

· 前沿与进展 ·

ADVANCES IN
PHARMACEUTICAL SCIENCES



中国药物作用靶点研究新进展 (II)

江振洲^{1,2}, 范书生¹, 刘家岐¹, 俞沁玮¹, 张陆勇^{1,2,3*}

(1. 中国药科大学新药筛选中心, 江苏 南京 210009; 2. 中国药科大学江苏省药效研究与评价服务中心, 江苏 南京 210009; 3. 广东药科大学新药研发中心, 广东 广州 510006)

[摘要] 通过检索 2019—2020 年中国学者在国内外杂志上发表的关于恶性肿瘤、心脑血管疾病、神经退行性疾病、精神障碍性疾病、自身免疫性疾病、感染性疾病、代谢类疾病等重大疾病治疗靶点的相关论文, 分类综述这些重大疾病药物作用靶点研究的新进展, 为创新药物的研发提供参考。

[关键词] 肿瘤; 心脑血管疾病; 神经退行性疾病; 精神障碍性疾病; 自身免疫性疾病; 感染性疾病; 代谢类疾病; 药物治疗靶点

[中图分类号] R965

[文献标志码] A

[文章编号] 1001-5094 (2022) 10-0771-36

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.2022.10.007

Progress of Research on Drug Targets in China (II)

JIANG Zhenzhou^{1,2}, FAN Shusheng¹, LIU Jiaqi¹, YU Qinwei¹, ZHANG Luyong^{1,2,3}

(1. Center for Drug Screening, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China; 2. Jiangsu Center for Pharmacodynamics Research and Evaluation, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China; 3. Center for Drug Research and Development, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China)

[Abstract] Latest advances in the research on drug targets for a variety of major diseases, including tumors, cardiovascular and cerebrovascular diseases, neurodegenerative diseases, nerve disorders, autoimmune diseases, infectious diseases and metabolic diseases were investigated, based on the papers published in international and domestic journals by Chinese researchers in 2019-2020. New progress of research on drug targets of these major diseases has been summarized in this paper, aiming to provide reference and basis for the research and development of innovative drugs.

[Key words] tumor; cardiovascular and cerebrovascular disease; neurodegenerative disease; nerve disorder; autoimmune disease; infectious disease; metabolic disease; drug target

(接 2022 年第 6 期)

2 心脑血管疾病作用靶点

心血管疾病是全球健康威胁的首要因素, 常见的心血管疾病有高血压、心力衰竭、心肌梗死、动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 等。明确心血管疾病的作用靶点以及研究其发病机制对于预防和治疗心血管疾病具有重大的意义。

2.1 高血压作用靶点

高血压是心血管疾病的主要危险因素之一^[167],

明确其疾病作用靶点, 对于预防和治疗不同类型心血管疾病有重大意义, 并依此制定新型治疗策略或研发新型药物。

2.1.1 高血压治疗相关的蛋白与基因靶点

2.1.1.1 维生素 D 受体 维生素 D 受体 (vitamin D receptor, VDR) 是一种典型的核蛋白受体, 维生素 D 可以抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统, 抑制血管紧张素 II 的释放, 调节血管壁功能, 减轻血管氧化应激。在小胶质细胞 (microglial, BV2) 中, VDR 可以诱导血管紧张素转化酶 (angiotensin-converting enzyme 2, ACE2) 的表达^[168]。维生素 D 受体可能成为治疗高血压的潜在治疗靶点。

2.1.1.2 Yes 相关蛋白 YAP 是 Hippo 通路的下游转录共激活因子, 在心血管功能障碍中起重要作用。过

接受日期: 2021-11-01

***通信作者:** 张陆勇, 教授;

研究方向: 分子药理与毒理, 高通量与高内涵药物筛选;

Tel: 025-83271023; **E-mail:** lyzhang@cpu.edu.cn

表达 YAP 可增强环氧合酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 和微粒体前列腺素 E 合酶-1 (microsomal prostaglandin E synthase-1, mPGES-1) 的 mRNA 和蛋白水平, 逆转内皮功能障碍和高血压。抑制内皮细胞中 mTOR 的活性可以减少前列腺素 E2 的产生, 并通过减少 YAP 介导的 COX-2/mPGES-1 的表达引起高血压^[169]。YAP 可能是高血压治疗的潜在靶点。

2.1.2 高血压治疗相关的 miRNA 靶点

miRNA *let-7b* 通过直接靶向 ACE2 下调 ACE2 表达, 从而使血压升高。敲除 *let-7b* 基因可以恢复 ACE2 的表达, 从而减轻右心室肥大, 减轻缺血性肺动脉高压的发生^[170]。miRNA-182-3p 是血管重构的调节因子, 其表达水平降低与肺动脉收缩压呈负相关。miRNA-182-3p 高表达可以抑制平滑肌细胞的增殖和迁移, 在治疗高血压方面具有潜力^[171]。在原发性高血压患者中, miRNA-150 水平降低则患者存活率降低。miRNA-150 过表达通过抑制 AKT/mTOR 途径抑制 α -血管平滑肌肌动蛋白 (vascular smooth muscle actin, α -SMA) 表达, 从而抑制缺氧诱导的肺动脉平滑肌细胞增殖, 调节肺动脉高压^[172]。miRNA-122 是纤维化形成、心血管损伤的关键标志物, miRNA-122 高表达通过抑制阳离子氨基酸转运蛋白 1 (cationic amino acid transporter 1, CAT-1) 蛋白的表达导致内皮功能障碍, 致使血浆中 CAT-1 表达的降低, miRNA-122 抑制剂可以有效地防止自噬的丧失以及血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 诱导的细胞增殖、迁移、凋亡和心血管纤维化^[173-174]。

2.2 心律失常作用靶点

心律失常是与正常心率和 (或) 或节律的异常偏离, 通常由异常传导或复极或两者的组合引起^[175]。

2.2.1 心律失常治疗相关的蛋白与基因靶点

注射重组人碱性成纤维细胞生长因子 21 (fibroblast growth factor 21, FGF21) 可减少梗死小鼠心脏室性心动过速的发生, 提高心外膜传导速度。FGF21 可减弱早期生长反应 (early growth response, EGR), 且 EGR1 可以被募集到电压门控钠离子通道 α 亚基 5 (sodium voltage-gated channel alpha subunit 5, SCN5A) 和内向整流型钾离子通

道亚家族 J 成员 2 (potassium inwardly rectifying channel subfamily J member 2, KCNJ2) 的近端启动子区, 提示 EGR1-SCN5A/KCNJ2 信号通路参与 FGF21 的抗心律失常作用^[176]。FGF21 可能是抗心律失常的治疗新靶点。

2.2.2 心律失常治疗相关的 miRNA 靶点

miRNA-206 和小鼠异常心率密切相关, 过表达 miRNA-206 可以抑制心肌缝隙连接蛋白 43 (connexin 43, Cx43) 的表达水平; 抑制 miRNA-206 可上调 *Cx43* 基因和蛋白质的表达水平, 从而稳定小鼠的心率、平均动脉压, 减轻心律失常^[175]。同样, 过表达 miRNA-1-3p 可显著降低缺血性心律失常大鼠的室性心律失常的评分, 同时显著增加 *Cx43* mRNA 和蛋白的表达^[177]。

2.3 心力衰竭作用靶点

心力衰竭是指心脏不能为外周组织提供所需量的血液和氧气, 导致心室收缩和 (或) 舒张功能障碍, 在病理生理学上表现为心输出量的绝对量或相对量较低。心力衰竭会导致呼吸困难或疲乏等症状和颈静脉压升高、心动过速或外周水肿等临床表现^[178]。

2.3.1 心力衰竭治疗相关的蛋白与基因靶点

2.3.1.1 mTOR 激酶 mTOR 激酶是与蛋白质合成、自噬和存活相关的重要调节因子, mTOR 抑制剂雷帕霉素可抑制心肌细胞凋亡, 通过调节慢性心力衰竭中 mTOR 和内质网应激途径间的作用防止心肌细胞凋亡, 改善心脏的功能^[179]。mTOR 有望成为改善心力衰竭的靶点。

2.3.1.2 IRX1 易洛魁家族同源盒基因 (iroquois homeobox 1, *IRX1*) 是一种转录因子, 可能参与调节心力衰竭。抑制 *IRX1* 可降低心力衰竭大鼠模型中 C-X-C 基序趋化因子配体 14 (C-X-C motif chemokine ligand 14, CXCL14) 的表达水平, *IRX1* 去甲基化能够改善体内和体外心力衰竭^[180]。*IRX1* 是治疗心力衰竭的潜在靶标。

2.3.1.3 核受体辅助抑制因子 1 抑制核受体辅助抑制因子 1 (nuclear receptor corepressor 1, NCoR1) 的高表达可促进大鼠心肌细胞肥大, 加剧心力衰竭, 其主要与肌细胞增强因子 2a (myocyte enhancer factor 2a, MEF2a) 和 IIa 类高密度脂蛋白受体相互

作用, 在生理和病理条件下调节心肌细胞的大小与数量, NCoR1 可能成为心脏的保护剂^[181]。

2.3.2 心力衰竭治疗相关的 miRNA 靶点

miRNA-144 主要通过减少细胞凋亡来保护心肌细胞免受缺氧损伤。miRNA-144 可以抑制抑癌基因 *PTEN* 表达, 从而激活 PI3K/AKT 信号, 随后抑制缺氧心肌细胞凋亡损伤和死亡^[182]。miRNA-182 过表达可促使心衰大鼠的心肌细胞程序性细胞死亡蛋白 4 (programmed cell death 4, PDCD4) 和磷酸呋喃酸性簇分选蛋白 2 (phosphofurin acidic cluster sorting protein 2, PACS2) 表达下调, 抑制心肌细胞凋亡, 促进心力衰竭心肌结构的重塑^[183]。健康心脏细胞分泌的外泌体 miRNA-21-5p 可以通过磷酸酶和 PTEN/AKT 通路, 抑制受体细胞中 PTEN 蛋白的表达, 增强 *p*-AKT 的表达, 进而增强血管生成和心肌细胞存活, 调节细胞凋亡和血管生成, 改善心脏功能^[184]。

2.4 冠心病与心肌梗死作用靶点

随着全球人口的老龄化, 人类生活方式和环境因素的变化, 心血管和脑血管疾病的发病率尤其是冠心病 (coronary heart disease, CHD) 的发病率正逐年升高。心肌梗死是指心肌的缺血性坏死, 属 CHD 的严重类型。

2.4.1 载脂蛋白 C3

有氧运动可能降低 CHD 患者的 TG 水平从而改善预后, 并且这一变化是通过降低载脂蛋白 C3 (apolipoprotein C3, ApoC3) 的水平实现的^[185]。ApoC3 可能是治疗 CHD 的一个具有前景的靶点。

2.4.2 锌- α 2-糖蛋白

锌- α 2-糖蛋白 (zinc- α 2-glycoprotein, AZGP1) 是一种与脂质代谢和血管纤维化相关的脂肪因子。AZGP1 及其受体 β 3-肾上腺素能受体共定位在 AS 斑块富含脂质的区域, 特别是在巨噬细胞周围, AZGP1 在体外通过调节 JNK/转录因子激活蛋白-1 (activator protein 1, AP-1) 信号传导发挥抗炎作用^[186]。AZGP1 可能成为治疗 CHD 的靶点。

2.4.3 C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白 9

C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白 9 (C1q and TNF related 9, CTRP9) 是一种有效的心脏保护性因子,

可保护心脏免于心室重构。 β 1-肾上腺素受体 (β 1-adrenoceptor, β 1-AA) 阳性患者的 CTRP9 水平低于 β 1-AA 阴性患者, 且与 β 1-AA 呈负相关。 β 1-AA 单克隆抗体 (β 1-AAAb) 处理的小鼠心肌细胞 CTRP9 的表达显著降低, 而心脏特异性 CTRP9 的过表达可改善心脏功能, 减轻不良重塑, 并改善心肌细胞的凋亡和纤维化, CTRP9 的过表达降低 GPR 激酶 2 的水平, 并促进 AMP 依赖性激酶途径的激活, 提示 CTRP9 可能是针对 β 1-AA 阳性 CHD 患者的新型治疗靶点^[187]。

2.4.4 JCAD

在全身和内皮细胞 (endothelial cell, EC) 特异性 *JCAD* (junctional cadherin 5 associated) 基因敲除的小鼠中发现, *JCAD* 缺乏会减弱 *ApoE* 缺陷小鼠中高脂饮食诱导的 AS。小鼠中的 *JCAD* 缺乏症还可改善内皮依赖性舒张功能。*JCAD* 缺失会抑制 YAP/TAZ 途径的激活以及下游促 AS 基因 (包括 *CTGF* 和 *Cyr61*) 的表达。此外, *JCAD* 可以通过与肌动蛋白结合蛋白相互作用来调节 YAP/TAZ 激活, 从而稳定了应激纤维的形成。靶向 *JCAD* 基因可能成为 CHD 治疗的新策略^[188]。

2.4.5 含 ITAM 基序 1 的 NFAT 激活蛋白

冠状动脉疾病状态下单核细胞上含 ITAM 基序 1 的 NFAT 激活蛋白 (NFAT activating protein with ITAM motif 1, NFAM1) 的表达显著增加。与非经典单核细胞相比, NFAM1 在经典单核细胞和中间单核细胞中的表达水平更高, *NFAM1* 的敲低显著减弱单核细胞的趋化性迁移^[189]。NFAM1 可能是 CHD 治疗的一个潜在靶点。

2.4.6 流星样蛋白

流星样蛋白 (Metrn1) 是一种新型脂肪因子, 在白色脂肪组织中高度表达。CHD 患者的血清 Metrn1 比正常人更低。血清 Metrn1 与代谢参数 [包括体质指数、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C)], 高敏感性 C 反应蛋白、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 及白细胞介素-11 (interleukin-11, IL-11) 在内的炎症标志物呈负相关。Metrn1 水平与 CHD 严重程度呈负相关, Metrn1 可能

是 CHD 治疗的一种潜在的治疗靶标^[190]。

2.4.7 G3BP1/NLRP3

血糖变异性 (glycaemic variability, GV) 可能通过自噬介导的 GTP 酶激活蛋白 (SH3 结构域) 结合蛋白 1[GTPase-activating protein (SH3 domain)-binding protein 1, G3BP1]/NLRP3 炎性小体信号传导影响内膜增生和斑块稳定性。GV 和自噬介导的 G3BP1/NLRP3 炎性小体可能是治疗 CHD 的潜在靶标^[191]。

2.4.8 钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II 型亚基 δ 相关的转录本 1

血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cells, VSMC) 增殖失调是 AS 中的一种常见现象。在用血小板衍生生长因子 bb (Platelet derived growth factor bb, PDGF-bb) 或肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 治疗后, CHD 组织中钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II 型亚基 δ 相关的转录本 1 (calcium/calmodulin-dependent protein kinase type II subunit delta-associated transcript 1, C2dat1) 的表达水平高于正常动脉组织, 并且在增殖性 VSMC 中 C2dat1 的表达水平上调。C2dat1 的过度表达促进 VSMC 生长并增强 VSMC 中增殖细胞核抗原 (proliferating cell nuclear antigen, PCNA) 的表达, 同时 C2dat1 的表达升高抑制了 miRNA-34a 的表达, 且促进了去乙酰化酶 1 (sirtuin 1, SIRT1) 的表达, 而 SIRT1 是 miRNA-34a 的直接靶基因。miRNA-34a 在 CHD 组织中的表达水平低于正常动脉组织, 并且 miRNA-34a 的表达与 C2dat1 表达呈负相关^[192]。C2dat1 可能是 CHD 的潜在治疗靶标。

2.4.9 转移相关肺腺癌转录本 1

敲低转移相关肺腺癌转录本 1 (metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1) 可以显著改善心肌缺血/再灌注引起的心肌损伤和大鼠的心脏功能, 其机制可能与 MALAT1 siRNA 对 β -连环蛋白 (β -catenin) 的抑制有关^[193]。MALAT1 siRNA 有望成为治疗心肌梗死的新靶点。

2.4.10 Krüppel 样因子 7

Krüppel 样因子 7 (Krüppel-like factor-7, KLF7) 增强了心外膜脂肪组织 (epicardial adipose tissue, EAT) 中 JNK-NF- κ B 信号通路介导的巨噬细胞活

化, KLF7 可能是心血管疾病 (如 CHD) 的潜在治疗靶标^[194]。

2.4.11 磷脂酶 A2 组 7

磷脂酶 A2 组 7 (phospholipase A2 group VII, PLA2G7) 可促进 TC、TG 和 LDL-C 水平升高, 高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein-cholesterol, HDL-C) 水平降低, AS 指数升高。PLA2G7 抑制组的胶原蛋白体积分数、心肌纤维化和胸主动脉损伤面积均显著降低, PLA2G7 抑制可以改善冠状 AS 小鼠的心肌纤维化^[195]。PLA2G7 有望成为治疗冠状 AS 的潜在靶标。

2.4.12 冠心病与心肌梗死治疗相关 miRNA 靶点

在 CHD 患者血浆中 miRNA-381 表达明显降低, 过表达 miRNA-381 可以通过 MAPK 途径显著促进 HUVEC 的增殖并抑制其凋亡, 也可减少氧化的低密度脂蛋白 (oxidized low-density lipoprotein, OX-LDL) 诱导的 HUVEC 中炎症因子的释放^[196]。miRNA-143-3p 在兔 CHD 模型中被上调, miRNA-143-3p 类似物可提高 TC、TG 和 LDL-C 的表达并且可促进细胞活力和 VSMC 迁移, 并抑制细胞凋亡^[197]。上调 miRNA-221-3p 能抑制 NLRP3/ASC/caspase-1 炎性小体通路的过度激活, 并在 CHD 中具有抗炎作用^[198]。miRNA-221-3p 可以作为治疗 CHD 的潜在靶标。

2.4.13 冠心病与心肌梗死治疗相关 lncRNA 靶点

lncRNANEAT1 (lncRNA nuclear paraspeckle assembly transcript1) 能增加细胞活力并通过激活 miRNA-140-3p/MAPK1 途径而实现抑制 CHD 细胞的凋亡^[199]。lncRNA HIF1A-AS2 在 *ApoE*^{-/-} 的 AS 小鼠中高表达, 抑制 lncRNA HIF1A-AS2 可降低促炎因子和黏附分子的水平进而抑制炎症。敲低缺氧诱导因子 1 α -反义 RNA 2 (hypoxia-inducible factor 1 alpha-antisense RNA 2, HIF1A-AS2) 或激活转录因子 2 (activating transcription factor 2, ATF2) 也可减轻 AS 小鼠的炎症^[200]。

2.5 动脉粥样硬化作用靶点

AS 是 CHD、脑梗死、外周血管病的主要原因, 是多因素共同作用引起的, 其发病机制复杂, 目前尚未完全阐明。AS 主要危险因素有高血压、高血脂

和大量吸烟, 还有糖尿病、肥胖和遗传因素等。

2.5.1 NEXN-AS1 和 NEXN

Nexilin F-肌动蛋白结合蛋白反义 RNA 1 (nexilin F-actin binding protein antisense RNA 1, NEXN-AS1) 能调节肌动蛋白结合蛋白 (actin-binding protein, NEXN) 的表达, 并且 NEXN 可以发挥减轻 AS 的作用。NEXN-AS1 表达的增强可抑制 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 的寡聚化和 NF- κ B 的活性, 下调内皮细胞黏附分子和炎性细胞因子的表达, 并抑制单核细胞与内皮细胞的黏附; 敲除 NEXN 后这些抑制作用会消失^[201]。NEXN 的表达增加可改善 AS, NEXN-AS1 和 NEXN 是 AS 的潜在治疗靶标。

2.5.2 甲基转移酶样 14

甲基转移酶样 14 (methyltransferase 14, METTL14) 通过增强其 m⁶A 修饰并诱导内皮细胞炎症反应以及 AS 斑块形成来促进 FOXO1 表达, METTL14 的表达降低可以抑制内皮炎症和 AS 的发展^[202]。METTL14 可以作为 AS 治疗的潜在靶点。

2.5.3 ENH 和 PHLPP2

谜同源蛋白 (enigma homolog protein, ENH) 与 AKT1 及其 PH 结构域和富含亮氨酸的重复蛋白磷酸酶 2 (PH domain and leucine rich repeat protein phosphatase 2, PHLPP2) 形成复合物, 从而负调节动脉内皮中 AKT1 的活化; AKT1 失活, 介导一氧化氮水平的降低以及随后由血管损伤后新内膜的形成^[203]。提示 ENH 和 PHLPP2 可能是治疗 AS 的潜在靶点。

2.5.4 泛素特异性肽酶 14

泛素特异性肽酶 14 (ubiquitin specific peptidase 14, USP14) 与动脉硬化的发生密切相关, 抑制 USP14 可显著抑制 OX-LDL 的摄取, 从而减少泡沫细胞的形成, 并且 USP14 影响 CD36 的表达, USP14 通过切割 CD36 上的泛素链来稳定 CD36 蛋白; 阻断 CD36 的活化能显著减弱 USP14 在泡沫细胞形成中的作用, USP14 的抑制通过下调 CD36 介导的脂质摄取来减少泡沫细胞形成^[204]。USP14 是 AS 的潜在治疗靶标。

2.5.5 血管生成素样蛋白 8

血管生成素样蛋白 8 (angiopoietin-like protein

8, ANGPTL8) 在人和小鼠的 AS 病变中表达增加, ANGPTL8 的过表达促进了 AS 的发展。ANGPTL8 在 AS 斑块的巨噬细胞中高表达, 过表达 ANGPTL8 则泡沫细胞形成增多, 胆固醇积累增加。ANGPTL8 还能诱导 CD36 和清道夫受体 A (scavenger receptor-A, SR-A) 的表达, 并抑制 SR-BI 的表达^[205]。ANGPTL8 可能是治疗 AS 的新靶标。

2.5.6 FOXC2 反义 RNA1

FOXC2 反义 RNA1 (FOXC2 antisense RNA 1, FOXC2-AS1) 在 AS 患者中表达上调。FOXC2-AS1 过表达通过靶向 miRNA-1253/FOXF1 信号轴来促进细胞增殖并抑制细胞凋亡, FOXC2-AS1 可能是治疗 AS 的潜在靶标^[206]。

2.5.7 淋巴增强因子结合因子 1 反义 RNA1

lncRNA 在内皮细胞发育中起重要作用。淋巴增强因子结合因子 1 反义 RNA1 (lymphoid enhancer-binding factor 1 antisense RNA 1, LEF1-AS1) 作为一种 lncRNA, 在冠状 AS 患者的血浆和组织中, LEF1-AS1 表达被上调, 而 miRNA-544a 表达被抑制, LEF1-AS1 和 miRNA-544a 呈负相关^[207]。miRNA-544a 过表达逆转了经 PTEN 途径介导的 LEF1-AS1 对平滑肌细胞增殖和侵袭的抑制作用, LEF1-AS1 可能是 AS 的潜在治疗靶标。

2.5.8 竞争性内源性 lncRNA 1

竞争性内源性 lncRNA 1 (competing endogenous lncRNA 1 for miRNA-4707-5p and miRNA-4767, CERN1) 通过提高凋亡抑制因子 5 (apoptosis proteins of inhibitor 5, API5) 水平抑制 VSMCs 和抗炎巨噬细胞的凋亡, 进一步稳定 AS 斑块, 提示 CERN1 可能是 AS 治疗新靶标^[208]。

2.5.9 冠状动脉粥样硬化治疗相关 miRNA 靶点

冠状 AS 患者的外周血单核细胞中 miRNA-370 的表达水平显著增加, miRNA-370 可以抑制 FOXO1 的表达促进 HUVEC 的侵袭和增殖, 抑制 miRNA-370 则起到相反的作用^[209]。miRNA-16 在 CHD 患者的血浆和外周血单核细胞中下调, 提高 miRNA-16 表达, 可减少 *ApoE*^{-/-} 小鼠 AS 斑块的形成, 抑制血浆和组织中促炎因子的积累, 促进抗炎因子的分泌^[210]。

