

小分子激酶抑制剂在肝纤维化治疗中的应用

赵莉梦,王淑珍*

(中国药科大学生命科学与技术学院,南京 210009)

摘要 激酶活性异常或过度表达与包括肝纤维化在内的多种疾病的发生密切相关,已成为治疗这些疾病的重要药物靶点。蛋白激酶中的酪氨酸激酶和丝/苏氨酸以及脂类激酶中的磷脂酰肌醇-3 激酶等能够通过调节肝星状细胞的活性及肝内血管生成等直接或间接机制参与肝纤维化的发生和发展。近期研究表明,小分子激酶抑制剂能够通过靶向激酶抑制细胞增殖以及血管生成从而发挥抗肝纤维化作用,有望为肝纤维化治疗提供一种新的治疗手段。本文对酪氨酸激酶、丝/苏氨酸激酶和磷脂酰肌醇-3 激酶在肝纤维化中的作用及其参与调节肝纤维化发生发展的细胞信号通路,以及小分子激酶抑制剂在肝纤维化临床前动物模型和临床试验中的最新研究进展进行综述,为肝纤维化的治疗研究提供新的策略。

关键词 酪氨酸激酶;丝/苏氨酸激酶;磷脂酰肌醇-3 激酶;小分子激酶抑制剂;肝纤维化

中图分类号 R575.2 **文献标志码** A **文章编号** 1000-5048(2018)02-0147-157

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20180203

引用本文 赵莉梦,王淑珍. 小分子激酶抑制剂在肝纤维化治疗中的应用[J]. 中国药科大学学报,2018,49(2):147-157.
Cite this article as: ZHAO Limeng, WANG Shuzhen. Therapeutic applications of small molecule kinase inhibitors in liver fibrosis [J]. J China Pharm Univ, 2018, 49(2):147-157.

Therapeutic applications of small molecule kinase inhibitors in liver fibrosis

ZHAO Limeng, WANG Shuzhen*

School of Life Science and Technology, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

Abstract The aberrant activities or overexpression of kinases have been closely linked to the development of many diseases, including liver fibrosis, and kinases have become important therapeutic targets for these diseases. Protein kinases, including tyrosine kinases and serine/threonine protein kinases, and phosphoinositide 3-kinase (PI3K) are involved in the development of liver fibrosis through direct and indirect mechanisms, such as regulating the activation of hepatic stellate cells and intrahepatic angiogenesis. Recent studies have shown that small molecule kinase inhibitors (SMKIs) manifest great potential for treating liver fibrosis by inhibiting cell proliferation and angiogenesis. The present review summarizes the activities of tyrosine kinase, serine/threonine kinase and PI3K in liver fibrosis, as well as the pathway they involved in during the development of liver fibrosis, and the recently reported antifibrotic effects of various SMKIs both on preclinical animal models and on patients with liver fibrosis in clinical trials.

Key words tyrosine kinase; serine/threonine kinase; PI3K; small-molecule kinase inhibitor; liver fibrosis

肝纤维化是一种由多种病因引起的慢性肝损伤,病因包括病毒感染、药物、胆汁郁积、代谢紊乱或自身免疫等^[1]。在慢性肝损伤过程中,细胞外基质(extracellular matrix, ECM)成分的合成和降解之间的动态平衡遭到破坏,胶原等物质在肝脏内过度沉积,造成正常的肝脏结构被纤维组织、疤痕和

再生结节所替代,导致肝功能丧失^[1]。如果不予以及时治疗,肝纤维化可能会进一步发展成为肝硬化甚至肝癌。虽然肝纤维化是一个可逆的病理过程,但当其发展为肝硬化后,目前除了肝移植尚无其他根本治疗方法,因此肝纤维化的防治显得尤为重要^[2]。然而,现有肝纤维化治疗药物多存在不

良反应以及缺少肝脏特异性等特点导致疗效不尽人意,因此,迫切需要能够有效逆转或抑制肝纤维化进程的药物。

激酶能够通过催化底物发生磷酸化,改变其活性或与其他物质的相互作用,从而广泛参与信号传导并调节多种生理过程^[3]。激酶活性异常或过度表达与各种疾病相关,如肿瘤、心血管疾病和代谢性疾病等。研究表明,激酶也可参与调控多个肝纤维化关键进程,比如肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)的增殖、活化、转化为肌纤维母细胞等^[4]。肝星状细胞活化后,细胞表面的激酶与相应配体结合后会发生磷酸化,激活下游信号通路,进而调节肝星状细胞的生物学功能,包括细胞增殖、凋亡和胶原代谢等。此外,激酶还可通过调控血管生成改变肝脏的血管结构造成肝脏微血管异常,从而促进门静脉高压的发生,并最终导致肝功能衰竭甚至死亡^[5]。因此,抑制激酶活性可能是治疗肝纤维化的一种新型有效策略。

目前,美国FDA已批准了35种小分子激酶抑制剂(small-molecule kinase inhibitors, SMKIs),大多用于肿瘤的治疗^[6]。近年来,研究人员发现SMKIs

能够通过靶向激酶抑制细胞增殖以及血管生成从而发挥抗肝纤维化作用,并已在肝纤维化临床前动物模型和肝纤维化患者中都观察到了显著的积极治疗效果,证明SMKIs具有治疗肝纤维化巨大应用潜力^[2]。本文主要对参与肝纤维化的酪氨酸激酶、丝/苏氨酸激酶和磷脂酰肌醇-3激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)以及靶向这些激酶的SMKIs在肝纤维化治疗中的最新研究进展进行综述,以期为后续肝纤维化的干预及防治提供帮助。

1 激酶在肝纤维化发生发展中的作用

按照作用底物不同,可将激酶分为蛋白激酶、脂类激酶和碳水化合物激酶等。蛋白激酶中,可催化底物蛋白的酪氨酸残基发生磷酸化的激酶称为酪氨酸激酶,而催化丝/苏氨酸残基发生磷酸化的则称为丝/苏氨酸激酶。已有大量研究报道蛋白激酶参与了肝纤维化过程^[7]。另外,脂类激酶中的PI3K激酶介导的PI3K/Akt信号通路也与肝纤维化发生发展密切相关^[7]。本文涉及的相关激酶及其参与调节肝纤维化发生发展的细胞信号通路总结如图1所示。

