

CFTR 特异性抑制剂 CFTRinh-172 的高通量 筛选与研究进展

High-throughput screening and study of CFTR specific inhibitor-CFTRinh-172

栾 剑

LUAN Jian

(吉林师范大学生命科学学院, 吉林 四平 136000)

(College of Life Science, Jilin Normal University, Siping, Jilin 136000, China)

摘要:小分子特异性抑制剂 CFTRinh-172 是该领域科研试验的标准参照物。文章梳理归纳了多年来对 CFTRinh-172 的研究进展,从化学结构、作用机制和药代动力学,以及在霍乱、多囊肾病和白血病等恶性疾病的治疗研究和药物研发等方面,全面阐述了 CFTRinh-172 作为 CFTR 氯离子通道的特异性小分子抑制剂的重要意义,剖析其水溶性、安全性等潜在的问题。

关键词:囊性纤维化跨膜电导调节因子;CFTRinh-172;高通量筛选;小分子化合物库;分子药物靶点

Abstract: The small-molecule specific inhibitor, CFTRinh-172, is the standard reference for the researches. The progresses of CFTRinh-172 in chemical structure, mechanisms of action, and pharmacokinetics were summarizes in this review. CFTRinh-172 plays an important role in the treatment and drug development of malignant diseases such as cholera, polycystic kidney disease and leukemia. Moreover, CFTRinh-172 is the specific molecular inhibitor of the CFTR chloride channel. However, the side-effects and the poor water solubility restrict its application.

Keywords: CFTR; CFTRinh-172; High-throughput screening; Library of small molecular compounds; Molecular targets

囊性纤维化跨膜转运调节因子(cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR)是一种定位于上皮细胞顶膜的氯离子通道,在囊性纤维化、多囊肾病、分泌性腹泻等疾病的发病机制中,扮演重要的角色。遗传性致死疾病囊性纤维化,是由于 CFTR 基因的突变造成,简单一个基因位点的缺失就造成整个机体所有 CFTR 氯离子通道功能的

不足,影响着呼吸系统、消化系统、运动系统、循环系统和生殖系统的正常运作,病人平均寿命只有 30 余年。而当 CFTR 氯离子通道功能被过度激活时,会造成多囊肾病、白血病和霍乱等严重的疾病症状。因此,自 1989 年 CFTR 基因被鉴别出来之后^[1],在学界造成巨大轰动,多个团队接连报道了多项高水平的研究,对 CFTR 的认识达到了前所未有的高度^[2-5]。而能够有效调节 CFTR 氯离子通道活性的调节剂(包括激活剂和抑制剂两大类)也进入科研视野,迅速成为了科学研究和药物研发的热点。

自从 CFTR 调节剂的重要性被认知以来,相对于高亲和力和高特异性的 CFTR 激活剂的大量涌现,抑制剂的发现和研究就显得推进缓慢,因此,每一个抑制剂的发现都显得弥足珍贵。早期的 CFTR 抑制剂的两大类是芳基氨基苯甲酸盐和磺酰脲类,这些物质可以进入 CFTR 氯离子通道的空隙当中,并通过机械性的堵塞方式,暂时性地阻止流动的一价阴离子,直到抑制剂被洗脱。芳基氨基苯甲酸中典型的有 5-硝基-2-(3-苯基丙基胺)-苯甲酸(NPPB),有报道^[6]指出,该类化合物并不是 CFTR 氯离子通道特异性的抑制剂,膜片钳试验表明是对 CFTR-电压依赖性的抑制而导致 CFTR 氯离子通道的闭锁。早期的磺酰脲类化合物主要是作为抑菌剂在使用,其中格列本脲在更高浓度下可以抑制 CFTR^[7],其作用机制是通过在 CFTR 氯离子通道处于开放状态时,与孔道结合并堵塞,从而达到抑制的作用^[8]。虽然以上两类化合物可以抑制 CFTR 氯离子通道,但是,通常需要较高的浓度($>1 \times 10^{-4}$ mol)才能达到较好的效果^[9],根源在于非特异性抑制剂会同时使得其下游的多种离子通道和细胞膜表面转运子都会受到影响。这些早期发现的 CFTR 氯离子通道的阻断物是一组结构多样的带阴离子的有机大分子,表明阻断物从胞质末端进入 CFTR 氯离子通道孔隙的过程几乎没有特异性或大小区分。此外,大多数阻断剂的活性较低,而且由于简单的堵塞作用机制,这些阻断剂都是没有专一性

基金项目:吉林省教育厅“十三五”科学技术项目(编号:JKH20180795KJ);吉林师范大学博士启动项目(编号:吉师博 2016013 号);四平市科技发展计划项目(编号:2016056)

