

# 福建省药理学学科发展报告

福建省药理学学会

[摘要] 福建省药理学学科的发展对于提高福建人民群众合理用药水平,促进医药企业新药研发,以及推动海西生物医药产业的发展,具有重要的意义。福建省药理学学科在学科建设、人才培养和平台建设方面已取得一定成效,在药物靶点与先导化合物研究、中药与天然药物研究、小分子药物研究、基因药物研究和海洋药物研究等领域取得了初步成果。福建省药理学学科将继续依托福建省药理学学会平台,促进药理学学术交流,加强药理学分支学科与专业委员会建设,充分发挥学科优势,服务福建经济建设与社会发展。

[关键词] 药理学 学会 学科发展

药理学是药学与医学的桥梁学科,对临床合理用药、开发新药具有重要的指导作用<sup>[1]</sup>。药理学学科的发展对于提高合理用药水平,促进新药研发,以及推动生物医药产业的发展具有重要意义。1985年,中国药学会药理专业委员会与中国生理学会药理专业委员会合并成立中国药理学学会,有力推动了我国的药理学学科发展。此后,全国许多省、直辖市也相继成立了省级药理学学会。

长期以来,我省的药理学是隶属于福建省药学会的二级专业委员会,在福建省药学会的领导下,我省药理学学科得到了长足发展,学术交流活跃,水平不断提高,队伍不断壮大。为了进一步促进我省药理学学科的发展,2012年,由福建医科大学、福建省药检所、福建省妇幼保健院、福建卫生职业技术学院及福建仙芝楼生物科技有限公司等5家单位为发起单位筹备成立了福建省药理学学会,并于同年11月17日召开了学会成立暨第一次会员代表大会,经过大会选举,产生了福建省药理学学会第一届理事以及领导机构,许建华教授当选福建省药理学学会首任理事长。

福建省药理学学会的成立推动了我省药理学学科的发展。截至目前为止,学会共有388位个人会员,其中女性会员172人,占总人数的44%,具有高级职称会员89人,占总人数的23%,学生会员91人。团体会员4家,分别是福建医科大学、福建卫生职业技术学院、漳州片仔癀药业股份有限公司、福建南方药业有限公司。2012年11月17日召开了第一次学术研讨会,邀请了18位专家、学者作了大会学术交流报告。中国药理学学会理事长、中科院药物研究院副院长杜冠华教授作了题为《新药临床前研究的药理学关键问题探讨》的专题报告。2014年11月28日,第二次学术研讨会召开,邀请了19位专家、学者作了大会学术交流报告。中国工程院院士、中科院上海药物研究所丁健教授、台湾嘉南药理大学李

冠汉教授、中山大学肿瘤防治中心符立梧教授、复旦大学药学院杨永华教授等做了专题报告。

新成立的福建省药理学学会与福建省药学会应用药理专业委员会实现了合署办公与资源共享,根据海峡西岸经济区建设与发展的需要,不断扩大我省药理学研究与服务领域,进一步团结全省药理学工作者,开展广泛的学术活动,促进省内外药理学工作者的学术交流和合作,努力推进与台湾药理学工作者的合作与交流,共同为福建药理学工作者提供更加广阔的交流平台与发展空间,全面提高福建药理学的科研、教学、应用水平,共同推动我省的药理学学科的发展,促进新药研发和医药科技进步,为福建省生物医药经济的发展贡献力量。

## 1 福建省药理学学科发展现状

福建药理学学科最初是伴随着医学教育的发展而诞生的。1954年,福建医学院建立了药理学教研室,是福建省药理学学科发展的起点。随后,福建中医学院、福建卫生学校等院校也组建了相应的药理学教学队伍,形成了早期药理学学科发展的雏形。在药理学研究方面,我省的医学院校以及福建省医学科学研究所、福建省中医药研究院等科研单位相继建立了药理学研究室。改革开放以来,随着我省高等教育事业的发展,药理学学科在厦门大学、福州大学、华侨大学等综合性大学以及莆田学院等新建本科院校中得到长足发展。

