1 组 ROS 水平降至模型组的 58.27% ($p < 0.05$)。Fluo-4 AM 荧光探针监测结果显示，模型组胞内 Ca^{2+} 水平升高至对照组的 2.4 倍，DCE-1 组 Ca^{2+} 水平降至模型组的 55.84% ($p < 0.01$)。

基于此，本研究发现 DCE-1 在体外模型中具有显著的神经保护功效，展现出较强的抗氧化和维持细胞内 Ca^{2+} 稳态的能力，提示 DCE-1 是一种具有开发潜力的神经保护剂，其抗氧化和维持 Ca^{2+} 稳态的作用可能是对抗神经损伤的关键途径，为深入研究其防治神经退行性疾病及缺血性脑卒中提供了重要的科学依据与实验基础。

肌萎缩侧索硬化症干预治疗新靶标 TRIM16 的作用机制研究

陈秋宇 周昱君 唐婧姝 彭英

中国医学科学院北京协和医学院药物研究所，北京，100050

肌萎缩侧索硬化症（Amyotrophic lateral sclerosis, ALS）是一种累及上、下运动神经元的进行性神经变性病。TDP43 蛋白异常聚集是 ALS 患者特征性病理改变之一，是引起运动神经元氧化应激损伤，导致细胞变性死亡的主要机制。

研究目的：探索肌萎缩侧索硬化症干预治疗新靶标 TRIM16 的作用机制。

研究结果：首先我们在运动神经元 NSC-34 细胞中分别构建 TDP43 野生型（TDP43 WT）和携带 M337V 突变（TDP43 M337V）的稳定转染细胞系，发现两种细胞均出现显著的氧化应激损伤特征，包括总 ROS、超氧化物阴离子、线粒体 ROS、脂质 ROS 及 8-OHdG 含量升高。

采用 RNA-seq 和蛋白质组学分析并验证发现, TRIM16 在两种细胞中的转录水平和蛋白水平降低, 提示 TRIM16 可能是干预 TDP43 异常聚集导致 ALS 氧化应激损伤的潜在基因。基于以上发现, 我们在两种细胞中分别过表达 TRIM16, 采用过氧化氢损伤模拟 ALS 病理微环境。结果显示, TRIM16 可以显著减轻 TDP43 WT 细胞和 TDP43 M337V 细胞的多种氧化应激损伤, 并改善线粒体功能及形态。进一步探索 TRIM16 减轻 TDP43 导致氧化应激损伤的作用机制。免疫沉淀联合质谱分析结果显示, Nrf2 是 TRIM16 调控抗氧化通路的潜在分子, TRIM16 一方面直接与 Nrf2 相互作用, 促进其与 Keap1 解离, 从而增强 Nrf2 核转位, 上调 HO-1、NQO-1 及 GSH 合成通路等抗氧化基因的表达, 发挥抗氧化活性。另一方面, TRIM16 激活 Nrf2 下游 p62 蛋白, 提高 LC3 II/I 比例, 促进自噬体的形成, TRIM16 进而通过自噬依赖性途径促进 TFR1 降解, 降低细胞内脂质 ROS 和亚铁离子水平, 从而减缓铁死亡。TRIM16 一方面通过激活 Nrf2 及下游通路减轻细胞的氧化应激损伤, 改善线粒体功能; 另一方面通过自噬降低 TFR1 蛋白水平发挥抗铁死亡作用。

研究结论: 本研究发现 TRIM16 减轻 TDP-43 聚集体导致的 ALS 相关氧化损伤, 为 ALS 药物研发提供新思路和新靶点。

三、抗肿瘤药理

The mechanism of ouabain alters aerobic glycolysis and promotes tumor proliferation by g6PD signaling pathway

Jianxiong Xu^{1,2,3}, Han Zhang^{1,2,3}, Yuxuan Long^{1,2,3}, Wenfang Li^{1,2,3*}

¹School of Pharmaceutical Sciences and Institute of Materia Medica, Xinjiang University, Urumqi 830017, China; ²College of Life Science and Technology, Xinjiang University, Urumqi 830000, China; ³Xinjiang Key Laboratory of Biological Resources and Genetic Engineering, Xinjiang University, Urumqi 830004, China

To elucidate the mechanism of Ouabain on the proliferation of colon cancer cells HCT116, the MTT assay, cell colony formation assay, EdU assay, and flow cytometry were employed to detect proliferation capacity, cell colony formation, DNA replication activity, and apoptosis rate, respectively, in order to investigate the effect of Ouabain on the viability of colon cancer cells HCT116 in vitro. To further analyze the influence of Ouabain on glycolysis in colon cancer cells HCT116, the glucose oxidase method and lactate detection kit were utilized to measure the changes in glucose consumption level and lactate production level of the cells. Additionally, the mechanism by which Ouabain regulates glycolysis in colon cancer cells HCT116 was explored by

analyzing the mRNA expression of related metabolic pathway factors via Real-time PCR and detecting the expression changes of the glucose metabolism-related protein G6PD through Western Blot. The experimental results revealed that, compared to the control group, Ouabain significantly inhibited the proliferation, colony formation ability, and DNA replication activity of colon cancer cells HCT116 ($P < 0.01$), with an IC_{50} value of 50 nmol/L, and exhibited a concentration-dependent manner. Meanwhile, Ouabain also significantly induced apoptosis in colon cancer cells HCT116 ($P < 0.01$). Moreover, Ouabain significantly suppressed glycolysis in HCT116 cells and downregulated the mRNA levels of glycolytic metabolic pathway-related factors ($P < 0.01$). The results obtained from Western Blot, Real-time PCR, and cellular enzyme activity assays indicated that Ouabain significantly reduced the mRNA and protein expression levels of G6PD, as well as decreased G6PD enzyme activity in HCT116 cells compared to the control group ($P < 0.01$). In conclusion, Ouabain significantly inhibits the proliferation of the colon cancer cell line HCT116, promotes apoptosis, and suppresses glycolysis in these cells. The underlying mechanism appears to involve the inhibition of the G6PD signaling pathway. These findings suggest that Ouabain holds potential as a candidate drug for colon cancer treatment, offering new avenues for therapeutic intervention in this disease.

通关藤注射液通过 AURKA/KEAP1/NRF2 轴诱导乳腺癌细胞 周期阻滞并驱动铁死亡的作用机制研究

梁寒路^{1,2} 向丹凤^{1,2} 张湘奇¹ 张静娴¹ 徐玲艳¹

杨姣¹ 陈君君¹ 韩永龙^{1,2,*}

¹上海交通大学医学院附属第六人民医院药剂科, 上海, 200030;

²上海海洋大学食品学院, 上海, 201306

本研究旨在探索通关藤注射液 (TGT) 抗乳腺癌 (breast cancer, BC) 的潜在作用靶点, 探讨 TGT 诱导乳腺癌细胞周期阻滞并驱动铁死亡的具体机制。通过研究发现 TGT 能显著抑制 MDA-MB-231 和 4T1 细胞的增殖, 促进细胞凋亡。RNA-seq 结果显示, MDA-MB-231 细胞中 AURKA 的表达在 TGT 干预后显著下调, 提示 AURKA 可能是潜在的关键靶点之一。GO 功能、KEGG 和 Reactome 富集分析发现 AURKA 和细胞周期存在较强的相关性。细胞周期检测、RT-qPCR 和 Western blot 实验结果提示 TGT 能够阻滞 MDA-MB-231 和 4T1 细胞周期于 G2/M 期, 抑制周期相关基因 CDK1 和 Cyclin B1 的表达, 以及 AURKA 的 mRNA 和蛋白表达水平, 提示 TGT 可促进乳腺癌细胞的 G2/M 期阻滞, 其机制可能与调控 AURKA 有关。最近的研究表明, AURKA 和铁死亡之间存在潜在的联系, 但潜在机制尚不清楚。本研究通过 Co-IP 和免

疫荧光实验发现 TGT 能够诱导 AURKA 与 Kelch 样 ECH 相关蛋白 (KEAP1) 的相互作用, 导致核因子 E2 相关因子 2 (NRF2) 从 KEAP1 复合物中解离并易位到细胞核, 诱导血红素加氧酶 (HO-1) 的表达, HO-1 降解血红素释放 Fe^{2+} , 损害铁稳态触发铁死亡。当采用 si-RNA 敲低 AURKA, MDA-MB-231 细胞被阻滞在 G2/M 期, 且铁死亡相关的脂质过氧化水平和 Fe^{2+} 增加, 而 GSH 含量降低。同时, CCK8 和 Hoechst 实验也证实了 AURKA 基因敲低可促进 MDA-MB-231 细胞凋亡。相反, TGT 处理诱导 MDA-MB-231 细胞中的 G2/M 期阻滞, 脂质过氧化和 Fe^{2+} 水平的升高, 以及 GSH 的耗竭效应被 AURKA 质粒过表达显著逆转; 加入周期阻滞剂多西他赛之后, 可以提高 MDA-MB-231 细胞对 TGT 诱导的铁死亡的敏感性, 且 AURKA 过表达对周期阻滞和铁死亡的逆转效应会进一步增强。本研究结果表明, TGT 具有显著抗乳腺癌的作用, 其潜在机制可能与调控 AURKA/KEAP1/NRF2 轴有关, 且 AURKA 可能是 TGT 诱导乳腺癌细胞周期阻滞并驱动铁死亡的关键靶点。本研究将为临床上通关藤注射液治疗乳腺癌提供基础理论依据, 为开发乳腺癌的新治疗靶点提供参考。

A specific sustainable free radical generator simulating bacterial infection for highly effective anti-tumor therapy

Aofei Liu¹, Wen Zou²

¹Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, China; ²Zhengzhou
University, Zhengzhou 450001, China

Objective: In clinical practice, some bacteria with robust antioxidant properties, such as *Streptococcus* and *Clostridium*, have the capability to induce severe tissue damage by secreting large amounts of reactive oxygen species (ROS). Typically, *Streptococcus pneumoniae* (*S. pn*) can secrete substantial quantities of hydrogen peroxide (H_2O_2) (up to millimole) during pneumonia infection, resulting in substantial apoptosis of normal cells through the induction of DNA double-strand breaks and lipid peroxidation in alveolar epithelial cells. Studies have demonstrated that in comparison to normal cells, the heightened susceptibility of tumor cells to ROS renders them more vulnerable to oxidative damage. This is attributable to the fact that tumor cells can enhance the antioxidant capacity to maintain intracellular redox balance. The elevated redox homeostasis level of tumor cells makes them closer to a threshold of oxidative stress. Moreover, the inherent hypoxia chemotactic property and immunosuppressive tumor microenvironment facilitate the selective colonization of *S. pn* in tumor tissues. Thus, we hypothesize that the natural ROS-based host-damaging property of *S. pn* can be exploited for tumor therapy.

Methods: Here, we report an *S. pn*-based biohybrid system by arming *S. pn* with the artificial enzymes Fe_3O_4 through click chemistry in tumor in situ, facilitating the conversion of

bacteria-derived H_2O_2 into highly active $\cdot OH$ for enhanced radical therapy against tumors. Specifically, *S. pn* is labeled with azido groups through metabolic glucose engineering (*S. pn-N₃*). After intravenous injection, *S. pn-N₃* can effectively accumulate within tumor tissue and produce large amounts of H_2O_2 . Subsequently, the prepared dibenzocyclooctyne (DBCO)-modified Fe_3O_4 nanoenzymes (Fe_3O_4 -DBCO) are administered intravenously, which can selectively bind to *S. pn-N₃* through click chemistry in the tumor tissue, thereby forming the *S. pn*-based biohybrid system in situ. The two-step delivery strategy employing *S. pn-N₃* and Fe_3O_4 -DBCO can circumvent the systemic toxicity of traditional in vitro preassembled biohybrid system after intravenous injection. Moreover, as a mild and highly efficient modification method, the application of click chemistry to modify Fe_3O_4 on the surface of *S. pn* did not interfere with the H_2O_2 production capability of *S. pn*.

Results: The in vivo experimental results indicated that the biohybrid system significantly improved the tumor inhibition rate in 4T1 tumor-bearing mice to 77.2%. Strikingly, it also showed an excellent antitumor effect, with a tumor inhibition rate of up to 74.7% in a highly hypoxic pancreatic tumor model. Additionally, the intravenous administration of antibiotics to tumor-bearing mice after treatment effectively avoided the systemic infection risk of *S. pn*.

Conclusion: Collectively, the strategy for the in situ formation of a biohybrid system was inspired by *S. pn*-based inherent tissue damage characteristic. By arming *S. pn* with Fe_3O_4 nanoenzymes in tumors in situ, bacteria-derived weak oxidizable H_2O_2 is converted into highly active $\cdot OH$ for enhanced radical therapy against tumors. The developed two-step delivery strategy based on *S. pn* and Fe_3O_4 avoids the systemic toxicity of the traditional in vitro preassembled biohybrid system after intravenous injection, providing a safe and efficient approach to tumor treatment. Moreover, BHS significantly retarded tumor growth even in the extremely hypoxic pancreatic tumor, since hypoxia did not affect the H_2O_2 production capacity of *S. pn*. It overcomes the limitation of hypoxia for tumor free radical therapy and can be applied to a wide range of tumors. The in situ-formed *S. pn*-based biohybrid system opens up an avenue for the treatment of malignant tumors by utilizing the inherent tissue damage characteristic of pathogens.

白蛋白紫杉醇诱导肝癌细胞衰老的作用及机制研究

梅琳^{1,2} 苏元浩¹ 武永科¹ Nassuf Mourdi¹ 李成¹ 赵翌媛¹ 王志东^{1*} 姬媛媛^{2*}

¹西安交通大学第二附属医院老年普通外科, 西安, 710004; ²西安交通大学

第二附属医院科研中心实验室, 西安, 710004

目的: 白蛋白紫杉醇作为一种新型制剂, 借助纳米技术将紫杉醇包裹于白蛋白颗粒中, 形

成粒径约 130nm 的复合物。该复合物可通过细胞膜上的白蛋白受体 (GP60) 介导, 增强药物对肿瘤组织的渗透和滞留效应, 实现靶向递送, 在乳腺癌、非小细胞肺癌及胰腺癌等多种肿瘤治疗中发挥重要作用。我们前期研究发现, 白蛋白紫杉醇能显著影响肝癌细胞的 DNA 复制能力, 引发复制压力, 累积到一定程度可诱发 DNA 损伤并导致细胞衰老。鉴于细胞衰老可能通过抑制细胞增殖、诱导细胞周期停滞, 成为抑制癌症进展的潜在机制, 本研究旨在探索白蛋白紫杉醇诱导肝癌细胞衰老的作用及潜在靶点。方法: 基于前期 CCK-8 实验确定的作用浓度, 选取细胞存活率为 50%-80% 的 160-625nM 浓度范围, 作用于 Hcclm3、Bel-7402 及 HepG2 三种肝癌细胞系。运用 SA- β -Gal 染色法进行细胞衰老表型验证, 并分别在 24h、48h、72h 时间点, 通过实时荧光定量聚合酶链式反应 (qPCR) 对衰老相关分泌表型 (SASP) 分子 (CXCL1、CXCL8、IL-1A、IL-6) 及衰老标志性分子 p21 的表达水平进行检测, 以分析白蛋白紫杉醇对不同肝癌细胞系细胞衰老的诱导能力及潜在机制。结果: SA- β -Gal 染色结果显示, 白蛋白紫杉醇对肝癌细胞的衰老诱导作用呈时间依赖性。qPCR 检测结果表明, 随着处理时间的延长, SASP 相关分子 (CXCL1、CXCL8、IL-1A、IL-6) 及衰老标志性分子 p21 的 mRNA 表达水平逐渐升高, 证实白蛋白紫杉醇可诱导肝癌细胞发生不同程度的细胞衰老。结合前期实验中白蛋白紫杉醇作用后肝癌细胞 E2F1 水平明显下降的结果, 以及 E2F1 作为肿瘤细胞衰老关键调节剂的特性, 推测白蛋白紫杉醇可能通过诱导 DNA 损伤, 促使 p21 表达升高, 进而抑制 E2F1 转录活性, 最终导致细胞周期停滞于 G2/M 期, 诱导细胞衰老。结论: 白蛋白紫杉醇可通过诱导细胞衰老抑制肝癌细胞增殖, 其抗肝癌的可能作用靶点为 p21-E2F1 信号轴, 为肝癌的治疗提供了新的潜在靶点和干预策略。

PRDX1 基因缺失通过重编程免疫抑制性 TAMs 增强结直肠癌抗肿瘤免疫

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

¹首都医科大学基础医学院药理学系, 北京, 100069; ²首都医科大学宣武医院普外科, 北京, 100069

目的: 结直肠癌 (CRC) 是一种发生率和死亡率较高的消化道恶性肿瘤, 严重影响了结直肠癌患者的预后。过氧化物还原酶 1 (PRDX1) 是典型的 2-Cys PRDX 亚家族中分布最广泛的成员, 它不仅能够发挥过氧化物酶功能, 还能发挥独特的分子伴侣功能调控基因表达。近期研究发现, PRDX1 在 CRC 组织中高表达, 与 T 细胞浸润和不良预后呈负相关, 但其介导免疫抑制的具体机制尚未明确。本研究旨在探究 PRDX1 对肿瘤微环境的调控作用, 特别是其与肿瘤相关巨噬细胞 (TAMs) 的相互作用。方法: 通过转录组测序筛选 PRDX1 调控基因, 采用免疫沉淀-质谱联用 (IP-MS) 和免疫共沉淀 (Co-IP) 验证蛋白互作。利用蛋白质印迹、PCR、免疫组化 (IHC) 和免疫荧光 (IF) 评估蛋白表达水平, 并通过流式细胞术、细胞因子阵列及异种移植瘤

模型分析 TAMs 功能。结果：通过动物实验发现，与野生型 C57BL/6J 小鼠相比，敲除 PRDX1 可以显著抑制 AOM/DSS 诱导的结肠腺癌，同时，敲除 PRDX1 能够在肿瘤组织中募集更多 CD4⁺/CD8⁺T 细胞，减少 CD163⁺ 巨噬细胞浸润。我们对 HCT116^{CON-KD} 和 HCT116^{PRDX1-KD} 细胞进行转录组测序分析，发现敲除 PRDX1 后 GLUT1 表达显著降低。进一步探究其机制，发现在 CRC 细胞中，PRDX1 能够与 Cullin-2 结合，抑制 HIF-1 α 的泛素化和降解，增强 GLUT1 介导的糖酵解和乳酸分泌，促进巨噬细胞的 M2 极化，导致免疫抑制微环境。PRDX1 Cys83Ser 突变体丧失 Cullin-2 结合能力，表明 Cys83 是调控 HIF-1 α /GLUT-1 糖酵解通路的关键活性位点。更重要的是，敲除 PRDX1 能够促进巨噬细胞向 M1 型极化，增强巨噬细胞对肿瘤细胞的吞噬能力。我们通过炎症因子抗体芯片发现，敲除 PRDX1 能够激活 JAK/STAT1 信号通路促进巨噬细胞 M1 极化，激活 NF- κ B 信号通路促使巨噬细胞分泌炎症因子 TNF- α 和 IL-1 β 。我们进一步建立同源移植瘤模型，发现敲除 PRDX1 的巨噬细胞能够通过增强体内 T 细胞抗肿瘤免疫杀伤作用，抑制肿瘤的生长，并且增强 PD-1 药物治疗敏感性。结论：靶向敲除 PRDX1 通过重编程免疫抑制性 TAMs 增强结肠直肠癌抗肿瘤免疫，揭示了 PRDX1 作为结肠直肠癌细胞与 TAMs 相互作用的关键分子，在抗肿瘤免疫治疗中具有潜在靶向价值。

SF3A3 drives tumorigenesis in endometrial cancer by enhancing c-FOS expression and represents a potential therapeutic target

Wei Yu[#], Yi Gu[#], Xiangjun Chen^{*}, Lidan Hu^{*}

¹School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou, 310058, China;

Lidan Hu, The Children's Hospital, Zhejiang University School of Medicine,

National Clinical Research Center for Child Health, Hangzhou, China, 310052

Aberrant alternative splicing plays a crucial role in tumorigenesis. Here, we unravel SF3A3, a core component of the spliceosome, as significantly upregulated in endometrial cancer (EC) tissues and associated with poor prognosis. Functionally, SF3A3 drives tumor progression by promoting cell proliferation, suppressing apoptosis, and enhancing cisplatin resistance in vitro and in vivo. Mechanistically, SF3A3 regulates the alternative splicing of c-FOS, an oncogene linked to chemoresistance, resulting in a ~2-fold increase in full-length c-FOS expression and activation of downstream anti-apoptotic pathways. Notably, we identified phenylethyl isothiocyanate (PEITC) as a direct inhibitor of SF3A3 through database screening and biophysical validation via surface plasmon resonance and mass spectrometry. PEITC suppresses SF3A3 activity, reduces c-FOS expression, and induces apoptosis in EC cells. Moreover, encapsulating PEITC in a hydrogel delivery system significantly enhances its therapeutic efficacy by enabling

controlled release, reducing dosing frequency, and improving clinical applicability. The therapeutic potential of SF3A3 inhibition is further validated using patient-derived tumor-like cell clusters(PTCs), where PEITC and the c-FOS inhibitor T-5224 exhibit synergistic effects in suppressing EC cell viability. Collectively, our findings establish SF3A3 as a novel oncogenic regulator in EC and highlight PEITC, particularly in its hydrogel formulation, as a promising therapeutic strategy for improving clinical outcomes in EC patients.

Subject terms: Endometrial cancer; c-FOS; SF3A3; PEITC; tumor progression

CRL3^{SPOP}、ARIH1 和 NEDD4 家族泛素连接酶介导 PD-L1 泛素化修饰的生化特性研究

谢国姣¹ 高琳¹ Renee Lu^{4,5} 田林霞² 郑甜甜¹ 李馨宁¹
党永军¹ Philip A. Cole^{4,5} 余娴^{2,*} 姜汉杰^{3,4,5,*} 谌玺^{1,*}

¹重庆医科大学药学院新靶标与化学干预教育部医药基础研究创新中心, 重庆, 400016;

²重庆医科大学附属第二医院 I 期临床试验中心, 重庆, 400016; ³首都医科大学首都医学科学创新中心, 北京, 100069; ⁴Division of Genetics, Department of Medicine,

Brigham and Women's Hospital, Boston, MA 02215, USA; ⁵Department of Biological Chemistry and Molecular Pharmacology, Blavatnik Institute,

Harvard Medical School, Boston, MA 02215, USA

研究目的: 程序性死亡配体 1 (Programmed death-ligand 1, PD-L1) 属于 I 型跨膜蛋白, 能够与受体程序性死亡蛋白 1 (Programmed cell death protein-1, PD-1) 结合, 从而抑制 T 淋巴细胞的增殖、细胞因子的产生以及细胞毒性, 进而抑制机体的免疫反应, 因此 PD-L1 的蛋白稳定性会直接影响抗肿瘤免疫应答效果。近些年的研究表明, PD-L1 的泛素化-蛋白酶体降解通路是调控其蛋白丰度的关键环节, 其中以 CRL3^{SPOP}、ARIH1 和 NEDD4 家族为代表的 E3 泛素连接酶是该通路的核心执行者。既往研究多依赖于细胞水平的实验验证, 受限于细胞内复杂微环境的干扰, 尚未在生化水平阐明各 E3 泛素连接酶的催化特性及其协同调控机制。且 ARIH1 属于 RBR 家族的 E3 泛素连接酶, 已被报道能够与 CRL 复合体合作发挥 co-E3 的功能。然而, 目前对于 ARIH1 催化 PD-L1 泛素化的过程, 是依赖于 CRL 复合体还是独立于 CRL 复合体发挥作用, 其具体机制仍不明确。本研究通过体外纯化重组蛋白 PD-L1 胞内结构域与多种已被报道的 E3 泛素连接酶, 构建体外泛素化体系, 并使用体外泛素化实验及其他基础实验从生化层面系统解析不同 E3 泛素连接酶对 PD-L1 的泛素化调控机制。

研究结果: 在对 PD-L1 泛素化相关酶活性的研究中, 首先通过 Puc 验证了体外泛素化系统的酶活性正常。然而当以 PD-L1 CD 作为底物时, 结果显示 CRL3^{SPOP} 无法直接催化其发生泛

素化。进一步研究发现，S427D-ARIH1 能够泛素化 PD-L1，并且与 N8~CUL3/RBX1 存在协同催化作用。此外，NEDD4、NEDD4L、ITCH、WWP1、WWP2、SMURF1、SMURF2 等 E3 泛素连接酶均能在直接催化 PD-L1 泛素化。我们还发现膜囊泡能够显著抑制 E3 泛素连接酶介导的非磷酸化 PD-L1 的泛素化水平，但对磷酸化 PD-L1 则影响微弱。

研究结论和重要数据：CRL3SPOP 无法直接催化 PD-L1 的泛素化，表明 CRL3SPOP 在体内催化 PD-L1 泛素化可能需要其他 E3 泛素连接酶的协同作用或依赖 PD-L1 的其他修饰。S427D-ARIH1 能够独立催化 PD-L1 泛素化，且兼具底物受体和 E3 泛素连接酶双重功能，可与 CRL 复合体协同作用，揭示了一种新型的 co-E3 调控底物泛素化模型。此外，除已报道的 NEDD4、NEDD4L、ITCH、WWP1 外，WWP2 和 SMURF1/2 也能催化 PD-L1 泛素化。并通过膜囊泡模拟细胞膜体系发现，PD-L1 在 Ser279/283 位点的磷酸化会破坏其与细胞膜的结合，增加赖氨酸残基被 E3 泛素连接酶识别的可能性，从而促进 PD-L1 的泛素化和蛋白酶体降解。这提示我们 PD-L1 的泛素化过程受到不同的 E3 泛素连接酶以及与细胞膜结合的调控，且磷酸化状态对 PD-L1 的泛素化具有显著影响。

The ISGylation of CYP4Z1 facilitates tumor-Initiating cells in breast cancer by regulating lipid metabolism

Lufeng Zheng, Shengtao Xu

School of Life Science and Technology, Department of Medicinal Chemistry,
School of Pharmacy, China Pharmaceutical University, 639 Longmian Road,
Nanjing, Jiangsu Province 211198, China

Tumor-initiating cells(TICs)are central to cancer progression and metastasis processes, yet targeting this subpopulation with effective therapeutics has proven to be elusive. Here, we employ *MMTV-PyMT* mice model engineered to express the *CYP4Z1* transgene specifically in breast tissue, revealing that *CYP4Z1* significantly accelerates tumor initiation, enlarges tumor size, promotes metastasis, and expands TIC populations. Utilizing a comprehensive multi-omics approach, including single-cell RNA sequencing, spatial transcriptomics, proteomics, and lipidomics, we uncover the underlying mechanisms of *CYP4Z1* activity. Our data reveals that *CYP4Z1*⁺ epithelial cells exhibit enhanced stemness and a reduced state of differentiation compared to their *CYP4Z1* counterparts. Notably, the ISGylation of *CYP4Z1* at lysine residues K259, K279, and K502, driven by ISG15, has been shown to stabilize the protein, augment its enzymatic function, promote its localization to the endoplasmic reticulum, and prevent its ubiquitination, thereby amplifying the TIC-like properties of the cells. This post-translational

modification further upregulates triglyceride synthesis, promoting the formation of lipid droplets. Finally, we design and synthesize BM-51, a specific CYP4Z1 inhibitor that effectively attenuates TIC-like traits in breast cancer cells and enhances the efficacy of chemotherapy. Our findings highlight the therapeutic potential of targeting CYP4Z1 and its ISGylation to disrupt TIC-driven breast cancer progression, offering a promising avenue for future cancer treatments.