作者简介:栾剑(1981—),女,吉林师范大学讲师,博士。
E-mail: lilyjean@126.com

收稿日期:2018-06-25

的。这些 CFTR 阻断剂的低活性、低专一性的性质大大限制了它们的应用前景。此外,这些物质中的部分还阻断了其他类型的氯离子通道^[10],使得这类阻断剂特别容易影响到其他不同的离子通道。显而易见,专一性强的抑制剂无论在试验、造模还是药物研发方面都是极其重要的一个特性,然而,在当时并没有特异性的 CFTR 抑制剂被发现。

因此,对于抑制活性强、专一性高的小分子抑制剂的需求日益迫切,亟待一个全新的手段加速对潜在抑制活性的化合物进行测试和筛选。

1 CFTR 小分子抑制剂的筛选策略

1.1 小分子化合物库

天然的小分子活性化合物是当今药物研发的最主要来源,随着高通量筛选技术(High Throughput Screening, HTS)的诞生和日趋完善,使得天然活性小分子的快速高效筛选成为了可能,令全球新药的开发工作有了一个质的飞跃。基于 CFTR 抑制剂在药物发现和药理研究中日趋迫切的诉求,许多 CFTR 门控调节剂研发的相关课题组都以 ChemBridge 公司(San Diego, USA)和 ChemDiv 公司(San Diego, USA)的小分子化合物库为依托,在共计超过 150 万小分子化合物库中筛选目的药物的先导化合物及其结构类似物,并可以依据药物性质需求对化学结构进行分析乃至定制构建全新结构的化合物。

1.2 细胞系构建

Verkman 课题组^[11]创造性地构建了稳定遗传的表达人源 CFTR 基因和 H148Q 基因的 FRT 细胞系,并以此为依托进行 CFTR 特异性抑制剂的高通量筛选;这种细胞系是以人的野生型 CFTR 基因和对卤族元素敏感的绿色荧光蛋白(H148Q)基因稳定共转染的 wt-CFTR-H148Q-FRT 细胞系;从报道的稳定性数据来看,构建成功的细胞系可以至少稳定传代 15 次而不降低 YFP-H148Q 荧光效能。

1.3 高通量筛选

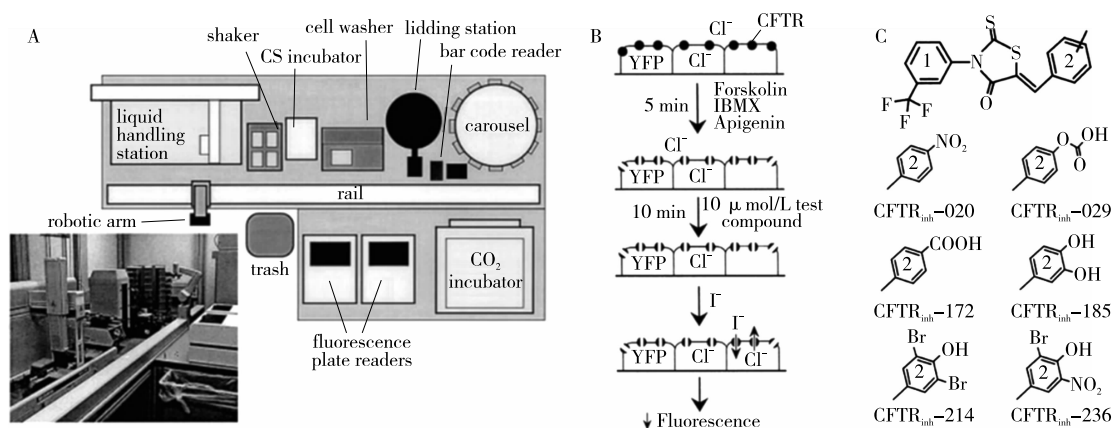
将稳定表达野生型 CFTR-YFP-H148Q 的细胞系铺板培养。空白对照组加入 50 μL saline;阴性对照组加入 50 μL

3 种混合的激活剂;阳性对照组加入 50 μL 混合的激活剂加 2×10^{-5} mol CFTRinh-172;样品组在各孔中加入 50 μL 混合的激活剂,于培养箱孵育 5 min,再加入 0.5 μL 的待测化合物。通过配备有 HQ500 / 20X 激发和 HQ535 / 30M 发射滤光片(Chroma Technology)的 Fluostar 酶标仪(BMG LabTechnologies)记录单个孔内的荧光数据变化[图 1(a)]。细胞表面的 CFTR 氯离子通道被混合的激活剂预先处理而活化,通道处于开放状态,卤族元素离子可以自由出入。由于细胞系表达的绿色荧光蛋白(H148Q)对卤族元素敏感,当卤族元素离子经由开放的 CFTR 氯离子通道进入细胞后,会使荧光猝灭。当 Fluostar 酶标仪向各个孔道逐一注入 NaI 溶液时,如果待测化合物能够抑制 CFTR 氯离子通道的活性,将会关闭离子通道,则 I^- 进入胞内的量会大幅下降,而监测结果该孔的荧光信号减弱的程度明显低于对照组[图 1(b)]。分析单通道荧光值的数据,可以高效筛选出具有抑制 CFTR 氯离子通道活性的小分子化合物。

