



2024  
CHONGQING, CHINA

# 第八届《药学学报》药学前沿论坛

暨《药学学报》中、英文刊编委工作会议  
暨川渝创新药物未来发展论坛

# 论文摘要

重庆 2024年3月29日-4月1日  
March 29th-April 1st, 2024

主办单位：《药学学报》中、英文两刊编委会

重庆医科大学

中国医学科学院药物研究所

承办单位：重庆医科大学

重庆市药理学学会

协办单位：重庆大学药学院

陆军军医大学药学院

西南大学药学院

中国医药生物技术协会



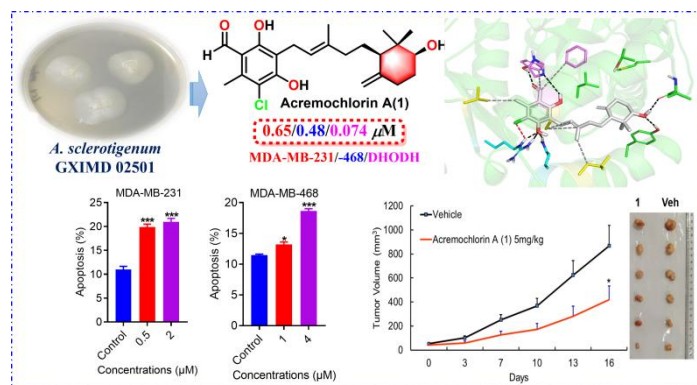
# 北部湾海洋真菌卤代药源分子的高效发现及机制研究

罗小卫\*, 林妙萍, 卢护木, 高程海, 刘永宏

广西中医药大学海洋药物研究院 广西海洋药物重点实验室 广西 南宁 530200

\*Email: luoxiaowei1991@126.com

**摘要:** 卤代天然产物具有独特的生物活性及良好的药代动力学特性, 是药物先导化合物的重要来源, 至今报道已超过 5000 个, 受到化学家和药理学家们的广泛关注。海洋微生物长期栖息于富含卤素的海洋环境中, 进化出独特卤代代谢机制, 为卤代天然产物的宝贵泉源。北部湾是中国南海西北部的半封闭港湾, 拥有珊瑚礁、红树林、海草床、滨海湿地等四大典型海洋生态系统, 蕴育着极为丰富的海洋药用微生物资源。本团队致力于北部湾海洋药源微生物资源的发掘及其活性物质开发利用研究, 构建了北部湾特色海洋微生物资源库。基于液质联用等谱学技术从北部湾海洋枝顶孢菌等潜力菌株中定向发掘出壳二孢氯素、嗜氮酮等 200 余个卤代天然产物, 含新卤代化合物 100 余个, 发现抗肿瘤氯/溴代先导化合物 6 个, 包括海洋微生物来源首个新型强效 DHODH 抑制剂。本研究拓展了海洋微生物卤代天然产物化学多样性, 突显了北部湾海洋微生物在新型药用卤代代谢产物发现具有重要的研究价值, 为深度开发利用北部湾丰富的药源海洋微生物资源提供科学依据及奠定基础。



**Figure 1.** Exploring marine-derived ascochlorins as novel hDHODH inhibitors for treatment of triple-negative breast cancer

**关键词:** 北部湾; 海洋真菌; 卤代化合物; 生物活性; 作用机制

## 参考文献

- [1] Luo X\*,#; Cai G#; Guo Y#; Gao C; Huang W; Zhang Z; Lu H; Liu K; Chen J; Xiong X; Lei J; Zhou X\*; Wang J\*; Liu Y\*. Exploring the marine-derived ascochlorins as novel human dihydroorotate dehydrogenase inhibitors for treatment of triple-negative breast cancer [J]. *J. Med. Chem.*, 2021, 64(18): 13918–13932.
- [2] Wang J; Pang X; Chen C; Gao C; Zhou X; Liu Y\*; Luo X\*. Chemistry, biosynthesis, and biological activity of halogenated compounds produced by marine microorganisms [J]. *Chin. J. Chem.*, 2022, 40(14): 1729–1750.
- [3] Zhang Y#; Li Z#; Huang B; Liu K; Peng S; Liu X; Gao C; Liu Y\*; Tan Y\*; Luo X\*. Anti-osteoclastogenic and antibacterial effects of chlorinated polyketides from the Beibu Gulf coral-derived fungus *Aspergillus unguis* GXIMD 02505. *Mar. Drugs*, 2022, 20(3): 178.

# Fabrication of antibacterial sponge microneedles for sampling skin interstitial fluid

Wenqin Zhang<sup>1,2</sup>, Xiaozhen Cai<sup>2</sup>, Danhong Zhu<sup>2</sup>, Jianmin Chen<sup>1,2,3\*</sup>

1. School of Pharmacy, Fujian Medical University, Fujian, China. 350122

2. School of Pharmacy and Medical technology, Putian University, Fujian, China. 351100

3. Key Laboratory of Pharmaceutical Analysis and Laboratory Medicine (Putian University), Fujian Province University, Fujian, China. 351100

\*Corresponding author: Jianmin Chen: School of Pharmacy and Medical technology, Putian University, 351100, Fujian, China; Tel: +86 0594 2787689; Fax: +86 0594 2787689;

E-mail address: chenjianmin1985@sina.com ORCID: 0000-0003-2934-1493

## Abstract

Microneedles (MNs) have gained significant attention for their use in painless, minimally invasive interstitial fluid (ISF) extraction and continuous biomarker monitoring. However, the micropores they create can potentially allow bacteria to enter the skin, leading to infections, especially during long-term monitoring. To address this issue, we developed antibacterial sponge microneedles (SMNs@PDA-AgNPs) by adding silver nanoparticles (AgNPs) to polydopamine (PDA)-coated SMNs. These SMNs@PDA-AgNPs have the potential for direct sampling or integration with medical devices to enable real-time diagnosis and management of chronic diseases. In summary, SMNs@PDA-AgNPs were designed and developed to avoid bacterial infection during MNs application. The developed SMNs@PDA-AgNPs show promising application prospects in MNs-based sampling and medical devices for biomarker monitoring.

**Keywords:** Microneedles; Antibacterial Activity; Silver nanoparticles; ISF Sampling; Medical devices

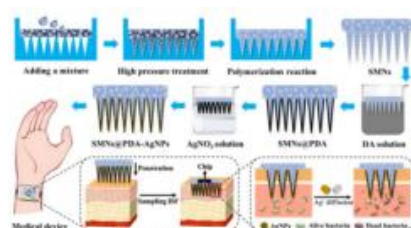


Figure 1. Scheme of the fabrication and application of SMNs@PDA-AgNPs for medical devices.

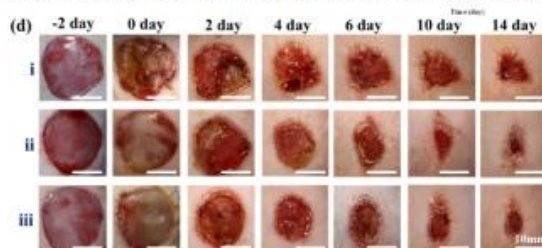


Figure 3. Photographs of wound healing from day -2 to day 14 with different treatments

## Reference:

- [1] Chen J, Wang M, Ye Y, et al. Fabrication of sponge-forming microneedle patch for rapidly sampling interstitial fluid for analysis[J]. *Biomedical microdevices*, 2019, 21(3): 1-10.
- [2] Liu L, Cai R, Wang Y, et al. Polydopamine-assisted silver nanoparticle self-assembly on sericin/agar film for potential wound dressing application[J]. *International journal of molecular sciences*, 2018, 19(10): 2875.
- [3] Chang H, Zheng M, Yu X, et al. A swellable microneedle patch to rapidly extract skin interstitial fluid for timely metabolic analysis[J]. *Advanced Materials*, 2017, 29(37): 1702243.
- [4] Chen J, Liu X, Liu S, et al. Fabrication and characterization of dissolving microneedles for transdermal drug delivery of allopurinol[J]. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 2021, 47: 1578-1586.

# 阿司匹林丁香酚酯减轻 $\kappa$ -角叉菜胶诱导的 大鼠尾部血栓的作用研究

陶琦<sup>1</sup>, 过海天<sup>1</sup>, 范丽萍<sup>1</sup>, 申栋帅<sup>2</sup>, 冯晨婧<sup>1</sup>, 李剑勇<sup>1\*</sup>, 杨亚军<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>中国农业科学院兰州畜牧与兽药研究所, 农业农村部兽用药物创制重点实验室,  
甘肃省新兽药重点实验室, 兰州 730050

<sup>2</sup>中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院基础医学实验室, 兰州 730050

\*Email: taoqi19951224@163.com, yangyue10224@163.com, lijy1971@163.com

**摘要:** 血栓形成是在生理或病理情况下, 凝血系统被激活, 循环血液中的有形成分形成栓子, 造成血管腔部分或完全堵塞。血栓的形成是多种疾病的病因或并发症, 如肺血栓栓塞症、冠心病和脑血管疾病等, 常导致严重后果, 其发病率、致残率和死亡率都很高。阿司匹林丁香酚酯(Aspirin eugenol ester, AEE)具有多种药理活性, 如抗炎、抑制血小板聚集和预防血栓形成等。前期研究表明, ASP、ASP+EUG能够显著增加健康小鼠尾部出血的时间和出血量; 然而, AEE对出血时间和出血量无显著影响。本研究对大鼠连续1周灌服给予AEE, 以 $\kappa$ -角叉菜胶( $\kappa$ -Car)诱导大鼠尾部血栓模型, 探讨AEE预防血栓形成的调控机理。结果显示, AEE可显著降低大鼠尾部血栓长度( $P<0.05$ ), 可显著提高大鼠血小板的数量( $P<0.05$ ); 可显著降低血液中血栓相关因子的水平( $P<0.05$ ), 如TSP-1, PAF, vWF等; 可显著降低 $\kappa$ -Car诱导的血栓大鼠白细胞数、脾脏指数和炎症因子水平( $P<0.05$ ); 系统生物学结果显示, AEE可显著影响大鼠血小板的转录水平, 如 $ATP8$ ,  $Cacng6$ ,  $Camk2a$ ,  $Ccl3$ ,  $Ccnd1$ ,  $Nos3$ 和 $Mmp2$ 等, 以及大鼠血小板蛋白的水平, 如 $Cr2$ ,  $Ephx2$ ,  $Fer$ ,  $Kif4b$ ,  $Rpl13a$ ,  $Rpl27$ 和 $Gclc$ 等; 进一步地分析表明, AEE可调控血栓大鼠的心血管和炎症系统相关通路。因此认为, AEE可以通过调控血小板功能和降低炎症反应, 减轻大鼠的尾部血栓。

**关键词:** 阿司匹林丁香酚酯(AEE); 血小板; 血栓; 转录组学; 蛋白组学

参考文献:

- [1] Shen DS, Yang YJ, Kong XJ, *et al.* Aspirin eugenol ester inhibits agonist-induced platelet aggregation in vitro by regulating PI3K/Akt, MAPK and Sirt 1/CD40L pathways [J]. *Eur J Pharmacol.* 2019, 5;852:1-13.
- [2] Ma N, Yang Y, Liu X, *et al.* Plasma metabolomics and proteomics studies on the anti-thrombosis mechanism of aspirin eugenol ester in rat tail thrombosis model [J]. *J Proteomics.* 2020, 20;215:103631.
- [3] Huang MZ, Yang YJ, Liu XW, *et al.* Aspirin eugenol ester attenuates oxidative injury of vascular endothelial cells by regulating NOS and Nrf2 signalling pathways [J]. *Br J Pharmacol.* 2019, 176(7): 906-918.
- [4] Ma N, Liu XW, Yang YJ, *et al.* Evaluation on antithrombotic effect of aspirin eugenol ester from the view of platelet aggregation, hemorheology, TXB2/6-keto-PGF1 $\alpha$  and blood biochemistry in rat model [J]. *BMC Vet Res.* 2016, 14;12(1):108.



# 中药关键质量属性的分子靶标与作用机制研究

侯媛媛, 姜 民, 程传景, 刘文娟, 张 曼, 白 钢\*

南开大学药学院, 化学生物学全国重点实验室, 天津市海河教育园同砚路 38 号, 300353

\*Email: gangbai@nankai.edu.cn

中药的功效评价是基于中医“症候”基础上的, 超出了疾病表型以及简单的成分与靶点的研究范围, 更强调生物效应之间的相互关联。虽然中药具有独特的理论体系、多种的药味组成、复杂的化学成分、以及多靶点多通路的调控特点, 但强调在临床有效性指导下, 依据“表型—靶标—分子”三者之间的逻辑关系, 通过多维的系统整合可以梳理出中药发挥作用的核心效应模块。利用关键药效分子探针发现其作用靶点, 揭示中医药调节病证关键节点的科学内涵, 不仅可以诠释其作用机制, 同时可以为新药研发提供创新源泉。目前中药关键质量属性的分子靶标与作用机制研究主要集中在药效成分与靶标之间的相互作用方式以及信息传递过程方面, 方剂配伍减毒增效的协同机制研究还比较薄弱。总之, 通过宏观与微观相结合的策略, 针对关键功效特点开展深入的分子机制研究, 这样才能在继承与创新方面取得突破。而这种“系统”对“系统”的研究模式可以通过“自上而下”或“自下而上”的研究模式, 借助“临床—动物—靶标—分子”的研究策略, 为诠释中药复杂体系的关键质量属性和核心作用机制提供有效路径。

关键词: 中药药效分子; 靶点机制; 多组学; 整合分析; 化学生物学

## 参考文献

[1] Cheng CJ, Liu KX, Shen FK, et al. Astragaloside IV targets PRDX6, inhibits the activation of RAC subunit in NADPH oxidase 2 for oxidative damage [J]. *Phytomedicine*, 2023, 114:154795.

[2] Liu WJ, Yang W, Niu RX, et al. Costunolide covalently targets and inhibits CaMKII phosphorylation to reduce ischemia-associated brain damage [J]. *Phytomedicine*, 2023, 115:154822.

[3] Cheng CJ, zhang JL, Liu KX, et al. Ginsenoside compound K targeting KEAP1-DGR/Kelch domain disrupts the binding between KEAP1 and NRF2-DLG motif to ameliorate oxidative stress damage [J]. *Phytomedicine*, 2023, 119: 154992.

[4] Zhang M, Wang WS, Liu KX, et al. Astragaloside IV protects against lung injury and pulmonary fibrosis by targeting GTP-GDP domain of RAS and downregulating the RAS/RAF/FoxO signaling pathway [J]. *Phytomedicine*, 2023, 120:155066.

# SphK2 调控肾小管上皮细胞线粒体功能障碍促进糖尿病肾病的机制研究

陈蓉<sup>1</sup>, 李明慧<sup>3</sup>, 兰天<sup>1, 2\*</sup>

<sup>1</sup>广东药科大学药学院, 中国广州, 510006

<sup>2</sup>哈尔滨医科大学药学院, 中国哈尔滨, 150081

<sup>3</sup>中山大学药学院, 中国广州, 510006

\*lantian@gdpu.edu.cn

**目的:** 探讨鞘氨醇激酶 2 (SphK2) 是否参与肾脏线粒体动力学失衡, 引起肾小管上皮细胞 (RTECs) 凋亡损伤、炎症和纤维化, 进而促进糖尿病肾病 (DKD) 的发生发展。**方法:** 1. 采用 WT 小鼠和 SphK2 基因全身敲除 (SphK2<sup>-/-</sup>) 小鼠经链脲佐酶素 (STZ) 合并高脂饮食 (HFD) 诱导 DKD 小鼠模型, 检测小鼠空腹血糖、SphK2 表达及肾脏损伤指标, 观察敲除 SphK2 对 DKD 小鼠 RTECs 线粒体功能障碍、凋亡损伤、炎症和纤维化的影响。2. 细胞水平上分离培养 WT 和 SphK2<sup>-/-</sup> 小鼠 RTECs, 分别用高糖诱导, 检测 RTECs 凋亡损伤和纤维化相关指标, 观察敲除 SphK2 对高糖诱导的 RTECs 凋亡损伤和纤维化的影响; 检测线粒体动力相关蛋白 Mfn2、Opa1、Fis1 和 Drp1 的表达水平, 明确 SphK2 通过调节线粒体动力学影响高糖诱导的 RTECs 凋亡损伤。3. 构建 SphK2<sup>fllox/fllox</sup> 和 SphK2 近端肾小管上皮细胞特异性敲除小鼠 (SphK2<sup>ptKO</sup>) 诱导 DKD 小鼠模型进行验证, 观察 SphK2<sup>ptKO</sup> 对高糖环境下肾小管损伤、线粒体功能障碍的改善情况。**结果:** 1. 与 WT 小鼠相比, 敲除 SphK2 可显著减轻 DKD 小鼠 RTECs 凋亡损伤、炎症和纤维化。2. SphK2 缺失可以改善高糖导致的 RTECs 线粒体形态受损、线粒体膜电位下降、氧化磷酸化功能受损以及线粒体动力学失衡。3. 肾小管上皮特异性敲除 SphK2 改善 DKD 小鼠肾脏损伤。**结论:** SphK2 的缺失可以改善 RTECs 线粒体功能障碍、肾小管损伤、炎症与纤维化进而延缓 DKD 进程。

**关键词:** 糖尿病肾病; 肾小管上皮细胞; 鞘氨醇激酶 2; 线粒体功能障碍

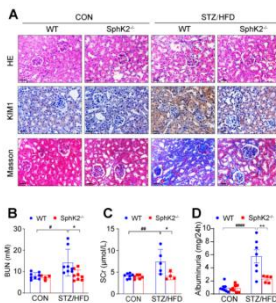


Figure 1: SphK2 knockout significantly alleviates STZ/HFD-induced renal apoptosis damage and fibrosis.

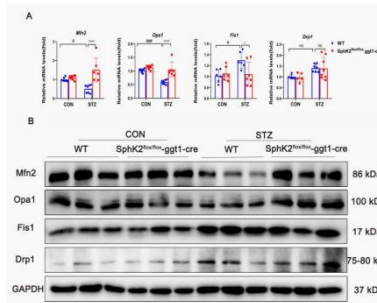


Figure 2: Tubular epithelial-specific knockout of the SphK2 gene ameliorates mitochondrial fusion imbalance in DKD mice.

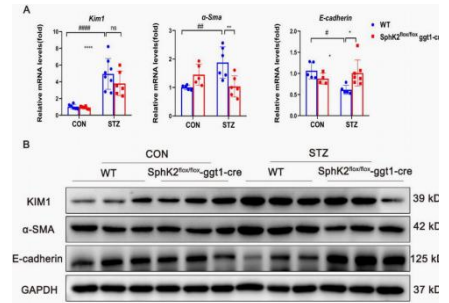


Figure 3: Tubular epithelial-specific knockout of the SphK2 gene reduces the expression of kidney injury-related factors in DKD mice.

# 稳定过表达 YTHDF3 通过促进翻译过程提高重组蛋白在 CHO 细胞中的特异性生产力

崔钊铭<sup>1,2,3</sup>, 冯莹莹<sup>4</sup>, 王天云<sup>2,3,5</sup>, 贾岩龙<sup>1,2,3,\*</sup>

<sup>1</sup>新乡医学院, 药学院, 河南 新乡, 453003

<sup>2</sup>新乡医学院, 河南省重组药物蛋白表达系统国际联合研究实验室, 河南 新乡, 453003

<sup>3</sup>河南省生物制药创新工程研究中心, 河南 新乡, 453003

<sup>4</sup>新乡医学院第二附属医院, 河南 新乡, 453003

<sup>5</sup>新乡医学院, 基础医学院, 河南 新乡, 453003

\*Email:yanlongjia@126.com

中国仓鼠卵巢 (Chinese hamster ovary, CHO) 细胞依靠自身高质量的特性, 已经成为生物医学领域生产重组治疗蛋白最广泛使用和最可靠的宿主细胞。先前的研究表明, 含有 YTH 结构域的 m6A 阅读器 YTHDF3 基因可以通过调节靶 mRNA 的翻译和稳定性来影响多种生物学进程。本研究探讨 YTHDF3 对转基因 CHO 细胞的影响。结果表明, YTHDF3 的稳定过表达在不影响宿主细胞的生长的情况下, 显著增强了重组蛋白的表达。转录组测序结果表明, 在过表达 YTHDF3 的 CHO 细胞中, 包括翻译起始因子、翻译延伸因子和核糖体组装因子在内的多个基因上调。此外, 环己酰亚胺实验证实 YTHDF3 通过促进 CHO 细胞中的翻译来增强转基因表达。总之, 本研究的发现为哺乳动物细胞工程提供了一种通过调节 m6A 来提高蛋白质生产力的新方法。

关键词: 中国仓鼠卵巢细胞; m6A; 基因表达调控; YTHDF3

## 参考文献

- [1] Chang G, Shi L, Ye Y, et al. YTHDF3 Induces the Translation of m6A-Enriched Gene Transcripts to Promote Breast Cancer Brain Metastasis[J]. *Cancer Cell*, 2020, 38(6), 857-871.e857.
- [2] Deng S, Zhang J, Su J, et al. RNA m6A regulates transcription via DNA demethylation and chromatin accessibility[J]. *Nature Genetics*, 2022, 54(9), 1427-1437.
- [3] Dominissini D, Moshitch-Moshkovitz S, Schwartz S, et al. Topology of the human and mouse m6A RNA methylomes revealed by m6A-seq[J]. *Nature*, 2012, 485(7397), 201-206.
- [4] Fischer S, Paul AJ, Wagner A, et al. miR-2861 as novel HDAC5 inhibitor in CHO cells enhances productivity while maintaining product quality[J]. *Biotechnol Bioeng*, 2015, 112(10), 2142-2153.
- [5] Hazra D, Chapat C, Graille M. m6A mRNA Destiny: Chained to the rhYTHm by the YTH-Containing Proteins[J]. *Genes*, 2019, 10(1), 49.
- [6] Jia YL, Guo X, Lu JT, et al. CRISPR/Cas9-mediated gene knockout for DNA methyltransferase Dnmt3a in CHO cells displays enhanced transgenic expression and long-term stability[J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(9), 4106-4116.
- [7] Lao N, Barron N. Enhancing recombinant protein and viral vector production in mammalian cells by targeting the YTHDF readers of N6-methyladenosine in mRNA[J]. *Biotechnol J*, 2023, 18(4), e2200451.
- [8] Li A, Chen YS, Ping XL, et al. Cytoplasmic m(6)A reader YTHDF3 promotes mRNA translation[J]. *Cell Res*, 2017, 27(3), 444-447.
- [9] Li ZM, Fan ZL, Wang XY, et al. Factors Affecting the Expression of Recombinant Protein and Improvement Strategies in Chinese Hamster Ovary Cells[J]. *Front Bioeng Biotech*, 2022, 10, 880155.
- [10] Shi H, Wang X, Lu Z, et al. YTHDF3 facilitates translation and decay of N6-methyladenosine-modified RNA[J]. *Cell Res*, 2017, 27(3), 315-328.
- [11] Wang X, Zhao S, Roundtree A, et al. N(6)-methyladenosine Modulates Messenger RNA Translation Efficiency[J]. *Cell*, 2015, 161(6), 1388-1399.

# 虚拟筛选结合生物活性评价鉴定 T5S1607 为抗菌 FtsZ 抑制剂

董海峰, 李敏, 吕鑫亚, 姚慧知, 辛同轩, 王林啸\*

江西科技师范大学, 江西省南昌市昌北经济开发区枫林大道 605 号, 330013

\*Email:wanglinxiao542@163.com

摘要: 当前研究发现, 众多细菌对抗生素药物已产生耐药性, 因此, 利用虚拟筛选技术开发新型抗菌药物结构成为研究热点。丝状温度敏感蛋白 Z(FtsZ)影响着细菌的分裂, 在细菌中高度保守。本文通过 ROC 曲线得到识别性能最优的蛋白 3VOB。随后使用 Vina 将蛋白 3VOB 与经过理化性质和子结构搜索的活性分子库进行虚拟筛选, 通过结合模式分析, 聚类分析, 得到 14 个潜在抗菌活性的化合物。其中, 化合物 **T5S1607** 对 *B. subtilis* ATCC9732 (MIC = 1  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )和 *S. aureus* ATCC6538 (MIC = 4  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )表现出优异的抗菌效果。MBC 和时间杀菌曲线表明, **T5S1607** 是一个杀菌剂。蛋白聚合实验表明, 化合物 **T5S1607** 能通过诱导 FtsZ 蛋白聚集, 从而阻止细菌分裂, 进而诱导细菌死亡。此外, 细胞毒性和溶血实验表明, 化合物 **T5S1607** 对 LO2 细胞的毒性较小, 在 MIC 范围内对体外哺乳动物红细胞没有明显的溶血作用。综上所述, 基于虚拟筛选得到的化合物 **T5S1607** 是一个潜在的 FtsZ 蛋白抑制剂, 为后续克服细菌的耐药问题提供了方法和结构参考。

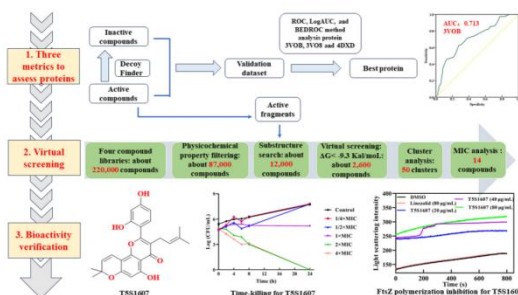


Figure 1. The workflow of drug discovery strategies applied to discover active compounds against FtsZ the target.

关键词: FtsZ、虚拟筛选、抗菌

- [1] Vila, J., Moreno-Morales, J., Balleste-Delpierre, C., 2020. Current landscape in the discovery of novel antibacterial agents. *Clin. Microbiol Infect.* 26 (5), 596–603.
- [2] Du, R.-L., Sun, N., Fung, Y.-H., Zheng, Y.-Y., Chen, Y.-W., Chan, P.-H., Wong, W.-L., Wong, K.-Y., 2022. Discovery of FtsZ inhibitors by virtual screening as antibacterial agents and study of the inhibition mechanism. *RSC Med. Chem.* 13 (1), 79–89.
- [3] Tripathy, S., Sahu, S.K., 2019. FtsZ inhibitors as a new genera of antibacterial agents. *Bioorg. Chem.* 91, 103169
- [4] Rai, D., Singh, J.K., Roy, N., Panda, D., 2008. Curcumin inhibits FtsZ assembly: an attractive mechanism for its antibacterial activity. *Biochem J.* 410 (1), 147–155.



# 胃肠道炎症对大鼠除虫脞口服吸收的影响

范丽萍, 陶琦, 李剑勇\*, 杨亚军\*

中国农业科学院兰州畜牧与兽药研究所, 农业农村部兽药创制重点实验室,  
甘肃省新兽药重点实验室, 兰州 730050  
lijy1971@163.com, yangyue10224@163.com

**摘要:** 除虫脞 (diflubenzuron, DFB) 可通过抑制几丁质的合成<sup>[1]</sup>, 干扰昆虫的正常发育。前期研究发现, 除虫脞在动物体内吸收较少, 绝大部分以原型随粪便排出<sup>[2]</sup>, 在德国、巴西、美国等国家, 除虫脞预混剂已被批准添加于牛、猪、羊、马等动物的饲料中, 用于控制养殖环境中蝇虫数量。除虫脞经口服后吸收少, 代谢排泄快, 其饲料预混剂安全性好。药物的吸收代谢受机体的生理生化环境影响<sup>[3]</sup>, 在胃肠道炎症条件下, 除虫脞吸收代谢是否变化尚无资料查证。因此本研究旨在探讨胃肠道炎症对大鼠除虫脞口服吸收的影响。SD 大鼠分为对照组和模型组, 模型组连续饮水给予葡聚糖硫酸钠盐 (DSS) 7 天, 以建立大鼠胃肠道慢性炎症模型, 对照组正常饮水; 模型建立后, 对照组和模型组分别灌胃给予低剂量 0.5 mg/kg、高剂量 2 mg/kg 除虫脞, 于给药后 6 h、24 h 分别采血浆、肝脏、肾脏、脂肪、肌肉等样品, HPLC-MS/MS 检测血药浓度、各组织药物浓度。结果发现, 对照组与模型组血药浓度、肝脏、肾脏、脂肪、肌肉药物浓度均无明显差异。提示胃肠道炎症对大鼠除虫脞的口服吸收无影响。

**关键词:** 除虫脞; 胃肠道炎症; 口服吸收

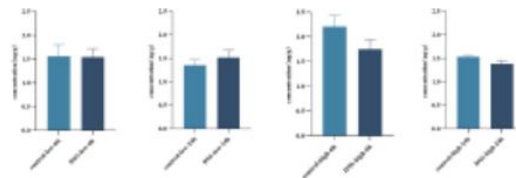


FIG. 1 Blood drug concentration of rats after gavage with different doses

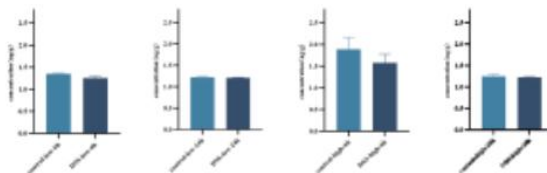


FIG. 2 Drug concentration in the liver

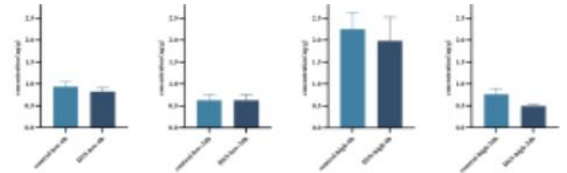


FIG. 3 Drug concentration in the fat

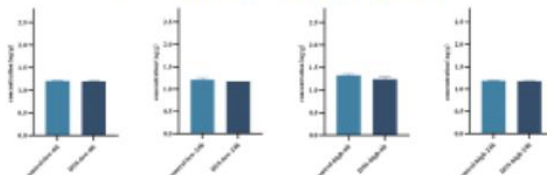


FIG. 4 Drug concentration in the kidney

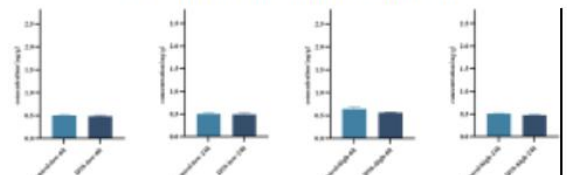


FIG. 5 Drug concentration in the muscle

## 参考文献

- [1] Hajjar NP, Casida JE. Insecticidal benzoylphenyl ureas: structure-activity relationships as chitin synthesis inhibitors [J]. *Science*, 1978, 200(4349): 1499-500.
- [2] Willems AG, Overmars H, Scherpenisse P, De Lange N, Post LC. Diflubenzuron: intestinal absorption and metabolism in the rat [J]. *Xenobiotica*, 1980, 10(2): 103-12.
- [3] Shoji K, Tsutomu N, Ikuya M, et al. Downregulation of CYP3A and P-Glycoprotein in the Secondary Inflammatory Response of Mice With Dextran Sulfate Sodium Induced Colitis and Its Contribution to Cyclosporine A Blood Concentrations [J]. *J Pharm Sci*, 2014, 124(2): 180-191.

# Tianhuang formula ameliorates liver fibrosis by inhibiting CCL2-CCR2 axis and MAPK/NF- $\kappa$ B signaling pathway

Yanfang Fu<sup>1</sup>, Bo Chen<sup>2</sup>, Jiao Guo<sup>2\*</sup>, Tian Lan<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> School of Pharmacy, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China

<sup>2</sup>Guangdong Metabolic Diseases Research Center of Integrated Chinese and Western Medicine, Key Laboratory of Glucolipid Metabolic Disorder, Ministry of Education; Guangdong TCM Key Laboratory for Metabolic Diseases, Guangzhou Higher Education Mega Center, Institute of Chinese Medicine, Guangdong Pharmaceutical University, 280 Wai Huan Dong Road, Guangzhou 510006, China

\*Correspondence:

1. Tian Lan, 280 Wai Huan Dong Road, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou Higher Education Mega Center, Guangzhou 510006, China. E-mail: lantian@gdpu.edu.cn

2. Jiao Guo, 280 Wai Huan Dong Road, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou Higher Education Mega Center, Guangzhou 510006, China. E-mail: gyguoyz@163.com

\*Email: fuyanfang2022@163.com (Y.-F. Fu), chenbo678678@163.com (B. Chen).

**Ethnopharmacological relevance:** In the progression of chronic liver diseases, liver fibrosis is a reversible pathophysiologic event for liver diseases prognosis and risk of cirrhosis. Liver injury factors of different etiologies mediate this process. There is still a lack of effective medications for treating liver fibrosis. Additionally, the ameliorative effects of traditional herbs on liver fibrosis have been commonly reported. Tianhuang formula (THF) is a drug combination consisting of 2 traditional Chinese herbs, which has been showing significant improvement in metabolic liver diseases. However, the hepatoprotective effect and mechanism of THF in ameliorating liver fibrosis are still unclear.

**Aim of the study:** This study aimed to investigate the effects of THF on carbon tetrachloride (CCl<sub>4</sub>)-induced and methionine-choline-deficient (MCD) diet-induced liver fibrosis model and to reveal the potential mechanisms. It can provide experimental evidence for THF as a therapeutic candidate for liver fibrosis.

**Materials and methods:** In this study, CCl<sub>4</sub>-induced mice were treated with THF (1 g/kg, 2 g/kg) for 6 weeks. MCD-induced mice received the same dose of THF for 4 weeks. Meanwhile, both 2 models receiving Fuzheng Huayu (FZHY) capsules (4.8 g/kg) served as a positive control. Following that, using kit reagents detected changes in relevant serum and liver biochemical indicators. Histological changes in mouse liver were measured by staining of H&E and Sirius Red. The markers expression of liver fibrosis and inflammation were detected using qRT-PCR, western blotting and immunohistochemical staining analysis. The potential regulatory mechanism of THF to ameliorate liver fibrosis was performed by RNA-sequencing analysis. Finally, the analysis results were verified by immunofluorescence co-staining, qRT-PCR and western blotting.

**Results:** Serum alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), and hepatic triglyceride (TG) levels in CCl<sub>4</sub> and MCD-induced liver fibrosis mice were significantly improved after THF treatment. Meanwhile, the expression of fibrosis and inflammation markers were significantly suppressed. Furthermore, THF downregulated the expression of the macrophage marker CD68. According to RNA-sequencing analysis, we found the CCL2-CCR2 axis and MAPK/NF- $\kappa$ B as the potential signaling pathway for THF against liver fibrosis.

**Conclusion:** This study revealed that THF ameliorated liver injury, inflammation and fibrotic process by inhibiting CCL2-CCR2 axis and its downstream MAPK/NF- $\kappa$ B signaling pathway.

**Keywords:** Liver fibrosis; Tianhuang formula; Inflammation; CCL2-CCR2 axis; MAPK/NF- $\kappa$ B

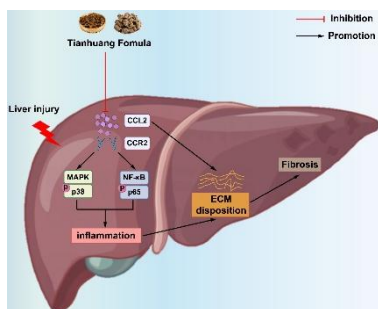


Figure 1 Potential mechanism of THF in ameliorating liver fibrosis

# 干血斑中丙戊酸及其代谢物的测定：方法建立及其同静脉血暴露关系评价

王志鹏<sup>1</sup>, 宋新华<sup>1</sup>, 刘祉君<sup>1</sup>, 高守红<sup>1</sup>, 陈万生<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>上海长征医院药剂科, 上海市凤阳路 415 号, 200003

\*Email: chenwansheng@smmu.edu.cn

## 摘要

**目的:** 建立干血斑(DBS)-液相色谱串联质谱(LC-MS/MS)方法用于同时测定 DBS 样品中丙戊酸(VPA)及其 3 种代谢物(3-OH-VPA、4-烯-VPA 和 5-OH-VPA), 并分析 VPA 及代谢产物在 DBS 中的浓度与外周血清中浓度的关系。

**方法:** 建立采用 Agilent 1200-6410 型高效液相色谱串联质谱仪。收集使用 VPA 治疗的癫痫患者 DBS 及血清标本, 采用建立的方法及化学发光微粒免疫分析法(CMIA)进行分析 VPA 及代谢产物浓度。采用 Pass-bablok 回归和 Bland-Altman 图评估 VPA 和代谢物的浓度在 DBS 与血清样品之间的关系。

**结果:** 本研究建立并验证了一种 DBS-LC-MS/MS 方法。当红细胞压积值在 0.3 ~ 0.6 L/L 之间, DBS 样品体积在 15 ~ 50  $\mu$ L 之间时, VPA 和代谢物的浓度可以准确地定量。DBS 中 VPA 和 4-烯-VPA 的暴露水平分别与其在血清样品中的暴露水平呈正相关。VPA 的暴露关系方程为:  $Y_{(LC-MS)} = -28.23 + 25.94 * X_{(DBS)}$  或  $Y_{(CMIA)} = -23.24 + 18.90 * X_{(DBS)}$ ; 4-ene-VPA 暴露关系方程为:  $Y_{(LC-MS)} = -0.35 + 15.17 * X_{(LC-MS)}$ , 所有方程 r 值均大于 0.76。DBS 样品中未检测到 3-OH-VPA 和 5-OH-VPA。

**结论:** 本研究首次报道了一种 DBS-LC-MS/MS 方法用于同时测定 DBS 样品中 VPA 和 3 种代谢物, 并首次发现了中国人群中 DBS 样品和外周血清样品中 VPA 和 4-烯-VPA 浓度呈良好的线性关系。研究结果可能为 VPA 及其代谢物的远程治疗药物监测铺平道路。

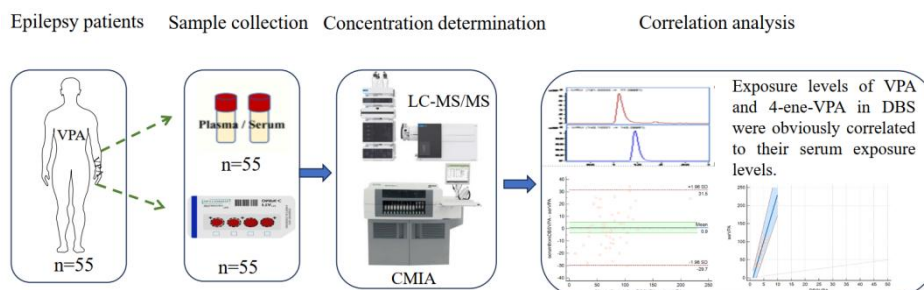


Fig 1. Determination of Valproic Acid and its Metabolites in Dry Blood Spots: method optimization and exposure assessment.

**关键词:** LC-MS/MS, 干血斑, 化学发光微粒免疫分析法, 丙戊酸, 代谢产物

## 参考文献

- [1] Velghe S, Delahaye L, Ogwang R, Hotterbeekx A, Colebunders R, Mandro M, Idro R, Stove CP. Dried Blood Microsampling-Based Therapeutic Drug Monitoring of Antiepileptic Drugs in Children With Nodding Syndrome and Epilepsy in Uganda and the Democratic Republic of the Congo. *Ther Drug Monit.* 2020 Jun;42(3):481-490.
- [2] Velghe S, Deprez S, Stove CP. Fully automated therapeutic drug monitoring of anti-epileptic drugs making use of dried blood spots. *J Chromatogr A.* 2019 Sep 13;1601:95-103. doi: 10.1016/j.chroma.2019.06.022. Epub 2019 Jun 10. PMID: 31208795.
- [3] Linder C, Neideman M, Wide K, von Euler M, Gustafsson LL, Pohanka A. Dried Blood Spot Self-Sampling by Guardians of Children with Epilepsy Is Feasible: Comparison with Plasma for Multiple Antiepileptic Drugs. *Ther Drug Monit.* 2019 Aug;41(4):509-518. doi: 10.1097/FTD.0000000000000605. PMID: 30807537.

# 京尼平苷激活转硫代谢途径改善急性胰腺炎

高吉<sup>1</sup>, 龙怡静<sup>2</sup>, 李佳旺<sup>1</sup>, 王怡钦<sup>1</sup>, 杨谨曦<sup>1</sup>, 夏庆<sup>1</sup>, 牡丹<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>四川大学华西医院/华西医学院, 华西胰腺炎卓越中心, 中西医结合中心, 四川省胰腺炎中心, 成都, 610041

<sup>2</sup>四川大学华西医院, 质谱平台, 疾病分子网络前沿科学中心, 成都, 610213

<sup>3</sup>四川大学华西医院, 系统遗传研究院, 疾病分子网络前沿科学中心, 成都, 610213

\*Email: [dudan1520@163.com](mailto:dudan1520@163.com)

急性胰腺炎 (AP) 是以剧烈腹痛为特征的胰腺炎症性疾病, 可迅速进展为重症, 病死率高达 50%, 缺乏靶向治疗药物<sup>1</sup>。胰蛋白酶原在胰腺腺泡内提前激活<sup>2</sup>、胱硫醚 $\beta$ -合成酶 (CBS) 活性降低阻断转硫作用及谷胱甘肽合成不足是 AP 重要病机之一<sup>3</sup>。中药复方柴芩承气汤 (CQCQD) 可回调 AP 代谢轨迹并且恢复转硫代谢<sup>4</sup>, 但其中调控的活性靶点不明。京尼平苷 (GE) 作为 CQCQD 潜在的活性化学成分<sup>5</sup>, 被报道可抑制胰酶活性<sup>6</sup>, 但在 AP 中的作用机制不清。本研究发现, 在 AP 体外模型中, GE 保护腺泡细胞并降低坏死速率。在 AP 体内模型中, GE 剂量依赖性改善胰腺水肿、炎症及坏死, 抑制血清淀粉酶、脂肪酶、髓过氧化物酶尤其是胰蛋白酶活性。体内代谢组学揭示, GE 同时影响血和胰腺的半胱氨酸和甲硫氨酸代谢, 血和胰腺代谢物相对变化表明, GE 可部分回调 CBS 所在转硫通路上丝氨酸、同型半胱氨酸、半胱氨酸及 H<sub>2</sub>S 水平。体外代谢流实验证明, GE 增加转硫通路关键代谢物胱硫醚、半胱氨酸及谷胱甘肽标记比例。分子对接及微量热泳动分析提示 GE 可与 CBS 相互作用, 体内外 WB 结合胰酶激活实验进一步揭示 GE 能增强腺泡细胞 CBS 稳定性、减少其降解, 且这种翻译后修饰不依赖于 GE 抑制胰酶活性。上述研究证实, GE 可通过结合 CBS 蛋白并调节其酶活, 从而激活转硫代谢、增加谷胱甘肽合成来改善 AP。

关键词: 急性胰腺炎; 京尼平苷; 转硫途径; 胱硫醚 $\beta$ -合成酶

## 参考文献

- [1] Garg, SK, Sarvepalli, S, Campbell, JP, et al. Incidence, admission rates, and predictors, and economic burden of adult emergency visits for acute pancreatitis: Data From the National Emergency Department Sample, 2006 to 2012[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2019, 53(3): 220-225.
- [2] Mederos MA, Reber HA, Girgis MD. Acute Pancreatitis: A Review[J]. *JAMA*, 2021, 25(4): 382-390.
- [3] Rius-Pérez S, Pérez S, Torres-Cuevas I, et al. Blockade of the trans-sulfuration pathway in acute pancreatitis due to nitration of cystathionine  $\beta$ -synthase[J]. *Redox Biol*, 2020, 28: 101324.
- [4] Huang Y, Wen Y, Wang R, et al. Temporal metabolic trajectory analyzed by LC-MS/MS based targeted metabolomics in acute pancreatitis pathogenesis and Chaiqin Chengqi decoction therapy[J]. *Phytomedicine*, 2022, 99: 153996.
- [5] Liang G, Yang J, Liu T, et al. A multi-strategy platform for quality control and Q-markers screen of Chaiqin chengqi decoction[J]. *Phytomedicine*, 2021, 85: 153525.
- [6] Jung WS, Chae YS, Kim DY, et al. Gardenia jasminoides protects against cerulein-induced acute pancreatitis[J]. *World J Gastroenterol*, 2008, 14(40): 6188-94.

# CHO 细胞中组蛋白甲基转移酶 SETDB1 的表达调控及应用

高燕平<sup>1,2</sup>, 张森<sup>1,2</sup>, 路江涛<sup>2</sup>, 王天云<sup>2,3</sup>, 贾岩龙<sup>1,2,\*</sup>,

<sup>1</sup>新乡医学院, 药学院, 河南 新乡, 453003

<sup>2</sup>新乡医学院, 河南省重组蛋白表达系统国际联合实验室, 河南 新乡, 453003

<sup>3</sup>新乡医学院, 基础医学院, 河南 新乡, 453003

\*Email: [yanlongjia@126.com](mailto:yanlongjia@126.com)

随着基因工程和生物制药产业的发展, 重组单抗已成为主要的治疗药物, 对于重组治疗蛋白的需求量也大大增加。中国仓鼠卵巢 (Chinese hamster ovary, CHO) 细胞作为一种广泛使用的哺乳动物细胞表达系统, 在重组蛋白表达方面仍然存在克隆异质性。H3K9 通常被称为染色质区域中抑制性标记, 通常与沉默的基因表达和染色质紧密有关。SET 结构域分叉组蛋白赖氨酸甲基转移酶 1 (SETDB1) 可催化组蛋白 3 赖氨酸 9 三甲基化 (H3K9me3), 维持染色质的结构或调控特定基因的表达, 这提示 SETDB1 在调控基因表达方面具有重要作用。SETDB1 在 CHO 细胞中的表达及其调控作用尚未阐明。

本研究通过分析高和低 mAb 单克隆 CHO 细胞系的转录组, 发现 SETDB1 是影响单克隆抗体 (mAb) 表达的潜在靶点。我们验证了 SETDB1 的表达与转染 CHO 细胞中重组蛋白的表达呈负相关; 在 SETDB1 敲低 (SETDB1-KD) 的 CHO 细胞中, 重组抗体的特异生产力 (qP) 显著增加。在 CHO 细胞中添加小分子 SETDB1 抑制剂与沉默 SETDB1 表达对转基因表达有类似的促进作用。特别是, 在长期培养 CHO 细胞的过程中, 随着 SETDB1 基因敲除效果的减弱, 重组蛋白的表达量也随之下落, 这表明 SETDB1 的调控与重组蛋白的表达和长期稳定性密切相关, 并发挥重要作用。同时我们对 SETDB1-KD CHO 细胞进行了转录组动态分析: 结果显示, 沉默 SETDB1 基因重塑了转染 SETDB1-KD CHO 细胞的转录模式。这些发现有助于了解 SETDB1 在 CHO 细胞中的调控功能, 对于提高转基因表达水平、建立高效的重组蛋白 CHO 细胞表达系统具有重要的理论意义和应用价值。

## 参考文献

- [1] Butler M, Meneses-AA. Recent advances in technology supporting biopharmaceutical production from mammalian cells[J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2012, 96(4): 885-894.
- [2] 张梦筱, 朱建伟, 路慧丽. 抗体药物表达技术最新进展[J]. *生物工程学报*, 2019, 35(02): 171-182.
- [3] Barnes LM, Bentley CM, Dickson AJ. Dickson. Stability of protein production from recombinant mammalian cells[J]. *Biotechnol Bioeng*, 2003, 81(6): 631-639.
- [4] Coats MT, Bydlinski N, Maresch D, et al. mRNA Transfection into CHO-Cells Reveals Production Bottlenecks[J]. *Biotechnol J*, 2020, 15(2): e1900198.
- [5] Poulard C, Noureddine LM, Pruvost L, et al. Structure, Activity, and Function of the Protein Lysine Methyltransferase G9a[J]. *Life (Basel)*, 2021, 11(10): 703.
- [6] Weinguny M, Eisenhut P, Klanert G, et al. Random epigenetic modulation of CHO cells by repeated knockdown of DNA methyltransferases increases population diversity and enables sorting of cells with higher production capacities[J]. *Biotechnol Bioeng*, 2020, 117(11): 3435-3447.



# 基于纳米疫苗的联合疗法在肿瘤治疗中的研究进展

郭军<sup>1</sup>, 尹延彦<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>新乡医学院, 新乡市红旗区金穗大道 601 号, 453003

\*Email: 105772801@qq.com

**摘要:** 肿瘤是影响人类健康的重要疾病, 当前已经成为全球第二大死亡原因<sup>[1]</sup>。肿瘤治疗的方法主要包括外科手术、化疗、放疗、靶向治疗。然而, 由于传统方法的局限性, 如化疗的细胞毒性大, 肿瘤耐药性<sup>[2]</sup>。传统的肿瘤疗法已经不能够满足肿瘤治疗的需求。随着肿瘤分子生物学和免疫学的快速发展, 癌症免疫疗法已成为肿瘤临床治疗的又一重要手段<sup>[3-6]</sup>。免疫疗法是一种利用患者自身免疫系统来治疗肿瘤的方法, 主要包括检查点抑制剂 (PD-1/L1)、肿瘤疫苗、免疫细胞治疗 (CAR-T)。但是, 随着对免疫疗法研究的不断深入, 免疫疗法也出现了许多问题。例如, 免疫检查点阻断疗法 (ICB) 对于未被免疫细胞浸润的肿瘤患者 (即所谓的冷肿瘤) 基本上无效<sup>[7]</sup>。因此, 为了提高免疫疗法在实体瘤的有效性。肿瘤纳米疫苗因其独特的优势而成为免疫疗法中又一有前途的方式。与传统的疫苗相比, 纳米疫苗通过载体材料的包装屏蔽作用可以增强抗原的稳定性, 同时, 因其纳米尺寸的可控性, 其可以通过工程化修饰纳米材料来达到特异性靶向 LN 的作用<sup>[8, 9]</sup>。而且, 有研究显示, 化疗、放疗、光热疗法、免疫疗法等可诱导肿瘤相关抗原或新抗原的产生以及增强机体对肿瘤的特异性免疫反应、重塑肿瘤微环境<sup>[10-12]</sup>。因此, 为将肿瘤纳米疫苗疗效最大化, 肿瘤纳米疫苗联合化疗、放疗等治疗方法是一个有前景的治疗方法。

**关键词:** 肿瘤纳米疫苗; 免疫疗法; 联合疗法

参考文献:

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, et al. Cancer Statistics, 2021 [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(1): 7-33.
- [2] IPPOLITO M R, MARTIS V, MARTIN S, et al. Gene copy-number changes and chromosomal instability induced by aneuploidy confer resistance to chemotherapy [J]. Dev Cell, 2021, 56(17): 2440-54.e6.
- [3] PULENDRAN B, DAVIS M M. The science and medicine of human immunology [J]. Science, 2020, 369(6511).
- [4] LOCY H, DE MEY S, DE MEY W, et al. Immunomodulation of the Tumor Microenvironment: Turn Foe Into Friend [J]. Front Immunol, 2018, 9: 2909.
- [5] KWON J, BAKHOUM S F. The Cytosolic DNA-Sensing cGAS-STING Pathway in Cancer [J]. Cancer Discov, 2020, 10(1): 26-39.
- [6] WANG Y, LUO J, ALU A, et al. cGAS-STING pathway in cancer biotherapy [J]. Mol Cancer, 2020, 19(1): 136.
- [7] CAI T, LIU H, ZHANG S, et al. Delivery of nanovaccine towards lymphoid organs: recent strategies in enhancing cancer immunotherapy [J]. J Nanobiotechnology, 2021, 19(1): 389.
- [8] ZHU G, ZHANG F, NI Q, et al. Efficient Nanovaccine Delivery in Cancer Immunotherapy [J]. ACS Nano, 2017, 11(3): 2387-92.
- [9] ZHANG L, ZHANG J, XU L, et al. NIR responsive tumor vaccine in situ for photothermal ablation and chemotherapy to trigger robust antitumor immune responses [J]. J Nanobiotechnology, 2021, 19(1): 142.
- [10] WEICHELBAUM R R, LIANG H, DENG L, et al. Radiotherapy and immunotherapy: a beneficial liaison? [J]. Nat Rev Clin Oncol, 2017, 14(6): 365-79.
- [11] XIE Z, FAN T, AN J, et al. Emerging combination strategies with phototherapy in cancer nanomedicine [J]. Chem Soc Rev, 2020, 49(22): 8065-87.
- [12] SONG C, PHUENGGHAM H, KIM Y S, et al. Syringeable immunotherapeutic nanogel reshapes tumor microenvironment and prevents tumor metastasis and recurrence [J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 3745.

# 靶向 RNA 甲基化动态修饰蛋白的小分子调控剂发现研究

郭小可<sup>1,2\*</sup>, 王颖哲<sup>1</sup>, 尤启冬<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>江苏省药物分子设计与成药性优化重点实验室, 中国药科大学, 江苏省南京市, 211198

<sup>2</sup>中国药科大学药学院, 江苏省南京市, 211198

\*Email: kexin95@126.com

**摘要:** *N*<sup>6</sup>-甲基腺嘌呤核苷 (*m*<sup>6</sup>A) 是真核生物信使RNA (mRNA) 中最常见、保守的表观遗传学修饰。研究和发现可干扰RNA修饰酶的小分子抑制剂, 用以干预RNA的动态修饰过程成为该领域的研究热点。AlkB同源物5 (AlkB homolog 5, ALKBH5) 是一种*m*<sup>6</sup>A去甲基化酶, 与其他的RNA修饰酶相比, ALKBH5对*m*<sup>6</sup>A的特异性更高, 通过催化ssDNA和ssRNA的*m*<sup>6</sup>A去甲基化, 调控后续生理过程。近年来不断有研究显示, ALKBH5的异常表达参与了多种肿瘤的发生和发展。然而如何寻找、发现可选择性干扰ALKBH5去甲基化酶活性的小分子抑制剂依然存在诸多挑战。本研究利用ALKBH5与内源性底物*m*<sup>6</sup>A的结合空腔为突破口, 建立虚拟筛选模型, 成功发现具有新颖结构骨架的苗头分子, 并通过构效关系研究获得具有良好选择性的且不含 $\alpha$ -酮戊二酸结构的小分子抑制剂**DDO-2728**。以**DDO-2728**为探针, 探索ALKBH5与小分子的结合空腔, 进一步明确蛋白-小分子结合热区信息; 利用探针分子, 实现对ALKBH5的化学干预与调控, 进而探索其在肿瘤治疗中的应用。

**关键词:** ALKBH5; *m*<sup>6</sup>A; 白血病; 去甲基化

## 参考文献

- [1]. Wang Y, Li H, Zhang Y, et al. Discovery of Pyrazolo[1,5-a]pyrimidine Derivative as a Novel and Selective ALKBH5 Inhibitor for the Treatment of AML[J]. J. Med. Chem. 2023, 66: 15944.
- [2]. Li H, Zhang Q, Feng Q, et al. The development of small molecules targeting methyltransferase-like 3[J]. Drug Discov. Today. 2023, 28: 103513.
- [3]. Wang X, Xu J, Fei W, et al. Progress of small-molecule inhibitors of *m*<sup>6</sup>A demethylases, Prog Pharm Sci[J]. 2023, 47: 665.
- [4]. Roundtree I, Evans M, Pan T, et al. Dynamic RNA Modifications in Gene Expression Regulation. Cell [J]. 2017, 169: 1187.
- [5]. Jia G, Fu Y, Zhao X, et al. *N*<sup>6</sup>-methyladenosine in nuclear RNA is a major substrate of the obesity-associated FTO. Nat Chem Biol[J]. 2011, 7: 885.
- [6]. Wang S, Sun C, Li J, et al. Roles of RNA methylation by means of *N*<sup>6</sup>-methyladenosine (*m*<sup>6</sup>A) in human cancers. Cancer Lett [J]. 2017, 408: 112.
- [7]. Chen W, Chen X, Li D, et al. Discovery of DDO-2213 as a Potent and Orally Bioavailable Inhibitor of the WDR5–Mixed Lineage Leukemia 1 Protein–Protein Interaction for the Treatment of MLL Fusion Leukemia, J. Med. Chem. 2021, 64: 8221.
- [8]. Chen X, Xu J, Wang X, et al. Targeting WD Repeat-Containing Protein 5 (WDR5): A Medicinal Chemistry Perspective, J. Med. Chem. 2021, 64: 10537-10556.

# 基于 3-氨基吲唑 $\pi$ 体系延展选择性构建吲唑并喹唑啉类药骨架

郭一美, 曹鹏辉, 范广平, 白芳, 刘鹏鹏, 高庆贺\*

新乡医学院, 河南, 453003

\*Email:gao\_qinghe@xxmu.edu.cn

**摘要:** 吲唑并喹唑啉是一类同时具有吲唑和喹唑啉片段的含氮稠合杂环化合物, 根据氮原子和第四个苯环位置的不同, 有三种同分异构体<sup>[1-2]</sup>。虽然在天然产物中尚未发现吲唑并喹唑啉骨架, 但其却展现了良好的抗菌和抗炎活性<sup>[3-4]</sup>。由于该类化合物尚缺少有效的合成方法从而限制了其在药物发现中的应用<sup>[5]</sup>。因此建立通用高效的吲唑并喹唑啉的合成方法对于开发其应用价值具有重要的意义。以吲唑并[2,3-*a*]喹唑啉为出发点通过环己酮的氧化芳构化策略高选择性合成吲唑并喹唑啉两种同分异构体仍然是一个重大的挑战。我们利用 3-氨基吲唑作为通用合成子, 在相同的底物中通过简单改变反应条件调控氨基、醛和环己酮三者的相互作用模式, 高选择性合成吲唑并[2,3-*a*]喹唑啉和吲唑并[3,2-*b*]喹唑啉。在  $I_2/S$  条件下, 氨基优先与醛反应形成亚胺中间体然后与环己酮发生环化反应最终得到吲唑并[2,3-*a*]喹唑啉类化合物; 而在  $KI/DMSO$  条件下, 氨基与环己酮缩合形成的亚胺中间体可以异构化为关键的环状烯胺中间体然后被醛捕获得到最终的吲唑并[3,2-*b*]喹唑啉类化合物。因此, 我们通过控制反应条件借助 3-氨基吲唑的缩合环化和环己酮的脱氢芳构化策略建立了吲唑并喹唑啉类药骨架合成的新方法。此外, 我们通过初步的活性筛选发现吲唑并[2,3-*a*]喹唑啉具有显著的抗菌活性。



Figure 1 Highly selective construction of indazoloquinazolines druglike skeletons

**关键词:**  $\pi$ 体系延展模块; 3-氨基吲唑; 吲唑并[2,3-*a*]喹唑啉; 吲唑并[3,2-*b*]喹唑啉; 选择性合成

## 参考文献

- [1] Roopan S M, Palaniraja J. Synthesis of indazoloquinazoline system (microreview)[J]. Chemistry of Heterocyclic Compounds, 2016, 52: 93-95.
- [2] Wrobel J, Steffan R, Bowen S M, et al. Indazole-based liver X receptor (LXR) modulators with maintained atherosclerotic lesion reduction activity but diminished stimulation of hepatic triglyceride synthesis[J]. Journal of Medicinal Chemistry, 2008, 51(22): 7161-7168.
- [3] Yakaiah T, Lingaiah B P V, Narsaiah B, et al.  $GdCl_3$  catalysed Grieco condensation: A facile approach for the synthesis of novel pyrimidine and annulated pyrimidine fused indazole derivatives in single pot under mild conditions and their anti-microbial activity[J]. European Journal of Medicinal Chemistry, 2008, 43(2): 341-347.
- [4] Li S C, Jhang W F, Liou T J, et al. Photochemical synthesis of indazolo[3,2-*b*]quinazolines and their redox-switching properties[J]. Dyes and Pigments, 2015, 114: 259-266.