2.5.10 冠状动脉粥样硬化治疗相关 lncRNA 靶点

CHD 患者中 lnc00961 的表达显著降低。lnc00961 通过与 miRNA-367 结合可以抑制 VSMC 的增殖并促进其凋亡, lnc00961 可能是治疗 AS 的潜在靶点^[211]。

2.6 脑血管疾病作用靶点

随着近些年社会发展和生活节奏加快, 生活压力也在不断加大, 再加上饮食摄入多高糖高脂、运动减少等因素, 卒中等脑血管疾病的发病率逐年上升, 临床中可以将卒中分为缺血性卒中和出血性卒中两大类, 该病有较高的致残率、致死率和复发率。中国脑卒中每年新发 150 万~200 万, 缺血性脑卒中占有卒中的 43.7%~78.9%, 中国每年脑卒中病例有 3/4 的病患因此致残。

2.6.1 转录因子 EB

转录因子 EB (transcription factor EB, TFEB) 介导的自噬在大鼠永久性大脑中动脉阻塞 (permanent middle cerebral artery occlusion, pMCAO) 导致的功能障碍和缺血性损伤中发挥重要作用。自噬首先出现在缺血过程的早期, 并伴随着 TFEB 的高表达和入核; 缺血后期, 核 TFEB 表达水平逐渐下降, 溶酶体活性下降, 自噬体积累, 缺血损伤加重。通过对神经元细胞过表达 TFEB, 可显著增加溶酶体的自噬, 并减轻脑缺血导致的损伤。敲除 *TFEB* 可显著抑制 TFEB 的激活, 进一步加重 pMCAO 早期的神经功能缺损和缺血损伤^[212]。TFEB 是脑缺血后功能障碍和缺血性损伤的关键因素之一, TFEB 是脑缺血神经保护的一个有希望的靶点。

2.6.2 共济失调毛细血管扩张突变蛋白

共济失调毛细血管扩张突变蛋白 (ataxia telangiectasia mutated, ATM) 被认为是细胞防御应激的关键。ATM 缺失可导致神经系统的强氧化应激和退行性疾病。ATM 激活的 ATM/P53 促凋亡通路可导致脑缺血损伤, 抑制 ATM 可以减少神经元细胞的凋亡, 同时, 抑制脑缺血后 ATM 的表达水平可以改善小鼠脑缺血再灌注损伤^[213]。ATM 可能是缺血性脑卒中的治疗潜在靶点。

2.6.3 脂蛋白-2

脂蛋白-2 (lipocalin 2, LCN2) 在脑缺血后大

量分泌, 一定程度上促进了脑缺血再灌注损伤。靶向抑制 *LCN2* 基因, 可显著减少脑卒中后 *LCN2* 和促炎介质 (iNOS、IL-6、CCL2 和 CCL9) 的表达。给予 *LCN2* 抑制剂, 可显著减少小鼠神经功能障碍、脑梗死、水肿、血脑屏障渗透性和中性粒细胞浸润, 抑制 *LCN2* 可以减少卒中后再灌注损伤^[214]。*LCN2* 是治疗脑血管疾病的潜在靶点。

2.6.4 神经调节蛋白 1

神经调节蛋白 1 (neuregulin1, NRG1) 是一种有效的神经保护剂。在慢性脑灌注不足过程中, 神经元 NRG1/ErbB4 的表达逐渐降低, 并与神经元凋亡相关。NRG1 可显著改善大鼠空间学习记忆和空间工作记忆, 减少海马 CA1 神经元丢失和凋亡, 上调 pErbB4/ErbB4 和抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达, 下调 caspase3 和 Bax 促凋亡蛋白的表达。抑制 NRG1 可以逆转 NRG1 的保护作用。NRG1 可部分通过 ErbB4 受体改善慢性脑缺血 (chronic cerebral hypoperfusion, CCH) 大鼠的认知障碍和神经元凋亡^[215]。NRG1 是神经保护的潜在作用靶点。

2.6.5 血小板衍生生长因子

脑缺血后抑制 PDGF 会导致神经元的大量凋亡, 并且抑制神经元的生长。抑制 PDGF 后, p-PI3K 和 p-AKT 信号通路蛋白水平显著降低, 表明其神经保护机制与抑制 p-PI3K 和 p-AKT 的磷酸化有关^[216]。PDGF 是脑缺血再灌注损伤后神经保护的潜在作用靶点。

2.6.6 脑血管疾病治疗相关 miRNA 靶点

miRNA-223 在大鼠脑梗死周围皮质中表达水平显著降低, 提高 miRNA-223 表达水平可以降低 NLRP3、caspase-1、IL-1b 和 IL-18 水平, 减轻神经炎症反应, 从而对大鼠 MCAO 产生神经保护作用^[217]。miRNA-22 在脑缺血组织内的表达水平较低, 提高 miRNA-22 可显著抑制脑组织中 PI3K、AKT 磷酸化水平、降低脑梗死体积, 促进皮质内 CD34、VEGF 的表达, 促进血管的生成、减轻脑缺血损伤^[218]。在新生大鼠缺氧缺血性脑损伤后, 脑组织内 miRNA-9 的表达显著升高, 而给予阿魏酸或沉默 *miRNA-9* 均可以抑制 miRNA-9 的表达, 减轻缺氧缺血性脑损伤后大鼠海马的神经元损伤。

miRNA-9 是缓解缺氧缺血性损伤后神经元损伤的潜在新靶点^[219]。脑缺血再灌注损伤后小鼠和沙鼠体内 miRNA-126 表达水平下降, 胶质细胞被激活, 神经元损伤逐渐加重。抑制 miRNA-126 加剧了脑缺血再灌注后神经细胞的凋亡。提高 miRNA-126-3p 水平可以显著提高 p-Raf-1 的表达, 缓解缺血再灌注后神经元损伤^[220]。在脑缺血再灌注损伤后, miRNA-211-5p 的过表达显著降低细胞凋亡和乳酸脱氢酶的释放速率, 提高细胞活力。miRNA-211-5p 过表达显著降低了 COX2 的 mRNA 和蛋白的表达, 降低前列腺素 D2 (prostaglandin D2, PGD2)、前列腺素 E 受体 2 (prostaglandin E receptor 2, PGE2)、TNF- α 和 IL-1 β 的含量, 显著减小脑梗死体积, 减轻脑缺血损伤^[221]。

3 神经退行性疾病作用靶点

神经退行性疾病 (neurodegenerative disease, NDD) 是症状多样化的慢性神经系统疾病, 包括阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD)、帕金森病 (Parkinson's disease, PD)、亨廷顿舞蹈病 (Huntington's disease, HD)、肌肉萎缩性侧索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS) 等, 是一类以神经元缺失为主要特征的退行性疾病^[222]。因 NDD 不可逆性和进行性加重性, 目前尚无可靠方法完全逆转此类疾病, 只能控制和延缓其疾病进程。

3.1 阿尔茨海默病作用靶点

3.1.1 诱导髓系白血病细胞分化蛋白 1

诱导髓系白血病细胞分化蛋白 1 (MCL1 apoptosis regulator, MCL-1) 是一种有丝分裂受体, 被 UMI-77 靶向诱导有丝分裂并促进 AD 病理逆转^[223]。UMI-77 通过降解受损的线粒体减少淀粉样蛋白 β (A β) 斑块和炎性细胞因子的产生, 提示线粒体损伤可能在 AD 的发生中起核心作用^[224]。MCL-1 是治疗 AD 的潜在靶点。

3.1.2 甲醛脱氢酶

A β 丝氨酸 8/26 的氧化去甲基化诱导甲醛 (formaldehyde, FA) 生成, FA 与 A β 单体 β -转角中的溶酶体 28 残基交联形成 A β 二聚体, 进而在体外加速

A β 集聚和纤维形成。A β 抑制了 FA 降解酶甲醛脱氢酶 (formaldehyde dehydrogenase, FAD) 的活性, 导致 FA 的积累。过量的 FA 在体外或体内通过增加 A β 寡聚体和纤维的形成来促进 A β 的聚集。当给予甲醛清除剂 NaHSO₃ 或辅酶 Q10 后, 对 FA 的降解降低了 APP/PS1 小鼠的 A β 聚集, 改善了神经毒性, 提高了小鼠的认知功能。内源性 FA 可能是 A β 聚集所必需的, 清除 FA 可能是治疗 AD 的有效策略, FAD 可能是 AD 治疗靶点^[225]。

3.1.3 p62/SQSTM1 蛋白

Kelch 样 ECH 相关蛋白 1 (kelch like ECH associated protein 1, Keap1)-核因子红系 2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 途径 (以下称为 Nrf2 途径) 和自噬是主要的细胞内防御系统, 可以对抗氧化损伤, 维持体内平衡。p62/SQSTM1 是一种泛素结合的自噬受体蛋白, 连接 Nrf2 途径和自噬。p62 的磷酸化显著增强其与 Keap1 的亲合力, 从而诱导 Keap1 释放 Nrf2, p62-Keap1 异源二聚体募集微管相关蛋白 1A/1B 的轻链 3 (microtubule-associated Protein 1A/1B Light chain 3, LC3) 并介导 Keap1 在选择性自噬途径中的永久降解。最终, Nrf2 在细胞质中积累, 然后移位到细胞核中, 激活下游基因的转录, 这些基因编码抗氧化酶, 保护细胞免受氧化损伤。由于 Nrf2 还上调了 p62 基因的表达, 因此形成了 p62-Keap1-Nrf2 正反馈环, 进一步增强了对细胞的保护作用。p62 激活的非典型 Nrf2 通路是神经退行性疾病的重要标志。p62-Keap1-Nrf2 正反馈环和 Nrf2 通路参与消除 AD 诱导的 ROS 和蛋白质聚集体, 维持 p62-Keap1-Nrf2 正反馈环的稳态可能是治疗 AD 的良好途径, 因此, p62/SQSTM1 是 AD 的潜在治疗靶点^[226]。

3.1.4 Toll 样受体 4

TLR4 在 AD 小鼠中高表达, 抑制 TLR4 可抑制 MYD88/NF- κ B 和 NLRP3 信号通路, 使小胶质细胞极化由经典的促炎性 M1 表型向交替激活的 M2 表型转变, 保护神经细胞免受活化的 BV2 细胞的细胞毒作用^[227]。TLR4 是 AD 的潜在治疗靶点。

3.1.5 转录激活反应 DNA 结合蛋白-43

在许多 AD 患者中发现转录激活反应 DNA 结

合蛋白-43 (transactive response DNA binding protein of 43 kd, TDP-43) 包涵体, 其高表达可以促进疾病进展和脑萎缩。TDP-43 显著增强 A β 损伤长时程的能力, 并在海马内注射时引起空间记忆障碍。TDP-43 被注射到 AD 转基因小鼠后, 诱导炎症, 与 A β 相互作用, 并加重 AD 样病理^[228]。TDP-43 可能为治疗 AD 新的作用靶点。

3.1.6 人髓样细胞触发性受体 2

人髓样细胞触发性受体 2 (triggering receptor expressed on myeloid cells 2, TREM2) 作为小胶质细胞中 A β 斑块的受体, 在与 A β 结合后负责下游信号转导。完全敲除 *TREM2* 将导致 A β 诱导的细胞因子和下游信号通路的变化, 从而损害小胶质细胞对病理产物的吞噬作用^[229]。TREM2 有望成为治疗 AD 的潜在靶点。

3.1.7 $\alpha 7$ 乙酰胆碱受体

乙酰胆碱作为一种兴奋性神经递质, 广泛分布于中枢和周围神经系统。乙酰胆碱受体 (nicotinic acetylcholine receptor, nAChR) 可分为神经元型 ($\alpha 2 \sim \alpha 10$ 和 $\beta 2 \sim \beta 4$) 和肌肉型 ($\alpha 1$ 、 $\beta 1$ 、 γ 、 δ 和 ϵ)。在人脑中, $\alpha 4\beta 2$ nAChR 和 $\alpha 7$ nAChR 最丰富。 $\alpha 7$ nAChR 是由 5 个 $\alpha 7$ 单体组装而成的配体门控离子通道受体。 $\alpha 7$ nAChR 的功能、分布和数量与许多退行性神经疾病密切相关, $\alpha 7$ nAChR 是 AD 早期诊断和评估的潜在靶点^[230]。

3.1.8 Tau 蛋白

Tau 蛋白是一种重要的微管相关蛋白, 通过与微管蛋白结合来维持细胞结构。在 AD 患者的大脑中, Tau 蛋白被过度磷酸化, 磷酸化 Tau 的含量是正常人的 3~4 倍。过度磷酸化的 Tau 会导致微管崩解, 从而破坏细胞结构, Tau 蛋白被认为是 AD 药物开发的重要靶标^[231]。

3.1.9 载脂蛋白 E3

ApoE 是脑内一种重要的脂质转运蛋白, 主要由星形胶质细胞产生。星形胶质细胞是大脑中数量最多的细胞类型, 是神经元的主要支持网络, 其在大脑中胆固醇的合成和输送中起着至关重要的作用。人类有 3 种常见的 ApoE 亚型: ApoE2、ApoE3 和 ApoE4, 这 3 种基因对散发性和晚发性 AD 的发病

风险和发病年龄具有很强的基因型效应。 $\epsilon 4$ 等位基因的携带者患 AD 的风险增加, 而携带 $\epsilon 2$ 等位基因的携带者受到保护, ApoE3 可能成为治疗 AD 的治疗靶点^[232-233]。

3.1.10 阿尔茨海默病治疗相关 miRNA 靶点

miRNA-656-3p 通过直接靶向其下游靶基因之一的 *ATP10A* 基因, 调控 AD 模型细胞的生长、凋亡, 在 AD 中起诱导细胞增殖、抑制凋亡的作用, 从而抑制 AD 进一步恶化^[234]。miRNA-656-3p 是潜在的 AD 治疗靶点。

3.2 帕金森病作用靶点

3.2.1 TP53 诱导的糖酵解和凋亡调节因子

多巴胺能神经元 (dopaminergic neuron) 的进行性丢失与溶酶体的断裂有关, TP53 诱导的糖酵解和凋亡调节因子 (TP53 induced glycolysis regulatory phosphatase, TIGAR) 参与了代谢通路的调节和神经保护作用。在小鼠模型中发现 1-甲基-4-苯基-1, 2, 3, 6-四氢吡啶 (MPTP) 在黑质致密带 (SNpc) 引起溶酶体损伤和多巴胺能神经元丢失。MPTP 仅在神经毒素诱导的病理早期诱导转录因子 SP1 (Sp1 transcription factor, SP1) 介导的 TIGAR 上调, 这种代偿机制不足以维持正常溶酶体功能。MPTP 显著降低还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH) 和谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 水平, 并且通过外源 TIGAR 的表达改善了效果, 但通过敲低 *TIGAR* 加剧了这种效果。TIGAR 或 NADPH 缓解氧化应激, 挽救溶酶体功能障碍, 减轻多巴胺能神经元变性。过表达 TIGAR 或 NADPH 补充抑制 1-甲基-4-苯基-吡啶离子 (MPP⁺) 介导的 PC12 神经细胞内 ROS 产生、溶酶体膜通透性和自噬通量损伤。TIGAR 降低了 MPTP 介导的氧化应激、溶酶体耗竭和多巴胺能神经元损伤, 有望成为治疗 PD 的靶点^[235]。

3.2.2 代谢性谷氨酸受体 5

代谢性谷氨酸受体 5 (glutamate receptor 5, mGluR5) 通过改变轴突内钙通量来控制 6-羟基多巴胺诱导的轴突变性, 随后调节钙依赖的蛋白酶钙蛋白酶激活和 ERK 的磷酸化, 阻断 mGluR5 和钙抑制剂均能显著减轻轴突变性的进程, 这是一种新的轴

突变性机制^[236]。mGluR5可能成为治疗PD的靶点。

3.2.3 FAMI171A2

原颗粒蛋白 (progranulin, PGRN) 是一种分泌型多效性糖蛋白, 表达于中枢神经系统和外周组织。PGRN的缺乏与额颞叶痴呆、AD和PD的发生有关。在AD和PD样疾病模型中, PGRN的过表达提供了对病理性蛋白沉积和毒性的保护, 并抑制了表型进展。FAMI171A2 (family with sequence similarity 171 member A2) 基因是一种新的PGRN产生的遗传调控因子, 靶向FAMI171A2可能通过调节脑PGRN水平改变神经退行性疾病的风险^[237]。FAMI171A2可能是治疗PD的潜在靶点。

4 精神障碍性疾病作用靶点

随着社会的快速发展, 当代人的生活压力不断增大, 精神障碍性疾病的发病率也逐年增大。精神障碍性疾病的种类多种多样, 常见的有精神分裂症、老年性痴呆、抑郁症等。

4.1 精神分裂症作用靶点

精神分裂症 (schizophrenia, SZ) 是一种以幻觉、社交退缩、冷漠、妄想和一般认知功能障碍为特征的严重精神障碍。

4.1.1 多巴胺 D3 受体

多巴胺 (dopamine, DA) 受体属于GPR家族, 具有5个亚型。D1受体家族包括D1和D5受体, 通过G蛋白激活腺苷环化酶活性。D2受体家族包括D2、D3和D4受体, 通过G蛋白抑制腺苷环化酶活性。D1和D2受体分别与锥体外运动调节、情绪、心理原因和垂体前叶的内分泌调节有关。SZ的发病机制、治疗和预后与多巴胺受体密切相关^[238]。典型的抗SZ药物有D2受体拮抗剂 (如氯丙嗪、氟哌啶醇)、选择性D2/D3受体拮抗剂 (如氨磺必利)、D2/4-HT受体拮抗剂 (如利培酮、齐拉西酮) 和非选择性D2受体部分激动剂 (如阿立哌唑)^[239]。多巴胺D3受体仍是治疗SZ的重要靶点之一。

4.1.2 谷氨酸受体

谷氨酸对于神经传递失调在SZ的病理生理学中起重要作用。谷氨酸受体NMDAR功能降低削弱了锥体神经元上皮质边缘棘突的发育, 导致谷氨酸

能突触减少约30%, 谷氨酸受体可能是治疗SZ的靶点^[240]。

4.1.3 酪氨酸磷酸酶

大麻的使用与精神分裂症样症状有关, 酪氨酸磷酸酶 (protein tyrosine phosphatase 1B, PTP1B) 的内源性抑制剂Lmo4的谷氨酸能神经元选择性消融损害了代谢型谷氨酸受体mGluR5产生的内源性大麻素 (eCB)。Lmo4缺陷小鼠表现出类似焦虑的行为, 通过局部shRNA敲除或抑制PTP1B可以减轻这种症状, 并恢复杏仁核中mGluR5依赖性的eCB的产生。基因消融缺失Lmo4的谷氨酸能神经元PTP1B可以恢复酪氨酸激酶受体B (tyrosine kinase receptor B, TrkB) 的酪氨酸磷酸化, 恢复TrkB介导的eCB信号通路, 并改善SZ样行为^[241]。PTP1B可能是改善SZ的潜在靶标之一。

4.1.4 Sigma-2 受体

Sigma-1受体由内质网合成并位于内质网中的223个氨基酸残基组成, 主要分布在情感调节区和脑干运动区, 在黑质、海马、尾状核和扣带回中也较高。目前已发现有Sigma-1和Sigma-2的2个亚型。Sigma-2受体调节谷氨酸系统, 参与学习和记忆, 并与大脑中的许多神经递质系统 (例如DA、5-HT、NE和ACh) 相互作用^[242]。Sigma-2受体可能是SZ的治疗靶点。

4.1.5 精神分裂症治疗相关 miRNA 靶点

miRNA与SZ密切相关。SZ患者的基因表达异常, 作为基因表达最终产物的蛋白质也因此产生不同, 其中患者体内存在的多种miRNA的表达与正常人相比呈现出异常的趋势。研究人员推测, miRNA的作用通路在神经障碍疾病中具有重要的作用^[243]。但目前还没有更进一步关于miRNA在SZ中作用的研究进展, 更多的是用于诊断研究。

4.2 抑郁症作用靶点

抑郁症是一种危害全球人群身心健康的常见精神障碍, 是21世纪以来最严重的精神障碍之一, 也是导致21世纪自杀率不断上升的重要原因。轻度抑郁发作为表现为悲伤、快感缺乏和无价值的感觉, 而重度抑郁发作则根据反复出现的自杀意向来分类。临床上, 由于病理机制不明和治疗效果不一致, 抑

郁症被认为是一种异质性疾病。

4.2.1 5-羟色胺

使生理和行为的昼夜节律 (24 h) 与环境的明暗周期同步是维持最佳健康的关键。昼夜节律失调增加了对包括严重抑郁障碍在内的多种病理疾病的易感性。应激是抑郁症发生的常见病因, 生理系统与应激敏感的神经递质系统高度相关, 如 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 系统。应激诱导的 5-HT 系统扰动打乱了昼夜节律过程, 增加了抑郁的易感性, 表明 5-HT 是连接昼夜节律失调和情绪的一个关键因素, 可能会为抑郁症提供新的治疗靶标^[244]。

4.2.2 多巴胺受体

在人类和啮齿动物中, 快感缺乏均与 DA 系统功能障碍有关。氯胺酮与传统的抗抑郁药物不同, 其受到疗效不足和治疗反应延迟的限制, 急性应用氯胺酮可以迅速缓解人类的抑郁症状, 并逆转应激诱导的动物模型变化, 这些效应部分是通过 DA 系统的作用来调节的^[245]。

4.3 亨廷顿舞蹈病作用靶点

HD 是一种常染色体显性遗传性神经退行性疾病, 由 4 号染色体上亨廷顿蛋白基因 (huntington, *HTT*) 外显子 1 的胞嘧啶-腺嘌呤-鸟嘌呤 (CAG) 三核苷酸致病性重复扩增引起。这种基因变化在 *HTT* 的氨基末端附近编码了一条扩大的聚谷氨酰胺链, 且较长的重复长度会导致病情加重及提早发病^[246]。HD 目前尚无治疗方法, 早期基因诊断的可用性使 HD 成为早期干预的理想对象, 以减缓或阻止 HD 进展。

4.3.1 *MEG3*

人类母系表达基因 3 (maternally expressed 3, *MEG3*) 通过参与基因调节, 促进细胞增殖, 抑制细胞凋亡, 促进血管生成等机制, 参与神经胶质瘤、HD、缺血性卒中等疾病的发生和发展。鉴于 *MEG3* 是脑神经元中重要的表观遗传调节物, 并且神经系统的许多疾病与 *MEG3* 基因的表达变化有关, *MEG3* 可能是上述神经系统疾病的新靶标^[247]。

4.3.2 毒性蛋白 *HTT*

HTT 蛋白 (huntingtin, *HTT*) 是 *HTT* 的编码产物。目前, 尚不清楚 *HTT* 的正常功能, 但 *HTT* 突变会产生突变的 *HTT* 蛋白 (mutant huntingtin, *mHTT*),

最终导致蛋白聚集形成包涵体。*mHTT* 具有神经毒性, 是 HD 病理生理变化的主要原因。从理论上讲, 抑制 *mHTT* 的产生或促进其降解可以减少 *mHTT* 蛋白并达到治疗目的。但实际上, 就降低 *mHTT* 蛋白的效率而言, 抑制 *mHTT* 的产生远高于促进其降解。*mHTT* 的产生还包括从 DNA 到 mRNA 的转录以及从 mRNA 到蛋白质合成的翻译过程。由于缺乏 mRNA 的自我修复机制, 因此可以通过干扰或阻断 mRNA 的翻译来抑制 *mHTT* 的产生, 从而减少脑组织中的 *mHTT*, *HTT* 可能是治疗 HD 的靶点之一^[248]。

