



JIANG SU YAO LI TONG XUN
JIANGSU PHARMACOLOGICAL BULLETIN
第四期

江苏药理

通讯

6

2008

江苏省药理学学会主办



主办单位：江苏省药理学会

“江苏药理通讯”编委会

主 编：

王广基 中国药科大学教授

编 委：

胡 刚 南京医科大学教授

方泰惠 南京中医药大学教授

徐 强 南京大学教授

季 晖 中国药科大学教授

朱萱萱 江苏省中医院教授

徐 立 南京中医药大学副教授

邱召娟 江苏省中医院主任药师

内部资料

目 录

江苏省药理学会第二届会员代表大会暨第三届学术会议开.....	1
江苏省药理学会第一届理事会工作总结.....	2
江苏省药理学会章程及修订情况说明.....	4
中国药科大学“临床前药物代谢动力学关键技术与研究体系”项目荣获国家科学技术进步奖二等奖.....	10
江苏省药理学会理事通讯录.....	11
恶性肿瘤转移机制研究新进展.....	16
氧自由基与心血管系统疾病的研究进展.....	18
非甾体类抗炎药与心血管疾病的研究进展.....	20
类风湿性关节炎的药物治疗进展.....	23
虫类中药抗肿瘤药理作用.....	25
精神药物的药学监护.....	27
代谢组学的研究现状与展望.....	29
中药免疫抑制剂的药理基础研究进展.....	34
现代生物技术在天然药、中药药理研究中的应用进展.....	37
代谢组学技术在临床诊断中的应用.....	40
代谢组学、药物代谢组学与中医药现代化.....	44
江苏省中药药理专业第二届学术会议通知.....	49

江苏省药理学会第二届会员代表大会 暨第三届学术会议隆重召开

——江苏省药理学会临床药理和中药药理专业委员会同期举行学术会议

2008年5月23日~25日“江苏省药理学会第二届会员代表大会暨第三届学术会议”同时在南京中国药科大学隆重召开,来自全省各地近150名药理学工作者汇聚南京玄武湖畔,参加了本次会议。原省政协主席沙人麟、江苏省食品药品监督管理局叶耀宇副局长、江苏省科协詹庚庆秘书长、中国药科大学吴晓明校长、南京中医药大学蔡宝昌副校长等领导出席了开幕式并发表了热情洋溢的讲话,对本次学术会议的如期举办表示了热烈的祝贺。

会议由江苏省药理学会副理事长凌树森教授主持并代表上一届理事会作了工作报告。根据省民政厅和省科协有关规定,本次大会对江苏省药理学会理事、常务理事进行了改选,通过广泛征求意见、民主协商,产生了新一届的理事长、副理事长、秘书长和副秘书长,新产生的理事会充分体现了代表的广泛性。中国药科大学副校长王广基教授当选为第二届江苏省药理学会理事长并代表第二届理事会对江苏省药理学会今后的发展做了重要讲话,指出新一届理事会将按照“为经济社会发展服务,为全民科学素质服务,为科技工作者服务,加强自身建设”的工作定位,积极探索建立适应社会主义市场经济体制、符合科技团体发展规律、具有学术影响力、会员凝聚力、社会公信力和自主发展能力的现代科技社团,切实提高学会“自主、自立、自强、自律”的能力。学会将坚持以会员为本,坚持搭建平台,坚持创新发展,坚持落实各项规章制度,规范学会财务管理制度,使学会工作更上一层楼。

本次会议共收到116篇学术论文,与会的专家学者围绕心血管药理、内分泌药理、神经药理、肿瘤药理、免疫药理、药代动力学、中药药理、临床药理等领域进行了广泛、深入的交流。南京医科大学副校长胡刚教授作了《神经药理学基础面临的挑战》的学术报告,就胶质递质与胶质传递全面阐述了神经药理学面临的挑战。南京大学生命科学学院副院长、长江学者徐强教授作了《免疫调控的分子基础与选择性免疫抑制剂》的学术报告,对免疫药物的调控提出了全新的概念,并发现了一些中药或天然产物具有独特的选择性免疫调控活性,证实其对于相关免疫性疾病具有显著的治疗作用而没有现有的免疫抑制剂严重的毒副作用。扬州大学张洪泉教授作了《支气管哮喘的免疫治疗进展》的学术报告,就哮喘的免疫调节的治疗方法及其取得的一些进展为与会代表作了详细的报告,使大家对哮喘的免疫治疗有了更深入地了解。中国药科大学副校长王广基教授作了《中药药代动力学研究新思路与新方法的探索》的学术报告,从血塞通注射液的研究入手,提出了“整合药代动力学”的概念,为指导临床用药奠定了理论基础。南京中医药大学许立教授作了《黄杨星D的药理及毒理研究概况》的学术报告,对继麻黄素和青蒿素之后,又一个从我国中药宝库中发掘出来具有划时代意义的单体化合物环维黄杨星D的药理毒理研究进行了深入的探讨,为临床提供合理的用药参考。

5月25日,江苏省药理学会临床药理专业和中药药理专业委员会分别进行了学术交流,

陆茵教授、沈明勤研究员、卞慧敏教授、朱萱萱教授分别作了精彩的学术报告。报告内容丰富、学术气氛活跃，大家踊跃参会，认真听讲，深入讨论，为今后江苏省药理学的发展奠定了良好的基础。最后大会评出了优秀论文一、二、三等奖并颁发了证书。本次学术会议为江苏省药理学界同行相互学习和交流提供了良好的平台，大家学到了很多新的知识，获得了圆满成功。

(徐立供稿 2008 年 6 月)

江苏省药理学会第一届理事会工作总结

凌树森 副理事长

(2008 年 5 月 23 日)

各位领导、各位代表：

江苏省药理学会在江苏省科协、民政厅、卫生厅、药监局等各级领导的帮助和支持下，于 2001 年经江苏省科协和民政厅批准，正式成立了江苏省药理学会，至今已有七年多。学会在原理事长刘国卿教授的领导下，全体理事、常务理事和全省药理工作者的共同努力下，做了大量的工作，取得了可喜的成绩，在这换届选举之际，我将这一阶段的工作总结如下：

1. 2002 年 12 月 13 日至 15 日召开了江苏省药理学会成立大会，同时举行了首次学术交流会。这次大会由江苏省药理学会主办，南京中医药大学承办，来自全省高等院校、科研院所、医院、企业的近 200 名代表出席了会议。会上由刘国卿教授致开幕词，省民政厅周文治局长宣读了省药理学会成立的批文，省科协张铁恒秘书长、省药监局张肖敏副局长、原省政协沙人麟副主席、省药学会陈振飞秘书长、省生理科学会袁孝如理事长、中国药科大学王广基副校长、南京中医药大学吴勉华副校长都发表了讲话，对学会的成立表示祝贺。王广基副校长还代表学会的挂靠单位中国药科大学，表示今后从人力、物力、后勤等方面对学会的工作给予大力的支持。会议上选举了学会的理事长、秘书长、副理事长、常务理事和理事，并作了具体分工。理事长和秘书长分别由中国药科大学刘国卿教授和南京中医药大学方泰惠教授担任。本次会议收到论文及摘要 70 多篇，内容涉及到神经药理、心血管药理、抗炎免疫药理、抗肿瘤药理、内分泌药理、临床药理、药代动力学等方面。

2. 2003 年 3 月 25 日在中国药科大学召开了省药理学会在宁常务理事、正副秘书长第一次会议。会上首先由理事长刘国卿教授汇报了学会注册完成情况，传达了省科协“关于江苏省药理学会第一届理事会组成人员的批复”，批复主要内容为：同意学会第一届理事会由刘国卿等 61 人组成，常务理事由 20 人组成。同意刘国卿任理事长，邵政一、张洪泉、陈振飞、胡刚、钱之玉、凌树森、顾振纶任副理事长；同意方泰惠任秘书长，李海涛、李胜男、季晖任副秘书长。

3. 2003 年 5 月由中国药理学会主办、省药理学会协办、扬子江药业承办了全国中青年学术会议英文论文报告会。

4. 为了及时反映江苏省药理学会的动态及进行学术交流，2004 年 4 月创办了学会期

刊《江苏药理通讯》，原学会理事长刘国卿教授题写了创刊词。《江苏药理通讯》第一期通讯由肖大伟主任担任主编，陆晓和与季晖担任副主编。

5. 2004年12月10日至13日召开了江苏省药理学会第二届学术会议暨“临床药理进展”继续教育学习班。此次会议为由江苏省药理学会主办，中国药科大学承办，来自全省高等院校、科研院所、医院、企业的150多位代表出席了会议。会上由学会理事长刘国卿教授致开幕词，吴晓明校长代表中国药科大学致欢迎词，另外，南京医科大学陈琪校长、学会顾问原省政协副主席沙人麟先生也作了重要讲话，对此次学术会议的成功召开表示热烈地祝贺。中国药科大学刘国卿教授、钱之玉教授、王广基教授和刘晓东教授，南京大学生命科学院徐强教授，南京军区总院凌树森教授、陆晓和主任，南京医科大学胡刚教授，苏州大学医学院秦正红教授，南通大学医学院徐济良教授，南京中医药大学李海涛副教授，上海瑞金医院药剂科蔡卫民主任，南京市第一医院药剂科肖大伟主任，鼓楼医院药剂科方芸主任和南京市级机关医院褚一珠主任分别作了精彩的学术报告。

6. 2004年成立了临床药理专业委员会，主任委员为市第一医院药剂科的肖大伟主任，成立后已举行了五届学术交流会。

7. 2006年6月出版了第三期《江苏药理通讯》由中药药理专业委员会筹备组担任主编，筹备组成员有中国药科大学刘国卿教授、方泰惠教授、许立副教授、李海涛副教授、朱萱萱教授和邱召娟副主任药师。同年6月获江苏省科协和江苏省民政厅批准中药药理专业委员会成立并召开中药药理与中医药现代发展为主题，展示研究新成果的学术会议。参加会议的代表选举了中药药理专业委员会29名理事，其中常务理事17名，同时中国药科大学王广基教授、张陆勇教授和李新宇研究员分别作了精彩的学术报告。2006年12月由江苏省药理学会原理事长刘国卿教授提名和学会内部协商中药药理专业委员会主任委员为南京中医药大学方泰惠教授。副主任委员由张陆勇教授、药监局杨娴处长、苏州大学谢梅林教授和省中西医结合医院沈明勤教授担任，省中医院朱萱萱教授任秘书长，副秘书长由药科大学郭青龙教授、中医药大学许立教授、南京军区总医院魏利群主任、中科院皮研所李新宇研究员担任。

8. 根据中国药理学会“关于召开第九次全国代表大会及有关换届选举工作的通知”精神，2007年4、5月分别召开了二次常务理事会议，选举了凌树森、胡刚、方泰惠、钱之玉、秦正红、邢淑华六位同志为我省推荐的中国药理学会理事候选人，上报中国药理学会。另外，中国药科大学王广基副校长作为中国药理学会制药工业专业委员会主任委员、戴德哉教授作为中国药理学会临床药理学监护专业委员会主任委员为中国药理学会理事当然理事候选人。

9. 中国药理学会于2007年11月6日-9日在武汉召开了第九次全国代表大会并进行了换届选举，本学会三十多名会员参加了此次大会，有近十人进行了学术交流。我省上述8名候选人当选为中国药理学会理事，王广基副校长当选了中国药理学会常务理事。

10. 原学会理事长刘国卿教授于2007年10月不幸因病去世，在此我们表示哀悼。根据中国药理学会的指示，自刘国卿教授病重期间开始至今一直由我主持工作。按照省科协的指示精神，2008年1月19日在中国药科大学召开了江苏省药理学会常务理事、秘书长会议，商讨和产生新一届江苏省药理学会理事长，一致推选中国药科大学王广基副校长担任新一届江苏省药理学会理事长。

各位代表，我们坚信在省科协、民政厅、卫生厅、药监局等部门的领导下，在新一届药理学理事会及全省药理工作者的共同努力下，我省药理学的工作将会取得更好更大的成绩！预祝大会圆满成功！祝各位与会期间生活愉快，身体健康！

江苏省药理学学会章程

第一章 总 则

第一条 本会名称为江苏省药理学学会，英文名称为 Jiangsu Pharmacological Society，简称 JPS。根据《中国药理学学会章程》和民政部《社会团体章程示范文本》制定本章程。

第二条 江苏省药理学学会（以下简称本会）是江苏省民政厅批准的社团法人，江苏省药理学学会工作者自愿组成的学术性、公益性、非营利性群众团体，是依法登记的社团法人单位，是江苏省科学技术协会的成员之一，是党和政府联系药理学科技工作者的纽带和桥梁，是推动我省药理学科技事业发展、为公共健康服务的重要力量。

第三条 本会的宗旨和任务是：坚持马克思列宁主义、毛泽东思想、邓小平理论和“三个代表”重要思想为指导，全面落实科学发展观，坚持科学技术是第一生产力的思想，团结组织全省广大药理学工作者，为促进本学科的发展，人才的成长，提高和普及科学技术，为振兴全省的经济建设，为建设社会主义精神文明和物质文明做贡献。本会组织各种学术活动，编辑出版学术刊物，评议学术成果，提供科技咨询，开展学术交流和协作等。

第四条 本会遵守国家宪法、法律、法规和各项政策，遵守道德风尚，弘扬实事求是的科学态度和尊重知识、尊重人才的优良风尚，倡导“奉献、创新、求实、协作”的精神，坚持民主办会原则和“百花齐放、百家争鸣”的方针。

第五条 本会接受业务主管单位江苏省科学技术协会、登记管理机关江苏省民政厅的业务指导和监督管理。

第六条 本会的住所：中国药科大学南京童家巷 24 号。

第二章 业务范围

第七条 本会的业务范围：

1、研究药物产生疗效的作用机理及药物作用的规律，发现药物作用的新靶点，在分子水平为创造新药提供理论基础。

2、以药物作用的规律指导临床合理用药，提高疗效降低毒副作用。

3、新药的研制与开发，经药理学的初筛、药效确立、毒性及安全性试验、药物在体内的转运及代谢等一系列临床前药理试验后，在医院进行临床试验。

4、开展药理学科技交流，编辑出版、发行药理学学术期刊，组织药理学科技考察和交流，发展同国内外药理学科学技术工作者的友好交流与合作。

5、举荐药理学人才，表彰、奖励取得优异成绩的药理学科学技术工作者。

6、普及推广药理学以及相关学科的科学知识,开展药理学科技咨询服务,反映药理学科学技术工作者意见和要求,维护药理学科学技术工作者的合法权益。

第三章 会 员

第八条 拥护本会章程,具有大学本科以上学历或具有药师以上专业技术职称的药学科学技术工作者均可申请入会。经本会批准后成为本会会员,凡由我会上报中国药理学学会备案的会员同时也是本会会员。

第九条 申请加入本会的会员,必须具备下列条件:

拥护本会的章程;有加入本会的意愿;本会的业务领域内具有一定的影响;大学本科毕业或有相当水平的药理学工作者。

第十条 会员入会的程序:

提交入会申请书;经理事会讨论通过;由理事会授权的机构发给会员证。

第十一条 会员享有下列权利:

- 1、有选举权、被选举权和表决权;
- 2、优先参加本会举办的有关药理学科学技术交流会、报告会、研讨会等活动;
- 3、具有对本会工作的批评、建议、监督权;入会自愿、退会自由。

第十二条 会员履行下列义务:

1、遵守本会章程;执行本会的决议;积极参加本会的各项活动;弘扬科学精神,遵守科学道德,维护本会合法权益;按规定交纳会费;向本会反映情况,提供有关资料。

2、会员入会后,由本会颁发会员证。会员退会应书面通知本会。会员如果二年不缴纳会费或不参加本会的活动,视为自动退会。

3、严重违反本会章程者,经常务理事会批准予以除名;凡触犯法律,被判刑,剥夺公民权利者,其会籍自动取消。

第四章 组织机构和负责人产生、罢免

第十三条 本会的最高权力机构是会员代表大会,会员代表大会的职权是:

- 1、制定本会工作方针和任务;
- 2、审议和批准理事会的工作报告和财务报告;
- 3、制定、修改本会章程、选举新一届理事会、通过提案的决议及其他事项。

第十四条 会员代表大会须有 2/3 以上的会员代表出席方能召开,其决议须经到会会员代表半数以上表决通过方能生效。

第十五条 会员代表大会每届 4 年。因特殊情况需提前或延期换届的,须由理事会表决通过,报业务主管单位审查并经社团登记管理机关批准同意。但延期换届最长不超过 1 年。

第十六条 本会理事由各理事单位推荐产生,理事人选应是学术上有成就,作风正派,能参加本会活动的科学家、专家、中青年科技工作者和热心支持学会工作并从事医药管理事业的领导干部。理事会组织要体现老、中、青相结合,并有一定比例的女理事人选。理事会是会员代表大会的执行机构,在闭会期间领导本会开展日常工作,对会员代表大会负责。

第十七条 理事会的职权是：

- 1、执行会员代表大会的决议；领导本会各机构开展工作。
- 2、选举和罢免理事长、副理事长、秘书长；
- 3、筹备召开会员代表大会；
- 4、向会员代表大会报告工作和财务状况；
- 5、决定会员的吸收和除名；
- 6、决定设立办事机构、分支机构、代表机构和实体机构
- 7、决定副秘书长、各机构主要负责人的聘任；决定其他重大事项。

第十八条 理事会须有 2/3 以上理事出席方能召开，其决议须经到会理事 2/3 以上表决通过方能生效。理事会每二年召开一次会议；情况特殊的，也可用通讯形式召开。

第十九条 本会设立常务理事会。在理事会休会期间，由常务理事会行使理事会职责。常务理事由理事会选举产生，常务理事人数不超过理事人数的三分之一。常务理事会每年召开一至二次。常务理事会须有 2/3 以上常务理事出席方能召开，其决议须经到会常务理事 2/3 以上表决通过方能生效。

第二十条 理事会通过民主协商,选举理事长一人,副理事长若干人,领导理事会、常务理事会工作。

第二十一条 本会设立秘书长一人，副秘书长若干人，秘书长由理事长提名，常务理事会通过，秘书长协助理事长主持日常工作。

第二十二条 本会的理事长、副理事长、秘书长必须具备下列条件：

- 1、坚持党的路线、方针、政策，政治素质好、在本会业务领域内有较大影响；
- 2、理事长、副理事长、秘书长最高任职年龄不超过 70 周岁；
- 3、身体健康，能坚持正常工作；未受过剥夺政治权利的刑事处罚的；
- 4、具有完全民事行为能力。

第二十三条 本会理事长、副理事长、秘书长任期 4 年。因特殊情况需延长任期的，须经会员代表大会 2/3 以上会员代表表决通过，报业务主管单位审查并经社团登记管理机关批准同意后，方可任职。

第二十四条 本会理事长行使下列职权：

- 1、召集和主持理事会；
- 2、检查会员代表大会、理事会决议的落实情况；
- 3、代表本会签署有关重要文件。

第二十五条 本会秘书长行使下列职权：

- 1、主持办事机构开展日常工作，组织实施年度工作计划；
- 2、协调各分支机构、代表机构、实体机构开展工作；
- 3、提名副秘书长以及各办事机构、分支机构、代表机构和实体机构主要负责人，交理事会决定。

第二十六条 本会根据专业需要，设立若干个专业委员会分会，报江苏省科学技术协会，江苏省民政厅备案，其正式名称为“江苏省药理学学会 XXX 专业委员会分会”。专业委员会分会委员、主任委员、副主任委员经民主选举产生，经常务理事会批准，专业委员会分会不另行制定章程，其业务活动应报本会办公室备案。

第五章 资产管理、使用原则

第二十七条 本会经费来源：

- 1、 会员的会费；
- 2、 国内外个人、单位、机构、企业、团体的捐赠；
- 3、 政府或指导部门拨款；
- 4、 在核准的业务范围内开展活动或服务的收入；
- 5、 其他合法收入。

第二十八条 本会按照国家有关规定收取会员会费。

第二十九条 本会经费必须用于本章程规定的业务范围和事业的发展，不得在会员中分配。

第三十条 本会建立严格的财务管理制度，保证会计资料合法、真实、准确、完整。

第三十一条 本会配备具有专业资格的会计人员。严格执行国家有关的会计法律、法规和规章。会计不得兼任出纳。会计人员必须进行会计核算，实行会计监督。会计人员调动工作或离职时，必须与接管人员办理交接手续。

第三十二条 本会的资产管理必须执行国家规定的财务管理制度，接受会员代表大会和财政部门的监督。资产来源属于国家拨款或者社会捐赠、资助的，必须接受审计机关的监督，并将有关情况以适当方式向社会公布。

第三十三条 本会换届或更换法定代表人之前必须接受社团登记管理机关和业务主管单位组织的财务审计。

第三十四条 本会的资产，任何单位、个人不得侵占、私分和挪用。

第三十五条 本会专职工作人员的工作和保险、福利待遇，参照国家对事业单位的有关规定执行。

第六章 章程的修改程序

第三十六条 对本会章程的修改，须经理事会表决通过报会员代表大会审议。

第三十七条 本会修改的章程，须在会员代表大会通过后 15 日内，经业务主管单位审查同意，并报社团登记管理机关核准后生效。

第七章 终止程序及终止后的财产处理

第三十八条 本会完成宗旨或自行解散或由于分立、合并等原因需要注销的，由理事会提出终止动议。

第三十九条 本终止动议须经会员代表大会通过，并报业务主管单位审查同意。

第四十条 本会终止前，须在业务主管单位及有关机关指导下成立清算组织，清理债权债务，处理善后事宜。清算期间，不开展清算以外的活动。

第四十一条 本会经社团登记管理机关办理注销登记手续后即终止。

第四十二条 本会终止后的剩余财产，在业务主管单位和社团登记管理机关的监督下，按照国家有关规定，用于发展与本会宗旨相关的事业。

第八章 附 则

第四十三条 本章程经江苏省药理学会第二届会员代表大会通过。

第四十四条 本章程的解释权属本会的理事会。

第四十五条 本章程自社团登记管理机关核准之日起生效。

关于《江苏省药理学会章程》修订情况的说明

(征求意见稿)