# 肿瘤微环境感应和调控的基因编辑纳米药物研究

韩欣<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>南京中医药大学，江苏省南京市栖霞区仙林大道138号，210023

\*Email: xhan0220@njucm.edu.cn

围绕基因编辑体系如何实现智能可控递送，开发了多种基于纳米载体的时空特异性调控的基因编辑体内给药系统，实现了近红外光精准调控基因编辑、肿瘤微环境响应的基因编辑，克服了肿瘤对于单一治疗方式的应激耐受问题，为精确靶向特定细胞类群降低基因编辑脱靶效应、诱导对治疗有效的基因编辑水平和肿瘤抑制效果提供了新的思路和策略。利用生物正交反应实现CRISPR/Cas9系统在肿瘤部位的靶向富集，并通过全面激活固有和适应性抗肿瘤免疫，重塑肿瘤免疫微环境，实现良好的抗肿瘤效果<sup>1</sup>；利用体内组织微环境的特征开展内源微环境刺激响应性的基因编辑，成功实现了肿瘤微环境缺氧响应性的基因编辑和敏感增强型肿瘤光热治疗，并在此基础上开发了光增强的缺氧响应性基因编辑用于克服肿瘤缺氧的光动力治疗和免疫治疗<sup>2-3</sup>；开发了时空特异性调控的基因编辑技术，实现了近红外光精准调控的基因编辑和药物释放，采用肿瘤光热与免疫治疗协同策略，改善瘤内免疫抑制性微环境，实现肿瘤的协同组合治疗<sup>4-5</sup>；构建了pH/谷胱甘肽共刺激响应性CRISPR/Cas9基因编辑纳米递送平台，通过基因编辑靶向应激（氧化/热）缓解调节因子，降低肿瘤细胞对于外力干预治疗的应激耐受性<sup>6-7</sup>。

**关键词：**基因编辑递送；肿瘤微环境；纳米药物；肿瘤协同治疗

## 参考文献

- [1] Jingjing Yang#, Kaiyong Yang#, Shiyu Du, Wen Luo, Chao Wang, Hongmei Liu, Kunguo Liu, Zhibin Zhang, Yanfeng Gao, Xin Han\*, Yujun Song\*. Bioorthogonal Reaction-Mediated Tumor-Selective Delivery of CRISPR/Cas9 System for Dual-Targeted Cancer Immunotherapy. *Angewandte Chemie*, 2023, 62(37), e202306863.
- [2] Xueqing Li#, Yongchun Pan#, Chao Chen, Yanfeng Gao, Xinli Liu, Kaiyong Yang, Xiaowei Luan, Dongtao Zhou, Fei Zeng, Xin Han\*, Yujun Song\*. Hypoxia-Responsive Gene Editing to Reduce Tumor Thermal Tolerance for Mild-Photothermal Therapy. *Angewandte Chemie*, 2021, 60(39):21200-21204.
- [3] Suchen Qu, Yu Ji, Liansheng Fan, Tao Yan, Gaoshuang Zhu, Hongxiu Song, Kaiyong Yang, Xin Han\*. Light-Enhanced Hypoxia-Responsive Gene Editing for Hypoxia-Resistant Photodynamic and Immunotherapy. *Adv Healthc Mater*, 2023 Dec 20:e2302615. doi: 10.1002/adhm.202302615.
- [4] Chao Chen#, Yupei Ma#, Shiyu Du, Yueyao Wu, Peiliang Shen, Tao Yan, Xueqing Li, Yujun Song\*, Zhengbao Zha\*, Xin Han\*. Controlled CRISPR-Cas9 Ribonucleoprotein Delivery for Sensitized Photothermal Therapy. *Small*. 2021, 17(33):e2101155.
- [5] Tao Yan#, Kaiyong Yang#, Chao Chen, Zhiruo Zhou, Peiliang Shen, Yuanyuan Jia, Yu Xue, Zhenyu Zhang, Xu Shen\*, Xin Han\*. Synergistic photothermal cancer immunotherapy by Cas9 ribonucleoprotein-based copper sulfide nanotherapeutic platform targeting PTPN2. *Biomaterials*. 2021, 279:121233.
- [6] Zekun Li#, Yongchun Pan#, Shiyu Du, Yayao Li, Chao Chen, Hongxiu Song, Yueyao Wu, Xiaowei Luan, Qin Xu, Xiaoxiang Guan\*, Yujun Song\*, Xin Han\*. Tumor-microenvironment activated duplex genome-editing nanoprodrug for sensitized near-infrared titania phototherapy. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 2022, 12(11), 4224-4234.
- [7] Chao Chen#, Wu Zhong#, Shiyu Du#, Yayao Li, Yunfei Zeng, Kunguo Liu, Jingjing Yang, Xiaoxiang Guan\*, Xin Han\*. Intelligent Nanotherapeutic Strategies for the Delivery of CRISPR System. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 2022, 13(6):2510-2543.

# 基于 FGFR4 的放射性药物在肿瘤诊疗的应用

韩智豪<sup>1</sup>, 顾月清<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>中国药科大学, 江苏南京, 211198

\*Email: 1520200026@cpu.edu.cn

成纤维细胞生长因子受体4 (Fibroblast growth factor receptor 4, FGFR4) 是一种酪氨酸激酶受体<sup>[1]</sup>, 与成纤维细胞生长因子19 (Fibroblast growth factor 19, FGF19) 特异性结合可激活下游通路<sup>[2]</sup>, 促进肿瘤细胞的生长与增殖<sup>[3]</sup>。FGFR4在肝癌<sup>[4]</sup>、胆管癌<sup>[5]</sup>和乳腺癌<sup>[6]</sup>等多种实体肿瘤中表达量远高于癌旁组织和正常组织<sup>[7]</sup>, 表现出很高的肿瘤特异性, 是一个极具潜力的肿瘤靶标。以靶标FGFR4的特异性内源性配体蛋白FGF19为基础开发设计高亲和力的多肽分子显像剂——YQF, 多肽显像剂YQF具有高亲和力、高稳定性、高灵敏度和低毒性等优势, 能精准靶向到肿瘤部位, 有较长的滞留时间, 且正常组织和器官滞留少清除快, 具备在肿瘤早期发生阶段诊断的潜力。由于多肽显像剂YQF在肿瘤中滞留效果明显, 显像能清晰指示肿瘤边界, 有利于手术中精准切除肿瘤并保留正常组织, 且对比临床上已应用于手术导航的显像剂吲哚菁绿, 具有代谢更干净的优点, 认为多肽分子显像剂YQF具有引导肿瘤手术切除的应用潜力。

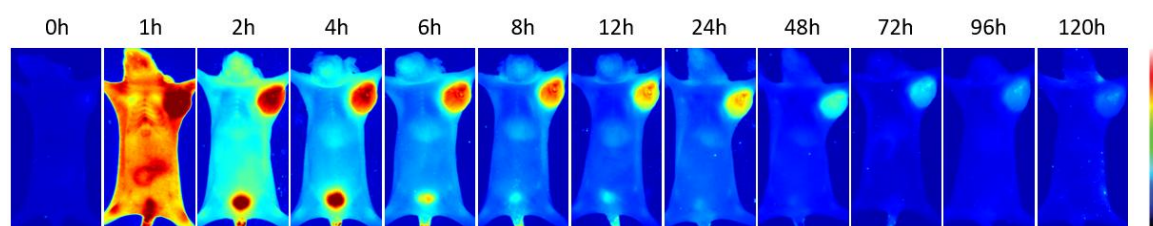


Figure 1. Imaging of polypeptide imaging agent YQF in HepG2 tumor bearing mice

**关键词:** 成纤维细胞生长因子受体4; 成纤维细胞生长因子19; 多肽显像剂; 早期诊断; 手术导航

## 参考文献

- [1] Babina I S, Turner N C. Advances and challenges in targeting FGFR signalling in cancer[J]. *Nat. Rev. Cancer*, 2017, 17(5): 318-332.
- [2] Xie Y, Su N, Yang J, et al. FGF/FGFR signaling in health and disease[J]. *Signal Transduct Tar*, 2020, 5(1): 1-38.
- [3] Ornitz D M, Itoh N. The fibroblast growth factor signaling pathway[J]. *Wires Dev Biol*, 2015, 4(3): 215-266.
- [4] Kim R D, Sarker D, Meyer T, et al. First-in-Human Phase I Study of Fisogatinib (BLU-554) Validates Aberrant FGF19 Signaling as a Driver Event in Hepatocellular Carcinoma Clinical Validation of FGF19 as a Driver of HCC[J]. *Cancer Discov*, 2019, 9(12): 1696-1707.
- [5] Merz V, Zecchetto C, Melisi D. Pemigatinib, a potent inhibitor of FGFRs for the treatment of cholangiocarcinoma[J]. *Future Oncol*, 2020, 17(4): 389-402.
- [6] Garcia-Recio S, Thennavan A, East M P, et al. FGFR4 regulates tumor subtype differentiation in luminal breast cancer and metastatic disease[J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(9): 4871-4887.
- [7] Nogova L, Sequist L V, et al. Evaluation of BGJ398, a fibroblast growth factor receptor 1-3 kinase inhibitor, in patients with advanced solid tumors harboring genetic alterations in fibroblast growth factor receptors: results of a global phase I, dose-escalation and dose expansion study[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(2): 157.



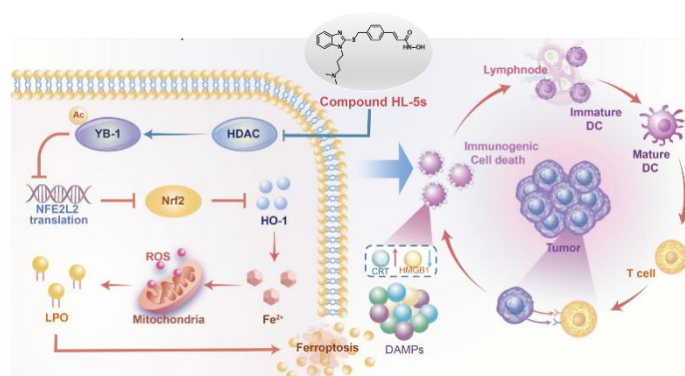
# HDAC 抑制剂诱导肿瘤细胞铁死亡并激活肿瘤免疫

刘蒙<sup>1</sup>, 方浩<sup>1</sup>, 侯旭奔<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>山东大学药学院, 山东省济南市文化西路 44 号, 250012

\*Email: hxb@sdu.edu.cn

铁死亡是一种独特的细胞死亡形式, 其特征是依赖铁和脂质过氧化。我们首先发现HDAC抑制剂的抗肿瘤细胞增殖效应依赖于铁死亡。随后, 设计了新型苯并咪唑类HDAC1抑制剂HL-5s, 可促进亚铁离子的累积、通过芬顿反应产生活性氧自由基, 从而增强脂质过氧化(LPO)产生并诱导铁死亡。初步的分子机制研究表明, 化合物HL-5s可通过抑制Nrf2/HO-1信号通路诱导铁死亡。在动物实验中, HL-5s不仅在PC-9异种移植模型中显著抑制肿瘤生长, 并在LLC同种移植模型中引发免疫原性细胞死亡。



**Figure 1** Proposed mechanism of action of HDAC inhibitor **HL-5s**.

关键词: HDAC; 铁死亡; 肿瘤免疫

参考文献

- [1] Liang T, Wang F, Elhassan RM, Cheng Y, Tang X, Chen W\*, Fang H\*, Hou X\*. Targeting histone deacetylases for cancer therapy: Trends and challenges. *Acta Pharm Sin B*. 2023 Jun;13(6):2425-2463.

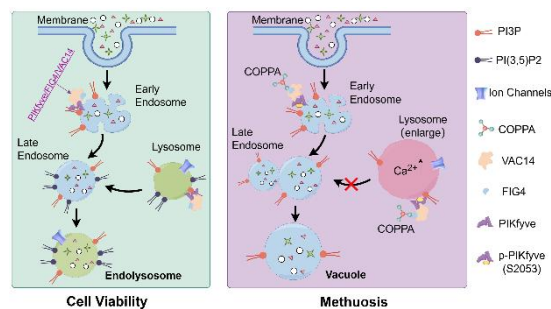
# 小分子化合物 COPPA 抑制 PI(3,5)P2 合成诱导溶酶体功能障碍促进胶质母细胞瘤巨泡式死亡

胡春生\*

重庆文理学院药学院, 重庆永川, 402160

\*Email: hucs@cqwu.edu.cn

胶质母细胞瘤是最具侵袭性、恶性程度最高的原发性脑肿瘤, 目前仍无理想治疗药物。通过生物信息学分析发现磷脂酰肌醇3,5二磷酸 (PI(3,5)P2) 在胶质母细胞瘤中显著过表达, 促进肿瘤增殖和侵袭。文献报道抑制PI(3,5)P2合成具有显著抗肿瘤作用, 基于此我们建立了可遗传编码的PI(3,5)P2荧光探针高通量筛选模型, 筛选获得一个显著抑制PI(3,5)P2合成的新型小分子化合物COPPA, 同时该化合物诱导胶质母细胞瘤巨泡式死亡。PI(3,5)P2代谢重编程在肿瘤细胞内体转运、物质代谢及溶酶体功能维持及调控肿瘤细胞巨泡式死亡中发挥重要作用<sup>[1,2]</sup>。COPPA导致溶酶体体积增大, 促进TFEB从细胞质转移进入细胞核, 增加水解酶前体Pro-CTSB、Pro-CTSD表达水平, 引起溶酶体功能障碍; 同时COPPA抑制内体溶酶体形成, 导致晚期内体与溶酶体无法融合, 引起内体在胞内相互融合形成更大空泡, 最后促进细胞巨泡式死亡。另外, PI(3,5)P2代谢重编程受到磷脂酰肌醇5激酶 (PIKfyve) 和磷酸肌醇5-磷酸酶 (FIG4) 的共同调控<sup>[2]</sup>。利用PIKfyve脂激酶试剂盒检测COPPA对PIKfyve脂激酶抑制活性, 结果显示PIKfyve不是COPPA的直接靶标。同时, 通过蛋白热稳定性实验证明COPPA增强FIG4蛋白热稳定性, 初步表明FIG4是COPPA的作用靶标。通过体内外活性研究表明COPPA具有良好的抗肿瘤活性且毒副作用小, 有望为胶质母细胞瘤的治疗提供新策略。



**Figure 1** The novel compound COPPA inhibits PI(3,5)P2 biosynthesis, induces lysosomal dysfunction and promotes methuosis in glioblastoma

关键词: 胶质母细胞瘤; 巨泡式死亡; 溶酶体功能; 磷脂酰肌醇3,5二磷酸

参考文献

[1] Rizalar, F.S., M.T. Lucht, A. Petzoldt, S. Kong, et al. Phosphatidylinositol 3,5-bisphosphate facilitates axonal vesicle transport and presynapse assembly[J]. Science, 2023, 382(6667): 223-230.

[2] Lees, J.A., P. Li, N. Kumar, L.S. Weisman, et al. Insights into Lysosomal PI(3,5)P(2) Homeostasis from a Structural-Biochemical Analysis of the PIKfyve Lipid Kinase Complex[J]. Mol Cell, 2020, 80(4): 736-743.

# 小分子 $\alpha$ -硫辛酰胺激活自噬调控巨噬细胞和脂肪细胞的炎性串扰改善脂肪炎症的实验研究

胡龙堃<sup>1, #</sup>, 张甜<sup>1, 2, 3,</sup>, #王玉娥<sup>1</sup>, 陈雕<sup>1</sup>, 谭佳<sup>1</sup>, 陈永鑫<sup>1</sup>, 沈燕<sup>1</sup>, 周宇霞<sup>1, 2, 3</sup>, 石明隽<sup>1, 2, 3,\*</sup>, 汤磊<sup>4,\*</sup>, 郭兵<sup>1, 2, 3,\*</sup>

<sup>1</sup> 贵州医科大学病理生理学教研室, 贵州 贵阳 550025

<sup>2</sup> 贵州省常见慢性疾病发病机制及药物研究重点实验室, 贵州 贵阳 550025

<sup>3</sup> 贵州省地方病及民族区域性疾病防控协同创新中心, 贵州 贵阳 550025

<sup>4</sup> 贵州省教育厅药物化学工程研究中心, 贵州 贵阳 550025

\*Email: 1219285831@qq.com

**摘要:** 慢性脂肪组织炎症是肥胖症、2型糖尿病等代谢性疾病的主要特征。巨噬细胞浸润和促炎极化在脂肪组织炎症(ATI)中起关键作用。NOD-、LRR-和 pyrin 结构域蛋白3 (NLRP3)炎症小体的激活有助于炎症反应。在目前的研究中,我们研究了 $\alpha$ -硫辛酰胺(ALM),一种硫辛酸的衍生物,具有在体外和体内抗炎的作用。我们发现,ALM(6.25-25  $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ )剂量依赖性地抑制LPS+ATP诱导的RAW264.7巨噬细胞炎症反应。进一步研究表明,ALM通过增强SIRT3介导的自噬来抑制巨噬细胞NLRP3炎症小体的激活。细胞热位移实验和分子对接确定了ALM与去乙酰化酶SIRT3的结合潜力。同时,ALM增加SIRT3的活性并且去乙酰化SOD2,逆转了线粒体功能障碍。此外,在巨噬细胞-脂肪细胞共培养模型中,ALM(25  $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ )可减弱巨噬细胞的侵袭和TNF- $\alpha$ 诱导的脂肪细胞炎症反应。在LPS+ATP诱导的急性炎症小鼠和HFD喂养的慢性炎症小鼠中,脂肪组织靶向性ALM纳米乳剂(ALM-NE)通过抑制NLRP3炎症小体的激活,显著改善脂肪组织炎症。此外,ALM-NE通过激活SIRT3减少巨噬细胞浸润和M1巨噬细胞极化。用3-TYP(一种已证实的选择性SIRT3抑制剂)处理,可逆转ALM抑制NLRP3炎症小体激活的作用。总的来说ALM通过激活SIRT3-SOD2介导的自噬来抑制NLRP3炎性小体的激活,从而减轻巨噬细胞与脂肪细胞之间的炎症串扰。结果表明,ALM有能力作为治疗肥胖及其相关代谢功能障碍的可行治疗候选药物。

关键词: 脂肪组织炎症;  $\alpha$ -硫辛酰胺; 自噬; 纳米乳剂; NLRP3炎症小体

## 参考文献

1. K. Zorena, O. Jachimowicz-Duda, D. Ślęzak, M. Robakowska, and M. Mrugacz, *Adipokines and Obesity. Potential Link to Metabolic Disorders and Chronic Complications*. Int J Mol Sci, 2020. **21**(10).
2. M. A. Lauterbach and F. T. Wunderlich, *Macrophage function in obesity-induced inflammation and insulin resistance*. Pflugers Arch, 2017. **469**(3-4): p. 385-396.
3. P. Ruytinx, P. Proost, J. Van Damme, and S. Struyf, *Chemokine-Induced Macrophage Polarization in Inflammatory Conditions*. Front Immunol, 2018. **9**: p. 1930.
4. J. Yao, D. Wu, and Y. Qiu, *Adipose tissue macrophage in obesity-associated metabolic diseases*. Front Immunol, 2022. **13**: p. 977485.
5. Y. Pan, X. Hui, R. L. C. Hoo, D. Ye, C. Y. C. Chan, T. Feng, et al., *Adipocyte-secreted exosomal microRNA-34a inhibits M2 macrophage polarization to promote obesity-induced adipose inflammation*. J Clin Invest, 2019. **129**(2): p. 834-849.
6. S. Daemen, A. Gainullina, G. Kalugotla, L. He, M. M. Chan, J. W. Beals, et al., *Dynamic Shifts in the Composition of Resident and Recruited Macrophages Influence Tissue Remodeling in NASH*. Cell Rep, 2021. **34**(2): p. 108626.

# Discovery, mechanism and anti-tumor activity of leading compound targeting the key enzyme PSAT1 in tumor serine metabolism pathway

胡婷婷<sup>1</sup>, 胡珈瑞<sup>1</sup>, 陈文卿<sup>1</sup>, 欧阳亮<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>四川大学华西医院生物治疗全国重点实验室, 四川省成都市武侯区人民南路三段17号, 610041

\*Email: [ouyangliang@scu.edu.cn](mailto:ouyangliang@scu.edu.cn)

**摘要:** 磷酸丝氨酸氨基转移酶(PSAT1)是丝氨酸代谢途径的关键酶, 催化下游丝氨酸和甘氨酸的生成, 与一碳单位循环和糖代谢过程密切相关。PSAT1在多种癌细胞中过度表达, 是肿瘤治疗的潜在新靶点。然而, 目前尚未有PSAT1的选择性抑制剂被报道。本课题通过高通量虚拟筛选, 结合酶活性和细胞增殖活性筛选, 初步鉴定出两种具有潜在抗肿瘤活性的PSAT1先导化合物 (Hit1/2)。生化和细胞实验证实, Hit1/2能特异性结合PSAT1, 有效抑制其酶活性及细胞增殖。初步药理学研究显示, 化合物可干扰细胞内的丝氨酸代谢通路, 诱导细胞在有丝分裂G2期发生阻滞。目前, 我们已经获得了Hit1/2与PSAT1的共结晶, 等待进一步结构解析, 即将开展Hit1/2的结构优化和构效关系研究, 评估其在体内的抗肿瘤活性, 探讨其在体内的抗肿瘤作用机制, 以期获得一种高效且具有高选择性的PSAT1靶向抑制剂, 为First in class的抗癌药物的研究奠定基础。

**关键词:** PSAT1; 丝氨酸合成途径; 抑制剂; 肿瘤

# 利用杂化脂质复合物 (RLS/HS@Au) 联合递送 p53 和 MDM2 抑制剂 sp141 实现高效协同癌症治疗

胡雪依<sup>1</sup>, 王一醇<sup>1</sup>, 路姣<sup>1</sup>, 金蓉蓉<sup>1</sup>, 聂宇<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> 四川大学国家生物医学材料工程技术研究中心/四川大学生物医学工程学院, 四川省成都市武侯区一环路南一段 24 号四川大学望江校区生物材料楼, 610064

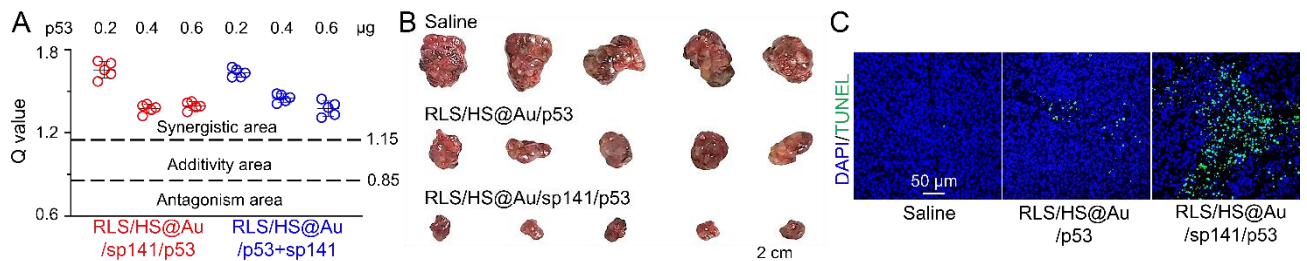
\*Email: nie\_yu@scu.edu.cn

p53 是第一个被批准用于临床的基因。然而, 在实践中, p53 的抗肿瘤效果往往不尽如人意, 因为它的活性主要受其负调控因子鼠双微体蛋白 2 (MDM2) 过度表达的抑制。在本研究中, 我们利用杂化脂质复合物(RLS/HS@Au)将 p53 质粒和 MDM2 抑制剂(sp141)共同递送至肿瘤部位, 并评估了 p53 质粒和 sp141 的协同抗肿瘤效果。RLS/HS@Au 能够压缩 DNA 并包裹 sp141, 形成粒径约为 160 nm 的纳米颗粒 (RLS/HS@Au/p53/sp141), 并在血清存在条件下保持稳定。sp141 在 RLS/HS@Au/p53/sp141 中的载药量和包封率分别为 0.9% 和 97.4%。RLS/HS@Au/p53/sp141 处理的 HepG2 细胞中 p53 表达量明显增加。因此, RLS/HS@Au 能够显著抑制细胞增殖并诱导细胞凋亡。RLS/HS@Au/p53/sp141 的上述生物活性明显高于 RLS/HS@Au/p53 和 RLS/HS@Au/sp141, 显示了 p53 质粒和 sp141 的协同作用。此外, 静脉注射 RLS/HS@Au/p53/sp141 可抑制 HepG2 异种移植小鼠模型的肿瘤生长, 且不会导致体重大幅下降。根据 TUNEL 染色结果, RLS/HS@Au/p53/sp141 还能减少细胞增殖, 并诱导体内细胞凋亡。总之, RLS/HS@Au/p53/sp141 是一种优良的基因和药物联合递送系统, p53 质粒和 sp141 的联合治疗在体外和体内都具有协同抗肿瘤活性。

关键词: 脂质复合物; 基因递送; 药物递送; 抗肿瘤

p53 is the first approved gene in clinical use. However, in practice, it was found that p53 often causes unsatisfactory antitumor effects, because its activity is mainly inhibited by the excessive expression of MDM2, a negative regulator of p53. In the present study, we co-delivered the p53 plasmid and the MDM2 inhibitor (sp141) to the tumor site using a hybrid lipid lipoplexes (RLS/HS@Au) and evaluated the synergistic anti-tumor effect of the p53 plasmid and sp141. RLS/HS@Au was able to condense DNA and encapsulate sp141 to form nanoparticles (RLS/HS@Au/p53/sp141) with a particle size of around 160 nm, which remained stabilized in the presence of serum. The drug loading capacity and encapsulation efficiency of sp141 in RLS/HS@Au/p53/sp141 were 0.9% and 97.4%, respectively. The p53 expressions in HepG2 cells treated with RLS/HS@Au/p53/sp141 were promoted significantly. As a result, RLS/HS@Au/p53/sp141, was able to inhibit cell proliferation and induce cell apoptosis. And the biological activities described above of RLS/HS@Au/p53/sp141 were significantly higher than those of RLS/HS@Au/p53 and RLS/HS@Au/sp141, exhibiting the synergistic actions of p53 plasmid and sp141. In addition, intravenous administration of RLS/HS@Au/p53/sp141 inhibited tumor growth of HepG2 xenograft mice models, and induced no substantial weight loss. RLS/HS@Au/p53/sp141 also reduced cell proliferation, and induced cell apoptosis *in vivo* based on the TUNEL staining results. Collectively, RLS/HS@Au/p53/sp141 is an excellent system for gene and drug co-delivery, and the combined treatment of p53 plasmid and sp141 possesses a synergistic antitumor activity both *in vitro* and *in vivo*.

Keywords: Lipoplexes; gene delivery; drug delivery; anti-tumor



**Figure 1 Evaluation of synergistic anti-tumor efficacy of RLS/HS@Au/p53/sp141.** A. Evaluation of the synergistic inhibition effect of p53 plasmid and sp141 on HepG2 cells. Q values were calculated from the cytotoxicity data for effect categorization: antagonism ( $Q < 0.85$ ), additivity ( $Q < 1.15$ ), or synergy ( $Q > 1.15$ ). B. Photographs of the excised tumors from different treatment groups. The scale bar is 2 cm. C. Apoptotic events were determined by the TdT-mediated dUTP nick end labeling (TUNEL) assay.



# 靶向 importin- $\beta$ 1 抗去势抵抗型前列腺癌先导物的发现及作用机制研究

黄家洛<sup>1</sup>, 黄冬<sup>1</sup>, 袁方玉<sup>1</sup>, 吴舒琪<sup>1</sup>, 尹胜<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>中山大学药学院, 广东 广州 510006

\*Email: yinsh2@mail.sysu.edu.cn

去势抵抗型前列腺癌 (CRPC) 是雄激素剥夺治疗后仍然恶性进展的前列腺癌, 具有高发病率、高致死性等特点。现有药物主要作用于雄激素受体通路, 易产生获得性耐药。因此, 发现具有新机制能克服耐药的药物治疗药物具有重要意义。基于表型筛选, 我们从大戟科二萜库中获得了系列强效抗CRPC的原酸酯型二萜, 优选化合物**DD1**在体内外对耐药型肿瘤均具有远超一线药物恩杂鲁胺的超强活性。通过构建系列小分子探针对其靶点进行垂钓, 发现并验证其靶点为核转运蛋白importin- $\beta$ 1, 首次揭示了该靶点在CRPC进展中的功能及其作为药物靶点的可行性, 为开发新型CRPC治疗药物提供了强效importin- $\beta$ 1类抑制剂。<sup>[1]</sup> 随后, 我们利用药物化学手段对其进行结构改造和优化, 获得了体内耐受性和口服生物利用度显著提升的小分子化合物**DD1-Br**。SPR、CETSA、Rescue assay和IF等实验证实**DD1-Br**直接作用于importin- $\beta$ 1发挥抗CRPC作用。机制研究表明**DD1-Br**通过抑制importin- $\beta$ 1影响了多种与CRPC进展密切相关的重要驱动因子 (特别是耐药蛋白AR-V7) 的核聚集, 阻止了其下游信号网络, 进而抑制了CRPC的生长、增殖和存活。体内实验表明**DD1-Br**能够在低剂量下高效地抑制多种CRPC异种移植瘤的生长 (C4-2B、22Rv1、VCaP-CRPC xenograft和PDX), 并显示与恩杂鲁胺具有良好的协同增效作用。本研究开发了具有良好类药性质的importin- $\beta$ 1小分子抑制剂**DD1-Br**, 在体内外均表现出强效的抗CRPC活性, 并且具有克服恩杂鲁胺耐药的作用, 不仅为CRPC的治疗提供了一个有前途的先导化合物, 还证实了通过靶向importin- $\beta$ 1克服CRPC耐药的治疗潜力。<sup>[2]</sup>

关键词: 去势抵抗型前列腺癌; importin- $\beta$ 1; 原酸酯型二萜; 克服耐药

## 参考文献

[1] Huang JL, et al., Discovery of Highly Potent Daphnane Diterpenoids Uncovers Importin- $\beta$ 1 as a Druggable Vulnerability in Castration-Resistant Prostate Cancer, *J Am Chem Soc.* 2022, 144(38): 17522-17532.

[2] Huang JL, et al., Discovery of a highly potent and orally available importin- $\beta$ 1 inhibitor that overcomes enzalutamide-resistance in advanced prostate cancer. *Acta Pharm Sin B.* 2023, 13(12): 4934-4944.

# 基于 PP1 $\gamma$ -PRDX1 轴探究山姜素治疗脓毒症心肌病的保护机制

顾爱琴<sup>1</sup>, 张莹<sup>1</sup>, 黄帅<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>首都医科大学附属北京世纪坛医院生物医学创新中心, 肿瘤治疗性疫苗北京市重点实验室, 北京市海淀区羊坊

店铁医路 10 号, 100038

\*Email: [huangshuai@bjsjth.cn](mailto:huangshuai@bjsjth.cn)

脓毒症心肌病 (SIC) 是脓症患者首位死亡原因, 发病机制复杂, 治疗手段有限。现已明确, 内毒素和炎性因子诱导心肌细胞积累产生活性氧 (ROS), ROS 引起心肌线粒体超微结构出现肿胀、变性蛋白累积等, 干扰呼吸链电子传递, 抑制 ATP 合成, Ca<sup>2+</sup>释放下降, 影响心肌细胞的收缩性和电学特性。因此, 消除炎症和氧化应激, 可改善线粒体功能。PP-1 $\gamma$ 对 Ca<sup>2+</sup>循环和心脏收缩/舒张至关重要。过氧化物还原酶 1 (PRDX1) 属过氧化物还原酶家族, 依据保守半胱氨酸残基数, 为 2-Cys-PRDX1 亚家族, 可催化过氧化氢等还原, 清除 ROS。天然小分子山姜素 (ALP) 具有显著抗炎和心肌保护作用, SIC 患者能否从 ALP 治疗中获益, 尚不清楚。利用 LPS/IFN- $\gamma$  处理心肌细胞后, RT-qPCR 和 Western-blotting 方法检测损伤标志物 cTnT 表达显著上调, ALP 显著抑制 cTnT 增加, 稳定损伤细胞中 Ca<sup>2+</sup>含量; Co-IP/MS 联用证实 PRDX1 是 PP1 $\gamma$ 作用底物; 盲肠结扎穿孔术 (CLP) 模型小鼠心脏组织中 PP1 $\gamma$ 表达上调, PRDX1 表达下调; 给与 ALP 处理后, CLP 小鼠存活率显著提高 ( $p=0.0089$ ), 心肌 PP1 $\gamma$ 的表达受到抑制而 PRDX1 表达增加, 外周血 TNF- $\alpha$ 含量下降。构建慢病毒过稳转体系 (pLV-PP1 $\gamma$ -GL) 后, 发现过表达 PP-1 $\gamma$ 心肌转录活性增强, 呈肥大表型。综上所述, 山姜素通过调控 PP1 $\gamma$ -PRDX1 作用轴改善 SIC。

关键词: 脓毒症心肌病; 盲肠结扎穿孔术; 山姜素, 丝氨酸/苏氨酸蛋白磷酸酶-1 $\gamma$ ; 过氧化物酶1

# 白介素 10 质粒基因纳米靶向递送系统的构建及抗类风湿性关节炎研究

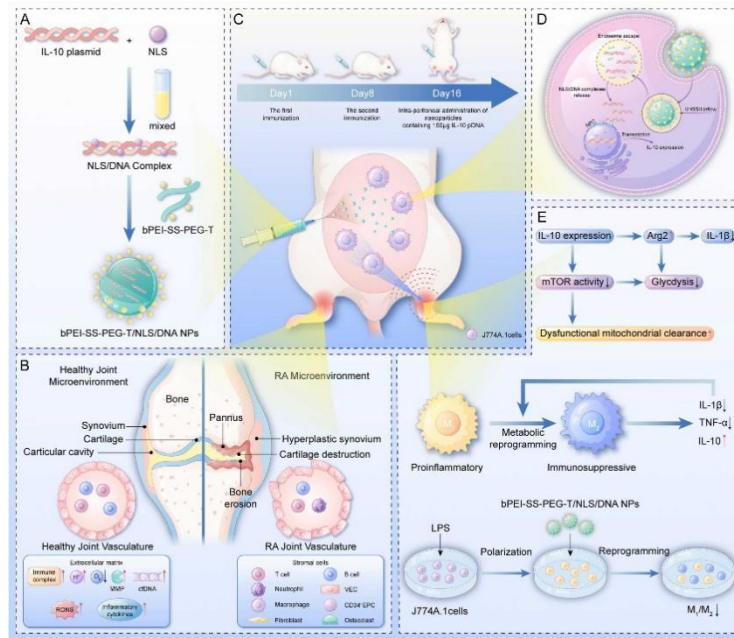
张欣彤<sup>1</sup>, 刘艳红<sup>1</sup>, 刘薇<sup>2</sup>, 陈丽青<sup>1</sup>, 金明姬<sup>1</sup>, 高钟镐<sup>1\*</sup>, 黄伟<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>中国医学科学院北京协和医学院药物研究所, 北京市西城区南纬路甲 2 号, 100050

<sup>2</sup>陆军军医大学, 重庆市沙坪坝区高滩岩正街 30 号, 400038

\*Email: [zgao@imm.ac.cn](mailto:zgao@imm.ac.cn) (高钟镐) [huangwei@imm.ac.cn](mailto:huangwei@imm.ac.cn) (黄伟)

类风湿性关节炎 (RA) 是一种常见的慢性疾病, 研究发现白介素 10 (IL-10) 能够通过对巨噬细胞的代谢重编程来调节类风湿性关节炎微环境 (RAM)。由于 IL-10 存在半衰期短等缺陷, 其临床应用具有挑战性。通过利用巨噬细胞的募集效应, 我们利用 Tuftsin 肽修饰的二硫键交联聚合物 (bPEI-SS-PEG-T) 构建了一种创新的巨噬细胞搭便车式 IL-10 质粒递送系统。由于 bPEI-SS-PEG-T 为生物可降解材料, 且 tuftsin 肽增强了巨噬细胞介导的吞噬作用, 因此纳米颗粒表现出更低的细胞毒性和更好的细胞摄取特性, 从而更有利于 IL-10 质粒的转染。此外, 这些巨噬细胞搭便车式的纳米颗粒可以通过腹腔注射有效地积聚在 RA 炎症部位, 通过诱导巨噬细胞再极化和减少促炎细胞因子的分泌来减轻体内炎症。



**Figure 1.** Schematic illustration of the macrophage-hitchhiking IL-10 pDNA delivery system against rheumatoid arthritis.

关键词: 类风湿性关节炎; 基因递送; 白介素10; 巨噬细胞调节

## 参考文献

[1] N. Feng, F. Guo. *J. Control. Release*, 2020, 325:380-393.

# 基于 LC-MS/MS 建立同时测定 23 种 TKI 药物的方法并评估安罗替尼暴露-毒性关系

王志鹏<sup>1</sup>, 卜晨<sup>1</sup>, 高守红<sup>1</sup>, 陈万生<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>上海长征医院药剂科, 上海市凤阳路 415 号, 200003

\*Email: chenwansheng@smmu.edu.cn

## 摘要

**目的:** 建立一种简便、快速、灵敏的 LC-MS/MS 定量血浆样品中 23 种酪氨酸激酶抑制剂(TKIs)的方法, 并评估安罗替尼(ANL)谷浓度与其毒性反应的关系。

**方法:** 本方法在 Agilent 1290-6460 UHPLC-MS/MS 超高效液相串联质谱系统上建立。研究前瞻性地招募了 55 名接受 ANL 治疗的癌症患者, 收集稳态谷浓度血浆样品, 随后使用该方法进行分析。记录患者的毒性反应发生情况。通过统计分析来评估毒性反应与 ANL 暴露水平和患者特征的关系。

**结果:** 研究成功建立了同时检测 23 种 TKI 的 LC-MS/MS 方法, 并对药典要求的所有项目进行了验证。结果显示, 安洛替尼(anlotinib, ANL)谷浓度与毒性反应发生率呈正相关。ANL 暴露水平 17.655 ng/mL (AUC 0.82, P=0.010)被确定为总体毒性反应 $\geq 3$  级的预测阈值。此外, 较低的血小板计数(PLT 计数 $<179 \times 10^9$  g/L)与 $\geq 3$  级毒性反应的发生率显著相关(AUC 0.75, P=0.049)。纳入这两个因素的 logistic 模型在预测 $\geq 3$  级总体毒性方面显示出更高的诊断能力(AUC=0.90, P=0.001)。

**结论:** 本研究成功建立并验证了一种简单、快速、灵敏的 LC-MS/MS 方法用于定量血浆样品中的 23 种 TKIs。本研究首次发现, ANL 的稳态谷浓度和 PLT 计数均可作为 ANL 相关 $\geq 3$  级的总体毒性的独立预测因子, 包含这两个因素的 logistic 模型对 $\geq 3$  级总体毒性反应具有更好的预测能力。

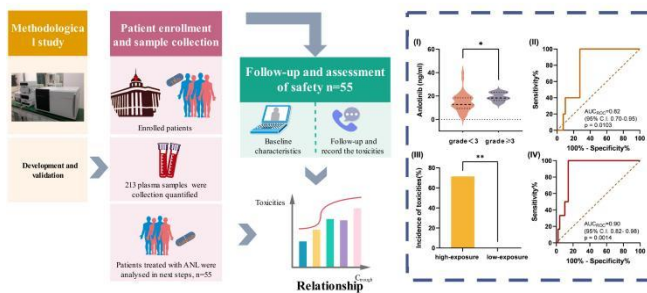


Fig 1. LC-MS/MS Method for Quantification of 23 TKIs in Plasma: Assessing the Relationship between Anlotinib Trough Concentration and Toxicities

**关键词:** LC-MS/MS, 安罗替尼, 谷浓度, 毒性反应, 恶性肿瘤, 暴露-毒性关系

## 参考文献

- [1] Lu D, Wang Z, Gao S, et al. A rapid and sensitive LC-MS/MS method for determination of the active component K6 in serum of patients with depression[J]. J PHARMACEUT BIOMED, 2022, 213: 114691.
- [2] Chen L, Jiang H, Rao JJ, et al. Association between anlotinib trough plasma concentration and treatment outcomes in advanced non-small-cell lung cancer[J]. FRONT ONCOL, 2023, 13: 1146362.
- [3] Zhou L, Zhang Z, Tian Y, et al. The critical role of platelet in cancer progression and metastasis[J]. EUR J MED RES, 2023, 28(1): 385.

# 基于 $\pi$ - $\pi$ 共轭策略实现稳定长效的紫杉醇纳米嵌段共聚物胶束的制备及体内外评价

王凌<sup>1,2</sup>, 王育婷<sup>3</sup>, 林晓兰<sup>3</sup>, 叶仕城<sup>3</sup>, 李艺炫<sup>3</sup>, 蔡方晴<sup>3</sup>, 梁炜杰<sup>3</sup>, 刘彩玉<sup>4</sup>, 方美琳<sup>3</sup>, 王存泽<sup>3</sup>, 阮君山<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup> 福建医科大学省立临床医学院, 福建省立医院, 福建福州, 350001

<sup>2</sup> 福建省立医院中药分子生物学实验室, 福建福州, 350001

<sup>3</sup> 福建医科大学药学院, 福建福州, 350122

<sup>4</sup> 福建中医药大学药学院, 福建福州, 350122

\*Email: [ruanjunshan@163.com](mailto:ruanjunshan@163.com)

肺癌是全球肿瘤发病率与死亡率最高的癌种, 其中非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 是最常见的肺癌类型。近年来对NSCLC的治疗研究取得了重要进展, 然而目前化疗药物仍是NSCLC治疗的主要选择, 但由于化疗药物本身性质的不足, 使其在临床上的应用有所受限。因此, 为了提高NSCLC治疗的疗效, 必须探索新的药物制剂。在这项研究中, 我们分析基于 $\pi$ - $\pi$ 共轭策略制备的紫杉醇纳米嵌段共聚物胶束与化疗药物相比, 显著提高了制剂稳定性、延长了药物释放时间, 提高了对NSCLC治疗的疗效并降低了对肝肾功能的毒副作用。综上所述, 基于 $\pi$ - $\pi$ 共轭策略实现稳定长效的紫杉醇纳米嵌段共聚物胶束的制备, 是具有潜力的抗NSCLC治疗方法。

关键词: 非小细胞肺癌; 紫杉醇; 纳米胶束;  $\pi$ - $\pi$ 堆叠; N-(2-羟丙基)甲基丙烯酰胺

## 参考文献

- [1] V. Relli, M. Trerotola, E. Guerra, et al. Abandoning the notion of non-small cell lung cancer. *Trends Mol Med*, 2019, 25(7), 585-594.
- [2] K. C. Arbour, G. J. Riely. Systemic therapy for locally advanced and metastatic non-small cell lung cancer: A review. *Jama*, 2019, 322(8), 764-774.
- [3] J. E. Chaft, A. Rimmer, W. Weder, et al. Evolution of systemic therapy for stages i-iii non-metastatic non-small-cell lung cancer. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(9), 547-557.
- [4] V. L. Masci, D. Stefanoni, A. D'Alessandro, et al. Induction of drug-resistance and production of a culture medium able to induce drug-resistance in vinblastine untreated murine myeloma cells. *Molecules*, 2023, 28(5).



# 高密度目标膜受体的细胞膜药物筛选材料的制备及应用研究

卜羽思, 解笑瑜\*

西安交通大学, 陕西西安, 710061

\*Email: xiexiaoyu@xjtu.edu.cn

**摘要:** 细胞膜涂层策略由于其独特的仿生学和生物界面能力而受到越来越多的关注。它们可以模仿体内原细胞的生物学功能, 但无法提供具有超越天然细胞的新功能或增强功能的定制纳米颗粒表面。然而, 药物先导物发现领域需要获得足够的特定靶膜受体表面密度, 这对该技术提出了更高的要求。本研究提出了一种制备高密度的成纤维细胞生长因子受体 4 (FGFR4) 细胞膜包被纳米粒子的新方法。通过基因工程将 Halo Tag 锚定在 FGFR4 表面, 然后和氯烷功能化磁性纳米粒子共价特异性反应。该技术能够提高天然产物中筛选小分子酪氨酸激酶抑制剂的效率。Western blot 和共聚焦激光扫描显微镜成功证实了纳米颗粒表面 FGFR4 密度的增强。此外, 定制纳米颗粒表现出优异的灵敏度 (检测限 =  $0.3 \times 10^{-3} \mu\text{g mL}^{-1}$ )。总的来说, 通过使用 HaloTag 锚定共价位点特异性固定实现高密度膜受体的设计, 为细胞膜表面工程的发展展示了一个有前途的策略。这种方法突出了细胞膜涂层技术在促进小分子的筛选以用于药物发现方面的潜力。

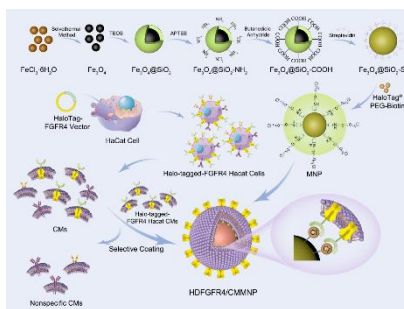


Figure 1. Schematic illustration of the preparation procedure of HDFGFR4/CMMNPs

**关键词:** 定制细胞膜涂层; 基因工程方法; 成纤维细胞生长因子受体 4; 药物先导发现; 酪氨酸激酶抑制剂

- [1] Bu Y, Hu Q, Bao T, et al. Recent advances in cell membrane-coated technology for drug discovery from natural products[J]. TrAC Trend Anal Chem, 2022, 151: 116601.
- [2] Bu Y, Wu D, Zhao Y, et al. Genetically engineered cell membrane-coated nanoparticles with high-density customized membrane receptor for high-performance drug lead discovery[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2023, 15, 52150-52161.

# 活性天然产物乙酸酯的酶法合成和乙酰基转移酶的挖掘

孔建强\*

中国医学科学院药物研究所，天然药物活性物质与功能国家重点实验室，国家卫生健康委员会天然药物生物合成重点实验室和中国医学科学院酶与天然药物生物催化重点实验室，北京，100050

\*Email: jianqiangk@imm.ac.cn

乙酰化修饰能显著改善天然产物脂溶性和生物利用度，也能使天然产物获得新的药理活性。因此，挖掘新颖乙酰基转移酶，并以其为生物催化剂开展活性天然产物乙酸酯的酶法合成具有较强的科学意义和实用价值。

从大肠杆菌BL21(DE3)基因组中筛选到两个酰基转移酶GAT和MAT。以MAT为生物催化剂，实现了葛根素 6''-O-乙酸酯在大肠杆菌的酶法合成。葛根素 6''-O-乙酸酯在摇瓶和5L发酵罐水平上的产量分别达到1.11 g/L和2.02 g/L。相比于葛根素 ( $\log P = -0.4129$ )，葛根素 6''-O-乙酸酯的油水分配系数提升至 $\log P = -0.354$ ，脂溶性明显提高。和葛根素 (0.7%) 相比，葛根素 6''-O-乙酸酯对PTP1B酶的抑制作用提升至5.8%。葛根素 6''-O-乙酸酯在小鼠和人血浆中较为稳定，不易被代谢生成葛根素，在小鼠和人血浆中的代谢未见明显差异，上述结果有利于葛根素 6''-O-乙酸酯的进一步开发。

以GAT为生物催化剂，通过酶法合成获得了多个具有抗肿瘤活性或肝保护活性的鞣酮糖苷乙酸酯。此外，建立了黄酮醇半乳糖苷乙酸酯的酶法合成通用平台，通过细胞工厂合成了多个具有显著肝保护活性的黄酮醇半乳糖苷乙酸酯，上述结果为天然产物乙酸酯的进一步研究奠定了基础。

关键词：天然产物；乙酸酯；乙酰基转移酶；酶法合成

## 参考文献

- [1] Wang X-N, Sheng L, Guo X-Y, et al. Green acetyl modification of puerarin to form puerarin 6''-O-acetate using engineered *Escherichia coli* with favorable pathways and elevated acetyl-CoA supply [J]. *Green Chem*, 2024.
- [2] Wang X-N, Hong L-L, and Kong J-Q. Diacerein as a promising acyl donor in biosynthetic acetyl-CoA and glycosyl esters mediated by a multifunctional maltose *O*-acetyltransferase from *Escherichia coli*[J]. *J. Agric. Food Chem*, 2021, 69, 6623–6635.
- [3] Liu M, Kong J-Q\*, The enzymatic biosynthesis of acylated steroidal glycosides and their cytotoxic activity[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2018, 8(6):981-994.

# 白屈菜红碱通过激活 ERK/CREB/PGC1 通路保护创伤性颅脑损伤

黎帅<sup>1\*</sup>, 刘禹瑄<sup>1</sup>, 程冠龙<sup>2</sup>, 蔡昂焯<sup>2</sup>, 马泽绵<sup>2</sup>, 侯苓璐, 梁晓晴<sup>2</sup>, 蔡俊<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>中山大学附属第五医院, 广东省珠海市香洲区梅华东路 52 号, 519000

<sup>2</sup>珠海科技学院, 广东省珠海市金湾区三灶镇安基东路 8 号, 519090

\*Email: [lish386@mail.sysu.edu.cn](mailto:lish386@mail.sysu.edu.cn); [juncaicai@zcest.edu.cn](mailto:juncaicai@zcest.edu.cn)

**目的:** 创伤性颅脑损伤是造成我国青壮年长期残疾和死亡的主要病因, 发病率呈现不断上涨的趋势。其中, 创伤后的认知功能障碍是该病严重的继发性损伤, 且诱发因素复杂, 是患者回归家庭和社会的主要障碍之一。临床上针对颅脑损伤后认知功能障碍的治疗包括针对多巴胺系统, 胆碱能系统等药物治疗, 但这些治疗手段多来自小样本的临床研究且存在疗效甚微, 副作用大的缺点。中药小分子是一类从天然产物中分离得到的具有特定生物活性的化合物, 具有独特的作用方式及出色的效果。我们前期通过已建立的中药来源的小分子化合物库筛选发现白屈菜红碱具有很好的神经保护作用, 可以改善颅脑损伤过程中的线粒体损伤。因此, 我们将从线粒体损伤角度探讨白屈菜红碱对颅脑损伤的保护作用。

**方法:** 首先在颅脑损伤小鼠模型中, 通过转棒实验评价急性期小鼠运动能力; 通过免疫荧光, ELISA 及蛋白免疫印迹对颅脑损伤后炎症激活情况等进行检测; 进一步通过 Nissl 染色对神经元存活情况进行观察; 其次, 我们通过 Morris 水迷宫行为学实验评价长时间白屈菜红碱给药对小鼠学习记忆及神经突触的影响; 再次, 我们在体外建立机械损伤海马神经元细胞模型, 通过 LDH 试剂盒检测白屈菜红碱对小鼠海马神经元细胞及原代海马神经元由机械刺激导致的细胞毒性的影响; 进一步对细胞的线粒体形态进行标记, 对线粒体膜电位 (MMP) 及 ATP 含量进行检测; 最后通过蛋白印迹检测相关蛋白的磷酸化水平。

**结果:** 我们发现白屈菜红碱给药能显著改善颅脑损伤小鼠的运动能力及认知缺陷, 改善颅脑损伤造成的神经炎症激活, 神经元及神经突触的丢失。在体外, 白屈菜红碱预处理抑制机械损伤导致的神经细胞毒性增加, 进一步改善机械损伤导致的线粒体形态异常, 线粒体膜电位的下降及 ATP 含量的减少。蛋白印迹结果表明白屈菜红碱能够刺激细胞外调节蛋白激酶 (ERK) 及下游蛋白 CREB 的磷酸化, 进一步调控 PGC1 $\alpha$  的表达。此外, ERK 信号通路抑制剂 PD98059 及通过 sgRNA 敲低 PGC1 $\alpha$  蛋白的表达会减弱白屈菜红碱对颅脑损伤的保护作用。

**结论:** 白屈菜红碱是潜在的神经保护剂, 能够通过部分激活 ERK/CREB/PGC1 $\alpha$  信号传导通路来改善神经细胞损伤, 为白屈菜红碱防治创伤性颅脑损伤等脑部疾病提供了理论支持。

**关键词:** 白屈菜红碱; ERK/CREB/PGC1; 线粒体损伤; 创伤性颅脑损伤

**基金:** 本项目由国家自然科学基金 (82201620), 中国博士后基金 (2023M734024), 中大五院“优秀青年人才培养计划”基金提供支持。

# 基于新型 Pd@Au 纳米点的近红外水凝胶体系构建及热疗导向下的黑色素瘤治疗研究

李璐, 卓梦, 尚国硕, 杨雪\*

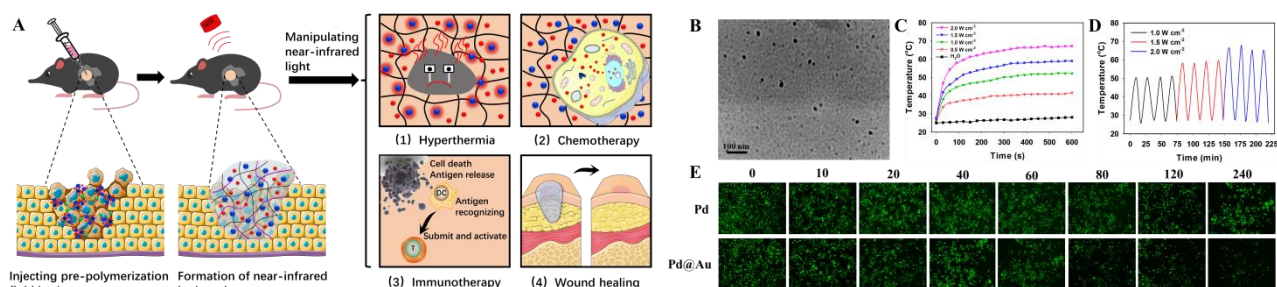
新乡医学院药学院, 新乡, 453003

\*Email: 171035@xxmu.edu.cn

摘要: 热疗为导向的多模式治疗因具有可操控性和高疗效等优点, 成为黑色素瘤极具潜力的治疗方法之一<sup>[1]</sup>。目前, 以热疗为导向的治疗体系已被广泛报道, 然而大部分体系中的光热材料由于光热转换效率不足, 导致体系使用剂量过高, 激活用近红外光功率密度过大, 从而影响体系的生物安全性。因此, 如何提高光热材料的光热转换效率, 以达到低剂量及低功率密度近红外光激活下的高效治疗, 是亟需解决的首要问题。鉴于此, 本工作以金及钯纳米材料为研究对象, 同时结合双金属纳米颗粒特殊的电子结构与表面性质, 通过氧化还原反应, 一步合成新型Pd@Au纳米点, 以改善单金属材料的局域表面等离子体共振效应, 并同时提升其光热转换效率。

除了提升材料的光热转换效率外, 如何将光热材料介导的热疗与化疗、免疫治疗及促伤口愈合结合, 实现以热疗为导向的多模式黑色素瘤治疗<sup>[2]</sup>, 是亟需解决的另一个重点问题。鉴于此, 本工作将Pd@Au纳米点与热引发剂结合, 利用光热效应对热引发剂的刺激, 产生自由基并引发单体聚合, 可实现在肿瘤部位构建组装有Pd@Au纳米点及药物的水凝胶体系。一方面, Pd@Au纳米点在近红外光刺激下可实现肿瘤热疗, 而其释放的热能不仅能通过加速分子运动来促进药物释放, 而且可通过增加细胞膜通透性来提高细胞内药物浓度, 从而增强化疗效果。另一方面, 死亡肿瘤细胞可释放出肿瘤特异性抗原及其相关抗原, 这些抗原在被树突状细胞识别、吞噬、及处理后呈递给T淋巴细胞, 并将其激活, 以达到免疫治疗的目的。此外, 透明质酸功能化聚合单体的引入, 可有效激活细胞增殖及迁移, 从而进一步加强体系的促伤口愈合能力(图1)。综上所述, 本体系将Pd@Au纳米点与水凝胶巧妙结合, 在近红外光刺激下, 可引发热疗/化疗/免疫治疗/促伤口愈合连锁效应, 从而为黑色素瘤治疗体系的开发提供新途径。

关键词: 近红外; 双金属纳米颗粒; 水凝胶; 协同治疗



**Figure 1** A) Construction of near-infrared hydrogel system and its application in melanoma treatment; B) TEM image of Pd@Au nanodots; C) and D) Photothermal performance of Pd@Au nanodots with different NIR laser (808 nm) power densities; E) NIR-triggered photothermal treatment of B16-F10 cells.

## 参考文献

[1] Huang P, Kong L, Zhang F, et al. AIBI modified mesoporous copper sulfide nanocomposites for efficient non-oxygen dependent free radicals-assisted photothermal therapy in uveal melanoma[J]. *Small*, 2024, <https://doi.org/10.1002/smll.202312211>.

[2] Zhao C, Wan J, Zhang L, et al. Two-dimensional borocarbonitride nanosheet-engineered hydrogel as an all-in-one platform for melanoma therapy and skin regeneration[J]. *Chemistry of Materials*, 2022, 34: 6568-6581.

# 针对携带 EGFR T790M 或 C797S 突变的先导化合物 T6496 的发现：机器学习、虚拟筛选和生物活性评价研究

李敏<sup>1</sup>, 王然<sup>2</sup>, 吕鑫亚<sup>3</sup>, 董海峰<sup>4</sup>, 王林啸<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>江西科技师范大学, 江西省南昌市昌北经济开发区枫林大道 605 号, 330013

<sup>2</sup>江西科技师范大学, 江西省南昌市昌北经济开发区枫林大道 605 号, 330013

<sup>3</sup>江西科技师范大学, 江西省南昌市昌北经济开发区枫林大道 605 号, 330013

<sup>4</sup>江西科技师范大学, 江西省南昌市昌北经济开发区枫林大道 605 号, 330013

\*Email:wanglinxiao542@163.com

**摘要:** 癌症是人类健康的巨大威胁, 其特征是发病率和相关死亡率不断上升。根据 2020 年的数据, 全球有超过 1900 万例新发癌症病例, 其中 221 万例为肺癌诊断, 导致 180 万例死亡<sup>[1-2]</sup>。在肺癌细胞中, EGFR (表皮生长因子受体) 与肺癌的发生蛋白密切相关<sup>[3]</sup>。获得性 EGFR 耐药是肺癌治疗的主要障碍, 因此发现新化合物以克服 EGFR 耐药迫在眉睫。在本研究中, 我们利用分子生物学方法和生物活性评价进行药物发现, 以鉴定靶向 EGFR<sup>T790M/L858R</sup> 和 EGFR<sup>T790M/C797S/L858R</sup> 的新型活性抗癌药物。首先, 我们采用 ROC 引导的机器学习从三个库的集合中检索了近 7765 种化合物 (包括超过 220000 种化合物)。然后, 采用虚拟筛选、聚类分析和结合模型分析等方法对 6 个潜在化合物进行了初步鉴定。此外, 激酶试验显示, 这六种化合物对 EGFR 的敏感性高于 c-Met。在这些化合物中, T6496 抑制 EGFR<sup>T790M/L858R</sup> 和 EGFR<sup>T790M/C797S/L858R</sup> 激酶, IC<sub>50</sub> 为 3.30 和 8.72 μM。此外, 我们评价了所选择的六个化合物的抗肿瘤作用, 并且化合物 T6496 对 H1975 细胞系显示出最强的抗肿瘤活性, 其 IC<sub>50</sub> 值为 2.7 μM。这些结果提示 T6496 可能减轻由 T790M 或 C797S 突变引起的 EGFR 耐药。AO 染色、JC-1 染色、活性氧实验和溶血毒性评价结果表明, T6496 能够诱导 H1975 细胞凋亡, 且具有时间和浓度依赖性, 是一个潜在的结构优化化合物。

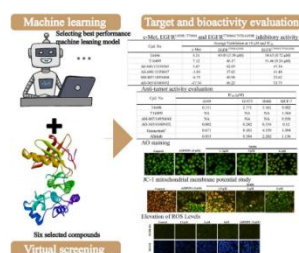


Figure 1. The flow work of the fused computer method combined with bioactivity evaluation for discovering novel compound targeting EGFR<sup>T790M/L858R</sup> and EGFR<sup>T790M/C797S/L858R</sup>.

