

$\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 和 $(0.95 \pm 0.19) \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$; $\text{AUC}_{(0-\infty)}$ 分别为 $(1.46 \pm 0.49) \text{ h} \cdot \text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$, $(2.23 \pm 0.47) \text{ h} \cdot \text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$, $(5.93 \pm 1.41) \text{ h} \cdot \text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 和 $(3.76 \pm 0.70) \text{ h} \cdot \text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。结论 成功建立了测定九里香酮浓度的 UPLC-MS-MS 的方法, 并成功用于测定 SD 大鼠中的九里香酮的血药浓度。

关键词: 九里香酮; 九里香; 药代动力学; UPLC-MS-MS

基金项目: 国家重点基础研究发展计划项目(2015CB931804); 国家自然科学基金(81472767)

通讯作者: 贾力, E-mail: pharmlink@gmail.com, cmapcjlja1234@163.com

多种 DL1801 共晶化合物的大鼠体内药代动力学研究

赵晓悦¹, 曹俊姿², 王海港¹, 宋俊科¹, 梁宇¹, 杜冠华¹
(中国医学科学院北京协和医学院药物研究所 1. 药物筛选研究中心, 药物靶点研究和新药筛选北京市重点实验室, 2. 药物晶型研究中心, 晶型药物研究北京市重点实验室, 北京 100050)

摘要:目的 通过制备 DL1801-MA 和 DL1801-FA 2 种共晶化合物来改善 DL1801 的代谢特征, 并对其进行了大鼠体内药代动力学特征评价。方法 将 SD 大鼠随机分组, 按 $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的剂量通过灌胃方式给药。于给药后 15, 30, 45 min, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12 和 24 h 取血。通过 LC-MS 对样品中的药物浓度进行测定, 绘制血药浓度-时间曲线。结果 DL1801 晶 A 型, DL1801-MA 和 DL1801-FA 共晶化合物的最大血药浓度 (C_{\max}) 分别为 40.177 ± 14.659 , 79.404 ± 15.557 和 $(38.933 \pm 25.172) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。达峰时间 (T_{\max}) 分别为 0.583 ± 0.382 , 0.25 ± 0.00 和 $(3.000 \pm 2.646) \text{ h}$ 。药时曲线下面积 (AUC_{0-t}) 分别为 73.67 ± 30.505 , 143.109 ± 15.709 和 $(178.02 \pm 190.745) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}$ 。与 DL1801 晶 A 型相比, DL1801-MA 共晶化合物的峰浓度提高了 78%, AUC_{0-t} 增加了 94.3%, 可以达到较高的血药浓度和生物利用度; 而 DL1801-FA 共晶化合物, 达峰时间明显后移, AUC_{0-t} 增加了 141.6%, 可以实现长效作用和较高的生物利用度。结论 DL1801 的共晶化合物与 DL1801 晶 A 型相比, 在大鼠体内药代动力学过程中显示出一定差异, 对于改善和稳定药物的代谢特征具有重要意义。

关键词: DL1801; 共晶化合物; 药代动力学

基金项目: 国家自然科学基金(81603100); 中国医学科学院医学与健康科技创新工程(2017-I2M-1-010)

通讯作者: 杜冠华, E-mail: dugh@imm.ac.cn

T4 教学与科普

来华留学临床医学教育面临的问题及对策

张岫美

(山东大学, 山东 济南 250012)