王广基 理事长

(2008年5月23日)

各位代表：

我受江苏省药理学会第二届常务理事会的委托，对《江苏省药理学会章程》的修订情况作以下说明：

江苏省药理学会自2000年成立以来，已经历了2届理事会，相应地产生过一部《江苏省药理学会章程》，在各个历史时期对指导和规范药理学会的工作发挥了重要作用。由于时代的发展和历史的局限，每部章程都难免有不完善、不全面的地方，需要根据形势的变化和药理学会发展的需要不断加以修改补充，使其与时俱进，日趋完善，成为全省药理学会会员共同的行动准则，更加及时有效地指导了我省药理学会的工作。

特别是去年中国科协第七次全国代表大会的召开和中央《关于加强社会团体管理的意见》以及民政部关于《社会团体章程范本》等一系列最新政策的出台，也为进一步修订我省药理学会章程提供了最具权威的依据。

按照民政部关于《社会团体章程示范文本》的要求，经过与最新的《中国药理学学会章程》对照，并听取和征求常务理事的意见，认为现有《江苏省药理学会章程》的总体框架、基本内容、主要条文和有关规定基本是相符上级要求的，符合我省实际。但也确有少量条文在格式上还不够规范，应该作必要的修改；同时，随着形势的发展，有些新的要求、新的经验、新的举措需要补充。经研究，建议这次修改总的原则把握三点：1、主题框架不变，基本条文不动，总体上保持章程的连续性和稳定性；2、作少量必要的修改和补充，使其更具时代性，体现创新性；3、在一些条文设置和提法上尽量与中国药理学学会章程的最新表述和民政部关于《社会团体章程示范文本》的要求相一致，体现统一性和规范性。具体来讲主要有以下修改内容：

一、关于第一章总则部分

第一条 本会名称为江苏省药理学会,英文名称为 Jiangsu Pharmacological Society,简称 JPS。不变,增加根据《中国药理学会章程》和民政部《社会团体章程示范文本》制定本章程。

第二条 增加了江苏省药理学会工作者自愿组成的学术性、公益性、非营利性群众团体,是党和政府联系药理学科技工作者的纽带和桥梁,是推动我省药理学科技事业发展、为公共健康服务的重要力量。这样,对药理学学会性质的表述就更加准确、更加规范,更加全面、更加完整,也体现了关注民生的导向,更加贴近群众。

第三条 有关本会宗旨的表述也以《中国药理学会章程》的最新表述为准,即增加了指导思想规范为“坚持以马克思列宁主义、毛泽东思想、邓小平理论和‘三个代表’重要思想为指导”。和“全面落实科学发展观,坚持科学技术是第一生产力的思想”,体现与时俱进的新要求。

第四条 增加了本会遵守国家宪法、法律、法规和各项政策,遵守道德风尚,弘扬实事求是的科学态度和尊重知识、尊重人才的优良风尚,倡导“奉献、创新、求实、协作”的精神,坚持民主办会原则和“百花齐花、百家争鸣”的方针。

二、关于第二章业务范围

增加了开展药理学科技交流,编辑出版、发行药理学学术期刊,组织药理学科技考察和交流,发展同国内外药理学科学技术工作者的友好交流与合作。举荐药理学人才,表彰、奖励取得优异成绩的药理学科学技术工作者。普及推广药理学以及相关学科的科学知识,开展药理学科技咨询服务,反映药理学科学技术工作者意见和要求,维护药理学科学技术工作者的合法权益。

三、关于第三章会员

原第八条至十二条关于会员条件、种类、入会手续及审批办法,权利、义务、退会、除名等条款,经多年实践是可行的,无需进行修改。

四、关于第四章组织机构和负责人产生、罢免

总体是明确的,建议作局部小的补充:

第十六条 关于理事的产生和条件修改为本会理事由各理事单位推荐产生,理事人选应是学术上有成就,作风正派,能参加本会活动的科学家、专家、中青年科技工作者和热心支持学会工作并从事医药管理事业的领导干部。理事会组织要体现老、中、青相结合,并有一定比例的女理事人选。理事会是会员代表大会的执行机构,在闭会期间领导本会开展日常工作,对会员代表大会负责。

第二十一条 秘书长为专职;修改为本会设立秘书长一人,副秘书长若干人,秘书长由理事长提名,常务理事会通过,秘书长协助理事长主持日常工作。

第二十二条 理事长、副理事长、秘书长最高任职年龄不超过 70 周岁;

五、关于第五章资产管理、使用原则

原分为 9 条来表述,清楚明确,不需再作修改。

第六章“章程的修改程序”,和第七章“终止程序及终止后的财产处理”,条款内容与《中国药理学会章程》相关条款基本一致。第八章附则。原有内容不变。

经过修订后的新章程为 8 章,共 45 条。

以上建议当否,请代表们审议。

2007 年度国家科学技术奖获奖项目及主要完成人专栏介绍

中国药科大学

“临床前药物代谢动力学关键技术与研究体系”项目 荣获国家科学技术进步奖二等奖



项目负责人**王广基**，药物代谢动力学教授，博士生导师。1993 年在新西兰 Otago 大学获理学博士学位，1995 年博士后出站后回国创业，现任中国药科大学副校长，江苏省药物代谢动力学重点实验室主任、国家科技部“临床前药物代谢动力学关键技术与平台”建设的全国牵头人。长期从事临床前药物代谢动力学新技术、新理论与新模型研究，作为“十五”期间国家“863”重大专项“创新药物和中药现代化”课题“临床前药物代谢动力学关键技术与平台”建设的全国牵头人，为推动我国创新药物临床前药物代谢动力学研究与发展做出突出贡献，近年来，围绕中药现代化研究中的关键科学问题包括中药体内复杂药效物质基础、中药整体药物代谢动力学与药效学评价体系建立等开创了多项创新性的研究思路与技术体系，累计发表论文 249 篇，其中 SCI 收录 104 篇，获发明专利授权 8 项。

临床前药物代谢动力学研究是创新药物研发链上不可分割的重要组成部分，随着我国药物研发模式从以往的以“仿制为主”向“仿创结合”及以“自主创新”为主的转变，我国原有的药物代谢动力学研究技术体系已不能适应我国创新药物研发发展的需要，同时也是制约中药现代化发展的重要瓶颈因素。本项目研究围绕我国药物代谢动力学研究的薄弱环节及亟待解决的关键科学问题，通过近九年的创新性研究，解决了一系列临床前药物代谢动力学研究的关键技术难题包括：1、高通量、高灵敏度的生物样品中微量药物以及中药多组份同步定量分析技术；2、细胞、亚细胞及分子水平的药物吸收、分布、代谢与排泄（ADME）特性与机理的快速筛选与评价研究技术；3、药动学-药效学（PK/PD）结合研究新技术，创新性运用 PK/PD 结合技术揭示中药有效成分的作用机制与靶点；4、中药及方剂复杂组份的整合药物代谢动力学研究技术以及中药方剂整体药效评价等技术。以关键技术研究为基础，参照国际先进规范，率先在我国建立并完善了一整套达国际先进水平的临床前药物代谢动力学研究体系，包括药物体外吸收、分布、代谢与排泄特性及机理的快速筛选、评价研究体系，创新药物体内药物代谢动力学评价以及中药方剂整体药物代谢动力学评价研究体系。基于本项目研究，累计在国内外期刊发表论文 287 篇，其中 SCI 收录 85 篇，申请发明专利 16 项，已获授权 7 项，促进了具有自主知识产权的 I 类抗心律失常药物盐酸关附甲素的研发，指导了地西洋定时脉冲延释片等多个新制剂的研制。项目研究成果对于促进我国创新药物研发与中药现代化进程具有十分重要的科学意义。

江苏省药理学学会理事名单

(按姓氏笔画排序)

序号	姓名	所在单位	通信地址	电话或 E-mail
1	马世平	中国药科大学中药学院	南京市童家巷 24 号 邮政编码: 210009	13951975195 025-83329933 spma@cpu.edu.cn
2	马鹏程	中国医学科学院皮肤病 研究所	南京太平门外蒋王庙街 12 号 邮政编码: 210042	025-85471862 mpe815@163.com
3	王广基	中国药科大学	南京市童家巷 24 号 邮政编码: 210009	025-83271355 13901583937 guangjiwang@hotmail.com
4	王 坚	东南大学医学院 附属南京市第二医院	钟阜路 1 号	13851830458 025-83626151 wangjian990@sina.com
5	王 勇	圣和药业		025-83193000
6	王 斌	南京医科大学	南京市汉中路 140 号 邮政编码: 210029	025-86862884 bwpharm@163.com
7	王淑云	省中医院药剂科	南京市汉中路 155 号 邮政编码 210029	025-86617141-80517 sywang16@sina.com
8	方 芸	南京大学医学院附属鼓 楼医院药剂科	南京市中山路 321 号 邮政编码: 210008	025-83105660 njgly@163.com
9	方泰惠	南京中医药大学 药学院药理教研室	南京市汉中路 282 号 邮政编码: 210029	025-86798155 fangtaihui@sina.com
10	韦翠萍	苏州卫生职业技术学院	苏州科华路 28 号 邮政编码: 215009	15895427278 wcp018@.com
11	古卓良	南京军区联勤部军事医 学研究所	南京市中山东路 293 号, 邮政编码: 210002	13357839371 GZL2003@hotmail.com
12	史清水	省药品检验所药理室	南京市北京西路 6 号 邮政编码: 210008	13905150287 qsshi@126.com
13	印晓星	徐州医学院	徐州市淮海西路 84 号 邮政编码: 221002	0516-83262009yinxx@xz mc.edu.cn
14	华子春	南京大学生命科学学院 副院长	南京市汉口路 22 号 邮政编码: 210093	025-83597620
15	刘晓东	中国药科大学药学院	南京市童家巷 24 号 邮政编码: 210009	13951867732 025-83271006 xdliu@cpu.edu.cn

序号	姓名	所在单位	通信地址	电话或 E-mail
16	刘 桦	东南大学医学院 药理教研室	南京市丁家桥 邮政编码: 210009	13951985721 025-83272525 liuhua1036@163.com
17	孙宁生	江苏省卫生厅 科技教育处	南京市中央路 42 号 邮政编码: 210008	025-83620703 suns@jswst.gov.cn
18	孙志广	江苏省卫生厅 中医医政科教处	南京市中央路 42 号 邮政编码: 210008	025-83620504sunzg@jsw st.gov.cn
19	孙 云	扬州大学医学院	扬州市淮海路 11 号 邮政编码: 225001	13952751332 jgz7188@sina.com
20	汤道权	徐州医学院药学院	徐州市淮海西路 84 号 邮政编码: 221002	13952159997 tdq993@126.com
21	许正新	扬州大学医学院 药学系	扬州市淮海路 11 号 邮政编码: 225001	0514-87978877 xuzhengxin@yahoo.com
22	许 立	南京中医药大学 药学院药理教研室	南京市汉中路 282 号 邮政编码: 210029	025-86798155 xuli64@163.com
23	许惠琴	南京中医药大学 药学院药理教研室	南京市汉中路 282 号 邮政编码: 210029	13951800763 hqxu309@yahoo.com.cn
24	邢淑华	徐州医学院基础医学院	徐州市淮海西路 84 号 邮政编码: 221002	0516-82771558 13952112729xingsh128@ 21cn.com
25	朱东亚	南京医科大学	南京市汉中路 140 号 邮政编码: 210029	13016934689
26	朱健华	南通大学医学院 附属医院	南通市西寺街 20 号 邮政编码: 226001	13606299377
27	朱萱萱	江苏省中医院药理室	南京市汉中路 155 号	13951996960 zhuxuanxuan@sina.com
28	卞惠敏	南京中医药大学	南京市汉中路 282 号 邮政编码: 210029	13851495212 hmbian@sina.com
29	陈亚利	先声药业	南京玄武大道 699 号-18 邮政编码: 210042	13512531172 chenyali@sincere.com
30	陈振飞	金陵药业股份有限公司	南京市中央路 238 号 邮政编码: 210029	025-83118510
31	陈 霞	南通大学医学院 药理学教研室	南通市启秀路 19 号 邮政编码: 226001	13951315629ylchenxia@n tu.edu.cn
32	谷淑玲	徐州医学院药理教研室 主任	徐州市淮海西路 84 号 邮政编码: 221002	13685170226gushuling@ 163.com

序号	姓名	所在单位	通信地址	电话或 E-mail
33	李永金	江苏大学医学院 药理教研室	镇江市学府路 301 号	13952854120 lyj3600@163.com
34	李吉萍	扬州大学医学院	扬州市淮海路 11 号 邮政编码: 225001	13815833998Jipingli2005 @126.com
35	李庆平	南京医科大学	南京市汉中路 140 号 邮政编码: 210029	025-86862883 qppli@njmu.edu.cn
36	李胜男	南京医科大学	南京市汉中路 140 号 邮政编码: 210029	025-86862883
37	李海涛	南京中医药大学 药学院药理教研室	南京市汉中路 282 号 邮政编码: 210029	15952016326 Lihaitao0003@sina.com
38	李新宇	中国医学科学院皮肤病 研究所	南京太平门外蒋王庙街 12 号 邮政编码: 210042	13851937064 025-85478077 xinyusli609@yahoo.com.cn
39	邱召娟	江苏省中医院	南京市汉中路 155 号 邮政编码 210029	13951982707qiuzhaojuan @163.com
40	邱丽颖	江南大学医药学院	无锡市梁溪路 100 号-龙 山校区医学系 邮政编码: 214063	13861690781 qiulydoc@sina.com
41	邵建屏	苏北人民医院药剂科	扬州南路 98 号 邮政编码: 225001	13952794852 jpshsh@sina.com
42	沈明勤	省中医药研究院药理研 究室	南京市迈皋桥十字 100 号 邮政编码: 210028	025-85637847(O) 13951693775 mqshen@163.com
43	陆茵	南京中医药大学	南京市汉中路 282 号 邮政编码: 210029	025-86798154 luyingreen@126.com
44	陆晓和	南京军区南京总医院 药学部	南京市中山东路 305 号, 邮政编码: 210002	13813971526 Luxiaohe@medmail.com.cn
45	陆益红	省药品检验所药理室 副主任	南京市北京西路 6 号 邮政编码: 210008	13951872705 yihonglu@163.com
46	陆瑜	解放军第 454 医院药剂科	白下区马路街 1 号 邮政编码: 210002	025-84516126(H) 025-84451156(O)
47	肖大伟	南京市第一医院药剂科 主任	南京市长乐路 68 号 邮政编码: 210006	13851719507 025-85223135xdwqwe@si na.com
48	张伟	南通大学医学院 药理学教研室副主任	南通市启秀路 19 号 邮政编码: 226001	138062921839 zwei@ntu.edu.cn
49	张陆勇	中国药科大学科技处	南京市童家巷 24 号	13705170306

序号	姓名	所在单位	通信地址	电话或 E-mail
			邮政编码: 210009	025-83271516
50	张洪泉	扬州大学医药研究所	扬州市淮海路 11 号 邮政编码: 225001	13605276597 0514-87978821hqzhangyz @126.com
51	张 琪	省药物研究所副所长	南京市马家街 邮政编码: 210009	13815873836
52	张雅平	南京脑科医院药剂科主任	南京广州路 264 号 邮政编码: 210029	025-83700011
53	杨 敏	江苏省原子医学研究所	无锡市钱荣路 20 号 邮政编码: 214063	13701516659 ymzfk@163.com
54	杨 娴	江苏省药监局	南京市鼓楼街 5 号	13016937479
55	季 晖	中国药科大学 药理教研室	南京市童家巷 24 号 邮政编码: 210009	025-86021369 huijicpu@163.com
56	罗 琳	南通大学医学院 药理学教研室	南通市启秀路 19 号 邮政编码: 226001	13626275276 luolin@ntu.edu.cn
57	欧 宁	南京医科大学第一附属 医院药剂科副主任	南京市汉中路 140 号 邮政编码: 210029	83710086-6984 13951872608
58	茅泳雯	江苏职工医科大学 药理教研室主任	南京市汉中路 129 号 邮政编码: 210029	13913855329597921073 @qq.com
59	赵宝云	南京医科大学 第二附属医院药剂科	南京市姜家圆 121 号 邮政编码: 210011	025-58509796 13815855392
60	胡一桥	南京大学生命科学院	南京市汉口路 22 号 邮政编码: 210093	025-83597620
61	胡 刚	南京医科大学	南京市汉中路 140 号 邮政编码: 210029	025-86663128 13951645950 ghu@njmu.edu.cn
62	娄 晟	南京市第一医院药剂科	南京市长乐路 68 号 邮政编码: 210006	025-83067398 13851711702
63	姚全胜	省药物研究所 省安评中心	南京市马家街 邮政编码: 210009	13951791049
64	郭青龙	中国药科大学 生理教研室	南京市童家巷 24 号 邮政编码: 210009	13801586679
65	高 静	江苏大学药学院	镇江市学府路 301 号 邮政编码: 212013	13852915283jinggao@uj s.edu.cn
66	顾振纶	苏州大学医学院 药理学教研室	苏州市人民路 708 号 邮政编码: 215007	0512-65190599 Zhenlungu.2003@163.com
67	秦正红	苏州大学医学院	苏州市人民路 708 号	13913161918

序号	姓名	所在单位	通信地址	电话或 E-mail
		药理学教研室	邮政编码: 215007	zhqin5@hotmail.com
68	秦红兵	盐城卫生职业技术学院		0515-88592358 ywqhb2005@126.com
69	钱之玉	中国药科大学 药理教研室	南京市童家巷 24 号 邮政编码: 210009	025-83321139 13913982523qian_zhiyu@163.com
70	海波	淮阴卫生学校	淮阴市王营黄河北路 2 号 邮政编码: 223300	0517-4920502 13064900772
71	凌树森	南京军区南京总医院 药学部	南京中山东路 305 号 邮政编码: 210002	13801590662 025-84643606shs_ling@hotmail.com
72	徐立	南京中医药大学 药学院药理教研室	南京市汉中路 282 号 邮政编码: 210029	025-86798155 61301563@sina.com
73	徐强	南京大学生命科学学院 副院长	南京市汉口路 22 号 邮政编码: 210093	13951025505 025-83597620 qiangxu.nju@163.com
74	徐济良	南通大学医学院 药理学教研室主任	南通市启秀路 19 号 邮政编码: 226001	13063596819 jlxu@ntu.edu.cn
75	葛晓群	扬州大学医学院 药学系副主任	扬州市淮海路 11 号 邮政编码: 225001	13616293467 xqge@163.com
76	曹于平	海辰药业		13905172950
77	梁中琴	苏州大学医学院 药理学教研室	苏州市人民路 708 号 邮政编码: 215007	0512-65190599 lzq2003cn@yahoo.com.cn
78	谢林	中国药科大学药代中心	南京市童家巷 24 号 邮政编码: 210009	13901580737 025-83362640 jsxielin@sina.com
79	谢梅林	苏州大学医学院 药理学教研室	苏州工业园区苏州大学 独墅湖校区医学院 邮政编码: 215123	0512-65190599 0512-65226479 xiemeilin@suda.edu.cn
80	戴德哉	中国药科大学 临床药学教研室	南京市童家巷 24 号 邮政编码: 210009	13809029886 025-83271270 daidezai@vip.sina.com
81	魏群利	南京军区南京总医院 药理科	南京中山东路 305 号 邮政编码: 210002	13951880183 weiqunli@126.com
82	周永刚	南京军区南京 81 医院 临床药理科	邮政编码: 210002	13905191668

恶性肿瘤转移机制研究新进展

肿瘤细胞的转移是一个多阶段的过程,涉及到肿瘤细胞骨架的重排、变形,从原发灶脱落,侵入周围细胞外基质(ECM),并降解之,侵入血管和淋巴管而进入循环系统,并与血小板和靶点处内皮细胞黏附,相互作用而穿出脉管系统通过肿瘤细胞增殖和血管生成,形成一个新的癌巢然后又再次转移,如此恶性循环。在上述每一步骤中,肿瘤细胞有效地逃避机体免疫清除而生存下来。以下从细胞和分子水平阐述肿瘤转移机制研究的新进展。

1 转移信号

目前,主要有 3 个理论解释肿瘤转移的起始信号,但三者并不相互排斥。①肿瘤转移潜能是由于肿瘤形成早期的基因突变引起的。②与淋巴细胞的迁移机制类似,肿瘤的环境因素(如趋化因子、神经递质等)是肿瘤转移的起始因素。③肿瘤细胞通过与髓系干细胞进行细胞融合而获得转移潜能。然而,不论是单独的细胞融合、单纯的基因突变,还是两者兼有,都是肿瘤获得转移表型的基础。肿瘤所处的环境才是决定其转移的最终起始因素。