**关键词:** 肺癌、虚拟筛选、表皮生长因子受体 (EGFR)

- [1] Sharma, R. Mapping of global, regional and national incidence, mortality and mortality-to-incidence ratio of lung cancer in 2020 and 2050. *IJCO*, 2022, 27(4), 665 - 675.
- [2] Wang, L., Lu, B., He, M., Wang, Y., Wang, Z., & Du, L. Prostate cancer incidence and mortality: Global status and temporal trends in 89 countries from 2000 to 2019. *FPH*, 2022, 10, 811044.
- [3] Chen, L., Fu, W., Zheng, L., Liu, Z., & Liang, G. Recent progress of small-molecule epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors against C797S resistance in non-small-cell lung cancer. *JMC*, 2018, 61(10), 4290 - 4300.



# SphK2 缺失介导肾脏巨噬细胞和小管上皮细胞间交叉对话改善小鼠高尿酸血症肾病

李明慧<sup>1</sup>, 陈哲<sup>3</sup>, 陈蓉<sup>3</sup>, 王佳敏<sup>3</sup>, 刘培庆<sup>1</sup>, 兰天<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>中山大学, 中国广州, 510006

<sup>2</sup>哈尔滨医科大学, 中国哈尔滨, 150081

<sup>3</sup>广东药科大学, 中国广州, 510006

\*Email: [lantian012345@163.com](mailto:lantian012345@163.com)

## 摘要

**目的:** 本研究旨在观察 SphK2 对高尿酸血症肾病 (HN) 的防治作用, 并阐明其具体分子机制。 **方**

**法:** 1. 野生型 (WT) 和 SphK2 基因敲除小鼠 (SphK2<sup>-/-</sup>) 诱导 HN 模型, 明确敲除 SphK2 是否可以改善高尿酸血症小鼠肾损伤。2. 通过单细胞测序分析明确正常和疾病状态下肾脏中主要变化细胞群。3. 通过 Chemokine Array 筛选差异趋化因子; 转录组学测序分析 SphK2 调控 HN 的相关信号通路并进行验证。

**结果:** 1. SphK2 在 HN 小鼠肾脏中高表达; 与 WT 小鼠相比, 敲除 SphK2 基因显著降低 HN 小鼠血尿酸、肌酐和胱抑素 C 水平; 改善长期高尿酸环境引起的肾小管扩张和炎症细胞浸润, 减少肾脏胶原纤维沉积。2. 单细胞测序分析确定了八种主要类型的细胞, 包括内皮细胞、近端小管上皮细胞、树突状细胞、B 细胞、T 细胞、巨噬细胞、成纤维细胞和髓样细胞, 并揭示了巨噬细胞和近端小管上皮细胞在转录谱上表现出最大的差异。3. Chemokine Array 筛选出差异趋化因子 CX3CL1; 转录组学测序分析发现 Cx3cl1、Cx3cr1 和 F4/80 等显著差异基因; qPCR 验证结果表明敲除 SphK2 显著降低小鼠肾脏 Cx3cl1 和 Cx3cr1 的 mRNA 水平。 **结论:** 敲除 SphK2 通过抑制肾小管上皮细胞趋化因子 CX3CL1 的分泌及巨噬细胞中其配体 CX3CR1 的表达, 抑制巨噬细胞募集, 改善肾脏损伤、炎症和纤维化, 从而延缓 HN 的发生发展。

**关键词:** 高尿酸血症肾病; SphK2; 巨噬细胞; 细胞间串扰; 单细胞测序

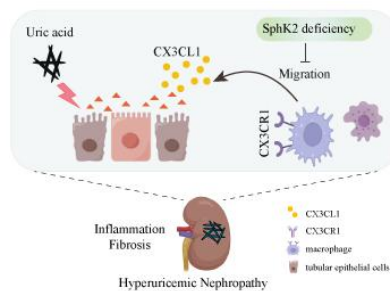


Figure 1 Schematic diagram illustrating the regulation of SphK2 in hyperuricemic nephropathy.

# P2Y1 和 P2Y12 双靶点抑制剂 HNW-001 对缺血性脑卒中的治疗作用

李琪<sup>1</sup>，焦阳<sup>1</sup>，查文浩<sup>1</sup>，张妍<sup>1</sup>，王绍杰<sup>2</sup>，牟艳华<sup>1,\*</sup>

1. 沈阳药科大学生命科学与生物制药学院，沈阳 110016，中国

2. 沈阳药科大学制药工程学院，结构性药物设计与发现重点实验室，沈阳 110016，中国

\*Email: yhmu@syphu.edu.cn

本研究参照 STAIR 等国内外有关脑卒中药物研究相关技术指导原则，在 SD 大鼠永久性缺血脑卒中模型（pMCAO）中研究 HNW-001 的药效学作用，为 HNW-001 的进一步开发研究提供理论依据。利用激光散斑成像监测 SD 大鼠损伤侧大脑中动脉供血区血流量变化，确定 pMCAO 模型的稳定性。造模后立即尾静脉注射给予 1.25、5 和 20 mg/kg 的 HNW-001，及阳性药市售依达拉奉注射液（6 mg/kg）与丁苯酞注射液（3.8 mg/kg）。结果发现，HNW-001 能够显著改善缺血区脑血流，降低脑梗死体积，ED<sub>50</sub> 为 3.77 mg/kg，显著优于临床用药，同时神经功能学评分也得到显著改善。HNW-001 能够显著降低脑水肿，显著改善 Evans Blue 监测的血脑屏障通透性，应用透射电镜和 HE 染色进一步验证了 HNW-001 对脑细胞的保护作用，其能够显著降低持续性缺血对血管内皮细胞-周细胞-星型胶质细胞-临近神经细胞构成的神经-血管单元的细胞体水肿、突触水肿、兴奋性囊泡耗竭、线粒体损伤、髓鞘解聚等，保护脑缺血区组织结构和功能。我们考察了多种氧化应激指标来探讨 HNW-001 保护缺血性卒中损伤可能的作用机理，发现 HNW-001 能够显著降低 pMCAO 大鼠的氧化应激水平，与依达拉奉作用相当，尽管 HNW-001 自身没有优异的自由基清除能力。另外，通过比较 HNW-001、依达拉奉、丁苯酞对 ADP 诱导的兔血小板聚集作用发现，HNW-001 抗血小板聚集作用显著优于临床用药依达拉奉和丁苯酞。同时，相较于依达拉奉和丁苯酞，HNW-001 脑保护作用治疗窗显著延长。综上，HNW-001 对缺血性脑卒中通过体内抗氧化、抗血小板聚集等作用发挥脑保护作用且具有更长的时间窗，可作为治疗缺血性脑卒中的候选药物。

关键词：化合物 HNW-001；缺血性脑卒中；脑保护；氧化应激；抗血小板聚集

# 3D 打印微针阵列用于药物递送

李蓉<sup>1</sup>, 张理<sup>1</sup>, 姜雪冰<sup>1</sup>, 李丽<sup>1</sup>, 吴珊珊<sup>2</sup>, 袁鑫<sup>1</sup>, 程浩<sup>3</sup>, 蒋献<sup>4</sup>, 苟马玲<sup>5\*</sup>

<sup>1</sup> 四川大学华西医院肿瘤生物治疗中心国家重点实验室, 成都 610041

<sup>2</sup> 四川大学华西医院眼科, 成都 610041

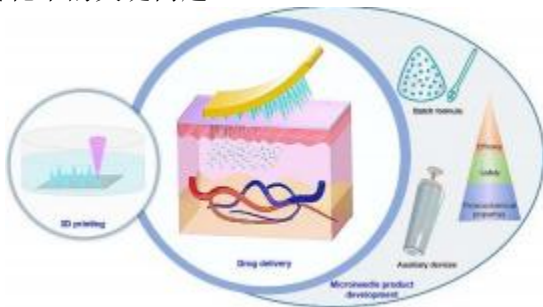
<sup>3</sup> 四川大学华西医院肿瘤中心生物治疗国家重点实验室, 成都 610041; 华航微创科技有限公司, 四川成都 610042

<sup>4</sup> 四川大学华西医院皮肤科, 成都 610041

<sup>5</sup> 四川大学华西医院肿瘤中心生物治疗国家重点实验室, 成都 610041

\*Email: lirong1216@cdu.edu.cn

微针阵列作为一种微创、无痛的经皮给药工具, 在医学领域展现出巨大的潜力。然而, 由于其微米级的尺寸和精细的结构, 微针阵列的制备仍然具有挑战性。因此, 开发新型的微针阵列制造技术是十分必要的, 这将有力推动微针阵列的临床转化。3D 打印技术作为一种强大的制造技术, 在个性化设计和制造复杂结构方面具有明显的优势。目前, 3D 打印技术已成功应用于微针阵列的制备, 为更多微针阵列进入临床提供了推动力, 同时也激发了未来微针阵列的发展。本文综述了 3D 打印微针阵列的技术特点, 以及在药物递送中的应用优势, 并详细探讨了在临床转化过程中需要注意的问题。总的来说, 本文全面概述了当前 3D 打印微针阵列在药物递送领域的技术发展、实际应用以及临床转化中的关键问题。



**Figure 1** 3D-printed microneedle arrays for drug delivery

关键词: 3D打印技术; 药物递送; 微针阵列; 产品研发

参考文献

[1] Li R, Zhang L, Jiang X, et al. 3D-printed microneedle arrays for drug delivery[J]. J Control Release. 2022;350:933 -948.

# 基于前药策略的高载药量氟比洛芬经皮递送系统及长效零级控释机制研究

李阳彪<sup>1,2</sup>, 涂希<sup>1</sup>, 洪卫漫<sup>1</sup>, 吴云英<sup>1</sup>, 韩福国<sup>2</sup>, 陈振华<sup>1</sup>, 刘清飞<sup>2\*</sup>, 钱锋<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>江西科技师范大学药学院, 南昌, 330013

<sup>2</sup>清华大学药学院, 北京, 100084

\*Email: liuqf@tsinghua.edu.cn

在经皮药物递送领域, 目前上市的大多是黏胶分散型贴剂, 随着剂量的耗竭, 很难维持长效零级控释。速率控制膜、混悬型 TDS 等先后应用于长效控释, 但是制备工艺复杂, 或存在突释效应的可能。基于理化性质对药物的经皮渗透起关键影响, 本研究利用 ADMET Predictor 9.5 软件, 以氟比洛芬 (FP, 理论 logP 3.83) 为模型药物, 设计了更亲脂的氟比洛芬五乙二醇单甲醚酯 FP-A、氟比洛芬三乙二醇单甲醚酯 FP-B、双氟比洛芬五乙二醇酯 FP-D、双氟比洛芬六乙二醇酯 FP-F (理论 logP 分别是 4.20、4.42、7.68、7.59), 更亲水的氟比洛芬五乙二醇酯 FP-C、氟比洛芬六乙二醇酯 FP-E (理论 logP 分别是 3.35、3.26)。选用 Duro-Tak 387-2287 压敏胶, 用溶剂涂布法制备载药量均为 4% (等摩尔) 的黏胶分散性贴剂。将雄性巴马香猪皮肤置于 Franz 扩散池, 经体外透皮扩散实验, 在接受液中测到的部分是 FP 形式, 部分是前药形式。结果表明在前 48 小时, FP-C、FP-E 渗透速率小于 FP, 但是差距不大。FP 能维持零级渗透 48 小时, FP-C、FP-E、FP-A、FP-B 在一周之内基本维持零级恒速渗透。通过 FT-IR、DSC 等研究维持长效控释的机制, 包括药物与压敏胶的分子间相互作用。此外, 相比于固态的 FP, 氟比洛芬寡聚乙二醇酯类前药在室温呈油状, 在压敏胶中的热力学活度增加 (即在高载药量时不易析出药物晶体), 未来可以通过提高贴剂中的载药量, 实现长效经皮恒速渗透的同时, 又有合适的渗透速率。

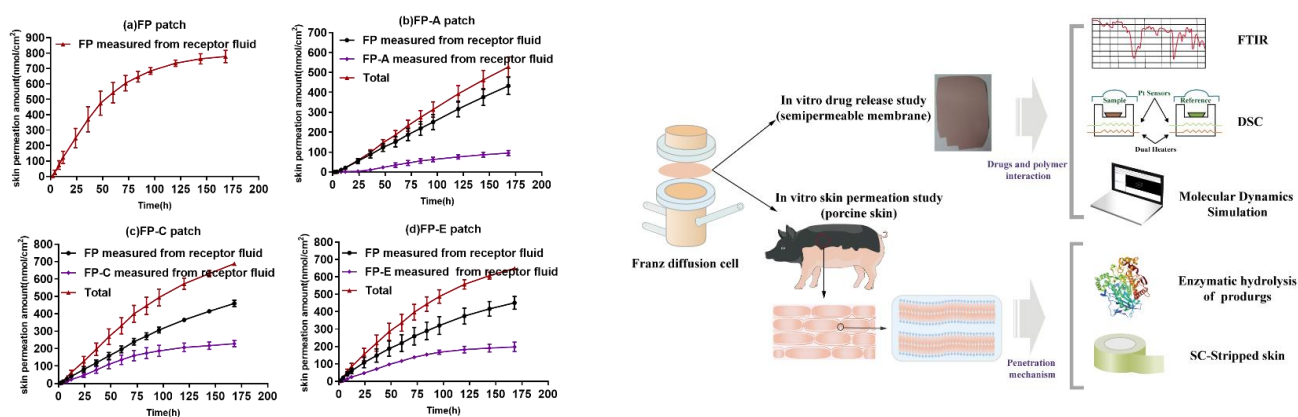


Figure 1 In vitro skin permeation studies of flurbiprofen and its prodrugs in patches and mechanism research

关键词: 经皮药物递送; 前药; 长效控释; 贴剂; 分子间相互作用

## 参考文献

- [1] Zhang S, Liu C, Song Y, et al. High drug-loading and controlled-release hydroxyphenyl-polyacrylate adhesive for transdermal patch. *J Control Release.*, 2023, 353: 475.
- [2] Zhang D, Bian Q, Li J, et al. Enhancing effect of fumaric acid on transdermal penetration of loxoprofen sodium. *International Journal of Pharmaceutics*, 2020, 588: 119722.
- [3] Fang Y, Huang TH, Hung CF, et al. Derivatization of honokiol by integrated acetylation and methylation for improved cutaneous delivery and anti-inflammatory potency. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2018, 114: 189.
- [4] Tabosa MAM, Vitry P, Zampini P, et al. Quantification of Chemical Uptake into the Skin by Vibrational Spectroscopies and Stratum Corneum Sampling. *Mol. Pharmaceutics*, 2023, 20: 2527.

# IdenTCMFG, 一种基于 UHPLC-HRMS 特有离子和鉴别离子的中药配方颗粒鉴别新方法

李洋<sup>1</sup>, 薛书亚<sup>2</sup>, 向林涵<sup>1</sup>, 冯梦鸽<sup>3</sup>, 吕杨<sup>1</sup>, 赵志高<sup>4</sup>, 马雯<sup>1</sup>, 刘广学<sup>1</sup>,

尚明英<sup>1</sup>, 蔡少青<sup>1</sup>, 徐风<sup>1,3\*</sup>

<sup>1</sup>北京大学药学院, 北京, 100191

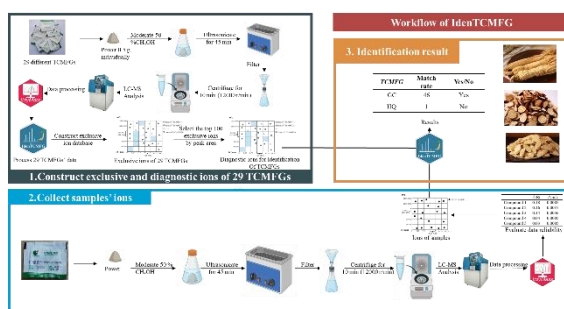
<sup>2</sup>苏州大学先进数据分析研究中心, 苏州, 215006

<sup>3</sup>西藏大学, 拉萨, 850000

<sup>4</sup>西南交通大学, 成都, 611756

\*Email: xufeng76@hsc.pku.edu.cn

中药配方颗粒是以中医药理论为指导, 结合现代制剂新技术制成的中药饮片替代品, 具有便捷、有效、稳定、安全等优点, 临床上的应用越来越广泛<sup>[1]</sup>。中药配方颗粒的鉴别是确保中药配方颗粒安全有效的有力保障。但是目前中药配方颗粒的鉴别方法具有操作繁琐复杂, 大量使用管控和有毒试剂, 危害检验人员的身体健康等缺点<sup>[2,3]</sup>。本文使用高分辨液质联用色谱仪对 5 个厂家的 29 种中药配方颗粒的 50% 甲醇超声提取物进行分析, 并使用 Python 开发了一种筛选各中药配方颗粒特有离子并从中优选出鉴别离子的方法, 随后将这些鉴别离子用于中药配方颗粒的鉴别。此外, 还在不同的色谱柱和液质平台上考察该方法的鲁棒性。结果表明, 本文提出的中药配方颗粒鉴别新方法能够准确鉴别 5 个厂家的 29 种配方颗粒, 并能够在不同色谱柱和液质平台上重现, 表明方法的重现性良好。基于中药



配方颗粒特有离子和鉴别离子进行中药配方颗粒鉴别是一种准确、简单、快速、环保的新方法, 值得进一步研究和推广。

Figure 1 Workflow of IdenTCMFG

Figure 2 The operation page of IdenTCMFG

关键词: 中药配方颗粒; 液质联用; 质量控制; 特有离子; 鉴别离子

## 参考文献

- [1]Wang H, Xu T, Zhu X. Comparison of effects of traditional Chinese medicine formula granules and traditional Chinese medicine decoction in treatment of patients with gastric ulcer[J]. Med J Chin Peop Heal, 2023, 35:103-105+109.
- [2]Leong F, Hua X, Wang M, et al. Quality standard of traditional Chinese medicines: comparison between European Pharmacopoeia and Chinese Pharmacopoeia and recent advances[J]. Chinese Medicine, 2020;15:76.
- [3]Choy S-K, Tong C-S, Zhao Z-Z. A novel and effective multistage classification system for microscopic starch grain images. Microsc Res Tech. 2010;73:77-84.

本项目由国家药监局中药材及饮片质量控制重点实验室项目(编号: 2023GSMPA-KL14)资助



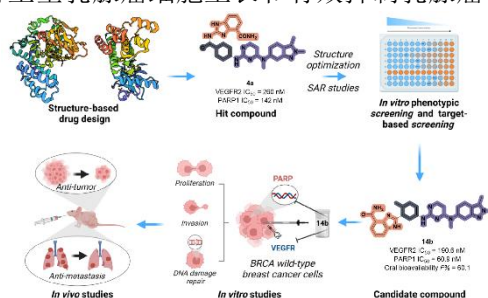
# 靶向 VEGFR 和 PARP 的双靶抑制剂的设计、合成及其抗 BRCA 野生型乳腺癌活性研究

李洋<sup>1</sup>, 刘云<sup>1</sup>, 张吉发<sup>1</sup>, 欧阳亮<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup> 四川大学华西医院生物治疗国家重点实验室, 四川省成都市人民南路三段 17 号, 610041

\*Email: ouyangliang@scu.edu.cn

PARP 抑制剂已被批准用于治疗乳腺癌易感基因突变的乳腺癌。利用新的合成致死性相互作用可能是扩大 PARP 抑制剂对野生型 BRCA 乳腺癌患者适应症的有效途径。基于临床已验证的靶向 VEGFR 和 PARP 的协同药物组合, 通过经典药物化学理论、体内外活性筛选和计算机辅助药物设计相结合的手段得到候选分子 **14b**, 其能通过靶向 VEGFRs 和 PARP1 达到体内外协同抗 BRCA 野生型乳腺癌细胞生长和有效抑制乳腺癌转移进展。



**Figure 1** The discovery of SKLB-VPD-14B, a small molecule inhibitor that targets both VEGFR and PARP

关键词: VEGFR, PARP, 合成致死, 双靶抑制剂

参考文献

- [1] Li Y, Yang G, Zhang J, et al. Discovery, Synthesis, and Evaluation of Highly Selective Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 3 (VEGFR3) Inhibitor for the Potential Treatment of Metastatic Triple-Negative Breast Cancer[J]. J Med Chem, 2021, 64(16): 12022-12048.
- [2] Li Y, Yang G, Yang C, et al. Targeting Autophagy-Related Epigenetic Regulators for Cancer Drug Discovery[J]. J Med Chem, 2021, 64(16): 11798-11815.
- [3] Ashworth A, Lord CJ. Synthetic lethal therapies for cancer: what's next after PARP inhibitors? [J]. Nat Rev Clin Oncol. 2018, 15(9): 564-576.

# 基于分子探针技术的海洋天然产物 DNQ 抗炎活性靶位及机制研究

令狐克刚<sup>1,3,4\*</sup>, 张甜<sup>1,3,4</sup>, 张光涛<sup>2</sup>, 吕鹏<sup>1</sup>, 赵冠丁<sup>1</sup>, 陈美婉<sup>1</sup>, 胡元佳<sup>1</sup>, 张长生<sup>2\*</sup>, 余华<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> 澳门大学中华医药研究院中药质量研究国家重点实验室, 氹仔, 澳门特别行政区

<sup>2</sup> 中国科学院南海海洋研究所, 热带海洋生物资源与生态重点实验室, 广东广州, 510301

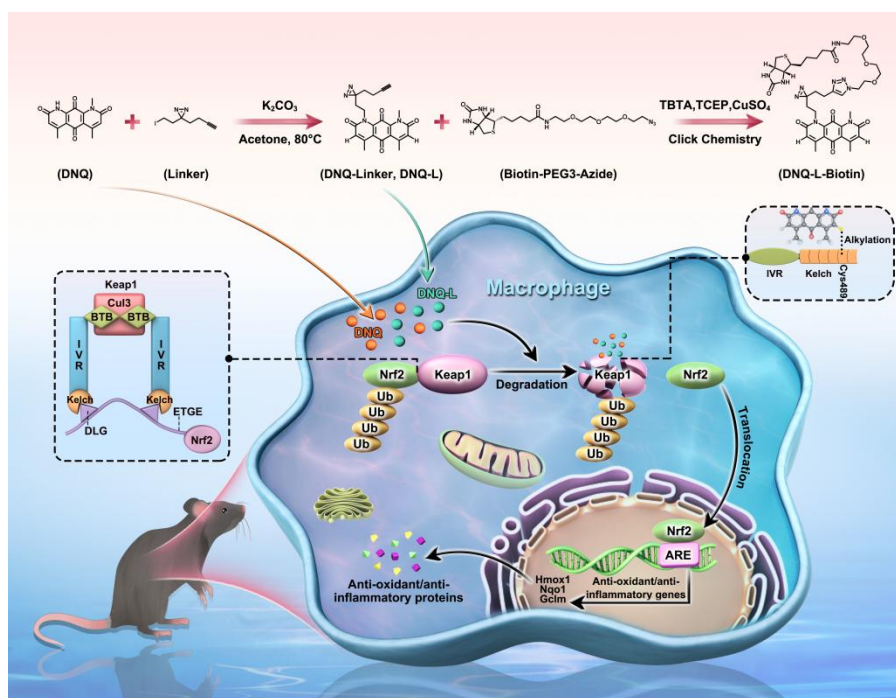
<sup>3</sup> 贵州医科大学药学院/省部共建药用植物功效与利用国家重点实验室, 贵州贵阳, 550025

<sup>4</sup> 贵州医科大学附属医院精准医学中心, 贵州贵阳, 550025

\*Email: [jacklinghu@126.com](mailto:jacklinghu@126.com), [bcalec@um.edu.mo](mailto:bcalec@um.edu.mo), [czhang@scsio.ac.cn](mailto:czhang@scsio.ac.cn)

**摘要:** Keap1 烷基化介导的 Nrf2 激活在抗炎治疗中发挥着关键作用。然而, 靶向调控 Keap1-Kelch 结构域的 Nrf2 激活剂尚未被报道。脱氧苯醌 (DNQ) 是中国科学家从中国南海深海放线菌中分离和鉴定的一个天然小分子化合物, 我们前期的研究证明 DNQ 具有显著的体内外抗炎活性, 但是其作用机制和作用靶点尚不清楚。本研究通过转录组测序、合成 DNQ 探针、分子生物技术、细胞动物药理学等方法, 揭示了  $\alpha, \beta$ -不饱和酰胺结构是 DNQ 发挥抗炎活性的药效官能团, DNQ 可靶向与 Keap1 上的 4 个半胱氨酸残基结合, 其中与 Keap1-Kelch 上的 489 位氨基酸残基 (Cys489) 的结合 (烷基化修饰) 可引发 Keap1 的泛素化降解并释放 Nrf2 进入细胞核内激活下游抗炎因子的表达, 产生抗炎效应。本研究首次发现和阐述了海洋天然来源小分子 DNQ 的抗炎活性及其作用机制, 揭示了 DNQ 及其类似物靶向 Keap1-Kelch 结构域上 Cys489 在炎症治疗药物开发中的潜在价值。

**关键词:** 脱氧苯醌; 靶点; Keap1/Nrf2; 烷基化; 泛素化



Graphical abstract: Small molecule deoxybenzoquinone triggers alkylation and ubiquitination of Keap1 at Cys489 on Kelch domain for Nrf2 activation and inflammatory therapy

**致谢:** 澳门科学技术发展基金 (No.0159/2020/A3), 澳门大学科学发展基金 (MYRG2022-00189-ICMS), 广东省海洋经济发展专项资金项目 (No. GDNRC[2021]48), 国家自然科学基金 (No. 82260801), 中国博士后基金面上项目 (2023M730815)。

# 糖基化薯蓣皂苷元的制备及药理作用

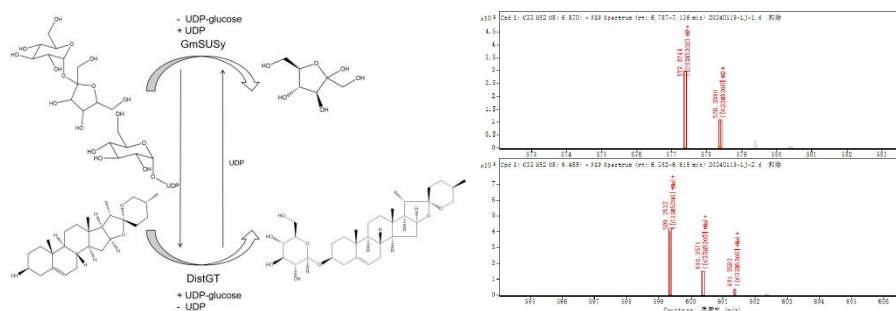
刘桔<sup>1</sup>, 房一伟<sup>1</sup>, 刘阳<sup>2</sup>, 李静<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>南开大学化学学院兼新有机质前沿科学中心, 海河可持续化学转化实验室, 天津, 300071

<sup>2</sup>南开大学药学院药物化学生物学国家重点实验室, 天津, 300353

\*Email: jinglink@nankai.edu.cn

薯蓣皂苷元 (Diosgenin) 具备抗炎、抗癌、降血脂等多种药理活性<sup>[1]</sup>, 但薯蓣皂苷元溶解度较差、生物利用度低, 不利于药效的发挥。糖基化修饰被认为是一种可提高天然产物溶解度的改造方法。药理学研究表明, 薯蓣皂苷元糖基化产物延龄草苷 (Trillin) 也有上述药效, 而理化性质上更易溶解<sup>[2]</sup>。本文以从薯蓣皂苷元酶法制备延龄草苷为目标, 通过同源对比, 我们从NCBI上获得了薯蓣 (*Dioscorea polystachya* Turczaninow) 糖基转移酶的序列, 将该序列克隆至pRSFDuet-1质粒, 利用大肠杆菌BL21进行表达, 经镍柱纯化后得到了适用于薯蓣皂苷元糖基化改造的酶, 可利用UDP-葡萄糖作为糖供体实现薯蓣皂苷元向延龄草苷的转化; 设计薯蓣糖基转移酶与大豆 (*Glycine max* (L.) Merr.) 蔗糖合酶共表达, 得到混合粗酶液。蔗糖合酶利用蔗糖和UDP实现了UDP-葡萄糖的原位再生<sup>[3]</sup>、与UDP-葡萄糖作糖供体相比降低了延龄草苷制备的成本。选择C18柱的UPLC-Q-TOF/MS鉴定产物, 质谱显示薯蓣糖基转移酶组、混合酶组均能得到延龄草苷。目前正进行延龄草苷的分离纯化和药理活性研究。



**Figure 1** One-pot reaction of diosgenin and mass spectrum peaks of trillin in UPLC-Q-TOF/MS

关键词: 薯蓣皂苷元; 延龄草苷; 糖基转移酶; UPLC-Q-TOF/MS

## 参考文献

- [1] Parama D, Boruah M, Yachna K, et al. Diosgenin, a steroidal saponin, and its analogs: Effective therapies against different chronic diseases[J]. *Life Sci.* 2020, 1;260:118182.
- [2] Ye T., Song W., Zhang JJ. et al. Identification and functional characterization of DzS3GT, a cytoplasmic glycosyltransferase catalyzing biosynthesis of diosgenin 3-O-glucoside in *Dioscorea zingiberensis*[J]. *Plant Cell Tiss Organ Cult.* 2017, 129: 399-410
- [3] Schmölzer K, Gutmann A, Diricks M, Desmet T, Nidetzky B. Sucrose synthase: A unique glycosyltransferase for biocatalytic glycosylation process development[J]. *Biotechnol Adv.* 2016, 34(2): 88-111.

# 基于 UPLC-QToF/MS 的清开灵注射液过敏反应豚鼠血清代谢组学研究

刘晓娟<sup>1</sup>, 谢谦<sup>2</sup>, 陈凌<sup>1</sup>, 陈娜<sup>1\*</sup>

1. 湖南师范大学附属长沙市妇幼保健院药剂科 湖南 长沙 410007

2. 湖南省妇幼保健院药制剂部 湖南 长沙 410008

**【摘要】 目的：**利用代谢组学方法研究清开灵注射液过敏反应豚鼠血清样本，探索其可能存在的特征性生物标志物。**方法：**通过超高效液相色谱-四级杆飞行时间串联质谱（UPLC-QToF/MS）技术分析清开灵注射液组豚鼠和空白对照组豚鼠血清代谢指纹图谱，根据主成分分析和正交信号校正偏最小二乘法判别分析结果筛选出差异性代谢物。**结果：**清开灵注射液组与空白对照组分别呈现聚类分布，初步确认出 5 个生物标志物，包括硬脂酰溶血磷脂酰胆碱、肉豆蔻酰溶血磷脂酰胆碱、二氢神经鞘氨醇、蟾二烯羟酸内酯和 3 $\alpha$ , 12 $\beta$ -二羟基-5 $\beta$ -胆烷酸。**结论：**建立了利用液相色谱-质谱技术进行清开灵注射液过敏反应豚鼠血清代谢组学研究的方法，为中药注射剂的安全性评价提供新思路。

**【关键词】：**超高效液相色谱-四级杆飞行时间串联质谱；代谢组学；清开灵注射液；过敏反应；生物标志物

---

**【基金项目】**长沙市妇幼保健院院级科研项目（No: 202324-2）；长沙市妇幼保健院院级科研项目（No: 202323-2）

**【作者简介】**刘晓娟，女，硕士研究生，主管药师，Tel: 15111254625，E-mail: [845714328@qq.com](mailto:845714328@qq.com)。

**【通讯作者】**陈娜，女，硕士研究生，副主任药师，E-mail: [12339106@qq.com](mailto:12339106@qq.com)

# 靶向 ER 与 TrxR 双靶点分子的设计, 合成及抗 ER+/HER2-乳腺癌生物活性研究

路云龙<sup>1\*</sup>, 王鑫<sup>1</sup>, 刘丽娟<sup>1</sup>, 刘武昆<sup>1\*</sup>

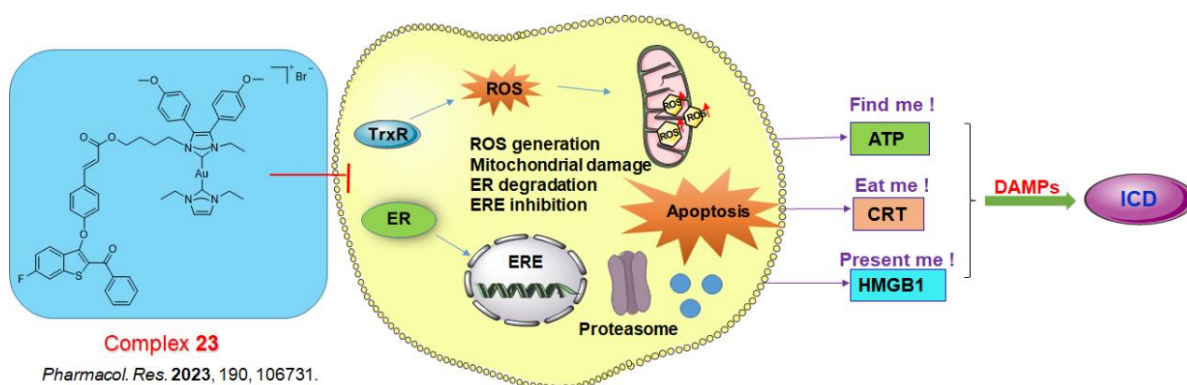
<sup>1</sup> 南京中医药大学, 江苏省南京市栖霞区仙林大学 138 号, 210023

Email: yunlonglu12@njucm.edu.cn;

liuwukun0000@njucm.edu.cn

## 摘要

雌激素受体 (ER) 在 ER+/HER2-乳腺癌的发生发展中起到重要作用。硫氧还蛋白还原酶 (TrxR) 作为调控细胞氧化还原平衡的蛋白之一, 是一个重要的抗癌靶点。同时降解 ER 和抑制 TrxR 是一种潜在的抗乳腺癌新策略。本研究对正在临床试验阶段的选择性 ER 下调剂 (SERD) 进行结构改造, 融入具有 TrxR 抑制作用的氮杂环卡宾金 [NHC-Au(I)] 药效团, 设计合成了一系列新型 SERD-NHC-Au(I) 化合物, 该类化合物不仅能够靶向降解 ER 和抑制 TrxR 活性, 影响乳腺癌细胞增殖的下游信号通路, 显著提高肿瘤细胞内氧化应激水平和线粒体膜电位改变, 诱导乳腺癌细胞凋亡, 还能够潜在的诱导免疫激活效应, 可进一步抑制乳腺



癌的复发和转移。本研究对晚期 ER+/HER2-乳腺癌的治疗提供了新的思路。

**Figure 1.** Design and synthesis of novel SERD-NHC-gold(I) complexes for dual targeting ER and TrxR for the treatment of advanced ER+/HER2- breast cancer

关键词: 乳腺癌; SERD; TrxR; 氮杂环卡宾;

## 参考文献

- [1] Yunlong Lu, Xinyu Sheng, Chao Liu, Zhenlin Liang, Xin Wang, Lijuan Liu, Zhenfan Wen, Zhibin Yang, Qianming Du\* and Wukun Liu\* SERD-NHC-Au(I) complexes for dual targeting ER and TrxR to induce ICD in breast cancer. *Pharmacol. Res.* 2023, 190, 106731.
- [2] Yunlong Lu#, Chao Liu#, Xin Wang#, Lijuan Liu, Zhihao Zhao, Zhenlin Liang, Yuanhao Liu, Zhenfan Wen, Qianming Du\* and Wukun Liu\*. Design, synthesis and biological evaluation of fluorinated selective estrogen receptor degraders (FSERDs) - A promising strategy for advanced ER positive breast cancer. *Eur. J. Med. Chem.* 2023, 253, 115324.
- [3] Zhenlin Liang, Lijuan Liu, Yanyu Zhou, Wukun Liu\*, and Yunlong Lu\* Research progress of bioactive metal complexes against ER positive advanced breast cancer. *J. Med. Chem.* 2023, 66, 4, 2235-2256.
- [4] Yunlong Lu\*, Wukun Liu\* Selective estrogen receptor degraders (SERDs): A promising strategy for estrogen receptor positive endocrine-resistant breast cancer. *J. Med. Chem.*, 2020, 63, 24, 15094-15114.



# Preliminary research on the mechanism of Cucurbitacin B against Non-small cell lung cancer

Xiao-ci Luo<sup>1</sup>, Yang-jiao Ye<sup>1</sup>, Yan-yan Yan<sup>1,2\*</sup>, Jian-ye Zhang<sup>1\*</sup>

1. Guangzhou Municipal and Guangdong Provincial Key Laboratory of Molecular Target & Clinical Pharmacology, The NMPA and State Key Laboratory of Respiratory Disease, School of Pharmaceutical Sciences and the Fifth Affiliated Hospital, Guangzhou Medical University, Guangzhou, 511436, China.

2. School of Medicine, Shanxi Datong University, Datong, 037009, PR China.

\*Email: zwsanyan@163.com; [jianyez@163.com](mailto:jianyez@163.com)

Lung cancer is one of the diseases with high incidence and mortality rate of global concern, among which non-small cell lung cancer (NSCLC) [1] is the main type, accounting for about 86% of the cases. With the development of technology, natural products have shown good effects in the prevention and treatment of tumors, so it is imperative to find and develop new drugs. Studies had pointed out that Cucurbitacin B had significant anti-tumor activity<sup>[2, 3]</sup>. Interleukin-6<sup>[4]</sup> and TNF- $\alpha$ <sup>[5]</sup> promoted metastasis of lung cancer by inducing EMT. IL-6/signal transducer and activator of transcription (STAT) 3 signalling pathway regulates a series of biological processes, such as cell proliferation, apoptosis and invasion *in vivo*. In this study, we focused on the inhibition of NSCLC migration and invasion by Cucurbitacin B to explore its inhibitory effect on H1299 cells. EdU experiment results indicated that the IC<sub>50</sub> of Cucurbitacin B on H1299 cells was  $0.06 \pm 0.01 \mu\text{M}$  which indicated that Cucurbitacin B inhibited the proliferation of H1299 cells. Wound healing and transwell experiments showed that Cucurbitacin B inhibited cell migration in both plane and space *in vitro*. Western blot experiment found that Cucurbitacin B inhibited the expression of EMT pathway related proteins in H1299 cells, including N-cadherin and  $\beta$ -Catenin. In addition, Cucurbitacin B inhibited the expression of integrin family proteins, including ITGA2, ITGAV, YAP/TAZ, and ILK. It also inhibited the expression of non-receptor Src proteins in PTK. In total, Cucurbitacin B had an inhibitory effect on the migration and invasion of H1299 cells, providing new insights for the research and development of new anti-lung cancer drugs.

**Keywords:** Cucurbitacin B; Non-small cell lung cancer; Migration; Invasion

## References

- [1] Zhang M, Zhang G, Niu Y, et al. Sintilimab with two cycles of chemotherapy for the treatment of advanced squamous non-small cell lung cancer: a phase 2 clinical trial [J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 1512.
- [2] Yuan R, Zhao W, Wang Q Q, et al. Cucurbitacin B inhibits non-small cell lung cancer *in vivo* and *in vitro* by triggering TLR4/NLRP3/GSDMD-dependent pyroptosis [J]. *Pharmacol Res*, 2021, 170: 105748.
- [3] Dai S, Wang C, Zhao X, et al. Cucurbitacin B: A review of its pharmacology, toxicity, and pharmacokinetics [J]. *Pharmacol Res*, 2023, 187: 106587.
- [4] Kang S, Narazaki M, Metwally H, et al. Historical overview of the interleukin-6 family cytokine [J]. *J Exp Med*, 2020, 217(5).
- [5] van Loo G, Bertrand M J M. Death by TNF: a road to inflammation [J]. *Nat Rev Immunol*, 2023, 23(5): 289-303.

# Micheliolide inhibits the proliferation, migration, and invasion of H446 lung cancer cells

Zi-ang Ma<sup>1</sup>, Pei-peng Wu<sup>1</sup>, Yan-yan Yan<sup>1,2\*</sup>, Jian-ye Zhang<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Guangzhou Municipal and Guangdong Provincial Key Laboratory of Molecular Target & Clinical Pharmacology, the NMPA and State Key Laboratory of Respiratory Disease, School of Pharmaceutical Sciences and the Fifth Affiliated Hospital, Guangzhou Medical University, Guangzhou 511436, China

<sup>2</sup>School of Medicine, Shanxi Datong University, Datong, 037009, PR China

\*Email: zwsanyan@163.com; jianyez@163.com

Lung cancers are one of the most malignant tumors around the world. Chemotherapy is the main method to treat lung cancers, but at present, traditional drugs have relatively serious side effects and also tend to cause drug resistance. We are still constantly looking for new effective anti-cancer drugs and searching for new medicines from Traditional Chinese Medicine (TCM). Micheliolide is an active natural compound of sesquiterpene lactone type. It exhibits powerful anti-inflammatory and cancer actions, good stability, low toxicity and high solubility<sup>[1]</sup>. We investigated the inhibitory activity and mechanism of micheliolide against lung cancers to provide basic information for its clinical applications and future investigation<sup>[2-3]</sup>. Firstly, MTT assay was applied to determine the half maximal inhibitory concentration (IC<sub>50</sub>) of micheliolide on H446 lung tumor cells. Then the inhibition effect of micheliolide on migration and proliferation of cancer cells was measured by wound-healing, plate cloning, transwell and western blot assays. The IC<sub>50</sub> value of micheliolide against H446 cells was  $6.22 \pm 0.52 \mu\text{M}$ . Through the wound-healing assay, we can realize that micheliolide could inhibit the migration of H446 tumor cells and the migration rate decreased with the increase of drug concentration. Micheliolide can suppress the cloning formation capability of H446 cells according to plate cloning assay. This medicine also possessed a concentration-dependent inhibitory outcome on the invasion ability of cancer cells showed by transwell assay. Western blot assay displayed that micheliolide decreased the protein expression level of  $\beta$ -catenin, Integrin  $\beta 5$  (ITGB5), Src and N-cadherin, which are all involved in cell proliferation, migration and invasion. Micheliolide have the capability to exhibit powerfully inhibitory activity on the proliferation, migration, and invasion of H446 lung tumor cells.

**Keywords :** Micheliolide; Lung cancer; Proliferation; Migration; Invasion

## References

- [1] Viennois E, Xiao B, Ayyadurai S, et al. Micheliolide, a new sesquiterpene lactone that inhibits intestinal inflammation and colitis-associated cancer[J]. *Lab Invest*, 2014, 94 (9):950-65.
- [2] Zhong J, Gong W, Chen J, et al. Micheliolide alleviates hepatic steatosis in db/db mice by inhibiting inflammation and promoting autophagy via PPAR- $\gamma$ -mediated NF- $\kappa$ B and AMPK/mTOR signaling[J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 59:197-208.
- [3] Liu W, Chen X, Wang Y, et al. Micheliolide ameliorates diabetic kidney disease by inhibiting Mtdh-mediated renal inflammation in type 2 diabetic db/db mice[J]. *Pharmacol Res*, 2019, 150:104506.

# 杂合溶瘤肽 NTP-385 通过靶向细胞核有效抑制贴壁癌细胞

莫世伦<sup>1\*</sup>, 尹昊<sup>2</sup>

1 青岛大学药学院药理系, 中国青岛宁德路 1 号, 266073

2 青岛大学药学院药理系, 中国青岛宁德路 1 号, 266073

\*Email: zwm58722024@163.com

具有抗多种癌症实体活性的溶瘤肽作为一种新的和有前途的癌症治疗策略的使用引起了越来越多的关注。已经发现来源于牛乳铁蛋白 (LfcinB) 的溶瘤肽 LTX-315 对悬浮癌细胞高度有效, 但对贴壁癌细胞无效。在本研究中, 我们通过杂交策略将 LTX-315 与罗丹明 B 策略性融合, 设计并合成了一系列核靶向杂合肽, 并评估了它们对贴壁癌细胞的活性。因此, 合成了四种杂合肽, NTP-212、NTP-217、NTP-223 和 NTP-385。这些杂合肽将 LTX-315 在一组贴壁癌细胞系中的抗癌活性增强了 2.4 至 37.5 倍。在携带 B16-F10 黑色素瘤异种移植物的模型小鼠中, 注射 NTP-385 (每只小鼠 0.5 mg, 连续 3 天), 诱导黑色素瘤几乎完全消退, 延长中位生存时间并增加总生存期。值得注意的是, NTP-385 的施用剂量仅为 LTX-315 的有效剂量的一半。我们进一步揭示, 与靶向线粒体的 LTX-315 不同, NTP-385 破坏核膜并在细胞核中积累, 导致大量活性氧 (ROS) 通过破碎的核膜从细胞质转移到细胞核。这最终导致 DNA 双链断裂 (DSB) 介导的内在凋亡。总之, 本研究表明, 从 LTX-315 和罗丹明 B 的融合获得的杂合肽通过靶向细胞核并触发 DNA DSB 介导的内在凋亡来增强抗贴壁癌细胞活性。本研究也为核靶向肽的修饰提供了有利的参考。

关键词: 溶瘤肽; LTX-315; 罗丹明 B; 杂交策略; 核靶向肽

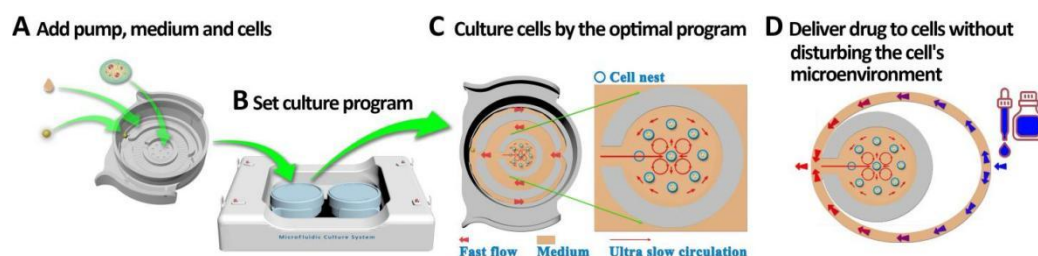
# 微流控培养皿：细胞微环境精密控制及保持下药物实验的理想方案

彭兴跃<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>厦门大学生命科学学院，福建省厦门市翔安区厦门大学翔安校区，邮编：361102

\*Email: xypeng@xmu.edu.cn

理想的药物实验技术是确保药物实验 (*in vitro*) 能模拟临床用药的实际体内 (*in vivo*) 情况。这就必须解决好一个核心问题，即：如何将药物传递到细胞表面却不破坏细胞的微环境？药物只能通过微流传递给细胞，而微流又一定会带走细胞周围的各种分子从而破坏细胞微环境。因此，如何在细胞微环境精密控制及保持下进行药物实验就成为解决好药物实验的关键问题。为了解决这个难题，我们发展了可直接在培养皿内驱动流体的磁控微泵技术<sup>[1]</sup>。这项技术能够驱动玻璃内 1mm 见方 10 纳升的液体像生物体内的循环系统一样循环流动<sup>[2]</sup>。我们利用这项技术研制了微流控培养皿系统<sup>[3]</sup>。该系统实现了干细胞在程序微流中培养<sup>[3]</sup>，还可用于干细胞-外泌体-肿瘤细胞相互关系的研究<sup>[4]</sup>。该系统也是细胞微环境精密控制及保持下药物实验的理想方案，它只需要像传统培养皿一样操作，加入微泵、培养基、细胞或类器官 (Figure 1A)，设置好自动培养程序 (Figure 1B)，在最佳程序下进行微流培养 (Figure 1C)，保持培养条件并加入实验药物 (Figure 1D)，微流就会通过快速外环流将药物带到细胞附近，并以细胞不能察觉的细胞巢内的超慢微环流将药物传递到细胞表面，从而实现细胞微环境精密控制及保持下药物实验的理想方案。



**Figure 1 An ideal solution for drug experiments under precise control and maintenance of cellular microenvironment**

**A:** Add microfluidic culture dish, medium, and cells to the microfluidic culture dish. **B:** Place the microfluidic culture dish into the control box, set the automatic culture program, and place the control box into the incubator for cell culture. **C:** Find the optimal microfluidic culture program based on the growth rate of the cells (usually 1.5 times that of culture without microfluidics). **D:** Keeping all conditions unchanged, add the test drug (1-3 drops) into the external circulation flow. The fast external circulation flow will bring the drug to the door of the cell nest and deliver it to the cells in an ultra-slow microcirculation.

关键词：微流控培养皿；药物实验；细胞微环境；干细胞；芯片实验室

参考文献

- [1] Peng XY(L), Peng L, Guo Y. A Highly Programmable Magnetic Micropump [J]. *Adv. Mater. Technol.*, 2021: 2100150.
- [2] Peng XY(L), Peng L, Guo Y. Manipulating nanoliter fluid circuits on an all-glass chip by the magnetic field [J]. *iScience*, 2023, 26: 107659.
- [3] Peng XY(L), Guo Y, Peng L, Liu J. Design artificial stem cell nests for stem cell niche in a microfluidic petri dish programmed by a cell phone [J]. *Adv. Mater. Technol.*, 2021: 202100045.
- [4] Peng XY(L), Su P, Guo Y, Zhang J, Peng L, Zhang R. A Microfluidic Experimental Method for Studying Cell-to-Cell Exosome Delivery-Taking Stem Cell-Tumor Cell Interaction as a Case [J]. *Int. J. Mol. Sci.*, 2023, 24: 13419.

# 原位动态自组装纳米粒克服黏膜屏障鼻腔递送 siRNA 的研究

张露予, 戚建平\*

复旦大学药学院, 上海, 201203

\*Email: [qijianping@fudan.edu.cn](mailto:qijianping@fudan.edu.cn)

鼻腔药物递送的主要挑战为粘液层对药物的阻碍作用, 同时, 粘膜上皮细胞间存在紧密连接蛋白, 阻碍了生物大分子的细胞旁途径转运。针对 siRNA 渗透及转染能力差的弊端, 本课题选择胆碱类离子液体 (Ionic liquids, ILs) 作为促透剂, 并创新性地向 ILs 体系中引入阳离子脂质 DOTAP 形成经鼻递送制剂 (DOTAP-ILs, DILs), 协同发挥 ILs 的促渗作用及阳离子脂质的促转染作用, 以提高 siRNA 的递送效率。除了传统的渗透增强剂作用外, ILs 还作为优越的溶剂, 能够同时载入 siRNA 和 DOTAP, 形成 siRNA-DOTAP-ILs (siRNA-DILs) 制剂。在鼻粘膜穿透过程中, DOTAP 和 ILs 组分自组装成阳离子脂质纳米复合物 (CLNs), 用于载入 siRNA 以增强原位转染效果。siRNA-DILs 表现出对核酸酶的抗性、显著的粘膜渗透能力、延长的鼻腔滞留时间以及满意的基因沉默效果, 且剂量较低。同时, DILs 还能通过鼻腔途径有效传递针对 KCa3.1 的 siRNA, 用于过敏性鼻炎大鼠模型的治疗。因此, 针对 siRNA 局部给药设计非侵入式递药系统, 在提高患者依从性的同时, 能够促进 siRNA 在疾病部位的富集, 从而提高 siRNA 的局部治疗效果, 对拓宽 siRNA 的临床应用范围具有重要意义。

关键词: 原位动态自组装; siRNA; 鼻腔递送

参考文献:

- [1] Zhang L, Dong Z, Yu S, et al. Ionic liquid-based in situ dynamically self-assembled cationic lipid nanocomplexes (CLNs) for enhanced intranasal siRNA delivery [J]. *Chin Chem Lett*, 2023, 109101.
- [2] Hu B, Zhong L, Weng Y, et al. Therapeutic siRNA: state of the art [J]. *Signal Transduct Targeted Therapy*, 2020, 5(1): 101.
- [3] Lee J, Khang D, et al. Mucosal delivery of nanovaccine strategy against COVID-19 and its variants [J]. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 2022, 13(7):2897-2925.



# EGCG 和植物乳杆菌 AR495 组成的合生元对 VCD 诱导的 早发性卵巢功能不全小鼠的改善作用

元明康<sup>1, 2</sup>, 杨丽雅<sup>2</sup>, 康振洋<sup>1, 2</sup>, 周琦玥<sup>1, 2</sup>, 王慧萍<sup>1, 2, \*</sup>

<sup>1</sup>北京协和医学院 (清华大学医学部), 北京, 100730

<sup>2</sup>国家卫生健康委科学技术研究所, 北京, 100081

\*Email: 1066085019@qq.com

关键词: 肠道菌群; 植物乳杆菌; 早发性卵巢功能不全; 短链脂肪酸; 表没食子儿茶素没食子酸酯

许多合生元可有效预防和治疗某些女性生殖疾病。但在 POI 中的研究较为缺乏。合生元治疗 POI 过程中肠道菌群的变化是否与卵巢功能改善有关是一个值得深入研究的课题。而植物多酚因其缓解女性生殖疾病、抗炎抗氧化应激功能、促进益生菌增殖的潜力而受到关注。通过测定卵巢指数、性激素水平、卵巢病理组织学、肠道菌群及其代谢产物、骨质疏松指标和 PPAR $\gamma$  等分子表达, 我们评估和探讨了由 EGCG 和植物乳杆菌 AR495 组成的合生元等对 VCD 诱导的 POI 小鼠模型卵巢功能的改善作用和作用机理。实验中, 对雌性 C57BL/6N 小鼠每天分别给予阳性药, EGCG, 植物乳杆菌 AR113、AR495、AR501 或由 EGCG 和植物乳杆菌 AR495 组成的合生元干预, 持续 8 周。结果表明, 合生元及其组成成分可以显著改善受损卵巢的功能, 体现在改善动情周期、提高器官指数、调节性激素分泌、改善卵泡发育等方面。合生元还能改善 POI 导致的骨质疏松情况。合生元可能通过调节几种益生菌的比例促进肠道菌群平衡、促进 SCFAs 水平上升, 以及调节卵巢信号分子 PPAR $\gamma$  和 PGC-1 $\alpha$  的表达发挥作用。结果表明, 合生元可以通过“肠-卵巢”相关作用缓解 POI 及相关并发症, 可能在未来具有预防和辅助治疗 POI 的潜力。

# 通过计算机筛选结合生物活性评价鉴定 AMI-1 为靶向 AXL 的新型抗癌化合物

秦琪<sup>1</sup>, 姚慧知<sup>1</sup>, 李敏<sup>2</sup>, 周欣<sup>3</sup>, 汪子姝<sup>4</sup>, 王林啸<sup>1\*</sup>

江西科技师范大学, 江西省南昌市昌北经济开发区枫林大道605号, 330013

\*Email:wanglinxiao542@163.com

**摘要:** 近年来, 一些研究证实AXL在肿瘤的耐药过程中起着至关重要的作用。目前, 市场上还没有AXL抑制剂, 发现针对AXL的新化合物来克服耐药性是至关重要的<sup>[1]</sup>。在这项工作中, 基于锚定结构, 通过亚结构搜索从超过400000个化合物中获得了21313个化合物。然后选取Qvina<sup>[2]</sup>和Ledock<sup>[3]</sup>进行虚拟筛选, 得到17个化合物。接下来, 通过氢键和聚类分析, 选择4个化合物(ARRY614、AMI-1、NG25和Butein)进行生物活性评价。进一步的活性评价表明, 化合物AMI-1是一种新型的AXL抑制剂, IC<sub>50</sub>值为1.13 uM。此外, 分子动力学模拟表明, 化合物AMI-1的结合能较低, 关键残基较多, 对AXL的抑制活性最好。最后, 进一步的MM/PBSA预测显示AMI-1对突变蛋白3IKA比野生型蛋白1M17更敏感, 这意味着AMI-1可能有助于克服EGFR<sup>T790M</sup>突变的抗性。综上所述, 本工作通过药物发现流程成功发现了一种对AXL具有中等抑制活性的新化合物, 同时也可用于快速发现其他靶点的活性化合物。

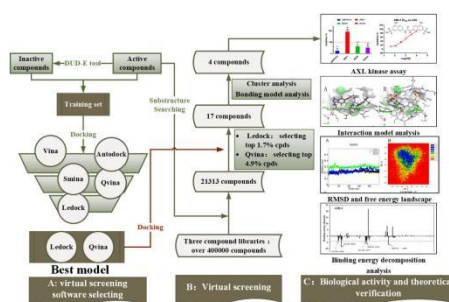


Figure 1. The workflow of drug discovery strategy applied to discover active compounds against AXL.

关键词: AXL抑制剂, 虚拟筛选, 生物活性

# 腺苷受体 A2B 介导急性胰腺炎重症化的作用及机制研究

邱祺<sup>1</sup>, 李佳旺<sup>2</sup>, 黄燕<sup>1</sup>, 韩晨霞<sup>1</sup>, 夏庆<sup>1</sup>, 牡丹<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>四川大学华西医院, 胰腺炎中心, 中西医结合中心, 四川省胰腺炎中心, 成都, 610041;

<sup>2</sup>四川大学华西医院, 疾病分子网络前沿科学中心, 成都, 610213

\*Email: dudan1520@163.com

**摘要:** 急性胰腺炎 (acute pancreatitis, AP) 是一种常见的急性消化系统疾病, 其由胰腺局部进展到全身多器官损伤的重症化机制尚不明确<sup>1,2</sup>。腺苷受体广泛存在于各类实质和免疫细胞, 通过复杂的下游信号转导通路参与不同疾病进程, 可能与 AP 相关<sup>3,4</sup>。本研究旨在探究腺苷受体 A2B 对体内外 AP 模型的作用及机制。A2B 基因和蛋白水平在 AP 小鼠胰腺中发生了显著上调, 通路分析显示 A2B 影响钙信号而与炎症通路相关。A2B 激动剂可单独造成并加重牛磺石胆酸硫酸盐诱导的原代小鼠胰腺腺泡细胞坏死, 通过激光共聚焦证实 A2B 激动剂诱导腺泡细胞钙超载。此外, A2B 激动剂加重重蛙素诱导的小鼠胰腺病理损伤。体外使用脂多糖刺激小鼠巨噬细胞系 RAW 264.7 增加 A2B 转录, 而 A2B 激动剂促进 RAW 264.7 细胞生成白介素-6 和肿瘤坏死因子- $\alpha$ , 同时腺泡细胞与 RAW 264.7 细胞共孵育增加 A2B 表达和炎症水平, 提示巨噬细胞 A2B 表达和炎症水平相关。以上研究表明, 激动腺苷受体 A2B 导致钙超载, 促进胰腺腺泡细胞坏死, 增强巨噬细胞炎症反应, 从而加重小鼠体内外 AP 严重程度。本研究为预防 AP 重症化提供新靶点。

**关键词:** 急性胰腺炎; 腺苷A2B受体; 炎症; 药理学; 分子机制

## 参考文献

- [1] Mederos MA, Reber HA, Girgis MD. Acute Pancreatitis: A Review. *JAMA*. 2021;325(4):382-390.
- [2] Barreto SG, Habtezion A, Gukovskaya A, et al. Critical thresholds: key to unlocking the door to the prevention and specific treatments for acute pancreatitis. *Gut* 2021; 70(1): 194-203.
- [3] Burnstock G, Novak I. Purinergic signalling in the pancreas in health and disease. *J Endocrinol*. 2012;213(2):123-41
- [4] Faraoni EY, Ju C, Robson SC, et al. Purinergic and Adenosinergic Signaling in Pancreatobiliary Diseases. *Front Physiol*. 2022;13:849258.