4.3.3 多巴胺 *D2R* 受体和 $\sigma 1$ 受体

通过直接或间接作用多巴胺 *D1* 受体 (dopamine *D1* receptor, *D1R*), 可以增加额叶椎体细胞放电, 增强额叶皮层和纹状体中细胞骨架活性调节蛋白 (activity-regulated cytoskeleton-associated protein, *Arc*) 的表达, 逆转 MK-801 诱导的 *Arc* 降低, 促进突触活性并激活 NMDA 受体。多巴胺 *D2* 受体 (dopamine *D2* receptor, *D2R*) 稳定剂普利多匹, 在低亲和力状态下增强 *D2R* 的活性, 而在高亲和力状态下降低 *D2R* 的活性。普林多匹定激活 $\sigma 1$ 受体, 上调多种神经保护途径, 包括脑源性神经营养因子 (brain derived neurotrophic factor, *BDNF*)、糖皮质激素受体、*AKT/PI3K*、*D1R* 和 *cAMP*, 上调钙素和 *homer-1* 蛋白水平, 调节钙稳态, 并减少 YAC 128 小鼠皮层皮质共培养细胞的棘突损失。多巴胺 *D2R* 受体和 $\sigma 1$ 受体可能是其治疗 HD 的靶标之一^[249]。

4.3.4 大麻素受体

大麻素受体 (cannabinoid receptor, *CBR*) 主要通过 *CBR1* 和 *CBR2* 信号途径在神经递质释放、突触可塑性、基因表达和神经元活性的调控等方面发挥关键作用。近年来, 已发现 *CBR1* 介导的信号途径如 *PI3K/AKT/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物 1* (*mTORC1*)/*BDNF*、神经肽 Y (neuropeptide Y) / 神经元一氧化氮合酶 (*nNOS*) 等在其中起着关键作用。有研究报道, *CBR1* 通过 *PI3K/AKT/mTORC1* 信号介导 *BDNF* 表达增加, 保护了神经元免于兴奋性毒性的损伤。神经肽 Y/*nNOS* 中间神经元是与 *MSNs* 和胆碱能中间神经元的远端树突建立突触连接的

GABA 能中间神经元。因此, 表达神经肽 Y/nNOS 中间神经元中的 CBR1 信号转导的丢失可能导致 HD 相关的基底神经节功能受损。CBR 可能是 HD 的治疗靶标^[250]。

4.3.5 酸敏离子通道

酸敏离子通道 (acid-sensing ion channels, ASICs) 是质子门控的 Na⁺ 选择性通道, 其广泛分布于外周和中枢神经系统。在生理和病理条件下, ASICs 在神经系统的结构和功能中发挥重要作用, 参与疼痛、学习、恐惧和神经变性等一系列生理和病理过程。ASICs 已成为治疗镇痛、焦虑和缺血性卒中重要靶点, 近年来在神经变性方面也有调节作用, ASICs 有望成为治疗 HD 的靶点^[251]。

4.3.6 囊泡单胺转运蛋白 2

DA 是与运动控制、认知能力和情绪调节密切相关的神经递质, 其通过激活 DA 受体发挥作用。游离的未结合的 DA 可以通过高亲和力的 DA 转运蛋白转运到突触前神经末梢, 因此可以通过囊泡单胺转运蛋白 2 (vesicular monoamine transporter-2, VMAT2) 重新吸收到囊泡中, 或通过单胺氧化酶 (monoamine oxidase, MAO) 分解成无活性的代谢产物。HD 舞蹈样运动与突触后 DA 受体的过度刺激密切相关, 因此抑制 VMAT2 会减少 DA 的存储, 增加其分解并降低突触后 DA 的水平, 以此减轻 HD 舞蹈样症状^[252]。

4.3.7 自噬体连接化合物

自噬体连接化合物 (autophagy-TEthering compounds, ATTEC) 可特异性降低毒性蛋白 mHTT 的突变蛋白的表达, ATTEC 可能是改善 HD 的靶标之一^[253]。

5 自身免疫性疾病作用靶点

自身免疫性疾病的特征是对自身抗原的免疫耐受性丧失, 导致慢性炎症和对特定靶器官或多器官系统的不可逆损害。自身免疫性疾病包括类风湿性关节炎 (rheumatoid arthritis, RA)、系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE)、多发性硬化症 (multiple sclerosis, MS) 等各类复杂疾病, 影响 5% 的世界人口, 其中大约 80%~90% 是女性^[254]。

5.1 类风湿性关节炎作用靶点

RA 是一种常见的炎症性自身免疫性疾病, 其特征是慢性、持续性的关节滑膜炎, 骨质被破坏和血管疙瘩形成。

5.1.1 G 蛋白偶联受体 43

GPR43 在 TNF- α 诱导的成纤维细胞样滑膜细胞 (fibroblast-like synoviocytes, FLS) 中表达上调, GPR43 被 GPR43 特异性激动剂激活后显著抑制 RA 中以下关键因子和信号通路的表达和激活, 如 IL-6、IL-8、高迁移率族蛋白-1 (high mobility group protein 1, HMG-1) 等细胞因子, 单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemoattractant protein 1, MCP-1)、细胞间黏附分子-1 (intercellular adhesion molecule 1, ICAM-1)、血管细胞黏附分子-1 (vascular cellular adhesion molecule 1, VCAM-1) 等趋化因子, ROS 和 4-羟基壬烷等氧化应激标志物, MMP-3、MMP-13 等降解酶, NF- κ B 等炎症信号通路^[255]。GPR43 有可能成为预防和治疗 RA 的特异性靶点。

5.1.2 G 蛋白信号转导调节因子 1

在 RA 患者中, G 蛋白信号转导调节因子 1 (regulator of G-protein signaling 1, RGS1) 蛋白高表达, 沉默 *RGS1* 可抑制 TLR 信号通路, 短发夹 RNA 介导的 RGS1 缺失显著提高胸腺指数, 降低血清 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-17 水平、脾指数、血管密度及 TLR-3、VEGF、MMP-2、MMP-9、白细胞介素 1 受体相关激酶-4 (interleukin 1 receptor-associated kinase-4, IRAK-4) 的表达水平。RGS1 阻断 TLR 信号通路抑制胶原诱导性关节炎 (collagen-induced arthritis, CIA) 大鼠的炎症反应和血管生成。RGS1 是 RA 治疗的潜在新靶点^[256]。

5.1.3 细胞凋亡蛋白募集结构域蛋白 6

细胞凋亡蛋白募集结构域蛋白 6 (caspase recruitment domain protein 6, CARD6) 是含有 CARD 结构域的蛋白中的典型成员, 调节 NF- κ B 的激活, 介导炎症反应。体外研究表明, CARD6 过表达可阻断肿瘤坏死因子受体-1/肿瘤坏死因子受体相关因子-2 (tumor necrosis factor receptor-1/tumor necrosis factor receptor-associated factor-2, TNFR1/TRAF2) 信号, 抑制 NF- κ B 信号转导通路, 下调促炎细胞

因子和趋化因子的表达, 抑制炎症; 并且能钝化 LPS 诱导的巨噬细胞凋亡。体内研究进一步证实, CARD6 过表达可通过下调 TNFR1/TRAF2/NF- κ B 信号通路有效减轻 CIA 小鼠的炎症, 改善组织病理学损伤, 阻止骨侵蚀; 还可以通过减少 caspase-3 激活来改善 CIA 小鼠关节细胞的凋亡^[257]。CARD6 有望成为治疗 RA 的新靶点。

5.1.4 肌肉生长抑制素

肌肉生长抑制素 (myostatin, MSTN) 是一种参与肌肉肥大和肌肉生成过程的肌细胞因子, 可促进破骨细胞分化和炎症反应。在 RA 滑膜组织中, MSTN 与促炎细胞因子 TNF- α 呈正相关; 通过体外实验证明, MSTN 通过 PI3K-AKT-AP-1 信号通路剂量依赖性地诱导 TNF- α 表达; MSTN 处理人 MH7A 细胞可刺激 AP-1 诱导的荧光素酶活性和 TNF- α 启动子上 C-Jun 结合位点的激活^[258]。MSTN 可能是治疗 RA 的作用靶点。

5.1.5 溶血磷脂酸受体 1

小檗碱能显著抑制 RA 的 FLS 中 IL-6、TNF- α 的增殖和过度分泌, 抑制 K-ras、c-Raf 的表达和 p-38/ERK 的磷酸化; 小檗碱通过与溶血磷脂酸受体 1 (lysophosphatidic acid receptor 1, LPA1) 结合来抑制 LPA 诱导的 p-38/ERK 磷酸化, 这是通过阻断 LPA1 介导的 p38/ERK/MAPK 通路来调节 LPA 功能, 从而抑制成纤维细胞样滑膜细胞的增殖和炎症^[259]。提示, LPA1 对 RA 具有潜在的调脂、抗关节炎和抑制滑膜增生的活性, LPA1 是治疗 RA 合并心血管疾病的潜在靶点。

5.1.6 胰高血糖素样肽-1 受体

胰高血糖素样肽-1 受体 (glucagon-like peptide-1 receptor, GLP-1R) 的激动剂杜拉鲁肽 (dulaglutide) 通过下调 MCP-1 和抑制 JNK/NF- κ B 信号通路来减缓 FLS 的迁移, 从而减轻 RA 的慢性炎症, GLP-1R 可能是治疗 RA 的靶点^[260]。

5.1.7 芳烃受体

在肉桂单宁 D1 (cinnamtannin D1, CTD-1) 处理小鼠后, Th17 细胞数量显著降低, 而 Treg 细胞数量显著增加, 这种调节作用依赖于芳烃受体 (aryl hydrocarbon receptor, AHR) 的表达; 敲除 AHR,

这种调节作用则被消除; CTD-1 通过抑制 AHR 的表达来调节 Th17 和 Treg 的分化, 从而改善 CIA 小鼠的过度免疫^[261]。AHR 可能是改善 RA 的靶点。

5.1.8 肝 X 受体 α

肝 X 受体 α (liver X receptor α , LXR α) 的上调可激活脂质生成酶, 加重 RA 大鼠的炎症反应, 促进血脂紊乱的发生; 而通过 siRNA 或水飞蓟宾抑制 LXR α 的激动剂可减少 NF- κ B 的核转位以及下游细胞因子的诱导^[262]。LXR α 可能是 RA 的潜在靶点。

5.1.9 CD147

CD147 在 RA 患者的 CD4⁺CD45RO⁺ 记忆 T 细胞 (CD4⁺CD45RO⁺ memory T cell, TMC) 中被上调, 抗 CD147 mAb 5A12 特异性抑制 TMC 的活化和增殖, 进而抑制破骨细胞的生成, CD147 可能是 RA 治疗的潜在靶点^[263]。

5.1.10 血管内皮生长因子 C

单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphisms, SNPs) 的 A/G 基因型 rs11947611 是 RA 发生发展过程中的保护因素, VEGF-C 的基因多态性与类风湿关节炎易感性、发病早期密切相关, VEGF-C 是 RA 治疗的潜在靶点^[264]。

5.1.11 鞘氨醇-1-磷酸受体亚型 1

鞘氨醇-1-磷酸受体亚型 1 (sphingosine-1-phosphate receptor subtype 1, S1P1) 是淋巴细胞从淋巴器官输出到全身循环所必需的, 为自身免疫性疾病提供了明确的药物靶点, 而 IMM001 是一种专用的 S1P1/S1P4/S1P5 调制器。在佐剂诱导的关节炎和 CIA 大鼠中, IMM001 治疗显著抑制 RA 和 RA 相关的关节组织学改变, 包括后爪肿胀和关节炎指数, 降低病理评分; 显著减少损伤关节的促炎细胞因子和趋化因子释放^[265]。S1P1 可能是 RA 的药物靶点。

5.2 系统性红斑狼疮作用靶点

SLE 是一种由针对自身抗体 (如核酸) 过度积累引起的自身免疫性疾病, 涉及免疫系统调节失调、致病性自身抗体的过度产生及其在血清中的上调、多种免疫系统介导的损伤^[266]。狼疮性肾炎 (lupus nephritis, LN) 的发生和发展是肾细胞免疫反应调控和病理过程复杂相互作用的结果, LN 是 SLE 发

病率和死亡率的主要决定因素。

5.2.1 IL-12/IL-23

IL-12/IL-23 p40 的抗体通过抑制滤泡辅助 T (follicular helper T, T_{fh}) 细胞可有效改善慢性移植抗宿主病, 同时, 抗 IL-12/IL-23 p40 的抗体在体外可抑制人 T_{fh} 细胞的分化, 在 SLE 的治疗中起重要作用, T_{fh} 细胞分化过程中的 IL-12/IL-23 信号可能是 SLE 治疗的关键靶点^[267]。

5.2.2 β -arrestin 2

在 SLE 小鼠模型中, β -arrestin 2 全身敲除小鼠易加重 LN, IL-6 和树突状细胞 (dendritic cells, DC) 积聚水平较高^[268]。 β -arrestin 2 是治疗 SLE 的相关靶点。

5.2.3 自噬

自噬在 LN 中被激活, 尤其是在足细胞中; 在患者血清、免疫球蛋白和干扰素 α (interferon- α , IFN- α) 等许多重要的疾病介质中, 可以通过抑制 mTORC1 诱导小鼠和人类足细胞自噬。自噬激活与足细胞损伤呈负相关, 自噬激活剂可以保护足细胞免受损伤, 自噬抑制剂则会加重损伤, 表明在足细胞中自噬参与狼疮肾脏保护^[269]。调节自噬是治疗 LN 的潜在策略^[270]。

5.2.4 Pim-1/NFATc1/NLRP3

Pim-1 抑制剂 AZD1208 可减轻 LN 易感 F1 小鼠蛋白尿、肾小球肾炎、肾脏免疫复合物沉积和血清抗 dsDNA 抗体水平, 同时抑制活化 T 细胞核因子 (nuclear factor of active T cells, NFAT) c1 表达和 NLRP3 炎症小体激活; 在小鼠和人足细胞中, 在抗 dsDNA 阳性血清存在下, 靶向下调 Pim-1 表达可抑制 NFATc1 和 NLRP3 炎症体信号转导; Pim-1 通过细胞内 Ca²⁺ 调节 NLRP3 炎症体活化, 在 MRL/lpr 小鼠体内复制了 Pim-1 阻断剂的治疗作用。Pim-1 是 SLE 患者 LN 发病的关键调节因子, 靶向 Pim-1/NFATc1/NLRP3 通路是治疗 LN 的新策略^[271]。

5.2.5 高迁移率族蛋白 B1

HMGB1 在 SLE 患者骨髓中高表达, HMGB1 抑制剂丙酮酸乙酯 (ethyl pyruvate, EP) 可以减轻 LN 的临床症状, 延长 MRL/lpr 小鼠的存活时间, HMGB1 也可能是 SLE 患者治疗的良好靶点^[272]。

5.2.6 CD276

免疫调节分子 CD276 基因缺陷或 CD276 特异性抗体处理的小鼠产生的抗 DNA 自身抗体水平明显高于野生型小鼠, 且肾小球肾炎程度更严重, 而重组 CD276 融合蛋白治疗能有效改善小鼠 SLE 的进展, 降低抗 DNA 自身抗体水平, 减轻肾小球肾炎, 减少自身抗体和补体在肾脏中的沉积, 表明 CD276 具有改善免疫失衡的作用, CD276 是治疗 SLE 的潜在靶点^[273]。

5.2.7 系统性红斑狼疮治疗相关 miRNA 靶点

SLE 患者外周血单核细胞 (peripheral blood mononuclear cells, PBMCs) 的 miRNA-98 表达下调, 且其表达与 IL-6 水平呈负相关; miRNA-98 可通过抑制其靶基因 IL-6 改善 SLE 患者 STAT3 介导的细胞增殖和炎性细胞因子的产生, miRNA-98 可能成为治疗 SLE 的潜在靶点^[274]。同样, miRNA-145 也参与 IL-6 介导的肾血管病变的发病机制, 可能成为幼年 LN 的潜在治疗靶点^[275]。

5.3 多发性硬化作用靶点

MS 是一种自身免疫性和退行性疾病, 以脱髓鞘和慢性神经炎症为特征。

5.3.1 NLRP3 炎症小体

实验性自身免疫性脑脊髓炎 (experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE) 是广泛使用的多发性硬化动物模型。类胡萝卜素 bixin 通过抑制硫氧还蛋白互作蛋白 (thioredoxin-interacting protein, TXNIP) /NLRP3 炎症小体的激活, 减少炎性细胞因子 TNF- α 、IL-6、IL-8、IL-17 和 IFN- γ 的释放, 增加抗炎细胞因子 IL-10 的表达^[276], 从而减轻小鼠 EAE 的神经炎症反应。NLRP3 炎症小体可能是新的 MS 治疗靶点。

5.3.2 自噬相关蛋白 LC3-I 和 LC3-II

自噬相关蛋白 LC3-II/LC3-I 比值的大小可评估自噬水平的高低。烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺) 可以增强 EAE 小鼠 LC3-II/LC3-I 的表达, 减轻疾病的严重程度, 其中 LC3-II 的表达水平与自噬体的数量密切相关; 自噬阻断剂 3-甲基腺嘌呤能够加重炎症和脱髓鞘并延迟 EAE 缓解, 而 NAD⁺ 可以降低 NLRP3 表达和脱髓鞘损伤, 并促进自噬相关蛋白的表达^[277]。自

噬相关蛋白 LC3-I 和 LC3-II 可能是 MS 的潜在靶点。

5.4 银屑病作用靶点

银屑病是一种慢性炎症性皮肤病, 表现为局部表皮增生、血管增生和 T 淋巴细胞浸润。

5.4.1 精氨酸酶 1

精氨酸酶 1 (arginase 1, Arg1) 是一种参与尿素循环的关键酶, 催化精氨酸水解为鸟氨酸和尿素。中药配方 PSORI-CM02 通过靶向单核细胞髓源抑制细胞 (monocytic myeloid-derived suppressor cells, M-MDSC) 上调 Arg1, 进而减轻咪喹莫特 (imiquimod, IMQ) 诱导的银屑病皮炎并抑制 Th17 细胞的增殖。Th17 细胞可以产生炎性细胞因子, 包括 IL-17 和 IL-22。IL-17 和 IL-22 可导致角化过度 and 角化不全, 并且间接诱导 TNF- α 的产生, 加速炎症浸润。Arg1 可能是治疗银屑病的新靶点^[278]。

5.4.2 信号转导和转录激活因子 3

咪喹莫特诱导小鼠出现银屑病样皮肤病变, 而 18 β -甘草次酸通过抑制 mTOR/STAT3 信号通路发挥保护作用^[279]。此外, 银屑病皮肤中炎症介质的表达可以通过干扰 JAK/STAT 信号通路来抑制, JAK1 可能是通过增加 STAT3 的表达从而在银屑病的发病机制中起促炎作用^[280]。STAT3 是治疗银屑病的潜在靶点。

5.4.3 γ 分泌酶

γ δ T17 细胞是银屑病皮损中 IL-17A 的主要来源 T 细胞之一。 γ 分泌酶抑制剂 DAPT 阻断 Notch-Hes1 信号通路后, 能够明显抑制 γ δ T17 细胞的表达, 同时降低银屑病皮损面积及严重程度指数 (psoriasis area and severity index, PASI), 组织病理检查亦表明其表皮增厚及真皮炎症细胞浸润程度较银屑病样皮炎小鼠明显减轻, 皮损严重程度明显改善^[281]。 γ 分泌酶可能是银屑病免疫治疗的潜在靶标。

5.4.4 细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4

细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4 (cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4, CTLA4) 通过竞争性抑制共同配体 B7 (CD80/CD86) 与 CD28 的结合而对 T 细胞产生抑制作用。同时 CTLA4 在原发性干燥综合征 (primary Sjogren's syndrome, PSS) 患者的 Th17 细胞中具有独特的表达, 其潜在机制还需进一步研究。CTLA4 激动剂阿巴西普已被批

准用于治疗类风湿性关节炎, 并被证明是有效的。CTLA4 也可能是治疗干燥综合征的潜在靶点^[282]。

5.4.5 α -烯醇化酶 1

α -烯醇化酶 1 (α -enolase 1, ENO1) 是一种高度保守的糖酵解酶, 在细胞能量代谢中起重要作用。ENO1 的过表达可上调多种蛋白质的表达, 包括细胞凋亡和免疫调节过程的 STAT3, 参与唾液分泌过程的小带封闭蛋白-1/2。原发性血小板减少症患者血清中的 ENO1 自身抗体显著高于健康对照组, 同时通过对体外大鼠颌下腺细胞株 SMG-C6 中 ENO1 过表达, 促进唾液分泌和免疫调节相关的蛋白上调。ENO1 可能是治疗干燥综合征的潜在靶点^[283]。

5.4.6 银屑病治疗相关 miRNA 靶点

miRNA-31 可以通过调节 NF- κ B、RAS/MAPK 信号通路, 正向调控角质形成细胞。当 miRNA-31 下调时, 抑制 miRNA-31 可通过丝/苏氨酸蛋白磷酸酶-6 (proteinserine/threonine phosphatases 6, PP6) 抑制角质形成细胞的增殖、分化、迁移和活性^[284]。然而在真皮间充质干细胞 (dermal MSCs, DMSCs) 中, miRNA-31 的低表达导致其部分靶基因的表达增加, 进而通过抑制 DMSCs 的增殖促进 T 淋巴细胞的激活, 从而参与了银屑病的发病机制^[285]。miRNA-7 的相对表达量与欧洲抗风湿病联盟 (the European league against rheumatism, EULAR) 干燥综合征疾病活动指数、抗干燥综合征抗体 (anti-Sjogren's syndrome B, SSB)、IgG、IgA 呈正相关趋势, 并与其补体 C4 (complement C4) 呈负相关趋势。miRNA-7 通过调控磷酸酶与张力蛋白同源物 (phosphatase and tensin homolog, PETN) 从而影响 PI3K 磷酸化的过程, 进而对 B 淋巴细胞功能产生影响, 调控 PSS 的发生和发展过程^[286]。

5.5 原发免疫性血小板减少症作用靶点

原发性免疫性血小板减少症 (primary immunologic thrombocytopenic purpura, ITP) 是一种以血小板生成障碍和血小板破坏增加为特征的自身免疫性出血疾病。

5.5.1 腺苷 A2A 受体

A2AR 在淋巴细胞中起着至关重要的作用。在 ITP 患者体内, Treg 细胞和 Tef 细胞中 A2AR 的

表达减少。A2AR 激动剂 CGS21680 的给药不仅导致抗乙酰胆碱受体 IgG 水平的降低, 且部分恢复 Th1/Th2/Th17/Treg 细胞亚群之间的不平衡状态。使用 CGS21680 对实验室性自身免疫性重症肌无力 (experimental autoimmune myasthenia gravis, EAMG) 进行预防性治疗也可有效降低疾病表现。A2AR 可能是 ITP 的潜在治疗靶点^[287]。

5.5.2 CD70

CD70 是一种 II 型跨膜糖蛋白, 短暂地表达在活化的 T 细胞、B 细胞及成熟的 DC 细胞中。通过阻断 CD27-CD70 共刺激途径的 siRNAs 对 CD70 的沉默, 会导致随后的免疫反应和细胞因子 Th2 极化的减轻。对 ITP 患者 DC 细胞上 CD70 的沉默会降低 CD4⁺CD25⁻ T 淋巴细胞增殖和 Treg 细胞分化, 同时诱导较高的 IL-10 和较低的 IFN- γ 水平。CD70 可能是治疗 ITP 的潜在靶点^[288]。

5.5.3 干扰素调节因子 4

ITP 患者的干扰素调节因子 4 (interferon regulatory factor 4, *IRF4*) 基因和 Treg 细胞蛋白的表达水平低于健康组。抑制 *IRF4* 基因的转录可以减弱 Treg 细胞对 Th17 细胞的抑制作用。*IRF4* 缺陷型 Treg 细胞表现出 CD4⁺CD25⁻ Treg 细胞过度激活, 导致免疫抑制功能受损和抑制活性受损, *IRF4* 可能是治疗 ITP 的靶标^[289]。