KLHL37 通过调控 N-Myc 稳定性促进神经母细胞瘤进展的作用及机制研究

刘露洋 项森峰 陈鹏飞 蔡含琪 沈子瀚 何俏军* 应美丹*

浙江大学药学院, 杭州, 310058

目的: 神经母细胞瘤是儿童最常见的颅外实体瘤, MYCN 扩增与神经母细胞瘤侵袭性进展和预后不良密切相关。N-Myc 是一种关键的致癌转录因子, 其稳定性通过泛素依赖性蛋白酶体降解来调节。然而, 直接靶向 N-Myc 活性的临床有效疗法是有限的。Kelch 样基因家族蛋白在 Cul3 支架复合物中作为底物适配器调节底物蛋白的泛素化过程。KLHL37 为 Kelch 样基因家族蛋白中的一员, 现有研究表明, KLHL37 在多种肿瘤中异常上调, 并与患者不良预后显著相关。然而 KLHL37 在神经母细胞瘤中的作用及其与 N-Myc 稳定性的调节关系仍不清楚。本研究旨在阐明 KLHL37 在稳定 N-Myc 中的作用及机制, 并探索在神经母细胞瘤中靶向 KLHL37 诱导 N-Myc 降解的治疗潜力, 从而为 MYCN 扩增的神经母细胞瘤提供新的治疗靶点与治疗策略。

方法: 1) 高通量筛选鉴定对 N-Myc 蛋白具有调控作用的 Kelch 家族成员。2) 数据库分析 Kelch 家族成员对神经母细胞瘤患者预后的影响。3) SRB 染色考察单独过表达 KLHL37 或 N-Myc、同时过表达或在给 RTA-408 后对细胞克隆形成能力的影响。4) Western-blot、RT-PCR 检测 KLHL37 对 N-myc 蛋白及 mRNA 水平的影响。5) 采用免疫共沉淀及邻近连接技术检测 KLHL37 与 N-Myc 的结合及定位情况。6) 采用体外泛素化实验和免疫沉淀技术考察 KLHL37 对 N-Myc 的泛素化修饰水平的影响。7) 采用异种移植方法构建荷瘤小鼠模型考察沉默 KLHL37 或给予 RTA408 对 MYCN 扩增及非扩增肿瘤生长的影响。结果: 1) KLHL37 与 N-Myc 协同促进神经母细胞瘤进展。2) 靶向 KLHL37 抑制 MYCN 扩增的神经母细胞瘤的进展。3) KLHL37 通过干扰其泛素化过程稳定 N-Myc 蛋白。4) KLHL37 与 E3 酶竞争结合 N-Myc 并阻止其降解。5) 发现 RTA 408 作为 KLHL37 抑制剂诱导 N-Myc 降解。6) KLHL37 抑制剂对 MYCN 扩增的神经母细胞瘤细胞发挥显著的抗肿瘤作用。7) KLHL37 的药理学抑制在体内阻止 MYCN 扩增的异种移植物的肿瘤生长。结论: 研究发现 KLH37 在增强神经母细胞瘤中 N-Myc 蛋白的稳定性方面具有重要作用。KLHL37 直接与 N-Myc 相互作用以破坏 N-Myc/FBXW7 相互作用, 从而稳定 N-Myc 使肿瘤进展成为可能。抑制 KLHL37 有效诱导 N-Myc 降解, 并对 MYCN 扩增的神经母细胞瘤的生长表现出显著的抑制作用。研究还鉴定 RTA-408 作为

KLHL37 的抑制剂，以破坏 KLHL37-N-Myc 复合物，促进 N-Myc 的降解并在体内和体外抑制神经母细胞瘤。研究不仅揭示 KLHL37 在调节 N-Myc 稳定性 方面的生物学功能，还表明 KLHL37 抑制是一种有前途的神经母细胞瘤治疗方 案，特别是在 MYCN 扩增的患者中。

Integrating network pharmacology and experimental verification to explore the pharmacological mechanisms of Costunolide against gastric cancer

Yubei Wang^{a,b}, Yiting Hu^{a,b}, Yihong Chen^{a,b}, Jin Li^{a,b}, Qin Zhao^{a,b,*}

^aXizang Minzu University, Joint Laboratory for the Study of Active Ingredients and Pharmacological Mechanisms of Tibetan Medicine at the Tibetan Medical Research Center, Xianyang, 712082, Shaanxi, China; ^bEngineering Research Center of Tibetan Medicine Detection Technology, Ministry of Education, Xianyang, 712082, Shaanxi, China

Objective: This study was designed to evaluate the pharmacological mechanisms of Costunolide against gastric cancer (GC) via network pharmacology analysis combined with experimental verification.

Methods: Using network pharmacology methods, the potential targets of Costunolide from five databases, namely, pharmMapper, SwissTargetPrediction, TargetNet, CTD, and Super-PRED. GeneCards and OMIM databases was used to obtain targets related to GC. After that, we imported the common targets into the STRING online platform to construct a drug-disease target protein-protein interaction (PPI) network. Cytoscape 3.9.1 was used for visualization and cluster analysis, and Metascape database was used for Gene ontology(GO) and Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) enrichment analysis. We drew the main pathway-target network diagram. Autodock vina1.5.6 was applied to molecular docking for the main compounds and target proteins. Subsequently, the potential mechanism of Costunolide on GC predicted by network pharmacological analysis was experimentally studied and verified in vitro. Cell viability after Costunolide intervention was detected by CCK-8. The qRT-PCR and Western blot methods were used to verify the mechanism of action.

Results: A total of 100 potential targets were retrieved by searching the intersection of Costunolide and GC targets. PPI network analysis indicated that 5 targets, including EGFR, CASP3, TNF, HSP90AA1 and ESR1, were hub genes. GO enrichment analysis results revealed the pharmacological mechanism of Costunolide against GC related to many biological processes and pathways, including response to hormone, regulation of transferase activity and protein phosphorylation. KEGG enrichment analysis indicated that the anti-cancer effect of

Costunolide was mediated through multiple pathways, such as PI3K/AKT, JAK/STAT, p53 and so on. Among them, the PI3K/AKT signaling pathway, which contained the largest number of enriched genes, may play a greater role in the treatment of GC. The Costunolide and the target protein had a good binding ability in molecular docking. Then, the results of CCK-8 assays indicated that Costunolide could inhibit proliferation of GC cells and induce cell apoptosis. The results of qRT-PCR and Western blot also showed that Costunolide could decrease the mRNA and protein expressions of PI3K and AKT, suggesting that Costunolide can treat GC by inducing cell apoptosis and regulating the PI3K/AKT signaling pathway.

Conclusion: This study identified the potential targets of Costunolide against GC using network pharmacology and in vitro verification, which provided a new understanding of the pharmacological mechanisms of Costunolide in treatment of GC.

蛋白酶活化受体 2 通过炎症微环境调控乳腺癌转移的作用及机制

江育虹

西南交通大学生命科学与工程学院药理学系, 成都, 610031

转移是导致乳腺癌恶化的重要原因之一, 也是抗肿瘤药物临床治疗失败的关键因素。蛋白酶活化受体 2 (protease-activated receptor 2, PAR2) 属于 G 蛋白偶联受体家族, 广泛参与炎症、肿瘤细胞等信号转导及功能。申请人从事 PAR2 受体调控疾病的分子机制研究, 既往发现 PAR2 通过 EGFR 反式激活作用介导肿瘤转移及 EGFR-TKI 耐药, 同时阐明靶向 PAR2 通过 NLRP3 信号调控肺部炎症的作用机制。然而, PAR2 受体对乳腺癌的调控机制仍缺乏深入探讨。CRISPR/Cas9 是一种新型的基因编辑技术, 可实现 PAR2 基因的精准调控, 用于探讨 PAR2 在乳腺癌转移的新作用。肿瘤周围过度的炎症反应将加速肿瘤转移的发生发展, 研究发现 CRISPR/Cas9 靶向敲除 PAR2 可通过抑制肿瘤炎症微环境中 NLRP3 炎症小体/IL-1 β 等通路, 诱导巨噬细胞从 M1 型向 M2 型极化, 抑制促炎因子的释放, 进而放大干扰素基因刺激因子 STING 信号转导、增加 ROS 累积并逆转 EMT, 促进肿瘤免疫, 最终阻止乳腺癌转移。此外, 我们将铂药纳米化作为药物载体, 成功递送 CRISPR/Cas9 实现 PAR2 基因的精准编辑。研究发现敲除 PAR2 能显著增强抗乳腺癌转移能力, 促进铂药的抗肿瘤效果并降低其全身毒性。从机制上来看, 敲除 PAR2 主要通过 ERK/RAGE 信号通路逆转上皮-间质转化 (EMT) 进而促进铁死亡, 最终阻止乳腺癌细胞迁移。因此, 本研究通过 CRISPR/Cas9 技术敲除 PAR2 基因, 发现靶向 PAR2 能调节肿瘤炎症微环境以抑制乳腺癌转移, 也能通过铁死亡信号作用于乳腺癌转移以增强铂药的抗肿瘤作用, 揭示了 PAR2 调控乳腺癌的作用及机制。

7l, a structurally modified Sinomenine, exerts dual anti-glioma effects by inhibiting glioblastoma proliferation and inducing necroptosis which further mediates lysosomal cell death

Hong Yang^{1,2}, Wan Li^{1,2}, Li Li^{1,2}, Tengfei Ji¹, Jinhua Wang^{1,2}

¹The State Key Laboratory of Bioactive Substance and Function of Natural Medicines, Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Science and Peking Union Medical College, Beijing, China; ²Beijing Key Laboratory of Innovative Drug Discovery and Polymorphic Drug ability Research for Cerebrovascular Diseases, Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Science and Peking Union Medical College, Beijing, China

GBM is a highly aggressive brain tumor with a high proportion of central nervous system malignancies. However, the effect of drugs used for GBM on improving the overall survival rate of patients is not significant. Therefore, it is urgent to discover new potential GBM therapeutic agents. Sinomenine is a natural product extracted from the traditional Chinese medicine Qingteng and was found to have a certain anti-tumor effect. Unfortunately, its clinical application was limited for its shortcomings. In this study, we designed, synthesized, and screened SIN derivative-7l with high anti-GBM activity, and explored its potential mechanism. 7l was found to exert anti-GBM effects through dual mechanisms. On the one hand, 7l could arrest the cell cycle of GBM cells at the G2/M phase in GBM cells by the activation of the P53/P21/CDK1/Cyclin B pathway and significantly inhibit the proliferation of GBM cells. On the other hand, 7l induced necroptosis of GBM cells through the classical RIP1/RIP3/MLKL-dependent pathway. Notably, lysosomal damage and LMP were induced by 7l-mediated necroptosis in accumulated lysosomes, which can further lead to lysosomal-mediated cell death. Finally, In vivo xenograft experiments, 7l significantly inhibited the growth of glioblastoma, effectively reduced inflammation in mice, and showed good safety. All these results suggest that 7l is a promising candidate agent for GBM treatment.

抑制烯醇化酶 ENO1 协同增效 APR246 抗 AML 作用机制研究

万佳琦¹ 李月¹ 杨欣彤¹ 彭洪薇^{1,2*}

¹南昌大学江西医学院药学院, 南昌 330006; ²南昌大学江西医学院
第一附属医院药学部, 南昌, 330006

目的: APR-246 是目前唯一一个获得美国 FDA 批准上市的 TP53 抑制剂。然而尽管 APR-

246 在 I/II 期研究中显示对肿瘤细胞较好的疗效和安全性，但其在 MDS 中的 III 期临床研究未达到临床研究终点。本研究旨在探讨 APR-246 诱导急性髓系白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 细胞发生铁死亡的分子机制，并阐明 ENO1 基因在协同增强 APR-246 抗肿瘤疗效中的作用。

方法：本研究通过整合分析 TCGA 及 GEO 数据库，构建 ENO1 敲减模型，开展药物协同实验，并结合转录组测序、蛋白酶体/溶酶体抑制剂实验、免疫沉淀实验方法探究 ENO1 在 AML 中的作用机制及其与 APR246 的协同效应。

结果：生信和临床数据分析显示，ENO1 在 AML 中呈高表达，其高表达组总生存期显著缩短，且与 TP53/FLT3 等突变亚型呈正相关。ENO1 敲减可抑制 AML 细胞的增殖和克隆形成能力，抑制 ENO1 后显著增加 AML 细胞对 APR246 的敏感性及细胞凋亡。铁死亡抑制剂 Ferrostatin-1 可恢复药物处理后的 AML 细胞活性。细胞内脂质过氧化物水平显著升高，线粒体体积明显缩小，部分线粒体出现嵴消失，GSH、LDH 和 HK 水平显著降低，表明铁死亡途径被激活。抑制 ENO1 后，SLC7A11 蛋白水平显著降低，联合 APR246 后 GPX4 蛋白水平明显下降。进一步研究发现，ENO1 与 NEDD4L 相互作用，通过泛素-蛋白酶体途径促进 SLC7A11 和 GPX4 的降解，从而促进 APR246 诱导 AML 细胞铁死亡。

结论：ENO1 在 AML 中高表达且与不良预后相关，其抑制可显著增强 APR246 对 AML 细胞的化疗敏感性，通过调控 NEDD4L 介导的 SLC7A11 和 GPX4 的泛素化降解，协同 APR246 抑制 AML 细胞内 SLC7A11 和 GPX4 的表达，导致细胞内 GSH 耗竭，促进细胞铁死亡的发生。上述结果提示抑制 ENO1 可能是增强 APR-246 抗肿瘤作用的重要策略之一。

Jab1 Regulates HRR mRNA Stability to Modulate PARP Inhibitor Sensitivity in Triple-Negative Breast Cancer

Xin Peng^{1,2,3,#,*}, Yingying Wang^{1,#}, Zixiang Yu^{1,#}, Shengfan Huang¹, Shaolu Zhang^{1,4}, Zhenxing Zhong¹, Yongzhe Wang¹, Shanshan Liu¹, Kailin Wang¹, Christophe Nicot^{5,*}, Francois X. Claret^{3,*}, Dexin Kong^{1,6,*}

¹Tianjin Key Laboratory of Technologies Enabling Development of Clinical Therapeutics and Diagnostics, School of Pharmacy; International Joint Laboratory of Ocular Diseases (Ministry of Education); Key Laboratory of Immune Microenvironment and Diseases (Ministry of Education), Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China; ²Tianjin Key Laboratory of Radiation Medicine and Molecular Nuclear Medicine, Institute of Radiation Medicine, State Key Laboratory of Advanced Medical Materials and Devices, Tianjin Institutes of Health Science, Chinese Academy of Medical Science & Peking

Union Medical College, Tianjin 301600, China; ³Department of Systems Biology, the University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX 77030, USA; ⁴Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, National Clinical Research Center for Cancer, Tianjin's Clinical Research Center for Cancer, Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin 300060, China; ⁵Department of Pathology and Laboratory Medicine, University of Kansas Medical Center, 3901 Rainbow Blvd, Kansas City, KS 66160 USA; ⁶Department of Pharmacy, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

Background: Triple-negative breast cancer(TNBC) is a highly aggressive subtype of breast cancer characterized by the absence of hormone receptors and HER2 expression, leaving patients with limited treatment options. PARP inhibitors(PARPi) have demonstrated potential for TNBC patients with homologous recombination deficiency (HRD), but both intrinsic and acquired resistance to PARPi continue to pose a major challenge. This study investigates the role of Jab1 in regulating the stability of homologous recombination repair(HRR)-related RNAs and evaluates its potential as a therapeutic target to enhance PARPi sensitivity in TNBC.

Methods: RNA-Seq analysis revealed that shRNA-mediated Jab1 knockdown profoundly affected HRR and DNA replication processes in TNBC cells. Using Nuclear Run-On Assay, RNA Immunoprecipitation, RNA Pull-Down Assay, and RIP-Seq, we identified Jab1 as a potential RNA-binding protein(RBP) that stabilizes HRR-related mRNAs by competing with the exosome complex. Genetic and pharmacological inhibition of Jab1 with CSN5i-3 was evaluated for its effects on HRR efficiency, ionizing radiation(IR), and PARPi sensitivity. Clonogenic survival assays, PrestoBlue assays, apoptosis assays, DR-GFP reporter assays, qRT-PCR, Western blot, comet assays, and immunofluorescence were performed to assess DNA damage and repair responses. *In vivo*, studies utilized zebrafish xenograft models, nude mouse xenograft models and syngeneic orthotopic mouse models to examine the combined effects of Jab1 inhibition and PARPi on tumor growth and apoptosis.

Results: Jab1 inhibition impaired HRR, resulting in HRD and elevated DNA damage in TNBC cells. Combination therapy with Jab1 inhibitor CSN5i-3 and PARPi induced synthetic lethality, significantly impairing tumor growth and promoting apoptosis both *in vitro* and *in vivo*. Mechanistically, Jab1 was shown to compete with the exosome complex to stabilize HRR-related mRNAs, maintaining DNA repair capacity. Disruption of Jab1 function resulted in enhanced sensitivity to PARPi in preclinical models.

Conclusion: This study identifies Jab1 as an RNA-binding protein that regulates RNA stability and HRR, highlighting its therapeutic potential for overcoming PARPi resistance in TNBC. Combining Jab1 inhibition with PARPi therapy offers a compelling strategy to exploit HRD and improve clinical outcomes in TNBC patients

Synergistic Antitumor Activity of Regorafenib and Rosuvastatin in Colorectal Cancer

Ruilin Wu, Peiyong Zhang, Yue Liu, Tao Yuan, Bo Yang*, Hong Zhu*

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

Background Colorectal cancer(CRC)has emerged as the third most common cancer and the second leading cause of cancer-related deaths throughout the population worldwide. However, the efficacy of current therapeutic regimens is very limited. Regorafenib(BAY 73-4506, Stivarga®), a novel diphenylurea multi-kinase inhibitor, is capable of blocking activities of multiple protein kinases, including VEGFR1-3, TIE2, PDGFR- β , FGFR, RAF etc. The dual blockade of VEGFR and TIE2 endows regorafenib with the simultaneous anti-angiogenesis and vascular normalization effects. As the first small molecular multi-kinase inhibitor gaining survival benefits in metastatic colorectal cancer(mCRC) progressed after all standard therapies, regorafenib has been approved for second-or third-line treatment of patients who are refractory to standard chemotherapy diagnosed with metastatic colorectal cancer, but its clinical efficacy needs to be further improved. Therefore, it is urgent to develop potent combined therapies to enhance the antitumor activity of regorafenib for clinical treatment of colorectal cancer. Statins are the inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase (HMG-CoA), an enzyme accountable for the rate-limiting step of cholesterol synthesis and are originally applied as lipid-lowering agents clinically. Accumulating evidence demonstrates that statins possess potent anticancer activities and modulate a series of cellular activities, including autophagy, proliferation, metastasis and apoptosis, well suggesting the therapeutic potential of statins in CRC. However, whether regorafenib and statins pose synergistic anticancer effects in colorectal cancer are still unclear.

Methods To further investigate whether regorafenib and rosuvastatin posed synergistic antitumor effects in colorectal cancer cells, we used CRC cells *in vitro* and MC38 xenograft model *in vivo* respectively to examine the anti-proliferative activity of regorafenib/rosuvastatin mono-or co-treatment. The coefficient of drug interaction(CDI) analysis was conducted to quantitatively

evaluate drug interaction, as synergism($CDI < 1$), additivity($CDI = 1$) and antagonism($CDI > 1$), and especially, $CDI < 0.7$ represents a significantly synergistic effect. As regorafenib was found to induce apoptosis of CRC cells, we next asked whether regorafenib/rosuvastatin co-treatment made difference in cellular apoptosis beyond proliferative inhibition via immunoblotting analysis. Furthermore, we attempted to explore the molecular mechanisms underlying the synergistic effects of regorafenib and rosuvastatin. As an active multi-kinase inhibitor, regorafenib is capable of potently suppressing mitogen-activated protein kinase(MAPK) signaling pathway, thus inhibiting tumor progression. Therefore, we evaluated the effect of regorafenib/rosuvastatin co-treatment on MAPK signaling via immunoblotting analysis.

Results We found that regorafenib in combination with rosuvastatin exerted significant synergistic inhibition compared to single-agent treatments in colorectal cancer cells *in vitro* and in MC38 xenograft models *in vivo*. Western blotting results demonstrated that both regorafenib and rosuvastatin induced apoptosis in CRC cells as a single agent, and low-concentration regorafenib/rosuvastatin co-treatment group displayed a significant boost of c-PARP/PARP expression levels in CRC cells, whereas almost no pro-apoptotic effects were observed in low-concentration regorafenib or rosuvastatin mono-treatment, suggesting regorafenib in combination with rosuvastatin synergistically induced the apoptosis of colorectal cancer. Mechanistically, regorafenib and rosuvastatin synergistically posed antitumor activity by inhibiting intrinsic MAPK signaling pathway.

Conclusions In this study, we illustrated that regorafenib in combination with rosuvastatin synergistically inhibited colorectal cancer growth by suppressing mitogen-activated protein kinases(MAPK) signaling and promoting the apoptosis of colorectal cancer *in vitro* and *in vivo*. Our study demonstrated the synergistic anti-proliferative and pro-apoptotic effects of regorafenib/rosuvastatin combined treatment in colorectal cancer and might potentially be evaluated as a novel combination regimen for clinical treatment of colorectal cancer.

RPS17 通过 BOLA2B 影响 Hedgehog 信号通路在结直肠癌 干性及化疗药物耐药性中的作用研究

吴家乐 张裕 何志坚 刘义

广东医科大学热带与海洋医学学院, 湛江, 524023

研究目的: 结直肠癌 (Colorectal Cancer, CRC) 中晚期患者常面临化疗耐药及预后不良的问题, 其潜在分子机制亟待深入探究。本研究旨在探讨核糖体蛋白 RPS17 在 CRC 恶性进展及

化疗耐药中的作用机制，为 CRC 的治疗提供新的靶点和策略。

研究方法：本研究采用多种技术手段，包括 Western Blot、qRT-PCR 技术检测 CRC 细胞系及临床样本中 RPS17 的表达水平，并结合核糖体谱分析其对核糖体功能的影响；通过构建 RPS17 过表达和敲除 CRC 细胞系，揭示 RPS17 对 CRC 细胞生物学行为的调控作用；采用 RNA-seq、Western blot 和 qRT-PCR 探讨 RPS17 调控 CRC 细胞生物学行为的分子机制。

研究结果：研究发现，RPS17 在 CRC 临床样本和细胞中呈显著高表达，且与肿瘤干性特征及不良预后紧密相关。敲低 RPS17 可抑制 CRC 细胞的增殖、侵袭和干性维持能力，并增强细胞对 5-氟尿嘧啶和索拉非尼的药物敏感性；而 RPS17 过表达则表现出完全相反的生物学效应。初步分子机制研究发现，RPS17 敲低可导致 Hedgehog (Hh) 信号通路标志物 SHH、PTCH1 以及转录因子 GLI1 的蛋白表达水平降低，RPS17 过表达则会使这些关键分子的表达水平升高。此外，通过 mRNA 测序发现，细胞内 BOLA2B 的表达水平与 RPS17 正相关。

结论与展望：本研究首次揭示了 RPS17 在 CRC 中的高表达特征及其对细胞功能的影响，初步提示其可能通过 Hh 信号通路发挥作用并与 BOLA2B 表达相关。然而，RPS17 在 CRC 中的调控网络和作用机制仍需深入探究。后续将深入研究其分子机制，开展动物实验验证 RPS17 对 CRC 细胞生长及化疗耐药性的影响，并进一步挖掘其与 BOLA2B 的相互作用关系，以期为 CRC 的精准治疗提供更充分的依据。

Mechanistic study on how vascular endothelial “Brake” molecules suppress glioblastoma malignancy

Feng Han¹, Yingmei Lu², Pengxiang Min², Lili Feng¹

¹School of Pharmacy, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China;

²School of Basic Medical Sciences, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China;

⁵Department of Nephrology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, 210029, China

Glioblastoma(GBM) is the most common malignant brain tumor in adults with a high mortality rate and limited the rapeutic options. One of the most important characteristics of GBM is identified as the extensive aberrant neovascularization. The poor prognosis of glioblastoma (GBM) patients is attributed mainly to abundant neovascularization and presence of glioblastoma stem cells (GSCs). GSCs are preferentially localized to the perivascular niche to maintain stemness. However, the effect of abnormal communication between endothelial cells(ECs) and GSCs on GBM progression remains unknown. Here, we reveal that ECs-derived SEMA3G, which is aberrantly expressed in GBM patients, impairs GSCs by inducing c-Myc degradation.