# 疾病改善疗法治疗糖尿病周围神经病变患者的荟萃分析

冉桂林<sup>1</sup>, 李艳萍<sup>2</sup>, 卢丽仙<sup>3</sup>, 蓝绍桓<sup>4,\*</sup>

<sup>1</sup> 福建医科大学药学院, 中国福建省福州市

<sup>2</sup> 莆田学院附属医院临床药理学室, 中国福建省莆田市

<sup>3</sup> 莆田学院管理学院, 中国福建省莆田市

<sup>4,\*</sup> 莆田学院药学与医学技术学院, 中国福建省莆田市

\*Email: shawnlan0713@gmail.com

## 摘要

**目的:** 评估硫辛酸 (ALA)、依帕司他和甲钴胺 (MC) 三种不同药理作用机制药物联用治疗糖尿病周围神经病变 (DPN) 是否优于单药或双药联用。**方法:** 检索 PubMed、Web of Science、CNKI 等数据库。使用 ROB 2.0 评估纳入研究的文献质量。使用优势比 (OR) 作为效应量,  $p < 0.05$  被认为差异有统计学意义。**结果:** 共纳入 9 项随机对照试验<sup>[1-9]</sup> 包含 985 名患者。对文献质量进行评估, 3 篇被归类为一些问题, 1 篇被列为低风险, 5 篇被列为高风险。三药联用总有效率优于对照组 (OR: 3.74, 95% CI: 2.57-5.45,  $p < 0.00001$ )。不良反应在两组间没有显著差异 (OR: 0.84, 95% CI: 0.30-2.37,  $p = 0.74$ )。包括胃肠道不适、头晕和输注部位疼痛。次要结果显示, 三药联用正中 MNCV (OR: 7.00,  $p < 0.00001$ )、正中 SNCV (OR: 6.89,  $p < 0.00001$ )、腓总 MNCV (OR: 5.47,  $p < 0.00001$ )、和腓总 SNCV (OR: 5.74,  $p < 0.00001$ )、左下 VPT (OR: -2.34,  $p = 0.0001$ )、右下肢 VPT (OR: -2.47,  $p < 0.0001$ ) 相比较对照组而言都有显著改善。小样本研究中阴性结果未发表可能是发表偏倚的来源, 进行了 trim and fill 校正 (OR: 3.185), 提示偏倚情况对结果的影响有限。**结论:** ALA、MC 和依帕司他三药联用的总体有效性高于其他治疗策略, 安全性可靠。可为医生治疗 DPN 提供新选择。

**关键词:** 糖尿病周围神经病变;  $\alpha$ -硫辛酸; 依帕司他; 甲钴胺; 荟萃分析

## Abstract

**Objective:** To assess whether the combination of three drugs with different pharmacologic mechanisms of action, ALA, epalrestat, and MC, is superior to single- or dual-agent combinations for the treatment of diabetic peripheral neuropathy. **Method:** Relevant databases such as PubMed, Web of Science, and CNKI were searched. The methodological quality of the included trials was evaluated using the ROB 2.0 tool. Calculating OR as an effect size.  $p < 0.05$  was considered a statistically significant difference.

A total of 9 articles including 985 patients met the inclusion criteria. In summary, the overall risk of bias in 3 studies was classified as some concerns; 1 article was classified as low risk; 5 articles are classified as high risk. (Figure 1) Overall, the study group had better total effectiveness rate than the control group (OR: 3.74,  $p < 0.00001$ ). Adverse effects did not differ between the two groups (OR: 0.84,  $p = 0.74$ ). (Figure 2) The study group had significant improvements in median MNCV (OR: 7.00); median SNCV (OR: 6.89); peroneal MNCV (OR: 5.47); and peroneal SNCV (OR: 5.74); VPT in the left lower limb (OR: -2.34) and the right lower limb (OR: -2.47,  $p < 0.0001$ ) compared with the control group (Figure 3). Negative results in small-sample studies were not published as a possible source of publication bias (Figure 4). A trim and fill analysis was performed (OR: 3.185), suggesting that the bias had a slightly effect on the results. **Conclusion:** The triple-drug combination of ALA, MC and epalrestat is more effective than other treatment strategies and has a reliable safety profile. It may provide new options for physicians to treat DPN.

## 参考文献

- [1].Chunmei. Y. EFFECT OF LIPOIC ACID AND METHYLCOBALAMIN COMBINED WITH EPALRESTAT ON VIBRATION PERCEPTION THRESHOLD OF PATIENTS WITH DIABETIC PERIPHERAL NEUROPATHY. [J]. Chinese Journal of Coal Industry Medicine. 2022;25(01):26-30
- [2].Zhu Hong CC, Wu Li, Zhou Wen, Zhan Xianling, Ma Jilei, et al. . Curative effect and mechanism of  $\alpha$ -lipoic acid combined with epalrestat and methylcobalamin in the treatment of type 2 diabetic peripheral neuropathy. [J]. Journal of Chinese Physician. 2017;19(12):1813-6
- [3].Zhao Limin HL, Wang Xinling. Observation on the curative effect of mecobalamin, epalrestat and  $\alpha$ -lipoic acid in the treatment of diabetic neuropathy. [J]. Chinese Journal of Practical Nervous Diseases. 2015;18(18):124-5
- [4].Ye. F. The effect of  $\alpha$ -lipoic acid and mecobalamin combined with epalrestat in the treatment of diabetic peripheral neuropathy. [J]. Medical Journal of Chinese People's Health 2020;32(21):16-8
- [5].Weiguo. W. Clinical Effect of Alpha-lipoic Acid Combined with Mecobalamin and Epalrestat in Treatment of Diabetic Peripheral Neuropathy. [J]. Chinese and Foreign Medical Research 2019;17(28):32-4.[dx.doi.org/10.14033/j.cnki.cfmr.2019.28.013](https://doi.org/10.14033/j.cnki.cfmr.2019.28.013)
- [6].Wang Xiaojuan HM, Yuan Ning. Clinical study of  $\alpha$ -lipoic acid combined with methylcobalamin and epalrestat in the treatment of diabetic peripheral neuropathy. [J]. Journal of Practical Diabetology 2013;9(01):21-3
- [7].Wang Guo-feng XN, Yin Dong, Hui Yuan, Ma Ning, Zhang Jiping, et al. Effect of the different combinations of Epalrestat, Methylcobalamin, and  $\alpha$ -lipoic acid in treating diabetic peripheral neuropathy. [J]. Chinese Journal of Diabetes. 2013;21(09):779-81
- [8].Jingjing. H. Observation on the curative effect of lipoic acid combined with epalrestat and mecobalamin on T2DM with peripheral neuropathy. [J]. The Journal of Medical Theory and Practice 2022;35(13):2207-9.[dx.doi.org/10.19381/j.issn.1001-7585.2022.13.015](https://doi.org/10.19381/j.issn.1001-7585.2022.13.015)
- [9].Jin Genfang GJ, Zhang Zhanfeng. Clinical observation on 80 cases of diabetic peripheral neuropathy treated with alpha lipoic acid combined with epalrestat and mecobalamin.[J]. Clinical Research. 2018;26(09):53-4



# Discovery and Biological Evaluation of Thieno[3,2-d]pyrimidine Derivatives as the First Bifunctional PI3K $\delta$ /BRD4 Inhibitors for the Treatment of DLBCL

Kai Ran<sup>1</sup>, Jiu-Hong Huang<sup>1</sup>, Yong Li<sup>1</sup>, Yimei Zhang<sup>1</sup>, Hao Hu<sup>1</sup>, Dian-Yong Tang<sup>1</sup>, Hong-yu Li<sup>2\*</sup>, Zhi-Gang Xu<sup>1\*</sup> and Zhong-Zhu Chen<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>College of Pharmacy, National & Local Joint Engineering Research Center of Targeted and Innovative Therapeutics, IATTI, Chongqing University of Arts and Sciences, Chongqing 402160, China

<sup>2</sup>Department of Pharmacology, College of Medicine, University of Texas Health San Antonio, San Antonio Tx 78229, USA

\*Email: lih1@uthscsa.edu; xzg@cquwu.edu.cn; 18883138277@163.com

Concomitant inhibition of PI3K $\delta$  and BRD4 that exerts a synergistic effect in the BCR signaling pathway, provides a promising strategy for the treatment of aggressive diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). Herein, we designed and synthesized a series of thieno[3,2-d]pyrimidine derivatives as the first-in-class bifunctional PI3K $\delta$ -BRD4 inhibitors. Through the optimization, lead compound **10b** was discovered, which displayed nearly balanced inhibitory activities against PI3K $\delta$  (IC<sub>50</sub> = 112 nM) and BRD4 (IC<sub>50</sub> = 19 nM) enzymatically with potent antiproliferative profiles against DLBCL cells SU-DHL-6 (IC<sub>50</sub> = 60 ± 1 nM). Further mechanistic studies demonstrated that **10b** can downregulate the protein level of p-AKT and c-Myc with the balanced fashion, which results in S cell-cycle arrest and remarkable cell apoptosis. Compound **10b** is orally active in SU-DHL-6 xenograft mouse model and exhibited outstanding *in vivo* antitumor efficacy. Altogether, these results indicate that lead compound **10b**, as the first PI3K $\delta$  and BRD4 bifunctional inhibitor, merits further development for treating DLBCL.

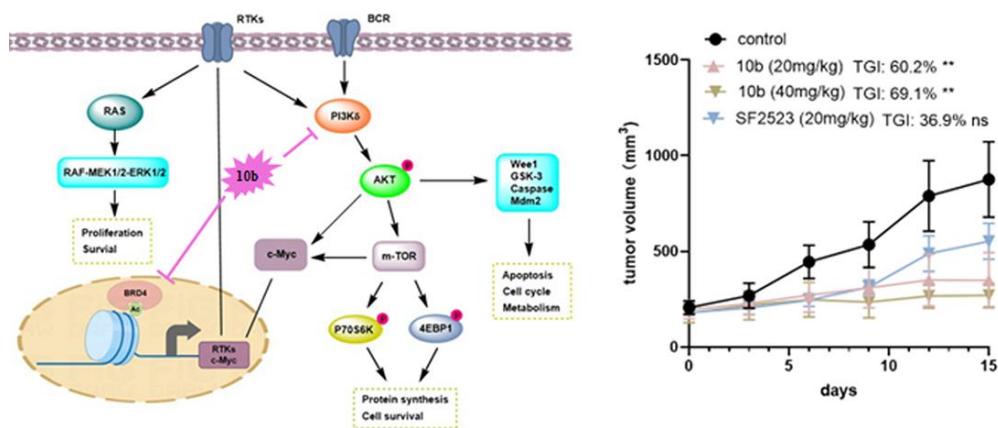


Figure First bifunctional PI3K $\delta$ /BRD4 inhibitor **10b** for the treatment of DLBCL

**Key word:** anti-tumor, thieno[3,2-d]pyrimidine, bifunctional PI3K $\delta$ /BRD4 inhibitor

## References:

- [1] Andrews FH, Singh AR, Joshi S, et al. Dual-activity PI3K-BRD4 inhibitor for the orthogonal inhibition of MYC to block tumor growth and metastasis [J]. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 2017, 114: E1072–E1080.
- [2] Stratikopoulos EE, Dendy M, Szabolcs M, et al. Kinase and BET Inhibitors Together Clamp Inhibition of PI3K Signaling and Overcome Resistance to Therapy [J]. Cancer Cell 2015, 27: 837–851.
- [3] Li X, Li X, Liu F, et al. Rational Multitargeted Drug Design Strategy from the Perspective of a Medicinal Chemist [J]. J. Med. Chem. 2021, 64: 10581–10605.

# 虚拟筛选在药物发现中的应用:T001-10026247 作为新的第四代 EGFR 抑制剂

阮薇<sup>1</sup>, 王然<sup>2</sup>, 徐世迪<sup>2</sup>, 王林啸<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>江西科技师范大学, 江西省南昌市昌北经济开发区枫林大道 605 号, 330013

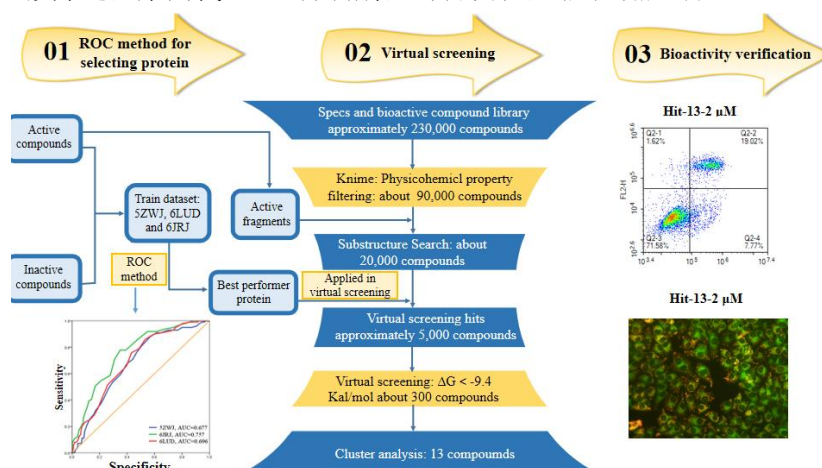
<sup>2</sup>江西科技师范大学, 江西省南昌市昌北经济开发区枫林大道 605 号, 330013

\*Email: wanglinxiao542@163.com

**摘要:** 肺癌是最常见的恶性肿瘤之一, 也是死亡率最高的癌症。其中, 非小细胞肺癌 (NSCLC) 占肺癌总发病率的 86%。近年来, 靶向表皮生长因子受体 (EGFR) 的小分子抑制剂已成为治疗非小细胞肺癌的热门方向。虽然 EGFR 抑制剂已经发展到第四代, 但第三代 EGFR 抑制剂产生的耐药性尚未得到有效解决。

因此, 迫切需要开发具有新型支架的第四代 EGFR 抑制剂来克服耐药性。本研究采用分子过滤框架、ROC 曲线引导虚拟筛选、聚类分析和结合模式分析四部分组成的药物发现策略。结果得到 13 个化合物。此外, 还对 13 种被选中的化合物进行了细胞和激酶测试。其中, 优选化合物 T001-10026247 对 H1975、A549 和 H460 细胞具有良好的抑制活性, IC<sub>50</sub> 值分别为 0.26 ± 0.01、0.74 ± 0.08 和 2.65 ± 0.22 μM。化合物 T001-10026247 对 EGFR<sup>T790M/C797S/L858R</sup> 和 EGFR<sup>T790M/L858R</sup> 的 IC<sub>50</sub> 值分别为 2.289 μM 和 1.614 μM。此外, 对筛选到的化合物 T001-10026247 进行了体外和体内活性评价。经细胞凋亡、吖啶橙 (AO)、JC-1、划痕和 transwell 实验验证, 化合物 T001-10026247 是潜在的 EGFR 抑制剂。生物安全性实验结果表明, T001-10026247 的毒性接近甚至低于阳性药物 AZD9291。综上所述, 基于药物发现策略, 发现了一种具有新支架的新型第四代 EGFR 抑制剂 (T001-10026247)。

**关键词:** 虚拟筛选; 第四代 EGFR 抑制剂; 药物发现; 非小细胞肺癌



**Figure 1.** The workflow of drug discovery strategy applied to discover active compounds against EGFR target. 参考文献;

[1] He J, Zhou ZH, Sun X, Yang ZH, Zheng PW, Xu S, Zhu WF: The new opportunities in medicinal chemistry of fourth-generation EGFR inhibitors to overcome C797S mutation. *EJMC*, 2021, 210.

[2] Wang LX, Fan D, Ruan W, Huang XL, Zhu WF, Tu YB, Zheng PW: T6496 targeting EGFR mediated by T790M or C797S mutant: machine learning, virtual screening and bioactivity evaluation study. *JBSD*, 2023:12.

[3] Xu SD, Huang XL, An YF, Lv XY, Xu S, Wang LX, Zhu WF: In silico screening applied in drug discovery: as a novel fourth-generation EGFR inhibitor. *NJC*, 2023, 47(44):20405-20416.

# 杂环类衍生物联合 PD-1 单抗激活 GSDME 的抗肝癌机制研究

胡啸, 唐小梅, 田晓满, 尚鲁庆\*

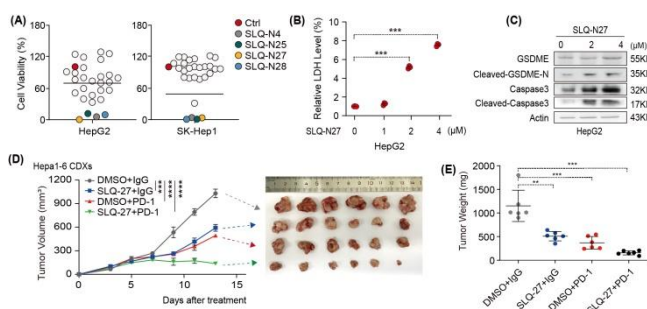
南开大学药学院, 天津市津南区同砚路 38 号, 300350

\*Email: shanglq@nankai.edu.cn

**研究目的:** 肝细胞癌是发病率最高的原发性肝癌, 严重威胁着人类的生命健康。目前, 肝癌临床治疗方案聚焦于靶向药物与免疫疗法的联合使用。基于此, 本研究合成并筛选出杂环类衍生物 **SLQ-N27**。本研究旨在探索化合物 **SLQ-N27** 靶向诱导肿瘤细胞焦亡的具体机制及 **SLQ-N27** 与 **PD-1** 单抗联合抗肝癌效果评估, 以期为人类肝癌临床治疗发现新策略提供理论基础。

**研究方法:** ①设计并合成了 28 个杂环类衍生物, 对其进行抗肝癌活性筛选; ②通过蛋白印迹实验等检测 **SLQ-N27** 诱导肝癌细胞焦亡的关键蛋白 **GSDMD**、**GSDME**、**caspase-3**、**caspase-8** 的表达水平<sup>[1][2]</sup>; ③将 **SLQ-N27** 与 **PD-1** 抗体联合使用, 观测其对于荷瘤小鼠模型是否具有协同治疗效果<sup>[3]</sup>。

**研究结果:** 本研究合成并筛选出肝癌细胞焦亡诱导剂 **SLQ-N27**。**SLQ-N27** 通过激活 Caspase3-GSDME 通路, 促进 **GSDME-N** 分子形成及聚合, 引起肿瘤细胞焦亡。**SLQ-N27** 与抗 **PD-1** 抗体联合使用, 对抑制肿瘤生长相协同。



**Figure 1** SLQ-N27 can effectively activate antitumor immunity and inhibited tumor growth.

**结论:** 相较于传统化疗药物, **SLQ-N27** 可通过激活 **GSDME** 功能, 诱导肿瘤细胞发生焦亡, 低毒高效地活化肿瘤免疫微环境, 进而抑制肝细胞癌的发生发展。**SLQ-N27** 与 **PD-1** 联用具有激活抗肿瘤免疫微环境以及免疫治疗协同能力。本研究展示了 **SLQ-N27** 在肝癌治疗领域的潜力, 为肝癌临床治疗开拓新思路。

**关键词:** 吡啶类化合物; 细胞焦亡; 肝癌; 抗肿瘤免疫

参考文献

[1] Wang, Y., et al. GSDME mediates caspase-3-dependent pyroptosis in gastric cancer. *Biochemical and biophysical research communications*, 2018, 495(1): p. 1418-1425.

[2] Zhang, Z., et al. Gasdermin E suppresses tumor growth by activating anti-tumor immunity. *Nature*, 2020, 579(7799): p. 415-420.

[3] Hou, J., et al. PD-L1-mediated gasdermin C expression switches apoptosis to pyroptosis in cancer cells and facilitates tumor necrosis. *Nature cell biology*, 2020, 22(10): p. 1264-1275.

# Hybrid Bio-platforms for Biomedical Applications

Jianliang Shen<sup>1,2\*</sup>

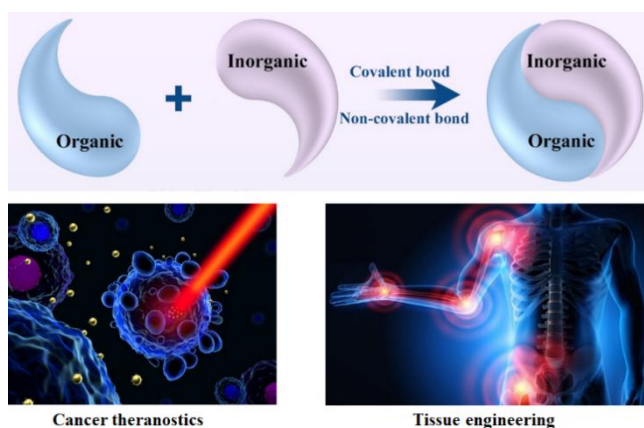
<sup>1</sup>State Key Laboratory of Ophthalmology, Optometry and Vision Science, Wenzhou Medical University, Wenzhou, Zhejiang 325035, China

<sup>2</sup>Wenzhou Institute, University of Chinese Academy of Sciences, Wenzhou, Zhejiang 325001, China

\*Email: [shenjl@wiucas.ac.cn](mailto:shenjl@wiucas.ac.cn)

**Abstract:** Organic-inorganic hybrid biomaterials can combine the advantages of both, or make up for the shortcomings of both, and will be more safely and effectively used in biomedicine. A series of barriers compromise cancer or bacteria therapeutic effects including poor drug solubility, stability, biocompatibility, bioavailability and pharmacokinetics, distribution to normal tissues, hemorheological flow limitations, multidrug resistance (MDR), and metastasis. Herein, hybrid nanomaterials hold great promises for tremendous potential applications. In cancer or bacteria diagnosis and therapy, combinations of unique physical and chemical characteristics of two or more classes of materials were used to create versatile new categories of nanomaterials for theranostics. Such hybrid nanomaterials expand the functionality of single-component systems by operating synergistically to kill target disease tissues and cells. We believe that this class of hybrid nanotechnology could provide new opportunities for the clinical therapy and management of various diseases.

**Keywords:** hybrid nanotechnology; cancer therapy; bacteria therapy; theranostics.



Hybrid biomaterials hold great promises for theranostic in various diseases.

## References:

- [1] Jiang, X., et al., *ACS Nano*, **2024**, doi.org/10.1021/acsnano.3c10117.
- [2] Yi, L., et al., *Adv. Mater.*, **2024**, doi.org/10.1002/adma.202304328.
- [3] Liang, B.-B., et al., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2023**, doi.org/10.1002/ange.202312170.
- [4] Lin, W., et al., *Adv. Angew. Chem. Int. Ed.*, **2023**, doi.org/10.1002/ange.202310158.
- [5] Liu, Y., et al., *Adv. Mater.*, **2022**, doi.org/10.1002/adma.202206121.

# Tulipalin A 抑制 NF- $\kappa$ B 的 DNA 结合活性和巨噬细胞 M1 极化缓解小鼠的急性肺损伤的实验研究

令狐克刚<sup>1,2,3,\*</sup>, 崔文清<sup>1</sup>, 虞悦婷<sup>1</sup>, 李太琴<sup>1</sup>, 王大松<sup>1</sup>, 张亚亚<sup>1</sup>, 张健<sup>1</sup>,  
张甜<sup>3</sup>, 王玉娥<sup>1,3</sup>, 余华<sup>4</sup>, 李海洋<sup>2,3,\*</sup>, 沈祥春<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup>贵州医科大学药学院天然药物资源优化利用重点实验室, 贵州贵安新区, 550025

<sup>2</sup>贵州医科大学附属医院外科, 贵州省贵阳市, 550001

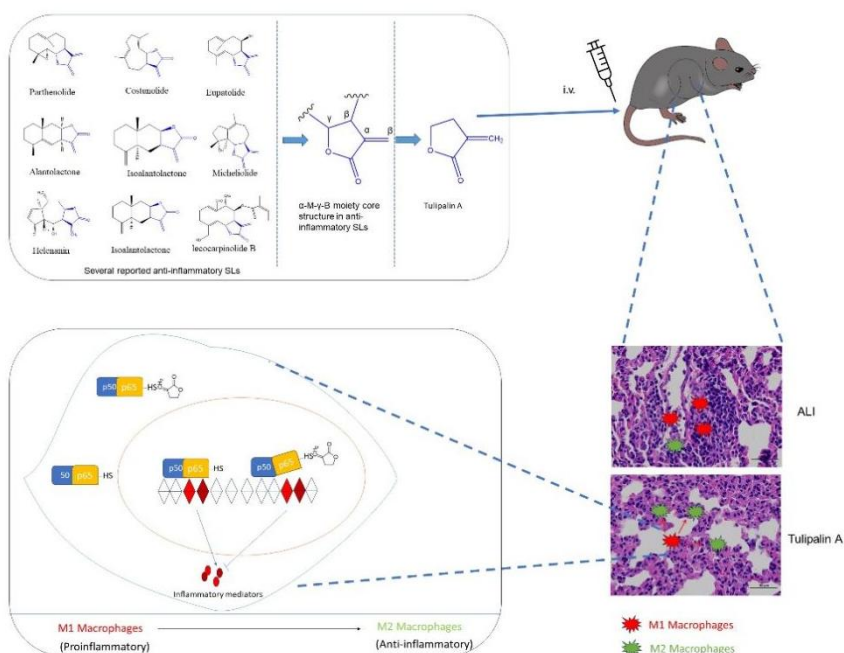
<sup>3</sup>贵州省精准医学研究院, 贵州医科大学附属医院, 贵州省贵阳市, 561113

<sup>4</sup>中华医药研究院, 澳门大学, 澳门特别行政区

\* E-mail: shenxiangchun@126.com.; \* E-mail: lihaiyang@gmc.edu.cn.; \*E-mail: jacklinghu@126.com

**摘要:** 急性肺损伤 (ALI) 是一种炎症性疾病, 具有较高的发病率和死亡率。据报道 ALI 的病理机制与巨噬细胞释放炎症细胞因子有关。倍半萜内酯 (SL) 是许多传统抗炎中药的主要抗炎活性成分。Tulipalin A 是一种天然小分子, 是抗炎 SL 中的进化保守结构。然而, Tulipalin A 的抗炎作用及机制尚未被完全阐明。本研究旨在研究 Tulipalin A 的体外和体内抗炎活性及其潜在机制。实验结果表明, Tulipalin A 可抑制巨噬细胞的炎症反应并改善脂多糖 (LPS) 诱导的小鼠 ALI。有趣的是, Tulipalin A 虽然不抑制 NF- $\kappa$ B p65 的转录入核, 但是 Tulipalin A 直接靶向 NF- $\kappa$ B p65 并破坏其 DNA 结合活性, 从而阻止 NF- $\kappa$ B 的激活。抑制 NF- $\kappa$ B 激活可减弱巨噬细胞 M1 型极化, 从而抑制促炎介质的产生并改善 ALI 的发生和进展。总之, 我们的研究发现, Tulipalin A 通过靶向 NF- $\kappa$ B p65 并破坏其 DNA 结合活性, 进而抑制巨噬细胞 M1 型极化缓解炎症反应, Tulipalin A 具有进一步开发为 ALI 等炎症性疾病治疗药物的潜力。

**关键词:** Tulipalin A, 急性肺损伤, M1 极化, 巨噬细胞, DNA 结合活性, NF- $\kappa$ B



**致谢:** 国家自然科学基金 (No. 82260801), 中国博士后基金面上项目 (2023M730815), 贵州省科技创新基地 ([2023]003), 贵州医科大学青年拔尖人才项目 (2023110), 贵州省卫健委科技支撑项目 (gzwkj2023-153)。



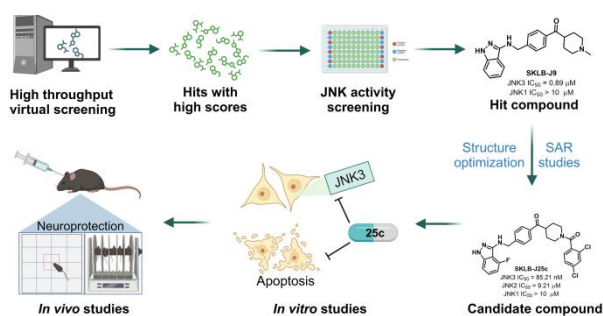
# JNK3 亚型选择性抑制剂的设计合成及抗帕金森病机制研究

帅雯<sup>1</sup> 杨盼盼<sup>1</sup> 欧阳亮<sup>1</sup> 王贯<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>四川大学华西医院生物治疗全国重点实验室, 成都市武侯区人民南路三段 17 号, 610041

\*Email: [guan0879@163.com](mailto:guan0879@163.com), [klivis@163.com](mailto:klivis@163.com)

c-Jun N末端激酶(JNKs)参与调控细胞程序性死亡, 在多种疾病的发生发展中具有重要作用。相较于同家族的JNK1和JNK2亚型, JNK3在组织表达和生物功能上存在差异。其中, JNK3主要在大脑中特异性表达, 其过度激活与多巴胺能神经元凋亡相关, 在帕金森病(PD)病程中扮演着重要角色<sup>1</sup>。因此, JNK3已成为PD治疗的潜在药物靶标。由于JNKs亚家族之间的序列和结构具有高度相似性, 发展JNK3亚型选择性抑制剂并分析其在疾病中的生物学功能和治疗潜力已成为一项挑战。在本研究中, 通过基于多重对接的虚拟筛选和结构引导的优化, 我们成功发现了具有良好JNK3抑制活性的化合物**25c** ( $IC_{50} = 85.21$  nM)。**25c**对JNK3的亚型选择性是JNK1/2的100倍以上, 且在376个人源激酶的选择性方面表现出良好的特异性。深入机制研究表明, **25c**通过选择性抑制JNK3, 阻断下游底物c-Jun的磷酸化激活, 从而有效地防止神经细胞凋亡。基于此, **25c**在体内外PD模型中表现出显著的神经保护作用, 能有效改善小鼠帕金森样症状。此外, **25c**具有理想的血脑屏障通透性和低毒性, 显示出良好的成药潜力<sup>2</sup>。总之, 本工作为研究JNK3在PD中的生物学功能提供了有价值的分子工具, 也为发展靶向JNK3的PD治疗药物奠定了坚实的基础。



**Figure 1** Discovery of novel isoform-selective JNK3 inhibitor **25c** and its neuroprotective effects on Parkinson's disease.

关键词: JNK3; 亚型选择性抑制剂; 帕金森病; 结构优化; 机制研究

参考文献

[1] Zhu Y<sup>#</sup>, Shuai W<sup>#</sup>, Zhao M<sup>#</sup>, et al. Unraveling the Design and Discovery of c-Jun N-Terminal Kinase Inhibitors and Their Therapeutic Potential in Human Diseases [J]. *J Med Chem.* 2022, 65: 3758-3775.

[2] Shuai, W<sup>#</sup>, Bu, F<sup>#</sup>, Zhu, Y<sup>#</sup>, et al. Discovery of Novel Indazole Chemotypes as Isoform-Selective JNK3 Inhibitors for the Treatment of Parkinson's Disease [J]. *J. Med. Chem.* 2023, 66: 1273-1300.

# 基于时珍法的生物物种鉴定研究

甘雨桐<sup>1</sup>, 辛天怡<sup>1,2</sup>, 许文杰<sup>1,2</sup>, 郝利军<sup>1</sup>, 齐桂红<sup>1</sup>, 娄千<sup>1</sup>, 宋经元<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup> 中国医学科学院、北京协和医学院药用植物研究所, 国家中医药管理局中药资源保护重点研究室,

北京, 100193

<sup>2</sup> 中药资源教育部工程研究中心, 北京, 100193

\*Email: jysong@implad.ac.cn

天然药物的主要来源包括植物、动物和微生物等生物物种。这些物种的准确鉴定是天然药物研发的基础。本文提出一种全新的物种鉴定方法:时珍法(Analysis of whole-Genome, AGE),即从物种全基因组寻找特异靶标序列,精准识别特异靶标序列,实现物种准确鉴定的分子诊断方法。笔者详细阐述了时珍法利用不同物种基因组序列必然存在差异的原理实施物种鉴定,提出该方法的实施策略可分为研究和应用两个层面,分析其特点显示该方法具有原理可靠、特异性强、适用性广等优势,进一步论述了在体系构建过程涉及的基因组获取、生物信息分析、数据库构建等三个关键问题。据此开展基于时珍法的植物、动物和真菌物种鉴定研究,证实该方法在物种水平具有很强的鉴定能力。综上所述,本文为生物信息软件和商品试剂盒的后续开发提供理论基础和方法指导,表明时珍法在不同对象、不同学科、不同行业具有巨大应用潜力。

关键词: 时珍法; 全基因组分析; 物种鉴定; 数据库构建

## 参考文献

[1] Gan yutong, Xin tianyi, Xu wenjie, Hao lijun, Qi guihong, Lou qian, Song jingyuan. Principles and strategies for species identification based on analysis of whole-genome[J]. Acta Pharmaceutica Sinica, 2023, 58(8): 2364-2374.

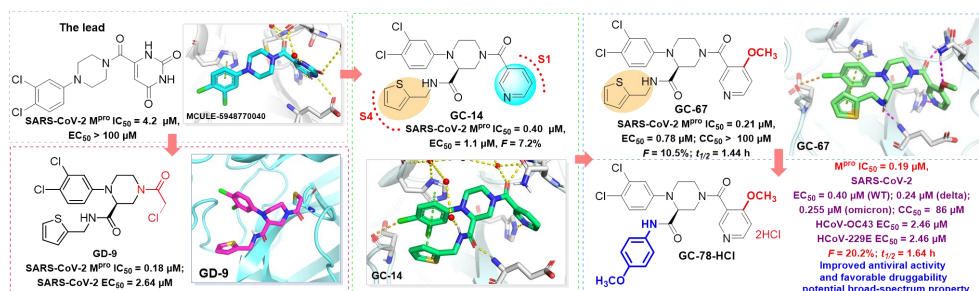
# 多取代哌嗪类冠状病毒主蛋白酶高活性广谱抑制剂的发现

宋乐天<sup>1</sup>, 高升华<sup>1</sup>, 刘新泳<sup>1\*</sup>, 展鹏<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> 山东大学药学院药物化学研究所, 济南, 250012

\*Email: zhanpeng1982@163.com; xinyongl@sdu.edu.cn

开发高效低毒、成药性良好的广谱抗冠状病毒药物是应对当前疫情反复及未来冠状病毒爆发的重要保障。我们以 SARS-CoV-2 主蛋白酶 (M<sup>Pro</sup>) 为靶点, 以哌嗪类先导化合物的结构生物学信息为指导, 综合运用多位点结合以及共价修饰等策略, 设计合成了多系列 1,2,4-三取代哌嗪类 M<sup>Pro</sup> 抑制剂。其中非共价抑制剂 **GC-14** (IC<sub>50</sub> = 0.40 μM, EC<sub>50</sub> = 1.0 μM) 及共价抑制剂 **GD-9** (IC<sub>50</sub> = 0.18 μM, EC<sub>50</sub> = 2.27 μM) 具有显著抗 SARS-CoV-2 活性。GC-14 细胞水平抗病毒活性优于瑞德西韦, 且细胞毒性低 (CC<sub>50</sub> >100 μM)。共晶结构的解析表明 **GC-14** 和 **GD-9** 分别以非共价和共价形式与 M<sup>Pro</sup> 结合。考虑到 **GC-14** 口服生物利用度仅为 7.2%。为进一步增强 **GC-14** 的抗 SARS-CoV-2 活性并改善其药代动力学性质, 我们通过合理修饰发现了抑酶活性及抗病毒活性显著提高的 **GC-78-HCl** (IC<sub>50</sub> = 0.19 μM; EC<sub>50</sub> = 0.40 μM), 在 Vero E6 细胞内抗 SARS-CoV-2 活性与奈玛特韦 (EC<sub>50</sub> = 0.38 μM) 相当。**GC-78-HCl** 还显著抑制 SARS-CoV-2 多种突变株及人冠状病毒 HCoV-OC43、HCoV-229E。其口服生物利用度提升至 20.7%, 显著优于 **GC-14**。综上, 本研究通过多轮修饰发现的哌嗪类 M<sup>Pro</sup> 非肽抑制剂具有广谱抗病毒活性和良好药代动力学性质, 值得进一步开发。



关键词: SARS-CoV-2; 主蛋白酶; 非共价抑制剂; 广谱抗病毒药物。

## 参考文献:

- [1] Gao S, Song L, Zhan P. et al. Discovery and Crystallographic Studies of Trisubstituted Piperazine Derivatives as Non-Covalent SARS-CoV-2 Main Protease Inhibitors With High Target Specificity and Low toxicity [J]. *J. Med. Chem.* 2022, 65: 13343.
- [2] Gao S.; Song L, Liu X. et al. Discovery and Crystallographic Studies of Nonpeptidic Piperazine Derivatives as Covalent SARS-CoV-2 Main Protease Inhibitors [J]. *J Med Chem.* 2022, 65: 16902.
- [3] Gao S, Song L, Sylvester K, et al. Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Trisubstituted Piperazine Derivatives as Noncovalent Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Main Protease Inhibitors with Improved Antiviral Activity and Favorable Druggability [J]. *J Med Chem.* 2023, 66: 16426

# TIGAR 靶向脂肪细胞中 LRRK2 介导的自噬和 CMA 抑制 加剧肥胖

谭佳<sup>2,#</sup>, 陈雕<sup>2</sup>, 沈燕<sup>2</sup>, 石明隽<sup>2,3,4</sup>, 周宇霞<sup>2,3</sup>, 汤磊<sup>5</sup>, 刘丽荣<sup>1,\*</sup>, 郭兵<sup>2,3,4,\*</sup>

<sup>1</sup>贵州医科大学附属医院, 贵州贵阳, 550025

<sup>2</sup>贵州医科大学病理生理学教研室, 贵州贵阳, 550025

<sup>3</sup>贵州省常见慢性疾病发病机制及药物研究重点实验室, 贵州贵阳, 550025

<sup>4</sup>贵州省地方病及民族区域性疾病防控协同创新中心, 贵州贵阳, 550025

<sup>5</sup>贵州省高等学校药物化学工程研究中心, 贵州贵阳, 550525

\*Email: 1219285831@qq.com

**摘要:** 肥胖是一种世界上最常见的代谢性疾病之一, 其主要特征是脂肪细胞中甘油三酯的异常积累。最近已有研究表明自噬可以调节脂质动员来维持能量平衡。Tp53诱导的糖酵解和凋亡调节因子 (TIGAR) 作为一种抑制糖酵解的关键因子, 通过促进磷酸戊糖途径 (PPP) 产生NADPH和核糖, 减少ROS的产生, 在神经系统疾病和癌症方面已有相关研究, 但对于脂质代谢方面有待探究。在我们的研究中, 发现全身过表达TIGAR的转基因小鼠 (TG鼠) 白色脂肪组织含量显著增加, 且肥胖表型明显。通过非靶向脂质组学分析, 与WT小鼠相比, TG鼠脂肪组织中脂质组分明失调, 这说明TIGAR可能与代谢紊乱有一定联系。为了探究TIGAR与脂质代谢之间的关系, 我们随后对WT和TG小鼠的eWAT进行定量转录组测序。结果发现TG鼠白色脂肪组织中*Lrrk2*和*Rab7b*基因上调。同时, 体外实验也证实了在3T3-L1脂肪细胞中过表达TIGAR通过抑制LRRK2的泛素-蛋白酶体降解, 从而抑制巨自噬 (Autophagy)和分子伴侣自噬 (CMA), 最终导致脂质沉积。而LRRK2抑制剂DNL201通过激活自噬逆转了这一现象, 从而改善脂质的异常积累。除此之外, 我们的研究中还发现了TIGAR可以促进LRRK2和RAB7B相互作用抑制脂肪细胞中脂滴的溶酶体降解, 使用RAB7B抑制剂ML282后脂滴蓄积明显减少。在体内实验中, 我们通过向TG鼠注射脂肪组织靶向的腺相关病毒以建立脂肪组织特异性TIGAR敲低小鼠, 结果发现很大程度上缓解了肥胖相关表型。另外, 我们还通过尾静脉注射脂肪组织靶向纳米制剂DNL201, 结果发现在脂肪组织中激活了自噬并减轻了TG小鼠的肥胖。总之, 我们的结果表明TIGAR在脂肪细胞中通过LRRK2负调控巨自噬和CMA, 最终在脂质代谢甚至肥胖中发挥着至关重要的作用。这些发现均提示TIGAR有望成为治疗肥胖和其相关的代谢功能紊乱的关键靶点。

**关键词:** 肥胖; TIGAR; 巨自噬; CMA; LRRK2

## 参考文献

- [1] H. Jebeile, A.S. Kelly, G. O'Malley, L.A. Baur, Obesity in children and adolescents: epidemiology, causes, assessment, and management, *Lancet Diabetes Endocrinol* 10(5) (2022) 351-365.
- [2] A.C. Daquinag, C. Tseng, A. Salameh, Y. Zhang, F. Amaya-Manzanares, A. Dadbin, F. Florez, Y. Xu, Q. Tong, M.G. Kolonin, Depletion of white adipocyte progenitors induces beige adipocyte differentiation and suppresses obesity development, *Cell Death Differ* 22(2) (2015) 351-63.
- [3] E.H. Oates, M.R. Antoniewicz, Coordinated reprogramming of metabolism and cell function in adipocytes from proliferation to differentiation, *Metab Eng* 69 (2022) 221-230.
- [4] A.G. Cristancho, M.A. Lazar, Forming functional fat: a growing understanding of adipocyte differentiation, *Nat Rev Mol Cell Biol* 12(11) (2011) 722-34.
- [5] G.F. Grabner, H. Xie, M. Schweiger, R. Zechner, Lipolysis: cellular mechanisms for lipid mobilization from fat stores, *Nat Metab* 3(11) (2021) 1445-1465.

# 基于多组学技术探讨 SphK2 调节肝细胞脂质代谢改善 MASLD 的研究

汤布朗<sup>1</sup> 任晓玲<sup>1</sup> 兰天<sup>1、2\*</sup>

<sup>1</sup>广东药科大学药学院, 广州市, 510006

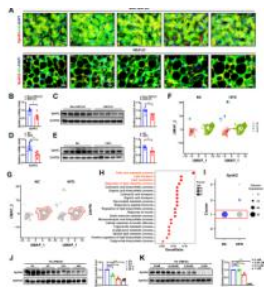
<sup>2</sup>哈尔滨医科大学药学院, 哈尔滨市, 150081

\*lantian@gdpu.edu.cn

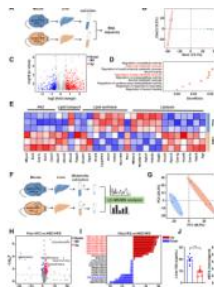
**目的:** Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) 是一种全球性慢性肝病, 特点是肝脏脂肪异常积累, 可能导致肝炎、肝硬化和肝癌<sup>[1]</sup>。目前, 临床上缺乏有效的治疗药物。鞘氨醇激酶 (SphK) 有两种亚型, SphK1 和 SphK2, 它们都能将鞘氨醇转化为 1-磷酸鞘氨醇, 但 SphK2 在肝脏脂质代谢中的作用和机制尚不清楚<sup>[2]</sup>。本研究旨在明确 SphK2 在 NAFLD 脂质代谢调节中的功能作用, 为开发新的治疗策略提供科学依据。

**方法:** 通过免疫组化、q-PCR 和 Western Blot 等技术比较非 MASLD 和 MASLD 患者肝组织以及动物模型中 SphK2 的表达差异。分析单细胞转录组数据, 确定 SphK2 在肝细胞内的分布特征和在 MASLD 中的表达变化。最后, 通过 HFD 饲养肝脏特异性敲入 SphK2 的小鼠, 诱发 MASLD, 验证了 SphK2 在肝细胞内过表达对 MASLD 病理进展的影响, 并分析其对脂质代谢关键环节的调控作用。

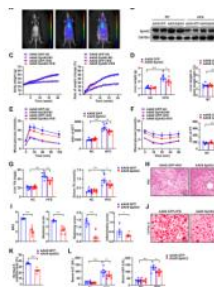
## 结果:



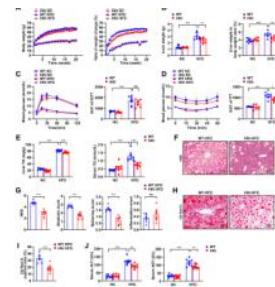
**Figure1**  
SphK2 is markedly downregulated in patients and mice with MASLD.



**Figure2**  
Hepatocyte-specific SphK2 deficiency exacerbates HFD-induced hepatic lipid metabolic disorder and TG accumulation in mice.



**Figure3**  
AAV8-mediated expression of SphK2 ameliorates HFD-induced hepatic steatosis and lipid deposition.



**Figure4**  
Hepatocyte-specific SphK2 overexpression exacerbates HFD-induced hepatic steatosis and lipid deposition.

**结论:** 肝细胞缺失 SphK2 加剧 MASLD 小鼠肝脏脂质代谢失衡, 并参与干预 TG 的降解过程。揭示了 SphK2 在调节 MASLD 脂质代谢失衡中的重要作用, 有望为 MASLD 药物研究及诊治方法的开发提供理论依据。

**关键词:** 鞘氨醇激酶 2; 非酒精性脂肪性肝病; 脂质代谢; 转录组学; 代谢组学

## 参考文献:

[1] TARIQ T, DESAI A P. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Making the Diagnosis [J]. Clin Liver Dis (Hoboken), 2020, 16(2): 53-7.

[2] SUH J H, DEGAGNÉ É, GLEGHORN E E, et al. Sphingosine-1-Phosphate Signaling and Metabolism Gene Signature in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Matched-case Control Pilot Study [J]. Inflammatory bowel diseases, 2018, 24(6): 1321-34.



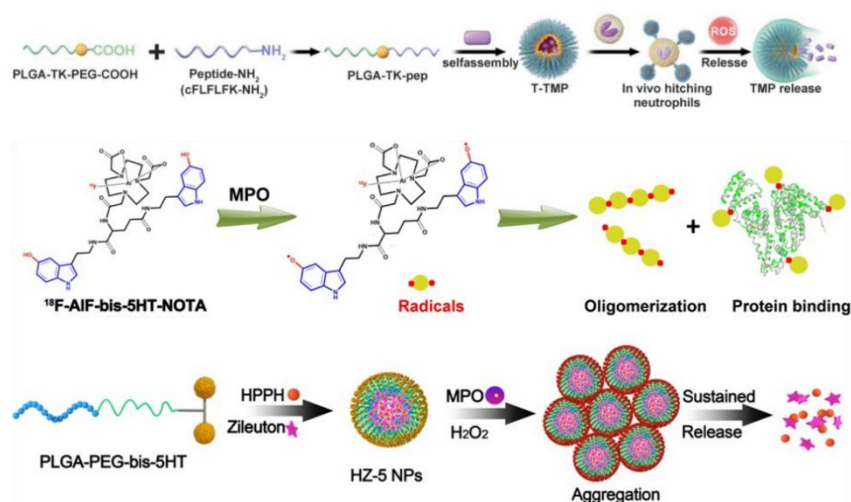
# 基于中性粒细胞微纳米机器人的药物递送系统

唐龙光

单位：浙江大学“一带一路”国际医学院、浙江大学国际健康医学研究院、浙江大学医学院附属第四医院

E-mail: tanglongguang@zju.edu.cn

微纳米机器人在疾病诊断、靶向药物输送、微创手术、生物传感等领域具有广阔的应用前景。微纳米机器人作为载体有望将药物精准递送至病灶区域并实现快速富集，为肿瘤、脑部疾病等重大疾病的治疗药物的高效递送提供了一种可行的新思路，但其在精准靶向病灶部位、延长病灶部位滞留时间、体内快速清除方面仍然面临许多问题和挑战。针对上述重要科学难题，我们从中性粒细胞的炎症趋向性入手，围绕基于中性粒细胞的微纳米机器人和炎症微环境响应的精准药物递释系统开展研究工作，构建了一系列“打得准”“停得住”“除得净”的仿生纳米机器人智能药物递释系统，在减少毒副作用的同时实现重大疾病的高精度和“按需”可控治疗。（1）我们建立了中性粒细胞纳米机器人递药体系，其能够快速响应病灶信号并精准靶向病灶部位，提高了药物的主动靶向效率[1]；（2）创建了光响应中性粒细胞发生原位聚集效应的可视化纳米递药系统，延长了药物在病灶部位的滞留时间[2]；（3）构建了炎症微环境响应纳米机器人药物释放系统，控制药物在病灶部位的精准释放，加快了药物在正常组织中的清除速度[3]。



## 参考文献：

- [1] Q. Mu, K. Yao, M. Z. Syeda, M. Zhang, Q. Cheng, Y. Zhang, R. Sun, Y. Lu, H. Zhang, Z. Luo, H. Huang, X. Liu, C. Luo, X. Zhu, S. Wu, L. Cui, C. Huang, X. Chen, L. Tang, Ligustrazine Nanoparticle Hitchhiking on Neutrophils for Enhanced Therapy of Cerebral Ischemia-Reperfusion Injury. *Adv. Sci.* 2023, 10, 2301348.
- [2] L. Tang, Z. Wang, Q. Mu, Z. Yu, O. Jacobson, L. Li, W. Yang, C. Huang, F. Kang, W. Fan, Y. Ma, M. Wang, Z. Zhou, X. Chen, Targeting Neutrophils for Enhanced Cancer Theranostics. *Adv. Mater.* 2020, 32, 2002739.
- [3] Sun R, Ma W, Ling M, Tang C, Zhong M, Dai J, Zhu M, Cai X, Li G, Xu Q, Tang L, Yu Z, Peng Z. pH-activated nanoplatfom for visualized photodynamic and ferroptosis synergistic therapy of tumors. *J Control Release.* 2022, 350, 525-537.



# OBBR 靶向 FldA 降低幽门螺杆菌氧化水平改善其诱导的宿主细胞损伤

唐勤<sup>1,2</sup>, 李小多<sup>3</sup>, 伍慧敏<sup>1</sup>, 焦柏华<sup>1</sup>, 马航<sup>1</sup>, 叶小利<sup>3</sup>, 李学刚<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>西南大学药学院/黄连开发利用工程研究中心, 重庆市北碚区天生路2号, 400715

<sup>2</sup>陆军军医大学第二附属医院, 重庆市沙坪坝区新桥正街183号, 400037

<sup>3</sup>西南大学生命科学院, 重庆市北碚区天生路2号, 400715

\*Email: xuegangli@swu.edu.cn

幽门螺杆菌被世界卫生组织列为 I 类致癌物质, 目前临床上幽门螺杆菌的清除治疗主要采用抗生素四联疗法, 但随着抗生素的广泛应用, 抗生素耐药性问题与日俱增<sup>[1]</sup>, 因此迫切需要开发一种新的抗幽门螺杆菌化合物。我们前期的研究发现, 小檗碱是抗幽门螺杆菌活性最好的中药有效成分之一, 但其体外活性与抗生素相比还存在差异, 为此, 我们合成并评价了 8 位烷基系列衍生物对幽门螺杆菌的抗菌活性及对胃上皮细胞的安全性, 结果表明: 在系列衍生物中, 8-辛基小檗碱 (OBBR) 抗菌活性与小檗碱相比提高 76 倍, 治疗指数提高 6.2 倍, 且不易产生耐药性, 是一种潜在的抗幽门螺杆菌药物。转录组结果显示, OBBR 主要影响幽门螺杆菌氧化相关基因 *katA*, *katA* 是幽门螺杆菌定植所必需的酶。黄素氧化还原蛋白 (FldA) 是与氧化相关的关键蛋白, 对幽门螺杆菌的存活至关重要<sup>[2-3]</sup>。分子对接结果提示 OBBR 靶向 FldA 能力强于文献报道的抑制剂 Compound1 和 Compound3。进一步地, 我们建立了过表达和敲低 *fldA* 幽门螺杆菌菌株, 证实 OBBR 通过靶向 FldA 降低幽门螺杆菌氧化水平, 降低幽门螺杆菌宿主定殖和改善幽门螺杆菌导致的 GES-1 细胞氧化损伤。

Table 1: Therapeutic index of BBR and OBBR

	MIC <sub>50</sub> (μg/mL)	IC <sub>50</sub> (μg/mL)	TI (IC <sub>50</sub> / MIC)
BBR	19.00	39.89	2.10
OBBR	0.25	6.50	25.99

Table 2: The docking score of receptor FldA and the ligand

Ligand	LibDockScore	CDockScore
OBBR	141.3	53.54
Compound1 <sup>[4]</sup>	110.14	34.46
Compound 3 <sup>[4]</sup>	97.54	28.72

关键词: 8 辛基小檗碱 OBBR; 幽门螺杆菌; 黄素氧化还原蛋白 FldA; 氧化

## 参考文献

- [1] Ding S.Z., Du Y.Q., Lu H., et, al. Chinese Consensus Report on Family-Based Helicobacter pylori Infection Control and Management (2021 Edition). Gut, 2022, 71(2): 238-253.
- [2] Cremades N, Velazquez-Campoy A, Martinez-Julvez M, et,al. Discovery of specific flavodoxin inhibitors as potential therapeutic agents against Helicobacter pylori infection. ACS Chem Biol, 4(11), 928-938.
- [3] Freigang J, Diederichs K, Schafer KP, et,al. Crystal structure of oxidized flavodoxin, an essential protein in Helicobacter pylori. Protein Sci, 2002.11(2), 253-261.
- [4] Galano JJ, Alias M, Perez R, et,al. Improved flavodoxin inhibitors with potential therapeutic effects against Helicobacter pylori infection. J Med Chem, 2013,56(15), 6248-6258.

# 基于机器学习策略的 PDE7A 的抑制剂筛选及化学空间探索

李雨泽, 唐晓文\*, 张汉霆\*

青岛大学, 药学院, 山东省青岛市市南区青岛大学浮山校区, 266071  
\*Email: 唐晓文(xwtang1219@qdu.edu.cn); 张汉霆(htzhang@qdu.edu.cn)

磷酸二酯酶 7A (PDE7A) 是磷酸二酯酶超家族的一员, 通过催化环磷酸腺苷 cAMP 水解<sup>1</sup>, 参与认知、记忆和肌肉收缩的调节<sup>2</sup>。PDE7A 功能障碍与大脑肿瘤及慢性阻塞性肺病的发生有关<sup>3</sup>, 被认为是治疗神经和呼吸系统疾病的重要靶点。然而, 目前仍未有 PDE7A 抑制剂类药物获批上市。本研究聚焦于 PDE7A 抑制剂, 探索具有高活性 PDE7A 抑制剂的化学空间结构特征, 并基于可解释机器学习方法 (SHAP) 进行化合物筛选和发现, 助力 PDE7A 抑制剂开发。研究发现苯磺酰胺、酰基和苯氧基子结构对 PDE7A 抑制活性有显著贡献。随后通过随机森林和 Morgan 分子指纹组合的机器学习定量和定性模型, 从 SPECS 数据库包含的 22 万种化合物中筛选出 16 种具有潜在高 PDE7A 抑制活性的化合物。其中发现一类具有全新骨架的化合物 J41, 经活性测定发现其具有显著高于现有 PDE7A 阳性化合物 BRL-50481 的生物活性 (J41:  $IC_{50}=30$  nM, BRL-50481:  $IC_{50}=260$  nM), 有望成为开发新型 PDE7A 抑制剂的候选化合物。本研究为推进新型 PDE7A 抑制剂的开发及相关疾病的治疗提供了有效的科学数据。

关键词: 磷酸二酯酶 7A; 化合物筛选; 化学信息学; 机器学习

## 参考文献

- [1] Zheng L, Aimaiti Z, Long L, et al. Discovery of 4-Ethoxy-6-chloro-5-azaindazoles as novel PDE4 inhibitors for the treatment of alcohol use disorder and alcoholic liver diseases[J]. J Med Chem. 2024, 67:728-753.
- [2] Peng T, Qi B, He J, et al. Advances in the development of phosphodiesterase-4 inhibitors[J]. J Med Chem. 2020, 3: 10594-10617.
- [3] Huang J, Zhu B, Xu J, et al. Advances in the development of phosphodiesterase 7 inhibitors[J]. Eur J Med Chem. 2023, 250:115194.