2 细胞外基质

ECM的主要成分包括:①纤维类:有胶原蛋白弹性蛋白和微纤维蛋白等。②黏附糖蛋白类:包括层黏连蛋白、纤维黏连蛋白、透明黏附蛋白和基膜等。③蛋白多糖类:包括硫酸软骨素、皮肤素、肝素硫酸肝素,硫酸角质素、透明质酸,基膜蛋白多糖、集聚蛋白和富含亮氨酸的小分子蛋白多糖等^[1]。ECM在肿瘤发生发展中的作用:①ECM可作为机体防御肿瘤转移的天然屏障。②作为细胞生长的重要微环境。ECM一方面控制肿瘤细胞增殖、分化和迁移;另一方面为肿瘤细胞提供适宜的“土壤”。③抑制细胞融合:细胞融合假说的一个突出特征是强调自发性细胞-细胞融合在肿瘤浸润和转移中发挥着重要作用,而细胞脱离ECM是其前提,初始状态的ECM抑制突变细胞的融合,从而控制肿瘤的增殖、分化和迁移,但被肿瘤细胞重塑后的ECM反而导致肿瘤细胞高增殖、低分化,致细胞凋亡、肿瘤浸润和转移受阻^[2]。

3 酶类

参与肿瘤转移的蛋白酶属于不同的家族,包括基质金属蛋白酶(MMP)、丝氨酸蛋白酶、苏氨酸蛋白酶、半胱氨酸蛋白酶和天冬氨酸蛋白酶家族。这些酶是肿瘤细胞降解 ECM、清除其转移障碍的工具。

MMP是一组至少含有 25 个成员的锌离子依赖的内源性蛋白酶超家族,均以酶原形式分泌至 ECM 中,在纤溶酶等多种外源性酶的作用下激活,可在中性 pH 环境下发挥作用;大多数 MMP 主要是由基质细胞如成纤维细胞、巨噬细胞、上皮细胞等分泌的,一些肿瘤细胞也有少量分泌。这些酶类在肿瘤转移方面的作用机制是:①被激活后酶解 ECM 成分,以利于肿瘤细胞等进入血管或淋巴管。②通过酶解 ECM 成分,间接释放与 ECM 结合的生长因子,如血管内皮生长因子(VEGF)或通过诱导血管生成,促进原发肿瘤生长。③对 ECM 进行重塑,改善肿瘤细胞的生存空间。

4 血管生成

血管生成能力被认为是肿瘤侵袭性的标志,因为丰富的血管网为肿瘤细胞提供充足的氧气、营养成分和肿瘤生长因子等,而且也是肿瘤转移的通道,肿瘤细胞及肿瘤基质中的肿瘤相关巨噬细胞(TAM)、淋巴细胞和成纤维细胞等都能产生血管生长因子,促进肿瘤生长。血管生

成的过程是:①血管生长因子被血小板、炎性细胞和裂解的细胞释放后,与附近内皮细胞表面的特异性受体结合,导致酪氨酸激酶受体磷酸化而启动信号转导。②活化的内皮细胞增殖,并通过出芽方式穿出血管基膜。③血管生长因子如VEGF、血小板源性生长因子(PDGF)等募集外周内皮祖细胞至血管形成部位。④原有毛细血管的延伸,主要通过活化内皮细胞表面的整合素与ECM的黏附作用实现。⑤新的血管腔和血管襻的形成,主要通过细胞与细胞间、细胞与基质间的相互作用来实现的。⑥血管成熟是通过募集平滑肌细胞和周细胞,进而形成血管壁。总之,血管形成过程是一系列细胞和分子如各种血管生长因子及其受体、内皮细胞、间质细胞和ECM等相互作用的结果。从信号转导的角度看,血管生成过程是细胞外血管生成刺激因子通过不同信号转导途径构成的网络传导至细胞内,进而启动相关基因表达的过程,其中Wnt-5a途径是一个比较经典的信号转导途径,对Wnt-5a途径的研究几乎涉及人体各个系统的常见肿瘤,但目前的研究尚无法明确解释Wnt-5a在肿瘤中的作用途径^[9]。

5 免疫逃逸

目前认为,肿瘤细胞免疫逃逸的主要机制:①呈递抗原机制的变化,主要是肿瘤细胞膜表面主要组织相容性抗原复合体 I 类分子(MHC I)表达的下调或不表达,这本是病毒逃避宿主细胞毒性T细胞识别清除的机制。近年来的研究表明,人类肿瘤细胞中也有MHC I表达的下调或不表达。②释放可溶性抑制因子,如白细胞介素-10(IL-10)、转化生长因子- β (TGF- β)等。③肿瘤细胞膜表面产生肿瘤相关抗原(TAA)、Fas-L(CD95 配体)。④肿瘤细胞与髓系干细胞融合而获得转移能力。⑤肿瘤细胞攻击免疫系统。研究发现,人体内各种起源肿瘤几乎都有Fas-L表达上调,通过与免疫细胞表面上Fas结合而杀伤免疫细胞。⑥肿瘤细胞离开原发灶,并播散至其他组织(即转移)而逃避被杀伤。⑦肿瘤细胞抑制髓系祖细胞分化,成为成熟抗原呈递细胞,其机制为:抑制淋巴器官中针对肿瘤的天然免疫;在肿瘤内分化成熟为对肿瘤高度耐受的肿瘤相关巨噬细胞,被认为利用不同的JAK/STAT信号通路和机制,控制T细胞反应,包括上调TGF- β 、活性氧分子及促进L-arg代谢^[4]。于是,一方面少数肿瘤细胞的突变体可通过抵抗免疫杀伤或伪装而存活下来,经过长期积累,最终引发转移,此过程被称为“免疫编辑”;另一方面这些长期积累的突变体作为慢性免疫刺激,导致特异免疫细胞耗竭或失活,同时T细胞由于缺少共刺激因子等辅助分子,也可导致对相应肿瘤抗原的耐受,此过程被称为“肿瘤编辑”。在基因水平上,国内外大量病理和临床资料表明,DNA异倍体是恶性肿瘤的重要标记物,其检出率往往与肿瘤恶性程度关系十分密切,夏欣一等利用多点取材检测的方法对 163 例诊断为恶性肿瘤患者的病理标本进行研究发现,DNA倍体异质体检出率为 69.3%,肿瘤转移者的检出率显著高于未转移者。

6 循环肿瘤细胞的归巢

循环肿瘤细胞(CTC)归巢是指肿瘤细胞并非随机播散到其他器官,而是有一定偏好,如肺癌、前列腺癌、乳腺癌和多发性骨髓瘤易发生骨转移等,胃肠道肿瘤易发生肝转移。肿瘤这种靶向转移的机制,目前尚不清楚,以下几种观点能在一定程度上解释肿瘤特定靶向转移。

①原发灶与靶器官间的解剖结构:如前列腺与下部腰椎间有丰富的静脉丛,从而使前列腺癌容易转移至下部腰椎;其次是高位椎体、肋骨、长骨和颅骨。②靶器官固有的解剖结构:如CTC或微转移瘤,由于不能通过肝或肺的微循环,常被阻滞在肝血窦或肺毛细血管内而发生这些器官的转移。③经典的种子-土壤理论:认为靶器官如骨的微环境CTC的生长提供了“肥沃的土壤”,MMP通过调节骨髓基质降解和肿瘤细胞生长的循环而不断改造肿瘤生长的微

环境。④CTC与靶器官表面的受体-配体特异结合:CTC可能向淋巴细胞归巢一样,通过自身黏附分子和靶器官ECM中特异配体结合介导归巢。另外,靶器官基质细胞分泌趋化因子CXCL12,又称为基质细胞衍生因子-1 α (SDF-1 α),而CTC表面高水平表达其特异受体CXCR4^[5]。

7 肿瘤干细胞学说

肿瘤干细胞(CSC)是近几年肿瘤研究领域的一个热点。严格地讲, CSC 应该能以单个细胞水平在受体动物体内形成一个与人体肿瘤完全一样的肿瘤,而且能进行无限制的异种移植。但按照上述观点,现已分离出的所谓 CSC 都不是真正意义上的 CSC,所以 Dean 等[6]推荐的 CSC 标准是:①这种细胞应能被鉴定和纯化;②能用成瘤实验验证,而且这种细胞能在新生肿瘤中富集;③最重要的是这种细胞应有与相应正常干细胞相关的特定生物属性。CSC 的来源:①DNA 突变后的异常干细胞/祖细胞的异常产物;②重新获得自我更新能力的终末分化细胞;③骨髓来源干细胞(BMDC)。按照上述理论, CSC 是肿瘤发生的根源,同时也与肿瘤复发、转移密切相关。由于传统的非靶向治疗,如化疗、放疗,要么不能识别 CSC,要么根本对大部分时间处于静息期的 CSC 无能为力,而使其成为复发、转移的根源,而且 CSC 有可能在接触抗肿瘤药物后产生耐药,并通过自我更新机制长期保留耐药性状,使肿瘤难以治愈。

综上所述,肿瘤转移是一个有众多转移相关分子参与的、由量变到质变的过程,这就决定了单药治疗不可能根治肿瘤,从而为多药联合治疗提供了理论基础。转移相关分子可作为肿瘤临床分级、分期、选择临床治疗方案、判断预后的重要指标;也为肿瘤疫苗及抗肿瘤药物的研发提供了丰富的靶点,还促进了以抗肿瘤血管生成药物为代表的肿瘤靶向治疗的临床应用,此类药物从功能上主要分为三类:①拮抗肿瘤血管生长因子,如SU6668、ZD6474 等;②抑制内皮细胞增殖和迁移,如TNP470、恩度等;③针对血管基膜和ECM,如Batimastat、Marimastat等^[7]。CSC学说为研究肿瘤病因和发病机制提供了新的思路,并能解释肿瘤发生、发展和转移等过程中的一些现象。但到目前为止, CSC只是在为数不多的实体瘤中被鉴定出来,学者们甚至还未下达一个能被普遍接受的CSC定义。

摘自《医学研究生学报》2008年3月第21卷

氧自由基与心血管系统疾病的研究进展

氧自由基在心血管系统中起重要作用。以下就近年新发现的氧自由基介导的生理功能及其对心血管的作用进行论述,阐明心血管疾病发生机制,为心血管疾病的防治开辟新途径。

生物体内的自由基,主要为氧自由基(OFR)。OFR是氧在还原时接受电子不足所产生的一类具有高度化学反应活性的含氧基因,包括超氧阴离子(O⁻²)、羟自由基(OH·)、氢过氧自由基(HOO·)、有机过氧自由基(ROO·)等。适量的OFR作为一种第二信使,可以调节转录因子活化、细胞生长、凋亡、基因表达、化学趋向性及细胞黏附等生理过程。生物体内还存在抗氧化系统,包括超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)、抗氧化剂谷胱甘肽(GSH)和维生素等。这些抗氧化物质作为OFR清除剂不断清除过多产生的OFR,以保持体内自由基的动态平衡;一旦OFR产生超过其清除,都将导致氧化应激发生。

1、高血压病。高血压的病因尚未阐明。目前认为高血压是在一定的遗传背景下由多种后天环境因素作用使正常血压调节机制失代偿所致。越来越多的证据表明,OF_R增多或抗氧化剂减弱参与高血压的形成与发展。人群研究揭示,有高血压家族史的正常志愿者,OF_R的产生较无高血压家族史明显增多,而且OF_R的升高先于血压升高,并在高血压靶器官的损害进程中起重要作用^[1]。将含有人超氧化物歧化酶(SOD)和一种肽(C端能定位于内皮细胞)的融合蛋白静脉注射于自发性高血压大鼠,能使其血压下降,而对照组血压不降,表明氧化应激对血管壁的作用是高血压的一个致病因素^[2]。另有研究发现,Ang II所致高血压病的部分机制是通过激活NADPH氧化酶,产生OF_R,灭活一氧化氮(NO)来实现的;而且OF_R与NO迅速反应可生成更强的氧化物——亚硝基过氧化物(OONO),加重血管收缩及损伤,最终导致内皮依赖的舒血管作用消失^[3]。给予外源性SOD可使Ang II高血压大鼠的血压恢复正常^[4]。Usui等发现Ang II主要是通过其I型受体(AT1)来激活NADH/NADPH氧化酶并刺激OF_R产生,Ang II转换酶抑制剂和AT1受体拮抗剂可通过抑制Ang II对NADH/NADPH氧化酶的作用减少OF_R的生成。Ang II通过OF_R促高血压发生和发展这一新发现,为更好地研制、开发和评估高血压药物提供了理论依据,并可能成为治疗高血压病的新战略。

2、病毒性心肌炎。病毒性心肌炎的发病机制迄今仍不完全清楚。近年来由于研究的深入和自由基医学的发展,肯定了氧自由基也参与了心肌炎的发病过程。很多临床资料表明患者血中红细胞超氧化物歧化酶(SOD)活性普遍降低,血清脂质过氧化物(LPO)和红细胞过氧化氢溶血率明显高于正常人,提示心肌炎的与SOD活性降低,O₂堆积有关。同时,在炎症过程中,中性粒细胞释放O₂、H₂O₂溶菌酶及蛋白酶等使OF_R生成增加。此外,心肌炎患者经抗氧化剂治疗后,病情随之好转,红细胞内SOD活性恢复正常。LPO在急性炎症期和重危患者中浓度明显增高,表明LPO的浓度及病期、病情有一定关系^[5]。

3、动脉粥样硬化。机制不清,但近年来,氧自由基及其脂质过氧化在其发病中的作用普遍受到关注。不管是外源性或内源性的氧自由基的产生以及低密度脂蛋白(LDL)、丙二醛-低密度脂蛋白(MDA-LDL)的作用,均对内皮细胞造成损伤,这种损伤主要是通过氧自由基的脂质过氧化来实现的^[6]。OF_R不但可以作用于细胞膜,还可以通过LDL生成的MDA-LDL引起靶细胞损伤。内皮细胞的损伤是动脉硬化的始动因素。由于内皮细胞损伤是膜通透性增加,促使脂质在内膜下积聚,且使前列环素(PGL₂)合成减少,促使多形核细胞(PMN)呼吸爆发,以及血小板聚积而释放O₂,进一步加重内皮损伤^[7]。LDL、MDA-LDL不但可以引起内皮细胞早期功能变化,而且在动脉粥样硬化发展过程中某些环节起重要作用。动脉粥样硬化可以产生内皮细胞纤维斑块,此斑块主要就是来自OF_R诱导的LDL中氧化的脂质。LDL是脂蛋白和蛋白质通过非共价键结合形成的粒子状复合体,该复合体内部含多量胆固醇,外部含花生四烯酸,OF_R可以直接诱导其中的脂质氧化修饰,形成氧化修饰LDL(OX-LDL),造成脂蛋白负电性增加,溶血卵磷脂含量增多,载脂蛋白B(ApoB)断裂以及毒性增强^[8]。OF_R可以通过氧化修饰高密度脂蛋白中脂质的途径,降低其清除胆固醇和抑制血小板聚集的能力,损伤内皮细胞,加速动脉粥样硬化的形成。

4、心律失常。由于心肌缺血,冠状动脉痉挛,心肌梗死,体外循环内心直视手术心脏的复苏等所采取的扩容自发或旁路手术以及再灌注等,均可引起心律失常,且常是猝死的原因^[9]。正基于此,现今愈来愈多地引起人们对这类心律失常的普遍重视。既往在解释上述机制时,主要考虑是 α 和 β 受体激活,环磷酸腺苷(cAMP)的降低,溶血磷脂的形成和离子平衡,特别是

K^+ 、 Ca^{2+} 离子的紊乱。新近研究表明氧自由基($O_2\cdot$ 、 $OH\cdot$)起了相当重要作用。OFR导致心律失常机制还不清楚。Pallandi等报道OFR可引起:a.静息电位的缓慢(8.4mV)可逆性的去极化,振幅降低及去极化最大速率的下降,结果可能是折返的形成;b.阈电位接近于膜电位,心肌细胞应激性增强;c.部分去极化的钠通道使内向电流增加,造成单个或一组细胞的潜在自动去极化倾向,细胞自律性加强。由于OFR的以上作用与其损伤细胞膜,引起膜完整性和通透性改变及引起膜通道和离子泵的功能改变有关。

摘自《黑龙江科技信息》2008年第11期

非甾体类抗炎药与心血管疾病的研究进展

非甾体类抗炎药物(NSAIDs)是当今广泛应用的一类药物,主要通过抑制环氧化酶(COX)阻断花生四烯酸合成炎症介质,从而发挥止痛抗炎作用。NSAIDs分为COX非选择性的抑制剂和环氧化酶-2(COX-2)选择性抑制剂两类。近些年来,有关NSAIDs增加心血管事件危险的报道不少。而许多研究也证明NSAIDs中的阿司匹林能抑制血小板聚集和预防血栓性心血管事件,使其成为无论从风险-效应还是费用-效应比方面,都是最重要的心血管药物。以下从相关生物学、药理学、循证医学等角度,就该类药物对心血管疾病的影响,以及如何使用该类药作一综述。

1、类二十烷(eicosanoids)的生物学

类二十烷是多不饱和和长链脂肪酸、花生四烯酸和二十碳五烯酸的氧化衍生物,在心血管生物学和疾病中起重要的作用。类二十烷的合成最先是通过脂酶(主要是磷脂酶A2)从膜磷脂释放花生四烯酸。释放出来的花生四烯酸通过前列腺素(PG)合成酶(又称COX)、脂氧化酶、P450环氧化酶以及非酶的异前列腺素合成等4条通路被氧化成类二十烷,本文主要讨论PG合成酶通路产生的类二十烷。该通路产生的类二十烷统称为PG,含有PGs和血栓素A₂(TXA₂)。COX是类二十烷代谢的关键酶,将花生四烯酸从膜磷脂氧化成前列腺素G₂(PGG₂)和前列腺素H₂(PGH₂)。PGH₂转变成哪种PG及由PGH₂形成的PG的分布,取决于它们在什么细胞合成。例如,白细胞、血管平滑肌细胞、内皮细胞和血小板表达前列腺素e(PGE)合酶,结果都能产生促炎症的PGE₂。血小板表达血栓素合酶,产生促血栓、缩血管的TXA₂。内皮细胞表达前列环素(PGI)合酶,合成抗血栓、扩血管的PGI₂。除了细胞特异性的合成,PG的生物学作用受细胞特异性受体依赖的信号通路控制(PGD₂、PGE₂、PGF₂、PGI₂和TXA₂的受体分别是DP、EP、FP、IP和TP)。重要的是,PG中间产物也能进行跨细胞代谢,如PGH₂可在血小板产生,然后被白细胞摄取,转化成PGE₂。

2、抑制PG合成的药物学和分子生物学

NSAIDs主要作用是通过抑制COX而抑制PG的合成。在上世纪80年代,产生了一大类不同抗炎和止痛强度的NSAIDs。这些NSAIDs具有不同的结构,具有退热、止痛和抗炎作用。但这些药物作用相对强度显著不同,例如,乙酰氨基酚有解热止痛作用,但是几乎没有抗炎作用。另外,作为治疗性的一类药物,NSAIDs都可致胃肠道溃疡、抑制子宫运动、抑制PG介导的肾功能和致过敏反应等。但在NSAIDs中,这些副作用的发生率不同。随着对阿司匹林抑制血小板功能的认识,这些药物的抗血栓作用得到特别重视。因为内皮PGI₂具有抗血栓作用,而血小板TXA₂具有促血栓作用,非选择性地抑制这两种细胞的COX。理论上,抑制

血小板 TXA₂ 产生的抗血栓作用可因同时抑制内皮 PGI₂ 而减弱。研究者通过限定剂量和条件(通过乙酰化使阿司匹林不可逆地抑制 COX,抑制血小板和内皮 COX 半衰期的不同)使阿司匹林抑制 TXA₂ 合成超过抑制 PGI₂ 的合成。结果,小剂量阿司匹林被证明有足够的抗血栓选择性,用于血栓事件的一级和二级预防,并被证明是血栓性疾病最重要的治疗。90 年代早期,研究发现 COX 有 COX-1 和 COX-2 两种异构体。COX-1 为结构酶,在大多数组织中(胃、肾、血小板和内皮细胞)表达,实施生理性管家功能,参与合成正常细胞活动所需的 PG,以调节外周血管阻力、保护胃黏膜、维持肾血流量、调节血小板聚集等。COX-2 是诱导酶,介导病理性 PG 形成,主要存在于炎症部位,如滑膜细胞、内皮细胞和巨嗜细胞。在外界刺激因子的作用下,促使炎症介质合成,并引起炎症反应。血小板仅有 COX-1 表达。非选择性的 COX 抑制剂由于抑制血小板的 COX-1 而可能引起出血,特别是胃肠道出血。这样促使药物开发者开发出选择性的 COX-2 抑制剂(coxibs),这类药物可以提供足够的抗炎止痛作用而相对减少出血危险。

然而,作为一类药物,NSAIDs 的 COX-1 和 COX-2 选择性是相对的。研究发现,COX-2 适应剪切压而在正常内皮细胞表达。已有的 COX-2 抑制剂对 COX-2 和 COX-1 选择性也不同。COX-1 和 COX-2 都可以在动脉粥样硬化病变部位检测到,而且,抑制 COX 对病变进展的具体作用,目前还有争议。小剂量阿司匹林和 COX-2 选择性抑制剂,可改善或恶化高胆固醇血症和高血压的内皮功能失调。动物实验也表明 COX-2 抑制剂恶化、延迟或不能影响动脉粥样硬化进程。现有的证据支持 COX-2 来源的 PGI₂ 具有保护动脉作用,但是仅在雌性小鼠。这些分歧的可能解释是抑制 COX-2 活性的方法、给抑制剂时间、所研究动物的遗传背景等不同所致。

在心血管系统,COX 产物调节血小板和血管壁之间复杂的关系。PGI₂ 是内皮细胞产生的一种重要的 PG 类化合物,除了使局部平滑肌舒张和血管扩张外,还作用于血小板的 IP 受体,抗血小板聚集。血小板仅有可将花生四烯酸转化成缩血管、促血小板聚集的 TXA₂ 的 COX-1。阿司匹林因为可以减少 COX-1 依赖的血小板 TXA₂ 的产生,而能抗血小板聚集和预防动脉血栓形成。然而,COX-2 选择性的抑制剂可使内皮细胞 PGI₂ 产生相对减少,而血小板 TXA₂ 产生不变。结果 TXA₂/PGI₂ 增加,推测这可能是其增加血栓性心血管事件的机制之一。除了上述分子水平的思考,还需注意到,操纵 COX-1 和 COX-2 活性的相对平衡可改变病人重要的心、肾反应。COX-1 和 COX-2 同位于致密斑、老年病人或在钠、水消耗的情况下,选择性的抑制 COX-2,引起钠潴留,可能导致水肿。使用 COX-2 抑制剂也与肾小球滤过减少关联,并恶化高血压。血压升高也被认为是 COX-2 抑制剂导致心血管事件危险增加的机制。

3、NSAIDs 增加心血管疾病危险的证据

Hippisley-Cox 等研究表明,rofecoxib、双氯芬酸(扶他林)和布洛芬增加心肌梗死危险。由于该研究为一个观察性研究,可能残存有混杂因素而影响结果的可靠性,不过该研究提示有必要重新考虑所有的 NSAIDs 的安全性。COX-2 抑制剂因为没有明显的消化道出血副作用,1~2 次/d 给药,服用方便,是非常受欢迎的治疗关节炎痛的药物。然而 COX-2 选择性的抑制剂可使 TXA₂/PGI₂ 增加,而可能促血栓形成,由此引起的危险也不可小觑。事实上许多研究显示,coxib 增加心血管事件。有关 coxib 引起的危险,几个问题有待回答:增加心血管事件危险的大小怎么样?各种 coxib 的危险是否相同?还是类效应?与非选择性的 NSAIDs 相比,增

加心血管危险是否相似?