SEMA3G activates NRP2/PLXNA1 in a paracrine manner, subsequently inducing the inactivation of Cdc42 and dissociation of Cdc42 and WWP2 in GSCs. Once released, WWP2 interacts with c-Myc and mediates c-Myc degradation via ubiquitination. Genetic deletion of *Sema3G* in ECs accelerates GBM growth, whereas SEMA3G overexpression or recombinant SEMA3G protein prolongs the survival of GBM bearing mice. These findings illustrate that ECs play an intrinsic inhibitory role in GSCs stemness via the SEMA3G-c-Myc distal regulation paradigm. Targeting SEMA3G signaling may have promising therapeutic benefits for GBM patients.

Knockdown of TIMELESS Down-regulates PD-L1 via inhibiting c-JUN transcription and improves antitumor immunity in lung adenocarcinoma

Zejun Wang, Yaping Tian, Yan Pan

Department of Pharmacology, School of Basic Medical Sciences, Peking University,
Beijing 100191, China

Non-small cell lung cancer (NSCLC), particularly lung adenocarcinoma (LUAD), remains the leading cause of cancer-related deaths in China, despite the advancements in anti-tumor treatments such as targeted therapy and immunotherapy. TIMELESS (TIM) is a circadian rhythm molecule highly expressed in NSCLC tissues and associated with poor prognosis. However, its role in tumorigenesis and tumor immunology remains to be elucidated. Our previous study in A549 and LLC cells showed that knockdown of TIM reduced cell proliferation and tumor growth significantly. Also our bio-informational study indicates that TIM may have immunomodulatory properties in LUAD. Hence, this study aims to elucidate the role of TIM in modulating tumor immunity by investigating its impact on T cells and the PD-L1 immune checkpoint. TIM mRNA level is positively correlated with PD-L1 mRNA level in patient samples of NSCLC lung tissue. With oncomine database of NSCLC patients, we also found that TIM mRNA is negatively related with CD8⁺ T cells infiltration. *In vitro* experiments, we proved the regulation of TIM on PD-L1 and FGL-1 mRNA and protein expression in human A549 and mouse LLC cells by adopting the technique of TIM knockdown and overexpression. TIM knockdown could further significantly inhibit the proliferation of A549 cells when T cells were co-cultured with A549 *in vitro*. Also T cells' viability was increased greatly when co-cultured with shTIM-A549 cells. GZMB, TNF α , IFN γ , PF-1 levels increased in this T cells and A549 cells co-culture work system. The regulation of TIM on T cells' activity could not be reversed by PD-L1 overexpression. As

a nuclear molecule, TIM have the function of transcription regulation. With JASPER database and co-IP experiment, we identified the transcript factor c-JUN interacted with TIM. And c-JUN regulates the transcription of PD-L1, while this transcript regulation could be increased with TIM overexpression. *In vivo experiment*, shTIM increased the anti-tumor effects of anti-PD-1 antibody and promote PD-1 and CD8+ T cells infiltration in tumor tissues. Our results confirm the role of TIM in tumor PD-L1 regulation and T cell infiltration, suggest that targeting TIM could be a potential tumor immunity therapy strategy.

Cx32/STUB1/TGFBR2 复合体逆转小细胞肺癌化疗耐药的机制及中药干预研究

李婷婷 何敬川 陈雅 李长生 何亮君 韦姗姗 幸尚平 罗卓 阳洁*

广西医科大学药学院药理学教研室, 南宁, 530021

研究目的: 小细胞肺癌 (Small cell lung cancer, SCLC) 恶性程度高, 具有增殖快、转移早、易耐药复发和生存率低的特点。几十年来治疗进展缓慢, 缺乏有效靶向药物。一线化疗药物顺铂 (Cisplatin, CDDP) 联合依托泊苷 (Etoposide, VP-16) 初期敏感但耐药复发率高, 亟需阐明耐药机制并开发逆转策略。缝隙连接蛋白 32 (Connexin32, Cx32) 在多种肿瘤中表达异常且与多种癌症预后相关, 但其在 SCLC 恶性进展及化疗耐药中的作用尚未明确。本研究旨在解析 Cx32 调控 SCLC 耐药的功能机制, 并基于此靶点筛选广西民族药活性化合物, 为克服 SCLC 化疗耐药提供新靶点及联合用药策略。

结果: 1、耐药 SCLC 细胞及患者组织中 Cx32 表达显著降低 ($p < 0.01$), 其低表达与广泛期转移相关。2、过表达 Cx32 抑制耐药 SCLC 细胞增殖、迁移和侵袭 ($p < 0.05$), 促进 CDDP/VP-16 诱导的 DNA 损伤 (γ -H2AX) 及凋亡 ($p < 0.05$)。3、Cx32 过表达可降低多药耐药蛋白 MRP1/P-gp 蛋白的表达 ($p < 0.05$)。4、体内实验证实过表达 Cx32 可抑制耐药 SCLC 皮下移植瘤生长并逆转化疗耐药 ($p < 0.05$)。5、IP-MS 联合 Co-IP 筛选出 TGFBR2 为 Cx32 互作蛋白, 二者在胞膜-胞质共定位 (Pearson 系数: 0.81/0.91)。6、Cx32 通过 Loop2 结构域特异性结合 TGFBR2, 缺失 Loop2 则互作消失。7、Cx32 过表达通过蛋白酶体途径降低 TGFBR2 蛋白表达, 从而抑制 TGF- β /Smad 通路活化及 Smad4 核转位 ($p < 0.05$)。8、Cx32 通过招募 E3 连接酶 STUB1 与 TGFBR2 形成三元复合物, 介导 TGFBR2 K388 位点 K48 型泛素化修饰, 促进其蛋白酶体途径降解。9、通过自建的包含 4229 个广西民族药单体化合物库, 以 Cx32 为靶点, 虚拟筛选获最优化合物桑根酮醇 L (Sangganol L, San L), 其与 Cx32 结合能为 -7.87 kcal/mol , 亲和力 $K_d = 9.48 \mu\text{M}$ (MST), CETSA 证实 San L 可稳定 Cx32 蛋白表达。10、机制上 San L 通过稳定 Cx32/STUB1/TGFBR2 复合物, 抑制 TGF- β /Smad 通路、降低 MRP1/P-gp 表达, 体内外逆转 SCLC 化疗耐药。

结论：1、Cx32 在 SCLC 中发挥抑癌作用，其缺失促进恶性进展及化疗耐药，是调控 SCLC 的核心靶点。2、Cx32 招募 STUB1 与 TGFBR2 形成三元复合物，介导 TGFBR2 K388 位点 K48 型泛素化修饰，加速其降解，进而抑制 TGF- β /Smad 通路并降低 MRP1/P-gp 表达。3、虚拟筛选出民族药单体化合物 San L 能够特异性靶向 Cx32 并增强 Cx32/STUB1/TGFBR2 复合体稳定性，为克服 SCLC 耐药提供了一定的理论基础和新的联合治疗策略。

联二厚朴脂素靶向 BRD4 的抗肿瘤作用与机制

马文哲

澳门科技大学中药质量研究国家重点实验室，澳门，999078

联二厚朴脂素 (Bi-magnolignan, BM) 是从中药厚朴叶片中分离得到的一种全新结构化合物。我们发现 BM 在体外表现出显著的抗肿瘤活性，抑制多种肿瘤细胞系增殖和诱导凋亡。为了阐明其作用机制，我们进行了 RNA-Seq 分析，基因集富集分析表明，BM 可显著抑制 BRD4 功能，可能是其潜在的全新抑制剂。BRD4 是 BET 蛋白家族的关键成员，在调控原癌基因转录和维持基因组稳定性方面发挥重要作用。其下游基因 MYC 的失调是许多人类癌症的重要特征，驱动着不受控制的细胞增殖和肿瘤发生。因此，BRD4 的抑制剂代表了一种极具前景的癌症治疗方法，目前已经有多个 BRD4 抑制剂进入了临床试验。通过分子对接我们发现 BM 与 BRD4 的溴结构域之间具有强烈的结合力。进一步，通过生物膜干涉分析 (BLI) 和细胞热位移分析 (CETSA)，我们对 BM 与 BRD4 的结合进行了表征。BM 与 BRD4 的结合，抑制了其下游靶基因的调控，破坏了 G2/M DNA 损伤检查点和同源重组修复这两种对于维持基因组稳定性至关重要的途径，导致细胞发生 DNA 损伤。而 BRD4 的过表达能够逆转 BM 诱导的细胞凋亡、DNA 损伤、G2/M DNA 损伤检查点破坏以及同源重组缺陷，进一步证实了 BRD4 在介导 BM 抗肿瘤作用中的关键作用。另外，初步的药代动力学分析表明，BM 具有良好的成药性，在裸鼠移植瘤模型上也表现出良好的抗肿瘤活性。因此，BM 作为一种新型的 BRD4 抑制剂，具备开发为抗癌药物的潜力。

Autophagy-Targeted transarterial chemoembolization for enhanced therapy of hepatocellular carcinoma

XiaoMing Zhu

State Key Laboratory of Quality Research in Chinese Medicines, Macau University
of Science and Technology, Taipa, Macau SAR, China

Hepatocellular carcinoma(HCC) accounts for about 90% of cases of liver cancer which has

become the fourth leading cause of cancer deaths in the world. Due to the poor diagnosis at the early stage, most patients are not suitable for surgical resection. Systemic chemotherapy shows a limited response rate and has no significant clinical value to the survival of patients. In recent years, transarterial chemoembolization(TACE)has been well accepted for treating unresectable HCC. This is because compared with the normal hepatic parenchyma with blood supply mainly from the portal vein, the tumor tissues in the patients with HCC are mainly supplied by the hepatic artery.

Lipiodol-based conventional TACE(cTACE)is currently recognized as a common approach for treating advanced HCC. The lipiodol emulsion encapsulated with the chemotherapeutic drugs such as doxorubicin (DOX) and epirubicin (EPI) is able to quickly block the tumor supplying artery, and a high drug content in the tumor tissue is achieved for a long time. This treatment induces less systemic side effects as compared with the systemic chemotherapy. However, the dispersion of hydrophilic drugs in the hydrophobic lipiodol phase is not stable, and the drugs often separate from the emulsion leading to initial burst drug release and systemic side effects.

TACE is still unsatisfactory for the therapeutic outcome of HCC. After the TACE therapy, the patients still suffer from adverse reactions and tumor recurrence. The hypoxic tumor microenvironment post-embolization can induce angiogenesis and metastasis of residual tumor cells. Although drug-eluting microspheres have been developed for TACE in recent years to address these problems of using lipiodol, the safety and therapeutic outcome of drug-eluting microspheres as compared with cTACE remain controversial. Developing new chemoembolization systems to improve the therapeutic effect of TACE and reducing the side effects remains a great challenge.

Autophagy is a catabolic pathway involved in the degradation of cellular components through the lysosomal machinery. Autophagy induction is also a key feature of TME in the solid tumors. In the hypoxia microenvironment or under the stress of chemotherapy, autophagy helps the cancer cells to clear the damaged organelles or the misfolded proteins. In addition, it supplies substrates and energy for cancer cell survival. Hypoxia-induced autophagy has been reported to contribute to the chemoresistance of HCC. Furthermore, HCC cell survival in the severe ischemia condition after transarterial embolization(TAE)or TACE treatment was reported to be dependent on autophagy, and autophagy inhibition was suggested to potentiate the therapeutic effect of TAE. Autophagy inhibitors have shown great potential in synergistically sensitizing the conventional chemotherapeutic drugs. In a rabbit VX2 liver tumor model, autophagy inhibitor chloroquine(CQ) was also reported to be able to enhance the efficacy of TACE. Therefore,

autophagy inhibition is a potential target for TACE, however, the TACE delivery systems targeting autophagy are still rare.

In this study, we developed a new drug delivery system with autophagy inhibitory activity for TACE therapy. The pH-responsive polyacrylic acid/calcium phosphate nanoparticles (PAA/CaP NPs) were synthesized and used as a carrier of EPI. A high loading capacity of EPI and pH-dependent drug release are achieved by the PAA/CaP NPs. More importantly, PAA/CaP NPs show a dramatic inhibitory activity of autophagy, which mainly depends on intracellular Ca^{2+} . PAA/CaP NPs synergistically enhance the anticancer effect of EPI. EPI-loaded PAA/CaP NPs (CaP-EPI) combined with lipiodol were applied for TACE in an orthotopic rabbit liver cancer model. Compared with cTACE using the lipiodol-EPI, the CaP-EPI-based chemoembolization agent shows a superior therapeutic effect and has less side effects. This study not only develops a new delivery system for TACE but also provides a promising strategy targeting autophagy inhibition to improve the therapeutic effect of TACE for the HCC treatment.

麦冬皂苷-D 通过激活 STING 通路增强抗肿瘤免疫

范星星

澳门科技大学中药质量研究国家重点实验室, 澳门, 999078

肿瘤免疫抑制微环境 (TME) 是限制癌症免疫治疗疗效的关键因素。为激活 TME 并提升抗肿瘤免疫应答, 免疫佐剂的应用具有重要意义。本研究首次发现麦冬皂苷-D (OP-D) 能够显著增强抗原特异性免疫反应, 并与现有免疫疗法发挥协同效应。分子对接分析表明, OP-D 与天然免疫关键调控蛋白——干扰素基因刺激因子 (STING) 具有高亲和力。进一步的 IFN- β 报告基因实验及药物抑制实验证实了 OP-D 对 STING 通路的激活作用。体外研究显示, OP-D 可促进 T 细胞活化并诱导促炎细胞因子 (如 IFN- γ 和 IL-6) 的分泌。在动物模型中, OP-D 联合 α PD-1 抗体及 TLR-9 激动剂治疗展现出显著的协同抗肿瘤效果, 通过重塑免疫微环境有效抑制肿瘤生长。综上, 本研究揭示了 OP-D 作为新型免疫佐剂的潜力, 为增强肺癌免疫治疗提供了创新性策略。

PKMYT1 诱导慢性髓系白血病分化的机制研究

李树颖^{#1} 陈怡然¹ 廖晗婧¹ 常乐^{#2} 金晶^{*1}

¹天然药物活性物质与功能国家重点实验室, 中国医学科学院药物研究所 北京协和医学院, 北京, 100050; ²重大疾病共性机制研究国家重点实验室, RNA 与造血发生研究重点实验室, 中国医学科学院基础医学研究所, 北京协和医学院基础医学院, 北京 100005

研究背景：慢性髓系白血病（CML）的特征是髓系祖细胞分化阻滞和异常增殖。诱导分化是治疗 CML 的一种潜在策略。蛋白激酶 PKMYT1（Protein Kinase, Membrane Associated Tyrosine/Threonine 1）已被证明与 CML 的不良进展呈正相关，并且是临床有效分化诱导剂甲异靛（Meisindigo, Mei）的直接作用靶点，标志着其作为 CML 治疗新靶标的潜力。然而，PKMYT1 在 CML 中调控细胞分化的具体分子机制尚未清晰阐明。

研究目的：本研究旨在深入探究 PKMYT1 在 CML 细胞分化中的功能角色，揭示其下游作用机制，为基于 PKMYT1 靶向的分化治疗策略提供理论基础。

研究方法：利用 Crispr/cas9 技术构建 K562 细胞 PKMYT1 敲低细胞株，采用 qPCR 和流式细胞术检测细胞分化相关标志物表达水平，整合 RNA-seq 和代谢组学数据，解析 PKMYT1 敲低对 K562 代谢调控和信号通路改变。Seahorse 验证细胞能量代谢改变。

结果：RNA-seq 测序结果表明在 K562 细胞中敲低 PKMYT1，K562 表现出更强的分化潜力，多项分化相关通路激活，CD41、CD61、RUNX1、CD71 等多项分化标志物增加，代谢组和 seahorse 结果显示，PKMYT1 敲低抑制了 CML 细胞依赖的癌性代谢，脂肪酸氧化和线粒体氧化磷酸化水平降低，驱动细胞代谢表型向更接近正常分化细胞的状态转变。

结论：本研究揭示了 PKMYT1 调控分化的新分子功能，阐明了 PKMYT1 在慢性髓系白血病分化中的核心作用，为理解 CML 分化阻滞的病理机制提供新视角，未来研究将深入解析 PKMYT1 相分离引发的具体转录调控机制和信号通路。

四、代谢性疾病药理

ZKSCAN3 regulates metabolic adaptations via lysosome-dependent catabolism of lipid droplets

Yang Li

Department of Pharmacology, State Key Laboratory of Medical Neurobiology, Key Laboratory of Metabolism and Molecular Medicine, the Ministry of Education, School of Basic Medical Science, Fudan University, Shanghai

Lysosomes are one of the major centers for regulating cargo degradation and maintenance of metabolic homeostasis. Nutrient deprivation induces lysosome biogenesis for the degradation of intracellular substrates to maintain metabolic homeostasis, but the underlying mechanisms are still poorly understood. Here, we report essential roles of transcription repressor ZKSCAN3 in lysosome-dependent catabolism of lipid droplets in mouse white adipose tissue(WAT)and human primary adipocytes under starvation or glucose deprivation. Phosphorylation of ZKSCAN3 in

nucleus subsequently promotes the cytosolic translocation of ZKSCAN3, leading to the enhanced expression of lysosomal genes and lysosome biogenesis. Specific depletion of ZKSCAN3 in mouse adipose tissue or the model of nutrient deprivation shows similar phenotypes: decreased WAT weight and size of lipid droplets, increased expression of lysosomal genes, and the activation of ZKSCAN3-related signaling in WAT. Then, enhancement of lysosome biogenesis promotes the catabolism of lipid droplets and significant changes of lipidome, including elevated fatty acids and carnitines, which function as building blocks for further fatty acid oxidation and heat generation in mitochondria. Notably, we find that ZKSCAN3-dependent lysosome biogenesis is also required for metabolic adaptations in human adipose tissue under fasting. We also performed the screen for ZKSCAN3-targeting compounds, which promoted lysosome biogenesis and lipid droplet catabolism. Thus, our results suggest that phosphorylation and inhibition of ZKSCAN3 can promote lysosome biogenesis and catabolism of lipid droplets, and this may be a potential therapeutic approach for the treatment of metabolic disorders characterized by the accumulation of lipid droplets.

重塑肠道菌群、调节肝脏代谢并靶向 CXCL1: PLP1 缓解乙醇诱导酒精性肝病的多效机制

杨著^{1,2} 徐强宝^{1,2} 张颖颖^{1,2}

¹皖南医学院药学院, 芜湖, 241002; ²安徽省皖南地区植物药活性物质
筛选与再评价工程实验室, 芜湖, 241002

葛根多糖 (Pueraria lobata polysaccharide, PLP1) 是传统中药葛根的主要活性成分, 具有明确的抗炎和抗氧化作用。酒精性肝病 (Alcohol-associated liver disease, ALD) 是一种以肝组织炎症反应及脂质沉积为特征的常见肝病, 目前尚无 FDA 批准的特异性治疗药物。本研究拟探讨 PLP1 在 ALD 中的保护作用及其潜在机制本研究首先在小鼠 ALD 模型中评估了 PLP1 的肝保护作用, 并结合肝组织病理学检查及炎症相关酶活性检测进行验证。同时, 采用 16S rRNA 测序、肝脏代谢组学和 Olink 蛋白组学技术深入分析其可能的作用机制。进一步通过粪菌移植 (FMT) 和抗生素干预 (ABX) 实验验证 PLP1 调节肠道菌群对其疗效的贡献; 在体外实验中, 构建 AML-12 肝细胞乙醇损伤模型评估 PLP1 的直接作用, 并利用等温滴定量热仪 (ITC)、细胞热稳定性检测 (CETSA) 及细胞转染实验明确其分子靶标。结果显示, PLP1 在体内外均能显著减轻乙醇引起的肝细胞损伤。机制方面, PLP1 可改善肠道菌群失衡, 增加有益菌、抑制致病菌, 同时调节次级胆汁酸合成、花生四烯酸及甘油磷脂代谢等通路。蛋白组学结果提示 PLP1 可下调多种炎症因子与趋化因子的表达。FMT 和 ABX 实验显示, 肠道菌群在 PLP1 发挥保护作

用中具有重要但非唯一的作用。进一步研究表明, PLP1 可直接结合并抑制炎症趋化因子 CXCL1。综上所述, PLP1 通过肠道菌群调节及靶向抑制 CXCL1 等多靶点机制, 发挥显著的抗 ALD 作用, 可能成为一种具有应用前景的天然活性物质用于 ALD 的干预和治疗。

荔枝核总黄酮通过改善肠道菌群结构减轻四氯化碳诱发的肝纤维化

胡兴兰¹ 杨莹莹¹ 黄盼玲² 罗伟生¹ 梁健钦¹ 周金玲^{1,3} 夏星^{1,3*}

¹广西中医药大学药学院, 南宁, 530200; ²河池市中医医院, 河池, 547099;

³广西中医药大学, 广西高校中药神经—代谢及免疫药理重点实验室, 南宁, 530200

目的 从荔枝核总黄酮 (total flavonoids from Litchi Semen, TFL) 调节肠道微环境的角度探讨其抗肝纤维化 (hepatic fibrosis, HF) 的作用机制。**方法** 采用 40% 四氯化碳 (carbon tetrachloride, CCl₄) -花生油溶液背部 sc 构建 HF 大鼠模型, 将 HF 大鼠分为模型组、扶正化瘀组 (450 mg/kg) 及 TFL 低、中、高剂量 (45、90、180 mg/kg) 组, 连续 ig 给药 8 周后, Masson 染色观察各组大鼠肝脏组织病理变化; ELISA 法检测大鼠血清 HF 标志物 IV 型胶原 (collagen type IV, Col-IV)、透明质酸 (hyaluronic acid, HA)、III 型前胶原 (procollagen type III, PC III)、层粘连蛋白 (laminin, LN) 的含量; 检测血清中丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST) 含量评价大鼠肝功能, 鲎试剂检测血清内毒素水平; 16s rRNA 高通量测序分析肠道菌群结构; 采用 Western blotting 法检测大鼠回肠组织闭锁小带蛋白-1 (zonula occludens-1, ZO-1)、闭合蛋白 (occludin)、封闭蛋白 2 (claudin 2) 的表达。**结果** TFL 各给药组均能不同程度的改善 HF 大鼠肝脏胶原沉积情况, 显著降低血清中 Col-IV、PC III、HA、LN、ALT、AST 含量 ($P < 0.01$); 显著增加回肠组织 ZO-1、occludin 蛋白表达 ($P < 0.05$)。TFL 能改善 HF 大鼠肠道菌群多样性, 在门、属水平上恢复肠道菌群的正常组成, 并同时显著降低入血内毒素水平 ($P < 0.01$)。**结论** TFL 可缓解 CCl₄ 诱导的 HF 大鼠症状, 其机制可能为恢复肠道菌群多样性, 改善肠黏膜屏障, 从而减少肠源性内毒素入血, 进而抑制 HF 的进展。

苯并芘通过 AhR 影响肝脏脂质合成的分子机制研究

常福厚^{1,2} 苏敏¹ 张梦迪^{1,2} 白图雅^{1,2} 胡玉霞^{1,2,3} 李君^{1,2,3}

¹内蒙古医科大学药学院, 呼和浩特, 010110; ²内蒙古自治区新药筛选工程

研究中心, 呼和浩特, 010110; ³内蒙古医科大学 新药安全评价研究中心,

呼和浩特, 010110

目的 研究苯并芘 (BaP) 对肝脏脂质合成的影响及其分子机制。**方法** 用低、中和高剂量

的 BaP 给小鼠灌胃, 检测谷草转氨酶 (AST)、谷丙转氨酶 (ALT) 的水平, 油红 O 染色法检测脂质含量, qPCR 法和 Western blot 法检测脂肪生成及转运相关基因过氧化物酶体增殖剂激活受体 γ (PPAR γ)、硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 1 (SCD1) 和脂肪酸转运酶 (CD36) 的 mRNA 和蛋白表达。在 HepG2 细胞中加多环芳经受体 (AhR) 抑制剂 CH223191 观察 BaP 对以上各指标的影响。结果 与溶剂对照组相比, 低、中和高剂量组的 BaP 可以显著升高小鼠肝脏中 ALT 水平 ($P < 0.05$, $P < 0.01$, $P < 0.001$), 中、高剂量组的 BaP 可以升高 AST 水平 ($P < 0.05$, $P < 0.001$); 中、高剂量组的 BaP 能够显著增加小鼠肝脏脂质聚集 ($P < 0.01$, $P < 0.001$); 三种剂量的 BaP 均可使 HepG2 细胞中脂质聚集增加 ($P < 0.01$, $P < 0.001$); 三种剂量的 BaP 均可使小鼠肝脏的 PPAR γ 、SCD1 和 CD36 的蛋白表达和 CD36 的 mRNA 表达升高 ($P < 0.05$, $P < 0.01$, $P < 0.001$); 中、高剂量组的 BaP 均可使小鼠肝脏的 PPAR γ 、SCD1 的 mRNA 表达升高 ($P < 0.01$, $P < 0.001$)。中、高剂量的 BaP 均可使 HepG2 细胞中的 PPAR γ 、SCD1 和 CD36 的 mRNA 和蛋白表达增加 ($P < 0.05$, $P < 0.01$, $P < 0.001$)。加 AhR 抑制剂后, 脂质含量明显降低, 并可显著降低 PPAR γ 、SCD1 和 CD36 的 mRNA 和蛋白表达 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。结论 BaP 可能通过 AhR 促进肝脏组织中脂肪生成及转运相关基因的表达进而促进肝脏脂质合成。

Study on the pharmacodynamic material basis and mechanism of pueraria lobata polysaccharides in improving ALD via coordinated regulation of the Intestinal-Hepatic AMPK/SIRT1 signaling pathway

Yiping Yang, Jiangping Wu, Qiuyue Lv, Jun Han
Wannan Medical College, Wuhu, 241002

Research Purpose: Alcoholic liver disease (ALD), caused by chronic excessive alcohol consumption, involves pathological mechanisms including oxidative stress, inflammatory responses, lipid metabolism disorders, and gut-liver axis dysfunction. Currently, clinical treatments for ALD remain limited with potential side effects, highlighting the need to explore natural, effective, and low-toxicity therapeutic agents. Pueraria lobata polysaccharides (PLP1) have demonstrated antioxidant, anti-inflammatory, and metabolic regulatory properties, yet their specific active components and molecular mechanisms in ALD amelioration remain unclear. This study aims to investigate the pharmacodynamic material basis and mechanism of PLP in ALD treatment, focusing on the gut-liver axis coordination theory with AMPK/SIRT1 signaling pathway as the core target, thereby providing theoretical foundation for novel ALD therapeutic strategies. **Research Results:** In vivo experiments: Using an ethanol-induced ALD mouse model, PLP significantly reduced serum ALT and AST levels, alleviated hepatic steatosis

and inflammatory infiltration, while restoring intestinal barrier function. 16S rRNA sequencing analysis revealed that PLP modulated gut microbiota composition by increasing beneficial bacteria (e.g., Lactobacillus, Bifidobacterium) and reducing pathogenic bacteria (e.g., Enterobacteriaceae) abundance. Molecular mechanisms: Western blot and qPCR analyses demonstrated that PLP markedly upregulated AMPK/SIRT1 pathway activity in both intestinal and hepatic tissues, promoting the expression of downstream factors related to antioxidation (SOD, GSH-Px), anti-inflammation (IL-10, TNF- α), and lipid metabolism (PPAR α , CPT1A), thereby ameliorating ALD progression. Research Conclusion: This study confirms that Pueraria lobata polysaccharides (particularly the PLP-1 component) exert therapeutic effects on ALD by activating the gut-liver AMPK/SIRT1 signaling pathway, regulating gut microbiota balance, enhancing intestinal barrier function, and reducing hepatic oxidative stress and lipid deposition. These findings not only elucidate the pharmacodynamic material basis and molecular mechanisms of PLP, but also provide novel insights for developing natural polysaccharide-based drugs targeting gut-liver axis regulation.