目前,我省在肿瘤药理、神经精神药理、心血管药理、蛇毒生物肽药理、药检药理、新药非临床安全性评价以及临床药理等领域进步显著。全省开设《药理学》课程的大中专院校共有14所,药理教师队伍约有180人,从事药理学相关学科的研究院所共20家,药理科研人员约有100人;各级医院从事与药理相关医务工作人员约200人;各制药企业从事

药品研发及质量控制等相关工作的人员约 200 人；省市级食品药品监督管理局不良反应监控中心等政府部门工作人员约 80 人；据不完全统计，全省药理学工作者合计约 700 余人，队伍还将不断壮大。自 2000 年以来，随着我省医药经济和医药产业的蓬勃壮大，药理学的发展也进入了快车道，学会会员共承担国家、省部级科研课题 200 余项，出版专著和教材 50 余部，在国内外刊物发表论文 800 多篇，获国家、省、厅级科技进步奖 30 多项。

## 2 学科建设与人才培养

福建药理学学科具备药学一级学科硕士点、药理学二级学科博士点，药理学省级重点学科，形成由省高校科技创新团队、省高校药理学教学团队、长江学者特聘教授、闽江学者特聘教授、“新世纪百千万人才工程”国家级人选、国家有突出贡献中青年专家、全国优秀教师、省高校教学名师、福建省首批科技创新领军人才、福建省首批海西产业人才高地领军人才、福建省高等学校新世纪优秀人才支持计划、福建省高校杰出青年科研人才培育计划人选、享受国务院特殊津贴专家等高层次人才组成的学科队伍。学科成员还担任教育部药学教指委、中国药理学会常务理事、中国药理学会肿瘤药理专业委员会副主任委员以及中国药理学会神经精神药理专业委员会等全国性专业委员会委员等学术兼职，在国内有较高的影响力。长期以来，本学科为我省医药卫生事业培养了大批药理学高级人才。

## 3 平台建设

药理学学科与新药研究相关学科整合构建了我省新药研发链，建成了创新药物的研发平台，重点构建了抗肿瘤药物研究、老年医学与药学研究、神经精神药物研究、生物肽生化药理研究等稳定的主要学科研究方向，并形成了明显的特色和优势。建立了科学、先进的中药化妆品的技术平台，例如美白研究平台、除皱抗衰老研究平台、养发护发防脱研究平台等，通过大量检索中医古方、宫廷美容药方及国外最新医学文献选择健康安全的植物药，通过平台筛选具有美容作用的植物提取物及单体，并进行深入研究，认真比对，提供最优秀产品。目前实验室已获得企业 250 万元经费支持。

## 4 研究领域与成果

### 4.1 药物靶点与先导化合物研究

(1) 新结构类型的 Hsp90 抑制剂先导物的发现与研究。在国际上首次发现天然化合物姜黄素 (Curcumin, Cur) 是新结构类型的 Hsp90 抑制剂，得到国际同行的认可。首次发现 Cur 对慢性粒细胞白血病 (CML) 有特殊的治疗意义，获国

家发明专利授权 (ZL00131104.2)。Cur 与 Hsp90 蛋白的 N 端之间存在显著的结构互补性；Cur 与 Hsp90 N 端蛋白片段 (NHsp90) 能够直接结合，并抑制 Hsp90 的功能。这一特性有助于克服伊马替尼耐药性，与伊马替尼联合应用对 CML 干细胞和伊马替尼耐药细胞有显著的协同抑制作用<sup>[2]</sup>。该研究团队发表 SCI 论文 8 篇，其中一篇发表于国际权威刊物 *Leukemia*，获得德彪中国奖、福建省优秀博士论文一等奖、全国优秀博士论文提名奖、福建省科技进步二等奖、福建医学科学一等奖、福建省自然科学三等奖等成果。