一次旨在明确与非选择性的 NSAIDs 或 celecoxib 相比,高剂量或标准剂量 rofecoxib 是否增加严重冠心病危险的巢式病例-对照研究,纳入了 1999-2001 年确诊有急性心肌梗死(AMI)或心脏猝死,用 NSAIDs 治疗的一组病人。每例病人,选 4 例年龄、性别和健康情况相匹配的对照。研究结果提示,rofecoxib,特别是当剂量>25 mg 时,增加严重冠心病危险;与 celecoxib 相比,rofecoxib 心血管危险增加了 1.59 倍,萘普生不减少严重冠心病危险。在一项使用 rofecoxib 预防结肠直肠息肉复发的随机对照试验里(受试病人没有明显心血管病史),用 rofecoxib 治疗 18 个月。结果发现,与安慰剂比,rofecoxib(25 mg)使心肌梗死或中风的危险加倍。此后,rofecoxib 从市场上撤出。对有动脉粥样硬化病或有动脉粥样危险的病人,这种危险更大。另一随机对照试验的荟萃分析显示,相对于安慰剂和非选择性的 NSAIDs,每个 COX-2 抑制剂都与血压升高相关;与 celecoxib 比,似乎 rofecoxib 形成高血压的危险较大。在已有心衰的老年病人,消炎痛和 rofecoxib 使心衰复发的危险比 celecoxib 大。

Hernandez-Diaz 等对观察性资料的荟萃分析显示,双氯芬酸和 rofecoxib 使心肌梗死的危险增加;而且,rofecoxib 还有剂量-反应趋势,而萘普生仅在非阿司匹林使用者可见微弱的危险性减少。也有研究表明,celecoxib 在常用剂量时,不增加危险,并且,反驳了萘普生的“保护”作用,质疑双氯芬酸的安全性。White 博士等最近一项对 39 个研究的荟萃分析也表明,与安慰剂相比,celecoxib 不增加心血管事件;与非选择性的 NSAIDs 相比,celecoxib 有相似的心血管事件率;celecoxib 和心血管危险无剂量-反应关系;使用阿司匹林或心血管危险因子不改变主要结果。但是作者也指出该研究没有纳入另外两个用 celecoxib 预防结肠癌(APC,PreSAP)试验和另一个用 celecoxib 预防阿尔茨海默病研究(ADAPT)。而 APC、PreSAP 试验都显示,与安慰剂相比,celecoxib 增加心血管事件,以 400 mg、2 次/d 最明显(APC 试验的 RR 是 3.4)。ADAPT 试验表明,celecoxib 既不增加也不减少心血管事件。但是这个试验在随访到第 23 个月时,因为萘普生增加心血管危险而提前结束。此外,White 博士等研究的缺陷是,仅一个小的试验随访超过一年;在 APC 试验里,直到使用药物 12 个月后才见心血管事件增加。

正常情况下,花生四烯酸通过 COX-1 内疏水的通道到达血小板的催化位点,最终转化成 TXA₂。阿司匹林通过不可逆的乙酰化通道内 530 位的丝氨酸残迹,阻止花生四烯酸到达作用位点,进而不可逆地阻止血小板花生四烯酸代谢。其他非选择性的 NSAIDs 则是可逆地竞争性地抑制作用点,仅在给药间期的部分时间抑制血小板聚集。这或许可以解释,为什么迄今没有资料显示 COX 非选择性的 NSAIDs(除了阿司匹林)减少心血管事件。一些试验事后分析(post-hoc analysis)显示,同时服用阿司匹林和布洛芬,比单用这两药引起的心血管事件增多。布洛芬干扰阿司匹林不可逆地乙酰化血小板 COX-1,而有可能减少阿司匹林对血栓性事件危险的保护作用。由于是事后分析,仅能提出假设,有必要进一步明确布洛芬与阿司匹林的相互作用。

4、NSAIDs 的使用

鉴于普通的 NSAIDs 的心血管安全性还有待更多证据,COX-2 抑制剂即使相对缺乏 COX-2 选择性也不能完全排除心血管事件危险。因此,所有的 NSAIDs 只有在权衡了风险/效应后才考虑使用。治疗有关节炎和心血管事件危险的病人,一个较好的办法是,首先试用扑热息痛,直到 4 g/d。如果不奏效,则用萘普生。如果病人由扑热息痛或萘普生引起胃肠道事件危险增加,可加用护胃药物(质子泵抑制剂或米索前列醇)。如果临床情况需要在心血管

高危病人和/或较长期使用 NSAIDs,同时加用小剂量的阿司匹林,可能有助于减轻血栓事件倾向,但不可能完全消除血栓事件危险。使用 NSAIDs 期间,注意监测血压、肾功能、心功能等。另外,美国 FDA 建议同时用小剂量阿司匹林(非肠溶的)和 400 mg 布洛芬的病人,应该至少在服用阿司匹林 30 min 后或 8 h 前服用布洛芬以避免可能的相互作用。

最近,美国 AHA 颁布了骨关节痛药物治疗新指南,不鼓励对已有心脏病的人或有心脏病高危的人用 COX-2 抑制剂或普通的 NSAIDs。对这些病人的骨骼肌肉痛,指南推荐了一新的阶梯治疗法:开始用非药物治疗,例如运动、减轻体重以减轻关节的负重、热疗或冷疗;如果这些不能很好地减轻疼痛,扑热息痛、阿司匹林、甚至短期使用麻醉镇痛药(曲吗多)作为一线治疗;具有最小的 COX-2 选择性的 NSAIDs 为二线的;COX-2 选择性更强的抑制剂仅作为最后的选择。指南要求所有药物用必需的最小的剂量和可能的最短的时间。

摘自《中国临床药理学与治疗学》2008 年 3 月

类风湿性关节炎的药物治疗进展

类风湿关节炎(RA)是一种以慢性进行性关节病变为主的自身免疫性疾病,国内调查结果显示,我国患病率约为 0.32%~0.36%,本病在女性多发,男女发生率之比约为 1:3。感染和自身免疫反应是其发病和病情迁延的中心环节,而内分泌、遗传和环境因素等则增加了它的易感性。未经及时、正确治疗的 RA 可反复迁延多年,最终导致关节畸形和功能丧失。

RA 的治疗目的主要是为了减轻疼痛,控制病情进展,阻止发生不可逆的骨改变,尽可能地保护关节和肌肉的功能,改善病人的生活质量。目前其治疗包括药物治疗、外科治疗和心理康复治疗等。当前国内外应用的药物主要侧重于缓解疼痛、减轻或延缓炎症的发展。

1、非甾体抗炎药

传统的非甾体抗炎药(NSAID)主要是通过抑制前列腺素(PG)合成所必需的环氧合酶(COX)而发挥解热镇痛抗炎作用,如阿司匹林、吲哚美辛、双氯芬酸等,但消化道不良反应较常见。新型的选择性环氧合酶-2(COX-2)抑制剂与传统 NSAID 相比,具有更好胃肠道耐受性。

1.1 昔布类 NSAID

此类药物有塞来昔布(Celecoxib)、Etoricoxib 等。塞来昔布是 FDA 通过的第一个选择性 COX-2 抑制剂,每天给药两次,剂量 100~400mg。Etoricoxib 是由默克公司开发的高选择性的 COX-2 抑制剂,经过三项多中心安慰剂对照研究证实了本品对 RA 的疗效。该类药物在缓解疼痛、改善患者机体功能、提高患者生活质量等方面有显著疗效,患者对其具有更好的胃肠道耐受性。

1.2 昔康类 NSAID

该类药有吡罗昔康(Piroxicam)、替洛昔康(tinoxicam)和美洛昔康(Meloxicam)。美洛昔康对 RA 的临床症状有显著改善,对 COX-2 抑制剂具有剂量依赖性,仅服用 7.5mg/d 较少抑制 COX-1,超过 15mg 就同时抑制 COX-1,不良反应也具有剂量依赖性。美洛昔康是第一个上市的 COX-2 选择性抑制剂,与传统的 NSAID 相比,在肾脏毒性方面有优越性,但对下列病人仍

需慎用:溃疡或上消化道出血史者;有高血压或充血性心力衰竭者;联用糖皮质激素或抗凝剂,同时使用两种以上 NSAID;同时用利尿剂和血管紧张素转化酶抑制剂者;长期吸烟、饮酒、年龄大于 65 岁。

1.3 二氟尼柳

每天给药两次,对缓解 RA 症状有良好作用。

2、改善病情的抗风湿药(DMARD)

2.1 细胞毒免疫抑制剂

2.1.1 甲氨蝶呤(Methotrexate,MTX)

是国内外公认的 RA 首选治疗药物,RA 治疗一般以小剂量为宜,即 7.5 ~ 25mg/周,可每日、隔日或每周给药,每周给药 1 次的不良反应较少;能阻止或延缓关节破坏、修复骨破坏、减少残疾,对 RA 疗效确切,患者耐受性好、提倡尽早应用,且可长期使用,特别适用于活动期 RA、良性自限性 RA 和进展侵蚀性 RA,其不良反应有肝脏纤维化、肝硬化、肺炎、骨髓抑制和胃肠道反应等。

2.1.2 其他

环磷酰胺(Cyclophosphamide,CYC)在多种药物治疗难以缓解病情的特殊情况下,可酌情试用。硫唑嘌呤(azathioprine AZA)常用量一般为 70mg,维持量为每日 50mg。

2.2 淋巴组织特异性免疫抑制剂

2.2.1 来氟米特(Leflunomide,LEF 商品名为爱诺华)

该药主要是抑制淋巴细胞的增殖,抑制白细胞对血管内皮细胞的粘附,阻止白细胞渗出,能明显阻止骨质破坏,减少致残,改善患者生活质量,剂量为每日 10 ~ 20mg。国内于 1999 年初完成多中心临床研究,对 RA 有效率达 86.5%。来氟米特和 MTX 是通过不同环节抑制细胞增生,两者合用有协同作用。

2.2.2 吗替麦考酚酸酯(Mycophenolate mofetil,MMF)

是由瑞士罗氏公司推出的新一代高效免疫抑制剂,通用名为骁悉。1997 年在国内上市,其机制是选择性抑制与排斥反应有关的 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞。临床观察服用 MMF 3 个月以后,患者关节受累数目减少,关节功能显著改善。且外周血的类风湿因子消失,免疫球蛋白以及淋巴细胞总数等指标都有不同程度降低。副作用主要集中在免疫抑制合并感染。

2.2.3 环孢素(Cyclosporin,CS)

用于重症 RA,主要优点为无骨髓抑制作用,主要不良反应为血肌酐和血压上升等。

2.3 生物制剂

最早应用于临床治疗 RA 的生物制剂是转移因子和胸腺肽,最近才发展起来的目前尚处于研究探索阶段。

2.3.1 抗 CD4 单克隆抗体

文献报道在欧、美等采用抗 CD4 单抗治疗 RA 已达 200 多例,取得了令人满意的效果,剂量为每日 10 ~ 25mg,每个疗程 10 天,如无过敏反应,4 周后再进行第 2 个疗程。

2.3.2 白细胞介素-1(IL-1)阻断剂

本品对难治性 RA 和早期 RA 患者的短期临床疗效显著,患者临床改善率达 20% ~ 35%,但疗效和安全性还有待进一步证实。

2.3.3 肿瘤坏死因子(TNF- α)阻断剂

一种为嵌合抗体类例:利普单抗(infliximab),另一种为可溶性 TNF- α 受体例:依那西普(etanercept)。两种化合物都是通过抑制 TNF- α 的下游效应阻断炎症。TNF- α 阻断剂至今尚无公认的严重不良反应。

2.4 其他的改善病情药物

常用的有柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine,SSZ)、抗疟药氯喹(chloroquine)、羟氯喹(Hydroxy chloroquine)和青霉胺(D-penicil-lamine)等。

3、糖皮质激素

在类风湿关节炎急性发作或伴有心、肺等器官受累的重症患者中,激素能迅速减轻关节疼痛、肿胀。激素治疗 RA 的原则是:不需用大剂量则用小剂量;能短期使用者不长期使用;在治疗过程中注意补充钙和维生素 D,以防止骨质疏松。用于关节腔注射时,1年内每个关节腔注射不宜超过4次。

4、植物药制剂

植物制剂的品种较多,主要是活血化淤和提高机体免疫力而发挥作用。

4.1 雷公藤

为卫茅科植物雷公藤根,有较强的免疫抑制作用,有近期治疗效果,可改善临床症状。

4.2 白芍总苷

是一种抗炎和免疫调节药,临床试验结果发现,该药治疗 RA 疗效接近于 MTX,病人耐受性较好。青藤碱(商品名正清风痛宁)和野木瓜对 RA 也有较好的疗效。

5、治疗原则

RA 一经诊断,即开始治疗,对初诊的患者应先选用 MTX、柳氮磺胺吡啶和羟氯喹等作用肯定、不良反应少、价格低廉的药物。对单药治疗疗效不好,进展性或有上述预后不良危险因素,难治性 RA 患者可使用联合用药。目前常用的联合用药方案有 MTX+SSZ、MTX+氯喹(或羟氯喹)、MTX+青霉胺、SSZ+羟氯喹、MTX+来氟米特或多种改善病情药联合治疗。同时必须严格监测药物的疗效与不良反应,并随时调整剂量。只有这样才能把握 RA 患者治疗的最佳“机会窗口”,积极地控制症状,最大限度地保护关节功能,尽可能减少残疾。

大多数 RA 患者病程迁延,起病者 2~3 年的致残率较高,如不及早合理治疗,3年内关节破坏率达 70%,通过积极、正确的治疗,可使 80%以上的 RA 患者病情缓解。但患者的症状缓解不等于根治。为防止病情复发,原则上不停药,但也可依据病情渐减量维持治疗,直至最终停用。

摘自《中国现代医生》2008年3月第46卷第7期

虫类中药抗肿瘤药理作用

昆虫大量存在于自然界,全世界约有 78 万种昆虫,占已知动物种类的 80%左右。它们的生物量是脊椎动物的四倍,繁殖力极强,且生长迅速。中国几千年前就开始有人吃昆虫,甚至以虫做菜吃,而今虫肴还成为宴会上的上品。

昆虫对防治疾病作用很大。虫类中药药性峻猛,能破血逐瘀,消症软坚,被广泛应用于各

种症瘕痞块及痰瘀胶结积久而成之顽症沉疴。从中医“以毒攻毒”出发,近年研究发现,许多虫类中药有较显著的抗癌抑瘤作用,并在攻克癌症方面不断取得进展,日益受到肿瘤科学工作者的重视。

1.土鳖。又名地鳖虫,为鳖蠊科昆虫地鳖,性味咸、寒,有小毒,归肝经,有破血逐瘀,续筋接骨之功。有抗凝血作用,能降低血粘度,抑制血栓形成。可提高心肌和脑对缺血的耐受力,并可降低心、脑组织的耗氧量。有抗突变作用,对黑色素癌、胃癌、原发性肝癌、宫颈癌、骨肉瘤。体外实验表明,地鳖虫水浸液有抑制白血病患者白血细胞的作用,并可诱导白血病患者细胞凋亡,其凋亡比例随药物浓度增高而上升。最新资料表明,地鳖虫防治艾滋病也显示出良好的效果。它能降低过氧化脂质,清除自由基,能抗衰老和提高免疫功能。

2.蟾蜍。体内有强力抗生素。其药用成分有 10 多种,主要是华蟾毒素、肾上腺素、麦角醇及辛乙酸等,广泛用于恶性肿瘤、疮疡、咽喉肿痛、骨髓炎等疾病。动物试验表明,华蟾素能抑制癌细胞,对动物移植性肿瘤抑制率为 30.4—63.7%,尤其对小鼠肝癌有明显的抑制作用。临床应用华蟾素治疗食道癌、鼻咽癌、胃癌、肝癌、白血病等多种癌症有较好疗效。蟾蜍皮水制剂体外实验有抑制癌细胞呼吸作用。华蟾毒素对晚期肿瘤患者,特别是对于失去手术、放疗条件,又不能接受化疗的病人,是一种很有希望的抗癌药物。

3.蝎子。中药全蝎的有效成分蝎毒草素对多种癌症均有抑制作用,尤其对脑肿瘤,脑转移骨肉瘤有明显疗效。临床对晚期癌症疼痛有止痛迅速、反复应用有效等优点。

4.蜘蛛。江苏省南通市中国抗衰老研究中心的于夫主任经过 11 年的研究得出结论,蜘蛛能有效治疗脑血管、肿瘤等多种疾病。目前,中国抗衰老研究中心对海内外三万多例病人作了有效治疗,这一新的研究成果越来越引起世界医学界的关注。

5.蜈蚣。辛、温,有毒,入肝经。熄风止痉,解毒散结,通络止痛。含组织胺样物质,溶血蛋白质,体外试验可抑制人体肝癌细胞,美蓝法对人肝癌及胃癌细胞有效,伊红法对腹水癌细胞有抑制作用。动物试验,蜈蚣对小鼠试验性肉瘤、宫颈癌及艾氏腹水癌均可抑制活性。临床上,本品主要用于间叶组织与神经组织肿瘤,如软组织恶性肿瘤、脑肿瘤、骨肿瘤及肿瘤骨转移等。另外,蜈蚣性温,善走窜,经络脏腑无所不至,可温阳解毒散结,活血通络止痛,与九香虫伍用能治疗因肝气郁滞、脾气虚弱、肾阳亏损、下焦瘀血阻络之阳痿。

6.白花蛇、金钱白花蛇。蛇毒素是从蛇毒中提取的有效抗癌成分,主要含毒蛋白质,酶类物质,对多种癌症有抑制活性。蛇毒制剂已广泛应用于各种癌症及癌性疼痛,疗效特殊。近期推出的抗癌蛇毒制剂久龄蛇毒丸、青龙溶胶丸,对胃、肝、乳腺、肺、肠、食道、鼻咽、皮肤、前列腺、子宫等多种肿瘤、白血病均有明显的作用。据报道,服药后症状减轻,肿瘤缩小,寿命延长,少数病患癌瘤全部消失。

7.穿山甲。性味微寒,咸,入肝、胃经。可活血、通经、下乳、消肿、排脓。穿山甲善于走窜,性专行散,能活血散瘀,通行经络。穿山甲含穿山甲碱,有抗白血病及乳头状癌细胞活性,还能增强机体免疫力,升高白细胞,对白血病、淋巴癌、乳腺癌有较好的疗效。

8.水蛭。水蛭辛、平,有小毒,入肝、膀胱经,通经消症,破血逐瘀力极强,可治血滞经闭,瘀血内阻,症瘕积聚等。水蛭素是从中药水蛭提取的有效成分,能控制精原细胞的分裂,体外试验对肿瘤细胞有抑制作用,对小鼠肝癌有抑制活性。临床应用对食道癌、胃癌、肠癌有较好的疗效。

9.斑蝥。性味寒、辛,有毒。内用破症散结,外用攻毒蚀疮,用于症瘕积聚,配合其他药物,

可以治疗癌肿。据研究,斑蝥的水、醇或丙酮提取物在体外试验中,对食道癌、贲门癌、胃癌、腹水型肝癌有明显抑制作用。以小鼠腹水型肝癌体内试验,发现斑蝥的抗癌机理主要是先抑制癌细胞蛋白质的合成,继而影响核糖核酸和脱氧核糖核酸的合成,再使癌细胞的生长和分裂受到抑制。斑蝥的有效抗癌成分是去斑蝥素,它不仅能抑杀癌细胞,还能刺激骨髓,升高白细胞,改善肝功能,抑制乙肝病毒。该毒素疗效好,副作用少,可用于肺、肝、乳腺、食道、直肠等部位癌症,特别是肝癌疗效十分显著。

