

目 录

新闻发布

- 中国药理学学会第九届理事会第七次常务理事会在上海召开 穆鑫(1)
- 我会约 200 名会员参加第十六届世界药理学大会 穆鑫(1)
- 我会副理事长兼秘书长张永祥教授当选为新一届国际药理学联合会
执行委员会委员 中国药理学学会办公室(2)
- 我会与英国药理学学会进行友好会谈 中国药理学学会办公室(2)
- “2010 中国抚松国际人参大会”在吉林省抚松县召开 穆鑫(2)
- 安徽医科大学设立“徐叔云奖学金” 安徽省药理学学会(3)
- 第八届全国抗菌药物临床药理学学术会议暨北京大学临床药理研究所
成立三十周年大会在北京召开 中国药理学学会(3)
- 第十四届中国药理学学会 Servier 青年药理工作者奖和中国药理学学会
优秀青年药理学工作者奖评审会在京召开 穆鑫(4)
- 全国第一次麻醉药理学术会议暨中国药理学学会麻醉药理专业委员会
筹备会成功召开 武玉清(4)

新书介绍

- 《药理实验方法学》(第 4 版) 近日正式出版发行 (5)

会议通知

- 治疗药物监测与药物个体化治疗学科建设及发展研讨会会议通知
(第一轮) 中国药理学学会等(6)
- 第十二次全国临床药理学学术会议通知 临床药理专业委员会(7)
- 第十四届全国神经精神药理学学术交流会第二轮通知 神经药理专业委员会(10)
- 第十一届全国中药药理学术交流会议会议通知 中药药理专业委员会(10)
- 第二届“定量药理与新药评价”国际学术会议通知 会议组委会(11)
- 第二届全国药学监护第二次学术会议第二次通知 药学监护专业委员会(13)
- 第十次全国心血管药理学术会议第一轮通知 心血管药理专业委员会等(14)
- “合理用药及新药评价专题研讨会”通知(第一轮) 中国药理学学会(15)

新药研发暨新药发现学术研讨会会议论文

- 微小 RNA (microRNAs): 抗心律失常药物新靶点 杨宝峰等(17)
- AQPs—新药发现的靶点 李学军(18)
- Sleep-Drug Intervention and Drug R&D Zhang Yong-He (19)

Translational Neurobiology: Current Challenges and Opportunities	Wenzhen Duan (22)
基于均相时间分辨技术的激酶筛选体系建立和应用	张陆勇等(23)
网络药理学: 药物研发的新思想	刘艾林等(23)
酒精成瘾治疗药物药理活性筛选和药效学评价技术平台的研究	梁建辉 (24)
磷脂酰胆碱微球注射液抗癌止痛作用及机制研究	杨静玉等(24)
台湾金线莲组织培养苗提取物抗肿瘤、镇痛作用药效学研究	林婷等(25)
丹参酮 II A 对人 A549/CDDP 细胞凋亡和耐药蛋白表达的作用	王江峰等(26)
Tanshinone II A on human A549/CDDP apoptosis and drug resistance protein expression in	JianFeng Wang et al. (27)
鹼洲马尾藻中褐藻多酚的提取及抗氧化作用初探	刘义(28)
Researches of New Anti-metastasis Drugs-GLB Compounds Structured on AQP1 Water Channel	Yan Pan et al. (28)
关于中药有效部位活性筛选的新思路探讨——毛菊苣有效提取部位多 靶点治疗的研究	尚靖等(29)
内皮素受体拮抗剂的筛选	谭初兵等(30)
药物心脏毒性预测和早期发现	谭初兵等(31)
以 Pyk2 为抗癌靶点的新药研发进展	陈筱雨等(32)
蜘蛛香提取物对焦虑模型大鼠下丘脑—垂体—肾上腺轴功能的影响	闫智勇等(33)
川芎嗪羟基哌嗪衍生物 CXC137 对 NMDA 诱导的 SH-SY5Y 细胞损伤 及血管性痴呆模型大鼠保护作用研究	张浩等(33)
蒙药白脉散全组分的制备与清除自由基有效成分组的研究	张梓倩等(34)

研究论文

磁共振成像在实验性脂肪肝模型研究中的应用	钱伯初等(35)
----------------------------	----------

《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: 潘 燕 李学军

中国药理学会第九届理事会第七次常务理事会在上海召开

中国药理学会 穆鑫

中国药理学会第九届理事会第七次常务理事会议于 2009 年 8 月 31 日在上海召开，共有 20 名常务理事参加了本次会议，另有 9 名常务理事由于工作原因请假。会议由中国药理学会副理事长兼秘书长张永祥教授主持，张永祥教授首先向常务理事会做了工作报告，简要系统地回顾了 2010 年上半年学会的工作情况，然后，全体与会的常务理事围绕我会 2010 年下半年的工作计划和学会建设等问题进行了热烈的讨论，并形成了共识。最后，常务理事会表示今后将继续团结一致，做好各项工作，为我国药理学学科的发展增光添彩。



会议现场

我会约 200 名会员参加第十六届世界药理学大会

中国药理学会办公室 穆鑫

第十六届世界药理学大会于 2010 年 7 月 17 日至 23 日在丹麦哥本哈根市隆重召开。本次会议共有 60 多个国家和地区近 3000 名药理学家参加了会议。

本次大会报告内容丰富，学科覆盖面广，来自中国、美国、德国、英国、法国、日本、加拿大、澳大利亚、南非、丹麦等国的多位国际顶级科学家作了精彩的大会发言。会议还举办了形式多样的专题研讨会和 Workshops，来自于生物、医学、药学等学科领域的国际知名专家进行了学术报告，会议展出 Poster 近 2000 份。

中国药理学会理事长杜冠华教授、名誉理事长林志彬教授、副理事长兼秘书长张永祥教授、副理事长李学军教授、苏定冯教授等学会领导和近 200 名中国药理学会会员参加了本次会议。部分在 2009 年中国药理学会第十次学术年会上受到表彰并得到我会部分资助的青年药理学工作者参加了会议。

会议期间，中国药理学会领导分别多个国家的药理学会进行了会晤和交流，并与英国药理学会领导共进晚餐，讨论了中英药理学会合作事宜，取得了丰硕成果，并决定于 2011 年 12 月 4 日在英国伦敦举行中英第一次联合学术研讨会。学会领导与香港药理会议领导举行了会议，讨论了加强两学会间合作与交流的机制和形式，为加强两学会之间的学术交流形成了广泛的共识，

并初步确定了具体工作的内容。

在会议期间，国际药理学联合会（IUPHAR）召开了会员国代表会议，中国共有 8 名代表参加会议，会议讨论了 IUPHAR 各项工作，选举产生了有 8 名来自不同国家的药理学家组成的新一届 IUPHAR 执行委员会，中国药理学学会副理事长兼秘书长张永祥教授当选为新一届（2010—2014）IUPHAR 执行委员会委员。代表大会审议了第 18 届世界药理学大会主办权的申请报告，共有日本、意大利、马耳他、加拿大、巴西五国提出申请，并各自展示了举办世界药理学大会的条件和优势，经过激烈竞争，与会代表通过两轮无记名投票，选出 2018 年第 18 届世界药理学大会的主办地为日本京都。

我会副理事长兼秘书长张永祥教授当选为新一届 国际药理学联合会执行委员会委员

中国药理学学会办公室

第十六届世界药理学大会于 2010 年 7 月 17 日至 23 日在丹麦哥本哈根市隆重召开，来自全球各地 60 多个国家和地区的近 3000 名药理学家参加了会议。在本次会议期间，国际药理学联合会（IUPHAR）召开了会员国代表会议，会议讨论了 IUPHAR 各项工作，选举产生了有 8 名来自不同国家的药理学家组成的新一届 IUPHAR 执行委员会，中国药理学学会副理事长兼秘书长张永祥教授当选为新一届（2010—2014）IUPHAR 执行委员会委员。这反映出近年来我国药理学家在国际上不断增强的影响力，对增强我国在国际药理学领域的影响力和话语权，进一步拓展和深化对外交流与合作，具有积极而深远的影响。

我会与英国药理学学会进行友好会谈

中国药理学学会办公室

中国药理学学会领导在参加第十六届世界药理学大会期间会见了英国药理学学会的代表，双方进行了友好的会晤和交流，讨论了中英药理学学会合作事宜，并取得了丰硕的成果，决定于 2011 年 12 月 4 日在英国伦敦举行中英第一次联合学术研讨会，以促进两国间的学术交流和融合。

“2010 中国抚松国际人参大会”在吉林省抚松县召开

中国药理学学会 穆鑫

“2010 中国抚松国际人参大会”于 2010 年 9 月 7 日在吉林省抚松县隆重召开。本次会议由中国药理学学会主办，抚松县人民政府承办，大会的主题为“宣传推介抚松人参，拓宽人参开发应用领域”，旨在提高我国人参研究和产业发展的水平。

中国药理学会理事长杜冠华教授主持了会议开幕式，抚松县人民政府李红光县长致开幕词。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、日本理化学研究所张亨教授、中国中医研究院西苑医院李连达院士、中国医学科学院药物研究所张均田教授、中科院大连化学物理研究所霍玉书教授、吉林大学药学院瞿大负教授、中国中医研究院西苑医院李跃华教授、吉林大学生命科学院付学奇教授分别就各自的研究工作进行了精彩的大会报告。会议期间，与会代表还与专家们进行了充分的学术讨论和技术交流。本次会议搭建了以人参为主的学术交流、文化展示平台，弘扬了人参产业，共同推进了人参产品创新、技术升级，全面促进了我国人参产业发展实现新的跃升。



大会会场

安徽医科大学设立“徐叔云奖学金”

安徽医科大学临床药理研究所 安徽省药理学会

为了缅怀著名药理学家、安徽医科大学原校长徐叔云教授，铭记徐叔云教授在人才培养、科学研究和服务社会所做出的突出贡献，弘扬“好学力行，造就良医”的校训精神和“求真，求精，求新”的校风学风，激励广大学子奋发向上，安徽医科大学设立了“徐叔云奖学金”，成立了《安徽医科大学“徐叔云奖学金”基金理事会》，制定了《安徽医科大学“徐叔云奖学金”基金会章程》和《安徽医科大学“徐叔云奖学金”评选办法》，以奖励在校接受普通高等学历教育的全日制品学兼优的学生（包括本科生和研究生）。自 2010 年开始奖励，每年一次。

第八届全国抗菌药物临床药理学术会议

暨北京大学临床药理研究所成立三十周年大会在北京召开

中国药理学会

2010 年 9 月 4 日至 5 日，第八届全国抗菌药物临床药理学术会议暨北京大学临床药理研究所成立三十周年大会在北京召开，会议由中国药理学会临床药理学专业委员会和北京大学临床药理研究所共同举办，来自国内外近 300 名学者出席了会议。北京大学临床药理研究所常务副所长吕媛教授主持了开幕式，北京大学临床药理研究所创始人、著名临床药理学家李家泰教授

出席会议并发表热情洋溢的讲话。北京大学临床药理研究所创办于 1980 年，是我国从事抗菌药物临床药理研究的专门学术机构。中国药理学会临床药理学专业委员会主任委员魏伟教授应邀担任此次大会的学术委员会主席，在开幕式上致辞，并主持了大会学术报告。会议就近年来细菌感染现状、细菌耐药及机制、新的抗菌药物的临床使用、抗菌药物的临床合理使用、新抗菌药物的开发等国内外研究和临床实践经验的进行了广泛交流。

第十四届中国药理学会 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评审会在京召开

中国药理学会 穆鑫

第十四届中国药理学会 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评审会于 2010 年 9 月 5 日在北京召开。本次评审会邀请了学会理事长、副理事长、秘书长、副秘书长及部分特邀专家共 10 人作为评委进行评审。本次评审共收到申报材料 31 份，根据地区和推荐专家回避原则分成 3 组进行评审。评委对每位申报者的材料进行了仔细的审阅，每组汇报本组的评审意见后，评委们进行了集体的讨论。会议讨论气氛热烈，最后以无记名投票的方式产生了 8 名 Servier 青年药理工作者奖和 4 位学会优秀青年药理学工作者奖作为向法方推荐的人选。

各位评审专家一致认为评审结果公平公正，并对明年的评审工作提出了宝贵的改进意见。12 名推荐候选人材料将送交法国施维雅研究院进行最后审定。Servier 奖颁奖会将在 2010 年 11 月 15~17 日在山东烟台举行的“合理用药专题研讨会”上举行。



评审专家

全国第一次麻醉药理学术会议暨中国药理学会麻醉药理专业委员会筹备会成功召开

徐州医学院麻醉药理教研室主任 武玉清

5 月 15~17 日，“全国第一次麻醉药理学术会议暨中国药理学会麻醉药理专业委员会筹备会”在徐州市开元名都大酒店隆重召开。来自全国各地的 80 余名麻醉及药理学专家、学者、科技工作者以及研究生代表参加了本次大会。

本次会议由中国药理学会主办，徐州医学院承办，大会由中国药理学会办公室主任穆鑫主持。中国药理学会理事长杜冠华教授首先介绍了全国第一次麻醉药理学术会议及中国药理学会麻醉药理专业委员会筹备会的程序，随后举行了中国药理学会麻醉药理专业委员会委员的选举，

选举出中国药理学会麻醉药理专业委员会委员，接着以投票的方式选出了中国药理学会麻醉药理专业委员会常务委员。在麻醉药理专业委员会第一次常委会中，选举出徐州医学院戴体俊教授担任中国药理学会麻醉药理专业委员会主任委员，印晓星教授、黄志力教授、张丹参教授、黄宇光教授、喻田教授、徐礼鲜教授、胡刚教授、莫宁教授担任副主任委员，印晓星教授担任秘书长，王志萍教授、杨宝学教授、俞卫锋教授担任副秘书长。

选举结束后，徐州医学院麻醉学院院长刘功俭教授主持了开幕式，中国药理学会理事长杜冠华教授、江苏省药理学学会副理事长、徐州医学院副院长印晓星教授、中华医学会麻醉学会主任委员于布为教授、中国麻醉医师协会主任委员黄宇光教授分别致辞。

接着，全体与会人员参与了麻醉药理学术交流活动，并特邀杜冠华教授等资深专家作了精彩的学术报告。会议还围绕麻醉药物的基础与临床研究，如何发展我国的麻醉药理学，如何搞好麻醉药理学学会工作，麻醉药理学教学及其它相关问题展开了深层次的交流和讨论。

本次大会充分推动了中国药理学特别是麻醉药理学的学科发展和建设。同时中国药理学会麻醉药理专业委员会的成立对我国麻醉药理学研究及相关学科的发展，推动中国麻醉药理学的现代化研究进程具有重要意义。