5.5.4 程序性细胞死亡 1 及其配体 PDL1

程序性细胞死亡 1 (programmed cell death 1, PD1) 是一种在 T 细胞上诱导表达的共受体。Treg 细胞的激活和增殖与 PD1 信号通路激活密切相关, 对 CD4⁺ T 细胞细胞池的维持至关重要。PD1 及其配体 PDL1 的结合限制了 T 细胞的刺激, 并通过增加抑制 PI3K/AKT/mTOR 途径的 *PTEN* 的表达来促进 Treg 的分化和稳定。靛玉红可增加 ITP 患者 CD4⁺ T 细胞上 PD1 的表达, 并诱导 *PTEN* 磷酸化, 同时使 p-AKT 和 p-mTOR 下游去磷酸化, 导致 AKT/mTOR 途径减弱^[290]。PD1 及其配体 PDL1 可能是 ITP 的潜在治疗靶点。

6 感染性疾病作用靶点

感染性疾病是指由于细菌、真菌、病毒或寄生

虫等病原微生物感染而引起的疾病。自抗感染药物应用于临床以来, 人类在对付病原微生物引起的各种感染中已取得显著成效。但由于新病原体不断出现和耐药性迅速上升, 感染性疾病的诊断和新型药物开发仍是临床研究的重要课题。

6.1 细菌感染作用靶点

6.1.1 厌氧和毒力调节剂

铜绿假单胞菌是医院获得性感染中最常见的病原体之一, 由多层调节网络严格控制, 包括群体感应系统 (quorum sensing system, QS)、第 6 型分泌系统 (the type VI secretion system, T6SS) 和对宿主免疫的耐药性。铜绿假单胞菌 3880 (*PA3880*) 基因编码一种未知的蛋白质, 在铜绿假单胞菌对氧化应激和毒性反应中作为厌氧代谢的调节剂, 将此蛋白命名为厌氧和毒力调节剂 (anaerobic and virulence modulator, AnvM)。抑制 AnvM 蛋白的表达显著减弱了铜绿假单胞菌的致病性, 增加了宿主的存活率, 减少了细菌负荷和炎症反应, 且降低了小鼠的肺损伤^[291]。AnvM 可能是治疗铜绿假单胞菌感染的新靶点。

6.1.2 凝血因子 VII、IX 和 X

凝血因子 VII、IX 和 X 对革兰阴性细菌具有较强的抑制特性, 这些因子通过其轻链 (light chains, LCS) 发挥抗菌作用。与许多针对细胞代谢或细胞膜的抗菌剂不同, LCS 通过水解细菌外膜的主要成分 LPS 发挥作用, 导致革兰阴性细菌的死亡。凝血因子 VII、IX 和 X 是抗击革兰阴性“超级细菌”的新靶标^[292]。

6.2 病毒感染作用靶点

6.2.1 β -arrestin 2

病毒感染可以通过诱导过量的 IFN 反应, 导致宿主组织损伤甚至死亡。 β -arrestin 2 通过 GPR 信号通路调节多种细胞反应, 促进病毒诱导的 IFN- β 的产生和巨噬细胞中病毒的清除。 β -arrestin 2 与环磷酸腺苷合成酶 (cyclic GMP-AMP synthase, cGAS) 相互作用, 增加双链 DNA (double-stranded DNA, dsDNA) 与 cGAS 的结合, 促进环磷酸腺苷 (cyclic GMP-AMP, cGAMP) 的产生、*IFN* 基因下游刺激物和天然免疫应答。病毒还可以诱导 β -arrestin

2 的降解以促进免疫逃避, 而 β 阻滞剂卡维地洛 (carvedilol) 降低 β -arrestin 2 的表达以维持抗病毒免疫反应。 β -arrestin 2 降解可能是病毒逃离免疫的途径, β -arrestin 2 是抗病毒指标的潜在靶点, 提示被批准用于治疗心力衰竭的卡维地洛有可能被重新用作抗病毒药物的候选药物^[293]。

6.2.2 Yxx Φ 序列

Yxx Φ 序列可以在宿主细胞内运输。邻氨基苯甲酸 [N-(*p*-amylcinnamoyl) anthranilic acid, ACA] 能够阻断病毒的运输, 在体内外对甲型流感病毒 (influenza A viruses, IAV)、寨卡病毒 (zika virus, ZIKV)、人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 以及中东呼吸综合征冠状病毒 (MERS-CoV) 和严重急性呼吸综合征冠状病毒 (SARS-CoV-2) 等冠状病毒具有较强的抗病毒活性。Yxx Φ 突变、ACA 破坏可以导致病毒蛋白定位错误, 抑制病毒复制。该研究揭示了宿主和病毒之间蛋白质-蛋白质相互作用的进化保守机制, Yxx Φ 序列可以作为广谱抗病毒的靶点^[294]。

6.2.3 PARP11- β -TrCP

虽然 IFN-I 具有广谱抗病毒作用, 但其在宿主细胞中的抗病毒效果在很大程度上受到病毒的限制。如何提高 IFN-I 的抗病毒疗效还有待探索。ADP-核糖基转移酶类聚合酶家族成员 11 (ADP-ribosyltransferase polymerase family member 11, PARP11) 是 IFN-I 抗病毒效果的有效调节剂。PARP11 单 ADP 核糖基化泛素 E3 连接酶 β -转录重复包含蛋白 (β -transducin repeat-containing protein, β -TrCP)。 β -TrCP 的单 ADP 核糖基化促进 IFN α/β 受体亚单位 1 (IFN α/β receptor subunit 1, IFNAR1) 泛素化和降解。PARP11 通过单 ADP 核糖基化泛素 E3 连接酶 β -TrCP 调节 IFN 抗病毒反应, 并可能成为提高 IFN 抗病毒疗效的潜在药物作用靶点^[295]。

6.2.4 P-选择糖蛋白配体-1

P-选择糖蛋白配体-1 (P-selectin glycoprotein ligand-1, PSGL-1) 是一种与 P-选择素、E-选择素和 L-选择素结合的相对分子质量为 120 000 的二聚体糖蛋白。PSGL-1 在炎症过程中表达上调, 介导白细胞在内皮细胞表面迁移到炎症组织中。病毒粒子中的

PSGL-1 通过阻止粒子与靶细胞的结合来阻断 HIV-1 粒子的传染性。这种抑制活性不依赖于病毒颗粒上存在的病毒糖蛋白, 甚至缺乏病毒糖蛋白颗粒的结合都会受到 PSGL-1 的损害。PSGL-1 可以抑制小鼠白血病病毒和 IAV 等病毒的感染性。PSGL-1 是一种广谱抗病毒宿主因子, 是潜在的抗病毒药物作用靶点^[296]。

6.2.5 Nemo 样蛋白激酶-线粒体抗病毒信号蛋白

线粒体抗病毒信号蛋白 (mitochondrial antiviral signaling protein, MAVS) 对于抗病毒免疫是必不可少的, 但其严密调控的分子机制仍然知之甚少。Nemo 样蛋白激酶 (nemo-like kinase, NLK) 通过靶向 MAVS 的降解来抑制病毒感染期间的抗病毒免疫反应。NLK 在线粒体或过氧化物酶体上的多个位点与 MAVS 相互作用并磷酸化, 从而诱导 MAVS 的降解和随后干扰素调节因子 3 (interferon regulatory factor 3, IRF3) 的失活, NLK-MAVS 可能是抗病毒药物作用靶点^[297]。

6.2.6 卵巢肿瘤家族双激酶 4

MAVS 的活性和稳定性主要介导细胞抗病毒反应, 广泛受泛素化调节。卵巢肿瘤家族双激酶 4 (ovarian tumor family deubiquitinase 4, OTUD4) 靶向 MAVS 进行双激酶化。病毒感染导致 OTUD4 的干扰素调节因子 3/7 (interferon regulatory factor 3/7, IRF3/7) 依赖性上调, OTUD4 与 MAVS 相互作用以去除 K48 连接的多泛素链, 从而保持 MAVS 稳定性并促进先天抗病毒信号转导^[298]。OTUD4 在病毒触发的信号传导中起重要作用, 是治疗病毒性感染的潜在靶点。

6.2.7 抗尖峰抗体

新出现的病毒, 如 SARS-CoV、MERS-CoV 和 H7N9, 导致致命的急性肺损伤 (acute lung injury, ALI)。抗尖峰抗体 (anti-spike IgG, S-IgG) 通过影响炎症消退反应导致严重的 ALI。此外 S-IgG 消除了伤口愈合反应, 促进了 MCP-1 和 IL-8 的产生, 并促进了促炎单核细胞/巨噬细胞的募集和聚集。S-IgG 可能成为治疗 SARS-CoV 或其他病毒介导的肺损伤的潜在靶点^[299]。

6.2.8 CXCR5+CD8⁺T

尽管在慢性乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus,

HBV) 感染过程中, CD8⁺ T 细胞耗竭阻碍了病毒导致的损伤, 但 CD8⁺ T 细胞具有表型和功能的异质性。慢性 HBV 感染患者肝内高表达 C-X-C 基序趋化因子受体 5 (C-X-C motif chemokine receptor type 5, CXCR5) 的 CD8⁺ T 细胞部分耗竭, 但 CD8⁺ T 细胞通过产生高水平的 HBV 特异性 IFN- γ 和 IL-21 抑制了病毒活性。CXCR5+CD8⁺ T 可能成为治疗 HBV 的关键靶点^[300]。

6.2.9 IQ 结构域 GTP 酶活化蛋白 1

IQ 结构域 GTP 酶活化蛋白 1 (IQ domain GTPase-activating protein 1, IQGAP1) 与 HBV 相关性肝癌患者预后不良呈正相关。IQGAP1 在 HBV 阳性的肝癌细胞和组织中高表达, 并显著增强肝癌细胞的锚定非依赖性生长和转移, 而 IQGAP1 缺陷的肝癌细胞对凋亡更为敏感。HBV 诱导的 ROS 增强了 IQGAP1 和 C3 肉毒素底物 1 (ras-related C3 botulinum toxin substrate 1, Rac1) 的结合, 从而激活了 Rac1, 导致类固醇受体共激活因子 (receptor coactivator, SRC)/黏附斑激酶 (focal adhesion kinase, FAK) 通路的磷酸化, 促进肝癌细胞的凋亡抵抗、迁移和侵袭^[301]。IQGAP1 可作为 HBV 感染的新的治疗靶点。

6.2.10 UBE2L3

核定位共价闭合环状 DNA (covalently closed circular DNA, cccDNA) 在病毒持续感染、停药后病毒复活和耐药中起关键作用。UBE2L3 基因启动子的 rs59391722 与 HBV 的感染显著相关, rs59391722G 等位基因增强了 UBE2L3 的启动子活性。慢性 HBV 感染患儿血清 UBE2L3 蛋白水平与 HBV 病毒载量、乙型肝炎 e 抗原 (hepatitis Be antigen, HBeAg) 水平呈正相关。在 HBV 感染细胞模型中, UBE2L3 基因敲除显著降低了 HBV 感染人原代肝细胞 (primary cultured hepatocyte, PHH) 的总 HBV RNA、3.5kb RNA 和 cccDNA。UBE2L3 可能是治疗 HBV 感染的潜在靶点^[302]。

6.2.11 干扰素诱导蛋白 16

干扰素诱导蛋白 16 (interferon-inducible protein, IFI16) 作为一种独特的天然感受器, 识别和结合肝细胞核中的 HBV cccDNA, 从而抑制 cccDNA 的转录和 HBV 的复制。IFI16 通过靶向 cccDNA 中的

干扰素刺激反应元件 (interferon-stimulated response element, ISRE), 整合天然免疫激活和表观遗传调控来抑制 cccDNA 的功能, IFI16 可能成为一种抗 HBV 感染的治疗新靶点^[303]。

6.2.12 MMP-2/MMP-9-sCD100

分化簇 100 (cluster of differentiation 100, CD100) 在 T 细胞上表达, 可被 MMPs 从细胞表面切割成可溶性 CD100 (soluble cluster of differentiation 100, sCD100)。膜结合型 CD100 (membrane-bound CD100, mCD100) 和 sCD100 均发挥着重要的免疫调节功能, 促进免疫细胞的激活和应答。治疗性 sCD100 可激活 DC 和肝窦内皮细胞, 增强 HBV 特异性 CD8⁺ T 细胞应答, 加速 HBV 清除, 阻断其受体 CD72 可减弱肝内抗 HBV CD8⁺ T 细胞应答。慢性 HBV 感染患者血清 MMP-2 水平明显降低, 且与血清 sCD100 水平呈正相关。抑制 MMP-2/MMP-9 活性可导致小鼠抗 HBV T 细胞反应减弱和 HBV 清除延迟。MMP-2/MMP-9 介导的 sCD100 释放在调节肝内抗 HBV CD8⁺ T 细胞应答中起重要作用, 可能成为 HBV 感染后病毒清除的靶点之一^[304]。

6.2.13 Toll 样受体 3

HIV 感染原代人巨噬细胞可抑制 TLR3 和 IFNs 的表达, 导致 TLR3 和 TLR3 激活介导的 IFN (IFN- α 、IFN- β 和 IFN- λ) 在潜伏感染 HIV 的小胶质细胞表达的水平较低; HIV 感染抑制了 HIV 潜伏感染的小胶质细胞和急性感染的巨噬细胞中 IFN 调节因子 3/7 (interferon regulatory factor 3/7, IRF3/7) 和 STAT1/3 的磷酸化^[305]。TLR3 可能成为治疗 HIV 的潜在靶点。

6.2.14 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3

HIV-1 包膜蛋白 gp120 是 HIV 相关性神经认知障碍的主要致病因子, 而 NLRP3 炎症小体在 gp120 诱导的神经炎症和神经病变中是必需的。gp120 可诱导小胶质细胞产生依赖于 NLRP3 的细胞凋亡和 IL-1 β 的产生。抑制小胶质细胞 NLRP3 的激活可减轻 gp120 介导的神经炎症因子释放和神经元损伤。对 gp120 转基因小鼠长期使用新型选择性 NLRP3 抑制剂 MCC950 不仅可以减轻神经炎症和神经元死亡, 还可以促进神经元再生, 恢复受损的神经认知功能, NLRP3 是治疗 HIV 相关性神经认知障碍的一个潜

在的新靶点^[306]。

6.2.15 转录反式激活因子

HIV 产生的转录反式激活因子 (trans-activating factor, Tat), 是 HIV 相关神经认知障碍 (HIV-associated neurocognitive disorders, HAND) 致病过程中引起神经元损伤的主要神经毒性介质。活化的星形胶质细胞是参与神经炎症和神经元损伤的重要细胞。星形胶质细胞上表达的嘌呤能 P2Y 嘌呤受体 4 (P2Y purinoceptor 4, P2Y4) 参与病毒诱导的神经毒性的正反馈环。HIV-Tat 通过 PI3K/AKT 和 ERK/MAPK 通路增强嘌呤能 P2Y4 受体信号, 介导炎症细胞因子的产生和神经元损伤, Tat 是 HIV 感染的潜在治疗靶点^[307]。

6.2.16 埃及伊蚊毒液过敏原-1

埃及伊蚊毒液过敏原-1 (aedes aegypti venom allergen-1, AaVA-1) 是一种唾液特异性蛋白, 通过激活单核细胞系宿主免疫细胞中的自噬, 促进登革热和 ZIKV 病毒的传播。AaVA-1 在细胞内与 Beclin-1 结合促进 Beclin-1 释放, 使下游自噬信号初始化。AaVA-1 是登革热和 ZIKV 病毒感染潜在的治疗靶点^[308]。

6.2.17 非结构蛋白 5

ZIKV 通过一种独特的机制限制宿主的免疫反应。ZIKV 非结构蛋白 5 (nonstructural protein 5, NS5) 与宿主维甲酸诱导基因-1 (retinoic acid-inducible gene-1, RIG-I) 相互作用, RIG-I 是防御病原体感染的重要信号分子; NS5 随后抑制 RIG-I 的泛素化, 减弱干扰素调节因子 3 (interferon regulatory factor 3, IRF3) 的磷酸化和核转位, 抑制 IFN- β 的表达和产生, 从而限制 RIG-I 信号通路^[309]。NS5 在 ZIKV 介导的天然免疫系统抑制中起重要作用, 有可能成为潜在的治疗靶点。

6.2.18 caspase-1 和消皮素 D

ZIKV 通过诱导 caspase-1 和消皮素 D (gasdermin D, GSDMD) 介导的嗜热性细胞死亡, 直接影响神经前体细胞的发育。caspase1 缺失或其抑制剂 VX-765 治疗减少了 ZIKV 病毒诱导的炎症反应, 并显著减轻了体内的神经病理症状和脑萎缩。caspase-1 和 GSDMD 介导的细胞凋亡是神经发育过程中 ZIKV

相关病理效应的一种未知机制, 同时也为 ZIKV 相关疾病的治疗提供了潜在靶点^[310]。

6.2.19 mTORC2

EB 病毒 (epstein-barr virus, EBV) 的裂解复制是其细胞间传播和宿主间传播所必需的, 阻断 EBV 裂解复制可能是管理 EBV 相关疾病的一种策略。化合物 CSC27 (manassantin B) 通过抑制 mTORC2 活性从而阻断 mTORC2-PKC/AKT 信号通路来抑制 EBV 裂解复制, mTORC2 可能作为一种抗病毒药物靶点来对抗 EBV 感染^[311]。

6.2.20 IFN 非依赖性急性抗病毒途径

ZIKV 感染后, 所有区域神经源性肿瘤细胞均出现普遍的过度激活的抗病毒反应。ZIKV 感染直接激活人类神经原细胞中 IFN 刺激基因的一个子集, 该子集依赖于 IRF3 和 NF- κ B 的存在, 而不是 IFN 的产生和分泌, 这突出了 ZIKV 感染引起的神经病变中 IFN 非依赖性急性抗病毒途径的关键作用。因此, 过度激活的抗病毒反应对人类神经原细胞是有害的, 而非保护性, 并且 INF 非依赖性急性抗病毒途径可能是改善 ZIKV 感染引起的神经病变的潜在靶点^[312]。

6.2.21 BART2-5p

EBV 编码的 microRNA BART2-5p 在鼻咽癌患者血清中高度表达, 且其数量与疾病进展呈正相关。BART2-5p 的表达促进了 EBV 阴性鼻咽癌 (nasopharyngeal carcinoma, NPC) 细胞的迁移和侵袭, 而在 EBV 阳性的 NPC 细胞中 BART2-5p 的基因下调降低了侵袭性。BART2-5p 以 Rho 家族 GTPase3 (Rho family GTPase 3, RND3) 为靶点, RND3 是 Rho 信号通路的负调控因子。在 BART2-5p 的作用下, RND3 的表达下调, 抑制 RND3, 激活 Rho 信号通路, 增强了细胞的迁移能力。EBV microRNA BART2-5p 可能成为 NPC 转移的潜在靶标^[313]。

6.2.22 SIM 基序

EB 病毒核抗原 (EBV-determined nuclear antigen 1, EBNA1) 是所有 EBV 相关肿瘤潜伏期表达的关键抗原。EBNA1 含有 2 个类泛素蛋白修饰分子 (small ubiquitin-like modifier, SUMO) 相互作用的基序 (SIM2 和 SIM3), SIM2 的突变极大地破坏了

EBNA1 的二聚化, 而 SIM3 在体外参与了 EBNA1 赖氨酸 477 位的修饰。EBNA1 SIM 基序在 EBV 潜伏期中起着至关重要的作用, 是治疗 EBV 相关肿瘤的潜在靶点^[314-315]。

6.2.23 瞬时受体电位 C1

哺乳动物瞬时受体电位 (transient receptor potential, TRP) 通道是 Ca^{2+} 信号通路的主要组成部分, 控制多种生理功能。TRPC1 在单纯疱疹病毒 1 型 (herpes simplex virus type 1, HSV-1) 进入细胞中发挥特殊作用。HSV-1 糖蛋白 D 与 TRPC1 的第 3 个胞外区相互作用, 这种相互作用促进了病毒的进入^[316]。TRPC1 在 HSV-1 感染中起到了关键作用, 该通道是抗 HSV 治疗的潜在靶点。

6.2.24 即刻早期蛋白 22

单纯疱疹病毒 2 型 (herpes simplex virus type 2, HSV-2) 是生殖器疱疹的主要原因, 上皮细胞和角质形成细胞是 HSV-2 的主要靶细胞。HSV-2 即刻早期蛋白 22 (immediate early protein, ICP22) 通过干扰 IRF3 途径抑制 $\text{INF-}\beta$ 的产生。ICP27 在基因和蛋白水平上均抑制了 $\text{INF-}\beta$ 启动子的激活和 $\text{INF-}\beta$ 的产生。ICP27 可以直接与 IRF3 结合, 抑制 IRF3 的磷酸化和核转位, 从而抑制 $\text{INF-}\beta$ 的诱导。ICP22 可能是治疗 HSV-2 感染的潜在靶点^[317]。

6.2.25 PB1-F2 蛋白

甲型流感病毒 (influenza A virus, IAV) 感染可诱导线粒体有丝分裂, 而有丝分裂是清除受损线粒体的关键。功能失调的线粒体可以选择性地被 PTEN 诱导激酶 1 (PTEN induced kinase 1, PINK1) 靶向, 招募 PRKN/PARK2 并导致随后的线粒体在自噬体内清除。A 型流感病毒 PB1-F2 蛋白通过与 Tu 翻译延伸因子 (Tu translation elongation factor, mitochondrial, TUFM) 相互作用定位到线粒体, 进一步与 TUFM 和微管相关蛋白 1 轻链 3 β (microtubule associated protein 1 light chain 3 beta, MAP1LC3B/LC3B) 相互作用, 从而介导自噬小体的形成。PB1-F2 蛋白的 C 端 LC3 相互作用区 (LC3-interacting region, LIR) 被证明是诱导其吞噬有丝分裂和减弱天然免疫所必需。PB1-F2 诱导的有丝分裂吞噬与细胞天然免疫功能受损密切相关,

表明其是一个潜在的抗病毒治疗靶点^[318-319]。

6.2.26 流感 M2 蛋白

流感 M2 蛋白 (influenza A M2 protein, M2) 可以与线粒体上的 MAVS 共定位并相互作用, 正向调节 MAVS 介导的天然免疫。M2 诱导 ROS 的产生, 这是激活宏观自噬和增强 MAVS 信号通路所必需。M2 蛋白通过与 MAVS 相互作用增加 ROS 来调节 MAVS 介导的信号通路, 可能为 M2 蛋白调节宿主抗病毒免疫的新机制^[320]。M2 蛋白可能是 IAV 的治疗靶点。

6.2.27 非结构蛋白 1

流感病毒通过毒性因子非结构蛋白 1 (nonstructural protein 1, NS1) 拮抗关键的免疫防御机制。NS1 毒性的一个关键机制是阻止宿主信使 RNA 的核输出, NS1 阻止 mRNA 输出受体复合物-核 RNA 输出因子 1 (nuclear RNA export factor 1, NXF1)-核运输因子 2 相关输出蛋白 1 (nuclear transport factor 2-related export protein 1, NXT1) 与核孔蛋白的结合, 从而抑制 mRNA 通过核孔复合体输出到细胞质进行翻译^[321]。NS1 可能是一个流感病毒感染的治疗靶点。

6.2.28 甾醇调节元件结合蛋白

AM580 是一种维甲酸衍生物和维甲酸受体 α (retinoic acid receptor- α , RAR- α) 激动剂, 在包括 MERS-CoV 和 IAV 在内的各种病毒的生命周期中具有很强的阻断作用。AM580 可以作用于甾醇调节元件结合蛋白 (sterol regulatory element binding protein, SREBP) 并发挥广谱抗病毒活性的作用。SREBP 调控多种蛋白水解过程和脂质生物合成途径, 包括下游病毒蛋白的棕榈酰化和双膜囊泡的形成, 这些均是病毒复制所必需的。SREBP 有望成为广谱抗病毒药物的潜在靶点^[322]。

6.2.29 IL-6-STAT3-SOCS3

IL-6 参与了对 IAV 感染的过度炎症反应, 在病毒感染发病机制中起重要作用。IAV 不仅诱导 IL-6 释放激增, 且显著上调细胞信号转导抑制因子 3 (suppressor of cytokine signaling 3, SOCS3) 的表达, SOCS3 是 IL-6 相关 STAT3 信号的有力抑制因子。IL-6-STAT3-SOCS3 轴在 IAV 发病机制中具有重要