Cur 的研究：由于 Cur 成药性不足，以 Cur 为先导，设计合成了 5 个系列共 90 个衍生物，其中新化合物 30 个，并采用分子靶点与药效、药代联合筛选的新策略、新方法，从合成的系列新化学实体中发现了具抗肿瘤活性的候选分子。该研究团队已获得国家专利授权 6 项，申报国际 PCT 专利 1 项；系列研究得到 4 项国家自然科学基金和 1 项国家重大新药创制重大专项的资助。

(2) PPAR $\alpha$  激动剂的研究。PPAR $\alpha$  是一类由配体激活的核转录因子，属 II 型核受体超家族成员，与脂肪酸代谢密切相关。PPAR $\alpha$  激动剂能显著降低血浆甘油三酯 (TG) 的水平，增加高密度脂蛋白 (ML) 的水平。OEA 是一种天然的脂肪酸乙醇胺 (FAEs)、一种内源性油脂，对 PPAR $\alpha$  的亲合力很高，在抑制饮食方面有惊人的功能<sup>[3-5]</sup>。基于 OEA 的分子结构，该研究团队设计和合成了一系列 OEA 衍生物，期望这类药物能减少血清胆固醇和甘油三酯的含量，即可以降低血脂，成为一类新的心血管先导药物。

(3) 心血管疾病机制及相关药物研究。建立在体及离体动脉粥样硬化模型等心血管疾病模型，研究其基因及蛋白的表达变化，探索这些疾病发病的分子机制，从天然药物及合成药物中寻找创新药物及其先导化合物，对先导化合物进行结构修饰和活性筛选，研究其构效关系，以求从分子水平上阐明药物影响机体功能和机体处理药物的作用原理，在此基础上研发可能的新型抗动脉粥样硬化症先导药物<sup>[6]</sup>。该研究团队获得国家自然科学基金面上项目 2 项，发表相关 SCI 研究论文 4 篇，其中 II 区以上 SCI 论文 1 篇；已申报化合物合成及应用专利 3 项。

(4) 脑血管疾病及相关药物研究。建立在体及离体脑缺血模型，以分子生物学、细胞生物学、分子药理学为手段研究脑缺血损伤的发病机制，寻找脑缺血治疗的可能靶点，在此基础上研发可能的抗脑缺血损伤药物<sup>[7]</sup>。该研究团队获得国家自然科学基金青年项目 1 项，发表相关 SCI 研究论文 2 篇，其中 II 区以上 SCI 论文 2 篇；已申报化合物合成及应用专利 2 项。

(5) 内源性大麻素研究。以内源性大麻素水解酶为新型

抗炎镇痛类药物开发靶点,设计合成出400余个酶抑制剂,开发出系列可应用于系统给药的NAAA抑制剂,IC<sub>50</sub>值降至纳摩尔级别;FAAH抑制剂的IC<sub>50</sub>值可降低至皮摩尔级别。目前部分先导化合物正在进行药效学、毒理学、药物代谢等临床前研究。该研究团队获得国家自然科学基金面上项目2项,发表相关SCI研究论文7篇,其中II区以上SCI论文3篇,已申报化合物合成及应用专利5项。

#### 4.2 中药与天然药物的研究

(1) 雷公藤抗肿瘤研究。从雷公藤中提取纯化得到雷公藤内酯醇,对人结肠癌裸小鼠移植瘤模型的效果明显强于5-氟尿嘧啶、奥沙利铂,且能增强奥沙利铂的体内外抗癌作用,作用机理与下调HSP70的表达,进而上调Bax/Bcl-2比例、促进突变型p53蛋白降解、破坏溶酶体结构有关。该研究能够开发成为抗消化道肿瘤的一类新药,得到省科技重大专项的资助。

