

DOI:10.3724/SP.J.1008.2011.01291

MAPK 信号通路参与 17 β -雌二醇对维生素 D 受体表达的调控

周 筠, 张秀珍, 宋利格*

同济大学医学院附属同济医院内分泌科, 上海 200065

[摘要] **目的** 探讨 17 β -雌二醇对成骨细胞中维生素 D 受体(vitamin D receptor, VDR)表达的调节,以及丝裂原激活的蛋白激酶(motigen-activated protein kinase, MAPK)信号通路是否参与该过程。**方法** 小鼠前成骨细胞 MC3T3-E1 亚克隆 14 用添加 10% 小牛血清的无酚红 α -MEM 培养液培养,在干预细胞时,换为不含血清的无酚红 α -MEM 培养液。用实时荧光定量 RT-PCR 法和蛋白质印迹法检测 17 β -雌二醇干预前后细胞中 VDR 基因和蛋白的表达,用蛋白质印迹法检测 17 β -雌二醇干预前后细胞中 MAPK 信号通路的激活。然后用 MAPK 信号通路阻断剂 U0126 和 17 β -雌二醇同时处理细胞,观察 VDR 表达的变化。**结果** 17 β -雌二醇作用 72 h 可以上调 MC3T3-E1 细胞中 VDR 基因和蛋白的表达;17 β -雌二醇可在 15 min 内激活 ERK 信号通路,并持续到 60 min,但是不能激活 JNK 和 p38 信号通路;应用 U0126 后,17 β -雌二醇对成骨细胞中 VDR 表达水平的上调作用可被部分抑制。**结论** 17 β -雌二醇可上调成骨细胞中 VDR 的表达,并能快速激活成骨细胞中 MAPK 信号通路;MAPK 信号通路参与了雌激素上调 VDR 表达的过程。

[关键词] 雌二醇;维生素 D 受体;成骨细胞;丝裂原活化蛋白激酶类

[中图分类号] R 589.5

[文献标志码] A

[文章编号] 0258-879X(2011)12-1291-05

MAPK signal pathway is involved in 17 β -estrodial-induced upregulation of vitamin D receptor in osteoblasts

ZHOU Yun, ZHANG Xiu-zhen, SONG Li-ge*

Department of Endocrinology, Tongji Hospital, Tongji University School of Medicine, Shanghai 200065, China

[Abstract] **Objective** To explore the regulatory effect of 17 β -estrodial on vitamin D receptor (VDR) expression in pre-osteoblasts and the involvement of MAPK signal pathway in the process. **Methods** MC3T3-E1 subclone 14 cells were cultured in phenol-red free medium supplemented with 10% fetal bovine serum (FBS). Serum free medium was used when the cells were experimentally treated. After the cells were treated with 17 β -estrodial for pre-determined time periods, expressions of vitamin D receptor (VDR) mRNA and protein were determined by SYBR green-based quantitative PCR and Western blotting analysis, respectively; and the activation of MAPK in MC3T3-E1 cells was examined by Western blotting analysis. Then the changes of VDR mRNA and protein in MC3T3-E1 cells were detected after the cells were treated with MAPKs inhibitors and 17 β -estrodial. **Results** VDR mRNA and protein were upregulated in MC3T3-E1 cells after treatment with 17 β -estrodial for 72 h. ERK/MAPK signal in MC3T3-E1 cells was activated within 15 min after treatment with 17 β -estrodial and the activation remained for 60 min; but it did not activate JNK and p38 MAPK pathways. 17 β -estrodial-induced VDR upregulation in MC3T3-E1 cells could be partly inhibited by ERK/MAPK inhibitor U0126. **Conclusion** 17 β -estrodial can upregulate VDR expression in osteoblasts and can rapidly activate MAPK signal pathway, which is involved in the estrogen-induced upregulation of VDR.