作用, 是 IAV 治疗的潜在靶点^[323]。

6.2.30 CD147-刺突蛋白

血管紧张素转化酶 2 (angiotensin I converting enzyme 2, ACE2) 是 SARS-CoV-2 的受体, 通过与刺突蛋白结合介导病毒感染。虽然 ACE2 在肺、肾、肠中均有表达, 但其表达水平较低, 尤其是在肺中的表达水平很低。考虑到新冠肺炎的巨大传染性, 研究者们推测 SARS-CoV-2 可能通过其他途径促进其感染。宿主细胞受体 CD147 与 SARS-CoV-2 刺突蛋白之间相互作用。抗 CD147 抗体美珀珠单抗 (meplazumab) 能够在 Vero E6 和 BEAS-2B 细胞中去除 CD147 或阻断 CD147 从而抑制 SARS-CoV-2 的扩增。人类 CD147 的表达可使病毒进入原本不敏感的 BHK-21 细胞, 并且 CD147 胞外片段可中和该病毒。此外, CD147 通过内吞作用介导病毒进入宿主细胞。综上所述, 研究揭示了一种新的病毒进入途径——CD147-刺突蛋白, 这为开发特异有效的抗新冠肺炎药物提供了一个重要的靶点^[324]。

6.2.31 SARS-CoV-2 螺旋酶

雷尼替丁枸橼酸铋是一种常用的治疗幽门螺杆菌感染的药物, 在体外和体内均是一种有效的抗 SARS-CoV-2 药物。雷尼替丁枸橼酸铋对 SARS-CoV-2 感染细胞有较低的细胞毒性和保护作用, 选择性指数高达 975 (数值越大, 药物越安全)。雷尼替丁枸橼酸铋抑制 SARS-CoV-2 的复制, 降低了上呼吸道和下呼吸道的病毒载量, 并缓解了金色叙利亚仓鼠模型中的病毒相关性肺炎, 其机制是铋 (III) 不可逆地置换酶中的锌离子。此发现表明 SARS-CoV-2 螺旋酶作为一个可用药靶, 在铋 (III) 药物或其他金属药物治疗 SARS-CoV-2 感染的临床潜力^[325]。

6.2.32 RNA 依赖的 RNA 聚合酶

RNA 依赖的 RNA 聚合酶 (RNA-dependent RNA polymerase, RdRp) 是冠状病毒复制和转录机制的中心组成部分, 是抗病毒药物瑞德西韦 (remdesivir) 的主要靶点。新冠肺炎病毒非结构蛋白 12 (nonstructural protein 12, nsp12) 除了有病毒聚合酶家族聚合酶核心的保守结构外, 在其 N 端还具有一个新发现的 β -发夹结构域。瑞德西韦可以与这

种聚合酶结合, 并抑制冠状病毒复制和转录, 该结构为设计新型抗病毒药物提供了靶标^[326]。

6.2.33 冠状病毒主要蛋白酶

冠状病毒主要蛋白酶 (Mpro, 又称 3CLpro) 是病毒多蛋白加工和成熟所必需, 因此被认为是一个有吸引力的药物靶点。抗 HCV 药物博普雷维尔 (bocprevir) 和猫传染性腹膜炎 (冠状) 病毒抑制剂 GC376 均能通过靶向 Mpro 有效地抑制 Vero 细胞中的 SARS-CoV-2, 这 2 种抑制剂均能与 SARS-CoV-2 蛋白酶 Mpro 的催化活性侧结合, 进而抑制病毒复制和转录, 提示 Mpro 是一个潜在的抗病毒药物靶点^[327]。

6.2.34 DHODH

DHODH 抑制剂 S312 和 S416 均对包括 IAV、ZIKV 和埃博拉病毒在内的各种 RNA 病毒, 特别是对 SARS-CoV-2 具有广谱的抗病毒作用。DHODH 基因敲除后, 细胞中病毒复制和转录活性较低。S312/S416 对于 SARS-CoV-2 或其他 RNA 病毒及其变异株均有抑制作用。DHODH 可能是治疗 SARS-CoV-2 或其他 RNA 病毒的关键靶点^[328]。

6.2.35 热休克蛋白 90

病毒蛋白在宿主细胞中的快速积累使病毒高度依赖包括热休克蛋白 90 (heat shock protein 90, Hsp90) 在内的细胞伴侣。Hsp90 抑制剂 17-AAG 显著抑制 MERS-CoV 在细胞系和生理相关的人体肠道器官中的增殖同时, Hsp90 β 的 siRNA 的耗竭显著地抑制 MERS-CoV 的复制, 并阻止病毒的传播。Hsp90 β 与 MERS-CoV 核蛋白 (nucleoprotein, NP) 相互作用。Hsp90 β 是维持 NP 稳定性所必需。此外, 17-AAG 对 SARS-CoV 和 SARS-CoV-2 的增殖有明显的抑制作用。总之, Hsp90 是人类冠状病毒 MERS-CoV、SARS-CoV 和 SARS-CoV-2 的宿主依赖因子, Hsp90 可能成为一种有效的抗病毒靶标来对抗人类冠状病毒^[329]。

6.2.36 IL-18 和 IL-22

细菌鞭毛蛋白可以诱导 TLR5 介导的 IL-22 和核苷酸结合寡聚结构域样受体 C4 (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor C4, NLRP4) 介导的 IL-18 细胞因子的表达。IL-18 和 IL-22 通过

激活肠上皮细胞 (intestinal epithelial cells, IEC) 上的同源受体的不同机制独立地抑制轮状病毒 (rotavirus, RV) 的表达, IL-22 促进 IEC 增殖和向绒毛尖端迁移, 导致作为 RV 复制部位的高度分化, IEC 向肠道内腔的挤出增加。相反, IL-18 可以诱导 RV 感染的 IEC 细胞死亡, 从而直接阻断 RV 复制周期, 导致 RV 感染的 IEC 数量迅速下降。这些结果表明, IL-18 和 IL-22 的混合物可能是治疗优先针对 IEC 细胞的病毒感染的一种手段^[330]。

6.2.37 磷脂酰肌醇 3-激酶 3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶 1

巨噬/自噬是宿主的一种自然防御反应。病毒在其生命周期中已经发展出各种策略来阻止自噬。禽双链 RNA 病毒属 VP3 与磷脂酰肌醇 3-激酶 3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶 1 (phosphatidylinositol 3-kinase catalytic subunit type 3-recombinant phosphoinositide dependent protein kinase 1, PIK3C3-PDPK1) 复合物的结合通过激活 AKT-mTOR 途径抑制自噬。VP3 的 CC1 结构域通过与 Beclin 1 的直接相互作用解离 PIK3C3-BECN1 复合物, 并阻止自噬小体的形成, 而 VP3 的 CC3 结构域通过直接与 PIK3C3 结合破坏 PIK3C3-PDPK1 复合物, 并抑制自噬小体的形成和成熟。PDPK1 激活了 AKT-mTOR 通路, 通过与 AKT 结合来抑制自噬。总之, 研究确定了 VP3 将 PIK3C3-PDPK1 复合物与 AKT-mTOR 途径联系, 并抑制自噬, 这是控制病毒复制的关键步骤^[331]。

6.2.38 信号转导和转录激活因子 1

发热伴血小板减少综合征 (severe fever with thrombocytopenia syndrome, SFTS) 是由新的 SFTS 病毒 (SFTSV) 引起的一种危及生命的传染病, 目前还没有可用的疫苗或抗病毒药物, 该病毒的发病机制尚不清楚。SFTSV 感染导致患者大量表达 IFN- γ , 在培养的细胞中表现出显著的抗 SFTSV 活性, 表明 IFN- γ 在抗 SFTSV 免疫应答中的潜在作用。STAT1 是 IFN- γ 拮抗作用的细胞靶点。SFTSV 可以通过非结构蛋白 (nonstructural proteins, NSs) 与 STAT1 相互作用介导 STAT1 进入病毒包涵体; 同时, SFTSV 病毒感染诱导 STAT1 蛋白水平下调来阻断 INF-STAT1 触发的 STAT1 活动^[332]。STAT1 是治疗

SFTS 的潜在靶点。

6.2.39 TNF- α 相关凋亡诱导配体

汉坦病毒 (hantaan virus, HTNV) 感染可诱导原代 HUVEC 表达 TNF- α 相关凋亡诱导配体 (TNF-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL), 并使宿主细胞对 TRAIL 介导的凋亡敏感。同时, TRAIL 干扰可以抑制细胞凋亡, 增加 HTNV 的产生, 减少 INF- β 的产生。通过外源性 TRAIL 处理, 细胞凋亡显著增加, INF- β 的产生显著增加, 病毒复制水平显著降低。TRAIL 治疗显著降低了病毒载量, 减轻了病毒诱导的组织损伤, 增加了凋亡细胞, 并降低了死亡率。TRAIL 依赖的细胞凋亡和 INF- β 的产生可以抑制 HTNV 的复制, TRAIL 可能是治疗 HTNV 感染的新靶点^[333]。

6.2.40 m⁶A

m⁶A 是大多数真核生物中最普遍的 mRNAs 内部修饰。人类呼吸道合胞病毒 (human respiratory syncytial virus, RSV) 的 RNA 被 m⁶A 修饰, 这些修饰增强了病毒的复制和致病作用。m⁶A 甲基转移酶的敲除降低了 RSV 的复制和基因表达, 而 m⁶A 去甲基酶的敲除则逆转了这一作用。病毒 m⁶A 甲基化上调了 RSV 的复制和致病作用, m⁶A 甲基化可能是治疗 RSV 的潜在靶点^[334]。

6.2.41 病毒感染治疗相关的 miRNA 靶点

miRNA-192-3p 在 HBV 患者血清中表达降低, 可促进 HBV DNA 水平的升高, 加重肝损伤, 促进 miRNA-192-3p 表达可抑制 HBV DNA 的转录, 从而缓解肝损伤, 因此, miRNA-192-3p 是 HBV 的调节因子, 有可能成为 HBV 治疗的作用靶点^[335]。

6.3 真菌感染作用靶点

6.3.1 组蛋白 H2B 单泛素化修饰

白色念珠菌 (candida albicans) 又称白假丝酵母菌, 能够在单细胞的酵母态与多细胞的菌丝态之间频繁转换, 在潜伏期常表现为酵母细胞型, 爆发期表现出菌丝型。组蛋白 H2B 单泛素化修饰 (histone H2B mono-ubiquitination, H2Bub) 在白色念珠菌酵母-菌丝转换过程中存在显著改变。H2Bub 在酵母状态下保持较低水平, 在酵母-菌丝过渡期间显著增加, 并且当菌丝转化为酵母时, H2Bub 则相

应减少。在酵母-菌丝转换过程中, H2B 的泛素化与去泛素化分别由 E3 泛素连接酶 Bre1 和去泛素化酶 Ubp8 所调控。抑制 Bre1 可以减少菌丝的形成, Ubp8 的缺失破坏了酵母向菌丝的转化, 削弱白色念珠菌的致病性, 延长了白色念珠菌感染小鼠的生存时间, 为感染早期的抗真菌药物干预提供了一个治疗窗口期^[336]。H2Bub 可能是治疗白色念珠菌感染的潜在靶点。

6.3.2 谷氨酸代谢相关的酶

NAD⁺ 依赖性谷氨酸脱氢酶 (glutamate dehydrogenase 2, GDH2) 和 NADPH 依赖性谷氨酸脱氢酶 (glutamate dehydrogenase 3, GDH3) 在白色念珠菌的形态发生中起重要作用。GDH2 或 GDH3 敲除后均可对白色念珠菌的生长及代谢产生抑制作用^[337]。GDH2 和 GDH3 均是维持细胞代谢平衡的关键酶, 有望成为治疗白色念珠菌感染疾病的靶标。

6.3.3 真菌烯醇化酶 1-纤溶酶原系统

白色念珠菌细胞壁表面的真菌烯醇化酶 1 (enolase 1, Eno1) 可以捕获和激活宿主纤溶酶原系统以损害黏膜上皮和血管内皮细胞。靶向白色念珠菌 Eno1 的小鼠单克隆抗体 mAb12D9 可以预防白色念珠菌激活宿主纤溶酶原, 防止白色念珠菌侵入宿主上皮细胞和内皮细胞, 同时在体内研究中表现出与其他抗菌药物 (如阿尼杜拉芬金或氟康酮) 协同的抗真菌活性^[338]。Eno1 可能是治疗侵入性真菌感染的潜在靶点。

6.4 结核病作用靶点

6.4.1 Rv0222-ANAPC2

当人体感染结核菌时, 结核菌可以分泌出毒力蛋白 Rv0222, Rv0222 可与宿主机体中的一种 E3 泛素连接酶 2 (anaphase promoting complex subunit 2, ANAPC2) 相互作用, 并促进赖氨酸-11 连接的泛素链吸附到 Rv0222 的赖氨酸 76 位置处, 抑制机体促炎性细胞因子的表达, 有效抵抗来自人体免疫系统的攻击, 从而导致结核菌逃离人体免疫系统识别而致病。通过特异性短链发夹 RNA 来抑制 ANAPC2 的功能, 可以消除 Rv0222 对促炎性反应的抑制效应^[339], Rv0222-ANAPC2 可为新型抗结核药物的开发提供潜在靶点。

6.4.2 Mce2E 蛋白

结核分枝杆菌 (mycobacterium tuberculosis, Mtb) 的哺乳动物细胞入侵蛋白 2 (mce2) 操纵子编码的 Mce2E 蛋白中含有一个 D 模序 (一种 MAPK 结合模序), 在巨噬细胞中 Mce2E 通过其 D 模序同时抑制 ERK 和 JNK 信号通路, 导致 TNF- α 和 IL-6 的表达降低, 抑制了巨噬细胞介导的免疫反应^[340]。Mce2E 作为一种 Mtb 毒性因子, 具有免疫抑制作用, 可能为结核病治疗提供潜在靶点。

6.4.3 早期分泌性抗原靶蛋白 6

早期分泌性抗原靶蛋白 6 (early secreted antigenic target of 6-kDa, ESAT-6) 是 Mtb 分泌的一种免疫保护性抗原蛋白, 能够与骨髓衍生的巨噬细胞表面上的 TLR2 结合, 可以激活 iNOS/NO 信号。NO 进一步抑制 H3 组蛋白第 27 位赖氨酸三甲基化 (trimethylated lysine 27 on histone H3, H3K27), 进而上调一系列上皮样巨噬细胞标记分子 (epithelioid macrophages marker molecules, EMMMs) 基因 mRNA 转录和相关蛋白表达, 诱导巨噬细胞向上皮样巨噬细胞转变^[341], 这为 Mtb 引起肉芽肿发病机制提供了新的证据。因此, ESAT-6 可能是抗结核病的潜在靶点。

6.4.4 分枝杆菌膜蛋白 3

分枝杆菌膜蛋白 3 (mycobacterial membrane proteins large 3, MMPL3) 在细胞壁合成过程起关键作用, 是一个抗结核新药研发的重要靶点。MMPL3 由孔隙结构域和 12 个螺旋跨膜结构域组成, 位于该结构域中心的 2 对天冬氨酸-酪氨酸是质子易位的关键促进剂。MMPL3 抑制剂在跨膜区域内结合并破坏天冬氨酸-酪氨酸, 可以抑制 Mtb 的生长^[342]。MMPL3 是结核病药物的新型靶标, 这一结构数据将极大地推动 MMPL3 抑制剂作为新的结核病药物的开发。

6.5 寄生虫感染作用靶点

6.5.1 弹性蛋白酶-1

旋毛虫 (*Trichinella spiralis*) 是人畜共患寄生虫。弹性蛋白酶-1 (elastase-1, EL-1) 是丝氨酸蛋白酶家族的一个成员, 广泛分布于生物体中, 并在旋毛虫的侵袭和发育中发挥至关重要的作用。EL-1 可以

和 IEC 特异性结合, 相互作用位点主要位于细胞质和细胞核中, 这种结合有助于旋毛虫幼虫侵入宿主的肠道上皮。通过 siRNA-291 介导的 RNA 干扰沉默 *EL-1* 基因, 抑制了 EL-1 蛋白表达, 降低了蠕虫感染性、发育和生殖能力^[343]。EL-1 可能是针对旋毛虫感染的前瞻性疫苗分子靶标。

6.5.2 寄生虫感染相关的 miRNA 靶点

广州管圆线虫病是由广州管圆线虫感染引起的人类嗜酸性脑膜炎或脑膜脑炎的一种新发人畜共患病。MMU-miRNA-101b-3p 通过与靶 mRNA 序列的编码序列 CDS 结合抑制了超氧化物歧化酶 3 (superoxide dismutase 3, SOD3) 在线虫中的表达, 而 MMU-miRNA-101b-3p 抑制剂可通过增加 SOD3 的表达, 有效地减轻了线虫的氧化损伤^[344]。MMU-miRNA-101b-3p 可能是治疗线虫感染的潜在靶点。

7 代谢性疾病作用靶点

代谢类疾病指在体内生物化学过程发生障碍时, 某些代谢物质如糖、脂肪、蛋白质、嘌呤、钙、铜等堆积或缺乏而引起的疾病。先天和后天致病因素均可造成代谢类疾病, 主要包括肥胖及血脂异常、脂肪肝以及糖尿病等。

7.1 肥胖和血脂异常作用靶点

7.1.1 MAP 激酶磷酸酶 5

在肥胖患者中, 脂肪细胞-巨噬细胞相互作用引起的慢性低度炎症是引起脂肪组织功能障碍和代谢疾病的主要原因。MAP 激酶磷酸酶 5 (mitogen-activated protein kinase phosphatase 5, MKP-5) 是一种炎症抑制剂, 能促进巨噬细胞从 M1 型转变为 M2 型, 并且通过 P38、JNK 和 ERK/MAPK 途径参与肥胖诱导的脂肪组织炎症和棕榈酸 (palmitic acid, PA) 触发的巨噬细胞炎症^[345]。MKP-5 可能是肥胖相关疾病的潜在治疗靶标。

7.1.2 甲酰基肽受体 2

甲酰基肽受体 2 (formyl peptide receptor 2, FPR2) 是属于 FPR 家族的一种化学引诱剂受体。在高脂饮食 (high fiber diet, HFD) 诱导的肥胖小鼠和 *db/db* 小鼠的白色脂肪组织中, FPR2 表达升高。*Fpr2* 敲除可以减轻 HFD 诱导的肥胖、高血脂和肝

脂肪变性。*Fpr2* 缺失还会升高 HFD 小鼠体温, 减少脂肪量, 减少代谢组织中的巨噬细胞浸润和 M1 极化而抑制炎症, 表明 FPR2 通过调节肌肉能量消耗、巨噬细胞趋化性和 M1 极化在肥胖症和相关代谢紊乱中起关键作用^[346]。FPR2 可能成为治疗肥胖症的靶标。

7.1.3 脂肪热激蛋白 12A

肥胖患者的脂肪热激蛋白 12A (heat shock protein family A member 12A, HSPA12A) 表达增加, 与体质量指数的增长呈正相关。*HSPA12A* 敲除抑制了原代脂肪细胞前体的分化以及分化过程中过氧化物酶体增殖物激活受体 (peroxisome proliferators-activated receptor, PPAR γ) 和目标脂肪形成基因的表达, 而 HSPA12A 的过表达促进了这种作用。同时, 抑制 PPAR γ 可逆转 HSPA12A 介导的脂肪细胞分化, HSPA12A 表达受 PPAR γ 抑制而下调, 受 PPAR γ 激活而上调。总之, HSPA12A 通过 PPAR γ 正反馈调节, 是脂肪细胞分化和饮食诱导的肥胖的新型调节剂^[347]。HSPA12A 可能成为治疗肥胖症的新型靶点。

7.1.4 EPO-JAK2-STAT5

促红细胞生成素 (erythropoietin, EPO) 与其受体 (erythropoietin receptor, EPOR) 结合, 募集非受体酪氨酸激酶 JAK2, 并激活下游信号 STAT5。激活 JAK2-STAT5 信号传导后, 上调 PPAR γ 共激活因子 1 α (*Pgc-1 α*)、解偶联蛋白 1 (*Ucp-1*) 和肉碱棕榈酰转移酶 1 (*Cpt1*)、甘油三酸酯脂肪酶 (*ATGL*) 等脂质分解代谢相关的基因^[348], 促进脂质分解代谢。EPO-JAK2-STAT5 为血脂异常的治疗提供了新的治疗靶点。

7.1.5 锌- α 2-糖蛋白

锌- α 2-糖蛋白 (zinc-alpha-2-glycoprotein 1, ZAG) 是一种新发现的脂肪因子。ZAG 过表达可以减少因 LPS 导致的血浆 TG、非酯化脂肪酸和肝 TG 的增加, 且减弱了炎症反应, 抑制了脂肪生成, 并改善了炎症过程中的线粒体功能。ZAG 的过表达增加了 β 3-肾上腺素受体 (β 3-adrenergic receptor, β 3-AR) 和 PKA 的表达, 诱导了 cAMP 反应元件结合蛋白 (cAMP-response element binding protein, CREB)

的磷酸化, 促进了 CREB-CBP 复合物的形成, 并抑制了 NF- κ B-CBP 复合物的形成, 最终减轻了炎症^[349]。ZAG 通过减弱炎症反应减轻了脂质代谢紊乱, 可能成为治疗脂质异常的作用靶点。

7.1.6 维生素 D3/TGF- β /Smad 轴

维生素 D3 可以降低 TC、TG、LDL-C、ApoB、谷氨酸-丙酮酸转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT) 和天门冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST) 含量, 增加 HDL-C、ApoAI、SOD、CAT 的含量。维生素 D3 可以显著降低血清和肝组织中 TGF- β 1、Smad3 表达, 抑制 HLP 大鼠中的 TGF- β /Smad 信号通路来改善血脂代谢、肝功能和 AS^[350], 维生素 D3/TGF- β /Smad 轴为高脂血症的治疗提供了潜在新靶标。

7.1.7 肥胖和血脂异常治疗相关的 miRNA 靶点

在肥胖小鼠的骨髓源性巨噬细胞中, miRNA-34a 将营养素超负荷的信号传递给脂肪驻留的巨噬细胞, 从而加剧肥胖引起的全身炎症和代谢失调, 而通过 *Klf4* 的异位表达可逆转 miRNA-34a 对 M2 极化的抑制作用及其对炎症反应的刺激作用^[351]。miRNA-129-5p 在肥胖小鼠的白色脂肪组织 (white adipose tissue, WAT) 中的含量增加, 参与了小鼠体内的脂肪形成。miRNA-129-5p 的过表达降低了脂肪细胞分化的关键调节因子脂肪酸结合蛋白 4 (fatty acid-binding protein 4, FABP4)、CAAT 区增强子结合蛋白 (CCAAT/enhancer binding protein, C/EBP)、PPAR γ 等的表达, 削弱了褐色脂肪细胞的分化, 抑制了 WAT 的血管基质成分 (stromal vascular fraction, SVF) 中的脂肪形成及其分化为褐色脂肪组织 (brown adipose tissue, BAT)^[352]。肥胖小鼠和超重人类肝脏中 miRNA-592 的表达降低, 过表达肝内 miRNA-592, 可以通过抑制 FOXO1 的表达改善肥胖引起的高血糖症、胰岛素抵抗和肝脂肪变性^[353]。在正常饮食条件下, miRNA-203 的表达与能量消耗呈正相关, 而 miRNA-203 的过表达可增强亚 WAT 褐变。miRNA-203 可通过直接靶向 *Lck/yes* 相关新型蛋白酪氨酸激酶 (Lyn) 来抑制 IFN- γ 信号途径的激活, 改善胰岛素敏感性并抵抗高脂饮食诱导的肥胖症^[354]。

