

中医药科技前沿通讯

2025 年第 1 期

浙江中医药大学图书馆

二〇二五年四月八日

本期目录

一、中医研究	3
(一) 上海曙光医院：神奇中药配方治疗脂肪肝效果显著	
(二) Front Pharmacol：健脾化湿通络方通过抑制 PI3K/AKT 信号通路对类风湿性关节炎的双重抗炎抗凝作用	
(三) 生脉饮抑制 AIM 2 中缺失的 K27 泛素化抗心肌缺血再灌注损伤	
(四) 芪参益气滴丸对缺血性心力衰竭患者射血分数分级的影响：一项前瞻性队列研究	
(五) 河南中医药大学揭示参附益心颗粒对心力衰竭患者的心脏保护作用	
(六) 八子补肾胶囊通过激活 cGAS-STING 信号通路以及强化衰老免疫监视机制，增强抗肿瘤治疗效果	
(七) 软脉煎新机制：EphA2/ephrinA1 通路精准调控，动脉粥样硬化治疗迎新突破	

- (八) 北京中医药大学:黄连解毒汤能穿透血脑屏障,有效抑制 MCAO 大鼠 CD4+T 细胞对中枢神经的侵袭
- (九) 桂枝茯苓胶囊可通过降低白细胞介素-6 水平调节 mTOR 通路诱导的自噬来缓解硼替佐米所致的周围神经病变
- (十) Cell Discovery: 北京中医药大学王琦院士团队首次揭示肠道菌群及其代谢产物植物鞘氨醇的减少是痰湿体质代谢紊乱的关键机制

二、中药研究 29

- (一) 肉桂通过调节 mTORC1 和自噬信号传导来延长生命,含有混合香料的餐食能降低炎症
- (二) Am J Clin Nutr: 木酚素摄入与 T2D 患者死亡率降低密切相关,非白人个体受益更为显著
- (三) Bioresour Bioprocess: 茶叶里的纳米颗粒能调节脂质代谢,每天一杯茶开启健康新方式
- (四) Nature 子刊 (Nature microbiology): 西兰花芽中的萝卜硫素或有助于降血糖,但效果因肠道微生物群而异
- (五) 南京中医药大学杨焱、顾春艳教授团队在 APSB 发表关于毒性中药创新靶标挖掘与秋水仙碱“老药新用”在骨髓瘤治疗中的进展
- (六) 黄连素在复发性艰难梭菌感染治疗中成效显著,通过调节肠道菌群、减轻炎症等机制发挥关键作用
- (七) 吉林农大与沈阳农大联合揭示:松杉灵芝多糖促进免疫全面提升,结直肠癌治疗迎来新曙光
- (八) 揭示白头翁苷 B4 在急性痛风性关节炎中的确切作用机制
- (九) 浙中医大:甘草提取物治疗急性咽炎的作用机制
- (十) 浙大科研团队:槲皮素如何调控胆汁酸,有效对抗脂质堆积
- (十一) 北京中医药大学: The Plant Journal 名贵中药沉香中特征性药效物质苯乙基色酮形成机制新进展

三、生命科学研究 66

- (一) 中国科学院团队研发出自噬驱动的细胞膜蛋白靶向降解技术
- (二) 姬广聚团队证实细胞衰老可以逆转,提出高效、安全逆转衰老新策略

- (三) 《自然》子刊：中国科学院赵岩研究组揭秘乙酰胆碱的运输之旅
- (四) 《自然》：天冬氨酸让癌细胞更强大，加速肿瘤肺转移
- (五) Nature Neuroscience：武汉大学张振涛团队发文肾脏或成为帕金森病的源头
- (六) 诺奖团队最新 Nature：糖萼可以保护大脑安全，并防止衰老
- (七) 复旦大学脑科学研究院杨振纲团队最新研究成果揭示大脑皮质胶质细胞命运决定的关键机制
- (八) Nat Cell Biol：发现一新型细胞外囊泡——起泡小体，或成肿瘤免疫治疗新靶点
- (九) Nature：西湖大学卢培龙课题组首次实现跨膜荧光激活蛋白的从头设计
- (十) ACS Nano：微藻细胞外囊泡联合大黄酸水凝胶可调节能量代谢、缓解炎症，为骨关节炎的临床治疗开辟新路径
- (十一) Nat Commun：西南大学李翀等团队合作研究发现小檗碱激发的可电离脂质用于自身结构稳定和核酸治疗的脑靶向递送

四、口腔研究 96

- (一) 黄芩苷通过减少口腔鳞状细胞癌微环境中乳酸的积累而减弱其免疫逃逸

五、专著 97

- (一) 傅正义院士团队：生物过程启示的材料制备新技术
- (二) 华中师范大学赵蕴杰：《软物质生物分子物理基础》

六、CTMP&浙江中医药大学学报.....99

- (一) 临床验证的天然产物治疗乙型肝炎的机制探索
- (二) 坦桑尼亚西北部 Kyerwa 区 Nyambo 族和 Haya 族治疗尿路感染的药用植物的民族药理学调查
- (三) 运脾益肾通督方对强直性脊柱炎模型小鼠脊柱病变及免疫炎症的影响

七、综合分析 103

- (一) 上海、北京等地正式发布脑机接口行动方案
- (二) 2024 国自然中标项目解读→中医药、方剂、地区及面上项目
- (三) 国自然中标项目解读→中药配伍、中药方剂

一 中医研究

（一）上海曙光医院：神奇中药配方治疗脂肪肝效果显著

研究揭示了茵陈甘草汤（YG）在治疗非酒精性脂肪性肝炎（NASH）方面具有显著的潜力，并证实了 YG 对 NASH 小鼠模型具有显著的治疗效果。研究还揭示了 YG 通过上调法尼醇 X 受体（FXR），减少肝脏脂质积累，抑制肝脏炎症和内质网应激，从而改善 NASH 症状的作用机制。此外，研究还鉴定出绿原酸（CGA）是 YG 上调 FXR 的活性成分之一，为后续开发基于 YG 的精准治疗方案奠定了基础。

在《Journal of Ethnopharmacology》杂志上发表的一篇题为“Yinchen-Gancao decoction ameliorated NASH in mice by reducing hepatic lipid accumulation, inhibiting hepatic inflammatory and endoplasmic reticulum stress”的研究论文，对 YG 的治疗效果进行了评估，并对其潜在的作用机制进行了探讨。

研究方法：该研究首先制备并表征了 YG，通过高效液相色谱（HPLC）分析其主要成分。随后，采用高脂饮食（HFD）和高脂高糖饮食（HFHS）诱导的小鼠 NASH 模型，给予 YG 及阳性药物治疗，通过组织病理学检查和生化分析评估治疗效果。同时利用 Fxr 基因敲除小鼠，探究 FXR 在 YG 治疗 NASH 中的作用。研究还借助实时定量聚合酶链反应（RT-qPCR）、蛋白质印迹（western blotting）、分子对接和细胞热迁移分析（CETSA）等技术，深入探究 YG 的作用机制。

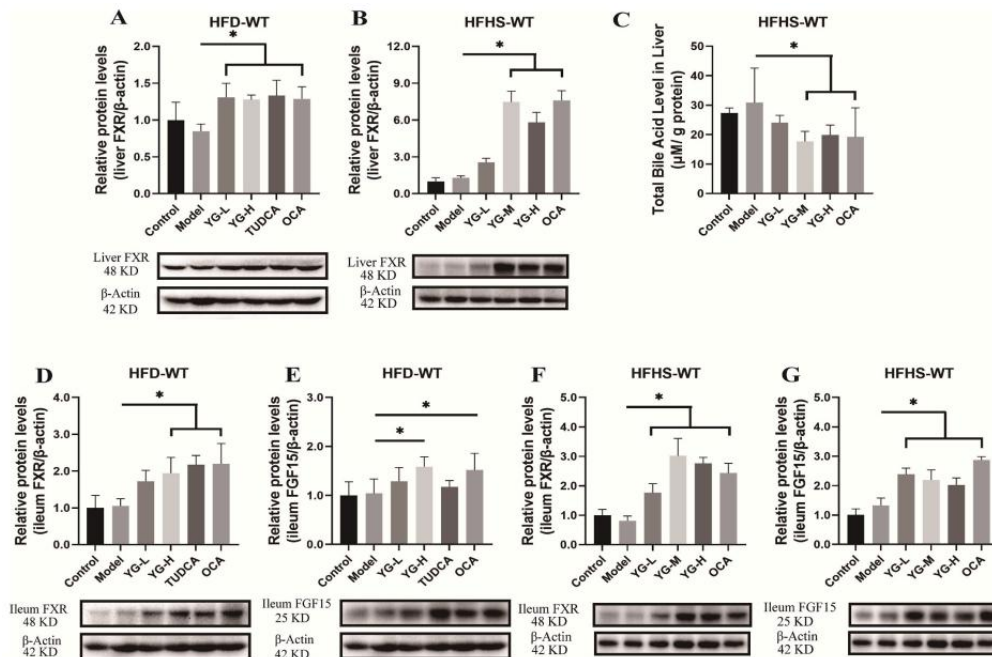


图 1 YG 激活肝脏和回肠中的 FXR

研究结果:YG 能够改善野生型 (WT) 小鼠肝脏的组织病理学特征及生化指标, 然而其对 FXR 基因敲除 (FXR^{-/-}) 小鼠的改善作用仅限于丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 水平。进一步的研究表明, YG 能够提升 WT 小鼠的 FXR 表达水平, 其中 CGA 被鉴定为该受体激活的关键活性成分。此外, YG 在 WT 小鼠中还表现出抑制新生脂肪生成 (DNL) 和脂肪酸 (FA) 吸收的作用, 并促进了 FA 的 β-氧化过程。然而, 在 FXR^{-/-}小鼠中未观察到类似效果。YG 同样能够抑制 WT 和 FXR^{-/-}小鼠肝脏的炎症反应及内质网应激 (ERS)。

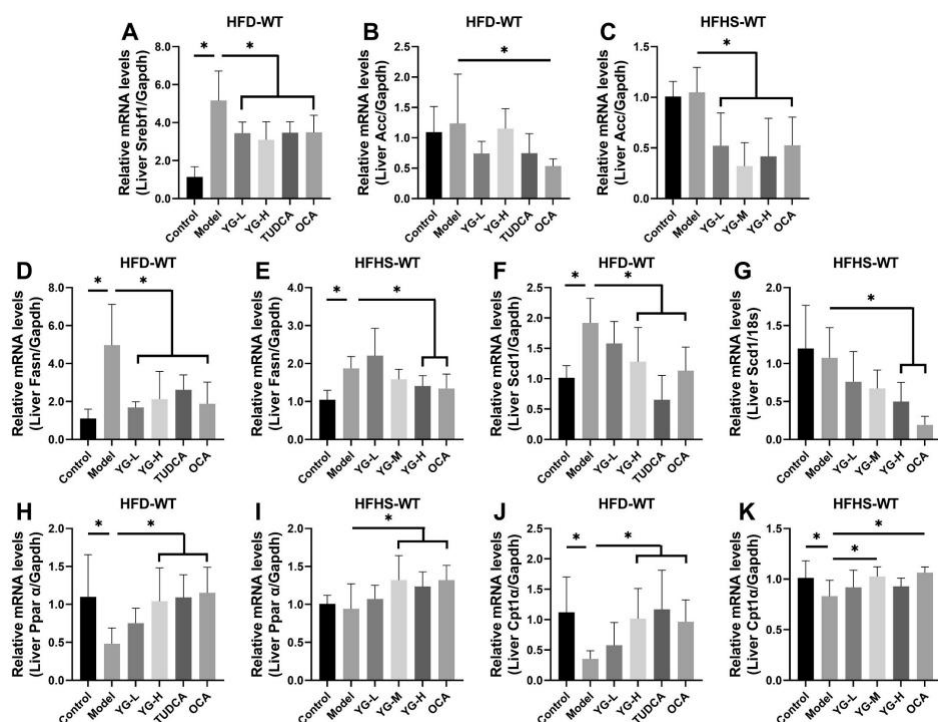


图 2 YG 对野生型小鼠肝脏中脂质代谢相关基因表达的转录调节作用

结论：研究揭示了 YG 对 HFD 或 HFHS 诱导的小鼠 NASH 具有改善作用。同时，YG 能够上调 FXR，其中 CGA 是发挥该作用的药理活性成分之一。此外，YG 通过 FXR 依赖性机制，下调 SREBP1c-ACC/FASN 通路抑制 DNL，同时下调 CD36 通路减少脂肪酸摄取，并上调 PPAR α -CPT1 α 通路促进脂肪酸 β 氧化，进而减少肝脏脂肪积累。同时，YG 还通过抑制肝炎和 ERS 减轻肝损伤。

参考文献：Zhao J, Jin J, Li Y, Zhang S, Li F, Cui J, Wang Z, Yan D, Qiu F. Yinchen-Gancao decoction ameliorated NASH in mice by reducing hepatic lipid accumulation, inhibiting hepatic inflammatory and endoplasmic reticulum stress. J Ethnopharmacol. 2025 Jan 2;341:119318. doi: 10.1016/j.jep.2025.119318.

(二) Front Pharmacol：健脾化湿通络方通过抑制 PI3K/AKT 信号通路对类风湿性关节炎的双重抗炎抗凝作用

健脾化湿通络方-新风胶囊 (XFC) 是安徽省中医院研制的中药复方 (批准文号: 皖药制字 Z20050062, 专利号: ZL 2013 1 0011369. 8), 由黄芪、薏苡仁、雷公藤和蜈蚣, 比例为 20: 20: 10: 1 组成。在以往的研究中, SD 大鼠连续 6 个月灌胃给予 XFC 进行毒性观察, 与溶剂对照组相比, XFC 各剂量组大鼠的一般

状况、体重和摄食量均未见明显变化，组织病理学检查亦未见组织病理学改变。在临床实践中，XFC 在治疗包括 RA 在内的各种炎症性疾病中表现出显著的抗炎和抗凝作用，经过数十年的临床应用，XFC 因其突出的疗效而成为治疗 RA 的首选中药制剂之一，并得到广泛推广风湿性和免疫性疾病的治疗领域。然而，XFC 发挥其抗炎和抗凝作用的潜在机制仍有待进一步探索和阐明。

目的：探讨 XFC 治疗类风湿关节炎（RA）的抗炎、抗凝机制。

方法：采用多维方法框架。首先，通过回顾性临床数据挖掘，结合 Apriori 算法和随机游走模型，深入分析 XFC 治疗与 RA 患者临床炎症和凝血标志物改善之间的潜在关系。其次，建立佐剂诱导关节炎大鼠模型，直接观察 XFC 的体内抗炎和抗凝作用。此外，应用生物信息学和网络药理学技术破译 XFC 的主要活性成分及其靶点。最后，建立类风湿关节炎患者外周血单核细胞（RA-PBMCs）与血管内皮细胞（VECs）共培养体系，模拟体内微环境，体外验证 XFC 的抗炎、抗凝作用机制。

结果：数据挖掘分析显示，RA 患者的炎症和凝血标志物水平异常升高，如纤维蛋白原（FBG）、红细胞沉降率（ESR）、高敏 C 反应蛋白（Hs-CRP）和类风湿因子（RF（ $p < 0.001$ ），并强调 XFC 治疗与这些标志物包括 Hs-CRP、ESR 和 RF 的改善密切相关（置信度 $>60\%$ ，提升度 >1 ）。

动物实验数据表明，XFC 有效地降低炎症和凝血标志物的水平（IL-6、D-D、FBG、PAF、VEGF 和 TF），同时增强抗炎因子（IL-10）的表达。此外，基因本体论（GO）和京都基因和基因组百科全书（KEGG）结果表明，XFC 的药效学机制可能与 PI3K/AKT 信号通路的调节密切相关。网络药理学和分子对接结果表明，XFC 的主要活性成分，即毛蕊异黄酮-7-O- β -D-葡萄糖苷、毛蕊异黄酮和芒柄花素，与核心靶标 HIF 1A，PTGS 2。体外共培养模型显示，XFC 通过抑制 PI3K/AKT 信号通路的激活，抑制 RA 相关的炎症反应和高凝状态。

结论：XFC 至少部分通过抑制 PI3K/AKT 信号通路发挥抗炎和抗凝双重作用，为 RA 的靶向治疗提供了新的思路。

参考文献：Wang F, Liu J. The dual anti-inflammatory and anticoagulant effects of jianpi huashi tongluo prescription on rheumatoid arthritis through inhibiting the activation of the pi3k/akt signaling pathway[J].

（三）生脉饮抑制 AIM 2 中缺失的 K27 泛素化抗心肌缺血再灌注损伤

中药生脉饮（SMY）是中国古代医学经典《千金要方》中记载的一种治疗心脏疾病的方剂，几千年来一直被用于治疗以气阴亏虚为特征的心脏疾病。目前，SMY 已被证明在心血管疾病中具有心脏保护潜力。越来越多的证据表明，SMY 对缺血性心力衰竭具有保护作用，可能是通过抑制心肌细胞凋亡和纤维化的机制。此外，在 LPS 诱导的炎症模型中，SMY 已显示出调节炎症反应，从而发挥抗炎作用。值得注意的是，SMY 提取物通过其抗炎作用改善心肌 I/R 损伤。尽管有这些发现，但 SMY 调节心肌 I/R 损伤的具体机制尚未完全阐明。

目的：研究 SMY 对心肌 I/R 损伤的治疗效果，并阐明其具体机制。

方法：采用超高效液相色谱-串联质谱法对 SMY 的活性成分进行了定量分析。采用超高效液相色谱-串联质谱法（UPLC-MS/MS）检测 SD 大鼠心肌缺血再灌注后心肌损伤程度，超声心动图和 TTC 染色检测左室功能和梗死体积，HE 和天狼星红染色检测心肌组织损伤。免疫共沉淀（Co-IP）技术检测黑色素瘤 2（AIM 2）和 K27 泛素化修饰（K27-Ub）的相互作用，免疫荧光染色检测凋亡相关斑点样蛋白（ASC）和 AIM 2 共定位。应用腺相关病毒（AAV）上调 AIM 2 表达，紫草素下调 AIM 2 表达，探讨 SMY 对 I/R 损伤的治疗作用。

结果：SMY 可缩小心肌梗死面积，增强心功能，抑制心肌纤维化，降低心肌纤维化指标和促炎因子，降低血清乳酸脱氢酶（LDH）和肌酸激酶-MB（CK-MB）水平，其作用机制是通过下调 AIM 2 的 K27 泛素化而抑制 AIM 2 炎性小体的活化，AIM 2 的过表达逆转了 SMY 的抗 I/R 作用，提示 AIM 2 在 I/R 损伤中起重要作用，AIM 2 抑制剂可抵消 SMY 的治疗作用。

结论：生脉饮可抑制心肌 I/R 损伤后 AIM 2 的 K27 泛素化修饰，抑制 AIM 2 炎性体的活化。未来的研究需要关注 SMY 和 AIM 2 之间更深层次的关系和作用方式，进一步探索 SMY 对临床相关疾病的潜在作用和分子机制。

参考文献：Xu X, Wang Y, Pei K, et al. Shengmai-yin resists myocardial ischemia reperfusion injury by inhibiting k27 ubiquitination of absent in melanoma 2[J]. J Ethnopharmacol, 2025: 119553.

（四）芪参益气滴丸对缺血性心力衰竭患者射血分数分级的影响：一项前瞻性队列研究

中医作为一种独特的医疗方式，在改善心功能、长期预后和心衰患者的生活质量方面发挥着额外的作用。芪参益气滴丸（QSYQ）是由黄芪、丹参、三七、降香提取物组成，是中国已批准上市的中药制剂（药品批准号：Z20030139）。在前期多中心、随机、双盲、安慰剂对照研究（ClinicalTrials.gov ID: NCT01555320）中，使用 QSYQ 治疗慢性 HF 患者可显著改善 6 分钟步行距离（6MWD）、纽约心脏协会（NYHA）功能分级和生活质量。队列研究的初步结果表明，与对照治疗相比，90 天后，QSYQ 治疗与 LVEF 的更大增加相关，并与心衰患者 NYHA 功能等级和生活质量的改善独立相关。临床前研究也表明，QSYQ 可抑制 RAAS 系统激活，抑制心肌纤维化，改善心肌重构。然而，QSYQ 是否能促进 HFrEF 和 HFmrEF 患者 EF 的纵向改善还有待进一步研究。

目的：观察芪参益气滴丸（QSYQ）对缺血性心衰（IHF）患者 EF 分型的影响。

研究设计与方法：这是对来自 84 个中心的 1225 例 IHF 患者的多中心前瞻性队列研究数据的二次分析。选择了血量减少（HFrEF）和轻度减少（HFmrEF）的 IHF 患者。采用一对一倾向评分匹配（PSM）对单独接受 GDMT 治疗的患者（对照组）与接受 QSYQ 治疗的患者（QSYQ 组）进行比较。主要终点是 90 天时 EF 的纵向改善，定义为 EF 分类从 HFrEF 到 HFmrEF/HFpEF（保留 EF 的 HF）或从 HFmrEF 到 HFpEF 的变化，EF 增加至少 10%。

次要终点是一个复合终点，包括全因死亡率、心衰住院、不稳定心绞痛住院、血运重建术、非致死性卒中和恶性心律失常。此外，还对纽约心脏协会（NYHA）功能分类、明尼苏达州心衰生活问卷（MLHFQ）评分和安全性进行了评估。

结果：与对照治疗相比，加用 QSYQ 治疗 90 d 使 HFmEF 或 HFmrEF 患者 EF 分型改善率提高 28%（RR: 1.28; 95% ci: 1.03-1.59; $p = 0.023$ ），复合终点的发生率降低 50%（HR: 0.50; 95% ci: 0.25-0.99; $p = 0.04$ ），NYHA 功能分级改善率提高 40%（RR: 1.40; 95% ci: 1.26-1.55; $p < 0.001$ ），MLHFQ 评分降低幅度更大（-16.00（-7.00, -27.00）vs. -8.00（-1.00, -17.00）， $p < 0.001$ ）。此外，使用 QSYQ 并没有观察到不良事件的风险增加。

结论：作为心衰指南治疗的补充策略，QSYQ 可以进一步改善心衰的分型，降低复合终点的发生率，改善生活质量，提高心衰患者的安全性。

该研究方案已在中国临床试验注册中心注册（ChiCTR-ONRC-14,004,407）。

参考文献: Zhou Z, Wang S, Fan Z X, et al. Effect of qishen yiqi dripping pills on the classification of ejection fraction in patients with ischaemic heart failure: A prospective cohort study[J]. Phytomedicine, 2025, 139.

(五) 河南中医药大学揭示参附益心颗粒对心力衰竭患者的心脏保护作用

参附益心颗粒(SFYX)由11种传统中药成分构成,专门用于治疗HF,并在临床实践中取得了显著的疗效。研究揭示,SFYX能够有效改善心脏功能、提升生存率并减轻心肌细胞的损伤。SFYX已被广泛应用于临床,并展现了其显著的治疗效果。尽管如此,其潜在的作用机制尚未得到完全的阐释。

日前,一篇名为“Shenfuyixin Granules enhance mitochondrial autophagy after myocardial infarction by regulating protein deacetylation via the SIRT3/FOXO1 signaling axis”的文章揭示了SFYX对HF患者的心脏保护作用。

研究方法:该研究通过结扎大鼠左前降支的方法构建HF模型,并利用H9C2细胞开展体外实验。同时运用超高效液相色谱-串联质谱(UPLC-MS/MS)技术对SFYX的血浆成分进行了鉴定,并且结合蛋白质组学与转录组学进行网络分析,以识别SFYX的活性成分,并揭示其治疗HF的关键调控机制。经过SFYX处理四周后,利用超声心动图对心功能进行评估。采用三苯四氯唑(TTC)染色法测定心肌梗死范围,运用HE和Masson染色法评价心肌组织的纤维化和肥大情况。利用透射电镜和JC-1染料检测线粒体功能状态。采用TUNEL法检测细胞凋亡情况。此外,通过分子对接技术评估SFYX关键成分与自噬相关蛋白的结合亲和力。运用定量PCR和Western blot技术检测SIRT3、FOXO1、P62和BNIP3的表达水平。

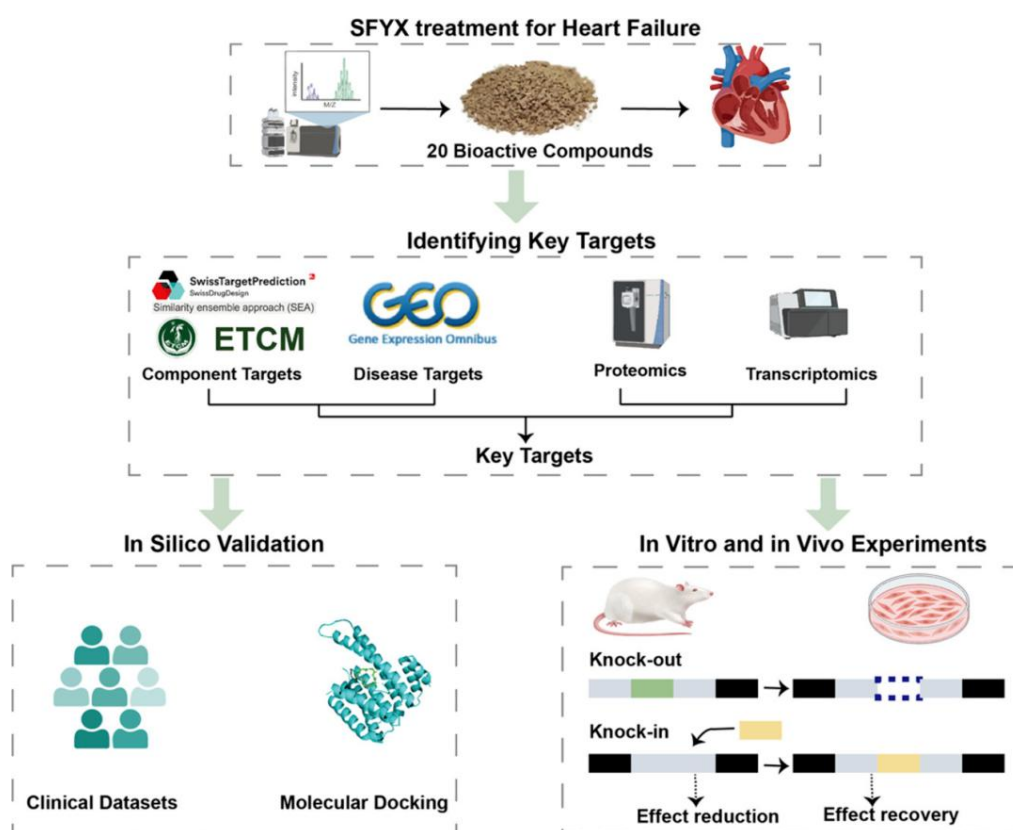


图 1 实验流程图

研究结果：经 UPLC-MS/MS 分析揭示，SFYX 包含 21 种血液进入成分。通过网络药理学、蛋白质组学及转录组学的综合分析，发现 SFYX 可能通过激活 SIRT3/FOXO1 通路促进线粒体自噬，进而改善 HF。与模型组相较，SFYX 显著减轻了心肌肥大、细胞凋亡及纤维化现象，并同时增强了自噬作用，这可能部分归因于线粒体功能的恢复。研究者补充到，SFYX 可能通过降低线粒体膜电位和减少活性氧（ROS）的产生来增强线粒体功能。进一步研究结果表明，SFYX 处理后，SIRT3 和 FOXO1 的表达水平上调，同时 FOXO1 的乙酰化被抑制。此外，SFYX 还提升了作为 FOXO1 下游介质的线粒体自噬相关蛋白（ATG5、ATG7、BNIP3 和 LC3B-II）的表达水平。激活 SIRT3 或过表达 FOXO1 增强了 SFYX 的心脏保护作用，而抑制 SIRT3 或沉默 FOXO1 则部分逆转了 SFYX 诱导的积极效应。分子对接分析显示，SFYX 中的血液进入成分甘油亚麻烯酸酯对 SIRT3 显示出强烈的结合亲和力。

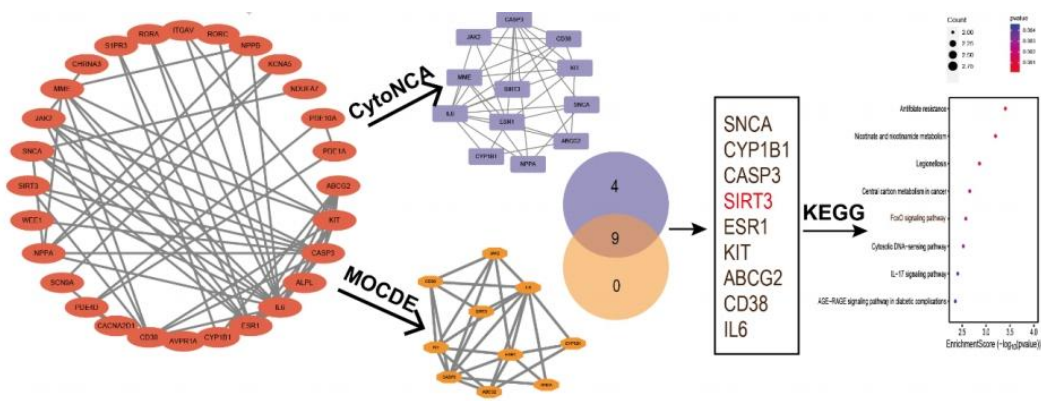


图 2 交叉目标可视化

结论: 该研究揭示了 SFYX 能够显著改善由左前降支结扎引发的心功能障碍、心肌纤维化以及心肌细胞肥大。其潜在的作用机制可能涉及激活 SIRT3/FOXO 信号通路, 促进线粒体自噬作用, 并抑制心肌细胞凋亡, 从而为开发新型抗 HF 药物提供了理论基础。

参考文献: Li L, Nie S, Wang B, Zhao Q, Wei J, Han W, Wu R, Liu Y, Yun J, Wang Y, Zhu M, Wang X. Shenfuyixin Granules enhance mitochondrial autophagy after myocardial infarction by regulating protein deacetylation via the SIRT3/FOXO1 signaling axis. *Phytomedicine*. 2025 Feb 16;139:156503. doi: 10.1016/j.phymed.2025.156503.

(六)八子补肾胶囊通过激活 cGAS-STING 信号通路以及强化衰老免疫监视机制, 增强抗肿瘤治疗效果

八子补肾胶囊 (BZBS) 作为一种中药复方, 是国家药品监督管理局批准的中国专利药物, 具备缓解疲劳和延缓衰老的功效。新兴的证据表明, 中药和天然产物以其高效性和最小的副作用, 展现出独特的抗癌优势。因此, 深入研究 BZBS 在癌症治疗中的潜在作用显得尤为迫切。

近日, 一篇名为 “Traditional medicine Bazi Bushen potentiates immunosurveillance of senescent liver cancer cells via cGAS-STING signaling activation in macrophages” 的研究论文探究了 BZBS 如何通过激活 cGAS-STING 信号通路以及强化衰老免疫监视机制, 增强了抗肿瘤治疗的效果。

BZBS 促进对化疗致衰老肝癌细胞的免疫监测, 加强小鼠的抗肿瘤治疗

该研究采用了化疗诱导的细胞衰老模型用于相关实验。体外实验表明, 经典化疗药物奥沙利铂 (OXA) 显著诱导了小鼠肝癌细胞 (Hepa1-6) 的衰老, 表现为

衰老相关标志物表达的上升，这些标志物包括 DNA 损伤标志物 γ H2AX、细胞周期蛋白依赖激酶（CDK）抑制剂 p21，以及多种炎症因子，如 $Il-1\beta$ 、 $Tnf-\alpha$ 、Cc15 和 Cc12，统称为 SASP。然而，BZBS 治疗在免疫缺陷裸鼠的肝癌模型中未能展现出显著的抗肿瘤效果。同时，OXA 与 BZBS 联合治疗未显示出明显的协同效应（图 2A-D）。免疫组织化学染色结果同样表明，BZBS 治疗未能清除免疫缺陷裸鼠中 OXA 诱导的衰老癌细胞（图 2E-F），这一点从 γ H2AX、p21 和 PD-L1 表达的升高中得到证实，而这些表达的升高逐渐被认为是抵抗衰老免疫监视的标志。同时，BZBS 治疗显著抑制了免疫正常 C57BL/6 小鼠的肿瘤生长（图 2G-J）。此外，在接受 OXA 和 BZBS 联合治疗的 C57BL/6 小鼠中，与单独接受 OXA 或 BZBS 治疗相比，观察到显著的肿瘤消退（图 2G-J），这表明 BZBS 增强了 OXA 治疗的疗效。BZBS 处理逆转了 OXA 诱导的肝癌细胞衰老，与 OXA 联合处理后，衰老相关标志物 γ H2AX、p21 和 PD-L1 的表达未见增加（图 2K-L）。此外，T 细胞的组成和功能分析显示，OXA 治疗导致的 CD8⁺ T 细胞浸润和裂解活性（CD107a⁺）的降低显著增加，而 OXA 暴露导致的 PD-1⁺CD8⁺T 细胞和 PD-L1⁺ CD45⁺癌细胞耗竭比例的升高在 BZBS 治疗后显著减弱（图 2M-N）。因此，这些数据表明 BZBS 可能通过激活免疫系统清除化疗诱导的衰老肝癌细胞，从而增强抗肿瘤治疗的效果。

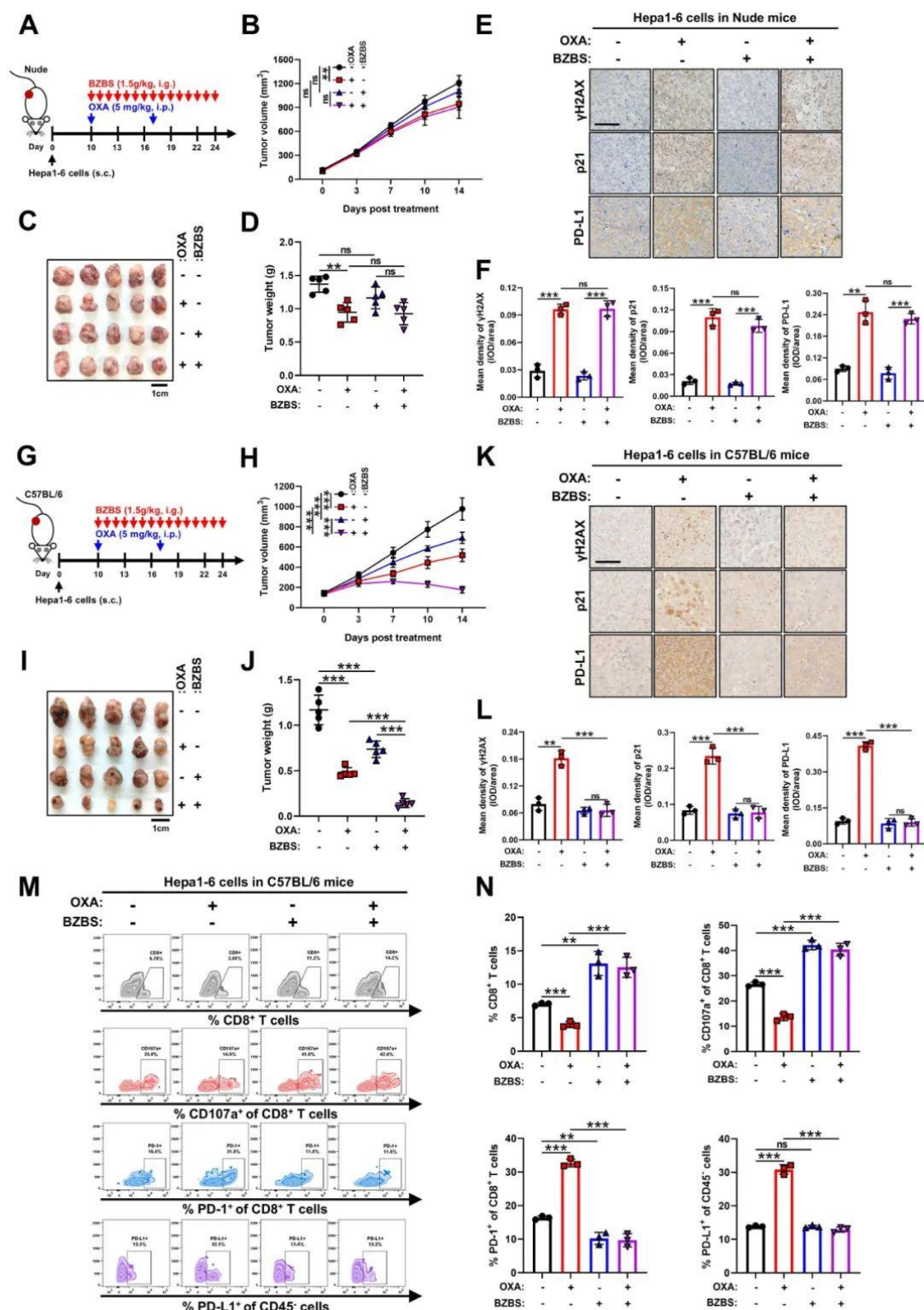


图1 BZBS 促进化疗诱导的衰老肝癌细胞的免疫监视，增强小鼠抗肿瘤治疗。BZBS 促进癌基因诱导的衰老肝癌细胞的免疫监视，并抑制小鼠的癌症进展。为了验证 BZBS 对衰老免疫监视的影响，研究随后采用了 Kras 过表达致癌性肝癌细胞模型。结果显示，Kras 过表达显著促进了肿瘤的生长（图 3A-D）。与化疗诱导的细胞衰老模型中观察到的结果相一致，在免疫功能正常的 C57BL/6 小鼠

中,与对照组肿瘤相比,BZBS 治疗显著减小了 Kras 过表达肿瘤的体积(图 3A-D)。进一步评估 BZBS 对 Kras 诱导的肝癌细胞衰老的影响,研究发现,在肿瘤中,Kras 过表达导致的衰老相关标志物 γ H2AX、p21 和 PD-L1 的表达升高,在 BZBS 处理后得到了逆转(图 3E-F),这支持了 BZBS 对 Kras 诱导的肝癌细胞衰老具有抑制作用的结论。BZBS 处理后,Kras 过表达未能降低 CD8+T 细胞的浸润和裂解活性(CD107a+),也未能增加耗竭的 PD-1+CD8+T 细胞和 PD-L1+CD45-癌细胞的比例(图 3G-H)。结果表明,BZBS 增强了对癌基因诱导的衰老肝癌细胞的免疫监视,并抑制了小鼠的癌症进展。

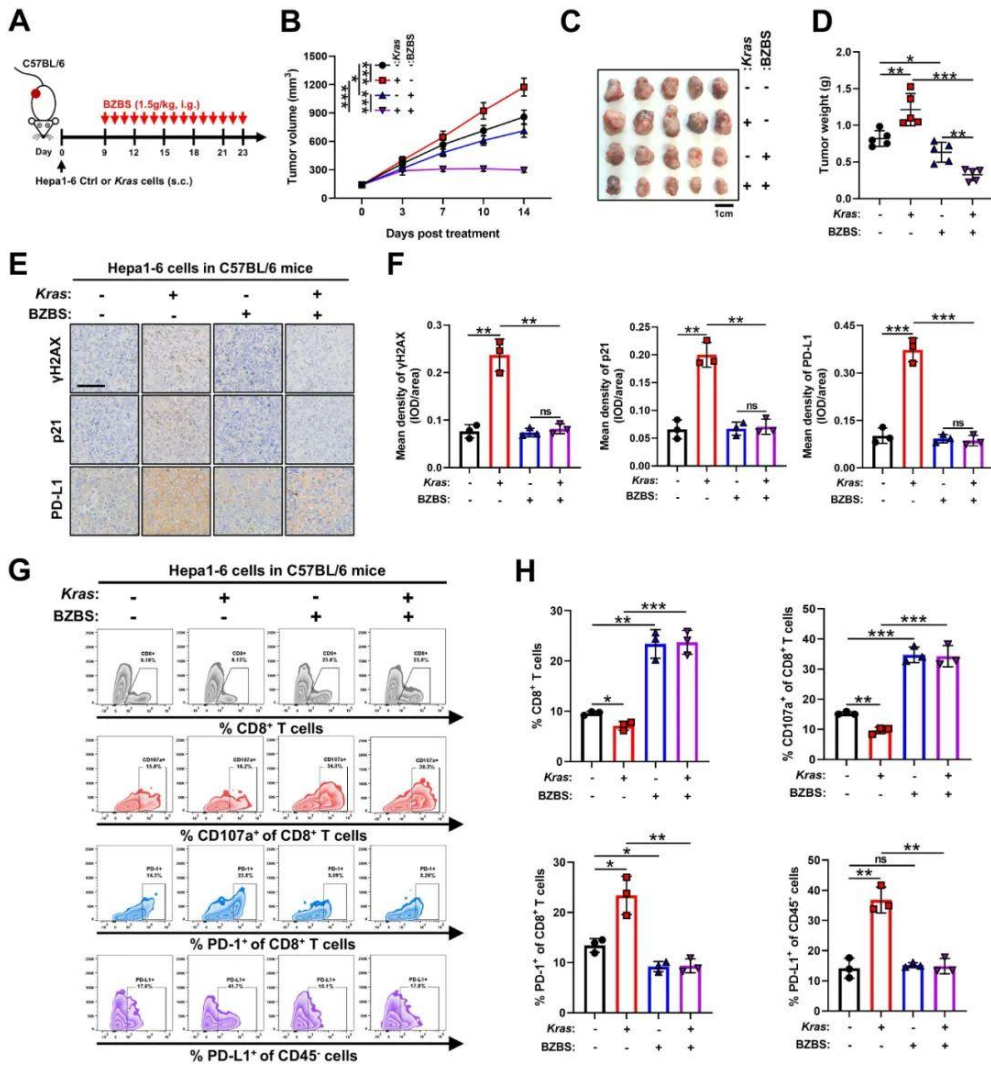


图 2 BZBS 促进癌基因诱导的衰老肝癌细胞的免疫监视, 并抑制癌基因驱动的小鼠肝癌进展

BZBS 可激活巨噬细胞 cGAS-STING 信号通路

研究还采用了 BZBS 评估了巨噬细胞介导的衰老免疫监视机制, 并通过 RNA

测序技术定量分析了 BZBS 处理后人巨噬细胞（THP-1）的转录组变化。对 BZBS 处理的 THP-1 细胞进行的 KEGG 富集分析揭示了 BZBS 处理与细胞质 DNA 传感通路的显著正相关性（图 4A-B）。研究进一步探究了 BZBS 处理是否激活了巨噬细胞的 cGAS-STING 信号通路，发现 BZBS 刺激导致小鼠和人巨噬细胞（RAW264.7 和 THP-1 细胞）中 cGAS 表达的上调，并诱导了下游 STING 信号的激活，这一点通过增加 STING、TBK1 和 IRF3 蛋白的磷酸化（图 4C-D）以及增加 IFN- β 的表达（图 4E-F）得到了证实。此外，在接受 BZBS 处理的小鼠中，与接受溶剂治疗的小鼠相比，观察到表达 p-TBK1 的肿瘤浸润巨噬细胞的百分比显著更高（图 4G-H）。这表明 BZBS 能够引起巨噬细胞中 cGAS-STING 信号通路的激活。