天然小分子扁柏酮通过靶向调控 FXR 介导的肝细胞凋亡改善 NASH 纤维化

马泽江 祁荣*

北京大学基础医学院药理学系, 北京, 100191

肝纤维化是非酒精性脂肪性肝炎 (Non-alcoholic steatohepatitis, NASH) 疾病的进展症状, 也是导致患者不良预后的重要危险因素, 目前可用的药物治疗手段极为有限。贝壳杉是南洋杉科乔木, 民间用其治疗胃痛、腹泻等疾病, 其对 NASH 纤维化的作用尚不明确。本研究旨在研究从贝壳杉中分离得到的小分子化合物扁柏酮 (Hinokitone, HO) 对 NASH 纤维化的治疗作用及其潜在靶点机制。结果显示, HO 在高脂饮食联合四氯化碳 8 周诱导的 NASH 小鼠及四氯化碳诱导的小鼠肝纤维化模型中, 均呈现剂量依赖性的抗肝纤维化作用。细胞模型中研究发现, HO 显著抑制棕榈酸诱导的肝细胞脂毒性凋亡及放线菌素 D 联合肿瘤坏死因子- α 诱导的肝细胞外源性凋亡, 进而阻止肝星状细胞的激活。生物信息学分析和表面等离子体共振实验结果显示肝细胞中法尼醇 X 受体 (Farnesoid X Receptor, FXR) 是 HO 的作用靶点。具体而言, HO 与 FXR 直接结合, 并通过抑制其蛋白酶体降解途径上调其蛋白水平。FXR 上调后可促进其下游靶基因 SHP 和 CES1 的转录, 同时通过抑制死亡信号诱导复合体的组装显著抑制凋亡分子开关-含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶 8 的剪切体 (Cleaved Caspase8) 的蛋白水平, 从而抑制肝细胞凋亡。在 FXR 肝细胞条件敲除小鼠及其原代肝细胞中, 对 FXR 介导 HO 的药效作用进行进一步验证, 结果发现肝细胞缺失 FXR 导致 HO 失去抑制肝细胞凋亡和抗肝纤维化的作用。综

上，我们的研究发现贝壳杉中的天然活性小分子 HO 通过靶向上调肝细胞 FXR 抑制肝细胞凋亡，进而间接抑制肝星状细胞的激活，从而发挥抑制 NASH 纤维化的作用。本研究为开发贝壳杉的药效新作用及新药研发奠定了研究基础，也为 NASH 纤维化的临床治疗提供了潜在治疗新策略。

激活 $\alpha 7nAChR$ 抑制肝脏坏死性凋亡改善急性肝损伤

徐芳芳¹ 李子晨¹ 沈甫明¹ 付慧¹

同济大学附属上海市第十人民医院药学部，上海，200072

目的：急性肝损伤（Acute liver injury, ALI）是一种由大量免疫细胞浸润和大量细胞死亡引起的严重肝功能障碍疾病。研究表明， $\alpha 7$ 烟碱型乙酰胆碱受体（ $\alpha 7nAChR$ ）在多种肝脏疾病中发挥重要作用。本研究假设激活 $\alpha 7nAChR$ 可减轻 ALI 并探讨其可能的分子机制。方法：通过腹腔注射脂多糖（LPS）/ D-半乳糖胺（D-Gal）诱导野生型（WT）、 $\alpha 7nAChR$ 基因敲除型（ $\alpha 7nAChR^{-/-}$ ）和 Sting 突变型（Stinggt/gt）小鼠急性肝损伤模型，并通过给予 PNU-282987 激活 $\alpha 7nAChR$ 。观察 $\alpha 7nAChR$ 对 ALI 小鼠肝脏损伤、炎症反应、线粒体损伤、坏死性凋亡和免疫细胞浸润的影响。结果：LPS/D-Gal 诱导的 ALI 小鼠肝组织 $\alpha 7nAChR$ 表达增加。与同龄 WT 小鼠相比， $\alpha 7nAChR$ 敲除降低了小鼠生存率，加重了炎症反应、氧化应激、肝脏线粒体损伤和坏死性凋亡。而激活 $\alpha 7nAChR$ 对 ALI 表现出相反的作用。此外，PNU-282987 显著降低了 LPS/D-Gal 引起的损伤肝组织中浸润的单核源性巨噬细胞（CD45+CD11bhiF4/80int）、M1 型巨噬细胞（CD45+CD11b+F4/80+CD86hiCD163low）和 Ly6Chi 单核细胞（CD45+CD11b+MHC II lowLy6Chi）的比例，但增加了 Kupffer 细胞（CD45+CD11bintF4/80hiTIM4hi）的比例。有趣的是， $\alpha 7nAChR$ 缺失促进了 LPS/D-Gal 刺激下 STING 信号通路的激活，而 PNU-282987 显著抑制了其激活。最后，我们发现 Sting 突变可以消除激活 $\alpha 7nAChR$ 对急性肝损伤的保护作用。结论：激活 $\alpha 7nAChR$ 对 LPS/D-Gal 诱导的 ALI 具有保护作用，其机制可能与调节免疫细胞浸润和抑制 STING 信号通路有关。

FAM134B 介导的内质网自噬缓解内质网应激治疗酒精相关性肝纤维化

汪田田¹ 吕雄文¹

安徽医科大学药学院，合肥，230032

目的：FAM134B 别名 JK-1 或 RETREG1（网状自噬调节因子 1），是首个发现的内质网自噬受体，其介导的内质网自噬可以缓解内质网应激从而恢复内质网稳态。本研究旨在研究 FAM134B 在酒精相关性肝纤维化中的具体作用及机制，探讨 FAM134B 介导的内质网自噬是否

通过缓解内质网应激减轻酒精相关性肝纤维化。方法：本研究采用尾静脉注射 AAV-8-TBG-m-FAM134B 构建 FAM134B 过表达的酒精相关性肝纤维化小鼠模型，观察过表达 FAM134B 后 ALF 小鼠的疾病进展，并用 RT-qPCR、western-blot 分析过表达 FAM134B 后纤维化指标 (α -SMA、COL1A1)、内质网应激指标 (GRP78、CHOP、IRE1- α 、ATF6)、内质网自噬指标 (LC3、p62、VAPB) 的变化。并进一步在体外探讨 FAM134B 介导的内质网自噬是否通过缓解肝细胞内质网应激减轻酒精相关性肝纤维化。结果：结果显示，过表达 FAM134B 后肝脏内质网自噬水平显著上升、内质网应激水平下降、肝纤维化程度减轻。体外实验也显示过表达 FAM134B 后肝细胞自噬水平升高、内质网应激水平下降，而敲低 FAM134B 后肝细胞自噬水平下降、内质网应激水平进一步升高。并且过表达 FAM134B 可以减少肝细胞分泌的细胞因子，间接影响小鼠肝星状细胞 JS-1 与小鼠巨噬细胞 RAW264.7 的活化。结论：我们的研究表明，FAM134B 介导的内质网自噬可以通过缓解内质网应激减轻酒精相关性肝纤维化，为酒精相关性肝纤维化提供新的靶点和干预策略。

LCN2/24P3R 介导的铁代谢紊乱促进肝星状细胞活化并加重酒精相关性肝纤维化

夏国庆¹ 吕雄文^{1*}

安徽医科大学肝病研究所，抗炎免疫药物教育部重点实验室，药学科学学院，

安徽医科大学，合肥，230032

目的：本研究旨在探讨 LCN2 在酒精相关性肝纤维化 (ALF) 中的作用及其潜在机制，尤其关注其在铁代谢紊乱和 HSC 活化中的关键调控作用。方法：基于公开数据库 (GEO 和 GTEX)，分析 LCN2 在 ALF 的差异表达以及其与促肝纤维化基因的相关性。同时，通过组织学染色、生化指标检测及分子生物学实验，验证敲低 LCN2 后对 ALF 小鼠模型的影响。进一步通过分子对接和分子动力学模拟，解析 LCN2/24P3R 与铁离子的结合模式，并结合 AML-12 和 JS-1 细胞的体外实验，探讨其对 HSC 活化的调控作用。结果：研究表明，LCN2 在 ALF 患者及小鼠模型中的表达显著上调，其水平与疾病严重程度呈高度正相关。敲低 LCN2 可以显著减轻 HSC 的活化和肝纤维化，而外源性 rLCN2 会进一步加剧 ALF 进程。而分子对接与分子动力学模拟结合实验验证提示，LCN2/24P3R 可以协同调控铁转运，诱导 HSC 铁过载并驱动其活化。此外，LCN2/24P3R 介导的异常铁转运还可通过激活肝巨噬细胞形成病理性正反馈回路，加剧肝纤维化进展。结论：本研究明确 LCN2/24P3R 协同调控铁转运，诱导 HSC 铁过载并促进其活化，从而加剧 ALF 进程。研究结果为靶向 LCN2/24P3R 通路的抗肝纤维化治疗策略提供了理论依据，并为细胞间铁稳态调控提供了新的思路。

肝脏缺失 CD73 加重酒精相关性肝炎和脑功能障碍

武雪 吕雄文

安徽医科大学药学科学学院, 合肥, 230032

目的: 探究肝脏特异性敲除 CD73 对酒精诱导的肝脏损伤、炎症、脂肪病变及脑部损伤的影响。方法: 参照 NIAAA 模型建立小鼠 ASH 模型, 通过血清生化指标、组织病理学、动物跑轮、免疫荧光和 Western Blot 等方法来评估肝脏特异性敲除 CD73 对 ASH 进展, 脑部损伤以及小鼠昼夜节律的影响。结果: CD73 在 ASH 小鼠肝脏组织和乙醇刺激的 AML-12 细胞中表达增加。小鼠跑轮结果显示酒精喂养后 CD73^{flox/flox} (E10d+1B) 小鼠昼夜运动节律性明显减弱, 同时夜间活动显著减少, 白天活动略有增加, CD73^{flox/flox} Alb^{Cre} (Pair-fed) 小鼠也表现出昼夜节律紊乱, 但运动活动正常; 与 CD73^{flox/flox} (E10d+1B) 小鼠相比, CD73^{flox/flox} Alb^{Cre} (E10d+1B) 小鼠昼夜节律紊乱的更加明显, 活动性也明显降低。血清 ALT 和 AST 结果, 肝组织 H&E, Oil Red O and F4/80 的染色结果显示酒精组小鼠肝损伤加重, 肝脏脂肪沉积增加同时伴有炎症细胞浸润, 而肝脏特异性敲除 CD73 能进一步加重酒精诱导的肝脏损伤, 肝脏脂肪沉积以及炎症细胞的浸润, Western Blot 和 RT-qPCR 结果表明, 肝脏特异性敲除 CD73 能促进脂肪酸的摄取以及合成 (CD36、SREBP1、FASN), 增加炎症因子 (IL-1 β 、IL-6) 和单核趋化因子 (CCL2) 的表达, 同时降低时钟基因 BMAL1 和 Clock 的表达。此外, 脑组织 IBA-1 免疫组化的结果显示与 CD73^{flox/flox} (E10d+1B) 小鼠相比, CD73^{flox/flox} Alb^{Cre} (E10d+1B) 小鼠脑组织海马部位小胶质细胞浸润增加。体外使用 CD73-siRNA 在 AML-12 细胞中下调 CD73 后, Western Blot 和 RT-qPCR 结果显示沉默 CD73 能使乙醇刺激的 AML-12 细胞中 CD36 转录水平升高, SREBP-1C, FASN 蛋白表达增加, 炎症因子 IL-1 β 蛋白表达增加, 腺苷 A₁R 和 A_{2b}R 蛋白表达增加, 时钟基因 BMAL1 蛋白表达降低, Bodipy 染色显示沉默 CD73 能增加乙醇刺激的细胞内脂滴沉积。而在乙醇刺激的 AML-12 中转染 CD73 质粒后出现相反的结果。此外, 使用腺苷受体的非选择性抑制剂咖啡因能抑制乙醇诱导 AML-12 细胞中 SREBP-1C 和 IL-1 β 蛋白的表达, 但 BMAL1 蛋白表达也明显降低。结论: 肝脏特异性敲除 CD73 后能影响脂肪酸的摄取和合成, 以及炎症细胞的浸润从而加重酒精诱导的肝脏损伤、脂肪沉积和脑损伤; 进一步扰乱酒精诱导的肝脏昼夜节律和时钟基因的表达; 此外, 肝脏特异性敲除 CD73 也会影响腺苷受体的表达, CD73/腺苷信号能影响乙醇诱导的脂肪合成和炎症反应以及时钟基因 BMAL1 的表达。

狄氏副拟杆菌长链脂酰-CoA 合成酶的功能鉴定

孙继梅¹ 王焱¹ 朱曼丽² 李琳琳^{1*}

¹新疆医科大学药学院, 乌鲁木齐, 830000; ²新疆医科大学中心实验室, 乌鲁木齐, 830000

目的 狄氏副拟杆菌作为一种具有潜力的新型抗代谢综合征益生菌, 本研究旨在识别和解析其在调节宿主代谢过程中的关键基因功能, 为糖尿病的防治提供创新策略。方法 以野生型

狄氏副拟杆菌 ATCC 8503 为对象，通过扩增靶基因并使用双酶切技术，将其分别克隆至 pMDTM19-T、pBAD24M 和 pET-21a (+) 表达载体，随后转化至相应的宿主感受态细胞中。利用异体遗传互补和生化分析，鉴定靶基因是否编码长链脂酰-CoA 合成酶。结果 实验结果显示，当大肠埃希菌 (E. coli) JW1794 携带狄氏副拟杆菌 ATCC 8503 的靶基因后，其生长能力显著恢复。体外生化检测进一步确认，His-Pd 靶蛋白发挥长链脂酰-CoA 合成酶 (ACSL) 的活性。结论 狄氏副拟杆菌 ATCC 8503 中的靶基因被证实编码长链脂酰-CoA 合成酶 (ACSL)，在脂肪酸代谢中起到重要作用。本研究为开发新型抗糖尿病药物提供了理论依据和潜在的防治靶点，有望为糖尿病治疗开辟新途径。

FMRP 通过 m6A 甲基化修饰调控 STAT1 mRNA 衰变促进肝纤维化的进展

孙立娇¹ 吕雄文^{1*}

安徽医科大学肝病研究所，抗炎免疫药物教育部重点实验室，药学科学学院，
安徽医科大学，合肥，230032

目的：肝脏疾病中关键基因的表达受 m6A 甲基化调控，其中阅读蛋白的异常表达决定这些基因转录本的命运，因此，本研究旨在阐明 m6A 阅读蛋白 FMRP 在肝纤维化进展中的作用及机制。方法：提取原代肝星状细胞，进行 RNA-seq 和 qRT-PCR 以筛选差异表达基因。在细胞和 CCl₄ 诱导的肝纤维化模型中，采用敲低和过表达的方法评估 FMRP 对肝纤维化的影响。进行 MeRIP、RIP-seq、RNA-pull down 和双荧光素酶报告实验以研究 FMRP 和下游靶点的分子机制。结果：我们发现 FMRP 在 CCl₄ 诱导的肝纤维化小鼠肝星状细胞及 TGF- β 1 诱导的 LX2 细胞中表达显著下调。有趣的是，过表达 FMRP 可促进肝纤维化过程中的肝损伤，增加肝组织中的纤维增生和胶原沉积，进一步加重 CCl₄ 诱导的肝组织结构紊乱。同时，运用慢病毒生物载体构建了 FMRP 过表达的稳转肝星状细胞株，发现过表达 FMRP 促进肝星状细胞由静息态向激活态的转化，促进活化态肝星状细胞的恶性增殖。机制方面，RIP-seq 与 RNA-seq 联合分析结果发现，FMRP 可能通过结合 STAT 1 转录本上的 m6A 位点从而抑制 STAT 1 的稳定性，促进其发生降解以促进活化态肝星状细胞的恶性增殖，从而促进肝纤维化的发生。结论：我们的研究结果证实了 FMRP 促进肝纤维化进展，并揭示了 FMRP 通过 m6A 甲基化调控 STAT 1 稳定性促进肝纤维化的机制。

CD73 通过调控 BMAL1 的表达在减轻酒精性肝损伤合并昼夜节律紊乱中的作用及其机制研究

叶莹¹ 吕雄文¹

安徽医科大学，合肥，230032

目的：在 ALD 进程中，饮酒会使器官外周生物钟（肝脏生物钟）与脑中的主生物钟之间发

生失调，而昼夜节律紊乱会增加 ALD 的风险。Nt5e (CD73) 是一种细胞表面胞外-5'-核苷酸酶，异常的嘌呤信号干扰所调控的生物钟基因表达，打断生物钟昼夜节律，进而影响 ALD 的发生发展。本文旨在围绕 CD73/腺苷通路与生物钟的关联为酒精性肝病的发病机制提供依据。方法：用 CD73 基因敲除小鼠、野生型 (WT) 小鼠和 RAW264.7 细胞在体内和体外评价 CD73 对生物钟基因及行为学的影响。结合分子和组织学方法进行评估肝脏损伤情况和研究体内和体外的机制。结果：HE 染色和 F4/80 免疫组化结果显示酒精性肝损伤小鼠和酒精性肝损伤合并昼夜节律紊乱小鼠肝细胞内脂肪空泡明显增加，细胞间隙变大，肝索排列紊乱，巨噬细胞的浸润增多，其中复合模型小鼠肝细胞坏死、炎性细胞浸润更为严重。代谢笼结果显示，ETH-LL 组表现出明显的节律紊乱，且 ETH-LL 组肝细胞坏死、炎性细胞浸润最为严重，首先证明了小鼠昼夜节律紊乱会加重酒精性肝病的肝脏损伤。进一步地，敲除 CD73 导致肝脏损伤加重，且小鼠平均活动量以及运动分布的昼夜节律性明显降低，提示 CD73 会影响小鼠昼夜节律。结合体外实验，抑制 CD73 会抑制生物钟基因 BMAL1 及下游生物钟基因的表达。结论：本研究表明 CD73 对乙醇诱导的肝损伤具有保护作用且对昼夜节律具有调节作用。我们的结果显示 CD73 调节生物钟基因的新功能，为酒精性肝损伤的治疗提供新的思路。

基于肝肠轴研究隐绿原酸对酒精相关性肝病的治疗作用及机制研究

龚明旭¹ 吕雄文¹

安徽医科大学药学院，合肥，230032

背景：酒精相关性肝病 (Alcoholic-Related Liver Disease, ALD) 是由长期过量饮酒引发的慢性肝病，涵盖脂肪肝至肝硬化等阶段。其发病机制不仅涉及酒精代谢产物对肝细胞的直接毒性，更与肠-肝轴失衡密切相关：酒精破坏肠道屏障，增加肠通透性，导致细菌脂多糖 (LPS) 等入血，诱发全身炎症反应，加剧肝损伤。黄花败酱作为传统中药，其核心活性成分隐绿原酸 (Cryptochlorogenic Acid, CCGA) 具有显著抗炎和抗氧化活性，但 CCGA 在 ALD 中的保护机制尚不明确。目的：探究 CCGA 对 ALD 的保护作用，重点阐明其通过调节肠-肝轴、修复肠道屏障及抑制炎症通路的分子机制，为开发 ALD 治疗药物提供依据。方法：体内实验：采用 5% 酒精液体饲料喂养 C57BL/6 小鼠建立 ALD 模型，给予黄花败酱水提取物及不同剂量 CCGA 干预。通过肝脏 HE 染色、免疫组化评估组织形态；检测血清 ALT、AST、TC、TG、LPS 水平；Western blot 分析肝脏炎症因子 (IL-1 β , IL-6, COX-2) 及肠组织紧密连接蛋白 (ZO-1, Occludin, Claudin-1) 表达。体外实验：利用酒精处理 Caco-2 细胞模拟肠道屏障损伤，CCGA 干预后通过跨上皮电阻 (TEER) 和 FITC-葡聚糖渗透实验评估屏障功能；RT-qPCR、Western blot 和免疫荧光检测紧密连接蛋白及炎症因子表达。通过转录组测序筛选差异基因，结合 KEGG 富集分析鉴定关键通路；Western blot 验证 PI3K/AKT/NF- κ B 通路关键蛋白 (p-PI3K, p-Akt, p-p65, p-I κ B α) 磷酸化水平。

结果：CCGA 显著降低 ALD 小鼠血清 ALT、AST、TC、TG 水平和肝脏脂质沉积，改善肝组织病理损伤，并抑制 IL-1 β 、IL-6 和 COX-2 等炎症因子表达。CCGA 恢复酒精所致回肠绒毛结构破坏，上调 ZO-1、Occludin 和 Claudin-1 蛋白表达，显著降低血清 LPS 水平。CCGA 提高 Caco-2 细胞 TEER 值，降低 FITC 渗透率，并促进紧密连接蛋白表达。转录组学显示 CCGA 显著抑制促炎基因表达，KEGG 富集分析明确 PI3K/AKT/NF- κ B 通路为核心靶点。Western blot 证实 CCGA 有效抑制酒精诱导的 p-PI3K、p-Akt、p-I κ B α 和 p-p65 磷酸化，阻断 NF- κ B 核转位及下游炎症级联反应。结论：本研究系统阐明 CCGA 通过多靶点干预缓解 ALD 的核心机制：抑制肝脏炎症与脂质积累；靶向抑制 PI3K/AKT/NF- κ B 信号通路过度激活，降低促炎因子释放。修复肠-肝轴失衡：增强肠道屏障完整性，上调紧密连接蛋白表达，减少 LPS 入血，阻断“肠漏-肝损伤”恶性循环。CCGA 作为黄花败酱的关键活性成分，通过协同调节肠肝对话与炎症通路，展现显著的肝肠保护潜力，为开发 ALD 天然治疗药物提供了重要理论基础。