中国药理学会理事长杜冠华教授学术报告



全体代表合影

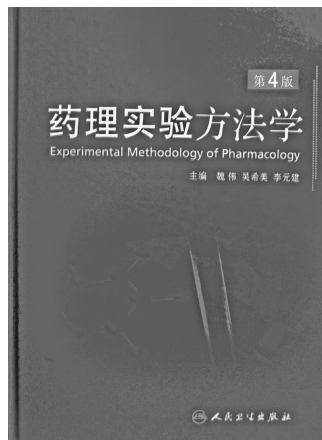
新书推荐

《药理实验方法学》(第4版) 近日正式出版发行

备受广大科技工作者关注的《药理实验方法学》(第4版)近日由人民卫生出版社出版了!该著作由安徽医科大学魏伟教授、浙江大学吴希美教授和中南大学李元建教授主编,哈尔滨医科大学杨宝峰院士、中国医学科学院杜冠华研究员、军事医学科学院张永祥研究员和廖明阳研究员、北京大学李学军教授、沈阳药科大学吴春福教授、安徽医科大学李俊教授、中国药科大学王广基教授、浙江大学唐法娣教授等著名药理学家担任编委,国内外200多名作者参加编写。在全体作者的努力和人民卫生出版社的大力支持下,该著作已于2010年7月顺利出版。

《药理实验方法学》(第 4 版)共 59 章, 3225 千字, 重点突出了与药理学及相关学科研究密切的实验方法与技术, 如药理实验设计、实验动物选择、实验动物模型的建立与评价、评价指标的选择、量效一时效关系、安全性评价、细胞培养技术以及与药理作用机制有关的研究方法与技术等。该著作重点体现了科学性、先进性、实用性特色。

《药理实验方法学》前三版(1982 年第 1 版, 1991 年第 2 版, 2002 年第 3 版)是由徐叔云教授、卞如濂、陈修教授主编, 多年来在生命科学研究领域产生了很大影响, 被引频次多次名列我国自然科学著作前茅。《药理实验方法学》(第 4 版)秉承该著作的特色, 发展创新, 作为我国药理学及相关学科研究的大型参考书, 必将为促进药理学及相关学科的研究和推动创新药物的研发发挥重要作用。



会议通知

治疗药物监测与药物个体化治疗学科建设及发展研讨会会议通知(第一轮)

中国药理学会 中日友好医院 中国药学杂志 药品评价杂志

治疗药物监测(TDM)工作开展在我国已经经历三十余年的历程, 为个体化药物治疗提供客观指标, 为临床合理用药作出重要贡献。现国内开展 TDM 医疗单位超过 200 多家, 已形成一支重要的医学技术力量。TDM 有坚实的理论基础、丰富的临床实践和现代分析手段的支持, 临床药物治疗有需求, 吴莱文、陈刚等老一辈作为我国 TDM 专业开拓者和临床实践者, 为工作开展创造了理论和实践环境。随着我国医疗卫生事业日益提高的需求、国家医疗政策的要求, 有必要开展 TDM 专业交流活动, 推动专业发展, 促进血药浓度检测向治疗药物监测专业提升, 扩大个体化给药为核心的 TDM 在临床、社会、政府管理决策中的影响。

本着“研究和继承理论, 提高和发展实践, 丰富和创新技术, 巩固和扩大影响”, 由中国药理学会主办, 中日友好医院药学部临床药理学室、中国药学杂志承办“治疗药物监测与药物个体化治疗学科建设及发展研讨会”拟定 2010 年 10 月 28 日在北京举办, 就 TDM 工作面临的技术、政策问题以及工作经验、专业发展等进行专题研讨。现面向全国医疗机构、医药院校等领域研究、从事、关心 TDM 及其发展的人员征文, 具体条款如下:

1. 征文范围

- TDM 开展的新方法、新思路及新技术;
- TDM 实验室标准化建设及工作规范研究;
- TDM 工作开展与现行卫生政策的融合;
- TDM 教育与学科建设研究;
- 药物分析技术在 TDM 中的应用;

免疫及分子生物学技术在 TDM 中的应用；

药物基因组学相关研究

TDM 工作经验与临床实践心得体会。

2. 征文要求

文章未在公开发行人期刊发表或学术会议上交流；

800 字简要，结构清晰，Word 文件形式，请用 E-mail 传递；

附作者介绍、联系电话、地址，便于约稿；

投稿截止日期：2010 年 10 月 10 日

收到您提交电子文章后，3 日内组委会将回复信息。

会议投稿邮箱：apno12005@yahoo.com.cn

3. 会议安排

大会发言人制作 PPT，发言阐述时间 15 分钟；

会议设专门时间自由发言讨论，发言记录整理确认后汇编；

征集文作制成会议文集，人手 1 份会议统一发放；

对题意新颖征文，向作者约稿，在《中国药学杂志》正式发表；

会议特邀卫生管理部门、中国药理学会领导、药学界前辈莅临指导，参加讨论。

4. 会议地点、时间和费用

会议于 2010 年 10 月 28 日在北京召开，具体时间和地点见参会者通知。届时会务人员会以电子邮件或信件或手机信息通知，同时正式邮发会议邀请函。

会议注册费 600 元整，食宿自理，统一安排。

注册费可汇款或现场缴纳。

银行汇款：中国药理学会，开户行：中国建设银行北京市花园路支行，账号：11001028500056011795，请注明会议注册费和参会人姓名、单位。

5. 会议组委会：杜冠华 张相林 韩凤 孙春华 赵志刚 顾建 魏振满 穆鑫 陈志刚 刘晓

会议秘书组：李朋梅 赵莉 朱立平 张镭

6. 联系方式

地址：北京朝阳区樱花东路中日友好医院制剂楼 TDM 会议（邮编 100029）；

联系人：李朋梅、赵莉、朱立平；

电话：010-84205563，84205559，64206648；传真：010-64222259；

E-mail：apno12005@yahoo.com.cn

第十二次全国临床药理学学术会议通知

中国药理学会临床药理专业委员会

为推动我国临床药理学的发展，交流临床药理学研究成果和经验，促进创新药物研发，

并加强临床合理用药，中国药理学会临床药理专业委员会定于 2010 年 10 月 22 日至 25 日在湖北省武汉市召开第十二次全国临床药理学学术会议。本次会议将特邀国内外知名学者针对临床药理学发展趋势和前沿动向做学术报告；拟邀请国家科学技术部、国家自然科学基金委员会、国家食品药品监督管理局相关领导作关于临床药理学研究、国家重大新药创制及药物临床评价等学术报告及政策解读；同时邀请临床学科如心血管、肿瘤、内分泌、呼吸及感染等专业的临床药理学专家就各领域的理论与实践进展进行学术研讨，交流展示国内外临床药理学研究的新成果、新进展和新经验；会议还特邀 Richard Lalonde 博士等国际一流定量药理学专家就应用模型和仿真方法优化新药临床试验设计和临床研发策略进行专题学术研讨，展示模型和仿真方法在抗肿瘤、抗老年痴呆症、抗艾滋病、抗骨质疏松及抗感染新药临床研发中的应用成果。

这是一次临床药理学的学术盛会，将为我国的临床药理学研究者提供一个良好的交流机会，会议诚邀各科研院所、医疗机构、制药企业的各界同仁参会并踊跃投稿。会议期间将同时进行青年优秀论文评选活动，热诚欢迎 35 岁以下青年学者积极参与投稿和评奖。本次大会将授予国家级医学继续教育（I 类）学分 10 分。

主办单位：中国药理学会临床药理专业委员会

承办单位：华中科技大学同济医学院

湖北省药理学会

湖北省药学会

辉瑞（中国）研究开发中心

武汉光谷生物城

协办单位：《中国临床药理学杂志》

广州军区武汉总医院

南昌大学医学院临床药理研究所

会议主题

1. 新药临床评价与上市后药物再评价；
2. 上市中药的临床评价；
3. 药物临床研究中的政策法规及临床试验机构的规范化管理；
4. 国家重大新药创制科技专项的建设；
5. 药物警戒与临床合理用药进展；
6. 遗传药理学与个体化用药及其相关领域；
7. 临床药物代谢动力学研究；
8. 基于模型的药物研发；
9. 临床药理学研究的共性问题。

大会特邀报告

桑国卫院士 中国药学会理事长

周宏灏院士 中南大学

刘昌孝院士 天津药物研究院

丁健院士 中国科学院上海药物研究所

杜冠华教授 中国药理学会理事长 中国医学科学院药物研究所

吴镛处长 国家自然科学基金委员会

许嘉齐巡视员 国家食品药品监督管理局

Richard L. Lalonde President Elect of the American Society of Clinical Pharmacology & Therapeutics (ASCPT)

李金菊处长 国家食品药品监督管理局

张培培主任 国家食品药品监督管理局药品审评中心

曾繁典教授 华中科技大学

魏伟教授 安徽医科大学

Peter Milligan Global Head of Pharmacometrics at Pfizer

会议时间和地点

时间：2010 年 10 月 22 日—25 日。

地点：华中科技大学国际学术交流中心（湖北省武汉市洪山区珞喻路 1037 号）。

会议注册

报名：请直接在线注册（<http://m931.meeting163.com/>），也可下载报名表填写后以邮寄、传真或电子邮件发回。

参会论文摘要投稿和青年论文评奖

参会论文摘要投稿截止日期：2010 年 9 月 20 日。请将 WORD 格式的投稿以电子邮件的附件形式发送到：lcyldh12@163.com，也可通过大会网站在线投稿。

参加青年优秀论文评选者除了提供论文摘要外，请提供论文全文，并在论文右上角注明参加青年优秀论文评选。论文的研究工作须在国内独立完成或在导师指导下完成。参评者（第一作者）应是 1975 年 1 月 1 日以后出生（以身份证为准）。经专家初审后入选者参加青年优秀论文评奖，入选通知将在初审后另发。

会议联系信息

报到时间：2010 年 10 月 22 日全天

报到地点：华中科技大学国际学术交流中心（八号楼）

会务组：华中科技大学同济医学院临床药理研究所（武汉市航空路 13 号，邮编 430030）

电话（传真）：027—83692628，027—83630652。

联系人：徐戎 027—83630652 15337279369

辛华雯 027—68878688 13397198732

陈汇 027—83692628 18971079566

第十四届全国神经精神药理学学术交流会第二轮通知

中国药理学会神经药理专业委员会 南京医科大学基础医学院药理学系

第十四届全国神经精神药理学术会议定于 2010 年 10 月 15—19 日在江苏省南京市召开欢迎您参加会议。具体事宜通知如下：

1. 会议时间：10 月 15 日—10 月 19 日。

2. 会议内容：10 月 15 日报到；10 月 16 日—17 日安排大会特邀报告、专题报告、青年英文报告比赛及墙报。青年英文报告比赛及优秀墙报评选分设一、二、三等奖；10 月 18 日—19 日参观学习。本次会议摘要将刊登在《中国药理学与毒理学杂志》2010 年第 5 期，摘要格式参照《中国药理学与毒理学杂志》格式。未投稿者，近期可继续投稿（neuropha@njmu.edu.cn），截稿日期：2010 年 8 月 31 日。会议期间将召开专业委员会全体委员会议并颁发聘书，请委员务必出席（特殊情况可向主任委员请假）。根据专业委员会有关规定，无故缺席会议者视为自动退出专业委员会。

3. 报到和会议地点：江苏省南京市玄武区长江路 88 号估衣廊内南京国信大酒店。交通：距新街口市中心 0.5 公里；火车站 6 公里（打车 15 元左右；从火车站坐地铁新街口站下德基广场出口，步行 10 分钟到酒店）；机场 40 公里（机场大巴 1 号线至南京火车站下打车 15 元左右；机场 2 号线汉中门站下打车 10 元左右）。

4. 住宿安排：豪华标准间（南京国信大酒店，4 星级）390 元，普通标准间（南京国信大酒店 340 元；江苏保险大厦 240 元），费用自理。请在回执中自行选择，携带家属的同志请务必在回执中注明。

5. 订票安排：会议期间正值旅游旺季，为确保各位的返程机、车票，请在回执中填写订票事宜。

6. 会议收费：会务费 600 元，学生代表 400 元，港台代表 1200 元（人民币），国际代表 250 美元，含会务费、资料费等。

7. 参观旅游：拟定两条线路，参会人员可自行选择，并于 8 月 31 日前回执通知会务组，以备安排；未收到回执恕不能统一安排旅游。线路 1：上海世博会二日游，750 元左右。特别提醒：世博会门票需提前 15 天订票，且不能退票，选择该旅游线路的代表请于 8 月 31 日前将旅游费 750 元（多退少补）汇款给孙秀兰老师，账号：南京医科大学 4301010109001038622 工行汉中门分行（请注明神经药理会议，孙秀兰老师收）。届时未收到费用者恕不能安排参观。线路 2：扬州一日游，250 元左右。

8. 联系人：孙秀兰，电话、传真：86—25—86863108；E-mail：neuropha@njmu.edu.cn；地址：江苏省南京市汉中路 140 号南京医科大学基础医学院药理学系，邮编 210029。

第十一届全国中药药理学术交流会会议通知

中国药理学会中药药理专业委员会

中国药理学会中药药理专业委员会拟于 2010 年 10 月 29 日在陕西省咸阳市陕西中医学院召

开第十一届全国中药药理学术交流会，会期 10 月 30 日—31 日，会议已经开始征文，兹将有关事宜通知如下：

1. 征文要求

1.1 主要征文内容

- (1) 有关完善、创建中药药理学学科相关理论和学科构架学术论文；
- (2) 有关中药治法药理学、方剂药理学的实验研究与学术探讨论文；
- (3) 有关中药临床药理学的研究与探讨论文；
- (4) 有关中药新药特别是创新中药研发理论、技术与实践学术论文；
- (5) 有关中药安全性评价的学术论文；
- (6) 有关中药质量的药理学评价体系建设的学术论文；
- (7) 有关中药药理学研究在中医基础理论与中药药性理论研究中意义的学术探讨论文；
- (8) 有关现代生物医学新理论、新方法、新技术在中药药理学研究中应用的学术论文。

1.2 论文要求

- (1) 论文撰写一般请按《中药药理与临床》格式与要求；
- (2) 所有论文务请“齐、清、定”，排定作者顺序，清明责任作者（通讯作者）及其确切可迅速联系方式（手机、电话、E-mail、传真）；
- (3) 图表清楚、明晰且能说明问题，能用文字描述者不必用图或照片；
- (4) 请按 Word 排版，用电子文件或/及纸质文件投送。

2. 征文截止时间

征文截止时间为 2010 年 9 月 1 日。

3. 递交论文方式

请将论文同时发送至 DWL41@163.com（邓文龙）及 yulzh@fimmu.com（郑有顺）两个邮箱。

4. 专辑刊印有关事项

本次论文与《中药药理与临床》征稿同步进行，凡欲正式发表刊载于《中药药理与临床》者，务请按《中药药理与临床》征文要求向该刊投稿，属研究论文者须附单位介绍信加盖公章推荐（凡加盖公章者均表示：无一稿多投、全体作者对排名无异议、已经通过单位保密审查、同意本刊拥有对该论文的修改权与全部版权）。单位介绍信请寄：成都市人民南路四段 51 号《中药药理与临床》编辑部，邮政编码 610041，电子投稿请发：<http://www.zyyl.cb.cnki.net>。

第二届“定量药理与新药评价”国际学术会议通知

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”国际学术会议暨“定量药理学与药物临床评价”学习班 [2010-13-01-032 (国)] 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。会议安排如下,更具体的详情请关注第三轮通知。

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 28 日报到, 10 月 29-31 日会议
3. 地点: 厦门, 国际会展酒店