10. 僵蚕。咸、辛、平、入肝、肺经。白僵蚕在临床上较多地应用于镇惊、息风、喉痹及肿瘤等疾患的治疗。试验表明,在动物病例模型上进行了僵蚕的抗惊厥、抑菌和僵蚕对小白鼠肉瘤 180#的抑制作用的试验,50%白僵蚕液组的效果是明显的。

摘自《东方药膳》2008年第5期

精神药物的药学监护

精神药物自50年代问世以来发展迅猛,新型药物层出不穷,已有近百种精神药物用于临床,奠定了当代精神障碍药物治疗的基础。随着精神药物日益广泛的应用,其广泛的副作用,应用不合理、用药不当等弊病也显现出来。药学监护是现代药学发展的重要内容,它注重“以患者为中心”,改善了传统医院药学的以窗口配发为起点,保证供给质量合格药品为终点的被动模式,突出了药师在促进合理用药中的作用。对精神药物进行用药监护,可发现、防止和解决与用药有关的问题,确保合理用药和降低医疗费用,顺应了医生、护士和患者及患者家属的要求,也达到改善精神患者生活质量的目的。

1 精神药物的特点

1·1 精神药物(Psychotropic drug)又称神经精神药,是指能改善病态的精神活动,又不影响正常精神活动的药物。该类物质主要作用于大脑边缘系统、间脑和脑干,能选择性地对抗各类精神症状。

1·2 精神药物分类 国际上对精神药物的通用分类为:抗精神病药、抗抑郁药、抗躁狂药和抗焦虑药。

1·2·1 抗精神病药(antipsychotic drugs)又称强安定药或神经阻滞剂。是一组用于治疗精神分裂症及其它精神病性精神障碍的药物。在通常治疗剂量时不影响患者的智力和意识,却能有效地控制患者的精神运动兴奋、幻觉、妄想、敌对情绪、思维障碍和异常行为等精神症状。临床上常用的有经典的抗精神病药物(如奋乃静、氟哌啶醇、氯丙嗪、氯氮平、舒必利)和新型抗精神病药物(如利培酮、奥氮平、奎的平等)。

1·2·2 抗抑郁药(antidepressive drugs)是用来治疗抑郁症性疾病的精神药物。它只能消除病理性抑郁情绪,并不提高正常人的情绪。临床常用的抗抑郁药有经典抗抑郁药物(如阿米替林、麦普替林、氯丙米秦、多虑平)和新型抗抑郁药物(如氟西汀、左洛复、赛乐特、西酞普兰、氟伏沙明、瑞美隆、美舒郁)等。

1·2·3 抗躁狂药(antimanic drugs)主要用于治疗躁狂状态。实际上只有锂盐,以碳酸锂最为常用。锂有肯定的抗躁狂作用及预防躁狂(或抑郁)症、躁郁症复发的作用,可能还有抗抑

郁的作用。

1·2·4 抗焦虑药(antianxiety drugs, anxiolytic)又称弱安定剂,是一组主要用以消除紧张和焦虑症状的药物。临床上以苯二氮卓类(如安定类)较常用。

1·3 精神药物用药问题及合理使用 除疾病特点、医师诊断和患者用药依从性等影响精神药物用药外,精神药物用药问题主要表现在其不良反应方面。精神药物不良反应较为多见,常累及多系统多器官。例如精神药物可影响患者头脑清晰度和反应能力,应避免高空或仪表电器机械等操作,以免发生意外。又如抗精神病药多有肌肉紧张或协调运动不良,血压降低或导致直立性低血压,过度劳累可加重药物不良反应,诱发肌肉拉伤、摔伤、心律失常等。抗焦虑催眠药多有松弛神经肌肉作用,导致头昏、肌无力,长期用药甚至可致药物依赖。抗抑郁药物的外周性抗胆碱能、对血压的影响和对心脏的毒性。锂盐的胃肠道反应及对心肾功能的影响、皮疹等等。其他用药问题包括联合用药导致有害的药物相互作用;用药剂量突然或者大幅度增减,血药浓度波动大,超过机体耐受性和适应性而诱发癫痫或迟发运动障碍;烟酒对药物的影响,如饮酒可加重药物对机体的抑制,吸烟可降低精神药物的疗效等。针对精神药物诸多的用药问题,在合理应用精神药物方面应注意以下几点:①避免误用(根据疾病类型和药物药理特点选择熟悉的精神药物);②合适的剂量(剂量应递增或递减,不宜骤停);③合适的疗程(既要治疗疾病,又要防药物依赖性产生);④尽可能单一用药(减少药源性损害);⑤慎重换药和使用新药;⑥监测药物不良反应,并及时处理。

2 精神药物药学监护的意义

2·1 药学监护(Pharmaceutical Care, PC)也称药疗保健或药学保健,美国药师协会对其定义为:药师的使命是提供 PC, PC 是提供直接负责的与药学有关的保健,目的是得到改善患者的生活质量的确切结果。这些结果包括①治愈疾病;②消除或减轻症状;③阻止或延缓疾病进程;④防止疾病或症状发生。这一定义也明确了药师与患者之间的新型关系即患者把自己托付给药师,药师接受委托并承担监督、执行、保护患者用药安全、有效的社会责任。

2·2 开展精神药物药学监护的必要性

2·2·1 医护人员需要 PC 精神疾病病因尚未完全阐明,治疗的主要手段是药物对症治疗。医师对药物的认识很大程度上是源于药品说明书,更多的药物信息如精神疾病各阶段用药选择、药物使用剂量、药物时辰药理以及治疗药物监测均需要药师提供。护理人员是药物治疗的执行者,为保证质量合格药品的预期治疗作用,对药品的保管、养护、配伍以及不良反应的后果等方面的知识也要求药师提供 PC 服务。

2·2·2 精神疾病患者及患者家属需要 PC 精神疾病是慢性病,除抗焦虑药易致依赖性不易长期服药外,其它药物几乎都要长期用药。用药过程中由于药物不良反应常致患者表情呆板,行动迟缓、流涎等而影响了用药的依从性。有资料表明,30% -80%的慢性病患者出院 6 个月后不再按医嘱坚持服药。因此,使患者遵从医嘱是 PC 的重要任务之一。其次,药学监护的最终目的是提高患者的生活质量。生活质量的评估通常在慢性患者中进行,因为慢性病既不能根治,也不会短期内死亡,需长期不断的治疗以控制症状发生和病情发展。随着社会的发展和人民生活水平的提高,人们自我保护意识的增强,简单的、传统的给药方式已不能满足患者及其家属的需求,他们希望从药师那里获悉更多的用药知识。因此,药师运用专业知识和技能,指导患者及其家属理解医嘱、读懂说明书,解答其提出的用药问题,对患者及其家属进行服药指导和健康教育,通过 PC 服务提高依从性,使疾病得以治愈,病症得到消除或

减轻,从而达到改善精神患者生活质量的目。

2·2·3 PC在精神药物药疗中的作用 精神药物是目前认为在精神病临床治疗中既简单经济、又安全可靠的重要治疗方法。然而精神药物广泛的副作用、应用不合理及用药不当等在临床中较常见。PC的任务是发现、防止和解决与用药有关的问题,以确保合理用药。因此对精神药物进行药学监护,将有助于提高药疗效果,减少精神药物的不良反应,预防某些药源性疾病的发生;同时由于减少或杜绝了不合理用药,节约了药物资源,因而也降低了医疗费用。

3 PC工作的开展

3·1 药学监护中药师的职责 我国卫生部颁布的《医疗机构药事管理暂行规定》要求,医院药学部门“要建立以患者为中心的药学管理工作模式,开展以合理用药为核心的临床药学工作,参与临床疾病诊断、治疗,提供药学技术服务,提高医疗质量。”药师作为PC工作开展的主体,服务对象为用药的全体患者,因此在从事一系列复杂的监护活动时必须具备以下3项职能:①确定患者目前及潜在的与药物相关的问题;②解决目前的药物问题;③预防潜在问题的发生。这就要求药师必须具备扎实的药学基础和医疗等多学科的知识,才能在PC工作中达到较高水准。

3·2 实施PC应注意的问题

3·2·1 牢固树立以患者为中心的思想 PC集中体现了药师一切活动的目的都是为了患者的利益,即药师在药物治疗中提供药品的态度、行为、关怀、伦理、职责、知识和技能,都是为了使患者获取最佳的治疗结果。观念是行动的前提,要想实施好PC,作为药师就要牢固树立以患者为中心的思想。

3·2·2 认真地履行“药师在您身边”的承诺 解决了以患者为中心的观念转变,还需要努力营造药师在医护身边、在患者身边的良好职业形象。药师虚心向医护人员学习,与医护人员进行有效沟通,为医护的临床治疗提供药学知识、药物监测实验数据、药物不良反应监测,同时通过参与临床查房、建立精神病患者药历,开展精神药物咨询和用药指导等工作,切实落实保障患者健康的责任。在实施PC的过程中,协调好与医、护、患三者的关系,尽量设法满足他们的合理要求,让医护患感到医院药师提供的药品可靠、咨询可信、服务可心。

3·2·3 提高自身素质 目前我国药师由于主客观及其他多方面的因素,专业技术水平有限,自身素质难以适应当今社会医院药学发展的需要,药学监护的实施还面临很多困难。因此我们要正视现状,摆正位置,加强药学和医学专业知识学习,更新和补充知识结构,努力提高专业素质和服务技巧,认真践行药师的宗旨。

摘自《中国实用医药》2008年3月第3卷第7期

代谢组学的研究现状与展望

代谢组学(metabonomics)是应用现代分析方法对某一生物或细胞在一特定生理时期内所有低相对分子质量代谢产物同时进行定性和定量分析的一门新学科。由于生物体在疾病或毒性反应状态时,可能不仅仅是一个或几个生物标志物的变化,而是几百个甚至是整个代谢模

式的变化,需要通过计算手段才能正确揭示。因此代谢组学是以组群指标分析为基础,以高通量检测 and 数据处理为手段,以信息建模与系统整合为目标的系统生物学的一个分支,力求探究分子水平的代谢模式变化与各种生命现象的关系。

代谢组学的概念最早来源于代谢轮廓分析(Metabolic profiling)[1]。Nicholson 研究小组于 1985 年利用核磁共振(NMR)技术分析大鼠的尿液,于 1999 年提出了代谢组学的概念[2],并在疾病诊断、药物筛选等方面做了大量的卓有成效的工作[3~6]。Fiehn[7]于 1997 年提出了 metabolomics 的概念,第一次把代谢产物和生物基因的功能联系起来,之后很多植物化学家开展了植物代谢组学的研究,使得代谢组学得到了极大的充实,同时也形成了当前代谢组学的两大主流领域: metabolomics 和 metabonomics。目前国内的代谢组学研究小组基本达成共识,即用 metabonomics 一词来表示“代谢组学”。

1 代谢组学的研究技术和方法

先进的分析检测技术结合模式识别和专家系统等计算分析方法是代谢组学研究的基本方法。完整的代谢组学分析的流程包括样品的制备、样品分析和数据的解析。样品的制备包括样品的采集和预处理。

与原有的各种组学技术只分析特定类型的化合物不同,代谢组学所分析的对象的大小、数量、官能团、挥发性、带电性、电迁移率、极性等物理化学参数差异很大,要对它们进行无偏向的全面分析,单一的分选分析手段难以胜任。核磁共振(NMR)、色谱-质谱联用等是最常用的分析方法,这 2 种方法各具特点,互为补充。NMR[3~6, 8~10]具有不破坏样品的显著特点,同时没有偏向性,对所有化合物的灵敏度相同,且可提供化合物的结构信息;近年随着电喷雾等软电力技术的出现,质谱越来越多地应用于多肽和蛋白等生物样本分析中[11~14]。同样,质谱也适用于生物小分子的分析,特别是气-质联用(GC/MS)、液-质联用(LC/MS)和电泳-质谱联用(CE/MS)等联用技术,是对代谢物逐一定量时不可缺少的手段,而且在进行相对分子质量测定及分子式推算时,质谱是无可取代的。另外红外光谱、库仑分析、紫外吸收、荧光散射、放射性检测、光散射等分离分析手段及其组合都出现在代谢组学的研究中;面对大量、多维的数据信息,如何计算处理,充分抽提所获得的数据中的潜在信息,是代谢组学研究的重要内容。对数据的分析需要应用一系列的化学计量学方法。主成分分析(PCA)将高维数据降维,并将数据投影变换到变异最大的主轴上,从而提取出数据集的特征,这种方法简便易懂,是目前代谢组数据处理的主要方法[12~14]。神经网络等智能分类算法也被应用于代谢物组数据处理中[8]。还有研究者应用统计实验设计和偏最小二乘法对代谢物组分析信号进行处理[15],或用层次聚类分析和 K-最近邻的方法对 19 种毒性物质的 NMR 分析数据分类,成功地分辨了空白组、肝毒性组、肾毒性组和其他作用组[16],根据不同的数据类型和研究目标,代谢组学可以采用各种模式识别/多元统计分析技术和方法[6]。

2 代谢组学的应用

2.1 在毒理学研究中的应用

代谢组学在毒理学中的运用正日益成为研究的热点,因为它可以帮助人们更好地了解生物系统对环境 and 遗传因素变化的反应,其基本原理是毒性破坏正常细胞的结构功能,改变细胞代谢途径中内源性代谢物的稳态,从而通过直接或间接效应改变流经靶组织的血浆成分。体内某种生物分子或代谢物的动态变化可以作为毒性损伤的标志物。血浆或尿液代谢物谱的“整体模式”或“指纹”比单一靶标具有更好的一致性和预见性。利用分析技术测

量生物体液所获得的图谱中包含了丰富的生物标志物信息,这些信息反映了机体不同代谢途径对化学物毒性的生物学效应。

2·1·1 毒理学机制研究

近年来,采用代谢组学方法已对大量药物或环境污染物进行毒理学机制研究,取得了显著进展。这些研究的共同特点是通过模式识别等计算方法对不同生物样本的分析信号进行变换处理,获取毒理相关信息,这些计算方法的应用是代谢组学区别于传统代谢物研究的显著特征。如 Kleno 等[17]研究了胂毒性与糖代谢和脂代谢的关系;Coen 等[18]研究了对乙酰氨基酚对三羧酸循环的脂肪酸 β 氧化的影响;Harrigan 等[19]利用代谢组学方法进行了药物特异性毒性研究; Kalantzi 等[20]研究了不同地区哺乳妇女乳汁中多溴联苯醚水平;辉瑞公司的研究人员对磷酸二酯酶抑制剂诱导大鼠血管损伤进行研究,并探讨了地塞米松对代谢物组的作用,认为代谢物组变化来自损伤本身,而不是继发的炎症反应[21]。Mortishire-smith 等[22]研究脂肪酸代谢与毒性关系:给大鼠服用肝毒性化合物 MrkA 并用多元统计分析处理尿液 NMR 数据,分辨给药组和空白组代谢物组的区别,并进一步确定这种区别来源于三羧酸循环中间体的损耗及尿液中链状二羧酸的出现。Holmes 等[12]以胂作为肝毒性模型药物,采用 SD 和 Wistar2 种品系大鼠为实验动物,用代谢组学方法同时比较种系间代谢物组差异和毒性对代谢物模式的影响,通过大鼠尿液代谢物组数据的前 3 个主要成分对各组大鼠进行分类,98%的测试样本得到了正确的分类。Robertson 等[13]采用四氯化碳和 α -萘基异硫氰酸盐作为肝毒性建模药物,2-溴乙胺和4-氨基酚作为肾毒性药物进行了类似研究,用 PCA 处理结果表明代谢物组方法可以方便地区分毒性的发生和逆转。根据这些研究建立起的毒性筛选模型正在尝试用于新药开发过程中。

2·1·2 新药筛选

新药毒性筛选是代谢组学应用中最具产业意义的。新的毒性标记物或毒性代谢模式的发现,特别是毒性早期征兆代谢组的发现,有可能产生新的毒性筛选方法,这种方法对于降低新药研发成本有重要的意义,具有巨大的市场价值。

2002年3月包括辉瑞公司在内的6家欧洲和美国的制药公司建立了毒理代谢组研究联盟(Consortium for Metabonomic Toxicology, COMET),相当于一个用于药物毒性预测的专家系统,共同致力于代谢组在新药毒性筛选和评价中应用的方法学研究,为毒理代谢组研究提供了校企合作的良好范例。可以预见,今后代谢组学方法将逐步应用于药物毒理筛选过程中,在药物的发现和开发阶段以代谢组学的方法来评价药物的毒性,以缩短药物开发的时间,降低风险。

2·1·3 药物临床前安全性评价

传统的新药安全性评价方法耗时长,工作量大,且在中毒症状出现后才能得到确切结论,效率相对较低;只通过计算预测化合物毒性的方法尽管快速,但模型质量及其使用范围有限,准确度并不令人满意。因此有必要探索和研究结合实验和信息计算处理的新型药物毒性评价技术,在保证检测数据的可靠性的同时,引进先进的分子生物学的新技术和新方法,深入地进行毒性机制的研究,提高安全性评价的技术水平。代谢组学已经作为一种独立的技术被广泛应用于候选药物的毒性评价,还被几家制药公司纳入其药物研发方案中。许多生物化学、毒理学和临床化学的问题,都可以用基于高分辨 ^1H NMR 的代谢组学来加以阐述。从生物体液的 ^1H NMR 谱图可以得到大量的代谢物数据,并由此确定毒性的靶器官,推导出毒性的生

化机制,发现损伤的发生、发展和消失过程中的生物标记物。

Nicholson 等[2]研究小组利用基于 NMR 的代谢组学技术,在药物的毒性评价方面做了大量的卓有成效的工作,其工作涵盖化学计量学方法[6]、基因改变及相应代谢响应的特性研究[8]、方法的重现性[9]、分析平台的建立等[3]。在 COMET 的研究项目中,主要是利用 ^1H NMR 技术、模式识别和专家系统,根据已知毒性物质的病理效应完成对被检测的生物组织的分类。该项目的目标是:①对实验对象(大鼠的尿液、血清和组织)中代谢物的病理和生化变化进行详细的多维描述。②建立给予“有毒药物”后代代谢产物的 NMR 谱图数据库。③建立毒性预测的专家系统。④找寻各类组合生物标记物。⑤通过对有毒和无毒类似物的分类,测试所建立的专家系统。现在 COMET 正在建立大鼠尿中和雄性动物血清中代谢物的 NMR 谱图库,研究人员大约要对 150 种典型药物进行研究。由 Nicholson 等人建立的 Metabotrix 公司与 Waters 公司于 2002 年 3 月 10 日签署了一个为期 3 年的协议,由 Waters 提供 LC/MS 仪器, Metabotrix 帮助 Waters 开发代谢组学技术,包括基于 LC/MS 和 NMR 的数据处理方法、信息学和化学计量学模型等。

2·2 疾病诊断

由于机体的病理变化,使得机体的代谢产物也产生了某种相应的变化。对由疾病引起的代谢产物的变化进行分析,能够帮助人们更好地理解病变过程及机体内物质的代谢途径,有助于疾病的生物标记物的发现和辅助临床诊断的目的。Brindle 等[4]应用 ^1H NMR 技术,以 36 例严重心血管疾病患者(triple vessel disease, TVD)和 30 例心血管动脉硬化患者(normal coronary arteries, NCA)的血清和血浆为研究对象,进行了代谢组学分析,结合 PCA 及相似分类法(SIMCA)、偏最小二乘法判别分析(PLS-DA)、基于正交信号校正和偏最小二乘法分析(OSC-PLS)等模式识别技术实现了对心血管疾病及其严重程度的判别。该方法具有最小限度的侵入性,仅需几滴血液,就可利用核磁共振指纹谱和计算机模式识别技术,判断出心脏病的严重程度。它优于传统的血管造影术,用于检测心脏病时具有快速、价廉、安全的优点,且不良反应少。Yang 等[23]和 Zheng 等[24]采用毛细管电泳方法(CE),通过代谢靶标分析,以尿中 13~15 种核苷浓度为数据矢量,用 PCA 法处理数据,对分别患有 10 多种癌症的 68 例癌症患者和 54 例正常人进行分类研究,识别率达 72%。对用高效液相色谱法(HPLC)测定的 206 例正常人和 296 例肿瘤患者尿中 15 种核苷排放水平。采用人工神经网络软件对数据进行处理,肿瘤患者的识别率可达 83%。该项目已通过中国科学院组织的鉴定,被鉴定为达国际领先水平,目前正在国家科技部和辽宁省重点基金的支持下,对肿瘤诊断专用仪器及相关试剂盒进行研究。

2·3 植物的细胞代谢组学研究

代谢组学的很多研究集中在植物的细胞代谢组学这个相对独立的分支,有代表性的是 Fiehn 研究小组的工作[11, 25]。他们利用 GC/MS 技术,通过对不同表型阿拉伯芥的 433 种代谢产物进行代谢组学分析,结合化学计量学方法对这些植物的表型进行了分类,找到了 4 种在分类中起着重要作用的代谢物质:苹果酸(malic acid)、枸橼酸、葡萄糖和果糖,结果与线粒体和叶绿体中的基因型结果一致。随着植物的细胞代谢组学的迅速发展,人们已经开始利用这一技术的成果。Metanomics 公司的成立就是一个典型的代表,其目标是寻找植物代谢过程中的关键基因,如:能够让植物耐寒的基因。其研究思路就是遵循代谢组学的研究方法,在改变植物的基因后,进行植物的代谢分析或记录代谢产物,从而更迅速地掌握有关植物代谢途