摘要:随着我国综合国力和国际地位的不断提升, 越来越多的国际学生选择来华学习医学, 来华医学留学生教育发展迅速。截止 2018 年底, 来华留学生达 49 万多人, 学历留学生 25.8 万多, 其中, 医学来华留学生 6.8 万多, 医学本科留学生 4.69 万人, 临床医学留学生近 4 万人。由于我们成建制的举办来华留学生临床医学专业教育(英语授课)即 MBBS 的时间较短, 各高校在办学条件、办学资质、入学标准及师资力量等方面存在较大差异, 致使来华医学留学生的培养质量参差不齐, 在一定程度上影响了中国高等医学教育的声誉。教育部高度重视来华医学留学生教育质量, 提出了一系列“提质增效、质量优先”的措施。一是贯彻实施教育部、外交部、公安部《学校招收和培养国际学生管理办法(42 号令)》和教育部《来华留学生高等教育质量规范(试行)》, 强调质量, 促进来华留学的内涵发展; 二是制定《来华留学生临床医学专业本科教育(英语授课)质量控制规定》, 严格规范来华留学生临床医学专业本科教育的全过程, 包括入学标准、培养过程及毕业要求等, 使各高校有章可循; 三是根据《42 号令》《来华留学生高等教育质量规范(试行)》《质量控制规定》的相关规定, 制定来华留学生临床医学专业招生及录取标准, 对基本条件、语言要求、学业要求等提出具体标准, 提高留学生的生源质量; 四是建立 MBBS 入学考试题库, 实施来华医学留学生教育入学考试制度, 多次召开 MBBS 入学考试题库建设专家研讨会, 研讨 MBBS 入学考试题库的建设, 组织命题专家队伍, 着手题库建设; 筹备 MBBS 入学后的水平测试工作, 考试对象为各高校一年级新生, 考试科目包括数学、物理、化学、生物学等; 五是建立来华留学临床医学专业教育评估审核、质量认证和专项调研等措施的质量监控机制, 对培养单位和招生计划实施动态管理。目前已经制定了《来华留学生临床医学专业本科教育(英文授课)认证指标体系(草案)》, 今后将依据指标体系对招收来华留学生临床医学专业学校的办学定位、办学理念、办学条件、教学能力、管理水平及教育质量等进行综合评估, 了解和掌握学校的整体办学能力和教育水平, 认证结果将作为审定招生单位和计划等决策与管理的依据, 认证周期根据认证结论可设定 2-8 年不等; 六是建立专业化的评估认证专家队伍, 发挥行业协会的引领和监管作用, 加大对高校的监管力度, 定期组织专家对各培养学校进行调研、督导和评估, 对各高校的教学过程及培养质量进行监管。帮助各高校提高培养质量, 及时发现问题, 对问题较多的院校提出整改意见。

来华留学经历了十几年的快速增长后, 已经进入以“提质增效”为核心的战略转型期, 能否实现从量变到质变, 开启以质量为核心的发展模式, 既关系到实现 2020 年来华留学 50 万目标的含金量, 也关系到我国从“留学大国”成为“留学强国”关键。应当质量优先, 规范管理, 实现来华留学内涵式发展, 打造来华留学临床医学教育国际品牌; 学校应高度重视, 从全局出发, 解放思想, 提高认识, 加强内涵建设, 提质增效, 抓好质量工程, 统筹兼顾, 开启以质量为核心的发展模式, 将来华留学教育纳入学校的整体发展规划, 加快推进趋同化培养, 整体协调, 健康推进。坚持扩大开放, 做强中国教育, 推进人文交流, 不断提升我国教育质量、国家软实力和国际影响

力,为实现中华民族伟大复兴的中国梦提供有力的支撑。

关键词: 国际学生; 临床医学; 高等医学教育

通讯作者: 张岫美, E-mail: zhangxm@sdu.edu.cn

药理学金课建设

王艳春, 范红艳, 张丽红, 来永巍, 马 赫, 康 晶, 王春晓, 安 英, 任 旷

(吉林医药学院, 吉林 吉林 132013)

摘要: 为积极响应教育部“建设中国金课”的号召,提升我校人才培养质量,本团队从学校人才培养目标出发,探索实施药理学金课建设的有效路径。经过 2 年的教学实践,从知识、能力和价值观 3 个层面优化课程目标;结合药理学学科优势,从线上教学、课堂教学、基地实践、学科竞赛等方面设计改革方案;始终坚持以学生为中心,以成果为导向,形成覆盖教学师资、教学目标、教学内容、教学方法、考核评价、教学反思全过程、并持续改进的闭路循环,将药理学课程建设成具有高阶性、创新性和挑战度的优质课程,提升课程对专业(临床医学、药学、护理学等)培养目标和岗位胜任力的支撑度。