主办、协办及承办单位

1. 主办单位: 中国药理学学会数学药理专业委员会; 华侨大学分子药理学研究所; 《中国临床药理学与治疗学》杂志社
2. 协办单位: 辉瑞公司; 分子药物教育部工程研究中心; 安徽省药物临床评价中心; 厦门市科技局; 上海瀛科隆医药开发有限公司

国际学术会议议题

会议采用大会报告、专题报告、专题讨论、壁报展示等形式,就下列议题进行广泛的交流:

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

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

会议征文、壁报展示

凡符合会议议题的论文或壁报（2010 年 10 月 1 日前未正式发表的论文均及研究成果），请递交论文摘要或壁报摘要。论文摘要要求：①英文；②500 字以内；③包括题目、正文、作者姓名、单位和联系方式。壁报要求：①英文；②尺寸为宽 90 厘米，高 120 厘米，内容及格式自定；③自行制作张贴，大会提供张贴空间。

摘要及报告题目请于 10 月 1 日前发至信箱：iqpxm2010b@yahoo.cn，iqpxm2010a@yahoo.com，2010iqpxm1@hqu.edu.cn。

会议注册和会务安排

填写参会回执后请发至电子邮箱：iqpxm2010a@yahoo.com；iqpxm2010b@yahoo.cn。

秘书处及联系方式

会务组邮箱：iqpxm2010a@yahoo.com；iqpxm2010b@yahoo.cn；2010IQPXM1@hqu.edu.cn；2010IQPXM2@hqu.edu.cn；

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

吕颖慧 0595-22690838；

第二届全国药理学监护第二次学术会议第二次通知

中国药理学学会药理学监护专业委员会

本届药理学监护学术会议，着重交流和提高临床药理学监护的学术水平，讨论临床药物使用安全性、合理性和减少不良反应，和用药引起的医源性疾病等。

一、会议主题：

1. 治疗疾病的临床用药选择，药物治疗优化，剂量个别化；
2. 注意常见病和多发病的临床用药的有效性和安全性，和新药研究动态：关注临床严重疾病发病机制的新动态，药物作用的生物学和分子靶点研究；提高对药物作用原理的新认识；
3. 关注中药的临床疗效，中药有效成分及其衍生物的药理学研究，制剂改进，新的有效成分和有效单体的研究等；
4. 临床血药浓度检测的新技术，新方法，新理论，与药效关系；血药浓度与药效产生及药

效消失的动力学关系，分析临床药效与血药浓度的相关性和不相关性，和提高临床血浓检测的相关理论和实践；

5. 医院药剂科在药政管理上的创新，门诊和病房对药品管理新经验；医院内部制剂的生产和研制的新创新；医院药品信息咨询的新方法，新经验；临床用药的经济学，药品的中国市场分析。

二、会议安排：

本届会议将由安徽医科大学承办，

会议地点：安徽合肥安徽医科大学；

宾馆待定。

会议时间：10 月 29 日（周五），下午报到；

10 月 30 日（周六），会议；

10 月 31 日（周日），参观自愿参加（市内或黄山旅游）；

会务费：600 元；

旅游：自理。

联系人：丁选胜 dxs0162@sina.com；

林生 linsen75@163.com；

戴茵 daiyin41@163.com

第十次全国心血管药理学术会议第一轮通知

中国药理学学会心血管药理专业委员会
第三军医大学药学院及野战外科研究所

第十次全国心血管药理学术会议将于 2010 年 10 月 22 日—25 日，在美丽的山城重庆召开。会议由中国药理学学会心血管药理专业委员会主办，第三军医大学（药学院及野战外科研究所）承办。本次会议将邀请约十人的海外相关专家代表团以及国内著名心血管药理学专家和相关学科的专家作大会专题报告。同时会议还将举行研究论文报告及青年优秀论文评选，交流近年国内外心血管药理学研究的最新成果。欢迎心血管药理学相关的基础与临床及药物研发、干预等研究方向的科研工作者以及药厂和企业代表积极参加，以推动我国心血管药理学的发展。热情的重庆人期待着您，美丽的山城新重庆欢迎您的到来！现将有关事项通知如下：

一、大会学术专业委员会

主任委员：李学军

常务委员：（按姓氏笔画排名）25 人

王怀良、王晓良、石刚刚、关永源、向继洲、任雷鸣、苏定冯、李学军、李元建、李晓辉、陈丰原、陈建国、杨宝峰、杨世杰、张岫美、金满文、罗健东、帕尔哈提、姜建石、胡德耀、黄聿、缪朝玉、戴德哉、臧伟进、刘艳霞

二、大会筹备委员会

主任委员：李晓辉 刘良明

顾问：胡德耀

委员：李东红 张海港 周见至 李涛 贾乙 刘雅 魏艳玲 徐竞 杨光明

三、大会议题：

1. 学术交流：①综述报告，分大会特邀报告和专题报告。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评选青年优秀论文，设一、二、三等奖，并颁发证书及奖金。

2. 专业委员会换届选举。

3. 讨论学会未来发展战略。

四、会议征文要求

1. 征文内容：凡在 2010 年 6 月以前尚未发表的与心血管药理学相关的基础与临床及药物预防、干预等研究相关的论文均可投稿。

2. 征文格式：论文摘要一般采用中文，包括目的、材料和方法、结果、结论四部分，每篇不超过 800 字，小四号，宋体，单倍行距。中文题目下署明作者姓名、工作单位及所住城市、电子邮箱。

3. 投稿要求：论文打印采用 Word 格式，页面 16 开，于 2010 年 9 月 15 日前，请投稿人将稿件发送至投稿专用邮箱：xxgyl_2010@yahoo.cn

4. 大会将组织青年优秀论文评选，凡参加者（1970 年 7 月 30 日以后出生）需要提供论文摘要、个人简历及身份证复印件，并注明参加优秀论文评比。

五、注册

会务费及考察费：会务费 800 元（含资料费），学生凭学生会务费 600 元。

联系人及电话：李东红 023-68757423；13206075021

张海港 023-68775403-8013；13452873937

李涛 023-68757420；13101229698

贾乙 023-68775403-8015；13594015719

传真：023-68753397；023-68757421

“合理用药及新药评价专题研讨会”通知（第一轮）

中国药理学会

为提高临床合理用药及新药临床前药理学研究的水平，中国药理学会第九届常务理事会决定，于 2010 年 11 月 15 日—17 日在山东省烟台市召开“合理用药及新药评价专题研讨会”。

本次会议由中国药理学会主办，烟台绿叶集团和烟台大学药学院承办。会议分为“临床合理用药”及“新药药效评价”两个专题进行，将邀请国内从事实验药理学和临床医学研究的专

家、以及国家药品审评中心的专家到会做专题学术报告及发言，并进行学术研讨。欢迎从事药理学和临床医学研究的专家、学者踊跃参会。会议期间还将举行“第 14 届中国药理学会—施维雅青年药理学工作者奖”颁奖仪式。本次会议将给予国家级医学继续教育学分 6 分。现将有关会议组织与征文事宜通知如下：

一、会议组织机构

会议主席：杜冠华

副主席：张永祥、李学军、薛云丽

秘书长：张永祥（兼）

副秘书长：周文霞、付凤华、穆鑫

组委会成员：林志彬、杜冠华、张永祥、李学军、薛云丽、张岫美、魏伟、付凤华、周文霞、陈乃宏、张永鹤、穆鑫、左爱侠、赵小丹

二、会议学术活动安排

（一）合理用药专题

会议将针对抗肿瘤药物、心脑血管防治药物、糖尿病防治药物、睡眠调节药物、抗菌药物、抗病毒药物、中药补益药物及老年用药等合理用药问题进行学术交流，内容包括本人研究工作及国内外该领域的研究前沿和进展。我国药理学专家张俊田、张岫美、黄民、魏伟教授等将到会作报告。

交流方式：学术报告和论文摘要交流。

会议报告时间为 20 分钟，讨论 5 分钟，编辑会议论文摘要汇编。参会人员应提供论文摘要，部分报告将从提交的论文摘要中择优选用。

（二）新药评价专题

为配合国家“重大新药创制”科技重大专项的实施，会议将围绕重大专项确定的针对严重危害我国人民健康的重大疾病自主创制新药的部署，重点针对肿瘤、心脑血管病、糖尿病、神经退行性疾病、自身免疫性疾病、精神性疾病等新药临床前药效及临床疗效评价问题进行研讨，通过临床前药理学研究与临床药理学研究双边交流与研讨，不断完善和优化新药临床前药理学研究的策略和技术体系，提高临床前研究方案的科学性和预测临床疗效的准确性，为新药临床试验提供更加可靠的实验依据。

交流方式：中心发言和学术研讨。

研讨会分专题进行，分别将针对肿瘤、心脑血管病、糖尿病、神经退行性疾病、自身免疫性疾病等新药研发过程中临床前药效评价及临床疗效评价问题作为一个专题，约请从事相应实验药理学和临床医生针做中心发言，针对同一种疾病防治药物的研发，分别介绍新药临床前药效评价和临床试验中疗效评价的理念、思路、方法及评价体系等，使从事实验药理学和临床药理学研究的专家、代表同室交流。每一专题分别安排从事实验药理学和临床研究的两位专家做中心发言，然后进行专题研讨。中心发言时间 15 分钟，研讨约 20 分钟。

三、会议时间和地点

会议时间：2010 年 11 月 15—17 日。11 月 15 日下午 2：00—22：00 报到；11 月 16 日安排

“合理用药”专题；11 月 17 日安排“新药评价”专题（详细日程见第二轮通知）。

会议地点：山东省烟台市（具体地点将在二轮通知中告知）

四、会议征稿范围

凡在 2010 年 11 月以前尚未发表的与临床合理用药相关的研究论文、综述、述评均可投稿。

五、论文摘要要求

论文要求论点明确、叙述清楚、文字精炼、每篇摘要 1000 字以内，包括题目、作者及单位，通讯地址及邮编，电话及 EMAIL 地址。会议论文摘要将以论文集形式出版，参会论文摘要投稿截止日期：2010 年 11 月 6 日。时间紧迫，望参会者抓紧时间投稿。

参会学生每人提交第一作者论文摘要限一篇，参会在职人员每人投送摘要不限。参会论文通过中国药理学会网站（www. cnphars. org）提交并注册。

六、参会注册

采用网上注册，请登陆中国药理学会网站（http://www. cnphars. org）点击《合理用药专题研讨会》版块注册。

提前注册截止日期：2010 年 10 月 31 日，若临时有事不能参加会议者，请于 10 月 31 日前正式通知学会秘书处，可退 50% 的会议注册费；若超过规定时间，则一概不退还会议注册费。

住宿及交通费自理，学会可帮助 10 月 31 日以前注册交费者预约旅店。

七、秘书处联系方式

联系人：穆鑫 赵小丹

地址：北京市宣武区先农坛街 1 号 中国药理学会办公室

邮编：100050 电话：010-63165211

电子信箱：muxin@imm. ac. cn; zhxd@imm. ac. cn

网址：http://www. cnphars. org

请填写参会回执表，请务必于 10 月 20 日前用电子邮件发回会议秘书处穆鑫、赵小丹收，以便会议安排住宿。

新药研发暨新药发现学术研讨会会议论文

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 150081

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。

AQPs—新药发现的靶点

李学军

北京大学基础医学院药理学系 北京 100191

水的跨膜转运对维持细胞正常代谢具有重要作用，而这种水的跨膜转运主要是通过水自由扩散和水通道介导的依赖渗透压的转运两种途径实现的。其中水通道介导的水转运由于其高效性和选择性受到了更广泛的关注。

哺乳动物的 AQPs 目前有 13 种亚型，其中 AQP1 是 Agre 等发现的第一个水通道蛋白，它是水通道家族中重要的一员。它的分布广泛，在红细胞和肾组织最为丰富。对尿液、房水、脑脊液的生成等各种体液的分泌和吸收都起重要的作用。水通道除了作为单纯的水通道外，它们还有其它功能，水通道已经被公认为是癌症和水肿的新靶点，它的功能或表达异常与多种疾病如青光眼、脑水肿、肺水肿、肿瘤，及肿瘤血管生成、细胞迁移等有密切关系。

我们实验室 90 年代初即开始从事 AQP1 的研究。我们发现乙酰唑胺能够抑制肿瘤的生长和转移，其机制可能与其与 AQP1 直接结合，抑制 AQP1 介导的水转运和细胞迁移有关。最近，我们发现乙酰唑胺的长期利尿作用与其 AQP1 降低 AQP1 的表达有关，并探讨了其作用机制。证实乙酰唑胺先引起细胞内 ERK 磷酸化水平增加，磷酸化的 ERK 继续激活肌球蛋白轻链调节激酶，肌球蛋白轻链调节激酶被激活后使肌球蛋白轻链磷酸化增加，肌球蛋白轻链促进了重链和 AQP1 向膜上转运，在膜上 AQP1 的泛素化增加，从而降解增加，而 AQP 的合成没有受到乙酰唑胺的影响，最终结果是乙酰唑胺引起了 AQP1 的蛋白水平的降低。

近两年来,国际上在我们乙酰唑胺工作的基础上又先后证实乙酰唑胺是 AQP4 的抑制剂,有的实验室又进而据此设计和合成了一系列的类似结构的化合物。尽管 AQPs 抑制剂的研究仍然面临各种问题,但相信 AQPs 将会成为治疗疾病的另一个重要靶点,其新药的研究将会为人类的健康做出贡献。

Sleep-Drug Intervention and Drug R&D

Zhang Yong-He

Department of Pharmacology, Peking University,
School of Basic Medical Science, 38 Xueyuan Lu, Beijing 100191, China.

1. Calcium antagonists and Barbiturates hypnosis

In order to elucidate the mechanism (s) behind the interactions between barbiturates and Ca^{2+} antagonists, the effects of L- and T-type of Ca^{2+} antagonists combined or not with serotonergic or dopaminergic system on pentobarbital-induced hypnosis were investigated. The results showed that nifedipine, verapamil and diltiazem significantly potentiated the pentobarbital hypnotic effect, respectively, and the augmentative effects of L-type Ca^{2+} channel blockers may be influenced by serotonergic system. These results were also confirmed by sleep architecture analyzing test in rats. Furthermore, results obtained from immunohistochemical study of c-Fos expression in VLPO and TMN suggested that the potentiation of diltiazem on pentobarbital sleep may be related to the activation of GABAergic (γ -aminobutyric acid) neurons in VLPO and subsequently the depression of histaminergic neurons in TMN. On the other hand, T-type Ca^{2+} channel blocker, flunarizine also showed significant potentiating effect on pentobarbital-induced sleep. However, the mechanism is related to the dopaminergic system at least in part, but not to the serotonergic system which has been found to be involved in the augmentative effects of L-type calcium antagonists on pentobarbital hypnosis.