知母皂苷 BII 作为新型的 KEAP1-NRF2 抑制剂减轻酒精性肝病： 基于结构的虚拟筛选和生物学评价

王俊杰¹ 吕雄文¹

安徽医科大学药学院，合肥，230032

背景：过量乙醇诱导的氧化应激是酒精性肝病（ALD）进展中的一个重要因素。近年来，通过抑制 Kelch 样 ECH 相关蛋白 1（KEAP1）以激活抗氧化调节因子核因子红系 2 相关因子 2（NRF2）被认为是治疗氧化应激相关疾病的有效策略，但其在 ALD 中的应用尚未得到充分探索。目的：（1）通过分子对接虚拟筛选化合物库，寻找能够有效靶向抑制 KEAP1 的小分子化合物，为后续的 ALD 治疗提供潜在的候选药物；（2）通过细胞和小鼠模型，系统评估这些 KEAP1 抑制剂，尤其是知母皂苷 B II（TBII）在缓解酒精引起的氧化应激和肝脏损伤中的作用及机制。方法：本研究采用基于结构的药效团模型对包含 4533 个天然化合物的化合物库进行虚拟筛选，并通过对化合物的细胞毒性验证，细胞活力调控实验和总抗氧化能力测试，得到了具有良好抗氧化潜力的化合物 TBII。随后，我们在 AML-12 细胞和 C57BL/6 小鼠中建立了 ALD 模型，并采用免疫荧光、蛋白质印迹、实时定量 PCR、生化检测和组织学染色等方法评估了 TBII 对 ALD 的治疗效果及其机制。结果：结果显示，TBII 显著改善了乙醇诱导的肝损伤，抑制了血清丙氨酸氨基转移酶（ALT）、天冬氨酸氨基转移酶（AST）、总胆固醇（T-CHO）和甘油三酯（TG）水平的升高，减少了肝组织中脂滴的积累。此外，TBII 治疗增强了 AML-12 细胞和小鼠肝脏的抗氧化能力，增加了谷胱甘肽（GSH）和超氧化物歧化酶（SOD）水平，同时降低了丙二醛（MDA）和活性氧（ROS）水平。机制研究表明，TBII 抑制了乙醇诱导的 KEAP1 水平升高，并逆转了乙醇引起的 NRF2 及其下游靶标的变化。结论：（1）TBII 可以显著改善乙

醇引起的肝损伤和脂质代谢异常；(2) TBII 能够提升肝脏抗氧化能力并减轻乙醇诱导的氧化应激；(3) TBII 通过抑制 KEAP1，促进 NRF2 转入细胞核并活化下游抗氧化基因表达。

葛根芩连汤改善 T2DM 小鼠 β 细胞功能的药效研究

李丹 梁浩 刘东阳

北京大学第三医院药物临床试验中心，北京，100191

目的：2 型糖尿病 (T2DM) 以胰岛 β 细胞功能 (BCF) 进行性丧失为核心病理特征，改善 BCF 是实现停药缓解的关键，但缺乏有效药物。随机双盲安慰剂对照临床试验表明葛根芩连汤 (GQD) 可有效降糖作用且具有改善 BCF 潜力，但仍需进一步确证。本研究旨在明确 GQD 对 T2DM 小鼠 BCF 的改善作用。

方法：研究选取 9 只雄性 C57BL/6J 小鼠作为正常对照组，其余小鼠通过高脂饮食联合链脲佐菌素腹腔注射构建 T2DM 小鼠模型。将造模成功 (空腹血糖 (FBG) >11.1 mM) 的小鼠分为模型组 (n=9)；低、中和高剂量 GQD 组 (10.8、21.6、32.4 g/kg；n=9)；和阳性药二甲双胍组 (100 mg/kg；n=6)。所有组进行 6 周干预，通过每周监测 FBG 和第 6 周进行腹腔注射葡萄糖耐量试验 (OGTT) 评估其改善空腹及餐后血糖的作用。通过第 4 周测定空腹及餐后 15 和 30 分钟的胰岛素水平、评估 BCF 相关参数 (HOMA- β 和处置指数) 及通过最佳剂量组的免疫荧光分析胰岛中 α/β 细胞的面积比，以综合评估 GQD 改善 BCF 的作用。

结果：在改善血糖方面，本研究发现 GQD 可以剂量依赖性地改善 T2DM 小鼠空腹和葡萄糖耐量，相较于第 6 周模型组 FBG，低、中和高剂量 GQD 组可分别降低 FBG 18.3%、35.4% 和 38.5%，相较于第 6 周模型组 OGTT 曲线下面积 (AUC)，低、中和高剂量 GQD 组可分别降低 3.9%、24.5% 和 23.2%，其中中剂量和高剂量 GQD 药效基本相当，且优于阳性药二甲双胍 (分别降低 FBG 和 AUC 27.2% 和 14.0%)。在改善 BCF 方面，相较于第 4 周模型组的餐后 15 分钟的胰岛素水平，低、中和高剂量 GQD 组可以分别提高 57.8%、101.2% 和 113.9%，并可剂量依赖性地改善 HOMA- β 和处置指数。并中剂量 GQD 组免疫荧光结果表明其能显著降低胰岛中 α/β 细胞的面积比。

结论：GQD 可以剂量依赖性地改善 T2DM 小鼠空腹及餐后血糖，并可通过提高 β 细胞餐后胰岛素分泌能力和增加其在胰岛中的占比从而改善 T2DM 小鼠 BCF。

发育早期异源物质暴露对肝脏药物代谢长期影响的研究进展

仇艳娇 侯晓阳 韩圣娜 张莉蓉* 王沛*

郑州大学基础医学院药理学系，郑州，450001

发育早期 (胎儿至新生儿期) 异源物质暴露对肝脏药物代谢具有长期影响。孕烷 X 受体

(PXR)、组成型雄甾烷受体 (CAR)、糖皮质激素受体 (GR) 等核受体介导的表观遗传重编程是药物效应个体差异的重要机制。小鼠新生儿期暴露于 CAR 激动剂苯巴比妥 (PB) 的“印记”效应依赖特定剂量 (> 200 mg/kg) 和时间窗口 (出生后 10 天内), 可永久性诱导肝脏 Cyp2b10、Cyp2c29、Cyp3a11 等 CYPs 表达, 导致奥美拉唑药物效应降低, 胃酸 PH 值上调; 新生儿时期暴露于 PB 会导致成年雄性大鼠子代肝脏微粒体混合功能氧化酶活性异常及肿瘤相关 CYPs 如 Cyp2b1 高表达, 增加成年期患肿瘤风险; 孕期和哺乳期脂溶性 CAR 激动剂 (如 TCPOBOP、PCB153) 暴露可通过母乳传递至子代小鼠, 导致子鼠肝脏 Cyp2b10、Cyp3a11 等酶持续高表达至成年期。大鼠孕期暴露于 PXR 激动剂 (如 PCN、DBP、PBDEs) 上调胎鼠肝脏 Cyp3a 表达; 吡咯里西啶生物碱 (PAs) 通过激活大鼠雌性胎儿 PXR 并诱导 Cyp3a 自我代谢, 加剧肝毒性, 其性别特异性与雄激素受体抑制相关。此外, 大鼠产前地塞米松 (DEX) 暴露通过 GR/PXR 通路提升胎儿 Ugt1a1 表达, 增强胆红素代谢能力; 新生儿期皮下注射己烯雌酚 (DES), 可致成年雄性大鼠 Cyp2c 上调、Cyp3a2 下调, 且会改变大鼠 DNA 加合物表达, 但 DNA 加合物的种类分布情况并未改变。表观遗传重编程是发育早期异源物质暴露调控肝脏药物代谢酶表达的关键机制。小鼠新生儿期暴露高剂量 TCPOBOP 通过增强 Cyp2b10 和 Cyp2c37 启动子区 CAR 结合域附近 H3K4me3 的富集水平, 降低 H3K9me3 的富集水平, 从而诱导 Cyp2b10 和 Cyp2c37 长期表达, 而低剂量暴露的效应随物质清除消失。新生儿期接触 PXR 激动剂 PCN, 可导致 Cyp3a11 启动子区 PXR 结合位点 H3K4me3 修饰水平升高、H3K27me3 修饰水平降低, 进而引发小鼠肝脏 Cyp3a11 基因表达持续上调。小鼠孕期多次 LPS 暴露通过降低核受体 PXR 表达, 进而降低 Cyp3a11 启动子区 PXR 结合位点的组蛋白修饰 H3K4me3 富集水平, 导致 Cyp3a11、Ugt1a1 表达持续下调。本文重点综述核受体 PXR 和 CAR 介导的转录调控网络及表观遗传记忆机制, 旨在揭示“核受体-表观遗传”轴塑造子代药物代谢表达的规律, 为临床妊娠期用药安全评估、儿童个体化给药及环境污染健康风险防控提供新视角。

Kv1.3 Regulates Macrophage Immune Function through the PI3K/AKT Pathway to Alleviate Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis

Ting Ke^{1,2}, Xiongwen Lv^{1,2*}, Baoming Wu^{1,2*}

¹Inflammation and Immune Mediated Diseases Laboratory of Anhui Province, Anhui Medical University, Hefei 230032, China; ²School of Pharmacy, Anhui Medical University, Hefei 230032, China

Background and Aim: The progression of metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH) is closely linked to macrophage-mediated inflammatory responses. The voltage-gated potassium channel Kv1.3 plays a pivotal role in regulating macrophage function; however, its

specific role and underlying mechanisms in MASH remain unclear. This study aimed to investigate the therapeutic potential of Kv1.3 blockade in MASH and to elucidate its mechanism, focusing on the PI3K/AKT signaling pathway in modulating macrophage activity. **Methods:** A Western diet(WD)-induced mouse model of MASH was established, and adeno-associated virus AAV8-Kv1.3-shRNA was used to knock down hepatic Kv1.3 expression. Hepatic steatosis, inflammation, and macrophage infiltration were evaluated. In vitro, LPS-stimulated RAW264.7 macrophages were treated with the Kv1.3 inhibitor ShK-186 to assess inflammatory cytokine(IL-6, TNF- α) production and migratory capacity. The GEO dataset (GSE167523) was analyzed to validate involvement of the PI3K/AKT pathway in Kv1.3-mediated macrophage regulation. **Results:** Kv1.3 expression was significantly increased in WD-induced MASH mouse livers. Hepatic Kv1.3 knockdown markedly alleviated liver injury, steatosis, and inflammation. In vitro, ShK-186 inhibited LPS-induced macrophage migration and cytokine production, and significantly reduced PI3K/AKT phosphorylation. These effects were partially reversed by the PI3K agonist 740Y-P, confirming that Kv1.3 regulates macrophage function via PI3K/AKT signaling. **Conclusion:** This study is the first to demonstrate that Kv1.3 modulates macrophage inflammatory responses and migration through the PI3K/AKT pathway, thereby contributing to MASH progression. Hepatic Kv1.3 knockdown significantly improves MASH-related pathology, highlighting Kv1.3 as a promising therapeutic target.

NT5E/CD73 介导肝细胞/巨噬细胞的调控作用在 ALD 中的机制研究

夏国庆 吕雄文

药学科学学院, 安徽医科大学, 合肥, 230032

背景: 胞外-5'-核苷酸酶或 NT5E (CD73) 是 AMP 水解为腺苷的关键代谢酶, 其在嘌呤代谢和免疫调节中发挥重要作用, 但 CD73 对酒精相关性肝病的调节作用及其机制尚未明确。目的: 本研究旨在阐明 CD73 在酒精相关性肝病 (ALD) 中的保护作用及其分子机制, 重点探究其对肝脏脂质代谢、炎症反应及参与昼夜节律网络的调控作用及其机制。方法: 构建小鼠酒精相关性肝损伤和小鼠酒精相关性肝损伤合并昼夜节律紊乱模型, 采用肝脏特异性 CD73 敲除 (CD73-LKO) 小鼠及腺病毒介导的 CD73 过表达系统, 并通过 qPCR、Western blot、组织病理学分析、免疫荧光染色及昼夜节律行为监测等方法, 阐明 CD73 在调节 ALD 进展中的作用及其分子作用机制。结果: 本研究发现长期酒精暴露显著上调小鼠肝脏 CD73 的表达, 而肝脏特异性敲除 CD73 (CD73-LKO) 加重了肝细胞脂肪变性以及巨噬细胞炎性浸润。分子水平上, CD73 敲除还促进脂肪酸摄取与合成相关基因 (CD36、FASN、PPAR γ 、SREBP-1c) 的表达, 并加剧炎症因

子 (IL-1 β 、IL-6、MCP-1) 的释放。相反, 过表达 CD73 可显著改善上述病理变化, 并抑制酒精诱导的肝细胞的凋亡。进一步研究表明, CD73 可以通过激活 PI3K/AKT/AMPK 信号通路抑制 NF- κ B 的活化, 从而减轻肝脏炎症反应。另外本研究发现, 酒精暴露会导致小鼠昼夜节律紊乱, 表现为运动活动节律性减弱及核心生物钟基因表达异常。值得注意的是, CD73-LKO 小鼠的昼夜节律紊乱更为严重, 而 CD73 过表达可特异性上调核心生物钟调控因子 BMAL1 的表达, 并恢复其下游节律基因 (Per1/2、Cry1/2) 及脂代谢相关基因 (PPAR- α) 的节律性表达。体外实验也证实, 沉默 CD73 抑制 BMAL1 表达并加重了酒精诱导的肝细胞脂质沉积, 而过表达 CD73 则通过增强 BMAL1 表达改善脂代谢紊乱。此外, 过表达 CD73 在酒精诱导的脑损伤中也发挥保护作用。实验结果显示, 酒精暴露后小鼠大脑及原代小胶质细胞中 CD73 表达升高, CD73 敲除加剧脑部炎性细胞浸润及神经炎症因子释放, 而肝脏或大脑特异性过表达 CD73 均可减轻酒精诱导的脑损伤, 提示敲减 CD73 可能通过肝—脑轴发挥器官协同保护效应。结论: 本研究揭示了 CD73 通过双重机制发挥肝脏保护作用: 一方面通过激活 PI3K/AKT/AMPK 信号通路显著抑制肝脏炎症反应, 另一方面通过调控核心生物钟基因 BMAL1 的表达维持肝脏生物钟稳态。值得注意的是, 本研究报道了过表达 CD73 对酒精诱导的中枢神经系统损伤同样具有显著保护效应, 这一发现拓展了 CD73 对调节多器官功能的潜在价值。基于上述发现, 本研究不仅阐明了 CD73 在 ALD 中的关键保护机制, 更为开发靶向 CD73 的 ALD 治疗策略提供了重要的理论依据和实验基础。

CircSMAD2 Regulates Hepatic Stellate Cell Metabolic Activation and Fibrosis via the miR-145/ZEB2 Axis

Guodong Zhang¹, Jieling Cheng³, Yuting He¹, Junwei Wang¹, Rongquan Yang¹,
Jiaqi Ji¹, Yi Ding¹, Mingyu Zhao¹, Chen Wang¹, Li li Wang¹,
Tianyu Yang¹, Shuqin Xue², Xiao Wang^{2*}, Lei Zhang^{1*}

¹School of Pharmacy, Inflammation and Immune Mediated Diseases Laboratory of Anhui Province, Key Laboratory of Anti-inflammatory of Immune Medicines of Ministry of Education, Anhui Medical University, Hefei 230032, China; ²Department of Radiology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Anhui Medical University, Hefei 230022, China; ³Sixth People's Hospital South Campus, Shanghai Jiaotong University, Shanghai, 201400, China

Activated hepatic stellate cells (HSCs) exhibit enhanced aerobic glycolysis and elevated lactate production, which contribute directly to the activation and maintenance of the myofibroblast phenotype. However, the role of circular RNAs (circRNAs) in hepatic fibrosis,

particularly in the context of lactate signaling, remains poorly understood. Through circRNA sequencing (circRNA-seq), we identified *circSMAD2* as significantly upregulated in activated HSCs, with predominant cytoplasmic localization. Silencing *circSMAD2* suppressed HSC activation and proliferation and alleviated liver fibrogenesis in vivo. Mechanistically, *circSMAD2* regulates hepatic fibrosis via the p53 pathway by sponging microRNA-145 (miR-145) and modulating ZEB2 expression. Furthermore, histone H3 lysine 18 lactylation (H3K18la) promoted the transcription of exportin-2, facilitating the cytoplasmic export of *circSMAD2* and enhancing its regulatory impact on the miR-145/ZEB2 axis. Together, these findings reveal a novel lactate-responsive epigenetic and post-transcriptional regulatory mechanism whereby *circSMAD2* promotes HSC activation and contributes to liver fibrosis.

有氧运动诱导训练免疫耐受改善胰岛素抵抗小鼠免疫刺激后糖脂代谢紊乱

罗维¹ 艾磊²

¹南京体育学院运动健康学院, 南京, 210014; ²江苏省体育科学研究所, 南京, 210033

研究目的: 探讨中等强度有氧运动对高脂膳食诱导的胰岛素抵抗 (IR) 小鼠免疫刺激后糖脂代谢紊乱的调节效果及其影响因素。方法: 70 只 SPF 级 C57BL/6 雄性小鼠中随机选取 18 只作为对照组 (CON 组), 剩余小鼠经高脂膳食干预 (HFD 组) 8 周进行建模。建模后, 于 CON 组和 HFD 组各随机选取 6 只小鼠取材检测糖脂代谢和炎症水平。同时, 将 HFD 组余下小鼠随机分为 HFD 安静组 (HS 组) 和 HFD 运动组 (HE 组), 每组 16 只, 均转为普通饲料喂养, HE 组实施运动干预 8 周。运动强度为 12 m/min, 持续运动 60 min/d, 5 d/w。8 周后, CON 组、HS 组和 HE 组均组内随机分为免疫刺激组 (LPS 组) 和对照组 (PBS 组), 其中 CON-PBS 组和 CON-LPS 组每组 6 只, HS-PBS 组、HS-LPS 组、HE-PBS 组和 HE-LPS 组每组 8 只。LPS 组以 LPS 作为免疫刺激腹腔注射后 24 小时取材。干预期间检测各组小鼠体重、摄食量, 空腹血糖 (FBG), 糖耐量 (GTT) 和胰岛素耐量 (ITT)。干预结束后, 取血清检测血脂四项; 采用 ELISA 法检测血清肿瘤坏死因子 α (Tumor necrosis factor alpha, TNF- α)、白介素-1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β) 和白介素-10 (Interleukin-10, IL-10) 水平; 采用 Western Blot 方法检测肝脏、骨骼肌、脂肪组织中 IL-1 β , IL-10, 诱导性一氧化氮合酶 (Inducible nitric oxide synthase, iNOS) 和精氨酸酶-1 (Arginase-1, Arg-1) 蛋白表达。结果: (1) 高脂膳食干预 8 周后, 与 CON 组相比, HFD 组小鼠体重、摄食量和 FBG 水平均显著增加 ($P < 0.01$), 糖耐量和胰岛素耐量均显著降低 ($P < 0.01$); 血清中促炎因子 TNF- α 和 IL-1 β 水平均显著增加 ($P < 0.01$), 抗炎因子 IL-10 水平显著下降 ($P < 0.01$); 肝脏、骨骼肌和脂肪组织中 IL-1 β 和 iNOS 表达均显著增加 ($P < 0.05$), 肝脏组织 IL-10 和 Arg-1 水平显著下降 ($P < 0.01$), 脂肪组织中

Arg-1 水平显著下降 ($P < 0.01$)。 (2) 转为正常膳食干预 8 周后, HS-PBS 组小鼠体重仍显著高于 CON-PBS 组 ($P < 0.01$); 摄食量、FBG、TG、TC、LDL-C 和 HDL-C 均与 CON-PBS 组无显著差异 ($P > 0.05$); 血清 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-10, 肝脏、骨骼肌和脂肪组织 IL-1 β 、IL-10、iNOS 和 Arg-1 均与 CON-PBS 组无显著差异 ($P > 0.05$)。 LPS 干预后, CON-LPS 组和 HS-LPS 组摄食量均显著低于对应的 PBS 组 ($P < 0.05$); HS-LPS 组血清 FBG、TG、TC、LDL-C、TNF- α 和 IL-1 β , 肝脏和脂肪组织中 IL-1 β 和 iNOS, 骨骼肌中 iNOS 均显著高于 HS-PBS 组和 CON-LPS 组 ($P < 0.05$); HS-LPS 组血清、骨骼肌和脂肪组织中 IL-10, 骨骼肌和脂肪组织中 Arg-1 均显著低于 HS-PBS 组和 CON-LPS 组 ($P < 0.05$)。 (3) 同时进行有氧运动干预后, HE-LPS 组血清 FBG、TC、LDL-C、TNF- α 、IL-1 β 和 IL-10, 肝脏、骨骼肌和脂肪组织中 IL-1 β 、iNOS 和 IL-10 水平均与 HE-PBS 组相比无显著差异 ($P > 0.05$); 血清 FBG、TG、TC、TNF- α 、IL-1 β , 肝脏、骨骼肌和脂肪组织中 IL-1 β 和 iNOS 均显著低于 HS-LPS 组 ($P < 0.05$); 血清和肝脏 IL-10, 骨骼肌和脂肪 IL-10、Arg-1 均显著高于 HS-LPS 组 ($P < 0.05$)。 结论: 8 周有氧运动干预有效改善 IR 小鼠免疫刺激后糖脂代谢紊乱, 其改善效应可能与诱导先天免疫细胞巨噬细胞免疫耐受, 进而减轻继发性免疫刺激导致的过度炎症反应有关。

代谢性疾病中类固醇激素 GPCR 受体的发现及靶向药物研究

林慧

北京大学基础医学院生物物理系, 北京, 100191

在人体生命活动中, 类固醇激素是关键信号分子。例如, 糖皮质激素是机体应对应激反应的核心激素。在代谢方面, 糖皮质激素促进肝脏的糖异生作用以维持血糖水平 (尤其在饥饿或应激时), 影响蛋白质和脂肪的分解与分布, 并参与免疫和炎症反应的调控; 雌激素和雄激素不仅主导了青春性器官的发育与成熟, 更是塑造和维持第二性征以及生殖功能的核心调控者。它们还深刻影响着骨骼健康、心血管系统、认知功能及情绪状态。有趣的是, 类固醇激素不仅通过核受体调控基因转录, 还能通过膜受体介导快速作用。例如, 糖皮质激素能在 2 分钟内调节神经元膜电位超极化; 雄激素可在短时间内调控肌肉收缩; 青春激素 DHEA 能迅速提升神经元钙离子浓度。部分此类快速作用可被 G 蛋白通路抑制剂阻断, 表明 G 蛋白偶联受体 (GPCR) 在其中起重要作用。然而, 类固醇激素的特异性膜受体一直以来未被真正确证。我们通过系统性探索, 成功解析了多个类固醇激素的 GPCR 膜受体及其病理生理调控功能, 我们发现 17α -羟孕烯醇酮激活 ADGRG1 调控肝细胞铁死亡, 维持肝脏稳态 (*Cell Metabolism* 2024); 孕激素通过膜受体 GPR126 驱动三阴性乳腺癌进展 (*PNAS* 2022); 青春激素 DHEA 则通过 ADGRG2 确保男性生殖功能正常, 其别构纳米抗体 Nb23-bi 能有效减缓睾丸炎发展 (*Nature Chem Biol* 2022, 2025; *Nature* 2022)。这些发现为理解类固醇激素的非基因组作用机制及靶向治疗代谢性

疾病提供了关键科学依据。

五、抗炎免疫药理

High-throughput screening identifies hypocrellin a as an anti-fibrotic agent for chronic pancreatitis through inhibiting PKM2/H3K18la pathway in pancreatic stellate cells

Bangwei Huang¹, Pengyuan Wang¹, Lianghao Hu¹, Zhaoshen Li¹

¹Department of Gastroenterology, Changhai Hospital, Naval Medical University, Shanghai 200433, China

Pancreatic fibrosis, a hallmark of chronic pancreatitis (CP), significantly impairs both endocrine and exocrine functions of the pancreas. Currently, there is a critical unmet clinical need, as no effective therapeutic strategies exist to delay or reverse pancreatic fibrosis. In this study, we conducted high-throughput drug screening using pancreatic stellate cells (PSCs) and identified hypocrellin A (HA) as a novel antifibrotic agent. We subsequently validated its efficacy in inhibiting PSC activation and alleviating pancreatic fibrosis through both *in vitro* and *in vivo* experiments. Furthermore, we elucidated that HA directly targets pyruvate kinase M2 (PKM2) in PSCs, specifically binding to lysine 311 and phenylalanine 26 residues. Mechanistically, we demonstrated that in activated PSCs, PKM2 dimerization is enhanced, facilitating its nuclear translocation and promoting histone H3 lysine 18 lactylation (H3K18la). HA effectively suppressed PKM2 nuclear distribution and subsequent H3K18la, thereby inhibiting PSC activation. Collectively, our findings reveal the antifibrotic potential of HA through the PKM2/H3K18la pathway, offering a promising therapeutic avenue for pancreatic fibrosis.

