

教育部基础学科中药学本科教育教学改革试点工作 核心课程和实践项目运行研讨会在我校召开

本报讯 4月3日，教育部基础学科中药学本科教育教学改革试点工作（“101计划”）核心课程和实践项目运行研讨会在我校召开。中药学“101计划”工作组负责人、天津中医药大学副校长邱峰，上海市教委高教处处长杨颖，我校副校长舒静出席。中药学学科“双一流”建设高校在内的七所高校核心课程负责人、相关职能部门负责人、行业专家等50余人参会。会议由我校教务处处长张亭主持。

舒静致欢迎辞，希望通过中药学“101计划”，聚焦中药拔尖创新人才培养，提升学生创新创业素养和能力，为国家创新驱动发展战略

及中医药传承创新作出更大贡献。

杨颖讲话指出，中药学基础拔尖人才培养是中医药产业链高水平发展的重要基石，希望通过此次研讨会将中药学本科教育教学改革推向新的高度，全面展现中医药院校在中医药传承和创新方面所作的探索和取得的成绩。

会上举行第三批教育部“101计划”虚拟教研室建设单位授牌仪式。中药学“101计划”项目组就《核心课程和实践项目试运行工作指南》的编制情况、《核心课程和实践项目试运行调查问卷》编制、中药药理学等核心课程和实践项目运行情况、“101计划”工作进度、天津中医药大学

学核心课程和实践项目试运行工作机制等作介绍，各课程负责人及参会代表围绕会议主题和所负责的核心课程、教材的推进情况进行广泛深入讨论。

邱峰总结指出，中药学“101计划”作为高等教育领域的一项重大工程，旨在加强中药学核心课程、核心教材、综合实践项目、一流师资队伍团队建设。各参与高校要共同努力，加强投入，在制度上给予支持和倾斜，以保证本科教育教学改革工作的顺利实施，助力中药学拔尖创新人才培养。

（教务处 中药学院）

刘平教授团队研究成果揭示 Gli1 蛋白介导 肝祖细胞发生胆管反应加重肝纤维化的新机制

本报讯 肝纤维化是各种慢性肝病向肝硬化、肝癌甚至肝衰竭发展过程中的重要病理变化。抗肝纤维化是防治慢性肝病恶性进展的有效策略，但迄今尚无美国食品药品监督管理局（FDA）批准的以肝纤维化为靶向的有效生物或化学药物。胆管反应（DR）是肝脏疾病中常见的病理变化，但 DR 促肝纤维化进展的机制尚不明确，因此准确评价 DR 在慢性肝病中的作用及相关病理机制具有重要临床价值，有助于抗肝纤维化和促肝再生开发新的治疗靶点。

基于以上研究背景，我校刘平教授团队与复旦大学上海医学院吴健教授、上海科技大学林照博助理教授开展合作研究，于3月25日在国际学术期刊 *Theranostics* (Q1区) 在线发表最新研究成果 *Hepatic progenitor cell-originated ductular reaction facilitates liver fibrosis through activation of hedgehog signaling*。该研究率先揭示了在肝纤维化进展过程中，Gli1 蛋白介导肝祖细胞（HPCs）发生 DR 加重肝纤维化的新机制，这一研究发现不仅增进了学界对肝纤维化病理机制的认识，且提示 Gli1 有望成为治疗肝纤维化的新靶点。

研究团队首先对不同病因慢性肝病患者的肝组织样本进行检测，发现 DR 出现在肝纤维化和肝硬化组织中，肝纤维化程度与 DR 程度密切相关，且这些 DR 细胞可能来源于上皮细胞粘附因子阳性（Epcam+）的 HPCs。为了进一步明确 DR 的细胞来源与其在肝纤维化进展中的作用，研究团队采用了4种不同致病因素诱导的肝纤维化啮齿类动物模型，包括四氯化碳联合二乙酰氨基砷大鼠模型（肝纤维化进展中 HPCs 激活和增殖模型，CCl₄/2-AAF）、Mdr2 基因敲除自发性原发性硬化性胆管炎小鼠模型（Mdr2^{-/-}）、胆管结扎诱导的胆汁淤积性肝纤维化大鼠模型（BDL）和西方饮食联合四氯化碳诱导的小鼠非酒精性脂肪性肝炎模型（WD-fed/CCl₄），发现在各种慢性损伤过程中，HPCs 活化、分化为反应性胆管细胞发生 DR 可促进肝纤维化进展。随后，经转录组测序及验证发现 Gli1 在肝纤维化患者肝组织和 Mdr2^{-/-} 小鼠、WD-fed/CCl₄ 小鼠肝组织中均在反应性胆管上皮细胞上表达，且在几个动物模型肝组织中表达显著上调。