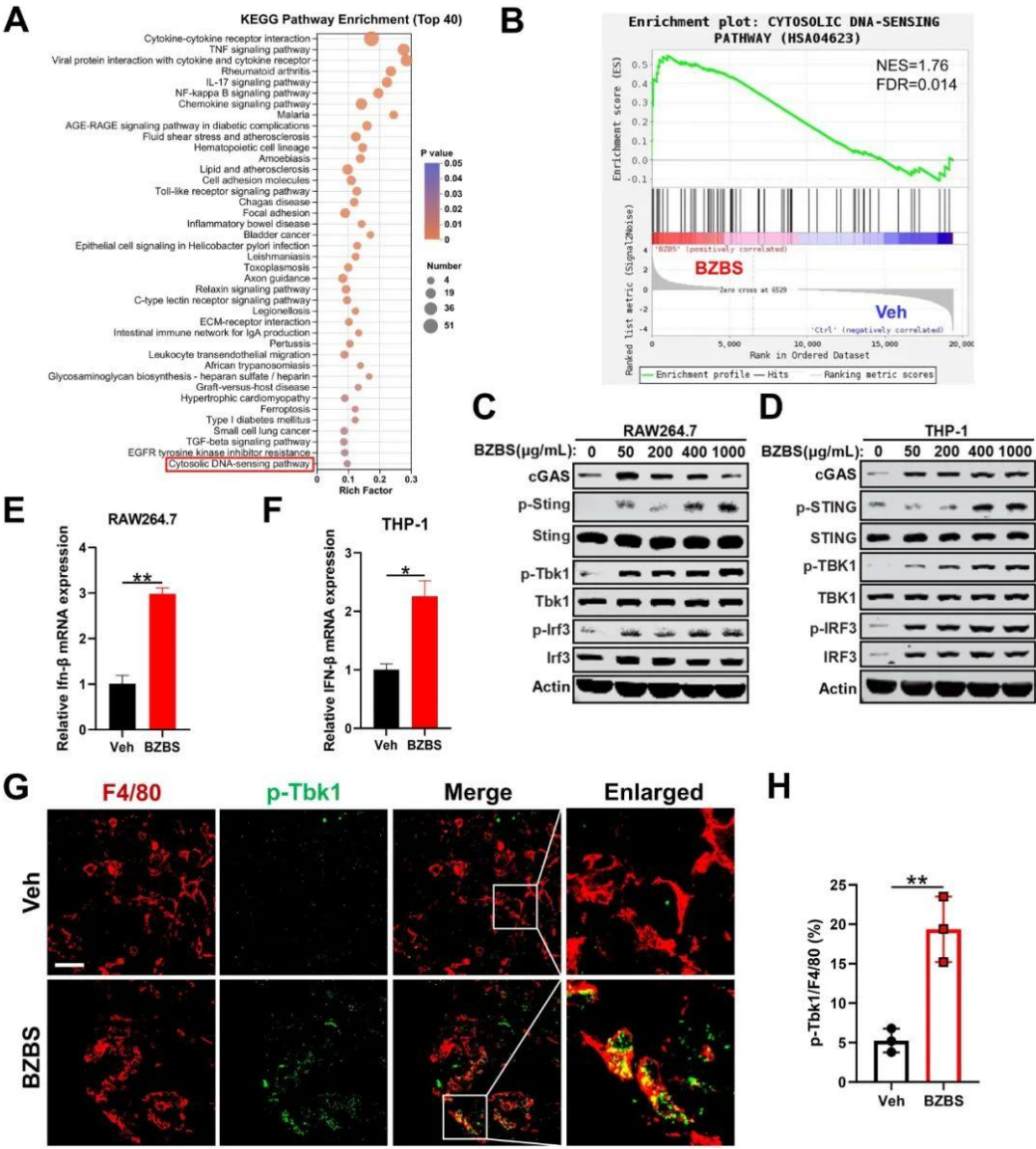


图 3 BZBS 可激活巨噬细胞 cGAS-STING 信号通路

BZBS 通过宿主 STING 促进小鼠衰老肝癌细胞的免疫监视

为验证巨噬细胞内 cGAS-STING 信号通路在 bzbs 诱导的衰老肝癌细胞免疫监视中的关键作用,研究在 *Sting* 基因敲除 (*Sting*^{-/-}) 小鼠中构建了细胞衰老模型。相较于接受 OXA 联合 BZBS 治疗的野生型 (WT) 小鼠,后者展现出显著的肿瘤抑制效果,而 *Sting*^{-/-} 小鼠则检测到体积相似的肿瘤 (图 5A-D)。在 *Sting* 缺陷小鼠中, BZBS 处理未能有效阻断 OXA 诱导的肝癌细胞衰老,衰老相关标志物 γ H2AX、p21 和 PD-L1 的表达未见显著差异 (图 5E-F)。同样,在致癌性 KRAS 诱导的细胞衰老模型中, BZBS 治疗显著抑制了 WT 小鼠的肿瘤生长,但对 *Sting*^{-/-} 小鼠的肿瘤负荷影响不明显 (图 5G-J)。此外,在 WT 小鼠中, KRAS 过表达诱导的衰老相关标志物上调被 BZBS 治疗所逆转,但在 *Sting* 缺陷小鼠中未见逆转 (图 5K-L)。综合上述结果,研究揭示了 BZBS 通过宿主 STING 介导对小鼠衰老肝癌细胞的免疫监视作用。

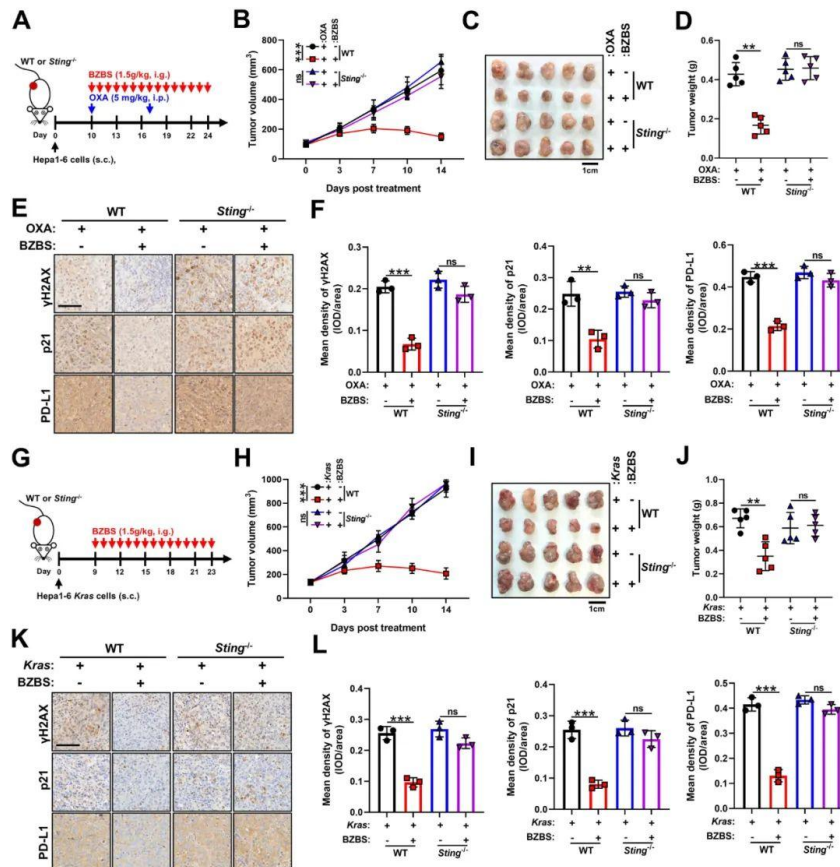


图 4 BZBS 通过宿主 STING 促进小鼠衰老肝癌细胞的免疫监视

结论:研究揭示了中药 BZBS 在抗肿瘤方面的功效,不仅为通过传统药物 BZBS 激活 cGAS-STING 信号传导以增强抗肿瘤免疫反应提供了新的策略,而且为将

BZBS 治疗与衰老诱导疗法结合的潜力进行进一步临床试验提供了支持。

参考文献: Xing F, Lv H, Xiang W, Wang L, Zong Q, Lv G, Liu C, Feng Q, Wang H, Yang W. Traditional medicine Bazi Bushen potentiates immunosurveillance of senescent liver cancer cells via cGAS-STING signaling activation in macrophages. *Cancer Lett.* 2025 Feb 8:217544. doi: 10.1016/j.canlet.2025.217544.

（七）软脉煎新机制：EphA2/ephrinA1 通路精准调控，动脉粥样硬化治疗迎新突破

软脉煎（RMJ）是由上海中医药大学附属龙华医院的顾云博士所研发的一种传统中药方剂。该方剂深植于中医理论基础，旨在专门治疗动脉粥样硬化症。数十年来，RMJ 作为治疗动脉粥样硬化、高脂血症以及冠心病的有效且安全的药物，在中医领域得到了广泛应用。尽管如此，RMJ 在治疗动脉粥样硬化方面的具体作用机制尚未得到充分的阐释。同时，RMJ 对 EphA2/ephrinA1 信号通路的作用影响亦有待进一步明确。近日，一篇名为“Regulation of Inflammatory Responses: Harnessing the Ruan Mai Jian Targeting of EphA2/ephrinA1 Pathway to Enhance Atherosclerosis Amelioration”的研究论文探讨了 RMJ 在改善动脉粥样硬化方面的潜在作用。

研究方法：该研究通过结合体内（ApoE^{-/-}小鼠模型）与体外研究，旨在探讨 RMJ 对动脉粥样硬化进程、炎症标志物以及血管平滑肌细胞（VSMC）功能的作用。在体内研究中，ApoE^{-/-}小鼠被给予高脂饮食以诱导动脉粥样硬化，随后接受不同剂量的 RMJ 处理。研究分析了血清脂质水平、炎症细胞因子（TNF- α 、IL-6、IL-1 β ）以及斑块形态。此外，通过免疫组化和 Western blot 技术评估了 EphA2/ephrinA1 信号通路的调节情况，并通过 VSMC 增殖和迁移实验评估了 RMJ 对细胞行为的影响。

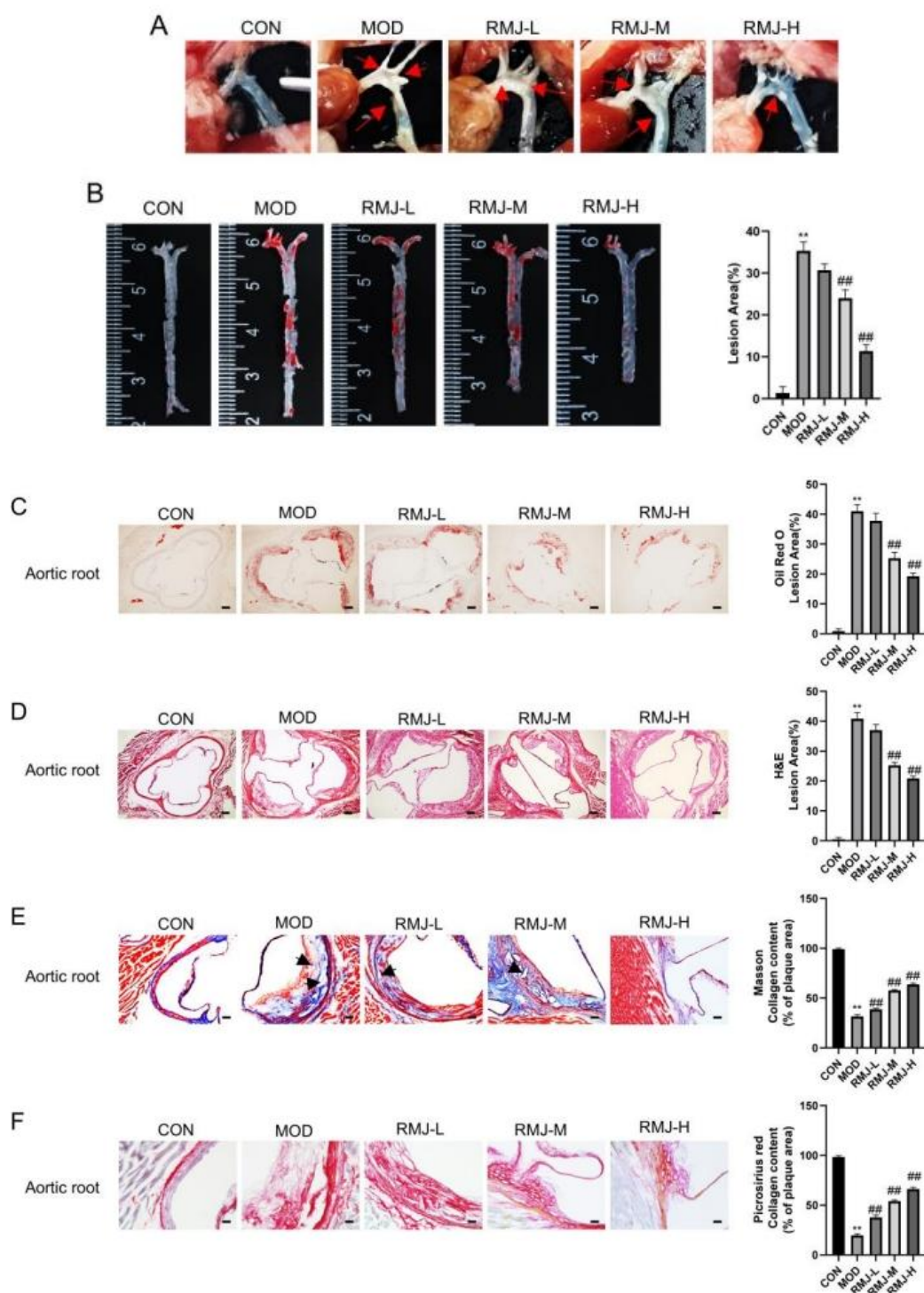


图 1 RMJ 对 ApoE^{-/-}小鼠动脉粥样硬化斑块的影响

研究结果：经 RMJ 治疗后，血清脂质水平显著降低，系统性炎症得到缓解，同时动脉粥样硬化斑块的稳定性通过增加胶原含量和减少脂质沉积得到增强。RMJ 治疗下调了 EphA2 的表达并上调了 ephrinA1，通过抑制 AKT1/ERK1/2 信号传导途径，有效抑制了 VSMC 的增殖和迁移。值得注意的是，在接受治疗的小鼠中

未发现肝或肾毒性，这表明 RMJ 具有良好的安全性。

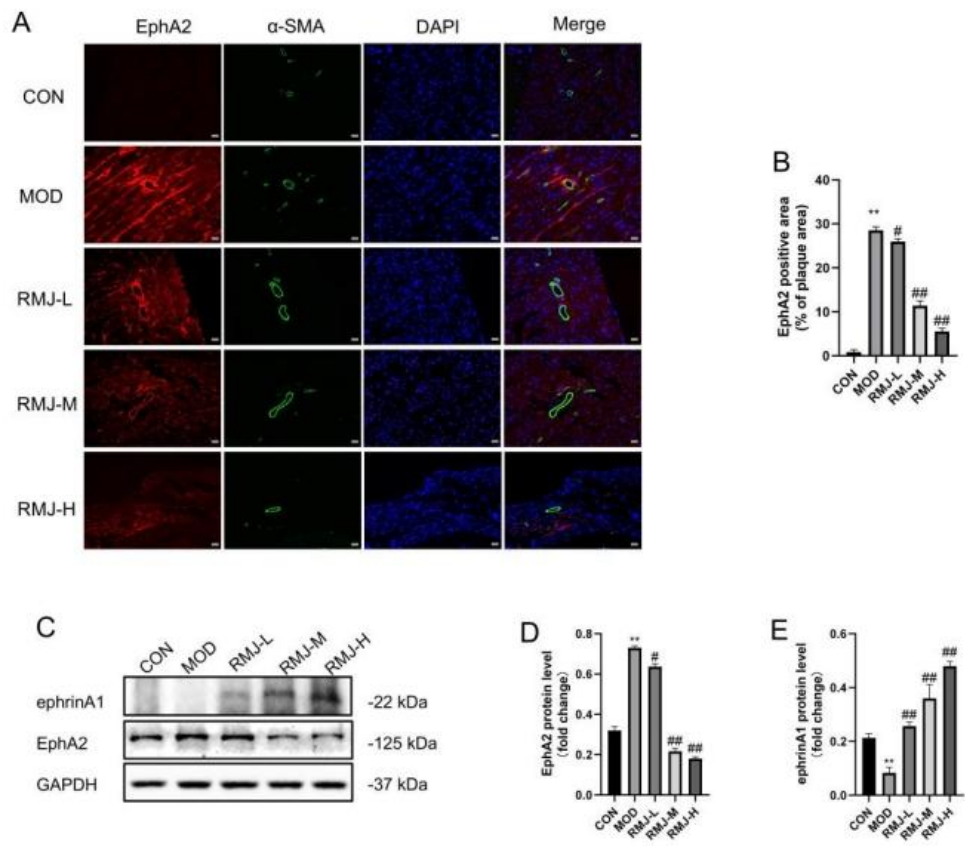


图 2 RMJ 治疗对动脉粥样硬化患者中 EphA2 水平的影响

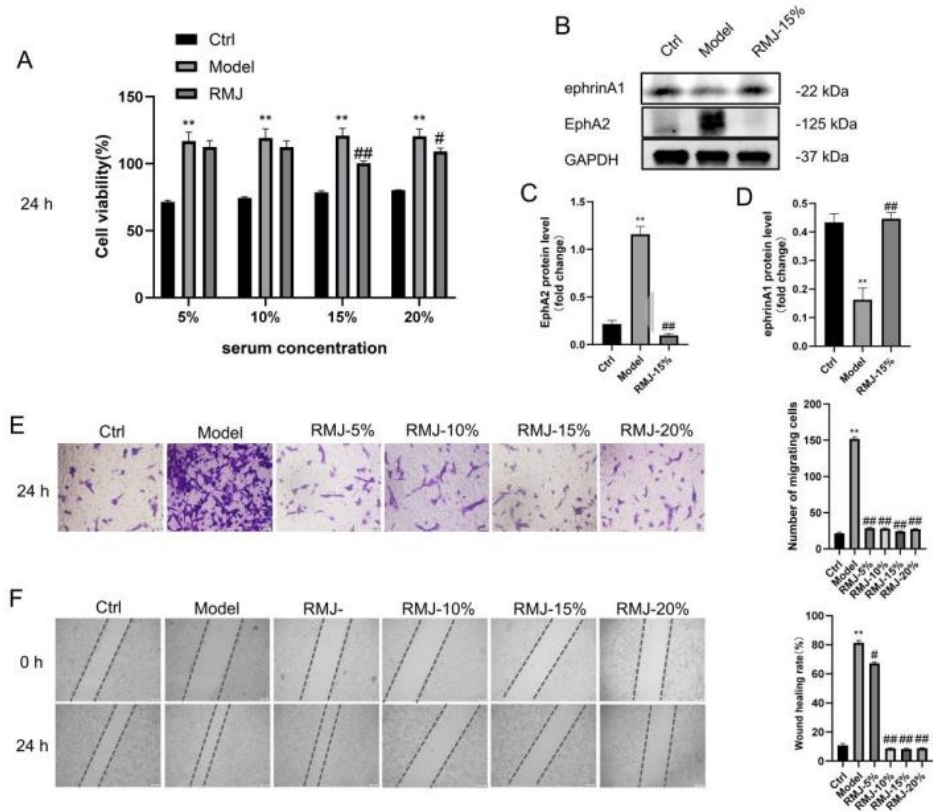


图 3 RMJ 在体外抑制 TNF- α 诱导的血管平滑肌细胞 (VSMCs) 的增殖和迁移, 并调节 EphA2 和 ephrinA1 蛋白水平

结论综合分析, 该研究首次证实了 RMJ 通过调控 EphA2/ephrinA1 信号通路, 有效地改善了动脉粥样硬化状况。同时, 研究表明 RMJ 通过调控 EphA2/ephrinA1 通路, 抑制了 AKT1/ERK1/2 信号通路的激活, 进而降低了炎症因子如 Fizz1 和 CD36 的表达。此类调控机制能够减弱 VSMC 的炎症性增殖和迁移。此外, RMJ 还降低了体内肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6) 和白细胞介素-1 β (IL-1 β) 的水平, 从而改善了机体内部环境的炎症状态。

参考文献: Zhao X, Zhang H, Wang J, Zhang L, Gao S, Gu Y, Liu T, Du W. Regulation of inflammatory responses: Harnessing the Ruan Mai Jian targeting of EphA2/ephrinA1 pathway to enhance atherosclerosis amelioration. *Phytomedicine*. 2025 Mar;138:156398. doi: 10.1016/j.phymed.2025.156398.

(八) 北京中医药大学: 黄连解毒汤能穿透血脑屏障, 有效抑制 MCAO 大鼠 CD4⁺T 细胞对中枢神经的侵袭

日前, 一篇名为 “Huang-Lian-Jie-Du Decoction inhibits CD4⁺ T cell infiltration into CNS in MCAO rats by regulating BBB” 的研究论文详细阐述了黄连解毒汤 (HLJDT) 通过修复 BBB 的完整性、阻断 T 细胞的跨膜迁移以及平衡辅助 T 细胞亚群反应的治疗机制。

HLJDT 可改善神经功能, 减少梗死体积

模型建立后, 大鼠出现了神经功能障碍, 且通过感觉测试发现, 触须反应不一致, 爪压下疼痛反应减少, 右侧畸形缩小、上睑下垂、睑裂狭窄和眼球内陷。治疗前, Garcia 评分显示各组间无显著差异。与假手术组相比, 模型组在治疗 3 天后的 Garcia 评分显著下降, 表明再灌注后存在严重的神经功能障碍。治疗组与模型组相比, 表现出不同程度的改善。FTY720 组和 HLJDT 中、高剂量组的神经功能有显著改善, 而 HLJDT 低剂量组无显著改善。与 FTY720 组相比, 低剂量 HLJDT 在神经功能改善方面表现较差, 中高剂量组与 FTY720 相比疗效无显著差异 (图 2A)。TTC 染色显示正常组织呈现深红色, 梗死组织呈现白色 (图 2B)。Image-J 软件分析表明, 与模型组相比, FTY720 组和 HLJDT 低、中、高剂量组的

梗死体积显著减少，中、高剂量组的效果更为显著。FTY720 组与 HLJDT 在脑梗死改善方面无显著差异（图 2C）。

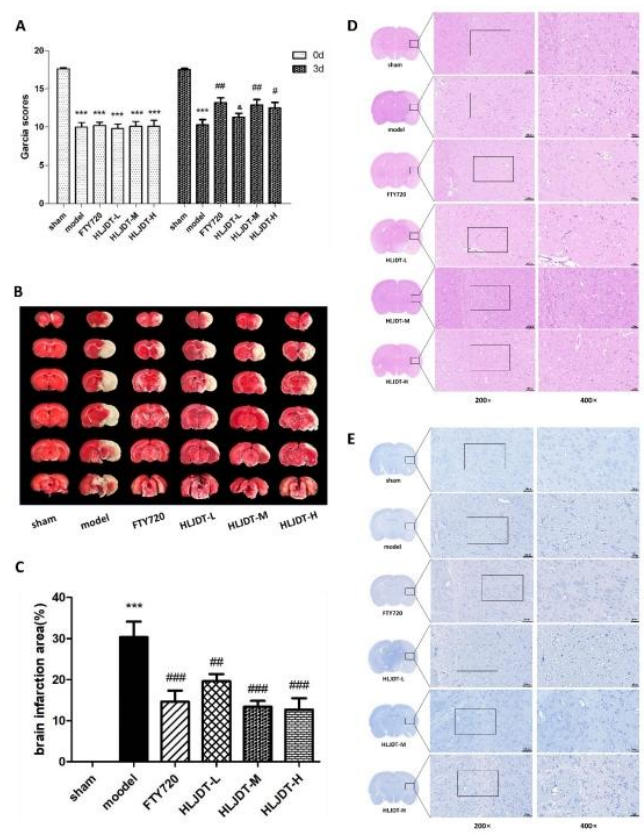


图 2 HLJDT 可有效改善脑缺血-再灌注损伤

HLJDT 可减少病理损害

假手术组的梗死周围区域神经元数量众多，细胞核呈现清晰、较大且圆形的形态，核仁明显突出，染色质分布均匀。细胞质充满良好，染色均匀；皮质神经元排列整齐（图 2D）。相比之下，缺血-再灌注损伤导致模型组神经元受损，其特征表现为神经元胞体肿胀，细胞核缩小、染色加深，形成核碎片。细胞质染色较浅，出现空泡化现象，血管周围水肿明显，细胞间隙扩大。与模型组相比，HLJDT 低剂量组未显示出明显的病理改善。然而，FTY720 和 HLJDT 中、高剂量组表现出较少的核固缩和碎片，改善了核的大小和形状，减少了细胞膜的破裂，降低了血管周围液体的积累，表明 FTY720 和 HLJDT 能够有效缓解由缺血再灌注引起的神经元损伤，并促进脑组织的恢复。

Nissl 染色结果显示，假手术组的神经元清晰可见，尼氏体丰富，以颗粒或块状形式分布在细胞质中，染色均匀。神经元结构完整，形态正常，排列有序，核仁呈深蓝色。模型组神经元细胞体肿胀，细胞排列紊乱，间隙增大；尼氏小体

减少；细胞核受损，位置发生移位，核仁缺失，染色质浓缩，固缩深染（图 2E）。HLJDT 低剂量组的病理表现未见明显改善，而 FTY720 和 HLJDT 中、高剂量组细胞体和细胞核形态有所改善，细胞肿胀和神经元凋亡减少，Nissl 小体数量增加。表明 FTY720 和 HLJDT 能有效地减轻神经元损伤。

HLJDT 调节外周性和中枢性炎症因子的平衡

HE 染色结果表明，假手术组的脑组织中血管内皮细胞排列紧密，且血管周围炎症细胞较少。相对而言，模型组的脑血管周围存在广泛的炎症细胞浸润。与模型组相比，FTY720 组和 HLJDT 组的血管周围炎症细胞数量显著减少，表明这两种治疗在一定程度上具备减轻缺血性中风后脑部炎症浸润的潜力（图 3A）。

CD4+T 淋巴细胞检测结果显示，在脑组织和外周血中，模型组的促炎因子显著增加，包括 Th1 细胞分泌的 IFN- γ 和 Th17 细胞分泌的 IL-17A。治疗干预显著降低了这些促炎因子的水平。此外，FTY720 和 HLJDT 给药后，MCAO 大鼠的抗炎因子水平明显高于模型组。说明 HLJDT 通过降低促炎因子和增强抗炎因子，有效调节了 CD4+T 细胞的免疫炎症状态，从而实现了免疫炎症状态的平衡（图 3B-I）。

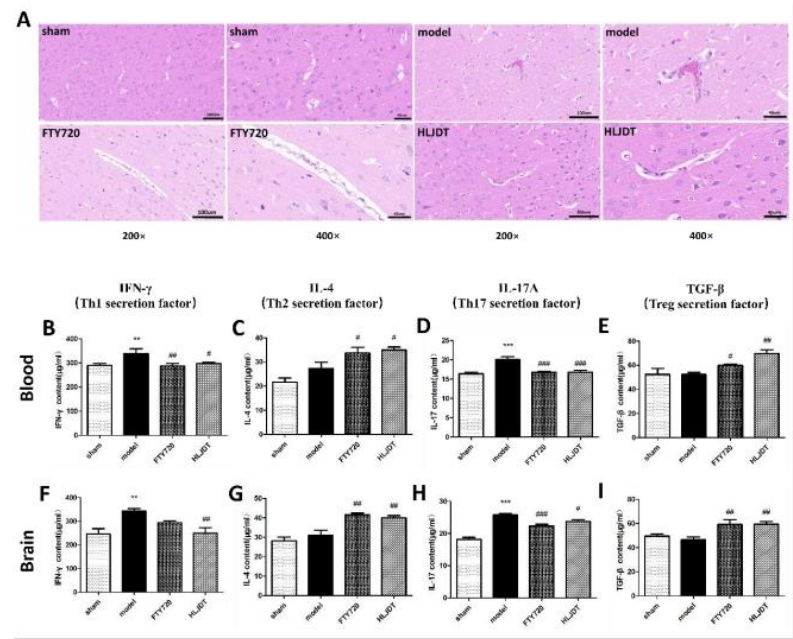


图 3 HLJDT 调节 MCAO 大鼠的外周血和中枢外周血炎症平衡

HLJDT 增加外周血 T 淋巴细胞计数

研究还发现，HLJDT 治疗能够使外周血 T 细胞计数恢复至正常水平，表明其具有对外周血进行免疫调节的功能（图 4A-C）。

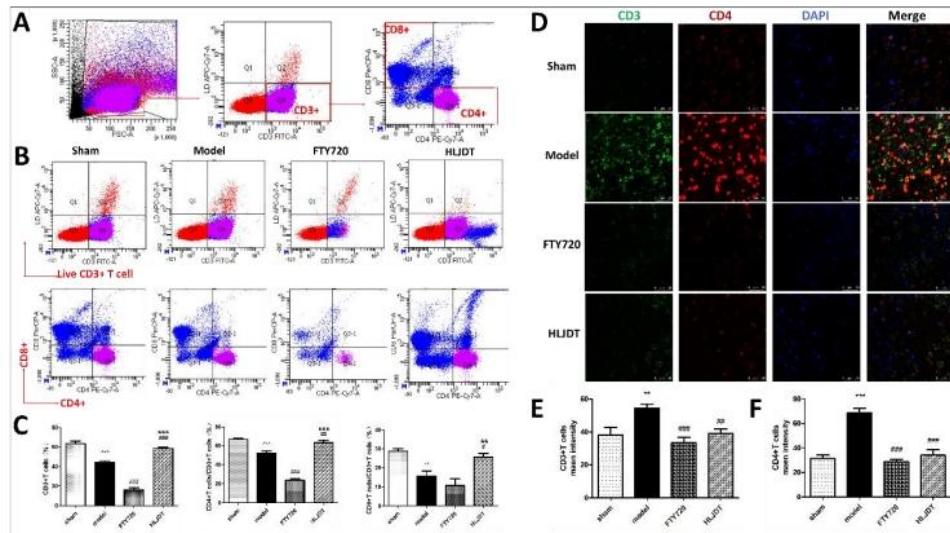


图 4 大鼠外周血和脑组织中 CD3+和 CD4+T 细胞的表达

HLJDT 抑制 CD4+ T 淋巴细胞浸润到中枢神经系统

此外,研究采用了免疫荧光染色技术,对大鼠脑组织中的 CD3+T 细胞和 CD4+T 细胞进行了标记。结果显示,模型组大鼠皮质梗死区域内的 CD3+T 细胞和 CD4+T 细胞数量有所上升。说明在脑梗死发生后的第三天,T 细胞开始浸润受损的脑组织。经 FTY720 和 HLJDT 治疗后,梗死周边区域的 CD3+T 细胞和 CD4+T 细胞数量有所减少(图 4D);免疫荧光强度的统计分析结果与这些观察结果相吻合(图 4E-F),说明 HLJDT 能够有效地减少外周 T 淋巴细胞向中枢神经系统的浸润。

研究还指出,在 T 细胞群体中,CD4+T 细胞主要负责调节免疫反应,而 CD8+T 细胞则更倾向于直接消灭被感染或受损的细胞,CD4+T 细胞通常占据总 T 细胞数量的 30%至 60%。

HLJDT 可以改善血脑屏障的细胞旁紧密连接结构

透射电子显微镜图像显示,假手术组显示出接触点与融合的细胞膜紧密相连,形成一条连续且致密的结构线。与此形成鲜明对比的是,模型组显示出紧密连接的断裂与分离,导致内皮细胞间的缝隙变宽,这反映了紧密连接的完整性降低,并使得更多物质得以通过细胞旁途径进入脑组织。经 FTY720 和 HLJDT 处理后,被破坏或分离的紧密连接开始修复,细胞膜间的距离缩小,连接结构更为紧密,从而使得细胞间缝隙变窄(图 5A)。

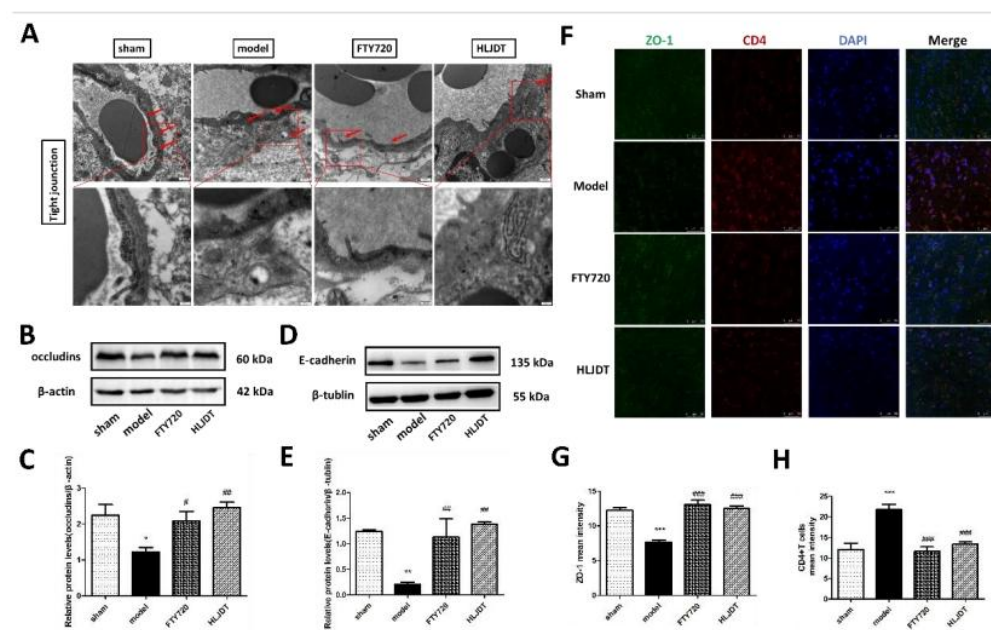


图 5 HLJDT 通过改善血脑屏障的细胞旁结构来抑制 CD4⁺ T 细胞的浸润
HLJDT 可增强 MCAO 大鼠细胞旁紧密连接蛋白的表达

WB 检测结果显示，模型组中，紧密连接蛋白咬合蛋白与粘附连接蛋白 e-钙粘蛋白的表达水平显著下降。然而，FTY720 与 HLJDT 处理均提升了细胞旁连接蛋白的表达量。说明 HLJDT 能够提升紧密连接蛋白的表达，进而促进血脑屏障旁细胞结构的修复（图 5B-E）。

结论：研究首次以创新的方式证实了 HLJDT 能够通过双重机制发挥神经保护作用，并通过抗炎、修复血脑屏障和调节免疫平衡的多靶点效应，为大脑中动脉闭塞（MCAO）大鼠提供了全面的保护。

参考文献：Congai Chen, Changxiang Li, Xin Lan, Zilin Ren, Yuxiao Zheng, Dan Chen, Wenxiu Xu, Youxiang Cui, Xueqian Wang, Fafeng Cheng, Qingguo Wang. Huang-Lian-Jie-Du Decoction inhibits CD4⁺ T cell infiltration into CNS in MCAO rats by regulating BBB. *Phytomedicine*. Volume 141, June 2025, 156607.

（九）桂枝茯苓胶囊可通过降低白细胞介素-6 水平调节 mTOR 通路诱导的自噬来缓解硼替佐米所致的周围神经病变

桂枝茯苓胶囊（GZFL）是一种由桂枝、茯苓、桃仁、芍药、牡丹皮五种中草药组成的提取物。目前，GZFL 已广泛应用于中国临床治疗周围神经病变。GZFL 也已获得美国食品和药物管理局（FDA）批准用于治疗原发性痛经的 II 期临床试

验 (NCT01588236), 证实其有效且安全。根据积累的临床和实验证据, GZFL 具有有效的镇静、镇痛、抗肿瘤和神经保护作用, 且无任何不良反应, 表明其在周围神经病变中的重要性。然而 GZFL 在 BiPN 中的具体神经保护机制尚不清楚。

目的: 探讨桂枝茯苓胶囊 (GZFL) 治疗硼替佐米诱导的周围神经病变 (BiPN) 的疗效及机制。

方法: 采用 ELISA 法检测多发性骨髓瘤患者血浆中白细胞介素-6 (Interleukin-6, IL-6) 水平, 并分析 IL-6 与 BiPNs 临床特征的相关性。然后通过检测治疗前后 IL-6 水平、PN 分级、FACT 评分、VAS 评分、MVC、SCV 等指标, 评价 GZFL 对 MM 患者的临床治疗效果。

采用液相色谱/质谱联用和网络药理学分析相结合的方法对 GZFL 的成分和靶点进行了研究。然后进行生物信息学研究。GZFL 处理 PC12 细胞后, 构建 BiPN 细胞模型, 通过细胞活力、IL-6 水平、ROS 水平、LC3 斑点免疫荧光染色、透射电镜 (TEM) 和 Western blotting (WB) 评价细胞自噬功能。C57BL/6 小鼠腹腔注射硼替佐米建立 BiPN 模型。通过行为学、运动神经传导速度、IL-6 等指标观察 BiPN 小鼠神经损伤。采用透射电镜 (TEM)、免疫印迹 (western blotting) 和免疫组化 (IHC) 检测自噬相关指标的表达。

结果: 在 BiPN 患者中, IL-6 水平与 PN、FACT、VAS 评分呈正相关。GZFL 可通过降低 IL-6 水平缓解 BiPN, 主要表现为降低 PN 分级、FACT、VAS 评分, 改善 MVC 和 SCV。共获得了用于 BiPN 的 GZFL 的 34 个组分和 107 个靶点。IL-6、mTOR、AKT1 呈高度值, 显著富集的信号通路与炎症因子和自噬通路密切相关, 如 TNF、mTOR 信号通路。

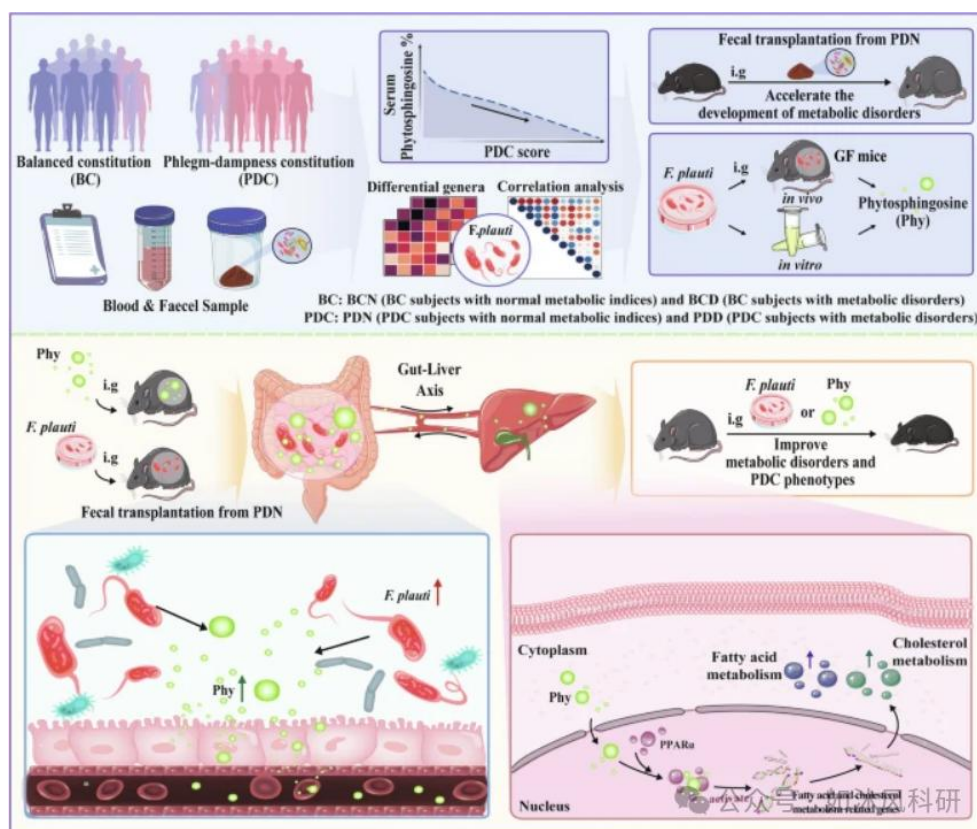
GZFL 显著降低 BiPN 细胞和动物模型中 IL-6 水平。自噬试验中, GZFL 增加了硼替佐米处理后 PC12 的细胞活力、LC3 点和自噬囊泡的数量。体内实验表明, GZFL 能有效改善 BiPN 小鼠的行为, 减轻坐骨神经损伤。WB 和 IHC 显示 GZFL 增强了自噬, 通过改变 PC12 细胞和坐骨神经组织中自噬相关蛋白的水平可以看出。

结论: GZFL 可能通过降低 IL-6 水平调节 mTOR 通路诱导的异常自噬, 从而减轻 BiPN 周围神经病变, 保护坐骨神经免受硼替佐米相关神经毒性的影响, 为 GZFL 的临床应用提供了重要依据。然而, 未来 GZFL 的临床应用需要进一步加强和扩大化疗性神经病变的更大样本量实验和随机对照试验。

参考文献: Fu J, Li Q, Sun R, et al. Guizhi fuling capsules can alleviate bortezomib-induced peripheral neuropathy by decreasing interleukin-6 levels to regulate mtor pathway-induced autophagy[J]. Phytomedicine, 2025, 139: 156494.