G3BP1 介导的应激颗粒形成促进类风湿关节炎成纤维样滑膜细胞的活化

姚凤^{1,2} 吴奇^{1,2} 赵英杰^{1,2} 周仁鹏^{1,2} 胡伟^{1,2}

¹安徽医科大学第二附属医院, 药物临床试验研究中心, 合肥, 230601;

²安徽医科大学, 药学科学学院, 合肥, 230032

类风湿关节炎 (RA) 病变过程中, 关节腔炎症微环境的各种应激压力会使细胞发生各种应激损伤以及细胞死亡, 但成纤维样滑膜细胞 (FLSs) 依然异常增殖并转变成“肿瘤样”表型, 表明其可免受细胞死亡的微环境压力并异常活化。但 RA-FLSs 耐受应激压力而异常活化的原因仍不清楚。应激颗粒是机体响应各种应激压力形成的致密颗粒物, 能促进肿瘤细胞增殖、迁移、

侵袭以及炎症因子分泌。因此，本研究旨在探讨应激颗粒形成对 RA-FLSs 异常活化的作用及相关机制。本研究发现，与正常滑膜组织相比，RA 患者滑膜组织中应激颗粒核心蛋白 G3BP1 表达显著上调，且滑膜 FLSs 中有更多的应激颗粒核心蛋白 G3BP1 的聚集。通过关节腔注射 G3BP1 基因沉默的腺相关病毒发现，G3BP1 基因沉默能够显著降低 AA 大鼠的关节炎指数，可有效消除踝关节肿胀，抑制滑膜增生、骨骼侵蚀和骨质破坏，并且显著抑制滑膜组织 FLSs 中 N-cadherin、MMP-3 和 IL-1 β 的表达。此外，G3BP1 基因沉默或抑制剂 EGCG 可显著减少亚硝酸钠诱导的 RA-FLSs 中应激颗粒形成的细胞数量，显著抑制 RA-FLSs 的迁移和侵袭，并显著抑制 N-cadherin 和 MMP-3 的蛋白表达以及炎症因子的分泌。进一步通过 LC-MS/MS 技术对 293T 细胞中抗 G3BP1 抗体富集的蛋白进行鉴定分析发现，G3BP1 K414 位点能发生乳酸化修饰。构建 G3BP1 WT 和 G3BP1 K414R 位点突变的腺病毒发现，与 G3BP1 WT 相比，G3BP1 K414R 腺病毒显著促进了 RA-FLSs 的迁移和侵袭。以上结果表明，G3BP1 介导的应激颗粒形成促进了 RA 成纤维样滑膜细胞的活化，且机制可能与 G3BP1 的乳酸化修饰水平的变化相关。

γ -丁烯内酯与骨架蛋白 FLNA 结合调控 HIPPO 通路减轻慢性胰腺炎纤维化

谭欣¹ 王鹏源^{1,2} 胡良峰¹

¹海军军医大学第一附属医院消化内科，上海，200433；²联勤保障部队

第九八一医院消化内科，承德，067000

目的：慢性胰腺炎（chronic pancreatitis, CP）是一种以胰腺腺泡萎缩、纤维化以及炎细胞浸润为特征的进展性纤维炎性疾病。星状细胞（pancreatic stellate cell, PSC）活化分泌大量细胞外基质是造成胰腺内外分泌功能受损的关键因素，且尚无干预方法。长期以来，CP 治疗以控制症状和防治并发症为主，能有效缓解患者症状，但不能延缓纤维化进展。因此迫切需要寻找干预方法，延缓或逆转胰腺纤维化，从而达到“标本兼治”的目标。由于海洋的特殊环境，产生了结构奇特、活性多样的海洋天然产物，是多种人类疑难疾病药物先导化合物的重要源泉。因此，本研究旨在筛选海洋天然产物库中具有抗纤维化作用的小分子化合物，并探索其机制，对开发治疗 CP 的新药物具有重要意义。方法：以人源 PSC 和小鼠原代 PSC 为对象，对 98 种海洋来源的生物活性小分子化合物于中进行筛选，初步验证能够抑制 PSC 活性的化合物，并通过进一步的量效、安全性等实验确定抗纤维化候选药物。体内实验中，通过腹腔注射雨蛙素构建小鼠 CP 模型，并通过 HE 及 MASSON 染色观察胰腺组织病理改变，通过 Western blot、qPCR 等检测胰腺组织纤维化相关蛋白及 mRNA 表达量。体外实验中，使用 TGF- β 1 刺激 PSC 模拟 CP 中 PSC 的活化状态，并通过 Western blot、qPCR、免疫荧光等检测纤维化相关指标，通过 transwell、划痕实验等检测 PSC 的活化，通过 RNA 测序、药物亲和反应的靶点稳定性（drug affinity responsive target stability, DARTS）联合质谱分析、细胞热迁移技术（cell thermal

shift assay, CETSA) 等鉴定并验证小分子化合物的靶点, 转染 siRNA 敲低靶蛋白后再检测纤维化蛋白及基因表达量, 并使用分子对接预测结合位点, 并构建突变质粒确定具体结合位点。通过 RNA-seq 再次验证靶蛋白下游通路。结果: 于海洋天然产物库中筛选出可抑制胰腺纤维化的小分子化合物 γ -丁烯内酯 (Spiculisporic Acid, SA), 动物实验发现该药物恢复 CP 小鼠胰腺组织重量, 改善胰腺纤维化。此外, SA 还于体外降低 PSC 中 FN、COL3、 α -SMA 的 mRNA 及蛋白表达量, transwell 及划痕实验结果表明 SA 抑制 PSC 活化。RNA 测序后进行 GO 及 KEGG 富集分析发现细胞外基质受体互作通路 (ECM-receptor interaction pathway) 显著富集。DARTS 联合质谱分析发现 FLNA 是 SA 的直接作用靶点, CETSA 验证了 SA 与 FLNA 的结合。转染 siFLNA 后 SA 的抗纤维化作用减弱, 证明 SA 通过与 FLNA 结合发挥作用, 使用分子对接结果预测结合位点, 构建结合位点突变质粒, 发现结合位点突变后抗纤维化作用减弱。比较转染对照病毒与 FLNA 敲低病毒的 hPSC 细胞给药前后的差异表达基因, 发现 Hippo 通路是 FLNA 发挥抗纤维化作用的下游通路。结论: 本研究表明 SA 通过 FLNA 调控 Hippo 通路, 发挥抗胰腺纤维化作用, 是治疗 CP 的潜在候选化合物。

灵芝三萜通过抑制炎症、细胞凋亡并促进组织修复来缓解肾缺血再灌注损伤

孙天泽^{1#} 邵广莹^{2#} 向倩³ 邱志维^{3*} 姜涛^{1*}

¹北华大学基础医学院, 吉林, 32013; ²北京医院, 国家卫生健康委北京老年医学研究所, 北京, 100730; ³北京大学第一医院, 临床药理研究所, 北京, 100191

研究目的: 肾缺血再灌注损伤 (renal ischemia-reperfusion injury, RIRI) 是休克, 心衰, 体外循环或肾移植后常见的并发症, 也是急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI) 的主要原因之一, 具有较高的死亡率。但目前临床上针对 RIRI 的有效预防和治疗手段仍显不足。灵芝三萜 (Ganoderma triterpenoids, GT) 是灵芝的主要成分之一, 研究表明 GT 具有良好的抗炎, 抗氧化和抗凋亡等特性, 可能对 RIRI 具有潜在的治疗效果。本研究旨在探究 GT 能否改善 RIRI 并探讨其潜在机制。方法: 在体外实验中, 通过对 TCMK-1 细胞缺氧 12 小时并复氧 4 小时建立缺氧/复氧 (hypoxia/reoxygenation, H/R) 模型。给药组在模型建立前用 6.25、25、100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的 GT 预处理 12 小时。在体内实验中, 通过切除 C57BL/6J 小鼠的右肾, 再夹闭左肾动脉和静脉 30 分钟, 随后再恢复血流灌注 24 小时来建立 RIRI 模型。在手术前, RIRI 治疗组和假手术治疗组连续三天皮下注射 25 mg/kg GT, RIRI 溶剂组和假手术溶剂组注射等量溶剂。结果: 在体外实验中, 6.25、25 和 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ GT 的预处理以剂量依赖的方式显著降低 H/R 诱导的 TCMK-1 细胞活力的下降, 且在有效剂量范围内为表现出明显的细胞毒性。在体内实验中, 连续三天的 25 mg/kg GT 预给药显著逆转了 RIRI 诱导的肾组织损伤, 显著降低小鼠血清肌酐和尿素浓度。机制研究表明, GT 的治疗显著抑制了 RIRI 诱导的促炎因子 IL-6 和 TNF- α 的表达,

并显著促进了抗炎因子 IL-10 的表达。此外，GT 的治疗显著抑制了 Bax 和 cl-caspase-3 的表达，促进了 Bcl2 的表达，提示 GT 治疗逆转了 RIRI 小鼠肾脏细胞的凋亡。研究还发现 GT 治疗促进了 RIRI 小鼠肾脏中精氨酸酶的活性，并抑制 iNOS 的产生，显著提高了 PCNA 的表达水平和 ERK 的磷酸化。提示 GT 促进了 RIRI 小鼠的细胞增殖，发挥对肾组织损伤的修复作用。结论：本研究证明 GT 通过抑制炎症反应、抑制细胞凋亡以及促进肾组织损伤修复，对 RIRI 诱导的肾损伤发挥保护作用。提示 GT 具有成为 RIRI 治疗药物的潜力。

***Akkermansia Muciniphila* derived extracellular vesicles attenuated acne vulgaris via MiR-21-5p-mediated inflammation and lipogenesis suppression**

Yanyan Zhang¹, Siqi Yuan¹, Juan Wang^{1#}

¹School of Medicine, Shanghai University, Shanghai 200444, China;

²Institute of Translational Medicine, Shanghai University, Shanghai, 200444, China

BACKGROUND AND PURPOSE: Excessive sebum secretion and inflammatory are one of the main factors causing acne vulgaris. The emerging studies highlighted the beneficial effects of bacterial extracellular vesicles(BEVs)on multiple inflammatory skin diseases. However, its role in acne vulgaris remains unexplored. Encouraged by the capability of cross-kingdom interaction of BEVs. Herein, we explored the effects and potential mechanisms of EVs released by probiotic *Akkermansia muciniphila*(AKK)in acne vulgaris.

APPROACH: Human sebocytes and keratinocytes were used as the model for acne vulgaris. AKK-EVs were isolated by ultracentrifugation. MiRNA sequencing analysis was employed to identify miRNA contents and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes(KEGG) and Gene Ontology(GO)analysis were used to visualize the gene regulatory network. Nile red and Oil red staining was used to test the effect of AKK-EVs on lipogenesis. In addition, qRT-PCR, western-blotting, dual-luciferase reporter assay, immunofluorescence and loss/gain-of function experiments were performed to identify the critical miRNAs in AKK-EVs-mediated sebostatic and anti-inflammatory effects.

RESULTS: AKK-EVs were enriched in multiple miRNAs related to acne, including lipid metabolism and inflammatory pathways. Further mechanistic studies revealed that miR-21-5p in AKK-EVs attenuated inflammatory responses in sebocytes and keratinocytes through by suppressing NF- κ B signaling via transfer to target cells. In addition, AKK-EVs also inhibited lipogenesis via prolipogenic PI3K/AKT/SREBP1 pathway. In the *Cutibacterium acnes*-induced mouse acne models, AKK-EVs rehabilitated acne lesions, attenuated skin inflammation and

reduced lipid levels.

CONCLUSION: Our study demonstrates for the first time that AKK-EVs inhibit lipogenesis and inflammation via target of TLR4 in human sebocytes and keratinocytes by EVs miR-21-5p, which provides a new insight into the roles of bacterial derived EVs in acne vulgaris.

JiaweiDanggui buxue tang(JBT)alleviates bleomycin-induced pulmonary fibrosis by regulating the HMGB1/TLR4 pathway

Qingxu Ha, Hongliang Dong, Jian Gao

Shanghai Children's Medical Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200127, China

Objective: Idiopathic pulmonary fibrosis(IPF)is a fatal disease characterized by progressive irreversible fibrosis of lung tissue. Its pathogenesis is not fully understood, and current clinical treatment options are limited, with available therapies only able to slow disease progression. The traditional Chinese medicine Danggui Buxue Tang is believed to “benefit Qi and generate new blood,” and it is known to modulate immune responses and suppress inflammation. The present study aimed to systematically investigate the preventive and therapeutic effects of Jiawei Danggui Buxue Tang(JBT)on IPF and to elucidate its potential mechanisms. **Methods:** The mouse model of pulmonary fibrosis was established by intratracheal instillation of bleomycin(BLM). Mice were divided into five groups(n=10 per group): Control, low-dose JBT(0.5 g/kg/day), high-dose JBT(1.5 g/kg/day), positive control(pirfenidone, PFD), and BLM model group. The study aimed to investigate the effects of JBT on inflammatory cytokines, fibrosis markers, angiogenesis, and autophagy-related indicators, with the goal of elucidating the multi-target mechanisms by which JBT alleviates pulmonary fibrosis. **Results:** JBT treatment significantly alleviated BLM-induced pulmonary fibrosis in IPF mice. Histopathological analysis of lung tissues (H&E and Masson staining) showed reduced inflammatory cell infiltration and collagen deposition, with a decreased Ashcroft score. Expression of the fibrosis marker COL-I was significantly downregulated in a dose-dependent manner, as confirmed by qPCR. IHC, qPCR, and ELISA results demonstrated that JBT significantly reduced both protein and mRNA expression levels of HMGB1 and Gal-3 in lung tissues. Additionally, serum levels of inflammatory cytokines TNF- α , IL-6, and IL-13 were markedly decreased, indicating that JBT suppresses key inflammatory pathways. JBT also inhibited the protein expression(measured by ELISA)and mRNA transcription(assessed by qPCR)of pro-angiogenic factors VEGF, PDGF,

and vWF, and reduced VEGF/Vimentin co-localization in lung tissues (observed via confocal microscopy). Moreover, JBT decreased expression of the autophagy marker LC3B (determined by Western blot), suggesting that it mitigates excessive fibroblast autophagy, thus exerting its traditional “promoting circulation and removing obstruction” effect. Finally, serum proteomics analysis in IPF patients revealed 115 differentially expressed proteins, among which 11 upregulated proteins (e. g. , FGG, FGB, VTN) formed an interaction network that collectively activated the HMGB1/TLR4 pathway. JBT was shown to specifically inhibit this pathway, confirming that its anti-fibrotic effect is mediated by modulation of the HMGB1/TLR4 signaling axis. Conclusion: Jiawei Danggui Buxue Decoction reverses the progression of pulmonary fibrosis through multiple pathways, including synergistic inhibition of the HMGB1/TLR4 inflammatory axis, suppression of pathological angiogenesis, and regulation of autophagy imbalance.

Pro-fibrotic mechanisms of CCL5-CCR5 axis in RA-ILD and the treatment of tanshinone IIA based on a combined strategy of network pharmacology, transcriptomics, and experimental verification

Xuan He¹, Hongliang Dong¹, Jian Gao¹

¹Pediatric Translational Medicine Institute, Shanghai Children’s Medical Center, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200120, China; Shanghai, 200000, People’s Republic of China

Aim: Rheumatoid arthritis (RA) is a prevalent systemic inflammatory disorder often complicated by interstitial lung disease (ILD), which significantly increases morbidity and mortality. This study aimed to elucidate the potential immune mechanisms linking RA to ILD and to explore the therapeutic potential of natural products.

Method: We employed a combination of WGCNA, DEG and protein-protein interaction network analysis to identify the core hub genes, and Coremine Medical database to predict traditional Chinese medicines and the active ingredients. Functional analysis was conducted using Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG), Gene Ontology (GO), and gene set variation analysis (GSVA). Additionally, molecular docking was employed to evaluate interactions between active ingredients and potential immunotherapy targets. We established mice model using bovine Collagen Type II (bCII) for inducing the onset of RA-ILD in DBA/1 mice to investigate the treatment of Tanshinone IIA.

Result: Through comprehensive bioinformatics analysis, we identified immune-related

secretory proteins derived from RA and key genes associated with ILD. Protein-protein interaction networks and functional enrichment analyses implicated these genes in cytokine-cytokine receptor interactions and chemokine signaling pathways crucial for immune cell recruitment and inflammation. Furthermore, to identify the prospective medicinal plant and natural products, Tanshinone IIA (TANIIA) emerged as a promising candidate against these core pathogenic targets based on network analysis and molecular docking. In vivo studies demonstrated that TANIIA significantly alleviated arthritis symptoms and inflammatory responses in a Collagen-induced arthritis (CIA) mouse model and attenuated the severity of pulmonary fibrosis. Notably, the CCL5-CCR5 axis upregulated both in RA-ILD patients and CIA mouse models. Our research has revealed that CCL5 drives the polarization of macrophages towards the M2 phenotype and bolsters their migratory capabilities. Concurrently, we discovered that TANIIA can effectively counteract the macrophage polarization induced by CCL5-CCR5 interaction.

Conclusion: These findings provide new insights into the pathogenesis of RA-ILD and suggest that TANIIA may be a promising therapeutic agent for RA-ILD treatment.

六、药物靶向与新技术

基于“靶点垂钓”技术的 OA17 药物靶点发现及抗炎免疫调节作用研究

张涵[#] 何文萍[#] 陈雨 刘沁宇 张贤政 张玲玲*

安徽医科大学临床药理研究所, 安徽医科大学药学科学学院, 抗炎免疫药物
教育部重点实验室, 合肥, 230032

目的: 宣木瓜是安徽省道地药材, 具有除湿祛风、舒筋活络、抗炎止痛等功效, 被广泛用于治疗炎症等中药方剂。从宣木瓜中提取的木瓜苷有抗炎和镇痛作用, 可不同程度减轻佐剂诱导性关节炎大鼠和胶原诱导性关节炎大鼠的足肿胀、关节疼痛等表现。木瓜苷中的主要活性成分是齐墩果酸 (oleanolic acid, OA), 但是 OA 的溶解度低, 水溶性差, 生物利用度低, 限制了该药物的临床应用。因此我们基于 OA 的化学结构进行修饰合成一系列具有抗炎活性的衍生物, 其中 OA17 具有较好的抗炎药理活性和更好成药性。“靶点垂钓”是目前大多天然化合物寻找药物作用特异性靶蛋白采用的新技术, 我们采用靶点垂钓策略发现 OA17 直接作用靶点, 对垂钓作用靶点与 OA17 结合特异性进行验证, 并研究 OA17 抗炎免疫药理作用。方法: 基于 OA 的结构及抗炎活性, 构建新的化学结构修饰工艺, 合成新型抗炎药物 OA17; 合成 OA17-Probe 小分子探针, 并筛选期活性。利用基于活性的蛋白质分析技术 (Activity-based Protein Profiling, ABPP) 探寻 OA17 特异结合靶蛋白, 并对垂钓到的直接作用靶点进一步验证与药物的结合特异

性。构建实验性关节炎模型，验证 OA17 特异结合靶蛋白在炎症免疫病程中的作用，明确 OA17 对实验性关节炎的治疗作用。结果：成功合成 OA 衍生物 OA17 等 OA 衍生物，OA17 为白色固体粉末，产率为 90%，体外显示抗炎活性较好，可以显著抑制 RAW264.7 细胞 IL-1 β 、IL-18 等炎症因子水平。成功合成以 OA17 为母体化合物的小分子探针，OA17-Probe 与母体化合物 OA17 具有同样的抗炎活性。采用靶点垂钓技术探寻 OA17 作用靶蛋白，经 SDS-PAGE 电泳垂钓蛋白靶点并经过蛋白质谱分析结果显示，探针组垂钓到 95 个蛋白靶点，生物素对照组垂钓到 87 个蛋白靶点。分析除去非特异性蛋白靶点后，明确小分子探针垂钓到 33 个特异性蛋白靶点，进一步排除其他骨架蛋白后发现 OA17 的直接作用靶点是琥珀酰辅酶 A 连接酶 α 亚基 (succinate-CoA ligase subunit alpha, SUCLG1)。计算机模拟分子对接结果显示，OA17 的 C17 位点可以与甘氨酸通过氢键结合。Pull down 下拉实验结果表明 OA17-Probe 可以与 SUCLG1 特异性结合。细胞热位移实验显示，OA17 对 SUCLG1 结合稳定性明显高于空白对照组。同时发现实验性关节炎滑膜组织 SUCLG1 高表达。OA17 通过靶向调控 SUCLG1 发挥抗炎免疫调节作用。结论：成功构建 OA 的 C-17 位酰胺化合成工艺，合成一系列 OA 衍生物 OA17 等。OA17 能够靶向特异结合 SUCLG1。OA 衍生物 OA17 具有良好的体外体内抗炎活性，通过靶向调控 SUCLG1 发挥其治疗实验性关节炎的作用。

多花黄精新型多糖 PCP2 的结构表征及其通过重塑肠道菌群和 靶向调控 Follistatin 蛋白来缓解肠道损伤

徐强宝^{1,2} 杨著^{1,2} 张颖颖^{1,2}

¹皖南医学院药学院，芜湖，241002；²安徽省皖南地区植物药活性物质筛选与再评价工程实验室，芜湖，241002；³安徽省代谢性疾病药物基础研究创新中心，芜湖，241002；⁴国家中医药管理局中药药理三级实验室，芜湖，241002；⁵芜湖市现代中药与功能性食品技术研发中心，芜湖，241002；⁶安徽中医药高等专科学校，芜湖，241002

多花黄精 (*Polygonatum cyrtonema* Hua) 是一种传统中药材，具有滋补强壮、益气养阴等功效。现代药理学研究表明，黄精多糖 (*Polygonatum cyrtonema* Hua polysaccharides, PCP) 是其重要活性成分之一，具有免疫调节、抗炎、抗氧化及代谢调控等生物活性。本研究从多花黄精根茎中分离纯化出一种新型水溶性多糖 PCP2，并系统探究其对葡聚糖硫酸钠 (DSS) 诱导的小鼠结肠炎的保护作用及分子机制。通过 DEAE-52 纤维素柱层析结合凝胶渗透色谱法分离纯化得到 PCP2，结构表征显示其分子量为 2087 Da，主链由 $\rightarrow 2$)- β -D-Fruf-(1 \rightarrow 、 $\rightarrow 2$, 6)- β -D-Fruf-(1 \rightarrow 、 β -D-Fruf-(1 \rightarrow 和 $\rightarrow 6$)- α -D-Glcp-(1 \rightarrow 糖苷键以 3: 2: 1: 1 的比例构成。基于 DSS 诱导的 C57BL/6J 小鼠结肠炎模型，研究发现 PCP2 处理可显著缓解结肠缩短和组织病理损伤，同时抑制氧化应激标志物 MDA 并提升 SOD 活性。ELISA 分析显示，PCP2 有效下调促炎因子 TNF- α 、IL-6，上调抗炎

因子 IL-10。进一步通过 16S rRNA 测序发现, PCP2 重塑肠道菌群结构, 增加有益菌 Muribaculaceae (拟杆菌门) 丰度, 抑制致病菌 Escherichia-Shigella (变形菌门) 增殖。靶向代谢组学证实 PCP2 显著提升结肠内容物中短链脂肪酸 (SCFAs) 水平。Olink 蛋白质组学结合分子动力学模拟揭示, PCP2 通过特异性结合并上调卵泡抑素 (Follistatin) 表达, 抑制 BMP4/Smad1/ID1 信号通路, 从而阻断结肠成纤维细胞活化及纤维化进程。综上, 本研究阐明黄精多糖 PCP2 不仅通过调节肠道菌群稳态并促进 SCFAs 生成来改善肠道损伤还可以增加 Follistatin 的表达抑制 BMP4/Smad1/ID1 信号通路来拮抗纤维化。这为 PCP2 作为功能性食品或抗炎药物开发提供了理论依据。

腺苷 A2A 受体的棕榈酰化修饰和药物设计

秦啟龙 林志卿 陈旭豪 郭辉 陈江帆 郭卫

视觉科学全国重点实验室, 温州医科大学, 温州, 325035

目的: 腺苷 A2A 受体 (A2AR) 在睡眠调控、肿瘤免疫、帕金森病等多种生理病理过程中发挥重要作用。我们近期发现该受体异常上调可导致抑郁样行为 (Wang et al. *Nat Commun*, 2023) 或促进角膜损伤修复 (Sun et al. *Br. J. Pharmacol.*, 2024), 但是病理情况下 A2AR 异常升高的分子机制尚知之甚少。本研究关注该受体在蛋白翻译后修饰水平的调控机制, 其中棕榈酰化修饰是可逆的脂质修饰, 在调控蛋白定位和稳定性等方面发挥重要作用。结果: (1) 通过药理学和酰基生物素替换方法发现 A2AR 上存在棕榈酰化修饰; (2) 通过点突变实验明确了 A2AR 的棕榈酰化修饰位点; (3) 通过过表达、RNA 干扰、免疫共沉淀等实验明确了 A2AR 的棕榈酰化修饰酶和去修饰酶; (4) 抑制 A2AR 棕榈酰化修饰增加该受体靶向溶酶体降解途径; (5) 在此基础上, 设计竞争性干扰肽用于影响修饰酶和 A2AR 之间的相互作用, 进而时间/剂量依赖性地影响 A2AR 的总量; (6) 进一步, 我们在皮下肿瘤模型和眼底血管疾病等模型中检测干扰肽的治疗效果。结论: A2AR 存在棕榈酰化修饰, 而设计的干扰肽可影响 A2AR 的总量。上述发现尚未见于文献报道。这将为腺苷异常升高导致拮抗剂部分失效的病理情况 (如实体瘤) 下降低腺苷-A2AR 信号系统作用提供新思路, 与我们先前影响棕榈酰化修饰酶 (Lin et al. *Biomed Pharmacother*, 2023) 或胞外腺苷代谢酶 (Guo et al. *Communications Biology*, 2025) 的药物设计一起为此类疾病的治疗提供新的策略。

靶向 NRF2 的天然小分子调节剂在铁死亡和双硫死亡模型中的“双向”调控作用

刘朋飞

西安交通大学第二附属医院, 生物诊断治疗国家地方联合工程研究中心, 西安, 710004

作为经典的抗氧化转录因子, NRF2 在多种死亡模型中具有保护效果, NRF2 过度激活是化

疗耐药的重要因素，因此，NRF2 抑制剂长期被认为是重要的化疗佐剂。课题组前期研究表明：中药鸦胆子活性成分 Brusatol 可有效抑制 NRF2，通过 Brusatol 作用处理可显著提升肿瘤细胞的对铁死亡的敏感度，同时联合 Brusatol 和铁死亡诱导剂可进一步加强化疗效果，特别是 NRF2 对不同下游基因转录激活和转录抑制的双重调控作用在上述增敏模型中发挥了重要作用 (Liu P, et al. Redox Biology, 2021)。另一方面，NRF2 信号通路的经典天然小分子激活剂 Sulforaphane 可通过激活多个铁死亡拮抗基因 (GPX4、SLC7A11 等) 发挥保护作用，在铁死亡相关的组织损伤和功能障碍疾病 (例如：脂肪肝) 的治疗中具有重要应用价值 (Liu P *, et al. Redox Biology, 2023)。但是，后续工作提示了 NRF2 在肿瘤死亡模型调控中的“双重性”，在双硫死亡模型中，NRF2 激活可以促进肿瘤细胞的死亡进程。课题组以中药单花山竹子活性成分 Gaudichaudione H 为基础，通过自噬介导的非经典激活机制提高了 NRF2 的蛋白水平 (Liu P *, et al. Free Radical Biology and Medicine, 2024)，同时该激活剂有效促进了 NRF2 靶基因 SLC7A11 的转录，在葡萄糖饥饿的条件下，SLC7A11 上调加剧了半胱氨酸的摄取和谷氨酸排出，导致谷胱甘肽合成受到干扰，NADPH 耗竭，以及二硫键分子的积累。这些变化最终导致不同细胞骨架蛋白之间形成二硫键，从而引发双硫死亡 (Liu P *, et al. Advanced Science, 2025, 封面文章)。课题组的研究工作表明了 NRF2 在不同肿瘤细胞死亡模型中的“双重性”，为以天然活性成分为基础的 NRF2 小分子调节剂精准化应用奠定了重要基础。

AI-DrugIP: An AI-empowered drug innovation platform for target prediction and ADMET prediction of small molecules

Ailin Liu

Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union
Medical College, Beijing 10050, China

Target identification of bioactive small molecules and their ADMET (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, and Toxicity) studies are crucial steps in preclinical drug development. In recent years, several online tools for small molecule target prediction and ADMET prediction have been developed and reported. However, these tools are predominantly developed abroad and still exhibit limitations in aspects such as the diversity of small molecule input methods, the interpretability of output results, and the reliability of predictions. Therefore, our team has developed two online tools, 3DStarPred and ADMETPred, for small molecule target prediction and ADMET prediction, respectively. By integrating these, we have formed a unified, AI-empowered web service platform for innovative drug research (AI-DrugIP). Among them, 3DStarPred is a target prediction tool developed based on the three-dimensional

(3D)shape similarity of small molecules. Its foundational database includes over one million active compounds and more than 8, 000 targets or potential target proteins from the ChEMBL29 database and PDBbind2020 database in total. The algorithmic modules employed by 3DStarPred include AlphaConf for generating multiple molecular conformations and AlphaShape for 3D shape comparison and similarity calculation. 3DStarPred has some extent to solve the shortcomings of existing online target prediction tools, offering reliable, accurate, comprehensive, and high-throughput small molecule target prediction services. It has a user-friendly interface and demonstrates distinct advantages in prediction algorithms, computational power, and web interface design. 3DStarPred can be applied in research areas such as target identification, drug design, drug repurposing, off-target effect prediction, and scaffold hopping. ADMETPred, on the other hand, is an online tool developed using artificial intelligence algorithms for predicting the ADMET properties of small molecules. Its prediction models are built based on the selected 119, 703 compounds, utilizing algorithms including Graph Attention Neural Network(GAT), Light Gradient Boosting Machine(LightGBM), Random Forest, and Gradient Boosting Machine (GBM). It can predict 27 pharmacokinetic properties and toxicity endpoints. Compared to current prediction tools, ADMETPred demonstrates superior prediction accuracy, enhanced batch processing efficiency, and customizable workflows. In summary, the AI-DrugIP platform integrates the two major online prediction modules, 3DStarPred and ADMETPred, aiming to provide scientists with efficient and practical intelligent tools for early-stage drug discovery research. The platform is freely available at <https://ai-drugip.pumc.wecomput.com>.