关键词: 药理学; 金课; 教学改革

基金项目: 中国高等教育学会医学教育专业委员会医学教育研究课题(2018B-N19035); 吉林省教育科学“十三五”规划课题(GS18076)

通讯作者: 任 旷, E-mail: renkuang1963@163.com

失眠机制及药物治疗

曲卫敏, 黄志力

(复旦大学基础医学院, 脑科学研究院, 上海 200032)

摘要: 随着工业化进程的加快,社会竞争日益加剧、工作压力、人口老龄化等原因,全球三分之一的人有睡眠问题,5%的人依靠药物维持着低质量的睡眠。临床使用的苯二氮草类药物虽能增加睡眠量,但改变了睡眠脑电活动的生理模式,副作用多且易耐受。新型镇静催眠药主要包括:非苯二氮草类、褪黑素受体激动剂、抗组胺药和食欲肽受体拮抗剂。这些药物起效快、疗效明显、“宿睡作用”少、耐受性及依赖性较低,已逐渐成为治疗失眠的主要手段。

生理性睡眠调节异常是失眠的重要原因。由于缺乏失眠动物模型,限制了治疗药物开发。近年来,我们从生理性睡眠调节机制出发,探索能模拟人病理生理学特征的失眠动物模型,建立了紧张应激型、内稳态失衡型、生物钟紊乱型、神经网络功能异常、第一晚效应等失眠动物模型,用于镇静催眠药的筛选。中药是祖国医学的精华之一,但由于疗效观察多凭主观问卷,缺乏客观标准,加上中药成分复杂、作用机制不明、缺乏可靠的质控标准、使用不便等原因,限制其广泛应用和推广。我们利用高度自动化睡眠记录与解析平台,突破制约中药临床前疗效评价的瓶颈,运用现代药理学及睡眠

神经生物学等研究手段,对可能具有镇静催眠效应的传统中药进行筛选和再评价,找出具有较强生理性睡眠调节作用的有效单体;利用基因敲除动物及各种失眠动物模型,结合神经化学、分子生物学、药理学等方法,从基因到行为研究这些有效单体的作用机制。结果发现,厚朴酚、厚朴酚、西红花素、西红花醛和白芍苷等能增加睡眠量,缩短睡眠潜伏期。脑电能谱分析显示,这些成分诱导的睡眠与生理性睡眠相似,提示这些成分可能适用于临床失眠症的治疗。

关键词: 失眠; 镇静催眠药; 动物模型

通讯作者: 曲卫敏, E-mail: quweimin@fudan.edu.cn

静脉滴注并不“快”

曹永孝

(西安交通大学医学部, 陕西 西安 710061)