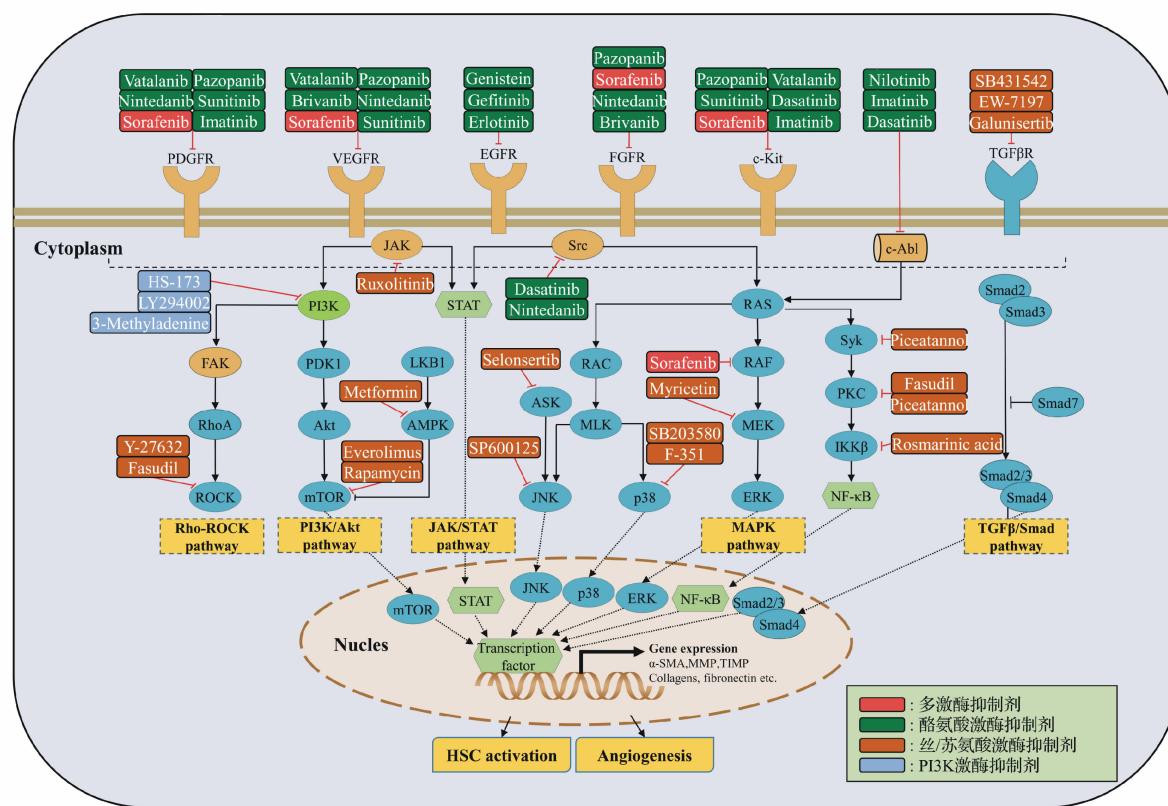


图1 参与肝纤维化的激酶及小分子激酶抑制剂

1.1 酪氨酸激酶与肝纤维化

1.1.1 受体酪氨酸激酶与肝纤维化 酪氨酸激酶按照其结构可分为受体酪氨酸激酶和非受体酪氨酸激酶两类。受体酪氨酸激酶是单次跨膜的膜受体蛋白,通常由胞外结构域、跨膜区以及胞内激酶结构域组成,其配体可通过与激酶的胞外结构域结合激活胞内信号通路。与肝纤维化相关的受体酪氨酸激酶主要包括促红细胞生成素产生肝细胞受体 (erythropoietin producing hepatocyte receptor, Eph)、血小板来源生长因子受体 (platelet-derived growth factor receptor, PDGFR) 和血管内皮生长因子受体 (vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR) 等^[8]。

Eph 受体是受体酪氨酸激酶家族中的最大成员,可分为 EphA 和 EphB 两个亚群,功能复杂多样。最近, Mimche 等^[9] 在疟原虫诱导的肝纤维化动物模型中发现,肝脏激活的 Kupffer 细胞和巨噬细胞 (Mφ) 表面 EphB2 表达上调,从而促进单核细胞浸润,释放细胞因子和趋化因子刺激肝星状细胞增殖、迁移和活化。EphB2 敲除小鼠与对照组相比,四氯化碳 (carbon tetrachloride, CCl₄) 诱导的肝纤维化明显减弱,首次证明 Eph 受体酪氨酸激酶与肝纤维化相关^[9]。PDGFR 主要表达于血管内皮细胞、成纤维细胞和 Kupffer 细胞表面,是最能有效促进肝星状细胞分裂和增殖的受体酪氨酸激酶。PDGFR 分为 α 和 β 两个亚型,与配体血小板来源生长因子 (platelet-derived growth factor, PDGF) 结合后,两个受体分子会形成同源或异源二聚体,发生自身磷酸化后将信号传入细胞内,促进肝星状细胞增殖、I 型胶原形成以及上调基质金属蛋白酶抑制剂-1 (metalloproteinase inhibitor-1, TIMP-1),导致不同组织发生纤维化^[7]。VEGFR 及其配体血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 表达增加会促进肝脏内皮细胞的生长和增殖、局部毛细血管的生成,这些额外生成的血管和窦周的毛细血管化会阻碍肝细胞间正常的血液运输,使得肝小叶结构发生改变,进而诱发肝纤维化^[10]。此外,表皮生长因子受体 (endothelial growth factor receptor, EGFR) 和成纤维细胞生长因子受体 (fibroblast growth factor receptor, FGFR) 等其他受体酪氨酸激酶也可通过调节肝星状细胞的活性及肝内血管生成等直接或间接机制参与肝纤

维化的发生和发展^[11]。

1.1.2 非受体酪氨酸激酶与肝纤维化 与受体酪氨酸激酶不同,非受体酪氨酸激酶缺乏胞外结构域和跨膜结构域,仅含有催化结构域和调控结构域,与配体结合后,在细胞质中被激活,进而调节下游信号转导通路^[8]。非受体酪氨酸激酶主要包括 c-Abl、Src 和 JAK 等。c-Abl 激酶活性的异常持续激活是造成慢性粒细胞白血病的直接元凶,已成为治疗该病的公认靶标。近期研究表明 c-Abl 也可以作为转化生长因子 β (TGF-beta receptor, TGF-β) 促纤维化信号的下游靶点之一,参与形成肝纤维化^[10]。Src 激酶可被促纤维化相关疾病中存在的活性氧或促纤维化细胞因子 (如 TGF-β 和 PDGF) 激活,通过磷酸化激活 TGF-β II 型受体及下游的 Abl 激酶调节 TGF-β 信号活性,从而在促纤维化信号转导通路中发挥重要作用^[10]。

1.2 丝/苏氨酸激酶与肝纤维化

丝/苏氨酸激酶可以作为受体或者胞内信号传导蛋白发挥作用,由多个家族组成。与肝纤维化相关的丝/苏氨酸激酶主要包括 TGF-β 受体 (TGF-beta receptor, TGFβR)、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPK)、蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC)、Rho 相关蛋白激酶 (rho-associated protein kinase, ROCK) 和雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 等。

TGF-β1 是促纤维化的最重要的细胞因子。在各种损伤因素作用下,肝脏内的 TGF-β1 表达量大大增加,与细胞膜表面的受体 TGFβ R 结合后激活下游 Smads 蛋白,后者入核后与各种转录因子结合,调控相关基因 (如胶原和 CTGF/CCN2) 的表达,促进肝星状细胞激活和 ECM 合成^[12]。TGF-β1 也可以不依赖 Smads 蛋白,通过 RhoA/cdc42 直接激活下游 MAPK 蛋白,发挥促纤维化作用。MAPK 是一类可以被多种物理化学信号 (如细胞因子、生长因子、ECM、DNA 损伤和药物等) 激活的丝/苏氨酸激酶,在肝损伤和疾病中发挥重要作用^[13]。哺乳动物中 MAPK 家族主要分为 3 大类,即细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinases, ERK)、c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinases, JNK) 和 p38 MAPK。它们都可以作为 TGFβR 的下游靶点发生活化,通过调节 TGF-β/Smad 信号通路发挥促纤维化作用。JNK 还可以通过诱导

ROS 的产生诱导细胞凋亡来促进肝损伤^[13]。

1.3 PI3K 激酶与肝纤维化

PI3K 既有丝/苏氨酸激酶的活性,又有磷脂酰肌醇激酶的活性。在肝纤维化过程中,PI3K 及其下游靶标蛋白激酶 B(也称 Akt)所介导的 PI3K/Akt 通路受到 PDGFR、ERK 等多种其他激酶的调节。PDGFR 激活 PI3K/Akt 信号通路后可促进肌动蛋白重组、增加肝星状细胞细胞迁移能力,参与代谢调节,刺激细胞生长,抑制细胞凋亡;ERK 信号则与 PI3K/Akt 介导的肝星状细胞趋化和增殖相关^[7]。使用 PI3K 特异性抑制剂能够阻断 PDGF 诱