[Key words] estrodial; vitamin D receptors; osteoblasts; mitogen-activated protein kinases

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2011, 32(12):1291-1295]

雌激素是一种甾类激素,主要通过与其核受体 α 和 β 结合发挥生物学作用。雌激素可以通过调节破骨细胞的生存以及成骨细胞和破骨细胞之间的相互作用来调节骨转换^[1-2]。应用于去卵巢大鼠,雌激素可以抑制骨吸收和促进骨形成^[3-4]。尽管雌激素对

于骨转换的作用已很明确,但是雌激素调节骨形成的具体作用机制目前尚不清楚。

维生素 D 也是一种甾类激素,通过与细胞核内的维生素 D 受体(vitamin D receptor, VDR)结合而在机体发挥作用,VDR 数量的多少对维生素 D 发挥

[收稿日期] 2011-05-25

[接受日期] 2011-10-15

[基金项目] 国家自然科学基金(30872726)。Supported by National Natural Science Foundation of China(30872726)。

[作者简介] 周 筠,硕士,副主任医师。E-mail: zhouyunsy@tongji.edu.cn

* 通信作者(Corresponding author)。Tel: 021-66111061, E-mail: 6songlige@tongji.edu.cn

作用起决定性^[5]。以往认为,VDR配体相对保守单一,而且具有高亲和力。随着研究的进一步深入,人们发现,由于VDR和孕烷X受体(pregnane X receptor, PXR)序列的高度同源性,它们的激活剂或者配体出现重叠,这也就意味着除了1,25-二羟维生素D₃[1,25(OH)₂D₃]、维生素D类似物以外,还有更多外源性化合物以及内源性物质有可能成为VDR的配体,与其结合,调控下游靶基因^[6]。一些实验也证明,雌激素可以调节成骨细胞中VDR的表达^[7-8],但是雌激素通过什么途径促进VDR的表达还不清楚。有实验表明,在某些类型的细胞中,丝裂原活化蛋白激酶(motigen-activated protein kinase, MAPK)的激活可以促进VDR的表达^[9],而雌激素是否可以通过激活MAPK调节VDR在成骨细胞系中的表达目前还不明确。

本实验将17 β -雌二醇(17 β -estrodial, E₂)作用于小鼠前成骨细胞MC3T3-E1亚克隆14,观察VDR基因和蛋白表达量的变化,同时检测MAPK信号通路的激活,并在使用MAPK信号通路的抑制剂后观察VDR表达的变化情况,以探讨MAPK信号通路是否参与了17 β -雌二醇调节VDR表达的过程。

1 材料和方法

1.1 材料 小鼠前成骨细胞MC3T3-E1亚克隆14(CRL-2594TM)购自美国组织培养库(American Tissue Culture Collection, ATCC); α -MEM和胎牛血清购自Gibco公司;17 β -雌二醇购自Sigma公司;反转录PCR和定量PCR试剂盒购自TaKaRa公司;p42/44 MAPK抗体、磷酸化p42/44 MAPK抗体、p38 MAPK抗体、磷酸化p38 MAPK抗体、SAPK/JNK抗体和磷酸化SAPK/JNK抗体购自美国细胞信号转导公司(Cell Signaling Technology, CST);VDR抗体和 α -tubulin抗体购自美国Calbiochem公司;MEK1/2磷酸化抑制剂U0126购自CST;ECL化学发光试剂盒购自Amersham Biosciences。

1.2 细胞培养 小鼠前成骨细胞MC3T3-E1亚克隆14用含10%胎牛血清的无酚红 α -MEM培养,培养液包含1%L-谷氨酸盐,置于37℃下含5%CO₂培养箱中培养。细胞隔天换液,待细胞生长至80%~90%时传代。

1.3 药物干预 细胞在含10%胎牛血清的无酚红 α -MEM培养液中培养至80%~90%汇合后,用PBS清洗,换用不含血清的无酚红 α -MEM培养液,并加入相应浓度的试剂进行处理。(1)用含不同浓度

