

目 录

学会新闻

- 林志彬教授获颁《中国大百科全书（第二版）》编纂出版荣誉证书 中国药理学会办公室(1)
- 安徽省药理学学会换届选举大会暨 2009 年学术年会在合肥顺利召开 (1)
- 天津市药理学学会换届工作结束 刘大卫(2)
- 2010 年中国药理学学科发展研究项目开题会纪要 穆鑫(2)
- 新药研发暨新药发现学术研讨会在京召开 中国药理学会办公室(3)

学会通知

- 关于推荐 2010 年第十四届中国药理学会 Servier 青年药理学工作者奖的通知 中国药理学会办公室(4)

会议通知

- 关于召开 2010 年度全国医药学术交流会暨临床药学与药学服务研究进展培训班的通知 (5)
- 第二届“定量药理与新药评价”国际学术会议（第一轮） (6)
- 第十届全国化疗药理暨抗感染药理高峰论坛第一轮通知 (8)
- 第十届全国抗炎免疫药理学术会议第一轮通知（征文通知） (10)
- The International Symposium of Pharmacology-The 3rd Mainland, Taiwan and Hongkong Symposium of Pharmacology (12)

药理教材

- 阅读使用中译版《朗—戴尔药理学》(第六版)的体会 祝晓玲(14)

中国药理学会生化与分子药理学专业委员会《转化医学研讨会》论文摘要

大会报告

- Translating Science into More Effective and Safer Therapies. My Experience at U. S. FDA Bob Powell (15)
- 微小 RNA (microRNAs): 抗心律失常药物新靶点 杨宝峰 吕延杰 单宏丽等(16)
- 蛋白质组学在神经退行性疾病生物标记物及新靶点中的研究 王晓良(16)
- 多靶点药物治疗及药物发现 李学军(16)
- MAPK 信号通路及其研究进展 季宇彬 胡哲清 邹翔(17)

“Cocktail” 探针药物法评价五种肝细胞色素 P450 酶活性的

应用	娄建石 刘颖 焦建杰等(18)
一个理想未来: 转化医学用于宫内发育迟缓早期筛查诊断	汪晖 鄢友斌 平洁(19)
LPS 和 CpG DNA 为双靶点的中药抗脓毒症活性成分的筛选、分离和 活性研究	郑江 刘鑫 周红(20)
造血干细胞衰老与临床转化研究	孟爱民 李德冠 张恒(21)
CYP2C19 基因多态性与内蒙古蒙汉族人群肝癌易感性关系的 研究	常福厚 张志贤 白图雅等(22)
以转化医学理念指导临床科学研究	阴赅宏 孙芳芳 齐海宇等(23)

专题报告

H1 逆转 P-糖蛋白介导肿瘤多药耐药作用及其对 P-糖蛋白表达与

功能的影响	魏宁 孙华 魏怀玲等(25)
氧化应激与 NSC-741909 诱导的肿瘤细胞凋亡	魏晓莉 郭薇 吴淑红等(26)
7 种黄酮类化合物对重组人促肝细胞再生磷酸酶 -3 活性的 影响	何太平 梁念慈 林小聪等(27)
3 种姜黄素类似物对重组人促肝细胞再生磷酸酶 -3 活性的 影响	何太平 莫丽儿 梁念慈(27)
一种对白血病和多发性骨髓瘤表现出显著治疗活性的新型细胞 周期素 D 反向激活抑制剂	曹碧茵 王文洁 Hurren Rose 等(28)
龙葵糖蛋白抗肿瘤活性研究	季宇彬 袁洪亮 高世勇(28)
龙葵多糖糖蛋白抗肿瘤活性的糖链结构域特征研究	季宇彬 袁会成 高世勇(29)
龙葵碱对 HepG2 细胞 N - 乙酰转移酶 1 活性的研究	苏怡君 高世勇 季宇彬(30)
莱菔硫烷诱导人肝癌 HepG-2 细胞 G2/M 期阻滞作用及 机制研究	季宇彬 薄文伟 邹翔(31)
莱菔硫烷诱导人肝癌 HepG-2 细胞凋亡的线粒体途径 机制研究	季宇彬 张志坚 邹翔等(32)
TRAIL 及其受体 DR4、DR5 与肿瘤细胞凋亡	申奥 汲晨锋 季宇彬(32)
鬼臼毒素诱导胃癌细胞株 SGC-7901 凋亡的实验研究	季宇彬 尹立 汲晨锋(33)
胡桃醌抗肿瘤作用研究进展	李钧 曲中原 邹翔等(34)
芦笋皂苷诱导 HepG-2 细胞凋亡途径研究	于洋 汲晨锋 季宇彬(35)
萘醌类化合物抗肿瘤作用研究进展	辛国松 曲中原 邹翔等(36)
吴茱萸碱体外抗肿瘤作用的研究	张鑫 高世勇 季宇彬(37)
细胞周期关卡基因与细胞癌变	洪宝 高世勇 季宇彬(38)
野西瓜果实正丁醇提取物的化学成分与抗肿瘤作用的初步 研究	季宇彬 张小敏 于蕾等(38)

野西瓜水溶性生物碱的提取以及抑制 HepG-2 细胞增殖作用	于 蕾 张小敏 贺春朋等(39)
野西瓜总生物碱诱导 HepG-2 细胞凋亡机制的初步研究	季宇彬 于 娜 于蕾等(40)
野西瓜总皂苷诱导 SGC-7901 凋亡的初步研究	季宇彬 谢乐琼 于蕾等(41)
野西瓜皂苷诱导人肝癌细胞 HepG-2 凋亡的初步研究	于蕾 谢乐琼 于娜等(42)
医用微波治疗仪辐射对小鼠肝脏组织氧化损伤影响的初步研究	季宇彬 刘林涛 于蕾(43)
新型抗肿瘤新生血管药物的研发	曹志飞 潘燕燕 卜梓斌等(44)
HCN 通道阻断剂对培养海马神经元氨基酸释放及谷氨酸引起的细胞钙内流的影响	郭莲军 郑敏 徐徐林等(44)
APP5 肽类似物对拟老年痴呆大鼠模型行为学的影响	王蓉 孟祥宏 赵志炜等(45)
单壁纳米碳管的药理学靶器官和毒理学靶细胞器及其在 AD 治疗中的安全应用	杨钟 张英鸽 杨延莲等(46)
过氧亚硝基阴离子信号通路参与血管内皮细胞损伤机制研究及药物调控	陶蓉蓉 陈颖娴 张根生等(47)
柚皮素对凝血酶诱导的兔血小板聚集的影响	廖霞 刘文 丁航(47)
槲皮素-7-硫酸酯钠盐对血栓形成的影响	刘文 刘慧明 覃燕梅等(47)
车叶草苷体外抗炎作用机理的初步探讨	丁晓瑜 李斌 程桂芳等(48)
IL-13 刺激肺成纤维细胞及布地奈德的干预效应	陈晓红(49)
咖啡因对大鼠酒精性肝纤维化的防治作用	代雪飞 吕雄文(49)
PI3K/Akt 信号通路与肝纤维化	黄成 李俊 马陶陶(50)
慢支大鼠肺泡巨噬细胞内 MAPK 信号传导通路及 TAL 的作用环节研究	黄艳 孟晓明 江国林等(50)
实验性大鼠肝纤维化逆转过程中血清瘦素动态变化研究	李浩 李俊 黄成等(51)
橙皮苷对小鼠免疫性肝损伤的保护作用及部分作用机制研究	李晓冬 李俊(52)
枇杷叶三萜酸对大鼠肺纤维化的防治及其对肺纤维化大鼠肺泡巨噬细胞 TNF- α 、TGF- β 1 表达的影响	杨雅茹 黄艳 孔一帆等(52)
鞘内和侧脑室注射异氟烷对小鼠的镇痛作用的比较	张明阳 刘亚君 周美艳等(53)
小叶买麻藤植物中有效中成分 (1, 2, 3) 及其类似物的合成与抗 HIV-1 RT、HIV-1 PR 的抑制作用	王琳 朴志松 董颺等(54)
野西瓜提取物的抗氧化作用研究	贺春朋 于蕾 张小敏等(55)
以 GPR40 受体为靶点的抗糖尿病药物筛选细胞模型的建立	高丽辉 环奕 刘景龙等(55)
四氢生物蝶呤对糖尿病小鼠内皮祖细胞功能的影响	铁璐 李学军 陈丰原(56)
Alpha-葡萄糖苷酶抑制剂治疗肥胖症的研究	叶菲 田金英 张晓琳等(57)
Protein Kinase D Activation Stimulates the Transcription of the Insulin Receptor Gene	Zhi-Yun Zhao Yong-Qiang Shan Hao Zhang 等(57)
宫内发育迟缓母鼠血、胎鼠血及羊水的 NMR 代谢组学研究	刘岩松 鄢友娥 梁赅等(58)

混合探针底物法测定五味子提取物对大鼠细胞色素 P450 同

工酶的作用	王宝莲	扈金萍	陈晖等(58)
盐酸大观霉素栓剂在兔体内药代动力学研究			徐瑞明(59)
高山红景天苷改善外周性疲劳大鼠骨骼肌细胞内 ATP、AMP 以及 Pi 含量的研究	王昊	汲晨锋	季宇彬(59)
液相色谱法测定低氧重复暴露小鼠脑中腺苷酸含量	吴燕川	谢胜男	李欣等(60)
鞘内注射和侧脑室注射七氟烷对小鼠抓力的影响	周美艳	张明阳	刘亚君等(61)
甲苯二异氰酸酯所致小鼠骨髓细胞氧化损伤及机体自身修复 作用的研究	于森	于蕾	季宇彬(61)
2, 6-二硝基甲苯微生物降解及毒性研究	徐昶儒	邹翔	汲晨锋等(62)
环境中化学物质引起的生殖毒性研究进展	寇胜男	朗朗	季宇彬(63)
甲苯二异氰酸酯小鼠睾丸脂质过氧化损伤及标志酶活力的变化 ..	季宇彬	申林静	于蕾(64)
农药残留成分的构效关系对生物体内特异性酶的影响	赵波	朗朗	季宇彬(64)
氰戊菊酯和雌二醇对 MCF-7 细胞增殖的影响及联合作用研究	季宇彬	童湘婷	朗朗(65)
全氟辛酸毒物代谢的研究	张昭	朗朗	季宇彬(66)
分子影像学技术对转化医学的重要作用	贺欣	孟爱民	宋娜玲等(66)
科研管理在转化医学中的作用			何士大(67)
新型甲型 H1N1 流感病毒神经氨酸酶抑制剂细胞水平评价体系的 建立	张超	曹颖莉	陈劭等(68)

沉痛悼念我国著名药理学家吴葆杰教授、杨藻宸教授

沉痛悼念我国著名药理学家吴葆杰教授	中国药理学会办公室(69)
沉痛悼念我国著名药理学家杨藻宸教授	中国药理学会办公室(69)

《中国药理通讯》编委会

主 编: 李学军

副主编: 李长龄 李卫东 薛 明

顾 问: 张均田 林志彬 包定元 曾繁典 王永铭 库宝善 蔡志基 楼雅卿

编 委: (以下按姓氏笔划为序)

丁 健	王广基	王庆端	王昌恩	王晓良	王怀良	李卫东	李元建	李长龄
李 林	李学军	李晓玉	李晓辉	李 锦	邓文龙	任雷鸣	刘克辛	刘昌孝
刘俊田	杜冠华	陈乃宏	陈汝筑	陈 奇	陈建国	苏定冯	吴春福	吴曙光
吴 镭	岳 旺	周文霞	周宏灏	金满文	杨宝峰	杨世杰	张永祥	张述禹
张岫美	张永鹤	胡 刚	姚明辉	卿 晨	娄建石	耿美玉	莫 宁	梁建辉
梅其柄	斯拉甫	谭焕然	缪朝玉	廖明阳	薛 明	魏尔清	魏 伟	

本期责任编辑: 程桂芳 潘 燕 李学军

林志彬教授获颁《中国大百科全书（第二版）》编纂出版荣誉证书

中国药理学会办公室

为表彰在编纂出版《中国大百科全书（第二版）》工作中作出的重要贡献，中共中央宣传部和国家新闻出版总署向参加编纂出版工作的各学科负责专家颁发《中国大百科全书（第二版）》编纂出版荣誉证书。我会名誉理事长、北京大学医学部教授林志彬获颁荣誉证书。

《中国大百科全书》是中国第一部大型综合性百科全书，也是世界上规模较大的百科全书之一。从 1978 年到 1993 年，中国大百科全书总编辑委员会和中国大百科全书出版社先后组织了 2 万余名专家学者，取精用弘，历时十五载编纂完成《中国大百科全书（第一版）》。这是 20 世纪中国最大的一项文化工程，是一座中华文化的历史丰碑。《中国大百科全书（第二版）》于 1995 年开始编纂，2009 年完成并出版。第二版百科全书知识内容全面更新，从原来一版的大类分卷编法，改为全书条目统编法，从黑白图加彩图插页改进为全书彩印的完美形式，全书共 32 卷，5000 万字，80 余个学科，6 万个条目，3 万幅配图。

安徽省药理学会换届选举大会暨 2009 年学术年会在合肥顺利召开

安徽省药理学会

安徽省药理学会换届选举大会暨 2009 年学术年会于 2009 年 12 月 19 日至 20 日在合肥召开，来自全省近 300 名代表参加了会议，安徽省科协、安徽省民政厅的有关领导到会指导并讲话。李俊教授代表承办单位安徽医科大学到会祝贺并讲话，彭代银教授主持了开幕式。

换届选举工作由前任秘书长明亮教授主持，通过推荐、表决等法定程序，产生了安徽省药理学会第六届理事会，魏伟教授（安徽医科大学）当选为理事长，李俊教授（安徽医科大学）、宋礼华研究员（安徽安科生物制药股份有限公司）、宋建国教授（皖南医学院）、彭代银教授（安徽中医学院）、蒋志文教授（蚌埠医学院）（按姓氏笔划排序）当选为副理事长，陈飞虎教授（安徽医科大学）当选为秘书长，杨解人教授（皖南医学院）、祝晓光教授（蚌埠医学院）、黄河胜研究员（安徽医科大学）、戴敏教授（按姓氏笔划排序）当选为副秘书长。陈敏珠教授、马传庚教授、刘青云教授、戴俐明教授四位老教授当选为荣誉理事。

在学术大会上，李俊、蒋志文、洪宗元、李庆林、黄河胜、杨士友、魏伟教授等专家就药理学多方面研究进展做了大会报告，引起广泛兴趣。有 200 余篇学术论文参加了此次会议交流，其中 20 位年轻药理学工作者做了青年论文演讲，评委们经过认真评审，评选出安徽省药理学青

年优秀论文一、二等奖和优秀奖 20 名。本次换届选举和学术会议取得了圆满成功，魏伟教授致闭幕词，号召大家继承老一辈药理学家优良作风，开拓创新，勇于拼搏，为我国和安徽药理学事业的进一步发展做出新的更大贡献！

天津市药理学学会换届工作结束

天津市药理学学会办公室 刘大卫

天津市药理学学会 2010 年 1 月 16 日在天津中医药大学召开了学会第五届会员大会，天津市科学技术协会学会部张燕部长莅临会议并对有关工作做出了具体指示。与会人员听取了大会工作报告，财务工作报告，学会章程修改以及理事选举的说明；会议以无记名投票的方式选举产生了新一届理事会，随后新一届理事会召开了第一次理事会议，选举产生了新一届的学会领导并推选了候补理事。至此，天津市药理学学会按期完成了换届工作。

新一届理事会成员（按汉语拼音排序）：陈卫平、高秀梅、郭治昕、何景华、何新、胡利民、胡人杰、刘昌孝、刘艳霞、姜建石、孟爱民、聂卫、潘勤、钱令嘉、芮菁、司端运、汤立达、唐向东、王鹏、谢文利、谢印芝、熊冬生、徐文清、徐宗佩、杨纯正、张京玲、张艳军、张宗鹏、朱江、朱立勤（候补理事）；理事长刘昌孝，副理事长高秀梅、郭治昕、刘艳霞、姜建石、唐向东，秘书长胡人杰。

2010 年中国药理学学科发展研究项目开题会纪要

中国药理学学会办公室 穆鑫

中国药理学学科发展研究项目开题会于 2010 年 4 月 13 日上午在北京新北纬饭店隆重召开，中国科协有关领导和中国药理学学会聘请的项目专家共约 50 余人参加了本次会议。本项目是中国



项目组专家合影



大会会场

药理学学会承担科协的研究项目之一，旨在通过总结报告自然科学的最新研究进展，促进学科交叉与融合、多学科协调发展，是推动科学技术进步的一项基础性工作。会议由中国药理学会副理事长李学军教授主持，中国科协学术交流处刘兴平处长首先代表中国科协致辞，并对项目研究提出了具体要求。项目首席科学家中国药理学会理事长杜冠华教授随后介绍了项目的基本情况和研究内容。全体与会的专家围绕编写大纲展开了热烈的讨论，会议气氛轻松活跃，各位专家纷纷发言，就学科发展报告研究与编写的诸多重要问题进行了充分的讨论，并形成了共识。最后各位专家就编写任务进行了认领和分工，并一致表示将认真组织，立即启动，全力为实现项目的预期目标而努力。

新药研发暨新药发现学术研讨会在京召开

中国药理学会办公室


新药研发暨新药发现学术研讨会于 2010 年 6 月 10 日在北京陶然大厦成功召开。本次会议由中国药理学会主办，来自全国各所高校和研究机构的近 100 名代表参加了会议。



与会代表合影

中国药理学会副理事长、北京大学医学部李学军教授主持了会议开幕式，本次会议由大会主席中国药理学会理事长杜冠华教授致开幕辞。杜冠华教授在开幕辞中，首先代表中国药理学会对代表的到来表示热烈欢迎，然后围绕本次大会的主题阐述了新药研究的重要意义，并对赞助单位表示了感谢。简短的开幕式后来自全国各地的多位知名学者做了特邀报告。中国医学科学院药物研究所杜冠华教授、北京大学医学部李学军教授、美国霍普金斯大学的段文贞教授、中科院上海药物研究所李佳教授、中国医学科学院生物技术研究所司书毅教授、北京大学医学部张永鹤教授、中国医学科学院药物研究所刘艾林教授、北京大学中国药物依赖性研究所梁建辉教授分别就各自的研究工作进行了精彩的报告，会议期间，与会代表与专家们进行了充分的学术讨论和交流。

本次会议学术气氛浓厚，通过大会报告和学术讨论，充分反映了当前国际国内新药研发的最新进展和发展前沿，展示了新药研究领域的新思路、新技术和新方法。会议期间代表们频频提问、积极互动、认真研讨，既促进了学术交流，又增进了友谊。与会代表普遍认为本次会议是一次学术氛围浓、举办规范、安排紧凑的高水平的学术会议。不仅向国内同行展示了我国新药研究的新成果，同时也了解了国际新药研发的新进展，开阔了视野。代表们纷纷对组委会为本次会议所做出的精心的准备和会议期间的优质服务表示感谢。本次会议的召开，对于新药研究领域的学术交流与合作，以及我国创新药物药理学研究都将发挥积极地推动作用。



学会通知

关于推荐 2010 年第十四届中国药理学会 Servier 青年药理学工作者奖的通知

中国药理学会办公室

由中国药理学会和法国 Servier 研究院联合设立的中国药理学会 Servier 青年药理工作者奖和中国药理学会优秀青年药理学工作者奖将于 2010 年 3 月 -6 月底开始受理推荐材料，请全体会员认真进行调研，积极推荐奖励候选人，表彰在药理学科科研工作中做出成绩的优秀青年工作者，鼓励青年药理学工作者为药理学发展作出贡献。

现将有关推荐事宜通知如下：

一、推荐办法：中国药理学会理事或具有高级职称的中国药理学会会员均有资格根据申报要求向学会推荐参评候选人，填写推荐书，并报送学会办公室。一名候选人至少应有两名推荐人推荐。

二、推荐时间：通知发布之日起至 2010 年 6 月 30 日截止。

三、候选人条件：

1. 已交纳过 2009 年会费的中国药理学会会员；
2. 年龄在 40 岁以下（1970.7.1 以后出生）；
3. 在国内从事药理学研究并取得优秀成绩，不包括在国外做过的工作；
4. 至少 2 年以上在国内工作经历（包括有 2 年以上工作经历的硕士、博士研究生），并在近期（从申报起一年内）无出国（指出国工作或长期学习）计划的人员。

四、提供材料：

1. 按要求填写申报表 2 份，详细填写工作成绩（申报表可在中国药理学会网站 www.cnphars.org 下载）。

2. 论文一篇，提交中文详细摘要和用英文撰写的论文全文（发表 1 年内或未发表的均可，用 A4 纸打印一式两份）。

3. 二位药理学会理事或具有高级职称（教授或相当职称者）药理学会会员推荐书各 1 份（见申请表内）。

五、评选办法：学会将根据奖励办法成立评奖委员会，与法国 SERVIER 研究院联合评审。2010 年评选中国药理学会 Servier 青年药理工作者奖 8 名，获奖者每人可获得奖金 15000 元人民币奖金、奖杯和获奖证书。中国药理学会青年药理学工作者奖 4 名。获奖者可获得奖金 1000 元人民币、奖杯和奖励证书。

六、申报办法：

报奖材料于 2010 年 6 月 30 日前提交学会办公室，同时将申报表和论文电子版传送邮箱：muxin@imm. ac. cn。

药理学会通讯地址：北京先农坛街一号

邮编 100050

联系人：穆鑫 010 - 63165211

电子信箱：muxin@imm. ac. cn

传真：010 - 63165211

中国药理学会网页：www. cnphars. org

会议通知

关于召开 2010 年度全国医药学术交流会 暨临床药学与药学服务研究进展培训班的通知

中国药理学会

随着我国新医疗卫生体制改革方案的公布与逐步推进，临床药学与药学服务将面临新的发展机遇和挑战。如何在新形势下做好临床药学与药学服务工作，药师如何在新的医疗体制下发挥更大的作用，成为行业内普遍关注的问题。经中国药理学会研究，决定于 2010 年 8 月 9 ~ 13 日在宁夏银川召开“全国医药学术论文交流会暨临床药学与药学服务研究进展培训班”。会议主题为基本药物与合理用药政策在新医改方案中的实践与展望。届时将邀请国内知名药学专家作相关专题讲座。本次会议由中国药理学会主持，《医药导报》编辑部承办与会代表可获得国家级 I 类继续教育学分 6 分 [2010 - 02 - 04 - 012 (国)]，并颁发论文证书。现将有关事宜通知如下。

1 会议主要内容

1.1 专题讲座 ①医疗体制改革在进行中（军事医学科学院秦伯益院士）；②基本药物核心评价指标及建立国家信息系统（复旦大学公共卫生学院胡善联教授）；③基本药物与合理用药政策在新医改方案中的实践（中国药理学会常务理事、华中科技大学同济医学院临床药物研究所

曾繁典教授); ④再谈中药注射剂安全性再评价的有关问题 (中国药理学学会理事长、中国协和医科大学药物研究所副所长、国家药物筛选中心主任杜冠华教授); ⑤新医疗卫生体制改革形势下临床药师培养模式和工作探讨 (上海市静安区中心医院临床药学与临床药理部名誉主任黄仲义教授); ⑥药师在新医疗卫生体制改革中的职责与任务 (第二军医大学长海医院胡晋红教授); ⑦药患沟通交流的技巧 (华中科技大学同济医学院附属协和医院药剂科副主任陈东生教授); ⑧处方点评在合理用药中的实践与展望 (华中科技大学同济医学院附属同济医院药剂科主任杜光教授)。

1.2 学术论文报告 大会代表作学术论文发言, 并进行论文交流。

1.3 培训班结业 培训班结业考试和颁发学分证书和论文证书。

2 会议时间、地点与收费

会议时间: 2010 年 8 月 9 ~ 13 日, 8 月 9 日全天报到; 8 月 10 ~ 12 日开会, 8 月 13 日离会。

会议地点: 宁夏银川市兴庆区清和北街 199 号 荣源大酒店 (三星级, 标准间预计每人每天约 140 元)。收费: 会务费及资料费共计 1080 元整, 住宿费自理。为保证会议代表住宿和返程, 务请邮寄预订床位费 100 元 (与会时一并开发票), 并请详细填写会议回执寄回《医药导报》编辑部, 或发 E-mail: hujiaxing@sina.com, 回执截止时间 2010 年 6 月 30 日。

3 报到地点及乘车路线

3.1 报到地点 宁夏银川市兴庆区清和北街 199 号荣源大酒店。

3.2 乘车路线 火车站: 可乘 101 路、11 路、18 路到永安小区下车即到, 乘出租车约 17 元车费。机场: 乘民航大巴至民航大厦下车后, 转乘出租车, 车费约 5 元, 或从机场乘出租车至大酒店约 90 元车费即到。

3.3 其他事宜 赴会时请带两张一寸照片, 以便办理学分证书。因 7 ~ 8 月份是银川市旅游旺季, 返程火车票需提前预订, 建议代表根据会议日程在当地购买返程票, 若需会务组购买返程火车票需提前 12 天告知您所购买火车票的时间和车次, 并填写在会议回执相应栏目中。

3.4 联系方式 《医药导报》编辑部地址: 武汉市解放大道 1095 号同济医院《医药导报》编辑部, 邮政编码: 430030, 电话: 027 - 83643083, 83666619, 83663559。E-mail: hujiaxing@sina.com; 联系人: 胡家胜 荣源大酒店联系电话: 0951 - 6045555 (前台) 联系人: 张文立 13709572340 0951 - 6086537。

第二届“定量药理与新药评价”国际学术会议 (第一轮)

定量药理与新药评价“国际学术会议”组委会

近年来定量药理学已成为新药开发中关键路径的决策工具, 在临床前和临床开发各个阶段应用广泛, 发挥越来越重要的作用。2007 年第一届“定量药理与新药评价”国际会议在南京成

功举办，扩大了定量药理学在中国及国际上的影响，增进了业内交流，促进了学科发展，国内外给予了高度评价，美国《临床药理学杂志》详细报道了此次会议，并称之为定量药理学国际化合作进程中里程碑似的事件。基于此，第二届“定量药理与新药评价”国际学术会议将于 2010 年 10 月 29 - 31 日在厦门举办。本次会议将反映定量药理学与新药评价的最新进展和动态。会议将就如下学术问题进行广泛深入的探讨：定量药理学的发展现状及研究展望、药代动力学与药效动力学在新药开发及临床药理学中的应用、基于数学模型的新药开发技术、群体药代动力学、PK/PD 模型、临床试验模拟、药物相互作用、生物利用度与生物等效性、基因药物体内代谢动力学、基因药物给药途径，安全性及质量控制等相关研究领域的最新进展。此次会议将邀请来自美国和欧洲的药品监管部门、学界、企业界的诸多知名专家学者，为国内从事定量药理学与新药研究的学者提供一次与国内外知名专家进行学术交流的机会，必将大大有利于提高我国相关领域的学术水平。我们衷心欢迎各位同仁参加此次会议，共同为促进我国药理学事业的发展及加强国际学术交流而努力。会议初步安排如下，详情请关注第二轮通知。

一、会议基本信息

1. 主题：定量药理与新药评价
2. 时间：2010 年 10 月 29 - 31 日
3. 地点：厦门，国际会展酒店

二、会议主办单位

1. 中国药理学会数学药理专业委员会
2. 华侨大学分子药物学研究所
3. 《中国临床药理学与治疗学》杂志社

会议协办单位：

1. 分子药物教育部工程研究中心
2. 安徽省药物临床评价中心
3. 厦门市科技局

三、会议组织机构（详见第 2 轮通知）

四、国际学术会议议题

1. 定量药理学研究进展及发展展望；基于数学模型的新药研发
2. 药代动力学与药效动力学在新药开发、临床药理学与治疗学中的应用；群体药代动力学、PK/PD 模型、临床试验模拟；药物相互作用、生物利用度与生物等效性等研究领域的最新进展
3. 基因药物给药途径；基因药物体内代谢动力学研究；基因药物安全性评价；基因药物制备与质量控制等

五、国家继续教育项目内容

1. 项目名称：药物临床评价与定量药理学

2. 项目主讲教师：孙瑞元，Jeffrey S. Barrett 等国内外著名专家。
3. 项目目标：总目标是为广大医药工作者提供系统、全面的药物临床评价知识和技能。具体目标是为了让学员理解、掌握如下内容中的常见问题和热点问题：

- (1) 新药临床研究的评价方法（I、II、III、IV期）
- (2) 定量药理学在药物临床评价中的运用
- (3) 临床药代动力学与临床药效动力学的评价方法
- (4) 临床药物联用及复方制剂的定量评价
- (5) 药物临床评价的实验设计、统计分析及数据处理
- (6) 中药临床评价的研究方法
- (7) 药物不良反应的监测及定量分析
- (8) 上市药物的再评价方法
- (9) 循证医学及其定量方法在药物临床评价中的应用

六、会务安排及注册费用（详见第2轮通知）

七、秘书处及联系方式：

会务组邮箱：2010IQPXM1@hqu.edu.cn；2010IQPXM2@hqu.edu.cn；

联系人：吕颖慧 0595-22690838；杨会勇 0595-22692300；李娟 0553-5738350

第十届全国化疗药理暨抗感染药理高峰论坛第一轮通知

中华药理学化疗药理专业委员会

北京药理学抗感染专业委员会

中华药理学化疗药理专业委员会与北京药理学抗感染专业委员会定于2010年9月10日到9月12日在北京共同举办“第十届全国化疗药理暨抗感染药理高峰论坛”。

中华药理学化疗药理专业委员会自成立以来秉承总会的宗旨，成功召开了每三年一次的全国学术大会。北京药理学抗感染专业委员会，旨在为抗感染药物合理应用搭建医药学专家学者学术交流的桥梁。本次学术大会由两个学会联合举办，将针对广大医药工作者非常关注的有关抗感染与抗肿瘤化疗药物药理研究领域的热点难点问题进行学术研讨，将邀请国内著名专家、学者作专题学术讲座和面对面交流。

本次大会是国内外专家、学者对有关化疗药物药理、抗感染药理与临床评价方面进行的高层次跨学科学术交流，将促进药物的合理应用水平的提高。

会议将评选出优秀论文一、二、三等奖，分别授予优秀论文证书。参会代表将被授予国家级继续教育学分继续教育一类学分6分。会议规模约300人。

会议详细日程和地点：详见二轮通知

大会讲座

序号	姓名	职称	单位	报告题目 (拟定)
1	王睿	教授	北京 301 医院	抗菌药物 PK/PD 研究新进展与优化治疗方案
2	周黎明	教授	四川大学	喹诺酮类药物的耐药及研究进展
3	施耀国	教授	上海华山医院	抗菌药物临床药理研究存在的问题
4	乔海灵	教授	郑州大学	抗菌药物过敏反应研究
5	周红	教授	第三军医大学	化疗药物的协同作用研究
6	钱元恕	教授	汕头大学医学院	抗菌药物研究进展
7	王辉	教授	协和医院	CA-MRSA 研究最新进展
8	赵明	教授	SFDA 新药审评中心	抗感染新药临床试验审评发现的问题探讨
9	俞云松	教授	浙江大学邵逸夫医院	泛耐药不动杆菌分子流行病学与临床对策
10	陈良安	教授	北京 301 医院	分子靶向抗肿瘤药物研究最新进展与临床应用
11	王育芹	教授	北京宣武医院	我国抗菌药物临床应用现状与管理
12	贺蓓	教授	北大第三附属医院	侵袭性真菌感染诊治指南最新进展
13	常乃柏	教授	北京医院	造血干细胞移植合并感染病原学特点与抗菌药物选择
14	范洪伟	教授	协和医院	我国 AIDS 流行现状与诊治进展
15	马越	教授	国家药品生物制品检定所	近年我国细菌耐药趋势与警示
16	待定	教授	解放军 309 医院	多重耐药结核杆菌耐药机制与治疗进展