导的肝星状细胞有丝分裂和趋化性。

2 SMKIs 的抗肝纤维化研究

美国 FDA 已批准的多个 SMKIs(如 Imatinib、Sorafenib 和 Erlotinib)在体内和体外模型中均表现出了良好的抗纤维化活性,在一些肝硬化和肝癌患者中也获得了较好的治疗效果。越来越多的证据表明,SMKIs 是一类新的肝纤维化潜在治疗药物。目前已上市和未上市 SMKIs 在肝纤维化临床前动物模型和临床试验中的最新研究进展见表 1、2,代表性化合物结构如图 2~4 所示。

表 1 小分子激酶抑制剂在临床前肝纤维化动物模型中的研究

抑制剂	上市时间	商品名	靶点(IC_{50})	临床前模型	作用机制				参考文献
					抑制肝星状细胞活性	抗血管生成	抗炎	抗氧化	
酪氨酸激酶抑制剂									
Imatinib (伊马替尼)	2001	Gleevec (格列卫)	PDGFR- β (100 nmol/L) c-kit(100 nmol/L) Bcr-Abl(600 nmol/L)	CCl_4 , BDL, TAA, PCLS, Pig serum, Parasite, CDE	✓		✓		[14-15]
Gefitinib (吉非替尼)	2003		EGFR(37 nmol/L)	CCl_4		✓			[21]
Erlotinib (埃罗替尼)	2004	Tarceva (特罗凯)	EGFR(2 nmol/L)	CCl_4 , BDL, DEN		✓			[16]
Sorafenib (索拉非尼)	2005	Nexavar (多吉美)	VEGFR2/3(15 nmol/L, 20 nmol/L) PDGFR- β (57 nmol/L) c-kit(68 nmol/L) FGFR1(580 nmol/L) Raf-1(6 nmol/L) B-Raf(22 nmol/L)	CCl_4 , BDL, TAA, DEN, DMN, NASH, PCLS	✓	✓	✓	✓	[17]
Sunitinib (苏尼替尼)	2006	Sutent (索坦)	PDGFR β (2 nmol/L) VEGFR2(80 nmol/L)	CCl_4 , PCLS	✓		✓		[22]
Dasatinib (达沙替尼)	2006	Sprycel (施达赛)	Bcr-Abl(0.6 nmol/L) Src(0.8 nmol/L) c-Kit(37 nmol/L)	CCl_4	✓		✓	✓	[23]
Nilotinib (尼洛替尼)	2007	Tasigna (达希纳)	Bcr-Abl(<30 nmol/L)	CCl_4 , TAA	✓				[18-19]
Pazopanib (帕唑帕尼)	2009	Votrient	EGFR1/2/3(10 nmol/L, 30 nmol/L, 47 nmol/L) c-kit(74 nmol/L) PDGFR(84 nmol/L) FGFR(140 nmol/L)	CCl_4	✓	✓	✓		[24]
Nintedanib (尼达尼布)	2014	Ofev	VEGFR1/2/3(34 nmol/L, 13 nmol/L, 13 nmol/L) FLT3(26 nmol/L) FGFR1/2/3/4(69 nmol/L, 37 nmol/L, 108 nmol/L, 610 nmol/L) PDGFR α/β (59 nmol/L, 65 nmol/L) Src(156 nmol/L)	CCl_4	✓	✓	✓		[20]
Brivanib (布立尼布)	未上市		VEGFR1/2(380 nmol/L, 25 nmol/L) FGFR1(148 nmol/L)	CCl_4 , BDL, TAA, NASH	✓		✓		[25]

(续表)

抑制剂	上市时间	商品名	靶点(IC_{50})	临床前模型	作用机制				参考文献
					抑制肝星状细胞活性	抗血管生成	抗炎	抗氧化	
Vatalanib (瓦他拉尼)	未上市		VEGFR1/2/3(77 nmol/L, 37 nmol/L, 660 nmol/L) PDGFR- β (580 nmol/L) c-Kit(730 nmol/L)	CCl_4	✓	✓			[26]
Genistein (染料木黄酮)	未上市		EGFR(12 μ mol/L)	Parasite, D-GalN, Alcohol	✓		✓	✓	[27]
丝/苏氨酸激酶抑制剂									
Fasudil (法舒地尔)	1995	Eril (伊立卢)	ROCK2(330 nmol/L) PKA(1.6 μ mol/L) PKG(1.6 μ mol/L) PKC(3.3 μ mol/L)	Diabetes	✓				[30]
Metformin (二甲双胍)	1995	格华止	AMPK	CCl_4 , BDL, NASH, MCD	✓				[31]
Rapamycin (雷帕霉素)	1999	Sirolimus (西罗莫司)	mTOR(~0.1 nmol/L)	CCl_4 , BDL, NASH	✓		✓		[32]
Everolimus (依维莫司)	2009	Afinitor	mTOR(1.6-2.4 nmol/L)	BDL, PCLD, NASH	✓	✓	✓		[28]
Ruxolitinib (鲁索利替尼)	2014	Jakavi	JAK1/2(3.3 nmol/L, 2.8 nmol/L)	CCl_4	✓		✓	✓	[33]
Galunisertib	未上市		TGF β RI(56 nmol/L)	PCLS	✓				[34]
Myricetin (杨梅树皮素)	未上市		MEK1 PI3K γ (0.17 μ mol/L)	CCl_4	✓		✓		[35]
Piceatannol (白皮杉醇)	未上市		Syk Lyn PKC(8 μ mol/L)	TAA, HF	✓	✓	✓		[36]
Rosmarinic acid	未上市		IKK β (12 μ mol/L)	CCl_4 , TAA	✓			✓	[37]
Selonsertib	未上市		ASK1	NASH	✓		✓		[29]
EW-7197	未上市		ALK4/ALK5(13 nmol/L, 11 nmol/L)	BDL	✓				[38]
F-351	未上市		p38 α (0.50 mmol/L) p38 γ (0.13 mmol/L)	CCl_4 , BDL	✓		✓		[2]
SB203580	未上市		p38(0.3-0.5 μ mol/L) PKB(3-5 μ mol/L)	BDL, DMN	✓				[39]
SB431542	未上市		ALK5(94 nmol/L)	CCl_4 , BDL	✓				[40]
SP600125	未上市		JNK1/2/3(40 nmol/L, 40 nmol/L, 90 nmol/L)	<i>in vitro</i>	✓				[41]
Y-27632	未上市		ROCK1/2(140 nmol/L, 300 nmol/L)	CCl_4	✓				[42]
PI3K 激酶抑制剂									
HS-173	未上市		PI3K α (0.8 nmol/L)	CCl_4	✓				[43]
LY294002	未上市		PI3K α / δ / β (0.5 μ mol/L, 0.57 μ mol/L, 0.97 μ mol/L)	CCl_4 , BDL	✓				[44]
3-Methyladenine	未上市		Vps34(25 μ mol/L) PI3K γ (60 μ mol/L)	CCl_4	✓				[45]

表2 小分子激酶抑制剂治疗肝纤维化相关疾病的临床试验

抑制剂	疾病状况	研究阶段	研究类型	临床试验编号
Erlotinib	肝癌切除后的肝硬化	临床I期	安全性/有效性	NCT02273362
Sorafenib	门静脉高压的肝硬化	临床II期	有效性	NCT01714609
Everolimus	移植后和复发性HCV患者的肝纤维化	临床II/III期	安全性/有效性	NCT00582738; NCT01888432
Selonsertib	纤维化及NASH引起的肝硬化及相关并发症	临床II期	安全性/有效性	NCT02781584; NCT02854631; NCT03053050; NCT03053063; NCT03294941
F-351	HBV诱导的肝纤维化	临床II期	安全性/有效性	NCT02499562