(十) Cell Discovery: 北京中医药大学王琦院士团队首次揭示肠道菌群及其代谢产物植物鞘氨醇的减少是痰湿体质代谢紊乱的关键机制

近日, 北京中医药大学王琦院士团队在《Cell Discovery》发表重磅研究, 首次揭示肠道菌群 *Flavonifractor plautii* 及其代谢产物植物鞘氨醇 (phosphatidylcholine) 的减少是痰湿体质代谢紊乱的关键机制! 这一发现不仅为中医体质学提供了现代科学依据, 更为代谢疾病的早期预防开辟了新方向。



本研究研究纳入 209 名受试者 (167 名痰湿体质, 42 名平和体质), 发现痰湿体质者肠道中 *Flavonifractor plautii* 显著减少, 其代谢产物植物鞘氨醇水平降低, 且与代谢指标 (BMI、血脂等) 呈负相关。

进一步, 开展动物实验验证“菌群-代谢”因果关系。将痰湿体质人群的粪便移植至小鼠后, 小鼠出现肥胖、胰岛素抵抗等代谢异常, 并伴随痰湿表型变化; 而补充 *F. plautii* 或植物鞘氨醇后, 这一现象得到逆转。

最后，利用转录组学和分子生物学实验验证。发现植物鞘氨醇通过直接结合肝脏 PPAR α 受体，调控脂肪酸氧化和胆固醇代谢基因表达，揭示了中医“痰湿”理论与现代代谢通路的内在联系。

本研究是中医现代化研究的典范。王琦院士团队用数据证明，中医体质不仅是经验总结，更是可量化、可干预的状态，为中医药国际化注入强心剂。此外，该研究提供了一个早期预警新工具，通过检测肠道菌群或植物鞘氨醇水平，可更早识别代谢疾病风险人群。另外，补充特定益生菌或植物鞘氨醇，或成防治代谢紊乱的新策略。

这项研究既是中医体质学的里程碑，也是多学科交叉的典范。正如王琦院士所言：“体质是生命的密码，读懂它，才能未病先防。”未来，随着更多体质奥秘被揭开，中医药将在全球健康事业中扮演更重要的角色。

参考文献: Li L, Li T, Liang X, et al. A decrease in Flavonifractor plautii and its product, phytosphingosine, predisposes individuals with phlegm-dampness constitution to metabolic disorders. Cell Discov. 2025;11(1):25. Published 2025 Mar 17. doi:10.1038/s41421-025-00789-x.

二 中药研究

（一）肉桂通过调节 mTORC1 和自噬信号传导来延长生命，含有混合香料的餐食能降低炎症

近日，来自华中科技大学的研究团队在期刊 Aging Cell 上发表一篇题为“Dietary cinnamon promotes longevity and extends healthspan via mTORC1 and autophagy signaling”的研究论文。这项研究选用秀丽隐杆线虫作为模型生物，揭示了肉桂中的活性成分——肉桂醛（CA）不仅能够延长生命，还能增强对阿尔茨海默病的抵抗力，并降低 β -淀粉样蛋白的毒性。更重要的是，研究发现这些效果可能通过影响 mTORC1 和自噬信号通路来实现，并且类似的机制或也存在于人类细胞中。

研究人员选择秀丽隐杆线虫这种成熟的衰老生物学遗传模式生物作为研究模型。他们设置了不同浓度的肉桂醛处理实验，并结合基因敲低技术，进行了多方面的分析，包括寿命测试和行为学评估。此外，还在 HEK293T 细胞和 HeLa 细胞中进行了进一步的细胞实验，以验证在更复杂的生物系统中肉桂醛的作用。

肉桂具有独特的芳香气味，首先，研究人员想试验下闻肉桂气味是否能调节寿命，结果发现，虽然线虫被不同浓度的 CA 气味所吸引，但 CA 气味并没有延长寿命，甚至高浓度气味缩短了线虫的寿命。

然而，当改为直接喂食含有肉桂醛的食物时，情况发生了显著变化。结果显示，适量的膳食补充肉桂醛确实可以延长线虫的寿命。特别地，较低剂量的肉桂醛对于早期和中期寿命的延长更为有效，而较高剂量则在延长晚年的寿命方面表现更好。这表明肉桂醛对寿命的影响存在一个剂量依赖性的关系，即适量的摄入才是最有益的。

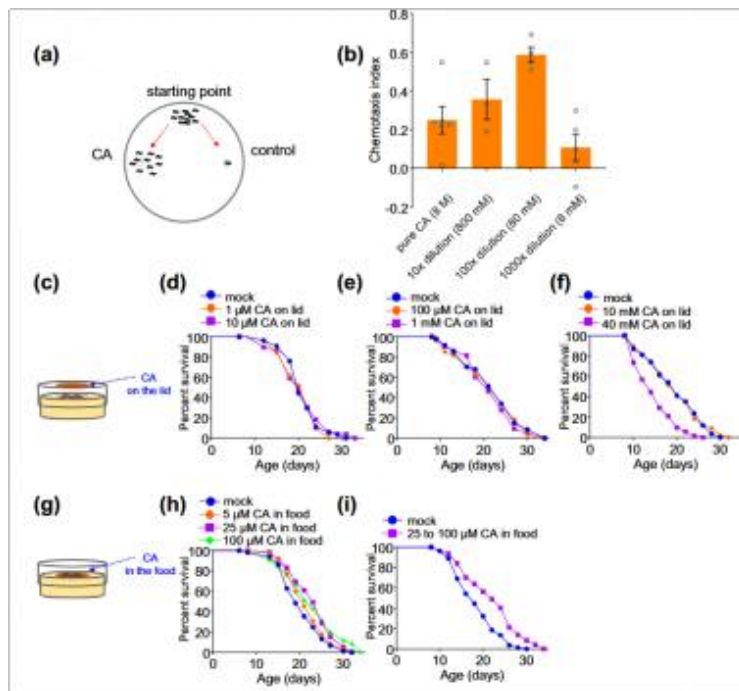


图 1：膳食肉桂醛延长了秀丽隐杆线虫的寿命

那么，肉桂延长寿命的潜在机制又是什么呢？既往研究表明，TRPA1 通道是肉桂醛（CA）的靶标。在秀丽隐杆线虫中，TRPA1 的同源物 TRPA-1 在低温环境下可以延长线虫的生命。为了进一步探索这个现象是否适用于肉桂醛，研究人员使用了另一种 TRPA1 通道激动剂 AITC 进行了测试。然而，实验结果显示喂食 AITC 并不会像肉桂醛那样延长线虫的寿命。这表明肉桂醛可能通过不依赖于 TRPA1 通道的机制来促进长寿。

随后，研究团队找到了一个关键点——他们开始调查哪些转录因子对于肉桂醛延长寿命至关重要。研究结果揭示，FOXA 家族的成员 PHA-4 在这个过程中扮演了重要角色。

目前已知，PHA-4 位于 mTOR 信号通路的下游，并参与调节寿命。因此，研究者们深入探究了 mTOR 信号通路与肉桂醛之间的联系。令人兴奋的是，所有证据都指向了一条明确的路径：自噬——细胞自我清理的过程，在肉桂醛延长寿命的过程中起着核心作用。肉桂醛能够刺激自噬的发生，而这一过程是由 mTORC1-自噬信号通路介导的。

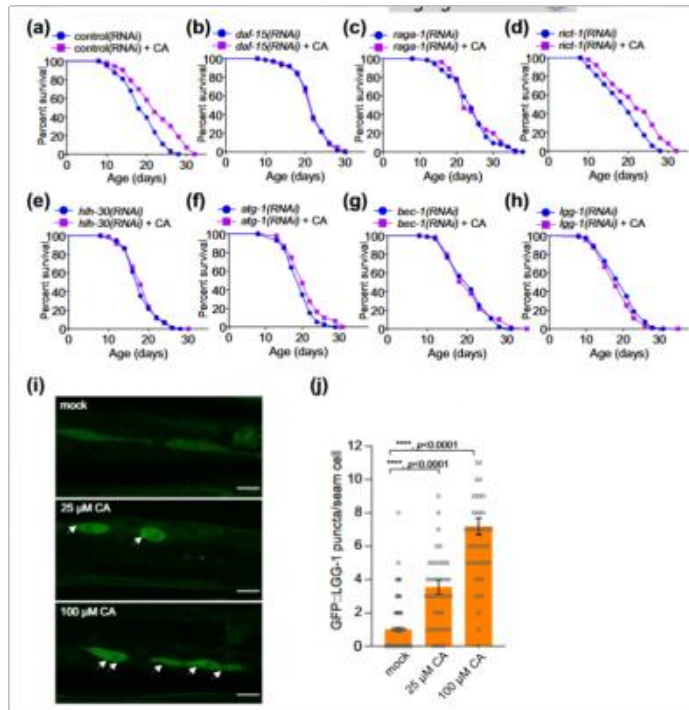


图 2：膳食肉桂醛通过 mTORC1 和自噬信号转导延长寿命

随着年龄的增长，生物体对压力的敏感性增加，因此抗压能力成为了衡量健康寿命的重要指标。实验发现，虽然肉桂醛处理后的线虫对热应激的耐受度没有显著变化，但它们对氧化应激的抵抗力明显增强。这种效应在缺少 *raga-1*、*bec-1* 和 *lgg-1* 基因的线虫中消失不见，这说明肉桂醛通过 mTORC1 和自噬信号传导途径增强了线虫对抗氧化应激的能力，从而促进了它们的长寿和健康。

鉴于衰老是导致神经退行性疾病如阿尔茨海默病(AD)的主要风险因素之一，研究人员还探讨了肉桂醛是否能减缓 β -淀粉样蛋白的毒性。实验结果不负众望，膳食中的肉桂醛确实缓解了转基因线虫因年龄增长而导致的麻痹症状，并证实了它是通过 mTORC1 和自噬信号通路改善 β -淀粉样蛋白毒性的。

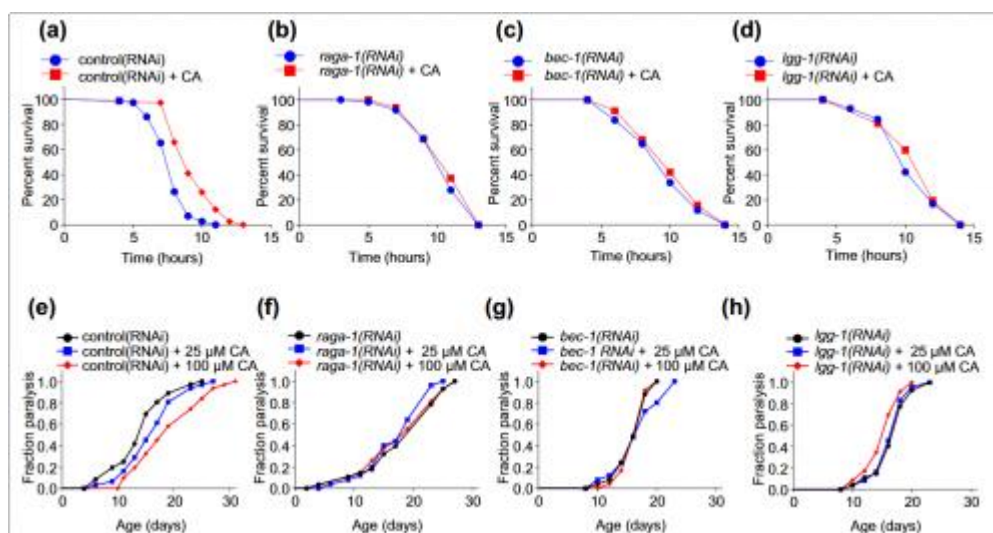


图 3：膳食肉桂醛以 mTORC1 和自噬依赖性方式促进抗应激并改善 β -淀粉样蛋白毒性

最后，研究人员测试了肉桂醛（CA）是否可以抑制哺乳动物细胞中的 mTORC1 活性并刺激自噬。结果显示，CA 处理抑制了 HEK293T 细胞中的 S6K 磷酸化，这表明 CA 可以抑制这些细胞中的 mTORC1 活性，在 HeLa 细胞中也观察到 mTORC1 的 CA 抑制效用。这些发现共同证明了肉桂醛在人类细胞中也有类似的功效。

综上所述，这项研究不仅确认了肉桂延长寿命的能力，而且首次揭示了它在延缓衰老方面的作用机制，特别是通过 mTORC1-自噬信号通路。此研究成果为未来开发基于肉桂的治疗方案提供了宝贵的理论基础。当然，香辛料的好处远不止于此。

来自美国宾夕法尼亚州立大学的研究团队，曾发表一篇题为“Spices in a High-Saturated-Fat, High-Carbohydrate Meal Reduce Postprandial Proinflammatory Cytokine Secretion in Men with Overweight or Obesity: A 3-Period, Crossover, Randomized Controlled Trial”的研究论文，同样证明了香辛料的申神奇功效。

研究人员招募了一批年龄在 40 至 65 岁之间、超重或肥胖且至少有一项心血管疾病风险因素的男性参与者。他们被随机分配食用三种不同类型的高饱和脂肪和高碳水化合物餐食：普通餐食、添加了 2 克混合香料的餐食以及添加了 6 克相同混合香料的餐食。这些香料包括罗勒、月桂叶、黑胡椒、肉桂等十三种成分。

研究结果表明，含有 6 克混合香料的餐食能够有效减少餐后 IL-1 β （一种

促炎细胞因子)的分泌,从而显著降低由于高脂高糖饮食引起的炎症反应!

综上所述,香辛料堪称饮食中的宝藏。从古老的丝绸之路到现代厨房,香辛料如肉桂、黑胡椒等,以其独特的香气和味道连接着过去与现在。它们既增加了食物的风味层次感,还能在不经意间为我们带来诸多健康益处。

参考资料:

[1] Guo Y, Zhang Q, Zhang B, et al. Dietary cinnamon promotes longevity and extends healthspan via mTORC1 and autophagy signaling. *Aging Cell*. 2025 Jan 6:e14448.

[2] Oh ES, Petersen KS, Kris-Etherton PM, et al. Spices in a High-Saturated-Fat, High-Carbohydrate Meal Reduce Postprandial Proinflammatory Cytokine Secretion in Men with Overweight or Obesity: A 3-Period, Crossover, Randomized Controlled Trial. *J Nutr*. 2020 Jun 1;150(6):1600-1609.

(二) Am J Clin Nutr: 木酚素摄入与 T2D 患者死亡率降低密切相关, 非白人个体受益更为显著

木酚素是一类存在于植物中的多酚类化合物,属于植物雌激素。木酚素主要存在于全谷物、水果、蔬菜和咖啡等植物性食物中,在预防和治疗多种疾病方面显示出巨大的潜力。先前研究表明,木酚素的摄入与较低心血管疾病(CVD)和癌症风险有关,并且可能降低2型糖尿病(T2D)的风险,但在T2D诊断后个体摄入木酚素对健康的影响研究较少。

近期,发表在The American Journal of Clinical Nutrition杂志的一项题为“Lignan Intake and Mortality Among Adults with Incident Type 2 Diabetes - Prospective Cohort Studies”的研究,结果显示,摄入更多的木酚素与T2D患者全因死亡率降低和CVD死亡率降低相关,特别是在非白人个体中。

在这项研究中,研究人员分析了来自两个跨越三十年的美国前瞻性队列,女性注册护士研究(1984-2020年)和男性医疗保健专业人员研究(1986-2022年),包括8465名新发T2D参与者数据,旨在评估T2D患者诊断后木脂素摄入量与死亡率之间的关联。根据随访期间每2~4年更新一次的食物频率问卷,计算平均每日总木酚素及四种单独木酚素(secoisolariciresinol [SECO] 和

matairesinol [MAT], pinoresinol (PINO) 和 lariciresinol (LARIC)) 的摄入量。T2D 诊断由参与者自我报告, 并通过一份补充问卷进行核实, 该问卷收集了有关血糖和 A1c 水平以及 T2D 症状和治疗方法的数据。

结果显示, 随访期间, 有 4372 名患者死亡, 其中 1318 名死于心血管疾病 (CVD), 752 名死于癌症。与最低五分位数相比, T2D 诊断后总木酚素摄入量最高的五分位数的全因死亡风险降低了 17% (95% CI, 6%-26%), 其中 MAT、SECO、PINO 和 LARIC 的摄入分别与全因死亡率降低 11% (95% CI, 1%-20%), 22% (95% CI, 13%-31%), 19% (0.81, 1.01) 和 18% (0.82, 1.03) 相关。

T2D 诊断后较高的 SECO 摄入与心血管疾病死亡风险降低 22% (95% CI, 4%-37%)、癌症死亡风险降低 28% (95% CI, 5%-45%) 以及其他非心血管非癌症原因导致的死亡风险降低 18% (95% CI, 4%-31%) 相关。从诊断前到诊断后, 木酚素摄入量的增加也显示出与全因死亡率有利的相关性, 在最高与最低五分位数组间, 这一差异导致的风险降低了 17% (95% CI, 7%-25%)。MAT 和 SECO 的摄入也显示了类似的结果。在分层分析中, 非白人在诊断后摄入最高与最低五分位数木酚素时比白人的总死亡风险更低 (非白人: 风险降低 68%, 95% CI, 24%-86%; 白人: 风险降低 16%, 95% CI, 5%-25%)。

总之, 将富含木酚素的食物纳入 T2D 患者的日常饮食中, 不仅能够帮助他们更好地管理病情, 还能有效降低因多种原因导致的早死风险。这一发现为开发更加精准有效的营养干预措施提供了新的视角, 也为 T2D 患者健康管理开辟了新途径。

参考文献: Liu B, Hu Y, Wang S, Wang M, Rimm EB, Sun Q. Lignan Intake and Mortality Among Adults with Incident Type 2 Diabetes-Prospective Cohort Studies. *Am J Clin Nutr*. 2025 Jan 10:S0002-9165(25)00008-5. doi: 10.1016/j.ajcnut.2025.01.008. Epub ahead of print. PMID: 39798669.

(三) Bioresour Bioprocess: 茶叶里的纳米颗粒能调节脂质代谢, 每天一杯茶开启健康新方式

近期, 发表于 Bioresour Bioprocess 的一项研究 Tea leaf exosome-like nanoparticles (TELNs) improve oleic acid-induced lipid metabolism by regulating miRNAs in HepG-2 cells 就为我们揭示了茶叶中隐藏的奥秘。

在本研究中，研究人员成功从茶叶中提取出植物源外泌体样纳米颗粒（PELNs），并对其进行了全面的特性分析。TELNs 平均粒径约为 249 ± 24.7 nm，Zeta 电位为 -20.6 ± 0.78 mV，呈现独特的凹球形结构，主要由蛋白质、脂质和 RNA 组成。这些结构和成分特点，是 TELNs 发挥生物学功能的基础。

细胞实验结果显示，TELNs 能够有效地被 HepG-2 细胞摄取，而且在高达 300 μ g/mL 的浓度下，对细胞没有明显的毒性，这为其后续的应用提供了重要的安全保障。

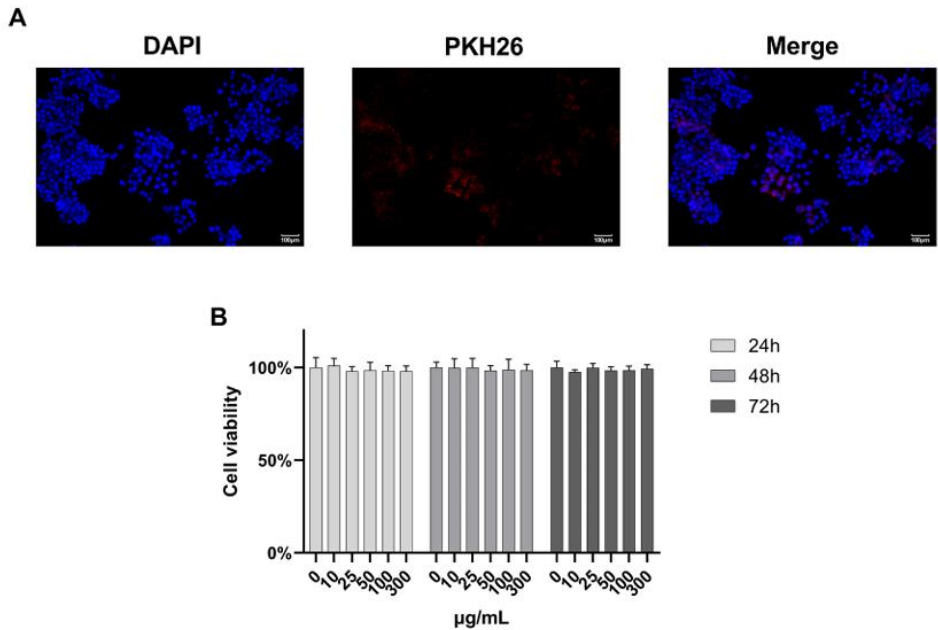


图 1：TELNs 的细胞摄取和细胞毒性

在抗氧化能力方面，TELNs 表现出独特的性质。虽然在体外抗氧化实验中，它的直接自由基清除能力与一些传统抗氧化剂相比并不突出，但在细胞内环境中，当细胞受到过氧化氢诱导的氧化损伤时，TELNs 却能显著减轻细胞的氧化损伤程度，提高细胞活力，有效降低细胞内活性氧（ROS）水平，保护细胞免受氧化应激的侵害。

在调节脂质代谢这一关键领域，TELNs 的表现尤为出色。研究人员通过油酸诱导 HepG-2 细胞，构建了脂质代谢紊乱模型。在该模型中，细胞内出现大量脂质堆积现象。而加入 TELNs 处理后，情况得到了显著改善。TELNs 能够显著降低细胞内甘油三酯（TG）、总胆固醇（TC）和低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）的含量，同时提高高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）的水平，有效纠正了脂质代谢紊乱状态。此外，TELNs 还能减轻肝细胞损伤，降低反映肝细胞损伤的天冬氨酸转氨酶（AST）

和丙氨酸转氨酶（ALT）水平，对肝细胞起到了良好的保护作用。

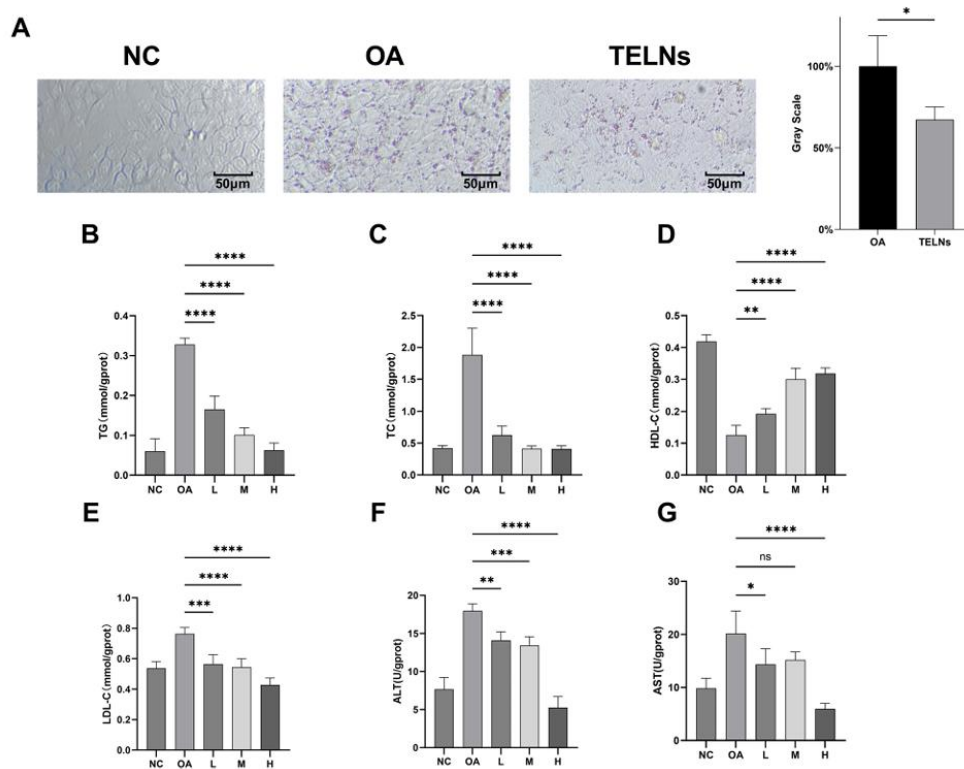


图 2: TELNs 调节 HepG-2 细胞的脂质代谢

进一步研究发现，TELNs 调节脂质代谢的机制与 miRNA 密切相关。TELNs 能够下调 miR-21-5p、miR-17-3p 和 miR-107 的表达，从而解除对 PPAR- α 、CYP7A1 和 CPT1A 等脂质代谢关键基因的抑制，促进脂质代谢恢复正常。

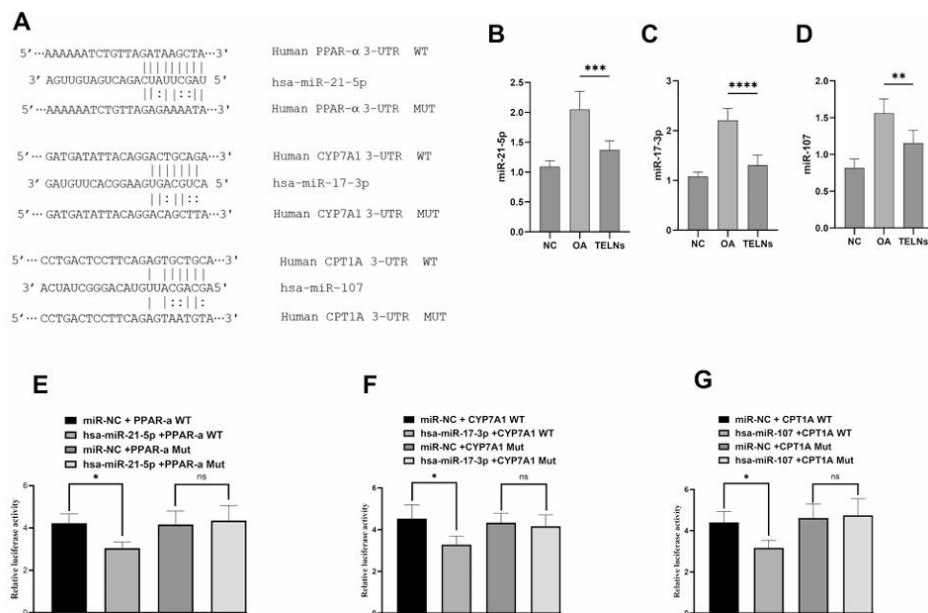


图 3: TELNs 通过 miRNA 调节脂质代谢基因表达

综上所述，这项研究不仅成功提取并鉴定了 TELNs，还首次揭示了其在调节

脂质代谢和保护肝细胞方面的重要作用。这为脂质代谢相关疾病的治疗提供了全新的潜在策略，同时也为茶叶资源的综合利用开辟了新方向。

参考文献：Lei X, Li H, Chen S, et al. Tea leaf exosome-like nanoparticles (TELNs) improve oleic acid-induced lipid metabolism by regulating miRNAs in HepG-2 cells. *Bioresour Bioprocess*. 2025;12(1):9. Published 2025 Feb 10. doi:10.1186/s40643-025-00844-1.

（四）Nature 子刊（Nature microbiology）：西兰花芽中的萝卜硫素或有助于降血糖，但效果因肠道微生物群而异

近日，瑞典哥德堡大学的研究人员发现，西兰花芽中的一种化合物萝卜硫素可能有助于降低糖尿病前期患者的血糖水平，且该化合物对具有特定代谢类型和特定肠道细菌的人更有效。该研究题为“Effect of broccoli sprout extract and baseline gut microbiota on fasting blood glucose in prediabetes: a randomized, placebo-controlled trial”，发表在 Nature microbiology 杂志。

西兰花中富含一种名为萝卜硫素（sulforaphane）的活性物质。早期研究发现，这种植物化合物不仅具有抗氧化、抗炎等多种生物学功能，还有助于抑制肝脏中糖异生的过程，从而降低血糖水平。此次，研究团队将目光聚焦于西兰花芽提取物（BSE），以进一步验证其对糖尿病前期人群的潜在作用。

研究方法：研究人员开展了一项随机、双盲、安慰剂对照试验。研究团队共招募了糖尿病前期且未接受药物治疗的个体，并将其随机分配至 BSE 组或安慰剂组。受试者每日服用相应试剂，持续干预 12 周。

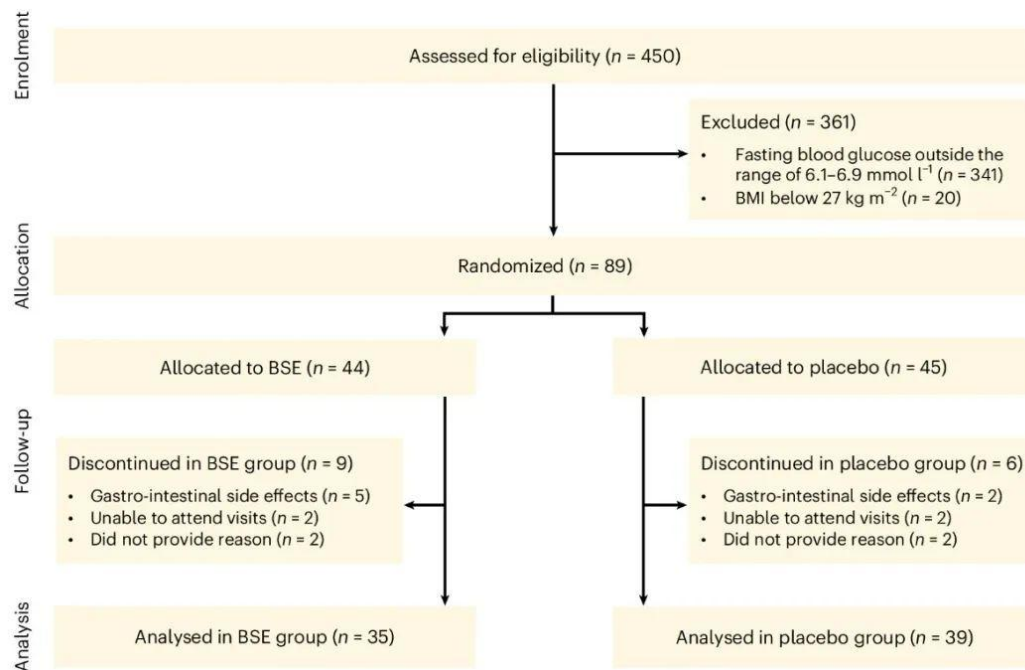


图 1：以 CONSORT 图表示的研究概况

为了确保研究的科学性，研究人员对受试者的饮食、运动及生活习惯进行了监测，最大程度上排除了其他因素对血糖水平的干扰。实验结束后，研究人员对两组受试者的空腹血糖水平、胰岛素敏感性等指标进行了详细分析。

研究结果：BSE 显著降低血糖水平。实验结果表明，与对照组相比，BSE 组受试者的空腹血糖水平显著降低。接下来，研究人员通过事后探索性分析研究了特定的临床和病理生理特征是否与对 BSE 的代谢反应有关。最后，51 名研究参与者（29 名 BSE，22 名对照组）具有轻度与年龄相关的糖尿病（MARD）的典型特征，BMI、胰岛素抵抗、脂肪肝指数和胰岛素分泌相对较低。进一步分析显示，BSE 的疗效与受试者肠道微生物群的组成密切相关。

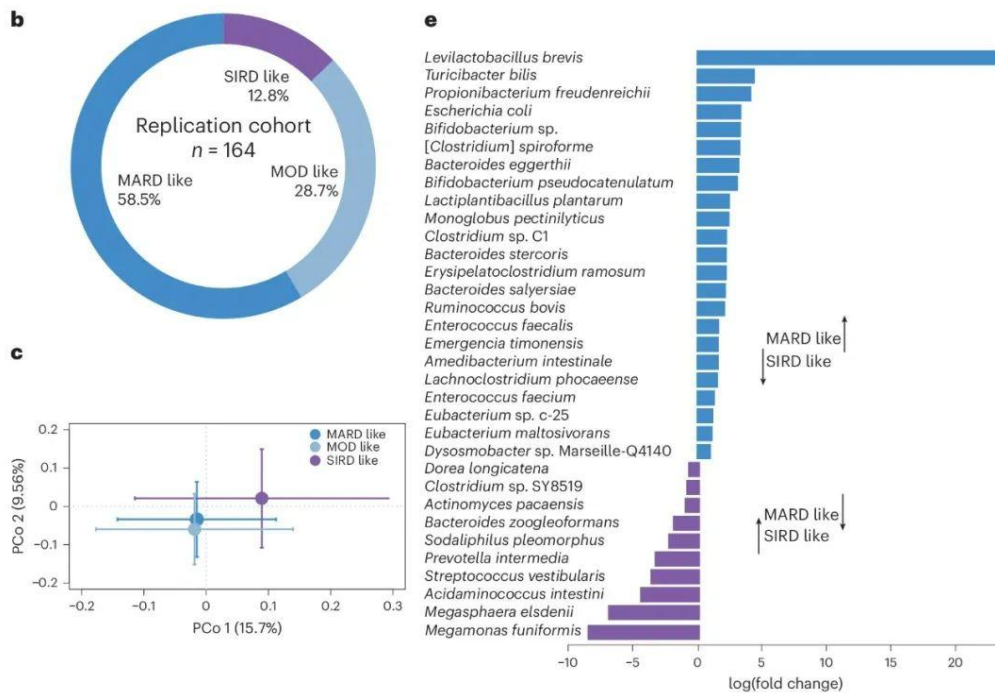


图 3：参与者分布和肠道微生物群组成

研究人员发现，某些有益菌群（如 *Levilactobacillus* 和 *Lactiplantibacillus*）的丰富度较高者，其血糖水平下降的幅度更明显。也就是说，肠道菌群的差异可能直接影响 BSE 的降血糖效果。这一发现进一步揭示了肠道微生物在代谢健康中的关键作用，为糖尿病的个性化治疗带来了新的思路。尽管具有 MARD 样特征的参与者对 BSE 的平均血糖反应更大，但所有具有 MARD 样特征的个体的反应并不一样。为了进一步了解除了病理生理集群之外，哪些因素会影响血糖反应，作者在事后分析中对比了对 BSE 表现出明显反应的参与者与其余参与者。在 13 位明显反应者中，11 位属于具有 MARD 样特征的集群，进一步证实了 MARD 特征对治疗反应很重要。此外，作者观察到明显反应者的基线肠道菌群组成与其余者有显著差异，治疗后没有进一步变化。

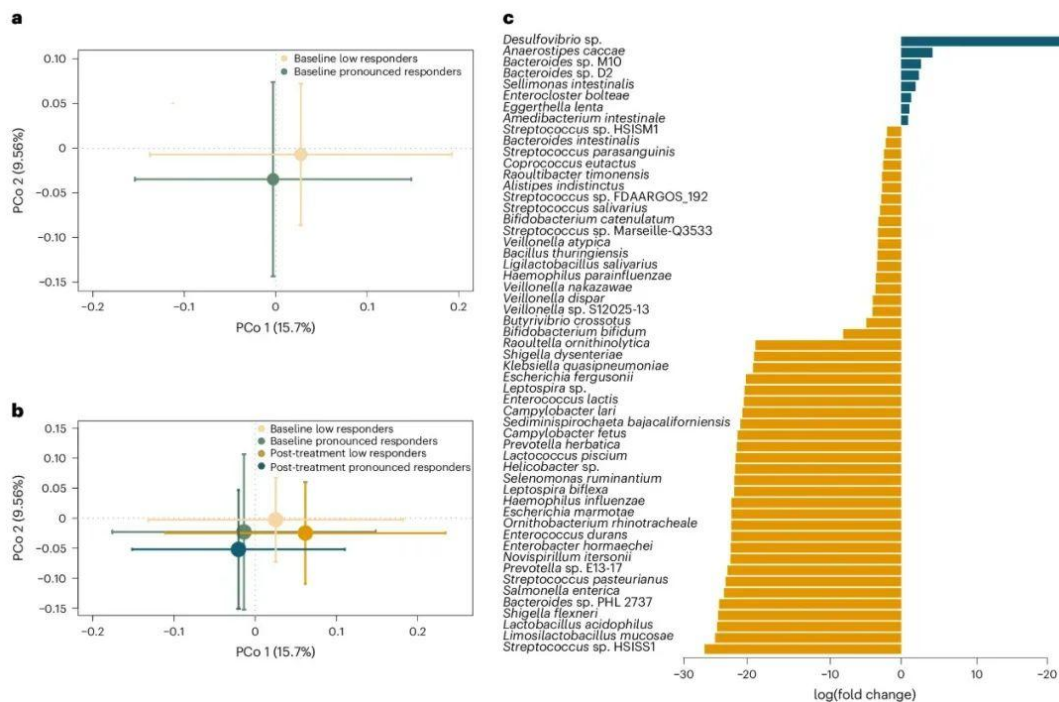


图 2：对 BSE 有不同反应的参与者的肠道菌群概况

研究的局限性与未来展望

尽管 BSE 在本次试验中展现出积极的血糖调节效果，但研究人员也指出，仍需进一步探索其在更大样本量及长期干预中的安全性和有效性。此外，肠道菌群的个体差异可能会导致不同人群对 BSE 反应存在显著差异，这为个性化治疗提供了新的思路。

未来，科学家们计划开展更大规模的临床试验，以确认 BSE 的长期疗效，并深入探讨其作用机制。同时，针对肠道菌群的研究也有望为糖尿病治疗开辟更加精准的干预策略。

结论：本次研究不仅证实了西兰花芽提取物在降血糖方面的积极作用，还进一步揭示了肠道菌群在糖尿病干预中的关键影响。作为一种天然来源的植物提取物，BSE 的安全性和耐受性较高，或许能成为未来糖尿病前期人群的重要干预手段。不过，研究人员也提醒，尽管 BSE 显示出较好的疗效，但不应将其视为糖尿病治疗的“特效药”，更不能替代健康的生活方式。通过均衡饮食、适量运动及良好生活习惯，才能真正将糖尿病的风险降到最低。

参考文献：Dwibedi, C., Axelsson, A. S., Abrahamsson, B. et al. Effect of broccoli sprout extract and baseline gut microbiota on fasting blood glucose in prediabetes: a randomized, placebo-controlled trial. Nat

<https://doi.org/10.1038/s41564-025-01932-w>.