径的信息。

2·4 在中药现代化研究中的应用

对中药的药理和毒理赋予现代科学的诠释,建立统一的量化的药物标准,显然既必要又紧迫。植物代谢物是中药的活性成分,其种类和含量随品种、生长环境、采集季节以及炮制方法等因素而变化。因此,中药的质量问题主要就是植物代谢物组的问题[26]。药理和毒理涉及药物对患者体内代谢(代谢物组)的影响,由于产地、植物有效部位对药效(或价值)有一定影响,而代谢组学可以有效检测这些因素,所以是鉴定中药质量的有效手段。

例如根据受体学说,在进行由勾藤等多味中药组成的多动合剂的生物化学机制研究中,从代谢组(多种神经递质)成分和含量的经时变化发现具有疗效的生物标志物,而不是测定药物有效成分的变化。认为药物的整体作用产生的生物化学物质是其药效的物质基础,证明这种药物的作用机制与多巴胺(DA)受体有关[27]。在研究参麦注射液的作用物质基础时,发现该中药能够激发机体形成洋地黄样的多肽物质,该物质与洋地黄样物质作用,是缓解心衰的物质基础[28]。

3 代谢组学研究中存在的问题

代谢组学具有巨大的应用潜力和科学价值,但是目前其不足也很明显,主要体现在:①分析手段有限,尚无任何一个分析技术能够同时对所有代谢物进行分析。②检测所需的仪器设备价格昂贵、操作人员的专业性很强,一般的实验室难以开展此项工作。③尚无有效的数据分析手段将所得到的全部信息进行分析 and 解释。④数据库很不完善。⑤缺乏代谢产物数据的标准值。⑥当机体的生理和药理效应超敏时,受试物即使没有相关毒性,也可能引起明显的代谢变化,导致假阳性结果。⑦体液的选择局限,如进行神经病理学研究时不能以尿液替代脑脊液;引起混合毒性的化学物不好选择代表性体液。

另外如何把代谢组学数据和转录组学、蛋白质组学、遗传学、酶学、代谢途径和表现型分析的数据整合在一起,并给出生物学功能的解释将是最大的挑战。它们的整合除了需要适当的数据库外,更需要多种先进的数学分析方法[29]。PedroMendes 小组, Phenomenome Discoveries, Beyond genomics 和 paradigm genetics 公司等已经开始开发一些生物信息学软件,试图分析和整合这三方面的数据。

4 代谢组学研究的现状与展望

在国际上,代谢组学研究在公共和私人的研究所里都十分活跃。美国、英国、荷兰、德国、日本、瑞典等国的多个研究小组和生物技术公司都开展了代谢组学的研究工作或代谢组学有关的业务,其中有些小组已经开始了将代谢组学、转录组学、蛋白质组学整合在一起的研究工作。2003年9月29日美国国立卫生院(NIH)发布了“代谢组学技术研发”项目的申请指南,旨在支持和鼓励揭示生物代谢途径和网络的代谢组学新技术的研发活动。可以预计,在今后几年内,国外开展代谢组学工作的单位和企业会猛增。

紧随国际形势,国内代谢组学的研究也开始展开。已经有一些单位着手这方面的工作,军事医学科学院正在致力于建立 600 兆超导核磁共振、气相色谱-飞行时间质谱联机、液相色谱-串联质谱联机等代谢组学技术平台的工作;中国科学院大连化学物理研究所国家色谱研究分析中心也建立了包括各种色谱、毛细管电泳、光谱、质谱、电化学、化学计量学和化学信息学技术在内的复杂样品高通量多维分离的技术平台。利用全二维气相色谱(GC × GC)10 倍于一维 GC 的分辨率、30 倍于一维 GC 灵敏度且与飞行时间质谱(TOF-MS)兼容

的优点,该中心对中药等样品进行了指纹分析,取得了较好的结果。

随着研究的深入,代谢组学研究必将在揭示基因功能的功能基因组学研究中发挥更大的作用,为人们提供了解基因表型的独特途径。药物开发、临床诊断、营养科学和微生物和植物表型的快速鉴定将从代谢指纹图谱研究中大大受益。

摘自中国新药杂志 2007 年第 16 卷第 13 期

中药免疫抑制剂的药理基础研究进展

免疫抑制剂是一类具有免疫抑制效应的药物,可以抑制机体异常的免疫反应。随着重症感染性疾病、自身免疫性疾病、移植排斥反应等免疫相关性疾病发病率显著升高,免疫抑制剂得到了广泛应用。关于中药免疫抑制剂的免疫药理基础研究目前已经取得了较大进展。雷公藤、川芎、青风藤、苏木等多种中药及其有效成分已展示了较好的免疫抑制效应,其作用机制和药效靶点也已较为明确。

1、雷公藤免疫抑制药理基础

雷公藤(Radix Tripterygii Wilfordii)是最早应用于临床的中药类免疫抑制剂之一,它的化学成分主要包括生物碱、二萜类、二萜类化合物和雷公藤多苷。

1.1 TL 的免疫抑制作用及其药理基础研究

雷公藤内酯醇(TL)是雷公藤二萜化合物中免疫抑制作用最强的单体,起着重要的免疫治疗作用。

首先,TL 具有抗移植排斥反应的作用。邹小明等采用小鼠同种异体异位心肌移植模型,观察 TL 的抗移植排斥反应的效应,发现 TL 可明显延长移植心肌存活时间[1];另外,陈捷等证实 TL 可诱导自身移植物抗宿主病[2]。杨俊伟等观察 TL 对小鼠皮肤和肾脏移植模型的作用,发现 TL 可明显延长移植物的存活时间,联合应用环孢菌素 A 时效果更为明显,并且 TL 治疗后,组织病理学发现移植物损害程度明显减轻[3]。邹小明等研究证实 TL 对小鼠脾淋巴细胞和单向混合淋巴细胞增殖均有明显的抑制作用,并观察到 TL 对 IL-2 受体(IL-2R)表达有明显的抑制作用,而对 IL-2 的转录和分泌没有明显影响。因此,TL 通过抑制 IL-2R 表达,阻断 IL-2 与 IL-2R 的结合,抑制效应性 T 细胞的增殖,从而产生抑制同种移植排斥反应的免疫调节作用。另外,还有研究发现 TL 还可以通过抑制 T 淋巴细胞 MHC-II 分子、B7-1、B7-2 及其胞内转录因子 NF- κ B 的表达,阻断 T 细胞的活化信号,发挥免疫抑制效应[4-5]。

TL 对结肠炎有一定的治疗作用。结肠炎大鼠模型腹腔注射 TL(0.2 mg/kg·d),两周后发现 TL 治疗组结肠组织炎症明显减轻,局部 TNF- α 、IL-1、ICAM-1 的蛋白表达水平较模型组明显降低,与炎症因子转录相关的胞内信号 NF- κ B 的活性也明显低于模型组[6]。TL 可以通过抑制 NF- κ B 活化下调 TNF- α 、IL-1、ICAM-1 表达,减轻结肠组织的炎症损伤。

TL 在临床也用于治疗哮喘病。哮喘是一种以嗜酸性粒细胞和 T 淋巴细胞浸润为主的慢性气道炎症性疾病。李志奎等观察 TL 对过敏性哮喘豚鼠模型支气管肺泡灌洗液中嗜酸细胞的影响,发现 TL 治疗组嗜酸细胞数量明显低于哮喘组,嗜酸细胞凋亡明显增加[8]。也有实验表明,TL 可以抑制哮喘豚鼠肺组织中 IL-5、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)

的表达[9]。在哮喘发病过程中, IL-5、GM-CSF 可以使嗜酸细胞活化,而嗜酸细胞浸润是哮喘气道炎症区别于其他炎症性疾病的一个最显著的病理特征[10]。TL 可以通过抑制 IL-5、GM-CSF 的表达,诱导嗜酸细胞凋亡,抑制嗜酸细胞增殖,减轻哮喘气道炎症、降低气道高反应性,缓解临床症状。

1.2 雷公藤多苷免疫抑制作用的药理基础

雷公藤多苷(二萜类、三萜类、倍半萜类化合物)是一种非甾体类免疫抑制性抗炎剂。傅建斌等用放射免疫分析法研究雷公藤多苷对类风湿关节炎(Rheumatoid Arthritis,RA)患者血浆 TNF- α 水平的影响,发现给药组 TNF- α 水平明显降低[11]。另外,刘锋等观察到雷公藤多苷可诱导 RA 滑膜细胞的凋亡,光镜下发现加药后滑膜细胞可见凋亡小体、FCM 检测凋亡率明显提高、DNA 凝胶电泳可见典型的凋亡细胞梯状电泳带[12]。杜强等应用免疫组化法观察雷公藤多苷对哮喘大鼠支气管细胞 ICAM-1 和 NF- κ B 表达的影响,发现药物治疗组比哮喘模型组炎症变化明显减轻, ICAM-1 和 NF- κ B 的表达较治疗前明显降低[13]。在 RA 发病过程中,嗜酸性粒细胞必须依靠粘附分子(ICAM-1 等)才能进入气道与肺组织,释放炎症因子引发炎症反应,因此抑制粘附分子可阻断炎症反应,NF- κ B 的升高可以诱导各种炎症因子的表达。治疗剂量的雷公藤多苷通过下调 NF- κ B 的和 ICAM-1 的表达,降低 RA 患者血浆 TNF- α 水平,诱导 RA 滑膜细胞凋亡,从而减轻炎性细胞的浸润,缓解病情。另外,雷公藤多苷在抗移植排斥反应中也有一定的疗效。田伟军等研究发现雷公藤多苷对大鼠原位肝移植排斥反应有治疗作用,给药组移植排斥反应比对照组减轻;给药组肝脏间质中浸润细胞凋亡明显高于肝移植模型组[14]。说明雷公藤多苷可以通过诱导间质中的浸润细胞凋亡来发挥抗移植排斥作用。

2、川芎有效成分抗移植排斥反应的药理基础研究

目前,对川芎生物碱的免疫抑制作用研究最多。川芎生物碱的主要成分是川芎嗪,而川芎醇是川芎嗪在体内的主要代谢产物,与川芎嗪有相似的药理活性。张昌来等观察川芎醇对大鼠心脏移植模型的作用,发现川芎醇灌胃组移植心存活时间明显延长,移植物病理损害减轻。实验还发现,川芎醇治疗组可显著降低外周血中 IL-2 及 IFN- γ 的含量和 CD3+、CD4+、CD8+ 细胞及 CD4+/CD8+ 的比值[15]。IL-2 和 IFN- γ 属于 Th1 类细胞因子,是移植排斥反应中主要效应因子,川芎醇通过有效抑制 Th1 类细胞因子的表达和淋巴细胞增殖,改善移植物存活的免疫内环境,延长移植物生存时间。王建杰等发现 RA 患者中的 IL-12 水平明显高于正常组,川芎嗪治疗组可明显抑制 IL-12 的表达[16]。IL-12 是一种诱导 Th1 型免疫应答的细胞因子,在 T 细胞介导的自身免疫病中起重要作用,RA 为 Th1 型免疫反应介导的免疫性疾病。减少 IL-12 的表达,可抑制 Th1 类细胞活化,发挥免疫抑制作用,缓解病情。

3、姜黄及其有效成分免疫抑制效应的药理基础

姜黄(Rhizoma Curcumae Longae)含姜黄素类和挥发油等有效成分,前者为二苯基庚炔类,有酚性和非酚性之分,姜黄素是姜黄的主要成分。李新建等实验证实,姜黄素在 0~200 μ mol/L 范围内对小鼠淋巴细胞无毒性,并且在 0~6.25 μ mol/L 之间明显的上调 ConA 诱导的脾淋巴细胞的增殖;在 12.5~200 μ mol/L 之间明显的抑制 ConA 诱导的脾淋巴细胞的增殖。同时,观察了姜黄素对小鼠脾淋巴细胞核转录因子 NF- κ B p65 的表达的影响,发现姜黄素在 0~200 μ mol/L 范围内,NF- κ B p65 的表达逐渐减弱。以上研究结果说明小剂量姜黄素可以提高机体的免疫力,但剂量逐渐增大后可显示出免疫抑制效应。对 NF- κ B p65 研究可以在

一定水平上说明姜黄素的免疫抑制机制可能与抑制 NF- κ B 的信号传导通路有关[17]。姜黄素对哮喘的发病有一定的免疫抑制作用,王建军等观察姜黄素对哮喘大鼠气道炎症的影响,发现姜黄素治疗组炎症细胞浸润程度降低,嗜酸粒细胞数量减少,治疗组 NF- κ B 的阳性细胞数较哮喘组明显减低[18]。实验说明姜黄素是通过抑制 NF- κ B 的活性而抑制炎症因子的表达,从而缓解哮喘的发作。

4、青风藤及其有效成分免疫抑制作用的药理基础

青风藤(Caulis Sinomenii)的主要有效成分为青藤碱、青风藤碱、双青藤碱、木兰碱及微量 N-乙酰青藤碱,目前的研究主要集中在青藤碱的免疫抑制作用上。青藤碱对细胞免疫及体液免疫均有抑制作用。王海东等研究发现青藤碱能够显著的抑制 ConA 诱导的单个核细胞的增殖,并对混合淋巴细胞增殖也有抑制效应。在 0~500 μ g/mL 范围内,随着青藤碱浓度增加,其抑制作用逐渐加强。实验还发现青藤碱与环孢菌素 A 对单个核细胞的增殖有协同抑制效应[19]。涂胜豪等发现青藤碱能抑制 IL-2 受体表达,通过阻断 IL-2 与 IL-2R 结合发挥抑制 T、B 淋巴细胞增殖的作用[20]。刘继红等观察了青藤碱对 RA 小鼠脾脏淋巴细胞的凋亡作用及对人 RA 滑膜细胞增殖的影响,发现青藤碱可明显减少 T 细胞中 CD4+ 的比例,降低 CD4/CD8+ 比值,诱导淋巴细胞的凋亡,对滑膜细胞增殖有显著的抑制作用[21],另外也有报道青藤碱可通过抑制 NF- κ B 的活性来降低滑膜细胞内炎症因子 TNF- α 和 IL-1 β mRNA 的表达,改善 RA 的病症[22]。

5、苏木抗移植排斥反应的免疫药理基础

周亚滨等构建大鼠同种异位心脏移植模型,观察苏木(Lignum Sappan)水煎剂对移植排斥反应的影响,发现苏木治疗组心肌组织病理改变较对照组明显减轻,炎细胞浸润减少,心肌细胞坏死程度明显减轻;同时发现,苏木组心肌中穿孔素、颗粒酶 B 的表达明显降低[23]。细胞毒性 T 淋巴细胞在移植排斥反应中起重要作用,激活后可以释放大量的穿孔素、颗粒酶 B,发挥杀伤靶细胞(移植物)效应,介导移植排斥反应。苏木可以通过抑制穿孔素、颗粒酶 B 的表达阻断细胞毒性 T 淋巴细胞的功能,发挥免疫抑制效应。

6、天花粉的免疫抑制效应及其药理机制

天花粉(Radix Trichosanthis)的主要有效成分为天花粉蛋白(栝楼的干燥根中的有效成分)。王保龙等发现低剂量天花粉蛋白(小于 5 μ g/mL)具有免疫抑制功能。实验分别通过可溶性抗原 OVA、ConA、CD3 联合 CD28 单抗诱导的淋巴细胞增殖系统观察低剂量天花粉蛋白(1 ng/mL~500 ng/mL)对淋巴细胞增殖的影响,发现天花粉蛋白对 T 细胞的免疫抑制作用依次减弱,其抑制作用与不同增殖系统所需的 APC 密切相关[24]。T 细胞的激活需要 APC 提呈的 MHC-抗原肽信号外,也需要 T 细胞表面的 CD28 与协同刺激分子 B7-1(CD80)和 B7-2(CD86)结合转导的第二信号。说明 OVA 激活初始 T 细胞完全依赖于 APC 对抗原的加工和信号提呈,丝裂原 ConA 激活 T 细胞部分依赖于 APC,而 CD28 激活 T 细胞几乎不依赖于 APC。因此, OVA、ConA CD3+CD28 诱导的淋巴细胞增殖系统对 APC 的需求量依次减少,而天花粉蛋白的抑制作用也随之减弱,说明天花粉蛋白是主要通过作用于 APC 而不是直接作用于 T 细胞来发挥免疫抑制作用。周芸等通过反向筛选模式来确认天花粉蛋白致敏的抑制性外周 T 细胞,首先培养非特异性增殖的 T 淋巴母细胞系统,通过检测天花粉蛋白诱导的 T 细胞对非特异增殖系统的抑制能力来进一步确认天花粉蛋白致敏的抑制性 T 细胞,然后对筛选出的抑制性 T 细胞进行表型和细胞因子分析,发现天花粉蛋白在体外主要诱导能分

泌 Th2 型细胞因子的 CD8⁺T 细胞(Tc2)亚群,从而阻断 Th1 细胞介导的增殖应答,发挥免疫抑制作用[25]。

展望

随着现代免疫药理学研究的飞速发展,利用现代医药理论和技术探讨中医药免疫调节的药理基础,挖掘其药效基础和作用靶点,业已成为目前中医药免疫研究领域的核心内容。但其中大多数还是围绕中药免疫增强剂的药理基础和作用机制进行研究,而针对中药免疫抑制剂的药理基础和低毒、副作用的免疫抑制剂的研究相对较少。目前,对于疗效稳定、细胞选择性和作用针对性较强的中药免疫抑制剂的研究相对较少。因此,怎样从传统中药中提取中药有效成分组成增效减毒和作用稳定的中药免疫抑制剂就成为目前中药免疫抑制剂药理研究领域亟待解决的问题。另外,充分利用现代生物组学技术平台,从基因组学、蛋白组学、代谢组学等系统生物学角度,探讨疗效较为明确的经典复方中药的免疫抑制作用机制、药效基础和作用靶点,从中发现新型免疫抑制剂,也将是中药免疫抑制剂药理基础研究的重点内容。

摘自《中成药》2007年第29卷第3期

现代生物技术在天然药、中药药理研究中的应用进展

生物技术是在现代分子生物学等生命科学的基础上发展起来的一个新兴独立的技术领域。70年代创建了重组DNA技术和杂交瘤技术之后,动植物转基因技术、细胞大规模培养技术,以及近几年的基因组学、蛋白组学、生物信息学、生物化学、生物芯片技术和自动化药物筛选技术等相继发展起来。中医药是一个巨大的宝库,但迄今为止还未进入国际医药的主流市场。但是随着现代生物技术的发展为中药药理的研究提供了先进的技术手段,为中药走向世界提供良好的契机。下面就近年来现代生物技术在中药及天然药的药理研究中应用作一综述。

1、现代生物技术在动物模型研究中的运用

1.1 建立遗传基因突变性小鼠疾病模型 利用遗传基因突变动物模型研究中药及中药有效成分,如从美国 The Jacks Laboratory 引进了 dB/dB 突变小鼠, dB/dB 小鼠的 Leptin 受体基因失去功能。Leptin 是由白色脂肪细胞产生的一种激素,它作用于下丘脑下部的特定神经元,从而可进一步调节机体的代谢及摄食行为。dB/dB 小鼠的表型均为身体在性成熟后发胖。血糖浓度从正常水平(<60 mg/ml)升高到(260 mg/ml),最终因肾脏及肝脏功能低下而引起死亡。该模型与人类 II 型糖尿病一致,并且可以作为研究糖尿病微血管病变的理想的动物模型。如 APCMN 结肠直肠癌小鼠模型是由于结肠腺息肉病(APC)A 基因突变所致。人类的肿瘤抑制基因在小鼠体内突变可引起相似的人类疾病。因此是评价药物理想的模型动物[1]。

1.2 建立转基因和基因剔除小鼠模型 运用原核注射将外源 DNA 导入小鼠种系的方法在 20 世纪 80 年代初期已经建立,使制备携带各种与人类疾病相关基因的转基因动物已成为可

能。如糖尿病微血管病变的转基因动物模型,可以将与糖尿病微血管病变相关的基因 RAGE 通过显微注射的方法注射到 C57BL/6j 小鼠中,再与糖尿病小鼠进行杂交,可以获得糖尿病微血管病变小鼠。林波等[2]采用注射小剂量的链尿菌素(STZ)给 CMV-hFasL 转基因小鼠,可以获得 I 型糖尿病小鼠模型。刘建忠等[3]也采用此技术建立了人肥胖基因动物模型。而陈系古教授[4]研制成功了 4 种转基因小鼠,其中荧光鼠为胚胎干细胞、人类基因功能、人体组织工程和克隆器官等研究提供了基础;患白化病的小鼠转导了酪氨酸酶基因后长出了黑毛;四环素调控系统和丙肝核心抗原的转基因小鼠分别传到第 3、4 代,为制备人类丙肝病毒感染的双基因动物模型提供了父代、母代。另外将基因敲除,可以形成基因剔除小鼠模型。如车文良等[5]在凝血因子 IX 基因剔除小鼠基础上建立了基因组中整合有含特定点突变的人凝血因子 IX 基因表达载体的转基因小鼠家系,为血友病的研究提供更接近临床实际的动物模型。在转基因及基因剔除动物模型方面,目前上海已经建立了国内最大规模的小鼠常规转基因和基因剔除技术平台,此平台能够获得了各种类型的转基因小鼠 30 种,基因剔除小鼠 7 种,基本实现了转基因或基因剔除小鼠的规模化生产[6]。