Our previous reports indicated that the augmentative effect of diltiazem on pentobarbital sleep was regulated by serotonergic system. The aim of this study is to clarify the effect of two kinds of serotonin receptors (5-HT_{1A} and $5\text{-HT}_{2A/2C}$), which are known to be involved in sleep regulations, on the augmentative effect of diltiazem on pentobarbital sleep in mice and rats. The results showed that diltiazem (2 mg/kg, p. o.) obviously prolonged the duration of pentobarbital-induced sleep with significant increase in NREM sleep time including light sleep time and deep sleep time. These effects were significantly antagonized by the 5-HT_{1A} agonist 8-OH-DPAT (0.5 mg/kg, i. p.) or $5\text{-HT}_{2A/2C}$ agonist DOI (0.5 mg/kg, i. p.), reflected by most of sleep parameters were recovered to the control level. However, synergic effects were observed between diltiazem and antagonists, p-MPPI (1 mg/kg, i. p.) for 5-HT_{1A} receptor and

ritanserin (2 mg/kg, i. p.) for 5-HT_{2A/2C} receptor, when all of these drugs were administrated under the ineffective doses which did not interfere with pentobarbital sleep, reflected by significant increase in total sleep time with co-administration regimen (diltiazem+p-MPPI or diltiazem+ritanserin) comparing to single-administration or control group. From these results, it should be presumed that the augmentative effect of diltiazem on pentobarbital-induced sleep may be influenced by 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A/2C} receptors.

2. Involvement of brain serotonergic system in Ganoderma Lucidum Extraction induced sleep

Our pervious study indicated that GLE (Ganoderma Lucidum Extract) may have benzodiazepine-like hypnotic activity to some extent. In China, Ganoderma lucidum has been used as a tranquilizing agent to treat insomnia for thousands of years, although its mechanism remains unclear. As a traditional Chinese herb preparation, GLE may regulate sleep through multi-pathway activation besides GABAergic system.

Recently, we explored the effect of GLE on sleep in normal rats and developed further investigation on the somnogenic mechanism of GLE in normal rats. In this study, our interests were focused on the serotonergic (5-hydroxytryptamine, 5-HT) system, which is one of the most important transmitter systems with respect to the regulation of sleep. Historical data suggest that the serotonergic system is involved in the sleep regulation, since electronic or chemical lesion of raphe nuclei or administration of the 5-HT synthesis inhibitor p-chlorophenylalanine (PCPA) induces insomnia that is selectively antagonized/reversed by the 5-HT precursor 5-HTP. Therefore, we studied the contribution of 5-HT systems to the sleep parameters of GLE to fully elucidate the mechanism of its sleep-promoting effect.

Results:

1. GLE showed no effects on the sleep parameters in normal rats at light phase. While at dark phase, GLE significantly increased the NREM sleep and light sleep. The sleep architecture was unaffected. Flumazenil, a benzodiazepine receptor antagonist, showed a significant antagonistic effect on the increase in sleeping time induced by GLE. On the other hand, diazepam showed synergistic effects with GLE on the sleep parameters in the rats. These results suggested that the hypnotic effect of GLE may be related to GABAA/BDZ receptor.

2. Pretreatment with PCPA, an inhibitor of trptophan hydroxylase, significantly decreased the total sleep time, NREM sleep, especially the light sleep induced by GLE and these effects were counteracted by 5-HTP. Furthermore, 5-HT_{1A} and 5-HT₂ antagonists significantly inhibited the hypnotic effects of GLE, indicating that these receptors were involved in the sleep-promoting effects of GLE.

3. GLE significantly enhanced the concentrations of 5-HT in the regions that were implica-

ted in the regulation of sleep-wake behaviour, notably in the hypothalamus and DRN.

Conclusion:

GLE may exert the sleep promoting effects through brain GABAergic and Serotonergic system.

3. Potentiating effect of spinosin, a C-glycoside flavonoid of semen *Ziziphi spinosae*, on pentobarbital-induced sleep may be related to postsynaptic 5-HT_{1A} receptors

Previous results have suggested that spinosin, a C-glycoside flavonoid of semen *Ziziphi spinosae*, potentiates pentobarbital-induced sleep via the serotonergic system. The present study investigated whether spinosin potentiates pentobarbital-induced sleep via serotonin_{1A} (5-hydroxytryptamine, 5-HT_{1A}) receptors. The results demonstrated that spinosin significantly augmented pentobarbital (35 mg/kg, i. p.) -induced sleep in rats, reflected by reduced sleep latency and increased total sleep time, non-rapid eye movement (NREM) sleep time, and REM sleep time. With regard to NREM sleep duration, spinosin mainly increased slow-wave sleep (SWS). Additionally, spinosin (15 mg/kg, i. g.) significantly antagonized 5-HT_{1A} agonist 8-OH-DPAT (0.1 mg/kg, i. p.) -induced reductions in total sleep time, NREM sleep, REM sleep, and SWS in pentobarbital-treated rats. These results suggest that spinosin may be an antagonist at postsynaptic 5-HT_{1A} receptors because these effects of 8-OH-DPAT were considered to be mediated via postsynaptic 5-HT_{1A} receptors. Moreover, co-administration of spinosin and the 5-HT_{1A} antagonist 4-iodo-N-{2-[4-(methoxyphenyl)-1-piperazinyl]ethyl}-N-2-pyridinylbenzamide (p-MPPI), at doses that are ineffective when administered alone (spinosin 5 mg/kg, p-MPPI 1 mg/kg), had significant augmentative effects on pentobarbital-induced sleep, reflected by reduced sleep latency and increased total sleep time, NREM sleep, and REM sleep. In contrast to the attenuating effects of p-MPPI on REM sleep via presynaptic 5-HT_{1A} autoreceptors, 15 mg/kg spinosin significantly increased REM sleep. These results suggest that the effect of spinosin on REM sleep in pentobarbital-treated rats may be related to postsynaptic 5-HT_{1A} receptors.

Previous study suggested that spinosin potentiated pentobarbital-induced loss of righting reflex via serotonergic system. This study was undertaken to investigate the effects of systemic injections of p-MPPI (5-HT_{1A} antagonist) and 8-OH-DPAT (5-HT_{1A} agonist) on spinosin activity in pentobarbital treated mice. The present results showed that p-MPPI significantly potentiated pentobarbital (45 mg/kg, i. p.) -induced sleep in mice, reflected by reducing the sleep latency and increasing the total sleep time at 2.0, 4.0 and 5.0 mg/kg (i. p.). Co-administration of spinosin and p-MPPI both at ineffective doses (spinosin at 5.0 mg/kg, i. g. and p-MPPI at 1.0 mg/kg, i. p.) showed significant augmentative effects in reducing the sleep latency, and increasing total sleep time ($P < 0.01$) in pentobarbital (45 mg/kg, i. p.) treated mice. Injection of 8-OH-DPAT induced reductions in total sleep time at 0.1, 0.5 and 1.0 mg/kg (s. c., $P < 0.01$), and increase in sleep latency at 0.5 and 1.0 mg/kg (s. c., $P < 0.01$) in

pentobarbital (45 mg/kg, i. p.) treated mice. This effect of 8-OH-DPAT was antagonized either by p-MPPI (5 mg/kg, i. p.) or by spinosin (15 mg/kg, i. g.) with significance, respectively. On the other hand, spinosin showed no effects on 8-OH-DPAT-induced hypothermia which has been generally attributed to the activation of somatodendritic 5-HT_{1A} autoreceptors in mice. These results suggested that potentiation of spinosin on pentobarbital hypnosis in mice may be mediated to its interactions with postsynaptic 5-HT_{1A} receptors at least in part.

(中文介绍) 三种 L-型钙通道阻断剂 diltiazem, verapamil 和 nifedipine 增强戊巴比妥钠诱导的小鼠睡眠, 5-HT 能神经系统在 L-型钙通道阻断剂增强戊巴比妥钠诱导睡眠的机制中起重要作用, 其中 5-HT_{1A} 和 5-HT_{2A} 受体关系较为密切; diltiazem 与 5-HT 系统在影响戊巴比妥钠诱导的大鼠睡眠结构中存在着相互作用, 两者相互作用所涉及神经递质传递通路是 VL-PO 的 GABA 能神经元的激活和 TMN 的组胺能神经元的抑制; diltiazem 增强氯胺酮诱导的小鼠睡眠的作用, 可能与 5-HT 系统没有直接的关系, 而与其对 NMDA 受体的拮抗作用相关。

T-型钙拮抗剂西比灵 (氟桂利嗪) 增强戊巴比妥钠催眠作用的机制与五羟色胺系统无关, 其机制可能受多巴胺 D2 受体介导。提示: T-型钙拮抗剂虽然与 L-型钙拮抗剂均可增强戊巴比妥钠的催眠作用, 但二者的作用机制具有明显区别。

Translational Neurobiology: Current Challenges and Opportunities

Wenzhen Duan, M. D., Ph. D

Laboratory of Translational Neurobiology, Division of Neurobiology, Department of Psychiatry, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD, USA 21287.

Translational Neurobiology is to integrate research inputs and advancements from the basic neuroscience to optimize patient care and preventive strategy for human neurological diseases, and aim to take research from the bench-to-bedside. Drug discovery has been revolutionized in the past decade. However, despite technological advances as a result of substantial investment, the number of new drug approvals remains stagnant and the cost of bringing a drug to market is higher than ever. This highlights the persistence of a model of drug development that has not adapted to changes in science and public perception of drug companies. We will use Huntington's disease as an example to discuss the challenges and opportunities in the translational neurobiology and drug development. Huntington's disease (HD) is an inherited disorder affecting the nervous system in humans and is exemplary of polyglutamine repeat neurodegenerative diseases, and diseases caused by a single gene mutation. The HD gene encodes the protein huntingtin (Htt), whose polyglutamine expansion is believed to mediate the cytotoxic effects of HD, such as metabolic inhibition and neuronal loss. Huntington's disease serves a model for both neurodegenerative diseases and polyglutamine

diseases. Currently, there is no cure or effective treatment that could delay the onset or slow the progression of HD. Our laboratory aims to develop therapeutic approaches to treat HD. We found that calorie restriction (CR) retards the progression of neuropathological, behavioral, and metabolic abnormalities and extends survival in a mouse model of HD. To further dissect the neuroprotective mechanism (s) of CR, we use both genetic approach and pharmacological approaches to carry out experiments in models of HD to identify and validate drug targets and biomarkers.

(中文介绍) 转化神经生物学是整合从神经生物学的基础研究到优化人类神经系统疾病病人的护理和预防战略, 从实验室到临床的研究。在过去 10 年药物的发现已经有了革命性的变化。然而, 新药品审批的数量仍然停滞不前, 药物市场的成本比以往任何时候都高。这也提出现有药物开发的模式, 已不适应变化的科学和公众对制药公司的期待。我们将用一个亨廷顿氏症的例子来讨论转化神经生物学和药物开发的机遇。亨廷顿病 (HD) 是一种遗传疾病, 影响人类神经系统, 是神经退行性疾病, 疾病由单个基因突变引起的。HD 基因编码的蛋白质亨廷顿 (HTT), 被认为是调节 HD 细胞毒性功能, 如新陈代谢的抑制和神经元的丢失。亨廷顿氏症为神经退化性疾病和多谷氨酰胺疾病的模型。目前, 还没有治愈或有效治疗, 仅仅推迟发病或进展缓慢。我们实验室的目的是开发治疗方法。我们发现, 热量限制 (CR) 阻碍神经病理学、行为和代谢异常的进展, 并增加 HD 小鼠模型的生存率。为了进一步解剖其神经保护机制, 我们使用基因的方法和药物的方法来进行 HD 模型的实验, 以识别和验证药物靶标和标志物。

基于均相时间分辨技术的激酶筛选体系建立和应用

张陆勇 严明 胡洁

中国药科大学新药筛选中心 南京 210009

近年来, 激酶作为药物筛选的靶点越来越受到国际上的重视, 对这方面筛选方法进行创新的需求也不断增加。各种激酶由于工作原理的类似性, 因此采用一种方法完成对激酶活性的测定成为可能。本实验室选用均相时间分辨荧光技术开展激酶抑制剂的活性筛选, 并在此基础上根据高通量筛选自动化需求进行了实验流程的改进。目前已经在 40 个激酶靶点上完成反应条件的优化工作, 建立了稳定的自动化筛选方法, 并获得了一批先导化合物。本报告中旨在对本中心前期激酶活性筛选工作进行总结的基础上, 对激酶抑制剂高通量筛选和相关领域的新药开发前景进行一个简述。

网络药理学: 药物研发的新思想

刘艾林 杜冠华

中国医学科学院北京协和医学院药物研究所 北京 100050

新药研发是医药产业发展的核心驱动力, 也是社会发展的重要需求, 但近年来, 随着对

药物研发要求的不断提高, 新药研发正面临着巨大困难, 单靶点高选择性的新药研发思想遇到了挑战, 已经显示出发展的局限性。网络药理学是近年来在单靶点药物研究的基础上提出的多种新概念之一, 是新药发现和研发新策略。本文围绕网络药理学的概念和目前研究现状, 探讨网络药理学发展的方向和应用前景, 同时分析网络药理学的局限性和存在的问题, 并通过与传统中医药学理论和中药复方有效成分组学的思想相比较, 探讨网络药理学在新药研发中的应用。

酒精成瘾治疗药物药理活性筛选和药效学评价技术平台的研究

梁建辉

北京大学中国药物依赖性研究所 北京 100191

酒精滥用与成瘾在我国已经是一个日趋严重的社会和医学问题。然而, 治疗酒精滥用与成瘾的药物非常有限, 并且疗效欠佳。因此, 建立酒精成瘾治疗药物药理活性筛选和药效学评价技术平台具有十分重要的意义。本实验室研究工作显示: FH/wjd 大鼠具有典型的嗜酒行为特征, GABA-B 受体的别构调节位点可能是戒酒治疗药物新的作用靶点, 胍丁胺具有一定的戒酒药理活性, 而槟榔碱可以缩短酒精诱导小鼠的睡眠时间。“BC081013”是从中药中分离提取的一种单体化合物。皮下注射或灌胃给予“BC081013”10-40 mg/kg 均呈剂量依赖性抑制 FH/Wjd 大鼠的饮酒量, 增加其饮水量, 并显著性降低 FH/Wjd 大鼠的酒精偏爱率。停药 3 天后, FH/Wjd 大鼠的饮酒量和酒精偏爱率继续保持较低水平, 显著低于溶媒对照组。说明“BC081013”具有治疗酒精滥用和依赖的药理活性。并且, 此药理作用持续时间较长。更为重要的是, 皮下注射或灌胃给予“BC081013”10-40 mg/kg 对 FH/Wjd 大鼠的进食行为、体重和总的饮液量无明显影响。说明在“BC081013”治疗 FH/Wjd 大鼠嗜酒行为有效剂量范围内, 其毒副作用并不明显。此外, 皮下注射“BC081013”10-30mg/kg 时对 FH/Wjd 大鼠的自主活动无明显影响, 表明“BC081013”对中枢神经系统不存在非特异性的抑制或兴奋作用, 但可以显著抑制 FH/Wjd 大鼠嗜酒行为, 明显减少饮酒量, 降低嗜酒的偏爱程度。序贯法测定 FH/Wjd 大鼠皮下注射“BC081013”的 LD₅₀ 为 264.57 mg。根据治疗指数 (Therapeutic index, TI) 计算公式 (TI = 半数致死量 LD₅₀/有效剂量), 其“BC081013”治疗 FH/Wjd 大鼠嗜酒行为的指数为 9~13, 说明皮下注射“BC081013”对 FH/Wjd 大鼠嗜酒行为的治疗较为安全有效。本技术平台的建立为我国酒精中毒治疗药物的研发奠定了坚实的基础。