(2) 灵芝抗肿瘤研究。从灵芝中得到灵芝抗肿瘤水溶性组分和脂溶性组分,将二者按最佳配比混合后组成灵芝的抗肿瘤组分中药,对小鼠肿瘤模型的口服抗肿瘤强度是灵芝醇水提取物的50倍以上,且化学成分类别明确,提取工艺简单,质量可控,药效较好,可望开发成组分中药。该研究得到国家自然科学基金、国家国际合作专项和省产学研重大项目的资助,获得国家发明专利1项。

(3) 钩吻生物碱的研发。近年来,我省科研人员探索钩吻生物碱单体抗神经精神疾病作用及其机制,进行相关的创新药物研发,取得显著进展。福建医科大学率先采用高速逆流色谱等技术,从本地盛产的钩吻分离纯化获得钩吻素子等钩吻生物碱单体,其制备工艺已获得国家发明专利授权,并发现2种新的钩吻生物碱单体;同时,首次报道钩吻素子等钩吻生物碱单体具有抗神经病理性疼痛、慢性炎性疼痛作用以及抗焦虑作用、抗类风湿性关节炎作用,申报相关的药物功效用途国际发明专利1项、国家发明专利4项,其中2项国家发明专利获得授权。目前正在寻找合作企业,希望能尽快开展临床前研究。

(4) 蛇毒生物肽生化药物研究。对蝮蛇、尖吻蝮、圆斑蝮、眼镜蛇和眼镜王蛇等我国主要的毒蛇蛇毒进行分离、纯化、酶学性质和药理学活性研究。特别是对尖吻蝮蛇的抗血栓组分、眼镜蛇毒的抗肿瘤组分和圆斑蝮蛇毒中的磷脂酶A<sub>2</sub>进行了深入研究,达到了国内领先水平,发表相关论文近100篇,并开发出一个抗血栓药——蕲蛇酶(二类新药),具有较高的社会效益和经济效益,是一项具有创新意义的优秀成果。目前开发的蛇毒抗癌成分——延福蛇毒胶囊和眼镜蛇细胞毒素,已完成药学、药效学和药动学研究,拟申报国家药监局审批上临床研究;此外,研发中蛇毒活性成分——凝血

X因子激活剂、解离素、神经生长因子、神经毒素、补体激活因子等均显示出良好的应用前景。相关研究申请了2项发明专利,获福建省科技进步二等奖1项和三等奖2项。

(5) 植物核糖体失活蛋白研究。相关课题组与中国科学院福建物质结构研究所合作开展“从植物中分离和筛选有抗肿瘤活性的核糖体失活蛋白”研究工作已14年,先后纯化了八棱丝瓜蛋白和南瓜蛋白等多种新型的核糖体失活蛋白。在多个国家自然科学基金课题和省、校级课题的资助下,系统地开展了南瓜蛋白的结构与抗肿瘤作用的研究工作,培养出南瓜蛋白单晶,测定了一级、二级和三级结构,测定了南瓜蛋白在体外及小鼠体内的抗肿瘤作用及作用机制。南瓜蛋白对体外培养的多种肿瘤细胞株具有明显的增殖抑制和诱导凋亡作用(IC<sub>50</sub>均<1μmol/L),活性比天花粉蛋白强1~6倍,而对人正常肝细胞株和外周血淋巴细胞的抑制作用较小,表现出明显的选择性;南瓜蛋白在小鼠体内对多种肿瘤(包括人肝癌、胰腺癌及慢粒的原位模型)具有显著的抑制作用;南瓜蛋白能在蛋白表达水平下调慢性粒细胞白血病细胞的BCR/ABL、胰腺癌细胞的EGFR等重要分子。相关研究共发表了20余篇学术论文,申请了10项发明专利(已授权6项)。

(6) 中药积雪草、墨旱莲、玛咖的研究。对积雪草、墨旱莲<sup>[8]</sup>、玛咖进行了化学成分及抗动脉粥样硬化、骨质疏松等药效学研究及作用机制研究,获得厦门市海峡中医药平台支持及企业经费支持,发表论文4篇,其中SCI论文2篇,1篇为JCR2区。