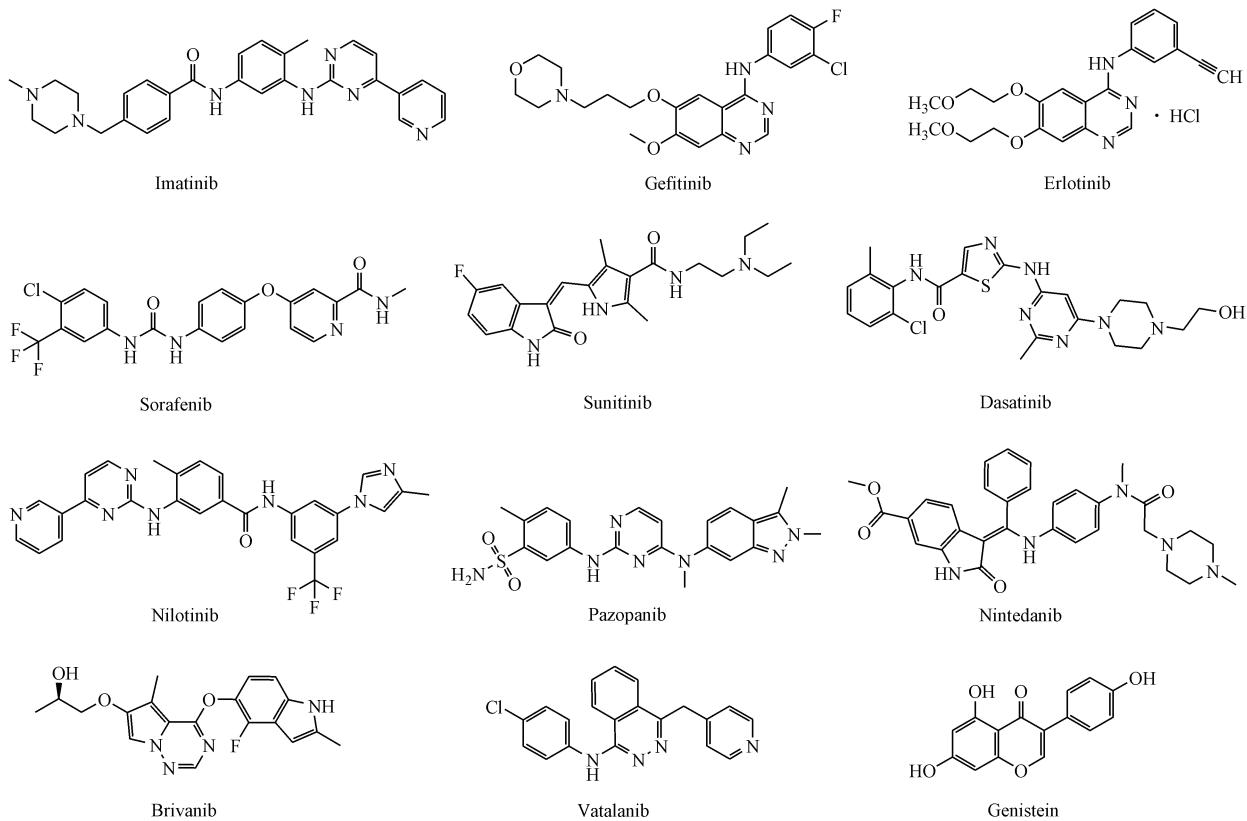


图2 酪氨酸激酶抑制剂的化学结构

2.1 酪氨酸激酶抑制剂

2.1.1 Imatinib(伊马替尼) Imatinib 是一种 2-苯氨基嘧啶类化合物,能够抑制 PDGFR、Bcr-Abl 和 c-Kit 等多种酪氨酸激酶活性,于 2001 年上市,主要用于治疗慢性粒细胞白血病和胃肠道间质瘤。Westra 等^[14]利用人精准肝组织切片作为体外抗肝纤维化药物筛选模型发现,Imatinib 可以显著降低 α -SMA、I 型胶原和 HSP47 等纤维化标志物的表达。在 CCl_4 、胆管结扎 (bile duct ligation, BDL) 和 硫代乙酰胺 (thioacetamide, TAA) 等诱导的多种组织的纤维化动物模型中,imatinib 也都显示了良好的抗肝纤维化作用^[8]。针对系统性硬化症患者开展的一项 II 期临床试验 (NCT00573326) 研究表明,imatinib 能通过抑制免疫细胞的发育、激活、增殖和功能终止免疫反应,进而发挥抗纤维化作用^[15]。

2.1.2 Erlotinib (埃罗替尼) Erlotinib 是美国 FDA 批准的第 2 个 EGFR 抑制剂, 2004 年上市, 主要用于非小细胞肺癌的治疗。Fuchs 等^[16]研究发现, 等量或低于人体用量的 erlotinib 能够显著降低 CCl₄、BDL 和二乙基亚硝胺 (diethylnitrosamine,

DEN)诱导的3种动物模型肝纤维化的发生。他们还发现,erlotinib能通过抑制EGFR磷酸化降低激活的肝星状细胞的细胞数目^[16]。目前正在一项临床试验评估Erlotinib在抑制肝纤维化和预防肝癌中的作用(NCT02273362)。

2.1.3 Sorafenib(索拉菲尼) Sorafenib 是研究最为深入的一种 SMKI, 2005 年上市, 主要用于晚期肝癌和肾癌的治疗。Sorafenib 不仅可以抑制 VEGFR、PDGFR 和 c-Kit 等多种酪氨酸激酶, 还可抑制 Raf 等丝/苏氨酸激酶, 是一种多激酶抑制剂。Sorafenib 的抗纤维化作用在几乎所有的临床前肝纤维化动物模型中都获得了验证^[17], 其抗肝纤维化作用存在多种机制, 包括抑制肝星状细胞的增殖和促进肝星状细胞凋亡、调节胶原的形成和降解、调节血管重塑和血管成熟、调节炎性因子和改善线粒体功能等^[8]。临幊上, sorafenib 能有效降低肝癌患者的门静脉压力, 使门静脉血流量至少减少 36%^[5]。最近开展的一项安慰剂对照随机临床试验正在评估 sorafenib 对肝硬化患者门静脉压力的影响(NCT01714609)^[4]。

2.1.4 Nilotinib(尼洛替尼) Nilotinib 是一种选择性 Bcr-Abl 抑制剂,2007 年上市,主要用于白血病的治疗。Nilotinib 除具有抗肿瘤活性外,还具有神经保护、血管扩张和抗纤维化作用等多种作用。Shaker 等^[18]研究表明, nilotinib 能够抑制肝星状细胞激活和 CCl₄ 诱导的动物模型肝组织中 α -SMA、I 型前胶原和 TIMP-1 的表达,减少胶原沉积,从而抑制肝纤维化形成。另外, nilotinib 还能通过降低 RAGE/HMGB1 的基因表达与氧化应激缓解肝纤维化^[19]。

2.1.5 Nintedanib(尼达尼布) Nintedanib 又称为 BIBF1120,是 FDA 于 2014 年批准用于特发性肺纤维化及某些非小细胞肺癌的药物,能够抑制 FGFR、PDGFR 和 VEGFR 等多种酪氨酸激酶活性。在人永生化肝星状细胞系 LX-2、人原代肝星状细胞以及 CCl₄ 诱导的小鼠肝纤维化动物模型中, nintedanib 均能有效抑制肝星状分化和胶原沉积。此外, nintedanib 还能拮抗成纤维细胞对巨噬细胞和内皮细胞的旁分泌作用,抑制肝内炎症发生和血管生成^[20]。