蟾酥脂质微球注射液抗癌止痛作用及机制研究

杨静玉¹ 沙莎¹ 王立辉¹ 唐星² 吴春福¹

¹沈阳药科大学药理教研室 ²药剂教研室 沈阳 110016

蟾酥 (Venenum Bufonis) 为两栖纲无尾目蟾蜍科动物中华大蟾蜍、黑眶蟾蜍及花背蟾蜍等

的耳后腺及皮肤腺所分泌的白色浆液经加工制成的中药。蟾酥含有多种化学成分，具有强心、升压、镇痛以及抗肿瘤等多种药理活性。其主要活性成分有脂溶性成分和水溶性成分两大类，抗癌镇痛活性的物质基础主要为其脂溶性成分，其中以蟾毒灵 (bufalin)，华蟾毒配基 (cinobufagin)，脂蟾毒配基 (resibufogenin) 的含量最多，活性最强。

本研究的受试药物蟾酥脂质微球注射液 (BU-LM) 是我校自行研制的一种新型中药制剂，主要含有蟾毒灵、脂蟾毒配基、华蟾毒配基三种有效成分，三者比例为 7 : 9 : 11。实验室前期体外抗肿瘤活性研究表明，BU-LM 作用于白血病细胞 HL-60 48h，对白血病细胞生长有显著的抑制作用， IC_{50} 值为 3.20 $\mu\text{g/ml}$ ，本文进一步评价了药物对白血病细胞在体生长的影响。实验结果表明，BU-LM 0.20、0.40、0.80 mg/kg，连续给药 7 天，可以显著抑制小鼠移植性白血病 p388 肿瘤生长，抑瘤率达到 52.5—80.3%。抑制肿瘤生长的同时对荷瘤小鼠的免疫器官没有显著影响。进一步研究 BU-LM 对胶质瘤的作用，体外考查了药物对 U87、U251 和 C6 三种胶质瘤细胞生长的作用，结果显示，药物作用 U87 细胞 24、48 和 72h 可以显著抑制其生长，48、72h 的 IC_{50} 分别为 0.28、0.57 $\mu\text{g/ml}$ ；作用于 U251 细胞 24、48 和 72h 可以显著抑制其生长，48、72h 的 IC_{50} 分别为 3.44、0.45 $\mu\text{g/ml}$ 。

实验室前期研究结果显示，BU-LM 各剂量组对多种疼痛模型所致的疼痛具有显著的镇痛作用。基于前期实验结果所显示的优异的镇痛作用，本文对 BU-LM 是否具有中枢抑制作用，连续用药是否会产生耐受性以及可能的镇痛机制进行了实验研究。结果表明，BU-LM 0.20、0.40、0.80 mg/kg 对正常小鼠的自主活动没有影响，说明药物没有中枢抑制作用。连续 7 天腹腔注射给予小鼠 BU-LM，各剂量组的痛阈值不会随给药天数的增加而降低，并且有升高趋势，说明连续 7 天给予 BU-LM 不会产生耐受性。在给予 BU-LM 的同时给予阿片受体拮抗剂—纳洛酮可以拮抗其对热板所致疼痛的镇痛作用，说明 BU-LM 的镇痛作用与中枢阿片受体有关。BU-LM 还可以使正常小鼠脑内 5-HT 含量显著升高，提示 BU-LM 的镇痛作用可能与升高脑内 5-HT 含量有关。

本研究提示 BU-LM 对人恶性胶质瘤细胞生长有显著抑制作用，有望开发成为治疗胶质瘤的中药制剂，在抗肿瘤的同时，可能通过多种机制缓解癌痛。

台湾金线莲组织培养苗提取物抗肿瘤、镇痛作用药效学研究

林婷¹ 杨静玉¹ 王芳¹ 贾景明² 吴春福¹

¹沈阳药科大学 药理研究室 ²中药生物技术研究室 沈阳 110016

台湾金线莲 (*Anoectochilus formosanus* Hayata) 是一种濒危珍稀的药用植物。因其具有广泛的药理学活性，包括抗炎、保肝、抗氧化以及抗肿瘤等作用而被称为“药王”。由于金线莲对生态环境要求严格，目前野生的金线莲近乎枯竭，所以很多单位利用植物细胞工程技术生产金线莲组织培养苗做为其天然替代品。本研究旨在考察金线莲组织培养苗提取物抗肿瘤以及镇痛的药理作用。

应用人白血病细胞株 HL-60、人脑胶质瘤细胞株 U87、人肝癌细胞株 Hep3B、人肺癌细胞株 A549、人结肠癌细胞株 Colon205、小鼠移植性肿瘤模型 (小鼠肉瘤 S180)，对金线莲组织培养苗提取物 (包括乙醇提取物 AE、水提物 AW、乙酸乙酯提取物 AEA 和正丁醇提取物 AB) 的

抗肿瘤作用进行了考察。体外抗肿瘤实验结果显示, AW、AE、AEA、AB 对以上 5 种人源肿瘤细胞均有较强的生长抑制作用。体内抗肿瘤实验结果显示, AW、AE 连续灌胃给药 7 天, 可以显著抑制小鼠移植性肿瘤 S180 的生长, 且对荷瘤小鼠的免疫器官没有影响, 提示 AW、AE 具有良好的抗肿瘤作用, 且不产生环磷酰胺样免疫抑制。

应用醋酸所致小鼠扭体模型、热板致痛模型及小鼠坐骨神经慢性压迫模型 (CCI) 对 AW、AE、AEA、AB 的镇痛作用进行了考察。实验结果表明, AW、AE、AEA、AB 灌胃给予小鼠, 对醋酸所致疼痛均具有显著的镇痛作用。AE 对小鼠醋酸所致疼痛的镇痛活性优于 AW, AB 优于 AEA。热板实验进一步证实, AEA、AB 灌胃给予小鼠, 对热板所致疼痛也具有显著的镇痛作用, 同样是 AB 优于 AEA。提示 AB 具有更强的镇痛作用。CCI 模型观察显示, 小鼠自发性疼痛和诱发性疼痛程度相似, 模型一致性较好。进一步利用 CCI 模型, 考察 AB 对神经病理性疼痛的镇痛作用, 结果表明, AB 连续给药 7 天, 可以显著抑制 CCI 小鼠产生的自发性疼痛和诱发性疼痛。还考察了连续 7 天给予 AB 对小鼠痛阈的影响, 结果显示, AB 组小鼠的痛阈在给药期间虽有波动, 但未见下降趋势, 表明 AB 的镇痛作用无耐受性。以上结果提示, AB 具有良好的抑制神经病理性疼痛作用, 我们推测其抗肿瘤的同时可能具有缓解癌性疼痛的作用。

综上所述, 金线莲组织培养苗提取物具有良好的抗肿瘤、镇痛作用, 有望开发为新型抗肿瘤、抗癌痛的新型中药。

丹参酮 II A 对人 A549/CDDP 细胞凋亡和耐药蛋白表达的作用

王江峰¹ 周卸来¹ 袁红² 黄晓慧¹ 刘小玲²

¹杭州师范大学临床医学院 ²医学实验中心 浙江 3100036

观察单体丹参酮 II A (Tan II A) 对人耐药非小细胞肺癌细胞 (A549/CDDP) 的诱导凋亡作用, 并对其分子机制作初步探讨。方法 常规体外培养 A549/CDDP 细胞; 采用光镜, HE 染色, 荧光染色 H33258 观察 Tan II A 作用 A549/CDDP 72h 时细胞凋亡形态变化; 分别采用不同浓度梯度 (0.6、1.2、2.5 和 5.0mg/L) 的 Tan II A 干预 A549/CDDP 细胞 48h、72h、96h, 用四唑盐 (MTT) 比色法检测肿瘤细胞的抑制率; 用半定量 RT-PCR 检测 2.5 mg/L 和 5.0mg/L 的 Tan II A 干预 A549/CDDP 细胞 72h survivin 和 bax 基因的表达; 采用免疫组化 SP 法检测 Tan II A 作用 A549/CDDP 细胞 72h 肺癌耐药蛋白 (LRP) 的表达。结果 5.0 mg/L Tan II A 作用 A549/CDDP 细胞 72h, 形态学显示有细胞凋亡改变, 表现为细胞破裂溶解, 细胞核固缩和核碎裂; 在 0.6 ~ 5.0 mg/L 浓度范围内, Tan II A 对 A549/CDDP 细胞增殖均有抑制作用, 在药物作用 96h 各组的细胞抑制率均达到高峰, 分别为 35.54%、42.23%、62.47%、69.58%, 与对照组比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.01$), 96h 以 5.0 mg/L 浓度组抑制率最高; 2.5 mg/L 和 5.0mg/L 两个浓度的 Tan II A 干预 A549/CDDP 细胞 72h, DNA 凝胶电泳条带强度可见: 与阴性对照组比较, 加药 72h survivin 基因 DNA 条带强度/内参 β -actin 基因 DNA 条带强度值下降, bax 基因 DNA 条带强度/内参 β -actin 基因 DNA 条带强度值上升; 5.0 mg/L Tan II A 作用

A549/CDDP 细胞 72h, 肺癌耐药蛋白 (LRP) 的荧光亮度明显低于非药物作用组。结论 Tan II A 诱导 A549/CDDP 细胞凋亡并抑制其增殖作用; 通过下调 survivin 基因表达和上调 bax 基因表达来诱导 A549/CDDP 细胞凋亡; 降低耐药蛋白 (LRP) 表达。

Tanshinone II A on human A549/CDDP apoptosis and drug resistance protein expression in

WANG jiang-feng¹, ZHOU xie-lai², YUAN hong³, HUANG xiao-hui¹, LIUxiao-ling³

¹Clinical Medicine, Hangzhou Normal University students

²Associate Professor of Clinical Medicine, Hangzhou Normal University

³Medical Research Center of Hangzhou Normal University, zhejiang 3100036

Abstract Objective Observe monomer tanshinone II A (Tan II A) on human non-small cell lung cancer resistant cell (A549/CDDP) the induction of apoptosis, and its molecular mechanisms as discussed. Methods Conventional methods of cell in A549/CDDP: by light microscopy, HE staining, fluorescence staining H33258 observed Tan II A effect A549/CDDP 72h morphological changes during apoptosis; were used to different concentrations (0.6, 1.2, 2.5 and 5.0mg/L) in the intervention A549/CDDP Tan II A cell 48h, 72h, 96h, with a tetrazolium bromide (MTT) colorimetric assay inhibition rate of tumor cells; Semi-quantitative RT-PCR, 2.5 mg/L and 5.0mg/L of Tan II A cells 72h after intervention A549/CDDP survivin and bax gene expression; Immunohistochemical SP method detected the role of Tan II A A549/CDDP cell lung cancer 72h resistance protein (LRP) expression. Results 5.0 mg/L Tan II A role A549/CD- DP cell 72h, showed apoptotic morphological changes, expression of cell rupture dissolved, nuclear condensation and nuclear fragmentation; In the 0.6 ~ 5.0 mg/L concentration range, Tan II A on A549/CDDP cell was inhibited by 96h in drugs inhibit the rate of cells in each group reached the peak, respectively, 35.54%, 42.23%, 62.47%, 69.58%, compared with the control group, differences were statistically significant ($P < 0.01$), 96h to 5.0 mg/L inhibited the highest concentration group; 2.5 mg/L and the 5.0mg/L concentration of Tan II A two intervention A549/CDDP cells 72h, DNA gel electrophoresis band intensity can be seen: the negative control group, dosing 72h survivin gene DNA band intensity/internal reference β -actin gene DNA band intensity decreased, bax gene DNA band intensity/internal reference gene β -actin DNA band intensity increased; 5.0 mg/L Tan II A role A549/CDDP cells 72h, lung resistance protein (LRP) the fluorescence intensity was significantly lower than non-drug action group. Conclusion Tan II A induced A549/CDDP apoptosis, and inhibit cell proliferation in. Survivin gene expression by down-regulating gene expression and upregulation of bax to induce apoptosis A549/CDDP. Lower resistance protein (LRP) expression.

(中文介绍) 近年来对中药丹参的研究逐渐增多, 丹参有效成分包括丹参酮 I、丹参酮 II A、隐丹参酮和二氢丹参酮, 其中丹参酮 II A 的抗肿瘤作用比较明确^[1], 其对实体瘤有效抑制率可达 52.80%^[2], 但丹参酮 II A 诱导凋亡和对肿瘤细胞的增殖抑制作用和机制有待深入研究。细胞凋亡 (apoptosis) 是由多种癌基因、抑癌基因、细胞因子等多种因素精确调控的一个主动性的细胞死亡过程。正常细胞的增殖、分化和凋亡存在一种平衡, 而肿瘤细胞则能无限增殖、分化受阻, 凋亡被抑制^[3], 故诱导凋亡是肿瘤治疗的一条重要途径。本文拟采用不同浓度的丹参酮 II A (Tan II A) 体外干预人耐药非小细胞肺癌细胞 (A549/CDDP), 观察其对 A549/CDDP 抑制增殖及诱导凋亡作用, 并对其机制作初步研究。

硃洲马尾藻中褐藻多酚的提取及抗氧化作用初探

刘义

广东医学院广东天然药物研究与开发重点实验室 湛江 524023

为高值化利用我市沿海丰富的海藻资源, 寻找能开发成为海洋药物、新型保健食品和天然抗氧化剂的海洋资源, 本课题以硃洲马尾藻 (*Sargassum naozhouense*) 为研究对象, 对其褐藻多酚的提取和抗氧化作用进行了初步的研究。经正交实验后, 硃洲马尾藻干粉用 90% 甲醇常温 (23℃ 左右) 下浸提 12h, 经离心分离后, 重复浸提过程两次, 收集 3 次所得甲醇提取液, 于 37℃ 下旋转蒸发掉甲醇即得硃洲马尾藻褐藻多酚粗提物; 采用福林酚试剂一可见分光光度法分析硃洲马尾藻总多酚含量, 以没食子酸标准曲线为衡量标准; 采用三价铁还原抗氧化能力 (Ferric reducing antioxidant potential, FRAP) 一紫外分光光度法测定其总抗氧化能力; 检测提取物对二苯三硝基苯肼 (DP-PH) 的清除能力。结果表明硃洲马尾藻中总多酚含量为 2.115 mg/g 干重; 总抗氧化能力与没食子酸相近; DPPH 清除率为 73.4%, 略低于没食子酸 (77.1%)。实验结果表明硃洲马尾藻多酚粗提物具有开发成为天然抗氧化剂的潜力, 由于其资源丰富、价格低廉、开发利用度不高、容易获得等原因, 该研究结果对高值化利用硃洲马尾藻具有一定的参考意义。

Researches of New Anti-metastasis Drugs-GLB Compounds Structured on AQP1 Water Channel

Yan PAN¹, Jing HAN¹, Shuchun LI², Zhongjun LI², Xuejun LI¹

¹ Department of Pharmacology, School of Basic Medical Sciences and State Key Laboratory of Natural and Biomimetic Drugs, Peking University, Beijing, 100191, China;

² Department of Medicinal Chemistry, School of Pharmaceutical Sciences, Peking University, Beijing, 100191, China;

Background: The compound GLB, (2''S, 3aR, 6S, 7aR) -3''-acetyl-3a, 7a-

dihydro-2, 2, 2', 2'-tetramethyl-5''-(4-bromophenyl)-spiro {spiro [1, 3-dioxolo (4, 5-D)-pyrane-6 (7H), 5' (4'H)-1', 3'-dioxolo]-7 (6H), 2'' (3''H)-(1, 3, 4)-oxadiazole} has inhibitory effect on tumor metastasis of Lewis lung carcinoma in mice and tumor cell human prostate cancer cell (PC-3M, with a high metastatic characteristic) adhesion to HUVEC and laminin. Aim: to detect a series of new compounds (GLBs: 2HX, 3HX, 4HS, 4HX, 7HX) designed on the basis of GLB and to find out effective anti-tumor and anti-metastasis drugs. Methods: Firstly, we identified the LD50 value of GLB; Next, the effects of GLBs on tumor metastasis and angiogenesis in vitro were analyzed by detecting PC-3M and human umbilical vein endothelial cells's proliferation by using the CCK-8 method; Third, we analyzed PC-3M cell migration and HUVECs migration by wound healing method. Then we checked the influence of GLBs on the expression of AQP1 in PC-3M and HUVECs. Results: LD50 value of GLB is more than 5g/kg. 2HX and 4HS could significantly inhibit the cell migration of HUVECs at the dosage of 10^{-6} and 10^{-7} M when treating cells for 12h, but no inhibitory effects on PC-3M cell migration. 2HX, 3HX, 4HS, 4HX, and 7HX all had no inhibitory effects on cell viability of PC-3M and HUVECs. Conclusion: 2HX and 4HS in GLBs has inhibitory activity on cell migration of HUVECs, which suggested us it is worthwhile to further investigate their effects on tumor angiogenesis.

