



中国药理通讯

CHINESE PHARMACOLOGIST

2025年 第四十二卷 第四期

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



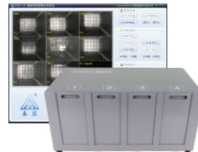
BMT-200A Barnes迷宫



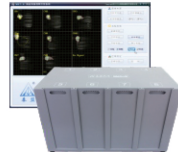
RWM-200A 水迷路



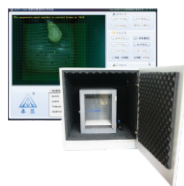
ORT-200 新物体识别实验箱



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**

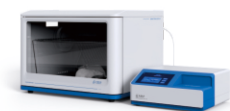


跨平台

重科研

国际化

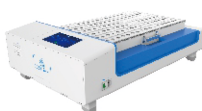
医学创新研究实验室整体解决方案



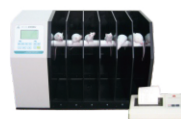
AHE-100动物低氧实验系统



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



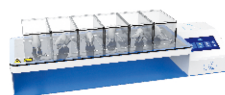
RB-201智能热板仪



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

会议纪要

中国药理学会第十七次学术大会在河北省雄安新区召开	(1)
中国药理学会呼吸药理专业委员会成立大会暨呼吸药理学术年会	(6)
中国药理学会生殖药理专业委员会第十四届基础与临床生殖药理学研 讨会暨国家级继续医学教育培训成功举办	(13)
中国药理学会教学与科普专业委员会第十二次学术会议隆重召开	(16)
2025 临床药学与表观调控药物交叉学科创新大会隆重召开	(24)

2025年第六届中国药理学会肾脏药理专业委员会学术年会摘要

虎杖苷治疗糖尿病及其并发症的研究进展	封婷 陈志泉等 (34)
The role of STING-DLST axis in regulating mitochondrial protein suc- cinylation in chronic inflammation and fibrosis caused by diabetes	Li Gao, Xiaoming Meng (34)
黄芪甲苷通过 mTOR-TFEB-GADD45 α 通路缓解他克莫司慢性肾毒性	高萍 张程亮等 (35)
NCLX 在急性肾损伤中对 Ca ²⁺ 稳态及细胞损伤的调节作用	高艳姣 (36)
内皮细胞 FUT8 敲除对肾间质损伤的影响及初步机制探讨	郭夏楠 林洪丽等 (36)
中药调节线粒体自噬改善肾小管间质纤维化的机制与治疗前景	何源 陈志泉等 (37)
罗沙司他联合重组人促红素注射液治疗血液透析肾性贫血患者的临床 疗效分析	侯昌元 (38)
香叶木素通过激活 BNIP3/Nrf2/GPX4 通路抑制尿酸钠晶体诱导的肾 小管上皮细胞铁死亡	胡丞铭 徐凌云等 (39)
芦可替尼通过 PINK1/Parkin 通路增强线粒体自噬抗肾纤维化的机制 研究	李鹤 赵志刚等 (39)
GPR183 通过增加肾小管有丝分裂 Stopwatch 复合物蓄积促进肾脏不 良修复	李静 (40)
他克莫司抑制 FXR 介导肾小管上皮细胞毒性的机制研究	李玲 叶启发等 (41)

PARylation 通过 RACK1 二聚化介导 HIF-1 α 降解促进急性肾损伤	李翔宇 孟晓明等 (42)
黄葵胶囊联合 SGLT-2 抑制剂治疗糖尿病肾病的疗效及安全性的 meta 分析	李煜焯 王大鹏等 (43)
木犀草素通过调控 Cx32/Nrf2 通路减轻糖尿病肾病肾小管 EMT 及间 质纤维化	梁爽 陈志泉等 (43)
慢性肾脏病肾脏病理检查结果与母胎预后的关系	林利容 (44)
FDX1 调控缺血再灌注 AKI 肾小管上皮细胞铜死亡	林利容 杨聚荣等 (45)
脂质运载蛋白-2 通过稳定 ACADVL 增强脂肪酸氧化从而减轻血管钙 化的作用与机制研究	刘咪 窦献蕊等 (46)
刺芒柄花素通过 JAK2/STAT3 和 BAX/BCL2 通路治疗帕金森病的潜 力研究	刘其羽 黎阳等 (47)
5, 6-二甲基黄酮-4-乙酸 (DMXAA) 通过 STING 非依赖性机制改善 顺铂诱导的急性肾损伤	陆玲玲 公伟等 (47)
5-O-Methylvisammioside, a novel inhibitor of CNT2, improves hype- ruricemia by inhibiting intestinal purine nucleoside absorption with a safe profile	Suiqing Mai, Qun Zhang, et al (48)
尿毒症患者腹主动脉钙化与心脏结构及功能的关系	孟庆阳 林洪丽等 (49)
Ferroptosis Inhibition via Nrf2/GPX4 Signaling: A Systematic Review of Traditional Chinese Medicine in Diabetic Kidney Disease	Guoqi Ou, Zhiquan Chen, et al (50)
水气病经方治疗特发性膜性肾病的研究进展	齐巷铂 (50)
“肠-肝-肾轴”中尿素循环失调驱动慢性肾病进展	冉建华 黄波月等 (51)
Notch2 在多囊肾病中的机制研究	任惠文 申毓军等 (52)
三芪祛湿方通过抑制内质网应激诱导的铁死亡改善膜性肾病足细胞 损伤	孙渊 (52)
肾动脉瘤伴急性肾损伤 1 例报告题目	谭微 杨聚荣等 (53)
音乐干预改善维持性血液透析患者瘙痒	谭微 杨聚荣等 (54)
靶向 JAK/STAT 信号通路在 AKI 后纤维化中的作用	谭微 杨聚荣等 (55)
Cx32 通过抑制 Nox4-MRTF-A 正反馈环路减轻糖尿病肾病肾小管间质 纤维化	唐德哲 陈志泉等 (55)
16S rRNA 测序与转录组分析揭示雷公藤红素在糖尿病肾病中的分子	

机制	唐玥雯 万凤等 (56)
Unraveling the enigma: Molecular mechanisms of berberrubine-induced nephrotoxicity reversed by its parent form berberine	Kai Wang, Feng Qiu, et al (57)
线粒体 DNA 拷贝数与肾功能的关联: 双向双样本孟德尔随机化分析	王苏维 杨聚荣 (58)
Vanin-1 基因在肾纤维化中的作用及机制研究	王跃 刘书馨等 (59)
探讨补阳还五汤抗腺嘌呤大鼠肾间质纤维化的机制	温庆思 王大鹏 (59)
中药单体治疗肾间质纤维化的研究进展	吴毛毛 (60)
茯苓咀嚼片和茯苓多糖咀嚼片: 制剂开发、质量评价及对尿酸性肾病的体内影响	吴天一 徐凌云等 (61)
基于 UHPLC-LTQ-Orbitrap-MS 技术的不同炮制品地黄在肾阴虚模型大鼠体内代谢产物的鉴定及代谢途径分	吴祎鸽 (61)
河南地区抗高血压药物相关基因多态性分析	肖梦娟 赵宁民等 (62)
Tubule-derived IFN- α promotes GSDMD-mediated macrophage pyroptosis to drive renal inflammation and fibrosis through JAK2/STAT2 activation	(63)
基于络病学理论的肾脏病治疗进展	闫译文 王大鹏 (64)
灵芝酸 C2 对黄曲霉毒素 B1 诱导脾肾损伤的保护作用: 通过抑制 NOX4 介导的氧化应激与炎症反应	杨尚朋 方辉等 (64)
黄芩苷通过抑制 PANX-1/P2Y6 通路和调节肠道微生物群减轻尿酸性肾病肾纤维化	余翔 徐凌云等 (65)
胰岛素样生长因子结合蛋白 7 在肾脏损伤与修复进程中的功能与机制探索	庾聚涛 孟晓明 (66)
二氢杨梅素通过调控 p38 MAPK/HSP27/STAT3 信号通路减轻慢性肾脏病中小管细胞的铁死亡和线粒体功能障碍	张根生 赖蒨茵等 (66)
人参皂苷 Rb1 预处理间充质干细胞转录组分析及治疗急性肾损伤关键基因挖掘	张可颖 洪权等 (67)
相分离: 足细胞 AXL 调控 DKD 裂隙隔膜损伤新机制	张婷 白晓燕 (68)
mPGES-1 对常染色体显性遗传性多囊肾病的作用和机制研究	赵兰兰 孙莹等 (69)
单用雷公藤多苷治疗纤维性肾小球肾炎 1 例	赵磊 杨聚荣等 (70)
Activation of Fibroblast Growth Factor 2 Pathway Enhances Brain Vas-	

cular Contraction in Chronic Kidney Disease Mice	Liang Zhao, En Yin Lai, et al (70)
靶向产 ECM 细胞的慢性肾脏病 CAR-T 细胞治疗	赵松柏 夏渊等 (71)
First-In-Class Selective Inhibitors of GLUT9 for Hyperuricemia via In- testinal Mechanism	(72)
mPGES-2: 肾脏疾病的潜在治疗靶点	钟丹丹 孙莹等 (74)
Effect of lupus nephritis activity on adverse pregnancy outcomes and its risk factors: a meta-analysis	Qingnan Zhu, Dapeng Wang, et al (74)

呼吸药理专业委员会会议摘要

黄芩素通过 TGF- β 1/Smad3 通路抑制肺泡上皮细胞衰老的作用	张津玮 蒋小岗 (76)
Artemisiacapillaris Thunb. Petroleum ether extract, an MMP2 inhibi- tor, attenuates EMT and delays pulmonary fibrosis	Qiongyue Zhao, Fujian Xu, et al (77)
靶向甲型流感血凝素的吸入广谱中和单域抗体	(78)
HDAC6 通过 Hsp90/Hsc70/CMA 轴调控类风湿性关节炎合并肺纤维 化的机制研究	林多多 张南文等 (79)
EGFR-TKI 联合化疗可提高晚期不可切除 EGFR 突变非小细胞肺癌的 无进展生存期和总生存期, 尤其是脑转移患者: 最近的一项荟萃分析	林硕 鞠建杰 (80)
磷脂酶 P1dA 介导 UPEC 囊泡逃逸的分子机制研究	张思 庞羽 (80)
左心疾病相关肺动脉高压风险模型的构建与验证: 一项基于血液生物 标志物的研究	秦小江 徐祎等 (81)
慢性尼古丁暴露驱动肺动脉高压与心肺重构	侯晓敏 徐祎等 (82)
DL0309 对类风湿性关节炎相关肺间质病 (RA-ILD) 小鼠治疗作用 评价	陈明姝 袁天翊等 (82)
STK11 在心血管疾病中的研究进展	张萌 袁天翊等 (83)
AC2 基因敲除对 COPD 小鼠的影响	马若秋 杨为民等 (83)
异佛司可林激活腺苷酸环化酶抑制 COPD 巨噬细胞中的免疫炎症反应	吴莎 杨为民等 (84)
AC2 调控 COPD 肺衰老的分子机制及其干预研究	朱芸青 杨为民等 (85)
ACs 激动剂对 COPD 小鼠痰液分泌的影响及机制探讨	徐长莉 杨为民等 (86)

ACs 活性化合物筛选及其抑制免疫炎症作用	郭蓉 杨为民等	(86)
基于肺组织生物流体力学特性的广谱抗病毒药物研究	陈媛 何新华等	(87)
FSK 新衍生物 LAB251101 对慢性阻塞性肺疾病小鼠的药理作用研究	宋娜 杨为民等	(88)
吸入靶向 DDR1 的纳米抗体通过破坏病灶胶原屏障重塑和抑制巨噬细 胞介导的炎症治疗肺纤维化	艾麦尔·吐尔迪 叶丽等	(89)
Advances in Understanding the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease	Shuyi Li, Chuang Xiao, et al	(90)
DCs/pSTAT6 信号通路在支气管哮喘免疫失衡中的作用及甲磺司特的 干预研究	沙昊珺 谢衬梨等	(91)
狼毒双高色原酮减轻急性肺损伤的作用及机制研究	杨颜滋 赵华军等	(92)

《中国药理通讯》编委会

主 编：杨宝学

顾 问：楼雅卿 林志彬 库宝善 李学军

编 委：(按姓氏笔划为序)

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

责任编辑：贾英丽

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

会议纪要

中国药理学会第十七次学术大会在河北省雄安新区召开

2025 年是“十四五”规划收官之年，也是中国药理学会成立 40 周年。在这样一个值得纪念和庆贺的年份，中国药理学会于 2025 年 7 月 22—26 日在河北省雄安新区举行了“中国药理学会第十七次学术大会”，交流我国药理学研究、新药研发及其相关领域研究的新成果、新经验、新理论、新技术和新方法。来自全国高校、医院、科研院所和企业等单位从事药理学科研、教学、新药研发等工作近 1000 人参加了本次会议。

“中国药理学会第十七次学术大会”的召开恰逢中国药理学会四十周年华诞，承前启后，意义重大。学会领导认真筹划，密切结合国家重大科技计划的实施和世界药理学前沿和我国药理学研究及新药研发的发展需求，会同学会办公室多次召开工作会议进行讨论，加强年会顶层设计，认真选题、安排学术交流内容，提升年会战略性和计划性，使学术交流内容与创新发展需求紧密结合。

根据当前我国新药创制创新发展的需求、助力我国新一轮新药创制计划“创新药物研发国家科技重大专项”高质量实施推进，除邀请院士、专家做大会特邀报告外，特设立了“前沿交叉论坛”，聚焦前沿领域热点问题、技术难题，进行学术交流，激发创新思维、分享研究成果。此外，为推动重大科学和技术研究、创新药研发等有组织创新，提高研发水平和效率提供新思路、新方法和新经验，还设立“协同创新论坛”，主要邀请我会部分双肩挑的专家，重点介绍其所在单位或团队通过多学科协同、有组织创新，以及科技创新与管理创新紧密结合“双轮驱动”等机制，在药理学研究、新药研发等方面所取得的新成果和新经验。



会议合影

7月23日上午大会举行开幕式，由中国药理学会秘书长张永鹤教授主持。理事长张永祥教授首先致开幕辞，并用PPT报告的方式详细介绍了学会发展历程及近年来开展的主要工作，他指出，中国药理学会的创立、建设与发展，承载着老一辈药理学家促进我国药理学事业创新发展、图强的初心和梦想，记录了历届理事会薪火相传、开拓前进，带领广大会员携手并肩、团结奋进的精神和足迹，也凝聚着一代代药理学家和工作者辛勤工作、无私奉献的汗水和心血。四十年初心不改，四十年奋斗不止，为我国药理学事业创新发展作出了巨大贡献，谱写了一曲由激情创立的青春之歌、团结奋进的奏鸣曲和开拓创新的进行曲交织而成的动人乐章。当前我国生物医药科技发展十分迅速，新一轮新药创制科技重大专项已经启动，创制高水平的新药，需要高水平药理学研究的支撑，希望广大药理学工作者进一步增强责任感、使命感和创新意识，更加发奋努力、不断创新开拓，为科技创新和高质量发展、加快实现我国高水平科技自立自强作出更大贡献。接下来雄安新区党工委委员、管委会副主任梅新阳致辞，表示非常高兴中国药理学会在四十年华诞之时，选择在雄安新区召开本次大会，向从全国各地来到雄安新区的各位专家表示诚挚欢迎和衷心感谢，希望各位专家能为雄安新区的生物医药技术产业发展提出宝贵的意见和建议。简短的开幕式后全体参会代表原地合影留念。



中国药理学会理事长张永祥致辞



雄安新区党工委委员、管委会副主任梅新阳致辞

接下来是大会学术交流部分，包括大会特邀报告、前沿交叉论坛、协同创新论坛、专题论坛、青年学者论坛、研究生论坛，另外还有壁报展示，学术内容十分丰富。23日上午首先进行的是大会特邀报告，应邀做大会报告的专家共有5位：中国工程院院士、中国科学院上海药物研究所丁健研究员，报告题目是“中国肿瘤新药研发”；中国工程院院士、广州中医药大学刘良教授，报告题目是“中药证候治疗药理学研究的意义与构想”；国家药品监督管理局原副局长赵军宁研究员，报告题目是“我国近五年（2020—2024）中药天然药物新药发展述评”；中国医学科学院药物研究所杜冠华研究员，报告题目是“药理学发展历程、现状与趋势”；天津中医药大学校长高秀梅教授，报告题目是“经典方剂二至丸补益肝肾的功效—物质—临床多维关联研究”。大会报告内容丰富精彩、学术观点新颖、研究风格鲜明、理论视野宽广、政策研究透彻、解读精准到位，与会代表反响十分强烈，表示深受启发，获益匪浅。



大会特邀报告

23 下午进行的是“前沿交叉论坛-1”，本论坛主要邀请专家，结合自身研究成果，重点介绍药理学研究及新药研发等热点问题的进展及发展前沿，以及相关发展战略及政策法规等研究情况，为促进我国药理学科研究、新药研发等创新发展提供新思路、新方法和新经验。受邀进行论坛报告的专家有：中国生物技术发展中心计划处处长于善江研究员，报告题目是“加强生物医药领域科技创新，促进卫生健康事业高质量发展”；南京医科大学胡刚教授，报告题目是“加强多学科融合研究，推进我国药理学高质量发展”；海军军医大学缪朝玉教授，报告题目是“心脑血管新药发现与研发”；广州医科大学余细勇教授，报告题目是“调控肺心轴的表观遗传药理学靶点与创新药物研究”；中国医学科学院药物研究所陈乃宏研究员，报告题目是“天麻活性成分在抗帕金森病中的作用及机制研究”；英矽智能首席执行官任峰，报告题目是“从算法到临床：生成式 AI 在药物研发中的应用”；中国科学院上海药物研究所高召兵研究员，报告题目是“纳米孔糖测序：从概念到路线图，未来正来”；北京大学医学部强力教授，报告题目是“药理驱动开发安全胰岛素增敏剂整体管理衰老相关慢病”；浙江中医药大学陈忠教授，报告题目是“脑病发病机制及中西医结合防治研究的多组织、跨学科协同新范式思考”。



前沿交叉论坛-1

大会专题论坛于 24 日上午和下午并行召开，22 个专题论坛分别是表观遗传药理学（论坛主席：余细勇，论坛主题：肿瘤心脏病的表观遗传调控与靶标发现）、代谢药理学（论坛主席：强力，论坛主题：代谢疾病药理学前沿探索）、海洋药物（论坛主席：杜冠华，论坛主题：创新海

洋药物，振兴海洋强国)、呼吸药理学(论坛主席:杨为民,论坛主题:呼吸药物前沿研究)、晶型药物(论坛主席:吕扬,论坛主题:晶型药物药理学前沿研究进展)、药物临床试验(论坛主席:赵秀丽,论坛主题:临床试验机构创新突破与效能提升)、药源性疾病(论坛主席:宋海庆,王欣,论坛主题:AI技术与药物安全)、制药工业(论坛主席:郝海平,尚靖,会议主题:转化药理)、北美分会论坛(论坛主席:冯中平,孙宏硕,张汉霆,论坛主题:Therapeutic Targets and Drug Development in Brain & Vascular Disease)、分析药理学(论坛主席:周国华,会议主题:AI+大数据驱动下的分析药理学新挑战)、抗衰老与老年痴呆(论坛主席:张兰,论坛主题: $A\beta$ 靶向抗体药物临床转化新视野)、教学与科普(论坛主席:张永鹤,会议主题:回顾与展望:AI时代药理学教学的出路)、临床药理学(论坛主席:刘昭前,论坛主题:临床合理用药与新药创制)、麻醉药理学(论坛主席:黄志力,论坛主题:失眠症干预策略和全麻药作用机制新进展)、肾脏药理学(论坛主席:易凡,论坛主题:肾脏药理学的创新与转化)、生化与分子药理学(论坛主席:杨宝学,会议主题:药物靶点概念验证(PoC)的挑战与突破)、心血管药理学(论坛主席:周家国,论坛主题:代谢性心血管病防治靶标与药物发现)、药物代谢(论坛主席:李川,会议主题:药代研究与药物治疗和创新)、肿瘤药理学(论坛主席:耿美玉,论坛主题:抗肿瘤药物发现的新靶标与新策略)、中药与天然药物药理(论坛主席:周文霞,论坛主题:中药与天然药物药理前沿交叉技术)。专题论坛由中国药理学会各专业委员会负责组织,共160余位专家在专题论坛做了精彩的学术报告。

25日上午举行的是“协同创新发展论坛”,应邀做论坛报告的专家包括:中国药科大学校长郝海平教授,报告题目是“原创药物研发协同创新生态链的构建”;中国医学科学院药物研究所副所长花芳研究员,报告题目是“多学科协同驱动:基于临床需求的靶标发现和精准干预策略”;南方医科大学副校长刘叔文教授,报告题目是“基于创新群体的”双融双创“南医药学科技与管理实践”;军事科学院军事医学研究院毒物药物研究员所长苏瑞斌研究员,报告题目是“需求牵引的新药协同攻关研究”;烟台大学副校长王洪波教授,报告题目是“以临床价值为导向的药理学评价体系的建立与应用”;山东大学副校长易凡教授,报告题目是“科研执着与管理优化的双向奔赴”。



协同创新发展论坛

“前沿交叉论坛-2”于 25 日下午继续举行，邀请到的报告专家有：哈尔滨医科大学校长季勇教授，报告题目是“主动脉瘤/夹层防治靶标发现”；军事科学院军事医学研究院周文霞研究员，报告题目是“基于大数据及 AI 的药理学与药物重定位研究”；哈尔滨医科大学张勇教授，报告题目是“器官衰老的表观遗传调控靶点”；军事科学院军事医学研究院伯晓晨研究员，报告题目是“以复杂对复杂——AI 时代的网络药理学和毒理学探索”；山东大学齐鲁医学院孙金鹏教授，报告题目是“GPCR 微环境药理学和感知觉药理学，及其前沿技术”；北京大学第三医院刘东阳教授，报告题目是“药动学虚拟人和药效学模型在新药开发的应用和挑战”；北京大学医学部张永鹤教授，报告题目是“抑郁症治疗药物研发新策略”；中国科学院上海药物研究所左建平研究员，报告题目是“针对高危病毒的缺陷性病毒构建技术与应用”；陆军军医大学邹全明教授，报告题目是“原创金黄色葡萄球菌疫苗设计新原理及临床药理学研究”。



前沿交叉论坛-2

此外，22 日晚我会还组织了 3 个青年学者论坛和 3 个研究生论坛，分别由学会 1 名副秘书长负责组织：青年学者-1 论坛主席：陈乃宏、楚世峰；青年学者-2 论坛主席：周文霞、蒋宁；青年学者-3 论坛主席：左建平、铁路；研究生论坛-1 论坛主席：崔一民、王守宝；研究生论坛-2 论坛主席：张勇、王培；研究生论坛-3，论坛主席：穆鑫，潘燕。共有 90 余位 40 岁以下青年学者和研究生分享了各自的研究进展，他们的科研水平以及报告充分展现出新一代青年药理学研究者的风貌，受到了点评专家的高度评价。



中国药理学会秘书长张永鹤做大会总结

在 25 日下午的大会闭幕式上，我会秘书长张永鹤教授代表组委会做大会总结，他表示中国药理学会学术大会是国内规模最大、内容最为丰富、学术水平最高的综合性药理学学术盛会。本次学术大会在组委会和全体代表的共同努力下取得了圆满成功，收到与会代表的普遍好评。中国药理学会将与广大会员一道，不断创新开拓，为推动我国药理学事业发展做出新的贡献！



大会会场

中国药理学会呼吸药理专业委员会成立大会暨呼吸药理学术年会

由中国药理学会呼吸药理专业委员会和云南省药理学会主办，昆明医科大学、广州医科大学“呼吸疾病全国重点实验室”承办，昆明医科大学第一附属医院呼吸与危重症医学科协办的中国药理学会呼吸药理专业委员会成立大会暨呼吸药理学术年会于 2025 年 10 月 31 日至 11 月 2 日在昆明隆重召开。来自全国 50 余所高校、科研院所、医院及企事业单位的 180 余位专家、学者、青年教师和研究生齐聚春城，围绕呼吸药物研究及产业化所面临的关键问题，展开了深度交流。

一、研究生论坛

10 月 31 日晚上，研究生论坛率先开展，论坛围绕呼吸药理基础研究、呼吸药理临床研究和呼吸疾病新药研发与转化医学分设三个分会场同步进行，分别由袁天翊研究员/肖智勇教授、王玉涛教授/贾涛教授、郝杰杰教授/杨剑教授主持。来自全国 10 余所高校的 25 名研究生进行了报告。研究生论坛报告主题鲜明、内容丰富，现场交流气氛热烈，充分体现了呼吸药物研究领域研究生的学术水平和创新思维。



研究生论坛现场

二、开幕式暨专委会选举及成立

2025 年 11 月 1 日上午 8:30, 首先进行了第一届呼吸药理专委会选举工作, 中南大学胡长平教授主持选举工作, 选举分为两轮, 第一轮选举由参会代表选举专委会委员, 第二轮选举由当选的专委会委员选举专委会常务委员、负责人, 均为现场无记名投票方式选举。分发选票前, 昆明医科大学张旋教授代表选举工作组介绍了专委会选举方案和选举流程。选举期间, 广州医科大学王玉涛教授介绍了专委会管理规定。中国药理学会党委书记、副理事长杜冠华教授和监事长李学军教授全程参加专委会选举过程。

经过严格的选举程序, 大会产生了并选举产生了第一届专业委员会委员 165 名、常务委

员 55 名，专委会负责人 8 名。昆明医科大学药学院杨为民研究员当选为首届主任委员。广州医科大学附属第一医院杨子峰教授、中南大学湘雅药学院胡长平教授、哈尔滨医科大学药学院梁海海教授、上海交通大学药学院钱峰教授、中国医学科学院药物研究所金晶研究员、中国中医科学院中药研究所郭姗姗研究员当选为副主任委员。昆明医科大学第一附属医院呼吸与危重症医学科罗壮主任医师当选为秘书长。选举产生的专委会委员、常委及负责人名单见附件。



胡长平教授主持选举工作



张旋教授介绍选举方案和选举流程



广州医科大学王玉涛教授介绍专委会管理规定





选举工作现场



专委会成立大会开幕式合影颁发专委会负责人聘书

中国药理学会呼吸药理专业委员会成立大会于 11 月 1 日上午在昆明医科大学学术交流中心第一报告厅隆重举行。中国药理学会党委书记、副理事长杜冠华教授出席开幕式并致辞，宣布中国药理学会呼吸药理专业委员会正式成立，并对专业委员会的成立表示热烈祝贺，对其未来发展提出了殷切期望。昆明医科大学副校长殷建忠教授、云南省药理学会理事长/昆明医科大学药学院副院长（主持工作）郎靖瑜研究员出席开幕式并致辞，中国药理学会监事长李学军教授出席开幕式并宣讲了中国科协关于科技社团举办活动的若干管理规定。在全体与会代表的见证下，杜冠华教授、殷建忠教授和李学军教授为当选的主任委员、副主任委员及秘书长颁发了聘书。



杜冠华教授致辞



殷建忠教授致辞



郎靖瑜研究员致辞



李学军教授宣讲中国科协规定

三、特邀报告

11月1日下午的大会特邀报告环节，新任副主任委员杨子峰教授作了《呼吸中国药的药理与临床结合之路》的开篇报告，赖克方、苏泉、陈道峰、钱峰、杨为民、李亮、黄志力等国内顶尖专家就慢性咳嗽、肺部感染免疫、睡眠障碍与呼吸疾病等前沿领域分享了最新研究成果。此外，本次大会上，专委会专家中国海洋大学郝杰杰教授还发布了其团队参与的 COPD 新药研发获临床批件的重要进展：青岛海洋生物医药研究院、中国海洋大学与青岛海济生物医药有限公司共同申报的治疗 COPD 的 1 类化药新药——LY104 注射液获得国家药监局药品审评中心（CDE）临床试验默示许可。



杨子峰教授做特邀报告



赖克方教授做特邀报告



苏泉教授做特邀报告



陈道峰教授做特邀报告



钱峰教授做特邀报告



杨为民研究员做特邀报告



李亮教授做特邀报告



郝杰杰教授发布 COPD 新药信息

四、专委会第一次常务委员会议

11月1日 17:00—18:00, 第一届呼吸药理专委会召开了第一次常务委员会议, 到会常委们就专委会的发展规划进行了热烈的讨论, 新任主任委员杨为民研究员表示, 第一届专委会将致力于搭建高水平的学术交流平台, 团结全国同行, 共同推动呼吸药理学在基础研究、新药创制、临床评价和人才培养等方面的全面发展, 为提升我国呼吸系统疾病的防治水平贡献智慧和力量。





专委会第一次常委会现场及合影

四、专题论坛

11月2日上午，大会专题论坛如期进行，论坛围绕呼吸药理基础研究、呼吸药理临床研究与转化医学和呼吸疾病新药研发与企业实践分设三个分会场同步进行，分别由梁海海教授/金晶研究员、郭姗姗研究员/罗壮主任医师、钱锋教授/李亮教授担任主席。来自全国20多所高校、科研院所、医院和企业的36位专家学者作了精彩的学术报告，现场讨论热烈，充分展示了我国呼吸药理学领域的蓬勃生机与巨大潜力。





专题报告现场

本次大会汇聚了全国呼吸药理学领域的科研、教学、临床及新药研发等多方面人才，是呼吸药理研究领域的一个重要里程碑，不仅成功选举并成立了第一届呼吸药理专业委员会，为全国同行搭建了高水平的学术平台，还通过一系列特邀报告、专题报告和研究生论坛，有力促进了呼吸药理学科的科技創新与产学研用融合，加强了跨地区、跨机构的科研合作与人才队伍建设。会议紧密结合“呼吸疾病新药研发”“临床转化医学”与“基础研究”三大方向，体现了学术研究与临床实践、企业应用的紧密结合，是一次高质量、有影响力的学术盛会，为我国呼吸系统疾病的防治与新药研发注入了新的动力。

中国药理学学会呼吸药理专业委员会

2025 年 11 月 2 日

中国药理学学会生殖药理专业委员会第十四届基础与临床生殖 药理学研讨会暨国家级继续医学教育培训成功举办

2025 年 10 月 31 日至 11 月 2 日，中国药理学学会生殖药理专业委员会“第十四届基础与临床生殖药理学研讨会暨国家级继续医学教育培训”在浙江省温州市成功举办。本次大会由中国药理学学会生殖药理专业委员会主办，温州医科大学生殖生物医学研究院、温州医科大学附属第二医院/育英儿童医院、国家卫生健康委生育调节药械重点实验室承办，上海市生物医药技术研究院、上海市药理学学会共同协办。

会议于 11 月 1 日上午隆重举行，中国药理学学会生殖药理专业委员会第七届秘书长吴建辉研究员主持开幕式，中国药理学学会生殖药理专业委员会第七届主任委员葛仁山研究员担任大会主席并致开幕词，中国药理学学会理事长张永祥教授出席会议并致辞。来自全国各地的 100 余位专家学者和青年学子参加了本次学术交流活动，共同探讨生殖药理学与毒理学领域的最新进展。本次会议聚焦国内外生殖药理学、毒理学基础与临床研究，生育力保护修复以及生育调节药物、