7.2 脂肪肝作用靶点

7.2.1 巨噬细胞刺激物 1

巨噬细胞刺激物 1 (macrophage stimulating 1, Mst1) 是一种新型的线粒体上游调节因子, 在 HFD 处理的肝脏中明显上调。*Mst1* 敲除可减弱 HFD 导致的肝损伤和持续的肝细胞活力; *Mst1* 敲低可保护肝细胞免受 HFD 攻击, 从而逆转 Parkin 相关的线粒体损伤。Mst1 可通过 AMPK 途径调节 Parkin 的表达, AMPK 的抑制可以减弱 Parkin 相关的线粒体吞噬, 改善肝细胞线粒体的凋亡^[355]。Mst1 是肥胖相关性肝病患者肝保护的潜在靶标。

7.2.2 骨桥蛋白

骨桥蛋白 (osteopontin, OPN) 通过与其受体整合素 $\alpha_v\beta_3$ 和 $\alpha_v\beta_5$ 结合, 在补充了游离脂肪酸 (free fat acid, FFA) 的 HepG2 细胞非酒精性脂肪肝病 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 小鼠肝脏中抑制自噬体-溶酶体融合。沉默 *OPN* 可减轻自噬损伤并减少脂质积聚, 而过表达 *OPN* 则显示相反的效果。抗 OPNAb 抗体的治疗可显著减轻肝脏中脂肪变性和自噬损伤, OPN 可能是 NAFLD 治疗的潜在靶点^[356]。

7.2.3 血管紧张素转化酶 2

内质网 (endoplasmic reticulum, ER) 动态平衡的破坏与脂肪变性的发展和向 NAFLD 的发展有关。ACE2 激活可以减轻 ER 应激, 同时降低 TG 含量, 增加细胞内糖原以及下调 TG/PA 诱导的肝细胞中肝脂蛋白和糖异生酶的表达。ACE2 IKK β /NF- κ B/IRS1/AKT 介导的途径在 ER 应激引起的肝脂肪变性中具有显著的缓解作用^[357]。ACE2 可能是改善 NAFLD 的潜在新靶点。

7.2.4 RNA 结合蛋白 5 的 KH 结构域

类固醇急性调节蛋白 (steroidogenic acute regulatory protein, StAR) 家族成员 RNA 结合蛋白 5 的 KH 结构域 (KH domain containing RNA binding protein 5, QKI5) 是一种在 RNA 转录后水平受调控的 RNA 结合蛋白, 特异性与 RNA 序列结合, 广泛参与 RNA 的可变剪接、亚细胞定位、稳定性维持和翻译调控。沉默信息调节因子 1 (sirtuin-1, SIRT1) 是一种代谢传感器, 可以改善 NAFLD。在 NAFLD 小鼠中,

SIRT1 使 QKI5 脱乙酰化, 通过 PPAR α /FOXO1 信号通路调节 QKI5 的表达, 进而抑制肝脏中 TG 合成^[358]。QKI5 是 NAFLD 治疗的潜在靶标。

7.2.5 脂肪肝治疗相关的 miRNA 靶点

在饮食性肥胖小鼠和非酒精性脂肪性肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis, NASH) 患者的肝脏中, miRNA-378 的表达增加。过表达 miRNA-378 可以增强编码 AMP 激活蛋白激酶的 γ -2 调节亚单位 (protein kinase AMP-activated non-catalytic subunit gamma 2, Prkg2) 的表达, 促进 NF- κ B-TNF- α 的炎症途径的激活, 进而促进肝纤维化的发展^[359]。miRNA-205 的过表达可以抑制神经氨酸酶 1 (neuraminidase 1, NEU1) 的表达, 进而介导肝脏 TG 的下调, 脂质浓度的减少, 并最终抑制脂质的积累^[360]。

7.2.6 脂肪肝相关的 lncRNA 靶点

lncRNA-H19 可以与 miRNA-130a 结合, 下调 NAFLD 相关基因 PPAR γ 、SREBP1、SCD1、ACCI 和 FASN, 抑制脂质蓄积、脂肪形成和 TG 分泌, lncRNA-H19 是 NAFLD 治疗的潜在新靶点^[361]。lncRNA MEG3 (maternally expressed 3) 的表达在 NAFLD 模型中下调, 其下调与脂肪生成相关基因呈负相关, MEG3 的过表达可以通过与 miRNA-21 结合以调节低密度脂蛋白受体相关蛋白 6 (LRP6) 的表达并抑制 mTOR 途径, 从而减轻细胞内脂质的蓄积^[362]。lncRNA HULC (hepatocellular carcinoma up-regulated long non-coding RNA) 在 NAFLD 大鼠的肝组织中表达增加。抑制 HULC 可以改善 NAFLD 大鼠肝组织的病理状态、肝功能相关的肝脂质沉积指标和肝纤维化程度, 减少肝细胞凋亡。lncRNA HULC 有望成为改善 NAFLD 大鼠的重要靶点^[363]。lncRNA Gm15622 在 HFD 小鼠的肝脏和 FFA 处理的 AML-12 细胞中高表达。Gm15622 可以增加转录调节因子固醇调节元件结合蛋白 1c (sterol-regulatory element binding protein 1c, SREBP-1c) 的表达, 并促进 HFD 小鼠肝脏和 AML-12 细胞的脂质蓄积^[364]。lncRNA FLRL2 (fatty liver-related lncRNA 2) 是广泛分布的核 lncRNA, 在 NAFLD 中表达被下调。FLRL2 的过表达可减轻脂肪变性, 激活 Arntl-Sirt1 轴, 并抑制脂肪生成、ER 应激和炎症, 而 FLRL2 的

下调则产生相反的作用^[365]。在 NAFLD 中 lncRNA NEAT1 和 Rho 相关激酶 1 (Rho-associated kinase 1, ROCK1) 的表达升高, miRNA-146a-5p 的表达降低。过表达 NEAT1 可以通过抑制 miRNA-146a-5p 表达来促进 ROCK1 增加, 加重脂肪蓄积。敲低 NEAT1 和 ROCK1、过表达 miRNA-146a-5p 可以通过激活 AMPK 途径抑制脂质蓄积^[366]。lncRNA Gm12664-001 水平在高脂诱导的 AML-12 细胞中显著上调。抑制 lncRNA Gm12664-001 的表达可以抑制调节 miRNA-295-5p 的作用, 从而降低肝脏 TG 含量^[367]。舒尼替尼耐药的 RCC 中激活的 lncARSR (lncRNA activated in renal cell cancer with sunitinib resistance) 在高脂诱导的动物和细胞模型中高表达。过表达 lncARSR 可以通过减少 YAP1 磷酸化来激活 IRS2/AKT 途径, 并进一步增加脂质积累, 细胞增殖、侵袭和细胞周期。沉默 lncARSR 可抑制 IRS2/AKT 通路, 从而通过下调 YAP1 减少 NAFLD 小鼠肝细胞的增殖和侵袭, 并抑制脂质蓄积^[368]。在 NAFLD 模型中, lncRNA CCTA1 (colon cancer associated transcript 1) 的表达显著上调, 而抑制 CCTA1 能显著抑制体外脂质滴的积累。过表达 lncRNA CCTA1 可以增加 LXR α 的转录并促进 LXR α 的表达, 从而促进脂质滴的形成和 NAFLD 的发展^[369]。

7.3 糖尿病作用靶点

7.3.1 补体 C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 13

补体 C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 13 (CTRP13) 是一种分泌的脂肪因子, 可以改善 AS 和血管钙化。CTRP13 可以增加 GTP 环水解酶 1 (GTP cyclohydrolase 1, GCH1) 的表达和四氢生物喋呤 (tetrahydrobiopterin, BH4) 的水平, 以改善内皮一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS) 的耦合。此外, CTRP13 可以挽救高葡萄糖 (high glucose, HG) 诱导的 PKA 活性的抑制作用。PKA 活性的增加增强了 PPAR α 的磷酸化, 将其募集到 GCH1 启动子, 从而激活了 GCH1 转录, 最终激活了内皮舒张功能。CTRP13 可能是糖尿病性血管病的潜在治疗靶点^[370]。

7.3.2 葡萄糖敏感的转录因子

葡萄糖敏感的转录因子 (MondoA/ChREBP) 通

过环境依赖性控制全身性葡萄糖代谢。在正常的生理条件下, MondoA/ChREBP 协同维持全身的葡萄糖稳态和能量代谢。但在慢性能量过剩的条件下, 代谢组织中 MondoA/ChREBP 的表达失调通常会导致胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR), 这是 2 型糖尿病 (diabetes mellitus type 2, T2D) 发生的前提^[371]。靶向 MondoA/ChREBP 可用于对抗人类的 T2D 及其并发症。

7.3.3 Lin28a

Lin28a 可以在体外和体内预防链脲佐菌素 (STZ) 诱导的 β 细胞破坏的胰腺 β 细胞死亡, Lin28a/let-7 轴是胰腺 β 细胞功能的重要调节剂, 有助于治疗诸如糖尿病等代谢性疾病, Lin28a 可能是治疗糖尿病的关键靶点^[372]。

7.3.4 糖尿病治疗相关的 miRNA 靶点

在妊娠糖尿病 (gestational diabetes mellitus, GDM) 模型中, miRNA-222 表达显著升高, 下调 miRNA-222 可以促进 CXCR4 上调并提高机体对胰岛素敏感性和胰岛素水平, 同时抑制 GDM 模型的凋亡、炎症和胰高血糖素水平^[373]。在自身免疫性糖尿病 (latent autoimmune diabetes, ADM) 患者中, miRNA-143-3p 表达上调。抑制 miRNA-143-3p 会上调 FOSL2 (FOS like 2) 表达, 从而导致 IL-2、TNF- α 和 IFN- γ 的表达下调, IL-6 的表达上调, 激活 miRNA-143-3p 则逆转这一作用^[374]。miRNA-802 在肥胖小鼠模型的胰岛中增加, 抑制 miRNA-802 会损害胰岛素的转录进而损害 Ca^{2+} 信号传导, 从而抑制钙内流并减少胰岛素分泌^[343]。

7.3.5 糖尿病治疗相关的 lncRNA 靶点

lncRNA MALAT1 (metastasis associated lung adenocarcinoma transcript 1) 在 T2D 中高表达, 并且与胰岛素抵抗和抵抗素水平呈正相关。沉默 MALAT1 可降低胰岛素抵抗, 同时, 过表达 MALAT1 可以促进其与 miRNA-382-3p 结合以上调抵抗素 (resistin)^[375]。lncRNA MALAT1 是 T2D 治疗的潜在新靶点。

8 罕见病作用靶点

8.1 Alport 综合征作用靶点

通过抑制 TGF- β 1, 可阻止基质及足突细胞足部

的扩张, 但不能阻止足突细胞足部病变进程^[376]。阻断 TGF- β 1 可能成为治疗 Alport 综合征的新方向。

8.2 天使综合征作用靶点

8.2.1 亨廷顿相关蛋白 1

自噬调节因子亨廷顿相关蛋白 1 (huntingtin associated protein 1, HAP1) 在天使综合征 (angelman syndrome, AS) 小鼠中表达增加, 其通过与 Beclin1-ATG14-PIK3C3 复合物相互作用促进自噬的启动, 导致 PI3K 活性增加, 神经功能异常, 而抑制自噬可部分挽救树突棘形态^[377]。HAP1 可能成为该天使综合征的治疗靶点。

8.2.2 Ube3a

泛素蛋白连接酶 E3A (ubiquitin protein ligase E3A, Ube3a) 基因产物具有泛素连接酶和转录共激活因子的双重作用。Ube3a 功能缺陷或表达异常会导致天使综合征的发生。针对 Ube3a 底物和 Ube3a 作为转录共激活因子的作用研究将为治疗天使综合征提供新的靶点^[378]。

8.3 成骨不全症作用靶点

8.3.1 Wnt 诱导信号通路蛋白-1

Wnt 诱导信号通路蛋白-1 (Wnt family member 1, Wnt1) 在成骨细胞功能、骨发育和骨稳态中起重要作用, 其突变会导致成骨不全症 (osteogenesis imperfecta, OI), 又称脆骨病。在骨髓间充质祖细胞中条件基因敲除 *Wnt1* 导致小鼠严重骨折, 类似于严重的成骨不全^[379]。Wnt1 可能是治疗成骨不全症的药物靶点。

8.3.2 丝束蛋白 3

丝束蛋白 3 (plastin 3, PLS3) 广泛表达于固体组织中, 其参与细胞骨架中肌动蛋白束的动态组装和分解, 在骨骼发育调控中具有一定作用。PLS3 突变会导致罕见的连锁 X 成骨不全的发生。PLS3 基因敲除导致肌肉变形, PLS3 过表达导致小鼠肌肉纤维尺寸增加^[380]。PLS3 可能是治疗成骨不全症的新靶点。

8.4 急性间歇性卟啉症作用靶点

丙氨酸合成酶 -1 (5'-aminolevulinate synthase 1, ALAS1) 是肝脏血红素合成途径的限速酶。在急性间歇性卟啉症 (acute intermittent porphyria, AIP)

患者中, 血红素需求增加导致 ALAS1 表达上调^[381]。抑制 ALAS1 活性可能成为治疗 AIP 的新方向。

8.5 杜氏肌营养不良症作用靶点

8.5.1 血幼素

血幼素 (hemojuvelin BMP co-receptor, HJV) 是一种膜结合蛋白, 在杜氏肌营养不良症 (Duchenne muscular dystrophy, DMD) 患者和 mdx 小鼠以及老年人肌肉中显著下调, HJV 基因敲除小鼠显示肌肉萎缩、纤维化, 减少跑步耐力和肌肉力量, 而 HJV 基因的过表达通过直接与 TGF- β II 受体作用于肌膜抑制 TGF- β 1/Smad3 信号通路, 从而减缓营养不良和年龄相关的肌肉萎缩^[382]。HJV 有望成为改善 DMD 及年龄相关的肌肉萎缩的治疗靶点。

8.5.2 粒体中的微肽

定位于粒体中的微肽 (micropeptide in mitochondria, MPM) 在 C2C12 成肌细胞体外分化、体内出生后早期骨骼肌发育和心脏毒素损伤后的肌肉再生过程中上调。MPM 沉默会抑制 C2C12 成肌细胞向肌管的分化, 而 MPM 过表达则能刺激 C2C12 成肌细胞向肌管的分化, MPM 敲除小鼠表现出骨骼肌纤维较小, 肌肉性能更差, 肌肉再生受到损害现象^[383]。MPM 可能是肌肉营养不良治疗的潜在靶点。

8.6 重症肌无力作用靶点

8.6.1 SNHG16

小核糖核酸宿主基因 16 (small nucleolar RNA host gene 16, SNHG16) 作为 ceRNA 在免疫过程中发挥着重要作用。SNHG16 在重症肌无力 (myasthenia gravis, MG) 患者的外周血单个核细胞中表达上调, 敲除 SNHG16 基因可以抑制 Jurkat 细胞的增殖, 促进细胞凋亡, 同时也发现 SNHG16 通过结合 let-7c-5p 来调控 MG 关键基因 *IL-10* 的表达^[384]。SNHG16 有望成为 MG 新的治疗靶点。

8.6.2 IL-27

IL-27 水平在 MG 患者血清中高表达, 经过免疫球蛋白治疗后显著降低, 且 IL-27 可增强叉头盒 P3 (forkhead box P3, FoxP3) 的表达和功能, 从而导致调节性 T 细胞促进 MG 病理过程^[385]。抑制 IL-27 可能具有调节特异性免疫信号、维持免疫稳态作用。IL-27 有希望成为 MG 早期诊断指标和治疗

的潜在靶点。

8.6.3 重症肌无力治疗相关的 mRNA 靶点

miRNA-143 在 MG 小鼠胸腺组织中低表达, 与 CXCL13 的表达率呈负相关, 与 MG 的发展也呈负相关。miRNA-143 基因过表达可以抑制 CXCL13, 降低胸腺细胞的活性, 加速胸腺细胞的凋亡, 从而发挥 MG 治疗效应^[386]。miRNA-143 有望成为治疗 MG 的新靶点; miRNA-653 在 MG 小鼠胸腺组织表达降低, 同时负调控三结构域基序 9 (tripartite motif 9, TRIM9) 并促进 TRIM9 表达增加, 在胸腺细胞中 miRNA-653 过表达或 TRIM9 缺失均可以抑制胸腺细胞活力, 抑制细胞周期进程, 诱导细胞凋亡, 改善 MG 疾病^[387]。

9 结语

针对恶性肿瘤、心脑血管疾病、神经退行性疾病、糖尿病、精神性疾病、自身免疫性疾病、耐药性致病菌感染、结核病、乙型肝炎和艾滋病、人感染禽流感 10 类 (种) 疾病, 中国提出要自主创新疗效好、毒副作用小、市场前景大和具有自主知识产权的新药。随着生命科学和医药领域技术的发展, 近年中国学者在疾病的发生机制和药物作用靶点研究领域取得众多的成果, 在研究水平上大幅提高, 逐步与国际接轨, 接近发达国家的水平。

发展具有自主知识产权的医药产业需要有人才、技术、条件、产业和经济 5 个方面的基础, 特别是需要有原创性的基础科研成果的支撑。其中的新药靶点研究属于技术范畴的基础研究, 是原始创新的基础之一。药物靶点的研究虽然距离临床应用和产业化还有相当的距离, 但这是原始创新的开端之一。创新药物的研究开发模式之一是始于新的药物作用靶点的发现, 并在此基础上发现新药, 历经临床前、临床的系统研究, 直至产业化, 是一个有机衔接的长达 10~15 年连续过程。通过国家在“十二五”和“十三五”期间对于我国制药企业和药品研发机构的综合创新能力的大力培育, 创新药物研究开发的重心不断前移, 建立形成以企业为主体、产学研紧密结合的创新药物研究开发的新格局和新模式。但是在新药靶点相关的原创性基础研究

领域, 由于与产业化距离尚远, 因此在重视程度和资金投入方面还较为欠缺。今后, 还需要国家和企业对于基础研究能有更多的前瞻性的投入与支持。

致谢:

感谢中国药科大学新药筛选中心的陆茜、张琴、何慧、周绍芸、崔苗青、郁婧仪、黄鑫亮、柳沙沙、金铭、苗春萌、魏楚菁、夏子茵、赖竹兰、洪晖涛(排名不分先后)在收集和整理资料中均做出重要贡献。

随着新药靶点研究进一步深入和拓展, 必将不断取得突破性进展, 使创新药物研究开发的能力与我国创新药物研究开发快速发展的需求相适应。

[参考文献]

- [167] Yao L, He J, Li B, *et al.* Regulation of YAP by mammalian target of rapamycin complex 1 in endothelial cells controls blood pressure through COX-2/mPGES-1/PGE2 cascade[J]. *Hypertension*, 2019, 74(4): 936-946.
- [168] Cui C, Xu P, Li G, *et al.* Vitamin D receptor activation regulates microglia polarization and oxidative stress in spontaneously hypertensive rats and angiotensin II-exposed microglial cells: Role of renin-angiotensin system[J]. *Redox Biol*, 2019: 101295. DOI: 10.1016/j.redox.2019.101295.
- [169] Colpaert R M W, Calore M. microRNAs in cardiac diseases[J]. *Cells*, 2019, 8(7): 737. DOI: 10.3390/cells8070737.
- [170] Zhang R, Su H, Ma X, *et al.* miRNA let-7b promotes the development of hypoxic pulmonary hypertension by targeting ACE2[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2019, 316(3): L547-L557.
- [171] Sun L, Lin P, Chen Y, *et al.* miR-182-3p/Myadm contribute to pulmonary artery hypertension vascular remodeling via a KLF4/p21-dependent mechanism[J]. *Theranostics*, 2020, 10(12): 5581-5599.
- [172] Li Y, Ren W, Wang X, *et al.* microRNA-150 relieves vascular remodeling and fibrosis in hypoxia-induced pulmonary hypertension[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 109: 1740-1749. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.11.058.
- [173] Liu Y, Song J W, Lin J Y, *et al.* Roles of microRNA-122 in cardiovascular fibrosis and related diseases[J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2020, 20(5): 463-473.
- [174] Zhang H G, Zhang Q J, Li B W, *et al.* The circulating level of miR-122 is a potential risk factor for endothelial dysfunction in young patients with essential hypertension[J]. *Hypertens Res*, 2020, 43(6): 511-517.
- [175] Jin Y, Zhou T, Feng Q, *et al.* Inhibition of microma-206 ameliorates ischemia-reperfusion arrhythmia in a mouse model by targeting connexin43[J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2020, 13(4): 584-592.
- [176] Li J, Xu C, Liu Y, *et al.* Fibroblast growth factor 21 inhibited ischemic arrhythmias via targeting miR-143/EGR1 axis[J]. *Basic Res Cardiol*, 2020, 115(2): 9. DOI: 10.1007/s00395-019-0768-4.
- [177] 王萌, 马洪军, 高玉华, 等. 布托啡诺通过微小 RNA-1-3p(miR-1-3p)上调连接子蛋白 43(Cx43)通路减轻 SD 大鼠缺血性心律失常[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2020, 36(11): 990-995.
- [178] Tanai E, Frantz S. Pathophysiology of heart failure[J]. *Compr Physiol*, 2015, 6(1): 187-214.
- [179] Gao G, Chen W, Yan M, *et al.* Rapamycin regulates the balance between cardiomyocyte apoptosis and autophagy in chronic heart failure by inhibiting mTOR signaling[J]. *Int J Mol Med*, 2020, 45(1): 195-209.
- [180] Zeng L, Gu N, Chen J, *et al.* IRX1 hypermethylation promotes heart failure by inhibiting CXCL14 expression[J]. *Cell Cycle*, 2019, 18(23): 3251-3262.
- [181] Li C, Sun X N, Chen B Y, *et al.* Nuclear receptor corepressor 1 represses cardiac hypertrophy[J]. *EMBO Mol Med*, 2019, 11(11): e9127. DOI: 10.15252/emmm.201809127.
- [182] Wen Z, Mai Z, Zhu X, *et al.* Mesenchymal stem cell-derived exosomes ameliorate cardiomyocyte apoptosis in hypoxic conditions through microRNA144 by targeting the PTEN/AKT pathway[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1): 36. DOI: 10.1186/s13287-020-1563-8.
- [183] Zhou F, Fu W D, Chen L. miRNA-182 regulates the cardiomyocyte apoptosis in heart failure[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(11): 4917-4923.
- [184] Qiao L, Hu S, Liu S, *et al.* microRNA-21-5p dysregulation in exosomes derived from heart failure patients impairs regenerative potential[J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(6): 2237-2250.
- [185] Wang Y, Shen L, Xu D. Aerobic exercise reduces triglycerides by targeting apolipoprotein C3 in patients with coronary heart disease[J]. *Clin Cardiol*, 2019, 42(1): 56-61.
- [186] Huang D, Mao X, Peng J, *et al.* Role of adipokine zinc- α -glycoprotein in coronary heart disease[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2019, 317(6): 1055-1062.
- [187] Du Y, Zhang S, Yu H, *et al.* Autoantibodies against β 1-adrenoceptor exaggerated ventricular remodeling by inhibiting CTRP9 expression[J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(4): e010475. DOI: 10.1161/JAHA.118.010475.