2.1.6 其他 研究发现,其他已上市的酪氨酸激酶抑制剂如 gefitinib、sunitinib、dasatinib 和 pazopanib 等也具有抗肝纤维化作用^[21-24]。Dasatinib 可以通过抗炎和抗氧化机制缓解 CCl₄ 诱导的肝纤维化进程, Pazopanib 可以通过调节炎性细胞因子以及调节血管生成来阻止肝纤维化的进展。此外,还有很多未上市的酪氨酸激酶抑制剂如 brivanib、vatalanib 和 genistein 等也表现出一定的抗纤维化活性^[25-27](图 2 和表 1)。

2.2 丝/苏氨酸激酶抑制剂

2.2.1 Everolimus(依维莫司) Everolimus 是一种口服 mTOR 选择性抑制剂,2009 年上市,目前常用作免疫抑制剂来预防器官移植排斥反应。文献报道, Everolimus 能通过抑制多个不同病理过程抑制肝纤维化进程, 它不仅能在不影响细胞活力和迁移的情况下抑制肝星状细胞的功能和 ECM 合成,还能抑制肝窦内皮细胞的新生血管生成和转移^[28]。诺华公司已开展两项临床试验(NCT00582738 和 NCT01888432)考察 everolimus 在肝移植术后丙型肝炎复发患者中的抗肝纤维化效果^[4]。

2.2.2 Selonsertib Selonsertib 也称 GS-4997, 是 MAPK 家族成员凋亡信号调节激酶 1 (apoptosis signal-regulating kinase 1, ASK1) 的选择性抑制剂。在动物模型中, selonsertib 处理能减轻纤维化和肝

脂肪变性,从而延缓和阻止肝脏疾病进展。一项 I 期临床试验对 selonsertib 在正常和肝功能受损的志愿者中进行了评估(NCT02509624),随后的 II 期临床试验数据显示, selonsertib 能有效缓解非酒精性脂肪性肝炎和轻、中度肝纤维化(S2 ~ S3 期)患者的肝纤维化进程(NCT02466516)^[29]。

2.2.3 F-351 F-351 是一种用于肾纤维化和肝纤维化的非甾类抗纤维化小分子药物,对 p38 α 激酶有抑制作用^[2]。在超过 7 个动物模型研究中, F-351 显著降低了肝纤维化和肾纤维化的发生,有效改善了疾病相关的主要生化和病理性紊乱。F-351 能够抑制肝星状细胞增殖以及 TGF- β 信号通路。已完成的 I 期临床试验数据显示, F-351 具有良好的耐受性和药代动力学特性,在剂量高达 600 mg/tid 时也没有观察到严重的不良反应^[2]。2015 年 6 月在中国已启动 F-351 治疗 HBV 感染肝纤维化患者的 II 期临床试验。

2.2.4 其他 除了上述抑制剂外,已上市的 fasudil、rapamycin、ruxolitinib^[30-33] 和未上市的 galunisertib、myricetin、Y-27632 等其他丝/苏氨酸激酶抑制剂也在体外及动物实验模型中表现出一定的抗肝纤维化作用(图 3 和表 1)^[34-42]。Ruxolitinib 和 myricetin 在发挥抑制肝星状细胞活性的同时还具有抗炎作用,而 rapamycin 则可通过抗氧化作用缓解肝纤维化^[32-33,35]。

2.3 PI3K 激酶抑制剂

有多种未上市 PI3K 激酶抑制剂,如 HS-173、LY294002 和 3-Methyladenine 等,在体内外肝纤维化模型中均显示了良好的抗肝纤维化效果(图 4 和表 1)^[43-45]。HS-173 是一种新型咪唑并吡啶类似物,可通过阻断 PI3K/Akt 信号通路抑制肝星状细胞的生长和增殖,诱导肝星状细胞发生 G₂/M 期阻滞和凋亡,减少 I 型胶原的表达^[43]。在 TGF- β 1 激活的 LX-2 中, LY294002 在抑制 PI3K 活性的同时,还能下调 TGF- β 1/2 的表达,抑制 Smad2 和 Smad3 的磷酸化,通过同时抑制 PI3K/Akt 通路和 TGF- β /Smad 通路发挥抗肝纤维化作用^[44]。3-Methyladenine 不仅是一种选择性 PI3K 抑制剂,还能抑制自噬小体的形成。近期研究表明, 3-Methyladenine 在 CCl₄ 诱导的肝纤维化动物模型中,能够通过抑制 NF- κ B 信号通路调节的肝星状细胞自噬来改善肝纤维化^[45]。

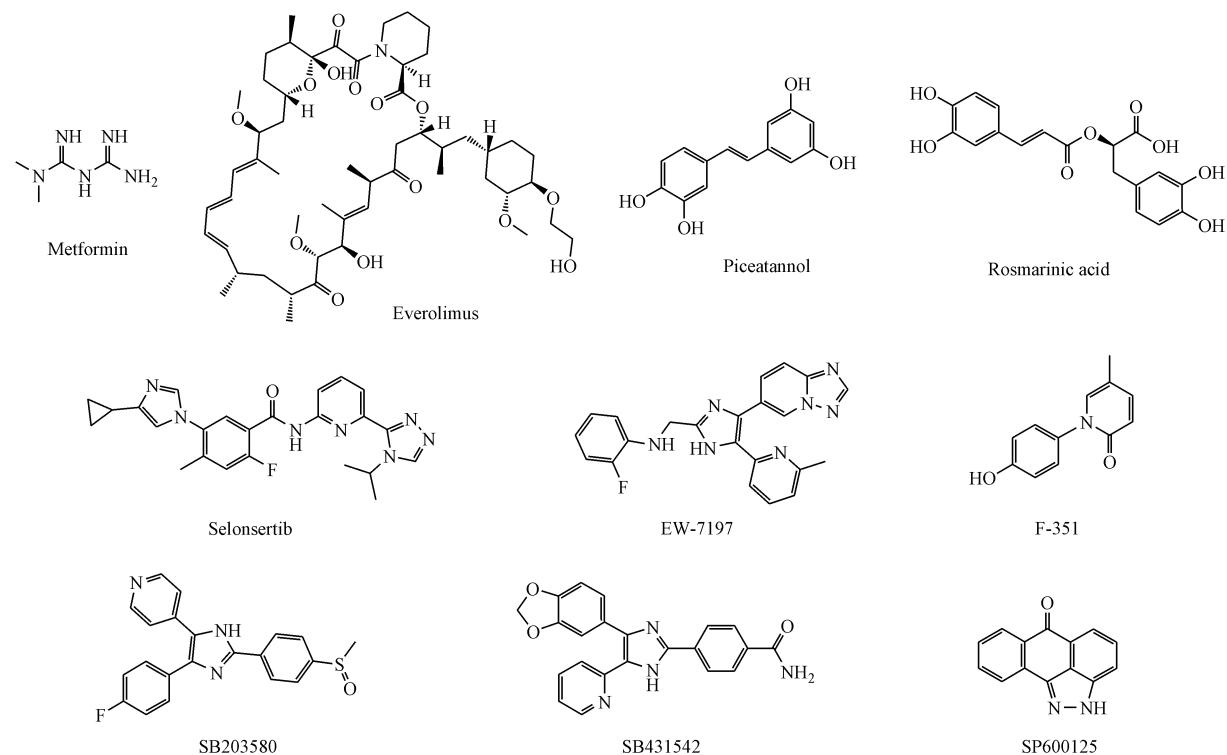


图3 丝/苏氨酸激酶抑制剂的化学结构

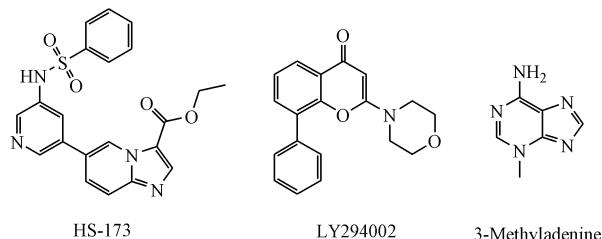


图4 PI3K 激酶抑制剂的化学结构

3 SMKIs 的肝毒性及对策

SMKIs 在发挥抗肝纤维化作用的同时,也有不少肝脏不良反应的报道。大多数 SMKIs 是被肝脏内的细胞色素 P450 酶系统代谢,因此,SMKIs 治疗很可能引起肝功能异常患者的肝脏毒性,造成血清转氨酶等多种代谢酶水平升高、肝功能衰竭甚至引发死亡。最近一项针对 3691 名 SMKIs 治疗患者的 Meta 分析表明,有 23%~40% 的患者出现了不同程度的肝损伤^[8]。美国 FDA 对 pazopanib 和 sunitinib 等多种 SMKIs 的药物说明书中均加入了“黑框警告”,警示该类药物存在潜在肝毒性^[46]。