(中文介绍) 果糖并螺杂环化合物 (GLB 和 GLM), 经体外和整体动物实验证实有显著的抑制肿瘤生长和抑制血管生成活性, 其中 GLB 的作用更强些, 我们拟在本课题中继续研究以 GLB 为代表的果糖并螺杂环类化合物, 研究该类化合物影响肿瘤转移及血管生成的药效学, 并研究其初步的药物代谢动力学特性和初步的毒性等。

关于中药有效部位活性筛选的新思路探讨——

毛菊苣有效提取部位多靶点治疗的研究

尚靖 田晓丽 陆瑶 姚红锐 王小芬 柳军 何婷

中国药科大学新药筛选中心 南京 2100038

我国中药的发展目前正处在加速现代化研究的进程中, 但中药药效物质基础研究相对薄弱及中药治疗中复杂的多靶点问题依然是制约中药走向国际的因素, 这不仅贯穿于中药现代化基础研究的全过程, 更是中药实现现代化的关键问题。由于中药药效物质基础的研究难度大, 如何通过科学量化的确定物质控制指标筛选有效部位, 同时兼顾中医药理论多靶点, 弱活性协同作用的整体性和特殊性, 这是中药药效物质基础研究和筛选中的共性技术, 这是限制了中药发展的关键技术。因此要提高中药研究的现代化水平, 必须探索新的研究思路和方法。

本课题组在对新疆毛菊苣有效部位多靶点治疗的研究中, 开拓新思路, 应用细胞及动物病理模型, 结合中药高效液相色谱技术和血清药物化学、血清药理学的方法, 通过探讨毛菊苣有效部位具有多靶点降脂活性的研究为中药及天然药物药效物质基础研究提供了方法学参考。方法: 1. 通过体内建立大鼠高脂模型和体外游离脂肪酸 (FFA) 诱导的 HepG2 脂质细胞损伤模型对新疆毛菊苣降脂活性提取部位进行研究; 2. 通过系统的天然药物化学分离获得 18 个化合物; 3. 采用高效液相色谱技术, 确定毛菊苣降脂提取部位的 HPLV-UV 色谱图, 并确定毛菊苣活性降脂提取部位 6 个单体化合物 (I, II, III, IV, V, VI) 的 HPLC-UV 色谱图; 4. 通过血清化学方法探讨可能入血的化合物成分; 5. 在建立的血清化学 HPLC-UV 色谱图基础上, 对筛选的单体化合物进行 FFA 诱导的 HepG2 细胞模型体外降脂实验研究, 通过尼罗红染色检测细胞内脂质含量、测定细胞上清中 LDH、GPT、GOT 酶活力, 验证单体化合物的降脂作用; 6. 通过免疫印迹技术考察相关化合物对与脂代谢相关因子 COX-2, iNOS 等酶的影响; 7. 在此基础上, 通过天然药物的提取工艺探讨获取新疆毛菊苣的降脂有效部位; 8. 在体内验证新疆毛菊苣降脂有效部位的活性。结果: 1. 体内实验表明毛菊苣降脂提取部位可降低高脂大鼠模型的血清及肝组织 LDH、TG、TC、LDL-c 含量, 并升高 HDL-c 的含量。体外实验表明毛菊苣提取物有效降低 FFA 诱导的 HepG2 模型的脂质含量, 并降低细胞 LDH 释放。结果提示毛菊苣具有一定程度的降脂作用; 2. 成功建立毛菊苣有效部位和单体化合物 (I, II, III, IV, V, VI) 的 HPLC-UV 色谱图, 通过血清化学和血清药理学实验, 筛选出 3 个入血的毛菊苣有效部位单体化合物 (I, II, III)。经体外实验验证, 单体化合物 (I, II, III) 在一定浓度下能显著降低 FFA 诱导的 HepG2 细胞内脂质含量增加, 并有效降低细胞 LDH、GPT、GOT 的释放。但疗效与新疆毛菊苣的提取物相比并未见显著差异。降脂机理探讨显示可能通过 FFA 吸收和 FFA 氧化通路的不同靶点作用达到降脂目的; 3. 研究显示, 化合物 (I, II, III) 可不同程度降低 TNF- α 诱导的细胞凋亡, 抑制细胞 COX-2 及 iNOS 的表达, 对细胞具有一定的损伤保护作用, 提示毛菊苣所含物质中其降脂作用亦可通过减少脂毒性中的炎症反应达到调节作用的; 4. 在确定的有效化合物基础上, 以多有效成分多靶点的思路分离富集新疆毛菊苣的有效部位, 体内外研究显示有较好的降脂活性。结论: 通过体内外实验确定了毛菊苣降脂的有效部位, 提示天然药物的药理活性可能是多靶点多组分弱活性的组合。该研究对中药多靶点有效部位的筛选进行了探讨, 为天然药物药效物质基础和基于有效部位的创新药开发提供了新的研究思路和参考。

内皮素受体拮抗剂的筛选

谭初兵 张大同 裴媛 吕超君 徐为人 汤立达

天津药物研究院 天津市新药发现与设计重点实验室 天津 300193

内皮素 (endothelin, ET) 是含有 21 个氨基酸的多肽, 具有强大的血管收缩作用和促进血管平滑肌细胞增殖的功能, 在心血管、肿瘤等多种疾病的发生发展过程起着极为重要的作用,

因而以内皮素信号轴为靶点的药物研发一直倍受关注。迄今已有内皮素受体拮抗剂波生坦 (bosentan)、西他生坦 (sitaxentan)、安立生坦 (ambrisentan) 获准上市用于肺动脉高压的治疗, 还有 12 个针对内皮素信号轴的药物处于不同临床试验阶段, 这些药物针对高血压、肺动脉高压、肿瘤、脑缺血等多种不同的适应症。发现与开发以内皮素信号轴为靶点的新型药物具有重要的临床意义和广阔的市场前景。本课题从内皮素信号轴激活后的功能特点着眼, 以较为系统简便的体内、外模型形成不同层次的筛选系统, 用于寻找和发现新型治疗药物。采用 ET-1 诱导的大鼠胸主动脉收缩模型, 对新化合物的内皮素拮抗效应进行初筛, 从新合成的 39 个化合物中筛选出内皮素拮抗活性较好的化合物 8 个, 进一步以 KCl 和 NE 所诱导的离体血管收缩模型考察化合物内皮素拮抗作用的选择性, 对经此两轮功能筛选后活性与选择较好的化合物进一步采用内皮素诱导血管收缩模型检测其拮抗参数 (pA₂) 并与阳性对照波生坦比较。结果显示其中有 3 个化合物对内皮素所诱导的血管收缩效应的拮抗参数与波生坦相当。为进一步考察上述化合物的成药性, 建立内皮素诱导小鼠急性死亡模型以评价新化合物对内皮素效应的体内拮抗作用。经此体内、外 2 种模型的多轮筛选, 筛选出具有一定选择性的内皮素拮抗活性较强、且口服能有效吸收的化合物进入下一步的深入研发。

药物心脏毒性预测和早期发现

谭初兵 刘巍 吕超君 徐为人 汤立达

天津药物研究院 天津市新药发现与设计重点实验室 天津 300193

近 10 余年来, 新药研发的投入虽有大幅增加, 但成功上市的新药并没有相应的增多。分析发现, 主要是因为在新药研发的不同阶段尤其是临床试验阶段有很多化合物因有效性和安全性等原因而被迫终止开发, 其中毒性和安全因素占化合物在新药后期开发过程中被淘汰比例的 30%。在新药开发后期和临床应用阶段所发现的各种药物毒性作用给医药产业带来重大损失, 也给人类健康造成极大危害。在导致药物开发失败和从市场上撤回的各种安全性因素中, 心脏毒性是最为常见的原因之一。1960—1999 年间全球药物市场上撤回的药物中有 9% 是因为心脏毒性所致, 而 1997 年后因安全原因撤回的上市药品中则有 50% 与药物诱导的 QT 间期延长以及伴随的心率失常风险相关。还有影响极大的 2004 年万络 (rofecoxib, viox) 撤回事件, 以及 2007 年罗格列酮心血管安全性之争。这些事件也让业界和大众对药物的心血管安全性投入了极大的关注。世界各国已将心血管安全性尤其是心律失常的风险评价作为新药上市所必须研究的项目之一。在药物研发的早期对其心脏毒性进行快速筛选与评价, 对降低新药的后期研发成本, 提高新药开发的成功率有着极其重要的意义, 同时早期的筛选与评价结果也将为后期系统的安全性评价提供有益的参考, 节约后期评价的动物和成本。药物心脏毒性的相关评价主要包括 3 大类: 心电图异常和 QT 间期延长; 左心室功能评价; 心肌损伤的血清标志物检测。目前国内外在新药研发早期所关注的筛选与评价主要集中在 QT 间期延长所对应的分子基础 hERG 钾通道的阻断潜力的评判上, 主要包括两个方面: 一是借鉴药物设计中构效关系分析的方法与经验,

建立相应的模型预测药物与 hERG 钾通道的相互作用；一是大力发展药物与 hERG 钾通道结合的高通量筛选模型以及心肌细胞动作电位的检测模型与方法。其中药物与 hERG 钾通道相互作用预测的模型可根据其分子起点分为基于受体的模型和基于配体的模型；针对 hERG 钾通道结合能力以及心室复极化的筛选模型则主要有以下几类：竞争性配体结合实验；铷流出分析实验 (Rubidium flux assays)；电压敏感的荧光染料标记实验；全自动膜片钳检测系统。这些模型和手段在检测通量、特异性、准确性、灵敏性等方面各有优劣，在新药研发实践中需要根据药物的具体特点综合运用不同水平与层次的模型，以求更为快速准确的预测和评价药物可能的心脏毒性。

以 Pyk2 为抗癌靶点的新药研发进展

陈筱雨 陈乃宏

中国医学科学院北京协和医学院药物研究所 北京 100050

富含脯氨酸的酪氨酸激酶 2 (proline rich tyrosine kinase2, Pyk2)，又称黏附斑激酶 2 (focal adhesion kinase 2, FAK2)，细胞粘附激酶 β (cell adhesion kinase β , CAK β)、相关黏着斑酪氨酸激酶 (related adhesion tyrosine kinase, RAFTK)、钙依赖性蛋白酪氨酸激酶 (calcium dependent protein tyrosine kinase, CADTK)。Pyk2 在体内分布广泛，可以受到多种理化刺激而活化，它们的激活可以使下游多种底物蛋白磷酸化，从而可以调节离子通道、影响细胞的骨架结构、细胞黏附、增殖分化及凋亡等，具有重要的病理生理功能。目前发现，在癌细胞的病理改变中，Pyk2 的含量及活性都发生了明显的改变，对于肿瘤生成、迁移与侵袭、存活信号等有重要的调节作用，因此，Pyk2 被认为是研究抗肿瘤药物的一个重要分子靶点，选择性的抑制 Pyk2 是抗癌治疗的新策略。

同 Src 家族类似，Pyk2 属于非受体蛋白酪氨酸激酶，但没有 SH2 和 SH3 结构域。FAK 家族成员中的 Pyk2 与 FAK 有约 45% 的氨基酸序列相同，而且中心催化区域则更为保守，与其他酪氨酸激酶催化域有 60% 以上的类似序列。此蛋白激酶由三个功能域构成：FERM (erythrocyte band 4.1 - ezrin-radixin-moesin) 结构域、中心激酶结构域、FAT (focal adhesion targeting) 结构域。有实验证明，N 端的 FERM 结构域可以介导蛋白与蛋白之间的相互作用，从而调节 Pyk2 的活性。催化结构域进化较保守，但激活的 Pyk2 结构也展现一种独特的变化即 Asp-Phe-Gly (DFG) 模式，这也可能指导潜在的选择性激酶抑制剂设计。另外，FAT 结构域确保 Pyk2 正确定位到局部黏附斑上。

各制药公司纷纷从该激酶的催化结构域及催化结构域外的相关结构着手，寻找抑制激酶活性或抑制激酶相互作用的活性分子，从而为开发新的抗癌药物开拓契机。诺华公司研制的双苯胺嘧啶类化合物 TAE226 是一类针对 ATP 竞争性抑制剂，可明显抑制 Pyk2 及 FAK 的催化活性，它通过与激酶结合导致 DFG 结构域半翻转，与正常激酶的 DAG-in 或 DAG-out 模式完全不同而达到抑制激酶活性的功效。进一步的药理实验发现 TAE226 可以剂量依赖性的，细胞种属

特异性的促进肿瘤细胞的凋亡，延长胶质瘤异体移植模型鼠的存活率。辉瑞公司研发的 PF-562, 271 是一类苯甲基二氨基嘧啶类 ATP 竞争性抑制剂，对于 FAK 家族具有更高的选择性和较强的抗肿瘤特性，与 TAE225 类似，结合激酶后也导致 DAG 模式的改变，对于异种移植模型也显示较好的抗癌效果和较好的耐受性，目前此化合物已用于 I 期临床实验。

此外，FERM 结构域参与 Pyk2 与其他蛋白的相互作用而调节激酶活性，因此针对 FERM 结构域而开发一系列小分子化合物、高特异性抗体或选择性的干扰 FERM 结构的完整性，阻止 FERM 结构域与其他小效应分子相互作用是新药研发的新思路。通过靶向性的蛋白与蛋白相互作用而改变激酶活性也开拓了研发抗肿瘤特异性的新思路。近五年来，对于开发小分子靶向作用于 Pyk2 与底物蛋白，从而抑制 Pyk2 激酶活性取得了较大的进展。