征文:

(一) 征文内容

1. 感染性疾病诊断治疗热点、难点问题
2. 感染性疾病相关的临床实践与实验研究
3. 化疗药理新进展、新技术
4. 抗感染药物新药研究与临床评价
5. 抗肿瘤新药研究与临床评价
6. 抗结核新药研究与临床评价
7. 抗病毒药物研究新进展
8. 非典型致病原诊断与治疗进展
9. 侵袭性真菌感染的诊断与治疗
10. 免疫功能低下合并感染临床对策
11. 抗感染药物临床药效学/药代动力学、群体药代动力学研究
12. 抗感染药物优化治疗临床实践与相关研究
13. 抗感染药物的临床不良反应与警示
14. 即将应用于临床的抗感染药研发最新动态与成果
15. 抗感染药物临床评价的循证医学
16. 多重耐药菌感染的抗感染治疗对策

(二) 征文要求:

- (1) 提供非结构式摘要一份, 1000 字以内, 编排顺序为: 题目、单位、邮编、姓名、正文

摘要。

(2) 请务必附通讯地址、联系电话（单位、住宅、手机）、E-mail，以便及时取得联系。

(3) 来稿请自行保存底稿，无论收录与否，不予退回。

(4) 来稿为未在国内公开发行人物上发表的论文和综述等，论文写作格式参见《中国抗生素杂志》要求，不超过 3500 字，综述限制在 4000 字以内。采用 Word 格式，小四号宋体，1.5 倍行距，可附图表；论文首页左上角注明“第十届全国化疗药理暨抗感染药理高峰论坛征文”字样；中文题目为黑体二号字，题目下署作者姓名、工作单位及所在城市、邮政编码等；研究性论文撰写结构式摘要，即包括目的（Objective）、方法（Method）、结果（Result）、结论（Conclusion）四要素；综述和述评类论文撰写指示性摘要，即以摘要简要概括论文内容和作者的观点。

(三) 投稿方式：

电子邮件投稿：请将论文以 Word 格式发送到以下邮箱：cacbps@yahoo.cn，邮件标题请务必注明“第十届全国化疗药理暨抗感染药理高峰论坛”字样。凡被会议录用的论文，论文摘要将收入汇编。凡参会者，均可获得国家一类继续教育学分 6 分，被会议录用的论文，将颁发证书，并将参加优秀论文评选。

截稿日期：2010 年 8 月 20 日（以邮戳日期为凭）。进一步消息请见第二轮通知。

(四) 报名与投稿联系方式：

地 址：北京市复兴路 28 号解放军总医院临床药理研究室

第十届全国化疗药理暨抗感染药理高峰论坛大会秘书处

邮 编：100853

联系 人：蔡芸 梁蓓蓓

联系电话：010 - 66937908

传 真：010 - 88214425

邮 箱：cacbps@yahoo.cn

第十届全国抗炎免疫药理学术会议第一轮通知（征文通知）

中国药理学会抗炎免疫药理专业委员会

第十届全国抗炎免疫药理学学术交流会将于 2010 年 7 月 29 日 ~ 8 月 1 日在美丽的青海省西宁市召开。西宁地处世界第三极——青藏高原东部边缘，是一座有着二千一百多年历史的古城。这里是华夏民族的摇篮——长江、黄河、澜沧江的发源地；这里是万山之祖的家园，具有独特的高原民族文化。会议由中国药理学会抗炎免疫药理专业委员会主办，第三军医大学和青海省高原医学研究院联合承办。会议将有国内外著名药理学家和相关学科的专家作精彩的大会学术

报告,还将举行研究论文报告,并评选优秀论文一、二、三等奖,颁发证书及奖金。欢迎各相关学科的科研工作者以及药厂和企业代表积极参加。现将有关会议组织与征文事宜通知如下:

一、大会组委会:

主任委员:吴曙光

副主任委员:李晓辉 魏 伟 张洪泉

秘书长:李晓辉

委员:(按姓氏笔划排列)

王 蕾 史 红 左建平 刘培庆 向 明 孙 云 吴希美 吴 铁 吴曙光 张永祥
张俊平 张洪泉 张玲玲 张海港 李卫东 李晓辉 沈玉先 林 蓉 唐 瑛 徐 强
耿东升 彭 芳 曾 南 谢梅林 谢强敏 雷林生 蔡绍辉 戴 敏 魏 伟

二、大会议题

1. 学术交流:①综述报告,分大会邀请报告和分会专题报告。报告时间均为 20 分钟,以本人的研究工作为主,结合国内外研究进展。②论文报告,报告时间为 10 分钟。报告本人最近完成的,未正式发表的研究工作。③评选优秀论文,设一、二、三等奖,并颁发证书及奖金。

2. 专业委员会换届选举:会议期间将召开全体专业委员会委员会议,并选举调整委员,请各位委员务必出席。

3. 讨论学会未来发展战略。

三、会议征文要求

1. 凡 2010 年以前未正式发表或未在国内大型学术会议上报告过的专题报告和研究论文、综述均可投稿。录用论文将以“2010 中国抗炎免疫药理学会议论文集”形式出版。

2. 征文内容:各种炎症、免疫调节及炎症免疫相关性疾病的基础与临床及药物干预研究,如心血管疾病、神经退行性病变、移植排斥反应、骨关节疾病、严重创伤、烧伤、感染等。

3. 征文格式:科研论文 500~1000 字(包括研究目的、方法,含重要数据但不附图表的结果、讨论),大会报告 3000 字以内。请注明作者姓名、单位、通讯地址、邮编和电话号码。去年所投稿件可声明保留,并注明标题、作者和单位。

4. 投稿要求:论文打印采用 Word 格式,页面 16 开,于 2010 年 5 月 1 日前通过电子邮件形式发送至 antiinflammation@gmail.com。

四、注册

会议注册费 800 元/人,学生 400 元/人。详细情况等第二轮通知。

联系人及电话:张海港 023-68775403-8013 13452873937

贾 乙 023-68775403-8015 13594015719

刘 雅 023-68775403-8015 15823004460

传 真:023-68753397

The International Symposium of Pharmacology-The 3rd Mainland, Taiwan and Hongkong Symposium of Pharmacology

Chinese Pharmacological Society, Pharmaceutical Society of Liaoning Province and Hongkong Pharmacological Society with Shenyang Pharmaceutical University and China Medical University

The International Symposium of Pharmacology, held biennially, is regarded as one of the best conferences in China for international scientists in pharmacology. This Symposium brings together leading scientists in pharmacology throughout the world from China including the mainland, Taiwan and Hongkong; Japan; South Korea and Singapore to present and discuss the current pharmacological researches and explore the potential developing trends and frontier of pharmacology. The mission of this Symposium is to bridge interactions, collaborations, and friendship among scientists worldwide. We are encouraging an atmosphere of open debate and cross-fertilization of ideas and hope that the conference will stimulate further development of the field with the ultimate goal of revealing the nature of diseases and discovering new potential drugs for therapeutic treatment for patients.

The Symposium is supported by Chinese Pharmacological Society, Pharmaceutical Society of Liaoning Province and Hongkong Pharmacological Society and sponsored by Shenyang Pharmaceutical University and China Medical University. The Symposium 2010 will be held in Shenyang, Liaoning Province, from September 25th, 2010-September 27th, 2010.

VENUE: Shenyang, Liaoning Province (the detailed place will be determined in the Second Notice).

LANGUAGE: English

Registration

Registration fees:

Undergraduate Student: RMB500 (with the presentation of Student ID Card)

Academic: RMB900

Your registration to the Symposium will cover:

- * - Access to all sessions
- * - Admission to the poster sessions
- * - Abstract book

Registration fee does not include meals, lodging or transportation

If you have questions regarding registration, please contact us by E-mail: zhongyaoyaoli@gmail.com

SUBMISSION

We invite and encourage the submission of abstracts and posters from interested scientists. The or-

ganizers will invite a small number of these submitted materials to make an oral presentation.

Scientific topic:

Neuropsychopharmacology, pharmacology of cancer, pharmacology of cardiovascular and cerebrovascular diseases, pharmacokinetics, clinic pharmacology, anti-inflammatory immunology, pharmacology of antibiotics, pharmacology of traditional Chinese medicine and other related fields.

Abstract Submission Requirements:

(1) All the submitted materials will be formatted for uniformity in print.

(2) Please follow the guidelines in the submission of your abstract.

A. Prepare your abstract in Microsoft Word.

B. Abstract should not exceed 500 words including Title, Aim, Methods, Results and Conclusion with single-spaced in 12-point Times New Roman formatted in A4 paper. Please download the sample abstract document, which you can refer to.

C. The abstract narrative must be clear and concise, and checked for correctness of spelling and grammar in advance of submission.

(3) The requirements of the poster preparation will be determined at the Second Notice of the Symposium.

(4) Abstract should be submitted together with the electronic version of attendee's ID Card.

(5) Each attendee is required to submit only one Abstract with the attendee's name in the first author.

(6) The Committee of the Symposium will award young scientists (including teachers and undergraduates under the age of thirty-five indentified by ID Card) for their outstanding papers during the Symposium, please return the subscription with the confirmation.

(7) Abstracts should be e-mailed as an attachment to zhongyaoyaoli@gmail.com no later than May 31st, 2010.

ACCOMMODATION:

The Committee of the Symposium is responsible for the unified arrangements of lodging and meals, with these payments by the attendees themselves.

Contact us

Contact	Chunli Li	Xuefei Ji
Address	Department of pharmacology Box 31, Shenyang Pharmaceutical University, 103 Shenhe District, Shenyang, Liaoning Province, China	
Post code	110016	
tel	024 - 23986339	133 - 32456203
Email	zhongyaoyaoli@gmail.com	Jixuefei2001@163.com
Comments	Submission should be sent to the above E-mail.	Subscription should be sent to the above E-mail.

阅读使用中译版《朗-戴尔药理学》(第六版)的体会

祝晓玲

北京大学医学部基础医学院药理学系 北京 100191

由林志彬教授主译的《朗-戴尔药理学, 第六版》(Rang and Dale's Pharmacology, Sixth ed.) 的中译本于 2010 年 1 月由北京大学医学出版社出版发行。本书采用了译、校、审方式, 将第六版英文原版翻译为中文, 秉承原版书特点, 中译版本同样图文并茂, 内容丰富, 共有 340 幅图和 132 个表格(因降低书价之故, 原版为彩图, 中译版本为深浅不同的单色图), 使得阐释更为灵活、形象、生动。因为只有体内情况下才能正确理解药物作用, 因此大多数章节前, 均对所述药物作用的相关生理、生化以及病理过程予以讨论, 这对于理解和掌握药物的药理作用及机制以及主要临床应用等非常有帮助。对有助于阐释药物如何起作用的药物化学结构, 也作了介绍。书中很多章节插入小字体部分(包括大量脚注), 新颖独特, 其内容或是更详尽的药物研发历史、药理学家著名论述, 或是正文内容更进一步的注解、正文引用出处的书籍内容简介, 或是最新进展但还不成熟或猜测性的材料、预示未来药物开发的最新基础研究或研发中的新疗法, 或是用于解释正文的相关神话故事, 等等, 更增添了人文性、知识性、趣味性和启发性, 对于想更深入地了解一个特别主题的读者, 尤其引人入胜。如果精力和时间有限, 可跳过它们不读, 但不影响对主要内容的理解和掌握。很多章节在详尽讨论基础上, 将疾病病理生理、生化过程、药物分类、作用及机制、主要临床应用等, 简明扼要地归纳总结成表、图和框的形式, 让人一目了然, 前后呼应, 更加深印象, 这些要点往往是药理学的考点。

我在教学中引用了此书中的趣味性小故事(这些内容往往并不为人熟知), 适当加以介绍以调节学生的学习情绪, 活跃课堂气氛, 调动起学习积极性和主动性。例如讲解肝素时, 插入肝素被发现的小故事: 肝素最先由一名约翰·霍普金斯医院二年级医学生于 1916 年发现, 那时该生正进行一项假期课题, 本来想从不同组织中提取促凝血的物质(如: 凝血药), 相反却发现了一种强大的抗凝血活性物质, 因为最初自肝脏中提取, 所以命名为肝素。在后一节课堂上随机做了一个小测验: 请简述肝素的发现和命名的由来。既检查前一节上课效果, 也可作为考勤, 督促学生听课, 提高上课出勤率。好多学生不仅回答了问题, 还引申出自己的思考和启示: “提醒我们要善于观察, 机遇总留给有准备的头脑”。“本来做凝血实验, 想得到促凝血物质, 但得到的结果与试验预期完全相反, 他没有置之不理, 而是换思路, 继续研究, 最终发现了肝素是抗凝物质”。“说明科学发现存在偶然性, 但必须有一定的基础, 做一个有心人”。“反复实验结果均与预期相反, 但不要轻易否定自己的实验结果”。由此启发学生药物发现并非神秘莫测, 正

确对待实验结果，在校学生进行的课题一样可以有新的重要发现，对新药的发现富有启迪，可以培养学生分析问题和解决问题的能力。药理学知识庞杂，难记难背，以药论药，比较枯燥，课件中引用此书中的图和表，有助于学生的理解、学习和掌握。

曾经有学生问我：怎么去甲肾上腺素的缩写可以是 NA，又可为 NE？以前的解释不甚了了，此书对此给了详细的说明。介质的名称依据其用法而建立，因此有时常用名称不止一个。当介质按医药名称制订时，它们像其他医药物品一样，按推荐的国际非专利名称（rINN）开具处方。作为内源性介质时使用普通名称，但在治疗应用时使用 rINN；比如“前列腺素 12”变成“依前列醇”（rINN），而“促肾上腺皮质激素”变成“促皮质素”（rINN）。有时英语和美语用法有差异，比如肾上腺素“adrenaline”对应“epinephrine”；去甲肾上腺素“noradrenaline”，其缩写为“NA”，对应“norepinephrine”，其缩写为“NE”。在英语用法成员国中，“adrenaline”和“noradrenaline”是官方名称，并且明确地与诸如“noradrenergic”、“adrenoceptor”和“adrenal gland”这样的术语相关。

在时间和精力有限的情况下，将此书作为药理学学习或教学备课的参考书，及时更新滞后或已是错误的药理学内容，扩充和获得新的知识和信息，开阔眼界，富有启迪，大有裨益。



中国药理学学会生化与分子药理学专业委员会《转化医学研讨会》论文摘要

大会报告

Translating Science into More Effective and Safer Therapies.

My Experience at U. S. FDA Bob Powell, Roche Shanghai

Around 2004 both the U. S. Food and Drug Administration and the National Institutes of Health began to address issues not addressed by private sector companies nor publically funded research or regulatory activities. They recognized there are gaps between the public and private sectors that, if addressed, can increase the quantity and quality of new therapies for unmet needs. In this talk we will discuss the importance of modeling and simulation to develop new tools from discover to the clinic. Projects include developing tools to anticipate severe adverse drug reactions such as life-threatening skin toxicity, hepatotoxicity and myocardial infarction/stroke. Biomarker development and qualification are important in developing new tools to measure drug effectiveness and toxicity. The large volume of data being generated requires a new informatics architecture supporting both clinical research and regulatory decisions. We will also discuss the need to train new clinical scientists who will lead these efforts in academia, government and industry.

微小 RNA (microRNAs): 抗心律失常药物新靶点

杨宝峰 吕延杰 单宏丽 潘振伟 蔡本志 张勇

哈尔滨医科大学药学院药理教研室

哈尔滨医科大学省部共建生物医药国家重点实验室培育基地 哈尔滨 150081

microRNA (miRNA) 是一类约 22 个核苷酸的内源性非编码 RNA, 通过与靶 mRNA 的 3'非翻译区 (3'UTR) 不完全性互补配对, 介导转录后基因调控。近年来大量实验研究显示 miRNA 参与了肿瘤、心力衰竭、感染等重大疾病的发生发展过程。我们研究发现 miRNA 是导致恶性心律失常和心源性猝死的新靶点。miR - 1、miR - 133、miR - 328、miR - 590 调控了心律失常的发生发展。外源性给予 miR - 1、miR - 328 可加重心律失常; 反之, 给予 miR - 1、miR - 328 的反义核苷酸 AMO - 1、AMO - 328 可减轻心律失常, 转基因动物实验也证明此结果。该发现为心源性猝死的防治带来希望。进一步研究发现 β - 肾上腺素受体拮抗剂 propranolol 抗心律失常与调节 miR - 1 有关, propranolol 能逆转心肌缺血后 miR - 1 的升高, 从而上调内向整流钾通道亚基 Kir2.1 和 Cx43 的表达, 改善由心肌缺血损伤导致的细胞膜去极化和电传导减慢, 降低心肌梗死大鼠死亡率。丹参酮 IIA 是传统中药丹参的有效成分, 我们研究发现丹参酮 IIA 通过抑制 SRF 逆转心肌梗死时 miR - 1 上调, 进而达到其治疗心律失常防治猝死的作用, 相反奎尼丁则不能逆转心肌缺血引起的 miR - 1 上调。这些结果提示 microRNA 可能是一个潜在的防治心律失常的新靶点。我们新近研究还发现急性心肌梗死患者血浆中 miR - 1 水平显著高于非急性心肌梗死患者, 循环中 miR - 1 升高与患者年龄、性别、高血压、糖尿病等急性心肌梗死的既定生物标志物无关, 但与患者的 QRS 波有关, 暗示循环中 miR - 1 升高是一种新的独立的急性心肌梗死诊断标志物。microRNA 上调或下调可以改变心脏离子通道表达, 是心脏电生理分子基础研究的又一个新发现。microRNA 引起离子通道转录后抑制, 是恶性心律失常和心源性猝死发生的一个新机制, 为制定新的治疗策略提供了理论基础。

蛋白质组学在神经退行性疾病生物标记物及新靶点中的研究

王晓良

中国医学科学院药物研究所 北京 100050

多靶点药物治疗及药物发现

李学军

北京大学基础医学院药理学系 北京 100191

近几十年的药物发现研究几乎均集中于寻找或设计作用于单个靶点的高选择性配体药物分子, 但是针对单个分子靶点的药物在治疗疾病时通常很难达到预期效果或者毒性很大, 很难治

愈多基因疾病如肿瘤，以及影响多个组织或细胞的疾病如糖尿病等。多角度攻击疾病系统可以克服许多单靶点药物的局限性，由此产生的多靶点药物治疗（multi-target therapeutics）可以同时调节疾病网络系统中的多个环节，不易产生抗药性，现已在很多重大疾病的治疗中开始应用。

药物发现的基础是寻找分子靶点并证明其与疾病的相关性，靶点的确认标准是发现特异作用于该靶点的化学分子或抗体分子。与发现和优化新型靶点抑制剂相比，疾病相关分子靶点的确认仍然是十分困难的工作，常常需要数十年才能完成。现代药物研发的主要思路就是通过药物来抑制疾病发病机制中某一分子靶点而使机体恢复健康。但是，经过了近二十年对高选择性靶点配体的集中研发，候选新药经临床试验后成功上市的比例不但没有增加，反而不断下降，这一现象对现有的药物研发思路形成了极大的挑战。

近年来系统生物学的出现和不断发展为药物发现提供了一种全新的思路——多靶点药物治疗。同时，对疾病网络系统的进一步研究和认识也揭示了单独对某一靶点进行调节，在复杂疾病治疗中有局限性。多靶点药物治疗，简而言之，可以同时作用于疾病网络中的多个靶点，对各靶点的作用可以产生协同效应，使总效应大于各单效应之和，达到最佳的治疗效果。

多靶点药物的研究尤其适用于肿瘤治疗。肿瘤的发生发展是由多基因参与的多步骤、多阶段、体内外因素相互作用的复杂过程，且多数肿瘤有 4 至 7 个独立的突变位点，因此需要多靶点治疗来确保药物抗肿瘤作用的有效性和持久性。人乳腺癌基因表达数据分析显示环氧合酶 2（Cyclooxygenase 2, COX2）、基质金属蛋白酶 1（matrix metalloproteinase 1, MMP1）、基质金属蛋白酶 2（matrix metalloproteinase 2, MMP2）和外调蛋白（epiregulin）是肿瘤细胞肺转移所必需的，对这四个基因的联合抑制可以终止小鼠模型中的肿瘤细胞转移进程，基于以上四个基因的药物筛选将有助于抑制肿瘤的转移，更好的控制病情。

多靶点药物治疗的特点、分类情况、发现策略和筛选模型、已在临床使用的多靶点治疗药物已经有很多，中药在多靶点药物治疗应用中将产生更大的潜力。其中，姜黄素是典型的多靶点治疗药物，我们最近几年来开展了对该药的神经保护作用、降血糖作用和抗肿瘤作用以及心血管系统的药物药理学研究，也将应用蛋白质组学等方法，希望能够找到该药多靶点治疗的药理学基础以及可能涉及的基因产物。

MAPK 信号通路及其研究进展

季宇彬^{1,2,3} 胡哲清^{1,2} 邹翔^{1,2}

¹ 哈尔滨商业大学生命科学与环境科学研究中心 哈尔滨 150076

² 国家教育部抗肿瘤天然药物工程研究中心 哈尔滨 150076

³ 哈尔滨商业大学药物所博士后科研工作站 哈尔滨 150076

丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase, MAPK）是生物体内重要的信号转导

系统之一，参与介导细胞生长、分裂、分化、死亡以及细胞间的功能同步等多种生理过程。在细胞内以 MAPKKK/MAPKK/MAPK 为主干，再加上各种上游影响因子和下游作用底物，构成了一个功能多样、反应灵敏的信号转导网络。这些细胞信号酶把细胞外信号从细胞表面传递到细胞核，导致基因表达发生变化。在哺乳动物细胞中已发现和克隆了细胞外信号调节激酶（extra-cellular signal regulated kinase, ERK）、c-Jun 氨基末端激酶/应激激活的蛋白激酶（JNK/SAPK）、p38（SAPK2）和大丝裂素活化蛋白激酶 1（big MAP kinase, BMK1 或称 ERK5）等 4 个 MAPK 亚族，其不同亚家族调控作用存在复杂性。ERK 是受外界刺激时决定细胞命运的关键性因素，它能促进增殖，决定细胞向终末期分化或发生凋亡。ERK 的活化是将信号从表面受体转导至核的关键步骤。ERK 在一系列反应如生长因子和有丝分裂等刺激中被激活，同时其持续活化最终促进细胞增殖和恶性转化。JNK 信号通路是 MAPK 中重要的通路之一，又被称为应激激活蛋白激酶，参与细胞应激诱导的细胞凋亡，Fas、TNF 诱导的细胞凋亡等。p38MAPK 是 MAPK 家族中的重要成员，它是丝氨酸/酪氨酸激酶，其丝氨酸/酪氨酸残基可被磷酸化，主要参与介导应激反应，细胞外多种应激原如放射线、紫外光、热休克、高渗液，促炎因子（如 TNF- α 、IL-1）等都可引起细胞内蛋白激酶的连锁反应，从而影响细胞的转录、蛋白合成、细胞表面受体表达等生物效应。p38MAPK 通路是参与炎症反应调控的重要信号系统，给予特异性的阻断剂，在信号通路水平阻断和调控 p38MAPK 的表达和活性将成为急性炎症反应一条新的治疗途径。研究肿瘤转移过程中 p38MAPK 信号传导通路改变，为了解 p38MAPK 信号传导通路及与肿瘤转移关系以及 p38MAPK 信号传导通路作为肿瘤治疗靶点提供了依据。目前认为 ERK5 的功能类似 ERK1 和 ERK2，具有促进细胞生长、增殖的作用。与 ERK1/2 相似的是，ERK5 的双磷酸化位点也具有 TEY 序列。ERK5 独特的结构提示它具有不同于 MAPK 家族其它成员的生理功能和调控机制。近年来研究发现，MAPK 信号传导通路是与肿瘤发生、发展、侵袭、转移有关的重要信号传导通路之一，MAPK 信号传导通路及机制的阐明对于靶向干预相关疾病药物的研究具有重要意义，必将为恶性肿瘤等重大疾病的治疗提供新的思路。

“Cocktail” 探针药物法评价五种肝细胞色素 P450 酶活性的应用

娄建石 刘颖 焦建杰 张才丽

天津医科大学药理学教研室 天津 300070

目的：研究肝缺血预适应（IPC）和肝缺血再灌（IR）损伤对大鼠肝细胞色素 P450 酶（CYP）亚型 CYP1A2、CYP2C9、CYP2E1、CYP2D6 和 CYP3A 体内代谢活性的影响，建立评价肝脏药物代谢功能的指标，为新药筛选、肝药物代谢研究提供参考。方法：采用“cocktail”探针药物法，使用 5 种特异性探针药物：咖啡因、氯唑沙宗、甲苯磺丁脲、美托洛尔和咪达唑仑，通过其药代动力学参数的变化来评价肝缺血预适应和肝缺血再灌对大鼠 CYP 亚型 CYP1A2、

CYP2C9、CYP2E1、CYP2D6 和 CYP3A 体内药物代谢活性的影响。大鼠分设 3 组：正常对照组、IPC 组和 IR 组，在肝缺血再灌注损伤 2h 后于尾静脉注射 5 种探针药物的混合液，于一系列时间点下腔静脉取血，采用高效液相 - 紫外检测（HPLC-UV）法对血浆探针药物浓度进行测定，通过对对照组和实验组探针药物药代动力学参数的比较，观察 IPC 和 IR 对上述 CYP450 酶亚型体内代谢活性的影响。结果：在实验中，各探针药物的 $T_{1/2\beta}$ 、 CL_s 、AUC、MRT 和 K_{10} 等参数具有相似的变化趋势。其中 IR 组与对照组相比：①血浆清除率 CL_s 明显减小（ $P < 0.05$ ），其中氯唑沙宗、甲苯磺丁脲、美托洛尔和咪达唑仑的表现出高度显著性差异（ $P < 0.01$ ）。②AUC 明显增大，呈现出高度显著性差异（ $P < 0.01$ ）。③ $T_{1/2\beta}$ 增大，氯唑沙宗、美托洛尔和咪达唑仑呈现出显著性差异（ $P < 0.01$ 或 $P < 0.05$ ）。④ K_{10} 减小，氯唑沙宗、甲苯磺丁脲、美托洛尔和咪达唑仑呈现出显著性差异（ $P < 0.01$ 或 $P < 0.05$ ）。IR 组与 IPC 相比：①血浆清除率 CL_s 明显减小（ $P < 0.05$ ），氯唑沙宗和甲苯磺丁脲表现出高度显著性差异（ $P < 0.01$ ）。②AUC 明显增大，氯唑沙宗和甲苯磺丁脲表现出高度显著性差异（ $P < 0.01$ ）。③ $T_{1/2\beta}$ 增大，但无显著性差异。④ K_{10} 减小，氯唑沙宗和甲苯磺丁脲呈现出显著性差异（ $P < 0.01$ 或 $P < 0.05$ ）。结论：1. 使用 5 种特异性探针药物：咖啡因、氯唑沙宗、甲苯磺丁脲、美托洛尔和咪达唑仑，采用“cocktail”探针药物法，其药代动力学参数可以作为评价 IPC 和 IR 对肝脏 CYP 酶五个主要亚型的体内药物代谢功能的有效指标。2. IR 使肝脏 CYP450 酶五个主要亚型的体内药物代谢活性明显降低，而 IPC 对上述影响具有一定的缓解和保护作用。

一个理想未来：转化医学用于宫内发育迟缓早期筛查诊断

汪晖 鄢友娥 平洁

武汉大学基础医学院药理学系 武汉 430071

一、转化医学重要性及其研究方法

转化医学（Translational Medicine）是近年来国际医学健康领域出现的新概念，主要目的是为了打破基础医学与药物研发、临床医学之间的固有屏障，在其间建立起直接关联。通过临床→实验室→临床（fact-driven）或实验室→临床（hypothesis-driven）研究方式，将基础研究获得的知识、成果快速转化为临床上的治疗新方法，用于临床疾病的预防、诊断和治疗及预后。至今，这一研究领域已有多个成功的典型事例，所涉及的技术主要包括各类组学（-omics）技术等。

二、宫内发育迟缓及其临床问题

代谢综合征是高血压、高血糖、血脂紊乱和肥胖在人体内集结的一种状态，我国城市 20 岁以上人群中患病率已达 16%，胰岛素抵抗是其共同病理生理基础。虽然胰岛素抵抗在成年或中老年才呈现明确的疾病状态，但其起病的根源往往可追溯至儿童、婴幼儿甚至胎儿时期。宫内生长迟缓（IUGR）是指孕周大于 37 周胎儿出生体重小于 2500 g，或胎儿体重低于其孕龄平均体

重的两个标准差。我国 IUGR 发病率为 3% ~ 10%。流行病学调查表明, IUGR 的成年代谢综合征发生率是正常的 2.53 倍, 其中小于胎龄儿 (SGA) 的发生率较适于胎龄儿高 7 ~ 10 倍。IUGR 这个成年代谢综合征的高危群体已引起了医学界的广泛关注。然而, 多年来人们对 IUGR 的病因、病理生理、诊断与处理进行了多方探索, 但至今仍感到其病理生理机制复杂, 早期诊断困难, 临床疗效甚微。

三、IUGR 发生机制理论假说及其验证研究

尽管流行病学调查已证实 IUGR 胎儿成年后代谢综合征的易感性增加, 但其发生机制至今尚没有一个完整、系统的理论体系。目前较为公认的是 Fowden 的“宫内发育内分泌代谢编程”假说。已知外源物是引起 IUGR 最常见、确切和危险的诱因, 我们前期的研究表明, 外源物孕期暴露是通过代谢活化损伤、表观遗传修饰改变等主要方式, 引起母体 - 胎盘 - 胎儿功能异常, 造成胎盘屏障开放和胎儿母源性糖皮质激素 (GC) 暴露。宫内高 GC 暴露下, 胎儿的下丘脑 - 垂体 - 肾上腺 (HPA) 轴及其调节中枢海马糖皮质激素受体 (GR) 功能异常, 外周组织葡萄糖和胰岛素代谢编程改变。IUGR 胎仔成年后 HPA 轴敏感性增加, 进一步促进胰岛素抵抗、代谢综合征及代谢性疾病的发生。