SMKIs 造成肝毒性的原因主要包括两方面。有的 SMKIs 会产生对肝脏有直接毒性的活性代谢

产物、与细胞大分子间的不稳定共价结合物、活性氧自由基和其他自由基等,从而直接损伤肝细胞^[47]。例如,erlotinib 代谢过程中形成的环氧化物和醌亚胺等,被认为与其肝、肠和肺毒性机制直接有关^[5]。而有的 SMKIs 则可通过免疫反应,使肝脏成为细胞免疫反应或体液抗体作用的器官及抗体原复合物沉积的部位,从而间接损伤肝脏^[48]。Takeda 等^[49]基于淋巴细胞刺激试验和服用 gefitinib 后血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)水平显著升高认为,gefitinib 诱导的肝损伤与免疫学机制相关。

由于激酶几乎涉及所有器官组织的正常生理过程,所以 SMKIs 可能会因为没有组织选择性而产生严重的不良反应,影响它们的临床应用。鉴于肝星状细胞在肝纤维化的形成、发展和恢复中的关键作用,选择性靶向肝星状细胞递送 SMKIs 不仅可以提高药物的抗肝纤维化作用,还能减少不良作用。选择性蛋白质载体是目前研究较为广泛的一种药物载体。利用甘露糖-6-磷酸修饰的人血清白蛋白纳米粒包载 PDGFR-β 抑制剂 PAP-19,实现了药物的肝星状细胞选择性释放,有效降低了肝星状细胞和肝纤维化大鼠模型中纤维化相关标志物的表达^[8]。另

外,脂质体给药系统也是选择性递送抗纤维化药物研究的热点。El-Mezayen 等^[50]使用脂质体作为载体,将维生素 A 偶联的 imatinib 特异性靶向大鼠肝星状细胞,与常规腹腔给药组相比 Imatinib 的肝脏累积高 13.5 倍,有效抑制了 PDGFR-β 的磷酸化,从而改善了肝功能并且缓解了纤维化。

4 展望

肝纤维化的有效防治是阻止其进一步发展为肝硬化和肝癌的关键,不少学者也在治疗肝纤维化新药的研究方面进行了有益探索^[51-52],肝脏内激酶活性异常或过度表达与肝纤维化进程密切相关。多种临床前肝纤维化动物模型和一些临床试验结果证明了 SMKIs 靶向激酶治疗肝纤维化的有效性,将 SMKIs 从实验室研究转化到临床应用可能是未来肝纤维化治疗研究的新方向。但是,由于激酶的多器官分布和 SMKIs 的代谢特性,SMKIs 引发的肝毒性不容忽视,将 SMKIs 选择性递送至肝星状细胞可能是降低其不良反应的有效方法。综上所述,SMKIs 作为有潜力的肝纤维化治疗药物虽取得了一定进展,但真正用于肝纤维化的治疗仍有待进一步的研究和论证。

参考文献

- [1] Higashi T, Friedman SL, Hoshida Y. Hepatic stellate cells as key target in liver fibrosis [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2017, **121**: 27–42.
- [2] Nanthakumar CB, Hatley RJD, Lemma S, et al. Dissecting fibrosis: Therapeutic insights from the small-molecule toolbox [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2015, **14**(10): 693–720.
- [3] Wu P, Nielsen TE, Clausen MH. FDA-approved small-molecule kinase inhibitors [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2015, **36**(7): 422–439.
- [4] Bansal R, Nagórniewicz B, Prakash J. Clinical advancements in the targeted therapies against liver fibrosis [J]. *Mediators Inflamm*, 2016, doi:10.1155/2016/7629724.
- [5] Qu K, Liu T, Lin T, et al. Tyrosine kinase inhibitors: friends or foe in treatment of hepatic fibrosis [J]. *Oncotarget*, 2016, **7**(41): 67650–67660.
- [6] Berndt N, Karim RM, Schönbrunn E. Advances of small molecule targeting of kinases [J]. *Curr Opin Chem Biol*, 2017, **39**: 126–132.
- [7] Ying HZ, Chen Q, Zhang WY, et al. PDGF signaling pathway in hepatic fibrosis pathogenesis and therapeutics [J]. *Mol Med Rep*, 2017, **16**(6): 7879–7889.
- [8] Qu K, Huang Z, Lin T, et al. New insight into the anti-liver fibrosis effect of multitargeted tyrosine kinase inhibitors: from molecular target to clinical trials [J]. *Front Pharmacol*, 2016, **6**: 1–8.
- [9] Mimche PN, Brady LM, Bray CF, et al. The receptor tyrosine kinase EphB2 promotes hepatic fibrosis in mice [J]. *Hepatology*, 2015, **62**(3): 900–914.
- [10] Beyer C, Distler JHW. Tyrosine kinase signaling in fibrotic disorders. Translation of basic research to human disease. [J]. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis*, 2013, **1832**(7): 897–904.
- [11] Cannito S, Novo E, Parola M. Therapeutic pro-fibrogenic signaling pathways in fibroblasts [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2017, **121**: 57–84.
- [12] Meng X, Nikolic-Paterson DJ, Lan HY. TGF-β: the master regulator of fibrosis [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2016, **12**(6): 325–338.
- [13] Win S, Than TA, Zhang J, et al. New insights into the role and mechanism of c-Jun-N-terminal kinase signaling in the pathobiology of liver diseases [J]. *Hepatology*, 2017, doi: 10.1002/hep.29689.
- [14] Westra IM, Oosterhuis D, Groothuis GMM, et al. Precision-cut liver slices as a model for the early onset of liver fibrosis to test antifibrotic drugs [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2014, **274** (2): 328–338.
- [15] Fraticelli P, Gabrielli B, Pomponio G, et al. Low-dose oral imatinib in the treatment of systemic sclerosis interstitial lung disease unresponsive to cyclophosphamide: a phase II pilot study [J]. *Arthritis Res Ther*, 2014, **16**(4): R144.
- [16] Fuchs BC, Hoshida Y, Fujii T, et al. Epidermal growth factor receptor inhibition attenuates liver fibrosis and development of hepatocellular carcinoma [J]. *Hepatology*, 2014, **59** (4): 1577–1590.
- [17] Ma R, Chen J, Liang Y, et al. Sorafenib: a potential therapeutic drug for hepatic fibrosis and its outcomes [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, **88**: 459–468.
- [18] Shaker ME, Ghani A, Shiha GE, et al. Nilotinib induces apoptosis and autophagic cell death of activated hepatic stellate cells via inhibition of histone deacetylases [J]. *Biochim Biophys Acta-Mol Cell Res*, 2013, **1833**(8): 1992–2003.
- [19] Khanjarsim V, Karimi J, Khodadadi I, et al. Ameliorative effects of nilotinib on CCl₄ induced liver fibrosis via attenuation of RAGE/HMGB1 gene expression and oxidative stress in rat [J]. *Chonnam Med J*, 2017, **53**(2): 118.
- [20] Öztürk Akcora B, Storm G, Prakash J, et al. Tyrosine kinase inhibitor BIBF1120 ameliorates inflammation, angiogenesis and fibrosis in CCl₄-induced liver fibrogenesis mouse model [J]. *Sci Rep*, 2017, **7**: 1–15.
- [21] Wang L, Dong J, Xiong L, et al. Gefitinib, an EGFR inhibitor, prevents liver fibrosis development of mice [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2017, **10**(2): 2890–2896.
- [22] Majumder S, Piguet AC, Dufour JF, et al. Study of the cellular mechanism of Sunitinib mediated inactivation of activated hepatic stellate cells and its implications in angiogenesis [J]. *Eur J Pharmacol*, 2013, **705**(1/2/3): 86–95.