# 降低靶向亲和力并维持稳定结合：环 Tat 肽的二维界面转变促进脂质体在肿瘤微环境中的渗透

刘含笑<sup>1</sup>，唐忠捷<sup>2</sup>，段学辉<sup>1</sup>，赵晓天<sup>3</sup>，徐巍<sup>1</sup>，赵坤<sup>3</sup>，唐宜轩<sup>1\*</sup>，李昶<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup> 山东第一医科大学药学院（药物研究所），医学科技创新中心，先进药物递释系统全国重点实验室，济南市青岛路 6699 号，250117

<sup>2</sup> 西南大学药学院，重庆市天生路 2 号，400715

<sup>3</sup> 山东大学药学院，济南市文化西路 44 号，250012

\*Email: tangxuan3142@163.com; chongli2009@gmail.com

脂质体等纳米尺度载体在临床肿瘤治疗中受其在组织微环境中扩散能力的制约。细胞穿膜肽等配体的修饰可以增强载体与细胞膜的识别，但与细胞间的强亲和作用抑制了载体的解离，从而阻碍了其对于细胞层的穿透。环型设计是调控多肽生物活性的经典方法，我们猜想环型肽调控多肽生物活性的重要基础是其改变了和配体之间的亲和力。因此，以经典穿膜肽 Tat 肽为模型，我们设计其对应的环型 Tat 肽（cTat）。通过分子动力学模拟的计算，结果显示环型 Tat 肽与细胞膜间的亲和力更低，但其环型设计使多肽和细胞膜的结合更为紧密。利用表面等离子共振技术，我们证实 cTat 肽相比 Tat 肽的解离常数提高了约 10 倍，但具有与 Tat 肽相近的解离常数（ $K_{off}$ ）。体外研究表明，这类亲和力的差异有助于 cTat 修饰脂质体（cTat-Lip）更好地渗透内皮细胞和肿瘤球。同时，体内研究显示 cTat-Lip 可促进载体在肿瘤组织中的均匀分布，从而提高药物疗效。综上，本研究提出了降低配体亲和力有助于载体在肿瘤区域的渗透，并解析了细胞穿膜肽环型二维结构的转换对其解离常数的影响。本项研究的成果可为合理使用细胞穿膜肽进行靶向载体构建提供参考。

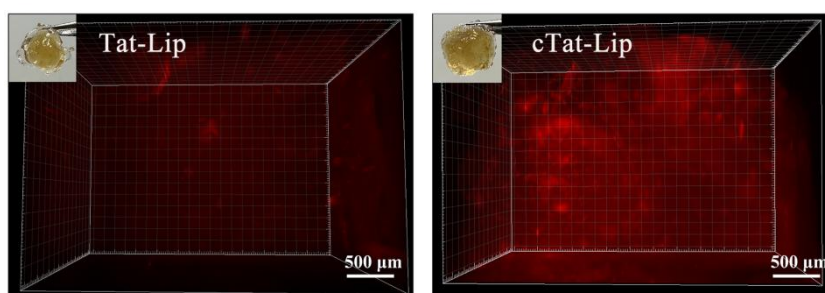


图 1. 透明化肿瘤组织的光片显微镜成像结果显示 cTat-Lip 可介导脂质体在肿瘤均匀渗透

关键词：肿瘤；渗透；Tat肽；解离常数；脂质体

# 阿司匹林丁香酚酯减轻其前体药物不良反应的研究

陶琦, 申栋帅, 范丽萍, 冯晨婧, 李剑勇\*, 杨亚军\*

中国农业科学院兰州畜牧与兽药研究所, 农业农村部兽药创制重点实验室,  
甘肃省新兽药重点实验室, 兰州 730050

\*Email: taoqi19951224@163.com, yangyue10224@163.com, lijy1971@163.com

**摘要:** 阿司匹林对胃肠道的副作用和丁香酚的刺激性及不稳定性限制了其应用。基于前药原理, 通过酯化反应合成了阿司匹林丁香酚酯 (aspirin eugenol ester, AEE)。研究表明, AEE 具有确切的抗炎、抗氧化、降血脂和预防血栓形成等作用, 效果优于前体药物 Asp 和/或 Eug, 具有很好的成药性。本研究考察并比较了 AEE 及其前体药物, 对小鼠尾部出血时间和出血量的影响, 以及对大鼠胃肠黏膜损伤的影响。对小鼠连续 1 周灌服给予小剂量的 AEE 及其前体药物后, 外伤造小鼠尾部出血模型, 考察 AEE 对出血时间和出血量的影响; 对大鼠连续 1 周灌服给予大剂量 AEE 及其前体药物后, 考察 AEE 等对大鼠胃肠黏膜损伤及肠道菌群的影响。结果显示, 相比于对照组, Asp 和 Asp-Eug 联合给药能够显著增加出血时间和出血量; 而 AEE 和 Eug 则无显著影响。大剂量的 Asp-Eug 联合给药 1 周后, 大鼠死亡 4 只 (共 6 只), AEE 和 Asp (500 mg/kg) 组大鼠则无死亡; Asp 可导致大鼠机体产生严重的氧化应激和炎症反应, 但 AEE 则无显著影响 ( $P>0.05$ ); 病理学检查结果显示, Asp 可造成大鼠胃、肠黏膜的严重损伤, 及肺组织出血; 而 AEE 则无显著影响 ( $P>0.05$ ); 16S 测序结果显示, 相较于 Asp, AEE 对大鼠肠道菌群的影响较小; AEE 可以显著影响粪便代谢物水平, 如 Lysylleucine, Palmitoleic acid, Cholic acid, Sucrose 等。

以上结果说明 AEE 可有效降低其前体药物造成的出血和胃肠黏膜损伤等不良反应; 其中 AEE 可能通过改善菌群结构和代谢物水平, 减轻前体药物对胃肠黏膜的损伤。

**关键词:** 阿司匹林丁香酚酯(AEE); 阿司匹林 (Asp); 丁香酚 (Eug); 胃肠道损伤; 16S

参考文献:

- [1] X.-z., Niu, J.-r., Wei, X.-j., *et al.* Synthesis of aspirin eugenol ester and its biological activity [J]. *Medicinal Chemistry Research*. 2011, 21, 995-999.
- [2] Li J, Yu Y, Yang Y, *et al.* A 15-day oral dose toxicity study of aspirin eugenol ester in Wistar rats [J]. *Food Chem Toxicol*, 2012, 50(6):1980-5.
- [3] Li J, Kong X, Li X, *et al.* Genotoxic evaluation of aspirin eugenol ester using the Ames test and the mouse bone marrow micronucleus assay [J]. *Food Chem Toxicol*. 2013, 62:805-9.
- [4] Zhang ZD, Yang YJ, Liu XW, *et al.* Aspirin eugenol ester ameliorates paraquat-induced oxidative damage through ROS/p38-MAPK-mediated mitochondrial apoptosis pathway [J]. *Toxicology*, 2021 Apr15, 453:152721.

# 基于 PDL1 适配体的光响应 DNA 纳米弹簧用于 T 细胞可控增殖与激活

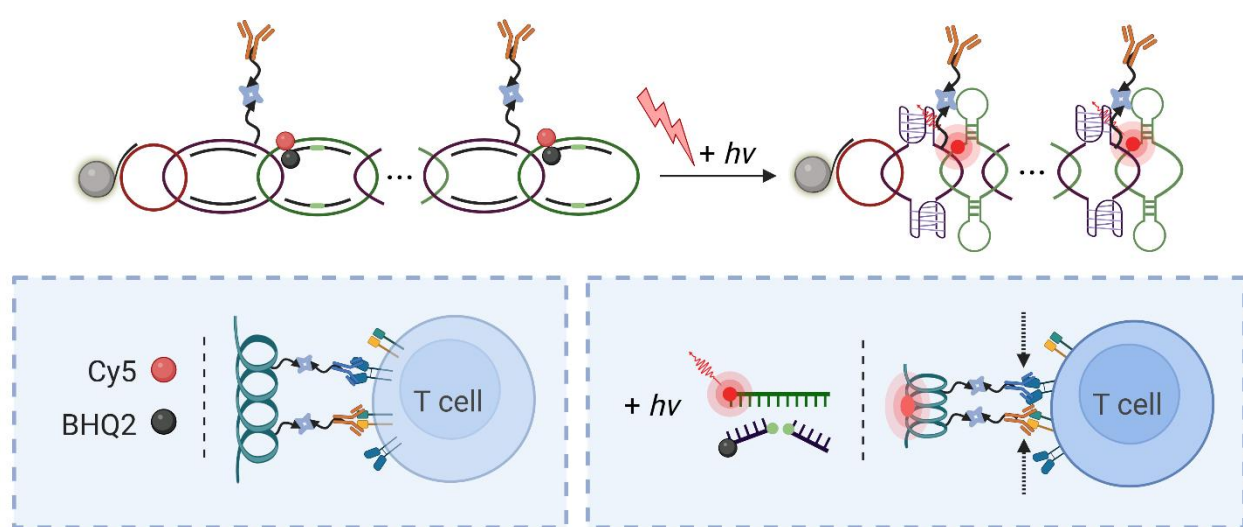
王丹钰, 黄梦雨, 易桦, 张振中, 张开翔\*

郑州大学药物研究院, 河南郑州, 450001

\*Email: zhangkx@zzu.edu.cn

免疫治疗相对于传统化疗、放疗、手术等癌症疗法具有疗效高、特异性强、不良反应小等优点。利用 DNA 纳米结构具有的可编程性与机械强度等优势来实现类似弹簧样运动, 以可控的手段激活免疫细胞的增殖, 可迅速、持久清除肿瘤细胞。在此, 我们设计了一种基于 PDL1 适配体的光响应可重构的 DNA 纳米弹簧, 利用上转换纳米材料 UCNPs 在近红外激发下可发射紫外-可见光切割 PC-Linker, 有效避免了背景光干扰, 对生物组织几乎无损伤。重要的是, 通过链霉亲和素和生物素相互作用将 CD3 抗体和 CD28 抗体偶联到 DNA 纳米弹簧, 可以特定地与 T 细胞上 CD3 和 CD28 受体结合。经近红外光照射 PC-Linker 断裂, 暴露出的碱基序列经过碱基互补配对形成 PDL1 适配体, 实现 DNA 纳米弹簧的光响应收缩, 从而距离可控地动态调节 CD3 和 CD28 受体聚集, 促进 T 细胞增殖。同时, 形成的 PDL1 适配体可以阻断免疫检查点 PD1 与 PDL1 的相互作用, 从而进一步激活 T 细胞的杀伤作用, 增强肿瘤免疫治疗效果。总之, 我们开发了一种基于适配体功能化光响应可重构的 DNA 纳米弹簧, 实现了对 T 细胞的可控增殖与激活, 并有效提高了癌症免疫治疗的效果。

关键词: DNA 纳米弹簧; T 细胞可控激活; 受体距离调控; 光响应; 肿瘤免疫治疗



**Schematic 1.** Functionalized light-responsive reconfigurable DNA nanosprings based on PDL1 aptamer for controlled proliferation and activation of T cells.

## 参考文献

- [1] van de Donk, Niels WCJ, and Sonja Zweegman. "T-cell-engaging bispecific antibodies in cancer." *The Lancet* 402.10396 (2023): 142-158.
- [2] Wei, Joyce, et al. "CD22-targeted CD28 bispecific antibody enhances antitumor efficacy of odronextamab in refractory diffuse large B cell lymphoma models." *Science Translational Medicine* 14.670 (2022): eabn1082.
- [3] Skokos, Dimitris, et al. "A class of costimulatory CD28-bispecific antibodies that enhance the antitumor activity of CD3-bispecific antibodies." *Science translational medicine* 12.525 (2020): eaaw7888.
- [4] Yuan, Hengfeng, et al. "Multivalent bi-specific nanobioconjugate engager for targeted cancer immunotherapy." *Nature nanotechnology* 12.8 (2017): 763-769.

# 脂质递药系统调控肿瘤免疫

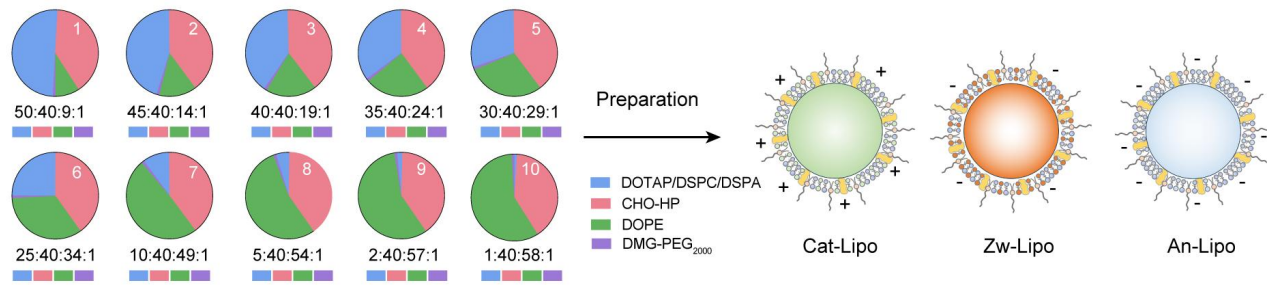
郭倩倩<sup>1</sup>, 许晓轩<sup>2</sup>, 王当歌<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>上海交通大学医学院附属第一人民医院, 上海市松江区新松江路 650 号, 201699

<sup>2</sup>中国科学院上海药物研究所, 上海市浦东新区海科路 501 号, 201203

\*Email: dgwang@shsmu.edu.cn

免疫治疗为临床恶性肿瘤的治疗带来了革新, 但仍面临响应率低、治疗效果不理想等诸多难题<sup>[1]</sup>。肿瘤存在多重免疫抑制和肿瘤抗原呈递不足是导致上述难题的重要因素<sup>[2]</sup>。针对肿瘤免疫分子特征与药物治疗适配这一关键科学问题, 我们通过构建一系列脂质递药系统实现了生物活性大分子免疫调节药物向靶部位的高效递送。为增强肿瘤抗原呈递, 基于理性化设计构建了兼具高效淋巴结递送和树突状细胞 (DCs) 摄取转染效率的脂质纳米粒, 实现了STING激动剂和mRNA肿瘤抗原的高效递送, 激活抗原表位特异性T细胞应答, 抑制肿瘤生长<sup>[3]</sup>。进一步地, 我们构建了具有不同表面电性的脂质体, 研究了脂质体表面电性与其免疫佐剂效应之间的关系。研究发现, 区别于已知的阳离子脂质载体的佐剂效应, 强负电性脂质体在具有良好的细胞相容性的基础上, 也具有促进DCs熟化的功能; 发现强负电性脂质体通过提高cDC2类群增强Th1和Th2型细胞应答, 同时也提高了CD8<sup>+</sup> T细胞的比例与功能; 该研究有望为拓展脂质载体的佐剂效应, 开发脂质载体疫苗提供重要线索<sup>[4]</sup>。增强肿瘤抗原呈递的同时, 克服肿瘤微环境的多重免疫抑制也至关重要。我们也将介绍在利用脂质载体构建肿瘤生理病理自适性递送系统解除肿瘤免疫抑制方面的最新研究进展。



**Figure 1** Fabrication of liposomes with different surface charges for testing the intrinsic adjuvant effects

关键词: 脂质递药系统; 免疫治疗; 肿瘤。

参考文献:

- [1] Peri A, Salomon N, Wolf Y, et al. The landscape of T cell antigens for cancer immunotherapy [J]. Nat Cancer, 2023, 4: 937-954.
- [2] Sun X, Xu X, Wang J, et al. Acid-switchable nanoparticles induce self-adaptive aggregation for enhancing antitumor immunity of natural killer cells [J]. Acta Pharm Sin B, 2023, 13: 3093-3105.
- [3] Zhou L, Yi W, Zhang Z, et al. STING agonist-boosted mRNA immunization via intelligent design of nanovaccines for enhancing cancer immunotherapy [J]. Natl Sci Rev, 2023, 10: nwad214.
- [4] Guo Q, Xu X, Lai X, et al. Antigen/adjuvant-free liposome induces adjuvant effects for enhancing cancer immunotherapy [J]. Exploration, 2024, revised.



# 奇楠沉香乙醇提取物对小鼠高尿酸血症肾损伤及纤维化的作用

王佳敏<sup>1</sup>, 吴铠初<sup>1</sup>, 陈哲<sup>1</sup>, 陈蓉<sup>1</sup>, 兰天<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>广东药科大学药学院, 广州市, 510006

<sup>2</sup>哈尔滨医科大学药学院, 哈尔滨市, 150081

\*Email: lantian@gdpu.edu.cn

**摘要：目的** 探究奇楠沉香对氧嗪酸钾联合次黄嘌呤诱导的小鼠高尿酸血症肾病的药效作用。**方法** 将 70 只雄性 C57/6J 小鼠随机分为 7 组，分别为正常组、模型组、别嘌醇组、苯溴马隆组、奇楠沉香低中高剂量组。除正常组外，每组小鼠均通过腹腔注射氧嗪酸钾以及灌胃次黄嘌呤诱导高尿酸血症模型，造模的同时通过灌胃给予治疗药物连续 21 天。记录小鼠体重及肾脏重量。取血清检测尿酸 (UA)、肌酐水平 (SCr)、尿素氮浓度 (BUN)，取尿液上清检测尿酸水平以及 24 h 尿蛋白含量，对肾脏组织进行 HE 染色、天狼猩红染色、Masson 染色以及 CD68 免疫组化染色；取肝脏组织进行 HE 染色；对肾组织中炎症相关指标和纤维化相关指标的 mRNA 水平和蛋白水平表达检测。**结果** 与模型组小鼠相比，奇楠沉香组小鼠尿量、肾体比、血清的 UA、SCr、BUN 浓度降低，尿液的 UA 升高、24 h 尿蛋白含量降低，肾损伤和巨噬细胞浸润得到缓解，肾纤维化情况得到显著改善并且肝脏组织未出现损伤。奇楠沉香还能降低 *Nlrp3*、*Il-1 $\beta$* 、*Mcp-1*、*F4/80* 以及 *Fn1*、*Tgf- $\beta$ 1*、*Timp-1* 和 *Col4 $\alpha$ 1* 的 mRNA 表达水平，减少 KIM-1、NLRP3、FN 的蛋白表达水平。**结论** 奇楠沉香可抑制炎症和纤维化，从而达到降尿酸和肾脏保护效果。

**关键词：**奇楠沉香；高尿酸血症；肾脏损伤；炎症；肾纤维化

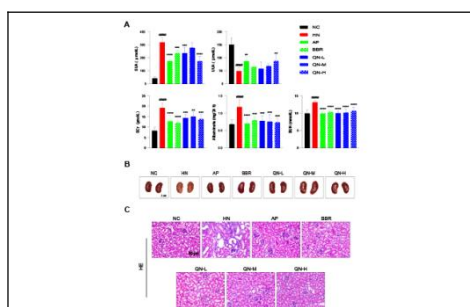


Fig. 1 Effect of Qi-Nan Agarwood on uric acid level and renal function in HN mice.

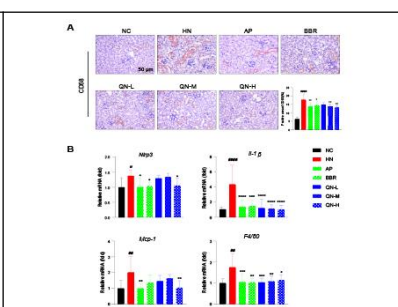


Fig. 2 Effect of Qi-Nan Agarwood on renal inflammation in HN mice.

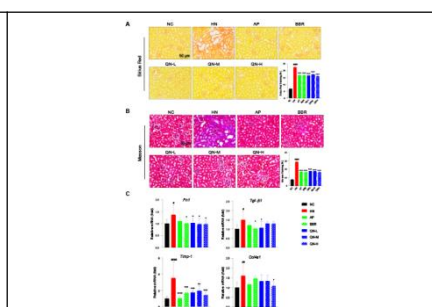


Fig. 3 Effect of Qi-Nan Agarwood on renal fibrosis in HN mice.

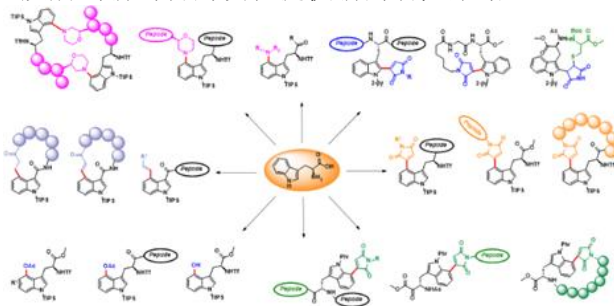
# 肽类化合物库的构建加速肠靶向 FXR 拮抗剂的发现

王江

临港实验室，上海市浦东新区半夏路 100 弄 16 号楼 505，201318

\*Email: jwang@lglab.ac.cn

肽类药物治疗领域广泛，因其独特的分子拓扑结构，使肽类分子具有靶标亲和力高、特异性强，膜渗透性高，代谢稳定性强，具有良好的成药性。基于申请人在非天然氨基酸不对称合成、动态拆分的研究基础，我们运用定点修饰新方法构建肽类化合物库，拓展了高效合成方法学的技术体系。吡啶 C4 位和 C7 位都是难以进行定点修饰的惰性位点，对其进行高区域选择性的官能团化可高效实现肽类化合物库的构建。我们采用定点修饰实现了含色氨酸多肽吡啶 C2 位马来酰亚胺修饰、C4 位乙酰氧化修饰、C4 位氨基化修饰、C4 位马来酰亚胺修饰和 C7 位马来酰亚胺修饰等，并成功构建环肽骨架（图 1）<sup>[1-3]</sup>。该高效合成方法反应条件温和、底物适用范围广，具有良好的区域选择性，多肽手性保持，具有良好的立体专一性，实现了 18-38 元等大环环肽的构建，该类方法具有较强的实用性，为环肽类化合物特别是大环环肽类化合物的合成提供新的研究思路。基于肽类化合物库的构建我们实现了“肠靶向”FXR 拮抗剂先导化合物的快速发现，揭示了 FXR 的新结合位点和拮抗新机制，为 NASH 疾病创新药物的发现提供新的研究策略。



**Figure 1.** Developing new methods for Site-Specific Modification to construct a peptide compound library

关键词：定点修饰、肽类化合物、先导化合物

## 参考文献

- [1] Peng J., Li C., Khamrakulov M. et al. Rhodium(III)-Catalyzed C–H Alkenylation: Access to Maleimide-Decorated Tryptophan and Tryptophan-Containing Peptides [J]. *Org. Lett.*, 2020, (22): 1535-1541.
- [2] Li J., Sun J., Zhang X., et al. Synthesis of maleimide-braced peptide macrocycles and their potential anti-SARS-CoV-2 mechanisms [J]. *Chem. Commun.*, 2023, (59): 868-871.
- [3] Zhang Y., Hu S., Li Y., et al. Macrocyclization of Maleimide-Decorated Peptides via Late-Stage Rh(III)-Catalyzed Trp(C7) Alkenylation [J]. *Org. Lett.*, 2023, (25): 2456-2460.

# 鼻咽癌新靶点 TAX1BP1 的识别及其先导发现

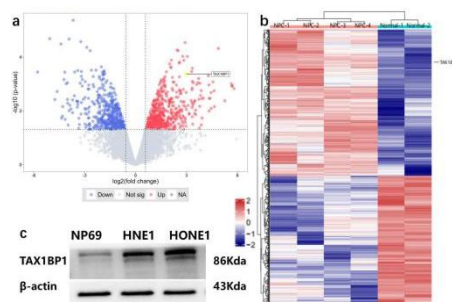
李敏<sup>1</sup>, 董海峰<sup>1</sup>, 杨阳<sup>1</sup>, 吕巧莉<sup>2\*</sup>, 王林啸<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>江西科技师范大学, 南昌市青山湖区经济技术开发区枫林大道 605 号, 330013

<sup>2</sup>江西省肿瘤医院, 南昌市青山湖区北京东路 519 号, 330029

\*Email: [wanglinxiao542@163.com](mailto:wanglinxiao542@163.com); [lvqiaoli2008@126.com](mailto:lvqiaoli2008@126.com)。

TAX1BP1 基因及其编码的蛋白在所有脊椎动物中均有表达, 并且在进化上高度保守。该基因位于人类 7 号染色体上, 其蛋白在多种组织中表达, 尤其在肾脏和脑中表达量较高。TAX1BP1 蛋白通过其复杂的结构域, 在宿主防御病原体、调节先天免疫系统以及细胞自噬过程中发挥关键作用。特别是在鼻咽癌的发生与发展中, TAX1BP1 显示出显著的作用, 其在鼻咽癌细胞中的高表达与患者的不良预后密切相关。通过敲减 TAX1BP1, 可以显著抑制鼻咽癌细胞的增殖、迁移和侵袭, 同时促进细胞凋亡和降低自噬水平, 揭示了 TAX1BP1 作为鼻咽癌治疗靶点的潜力。在此基础上, 我们采用人工智能、虚拟筛选和分子动力学等前沿技术, 成功识别了一系列针对 TAX1BP1 的先导化合物。其中, 化合物 Hit-6 在体外实验中显示出对鼻咽癌细胞 HONE1 的显著抑制活性, 其效果与临床上广泛使用的抗癌药物吉西他滨相当。这一发现不仅进一步验证了 TAX1BP1 在鼻咽癌发病机理中的关键角色, 也为开发新型鼻咽癌治疗药物提供了重要的化学基础。通过精确靶向 TAX1BP1, Hit-6 及其衍生物有望成为鼻咽癌治疗的有效手段, 为患者带来新的希望。这项研究展示了将现代科技与生物医学研究相结合的强大潜力, 为未来癌症治疗药物的发现和开发开辟了新的道路。



**Figure 1** TAX1BP1 在癌细胞系中特异性高表达。a: 鼻咽癌细胞系与正常鼻咽细胞系差异蛋白质, b: 差异 RNA, c: WB 验证。

关键词: 鼻咽癌; TAX1BP1; 新靶标; 药物发现

参考文献

- [1] Wong, K.C.W., Hui, E.P., Lo, K.W. et al. Nasopharyngeal carcinoma: an evolving paradigm. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18: 679–695.

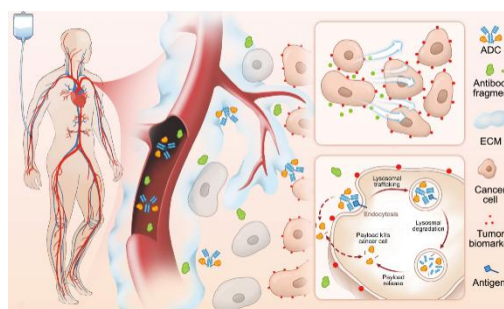
# 表位模拟肽识别策略驱动的抗体及其偶联药物分析新方法研究

王启钦<sup>1\*</sup>, 江正瑾<sup>1</sup>

<sup>1</sup>暨南大学, 广州市番禺区暨南大学番禺校区药学院, 511443

\*Email: qiqinxu@163.com

恶性肿瘤是危害我国国民健康的重大疾病, 发病率和死亡率一直处于上升趋势。抗体及其偶联药物(ADC)作为治疗恶性肿瘤的重磅生物药物, 具有靶向性强、疗效好和毒副作用低的特点, 是全球新药研发热点。复杂体系抗体药物分析不仅是其新药研发急需解决的关键限速瓶颈, 也是药物分析方法学研究的卡脖子难题。报告人近年来围绕抗体药物体内分析技术瓶颈展开系统研究, 主要针对传统靶抗原或蛋白配体亲和和技术存在的免疫识别缺陷, 提出发展“表位模拟肽-抗体药”靶向识别新策略, 进而驱动开发多肽功能化生物分离新材料、生物传感新技术及生物质谱新方法, 实现不同生物体系中十余种抗体及其偶联药物(Trastuzumab/Rituximab/Bevacizumab/Infliximab/T-DM1/Enhertu/BAT8001/BAT8010等)的分离分析、临床PK/PD监测、体内生物转化追踪分析, 相关抗体药物分析技术与药企及医院合作开展成果转化, 并助推药企抗HER2靶点ADC新药研发。



**Figure 1** In vivo analysis of antibody or antibody drug conjugates

关键词: 抗体药物; 表位模拟肽; 亲和识别; 体内分析; 恶性肿瘤

参考文献

- [1] Yang J, Zhou A, Li M, et al. Mimotope peptide modified pompon mum-like magnetic microparticles for precise recognition, capture and biotransformation analysis of rituximab in biological fluids [J]. Acta Pharm. Sin. B, 2023.
- [2] Lei Y, Shen Y, Zuo C, et al. Emerging affinity ligands and support materials for the enrichment of monoclonal antibodies [J]. TrAC Trend. Anal. Chem., 2022, 116744.

# Identification of indocyanine green as a STT3B inhibitor against mushroom $\alpha$ -amanitin cytotoxicity

Bei Wang<sup>1,7</sup>, Arabella H. Wan<sup>2,7</sup>, Yu Xu<sup>1,7</sup>, Ruo-Xin Zhang<sup>1</sup>, Ben-Chi Zhao<sup>1</sup>, Xin-Yuan Zhao<sup>1</sup>, Yan-Chuan Shi<sup>3</sup>, Yong-Bo Xue<sup>4</sup>, Yong Luo<sup>4</sup>, G. Gregory Neely<sup>5</sup>, Guo-Hui Wan<sup>6\*</sup>, **Qiao-Ping Wang<sup>1\*</sup>**

<sup>1</sup> Laboratory of Metabolism and Aging, School of Pharmaceutical Sciences (Shenzhen), Shenzhen Campus of Sun Yat-sen University, Shenzhen 518107, P. R. China

<sup>2</sup> Department of Pathology, The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, P. R. China

<sup>3</sup> Obesity and Metabolic Disease Research Group, Diabetes and Metabolism Division, Garvan Institute of Medical Research, Darlinghurst, 2010, Sydney, Australia

<sup>4</sup> School of Pharmaceutical Sciences (Shenzhen), Shenzhen Campus of Sun Yat-sen University, Shenzhen 518107, P. R. China

<sup>5</sup> Dr. John and Anne Chong Laboratory for Functional Genomics, Charles Perkins Centre and School of Life & Environmental Sciences, The University of Sydney, Sydney, NSW 2006, Australia

<sup>6</sup> School of Pharmaceutical Sciences, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510275, P. R. China

<sup>7</sup> These authors contributed equally: Bei Wang, Arabella H. Wan, Yu Xu.

\*Correspondence: wanguoh@mail.sysu.edu.cn (G.H.W.) or wangqp7@mail.sysu.edu.cn(Q.P.W.)

The “death cap”, *Amanita phalloides*, is the world’s most poisonous mushroom, responsible for 90% of mushroom-related fatalities. The primary active component in the death cap mushroom is the cyclic peptide  $\alpha$ -amanitin, which is known as a selective inhibitor of RNA polymerase II and III. In this study, we performed a genome-wide CRISPR loss-of-function screen to identify how  $\alpha$ -amanitin kills human cells. We identified the N-glycan biosynthesis pathway was required for  $\alpha$ -amanitin toxicity. Of notice, *STT3B*, a key enzyme for N-glycan biosynthesis, is identified as a top-ranking hit. By combining with an *in silico* screening for STT3B inhibitors using an FDA-approved molecule library, we successfully identified the on-market drug indocyanine green (ICG) as a STT3B inhibitor that could block the toxic effect of  $\alpha$ -amanitin in cells and liver organoids. Furthermore, we showed that ICG could reduce both liver and kidney toxicity of  $\alpha$ -amanitin in mice, resulting in an overall increase in animal survival. Together, by combining a genome-wide CRISPR screen for  $\alpha$ -amanitin toxicity with an *in silico* drug screen and functional validation *in vivo*, our study highlights ICG as a STT3B inhibitor against the mushroom toxin.

CRISPR Screen,  $\alpha$ -Amanitin, STT3B, Antidote, Indocyanine green

## Reference

Wang, B. et al. Identification of indocyanine green as a STT3B inhibitor against mushroom  $\alpha$ -amanitin cytotoxicity. *Nature communications* 14, 2241, doi:10.1038/s41467-023-37714-3 (2023).

# 含芳基脲的噻吩联三嗪类 PI3K/mTOR 双靶点抑制剂的设计合成与抗肿瘤活性研究

王然<sup>1</sup>, 李敏<sup>2</sup>, 徐珊<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> 江西科技师范大学, 江西省南昌市昌北经济开发区枫林大道 605 号, 330013

<sup>2</sup> 江西科技师范大学, 江西省南昌市昌北经济开发区枫林大道 605 号, 330013

\*Email:xushan9891@126.com

**摘要:** 目前, 癌症成为我国致死首要疾病, 根据 Cancer Statistics 2023 预计 2023 年美国新发癌症病例和死亡人数数量, 以及基于癌症发病率和死亡率的最新人群数据对癌症发生的全面概述, 总的来说, 美国 2023 年预计出现 1958310 例左右新癌症病例, 相当于每天 5370 例。癌症给患者带来身体和经济上的双重沉重负担, 研发治疗癌症的药物成为人类研究的热点。PI3K/AKT/mTOR 通路是人类癌症最常发生失调的信号级联反应之一, 癌细胞依赖该信号通路维持生命活动。因此研发阻断 PI3K 和 mTOR 靶点的抗癌药物成为重要目标<sup>[1-3]</sup>。本论文以 GDC-0941 为设计原型, 利用骨架跃迁方法, 将其噻吩并嘧啶骨架拆分并引入结构对称的三嗪结构作为核心, 以改善化合物的药代动力学性质。保留有效活性基团吗啉并引入可增强 mTOR 抑制活性的脲片段, 以获得对 PI3K 和 mTOR 都具有抑制力的双重抑制剂。通过在脲片段上连接富含氮原子的芳香环来增强化合物对 PI3K 和 mTOR 蛋白的结合力, 并且在此基础上与脲片段连接处引入亚甲基期望改善化合物细胞通透性, 设计得 11 个化合物。以吗啉和 2,4,6-三氯-1,3,5-三嗪为原料, 通过亲核取代反应、Suzuki 铃木偶联反应和还原胺化等反应合成得化合物共 29 个, 并对其构效关系、药理活性评价及对乳腺癌作用机制进行了初步分析及探讨, 为今后 PI3K/mTOR 双重抑制剂的深入研究奠定了基础。

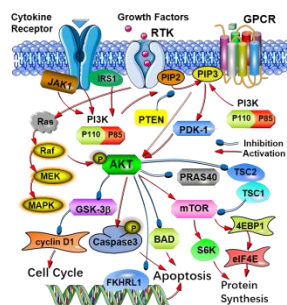


Figure 1. PI3K/Akt/mTOR signaling pathway diagram

**关键词:** 乳腺癌; 芳香脲; 噻吩联三嗪; PI3K  $\alpha$  /mTOR 双重抑制剂

**参考文献:**

- [4] X. Q. Lv, X. D. Ma, Y. Z. Hu. Furthering the design and the discovery of small molecule ATP-competitive mTOR inhibitors as an effective cancer treatment. *Expert Opinion on Drug Discovery*. 2013. 8(8), 991-1012.
- [5] Y. Liu, W. Z. Wan, Y. Li, G. L. Zhou, X. G. Liu. Recent development of ATP-competitive small molecule phosphatidylinositol-3-kinase inhibitors as anticancer agents. *Oncotarget*. 2017. 8(4), 7181-7200.
- [6] R. Y. He, B. Y. Xu, L. Ping, X. Q. Lv. Structural optimization towards promising  $\beta$ -methyl-4-acrylamido quinoline derivatives as PI3K/mTOR dual inhibitors for anti-cancer therapy: The in vitro and in vivo biological evaluation. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2021. 214, 113249.



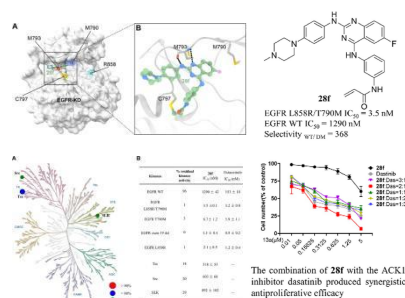
# 选择性 EGFR L858R/T790M 抑制剂的设计合成、抗肿瘤活性及联合治疗克服非小细胞肺癌获得耐药性的研究

王欣<sup>1</sup>, 王傲雪<sup>1</sup>, 曹雨<sup>1\*</sup>, 欧阳亮<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> 四川大学华西医院 生物治疗国家重点实验室, 成都, 6100414

\*Email: caoyu0709@139.com; ouyangliang@scu.edu.cn

肺癌是目前导致全球癌症患者死亡人数最多的癌症之一, 其中非小细胞肺癌(NSCLC)占比超过 80%。目前, 第三代表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR TKIs)在具有 EGFR<sup>T790M</sup> 突变的 NSCLC 中显示了有益的临床反应, 但其耐药性仍是临床面临的棘手问题。<sup>[1]</sup>因此, 发展高效选择性、低毒的 EGFR<sup>T790M</sup> 抑制剂以及研究克服获得性耐药的新策略具有重要意义。我们通过高通量筛选和基于结构的合理药物设计, 识别 **28f** 为新型选择性 EGFR<sup>L858R/T790M</sup> 抑制剂, 其显示出对 EGFR<sup>L858R/T790M</sup> 的高效抑制活性 (IC<sub>50</sub>=3.5 nM) 和 368 倍的 EGFR<sup>WT</sup> 选择性比 (IC<sub>50</sub>=1290 nM), 且具有良好的激酶谱选择性。在 NSCLC 耐药的 H1975 细胞中, **28f** 有效抑制 EGFR 异常激活及其介导的下游 AKT-ERK1/2 信号通路。在 H1975 异种移植瘤模型中, **28f** 具有良好抗肿瘤活性且无明显组织毒性。此外, **28f** 与 ACK1 抑制剂达沙替尼的组合治疗显著抑制了 EGFR/ACK1/AKT 磷酸化。该类联合治疗策略通过抑制 ACK1 介导的旁路通路在体内外产生了协同抗增殖功效<sup>[2]</sup>。综上, **28f** 作为治疗 NSCLC 候选化合物, 具有进一步优化研究价值。**28f** 和达沙替尼的联合治疗策略有望克服第三代 EGFR TKIs 在 NSCLC 治疗中的获得性耐药, 为发展 EGFR<sup>L858R/T790M</sup>-ACK1 双靶抑制剂提供了研究基础。



**Figure 1.** Discovery of selective EGFR<sup>L858R/T790M</sup> inhibitor **28f** and identification of a combination therapy.

关键词: EGFR 抑制剂; ACK1; 联合治疗; 耐药; 非小细胞肺癌

## 参考文献

[1] Shi K, Wang G, Pei J, et al. Emerging strategies to overcome resistance to third-generation EGFR inhibitors [J]. J HEMATOL ONCOL, 2022, 15(1).

[2] Pei J, Wang G, Wang A, et al. Design, Synthesis, and Antitumor Activity of Potent and Selective EGFR L858R/T790M Inhibitors and Identification of a Combination Therapy to Overcome Acquired Resistance in Models of Non-small-cell Lung Cancer [J]. J. Med. Chem, 2023, 66(8): 5719-52.

# L-多糖抗病毒活性的药学结构特征和作用靶点

张梅芳<sup>1,2</sup>, 杜凯欣<sup>1,2</sup>, 王鑫<sup>1\*</sup>

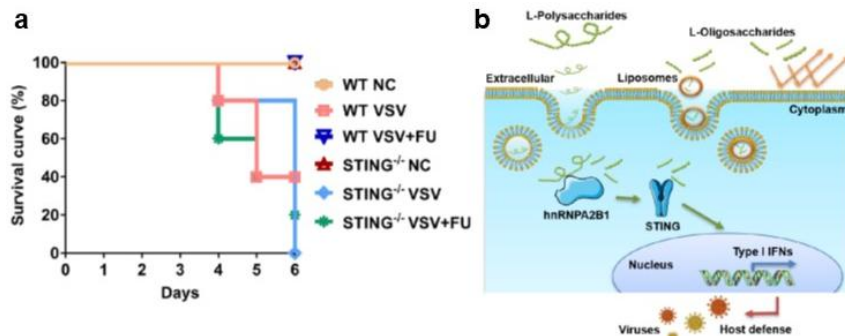
<sup>1</sup>海南大学药学院, 海南省海口市美兰区人民大道 58 号, 570228

<sup>2</sup>中国海洋大学医药学院, 山东省市南区鱼山路 5 号, 266003

\*Email: [xinwangPharm@hainanu.edu.cn](mailto:xinwangPharm@hainanu.edu.cn)

天然药物活性研究多聚焦小分子化合物, 多糖等大分子研究较少。近年来, 多糖类物质的免疫活性备受关注, 黄芪多糖等被用于疫苗佐剂, 但多糖作用靶点和作用机制仍不甚明确。临床研究表明, 对比常见的D-糖, 相对罕见的L-糖的抗病毒和免疫调节活性更好。进一步研究表明: 大分子多糖(聚合度大于20)将被主动运输进入细胞, 而低分子寡糖不能; L-多糖作用于胞质蛋白hnRNPA2B1并依赖STING通路诱导I型干扰素表达, 抑制感染, 但不明显炎症因子TNF $\alpha$ 表达; D-多糖可进入细胞但不诱导干扰素表达; L-寡糖进入细胞后也可诱导干扰素表达, 但胞外L-寡糖无干扰素诱导能力, 证明L-糖靶向胞内蛋白; 六聚L-寡糖可显著诱导干扰素表达。动物模型研究表明, 口服L-多糖提升小鼠外周血干扰素浓度、缓解感染症状、降低感染引起的死亡率; 在STING缺陷的小鼠中, L-多糖不能保护动物免受病毒感染。

该研究提出L-糖是多糖抗病毒和免疫活性的结构特征, 为进一步开发中药多糖提供了新思路; 阐明了胞质蛋白hnRNPA2B1是多糖的主要作用靶点, STING介导的干扰素表达是多糖抗病毒活性的作用机制, 为L-多糖药学利用提供了理论支持; 研究解释了相同结构的寡糖不能重现多糖活性的分子机制, 为糖类药物开发提供了新策略。



**Figure 1, L-Polysaccharides Restricts Viral Infection via hnRNPA2B1-STING signaling.** a, Oral administration of L-polysaccharides protects wild-type but not STING-deficiency mice against viral infection. b, Graphic abstract.

关键词: 多糖; 抗病毒活性; 构效关系; hnRNPA2B1; 天然免疫

# 基于结构简化策略的吡咯类降尿酸活性分子的发现与活性评价

王振谦<sup>1</sup>, 张志姣<sup>1</sup>, 史晓雨<sup>1</sup>, 廖晖<sup>2</sup>, 吴婷<sup>2</sup>, 庞建新<sup>2</sup>, 展鹏<sup>1\*</sup>, 刘新泳<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> 山东大学药学院, 济南市文化西路 44 号, 250012

<sup>2</sup> 南方医科大学药学院, 广州市广州大道北 1838 号, 510515

\*Email: xinyongl@sdu.edu.cn; zhanpeng1982@sdu.edu.cn

高尿酸血症是指在正常嘌呤饮食下, 非同日两次空腹血尿酸浓度 $\geq 420 \mu\text{mol/L}$  的情况。痛风是由单钠尿酸盐沉积所致的晶体相关性关节病, 与高尿酸血症直接相关<sup>[1]</sup>。目前临床常用的降尿酸药物虽然在降低血尿酸水平方面具有显著治疗效果<sup>[2]</sup>, 但毒性较大且无法预防由高尿酸血症引发的痛风性肾病、高血压等多种并发症。而具有标本兼治、协同增效以及综合性治疗特点的天然降尿酸分子在慢性病的整体治疗中表现出独特优势<sup>[3]</sup>。鉴于此, 课题组前期基于表型筛选发现了天然降尿酸分子 $\beta$ -咔啉-1-丙酸, 并通过结构优化得到了 $\beta$ -咔啉类活性分子 E1。因此, 本研究以 E1 作为先导化合物, 在药效团模型的指导下, 综合运用骨架跃迁、取代基修饰及生物电子等排等策略, 对 E1 的核心母环、阴离子基团进行了多样性修饰, 设计合成了 58 个吡咯类化合物。小鼠体内降血尿酸实验结果显示, 化合物 LQ-2、ZL-12 的体内降尿酸活性 (尿酸下降率分别为: 88.68%、92.51%) 远超上市药物雷西纳德 (30.96%)。同时, 化合物 LQ-2、ZL-12 在体外抑制尿酸转运蛋白 1 (URAT1) 的活性 ( $\text{IC}_{50}$  分别为  $2.11 \mu\text{M}$ 、 $2.66 \mu\text{M}$ ) 均显著优于雷西纳德 ( $\text{IC}_{50} = 4.84 \mu\text{M}$ )。综上所述, 本研究通过对 $\beta$ -咔啉类活性分子 E1 进行结构优化得到了吡咯类降尿酸分子 LQ-2、ZL-12, 具有进一步开发的前景。

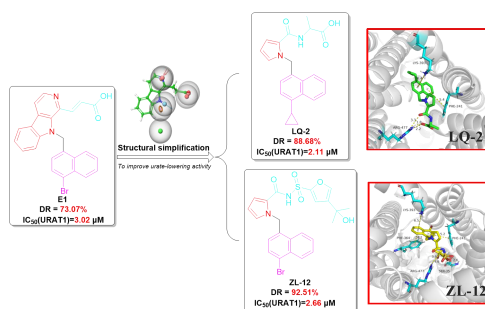


Figure 1. Design idea and activity evaluation of representative compounds LQ-2 and ZL-12

关键词：高尿酸血症，痛风，天然产物，结构简化，URAT1

## 参考文献

- [1] Zhao T, Zhang J, Tao Y, Liao H, Zhao F, Liang R, Shi X, Zhang Z, Ji J, Wu T, Pang J, Liu X, Zhan P. Discovery of Novel Bicyclic Imidazolopyridine-Containing Human Urate Transporter 1 Inhibitors as Hypouricemic Drug Candidates with Improved Efficacy and Favorable Druggability. *J Med Chem*, 2022, 65: 4218-4237.
- [2] Dalbeth N, Gosling A L, Gaffo A, et al. Gout[J]. *The Lancet*, 2021, 397(10287): 1843-1855.
- [3] Beutler J A. Natural products as a foundation for drug discovery[J]. *Current protocols in pharmacology*, 2019, 86(1): e67.

# 基于多组学挖掘胆碱缺乏致化疗后血小板减少症发生的机制及预警模型建立

王志鹏<sup>1</sup>, 崔莉莉<sup>1</sup>, 高守红<sup>1</sup>, 李明明<sup>1</sup>, 陈万生<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>上海长征医院药剂科, 上海市凤阳路 415 号, 200003

\*Email: chenwansheng@smmu.edu.cn

## 摘要

**目的:** 基于多组学方法挖掘 XELOX 化疗方案(卡培他滨+奥沙利铂)致血小板减少症(TCP)的机制及建立预警模型。

**方法:** 采集接受 XELOX 辅助化疗的 CRC 患者治疗前的正常结直肠组织(CRT)、血浆和尿液样本。对 CRT 样本进行 RNA 测序和 DNA 甲基化检测, 同时对 CRT、血浆和尿液样本进行液相色谱-质谱联用的代谢组学分析。使用多组学因子分析(MOFA)对每个单组学分析中的差异表达因子(DEFs)进行整合分析。

**结果:** 血浆和 CRT 中胆碱缺乏是 TCP 最主要的相关特征, 可能是导致其他大多数 TCP 相关多组学 DEFs 的原因, 如 CRT 和血浆中代表鞘脂合成降低的代谢物, 溶质载体介导的跨膜转运增加的代谢物, 与神经元系统相关的基因的 DNA 高甲基化和表达增加的等。在血小板生成方面, TCP 相关的 DEFs 可能导致巨核细胞的非典型维持和分化, 导致血小板生成能力受到抑制, 使患者化疗后易发 TCP。本研究进一步建立了 TCP 预测模型并进行了验证, 训练集模型的曲线下面积(AUC)均>0.9, 验证集模型 AUC 为 0.778-0.926。

**结论:** 本研究结果明确了化疗后 TCP 发生的多组学机制, 建立了预警 TCP 的模型, 为开发预防 TCP 的精准治疗提供了思路。

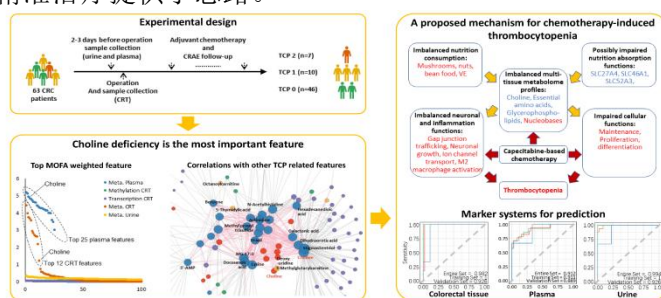


Fig 1. Construction and validation of early warning model of capecitabine-induced thrombocytopenia based on multi-omics analysis.

**关键词:** 卡培他滨; 胆碱; 血小板减少症; 化疗不良反应; 多组学分析

## 参考文献

[1] Li M, Sun X, Yao H, Chen W, Zhang F, Gao S, Zou X, Chen J, Qiu S, Wei H, Hu Z, Chen W. Genomic methylation variations predict the susceptibility of six chemotherapy related adverse effects and cancer development for Chinese colorectal cancer patients. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2021 Sep 15;427:115657.

[2] Li M, Chen J, Liu S, Sun X, Xu H, Gao Q, Chen X, Xi C, Huang D, Deng Y, Zhang F, Gao S, Qiu S, Tao X, Zhai J, Wei H, Yao H, Chen W. Spermine-Related DNA Hypermethylation and Elevated Expression of Genes for Collagen Formation are Susceptible Factors for Chemotherapy-Induced Hand-Foot Syndrome in Chinese Colorectal Cancer Patients. *Front Pharmacol.* 2021 Sep 1;12:746910.

# 新型小分子四价铂前药的设计与肿瘤免疫治疗评价

范仁铭<sup>1</sup>, 蔺锐卓<sup>1</sup>, 张硕<sup>2</sup>, 邓岙华<sup>1</sup>, 庄隽炎<sup>1</sup>, 刘洋<sup>2</sup>, 程卯生<sup>2</sup>, 卫高菲<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>西北工业大学医学研究院, 陕西省西安市碑林区, 邮编 710072

<sup>2</sup>沈阳药科大学制药工程学院, 辽宁省本溪市高新区, 邮编 117004

\*Email: weigf0605@163.com

线粒体作为细胞能量产生的主要场所, 在细胞生长过程中起着至关重要的作用。其结构由线粒体内膜和线粒体外膜以及独立编码的线粒体DNA (mtDNA) 构成。在肿瘤细胞中, 代谢从氧化磷酸化转变为有氧糖酵解, 导致线粒体功能障碍, 进而形成低氧诱导的肿瘤微环境和抗凋亡途径的激活。因此, 针对线粒体设计抗肿瘤药物成为近年来备受关注的研究热点。四价铂结构的轴向配体上引入了小分子药物APAP, 设计并合成了一种新的铂(IV)化合物OAP2(图 1A), 探究了线粒体膜重塑对肿瘤细胞的影响。从机制上来说(图 1B), 前药OAP2一方面能够通过下调线粒体蛋白Sam50的表达, 促进线粒体膜重塑和mtDNA的释放和dsDNA的蓄积, 激活细胞内cGAS-STING通路, 提高了传统铂类药物的免疫激活能力。另一方面, 前药OAP2进入细胞后产生的大量活性氧能够促进NLRP3炎症小体的成熟并诱导GSDMD-介导的细胞焦亡的发生。体内活性研究表明, 前药OAP2能够显著提高抗肿瘤活性并逆转肿瘤免疫抑制微环境, 提高免疫应答能力。这一前药分子为针对线粒体膜重塑的抗肿瘤药物的设计供了新的策略。

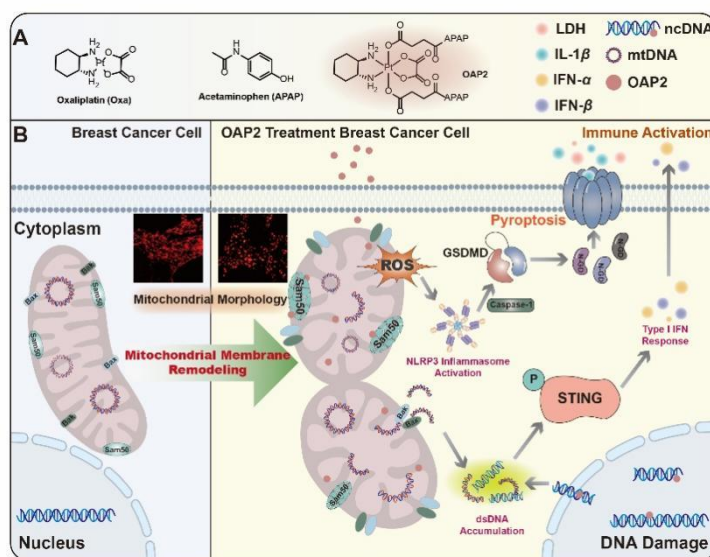


图 1. 前药 OAP2 的设计及作用机制

关键词: 四价铂; 前药; 肿瘤免疫治疗;

参考文献

[1] Fan Renming et al., Novel Pt(IV) complex OAP2 induces STING activation and pyroptosis via mitochondrial membrane remodeling for synergistic chemo-immunotherapy, Acta Pharmaceutica Sinica B, 2024, <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2023.11.032>



# Preliminary Research on the effect and mechanism of parthenolide on human colorectal cancer HCT15 and HCT15/FU cells

Xing-tao Wu<sup>1</sup>, Ting Xie<sup>1</sup>, Yan-yan Yan<sup>1,2\*</sup>, Jian-ye Zhang<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Guangzhou Municipal and Guangdong Provincial Key Laboratory of Molecular Target & Clinical Pharmacology, The NMPA and State Key Laboratory of Respiratory Disease, School of Pharmaceutical Sciences and the Fifth Affiliated Hospital, Guangzhou Medical University, Guangzhou, 511436, China

<sup>2</sup>School of Medicine, Shanxi Datong University, Datong, 037009, PR China

\*Email: zwsanyan@163.com; jianyez@163.com

Parthenolide (PTL), obtained by purification from the *Tanacetum parthenium*, is a sesquiterpene lactone compound that has been shown to possess a variety of pharmacological activities. Its methylene  $\gamma$ -lactone ring and epoxy group are its biological active sites, which can bind specifically to a variety of functional proteins, induce cellular oxidative stress, and interfere with various biological reaction processes in organisms<sup>[1]</sup>. It can exert a series of biological effects such as anti-inflammatory, antibacterial and anti-tumor<sup>[2]</sup>. PTL and its derivatives only have specific killing effect on cancer cells, and have great potential in overcoming drug resistance and improving drug sensitivity. As a low-toxicity and high-efficiency natural medicine ingredient, PTL provides an opportunity for new drug research and development. This study explored the effect and mechanism of PTL on colorectal cancer cells. Here, MTT assay was used to detect the anti-proliferative ability of PTL in human colorectal cancer HCT15 and HCT15/FU cells. Plate clone formation assay, Trans-well invasion, migration assay and wound healing assay were utilized to detect the effects of PTL on the proliferation, migration, and invasion of HCT15 and HCT15/FU cells. Protein expression was investigated using Western Blot assay. We demonstrate here that PTL inhibits proliferation, migration and invasion of HCT15 and HCT15/FU in a concentration-dependent manner, and the IC<sub>50</sub> values were  $6.79 \pm 0.68 \mu\text{M}$  and  $5.60 \pm 0.97 \mu\text{M}$  after 48 h, respectively. Additionally, PTL can regulate the expression of proteins such as c-Mys, N-Cadherin, and E-Cadherin. Our experimental data support that PTL can inhibit the proliferation, migration and invasion of both sensitive and resistant strains of human colorectal cancer HCT15 cells. PTL is expected to be a prodrug for the treatment of colorectal cancer.

**Keywords:** Parthenolide; Colorectal cancer; Cell proliferation; Migration; Invasion

## References

[1] Liu J, Cui M, Wang Y, Wang J. Trends in parthenolide research over the past two decades: A bibliometric analysis. *Heliyon*, 2023;9:e17843.

[2] Carlisi D, Lauricella M, D'Anneo A, et al. Parthenolide and Its Soluble Analogues: Multitasking Compounds with Antitumor Properties. *Biomedicines*, 2022;10:514.



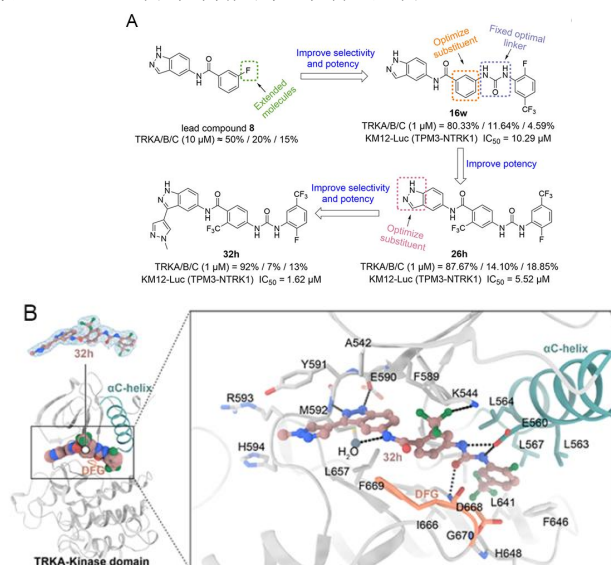
# 新型 TRKA 选择性抑制剂的合理设计、晶体学分析及抗 NTRK1 融合肿瘤研究

吴永亚<sup>1</sup>, 冯国泰<sup>1</sup>, 王贯<sup>1</sup>, 欧阳亮<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>四川大学生物治疗全国重点实验室, 四川省成都市武侯区人民南路 17 号, 610041,

\*Email: ouyangliang@scu.edu.cn

神经生长酪氨酸受体激酶 1/2/3(NTRK1/2/3) 基因编码原肌球蛋白受体激酶 1/2/3(TRK1/2/3), 可调节细胞增殖、分化、代谢和凋亡等。NTRK 基因融合是多种肿瘤明确的致癌驱动因素, TRKA 是 TRK 家族中最常见的致癌激酶。目前暂无选择性靶向 TRKA 的小分子抑制剂用于临床治疗<sup>[1-2]</sup>。本研究基于 TRKA/B/C 的关键氨基酸分析、药效团模型的构建和多重对接策略得到了具有 1*H*-吡唑骨架的先导化合物 **8**, 通过构效关系探索、结构优化、激酶抑制活性和肿瘤细胞抑制活性双重评估等方法, 最终发现了 TRKA 小分子抑制剂 **32h**。它在 1  $\mu\text{M}$  浓度下对 TRKA/B/C 激酶的抑制率分别为 92%、7%和 13%, 抑制 TRKA 的  $\text{IC}_{50}$  为 72 nM, 抑制 TRKB/C 的  $\text{IC}_{50}$  均大 1000 nM, 表现出良好的亚型选择性。共晶结构表明, **32h** 以独特的“竞争+变构”双重作用模式与 TRKA 结合。在 NTRK1 过表达和 ETV6-NTRK1 融合的肿瘤细胞和动物模型中表现出良好的抗肿瘤作用, 除了影响经典的 PI3K/ERK/PLC $\gamma$  通路, 它还通过调控 Hippo-Yap 和 Wnt 通路诱导细胞自噬和凋亡 (图 1)。此外, **32h** 表现出令人满意的药代动力学性质和安全性, 具有一定的成药性。综上所述, **32h** 可能是治疗 NTRK1 融合肿瘤的一个有前途的候选化合物, 也可能是探索 TRKA 生物学功能的工具化合物。



**Figure 1.** (A) The structure-activity relationship evolution from lead compound **8** to optimal compound **32h**; (B) The co-crystal structure of **32h** with TRKA.

**关键词：**TRKA；选择性抑制剂；药物发现；共晶结构；癌症治疗

本研究得到国家自然科学基金委面上项目（22177083 和 82273770）的经费支持。

## 参考文献

- [1] Yan W, Lakkaniga NR, Carlomagno F, Santoro M, McDonald NQ, Lv F, Gunaganti N, Frett B, Li H. Insights into Current Tropomyosin Receptor Kinase (TRK) Inhibitors: Development and Clinical Application. *J Med Chem*, 2019, 62, 1731-1760.
- [2] Jiang T, Wang G, Liu Y, Feng L, Wang M, Liu J, Chen Y, Ouyang L. Development of small-molecule tropomyosin receptor kinase (TRK) inhibitors for NTRK fusion cancers. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11, 355-372.