- [188] Xu S, Xu Y, Liu P, *et al.* The novel coronary artery disease risk gene JCAD/KIAA1462 promotes endothelial dysfunction and atherosclerosis[J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(29): 2398–2408.
- [189] Long J, Chen J, Wang Q, *et al.* NFAT activating protein with ITAM motif 1 (NFAM1) is upregulated on circulating monocytes in coronary artery disease and potentially correlated with monocyte chemotaxis[J]. *Atherosclerosis*, 2020, 307: 39–51. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.06.001.
- [190] Liu Z X, Ji H H, Yao M P, *et al.* Serum Metrn1 is associated with the presence and severity of coronary artery disease[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(1): 271–280.
- [191] Xia J G, Zhang J, Chang J, *et al.* The effects of glycaemic variability on intimal hyperplasia and plaque stability after stenting via autophagy-mediated G3BP1/NLRP3 inflammasome[J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(21): 1388. DOI: 10.21037/atm-20-4818.
- [192] Wang H R, Jin Z L, Pei T, *et al.* Long noncoding RNAs C2dat1 enhances vascular smooth muscle cell proliferation and migration by targeting miR-34a-5p[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(3): 3001–3008.
- [193] Xu X Z, Luo B, Xiao Y, *et al.* Effects of lncRNA MALAT1-mediated β -catenin signaling pathway on myocardial cell apoptosis in rats with myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(21): 9557–9565.
- [194] Huang W H, Xue Y J, Zhou Y J, *et al.* KLF7 promotes macrophage activation by activating the NF- κ B signaling pathway in epicardial adipose tissue in patients with coronary artery disease[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(12): 7002–7014.
- [195] Pan G Z, Kou L J, Wu Y, *et al.* Regulation of lipoprotein-associated phospholipase A2 silencing on myocardial fibrosis in mice with coronary atherosclerosis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 514(2): 450–455.
- [196] Li Y M, Huang J, Yan H, *et al.* Protective effect of microRNA-381 against inflammatory damage of endothelial cells during coronary heart disease by targeting CXCR4[J]. *Mol Med Rep*, 2020, 21(3): 1439–1448.
- [197] Liu H, Xiong W, Liu F, *et al.* Significant role and mechanism of microRNA-143-3p/KLLN axis in the development of coronary heart disease[J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(6): 3610–3619.
- [198] Rong J F, Xu J J, Liu Q, *et al.* Anti-inflammatory effect of up-regulated microRNA-221-3p on coronary heart disease via suppressing NLRP3/ASC/pro-caspase-1 inflammasome pathway activation[J]. *Cell Cycle*, 2020, 19(12): 1478–1491.
- [199] Zhang H, Ji N N, Gong X Y, *et al.* NEAT1/miR-140-3p/MAPK1 mediates the viability and survival of coronary endothelial cells and affects coronary atherosclerotic heart disease[J]. *Acta Biochim Biophys Sin(Shanghai)*, 2020, 52(9): 967–974.
- [200] Li P C, Xing J H, Zhang J L, *et al.* Inhibition of long noncoding RNA HIF1A-AS2 confers protection against atherosclerosis ATF2 downregulation[J]. *J Adv Res*, 2020, 26: 123–135. DOI: 10.1016/j.jare.2020.07.015.
- [201] Hu Y W, Guo F X, Xu Y J, *et al.* Long noncoding RNA NEXN-AS1 mitigates atherosclerosis by regulating the actin-binding protein NEXN[J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(3): 1115–1128.
- [202] Jian D D, Wang Y, Jian L G, *et al.* METTL14 aggravates endothelial inflammation and atherosclerosis by increasing FOXO1 N6-methyladenosine modifications[J]. *Theranostics*, 2020, 10(20): 8939–8956.
- [203] Huang J Q, Cai C H, Zheng T Y, *et al.* Endothelial scaffolding protein ENH (enigma homolog protein) promotes PHLPP2 (pleckstrin homology domain and leucine-rich repeat protein phosphatase 2)-mediated dephosphorylation of AKT1 and eNOS (endothelial NO synthase) promoting vascular remodeling[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40(7): 1705–1721.
- [204] Zhang F C, Xia X H, Chai R J, *et al.* Inhibition of USP14 suppresses the formation of foam cell by promoting CD36 degradation[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(6): 3292–3302.
- [205] Jiao X L, Yang Y Y, Li L Y, *et al.* Angiotensin-like protein 8 accelerates atherosclerosis in ApoE mice[J]. *Atherosclerosis*, 2020, 307: 63–71. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.06.014.
- [206] Wang Y Q, Xu Z M, Wang X L, *et al.* LncRNA FOXC2-AS1 regulated proliferation and apoptosis of vascular smooth muscle cell through targeting miR-1253/FOXF1 axis in atherosclerosis[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(6): 3302–3314.
- [207] Zhang L, Zhou C Y, Qin Q J, *et al.* LncRNA LEF1-AS1 regulates the migration and proliferation of vascular smooth muscle cells by targeting miR-544a/PTEN axis[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(9): 14670–14678.
- [208] Lu W, He X Y, Su L, *et al.* Long noncoding RNA-CERNA1 stabilized atherosclerotic plaques in apolipoprotein E mice[J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2019, 12(5): 425–434.
- [209] Shi X G, Chen X. Effect of microRNA-370 on coronary atherosclerosis and its underlying mechanism[J]. *Exp Ther Med*, 2019, 17(1): 115–122.
- [210] Wang M, Li J, Cai J G, *et al.* Overexpression of microRNA-16 alleviates atherosclerosis by inhibition of inflammatory pathways[J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 8504238. DOI: 10.1155/2020/8504238.
- [211] Wu C T, Liu S, Tang M. Downregulation of linc00961 contributes to promote proliferation and inhibit apoptosis of vascular smooth muscle cell by sponging miR-367 in patients with coronary heart disease[J].

- Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(19): 8540–8550.
- [212] Liu Y, Xue X, Zhang H, *et al.* Neuronal-targeted TFEB rescues dysfunction of the autophagy-lysosomal pathway and alleviates ischemic injury in permanent cerebral ischemia[J]. *Autophagy*, 2019, 15(3): 493–509.
- [213] Xie G H, Dai H J, Liu F, *et al.* A dual role of ATM in ischemic preconditioning and ischemic injury[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2020, 40(5): 785–799.
- [214] Wang G, Weng Y C, Chiang I C, *et al.* Neutralization of lipocalin-2 diminishes stroke-reperfusion injury[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(17): 6253. DOI: 10.3390/ijms21176253.
- [215] Hei Y, Chen R, Mao X, *et al.* Neuregulin1 attenuates cognitive deficits and hippocampal CA1 neuronal apoptosis partly via ErbB4 receptor in a rat model of chronic cerebral hypoperfusion[J]. *Behav Brain Res*, 2019, 365: 141–149. DOI: 10.1016/j.bbr.2019.02.046.
- [216] Xiong L L, Xue L L, Jiang Y, *et al.* Suppression of PDGF induces neuronal apoptosis after neonatal cerebral hypoxia and ischemia by inhibiting P-PI3K and P-AKT signaling pathways[J]. *Brain Res*, 2019, 1719: 77–88. DOI: 10.1016/j.brainres.2019.05.012.
- [217] Sha R, Zhang B, Han X, *et al.* Electroacupuncture alleviates ischemic brain injury by inhibiting the miR-223/NLRP3 pathway[J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 4723–4733. DOI: 10.12659/MSM.917213.
- [218] Wang X, Shi C, Pan H, *et al.* microRNA-22 exerts its neuroprotective and angiogenic functions via regulating PI3K/Akt signaling pathway in cerebral ischemia-reperfusion rats[J]. *J Neural Transm(Vienna)*, 2020, 127(1): 35–44.
- [219] Yao K, Yang Q, Li Y, *et al.* microRNA-9 mediated the protective effect of ferulic acid on hypoxic-ischemic brain damage in neonatal rats[J]. *PLoS One*, 2020, 15(5): e0228825. DOI: 10.1371/journal.pone.0228825.
- [220] Xiao Z H, Wang L, Gan P, *et al.* Dynamic changes in miR-126 expression in the hippocampus and penumbra following experimental transient global and focal cerebral ischemia-reperfusion[J]. *Neurochem Res*, 2020, 45(5): 1107–1119.
- [221] Peng Z, Li M, Tan X, *et al.* miR-211-5p alleviates focal cerebral ischemia-reperfusion injury in rats by down-regulating the expression of COX2[J]. *Biochem Pharmacol*, 2020, 177: 113983. DOI: 10.1016/j.bcp.2020.113983.
- [222] 莫睿, 魏智民, 杨云生, 等. 抗衰老机制研究进展 [J]. 解放军医学杂志, 2017, 42(8): 743–748.
- [223] Cen X F, Xu X Y, Xia H G, *et al.* Targeting MCL1 to induce mitophagy is a potential therapeutic strategy for Alzheimer disease[J]. *Autophagy*, 2021, 17(3): 818–819.
- [224] Cen X F, Chen Y Y, Xu X Y, *et al.* Pharmacological targeting of MCL-1 promotes mitophagy and improves disease pathologies in an Alzheimer's disease mouse model[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 5731. DOI: 10.1038/s41467-020-19547-6.
- [225] Fei X C, Zhang Y, Mei Y F, *et al.* Degradation of FA reduces A β neurotoxicity and Alzheimer-related phenotypes[J]. *Mol Psychiatry*, 2021, 26(10): 5578–5591.
- [226] Zhang W, Feng C, Jiang H. Novel target for treating Alzheimer's diseases: crosstalk between the Nrf2 pathway and autophagy[J]. *Ageing Res Rev*, 2020, 65: 101207. DOI: 10.1016/j.arr.2020.101207.
- [227] Cui W G, Sun C L, Ma Y Q, *et al.* Inhibition of TLR4 induces M2 microglial polarization and provides neuroprotection via the NLRP3 inflammasome in Alzheimer's disease[J]. *Front Neurosci*, 2020, 14: 444. DOI: 10.3389/fnins.2020.00444.
- [228] Shih Y H, Tu L H, Chang T Y, *et al.* TDP-43 interacts with amyloid- β , inhibits fibrillization, and worsens pathology in a model of Alzheimer's disease[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 5950. DOI: 10.1038/s41467-020-19786-7.
- [229] 李晓月, 倪赛佳, 姚增莹, 等. TREM2 在阿尔兹海默症中的研究进展 [J]. 中国药理学通报, 2020, 36(8): 1049–1053.
- [230] 高航, 王淑霞, 张华北. 以 $\alpha 7$ 烟碱型乙酰胆碱受体为靶点的阿尔兹海默症显像剂研究进展 [J]. 核化学与放射化学, 2020, 42(3): 138–149.
- [231] 银瑞佳, 美丽, 白春花, 等. 以 Tau 蛋白为靶点的抗阿尔茨海默症药物研发进展 [J]. 生物化工, 2021, 7(1): 170–172.
- [232] Wang S, Colonna M. Microglia in Alzheimer's disease: a target for immunotherapy[J]. *J Leukoc Biol*, 2019, 106(1): 219–227.
- [233] Swarbrick S, Wragg N, Ghosh S, *et al.* Systematic review of miRNA as biomarkers in Alzheimer's disease[J]. *Mol Neurobiol*, 2019, 56(9): 6156–6167.
- [234] 朱竹君, 祁英杰, 于明. miR-656-3p 靶向 *ATP10A* 基因调控阿尔茨海默病模型细胞凋亡的分子机制 [J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(23): 116–121.
- [235] Ge J B, Lin H Y, Yang J, *et al.* TP53-induced glycolysis and apoptosis regulator (TIGAR) ameliorates lysosomal damage in the 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine-mediated mouse model of Parkinson's disease[J]. *Toxicol Lett*, 2021, 339: 60–69. DOI: 10.1016/j.toxlet.2020.12.011.
- [236] Zhang J N, Huang Y L, Yang H M, *et al.* Blockade of metabotropic glutamate receptor 5 attenuates axonal degeneration in 6-hydroxydopamine-induced model of Parkinson's disease[J]. *Mol Cell Neurosci*, 2021, 110: 103572. DOI: 10.1016/j.mcn.2020.103572.
- [237] Xu W, Han S D, Zhang C, *et al.* The *FAM171A2* gene is a key

- regulator of progranulin expression and modifies the risk of multiple neurodegenerative diseases[J]. *Sci Adv*, 2020, 6(43): eabb3063. DOI: 10.1126/sciadv.abb3063.
- [238] 贾晓凤, 何玲. 精神分裂症治疗相关靶点及药物研究进展 [J]. 药物资讯, 2016, 5(2): 19-24.
- [239] 周岑, 王晓东, 沈丽, 等. 精神分裂症发病机制相关基因多态性研究进展 [J]. 医学综述, 2020, 26(8): 1553-1557.
- [240] Uno Y, Coyle J T. Glutamate hypothesis in schizophrenia[J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2019, 73(5): 204-215.
- [241] Qin Z H, Zhang L, Cruz S A, et al. Activation of tyrosine phosphatase PTP1B in pyramidal neurons impairs endocannabinoid signaling by tyrosine receptor kinase TrkB and causes schizophrenia-like behaviors in mice[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2020, 45(11): 1884-1895.
- [242] Chen A F, Ma W H, Xie X Y, et al. Sigma-2 receptor as a potential drug target[J]. *Curr Med Chem*, 2021, 28(21): 4172-4189.
- [243] 王雨涵, 王洁, 周炜鑫, 等. 血浆及外周血单个核细胞微小RNA在精神分裂症诊断中的研究 [J]. 临床精神医学杂志, 2019, 29(3): 175-179.
- [244] Daut R A, Fonken L K. Circadian regulation of depression: a role for serotonin[J]. *Front Neuroendocrinol*, 2019, 54: 100746. DOI: 10.1016/j.yfme.2019.04.003.
- [245] Rincón-Cortés M, Grace A A. Antidepressant effects of ketamine on depression-related phenotypes and dopamine dysfunction in rodent models of stress[J]. *Behav Brain Res*, 2020, 379: 112367. DOI: 10.1016/j.bbr.2019.112367.
- [246] Bashir H. Emerging therapies in Huntington's disease[J]. *Expert Rev Neurother*, 2019, 19(10): 983-995.
- [247] 阎红琳, 黄文先, 袁静萍. MEG3 在神经胶质瘤、亨廷顿病、缺血性脑卒中发生发展中作用机制的研究进展 [J]. 山东医药, 2019, 59(9): 83-86.
- [248] 裴中, 吴腾腾. 亨廷顿病基因治疗的进展与挑战 [J]. 重庆医科大学学报, 2019, 44(4): 142-147.
- [249] 奕迪, 吴正宇, 王雅平, 等. 普利多匹定治疗亨廷顿病研究进展 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2019, 40(12): 1518-1520.
- [250] 朱时钰, 陆永利, 杨红卫. 大麻素受体信号通路在亨廷顿病中作用的研究进展 [J]. 中华神经科杂志, 2019, 52(1): 67-70.
- [251] 陈杉杉, 郭潇潇, 周寿红. 酸敏感离子通道与神经退行性疾病关系的研究进展 [J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(5): 231-237.
- [252] 杨君义, 张立菊. 治疗亨廷顿舞蹈症和迟发性运动障碍新药: deutetabenazine[J]. 中国新药与临床杂志, 2019, 38(3): 140-143.
- [253] 鲁伯费, 费义艳, 丁灏. 亨廷顿病的治疗迎来曙光 [J]. 张江科技评论, 2020(1): 17-18.
- [254] Wu Q, Cao F, Tao J, et al. Pentraxin 3: a promising therapeutic target for autoimmune diseases[J]. *Autoimmun Rev*, 2020, 19(12): 102584. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102584.
- [255] Zhang C, Chang J, Wu W, et al. Activation of GPR43 suppresses TNF- α -induced inflammatory response in human fibroblast-like synoviocytes[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2020, 684: 108297. DOI: 10.1016/j.abb.2020.108297.
- [256] Hu X, Tang J, Zeng G, et al. RGS1 silencing inhibits the inflammatory response and angiogenesis in rheumatoid arthritis rats through the inactivation of Toll-like receptor signaling pathway[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(11): 20432-20442.
- [257] Zhao M, He H, Yin J. CARD6 protects against collagen-induced rheumatoid arthritis in mice through attenuating the inflammatory response and joint destruction via suppression of TNFR1/TRAF2 signaling[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 526(4): 1092-1099.
- [258] Su C M, Hu S L, Sun Y, et al. Myostatin induces tumor necrosis factor- α expression in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts through the PI3K-Akt signaling pathway[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(6): 9793-9801.
- [259] Wang H, Tu S, Yang S, et al. Berberine modulates LPA function to inhibit the proliferation and inflammation of FLS-RA via p38/ERK MAPK pathway mediated by LPA1[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2019: 2580207. DOI: 10.1155/2019/2580207.
- [260] Zheng W, Pan H, Wei L, et al. Dulaglutide mitigates inflammatory response in fibroblast-like synoviocytes[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 74: 105649. DOI: 10.1016/j.intimp.2019.05.034.
- [261] Shi C, Zhang H, Wang X, et al. Cinnamtannin D1 attenuates autoimmune arthritis by regulating the balance of Th17 and treg cells through inhibition of aryl hydrocarbon receptor expression[J]. *Pharmacol Res*, 2020, 151: 104513. DOI: 10.1016/j.phrs.2019.104513.
- [262] Xie Y, Feng S L, Mai C T, et al. Suppression of up-regulated LXR α by silybin ameliorates experimental rheumatoid arthritis and abnormal lipid metabolism[J]. *Phytomedicine*, 2021, 80: 153339. DOI: 10.1016/j.phymed.2020.153339.
- [263] Guo N, Ye S, Zhang K, et al. A critical epitope in CD147 facilitates memory CD4⁺ T-cell hyper-activation in rheumatoid arthritis[J]. *Cell Mol Immunol*, 2019, 16(6): 568-579.
- [264] Dai C, Kuo S J, Hu S L, et al. VEGF-C gene polymorphisms increase susceptibility to rheumatoid arthritis[J]. *Int J Med Sci*, 2019, 16(10): 1397-1403.
- [265] Jin J, Ji M, Fu R, et al. Sphingosine-1-phosphate receptor subtype 1 (S1P1) modulator IMM001 regulates adjuvant- and collagen-induced arthritis[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1085. DOI: 10.3389/fphar.2019.01085.

- [266] Wang X, Xia Y. Anti-double stranded DNA antibodies: origin, pathogenicity, and targeted therapies[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1667. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01667.
- [267] Gao Y, Zeng Y, Xue W, et al. Anti-IL-12/23 p40 antibody attenuates chronic graft-versus-host disease with lupus nephritis via inhibiting Tfh cell in mice[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 129: 110396. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110396.
- [268] Cai Y, Yang C, Yu X, et al. Deficiency of β -arrestin 2 in dendritic cells contributes to autoimmune diseases[J]. *J Immunol*, 2019, 202(2): 407–420.
- [269] Zhou X J, Kliensky D J, Zhang H. Podocytes and autophagy: a potential therapeutic target in lupus nephritis[J]. *Autophagy*, 2019, 15(5): 908–912.
- [270] Yu Q, Qiao Y, Liu D, et al. Vitamin D protects podocytes from autoantibodies induced injury in lupus nephritis by reducing aberrant autophagy[J]. *Arthritis Res Ther*, 2019, 21(1): 19. DOI: 10.1186/s13075-018-1803-9.
- [271] Fu R, Xia Y, Li M, et al. Pim-1 as a therapeutic target in lupus nephritis[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2019, 71(8): 1308–1318.
- [272] Ji J, Fu T, Dong C, et al. Targeting HMGB1 by ethyl pyruvate ameliorates systemic lupus erythematosus and reverses the senescent phenotype of bone marrow-mesenchymal stem cells[J]. *Aging(Albany NY)*, 2019, 11(13): 4338–4353.
- [273] Zheng X, Xiao Z X, Hu L, et al. Dendritic cell-associated B7-H3 suppresses the production of autoantibodies and renal inflammation in a mouse model of systemic lupus erythematosus[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(6): 393. DOI: 10.1038/s41419-019-1623-0.
- [274] Yuan S, Tang C, Chen D, et al. miR-98 modulates cytokine production from human pbmcs in systemic lupus erythematosus by targeting IL-6 mRNA[J]. *J Immunol Res*, 2019, 2019: 9827574. DOI: 10.1155/2019/9827574.
- [275] Cai Z, Xiang W, Peng X, et al. microRNA-145 involves in the pathogenesis of renal vascular lesions and may become a potential therapeutic target in patients with juvenile lupus nephritis[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2019, 44(4): 643–655.
- [276] Yu Y, Wu D M, Li J, et al. Bixin attenuates experimental autoimmune encephalomyelitis by suppressing TXNIP/NLRP3 inflammasome activity and activating NRF2 signaling[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 593368. DOI: 10.3389/fimmu.2020.593368.
- [277] Wang X, Li B, Liu L, et al. Nicotinamide adenine dinucleotide treatment alleviates the symptoms of experimental autoimmune encephalomyelitis by activating autophagy and inhibiting the NLRP3 inflammasome[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 90: 107092. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.107092.
- [278] Deng J, Tan S, Liu R, et al. Chinese medicine formula PSORI-CM02 alleviates psoriatic dermatitis via M-MDSCS and Th17 crosstalk[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 563433. DOI: 10.3389/fphar.2020.563433.
- [279] Chen H, Liu H, Tang B, et al. The protective effects of 18 β -glycyrrhetic acid on imiquimod-induced psoriasis in mice via suppression of mTOR/STAT3 signaling[J]. *J Immunol Res*, 2020, 2020: 1980456. DOI: 10.1155/2020/1980456.
- [280] Du Y, Jiang S, Cheng L, et al. JAK/STAT and VEGF/PAK1 signaling as emerging targets for topical treatment of psoriasis: a pilot study[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2020, 13(12): 3111–3119.
- [281] 王燕芹, 李新新, 薛海波, 等. γ 分泌酶抑制剂阻断 Notch-Hes1 信号通路对银屑病样皮炎小鼠 $\gamma\delta$ T17 细胞表达的影响 [J]. *中华皮肤科杂志*, 2019(11): 801–807.
- [282] Hong X, Meng S, Tang D, et al. Single-cell RNA sequencing reveals the expansion of cytotoxic CD4⁺ T lymphocytes and a landscape of immune cells in primary Sjogren's syndrome[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 594658. DOI: 10.3389/fimmu.2020.594658.
- [283] Wei P, Xing Y, Li B, et al. Proteomics-based analysis indicating alpha-enolase as a potential biomarker in primary Sjogren's syndrome[J]. *Gland Surg*, 2020, 9(6): 2054–2063.
- [284] Wang F, Gao Y, Yuan Y, et al. microRNA-31 can positively regulate the proliferation, differentiation and migration of keratinocytes[J]. *Biomed Hub*, 2020, 5(2): 93–104.
- [285] Wang Q, Chang W, Yang X, et al. Levels of miR-31 and its target genes in dermal mesenchymal cells of patients with psoriasis[J]. *Int J Dermatol*, 2019, 58(2): 198–204.
- [286] 陈敏, 李文倩, 李栋, 等. microRNA-7 在干燥综合征中的表达及意义 [J]. *国际免疫学杂志*, 2020, 43(4): 371–375.
- [287] Lu Y, Cheng L, Li F, et al. The abnormal function of CD39⁺ regulatory T cells could be corrected by high-dose dexamethasone in patients with primary immune thrombocytopenia[J]. *Ann Hematol*, 2019, 98(8): 1845–1854.
- [288] Zhang X, Wang Y, Zhang D, et al. CD70-silenced dendritic cells induce immune tolerance in immune thrombocytopenia patients[J]. *Br J Haematol*, 2020, 191(3): 466–475.
- [289] Tang M, Cheng L, Li F, et al. Transcription factor IRF4 dysfunction affects the immunosuppressive function of treg cells in patients with primary immune thrombocytopenia[J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 1050285. DOI: 10.1155/2019/1050285.
- [290] Zhao Y, Han P, Liu L, et al. Indirubin modulates CD4⁺ T-cell homeostasis via PD1/PTEN/AKT signalling pathway in immune thrombocytopenia[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(3): 1885–1898.
- [291] Zhang Y, Zhou C M, Pu Q, et al. Pseudomonas aeruginosa regulatory