Gleevec、Herceptin、Iressa 的上市证明了以酪氨酸激酶为靶点进行抗肿瘤药物的研发是 21 世纪最有可能获得突破性进展的抗肿瘤药物领域。因此，针对 Pyk2 为靶点的新药研发具有极大地发展前景。

蜘蛛香提取物对焦虑模型大鼠下丘脑—垂体—肾上腺轴功能的影响

闫智勇¹ 张天娥² 秦晋之¹ 张占平¹ 肖婷¹ 潘玲珍¹ 左长英¹

¹西南交通大学 成都 610031 ²成都中医药大学 成都 610075

摘要：目的：观察蜘蛛香提取物对焦虑模型大鼠下丘脑—垂体—肾上腺轴（HPA 轴）功能的影响。方法：采用高架十字迷宫大鼠焦虑模型，用蜘蛛香乙醇提取物进行抗焦虑治疗，观察蜘蛛香提取物对焦虑大鼠血液 β -内啡肽（ β -EP）、皮质酮（CS）的影响；采用基因芯片对不同组别大鼠基因进行表达谱检测，从中筛选与 HPA 轴相关的差异表达基因。结果：模型对照组大鼠血液 β -EP、CS 含量明显高于正常组，各用药组的 β -EP、CS 含量皆有不同程度的减少，其中药物低剂组 β -EP 含量、药物低剂组和高剂组 CS 含量与模型对照组比较差异显著（ $P < 0.01$ 、 $P < 0.001$ 、 $P < 0.05$ ）。在基因表达谱检测中，与 HPA 轴功能相关的促肾上腺皮质激素释放激素（CRH）、神经肽 Orexin 在不同组别有差异表达，其在模型对照组表达量升高，而在蜘蛛香提取物组其表达水平趋向下降。结论：蜘蛛香提取物对焦虑模型大鼠下丘脑—垂体—肾上腺轴（HPA 轴）功能的紊乱有调节作用。

川芎嗪羟基哌嗪衍生物 CXC137 对 NMDA 诱导的 SH-SY5Y 细胞损伤及血管性痴呆模型大鼠保护作用研究

张浩 郭秀丽

山东大学药学院新药药理研究所 济南 250012

血管性痴呆是发生在脑血管基础上的以记忆、认知功能缺损为主，或伴有语言、视空间

技能及情感或人格障碍的获得性智能持续性损害的综合征。血管性痴呆产生原因多为脑梗塞导致脑缺血一再灌注引起的脑实质损伤。当今研究表明：兴奋性氨基酸毒性、自由基损伤和神经细胞凋亡是缺血一再灌注导致的脑实质损伤进而引起血管性痴呆的主要分子生物学机制。

川芎嗪是中药川芎的主要有效成分之一，具有清除氧自由基、钙拮抗、扩血管、抗血小板聚集和血栓形成等多种作用，广泛应用于临床治疗。但川芎嗪分子中的甲基易被氧化，生成极性和水溶性较大的代谢物而迅速被排出体外，所以川芎嗪存在半衰期短，生物利用度低等缺点。本课题选用的化合物 CXC137，是以氟桂利嗪的主要药效基团二苯甲基-1-哌嗪基甲基基团取代川芎嗪的药代基团 2 位甲基而合成出的新型川芎嗪烷基哌嗪类衍生物。氟桂利嗪为第 2 代哌嗪类钙拮抗药，能通过血脑屏障，选择性扩张血管，预防缺血、缺氧引起的细胞内 Ca^{2+} 超载所致细胞损害，临床上广泛用于心脑血管疾病和外周血管功能不全的防治。以氟桂利嗪的活性基团取代川芎嗪分子的药代基团，以期克服川芎嗪体内半衰期短、生物利用度低等缺点，并通过协同作用增强药效，提高抗心脑血管疾病作用。

本研究第一部分以 N-甲基-D-天冬氨酸 (NMDA) 作用于人神经母细胞瘤细胞 (SH-SY5Y)，模拟体内兴奋性氨基酸毒性造成的神经细胞损伤，第二部分采用双侧颈总动脉结扎并降压的方法制作大鼠血管性痴呆模型。实验目的为从不同方面探讨 CXC137 对 NMDA 诱导的神经细胞损伤和抗凋亡的作用机制，以及对血管性痴呆模型大鼠的药理学作用，为进一步开发该化合物治疗神经系统疾病提供理论基础。同时，以传统中药的有效成分为先导化合物，在构效关系研究的基础上对其进行结构改造和优化，为充分利用我国丰富的天然植物资源进行创新药物研究提供依据。

蒙药白脉散全组分的制备与清除自由基有效成分组的研究

张梓倩¹ 刘庆山¹ 段云霞¹ 赵多明^{1,2}

¹中央民族大学中国少数民族传统医学研究院 北京 100081

²兰州大学公共卫生学院卫生毒理学研究所 兰州 730000

为了建立蒙药白脉散全组分的快速分离制备方法和自由基清除剂筛选模型，确定白脉散清除自由基有效成分组。方法：依次用乙酸乙酯、正丁醇萃取白脉散已除去挥发油和多糖的复方水提液，得到三个萃取部位。应用快速色谱仪 (flash chromatography, FC) 对三个部位分别进行划段分离，采用常规柱色谱所用的洗脱剂，优化洗脱剂配比，进行线性梯度洗脱，流速为 $40 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$ ，按体积进行划段收集，根据紫外检测峰型合并相邻流分，得到多段组分，与挥发油和多糖组分共同组成白脉散全组分库。采用 DPPH 法建立自由基清除剂筛选模型，反应体系含脂性自由基 DPPH $2 \times 10^{-5} \text{ M}$ 、乙醇 90%、待筛样品 $10 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ ，反应时间为 50 min，检测反应前后溶液 521 nm 吸光度变化值，计算样品对 DPPH 的清除率，选择具有自由基清除作用的神经保护剂依达拉奉作为阳性药，对全部组分进行筛选。根据筛选结果，确定白脉散清除自

由基的有效成分组。结果：利用快速色谱可对复方提取物进行有效分离，共得到组分 71 个。自由基清除剂筛选模型 Z' 因子为 0.93，稳定可靠。复方中 70% 的组分对 DPPH 的清除率高于阳性药，集中于乙酸乙酯和正丁醇萃取层的中等极性部位，分别为 3~23 号，26~29 号，33~54 号，65~67 号组分，将其确定为白脉散清除自由基有效成分组。选择活性最高的 5 号组分进行复筛，采用 DPPH 终浓度为 $2 \times 10^{-4} \text{M}$ 的反应体系，依达拉奉的 IC_{50} 为 $7.14 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ ，5 号样品的 IC_{50} 为 $1.41 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ 。采用没食子酸对照品对 5 号样品进行 TLC 和 HPLC 分析，确定 5 号样品主要成分为没食子酸，与文献报道的没食子酸高抗氧化活性一致。结论：快速色谱可用于复方的全组分分离制备，与 DPPH 自由基清除剂筛选模型的有机结合可用于快速发现复方体外清除自由基的有效成分组。筛选发现，蒙药白脉散对体外自由基有较高的清除活性，清除自由基可能是其治疗缺血性脑卒中的机制之一。

研究论文

磁共振成像在实验性脂肪肝病模型研究中的应用

钱伯初 郑晓亮

浙江省医学科学院药物研究所 杭州 310013

摘要：对比剂增强磁共振成像（MRI）以及 MR 弹性成像是近来用于定量分析脂肪肝和脂肪性肝炎分期、早期检测脂肪性肝炎（NASH）、鉴别诊断脂肪性肝炎和脂肪肝及评估肝纤维化程度的影像学新技术，具有无创、客观、定量、动态的优点。近年来这些影像学新技术引入动物实验，促进了动物模型制作及传统评价指标的创新，提高了动物模型检测技术的特异性、敏感性和可重复性水平。MRI 新方法已成为研究脂肪肝病动物模型形态学和功能变化有用的临床前药物评价工具。

本文简要介绍磁共振成像新技术在实验性脂肪肝病模型研究中的应用包括，肝胆特异性对比剂 Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 鉴别诊断大鼠非酒精性脂肪性肝炎和脂肪肝及脂肪性肝炎分期，MR 弹性成像早期检测脂肪性肝炎、脂肪变性、急性肝损伤三种大鼠模型的脂肪性肝炎，磁共振成像估算脂肪和细胞外基质含量与肝血流参数评价大鼠肝纤维化，超顺磁性氧化铁—MRI 探测 NASH 大鼠肝 KC 细胞的摄取功能。

非酒精性脂肪肝病（NAFLD）是最常见的慢性肝病，病变发展包括从单纯性脂肪肝至脂肪性肝炎，甚至肝纤维化与肝硬化的缓慢动态过程。该病起始隐匿慢性迁延逐渐加重，晚期有导致肝衰竭和肝细胞癌的危险。所以尽可能采用现代技术作出早期诊治极其重要。近来，影像学新技术的发展提高了 NAFLD 的早期诊治率，并正在改变不能区分脂肪变性与脂肪性肝炎的局限。

影像学技术引入实验动物模型研究也促进了传统基础研究的深入与创新。作者曾介绍影像学技术在评价家兔肺气肿模型 [1]、猪肺栓塞模型 [2] 以及小动物肺栓塞模型病变中的应

用 [3]。最近出现的用于探测肝脂肪含量的影像技术各有优缺点，其中超声诊断的精确度有赖于操作者和病情特征；CT 探测肝脂肪含量的阈值需 30%，且有电离辐射；MR 光谱法是探测脂肪最精确和快速的方法，但花费昂贵和需软件技术不易推广 [4]。其中，多项 MRI 新技术用于实验性脂肪肝病动物模型的病变评价取得显著进展。本文简介对比增强 MRI、MR 弹性成像等技术用于脂肪变性、脂肪性肝炎与肝纤维化的诊治评价。

1 肝胆特异性对比剂 Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 鉴别诊断大鼠脂肪性肝炎和脂肪肝

脂肪性肝炎 (NASH) 其特征是除脂肪变性外，出现肝炎症、不可逆的窦周肝纤维化，最终导致肝硬化、肝衰竭和肝细胞癌。所以早期区分脂肪性肝炎和脂肪变性极其重要。因为 AST、ALT、ALP 等生化指标和病变过程几无平行关系，传统影像技术又缺乏精确性，肝活检仍是脂肪性肝炎诊断和分期分期的金指标。虽然活检诊断有创伤性损害与局限性，存在取样误差和标本穿刺偏移，不同医师的判断结果也不尽一致，但至今尚无理想方法来取代肝活检。

传统的 NASH 活检诊断是以发现大泡脂肪变性、小叶炎症和纤维化等病变为依据，并依小静脉周围、肝窦周围、细胞周围和/或桥接纤维化和肝硬化的出现为 NASH 的分期标准。近来用钆-乙氧基苯甲基-二乙烯三胺五乙酸 (Gd-EOB-DTPA) 肝胆对比增强 MRI 鉴别大鼠 NASH 与脂肪肝取得良好结果。

用喂胆碱缺乏饲料或添加乳清酸饲料复制大鼠 NASH 与脂肪肝 (FL) 模型，饲料期后大鼠麻醉下用带临床成像仪的二维加权梯度回波序列成像技术作对比增强动态和定时 MRI。尾静脉注射 Gd-EOB-DTPA 对比剂。对比剂前后按不同时间间隔获取图像，注射前获取 3 帧，其余在注射后 5、10、15、20、30、45、60 分钟分别获得图像。测量每帧 MR 图像的肝信号强度，以注射对比剂前后的肝信号强度比值计算相对增强 (RE) %。比较肝最大相对增强时间 (T_{max}) 和相对增强的消除半衰期 ($T_{1/2}$)。MRI 后，肝作组织学分析评价脂肪变性、肝炎症和肝纤维化。

注射对比剂后 MRI 显示各组肝信号强度 (SI) 于 3 分钟达峰值，比较全部信号发现，对比剂注射后 SI 经 T_{max} 高峰转为 RE 持续增加随后缓慢下降。NASH 组和 FL 组 SI 的 T_{max} 和 $T_{1/2}$ 均显著大于对照组，而 NASH 组 SI 的 T_{max} 和 $T_{1/2}$ 显著大于 FL 组。NASH 组 SI 的 T_{max} 大于 3 分钟，而 FL 组和正常组 SI 均小于 3 分钟。对比剂注射后 NASH 组 SI 的 $T_{1/2}$ 大于 7 分钟，而正常和 FL 组 SI 小于 7 分钟。表明评测对比增强 MRI 的信号强度时程有可能用于区别 NASH 和 FL。组织学检查发现，NASH 组有弥漫性大泡脂肪变性和纤维化，并有含多核白细胞的小叶炎症，严重小叶中心区窦周纤维化和结节性重塑桥接纤维化；而 FL 组仅有小泡脂肪变性和稀少的纤维化。按 NASH 分级标准属 2 级坏死性炎症和 3 期纤维化。这些组织学发现得到影像学发现的印证 [5]。近来也有报告称 MR 成像亦能精确定量整体肝脂肪变性小鼠动物模型的脂肪含量 [6]。

2 肝胆对比剂 Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 诊断大鼠非酒精性脂肪性肝炎分期

肝纤维化是 NASH 缓慢动态进展过程的重要病变，肝纤维化程度是 NASH 分期的最重要指标。目前 NASH 分期仍然主要依赖肝活检评价肝纤维化程度之外，用影像学技术分期脂肪性肝

炎也作了有益探索。对大鼠 NASH 模型的观察显示 Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 无创诊断方法根据肝纤维化严重性适用于 NASH 分期。

喂胆碱缺乏饲料分 4、7 或 10 周三组复制大鼠 NASH 模型，饲料期后大鼠麻醉下作对比增强 MRI。以 1mL/s 速度尾静脉注射对比剂。测量 MR 图像的肝信号强度，比较肝的相对增强 (RE)%、最大 RE 时间 (T_{max}) 和相对增强消除半衰期 (T_{1/2})。用图像处理软件完成电脑辅助分析纤维化，测量指定区域特定颜色的比例，根据各种颜色的比例阈值测量肝全面积和天狼星红染色的纤维化，按公式计算纤维化%：纤维化/全肝面积×100。

比较全部图像信号发现，对比剂注射后 SI 经 T_{max} 高峰后转为 RE 持续增加随后缓慢下降。比较各组的 T_{max}，造模 10 周组的 T_{max} 和 T_{1/2} 显著长于对照组和 4 周或 7 周组，且 T_{max} 和 T_{1/2} 两者与纤维化%显著相关。表明随造模时间延长可引起 NASH 大鼠不同程度的炎症和纤维化，评测对比增强 MRI 的信号强度—时间过程可用于评估 NASH 肝纤维化进程。组织学检查发现，各造模组的弥漫性大泡脂肪变性>66%，7、10 周造模组可见含多核白细胞的小叶炎症，各组有不同程度的纤维化，4、7、10 周组和对照组的纤维化%分别是 0.52、0.79、2.84 和 0.50%。7、10 周组在小叶中心区有窦周纤维化，10 周组并伴有结节性重塑的桥接纤维化。10 周组的纤维化%显著高于和 4 周和 7 周组。而对照组仅有少量纤维化，未发现脂肪变性、小叶炎症。这些组织学发现与影像学发现相符，该不同于活检的无创成像诊断技术有希望用于用作评价脂肪性肝炎的肝纤维化和分期 [7]。