为了明确 Gli1 蛋白在 HPCs 来源的 DR 致肝纤维化中的作用，研究团队在体外实验中采

用 Gli1 干扰慢病毒、小分子抑制剂 GANT61 或 Gli1 过表达慢病毒干预，发现 Gli1 可介导 HPCs 向胆管上皮细胞表型转化，在 HPCs 培养的各类器官中也发现了同样的结果。研究团队分别对 CCl₄/2-AAF 大鼠、Mdr2^{-/-} 小鼠和 BDL 大鼠给予 Gli1 干扰腺相关病毒或 GANT61 干预，证实靶向下调 Gli1 可抑制 HPCs 来源的 DR 进而减轻肝纤维化。研究还发现，在 BDL 大鼠模型中，靶向下调 Gli1 后，HPCs 向胆管细胞分化促进了肝再生，这提示精确调节 Hedgehog 信号可调控 HPCs 的分化取向。研究团队结合临床慢性肝病患者肝组织、不同因素诱导的肝纤维化啮齿类动物模型、体外 HPCs 及其类器官向胆管上皮细胞表型转化模型发现，在各种致病因素诱导的肝纤维化进展过程中，HPCs 来源的 DR 加重了肝纤维化；首次阐明 Gli1、Hedgehog 信号通路的转录因子，是 HPCs 活化、分化为反应性胆管细胞发生 DR 进而加重肝纤维化的重要介质。

该研究工作获得了国家自然科学基金重点项目/面上项目、上海市青年科技启明星计划、中国博士后科学基金、上海市超级博士后激励计划等项目的资助。

（曙光医院）

本报讯 食管癌是一种常见的消化系统恶性肿瘤。我国食管癌发病率高，且病例以食管鳞癌（ESCC）为主。因缺乏有效的分子靶点，ESCC 经过治疗预后仍不理想，患者五年生存率小于 30%。故急需加强对该病发病机理的研究，以发现新的治疗靶点。代谢重编程研究为揭示 ESCC 的病理生物学特征提供了新视角。然而，驱动 ESCC 进展的关键代谢特征仍不明确。

4月3日，龙华医院陈文连研究员团队于国际权威期刊 *Cell Death & Differentiation* 在线发表了题为 *Unveiling the methionine cycle: a key metabolic signature and NR4A2 as a methionine-responsive oncogene in esophageal squamous cell carcinoma* 的研究论文。项目团队发现 ESCC 患者的肿瘤组织中有高度活跃

的甲硫氨酸（Met）代谢，进一步发现 ESCC 细胞可大量摄取 Met 来合成甲供体——S-腺苷甲硫氨酸（SAM），然后通过“MET-TL3-RNA m⁶A-IGF2BP2”轴，上调促癌基因 NR4A2 mRNA 的稳定性和蛋白表达，最终促进 ESCC 进展。

为阐明临床 ESCC 组织中的关键代谢活性机制，项目团队纳入了1个发现队列和3个验证队列，从代谢物和代谢酶表达水平上证实患者的肿瘤组织中存在异常活化的 Met 循环通路。Met 循环通路可作为独立的临床参数预测患者的不良预后。紧接着，团队证实 ESCC 细胞可大量摄取胞外 Met 合成 SAM，促进 ESCC 恶性生长。

为揭示 Met 促进 ESCC 进展的分子机制，团队开展了深入的研究。结果提示，ESCC 细胞摄取 Met 合成 SAM 后，在 writer 酶 METTL3 介导下，上调核受体基因 NR4A2 mRNA 上的 m⁶A 甲基化，reader 蛋白 IGF2BP2 读取到该甲基化信息，上调 NR4A2 mRNA 的稳定性和蛋白表达，最后促进 ESCC 生长。功能研究发现，NR4A2 是 Met 依赖的促癌基因，对维持高 Met 条件下的 ESCC 细胞增殖是必需的。临床相关性分析发现，NR4A2 在患者的肿瘤组织中显著高表达，并且瘤内 NR4A2 水平与患者生存时间呈负相关。因此，本研究新发现的 Met 响应基因 NR4A2 是 ESCC 治疗的新靶点。

基于上述发现，团队开展了药物筛选，得出非甾体消炎药塞来昔布是 NR4A2 的有效抑制

陈文连研究员团队发现食管鳞癌嗜好甲硫氨酸 并揭示该氨基酸发挥促癌功能的关键分子靶点

剂，可结合并降解 NR4A2 蛋白，显著抑制高 Met 饮食条件下的 ESCC 肿瘤生长。

Met 的促癌功能正日益受到重视，Met 限制性饮食被用于抗肿瘤的临床前研究以及临床试验研究中。但是，Met 是一种人体必需氨基酸，发现和鉴定受 Met 调控的下游关键促癌基因并用作新型抗肿瘤靶点，有助于克服 Met 限制性饮食带来的风险。本研究发现 Met 通过“SAM-MET-TL3-RNA m⁶A-IGF2BP2”这一新型调控轴来诱导 ESCC 细胞中的 NR4A2 表达，而 NR4A2 对