生殖系统疾病治疗药物的研发相关领域的新进展，特别关注了生殖与发育领域药理毒理学新技术、新方法及应用的研究与应用。



大会报告环节，多位知名专家分享了最新研究成果。浙江大学医学院附属妇产科医院生殖内分泌科主任朱依敏教授就“拮抗剂方案促排药物选择与质控管理”进行了深入探讨，强调了生殖药物临床应用的精准化需求。武汉大学基础医学院的汪晖教授报告了“父体慢性应激引起父系三代生育力变化的发生机制及预警标志物”，揭示了环境因素对生殖健康的长期影响。中山大学附属第七医院汪建成研究员聚焦“睾丸间质细胞/干细胞与男性生殖功能障碍”，为男性不育治疗提供了新思路。上海市生物医药技术研究院朱焰研究员分享了“子宫内膜疾病的发病机理探讨及药物研发进展”，刘向云教授分析了“体力活动与妊娠期糖尿病代谢指标及母婴结局的关系”，葛仁山研究员介绍了“类固醇合成酶抑制剂在生殖领域中的开发与应用”。复旦大学张蕴晖教授的报告“面对空气污染：膳食补充剂作为母婴健康保护策略的潜力评估”突出了环境与营养的交互作用。天津大学郭丽琼研究员基于出生队列数据，探讨了“基于出生队列不良妊娠风险的新型标志物及其医工转化研究”，推动了转化医学的发展。上海市生物医药技术研究院吴建辉研究员的“AP-310 抗前列腺癌的作用及机制研究”展示了靶向治疗的前景，温州医科大学陈浩林研究员的“睾丸 Leydig 细胞的小分子解毒功能及其与酒精生殖毒性的关系”揭示了毒性机制的新见解。中山大学夏凯教授的“线粒体传递网络与 Leydig 细胞稳态”以及武汉大学郭喻教授的“孕期对乙酰氨基酚暴露致成年子代脂肪肝的编程机制”进一步深化了对发育毒性的理解。温州医科大学林振坤研究员的“团簇酶仿生纳米平台联合超声改善雄性肥胖小鼠生殖功能的研究”展示了新技术在生殖医学中的应用潜力。



11月1日下午举办了青年学术论坛。来自温州医科大学、上海实验动物研究中心、武汉大学、复旦大学等单位的6位青年学者报告了他们在生殖药理学领域的最新研究进展。这些报告涵盖了生殖毒性机制、疾病模型构建、信号通路调控等多个前沿方向，展现了青年一代在生殖药理学领域的创新思维和技术活力，为学科发展注入了新动力。



11月2日的学术年会议程，以一场场聚焦生殖领域前沿的重磅报告，成功将会议推向学术交流的高潮，全程亮点密集、精彩绝伦。浙江大学医学院附属邵逸夫医院孙斐教授带来的“纳米避孕新进展”，解锁了生殖健康领域的创新技术方向；南京医科大学郭雪江教授关于“男性生

育力的建立与蛋白质调控”的探讨，深入解析了生育机制的核心科学问题；中国科学院动物研究所高飞研究员对“睾丸间质细胞命运决定与分化调控”的报告，为生殖细胞研究提供了关键理论参考。随后，北京大学第三医院于洋研究员关于“人参皂苷 RB1 在生殖衰老改善中的应用和机制”的分享、中国科学院动物研究所李卫研究员对“PDCD5 可促进与鞭毛及纤毛相关的底物从 TRiC 复合物中释放”的机制阐释、南昌大学陈加祥教授针对“邻苯二甲酸酯与男性生殖健康”的研究解读，以及暨南大学张齐好研究员关于“脂滴作为重金属镉的毒性靶细胞器在睾丸 Leydig 细胞中的研究”，每一项成果分享都兼具深度与创新性，共同为这场学术盛会画上了圆满且精彩的句号。中国药理学会生殖药理专业委员会秘书长吴建辉研究员主持了大会闭幕式。

本次会议期间同时举行了中国药理学会生殖药理专业委员会会议，就专委会未来发展规划等内容进行了深入讨论，会上张永祥理事长对专委会工作给予肯定，并就学科建设、人才培养等提出指导建议。



本次会议成功搭建了生殖药理学与毒理学的合作桥梁，特别是在生育力保护、生殖系统药物研发等方面，加强了生殖药理与毒理学的交流合作，为共同解决领域内的关键科学问题和推动学科发展提供了重要的学术交流平台。参会者普遍认为，会议不仅提升了专业知识，还促进了产学研结合，为未来生殖健康领域的创新奠定了坚实基础。

中国药理学会教学与科普专业委员会第十二次学术会议隆重召开

由中国药理学会教学与科普专业委员会（简称“专委会”）主办，重庆医科大学药学院承办、重庆市药理学会协办的中国药理学会教学与科普专业委员会第十二次学术会议于 2025 年 10 月 23 日至 27 日在重庆隆重召开。来自全国 69 所高校、科研院所、医院及企事业单位的 300 余位专家学者、青年教师和临床药师齐聚一堂，围绕“创新药理教育、推动合理用药科学知识普及”主题，展开了为期三天的深度交流与思想碰撞。

一、会前青年教师教学展示

10月24日下午，会议率先举行了“青年教师教学展示”活动。展示分设酿华厅、集雅厅、圣汀礼堂三个分会场同步进行，分别由金增亮教授、王天教授、李明凯教授主持。会前遴选来自全国20余所高校的37名青年教师参与展示。本次教学展示内容广泛、主题前沿，内容涵盖镇静催眠药、镇痛药、利尿药、抗心绞痛药、胰岛素、化疗药等多个药理学核心药物，教学设计上融入课程思政、OBE理念、PBL、CBL、人工智能与药理学融合等。陈立、高卫真、卿晨、王冠蕾、周红、张雪梅等资深教授组成评委专家组，进行了精准细致的点评。现场交流气氛热烈，充分体现了专委会“以展促教、以评促改”的育人理念，有效提升了青年教师的教学水平与创新思维。



青年教学展示会场

二、大会开幕式

10月25日上午8:30，大会开幕式在重庆融汇半岛酒店隆重举行。开幕式由重庆医科大学药学院院长党永军教授主持。首先，由中国药理学会教学与科普专业委员会主任委员张永鹤教授致欢迎辞。他对全体与会代表表示热烈欢迎，并对重庆医科大学的精心筹备致以衷心感谢。张永鹤教授回顾了专委会自1987年成立以来的发展历程与重要成就，并强调“立德树人、科普

惠民”始终是专委会的根本使命与不懈追求。接着，重庆医科大学副校长李华兵教授在致辞中，介绍了学校药理学科的深厚底蕴与发展近况。他特别回顾了重庆医科大学自 1957 年“西迁创校”以来所形成的艰苦奋斗传统，勉励当代青年教师赓续“西迁精神”，以教育为基、以科研为本，为药理学事业的未来贡献力量。接下来，中国药理学会党委书记杜冠华教授在致辞中指出，新时代的药理学教育必须积极应对人工智能与智慧教学带来的机遇与挑战，大力推动课程体系改革与教学模式创新，持续强化药理学科在医药教育中的核心引领地位。最后，重庆市药学会副理事长邹全明教授代表地方学会对大会的召开表示祝贺，并期望通过此次盛会，进一步加强全国范围内，特别是西部地区在药理教育与科普工作中的深度交流与协同合作。开幕式最后，全体参会代表合影留念，记录下这一珍贵时刻。



党永军院长主持会议



张永鹤教授致欢迎辞



李华兵校长致辞



杜冠华教授致辞



邹全明教授致辞



参会代表合影



开幕式及大会合影

三、大会报告

开幕式后，会议进入精彩的大会报告环节。中国药理学会党委书记、中国医学科学院药物研究所杜冠华教授作题为《新时期药理学教学与教育的挑战》的报告，深入剖析了在医药教育改革大背景下，药理学教学的转型方向与发展路径。中国药理学会教学与科普专业委员会主任委员、北京大学基础医学院张永鹤教授在报告《学科交叉与融合初议》中，提出药理学应主动拥抱多学科前沿，构建融合创新的高素质人才培养体系。天津医科大学原副校长娄建石教授作《高校教学督导内容讲座》报告，系统分享了高等医学院校在教学督导工作中的宝贵经验与实践心得。北京大学药理学教研室副主任铁璐教授以《融合·赋能·育人——药理学课程建设的探索与成效》为题，生动展示了其在课程建设与创新教学模式方面的丰硕成果。



杜冠华教授作大会报告



张永鹤教授作大会报告



姜建石教授作大会报告



铁璐教授作大会报告

四、专题分会场与科普论坛

10月25日下午，会议设立了三个平行分会，进行深度专题交流。教育教学专题报告分会场一由周维英教授主持。报告聚焦 OBE（成果导向教育）理念落地、课程思政有机融合、实验教学创新实践等主题。吉林大学李晶教授、复旦大学曲卫敏教授、上海交通大学王昊教授、重庆医科大学周维英教授等十余位专家作了精彩报告，全面展现了我国药理学教学改革的多多样性与前瞻性。教育教学专题报告分会场二由潘燕教授主持。该会场议题集中于药理学教育的国际化、来华留学生教学实践以及数字化教材建设。锦州医科大学刘晓健教授、上海交通大学杨扬教授等分享了在国际化教学领域的探索经验与典型案例。科普论坛分会场由余自成教授主持，成为本次大会的一大亮点。论坛特邀北京大学杨宝学教授、同济大学余自成教授、武汉大学汪晖教授、福建医科大学杨木英教授、大连医科大学郝堂娜教授等专家，围绕“药学科普体系建设与公众健康教育”作专题报告。论坛还创新性地设置了药学短视频作品展示与点评环节，内容生动活泼，互动气氛热烈，展现了新媒体时代药理学科普传播的新思路与新形式。

10月25日当晚，专委会召开了全体委员会议和党工作小组会议，由学会秘书长潘燕教授主持，潘燕教授汇报了教学与科普专委会 2024—2025 年度的工作进展、本次会议筹备情况以及下一阶段规划。与会委员就青年教师培养、数字教材共建、科普平台协同发展等关键议题进行了深入研讨。接下来，潘燕秘书长组织学会全体党员学习了钱学森、杨振宁、屠呦呦三位伟大科学家的感人事迹，参会人员无不为他们的家国情怀和科学精神所感动。



教育教学专题报告分会场



科普论坛分会场



全体委员会会议及党工作小组会议



科普图文作品展示区

五、次日大会报告与闭幕式

10月26日上午，大会报告继续进行。华中科技大学陈建国教授作了题为《基于“三教协同”理念，AI时代药理学教学新探索》的报告。重庆医科大学杨俊卿教授分享了《构建临床药物治疗学课程群，推动一流本科专业建设》的实践经验。此外，西安交通大学曹永孝教授、哈尔滨医科大学班涛教授、沈阳药科大学王立辉教授也分别作了专题报告，分享了各自在教学团队建设与人才培养体系创新方面的独到见解。随后举行的青年教师教学展示环节中，来自24日三个分会场的青年教师代表依次登台进行展示，其教学设计新颖，讲授生动，获得了与会专家的一致好评。

闭幕式由梁海海教授主持，张永鹤教授作大会总结发言，张教授对本次会议的成功举办表示热烈祝贺，并对承办方重庆医科大学药学院及全体会务组成员的辛勤付出表示诚挚感谢。他指出，本次大会学术氛围浓厚，内容充实丰富，形式多样创新，为全国药理学工作者搭建了一个高水平的思想交流与成果分享平台，有效促进了教育、科普与专业人才的“三向奔赴”。最后，会议在热烈而持久的掌声中圆满落下帷幕。



闭幕式上青年教师教学展示



闭幕式及大会报告

本次大会凝聚了全国各地的中国药理学教学和科普人才，通过深入的学术交流和成果展示，有力推动了药理学教育质量的提升，促进了跨地域、跨院校同行的紧密合作，进一步坚定了广大医药工作者投身教育、服务科普的初心与使命。会议紧紧围绕“创新药理教学，推动合理用药科学知识普及”的主题，作为一次高质量、有影响的学术盛会，圆满实现了教育革新、科学普及与人才队伍建设的协同并进与交融发展。

撰稿人：潘燕 袁桔漪 王钰淳 周维英 胡萍萍 王婷婷

2025 临床药学与表观调控药物交叉学科创新大会隆重召开

2025 年 9 月 18—21 日，2025 临床药学与表观调控药物交叉学科创新大会在广州医科大学隆重召开。会议由中国药理学会表观遗传药理学专业委员会、广东省药理学会、广州医科大学药学院共同主办，由广州医科大学临床药理学系、广州医科大学附属医院药学部等单位共同承办。



(会议现场合影)

会议以“跨界融合，精准赋能，药创未来”为主题，旨在搭建跨学科、跨地域的高端学术交流平台，推动基础研究与临床转化的深度融合。本次会议将为临床药学、表观遗传药理学、表观遗传药物研发及其相关交叉学科研究者提供一个良好的学术交流平台。同时，我们诚挚邀请了相关领域的知名学者共聚一堂，作会议报告和不同专题的学术研讨，为参会同道提供了解学科最新的动态和前沿技术。

开幕式邀请了钟南山院士线上致辞，我校党委书记曾颖如、副校长付晓东等出席，全国相关领域的、学者和师生近 500 人参加。



(广州医科大学药学院党委书记吴他凡主持开幕式)



(广州医科大学药学院院长、大会主席余细勇致开幕词)

大会主席、中国药理学会副理事长、中国药理学会表观遗传药理学专业委员会主任委员余细勇教授致开幕词。他讲到，自 2016 年创办了首届表观遗传药理学学术研讨会，今年已是第十届。这十年，是砥砺深耕的十年，我们共同见证了无数前沿研究的碰撞与交融，无数智慧火花的迸发与闪耀；会议记录了我们领域的飞跃与发展，现已成为领域内专家学者不可或缺的年度学术盛宴。十年来，表观遗传药理学的发展正以前所未有的速度蓬勃发展，表观调控药物（Epi-drugs）的研发已成为全球新药创制的前沿热点与战略高地。面对 Epi-drugs 的研发与应用仍面临的诸多挑战，临床药学发挥着关键桥梁作用。未来，表观遗传药理学的发展方向将更加注重整合、精准与创新。

广州医科大学党委书记曾颖如致欢迎词。曾书记简要介绍了广州医科大学、以及药学院的学科建设情况，热烈欢迎各位专家学者莅临指导！她指出，表观遗传药理学是评价药物效益和毒性的重要学科，临床药学不仅是药学、临床医学的桥梁，更是保障用药安全，提升治疗效果，降低医疗成本的核心力量。我校一直以来高度重视药学学科的建设发展，在人才引进，平台建设，资源配置等方面给予大力支持。本次会议为校园增添了浓厚的学术氛围，期待会议能为分享临床药学领域最新的创新成果、探讨表观遗传药物研发的前沿动态提供平台，对推动医药卫生事业，促进人民健康带来积极的影响。

中国药理学会理事长张永祥教授致辞。他指出，近年来，表观遗传学研究发展十分迅速，疾病发生的表观遗传学机制，表观遗传药物靶标，表观遗传药理学研究，以及表观遗传药物研发，已成为当前生物医药研发领域的热点之一。随着表观遗传药物的靶标以及表观遗传药理学研究不断深入，一批表观遗传药物获批上市。重大专项的实施，推动我国新药研发进入了一个高速发展的新阶段。我国药理学研究正面临新一轮发展的机遇，使命和任务很艰巨，需要广大药学科工作者进一步增强使命感和责任感，更加发奋努力，不断开拓创新。



(广州医科大学党委书记曾颖如致欢迎辞)



(中国药理学会理事长张永祥致辞)

最后，共和国勋章获得者、广州实验室主任钟南山院士发表视频讲话。钟院士指出，2016年首届会议召开时，国内表观遗传药物研究尚处“跟跑”阶段，临床药学对表观调控的认知仍停留在“表浅”层面。经过十年的努力，我们成立了中国药理学会表观遗传药理学专业委员会，引领了表观调控药物的创新发展。也让中国在该领域从早期的跟跑、并跑发展，如今在部分靶点和药物类型上实现领跑。在当前临床药学迈向精准化、智能化、协同化的新阶段，我们必须清醒认识到，药学领域对创新的需求从未如此迫切。希望我们医药领域的各位同仁们在研究中突出重点，争取在精准协同、科研转化、数字驱动、智慧创新等重点任务中有所突破。充分利用学科优势，加强原始创新和成果转化。



(钟南山院士致辞)

大会特邀报告环节，邀请了张永祥教授（军事科学院军事医学研究院）、杨宝学教授（北京大学）、李佳教授（中国科学院上海药物研究所）、庾石山教授（中国医学科学院药物研究所）、王宏广教授（清华大学）、平渊教授（浙江大学）、朱依淳教授（澳门科技大学）、罗德平院士（新加坡南洋理工大学）、汪晖教授（武汉大学）、马骏院士（中山大学）、杨波教授（浙江大学）、陈建国教授（华中科技大学）等知名专家作主题报告。大会报告邀请了付晓东教授（广州医科大学）、胡文浩教授（中山大学）、丁侃教授（中国科学院上海药物研究所）、陶亮教授（中山大学）、易伟教授（广州医科大学）、胡丙杰教授（广州医科大学）、张陆勇教授（广东药科大学）等作为主持嘉宾。



9月20日全天，会议分为“药物分子靶标与表观遗传药理”、“智能药物设计与先导药物发现”、“药剂生物科学与新技术新方法”、“药品监管科学与智慧临床药学”、“临床合理用药与精准药物治疗”“教育赋能路径与创新人才培养”等6个分论坛开展研讨。

分论坛一邀请了陈临溪、肖斌、方坚鸿、吴晓倩、张海港、乔爱君、周玖瑶、侯宁、代小艳、路静、徐益鸣、江雪燕、张铁军、陶辉、刘居理、申翱等16位教授作主持嘉宾；

分论坛二邀请了李哲、陈建军、夏国钦、胡隆、卢宇靖、赵培亮、陈铁根、林水木、廖国超、曹华、孔祥谦、周志、张建业、刘艳、唐士兵、吴小伟、张成等16位教授作主持嘉宾；

分论坛三邀请了蔡铮、彭新生、赵春顺、叶国东、刘强、刘理涵、袁海涛、时军、张建业、张灵敏、李博等11位教授作主持嘉宾；

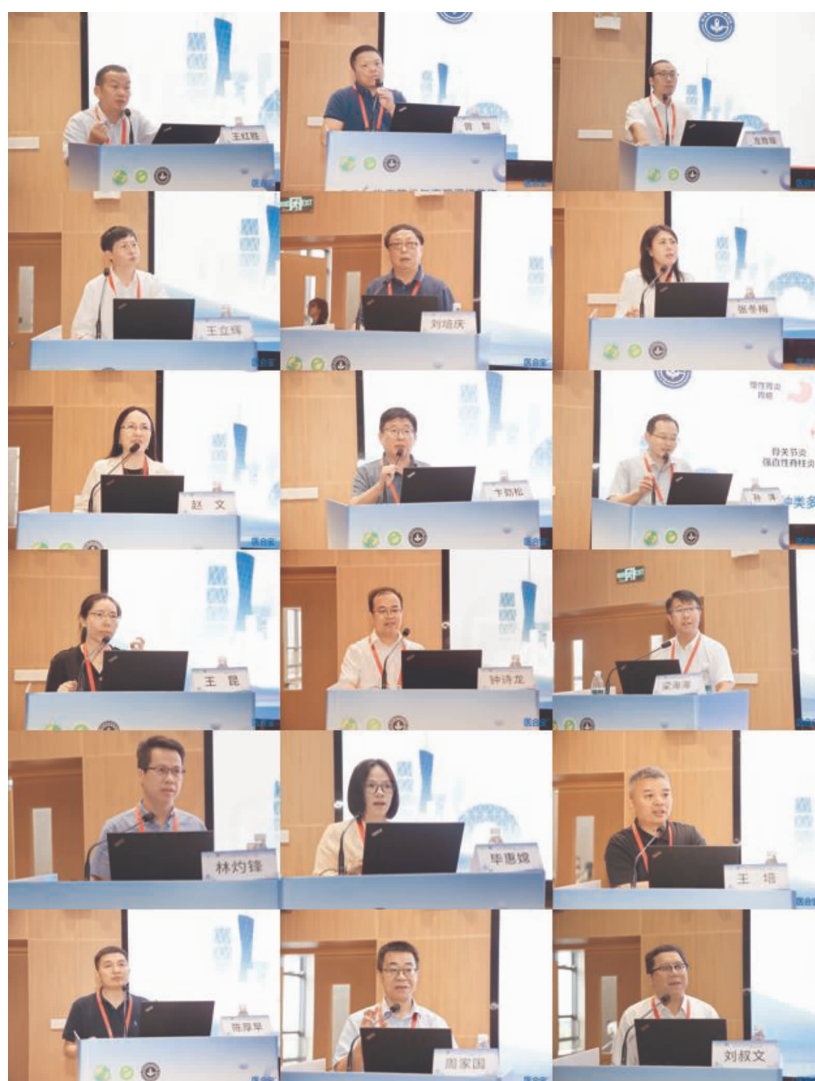
分论坛四邀请了钟国平、钟诗龙、陈杰、陈吉生、蔡德、陈艳芳、林英、喻鹏久等8位教授作主持嘉宾；

分论坛五邀请了王若伦、陈吉生、曾英彤、邱凯锋、邹尚荣、曾彩芳、李玉珍、李咏梅等8位教授作主持嘉宾；

分论坛六邀请了魏理、曾英彤、常惠礼、吴他凡、郭丹、唐欲博、张梅、苏健芬、袁中文等 9 位教授作主持嘉宾。

来自国内外 120 个单位的专家学者带来了 160 多个精彩纷呈的高质量学术报告。

此外，9 月 19 日上午还召开了青年学者论坛，分为“青年学者创新研究论坛”、“药学研究生创新研究论坛”、“药学研究生创新研究论坛”三个专题开展了研讨。邀请了陈征宇、张馨、王任先等 39 位讲者作报告、邀请了程魁、张梅、欧田苗、吴剑、刘英华、陈敏、贾元威、陈阿丽、张洋、雷雪萍、苏桃、李艳红等教授作主持嘉宾。



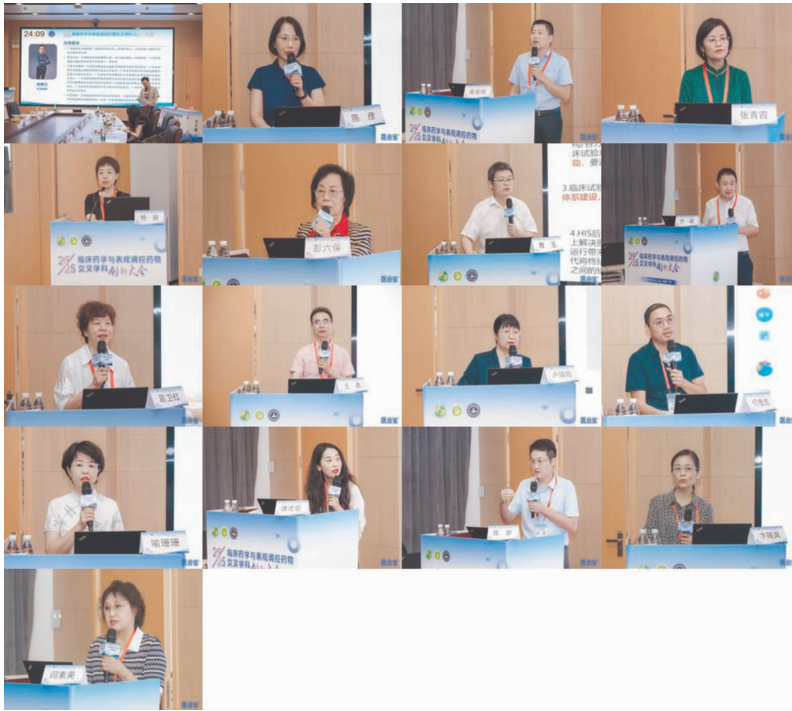
(论坛一：药物分子靶标与表观遗传药理)



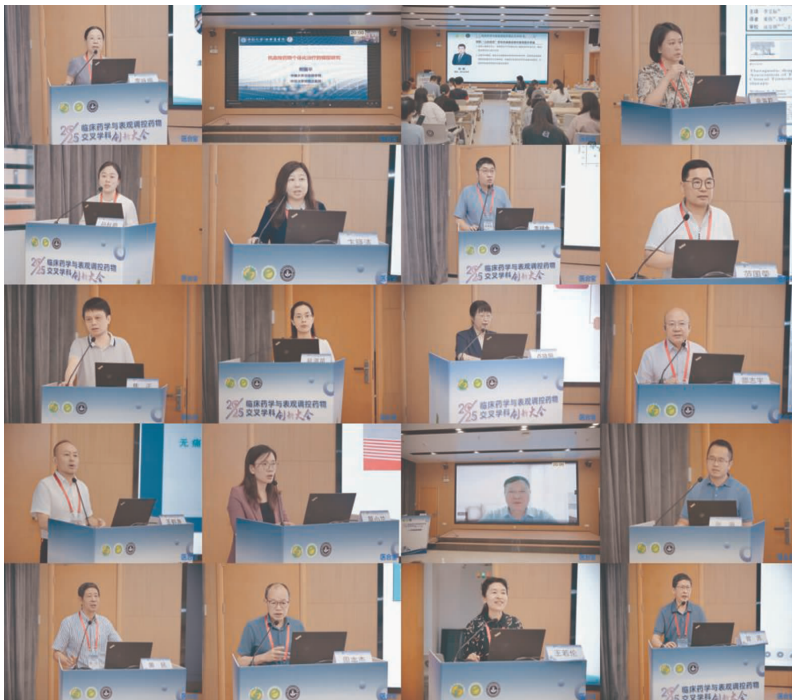
(论坛二：智能药物设计与先导药物发现)



(论坛三：药剂生物科学与新技术新方法)



(论坛四：药品监管科学与智慧临床药学)



(论坛五：临床合理用药与精准药物治疗)



(论坛六：教育赋能路径与创新人才培养)



(青年学者论坛)

9月21日上午，大会继续举办特邀报告。报告结束后接着举行闭幕式，由广州医科大学药学院党委副书记罗晓明主持。

大会执行主席魏理教授作大会总结。她首先对与会的各位领导、专家和同仁表示感谢和敬意。她指出，此次会议搭建了一座跨学科、跨地域的学术的桥梁，来自全球各地的专家学者共同参与和分享最新学术成果，对药学领域学科交叉和前沿领域的探索起到了积极的推动作用，有力的推动基础研究与临床应用的深度的融合。未来，我们要继续加强基础研究与临床的转化的衔接，推动多学科协同创新。临床药学与表观调控药物的交叉融合，将在疾病的新靶点的发现，精准治疗和智慧药学建设中发挥更重要的作用。



(罗晓明副书记主持闭幕式)



(大会执行主席魏理教授作大会总结)

中国药理学会副监事长陈建国教授讲话。他表示，本次大会聚焦临床药学与表观调控药物交叉学科的国内外的趋势和前沿进展，引领了国内药学领域发展的风向标。同时鼓励广大医药研究人员积极参加国内外学术交流，展示我们国家药理学研究的最新进展，广泛合作交流，推进我国药理学研究、人民健康事业的发展。



(中国药理学会副监事长陈建国教授讲话)



(广州医科大学胡丙杰副校长讲话)

广州医科大学胡丙杰副校长讲话。他指出，跨学科合作是当代科学发展的必然趋势，在临床药学与表观调控药物领域更是如此。通过多学科的交融突破传统研究的局限，开拓创新的空

间，为解决医学难题及临床用药问题开辟更多的路径。本次会议系统展现该领域的最新的研究进展，既集中展示学科的前沿成果，又深度融合基础研究与临床应用的实践。报告精彩纷呈，研讨热烈深邃，多领域的前沿思想激荡，创新火花，形成诸多有深远意义的共识。学校也将进一步推动临床药学与表观遗传药物交叉学科的发展，促进创新人才培养，为学科持续发展提供更准的保障，更进一步促进我国医药卫生事业的蓬勃发展。

大会圆满完成各项既定任务，于 21 日上午 12 时胜利闭幕！



2025年第六届中国药理学会肾脏药理专业委员会学术年会摘要

虎杖苷治疗糖尿病及其并发症的研究进展

封婷 梁爽 唐德哲 匡芳慧 焦杨 陈志泉

广西医科大学药学院，广西南宁 530021

摘要：糖尿病（Diabetes mellitus, DM）是一种以持续性高血糖为特征的内分泌代谢性疾病，糖尿病及其并发症患病率的增加严重威胁到人类的生命健康，开发新的防治药物尤为重要。作为中药虎杖的有效成分，虎杖苷（Polydatin, PD）具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤和免疫调节等多种生物活性。本文就虎杖苷治疗糖尿病及其并发症的作用和潜在机制，对国内外相关研究进行全面综述，旨在为虎杖苷多途径防治糖尿病及其并发症的基础研究及临床应用提供理论依据，并为其开发应用提供参考。

关键词：虎杖；虎杖苷；糖尿病；糖尿病肾病；糖尿病心血管疾病

The role of STING-DLST axis in regulating mitochondrial protein succinylation in chronic inflammation and fibrosis caused by diabetes

Li Gao, Xiaoming Meng

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

Mitochondrial damage is a significant factor in the progression of chronic kidney disease (CKD). Our previous research identified that STING, a mitochondrial DNA recognition protein, is closely associated with kidney inflammation and fibrosis caused by hypertension. This study aims to investigate the role of STING in diabetic kidney disease (DKD) progression, particularly focusing on its interaction with mitochondrial protein succinylation. We conducted a comprehensive analysis of serum metabolomics in patients with DKD, examined renal biopsy samples via electron microscopy, and analyzed single-cell data to assess mitochondrial damage in renal tubular epithelial cells. Additionally, we constructed db/db mice with renal tubular epithelial cell-specific STING knockout and type 2 diabetic mice fed a high-fat diet to evaluate the impact of STING on DKD progression. Our findings revealed mitochondrial damage in renal tubular epithelial cells and elevated STING expression in DKD patients. In animal models,

STING knockout significantly alleviated the progression of DKD. We discovered that STING may interact with DLST by single-cell data with mass spectrometry results to explore the potential interaction between STING and DLST, and its involvement in mitochondrial protein succinylation. This interaction appears to play a crucial role in mitochondrial protein succinylation and transducing mitochondrial damage signals into inflammatory signals, exacerbating mitochondrial dysfunction and promoting DKD progression. Our study proposes the STING-DLST-succinylation axis as a potential therapeutic target for DKD.