四、NMR 代谢组学技术用于 IUGR 早期筛查诊断

生物标志物 (biomarker) 是生物体受到严重损害之前, 在分子、细胞、个体或种群水平上因受环境污染物影响而产生异常变化的信号指标, 能为严重毒性伤害提供早期警报。我们应用基于 NMR 的代谢组学和模式识别技术, 检测和确定了外源物孕期暴露所致 IUGR 胎血、羊水及母血的差异代谢谱, 进一步通过生物信息学分析, 证实外源物所致 IUGR 发生的神经内分泌代谢紊乱现象, 并确证母体血浆中一组特征性反映 IUGR 早期发生的小分子代谢物 (即生物标志物)。为后续在临床上确定孕妇外周血中特异性反映 IUGR 的早期生物标志物, 进而建立临床 IUGR 产前早期筛查诊断技术, 提供了新的研究思路和技术手段。

LPS 和 CpG DNA 为双靶点的中药抗脓毒症活性成分的筛选、分离和活性研究

郑江¹ 刘鑫² 周红²

¹ 第三军医大学西南医院综合实验研究中心

² 第三军医大学药学院药理学教研室 重庆 400038

目的 脓毒症是由感染因素导致的全身性炎症反应综合征 (systemic inflammatory response syndrome, SIRS)。是临床创伤、烧伤和感染性疾病患者的常见并发症, 其发病率和死亡率居高不下。因此, 国际上针对脓毒症的防治性研究一直是临床医学关注的焦点问题。既往研究主要以诱导脓毒症的主要病原分子内毒素 (LPS), 但单独针对 LPS 这一靶点开发出的药物疗效不显著。近年来随着对临床病人的深入研究分析, 对脓毒症的发生发展过程中的病理生理变化认识

进一步提高。研究表明,除 LPS 外,细菌基因组 DNA (CpG DNA) 同样是主要的病原分子。因此,即使在有效拮抗 LPS 后,由于细菌脓毒症患者体内的其它 CpG DNA 仍在持续活化免疫细胞,诱导脓毒症的发生。基于上述认识,如能根据细菌主要病原分子 LPS 和 CpG DNA 的共同的特点与作用,寻找针对主要 LPS 和 CpG DNA 的药物,同步实现对二者的拮抗效果,脓毒症的药物防治研究可能会取得突破性进展。结果 我们课题组依托生物传感器技术平台,对中草药拮抗细菌 LPS 和 CpG DNA 的活性成分进行筛选和定向分离。以此方法从 114 种中药中获得了具有双重拮抗 LPS 和 CpG DNA 作用和防治脓毒症作用的中药,并从中分离得到活性化合物 kukoamine B (K. B)。体内外研究表明,K. B 与 LPS 和 CpG DNA 均具有高亲和力;能够以剂量依赖的方式直接结合并中和 LPS 和 CpG DNA,阻断二者与小鼠巨噬细胞结合,进而降低小鼠巨噬细胞炎症因子 TNF- α 和 IL-6 的表达和释放,该作用与其抑制 TLR4 和 TLR9 信号转导通路的关键受体与信号分子有关。进一步机制研究证实,K. B 能够以与 LPS 拮抗剂多粘菌素 B 类似的方式中和并拮抗 LPS,而 K. B 对 TNF- α 和 IL-1 β 刺激炎症细胞因子的释放增加和信号转导途径无影响,提示 LPS 和 CpG DNA 为 K. B 的直接作用靶点。体内研究表明 K. B 可降低热灭活细菌攻击小鼠(脓毒症模型)血 LPS 和 TNF- α 水平,提高该脓毒症模型小鼠的生存率。结论 基于多靶点,从中药中寻找具有防治脓毒症作用的天然成分是可行的;K. B 对脓毒症具有治疗活性具有进一步研究开发的價值。

造血干细胞衰老与临床转化研究

孟爱民 李德冠 张恒

中国医学科学院北京协和医学院放射医学研究所

天津市分子核医学重点实验室 天津 300192

成体干细胞在维持组织的更新和修复,保持脏器功能完整的重要细胞。造血干细胞(hematopoietic stem cell, HSC)具有自我更新和分化为全血细胞能力,是最早应用于患者的成体干细胞。HSC 移植已应用于肿瘤、白血病、重症血液病、某些遗传性疾病和免疫系统疾病的治疗。但体外扩增困难阻碍了 HSC 的临床应用。阐明 HSC 自我更新的调节机制,开发小分子化合物促进体外扩增是 HSC 临床应用研究的重要发展方向。另外临床接受放化疗的部分肿瘤患者尤其是老年患者会出现 HSC 衰老导致骨髓持久性抑制,导致严重的后果。深入研究 HSC 损伤发生分子机制,将有助于寻找阻断放化疗对 HSC 功能损伤的药物做作用靶点,并对肿瘤干细胞的治疗反应性提供参考。本研究室在放化疗诱导 HSC 衰老机制方面开展了一些研究工作。

造血干细胞衰老 小鼠的骨髓连续移植实验发现造血干细胞的自我更新能力是有限的,表明 HSC 会发生衰老。在人类,造血干细胞的衰老主要表现为老年人免疫功能下降、贫血、HSC 移植成功率低、以及造血系统应激能力下降,老年人在患病时特别是接受放化疗后易出现骨髓持久性抑制。近期研究发现 HSC 衰老表现为向髓系细胞分化偏斜,淋系细胞分化减少,这可能是

导致老年人免疫力低下、髓系肿瘤发生率增加的原因。

造血干细胞衰老机制 端粒缩短、DNA 损伤和活性氧 (ROS) 升高激活 p53/p21 和 p16/Rb 信息通路是造血干细胞是 HSC 自我更新能力下降、发生衰老的重要分子机制。HSC 过氧化损伤, 细胞衰老与骨髓增生异常综合征 (MDS) 及范可尼贫血发生有关。我们研究发现放疗影响 HSC 自我更新能力, 诱导 HSC 在干细胞水平发生衰老。进一步研究发现 p38、ROS 介导 p16 升高是辐射诱导 HSC 衰老的重要机制。利用 p38 阻断剂、抗氧化剂可以部分恢复 HSC 功能。提示 p38 可能作为 HSC 衰老阻断治疗靶点。

CYP2C19 基因多态性与内蒙古蒙汉族人群肝癌易感性关系的研究

常福厚 张志贤 白图雅 王敏杰 范蕾 马佳

内蒙古医学院药学院药理学教研室 呼和浩特 010059

目的 研究内蒙古地区蒙古族、汉族人群 CYP2C19 基因多态性与肝癌易感性的关系。方法 采用 AS-PCR 及多重 PCR 等技术对内蒙古地区 254 例健康汉族人、202 例健康蒙古族人进行 CYP2C19 基因多态性检测; 对 254 例汉族健康人和 68 例汉族肝癌患者进行 CYP2C19 基因型分布频率和交互作用进行研究。结果 (1) CYP2C19m1 三种多态基因型在内蒙古地区健康蒙古族人群分布频率为: 野生基因型 (wt/wt) 22.8%、突变杂合型 (wt/m1) 45%、突变纯合型 (m1/m1) 32.2%, 在健康汉族人群的分布频率为: wt/wt 40.6%、wt/m1 50.3%、m1/m1 9.1%, CYP2C19m1 3 种基因型分布频率在蒙、汉族之间比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。 (2) CYP2C19m2 基因型在内蒙古地区健康蒙、汉族人群的分布频率分别为 wt/wt 94.1%、wt/m2 5.9% 和 wt/wt 89%、wt/m2 11%, 蒙汉族人群均未发现 m2/m2 基因型, 两者之间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。 (3) CYP2C19m1 三种多态基因型在内蒙古地区汉族人群肝癌组与对照组的分布频率分别为: wt/wt 50%、wt/m1 33.8%、m1/m1 16.2% 和 wt/wt 40.6%、wt/m1 50.3%、m1/m1 9.1%。肝癌组与对照组比较, 携带 CYP2C19m1 (m1/m1) 基因型的个体患肝癌的风险度升高 1.449 倍, 但结果无统计学意义 ($P > 0.05$)。 (4) CYP2C19m2 基因型在内蒙古地区汉族人群肝癌组与对照组的分布频率分别为 wt/wt 85.3%、wt/m2 14.7% 和 wt/wt 91.3%、wt/m2 8.7%, 两者之间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。 (5) 内蒙古地区汉族人群肝癌组与对照组 CYP2C19 基因型的分布频率分别为 wt/wt 47%、wt/m1 22.1%、wt/m2 2.9%、m1/m1 16.2%、m1/m2 11.8% 和 wt/wt 33.5%、wt/m1 46.5%、wt/m2 7.1%、m1/m1 9.1%、m1/m2 3.9%, 与携带 CYP2C19 野生型 (wt/wt) 的个体比较, 携带 CYP2C19 m1/m1 和 CYP2C19 m1/m2 的 OR 分别为 1.270 (95% CI = 0.556 ~ 2.900) 和 2.125 (95% CI = 0.770 ~ 5.862), 患肝癌的风险性虽略要升高, 但经 X^2 检验差异无显著性 ($p > 0.05$)。 (6) CYP2C19 快慢代谢型在内蒙古地区汉族人群肝癌组与对照组的发生率分别为, 快代谢型 72.1%、慢代谢型

27.9% 和快代谢型 87%、慢代谢型 13%，慢代谢型在病例组和对照组有显著差异， $P < 0.05$ 。(7) CYP2C19 等位基因在内蒙古地区汉族人群肝癌组与对照组的分布频率分别为 wt 59.6%、m1 33.1%、m2 7.3% 和 wt 60.2%、m1 34.3%、m2 5.5%，与携带野生基因型 (wt) 的个体比较，CYP2C19 突变型等位基因在两组人群中的分布未见显著性差异 ($P > 0.05$)。结论：CYP2C19m1 三种多态基因型在内蒙古地区健康蒙、汉族人群分布具有显著性差异；CYP2C19m2 多态基因型在内蒙古地区健康蒙、汉族人群的分布频率不具有显著性差异；肝癌组慢代谢型发生率为 27.9%，较正常对照组 13.0% 增加一倍多，两者差异具有统计学意义。提示 CYP2C19 慢代谢型与原发性肝癌之间存在相关性，可能增加人群对肝癌的易感性。

以转化医学理念指导临床科学研究

阴赅宏 孙芳芳 齐海宇 肖红丽 苏京平

首都医科大学附属北京友谊医院 北京 100050

【摘要】以转化医学理念指导临床科学研究，就要重视从临床中凝练课题，加强样本库的建立，增强跨学科的交流，从而有效地搭建临床与基础之间的平台；注重成果转化，促进研究成果快速为临床服务，实现科学研究的真正价值。

【关键词】转化医学；临床研究

随着科学研究复杂性的增加，临床和基础研究的间隔也在增大，这使得新知识向临床的渗透以及临床向基础研究的反馈都更为困难。转化医学在基础与临床研究间构架了一座桥梁，强调从临床中发现问题，进行以疾病为基础的研究，促进基础研究成果快速为临床医学服务。因此，应注意从以下四方面应用转化医学理念指导临床科学研究。

一、重视从临床中凝练课题

转化医学这一理念的倡导，要求医学科研工作者从临床工作中发现和提出问题，结合临床的需要，开展针对性的基础研究，否则，不利于将基础科研成果快速转向临床推广应用。2004 年的一项统计显示，1979 至 1983 年在 6 种权威学术刊物共有 101 篇明确声称其发现具有广阔临床应用前景的研究报告，但 20 年后，仅有 5 项研究获准应用于临床，仅 1 项真正在临床实践中显示了重要价值，约有 3/4 的基础研究甚至没有进入临床前实验就被弃之一旁^[1]。因此，要以转化医学理念为指导，重视从临床中凝练课题，这样才能实现科研成果的应用价值。

针对肝癌的防治研究，上海中山医院以临床的实际问题为出发点，不断调整研究方向，分三个阶段对肝癌进行临床研究。第一阶段主要研究肝癌的早发现早诊断早治疗，证明用甲胎蛋白的动态曲线可诊断出尚无症状的小肝癌，解决了病人的早期诊断问题；但是在临床工作中发现大肝癌还是没有解决办法，因此将第二阶段重点转到综合治疗方面，对中晚期病人实施导向治疗、介入治疗和综合治疗，使部分不能切除的大肝癌缩小后变成可切除的小肝癌，并加以切

除；第三阶段针对肝癌的复发转移这一难题进行研究，对肝癌的裸鼠实验模型、复发转移的相关分子进行研究，从基因组和蛋白质组水平等方面进行攻关，提高了肝癌的治疗水平，其研究成果先后获得国家科技进步一等奖和三等奖。在肝癌诊治的临床及研究领域，上海中山医院不断从临床发现问题，保证了研究的创新性与先进性，站在了国内外研究的最前沿。

二、加强样本库的建立

转化医学重视将临床与基础紧密联系起来，样本库的建立则在二者之间架起一座桥梁。建立标准化的样本库，以构建现代化的科研平台，使其具有支撑创新、提高效率、实现共享、促进交流的功能^[2]，可以随时提供已经确诊的、符合科研设计需要的良恶性疾病标本，利用最新的科技方法对其进行科学研究，有利于有效利用临床资源，并将其服务于基础研究，开发疾病早期检测新技术和新的治疗策略，快速有效地实现转化应用，并能通过信息化数据库的建立与国内外的科研工作者进行学术交流。

人体组织库、肿瘤组织库、生物样本库是 20 世纪中晚期由欧美国家首先提出并建立的人体组织生物样本库^[3]，随后我国医疗机构也陆续建立，例如温州医学院附属台州医院建立了人体组织生物样本库^[4]，即将手术离体的人体正常或病理组织、全血、血浆、体液或初步处理的生物样本如 DNA、RNA 等，通过冷冻等多种途径加以保存，收集相应而且完整的临床、病理、治疗、随访等病例资料，并有完善的质量控制及应用管理系统，为科研提供支撑的一种资源库。从 2004 年至 2008 年共收集各类良恶性疾病标本 504 个病种，11 872 例 33137 管份包括新鲜冷冻组织标本、石蜡组织标本、全血、血清、血浆、脑脊液、股骨头等。已向省内外提供组织标本 2500 例 4360 管，分别应用于 DNA、RNA 蛋白质提取、组织芯片、免疫组织化学等相关基础研究。

“北京重大疾病临床数据和样本资源库建设”项目也是在转化医学思想指导下，经过多次的调研和专家论证形成。该项目以北京丰富的临床病例资源为基础，将针对人类常见多发重大疾病，如肝炎、艾滋病、恶性肿瘤（宫颈癌、乳腺癌）、慢性肾病、脑血管病、心血管病、精神疾病、结核、新发突发疾病、糖尿病十大类疾病建立临床数据库和样本库，并且同步搭建面向首都医疗卫生科技工作全局的支撑性科技条件平台，最终形成“一个平台，十个样本库”^[5]。该平台将为各参研医院的临床科学研究起到很好的促进作用。

三、增强跨学科交流

转化医学作为一个新的多学科交叉的领域，需要整合多学科知识，而且随着科技的发展，医学模式的转变，各学科间的联系越来越紧密和广泛，任何重大科研项目的突破，都需要多学科、多专业的团结协作^[6]。科学研究要不断创新成果，就必须以转化医学理念为指导，催化来自不同领域的研究者的交往和联系，增强各学科间的交流。例如，美国科学院对精神分裂症的讨论，就是将背景和方法不同的科学家和临床医学家们聚集在一起，只邀请少数几位精神分裂症学专家，其余就是在各个领域领先的科学家，包括细胞生物学、生物化学、人类基因学和神经科学等。非精神病学专家将他们独特的科学观点带入这项讨论之中，从而勾画出最具希望的

未来研究框架。这样的跨学科交流有着非同寻常的激励作用，可以涌现出重要的新思想新方法。

我院以转化医学理念为指导，消化内科、普通肝胆外科和肝病中心联合成立了“北京市消化疾病中心”，在学科融合、交叉和综合中强化创新。在胆囊结石合并胆总管结石的治疗方面，采用内镜和腹腔镜双镜联合的方法，将二者巧妙、有机地联合应用，充分发挥内外科医师各自的优势，取长补短，对传统的内科及外科治疗理念带来巨大的冲击，为消化系统疾病诊治提供了新的发展方向。以该中心为依托的内科学（消化系病）于 2006 年被国家教育部批准为“国家重点（培育）学科”，提升了我院学科建设的实力。

四、注重成果转化

科学研究的最终目的在于造福人类，然而其中真正转化为生产力、在实践中应用并取得社会效益和经济效益的却远远不足。在我国每年取得的约 3 万项重大科技成果中，平均转化率仅为 20%，实现产业化不到 5%；高校科技成果转化不到 10%，而医药科技成果的转化率更是不足 8%。因此临床科研从立题时就要有市场和产业化的概念，科研成果完成后就应该迅速向产业化、市场化和临床应用的方向发展 [7]。将转化医学的理念贯穿临床科研的始终，注重成果转化，使其迅速转化为预防和治疗人类疾病的新方法。

耳聋是人类最常见的致残性疾病之一，也是常见的遗传病。我国听力残疾者数字庞大，约有 2780 万人，占整个残疾人总数的 34%。听力残疾往往导致语言残疾，严重影响生活质量和交流。解放军总医院以患者为中心，坚持“基础研究 + 临床应用”模式，进行聋病的研究，确定了导致中国大部分遗传性耳聋发生的 3 个最常见的基因（GJB2、SLC26A4、线粒体基因），对以上基因进行检测，可以诊断近 80% 的遗传性耳聋。在基础研究中取得突破后，研究人员借道产业研发，成功研发出了聋病基因诊断试剂盒，经国家生物医学分析中心的鉴定，准确率达 100%。这一科研成果很快惠及临床，为 1500 余名门诊耳聋患者进行了耳聋基因诊断，为其中的 500 余名患者明确了耳聋的遗传学病因，并成功帮助 51 个已生育有一个遗传性聋儿的家庭进行再生育。这一诊聋、防聋临床新实践，为遗传性耳聋的预防与干预提供了新的思路和手段。

专题报告

H1 逆转 P-糖蛋白介导肿瘤多药耐药作用及其对 P-糖蛋白表达与功能的影响

魏宁 孙华 魏怀玲 刘耕陶

中国医学科学院 北京协和医学院药物研究所 北京 100050

目的：研究汉防己甲素新型衍生物 H1 对 P-糖蛋白介导肿瘤多药耐药（MDR）的逆转作用及其对 P-糖蛋白表达与转运功能的影响。方法：采用 MTT 比色法测定 H1 对 KB，MCF-7 和它们相应的 P-糖蛋白高表达耐药株 KBv200，MCF-7/adr 细胞毒作用，以维拉帕米（VRP）为阳性对照药，选择无毒浓度的 H1 与 3 种抗肿瘤药物长春新碱（VCR）、阿霉素（ADR）、紫杉醇（TAX）合用评价其逆转 MDR 作用，并计算逆转倍数（RF）。流式细胞仪检测 H1 对 P-糖蛋白

底物阿霉素、罗丹明 123 的蓄积作用及它对 P-糖蛋白外排功能的影响。Western blot 方法检测 KB, KBv200, MCF-7, MCF-7/adr 细胞 P-糖蛋白表达水平, 同时检测 H1 对 KBv200 细胞 P-糖蛋白表达及对 MEK-ERK 信号通路的影响。RT-PCR 方法检测 P-糖蛋白 mRNA 表达水平变化。结果: MTT 结果显示 2-10 μ M H1 具有一定的细胞毒作用, 而 0.5 μ M H1 对所有细胞的生长无影响, 因此选择 (0.125, 0.25, 0.5 μ M) H1 为无毒浓度评价其逆转 MDR 活性。逆转 MDR 实验表明, H1 能够有效逆转 P-糖蛋白介导肿瘤多药耐药并具有良好的剂量依赖关系。0.5 μ M H1 能够完全逆转 KBv200 细胞对 VCR, ADR, TAX 的耐药作用, 逆转倍数分别为 54.0, 28.4, 50.1。同时, 0.5 μ M H1 完全逆转 MCF-7/adr 细胞对 DOX 的耐药作用, 部分逆转 MCF-7/adr 细胞对 VCR, TAX 的耐药作用, 逆转倍数分别为 126.8, 24.8, 10.1。蓄积实验表明 H1 可以显著增加阿霉素、罗丹明 123 在耐药细胞内的蓄积, 并具有良好的剂量依赖关系。此外, H1 能够剂量依赖性的抑制 P-糖蛋白介导 KBv200 细胞对罗丹明 123 的外排作用。H1 处理 KBv200 细胞 48 小时后, 能显著降低 P-糖蛋白表达, 但并不影响 P-糖蛋白 mRNA 表达水平。同时, H1 能够明显抑制活化状态的 p-MEK, p-ERK 表达, 下调 MEK-ERK 信号通路。结论: H1 具有良好的逆转 P-糖蛋白介导 MDR 作用, 不仅能干扰 P-糖蛋白的转运功能, 而且抑制 P-蛋白表达水平, 但对 MDR1 转录水平无影响。此外, H1 显著抑制 MEK-ERK 信号通路, 提示 H1 有可能作用于 P-糖蛋白降解过程, 有待于进一步研究。

氧化应激与 NSC-741909 诱导的肿瘤细胞凋亡

魏晓莉¹ 郭薇² 吴淑红² 王丽² 黄鹏² 刘劲松² 方炳良²

¹ 军事医学科学院毒物药物研究所 北京 100850

² 美国德州 MD 安德逊癌症研究中心 休斯顿 TX 77030

目的: NSC-741909 是一种新型抗肿瘤制剂, 可有效抑制包括肺癌、结肠癌、乳腺癌、卵巢癌以及肾癌等在内的多种肿瘤细胞株的生长增殖。我们前期研究显示 NSC-741909 的抗肿瘤活性与 JNK 去磷酸化受抑制引起的 JNK 持续激活相关, 然而其确切机制尚不完全清楚。由于 JNK 通常被细胞内氧化应激而激活, 因此我们假设活性氧 (ROS) 可能参与了对 JNK 去磷酸化的抑制以及 NSC-741909 的细胞毒性作用。方法: ROS 测定采用了可透过细胞膜的非荧光化合物 H₂DCF-DA 并进行流式细胞分析。细胞活力实验采用磺酰基罗丹明 B (SRB) 法。NSC-741909 诱导的细胞凋亡与信号分子改变分别采用流式细胞术、免疫荧光以及 Western blot 方法进行分析。结果: 用 NSC-741909 处理可诱导敏感细胞产生大量的 ROS 以及明显的 MAPK 磷酸酯酶-1 和-7 聚集, 此作用具有时间和剂量依赖性, 然而在抗性细胞株则未见该作用。ROS 产生在药物处理后 30 分钟即可检测到, 处理后 6 小时可高出基础水平 6-8 倍。此外, NSC-741909 诱导的 ROS 产生可被抗氧化剂如去甲二氢愈创木酸 (NDGA)、6, 7-二羟基香豆素 (aescule-

tin)、黄芩素 (baicalein) 和二羟基桂皮酸 (caffeic acid) 预处理而阻断, 且这些抗氧化剂也可显著抑制 NSC - 741909 诱导的 JNK 激活和肿瘤细胞凋亡。结论: 我们的结果证明, 氧化应激与 NSC - 741909 的抗肿瘤活性密切相关, NSC - 741909 诱导的 ROS 产生及随后的 JNK 持续激活是 NSC - 741909 介导的抗肿瘤作用的主要机制之一。

7 种黄酮类化合物对重组人促肝细胞再生磷酸酶 - 3 活性的影响

何太平 梁念慈 林小聪 刘文

广东医学院生物化学与分子生物学研究所 湛江 523808

目的: 观察 8 种黄酮类化合物对重组人促肝细胞再生磷酸酶 PRL - 3 酶活性的影响。方法: 构建人 PRL - 3 cDNA 重组质粒 pCold II -his-prl-3, 15 °C 条件下在 ArcticExpress™ (DE3) RP 表达菌中用 IPTG 诱导表达可溶性目的蛋白, 初步用 His-tag 抗体和 PRL-3 抗体进行 Western blot 鉴定, 经镍柱纯化, 用胰酶酶切后, 通过基质辅助激光解吸/电离直角型飞行时间质谱 (MALDI-TOF-TOF) 分析, 再将检测出的多肽质量数通过 Mascot 搜索引擎检索 NCB Inr 数据库, 证实重组蛋白为人 PRL - 3 蛋白; 通过测定 PRL - 3 酶水解底物 DiFMUP 中磷酸基团生成 DiFMU 的荧光强度, 探讨黄酮类化合物对重组人促肝细胞再生磷酸酶 PRL - 3 活性的抑制作用, 并采用半数效量概率单位法计算其 IC₅₀ 值。结果: 杨梅素和印棉黄素能明显的抑制 PRL - 3 酶活性, 其 IC₅₀ 值分别是 55.54 和 68.86 μmol/L。槲皮素、木犀草素和 7, 8 - 二羟基黄酮对 PRL - 3 酶的抑制作用较弱, 其 IC₅₀ 值分别为 113.38, 151.56 和 249.49 μmol/L; 而 3 - 羟基黄酮和 6 - 羟基黄酮对 PRL - 3 酶的活性则没有明显的影响。构效分析表明: 黄酮母核 C4 位、C7 位上羟基可能是抑制 PRL - 3 酶的必需基团, 且随着黄酮骨架上羟基数目的增多, 抑制效果越强。结论: 杨梅素和印棉黄素是 2 种较强的重组人促肝细胞再生磷酸酶 PRL - 3 的抑制剂。

3 种姜黄素类似物对重组人促肝细胞再生磷酸酶 - 3 活性的影响

何太平¹ 莫丽儿² 梁念慈^{1,2}

¹ 广东医学院生物化学与分子生物学研究所 湛江 524023

² 广东天然药物研究与开发重点实验室 湛江 524023

目的 研究 3 种姜黄素类似物对重组人促肝细胞再生磷酸酶 PRL - 3 酶活性的影响。方法 利用基因工程技术获得重组人 PRL - 3 酶; 通过测定 PRL - 3 酶水解底物 DiFMUP 中磷酸基团生成 DiFMU 的荧光强度, 探讨姜黄素类似物对重组人促肝细胞再生磷酸酶 PRL - 3 活性的抑制作用, 并采用半数效量概率单位法计算其 IC₅₀ 值。结果 姜黄素、去甲氧基姜黄素和双去甲氧基姜黄素能明显的抑制 PRL - 3 酶活性, 其 IC₅₀ 值分别 11.80 (7.65 - 15.32, 95% CI), 19.92

(16.18 – 23.69, 95% CI) 和 26.19 (21.18 – 31.14, 95% CI) $\mu\text{mol/L}$ 。结论 姜黄素、去甲氧基姜黄素和双去甲氧基姜黄素是较强的重组人促肝细胞再生磷酸酶 PRL-3 的抑制剂。

一种对白血病和多发性骨髓瘤表现出显著治疗活性的新型细胞周期素 D 反向激活抑制剂

曹碧茵¹ 王文洁¹ Hurren Rose² 王晓鸣² Aaron Schimmer² 毛新良¹

¹ 苏州大学唐仲英血液学研究中心 苏州 215123

² 多伦多大学安大略省肿瘤研究所

细胞周期素 D (含 Cyclin D1, D2, D3) 是细胞周期的早期调控因子, 几乎在所有的多发性骨髓瘤细胞中高度表达 (Hurt et al, Cancer Cell, 2004)。这种异常表达与病人的耐药性和不良预后有很大的关系。而对细胞周期素 D 的抑制能有效地控制肿瘤细胞的增殖。为了寻找新的 cyclin D 小分子抑制剂, 我们设计了以 Cyclin D2 启动子驱动的荧光素酶为报告基因的筛选系统并用该系统对 Maybridge (Cornwall, UK) 化学文库进行了筛选, 通过比较细胞的存活率和荧光素酶的活性, 我们从 56, 000 化合物中发现了小分子 S14161 能有效地抑制荧光素酶的表达。进一步的研究表明: ①S14161 抑制血液肿瘤细胞的增殖: 抑制了 6 种骨髓瘤细胞株 (H929、My5、LP1、KMS11、KMS12、KMS18) 和 6 种白血病细胞株 (OCI - AML2、THP1、K562、U937、K76A、MDAY) 的增殖 ($\text{IC}_{50} < 10 \mu\text{M}$); 对急性髓系白血病患者原代肿瘤细胞也表现出抑制作用。②S14161 诱导血液肿瘤细胞凋亡: 细胞经 Annexin V 488 和 PI (碘化丙啶) 双染后, 流式细胞仪检测到早期凋亡细胞所占的比例显著升高; S14161 诱导细胞的凋亡与凋亡执行酶 caspase 3 及相关酶 PARP 的激活相关。③S14161 抑制肿瘤生长: S14161 连续用药 10 天, 显著抑制了荷瘤小鼠的肿瘤生长。④S14161 抑制 cyclin D 的表达: S14161 在多种骨髓瘤和白血病细胞株中抑制了 cyclin D1、D2、D3 的 mRNA 转录和蛋白表达, 从而使细胞周期阻滞在 G_0/G_1 期。⑤S14161 具有毒性小的优点: S14161 对正常造血细胞的生长无明显抑制作用; 在发挥抗肿瘤作用的同时, 对荷瘤小鼠的体重也没有明显影响。这些结果提示: S14161 有较好的抗肿瘤作用和较小的毒性, 作为一个新的细胞周期素 D 小分子抑制剂, 具有进一步研究开发的临床价值。

龙葵糖蛋白抗肿瘤活性研究

季宇彬^{1,2} 袁洪亮^{1,2} 高世勇^{1,2}

¹ 哈尔滨商业大学生命科学与环境科学研究中心

² 教育部抗肿瘤天然药物工程研究中心 哈尔滨 150076

本文研究目的是对近年来龙葵 (Solanum nigrum L) 多糖糖蛋白抗肿瘤的作用机制进行研究。

大量实验研究结果表明龙葵糖蛋白 (150 × 103) 可通过阻断 NF-κB 抗凋亡通路、激活 caspase 超家族级联反应、及促进 NO 的释放等多种途径来诱导肿瘤细胞的凋亡从而抑制肿瘤细胞生长而达到抗肿瘤作用。

龙葵糖蛋白 (SNL) 由 69.74% 碳链和 30.26% 蛋白构成, 并含有 50% 以上的甘氨酸、脯氨酸等疏水性氨基酸。龙葵 SNL 多糖糖蛋白 (150 × 103) 对人大肠癌细胞 HT-29、人乳腺癌细胞 MCF-7、人直肠癌细胞 HCT-116、肝癌细胞 Hep3B 等多种肿瘤细胞具有细胞毒和促细胞凋亡作用。现龙葵糖蛋白可以通过调节转录相关因子的活性, 阻断 NF-κB 通路的信息传导, 促进肿瘤细胞的凋亡。

SNL 糖蛋白细胞毒作用在 HT-29、MCF-7 细胞中有显著的剂量依赖性。凋亡相关蛋白表明 SNL 糖蛋白的诱导细胞凋亡主要是通过 bcl-2 和 Bax 相关联蛋白的表达。SNL 糖蛋白诱导细胞凋亡主要是通过 PKCα, NF-κB 的活性和 Bax 的表达来完成的。进一步的研究发现龙葵糖蛋白主要是通过阻断 PKC-α 的跨膜易位和抑制 NF-κB (P50) 蛋白的活性, 使 NF-κB 和活化剂蛋白-1 (activator protein-1, AP-1) 的 DNA 结合活性降低, 从而阻断了 NF-κB 抗凋亡通路。相关实验显示龙葵糖蛋白可以降低氢氧自由基引起的 NF-κB 活性增强。