(7) 东方肉穗草的研究。对福建省地产药材东方肉穗草进行深入的化学成分及药效学研究,首次系统报道其黄酮及多酚类有效成分,并在免疫、肿瘤等领域的应用进行了机制研究。在此基础上获得福建省自然科学基金资助1项,发表论文6篇。

#### 4.3 小分子药物的研究

(1) 以Hsp90为靶点的1.1类抗肿瘤候选药物的研究。Hsp90抑制剂的多靶点抗肿瘤作用引起国际制药巨头的高度重视,该项目是在长期进行Hsp90抑制剂研究的基础上,使用新技术、新策略发现具有新结构、新机理的多靶点抗肿瘤1.1类候选药物,与伊马替尼比较,在抗T315I点突变耐药方面具有优势,在体内外抗肿瘤活性、对Hsp90的抑制强度以及药代特性方面具有显著的优势。与Hsp90结合的能力强于Hsp90 N端抑制剂VER49009,对Hsp90相关的多条信号通路具有抑制作用,对K562、SW480等多种肿瘤细胞有较强的杀伤作用,尤其是对伊马替尼高度耐药的T315I点突变细胞敏感,对CML干细胞与正常细胞具有选择性。该研究已获得2项发明专利,申报1项PCT国际专利,拥有自主知识产权,2012年获得国家重大新药创制科技重大专项资助。

(2) 抗肿瘤转移新药的研究。干预肿瘤手术后再转移的源头新药——美她司酮(化学 1.1 类)的注册研究已纳入国家重大新药创制科技重大专项备选库项目。该研究申报了 2 项专利,并完成了美她司酮的药学研究,包括中试合成、纯度、理化性质和溶解度研究。药效学试验表明,美她司酮显著作用于细胞粘附分子、病灶粘附激酶、整合素、p53 和 Bcl-2 等靶点,从而抑制肿瘤细胞的迁移、在血管内膜的粘附、在动物体内的转移<sup>[9-10]</sup>,还完成了小鼠急性和 30 天毒性试验。

(3) 治疗肺动脉高压及慢性阻塞性肺病新药的研究。斯诺普利是具有—氧化氮(NO)和血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)性质的治疗肺动脉高压及慢性阻塞性肺病的新药<sup>[11-14]</sup>,2015年纳入了国家重大新药创制科技重大专项备选库项目。

#### 4.4 基因药物的研发

目前,全球临床化的基因药物的发展瓶颈是基因药物的载体。AAV 是目前最理想的基因药物载体之一,但是不能大规模 GMP 生产,AAV 免疫原性副作用严重阻碍了临床试验的进行。在国家国际科技合作项目、“863”专项资助下,我省科研人员发明一种全新包装技术(即 VV-Ad/AAV 系统)GMP 生产 AAV,不但从源头完全清除野生型病毒污染,而且产量增加 10 倍,可达 1016vg/批规模,解决了大规模 GMP 生产和降低了 AAV 免疫原性的问题。目前已拥有一批具有自主知识产权、可供临床前和临床 I 期试验的基因药物和小分子药物。

利用 rAAV 携带治疗基因 Kallistatin 明显抑制了肝癌移植瘤的生长,肿瘤微血管密度明显降低,并且首次发现 Kallistatin 可以抑制肿瘤细胞的增殖<sup>[15]</sup>,获得 2 项国家发明专利和获得国家重大专项资助。

将 rAAV2/5-TRAIL 114-281 靶向传递至肺癌模型小鼠,结果血清中出现 TRAIL 三聚体,肿瘤生长速率显著减慢,生存时间显著延长。有关结果发表于权威的国际肿瘤研究刊物 Cancer research、Hepatology、International Journal of Cancer 等杂志。2007 年,以 rAAV- sTRAIL 和 rAAV- Kallistatin 为基因药物申请了“863”项目“肺癌靶向性广谱基因治疗药物的临床前研究”。