2 噻唑烷酮小分子 CFTR 抑制剂

2.1 噻唑烷酮 CFTR 抑制剂的发现

2002 年,Verkman 课题组^[13]依托于 ChemBridge (San Diego, USA)大型的化合物库对 50 000 种构象各异的小分子化合物进行高通量筛选,最终得到 6 种 2-thioxo-4-thiazolidinone 化学结构的 CFTR 小分子抑制剂[图 1(c)]。在所有直接筛选获得的化合物中以噻唑烷酮 3-[(3-三氟甲基)苯基]-5-[(4-羧基苯基)亚甲基]-2-硫代-4-噻唑烷酮(CFTRinh-172)的活性最高。对 CFTRinh-172 的活性分析数据如下:① 在荧光细胞试验中 3×10^{-4} mol 的 CFTRinh-172 对 CFTR 介导的短路电流在 2 min 内达到最大值;② 以与电压无关的方式抑制 CFTR;③ 其抑制活性具有可逆性;④ 在细胞培养和小鼠模型中,CFTRinh-172 在高浓度下没有表现出毒害性;⑤ CFTRinh-172 的抑制作用具有高度的专一性,在完全抑制 CFTR 的浓度下,不能阻止细胞 cAMP 升高,不能抑制非 CFTR Cl^- 通道或其他相关转运蛋白;⑥ 在 6 min 内,小鼠单次腹腔注射 CFTRinh-172 (250 $\mu\text{g}/\text{kg}$) 可显著减少小肠中超



A. 自动高通量筛选的原理图^[12] B. 高通量筛选的流程^[13] C. 上部为 2-thioxo-4-thiazolidinone CFTR 抑制剂的化学构架,底部为 6 种有最好的 CFTR 抑制活性的结构类似物^[13]

图 1 高通量筛选 CFTR 氯离子通道抑制剂

Figure 1 High-throughput screening to identify CFTR inhibitors

过 90% 的霍乱毒素诱导的肠道液体分泌^[13]。CFTRinh-172 被报道之后,因其活性好专一性高引起本领域科学家的广泛兴趣,CFTRinh-172 构象和活性的种种特点陆续被揭示,被誉为 CFTR 小分子抑制剂的金标准,目前,依然是 CFTR 领域科研试验的标准参照物。

2.2 噻唑烷酮 CFTR 抑制剂的构象

噻唑烷酮是一种饱和形式的噻唑烷,它的第 4 个碳上有羰基,被认为是一种具有几乎所有生物活性类型的神奇的核^[14]。Verkman 团队^[15]合成了 58 种 CFTRinh-172 的结构类似物,以鉴定和改善具有较好水溶性的 CFTR 抑制剂。如图 2 所示,A 环 3 位上的—CF₃、B 环上含有噻唑烷酮的核心以及 C 环 4 号位上的羧基化合物对于 CFTR 的抑制作用最强。同时,还鉴定了 2 种具有很高抑制活性的化合物:Tetrazolo-172 和 Oxo-172,它们还兼具了较好的水溶性和较低的毒性,这样的结构探索使得 CFTRinh-172 成为相关 CFTR 抑制剂研究和开发的先导化合物,不断受到追捧。

2.3 噻唑烷酮 CFTR 抑制剂的作用机制

2002 年之前发现的 CFTR 抑制剂都是通过简单的机械

堵塞作用来阻断细胞质一侧的孔道,故而活性和专一性都较差。而 CFTRinh-172 分子在正常生理 pH 值下含有一个负电荷,并以一种与电压无关的方式阻断 CFTR 介导的 Cl⁻ 电流^[13]。Taddei 等^[16]指出单通道电压膜片钳数据显示 CFTRinh-172 阻断 CFTR 氯离子通道导致通道平均闭合时间延长,而不改变通道平均开放时间。这种影响是由于平均通道关闭时间延长而没有改变平均通道开放时间。短路电流试验^[17]表明抑制野生型 G551D 和 G1349D CFTR 中 Cl⁻ 电流的 CFTRinh-172 抑制效力相似;然而,对于 ΔF508CFTR,Ki 则显著降低。CFTRinh-172 的应用导致平均关闭时间的延长和频道平均开放时间的缩短。数据^[18]分析可见,CFTRinh-172 不仅仅是简单的孔隙阻断剂:① CFTRinh-172 可以同时 CFTR 氯离子通道开放和闭合 2 种不同的状态下与之结合;② CFTRinh-172 结合引发了 CFTR 蛋白的变构效应,起到抑制 CFTR 的作用,这明显与简单的堵孔的方式不同;③ CFTRinh-172 的效力与开放时间之间的关系:开放时间越长,IC₅₀ 就越低;④ 不能通过干扰 NBD 二聚体发挥作用。