- protein anvm controls pathogenicity in anaerobic environments and impacts host defense[J]. *mBio*, 2019, 10(4): e01362-19. DOI: 10.1128/mBio.01362-19.
- [292] Chen J, Li X, Li L, *et al.* Coagulation factors VII, IX and X are effective antibacterial proteins against drug-resistant Gram-negative bacteria[J]. *Cell Res*, 2019, 29(9): 711–724.
- [293] Zhang Y, Li M, Li L, *et al.* β -arrestin 2 as an activator of cGAS-STING signaling and target of viral immune evasion[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 6000. DOI: 10.1038/s41467-020-19849-9.
- [294] Yuan S, Chu H, Huang J, *et al.* Viruses harness YxxØ motif to interact with host AP2M1 for replication: a vulnerable broad-spectrum antiviral target[J]. *Sci Adv*, 2020, 6(35): eaba7910. DOI: 10.1126/sciadv.aba7910.
- [295] Guo T, Zuo Y, Qian L, *et al.* ADP-ribosyltransferase PARP11 modulates the interferon antiviral response by mono-ADP-ribosylating the ubiquitin E3 ligase β -TrCP[J]. *Nat Microbiol*, 2019, 4(11): 1872–1884.
- [296] Fu Y, He S, Waheed A A, *et al.* PSGL-1 restricts HIV-1 infectivity by blocking virus particle attachment to target cells[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117(17): 9537–9545.
- [297] Li S Z, Shu Q P, Song Y, *et al.* Phosphorylation of MAVS/VISA by Nemo-like kinase (NLK) for degradation regulates the antiviral innate immune response[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 3233. DOI: 10.1038/s41467-019-11258-x.
- [298] Liuyu T, Yu K, Ye L, *et al.* Induction of OTUD4 by viral infection promotes antiviral responses through deubiquitinating and stabilizing MAVS[J]. *Cell Res*, 2019, 29(1): 67–79.
- [299] Liu L, Wei Q, Lin Q, *et al.* Anti-spike IgG causes severe acute lung injury by skewing macrophage responses during acute SARS-CoV infection[J]. *JCI Insight*, 2019, 4(4): e123158. DOI: 10.1172/jci.insight.123158.
- [300] Chen C, Liu X, Qi S, *et al.* Hepatoprotective effect of Phellinus linteus mycelia polysaccharide (PL-N1) against acetaminophen-induced liver injury in mouse[J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 154: 1276–1284. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2019.11.002.
- [301] Mo C F, Li J, Yang S X, *et al.* IQGAP1 promotes anoikis resistance and metastasis through Rac1-dependent ROS accumulation and activation of Src/FAK signalling in hepatocellular carcinoma[J]. *Br J Cancer*, 2020, 123(7): 1154–1163.
- [302] Zhou L, Ren J H, Cheng S T, *et al.* A functional variant in ubiquitin conjugating enzyme E2 L3 contributes to hepatitis B virus infection and maintains covalently closed circular DNA stability by inducing degradation of apolipoprotein B mRNA editing enzyme catalytic subunit 3A[J]. *Hepatology*, 2019, 69(5): 1885–1902.
- [303] Yang Y, Zhao X, Wang Z, *et al.* Nuclear sensor interferon-inducible protein 16 inhibits the function of hepatitis B virus covalently closed circular DNA by integrating innate immune activation and epigenetic suppression[J]. *Hepatology*, 2020, 71(4): 1154–1169.
- [304] Yang S, Wang L, Pan W, *et al.* MMP2/MMP9-mediated CD100 shedding is crucial for inducing intrahepatic anti-HBV CD8 T cell responses and HBV clearance[J]. *J Hepatol*, 2019, 71(4): 685–698.
- [305] Liu H, Zhou R H, Liu Y, *et al.* HIV infection suppresses TLR3 activation-mediated antiviral immunity in microglia and macrophages[J]. *Immunology*, 2020, 160(3): 269–279.
- [306] He X, Yang W, Zeng Z, *et al.* NLRP3-dependent pyroptosis is required for HIV-1 gp120-induced neuropathology[J]. *Cell Mol Immunol*, 2019, 17(3): 283–299.
- [307] Zhou F, Liu X, Gao L, *et al.* HIV-1 Tat enhances purinergic P2Y4 receptor signaling to mediate inflammatory cytokine production and neuronal damage via PI3K/Akt and ERK MAPK pathways[J]. *J Neuroinflammation*, 2019, 16(1): 71. DOI: 10.1186/s12974-019-1466-8.
- [308] Sun P, Nie K, Zhu Y, *et al.* A mosquito salivary protein promotes flavivirus transmission by activation of autophagy[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 260. DOI: 10.1038/s41467-019-14115-z.
- [309] Li A, Wang W, Wang Y, *et al.* NS5 conservative site is required for Zika virus to restrict the RIG-I signaling[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 51. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00051.
- [310] He Z, An S, Chen J, *et al.* Neural progenitor cell pyroptosis contributes to Zika virus-induced brain atrophy and represents a therapeutic target[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117(38): 23869–23878.
- [311] Liu L, Chen Z, Zhang X, *et al.* Protection of ZIKV infection-induced neuropathy by abrogation of acute antiviral response in human neural progenitors[J]. *Cell Death Differ*, 2019, 26(12): 2607–2621.
- [312] Wang Q, Zhu N, Hu J, *et al.* The mTOR inhibitor manassantin B reveals a crucial role of mTORC2 signaling in Epstein-Barr virus reactivation[J]. *J Biol Chem*, 2020, 295(21): 7431–7441.
- [313] Jiang C, Li L, Xiang Y Q, *et al.* Epstein-Barr virus mima BART2-5P promotes metastasis of nasopharyngeal carcinoma by suppressing RND3[J]. *Cancer Res*, 2020, 80(10): 1957–1969.
- [314] Wang Y, Du S, Zhu C, *et al.* STUB1 is targeted by the SUMO-interacting motif of EBNA1 to maintain Epstein-Barr virus latency[J]. *PLoS Pathog*, 2020, 16(3): e1008447. DOI: 10.1371/journal.ppat.1008447.
- [315] Wang J, Luo Y F, Bi P, *et al.* Mechanisms of Epstein-Barr virus nuclear antigen 1 favor Tregs accumulation in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Cancer Med*, 2020, 9(15): 5598–5608.
- [316] He D X, Mao A Q, Li Y R, *et al.* TRPC1 participates in the HSV-1 infection process by facilitating viral entry[J]. *Sci Adv*, 2020, 6(12):

- eaaz3367. DOI: 10.1126/sciadv.aaz3367.
- [317] Guan X, Zhang M, Fu M, *et al.* Herpes simplex virus type 2 immediate early protein ICP27 inhibits IFN- β production in mucosal epithelial cells by antagonizing IRF3 activation[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 290. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00290.
- [318] Cao L, Chen J, Wang Y, *et al.* Identification of serotonin 2A receptor as a novel HCV entry factor by a chemical biology strategy[J]. *Protein Cell*, 2019, 10(3): 178–195.
- [319] Wang R, Zhu Y, Ren C, *et al.* Influenza A virus protein PB1-F2 impairs innate immunity by inducing mitophagy[J]. *Autophagy*, 2021, 17(2): 496–511.
- [320] Wang R, Zhu Y, Lin X, *et al.* Influenza M2 protein regulates MAVS-mediated signaling pathway through interacting with MAVS and increasing ROS production[J]. *Autophagy*, 2019, 15(7): 1163–1181.
- [321] Zhang K, Xie Y, Muñoz-Moreno R, *et al.* Structural basis for influenza virus NS1 protein block of mRNA nuclear export[J]. *Nat Microbiol*, 2019, 4(10): 1671–1679.
- [322] Yuan S, Chu H, Chan J F, *et al.* SREBP-dependent lipidomic reprogramming as a broad-spectrum antiviral target[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 120. DOI: 10.1038/s41467-018-08015-x.
- [323] Liu S, Yan R, Chen B, *et al.* Influenza virus-induced robust expression of SOCS3 contributes to excessive production of IL-6[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1843. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01843.
- [324] Wang K, Chen W, Zhang Z, *et al.* CD147-spike protein is a novel route for SARS-CoV-2 infection to host cells[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 283. DOI: 10.1038/s41392-020-00426-x.
- [325] Yuan S, Wang R, Chan J F, *et al.* Metallo drug ranitidine bismuth citrate suppresses SARS-CoV-2 replication and relieves virus-associated pneumonia in Syrian hamsters[J]. *Nat Microbiol*, 2020, 5(11): 1439–1448.
- [326] Gao Y, Yan L, Huang Y, *et al.* Structure of the RNA-dependent RNA polymerase from COVID-19 virus[J]. *Science*, 2020, 368(6492): 779–782.
- [327] Fu L, Ye F, Feng Y, *et al.* Both boceprevir and GC376 efficaciously inhibit SARS-CoV-2 by targeting its main protease[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 4417. DOI: 10.1038/s41467-020-18233-x.
- [328] Xiong R, Zhang L, Li S, *et al.* Novel and potent inhibitors targeting DHODH are broad-spectrum antivirals against RNA viruses including newly-emerged coronavirus SARS-CoV-2[J]. *Protein Cell*, 2020, 11(10): 723–739.
- [329] Li C, Chu H, Liu X, *et al.* Human coronavirus dependency on host heat shock protein 90 reveals an antiviral target[J]. *Emerg Microbes Infect*, 2020, 9(1): 2663–2672.
- [330] Zhang Z, Zou J, Shi Z, *et al.* IL-22-induced cell extrusion and IL-18-induced cell death prevent and cure rotavirus infection[J]. *Sci Immunol*, 2020, 5(52): eabd2876. DOI: 10.1126/sciimmunol.abd2876.
- [331] Zhang Y, Hu B, Li Y, *et al.* Binding of Avibirnavirus VP3 to the PIK3C3-PDPK1 complex inhibits autophagy by activating the AKT-MTOR pathway[J]. *Autophagy*, 2020, 16(9): 1697–1710.
- [332] Ning Y J, Mo Q, Feng K, *et al.* Interferon- γ -directed inhibition of a novel high-pathogenic phlebovirus and viral antagonism of the antiviral signaling by targeting STAT1[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1182. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01182.
- [333] Chen Q Z, Wang X, Luo F, *et al.* HTNV sensitizes host toward TRAIL-mediated apoptosis—a pivotal anti-hantaviral role of TRAIL[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1072. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01072.
- [334] Xue M, Zhao B S, Zhang Z, *et al.* Viral N⁶-methyladenosine upregulates replication and pathogenesis of human respiratory syncytial virus[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 4595. DOI: 10.1038/s41467-019-12504-y.
- [335] Wang J, Chen J, Liu Y, *et al.* Hepatitis B virus induces autophagy to promote its replication by the axis of miR-192-3p-XIAP through NF- κ B signaling[J]. *Hepatology*, 2019, 69(3): 974–992.
- [336] Zhu W, Fan X, Zhao Q, *et al.* Bre1 and Ubp8 regulate H2B mono-ubiquitination and the reversible yeast-hyphae transition in *Candida albicans*[J]. *Mol Microbiol*, 2021, 115(2): 332–343.
- [337] Han T L, Cannon R D, Gallo S M, *et al.* A metabolomic study of the effect of *Candida albicans* glutamate dehydrogenase deletion on growth and morphogenesis[J]. *NPJ Biofilms Microbiomes*, 2019, 5(1): 13. DOI: 10.1038/s41522-019-0086-5.
- [338] Chen S M, Zou Z, Guo S Y, *et al.* Preventing *Candida albicans* from subverting host plasminogen for invasive infection treatment[J]. *Emerg Microbes Infect*, 2020, 9(1): 2417–2432.
- [339] Wang L, Wu J, Li J, *et al.* Host-mediated ubiquitination of a mycobacterial protein suppresses immunity[J]. *Nature*, 2020, 577(7792): 682–688.
- [340] Qiang L, Wang J, Zhang Y, *et al.* Mycobacterium tuberculosis Mce2E suppresses the macrophage innate immune response and promotes epithelial cell proliferation[J]. *Cell Mol Immunol*, 2019, 16(4): 380–391.
- [341] Lin J, Jiang Y, Liu D, *et al.* Early secreted antigenic target of 6-kDa of *Mycobacterium tuberculosis* induces transition of macrophages into epithelioid macrophages by downregulating iNOS/NO-mediated H3K27 trimethylation in macrophages[J]. *Mol Immunol*, 2020, 117: 189–200. DOI: 10.1016/j.molimm.2019.11.013.
- [342] Zhang B, Li J, Yang X, *et al.* Crystal structures of membrane transporter MMPL3, an anti-TB drug target[J]. *Cell*, 2019, 176(3): 636–648.e13. DOI: 10.1016/j.cell.2019.01.003.
- [343] Hu C X, Zeng J, Yang D Q, *et al.* Binding of elastase-I and enterocytes

- facilitates *Trichinella spiralis* larval intrusion of the host's intestinal epithelium[J]. *Acta Trop*, 2020, 211: 105592. DOI: 10.1016/j.actatropica.2020.105592.
- [344] Yuan D, Luo S, Xu L, *et al.* Regulatory effect of host miR-101b-3p on parasitism of nematode *Angiostrongylus cantonensis* via superoxide dismutase 3[J]. *Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech*, 2019, 1862(5): 557–566.
- [345] Lu Y, Ma J, Zhao J, *et al.* The role of MKP-5 in adipocyte-macrophage interactions during obesity[J]. *Obes Facts*, 2020, 13(1): 86–101.
- [346] Chen X, Zhuo S, Zhu T, *et al.* Fpr2 deficiency alleviates diet-induced insulin resistance through reducing body weight gain and inhibiting inflammation mediated by macrophage chemotaxis and M1 polarization[J]. *Diabetes*, 2019, 68(6): 1130–1142.
- [347] Zhang X, Chen X, Qi T, *et al.* HSPA12A is required for adipocyte differentiation and diet-induced obesity through a positive feedback regulation with PPAR γ [J]. *Cell Death Differ*, 2019, 26(11): 2253–2267.
- [348] Li J, Yang M, Yu Z, *et al.* Kidney-secreted erythropoietin lowers lipidemia via activating JAK2-STAT5 signaling in adipose tissue[J]. *EBioMedicine*, 2019, 50: 317–328. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.11.007.
- [349] Guo J, Li Y, Zhao R, *et al.* Adipokine zinc- α -2-glycoprotein alleviates lipopolysaccharide-induced inflammatory responses through the β 3-AR/PKA/CREB pathway[J]. *Cytokine*, 2019, 123: 154742. DOI: 10.1016/j.cyt.2019.154742.
- [350] Lu C, Yin Y, Cui Y, *et al.* 1, 25(OH) $_2$ D $_3$ improves blood lipid metabolism, liver function, and atherosclerosis by constraining the TGF- β /Smad signaling pathway in rats with hyperlipidemia[J]. *Cell Cycle*, 2019, 18(22): 3111–3124.
- [351] Pan Y, Hui X, Hoo R L C, *et al.* Adipocyte-secreted exosomal microRNA-34a inhibits M2 macrophage polarization to promote obesity-induced adipose inflammation[J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(2): 834–849.
- [352] Fu X, Jin L, Han L, *et al.* miR-129-5p inhibits adipogenesis through autophagy and may be a potential biomarker for obesity[J]. *Int J Endocrinol*, 2019, 2019: 5069578. DOI: 10.1155/2019/5069578.
- [353] Song Y, Wu L, Li M, *et al.* Down-regulation of microRNA-592 in obesity contributes to hyperglycemia and insulin resistance[J]. *EBioMedicine*, 2019, 42: 494–503. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.03.041.
- [354] Guo X, Zhang Z, Zeng T, *et al.* cAMP-microRNA-203-IFN γ network regulates subcutaneous white fat browning and glucose tolerance[J]. *Mol Metab*, 2019, 28: 36–47. DOI: 10.1016/j.molmet.2019.07.002.
- [355] Zhou T, Chang L, Luo Y, *et al.* Mst1 inhibition attenuates non-alcoholic fatty liver disease via reversing Parkin-related mitophagy[J]. *Redox Biol*, 2019, 21: 101120. DOI: 10.1016/j.redox.2019.101120.
- [356] Tang M, Jiang Y, Jia H, *et al.* Osteopontin acts as a negative regulator of autophagy accelerating lipid accumulation during the development of nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2020, 48(1): 159–168.
- [357] Cao X, Song L N, Zhang Y C, *et al.* Angiotensin-converting enzyme 2 inhibits endoplasmic reticulum stress-associated pathway to preserve nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2019, 35(4): e3123. DOI: 10.1002/dmrr.3123.
- [358] Yang C, Sun P, Deng M, *et al.* Gasdermin D protects against noninfectious liver injury by regulating apoptosis and necroptosis[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(7): 481. DOI: 10.1038/s41419-019-1719-6.
- [359] Zhang T, Hu J, Wang X, *et al.* microRNA-378 promotes hepatic inflammation and fibrosis via modulation of the NF- κ B-TNF α pathway[J]. *J Hepatol*, 2019, 70(1): 87–96.
- [360] Hu Y, Ye H, Shi L X. microRNA-205 ameliorates lipid accumulation in non-alcoholic fatty liver disease through targeting NEU1[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(22): 10072–10082.
- [361] Liu J, Tang T, Wang G D, *et al.* LncRNA-H19 promotes hepatic lipogenesis by directly regulating miR-130a/PPAR γ axis in non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(7): BSR20181722. DOI: 10.1042/BSR20181722.
- [362] Huang P, Huang F Z, Liu H Z, *et al.* LncRNA MEG3 functions as a ceRNA in regulating hepatic lipogenesis by competitively binding to miR-21 with LRP6[J]. *Metabolism*, 2019, 94: 1–8. DOI: 10.1016/j.metabol.2019.01.018.
- [363] Shen X, Guo H, Xu J, *et al.* Inhibition of lncRNA HULC improves hepatic fibrosis and hepatocyte apoptosis by inhibiting the MAPK signaling pathway in rats with nonalcoholic fatty liver disease[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(10): 18169–18179.
- [364] Ma M, Duan R, Shen L, *et al.* The lncRNA Gm15622 stimulates SREBP-1c expression and hepatic lipid accumulation by sponging the miR-742-3p in mice[J]. *J Lipid Res*, 2020, 61(7): 1052–1064.
- [365] Chen Y, Chen X, Gao J, *et al.* Long noncoding RNA FLRL2 alleviated nonalcoholic fatty liver disease through Arntl-Sirt1 pathway[J]. *FASEB J*, 2019, 33(10): 11411–11419.
- [366] Chen X, Tan X R, Li S J, *et al.* LncRNA NEAT1 promotes hepatic lipid accumulation via regulating miR-146a-5p/ROCK1 in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Life Sci*, 2019, 235: 116829. DOI: 10.1016/j.lfs.2019.116829.
- [367] Zhang Q, Wang J, Li H, *et al.* LncRNA Gm12664-001 ameliorates nonalcoholic fatty liver through modulating miR-295-5p and CAV1 expression[J]. *Nutr Metab(Lond)*, 2020, 17: 13. DOI: 10.1186/s12986-020-0430-z.

- [368] Chi Y, Gong Z, Xin H, *et al.* Long noncoding RNA lncARSR promotes nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma by promoting YAP1 and activating the IRS2/AKT pathway[J]. *J Transl Med*, 2020, 18(1): 126. DOI: 10.1186/s12967-020-02225-y.
- [369] Huang F, Liu H, Lei Z, *et al.* Long noncoding RNA CCAT1 inhibits miR-613 to promote nonalcoholic fatty liver disease via increasing LXR α transcription[J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(12): 9819–9833.
- [370] Wang C, Chao Y, Xu W, *et al.* CTRP13 preserves endothelial function by targeting GTP cyclohydrolase 1 in diabetes[J]. *Diabetes*, 2020, 69(1): 99–111.
- [371] Song Z, Yang H, Zhou L, *et al.* Glucose-sensing transcription factor MondoA/ChREBP as targets for type 2 diabetes: opportunities and challenges[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(20): 5132. DOI: 10.3390/ijms20205132.
- [372] Sung Y, Jeong J, Kang R J, *et al.* Lin28a expression protects against streptozotocin-induced β -cell destruction and prevents diabetes in mice[J]. *Cell Biochem Funct*, 2019, 37(3): 139–147.
- [373] Zhang H, Luan S, Xiao X, *et al.* Silenced microRNA-222 suppresses inflammatory response in gestational diabetes mellitus mice by promoting CXCR4[J]. *Life Sci*, 2021, 266: 118850. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118850.
- [374] Pan S, Li M, Yu H, *et al.* microRNA-143-3p contributes to inflammatory reactions by targeting FOSL2 in PBMCs from patients with autoimmune diabetes mellitus[J]. *Acta Diabetol*, 2021, 58(1): 63–72.
- [375] Liu S X, Zheng F, Xie K L, *et al.* Exercise reduces insulin resistance in type 2 diabetes mellitus via mediating the lncRNA MALAT1/microRNA-382-3p/resistin axis[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2019, 18: 34–44. DOI: 10.1016/j.omtn.2019.08.002.
- [376] 钟诚, 王墨. Alport 综合征的治疗进展 [J]. *儿科药理学杂志*, 2019, 25(9): 57–60.
- [377] Wang T, Wang J, Wang J, *et al.* HAP1 is an *in vivo* UBE3A target that augments autophagy in a mouse model of Angelman syndrome[J]. *Neurobiol Dis*, 2019, 132: 104585. DOI: 10.1016/j.nbd.2019.104585.
- [378] Yang X. Towards an understanding of Angelman syndrome in mice studies[J]. *J Neurosci Res*, 2020, 98(6): 1162–1173.
- [379] Peng C, Lu Y, Ren X, *et al.* Comprehensive bioinformatic analysis of Wnt1 and Wnt1-associated diseases[J]. *Intractable Rare Dis Res*, 2020, 9(1): 14–22.
- [380] Hu J, Li L J, Zheng W B, *et al.* A novel mutation in PLS3 causes extremely rare X-linked osteogenesis imperfecta[J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2020, 8(12): e1525. DOI: 10.1002/mgg3.1525.
- [381] Zhao L, Wang X, Zhang X, *et al.* Therapeutic strategies for acute intermittent porphyria[J]. *Intractable Rare Dis Res*, 2020, 9(4): 205–216.
- [382] Zhang P, He J, Wang F, *et al.* Hemojuvelin is a novel suppressor for Duchenne muscular dystrophy and age-related muscle wasting[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2019, 10(3): 557–573.
- [383] Lin Y F, Xiao M H, Chen H X, *et al.* A novel mitochondrial micropeptide MPM enhances mitochondrial respiratory activity and promotes myogenic differentiation[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(7): 528. DOI: 10.1038/s41419-019-1767-y.
- [384] Wang J, Cao Y, Lu X, *et al.* Identification of the regulatory role of lncRNA SNHG16 in myasthenia gravis by constructing a competing endogenous RNA network[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 19: 1123–1133. DOI: 10.1016/j.omtn.2020.01.005.
- [385] Liu X J, Zhang L J, Yi M, *et al.* Interleukin-27 levels in patients with myasthenia gravis[J]. *Transl Neurosci*, 2020, 11(1): 302–328.
- [386] Wu D M, Wen X, Han X R, *et al.* micro-RNA-143 inhibits proliferation and promotes apoptosis of thymocytes by targeting CXCL13 in a myasthenia gravis mouse model[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2019, 316(1): 70–80.
- [387] Cao Y L, Dong W, Li Y Z, *et al.* microRNA-653 inhibits thymocyte proliferation and induces thymocyte apoptosis in mice with autoimmune myasthenia gravis by downregulating TRIM9[J]. *Neuroimmunomodulation*, 2019, 26(1): 7–18.



【专家介绍】张陆勇：博士，二级教授，博士生导师，广东药科大学副校长。第十一届药典委员会委员，享受国务院政府特殊津贴专家，教育部新世纪优秀人才，“十三五”国家重点研发计划“中医药现代化研究”重点专项专家组成员，国家药监局药物毒理咨询委员会委员及药品评审中心中药安全性评价专家咨询委员会委员。研究方向为新药筛选、早期成药性评价及药物毒理学。主持新建“广州市新药筛选模型体系构建与应用重点实验室”和“广东省高校新药发现与成药性评价重点实验室”，2020年获批组建“广东省药品监督管理局药物警戒重点实验室”及“广东省药品监管科学研究基地”，2021年获批组建“国家药品监督管理局药物警戒重点实验室”。主持完成国家自然科学基金国际（地区）合作与交流重大项目、重大新药创制等40多项国家省部级科研项目。

在顶级杂志 *Hepatology*、*Biosensors & Bioelectronics*、*Journal of Cachexia Sarcopenia and Muscle* 发表多篇文章，已发表 SCI 论文 249 篇，获授权专利 60 余项。参与研发的新药项目获新药证书 9 项，临床批件 31 项。获江苏省科技进步一等奖、山东省科技进步一等奖。