（五）南京中医药大学杨焱、顾春艳教授团队在 APSB 发表关于毒性中药创新靶标挖掘与秋水仙碱“老药新用”在骨髓瘤治疗中的进展

2025 年 3 月 2 日，南京中医药大学杨焱、顾春艳教授团队联合南通大学附属医院血液科黄红铭教授团队及四川大学戚世乾教授团队在 *Acta Pharmaceutica Sinica B* 期刊在线发表题为“SAE1 promotes tumor cell malignancy via SUMOylation and liquid-liquid phase separation facilitated nuclear export of p27”的研究性论文。

我国作为中医药资源大国，基于中药来源的天然化合物开发抗肿瘤药物，不仅体现了中医药理论的原创性优势，更为现代肿瘤治疗提供了独特的分子探针与研究范式。值得注意的是，近年来研究发现细胞内蛋白质稳态失衡及其翻译后修饰（Post-translational modifications, PTMs）的动态调控在肿瘤发生发展中发挥关键作用，这一机制在多发性骨髓瘤（Multiple Myeloma, MM）等恶性肿瘤中尤为显著。将中药活性成分研究与 PTMs 调控网络相结合，通过高通量筛选和组学技术挖掘肿瘤治疗新靶点，不仅能够突破传统抗肿瘤药物的研发瓶颈，更可为开发具有精准调控功能的 PTM 靶向疗法开辟新路径，具有重要的科学价值与临床应用前景。

该研究基于“以毒攻毒”的中医理论，系统探究了秋水仙素和秋水仙碱抗 MM 的作用，并利用 Cy5 标记的秋水仙来源天然化合物探针进行人蛋白质组微阵列筛选，发现潜在 MM 靶点——SAE1（SUMO1-activating enzyme subunit 1）。进一步深入机制研究发现，SAE1 不仅可以 SUMO 化修饰 p27 的 K134 和 K190 位点从而增强 p27 的液液相分离（LLPS），还对“经典抑癌基因”p27 在细胞核内外的定位产生重要影响，SUMO 化诱导的 p27 核输出可以促进 MM 细胞恶性增殖，揭示了 PTMs 在内在紊乱蛋白相变中的潜在作用机制和功能重要性。研究表明，秋水仙碱可以靶向 SAE1 从而破坏 p27 的 SUMO 化，在多种癌症的体内外实验中呈现出优异的抗癌作用。

基于前期研究的突破性发现，杨焱教授、顾春艳教授团队与南通大学附属医院黄红铭教授团队开展深度合作研究，锁定通过高通量药物筛选技术发现的恶性

肿瘤原创靶标抑制剂——秋水仙碱，系统探索其“老药新用”的潜在治疗价值。该项临床试验共纳入 56 例 MM 患者，研究数据显示：秋水仙碱联合治疗方案组较对照组呈现显著疗效优势，且药物安全性特征良好。值得注意的是，通过 Kaplan-Meier 生存分析发现，治疗组无进展生存期（PFS）较对照组延长。该研究不仅为秋水仙碱的肿瘤治疗应用提供循证依据，更为毒性中药来源天然产物的现代化开发提供启示：通过精准靶向筛选与转化医学研究策略，可实现传统药物的治疗价值重构。

参考文献：<https://doi.org/10.1016/j.apsb.2025.02.011>.

（六）黄连素在复发性艰难梭菌感染治疗中成效显著，通过调节肠道菌群、减轻炎症等机制发挥关键作用

近期，发表于 *Int J Antimicrob Agents* 的一项研究 *Efficacy and the underlying mechanisms of berberine in treatment of recurrent Clostridioides difficile infection* 为攻克 rCDI 带来了新的曙光。来自多个科研机构的研究人员对黄连素（BBR）展开研究。黄连素是一种从黄连中提取的天然五环状异喹啉生物碱，在亚洲，它早已被用于肠道感染的治疗，价格亲民。然而，其对 rCDI 的疗效和作用机制此前并不明确。

在本研究中，研究人员发现，黄连素在治疗 rCDI 方面呈现出多方面的积极效果：在改善疾病严重程度和提升生存率方面，黄连素对原发性 CDI 的作用并不显著，但在 rCDI 小鼠模型中表现优异。联合使用黄连素和万古霉素治疗的小鼠，在停止万古霉素治疗后，体重下降幅度和疾病活动指数（DAI）评分都明显低于仅使用万古霉素治疗的小鼠，生存率更是大幅提高（90% vs 40%）。这表明黄连素能够显著减轻 rCDI 的严重程度，大大增加小鼠的生存机会。

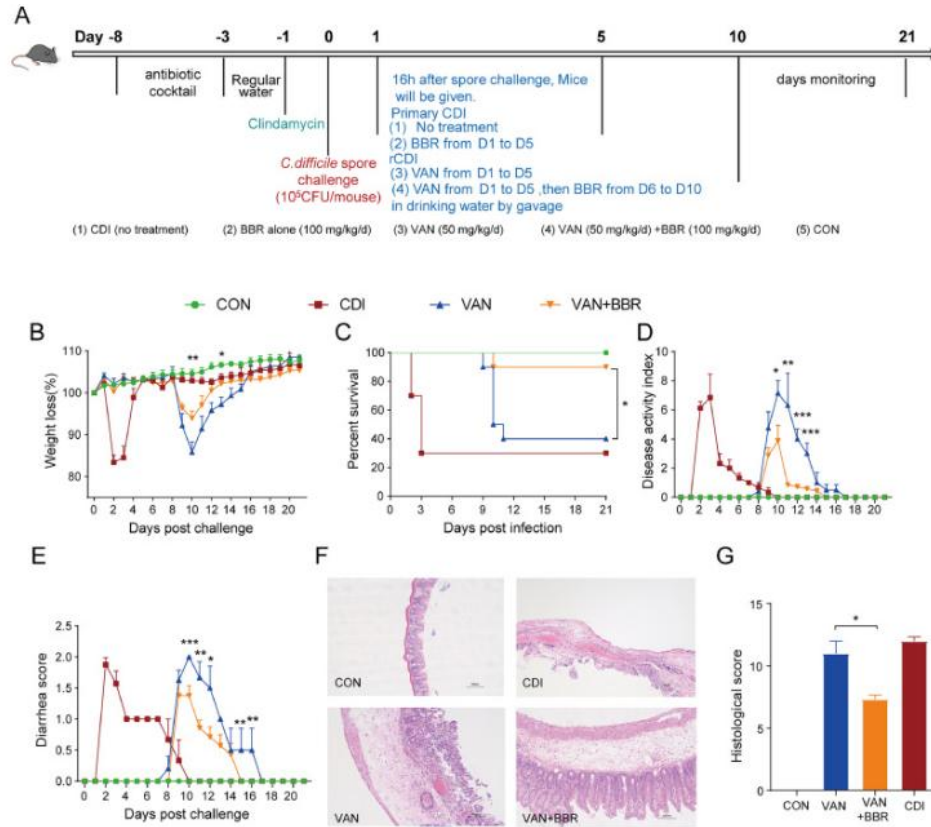


图 1. 黄连素改善了万古霉素诱导的复发性艰难梭菌感染

肠道上皮屏障的完整性对于肠道健康至关重要，而黄连素在这方面发挥了关键作用。它可以提高紧密连接蛋白（如 ZO-1、E-cadherin 和 Occludin）的表达水平，这些蛋白是维持肠道上皮屏障完整性的重要组成部分。这意味着黄连素能够有效修复 rCDI 小鼠受损的肠道上皮屏障，保障肠道正常功能的运转。

黄连素还展现出强大的抗炎能力。通过一系列实验分析发现，黄连素与炎症相关的通路呈负相关，能够显著抑制 TNF 信号通路、JAK-STAT 信号通路等炎症相关通路的活性。同时，它还降低了盲肠和血清中多种炎症因子的水平，比如 IL-1 β 、TNF- α 、GM-CSF 等，有效减轻了身体的炎症反应。

肠道菌群的平衡与 rCDI 的发生发展密切相关，黄连素在调节肠道菌群方面也有突出表现。16S rRNA 测序结果显示，黄连素虽然没有改变肠道菌群的多样性，但显著调整了菌群结构。它增加了厚壁菌门的相对丰度，降低了变形菌门的含量。在属水平上，提高了 *Blautia* 和 *Bilophila* 的水平，抑制了 *Proteus* 的生长。这些变化有助于优化肠道微生态环境，对抑制 rCDI 的发展起到了积极作用。

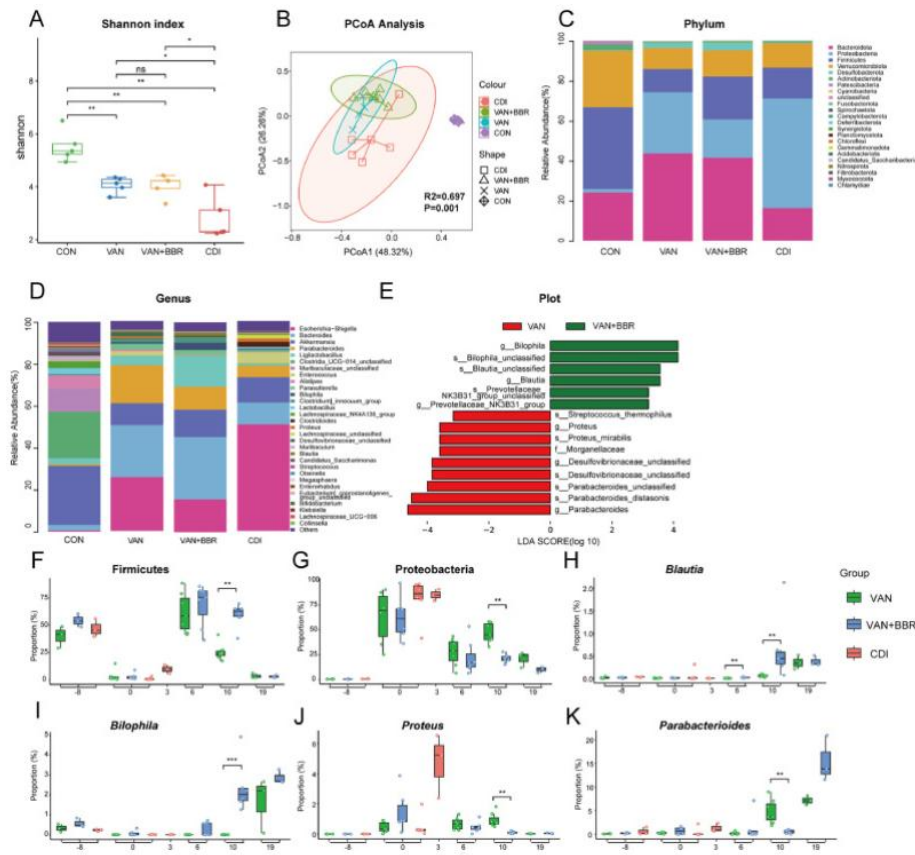


图 2. 黄连素调节复发性艰难梭菌感染小鼠的肠道菌群

另外，黄连素能够增加 rCDI 小鼠体内的乙酸浓度。乙酸作为短链脂肪酸的一种，与 *Blautia* 呈正相关。已有研究表明，乙酸可通过游离脂肪酸受体 2 (FFAR2) 协调中性粒细胞和 3 型天然淋巴细胞 (ILC3) 的反应，增强机体对艰难梭菌的抵抗能力。

在体外实验中，黄连素对 rTcdB 诱导的小鼠肠道类器官损伤具有保护作用。它能够减少肠道类器官的损伤，提高细胞活力，改善细胞超微结构，并增加紧密连接蛋白 Occludin 的 mRNA 水平，进一步证实了黄连素对肠道上皮细胞的直接保护作用。

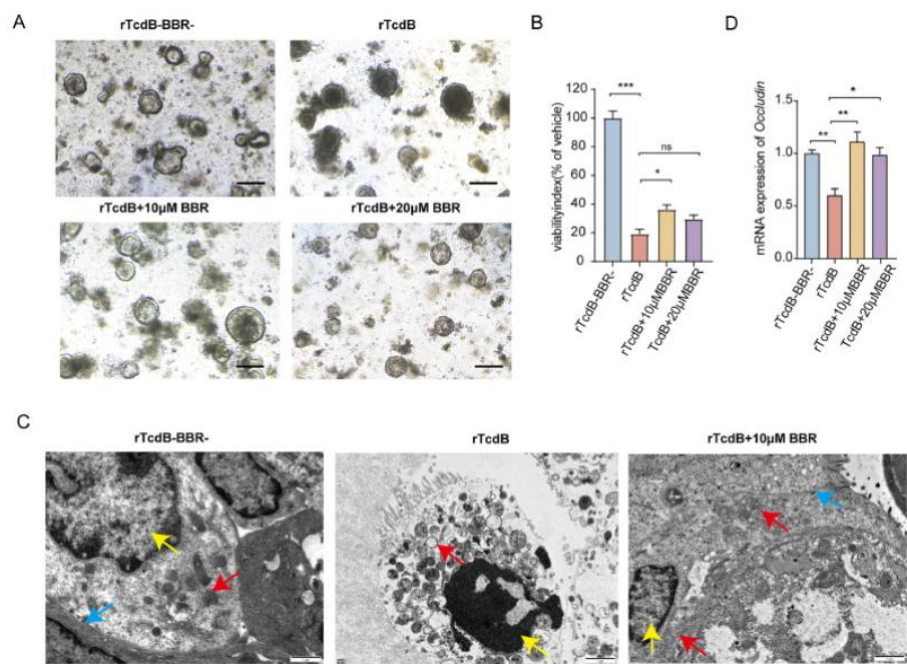


图 3. rTcdB ± BBR 对小鼠结肠类器官的影响

总的来说，这项研究揭示了黄连素在治疗 rCDI 方面具有潜在的重要价值。它通过多种机制，包括促进肠道上皮屏障的完整性、减轻炎症反应、调节肠道菌群结构以及细菌代谢物浓度，对 rCDI 起到了保护作用。

不过，目前这些研究成果还主要基于动物模型和体外实验。要将黄连素真正应用于临床治疗 rCDI，还需要开展更多严谨的临床试验，进一步验证其安全性和有效性。期待在未来，随着研究的深入，黄连素能成为治疗 rCDI 的有效药物，为广大患者带来新的希望，帮助他们摆脱疾病的折磨，恢复健康。

参考文献：Wang L, Xu T, Wu S, Zhao C, Huang H. Efficacy and the underlying mechanisms of berberine in treatment of recurrent *Clostridioides difficile* infection. *Int J Antimicrob Agents*. Published online February 20, 2025. doi:10.1016/j.ijantimicag.2025.107468.

（七）吉林农大与沈阳农大联合揭示：松杉灵芝多糖促进免疫全面提升，结直肠癌治疗迎来新曙光

近期，一篇题为“Structural characterization and anti-colorectal cancer activity of a fucogalactan purified from *Ganoderma tsugae*”的论文详细探讨了从松杉灵芝子实体中分离并纯化出的一种岩藻半乳聚糖（GTP-a2）在抗结肠炎相关癌症（CAC）方面的活性及其潜在作用机制。

GTP-a2 抑制 AOM/DSS 诱导的小鼠结直肠肿瘤的发展

研究针对 AOM/DSS 诱导的小鼠模型,探讨了 GTP-a2 在抗结肠癌方面的功能。经处理的 AOM/DSS 组小鼠结直肠肿瘤体积及数量均有所增加。然而,在 GTP-a2 给药后,观察到结肠肿瘤的数量和大小均显著降低(图 2B, F)。此外,结肠重量指数和出血情况亦得到明显缓解(图 2B, G)。组织学检查揭示,AOM/DSS 诱导的小鼠结肠中出现了复杂的隐窝出芽、发育不良和增生现象,而经过 GTP-a2 处理后,这些组织病理学改变显著减轻(图 2C)。与未处理的 AOM/DSS 组相比,GTP-a2 处理组小鼠的 Ki67 和 Caspase-3 表达降低,这表明肿瘤的侵袭能力有所下降(图 2D, E)。

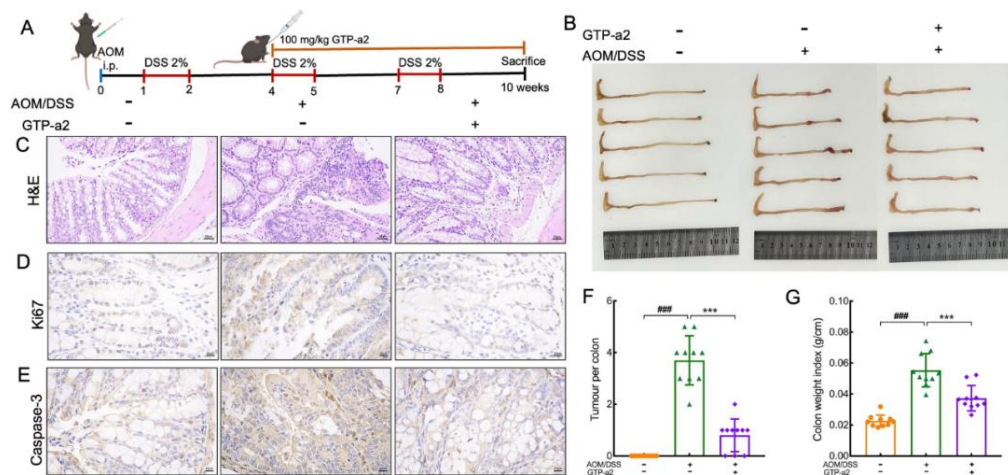


图 2 GTP-a2 抑制小鼠结直肠肿瘤的发展

GTP-a2 调节 AOM/DSS 诱导的小鼠结肠中的代谢物

研究在结肠中共鉴别出 576 种代谢产物,涵盖脂质及类似脂质分子(占 31.0%)、有机酸及其衍生物(占 30.9%)、有机杂环化合物(占 12.9%)(图 3A)。PCA 图揭示,GTP-a2 显著影响了结肠中的代谢产物水平(图 3B)。与正常组相比,经 AOM/DSS 处理的对照组有 348 种代谢产物发生变化,而经 GTP-a2 处理的 AOM/CSS 组则有 304 种代谢产物发生改变。进一步分析显示,与 AOM/DSS 组相比,GTP-a2 处理的小鼠代谢产物水平上升了 17 种,下降了 32 种。根据 VIP 评分大于 1.5 和 p 值小于 0.05 的标准,三组间共有 30 种代谢产物水平存在显著差异(图 3D)。GTP-a2 治疗后,与蛋白质消化和吸收、癌症中心碳代谢、丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸代谢以及矿物质吸收相关的 20 种代谢途径亦出现变化(图 3E)。在这些显著变化的差异代谢产物中,ophiobolin A 表现出抗癌活性,GTP-a2 处理

的 AOM/DSS 组中显著增加。

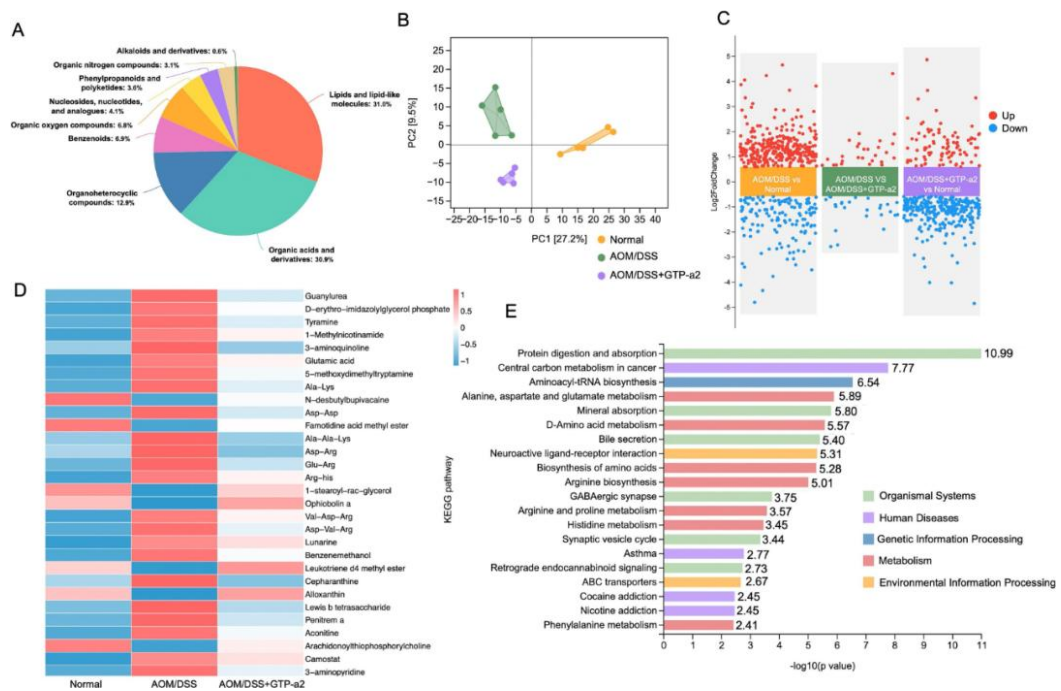


图 3 GTP-a2 调节小鼠结肠代谢产物水平

GTP-a2 调节 AOM/DSS 诱导的小鼠结肠中的蛋白质

蛋白质组学分析揭示，在正常与未经处理的 AOM/DSS 组之间，存在 192 种差异表达蛋白质。进一步比较未经处理与 GTP-a2 处理的 AOM/DSS 组，发现 11 种蛋白质表达下调，5 种蛋白质表达上调 ($p < 0.05$) (图 4A)。通过三组比较分析，确定了 11 种表达显著变化的蛋白质 (差异倍数 ≥ 2.0 , $p < 0.05$)。在未经处理的 AOM/DSS 组中，观察到 6 种蛋白质表达下调，包括 Aldh1a3、Cma1、Slc39a4、Dmbt1、Clca3b 和 advillin，而 GTP-a2 处理后这些变化被逆转 (图 4B)。KEGG 富集分析指出，主要受影响的途径涉及病毒蛋白与细胞因子及细胞因子受体的相互作用，以及 IL-17 信号通路 (图 4C)。代谢组学与蛋白质组学结果的相关性分析显示，Aldh1a3、Cma1、Slc39a4、Dmbt1、Clca3b 和 advillin 与代谢物变化相关 (图 4D)。Aldh1a3 作为癌症干细胞标记物，在肿瘤组织中高度表达，激活 PI3K/AKT 途径，促进癌症侵袭和迁移。与正常组相比，AOM/DSS 诱导的结肠中 Aldh1a3 表达水平升高，GTP-a2 处理逆转了这一变化 (图 4E, F)。

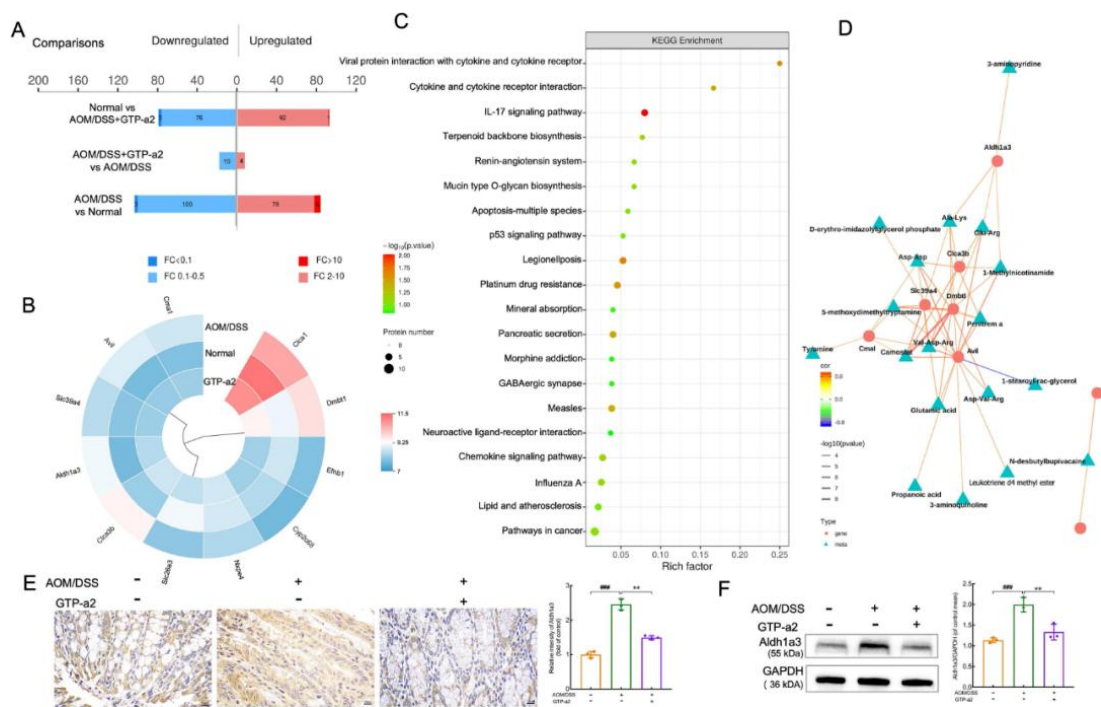


图 4 小鼠结肠的蛋白质组学分析

GTP-a2 通过巨噬细胞极化抑制 mTOR/PI3K/AKT 信号传导调节免疫功能

与对照组相比，AOM/DSS 诱导的结肠 p-mTOR (200.52%)、p-PI3K (170.50%) 以及 p-AKT (175.59%) 的表达水平显著上升。GTP-a2 显著逆转了这些上升趋势 (图 5A)。此外，与未处理的 SW480 细胞相比，0.5 和 1mg/mL 浓度的 GTP-a2 均导致 Aldh1a3、p-mTOR、p-PI3K 和 p-AKT 的表达水平显著降低 (图 5B)。

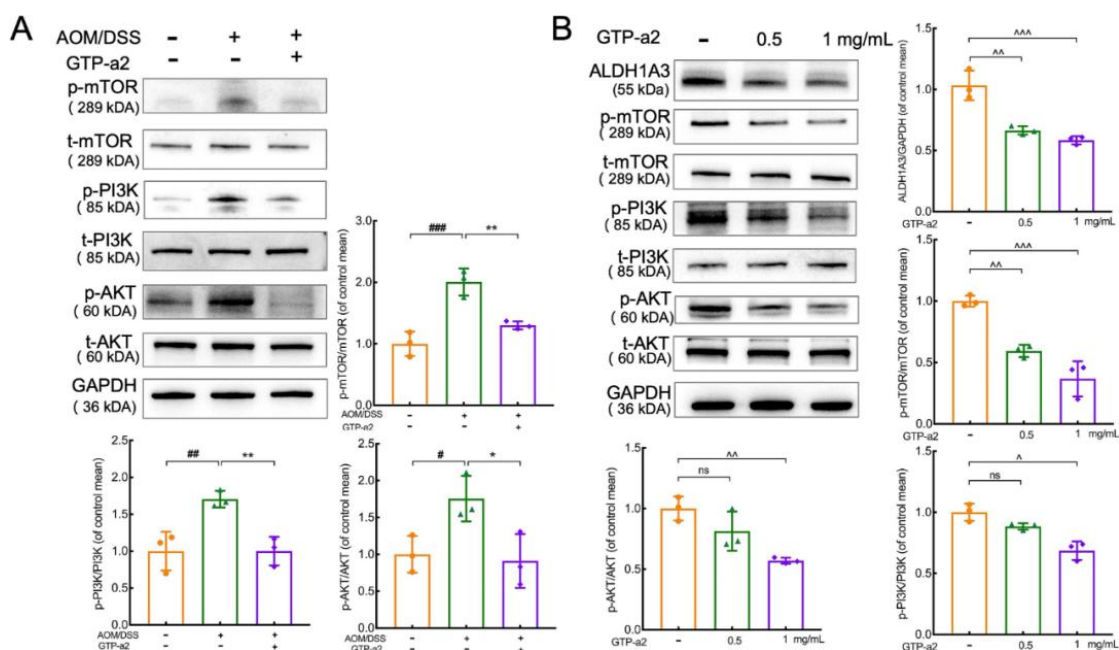


图 5 GTP-a2 调节 mTOR/PI3K/AKT 信号传导

免疫组织化学分析揭示，相较于对照组，经 AOM/DSS 诱导的结肠组织中，IFN- γ ($p<0.01$)、TGF- β ($p<0.01$)、IL-17A ($p<0.01$) 的表达显著增强。与仅接受 AOM/DSS 诱导的小鼠相比，GTP-a2 显著降低了 IFN- γ 、TGF- β 、IL-17A 的水平，并同时提升了 IL-4 在结肠中的表达水平。结果表明，Th1 和 Th17 细胞的数量减少，而 Th2 细胞的数量增加（图 6）。

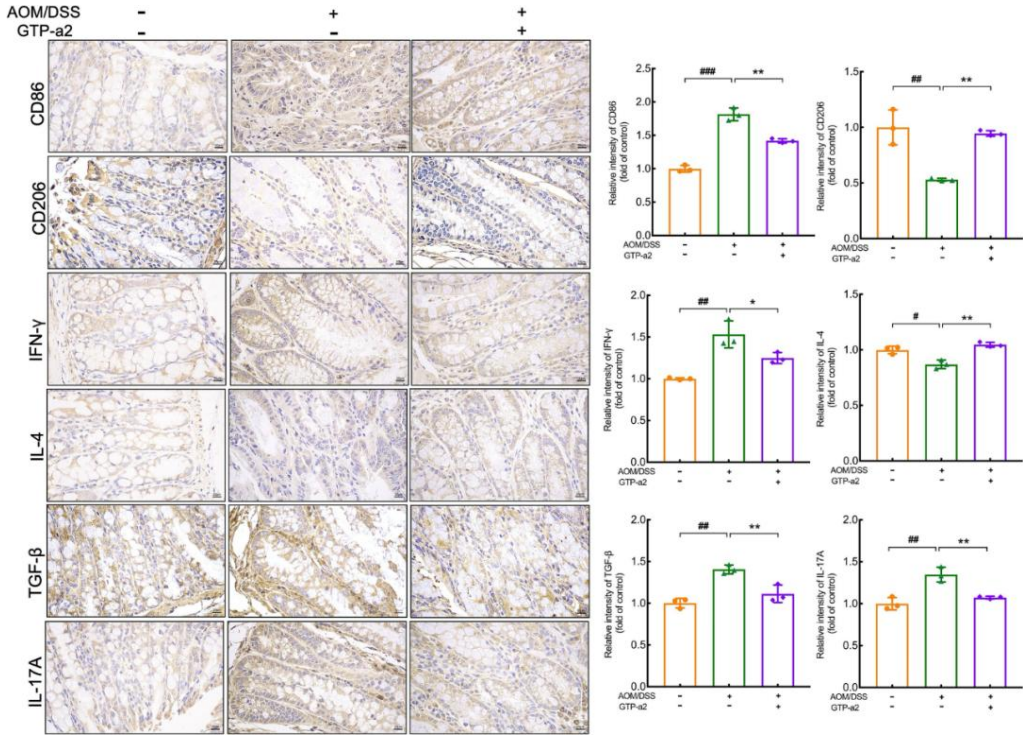


图 6 GTP-a2 调节小鼠结肠中免疫细胞其标志蛋白的表达

结论：GTP-a2 能够通过调整 AOM/DSS 引发的小鼠结肠内的代谢产物和蛋白质含量，从而缓解 CAC。进一步地，GTP-a2 通过 mTOR/PI3K/AKT 信号传导途径调节 Aldh1a3 的表达水平，抑制巨噬细胞的极化现象，进而调节免疫反应，为 GTP-a2 在 CAC 治疗中的潜在应用提供了有力的证据支持。

参考文献：Zhang X, Liu S, Wu K, Shu L, Li Y, Li L, Wang D. Structural characterization and anti-colorectal cancer activity of a fucogalactan purified from *Ganoderma tsugae*. *Carbohydr Polym.* 2025 Mar 15;352:123203. doi: 10.1016/j.carbpol.2024.123203.

（八）揭示白头翁苷 B4 在急性痛风性关节炎中的确切作用机制

白头翁的主要生物活性成分包括五环三萜皂苷、木酚素以及黄酮类化合物，其中白头翁苷 B4 (B4) 是中国药典中的关键质量控制指标。研究已证实 B4 具备

抗炎、抗肿瘤、抗病毒、肾保护以及免疫调节的功效。先前的研究表明，B4 能够减轻急性痛风性关节炎大鼠的关节肿胀，降低血清中的炎症因子水平，并展现出显著的抗痛风性关节炎效果。尽管如此，B4 在急性痛风性关节炎中的确切作用机制尚未完全明了。

近日，一篇名为 “Anemoside B4 targets NEK7 to inhibit NLRP3 inflammasome activation and alleviate MSU-induced acute gouty arthritis by modulating the NF- κ B signaling pathway” 的文章探讨了 B4 在 MSU 诱导的急性痛风性关节炎中的治疗机制及其保护作用。

研究方法：运用综合的体内外实验方法对 B4 的作用机制进行检测。主要包括体外实验涉及 Western blot、共免疫沉淀（Co-IP）以及免疫荧光分析，旨在评估 NLRP3 炎症小体成分及其与 NEK7 的相互作用。通过分子对接、表面等离子体共振（SPR）、细胞热位移试验（CETSA）、药物亲和响应靶点稳定性（DARTS）、NEK7 基因沉默以及位点特异性氨基酸突变实验，对 B4 与 NEK7 的结合进行深入评估。在体内实验中，采用 MSU 诱导的急性痛风性关节炎小鼠模型和 NEK7 敲除小鼠模型，以验证 B4 的治疗效果及其特异性。

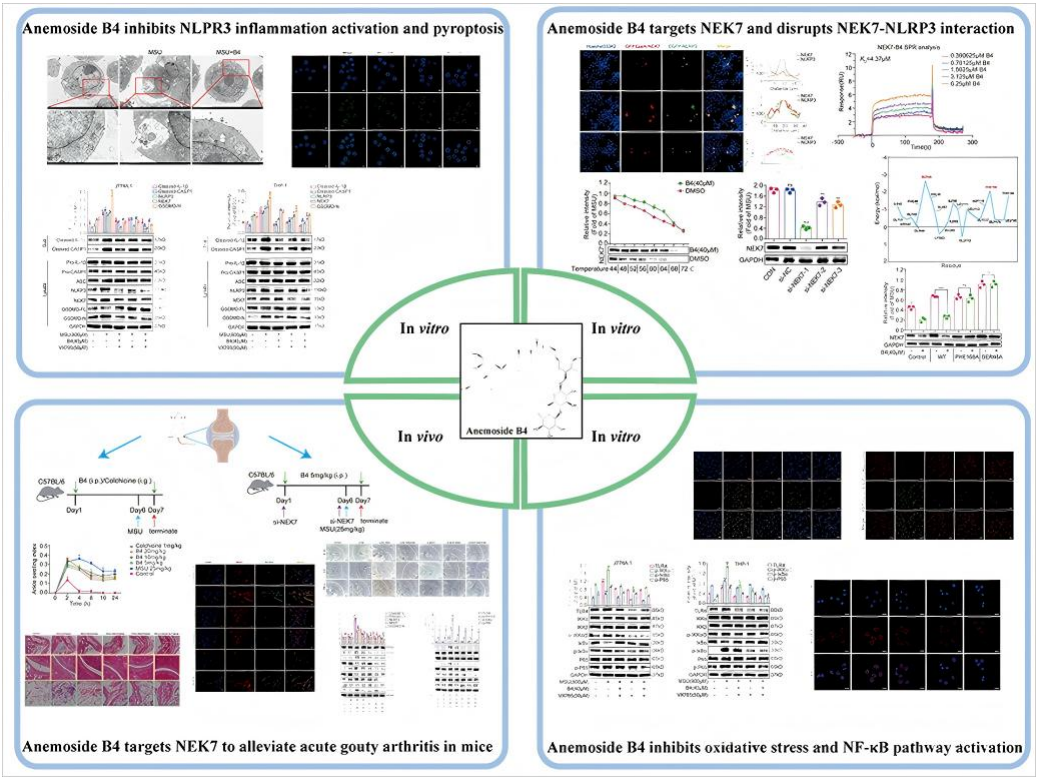


图 1 研究方法图解

研究结果：该研究首次证实了 B4 通过直接作用于 NEK7 并破坏 NEK7-NLRP3

复合体，显著抑制由 MSU 引发的巨噬细胞炎症反应及焦亡现象，进而减少 NLRP3 炎症小体的激活。此外，B4 能够有效抑制由 MSU 诱导的 ROS 产生、线粒体损伤以及 NF- κ B 的激活。体内实验结果显示，B4 缓解了急性痛风性关节炎的症状，降低了 NLRP3 的表达，并在 NEK7 基因敲除小鼠模型中显示出其特异性。

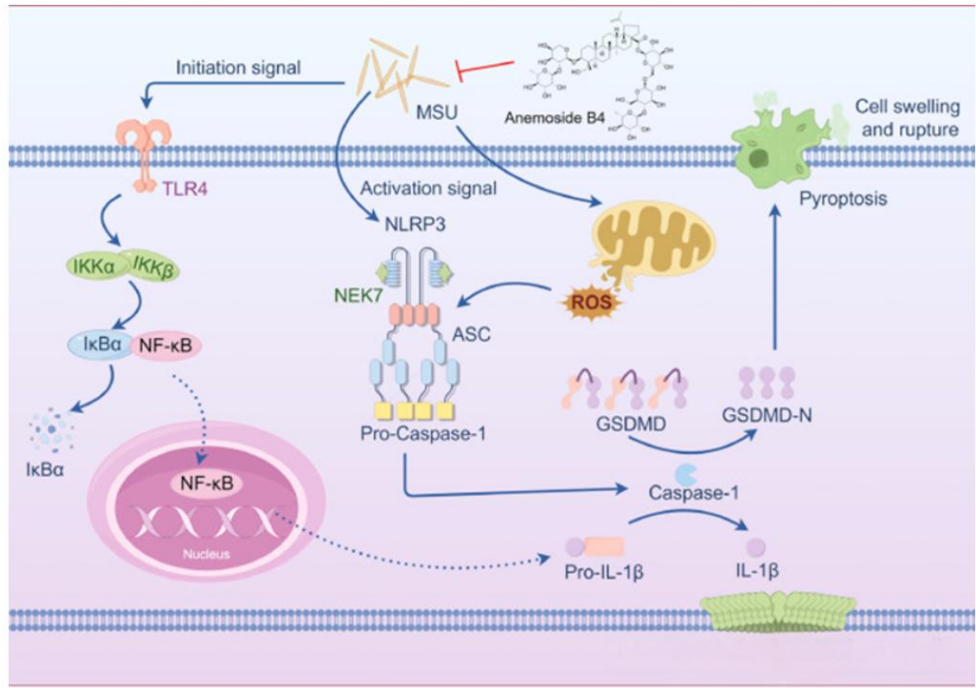


图 2 机制图

结论：B4 能够有效地抑制 NF- κ B 信号通路，并直接作用于 NEK7，阻断 NEK7 与 NLRP3 的相互作用，从而减少 NLRP3 炎症小体的活化。此外，通过抑制炎症小体的激活以及改善细胞焦亡，B4 在体内和体外实验中均显示出减轻由 MSU 诱导的急性痛风性关节炎的效果。结果表明，B4 作为一种潜在的治疗急性痛风性关节炎的候选药物，具有显著的前景。

参考文献：Xinghua Ni , Qinqin Wang , Yujie Ning , Jingyu Liu , Qian Su , Shang Lv , Yulin Feng , Shilin Yang , Renyikun Yuan , Hongwei Gao. Anemoside B4 targets NEK7 to inhibit NLRP3 inflammasome activation and alleviate MSU-induced acute gouty arthritis by modulating the NF- κ B signaling pathway. *Phytomedicine* (2025), doi: <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2025.156407>.