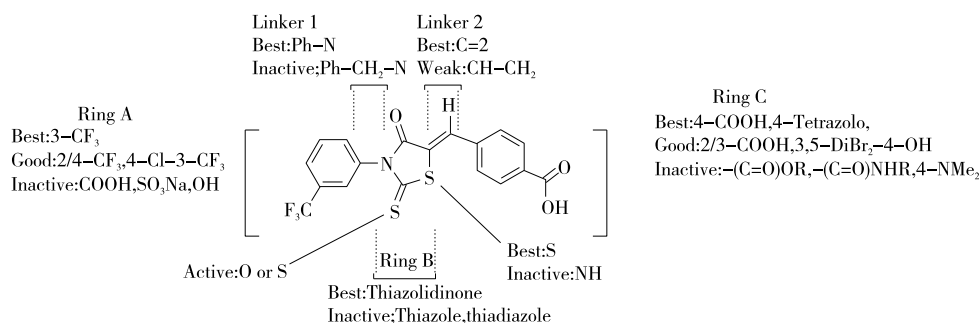


图 2 噻唑烷酮 CFTR 抑制剂的结构活性分析^[15]

Figure 2 Structure-activity analysis of thiazolidinone CFTR inhibitors

2.4 CFTRinh-172 的药代动力学研究

使用¹⁴C 标记的 CFTRinh-172,液相色谱及质谱联用以及小鼠肠道闭环模型分析研究 CFTRinh-172 药理学和啮齿动物的抗腹泻效力,发现:① CFTRinh-172 主要通过肾小球滤过而未经化学修饰而被清除;② CFTRinh-172 在小鼠静脉输注后 5 min 内在肝中累积,此时胆汁中浓度是血液的 5 倍;③ 在给药 30~240 min 时,CFTRinh-172 主要富集在肝、肠和肾中,在脑、心脏、骨骼肌和肺中几乎检测不到;④ 大鼠静脉推注后的药代动力学分析显示,分布容量为 770 mL,再分布和消除半衰期分别为 0.14, 10.30 h;⑤ CFTRinh-172 在肝微粒体中稳定;⑥ 小鼠肠道闭环模型研究表明,单次腹腔注射 20 mg 的 CFTRinh-172 可抑制霍乱毒素在十二指肠和空肠中的累积,在 6 h 后 >90%,回肠中为 60% 和结肠中则不足 10%;⑦ 在小鼠出生后 6 周内,高剂量 CFTRinh-172 给药[3 mg/(kg·d),每日 2 次剂量]没有观察到毒性^[19-20]。可以说,CFTRinh-172 的代谢稳定性、肝肠循环、肾功能减退、肠内蓄积等特性是其良好止泻作用的主要原因。

3 噻唑烷酮 CFTR 抑制剂与疾病

3.1 分泌性腹泻

前面提到,CFTR 氯离子通道是 Cl⁻ 跨越肠道上皮细胞顶膜运输的主要途径,当 CFTR 氯离子通道受到肠毒素影响而功能亢进时,Cl⁻ 等电解质由小肠上皮细胞被大量排放到肠腔,从而驱动水分在渗透压作用下流失,是分泌性腹泻发病机制的关键性节点^[21]。小分子 CFTR 抑制剂可减少动物模型中肠毒素诱导的肠道液体分泌。通过 CFTRinh-172 等专一性抑制剂关闭 CFTR 氯离子通道,在不干扰其他正常运转的离子通道和转运子的前提下,阻断电解质流失,成为治疗分泌性腹泻的新策略^[22-23]。在大鼠闭环模型中,单次腹膜内注射 200 μg 的 CFTRinh-172 阻断了 90% 以上的霍乱毒素和 70% STa 大肠杆菌毒素所诱导的肠液分泌;而在小鼠开环霍乱模型中,通过口服方法给药的 CFTRinh-172 降低了 ≥90% 的霍乱毒素诱导的肠道液体分泌量^[24]。CFTRinh-172 显著降低由 cAMP 依赖的霍乱弧菌,大肠杆菌和霍乱弧菌等病菌分泌的肠毒素引起的肠道内电解质分泌和水分流失,因此可以有效减少感染性、分泌性腹泻中的肠道液体分泌。