摘要: 全国每年输液 100 多亿瓶,其滥用的原因是误认为静脉滴注起效快。本文从科普角度解释静脉滴注并不“快”的道理。靶位的药物浓度与药效正相关,血药浓度与体内药量及靶位药物浓度成正比,常用血药浓度代表。达到最小有效浓度的时间为产生药效的潜伏期,潜伏期内药物是无效。恒速静脉滴注时的血药浓度-时间曲线逐渐增高,开始快,随后缓慢,最后达稳定状态。达到稳态浓度的时间是产生理想药效的潜伏期。恒速静脉滴注的速度恒定不变。体内药物消除速度是单位时间内消除药物的量,消除的药量与体内药量成正比。静脉滴注时体内药物消除的速度随时间而变化,开始静滴时体内药量小,药物消除少,消除速度小于静滴速度,药物快速蓄积,血药浓度升高。消除速度接近静滴速度时,血药浓度缓慢升高。当消除速度等于静滴速度时,体内药物不再蓄积,达稳态浓度。恒速静脉滴注时体内药量与时间的关系为: $At = Ass(1 - e^{-kt})$ 。这个公式可以换成血药浓度的指数函数公式: $Ct = C_{ss}(1 - e^{-kt})$ 。由于消除速率常数 $K = 0.693/t_{1/2}$,体内药量与血药浓度的公式可变为: $Ct = C_{ss}[1 - e^{-(0.693/t_{1/2})t}]$,据此可以计算出不同时间的血药浓度。根据这个公式可知,静脉滴注 5 半衰期时血药浓度达稳态浓度的 97%,基本达到稳态。即静脉滴注需 5 个半衰期才能基本显示理想药效。对于半衰期 1~4 h 的药物,恒速静脉滴注需 5~20 h 才能基本到达稳态浓度。比较不同给药方式的药-时关系:静脉注射起效最快,但高峰浓度有中毒危险。肌肉注射一般半小时吸收达高峰,口服一般 1~2 h 达高峰。恒速静脉滴注(半衰期 1~h 的药物)持续 5~10 h 才能基本达到稳态浓度。显然,静脉滴注达到最小有效浓度的时间长,起效慢。比较总量相同的多次口服与恒速静滴的药时曲线,对于半衰期 2 h 的药物,静脉滴注比口服达到有效浓度的时间比慢。指数递减负荷量静脉滴注法,将负荷量用指数递减的速度输入,使血液浓度迅速到达稳态,不产生峰浓度,然后维持,是理想的给药方法。

关键词: 静脉滴注; 半衰期; 稳态浓度

通讯作者: 曹永孝, E-mail: yxy@xjtu.edu.cn

团队自主学习模式在中药药理学教学中的应用

方 芳

(北京中医药大学中药药理系, 北京 102488)

摘要: 目的 探索团队自主学习(TBL)模式在中药药理学教学中的应用。方法 选取本校中药学长学制的 30 名学生,自主选择学习小组,在规定的时间内自由安排时间和空间,学习中药药理学教材中相关章节内容,团队学习的成果以 ppt、文献综述和汇报讨论等形式进行展示,经教师、团队之间和团队成员之间评估计入中药药理学课程成绩。结果 通过学习成果的展示,首先可以看到团队学习中,均采用组长负责制,对团队成员有明确分工,学习地点和时间多样化,口头汇报中,团队成员相互支持回答问题,体现出团队协作的意识。其次,团队自主学习不局限于中药药理学课本内容,对课本中表述不清晰,机理研究不深入的内容进行了讨论和补充,反映出同学们探究问题的兴趣和拓展学习的能力。第三,各团队学习成果统一放到班级群中共享,让全体同学在有限的时间里充分获得学习资料,促进团队之间互助。最后,让学生个体和团体参与学习评价,调动了学习的积极性和竞争性。**结论** 中药药理学理论教学中引入 TBL 教学法,借助客观的评价方法,可有效发挥学生的主观能动性,培养学生团队协作意识和提高对中药药理学学习的兴趣。**关键词:** 团队; 自主学习; 中药药理学
基金项目: 北京中医药大学教育科学研究课题(XJZX17017)
通讯作者: 方 芳, E-mail: fangf1166@126.com

T5 肾脏药理学

肾脏中 G 蛋白偶联受体信号转导的多样性

孙金鹏

(山东大学医学院, 山东 济南 250012)

摘要: G 蛋白偶联受体(GPCR)是最重要的药物靶点之一;临床有超过 30% 处方药是直接作用在 GPCR 上的。在肾脏中, 升压素受体、血管紧张素受体、内皮素受体、前列腺素受体和嘌呤受体等都对肾脏的多种功能有重要的调控作用,也是重要的治疗肾病的药物靶点。多种靶向这些肾脏 GPCR 的激动剂或者拮抗剂已经进入临床应用或者临床测试阶段。然而,这些 GPCR 药物的设计主要以激动剂和拮抗剂进行区分,与 GPCR 的功能多样性存在着一定的鸿沟。我们最近在研究靶向血管紧张素受体(AT1R)的药理学研究过程中,不仅发现了高同型半胱氨酸是血管紧张素受体的内源性配体,还发现 Arrestin 偏向性信号途径不仅可以介导传统的第二波信号途径,还可以在时序上进行第一波信号转导,通过激活 TRPC3 来促进肾上腺素的释放,从而产生在治疗心血管疾病时的有害作用。我们据此提出了更合理的