利用 rAAV 生物纳米载体携带抗血管生成因子 vasostatin,不但能抑制肺癌原位肿瘤的生长,更重要的是能抑制肺癌的转移,有关结果发表于 Clinical Cancer Research。

在毒性和胆固醇肝纤维化小鼠模型上,证明 rAAV-Cygb 可以减少 HSC 的硬化以及细胞间骨架的沉积,无论在肝损伤前还是损伤后给药均有显著治疗作用<sup>[16-19]</sup>。这一重要创新成果已申报美国、欧盟、日本、中国专利,并获得中国专利授权。

#### 4.5 海洋药物的研究

在福建省人民政府《关于加快医药产业发展的十二条措施》号召下,我省科研人员研发海藻多糖和生物碱的海洋药物,重点针对恶性肿瘤的术后转移和心脑血管疾病的防治。以此项目为契机,鉴于海洋生态环境的特殊性(高盐度,高压,缺氧,避光)和资源采集的非陆地性,实现现有植物药研发平台向海洋药物研发平台的系统改造、兼并和升级,产生出具有自主知识产权和产业化前景良好的海洋新药。

#### 5 学术交流

2014 年,我省邀请了包括美国 Douglas D. Thomas 博士、Lin L. Mantell 博士,香港中文大学药学院左中教授,美国 NIH 的 Ruin Moaddel 博士等境外学者到福建讲学。

#### 6 福建省药理学科的发展思路

##### 6.1 以学会为平台,促进我省药理学的发展

药理学科是一门医学与药学、基础与临床交叉的学科。由于药理学会是新成立不久的省级学会,有许多相关专业的学者们尚未知晓,下一步应开通网页或期刊通讯,号召更多的专业人士共同参与药理学科的建设与发展,促进我省药理学科的全面发展与均衡发展。

##### 6.2 加强药理学分支学科与专业委员会建设

根据药理学科发展的现状和医药卫生事业与医药产业发展的需求,我省应加强临床药理、毒理与安全用药、中医中药药理、肿瘤药理、神经药理、抗炎免疫药理等分支学科的建设,在条件成熟时建立相应的专业委员会,促进学科特色的形成。

##### 6.3 发挥学科优势,服务经济建设与社会发展

在新药研究方面,我省相对比较滞后,我们应积极鼓励校企合作,鼓励药理学工作者深入企业,开展咨询,举办各种讲座,与企业共同研究开发新的药品或保健食品,为我省医药创新体系的建设贡献力量。

药理学知识是执业药师的核心知识,目前我省执业药师不仅数量不足,而且从业人员中药学知识,尤其是药理学知识匮乏。药理学会应发挥专业优势,与有关行业协会定期举办各种培训班或专题讨论会,帮助药品流通领域中从业人员学习合理用药的有关专业知识,提高安全用药的水平。

#### 参考文献:

- [1] 朱依淳,殷明.药理学[M].北京:人民卫生出版社,2012.
- [2] Lixian Wu,Jing Yu,Ruijia Chen, et al. Dual Inhibition of Ber-Abl and Hsp90 by C086 Potently Inhibits the Proliferation of Imatinib-Resistant CML Cells[J]. Clinical Cancer Research, 2015, 21(4): 833-843.