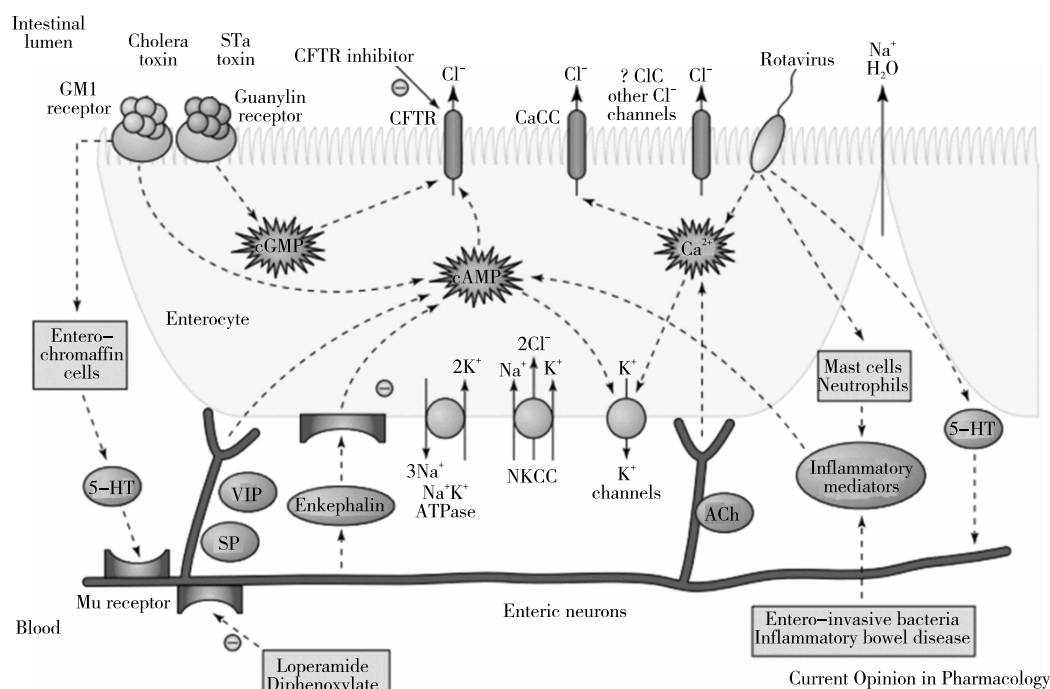
图 3 肠道分泌途径^[22]

Figure 3 Intestinal secretory pathways

3.2 多囊肾病

多囊肾病(PKD)是一种人类遗传性肾脏疾病,会导致肾功能衰竭。多囊肾病目前还没有获得批准的药物或是有效的预防策略,患者只能接受透析和肾脏移植。有报道^[25]指出 CFTRinh-172 可以在 MDCK 细胞培养模型中抑制 PKD 囊肿的生长。后续有体外试验^[26]表明,CFTRinh-172 在肾上腺器官的培养中起到延缓囊肿生长的作用。其后有数据^[27-28]显示,CFTRinh-172 在试验中几乎完全抑制囊肿生长而不影响细胞增殖,同时还表现出了对囊肿数量和胚胎肾囊肿模型生长的显著抑制;对新生儿肾特异性 PKD1 敲除小鼠进行皮下注射,治疗小鼠 7 d,对肾肿大、囊肿扩张和肾功能损害显著降低,这些结果表明 CFTR 抑制剂具有减少 PKD 中囊肿生长的潜力。需要注意的是,如果选择长期通过 CFTR 抑制剂治疗,意味着需要抑制超过九成的 CFTR 氯离子通道,而这势必会影响到呼吸系统、消化系统乃至生殖系统正常的功能。因此,CFTRinh-172 投入使用尚需进一步的临床前评估来判断。

3.3 白血病

CFTR 的异常表达或突变会导致一系列疾病,其中包括白血病^[29]和胰腺癌^[30]这样的恶性肿瘤。Yan 等^[31]报道 CFTRinh-172 可以在 K562 和 SUP-B15 细胞中降低 HDAC2 蛋白的表达,并导致 PTEN 在 mRNA 和蛋白质水平的增加以及 PDK1 和 mTOR(PTEN 的下游信号传导)活性的降低,而 MTT 试验显示 CFTRinh-172 可在 Ph⁺ 白血病细胞中增强 HDAC2 的抑制剂的抗增殖作用。CFTR 在急性髓系白血病细胞及白血病细胞中均显著呈高表达。TF1 细胞中加入 CFTR 特异性抑制剂后,细胞的活力下降,细胞凋亡率显

著增加。CFTRinh-172 可以抑制 CFTR,通过经典的 Wnt 信号通路抑制白血病细胞株 TF1 的生长,并促进其凋亡^[32]。

4 结论与展望

CFTR 功能亢进会导致分泌性腹泻(如与霍乱相关的腹泻)肠道液体分泌过多^[33]。常染色体显性遗传性多囊肾病(ADPKD)是最常见的遗传性肾病,肾上皮细胞 CFTR 介导的 Cl⁻ 转运也是常染色体显性遗传性多囊肾病(ADPKD)肾囊肿积液和生长的基础^[34]。CFTR 在这种常见和严重疾病状态中的参与使其成为治疗干预的一个有吸引力的靶点,而 CFTRinh-172 因为直接与 CFTR 蛋白相互作用,高亲和性、高专一性被证明是极其有用的试验工具和先导化合物。

近年来,在 CFTRinh-172 发现之后,高通量筛选技术已被用于识别更有效的 CFTR 抑制剂, GlyH-101^[35]、iO-WH032^[36-37]、PPQ-102^[38]、Oridonin^[39] 等小分子化合物先后被筛选面世,获得很高评价,而天然产物中的化合物,如 cocoa flavanols^[40]、EGCG 和 ECG^[41] 因为其安全性也备受肯定。其中,CFTRinh-172 抑制细胞膜细胞质侧的 CFTR,而 GlyH-101 引起膜外侧的电压依赖性阻滞,它们通过不同的机制抑制 CFTR。CFTRinh-172 已被证明能优先与开放通道结合,可能会引发构象变化,使其失活。由于不同的侧向作用,CFTRinh-172 应用于膜的胞内侧时优先, GlyH-101 应用于胞外,但是这 2 种较强的选择性抑制剂至今依然是试验中抑制 CFTR 活性的首选药物。