SNL 糖蛋白在结肠直肠癌细胞 HCT-116 中有明显刺激 caspase-3 及核糖多聚 (ADP 核糖) 聚合酶 [poly (ADP-ribose) polymerase, PARP] 的活性, 该酶与 DNA 修复、基因完整性监护有关。使 SNL 糖蛋白细胞毒作用增强并诱导其凋亡。SNL 糖蛋白主要是通过阻滞核因子 NF-κB 活性并增加 NO 的产生而促进 HCT-116 细胞凋亡, 并且龙葵多糖糖蛋白抗肿瘤作用机制还可能通过增加一氧化氮 (NO) 的合成, 阻止细胞的恶性增殖, 细胞周期阻滞来发挥抗肿瘤作用。

SNL 糖蛋白在肝癌细胞 Hep3B 中有明显的细胞毒作用。SNL 糖蛋白可能通过线粒体途径, 刺激细胞色素 C 的释放, 激活 caspase-3 和 caspase-9 及核糖多聚酶等的活性, 激活 caspase 超家族级联反应, 诱导细胞凋亡。

结果表明龙葵糖蛋白 (SNL) 可通过阻断 NF-κB 抗凋亡通路、激活 caspase 超家族级联反应、及促进 NO 的释放来诱导肿瘤细胞的凋亡从而抑制肿瘤细胞增殖和生长而达到抗肿瘤作用。

龙葵多糖糖蛋白抗肿瘤活性的糖链结构域特征研究

季宇彬^{2,3} 袁会成^{1,2} 高世勇^{1,2}

¹ 哈尔滨商业大学 生命科学与环境科学研究中心 哈尔滨 150076

² 国家教育部 抗肿瘤天然药物工程研究中心 哈尔滨 150076

³ 哈尔滨商业大学 药物所博士后科研工作站 哈尔滨 150076

目的: 研究从龙葵中提取的龙葵多糖和龙葵多糖糖蛋白, 观察龙葵多糖中提取得到的糖蛋

白是否为龙葵多糖发挥细胞毒作用的物质基础, 确定龙葵糖蛋白发挥细胞毒作用的物质基础, 即细胞毒活性的结构域。进一步对糖蛋白的化学组成、糖肽键类型、糖链的构象及氨基酸排列顺序等结构进行细致全面的分析, 对进一步阐明龙葵多糖糖蛋白的物质基础具有一定的指导意义。方法: 应用现代生物活性物质的分离提取纯化技术成功地从龙葵青果中获得龙葵糖蛋白纯品, 并对其颜色反应、分子量、纯度、糖肽键特征、总糖和蛋白质含量以及氨基酸组成等理化性质进行系统的研究。通过提取分离和纯化得龙葵多糖糖蛋白, 采用 MTT 进行抗肿瘤活性筛选, 采用 SDS-PAGE 电泳定性龙葵多糖糖蛋白并计算分子量。采用 β -消去反应和紫外扫描的方法进行分析龙葵多糖糖蛋白的糖肽键特征。采用完全甲基化, Smith 降解, 气相色谱、红外光谱、气质联谱、核磁共振谱等方法研究了龙葵糖蛋白糖链的一级结构。同时采用亲和色谱分离、MALDI-TOF-MS 质谱等手段筛选出糖蛋白活性结构域的位置并鉴定其空间构象, 从结构上研究龙葵糖蛋白细胞毒作用的构效关系。并采用 X-射线纤维衍射和圆二色谱等探索其高级结构。对于重新认识植物多糖发挥细胞毒作用的物质基础进行观察, 为其作用机制的阐明提供依据。

龙葵碱对 HepG2 细胞 N-乙酰转移酶 1 活性的研究

苏怡君^{1,2} 高世勇^{1,2} 季宇彬^{1,2}

¹ 哈尔滨商业大学生命科学与环境科学研究中心 哈尔滨 150076

² 国家教育部抗肿瘤天然药物工程研究中心 哈尔滨 150076

目的: 探讨龙葵碱对人肝癌细胞中 N-乙酰转移酶 1 (NAT1) 活性的影响。方法: 采用高效液相色谱法 (HPLC), 以对氨基苯甲酸 (PABA) 为底物, 以 PABA 被 NAT1 乙酰化为乙酰对氨基苯甲酸 (Ac-PABA) 的量来反映 NAT1 的活性, 检测不同浓度龙葵碱作用于 HepG-2 完整细胞 NAT1 活性的影响; 相同浓度龙葵碱作用不同时间 (24h, 48h, 72h) 于 HepG-2 完整细胞对 NAT1 的活性影响; 不同浓度龙葵碱作用于 HepG-2 细胞质中 NAT1 活性的影响。结果: 绘制标准曲线可知 Ac-PABA 在 270nm 处有最大紫外吸收, 得回归方程为 $Y = 8 \times 106X - 4 01016$, $r = 0.9999$ 。不同浓度龙葵碱对 HepG-2 完整细胞 NAT1 活性的研究中, 实验分阴性对照组及龙葵碱组, 浓度分别为 0.016 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 0.08 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 0.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 用 HPLC 测定的 Ac-PABA 生成量分别 0.4722nmol, 0.4521 nmol, 0.4033 nmol, 0.3414 nmol, 0.2862 nmol, 0.2503 nmol, 可知龙葵碱能减少 Ac-PABA 生成的量, 并且随着龙葵碱浓度的增加, Ac-PABA 生成的量逐渐减少。龙葵碱作用不同时间对 HepG-2 完整细胞活性研究可见, 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 龙葵碱分别作用于 HepG-2 细胞 24h, 48h, 72h, 随着作用时间的增加 Ac-PABA 生成的量逐渐增多, 但龙葵碱组与同一时段的阴性对照组比较能够显著减少 Ac-PABA 生成的量, 龙葵碱组 Ac-PABA 生成的量分别为 0.2762 nmol, 0.6294 nmol, 0.7518 nmol, 阴性对照组分别为 0.3161 nmol,

1. 2064 nmol, 1. 5752 nmol。龙葵碱作用 HepG - 2 细胞质中 NAT 活性的影响中, 不同浓度的龙葵碱作用于 HepG - 2 细胞细胞质, 与阴性对照组比较, 龙葵碱组能够显著降低 Ac-PABA 的生成量, 并且随着龙葵碱浓度的增大, Ac-PABA 的生成量逐渐降低, 阴性对照组为 $1. 11 \times 10^{-3}$ nmol, 龙葵碱组分别为 $1. 07 \times 10^{-3}$ nmol, $1. 04 \times 10^{-3}$ nmol, $0. 99 \times 10^{-3}$ nmol, $0. 86 \times 10^{-3}$ nmol, $0. 76 \times 10^{-3}$ nmol, 空白组不加 AcCoA 无 Ac - PABA 生成。结论: 龙葵碱对 HepG2 完整细胞和细胞质内 NAT1 酶都有一定的影响, 龙葵碱是一种 NAT1 的抑制剂, 龙葵碱对 HepG2 细胞的抑制作用与其抑制 NAT 活性有一定关系。

莱菔硫烷诱导人肝癌 HepG - 2 细胞 G₂/M 期阻滞作用及机制研究

季宇彬¹ 薄文伟^{1,2} 邹翔³

¹ 哈尔滨商业大学生命科学与环境科学研究中心 哈尔滨 150076

² 国家教育部抗肿瘤天然药物工程研究中心 哈尔滨 150076

³ 哈尔滨商业大学药物所博士后科研工作站 哈尔滨 150076

目的: 莱菔硫烷 (sulforaphane, SFN) 是一种异硫氰酸盐类物质, 广泛存在于十字花科植物中, 在西兰花芽及西兰花根茎中的含量最高。研究表明, SFN 可通过调节多个参与癌症发生、发展的分子靶点, 有效地预防肝癌、肺癌、前列腺癌等多种癌症, 是一种潜在的肿瘤预防和治疗药物, 因此近年来受到广泛关注。近年来相继发现 SFN 可通过影响细胞周期及诱导肿瘤细胞的凋亡发挥抗肿瘤作用。因此, 本论文拟研究 SFN 体外诱导人肝癌 HepG - 2 细胞 G₂/M 期的阻滞作用, 并探讨其分子作用机制。方法: 采用 SRB 法测定 SFN 对 HepG - 2 细胞增殖的影响, 采用流式细胞仪检测 SFN 对人肝癌 HepG - 2 细胞的周期及凋亡的影响, 采用 Western Blot 法检测 SFN 对人肝癌 HepG - 2 细胞 G₂/M 期相关蛋白 CDK1、p-Cdk1 (Thr14) 和 cyclinB1 表达的影响。结果: SFN 作用 HepG - 2 细胞 48h 后, 能显著抑制 HepG - 2 细胞的增殖, 并且呈一定的剂量依赖性, GI₅₀ 为 19. 40 μ mol/L。SFN 作用于 HepG - 2 细胞 48 h 后, 随着 SFN 浓度的增大, G₂/M 期细胞比例逐渐升高, 同时 G₁ 期比例降低, 且呈一定的剂量依赖性; 当 SFN 浓度达到 40 μ mol/L 时, G₂/M 期细胞比例达到 31. 95%, 且出现凋亡峰, 凋亡率为 7. 52%。Western Blot 结果表明, 10 μ mol/L、20 μ mol/L、40 μ mol/L 的 SFN 作用 HepG - 2 细胞 48 h 后, 均可显著下调 CDK1 和 cyclinB1 的蛋白表达水平, 同时显著上调 p - Cdk1 (Thr14) 的表达, 与对照组比较差异具有统计学意义 (P < 0. 01 或 P < 0. 05)。结论: SFN 对人肝癌 HepG - 2 细胞具有 G₂/M 期阻滞作用; SFN 可通过下调 HepG - 2 细胞内 Cdk1 和 CyclinB1 蛋白的表达、上调 p - Cdk1 (Thr14) 的蛋白表达水平, 进而抑制 Cdk1-CyclinB1 复合物的形成和活化使人肝癌 HepG - 2 细胞阻滞在 G₂/M 期。

莱菔硫烷诱导人肝癌 HepG-2 细胞凋亡的线粒体途径机制研究

季宇彬¹ 张志坚^{1,2} 邹翔^{1,2} 高鹏³

¹ 哈尔滨商业大学 生命科学与环境科学研究中心 哈尔滨 150076

² 国家教育部 抗肿瘤天然药物工程研究中心 哈尔滨 150076

³ 哈尔滨商业大学 药物所博士后科研工作站 哈尔滨 150076

目的：莱菔硫烷（sulforaphane, SFN）是富含于十字花科蔬菜中的一种异硫氰酸盐，在青花菜中含量最高。近年来研究发现，SFN 可在肿瘤发生、发展的多个阶段发挥作用，达到防癌抗癌作用。我们前期研究也发现 SFN 可诱导人肝癌 HepG-2 细胞凋亡，本论文在此基础上研究 SFN 诱导 HepG-2 细胞凋亡的作用机制。方法：以终浓度为 10、20、40 $\mu\text{mol/L}$ 的 SFN 处理体外培养的 HepG-2 细胞株 48h，阳性对照组为 0.5 $\mu\text{mol/L}$ 的阿霉素，阴性对照组加相同体积的培养液；用流式细胞仪检测 HepG-2 细胞凋亡率；采用 Western Blot 法测定 SFN 对 HepG-2 细胞内 Cyt-c 蛋白表达的影响；酶活性检测试剂盒测定 SFN 对 HepG-2 细胞内 caspase-3 和 caspase-9 酶活性的影响。结果：SFN 能够有效地诱导 HepG-2 细胞凋亡，10、20、40 $\mu\text{mol/L}$ 的 SFN 作用于 HepG-2 细胞 48h 后，HepG-2 细胞的凋亡率随着药物浓度的增加而升高，分别为 27.42%、46.53%、58.92%，与对照组（1.6%）比较凋亡率显著升高（ $P < 0.01$ ）；不同浓度的 SFN 均可使 HepG-2 细胞胞浆中 Cyt-c 蛋白表达量显著升高，且呈一定的剂量依赖性，与对照组比较差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ）；不同浓度的 SFN 作用于 HepG-2 细胞 48h 后，细胞内 Caspase-3 和 Caspase-9 活性随 SFN 浓度的增加不断增强，其中 20 $\mu\text{mol/L}$ 和 40 $\mu\text{mol/L}$ 剂量组与对照组比较差异显著（ $P < 0.05$ ）。结论：SFN 可诱导人肝癌 HepG-2 细胞发生凋亡；由于 Cyt-c 的释放是线粒体凋亡路径的关键步骤，而 SFN 可促进 Cyt-c 的释放，并进一步激活 caspase-9，再激活下游 caspase-3，因此启动线粒体凋亡途径可能是 SFN 诱导人肝癌 HepG-2 细胞发生凋亡的主要机制之一。

TRAIL 及其受体 DR4、DR5 与肿瘤细胞凋亡

申奥^{1,2} 汲晨锋^{1,2,3} 季宇彬^{1,2,3}

¹ 哈尔滨商业大学生命科学与环境科学研究中心药物研究所博士后科研工作站 哈尔滨 150076

² 国家教育部抗肿瘤天然药物工程研究中心 哈尔滨 150076

³ 哈尔滨商业大学药物所博士后科研工作站 哈尔滨 150076

肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体 TRAIL（Tumor necrosis factor-Related Apoptosis Inducing Ligand）是最近发现的 TNF 家族的又一新成员，与 Apo-1 L（FasL）有较高的同源性。和 TNF 家族其他成员不同的是，TRAIL 在体内仅以膜结合型存在。目前发现的 TRAIL 受体有两类，一类

是死亡受体, 包括 TRAIL - R1 (DR4) 和 TRAIL - R2 (DR5), 此类受体都含有死亡结构域并能向细胞内传递死亡信号, 当 TRAIL 与 DR 结合时, 诱导肿瘤细胞或转化细胞凋亡; 另一类是“诱骗”受体 (Decoy Receptor, DcR), 包括 TRAIL - R3 (DcR1) 和 TRAIL - R4 (DcR2), 当 TRAIL 与 DcR 结合时可以保护正常细胞免遭 TRAIL 诱导的细胞凋亡作用。TRAIL 能否诱导细胞凋亡是靠 DR4, DR5, DcR1, DcR2 受体来调节, 即 DcR1, DcR2 是作为 TRAIL 的“引诱”(decoy) 受体存在于正常细胞中的, DcR1 和 DcR2 的胞外区有与 DR4, DR5 高度同源的氨基酸序列, 能够与 DR4, DR5 竞争性结合 TRAIL, 但不能向细胞内传递死亡信号, 或与 DR4, DR5 形成无活性的异源三聚体, 从而保护正常细胞免遭 TRAIL 诱导的凋亡作用。肿瘤细胞或转化细胞缺乏“引诱”受体, 被 TRAIL 诱导凋亡。死亡受体 DR4, DR5 与 TRAIL 结合后, 引起死亡受体的寡聚化, 募集 FADD (Fas-associated death domain) 分子, 而 FADD 包含一个 C 末端的 DD (Death Domain) 及 N 末端的 DED (Death Effector Domain), 可通过两个 DD 之间的相互作用来结合受体, 同时, 通过 DED 之间的相互作用又募集到 Caspase - 8 的前体, 即凋亡信号的起始因子胱东酶原 (pro-caspase - 8)。最后形成一个死亡信号复合体 DISC (Death-Inducing Signaling Complex), 在 DISC 内, Caspase - 8 的前体被激活, 形成 Caspase - 8, 进而引发细胞凋亡过程。现在认为 Caspase - 8 引发凋亡主要通过两种途径, 即非线粒体途径和线粒体途径。非线粒体途径依靠 Caspase - 8 的自动裂解和活化, 即在 Caspase - 8 活化后, 引发 Caspase - 8 蛋白酶解级联反应, 并进一步链式水解激活其下游的同源酶, 如 Caspase - 6, Caspase - 7 等。最后, 激活其效应物 Caspase - 3, 从而诱导细胞凋亡; 线粒体途径则是在 Caspase - 8 活化后活化 Bcl - 2 家族的 Bid 蛋白, 形成有活性的 tBid (truncated bid), 而 tBid 进入线粒体后, 线粒体外膜的通透性会发生改变, 使线粒体内的 cyt-c 释放到胞浆中, 与胞质中的 Apf1 结合并使之活化, 进一步结合 Pro-Caspase-9, 导致其活化, 在这一过程中, Caspase - 9, Apf1, cyt-c 构成了凋亡体复合物, 正是该复合物的二聚化, 激活了 Caspase - 9, 引起 Caspase 家族的级联反应, 最终通过 Caspase - 3, - 7 诱导肿瘤细胞凋亡。

鬼臼毒素诱导胃癌细胞株 SGC - 7901 凋亡的实验研究

季宇彬^{1,2,3} 尹立^{1,2,3} 汲晨锋^{1,2,3}

¹ 国家教育部抗肿瘤天然药物工程研究中心 哈尔滨 150076

² 哈尔滨商业大学生命科学与环境科学研究中心 哈尔滨 150076

³ 哈尔滨商业大学药物研究所博士后科研工作站 哈尔滨 150076

目的: 研究鬼臼毒素诱导胃癌细胞株 SGC - 7901 凋亡, 为鬼臼毒素用于临床治疗胃癌提供依据。方法: 用不同浓度的鬼臼毒素 (0.01, 0.1, 1, 10, 100 $\mu\text{g}\mu\text{mL}^{-1}$) 处理 SGC - 7901 细胞后, 采用 MTT 比色法检测其对 SGC - 7901 细胞增殖的抑制作用; 用不同浓度的鬼臼毒素 (5, 10, 20 $\mu\text{g}\mu\text{mL}^{-1}$) 处理 SGC - 7901 细胞后, 用 Hoechst 33258 染液染色, 在荧光显微镜下观察

细胞凋亡形态；采用流式细胞术检测细胞周期分布和细胞的凋亡率。结果：MTT 法检测结果显示，鬼臼毒素对胃癌 SGC 7901 细胞有生长抑制作用，并且随着浓度的增加，抑制率增加。用 Hoechst 33258 荧光染色方法在荧光显微镜下观察鬼臼毒素作用 48h 后结果显示，鬼臼毒素可以通过诱导胃癌 SGC - 7901 细胞凋亡的方式起到抗肿瘤的作用。细胞出现早期凋亡现象，并且能观察到有明显的凋亡小体出现，随着浓度的增加，发生凋亡的细胞也逐渐增多。经不同浓度的鬼臼毒素作用于 SGC - 7901 细胞 48h 后，用 PI 染色测定 DNA 含量，流式细胞仪观察显示出有明显的凋亡峰出现。SGC - 7901 凋亡细胞的比例随鬼臼毒素浓度的升高而增多，即呈一定的剂量依赖性。采用流式细胞仪观察了不同浓度鬼臼毒素作用于流式细胞仪观察细胞 48h 后对其细胞周期分布的影响。 G_0/G_1 期细胞和 S 期细胞的比例减少， G_2/M 期细胞的比例增加，且呈明显的剂量依赖性，表明鬼臼毒素对 G_2/M 期有一定的阻滞作用。结论：综合以上实验结果，无论是从形态学还是从生化特征方面，都证实了鬼臼毒素具有诱导 SGC - 7901 细胞凋亡的活性。鬼臼毒素可以抑制 SGC - 7901 细胞生长，呈剂量依赖性。在细胞形态学方面，通过实验我们观察到典型的凋亡细胞形态学改变，如细胞空泡化、染色质的凝聚、核固缩、凋亡小体的出现等；通过 PI 单染法进一步证实了凋亡的发生。通过以上多项实验的相互佐证，进一步证明了鬼臼毒素对 SGC - 7901 肿瘤细胞的抑制作用与诱导肿瘤细胞的凋亡有关。另外，肿瘤细胞的细胞周期动力学特点是细胞群主体分布于 DNA 合成活跃的 S 期。抗肿瘤药可使细胞周期动力学发生明显变化。鬼臼毒素可以通过影响 SGC - 7901 肿瘤细胞的周期分布，使之阻断在 G_2/M 期。所以鬼臼毒素是通过 G_2/M 期的阻止来实现的其诱导 SGC - 7901 细胞凋亡而发挥其细胞增殖抑制活性的。

胡桃醌抗肿瘤作用研究进展

李钧^{1,2,3} 曲中原^{1,2,3} 邹翔^{1,2,3} 辛国松^{1,2,3} 季宇彬^{1,2,3}

¹ 哈尔滨商业大学生命科学与环境科学研究中心 哈尔滨 150076

² 哈尔滨商业大学药物研究所博士后科研工作站 哈尔滨 150076

³ 国家教育部抗肿瘤天然药物工程研究中心 哈尔滨 150076

胡桃醌是存在于胡桃科胡桃属植物胡桃楸 (*Juglans mandshurica Maxim.*) 和核桃 (*Juglans regia L.*) 中的小分子萜醌，药理作用广泛，抗肿瘤作用尤为突出，日益受到重视。本文对近期胡桃醌抗肿瘤作用及相关研究进行综述。胡桃醌性质不稳定，温度、PH、光照都会引起其降解。目前从植物中提取分离胡桃醌仍是获得胡桃醌的主要的方法。采用超声波辅助浸提和减压蒸馏等方法提取青龙衣可制得高纯度的胡桃醌，相对含量达 96.42%，得率 0.09%。胡桃醌对氧化偶氮甲烷诱发大鼠肠内肿瘤有抑制作用。可增强解毒过程的阶段 II 类酶苯醌还原酶和谷胱甘肽转移酶的活性，防止化学诱导产生肠癌。肽基 - 脯氨酰基异构酶 (Pin1) 在许多肿瘤组织中过度表达，被称为肿瘤发生的“催化分子”。胡桃醌是 Pin1 抑制剂，有望成为肿瘤预防药物。胡

桃醌在体外能对抗人结肠癌 HCT - 15 细胞, 人白血病 HL - 60 细胞, 人白血病阿霉素耐药 HL - 60R 细胞等多种肿瘤细胞。有报道胡桃醌通过阻断人外周血淋巴细胞的钾离子通道诱导细胞凋亡。胡桃醌能够降低人成纤维细胞 P53 基因表达, 诱导组蛋白 H2AX 快速磷酸化使细胞死亡, 原因可能是胡桃醌通过快速磷酸化细胞周期的各个阶段的组蛋白 H2AX, 并且使 P53 蛋白水平剧烈下降, 从而诱导细胞 DNA 损伤, 诱发细胞凋亡。最新研究报道胡桃醌细胞毒性与强烈诱导 ROS 形成和耗尽细胞谷胱甘肽有关。诱导人胃癌 SGC - 7901 细胞凋亡作用研究表明, 胡桃醌能显著提高细胞内 ROS 水平, Bcl - 2 蛋白表达显著下调, 而 Bax 蛋白表达明显上调。线粒体跨膜电位显著降低, 通过线粒体途径诱导细胞凋亡。胡桃醌小鼠灌胃给药 LD50 为 2.5mg/kg, 腹腔注射 LD50 为 25mg/kg, 大鼠灌胃给药 LD50 为 112mg/kg。研究表明胡桃醌入血后与血中成分结合, 造成在血中高浓度聚集。另外由于胡桃醌能与胃肠内容物中的巯基化合物反应, 导致灌胃时的低吸收, 在贲门窦大量聚集, 产生毒性。此外, 胡桃醌和其代谢产物能与肾中细胞溶质蛋白共价结合, 造成肾脏毒性。综上, 目前胡桃醌的化学性质已明确, 其抗肿瘤作用机制及毒性已有较为深入地研究。这些文献为胡桃醌作为抗肿瘤新药研究提供了重要的理论指导和实验依据。

芦笋皂苷诱导 HepG - 2 细胞凋亡途径研究

于洋^{1,2} 汲晨锋^{1,2,3} 季宇彬^{2,3}

¹ 哈尔滨商业大学生命科学与环境科学研究中心药物研究所博士后科研工作站 哈尔滨 150076

² 国家教育部抗肿瘤天然药物工程研究中心 哈尔滨 150076

³ 哈尔滨商业大学药物所博士后科研工作站 哈尔滨 150076

目的: 本文通过芦笋皂苷对体外培养 HepG - 2 细胞的凋亡进行研究, 对其凋亡途径进行了初步的揭示。方法与结果: 酶标法检测表明, 50 mg · L⁻¹、100 mg · L⁻¹、200 mg · L⁻¹ 的芦笋皂苷分别作用 HepG - 2 细胞 24h、48h 后 Caspase - 8 和 Caspase - 3 活性均升高, 且随着芦笋皂苷浓度的增加而增加。并且, 芦笋皂苷作用 HepG - 2 细胞 24h 后的 Caspase - 8 活性高于芦笋皂苷作用 48h 后的 Caspase - 8 活性, 而 Caspase - 3 的活性是在芦笋皂苷作用细胞 48h 后较高。Western Blot 法检测结果显示: 芦笋皂苷作用 HepG - 2 细胞 24h 后能够明显促进 Fas 蛋白的表达, 且具有剂量依赖性。表明, 芦笋皂苷诱导肿瘤细胞凋亡的途径可能为死亡受体途径。酶标法检测表明, 50 mg · L⁻¹、100 mg · L⁻¹、200 mg · L⁻¹ 的芦笋皂苷分别作用 HepG - 2 肿瘤细胞 24h、48h 后, Caspase - 9 和 Caspase - 3 活性均随芦笋皂苷浓度的增加而增加, 并且, 芦笋皂苷作用 HepG - 2 细胞 48h 后的 Caspase - 9 和 Caspase - 3 活性高于芦笋皂苷作用 24h 后的 Caspase - 9 和 Caspase - 3 活性。流式细胞仪检测结果显示, 50 mg · L⁻¹、100 mg · L⁻¹、200 mg · L⁻¹ 的芦笋皂苷作用 HepG - 2 细胞 24h、48h 后 Bcl - 2 蛋白表达减弱而 bax 蛋白表达增强; 作用 24h 后的 Cyt - c 蛋白表达均增强。并且, 芦笋皂苷作用 HepG - 2 细胞 24h 后 Bcl - 2 蛋白表达减弱的

较作用 48h 后减弱的明显；芦笋皂苷作用 HepG-2 细胞 24h 后 Bax 蛋白表达增强的较作用 48h 后增强的明显。以上结果表明，芦笋皂苷诱导肿瘤细胞凋亡的途径可能为线粒体途径。另外芦笋皂苷通过下调 Bcl-2 蛋白的表达减弱了 Bcl-2 蛋白的抑制细胞凋亡的作用。由于 Caspase-8 和 Caspase-9 都是上游的启动 Caspase，而 Caspase-8 活性是在药物作用 24h 后活性高，而 Caspase-9 的活性是在药物作用 48h 后高，即 Caspase-8 的激活在 Caspase-9 前，所以，我们推测两条途径可能是相互联系的，即芦笋皂苷作用 HepG-2 细胞后上调 Fas 蛋白，使启动 Caspase—Caspase-8 激活，激活的 Caspase-8 在激活下游的 Caspase-3 从而通过死亡受体途径的同时，还可激活 Bcl-2 家族中 Bid，使胞浆中的 Bid 活化，活化的 Bid 蛋白可通过下调 Bcl-2 蛋白表达，减弱其抑制细胞凋亡的作用，或者通过上调 Bax 促进凋亡蛋白，增强其诱导细胞凋亡的作用，进而诱导线粒体中 Cyt-c 的释放，Cyt-c 从线粒体释放进入胞浆，从而进入线粒体凋亡途径，最终两条途径在 Caspase-3 处汇合，最导致细胞凋亡。结论：实验证明了芦笋皂苷确实能够诱导 HepG-2 细胞凋亡，其诱导细胞凋亡的可能途径为死亡受体途径和线粒体途径或多途径。

萘醌类化合物抗肿瘤作用研究进展

辛国松^{1,2,3} 曲中原^{1,2,3} 邹翔^{1,2,3} 李钧^{1,2,3} 季宇彬^{1,2,3}

¹ 哈尔滨商业大学生命科学与环境科学研究中心 哈尔滨 150076

² 哈尔滨商业大学药物研究所博士后科研工作站 哈尔滨 150076

³ 国家教育部抗肿瘤天然药物工程研究中心 哈尔滨 150076

近年来，萘醌类化合物抗肿瘤作用备受国内外学者关注。本文通过查阅近期国内外文献，对萘醌类化合物的抗肿瘤作用进行综述。根据母体结构不同萘醌类化合物分为萘茜类（5，8-二羟基-1，4-萘醌）、1，4-萘醌类和 1，2-萘醌类。萘茜类以紫草素为代表。紫草素对人食道癌 Ega109 细胞、人胃癌 SGC-7901 细胞和人大肠癌 CCL-229 细胞等多种肿瘤细胞具有明显的抑制作用，并诱导细胞凋亡，其机制可能是通过抑制 Topo-I 介导的。紫草素对肿瘤血管生成也有抑制作用。1，4-萘醌类研究主要集中在胡桃醌和蓝雪醌上。胡桃醌对于 S180 实体瘤、小鼠腹水型肝癌和自发性乳腺癌有明显的抗癌活性。胡桃醌可以抑制多种肿瘤细胞的增殖，其机制可能与升高细胞内活性氧水平，降低线粒体膜电位，影响凋亡相关蛋白 Bcl-2 和 Bax 的表达有关。蓝雪醌对 BRCA1 变异的卵巢癌具有很好的抑制作用。其机制可能是蓝雪醌分子嵌入到与拓扑异构酶 II 结合的 DNA 分子中，形成“断裂 DNA-拓扑异构酶 II-蓝雪醌”复合物，阻止 DNA 分子重新连接，导致出现断裂的 DNA 分子片断，从而阻止 DNA 分子复制。1，2-萘醌类以 β -拉帕醌和沙尔威辛为代表。目前 β -拉帕醌已进入 II 期临床试验。 β -拉帕醌对人前列腺癌细胞、乳腺癌细胞有诱导凋亡作用，其机制是抑制 PRB 蛋白的磷酸化，并影响 p21 基因表达。 β -拉帕醌通过降低 p53 和 NF- κ B 蛋白表达，增加细胞色素 C 的释放引起人肺癌上皮细胞的调

亡。其细胞毒作用还可能是由于与 Topo- II 中的巯基反应的结果。沙尔威辛是根据红根草中二萜邻醌化合物的基础上改造的, 体内外对各种血液和固态瘤细胞系都表现出潜在活性。可诱导 K562 和 SGC - 7901 的凋亡, 对耐药细胞系 K562/AO2、KB/VCR 和 MCF - 7/ADR 的体外细胞毒活性与其相应的敏感细胞系作用相当。Topo - II 是其作用的主要靶点, 通过与酶或者酶 - DNA 复合物作用, 稳定 DNA 链碎片, 使其不能重新形成双链螺旋。也有报道是通过抑制 Bcl - 2 基因的表达而活化 caspase - 9 和 caspase - 3, 诱导细胞凋亡。综上, 萘醌类化合物的抗肿瘤作用及机制研究取得了长足的进展。随着萘醌类成分不断被发现和改造, 抗肿瘤作用机制逐步被阐明, 更多活性强、毒性低的萘醌类抗肿瘤新药将应用于临床。