3 MR 弹性成像早期检测脂肪肝大鼠的脂肪性肝炎

正常肝脏具有匀质性，肝纤维化时显著引起肝组织弹性不均匀性，肝的弹性和硬度增加。MR 弹性成像通过测量组织粘弹性性能而精确检测和量化纤维化的程度，但对肝纤维化分期不受脂肪变性的影响。并可早期检测先于脂肪性肝炎纤维化的肝弹性增加，具有良好的敏感性和特异性，且可避免活检引起的并发症及抽样误差所致诊断不准确性，是早期无创性探测脂肪性肝炎极有价值的方法 [8]。

复制非酒精性脂肪性肝炎、脂肪变性、急性肝损伤三种大鼠肝病模型，脂肪性肝炎大鼠模型用饲蛋氨酸胆碱缺乏 (MCD) 饲料分 2 周、5 周与 8 周三组以造成不同分期，该模型的显著优点是纤维化的出现时间距脂肪变性有明显延长的间隔。给乳清酸 2 周复制单纯性脂肪变性模型；注射四氯化碳复制急性肝损害模型。各动物在麻醉下完成 MR 弹性成像以评价肝粘弹性参数。

饲 MCD 饲料造模的 2 周、5 周与 8 周三组脂肪性肝炎大鼠均有肝弹性进行性增加，粘性增高。组织学显示，2 周时有弥漫性大泡脂肪变性，5 周才出现纤维化，至 8 周为稳定。各时间点的肝脂肪含量显著增高，而纤维化%仅 5 周与 8 周有显著增加。5 周时炎症积分增加，至 8 周维持稳定。

乳清酸致脂肪变性大鼠肝弹性未增加，仅有粘性增加。同时观察到脂肪变性、炎症、肌成纤维细胞活化和其它纤维化标志物增加。组织学显示有弥漫性小泡脂肪变性，无明显纤维化%与炎症。

四氯化碳致急性肝损伤大鼠的弹性和粘性均高于对照组，有显著炎症，但无脂肪变性 with 纤维化。

喂 MCD 饲料三组大鼠均有 α -平滑肌肌动蛋白 (α -SMA) 表达显著染色，原骨胶原 1 和 3 信使 RNA 水平显著增加，5 周和 8 周二组有转化生长因子 β 1 信使 RNA 增加延迟。乳酸胺组无 α -SMA 表达增加，且上述 3 种基因均被抑制。四氯化碳组显示上述 3 种基因表达显著增加，肌成纤维细胞活化。

相关性分析显示：弹性和 α -SMA 与原骨胶原显著相关性，弹性和纤维化、原骨胶原 3、转化生长因子 β 1 有中等相关，粘性和纤维化、脂肪变性、 α -SMA 有中等相关。多变量分析显示，弹性仅与 α -SMA 积分相关，粘性仅与脂肪变性和纤维化%相关。上述结果表明，MR 弹性成像技术能检测在纤维化发生前出现粘弹性增加，可能有益于实验性非酒精性脂肪性肝炎的早期检测 [9]。

4 磁共振成像估算脂肪和细胞外基质含量与肝血流参数评价大鼠肝纤维化

肝纤维化的发病机理以肝星状细胞激活并转化为肌成纤维细胞样表型为核心，伴有过量大分子胶原蛋白沉积于细胞外基质以及活化的星状细胞收缩，使血窦内血流阻力升高，门脉血流减少。同时，由于肝细胞脂肪变性扩大而出现窦状隙脂肪变性，也直接影响门脉血流。用磁化传递技术 (magnetization transfer techniques) 测得的细胞外基质量变化是检测肝纤维化的生物标志，用无创动态对比材料增强 MR 成像测量肝血流，可估算与门脉压相关的肝血流的门脉分数 (PF)。所以，MR 成像测量 CCl₄ 处理大鼠脂肪和细胞外基质含量与肝血流参数可能用作评价肝纤维化的指标。

注射四氯化碳 (CCl₄) 2—16 周复制不同程度大鼠肝损害模型，CCl₄ 处理约 4—8 周后有高发的结节性肝硬化。末次注射 CCl₄ 后 1—2 天在麻醉下作 MRI，推注对比剂钆喷酸葡胺供动态对比增强研究。依次收集磁化传递资料与灌注资料。快速注射过饱和氯化钾溶液处死大鼠以消除运动伪影，并立即置入成像仪，处死后立即分解水和脂肪，并用回声不对称和最小二乘估计法计算脂肪/水比率作脂肪定量。用 12 饱和度频率偏移获得图像，计算磁化传递系数定量细胞外基质，计算血流分布容积，平均通过时间和门脉分数评价肝血流参数。

MRI 脂肪定量显示，纤维化组和肝硬化组的脂肪/水比率分别比对照组高 115% 和 51%。细胞外基质定量显示，CCl₄ 模型组的磁化传递系数显著高于对照组，肝硬化组的磁化传递系数比纤维化组高 24%。肝血流参数显示，门脉分数和 CCl₄ 造模 0—16 周的持续时间相关，纤维化和肝硬化组的门脉分数分别是对照组的 79% 和 65%。分布容积与 CCl₄ 造模 0—16 周的持续时间呈负相关。纤维化组的血流分布容积仅是对照组的 54%，肝硬化组的血流分布容积比纤维化组高 69%。平均通过时间与 CCl₄ 造模从 0—16 周的持续时间相关，肝硬化组的平均通过时间比纤维化组高 106%。肝组织学检查证实，CCl₄ 造模约有 2/3 大鼠 (24/38 只) 发生纤维化，1/3 大鼠 (14/38 只) 有进展性肝硬化，包括结节性再生和桥接纤维化，伴有胆管增生。多数大鼠肝硬化出现于 11—16 周组。

大鼠 CCl₄ 肝损害模型能反映人类肝纤维化和肝硬化疾病的基本病变，大鼠用 CCl₄ 造模 0—

8 周时增加脂肪含量和降低门脉分数、血流分布容积、磁化传递系数。MR 成像测量结合组织病理学检查可观察到 CCl₄ 处理 6—8 周和 11—16 周间以及纤维化和肝硬化阶段间有最显著的指标变化。MR 成像参数中脂肪/水比率和门脉分数有显著组间差异, 由于门脉分数、血流分布容积和平均通过时间是同一模型同步检测, 所以, 本动态对比增强研究可以充分评定肝纤维化。该研究 MR 成像的脂肪/水比率可区别正常肝和纤维化或肝硬化肝, 用磁化传递系数可区分纤维化和肝硬化肝。由于脂肪肝病病变的复杂性, 除纤维化外, 脂肪变性也影响血流参数, 所以, MR 成像评估肝纤维化时结合其它观察可能是需要的 [10]。

5 超顺磁性氧化铁—MRI 探测 NASH 大鼠肝 KC 细胞的摄取功能

非酒精性脂肪肝病 (NAFLD) 存在高内毒素血症, 近来报告, 饲蛋氨酸胆碱缺乏饲料所致 NASH 小鼠有高血清内毒素水平。此系由于 NAFLD 肝内枯否氏细胞 (KC) 摄取功能受损而继发引起内毒素清除降低。枯否氏细胞作为肝内的巨噬细胞是清除从门静脉流入体循环的内毒素的保护屏障。因此, 探测 NAFLD 时 KC 摄取功能对阐明该病的发病机理十分重要。

超顺磁性氧化铁 (SPIO) 是肝脏特异性磁共振成像对比剂, 该技术依赖于 KC 细胞摄取 SPIO 粒子的能力, KC 摄取 iv 的 SPIO 导致 MRI 序列信号强度 (SI) 降低, SPIO 粒子的差分吸收得以比较区分正常肝与病变肝的放射性 SI, 病变区无 KC 显示高 SI, 相反, 有丰富 KC 的正常肝有低的 SI。所以 SPIO 是评价 KC 摄取功能的一种代理标志。

实验用饲 MCD 饲料 12 周复制的大鼠 NASH 和伴有胰岛素抵抗的肥胖 fa/fa 大鼠 NASH 模型。在麻醉下气管通气, 用自旋回波序列获取 MRI。先获取肝未增强的 MRI, 然后静脉注射 SPIO 荧光微球。测定感兴趣区域和全肝的肝实质 SI, 计算相对信号增强 RSE (%)。注射 SPIO 1h 后取肝, 用荧光显微镜计数微球数。肝切片用单克隆抗体染色观察 KC, 用计算机图像分析系统定量数码显微照片每个视野的 KC 数量。

NASH 大鼠 KC 的摄取功能显著降低, 注射 SPIO 10 μ mol Fe/kg 的 MCD 大鼠肝 SI 轻微信号下降, 而对照肝 SI 显著下降; 注射 SPIO 50 μ mol Fe/kg 的 MCD 大鼠有微小的信号下降, 对照肝的 SI 几乎消失。未注射 SPIO 的饲 MCD 大鼠肝 SI 高于对照。表明 MCD 组的 KC 摄取功能比对照组明显受损。同样, fa/fa 肥胖大鼠的 SPIO—MRI 相对信号增强 (RSE) 高于瘦鼠对照, 表明肥胖胰岛素抵抗的脂肪变性大鼠有明显 KC 摄取功能受损, 进而确证了 MCD 大鼠的结果。

镜检测量肝切片荧光微球数量, 发现 MCD 大鼠和 fa/fa 肥胖大鼠 KC 摄取数量显著少于对照, 微球呈散布状, 而对照肝微球絮状聚集。MCD 大鼠肝脂肪变性程度和 KC 摄取功能及 NASH 活动性和 KC 摄取功能间无平行相关性, 即大鼠 KC 细胞摄取功能并不受 NASH 活性或严重性的影响, 而与肝脂肪变性程度相关。同样, fa/fa 脂肪变性大鼠肝内微球积聚显著低于瘦鼠对照。因此, 实验性 NASH 有显著降低的 KC 摄取功能。免疫组化试验表明 MCD 大鼠肝内 KC 数量和 KC 占位区的面积显著高于对照, 此外, KC 的外形变大。所以, 本研究证明 MCD 模型 KC 摄取功能受损系功能性, 而并非 KC 数量下降 [11]。

该研究证明, SPIO-MRI 技术直接研究 NASH 大鼠肝内 KC 摄取功能, 从而探讨高内毒素血症可能涉及 NAFLD 的发病机理, 此发现具有临床实际意义。

6 小结

非酒精性脂肪肝病是包括脂肪肝、脂肪性肝炎、肝纤维化和肝硬化的全身代谢性肝病综合征。该病的病因与发病机理学说众多、发展过程迁延漫长, 病理变化错综复杂, 发病率不断上升而治疗措施尚不理想的重大疾病, 其带来的肝脏脂肪代谢功能障碍、脂类物质动态失衡和过量脂肪在肝细胞内蓄积以及可能并发糖尿病、肥胖与高血压等病而导致临床症状极其复杂。因而从基础到临床开展全方位研究虽是极为迫切也是极具难度的课题 [12]。因而, 虽有专业研究者的不断辛劳, 但还少有突破性进展。

本文综述的磁共振成像新技术用于脂肪肝病动物模型的基础研究结果, 给该领域研究开拓了新思路, 带来一片新气象。肝胆特异性对比剂增强 MRI 对脂肪性肝炎和脂肪肝大鼠的鉴别诊断及对大鼠脂肪性肝炎的分期、MR 弹性成像技术早期检测先于纤维化发生的脂肪性肝炎、对比增强磁共振成像估算脂肪和细胞外基质含量与肝血流参数区别正常或纤维化肝、用超顺磁性氧化铁 MRI 探测 NASH 大鼠肝 KC 细胞的摄取功能分析发病机理。这些成果极大拓展了脂肪性肝病的研究深度, 将评价指标的创新与检测技术的特异性、敏感性和可重复性提到一个新水平, 值得同行研究者借鉴。

正如人类脂肪性肝病是较为漫长的自然发生过程, 对该病的课题也必须持之以恒地扩大新思路, 探索新方法, 才能逐个研究破解难题。以发现特异性高、敏感性强、重复性好与客观精确的量化指标及规范操作程序, 使新的研究技术能与病理金标准相媲美。

参考文献


1. 史红, 郑晓亮, 钱伯初. 超极化气体磁共振成像在实验性肺气肿测量中的应用. 中国新药杂志, 2008; 17 (18): 1575-8.
2. 钱伯初, 史红, 郑晓亮. 影像学新技术在实验性猪肺栓塞模型中的应用. 中国临床药理学与治疗学, 2009, 14 (4): 475-480
3. 钱伯初, 史红, 郑晓亮. 影像学新技术在小动物实验性肺栓塞模型病变评价中的应用. 浙江省医学科学院学报, 2009, 20 (1): 28-31, 34
4. Roldan-Valadez E, Favila R, Martínez-López M, et al. Imaging techniques for assessing hepatic fat content in nonalcoholic fatty liver disease. Ann Hepatol. 2008 ; 7 (3): 212-20.
5. Tsuda N, Okada M, Murakami T. Potential of gadolinium-ethoxybenzyl-diethylenetriamine pentaacetic acid (Gd-EOB-DTPA) for differential diagnosis of nonalcoholic steatohepatitis and fatty liver in rats using magnetic resonance imaging. Invest Radiol. 2007 ; 42 (4): 242-7.
6. Hines CD, Yu H, Shimakawa A, et al. Quantification of hepatic steatosis with 3-T MR imaging: validation in ob/ob mice. Radiology. 2010; 254 (1): 119-28.
7. Tsuda N, Okada M, Murakami T. New proposal for the staging of nonalcoholic steatohepatitis: evaluation of liver fibrosis on Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI. Eur j Radiol. 2010 ; 73 (1): 137-42.
8. Huwart L, van Beers BE. MR elastography. Gastroenterol Clin Biol 2008; 32 (6 Suppl 1): 68-72.

9. Salameh N, Larrat B, Abarca-Quinones J, et al. Early detection of steatohepatitis in fatty rat liver by using MR elastography. *Radiology*. 2009 ; 253 (1): 90—7.

10. Kim H, Booth CJ, Pinus AB, Chen P, Lee A, Qiu M, Whitlock M, Murphy PS, Constable RT. Induced hepatic fibrosis in rats; hepatic steatosis, macromolecule content, perfusion parameters, and their correlations—preliminary MR imaging in rats. *Radiology*. 2008 Jun; 247 (3): 696—705.

11. Asanuma T, Ono M, Kubota K, et al. Super paramagnetic iron oxide MRI shows defective Kupffer cell uptake function in non-alcoholic fatty liver disease. *Gut*. 2010; 59 (2): 258—66.

12. 钱伯初, 史红, 吕燕萍. 非酒精性脂肪肝与脂肪性肝炎动物模型研究进展. *中国比较医学杂志*, 2007, 17 (7): 426—430.



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、输尿管平滑机电位描记装置等。

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