（九）浙中医大：甘草提取物治疗急性咽炎的作用机制

近日，一篇名为 “Integration of transcriptomics and metabolomics

reveals the mechanism of Glycyrrhizae Radix Et Rhizoma extract inhibiting CCL5 in the treatment of acute pharyngitis” 的研究论文探索了甘草 (GRER) 治疗急性咽炎 (AP) 的机制。

GRER 对小鼠足肿胀、耳肿胀及氨诱导 AP 的抑制作用

研究采用了 1%角叉菜胶诱导的足肿胀模型和二甲苯诱导的耳水肿模型 (图 2A、B) 来进行实验。结果显示, 相较于对照组, 模型组的足部和耳部均出现显著肿胀 ($p<0.01$) (图 2C、D)。在足水肿模型中, 对照组在 2 小时后肿胀明显。然而, 低剂量和高剂量 GRER 组在 2 至 6 小时内均表现出显著的爪水肿改善和高抑制率 ($p<0.01$ 和 $p<0.05$) (图 2C)。此外, 在二甲苯诱导的耳水肿模型中, 高剂量 GRER 显著减轻了耳部肿胀 (高剂量 GRER 对耳水肿的抑制率为 79.02%) ($p<0.05$) (图 2D)。这些表明 GRER 具备显著的抗炎特性。研究还进一步通过测量白细胞 (WBC)、淋巴细胞 (LYM) 和单核细胞 (MONO) 计数, 以及咽部组织病理学检查, 评估了 GRER 治疗氨诱导 AP 的疗效。与对照组相比, 模型组的白细胞和淋巴细胞计数显著升高 ($p<0.05$) (图 2E), 高剂量 GRER 将白细胞、淋巴细胞和单核细胞计数逆转至与对照组相当的水平。组织病理学分析显示, 模型组毛细血管扩张, 炎性细胞明显浸润, 黏膜上皮受损, 高剂量 GRER 组的这些情况明显改善 (图 2F)。心、肝、脾、肾和肺的比率未见显著差异, 组织切片显示无明显病理损伤, 表明 GRER 在 180 mg/kg/d-360 mg/kg/d 剂量范围内对器官无影响 (图 2G)。综上所述, GRER 对 AP 具有显著的保护和抗炎作用。

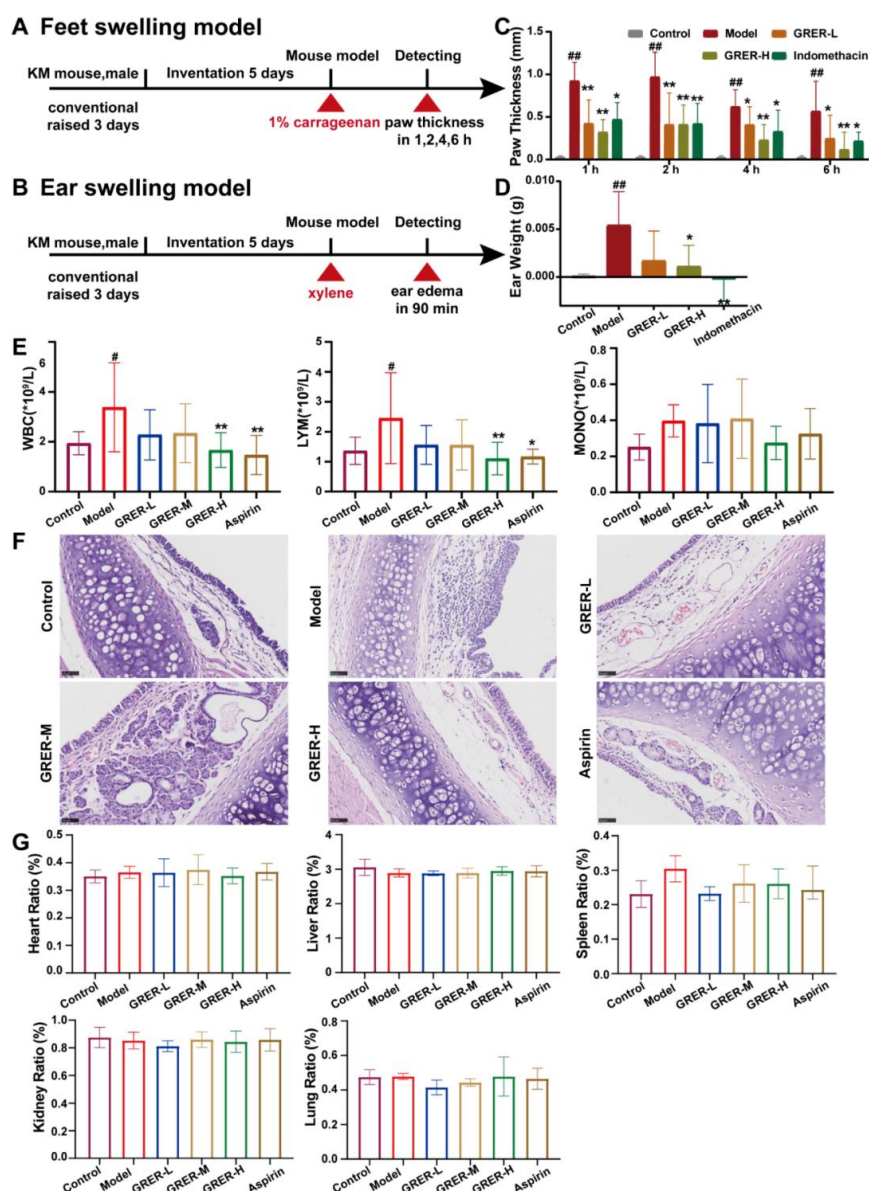


图 2 GRER 对足肿胀、耳水肿和氨性咽炎的抑制作用

GRER 抗 AP 的网络药理学分析

在从 GRER 中识别出的 17 种血清成分基础上，研究筛选出与 AP 相关的 51 个重叠靶点（图 3A）。GRER 成分靶向 AP 网络，由 70 个节点和 238 条边构成，其中关键成分如 2', 4'-二羟基二氢查耳酮（涉及 14 个靶点）、芹菜素（涉及 14 个靶点）、ISL（涉及 12 个靶点）等，均与多个靶点存在相互作用（图 3B）。此外，PPI 网络进一步确认了 TNF、IL-6、TP53、EGFR 等关键靶点的重要性，它们在 GRER 对抗 AP 的过程中扮演着关键角色（图 3C），分析揭示了 51 个靶点富集的 120 条 KEGG 信号通路。前 20 条途径涵盖了与病毒感染、信号转导、癌症和免疫系统相关的途径（图 3D、3E）。成分、靶点和通路之间的相互作用被可视化展

示，以突出 IL6 在 PI3K-Akt、JAK-STAT 和 HIF-1 等通路中的参与（图 3F）。ISL 被确认为核心成分，GRER 中的 ISL 和 18- β -甘草次酸（作为质量控制成分）均被认定为 GRER 的关键指标。研究进一步测定了 GRER 提取物中上述成分的含量，GRER 提取物中 ISL 的含量为 3.28mg/g，保留时间为 13.51 分钟；18- β -甘草次酸为 0.60mg/g，保留时间为 25.40 分钟（图 3G）。血清中 ISL 和 18- β -甘草次酸的测定方法也显示出良好的线性关系（相关系数 $r>0.999$ ），校准曲线信息详见表 S5。在室温下，GRER-H 溶液后血清中 ISL 的含量为 20.63 ng/mL，保留时间为 1.50 分钟；18- β -甘草次酸的含量为 1016.6 ng/mL，保留时间为 6.84 分钟（图 3H）。此外，空白血清样品色谱图未显示 ISL 和 18- β -甘草次酸的强度，显示出良好的特异性。

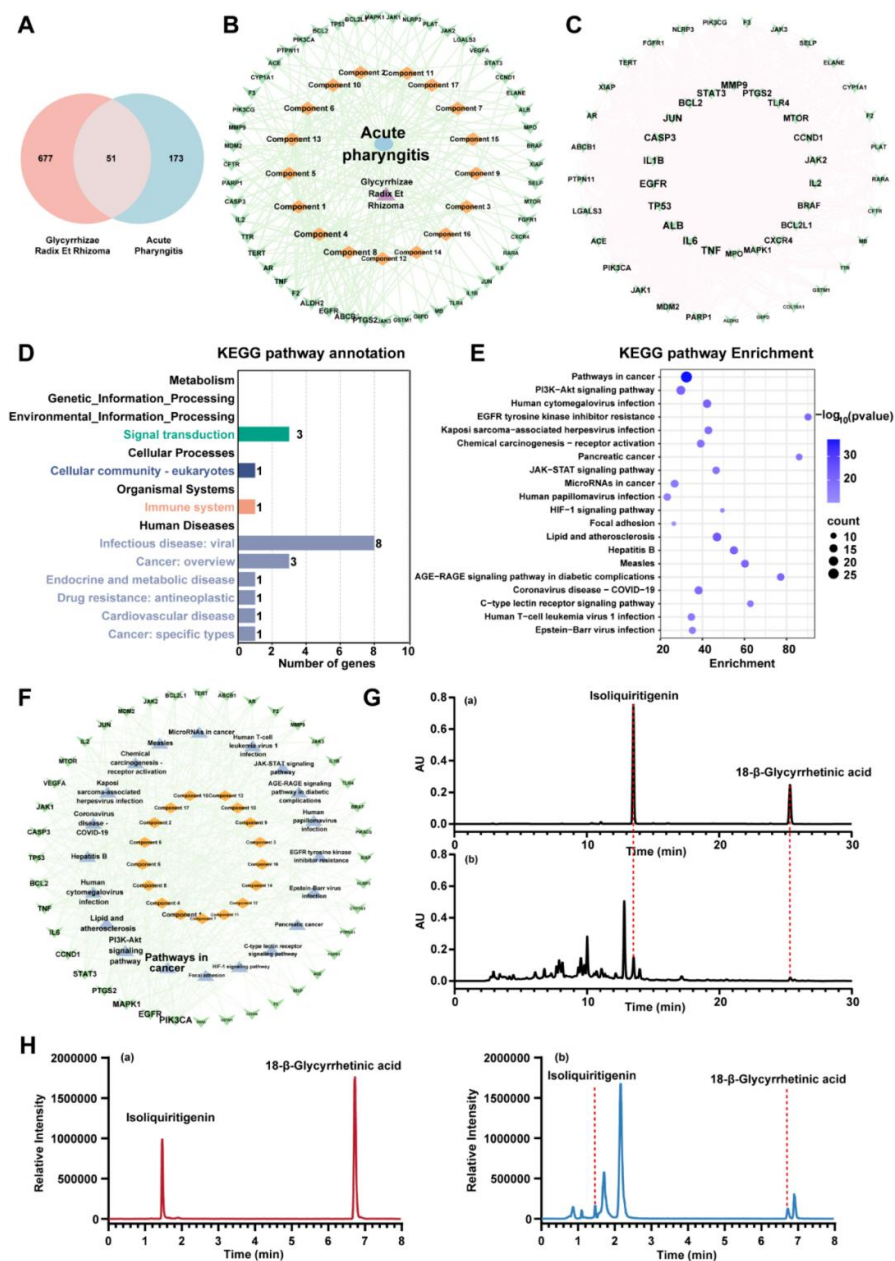


图 3 网络药理学分析

GRER 对咽组织转录组的影响

RNA 测序技术 (RNA-Seq) 被应用于分析对照组、模型组以及 GRER 组的咽部样本。通过火山图的展示, 研究观察到对照组与模型组之间存在 147 个上调基因和 54 个下调基因的差异表达基因 (DEGs), 而模型组与 GRER 组之间则有 433 个上调基因和 649 个下调基因的差异表达基因 (DEGs) (图 4A、4B)。模型组共识别出 118 个共有的 DEGs, 其中包含 13 个上调基因和 105 个下调基因 (图 4C)。研究利用热图对 Nxp1、CCL5、Adrb3 等前 10 个 DEGs 进行了分析和可视化, 结果显示与对照组和 GRER 组相比, 模型组的 DEGs 呈现上调趋势, 模型组中前 10

个下调的 DEGs 如图 4D 所示。通过 PPI 网络分析, 研究进一步筛选出 118 个 DEGs 中的关键基因, 包括 Mmp9、CCL5、Cxc11、Mmp3 和 Nqo1 等 (图 4E)。GRER 似乎通过调节这些 DEGs 对 AP 发挥保护作用。KEGG 富集分析揭示了与炎症相关的途径, 特别是 IL-17 和 TNF 信号通路 (图 4F)。基因信号通路相互作用的可视化结果表明, Mmp9、Mmp3、Cxc11 和 CCL5 在 TNF 信号通路中具有显著的富集 (图 4G)。这些发现揭示了 TNF 信号通路在调节 CCL5 及相关基因表达方面, 对 GRER 治疗 AP 所起的关键作用。

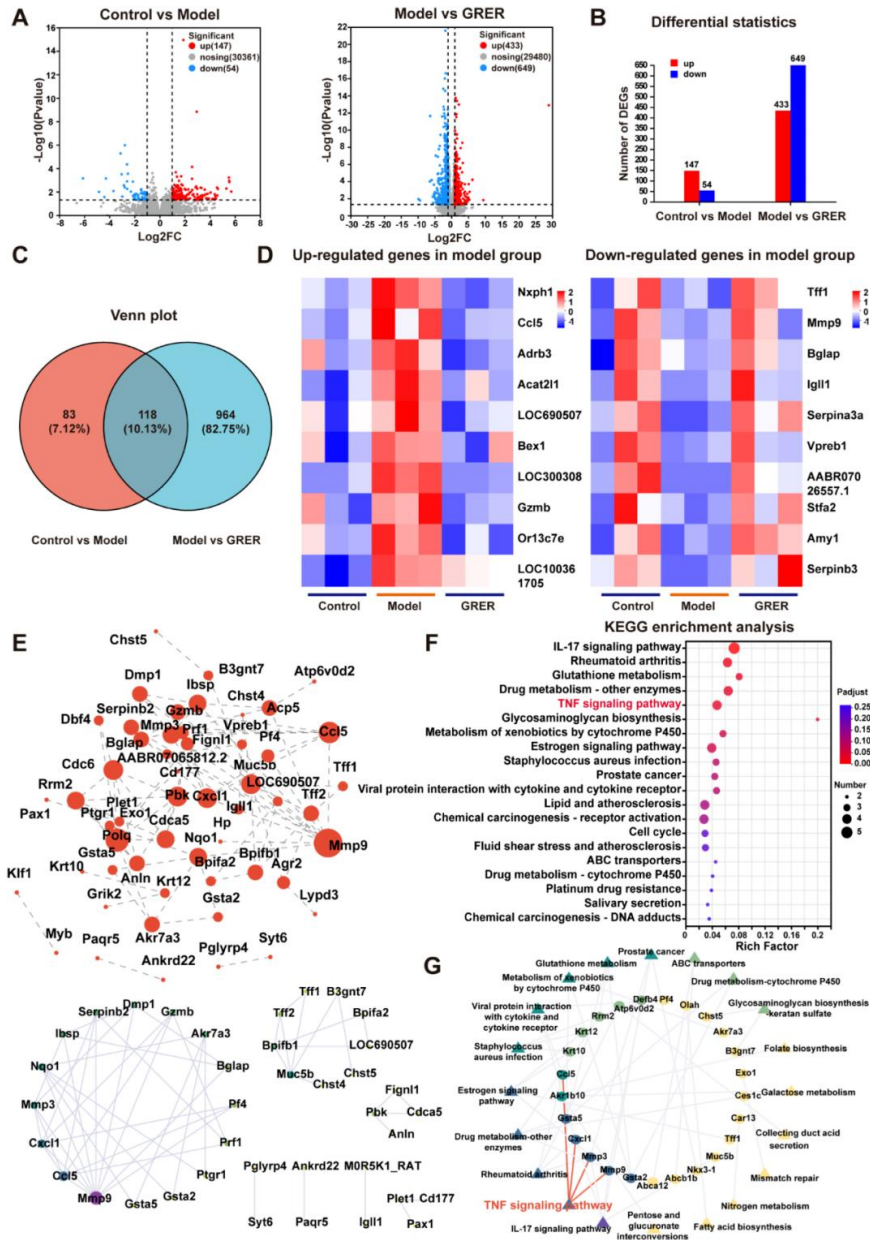


图 4 转录组学结果

GRER 和 ISL 对血清代谢谱的影响

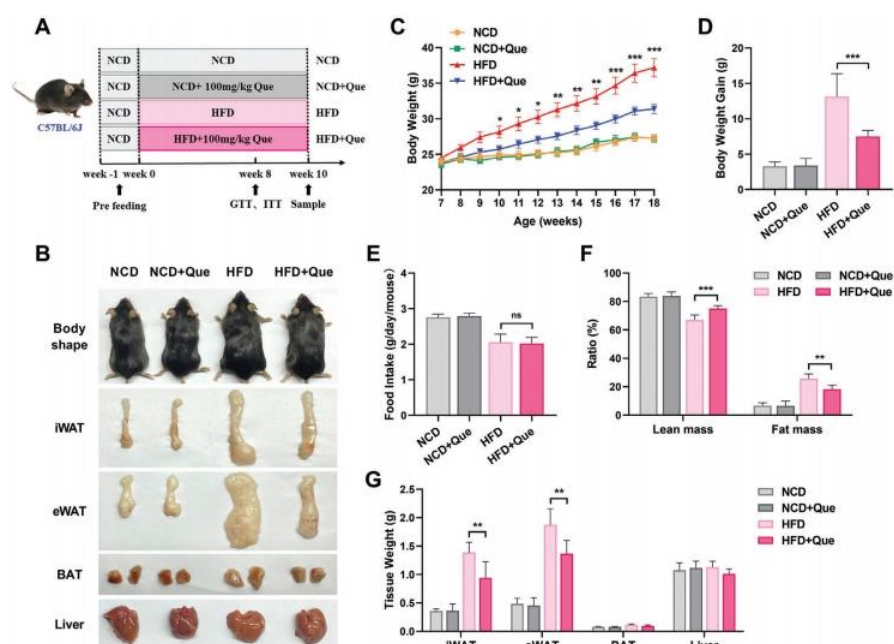
研究采用 UPLC-MS/MS 技术对对照组、模型组、GRER 组和 ISL 组的血清样本进行了分析（图 5A），共识别出 1233 种代谢物（图 5B）。PLS-DA 分析揭示了各组之间存在显著的聚类 and 分离现象（图 5C），还揭示了对照组、模型组、GRER 组和 ISL 组之间的明显聚类 and 分离。模型组与对照组、GRER 组和 ISL 组的显著分离表明，AP 模型已成功构建。此外，治疗组与对照组的紧密相关性证明了 GRER 和 ISL 对 AP 的有效性。基于 VIP 值大于 1 和 p 值小于 0.05 的筛选标准，研究者在与代谢、人类疾病和环境信息处理相关的途径中鉴定并富集了 218 种差异代谢物（DEM）（图 5D）。进一步研究发现，代谢在 GRER 对抗 AP 的有效性中扮演了关键角色，这包括脂质代谢、氨基酸代谢和碳水化合物代谢。KEGG 拓扑分析确定了前三条途径：TCA 循环、丙酮酸代谢和甘油磷脂代谢，这些途径与碳水化合物和脂质代谢相关（图 5E）。鉴于碳水化合物代谢的重要性，研究还分析了碳水化合物代谢中相关差异表达基因（DEGs）和差异表达代谢物（DEMs）的表达情况。基因热图显示，在碳水化合物代谢中，G1dc、KI、OgdhI、Pck1、HmgcIII1、Acsm5 和 Abat 基因上调，而 RGD1559559、Adh7、Ugt1a8、Akr1b10 基因下调（图 5F）。模型组中富马酸、苹果酸、D-（+）-苹果酸、2-酮戊二酸在碳水化合物代谢中的上调情况（图 5G）。基因与 DEMs 之间的关系通过可视化展示，表明 GRER 通过调节这些表达对 AP 具有保护作用（图 5H）。

(十) 浙大科研团队：槲皮素如何调控胆汁酸，有效对抗脂质堆积

日前，一篇名为“Quercetin-Driven Akkermansia Muciniphila Alleviates Obesity by Modulating Bile Acid Metabolism via an ILA/m6A/CYP8B1 Signaling”的研究深入探讨了槲皮素在缓解肥胖方面所发挥的作用。

槲皮素可以改善 HFD 诱导的肥胖和相关的代谢失调

为探究槲皮素对机体代谢及脂肪蓄积的生理效应，该研究对雄性 C57BL/6J 小鼠进行了为期 10 周的实验，期间分别给予正常饮食（NCD）、NCD 添加槲皮素（NCD+Que）、高脂饮食（HFD）以及 HFD 添加槲皮素（HFD+Que）（图 2A）。结果显示，HFD 小鼠相较于 NCD 小鼠展现出典型的肥胖特征，表明肥胖模型建立成功。经口给予槲皮素后，小鼠在高脂饮食条件下的体重（图 2B-D）、脂肪质量百分比（图 2F）、腹股沟白色脂肪组织（iWAT）及附睾 WAT（图 2B, G）均显著下降，尽管其每日平均食物摄入量无显著差异（图 2E）。HE 染色结果显示，槲皮素灌胃有效减轻了 HFD 引起的 WAT 中脂肪细胞的增大（图 2H）。鉴于肥胖常伴随代谢异常，研究还通过糖耐量试验（GTT）和胰岛素耐受性试验（ITT）评估槲皮素在维持代谢平衡中的作用。结果表明，与 HFD 小鼠相比，HFD+Que 小鼠在葡萄糖处理能力（图 2I, J）及胰岛素敏感性（图 2K, L）方面表现更佳。然而，在 NCD 喂养条件下，槲皮素处理并未导致小鼠食物消耗量、体重、体组成、组织重量、脂肪细胞大小、葡萄糖耐量或胰岛素敏感性出现显著变化。综上所述，这些发现揭示了槲皮素对 HFD 诱导的肥胖及其相关代谢功能障碍具有一定的保护作用。



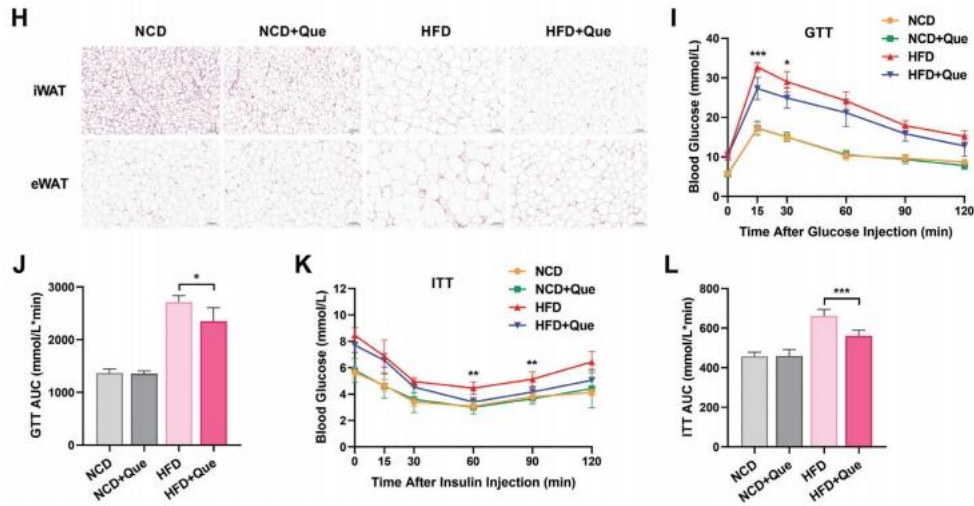


图2 槲皮素可以改善饮食引起的肥胖和相关的代谢紊乱

槲皮素重塑了微生物群的整体结构，特别是提高了 *A. muciniphila* 的丰度。研究还运用了 LEfSe 分析和 Wilcoxon 秩和检验方法识别关键的鉴别细菌属。结果发现 *A. muciniphila* 在高脂饮食加槲皮素处理的小鼠中显著富集（图 3A）。此外，Spearman 相关性分析揭示，*A. muciniphila* 是唯一与代谢参数（包括体重增加、脂肪质量百分比和内脏白色脂肪组织重量）呈现显著负相关的微生物（图 3B）。结果表明，槲皮素能够改变微生物群落结构，并增加 *A. muciniphila* 的丰度。基于此，研究推测 *A. muciniphila* 可能在槲皮素诱导的代谢改善中扮演关键角色。因此，研究对高脂饮食饲养的雄性 C57BL/6J 小鼠进行了为期 10 周的灌胃实验，分别给予磷酸盐缓冲盐水（PBS）、活的 *A. muciniphila* 或巴氏杀菌的 *A. muciniphila*，分别命名为 HFD、HFD+A. m 和 HFD+P-A. m（图 3C）。*A. muciniphila* 治疗有效减轻了体重（图 3D）和脂肪质量百分比（图 3E），这主要归因于内脏白色脂肪组织（iWAT）、皮下白色脂肪组织（eWAT）和棕色脂肪组织（BAT）重量的降低（图 3G）。此外，HFD+A. m 和 HFD+P-A. m 小鼠的血清总甘油三酯（TG）（图 3F）和脂肪细胞大小（图 3H）显著减少，葡萄糖耐量（图 3I）和胰岛素敏感性（图 3J）得到改善。尽管活性和巴氏杀菌的 *A. muciniphila* 均显示出治疗肥胖症的潜力，但活的 *A. muciniphila* 表现出更为显著的保护效果，这暗示了其保护作用可能主要依赖于微生物代谢产物而非细菌本身。这些发现证实了 *A. muciniphila* 对代谢稳态的益处，并且与肥胖特征呈负相关。

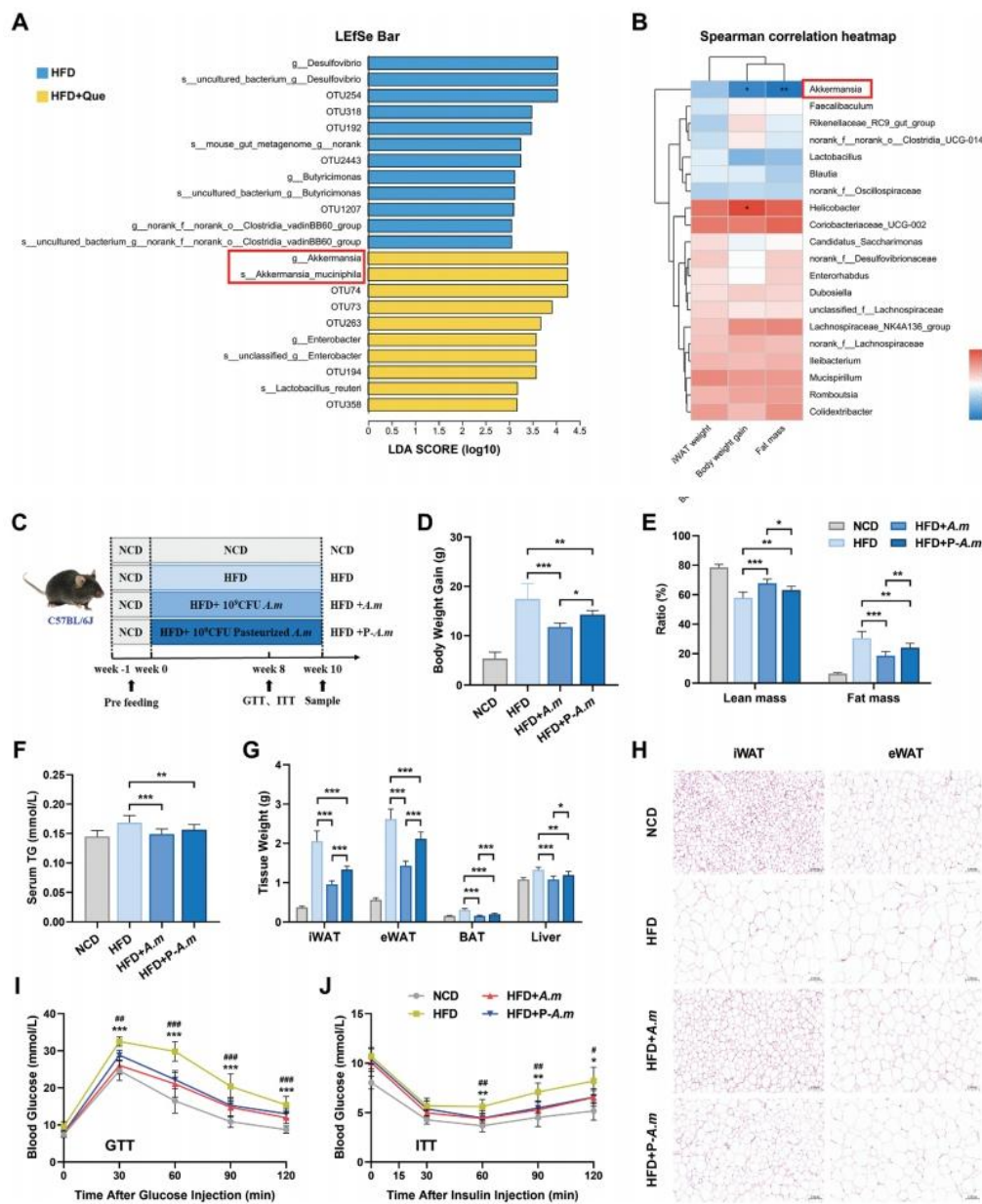


图3 槲皮素重组微生物群，增加 *A. muciniphila* 的丰度

A. muciniphila 增加血清 CA 水平，通过 FXR 信号抑制脂质积聚

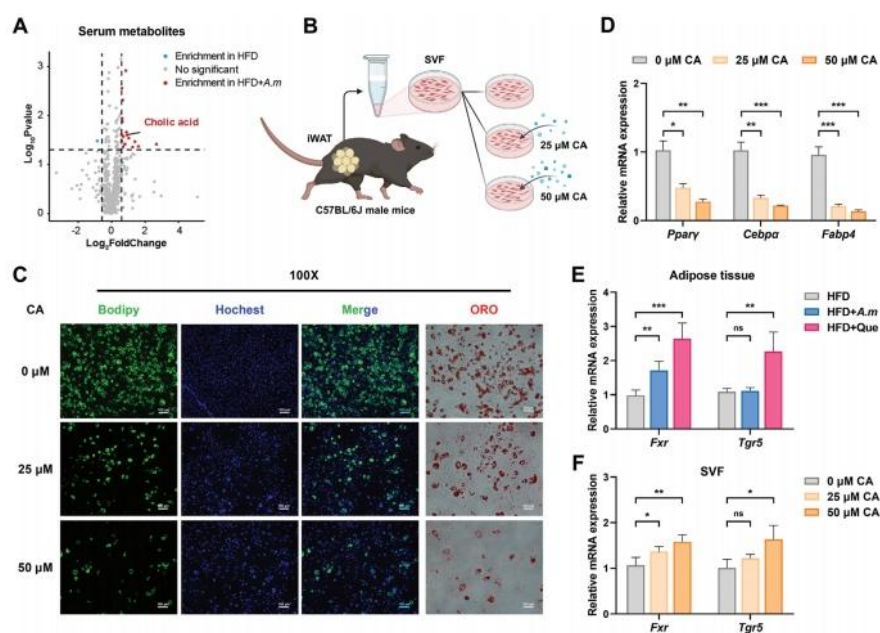
为探究能够调节脂质沉积的潜在代谢物，研究对 HFD 和 HFD 结合 *A. muciniphila* 处理的小鼠血清样本进行了非靶向代谢组学分析。结果显示，20 种代谢物表现出显著变化：与仅接受 HFD 的小鼠相比，HFD+A. *m* 小鼠中有 19 种代谢物显著上调，而 1 种代谢物显著下调（图 4A）。研究特别关注了胆酸（CA），鉴于多项研究已表明 BAs 在调节代谢、炎症、感染和肿瘤疾病方面的重要作用。

研究推测，由 *A. muciniphila* 驱动的 CA 可能具有抑制脂质积聚的效应。为了验证这一假设，研究从雄性 C57BL/6J 小鼠的内脏白色脂肪组织（iWAT）中分

离出初级基质血管成分 (SVF) 细胞, 并在体外诱导其分化, 同时使用不同浓度的 CA 进行处理 (图 4B)。结果表明, 成脂分化过程显著受到 CA 浓度依赖性的抑制 (图 4C), 脂肪形成的主要调节因子也呈现出剂量依赖性的减弱 (图 4D)。除了 CA, α -亚麻酸和其他 18 种代谢物亦可能具有抗肥胖特性, 这些潜在的代谢物或生物途径可能成为未来研究的重要方向。大量研究指出, BAs 通过结合并激活不同的受体, 尤其是法尼类 X 受体 (FXR) 和 G 蛋白偶联胆汁酸受体 Gpbar1 (TGR5), 来调节共生代谢网络, CA 已被证实具有激活 FXR/TGR5 的作用。

研究观察到, 与仅接受 HFD 的小鼠相比, 在补充 *A. muciniphila* 或槲皮素后, iWAT 中的 FXR 显著激活 (图 4E)。在体外, 使用不同浓度的 CA 处理 SVF 细胞时, 仅 FXR 显著激活 (图 4F)。为进一步验证 FXR 的作用, 研究进行了 siRNA 介导的实验, 并发现消除 FXR 可部分逆转 CA 改善脂质沉积的效果, 表明 CA 发挥其功能确实需要 FXR (图 4G)。鉴于 FXR 是炎症相关基因的转录因子, 而炎症是肥胖的关键因素, 研究接下来检测了炎症标记基因的表达。发现在 iWAT (图 4H) 中, *A. muciniphila* 或槲皮素导致抗炎因子上调和促炎因子下调。在 CA 处理的 SVF 细胞中也观察到类似的变化 (图 4I)。

此外, 研究对 HFD 喂养的小鼠进行了口服 PBS 或 CA 的实验, 以研究 CA 的体内抗肥胖作用 (图 4J)。结果发现 CA 显著减轻了肥胖 (图 4K), 激活了 FXR, 并调节了炎症相关基因的表达 (图 4L)。综上所述, 研究揭示了 *A. muciniphila* 能够调节胆汁酸代谢。



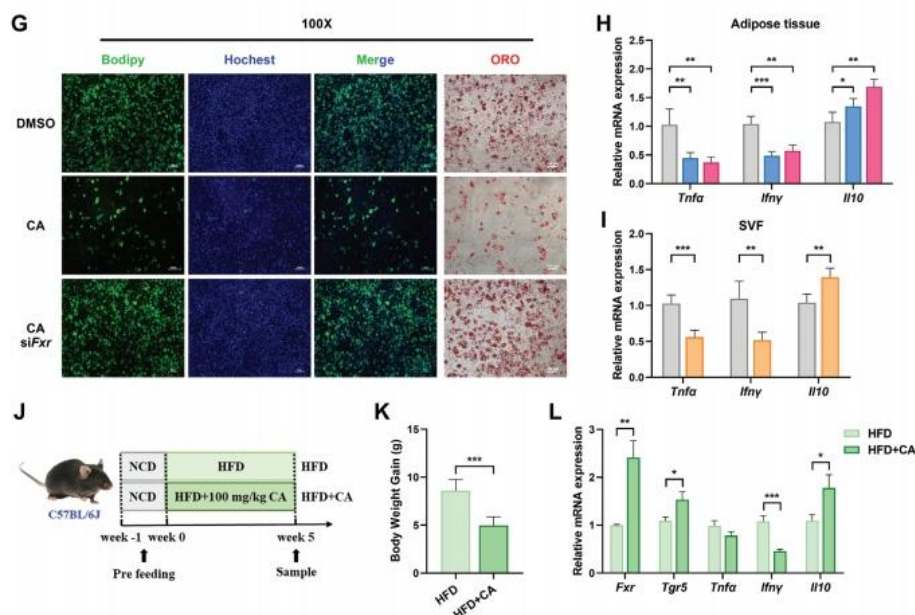


图 4 A. muciniphila 的 CA 通过 FXR 信号素预防肥胖

结论：研究发现由槲皮素驱动的 A. muciniphila 通过 ILA/FTO/m6A/CYP8B1/CA 的协同作用调节宿主胆汁酸代谢，从而改善由饮食引起的肥胖状况。此外，研究还拓展了对 m6A 修饰在微生物介导的胆汁酸代谢中作用的现有认识。

参考文献：Liu J, Liu Y, Huang C, He C, Yang T, Ren R, Xin Z, Wang X. Quercetin-Driven Akkermansia Muciniphila Alleviates Obesity by Modulating Bile Acid Metabolism via an ILA/m6A/CYP8B1 Signaling. Adv Sci (Weinh). 2025 Jan 31:e2412865. doi: 10.1002/advs.202412865.

（十一）北京中医药大学：The Plant Journal 名贵中药沉香中特征性药效物质苯乙基色酮形成机制新进展

近日，北京中医药研究院中药现代研究中心团队围绕名贵濒危中药材沉香药效物质形成机制方面的研究论文“Characterization of an α -ketoglutarate-dependent oxygenase involved in converting 2-(2-phenylethyl)chromones into 2-styrylchromones in agarwood”在植物领域知名期刊 The Plant Journal 发表。论文首次报道了沉香中特征性药效物质苯乙基色酮类似物—苯乙烯色酮—的形成机制。

沉香是瑞香科沉香属（Aquilaria）及拟沉香属（Gyrinops）植物在受到外界伤害刺激后，缓慢形成的含树脂木材。沉香为名贵中药材和香料，具有行气止

痛、温中止呕、纳气平喘的功效，名列“沉檀龙麝”四大名香之首，高品质沉香资源紧缺，价格昂贵。目前，野生白木香种群因掠夺式采伐已濒临枯竭，人工种植并诱导其结香是我国当前沉香生产的主要途径，但由于沉香形成的分子机制不明，良种选育及高效人工诱导结香技术开发难以突破。因此，深度解析沉香形成的分子机制，实现结香过程的人为干预与调控，是实现沉香相关产业可持续发展的关键。

沉香的形成实质上是防御性次生代谢产物苯乙基色酮类和倍半萜类成分的合成与积累，解析这些防御性代谢产物的形成机制将为阐明沉香结香的分子机制提供突破。中药现代研究中心团队前期成功揭示了沉香特征性药效及香味物质苯乙基色酮生物合成关键酶 PECPS 及其催化机制 (Nat. Commun., 2022, 13, 348)，并鉴定出多个参与苯乙基色酮结构多样性修饰的 O-甲基转移酶 (J. Agr. Food. Chem., 2024, 72, 13297–13307)。在此基础上，团队利用前期构建的高效的白木香悬浮细胞转化体系，揭示沉香中苯乙基色酮类似物苯乙烯色酮的生物合成途径，并成功鉴定其生物合成关键催化酶 As20G1；进一步通过烟草瞬时表达与白木香悬浮细胞过表达实验，证明 As20G1 在植物体内参与苯乙烯色酮的生物合成。最后，结合分子对接模拟、氨基酸定点突变、酶催化特性分析等方法，解析了 As20G1 活性口袋与关键残基，揭示了 As20G1 催化脱氢的可能机制。该研究成果为高效异源合成结构多样的苯乙基色酮类化合物提供重要基因元件，并为揭示沉香形成的分子机制提供重要参考。



北京中医药大学博士研究生张明亮为第一作者，北京中医药大学中药现代研究中心史社坡研究员和北京大学屠鹏飞教授为该文的共同通讯作者。研究工作得到了国家重点研发计划 (No. 2023YFA0914100/2023YFA0914103) 和国家自然科学基金面上项目 (No. 81773842) 以及 2023 年北京中医药大学研究生自主科研课题 (No. 90011461220360) 等项目的资助。

参考文献: Zhang M, Fan J, Zhang Z, et al. Characterization of an

α -ketoglutarate-dependent oxygenase involved in converting 2-(2-phenylethyl)chromones into 2-styrylchromones in agarwood[J]. 2025, 121(5): e70068.

三 生命科学研究

（一）中国科学院团队研发出自噬驱动的细胞膜蛋白靶向降解技术

近日，中国科学院深圳先进技术研究院研究员李红昌、房丽晶、蔡林涛与副研究员邵喜明组成的学科交叉团队，在《自然-化学生物学》（Nature Chemical Biology）上发表了全新研究成果。该研究开发出全新的基于自噬机制的细胞膜蛋白靶向降解技术 AUTAB。

AUTAB 通过将细胞自噬诱导分子与细胞膜蛋白靶点抗体进行共价偶联，实现了在不依赖额外细胞表面蛋白的情况下，精确触发靶点蛋白通过自噬-溶酶体途径降解。这为以细胞膜蛋白为靶点的药物研发提供了新的广谱适用策略。

这一技术的灵感源于自然界中病原体感染和细胞膜损伤后细胞自主启动自噬进行清除的现象。该研究在筛选自噬诱导分子过程中发现，广泛应用于基因及药物递送的材料聚乙烯亚胺（PEI）能够高效诱导类似的细胞自噬。

基于此，研究利用点击化学方法将聚乙烯亚胺与能够特异性识别目标膜蛋白的抗体共价连接，构建出既能精准定位又能有效激活自噬机制的 AUTAB 分子，实现了对细胞膜蛋白的靶向降解。

进一步，为提升 AUTAB 技术的使用可及性和便利性，该研究开发了模块化 Nano-AUTAB 系统。Nano-AUTAB 系统中的 PEI 被共价连接在能够识别抗体 IgG 的纳米二抗上，在使用时通过搭配不同的细胞膜蛋白抗体即可实现对各种细胞膜蛋白的靶向降解，获得了通用 AUTAB 分子，展现出更广泛的应用潜力。

参考文献：Cheng, B., Li, M., Zheng, J. et al. Chemically engineered antibodies for autophagy-based receptor degradation. Nat Chem Biol (2025). <https://doi.org/10.1038/s41589-024-01803-1>.