- [23] Mohammadipour A, Karimi J, Khodadadi I, et al. Dasatinib prevent hepatic fibrosis induced by carbon tetrachloride via anti-inflammatory and antioxidant mechanism [J]. *Immunopharmacol Immunot*, 2017, **39**(1): 19–27.
- [24] Elshal M, Abu-Elsaad N, El-Karef A, et al. The multi-kinase inhibitor pazopanib targets hepatic stellate cell activation and apoptosis alleviating progression of liver fibrosis [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2015, **388**(12): 1293–1304.
- [25] Nakamura I, Zakharia K, Banini BA, et al. Brivanib attenuates hepatic fibrosis in vivo and stellate cell activation *in vitro* by inhibition of FGF, VEGF and PDGF signaling [J]. *PLoS One*, 2014, **9**(4): e92273.
- [26] Kong LJ, Li H, Du YJ, et al. Vatalanib, a tyrosine kinase inhibitor, decreases hepatic fibrosis and sinusoidal capillarization in CCl₄-induced fibrotic mice [J]. *Mol Med Rep*, 2017, **15**(5): 2604–2610.
- [27] Ganai AA, Husain M. Genistein attenuates D-GalN induced liver fibrosis/chronic liver damage in rats by blocking the TGF- β /Smad signaling pathways [J]. *Chem Biol Interact*, 2017, **261**: 80–85.
- [28] Piguet AC, Majumder S, Maheshwari U, et al. Everolimus is a potent inhibitor of activated hepatic stellate cell functions *in vitro* and *in vivo*, while demonstrating anti-angiogenic activities [J]. *Clin Sci*, 2014, **126**(11): 775–791.
- [29] Loomba R, Lawitz E, Mantry PS, et al. The ASK1 inhibitor selonsertib in patients with nonalcoholic steatohepatitis: A randomized, phase 2 trial [J]. *Hepatology*, 2017, **67**(2): 549–559.
- [30] Zhou H, Fang CX, Zhang LH, et al. Fasudil hydrochloride hydrate, a Rho-kinase inhibitor, ameliorates hepatic fibrosis in rats with type 2 diabetes [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2014, **127**(2): 225–231.
- [31] Nguyen G, Park SY, Le CT, et al. Metformin ameliorates activation of hepatic stellate cells and hepatic fibrosis by succinate and GPR91 inhibition [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, **495**(4): 2649–2656.
- [32] Kim YJ, Lee ES, Kim SH, et al. Inhibitory effects of rapamycin on the different stages of hepatic fibrosis [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, **20**(23): 7452–7460.
- [33] Hazem SH, Shaker ME, Ashamallah SA, et al. The novel Janus kinase inhibitor ruxolitinib confers protection against carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity via multiple mechanisms [J]. *Chem Biol Interact*, 2014, **220**: 116–127.
- [34] Luangmonkong T, Suriguga S, Bigaeva E, et al. Evaluating the antifibrotic potency of galunisertib in a human *ex vivo* model of liver fibrosis [J]. *Br J Pharmacol*, 2017, **174**(18): 3107–3117.
- [35] Geng Y, Sun Q, Li W, et al. The common dietary flavonoid myricetin attenuates liver fibrosis in carbon tetrachloride treated mice [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2017, **61**(4): 1–9.
- [36] Abd-elgawad H, Abu-elsaad N, El-karef A, et al. Piceatannol increases the expression of hepatocyte growth factor and IL-10 thereby protecting hepatocytes in thioacetamide-induced liver fibrosis [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2016, **94**(7): 779–787.
- [37] Lu C, Zou Y, Liu Y, et al. Rosmarinic acid counteracts activation of hepatic stellate cells via inhibiting the ROS-dependent MMP-2 activity: involvement of Nrf2 antioxidant system [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2017, **318**: 69–78.
- [38] Kim MJ, Park SA, Kim CH, et al. TGF- β type I receptor kinase inhibitor EW-7197 suppresses cholestatic liver fibrosis by inhibiting HIF1 α -induced epithelial mesenchymal transition [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, **38**(2): 571–588.
- [39] Kagan P, Sultan M, Tachlytski I, et al. Both MAPK and STAT3 signal transduction pathways are necessary for IL-6-dependent hepatic stellate cells activation [J]. *PLoS One*, 2017, **12**(5): 1–11.
- [40] Davies MR, Liu X, Lee L, et al. TGF- β small molecule inhibitor sb431542 reduces rotator cuff muscle fibrosis and fatty infiltration by promoting fibro/adipogenic progenitor apoptosis [J]. *PLoS One*, 2016, **11**(5): e0155486.
- [41] Kao YH, Chen PH, Wu TY, et al. Lipopolysaccharides induce Smad2 phosphorylation through PI3K/Akt and MAPK cascades in HSC-T6 hepatic stellate cells [J]. *Life Sci*, 2017, **184**: 37–46.
- [42] Zhang C-G, Zhang B, Deng W-S, et al. Role of estrogen receptor β selective agonist in ameliorating portal hypertension in rats with CCl₄-induced liver cirrhosis [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, **22**(18): 4484.
- [43] Son MK, Ryu YL, Jung KH, et al. HS-173, a novel PI3K inhibitor, attenuates the activation of hepatic stellate cells in liver fibrosis [J]. *Sci Rep*, 2013, **3**(1): 3470.
- [44] Yu D, Zhang C, Zhao S, et al. The anti-fibrotic effects of epigallocatechin-3-gallate in bile duct-ligated cholestatic rats and human hepatic stellate LX-2 cells are mediated by the PI3K/Akt/Smad pathway [J]. *ACTA Pharmacol Sin*, 2015, **36**(4): 473–482.
- [45] Wang B, Yang H, Fan Y, et al. 3-Methyladenine ameliorates liver fibrosis through autophagy regulated by the NF- κ B signaling pathways on hepatic stellate cell [J]. 2017, **8**(64): 107603–107611.
- [46] Karczmarek-Borowska B, Sałek-Zań A. Hepatotoxicity of molecular targeted therapy [J]. *Contemp Oncol (Poznań, Poland)*, 2015, **19**(2): 87–92.
- [47] Teo YL, Ho HK, Chan A. Formation of reactive metabolites and management of tyrosine kinase inhibitor-induced hepatotoxicity: a literature review [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2015, **11**(2): 231–242.
- [48] Shah RR, Morganroth J, Shah DR. Hepatotoxicity of tyrosine kinase inhibitors: clinical and regulatory perspectives [J]. *Drug Saf*, 2013, **36**(7): 491–503.
- [49] Takeda M, Okamoto I, Fukuoka M, et al. Successful treatment with erlotinib after gefitinib-related severe hepatotoxicity [J]. *J Clin Oncol*, 2010, **28**(17): e273–e274.
- [50] El-Mezayen NS, El-Hadidy WF, El-Refaie WM, et al. Hepatic stellate cell-targeted imatinib nanomedicine versus conventional

- imatinib; a novel strategy with potent efficacy in experimental liver fibrosis [J]. *J Control Release*, 2017, 266: 226–237.
- [51] Dai L, Zhang L, Ji H, et al. Therapeutic effects of ZK14, a novel nitric oxide donating biphenyldicarboxylate derivative, on hepatic fibrosis in rats [J]. *J China Pharm Univ* (中国药科大学学报), 2009, 40(3): 254–257.
- [52] Wan AN, Xu DS, Cai YF, et al. Anti-liver fibrosis activities of human insulin-like growth factor-1 *in vitro* [J]. *J China Pharm Univ* (中国药科大学学报), 2017, 48(4): 476–482.