Keywords: Diabetic Kidney Disease; STING; Succinylation;

黄芪甲苷通过 mTOR-TFEB-GADD45 α 通路缓解他克莫司慢性肾毒性

高萍^{1,2} 程馨玮³ 吴秀勋² 邱振鹏² 张程亮^{3,*}

¹华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院, 武汉, 430016

²湖北中医药大学药学院, 武汉, 430065

³华中科技大学同济医学院附属同济医院, 武汉, 430030

背景: 他克莫司广泛用于器官移植和自身免疫性疾病的治疗, 然而其慢性肾毒性 (TICN) 发生率高, 危害严重。目前临床尚无公认的可防治 TICN 的药物。黄芪是常用的护肾中药, 其主要活性成分是黄芪甲苷, 我们前期报道黄芪甲苷可改善 TICN, 但其作用机制有待阐明。同时, 我们前期研究发现他克莫司可通过抑制 TFEB-GADD45 α 通路从而导致 TICN。目的: 研究黄芪甲苷是否通过激活 TFEB-GADD45 α 通路改善 TICN, 及其激活 TFEB 的机制。方法: 首先, 在 HK-2 细胞和 C57 小鼠中评估黄芪甲苷对 TICN、TFEB-GADD45 α 通路及其下游自噬-溶酶体和 DNA 损伤的影响。随后, 在体内外敲低 TFEB 以验证其在 AS-IV 缓解 TICN 中的作用。然后, 我们测定了黄芪甲苷对 TFEB 磷酸化水平以及调节 TFEB 磷酸化的钙调神经磷酸酶和 mTOR 的影响。最后, 通过使用 mTOR 激动剂, 验证 mTOR 在黄芪甲苷调节 TFEB 磷酸化中的作用。结果: 黄芪甲苷在动物和细胞中均显著缓解 TICN。他克莫司抑制 TFEB 核转位、降低 GADD45 α 表达水平, 导致自噬流阻断和 DNA 损伤, 而黄芪甲苷可显著逆转他克莫司的这些影响。黄芪甲苷的上述药理作用在 TFEB 敲除细胞和小鼠中均被消除。黄芪甲苷不能调节钙调磷酸酶的表达和活性, 但能显著抑制 mTOR 活性。mTOR 激动剂逆转了 AS-IV 对 TFEB 和 TICN 的影响。结论: 这些数据表明, 黄芪甲苷通过抑制 mTOR 激活 TFEB-GADD45 α 通路, 从而改善他克莫司对自噬和 DNA 修复的抑制作用, 最终缓解 TICN。本研究成果为黄芪甲苷缓解 TICN 提供了科学依据。

NCLX 在急性肾损伤中对 Ca^{2+} 稳态及细胞损伤的调节作用

高艳姣

山东大学基础医学院医学基础药理学 济南 250014

急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI) 是肾功能急剧下降的临床综合征, 已成为全球性的公共健康问题, 目前仍缺乏有效的治疗手段。因此, 积极寻找针对 AKI 的有效治疗靶点十分重要。报道指出, 在肾脏中 Ca^{2+} 通路平衡紊乱会通过促进细胞增殖、刺激细胞外基质堆积、破坏细胞能量等影响肾脏功能。NCLX (钠钙离子交换蛋白) 是位于线粒体上可以调控 Ca^{2+} 的蛋白, 几乎存在于所有类型的组织和细胞中, 是预防线粒体 Ca^{2+} 超载的必需蛋白。在脑方面, NCLX 过表达可以挽救 Ca^{2+} 失调, 对脑缺血后引起的细胞死亡和脑损伤起保护作用。但其在肾脏中的表达模式以及在 AKI 中所发挥的作用尚不明确。在本研究, 我们利用 IHC、Western blot 和 qPCR 等多种检测方法发现 NCLX 的 mRNA 及蛋白表达水平在 I/R、顺铂诱导的 AKI 小鼠模型的肾脏中均下调。此外, 在急性肾小管坏死 (acute tubular necrosis, ATN) 肾活检切片中, NCLX 表达水平下调。在体外利用氧糖剥夺实验、顺铂刺激等进一步验证了上述结论。这些结果首次明确了 NCLX 在肾脏中的基础表达情况, 明确了 NCLX 与 AKI 的相关性, 为 NCLX 参与 AKI 的发展提供直接证据。此外, 我们发现 NCLX 是 AKI 发生发展过程中的关键调控因子: 我们利用 NCLX 肾小管特异性敲除小鼠。并通过 IHC、H&E 染色及 qPCR 等多种检测方法证实了 NCLX 敲除加重 AKI 后肾脏形态学损伤、细胞凋亡、线粒体损伤及线粒体 Ca^{2+} 超载。在体外, 通过 TUNEL 和 Live-Dead 染色证实 NCLX 过表达可减轻氧糖剥夺诱导的 HK-2 凋亡。以上结果表明, NCLX 在 AKI 中发挥保护作用, 可以减少 ROS 生成, 抑制线粒体损伤及细胞死亡, 是 AKI 发生发展过程中调节钙稳态的关键调控因子。本研究通过明确 NCLX 与 AKI 的相关性, 提供了 NCLX 参与 AKI 的直接证据。通过多种实验证实 NCLX 在 AKI 中发挥保护作用, 初步阐明 NCLX 对细胞 Ca^{2+} 稳态的调控作用。为 AKI 的预防和治疗提供了新的靶点和思路。

关键词: AKI; NCLX; 线粒体; Ca^{2+} 调控

内皮细胞 FUT8 敲除对肾间质损伤的影响及初步机制探讨

郭夏楠 唐子恒 林洪丽

大连医科大学附属第一医院肾内科

目的: 构建血管内皮细胞 Fut8 基因特异性敲除小鼠动物模型。探究内皮细胞 FUT8 基因敲除对肾间质损伤的影响及可能的机制。方法: 1 选用内皮细胞特异性表达 Cre 重组酶的工具鼠 (Tie2-CRE) 与课题组前期构建的 $\text{FUT8}^{\text{flox}/\text{flox}}$ 小鼠连续合笼杂交, 利用 cre/loxP 重组酶系统制备内皮细胞 Fut8 基因特异性敲除小鼠 ($\text{Tie2-Cre}; \text{FUT8}^{\text{flox}/\text{flox}}$, CKO)。①采用聚合酶链反

应 (PCR) 对目标小鼠鼠尾 gDNA 基因型进行鉴定; ②利用 PCR 结合 Sanger 测序对小鼠肾组织 gDNA 进行碱基测序, 检测 *Fut8* 基因敲除情况; ③使用液相色谱仪对 Tie2-Cre; *FUT8*^{flox/flox} 小鼠肾组织 *FUT8* 酶活进行检测; ④记录小鼠各生长阶段体重变化。2. 构建肾间质损伤模型。选取 8—10 周 *FUT8*^{flox/flox} 小鼠及 CKO 小鼠, 利用叶酸 (FA) 腹腔注射制备肾间质损伤动物模型。分别于 FA 造模 7 天 (7D)、28 天 (28D), 留取小鼠血清、尿液、肾组织标本。3. 利用肌氨酸氧化酶法、脲酶法对不同组小鼠的血清肌酐 (Scr) 及尿素氮 (BUN) 进行定量检测; 采用 PAS、Masson 染色观察肾组织病理结构; 利用免疫组化染色及 Western Blot 实验方法检测肾组织中纤维化指标、炎症指标、内皮损伤、小管上皮细胞转分化指标和内皮细胞转分化指标、以及 PI3K/Akt 信号通路关键蛋白 (PI3K、Akt、pAkt) 的表达情况。结果: 1. 鼠尾基因型鉴定、Sanger 测序、蛋白表达情况及酶活性检测的结果均表明, 内皮细胞特异性 *Fut8* 基因缺失小鼠构建成功, 该小鼠未见胚胎致死性, 生长曲线与 *FUT8*^{flox/flox} 小鼠相近, 可以用于后续的研究。2. *FUT8*^{flox/flox} 小鼠与 CKO 的 SCr、BUN 无差异。7D、28D 的 FA 模型肾损伤结果显示: 与 *FUT8*^{flox/flox} 小鼠相比, CKO 小鼠损伤后血清肌酐尿素氮水平显著下降 ($P < 0.01$); PAS、Masson 病理染色显示肾小管损伤及扩张程度缓解; 免疫组化及 Western Blot 结果分析表明炎症浸润指标、纤维化指标同样得到改善; 内皮细胞转分化、小管上皮细胞转分化的程度明显减轻 ($P < 0.01$); PI3K/Akt 信号通路的关键蛋白: PI3K, pAkt 的表达显著降低 ($P < 0.01$)。结论: 小鼠内皮细胞 *Fut8* 基因特异性敲除不影响小鼠正常的生长发育。小鼠内皮细胞 *Fut8* 基因敲除可以改善肾间质损伤进程中内皮细胞的功能、减轻炎症浸润、延缓转分化进程而改善肾功能。内皮细胞 *Fut8* 基因缺失可能通过抑制 PI3K/Akt 信号通路的激活减轻肾间质纤维化。

中药调节线粒体自噬改善肾小管间质纤维化的机制与治疗前景

何源^{1#} 刘之颖^{1#} 梁爽^{1#} 唐德哲¹ 封婷¹ 欧国漆¹ 匡芳慧¹ 焦杨^{1*} 阳洁^{1,3*} 陈志泉^{1,2*}

¹广西医科大学药学院药理学教研室, 广西南宁 530021

²广西医科大学药学院, 广西生物活性分子研究与评价重点实验室, 南宁 530021

³广西医科大学药学院, 广西药物精准检测与筛选重点实验室, 南宁 530021

肾小管间质纤维化 (TIF) 是慢性肾脏病 (CKD) 进展至终末期肾衰竭的核心病理特征, 其发生涉及炎症、氧化应激及线粒体功能障碍等多维机制。线粒体自噬 (Mitophagy) 是维持线粒体稳态的关键机制, 通过清除受损线粒体、调控能量代谢与炎症反应, 在 TIF 中发挥双重调控作用——适度激活可延缓纤维化, 过度激活则加剧肾损伤。

本综述系统阐述中药干预 TIF 的新靶点——线粒体自噬。研究表明:

1. 单体成分 (如黄芪甲苷、槲皮素、淫羊藿素等) 通过激活 PINK1/Parkin、Nrf2、SIRT1 等通路, 增强线粒体自噬活性, 减轻氧化损伤与炎症反应;

2. 复方制剂（如黄葵胶囊、三七黄芪复方、通络益肾汤等）协同调控 AMPK/mTOR、HIF-1 α 等信号网络，恢复线粒体质量控制（MQC），抑制 TGF- β 1/NF- κ B 促纤维化级联。

本研究创新性构建‘中药-线粒体质量控制（MQC）-TIF’多维调控框架：中药通过协同调节线粒体自噬（核心）、融合/分裂动态平衡，同时缓解氧化应激（线粒体损伤的核心后果），实现对肾小管上皮细胞能量代谢、炎症激活的整体调控，最终延缓 TIF 进展。这一框架首次将中药的‘整体调节’特性与线粒体稳态的多维度维持机制关联，为解析传统医学‘辨证施治’的分子基础提供了全新视角。中药多成分、多靶点的特性可动态适配 TIF 进程中线粒体自噬的‘双向需求’——在纤维化早期激活线粒体自噬清除受损线粒体，在进展期抑制过度自噬维持能量供应，从而克服西药单靶点难以应对病理阶段差异的局限。未来需结合单细胞空间转录组、线粒体蛋白质组等多组学技术，解析中药活性成分在不同 TIF 阶段对线粒体自噬关键分子的动态调控规律；同时，亟需推动‘中药—线粒体靶向递送系统’研发，提高活性成分的线粒体富集效率和治疗特异性，加速中药策略从动物模型向临床应用的转化，为 CKD 的精准防治贡献‘传统智慧与现代科技’深度融合的创新方案。

罗沙司他联合重组人促红素注射液治疗血液透析肾性贫血患者的临床疗效分析

侯昌元

锦州市中心医院药学部 辽宁 锦州 121001

目的：评估罗沙司他联合重组人促红素（rhEPO）注射液治疗维持性血液透析（MHD）肾性贫血患者的临床疗效和安全性。方法：通过医院门诊 his 系统、临床药师工作站以及根据《肾性贫血诊断标准》回顾性调查选取锦州市某三甲医院 2024 年 2 月—2024 年 11 月在肾内科门诊及血液透析室接受治疗的 100 例血液透析肾性贫血患者并且收集这些患者的临床数据。根据临床医生治疗维持性血液透析肾性贫血的方法，将收集到的肾性贫血患者分为两组，即对照组（50 人）和观察组（50 人）。对照组给予重组人促红素注射液单药治疗，观察组给予罗沙司他联合重组人促红素注射液两药联合治疗，追踪观察三个月，观察罗沙司他联合重组人促红素注射液治疗血液透析肾性贫血的效果。结果：在治疗后，观察组治疗总有效率高于对照组，两组差异具有统计学意义。观察组患者的贫血指标（Hb、RBC、Hct）水平均高于对照组，两组差异具有统计学意义；铁代谢相关指标（SF、TRF、TSAT、SI、UIBC、TIBC）水平观察组均高于对照组，两组差异具有统计学意义；并且观察组治疗后的不良反应总发生率低于对照组。结论：罗沙司他与重组人促红素联合治疗，可显著改善肾性贫血患者的全身营养状态及肾功能，并调节铁代谢相关功能指标，同时联合用药降低药物不良反应发生率，且临床安全性高。罗沙司他联合重组人促红素注射液治疗肾性贫血患者的效果优于单药重组人促红素注射液，是一种较好的临床治疗方案，具有重要临床推广应用价值。

关键词：肾性贫血；罗沙司他；重组人促红素；贫血指标；铁代谢指标

香叶木素通过激活 BNIP3/Nrf2/GPX4 通路抑制尿酸钠晶体诱导的肾小管上皮细胞铁死亡

胡丞铭¹ 董长乐¹ 杨慧敏¹ 余泽军¹ 黎阳¹ 邱银生² 梅之南³ 徐凌云^{1*}

¹武汉轻工大学 生命科学与技术学院 湖北武汉 430023

²武汉轻工大学 动物科学与营养工程学院 湖北武汉 430023

³华中农业大学 植物科学技术学院 湖北武汉 430070

目的：阐明尿酸钠晶体（monosodium urate, MSU）诱导肾小管上皮细胞发生铁死亡及其机制，并验证香叶木素（Diosmetin, DIOS）通过调控 BNIP3/Nrf2/GPX4 通路抑制铁死亡。方法：以肾小管上皮细胞（Human kidney 2, HK-2）为研究对象，设正常组、模型组（2 mg/mL MSU）、Erastin 组（Erastin 40 μ M）、Fer-1 组（2 mg/mL MSU + Fer-1 0.1、0.5、1 μ M）、DIOS 组（Erastin 40 μ M + DIOS 10 μ M）、DIOS 组（2 mg/mL MSU + DIOS 10 μ M），测定细胞存活率、Fe²⁺、ROS、MDA、SOD、GSH 含量，透射电镜观察线粒体形貌，WB/RT-qPCR 检测铁死亡关键分子；设正常组、模型组（2 mg/mL MSU）、DIOS 组（2 mg/mL MSU + DIOS 10 μ M），提取 RNA 转录组测序分析，网络药理学整合尿酸性肾病、铁死亡及 DIOS 靶点数据库，Venn 取交集靶点，并行分子对接；设正常组、模型组（2 mg/mL MSU）、DIOS 组（2 mg/mL MSU + 5、10、20 μ M DIOS），Fer-1 组（2 mg/mL MSU + 1 μ M Fer-1），测定上述指标，WB/RT-qPCR 检测 BNIP3/Nrf2/GPX4 通路表达。结果：与正常组相比，MSU 组和 Erastin 组的细胞存活率、SOD 及 GSH 显著降低，Fe²⁺、ROS、MDA 显著升高，透射电镜显示线粒体损伤，System Xc⁻/GPX4 蛋白表达下降；Fer-1 或 DIOS 可逆转上述损伤。转录组、网络药理学及分子对接显示 MSU 抑制 BNIP3 表达，DIOS 上调 BNIP3，且 BNIP3/Nrf2 为 DIOS 潜在靶点。DIOS（5、10、20 μ M）浓度依赖性地提高细胞存活率、SOD 和 GSH 含量，降低 Fe²⁺、ROS 和 MDA 浓度；BNIP3/BNIP3L/LC3 II /LC3 I /Nrf2/HO-1/GPX4 蛋白及基因表达上调。结论：DIOS 能够通过调控 BNIP3/Nrf2/GPX4 信号通路增强细胞抗氧化应激能力，抑制铁死亡的发生，减轻 MSU 诱导的 HK-2 细胞损伤，从而发挥防治尿酸性肾病的作用。

关键词：香叶木素；尿酸钠晶体；铁死亡；HK-2 细胞；BNIP3/Nrf2/GPX4 通路

芦可替尼通过 PINK1/Parkin 通路增强线粒体自噬抗肾纤维化的机制研究

李鹤 孟培培 孟宇航 杨一歌 郑稳生 黄红东 赵志刚

首都医科大学附属北京天坛医院药学部，北京 100070

研究目的：肾纤维化是慢性肾脏病进展的核心病理改变，目前临床缺乏有效治疗手段。本

研究旨在探讨 JAK 抑制剂芦可替尼是否通过调控 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬来改善肾纤维化进程，为其临床应用提供实验依据。研究结果：本研究采用网络药理学与实验验证相结合的策略，首先通过 PharmMapper 和 SuperPred 数据库筛选出 94 个芦可替尼作用靶点，与 GeneCards、OMIM 和 DisGeNET 数据库中 6421 个肾纤维化相关基因取交集，获得 285 个共同作用靶点。GO 和 KEGG 富集分析表明，这些靶点显著富集于激素反应、磷酸化、炎症反应调控、氧化应激反应等生物学过程，以及磷酸转移酶、激酶、蛋白酶等分子功能。体内实验采用单侧输尿管结扎 (UUO) 小鼠模型，给予芦可替尼 (4 mg/kg 和 10 mg/kg) 干预 7 天后，通过血清生化检测发现肾功能指标显著改善，组织病理学染色 (H&E、PAS、Masson、Sirius Red) 显示肾组织纤维化程度明显减轻，免疫荧光染色证实纤维化标志物 TGF- β 和纤维连接蛋白表达下调。体外实验采用 TGF- β 诱导的 HK-2 细胞纤维化模型，芦可替尼预处理可剂量依赖性地抑制上皮-间质转化，降低 α -SMA、胶原蛋白 I 和纤维连接蛋白表达，同时上调 E-钙黏蛋白表达。机制研究表明，芦可替尼能够显著激活 PINK1/Parkin 通路，增强线粒体自噬活性，改善线粒体功能。重要数据：研究数据显示，UUO 模型组血清肌酐升高至 40.92 μ mol/L，芦可替尼低、高剂量组分别降至 29.52 μ mol/L 和 19.30 μ mol/L ($p < 0.01$)；尿素氮从 100.5 mg/dL 降至 62.3 mg/dL ($p < 0.01$)；尿蛋白从 185.6 mg/24h 降至 102.3 mg/24h ($p < 0.01$)。炎症因子 TNF- α 从 137.15 pg/mL 降至 80.12 pg/mL ($p < 0.001$)，IL-6 从 84.54 ng/mL 降至 43.65 ng/mL ($p < 0.01$)，TGF- β 从 30.05 ng/mL 降至 9.07 ng/mL ($p < 0.01$)。体外实验中，芦可替尼使 HK-2 细胞 ROS 水平从 13.01×10^4 降至 7.86×10^4 ($p < 0.01$)，ATP 含量从 0.41 mmol/mL 升至 1.38 mmol/mL ($p < 0.001$)。分子机制方面，PINK1 和 Parkin mRNA 表达分别上调 40.77% 和 66.50% ($p < 0.01$)，LC3B-II/LC3B-I 比值增加 2.3 倍，P62 蛋白降解加速。结论：本研究首次发现芦可替尼可通过激活 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬，显著改善肾纤维化进程，为临床慢性肾脏病的防治提供了新的治疗策略和实验依据。

GPR183 通过增加肾小管有丝分裂 Stopwatch 复合物蓄积促进肾脏不良修复

李静

山东大学基础医学院医学基础药理学 济南 250012

急性肾损伤 (AKI) 是一种以肾功能急剧丧失为主要特征的具有高发病率和死亡率的常见肾脏疾病，在急性肾损伤的早期阶段，经过内皮修复及再生等适应性修复过程，可使肾小管结构和功能恢复正常。严重肾损伤后，肾小管上皮细胞 (TECs) 常停滞在 G2/M 期，诱发细胞衰老及肾脏纤维化，成为 AKI 向 CKD 转化的关键驱动因素。因此，明确 AKI 后 TECs 衰老的机制对于开发有效的治疗方法至关重要。最新研究表明，G 蛋白偶联受体 (GPCR) 在细胞周期调控中起着关键作用，但参与细胞周期阻滞的关键 GPCR 亚型及其潜在机制仍不清楚。GPR183 是

近期发现的氧化胆固醇及其羟基化代谢物的 GPCR 受体，其活性最强配体为 7α , 25-OHC。通过 GPR183 感知氧化胆固醇可促进先天性淋巴细胞的淋巴组织诱导功能及结肠炎症反应，但其在 AKI 中的表达模式及功能尚不明确。本研究发现在 IRI、UO 模型小鼠肾小管中 GPR183 及其配体合成酶胆固醇 25 羟化酶 CH25H 表达均显著上调，在 ATN 患者肾活检切片中，GPR183 表达也明显上调。在体外，通过氧糖剥夺再复氧 (OGD/R) 实验及 TGF- β 1 刺激 HK-2 细胞，GPR183 同样表达上调。上述结果表明 GPR183-氧甾醇感知通路可能参与 AKI-CKD 发展进程。为了进一步验证 GPR183 在 AKI-CKD 进程中发挥的作用，我们构建了 GPR183 肾小管特异性敲除小鼠，发现 GPR183 敲除可明显改善 UIR 或老年小鼠的肾脏损伤、炎症反应、纤维沉积以及细胞衰老。机制上，我们首次发现 GPR183 通过 β -arrestin1 募集 E3 泛素连接酶 WWP1，增加 PLK1 的泛素化修饰，激活其下游有丝分裂 Stopwatch 复合体 (53BP1-USP28-p53) 的形成，进而诱导细胞周期停滞在 G2/M 期，并将这种有丝分裂记忆传递给子代细胞。使用 GPR183 或 PLK1 特异性抑制剂也可明显减少有丝分裂 Stopwatch 复合物的蓄积，改善 UIR 引起的肾脏损伤以及细胞衰老，缓解 AKI 进展为 CKD。本研究揭示了 GPR183 在驱动有丝分裂停止信号通路激活中的关键作用，提示靶向 GPR183 信号通路或可成为阻止 AKI 进展为 CKD 的创新治疗策略。

关键词：GPCR, GPR183, 氧化胆固醇代谢, AKI-CKD, 有丝分裂

他克莫司抑制 FXR 介导肾小管上皮细胞毒性的机制研究

李玲^{1*} 刘兆丰¹ 米芊睿¹ 吴采倩¹ 那淑芳¹ 乐江² 叶启发¹

¹武汉大学中南医院，武汉大学肝胆疾病研究院，武汉大学移植医学中心，国家人体捐献器官获取质量控制中心，移植医学技术湖北省重点实验室，湖北武汉，430071；² 武汉大学基础医学院药理教研室，湖北武汉，430071

目的：他克莫司肾毒性是制约肾移植远期疗效的重要因素，临床缺乏有效的防治手段。其主要病理特征是肾小管上皮细胞空泡化。但其毒性发生机制尚不明确。法尼酯受体 (FXR) 作为一种核转录因子，在万古霉素、顺铂等药物肾毒性中具有保护作用。本文拟探究 FXR 在他克莫司诱导肾小管上皮细胞毒性的具体机制，为临床减轻他克莫司肾毒性提供依据。方法：收集 5 对正常捐献供者和肾移植术他克莫司肾毒性患者的肾脏活检标本，HE 观察肾脏形态；建立他克莫司肾毒性小鼠模型，HE、PAS、电镜观察肾脏形态，血清 SCr、BUN 和尿 NAG 酶水平检测肾脏功能，并检测肾脏 FXR 的表达水平。构建肾小管上皮细胞特异性 FXR 敲除小鼠和肾脏 aav9-FXR 高表达小鼠模型，他克莫司肾毒性造模后，评估 FXR 在他克莫司肾毒性中的作用。转录组测序分析他克莫司肾毒性及 FXR 敲除影响的信号通路，并通过 qRT-PCR、western blot 及 co-IP 进一步验证分子机制。FXR 激动剂 GW4064 治疗他克莫司肾毒性小鼠，进一步探讨

FXR 作为靶点干预他克莫司肾毒性的可能。结果：他克莫司肾毒性临床病例及小鼠模型中均出现肾小管上皮细胞空泡化，且伴随肾脏 FXR 蛋白及 mRNA 表达降低。肾小管上皮细胞特异性 FXR 敲除加重他克莫司诱导的肾小管上皮细胞空泡化，而肾脏 FXR 高表达可逆转此表型。转录组测序提示，他克莫司肾毒性与细胞黏附改变及黏着斑解聚相关。FXR 敲除通过抑制 Apelin 信号通路，促进 AQP2 质膜转位，诱导黏着斑解聚标志分子 ITGA8 的表达。FXR 激动剂 GW4064 可逆转他克莫司诱导的肾毒性。结论：他克莫司通过抑制 FXR-Apelin 轴，上调 AQP2 信号，改变黏着斑分子表达，引发肾小管上皮细胞黏着斑解聚，诱导其脱落，进而造成肾小管上皮细胞空泡化。

PARylation 通过 RACK1 二聚化介导 HIF-1 α 降解促进急性肾损伤

李翔宇 庾聚涛 孟晓明

安徽医科大学药学科学学院药理学 合肥 230032

急性肾损伤 (AKI) 是以肾功能快速下降为特点的常见临床综合征，其发生在约 10%—15% 的住院患者中，在重症监护患者中其发生率超过 50%。因此，明确 AKI 病理过程中的关键调控因素并制定针对性治疗策略，是寻找 AKI 有效疗法的关键目标。聚 ADP 核糖基化 (PARylation) 是一种翻译后修饰，主要由聚 (ADP 核糖) 聚合酶 1 (PARP1) 介导。PARP1 上聚 (ADP 核糖) 链 (PAR) 的广泛分支网络会吸引并促进多种蛋白质复合物的组装，这些复合物参与染色质重塑、DNA 修复、基因组稳定性以及细胞程序性死亡等过程。尽管人们对其基本分子功能的了解不断加深，但 PARylation 在急性肾损伤中的相关性和意义仍知之甚少。因此，深入了解 PARylation 的动态变化，探索其在急性肾损伤中的功能及作用机制，有助于制定有效的预防和治疗策略。

本研究在 AKI 模型中观察到 PARylation 水平显著上调，且这一过程主要由 PARP1 介导，而非 PARP2、PARP5a 或 PARP5b。PARP1 表达的升高可能归因于组蛋白 H3 赖氨酸 4 三甲基化 (H3K4me3)。此外，PARylation 水平的降低减轻了 AKI 小鼠模型中的肾功能障碍。通过肾小管上皮细胞特异性启动子靶向基因干预 PARylation，可减轻多种因素诱导的肾脏损伤、炎症反应及线粒体功能障碍。反之，使用聚 (ADP 核糖) 糖水解酶 (PARG) 抑制剂 PDD 逆转由基因干预诱导的 PARylation 下调，会加重肾小管上皮细胞损伤。从机制上讲，液相色谱-质谱分析表明，PARylation 主要发生在活化蛋白激酶 C 受体 (RACK1) 上。PARylated-RACK1 在 AKI 进程中可能发挥着关键的作用。其通过翻译后修饰串扰促进 RACK1 丝氨酸 146 位点磷酸化，从而引起其自身发生二聚化，而这正是加速缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α) 降解的直接因素，进而导致线粒体功能障碍。此外，该研究设计合成了一种 PARP1 蛋白水解靶向嵌合体 (PROTAC) A19，其克服了传统小分子抑制剂需与靶点长期紧密结合、易产生耐药性等缺陷。相较于此前已

知的 PARP1 抑制剂 PJ34, A19 展现出了对肾损伤更优的保护作用。

总之,无论是基于基因层面还是药物层面对于 PARylation 的抑制均能有效减轻肾损伤,这表明 PARylated-RACK1/HIF-1 α 轴有望成为急性肾损伤治疗的一个有前景的治疗靶点。

黄葵胶囊联合 SGLT-2 抑制剂治疗糖尿病肾病的疗效及安全性的 meta 分析

李煜焯^{1,2} 朱清楠^{1,2} 孙玉^{1,2} 温庆思¹ 时研¹ 闫泽文¹ 任淑伟^{1,2}

齐巷铂^{1,2} 吴毛毛¹ 王大鹏²

¹大连医科大学中西医结合学院,大连 116044

²大连医科大学附属第一医院,大连 116011

目的:系统评价黄葵胶囊联合钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂治疗糖尿病肾病的疗效和安全性。方法 计算机检索 Pubmed、Embase、Web of science、Cochrane library、中国生物医学、中国知网、万方数据库、维普数据库等数据库中自建库以来至 2024 年 12 月公开发表的黄葵胶囊联合钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂治疗糖尿病肾病的相关文献,由 2 名研究人员独立筛选文献、提取资料、纳入文献质量评价,采用 Revman 5.3 软件进行 Meta 分析。结果:最终纳入 10 篇文献,共 1035 例患者,其中试验组 521 例,对照组 514 例。Meta 分析结果显示,与对照组相比,黄葵胶囊联合 SGLT-2 抑制剂能改善糖尿病肾病患者的肾功能,降低血尿素氮 (MD=-1.12, 95%CI: -1.52~-0.73) 和血清肌酐 (MD=-10.78, 95%CI: -14.31~-7.26)、降低尿微量白蛋白排泄率 (MD=-32.83, 95%CI: -49.19~-16.48)、减少 24h 尿蛋白定量 (MD=-0.44, 95%CI: -0.71~-0.17);改善糖代谢,降低糖化血红蛋白 (MD=-1.10, 95%CI: -1.55~-0.65)、空腹血糖 (MD=-1.08, 95%CI: -1.30~-0.86)、餐后 2h 血糖 (MD=-1.78, 95%CI: -2.76~-0.79)、及糖化血清蛋白 (MD=-0.35, 95%CI: -0.44~-0.26);减轻炎症反应,减少肿瘤坏死因子- α (MD=-8.13, 95%CI: -10.76~-5.49)、白细胞介素 6 (MD=-6.13, 95%CI: -9.73~-2.53)、超敏 C 反应蛋白 (MD=-1.29, 95%CI: -1.95~-0.63);调节血脂,减少甘油三酯 (MD=-0.15, 95%CI: -0.23~-0.06);但对于提高肾小球滤过率 (MD=-2.09, 95%CI: -7.49~3.32)、减少低密度脂蛋白 (MD=-0.20, 95%CI: -0.54~-0.14) 与对照组相比差异无统计学意义。结论:与单用 SGLT-2 抑制剂药物相比,黄葵胶囊联合 SGLT-2 抑制剂治疗能明显改善糖尿病肾病患者的肾功能、糖代谢、减轻炎症反应、调节血脂,且安全性良好。

木犀草素通过调控 Cx32/Nrf2 通路减轻糖尿病肾病肾小管 EMT 及间质纤维化

梁爽¹ 焦杨^{1*} 陈志泉^{1*}

¹广西医科大学药学院,南宁,530021

目的:探讨木犀草素 (Luteolin, Lut) 对糖尿病肾病 (DN) 肾小管上皮-间质转化 (EMT)

及间质纤维化 (TIF) 的作用, 并阐明其潜在的分子机制。结果: 与 DN 组比, Lut 显著降低 db/db 小鼠体重、空腹血糖 (FBG)、24 小时尿蛋白定量 (24h-UP)、糖化血清蛋白 (GSP)、总胆固醇 (TC) 及甘油三酯 (TG) ($P < 0.001 \sim 0.05$), 升高高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) ($P < 0.01$), 改善肾脏组织病理损伤和纤维化。Lut 能下调纤维连接蛋白 (FN) / α -平滑肌肌动蛋白 (α -SMA), 上调上皮钙黏蛋白 (E-cadherin) / 缝隙连接蛋白 32 (Cx32) / 核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2) / 血红素氧合酶-1 (HO-1) 的蛋白表达水平 ($P < 0.001$), 降低 ROS ($P < 0.001$)。提示 Lut 能改善 db/db 小鼠肾脏疾病状态, 抑制 EMT 及间质纤维化, 并影响 Cx32、Nrf2、HO-1 的蛋白表达以及降低氧化应激水平; 体外实验显示: Lut 能剂量依赖性地抑制 30mMHG 诱导的大鼠肾小管上皮细胞 NRK-52E 细胞中 FN、 α -SMA 表达及细胞迁移 ($P < 0.001$), 促进 E-cadherin、Cx32、Nrf2 表达 ($P < 0.001$), 降低 ROS ($P < 0.001$), 提示 Lut 能抑制 NRK-52E 细胞 EMT 及间质纤维化, 并影响 Cx32、Nrf2 的蛋白表达以及降低氧化应激水平; 分子对接 (结合能 = -7.2 kcal/mol) 和 CETSA 证实 Lut 直接结合 Cx32。敲低 Cx32 显著逆转了 Lut 对 FN、ROS 的抑制及对 Nrf2 的上调作用 ($P < 0.001$), 提示 Lut 通过直接靶向 Cx32 激活 Nrf2 通路。结论: 木犀草素通过直接靶向 Cx32 激活 Nrf2 通路, 减轻氧化应激, 从而抑制糖尿病肾病肾小管 EMT 及间质纤维化。本研究为木犀草素治疗 DN 及靶向 Cx32/Nrf2 轴的新药研发提供了实验依据。

慢性肾脏病肾脏病理检查结果与母胎预后的关系

林利容*

重庆医科大学附属第三医院

目的: 本研究旨在分析慢性肾脏病 (CKD) 孕妇妊娠前/孕期肾脏病理特征 (包括病理类型、活动性病变及慢性化指标) 与母胎预后的关联, 明确肾脏病理参数对母体肾功能恶化、子痫前期及胎儿早产、低体重儿等结局的预测价值, 为 CKD 患者妊娠风险分层及个体化干预提供依据。方法: 回顾性纳入 2018—2024 年于我院产检并行肾活检的 CKD 孕妇 68 例, 收集基线资料、病理报告 (牛津分型、间质纤维化/小管萎缩比例、活动性指数) 及妊娠结局。母体结局包括 eGFR 下降 $\geq 30\%$ 、子痫前期; 胎儿结局包括早产 (< 37 周)、低体重儿 (< 2500 g) 等。采用单因素分析比较不同病理特征组的结局差异, 通过多因素 Logistic 回归识别独立危险因素, ROC 曲线评估预测效能。统计学处理使用 SPSS 26.0, 显著性阈值 $p < 0.05$ 。结果: 1. 病理类型差异: IgA 肾病 ($n = 32$) 子痫前期发生率最高 (35.6%), 显著高于膜性肾病 (18.2%, $p = 0.021$); 硬化性肾小球肾炎及 FSGS 组 ($n = 16$) 妊娠期 eGFR 下降 $\geq 30\%$ 比例达 46.9%, 高于其他类型 ($p = 0.008$)。2. 活动性病变影响: 存在细胞性新月体 ($> 15\%$) 者早产率 (< 34 周)