（二）姬广聚团队证实细胞衰老可以逆转，提出高效、安全逆转衰老新策略

近日，河南省科学院首席科学家、中科院生物物理所研究员姬广聚团队在《细胞-代谢》（Cell Metabolism）发表了一项重磅论文，新研究颠覆了传统观点，首次从科学层面证明了细胞衰老可以被逆转的可能性，并提出了创新的“Senoreverse”逆转衰老策略。

传统观点认为，细胞衰老是一种不可逆的状态，与“细胞增殖极限”密切相

关。然而，研究团队通过深入研究发现，细胞自然达到增殖极限并非是导致衰老的关键。真正促使衰老发生的原因是，氧化应激、DNA 损伤等多种压力促使细胞提前进入了增殖阻滞状态。此时细胞并没有触及自然状态下的增殖极限，这种过早的衰老发生导致了组织功能衰退和衰老加速。

通过解除这些压力诱导的增殖周期阻滞，研究团队成功使衰老细胞恢复了增殖能力，最大可能地让细胞接近了自然增殖极限。实验结果表明，这一过程不仅可以恢复组织功能，还能显著逆转衰老进程。研究提出的“Senoreverse”策略不仅挑战了“衰老不可逆”的经典概念，也为抗衰老疗法开辟了新的研究方向。

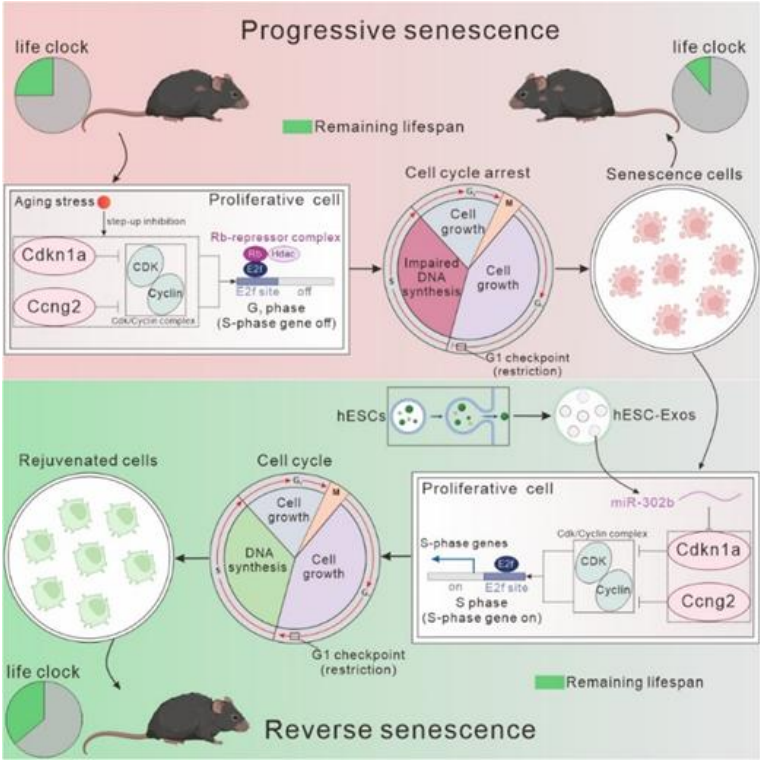


图 1 miR-302b 递送解除细胞周期阻滞逆转衰老

过往研究曾发现，胚胎干细胞来源的外泌体（hESC-Exos）具有帮助组织再生和恢复的作用，其中的丰富蛋白和微小 RNA（miRNA）被认为能参与调节衰老和增殖过程。为此，研究团队首先在体外实验中利用 hESC-Exos 对处于高传代的衰老成纤维细胞进行了干预。结果显示，经过处理后，细胞的许多衰老标志物水平下降，而与增殖相关的指标则明显提升。这表明 hESC-Exos 可以有效地逆转衰老细胞表型。

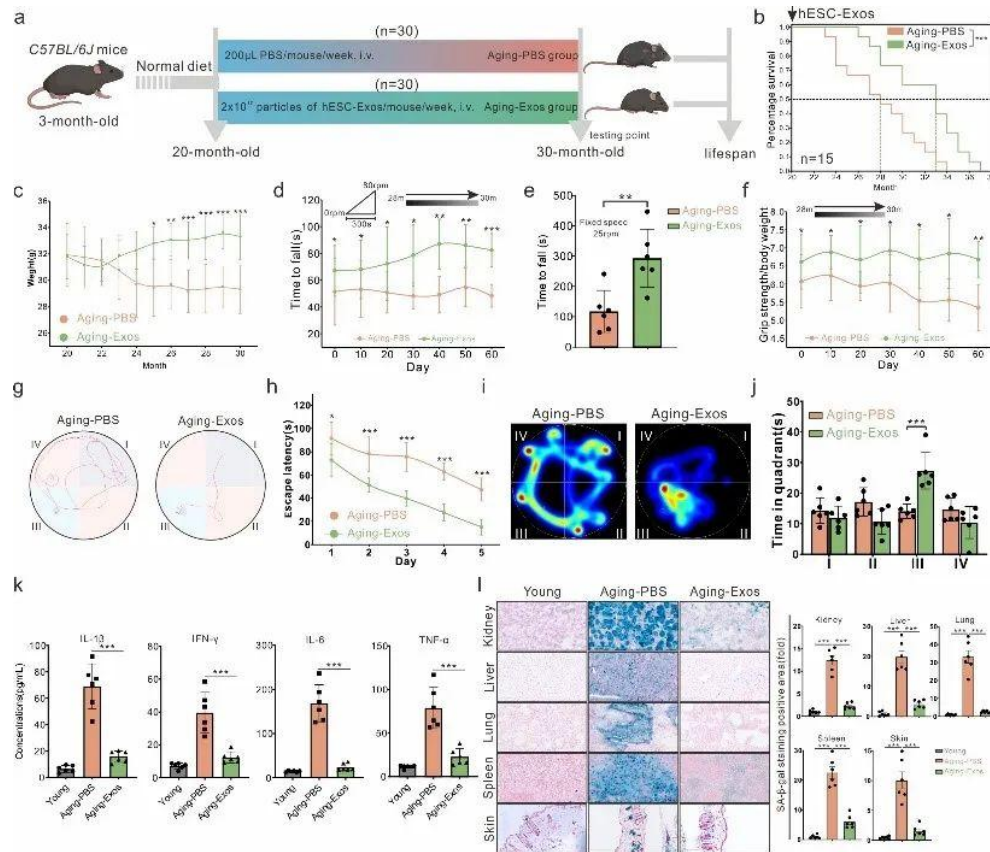


图2 hESC-Exo 递送逆转衰老表型

此外，研究者发现当衰老细胞接触 hESC-Exos 之后，与 SASP 相关的基因也出现了表达水平下调，而与增殖信号通路相关的基因则会上升。根据可视化衰老模型，作者发现 hESC-Exos 会降低衰老标志物 p21-YFP 的表达，同时恢复增殖标志物 Ki67 的水平。相对应的，hESC-Exos 让细胞群中处于增殖活跃状态的细胞比例增加，并且“衰老亚群”减少、“年轻亚群”增多。

不过，hESC-Exos 在体内是否同样具备这种效果呢？为了进一步确认 hESC-Exos 的作用，研究团队对自然衰老的小鼠进行了 hESC-Exos 干预处理。他们发现 hESC-Exos 再次展现出了强大的抗衰老作用：接受干预的小鼠平均和最长寿命得到延长；毛发外观趋于年轻化；运动机能得到了改善，在跑轮、水迷宫任务中表现提升。

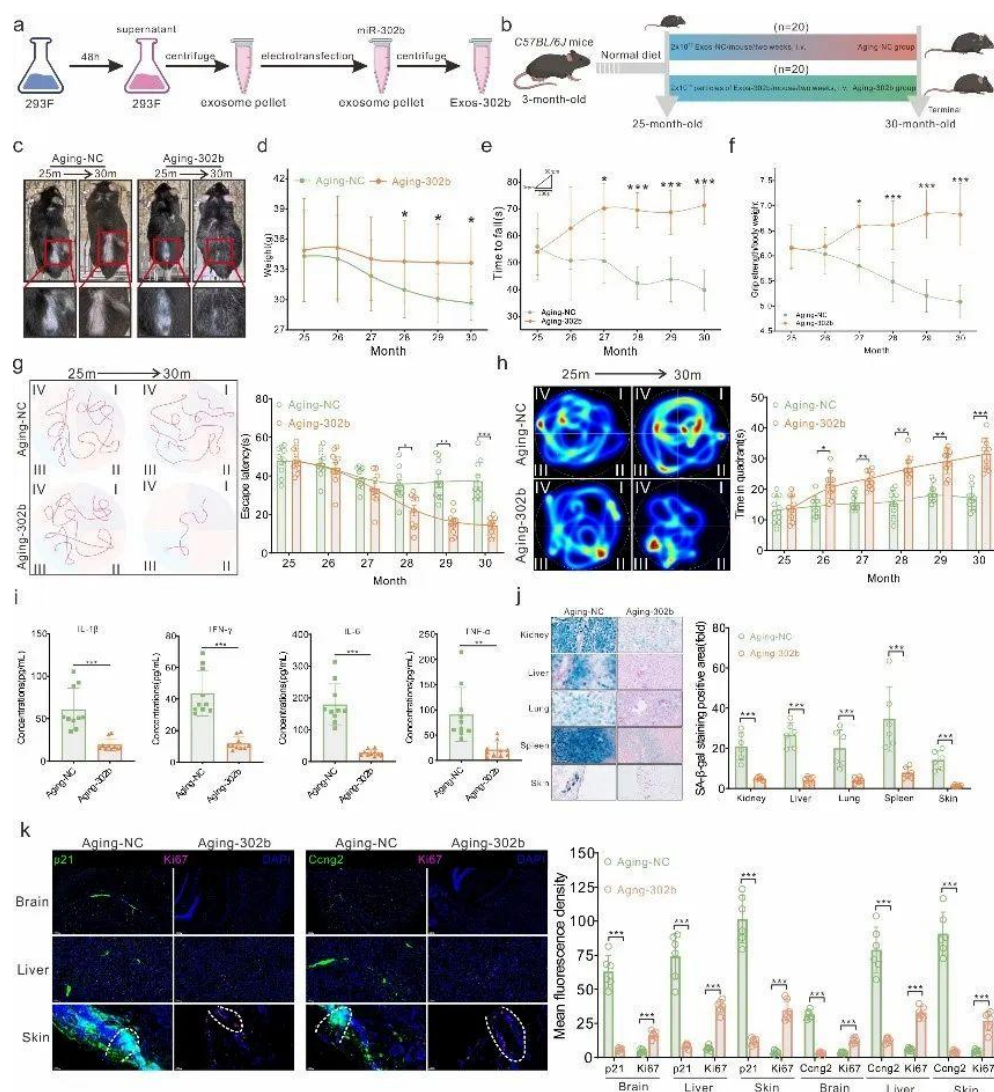


图 3 miR-302b 递送逆转衰老表型

分析显示，这些小鼠血清中的促炎因子水平显著下降，组织中衰老细胞标记减少，染色质稳定性标记上调。另外，hESC-Exos 在肝脏和皮肤中均能重塑细胞亚群构成，恢复衰老细胞的增殖能力。在衰老组织中高表达的细胞周期阻滞基因显著下调，同时增殖相关基因显著上调。综上所述，hESC-Exos 可在体内多维度逆转衰老表型，通过抑制关键细胞周期阻滞因子实现对衰老细胞的“返老还童”。

在 hESC-Exos 的众多蛋白和 miRNA 中，研究团队发现名为 miR-302b 的 miRNA 或是帮助逆转衰老的关键，因为它能够靶向减少细胞周期的抑制因子 Cdkn1a 和 Ccng2。与 hESC-Exos 的干预效果类似，将 miR-302b 注射至衰老小鼠体内后，小鼠的毛发外观、体能、学习能力同样得到了显著改善，它们的慢性炎症水平降低，组织中衰老细胞的堆积明显减少。

值得一提的是，miR-302b 递送策略具有良好的安全性。在衰老小鼠中持续递送 miR-302b 不仅显著减缓了衰老引起的体重下降，还在延长小鼠中位、最高寿命的同时降低了死亡风险。长期使用 miR-302b 也不会增加肿瘤发生率或疾病负担，这些结果支持了 miR-302b 可以有效且安全地帮助个体抗衰老。

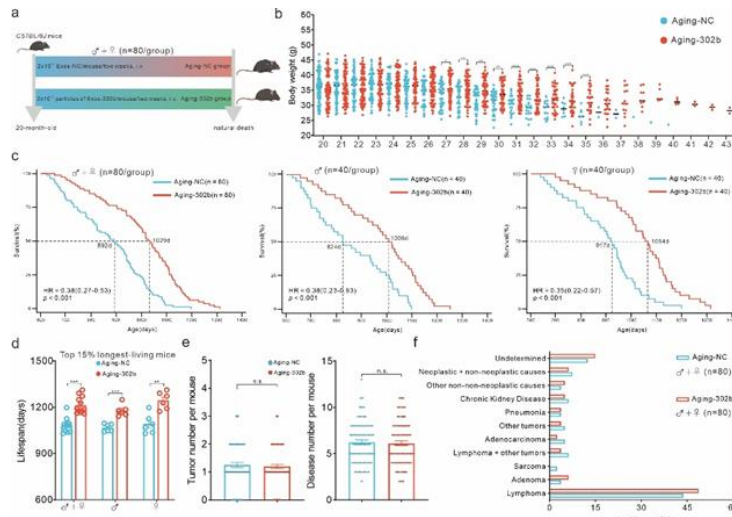


图 4 miR-302b 长期递送有效性和安全性评估

综上所述，本研究首次提出了基于 miR-302b 的“Senoreverse”策略，颠覆了“细胞衰老不可逆”的经典理论。同时研究验证了 miR-302b 作为候选“Senoreverse”核酸药物的有效性和安全性。这一研究不仅从理论和实践层面验证了“Senoreverse”策略的可行性，还为衰老相关疾病的治疗提供了全新的方向和解决方案。

参考文献：Bi, Youkun et al., Exosomal miR-302b rejuvenates aging mice by reversing the proliferative arrest of senescent cells. *Cell Metabolism* (2025). DOI: 10.1016/j.cmet.2024.11.013.

（三）《自然》子刊：中国科学院赵岩课题组揭秘乙酰胆碱的运输之旅

2025 年 1 月 13 日，中国科学院生物物理研究所赵岩课题组在 *Nature Structural & Molecular Biology* 在线发表论文，通过冷冻电镜单颗粒技术重构出人类 VACHT 在无底物状态下、底物 ACh 结合状态下以及抑制剂结合状态下的高分辨率结构，阐明了 VACHT 底物识别和质子耦合转运过程机制。同时，其抑制剂 vesamicol 结合结构揭示了 vesamicol 对 VACHT 的抑制机制，为设计靶向 VACHT 的新型示踪剂提供了结构基础。

VACHT 属于质子/溶质逆向转运蛋白家族，在质子电化学势的驱动下完成底

物乙酰胆碱的跨膜转运。研究团队分别解析无底物及乙酰胆碱结合的囊泡开口结构，同时鉴定出独特的质子传递网络。乙酰胆碱结合在 VACHT 中央口袋中，通过与结合口袋周围关键氨基酸形成大量氢键和静电相互作用，从而实现特异性的结合与转运。

为深入理解这些相互作用对转运功能的影响，研究团队将与乙酰胆碱及质子结合密切相关的关键氨基酸进行突变，并考察了小鼠大脑背侧纹状体内的胆碱能神经元在这些突变的作用下，其释放乙酰胆碱的功能有何影响。已有的研究显示，纹状体内乙酰胆碱的释放对多种生理功能有重要调节作用，包括运动控制、决策行为、学习和记忆在内。而新研究中，作者发现相关突变会直接影响乙酰胆碱在纹状体中的释放，直观地阐释了质子结合、底物转运与生理功能之间的关系，为理解 VACHT 在乙酰胆碱转运、储存和释放中的作用提供了重要见解。

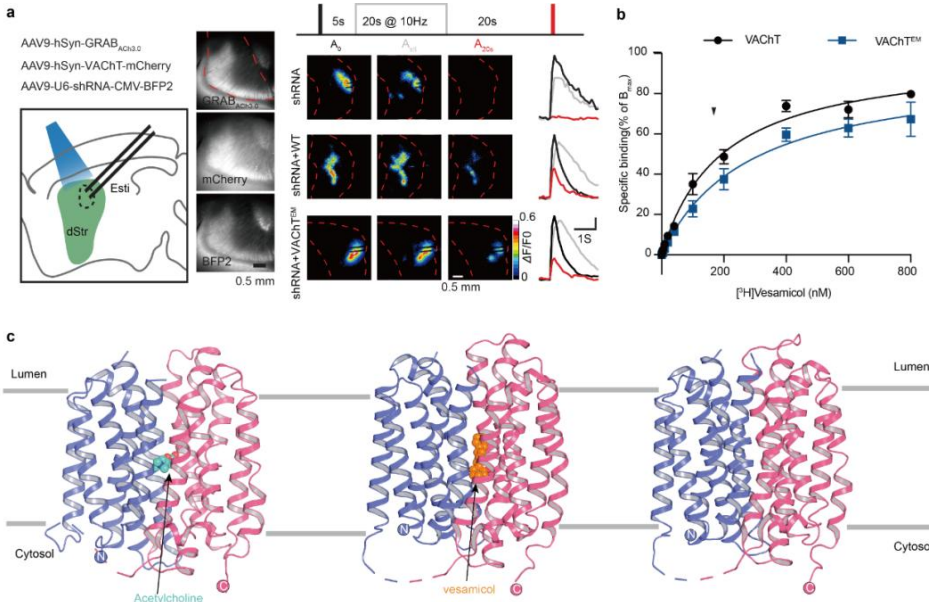


图 1 小鼠大脑纹状体 VACHT 介导乙酰胆碱囊泡填充的动态检测、抑制剂 vesamicol 特异性结合曲线及 VACHT 在天然状态、底物乙酰胆碱结合状态以及抑制剂 vesamicol 结合状态下的冷冻电镜结构

此外，研究团队选择了特异性结合 VACHT 的高亲和力抑制剂 vesamicol，成功解析了 vesamicol 与 VACHT 结合复合物的高分辨率结构。结构信息显示，vesamicol 通过与 VACHT 的特定结合位点相互作用结合在囊泡侧开口的口袋中，稳定转运蛋白在特定构象中，阻止 VACHT 从囊泡开口构象转变为胞质侧开口构象，进而抑制乙酰胆碱的转运。此外，放射性抑制剂结合实验，进一步验证了参

与相互作用和选择性抑制的关键氨基酸。

作者指出，vesamicol 的衍生物，如 [123I]iodobenzovesamicol ([123I]IBVM) 和 [18F]fluoroethoxybenzovesamicol ([18F]FEOBV) 已进入临床 2 期阶段，用于检测胆碱能神经系统的数量和完整性，为神经退行性疾病的诊断提供关键信息。随着 vesamicol 结合 VACHT 的机制被揭示，VACHT 底物识别和独特质子偶联底物转运机制的新见解将为神经退行性疾病的示踪剂开发与优化奠定重要基础。

本研究得到科技创新 2030“脑科学与类脑研究”重大项目、国家重点研发计划项目、中国科学院战略性先导科技专项（B 类）、国家自然科学基金以及中国博士后科学基金等项目的资助。冷冻电镜数据收集得到中国科学院生物物理研究所蛋白质科学研究平台生物成像中心、北京大学现代农业研究院生物微观结构研究平台的技术支持。放射性转运实验得到中国科学院生物物理研究所放射性同位素实验室的帮助。

参考文献：Qiao Ma et al., Binding mechanism and antagonism of the vesicular acetylcholine transporter VACHT. *Nature Structural & Molecular Biology*. (2025) Doi: <https://doi.org/10.1038/s41594-024-01462-9>.

（四）《自然》：天冬氨酸让癌细胞更强大，加速肿瘤肺转移

在新研究中，作者对小鼠肺部癌转移组织进行了单细胞 RNA 测序分析。他们发现，小鼠经过一些肿瘤分泌因子（TSF）处理后（可以增强小鼠的肺部转移），转移癌组织中数个与基因翻译过程相关的基因集表达明显提升。

在各类翻译相关调节因子中，一种名为 eIF5A 的分子引起了作者的兴趣。它是一种非经典的翻译起始因子，可以促进翻译的起始和延伸，并且依赖于羟腐胺赖氨酸化（hypusination）修饰来介导效应。与对照组相比，TSF 的处理可以明显提升肺转移癌组织中 eIF5A 的 hypusination 修饰水平。如果抑制这种修饰过程，就能够降低癌转移的侵袭性并减缓癌转移组织的生长速度。

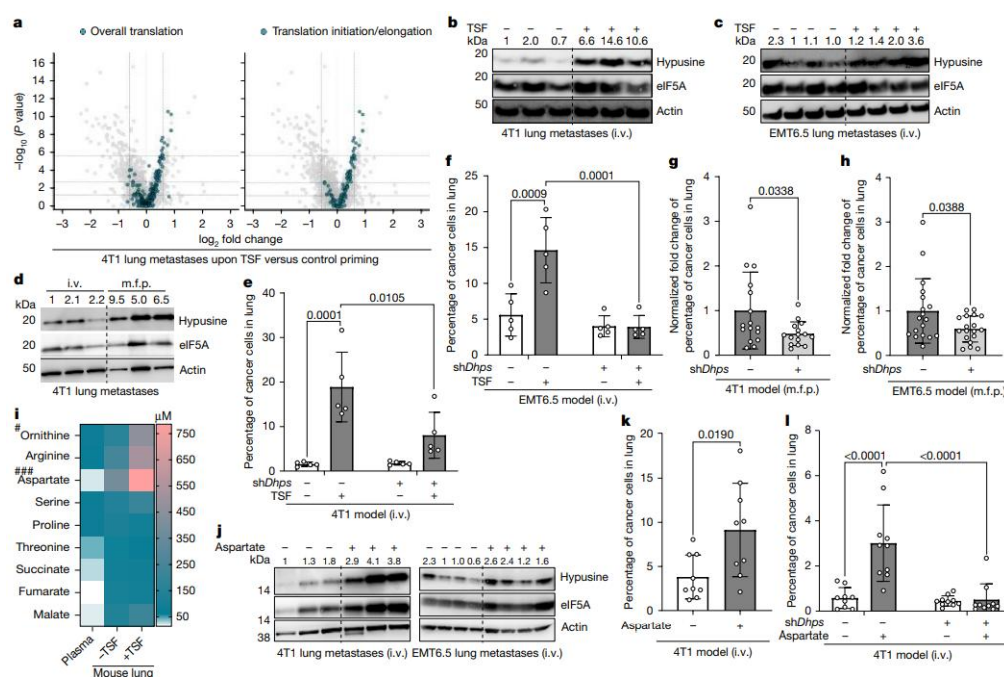


图 1 肺癌转移组织中的 eIF5A 的 hypusination 修饰水平更高，这与天冬氨酸有关

作者认为，肺癌转移中 hypusination 修饰的异常变化不可能凭空产生，一定有某种因素推动了其中的发展。他们决定开始检测肺转移癌中的营养分子变化，结果显示绝大多数分子基本没有波动，但还是有一种氨基酸——天冬氨酸明显会与 hypusination 修饰同步升高。天冬氨酸本身在血浆中水平较低，反而在癌细胞中非常高，这也让作者更加确信天冬氨酸参与了肺癌的转移和生长。

不过，癌细胞并非直接将天冬氨酸作为食物或者“燃料”来使用，而是借助天冬氨酸来激活细胞表面的 NMDA 受体，进而引起级联反应并促进 hypusination 修饰所需要的 DOHH 酶表达。

这一系列的变化最终会引起胶原蛋白合成基因的异常表达，并生成大量的 1 型胶原蛋白。对癌细胞来说，这种微环境变化是它们喜闻乐见的，尤其是丰富的胶原蛋白可以让癌转移更容易发生且推动新生肿瘤的发展。

除了小鼠研究，作者还额外分析了乳腺癌患者样本。相较于肺转移癌邻近的健康组织，癌转移样本往往显示出了更高的 hypusination 修饰，另外包括 DOHH 酶、胶原蛋白合成基因等各个级联分子都会有所升高。研究的通讯作者 Sarah-Maria Fendt 教授表示：“新研究的发现暗示着天冬氨酸信号通路激活可能是肺癌转移的标志性特征。现在已经有一些药物可以靶向该级联信号中的某一

种分子，未来可以检测它们在临床应用中的潜力。”

参考文献： Doglioni, G., Fernández-García, J., Igelmann, S. et al. Aspartate signalling drives lung metastasis via alternative translation. Nature (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08335-7>.

（五）Nature Neuroscience：武汉大学张振涛团队发文肾脏或成为帕金森病的源头

1月23日，武汉大学张振涛团队在 Nature Neuroscience (IF=21.2) 上在线发表题为“Propagation of pathologic α -synuclein from kidney to brain may contribute to Parkinson's disease”的最新研究成果，该研究表明病理性 α -突触核蛋白从肾脏向大脑的传播可能导致帕金森病。为理解帕金森病 (PD) 的发病机制提供了新的视角，并为开发新的治疗策略提供了潜在靶点。

本研究通过一系列实验，揭示了肾脏在 PD 病理过程中的重要作用，或是引起帕金森病的源头：

研究发现，PD 患者和 CKD 患者的肾脏中存在 α -Syn 的沉积，特别是在肾小球和肾小管周围。此外，CKD 患者的肾脏中还检测到 α -Syn 的磷酸化形式 (p α -Syn)，这表明 α -Syn 在肾脏中的异常聚集可能与 PD 的病理过程有关。

接下来系列研究结果表明，正常小鼠的肾脏能够快速清除血液中的 α -Syn，而肾功能衰竭 (RF) 小鼠的 α -Syn 清除能力显著下降，导致血液中 α -Syn 水平升高。这表明肾脏在维持 α -Syn 稳态中起着重要作用，肾功能障碍可能导致 α -Syn 在体内的积累。

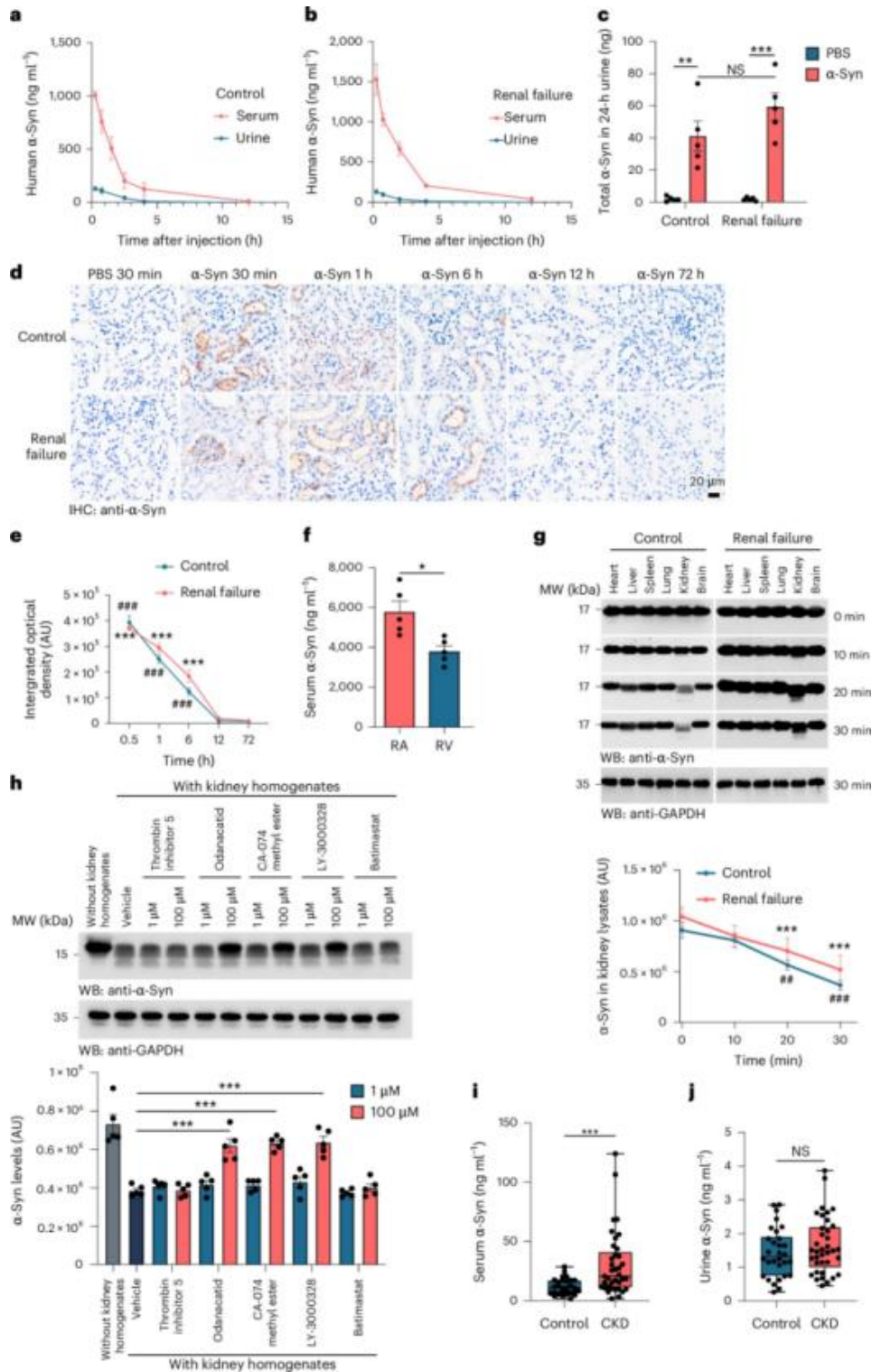


图 1 肾脏对 α -Syn 的生理清除作用

进一步的，研究探究了 RF 是否会影响 α -Syn 病理传播：在 RF 小鼠中，静脉注射 α -Syn PFFs 后， α -Syn 病理不仅在肾脏中沉积，还通过血液传播到大脑，导致中枢神经系统中的 α -Syn 病理。这表明 RF 可能促进 α -Syn 从外周组织传播到大脑，从而加剧 PD 的病理过程。

此外，通过肾内注射 α -Syn PFFs，研究发现 α -Syn 病理可以从肾脏传播到大脑，导致中枢神经系统中的 α -Syn 沉积和神经元损伤。这些结果表明，肾脏不仅是 α -Syn 的清除器官，还可能是 α -Syn 病理传播的“起源地”。这进一步支持了肾脏在 PD 病理传播中的关键作用。

骨髓移植实验进一步揭示了血细胞来源的 α -Syn 在 PD 病理中的重要作用：研究将 Snca 敲除小鼠的骨髓移植到 α -Syn A53T 转基因小鼠中，可以显著减少小鼠脑中的 α -Syn 病理。这提示通过清除血液中的 α -Syn 可能有助于减缓 PD 的病理进展。

综上所述，本研究通过一系列实验，揭示了肾脏在 PD 病理过程中的重要作用。研究结果表明，肾脏不仅是 α -Syn 的清除器官，还可能是 α -Syn 病理传播的“起源地”，即肾脏可能是帕金森病的源头。肾功能障碍可能导致 α -Syn 在体内的积累和传播，从而加剧 PD 的病理过程。这些发现为理解 PD 的发病机制提供了新的视角，并为开发新的治疗策略提供了潜在靶点。此外，未来的研究可以进一步探索肾脏在 PD 病理中的具体机制，以及如何通过干预肾脏功能来减缓 PD 的进展。

参考文献: Propagation of pathologic α -synuclein from kidney to brain may contribute to Parkinson's disease. Nat Neurosci. 2025 Jan 23. doi: 10.1038/s41593-024-01866-2. Epub ahead of print. PMID: 39849144.

（六）诺奖团队最新 Nature：糖萼可以保护大脑安全，并防止衰老

大脑内皮的糖萼（glycocalyx，也叫做糖被）层是覆盖于血脑屏障管腔表面的一层富含糖类的网状结构，主要由蛋白聚糖、糖蛋白和糖脂构成，是血脑屏障的关键结构组分。

2025 年 2 月 26 日，斯坦福大学 Carolyn Bertozzi 教授（2022 年诺贝尔化学奖得主）和 Tony Wyss-Coray 教授团队在 Nature 期刊发表了题为：Glycocalyx dysregulation impairs blood-brain barrier in ageing and disease 的研究论文。

该研究首次系统性阐明了糖萼（尤其是其中的黏蛋白）在血脑屏障（BBB）衰老中的核心地位，为理解血脑屏障随年龄增长而衰退提供了全新视角，该研究进一步证实了，AAV 介导的糖萼修复策略，有望治疗阿尔茨海默病等年龄相关神

经系统疾病。

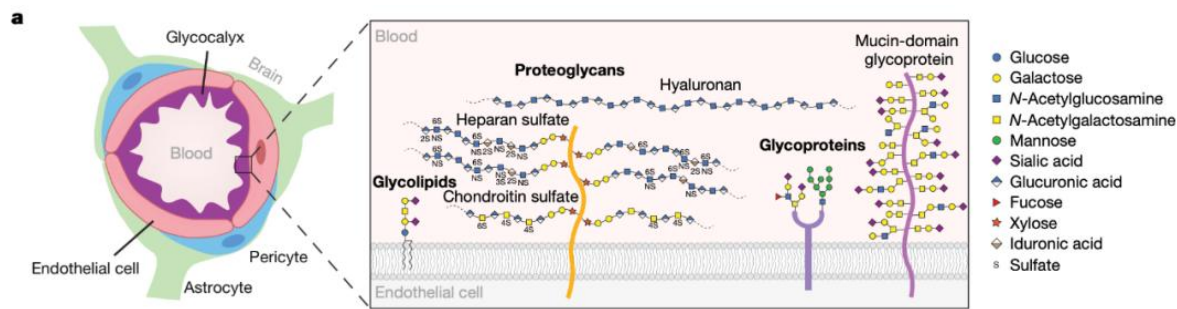
论文共同通讯作者 Carolyn Bertozzi 教授表示，这项研究让人们关注到一种被称为黏蛋白（mucin）的分子，这种分子包裹在全身血管的内部，并赋予黏液般光滑质地。黏蛋白在人体中扮演着许多有趣的角色。但直到最近，我们都还没有研究它们的工具。

黏蛋白（Mucin）是一类带有碳水化合物（糖类）修饰的糖蛋白，它们通过彼此交联形成富含水分的黏液般的凝胶状物质。作为血脑屏障的关键组分，黏蛋白对血脑屏障的功能至关重要。

血脑屏障的存在保护了大脑免受有害分子的侵害，但也阻止了绝大多数治疗性药物的进入。因此，长期以来，科学家们一直在寻找能够突破血脑屏障治疗大脑疾病的药物或递送系统。

实际上，血脑屏障的完整性会随着年龄的增长而衰退，这提示了血脑屏障可能是治疗衰老相关疾病的一个重要靶点，例如阿尔茨海默病。然而，长期以来，科学家们对于黏蛋白在血脑屏障随年龄增长而衰退的变化中的贡献知之甚少。直到 Carolyn Bertozzi 教授的研究生 Sophia Shi 把关注重点放在了一种富含黏蛋白的结构——覆盖在血管内壁的糖萼（glycocalyx），她实验观察了小鼠衰老过程中大脑中的糖萼的变化。

研究团队发现，年轻小鼠血管上的黏蛋白层厚实、饱满且富有活力，而在老年小鼠中，它们变得稀薄、稀疏且斑驳。



图

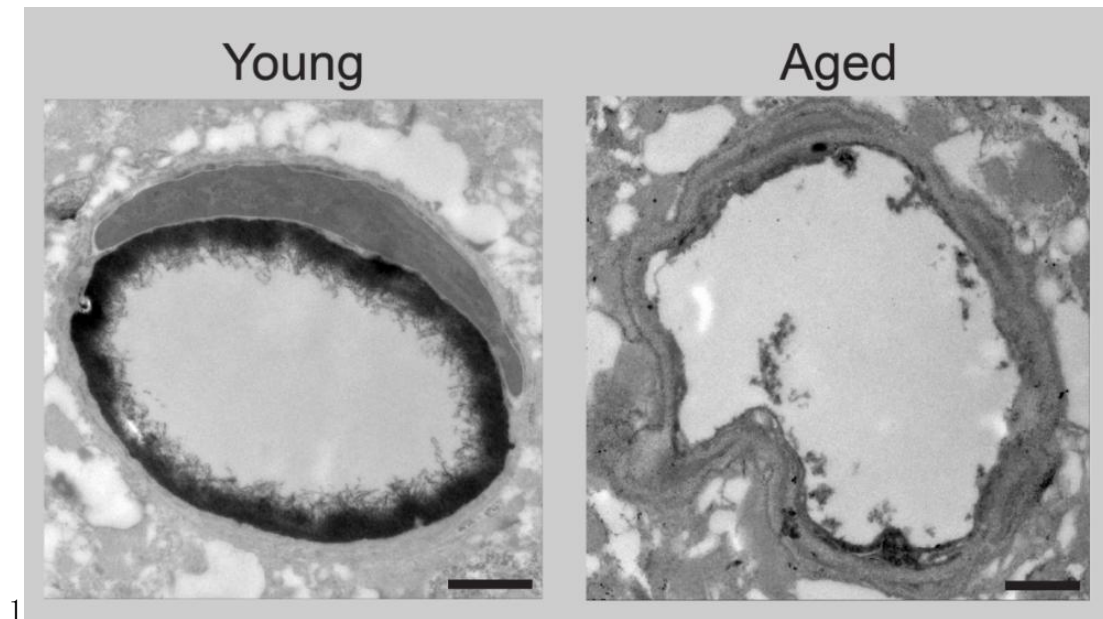


图 2

具体来说，研究团队通过透射电镜观察发现，老年小鼠（21 月龄）的大脑内皮的糖萼厚度和面积显著减少，这提示了糖萼结构在衰老过程中退化。RNA 测序显示，黏蛋白型 O-聚糖生物合成基因（例如 C1GALT1、B3GNT3）在老年小鼠的大脑内皮细胞中表达下调，这与糖萼结构破坏相关。

研究团队使用特异性黏蛋白酶 StcE 降解糖萼后，血脑屏障的通透性显著增加，甚至引发了脑出血，这证实了糖萼对血脑屏障完整性的必要性。此外，研究团队还在阿尔茨海默病和亨廷顿病的患者大脑样本中同样观察到黏蛋白型 O-聚糖相关酶的表达下降，这提示了糖萼在不同大脑疾病类型中保守机制。

接下来，研究团队进行了干预实验，结果显示，使用腺相关病毒（AAV）递送 C1GALT1 或 B3GNT3 基因，能够恢复老年小鼠的大脑内皮糖萼结构，减少其血脑屏障的渗漏，减少神经炎症，行为学测试显示，AAV 治疗组的老年小鼠认知缺陷得到了改善，其空间工作记忆指标从 60% 提升至 75%，接近年轻小鼠的水平（80%）。

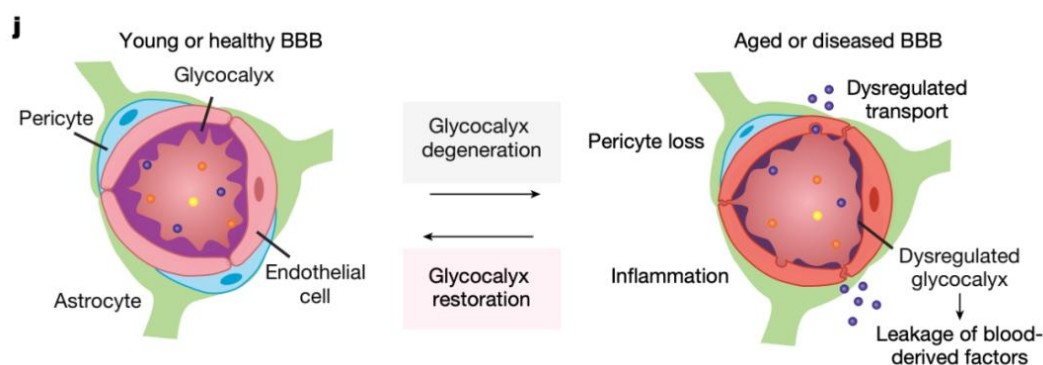


图 3

单核 RNA 测序显示，C1GALT1 或 B3GNT3 基因的过表达，能够使神经元基因表达谱“年轻化”，包括突触相关基因表达上调、炎症相关基因表达下调。而糖萼的破坏会导致大脑内皮细胞活性氧显著增加，以及紧密连接蛋白 CLDN5 表达显著降低，这提示了糖萼的失调通过氧化应激和屏障结构损伤的双重机制影响血脑屏障的完整性。

该研究首次揭示了大脑内皮糖萼（尤其是黏蛋白）在血脑屏障功能中的关键作用，特别是在衰老和神经退行性疾病中的变化，并提出了通过 AAV 基因治疗恢复糖萼结构的潜在疗法，这对于开发针对年龄相关认知衰退和神经系统疾病的治疗策略具有重要意义。

参考文献：Shi S M, Suh R J, Shon D J, et al. Glycocalyx dysregulation impairs blood-brain barrier in ageing and disease[J]. Nature, 2025..