- [3] Cai Xia Chen ,Li Chao Yang ,Xu Dong Xu, et al. Effect of propane-2-sulfonic acid octadec-9-enyl-amide on the expression of adhesion molecule in human umbilical vein endothelial cells[J]. European Journal of Pharmacology, 2015 (756): 15-21.
- [4] Lichao Yang , Han Guo , Hao Zhou , et al. Chronic oleoylethanolamide treatment improves spatial cognitive deficits through enhancing hippocampal neurogenesis after transient focal cerebral ischemia[J]. Biochemical Pharmacology, 2015(94): 270-281.
- [5] Yu Zhou, Lichao Yang, Ang Ma, et al. Orally administered oleoylethanolamide protects mice from focal cerebral ischemic injury by activating peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$ [J]. Neuropharmacology, 2012(63):242-249.
- [6] Yun Zhao, Lu Peng, Li-chao Yang, et al. Wedelolactone Regulates Lipid Metabolism and Improves Hepatic Steatosis Partly by AMPK Activation and Up-Regulation of Expression of PPAR $\alpha$ /LPL and LDLR[J]. PLOS ONE , 2015, 10(7).
- [7] Yu Zhou, Xue-mei Zhang, Ang Ma, et al. Orally administrated pterostilbene attenuates acute cerebral ischemia-reperfusion injury in a dose- and time-dependent manner in mice[J]. Pharmacology, Biochemistry and Behavior, 2015(135): 199-209.
- [8] Yun Zhao, Lu Peng, Wei Lu, et al. Effect of Eclipta prostrata on lipid metabolism in hyperlipidemic animals[J]. Experimental Gerontology, 2015 (62): 37-44.
- [9] Wang, J., et al. Synthesis, spectral characterization, and in vitro cellular activities of metapristone, a potential cancer metastatic chemopreventive agent derived from mifepristone (RU486)[J]. AAPS Journal, 2014 (16): 289-298.
- [10] Chen, J.-Z., et al. A novel UPLC/MS/MS method for rapid determination of metapristone in rat plasma, a new cancer metastasis chemopreventive agent derived from mifepristone (RU486)[J]. Journal of pharmaceutical and biomedical analysis, 2014(95): 158-163.
- [11] Nguyen D.X., Bos, P.D., Massague, J. Metastasis: from dissemination to organ-specific colonization[J]. Nat Rev Cancer, 2009(9): 274-284.
- [12] Sethi, N. , Kang, Y. Unravelling the complexity of metastasis-molecular understanding and targeted therapies[J]. Nat Rev Cancer, 2011(11): 735-748.
- [13] Plaks V., Koopman C. D, Werb Z. Cancer. Circulating tumor cells[J]. Science, 2013(341): 1186-1188.
- [14] Chaffer C. L. , Weinberg R. A. A perspective on cancer cell metastasis[J]. Science, 2011(331): 1559-1564.
- [15] Wang Q, Dong B, Firrman J, et al. Efficient production of dual recombinant adeno-associated viral vectors for factor VIII delivery[J]. Hum Gene Ther Methods, 2014, 25(4):261-268.
- [16] Tsui TY, Lau CK, Wu X, Wang YQ, Siu YT, Xu RA, Schlitt HJ, Fan ST. Hemo oxygenase-1 gene therapy attenuates micronodular Liver cirrhosis in rat[J]. Hepatology, 2005, 42(2):335-342.
- [17] Jiang H, Meng Q, Tan H, Pan S, Sun B, Xu RA, Sun X. Antiangiogenic therapy enhances the efficacy of transcatheter arterial embolization for hepatocellular carcinomas[J]. Int J Cancer, 2007, 121(2): 416-424.
- [18] Cai, K, Tam P, Xu RA, Shan MH. Suppression of lung tumor metastasis in mice by recombinant adeno-associated virus-mediated expression of vasostatin[J]. Clin Cancer Res, 2008, 14(3): 939-949.
- [19] Xu RA, Harrison, PM, Chen, M, Li, XY, Tsui T-Y, Fung PCW, Cheung P-T, Guangji Wang G, Li H, Diao Y, Xu S, Krissansen GW, Farzaneh F. Cytoglobin protects against damage-induced liver fibrosis[J]. Mol Ther, 2006, 13(6):1093-1100.

#### 课题组成员：

1. 许建华，福建医科大学药学院，教授；
2. 贾力，福州大学，教授；
3. 金鑫，厦门大学医学院，教授；
4. 邓贤明，厦门大学生命科学学院，教授；
5. 刁勇，华侨大学，教授；
6. 黄枚，福建中医药大学，副教授；
7. 倪峰，福建卫生职业技术学院，教授。