# SIGLEC15 调控肿瘤 O-GlcNAc 糖基化抑制神经母细胞瘤生长的分子机制研究

肖雪筠, 程路峰\*

新疆医科大学药理教研室, 新疆乌鲁木齐水磨沟区尚德北路 567 号, 830017

\*Email: xiaoxj\_0101@126.com

## 摘要

神经母细胞瘤(Neuoblastoma, NB)是小儿最常见的致死性恶性实体肿瘤, 易发生骨髓及器官转移, 起病隐匿, 缺乏诊断和治疗性生物标志物, 综合疗法仍是目前常用的治疗方案。由于其TMB较低, 易发生免疫逃逸, 异质性强, 导致免疫治疗效果不尽人意。SIGLEC15 (S15) 是唾液酸免疫球蛋白样凝集素家族成员, 为一种I型跨膜蛋白<sup>[1]</sup>, 在肿瘤细胞和T细胞中高表达; 配体sTn可与MUC-1形成复合物激活肿瘤糖基化-凝集素环路, 促进免疫抑制和肿瘤发展; CD44与肿瘤侵袭、迁移密切相关。临床试验结果显示, S15单抗可靶向肺癌、子宫癌、头颈癌等实体瘤<sup>[2]</sup>, 对神经母细胞瘤的治疗作用尚未见报道。本课题组前期研究发现本课题组制备的S15单抗可通过DAP12-SYK-NF- $\kappa$ B通路调控肿瘤M1/M2极化<sup>[3]</sup>, 抑制NB生长, RNA-Seq测序发现其能下调MYCN、CD44、Vim、sTn等基因表达, 上调ZO-1、MUC-1、E-Cad等的表达(Fig 1)。对NB细胞S15干预后发现MUC-1、OGT、O-GlcNAc表达上调, 细胞功能受到抑制, 细胞周期停滞(Fig 2)。小鼠皮下移植瘤模型显示, S15单抗组肿瘤显著缩小, 且组织MUC-1、O-GlcNAc、OGT表达显著上调(Fig 2)。综上, 初步认为S15单抗可通过糖基化-凝集素环路调控肿瘤O-GlcNAc糖基化抑制NB发展。

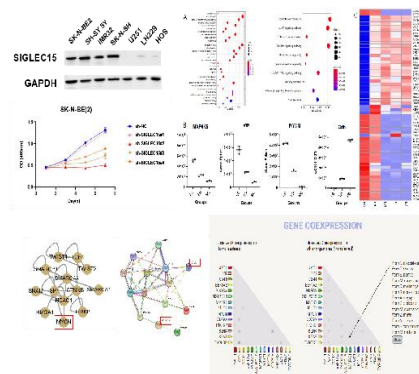


Figure 1 SIGLEC15 expression on Neuroblastoma

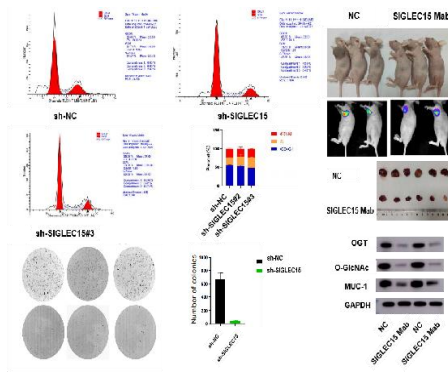


Figure 2 SIGLEC15 mab has an effect on Neuroblastoma

关键词: SIGLEC15; 神经母细胞瘤; O-GlcNAc糖基化

## 参考文献

- [1] Takamiya R, Ohtsubo K, Takamatsu S, et al. The interaction between SIGLEC15 and tumor-associated sialyl-Tn antigen enhances TGF- $\beta$  secretion from monocytes/macrophages through the DAP12-Syk pathway[J]. *Glycobiology*. 2013, 23(2):178-87.
- [2] 药物临床试验登记与信息公示平台 [EB/OL]. (2024-02-06) <http://www.chinadrugtrials.org.cn/clinicaltrials.searchlist.dhtml>
- [3] Xuejun Xiao, Yan Pen, Zheyue Wang, et al. A novel immune checkpoint siglec-15 antibody inhibits LUAD by modulating m $\phi$  polarization in TME[J]. *Pharmacol Res*. 2022 Jul;181:106269.

# 咖啡酸通过 FOXO1/FIS-1 通路抑制三阴乳腺癌肿瘤细胞干性

谢楚菲<sup>a</sup> 产柳佳<sup>b</sup> 王文敬<sup>b</sup> 赵立春\*

<sup>a</sup> 贵州中医药大学, 贵阳, 550000

<sup>b</sup> 首都医科大学附属北京市佑安医院北京肝病研究所, 北京, 100000

## 摘要

肿瘤干细胞 (CSCs) 是导致化疗耐药的主要因素, 与肿瘤复发、转移和患者的高死亡率密切相关。咖啡酸 (CA) 是一种天然的酚酸类化合物, 具有抗肿瘤抗氧化、抗炎症、抗菌等多种生理活性和药理作用。为探寻 CA 对乳腺癌的作用机制, 我们通过 CCK-8 法测定 CA 对乳腺癌细胞的增殖抑制作用; 使用 Annexin V FITC/PI 双染法采用流式细胞仪检测 CA 对乳腺癌细胞凋亡率的影响; 利用 PI 染色评估 CA 对乳腺癌细胞周期的影响; JC-1 染色观察线粒体膜电位变化。Lysotracker 荧光探针评估乳腺癌细胞溶酶体的表达; 采用透射电镜观察细胞内溶酶体数量变化; 装载 DCFH-DA 荧光探针检测短时间细胞内 ROS 活性氧水平含量; 通过流式细胞仪检测 FOXO1 和 FIS-1 蛋白的表达; 采用低粘附培养法培养三阴性乳腺癌肿瘤干细胞球, 光学显微镜观察给药后干细胞球大小的变化。使用 Mitotracker Orange 荧光染料染色观察 CA 对乳腺癌干细胞线粒体功能的影响。流式细胞术检测 CA 对肿瘤干细胞干性蛋白 CD44/CD24 表达的影响。构建小鼠 4T1 原位转移模型, 观察 CA 在体内的抗肿瘤活性, 质谱流式细胞仪检测小鼠肿瘤免疫微环境的变化。结果显示, CA 显著抑制 MDA-MB-231 和 MDA-MB-468 细胞的增殖, 并诱导细胞凋亡, 细胞周期阻滞 G2/M 期。CA 可以降低乳腺癌细胞 ROS 水平和损伤线活性。CA 抑制 FOXO1 蛋白的表达, 上调 p-FOXO1 和 FIS-1 蛋白; 溶酶体数量增多, 诱导线粒体自噬。CA 抑制乳腺癌干细胞的生长, 并降低干性标志蛋白 CD44 的表达。小鼠动物实验显示, CA 能够抑制小鼠瘤重增长, 降低瘤体比; 流式质谱结果显示, CA 可以促进小鼠肿瘤组织巨噬细胞 M1 型极化。综上所述, CA 能够抑制乳腺癌细胞增殖, 抑制 ROS 活性氧生成并降低细胞干性, 通过调控 FOXO1/Fis1 蛋白通路, 诱导线粒体自噬, 发挥抗肿瘤活性。同时 CA 可以诱导巨噬细胞 M1 型极化, 改善肿瘤免疫微环境。

**关键词:** CA; 乳腺癌干细胞; 线粒体自噬; FOXO1/Fis1; 流式质谱法

# Lycorine enhances the response of PD-L1 blockade via regulating CCL2 expression

Can-Yu Huang<sup>1, #</sup>, Chun-Cao Xu<sup>1, #</sup>, Mu-Yang Huang<sup>1</sup>, Yu-Chi Chen<sup>1</sup>, Jin-Jian Lu<sup>1,2,3,4, \*</sup>

<sup>1</sup>State Key Laboratory of Quality Research in Chinese Medicine, Institute of Chinese Medical Sciences, University of Macau, Macao 999078, China;

<sup>2</sup>Department of Pharmaceutical Sciences, Faculty of Health Sciences, University of Macau, Macao 999078, China;

<sup>3</sup>MoE Frontiers Science Center for Precision Oncology, University of Macau, Macao 999078, China;

<sup>4</sup>Guangdong-Hong Kong-Macau Joint Lab on Chinese Medicine and Immune Disease Research, University of Macau, Macao 999078, China.

# These authors contribute equally.

\*Email: jinjianlu@um.edu.mo

## Abstract

Programmed death-ligand 1 (PD-L1) and its receptor programmed death 1 (PD-1) act as immune suppressors to shield tumor cells from the killing of T cells, which are essential immune checkpoints in cancer immunotherapy. Targeting the PD-1/PD-L1 axis has been applied for first-line or combination therapy in various cancer types and gained a powerful clinical effect. However, a relatively low clinical response rate of PD-1/PD-L1 blockade has become increasingly prominent in a large proportion of patients. Here, we found a natural product, lycorine, which could significantly enhance the anti-tumor effect of PD-L1 blockade, simultaneously exerted a long-term immune memory response. We observed that lycorine improved the tumor microenvironment (TME) through increasing the infiltration of CD8<sup>+</sup> T cells and reducing the accumulation of myeloid-derived suppressor cells (MDSCs), especially monocytic MDSCs. Furthermore, lycorine controlled the expression of intratumoral chemokine (C-C motif) ligand 2 (CCL2) through potential STAT3 regulation in tumor cells. These results firstly revealed the immunomodulatory capability of lycorine and further investigated the potential mechanism of its therapeutic effect. Our study provides a novel potential combination strategy and application for cancer immunotherapy.

**Keywords:** PD-L1 blockade; lycorine; combination therapy; tumor microenvironment; myeloid-derived suppressor cells

## Acknowledgement

This work is supported by the Science and Technology Development Fund, Macao S.A.R (FDCT-0053-2021-AGJ).

# Sulfation of Chondroitin and Bile Acids Converges to Antagonize Wnt/ $\beta$ -catenin Signaling and Inhibit Colon Cancer

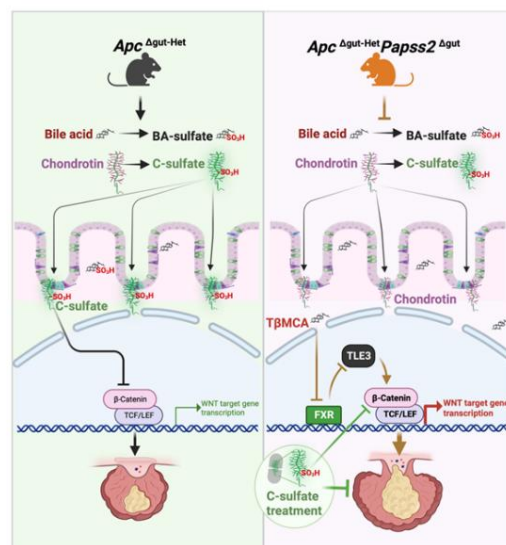
Pengfei Xu (许鹏飞)<sup>1,2\*</sup>, Yue Xi (席悦)<sup>2</sup>, Wen Xie (谢文)<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup> School of Pharmaceutical Sciences, Wuhan University, Wuhan, 430071, China;

<sup>2</sup> Center for Pharmacogenetics and Department of Pharmaceutical Sciences, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA, 15261, USA;

\*Email: pengfeixu@whu.edu.cn (P.X); wex6@pitt.edu(W.X).

Sulfation is a crucial and prevalent conjugation reaction involved in cellular processes and mammalian physiology. 3'-phosphoadenosine 5'-phosphosulfate (PAPS) synthase 2 (PAPSS2) is the primary enzyme to generate the universal sulfonate donor PAPS. The involvement of PAPSS2-mediated sulfation in adenomatous polyposis coli (APC) mutation-promoted colonic carcinogenesis has not been reported. Here, we showed that the expression of PAPSS2 was decreased in human colon tumors along with cancer stages, and the lower expression of PAPSS2 was correlated with poor prognosis in advanced colon cancer. Gut epithelial-specific heterozygous *Apc* deficient and *Papss2*-knockout (*Apc* <sup>$\Delta$ gut-Het</sup>*Papss2* <sup>$\Delta$ gut</sup>) mice were created, and the phenotypes were compared to the spontaneous intestinal tumorigenesis of *Apc* <sup>$\Delta$ gut-Het</sup> mice. *Apc* <sup>$\Delta$ gut-Het</sup>*Papss2* <sup>$\Delta$ gut</sup> mice were more sensitive to gut tumorigenesis, which was mechanistically accounted for by the activation of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway due to the suppression of chondroitin sulfation and inhibition of the farnesoid X receptor (FXR)-transducin-like enhancer of split 3 (TLE3) gene regulatory axis. Chondroitin sulfate supplementation in *Apc* <sup>$\Delta$ gut-Het</sup>*Papss2* <sup>$\Delta$ gut</sup> mice alleviated intestinal tumorigenesis. In summary, we have uncovered the protective role of PAPSS2-mediated chondroitin sulfation and bile acids-FXR-TLE3 activation in the prevention of gut carcinogenesis via the antagonization of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling. Chondroitin sulfate may be explored as a therapeutic agent for *Papss2* deficiency-associated colonic carcinogenesis.



**Figure 1** Intestinal PAPSS2 or sulfation represents a potential therapeutic target for colon cancer and chondroitin sulfate may be explored for its use in the prevention and treatment of PAPSS2 deficiency-associated colon cancer.

**KEY WORDS :** Colon Cancer; APC; Wnt/ $\beta$ -catenin; PAPSS2; Chondroitin Sulfate;

# 基于自由基途径的多肽化学修饰

许兆青\*

兰州大学基础医学院，甘肃省兰州市城关区东岗西路 199 号，邮编 730000

\*Email: zqxu@lzu.edu.cn

对生物活性多肽进行化学修饰，例如引入非蛋白源氨基酸、糖基化、环化、拟肽修饰等可显著提高多肽的药物活性，改善药代动力学特性和生物利用度。针对完整肽链中氨基酸残基的特异性定点修饰，能够快速实现多肽的后期结构改造（late-stage structural modification），避免合成多肽类似物时“从头到尾”的冗长过程。相比离子型化学反应，基于单电子转移的自由基途径合成方法，由于其反应条件温和、适用范围广、对反应体系和底物中敏感官能团的兼容性好等一系列优点，更加适合完整肽链的后期化学修饰。近期，我们采用可见光引发策略，发展了一系列自由基途径的多肽修饰方法，实现了完整肽链上非蛋白源氨基酸单元的精准构建、多肽的定点糖基化修饰、多肽N末端的脱氨基环化、基于丝氨酸的多肽非对称氟芳基装订等，为多肽药物研究提供了多种重要的新技术和新方法。

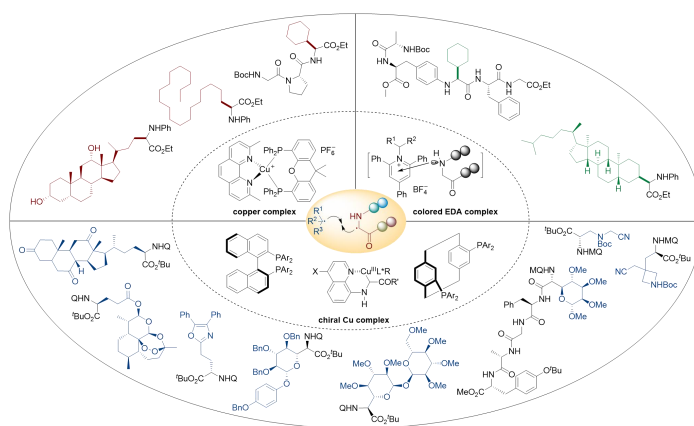


Figure 1. Unnatural amino acid synthesis based on radical pathway.

关键词：多肽药物；多肽化学修饰；自由基反应

## 参考文献

- [1] M. Wang, D. Pan, Q. Zhang, Y. Lei, C. Wang, H. Jia, L. Mou, X. Miao, X. Ren, Z. Xu. Site-selective polyfluoroaryl modification and unsymmetric stapling of unprotected peptides. *J. Am. Chem. Soc.* 2024, doi: 10.1021/jacs.3c12879.
- [2] C. Wang, R. Qi, R. Wang, Z. Xu. Photoinduced C(sp<sup>3</sup>)-H functionalization of glycine derivatives: preparation of unnatural  $\alpha$ -amino acids and late-stage modification of peptides. *Acc. Chem. Res.* 2023, 56: 2110.
- [3] R. Qi, Q. Chen, L. Liu, Z. Ma, D. Pan, H. Wang, Z. Li, C. Wang, Z. Xu. Copper-catalyzed asymmetric C(sp<sup>3</sup>)-H cyanoalkylation of glycine derivatives and peptides. *Nat. Commun.* 2023, 14: 3295.
- [4] R. Qi, C. Wang, Z. Ma, H. Wang, Q. Chen, L. Liu, D. Pan, X. Ren, R. Wang, Z. Xu. Visible-light-promoted stereoselective C(sp<sup>3</sup>)-H glycosylation for the synthesis of C-glycoamino acids and C-glycopeptides. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2022, 61: e202200822.
- [5] M. Wang, C. Wang, Y. Huo, X. Dang, H. Xue, L. Liu, H. Chai, X. Xie, Z. Li, D. Lu, Z. Xu. Visible-light-mediated catalyst-free synthesis of unnatural  $\alpha$ -amino acids and peptide macrocycles. *Nat. Commun.* 2021, 12: 6873.
- [6] R. Qi, C. Wang, Y. Huo, H. Chai, H. Wang, Z. Ma, L. Liu, R. Wang, Z. Xu. Visible light induced Cu-catalyzed asymmetric C(sp<sup>3</sup>)-H alkylation. *J. Am. Chem. Soc.* 2021, 143: 12777.
- [7] C. Wang, R. Qi, H. Xue, Y. Shen, M. Chang, Y. Chen, R. Wang, Z. Xu. Visible-light-promoted C(sp<sup>3</sup>)-H alkylation by intermolecular charge transfer: preparation of unnatural  $\alpha$ -amino acids and late-stage modification of peptides. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2020, 59: 7462.



# 自递送纳米推动剂增强免疫原性细胞死亡用于癌症化学免疫治疗

严春梅<sup>1</sup>, 杨露<sup>2</sup>, 李秋霞<sup>1</sup>, 钟鑫<sup>1</sup>, 雷文静<sup>1</sup>, 李小芳<sup>1\*</sup>, 罗开沛<sup>1\*</sup>

1. 成都中医药大学 药学院 西南特色中药资源国家重点实验室, 四川 成都 611137

2. 成都中医药大学 中医药创新研究院, 四川 成都 611137

\*E-mail: [luokaipai@126.com](mailto:luokaipai@126.com); [lixiaofang@cdutcm.edu.cn](mailto:lixiaofang@cdutcm.edu.cn)

诱导免疫原性细胞死亡 (immunogenic cell death, ICD) 是目前癌症治疗的一种很有前途的策略。紫草素是一种有效的 ICD 诱导剂。然而, 作为 I 型 ICD 诱导剂, 紫草素不能直接靶向内质网, 从而不能引发强大的免疫原性。姜黄素可通过破坏  $\text{Ca}^{2+}$  稳态直接诱导内质网应激, 从而有望增强紫草素诱导 ICD 的效果。本文通过紫草素和姜黄素的自组装作用构建一种自递送 ICD 效应纳米推动剂 (CS-PEG-NPs), 以促进 ICD 和抗肿瘤免疫。姜黄素和紫草素可以通过疏水相互作用和  $\pi$ - $\pi$  堆积自组装成均匀的纳米颗粒, 具有高的包封效率。CS-PEG-NP 具有增强的肿瘤细胞摄取和肿瘤组织累积能力。此外, 由于姜黄素和紫草素的协同作用, 显著增强了对 CT26 肿瘤细胞的抑制作用。值得注意的是, 姜黄素破坏  $\text{Ca}^{2+}$  稳态, 直接诱导内质网应激, 显著增强了紫草素的 ICD 效果。CS-PEG-NP 在小鼠模型中观察到优越的抗肿瘤功效, 并在主要器官中没有副作用。体内强大的 ICD 效应产生的新抗原促进了树突状细胞的成熟, 从而进一步募集和激活了细胞毒性 T 淋巴细胞, 最终引发了系统性抗肿瘤免疫。总之, 本研究为癌症化学免疫治疗提供了一种有前途的自递送纳米推动剂, 以诱导强大的 ICD 效应和抗肿瘤免疫。

Inducing immunogenic cell death (ICD) is a promising strategy for cancer therapy. Shikonin (SHK), a naphthoquinone compound from *Lithospermum erythrorhizon*, is an effective ICD inducer in tumor treatment. Nevertheless, as a type I ICD inducer, SHK mainly targets cytoplasmic proteins rather than endoplasmic reticulum (ER), thereby failing to strong immunogenicity. Curcumin (CUR) can directly induce ER stress by disrupting  $\text{Ca}^{2+}$  homeostasis, which might enhance SHK-induced ICD efficacy. Herein, a self-delivery chemoimmunotherapy nano-booster (CS-PEG NPs) was constructed by the self-assembly of SHK (ICD inducer) and CUR (ICD enhancer) to promote ICD for tumor chemoimmunotherapy. SHK and CUR could self-assembled into uniform nanoparticles through hydrophobic interaction and  $\pi$ - $\pi$  stacking, with high encapsulation efficiency. CS-PEG NPs possessed improved CT26 tumor cell cellular uptake and tumor accumulation ability. Moreover, enhanced cytotoxicity against tumor cells and apoptosis promotion were achieved due to the synergistic effect of CUR and SHK. Notably, the ICD efficacy of SHK was significantly enhanced by ER stress induced by CUR. A superior antitumor efficacy was observed in CT26-bearing BALB/c mouse model, without side effects in major organs. Subsequently, the neoantigens produced by the robust ICD effect *in vivo* promoted dendritic cell maturation, which further recruited and activated cytotoxic T lymphocytes. Ultimately, systemic antitumor immunity was elicited by CS-PEG NPs. In conclusion, this study offers a promising self-delivery nano-booster to induce strong ICD effect and antitumor immunity for cancer chemoimmunotherapy.

关键词: 自组装纳米粒; 增强的免疫原性细胞死亡; 内质网应激; 钙离子稳态; 癌症化学免疫疗法

# 靶向离子通道的活性小分子发现

阳怀宇\*

华东师范大学药学院, 上海市闵行区东川路 500 号, 200241

\*Email: hyyang@bio.ecnu.edu.cn

离子通道是神经系统疾病的重要靶标来源, 但缺乏选择性调控剂作为靶标功能研究的工具。离子通道调控剂发现长期面临着如下难题: 1) 缺乏有效的离子通道药物高通量筛选技术; 2) 大部分离子通道是非配体门控的, 缺乏明确的小分子结合口袋, 这使得基于结构的分子设计难以实施; 3) 大量离子通道序列和结构高度相似, 使得小分子调控剂缺乏选择性。我们近年建立基于离子通道动态构象的调控技术体系, 利用蛋白质氨基酸动态、二级结构动态和三级结构动态, 发现以新动态调控策略为基础的选择性调控剂, 并以调控剂为工具, 发现和确证相关离子通道新功能, 为神经系统疾病药物开发提供潜在靶标<sup>[1-5]</sup>。

关键词: 离子通道; 动态; 变构; 选择性小分子

## 参考文献

- [1] Zhang S, Ma D, Wang K, et al. A small-molecule activation mechanism that directly opens the KCNQ2 channel. *Nat. Chem. Biol.* 2024, doi: 10.1038/s41589-023-01515-y.
- [2] Zhang Q, Ren Y, Mo Y, et al. Inhibiting Hv1 channel in peripheral sensory neurons attenuates chronic inflammatory pain and opioid side effects. *Cell Res.* 2022, 32:461-476.
- [3] Li X, Zhang Q, Guo P, et al. Molecular basis for ligand activation of the human KCNQ2 channel. *Cell Res.* 2021, 31:52-61.
- [4] Ma Y, Luo Q, Fu J, et al. Discovery of an inhibitor for the TREK-1 channel targeting an intermediate transition state of channel gating. *J. Med. Chem.* 2020, 63:10972-10983.
- [5] Liao P, Qiu Y, Mo Y, et al. Selective activation of TWIK-related acid-sensitive K<sup>+</sup> 3 subunit-containing channels is analgesic in rodent models. *Sci. Transl. Med.* 2019, 11:eaaw8434.

# 小分子抑制剂 compound 7h 通过负调控自噬流和 DNA 损伤修复抑制三阴性乳腺癌细胞增殖

杨东林<sup>1</sup>, 张亚军<sup>1</sup>, 黄玖红<sup>1</sup>, 胡春生<sup>1</sup>, 陈中祝<sup>1\*</sup>, 唐典勇<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>重庆文理学院药学院, 重庆市永川区红河大道31号, 邮编402160

\*Email: tangdy2008@163.com

三阴性乳腺癌 (Triple-negative breast cancer, TNBC) 是所有乳腺癌中恶性程度最高的一类, 转移发生极高, 预后极差, 病人存活率低。目前, 由于缺乏针对TNBC的靶向药物, 治疗TNBC的主要手段是放化疗, 但其对正常细胞产生很大毒性, 并且用药一段时间产生严重耐药性。研究显示, 自噬流阻滞使组蛋白H2A泛素化修饰下降, 促使DNA修复相关蛋白不能被招募到DNA损伤部位, 导致DNA修复被抑制, 最终使肿瘤细胞发生凋亡。然而, 目前还没有通过自噬调控DNA修复的靶向药物。基于此, 本实验室以自噬-p62-DNA修复信号通路为靶标进行了小分子化合物的设计与合成, 针对该信号通路进行小分子抑制剂活性筛选, 我们发现新合成的10个小分子化合物中compound 7h促使CHK1和CHK2磷酸化水平增加, 激活DNA损伤, 阻断自噬流上调p62。核内积累的p62抑制E3泛素连接酶RNF8介导的组蛋白H2A泛素化, H2A泛素化下降使DNA修复相关蛋白不能被招募到DNA损伤部位进行修复, 将细胞周期阻滞于S期, 诱导TNBC发生线粒体介导的内部细胞凋亡, 最终在体内和体外抑制三阴性乳腺癌细胞MDA-MB-231和MDA-MB-468增殖。

关键词: TNBC; Compound 7h; 自噬; p62; DNA修复

# ERCC6L facilitates the onset of mammary neoplasia and promotes the high malignance of breast cancer by accelerating the cell cycle

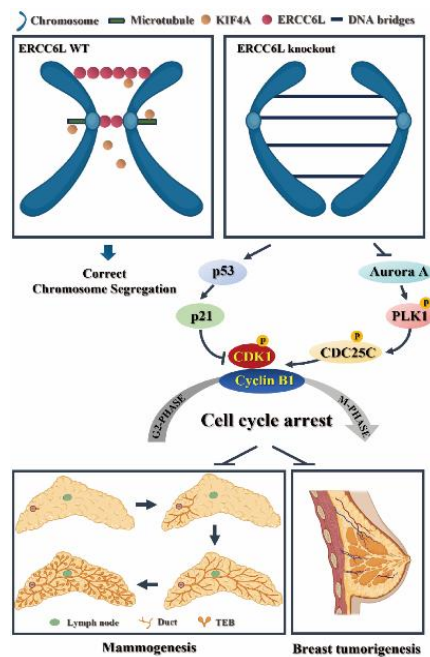
<sup>1</sup>杨红<sup>†</sup>, 郑湘锦<sup>1, 2<sup>†</sup></sup>, 杨艺辉<sup>1</sup>, 李婉<sup>1\*</sup>, 王金华<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> 中国医学科学院北京协和医学院药物研究所国家药物筛选中心, 北京, 100050

<sup>2</sup> 中国人民解放军 301 医院, 北京, 100853

Email: [wjh@imm.ac.cn](mailto:wjh@imm.ac.cn)

**背景** 乳腺癌是女性恶性肿瘤的主要发病原因和第二大死亡原因。尽管已有药物被批准用于相应的乳腺癌亚型 (ER<sup>+</sup>, HER2<sup>+</sup>), 但对于缺乏靶点的三阴性乳腺癌或转移性乳腺癌, 目前仍然无有效的靶向药物或治疗策略。因此, 迫切需要发现新的药物靶点。ERCC6L 是一种与细胞周期密切相关的蛋白。然而, ERCC6L 在乳腺癌中的作用及其机制不清楚。**方法与结果** 研究发现 ERCC6L 在乳腺癌高表达 (尤其在三阴性乳腺癌), 且其表达与患者预后不良密切相关。研究首次建立了 ERCC6L 条件敲除小鼠模型并证明 ERCC6L 是乳腺发育和乳腺癌发生发展所必需的。体外细胞实验证明过表达 ERCC6L 可促进乳腺癌细胞增殖、迁移和侵袭; 相反下调 ERCC6L 表达抑制乳腺癌细胞增殖、迁移和侵袭。研究进一步在机制上证明 ERCC6L 通过 p53/p21/ CDK1/Cyclin B 和 PLK/CDC25C/CDK1/Cyclin B 信号通路加速细胞周期及 ERCC6L 和 KIF4A 之间存在相互作用并协同促进乳腺癌的恶性进展。**结论** 我们首次通过 ERCC6L 条件敲除小鼠模型在体内证明了 ERCC6L 促进乳腺肿瘤发生、发展中作用; 过表达 ERCC6L 促进细胞周期从而促进乳腺癌细胞系的恶性进展; ERCC6L 和 KIF4A 之间存在直接的相互作用, 协同促进乳腺癌的恶性进展。ERCC6L 可能成为治疗乳腺癌的一个潜在药物靶点。



**Figure 1** ERCC6L knockout inhibited mammogenesis and the tumorigenesis and development of breast cancer.

关键词: 乳腺癌, ERCC6L, 细胞有丝分裂, 条件敲除小鼠, KIF4A

[1] Yang H, Zhen X, et al. ERCC6L facilitates the onset of mammary neoplasia and promotes the high malignance of breast cancer by accelerating the cell cycle [J]. *J Exp Clin Canc Res*, 2023, 42: 227.

# 基于多模型的养血清脑丸改善阿尔兹海默症的作用机制研究

杨金娜<sup>1,2</sup>, 王雪<sup>3</sup>, 王文佳<sup>1,2</sup>, 方坚松<sup>3\*</sup>, 胡蕴慧<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>天士力医药集团股份有限公司, 天津 300410;

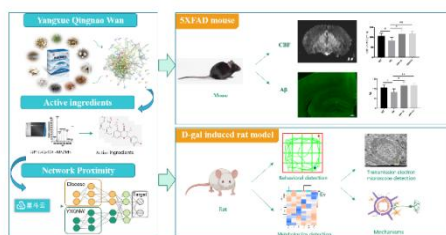
<sup>2</sup>现代中药创制全国重点实验室, 天津 300193;

<sup>3</sup>广州中医药大学, 广州, 510405

\*Email: tsl-huyunhui@tasly.com

**摘要:** 随着世界人口的老龄化, AD患者正以惊人的速度增长, 全球约有5000万AD痴呆症患者, 预计到2050年将增长到1.5亿。而临床上能够治疗AD的药物却很少, 且只起到缓解症状的作用, 无法阻止疾病的发展。养血清脑丸作为一种复方中药, 具有养血平肝, 活血通络的作用。临床试验表明养血清脑丸能够改善阿尔兹海默症症状, 但其作用机制尚不清晰。本文首先基于一种有5种突变的表达APP和PSEN1转基因的5XFAD小鼠模型, 通过核磁检测空白组、模型组和养血清脑丸低、高剂量给药组的5XFAD小鼠脑血流, 免疫荧光方法检测海马内A $\beta$ 沉积。同时, 基于D-半乳糖(D-gal)诱导的大鼠亚急性衰老AD模型, 通过水迷宫和旷场实验检测空白组、模型组和养血清脑丸低、高剂量给药组大鼠穿越平台位置的次数和在目标象限停留的总时间, 透射电镜检测大鼠的神经元和突触微观结构, 通过代谢组学结合Western blot方法检测糖转运蛋白的表达情况。养血清脑丸能够增加5XFAD小鼠模型的脑血流, 降低A $\beta$ 在小鼠海马内的沉积; 增加大鼠穿越平台位置的次数和在目标象限停留的总时间, 改善海马神经元损伤和突触损伤, 提高O-GlcNAc糖基化水平。养血清脑丸能够改善动物AD症状, 其作用机制可能与增强脑血流、降低A $\beta$ 沉积水平、改善脑内糖代谢紊乱有关。

**关键词:** 养血清脑丸; 阿尔兹海默症; 代谢组学; 转基因鼠; O-GlcNAc糖基化



**Figure 1.** Flowchart of this study. Yangxue Qingnao Wan reduces Alzheimer's Disease-like pathology and cognitive decline via multiple mechanisms

## 参考文献

- [1] Cummings J., Zhou Y., et al. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2023[J]. *Alzheimers Dement (N Y)*, 2023, 9(2): e12385.
- [2] Klyucherev T O, Olszewski P, Shalimova A A, et al. Advances in the development of new biomarkers for Alzheimer's disease [J]. *Translational neurodegeneration*, 2022, 11(1): 25
- [3] Monteiro A R, Barbosa D J, Remião F, et al. Alzheimer's disease: Insights and new prospects in disease pathophysiology, biomarkers and disease-modifying drugs [J]. *Biochemical pharmacology*, 2023, 211: 115522.
- [4] Domingues R, Pereira C, Cruz M T, et al. Therapies for Alzheimer's disease: a metabolic perspective [J]. *Mol Genet Metab*, 2021, 132(3): 162-72.
- [5] Michailidis M, Moraitou D, Tata D A, et al. Alzheimer's Disease as Type 3 Diabetes: Common Pathophysiological Mechanisms between Alzheimer's Disease and Type 2 Diabetes [J]. *International journal of molecular sciences*, 2022, 23(5).
- [6] Pinho T S, Correia S C, Perry G, et al. Diminished O-GlcNAcylation in Alzheimer's disease is strongly correlated with mitochondrial anomalies [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2019, 1865(8): 2048-59.
- [7] Kisler K, Nelson A R, Montagne A, et al. Cerebral blood flow regulation and neurovascular dysfunction in Alzheimer disease [J]. *Nature reviews Neuroscience*, 2017, 18(7): 419-34.

# 多功能金纳米团簇用于吸入型哮喘治疗性抗体的肺组织分布研究

杨柳<sup>1</sup>, 徐莹颖<sup>1</sup>, 陈伟<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>福建医科大学药学院, 福建省福州市大学新区学府北路1号, 350122

\*Email: [234825116@qq.com](mailto:234825116@qq.com) (Y.Y. Xu) and [chenandhu@163.com](mailto:chenandhu@163.com) (W. Chen)

近年来, 由于抗体药物吸入疗法具有起效快、易于使用、无创性和提高肺组织中药物浓度等特点, 开发防治各类呼吸道疾病的抗体药物已成为研究热点<sup>[1,2]</sup>。为了进一步促进抗体药物的研发, 除了血药浓度监测还需要对其在肺组织内的分布情况进行了解。然而, 对支气管肺泡灌洗液的实时采集以及对肺组织中抗体浓度变化进行原位监测仍然颇具挑战性。另外, 在不影响抗体药物生物活性和安全性的前提下, 对其进行标记示踪的技术目前也十分匮乏。在本工作中, 我们构建了卵清蛋白诱导的小鼠哮喘模型并首次证明了市售注射型瑞利珠单抗(Reslizumab)肺部雾化给药进行哮喘治疗的有效性(如Figure 1所示)。随后, 我们采用温和的一锅法制备了单抗模板化的金纳米团簇(Res-AuNCs), 以研究Reslizumab在正常和哮喘小鼠肺组织中的分布差异。所制备的Res-AuNCs仍保留有较好的白细胞介素-5结合能力并且相比于FITC和PE等有机荧光染料具有更强的抗光漂白性能和更大的斯托克斯位移等优势。本研究所制备的Res-AuNCs在实际BALF样品中的加标回收率良好, 同时其所具备的荧光/CT双模态成像能力使其能够用于吸入型哮喘治疗性抗体的肺组织分布研究(如Figure 2所示)。因此, 该新型药物示踪技术有望对抗体吸入剂的临床前研究和临床转化起到推动作用。

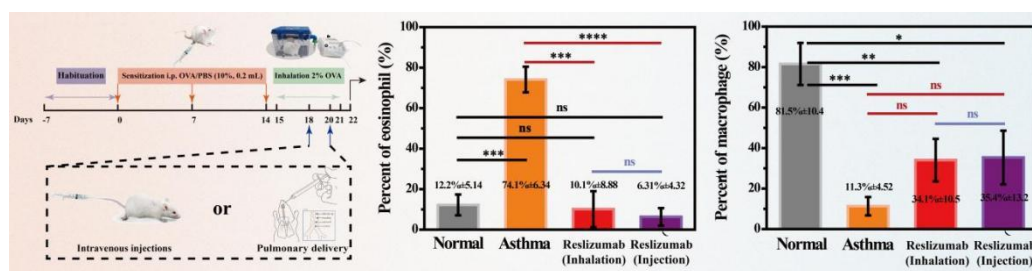


Figure 1 Construction of mice asthma model and evaluation of the efficacy of nebulized reslizumab inhalation.

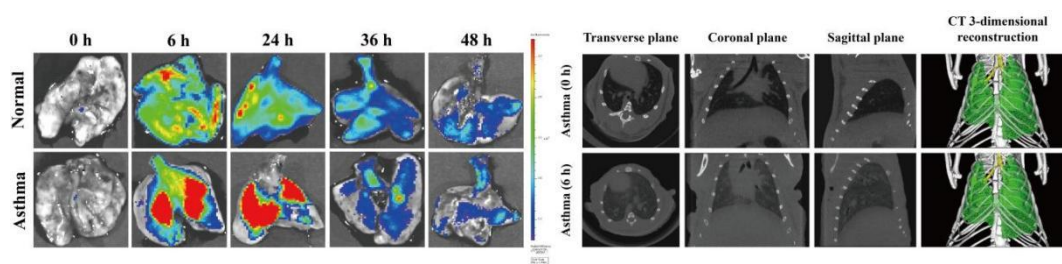


Figure 2 Reslizumab capped gold nanoclusters (Res-AuNCs) for lung tissue distribution study.

**关键词：**金纳米团簇；单克隆抗体；肺部药物递送；荧光成像；CT成像

## 参考文献

[1] Lightwood D, Tservistas M, Zehentleitner M, Sarkar K, Turner A, Bracher M, Smith B, Lamour S, Bourne T, Shaw S, Gozzard N, and Palframan RT. Efficacy of an inhaled IL-13 antibody fragment in a model of chronic asthma. *Am. J. Resp. Crit. Care*, **2018**, 198: 610-619.

[2] Zhao RJ, Wang LN, Wang T, Xian PP, Wang HK, Long QF. Inhalation of MSC-EVs is a noninvasive strategy for ameliorating acute lung injury. *J. Control. Release*, **2022**, 345: 214-230.



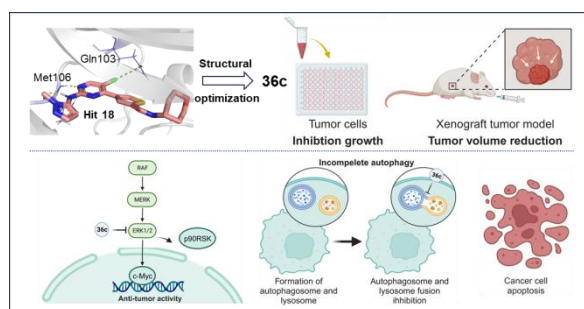
# 新型(噻吩-3-酰基)氨基嘧啶衍生物作为有效 ERK1/2 抑制剂的设计合成及抗肿瘤机制研究

杨盼盼<sup>1</sup>, 肖欢<sup>2</sup>, 王贯<sup>1\*</sup>, 欧阳亮<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>四川大学华西医院生物治疗全国重点实验室, 成都市武侯区人民南路三段 17 号, 610041

\*Email: [klivis@163.com](mailto:klivis@163.com), [guan8079@163.com](mailto:guan8079@163.com)

RAS-RAF-MEK-ERK 信号级联的异常激活介导了多种肿瘤的发生发展<sup>1</sup>。细胞外调节蛋白激酶 1/2 (extracellular regulated protein kinase 1/2, ERK1/2)作为这一级联反应的关键组成部分, 具有位于通路末端以及不易突变的优势<sup>2</sup>。因此, ERK1/2 被认为是治疗 BRAF 或 RAS 激活突变肿瘤的重要靶点。近年来虽已有多个 ERK1/2 抑制剂进入临床试验<sup>3</sup>, 但因为有限的临床活性、毒副作用和不良反应事件的发生, 许多临床研究止步于现阶段, 目前尚没有一款 ERK1/2 抑制剂被批准用于临床治疗。因此, 有必要开发靶向性好、安全性高、结构新颖的 ERK1/2 抑制剂作为候选药物用于肿瘤治疗。本研究结合高通量虚拟筛选和 ERK2 抑制活性测试筛选出苗头化合物 **18**, 并通过结构导向的优化获得了含(噻吩-3-酰基)氨基嘧啶骨架的强效 ERK1/2 抑制剂 **36c** (ERK1/2 IC<sub>50</sub> = 0.11 nM/ 0.08 nM)。在临床前研究中, **36c** 在 BRAF 和 RAS 基因突变的三阴性乳腺癌(TNBC)和结直肠癌(CRC)模型中均显示出强大的抗肿瘤活性。机制研究表明, **36c** 可直接抑制 ERK1/2, 进而显著阻断其下游底物 p90RSK 和 c-Myc 的磷酸化。此外, **36c** 诱导了细胞凋亡和不完全自噬, 从而导致细胞死亡。综上所述, 这项作为多种肿瘤治疗药物的发现提供了一个有希望的 ERK1/2 先导化合物, 并为研究 ERK1/2 在 TNBC 和 CRC 中的生物功能提供了有效的工具分子。



**Figure 1** Discovery of novel (thiophen-3-yl) aminopyrimidine derivative **36c** as a potent ERK1/2 inhibitor and its anti-tumor effects.

关键词: ERK1/2抑制剂; 抗肿瘤活性; 结构导向药物设计; 作用机制

参考文献

- [1] Ullah, R., Yin, Q., Snell, A. H., et al. RAF-MEK-ERK pathway in cancer evolution and treatment [J]. *Semin Cancer Biol.* 2022, 85: 123-154.
- [2] Samatar, A. A. & Poulikakos, P. I. Targeting RAS-ERK signalling in cancer: promises and challenges [J]. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2014, 13: 928-942.
- [3] Pan, X. et al. Development of small molecule extracellular signal-regulated kinases (ERKs) inhibitors for cancer therapy [J]. *Acta. Pharm. Sin. B.* 2022, 12: 2171-2192.



Quanjun Yang, PhD  
Chief Pharmacist  
Department of Pharmacy,  
Shanghai Sixth People's Hospital Affiliated Shanghai Jiao Tong  
University School of Medicine  
600 Yishan Road, Shanghai 200233, China  
Phone: 086-18930170530  
Fax: 086-021-24058098  
Email: myotime@sjtu.edu.cn

**Title:**

# **BCKDK Coupled CAR-T Cells as Live Drug by Reprogramming Branched Chain Amino Acid Metabolism in Cancer Micro-environment**

Quanjun Yang<sup>1\*#</sup>, Xinting Zhu<sup>1\*</sup>, Ping Huang<sup>2\*</sup>, Chunyan Li<sup>3</sup>, Leng Han<sup>1</sup>, Yonglong Han<sup>1</sup>, Run Gan<sup>1</sup>, Bo Xin<sup>1</sup>, Yixing Tu<sup>1</sup>, Shumin Zhou<sup>4</sup>, Ting Yuan<sup>5</sup>, Juan Hao<sup>6</sup>, Chunqiong Li<sup>7</sup>, Li Zhang<sup>7</sup>, Cheng Guo<sup>1#</sup>,

1, Department of Pharmacy, Shanghai Sixth People's Hospital Affiliated Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, 200233, China

2, Center for Chemical Glycobiology, Frontiers Science Center for Transformative Molecules, School of Chemistry and Chemical Engineering, Zhangjiang Institute for Advanced Study, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240, China.

3, Shanghai Key Laboratory of Sleep Disordered Breathing, Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Otolaryngology Institute of Shanghai JiaoTong University, Shanghai Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, 200233, China.

4, Institution of Microsurgery on Extremities, Shanghai Sixth People's Hospital Affiliated Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, 200233, China

5 Department of Bone Oncology, Shanghai Jiao Tong University, affiliated Sixth People's Hospital, Shanghai, Shanghai 200233, China

6, Department of Endocrinology, Shanghai Traditional Chinese Medicine-Integrated Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 230 Baoding Road, Shanghai 200082, China.

7 Chinese Institute for Brain Research, Beijing, 102206, China

\*Contribute equally

## **Abstract**

Altered Branched Chain Amino Acids (BCAAs), including leucine, isoleucine and valine, are common in patients with advanced cancer. BCAA metabolic reprogramming resulted in distinct functional characteristics of mTOR in T lymphocytes. We then investigated the effect of BCAA supplementation on the regulation of T-cell proliferation, differentiation and function. BCAA supplementation improved cancer cell killing efficacy, while inhibitors of BCAA decreased cancer cell lysis activity. We thus designed CAR-T cells coupled with an immunoregulatory kinase BCKDK as a technological solution to reprogramme BCAA metabolic dysfunction in the tumor microenvironment. BCKDK-modified CAR-T cells reprogrammed BCAA metabolism and altered T-cell proliferation, differentiation and cancer cell killing ability. BCKDK-OE CAR-T cells enhance the

efficacy of cancer cell lysis. However, BCKDK-KO CAR-T cells showed a distinct phenotype and reduced cancer cell lysis potential. The in vivo experiment showed that BCKDK-OE CAR-T cells significantly improved the survival of mice bearing NALM6-GL cancer cells, while BCKDK-KO CAR-T cells treatment resulted in shorter survival. BCAAs are essential amino acids that influence the phenotype and function of T cells. BCKDK-modified CAR-T cells reprogrammed BCAA metabolism and altered the proliferation, differentiation and cancer cell killing effects. Treatment with BCKDK-OE CAR-T cells significantly improved the survival of mice bearing NALM6-GL cancer cells. The superior cancer cell lysis ability of BCKDK-OE CAR-T cells was associated with central memory cell differentiation and the percentage of resident CAR-T cells in the peripheral circulation.

**Keywords:** Chimeric antigen receptor; Immunotherapy; Branched chain amino acids; Cancer metabolism; Tumor microenvironment; BCKDK.

# 基于网络药理学和分子靶点验证探讨槲皮素抗类风湿关节炎作用机制

杨艳<sup>1</sup>, 何琴<sup>1</sup>, 杜欢<sup>1</sup>, 雷紫琴<sup>1</sup>, 徐敏<sup>1\*</sup>

成都市第三人民医院 药学部, 四川 成都 610031

\*E-mail: xumin@swjtu.edu.cn

**目的:** 研究槲皮素 (QU) 抗类风湿关节炎 (RA) 的作用靶点和可能作用机制。

**方法:** 运用 PharmaMapper 数据库预测 QU 靶点, 检索 OMIM、Disgenet 和 Genecards 数据库获得 RA 相关靶点, 采用 Venny 2.1.0 得出共同靶点, 利用 STRING 平台对靶点进行蛋白互作分析, 使用 Cytoscape 软件构建 PPI 网络, 利用 R 语言进行 GO 功能分析和 KEGG 通路分析; 利用分子对接技术进一步验证, 最后采用细胞热迁移 (CETSA)、药物亲和反应的靶点稳定性实验 (DARTS)、局部表面等离子共振 (LSPR) 和微量热泳动 (MST) 实验最终明确 QU 的作用靶点。

**结果:** 获得共同靶点 70 个, QU 抗 RA 的信号通路可能与调节 IL-17 信号通路、Th1 和 Th2 细胞分化相关通路和 TNF 信号通路等有关。排名前 10 的靶点和 QU 分子对接结果显示, QU 与 PPAR $\gamma$  的结合能最低, 表明 QU 可能是 PPAR $\gamma$  的配体。QU 增加 PPAR $\gamma$  热稳定性和酶稳定性, LSPR 和 MST 实验提示 QU 和 PPAR $\gamma$  之间存在相互作用, 呈现快结合慢解离的结合模式。

**结论:** 运用网络药理学及实验确证了 QU 抗 RA 的作用靶点可能为 PPAR $\gamma$ , 作用机制可能与 IL-17 信号通路和 TNF 信号通路等有关, QU 抗 RA 靶点的确证为 QU 的进一步研发奠定基础。

**关键词:** 槲皮素; 类风湿关节炎; 过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ ; 网络药理学; 靶点

# 无载体 DNA 纳米药物的光触发免疫激活用于增强安全性的 放大光动力免疫治疗

易桦<sup>1</sup>, 黄梦雨<sup>2</sup>, 王丹钰, 张振中, 史进进, 张开翔<sup>1\*</sup>

郑州大学药学院, 中国郑州, 450001

\*Email: zhangkx@zzu.edu.cn

时空可控的精准免疫调节可通过安全有效的免疫激活来改善光动力免疫疗法, 但这仍然具有挑战性。在此, 我们开发了一种无载体的可编程 DNA 纳米药物, 以实现安全高效的抗肿瘤光动力免疫治疗。这种 DNA 纳米药物由 PDL1 适配体、CpG 和 G-四链体的程序化长串联重复组成, 并进一步修饰了低 pH 插入肽 (pHLIP)。该设计使光敏剂 (TMPyP<sub>4</sub>) 得以有效装载, 并能响应肿瘤酸性微环境, 进行膜靶向光动力治疗。更重要的是, 为了避免 DNA 免疫调节剂的全身给药所诱发的自身免疫不良反应, 通过修饰 pHLIP-cDNA 封闭 DNA 纳米药物表面的 PDL1 适配体。在局部激光照射下, 光动力产生的 ROS 诱导部分单链 DNA 断裂, 引发 DNA 纳米结构自解体, 并释放出内部的 PDL1 适配体和 CpG, 用于免疫检查点阻断和免疫激活, 与肿瘤免疫原性死亡产生的抗原协同引发强大的肿瘤免疫。

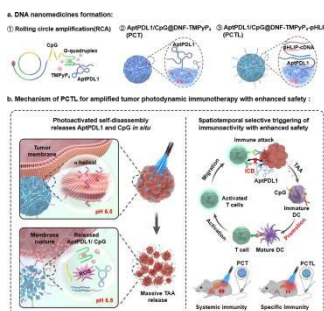


Figure 1. Photocontrolled Spatiotemporal Delivery of PDL1 Aptamers and CpG ODNs for Enhanced Tumor Membrane Targeted Photodynamic Immunotherapy

关键词: 光触发; 精准免疫调节; DNA 纳米技术; 无载体; 光动力免疫疗法

## 参考文献

- [1] C. Wang, W. Sun, G. Wright, A.Z. Wang, Z. Gu, Adv Mater, 28 (2016) 8912-8920.
- [2] H. Chu, J. Zhao, Y. Mi, Z. Di, L. Li, Nat Commun, 10 (2019) 2839.

# Preliminary study on the mechanism of Epoxymicheliolide in the inhibition of triple-negative breast cancer

Zhi-le Yu<sup>1</sup>, Chao Yu<sup>1</sup>, Yan-yan Yan<sup>1,2\*</sup>, Jian-ye Zhang<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Guangzhou Municipal and Guangdong Provincial Key Laboratory of Molecular Target & Clinical Pharmacology, The NMPA and State Key Laboratory of Respiratory Disease, School of Pharmaceutical Sciences and the Fifth Affiliated Hospital, Guangzhou Medical University, Guangzhou, 511436, China

<sup>2</sup>School of Medicine, Shanxi Datong University, Datong, 037009, PR China

\*Email: zwsanyan@163.com; jianyez@163.com

Triple-negative breast cancer (TNBC) is recognized as one of the main causes of cancer-related death.<sup>[1]</sup> Although drugs are available for TNBC treatment, clinical outcomes are still suboptimal and drug resistance can develop. Epoxymicheliolide (EMCL) is acknowledged for its substantial anti-osteoporotic, anti-inflammatory, and anti-tumor properties.<sup>[2-4]</sup> Nevertheless, it remains uncertain whether EMCL could be used as a novel drug for TNBC treatment. MTT and colony formation assays were conducted to evaluate the antiproliferative impact of EMCL on MDA-MB-231 cells. Scratch and transwell assays were carried out to determine the impact of EMCL on the migration and invasion of MDA-MB-231 cells, respectively. Western blotting assay was utilized to detect the protein expression levels. It was demonstrated that EMCL effectively suppressed the proliferation of MDA-MB-231 cells with IC<sub>50</sub> values of  $9.18 \pm 1.72 \mu\text{M}$ . In addition, EMCL inhibited colony formation of MDA-MB-231 cells in a dose-dependent manner. Treatment with EMCL also dose-dependently suppressed the migration and invasive capabilities of MDA-MB-231 cells. Furthermore, western blotting results revealed the downregulation of ITGA5, ILK, N-cadherin, Snail, p-mTOR, and p-Akt protein expression following EMCL treatment. In conclusion, EMCL inhibits proliferation, migration, and invasion of MDA-MB-231 cells, providing new insights for the research and development of TNBC drugs.

**Keywords:** Triple-negative breast cancer(TNBC); Epoxymicheliolide(EMCL); Proliferation; Migration; Invasion

## References

- [1] Siegel R L, Miller K D, Wagle N S, *et al.* Cancer statistics, 2023 [J]. CA Cancer J Clin, 2023, 73(1): 17-48.
- [2] Gyori D S, Mocsai A. Osteoclast Signal Transduction During Bone Metastasis Formation [J]. Front Cell Dev Biol, 2020, 8: 507.
- [3] Zhu J, Zhao J, Yu Z, *et al.* Epoxymicheliolide, a novelguaiane-type sesquiterpene lactone, inhibits NF-kappaB/COX-2 signaling pathways by targeting leucine 281 and leucine 25 in IKKbeta in renal cell carcinoma [J]. Int J Oncol, 2018, 53(3): 987-1000.
- [4] Tarcic O, Pateras I S, Cooks T, *et al.* RNF20 Links Histone H2B Ubiquitylation with Inflammation and Inflammation-Associated Cancer [J]. Cell reports, 2016, 14(6): 1462-76.



# A marine derived compound improved cognitive impairment in AD mice

Song Yue<sup>a#</sup>, Haonan Xing<sup>a#</sup>, Jinsheng He<sup>a</sup>, Runtian Qin<sup>a</sup>, Yili Wu<sup>b,c</sup>, Xiaopeng Zhu<sup>a</sup>, Sulan Luo<sup>a\*</sup>

<sup>a</sup>Guangxi Key Laboratory of Special Biomedicine; School of Medicine, Guangxi University, Nanning, 530004, China

<sup>b</sup>Institute of Aging, Key Laboratory of Alzheimer's Disease of Zhejiang Province, School of Mental Health and Kangning Hospital, Second Affiliated Hospital and Yuying Children's Hospital, Wenzhou Medical University, Wenzhou, China.

<sup>c</sup>Oujiang Laboratory, Zhejiang Lab for Regenerative Medicine, Vision and Brain Health, Wenzhou, China.

\*Corresponding authors. E-mail addresses: sulan2021@gxu.edu.cn (Sulan Luo). # These authors made equal contributions to this work.

Alzheimer's disease is currently the most common neurodegenerative disease, and the most important pathological feature is the neurofibrillary tangles formed by the deposition of amyloid beta protein and abnormal phosphorylation of Tau protein. In this study, a compound was extracted and isolated from marine organisms to investigate its mechanism of action on AD. In this study, it was found that the compound can significantly improve the spatial memory disorder and enhance the memory ability of AD mice, while inhibiting the related pathological features of AD mice. At the cellular level, the compound can reduce the production of A $\beta$  in AD model cells, inhibit cell damage and improve cell viability. Therefore, the study is the first to find the therapeutic effect of such compounds extracted from marine organisms to improve AD, and also reveals the great potential of marine drugs for mental illness research.

Key words: Marine drugs, Alzheimer's disease, Cognitive impairment

## Reference

- [1] Babic T. The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease: a review of progress [J]. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. Oct 1999;67(4):558.
- [2] Appel SH. A unifying hypothesis for the cause of amyotrophic lateral sclerosis, parkinsonism, and Alzheimer disease [J]. *Annals of neurology*. Dec 1981;10(6):499-505.

# 轴手性偶氮亚胺的不对称合成及其神经保护活性研究

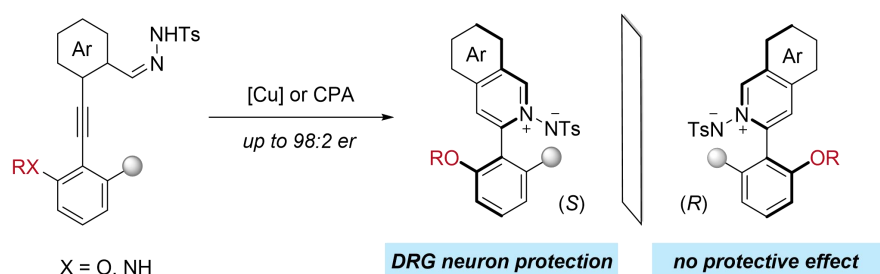
詹固<sup>1</sup>, 刘博<sup>2</sup>, 韩波<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>成都中医药大学药学院/西南特色中药资源国家重点实验室, 四川省成都市, 611137

<sup>2</sup>四川大学生物治疗全国重点实验室/生物治疗协同创新中心, 四川省成都市, 610041

\*Email: hanbo@cduetcm.edu.cn

源自单键旋转受阻而产生的立体阻旋异构现象广泛存在于药物分子中。具有这类手性轴的药物分子, 不同构型的异构体可以表现出各异的生物活性。偶氮亚胺是一类具有独特结构的重要的1,3-偶极子, 但其分子阻旋异构体的获得手段十分局限, 主要依赖于拆分的方法, 限制了相关分子的药学研究。基于课题组在手性药物合成方面的研究基础, 我们开发了铜/手性磷酸催化邻炔基胺类化合物的分子内环化反应, 首次实现了轴手性异噻啉偶氮亚胺的合成。该策略具有高效、温和的反应条件、广泛的底物范围和优异的对映选择性。生物学评价显示, 合成的轴手性偶氮亚胺能够有效抑制奥沙利铂诱导的神经细胞凋亡, 从而保护背根神经节(DRG)神经元, 为化疗诱导的周围神经病变(CIPN)提供了一种很有前景的治疗方法。构效关系研究显示, 分子中手性轴的立体构型对其神经保护活性具有关键性的影响。



**Figure 1** The first synthesis of axially chiral azomethine imines and neuroprotective activity evaluation

关键词: 偶氮亚胺; 轴手性; 神经保护

参考文献

[1] Yang Q.-Q., Chen C, Yao D, Liu W, Liu B\*, Zhou J, Pan D, Peng C, Zhan G\*, Han B\*. *Catalytic Atroposelective Synthesis of Axially Chiral Azomethine Imines and Neuroprotective Activity Evaluation* [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2023, **63**: e202312663.

# Discovery, synthesis, and evaluation of bromodomain and extra terminal domain (BET) inhibitor with highly selectivity for BD1 for the potential treatment of idiopathic pulmonary fibrosis

Jifa Zhang<sup>1</sup>, Siyu Fu<sup>1</sup>, Jiayang Luo<sup>1</sup>, Tinghong Ye<sup>1\*</sup>, Liang Ouyang<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>State Key Laboratory of Biotherapy, West China Hospital, Sichuan University, 17 Third Section of South Renmin Road, Chengdu, Sichuan Province, 610041, China

\*Email: ouyangliang@scu.edu.cn

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a chronic and fatal lung disease with unknown fibrosis mechanism and limited drug treatment options. BRD4, as a key member of the BET protein family, has been shown to be associated with IPF disease progression.<sup>1</sup> In this study, structure-based drug design and screening yielded the candidate compound **26b**, which exhibited a potent inhibitory activity against BRD4-BD1 ( $IC_{50} = 42$  nM), with 99-fold selectivity over BRD4-BD2. In addition, compound **26b** inhibited the expression of IPF-related proteins and regulated the level of epithelial-mesenchymal transition markers in mouse lung tissues. *In vivo* studies in mice have shown that **26b** improved the immune microenvironment of mouse lung tissues, attenuated the symptoms of pulmonary fibrosis and extracellular matrix collagen deposition, and improved the survival rate.<sup>2</sup> In general, **26b** has potential IPF therapeutic effects as a selective BRD4-BD1 inhibitor, suggesting that BET-BD1 is an effective drug target for IPF-targeted therapy.