靶向 BCL-2 家族的选择性环肽抑制剂作用机制研究

武大雷¹

¹山东大学微生物改造技术国家重点实验室，青岛市，266237

维奈克拉 (Venetoclax) 是目前唯一获批的靶向 BCL-2 治疗血液肿瘤的药物，年销售额已突破 20 亿美元。而其长期用药会导致获得性耐药突变，因此迫切需要开发“新机制”靶向药物。我们与厦门大学吴川六教授团队合作，利用噬菌体展示技术筛选得到靶向 BCL-2 和 BCL-XL 的环肽分子。这些环肽以不同于传统小分子药物的作用机制与两个蛋白相互作用，揭示了环肽抗临床耐药突变的分子机制。此外，还发现 BCL-2/D111 和 BCL-XL/A104 这对不保守的氨基酸残基，或可作为调控环肽选择性的“分子开关”。接下来利用更换交联剂等改造方法，获得了结合 BCL-XL 特异性更高的新环肽分子。因此，环肽可通过精细调控蛋白-蛋白相互作用实现对 BCL-2 和 BCL-XL 的选择性抑制，为靶向 BCL-2 家族的抗凋亡蛋白研发下一代药物提供了新思

路。我们还与山东大学尹贻贞教授团队合作，利用 mRNA 展示技术筛选得到靶向 BCL-2 家族另一重要成员 MCL1 的高亲和力环肽分子。该环肽以独特的“类分子胶”作用机制，通过诱导 MCL1 蛋白的同源二聚化抑制其生理功能。虽然 MCL1 与多种实体或血液肿瘤高度相关，目前尚未有靶向 MCL1 的药物获批上市。该“类分子胶”机制为设计 MCL1 抑制剂提供了一种全新策略，有望促进“新机制”MCL1 靶向抗肿瘤药物的研发。

基于光遗传学工具改造活细胞内的磷脂酸监测探针

李汉兵* 娄夏燕 姚元发 陈高俊 胡昌怡

浙江工业大学药学院药理研究所，杭州，310014

开发出能够精确、高分辨监测活细胞内磷脂酸（PA）动态变化的技术，对于深入解析 PA 调节生理病理过程的时空机制具有重要意义。本研究针对当前 PA 监测存在的瓶颈，基于光遗传学策略改造磷脂生物传感器，在细胞核中预置未结合的生物传感器，并用蓝光调节其胞质水平，从而减少磷脂检测中的背景信号；采用光控相分离和 SunTag 系统构建探针，放大生物传感器信号并增强检测过程的可视化。结果显示改造后的探针具有更高的信噪比，能更好地观察细胞亚细胞结构上的 PA 动态变化，这些改进的磷脂生物传感器在增强对活细胞中膜脂质的时空动力学和调节作用的理解方面具有巨大的潜力。

基于酵母双杂交原理的流感病毒 RdRp 抑制剂高通量筛选模型的建立

郭柯宇¹ 尤宝庆¹ 王真¹ 张晶^{1,*} 司书毅^{1,*}

¹中国医学科学院医药生物技术研究所，北京，100050

目的：流感病毒是一种单股负链 RNA 病毒，属于正黏病毒科，其引发的急性呼吸道感染严重威胁人类和动物的健康。尽管现有抗流感病毒药物如神经氨酸酶抑制剂、M2 蛋白抑制剂及 RNA 聚合酶抑制剂等临床药物，但流感病毒的强变异性导致的广泛耐药现象十分严重，亟需发现新的抗流感病毒化合物。流感病毒 RNA 依赖性 RNA 聚合酶（RdRp）是由 PA，PB1，PB2 三个亚基组成的异源三聚体复合物，在病毒 RNA 的复制和转录这一过程起关键性作用。其中 PB1 作为核心亚基介导与 PA-PB1 与 PB1-PB2 交互，因此靶向这些亚基交互界面可有效抑制 RdRp 的活性。本研究旨在建立基于酵母双杂交原理的高通量筛选模型，通过筛选抑制流感病毒 RdRp 的 PA-PB1 或 PB1-PB2 亚基相互作用的小分子抑制剂，得到新型的 RdRp 抑制剂，从而促进新型抗流感药物的开发。结果：AH109 (pAD-PA + pBD-PB1)、AH109 (pAD-PB1 + pBD-PA)、AH109 (pAD-PB1 + pBD-PB2) 和 AH109 (pAD-PB2 + pBD-PB1) 可在 SD/-Leu/-Trp/-His/-Ade 培养基中生长，同于阳性对照 AH109 (pAD-T + pBD-p53)，而阴性对照 (pAD-T +

pBD-lam) 和空载体不生长, 证实 PA-PB1 和 PB1-PB2 之间存在特异性的相互作用。此外, 自激活检测、 β -半乳糖苷酶活性定性和定量检测以及利用 HA 和 Myc 标签蛋白的蛋白免疫印迹检测进一步确认了酵母双杂交筛选模型构建成功。此外, 使用巴洛沙韦酯和法匹拉韦作为阳性抑制剂, 证实了构建的模型可用于抑制剂筛选。结论: 本研究构建了基于酵母双杂交系统的高效筛选模型, 用于探究流感病毒 RdRp 亚基间的分子互作机制, 为新型抗流感抑制剂的发现提供了有价值的工具。后续研究将聚焦于通过高通量筛选以期得到特异性干扰 RdRp 复合体组装或功能的前导化合物。此类抑制剂的鉴定有望满足开发新一代抗流感药物的迫切需求, 尤其在当前流感病毒耐药性持续攀升的背景下。

Investigation and application of the novel gene editing system

Meng Zhou¹, Yining Luo¹, Ruofei Liu¹, Chengkun Wang^{1,*}

¹Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu, China, 211100

The CRISPR/Cas9 genome editing tool represents a transformative advancement in both fundamental research and the gene/cell therapy landscape. In 2023, the UK Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency and the US Food and Drug Administration approved Casgevy, the world's first CRISPR/Cas9 cell therapy product for treating hereditary sickle cell disease. This milestone marks the beginning of a new era in gene therapy.

While gene therapy presents exciting new opportunities for treating hereditary diseases compared to traditional interventions, current methodologies face limitations that restrict their broader application. Existing strategies predominantly focus on knocking out pathogenic mutation genes rather than executing precise repairs. Additionally, existing systems require the introduction of DNA double-strand breaks at specific genomic loci using spCas9 nucleases or nickases, which can lead to various adverse effects in cells, including chromosome loss, or translocations. Thus, the development of safe, precise, and efficient gene editing systems remains a pivotal factor in advancing clinical gene therapy applications.

Here we couple microbial single-strand annealing proteins (SSAPs) with catalytically inactive dCas9 for gene editing. This cleavage-free gene editor, dCas9-SSAP, promotes the knock-in of long sequences in mammalian cells. The dCas9-SSAP editor has low on-target errors and minimal off-target effects, showing higher accuracy than canonical Cas9 methods. It is effective for inserting kilobase-scale sequences, with an efficiency of up to approximately 20% and robust performance across donor designs and cell types, including human stem cells. We show that dCas9-SSAP is less sensitive to inhibition of DNA repair enzymes than Cas9 references. We

further performed truncation and aptamer engineering to minimize its size to fit into a single adeno-associated-virus vector for future application. Together, this tool opens opportunities towards safer long-sequence genome engineering.

七、其他

Notch2 在多囊肾病中的机制研究

任惠文 余鹰 申毓军

天津医科大学, 天津, 300070

目的: Notch 信号通路是一种保守的细胞间通讯机制, 在以环境依赖性方式调控细胞增殖和分化等细胞过程中发挥着关键作用。然而, Notch 信号通路对多囊肾病 (PKD) 进展的具体贡献尚不清楚。方法: 我们研究了常染色体显性多囊肾病 (ADPKD) 患者和两种 ADPKD 小鼠模型 (早发性和晚发性) 肾脏中 Notch 信号通路活性 (Notch1-4) 的变化。采用多种遗传学和药理学方法探索 NOTCH2 信号通路在 PKD 肾囊肿形成过程中的作用。结果: Notch2 表达在 ADPKD 患者和小鼠的肾脏组织中显著升高。在肾脏上皮细胞中靶向表达 Notch2 胞内结构域 (NICD2) 导致新生和成年小鼠出现囊肿形成和肾功能衰竭。机制上 Notch2/Hey2 信号通路通过驱动 ETS 同源因子 (Ehf) 的表达来促进肾脏上皮细胞增殖。Ehf 的缺失延迟了小鼠 NICD2 过表达诱导的囊肿形成和肾功能衰竭。NOTCH2 外显子 34 中的一个功能获得性突变 (c. 6426dupT) 会导致患有 Hajdu-Cheney 综合征的患者发生 PKD, 该突变通过激活 HEY2/EHF 信号通路加速了培养的人肾脏上皮细胞的生长。最后, 在早发性 ADPKD 小鼠中, Notch2 的敲除或使用携带脂质体 (LIPO) /Notch2-siRNA 复合物的靶向肾脏纳米颗粒进行治疗, 均显著抑制了肾囊肿的生长。结论: Notch2 信号通路在小鼠中促进肾囊肿生长, 部分通过上调 Ehf 表达实现, 靶向 Notch2 抑制可能代表一种控制 ADPKD 囊肿生长的有前景的治疗策略。

Nordihydroguaiaretic acid ameliorates liver alveolar echinococcosis by inhibiting Notch1/Akt signaling pathway in mice

Haijun Gao^{1,2,3}, Zhuo-ma BIANBA⁴, Xiaojin Mo², Wei Hu², Fangye Zhou¹,
Yanping Luo³, Xingming Ma³, Ting Zhang^{2,4}

¹Chengdu Fifth People's Hospital(Affiliated Fifth People's Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine/The Second Clinical Medical College), Chengdu 611130 China; ²National Institute of Parasitic Diseases, Chinese Center

for Disease Control and Prevention(Chinese Center for Tropical Diseases Research); NHC Key Laboratory of Parasite and Vector Biology; WHO Collaborating Center for Tropical Diseases; National Center for International Research on Tropical Diseases, Shanghai 200025, China; ³School of Basic Medical Sciences, Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu Province, China; ⁴National Health Commission Key Laboratory of Echinococcosis Prevention and Control, Xizang Center for Disease Control and Prevention, Lhasa 850000, Tibet Autonomous Region, China

Purpose: Alveolar echinococcosis (AE), one of the most serious and life-threatening parasitic zoonosis, is caused by *Echinococcus multilocularis* metacestodes. AE causes severe harm to human, because of its tumor-like invasive growth. Albendazole (ABZ), the primary clinic chemotherapeutic drug for AE currently, limits rapid extension of *E. multilocularis* metacestodes, but it rarely meets clinic cure goals for AE patients, and causes severe side effects in long-term use, thus development of new safety and effective anti-Echinococcus drugs is mandated. Nordihydroguaiaretic acid (NDGA) is a plant ligana extracted from the creosote bush *Larrea tridentata* that is a traditional herbal medicine and was widely used to treat traumatic pain in North America and Mexico for many years. Recent studies demonstrated that NDGA has anticancer, antifibrosis, anti-infective and anti-angiogenesis properties, but information of NDGA for treatment of parasitosis was unknown. In addition, physiologically, Notch signaling controls cell physiological homeostasis in human and mammalian, whilst disruption of it aggravates liver fibrosis, cancer and parasitosis progression, but the role of Notch signaling in *E. multilocularis* development is poorly understood. To investigate the efficacy and mechanism of NDGA in the treatment of liver AE through Notch1/Akt signaling pathway, and evaluate the safety of NDGA.

Methods: Firstly, *E. multilocularis* were in vitro treated with NDGA to evaluate the parasitocidal effect of NDGA using chemiluminescence method and electron microscopy. At the same time, GSI-IX as an inhibitor and JAG1 as an agonist in Notch signaling were in vitro used to treat *E. multilocularis* to investigate the anti-Echinococcus mechanism of NDGA by using immunofluorescence and real-time quantitative PCR. Further, AE mice model established by in situ surgical intrahepatic implantation, were treated with NDGA for 3 months, to investigate efficacy and mechanism of NDGA using immunofluorescence and western blot assay, real-time quantitative PCR. Finally, the sub-acute hepatorenal toxicity of NDGA were analyzed using chemiluminescence method and HE staining.

Results: NDGA revealed a parasitocidal effect on *E. multilocularis* metacestodes in vitro, as evidenced by a reduction of the survival rate in *E. multilocularis* protoscolece (PSC) with substantial ultrastructural destructions, and a decrease of the viability of *E. multilocularis* microcyst and germinal layer cell, after treatment with NDGA at 50 $\mu\text{mol/L}$. Moreover, JAG1 stimulated *E. multilocularis* developing into the microcyst PSC in vitro, but it was blocked by NDGA or/and GSI-IX. In addition, in mice, after treatment with NDGA at 100 mg/kg for 3 months, the reduction of *E. multilocularis* cysts weight and PSC counts occurred in the *Echinococcus*-infected mice; at the same time, excessive activation of Notch1/Akt signaling in the liver of the infected mice was inhibited by NDGA, as evidenced by decrease of Notch1/Akt signaling molecules expression, including Notch1, Jagged1, Hes1 and Akt protein and mRNA level after treatment of NDGA. Furthermore, the toxicity tests demonstrated a lower cytotoxicity of NDGA than ABZ-SO to HL-7702 and HK-2 cell lines in vitro, and a lower hepatotoxicity and nephrotoxicity of NDGA than ABZ in the healthy mice.

Conclusion: NDGA has anti-echinococcal effect with a lower toxicity than ABZ, implying NDGA as a promising compound for treatment of AE. In addition, activating Notch1/Akt signaling promotes *E. multilocularis* metacestodes development, but it was suppressed by NDGA and GSI-IX, indicating Notch1/Akt signaling as a crucial drug-target on treatment of AE.

The role of the integrated stress response in Drug-Induced acute kidney injury: involvement of the ATF4-STAT1-GBP2 signaling and its therapeutic potential

Hongli Zhang^{1,2,5}, Xiaoyan Sun^{1,3,5}, Yuting Li¹, Zhentian Nie¹, Zhengyang Chen¹,
Yawei Kong¹, Xiaohan Liu¹, Dingkun Gui², Wei Chen^{1,5,*}

¹Multiscale Research Institute of Complex Systems, Fudan University, Shanghai 200433, China; ²Shanghai Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200233, China; ³Department of Dermatology, The First Affiliated Hospital of Ningbo University, Ningbo, Zhejiang, 315010, China; ⁴These authors contributed equally; ⁵Lead Contact

Acute kidney injury (AKI) caused by drug-induced nephrotoxicity is a serious clinical condition associated with high morbidity and mortality. Despite advancements in understanding its pathophysiology, therapeutic strategies remain largely supportive, underscoring the urgent need to elucidate the molecular mechanisms driving AKI progression and develop targeted therapeutics. The integrated stress response (ISR) is an evolutionarily conserved cellular

mechanism that enables adaptation to various environmental and intracellular stressors, including toxicant, hypoxia, nutrient deprivation, and oxidative damage. As the master regulator of the ISR, ATF4 has been implicated in various diseases, including metabolic disorders, glaucoma, and liver fibrosis. Moreover, emerging evidence suggests that ATF4 contributes to inflammatory responses and programmed cell death, raising the possibility of its involvement in pyroptosis. However, the involvement of ATF4 in the pathogenesis of drug induced-AKI and its connection to pyroptosis remains largely unexplored. In this study, we found a significant upregulation of ATF4 transcripts and protein levels in human kidney single-cell and biopsy samples, as well as in mouse models of drug-induced AKI, particularly in TECs. We further demonstrated that both TEC-specific silencing and pharmacological inhibition of ATF4 effectively mitigated cisplatin-and acetaminophen (APAP)-induced TEC pyroptosis and mitochondrial apoptosis. Mechanistically, we identified that ATF4 activation directly upregulates STAT1, which subsequently promotes GBP2 expression—a critical regulator of inflammasome activation and pyroptosis. Moreover, we showed that inhibition of ATF4 using our established ISR proteostasis modulators, ERMT1, and novel engineered nanobiologics significantly alleviated TEC damage and ameliorated drug-induced AKI. Collectively, these findings highlight the ATF4-STAT1-GBP2 axis as a novel mechanism underlying pyroptosis in AKI, providing valuable insights into potential therapeutic targets for managing drug-induced nephrotoxicity.

Inhibitory efficacy and structural insights of bofutrelvir against SARS-CoV-2 M^{pro} mutants and MERS-CoV M^{pro}

Xuelan Zhou¹, Weiwei Wang², Qisheng Wang^{2*}, Jian Li^{1*}

¹College of Pharmaceutical Sciences, Gannan Medical University, Ganzhou 341000, China; ²Shanghai Advanced Research Institute, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201204, China

The COVID-19 pandemic has caused significant global health and economic disruption. The main protease (M^{pro}) of the novel coronavirus (SARS-CoV-2) serves as a critical target in antiviral drug development, and its mutations may result in drug resistance and diminished efficacy. Mutations such as E166N, E166R, and His163A in the SARS-CoV-2 M^{pro} have been implicated in reducing the efficacy of certain antiviral treatments. Bofutrelvir, a promising inhibitor, has shown effectiveness against SARS-CoV-2 M^{pro}. This study focuses on evaluating

the inhibitory activity of the broad-spectrum inhibitor Bofutrelvir against SARS-CoV-2 M^{pro} mutants (E166N, E166R, H163A) and MERS-CoV M^{pro}, while elucidating the underlying mechanism through structural analysis. By constructing and purifying mutant proteins using site-directed mutagenesis technology, combined with enzyme activity inhibition experiments based on fluorescence resonance energy transfer (FRET) and high-resolution X-ray crystallography, we systematically investigated the inhibitory activity of Bofutrelvir and its binding mechanism to the target protease.

The experimental results demonstrated a notable reduction in the inhibitory potency of Bofutrelvir against the mutant M^{pro} enzymes in comparison to the wild-type SARS-CoV-2 M^{pro} (IC₅₀ value of 0.021 μM). Specifically, Bofutrelvir exhibited a dramatic loss of inhibitory capability against the E166N and H163A mutants, with IC₅₀ values exceeding 100 μM, indicating a near-complete abrogation of its inhibitory efficacy. In addition, the E166R mutant retained some susceptibility to Bofutrelvir; however, the inhibitory potency was diminished, as evidenced by an increased IC₅₀ value of 1.889 μM, it is 36 times higher than that of the wild type. For MERS-CoV M^{pro}, the inhibitory activity of Bofutrelvir further decreases, as evidenced by an increased IC₅₀ value of 12.11 μM, more than 200 times lower than that of the SARS-CoV-2 wild type. Site binding analysis shows that the mutation sites E166 and H163 are both located at S1, with E166N and E166R mutations exhibiting more consistent orientations that occupy the S1', S1, S2, and S4 pockets. In contrast, H163A shows substantial shifts in the S1', S1, and S2 pockets. Further comparison of these three mutant complex structures with the previously reported wild-type SARS-CoV-2 M^{pro}-Bofutrelvir complex revealed that the orientation of Bofutrelvir in the H163A mutant structure is distinctly different from that in the wild-type and the other two mutants, particularly at the P1' site (aldehyde group), P1 site ((S)-γ-lactam ring), and P2 site (cyclohexyl moiety). Additionally, the orientation of the E166R mutant is closer to that of the wild-type in the P1'-P3 region compared to the E166N mutant. Crystal structure analysis indicates that the E166N and H163A mutations disrupt key hydrogen bonds at the S1 sub-site (e.g., the interaction between E166 and the NH group of the indole ring), leading to decreased binding stability; the E166R mutation introduces a larger side chain, altering the spatial configuration of the binding pocket through steric hindrance, thus interfering with inhibitor binding. In MERS-CoV M^{pro}, the loss of hydrogen bonds at the S4 sub-site (such as the interaction between E169 and the indole group) significantly weakens the binding ability of Bofutrelvir. Additionally, the H163A mutation causes conformational changes in the S1', S1, and S2 sub-sites, reducing hydrophobic interactions and hydrogen bonds,

further diminishing the inhibitory efficacy. The E166N and H163A mutations result in a 84-fold and 30-fold decrease in catalytic efficiency, respectively, suggesting a dual mechanism of action (reduced inhibitory efficacy and reduced enzyme activity). Compared to the wild type, the crystal resolution of the mutant complex is 1.91-2.04 Å, clearly showing changes in the binding pocket and geometric rearrangements at the active site, particularly at the S1 and S4 subsites. For example, the E166R mutant retains partial binding affinity due to residual hydrophobic interactions with M49 and Y54, while the H163A mutant loses key hydrogen bonds with His164 and Phe140.

This study elucidates the critical role of residues E166 and H163 in maintaining inhibitor binding and highlights the impact of structural differences in the main protease on drug design. The findings emphasize the necessity to target conserved residues and optimize sub-site interactions (such as S1 and S4) to overcome resistance. It provides key structural evidence for addressing coronavirus resistance mutations and points to the need for future optimization of inhibitor design targeting conserved residues and sub-sites to develop more broadly active and resistant-averse antiviral.

Targeting ArcR in the arginine catabolism pathway with a honokiol derivative to combat methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections

Shengnan Xu,^{a, #} Meijuan Huang,^{b, #} Hong Yao,^c Yan Wang,^b Muchen Zhang,^b Liu Hu,^a Jifeng Liu,^b Xiaozhong Wang,^a Ruige Yang,^{a, b, *} Shangshang Qin,^{b, *} Yong Guo,^{a, b, *}

^aHunan Province Cooperative Innovation Center for Molecular Target New Drug Study, School of Pharmaceutical Science, Hengyang Medical School, University of South China, Hengyang, 421001, Hunan Province, China; ^bSchool of Pharmaceutical Sciences, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, Henan Province, China; ^cCollege of Veterinary Medicine, Henan Agricultural University, Zhengzhou 450046 Henan, China

The growing problem of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) resistance to existing antimicrobial drugs has created an urgent need for the development of anti-infective drugs with novel mechanisms of action. Previous studies have revealed that honokiol derivative 5i exhibited significant antimicrobial activity against the standard MRSA strain N315, with a minimum inhibitory concentration (MIC) of only 2 µg/mL. However, the specific target and molecular mechanism of action of this compound have not been clarified, which has limited its further development and application. Therefore, the present study aimed to systematically reveal

the anti-MRSA mechanism of action of 5i and evaluate its therapeutic effects *in vivo*.