吴茱萸碱体外抗肿瘤作用的的研究

张鑫^{1,2} 高世勇^{1,2} 季宇彬^{1,2}

¹ 哈尔滨商业大学生命科学与环境科学研究中心药物研究所博士后科研流动站

² 国家教育部抗肿瘤天然药物工程研究中心 哈尔滨 150076

抗肿瘤作用是吴茱萸碱的主要药理作用之一, 众多细胞实验证实了吴茱萸碱的抑瘤活性, 其抗癌谱较广, 是一种有开发前景的天然抗癌新药。吴茱萸碱体外抗癌机制是可以诱导肿瘤细胞凋亡、阻遏细胞周期和抑制肿瘤组织侵袭和转移。吴茱萸碱能诱导多种肿瘤细胞株凋亡, 如人类黑色素瘤 A375 - S2、人类宫颈癌 HeLa、人类急性白血病 CCRF-CEM 细胞和鼠纤维肉瘤 L929 等。但在不同的肿瘤细胞株中, 其诱导凋亡的机制并不完全相同。在人宫颈癌 HeLa 细胞株中, 吴茱萸碱能使 HeLa 细胞的细胞膜皱缩、细胞质浓集、形成凋亡小体及出现细胞凋亡特征的 DNA 梯形电泳带, Caspase 活力测试结果表明, 吴茱萸碱显著诱导 Caspase - 3 活力的提高, 而对 Caspase - 1 活力无影响; 吴茱萸碱明显抑制人黑色素瘤 A375 - S2 细胞生长, 在 24h 前可诱导 A375 - S2 凋亡, 亚二倍体峰出现, Caspase 蛋白酶被激活, 24h 后启动坏死途径, Caspase 蛋白酶抑制剂不能抑制细胞死亡; 吴茱萸碱能抑制人类急性白血病 CCRF - CEM 细胞活力, 呈剂量依赖性, IC₅₀ 为 (X0.57 ± 0.05) mmol/L。流式细胞分析显示, 在诱导细胞凋亡起始阶段, 吴茱萸碱使细胞周期停留在 G₂/M 期, 通过 Wright-Giemsa 染色观察到吴茱萸碱可阻止细胞有丝分裂, 还增加这些细胞聚合型微管蛋白水平和 bcl - 2 上丝氨酸的磷酸化; 在 L929 细胞株中, Caspase 参与了防止 L929 细胞株死亡的过程, 吴茱萸碱通过阻止细胞周期在 G₀/G₁ 阶段而启动非典型的细胞凋亡。吴茱萸碱可作为一种抑制肿瘤细胞迁移而无细胞毒作用的抗转移药物, 它能抑制结肠癌 26 - L5 细胞侵袭, 作用呈浓度依赖性, 10mg/mL 时抑制率为 70%; 吴茱萸碱对肿瘤细胞的迁移具有强大而选择性的抑制活性, IC₅₀ 为 1.25 mg/mL, 比抑制细胞增殖的 IC₅₀ 低 20 倍。吴茱萸碱能浓度依赖性地抑制 HGF 引起的肿瘤细胞侵袭和迁移, 在结肠癌 26 - LS、黑色素瘤 B16 - F10 和 Lewis 肺癌等 3 种细胞株中, 3mmol/L 吴茱萸碱能完全抑制 HGF 引起的肿瘤细胞侵袭和迁移。

细胞周期关卡基因与细胞癌变

洪宝^{1,2} 高世勇^{1,2} 季宇彬^{1,2}

¹ 哈尔滨商业大学生命科学与环境科学研究中心药物研究所博士后科研流动站

² 国家教育部抗肿瘤天然药物工程研究中心 哈尔滨 150076

在细胞周期的调控机制中,存在着能调节周期各过程按正确顺序进行的细胞周期关卡基因,确保 DNA 的复制和有丝分裂能够精确完成,因而与细胞癌变有着重要的联系。关卡基因的调控能使细胞周期运转正常,从而保证遗传物质均等分配到两个子细胞中,关卡基因调控途径由三部分组成,即监视上游事件的感受器(sensor)、感受器产生的信号传导(transdusor)和行使功能的效应器(effector),当正确信号刺激关卡基因构件时,细胞才能完成一个周期进入下一个周期。在有丝分裂过程中,关卡基因通过延迟有丝分裂,可对纺锤体的缺陷进行修正,从而确保了染色体正确无误的分离。在细胞周期过程中一些未经复制或损坏的 DNA 在关卡基因的位置受到了抑制作用,阻碍了细胞周期的进程,确保了 DNA 的复制或修复时的分裂受到正确的调控。关卡基因在细胞损伤的反应中起到了许多作用,主要通过一些发现损坏的感觉蛋白,转导抑制信号的信号蛋白和靶蛋白,抑制细胞分裂或影响细胞行为的其他方面。正常细胞转化成肿瘤细胞一个重要的原因就是关卡基因发生了异变,导致关卡基因途径的功能丧失,细胞无节制繁殖和恶性癌变。人类肿瘤中存在高频率 P53 和 ATM 突变表明关卡基因的调控在阻止肿瘤发生上发挥着重要作用。肿瘤细胞的最大特征是基因组的不稳定性, P53 和 ATM 作为关卡调控的重要成分在监视基因组完整性上起着关键作用。关卡调控的异常使带有损伤 DNA 的细胞继续进行分裂,导致损伤 DNA 进一步产生基因扩增重排突变从而增加了基因的不稳定性,当这些基因的异常改变导致癌基因或抑癌基因的激活或失活,致使细胞增殖异常,从而发生癌变。近年来对关卡基因及其与细胞癌变的关系方面的研究已得到了长远的发展。

野西瓜果实正丁醇提取物的化学成分与抗肿瘤作用的初步研究

季宇彬^{1,2,3} 张小敏^{1,2} 于蕾^{1,2,3} 贺春朋^{1,2,3}

¹ 哈尔滨商业大学生命科学与环境科学研究中心 哈尔滨 150076

² 哈尔滨商业大学药物研究所博士后科研工作站 哈尔滨 150076

³ 国家教育部抗肿瘤天然药物工程研究中心 哈尔滨 150076

目的:国内外对野西瓜果实的化学成分及抗肿瘤作用报道很少,为了充分开发利用民族草药,有人研究野西瓜地上部分和脱脂的果实的乙醇提取物含有甜菜碱(内铵盐)型生物碱,在野西瓜果实中发现了多种季胺型化合物:甜菜碱、脱氢甜菜碱、脯氨酸甜菜碱等;姜利用柱色谱、薄层色谱等方法也从野西瓜果实甲醇提取物中分离得到生物碱类化合物,采用硅胶、Sepha-

dex-LH20 等色谱分离方法对刺山柑的化学成分进行分离, 得到山柰酚、芹菜素等黄酮类成分。这些为本实验所检测到的野西瓜正丁醇提取物含有黄酮及其苷类、生物碱类成分提供了依据。本实验对野西瓜果实正丁醇提取物部分进行了化学成分及体外抗肿瘤作用的初步研究。方法: 采用试管法, 纸斑法, 薄层色谱法, 紫外光谱法对野西瓜果实正丁醇提取物进行检测; 采用 MTT 实验方法观察其体外抗肿瘤作用。结果: 正丁醇浸膏化学成分的初步鉴定 (1) 皂苷的定性试验 泡沫试验: 会产生泡沫, 但很快消失; 醋酐浓硫酸试验 (Liebmann Burchard 反应): 浓硫酸层立刻变黑; 薄层层析检查: 正丁醇浸膏无紫红色斑点, 确定了野西瓜果实正丁醇提取物中不含有皂苷类成分。(2) 黄酮类的定型试验 盐酸-镁粉反应: 试液由黄色变橙色; 三氯化铝荧光试验: 紫外 365nm 下有黄色荧光; 紫外光谱分析法: 280nm 有最大吸收, 确定野西瓜果实正丁醇提取物中含有黄酮类成分。(3) 生物碱的定性试验 碘化铋钾沉淀反应: 有橘黄色沉淀碘化汞钾沉淀反应: 有黄色沉淀, 确定野西瓜果实正丁醇提取物中含有生物碱类成分。利用 MTT 法进行肿瘤细胞的筛选。结果显示野西瓜正丁醇提取物对人卵巢癌细胞株 SKOV-3, 人胰腺癌细胞株 Canpan-2, 人肝癌细胞株 HepG-2, 人胃癌细胞株 SGC-7901 均有一定的生长抑制作用, 其中对 HepG-2 和 SGC-7901 的细胞毒作用更明显 ($p < 0.05$)。其 IC_{50} 值分别为 $46.160\mu\text{g}/\text{ml}$ 和 $66.546\mu\text{g}/\text{ml}$ 。浓度为 $5 \sim 400\mu\text{g}/\text{mL}$ 野西瓜正丁醇提取物对 HepG-2 细胞的生长具有一定的抑制作用, 其 IC_{50} 为 $53.719\mu\text{g}/\text{mL}$, 5 、 25 、 50 、 100 、 200 、 $400\mu\text{g}/\text{mL}$ 的野西瓜正丁醇提取物对 SGC-7901 作用 72 h 后的实验结果表明野西瓜总皂苷对 SGC-7901 有显著的抑制作用, 其 IC_{50} 质量浓度为 $31.542\mu\text{g}/\text{mL}$ 。结论: 经过对野西瓜正丁醇提取物的三类化学成分的鉴定, 初步确定其含有黄酮及其苷类、生物碱及其苷类成分, 不含有皂苷类成分。本实验采用 MTT 法成功进行了抗肿瘤活性、肿瘤细胞筛选的细胞毒性实验。本实验细胞筛选的结果显示野西瓜果实正丁醇提取物对 SKOV-3, Canpan-2, HepG-2, SGC-7901 均有一定的生长抑制作用, 且对 HepG-2 和 SGC-7901 有剂量依赖关系。

野西瓜水溶性生物碱的提取以及抑制 HepG-2 细胞增殖作用的研究

于蕾^{1,2,3} 张小敏^{1,2,3} 贺春朋^{1,2,3} 季宇彬^{1,2,3}

¹ 哈尔滨商业大学生命科学与环境科学研究中心 哈尔滨 150076

² 哈尔滨商业大学药物研究所博士后科研工作站 哈尔滨 150076

³ 国家教育部抗肿瘤天然药物工程研究中心 哈尔滨 150076

目的: 初步探讨了野西瓜中水溶性生物碱的提取方法, 并研究了野西瓜中水溶性生物碱通过对肿瘤细胞的各个周期的不同程度的阻滞作用而抑制 HepG-2 细胞增值。方法: 采用 MTT 实验观察野西瓜可溶性生物碱的体外抗肿瘤作用, 采用流式细胞仪测定野西瓜可溶性生物碱对肿瘤细胞凋亡及细胞周期的影响。结果: MTT 法测定野西瓜可溶性生物碱对 HepG-2 细胞的存活率, 可知野西瓜可溶性生物碱具有体外抗肿瘤作用。经流式细胞仪检测, 10 、 50 、 100 、

150、200、300 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的野西瓜可溶性生物碱作用于 HepG-2 细胞 72h 后均可不同程度的抑制 HepG-2 细胞的增殖, 其中野西瓜可溶性生物碱 IC_{50} 为 171.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$; 作用 48 h 后出现凋亡形态; 180 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、360 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的野西瓜可溶性生物碱作用 48h 时出现细胞凋亡; 周期分布发生改变, 在 S 期和 G_2 期都出现不同程度的阻滞。不同浓度的野西瓜生物碱作用于 HepG-2, 72 h 后对细胞增殖均有不同程度的抑制作用, 且随着浓度增加, 抑制率逐渐增加, 即具有剂量依赖关系, 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的可溶性生物碱对细胞的抑制率较低, 50 ~ 150 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的可溶性生物碱具有一定的抑制作用, 200 ~ 300 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的生物碱具有较强的抑制作用。经直线回归计算出野西瓜生物碱对 HepG-2 的 IC_{50} 为 171.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 同空白对照组比较差异极其显著 ($p < 0.01$)。野西瓜可溶性生物碱作用 HepG-2 细胞 48h 后经 PI 染色, FCM 分析结果见。与对照组比较, 野西瓜生物碱改变了 HepG-2 细胞的周期分布: 180 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 和 360 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的野西瓜生物碱作用于 HepG-2 细胞 48h 后, G_0/G_1 期比例减少, G_2/M 和 S 细胞期细胞增加, 而 90 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的野西瓜生物碱作用 HepG-2 细胞 48h 后, 细胞周期分布变化不明显。肿瘤细胞的 G_0 期细胞是肿瘤细胞发生的根源, 处于 DNA 复制前期阶段的 G_1 期细胞的减少会导致细胞增殖受到抑制, G_2 期细胞的堆积表明该期 DNA 合成出现障碍, 造成大量 G_2 期细胞 DNA 解旋和修复, 容易发生基因型的改变, 从而影响细胞的代谢和功能, 导致细胞凋亡, 进而达到抑制细胞增殖的目的。在用 PI 染色的 FCM 图上, 凋亡细胞呈特征性的亚二倍峰, 对照组 HepG-2 细胞比较, 180 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 和 360 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的给药组细胞凋亡率分别达到 9.06% 和 19.78%, 呈现出剂量—效应关系。并且 G_0/G_1 期比例减少, G_2/M 和 S 细胞期细胞增加。实验结果表明, 结论: 野西瓜水溶性生物碱具有抗肿瘤作用。野西瓜水溶性生物碱通过改变 HepG-2 细胞周期抑制细胞增殖的作用, 且这种关系与其作用浓度有关。

野西瓜总生物碱诱导 HepG-2 细胞凋亡机制的初步研究

李宇彬^{1,2,3} 于娜^{2,3} 于蕾^{1,2,3} 谢乐琼^{2,3}

¹ 哈尔滨商业大学生命科学与环境科学研究中心 哈尔滨 150076

² 哈尔滨商业大学药物所博士后科研工作站 哈尔滨 150076

³ 国家教育部抗肿瘤天然药物工程研究中心 哈尔滨 150076

目的: 探讨野西瓜 (*Capparis spinosa* L.) 总生物碱对人肝癌 HepG-2 细胞的细胞毒作用和诱导细胞凋亡的作用机制, 通过观察野西瓜总生物碱对 HepG-2 细胞凋亡形态的影响, 对 HepG-2 细胞凋亡率的影响, 细胞内游离 Ca^{2+} 浓度的变化、野西瓜总生物碱对 HepG-2 细胞线粒体膜电位 ($\Delta\psi\text{m}$) 的变化与野西瓜总生物碱诱导肿瘤细胞凋亡的关系。方法: MTT 比色法测定野西瓜总生物碱对人肝癌 HepG-2 细胞的细胞毒性作用; 荧光显微镜观察人肝癌 HepG-2 细胞形态学变化; 流式细胞仪测定野西瓜总生物碱对人肝癌 HepG-2 细胞的凋亡率及线粒体膜电位 ($\Delta\psi\text{m}$) 的改变; 激光共聚焦显微镜检测野西瓜总生物碱对 HepG-2 细胞内 Ca^{2+} 浓度的影

响。结果：野西瓜总生物碱对人肝癌 HepG - 2 细胞有明显的细胞毒性作用，药物的浓度 - 抑制率曲线呈 S 形，呈剂量依赖性，MTT 结果显示野西瓜总生物碱对 HepG - 2 细胞的 IC_{50} 值为 $162.4 \mu\text{g}/\text{mL}$ 。人肝癌 HepG - 2 细胞在野西瓜总生物碱作用后出现特征性凋亡形态特征，凋亡细胞比率明显高于自然凋亡率；野西瓜总生物碱不同浓度作用实验组的 G_0/G_1 细胞数低于阴性对照组，实验组与阴性对照组相比实验组各时间段 S 期细胞都多于阴性对照组，即野西瓜总生物碱能够阻滞肿瘤细胞由 S 期进入 G_2 期的移行。野西瓜总生物碱明显降低线粒体膜电位，并且随着野西瓜总生物碱浓度的增加， $\Delta\psi_m$ 也随之减少，与浓度呈负相关性；人肝癌 HepG - 2 细胞内 Ca^{2+} 浓度，随着 CSA 剂量的增加，细胞内 Ca^{2+} 浓度增幅也相应地增大，二者具有显著正相关性。结论：野西瓜总生物碱杀伤 HepG - 2 细胞的主要效应机制可能是启动凋亡。野西瓜总生物碱能够引起 HepG - 2 细胞凋亡，并能够阻断细胞由 S 期向 G_2 期的移行，导致线粒体膜电位的降低和细胞内 Ca^{2+} 浓度的升高是其引起细胞凋亡的机制之一，进一步的机制还有待于深入的研究。

野西瓜总皂苷诱导 SGC - 7901 凋亡的初步研究

季宇彬^{1,2,3} 谢乐琼^{1,2,3} 于蕾^{1,2,3} 于娜^{1,2,3}

¹ 哈尔滨商业大学生命科学与环境科学研究中心 哈尔滨 150076

² 哈尔滨商业大学药物研究所博士后科研工作站 哈尔滨 150076

³ 国家教育部抗肿瘤天然药物工程研究中心 哈尔滨 150076

目的：探讨野西瓜总皂苷诱导人胃癌 SGC - 7901 细胞的凋亡作用。方法：采用 MTT 法，用 MK3 型酶标仪在参考波长 490nm，检测波长 570nm 条件下测定光密度值 (OD)，以溶剂对照处理的肿瘤细胞为对照组，按中效方程计算野西瓜总皂苷对肿瘤细胞的抑制率来检测增殖的抑制作用；阳性对照组加阿霉素，药物终质量浓度为 $5 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、阴性对照组加相同体积的培养液，用质量浓度为 $5 \text{mg}/\text{L}$ 的荧光探针 Hoechst 33258 染色，采用荧光倒置显微镜观察细胞凋亡的形态学变化。采用 COULTER EPICS-XL 型流式细胞术分析野西瓜总皂苷对 SGC - 7901 测定凋亡细胞所占比例；用 $4 \mu\text{g}/\text{mL}$ 的 Fluo - 3 /AM 为荧光探针，采用激光共聚焦显微镜观测细胞内 $[Ca^{2+}]_i$ 的变化。结果：MTT 法测得 5、25、50、100、200 和 $400 \mu\text{g}/\text{mL}$ 的野西瓜总皂苷作用于 SGC - 7901 细胞 72h 后，野西瓜总皂苷可抑制 SGC - 7901 细胞的增殖，其 IC_{50} 为 $31.542 \mu\text{g}/\text{mL}$ ；荧光倒置显微镜下观察野西瓜总皂苷作用 SGC - 7901 细胞 40h 后，SGC - 7901 细胞表现出早期细胞凋亡的细胞形态，且凋亡细胞特征性形态明显，染色体 DNA 断裂并聚集成细小的凝聚块，并可见到凋亡小体。流式细胞仪检测得肿瘤细胞均有明显凋亡峰出现，15、30、 $60 \mu\text{g}/\text{mL}$ 的野西瓜总皂苷作用于 SGC - 7901 细胞 72h 后，细胞凋亡率分别为 58.6%、92.298%、95.898%，细胞凋亡率随野西瓜总皂苷浓度的增大而升高，即呈一定的剂量依赖性；激光共聚焦实验检测得 15、30、 $60 \mu\text{g}/\text{mL}$ 野西瓜总皂苷作用 SGC - 7901 细胞 24h 后，细胞内 $[Ca^{2+}]_i$ 升高，并随野西瓜

总皂苷给药剂量的增加而升高。结论：本实验通过 MTT 法检测野西瓜总皂苷对 SGC - 7901 细胞生长具有抑制作用，其抑制作用随着野西瓜总皂苷质量浓度的增大而增强，作用较明显，其 IC_{50} 为 $31.542\mu\text{g}/\text{mL}$ ，显示出良好的抑制肿瘤增殖的作用。荧光倒置显微镜下观察可见凋亡细胞的形态：细胞变圆，细胞核固缩，细胞呈致密强荧光，有的凋亡细胞裂解，成斑块状，提示野西瓜总皂苷作用后 SGC - 7901 细胞发生了凋亡的形态学改变。为了进一步观察野西瓜总皂苷对 SGC - 7901 细胞的作用，本实验采用流式细胞仪检测野西瓜总皂苷作用于 SGC - 7901 细胞 72h 后，肿瘤细胞有明显凋亡峰出现，且作用较明显，并随着野西瓜总皂苷剂量的增大而增加，说明野西瓜总皂苷对 SGC - 7901 的抑制作用与诱导肿瘤细胞凋亡有关。所以，野西瓜总皂苷能促进 SGC - 7901 细胞凋亡，其作用机制可能是升高 SGC - 7901 细胞内 Ca^{2+} 质量浓度所致。

野西瓜皂苷诱导人肝癌细胞 HepG - 2 凋亡的初步研究

于蕾^{1,2,3} 谢乐琼^{1,2,3} 于娜^{1,2,3} 季宇彬^{1,2,3}

¹ 哈尔滨商业大学生命科学与环境科学研究中心 哈尔滨 150076

² 哈尔滨商业大学药物研究所博士后科研工作站 哈尔滨 150076

³ 国家教育部抗肿瘤天然药物工程研究中心 哈尔滨 150076

目的：探讨从维吾尔族民间常用药野西瓜提取的总皂苷（*Capparis spinosa* L. saponin, CSS）对人肝癌 HepG - 2 细胞的杀伤作用和诱导凋亡的作用。方法：MTT 比色法研究 CSS 对 HepG - 2 细胞的毒性杀伤作用，用 MK3 型酶标仪在参考波长 490nm，检测波长 570nm 条件下测定光密度值（OD），以溶剂对照处理的肿瘤细胞为对照组计算 CSS 对肿瘤细胞的抑制率；荧光显微镜观察细胞凋亡形态，阳性对照组加阿霉素，阴性对照组加相同体积的培养液，用荧光探针 Hoechst33258 染色，将 HepG - 2 细胞置于荧光倒置显微镜上观察细胞形态并照相；阳性对照组加阿霉素，其终浓度为 $5\mu\text{g}/\text{mL}$ ，阴性对照组加相同体积的培养液，PI（终浓度为 $50\mu\text{g}/\text{mL}$ ）单染后经流式细胞仪检测 CSS 对 HepG - 2 细胞周期及凋亡的影响。结果：MTT 结果显示，野西瓜总皂苷对 HepG - 2 细胞的生长增殖具有抑制作用，并随着野西瓜总皂苷浓度的增大而增强，并且野西瓜总皂苷对 HepG - 2 细胞的 IC_{50} 值为 $46.16\mu\text{g}/\text{mL}$ 。本实验采用荧光倒置显微镜观察野西瓜总皂苷作用于 HepG - 2 细胞，经 40 h 给药后，出现细胞变圆，细胞核固缩，发出致密强荧光，染色体 DNA 广泛裂解断裂，并聚集成细小的凝聚块，可见凋亡小体，呈现出典型的凋亡细胞形态，说明野西瓜总皂苷作用后 HepG - 2 细胞发生了凋亡的形态学改变。本实验采用 PI 单染，经流式细胞仪检测，结果发现野西瓜总皂苷作用 24h 后 HepG - 2 细胞周期出现显著的变化，各剂量组均出现 G_1 期比例下降的趋势，并呈剂量依赖关系，此外，各给药组 G_2 期比例也出现了不同程度的下降，且高剂量组出现了 G_2 期消失的现象。据此推测野西瓜总皂苷可能是通过使细胞生长阻滞在 G_0/G_1 期而发挥其抑制生长作用。野西瓜总皂苷作用于 HepG - 2 细胞 48h 后， G_1 期前出现典型的凋亡峰，高剂量（ $100\mu\text{g}/\text{mL}$ ）野西瓜总皂苷作用 48h，流式图显示全部为凋亡碎

片峰, 与荧光显微镜观察的结果相一致。结论: MTT 结果显示野西瓜总皂苷对 HepG-2 细胞的生长增殖具有抑制作用, 并随着 CSS 浓度的增大而增强, 根据生长抑制率采用综合法计算半数抑制量 IC_{50} 值为 $46.16\mu\text{g/mL}$ 。Hoechst33258 染色观察野西瓜总皂苷作用 40h 后, HepG-2 细胞变圆, 细胞核固缩, 发出致密强荧光, 染色体 DNA 广泛裂解断裂, 并聚集成细小的凝聚块, 可见凋亡小体。不同浓度 CSS 作用 24h 后 HepG-2 细胞周期出现显著的变化, G_0/G_1 期比例升高, G_2/M 期比例下降, 高剂量组出现了 G_2 期消失的现象。流式细胞仪测得 $50\mu\text{g/mL}$ 的野西瓜总皂苷作用于 HepG-2 细胞 48h 后, G_1 期前均出现典型的凋亡峰, 高剂量 ($100\mu\text{g/mL}$) CSS 作用 48h, 流式图显示全部为凋亡碎片峰, 与荧光显微镜观察的结果相一致。CSS 对人肝癌 HepG-2 有明显的杀伤和诱导凋亡作用, 并出现细胞周期的改变。

医用微波治疗仪辐射对小鼠肝脏组织氧化损伤影响的初步研究

季宇彬^{1,2,3} 刘林涛^{1,3} 于蕾^{1,2,3}

¹ 哈尔滨商业大学生命科学与环境科学研究发展中心 哈尔滨 150076

² 哈尔滨商业大学药物研究所博士后科研工作站 哈尔滨 150076

³ 国家教育部抗肿瘤天然药物工程研究中心 哈尔滨 150076

目的: 2450MHz 微波在医院等广泛使用, 成为在介入治疗肝癌和对腹部手术切口理疗中的主要手段, 由于微波具有较强的生物学效应, 其辐射对机体各个系统都有不同程度的损伤, 为了进一步探讨微波对机体的损伤机制, 尤其是对肝脏的损伤, 我们观察了微波照射后对小鼠肝脏组织中超氧化物歧化酶 (SOD) 和过氧化氢酶 (CAT) 活力、谷胱甘肽 (GSH) 和丙二醛 (MDA) 含量的影响, 为深入探讨微波的损伤机制及医学防护提供初步的理论依据。方法: 采用频率为 2450MHz 的 STW-1B 型微波治疗仪对昆明种小白鼠进行辐照, 按辐射功率密度为 10mW/cm^2 、 20mW/cm^2 、 40mW/cm^2 分别进行辐照 30 天, 每天 2 小时, 采用自由体位全身照射。微波辐照后次日, 取肝脏组织行抗氧化指标的测定, 分别用 NBT 羟胺法和紫外分光法测定肝脏组织中的 SOD 和 CAT 活性, 用 TBA 显色法和 DTNB 显色法测定肝脏组织中的 MDA 和 GSH 的含量。结果: 结果数据经 Pasw statistics 18.0 统计软件进行方差分析, 辐照后小鼠肝脏组织中 SOD 活性比空白对照组升高, 其中 40mW/cm^2 的高功率组有显著的升高 (SOD 活性空白组为 $20.45 \pm 1.28\text{U/mgprot}$, 低功率组为 $20.83 \pm 1.34\text{U/mgprot}$, 中功率组为 $21.29 \pm 0.97\text{U/mgprot}$, 高功率组为 $22.79 \pm 1.08\text{U/mgprot}$); MDA 的含量与空白组对比有显著的升高 (MDA 的含量空白组为 $5.33 \pm 1.04\text{nmol/mgprot}$, 低功率组为 $7.04 \pm 0.42\text{nmol/mgprot}$, 中功率组为 $7.03 \pm 1.11\text{nmol/mgprot}$, 高功率组为 $8.07 \pm 0.72\text{nmol/mgprot}$); GSH 的含量有显著的下降, 并随着辐射功率的增加出现明显的梯度 (GSH 的含量空白组为 $19.71 \pm 1.26\text{mg/gprot}$, 低功率组为 $17.85 \pm 1.14\text{mg/gprot}$, 中功率组为 $16.54 \pm 1.68\text{mg/gprot}$, 高功率组为 $15.81 \pm 1.07\text{mg/gprot}$); CAT 的活性无显著性差异, 但是有下降的趋势 (CAT 的活性空白组为 $1.22 \pm 0.13\text{U/mgprot}$, 低功率组

为 $1.20 \pm 0.11 \text{ U/mgprot}$ ，中功率组为 $1.14 \pm 0.17 \text{ U/mgprot}$ ，高功率组为 $1.09 \pm 0.09 \text{ U/mgprot}$ 。结论：上述实验及结果分析表明电磁辐射导致了小鼠体内自由基的增加，造成了小鼠机体的氧化应激。而肝脏组织中的 SOD 活性的升高，这可能是机体对微波辐照损伤的一种保护性应激，在微波辐照产生的自由基的诱导下，肝 SOD 的合成迅速增加，以减轻辐射对机体的损伤。关于微波辐射导致小鼠氧化损伤以及在医学防治上的意义还有待进一步探讨。

新型抗肿瘤新生血管药物的研发

曹志飞 潘燕燕 卜梓斌 张莎莎 商冰雪 刘瑞芳 鲍美美 何从 郭鹏达 周泉生

苏州大学唐仲英血液学研究中心 江苏省血液研究所 苏州大学附属第一医院 苏州 215123

肿瘤新生血管在恶性肿瘤的生长和转移中起举足轻重的作用。尽管自 2004 年以来已有 Avastin, Sutent, Endostatin 等五种抗肿瘤新生血管药物用于临床治疗癌症，并取得了一定的疗效，但最近临床资料显示这些抗肿瘤新生血管药物都缺乏抗肿瘤血管特异性、抗癌效果难以持久、易产生耐药性和肿瘤复发等缺陷，亟需改进。研究目的：为了提高抗癌疗效，需要用新的策略和新的靶标研发新一代高特异性、高效率的抗肿瘤新生血管药物。研究结果：近年来，我们揭示了肿瘤干细胞、肿瘤内皮细胞和某些肿瘤细胞能直接参与肿瘤新生血管形成，并在国际上首创了肿瘤内皮细胞的肿瘤新生血管形成模型，以及肿瘤干细胞和肿瘤细胞介导的新生血管形成模型 (Zhou Quansheng, et al, Methods 44 (2): 190 - 195, 2008)，并应用这些模型从蛋白、小分子药物库以及中草药库中筛选了抗肿瘤新生血管形成的药物，发现色氨酸 - tRNA 合成酶 (T2 - TrpRS) 具有特异性抗血管新生血管作用，而对正常内皮细胞形成的血管无影响；进一步研究揭示 T2 - TrpRS 是以细胞膜表面的血管内皮细胞钙粘着蛋白 (VE-cadherin) 为靶标，抑制肿瘤新生血管形成 (Zhou Quansheng, et al, Nature: Structure and Molecular Biology 2010, 17: 57 - 61)，为研发新一代抗肿瘤新生血管药物另辟蹊径。此外，我们还用上述肿瘤新生血管形成新模型筛选了中草药库，发现了五种具有较强抗肿瘤新生血管形成的迄今尚未报道的中草药。研究结论：综上所述，我们建立了新的抗肿瘤新生血管药物的筛选模型和研发平台，发现了 T2 - TrpRS 和五种抗肿瘤新生血管形成的中草药的特异性抗肿瘤新生血管作用，为抗癌治疗提供了新的武器。