1.3 建立证候基因动物模型 证候是内、外因相互作用导致病机变化过程,依据多基因致病的关联特征,用基因组学的理论与方法,特别是从基因表达谱或基因表达产物的差比性分析,研究证候发生的基因表达调控规律;探讨疾病证候亚健康状态(也有证候表现)与正常生命活动 3 种状态基因表达的差异性。为证候的动物模型复制研究提供新的途径对于阐明证的物质基础,意义将是深远的: (1)将现代科学概念引入中医理论体系,是中医现代化的一个重要突破口; (2)有可能推动西医病理生理学的发展,是中国传统医学对现代医学的巨大贡献; (3)为重视个体差异的未来医学做出贡献或者构建一种新的医学模式。目前国内在此方面作了许多工作。如慢性萎缩性胃炎患者,在中医理论指导下进行辨证分型,选取具有典型表现的脾胃虚寒型和胃阴不足型患者以健康人为对照,进行胃镜检查,钳取胃黏膜,抽提总 RNA 然后采用基因表达谱芯片进行杂交分析。统计实验结果,分析基因表达信息,找出两种证型的基因表达特点和差异。为复制脾胃虚寒型和胃阴不足型动物模型提供依据[7]。徐珊等[8]对慢性胃炎气阴两虚证患者胃黏膜中基因进行研究,发现其蛋白质 Bax、Fas 等表达率低,认为 Bax、Fas 是慢性胃炎气阻两虚证的证候相关基因蛋白质。王肃等[9]应用基因芯片技术研究利血平脾虚证大鼠模型大脑皮层基因表达谱的变化,结果显示:模型大鼠大脑皮层的基因表达改变涉及免疫、细胞骨架运动、能量代谢、蛋白合成和细胞内信号特导等多个方面。提示脾虚证实质涉及大脑皮层的基因表达谱改变。田道法等[10~11]对气虚证模型大鼠基因表达谱进行研究后认为:基因的阴阳属性就体现在其表达活性的上调与下调的控制机制及相关的病理生理学意义中,并认为中医的哲学思想基本思维原则是符合功能基因组学所揭示的哲学原理的,其基本理论可以从中找到分子水平的注解。

2、现代生物技术在中药及天然药药效学研究中的应用

2.1 在基因水平上建立研究中药及天然药的筛选模型 基因表达的调控研究是当代分子生物学研究最活跃的一个领域。基因芯片是指能对生物分子进行快速进行处理和分析的固体薄型器件,基因芯片可以广泛应用于有效成分筛选药理药效研究及中药材的真伪鉴定等领域。目前美国很多制药公司已开始建立表达谱数据库,从而为药物筛选提供各种靶基因及分析手段。已有不少文献报道了 DNA 芯片用于检测酵母和人体细胞的基因表达[12~14]。用基因芯片筛选抗炎、抗肿瘤的药物的报道也相继出现。1997 年 Heller 等首次使用 6cDNA

的微矩阵检测炎症条件下基因的表达情况该芯片包括文献报道部分与炎症有关的基因。在此炎症模型中,细胞因子和化学因子都上调,这与预期的一样。通过培养关节炎病人软骨细胞和滑膜细胞,发现在 TNF 和 IL-1 的刺激下有相似的表达图谱,从而可以建立以细胞培养为基础的人类炎症的模型。通过比较关节炎和肠炎的表达结果发现这两种疾病的本质一样,只是抑制水平有区别。对在抗炎药物作用下表达情况的检测,发现氟轻松、地塞米松、泼尼松、氢化可的松作用极其相似。实验结果的重现性很好。而且,在临床上对几个关节炎病人的作用结果相似,这说明了该方法的可靠性[15]。因此将基因作为筛选和研究中药复方药物及天然药物作用的靶点,筛选方药中产生作用的物质基础是可能的。如袁均英等[16]利用 BH3 结构域可以和 Bcl-2 家族结合,抑制 Bcl-2 诱导细胞凋亡的作用产生肿瘤的原理,建立筛选诱导细胞凋亡抗肿瘤药物的技术平台。高虹等[17]建立毒草碱样胆碱 M1 受体激动剂的高通量筛选模型。将 M1 受体基因质粒(M1/pCDNA3.1)与报告基因质粒(3 × CRE/3 × MRE/SRE-LUC)按 1:5 的比例共转染 HEK293,建立了一个稳定的 M1 受体激动剂报告基因筛选细胞株。并以此模型进行 M1 受体激动剂筛选,并对多种抗衰老中药水提物进行了筛选,找到 3 种对 M1 受体有活性的中药,认为该系统能准确、稳定、有效地应用于 M1 受体激动剂的高通量筛选。王玲巧等[18]通过构建重组报告基因载体 pERE-TAL-SEAP,与对照载体 pCMV β 瞬时共转染表达人 ER α 或 ER β 的 HeLa 细胞株,建立靶向雌激素应答元件(ERE)的药物筛选模型,为筛选雌激素受体(ER)配体的中药及天然药奠定了基础。

2.2 在细胞水平上建立筛选模型 细胞水平的筛选模型可以应用到各种人类疾病的研究和治疗药物的筛选中,由于细胞的生长条件和来源较实验动物更经济方便,细胞水平的筛选模型可以进行大规模药物筛选,是高通量药物筛选的重要研究领域。另外由于整个细胞的变化经常由集体内外环境综合因素引起,也更易于评价药物的作用。在中药及天然药物研究中其地位不容忽视。如利用体外培养各种不同的肿瘤细胞株,该类药物筛选体系由体外人类肿瘤细胞培养及细胞库、高倍光学显微摄像工作站,酶联免疫仪、细胞流式仪、活细胞三维成像系统、激光共聚焦等过程,可以建立细胞、分子、基因的对话框。根据不同疾病和不同机理的细胞水平建立筛选模型,可以进行大规模中药复方及中医药理论的研究。如谢明权等[19]进行了细胞培养筛选抗球虫剂的研究;王游等[20]用牛免疫缺陷病毒筛选抗艾滋病药物;米志宝等[21]用嗜肝 DNA 病毒模型筛选抗病毒中草药;任金荣等[22]用人体肺癌细胞筛选对肺癌化疗的敏感性药物;刘卓拉等[23]对一些中药作了癌细胞体外药敏试验的临床研究;陈洁宏等[24]建立了分散的人蜕膜细胞培养模型,用于抗生育药物的筛选研究。

2.3 基因芯片为中药新药分子水平的机理研究提供依据 近年来,国内一些学者应用分子生物学技术对中药单味或复方药的作用机理进行了研究,结果显示:中药可能对调控、修饰疾病的相关基因表达及表达产物发挥重要作用,中药作用原理与其生物活性成分调控基因表达有关。这些研究从基因水平研究中药作用机理,研制抗艾滋病、抗肿瘤的新药提供了新思路。如钟历勇等[25]应用 RT-PCR 技术发现肾阳虚证皮质酮大鼠的下丘脑室旁核促肾上腺皮质激素(CRF)的 mRNA 表达受抑,从而将肾阳虚证的主要调节点定位在下丘脑,而且发现补肾药是通过提高下丘脑 CRF mRNA 表达量与 HPAT 轴功能来达到补肾的。雷燕等[26]观察到益气活血药是通过部分上调缺血所致心肌中一氧化氮合酶(NOS)mRNA 表达水平,下调内皮素转换酶(ECE) mRNA 的异常表达,达到保护缺血心肌作用的。刘军[27]观察到复方中药白龙可通过调节 CAMP-PKA 信号通路,抑制癌基因 c-myc 的转录,从而发挥抗癌的药效。

石锦萍等[28]在基因组水平上探讨乌三颗粒抗肿瘤的分子生物学机制,结果显示:与对照组比较,中药组与恶性肿瘤浸润、转移相关的基因表达下调,与促进细胞凋亡的相关基因表达上调。提示了中药乌三颗粒防治 Lewis 肺癌的相关靶基因。琦祖和等[29]的研究表明,中药有效成分天花粉蛋白和苦瓜子蛋白可改变细胞遗传物质 DNA 的构型、使 DNA 解旋解链而发挥作用。此外,我国药学科人员在 20 世纪 90 年代用分子生物学技术对砷制剂抗白血病的的作用机理进行了深入研究,发现其可选择性诱导肿瘤细胞凋亡,这为临床应用砷制剂治疗白血病奠定了理论基础,受到国际医学界的重视[30]。我们有理由相信,随着人类基因组计划的实现及对蛋白质组学等相关领域的深入研究,人们对人类基因结构和功能的认识将进一步深化,这将为中药药理有效成分研究在基因和蛋白质水平上提供更多的靶位,同时也给高通量筛选中药有效成分创造有利条件。

摘自《中医药导报》2007 年第 13 卷第 10 期

代谢组学技术在临床诊断中的应用

代谢组学是 20 世纪 90 年代中期发展起来的一门新兴学科,是系统生物学的重要组成部分,是关于生物体系受内在或外在因素的刺激后其内源性代谢物种类、数量及其变化规律的科学;代谢组学利用高通量、高灵敏度与高精确度的现代仪器分析技术,对机体整个代谢产物谱进行动态跟踪分析,发现与疾病相关的一组特征性生物标志物,从而帮助人们更好地理解病变过程并实施疾病的诊断。

近年来,代谢组学技术用于疾病诊断的研究已日趋广泛。该技术通过对机体病理改变引起的代谢产物的变化进行分析,运用化学计量学方法对疾病组和正常组进行辨识,帮助了解病变过程和机体内代谢途径,寻找疾病相关的生物标志物,并用于临床诊断。基于代谢组学的临床诊断技术克服了传统医学诊断模式的诊断准确率低、诊断指标单一、对专家诊疗水平依赖性强、治疗模式缺乏个体化等缺陷,充分利用多种甚至是全代谢物系统分析,对健康状态、疾病进程、药物反应性与转归做出更准确和客观地评价,大大提高诊断的科学化、量化,并避免人为因素的误诊;另外,利用代谢组学进行疾病诊断,仅需分析人体各种体液即可得出准确结果,具有无创性及样本制备简单等优点。因此,代谢组学技术在临床疾病诊断领域受到越来越多的关注,有着十分广阔的应用前景。基于代谢组学技术的临床诊断实施的一般过程主要包括患者体液的代谢组学分析、信息处理和临床诊断三部分。本文拟对代谢组学在临床诊断中的应用,特别是所涉及的分析技术、计算技术和临床诊断技术分别作简要评述。

代谢组学的分析技术

代谢组学的分析目标是对生物体系中尽可能多的内源性代谢组分进行无偏差的定性定量测定,整个分析过程应尽量保留生物样品中代谢物的整体信息^[1-3]。现阶段的分析技术主要包括核磁共振(nuclear magnetic resonance, NMR^[4-18])、气质联用(gas chromatography-mass spectrometer, GC-MS)^[19-21]以及液质联用(liquid chromatography-mass spectrometry, LC-MS)[22~29]等仪器分析手段。

NMR 技术

NMR具有快速、无损、样品处理简单、进样量少、重现性好等优点,是代谢组学研究领域最为常用的分析技术之一^[8-10]。Holmes等^[11]利用¹H NMR对糖尿病和2-羟基戊二酸尿症患者的尿样进行测定,发现亮氨酸等支链氨基酸含量明显增高。Gupta等^[12]利用¹H NMR对绿脓杆菌引起的泌尿道感染患者的尿液进行测定,发现并鉴定了烟酸这一特征性的代谢物,以区别于大肠杆菌等其他病菌引起的尿路感染。近年来快速发展的高分辨魔角旋转(high resolution-magic angle spinning, HR-MAS)技术能够对肝、肾和脑等完整组织样品直接进行测定,已在代谢组学研究中受到越来越多的关注^[13-16]。Waters等^[17]在研究异硫氰酸 α -萘酯对大鼠的肝毒性实验时,用¹H NMR测定肝组织的水相和有机相提取液,并用HR-MAS NMR测定完整的肝组织,发现后者所获代谢物信息更丰富,由此表明在检测组织样品方面HR-MAS NMR更具优势。Huhn等^[18]用HR-MAS NMR对自发性高血压大鼠的肾皮质、肾髓质外层、髓质内层和肾乳头部位分别进行测定,发现大鼠肾皮质部位发生了较明显病变。但NMR的分辨力和灵敏度毕竟有限,在疾病诊断应用中受到一定的限制。

GC-MS 技术

气相色谱具有灵敏度高、适于痕量分析等优点,在疾病诊断研究中亦有一定应用。Xu等^[19]用毛细管柱气相色谱分析血清中各种脂肪酸的含量确诊2型糖尿病。Paige等^[20]利用GC-MS研究老年人抑郁症的代谢产物变化,发现患者体内羟丁胺酸含量的下降。但GC受组分挥发性和热稳定性所限,需对样品进行衍生化处理,在疾病诊断中的应用具有一定局限性^[21]。

LC-MS 技术

与NMR灵敏度低、检测动态范围窄相比较,LC-MS具有灵敏度高、结构定性能力强、并可实现众多代谢物的快速分离与分析等优点;与GC-MS相比,样品无需衍生化,前处理过程大为简化,现已逐渐成为代谢组学分析的首选方法。近年来,随着质谱及其联用技术的发展,新一代MS技术也已在代谢组学研究中倍受青睐^[22-24]。相关的MS新技术主要有高分辨飞行时间质谱(time-of-flight mass spectrometer, TOF-MS)、三重四级杆质谱(triple quadrupole mass spectrometer, QQQ-MS)和串联四级杆线性离子阱质谱(quadrupole-linear ion trap mass spectrometer, Q-Trap-MS)。

TOF-MS的最大优势是可测得化合物的精确质量数,进而能够较准确地推测该化合物的分子式^[25]。Williams等^[26]使用高效液相色谱(high performance liquid chromatography, HPLC)串联TOF-MS对右旋丝氨酸诱导的肾毒性大鼠的尿液进行测定,在正负离子模式下检测到肾毒性大鼠尿液中右旋丝氨酸等代谢组学技术在临床诊断中的应用代谢物含量明显增高,进而推测右旋丝氨酸致肾损伤的机制。超高效液相色谱(ultra performance liquid chromatography, UPLC)是一种新型液相色谱技术,与传统的HPLC相比,具有更强的分离能力,目前该技术已与TOF-MS联用于代谢组学研究中。Zhao等^[27]利用UPLC串联TOF-MS技术对癌症患者的尿液进行测定,从患者尿液中检测到假嘧啶核苷等15种核苷含量明显增高,有望作为癌症临床诊断的生物标志物。三重四级杆质谱具有较高的灵敏度和选择性及良好的定性和定量分析能力。Sabatine等^[28]应用该技术对心肌缺血患者进行研究,发现患者血浆中柠檬酸等6种代谢物含量变化较明显。Q-Trap-MS集定性与定量功能于一体,兼具串联四级杆质谱仪与线性离子阱质谱仪的优点。Xu等^[29]研究慢性肝炎导致的急性肝功能损伤,利用HPLC串联Q-Trap-MS对37例患者的血浆进行测定,发现溶血磷脂酰胆碱等代谢物含量明显增高。

代谢组学的计算技术

代谢组学的计算技术是代谢组学研究的重要内容,主要包括数据的预处理技术以及代谢标志物的发现技术。

数据预处理

代谢组学是一种系统的研究技术手段,采集得到的是多维、海量的信息,要充分挖掘出所埋藏的潜在有用信息,必须借助多元统计分析方法对海量数据进行提取。在进行多元统计分析前,原始数据预处理方法的选择至关重要。常见的预处理方法包括归一化(式 1)、极差正规化(式 2)、中心标准化(式 3)、pareto标准化(式 4)和对数化(式 5)等。其中归一化是将一个生物样本的各变量与该样本总变量之和相除,使相除后新变量总和归于 1,但样本归一化后,所得变量值均较小,因此建议采用归变量个数化,即使样本数据之和等于其变量个数。通过归一化变换,可在一定程度上消除样本的浓度差异对分析结果的影响^[30]。极差正规化将所有变量的取值范围都规范到 0~1,通过该变换,各变量不论取值大小,均受到同等重视。若数据中含有大量的小噪声信号时,该法会将噪声信号放大,从而淹没少量的有用信号。中心标准化法将原始变量变换为均值为 0,方差为 1 的新变量,同极差正规化类似,这种变换方法忽视了取值较大的变量的影响。兼顾于此,人们提出了pareto标准化法,该法部分削弱了较大变量的影响,现已在代谢组学数据预处理中得到广泛应用^[30]。对数化也是一种部分削弱取值较大变量影响的方法,在组学数据处理中亦有一定应用^[31]。

$${}^{cs}x_{ij} = \frac{x_{ij}}{\sum_{j=1}^p x_{ij}} \quad (1)$$

$${}^{min\ max}x_{ij} = \frac{x_{ij} - \min(x_j)}{\max(x_j) - \min(x_j)} \quad (2)$$

$${}^{norm}x_{ij} = \frac{x_{ij} - \bar{x}_j}{\sigma_j} \quad (3)$$

$${}^{pareto}x_{ij} = \frac{x_{ij} - \bar{x}_j}{\sqrt{\sigma_j}} \quad (4)$$

$${}^{log}x_{ij} = \ln(x_{ij}) \quad (5)$$

代谢标志物的发现

生物样本中含有众多的代谢物,利用 LC-MS 技术能够检测到上千种,利用 1HNMR 技术也能检测到数百种,如何从众多代谢物中找出与疾病相关的标志物是代谢组学研究的关键问题。就数学层面而论,寻找标志物实际上是一个变量筛选过程,根据所使算法不同,可分为统计检验法和特征提取-统计检验法。

基于统计检验的代谢标志物筛选方法主要包括适用于两组样本比较的t检验法和多组样本比较的方差分析法(analysis of variance, ANOVA)。Paige等^[20]用GC-MS对抑郁症患者的血样进行测定,并用t检验法找到了 γ -氨基丁酸等生物标志物。Ranjan等^[32]用 1H NMR对肝损伤患者的血样进行测定,并用Kruskal-Wallis非参数统计检验法发现了苯丙氨酸等肝损伤患者血液中特有的代谢物。

基于特征提取-统计检验的代谢标志物发现方法在代谢组学研究中已得到广泛应用。该法首先采用主成分分析等特征提取算法对样本数据进行提取,并依据交叉验证法优选出判别能力最显著的若干主成分,继而借助一定的统计检验方法筛选出对样本的分离贡献最大的若干代谢物。该类算法主要包括主成分分析(principle component analysis, PCA)^[33-44]、主

成分判别分析(principle component discriminant analysis, PCDA)^[45, 46]、偏最小二乘判别分析(partial least square discriminant analysis, PLS-DA)^[47]和正交信号校正偏最小二乘法(orthogonal signal correction partial least square, OPLS)^[48-52]。Yap等^[35]在研究甲烯酸丙酯诱导的大鼠肝毒性实验时,用HR-MAS NMR对肝毒性大鼠的肝脏进行测定,用¹H NMR对血浆和尿样进行测定,进而通过PCA法发现脂类成分在肝组织中含量明显增高,这一结果与在血清中发现的脂类成分含量降低相吻合。这种基于PCA的代谢标志物发现方法在代谢组学研究中应用已较广泛^[36-43]。但PCA是沿着样本方差最大化的方向提取主成分,一些方差较大尤其是组内方差也较大的变量会对样本分离产生较大影响而被筛选出来,因而需要对所发现的代谢物做进一步统计学检验。Viant等^[44]在外伤性脑损伤大鼠的研究实验中,用¹H NMR对大鼠各脑损伤部位进行测定,用PCA法对代谢标志物进行筛选,并用ANOVA和t检验法对所筛选出的代谢物做进一步筛选,最终从各损伤部位中找到了谷氨酸等变化较明显的代谢物。PCDA则是沿着样本类别信息最大化的方向提取主成分,所筛选出的变量也往往具有较强的类别判别能力。van Doorn等^[46]用罗格列酮对2型糖尿病患者进行治疗,采用¹H NMR测定患者的血浆和尿液,并通过PCDA法从尿液中找到了氨基酸等变化较明显的代谢物。在研究过程中,各组样本常与年龄、病程等指标有密切关联,若要找到与该指标关联最密切的代谢物,PLSDA是最为适用的方法。Yin等^[47]用UPLC串联四极杆飞行时间质谱仪对40例肠痿患者的血清进行测定,用PLSDA法找到了甘氨酸脱氧胆酸等变化明显的代谢物。研究发现,样本数据中存在着一些与指标无关的信息, OPLS可滤除这些冗余信息,进一步提高PLS模型的可靠性^[48]。Nicholson等^[49]在考察甘菊对人代谢的影响时,用¹H NMR对人的尿液进行测定,随后利用OPLS找到马尿酸等相关的代谢标志物。鉴于上述优越性, OPLS已成为发现代谢标志物的主要方法之一^[50-52]。

临床诊断

近年来,代谢组学在糖尿病^[19]、肝癌^[53]、肺癌^[54]、口腔癌^[55]、乳腺癌^[56]和冠心病^[57]等疾病的诊断方面有了一定的进展。疾病的致病机制十分复杂,所发生的病理改变将会引起一系列代谢物的变化,因此,代谢组学用于临床诊断往往需要借助模式识别方法。代谢组学用于临床诊断可分为基于代谢谱差异和代谢标志物差异两种诊断方法,所使用的模式识别方法主要包括簇类的软独立模式(soft independent modeling of class analogy, SIMCA)^[58]、PLSDA^[59]、线性判别分析(linear discriminant analysis, LDA)^[19]、人工神经网络(artificial neural network, ANN)^[19]和支撑向量机(support vector machine, SVM)^[56]。