有报道^[42]指出 CFTRinh-172 在无 CFTR 氯离子通道蛋白表达的细胞中会诱导活性氧的产生,并导致线粒体功能的衰竭。由于存在潜在风险,对于 CFTRinh-172 的实际应用需要审慎看待,但这些试验数据与氯化物的运输损失是否有关

还有待于进一步研究。而且,一直被关注的 CFTRinh-172 水溶性差的问题也需要通过多方面的考量来解决。尽管如此,可以乐观地预见未来 10 年必将会诞生 CFTR 抑制剂新药来预防和治疗多囊肾病、腹泻病和白血病等恶性疾病,给 CFTR 相关疾病的药物研发带来光明前景。

参考文献

- [1] RIODAN J R, ROMMENS J M, KEREM B, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA[J]. *Science*, 1989, 245(4 922): 1 066-1 073.
- [2] CHENG Seng, GREGORY Richard J, MARSHALL John, et al. Defective intracellular transport and processing of CFTR is the molecular basis of most cystic fibrosis[J]. *Cell*, 1990, 63(4): 827-834.
- [3] WELSH M J, SMITH A E. Molecular mechanisms of CFTR chloride channel dysfunction in cystic fibrosis[J]. *Cell*, 1993, 73(7): 1 251-1 254.
- [4] WARD C L, OMURA S, KOPITO R R. Degradation of CFTR by the ubiquitin-proteasome pathway[J]. *Cell*, 1995, 83(1): 121-127.
- [5] STUTTS M J, CANESSA C M, OLSEN J C, et al. CFTR as a cAMP-dependent regulator of sodium channels [J]. *Science*, 1995, 269(5 225): 847-850.
- [6] WANGENMANN P, WITTNER M, DI STEFANO A, et al. Cl^- -channel blockers in the thick ascending limb of the loop of Henle Structure activity relationship[J]. *Pflügers Archiv*, 1986, 407(2): S128-S141.
- [7] SHEPPARD D N, WELSH M J. Effect of ATP-sensitive K-channel regulators on cystic fibrosis transmembrane conductance regulator chloride currents[J]. *J Gen Physiol*, 1992, 100: 573-591.
- [8] ZHEN Zhou, HU Sheng-hui, HWANG Tzyh-chang. Probing an open CFTR pore with organic anion blockers[J]. *The Journal of General Physiology*, 2002, 120(5): 647-662.
- [9] THIAGARAJAH J R, VERKMAN A S. CFTR pharmacology and its role in intestinal fluid secretion[J]. *Current Opinion in Pharmacology*, 2003, 3(6): 594-599.
- [10] MORRIS A P, SCOTT J K, BALL J M, et al. NSP4 elicits age-dependent diarrhea and Ca^{2+} -mediated I_i influx into intestinal crypts of CF mice [J]. *Am J Physiol*, 1999, 277: G431-G444.
- [11] GALIETTA L J, HAGGIE P M, VERKMAN A S. Green fluorescent protein-based halide indicators with improved chloride and iodide affinities[J]. *FEBS Lett.*, 2001, 499(3): 220-224.
- [12] MA Tong-hui, VETRIVEL L, YANG Hong, et al. High-affinity activators of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) chloride conductance identified by high-throughput screening [J]. *J. Biol. Chem.*, 2002, 277(40): 37 235-37 241.
- [13] MA Tong-hui, THIAGARAJAH Jay R, YANG Hong, et al. Thiazolidinone CFTR inhibitor identified by high-throughput screening blocks cholera toxin-induced intestinal fluid secretion[J]. *J. Clin. Invest.*, 2002, 110(11): 1 651-1 658.
- [14] ABHINIT M, GHODKE M, PRATIMA N A. Exploring potential of 4-thiazolidinone: a brief review [J]. *Int J Pharm Pharm Sci*, 2009, 1(1): 47-64.
- [15] SONAWANE N D, VERKMAN A S. Thiazolidinone CFTR inhibitors with improved water solubility identified by structure-activity analysis[J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2008, 16(17): 8 187-8 195.
- [16] TADDEI A, FOLLI C, ZEGARRA-MORAN O, et al. Altered channel gating mechanism for CFTR inhibition by a high-affinity thiazolidinone blocker[J]. *FEBS Lett*, 2004, 558(1/2/3): 52-56
- [17] AL-AWQATI Q. Alternative treatment for secretory diarrhea revealed in a new class of CFTR inhibitors[J]. *The Journal of Clinical Investigation*, 2002, 110(11): 1 599.
- [18] KOPEIKIN Z, SOHMA Y, LI Min, et al. On the mechanism of CFTR inhibition by a thiazolidinone derivative[J]. *The Journal of General Physiology*, 2010, 136(6): 659-671.
- [19] THIAGARAJAH J R, VERKMAN A S. CFTR inhibitors for treating diarrheal disease[J]. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2012, 92(3): 287-290.
- [20] SONAWANE N D, MUANPRASAT C, NAGATANI R, et al. In vivo pharmacology and antidiarrheal efficacy of a thiazolidinone CFTR inhibitor in rodents [J]. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2005, 94(1): 134-143.
- [21] BARRETT K E, KEELY S J. Chloride secretion by the intestinal epithelium (molecular basis and regulatory aspects) [J]. *Annu Rev Physiol*, 2000, 62: 535-572.
- [22] THIAGARAJAH J R, VERKMAN A S. CFTR pharmacology and its role in intestinal fluid secretion[J]. *Current Opinion in Pharmacology*, 2003, 3(6): 594-599.
- [23] THIAGARAJAH J R, VERKMAN A S. New drug targets for cholera therapy[J]. *Trends in Pharmacological Sciences*, 2005, 26(4): 172-175.
- [24] THIAGARAJAH J R, BROADBENT T, HSIEH E, et al. Prevention of toxin-induced intestinal ion and fluid secretion by a small-molecule CFTR inhibitor[J]. *Gastroenterology*, 2004, 126(2): 511-519.
- [25] LI Hong-yu, FINDLAY I A, SHEPPARD D N. The relationship between cell proliferation, Cl^- secretion, and renal cyst growth: a study using CFTR inhibitors[J]. *Kidney Int*, 2004, 66: 1 926-1 938.
- [26] MAGENHEIMER B S, ST JOHN P L, ISOM K S, et al. Early embryonic renal tubules of wild-type and polycystic kidney disease kidneys respond to cAMP stimulation with cystic fibrosis transmembrane conductance regulator/ Na^+ , K^+ , 2Cl^- co-transporter-dependent cystic dilation [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2006, 17: 3 424-3 437.
- [27] SHIBAZAKI S, YU Zhi-heng, NISHIO S, et al. Cyst formation and activation of the extracellular regulated kinase pathway after kidney specific inactivation of Pkd1[J]. *Hum Mol Genet*, 2008, 17: 1 505-1 516.
- [28] YANG Bao-xue, SONAWANE N D, ZHAO Dan, et al. Small-molecule CFTR inhibitors slow cyst growth in polycystic kidney disease[J]. *Journal of the American Society of Nephrology*,