HCN 通道阻断剂对培养海马神经元氨基酸释放及谷氨酸引起的

细胞钙内流的影响

郭莲军 郑敏 徐徐林 吕青 何治

华中科技大学同济医学院药理学系 武汉 430030

超极化激活及环化核苷酸门控阳离子通道 (hyperpolarization-activated, cyclic nucleotide-gated

cation channel, HCN), 广泛参与机体的多种生理功能如心跳, 呼吸, 睡眠与觉醒, 神经递质的分泌与释放, 突触传递的整合等, 并参与多种神经系统疾病如癫痫、神经损伤性疼痛、脑缺血及心律失常等疾病的病理生理过程的调节, 本研究应用 HCN 通道阻断剂 ZD7288, 观察其对原代培养大鼠海马神经元兴奋性氨基酸的释放及由谷氨酸引起细胞钙内流的影响, 结果发现正常细胞对照组、cAMP 5 μm 、50 μm 组、ZD7288 5 μm 及 50 μm 组细胞外液谷氨酸含量依次为 $99.2 + 17.7$ 、 136.1 ± 25.7 、 188.1 ± 47.7 、 31.4 ± 7.1 及 4.4 ± 1.0 $\mu\text{mol/L}$, 显示 HCN 通道激活物 cAMP 可剂量依耐性增加海马神经元细胞外液中谷氨酸含量, 与对照组比较 ($P < 0.01$); 而 HCN 通道阻断剂 ZD7288 可使谷氨酸水平下降并呈现量明显的量效关系, 与对照组比较 ($P < 0.01$)。应用钙成像技术研究发现 ZD7288 25 μM 、50 μM 、100 μM 分别孵育 20 min 后再加入谷氨酸 50 μM (终浓度); 发现 F340/380 荧光比值增加较谷氨酸 50 μM 处理组显著降低, 钙峰出现缓慢而低平; 对应的钙荧光增加率分别为 $59.22 \pm 8.72\%$ 、 $41.35 \pm 7.25\%$ 、 $21.01 \pm 4.41\%$, 各组之间有显著差异 ($P < 0.01$), 表明 ZD7288 可剂量依赖性抑制海马神经元谷氨酸释放及谷氨酸诱导的细胞内钙增加。

APP5 肽类似物对拟老年痴呆大鼠模型行为学的影响

王蓉 孟祥宏 赵志炜 姬志娟

首都医科大学宣武医院中心实验室 神经变性病教育部重点实验室 北京 100053

目的 研究 APP5 肽类似物 P165 对脑内胰岛素信号通路损伤的拟老年痴呆大鼠模型 (3 型糖尿病大鼠) 学习记忆功能的影响。方法 SD 大鼠随机分为正常对照组, 3 型糖尿病模型组, 模型 + P165 组, 采用双侧脑室注射链脲佐菌素 (Streptozotocin, STZ) 的方法, 剂量为 3mg/kg , 建立 3 型糖尿病模型。成模后给予 P165 灌胃治疗 4 周, 进行水迷宫实验。每两周测量体重, 造模前和取材前检测空腹血糖。应用 ELISA 方法检测大鼠血清胰岛素、胰高血糖素、胰岛素样生长因子 -1 (Insulin-like growth factor -1, IGF -1)。结果 水迷宫实验结果显示, 与正常组相比, 模型组第三天平均逃避潜伏期明显延长 ($p < 0.05$); 与模型组相比, 模型 + P165 组第三天平均逃避潜伏期明显缩短 ($p < 0.05$), P165 治疗组第四天、第五天逃避潜伏期均有所下降, 但未见统计学差异。大鼠血清检测结果可见, 与正常组相比, 模型组血清 IGF -1 水平明显降低 ($p < 0.01$), 而与模型组相比, 模型 + P165 组血清 IGF -1 显著增高 ($p < 0.05$)。各组动物治疗前后体重和血糖、胰岛素、胰高血糖素之间无明显统计学差异。结论 3 型糖尿病大鼠存在学习记忆功能障碍, 应用 P165 治疗可以提高大鼠血清 IGF -1 的水平, 改善大鼠的学习记忆功能, 而不影响血糖及其调节激素水平水平, 说明 P165 可能通过促进 IGF -1 的分泌和表达而实现神经保护作用。

单壁纳米碳管的药理学靶器官和毒理学靶细胞器及其在 AD 治疗中的安全应用

杨钟¹ 张英鸽¹ 杨延莲² 孙岚¹ 韩东² 李鸿¹ 王琛²¹ 军事医学科学院毒物药物研究所纳米药理毒理学重点实验室 北京 100850² 国家纳米科学中心 北京 100080

弄清楚纳米粒子的药理学和毒理学特点对于其作为药物载体的应用及环境中的纳米粒子的生物安全性评价都是至关重要的。这里我们用体内外实验表明单壁纳米碳管 (SWCNT) 的药理学作用和毒理学作用分别是由不同的靶细胞器所介导。离体线粒体和溶酶体实验表明, SWCNT 可以增加线粒体活性氧簇的产生。在没有线粒体存在的情况下不增加溶酶体活性氧簇的产生和 β -半乳糖苷酶的漏出, 但如果在实验体系中加入线粒体匀浆, SWCNT 能明显增加溶酶体活性氧簇的产生, 并增加 β -半乳糖苷酶自溶酶体的漏出。这些离体实验结果初步表明线粒体是 SWCNT 细胞毒性直接靶细胞器, 而溶酶体的损伤是继发于线粒体损伤之后。离体线粒体实验还表明 SWCNT 引起线粒体损伤的机制是通过其与线粒体电子传递体系的相互作用, 干扰电子的传递, 增加自由电子的漏出, 进而引起活性氧成分过产生。线粒体膜电位与活性氧产生之间的关系表明, 活性氧成分的增加紧接着线粒体膜电位的破坏。整体动物实验进一步证明溶酶体是介导 SWCNT 药理学作用的靶细胞器而线粒体是介导 SWCNT 毒性作用的靶细胞器。口服给药的 SWCNT 经胃肠道粘膜的柱状上皮细胞吸收, 吸收后的 SWCNT 的亚细胞分布具有嗜溶酶体特征, 但在大剂量下可分布于线粒体。SWCNT 亚细胞分布的嗜溶酶体特性与由 III PI3K and LAMP-2A 基因介导的自嗜作用有关。SWCNT 的亚细胞分布及细胞毒性作用与剂量之间具有明确的关系: 在 300 mg/kg 以下灌胃给药, SWCNT 只分布于溶酶体而不分布于线粒体, 也不造成细胞超微结构的损伤。在剂量大于 400 mg/kg 时, SWCNT 开始进入线粒体。SWCNT 一旦进入线粒体, 便会引起线粒体的破坏, 同时溶酶体也出现明显的损伤。SWCNT 造成的损伤往往局限于孤立的细胞个体, 几乎不造成组织损伤, 也不出现明显的疾病症状, 提示纳米粒子毒性作用具有很大的隐袭性。利用 SWCNT 嗜溶酶体特性及其在线粒体等细胞器的亚细胞分布的剂量特征, 可以通过严格地控制剂量, 使其只分布于溶酶体而不分布于线粒体, 因而只使其发挥药理学作用而不发生毒理作用。口服给药, SWCNT 被吸收后可沿神经突起的轴浆转运到达中枢神经的神经元的溶酶体中。利用 SWCNT 对乙酰胆碱 (ACh) 的吸附作用, 可将二者制备成 ACh 的药物递送体系, 有效地将 ACh 递送到中枢神经系统, 对实验性老年性痴呆进行有效的治疗。通过严格地控制剂量, SWCNT-ACh 药物递送系统用于老年性痴呆的治疗是安全的。ACh 由于不能进入中枢且易被破坏, 因此并不具有药理学意义。通过与 SWCNT 组成药物递送体系, ACh 即成为一种有效的治疗老年性痴呆的药物, 这是纳米技术和纳米载体在生物医药领域中应用的一个良好例证。进一步的研究正在进行中。

过氧亚硝基阴离子信号通路参与血管内皮细胞损伤机制研究及药物调控

陶蓉蓉 陈颖娴 张根生 刘璐璐 王焕威 邵雪晶 朱俊峰 韩峰

浙江大学药理毒理与生化药学研究所 杭州 310058

目的：探讨过氧亚硝基阴离子信号通路参与血管内皮细胞病理损伤过程的相关分子机制，为深入探讨心脑血管疾病的发生、发展规律提供实验依据。方法：利用缺氧缺氧（Oxygen-Glucose Deprivation, OGD）血管内皮细胞损伤模型开展相关研究。培养血管内皮细胞经 OGD 处理 1 h, 3 h, 6 h, 12 h, 24 h 不同时间后，分别检测细胞存活率；JC -1 染色流式细胞仪定量测定线粒体膜电位变化；通过透射电镜，免疫荧光染色等方法观察经 OGD 处理不同时间后内皮细胞线粒体表型病理变化；Western-blot 法及免疫荧光双染法检测血管内皮细胞损伤病理过程中相关蛋白表达改变及线粒体/胞浆移位情况。结果：OGD 损伤后可观察到明显的血管内皮细胞形态学改变，细胞逐渐拉长，变细，细胞核内出现染色质边聚及线粒体肿胀变形。同时，JC -1 染色结果提示 OGD 诱导血管内皮细胞线粒体膜电位下降。Western-blot 结果发现内皮细胞经 OGD 诱导 3 h 后 MMP -9 被激活，伴有 Omi/HtrA2 线粒体/胞浆移位显著增加。与之相反的是，内皮细胞内的 XIAP 自 OGD 诱导 3 h 后显著下调。激光共聚焦免疫染色结果同时也证实，OGD 6 h 后线粒体内 Omi/HtrA2 荧光强度明显减弱。过氧亚硝基阴离子清除剂可以有效调控硝基酪氨酸（Nitrotyrosine, NT）等信号蛋白表达及 OGD 诱导的血管内皮细胞损伤级联反应。结论：过氧亚硝基阴离子关联信号途径激活参与了 OGD 诱导的血管内皮细胞病理损伤过程。对过氧亚硝基阴离子介导的内皮细胞损伤信号途径进行早期干预对于防治缺血缺氧关联的心脑血管疾病具有重要意义。

柚皮素对凝血酶诱导的兔血小板聚集的影响

廖霞¹ 刘文² 丁航²

¹ 广东医学院生物教研室 ² 广东医学院生物化学与分子生物学教研室 湛江 524023

柚皮素是一种从柑橘类水果、普洱茶籽、长白瑞香等植物中提取的天然苦味化合物。近年来，对柚皮素的研究日益增多，发现其具有多种药理活性，但它对血小板的作用仍未清楚，本文用血小板悬液与柚皮素孵育 5min，然后用凝血酶（500 U/L）作用 1min，用 NIKON TE2000 - E 荧光倒置显微镜观测血小板聚集情况。结果发现，柚皮素对凝血酶诱导的兔血小板聚集有抑制作用，当柚皮素的浓度分别为 50, 100 和 200 μ mol/L 时，对血小板聚集的抑制作用随浓度的加大而增强。结果提示，柚皮素具有抗血小板聚集的作用。

槲皮素 -7 - 硫酸酯钠盐对血栓形成的影响

刘文 刘慧明 覃燕梅 丁航 梁念慈

广东医学院生物化学与分子生物学研究所 湛江 524023

目的：研究槲皮素 -7 - 硫酸酯钠盐（SQMS）对血栓形成、全血血小板聚集和血小板释放一

氧化氮 (NO) 的影响。方法: 用血栓生成仪观察大鼠颈动脉血栓形成情况; 小鼠尾静脉注射胶原蛋白 - 肾上腺素混合诱导剂造成瘫痪模型, 观察 15min 后小鼠瘫痪或死亡数; 全血与药物孵育 5min, 然后用凝血酶 (500 U/L) 作用 1min, 用全血血小板聚集仪观察全血血小板聚集情况; 血小板悬液与药物孵育 5min, 然后用凝血酶 (500 U/L) 作用 1min, 用 NIKON TE2000 - E 荧光倒置显微镜观测血小板聚集情况; 用硝酸还原酶法观察血小板释放 NO 情况。结果: SQMS 10mg/kg 和 20mg/kg 抑制大鼠颈总动脉血栓形成, 其抑制率分别为 72% 和 92%; SQMS 20mg/kg 和 40mg/kg 对混合诱导剂造成小鼠瘫痪或死亡有抑制作用, 其抑制率分别为 70% 和 80%; SQMS 160、320 和 640 μ mol/L 抑制凝血酶诱导的全血血小板聚集, 其抑制率分别为 24%、76% 和 57%; 荧光倒置显微镜观测到血小板聚集的抑制作用随浓度的加大而增强; SQMS 80、160、320 和 640 μ mol/L 对凝血酶诱导血小板释放 NO 有加强作用, NO 的增加率分别是 55%、118%、219% 和 394%。结论: SQMS 对血栓形成有抑制作用, 其作用机理与其抑制全血血小板聚集和增加血小板释放 NO 有关。

车叶草苷体外抗炎作用机理的初步探讨

丁晓瑜 李斌 程桂芳 白金叶 关慕贞 侯琦

中国医学科学院药物研究所 北京 100050

江西中医学院 南昌 330006

目的: 在体外采用巴豆油所致的小鼠耳肿胀、角叉菜胶所致的大鼠足肿胀等急性炎症模型研究了车叶草苷的体内抗炎作用的基础上, 观察长尾粗叶木中的环烯醚萜类成分的体外抗炎作用, 并对其抗炎作用机理进行了初步探讨, 方法: 本研究采用多种色谱方法对长尾粗叶木茎叶 95% 乙醇提取物进行了化学成分分离, 利用现代波谱方法对化学成分分离, 体外建立脂多糖激活的小鼠腹腔巨噬细胞炎症模型, 初步探讨车叶草苷的抗炎作用。采用了 MTT 法观察车叶草苷对小鼠腹腔巨噬细胞生长的影响, 采用 Griess 法观察车叶草苷对小鼠腹腔巨噬细胞分泌 NO 的影响, 采用 RT - PCR 观察其对 iNOSmRNA 表达的影响, 采用 Western Blot 观察其对 iNOS 和 COX - 2 蛋白表达的影响, 并采用瞬时转染 NF- κ B 荧光素酶报告基因质粒的方法观察其对 NF- κ B 活化的影响。结果: 经过现代波谱技术鉴定为环烯醚萜类成分车叶草苷, 车叶草苷在体外对腹腔巨噬细胞的生长无明显的影响, 车叶草苷在 0.1 - 100 μ mol \cdot L⁻¹ 浓度下, 对小鼠腹腔巨噬细胞的增殖无显著影响。在 1 - 50 μ mol \cdot L⁻¹ 浓度范围内, 可以显著抑制 1 μ g / mL 的 LPS 诱导的小鼠腹腔巨噬细胞的 NO 的生成, 50 μ mol \cdot L⁻¹ 时, 抑制率为 55.2%, IC₅₀ 为 45 μ mol \cdot L⁻¹; 在 100 μ mol/L 浓度时, 对 iNOSmRNA 的表达有明显的抑制作用。在 50 - 100 μ mol \cdot L⁻¹ 浓度范围内能够明显抑制小鼠巨噬细胞 iNOS 和 COX - 2 蛋白的表达, 在 100 和 50 μ mol \cdot L⁻¹ 时对 iNOS 蛋白表达的抑制率分别为 45.58% 和 26.37%, 对 COX - 2 蛋白表达的抑制率分别为 51.67% 和 35.82%。在 50 - 100 μ mol \cdot L⁻¹ 对 TNF - α 诱导的 NF - κ B 的活化有明显的抑制作用。结论: 车叶草苷确实具有一定的抗炎作用, 而

其抗炎作用可能是通过抑制 NF- κ B 的活化,从而抑制 iNOS 的基因转录,从而抑制 iNOS 蛋白表达,减少 NO 释放有关,另外,其对 COX-2 的抑制作用有待进一步深入研究。

IL-13 刺激肺成纤维细胞及布地奈德的干预效应

陈晓红

第三军医大学药理学教研室 广州医学院附一院广州呼吸疾病研究所 重庆 400038

目的 观察 IL-13 激活肺成纤维细胞的作用,研究吸入型糖皮质激素布地奈德 (BUD) 对 IL-13 作用的干预及其机制。方法 IL-13 加入培养的肺成纤维细胞,采用噻唑蓝法、免疫组织化学法、免疫印迹法、逆转录聚合酶链反应、ELISA 等方法检测细胞增殖、 α -肌动蛋白 (α -SMA) 表达及分泌 IL-6、嗜酸粒细胞趋化因子 (eotaxin) 的变化,观察 BUD 的作用并从 IL-13 的信号途径和 mRNA 衰变分析 BUD 的作用机制。结果 加入 20 ng/ml 的 IL-13 后,成纤维细胞分泌 IL-6 明显增加 [(20 \pm 2) pg/ml 和 (140 \pm 8) pg/ml], eotaxin 也明显增加 [(64 \pm 25) pg/ml 和 (340 \pm 51) pg/ml]。10⁻⁸、10⁻⁷、10⁻⁶、10⁻⁵ mol/L BUD 组 IL-6 表达水平较 IL-13 组明显下降,分别为 55 \pm 14、42 \pm 5、40 \pm 3、32 \pm 6pg/ml g/ml。BUD 组 IL-6 mRNA 表达比 IL-13 组明显减少。细胞上清液中 eotaxin 水平较 IL-13 组明显降低,分别为 287 \pm 59、263 \pm 57、235 \pm 59、183 \pm 72 pg/ml。IL-13 诱导成纤维细胞表达 α -SMA mRNA 及蛋白明显增加,并促进成纤维细胞增殖 (1.47 \pm 0.20) 倍。BUD 对 IL-13 诱导的 α -SMA mRNA 及蛋白的表达无明显影响,并明显具有协同 IL-13 促进成纤维细胞增殖的作用。IL-13 主要通过 JAK/STAT6 信号途径激活成纤维细胞,BUD 不影响 STAT6 磷酸化,也不影响 STAT6 转录活性。mRNA 衰变分析表明,BUD 不影响 IL-6 mRNA 衰变,但促进 eotaxin mRNA 衰变。结论 BUD 对 IL-13 刺激成纤维细胞的作用具有多重调节效应。BUD 抑制 IL-13 诱导成纤维细胞合成、释放炎症介质 IL-6 和 eotaxin 的作用,有利于改善气道上下皮纤维化,但对于 IL-13 促进成纤维细胞转化为肌成纤维细胞及其增殖方面起负面影响。

咖啡因对大鼠酒精性肝纤维化的防治作用

代雪飞 吕雄文

安徽医科大学药学院安徽天然药物活性研究省级实验室

国家中医药管理局中医药科研三级实验室“中药药理实验室” 合肥 230032

目的 观察咖啡因 (caffeine) 对大鼠酒精性肝纤维化的防治作用及其机制。方法 采用酒精每天早晚 2 次灌胃,连续 12 周,制备大鼠酒精性肝纤维化模型,给药组同时灌服相应浓度的咖啡因。分别于实验的第 8 周和第 12 周两个时点处死大鼠,称取肝脏湿重,计算肝系数;股动脉采血检测血清中谷丙转氨酶 (ALT)、谷草转氨酶 (AST) 以及透明质酸 (HA)、层粘连蛋白

(LN)、III 型前胶原氨基端肽 (PIIINP)、IV 型前胶原肽 (CIV) 的含量,同时剖腹取肝脏进行病理学检查。结果 咖啡因 (5, 10, 20mg/kg) 组大鼠血清中 ALT、AST、HA、LN、PIIINP、CIV 含量较模型组明显下降,肝脏组织病理学检查表明咖啡因组能够改善大鼠肝脏组织结构,缓解纤维化程度。结论 咖啡因对大鼠酒精性肝纤维化有明显的防治作用。

PI3K/Akt 信号通路与肝纤维化

黄成 李俊 马陶陶

安徽医科大学药学院安徽天然药物活性研究省级实验室

国家中医药管理局中医药科研三级实验室“中药药理实验室” 合肥 230032

肝纤维化 (hepatic fibrosis, HF) 是肝脏对各种慢性刺激进行损伤修复反应时,以胶原为主的细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 在肝内大量沉积的病理过程。肝星状细胞 (hepatic stellate cell, HSC) 在肝纤维化形成过程中居核心地位。在各种因素作用下,肝细胞、Kupffer 细胞、内皮细胞和星状细胞自身可产生多种细胞因子与活化产物等,这些因子可以通过各种信号通路调节 HSC 的功能,PI3K/Akt 是其中重要的一条通路。磷脂酰肌醇-3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinases, PI3K) 普遍存在于体内各类细胞,其在细胞的有丝分裂发生、细胞存活与分化、细胞生长、运动和凋亡等多种生理和病理过程中起重要作用。

PI3K/Akt 信号通路通过调节肝脏 ECM 产生和降解;促 HSC 增殖、抑制其凋亡;促进 TGF- β 、血小板源性生长因子 (PDGF)、胰岛素样生长因子 (insulin-like growth factors, IGFs)、瘦素 (leptin) 等致纤维化因子的表达,增强其活性;参与 Ras/ERK 通路的活化等多个方面参与肝纤维化的形成。

肝纤维化的形成是一个复杂的过程,涉及多条信号通路、多种细胞和细胞因子。细胞因子间在体内如何协调,各条通路间的相互作用及 PI3K/Akt 通路所起的作用还有待进一步研究;不同因素造成的肝纤维化模型中及肝纤维化形成的不同阶段,PI3K/Akt 通路所起作用的差别也有待进一步明确。总之,PI3K/Akt 信号通路在肝纤维化发病机制中发挥着重要作用,随着对它认识的逐步深入,对于阐明肝纤维化的发病机制,寻找治疗肝纤维化的方法有着积极的意义。

慢支大鼠肺泡巨噬细胞内 MAPK 信号传导通路及 TAL 的作用环节研究

黄艳 孟晓明 江国林 杨雅茹 刘娟 李俊

安徽医科大学药学院安徽天然药物活性研究省级实验室

国家中医药管理局中医药科研三级实验室“中药药理实验室” 合肥 230032

目的:肺泡巨噬细胞在慢支的发病,炎症反应中发挥了重要作用,而 MAPK 信号传导通路对炎症反应至关重要。本课题旨在前期研究的基础上,以慢支大鼠 AM 为平台,MAPK 信号通路为研

研究对象, 研究慢支大鼠 AM MAPK 信号传导通路, 在此基础上, 进一步探讨枇杷叶三萜酸 (TAL) 对此通路的作用及环节。方法: 分别应用 MAPK 通路上游信号蛋白 (PTK、PI3K、Akt、PKC) 的特异性抑制剂预处理 AM, western-blot 法观察下游蛋白磷酸化水平, 以确定转录前调节相关信号蛋白。结果: Genistein 可以不同程度的抑制 PKC、PI3K/Akt、MAPK 通路磷酸化的程度; LY294002 可以抑制 PI3K/Akt 磷酸化的水平, 同时诱导 p-p38、p-JNK 的高表达, 对 PKC/ERK 这条经典途径的磷酸化也有一定的激活作用; Calphostin C 阻断 PKC 的磷酸化, 对 P-ERK 水平有较大影响, 而对 p-p38 和 p-JNK 则影响不大。进一步探讨了 TAL 对 MAPK 通路的转录前信号蛋白的作用环节。发现 TAL 对 p-p38, p-JNK, p-ERK, p-PKC, p-Akt 皆有一定抑制作用 (其中对 p38 和 JNK 磷酸化水平的抑滞效应最为显著), 而对 p-PI3K, 其作用不甚明显, 同时, TAL 对模型组 TLR4 受体水平的增高也没有明显的降低作用。结论: 由上述结果我们推测慢支模型大鼠 AM 中 LPS 诱导的 MAPK 信号传导通路可能为 PTK—PI3K/Akt—JNK/P38 或者 PTK—PI3K—PKC—ERK。TAL 对 MAPK 通路的调控可能发生在 PI3K 下游环节, 具体机制还有待进一步研究。

实验性大鼠肝纤维化逆转过程中血清瘦素动态变化研究

李浩 李俊 黄成 黄艳 程娟 李政通 章圣朋 陶辉

安徽医科大学药学院安徽天然药物活性研究省级实验室

国家中医药管理局中医药科研三级实验室“中药药理实验室” 合肥 230032

背景与目的: 肝纤维化 (hepatic fibrosis) 是肝脏受损后机体在修复过程中纤维组织在肝组织中过度沉积的一种可逆性病理现象。瘦素 (leptin) 是一种功能广泛的蛋白激素, 肝组织中瘦素与其长链受体 (OB-Rb) 结合后, 可通过多种途径激活星状细胞, 促进肝纤维化发展。体内瘦素的含量与肝纤维化的形成和逆转有着密切的关系。本实验拟探讨瘦素在实验性大鼠肝纤维化自发逆转过程中的动态变化及可能的作用机制。方法: SD 大鼠分正常和模型组; 模型组大鼠背部皮下注射 50% CCl₄ (CCl₄: 花生油 = 1:1, 0.1ml/100mg) 12 周, 建立肝纤维化模型, 停止注射自然逆转, 分别于逆转 2 周、4 周 6 周、8 周取肝组织进行 HE 及 Masson 染色、羟脯氨酸含量检测、OB-Rb 和 TGF- β 1 mRNA 表达; 取血清检测 ALT、AST、leptin、TGF- β 1 含量; 结果: 停止注射 CCl₄ 4 周后实验动物肝功能开始恢复, ALT、AST 水平与正常组无显著性差异 (正常组: ALT 22.14 \pm 3.61U/L、AST 81.11 \pm 7.84U/L; 模型组: ALT 77.57 \pm 9.77 U/L、AST 136.12 \pm 10.80 U/L); 逆转 4 周 ALT 23.30 \pm 6.02 U/L、AST 81.88 \pm 6.12 U/L); 逆转 6 周病理切片染色显示仅在肝汇管区周围有纤维化, 及少量的局限性窦周纤维化, 肝小叶内可见纤维瘢痕但不影响小叶的完整性; 逆转 8 周后肝组织羟脯氨酸含量显著降低 (正常组 2.42 \pm 0.36 μ g/mg, 模型组 10.56 \pm 1.79 μ g/mg 逆转 8 周 4.04 \pm 3.01 μ g/mg); 血清瘦素和 TGF- β 1 在逆转 4 周后显著降低 (正常组: leptin 7.41 \pm 3.67ng/L、TGF- β 1 3.26 \pm 0.96 ng/L; 模型组: leptin 13.52 \pm 6.67 ng/L、TGF- β 1 8.63 \pm 1.66 ng/L; 逆转 4 周 leptin 7.89 \pm 2.14 ng/L、TGF- β 1 3.88

± 2.97 ng/L); 同时随着逆转时间增加, 肝组织 OB-Rb 及 TGF- β 1RmRNA 表达也逐渐减弱。

结论: 实验性大鼠肝纤维化在去除损伤因素后, 经 6-8 周可自然逆转至正常; 逆转过程中血清瘦素含量逐渐降低, 与大鼠肝功能恢复、纤维组织消退具有关联性; 瘦素在逆转过程中的作用可能与其受体表达减弱及 TGF- β 1 含量降低有关。

橙皮苷对小鼠免疫性肝损伤的保护作用及部分作用机制研究

李晓冬 李俊

安徽医科大学药学院安徽天然药物活性研究省级实验室

国家中医药管理局中医药科研三级实验室“中药药理实验室” 合肥 230032

目的 研究橙皮苷对小鼠免疫性肝损伤的保护作用及部分作用机制研究。方法 60 只昆明种小鼠随机分为 6 组, 分别为正常组、模型组、橙皮苷大、中、小剂量组、联苯双酯组, 用不同剂量橙皮苷连续给小鼠灌胃 10d 后, 正常组小鼠尾静脉注射 PBS 溶液 0.3ml, 其他各组按 ConA (20mg/kg) 以 PBS 溶液稀释为 0.3ml 尾静脉注射造模, 造成急性肝损伤, 禁食 8h 后采血, 取肝脏经 10% 甲醛固定, HE 染色做病理检查, 另取小块肝脏, 用冷生理盐水洗去浮血, 拭干, 称取 0.5g 肝组织, 用冷生理盐水制成 10% 的肝匀浆。测定不同剂量的橙皮苷对肝损伤血清中丙氨酸转氨酶 (ALT)、天门冬氨酸转氨酶 (AST) 活性、肝匀浆中丙二醛 (MDA)、谷胱甘肽 (GSH)、一氧化氮 (NO)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 (IL-1) 和干扰素- γ (IFN- γ) 的含量及超氧化物歧化酶 (SOD) 活性的影响; 对肝组织进行病理学检查和免疫组化法检测 α -SMA、NF-KBp65 的表达; 同时用 RT-PCR 法检测肝脏中 TNF- α 的表达结果橙皮苷能降低小鼠免疫性肝损伤血清 ALT、AST、TNF- α 、IFN- γ 和 IL-1 的水平, 降低肝匀浆中 MDA、NO 的含量, 升高 GSH 的含量, 增强 SOD 的活性, 减轻 ConA 对肝组织的病理损伤, 免疫组化法检测橙皮苷组小鼠肝匀浆中 α -SMA 和 NF-KBp65 阳性表达显著减少, RT-PCR 检测橙皮苷组能显著降低小鼠肝匀浆中 TNF- α 水平。结论 橙皮苷对 ConA 致小鼠免疫性肝损伤具有一定的保护作用, 其机制可能与他清除自由基, 增强机体抗脂质过氧化能力及降低 IL-1、TNF- α 和 IFN- γ 等炎性细胞因子的表达有关。

枇杷叶三萜酸对大鼠肺纤维化的防治及其对肺纤维化大鼠肺泡巨噬细胞 TNF- α 、TGF- β 1 表达的影响

杨雅茹 黄艳 孔一帆 谢丹 李俊

安徽医科大学药学院安徽天然药物活性研究省级实验室

国家中医药管理局中医药科研三级实验室“中药药理实验室” 合肥 230032

目的 研究枇杷叶三萜酸 (TAL) 对大鼠肺纤维化的防治作用并探讨其对肺纤维化大鼠肺

泡巨噬细胞 (AM) 分泌的肿瘤坏死因子 - α (TNF- α)、转化生长因子 - β 1 (TGF- β 1) 的影响。方法 通过气管内一次性滴注盐酸平阳霉素 (5 mg/kg) 复制大鼠肺纤维化模型。治疗组于造模后第 2 天开始灌胃给予不同剂量的 TAL 或醋酸泼尼松。各组大鼠于给药后第 28 天, 取固定部位肺组织石蜡切片 HE 染色, 采用 ELISA 法检测 AM 培养上清中的 TNF- α 、TGF- β 1 的水平。PR-PCR 方法检测 TAL 对肺纤维化大鼠 AM TNF- α 、TGF- β 1 mRNA 表达的影响。结果 病理学切片显示 TAL 能明显改善模型组大鼠肺脏组织结构, 减轻肺纤维化增生程度。同时, RT-PCR 和 ELISA 的结果均显示 TAL 能明显降低模型组大鼠 AM 中 TNF- α 、TGF- β 1 的表达。结论 TAL 对大鼠肺纤维化有一定的防治作用, TAL 抑制 AM TNF- α 、TGF- β 1 的表达及减少其释放, 可能是其阻断肺纤维化进程的机制之一。