利用全代谢谱信息实施疾病诊断已有大量文献报道^[55-59]。Odunsi等^[58]应用¹H NMR对38例上皮卵巢癌患者、12例良性卵巢囊肿患者和53例正常人的血清进行测定,并利用血清代谢谱的特点用SIM-CA法建立了卵巢癌的诊断模型,该模型在区分上皮卵巢癌、良性卵巢囊肿的准确率均达到100%。Brindley等^[57]用¹H NMR对冠心病患者的血清进行测定,并利用血清代谢谱特点建立了基于PLSDA的冠心病诊断模型,其诊断准确率达到90%。我院曾开展口腔癌及其癌前病变的临床诊断方法研究,用LC-MS对口腔癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)、口腔扁平苔藓(oral lichen planus, OLP)和口腔白斑(oral leukoplakia, OLK)患者的唾液进行测定,利用唾液代谢谱信息建立了一种基于逐步主成分分析(hierarchical principle component analysis, HPCA)的分步诊断方法,该法与核函数fisher判别分析(kernel fisher discriminant analysis, KFDA)相结合用于OSCC、OLP和OLK的分步诊断,诊断准确率达100%^[55]。Xu

等^[19]用GC对 2 型糖尿病患者血清中的脂肪酸进行测定,并分别采用LDA及ANN法建立该病的诊断模型,其诊断准确率分别达到 88.5%和 96.2%。Fan等^[56]用HPLC-DAD对乳腺癌患者的尿液进行测定,并利用尿液全谱信息建立了基于SVM的乳腺癌诊断模型,其诊断准确率为 93.2%。

利用发现的代谢标志物差异可对疾病实施诊断。Sabatine等^[28]用多种液相色谱柱技术对 18 名正常人和 18 例心肌缺血患者的血浆成分进行分离(用苯己基柱分离氨基酸和胺类;用氨基柱分离糖和核苷;用极性反相柱分离有机酸成分),用QQQ-MS对分离所得各组分进行检测,经t检验及Wilcoxon秩和检验等统计检验方法共找到 23 种变化较明显的代谢物,并以其中的柠檬酸等 6 种代谢物为指标对心肌缺血进行诊断,交叉验证结果显示其诊断准确率达到 83%。

展 望

目前,随着疾病谱及生物医学模式的转变,基于专家经验及有限生物标志物的传统疾病诊断模式面临重大挑战。人们已逐步认识到生命是一个复杂代谢组学技术在临床诊断中的应用的、整体化和网络化的系统,从系统观、信息结构、复杂性的角度研究生命现象与疾病本质已经成为共识,结合代谢组学技术发展有效的疾病诊断方法成为国际生命科学领域的前沿问题和研究热点。

代谢组学正处于快速发展阶段,经过数年的发展,已在临床诊断领域展示出广阔的应用前景,但代谢组学是一门新兴学科,很多技术和理论尚需进一步发展与完善。在现有研究基础上,如果进一步发展高通量、高效、快速的仪器分析方法,发展针对海量与多维数据的更有效的计算方法,发展更稳健可靠的诊断模型构建方法,将进一步完善代谢组学的技术和理论体系,探索出临床诊断的新方法与新途径,从而建立准确、快速、便捷的自动化疾病诊断系统,并有望实现个性化诊疗。随着分析和计算技术手段的逐步发展,代谢组学必将在临床诊断中发挥越来越大的作用。

摘自《中国医学科学院学报》2007 年第 29 卷第 6 期

代谢组学、药物代谢组学与中医药现代化

中医学是我国传统医学体系中的主要组成部分,在其发展的历程中,不断吸收各个时期的先进思想理论和科学技术,对中华民族的繁衍昌盛及世界民族医学的发展做出了不可磨灭的贡献。中医药代谢组学、药物代谢组学与中医药现代化学的精髓和生命力在于其理论体系所蕴涵的丰富的系统论思想,即以整体的、动态的和辨证的观点去把握人体的健康与疾病,而新近发展的代谢组学及药物代谢组学方法与突出整体效应的中医学思想具有天然的相似性。将系统论指导下的代谢组学、药物代谢组学方法与中医学的整体观念相结合,重点以中医证候、辨证施治及中药整体效应评价为研究对象,为中医药现代化研究提供一个很好的切入点,使中医学由经验性描述式的科学逐步转变成定量描述和预测的科学。

代谢组学与药物代谢组学

20 世纪 90 年代中期发展起来的代谢组学(metabonomics)是继基因组学、转录组学和蛋

白质组学之后的又一门新兴的组学技术,是系统生物学研究不可或缺的重要基础学科之一。代谢组学是致力于研究生物体系(细胞、组织或生物体)受外部刺激(或扰动)后所产生的所有代谢产物(内源性代谢物)种类、数量及变化规律的科学^[1]。它是以生物整体、系统或器官的内源性代谢物质的代谢网络为研究对象,建立以各种分析手段包括核磁共振(nuclear magnetic resonance, NMR)、气相色谱串联质谱仪(gas chromatography/mass spectrometry, GC/MS)、超高压液相色谱串联质谱仪(ultra performance liquid chromatography/mass spectrometry, UPLC/MS)、高分辨气相色谱-飞行时间质谱联用仪(gas chromatography/time-of-flight mass spectrometry, GC-TOF/MS)等为核心的超微量、超并行和超灵敏的代谢分析技术体系和相应的模式识别技术体系。代谢组学自出现以来,广泛地应用于各个领域,如疾病诊断、药物毒性评价、营养科学、植物代谢组、微生物代谢组及中医药现代化研究等多个方面,有着重要的现实意义。随着代谢组学的发展,Clayton等^[2]于2006年提出了“药物代谢组学”(pharmaco-metabonomics)的概念:以代谢组学为平台,通过给药前生物样本的代谢轮廓分析预测给药后的药物反应表型,即以动物给药前尿液代谢物所包含的信息,预测个体对药物的代谢和毒性反应的差异。药物代谢组学是代谢组学的进一步发展,是代谢组学技术与医药学研究有机结合的产物。

代谢组学、药物代谢组学与中医药理论体系的有机契合

中医学的理论核心是阴阳平衡和整体观念,中医重视患者的体质特征、证候特点,强调辨证施治,实施个体化诊疗。中医学认为人体疾病的发生主要是整体功能失调所致,而中药所具有的多成分、多途径、多靶点的特征正好与疾病的复杂性相一致。但是在中医药现代化研究中,目前尚缺少在理论指导、指标选择、疗效评价等方面适合中医药特征的研究方法^[3]。近年来,代谢组学的发展和完善为中医药现代化研究的突破提供了新的思路和方法学保障。代谢组学通过对内源性代谢物种类及数量变化的分析,对某一病症相关特定组分的共性加以分析、判断,以帮助人们更好地理解病变过程及机体内物质的代谢途径和代谢状况。即通过对体液和组织代谢物变化的分析确定整个生物体内的系统生化图谱和调控网络异常。因此,与中医学一样,代谢组学也是将人体作为一个完整的系统来研究,应用全面性系统策略理解疾病过程和机制。而在代谢组学基础上发展起来的药物代谢组学是利用给药前尿液代谢谱的差异,预测给药后药物的代谢率、毒性反应以及药理效应的差异,与中医药学中辨证施治的个体化诊疗思想相同,皆以个体的表型特征为依据,是对特定个体既有的基因信息与后天获得的环境因素的综合反应。因此,代谢组学、药物代谢组学方法“导入”中药整体疗效评价、中医证候及辨证施治研究领域,将有可能探索出中医药现代化研究的新方法和新途径。

代谢组学与中医证候

中医认为,疾病的发生主要是人体整体功能的失调。证候是对机体在疾病发展过程中的某阶段病因、病理、病机、病位的概括。它是中医对疾病某一阶段的特定病理生理过程的认识,是在机体内因和环境外因综合作用下机体的整体状态,并随着病程的发展而发生的相应变化^[4]。中医证候学是一个多因素参与的、多层次的、具有整体涌现性的复杂系统,面对的是复杂生命现象的功能层面、整体层面、动态层面,具有典型的开放性、层次性、涌现性和高维性特征^[5]。但中医证候同时又具有模糊、笼统的缺点,缺乏统一的、客观的、定性或定量指标。而应用代谢组学研究方法则可以从整体出发认识和把握细节,寻找可分析、观测的层级结构基础和可认识、推理的层级涌现规律,从中提取有意义的功能信息,进行归纳和

整合,研究证候的内在发病机制,对证候及辨证的规范化具有重要的意义。

从系统生物学的角度分析,疾病是因人体调控网络受到致病因素的“扰动”而致,而药物的干预过程,其实质是对整个系统平衡的恢复^[6]。中医中的“证候”可能是包括基因、蛋白在内的人体生化调节网络变化后所处的一种特异性的、在一定时间内相对稳定的生理状态,即一种特征性生理表型。该特征性表型很可能通过其分泌到血液或尿液中的内源性成分(蛋白和小分子代谢物)的表达谱的改变而客观地反映出来。因此,中医“证候”其本质可能是机体代谢网络受心理、环境、饮食和遗传等因素影响而发生的异常(该状态不一定与疾病相关)。用现代分析技术可以捕捉到这些细微的变化,获得偏离出正常范围的特征性代谢表达图谱。这些特征性代谢表达图谱可能是中医证候规律的物质基础以“组”、“群”、“谱”集成的形式在代谢物水平上的反映,由此创建一门全新的学科—证候代谢组学。

在中医证候的研究中,肾阳虚证为历代医家所推崇。在中医学中,肾为先天之本,全身各脏的阴阳均由肾阴肾阳来“养”与“温”,五脏病久皆会及肾,肾似乎是人体各脏器的调节中心,因此,肾阳虚乃中医的基本证型之一,其特点是“因其衰而彰之”,当机体肾阳虚程度处于比较轻浅的范围内,并无显著突出的临床症状,如常感畏寒、四肢不温、小便偏多,此当属于生理状态范围内的病理改变,即属中医的肾阳虚体质。在一定因素作用下,机体的病理改变进一步加剧,从而进入疾病状态,此时对其具体的证候、体征进行概括,可诊断为肾阳虚证^[7]。有关肾阳虚本质的现代研究已历经半个世纪,沈自尹^[8]从肾上腺皮质功能着手,系统研究了垂体-肾上腺皮质轴在肾阳虚患者中功能改变,从而得出了肾阳虚证具有下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴功能紊乱的结论,并把 24 h 尿液 17-羟皮质类固醇下降作为肾阳虚证的特异性诊断指标,打破了中医证候诊断过程中,始终缺乏可测量与重复的定性或定量指标的困境,也为其他中医证候的现代研究提供了有利的参考。目前,肾阳虚证的研究已逐渐向微观层面发展,加深了对肾阳虚证内涵的认识,并确立了多个特异性的诊断指标,但是在这些单个的指标尚未被整合时,难以客观地反映肾阳虚证的整体特征。有研究采用代谢组学方法,以氢化可的松复制出大鼠肾阳虚证的经典模型为研究对象,利用气相色谱串联质谱仪对大鼠造模过程中的尿液样本进行分析,结合多变量分析统计对肾阳虚证大鼠模型进行研究,结果显示正常大鼠在接受氢化可的松注射过程中,其尿液中的内源性代谢物发生明显的变化,并通过主成分分析揭示出肾阳虚大鼠体内代谢模式随时间变化的空间轨迹(trajectory),进一步采用多维统计分析显示,肾阳虚证动物体内的酪氨酸、酪胺、多巴胺、去甲肾上腺素等交感神经及肾上腺皮质相关的代谢物与正常对照相比,差异均有显著性,表明代谢组学方法可能为中医证候的研究提供一个全新的思路和方法^[9]。

罗和古等^[10]以慢性束缚方法制作应激大鼠肝郁脾虚证候模型,经核磁共振数据采集与分析发现:模型组和正常组之间存在代谢产物谱的显著差异,而且模型组随着造模时间长短的不同,其代谢产物也有所变化。通过分析这些内源性代谢产物的形成、转移机制和过程,阐述肝郁脾虚的发生发展的潜在原因,进而揭示其生物学本质。由此推断中医证候的生物学基础可能从代谢组学研究中找出特异的标记物,用生物信息学方法分析生物标记物的功能,并确定与证候相关的代谢谱。

通过代谢组学方法定量地测定内源性代谢物的一系列动态变化,在分子水平上刻画出疾病状态以及药物干预下的病理变化过程的系统运行轨迹并进一步揭示与证候相关的代谢通路和调控网络上的变化规律,结合临床辨证分型,则可称为证候代谢组学,即在证候理论

指导下,运用代谢组学方法,揭示与某一证候形成相关的所有代谢物谱(metabolite profiling),从整体水平上阐明证候的本质。这将为证候的研究提供新的视角与方法。同时,代谢组学也将有可能为传统医学中“异病同治”和“同病异治”的研究提供一个新的突破口。即通过对不同疾病中相同证候代谢表型以及同一疾病的不同个体或不同阶段中所表现的不同证候代谢表型上差异的研究,揭示传统医学中“异病同治”与“同病异治”的现代科学内涵。因此,采用代谢组学从整体水平研究和认识证候形成过程,并结合基因组学、药物基因组学、蛋白质组学,探讨中医“证”的本质,代谢组学、药物代谢组学与中医药现代化有望为中医的现代化研究和临床实践提供参考。

代谢组学与中药整体效应评价

方剂是祖国医学整体观和辨证施治特点的集中体现,也是中医临床用药的特点和疗效的优势所在^[11]。中药及其复方药效的特点是药效物质多成分、多途径、多靶点的整体调节,因此中药效应评价强调人或实验动物对于药物干预体系的整体反应。中药及其复方的研究方法随着认识和技术进步经历了“简单-复杂-系统”的发展历程,目前已进入了系统生物学研究阶段。代谢组学是作为后基因组时代的一门新兴“组学”学科,已经被应用于评价实验动物或临床患者对外源性刺激(药物)所产生的一系列代谢过程、作用机制和靶器官效应等方面。将代谢组学技术应用到中药的整体药效评价、作用机制及药物在体内的“代谢指纹图谱”研究,不仅可监测药物本身在体内的代谢变化过程,更重要的是可以通过观察药物所引起的内源性代谢物的变化,推测体内生化过程和状态的变化,进而推断中药的作用机制,利用代谢物的终端性信息寻找或阐明药物作用的靶点或受体。王喜军等^[12]研究了茵陈蒿汤干预CCl₄诱导肝损伤大鼠的尿液代谢表型变化,观察其代谢组的回调趋势,借助超高压液相色谱串联飞行时间质谱仪分析系统和主成分分析方法,明晰表征大鼠肝损伤的5个内源性生物标记物,并结合系统生物学的理论还原肝损伤的机制和实质,以及茵陈蒿汤对肝损伤的防治机理,从代谢组学角度对经典方剂防治肝损伤给出全新解释。Li等^[13]采用UPLC/MS结合多元统计分析方法对补肾中药淫羊藿的药效物质组学及其对氢化可的松诱导肾虚证大鼠的代谢物谱的影响进行了初步研究。通过比较正常组、模型组及淫羊藿醇提取物给药组大鼠的血清及尿样的代谢谱发现淫羊藿苷和朝藿定C可能为淫羊藿的主要药效物质基础。进而对大鼠体内基础代谢物谱、肾阳虚大鼠代谢物谱及给药淫羊藿后大鼠体内代谢物谱进行比较研究,寻找与肾阳虚大鼠相关的生物标记物,发现淫羊藿可使肾阳虚大鼠代谢网络得以修复,由此探讨了淫羊藿补肾作用的机制及药效物质。

通过对体内内源性代谢物(组)进行时间相关性的定量测定,研究(疾病)系统在中药干预下的整体性和动态性应答,这是一种对人体的整体生理代谢特性进行非破坏性、系统测量的全新的技术体系,有望实现对不同健康状况的人体的分类识别,以及对同一生物体在疾病发生发展过程和药物干预前后的整体生理代谢特性的动力学控制,以此作为评价中药疗效的依据。在通过多变量统计和模式识别研究宏观的代谢网络变化的同时,还应该结合对微观的细胞模型和基于关键生化指标和单一靶点的药物模型的分子生物学研究、常规的药理学研究和药物代谢动力学研究,从而对中药复方的作用机制获得深入系统的认识,形成整合代谢组学的系统药理学新方法,而这样的中药复方的系统药理学将是实现现代生物医学与中医药学融合的“契合点”^[14]。总之,代谢组学的发展将进一步发挥中药从整体和平衡上进行功能调节的治疗优势。

药物代谢组学与辨证施治

中医的“证”是论治的起点和核心^[14]。证是指在疾病的发生、发展过程中,一组具有内在联系的、能够反映疾病过程在某一阶段的病理病机,是机体对致病因素作出反应的一种功能状态。辨证是运用四诊所获得的客观资料(即证候),用中医理论(三因、四诊、六经、八纲、脏腑、气血等)分析辨证,从而提高认识病因、病理、病机、病位,同时注意病情的发展趋势与邪正盛衰。辨证是对疾病某阶段病情状态的整体认识,揭示疾病阶段性的主要矛盾,强调认识个体的特殊性。辨证施治是把人体的内在联系和疾病的发展变化规律联系起来,不仅把局部病变与整体机能联系起来,而且着眼于局部病变所引起的整体病理反映。辨证施治的实质是根据个体心、身特点及其当时的疾病反应状态而有针对性地进行诊断和治疗,从而达到最佳的治疗效果。因此,辨证施治的诊治原则符合个性化治疗的思想,是个性化治疗在传统医学实践中的早期雏形。

药物代谢组学是在系统生物学的背景下,以代谢组学技术,特别是样品分析和多维数据处理技术为平台,对个体的药物反应表型进行预测以实现未来个性化治疗为目标的新的组学思想。药物代谢组学通过给药前生物样本的代谢轮廓分析,预测可以采用的药物治疗方案以及药物反应,在治疗过程中随疾病的不同表型进行针对性的药物治疗,并按疾病不同进程调整药物剂量、甚至药物的种类。与传统研究手段相比,药物代谢组学采用“自上而下”式的研究方法通过对代谢的终端产物进行多元化综合分析,从整体上展示生物体内在的变化状态,能够获得生物体整体性的、动态性的信息。反映药物代谢组学与中国传统医学在整体论的“自上而下式”的思维方法上的趋近特征,提示了药物代谢组学研究方法与中医辨证施治思路的互相渗透性,并有可能促进个性化治疗目标的实现^[15]。

展 望

中医药现代化研究的目的是采用现代科学语言对中医药的核心理论如辨证论治、复方配伍等进行“解剖”、理解和诠释,同时也是采用新的研究工具和视角对其理论体系进行重新审视和去伪存真的提高的过程。目前,进行中医药现代化研究可以从现代系统生物学的角度重新“自上而下”地审视和验证中医药理论,在继承和发扬中医药优势和特色的基础上,运用融整体、动态、综合分析于一体的代谢组学等技术,研究现代复杂性疾病发生、发展和转归的规律,阐明或“萃取”出中药方剂的效应物质基础以及作用机制,从而推动中医药的科学化和国际化进程。

目前,随着代谢分析技术体系和模式识别技术体系的成熟,以及人们对健康以及药物治疗的思维方式的转变,代谢组学、药物代谢组学与传统中医药学在研究相关复杂性疾病过程中越来越趋于相互渗透。这种趋势表明在探讨复杂性生命现象时多学科结合以及“医哲互融”思维的必然性和重要性。在现有的中药药理、临床病理、分子生物学基础上融入代谢组学、基因组学、蛋白质组学等研究复杂生物体系的技术手段,将使人们对中医药整体疗效评价和中医证候的认识出现质的飞跃,推动中医诊断和治疗变为科学性的量体裁衣式的个体化医学—即根据每位患者建立最有效的、最安全的、最经济的治疗方案,最终为中医药现代化研究提供全新的思路和策略。

摘自《中国医学科学院学报》2007年第29卷第6期

关于召开“江苏省药理学会中药药理专业第二届学术会议” 第一轮通知

各有关单位：

中药药理作为一门年轻的，朝气蓬勃的学科，在中医药现代化进程中发挥越来越重要的作用，中药药理已成为中医药与现代科学最富活力的结合点，日益展现出巨大的开发潜力和产业前景。为了进一步提高我省中药药理研究水平，加强学术交流促进我省中药药理的快速发展。经过研究，江苏省药理学会中药药理专业委员会于 2009 年 9 月下旬在南京主办“江苏省中药药理与中医药现代化学术研讨会”。现将有关事项通知如下：

一、参会对象

各医药院校、制药企业、科研院所、医疗机构相关专业人员。

二、会议征文内容

1. 传统中药药理和现代生物化学技术相结合；
2. 中医证病模型的建立与应用。
3. 中药制剂新进展的研究与开发
4. 中药新药的药效研究的关键技术与问题

三、会议形式与主讲专家：

本会将邀请中国药科大学、南京大学、南京中医药大学、中国科学院皮肤病研究所、江苏中西医结合医院、江苏省中医院、苏州大学的专家作大会报告

四、会议时间：2009 年 9 月下旬，会期三天。

五、会议地点：南京中医药大学海洋中心会议厅。

六、征文要求： 参会代表需提交尚未公开发表的论文中英文摘要。要求按结构式摘要要求撰写，即包括“目的、方法、结果、结论”组成，字数不超过 500 字。截稿日期 2009 年 8 月 30 日。请参会代表在论文截稿日前发 E-mail:zhuxuanxuan@sina.com

或 qzj804@hotmail.com

七、授予学分：参会代表可获得江苏省继续教育学分 8 分。

八、会务费：参会代表收取会议注册费 300 元（包括资料费），研究生减半。

九、联系方式：

联系人及电话：

朱萱萱：86555797 E-mail:zhuxuanxuan@sina.com

邱召娟：13951982707 E-mail:qzj804@hotmail.com

江苏省药理学会中药药理专业委员会
2008 年 6 月