- 2008, 19(7): 1 300-1 310.
- [29] YANG Xi, GONG Yu-ping. The High Expression of CFTR in Ph⁺ acute leukemia regulates the BCR-ABL and Wnt/-Catenin signaling pathway via interaction with PP2AProtein[J]. Blood, 2015, 126(23): 1 252.
- [30] MCWILLIAMS R R, PETERSEN G M, RABE K G, et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator CFTR gene mutations and risk for pancreatic adenocarcinoma[J]. Cancer, 2010, 116: 203-209.
- [31] YAN Tian-you, LENG Ya-mei, YANG Xi, et al. High-expressing cystic fibrosis transmembrane conductance regulator interacts with histone deacetylase 2 to promote the development of Ph⁺ leukemia through the HDAC2-mediated PTEN pathway[J]. Leukemia Research, 2017, 57: 9-19.
- [32] 南虎松, 尹明姬, 金春姬. CFTR 对 TF1 细胞活力和凋亡的影响及相关机制[J]. 中国病理生理杂志, 2017, 33(12): 2 202-2 207.
- [33] FIELD M. Intestinal ion transport and the pathophysiology of diarrhea[J]. J Clin Invest, 2003, 111: 931-943.
- [34] TERRY S, HO A, BEAUWENS R, et al. Fluid transport and cystogenesis in autosomal dominant polycystic kidney disease[J]. Biochim Biophys Acta, 2011, 1812: 1 314-1 321.
- [35] MUANPRASAT C, SONAWANE N D, SALINAS D, et al. Discovery of glycine hydrazide pore-occluding CFTR inhibitors: mechanism, structure-activity analysis, and in vivo efficacy[J]. The Journal of General Physiology, 2004, 124(2): 125-137.
- [36] HOSTOS Eugenio L de, CHOY Robert K M, NGUYEN Tue. Developing novel antisecretory drugs to treat infectious diarrhea[J]. Fr Mdnl Hmry, 2011, 3(10): 1 317-1 325.
- [37] SCHWERTSCHLAG U, KUMAR A, KOCHHAR S, et al. Mo1675 pharmacokinetics and tolerability of iOWH032, an inhibitor of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) chloride channel, in normal volunteers and cholera patients[J]. Garonology, 2014(5 suppl 1): S-633-S-633.
- [38] TRADTRANTIP Lukmanee, SONAWANE N D, NAMK-UNG Wan, et al. Nanomolar potency pyrimido-pyrrolo-quinoxalinedione CFTR inhibitor reduces cyst size in a polycystic kidney disease model[J]. Journal of Medicinal Chemistry, 2009, 52(20): 6 447-6 455.
- [39] LUAN Jian, ZHANG Yao-fang, YU Bo, et al. Oridonin: A small molecule inhibitor of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) isolated from traditional Chinese medicine[J]. Fitoterapia, 2015, 100: 88-94.
- [40] SCHUIER M, SIES H, ILLEK B, et al. Cocoa-related flavonoids inhibit CFTR-mediated chloride transport across T84 human colon epithelia[J]. The Journal of Nutrition, 2005, 135(10): 2 320-2 325.
- [41] CHEN Lei, YU Bo, ZHANG Yao-fang, et al. Bioactivity-guided fractionation of an antidiarrheal chinese herb rhodiola kirilowii (regel) maxim reveals (-)-epicatechin-3-gallate and (-)-epigallocatechin-3-gallate as inhibitors of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator[J]. PloS One, 2015, 10(3): e0119122.
- [42] KELLY M, TRUDEL S, BROUILLARD F, et al. Cystic fibrosis transmembrane regulator inhibitors CFTRinh-172 and GlyH-101 target mitochondrial functions, independently of chloride channel inhibition[J]. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2010, 333(1): 60-69.