为 57.1%，显著高于无新月体组（28.3%， $p=0.003$ ）；肾小球毛细血管内增生 CI 评分 ≥ 2 分的孕妇发生重度子痫前期的风险增加 3.2 倍（95%CI 1.4-7.1）。3. 慢性化指标关联：间质纤维化 $>25\%$ 组低体重儿发生率（62.5%）显著高于 $\leq 25\%$ 组（33.7%， $p=0.001$ ）；肾小球硬化比例每增加 10%，胎儿出生体重下降 218g（ $\beta=-0.38$ ， $p=0.002$ ）。4. 多因素分析：间质纤维化程度（OR=2.94，95%CI 1.72-5.03）、新月体比例（OR=2.31，95%CI 1.15-4.64）及 CI 评分 ≥ 2 分（OR=3.08，95%CI 1.47-6.43）是复合不良结局的独立预测因子，联合预测 AUC 达 0.81（敏感性 82.1%，特异性 76.5%）。结论：本研究证实 CKD 孕妇肾脏病理活动性病变（新月体、毛细血管内增生）与急性妊娠并发症（子痫前期、早产）密切相关，而慢性化损伤（间质纤维化、肾小球硬化）显著增加胎儿生长受限风险。建议将肾活检病理参数纳入孕前风险评估体系，针对性制定监测及干预策略。研究局限性为样本量较小，需多中心验证。

关键词：慢性肾脏病，妊娠，肾脏病理检查

FDX1 调控缺血再灌注 AKI 肾小管上皮细胞铜死亡

林利容 杨栩佳 杨聚荣*

重庆医科大学附属第三医院

目的：铜诱导的细胞死亡——铜死亡（cuproptosis）是一种新型细胞程序性死亡方式。目前已发现铜死亡在多种组织和器官损伤中发挥作用，并且显示出对细胞生存和死亡的重要影响，其是否参与急性肾损伤的发生发展尚未被报道。方法：通过急性肾小管间质损伤的 AKI 患者，通过 AKI 体内外实验开展相关研究明确铜死亡参与了 AKI 的发生与发展。采用 TTM 铜螯合剂治疗，观察其在改善缺血再灌注肾损伤的作用。结果：（1）FDX1 在 AKI 患者肾组织中表达显著高于对照组，主要在近端及远端肾小管细胞胞浆中表达。电镜检查发现 AKI 患者肾小管上皮细胞线粒体空泡变性、肿胀、嵴断裂及萎缩。（2）I/R 小鼠肾脏铜死亡促进相关基因 FDX1、DLD、LIAS、PDHB、DLAT、LIPT1、GLS 表达明显增高，铜死亡抑制基因 MTF1、CDKN2A 的 mRNA 表达水平明显降低。铜死亡关键蛋白 FDX1 和 CTR1 表达明显增高。（3） Cu^{2+} 和 ES 处理 RTECs 后， Cu^{2+} +ES 组 LDH 释放增加，铜浓度增加，RTECs 损伤加重，铜死亡相关蛋白 FDX1 和 CTR1 表达增加。与对照组相比，H/R RTECs 组 ATP 减少，而丙二醛水平增加；铜离子浓度较对照组增高，铜死亡相关蛋白 FDX1 和 CTR1 表达增加。与 H/R 比较，沉默 FDX1 后 H/R 组 RTECs 损伤减轻，LDH 释放减少，细胞活性增加。（4）TTM 螯合 H/R AKI 后，与 H/R 组相比，RTECs 损伤减轻，KIM-1 和 NGAL 表达降低，LDH 释放减少，细胞活力增加，铜离子浓度降低，铜死亡相关蛋白 FDX1 和 CTR1 表达减弱。与 I/R 组相比，TTM 螯合治疗 I/R-AKI 组的肾脏损伤明显减轻，铜死亡相

关蛋白 FDX1 和 CTR1 表达下降。结论：基于上述实验研究结果证实铜诱导的细胞死亡在 AKI 发生发展过程中发挥了重要作用，TTM 整合治疗后可减轻缺血再灌注肾损伤。这一发现揭示了铜代谢异常与 AKI 的发生发展密切相关及可能的干预措施，并为探索 AKI 的发病机制及干预策略提供了有益线索。

关键词：铜死亡，急性肾损伤，肾小管上皮细胞，FDX1，CTR1，TTM

脂质运载蛋白-2 通过稳定 ACADVL 增强脂肪酸氧化从而减轻血管钙化的作用与机制研究

刘咪^{1*#} 黎秀琳^{1*} 李淑婷^{1,2*} 胡清华¹ 陈玲敏¹ 罗绮媚^{1#} 罗丹^{1#} 窦献蕊^{1#}

¹南方医科大学第八附属医院（佛山市顺德区第一人民医院）肾内科，佛山，广东，528300

目的：血管钙化（VC）是慢性肾脏病（CKD）患者发生心血管事件及死亡的重要危险因素。血管平滑肌细胞（VSMCs）的成骨转分化是驱动 CKD 相关 VC 的关键机制，但其潜在机制尚未完全阐明。Lipocalin-2（LCN2）是一种多功能分泌蛋白，在多种疾病中发挥作用，但其在 VC 中的作用尚未明确。本研究旨在阐明 LCN2 在 CKD 相关 VC 中的作用及机制。方法：检测 CKD 患者桡动脉及大鼠 VSMCs 中 LCN2 的表达。采用高磷培养基诱导大鼠 VSMCs 和人/大鼠动脉环钙化模型，并通过腺嘌呤/高磷饮食联合低剂量维生素 D3 给药构建小鼠钙化模型。通过重组蛋白、小干扰 RNA、质粒过表达及腺相关病毒技术调控 LCN2 水平。采用蛋白质印迹、免疫荧光和免疫组化技术分析成骨标志物（骨形态发生蛋白 2、骨桥蛋白）和收缩标志物（平滑肌蛋白 22- α ）。通过茜素红染色和钙含量测定评估钙化程度。采用转录组学、蛋白质组学及免疫共沉淀-质谱联用技术探究作用机制，通过 BODIPY 和油红 O 染色评估脂代谢水平。结果：在伴 VC 的 CKD 患者桡动脉及高磷处理的大鼠 VSMCs 中，LCN2 表达显著降低。重组 LCN2 可减轻高磷诱导的 VSMCs 和主动脉环钙化及成骨分化，而敲低 LCN2 则加剧钙化。在 CKD 小鼠钙化模型中，腺相关病毒介导的 LCN2 过表达可减轻主动脉钙化。转录组与蛋白质组学分析显示 LCN2 激活脂肪酸 β -氧化（FAO）通路。使用乙莫克舍抑制 FAO 可加剧体外钙化。免疫共沉淀-质谱联用技术结合 Co-IP 和分子动力学模拟实验鉴定出 LCN2 与超长链酰基辅酶 A 脱氢酶（Acadvl）存在相互作用，实验结果也证明 LCN2 重组蛋白能促进 Acadvl 的蛋白稳定性。敲低 Acadvl 可加剧钙化并消除 LCN2 对 VC 进展的保护作用。结论：LCN2 通过与 Acadvl 结合并促进它的稳定性，增强 FAO，从而抑制 CKD 相关 VC。本研究揭示了 LCN2-Acadvl-FAO 轴是调控 VSMC 表型的关键通路，为 CKD 相关 VC 的治疗提供了潜在靶点。

关键词：血管钙化，脂质运载蛋白 2，脂肪酸氧化，超长链酰基辅酶 A 脱氢酶

刺芒柄花素通过 JAK2/STAT3 和 BAX/BCL2 通路治疗帕金森病的潜力研究

刘其羽¹ 董震涛¹ 徐凌云¹ 余泽军¹ 邱银生² 梅之南³ 黎阳^{1*}

¹武汉轻工大学 生命科学与技术学院 湖北武汉 430023

²武汉轻工大学 动物科学与营养工程学院 湖北武汉 430023

³华中农业大学 植物科学技术学院 湖北武汉 430070

目的：阐明刺芒柄花素（Formononetin, FMN）如何降低神经炎症和凋亡水平，并验证刺芒柄花素（Formononetin, FMN）能否通过调控抑制 JAK2/STAT3 通路 mRNA 转录和蛋白的表达，并通过增强 BAX/BCL2 的比值，抑制 IL-17、TNF- α 和 Caspase-3 的基因转录及蛋白表达，降低神经炎症和凋亡水平。方法：以源自人神经母细胞（SH-SY5Y）为研究对象，设正常组、模型组（4 mM MPP⁺）、治疗组（1、5 和 25 μ mol/L FMN），测定细胞存活率、ROS、SOD、MDA 含量，透射电镜观察线粒体形貌，应用 RT-qPCR 和 Western-blot 法检测 JAK、JAK2、STAT3、Caspase 3、IL-17、TNF- α 、BAX 和 BCL2 等通路相关因子的 mRNA 转录和蛋白表达水平，利用秀丽隐杆线虫（*Caenorhabditis elegans*）为模型探索 FMN 在体内的作用。MPP⁺ 诱导的野生型秀丽隐杆线虫 N2 和转基因秀丽隐杆线虫 NL5901 模型均用于模拟 PD。分析结果显示，1 μ mol/L 的 FMN 可使细胞活力维持在 60% 左右，25 μ mol/L 的 FMN 可使细胞活力提升。ROS 实验中，FMN 能抑制 MPP⁺ 升高 ROS 含量的作用，并呈剂量依赖性。SOD 和 MDA 实验中，FMN 能明显抑制 MPP⁺ 诱导的 SH-SY5Y 细胞 MDA 含量的升高。在线粒体膜电位实验中，4 mM MPP⁺ 使细胞绿色荧光比空白组增强，红色荧光减弱，在 FMN 干预后，红色荧光逐渐增强，绿色荧光逐渐减弱。WB 实验中，FMN 抑制了 MPP⁺ 诱导的 JAK2/STAT3 激活，FMN 显著降低了 SH-SY5Y 细胞中 p-JAK2、p-STAT3 和 Cleaved-caspase-3 的蛋白水平，同时，FMN 下调 BAX，上调 BCL2。结论：细胞实验和线虫实验表明 FMN 可以通过相关通路发挥保护神经元细胞的功能。FMN 抑制了 PD 细胞 ROS 和 MDA 的产生，增强了 SOD 的活性，稳定了线粒体膜，从而降低了细胞的氧化应激和凋亡。FMN 处理抑制了 MPP⁺ 诱导的 JAK2/STAT3 通路蛋白的激活，减轻 MPP⁺ 诱导的神经炎症损伤。此外，FMN 降低了 MPP⁺ 处理的野生型 N2 线虫的氧化应激，并抑制了 NL5901 线虫的 α -Syn 积累，从而延长了这两种 PD 模型的生命。以上结果表明 FMN 具有潜在的防治 PD 的作用。

关键词：帕金森病；刺芒柄花素；JAK2/STAT 3 通路；BAX/BCL2 通路；氧化应激； α -Syn

5, 6-二甲基黄酮-4-乙酸 (DMXAA) 通过 STING 非依赖性 机制改善顺铂诱导的急性肾损伤

陆玲玲¹ 刘伟华¹ 公伟¹

¹南京医科大学附属儿童医院 南京市 210008

目的：5, 6-二甲基黄酮-4-乙酸 (DMXAA) 作为一种黄酮衍生物，在干扰素基因刺激因子

(STING) 发现之前已成为一种极具前景的血管破坏剂。而随着 STING 被发现, DMXAA 成为一种优秀的鼠源 STING 激动剂。有研究指出, cGAS-STING 通路的激活介导了顺铂诱导的急性肾损伤 (AKI), 但 STING 激动剂 DMXAA 在此病理过程中的确切作用仍不明确。本研究旨在阐明 DMXAA 对顺铂诱导的 AKI 的具体影响。方法: 通过腹腔注射顺铂以诱导小鼠 AKI 模型, 并通过腹腔注射 DMXAA 进行干预。同时, 应用 STING 基因敲除小鼠以及另一种 STING 激动剂 SR717 以明确 DMXAA 的作用方式。进一步, 通过转录组学和代谢组学分析, 深入探究其发挥作用的潜在机制。结果: DMXAA 在改善顺铂诱导的 AKI 中发挥了出人意料的关键作用: 它能显著改善肾功能、减轻肾小管损伤与细胞凋亡, 并抑制炎症反应。更重要的是, DMXAA 在接受顺铂处理的 STING 全身敲除小鼠中仍表现出对 AKI 的保护作用, 表明其作用不依赖于 STING 通路。此外, 这种肾脏保护作用仅由 DMXAA 产生, 而另一种 STING 激动剂 SR717 则不具备。机制研究表明, DMXAA 通过抑制炎症反应并改善代谢紊乱 (尤其影响色氨酸代谢) 来缓解 AKI。结论: DMXAA 可显著改善顺铂诱导的 AKI, 且该作用独立于 STING 通路的激活。这些发现表明, 利用 DMXAA 作为预防顺铂类化疗药物肾毒性的干预手段具有广阔前景。DMXAA 与顺铂联用, 有望在治疗特定癌症的同时降低顺铂的肾毒性风险。

5-O-Methylvisammioside, a novel inhibitor of CNT2, improves hyperuricemia by inhibiting intestinal purine nucleoside absorption with a safe profile

Suiqing Mai^{a,1}, Jiale Ke^{b,1}, Shiqin Lin^{a,1}, Rongrong Huang^a, Fengxin Zheng^b,
He Jiao^a, Shuqin Zhang^a, Mengying Mao^a, Qiuping Li^a, Zean Zhao^{a,*},
Jianxin Pang^{a,b,*}, Qun Zhang^{a,*}

^aGuangdong Provincial Key Laboratory of Bone and Joint Degeneration Diseases, The Third Affiliated Hospital, Southern Medical University, Guangzhou, 510630, China.

^bNMPA Key Laboratory for Research and Evaluation of Drug Metabolism & Guangdong Provincial Key Laboratory of New Drug Screening & Guangdong-Hongkong-Macao Joint Laboratory for New Drug Screening, School of Pharmaceutical Sciences, Southern Medical University, Guangzhou, 510515, China

A high-purine diet is an important factor in the development of hyperuricemia, in which the intestinal tract is the main site of dietary purine absorption. Inhibition of intestinal concentrative nucleoside transporter 2 (CNT2) can inhibit dietary purine-induced elevation of serum uric acid (sUA) levels. However, there is a lack of research on CNT2 inhibitors for the treatment of hyperuricemia. By using high throughput virtual screening (HTVS) from an in-house natural product database, 5-O-Methylvisammioside (MeV) was predicted as a potent CNT2 inhibitor

with the highest docking score. *In vitro*, MeV showed the strongest inhibitory activity against CNT2, with an IC_{50} value of $11.22 \pm 2.18 \mu\text{M}$. Moreover, MeV showed little or almost no inhibitory effect on other nucleoside transporters CNT3 and ENTs, as well as on uric acid (UA) transporter-related targets URAT1 and GLUT9. *In vivo*, MeV significantly reduced sUA, inhibited adenosine uptake, and had an ameliorative effect on pathological changes in the liver, kidney, and intestinal tract. In addition, MeV had anti-inflammatory and antioxidant effects, improved serum and intestinal IL-1 β , TNF- α , IL-6, MOD, and SOD levels in mice, reduced intestinal permeability, and protected the intestinal mucosal barrier function. Through our further study, we found that MeV inhibited the activation of ROS and NF- κ B P65, reduced the production of the NLRP3 inflammasome, and improved intestinal injury in a high UA environment. The study suggests that MeV is a potent CNT2 inhibitor for the treatment of hyperuricemia and also protects intestinal function by inhibiting the ROS/NF- κ B/NLRP3 pathway.

Keywords: Hyperuricemia; CNT2; Dietary purine nucleosides; HIEC; Intestinal barrier

尿毒症患者腹主动脉钙化与心脏结构及功能的关系

孟庆阳 胡本金 于长青 林洪丽

大连医科大学附属第一医院 大连 116011

目的：尿毒症在全球发病率日益增多，尿毒症引发的心脏受损是终末期肾脏病较为严重的并发症之一。尿毒症患者的心脏结构上最为常见的变化是左室肥厚，左室肥厚是透析患者死亡的主要原因。心血管疾病是慢性肾脏病患者面临的主要问题，占终末期肾病死亡患者的 50%。尿毒症伴心血管病患者死亡率是尿毒症心脏功能正常患者的 5~10 倍，甚至超出普通人群 30 倍。在尿毒症患者中，腹主动脉钙化与心血管疾病的死亡率密切相关。因此本研究探讨尿毒症患者腹主动脉钙化与心脏结构及功能的相互关系，对于降低尿毒症患者心血管事件的发生率和病死率，改善患者生存质量具有重要意义。方法：入选标准：（1）符合美国国家肾脏基金会所属的肾脏病预后质量倡议（KDOQI）工作组 2002 年提出的 CKD 定义标准，根据肾脏病膳食改良（MDRD）公式估算肾小球滤过率（evaluate glomerular filtration rate, eGFR） $<15 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 的慢性肾脏病 5 期患者；（2）同意本研究方案并签署知情同意书。排除标准：（1）严重的心律失常、行冠状动脉搭桥或支架植入术者；（2）严重肝功能不全；（3）不能配合完成检查者；（4）恶性肿瘤；（5）慢性阻塞性肺疾病者。研究方案经医院伦理委员会审核同意。选取我院肾内科住院的尿毒症患者 48 例，其中男性 28 例，女性 20 例。收集患者的性别、年龄、身高、体重、原发病、既往病史等一般资料，行腹主动脉 CT 平扫及心脏彩超检查，记录相关数

据。采用 SPSS 22.0 软件进行数据分析。正态分布计量资料以均数±标准差表示，两组均数比较采用 t 检验， $P < 0.05$ 有统计学意义。结果：腹主动脉中度钙化组较阴性组、轻度钙化组左心室心肌重量指数均升高，差异有显著性（均 $P < 0.05$ ）；腹主动脉重度钙化组较阴性组、轻度钙化组左心室心肌重量指数升高，差异有显著性（均 $P < 0.05$ ）；腹主动脉中度钙化组左房内径较轻度钙化组、重度钙化组升高，差异具有显著性（均 $P < 0.05$ ）。腹主动脉重度钙化组左心射血分数较轻度钙化组降低，差异具有显著性（ $P < 0.05$ ）。结论：尿毒症患者左心室心肌重量指数随着腹主动脉钙化的加重而增加。

Ferroptosis Inhibition via Nrf2/GPX4 Signaling: A Systematic Review of Traditional Chinese Medicine in Diabetic Kidney Disease

Guoqi Ou^{1#}, Dezhe Tang^{1#}, Ting Feng^{1#}, Fang-hui Kuang¹, Shuang Liang¹, Yuan He¹,
Zhiying Liu¹, Yang Jiao^{1*}, Xiaoliu Liang^{1*}, Zhiquan Chen^{1,2*}

¹Department of Pharmacology, School of Pharmacy, Guangxi Medical University,
Nanning 530021, Guangxi, People's Republic of China

Abstract: Diabetic kidney disease (DKD), a prevalent microvascular complication of diabetes, is driven by ferroptosis—a lipid peroxidation-dependent cell death process regulated by the Nrf2/GPX4 signaling pathway. Activation of this pathway can regulate the expression of oxidative stress-related genes and proteins, suppress ferroptosis, and thus alleviate renal injury. Traditional Chinese medicine (TCM), with its multi-component and multi-target characteristics, offers potential in modulating this pathway. This review systematically summarizes recent advances in TCM-derived active ingredients and formulations that activate Nrf2/GPX4 signaling to suppress ferroptosis, thereby mitigating renal injury. We also delve into the challenges of clinical translation, such as insufficient clinical validation and the predominant focus on single-target regulation in existing research. Our analysis provides novel therapeutic targets for DKD and promotes the modernization of TCM.

Keywords: Traditional Chinese medicine; Nrf2/GPX4; Ferroptosis; Diabetic kidney disease

水气病经方治疗特发性膜性肾病的研究进展

齐巷铂

大连医科大学中西医结合学院 大连 116000

研究目的: 综述中医水气病经方治疗特发性膜性肾病的研究进展，基于 IMN 与水气病在脾

肾功能失调、水湿瘀血互结等病机上的共性，探讨经典方剂治疗 IMN 的理论依据及临床价值，为优化诊疗策略提供参考。结果：1. 病机相通性明确：IMN 的水肿、蛋白尿等核心表现与水气病“水溢肌肤”“尿浊”高度吻合，二者均以脾肾亏虚为本，水湿内停、瘀血阻络为标，为经方应用奠定理论基础。2. 经方疗效显著：防己黄芪汤：临床研究表明，其单用或联用西药（如他克莫司）、合方（如五皮饮），可显著改善 IMN 患者水肿症状，降低尿蛋白，提升血浆白蛋白，稳定肾功能，并下调部分炎症因子，安全性良好。真武汤：针对脾肾阳虚型 IMN，能有效增加尿量、提升白蛋白、减少尿蛋白、改善证候。联用肾着汤还可调节免疫炎症、减轻肾损伤，安全性可靠。五苓散：常联用他方治疗肾性水肿，可降低尿蛋白、升高白蛋白、稳定肌酐，未见严重不良反应。补阳还五汤：单用或联用西药治疗气虚血瘀型 IMN，可改善症状、减少蛋白尿、升高白蛋白、调节脂代谢，临床有效率显著（86.67%），安全性突出。3. 治疗优势凸显：相较于西医免疫抑制剂的高副作用和复发率，水气病经方治疗 IMN 体现辨证个体化优势，副作用较低，在症状改善、蛋白尿控制及肾功能保护方面疗效确切且安全。结论：特发性膜性肾病可从中医水气病论治，核心病机为脾肾虚损、水瘀互结。防己黄芪汤、真武汤、五苓散、补阳还五汤等经方治疗 IMN 疗效显著，能改善临床症状、减少蛋白尿、保护肾功能，安全性佳，为患者提供了重要替代方案。未来可深入探索经方间或经方与雷公藤多苷片等中药制剂的联合应用潜力。

“肠-肝-肾轴”中尿素循环失调驱动慢性肾病进展

冉建华 张盛尧 黄波月

重庆医科大学基础医学院解剖学系 重庆 400016

研究目的：慢性肾病（CKD）进程中，肠道菌群紊乱与肝脏代谢功能异常的相互作用日益受到关注，其中氮代谢平衡是“肠-肝-肾轴”的核心机制。肝脏尿素循环是氮代谢的枢纽，其功能状态可能深刻影响肠道环境及肾脏功能。本研究旨在利用 CKD 小鼠模型，探讨尿素循环在“肠-肝-肾轴”中的关键作用，阐明其通过影响肠道菌群-代谢物网络加剧肾脏损伤的机制。研究结果：1. 与正常小鼠相比，腺嘌呤喂养 CKD 小鼠肝脏中尿素循环关键酶（CPS1, OTC, ASL, ASS1, ARG1, ODC1）的 mRNA 及蛋白表达水平均显著降低，表明尿素循环功能严重受损。2. CKD 小鼠出现显著的高氨血症（血氨水平升高 2.5 倍， $p < 0.001$ ）；血清尿素水平急剧升高（升高约 3 倍， $p < 0.001$ ）；结肠内容物中尿素浓度显著升高（升高约 4 倍， $p < 0.001$ ）；CKD 小鼠肾脏出现肾小球硬化、肾小管萎缩、间质纤维化及细胞外基质异常沉积。3. 16S rRNA 测序分析结果显示，CKD 小鼠肠道微生物多样性显著下降；但表达尿素酶、利用尿素作为氮源的菌属（奇异变形杆菌）相对丰度显著增加，以及血清中由肠道菌群代谢产生的尿毒症毒素（硫酸吲哚酚）水平显著升高（均升高 2 倍以上， $p < 0.01$ ）。4. 肝脏尿素循环关键酶的表达水平与有益菌

丰度呈正相关 ($r=0.72$, $p<0.01$), 与血清硫酸吡啶酚水平呈负相关 ($r=-0.68$, $p<0.01$)。肾脏纤维化程度与血清氨水平及对甲酚硫酸酯水平均呈显著正相关。结论: 本研究揭示了尿素循环在 CKD “肠-肝-肾轴” 中的核心地位。CKD 导致肝脏尿素循环功能下调, 削弱了机体处理氨毒性的能力, 引发高氨血症。同时, 肾脏排泄障碍导致尿素在血液和肠道中大量积聚。肠道内高尿素环境优先促进了尿素酶阳性细菌的生长, 导致菌群失调, 并加速了尿毒症毒素的产生。这些毒素进一步加重全身性尿毒症状态和肾脏损伤, 形成恶性循环。因此, 靶向上调肝脏尿素循环功能或干预肠道尿素代谢, 可能成为阻断 “肠-肝-肾轴” 恶性循环、延缓 CKD 进展的新策略。

Notch2 在多囊肾病中的机制研究

任惠文 余鹰 申毓军

天津医科大学基础医学院, 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。

关键词: ADPKD, Notch2, 囊肿, Hey2, Ehf

三芪祛湿方通过抑制内质网应激诱导的铁死亡改善膜性肾病足细胞损伤

孙渊

广州中医药大学基础医学院病理学与病理生理学系 广州 510006

目的: 探讨三芪祛湿方 (SQQS) 是否通过抑制内质网应激 (ERS) 诱导的铁死亡, 减轻膜

性肾病 (MN) 足细胞损伤。结果: 在被动海曼肾炎 (PHN) 大鼠模型中, SQQS 显著改善肾功能与蛋白尿, 缓解肾小球病理损伤。组织学和电镜提示 SQQS 降低 PHN 大鼠基底膜损害, 促进足突重建、裂孔膜再现; 多组学与验证实验一致支持其抑制 ERS、降低铁负荷与氧化应激, 从而恢复足细胞结构与抗氧化防线。在 ZAS 诱导的 MPC-5 模型中, SQQS 含药血清降低铁负荷与脂质过氧化, 提升抗氧化能力并维持骨架与滤隔表型, 体内外结果同向印证其作用通路。结论: SQQS 通过调控“ERS—铁死亡”轴改善 MN, 为中医药治疗 MN 提供了有力的实验依据与理论支持。重要数据: (1) 肾功能/蛋白尿: 24 h 尿蛋白下降, Scr/BUN 改善; 低白蛋白与血脂异常得到纠正。(2) 病理学: GBM 沿线 IgG 沉积减少; GBM 增厚、系膜增生、炎细胞浸润与间质胶原沉积减轻; 足突与裂孔膜形态恢复。(3) 足细胞标志: Nephrin、Podocin、Synaptopodin、 α -actinin-4、WT-1 上调, Desmin 下调; MPC-5 体外结果同向。(4) 通路分子: ERS 标志 (GRP78、p-PERK、p-eIF2 α 、ATF4、CHOP) 及促铁死亡分子 (ACSL4、CHAC1) 下降; GPX4、xCT、GSH、SOD 上调; 铁沉积、ROS、MDA 降低。(5) 因果验证: 内质网应激激活剂 4-PBA 增强 SQQS 效应, ERS 激活剂 (TM) 则拮抗 SQQS 的治疗作用; 铁死亡抑制剂 Fer-1 对 ERS 改善有限; 三色共聚焦显示 IgG 沉积区 CHOP 增强, GPX4 减弱, SQQS 呈剂量依赖性逆转, 支持“ERS 为铁死亡上游”的链路判定。

肾动脉瘤伴急性肾损伤 1 例报告题目

谭微 黄玉灵 杨聚荣

重庆医科大学附属第三医院

目的: 血尿、蛋白尿及肾功能不全作为肾脏疾病复杂且相互关联的临床表现, 是评估肾脏功能状态、预测疾病进展及制定个性化治疗方案的重要依据。但多种疾病均可有上述共同表现, 现报道 1 例临床表现为血尿、蛋白尿及肾功能不全的患者, 通过详细阐述其临床表现、实验室检查、影像学特征及治疗过程, 以期开拓思维, 进一步提高临床医生的认识。方法: 患者 60 岁中老年男性, 10 年前因风湿性心脏病行主动脉瓣机械瓣置换术, 术后长期口服华法林抗凝治疗, 但未监测凝血功能。入院前 1 月余 (2024-2-28), 患者无明显诱因突发腹痛, 表现为双侧腹部近腰部剧烈疼痛不适, 无恶心、呕吐, 无腹胀, 立即于当地医院就诊, 完善血常规提示白细胞增高, 以中性粒细胞为主 95%, 肝肾功、电解质、血清淀粉酶、脂肪酶、甲功 3 项、肌钙蛋白均未见明显异常, 入院后予以抗感染、抑酸护胃等对症治疗后, 腹痛稍好转。入院前 27 天 (2024-3-2), 患者出现血尿, 查腹部彩超提示左肾少量积水伴左肾小结石, 考虑与患者口服华法林后凝血障碍有关, 停用华法林抗凝并予以对症治疗。入院前 20 余天 (2024-3-9), 患者出现双下肢水肿, 伴咳嗽、咳痰, 咳白色粘痰, 2024-3-11 出院, 出院前复查肾功: 尿素 10.3mmol/L, 肌酐 190 μ mol/L, 血红蛋白 101g/L, 白蛋白 26.1g/L (Hb、Alb 均较入院下降)。2024-3-12 于当地

三甲医院全腹部增强 CT 提示：左肾动脉部分分支局限性增粗，考虑动脉瘤（直径约 1.9cm），其内附壁血栓形成，左肾实质大片未强化低密度影，考虑梗死可能；肾功：尿素 9.9mmol/L，肌酐 198 μ mol/L，白蛋白 29.8g/L。2024-3-18 复查肾功：尿素 15.3mmol/L，肌酐 336 μ mol/L，血红蛋白 99g/L，尿常规：尿蛋白 4+，隐血 3+，红细胞 9977 个/ μ L。2024-3-26 复查肾功：尿素 13.6mmol/L，肌酐 582 μ mol/L，白蛋白 27g/L，血红蛋白 98g/L。凝血象：凝血酶原时间（PT）23sec，国际标准化比值（INR）2.02，活化部分凝血活酶时间（APTT）35.9sec，纤维蛋白原（FIB-C）8.31g/l，D 二聚体（D-Dimer）1.13ug/mL \uparrow 。腹部 CT：左肾新增团片样高密度影。2024-3-17 尿常规：蛋白 3+，隐血 3+，红细胞 6996 个/ μ L。患者肾功能进行性进展，遂转诊至我院。结果：2024-3-29 日入我院后查血常规：白细胞数目 6.99×10^9 /L，红细胞数目 2.79×10^{12} /L，血红蛋白 84g/l。凝血项未见明显异常。肝肾功：白蛋白 23.9g/L，尿素 18.09mmol/L，肌酐 746 μ mol/L。补体二项、风湿三项、免疫球蛋白、抗核抗体、抗核抗体 15、抗 GBM 抗体、抗心磷脂抗体、抗中性粒细胞、免疫固定电泳、膜性肾病二项均为阴性。尿常规：尿隐血 3+，尿蛋白 3+，白细胞 109.8 个/uL \uparrow ，红细胞 4691.1 个/uL。双肾动态显像：双上尿路引流通畅，膀胱镜：双侧输尿管通畅，血尿来源于左侧输尿管，前列腺增生。双肾 CTA 检查左肾团片状稍高密度影、肾动脉瘤伴出血。心脏彩超主动脉机械瓣正常，未见血栓。行左肾动脉造影+肾动脉瘤栓塞术，术后患者血尿好转，但仍表现为大量蛋白尿、肾功异常，患者有肾穿刺活检强指征，但因瓣膜置换术后，长期服用华法林，存在肾活检的禁忌症，充分讨论及与患者沟通后，华法林切换为低分子肝素，并在穿刺活检术前 1 日、当日及术后 1 日共用低分子肝素 3 日，肾穿刺病理诊断：1、新月体性 IgA 肾病，2、急性肾小管间质性肾损伤。予糖皮质激素+环磷酰胺免疫抑制治疗，出院后 2 月随访血肌酐降至 157.2 μ mol/L，白蛋白 32.4g/L，24 小时尿蛋白定量由 6.64g 降至 1.84g。结论：综上所述，临床上对于表现为血尿、蛋白尿、肾功能不全的患者，应追根溯源，勇于跳出常规框架，融合多学科视角，究其病因。对有肾穿刺指征服用抗凝剂的患者，需积极创造条件性肾穿刺活检术，早期明确病因，避免漏诊误诊，延误患者病情。