Met 的促癌功能不可或缺，故靶向干预 NR4A2 可作为替代 Met 限制性饮食的抗肿瘤新策略。

龙华医院金星副研究员、南通市肿瘤医院胸外科刘雷医师、龙华医院肿瘤科刘丹医师为论文共同第一作者，陈文连为通讯作者。该研究得到国家重点研发计划项目、国家自然科学基金青年科学基金项目/面上项目、上海市炎症转化病理生物学前沿科学研究中心等支持。

（龙华医院）

张彤教授领衔主编的《中药制药工艺技术解析》（第2版）出版

本报讯 我校中药学院张彤教授和成都中医药大学吴纯浩教授联合主编的《中药制药工艺技术解析》（第2版），日前由人民卫生出版社出版。

该书顺应中药制药行业需求，紧密围绕中药制药领域的关键环节，以提出问题、分析问题、解答问题的形式，深入探讨中药制药工艺技术中的热点和难点。

本报讯 近期，龙华医院首届教学管理论坛暨“一院多区”新格局下的高质量中医临床教学研讨会举办。上海市住院医师规范化培训事务中心主任王蓉、华山医院教育处副处长黄惠、龙华医院院长陈跃来、副院长朱亮和刘萍，各带教科室教学主任、教学秘书出席。会议由龙华医院教学处处长吴晓莉主持。

陈跃来在致辞中指出，“一院多区”的教学布局不是简单复制，如何升级管理、同质化管理，促进教学质量提质增效，是新格局下医院重点探索的问题。

黄惠作主题报告，从组织架构、学科管理、数据管理、文化归属等方面介绍华山医

该书得到第1版（2003年出版）主编徐莲英教授和侯世祥教授的悉心指导与鼎力支持，由相关高校、科研院所、制药企业50余位专业人员，历时五年多，共同编写完成。全书分为上下两篇，共30章，总计132万字。上篇为基本技术篇，包括中药前处理工艺技术和中药制剂工艺技术，中药制药过程中洁净与灭菌、包装技术，中药生产全过程质量控制等。下篇为成

本报讯 近日，我校交叉科学研究院汤恣研究员和复旦大学附属华山医院姚瑜教授团队合作开发了基于生物3D打印和人工智能算法的脑胶质瘤微环境研究及药物筛选新方法。研究成果 *Integration of 3D bioprinting and multi-algorithm machine learning identified glioma susceptibilities and microenvironment characteristics* 发表于国际知名期刊 *Cell Discovery*。

脑胶质瘤是一种复杂的中枢神经系统癌症，在不同患者之间具有显著遗传和表型异质性。脑胶质母细胞瘤（GBM）是致死率最高的胶质瘤，且复发率极高。该研究呈现了一个首次将生物3D打印和人工智能两项前沿技术创新整合的实例，从实验和计算双重角度预测和评估不同治疗方法的抗肿瘤疗效，使得探索复杂、含多种细胞的 GBM 微环境特性成为可能。

研究团队从22名成人和1名儿童高级别胶质瘤患者处获取了手术切除的肿瘤组织，成功打印培养每名患者的3D微组织（PDT），并将其作为该患者的研究模型。多组学验证表明患者样本与其PDT在分子特征上高度一致，且优于基质胶培养的患者类器官（PDO）。在药物测试中，PDT能够准确反映复发性患者对金标准药物替莫唑胺的耐药性，以及对洛莫司汀更高的敏感性，证实 PDT 能够准确提示临床药物的敏感性。

研究团队同时开发了集成多种经典机器学习算法的人工智能融合模型 GlioML，在480种化合物中预测准确性优于所有单一算法。研究团队随后基于生物3D打印和 GlioML 算法来预测和评估胶质瘤患者个体药物反应的协同潜力，结果提示不同阶段的胶质瘤患者对药物反应不同。通过聚类分析，研究团队发现一类能显著抑制 GBM 肿瘤细胞的“药物分群”，为后续新药开发提供了重要线索。此外，该研究还揭示了生物3D打印 GBM 肿瘤免疫模型中，不同来源巨噬细胞能够塑造有显著差异的肿瘤微环境，可被应用于开发靶向 GBM 微环境、增强临床疗效的新策略。

汤恣为论文第一作者、共同通讯作者，姚瑜为通讯作者。该研究得到国家重点研发计划、国家自然科学基金及上海市科委、上海申康医院发展中心项目等多项资金支持和支持。（科技处 交叉科学研究院）

汤恣研究员团队开发生物3D打印与 人工智能算法研究脑胶质瘤微环境新方法