· 校园信息 ·

中国药科大学 2017 年获授权专利情况(1)

序号	标题	发明人
1	一种螺环生物碱在制备预防或治疗肺纤维化药物中的应用	张勉;张朝凤;吴艳;许翔鸿;向娟;贺艳慧
2	一种肿节风酸性多糖及其制备方法、应用	高向东;张珍珍;刘玮;郑颖;姚文兵
3	一种卷柏生物碱在制备治疗血栓性疾病药物中的应用	孔毅;苏杏丽;王跃虎;牛红梅
4	一种复合型慢裂慢凝阳离子沥青乳化剂的制备方法	孟卫;刘晓;李文平;胡芳;崔圣阳;王晔苏;徐宏鑫
5	新型甾体类雄激素受体抑制剂、其制备方法及其医药用途	向华;劳可静;何聪慧;唐郑普;严明;肖红;尤启冬
6	一种生物碱在制备预防或治疗肺纤维化药物组合物中的应用	张勉;许翔鸿;向娟;张朝凤;贺艳慧;吴艳
7	冬凌草甲素 14-O-取代氮芥衍生物、制备方法及用途	徐进宜;徐盛涛;李达翅;王倩倩;姚鸿;裴玲玲;陈哲生;张运刚;张恒源;张晨曦
8	一种含有 DPP-4 抑制剂和盐酸二甲双胍的复方制剂及其制备方法	尹莉芳;朱春莉;赵中原;王广基;孙宏斌;武占楠;周芳;周春燕;王微;曹林
9	一种以葡萄糖醛酸苷为原料制备其相应苷元的方法	柳文媛;蒋学阳;曲玮;李凌超;林清华;徐健
10	去氧鬼臼毒素的晶型及其制备方法	黄金龙;朱雄;王越;殷之武
11	具有 α -葡萄糖苷酶抑制活性的糖类天然产物及其衍生物的制备方法及用途	谢唯佳
12	调焦规板	于清峰;赵骥;肖莹
13	加味二至汤治疗更年期代谢紊乱及性功能障碍的医疗用途	李萍;徐晓军;张林
14	透明质酸-抗肿瘤药偶联物及复合纳米粒组合物的制备和应用	李娟;张瑞霞;王广基
15	应用超临界流体增强溶液分散法制备黄芩素超细微粒的工艺	王志祥;颜庭轩;颜亭辕;黄德春;程月
16	4-甲氧基-5-羟基铁屎米酮衍生物	冯峰;何金凤;柳文媛;闫德彪;林清华
17	一种可应用于生物样品前处理的磁性碳纳米管表面分子印迹聚合物的制备方法	何华;肖得力;彭军;何小梅;袁丹华;李卉;戴昊;皮埃尔·他日陈建秋;郭瑞昕
18	新型藻类-活性污泥耦合反应器	张伟
19	药盒	许翔鸿;张朝凤;贺艳慧;张勉;吴艳;向娟
20	一种氮杂莫类生物碱在制备预防或治疗肺纤维化药物中的应用	劳兴珍;周丹丹;郑瑜;高国英
21	黄芩苷作为金属 β -内酰胺酶抑制剂的应用	张玉彬;陈盈盈;闫岩;张壮伟;陈晓茜;王永辰;姚健;李睿岩;陈欢
22	盐酸去亚甲基小檗碱在制备预防和/或治疗溃疡性结肠炎药物中的应用	李会军;李萍;吴延娆;徐晓军
23	青葙子中新的三萜皂苷类化合物青葙苷 L 及其医疗用途	冯峰;马健;王磊;柳文媛;曲玮
24	一种紫锥菊中菊苣酸的纯化方法	尤启冬;孙昊鹏;姜奋;王慧洁;王志慧
25	四氢吡啶[4,3-d]嘧啶类 Hsp90 抑制剂及其医药用途	徐云根;杨芸;蒋艾豆;朱启华;龚国清
26	柠檬苦素-7-氨基衍生物、其制法以及医药用途	孔令义;王小兵;王志敏
27	4-羟基香豆素-3-希夫碱类衍生物及其治疗阿尔茨海默症的用途	黄文龙;钱海;李政;王学塑;焦磊;邱倩倩
28	一类新型 C-芳基葡萄糖苷 SGLT2 抑制剂	周建平;王若宁;丁杨;王伟
29	一种天然重组纳米脂质载体制备技术与应用	王广基;张经纬;刘嘉莉;周芳;陈倩莹
30	一种炎性肠病状态下药物敏感性的新检测指标及其在药物治疗方案设计中的应用	张大永;朱昶臻;吴晓明
31	天然岩大戟内酯 Jolkinolide-A 和 B 的合成方法	王广基;张经纬;鲁萌;周芳
32	一种乳腺癌体外三维细胞模型的建立及其在药物耐药机制、逆转剂筛选研究中的应用	陈建秋
33	陶瓷排蜡窑烟气的电热燃烧净化装置	李嘉宾;孙崇振;陈孟华;江振洲;严明;薛晓文
34	四氢吡啶[4,3-b]骈吲哚类化合物、其制备方法及医药用途	叶波平;万钰萌;王颖;薛晓文;王璞;罗清;叶朝霞
35	N-(1-苄基哌啶-4-氨基)-2-(4-苯甲酰苯氧基)乙酰胺的用途	黄文龙;钱海;刘保民;焦磊;赵天笑;邱倩倩
36	三氮唑苯乙基四氢异喹啉类化合物及其制备方法和应用	尤启冬;孙昊鹏;李冬冬;陈维琳;郭小可;张晓进;徐晓莉
37	酰胺类化合物、制备方法及其医药用途	徐进宜;魏国湘;徐盛涛;王艺伟;张恒源;陈红宁;刘剑;吴晓明;叶文才;姚和权;谢唯佳
38	23-羟基白桦酸荧光探针、制备及其在细胞定位与摄取中的用途	李会军;李萍;吴延娆;徐晓军
39	青葙子中三萜皂苷类化合物青葙苷 K 及其医疗用途	姜虎林;乔建斌;邢磊
40	共递送纳米载体及其制备方法	劳兴珍;李斌;于婷婷;郑瑜
41	一种具有肿瘤细胞靶向性的抑制剂多肽	郑枫;柳文媛;侯德胜;冯峰
42	衍生化 HPLC-DAD 法测定药物中小分子卤代羧酸的方法	向华;王文宾;肖红;何怡;江瑶;龙燕;陈德英;陈明琪;徐佩;尤启冬
43	异黄酮酰胺类衍生物、其制备方法和医药用途	吕青林
44	一种试管快速干燥装置	吕青林
45	试管深度清洁干燥装置	李萍;刘鄂湖;刘乐乐;王珍
46	一种具有抗炎活性的药物组合物及其应用	

(科技处)