音乐干预改善维持性血液透析患者瘙痒

谭微 黄玉灵 杨聚荣

重庆医科大学附属第三医院

目的：尿毒症瘙痒（UP）发生率超 40%，可以表现为全身普遍瘙痒、散在瘙痒或局部瘙痒，瘙痒程度轻重不一，症状较轻者可间歇发作，每次持续若干分钟，而症状较重者发作可持续较长时间，通常夜间发作最重，严重影响患者生活质量，甚至出现焦虑、抑郁、睡眠障碍，与无瘙痒者相比，瘙痒患者心血管并发症和病死率均更高。本研究旨在评估音乐干预对血液透

析患者瘙痒的疗效。方法：本研究是随机临床试验，包括 120 名维持性血液透析患者。患者按 1:1 分配至干预组或对照组，干预组结果音乐干预+常规治疗，对照组仅接收常规治疗。视觉模拟量表（VAS）和 5-D 瘙痒量表用于评估治疗过程前后的瘙痒情况。结果：音乐干预组在研究结束时，VAS 评分（ $p < 0.001$ ）和 5-D 瘙痒量表（ $p < 0.001$ ）较基线结果显著降低。另一方面，在对照组中，VAS 评分（ $p = 0.23$ ）和 5-D 量表（ $p = 0.45$ ）无明显下降。严重和非常严重瘙痒患者的百分比在两个评分中均显著下降 [（VAS 评分： $p = 0.001$ ），（5-D 瘙痒评分： $p = 0.003$ ）]，对照组没有显著变化。结论：音乐干预是以音乐为载体的新型治疗方法，可改善血液透析患者焦虑、抑郁，提高生活质量。与对照组患者相比，音乐干预的患者瘙痒症状显著改善，这表明音乐干预在维持性血液透析患者尿毒症瘙痒方面具有潜在作用。

靶向 JAK/STAT 信号通路在 AKI 后纤维化中的作用

谭微 杨栩佳 杨聚荣

重庆医科大学附属第三医院

目的：急性肾损伤（AKI）进展为慢性肾脏病（CKD）最本质的病理改变是发生了不可逆的纤维化，探索 JAK/STAT 信号通路在 AKI 后纤维化中的作用，靶向干预 JAK/STAT 信号通路对 AKI-CKD 的影响。方法：SD 大鼠构建缺血/再灌注 AKI-CKD 模型，大鼠近端肾小管上皮细胞株（NRK-52E）利用 CTGF、TGF- β 诱导纤维化，检测体内及体外模型中 JAK/STAT 信号通路的表达。利用托法替尼（TOFA）靶向抑制 JAK，SD 大鼠分为假手术组、缺血/再灌注组、IRI+TOFA 组，比较组间肾功能、肾脏病理、肾小管损伤评分、纤维化相关指标的差异。NRK-52E 细胞利用 CTGF、TGF- β 诱导纤维化，并予 TOFA 干预，检测各组间纤维化指标的变化。结果：SD 大鼠缺血再灌注损伤后，JAK、STAT 表达均升高，持续至术后 42 天仍高于假手术组，JAK/STAT 信号通路在 AKI-CKD 进程中持续激活；NRK-52E 细胞诱导纤维化后，JAK/STAT 表达较对照组升高。IRI+TOFA 组较缺血/再灌注组，血肌酐及尿素氮、肾小管损伤评分、纤维化相关指标胶原蛋白 I/III/IV、 α -SMA、fibronectin 均下降；TOFA 干预的 NRK-52E 细胞纤维化指标较 CTGF 及 TGF- β 干预组下降。结论：AKI 后 JAK/STAT 信号通路表达增加，JAK 抑制剂托法替尼可改善 AKI 后纤维化。

Cx32 通过抑制 Nox4-MRTF-A 正反馈环路减轻糖尿病肾病肾小管间质纤维化

唐德哲 刘之颖 梁爽 焦杨* 陈志泉*

广西医科大学药学院，广西南宁 650500

目的：探讨缝隙连接蛋白 32（Cx32）是否通过调控 NADPH 氧化酶 4（Nox4）与心肌素相

关转录因子 A (MRTF-A) 之间的相互作用抑制糖尿病肾小管间质纤维化 (TIF)。结果:

1. Cx32 改善糖尿病小鼠肾脏氧化应激、肾小管损伤与纤维化: 在 db/db 糖尿病小鼠中, 尾静脉注射 Cx32 肾小管特异性过表达腺相关病毒 (AAV-Cx32) 显著降低空腹血糖 (FBG), 缓解体重下降, 降低肾脏重量/体重比 (KW/BW) 和 24 小时尿蛋白 (UP24h); 减少肾脏活性氧 (ROS) 生成, 提高血清总超氧化物歧化酶 (SOD) 活性, 降低血清总胆固醇和甘油三酯; 组织学分析 (HE, Masson) 显示其改善肾小管损伤并减少胶原沉积。同时, AAV-Cx32 显著下调糖尿病肾脏中纤维化标志物 α -SMA、纤维连接蛋白 (FN) 以及 Nox4 和 MRTF-A 的蛋白表达。AAV-Cx32 对野生型小鼠肾脏无显著影响。
2. Cx32 抑制高糖诱导的肾小管上皮细胞 EMT: 在高糖 (HG) 刺激的 NRK-52E 细胞中, 过表达 Cx32 显著抑制细胞迁移, 逆转 HG 诱导的上皮标志物 E-cadherin 下调和间质标志物 α -SMA 及细胞外基质 (ECM) 成分 FN 的上调。
3. Nox4 与 MRTF-A 的功能验证及互作: 抑制 Nox4 可降低 HG 诱导的 NRK-52E 细胞迁移、 α -SMA/FN 蛋白表达及 ROS 水平。抑制 MRTF-A 可降低 HG 诱导的 NRK-52E 细胞迁移及 FN 蛋白表达。关键互作机制: 抑制 Nox4 可减少 HG 诱导的 MRTF-A 蛋白表达升高; 反之, 抑制 MRTF-A 可减少 HG 诱导的 Nox4 蛋白表达升高及 ROS 生成。免疫荧光 (IF) 显示 Nox4 与 MRTF-A 在细胞内存在空间共定位, 免疫共沉淀 (Co-IP) 证实两者存在直接相互作用, 表明存在 Nox4-MRTF-A 正反馈调控环路。
4. Cx32 靶向调控 MRTF-A: 过表达 Cx32 能抑制 HG 诱导的 NRK-52E 细胞中 MRTF-A 蛋白表达升高及其核转位 (WB 及 IF 证实)。

结论: Cx32 过表达可显著改善糖尿病小鼠的肾小管损伤及间质纤维化, 其机制涉及抑制肾小管上皮细胞上皮-间质转化 (EMT) 和氧化应激。本研究首次揭示 Nox4 与 MRTF-A 之间存在正反馈调控环路, 共同驱动糖尿病肾纤维化。Cx32 通过靶向抑制 MRTF-A 的表达及核转位, 有效干扰 Nox4-MRTF-A 正反馈环路 (MRTF-A \rightarrow Nox4 \rightarrow ROS \rightarrow MRTF-A), 从而发挥其抗纤维化作用。这为 Cx32 作为糖尿病肾病治疗新靶点提供了重要的实验依据。

关键词: Cx32; Nox4-MRTF-A 正反馈环路; 糖尿病肾病; 肾小管间质纤维化

16S rRNA 测序与转录组分析揭示雷公藤红素在糖尿病肾病中的分子机制

唐玥雯¹ 曹嘉巍¹ 卢梦丹¹ 杨汝春¹ 万凤^{1*}

¹杭州市中医院肾内科, 杭州, 310001

目的: 探讨雷公藤红素 (celastrol) 对糖尿病肾病 (DKD) 的肾脏保护作用机制。本研究以 db/db 小鼠构建 DKD 模型, 通过肠道菌群 16S rRNA 测序与肾组织转录组分析, 深入探讨雷公藤红素延缓 DKD 进展的作用机制。方法: 采用苏木精-伊红 (HE) 染色观察结肠组织病理变化, 免疫荧光染色检测黏膜屏障标志物 occludin 与 ZO-1 的蛋白表达。16S rRNA 测序分析肠道菌群组成、多样性及丰度变化, Spearman 相关性分析评估肠道菌群、肾脏损伤标志物与血清脂

质水平的关联。肾组织转录组测序筛选雷公藤红素调控的差异表达基因及富集通路，免疫荧光染色、蛋白免疫印迹及 qPCR 验证 PPAR 信号通路关键蛋白的表达。结果：雷公藤红素显著减轻结肠组织损伤，并上调 occludin 与 ZO-1 的表达。此外，雷公藤红素可改变肠道菌群结构多样性，且菌群变化与肾脏损伤标志物（如血肌酐、尿蛋白）及血脂水平呈显著相关性。转录组分析表明，雷公藤红素显著激活 PPAR 信号通路与脂质代谢相关基因，分子实验验证其可通过 PPAR 通路抑制肾脏脂质沉积，改善脂代谢紊乱，从而延缓 DKD 进展。结论：雷公藤红素通过调节肠道菌群结构和激活肾脏 PPAR 信号通路，改善脂质代谢紊乱，并基于“肠-肾轴”机制减轻结肠及肾脏损伤。该研究为 DKD 的治疗提供了新策略，表明雷公藤红素具备开发为 DKD 治疗药物的潜力。

关键词：雷公藤红素；16S rRNA 测序；肾脏转录组测序；PPAR 信号通路；糖尿病肾病

Unraveling the enigma: Molecular mechanisms of berberrubine-induced nephrotoxicity reversed by its parent form berberine

Kai Wang, Jinqiu Rao, Feng Qiu

School of Chinese Materia Medica, Tianjin Key Laboratory of Therapeutic Substance of Traditional Chinese Medicine, State Key Laboratory of Component-based Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, PR China

Abstract: Berberine is an isoquinoline alkaloid that is extensively applied in the clinic due to its potential therapeutic effects on dysentery and infectious diarrhoea. Its main metabolite, berberrubine, a promising candidate for ameliorating hyperlipidaemia, has garnered more attention than berberine. However, our study revealed that berberrubine induces severe kidney damage, while berberine was proven to be safe. Herein, we explored the opposite biological effects of these two compounds on the kidney and elucidated their underlying mechanisms. First, integrated metabolomic and proteomic analyses were conducted to identify relevant signalling pathways. Second, a click chemistry method combined with a cellular thermal shift assay, a drug affinity responsive target stability assay, and microscale thermophoresis were used to identify the direct target proteins. Moreover, a mutation experiment was performed to study the specific binding sites. Animal studies showed that berberrubine, but not berberine, induced severe chronic, subchronic, and acute nephrotoxicity. More importantly, berberine reversed the berberrubine-reduced nephrotoxicity. The results indicated that the cPLA2 signalling pathway was highly involved in the nephrotoxicity induced by berberrubine. We further confirmed that the direct target of berberrubine is the BASP1 protein (an upstream factor of cPLA2 signalling). Moreover,

berberine alleviated nephrotoxicity by binding cPLA2 and inhibiting cPLA2 activation. This study is the first to reveal the opposite biological effects of berberine and its metabolite berberrubine in inducing kidney injury. Berberrubine, but not berberine, shows strong nephrotoxicity. The cPLA2 signalling pathway can be activated by berberrubine through targeting of BASP1, while berberine inhibits this pathway by directly binding with cPLA2. Our study paves the way for studies on the exact molecular targets of herbal ingredients. We also demonstrated that natural small molecules and their active metabolites can have opposite regulatory roles in vivo through the same signalling pathway.

Keywords: Berberine; Berberrubine; Nephrotoxicity; BASP1; cPLA2 pathway

线粒体 DNA 拷贝数与肾功能的关联：双向双样本孟德尔随机化分析

王苏维¹ 杨聚荣²

¹重庆医科大学附属第三医院肾脏内科

²重庆医科大学附属第三医院肾脏内科

目的：慢性肾病（CKD）对育龄期女性（WCBA）的健康构成重大威胁，可能增加妊娠并发症以及母婴不良结局的风险。然而，全球 CKD 的流行趋势及其驱动因素尚未得到系统分析。方法：本研究利用 2021 年全球疾病负担（GBD）数据，估算了育龄期女性中 CKD 的疾病负担及其归因风险因素。我们报告了 1990 年至 2021 年间全球、区域和国家层面的 CKD 患病率、发病率和残疾调整生命年（DALYs）。使用估计年度百分比变化（EAPC）评估了育龄期女性 CKD 负担的趋势，并采用贝叶斯年龄-时期-队列（BAPC）模型预测至 2050 年的未来 CKD 负担。结果：在全球范围内，从 1990 年至 2021 年，育龄期女性 CKD 的患病人数从 8254.9 万增加到 1.3539 亿（+64%），新发病例从 65.4 万增加到 135.4 万（+107%），DALYs 从 308.3 万增加到 485 万（+57%）。全球患病率、发病率和 DALYs 率均呈上升趋势，EAPC 分别为 0.38（95% CI: 0.34-0.41）、1.12（1.09-1.15）和 0.1（0.03-0.18）。在五个社会人口指数（SDI）区域中，2021 年中 SDI 区域的育龄期女性 CKD 负担最重，患病人数为 4599 万，新发病例 50.5 万，DALYs 为 178 万，且该区域的患病率和发病率增长最快，EAPC 分别为 0.59（0.54-0.63）和 1.61（1.58-1.65）。按年龄来看，2021 年全球育龄期女性 CKD 的患病率、发病率和 DALYs 随年龄增长而增加，在 45-49 岁年龄组达到峰值。青少年组（15-19 岁）的负担最低；然而，在中亚，该年龄组占发病率的 12.1%。结论：在过去 32 年中，全球育龄期女性 CKD 的负担显著增加。考虑到不同地区和年龄组之间的差异，这一趋势凸显了制定精准健康管理策略以应对育龄女性 CKD 的迫切需要。

Vanin-1 基因在肾纤维化中的作用及机制研究

王跃 孟庆梅 刘书馨

大连理工大学附属中心医院（大连市中心医院）大连 116000

研究目的：慢性肾脏病（CKD）引发的肾纤维化是终末期肾病的关键病理环节，探索其机制对疾病防治至关重要。血管非炎性分子 1（Vanin-1，泛酰巯基乙胺酶）在氧化应激与炎症反应中作用显著，本研究旨在解析 Vanin-1 介导氧化应激-炎症级联反应促进肾纤维化的分子机制，明确其在上皮间质转化（EMT）中的作用，评估其作为抗纤维化药物研发新靶点的价值，为 CKD 治疗提供新策略。结果和重要数据：首先，在临床角度，纳入 120 例 CKD 患者肾活检组织及血清，免疫组化显示 Vanin-1 主要分布于肾小管上皮细胞和巨噬细胞，且表达随纤维化进展升高；其表达与间质纤维化评分、 α -SMA 及 Collagen I 水平呈正相关，血清 Vanin-1 水平显著高于健康对照（ $P < 0.05$ ）；单细胞转录组测序定位肾脏 Vanin-1 高表达细胞亚群。其次，在体外 TGF- β 1 诱导肾小管上皮细胞（HK-2）纤维化模型中，敲低 Vanin-1 可抑制 E-cadherin 下调及 Vimentin/ α -SMA 上调（ $P < 0.01$ ），逆转细胞形态转变；过表达 Vanin-1 则增强 ROS 生成及 IL-6、TNF- α 释放（ $P < 0.05$ ），促进 EMT。最后，在体内构建 Vanin-1 基因敲除（VNN1^{-/-}）小鼠，行腺嘌呤诱导、单侧输尿管梗阻肾病模型中发现，VNN1^{-/-} 小鼠肾间质胶原沉积减少， α -SMA 和 Collagen I 表达显著降低（ $P < 0.01$ ），ROS 和 IL-6、TNF- α 水平下降（ $P < 0.05$ ），血肌酐、尿素氮等肾功能指标改善（ $P < 0.05$ ）；Vanin-1 过表达则加剧小鼠肾纤维化。结论：Vanin-1 是氧化应激-炎症-纤维化轴的关键分子，通过调控 EMT 促进肾纤维化进程。靶向抑制 Vanin-1 可有效缓解肾纤维化、改善肾功能，其作为抗纤维化药物研发新靶点具有重要转化潜力，后续需进一步开发 Vanin-1 抑制剂并探索联合治疗方案。

探讨补阳还五汤抗腺嘌呤大鼠肾间质纤维化的机制

温庆思 王大鹏*

大连医科大学中西医结合学院 辽宁 116044

目的：通过网络药理学、分子对接及动物实验，探讨补阳还五汤抗腺嘌呤大鼠肾间质纤维化的机制。结果：1. 网络药理学：通过筛选，共获得 126 个补阳还五汤成分及 407 个补阳还五汤潜在作用靶点，1219 个肾间质纤维化相关疾病靶点；根据“中药-成分-靶点”相互作用网络分析，补阳还五汤中含有多种药理成分，如槲皮素、木犀草素和黄芩素，这些成分在网络结构中展现出较高的连接度，提示它们可能在补阳还五汤抗肾间质纤维化的多靶点作用机制中起关键作用；根据蛋白质互作网络筛选得到补阳还五汤干预肾间质纤维化的 105 个核心作用靶点；基于 GO 基因分析，补阳还五汤抗肾间质纤维化的作用靶点主要涉及 1649 个生物学过程、84 个细

胞组分细胞组件和 173 个分子功能。KEGG 通路富集分析共筛选出 184 条相关信号通路通过整合核心靶点网络分析和关键通路富集结果，同时参考课题组前期研究成果，本研究选择 TGF- β R II /Smad_{2/3}通路 PDGFR β /Erk_{1/2}通路进行实验验证。2. 分子对接：槲皮素、 β -谷甾醇、山奈酚与 TGF β R II、PDGFR β 之间均可形成氢键，有较高亲和力。3. 体内动物实验：与对照相比，腺嘌呤组腺嘌呤大鼠肾间质有大量胶原纤维沉积，肾小管变形，肾间质细胞外基质沉积，Vimentin、 α -SMA 和 FUT8 表达量显著升高，TGF- β /Smad_{2/3} 和 PDGF/Erk_{1/2} 通路显著活化；补阳还五汤低剂量干预组和补阳还五汤高剂量干预组的肾间质胶原纤维显著减少，肾小管变形程度减轻，肾间质纤维化程度减轻 Vimentin、 α -SMA 和 FUT8 表达量降低，TGF- β /Smad_{2/3} 和 PDGF/Erk_{1/2} 通路活化受到抑制。结论：1. 网络药理学与分子对接分析表明，补阳还五汤抗肾间质纤维化具有多成分、多靶点、多途径的特点，可调节细胞迁移、细胞运动与凋亡等多个生物学过程。2. 补阳还五汤通过阻断 TGF- β /Smad_{2/3} 和 PDGF/Erk_{1/2} 通路异常活化，抑制腺嘌呤大鼠肾间质纤维化，其作用可能是与抑制核心岩藻糖基化修饰有关。

中药单体治疗肾间质纤维化的研究进展

吴毛毛

大连医科大学中西医结合学院中西医结合临床 116044

目的：肾间质纤维化（RIF）是慢性肾脏病进展至终末期肾衰竭的核心病理环节，其机制涉及细胞外基质（ECM）过度沉积、炎症反应及氧化应激等多因素相互作用。目前临床缺乏特效药物，而中药单体因其多靶点、低毒性的特点，成为潜在治疗策略。本文旨在系统综述中药单体通过调控纤维化相关信号通路治疗 RIF 的作用机制，为开发新型抗纤维化药物提供理论依据。方法：通过检索 PubMed、中国知网、万方数据库等中英文数据库，收集近 10 年关于中药单体（包括生物碱类、苷类、黄酮类、萜类、酚类及多糖类）干预 RIF 的研究文献。筛选标准为实验性或临床研究，重点关注单体成分对 TGF- β /Smad、NF- κ B、MAPK 等信号通路的调控作用，以及其对炎症、氧化应激和纤维化标志物的影响。采用系统归纳法分析不同单体的药效机制。结果：共纳入 44 篇文献，涵盖 6 大类中药单体。研究显示：1. 生物碱类（如小檗碱、苦参碱）通过抑制 TGF- β /Smad 通路，减少胶原沉积，同时激活 Nrf2/HO-1 通路缓解氧化应激；2. 苷类（如黄芪甲苷、人参皂苷 Rg1）通过阻断 Wnt/ β -catenin 和 TRPC6/NFAT2 通路，减轻肾小管上皮细胞-间充质转化（EMT）；3. 黄酮类（如黄芩素、葛根素）通过调控 PI3K/Akt 和 TLR4/Nox4 通路，抑制炎症与铁死亡；4. 萜类（如雷公藤甲素、青蒿素）通过 PTEN/Akt/mTOR 和 Nrf2 通路，改善自噬与抗氧化能力；5. 酚类（如姜黄素）和多糖类（如五味子多糖）通过抑制 NF- κ B 和 MAPK 通路，减少炎症因子释放，并提升抗氧化酶活性。结论：中药单体通过多靶点、多通路协同作用，有效抑制 RIF 的炎症、氧化应激及纤维化进程，且安全性较高。未来需

进一步开展高质量临床研究，验证其疗效并优化联合用药方案，以推动其临床转化。

茯苓咀嚼片和茯苓多糖咀嚼片：制剂开发、质量评价及对尿酸性肾病的体内影响

吴天一¹ 邹一锋¹ 刘子琦¹ 董长乐¹ 邱银生² 徐凌云^{1*}

¹武汉轻工大学 生命科学与技术学院 430023, 湖北武汉;

²武汉轻工大学 动物科学与营养工程学院 430023, 湖北武汉

目的：尿酸性肾病 (hyperuricemic nephropathy, HN) 是一种由高尿酸血症继发的、涉及多种病理机制的代谢性疾病。茯苓 (*Poria cocos*, PC) 是著名的中药之一，亦是一种“食药同源”物质，具有利尿、健脾、安神、抗炎、抗肿瘤等多种药理作用。茯苓的主要化学成分有茯苓多糖类、三萜类化合物等。茯苓多糖主要包含茯苓酸性多糖和茯苓水溶性多糖，其中茯苓酸性多糖 (*Poria cocos* acid polysaccharide, PCAP) 含量高达 70%~90%，具有多种生物活性。本文制备茯苓咀嚼片和茯苓多糖咀嚼片，对其质量进行评价并探讨其对小鼠尿酸性肾病的影响。方法：采用碱提醇沉法提取茯苓中的茯苓酸性多糖，并对其结构表征。通过湿法制粒工艺制备茯苓咀嚼片 (*Poria cocos* chewable tablets, PCC) 及茯苓酸性多糖咀嚼片 (*Poria cocos* polysaccharide chewable tablets, PCPC)，通过响应面法和正交设计优化辅料配比，采用苯酚硫酸法和感官评价法对两种咀嚼片进行质量检测。体内实验分为正常组、HN 模型组、茯苓咀嚼片低、中、高剂量组、茯苓酸性多糖咀嚼片低、中、高剂量组、茯苓酸性多糖组、别嘌呤醇组。检测两种咀嚼片对 HN 小鼠血清尿酸、血尿素氮、肌酐、肾脏系数的影响；进行肾组织病理学检查；采用 16S rRNA 测序技术分析体内小鼠体内肠道菌群变化。结果：结构表征显示 PCAP 是一种重量平均分子量为 4.50 kDa 的 β -葡聚糖。其中 PCC 由 42.60% 的茯苓粉、27.86% 的甘露醇和 21.80% 的麦芽糊精等组成，而 PCPC 则包含 20% 的 PCAP、53% 的甘露醇和 20% 的麦芽糊精等。PCC 中的多糖含量为 25.4% \pm 1.2% (n=6)。实验表明，PCC 和 PCPC 均能有效降低 HN 小鼠的血清尿酸、肌酐及血尿素氮水平，同时缓解肾脏炎症。此外，它们显著上调 HN 小鼠肠道 *Muribaculaceae*、下调 *Rikenellaceae* 等菌群的表达，有助于改善肠道微环境。结论：PCC 和 PCPC 质量可靠，可通过减轻肾组织炎症、调节肠道菌群而发挥防治尿酸性肾病的作用。

关键词：茯苓；茯苓酸性多糖；尿酸性肾病；咀嚼片；肠道菌群

基于 UHPLC-LTQ-Orbitrap-MS 技术的不同炮制品地黄 在肾阴虚模型大鼠体内代谢产物的鉴定及代谢途径分

吴祎鸽

郑州大学药学院 河南郑州 450001

目的：采用 UHPLC-LTQ-Orbitrap-MS 技术鉴定不同炮制品地黄在肾阴虚模型大鼠体内的

代谢产物,推测其主要化学成分在肾阴虚模型大鼠体内代谢的途径,为不同炮制品地黄的质量评价与临床应用提供参考依据。方法:采用灌服甲状腺素片复制肾阴虚大鼠模型,分别给予地黄不同炮制品,收集不同组别大鼠血浆、尿液、粪便、心、肝、脾、肺、肾等样品并进行预处理,采用UHPLC-LTQ-Orbitrap-MS在正离子模式下对不同炮制品地黄主要成分的原型成分和代谢产物进行分析鉴定,色谱条件为:Waters ACQUITY UPLC © HSS T3 柱(2.1 mm×100 mm, 1.8 μm);流动相为0.1%甲酸水溶液(A)-乙腈溶液(B),梯度洗脱,进样体积为1 μL,流速为0.3 mL·min⁻¹,柱温30℃。质谱条件为:电喷雾电离源(ESI);扫描类型Full;扫描范围m/z 80~1500。采用Compound Discovery 3.1软件和Thermo MetWorks软件对所收集的数据进行分析鉴定并推测其代谢途径。结果:通过分析大鼠给药前后的尿液、血清、粪便、组织(心脏、肝脏、脾脏、肺、肾脏)样品,对比样品在给药前后的相关质谱数据,结果在大鼠的尿液、血清、粪便、心、肝、脾、肺、肾等组织中检测到原型成分有3种;检测到地黄活性成分在大鼠体内的代谢产物共有20种,其中分别在尿液、血清、粪便、心、肝、脾、肺和肾组织中检测到1、10、7、3、2、3、3、3种。其代谢途径主要为还原、羟基化、与氨基酸结合、乙酰化、与棕榈酰结合等。结论:地黄中的主要活性成分中地黄苷D主要分布在脾脏和肺组织中;益母草苷主要分布在心脏和肾脏组织中;毛蕊花糖苷主要分布在心脏、肝脏和肺组织中;其代谢产物大多通过粪便排泄,主要以Ⅱ相代谢为主。研究结果可以为地黄的临床应用提供一些参考依据。

关键词:UHPLC-LTQ-Orbitrap-MS;肾阴虚;地黄;代谢产物;代谢途径

河南地区抗高血压药物相关基因多态性分析

肖梦娟 刘明周 余浩 王姣峰 孙俊 赵宁民

河南省人民医院(郑州大学人民医院)药学部,河南郑州,450003

目的:高血压是缺血性心脏病、大脑痴呆、慢性肾病和中风以及其他心血管疾病的重要危险因素之一,是常见病、多发病,医疗负担严重。中国居民慢性病及危险因素监测(CCDRFS)显示:2004—2018年,中国高血压治疗率从25.9%增加至34.6%,控制率仅从7.1%提高到12.0%,血压控制不佳依然是一个严重的社会问题。基因多态性是药物反应个体差异的重要原因。河南省人口众多,成人高血压患病率为30.2%,2018年18岁以上人群高血压患病数估算接近2000万,高血压疾病负担沉重。本研究纳入7个有指南支持或已经临床验证的抗高血压药物相关基因多态性进行分析,总结遗传突变信息,为基因导向高血压个体化用药提供依据。方法:纳入875例高血压患者,检测rs1799752(ACE I/D)、rs1057910(CYP2C9*3;1075A>C)、rs5186(AGTR1;1166A>C)、rs1065852(CYP2D6*10;100C>T)、rs1801253(ADRB1;1165G>C)、rs776746(CYP3A5*3;6986A>G)、rs5065(NPPA;6773T>C)基因多态性,进行统计分析。结果:各基因分布符合哈迪-温伯格平衡;基因突变频率分别为37.26%、

3.83%、5.83%、49.31%、72.34%、72.46%和0.46%；各基因分布不存在性别差异；各基因分布存在地域差异、民族差异。结论：抗高血压药物用药指导，需关注抗高血压药物相关基因多态性的突变频率、地域差异和民族差异。

关键词：高血压，基因多态性，地域差异，民族差异

Tubule-derived IFN- α promotes GSDMD-mediated macrophage pyroptosis to drive renal inflammation and fibrosis through JAK2/STAT2 activation

Yiping Xu^{1,2,*}, Yating Wang^{1,2,*}, Siming Jiang^{1,2}, Yi Li^{1,2}, Guanglan Li^{1,2}, Yuchu Liu^{1,2}, Siyuan Li^{1,2}, Qinghua Liu^{1,2}, Yi Zhou^{1,2}, Wei Chen^{1,2,#}, Hongyu Li^{1,2,#}, Haiping Mao^{1,2,#}

¹Department of Nephrology, The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou, 510080, China.

²NHC Key Laboratory of Clinical Nephrology (Sun Yat-Sen University) and Guangdong Provincial Key Laboratory of Nephrology, Guangzhou, 510080, China

Macrophage response to tubular epithelial cell (TEC) injury drives renal inflammation and fibrosis. Gasdermin D (GSDMD)-mediated pyroptosis amplifies inflammatory and fibrogenic cascade, yet its role in chronic kidney disease (CKD) remains elusive. In our study, we demonstrated that GSDMD was mainly upregulated in kidney macrophages following unilateral renal ischemia-reperfusion injury (UIRI) or folic acid-induced injury, paralleling by elevated pyroptosis rates. Clinically, the active fragment GSDMD-N positively correlated with fibrosis severity across diverse CKD etiologies, reinforcing its pathogenic relevance. Macrophage-specific deletion of Gsdmd significantly ameliorated pyroptosis, inflammation, and renal fibrosis in both murine models, without affecting acute tubular damage in bilateral IRI. Mechanistically, injured TECs initiated this cascade through secreted IFN- α , which activated the IFNAR1/JAK2/STAT2 axis in macrophages. STAT2 then formed a complex with IRF9, directly binding to the Gsdmd promoter to transcriptionally upregulate GSDMD expression. Genetic ablation of Jak2, Stat2, or Ifnar1 significantly reduced GSDMD and GSDMD-N levels and inhibited IL-1 β /IL-18 secretion. Notably, administration of an IFN- α neutralizing antibody recapitulated genetic ablation effects, attenuating UIRI-induced pyroptotic macrophage, inflammation, and renal fibrosis. Collectively, our findings uncover a STAT2/IRF9-dependent paracrine IFN- α feedback loop that orchestrates GSDMD-mediated pyroptosis, linking injured TECs to macrophage-driven renal inflammation and fibrosis. Targeting this axis represents a promising strategy to halt CKD progression.