鞘内和侧脑室注射异氟烷对小鼠的镇痛作用的比较

张明阳 刘亚君 周美艳 陈晏 蔡慧明 宋苏沛 戴体俊

徐州医学院麻醉药理学教研室 徐州 221002

目的 用热板法, 扭体法, 福尔马林法观察、比较鞘内注射和侧脑室注射异氟烷对小鼠的镇痛作用, 从整体水平探讨异氟烷的镇痛作用部位。方法 昆明种小鼠 160 只, 随机分为鞘内注药组和侧脑室注药组, 每组又分为 4 小组, 每组小鼠体重和性别比例均相似。每小组小鼠分别注射人工脑脊液 (aCSF) 0.04 μ l/g, 异氟烷 0.02 μ l/g, 0.04 μ l/g, 0.08 μ l/g。在热板法中, 用药前测小鼠的基础痛阈 (basal HPPT, 小鼠在恒温水箱浴从其足部接触热板到开始舔后足的时间作为热板法痛阈, pain threshold in hot-plate test, HPPT) 两次, 间隔 5min, 取其均值。用药后 5min, 10min, 15min, 20min, 25min 分别测出小鼠的 HPPT。在扭体法中, 各小组小鼠在注射异氟烷 1min 后腹腔注射 1.5% 冰醋酸 0.1ml/10g, 以注射冰醋酸后 15min 内发生的扭体次数为疼痛定量指标。在福尔马林法中, 在鞘内或侧脑室注射后 5min 足底注射福尔马林, 观察小鼠在 60min 内的抖足时间和抬足次数。结果 在鞘内注药组, 与人工脑脊液对照组相比, 鞘内注射异氟烷 0.02 μ l/g, 0.04 μ l/g, 0.08 μ l/g 均能引起小鼠 HPPT 的增高和扭体次数的降低 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$), 而且随着鞘内注射异氟烷剂量的增加, 这种作用越来越明显。而在侧脑室注药组, 与人工脑脊液对照组相比, 侧脑室注射异氟烷 0.02 μ l/g, 0.04 μ l/g, 0.08 μ l/g 对小鼠 HPPT 和扭体次数均没有明显影响 ($P > 0.05$)。在福尔马林法实验中, 鞘内注射异氟烷 0.01 μ l/g, 0.02 μ l/g, 0.04 μ l/g 能够剂量依赖性的减少小鼠的抖足时间和抬足次数 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$); 侧脑室注射异氟烷 0.01 μ l/g, 0.02 μ l/g, 0.04 μ l/g 对小鼠抖足时间和抬足次数均没有明显影响 ($P > 0.05$)。结论 异氟烷对小鼠疼痛的镇痛部位主要在脊髓, 脑可能不是主要镇痛部位。

小叶买麻藤植物中有效中成分 (1, 2, 3) 及其类似物的合成与抗 HIV - 1 RT、HIV - 1 PR 的抑制作用

王琳¹ 朴志松¹ 董飏² 章天² 陶佩珍²

¹ 中国医学科学院药物研究所 北京 100050

² 中国医学科学院医药生物技术研究所 北京 100050

中国医学科学院药物研究所林茂等首先从我国传统中草药小叶买麻藤植物 (*Gnetum parvifolium*) 中分离得到天然产物白藜芦醇 (1, 3, 5, 4' - 三羟基 - 反式二苯乙烯, resveratrol), 异单叶大黄素 (2, 3, 5, 4' - 三羟基 - 3' - 甲氧基反式二苯乙烯, isorhapotigenin) 及银松素 (3, 3', 5 - 二羟基 - 反式二苯乙烯, pinosylvin)。我们合成了上述三个天然产物 (1, 2, 3), 它们均属于多羟基取代反式二苯乙烯结构, 并发现其在组织培养细胞内具有抗 HIV - 1 活性, 然后对其反式二苯乙烯结构中的酚羟基、取代位置、数目进行修饰, 合成了其类似物 (4 - 10), 评价了其对抗 HIV - 1 RT (逆转录酶) 和 HIV - 1 PR (蛋白酶) 的抑制作用。

筛选结果如表 1 所示: 天然产物 (2, 3) 及其类似物 (4, 8, 9, 10) 对 HIV - 1 RT 均有抑制作用, 其中化合物 (5) 活性最强, 其 IC_{50} 为 0.56mM。天然产物 (3) 和化合物 (4, 6) 对 HIV - 1 PR 也均有抑制作用, 其中活性最强的是化合物 (4), 其 IC_{50} 为 3.0mM。进一步结构优化还在进行中。

表 1 多羟基取代反式二苯乙烯类化合物对 HIV - 1 RT、HIV - 1 PR 的抑制作用

化合物编号	R	R'	IC_{50} (μ M)	
			HIV - 1 RT	HIV - 1 PR
1	4 - OH	3,5 - (OH) ₂	649.9	-
2	3,5 - (OH) ₂	3 - OCH ₃ , 4 - OH	2.96	-
3	3,5 - (OH) ₂	H	96.9	19.0
4	3,4,5 - (OH) ₃	3,5 - (OH) ₂	81.7	3.0
5	3,4,5 - (OH) ₃	3 - OH	0.56	-
6	3,5 - (OH) ₂	3,5 - (OH) ₂	206.5	13.9
7	4 - OH	3,4 - (OH) ₂	41.3	-
8	3,5 - (OH) ₂	4 - Cl	30.5	101.0
9	3,5 - (OH) ₂	3,4 - (OH) ₂	37.9	-
10	3,5 - (OH) ₂	3 - OH	61.9	-

注: “-” 无抑制作用

野西瓜提取物的抗氧化作用研究

贺春朋^{1,2,3} 于蕾^{1,2,3} 张小敏^{1,2,3} 季宇彬^{1,2,3}

¹ 哈尔滨商业大学生命科学与环境科学研究中心 哈尔滨 150076

² 哈尔滨商业大学药物研究所博士后科研工作站 哈尔滨 150076

³ 国家教育部抗肿瘤天然药物工程研究中心 哈尔滨 150076

目的：为了进一步研究野西瓜的抗氧化作用，本文采用 DPPH 自由基法测定野西瓜的抗氧化活性，该方法简便易操作，反应稳定，数据重现性好。DPPH· 分光测定法的测定原理是依据 DPPH· 在 517nm 处有一强吸收，其乙醇溶液呈深紫色。当有自由基清除剂存在时，由于与其单电子配对而使其吸收逐渐消失，其褪色程度与其接受的电子数量成定量关系。因而可用分光法进行定量分析。国外已有很多的学者用此法研究了物质清除自由基的性质。本实验从野西瓜的各个提取部位进行研究，分别在野西瓜的醇提取物里依次用石油醚、氯仿、乙酸乙酯、正丁醇萃取，挥干至膏称重，配制成浓度为 0.2g/L、0.4 g/L、0.6 g/L、0.8 g/L、1.0 g/L。采用 VC 为对照品，DPPH 浓度为 25.3 mg/L。结果：（1）石油醚萃取部位的 DPPH 清除率为 4.28%、7.86%、10.32%、14.12%、19.38%，从结果可以看出来随着浓度的增大，DPPH 的清除能力也随之变大。在实验的最高浓度下清除率达到了 19.38%。（2）氯仿部位的 DPPH 清除率为 2.27%、6.38%、9.45%、14.34%、18.47%，氯仿的极性比石油醚大些可是在数据上可以看出来清除能力没有大的改变，说明氯仿部位的清除能力没有随着极性的增大而增大。（3）乙酸乙酯部位的清除率为 8.36%、14.45%、19.32%、26.65%、37.48%，极性增大到了乙酸乙酯部位的时候可以在结果明显的看出来 DPPH 清除能力变大了，说明乙酸乙酯部位里的抗氧化成分比石油醚部位和氯仿部位的多。（4）正丁醇部位的清除率为 3.46%、7.68%、10.39%、15.78%、19.79%，本实验的最大极性部位正丁醇部位的清除能力没有随着极性的变大而增大，说明正丁醇部位的抗氧化成分含量没有乙酸乙酯部位多。结论：从实验结果可以看出来本实验的抗氧化能力最强的部位是乙酸乙酯部位，经查阅资料分析抗氧化成分可能是黄酮类成分，黄酮类成分溶于乙酸乙酯，希望本实验能够为野西瓜以后的抗氧化实验提供参考。

以 GPR40 受体为靶点的抗糖尿病药物筛选细胞模型的建立

高丽辉 环奕 刘景龙 刘泉 申竹芳

中国医学科学院北京协和医学院药物研究所 北京 100050

目的：GPR40 是新近发现的 G 蛋白偶联受体家族成员，主要分布于人体的胰腺、脑、肝脏、心脏和骨骼肌。研究证实 GPR40 是中、长链游离脂肪酸 (FFAs) 的受体，可以介导 FFAs 的“增强葡萄糖刺激胰岛素分泌”的作用。本研究致力于建立以 GPR40 信号通路为靶点的药物筛选细胞

模型，用于发现 GPR40 受体激动剂类的新型抗糖尿病药物。方法：分别构建人源 GPR40 蛋白跨膜表达质粒：Peak13 CD5L - hGPR40，受 GPR40 特异调控的 ELK1 激活结构域与 GAL4 DNA 结合结构域（DBD）融合蛋白表达质粒：pCMV - ELK1 - Gal4 tag5A，以及 6 拷贝的 Gal4 应答元件调控的荧光素酶报告基因质粒：Peak12 - 6 × GAL4 - luci，将以上三个质粒共转染 HEK293T 细胞株，加入不同浓度的人工合成 GPR40 小分子激动剂——GW9508 或者 GPR40 内源性配体——软脂酸，药物作用一定时间后裂解细胞，加入荧光素酶底物，化学发光法检测荧光素酶表达水平，以酶表达水平反映细胞对 GPR40 激动剂的反应性和特异性。结果：HEK293T 细胞株经瞬时转染 Peak13 CD5L - hGPR40，pCMV - ELK1 - Gal4 tag5A，以及 Peak12 - 6 × GAL4 - luci 24 小时后，分别加入不同浓度的 GW9508 和软脂酸刺激，同时设立空白对照孔。结果发现，药物作用 24 小时后，GW9508 低浓度（ 10^{-8} Mol/L）刺激即可诱导荧光素酶表达（为空白对照孔的 2 倍），而高浓度（ 10^{-6} Mol/L）可诱导较强荧光素酶表达（约为空白对照孔的 4 倍），其诱导表达活性具有量效关系。软脂酸（ 10^{-5} Mol/L）刺激亦可诱导荧光素酶表达（为空白对照孔的 1.5 倍），且诱导作用随软脂酸浓度增加而增强。结论：成功建构以人源 GPR40 信号通路为靶点的 HEK293T 细胞模型，该细胞模型对 GPR40 的内源性配体——软脂酸以及人工合成 GPR40 小分子激动剂——GW9508 的激活反应灵敏，具有特异性，可用于 GPR40 激动剂筛选，将进一步优化该细胞模型使之应用于高通量筛选。

四氢生物蝶呤对糖尿病小鼠内皮祖细胞功能的影响

铁璐^{1,2} 李学军² 陈丰原¹

¹ 美国匹兹堡大学医学院外科系 美国 15213

² 北京大学医学部基础医学院药理系 北京 100191

目的：血管内皮功能受损是糖尿病微血管并发症的一个重要诱因，近期研究显示骨髓来源的内皮祖细胞（endothelial progenitors cells, EPCs）可以定向结合到血管再生部位并参与修复受损内皮。内皮一氧化氮合酶（endothelial nitric oxide synthase, eNOS）参与调节 EPCs 的动员及功能，但在糖尿病状态下由于 eNOS 辅因子四氢生物蝶呤（tetrahydrobiopterin, BH4）水平的下降则引起 eNOS 脱偶联并导致其活性降低。本研究拟观察 BH4 合成的限速酶 GTP 环水解酶 I（GTP cyclohydrolase I, GTPCH I）的增加对糖尿病小鼠中 EPCs 数目及功能的影响。方法：我们利用野生型小鼠（wild type, WT），内皮特异性 GTPCH I 高表达的转基因小鼠（Tg - GCH）以及 BH4 缺陷的 hph - 1 小鼠，采用链脲佐菌素（streptozotocin, STZ）腹腔注射的方法建立糖尿病模型。结果：与其对照组相比，STZ 诱导的糖尿病小鼠以及 hph - 1 小鼠外周血中 EPCs 的数目显著降低；而与 WT 糖尿病小鼠相比，Tg - GCH 糖尿病小鼠外周血中 EPCs 的数目明显增加。使用流式细胞仪测量的结果显示 WT 糖尿病小鼠以及 hph - 1 小鼠 EPCs 胞内 NO 的水平明显下调，而超氧阴离子的水平明显上调；Tg - GCH 糖尿病小鼠 EPCs 胞内 NO 的水平增加，胞内超氧阴离子的水

平降低。此外，内皮特异性 BH4 水平的增加可以改善糖尿病诱导的 EPCs 迁移及小管形成功能的损伤。Western Blots 的结果显示与 WT 糖尿病及 hph - 1 小鼠相比，WT、Tg - GCH、Tg - GCH 糖尿病小鼠 EPCs 分泌的内源性血管新生抑制分子 - 血栓粘合物（thrombospondin - 1，TSP - 1）明显下调。结论：上述实验结果提示内皮特异性 BH4 水平的增加有可能通过降低氧化应激抑制 TSP - 1 来调节 STZ 诱导的糖尿病小鼠中 EPCs 的数目及功能。

Alpha - 葡萄糖苷酶抑制剂治疗肥胖症的实验研究

叶菲 田金英 张晓琳 陈玲 贺伊博 韩静
中国医学科学院药物研究所 北京 10050

Protein Kinase D Activation Stimulates the Transcription of the Insulin Receptor Gene

Zhi-Yun Zhao, Yong-Qiang Shan, Hao Zhang, Dan-Qing Song,
Yi Li, Yue-Ming Wang, Xue-Fu You, Wei-Jia Kong, Jian-Dong Jiang
Department of Pharmacology, Institute of Medicinal Biotechnology,
Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing, 100050, China

OBJECTIVE—Berberine (BBR) up-regulates the insulin receptor (InsR) gene by stimulating its promoter in a protein kinase C (PKC) -dependent manner. This study was designed to use BBR as a molecule probe to discover the kinase isoforms capable of activating InsR gene promoter. **RESEARCH DESIGN AND METHODS**—We designed a panel of bioactive compounds including BBR and four PKC inhibitors that have different isoform-selectivity. The role of the identified kinase isoform in InsR expression was confirmed with RNA interference. We also analyzed the kinase activity, autophosphorylation and intracellular translocation. **RESULTS**—We found that Gö6976, a selective inhibitor of PKC μ /protein kinase D 1 (PKD1), effectively and specifically abolished the activity of BBR on InsR. PKD1/PKC μ is a member of the PKD family that also covers PKD2 and PKD3/PKC ν with high homology. In the RNA interference experiment, we found that silencing any one of the three PKDs eliminated the effect of BBR on InsR expression and on cellular glucose consumption. The co-existence of the 3 PKD members appeared to be essential for BBR to transmit its signal to the InsR gene promoter. BBR enhanced the PKD1 catalytic activity, but not expression of the PKDs. Along with BBR treatment, PKD1 ser916 autophosphorylation was increased time- and dose-dependently, indicating an activation of PKD1 by BBR. BBR also induces PKD1 translocation from cytosol to plasma membrane, further verifying PKD1 activation. **CONCLUSIONS**—These results suggest that PKD activation stimulates InsR transcription and the co-existence of the three PDKs is

required for the stimulation. We consider PKD1 to be a target to discover drugs for sugar-related disorders.

宫内发育迟缓母鼠血、胎鼠血及羊水的 NMR 代谢组学研究

刘岩松 鄢友娥 梁赅 平洁 汪晖

武汉大学基础医学院药理学系 武汉 430071

目的：应用基于核磁共振（NMR）的代谢组学和模式识别技术，检测宫内发育迟缓（IU-GR）模型胎血、羊水及母鼠血，找出母体血浆中一组特征性反映 IUGR 的小分子代谢物（即生物标志物）。方法：建立不同剂量咖啡因、尼古丁孕期暴露所致大鼠 IUGR 模型，利用 NMR 代谢组学技术检测胎鼠血浆、羊水、母鼠血中的差异代谢谱，找出差异代谢物证明 IUGR 胎鼠体内三大物质代谢通路的改变，反映胎儿神经内分泌代谢紊乱；利用上述差异代谢物与孕期咖啡因、尼古丁暴露组在不同剂量、不同孕期母体血的差异代谢物进行比较，并结合生物信息学分析方法，找出母体血浆中一组特征性反映 IUGR 的小分子代谢物（即生物标志物）。结果：外源物暴露后可引起胎鼠血浆和羊水中一些主要参与脂类代谢（如甘油三酯、脂蛋白等）、糖代谢（如葡萄糖、肌醇等）和氨基酸代谢（如苯丙氨酸、谷氨酰胺等）的物质含量改变，而且羊水代谢组变化与胎血代谢组变化有着密切的联系。另外，外源物暴露后也可引起母鼠血浆中一些主要参与脂类代谢（如脂蛋白、赖氨酰基蛋白、甘油三酯等）、糖代谢（如葡萄糖、乳酸、丙酮酸、苯丙氨酸等）和氨基酸代谢（如苯丙氨酸、谷氨酰胺、酪氨酸、异亮氨酸、亮氨酸等）的物质含量改变。结论：应用基于 NMR 的代谢组学和模式识别技术，利用生物信息学的方法确定了母血、胎血、羊水中代谢物的变化，证明了外源物致 IUGR 的胎儿神经内分泌代谢紊乱机制，进而确定母鼠血中能特异性反映胎鼠发育迟缓的一组早期候选生物标志物，为后续在临床上寻找孕妇外周血中特异性反映 IUGR 的早期生物标志物，进而建立 IUGR 产前早期筛查诊断技术，提供新的研究思路和技术手段。促进代谢组学技术在 IUGR 诊断中的应用，发展了从基础到应用的研究思路，可将基础生物医学研究的成果较快地“转化”并应用于 IUGR 的预防、诊断和治疗及预后评估。

混合探针底物法测定五味子提取物对大鼠细胞色素 P450 同工酶的作用

王宝莲 扈金萍 陈晖 李燕

中国医学科学院北京协和医学院药物研究所 北京 100050

本研究考察了五味子水/醇提取物多次给药对大鼠细胞色素 P450 酶（CYP450）6 种亚型的影响。雄性 SD 大鼠灌胃给予五味子水/醇提取物，连续给药 7 天，剂量为 1.5g/Kg，末次给药后处死大鼠，制备大鼠肝微粒体，将 CYP450 酶 6 种亚型特异性探针底物非那西丁（CYP1A2）、右美沙芬（CYP2D2）、双氯酚酸钠（CYP2C6）、美芬妥英（CYP2C11）、氯唑沙宗（CYP2E1）、

咪达唑仑 (CYP3A1/2) 加入制备的大鼠肝微粒体中进行体外温孵, 采用液相色谱 - 串联质谱分析方法测定 6 个特异性底物对应生成的 6 种代谢产物 (对乙酰氨基酚、右啡烷、4 - 羟基双氯酚酸钠、4 - 羟基美芬妥英、6 - 羟基氯唑沙宗、1 - 羟基咪达唑仑), 以产物生成速率反映 CYP450 同工酶活性。结果表明五味子醇提取物给予大鼠 7 天对 CYP2C6、CYP1A2 没有显著性影响, 对 CYP2D2 具有极显著性抑制作用, 对 CYP2C11 有显著性抑制作用, 对 CYP3A1/2 和 CYP2E1 具有极显著性诱导作用; 五味子水提取物对 CYP2C6、CYP3A1/2、CYP1A2、CYP2C11 没有显著性影响, 对 CYP2D2 有极显著性抑制作用, 对 CYP2E1 有极显著性诱导作用, 因此, 五味子与其它药物合用时有发生相互作用的可能性。

盐酸大观霉素栓剂在兔体内药代动力学研究

徐瑞明

中国医学科学院药物所 北京 100050

对盐酸大观霉素栓剂的可行性进行了研究。新西兰兔分为 3 组, 每组 5 只, 分别肛门给盐酸大观霉素栓剂 150mg/粒或 300mg/粒或肌肉注射盐酸大观霉素 150mg/只, 肛门给药组在 0.25、0.5、1、2、3、4 小时耳缘静脉取血。肌肉注射组在注射后 5、15、30 分钟及 1、2、3、4 小时耳缘静脉取血。血清用杯碟法测定血中药物浓度。培养基为无酵母培养基 2 号, 检定菌为肺炎杆菌 7, 加入菌量约为 5×10^5 CFU/ml。用 3p87 药代动力学计算程序计算药代参数。结果显示无论肌肉注射还是肛门给药在 1 小时左右血药浓度达峰, 肌注 C_{max} 为 $136.1 \pm 11.4 \mu\text{g/ml}$, 栓剂 150mg 和 300mg T_{max} 分别为, 44.3 ± 5.4 和 $70.1 \pm 11.6 \mu\text{g/ml}$ 。肌注 T_{max} 为 31.8 ± 5.1 min 栓剂 150mg 和 300mg T_{max} 分别为, 58.3 ± 2.3 和 54.7 ± 3.4 min。盐酸大观霉素肌注 AUC 为 $17229 \mu\text{g/ml} \cdot \text{h}$ 。盐酸大观霉素栓剂 150mg, 300mg 的 AUC 分别为 7370 和 $16082 \mu\text{g/ml} \cdot \text{h}$ 。栓剂 150mg 的生物利用度相当于肌肉注射的 42.8%。对淋球菌的有效抑制浓度持续时间约 4 小时。结果提示盐酸大观霉素栓剂是可行的。

高山红景天苷改善外周性疲劳大鼠骨骼肌细胞内

ATP、AMP 以及 P_i 含量的研究

王昊^{1,2,3} 汲晨锋^{1,2,3} 季宇彬^{1,2,3}

¹ 哈尔滨商业大学生命科学与环境科学研究中心 哈尔滨 150076

² 哈尔滨商业大学药物研究所博士后科研工作站 哈尔滨 150076

³ 国家教育部抗肿瘤天然药物工程研究中心 哈尔滨 150076

目的: 测定运动性疲劳大鼠体内 ATP、AMP 和 P_i 的含量变化, 从而进一步验证红景天苷的

抗疲劳作用。方法：SD 大鼠，体重 (170 ± 10.0) g，雌雄各半，随机分成 5 组，每组 10 只。设高山红景天苷高中低 3 个剂量组，即：200、100、50mg/ (kg·d)，另设阴性对照组（生理盐水）和阳性对照组（人参皂苷 Rg1）。经口灌胃给药，每只大鼠 1 ml/次·d，连续给药 12d。末次给予受试物 30min 后，在大鼠尾根部负重 5% 体重的铅皮，置游泳箱中游泳，水深不少于 50cm，水温为 26℃。分别于运动后 6 小时、12 小时、24 小时、48 小时后四个时间点将大鼠断颈处死，每个时间点三只大鼠。迅速在动物股四头肌中间部位取材，冰浴条件下去除脂肪和结缔组织，冷生理盐水洗净后称重，立即剪碎，加入生理盐水，在冰水浴中制成 10% 的组织匀浆，离心后吸取上清，得待测定样品，置于 -20℃ 冰箱保存备用。采用高效液相色谱法测定肌细胞内 ATP，AMP 含量，试剂盒法测定肌细胞内无机磷 Pi 含量。结果：与阴性对照组相比，各时间点内高山红景天苷组肌细胞内 ATP 含量升高，且随剂量的增加有上升趋势；AMP 含量在力竭性游泳运动后 48h 内均高于空白对照组，在恢复期的 12h 前处于上升趋势，于 12h 处达到最高值并在 12h 至 48h 有所下降；各时间点内高山红景天苷组对肌细胞内无机磷 Pi 含量有不同作用。各组肌细胞无机磷 Pi 含量在力竭运动后均有所上升且高于阴性对照组。除高剂量组外，各组大鼠在 12h 处肌细胞 Pi 值均为最高值，阴性对照组与低剂量组在力竭性游泳大鼠的恢复期 12h 至 48h 内 Pi 浓度先降低后升高，中、高剂量组在该时间段内 Pi 浓度一直处于上升趋势。结论：高山红景天苷对于调节和维持细胞能量物质并且对减少疲劳和延缓疲劳具有一定的积极作用。

液相色谱法测定低氧重复暴露小鼠脑中腺苷酸含量

吴燕川 谢胜男 李欣 李尧华 于顺

首都医科大学宣武医院老年病医疗研究中心中心实验室 北京 100053

目的 为研究低氧重复暴露小鼠能量代谢变化与其耐缺氧能力之间的关系，建立使用高效液相色谱-可变波长检测系统，测定小鼠脑组织中腺苷酸含量的方法。方法 应用美国安捷伦公司的 Agilent1200 高效液相色谱仪和可变波长检测器、Supelco Discovery C18 (150mm × 4.6mm, 5μm) 反相色谱柱、相同填充材料的保护柱及高氯酸沉淀蛋白质方法对低氧重复暴露小鼠脑样品中腺苷酸 ATP、ADP 和 AMP 进行分离分析。波长为 254nm，流动相为 30mMK₂HPO₄ - KH₂PO₄ (含 5% 甲醇, v/v)，pH5.85，流速为 1.0 mL/min，进样体积为 20μL，柱温为 30℃。结果 腺苷酸 ATP、ADP 及 AMP 在 10~100μg/ml 范围，线性关系好，每个腺苷酸以其浓度为横坐标 C，以其面积为纵坐标 A 进行线性回归分析，得到腺苷酸回归方程与相关系数分别为：ATP：A = 28.924C + 14.144， $\gamma = 0.999\ 90$ ；ADP：A = 31.504C - 12.608， $\gamma = 0.999\ 92$ ；AMP：A = 46.539C - 5.255， $\gamma = 0.999\ 95$ 。ATP、ADP 和 AMP 的高、中、低三种浓度的平均回收率在 95.3% - 103.2% 范围之间；日内相对标准差 (RSD%) 分别为 1.34%、1.14% 和 1.75%，日间相对标准差 (RSD%) 分别为 2.45%、3.49% 和 3.97%。信噪比大于 3，最低检测限为 1μg。结

论 高效液相色谱 - 可变波长检测法可以简便、准确、有效地测定急性重复低氧小鼠脑组织中 ATP、ADP 和 AMP 的含量。生物低氧重复暴露的适应机制研究对临床医学具有重要的理论和实际意义, 此方法的建立对基础研究及临床诊治具有一定的参考价值。

鞘内注射和侧脑室注射七氟烷对小鼠抓力的影响

周美艳 张明阳 刘亚君 戴体俊

徐州医学院麻醉药理学教研室 徐州 221002

目的 初步探讨七氟烷的肌松作用部位。方法 64 只成年雌性小鼠按基础抓力、体重, 用分层随机区组设计分为鞘内 (intrathecal, it) 与侧脑室 (intracerebroventricular, icv) 注射七氟烷两组, 每组再各分为人工脑脊液 (artificial cerebrospinal fluid, aCSF) ($0.25\mu\text{l} \cdot \text{g}^{-1}$)、Sev1 ($0.2\mu\text{l} \cdot \text{g}^{-1}$)、Sev 2 ($0.25\mu\text{l} \cdot \text{g}^{-1}$)、Sev 3 ($0.31\mu\text{l} \cdot \text{g}^{-1}$) 四个小组 ($n=8$)。用 YLS-13A 大小鼠抓力测定仪测定各组给药前及给药后的 5、10、15、20、25、30min 的抓力 (grip strength, Gs)。结果 ① it 和 icv 注射 Sev 各组中的 Sev 2 和 Sev 3 组小鼠抓力均低于 aCSF 组, 有统计学意义 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$) ② it 和 icv 组 Sev 组小鼠抓力均呈剂量依赖性减小 (it 组 20min 时 $r_s = -0.801$, $P<0.01$, icv 组 25min 时 $r_s = -0.604$, $P<0.01$)。③Sev 中、高剂量时, it 组抓力均小于 icv 组 ($P<0.01$)。结论 it 和 icv 注射七氟烷产生剂量依赖性的肌松作用, 相同剂量下 it 组作用更强, 提示脑和脊髓均可能是七氟烷产生肌松作用的部位。

关键词: 七氟烷; 肌松作用部位; 全麻机制

甲苯二异氰酸酯所致小鼠骨髓细胞氧化损伤及机体自身修复作用的研究

于淼 于蕾 季宇彬

哈尔滨商业大学生命科学与环境科学研究中心 哈尔滨商业大学药物研究所

博士后科研工作站 抗肿瘤天然药物教育部工程研究中心 哈尔滨 150076

目前, 室内空气污染物的研究已成为国际上环境科学领域的热点课题之一。甲苯二异氰酸酯 (toluenediisocyanate, 简称 TDI) 主要用于生产聚氨酯树脂和聚氨酯泡沫, 而广泛用作墙体绝缘材料、密封地板、卫生间等处, 并且一些家具也含有此类物质。甲苯二异氰酸酯属于低毒类有机化合物, 但在所有二异氰酸酯类化合物中却是毒性最大的一种, 是公认的工业致敏原。甲苯二异氰酸酯主要经过呼吸道进入人体, 尽管其浓度不高, 但长期接触后, 可产生低剂量的危害。本实验从氧化和抗氧化方面研究 TDI 引起 DNA 损伤的作用机理。

本实验采用流式细胞仪给小鼠不同浓度染毒 14d 及染毒后自身修复 14d, 对骨髓细胞的活性氧自由基 (ROS) 进行检测分析, 经不同浓度的染毒两周后, 用流式细胞仪测得小鼠骨髓细胞

内的荧光强度可以反映相应的活性氧生成。随着 TDI 浓度的增加, ROS 水平也逐渐增加。与对照组比较, 1/8LC50、1/4LC50、1/2LC50 染毒组细胞活性氧水平有显著升高, 1/2LC50TDI 组荧光强度增加最显著。经不同浓度的染毒两周再自身修复两周后, 用流式细胞仪测得小鼠骨髓细胞内的荧光强度可以反映相应的活性氧生成。随着 TDI 浓度的增加, ROS 水平也逐渐增加。与对照组比较, 1/8LC50、1/4LC50、1/2LC50 修复组细胞活性氧水平有显著升高, 但各剂量组之间比较活性氧水平增加不明显。与染毒组比较, 1/8LC50、1/4LC50、1/2LC50 修复组细胞活性氧水平明显降低。

数据表明染毒组随着 TDI 浓度的增加, 染毒组细胞 ROS 含量逐渐增加, 1/2LC50TDI 组增加非常显著。而修复组随着 TDI 浓度的增加, 修复组细胞 ROS 含量也逐渐增加, 但其增加的强度没有染毒组明显。本实验结果显示染毒组小鼠骨髓细胞的 ROS 增加, 从而机体产生自由基与机体抗氧化系统之间的动态平衡被打破, 自由基就会攻击核酸、蛋白质、多不饱和脂肪酸等生物大分子对机体组织造成过氧化损伤, 最终导致细胞 DNA 损伤, 更严重会引起基因突变, 甚至癌变的发生。所以, TDI 使 ROS 含量逐渐增加是其导致 DNA 受损的机理之一, 这种损伤是可以进行修复的。