（七）复旦大学脑科学研究院杨振纲团队最新研究成果揭示大脑皮质胶质细胞命运决定的关键机制

2025 年 2 月 25 日，复旦大学脑科学研究院杨振纲团队以《NOTCH、ERK 和 SHH 信号通路控制大脑皮质胶质细胞和嗅球中间神经元的命运决定》（“NOTCH, ERK, and SHH signaling respectively control the fate determination of cortical glia and olfactory bulb interneurons”）为题在《美国国家科学院院刊》（PNAS）发表科研论文，比较系统的回答了上述问题，为全面理解大脑内各种细胞发育的基本规律增添了新的知识。这也有望为脑胶质瘤的不同亚型的诊疗提供一个新的视角。

该系统地阐述了多种信号通路是如何协同调控神经胶质细胞的发育起始和随后的命运决定。研究发现，在小鼠皮质发育过程中，放射状胶质细胞（神经干

细胞) 经历从神经发生向胶质发生的范式转换: 早期神经干细胞通过不对称分裂产生 Neurog2⁺ 投射神经元前体细胞 (PyN-IPCs), 后期随着 ERK 和 SHH 信号通路的不断增强, 从而触发了胶质发生的开关, 由此神经干细胞便不再产生 PyN-IPC 和神经元, 而是开始产生了一种具有可以生成三种不同类型细胞的 “三潜能前体细胞” (TRI-IPC)。

研究结果进一步显示, 当 TRI-IPC 产生之后, NOTCH-HES 信号通路首先决定了 TRI-IPC 分化为大脑皮质内的星形胶质细胞, 随后 ERK-SHH 协同促进了少突胶质细胞的命运决定, 最后 SHH-SMO-GLI 信号决定了 TRI-IPC 开始产生迁往嗅球的中间神经元。

该研究接着分析了国际人脑单细胞 RNA 测序数据库, 证实该机制在人类大脑皮质发育中的保守性, 即调控哺乳动物大脑皮质胶质细胞产生和命运决定的基本规律和分子机制是一致的。

在文章审稿过程中, 一位审稿人给了这样的评论: “总的来说, 这是一项非常全面的研究, 它利用先进的方法, 为不同通路之间的分子相互作用提供了机制上的深入理解。作者试图在 PNAS 上写一个有关神经发生和胶质发生的百科全书。” (“To sum up, this is a very comprehensive study that utilizes state of the art methods to provide mechanistic insight into molecular interactions between different pathways. The authors tried to write an ‘encyclopedia’ of gliogenesis and neurogenesis in a format of PNAS article. ”)

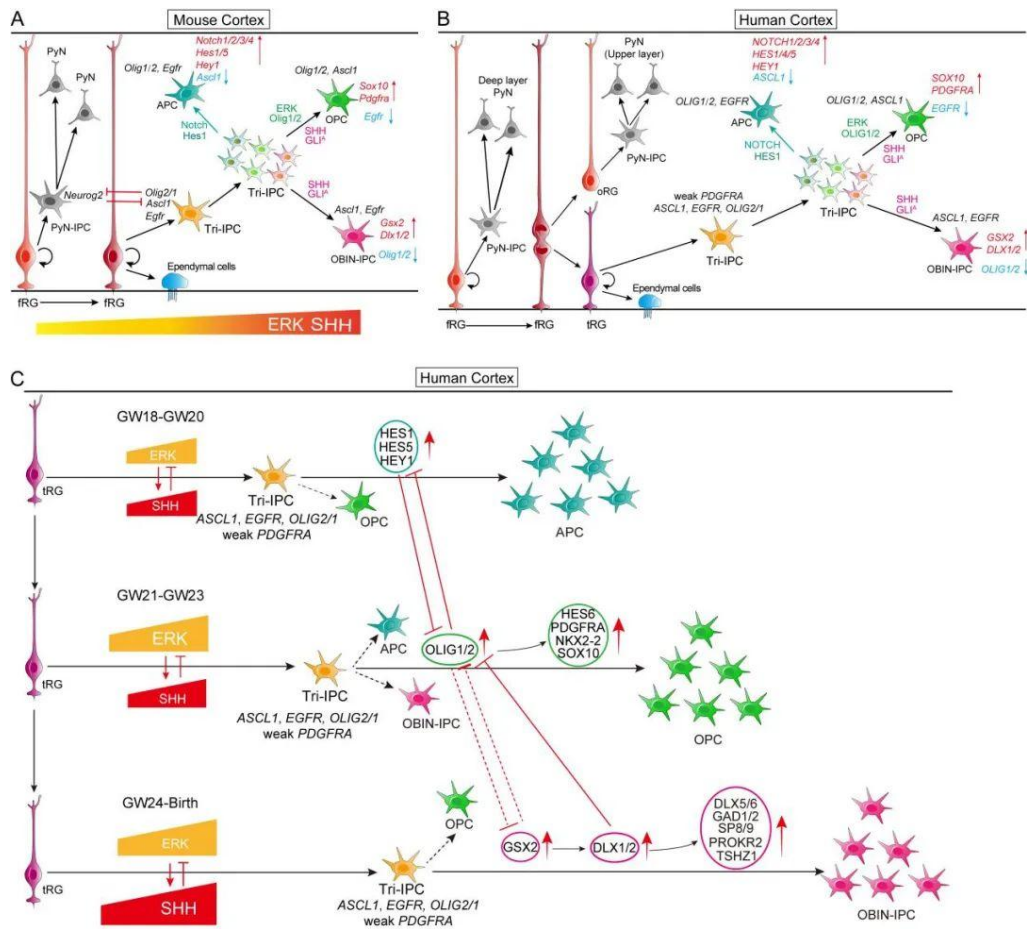


图 哺乳动物（人和小鼠）大脑皮质神经发生向胶质发生的转化，以及星形胶质细胞，少突胶质细胞，嗅球中间神经元命运决定的细胞和分子机制模式图

参考文献: <https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.2416757122>.

（八）Nat Cell Biol: 发现一新型细胞外囊泡——起泡小体，或成肿瘤免疫治疗新靶点

近日，Nat Cell Biol 上发表的一项研究 Blebbisomes are large, organelle-rich extracellular vesicles with cell-like properties 发现了一种全新的细胞外囊泡——blebbisomes（暂译为“起泡小体”），这一发现为细胞间通讯的研究开辟了全新的道路。

起泡小体的形态与结构

研究人员在深入探索细胞释放的囊泡和纳米颗粒时，发现了一群与众不同的大型细胞外囊泡，因其具有显著的膜泡状运动，故而命名为起泡小体。

起泡小体在细胞外囊泡家族中体型庞大，平均直径达 10 μm ，最大可至 20 μm ，远超其他已知的细胞外囊泡。通过高分辨率显微镜观察发现，起泡小体具有特殊的膜结构，其表面呈现出动态的泡状起伏。内部结构更是复杂，包含线粒

体、内质网、高尔基体、核糖体、溶酶体等多种细胞器。线粒体不仅数量丰富，而且通过特定的染色实验和功能检测证实其功能完备，能为起泡小体的各种活动提供充足能量，维持其活跃的生理状态。

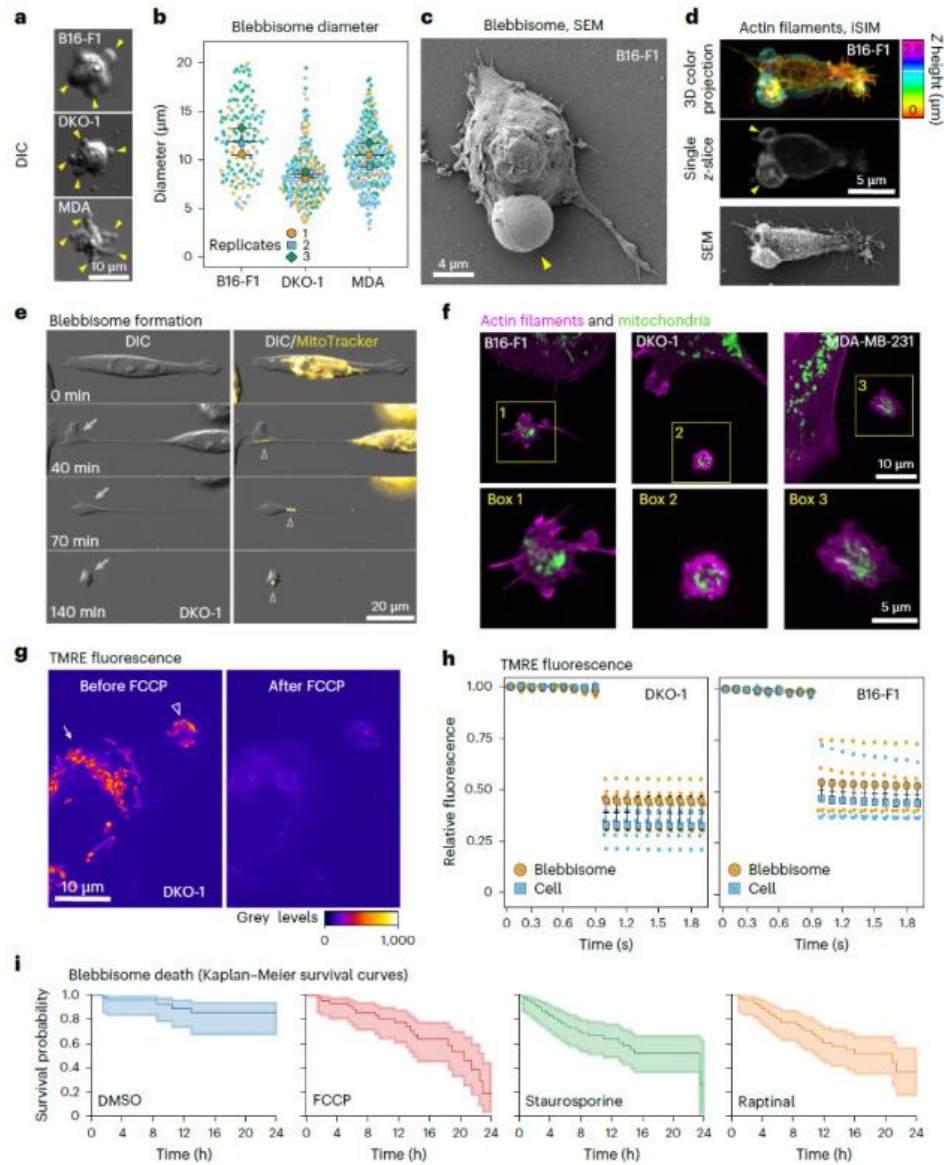


图 1：起泡小体形成时含有功能正常的线粒体

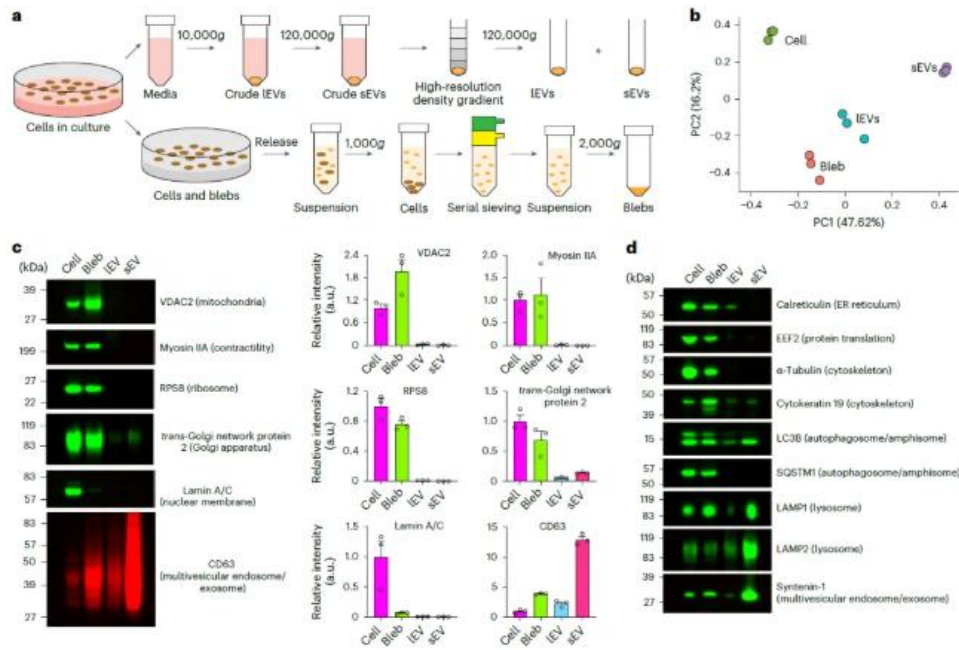


图 2：起泡小体在蛋白质水平上与其他细胞外囊泡不同
双向运输功能

在功能方面，起泡小体展现出独特的双向运输能力。研究人员通过标记纯化的小型细胞外囊泡，然后与起泡小体共同孵育，利用先进的成像技术观察到，起泡小体能够摄取细胞外环境中的这些小型细胞外囊泡，实现物质的吸收和积累。

与此同时，起泡小体内部含有多泡内体等结构，且具备分泌相关蛋白，这表明它还可以分泌外泌体和微泡。这些分泌的囊泡中包含多种生物活性分子，能够参与细胞间的物质交换和信息传递，在细胞外环境中发挥着关键作用。

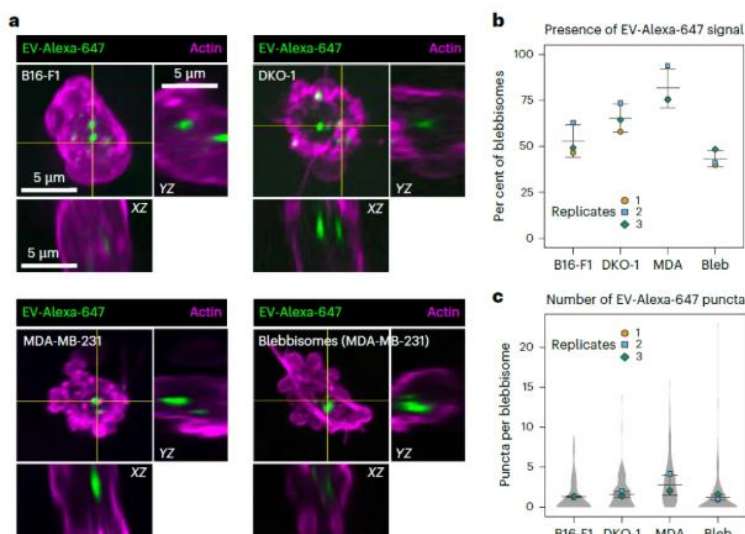


图 3：起泡小体摄取细胞外囊泡

广泛的细胞来源

起泡小体的产生并非局限于特定的细胞类型。研究人员对多种细胞进行研究，发现无论是正常的人体细胞，如结肠成纤维细胞和心肌细胞，还是癌细胞，像乳腺癌细胞、结直肠癌细胞和黑色素瘤细胞，都具备释放起泡小体的能力。

在体内实验中，将黑色素瘤细胞植入斑马鱼胚胎后，利用显微镜技术观察到这些细胞会释放起泡小体；对正常小鼠的骨髓进行提取和分析，也检测到了起泡小体的存在。这一系列实验充分表明，起泡小体的形成是一种普遍的细胞现象，在正常生理过程和疾病发生发展中都可能发挥作用。

与肿瘤免疫的关联

此外，研究还发现，癌症来源的起泡小体含有大量免疫逃逸和抑制性免疫检查点蛋白，包括 PD-L1、PD-L2、B7-H3 等。通过免疫印迹等实验技术，不仅确定了这些蛋白的存在，还对其含量进行了定量分析。

结果显示，MDA-MB-231 乳腺癌细胞来源的起泡小体中，PD-L2、VISTA 和 HLA-E 等蛋白的含量显著高于相应的大、小细胞外囊泡。这些蛋白能够抑制免疫系统对肿瘤细胞的攻击，帮助肿瘤细胞逃避免疫监视。比如，肿瘤细胞来源的起泡小体携带的 PD-L1 蛋白，可以与 T 细胞表面的受体结合，抑制 T 细胞的活性，使肿瘤细胞得以逃避 T 细胞的识别和杀伤，这一发现为肿瘤免疫逃逸机制的研究提供了新的关键线索。

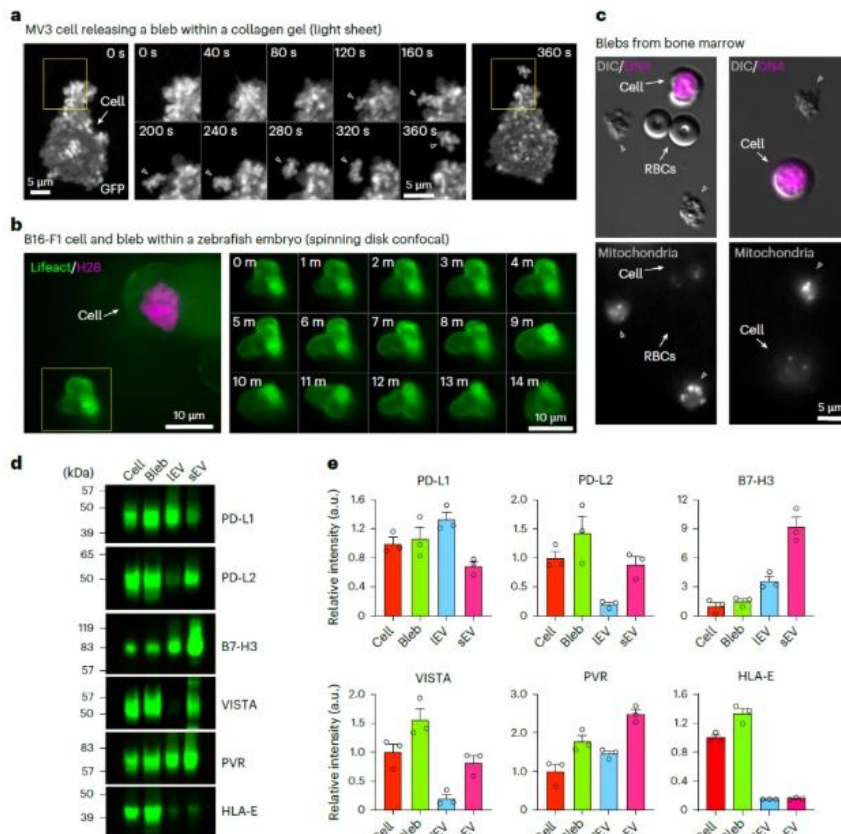


图 4：体内存在类似起泡小体的细胞外囊泡且其含有免疫检查点配体

这项关于起泡小体的研究极大地丰富了我们对于细胞外囊泡家族的认识，为细胞间通讯的研究指明了新的方向，同时也为疾病的诊断和治疗提供了新的潜在靶点。

随着对起泡小体研究的不断深入，我们有望更深入地了解其在生理和病理过程中的详细机制，这将为开发新型治疗方法奠定坚实的理论基础。例如，针对癌症来源的起泡小体中免疫检查点蛋白的研究，可能会为肿瘤免疫治疗带来全新的策略和突破。

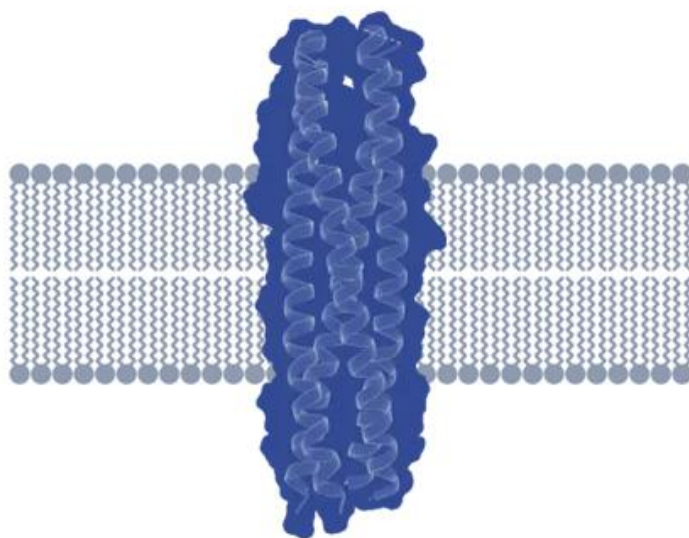
当然，目前我们对起泡小体的认识还处于起步阶段，仍有许多未知等待我们去探索。起泡小体在不同疾病中的具体作用机制是什么？是否存在不同的亚型？如何实现对其功能的精准调控？这些问题都需要科研人员进一步深入研究。相信在科研人员的不懈努力下，我们对起泡小体的了解会越来越深入，未来有望将这些研究成果转化为实际的医疗手段，为人类健康带来更多的希望。让我们共同期待细胞外囊泡领域取得更多的突破，推动医学发展迈向新的高度，为生命健康保驾护航。

参考文献: Jeppesen DK, Sanchez ZC, Kelley NM, et al. Blebbisomes are large, organelle-rich extracellular vesicles with cell-like properties. Nat Cell Biol. Published online February 21, 2025. doi:10.1038/s41556-025-01621-0.

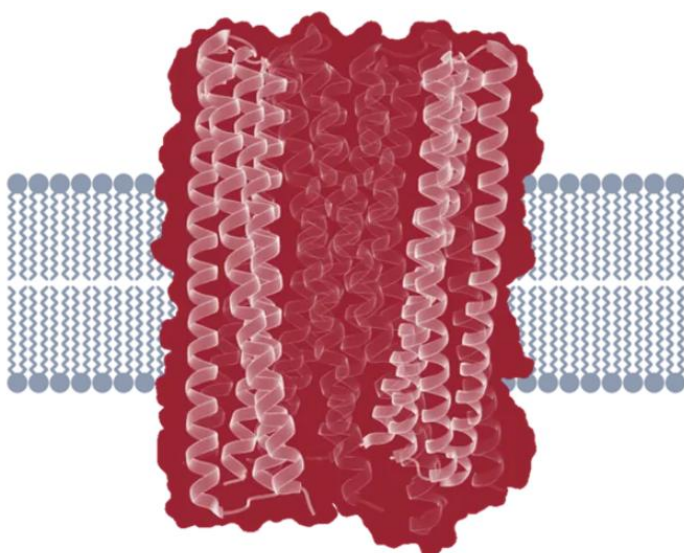
(九) Nature: 西湖大学卢培龙课题组首次实现跨膜荧光激活蛋白的从头设计

2025 年 2 月 20 日, 西湖大学未来产业研究中心、生命科学学院、西湖实验室卢培龙课题组, 在 Nature 杂志在线发表题为 De novo design of transmembrane fluorescence-activating proteins 的科研报道——他们首次实现了跨膜荧光激活蛋白的从头设计, 这也是第一个通过人工设计得到的能够非共价结合特定小分子的跨膜蛋白 1。

大自然中, 不同氨基酸序列的肽链能够通过折叠形成不同的结构, 从而产生不同的功能; 而蛋白质从头设计的过程实际上是将这个流程倒过来, 先预设需要的功能和对应的结构, 再反推折叠出这个结构所需要的氨基酸序列。

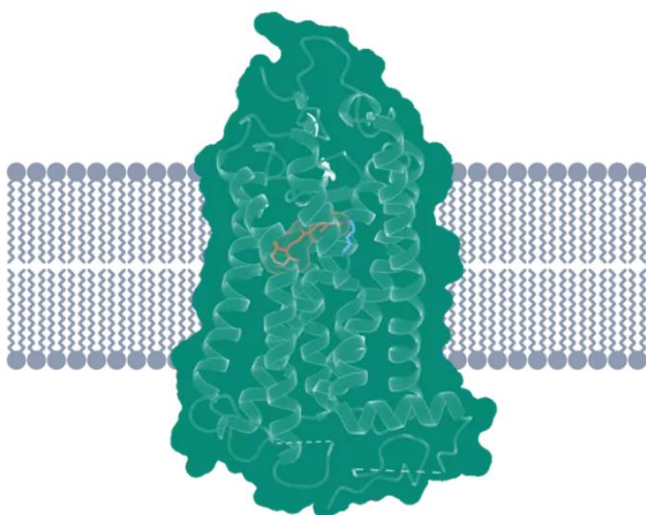


跨膜骨架蛋白质 2 结构示意图



跨膜孔蛋白 3 结构示意图

目标是从头设计一种能够特异性地结合某种小分子的跨膜蛋白。这好比在生物膜环境中创造了一个独特的“泊位”，只能允许特定类型的“船舶靠岸”停放。

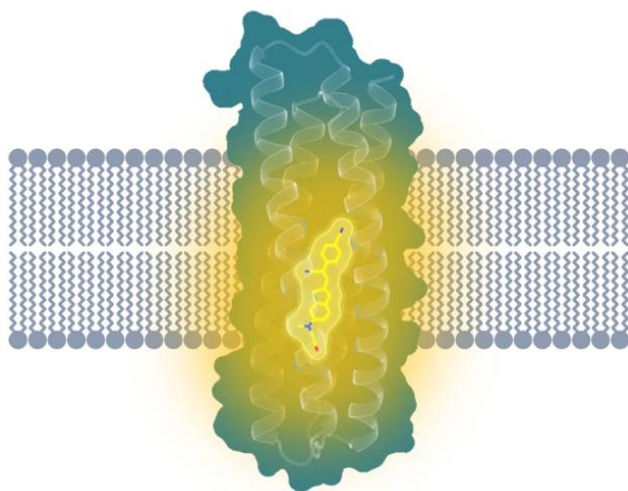


视紫红质三维结构，中心视黄醛分子显示为橙色 4。

前面提到的人类直接感受光信号的视紫红质，就是因为具有能够特异结合视黄醛分子的“泊位”，才能够发挥感光的作用。这里“特异结合”的结构，被形象地称为“结合口袋 (binding pocket)”。不同膜蛋白的“结合口袋”能够根据其独特的结构，来识别、结合与之相匹配的特定配体，从而实现特定的功能。比如葡萄糖转运蛋白转运葡萄糖分子进入人体细胞，为细胞提供能量；或者 NMDA 受体被氯胺酮药物分子抑制，对抑郁症起到治疗的作用。

课题组计划在从头设计的蛋白内部也构建一个这样的“口袋”，来特异性地

结合目标配体分子。

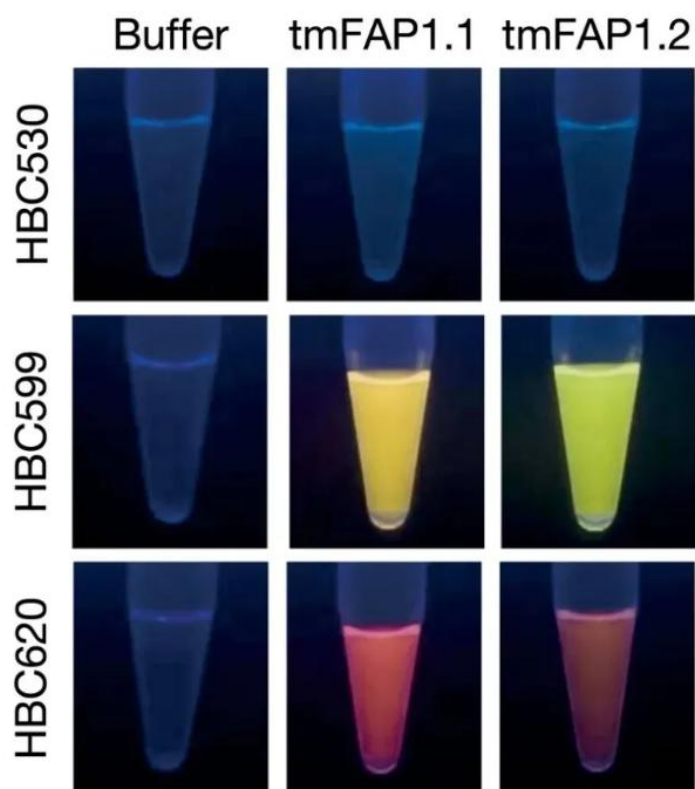


跨膜荧光激活蛋白结构示意图

作为结合目标的小分子，他们也选好了——一种名叫 HBC 的荧光基团。这种分子在游离状态下并不会发光，只有当以特定姿态被稳定结合，才能发出荧光。如果成功，这项技术有望广泛应用在膜成像、跨膜传感器、跨膜物质传输等领域。

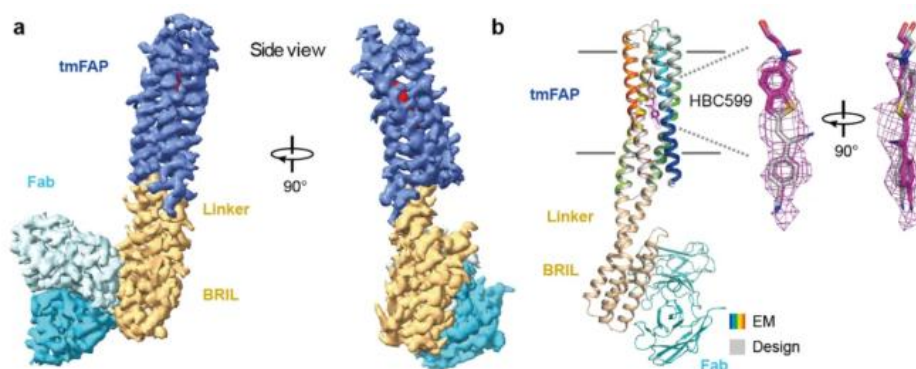
设计过程分为两步——先设计一个水溶性、不跨膜的简易版；成功后，再将其改造成跨膜蛋白。

研究人员打磨了数不清的设计版本，终于成功构建出了这样一个“口袋”，它不仅成功地结合（点亮）了配体荧光基团 HBC599，而且结合后的荧光强度是游离状态的上千倍，远超天然跨膜荧光蛋白。



跨膜蛋白选择性激活特定荧光分子

研究者们一方面稳住好不容易得来的“口袋”结构，另一方面把蛋白表面从“亲水”设计成“疏水”，最终得到了一个“跨膜”版本的荧光激活蛋白。这一次足足亮了 1600 倍！



跨膜荧光激活蛋白冷冻电镜结构示意图



从头设计跨膜荧光激活蛋白模型

参考文献：

1. J. Zhu et al., De novo design of transmembrane fluorescence-activating proteins. *Nature*, (2025).
2. P. Lu et al., Accurate computational design of multipass transmembrane proteins. *Science* 359, 1042-1046 (2018).
3. C. Xu et al., Computational design of transmembrane pores. *Nature* 585, 129-134 (2020).
4. K. Palczewski et al., Crystal structure of rhodopsin: A G protein-coupled receptor. *Science* 289, 739-745 (2000).

（十）ACS Nano：微藻细胞外囊泡联合大黄酸水凝胶可调节能量代谢、缓解炎症，为骨关节炎的临床治疗开辟新路径

近期，ACS Nano 杂志上发表了一项极具突破性的研究 Microalgae-Derived Extracellular Vesicles Synergize with Herbal Hydrogel for Energy Homeostasis in Osteoarthritis Treatment。该研究为 OA 的治疗开辟了新方向，有望给众多患者带来新希望。

OA 的病理过程十分复杂，涉及炎症反应、氧化应激、软骨细胞凋亡以及能量代谢紊乱等多个方面。其中，能量代谢失衡在 OA 的发展中起着关键作用，会导致关节软骨的加速退化。此前研究发现，天然来源的细胞外囊泡（EVs）和水

凝胶药物递送系统在疾病治疗方面展现出独特优势。基于此，本研究团队开发出一种新型复合体系——由大黄酸（Rhein, Rh）水凝胶负载钝顶螺旋藻来源的细胞外囊泡（SP-EVs），即 Rh Gel@SP-EVs，用于 OA 的治疗。

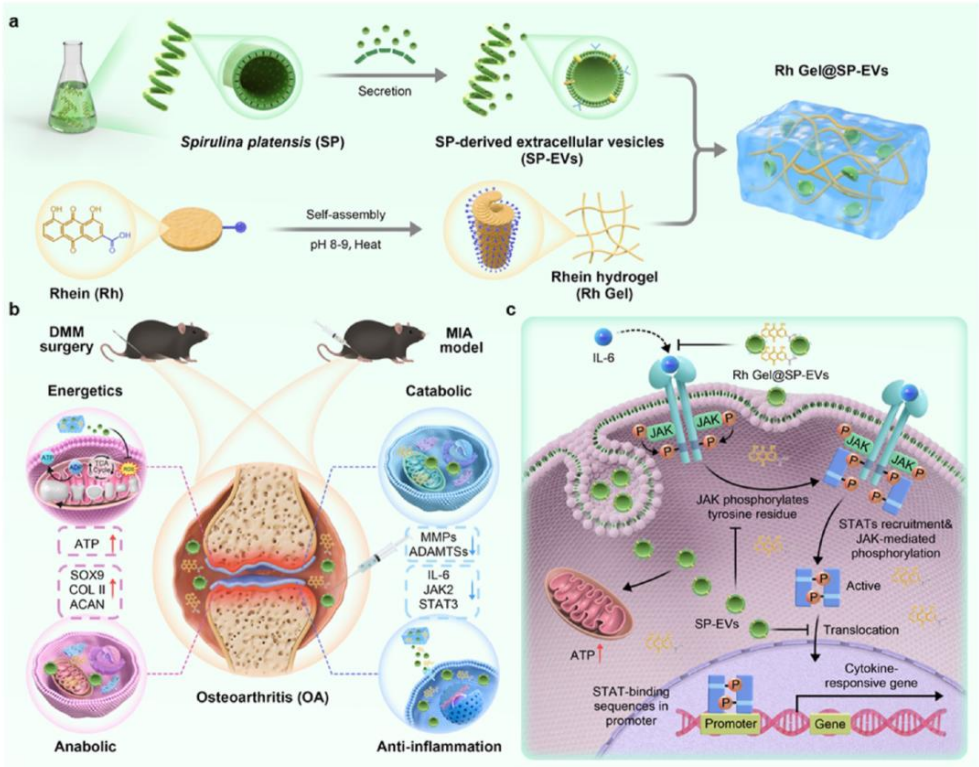


图 1：用于治疗骨关节炎的自组装微藻细胞外囊泡 / 大黄酸水凝胶

研究人员对 SP-EVs 进行深入分析后发现，其富含多种与细胞代谢和能量产生相关的生物活性物质，这意味着 SP-EVs 在调节能量代谢、促进关节软骨修复方面具有巨大潜力。而 Rh 水凝胶作为载体，不仅能有效负载 SP-EVs，还具备 pH 响应性，在 OA 微环境的弱酸性条件下，可实现药物的缓慢、持续释放，从而延长药物作用时间，提高治疗效果。

细胞实验结果令人振奋。Rh Gel@SP-EVs 展现出良好的生物相容性，几乎无细胞毒性，且 SP-EVs 能高效被软骨细胞摄取。更重要的是，它能显著降低细胞内 ROS 水平，减轻线粒体损伤，提升线粒体膜电位，促进 ATP 合成，有效改善细胞的能量代谢状态。同时，Rh Gel@SP-EVs 还能调节炎症因子和代谢相关基因的表达，抑制炎症反应，促进软骨细胞外基质的合成，抑制其降解，维持软骨细胞的稳态。

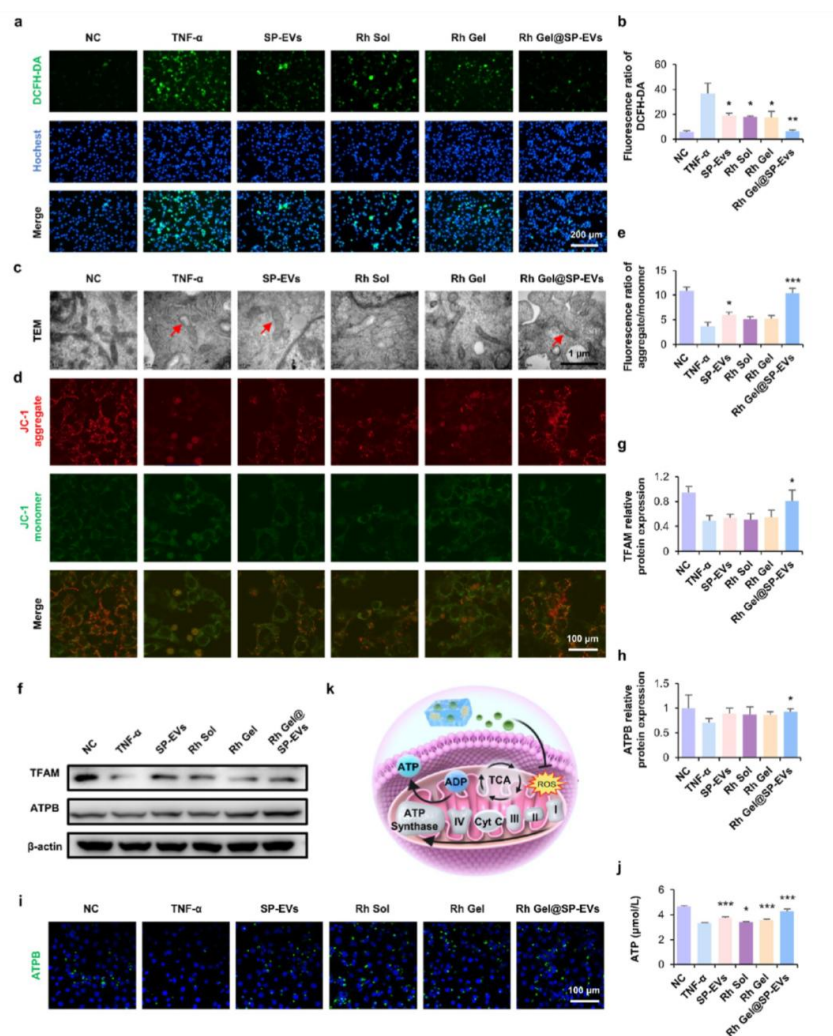


图 2: Rh Gel@SP-EVs 对 ROS、线粒体功能障碍和细胞能量代谢的保护作用

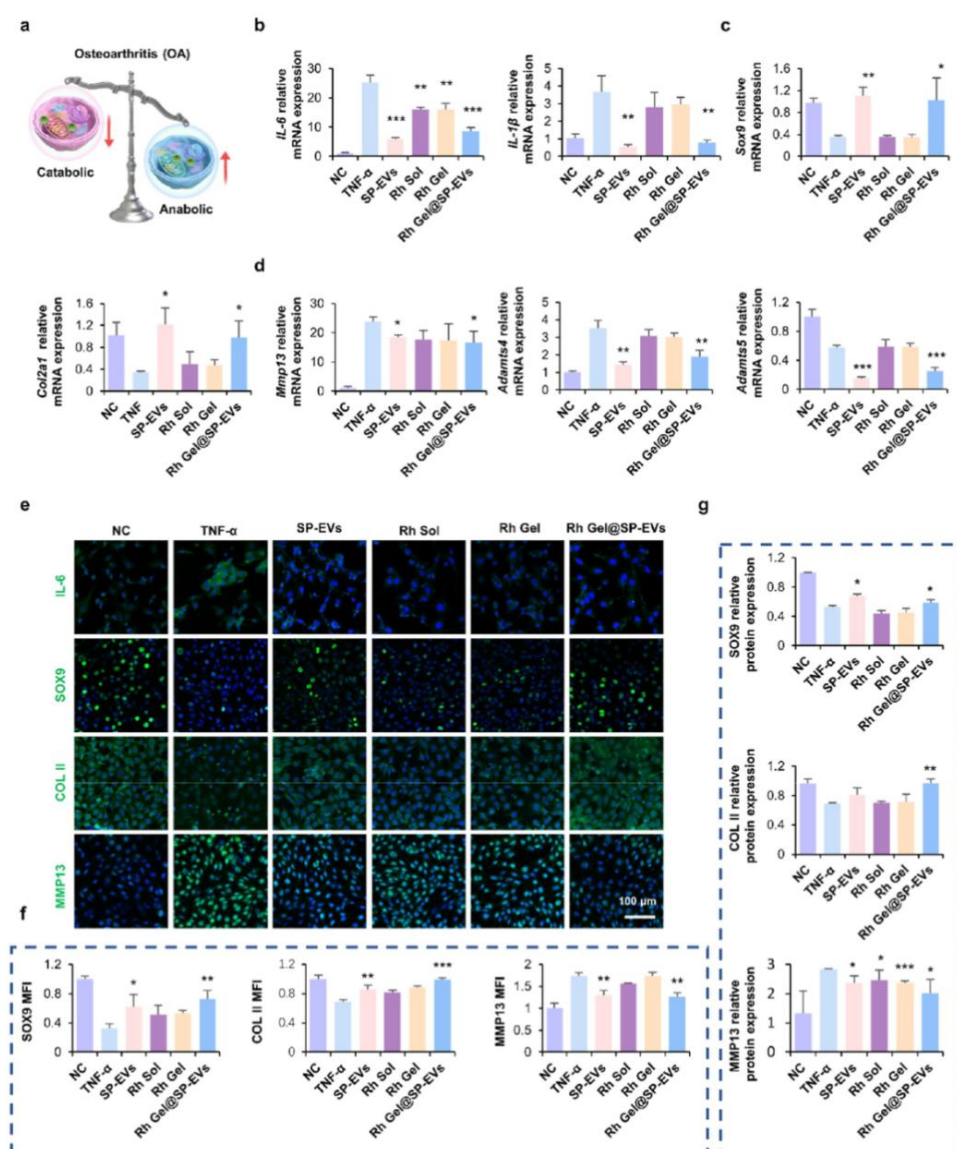


图 3: Rh Gel@SP-EVs 对细胞外基合成代谢和分解代谢平衡调节的影响

在动物实验中，研究人员分别建立了 DMM 和 MIA 诱导的 OA 小鼠模型。实验结果表明，Rh Gel@SP-EVs 能有效减轻小鼠关节疼痛，显著改善关节软骨和骨结构的损伤。通过微 CT 和组织学染色分析发现，其可减少软骨的降解，增加软骨厚度和 GAG 含量，降低 OARSI 评分，同时抑制炎症因子 IL-6 的表达，促进软骨合成相关蛋白 COL II 和 ACAN 的表达。而且，Rh Gel@SP-EVs 在体内具有良好的生物安全性，对血液和组织均无明显不良影响。

总的来说，这项研究成功制备了 Rh Gel@SP-EVs 复合体系，它不仅能有效调节能量代谢、减轻炎症反应，还能促进软骨修复，延缓 OA 的进展。这种新型治疗策略将天然微藻来源的 EVs 与自组装大黄酸水凝胶相结合，为 OA 的治疗提供了一种安全、有效的新途径。虽然目前该研究成果还处于实验阶段，但相信在不

久的将来，经过进一步的研究和优化，有望转化为临床应用，为广大骨关节炎患者带来切实的治疗方案，帮助他们摆脱病痛的折磨，重新恢复关节的健康与活力。

参考文献：Liang F, Zheng Y, Zhao C, et al. Microalgae-Derived Extracellular Vesicles Synergize with Herbal Hydrogel for Energy Homeostasis in Osteoarthritis Treatment. ACS Nano. Published online February 21, 2025. doi:10.1021/acsnano.4c1608.