基于络病学理论的肾脏病治疗进展

闫泽文¹ 王大鹏^{1,2*}

¹大连医科大学中西医结合学院/中西医结合研究院, 辽宁 大连 116044;

²大连医科大学附属第一医院肾内科, 辽宁 大连 116011

络病学说是从络病理论的角度探讨疾病发生发展规律及辨证治疗方法的学术理论, 近年来, 络病学说在理论创新与临床应用中不断取得进展。本文通过综述以络病学理论为指导治疗各类肾系疾病的经验, 以为肾脏病临床诊疗提供更多思路。络病学说作为经典的中医证治理论, 肇始于《黄帝内经》, 其中详细论述了经络的循行分布、功能及生理病理。东汉医家张仲景在《伤寒杂病论》中首创大黄蛰虫丸、鳖甲煎丸等方, 采用搜剔通络、活血化瘀通络治法, 奠定了络病学理论的临床证治基础。明清时期, 叶天士《临证指南医案》提出了较为完备的“久病入络”理论——“其初在经在气, 久则入络入血”。近年来, 吴以岭教授继承了络病证治的发展, 系统构建了指导血管病变防治的脉络学说, 结合现代医学对于血管系统的认识, 基于脉与血管、脉的分支脉络与中小血管、脉络末端之孙络与微血管、微循环之间的密切相关性提出了“脉络—血管系统病”的概念^[1], 并提出营卫交感和营卫“由络以通、交会生化”理论指导血管病变防治研究。将这一理论运用在肾病治疗中, 我们可以通过建立肾络与肾内血管分支的关系来分析肾脏病的中医病理机制。

灵芝酸 C2 对黄曲霉毒素 B1 诱导脾肾损伤的保护作用： 通过抑制 NOX4 介导的氧化应激与炎症反应

杨尚朋^a 戴晓乐^a 季伟伶^c 侯祖敏^a 罗虹建^b 王联福^b 林冬梅^{b,*} 方辉^{a,*}

^a山东第二医科大学药学院分子药理与转化研究重点实验室 山东潍坊 261053

^b福建农林大学国家菌草工程技术研究中心 福建福州 350002

^c山东第二医科大学附属医院肾内科 山东潍坊 261031

黄曲霉毒素 B1 (Aflatoxin B1, AFB1) 是一种可通过氧化应激和慢性炎症诱导脾肾毒性的霉菌毒素, 目前有效的防护策略仍十分有限。灵芝酸 C2 (Ganoderic Acid C2, GA-C2) 是从灵芝中分离得到的三萜类化合物, 具有抗氧化和抗炎潜力, 但其对抗 AFB1 诱导毒性的作用尚未完全阐明。本研究将 72 只雄性 BALB/c 小鼠分为 8 组, 分别单独给予 AFB1 (0.75 毫克/千克/天) 或联合 GA-C2 (5、10、15 毫克/千克/天) 或 NADPH 氧化酶 4 (NADPH oxidase 4, NOX4) 抑制剂 GKT137831 (30、60 毫克/千克/天) 处理 30 天, 评估生理指标、组织病理学、血清损伤标志物、炎性细胞因子和氧化应激参数。通过网络药理学和分子对接预测潜在分子靶

点，并采用定量逆转录聚合酶链反应和蛋白质印迹法进行验证，使用主成分分析评估炎症和氧化应激反应的聚类特征。GA-C2 通过恢复体重与器官重量、保护组织形态结构、降低肾脏损伤生物标志物，显著防护 AFB1 诱导的脾肾毒性。它在增强抗氧化防御的同时，有效减轻了氧化应激和炎症反应。机制上，GA-C2 抑制 NOX4、恢复蛋白激酶 B (Protein kinase B, Akt) /糖原合成酶激酶 β (Glycogen synthase kinase 3 beta, GSK3 β) 信号通路、激活核因子 E2 相关因子 2 并抑制核因子 κ B 的活化。分子对接证实 GA-C2 与 NOX4 具有强结合力，且结合 GKT137831 的保护作用进一步验证 NOX4-Akt/GSK3 β 轴可作为治疗靶点。这些发现表明 GA-C2 能有效防护 AFB1 诱导的脾肾损伤，凸显其作为天然解毒剂在食品安全领域的转化潜力。

黄芩苷通过抑制 PANX-1/P2Y6 通路和调节肠道微生物群减轻尿酸性肾病肾纤维化

余翔¹ 王钰¹ 刘子琦¹ 杨慧敏¹ 邹一峰¹ 邱银生² 徐凌云^{1*}

¹武汉轻工大学 生命科学与技术学院 430023, 湖北武汉;

²武汉轻工大学 动物科学与营养工程学院 430023, 湖北武汉

目的：尿酸性肾病 (hyperuricemic nephropathy, HN) 是高尿酸血症的并发症，可导致肾纤维化等病理变化。黄芩苷作为黄芩中的黄酮类活性成分，具有抗炎、抗氧化等作用，本课题组前期研究已证实可抑制 HN 小鼠肾组织炎症及细胞凋亡。本研究旨在深入探讨黄芩苷防治 HN 肾纤维化的作用及其分子机制。方法：采用生物信息学方法，通过 GEO、Gene Card、Swiss target 等数据库筛选肾纤维化、尿酸性肾病及黄芩苷的相关靶点并取交集；构建酵母膏联合氧嗪酸钾诱导的 HN 肾纤维化小鼠模型，造模 7d 后给予不同剂量黄芩苷 (25、50、100 mg/kg) 治疗，持续 15d，对肾组织进行转录组分析。利用分子对接与分子动力学模拟，探究黄芩苷与 PANX-1/P2Y6 信号通路关键蛋白的相互作用。将雄性 ICR 小鼠分为正常组、HN 模型组、别嘌醇组 (5 mg/kg) 及黄芩苷低、中、高剂量组 (25、50、100 mg/kg)，每组 10 只，造模 7d 后给药并持续造模 15d，检测血清指标，进行肾组织病理检查，采用蛋白印迹与 RT-qPCR 检测相关蛋白及基因水平，对肠道内容物进行菌群基因组测序。结果：筛选得到肾纤维化、黄芩苷和尿酸性肾病的关键交集 7 个，包括 P2RY6 基因；HN 模型构建成功，转录组分析显示黄芩苷可调节 PANX-1/P2Y6 信号通路，与模型组相比有 3550 个下调基因和 908 个上调基因。分子对接与模拟显示，黄芩苷与 Caspase-3、PANX-1、TGF- β 1、SMAD3 四种蛋白结合能低，结合稳定。黄芩苷可降低小鼠血清尿酸、尿素氮和肌酐水平，减轻肾纤维化病理损伤，下调肾组织 PANX-1/P2Y6 通路相关蛋白和基因表达，提高肠道有益菌丰富度。结论：黄芩苷具有防治小鼠尿酸性肾病肾纤维化的作用，其机制可能与下调 PANX-1/P2Y6 通路相关蛋白和基因表达以及调节肠道菌群有关。

关键词：黄芩苷；尿酸性肾病；肾纤维化；PANX-1/P2Y6 通路；分子动力学模拟；肠道菌群

胰岛素样生长因子结合蛋白 7 在肾脏损伤与修复进程中的功能与机制探索

庾聚涛¹ 孟晓明¹

¹安徽省炎症与免疫介导性疾病实验室, 免疫药物抗炎教育部

重点实验室, 安徽医科大学药学科学学院

肾纤维化是慢性肾脏病 (CKD) 进展的核心病理机制, 其分子调控机制与治疗靶点仍待深入挖掘。本研究系统探究了胰岛素样生长因子结合蛋白 7 (IGFBP7) 在肾脏损伤与修复中的功能及作用机制, 重点聚焦慢性肾损伤进程, 同时关联其在急性肾损伤 (AKI) 中的作用。

在慢性肾损伤研究中, 我们发现 IGFBP7 在人类 CKD 患者及多种肾纤维化动物模型的肾小管上皮细胞 (TECs) 中表达显著上调。通过基因修饰小鼠模型验证, IGFBP7 基因敲除 (KO) 或 TEC 条件性敲除 (cKO) 可显著减轻单侧输尿管梗阻、缺血再灌注诱导等模型的肾纤维化程度, 包括减少胶原沉积、抑制肌成纤维细胞活化; 反之, IGFBP7 敲入或回补则明显加剧纤维化进程。体外实验 (TEC 培养体系及 IGFBP7-cKO 小鼠来源类器官) 进一步证实, IGFBP7 可通过直接结合丙酮酸激酶 M2 (PKM2), 促进其 K433 位点乙酰化修饰, 增强 PKM2 二聚化与核转位, 进而激活 SREBP1 依赖的脂质生成途径, 最终加速肾脏纤维化发展。通过系统性药物筛选, 我们鉴定出沙美特罗作为新型 IGFBP7 拮抗剂, 能有效阻断 IGFBP7/PKM2/SREBP1 轴激活, 显著抑制肾纤维化进展。

在急性肾损伤方面, 研究发现 IGFBP7 在 AKI 患者及小鼠 (顺铂、肾缺血/再灌注、脂多糖诱导模型) 的血液与尿液中高表达, 且与肾功能障碍呈正相关, 可能通过 c-Jun 依赖机制发挥作用。IGFBP7 整体敲除可改善 AKI 小鼠的肾功能、减轻炎症反应及程序性细胞死亡, 肾组织特异性敲除同样具有保护效应; 机制上, IGFBP7 可结合聚腺苷聚合酶 1 (PARP1), 通过拮抗 E3 泛素连接酶 RNF4 抑制 PARP1 降解, 从而介导小管损伤。

综上, 本研究揭示 IGFBP7 既是 AKI 的重要生物标志物与调控介质, 更是慢性肾纤维化进程中的关键驱动因子, 其通过不同分子轴 (IGFBP7/PARP1 轴调控 AKI, IGFBP7/PKM2/SREBP1 轴调控肾纤维化) 参与肾脏损伤与修复, 为 CKD 治疗提供了基于 IGFBP7 遗传抑制与药物干预的新型策略, 也为理解急慢性肾损伤的关联机制提供了新视角。

二氢杨梅素通过调控 p38 MAPK/HSP27/STAT3 信号通路减轻慢性肾脏病 中小管细胞的铁死亡和线粒体功能障碍

张根生^{1*} 张敏菁¹ 赵亮¹ 韩慧蓉² 燕翔¹ 毛建华¹ 赖茵茵³

¹浙江大学医学院附属儿童医院, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 杭州, 310052

²山东第二医科大学麻醉学院, 山东省高等学校麻醉与重症医学实验室, 潍坊, 261053

³浙江大学基础医学院生理学系, 杭州, 310058

背景: 顺铂是一种高效的实体肿瘤化疗药物, 但其不良反应, 特别是肾毒性, 限制了其使

用。反复使用低剂量顺铂可导致肾纤维化和慢性肾脏病（CKD），但其潜在机制尚不完全清楚。以往的研究表明，二氢杨梅素（DHM）是一种生物活性类黄酮，本课题组前期研究显示 DHM 对顺铂诱导的急性肾损伤（AKI）具有保护作用。关于 DHM 对 CKD，尤其是顺铂诱导的 CKD 的保护作用和分子机制鲜有研究，机制也不清楚。本研究探讨了 DHM 对顺铂致 CKD 的保护作用及分子机制。方法：建立重复低剂量顺铂（RLDC）（8 mg/kg，每周 1 次，连用 4 周）诱导的小鼠 CKD 模型和 RLDC 诱导的 HK-2 细胞损伤模型（2 μ M，加/不加顺铂分别处理 7 h/17 h，共 4 个周期），证明 DHM 对肾损伤的保护作用及其可能机制。通过评估肾损伤标志物、肾组织学、氧化应激、炎症、线粒体完整性、细胞凋亡和铁死亡等指标变化，探讨顺铂肾损伤后 DHM 的保护作用和可能的分子机制。结果：体内结果显示顺铂诱导 CKD 后小鼠体重下降，血清肌酐和血尿素氮升高，中性粒细胞明胶酶相关脂钙蛋白（NGAL）的 mRNA 和蛋白水平升高，肾脏组织纤维化和病理损伤，肾脏氧化应激、炎症、凋亡、铁死亡和线粒体损伤。DHM 显著改善了肾组织的这些变化。体外细胞实验也提示 RLDC 诱导了 HK-2 细胞氧化应激、细胞凋亡、纤维化、铁死亡和线粒体 ROS 生成。DHM 阻止了 HK-2 细胞的这些变化，减轻了顺铂诱导的 HK-2 细胞损伤。此外，蛋白质组学技术被用于研究 DHM 减轻 RLDC 诱导 CKD 的潜在分子机制。DHM 抑制 RLDC 诱导的 HMGB1 和 NLRP3 炎性小体的激活、以及 p38、HSP27 和 STAT3 的磷酸化激活。此外，使用 p38 抑制剂 adezmapimod 或 si-HSP27 RNA 抑制 p38 或 HSP27 后，抑制了 RLDC 诱导的 HK-2 细胞纤维化、凋亡、铁死亡和线粒体损伤。结论：DHM 通过调控 HMGB1/NLRP3 炎性体和 p38 MAPK/HSP27/STAT3 信号通路减轻肾小管铁死亡和线粒体功能障碍，从而改善 CKD。

人参皂苷 Rb1 预处理间充质干细胞转录组分析及治疗急性肾损伤关键基因挖掘

张可颖^{1,2} 冀雨薇^{1,2} 付章宁^{1,2} 张益帆¹ 王晓晨¹ 杨艳¹ 陈香美¹ 蔡广研¹ 洪权^{1*}

¹解放军总医院第一医学中心肾脏病医学部、肾脏疾病全国重点实验室、国家慢性肾病临床医学研究中心、重症肾脏疾病器械与中西医药物研发北京市重点实验室、数智中医泛血管疾病防治北京市重点实验室、国家中医药管理局高水平中医药重点学科（zyyzdxk-2023310），100853 北京；²解放军医学院，100853 北京

目的：本研究借助转录组学测序与生物信息学手段，深入分析人参皂苷 Rb1 处理间充质干细胞（MSCs）后的差异表达基因（DEGs），旨在挖掘出对急性肾损伤（AKI）具备潜在干预作用的关键基因，为 AKI 的治疗开辟新路径。方法：本研究利用 R 4.4.2 软件对 GSE207667 数据集进行分析，筛选人参皂苷 Rb1 处理 MSCs 后的 DEGs。进一步通过基因本体（GO）和京都基因与基因组百科全书（KEGG）富集分析，筛选与 AKI 相关的关键基因；并通过功能注释，结合文献回顾和数据库分析，对筛选出的关键基因进行深入探讨。结果：获取人参皂苷 Rb1 处理

MSCs 后的 DEGs 后，共鉴定出 2969 个 DEGs，其中上调基因 1 567 个，下调基因 1 402 个 ($|\log_2FC| > 0.585$)。GO 富集分析显示，这些 DEGs 主要富集于生物功能和分子功能方面，涉及细胞群增殖的正向调节、凋亡细胞清除的正向调节等生物功能方面。KEGG 分析表明，DEGs 在细胞因子-细胞因子受体相互作用、IL-17 信号通路、铁死亡、细胞衰老和胞葬作用等通路中显著富集。基于功能注释结果，本研究挖掘到 43 个与 AKI 干预相关的潜在关键基因，并重点讨论了其中的 BMP2、MMP13、ATG5、PTN 和 NGF 基因。这些基因在细胞增殖、细胞凋亡、炎症反应和组织修复等生物学过程中发挥重要作用，可能与人参皂苷 Rb1 预处理 MSCs 后对 AKI 的干预机制密切相关。结论：人参皂苷 Rb1 通过调控 MSCs 中的细胞增殖、细胞凋亡等生物学过程，可能对 AKI 发挥干预作用。本研究鉴定的 5 个关键基因 (BMP2、MMP13、ATG5、PTN 和 NGF) 为人参皂苷 Rb1 处理的 MSCs 在 AKI 治疗中的应用提供了潜在靶点。

关键词：急性肾损伤；RNA 测序；网络药理学；骨髓间充质干细胞；人参皂苷 Rb1

相分离：足细胞 AXL 调控 DKD 裂隙隔膜损伤新机制

张婷 吴丹凤 刘沛敏 徐浩森 李姣清 杨单植 蒋欢 白晓燕*

广东省人民医院肾内科，南方医科大学附属广东省人民医院 中国广州 510000

目的：足细胞裂隙隔膜 (Slit Diaphragm, SD) 损伤是糖尿病肾病 (Diabetic Nephropathy, DN) 中足细胞病变和蛋白尿的重要原因。紧密连接蛋白-1 (Zonula Occludens-1, ZO-1) 是 SD 区域的重要连接蛋白，对维持足细胞正常结构和生物学功能至关重要。本研究旨在探讨 AXL 对 ZO-1 的调控机制，为靶向治疗糖尿病肾病足细胞损伤提供理论和实验依据。方法：我们通过数据库挖掘、单细胞测序和分子生物学技术分析并检测了 AXL 在糖尿病肾病患者及糖尿病小鼠肾组织中的表达水平。应用免疫电镜、免疫荧光和 RNAScope 技术检测 AXL 在肾组织中的定位。通过质谱 (Mass Spectrometry) 和免疫共沉淀 (Co-IP)、突变体等技术筛选并确认 AXL 可能作用的靶分子及结合位点。应用荧光漂白恢复 (FRAP) 等技术检测 AXL 对 ZO-1 相分离的调控作用。应用足细胞特异性敲除 AXL 的小鼠验证 AXL 对糖尿病肾病表型及其作用的影响。结果：我们的研究发现，AXL 在肾小球足细胞中表达，并定位于裂孔隔膜处。AXL 在糖尿病肾病患者肾组织中的表达水平随着糖尿病肾病分期的增加而增加，AXL 升高预示患者尿蛋白增加和肾功能恶化。体内动物实验显示，过表达 AXL 可以诱导 db/db 小鼠足细胞损伤并加重蛋白尿和疾病进展，而 AXL 抑制剂 R428 可明显改善小鼠蛋白尿和肾组织病理损伤程度。足细胞特异性敲除 AXL 可减轻糖尿病肾病小鼠肾损伤并改善蛋白尿。通过质谱检测、Co-IP 和免疫荧光发现，AXL 的胞内激酶域与紧密连接蛋白 ZO-1 的 PSG 结构域相结合，AXL 下调了 ZO-1 的膜表达水平并改变其膜定位。ZO-1 通过液-液相分离形成膜结合相，从而参与紧密连接的构成，其 PSG 结构域是相分离的关键结构域。在糖尿病肾病中，AXL 过表达通过其胞内激酶域与 ZO-1 的

PSG 结构域结合，抑制了 ZO-1 的相分离，导致 ZO-1 的膜结合相减少，紧密连接结构变得松散，破坏了裂孔隔膜的完整性，导致足细胞损伤。结论：我们的研究表明，AXL 通过抑制 ZO-1 的相分离，破坏了裂隙隔膜的完整性，导致足细胞细胞连接功能失衡，从而引起足细胞损伤。这表明 AXL 可能作为调控足细胞裂隙隔膜的潜在重要靶点，为糖尿病肾病的治疗提供了新思路。

mPGES-1 对常染色体显性遗传性多囊肾病的作用和机制研究

赵兰兰 邹莹莹 孙莹

徐州医科大学药学院药理学 江苏徐州 221000

目的：常染色体显性遗传性多囊肾病（ADPKD）是由 *Pkd1/Pkd2* 基因突变引发的单基因遗传性疾病，其特征性病理改变为肾小管上皮细胞异常增殖分化，导致进行性肾囊肿形成及不可逆性肾功能衰竭。本研究旨在深入探讨 mPGES-1 在 ADPKD 发生发展中的作用及其作用的分子机制。结果：1. 与 *Ptges*^{+/+}；*kPkd1*^{-/-} 小鼠相比，*Ptges*^{+/-}；*kPkd1*^{-/-} 小鼠的肾重比和囊肿指数显著降低。RNA-seq 的 GO 功能富集分析发现，mPGES-1 水平降低后，大量增殖相关基因的表达水平显著下降。免疫组化结果表明，在 *Ptges*^{+/-}；*kPkd1*^{-/-} 小鼠中增殖蛋白 PCNA 和 Ki67 表达水平显著下降。mPGES-1 抑制剂 YS-121 处理得到相同的结果，这说明抑制 mPGES-1 可以显著抑制肾小管上皮细胞增殖。2. 进一步分析 RNA-seq 结果中增殖相关通路，发现 DNA 复制相关基因在 mPGES-1 敲低后表达下调，并在 ADPKD 小鼠和 PN 细胞中敲低或抑制 mPGES-1 后，细胞的 DNA 复制效率和复制叉移动速度明显降低。表明抑制 mPGES-1 可能通过抑制 DNA 复制进而抑制肾小管上皮细胞增殖。3. 与对照小鼠相比，YS-121 处理的 ADPKD 小鼠后 PGE₂ 水平无明显变化，并且发现抑制或者敲低 mPGES-1 显著降低 DNA 复制效率和细胞增殖水平。说明 mPGES-1 可能通过非 PGE₂ 途径影响肾小管上皮细胞增殖。4. 利用质谱检测 mPGES-1 的相互作用蛋白，发现结合丰度最高的是构成核小体的组蛋白 H3、H4、H2A 和 H2B。进一步利用免疫共沉淀（Co-IP）验证 ADPKD 肾小管上皮细胞（PN 细胞）中 mPGES-1 与组蛋白的相互作用。并且 YS-121 处理可以抑制 mPGES-1 与组蛋白的结合。5. 利用染色质抽提实验发现 mPGES-1 主要定位在细胞核的染色质上。联合 MNase-digestion、ATAC-seq 和 ChIP-seq 分析，结果显示 mPGES-1 表达下降导致染色质开放性降低，进而抑制 DNA 复制相关基因的表达，最终抑制囊泡上皮细胞增殖，延缓 ADPKD 囊肿的发生发展。结论：在 ADPKD 情况下，肾小管囊泡上皮细胞中 mPGES-1 表达上调，表达增多的 mPGES-1 与组蛋白（H3、H4、H2A 和 H2B）相互作用影响染色质结构，增强染色质的开放性，促进 DNA 复制相关基因的转录，进而促进肾小管囊泡上皮细胞 DNA 复制和增殖，最终加速了 ADPKD 的进展。

关键词：常染色体显性遗传性多囊肾病；微粒体前列腺素 E 合酶 1；细胞增殖；DNA 复制；染色质开放

单用雷公藤多苷治疗纤维性肾小球肾炎 1 例

赵磊 李开龙 林利容 谭微 杨聚荣

重庆医科大学附属第三医院肾脏内科 重庆市 邮编 400000

目的：纤维性肾小球肾炎（fibrillary glomerulonephritis, FGN）是一种罕见的肾小球疾病，目前尚无有效的治疗方法，现阐述单用雷公藤多苷治疗 FGN 1 例，为临床治疗提供一定参考。方法：患者女性，52 岁，2025 年 2 月因反复双下肢浮肿 2 年，再发半月就诊本院。既往有高血压病史 1 年，规律服用苯磺酸氨氯地平片治疗。入院查尿常规：蛋白 2+、镜检红细胞 24 个/ul，尿微量白蛋白/尿肌酐 697.22mg/g. cr，24 小时尿蛋白定量 0.94g/24h，肾功：尿素 5.5mmol/l、肌酐 69umol/l、尿酸 257umol/l、胱抑素 C 1.1mg/l，抗核抗体谱、抗中性粒细胞抗体、补体、免疫球蛋白、免疫固定电泳、肿瘤标志物正常。肾活检结果：10 个完整肾小球，3 个废弃，2 个节段硬化，系膜细胞及系膜基质轻-中度节段增加，PASM 及 Masson 染色下肾小球基底膜稍增厚，系膜区及上皮下嗜复红物沉积。小灶性（约 20%）肾小管萎缩、间质纤维化。免疫荧光：IgG（+++）、IgM（++）、C3（++）、C4（+）、C1q（++），沿肾小球血管袢及系膜区沉积。电镜检查：毛细血管基底膜部分节段上皮细胞下见散在类“睫毛”样结构，高倍下为较淀粉样纤维粗的细纤维样结构（纤维直径 15-20nm、杂乱排列、无分支），基底膜致密层也可见细纤维沉积。足突节段性融合。系膜细胞及系膜基质（为主）节段性增加，部分系膜区见上述细纤维样结构沉积。行 DNAJ 同源亚家族 B 成员 9（DNAJB9）免疫组织化学染色阳性。结果：最终诊断：纤维性肾小球肾炎。给予雷公藤多苷片 20mg，每日 3 次，缬沙坦胶囊 80mg，每日 2 次治疗。4 月后复查尿常规：蛋白±，尿 ACR 161.92mg/g. cr。结论：FGN 是一种罕见的肾小球疾病，目前尚无公认的有效的治疗方案。大多数 FGN 患者接受激素联合其他药物（环磷酰胺、环孢素或硫唑嘌呤等）或者使用利妥昔单抗治疗，但大部分未能延缓病情进展，最终进展至终末期肾病。雷公藤主要活性成分为雷公藤甲素，具有保护足细胞减少尿蛋白，并具有调节细胞自噬的作用。本例患者采用单用雷公藤多苷片方案治疗，目前取得较好的疗效，可为临床治疗 FGN 提供给一定参考价值，但雷公藤多苷治疗 FGN 的疗效机制有待进一步研究。

Activation of Fibroblast Growth Factor 2 Pathway Enhances Brain Vascular Contraction in Chronic Kidney Disease Mice

Liang Zhao¹, Xingyu Qiu^{1,2,3}, Chunxiang Xu¹, Gensheng Zhang¹, Nan Xu⁴,
Pontus B. Persson⁵, Andreas Patzak⁵, Jianhua Mao¹, En Yin Lai^{2,3}

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

Neonatal Diseases, Hangzhou, China; ²Kidney Disease Center of the First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou, China;

³Department of Physiology, School of Basic Medical Sciences, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou, China; ⁴Department of Physiology and Pathophysiology, School of Basic Medical Sciences, Henan University, Kaifeng, China;

⁵Institute of Translational Physiology, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Freie Universität Berlin and Humboldt- Universität zu Berlin, Berlin, Germany

From epidemiological studies, we infer that chronic kidney disease (CKD) is an independent risk factor for ischemic stroke. Stroke incidence becomes greater as renal function declines, however, the mechanistic connection between renal function and ischemic stroke is unknown. The present study identifies a candidate mechanism linking CKD to cerebrovascular constriction. We isolated cerebral arterioles and arteries from C57BL/6 mice that had undergone surgical 5/6 nephrectomy and were fed a 6% sodium chloride diet for three months, and tested their responses to vasoconstrictors. CKD sensitized the brain vessels to fundamental vasoconstrictors, such as angiotensin II (Ang II), norepinephrine (NE) and endothelin-1 (ET-1). Upregulation of fibroblast growth factor 2 (FGF2) and fibroblast growth factor binding protein 1 (FGFBP1) expression in brain tissue after CKD may indicate their involvement in sensitization of the explored brain vessels. As FGF2 and FGFBP1 protein mimicked sensitization to Ang II, NE and ET-1 by CKD, we treated CKD mice with the clinically used FGF receptor kinase inhibitor BGI398 (Infigratinib), which prevented CKD-induced cerebrovascular sensitization. In conclusion, CKD may promote constriction of cerebral arterioles and arteries by activating the FGF2 pathway.

靶向产 ECM 细胞的慢性肾脏病 CAR-T 细胞治疗

赵松柏 李荣坤 夏渊

山东大学基础医学院药理学系; 济南; 250000

研究目的: 针对慢性肾脏病 (CKD) 肾脏纤维化缺乏有效治疗手段的临床困境, 通过解析肾脏中“细胞外基质 (ECM) 产生细胞”的起源与特征, 筛选并验证新型抗纤维化靶点, 开发出可用于治疗肾脏纤维化及相关多器官并发症如心肌纤维、外周血管纤维化的 CAR-T 疗法。方法: 研究通过单细胞 RNA 测序等技术, 系统解析了小鼠慢性肾脏病纤维化中的细胞图谱, 确定肾脏中瘢痕形成细胞的起源, 筛选新型抗纤维化靶点; 在多种小鼠 CKD 模型中, 通过“体外重编程”或“LNP 介导体内生成”PDGFR β CAR-T 细胞, 在肾脏、心脏以及主动脉等多器官中验

证 PDGFR β CAR-T 疗法的抗纤维化效果，并进一步在人类肾脏类器官 CKD 模型中验证该疗法的效果；动态追踪其在靶器官（肾脏、病变心肌）与非靶器官（肝、脾等）的分布、富集，验证靶向性，同步检测多种非靶器官组织病理、血清生化指标及免疫毒性，结合空载体 CAR-T 对照，确认 PDGFR β CAR-T 细胞有无脱靶浸润及器官损伤，验证安全性。结果：本研究明确成纤维细胞、周细胞及肌成纤维细胞是肾脏中主要的 ECM 产生细胞。在此基础上，我们发现 PDGFR β （血小板衍生生长因子受体 β ）可作为潜在的靶向表面抗原，用于开发针对慢性肾脏病的抗纤维化 CAR-T 疗法。在多种小鼠 CKD 模型中，通过“体外重编程”及“LNP 介导体内生成”的 PDGFR β CAR-T 细胞”两种策略，均能显著改善与纤维化相关的病理改变，包括肾脏纤维化、心肌间质纤维化及血管周围纤维化，同时具有靶向受损器官的特异性靶向性，且未观察到明显毒性。此外，在人类肾脏类器官慢性肾脏病模型中，该疗法的抗纤维化效果也得到验证。结论：1. 本研究明确成纤维细胞、周细胞及肌成纤维细胞是肾脏 ECM 的主要产生细胞与肾脏纤维化核心驱动者，且证实 PDGFR β 可作为抗慢性肾脏病纤维化 CAR-T 疗法的潜在靶向表面抗原，为该疗法的靶向设计提供了关键科学依据。2. “体外重编程”与“LNP 介导体内生成”两种 PDGFR β CAR-T 细胞策略，在多种小鼠 CKD 模型中均能特异性靶向受损器官、显著改善肾脏及心肌间质、血管周围多器官纤维化且无明显毒性，为 CKD 及其心血管并发症的多器官纤维化提供了有效整合性治疗方案。3. 人类肾脏类器官 CKD 模型中该疗法抗纤维化效果的验证，进一步证实 PDGFR β CAR-T 疗法具备向慢性肾脏病患者临床转化的潜力，为慢性肾脏病纤维化治疗提供了新方向。

First-In-Class Selective Inhibitors of GLUT9 for Hyperuricemia via Intestinal Mechanism

Zean Zhao^{2#}, Zhiqiang Sun^{1#}, Zilin Shen^{3#}, Fengxin Zheng^{1#}, Xuwen Zhang¹,
Zhiteng Luo³, Yueyu He¹, Yuexin Xu¹, Zhenkun Wu¹, Jiale Ke¹, Jing Li⁴, Ting Wu¹,
Qun Zhang², Yuanxin Tian^{1*}, Xiaojing Pan^{3*}, Jianxin Pang^{1,2*}, Jianjun Chen^{1*}

¹NMPA Key Laboratory for Research and Evaluation of Drug Metabolism & Guangdong Provincial Key Laboratory of New Drug Screening & Guangdong-Hongkong-Macao Joint Laboratory for New Drug Screening, School of Pharmaceutical Sciences, Southern Medical University, Guangzhou, 510515, China; ²Good Clinical Practice Development, Guangdong Provincial Key Laboratory of Bone and Joint Degeneration Diseases, The Third Affiliated Hospital, Southern Medical University, Guangzhou, China; ³Institute of Bio-Architecture and Bio-Interactions (IBABI), Shenzhen Medical Academy of Research and Translation (SMART), Shenzhen 518107, Guangdong, China; ⁴State Key Laboratory of

Anti-Infective Drug Discovery and Development, Sunshine Lake Pharma Co.,
Ltd, Dongguan, 523808, Guangdong, China