2, 6 - 二硝基甲苯微生物降解及毒性研究

徐昶儒 邹翔 汲晨锋 季宇彬

哈尔滨商业大学生命科学与环境科学研究中心 哈尔滨商业大学药物研究所
博士后科研工作站 抗肿瘤天然药物教育部工程研究中心 哈尔滨 150076

目的: 实验通过对活性污泥进行驯化, 并对影响微生物降解的因素进行考察, 在驯化的活性污泥中分离出高效单一菌株, 并用单一菌株对 2, 6 - 二硝基甲苯进行降解实验, 对降解前后的毒性应用 MTT 法进行考察, 以评定单一菌株的降解效率。方法: 对污泥进行驯化得到对 2, 6 - 二硝基甲苯具有强降解能力的活性污泥, 再对活性污泥降解 2, 6 - DNT 的影响因素 (温度、摇床转数 (需氧量)、PH 值), 应用 DPS 软件进行均匀设计实验, 降解时间 96h, 气相色谱检测, 计算降解率, 通过 DPS 软件分析得到最佳降解条件。通过在活性污泥中分离出的单一菌株对 2, 6 - 二硝基甲苯进行降解实验 96h, 气相色谱法检测, 计算降解率, 应用 MTT 法对降解前后毒性考察。结果: 应用 DPS 软件对活性污泥降解 2, 6 - 二硝基甲苯的 4 个影响因子和降解率进行二次多项式逐步回归, 得出显著水平 $p = 0.0492$, 统计量值 $F = 244.1291$, 相关系数 $R = 0.9997$, 调整后相关系数 $R_a = 0.9977$, 表明方程拟合度良好, 因素显著。由上述数据可得, 以降解率为指标的最佳降解条件为: PH 值 7.3, 温度 29℃, 转速 129r/min, 底物浓度 135mg/L。通过挑选的单一菌在最佳条件下对 2, 6 - 二硝基甲苯进行降解实验, 降解率为 70.14%。MTT 法对单一菌降解 2, 6 - 二硝基甲苯前后毒性进行考察, 降解前后的 2, 6 - 二硝基甲苯溶液作用于 HepG-2 细胞 72 h、25、50、100mg/L 浓度下随着浓度的升高用酶标仪在检测波长 570nm 测

定吸光度 OD570nm 值降低, 细胞的生长抑制率逐渐升高, 相同剂量降解前后比较, 降解后与降解前对照组比较有显著性差异, 说明降解后毒性降低。结论: 结果表明, 从驯化活性污泥中分离挑选出的单一菌株对 2, 6 - 二硝基甲苯有较高的降解率, 且通过 MTT 法检测降解后毒性显著降低, 证明该单一菌株对 2, 6 - 二硝基甲苯有较高的降解效率。

环境中化学物质引起的生殖毒性研究进展

寇胜男^{1,2} 朗朗^{1,2} 季宇彬^{1,2}

¹ 哈尔滨商业大学生命科学与环境科学研究中心 哈尔滨 150076

² 国家教育部抗肿瘤天然药物工程研究中心 哈尔滨 150076

大量化学物质可引起生殖毒性。对啮齿类动物的研究发现其雄性雌性化越来越严重, 流行病学研究也发现人类的生殖疾病例数在不断的增加, 故环境中一些化学物质导致的生殖毒性研究引起了人们的高度重视。生殖毒性即指外来物质对雌性和雄性生殖系统的毒性损伤, 包括对雌性的排卵期、雄性的生精期、及从生殖细胞分化到整个细胞发育时期的损伤, 也包括对胚胎细胞发育所致的损害, 并可引起生殖系统生化功能和结构的变化, 影响动物繁殖能力, 甚至累及后代。本文则阐述环境中的化学物质所带来的具体生殖损伤。

目前, 研究证实大量化学物质具有雄性生殖毒性, 这类化学物质与我们的日常生活密切相关, 可通过饮水、进食、皮肤接触和呼吸进入人体, 对人体健康产生不同程度的危害作用。在雄性动物中, 睾丸是最容易受环境激素损伤的对象, 尤其当雄性动物在青春发育期受到激素类化学物质作用后, 其生殖细胞的数量和质量将明显下降, 继而影响雄性生殖内分泌过程, 致使雄性睾酮 (T) 分泌下降, 睾酮的分泌下降会扰乱体内分泌平衡, 进而影响促卵泡生成素 (FSH)、促黄体生成素 (LH)、琥珀酸脱氢酶 (SDH) 及乳酸脱氢酶 (LDH) 等一系列精子发育不可缺少酶的分泌。此外, 一些化学物质也可通过影响精子相关基因的表达, 或是神经毒性来实现其生殖毒性作用。

研究发现还有一些环境物质有雌性生殖毒性。它们可通过干扰实验动物的下丘脑 - 垂体 - 卵巢轴的内分泌调节功能, 从而影响动物的动情周期, 并且出现闭锁卵泡数目增加, 黄体数目减少。有的物质甚至会导致卵巢明显萎缩, 卵巢质量下降, 并可以观察到脑垂体的萎缩。另外, 妊娠期是生殖毒性损伤的敏感期, 可以使怀孕动物的流产发生率增加以及产生明显的母体毒性。母体内毒性物质还可以通过胎盘转移到胚胎组织, 对胚胎发育造成一定损伤, 对胎仔的发育也会产生一定的影响, 致使死胎率、畸胎率均提高。卵巢是雌性的生殖腺, 它一方面产生生殖细胞, 另一方面分泌雌、孕激素, 来维持正常的雌性生殖功能。故卵巢可能作为一些环境毒物选择性作用的分子靶点, 影响卵巢功能进而调节雌二醇分泌。这一系列激素分泌调节最终导致动物的自然排卵周期改变, 动情周期延长, 甚至出现不排卵现象。物质引发的生殖毒性还包括对子代发育的损伤。可使子

代生长迟缓、发育畸形、生物机体功能发育不全或异常甚至使胎仔死亡。

甲苯二异氰酸酯小鼠睾丸脂质过氧化损伤及标志酶活力的变化

季宇彬^{1,2,3} 申林静^{1,2,3} 于蕾^{1,2,3}

¹ 哈尔滨商业大学生命科学与环境科学研究中心 哈尔滨 150076

² 哈尔滨商业大学药物研究所博士后科研工作站 哈尔滨 150076

³ 国家教育部抗肿瘤天然药物工程研究中心 哈尔滨 150076

目的：探讨 TDI 雄性生殖毒性的致毒机制。方法：昆明种雄性小鼠 40 只，体重 (20 ± 2) g，随机分成 5 组，每组 8 只，采用 50 L 的静式染毒罐对小鼠进行呼吸道染毒。连续染毒 2 周，4h/d。设 4 个染毒剂量 37.71、18.86、9.43 和 4.30 mg/m³，即 1/2、1/4、1/8 与 1/16 LC₅₀。另设阴性对照组（正常饲养）。染毒后第 15 天称取动物体重后处死动物，取双侧睾丸、用冰冷的生理盐水漂洗，称取适量的睾丸组织标本，用等渗盐水冲洗干净，剪碎，加入 9 倍等渗盐水，离心 3500r/min，10min，制成质量分数为 10% 的睾丸组织匀浆混悬液，取出上清液置于 -20℃ 保存待测。采用 SOD，MDA，GSH，ACP，ALP 试剂盒操作观察睾丸组织细胞抗氧化能力及睾丸标志酶的变化。结果：TDI 染毒 2 周后，随着染毒剂量的增加，SOD 的活力降低明显，1/2、1/4 和 1/8 LC₅₀ 染毒剂量时，SOD 活力的降低与空白组比较，差异有非常显著性 (P < 0.01)。随着染毒剂量的增加，1/2、1/4 LC₅₀ 染毒剂量组 MDA 含量增加显著，与空白组比较，差异有非常显著性 (P < 0.01)；1/8 LC₅₀ 染毒剂量组与空白组比较，差异有显著性 (P < 0.05)。而 GSH 的含量仅 1/2LC₅₀ 染毒剂量组与空白组相比较，差异有显著性 (P < 0.05)。1/2、1/4 LC₅₀ 染毒剂量组 ACP、ALP 的活力下降显著，与空白组比较，差异有非常显著性 (P < 0.01)。随着染毒剂量的增加，睾丸脏器系数有所下降，但与空白组对比，差异无显著性。结论：小鼠经呼吸道染毒 TDI 后，引起了睾丸组织氧化损伤及标志酶活力的改变，从而影响睾丸组织的正常生理功能。由课题组前期研究 TDI 可干扰雄性小鼠睾丸组织的能量代谢推测 TDI 对人和动物雄性生殖系统有一定的损害作用。

农药残留成分的构效关系对生物体内特异性酶的影响

赵波^{1,2} 朗朗^{1,2} 季宇彬^{1,2}

¹ 哈尔滨商业大学生命科学与环境科学研究中心 哈尔滨 150076

² 国家教育部抗肿瘤天然药物工程研究中心 哈尔滨 150076

近年来农药残留越来越成为大家关注的环境污染问题之一，所以对农药残留成分产生毒性的机理的研究也就显得尤为重要。定量构效关系 (QSPR/QSAR) 广义上指有机物分子结构与其物理化学性质或生物活性之间的定量构效关系。由于农药的成分绝大部分都是简单的或者复杂

的有机类化合物,所以对有机类化合物的定量构效关系的研究也即对农药的定量构效关系的研究。通过对农药成分的定量构效关系的研究结果,结合化学和生物学等方面的相关知识,可以探求有机污染物与环境的相关作用规律及其对生物体的毒性作用机理,并且还可以为发展农药中的有机污染物的控制和削减技术提供理论指导。由于生物体内的各个器官能够分泌某些特异性的酶,而这些酶对生物体的新陈代谢和生命体征的表象都起到极其重要的作用。亲脂基团即亲脂性的化学基团,它们可以透过生物体内的器官表层而进入到器官内部与器官里面的特异性的酶进行反应,而改变酶的活性和性质,从而造成器官内的酶无法正常发挥生理活性而导致生物体中毒或者形成疾病。而农药类化合物绝大多数都是有机高分子化合物,并且某些农药类化合物的结构中会存在亲脂性的基团,这些基团在进入生物体内以后就可以与靶点器官中的某种特异性酶结合或者反应,其结果就是导致酶类改变自身性质、失去活性等,进而导致生物体的正常生理活动无法进行,甚至导致生物体的死亡。本文通过概念以及原理概括的表述了农药残留成分的结构定量构效关系对生物体内特异性酶的影响以及相互作用原理,让大家初步了解相关方面的知识和内容,并且提供了农药残留化合物的结构以及构效关系对生物体的影响的思路 and 理论依据,以便着手对其进行深入的研究。

氰戊菊酯和雌二醇对 MCF-7 细胞增殖的影响及联合作用研究

季宇彬^{1,2,3} 童湘婷^{1,2} 朗朗^{1,3}

¹ 哈尔滨商业大学生命科学与环境科学研究中心 哈尔滨 150076

² 国家教育部抗肿瘤天然药物工程研究中心 哈尔滨 150076

³ 哈尔滨商业大学药物所博士后科研工作站 哈尔滨 150076

目的:雌二醇(E2)作为在体内产生的一种环境雌激素,分泌异常时对 MCF-7 细胞增殖产生明显影响。氰戊菊酯(Fen)做为环境中广泛使用的一种拟除虫菊酯类农药,能干扰内分泌功能,它可模拟激素导致代谢紊乱和生殖内分泌障碍,是可疑的环境雌激素。目前国内外已有关于环境混合物雌激素效应的报道,一些人认为环境雌激素物质之间存在协同作用,另外一些人却认为环境雌激素物质之间只是简单相加作用。为了进一步了解环境雌激素的联合作用,因此有必要研究氰戊菊酯单独和雌二醇联合作用对 MCF-7 细胞增殖的影响。方法:单独作用时,设雌二醇为 $1.0 \times 10^{-13} - 1.0 \times 10^{-8}$ mol/l,氰戊菊酯为 $1.0 \times 10^{-9} - 1.0 \times 10^{-6}$ mol/l (组间 10 倍浓度差)的不同浓度组,分别作用 MCF-7 细胞,观察其对细胞增殖的影响。联合作用时,设雌二醇为 1.0×10^{-8} mol/l,氰戊菊酯为 $1.0 \times 10^{-9} - 1.0 \times 10^{-6}$ mol/l (组间 10 倍浓度差)的不同浓度组,两者联合作用 MCF-7 细胞,采用 2×2 析因设计分析对其对 MCF-7 细胞增殖的影响。结果:雌二醇和氰戊菊酯单独作用时,雌二醇在 1.0×10^{-8} mol/l,氰戊菊酯在 1.0×10^{-8} mol/l 浓度下促增殖效应均达到最大,相对增殖率分别为 1.41 和 1.32,与对照组比较差异均具有统计

学意义 ($P < 0.05$)。雌二醇和氰戊菊酯联合作用时, 雌二醇在 1.0×10^{-8} mol/l 和氰戊菊酯在 $1.0 \times 10^{-9} - 1.0 \times 10^{-6}$ mol/l (组间 10 倍浓度差) 浓度下, 两者联合作用均表现出明显拮抗作用。结论: 雌二醇和氰戊菊酯具有明显的拟雌激素活性, 并且通过雌激素受体途径对细胞发挥促增殖效应, 二者的联合作用为拮抗作用。

全氟辛酸毒物代谢的研究

张昭^{1,2} 郎朗^{1,2} 季宇彬^{1,2}

¹ 哈尔滨商业大学生命科学与环境科学研究中心 150076

² 国家教育部抗肿瘤天然药物工程研究中心 哈尔滨 150076

近 50 多年以来, 随着科技的进步、社会工业化程度的飞速发展和经济水平的不断提高, 化学品的应用也越来越广泛, 生产及使用量也随之日益增高, 而其对生态环境、人类健康的负面效应也日益受到人们的关注。全氟化合物, 尤其是其代表性化合物全氟辛酸 (PFOA) 作为持久性有机环境污染新成员, 其所造成的全球性生态系统污染已成事实。本文以近年来国内外学者对 PFOA 毒理学研究资料为依据, 系统地阐述了 PFOA 在实验动物和人体内的吸收、分布、排泄、代谢和毒物代谢动力学, 它们对实验动物及人类可能造成的一般毒性、肝脏毒性、肺毒性、神经毒性、心血管毒性、胚胎发育与生殖毒性、遗传毒性与致癌性、免疫毒性等, 以及它们的环境污染状况。近年来随着科学界对其研究的日益深入, 人们逐渐认识到 PFOA 这类化合物具有难降解性、生物蓄积性和沿食物链在生物体内的富集作用, 对其所造成的环境污染已经广泛被人们所关注, 其造成的危害已遍布全球生态系统, 许多专家将 PFOA 视为持久性有机污染物家族的新成员而对其进行更为深入而全面的研究, 而其研究结果只局限于全氟辛酸在体内的代谢途径和作用靶器官, 并不了解其毒作用的本质。就国内而言, 有关全氟辛酸的毒性作用的研究几乎空白, 而国外有关此方面的报导也寥寥无几, 本文将系统的对 PFOA 在体内的吸收、分布、排泄、代谢进行阐述, 并对其研究进行合理的展望由于种属差异以及一些研究资料的尚不确定性, 根据现有资料对 PFOA 的研究, 进一步深入对 PFOA 毒作用敏感指标及毒作用机制的探讨与研究, 将成为今后环境科学和预防医学领域的研究重点。

分子影像学技术对转化医学的重要作用

贺欣 孟爱民 宋娜玲 刘鉴峰

中国医学科学院北京协和医学院放射医学研究所 北京 100050

天津市分子核医学重点实验室 天津 300192

转化医学是国际医学界近年来出现的新概念, 它的提出引起了医学界和媒体的高度关注。

转化医学是指将基础研究与解决临床实际问题结合起来的一类研究，将基础研究的成果转化为实际患者的疾病预防、诊断、和治疗及预后评估。转化医学依赖多学科交叉合作，其主要内容一方面是针对临床提出的问题，深入开展基础研究，使得研究成果得到快速应用，另外一方面将临床应用中提出新的问题回到实验室，为实验室研究提出新的研究思路，提倡从实验室与临床研究的双向转化模式。分子影像学是将分子生物学技术和现代医学影像学相结合而产生的一门新兴的边缘学科，是运用影像学手段显示组织水平，细胞核亚细胞水平的特定分子，反应活体状态下分子水平变化，对其生物学行为在影像方面进行定性和定量研究的科学。

药物研发临床前研究中，分子影像学的优势在于可以远距离的，无损伤的反应活体状态下药物分布，作用部位，药物浓度以及药物作用机制。采用的方法可以直接标记药物例如， ^{86}Y -trastuzumab，或者标记血流灌注或代谢显像剂例如 ^{13}N -氨水，FDG 和 FLT 测定药效学作用，如定量测定血流量，葡萄糖代谢及细胞增殖等，以评估药物疗效。目前转化医学迫切需要解决的问题之一就是：许多药效确切、靶点明确的药物（例如：恩度），在临床使用中却出现了诸多问题，比如，患者遗传背景不同，对药物反应不同，无法预测药物是否到达靶点，无法判断患者病灶部位相关靶点的表达状况等，从而影响对患者的用药方案和预后判断。利用分子探针和生物标志物进行靶分子显像，能真正实现才能真正实现临床与基础研究之间的顺利交流，保证双向互动，相互促进。

转化医学的最终目的是促进临床医学的发展，服务于人群，主要应用在疾病预防，疾病诊断与分型，治疗方案和预后的评估。分子影像技术则是架起临床应用与基础研究的桥梁，是转化医学的重要组成部分和必不可少的工具。分子影像开发利用的精细设备包括光学，CT，MRI，SPECT，SPECT/CT，PET，PET/CT 等，利用生物标记物来预测和检测生理状况（如病人的状态），特异性分子（如前列腺特异性抗原，PSA），遗传变化（如 BRCA 突变）等。在对各种疾病尤其是恶性肿瘤等重大复杂疾病的防治研究中，分子影像技术发挥着越来越重要的作用。

科研管理在转化医学中的作用

何士大

首都医科大学宣武医院科研处 北京 100053

转化医学（Translational medicine）也叫做转化研究（Translational research），是近年来国际医学科学领域出现的新概念。即将实验室得到的研究成果，作为临床诊断治疗的参考。现在用“从实验台到病床”（From the bench to the bedside, B to B）来形容“转化医学”。“转化医学”方兴未艾。

临床医学的发展越来越依赖于基础科研的研究。目前医院存在基础研究人员缺乏临床知识，临床医生又对基础研究的了解有局限的情况。对于临床医生要达到高超的临床技能，需经过多

年临床实践,因而基础科研者要研究复杂的临床医学问题,难度是可想而知的;而有突破性的基础研究既要做得广又要做得深入,对于临床工作者,虽然具备医学知识,但没时间和精力进行基础研究方面的训练,所以也很难全身心投入基础研究。那么如何实现基础研究与临床诊治之间的有机联系呢?科研管理人员应在研究转化过程中起到重要的桥梁作用。

科研管理者可从以下几方面着手,实现基础研究与临床的对接:

1. 积极组织协调基础研究及临床医生学术交流会。随时提供宽松的信息交流平台,让基础科研人员与临床医生互动,使基础与临床以及交叉学科的信息得以及时沟通、碰撞,产生思想火花,取得共识,以期得到有转化意义的课题,为新课题申报提供宝贵的材料。

2. 除一些纯基础理论研究的项目外,在其他项目进行开题报告之初,一定要关注本项研究是否具有转化意义,要随时提醒研究人员要有成果转化的理念。

3. 还要关注多年来本院已形成的科研成果是否有转化的可能,如果存在有转化可能的成果,则管理人员应及时对此成果的相关事宜进行归纳、总结、完善,使之尽快得以转化,服务于临床。

4. 管理人员还要为已能进行转化的成果寻找合作伙伴,以推动成果转化的进程和临床应用。

转化医学在医学领域发展中的意义无疑将是显而易见的,它需要更多人积极参与和努力。科研管理者要把握机会,创造条件,真正为基础研究与临床的转化起到不可或缺的纽带作用。

新型甲型 H1N1 流感病毒神经氨酸酶抑制剂细胞水平评价体系的建立

张超 曹颖莉 陈勃 郭颖

中国医学科学院北京协和医学院药物研究所 北京 100050

本文旨在建立以 2009 新型甲型 H1N1 流感病毒神经氨酸酶 (Neuraminidase, NA) 为靶点的神经氨酸酶抑制剂 (Neuraminidase Inhibitors, NAIs) 细胞水平评价体系。NA 有促进流感病毒释放的作用,本研究应用重组病毒技术,通过将表达 NA (A/California/04/2009 (H1N1)) 的质粒、表达流感病毒血凝素蛋白 HA (Hemagglutinin) 的质粒、以及表达敲除外壳基因并带 1 有荧光素酶报告基因的 HIV-1 基因组共转染至病毒生成细胞,产生以 HA、NA 为外壳蛋白包裹 HIV-1 核心的重组病毒。在病毒释放环节前加入不同浓度的化合物后收集病毒上清感染细胞,通过测定感染率来反映化合物对重组病毒 NA 的抑制作用。经用阳性药物奥司他韦及其羧酸盐证实本模型能够反映化合物对病毒 NA 的抑制作用;在此基础上本研究还建立了奥司他韦耐药株评价模型。本研究所建立的体系可用于针对新型甲型 H1N1 流感病毒及其临床耐药株神经氨酸酶抑制剂的寻找和评价。

沉痛悼念我国著名药理学家吴葆杰教授、杨藻宸教授

沉痛悼念我国著名药理学家吴葆杰教授

中国药理学会办公室

著名药理学家，中国共产党党员、离休干部，山东大学医学院药理学研究所教授吴葆杰同志，因病于 2010 年 2 月 9 日逝世，享年八十五岁。

吴葆杰教授 1926 年 7 月生，山东省淄博市临淄人，1951 年毕业于山东医学院医学系，留校任教，历任山东大学（山东医学院、山东医科大学）医学院药理学研究所讲师、副教授、教授，教研室主任、药学系副主任、基础医学部主任、校学位委员会委员。兼任山东省政协委员、山东省科协委员、中国生理学会理事、中国药理学会理事、中国药学会药理专业委员会委员及生化药物专业委员会委员、中国药理学会心血管药理专业委员会委员、山东生理学会理事长、山东药学会理事长、山东药理学学会理事长、山东省卫生厅、省食品药品监督管理局、省人口与计划生育委员会顾问或学术委员会委员和多家学术期刊的编委、常务编委或顾问等职务。获全国科学技术大会及山东省科学技术大会奖及山东省科技厅、省科协、省教育厅、省体委、省计生委和省卫生厅等多项科技成果奖，并被评为山东省先进生产者、优秀科技工作者、齐鲁科技精英等荣誉称号，享受国务院特殊津贴及山东省劳动模范荣誉津贴。

吴葆杰教授毕生献身于药理学教学与研究，从教六十多年，出色完成教学、科研、师资和研究生培养任务，主编了全国统用《药理学及处方》、专科用《药理学》教材和全国高等学校《药理学》补充教材、《中草药药理学》、山东省高校用《现代药理学教程》、《生化药理学》和《现代临床治疗药物大全》等著作。吴葆杰教授从周廷冲院士、张昌绍教授，先后开展了中草药、抗丝虫病药、农药、生化药物和心血管药理学的研究。二十世纪 70 年代在国内率先开展调血脂和抗动脉粥样硬化药的研究，重点研究了酸性粘多糖类、多烯脂肪酸和他汀类等，取得了重要的科研成果，参加国家调血脂及抗动脉粥样硬化药新药研制规范制订、咨询和评审，发表论文 170 多篇，在心血管药理学领域享有很高的声誉。

惊悉吴教授不幸逝世，杜冠华理事长代表中国药理学会发去唁电，向吴教授的家属表示深切的哀悼。

沉痛悼念我国著名药理学家杨藻宸教授

中国药理学会办公室

中共党员、原上海医科大学药理教研室主任，原中国药理学会顾问委员、上海市计划生育研究会副理事长、国务院学位委员会学科评议组成员、卫生部医学科学委员会委员、《中国药

理学报》副主编杨藻宸教授，因病医治无效，于二〇一〇年三月二十八日五时零五分逝世，享年九十一岁。

杨藻宸，1919 年出生，天津市人，药理学教授，博士研究生导师。中共党员。1937 年毕业于天津南开中学，1945 年毕业于燕京大学生物系，1949 年毕业于上海医学院医学系。历任上海医科大学药理教研室教授、教研室主任，校学位委员会副主任委员、校专家委员会委员，卫生部医学科学委员会委员，国务院学位委员会第一届、第二届学科评议组成员，中华医学会理事，中国药理学学会理事，上海市计划生育研究会副会长，中国药学会上海分会常务理事，英国药理学会会员，并被选入英国剑桥国际传记中心 1992 - 1993 年第 16 版《世界名人录》和美国传记研究所 1992 年第 4 版《世界名人录》。曾任《中国药理学报》副主编和《生理学报》、《生理科学进展》、《新药与临床》等期刊的编委。



杨藻宸教授

杨藻宸教授长期从事科研、教学和研究生培养工作，数十年如一日，兢兢业业，获得累累硕果，先后在国内外杂志上发表高水平论文百余篇。50 年代，他主要从事抗结核病和抗血吸虫病药物的研究，论文“双氢链霉素间歇疗法对小鼠实验结核病的疗效”对临床治疗有积极的指导意义。在抗血吸虫病方面，对酒石酸锑钾化学感受器作用及催吐机制进行了较多的研究，为我国防痨事业和血吸虫防治作出了贡献。而后，对中药有效成分麻黄碱的作用及快速耐受性形成机制进行了研究，具有独创性。60 年代起，杨教授对神经系统药理进行了研究，是我国最早研究外周神经受体的学者之一，并在肾上腺素受体、前列腺素、脑血管调节、内皮素和新型钙离子拮抗剂等领域都做了大量研究。60 年代中期，杨教授与张昌绍、顾汉颐二位教授组织避孕药的研究，研制出长效口服避孕药乙炔雌二醇环戊醚（炔雌醚），在国际上处于领先水平，为我国长效口服避孕药的研究奠定了基础，于 1978 年获卫生部科技大会科研成果奖。70 年代，他致力于前列腺素及其类似物的药理研究，其中 15 - 甲基前列腺素 F_{2α} 已成功地用于临床抗早孕和终止中期妊娠。1984 年在伦敦国际药理学术会议上发表“小鼠子宫平滑肌的肾上腺素受体”的论文，受到与会各国学者的重视。


杨藻宸教授十分重视学生的培养教育工作，讲授过药理学、传出神经药理学、平滑肌药理学等课程，编著的多种教材，在国内都有较大影响，拥有广大的读者。杨教授先后培养硕士生 16 名，博士生 8 名，与国际联合培养博士生 6 名。先后主编教材、参考书 7 部，副主编教材 5 部。主要著作有《医用药理学》（主编，人民卫生出版社，1978，第 1 版；1982，第 2 版；1994，3 版；2005，4 版）。《药理学总论》（主编，人民卫生出版社，1989），《药理学和药物治疗学》（主编，上下卷，人民卫生出版社，2000），《中国医学百科全书药物学与药理学分册》（副主编，上海科学技术出版社，1988），高等医药院校教材《药理学》（副主编，人民卫生出

版社，1984，第 2 版；1989，第 3 版；1996，第 4 版)。

此外，杨藻宸教授为开展国内外学术交流不辞辛劳，12 次参与或主持国际会议。1973 年代表我国参加世界卫生组织日内瓦国际计划生育 - 避孕药毒性和副作用学术会议，同年赴巴基斯坦拉合尔参加国际避孕药会议，介绍我国开展避孕药研究以及口服避孕药降低剂量、保持疗效、减少副作用的经验，与国内外学者作了广泛的学术交流。他还先后赴加拿大、索马里等地考察科研、教育工作，积累了丰富的经验。80 年代后，为促进国内药理学科的发展，杨教授不顾花甲高龄，仍奔赴许多城市作专题报告。

杨藻宸教授几十年来在药理学领域辛勤耕耘，忘我工作，他严谨求实的治学精神、淡泊名利的崇高境界成为无数后来者的楷模。杨藻宸教授作为我国著名的药理学家，一生为我国药理学事业的发展做出卓越的贡献。

杨藻宸教授于 2010 年 3 月 28 日病逝，享年 91 岁。我们永远怀念杨藻宸教授！



教学和科研实验仪器介绍

生理药理实验用血压、呼吸、张力换能器

※新产品:

1. XH100 型清醒大鼠血压测量装置 (无创):

该装置由光电脉搏换能器, 标准信号压力换能器 (免定标), 血压表、尾压表套、大鼠固定器、加压球等组成, 可配国内外生物信号采集系统使用, 能准确记录大鼠血压变化, 精度 5%, 使用方便, 操作简单。

2. YP1000 型埋入式压力换能器:

该换能器体积小, 能准确的测量出被植入动物的血压变化, 标准信号输出, 无需定标, 输入阻抗 2-3K。

3. XH200 型大鼠、小鼠抓力换能器:

该换能器精度高, 稳定性好, 可与国内外生物信号采集系统配套使用。

4. XH300 型两用听诊器:

该听诊器可与生物信号采集系统配套使用, 广泛用于教学实验, 记录心音的变化。

5. YP101 型压力换能器系列:

-50 ~ 76mmHg -50 ~ 300mmHg

抗过压 20000mmHg, 精度高, 采用军品级芯片组装而成, 使用寿命大于 3 年, 配成都仪器厂、南京美易、成都泰盟、北京维信斯达、广东药学院、上海嘉龙、南京医大、成都邀生 ‘美国、澳大利亚生产的生物信号采集系统。

6. JZ300 型高精度张力换能器: 0 ~ 5g 0 ~ 10g 0 ~ 30g …… 0 ~ 500g 低漂移, 年漂移小于 1mmv, 使用寿命大于 3 年。

7. 胸带式呼吸换能器系列: HX100 型: 用于人、狗; HX101 型: 用于兔、大鼠、小鼠。

8. YP100 型压力换能器系列: -50 ~ 300mmHg -50 ~ 760mmHg

9. YP200 型压力换能器系列: -50 ~ 76mmHg -50 ~ 360mmHg

配美国 BIOPAC 公司、澳大利亚公司生产的生物信号采集系统, 日本光电四道、八道生理记录仪。

10. JZ100 型张力换能器系列 (教学型): 0 ~ 5g …… 0 ~ 500g

11. JZ101 型张力换能器系列 (科研型): 0 ~ 2g 0 ~ 3g 0 ~ 5g 0 ~ 10g 0 ~ 50g

12. 插管式呼吸换能器系列: HX200 型呼吸流量换能器, 用于人、狗、兔、大鼠

公司生产的换能器均能配成都仪器厂、南京美易、成都泰盟、北京维信斯达、广东药学院、上海嘉龙、南京医大、成都邀生、美国、澳大利亚生产的生物信号采集系统。

13. 其它换能器:

脉搏换能器、心音换能器、温度换能器、温度显示测量仪、胃肠运动换能器、鼠尾脉搏换能器、握力换能器、心肌张力换能器、记滴换能器。

14. 配件:

进口三通、二位微调器、大鼠固定器、双凹夹、实验架台、电极、屏蔽盒、输尿管平滑肌电位描记装置等。

北京新航兴业科贸有限公司

地 址: 北京市朝阳区北路 199 号摩码大厦 1018 室

电 话: (010) 85985769

网 址: www.xinhangxingye.com

邮政编码: 100026

传 真: (010) 85987769

电子邮箱: yan85985769@sina.com