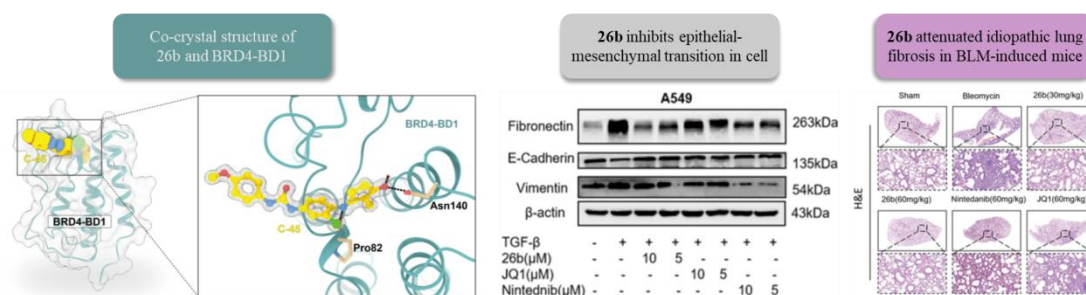


Figure 1 Co-crystal structure of **26b** with BRD4-BD1 and characterization of its potency *in vitro* and *in vivo*

Keywords: BRD4; BET-BD1 selective inhibitor; idiopathic pulmonary fibrosis

References:

- [1] Tang X, Peng R, Phillips JE, et al. Assessment of Brd4 inhibition in idiopathic pulmonary fibrosis lung fibroblasts and in vivo models of lung fibrosis. *Am J Pathol.* 2013;183(2):470-479.
- [2] Tang P., Zhang J.F.; Liu J.; Chiang C.M., Ouyang L. Targeting Bromodomain and Extraterminal Proteins for Drug Discovery: From Current Progress to Technological Development, *J. Med. Chem.*, 2021, 64: 2419-2435.

# 基于蛋白质组学探究三七总皂苷对 2 型糖尿病小鼠肝脏的保护作用

张金花<sup>1</sup>, 吴敏<sup>1</sup>, 刘汉湘<sup>1</sup>, 刘雨轩<sup>1</sup>, 常晋霞<sup>2</sup>, 张帆<sup>1\*</sup>, 刘文虎<sup>1\*</sup>

1.川北医学院, 药学院, 四川 南充 637100;

2.川北医学院, 基础医学与法医学院, 四川 南充 637100;

\* E-mail: zhangfan596@163.com; wh\_liu@csu.edu.cn

**摘要:** 肝脏是机体糖脂代谢的主要器官, 持续性高血糖是导致肝损伤的常见原因。三七总皂苷(*Panax notoginsenosides*, PNS)是三七中的主要活性成分, 具有抗炎、抗氧化等作用。课题组之前研究显示, PNS 对 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 小鼠肝损伤具有保护作用, 然而相关机制尚未阐明。本研究采用蛋白质组学结合实验验证探究 PNS 对 T2DM 小鼠肝损伤的保护作用及其潜在机制。采用苏木精-伊红染色和透射电镜分析 PNS 对 T2DM 小鼠肝脏结构的影响; 通过 TUNEL 染色分析 PNS 对肝细胞凋亡的影响; 采用活性氧和丙二醛试剂盒探究 PNS 对肝脏氧化损伤的影响。基于定量蛋白质组学研究 PNS 对 T2DM 小鼠肝脏蛋白质表达谱的影响。利用倍数变化及显著性水平分析差异表达蛋白; 采用 GeneAnalytics 数据库通路富集分析; 使用 Metascape 数据库基因本体分析; 基于 STRING 数据库构建蛋白-蛋白互作网络; 采用 Western blot 检测蛋白表达水平。结果表明, PNS 改善 T2DM 小鼠肝脏结构, 抑制肝细胞凋亡, 恢复线粒体和内质网结构。蛋白质组显示, T2DM 组小鼠肝脏 489 种基因表达显著改变, PNS 治疗后 42 种基因水平向正常组转归。通路富集表明, T2DM 组肝脏固醇激素生物合成、AMPK 通路、氧化压力、胰岛素信号、磷脂酰肌醇通路、TNF- $\alpha$ 介导的炎症、胰岛素抵抗及 mTOR 信号异常改变, PNS 可激活 AMPK、TNF- $\alpha$ 、凋亡及胰岛素通路。Western blot 表明, PNS 抑制 Bax、Grp78、Chop、TNF- $\alpha$ 和 IL-6 的表达, 降低 Cleaved casp6/casp6 比值, 增加 pAMPK $\alpha$ 、Nu-Nrf2 和 HO-1 的水平, 表明 PNS 可能通过激活 AMPK/Nrf2/HO-1 信号通路减轻氧化应激和内质网应激, 抑制细胞凋亡和炎症水平对 T2DM 小鼠肝脏起保护作用(Fig.1)。

**关键词:** 三七总皂苷; 降糖作用; AMPK/Nrf2/HO-1 信号通路; 保肝作用

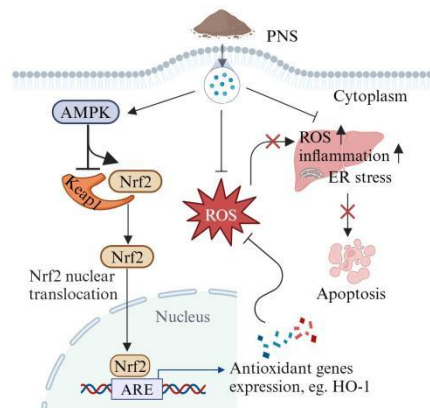


Fig.1 *Panax notoginsenoside* play protective roles in the liver of T2DM mice by inhibiting apoptosis via activating AMPK/Nrf2/HO-1 signaling pathway, alleviating oxidative stress and endoplasmic reticulum stress.

# 磷酸腺苷类似物的合成及其调节 FUS 蛋白异常相变的研究

张坤毅, 刘懿, 李静, 房立真<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>新乡医学院, 河南省新乡市红旗区, 453003

\*Email: 2002flz@163.com

肌萎缩侧索硬化症(Amyotrophic lateral sclerosis, ALS)是一种致命的神经退行性疾病,至今尚无有效治疗方法。部分家族性肌萎缩侧索硬化症的相关突变与FUS(Fused in sarcoma, FUS)有关,并且在ALS患者的运动神经元的蛋白包涵体中发现存在正常的FUS蛋白<sup>[1,2]</sup>。三磷酸腺苷(Adenosine triphosphate, ATP)作为细胞能量的供应者,研究发现其也可作为生物助溶剂,抑制FUS蛋白在高浓度时向聚积态的转变,从而保持其正常功能<sup>[3,4]</sup>。本研究意在合成一系列磷酸腺苷类似物,寻找潜在调控ALS致病FUS蛋白聚集的化合物分子。结果合成了8个磷酸腺苷类似物;CCK-8实验表明化合物均无细胞毒性;化合物6a和7a在体外缓冲溶液能够抑制FUS液滴的形成;构建出过表达FUS-GFP的SH-SY5Y细胞系;共聚焦显微镜观察到NaAsO<sub>2</sub>应激可导致细胞中的FUS出核,并在细胞质形成明显的FUS聚集体,化合物6a-6d在不同程度上减少了NaAsO<sub>2</sub>应激下FUS聚集物的数量;萤火虫荧光素酶检测结果表明化合物6d和7b-7d可增加细胞中ATP的含量,JC-1荧光染料检测结果表明所有化合物对细胞线粒体膜电位无影响。实验表明,当磷酸基团为单个, C6位取代基为环己烷时,对细胞内形成FUS颗粒的抑制能力最强;该类化合物具有调控FUS蛋白在细胞内液液相分离状态,从而保持其正常生理功能,为治疗FUS蛋白相关的肌萎缩侧索硬化症提供了新思路 and 有益参考。

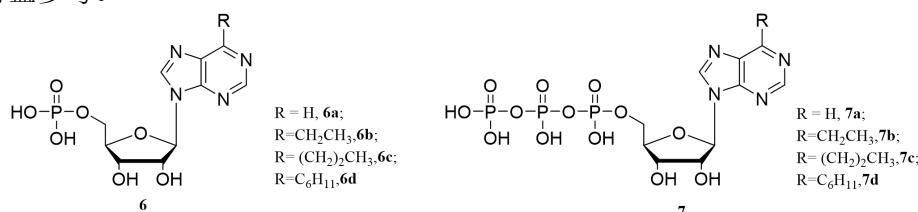


Figure 1 Adenosine phosphate analogues

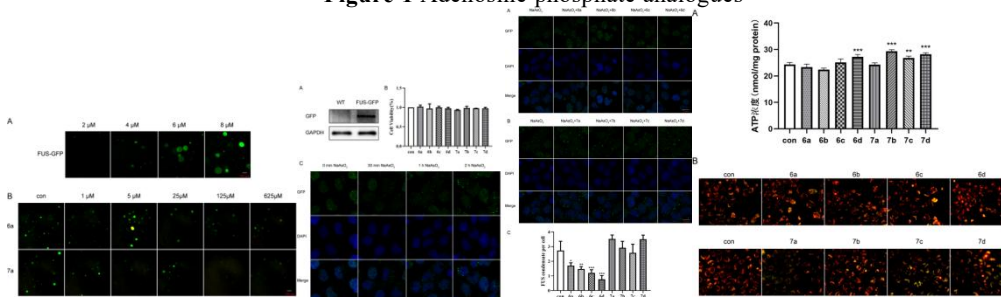


Figure 2 Testing of pharmacological activity

关键词: ATP; FUS蛋白; 液液相分离; 肌萎缩侧索硬化症

参考文献

- [1]. Verdile, V.; De Paola, E.; Paronetto, M. P. Aberrant phase transitions: side effects and novel therapeutic strategies in human disease[J]. *Front Genet*, 2019, 10(173):1-14
- [2]. Patel, A.; Lee, H. O.; Jawerth, L. et al. A liquid-to-solid phase transition of the ALS protein FUS accelerated by disease mutation[J]. *Cell*, 2015, 162(5):1066-1077
- [3]. Patel, A.; Malinowska, L.; Saha, S. et al. ATP as a biological hydrotrope[J]. *Science*, 2017, 356(6339):753-756
- [4]. Song, J. Adenosine triphosphate energy-independently controls protein homeostasis with unique structure and diverse mechanisms[J]. *Protein Sci*, 2021, 30(7):1277-1293

# METRNL 调节巨噬细胞活化抑制 CNV 生成

张蓝月<sup>a,b</sup>, 李尤简<sup>b</sup>, 吴征宇<sup>b</sup>, 张学东<sup>c</sup>, 阳佳兴<sup>b</sup>, 刘巧灵<sup>b</sup>, 方晏红<sup>a</sup>,  
欧科鹏<sup>b,\*</sup>, 唐典勇<sup>b,\*</sup>

<sup>a</sup>重庆大学附属江津医院眼科, 重庆市江津区鼎山街道江州大道 725 号, 402260

<sup>b</sup>重庆文理学院药学院 (创新靶向药物国际研究院), 重庆市永川区红河大道 319 号, 402160

<sup>c</sup>重庆医科大学附属第一医院眼科, 重庆市渝中区袁家岗友谊路 1 号, 400042

\*邮箱: 欧科鹏(kepeng.ou@cqu.edu.cn), 唐典勇 (tdy@cqu.edu.cn)

## 摘要

**目的:** 脉络膜新生血管 (CNV) 是晚期湿性年龄相关性黄斑变性 (nAMD) 的主要特征, 而巨噬细胞在 CNV 的病理进程中发挥关键作用。镊纹蛋白样蛋白 (METRNL) 是近年来新发现的一种细胞因子, 因其在巨噬细胞中的抗炎特性而闻名。此研究中我们评估了 METRNL 调节巨噬细胞活化改善脉络膜炎性微环境对 CNV 生成的调节作用。

**方法:** 通过 CCK-8 和 EdU 实验检测 METRNL 调节巨噬细胞对血管内皮细胞增殖的影响; 使用 qRT-PCR、ELISA 和 Western blot 评估 METRNL 对巨噬细胞促炎因子转录表达水平的变化; 利用蛋白质谱结合分子对接技术以及 Co-IP 实验, 明确 METRNL 调节巨噬细胞活化的分子机理; 构建小鼠 CNV 模型鉴定 METRNL 对 CNV 生成的调控作用。

**结果:** 在巨噬细胞中过表达 METRNL 下调促炎细胞因子的分泌, 稳定了血管内皮细胞功能, 抑制小鼠脉络膜外植体新生血管生成; 同时, 外源性补充 METRNL 抑制了 CNV 生成。进一步的机理研究显示, METRNL 结合并抑制巨噬细胞去泛素化酶 UCHL-1 的活性从而稳定 NF- $\kappa$ B 信号通路。

**结论:** 我们的研究表明, METRNL 通过 UCHL-1 调节下游 NF- $\kappa$ B 信号通路下调巨噬细胞促炎细胞因子的分泌, 改善脉络膜炎性微环境从而抑制 CNV 生成。为基于 METRNL 开发临床药物治疗 nAMD 提供了理论基础。

**关键词:** Metrnl; CNV; 巨噬细胞; UCHL-1; nAMD



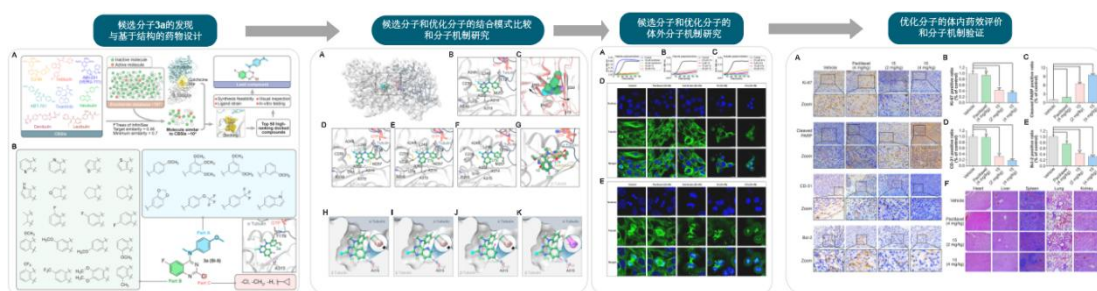
# 基于片段筛选和化学空间相似性的新型微管秋水仙碱位点抑制剂杂环并合嘧啶衍生物的设计，合成与初步药理学评价

谭论<sup>1</sup>, 张乐乐<sup>1</sup>, 唐文韬<sup>1</sup>, 欧阳亮<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> 四川大学华西医院生物治疗全国重点实验室, 四川省成都市武侯区人民南路三段 17 号, 610041

\*Email: ouyangliang@scu.edu.cn

**摘要:** 广阔的化学空间在解决现代药物发现的挑战方面具有几乎无限的可能性。我们根据目前已报道抗肿瘤活性高且成药性良好的微管秋水仙碱位点抑制剂结构, 使用infiniSee中的FTtrees模块对超大枚举数据库进行相似度搜索, 将符合Lipinski五规则的一类药性分子进行分子对接。我们结合打分情况、分子结构张力与刚柔性、成药性、合成可及性、体外抗肿瘤细胞增殖活性和微管聚合抑制活性评价, 最终筛选出先导化合物**3a**进行基于结构的药物设计和优化。我们同时制备并解析了**3a**与微管蛋白的X-射线衍射共晶结构(PDB ID: 7XR1)并分析其结合模式。基于复合物共晶结构进行基于结构的药物设计, 结合体外抗肿瘤细胞增殖水平检测, 我们筛选出化合物**15**和**27a**能够在低纳摩尔水平抑制多种肿瘤细胞和紫杉醇耐药细胞的增殖。此外, **15**和**27a**能够在低纳摩尔水平显著抑制微管聚合和多种肿瘤细胞及紫杉醇耐药细胞的克隆形成和迁移, 将其细胞周期阻滞在G2/M期, 促进肿瘤细胞凋亡。更重要的是, 我们也进一步获得了高分辨率的微管蛋白-**15/27a/27b**(PDB ID: 7XQY/7XR0/7XQX)共晶结构并结合小分子结构优化和Mulliken电荷计算分析结合模式和相互作用机制。最终筛选得到的候选化合物**15**在理化性质评价、潜在心毒性评估、药代动力学评价、毒理学和体内药效评价上均有不错表现。



**Figure 1.** Workflow of designing lead compound **3a** and optimized **15** based on chemical space similarity search, virtual screening, visual inspection, *in vitro* and *in vivo* testing. Modification strategy of lead compound **3a** focused on parts A, B, and C guided by the X-ray co-crystal structure of **3a** in complex with tubulin (PDB code:7XR1).

**关键词:** 秋水仙碱位点抑制剂; X-射线衍射晶体学; 基于结构的药物设计。

## 参考文献

- [1] Tan L, Wu C, Zhang J, et al. Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Heterocyclic-Fused Pyrimidine Chemotypes Guided by X-ray Crystal Structure with Potential Antitumor and Anti-multidrug Resistance Efficacy Targeting the Colchicine Binding Site[J]. Journal of Medicinal Chemistry, 2023, 66(5): 3588-3620.

# H4K5 2-羟基异丁基酰化修饰与 ATF4 正反馈环路 调控脓毒症中的作用机制研究

张亮<sup>1</sup>, 李小丽<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>重庆医科大学药学院药理学系, 重庆市渝中区医学院路1号, 400010

\*Email: lixiaoli@cqmu.edu.cn

**目的:** 研究 H4K5-*hib* 与 ATF4 正反馈环路在脓毒症中的作用机制。**方法:** 采用 ELISA 和 qRT-PCR 检测 LPS 刺激的 RAW264.7 和 BMDM 细胞中 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$  的表达水平; Chip-PCR 和 Cut&tag-seq 检测 H4K5-*hib* 与 ATF4 的结合位点和结合水平; ELISA 和 Western blot 检测 LPS 诱导的 H4R5 位点突变 RAW264.7 细胞中 TNF- $\alpha$ 、H4K5-*hib* 和 ATF4 的表达水平; Western blot 检测敲低 ATF4 和 Ep300 后对 LPS 刺激的 RAW264.7 细胞中 H4K5-*hib*、Ep300、ATF4 及 NLRP3 炎症小体相关蛋白表达的影响; ELISA 检测 A485、NAC 及敲除 ATF4 后对 CLP 小鼠血清和 BALF 中 TNF- $\alpha$  和 IL-6 表达水平的影响; Western blot 检测 A485、NAC 及敲除 ATF4 后对 CLP 小鼠脾和肺中 H4K5-*hib*、Ep300、ATF4 及 NLRP3 炎症小体相关蛋白表达的影响。**结果:** 在 RAW264.7 细胞中, 与对照组相比, LPS100 组中 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$  的表达水平显著升高 ( $p < 0.01$ ), H4K5-*hib* 和 ATF4 蛋白水平上调, 且 H4K5-*hib* 在 ATF4 启动子的结合水平显著上调 ( $p < 0.01$ ); 相较于 WT-LPS100 组, H4R5-LPS100 组中 H4K5-*hib*、Ep300、ATF4 及 NLRP3 表达水平显著下调; 相较于 NC-LPS100 组, 敲低 ATF4 和 Ep300 组中 TNF- $\alpha$ 、Ep300、H4K5-*hib* 和 ATF4 表达水平显著下调; 与模型组相比, 敲低 ATF4 后可显著下调 CLP 小鼠血清和 BALF 中 TNF- $\alpha$  和 IL-6 水平 ( $p < 0.01$ ), 显著抑制 H4K5-*hib*、Ep300、ATF4 及 NLRP3 炎症小体相关蛋白表达水平。**结论:** Ep300 通过 H4K5-*hib* 表达促进 ATF4 转录上调 NLRP3 表达发挥促炎作用, 而 ATF4 可通过正反馈促进 Ep300/H4K5-*hib*/NLRP3 通路发挥促炎作用, 因此靶向 H4K5-*hib*-ATF4-Ep300 形成的正反馈环路可能是抑制脓毒症的有效策略。

关键词: 脓毒症; 2-羟基异丁基酰化修饰; ATF4; 炎症小体

# 组蛋白去乙酰酶 6 在类风湿关节炎相关间质性肺损伤中的作用及机制研究

张南文<sup>1</sup>, 林多多<sup>1</sup>, 陈晓乐, 吕骁<sup>3,\*</sup>, 阙文忠<sup>3,\*</sup>

<sup>1</sup>福建医科大学药学院, 福州, 350122

<sup>2</sup>福建省福州肺科医院, 福州, 350028

<sup>3</sup>福州市第一总医院风湿免疫科, 福州, 350001

\*Email: quewenzhong@163.com

**目的:** 类风湿关节炎 (RA) 除关节受累外, 该病能同时累及全身多个脏器。间质性肺疾病 (ILD) 是 RA 最为常见的肺部表现和死亡原因之一。RA 患者滑膜成纤维细胞中的组蛋白去乙酰酶 6 (HDAC6) 高表达, 下调 HDAC6 可达到抗炎作用。本课题拟探究 HDAC6 在 RA 相关间质性肺损伤中的作用及机制。

## 方法:

(1) 体内实验, 构建 CIA 小鼠模型跟踪关节炎指数评分等关节炎指标, 于第 30 和 37 天予关节腔注射 HDAC6 shRNA, 第 42 天收集肺组织行 HE 染色、RA 指标 (抗 ACPA 抗体滴度)、肺纤维化指标 (胶原沉积情况和  $\alpha$ -SMA 表达) 以及分子伴侣自噬 (CMA) 指标 (HDAC6、Hsc70 和 LAMP-2A 等蛋白及其 mRNA 表达) 检测。

(2) 体外实验, 构建 TGF- $\beta$ 1 刺激 NIH3T3 细胞纤维化模型, 予以 CAY10603 (HDAC6 特异性抑制剂) 干预, 检测纤维化指标 (羟脯氨酸含量和 TGF- $\beta$ 1、 $\alpha$ -SMA 表达)、CMA 指标 (HDAC6、Hsc70 和 LAMP-2A 等蛋白及其 mRNA 表达)。应用 Hsp90 激活剂他莫昔芬 (Tam) 联合 CAY10603 后, 检测 CMA 相关蛋白表达。

**结果:** HDAC6 shRNA 可缓解踝关节炎, 减少肺组织胶原沉积与  $\alpha$ -SMA 表达, 下调 HDAC6、Hsc70 和 LAMP-2A 表达, 拯救肺损伤免于纤维化; CAY10603 可减少 NIH3T3 细胞胶原沉积, 下调 HDAC6 和 CMA 相关蛋白表达。联用他莫昔芬后, 可逆转 CAY10603 抑制细胞 CMA 的作用。

**结论:** HDAC6 可通过介导 Hsp90 乙酰化调控 CMA 改善 RA 相关肺间质损伤, 为 RA-ILD 临床治疗提供新的潜在靶点。

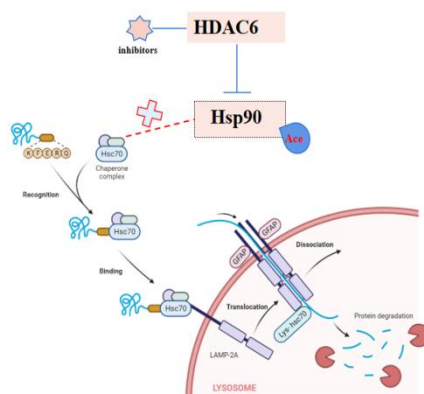


Figure: Mechanistic study of HDAC6 regulation of rheumatoid arthritis combined with pulmonary fibrosis via Hsp90/Hsc70/CMA

**关键词:** 类风湿关节炎, 肺纤维化, 组蛋白去乙酰化酶, 热休克蛋白, 分子伴侣自噬

噬

# 小分子 AEDC 激活自噬调控巨噬细胞和脂肪细胞的炎症串扰

## 改善脂肪炎症的实验研究

张甜<sup>1, 2, 3</sup>, 令狐克刚<sup>1, 2</sup>, 王一涛<sup>3</sup>, 林理根<sup>3, \*</sup>

<sup>1</sup> 贵州医科大学病理生理学教研室, 贵州 贵阳 550025

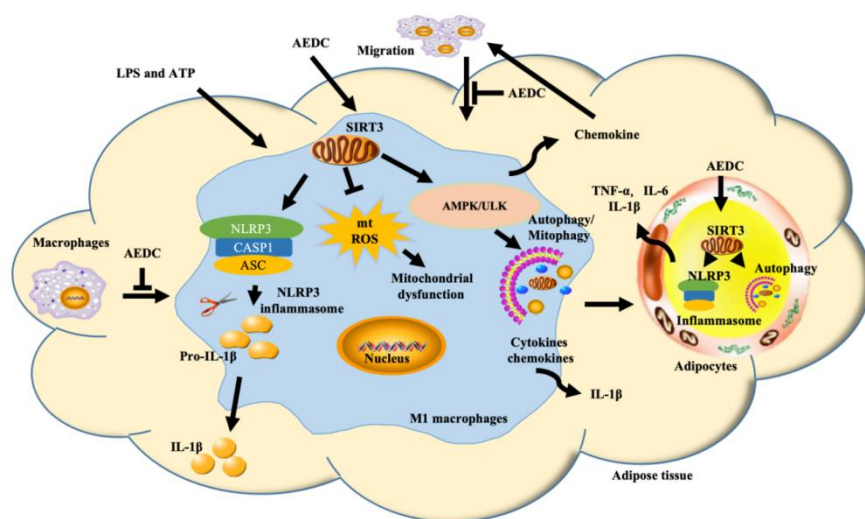
<sup>2</sup> 贵州省常见慢性疾病发病机制及药物研究重点实验室, 贵州 贵阳 550025

<sup>3</sup> 澳门大学中华医药研究院, 中国 澳门

\*Email: [1219285831@qq.com](mailto:1219285831@qq.com)

**摘要:** 巨噬细胞自噬缺陷可能导致 NLRP3 炎症小体激活并引起脂肪组织炎症。我们之前的研究报道, AEDC 是一种从毛茛科 (*Actaea vaginata*) 全草中分离出来的环阿麻烷三萜类化合物, 对脂多糖 (LPS) 处理的 RAW264.7 巨噬细胞具有抗炎作用, 这表明 AEDC 具有抑制巨噬细胞的潜在作用。引发脂肪组织炎症。在此, 我们研究了 AEDC 对炎症状态和巨噬细胞浸润的抑制作用。AEDC 通过 SIRT3 介导的自噬抑制 NLRP3 炎症小体激活, 从而减轻 THP-1 巨噬细胞中 LPS 诱导的炎症反应以及 3T3-L1 脂肪细胞中 TNF- $\alpha$  介导的炎症。此外, AEDC 通过逆转线粒体功能障碍来抑制 NLRP3 炎症小体的激活。此外, AMPK-ULK1 信号通路上调导致了 AEDC 驱动的自噬。AEDC 还阻断了共培养物中 RAW264.7 巨噬细胞向 3T3-L1 脂肪细胞的迁移。此外, AEDC 治疗可减轻 C57BL/6 小鼠中 LPS 诱导的急性炎症, 这表明通过 NLRP3 炎症小体的失活和促炎细胞因子的抑制来实现。AEDC 还通过减少促炎细胞因子和防止巨噬细胞的促炎极化来缓解 LPS 诱导的体内脂肪组织炎症。用 3-(1H-1, 2, 3-三唑-4-基)吡啶 (3-TYP) (一种已证实的选择性 SIRT3 抑制剂) 治疗, 可逆转 AEDC 对 NLRP3 炎症小体失活的抗炎作用。总之, 我们的结果表明, AEDC 通过 SIRT3 介导的自噬来灭活 NLRP3 炎症小体, 从而破坏巨噬细胞和脂肪细胞之间的炎症反应。

关键词: 脂肪组织炎症; AEDC; 自噬; 三萜类化合物; NLRP3 炎症小体



致谢: 向国家自然科学基金项目 (82100623和32360174 to TZ)、贵州医科大学优秀青年人才计划 (2022108)、中国博士后科学基金项目 (2022M720040)、贵州省海外人才创新创业项目 (2022) 14 表示感谢。

## 参考文献

1. K. Zorena, O. Jachimowicz-Duda, D. Ślęzak, M. Robakowska, and M. Mrugacz, *Adipokines and Obesity. Potential Link to Metabolic Disorders and Chronic Complications*. Int J Mol Sci, 2020. **21**(10).
2. M. A. Lauterbach and F. T. Wunderlich, *Macrophage function in obesity-induced inflammation and insulin resistance*. Pflugers Arch, 2017. **469**(3-4): p. 385-396.
3. P. Ruytinx, P. Proost, J. Van Damme, and S. Struyf, *Chemokine-Induced Macrophage Polarization in Inflammatory Conditions*. Front Immunol, 2018. **9**: p. 1930.
4. J. Yao, D. Wu, and Y. Qiu, *Adipose tissue macrophage in obesity-associated metabolic diseases*. Front Immunol, 2022. **13**: p. 977485.
5. Y. Pan, X. Hui, R. L. C. Hoo, D. Ye, C. Y. C. Chan, T. Feng, et al., *Adipocyte-secreted exosomal microRNA-34a inhibits M2 macrophage polarization to promote obesity-induced adipose inflammation*. J Clin Invest, 2019. **129**(2): p. 834-849.
6. S. Daemen, A. Gainullina, G. Kalugotla, L. He, M. M. Chan, J. W. Beals, et al., *Dynamic Shifts in the Composition of Resident and Recruited Macrophages Influence Tissue Remodeling in NASH*. Cell Rep, 2021. **34**(2): p. 108626.

# Abnormal ac4C modification in non-alcoholic fatty liver cells

**Xiqian Zhang<sup>1</sup>, Yaxian Zheng<sup>1</sup>, Chaoran Xu<sup>1</sup>, Yan Yang<sup>1</sup>, Qin He<sup>1</sup>, Min Xu<sup>1</sup>,  
Yujie Yang<sup>1\*</sup>**

<sup>1</sup> Department of Pharmacy, The Third People's Hospital of Chengdu & College of Medicine, Southwest Jiaotong University, No.82, Qinglong Street, Qingyang District, Chengdu, Sichuan Province, China, 610031

\*Email: 449608584@qq.com

**Abstract:** Due to the complexity of the etiology, the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) remains undefined. Currently, the emerging epitranscriptome has shown strong prospects in pathogenesis and therapeutic research of human disease. Recent studies have shown that N4-acetylcytosine (ac4C), a type of RNA modification belong to epitranscriptome, is implicated in many diseases progression. However, the relationship between ac4C modification and NAFLD is still unclear. Herein, we performed acRIP-ac4c-seq and RNA-seq analysis in free fatty acids-induced NAFLD model cells. We found 2128 differentially acetylated ac4C sites, of which 1031 hyperacetylated and 1097 hypoacetylated peaks were detected in NAFLD model cells. Function enrichments analysis showed that ac4C differentially modified genes were significantly involved in NAFLD-related process, such as nuclear transport and MAPK signaling pathway. We also identified 341 differentially expressed genes (DEGs), including 61 lncRNAs and 280 mRNAs, between control and NAFLD model cells. Bioinformatics analysis showed that DEGs were significantly enriched in long-chain fatty acid biosynthetic process. Moreover, a total of 118 genes were found both significantly changed in ac4C modification and expression levels in NAFLD model cells. Among them, JUN, CAV1, FASN, and HNRNPA1 were identified to be the core proteins through protein interaction network analysis by cytoscape software. Taken together, our findings demonstrate that ac4C modification tend to be positively correlated with NAFLD pathogenesis, as well as to be the potential therapeutic target for NAFLD.

**Key words:** NAFLD; epitranscriptome; ac4C

## References

- [1] Powell EE, Wong VW, Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Lancet*, 2021, 397: 2212-2224.
- [2] Dominissini D, Rechavi G. Epitranscriptome regulation[J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2018
- [3] Arango D, Sturgill D, Alhusaini N, et al. Acetylation of Cytidine in mRNA Promotes Translation Efficiency[J]. *Cell*, 2018, 175:1872-1886.
- [4] Dominissini D, Rechavi G. N(4)-acetylation of Cytidine in mRNA by NAT10 Regulates Stability and Translation[J]. *Cell*, 2018, 175:1725-1727.
- [5] Luo J, Cao J, Chen C, et al. Emerging role of RNA acetylation modification ac4C in diseases: Current advances and future challenges[J]. *Biochem Pharmacol*, 2023, 213:115628.



# **A cocktail nanovaccine targeting key entry glycoproteins elicits high levels of neutralizing antibodies against EBV infection**

Ling Zhong<sup>1</sup>, Xiao Zhang<sup>\*,1</sup>

<sup>1</sup> College of Pharmacy, Chongqing Medical University, Chongqing, PR China, 400010

Email: [zhangx0727@126.com](mailto:zhangx0727@126.com)

Epstein-Barr virus (EBV) infects more than 95% of adults worldwide and is closely associated with various malignancies. Considering the complex life cycle of EBV, developing vaccines targeting key entry glycoproteins to elicit robust and durable adaptive immune responses may provide better protection. EBV gHgL-, gB- and gp42-specific antibodies in healthy EBV carriers contributed to sera neutralizing abilities *in vitro*, indicating that they are potential antigen candidates. To enhance the immunogenicity of these antigens, we formulated three nanovaccines by co-delivering molecular adjuvants (CpG and MPLA) and antigens (gHgL, gB or gp42). These nanovaccines induced robust humoral and cellular responses through efficient activation of dendritic cells and germinal center response. Importantly, these nanovaccines generated high levels of neutralizing antibodies recognizing vulnerable sites of all three antigens. IgG induced by a cocktail vaccine containing three nanovaccines conferred 100% protection from lethal EBV challenge in humanized mice, whereas IgG elicited by individual NP-gHgL, NP-gB and NP-gp42 did not. Importantly, cocktail nanovaccine immunization induced durable protection. Overall, the cocktail nanovaccine shows ideal immunogenicity and is a promising candidate for further clinical trials.

# Preparation and In Vitro/In Vivo Evaluation of Antimicrobial Poly(lactic acid) Microneedles

Xinyi Zhang<sup>1,2</sup>, Wenqin Zhang<sup>1,2</sup>, Xiaozhen Cai<sup>2</sup>, Danhong Zhu<sup>2</sup>, Shiqi Zou<sup>2</sup>,  
Jianmin Chen<sup>1,2,3\*</sup>

1. School of Pharmacy, Fujian Medical University, Fujian, China

2. School of Pharmacy and Medical technology, Putian University, Fujian, China

3. Key Laboratory of Pharmaceutical Analysis and Laboratory Medicine (Putian University), Fujian,  
China.

\*Corresponding author: Jianmin Chen: School of Pharmacy and Medical technology, Putian University,  
351100, Fujian, China; Tel: +86 0594 2787689; Fax: +86 0594 2787689

E-mail address: [chenjianmin1985@sina.com](mailto:chenjianmin1985@sina.com) ORCID: 0000-0003-2934-149

## Abstract

**Objective:** To prepare poly(lactic acid) microneedles (PLAMNs) with sustained antibacterial effect to avoid skin infection caused by traditional MNs-based biosensors.

**Methods:** Silver nanoparticles (AgNPs) were synthesized via *in-situ* reduction with polydopamine (PDA), then applied onto poly(lactic acid) microneedles (PLAMNs) made by the hot-melt method. Pressure tests and puncture experiments confirmed PLAMNs' properties. The resulting PLAMNs@PDA-AgNPs were assessed for *in vitro* antibacterial efficacy using agar diffusion and bacterial liquid co-culture methods. Wound healing and simulated long-term application were conducted to evaluate *in vivo* antibacterial effectiveness.

**Results:** Strength and puncture tests confirmed a 100% success rate for puncturing isolated rat skin and tin foil. SEM analysis showed intact PLAMNs@PDA-AgNPs with new surface substances. EDS analysis revealed silver elements on their surface, accounting for 14.44%. TEWL testing demonstrated rapid healing of micro-pores, indicating safety. Both *in vitro* and *in vivo* tests confirmed the antibacterial efficacy of PLAMNs@PDA-AgNPs.

**Conclusions:** PLAMNs@PDA-AgNPs offer a promising solution for MN-related skin infections, advancing MN technology.

**Keywords:** Poly(lactic acid) Microneedles; Silver nanoparticles; Antibacterial; Polydopamine

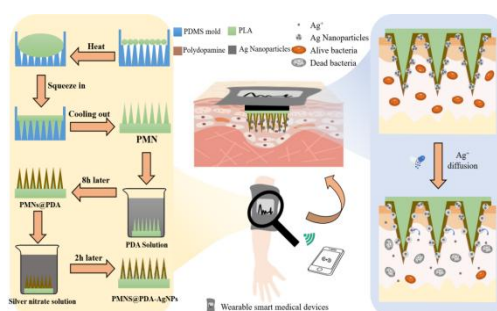


Figure 1. The schematic diagram of PLAMNs@PDA-AgNPs.

## Reference:

- [1] Halder J, Gupta S, Kumari R, Gupta GD, Rai VK. Microneedle Array: Applications, Recent Advances, and Clinical Pertinence in Transdermal Drug Delivery. *J Pharm Innov.* 2021;16(3): 558–65.
- [2] Hao Y, Li W, Zhou XL, Yang F, Qian ZY. Microneedles-Based Transdermal Drug Delivery Systems: A Review. *J Biomed Nanotechnol.* 2017; 13(12): 1581–97

# Uncover the Anticancer Potential of Lycorine

Yan-Ming Zhang<sup>1</sup>, Ting Li<sup>1</sup>, Chun-Cao Xu<sup>1</sup>, Zha-Jun Zhan<sup>2</sup>, Jin-Jian Lu<sup>1,3,4,5\*</sup>

<sup>1</sup>State Key Laboratory of Quality Research in Chinese Medicine, Institute of Chinese Medical Sciences, University of Macau, Macao 999078, China;

<sup>2</sup>College of Pharmaceutical Science, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014, China

<sup>3</sup>Department of Pharmaceutical Sciences, Faculty of Health Sciences, University of Macau, Macao 999078, China;

<sup>4</sup>MoE Frontiers Science Center for Precision Oncology, University of Macau, Macao 999078, China;

<sup>5</sup>Guangdong-Hong Kong-Macau Joint Lab on Chinese Medicine and Immune Disease Research, University of Macau, Macao 999078, China.

\*E-mail: jinjianlu@um.edu.mo

## Abstract

**Background:** Natural products have a long history in drug discovery. Lycorine (LYC) is an alkaloid derived from Amaryllidaceae plants and has many pharmacological activities. Lycorine and its hydrochloride form, lycorine hydrochloride (HLYC), have shown outstanding anticancer effects in both *in vitro* and *in vivo* experiments.

**Purpose:** The review aims to summarize the research advancements regarding the anticancer potential for the clinical utilization of LYC and HLYC. It intends to elucidate the limitations of current research and optimization strategies and provide future research directions to guide clinical applications.

**Methods:** Different databases, e.g., Web of Science, PubMed, and Chinese National Knowledge Infrastructure, were applied to search relevant articles using keywords such as lycorine, cancer, pharmacokinetics, and toxicity. The retrieved literature has been categorized and summarized to overview the research advancements of the anticancer potential of LYC and HLYC in anticancer activities and mechanisms, direct binding targets, pharmacokinetics, toxicity, and discuss their potential for clinical application and limitations of existing studies.

**Results:** LYC and HLYC demonstrated potent anticancer activities against various types of cancer *in vitro* and *in vivo* with low toxicity through diverse mechanisms including cell cycle arrest, triggering cellular senescence, initiating programmed cell death, regulating anti-angiogenesis, suppressing metastasis, and modulating immune system. Furthermore, this review discusses the druggability, limitation, and optimization methods, and target identification of lycorine, offering insights for future studies.

**Conclusion:** LYC and HLYC with anticancer effects and safety indicate promising potential for clinical applications. Optimization methods such as structural modification and formulation adjustments for LYC and HLYC will drive their druggability and accelerate clinical usage.

**Keywords:** lycorine, lycorine hydrochloride, anticancer, mechanism, target.

## Acknowledgements

This study was supported by the Science and Technology Development Fund, Macau SAR (FDCT-0053-2021-AGJ).

# 芪归药对作为“生酮饮食”缓解化疗骨髓抑制的药效机制研究

张一鑫<sup>1</sup>, 杨玉叶<sup>1</sup>, 魏召巍<sup>1</sup>, 高一乔<sup>1\*</sup>

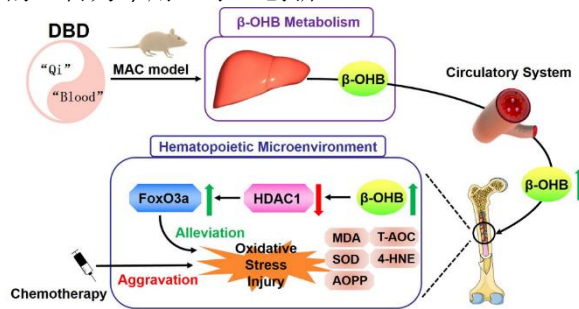
<sup>1</sup>新乡医学院药学院, 河南省新乡市红旗区金穗大道 601 号, 453003

\*Email: gaoyiqiao@xxmu.edu.cn

化疗是临床治疗恶性肿瘤的常用手段之一, 但大多数化疗药物可诱发多种不良反应, 其中以骨髓抑制最为常见, 主要表现为血细胞数目减少及持续的造血功能障碍<sup>[1]</sup>。如何防治骨髓抑制是实现化疗临床安全用药亟待解决的问题。中医理论认为骨髓抑制的病位在骨髓, 主要病因为气血不足、脾肾两虚。芪归药对(黄芪-当归配伍)作为常用药食同源类中药组合, 补脾肺之气, 主治劳倦内伤、气弱血虚之证, 临床已用于辅助癌症的放化疗, 缓解骨髓抑制, 而其作用机制有待深入探讨<sup>[3]</sup>。

本研究以芪归经典配伍方剂“当归补血汤”为研究对象, 采用环磷酰胺诱导大鼠骨髓抑制模型, 通过多组学分析, 证明芪归药对具有“生酮功能”<sup>[3]</sup>, 可升高大鼠血清及骨髓基质中 $\beta$ -羟基丁酸( $\beta$ -OHB)含量, 并进一步抑制组蛋白去乙酰化酶 1 (histone deacetylase 1, HDAC1) 增强抗氧化应激因子 FoxO3a 基因的转录, 改善骨髓造血微环境氧化应激稳态水平, 恢复骨髓造血功能, 进而缓解化疗所致骨髓抑制(图 1)。

本研究证明了芪归药对作为药食同源类中药组合, 具有作为“生酮饮食”、缓解化疗骨髓抑制的潜在价值, 同时为氧化应激稳态失衡这一共性病理损伤提供新的干预策略, 进一步推动药食同源类中药在现代临床疾病防治研究中的“古为今用、守正创新”。



**Figure 1** Schematic model of DBD alleviating CTX-induced MAC by regulating  $\beta$ -OHB metabolism and suppressing oxidative stress

关键词: 芪归药对; 骨髓抑制;  $\beta$ -羟基丁酸; 药食同源

## 参考文献

- [1] Kamir J. Hiam-Galvez, Breanna M. Allen, Matthew H. Spitzer. Systemic immunity in cancer. *Nature Reviews Cancer*. 2021,6:1-12.
- [2] Chenchen Ma, Yuchua Jiang, Yan Wang, et al. The latest research advances of Danggui Buxue Tang as an effective prescription for various diseases: a comprehensive review. *Current Medical Science*. 2022,42(5):913-924.
- [3] Puchalska Patrycja, Crawford Peter. Metabolic and signaling roles of ketone bodies in health and disease. *Annual Review of Nutrition*. 2021,41:49-77.

# 绞股蓝皂苷糖基选择性水解及抗肝纤维化作用研究

张毅楠\*, 胡立宏, 王吓长

江苏省中药功效物质重点实验室, 南京中医药大学

\*E-mail: yinanzhang@njucm.edu.cn

## 摘要:

绞股蓝(*Gynostemma pentaphyllum*)为葫芦科绞股蓝属多年生藤本植物, 临床可用于高血脂、高血糖、肝纤维化等疾病治疗<sup>[1]</sup>。绞股蓝活性成分为达玛烷型三萜皂苷, 与人参皂苷结构重叠, 但绞股蓝在资源可持续性具有明显优势, 被广泛地开发为保健品, 如绞股蓝总苷粉、绞股蓝茶等。我们研究发现两处不同产地的绞股蓝总苷具有抗肝纤维化活性, 随后对其活性物质进行挖掘<sup>[2]</sup>, 发现口服、腹腔注射 NPLC0393、XLVI 都能显著改善模型小鼠的纤维化过程, 且具有剂量依赖关系, 但药代动力学实验发现 NPLC0393 和 XLVI 的口服生物利用度较低, 推测其脱糖代谢产物可能也是二者发挥生物活性的物质基础<sup>[3-4]</sup>。我们应用选择性糖苷酶分别对两类结构进行酶解, 获得了一系列酶解产物并对它们进行了活性筛选, 发现抗肝纤维化活性显著增加的同时, 减少了化合物对正常肝细胞的毒性 (Figure 1)。上述结果证明利用糖苷酶对皂苷类成分进行糖基选择性水解可获取活性更优、成药性更好的先导化合物, 有助于快速地实现苷类结构糖链构效关系研究, 解决传统方法难以实现的共性问题。

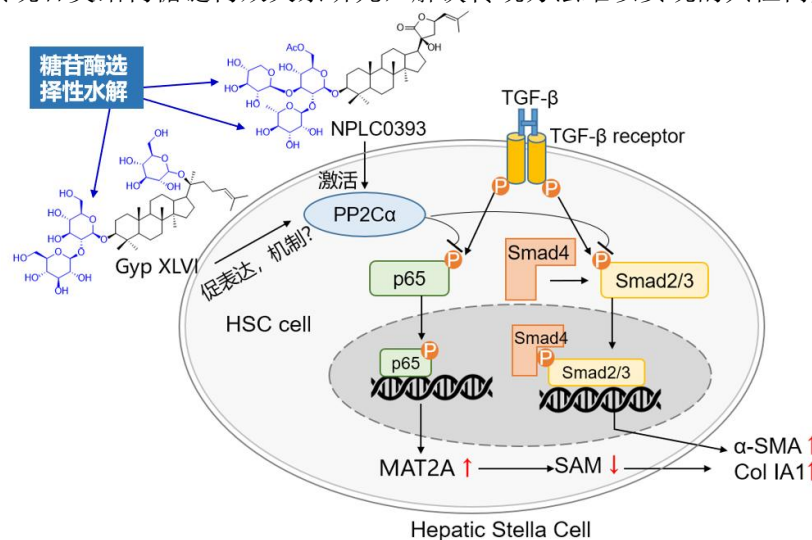


Figure 1. Enzymatic deglycosylation of gypenosides help inhibiting the activation of hepatic stellate cells

关键词: 绞股蓝皂苷; 肝纤维化; 构效关系; 糖苷酶; 选择性水解

## 参考文献:

- [1] Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *J. Clin. Invest.*, 2005, 115, 209.
- [2] Liu Y, Yang Y, Wang H et al. Dammarane-type triterpenoid saponins isolated from *Gynostemma pentaphyllum* ameliorate liver fibrosis via agonizing PP2Ca and inhibiting deposition of extracellular matrix. *Chin J Nat Med*, 2023, 21, 599; and references cited therein.
- [3] Wang K, Fang S, Liu Q, et al. TGF-β/p65/MAT2A pathway regulates liver fibrogenesis via intracellular SAM. *EBioMed*, 2019, 42, 458.
- [4] Li H, Wang H, Yang A, et al. Gypenosides synergistically reduce the extracellular matrix of hepatic stellate cells and ameliorate hepatic fibrosis in mice. *Molecules*, 2023, 28, 5448.

# 基于单细胞组学整合探索巨噬细胞促心梗后纤维化的动态分子机制及药物发现研究

张雍正, 武洋, 李梦佳, 阿尔祖, 程路峰\*

新疆医科大学药学院药理教研室, 新疆乌鲁木齐市新市区新医路 393 号, 830011

\*E-mail: lfcheng@xjmu.edu.cn

**摘要:** 心肌梗死后的不良左心室重塑是缺血性心衰的结构基础, 其包括早期的心肌损伤与晚期的组织修复, 而过度的组织修复(心肌纤维化)是心梗患者并发心力衰竭的主要危险因素。鉴于心梗发生的复杂性与单细胞组学技术的精准性, 迫切需要重新认识心梗后心肌纤维化的病理机制以寻求药理学治疗靶标。研究以心肌梗死患者为切入点并整合多时间点的心梗模型单细胞数据, 结合体内外模型鉴别药理学靶点, 同时依托计算平台进行药物筛选并在细胞水平验证。本研究发现心梗患者<sup>[1]</sup>成纤维细胞未增殖但活性异常, 而心脏常驻巨噬细胞增殖且缺氧反应异常。对心梗模型的单细胞整合发现, 具有招募并激活成纤维细胞的纤维连接蛋白<sup>[2]</sup>(FN1)在不同时间可由巨噬细胞所释放。转录因子预测显示 FN1 高表达在心梗发生后 7D 内由缺氧诱导因子(HIF-1 $\alpha$ )所导致, 但在 14D 时与巨噬细胞 M2 极化相关。体内模型发现 HIF-1 $\alpha$ <sup>+</sup>FN1<sup>+</sup>巨噬细胞在心梗发生 7D 后的表达比例显著增高, 体外模型显示缺氧促进 FN1 表达与 M2 极化。研究使用虚拟筛选与实验发现树脂天青可直接与 HIF-1 $\alpha$ 蛋白结合而抑制 FN1 表达。因此, 心梗早期缺氧刺激巨噬细胞释放 FN1, 其过度沉积导致巨噬细胞向 M2 极化从而参与晚期的组织修复, 靶向调控常驻巨噬细胞 HIF-1 $\alpha$ 将是抗心梗后心肌纤维化的有效策略。

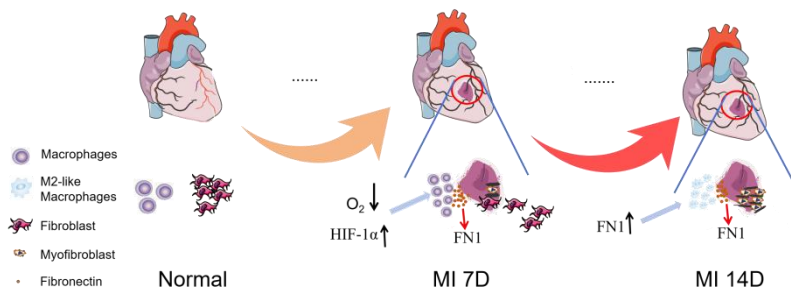


Figure 1 Dynamic molecular mechanism of macrophage promoting fibrosis after myocardial infarction

关键词: 心肌梗死; 心肌纤维化; 巨噬细胞; 成纤维细胞; 单细胞组学整合

## 参考文献

[1] Kuppe C, Ramirez Flores RO, et al. Spatial multi-omic map of human myocardial infarction. *Nature*. 2022, 608(7924):766-777.

[2] Rennard SI, Hunninghake GW, Bitterman PB, et al. Production of fibronectin by the human alveolar macrophage: mechanism for the recruitment of fibroblasts to sites of tissue injury in interstitial lung diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1981;78(11):7147-51



# 第三代 EGFR<sup>L858R/T790M</sup>/ACK1 选择性抑制剂设计、合成和克服肿瘤耐药研究

赵敏<sup>1</sup>, 朱雨萌<sup>1</sup>, 王贯<sup>1</sup>, 欧阳亮<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup> 四川大学华西医院, 生物治疗全国重点实验室, 成都, 610044

\*Email: ouyangliang@scu.edu.cn

酪氨酸激酶抑制剂是 EGFR 激活突变的局部晚期或者转移性 NSCLC 患者的一线治疗药物, 然而, 第三代 EGFR 抑制剂奥希替尼在临床长期用药后会出现腹泻、鼻腔出血和一定程度的心脏毒性等副作用, 并伴随获得性耐药的出现。ACK1 是一种具有致癌作用的非受体酪氨酸激酶, 在多种肿瘤中异常激活或者过度表达。据报道, ACK1 磷酸化水平升高可作为旁路激活途径诱导第三代 EGFR<sup>L858R/T790M</sup> 抑制剂耐药, 联合抑制 EGFR<sup>L858R/T790M</sup> 和 ACK1 有望延缓或者克服第三代 EGFR<sup>L858R/T790M</sup> 抑制剂获得性耐药的发生<sup>[1]</sup>。因此, 本研究以 EGFR<sup>L858R/T790M</sup> 和 ACK1 为靶点, 基于计算机辅助药物发现和合理药物设计, 开发了高效靶向 EGFR<sup>L858R/T790M</sup>/ACK1 的双靶抑制剂 **21a**。**21a** 能够显著降低奥希替尼耐药细胞中 ACK1 和下游 ERK, AKT 的磷酸化水平, 提高耐药细胞对于 **21a** 的药物敏感性。体外研究表明, **21a** 能够浓度依赖性的诱导肿瘤细胞凋亡, 表现为染色质皱缩和 Caspase-3 水解酶活性提高, 同时 **21a** 还能有效抑制耐药细胞的克隆形成和划痕愈合能力, 抑制肿瘤细胞的增殖和迁移。在 NSCLC 异种移植瘤模型中, **21a** 表现出与奥希替尼和达沙替尼联合用药相当的治疗效果, 有效克服了 ACK1 磷酸化介导的第三代 EGFR 抑制剂获得性耐药<sup>[2]</sup>。

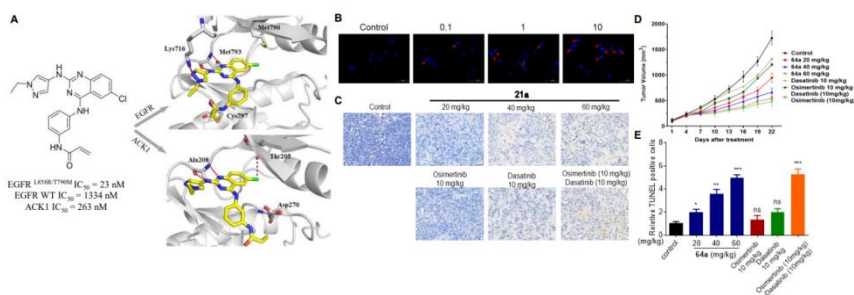


Figure 1. Design, synthesis and biological evaluation of dual inhibitors of EGFR<sup>L858R/T790M</sup>/ACK1 to overcome Osimertinib resistance in non-small-cell lung cancers.

**关键词:** 非小细胞肺癌, EGFR, ACK1, 双靶点抑制剂, 药物耐受

## 参考文献

- [1] Zhang T, Qu R, Chan S, *et al.* Discovery of a novel third-generation EGFR inhibitor and identification of a potential combination strategy to overcome resistance [J]. *Mol Cancer*, 2020, 19: 90.
- [2] Wang A, Shuai W, Wu C, *et al.* Design, synthesis, and biological evaluation of dual inhibitors of EGFR<sup>L858R/T790M</sup>/ACK1 to overcome osimertinib resistance in non-small cell lung cancers [J]. *J Med Chem*. 2024, 67: 2777.

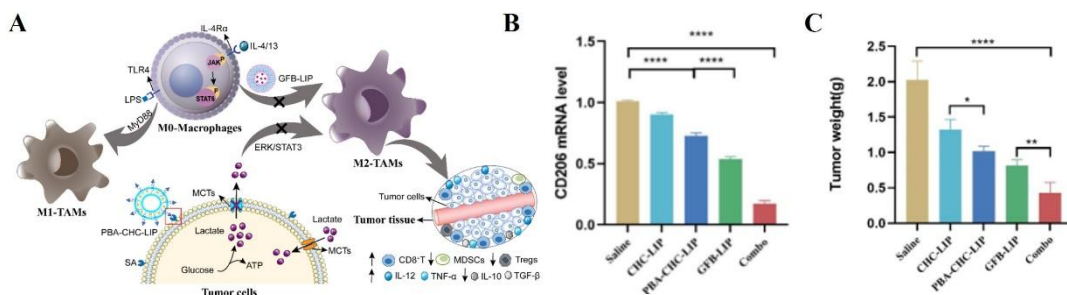
# 脂质体递送吉非替尼和 $\alpha$ -氰基-4-羟基肉桂酸增强肿瘤化学-免疫治疗研究

赵明, 孙悦慈, 李季, 陈大为, 胡海洋\*

沈阳药科大学, 辽宁省沈阳市沈河区文化路 103 号, 110016

\*Email: [haiyang\\_hu@hotmail.com](mailto:haiyang_hu@hotmail.com)

肿瘤相关巨噬细胞 (Tumor-associated macrophages, TAMs) 是肿瘤微环境的重要组成部分。M2 型 TAMs 通过促进肿瘤生长、免疫逃逸和血管生成等途径影响肿瘤的发展与转移。因此, TAMs 已成为肿瘤免疫治疗的关键靶点之一。据报道, 表皮生长因子受体 (EGFR) 酪氨酸激酶抑制剂吉非替尼 (GFB) 可以抑制肿瘤微环境中的巨噬细胞转化为 M2-TAMs<sup>[1]</sup>, 同时 GFB 通过抑制肿瘤细胞生长、抑制血管生成和促进肿瘤细胞凋亡等方式产生抗肿瘤作用。此外, 肿瘤细胞的糖酵解代谢产物乳酸可促进巨噬细胞转化为 M2-TAMs<sup>[2]</sup>。 $\alpha$ -氰基-4-羟基肉桂酸 (CHC) 通过抑制肿瘤细胞的乳酸外排转运, 降低肿瘤微环境中的乳酸含量, 进而抑制巨噬细胞向 M2-TAMs 的转化。本文分别采用硫酸铵梯度法和薄膜分散法制备了吉非替尼脂质体 (GFB-LIP) 和  $\alpha$ -氰基-4-羟基肉桂酸脂质体 (PBA-CHC-LIP), 二者包封率、载药量、粒径和 Zeta 电位均符合实验要求, 均具有一定的缓慢释放效果。二者联合应用有效抑制巨噬细胞向 M2-TAMs 的转化, 促进肿瘤细胞凋亡, 增强 CD8<sup>+</sup>T 细胞向肿瘤组织的浸润, 减少免疫抑制性细胞 Tregs 和 MDSCs 的数量, 重塑肿瘤免疫微环境, 在 4T1 乳腺癌模型中获得了强大的抗肿瘤化学-免疫治疗能力 (Figure 1)。



**Figure 1.** (A) Schematic illustration of GFB-LIP combined with PBA-CHC-LIP to enhance the immune response. (B) CD206 mRNA expression in 4T1 tumor tissues through qRT-PCR. (C) The tumor weight of all the five groups at the end of experiment. Data are represented as mean  $\pm$  S.D. ( $n = 3$ , \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$ , \*\*\*\* $p < 0.0001$ ).

关键词: 肿瘤免疫; 肿瘤相关巨噬细胞; 脂质体; 乳酸; 吉非替尼

参考文献

[1] Tariq M, Zhang J-Q, Liang G-K, et al. Gefitinib inhibits M2-like polarization of tumor-associated macrophages in Lewis lung cancer by targeting the STAT6 signaling pathway[J]. Acta Pharmacol. Sin., 2017, 38(11): 1501-1511.