Glucose transporter 9 (GLUT9) is a high-capacity urate transporter that has emerged as an attractive therapeutic target for hyperuricemia treatment. However, the development of potent and selective GLUT9 inhibitors remains an unmet medical need. Building on our recently disclosed cryo-electron microscopy (cryo-EM) structure of GLUT9 and leveraging our previous discovery of isobavachin (a non-selective GLUT9 inhibitor with primary activity against URAT1), we rationally designed a novel series of GLUT9-selective derivatives. Among these, compounds SG4 and SG7 emerged as particularly promising candidates, demonstrating both superior potency and remarkable selectivity for inhibiting human GLUT9, with IC_{50} values of 1.44 μ M and 1.63 μ M, respectively. Notably, SG4 and SG7 exhibited no off-target effects on xanthine oxidase (XOD), urate transporter 1 (URAT1), or organic anion transporters (OAT1/OAT4), and showed only marginal inhibition of GLUT1-4 and GLUT12 at 10 μ M. The cryo-EM structure of the GLUT9-SG4 complex, resolved at 3.14 Å resolution, identified key interaction residues (Y71, E364 and C427) which are not conserved among the mentioned proteins. *In vivo* studies revealed significant urate-lowering effects of SG4 and SG7, surpassing the efficacy of isobavachin, lesinurad, and verinurad. SG4 and SG7 promoted both urinary and fecal excretion of uric acid at 5 mg/kg and only fecal excretion at 1 mg/kg when tested in the mouse model. SG4 exhibited favorable plasma stability in mice, retaining 84% of the parent compound after 4 hours of incubation. Pharmacokinetic studies demonstrated limited systemic absorption of SG4 in both rats and mice, with 73-80% of the unchanged parent drug recovered in the intestinal tract. Metabolism of SG4 primarily involved Phase II conjugation, specifically glucuronidation (37%) and sulfation (22%). Notably, the administration of the chemically synthesized metabolite SG4-Gluc alone also demonstrated potent *in vivo* uric acid-lowering efficacy comparable to that of the parent drug SG4. Using the isolated intestinal sac model, we confirmed that SG4 (1 and 10 μ g/mL) inhibited intestinal absorption of 14 C-urate. Significantly, SG4 and SG7 demonstrated dual renal protective effects in both *in vitro* and *in vivo* models, presenting a distinct advantage over conventional URAT1 inhibitors known for their nephrotoxicity. Furthermore, SG4 displayed no acute toxicity at 100-2000 mg/kg and showed no hERG channel inhibition at 100 μ M. Mechanistic validation in AAV mediated GLUT9-knockdown mice confirmed an attenuated urate-lowering response to SG4, underscoring GLUT9 as its primary therapeutic target. Collectively, these findings establish SG4 as a potentially first-in-class, intestinally-targeted GLUT9-selective inhibitor for

urate lowering therapy, possessing excellent safety profiles and warranting further preclinical development.

mPGES-2: 肾脏疾病的潜在治疗靶点

钟丹丹 刘婧 赵兰兰 倪思雨 孙东 孙莹
徐州医科大学药学院药理教研室 徐州 221004

研究目的: 随着人口老龄化和糖尿病、高血压等疾病的发病率逐年攀升, 肾脏疾病已成为严重影响人类健康的重要疾病。肾脏疾病发病率高, 知晓率低, 病因复杂, 且临床上尚缺乏有效的治疗药物。寻找有效改善肾脏疾病的新靶点具有重要的科学价值和现实意义。研究结果: 前列腺素 E₂ 是肾脏中最丰富的前列腺素物质, 广泛参与肾脏生理和病理功能的调节。微粒体前列腺素 E₂ 合酶 (mPGES-2) 是目前已知的三个 PGE₂ 合酶之一, 但已有的研究证实其在多种病理和生理情况下并不影响肾脏和肝脏等组织 PGE₂ 的生成。目前, 关于 mPGES-2 在疾病中调控作用的研究较少, 其对肾脏功能和疾病的调控作用亦不清楚。我们的研究发现, mPGES-2 在多种急性肾损伤、慢性肾脏病和肾脏衰老条件下其表达明显上调, 提示该靶点可能参与肾脏疾病和损伤的调控。进一步研究发现, 敲除或者抑制 mPGES-2 可通过对抗铁死亡通路有效减轻顺铂和缺血再灌注引起的急性肾损伤。同时, 我们还发现, 靶向 mPGES-2 可通过 Rev-Erb α /FABP5 通路改善肾脏脂肪酸代谢紊乱, 有效延缓糖尿病肾病的发生发展。另外, 研究还进一步揭示了 mPGES-2 通过 PGE₂ 途径显著改善常染色体显性遗传多囊肾病和延缓肾脏衰老的进展。研究结论: 敲除或抑制 mPGES-2 可通过非 PGE₂ 或 PGE₂ 依赖途径有效改善急性肾损伤和延缓慢性肾病以及肾脏衰老的进展。mPGES-2 及其抑制剂 SZ0232 有望开发成为防治肾脏疾病的重要新靶点和潜在药物。

Effect of lupus nephritis activity on adverse pregnancy outcomes and its risk factors: a meta-analysis

Qingnan Zhu¹, Yuye Li¹, Yu Sun¹, Qing Guan¹, Yue Zhou¹, Qingsi Wen¹,
Yan Shi¹, Zewen Yan¹, Hongli Lin^{1,2,*}, Dapeng Wang^{1,2*}

¹School of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Dalian Medical University, Dalian, Liaoning 116044, China

²The First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian, Liaoning 116011, China

Objective: To evaluate the effect of systemic lupus nephritis (LN) on pregnancy outcomes by systematic review and Meta-analysis, and to explore the effect of LN and its activity on

pregnancy outcomes by combining with the existing case-control studies and cohort studies. Methods: CNKI, VIP, Wanfang, CBM, PubMed, EMBase and Cochrane Library were searched. A total of 37 retrospective and prospective studies on pregnancy outcomes in patients with lupus nephritis were included. To extract and compare the adverse pregnancy outcomes and renal outcomes of pregnant women with systemic lupus erythematosus (SLE), lupus nephritis (LN), active LN and remitting LN, and to analyze them by meta-analysis software. Results: Thirty cohort studies involving 3289 women with 3966 pregnancies were included. Compared with LN pregnant LN Aactivity, the adverse pregnancy outcomes were as follows: Comparison of adverse pregnancy outcomes between active and remission LN showed that: Pregnancy-induced hypertension (OR = 2.53, 95% CI (1.22, 5.24), P = 0.39), preeclampsia (OR = 2.53, 95% CI (1.49, 4.29)), deterioration OR recurrence (OR = 2.50, 95%CI (1.82, 3.42)), therapeutic termination of pregnancy (OR=4.66, P=0.39), 95%CI (2.98, 7.29)) pregnancy loss (OR=4.10, 95%CI (2.62, 6.42)) SGA (OR=2.01, 95%CI (1.19, 3.39)) and preterm birth (OR = 2.17, 95% CI (1.58, 2.97)) significantly increased. Maternal serum creatinine (MD=7.38, 95%CI (5.91, 8.87)) and eGFR (MD=-9.07, 95%CI (-12.54, -5.59)) were significantly correlated with LN activity. The results of comparison between the two groups showed that the adverse effects of LN activity on pregnancy-induced hypertension syndrome, preeclampsia, disease deterioration and recurrence, and serum creatinine changes were higher than those of LN activity. Conclusion: Pregnancy in active LN increases the risk of adverse pregnancy outcomes compared with remission LN. Pregnancy in remission can significantly reduce the incidence of preeclampsia, preterm birth, and fetal loss. Hypothrombocytopenia, hypocomplementemia, proteinuria before pregnancy and remission time before pregnancy < 1 year are risk factors for adverse pregnancy outcomes. Therefore, pregnancy of LN patients should be carried out under the guidance of doctors, and the reasonable timing of pregnancy should be selected to reduce the incidence of related adverse pregnancy outcomes.

呼吸药理专业委员会会议摘要黄芩素通过 TGF- β 1/Smad3 通路抑制肺泡上皮细胞衰老的作用

张津玮 蒋小岗

苏州大学苏州医学院药学院药理学系, 江苏苏州 215123

目的: 黄芩素可抑制肺成纤维细胞转化和细胞外基质生成, 但是否具有抑制肺泡上皮细胞衰老的作用尚不清楚。本研究探讨黄芩素抑制肺泡上皮细胞衰老的作用及其分子机制。方法: 1. 使用转化生长因子- β 1 (transforming growth factor β 1, TGF- β 1) 诱导肺泡上皮细胞衰老模型, 采用 Western blot 检测细胞衰老的标志蛋白纤溶酶原激活物抑制剂-1 (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1) 的表达水平, 并应用衰老相关 β 半乳糖苷酶染色法检测阳性细胞比率; 2. 在机制研究方面, 首先应用 Western blot 检测 MEK、ERK、FAK、AKT 等蛋白激酶和 Smad2、Smad3 的磷酸化水平以及 N-钙黏蛋白 (N-Cadherin) 的表达水平; 使用 N-Cadherin siRNA、Smad2 siRNA、Smad3 siRNA 研究肺泡上皮细胞中 PAI-1 蛋白表达变化, 衰老相关 β 半乳糖苷酶染色法检测阳性细胞比率。联合使用 Smad3 质粒和黄芩素处理 TGF- β 1 诱导的肺泡上皮细胞, Western blot 检测细胞中 PAI-1 蛋白的表达水平, 衰老相关 β 半乳糖苷酶染色法检测阳性细胞比率。结果: 黄芩素能够明显抑制 TGF- β 1 诱导肺泡上皮细胞中 PAI-1 蛋白表达与 β 半乳糖苷酶染色阳性细胞比率; 黄芩素不影响 MEK、ERK、FAK、AKT 的磷酸化水平; 黄芩素可下调 N-Cadherin 蛋白表达水平, 但敲低 N-Cadherin 不影响 PAI-1 蛋白水平。黄芩素能显著降低 Smad2 和 Smad3 磷酸化水平, 但敲低 Smad2 不影响 PAI-1 蛋白的表达水平, 且过表达 Smad2 不影响黄芩素对 TGF- β 1 诱导肺泡上皮细胞衰老的抑制作用。敲低 Smad3 可降低 TGF- β 1 诱导 PAI-1 蛋白水平和衰老相关 β 半乳糖苷酶染色阳性细胞比率; 过表达 Smad3 逆转黄芩素对 TGF- β 1 诱导肺泡上皮细胞衰老的抑制作用。结论: 黄芩素通过抑制 TGF- β /Smad3 信号通路发挥抑制肺泡上皮细胞衰老的作用, 而与 MEK、ERK、FAK、AKT、N-cadherin、Smad2 等信号通路无关。

关键词: 肺纤维化; 黄芩素; 肺泡上皮细胞衰老; 转化生长因子- β 1; 纤溶酶原激活物抑制剂 1; Smad 家族成员 3

Artemisiacapillaris Thunb. Petroleum ether extract, an MMP2 inhibitor, attenuates EMT and delays pulmonary fibrosis

Qiongyue Zhao¹, Nannan Yao¹, Yujuan Liu¹, Zhehao Hu,
Qiwen Zong¹, Ying Cao^{1*}, Ning Zhang^{1*}, Fujian Xu^{2*}

¹Department of Pharmacy, Jinshan Hospital of Fudan University, Jinshan District, Shanghai; ²Department of General Surgery, Jinshan Hospital of Fudan University, Jinshan District, Shanghai

Background: *Artemisia capillaris* Thunb. has been widely used to treat pulmonary disorders; however, its bioactive components and underlying mechanisms remain poorly understood. **Objectives:** This study aimed to explore the protective effects of the petroleum ether extract of *Artemisia capillaris* Thunb. (PEA) on epithelial-mesenchymal transition (EMT) in pulmonary fibrosis. The chemical composition of PEA was characterized using UPLC-Q-Exactive Plus mass spectrometry, and its potential therapeutic mechanisms were further examined through network pharmacology, bioinformatics, and molecular docking approaches. **Methods:** A549 cells were cultured *in vitro*, and a TGF- β 1-induced pulmonary fibrosis model was developed. Western blotting was performed to examine the effect of PEA on TGF- β 1-induced EMT and fibrosis-related protein expression. UPLC-Q-Exactive Plus MS was performed to profile the chemical components of PEA. Integrated analyses combining network pharmacology, machine learning, bioinformatics, and molecular docking were conducted to elucidate the molecular mechanisms by which PEA attenuates EMT and delays the progression of pulmonary fibrosis. **Results:** The IC₅₀ value of PEA was found to be 126.3 μ g/mL, and no cytotoxic effects on cell viability were observed at 40 μ g/mL or 5 μ g/mL concentrations. Compared to the model group, PEA significantly reduced TGF- β 1-induced cell deformation, suppressed Vimentin expression, and upregulated E-cadherin expression. UPLC-Q-Exactive Plus MS analysis identified 145 chemical components of PEA. Network pharmacology and bioinformatics analyses identified 43 potential targets associated with the regulation of EMT. KEGG pathway enrichment analysis revealed that these targets were mainly involved in pathways related to cancer, including the AGE-RAGE signaling pathway, the IL-17 signaling pathway, and the HIF-1 signaling pathway. GO biological process enrichment further demonstrated significant associations with collagen catabolic processes, collagen metabolic processes, and extracellular matrix (ECM) disassembly. GSEA analysis identified *MMP2*, *MMP7*, *MMP16*, and *SERPINE1* as key

genes involved in biological processes such as collagen catabolism, collagen degradation, and epithelial development. Both the PPI network and the drug-component-target network highlighted MMP2, SERPINE1, CXCL8, ESR2, and MMP8 as core targets. Based on the GEO dataset, machine learning methods identified five hub genes—*CHRM3*, *MMP16*, *SERPINE1*, *MMP7*, and *MMP2*—that may serve as main targets through which PEA alleviates EMT and slows pulmonary fibrosis progression. Molecular docking analysis showed favorable interactions between PEA components and MMP2, with 18 compounds showing strong binding affinities. Among these, 15 compounds displayed binding energies below -7 kcal/mol. Similarly, 3-p-Coumaroylquinic acid, 5-Caffeoylquinic acid, Auraptene, Chlorogenic acid, Glycunnansapogenin B, Myricetin, Quassin, and Ursonic acid showed binding energies below -8 kcal/mol, indicating particularly strong affinities for MMP2. Conclusion: PEA comprises several factors that inhibit MMP2, thus preventing EMT and reducing pulmonary fibrosis by decreasing MMP2 activity. Molecular dynamics simulations also confirmed the high structural stability of the MMP2-compound complexes.

Keywords: *Artemisia capillaris* Thunb. Petroleum ether extract, Pulmonary fibrosis, Epithelial-mesenchymal transition (EMT), MMP2 inhibitor; Machine-Learning, Molecular Docking

靶向甲型流感血凝素的吸入广谱中和单域抗体

目的: 甲型流感病毒因其高度变异性和传播力, 持续对公共健康构成严重威胁。传统疫苗和中和抗体在应对不同亚型和突变株时常受限, 因此亟需开发具有广谱中和活性的候选药物。单域抗体 (sdAbs) 因其小分子量、稳定性高和易于工程改造, 被认为是新型抗病毒治疗的重要工具。本研究旨在开发靶向甲型流感血凝素 (HA) 的可吸入单域抗体, 并评估其广谱中和能力, 以期为流感的防治提供新的治疗策略。方法: 我们采用免疫羊驼策略, 筛选获得两株靶向血凝素 (HA) 的单域抗体 501 和 602, 分别针对甲型流感病毒第一类和第二类亚群。通过酶联免疫吸附实验 (ELISA) 检测其对多种 HA 的结合活性, 并在病毒中和实验中验证功能效力; 同时利用冷冻电镜解析抗体与 HA 的复合物结构, 确定作用表位。在此基础上, 利用柔性连接肽 (GGGS)₄ 将 501 与 602 融合, 构建双特异性抗体 HA23, 并采用生物层干涉技术 (BLI) 测定其结合动力学。随后, 在 H1N1 与 H3N2 小鼠攻毒模型中, 经吸入方式递送 HA23, 系统评估其在预防与治疗条件下的疗效, 观察肺部病毒 RNA 拷贝数、病毒滴度、体重变化及存活率。结果: 首先, ELISA 结果提示两株单域抗体对血凝素 (HA) 的结合亲和力达到亚纳摩尔水平, 其中 501 对 H1N1-HA 的 EC₅₀ 为 0.46 nM, 602 对 H3N2-HA 的 EC₅₀ 为 3.78 nM, 并且 501 在中和实验中对多种 H1N1 病毒株均表现出小于 1 μg/mL 的 IC₅₀, 602 对于 H3N2 则达到

4.49 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。结构解析冷冻电镜进一步证实二者均识别 HA 的高度保守茎部区域。其次，双特异性抗体 HA23 与 H1N1-HA 和 H3N2-HA 的 BLI 实验结果均保持高亲和结合 (KD 分别为 0.46 nM 与 3.78 nM)，能够同时结合两类 HA 三聚体，并展现对多型别甲型流感株的广谱中和作用。在小鼠攻毒实验中，吸入递送的 HA23 无论在预防或治疗模式下，均能显著降低肺部 M2 RNA 拷贝数和病毒滴度，明显缓解体重下降，并提高感染小鼠的存活率，对 H1N1 与 H3N2 均表现出稳定疗效。结论：本研究构建并验证了一种可吸入的双特异性单域抗体 HA23，能够同时靶向甲型流感病毒第一类和第二类亚群的血凝素 (HA) 茎部保守表位，具备广谱中和能力及显著的体内预防和治疗效果，为开发新一代吸入式抗流感生物药物提供了有力依据。

关键词：甲型流感；血凝素；单域抗体；吸入给药；双特异性；广谱中和

HDAC6 通过 Hsp90/Hsc70/CMA 轴调控类风湿性关节炎合并肺纤维化的机制研究

林多多¹ 叶剑² 张南文³

¹福建医科大学附属协和医院，福州，350001；²福建医科大学附属南平市

第一医院，南平，3530002；³福建医科大学药学院，福州 350122

目的：类风湿性关节炎 (RA) 患者滑膜成纤维细胞中的组蛋白去乙酰酶 6 (HDAC6) 高表达。本课题拟探究 HDAC6 通过介导 HSP90 乙酰化调控分子伴侣自噬 (CMA) 在类风湿关节炎合并肺纤维化中的作用及其机制。方法：体外实验构建 TGF- β 1 刺激 NIH3T3 细胞纤维化模型，采用 WB、qRT-PCR、免疫荧光法、试剂盒法检测 CAY10603 对 CMA 和纤维化的抑制作用；联用他莫昔芬后，激光共聚焦实验检测 CMA 相关蛋白表达与定位。体内实验构建 CIA 小鼠模型，分为正常组、模型组、NC 组和 HDAC6 组，通过关节炎指数评分、关节肿胀度和足爪厚度评价各组小鼠关节炎情况；H&E、天狼星红染色法观察各组小鼠肺间质病变、胶原纤维含量表达；ELISA 法检测肺脏中 RA 标志物抗瓜氨酸化蛋白抗体表达；免疫荧光法检测小鼠肺脏中 CMA 相关蛋白表达量和定位；WB 和 RT-qPCR 法检测肺脏中 CMA 相关蛋白表达，以评价 HDAC6 shRNA 对小鼠肺纤维化的抑制作用。结果：CAY10603 可有效减少 NIH3T3 细胞胶原纤维沉积，延缓细胞纤维化，下调 HDAC6、LAMP-2A、Hsc70 蛋白表达；联用他莫昔芬后，可逆转 CAY10603 对 NIH3T3 细胞的抑制纤维化、抑制自噬作用。关节腔注射 HDAC6 shRNA 后可显著减少 CIA 小鼠血清与踝关节中 HDAC6 与 Hsp90 的表达，明显改善肺间质病变，显著降低肺脏中 ACPA 表达，降低胶原纤维含量，显著下调肺脏组织中 α -SMA、Collagen I、p-smad2/sm3、LAMP-2A、Hsc70 的表达，抑制 RA 合并肺纤维化的发生发展。结论：HDAC6 可以通过介导 Hsp90 乙酰化调节 CMA 改善 RA-ILD，为 RA-ILD 临床治疗提供新的潜在靶点。

关键词：类风湿性关节炎，肺纤维化，组蛋白去乙酰化酶 6，分子伴侣自噬

EGFR-TKI 联合化疗可提高晚期不可切除 EGFR 突变非小细胞肺癌的无进展生存期和总生存期，尤其是脑转移患者：最近的一项荟萃分析

林硕² 鞠建杰¹

¹福建医科大学药学院

²福建医科大学

目的：表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂（EGFR-TKIs）是晚期 EGFR 突变非小细胞肺癌（NSCLC）的有效一线治疗药物，但获得性耐药仍然是一个挑战。本研究评估了 EGFR-TKI 联合化疗与单独使用 EGFR-TKI 的疗效和安全性，并探讨了可能从联合疗法中获益更多的亚组。方法：遵循系统评价与 Meta 分析优先报告条目（PRISMA）指南，系统检索了截至 2025 年 2 月 26 日的 PubMed、Embase 和 Cochrane 图书馆数据库，收集比较 EGFR-TKI 联合化疗与 EGFR-TKI 单药治疗的随机对照试验（RCTs）。由两名评审者独立进行文献筛选、数据提取和方法学质量评价（采用 Cochrane 偏倚风险评估工具）。使用 RevMan 5.3 和 Stata 17.0 软件进行统计分析，计算合并风险比（HR）、风险比率（RR）及其 95% 置信区间（CI），并对 PFS 进行预设亚组分析。结果：共纳入 6 项 RCTs，涉及 1383 例患者。Meta 分析结果显示，与单药治疗相比，联合治疗显著改善了患者的无进展生存期（PFS；HR = 0.53，95% CI: 0.47-0.60）、总生存期（OS；HR = 0.61，95% CI: 0.46-0.82）和客观缓解率（ORR；RR = 1.17，95% CI: 1.11-1.24）。然而，联合治疗也显著增加了 ≥ 3 级不良事件（AEs）的发生风险（RR = 2.00，95% CI: 1.61-2.50）。亚组分析显示，基线存在脑转移（HR = 0.44）、美国东部肿瘤协作组体能状态（ECOG PS）评分为 1 分（HR = 0.52）以及年龄 < 65 岁（HR = 0.50）的患者，其 PFS 获益更为显著。结论：EGFR-TKI 联合化疗可显著延长晚期不可切除 EGFR 突变 NSCLC 患者的 PFS 和 OS，但同时也增加了 ≥ 3 级不良事件的风险。脑转移、ECOG PS 1 分或年龄 < 65 岁的患者可能会获得最大的益处。对于特定的患者，应考虑该方案，并仔细监测和个体化风险-获益评估。

关键词：EGFR、非小细胞肺癌、EGFR-TKI、化疗

磷脂酶 PtdA 介导 UPEC 囊泡逃逸的分子机制研究

张思 庞羽

天津中医药大学中西医结合学院，天津 300000

南开大学泰达生物技术研究院，天津 300000

目的：尿路致病性大肠杆菌（UPEC）是尿路感染的主要病原体。其致病的关键在于能够从膀胱上皮细胞（BECs）的梭状囊泡中逃逸至细胞质，进而建立细胞内细菌群落（IBCs），该过程

是其成功定植与复发的关键。然而，UPEC 从梭形囊泡中逃逸的具体分子机制尚不明确。本研究通过体内外模型研究介导 UPEC 囊泡逃逸的分子机制，并寻找相应的药物靶点。方法：1. 通过转录组学分析和 RT-qPCR 实验确认 *pldA* 在感染宿主细胞后 2 小时显著上调，通过使用羧基荧光素标记的脂质体检测 PldA 的磷脂酶活性，证实 PldA 能有效降解宿主细胞的细胞膜磷脂，促进囊泡裂解，通过小鼠实验发现 PldA 的表达促进细菌在膀胱中的定植；2. 在 UPEC 感染的小鼠尿路感染模型上，用 ELISA 方法评价 PldA 对炎症细胞因子水平的影响；3. 使用抗体标记 Rab27b、galectin-3、PIT1 等蛋白，用免疫荧光的方法观察其与 UPEC 的共定位；4. 利用磁珠分离含 UPEC 的梭形囊泡，并通过 Western blot 分析 PIT1 的蛋白表达；5. 通过尿道灌注 siRNA 沉默小鼠膀胱上皮细胞中的 PIT1，发现预防性或治疗性沉默 PIT1 均能显著降低 UPEC 定植和 IBC 形成；结果：UPEC 感染激活的 NF- κ B 信号通路上调了位于梭形囊泡膜上的磷酸盐转运蛋白 PIT1 的表达，从而加速梭形囊泡内磷酸盐向细胞质中转运，造成囊泡内磷酸盐的浓度显著降低。UPEC 则响应低磷酸盐信号，特异性的上调磷脂酶 PldA 的表达，进而介导梭形囊泡膜的裂解和细菌自身的逃逸。而沉默 PIT1 则可显著减少 UPEC 在梭形囊泡中的逃逸，进而显著减少膀胱上皮细胞中 IBCs 的形成，导致宿主对 UPEC 感染的抵抗力增强。结论：本研究系统的阐明了 UPEC 通过响应梭形囊泡内低磷酸盐的信号来激活毒力因子，进而拮抗宿主清除 UPEC 感染的分子通路，并为开发针对 UPEC 感染的新型靶向治疗策略提供了相应的理论基础。

关键词：尿路感染；尿路致病性大肠杆菌；宿主-病原体相互作用；

左心疾病相关肺动脉高压风险模型的构建与验证：一项基于血液生物标志物的研究

秦小江 侯晓敏 全婷婷 徐祎

山西医科大学

目的：左心疾病相关性肺动脉高压（PH-LHD）作为最常见的 PH 亚型之一，目前缺乏经过验证的预后评估工具。本研究旨在开发基于血液生物标志物的列线图以填补该空白。方法：本队列研究纳入山西医科大学第一医院 716 例 PH-LHD 患者，随机分为训练集（ $n=501$ ）和验证集（ $n=215$ ）。通过 LASSO Cox 回归和 Cox 分析筛选 6 项死亡率预测指标构建列线图。采用以下方法评估模型性能：区分度（C 指数、ROC-AUC）、校准度（1,000 次 Bootstrap 重采样）和临床效用（决策曲线分析，DCA）。通过 Kaplan-Meier 分析优化风险分层阈值。结果：列线图展现出优异的区分度（训练集 C 指数：0.759 [0.720-0.797]；验证集：0.720 [0.655-0.785]）和校准度。1 年/3 年生存预测在训练集的 AUC 分别为 0.80 (0.748-0.851) 和 0.798 (0.749-0.846)，验证集分别为 0.733 (0.648-0.819) 和 0.732 (0.651-0.813)。DCA 显示在广泛概率阈值范围内具有临床适用性（训练集净获益率：12.5-89.5%；验证集：6.5-80.5%）。Kaplan-Meier 分析证实不同风险层级间死亡率存在显著差异（对数秩检验 $p<0.001$ ）。结论：本研究成

功构建并验证了包含 6 项常规生物标志物的 PH-LHD 专用列线图，可实现准确的 1 年/3 年风险分层。配套的在线计算器为临床实时应用提供支持。

慢性尼古丁暴露驱动肺动脉高压与心肺重构

侯晓敏 秦小江* 周瑾 徐祎

山西医科大学

肺动脉高压 (PH) 是一种严重的致命性肺血管疾病。吸烟是 PH 的重要环境风险因素，而尼古丁作为香烟主要毒性成分，与 PH 的发生发展密切相关。本研究旨在阐明慢性尼古丁暴露诱导 PH 的病理进程及其剂量效应关系。我们通过 C57BL/6J 小鼠鼻腔滴注尼古丁建立 PH 模型，并联合吸烟者临床队列研究。采用高分辨率超声心动图、右心导管术、微血管张力测定及组织病理学技术，系统评估尼古丁对肺循环血流动力学、血管功能及心脏结构与功能的剂量依赖性影响。结果显示，尼古丁诱导剂量依赖性右心室功能损伤，与对照组相比，尼古丁高剂量组的右心室收缩压 (RVSP) 显著升 ($P < 0.01$)，伴随右心室肥厚与扩张。右心室收缩功能 (TAPSE) 呈尼古丁剂量依赖性降低。尼古丁滴鼻干预致 C57BL/6J 小鼠的肺动脉加速时间 (PAT) 缩短、PAT/射血时间比值降低、主肺动脉直径 (PAD) 及 PAD/主动脉直径比值增大、肺动脉壁增厚及炎症浸润。微血管张力实验显示尼古丁致小鼠肺动脉张力异常增高。临床结果显示，PH 患者吸烟指数与 PAD 呈正相关 ($R^2 = 0.8553$, $P < 0.01$)，与 TAPSE 呈负相关 ($R^2 = 0.7523$, $P < 0.01$)，有力验证了动物研究结果并凸显尼古丁的临床危害。本研究证实慢性尼古丁暴露通过升高肺动脉压力、促进肺血管重塑和导致右心室功能损伤，诱导剂量依赖性 PH 发生。本研究结果从机制层面为吸烟相关 PH 的预防与治疗提供了重要依据。

DL0309 对类风湿性关节炎相关肺间质病 (RA-ILD) 小鼠治疗作用评价

陈明姝 方莲花 袁天翊

中国医学科学院北京协和医学院药物研究所，北京，100050

目的：水杨酸甲酯糖苷 (DL0309) 是来源于民族药滇白珠的新型非甾体抗炎药，具有抗炎镇痛等作用。本研究主要目的是评价 DL0309 对小鼠类风湿性关节炎相关肺间质病 (RA-ILD) 模型的治疗作用。方法：将 C57 小鼠按体重随机分为正常对照组、模型对照组、阳性对照组 (吗替麦考酚酯)、DL0309 低、中、高剂量组。通过皮内注射胶原完全弗氏佐剂乳化剂及脂多糖 (LPS)，建立 RA-ILD 小鼠模型，造模后第 42 天开始给药。造模后，通过测量足趾肿胀程度以及关节炎指数 (AI) 评分评估关节炎发展程度。通过小鼠肺部 CT 扫描、呼吸功能检测、肺脏指数以及组织病理学 (HE、Masson 染色) 评估肺损伤程度，观察 DL0309 对 RA-ILD 的治疗作

用。离体水平，采用羟脯氨酸测定检测肺组织内胶原蛋白含量，通过 qPCR、Western blot 法检测相关通路蛋白和基因的表达。结果：结果显示 DL0309 中、高剂量组可以降低小鼠关节炎指数，缓解关节炎严重程度。减少肺部胶原沉积，减轻肺部损伤。DL0309 可抑制 TNF- α 和 IL-1 β 的释放，减轻 RA-ILD 引起的炎症反应。同时下调 TGF- β 1 和 Collagen I 的表达，缓解肺纤维化。结论：DL0309 在缓解关节炎症状的同时，对 RA-ILD 具有治疗作用，可能成为这类难治性关节炎肺脏并发症的新候选药物。

关键词：水杨酸甲酯糖苷；类风湿性关节炎；间质性肺疾病；药效评价

STK11 在心血管疾病中的研究进展

张萌 方莲花 袁天翊

中国医学科学院北京协和医学院药物研究所，北京，100050

STK11，也称为 LKB1，是一种位于人类染色体 19p13.3 上的抑癌基因，其可通过激活 AMPK 信号通路调节细胞代谢、增殖和极性。STK11 通过激活 AMPK 下调 mTOR 信号通路，从而抑制所有真核生物的细胞生长。研究表明，STK11 的突变或失活主要与 Peutz-Jeghers 综合征及多种癌症的发生发展过程有关。近些年来发现，STK11 异常也参与代谢、心血管与神经退行性疾病的发生发展。心血管疾病（CVDs）是目前全球发病率和死亡率最高的疾病之一。实验研究表明，STK11 功能异常与多种心血管疾病相关。STK11 下调可能会导致主动脉瘤的发生，STK11 通过抑制 MMP-2 表达来抑制主动脉瘤的发生发展；在肺动脉高压中，STK11 通过激活 AMPK 信号通路，保护肺动脉内皮细胞免受缺氧诱导的功能障碍，从而在肺动脉高压的发展中发挥保护作用。在动脉粥样硬化中，STK11 通过促进 AMPK 通路的磷酸化来激活其调节脂质代谢，促进胆固醇外流，减少泡沫细胞的形成，从而发挥抗动脉粥样硬化的作用。这些研究表明，STK11 在心血管系统可发挥保护作用，其功能缺失或表达下调可能导致疾病的发生发展。以 STK11 作为药物干预靶点发现对其具有激活或表达上调的药物，可能对于心血管疾病具有治疗作用，这为未来的心血管疾病治疗提供了新的研究方向和思路。

关键词：STK11；AMPK；心血管疾病；主动脉瘤；肺动脉高压；动脉粥样硬化

AC2 基因敲除对 COPD 小鼠的影响

马若秋 王崇玉 徐长莉 杨为民

昆明医科大学药学院暨云南省天然药物药理重点实验室，云南昆明 650500

目的：探究腺苷酸环化酶 2（AC2）对 COPD 病理进程的影响，针对 AC2 基因敲除小鼠进行 COPD 动物模型研究。研究将为后续 COPD 治疗靶点的探索以及新药研发提供科学依据。方