靶向 AT1R 开发药物的方法。不仅如此,我们还针对升压素受体的磷酸化编码,阐明了 Arrestin 对 GPCR 的磷酸化编码的识别机制,Arrestin 的多聚脯氨酸码头的分选机制,以及配体通过操控受体 7 此跨膜核心与 Arrestin 的相互作用来指导 Arrestin 功能的机制。这些研究作为以后特异性的靶向 GPCR 的 Arrestin 信号通路开发药物奠定了基础。

关键词: G 蛋白偶联受体; 血管紧张素受体; Arrestin 信号通路

通讯作者: 孙金鹏, E-mail: sunjinpeng@sdu.edu.cn;

线粒体:急性肾损伤治疗的新靶标

张爱华

(南京医科大学附属儿童医院, 江苏 南京 210008)

摘要: 线粒体是细胞的“能量工厂”,是合成三磷酸腺苷的主要场所,为细胞的生命活动提供能量来源。正常肾单位依赖线粒体生成的 ATP 以维持对肾小球滤过液体的重吸收。线粒体对各种损伤性刺激敏感,线粒体功能障碍是急性肾损伤(AKI)的早期事件,在 AKI 的发生与进展中发挥重要作用,维持线粒体结构和功能的完整,有助于防治 AKI 的发生发展。

在缺血再灌注大鼠肾脏组织中 MPTP 开放增加、ROS 产生增加、ATP 下降,而缺血后处理的肾组织 MPTP 开放减少、损伤较轻。应用线粒体靶向的多肽 SS-31 可抑制 ROS 产生、MPTP 开放,对肾损伤起保护作用。免疫抑制剂环孢素 A 是一种 mPTP 的抑制剂,亦可抑制 MPTP 开放,从而发挥肾保护作用。线粒体形态学的改变也是缺血再灌注肾损伤的重要机制之一。将线粒体分裂主要的调控因子 Drp1 抑制可以显著抑制缺血再灌注诱导的线粒体分裂,并抑制小管细胞凋亡,减轻肾损伤。在体外培养的猪肾小管上皮细胞中,顺铂处理后出现激活线粒体信号通路包括开放 MPTP、释放细胞色素 c、活化胱天蛋白酶等,诱导细胞损伤。应用线粒体主要的抗氧化蛋白 MnSOD 的类似物 MnTBAP 可阻断顺铂诱导的线粒体活性氧产生以及细胞损伤。通过调控 MnSOD 信号可减少顺铂诱导的肾组织氧化应激以及凋亡。顺铂刺激亦可诱导肾小管上皮细胞自噬及线粒体自噬,促进线粒体自噬能够保护线粒体功能进而减轻顺铂诱导的肾小管上皮细胞损伤,抑制线粒体自噬损伤线粒体功能进一步加重顺铂诱导的肾小管上皮细胞损伤。

随着对线粒体功能障碍在 AKI 发病机制的研究不断深入,多种靶向线粒体的药物被证实可通过调节线粒体的功能对抗肾脏损伤,这些药物包括线粒体分裂的抑制剂、MPTP 孔抑制剂、线粒体抗氧化蛋白的类似物、线粒体靶向的醌类化合物以及多肽等,部分药物已经在临床试验中应用并验证,然而将其应用于临床急性肾损伤的防治仍需要更多以及更深入的工作。

关键词: 急性肾损伤; 线粒体功能障碍; 线粒体靶向药物; 线粒体分裂; 氧化应激; 线粒体自噬

通讯作者: 张爱华, E-mail: zhaihua@njmu.edu.cn