[2] Colegio O R, Chu N-Q, Szabo A L, et al. Functional polarization of tumour-associated macrophages by tumour-derived lactic acid[J]. Nature, 2014, 513(7519): 559-563.

# 芍麻止痉颗粒及其主要成分治疗抽动障碍的机制解析

赵倩<sup>1,2</sup>, 杨金娜<sup>1,2</sup>, 闫依嫒<sup>1,2</sup>, 王文佳<sup>1,2</sup>, 陈昶冰<sup>3</sup>, 孙鹤<sup>1,2</sup>, 胡蕴慧<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>天士力医药集团股份有限公司, 天津 300410;

<sup>2</sup>现代中药创制全国重点实验室, 天津 300193;

<sup>3</sup>天津中医药大学, 天津, 301617

\*Email: tsl-huyunhui@tasly.com

**摘要:** 抽动障碍作为一种神经发育性疾病, 其影响因素和发病机制仍不清楚, 且大多数抽动障碍患者伴有注意缺陷多动障碍、强迫障碍和睡眠障碍等并发症, 近年来引起了研究者的广泛关注。芍麻止痉颗粒作为一种复方中药, 主要用于治疗抽动障碍及慢性抽动障碍。我们以中药“药对”和其主要成分作为研究芍麻止痉颗粒(5-灵颗粒)的切入点, 基于科学计量学分析研究, 探索了抽动障碍的研究热点和趋势、芍麻止痉颗粒相关药对及其主要成分在治疗抽动障碍中的作用和可能的机制。结果表明芍麻止痉颗粒中的“天麻-钩藤”和“酸枣仁-五味子”药对和主要成分(天麻素、钩藤碱、酸枣仁皂苷A和五味子乙素)可能通过调节神经递质失衡、减轻神经炎症、促进神经损伤修复和改善睡眠障碍等机制来治疗抽动障碍。本研究阐明了芍麻止痉颗粒治疗抽动障碍的有效性和潜在作用机制, 以为芍麻止痉颗粒的机制解析和临床应用提供参考。

**关键词:** 抽动障碍; 芍麻止痉颗粒; 药对; 主要成分; 科学计量学

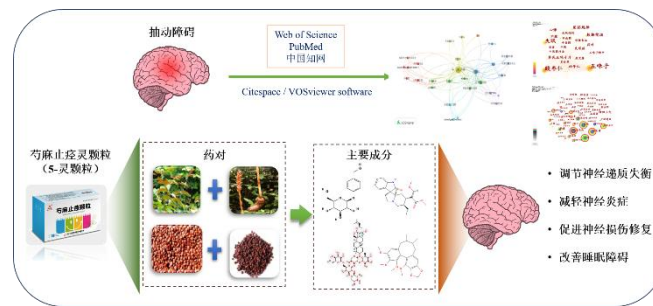


Figure 1 Shaoma Zhijing Granules and its main components in the treatment of Tourette syndrome

## 参考文献

- [1] Johnson K A, Worbe Y, Foote K D, et al. Tourette syndrome: clinical features, pathophysiology, and treatment. *Lancet [J]. Neurol*, 2023, 22(2), 147-158.
- [2] Leckman J F, King R A, Bloch M H. Clinical Features of Tourette Syndrome and Tic Disorders [J]. *J. Obsessive Compuls. Relat. Disord*, 2014, 3(4): 372-379.
- [3] Zheng Y, Zhang Z J, Han X M, et al. A proprietary herbal medicine (5-Ling Granule) for Tourette syndrome: a randomized controlled trial [J]. *J. Child. Psychol. Psychiatry*, 2016, 57(1): 74-83.
- [4] Long H Y, Ruan J, Zhang M J, et al. Rhynchophylline Attenuates Tourette Syndrome via BDNF/NF- $\kappa$ B Pathway In Vivo and In Vitro [J]. *Neurotox. Res*, 2019, 36(4): 756-763.
- [5] Pringsheim T, Holler-Managan Y, Okun M S, et al. Comprehensive systematic review summary: Treatment of tics in people with Tourette syndrome and chronic tic disorders [J]. *Neurology*, 2019, 92(19): 907-915.
- [6] Fahimnia B, Sarkis J, Davarzani H. Green supply chain management: A review and bibliometric analysis [J]. *Int. J. Prod. Econ*, 2015, 162: 101-114.
- [7] Liu Y, Gao J, Peng M, et al. A Review on Central Nervous System Effects of Gastrodin [J]. *Front. Pharmacol*, 2018: 9.
- [8] You Z L, Xia Q, Liang F R, et al. 2010. Effects on the expression of GABA<sub>A</sub> receptor subunits by jujuboside A treatment in rat hippocampal neurons [J]. *J. Ethnopharmacol*, 128(2): 419-423.

# 基于肠道菌群-胆汁酸轴探讨肠道 SphK2 改善 MASLD

赵璇<sup>1</sup>, 张师琴<sup>1</sup>, 姚涛<sup>1</sup>, 刘冰<sup>1</sup>, 兰天<sup>1, 2\*</sup>

<sup>1</sup>广东药科大学药学院, 广州市, 510006

<sup>2</sup>哈尔滨医科大学药学院, 哈尔滨市, 150081

\*lantian@gdpu.edu.cn

目的: 非酒精性脂肪性肝病 (Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, MASLD) 被视为世界上最常见的慢性肝病 [1]。MASLD 发病机制复杂, 缺乏有效药物和治疗方法 [2]。SphK (鞘脂激酶) 是鞘脂代谢途径关键酶, 包括 SphK1 和 SphK2 两亚型 [3]。尽管前期研究显示肠道 SphK2 改善 MASLD, 但其是否通过调节肠道微生态发挥抗 MASLD 作用尚未验证。阐明肠道 SphK2 在 MASLD 小鼠中的作用机制对 MASLD 靶标发现和新药开发具有重要理论基础。

方法: 高脂饮食 (HFD) 喂养 24 周以诱导非酒精性脂肪性肝病 (MASLD), 肠道特异性鞘脂激酶 2 敲入 (SphK2<sup>Int-CKI</sup>) 组改善了肠道屏障损伤。

16s 测序分析组间肠道菌群差异, 找出肠道 SphK2 调节的菌属, 并与非靶向代谢组学结果联合分析。

高脂饮食喂养野生型受体小鼠 10 周后, 给予抗生素混合物清除肠道微生物, 从肠道 SphK2 特异性敲入供体小鼠获取粪便制备新鲜菌液, 灌胃至受体小鼠, 持续 10 周。

结果:

Figure1. Intestine-specific SphK2

knockin ameliorates intestinal barrier injury in MASLD mice.

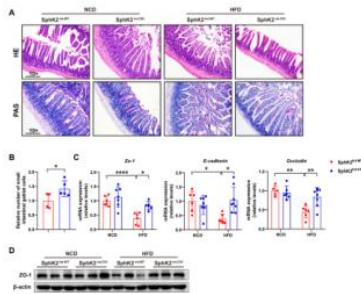


Figure2. Intestinal SphK2

influences the composition of gut microbiota and bile acid metabolism.

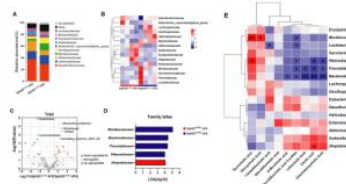
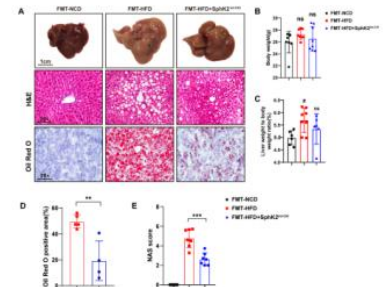


Figure3. Transplantation of feces

from intestine-specific SphK2 knockin mice improves hepatic steatosis and lipid accumulation in MASLD mice.



结论: 肠道 SphK2 可通过肠道菌群-胆汁酸轴改善 MASLD 小鼠肝脏脂质代谢紊乱, 炎症及纤维化, 还恢复了肠道屏障功能, 有望成为治疗 MASLD 的潜在靶点。

关键词: MASLD; 鞘氨醇激酶 2; 粪菌移植; 肠道菌群-胆汁酸轴

参考文献:

[1] Eslam M, Sanyal AJ, George J. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. Gastroenterology [J]. 2020,158(7):1999-2014.

[2] Rong L, Zou J, Ran W, et al. Advancements in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease (MASLD). Front Endocrinol (Lausanne) [J]. 2023,13:1087260.

[3] Maceyka M, Sankala H, Hait NC, et al. SphK1 and SphK2, sphingosine kinase isoenzymes with opposing functions in sphingolipid metabolism. J Biol Chem [J]. 2005,280(44):37118-29.

# Solamargine blocks degradation of autophagy and induces apoptosis in glioblastoma cells

YiBo Zhao<sup>1</sup>, RuoQiu Fu<sup>1</sup>, KaiYang Wang<sup>1</sup>, YongQing Cai<sup>1</sup>, Lie Yuan<sup>2</sup>, JianHong Chen<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmacy, Daping Hospital, Army Medical University, Chongqing, China, 400042

<sup>2</sup>Department of Pharmacology, College of Pharmacy, Chongqing Medical University, Chongqing, China, 400042

\*Email: [chenjh\\_110@263.net](mailto:chenjh_110@263.net)

**Background:** Solamargine (SM) is a steroidal alkaloid with multiple pharmacological activities, including anticancer activity. However, the anticancer effect of SM on glioblastoma (GBM) has been rarely studied. This study examined the anti-GBM effects of SM in vivo and in vitro, and further explored the related mechanisms.

**Methods:** GBM cell lines U251MG and U87MG were treated with SM. Cell viability was examined by CCK-8 assay, and cell proliferation was assessed by cell colony formation counts. Apoptosis was measured by flow cytometry. SM action targets were predicted by network pharmacology methods. All protein expression levels were determined by Western blotting. LC3B dual fluorescent adenovirus and Lyso tracker red were used to evaluate autophagosome changes and intracellular lysosomal function. The colocalization of LC3B-II protein and LAMP1 protein was determined by immunofluorescence assay. The anti-tumor activity of SM in vivo was verified through nude mouse transplanted tumor model.

**Results:** SM significantly inhibited the proliferation of GBM cell lines U251MG and U87MG in a dose- and time-dependent manner. SM induces apoptosis in GBM cells. We found that SM promotes GBM cell apoptosis by inhibiting the phosphorylation levels of key proteins in the PI3K/AKT signaling pathway. In addition, SM can also increase the number of intracellular autophagosomes and increase the expression level of autophagy marker proteins. Further studies have found that SM inhibits autophagy by blocking the fusion process of autophagosomes and lysosomes. 3-MA pretreatment can weaken the ability of SM to inhibit the proliferation of GBM cell lines U251MG and U87MG. And 3-MA pretreatment can reduce the impact of SM on PI3K/AKT signaling pathway and apoptosis. SM showed good anti-tumor activity in tumor models.

**Conclusion:** Our data show that SM has good anti-GBM activity both in vivo and in vitro. The potential mechanism is related to SM blocking autophagic degradation, promoting autophagosome accumulation, inhibiting the PI3K/AKT signaling pathway and inducing apoptosis.

**Keywords:** Solamargine, glioblastoma, apoptosis, autophagy.



# 人参皂苷 Rb<sub>1</sub> 靶向 Caspase-3 抗心肌缺血的作用及机制

钟陈慧<sup>1</sup>, 林钻<sup>1</sup>, 柯丽媛<sup>1</sup>, 史培颖<sup>2\*\*</sup>, 姚宏<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> 福建医科大学药学院药物分析系, 福州, 350122

<sup>2</sup> 福建农林大学蜂学与生物医药学院中药资源与开发系, 福州, 350002

\*Email: [yauhung@126.com](mailto:yauhung@126.com); \*\* [peiyshi@126.com](mailto:peiyshi@126.com)

人参皂苷Rb<sub>1</sub> (Rb<sub>1</sub>) 已被证明能保护心脏免受缺血/再灌注 (I/R) 损伤<sup>[1]</sup>; 然而, Rb<sub>1</sub>对处于心肌缺血状态心肌的保护作用报道不多, 其潜在机制有待深入研究。在本研究中, 使用异丙肾上腺素 (ISO) 诱导的和左前降支结扎 (LADL) 诱导的心肌缺血 (MI) 小鼠模型, 证实了Rb<sub>1</sub>的抗心肌缺血作用。同时, 研究发现, 对心肌细胞ROS的清除作用并不是Rb<sub>1</sub>对抗心肌缺血损伤的主要机制。靶点垂钓和网络药理学研究预测CASP3是Rb<sub>1</sub>的主要靶点, Rb<sub>1</sub>干预的缺血小鼠心脏的蛋白质组学和磷酸化蛋白质组学进一步支持了这一观点。同时, 在动物和细胞MI模型中, Rb<sub>1</sub>抑制CASP3和下游蛋白PARP的裂解, 促进DNA损伤修复, 但对上游蛋白Caspase-9没有明显影响。此外, His121位点被证实是Rb<sub>1</sub>与CASP3结合的关键氨基酸残基, 它们的相互作用进一步被CETSA、UV和荧光光谱所验证。综上所述, 我们首次揭示了Rb<sub>1</sub>通过靶向CASP3发挥抗心肌缺血的作用及机制。

**关键词:** 人参皂苷 Rb<sub>1</sub>; 心肌缺血; Caspase-3; 靶标

## 参考文献

[1] Jiang L, Yin X, Chen YH, et al. Proteomic analysis reveals ginsenoside Rb1 attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury through inhibiting ROS production from mitochondrial complex I[J]. Theranostics. 2021, 11: 1703-1720.



# 肿瘤微环境感应和调控的基因编辑纳米药物研究

韩欣<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>南京中医药大学, 江苏省南京市栖霞区仙林大道 138 号, 210023

\*Email: xhan0220@njucm.edu.cn

围绕基因编辑体系如何实现智能可控递送, 开发了多种基于纳米载体的时空特异性调控的基因编辑体内给药系统, 实现了近红外光精准调控基因编辑、肿瘤微环境响应的基因编辑, 克服了肿瘤对于单一治疗方式的应激耐受问题, 为精确靶向特定细胞类群降低基因编辑脱靶效应、诱导对治疗有效的基因编辑水平和肿瘤抑制效果提供了新的思路和策略。利用生物正交反应实现CRISPR/Cas9系统在肿瘤部位的靶向富集, 并通过全面激活固有和适应性抗肿瘤免疫, 重塑肿瘤免疫微环境, 实现良好的抗肿瘤效果<sup>1</sup>; 利用体内组织微环境的特征开展内源微环境刺激响应性的基因编辑, 成功实现了肿瘤微环境缺氧响应性的基因编辑和敏感增强型肿瘤光热治疗, 并在此基础上开发了光增强的缺氧响应性基因编辑用于克服肿瘤缺氧的光动力治疗和免疫治疗<sup>2-3</sup>; 开发了时空特异性调控的基因编辑技术, 实现了近红外光精准调控的基因编辑和药物释放, 采用肿瘤光热与免疫治疗协同策略, 改善瘤内免疫抑制性微环境, 实现肿瘤的协同组合治疗<sup>4-5</sup>; 构建了pH/谷胱甘肽共刺激响应性CRISPR/Cas9基因编辑纳米递送平台, 通过基因编辑靶向应激(氧化/热)缓解调节因子, 降低肿瘤细胞对于外力干预治疗的应激耐受性<sup>6-7</sup>。

**关键词:** 基因编辑递送; 肿瘤微环境; 纳米药物; 肿瘤协同治疗

## 参考文献

- [1] Jingjing Yang#, Kaiyong Yang#, Shiyu Du, Wen Luo, Chao Wang, Hongmei Liu, Kunguo Liu, Zhibin Zhang, Yanfeng Gao, Xin Han\*, Yujun Song\*. Bioorthogonal Reaction-Mediated Tumor-Selective Delivery of CRISPR/Cas9 System for Dual-Targeted Cancer Immunotherapy. *Angewandte Chemie*, 2023, 62(37), e202306863.
- [2] Xueqing Li#, Yongchun Pan#, Chao Chen, Yanfeng Gao, Xinli Liu, Kaiyong Yang, Xiaowei Luan, Dongtao Zhou, Fei Zeng, Xin Han\*, Yujun Song\*. Hypoxia-Responsive Gene Editing to Reduce Tumor Thermal Tolerance for Mild-Photothermal Therapy. *Angewandte Chemie*, 2021, 60(39):21200-21204.
- [3] Suchen Qu, Yu Ji, Liansheng Fan, Tao Yan, Gaoshuang Zhu, Hongxiu Song, Kaiyong Yang, Xin Han\*. Light-Enhanced Hypoxia-Responsive Gene Editing for Hypoxia-Resistant Photodynamic and Immunotherapy. *Adv Healthc Mater*, 2023 Dec 20:e2302615. doi: 10.1002/adhm.202302615.
- [4] Chao Chen#, Yupei Ma#, Shiyu Du, Yueyao Wu, Peiliang Shen, Tao Yan, Xueqing Li, Yujun Song\*, Zhengbao Zha\*, Xin Han\*. Controlled CRISPR-Cas9 Ribonucleoprotein Delivery for Sensitized Photothermal Therapy. *Small*. 2021, 17(33):e2101155.
- [5] Tao Yan#, Kaiyong Yang#, Chao Chen, Zhiruo Zhou, Peiliang Shen, Yuanyuan Jia, Yu Xue, Zhenyu Zhang, Xu Shen\*, Xin Han\*. Synergistic photothermal cancer immunotherapy by Cas9 ribonucleoprotein-based copper sulfide nanotherapeutic platform targeting PTPN2. *Biomaterials*. 2021, 279:121233.
- [6] Zekun Li#, Yongchun Pan#, Shiyu Du, Yayao Li, Chao Chen, Hongxiu Song, Yueyao Wu, Xiaowei Luan, Qin Xu, Xiaoxiang Guan\*, Yujun Song\*, Xin Han\*. Tumor-microenvironment activated duplex genome-editing nanoprodru for sensitized near-infrared titania phototherapy. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 2022, 12(11), 4224-4234.
- [7] Chao Chen#, Wu Zhong#, Shiyu Du#, Yayao Li, Yunfei Zeng, Kunguo Liu, Jingjing Yang, Xiaoxiang Guan\*, Xin Han\*. Intelligent Nanotherapeutic Strategies for the Delivery of CRISPR System. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 2022, 13(6):2510-2543.

# 基于结构的双靶点小分子降解剂设计

辛丽兰<sup>1</sup>, 周海兵<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>武汉大学药学院, 湖北省武汉市, 430071

\*Email: zhouhb@whu.edu.cn

以雌激素受体 $\alpha$  (ER $\alpha$ ) 为靶标的内分泌疗法是非手术治疗ER $\alpha$ 阳性乳腺癌的主要手段。然而, 内分泌治疗所产生的原发和继发耐药等问题是乳腺癌内分泌疗法亟待解决的难题。其中, 雌激素受体基因 (ESR1) 突变是导致内分泌疗法耐药的重要机制之一。<sup>[1]</sup> 靶向蛋白降解 (TPD) 策略可以诱导致病蛋白降解而展现出独特优势, 是当前克服靶点突变导致耐药的重要手段。<sup>[2]</sup> 此外, 多靶点药物是单个药物分子能同时作用多个靶点或多种信号通路, 可产生单靶点药物联合使用具有的协同作用, 而且还能克服耐药, 增强药物的协同效应。<sup>[3]</sup> 因此, 利用本实验室前期发现的具有三维立体结构和特异性ER间接拮抗机制的氧桥双环-[2.2.1]-庚烯磺酸酯 (OBHS) 和磺酰胺 (OBHSA) 优势药效结构, 基于蛋白降解靶向嵌合体 (PROTAC) 和多靶点药物设计策略, 设计合成了2个系列新型靶向ER $\alpha$ 降解剂化合物, 包括同时靶向ER $\alpha$ 和芳构化酶 (ARO) 的双靶点选择性雌激素受体下调剂 (SERD) 及双靶点PROTAC降解剂。并开展系统的体外体内活性、构效关系及机制研究。其中, 活性筛选发现ER $\alpha$ -ARO双靶点PROTAC降解剂具有显著抗乳腺癌细胞增殖活性和ER $\alpha$ 及ARO降解活性, 尤其对耐药型乳腺癌细胞展现出优异的抑制效果。在动物实验中, 筛选的先导化合物对MCF-7肿瘤模型具有显著生长抑制作用。这些新型双靶点降解剂研究为抗耐药性乳腺癌的药物发现提供了新思路。

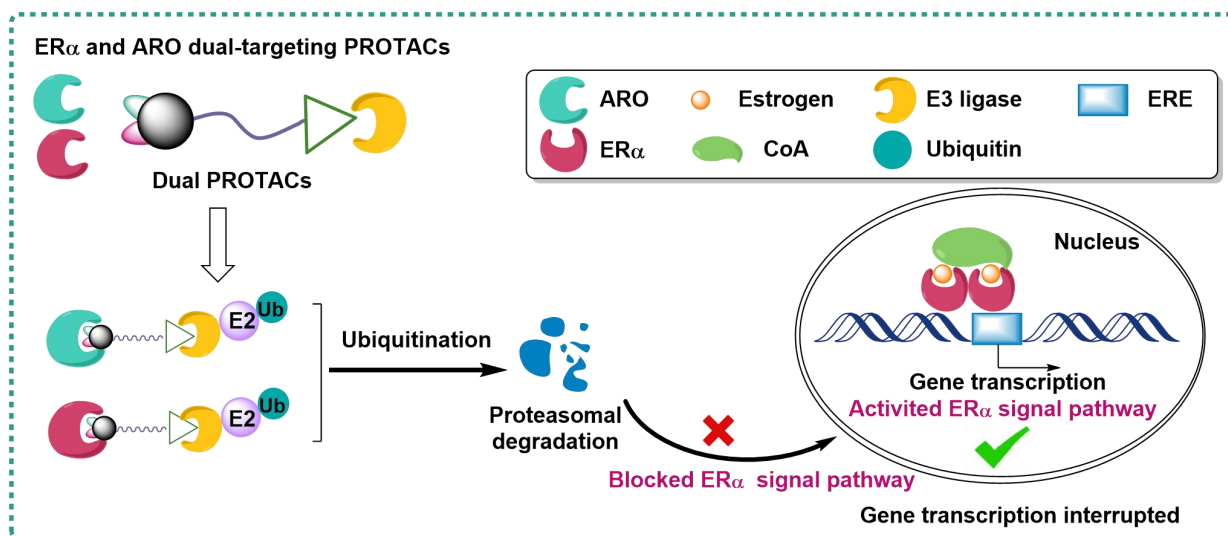


Figure 1 Design strategy for ER $\alpha$ -ARO dual-targeting PROTACs

关键词: 乳腺癌; 靶向蛋白降解技术; OBHSA; 双靶点; PROTACs

## 参考文献

- 1) Hanker, A. B.; Sudhan, D. R.; Arteaga, C. L. Overcoming Endocrine Resistance in Breast Cancer. *Cancer Cell* **2020**, *37*, 496-513
- 2) Békés, M.; Langley, D. R.; Crews, C. M. PROTAC targeted protein degraders: the past is prologue. *Nat. Rev. Drug Discovery* **2022**, *21*, 181-200
- 3) Zhou, J.; Jiang, X.; He, S.; et al. Rational Design of Multitarget-Directed Ligands: Strategies and Emerging Paradigms. *J. Med. Chem.* **2019**, *62*, 8881-891

# Glycnsisitin A 激活 TFRC 信号通路调节铁代谢抵抗心力衰竭发生

周吉超<sup>1</sup>, 韦晓丽<sup>1</sup>, 张晓伟<sup>1\*</sup>

(<sup>1</sup>中国医学科学院、北京协和医学院药物研究所天然药物活性物质与功能国家重点实验室, 北京 100050)

\*Email: zhxw@imm.ac.cn

## [摘要]

**目的:** 评价来源于甘草中结构新颖的环肽类化合物 glycnsisitin A 抗心衰活性并鉴定其分子靶标, 明确铁代谢<sup>[1]</sup>在 glycnsisitin A 发挥抗心衰活性中的关键作用。

**方法:** 构建细胞模型筛选甘草来源系列化合物的抗心衰活性。通过 LDH 和 ATP、线粒体 ROS 等指标<sup>[2]</sup>在原代细胞水平对 glycnsisitin A 的心肌保护作用进行验证。诱导小鼠急性心衰模型, 给予 glycnsisitin A 治疗。统计生存率并检测小鼠心功能和纤维化。测序分析 glycnsisitin A 引起的差异基因, 结合 GSEA 分析结果与计算机辅助的分子对接预测作用靶点。利用 SPR 验证 glycnsisitin A 与其潜在靶点转铁蛋白 (Transferrin)<sup>[3]</sup>之间的亲和力。免疫沉淀实验技术验证 glycnsisitin A 对 Transferrin 与转铁蛋白受体 (TFRC) 相互作用的影响。

**结果:** 环肽类化合物 glycnsisitin A 心肌细胞保护活性显著, 可抑制原代细胞 LDH 释放、增加 ATP 含量并抑制线粒体 ROS 过度生成。glycnsisitin A 治疗组小鼠存活率呈剂量依赖性增加; 心功能改善, 心肌纤维化和炎症浸润也明显转归。glycnsisitin A 处理后心脏组织铁代谢相关基因显著富集, 铁离子水平明显增加, 提示铁稳态可能是 glycnsisitin A 发挥心肌保护的重要原因。分子对接结果显示 glycnsisitin A 与 Transferrin 之间存在较高亲和力, SPR 实验测算得到二者之间的  $K_D$  值为  $2.415 \times 10^{-6}$  mol/L。结合了 glycnsisitin A 的 Transferrin 与 TFRC 之间的亲和力明显增加。

**结论:** 环肽类化合物 glycnsisitin A 结构新颖且具有显著抗心衰活性。机制上, glycnsisitin A 可有效促进 Transferrin 与 TFRC 的结合能力, 从而增加受损心肌细胞铁摄取, 对抗心衰发病。

**[关键词]** Glycnsisitin A; 心力衰竭; 心肌能量代谢; 铁稳态; TFRC

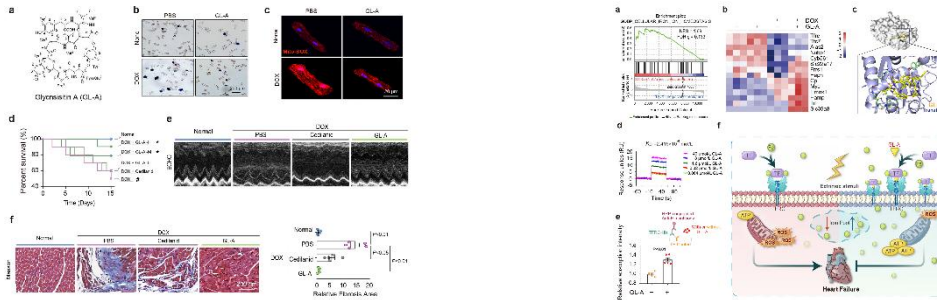


Figure 1 Glycnsisitin A protects against cardiac systolic dysfunction and myocardium fibrosis.

Figure 2 Glycnsisitin A attenuates heart failure by activating TF/TFRC-mediated uptake of iron in cardiomyocytes.

## 参考文献

- [1.] Naito Y, Masuyama T, Ishihara M. Iron and cardiovascular diseases. *J Cardiol.* 2021;77(2):160-5.
- [2.] He X, Du TL, Long TX, et al. Signaling cascades in the failing heart and emerging therapeutic strategies. *Signal Transduct Tar.* 2022;7(1).
- [3.] Xu W, Barrientos T, Mao L, et al. Lethal Cardiomyopathy in Mice Lacking Transferrin Receptor in the Heart. *Cell Rep.* 2015;13(3):533-45.

# Design, Biological Evaluation and Mechanistic Investigations of Phenylalanine Derivatives Containing Sulfonyl Piperazinone Moiety as HIV-1 Capsid Inhibitors

Yang Zhou, Shujing Xu, Dazhou Shi, Fan Zhou, Kai Tang, Xinyong Liu\*, Peng Zhan\*

Department of Medicinal Chemistry, School of Pharmaceutical Sciences, Shandong University, Ji'nan, 250012

\*E-mails: xinyongl@sdu.edu.cn (Liu X.Y.); zhanpeng1982@sdu.edu.cn (Zhan P.)

HIV-1 capsid (CA) is an essential structural protein that plays critical structural and regulatory functions within the HIV-1 lifecycle, making it an appealing target for anti-HIV therapies with druggable potential. Notably, CA belongs to the polyprotein, and the solvent-exposed protein surface requires close contact to induce binding site. HIV-1 CA inhibitors have the characteristics of induction-fit effect of protein-protein interaction modulators. Molecular glues are a class of small molecules that induce the formation of protein-protein interaction to block the normal function of target protein, which represent a feasible strategy to develop efficient HIV-1 CA inhibitors. Given insufficient antiviral efficacy of the lead compound **PF74**, the indole ring was replaced with sulfonyl piperazinone and modified with different substituents to form more interactions with the conserved amino acids (R173, L172, Y169) at the CTD interface, connecting adjacent subunit interfaces with the form of molecular glue, thereby interfering with the normal assembly process of the capsid and ultimately affecting the replication of the virus. After anti-HIV activity screening, the most potent compound **XT-17** ( $EC_{50} = 0.22 \pm 0.09 \mu\text{M}$ ) exhibited anti-HIV-1 activity 4.6-fold better than **PF74** ( $EC_{50} = 1.01 \pm 0.12 \mu\text{M}$ ). Interestingly, **XT-17** also showed anti-HIV-2 activity ( $EC_{50} = 0.02 \pm 0.00 \mu\text{M}$ ) with almost 167 times increased potency over **PF74** ( $EC_{50} = 3.34 \pm 0.45 \mu\text{M}$ ). Mechanism of action studies demonstrated that **XT-17** interacted with recombinant CA, and displayed antiviral effects in the early stage of HIV-1 replication. Molecular dynamics simulation showed that the newly introduced group of **XT-17** extends to the CTD interface, with potential to form hydrogen bonds with key residues R173 and L172. Therefore, **XT-17** can be further modified as a lead compound to discover HIV capsid inhibitors with potent efficacy and acceptable druggability.

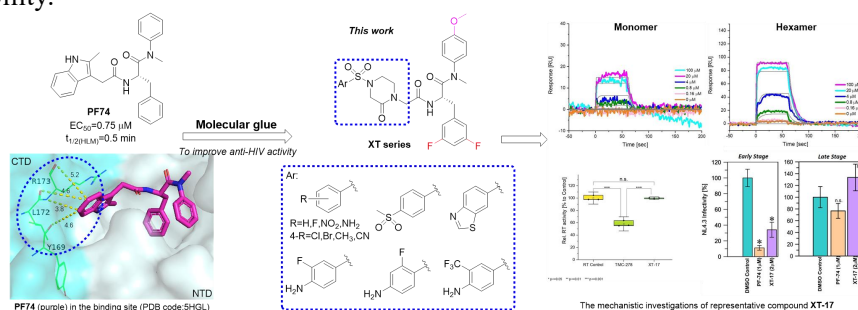


Figure 1. Design idea of new compounds and mechanistic investigations of representative compound **XT-17**.

**Keywords:** HIV-1; capsid; sulfonyl piperazinone; drug design; mechanistic investigations

## References

- [1] Xu S, Sun L, Huang B, et al. Medicinal chemistry strategies of targeting HIV-1 capsid protein for antiviral treatment [J]. *Future Med Chem*, 2020, 12:1281-1284.
- [2] Sun L, Zhang X, Xu S, et al. An insight on medicinal aspects of novel HIV-1 capsid protein inhibitors [J]. *Eur J Med Chem*, 2021, 217:113380.

# STING 协同 ICD 的循环免疫治疗策略及其抗肿瘤免疫治疗研究

周子为<sup>1</sup>, 肖甘婷<sup>1</sup>, 唐亚琴<sup>1\*</sup>, 谢晶<sup>1\*</sup>

重庆理工大学, 靶向药物筛选及活性评价重庆市重点实验室, 重庆, 邮编 400054

\*Email: tangyaqin@cqut.edu.cn, xiejing33@cqut.edu.cn

肿瘤免疫治疗因其特异性强, 副作用小而备受关注。但抗肿瘤免疫反应是一个复杂的过程, 肿瘤细胞可通过不同策略抑制免疫识别和杀伤, 单因素免疫调节难以治愈肿瘤。因此, 多通路级联协同调控的免疫疗法具有重要意义。诱导肿瘤细胞发生免疫原性细胞死亡 (ICD), 可通过刺激肿瘤细胞内质网应激和线粒体功能障碍, 促进 DAMPs 释放, 进而启动适应性免疫应答<sup>[1-2]</sup>, 实现抗肿瘤免疫治疗。此外, 近来, 研究表明抗肿瘤 T 细胞反应的发生和维持依赖于先天免疫反应, 是抗癌免疫的关键因素。其中, 干扰素基因刺激物 (STING) 被认为是先天性免疫调节的关键蛋白, 在促进肿瘤免疫循环的同时重塑肿瘤微环境, 并最终杀死肿瘤细胞<sup>[3]</sup>。基于此, 作者有机整合了 NO 供体和 CPT 前药分子, 在自组装作用下形成纳米药物, 其平均粒径为 200 nm (PDI=0.166), 载药量和包封率分别为 15.61% 和 93.69%。实验结果表明, 纳米药物在胞内刺激响应的作用下释放 NO 和 CPT, 通过 NO 刺激细胞发生 ICD, 激活适应性免疫; 提供 CPT 诱导细胞 DNA 损伤, 激活 cGAS-STING 通路, 从而增强固有免疫, 实现多通路协同循环抗肿瘤调节, 为肿瘤免疫治疗提供思路。

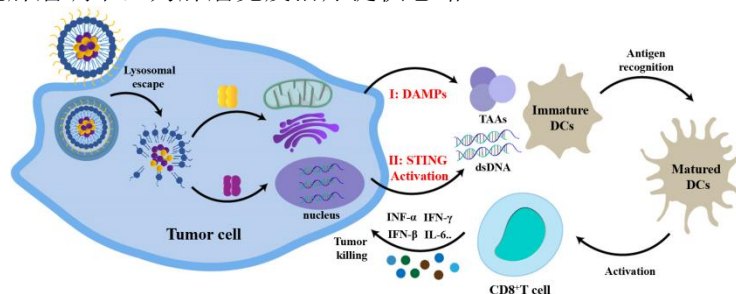


Figure 1 Schematic diagram of circulating immunotherapy of sting cooperating with ICD

**关键词：**免疫治疗；STING；ICD；肿瘤

## 参考文献：

- [1] Jiang W, Dong W, Li M, et al. Nitric Oxide Induces Immunogenic Cell Death and Potentiates Cancer Immunotherapy. *ACS Nano*. 2022, 16(3): 3881-3894.
- [2] Wang B, Wang T, Jiang T, Li S, Zhang L, Zhao X, Yang X, Wang X. Circulating immunotherapy strategy based on pyroptosis and STING pathway: Mn-loaded paclitaxel prodrug nanoplatfrom against tumor progression and metastasis. *Biomaterials*. 2024, 306: 122472.
- [3] Zhang L, Zhu L, Tang L, Xie J, Gao Y, Yu C, Shang K, Han H, Liu C, Lu Y. Glutathione-Responsive Nanoparticles of Camptothecin Prodrug for Cancer Therapy. *Adv Sci (Weinh)*. 2023, 10(3): e2205246.



谢晶, 女, 教授, 博士生导师。主要研究方向为药用新材料和新型给药系统研究, 在生物医药产品的转化上也做出了突出的成绩。近几年, 共发表 SCI 收录论文 70 余篇; 其中作为第一责任人发表 SCI 收录论文 40 余篇; 获得授权专利 21 项; 承担重要科研项目、课题或横向课题共 20 余项, 累计科研经费 728.25 万元。



# 基于新型肿瘤特异性连接子的抗体偶联药物设计与研究

朱书雷<sup>1</sup>, 吕伟<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>华东师范大学, 上海市普陀区中山北路 3663 号, 200063

\*Email: slzhu@chem.ecnu.edu.cn

连接技术的优化创新是药物递送系统研究的核心。羟基类活性药物是目前药物递送系统活性分子的主要类型之一, 针对这类分子连接子的创新尤为重要。肽类连接子是这类药物连接方式的主流, 其酶敏感度高、血浆稳定性好, 受到了极大的关注。目前用于羟基药物连接的肽类连接子主要为四肽连接子, 而以缬氨酸-丙氨酸为代表的二肽连接子则主要用于氨基类药物的连接, 远远不能满足羟基药物对连接子多样化的需要。基于此, 我们设计了目前第一个以缬氨酸-丙氨酸为基础的新型自裂解连接子用于羟基类药物的连接, 该新型连接子酶敏感度高、稳定性好、半衰期长、脱落率低。基于此, 我们搭建了新型连接子-活性药物技术平台。目前, 该技术平台已经成功应用于活性分子为DXd的ADC药物的构建。该类ADC药物溶酶体中能特异性高效释放活性分子, 在体内表现出良好的代谢稳定性, 能够保证活性药物在体内长时间蓄积, 增加药物在肿瘤部位的浓度, 降低给药剂量。在胃癌、胰腺癌和乳腺癌等肿瘤模型中均表现出长效的肿瘤杀伤能力和较低的组织毒性, 已获得了三个I期临床批件, 为羟基药物递送系统的建立奠定了理论基础。

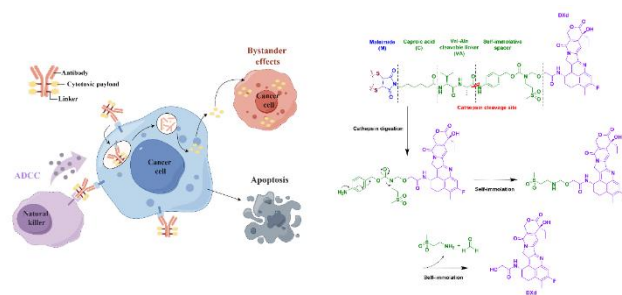


Figure 1. Cancer cell-killing mechanism and release mechanism of ADC.

关键词: 连接技术平台; 二肽; 自裂解; 肿瘤特异性酶敏感; 抗肿瘤活性

## 参考文献

- [1] Siena, S, Di Bartolomeo, M, Raghav, K, et al. Trastuzumab deruxtecan (DS-8201) in patients with HER2-expressing metastatic colorectal cancer (DESTINY-CRC01): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.*, 2021, 22: 779.
- [2] Weng W, Meng, T, Zhao, Q, et al. Antibody-exatecan conjugates with a novel self-immolative moiety overcome resistance in colon and lung cancer. *Cancer Discov.*, 2023, 13: 950.
- [3] Drago, J, Modi, S, Chandarlapaty, S. Unlocking the potential of antibody-drug conjugates for cancer therapy. *Nat. Rev. Clin. Oncol.*, 2021, 18: 327.
- [4] Tarantino, P, Carmagnani Pestana, R, Corti, C, et al. Antibody-drug conjugates: Smart chemotherapy delivery across tumor histologies. *CA Cancer J. Clin.*, 2022, 72: 165.



# Oridonin inhibits bladder cancer survival and immune escape by covalently targeting HK1

Shuangjie Liu<sup>1</sup>, Longye zhang<sup>2</sup>, Bohan Chen<sup>3</sup>, Yuepeng Bu<sup>4</sup>, Shouyi Zhang<sup>5</sup>, Zheyu Wang<sup>6</sup>, Yejin zhu<sup>7</sup>, Yuyan Zhu<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Urology, Affiliated Zhongda Hospital of Southeast University, Nanjing, China

<sup>1\*, 2, 4, 5, 6</sup>Department of Urology, The First Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China

<sup>2</sup>Qinhuangdao First Hospital, Qinhuangdao, China

<sup>3</sup>Department of Urology, Huludao Central Hospital, Huludao, China

<sup>7</sup>School of Life Science and Bio-Pharmaceutics, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang, China

\*Email: yyzhu@cmu.edu.cn

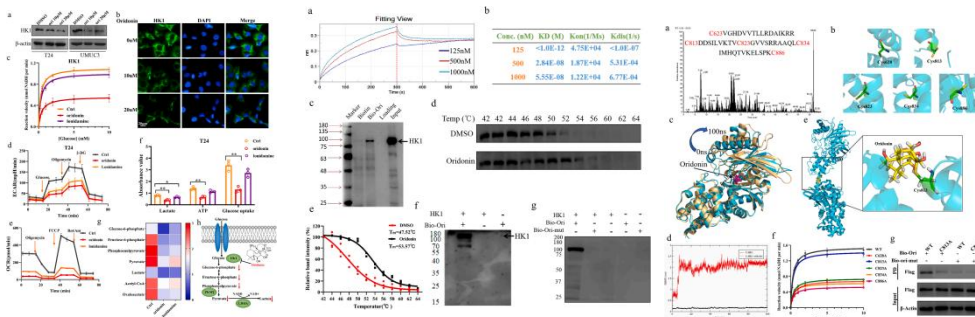
**Background:** Hexokinase I (HK1) is highly expressed in a variety of malignancies, regulates glycolytic pathway in cancer cells, and thus considered to be one of the promising molecular targets for cancer therapy. Nonetheless, the development of a specific inhibitor against HK1 remains elusive.

**Purpose:** This study aims to elucidate the mechanism by which oridonin inhibits the proliferation and immune evasion of bladder cancer cells, specifically through the suppression of HK1.

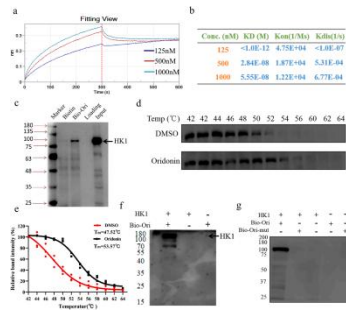
**Methods:** To examine the mechanisms by which oridonin directly binds to cysteines of HK1 and inhibits bladder cancer growth, this study utilized a variety of methods. These included the Human Proteome Microarray, Streptavidin-agarose affinity assay, Biolayer Interferometry (BLI) binding analysis, Mass Spectrometry, Cellular Thermal Shift Assay, Extracellular Acidification Rate measurement, and Xenotransplant mouse models.

**Results:** As indicated by our current findings, oridonin forms a covalent bond with Cys-813, located adjacently to glucose-binding domain of HK1. This suppresses the enzymatic activity of HK1, leading to an effective reduction of glycolysis, which triggers cell death via apoptosis in cells derived from human bladder cancer. Significantly, oridonin also inhibits lactate-induced PD-L1 expression in bladder cancer. Furthermore, pairing oridonin with a PD-L1 inhibitor amplifies the cytotoxicity of CD8<sup>+</sup> T cells against bladder cancer.

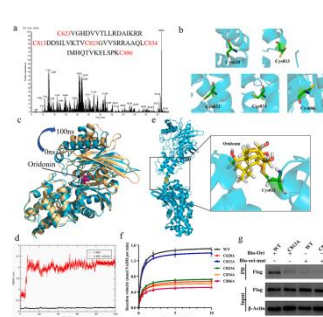
**Conclusion:** This research strongly suggests that oridonin serves as a covalent inhibitor of HK1. Moreover, it indicates that functional cysteine residue of HK1 could operate as viable targets for selective inhibition. Consequently, oridonin exhibits substantial potential for the evolution of anti-cancer agents targeting the potential therapeutic target HK1 via metabolism immunomodulation.



**Fig 1.**Oridonin inhibits HK1 and HK1-mediated glycolysis of bladder cancer



**Fig 2.**HK1 is a direct target of oridonin and covalently binds to oridonin



**Fig 3.**Oridonin binds directly to Cys-813 of HK1

Keywords:Hexokinase I;Oridonin;Bladder cancer;Glycolysis;Immune escape

# 中空介孔二氧化硅纳米棒的合成及 NF- $\kappa$ B /NIR 双重刺激响应下的抗肿瘤研究

卓梦, 李璐, 尚国硕, 杨雪\*

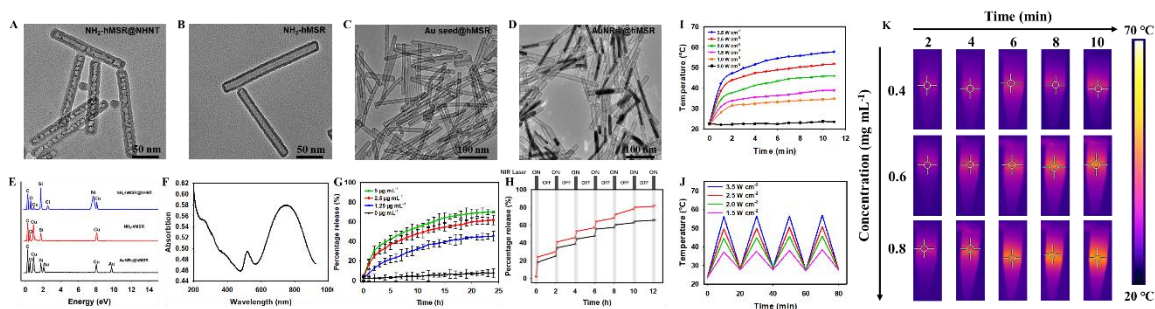
新乡医学院药学院, 新乡, 453003

\*Email: 171035@xxmu.edu.cn

**摘要:** 中空介孔二氧化硅纳米颗粒 (HMSN) 因具有较低的密度、较大的比表面积、较强的负载能力等优点, 而被广泛应用于生物医学、催化、传感等领域。目前已报导的 HMSN 主要分为球状, 立方状, 棒状等。其中棒状 HMSN (hMSR) 因具有良好的生物相容性而在肿瘤治疗等领域具有广泛的应用前景。然而这些已报导hMSR 往往存在尺寸不可调等缺点, 因而限制了其在相关领域的应用。因此, 发展一种尺寸可调的, 物理化学性质可优化的 hMSR, 对纳米药物载体在肿瘤治疗等领域的发展具有至关重要的意义。

基于此, 本工作以尺寸可调的, 酸可降解的镍胂棒为模板, 利用二氧化硅及介孔二氧化硅层的沉积作用, 并通过表面保护刻蚀最终得到具有不同长宽比的 hMSR。同时, 以 hMSR 氨基化内表面为基底, 利用NaBH<sub>4</sub>对HAuCl<sub>4</sub>的还原作用, 在 hMSR 空腔内部增长金钟, 并在增长液的作用下继续形成AuNRs。通过控制合成时间, 可实现调节AuNRs的长度, 并达到提升体系光热性能的目的。实验表明, 长宽比为~8.1的 hMSR 具有较强的稳定性, 较大的药物负载能力及较好的生物相容性。故我们选取该 hMSR 为药物载体, 通过优化合成时间 (6 min), 在其内部生成具有最优光热性能的金钟。同时, 以 Ag<sup>+</sup> 稳定的, 转录因子特异性识别的三链DNA为门控, 最终发展了一种转录因子(NF- $\kappa$ B)/NIR双重刺激响应型药物转运体系用于抗肿瘤研究。体外/内实验表明, 该药物载体具有明显的NF- $\kappa$ B /NIR双重刺激响应控制释放及光热转换性能, 且在较低的浓度下, 可达到较理想的肿瘤协同治疗效果。因此, 利用该基于 hMSR 的药物载体, 有望进一步推进纳米药物载体在肿瘤治疗领域中的发展。

**关键词:** 尺寸可调; 中空介孔二氧化硅纳米棒; 双重刺激响应; 协同治疗



**Figure 1** A)-D) TEM image of different samples, E) TEM-associated EDX spectra of different samples, F) UV-vis spectra of AuNRs@hMSR, G) Release profiles of DOX from DOX/AuNRs@hMSR-TDNA under different concentrations of NF  $\kappa$ B p50, H) Controlled release profiles of DOX/AuNRs@hMSR-TDNA under NIR laser irradiation (808 nm, 2.0 W cm<sup>-2</sup>) for different on/off cycles. I) and J) Photothermal performance of DOX/AuNRs@hMSR-TDNA with different NIR laser power densities, K) IR imaging of DOX/AuNRs@hMSR-TDNA.

## 参考文献

[1] Zhu Y, Li Q, Wang C, et al. Rational design of biomaterials to potentiate cancer thermal therapy [J]. Chem. Rev. 2023, 123, 11: 7326-7378.

[2] Cullion K, Ostertag-Hill C A., Pan M, et al. Ablation of venous malformations by photothermal therapy with intravenous gold nanoshells[J]. Nano Lett. 2023, 23, 15: 7092-7099.

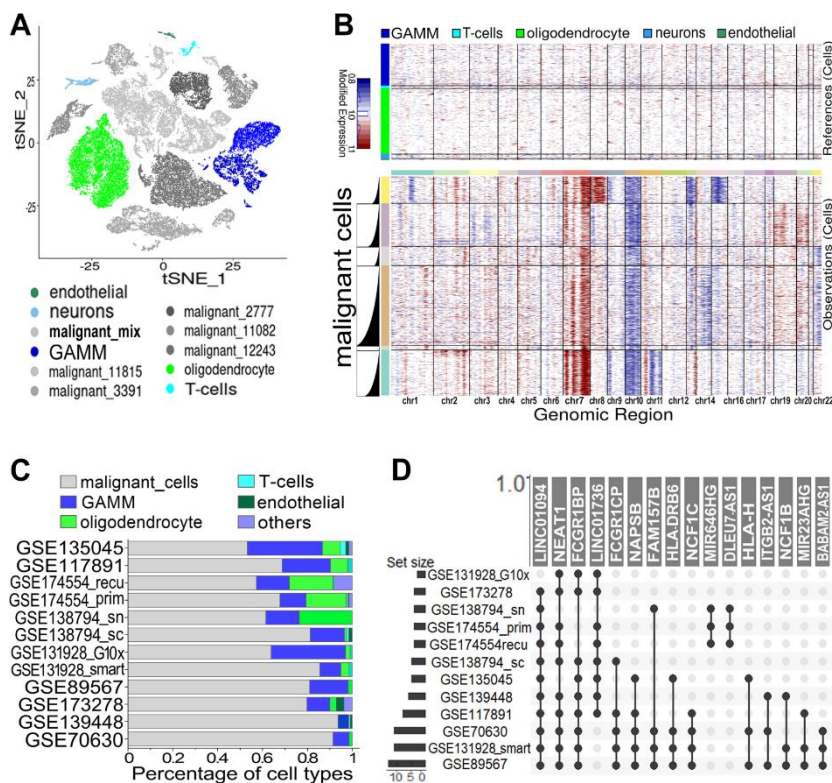
# GAMM 细胞群相关的非编码特征基因可驱动脑胶质瘤的恶性进展

吴晓玲<sup>1</sup>, 张正伟<sup>1</sup>, 黎翠林<sup>1</sup>, 尚飞飞<sup>1</sup>, 周宏灏<sup>1</sup>, 邹和村<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>重庆医科大学, 重庆市, 400016

\*Email: zouhecun@cqmu.edu.cn

脑胶质瘤微环境由恶性细胞和周围的基质细胞组成, 包括少突胶质细胞、胶质瘤相关巨噬细胞/小胶质细胞 (GAMM)、T细胞和内皮细胞。单细胞转录组测序 (scRNA-seq) 已成为识别组织内不同转录组亚型和胶质瘤异质性研究的前沿技术方法。我们从公共数据库中收集了12个scRNA-seq数据集, 进行了全面的生物信息学分析, 来剖析脑胶质瘤的单细胞转录组图谱。通过单细胞CNV变异推断分析, 我们鉴别了恶性细胞与非恶性细胞, 并注释了多种细胞类型。综合12个scRNA-seq数据集的降维分析结果, 获得了类似的结论, 即GAMM细胞群通常分布在一起, 并能与其他类型细胞群体完全区分开。诚然, 大多数GAMM细胞群相关的特征基因都属于蛋白质编码基因, 但也有某些非编码特征, 如LINC01094、LINC01736、NAPS B和FCGR1BP, 或许可作为脑胶质瘤中GAMM细胞群的新标志物。这些非编码特征基因在脑胶质瘤中显著高表达, 可能是胶质瘤患者的预后危险因子。并且, 在12个scRNA-seq数据集中, 脑组织特异性的LINC01094在GAMM细胞群中显著呈阳性表达。细胞生物学表型实验与移植瘤模型实验表明: LINC01094可以通过调节特定的信号通路, 促进脑胶质瘤的恶性进展。在分子机制上, LINC01094可作为miR-340-5p的竞争性内源性RNA, 在细胞中, miR-340-5p还可靶向调控API5蛋白的表达变化。总之, 这些结果表明GAMM细胞群相关的非编码特征, 特别是LINC01094, 可能在脑胶质瘤的恶性进展中发挥重要的促癌作用。



**Figure 1.** Characterization of single cell-populations within twelve scRNA-seq datasets. (A) Seurat t-SNE plot of all single cells from GSE174554\_prim scRNA-seq dataset, the cells were colored by optimized global cell-subpopulations. (B) CNV heatmap profiles inferred with the corresponding scRNA-seq data, each row indicated a single-cell, and the cells were divided into several subpopulations by hierarchical clustering. Reference cells that lack CNVs were shown at the top, the malignant cells presented with obvious CNVs in chromosomes 7 and 10. Red: amplification; blue: deletion. (C) A summary boxplot of twelve scRNA-seq datasets, the percentage of all single cells were grouped by optimized cell-populations. (D) The intersection UpSet plots of the non-coding features from twelve scRNA-seq datasets, the black points and lines indicated an intersecting set.

**参考文献** [1] Yu K, Hu Y, Wu F, Guo Q, Qian Z, Hu W, Chen J, Wang K, Fan X, Wu X, Rasko JE, Fan X, Iavarone A, et al. Surveying brain tumor heterogeneity by single-cell RNA-sequencing of multi-sector biopsies. *Natl Sci Rev.* 2020; 7: 1306-18.

[2] LeBlanc VG, Trinh DL, Aslanpour S, Hughes M, Livingstone D, Jin D, Ahn BY, Blough MD, Cairncross JG, Chan JA, Kelly JJP, Marra MA. Single-cell landscapes of primary glioblastomas and matched explants and cell lines show variable retention of inter- and intratumor heterogeneity. *Cancer Cell.* 2022; 40: 379-92.

# The Mechanism of Action of Apigenin Against Non-small cell lung cancer

Jiayu Zou<sup>1</sup>, Mingkai Yang<sup>1</sup>, Yan-yan Yan<sup>1,2\*</sup>, Jian-ye Zhang<sup>\*</sup>

<sup>1</sup>Guangzhou Municipal and Guangdong Provincial Key Laboratory of Molecular Target & Clinical Pharmacology, The NMPA and State Key Laboratory of Respiratory Disease, School of Pharmaceutical Sciences and the Fifth Affiliated Hospital, Guangzhou Medical University, Guangzhou, 511436, China

<sup>2</sup>School of Medicine, Shanxi Datong University, Datong, 037009, PR China

\*Email: [zwsanyan@163.com](mailto:zwsanyan@163.com); [jianyeyz@163.com](mailto:jianyeyz@163.com)

Lung cancer is the leading cause of tumor-related deaths worldwide, posing a significant threat to human life and health security. Histologically, lung cancer can be classified into small cell lung cancer (SCLC) (14%) and non-small cell lung cancer (NSCLC) (86%). In the treatment of lung cancer, only a small proportion of patients in the early stages can undergo surgical resection or a combination of surgery and drug therapy. For those with advanced-stage lung cancer, treatment options are limited to chemotherapy, immunotherapy, and other potentially more harmful methods. In recent years, researchers have recognized the unique benefits of natural substances in cancer treatment. Combining natural medications with conventional chemotherapy not only enhances its effectiveness but also minimizes the associated side effects<sup>[1]</sup>. Apigenin, a flavonoid compound belong to the class of flavones, is widely present in various plants, with celery having the highest content and thus giving it its name. Due to its widespread occurrence and inhibitory effects on tumor cells at low concentrations, many researchers have studied it as an anticancer drug. Previous studies have found that apigenin can inhibit the expression of HIF-1 $\alpha$  in lung adenocarcinoma H1299 cells and lung squamous cell carcinoma H1703 cells, thereby suppressing tumor angiogenesis and growth, leading to the inhibition of tumor cell proliferation. Although there is extensive research on the effects and mechanisms of apigenin against NSCLC, there is still a gap in the study of apigenin's inhibitory effects on NSCLC through integrin-associated pathways<sup>[2]</sup>. In this study, A549 cells were used as the research subject to investigate the changes in integrin protein levels upon treatment with apigenin. MTT assay and EdU assay were performed to confirm the inhibitory effect of apigenin on the proliferation of A549 cells at lower concentrations, which was found to be enhanced with increasing drug concentration. Transwell assay and scratch assay were conducted to assess the inhibitory effect of apigenin on the migration and invasion abilities of A549 cells, both of which are indicators of malignancy in tumor cells. Subsequently, preliminary investigations into the mechanism of apigenin's anticancer effects on non-small cell lung cancer were conducted through Western blot analysis<sup>[3,4]</sup>. Through experimental assays and data analysis, it can be concluded that apigenin exhibits significant inhibitory effects on the proliferation, migration, and invasion of A549 cells. Based on a series of cellular experiments, it's evident that apigenin exerts certain influences on the proliferation, migration, and invasion of NSCLC. The inhibitory effects of apigenin on A549 cells are reflected at the protein level by the downregulation of ILK, p-Akt, p-mTOR, ITGA5, and other proteins.

**Key words:** NSCLC; Apigenin; Integrin-associated pathways

## References

- [1] Liu, S. M.; Zheng, M. M.; Pan, Y.; Liu, S. Y.; Li, Y.; Wu, Y. L., Emerging evidence and treatment paradigm of non-small cell lung cancer. *J Hematol Oncol* **2023**, *16* (1), 40.
- [2] Fu, J.; Zeng, W.; Chen, M.; Huang, L.; Li, S.; Li, Z.; Pan, Q.; Lv, S.; Yang, X.; Wang, Y.; Yi, M.; Zhang, J.; Lei, X., Apigenin suppresses tumor angiogenesis and growth via inhibiting HIF-1 $\alpha$  expression in non-small cell lung carcinoma. *Chemico-biological interactions* **2022**, *361*, 109966.
- [3] Ivaska, J.; Whelan, R.; Watson, R.; Parker, P., PKC epsilon controls the traffic of beta1 integrins in motile cells. *The EMBO journal* **2002**, *21* (14), 3608-19.
- [4] Ivaska, J.; Kermorgant, S.; Whelan, R.; Parsons, M.; Ng, T.; Parker, P., Integrin-protein kinase C relationships. *Biochemical Society transactions* **2003**, *31*, 90-3.

- 
- [1] Liu, L., Greger, J., Shi, H., et al. Novel mechanism of lapatinib resistance in HER2-positive breast tumor cells: Activation of AXL. *CR*, 2019, *69*(17), 6871–6878.
  - [2] Wang, Z., Sun, H., Yao, X., et al. Comprehensive evaluation of ten docking programs on a diverse set of protein-ligand complexes: The prediction accuracy of sampling power and scoring power. *PCCP*, 2016, *18*(18), 12964–12975.
  - [3] Wang, Z., Sun, H., Yao, X., et al. Comprehensive evaluation of ten docking programs on a diverse set of protein-ligand complexes: The prediction accuracy of sampling power and scoring power. *PCCP*, 2016, *18*(18), 12964–12975.