Through multi-omics joint analysis, it was found that 5i could significantly interfere with the arginine catabolic pathway of MRSA. 5i specifically suppressed the expression of the arginine catabolic gene cluster(*arcABDC/R*) by 4-to 12-fold and significantly inhibited the expression of its transcriptional regulator(ArcR). This suppression led to arginine accumulation and reduced levels of downstream metabolites(citrulline, ornithine, proline). Concomitant inhibition of key energy metabolism pathways (alanine/aspartate/glutamate metabolism, purine/pyrimidine metabolism)was observed. Molecular docking confirmed the direct interaction of 5i with the active site of the ArcR protein(binding energy: -3.11 kcal/mol), effectively inhibiting the arginine deiminase pathway.

To verify this finding, MRSA N315 *arcR* knockout(Δ *arcR*-N315)and complemented(Δ ::*arcR*-N315) strains were constructed. The Δ *arcR* strain displayed reduced susceptibility to 5i, with a 2-fold increase in MIC($4 \mu\text{g/mL}$)and a 4-fold increase in MBC($8 \mu\text{g/mL}$). Furthermore, 5i failed to completely eliminate the Δ *arcR* strain after 8 h of exposure, whereas wild-type bacteria were eradicated within 4 h. In terms of molecular mechanism, 5i inhibited ArcR function, leading to metabolic disorders in bacteria, which were characterized by significant inhibition of DNA and protein synthesis, imbalance of energy metabolism, and oxidative stress, which ultimately lead to bacterial death.

In murine models, 5i demonstrated a favorable safety profile at doses ≤ 30 mg/kg. In a lethal MRSA sepsis model, treatment with 5i(15 or 30 mg/kg) significantly reduced bacterial loads in the liver, spleen, and kidneys, increased survival rates, and markedly attenuated histopathological damage in vital organs, demonstrating efficacy equivalent to vancomycin. These results not only confirmed the antibacterial activity of 5i *in vivo*, but also provided an important basis for its clinical application.

This study elucidates for the first time the important mechanism by which honokiol derivative 5i exerts anti-MRSA effects by targeting ArcR to regulate arginine catabolism. This study not only provides a highly active drug candidate for the treatment of MRSA infection, but also identifies ArcR as a novel antibacterial target with great potential for development, which lays an important theoretical foundation for the development of a new generation of antibacterial drugs targeting the bacterial metabolic pathway.

药物致子代神经发育毒性的胆固醇稳态编程机制及预警防治研究

徐丹

武汉大学药学院，武汉，430071

研究工作聚焦于孕期药物暴露对子代神经发育的潜在影响，特别是其在认知与情感障碍等疾病易感性方面的作用。尽管药物对子代发育的影响已被广泛关注，但其具体机制，尤其是通过改变胆固醇代谢等生物过程的影响，尚不明确。为此，我们围绕这一科学问题展开系统研究，探索孕期药物如何通过胆固醇代谢的编程效应影响子代神经发育。研究首先揭示了孕期药物暴露引起胆固醇代谢失衡，导致海马突触发育损伤，从而增加 IUGR 子代在认知和情感障碍方面的易感性。通过进一步的机制研究，我们发现 ABCG1 在胆固醇代谢过程中发挥了核心作用，成为该过程中的关键调控分子。基于这一发现，我们提出了 24S-羟基胆固醇作为 IUGR 子代神经发育损伤的预警标志物，并验证其在临床应用中的潜力，为早期诊断提供了重要线索。此外，项目还创新性地构建了基于 ABCG1 的斑马鱼药物神经发育毒性筛选体系，成功验证了多种常用妊娠期药物对神经发育的毒性作用，为妊娠期药物的安全评估提供了新的筛查工具。同时，研究团队还开发了靶向递送 ABCG1 的纳米颗粒技术，该技术能够显著上调星形胶质细胞中 ABCG1 的表达，缓解神经发育损伤，为胎源性疾病的精准治疗提供了新的技术平台。本研究不仅深入阐明了药物暴露引发的胆固醇代谢编程机制，还提出了 24S-羟基胆固醇作为早期预警标志物的创新性应用，进一步推动了胎源性神经发育疾病的早期诊断和防治策略的研究。通过构建新的筛选体系和治疗技术，项目为未来相关疾病的临床诊疗提供了新的思路，具有重要的科学价值和临床应用前景。

GC-IGF1 轴同向编程介导 PPE 雄性子代多器官发育不良的共性机制及早期防治

李梦圆^{1, #} 汪晖^{1, 2, *}

¹武汉大学基础医学院药理学系，武汉，430071；²发育源性疾病

湖北省重点实验室，武汉，430071

目的：孕期母源性糖皮质激素（glucocorticoid, GC）介导胎儿生理与病理性发育，胎盘 GC 屏障参与其中。强的松常在孕期广泛用于母体自身免疫性疾病、复发流产和哮喘。近期发现孕期母体强的松治疗（PPT）可影响胎儿多器官发育，但母体—胎盘功能在胎儿发育异常中的作用、机制及意义尚不清楚。本研究旨在探寻孕期强的松暴露（PPE）所致雄性子代多器官发育不良的共性机制及早期防治策略。方法：收集孕期有强的松用药史孕妇血及脐血，并孕全程经口灌胃给予 Wistar 大鼠临床剂量（0.25 mg/kg, d）强的松构建 PPE 大鼠，观察母体 GC 对胎儿生长发育的影响，以及 GC-IGF1 轴的变化。进一步，在动物水平和细胞水平研究雄性子代多器官

功能发育抑制的低 GC-IGF1 轴同向编程的表观遗传机制。随后，在动物水平和细胞水平探究 PPE 导致母体 GC 水平降低的肾上腺机制。接着，在动物水平证实 PPE 下胎盘 GC 屏障打开，并通过系列细胞实验阐明低 GC 介导胎盘 *Hsd11b2* 表达抑制的机制。最后，在整体水平上通过尾静脉注射腺病毒对胎盘 *Hsd11b2* 进行敲低和过表达的干预实验，验证胎盘 *Hsd11b2* 在调节母胎 GC 转运以及子代发育中的作用。结果：PPT 可导致宫内发育迟缓（IUGR），并伴随母脐血 GC 和脐血 IGF1 水平降低。PPE 妊娠结局与上述临床结果一致，且 PPE 雄性子代睾丸、肝脏、海马和软骨等多器官形态学和发育功能指标异常，通过成年慢性应激提高 GC 水平可显著激活多器官 *Igf1* 表达并改善功能指标，提示 GC 调控多器官 *Igf1* 存在相同机制。体内、外实验探究发现，母源性低 GC 通过抑制 $GR\alpha/EP300/IGF1$ 信号（GC-IGF1 轴同向编程）介导子代多器官发育不良。进一步通过体内、外实验发现，母血 GC 水平降低与强的松活性代谢物——强的松龙通过活化 $GR/DAX1$ 信号抑制 STAR 相关肾上腺甾体合成功能有关。有趣的是，整体与细胞实验发现母血低 GC（非强的松龙）通过调控 $GR/P300/SNAI1$ 途径抑制胎盘 *Hsd11b2* 表达，开放胎盘屏障。给予 *Hsd11b2* 敲低腺病毒可通过沉默 *Hsd11b2* 表达，有效逆转 PPE 所致子代多器官低 GC-IGF1 轴同向编程及发育功能抑制。结论：PPT/PPE 抑制母体肾上腺甾体合成功能，母源性低 GC 可通过 GC-IGF1 轴同向编程抑制雄性胎儿多器官发育，且母体低 GC 条件下胎盘代偿性抑制胎盘 *Hsd11b2* 的表达以打开 GC 屏障，而在抑制胎盘 *Hsd11b2* 表达可能是改善 PPE 下低 GC 诱导的雄性子代多器官发育不良的有效干预手段。

藏药方剂网络药理学研究的文献计量学分析：研究现状、热点与方法学特征

胡贤达

中国藏学研究中心北京藏医院，北京，100029

目的：网络药理学方法在传统复方药物机制研究中已广泛应用，藏药方剂因其独特的理论体系和临床价值日益受到关注。然而，当前相关研究的整体发展态势、热点领域及方法应用情况尚缺乏系统总结。方法：本研究以“藏药”和“网络药理学”为关键词，系统检索 PubMed、Web of Science、Scopus、CNKI 和万方数据库文献，并在此基础上进一步筛选聚焦藏药方剂的研究，剔除 1 篇低质量或内容不符的文献。共纳入 74 篇文章。采用自然语言处理模型辅助人工提取核心信息，并结合 R 语言中的 tidyverse、dplyr、tidyr、ggplot2 等工具进行数据清洗与可视化分析。结果：共纳入中文文献 45 篇、英文文献 29 篇。主要作者（发文数 ≥ 3 ）共有 16 位，参与 38 篇文章，占总数的 51.35%；主要机构（发文数 ≥ 3 ）包括成都中医药大学等 10 家单位，共参与 55 篇文章，占比 74.32%。自 2017 年首篇相关研究发表以来，年发文量总体呈上升趋势，2021 年略有下降。关键词除一般网络药理学常见关键词外，主要聚焦于个别藏药（如三果汤、六味木香丸）及部分藏医优势病种（如 COVID-19、类风湿关节炎、胆囊炎、痛风性关节炎

炎)。化合物筛选方法以 TCMSP 数据库 (37 篇)、文献检索 (28 篇) 及液质联用分析 (22 篇) 为主, 靶点预测以 SwissTargetPrediction (46 篇)、TCMSP (16 篇)、PharmMapper (10 篇) 为主, 疾病靶点多来自 GeneCards (48 篇)、OMIM (36 篇)、DrugBank (21 篇)。每篇文章涉及的化合物数中位数为 48, 靶点中位数为 120。散点图显示, 95% 文献中化合物少于 150 个、靶点少于 500 个。在网络药理学分析结果的验证方面, 71.62% 的研究进行了化合物-靶点层面的实验验证, 其中 7.55% 采取了等离子表面共振 (SPR) 等湿实验的研究方法; 而 47.30% 的研究对生物学功能或/和分子作用机制进行了实验验证。结论: 近年来, 藏药方剂的网络药理学研究呈现出持续增长趋势, 研究重点多聚焦于代表性方剂及其在免疫调节与炎症相关疾病中的潜在作用机制。尽管在方法整合与系统建模方面取得一定进展, 但由于藏药方剂组成复杂、专属数据库和标准体系尚不完善, 整体研究仍存在学科参与度低、研究深度与广度不足等问题。未来应加强多源数据库整合、藏医药专业人才培养, 并推动验证方法的标准化与实验研究协同发展, 以促进藏药方剂网络药理学研究的系统化与规范化进程。

Identification of the thirst receptor

Guolin Yang¹, Yun Stone Shi^{1,2}

¹Ministry of Education Key Laboratory of Model Animal for Disease Study,
Model Animal Research Center, Nanjing University, Nanjing 210032, China;

²Guangdong Institute of Intelligence Science and Technology, Zhuhai 519031, China

Thirst plays a vital role in the regulation of body fluid homeostasis and if deregulated can be life-threatening. Interoceptive neurons in the subfornical organ (SFO) are intrinsically osmosensitive and their activation by hyperosmolarity is necessary and sufficient for generating thirst. However, the primary molecules sensing systemic osmolarity in these neurons remain elusive. Previously we found that TMEM63B is an osmosensitive cation channel activated by osmolarity changes (Cell Reports, 2020). We now tested whether TMEM63B is the osmosensor required for the interoceptive neurons to drive thirst. We found that TMEM63B channel is highly expressed in the excitatory SFO thirst neurons. TMEM63B deletion in these neurons impaired hyperosmolarity-induced drinking behavior, while re-expressing TMEM63B in SFO restored water appetite in TMEM63B-deficient mice. Remarkably, hyperosmolarity activates TMEM63B channels, leading to depolarization and increased firing rate of the interoceptive neurons, which drives drinking behavior. Furthermore, TMEM63B deletion did not affect sensitivities of the SFO neurons to angiotensin II or hypoosmolarity, suggesting that TMEM63B plays a specialized role in detecting hyperosmolarity in SFO neurons. Thus, our results demonstrated that TMEM63B is

the molecule for sensation of thirst-related hyperosmolarity.

黄连解毒汤对药物性肝损伤的治疗作用研究

龚姝晨 杨晨 王金成 翁勤洁*

浙江大学药物安全评价研究中心, 杭州, 310058

目的: 药物性肝损伤 (DILI) 是由某些药物引起的常见不良反应, 严重时甚至导致死亡。研究表明, 在中国, DILI 的发生率则高达每年每 10 万人中 23.8 例。目前, 美国食品药品监督管理局唯一批准用于治疗 DILI 的药物是 n-乙酰半胱氨酸。然而, 它有几个局限性, 包括生物利用度差, 有效使用的时间窗口窄, 蛋白质结合性高。此外, 它只能应用于有限的情况。因此, 它非常需要新的潜在靶点和治疗方法。中医在亚洲已经发展了数千年, 由于其毒性低, 在日常保健中继续发挥着关键作用。黄连解毒汤 (HJD) 由黄连、黄柏、黄芩和紫子四种不同的成分组成, 在中国和东亚有着悠久的历史, 其已被运用于临床实践中干预胃肠功能障碍。除临床应用外, HJD 被报道具有增强抗炎和抗氧化能力, 保护脓毒症引起的急性肝损伤; HJD 也被认为具有通过 AMPK-mTOR 信号通路治疗代谢性脂肪性肝病的能力。通过总结现有的临床实践及前人的研究, 我们推测 HJD 可能在小鼠模型中具有治疗 DILI 的功能, 但该领域的研究有限, 其潜在机制尚不清楚。这种知识的缺乏阻碍了其临床应用, 我们认为将 HJD 应用于小鼠模型将是研究 DILI 的合适选择。

方法: 我们通过网络药理学、分子对接以及实验验证相结合的综合方法深入探究了 HJD 在治疗药物性肝损伤方面的潜在疗效和作用机制。

结果: 证明了 HJD 在治疗 DILI 方面具有显著的潜力; 发现了 HJD 中的活性成分 Corymbosin 和 Moslosooflavone 与关键靶点 CYP1A1、CYP1A2 和 CYP1B1 具有显著的结合能力, 有利于进一步开发 DILI 靶向药物。

结论: HJD 通过其多种有效成分和多靶点具有治疗 DILI 的潜力。

异丹吐大黄素调控脂肪酸氧化缓解对乙酰氨基酚引起肝损伤的作用和机制研究

吕舒颖 杨晨 龚姝晨 王金成 翁勤洁

浙江大学药物安全评价研究中心, 杭州, 310058

目的: 对乙酰氨基酚 (Acetaminophen, APAP) 是最常用的抗炎解热镇痛药物。然而, 临床研究表明 APAP 过量服用可导致急性肝损伤 (AILD)。AILD 若不及时治疗可进一步发展成急性肝衰竭等, 甚至导致患者死亡, 严重危害人类公众健康。目前, N-乙酰-L-半胱氨酸 (NAC) 是唯一被 FDA 批准用于治疗 AII 的药物。然而, NAC 治疗时间窗较窄, 患者需在肝毒

性发生后 3-4h 内及时服用才有较好治疗效果。除此之外，临床尚无治疗 AII 的其他有效手段，因此，亟需进一步寻找新型药物从而推动 APAP 急性肝损伤的临床治疗。丹大黄素 (Isorhapontigenin, IsO) 是一种从中草药和葡萄等中提取的天然芪类化合物，分子式为 C₁₅H₁₄O₄，具有强大抗氧化、抗炎和调控脂质代谢等药理作用，研究表明异丹吐大黄素对糖尿病、急性肾损伤和脑缺血等疾病动物模型有治疗作用，但 ISO 对 AII 是否有治疗效果尚未阐明。

方法：我们设计体外实验评估 ISO 对 AILI 的治疗效果。最后，通过 RNA 测序 (RNA-seq) 及分子生物学实验，深入探索了 ISO 改善 AII 的作用机制。e 结果：我们的研究发现，异丹吐大黄素能够有效缓解 APAP 所导致的肝细胞损伤，对肝脏具有保护作用，且异丹吐大黄素能够显著改善 APAP 引起的脂肪酸氧化障碍，有效抑制 APAP 引起的 PPAR-Q/PGC-10/CPT-1A 的下调。

结论：我们的工作首次揭示了异丹吐大黄素治疗对乙酰氨基酚诱导急性肝损伤，且该治疗作用与异丹叶大黄素促进脂肪酸氧化的能力密切相关。

Ophthalmic sustained-Release drugs: pharmacology and toxicology

Zhuhong Zhang

School of Pharmacy, Key Laboratory of Molecular Pharmacology and Drug Evaluation (Yantai University), Ministry of Education, Collaborative Innovation Center of Advanced Drug Delivery System and Biotech Drugs in Universities of Shandong, Yantai University, Yantai 264005, China

Retinal ischemia-reperfusion (RIR) injury plays a critical role in several vision-threatening diseases, including glaucoma, diabetic retinopathy, and retinal vascular occlusion. Traditional treatment methods face significant challenges such as poor drug solubility, limited ocular tissue targeting, and short intraocular half-lives. Advances in nanotechnology and pharmacology have led to the development of sustained-release drug delivery systems, which address these limitations and improve therapeutic outcomes.

Recent research highlights various natural product-derived sustained-release formulations designed to treat RIR injury. Liposomal encapsulation of ocotillol derivatives provides stereoselective protection of retinal ganglion cells through the activation of the Nrf2/Keap1/ARE pathway, which is crucial for cellular defense against oxidative stress. Similarly, rhin-based nanofibers (Rh-GFFYE) offer prolonged drug release, effectively modulating oxidative stress and macrophage polarization through PI3K/AKT/mTOR and NF- κ B/STAT3 signaling pathways. Additionally, mitochondria-targeted, ROS-responsive liposomal quercetin (Que @ TPP-ROS-Lips) allows for site-specific delivery, mitigating RIR injury via the SIRT1/FOXO3A and p38

MAPK axes. CD44-targeted liposomal ginsenoside Rg3(Rg3@HA-Lips) further enhances retinal protection by reducing oxidative stress and promoting M1-to-M2 macrophage reprogramming, contributing to its anti-inflammatory effects.

While these sustained-release nanocarriers show promise for enhancing drug solubility, target specificity, and retinal retention, concerns regarding their toxicity remain, particularly when considering the use of nanoparticles. The potential toxicity of nanoparticles, such as silica nanoparticles(SiO₂ NPs) and montmorillonite (Mt), as drug delivery systems in ophthalmic applications has been widely debated. This study explores the toxicological profiles of SiO₂ NPs and Mt, focusing on their effects on ocular tissues. SiO₂ NPs, particularly those sized at 15 nm, have been shown to induce retinal toxicity both in vitro and in vivo. The toxicity mechanisms include the generation of reactive oxygen species(ROS), retinal ganglion cell degeneration, and glial cell activation, with smaller nanoparticles demonstrating significantly higher cytotoxicity compared to larger particles (50 nm). This emphasizes the importance of particle size in determining ocular safety.

Furthermore, various forms of montmorillonite, including Na-Mt and chitosan-modified Na-Mt(C-H-Na-Mt), were evaluated for their corneal toxicity. Both forms induced significant oxidative stress and apoptosis in human corneal cells, with ROS generation playing a central role in the observed toxicity. Notably, the modified C-H-Na-Mt exhibited less cytotoxicity compared to Na-Mt, suggesting that surface modification could help mitigate harmful effects and improve biocompatibility.

These findings underscore the critical need for comprehensive safety evaluations of nanomaterials used in ophthalmic drug delivery, especially in terms of their interaction with ocular tissues. Strategies aimed at reducing nanoparticle toxicity, such as optimizing particle size and surface modifications, may improve the biocompatibility of sustained-release systems. This approach holds the potential to enhance the safety and efficacy of treatments for retinal and corneal diseases, providing a promising path for future pharmacological advancements in ophthalmic therapy.

药物发育毒性的多途径、多器官、多靶点效应及早期防治研究

汪晖

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

孕期用药现象十分普遍, 慢病高发、孕妇高龄化等导致孕期用药更频繁和多样化, 且人/兽

用药物也成为一类新型环境污染物。而胎儿是环境变化最敏感的人群，宫内胎儿处于发育可塑性阶段，易受到孕期用药的影响。孕期药物暴露不仅由于孕妇内环境变化而影响其体内过程，而且大多数药物可通过胎盘屏障进入胎儿体内，由此可带来系列近期危害（如不良妊娠结局）和远期危害（成年多种慢性疾病易感）。

虽然大量证据提示，孕期用药可导致子代多器官发育毒性及成年多疾病易感，但其发病机制尚没有系统报道。本研究团队基于系统研究，提出药物发育毒性相关胎源性疾病的发生机制包括三个层面：（1）氧化应激失衡致多细胞功能损伤；（2）表观遗传修饰异常致多器官发育编程；（3）神经内分泌-代谢编程致多疾病易感性。其中，神经内分泌-代谢发育编程在此过程中发挥枢纽作用。如糖皮质激素、胰岛素样生长因子及下丘脑-垂体-靶腺轴的编程改变，可破坏多器官间信号网络稳态，而微生物-肠道-器官轴等新机制的揭示，进一步阐释了药物通过内分泌微环境失衡触发跨器官交互障碍的路径。

强的松（prednisone，泼尼松）是孕期母体疾病治疗首选的口服糖皮质激素类药物，可用于孕期母体自身免疫病、哮喘、复发性流产等疾病治疗。传统观念认为孕期强的松治疗具有较高安全性。临床指南建议孕期可以最低有效剂量使用强的松。然而，越来越多的研究发现，强的松具有胎儿发育毒性，可导致多种不良妊娠结局、胎儿多器官发育毒性及成年多疾病易感。本室近期结合临床和动物实验，系统证实孕期强的松暴露可引起成年子代多疾病易感，包括代谢功能障碍相关脂肪性肝病、骨质疏松症、骨关节炎、焦虑抑郁行为、肾纤维化等疾病。其发生机制存在多途径、多器官、多靶点效应，表观遗传机制参与其中。本研究为揭示胎源性疾病的复杂机制及优化干预策略提供了系统理论和技术支撑。

NECSO: cell death triggered by TRPM4-mediated sodium overload

Wan Fu¹, Jianghuang Wang¹, Tianyu Li², Yang Li², Qing Zhong¹

¹Key Laboratory of Cell Differentiation and Apoptosis of National Ministry of Education, Department of Pathophysiology, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, 200025 Shanghai, China; ²State Key Laboratory of Drug Research, Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201203, China

Sodium influx and overload are frequently observed in human tissue injuries. Whether sodium overload imposes a causative effect on necrotic cell death and the mechanism involved is unclear. Here, we identify Necrocid 1 (NC1) as a compound that induces necrotic cell death via sodium overload, termed NECSO for NECrosis by Sodium Overload. NC1 targets the transient receptor potential cation channel subfamily M member 4 (TRPM4), a non-selective mono-valent cation channel, to promote Na⁺ influx and necrosis. TRPM4-deficient cells are resistant to NC1-

induced NECSO. NC1 specifically activates human TRPM4, not mouse TRPM4, due to differences in a transmembrane region, as revealed by domain-swapping and molecular docking. Gain-of-function mutations in human TRPM4 linked to cardiac arrhythmias show increased vulnerability to NECSO triggered by NC1 or 2-Deoxy-d-glucose. Chemical screening identified NECSO inhibitors that block necrosis induced by NC1 or energy depletion. These findings provide insights into regulated Na⁺ influx-mediated necrosis and its implications for disease.

Disturbance of fetal growth by azithromycin through induction of ER stress in the placenta

Fan Pan, Gang Sun

Department of Reproductive Medicine, Ren Ji Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, P. R. China

Aim: Azithromycin (AZM) is widely used to treat mycoplasma infection in pregnancy. However, there is no adequate evaluation of its side effect on the placenta. In this study, using human placental syncytiotrophoblasts and a mouse model, we investigated whether AZM use in pregnancy might adversely affect placental function and pregnancy outcome.

Results: Transcriptomic analysis of AZM-treated human placental syncytiotrophoblasts showed increased expression of endoplasmic reticulum (ER) stress-related genes and decreased expression of genes for hormone production and growth factor processing. Verification studies showed that AZM increased the abundance of ER stress mediators (phosphorylated eIF2 α , activating transcription factor 4 [ATF4], and C/EBP Homologous Protein [CHOP]) and decreased the abundance of enzymes involved in progesterone and estradiol synthesis (STS, CYP11A1, and CYP19A1) and insulin-like growth factor binding protein (IGFBP) cleavage (PAPPA and ADAM12) in human placental syncytiotrophoblasts. Inhibition of ER stress blocked AZM-induced decreases in the expression of CYP19A1, CYP11A1, PAPPA, and ADAM12, suggesting that the inhibition of AZM on those genes' expression was secondary to AZM-induced ER stress. Further mechanism study showed that increased ATF4 in ER stress might repressively interact with C/EBP α to suppress the expression of those genes, including CEBPA itself. Mouse studies showed that AZM administration decreased fetal weights along with increased ER stress mediators and decreased levels of insulin-like growth factor, estrogen, and progesterone in the maternal blood, which could be alleviated by inhibition of

ER stress.

Conclusion: These findings first support the fact that AZM, often used during pregnancy, may affect fetal growth by inhibiting crucial enzymes for estrogen and progesterone synthesis and disrupting crucial proteases for IGFBP cleavage via inducing ER stress in placental syncytiotrophoblasts



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 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 第三期

《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 排版

本期出版日期 2025年8月10日