法：1. COPD 小鼠模型建立及其肺功能、病理形态学及免疫炎症检测：利用动物进行香烟烟雾（CS）长期吸入暴露联合脂多糖（LPS）诱导处理，建立 CS-LPS 诱导 COPD 动物模型。实验小鼠于 CS 吸入暴露前 2-3 天进行 LPS（0.5mg/kg）气管滴注诱导处理，然后进行 CS 口鼻烟雾暴露。完成 CS-LPS 诱导 COPD 造模。CS 吸入暴露使用动物口鼻暴露系统（北京慧荣和生物科技有限公司），1 次/日，1 支烟/只鼠/天，持续 18 周；2. 清醒动物肺功能检测：使用 EMKA 小动物肺功能检测系统检测动物肺功能，在给药前每两周检测一次，给药期间每周检测一次。检测指标：呼气时间（Te）、最大呼气流速（PEF）、50%的呼气流速（EF50）等；麻醉动物肺功能检测：使用 Flexi Vent FX2 震荡式动物肺功能检测仪检测动物麻醉肺功能。3. 炎症细胞因子检测：使用 ELISA 技术或 Bio-Plex 悬液芯片系统检测 COPD 小鼠肺组织或血清中的炎症细胞因子水平。4. 肺组织病理形态学评价：对动物的肺组织进行石蜡包埋处理，切片，HE 染色技术观察不同组的肺组织形态学特征，进行病理学评分。结果：与 COPD Model WT 组相比，COPD Model AC2-cKO 组小鼠 Te 显著升高，阻力指标 Rrs、Rn 升高，小鼠肺组织 IL-6、IL-17F、IFN- γ 分泌增加。结论：利用 AC2 肺组织特异性敲除小鼠，实验证明 AC2 基因敲除导致 COPD 小鼠清醒肺功能异常，免疫炎症水平，证明 AC2 在 COPD 发生发展中具有重要作用。

关键词：COPD；AC2 基因敲除；肺功能；免疫炎症

异佛司可林激活腺苷酸环化酶抑制 COPD 巨噬细胞中的免疫炎症反应

吴莎 毛燕 杨为民

昆明医科大学药学院暨云南省天然药物药理重点实验室，云南昆明 650500

目的：慢性阻塞性肺疾病（COPD）是全球第三大死亡原因，以持续性气流受限和肺组织慢性炎症为特征。前期研究发现云南特有药用植物毛喉鞘蕊花活性成分异佛司可林（ISOF）为腺苷酸环化酶（AC）的天然小分子激动剂，推测其可能通过激活 AC 信号通路抑制 COPD 炎症反应。本研究旨在探究 ISOF 对香烟烟雾（CS）联合脂多糖（LPS）诱导的 COPD 小鼠肺功能、肺组织病理及炎症反应的影响，并阐明其作用机制。方法：采用 CS 长期吸入联合 LPS 气管内滴注构建 COPD 小鼠模型；通过无创肺功能仪检测清醒状态呼吸参数（潮气量、呼吸频率），麻醉状态下测定用力肺活量（FVC）、第 0.1 秒用力呼气容积（FEV₀₋₁）及 FEV₀₋₁/FVC 比值；ELISA 检测肺泡灌洗液（BALF）及血清中 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 等炎症因子水平；HE 染色评估肺组织病理损伤（肺泡壁增厚、炎症细胞浸润）并进行病理评分；体外以 LPS 诱导 RAW264.7 巨噬细胞炎症模型，通过 cAMP 检测试剂盒、Western blot 及免疫荧光技术，分析 ISOF 对 AC 活性、cAMP 水平、NF- κ B 磷酸化及 NLRP3 炎症小体活化的影响。结果：ISOF 明显提高 COPD 动物 FEV_{0.1}/FVC 等肺通气指标，降低气道阻力，改善动物肺功能、肺组织病理形态，减少肺泡损伤及组织炎症，抑制 TNF- α 、IL-1/6/8、MCP-1、CXCL9/10 等炎症介质释

放，具有拮抗 COPD 药理作用，其分子机制与 AC 激活导致免疫炎症抑制有关。结论：ISOF 通过激活 AC - cAMP 信号轴，抑制 NF- κ B/NLRP3 炎症小体通路，显著改善 COPD 小鼠肺通气功能及肺组织炎症，显示出拮抗 COPD 的潜在药理价值，为 COPD 的抗炎治疗提供了新的天然药物候选。

关键词：COPD、异佛司可林、腺苷酸环化酶、炎症因子

AC2 调控 COPD 肺衰老的分子机制及其干预研究

朱芸青 栗兆靛 王略力 王崇玉 段俨夏 杨为民

昆明医科大学药学院暨云南省天然药物药理重点实验室，云南昆明 650500

目的：慢性阻塞性肺疾病（Chronic obstructive pulmonary disease, COPD）是一种异质性肺部状态，以慢性呼吸道症状（呼吸困难、咳嗽、咳痰）为特征，是一种由有毒颗粒或气体的显著暴露引起的气道异常或肺泡异常所导致的持续性呼吸道症状和气流阻塞的肺部疾病。COPD 不仅是慢性气道炎症疾病也是一种典型的肺加速衰老的疾病，细胞衰老在 COPD 发病中起重要作用。衰老的肺组织应激反应加剧，使其更容易受到感染而出现反复急性加重，造成炎性和衰老之间的恶性循环，衰老细胞的积累会进一步促进疾病进展。有研究发现，提高肺部 cAMP 水平可以减轻衰老相关的线粒体功能障碍和细胞衰老从而改善肺功能，而直接激活腺苷酸环化酶（ACs）是升高 cAMP 含量的重要途径。本研究通过体内外模型研究腺苷酸环化酶 2（AC2）在 COPD 肺衰老中的作用，并初步探讨其作用机制。方法：1. 采用 AC2 基因敲除小鼠进行香烟（CS）吸入暴露联合脂多糖（LPS）诱导建立 COPD 动物模型，运用 β -半乳糖苷酶染色检测肺组织衰老水平，透射电镜观察线粒体形态，化学发光法检测 ATP 的水平和 ADP/ATP 比率变化，采用 RT-PCR 和 Western Blot 法检测衰老水平和相关通路蛋白的表达；2. 通过 siRNA 序列沉默人正常肺上皮细胞（Beas-2B）的 AC2 基因，用香烟烟雾提取物（CSE）诱导 Beas-2B 衰老模型，ELISA 法检测炎症因子水平，Western Blot 法检测衰老水平和相关通路蛋白的表达。结果：1. 敲除 AC2 基因的 COPD 小鼠出现了明显肺衰老，线粒体功能下降，ATP 含量下降，ADP/ATP 比率上升；肺组织中 ACs-cAMP 下游信号通路 AKAP12-PKA-CREB 明显抑制，AKAP12 蛋白表达、PKA 磷酸化水平、CREB 磷酸化水平均明显下降。2. 沉默 AC2 基因后 CSE 诱导的 BEAS-2B 细胞衰老和炎症水平明显升高，ACs-cAMP 下游信号通路 AKAP12-PKA-CREB 明显抑制，AKAP12 蛋白表达、PKA 磷酸化水平、CREB 磷酸化水平均明显下降。结论：AC2 基因与 COPD 肺衰老密切相关，敲除 AC2 基因加速 COPD 小鼠肺衰老，沉默 AC2 基因明显加剧 CSE 诱导的 BEAS-2B 细胞衰老和炎症。

关键词：慢性阻塞性肺疾病；腺苷酸环化酶 2；衰老；线粒体

ACs 激动剂对 COPD 小鼠痰液分泌的影响及机制探讨

徐长莉 袁丽燕 马若秋 宋娜 赵兴凯 杨为民

昆明医科大学药学院暨云南省天然药物药理重点实验室, 云南昆明 650500

目的: 痰液增多可导致气道阻塞、气流受限等, 是慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 迁延难愈的主要原因之一。COPD 气道黏液高分泌发病机制涉及香烟烟雾暴露导致炎症反应和气道上皮细胞功能障碍, 上皮细胞丢失和纤毛长度减少, 杯状细胞再上皮化, 导致黏液产生过多。前期研究发现云南特有药用植物毛喉鞘蕊花活性成分佛司可林 (FSK) 和异佛司可林 (ISOF) 为腺苷酸环化酶 (ACs) 的天然小分子激动剂, 通过激活 ACs 信号通路可以抑制 COPD 炎症反应。本研究旨在探究 FSK 和 ISOF 对香烟烟雾 (CS) 联合脂多糖 (LPS) 诱导 COPD 小鼠的肺功能、炎症反应、肺部病理改变、气道黏液高分泌和气道纤毛的改变, 初步探索其作用机制。方法: 采用 CS 长期吸入联合 LPS 气管内滴注构建 COPD 小鼠模型; 通过无创肺功能仪检测清醒状态呼吸参数 (50% 呼气流速、呼吸频率); ELISA 检测血清中 IL-6、CRP 以及肺组织检测 MMP-9 和 MUC5AC 的水平; HE 染色评估肺组织病理损伤 (肺泡壁增厚、炎症细胞浸润) 并进行病理评分; SEM 评价小鼠气道上皮纤毛形态和纤毛长度; AB-PAS 染色评估杯状细胞的产生; Western blot MUC5AC 和 AQP5 的蛋白表达; 通过酚红排泌法观察 FSK 痰液中浆液分泌的影响。结果: FSK 和 SOF 显著改善 COPD 小鼠动物肺功能、肺组织和气管上皮纤毛细胞结构病理形态, 抑制 CRP、IL-6、MMP-9 等炎症介质释放, 减少粘蛋白分泌增加 (MUC5AC) 和增加纤毛长度, 增强 MCC 性能, 促进痰液排出。通过酚红排泌法观察到 FSK (1, 2, 4, 8mg/kg) 均显著抑制浆液痰液的分泌。结论: ACs 天然小分子激动剂 FSK 和 ISOF 抑制 COPD 小鼠气道杯状细胞增生, 抑制粘蛋白 MUCAC 表达及浆液分泌, 调节纤毛结构和功能促进痰液排出, 为 COPD 祛痰治疗的潜在候选化合物。

关键词: COPD、痰液、佛司可林、异佛司可林、腺苷酸环化酶

ACs 活性化合物筛选及其抑制免疫炎症作用

郭蓉 张洁 王略力 肖创 杨为民

昆明医科大学药学院暨云南省天然药物药理重点实验室, 云南昆明 650500

目的: 环磷酸腺苷 (Cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 是一种细胞内第二信使, 其由腺苷酸环化酶 (Adenylate cyclase, ACs) 催化的三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 转化而来, cAMP 又可以诱导巨噬细胞向 M2 抗炎表型极化, 减少 M1 促炎表型的表达, 同时促进单核细胞/巨噬细胞的非炎症性募集, 加快炎症部位碎片和凋亡中性粒细胞的清除, 从而减轻炎症。云南特有药用植物毛喉鞘蕊花活性成分异佛司可林 (Isoforskolin, ISOF)、佛司可林

(Forskolin, FSK) 及其衍生物是天然的小分子 ACs 激动剂。本研究通过体外模型筛选 ACs 活性化合物并研究其对脂多糖诱导的巨噬细胞炎症模型的抗炎作用。方法：1. 筛选大量 ACs 活性化合物，以 AC7 和 AC2 为主要亚型，FSK 和 ISOF 为阳性对照药进行筛选，经统计分析后得到激动 AC7 和 AC2 活性较高的化合物，用作后续实验研究。2. 构建脂多糖 (LPS) 诱导的人单核细胞白血病细胞 (THP-1) 的炎症模型，进行 cck8 实验，确立化合物在 THP-1 细胞炎症模型中发挥抗炎作用的有效剂量。3. 在 LPS 诱导的 THP-1 细胞炎症模型中，给予有效剂量的化合物刺激细胞一定时间后，收集细胞上清液，采用 ELISA 法评价化合物对炎症细胞因子水平的影响。结果：化合物 DC751142 在 AC7 与 AC2 上具有较强的激动活性，其 100 μ M 的剂量在 THP-1 细胞炎症模型上的细胞存活率较高，并且化合物 DC751142 在 THP-1 细胞上能明显抑制促炎因子 TNF- α 、IL-6 的分泌水平，促进抗炎因子 IL-10 的分泌水平，均呈现剂量依赖性。结论：通过筛选研究发现激动 AC2、7 较强的化合物 DC751142 呈剂量依赖性抑制促炎因子的分泌并且促进抗炎因子的分泌，具有较强的抑制免疫炎症作用。

关键词：腺苷酸环化酶，免疫炎症，巨噬细胞，炎症因子

基于肺组织生物流体力学特性的广谱抗病毒药物研究

陈媛¹ 和玮慧² 孙浩² 闫旭² 于佳惠² 莫春欢¹ 张金燕² 何新华^{2*}

¹南湖实验室 生物医学分析全国重点实验室 浙江省嘉兴市南湖区玉衡路 228 号 1 号楼, 314001;

²军事医学研究院 北京市海淀区太平路 27 号, 100850

目的：呼吸道病毒传播迅速且容易发生突变，对人类生命和健康构成严重威胁，也给社会造成了极大的经济负担。呼吸道病毒感染导致的肺部感染，呼吸衰竭，甚至多器官功能障碍，是临床引起死亡的重要原因。然而，目前有效的防控措施仍然匮乏，开发广谱抗病毒药物具有重要意义和现实需要。针对氮羟基胞苷具有广谱抗病毒活性但在体内容易代谢失活的缺点，根据肺组织血流量大，通透性好的特点，进行基于生物流体力学的药物设计，合成新型核苷酸抗病毒药物 IPT-V0323，并展开了药代及体内外药效检测。方法：1. 通过雾化吸入给药方法，在不同时间点取材检测肺组织、血浆及肺灌洗液中原型药物及代谢活性成分，计算药时曲线下面积 (AUC) 及肺部靶向效率 (Te)；2. 通过建立 H1N1 病毒感染的小鼠染毒攻毒模型，使用致死剂量的 H1N1 (PR8) 病毒感染小鼠，并在染毒后分别于第 1、3 天气管内雾化给药，监测小鼠体重及生存情况。通过计算小鼠肺系数和组织病理学 (HE 染色) 评估小鼠肺组织损伤程度；采用 RT-PCR 和肺组织转录组检测 IPT-V0323 在此模型中的对基因表达的影响以及肺组织病毒载量，评价体内抗病毒药效；3. 体内安全性评价中，药物连续 7 天气管内雾化给药，高剂量 1.2 mg/kg，低剂量 0.6mg/kg，连续给药 7 天，监测各组大鼠进食量及体重，并进一步检测大鼠的血生化、血常规各项指标、肺系数及肺组织病理；结果：IPT-V0323 可特异靶向肺组织分

布，迅速生产抗病毒活性成分 NHC，其浓度大于抗病毒 EC₅₀ 的 10 倍，且能够维持 >8 小时。肺部靶向效率高于同型口服药物 100 倍，同时 IPT-V0323 吸入有效剂量为同型口服药物 1/100，能够在极低吸入剂量 (0.04mg/kg) 对染毒小鼠生存具有显著的保护作用，且可以显著抑制染毒小鼠的肺部炎症及病毒载量。早期安全性评价显示 IPT-V0323 连续 7 天给药，对动物体重及肺组织病理以及血生化等无影响，具备良好的成药性。

关键词：(肺组织生物流体力学；广谱抗病毒药物；IPT-V0323

FSK 新衍生物 LAB251101 对慢性阻塞性肺疾病小鼠的药理作用研究

宋娜 王崇玉 赵兴凯 徐长莉 马若秋 杨为民

昆明医科大学药学院暨云南省天然药物药理重点实验室，云南昆明 650500

目的：慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 是一种由气流受限导致呼吸困难的异质性肺部疾病，临床主要表现为支气管炎、肺气肿、呼吸困难、咳嗽和咳痰等，严重影响患者生活水平和质量。前期研究发现，腺苷酸环化酶 (ACs) 激动剂佛司可林 (FSK) 可以明显抑制巨噬细胞、气道上皮细胞及 T 细胞的免疫炎症反应。本研究旨在探究一种新的 FSK 衍生物 LAB251101 对香烟烟雾 (CS) 联合脂多糖 (LPS) 诱导小鼠 COPD 的药理作用，以期为 COPD 的实验研究提供更多的理论依据，为 COPD 的临床治疗提供更多的用药选择。方法：研究采用 C57BL/6J 小鼠 (雄性) 进行实验，适应性饲养 1 周后，给予 CS 长期吸入暴露联合 LPS 气管内滴注诱导处理，建立 CS-LPS 诱导的 COPD 动物模型。实验分组为：Control 组、Model 组、FSK 2mg/kg 组，LAB251101 (2、8mg/kg) 组。使用 EMKA 小动物肺功能检测系统检测动物清醒肺功能，使用 flexiVent FX2 震荡式动物肺功能检测仪检测动物麻醉肺功能。对动物的肺组织进行石蜡包埋处理，切片，HE 染色观察不同组的肺组织形态学特征，进行病理学评分。采用酶联免疫吸附试验 (Elisa) 或 Bio-Plex 悬液芯片系统检测 COPD 小鼠肺组织或血清中的 C-反应蛋白 (CRP)、白介素 (IL) 17A/17F、粒细胞集落刺激因子 (G-CSF) 等炎症细胞因子的表达水平。初步评价 LAB251101 对 COPD 小鼠的药理作用。结果：LAB251101 可以明显改善 COPD 小鼠动物肺功能，提高 PEF、EF₅₀、FEV_{0.05}/FVC、FEV_{0.1}/FVC 等通气指标；肺组织 HE 病理染色发现，LAB251101 可以减少小鼠肺组织炎症细胞浸润，对 COPD 小鼠肺组织的病变情况有一定的改善。Elisa 结果提示，LAB251101 可以明显降低小鼠肺匀浆上清中的 IL-17A、IL-17F、CRP、G-CSF 表达水平。结论：在 CS-LPS 诱导 COPD 小鼠模型中，FSK 新型衍生物 LAB251101 可以改善 COPD 小鼠肺功能，降低炎症细胞因子的表达水平，减轻肺部病变程度，从而具有拮抗 COPD 的药理作用。

关键词：慢性阻塞性肺疾病；腺苷酸环化酶；佛司可林新衍生物；抗炎

吸入靶向 DDR1 的纳米抗体通过破坏病灶胶原屏障重塑和抑制巨噬细胞介导的炎症治疗肺纤维化

艾麦尔·吐尔迪 王松娜 库德莱迪·库尔班 刘泽伟 黄璇 杨峥 叶丽*

澳门科技大学药学院, 中国澳门 999078

背景: 肺纤维化 (Idiopathic Pulmonary Fibrosis, IPF) 是一种以进行性肺组织纤维化为特征的致死性慢性疾病, 其核心病理机制为胶原蛋白异常沉积、细胞外基质 (ECM) 重塑和异常的炎症反应。致密胶原纤维形成的屏障不仅阻碍药物渗透与免疫细胞浸润, 还促进巨噬细胞被异常激活并偏向 M1/M2 功能失衡, 持续释放促炎/促纤维化因子, 进一步诱导 NLRP3 炎症小体组装与成纤维细胞活化, 加速胶原沉积, 形成难以逆转的纤维化-炎症增强。环盘状结构域受体 1 (DDR1) 作为胶原依赖性受体酪氨酸激酶, 可驱动成纤维细胞活化、胶原致密化以强化物理屏障, 还能通过调控巨噬细胞激活及 M1/M2 极化加剧炎症, 是 IPF 治疗的理想干预靶点, 其靶向策略开发具重要临床转化价值。目的: 本研究旨在系统阐明靶向 DDR1 的纳米抗体 (DDR1-VHH) 通过破坏胶原屏障重塑和抑制巨噬细胞炎症双重机制治疗肺纤维化的疗效, 并验证其临床转化潜力。方法: 1. 用博来霉素诱导的肺纤维化小鼠模型, 通过对肺组织学分析、免疫组化染色、免疫荧光染色和流式细胞术检测胶原屏障的破坏、巨噬细胞的激活与 M1/M2 极化; ELISA, RT-qPCR 和 Western blot (WB) 检测纤维化相关基因与蛋白和炎症因子水平的变化; HYP 检测胶原蛋白的沉积度, 评估 DDR1 纳米抗体对肺纤维化的影响。2. 在 TGF β 1 诱导的 NIH/3T3、MRC-5 和 MLE-12 细胞纤维化模型上, 采用划痕、Transwell、RT-qPCR 和 Western blot (WB) 方法检测细胞迁移以及纤维化相关蛋白和基因的变化, 评估 DDR1 纳米抗体体外抗肺纤维化作用。3. 利用 IL-4 和 LPS 诱导的 RAW264.7 和 BMDM M1/M2 极化和炎症模型, 使用免疫荧光染色技术、RT-qPCR 和 Western blot (WB) 评估 DDR1 纳米抗体的促进巨噬细胞极化和抗炎作用。结果: 体内实验表明, DDR1n 纳米抗体能够显著降低肺纤维化面积 (Masson), 降低纤维化相关蛋白 (α -Sma, Col1a1, FN1, Tgf β 1) 和基因 (α -Sma, Col1a1, Col4a1, Tgf β 1) 的表达; 降低肺组织中 M1 (CD86+) 型巨噬细胞的数量, 降低 M2 (CD206+) 型巨噬细胞的数量; 降低肺组织胶原纤维密度和沉积度; 体外实验显示, DDR1 纳米抗体在细胞模型中降低纤维化相关蛋白 (α -Sma, Col1a1, FN1, Tgf β 1) 和基因 (α -Sma, Col1a1, Col4a1, Tgf β 1) 的表达; 抑制巨噬细胞 M1-M2 极化, 降低炎症相关蛋白 (Il1 β , Caspas-3, Nlrp3) 和基因 (*Tnfa*, *Il1 β* , *Cxcl10*, *Il-6*, *Ccl2*, *iNos*) 的表达; 同时 DDR1 纳米抗体可显著抑制成纤维细胞 DDR1 磷酸化以及下游通路激活, 进而减少 I 型胶原分泌。结论: 靶向 DDR1 的纳米抗体通过同步破坏肺纤维化病灶的胶原屏障及抑制巨噬细胞介导的炎症反应, 有效逆转 IPF 病理进程。该策略具备高组织渗透、低系统毒性与机制协同增强等显著优势, 不仅突破既有抗纤维化药物疗效有限的瓶颈, 为肺纤维化的精准靶向治疗提供了新的候选药物与理论

依据，具有重要的临床转化价值。

关键词：IPF DDR1 纳米抗体 靶向治疗 巨噬细胞炎症

Advances in Understanding the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Shuyi Li, Yu Wang, Zhenhua Liu, Yun Long, Rui Shi, Weimin Yang, Chuang Xiao

School of Pharmaceutical Science and Yunnan Key Laboratory of Pharmacology for

Natural Products/College of Modern Biomedical Industry, Kunming Medical

University, Kunming, 650500, China

Abstract: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a common chronic disease with high morbidity and mortality. It is characterized by persistent respiratory symptoms and progressive airflow obstruction, posing a serious threat to human life and health. Cigarette smoke and toxic gases are the main risk factors for COPD, and the infections of viruses and/or bacteria induce acute exacerbation of COPD, which is the main cause of death in COPD patients. The pathogenesis of COPD primarily involves inflammatory cells and cytokines, oxidative stress, and protease-antiprotease imbalance. Chronic inflammation, immune dysregulation and the release of proteases and cytokines lead to progressive lung tissue destruction and impaired repair in COPD. Excessive ROS accumulation activates transcription factors such as NF- κ B, which in turn promotes the release of pro-inflammatory cytokines. Overactivation of neutrophil elastase and other proteases leads to uncontrolled degradation of elastin and other structural components of the lung, resulting in the destruction of lung tissue and disease progression. Emerging evidence suggests that dysregulated autophagy, mitochondrial dysfunction, senescence, ferroptosis, microbiota, and extracellular vesicles are closely implicated in the pathogenesis and progression of COPD. Dysregulated autophagy is marked by cigarette smoke-induced excessive autophagosome formation and impaired autophagic flux, alongside elevated levels of autophagy-related proteins such as LC3 in alveolar macrophages. Mitochondrial dysfunction contributes to disease progression through structural and functional alterations, increased mtDNA damage, and abnormal energy metabolism, further amplifying oxidative stress. Aging-related mechanisms such as telomere shortening and epigenetic alterations impair lung tissue regeneration and repair, disrupting the balance between injury and recovery, thereby driving COPD pathogenesis. The role of ferroptosis is increasingly recognized, since the iron accumulation and lipid peroxidation can be regulated by molecules such as circSAV1 and TET2 in COPD. Moreover, the respiratory microbiome directly influences chronic inflammation, immune dysregulation, disease

progression, and responses to treatment of COPD patients. While gut microbiome dysbiosis can remotely modulating pulmonary inflammation through mucosal immunity and gut microbiota-derived metabolites. Alterations in extracellular vesicles secretion and cargo composition may influence the disease progression and severity of COPD. Such as pulmonary epithelial cells release extracellular vesicles containing proteins and stimulating the release of pro-inflammatory cytokines, which drive local and systemic inflammation and promote further recruitment of inflammatory cells. Therefore, the pathogenesis of COPD is highly complex, with interconnected mechanisms operating synergistically. Understanding these integrated mechanisms holds significant translational potential, and will pave the way for targeted therapies and precision medicine in COPD.

Keywords: COPD, pathogenetic mechanism, inflammation, oxidative stress, therapeutic strategies

DCs/pSTAT6 信号通路在支气管哮喘免疫失衡中的作用及甲磺司特的干预研究

沙昊珺 谢炎桑 徐桂华 饶墅科 黄洁怡 袁炜良 温泳涛 陈立冲 李华丰 谢衬梨
广东省东莞市滨海湾中心医院

目的：支气管哮喘免疫失衡的生物机制复杂且尚未完全阐明。本研究旨在探讨树突状细胞 (DCs) 与磷酸化信号转导和转录活化因子 6 (pSTAT6) 信号通路在哮喘免疫失衡中的作用，并评估选择性 Th2 细胞抑制剂甲磺司特的干预效果，为哮喘的临床免疫靶向治疗提供理论基础。方法：建立卵清蛋白 (OVA) 诱导哮喘大鼠模型，分为正常组、疾病组及甲磺司特低、中、高剂量治疗组 (25mg/kg、50mg/kg、100mg/kg)。培养后检测各组大鼠的肺功能，分析肺组织病理，收集支气管肺泡灌洗液 (BALF) 及外周血，通过 ELISA 法检测细胞因子，流式细胞术检测 DCs 和 CD4+T、CD8+T 淋巴细胞数量，RT-qPCR 检测 STAT6 和黏蛋白 MUC5AC mRNA 表达、Western blot 检测 STAT6 和 pSTAT6 蛋白水平。结果：对比正常组，哮喘大鼠模型的外周血和 BALF 中，IL-4、IL-5、IL-13、IL-9、IgE、EOS 和 MUC5AC 水平显著升高 ($P < 0.001$)，DC 细胞 ($P < 0.05$)、CD4+T 淋巴细胞数量 ($P < 0.001$) 显著增加，同时 STAT6 mRNA 表达量、MUC5AC mRNA 表达量 ($P < 0.001$) 和 pSTAT6 蛋白磷酸化水平 ($P < 0.01$) 显著升高。经甲磺司特干预后，高剂量治疗组 (100mg/kg) 的病理示支气管周围和血管周围炎症细胞浸润显著减轻 ($P < 0.05$)；中剂量治疗组 (50mg/kg) 肺功能示呼吸系统弹性阻力 (Ers) 显著降低 ($P < 0.01$)，呼吸系统顺应性 (Crs) 显著改善 ($P < 0.01$)；所有治疗组外周血中 IL-5、IL-13、IL-9、IgE、EOS 水平显著下降 (P 均 < 0.01)，其中高剂量组改善最显著 (P 均 < 0.001)，高剂量治疗组外周血中 IL-4 和 MUC5AC 水平显著下降 ($P < 0.05$)；所有治疗组

BALF 中 IL-4、IL-5、IL-9、IL-13、IgE、EOS、MUC5AC 水平显著下降 (P 均 < 0.05)，高剂量组改善最显著 (P 均 < 0.01)；低、高剂量组外周血 DC 细胞数量显著减少 ($P < 0.01$)，高剂量组 BALF 的 DC 细胞数量显著减少 ($P < 0.05$)，所有治疗组哮喘小鼠外周血和 BALF 的 CD4+T 淋巴细胞数目均较疾病组显著下降；所有治疗组 STAT6 mRNA 表达均显著下降 ($P < 0.05$)，中、高剂量治疗组的 MUC5AC mRNA 表达量 ($P < 0.001$) 和 pSTAT6 蛋白磷酸化水平显著下降 ($P < 0.05$)。结论：支气管哮喘可通过 DCs/pSTAT6 信号通路参与哮喘的免疫失衡与气道慢性炎症并且发挥重要作用。使用甲磺司特干预后，哮喘大鼠的全身及气道炎症反应减轻，气道高反应性及黏液高分泌性改善，DC 细胞与 STAT6 相关指标下降，尤以高剂量 (100mg/kg) 效果显著。为进一步探索哮喘免疫失衡机制及哮喘治疗提供新线索。

狼毒双高色原酮减轻急性肺损伤的作用及机制研究

杨颜滋^{1,*} 魏莹莹¹ 朱智慧¹ 马列峰² 张泽毅¹ 占扎君² 赵华军^{1,3,*}

¹浙江中医药大学药学院，浙江杭州 311402

²浙江工业大学药学院，浙江杭州 310014

³浙江中医药大学中医药科学院，浙江杭州 311402

目的：急性肺损伤是呼吸系统危重症，发病率和病死率高，失控的炎症反应和氧化应激是导致急性肺损伤的关键原因。狼毒双高色原酮 (TT-11) 是从中药狼毒中提取的黄酮类化合物。本研究旨在阐明狼毒双高色原酮对急性肺损伤的潜在保护作用并初步探讨其作用机制。方法：1. 建立 LPS 和盐酸诱导的 ALI 小鼠模型，通过组织病理学和检测肺脏指数、肺泡灌洗液中总蛋白、白细胞数评估小鼠肺组织损伤程度，检测炎症因子的表达和分泌、氧化应激相关指标及 Nrf2/NLRP3 通路蛋白表达水平，体内水平评估狼毒双高色原酮对 ALI 的保护作用。2. 采用狼毒双高色原酮预处理 LPS 刺激的 Raw 264.7 巨噬细胞，检测炎症因子的表达和分泌、氧化应激相关指标及 Nrf2/NLRP3 通路蛋白表达水平，进一步验证其抗炎抗氧化作用。3. 分别采用抗氧化剂、Nrf2 激动剂和抑制剂及 NLRP3 shRNA 处理 Raw 264.7 细胞，检测炎症因子表达和氧化应激相关指标，阐明其肺保护作用的分子机制。结果：狼毒双高色原酮可减轻 LPS 诱导的小鼠急性肺损伤，并在体内外水平降低体内炎症因子和活性氧水平，抑制 NLRP3 炎性小体激活，增强 Nrf2 信号。结论：狼毒双高色原酮可能通过调控 Nrf2/NLRP3 信号通路减轻肺组织炎症反应和氧化应激缓解 LPS 诱导的急性肺损伤。

关键词：狼毒双高色原酮；急性肺损伤；Nrf2；NLRP3 炎症小体；巨噬细胞



成都仪器厂

Chengdu Instrument Factory

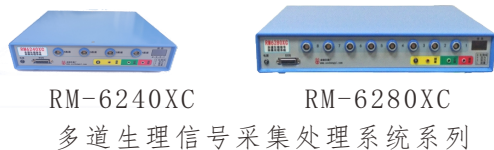
原为四川省成都市电子仪表局所属地方国营企业，于1997年3月改制为股份合作制企业；长期从事氮质谱检漏仪及真空检测仪，粘度、湿度（水分）分析仪，极谱分析仪，多道生理信号采集处理系统的设计、开发、制造和售后服务。现担任中国仪器仪表行业协会理事/分析仪器分会理事，中国仪器仪表学会理事，委员会第八届质谱分析和检漏专业委员会副主任，成都市电子行业协会监事长单位。

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 第四期

《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11月10日