（十一）Nat Commun：西南大学李翀等团队合作研究发现小檗碱激发的可电离脂质用于自身结构稳定和核酸治疗的脑靶向递送

2025年3月10日，西南大学药学院李翀、澳门科技大学姜志宏共同通讯在Nature Communications上在线发表题为“Berberine-inspired ionizable lipid for self-structure stabilization and brain targeting delivery of nucleic acid therapeutics”的研究论文。研究报道了一个基于原小檗碱生物碱的四氢异喹啉结构的可电离脂质库，旨在通过多巴胺 D3 受体介导的内吞作用改善 BBB 渗透。

这些纳米颗粒具有三个关键优势：增强的大脑摄取、通过 poly (A) 自组装提高核酸稳定性，以及具有固有神经保护特性的最小免疫原性。在小鼠模型中，它们在阿尔茨海默病、神经胶质瘤和隐球菌性脑膜炎中显示出治疗潜力。这种类似小檗碱的递送系统集成精确的受体靶向和核酸稳定，为脑靶向治疗提供了一个有前景的平台。

小分子天然产物不仅作为药物开发中的先导化合物，而且作为药物递送的促进剂而受到重视。脂质体双分子层中的萜烯（特别是人参皂苷 Rg5）取代胆固醇（Chol）增强了 GLUT1 受体在癌症治疗中的靶向性。虽然包括黄酮类、萜类、香豆素、醌类和类固醇在内的各种天然化合物已被探索用于药物递送，但生物碱仍然未得到充分利用，尽管它们的三级和四级胺结构显示出与核酸类药物的强大相互作用，并通过它们对细菌生物膜、细胞膜和细胞器的作用证明了它们的作用。最近，研究报道了用长春卡明生物碱设计的脂质纳米颗粒（LNP）可以通过调节脑微血管血流来实现有效的脑靶向。虽然这种策略强调了天然生物碱启发的 LNP 设计的前景，但某些方面值得进一步优化。例如，仅依靠静电相互作用可能无法充分解决高效核酸药物负载和稳定性的挑战。此外，LNP 中的可电离脂质头基可

以优化，以表现出对靶细胞的更强亲和力，从而实现有效的靶向。

小檗碱（BE）是一种重要的异喹啉生物碱，它们的还原衍生物，称为四氢小檗碱型生物碱，通过植物提取或小檗碱氢化获得，表现出增强的稳定性、生物利用度、安全性和治疗效果。这些生物碱表现出核酸结合能力和多种药理活性。它们显示出 DNA 结合偏好，特别是胸苷-腺嘌呤对，并通过氢键和 $\pi-\pi$ 堆叠与 poly(A) 尾部的部分嵌插与 mRNA 相互作用，这使它们在核酸递送方面特别有趣。此外，黄连素原与细胞表面受体（尤其是多巴胺 D3 受体（D3R）¹⁷）的特异性相互作用为靶向递送提供了潜力。D3R 在阿尔茨海默病（AD）相关区域以及易发生脑感染和肿瘤的垂体区域中含量丰富，因此这些原小檗碱型生物碱有望成为脑靶向药物递送的候选药物。

在这里，研究提出了一系列受原小檗碱生物碱结构启发的可电离脂质，重点是稳定的四氢小檗碱衍生物。研究者从分子到动物研究的全面验证揭示了第二代基于生物碱的 LNP 的四个关键优势：增强的核酸负载能力和稳定性，改善核酸药物的内体逃逸和细胞内运输，在体外和体内证实的优越脑靶向能力，以及保留原小檗碱生物碱的药理活性，从而与核酸药物产生协同作用。

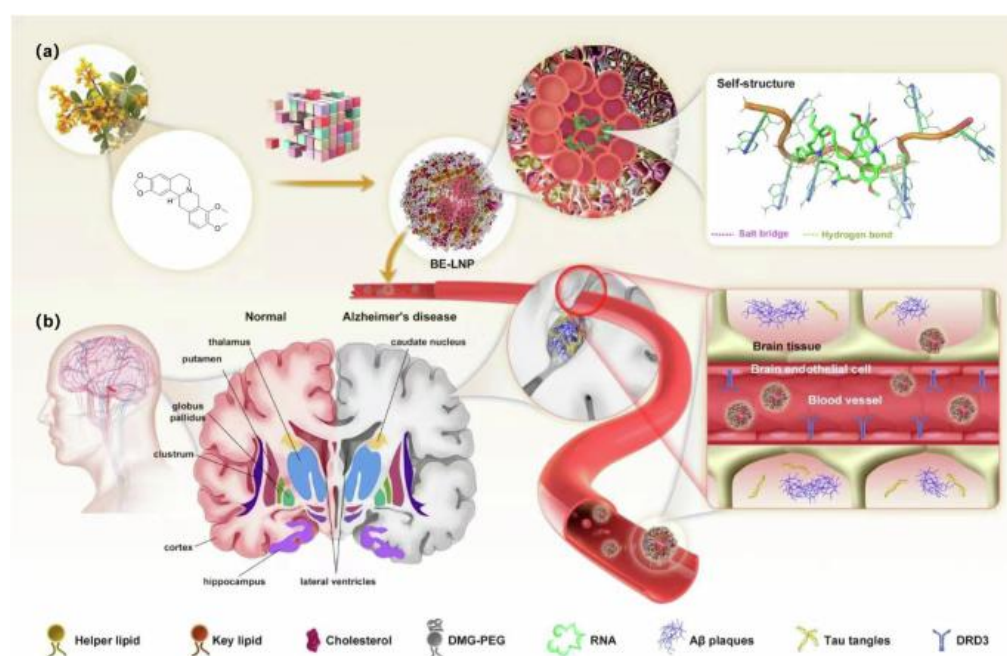


图 1 小檗碱启发的类脂质纳米颗粒（BE）用于靶向脑递送的设计和机制（摘自 Nature Communications）

参考文献: <https://doi.org/10.1038/s41467-025-57488-0>.

四 口腔研究

（一）黄芩苷通过减少口腔鳞状细胞癌微环境中乳酸的积累而减弱其免疫逃逸

目的：研究黄芩苷是否抑制口腔鳞状细胞癌（OSCC）酸性微环境并减弱免疫逃逸。

方法：黄芩苷以剂量依赖性剂量（0-50 $\mu\text{mol/L}$ ）给药于 OSCC 细胞。将 OSCC 细胞与活化的 PBMC 细胞构建共培养体系。采用 CCK-8、集落形成、EdU、transwell 法检测 OSCC 细胞的增殖和迁移。采用 ELISA 试剂盒检测细胞因子。通过 RNA 免疫沉淀（RIP）、荧光原位杂交（FISH）和 RNA 稳定性实验验证了机制探索。

结果：黄芩苷呈剂量依赖性地抑制了 OSCC 细胞的增殖和迁移，增强了活化 PBMC 对 OSCC 细胞的抗肿瘤免疫活性。黄芩苷对 OSCC 细胞乳酸积累、酸化及 m6A 修饰水平均有抑制作用。分子对接和 MeRIP-Seq 分析显示，黄芩苷通过 m6A-IGF2BP3 依赖的方式靶向 LDHA，减少共培养微环境中乳酸积累和 PD-L1 的表达。

结论：该研究揭示了黄芩苷通过降低肿瘤微环境中乳酸积累和免疫逃逸对 OSCC 的抗肿瘤作用，为提高对中药治疗人类肿瘤的认识提供了新的思路。

参考文献：Cui Y, Liu J, Wang X, et al. Baicalin attenuates the immune escape of oral squamous cell carcinoma by reducing lactate accumulation in tumor microenvironment[J]. J Adv Res, 2025.

五 专著

（一）傅正义院士团队：生物过程启示的材料制备新技术

受材料先进成型与加工技术丛书编委会委托，傅正义院士团队撰写了《生物过程启示的材料制备新技术》（傅正义等著，北京：科学出版社，2025. 1）一书，首次对该方向的内涵、研究思路和国内外研究进展进行评述和展望。

第1章介绍了生物过程启示的材料制备新技术思想的提出；第2-7章介绍了生物矿化启示的材料制备新技术，包括基于生物活体平台、天然生物物质诱导、重组蛋白调控、类蛋白物质诱导的合成与制备，并归纳了基于矿化机制的制备新技术；第8章介绍了光合作用启示的材料合成；第9章介绍了基于其他天然生物系统平台的材料合成和制备；第10章介绍了生物过程启示的微观增材制造；第11章总结全书，并对未来发展方向进行了展望。

生物系统中还有很多有趣的现象值得探索，隐藏在现象背后的原理也需要给出科学的解释。这个领域的研究工作还需要大量不同研究背景的科研人员付出时间、扎实工作来共同推进发展。相信在不久的将来，生物过程启示材料制备新技术将会带来更多突破性、颠覆性的进展，不仅会在结构与功能复合材料制备领域取得丰硕成果，还会对其他学科的发展起到巨大的推动作用。

参考文献：本文摘编自《生物过程启示的材料制备新技术》（傅正义等著，北京：科学出版社，2025. 1）。

（二）华中师范大学赵蕴杰：《软物质生物分子物理基础》

本书是面向高等学校理工科学生所编写的一本初识软物质生物分子的教材。本书所包含的基本物理概念、物理理论和物理方法是理解和分析软物质生物分子的重要内容，也是未来从事软物质生物分子物理相关工作所不可或缺的知识。本书是物理学专业知识的拓展与延伸，能够使学生在了解基本物理概念和理论的基础上，掌握相关的物理模型和分析工具，了解物理知识和方法在理论物理交叉学科前沿中的应用，提高学生对学科交叉融合的认知，为进一步深入研究软物质生物分子物理问题打下坚实的基础。

本书从物理的角度出发，系统地介绍了生物大分子的基础物理知识，共7章。

第 1 章为什么是软物质，简要介绍了软物质的相关物理基础知识。

第 2 章和第 3 章为蛋白质和核酸分子结构，我们首先介绍了生物大分子的基本结构和性质，包括化学组成、空间构象以及生物功能等。接着，深入探讨了生物分子之间的相互作用，包括共价键和非共价键相互作用等物理基础知识。

第 4 章为分子动力学模拟，对生物分子的动力学过程进行了详细的阐述，以常用的分子动力学方法 GROMACS 为例介绍了分子动力学的力场、计算步骤和应用场景等实际问题。

第 5 章和第 6 章为结构预测和分子对接，介绍了生物大分子结构预测的基本理论模型，生物分子间的识别与结合，复合物界面间的相互作用等物理基础知识。

第 7 章为复杂网络模型，介绍了网络的组成、性质和特征等基本理论知识，以及复杂网络模型在凝聚态与生物物理中的应用举例。

《软物质生物分子物理基础》内容涵盖生物分子结构的基本知识和预测方法以及生物分子复杂的网络动力学。生物分子结构对生命活动起着至关重要的作用，通过预测它们的结构可以揭示其生物学功能和作用机制。生物分子在生物体内通过复杂的网络相互作用来参与生命活动的各个阶段，通过研究生物分子的复杂网络动力学可以揭示生物体内生命活动的动态过程。物理学是生物分子结构及其复杂网络动力学的重要基础，该书从物理学角度对它们进行介绍能够更好地从基本原理层次上认识它们。基于深度学习的蛋白质结构预测方法，AlphaFold2 是人工智能用于解决复杂科学难题的标志性事件，推动了科学研究的发展和创新。该书也介绍了基于人工智能的结构和网络预测，这对于了解基于人工智能的新的科学研究范式非常有帮助。

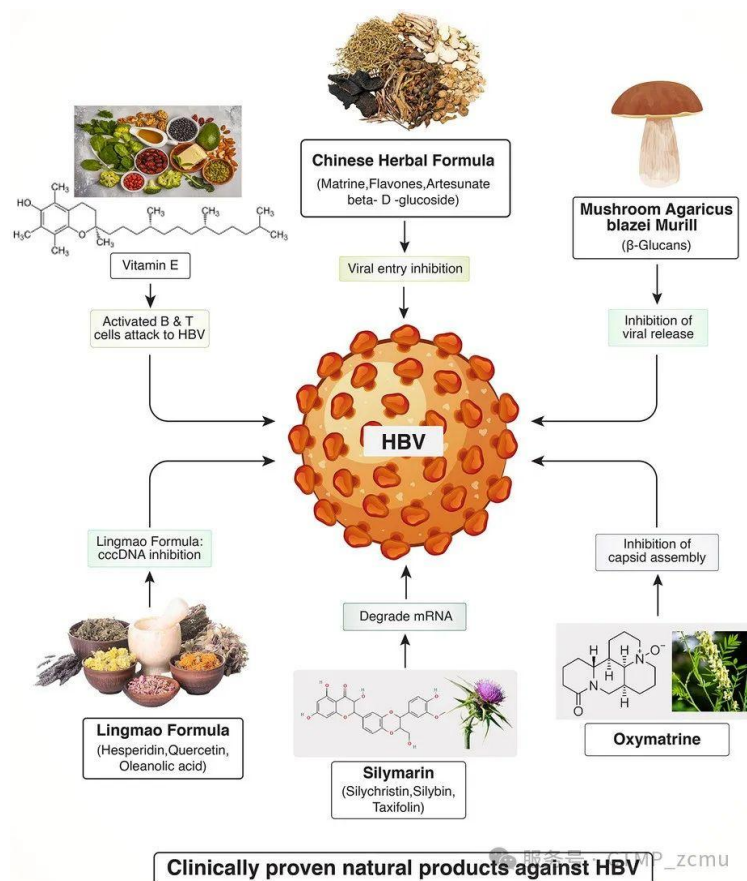
该书的编写者长期从事生物分子物理方面的研究，在 RNA 结构预测、RNA-蛋白质复合物结构预测和生物分子复杂网络动力学等方面取得了一系列重要的研究成果，教材内容紧密联系相关研究前沿，为学生提供了丰富的第一手学习资源。通过该书的学习，学生能够了解和掌握生物分子物理的一些重要内容和研究方法，为未来的学术研究和职业发展提供更广的视角。

参考文献：本文摘编自《软物质生物分子物理基础》（赵蕴杰著，北京：科学出版社，2025. 2）

六 CTMP&浙江中医药大学学报

（一）临床验证的天然产物治疗乙型肝炎的机制探索

研究旨在总结经过临床验证的天然产物的机制研究，发掘已被证明对 HBV 治疗起着重要作用的天然产物。方法:基于 PubMed、Elsevier、Science Direct 和 Google Scholar 数据库进行全面文献检索，使用关键词 “hepatitis B virus” “HBV” “natural products in the treatment of HBV” “clinically proven natural products in the management of HBV” 和其他相关的关键词。该研究仅纳入经临床证明对乙型肝炎病毒有效的天然产物。结果:该文综述了天然化合物的疗效及其可能机制。天然产物广泛用于治疗 HBV，其中包括灵猫方 (Lingmao Formula)、中草药配方、巴西蘑菇 *Agaricus blazei* Murill 提取物、水飞蓟素、氧化苦参碱和维生素 E。这些产物在不同的研究人群中对 HBV 具有显著预防作用。它们通过各种生理途径发挥疗效，重要的是它们对患者均未产生明显不良反应。结论:该研究表明，上述天然产物可有效治疗 HBV，且无明显不良反应。然而，还需进一步的研究来验证其确切的分子机制，并确保其使用于人体的安全性。

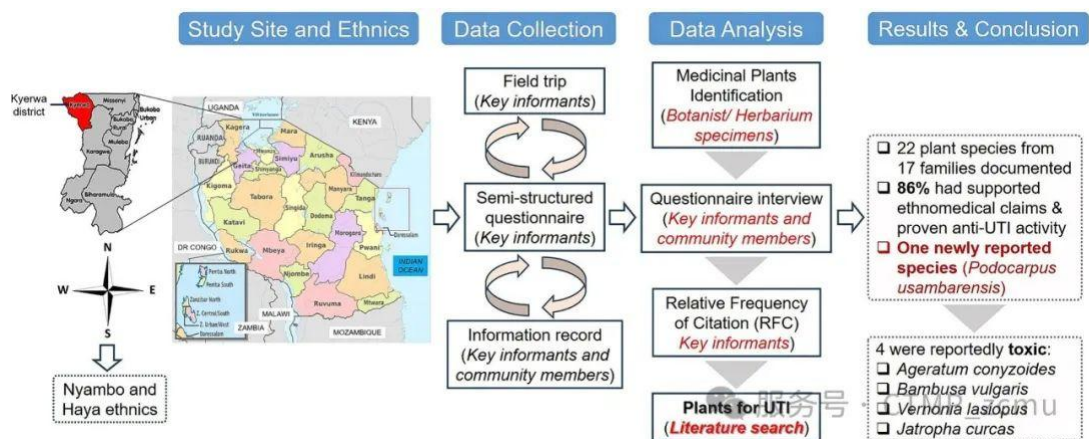


参考文献: Anwar Parvez, Aparajita Das, Ashik Mahmud, Partha Biswas, Md Hasibul Hasan, Sadia Jannat Tauhida, Md. Saqline Mostaq, Md. Mahedi Hasan Nahid, Farzana Ansari, Saikat Fakir, Mohammad Nurul Amin. Mechanistic insights of clinically proven natural products in the treatment of hepatitis B focusing on clinical evidence and pathways. Clinical Traditional Medicine and Pharmacology. 2024, 5(4), 200183.

（二）坦桑尼亚西北部 Kyerwa 区 Nyambo 族和 Haya 族治疗尿路感染的药用植物的民族药理学调查

研究旨在探讨并记录坦桑尼亚 Kyerwa 区 Nyambo 族和 Haya 族用于治疗尿路感染的传统药用植物。方法：在坦桑尼亚西北部 Kagera 地区的 Kyerwa 区进行民族医学调查。该研究采用目的性抽样方法，使用半结构化问卷，采访了 Kyerwa 区的六位知名传统治疗师。此外，还进行了文献检索，以确立记录的药用植物的民族医学主张，输入关键词，如“尿路感染”“尿源性病原体”“抗尿源病原体”“抗尿结石”“抗菌”“民族植物学”“民族药理学”“民族医学”“植物化学”和“植物医学”等，收集了来自 PubMed、ScienceDirect、

Google Scholar 和 ResearchGate 等数据库的相关信息。结果：共记录了来自 17 个分类科目的 22 种植物。菊科植物（Asteraceae）被报告的频次最高，共有 4 种（占 18.2%）。文献回顾显示，大多数植物在其他地方也具有类似的民族医学主张，并显示出抗尿源病原体活性，其中两种植物 *Ageratum conyzoides* 和 *Bambusa vulgaris* 不仅具有抗尿源病原体活性，还具有抗尿结石活性。文献报道了 *A. conyzoides*、*B. pilosa*、*Jatropha curcas* 和 *Vernonia lasiopus* 四种植物的毒性问题，因此引发关于安全性的担忧。值得注意的是，之前植物 *Podocarpus usambarensis* 未被列为补充和替代医学疗法（CAM），并缺乏已报道的生物活性数据，该研究首次报告其民族医学用途。结论：总体而言，研究结果强调了此次记录的植物作为有效抗微生物制剂的潜力，但须保持谨慎以确保其安全性。此外，Kyerwa 区还有许多尚待探索的药用植物，开展综合研究非常必要性，尤其是针对 *P. usambarensis* 的研究。



参考文献：Judith Costantine, Rogers Mwakalukwa, Deborah Runyoro, Godfrey Sambayi, Cleopatra Justine, Meshack Lugoba. Ethnopharmacological survey of medicinal plants used by the Nyambo and Haya people of Kyerwa district in northwestern Tanzania to treat urinary tract infections. Clinical Traditional Medicine and Pharmacology. 2024, 5(4), 200177.

（三）运脾益肾通督方对强直性脊柱炎模型小鼠脊柱病变及免疫炎症的影响

明确运脾益肾通督方对强直性脊柱炎(AS)小鼠脊柱病变及免疫炎症的影响，为临床治疗 AS 提供新的科学依据。

方法：42 只雌性 BALB/c 小鼠随机分为空白组，模型组，西药组和低、中、高剂量运脾益肾通督方组。除空白组外，其余 5 组小鼠均在腹腔部注射蛋白聚糖

构建 AS 模型。造模结束后，空白组和模型组小鼠灌胃 0.9%氯化钠溶液，西药组小鼠灌胃 $3.57 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的塞来昔布溶液，低、中和高剂量运脾益肾通督方组小鼠分别灌胃 0.9、1.8 和 $3.6 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的运脾益肾通督方水煎剂，持续 4 周。灌胃结束后，检测各组小鼠行为学变化、血清炎症因子表达、脊柱病变及脊柱破骨细胞分化因子（RANKL）、核转录因子活化受体- κ B(RANK)和骨保护素（OPG）的表达情况。

结果：与空白组比较，模型组小鼠的悬尾不动总时间、血清白细胞介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平、脊柱病理评分、RANKL 和 RANK 表达显著升高 ($P<0.01$, $P<0.05$)，而脊柱椎体骨密度和 OPG 表达显著下降 ($P<0.01$)。运脾益肾通督方治疗后，AS 小鼠的悬尾不动潜时缩短、血清 IL-6 和 TNF- α 水平以及脊柱病理评分显著下降 ($P<0.01$, $P<0.05$)，RANKL/RANK 表达下调，OPG 表达上调 ($P<0.01$, $P<0.05$)。

结论：运脾益肾通督方通过影响 RANKL/RANK/OPG 通路，缓解 AS 的骨破坏。

参考文献：邱富海, 刘彬, 邱一吾, 等. 运脾益肾通督方对强直性脊柱炎模型小鼠脊柱病变及免疫炎症的影响[J]. 浙江中医药大学学报, 2025, 49(01):1-8.

七 综合分析

（一）上海、北京等地正式发布脑机接口行动方案

一、上海：2025 年 1 月 10 日，据上海市人民政府网站消息，上海市科学技术委员会印发《上海市脑机接口未来产业培育行动方案（2025—2030 年）》，其中提出，2027 年前，实现高质量脑控，半侵入式脑机接口产品在国内率先实现临床应用，侵入式脑机接口研发取得突破，脑机接口创新生态初步构建。2030 年前，脑机接口产品全面实现临床应用，打造全球脑机接口产品创新高地，产业链核心环节实现自主可控。



《行动方案》以医疗级场景为核心，以战略产品为导向，重点推进侵入式、半侵入式脑机接口技术与产品的落地应用，鼓励非侵入式发展。

《行动方案》为上海市脑机接口产业发展规划了进度表：

2027 年前，推动 5 款以上侵入式、半侵入式脑机接口产品完成临床试验，面向失语、瘫痪等患者，实现部分语言和运动功能恢复，实现高质量脑控。引育 5 家以上具有脑机接口核心技术与产品研发能力的自主创新企业，10 家以上产业链上下游国内骨干企业。脑机接口创新生态初步构建。

2030 年前，实现高质量控脑，脑机接口产品全面实现临床应用，打造全球脑机接口产品创新高地，产业链核心环节实现自主可控，脑机接口产业发展成为战略性新兴产业中坚力量。

市科委介绍，脑机接口是通过神经工程手段实现大脑与外部设备信息交互的交叉前沿技术，在医疗、康养、教育、娱乐等领域有广阔的应用前景，已成为全

球科技竞逐的重要赛道。《行动方案》以医疗级场景为核心，以战略产品为导向，重点推进侵入式、半侵入式脑机接口技术与产品的落地应用，鼓励非侵入式脑机接口技术与产品发展。

根据《行动方案》部署，上海将充分发挥产业配套支撑条件好、临床资源丰富等优势，推进产品研发。市科委支持各类创新主体联合医疗机构，开展运动控制、言语合成、神经疾病治疗、视觉重建等侵入式、半侵入式脑机接口产品研发与临床试验。面向康复、教育、娱乐等领域，鼓励企业开展非侵入式产品研发与产业化。培育脑机接口产业链主体，开展柔性电极、低功耗神经信号采集及刺激芯片、医疗级植入式电池、植入式硅胶、馈通等关键材料与零部件研发，加快产业链国产化。基于本市人工智能、机器人等产业基础，协同开展脑控康复用人形机器人和外骨骼、机械臂、义肢假体等外围设备研发。推动高校、科研院所等持续开展前沿与颠覆性技术研究，探索新赛道。

培育本地脑机接口产业链主体，《行动方案》提出，积极吸引产业链上游优势企业，重点支持微型、强生物相容性、高通量柔性电极及关键材料研发，推动低功耗神经信号采集及刺激芯片研制，加速医疗级植入式电池、植入式硅胶、馈通的研发，突破高密度封装工艺技术。

《行动方案》还明确，建立脑机接口产业创新战略联盟。引导企业、高校、科研院所、医疗机构等建立产业创新战略联盟，加快产业链体系化突破，发布侵入式/半侵入式脑机接口典型应用案例、非侵入式脑机接口创新产品推荐目录，组织开展脑机接口创新应用大赛，加速脑机接口重大产品落地应用。

《行动方案》称，引导金融资本加大对脑机接口前沿技术研究的投入力度，加速脑机接口产品迭代，助力脑机接口企业上市融资。引导医疗器械领域企业，通过战略投资，推动脑机接口创新型企业持续创新发展。

当前，脑机接口行业正受到国家产业政策的重点支持，相关利好政策正密集出台。

二、北京：1月9日消息，北京正式印发《加快北京市脑机接口创新发展行动方案（2025—2030年）》，其中提出，到2027年，产出一批重大原创性成果，突破脑机接口电极、芯片、编解码算法等关键核心技术，推动小型化高通量植入式传感器、高通道采集刺激一体化植入式芯片、植入式微型电池等产品性能达到

国际领先水平，打造世界领先的智能脑机系统，并在临床上得到初步应用。培育 3—5 家具有核心竞争力的潜在独角兽和独角兽企业，进一步提升产业引领力。

《加快北京市脑机接口创新发展行动方案(2025—2030 年)》还提出，到 2030 年，脑机接口产业生态初步形成，在前沿基础研究、关键核心技术攻关、重大产品研发与创制、应用场景搭建等方面取得突破，技术创新体系逐渐完善。培育 3—5 家具有全球影响力的科技领军企业、100 家左右创新型中小企业。打造 1—2 个脑机接口产业发展集聚示范区，实现脑机接口创新产品在医疗、康养、工业、教育等领域的规模化商用。

（二）2024 国自然中标项目解读→中医药、方剂、地区及面上项目

中标题目：

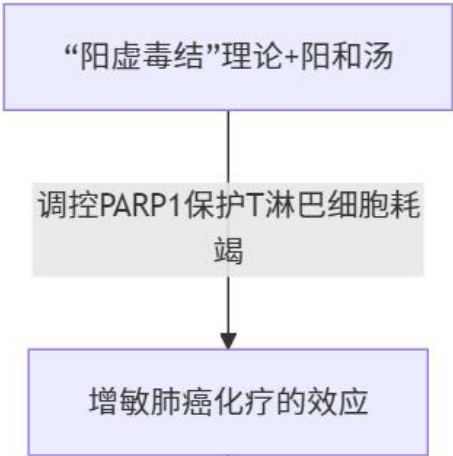
依托单位	中标题目	类别
甘肃中医药大学基础医学院	基于“阳虚毒结”理论探讨阳和汤调控 PARP1 保护 T 淋巴细胞耗竭增敏肺癌化疗的效应机制	地区
甘肃中医药大学中医临床学院	基于“线粒体自噬-NLRP3/Caspase-1/GSDMD”信号通路探讨菖蒲郁金汤抑制细胞焦亡抗抽动的作用机制	地区
广西中医药大学	基于 Exos-miRNAs 探讨大黄复归汤调控肝巨噬细胞-胆管细胞 crosstalk 参与胆管炎性 EMT 抑制及预防胆管癌的机制研究	面上
广西中医药大学	基于 Hepsidin 酶抑制血红素氧化酶 1 探讨阳五汤加味改造血管损伤后脂肪细胞氧化损伤的修复机制	地区
广西中医药大学	健脾益气汤调控 Nrf2-ERK 信号通路防治肝纤维化的机制研究	地区

潜在作用机制：

1. 基于“阳虚毒结”理论探讨阳和汤调控 PARP1 保护 T 淋巴细胞耗竭增敏

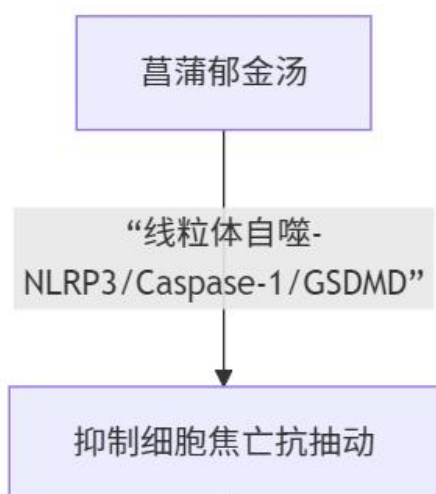
肺癌化疗的效应机制

- ①PARP1 调节：阳和汤通过抑制或调节 PARP1 活性，保护 T 淋巴细胞免于耗竭，从而提高免疫应答。
- ②T 细胞功能增强：阳和汤通过改善细胞能量代谢，提升 T 细胞的增殖和杀伤功能。
- ③化疗增敏：阳和汤提高 T 细胞对肺癌细胞的识别和攻击能力，增强化疗效果。



2. 基于“线粒体自噬-NLRP3/Caspase-1/GSDMD”信号通路探讨菖蒲郁金汤抑制细胞焦亡抗抽动的的作用机制

- ①线粒体自噬：菖蒲郁金汤能够促进线粒体自噬，减少活性氧（ROS）产生，降低细胞焦亡的触发。
- ②NLRP3 炎症小体：菖蒲郁金汤通过抑制 NLRP3 炎症小体的激活，阻止 Caspase-1 的活化，从而减少焦亡。
- ③GSDMD 抑制：菖蒲郁金汤能够通过阻止 GSDMD 介导的细胞膜孔形成，降低炎症反应，缓解抽动症状。

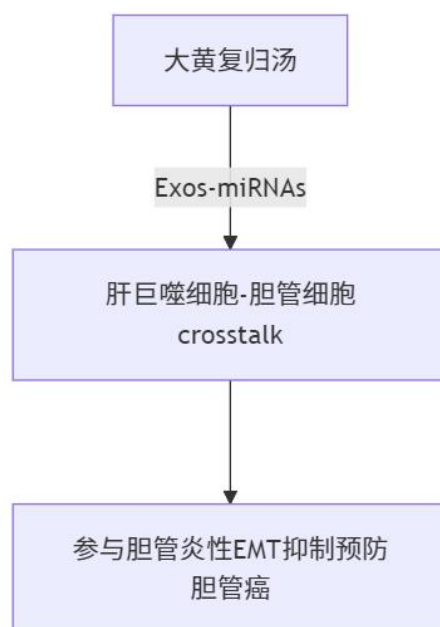


3. 基于 Exos-miRNAs 探讨大黄复归汤调控肝巨噬细胞-胆管细胞 crosstalk 参与胆管炎性 EMT 抑制及预防胆管癌的机制研究

①Exos-miRNAs 传递：大黄复归汤通过外泌体传递特定 miRNAs，调节肝巨噬细胞和胆管细胞之间的信号交流。

②EMT 抑制：大黄复归汤通过抑制上皮-间充质转化（EMT），减少胆管细胞的恶性转化。

③炎症调节：大黄复归汤能降低胆管炎症反应，阻止癌变进程。

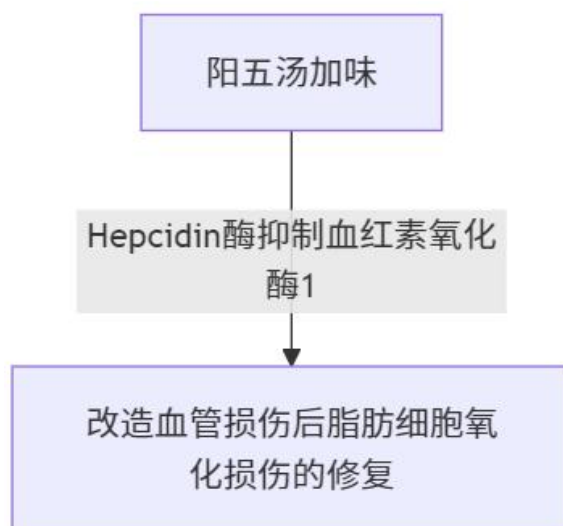


4. 基于 Hpcidin 酶抑制血红素氧化酶 1 探讨阳五汤加味改造血管损伤后脂肪细胞氧化损伤的修复机制

①Hpcidin 调节：阳五汤加味通过抑制 Hpcidin，提升铁代谢平衡，减轻氧化应激。

②血红素氧化酶 1：阳五汤加味通过调控血红素氧化酶 1 的表达，保护细胞免受氧化损伤。

③组织修复：阳五汤加味能促进损伤部位的脂肪细胞修复和再生。

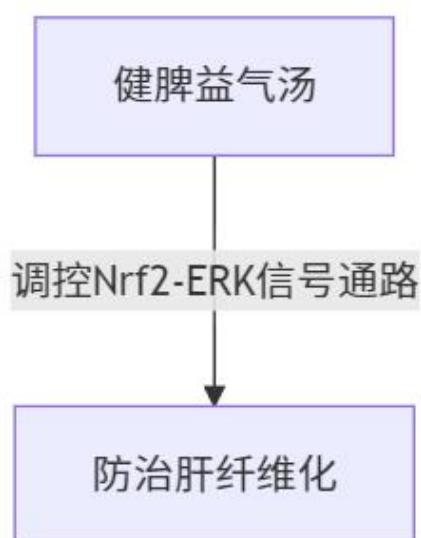


5. 健脾益气汤调控 Nrf2-ERK 信号通路防治肝纤维化的机制研究

①Nrf2 激活：健脾益气汤能增强抗氧化基因表达，减少氧化应激对肝细胞的损伤。

②ERK 信号调节：健脾益气汤通过调控 ERK 通路，抑制纤维化相关基因的表达。

③纤维化逆转：健脾益气汤通过改善肝脏微环境，促进纤维化逆转和肝功能恢复。



（三）国自然中标项目解读→中药配伍、中药方剂

中标题目：

依托单位	中标题目	类别
清华大学	补阳还五汤通过 NAMPT/NAD ⁺ /SIRT1 信号通路抑制肝细胞焦亡的抗肝纤维化作用机制研究	青年
中国人民解放军总医院	小续命汤调控 Galectin-3 蛋白表达在抗脑缺血损伤中的作用机制研究	青年
中国医科大学	四君子汤通过调节胃粘膜逆生细胞命运影响胃癌前疾病与胃癌发生的作用与机制研究	面上
同济大学	栀子大黄汤基于肠-肝轴抗酒精性肝损伤的作用机制和药效物质研究	青年
西华大学	基于“性-效-用”关联的附子配伍干姜调控 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬抗心梗后心力衰竭的机制研究	青年

潜在作用机制：

1. 补阳还五汤通过 NAMPT/NAD⁺/SIRT1 信号通路抑制肝细胞焦亡的抗肝纤维化作用机制研究

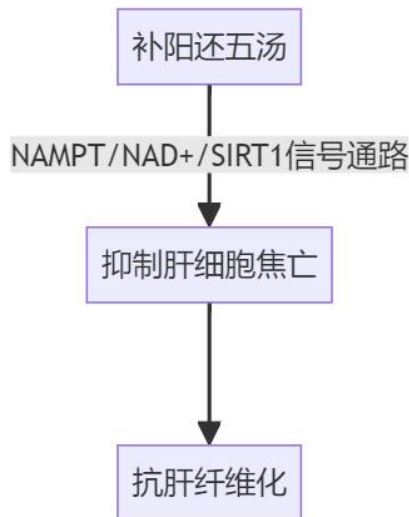
补阳还五汤常用于治疗中风后遗症和肝纤维化等疾病。

NAMPT (Nicotinamide phosphoribosyltransferase) 是 NAD⁺合成的关键酶，参与维持细胞内 NAD⁺水平。

NAD⁺是多种酶（如 SIRT1）的辅酶，参与调控细胞代谢和生存。

SIRT1 是一种 NAD⁺依赖性去乙酰化酶，参与调控细胞凋亡、炎症和代谢。

补阳还五汤通过上调 NAMPT 表达，增加 NAD⁺的合成和供应，从而激活 SIRT1，能够去乙酰化并抑制多种促炎和促凋亡因子，从而减少肝细胞焦亡，减缓肝纤维化进程。



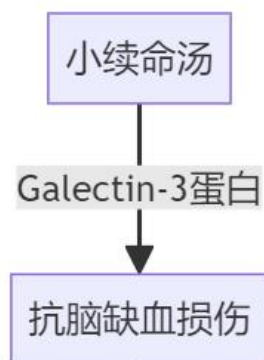
2. 小续命汤调控 Galectin-3 蛋白表达在抗脑缺血损伤中的作用机制研究

小续命汤常用于治疗中风和脑缺血损伤。

Galectin-3 是一种 β -半乳糖结合凝集素，参与细胞粘附、迁移、炎症和凋亡。

在脑缺血损伤中，Galectin-3 的表达上调，与炎症反应和神经元损伤有关。

小续命汤通过下调 Galectin-3 的表达，减轻脑缺血诱导的炎症反应和细胞凋亡。减少炎性细胞因子的释放和炎症细胞的浸润，减轻脑组织损伤。此外，Galectin-3 的下调还可以保护神经元，减少神经元凋亡和坏死，从而改善脑缺血后的神经功能恢复。

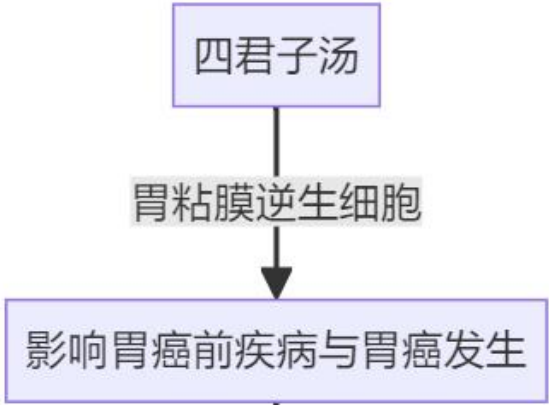


3. 四君子汤通过调节胃粘膜逆生细胞命运影响胃癌前疾病与胃癌发生的作用与机制研究

胃粘膜逆生细胞：指胃粘膜中具有再生和分化能力的细胞，在胃癌前病变和胃癌发生中起重要作用。

四君子汤通过调节胃粘膜逆生细胞的增殖和分化，抑制异常细胞增生，防止癌

前病变的恶化。其有效成分影响如 Wnt/ β -catenin、Notch 和 Hedgehog 等细胞信号通路，这些通路在细胞命运决定和癌变过程中起关键作用。通过调节这些信号通路，可以促进正常细胞分化，抑制癌前病变细胞的增殖和转化。

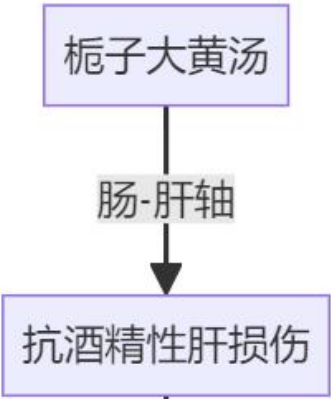


4. 梔子大黄汤基于肠-肝轴抗酒精性肝损伤的作用机制和药效物质研究
肠-肝轴调控：

酒精性肝损伤不仅涉及肝脏直接受损，还包括肠道屏障功能受损和肠道微生物失调。梔子大黄汤可能通过改善肠道屏障功能、调节肠道菌群，减少内毒素的移位和系统性炎症，从而减轻肝脏的损伤。

抗氧化和抗炎作用：

梔子大黄汤中的有效成分（如梔子苷和大黄素）具有抗氧化和抗炎作用，能够清除氧自由基，抑制炎症反应，保护肝细胞。这些成分通过调节 NF- κ B、Nrf2 等信号通路，减少氧化应激和炎症介质的产生，减轻肝脏炎症和纤维化



5. 基于“性-效-用”关联的附子配伍干姜调控 PINK1/ Parkin 介导的线粒体自噬抗心梗后心力衰竭的机制研究

附子配伍干姜是中医中常用的方剂组合，具有温阳补气的功效。

PINK1 (PTEN 诱导的激酶 1) 和 Parkin 蛋白在受损线粒体的识别和清除中起关键作用。

潜在作用机制：

PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬：

受损线粒体在细胞内积累会导致能量代谢障碍和细胞死亡，增加心力衰竭风险。附子配伍干姜通过上调 PINK1 和 Parkin 的表达，促进受损线粒体的清除，维持线粒体功能和细胞存活。

抗凋亡和抗纤维化作用：

附子配伍干姜通过增强线粒体自噬，能够减少线粒体相关的细胞凋亡，保护心肌细胞。此外，附子和干姜的组合通过调节 TGF- β /Smad 等信号通路，抑制心肌纤维化，改善心功能。