●欢迎订阅 发布广告

- 中文核心期刊
- 中国科技核心期刊
- RCCSE中国核心学术期刊
- 国内外公开发行人刊
- 入选《中国知识资源总库·科技精品期刊》
- 《中国学术期刊综合评价数据库》来源期刊
- 《中国期刊网》全文数据库收录期刊
- 万方数据—数字化期刊群全文收录期刊
- 俄罗斯《文摘杂志》(AJ, VINITI) 收录期刊
- 美国《化学文摘》(CA) 收录期刊
- 波兰《哥白尼索引》(IC) 收录期刊
- 美国《食品科技文摘》(FSTA) 收录期刊
- 美国《全球健康》(Global Health) 收录期刊
- 美国《国际农业与生物科学研究中心》(CABI) 收录期刊
- 美国《乌利希指南》(UPD) 收录期刊

《中国调味品》CHINA CONDIMENT

《中国调味品》杂志是中文核心期刊。于1976年创刊, 是调味品行业国内外公开发行的专业技术刊物。三十多年来本刊本着为行业服务, 推动行业技术进步的宗旨, 以先进性、实用性、信息量大的特点办刊, 受到业内人士欢迎。

《中国调味品》主要刊载食品添加剂、酱油、食醋、盐、酱腌菜、豆腐乳、方便面、香辛料、鲜味剂、甜味剂、核苷酸、复合调味料及有关调味技术等领域的新技术、新工艺、新设备等内容。设有“基础研究”、“技术研发”、“分析检测”、“食品添加剂”、“专论综述”等专栏。

有人用调味品 食品文章

刊号: ISSN 1000-9973 邮发代号: 14-13 月刊 大16开 正文200页 15.00元/期 180.00元/年
CN 23-1299/TS

投稿网站: www.zgtwp.cn 邮箱: zgtwp1976@vip.163.com

地址: 哈尔滨市南岗区西大直街331号方舟大厦C座17楼

联系电话: 0451-53627188 0451-53627988

《中国调味品》杂志社 全国调味品科技情报中心站

中国油脂 (月刊)

国内邮发代号 52-129 国外发行代号 M5889

追踪学科发展动态 报道行业最新成果 关注油脂发展热点 共谋行业创新未来

- << 全国中文核心期刊
- << 中国科技核心期刊
- << 中国科学引文数据库核心期刊
- << 中国核心期刊
- << 中国精品科技期刊
- << 中国期刊方阵双效期刊
- << 第二届国家期刊奖百种重点期刊
- << 第三届国家期刊奖百种重点期刊



- << 美国《化学文摘》(CA) 收录期刊
- << 俄罗斯《文摘杂志》(AJ) 收录期刊
- << 美国《剑桥科学文摘》(CSA) 收录期刊
- << 日本《科学技术文献速报》(CBST) 收录期刊
- << 英国《农业与生物科学研究中心文摘》(CABA) 收录期刊

主要栏目

专题论述/油脂加工/油脂化学/油脂深加工/油料资源/油脂营养/油脂安全/综合利用/检测分析/应用技术/生物工程等。

欢迎关注官方微信和微博



各地邮局均可订阅, 我社常年办理邮购及逾期补订

大16开本 每本20元 全年240元

■银行转账: 开户单位: 西安中粮工程研究设计院有限公司

账号: 3700021709088100275 开户行: 工行西安市西关支行

地址: 陕西省西安市劳动路118号

电话: 029-88653157/88621360

E-mail: zyzzoil@163.com

邮编: 710082

传真: 029-88625310

网址: www.chinaoils.cn