17 β -雌二醇(1 \times 10⁻¹⁰~1 \times 10⁻⁶ mol/L)的培养液处理细胞72 h,对照组中所包含溶剂乙醇的终体积分数为0.0067%。(2)用17 β -雌二醇(1 \times 10⁻⁸ mol/L)和U0126(20 μ mol/L)共处理细胞72 h,同时设U0126(20 μ mol/L)对照组。

1.4 实时荧光定量RT-PCR检测

1.4.1 细胞总RNA的提取与检测 按照TRIzol试剂盒的方法提取总RNA,琼脂糖凝胶电泳观察RNA质量。

1.4.2 cDNA第一链的合成 在PCR管中加入500 ng总RNA、Oligo dT引物50 μ mol/L、Random 6 mers 100 μ mol/L、PrimeScriptTM RT Enzyme Mix I 0.5 μ l、5 \times PrimeScriptTM缓冲液2 μ l,超纯水补充至10 μ l,然后37℃下反转录15 min,85℃下5 s使反转录酶失活,即获得cDNA,置-20℃冰箱中保存。

1.4.3 荧光定量PCR扩增 Rotor gene荧光定量PCR仪扩增VDR基因,同时扩增GAPDH作为内参照。所用引物由上海生工生物工程技术有限公司合成。VDR正向引物序列GCA ACA GCA CAT TAT CGC CAT C,反向引物ACC AGC TTA GCA TCC TGT ACC C; GAPDH正向引物序列CAG TGG CAA AGT GGA GAT TGT TG,反向引物TCT CGC TCC TGG AAG ATG GTG AT。分别取cDNA产物100 ng、2 \times SYBR Premix Ex Taq 12.5 μ l、上下游引物各0.3 μ mol/L,超纯水补充至25 μ l。PCR反应程序如下:95℃热启动10 min,然后94℃变性40 s,60℃退火40 s,70℃延伸60 s,共40个循环;扩增完毕后进行熔解曲线分析。反应结束后由计算机根据反应过程中产生的荧光信号进行数据处理并绘制出目的基因和内参基因的扩增曲线和熔解曲线。所有反应重复3次,用2^{- $\Delta\Delta$ CT}法计算目的基因和内参的表达相对值。

1.5 蛋白质印迹检测 收集细胞后,抽提细胞总蛋白,用BCA法测定蛋白浓度。聚丙烯酰胺凝胶电泳后电转移至PVDF膜,脱脂奶粉室温封闭2 h,p42/44 MAPK抗体、磷酸化p42/44 MAPK抗体、p38 MAPK抗体、磷酸化p38 MAPK抗体、SAPK/JNK抗体、磷酸化SAPK/JNK抗体和 α -tubulin抗体分别杂交PVDF膜2 h后加辣根过氧化物酶标记的二抗杂交1 h,洗膜后将膜置于ECL化学发光试剂盒的反应液中室温孵育5 min,将PVDF膜放置显影仪显色,存储为图片。

1.6 统计学处理 所有数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示。采用

SPSS 16.0 统计软件处理实验数据, 各组数据经过正态分布检验和方差齐性检验后, 采用 ANOVA 进行统计学分析。检验水平(α)为 0.05。

2 结果

2.1 17β-雌二醇对 MC3T3-E1 细胞中 VDR 基因和蛋白表达的影响 用不同浓度 17β-雌二醇处理 MC3T3-E1 细胞 72 h, 实时定量 RT-PCR 检测 VDR 基因表达水平的变化。从图 1A 中可以看出, 浓度为 $1 \times 10^{-9} \sim 1 \times 10^{-6}$ mol/L 时 17β-雌二醇均可以促进 VDR 基因表达水平的升高 ($P < 0.05$), 以 1×10^{-8} mol/L 浓度的作用最强。在基因表达水平变化的基础上, 进一步用蛋白质印迹法检测不同浓度 17β-雌二醇处理 MC3T3-E1 细胞 72 h 后 VDR 蛋白表达水平的变化, 结果表明: $1 \times 10^{-8} \sim 1 \times 10^{-6}$ mol/L 的 17β-雌二醇可以上调 VDR 蛋白的表达 ($P < 0.05$, 图 1B、1C)。

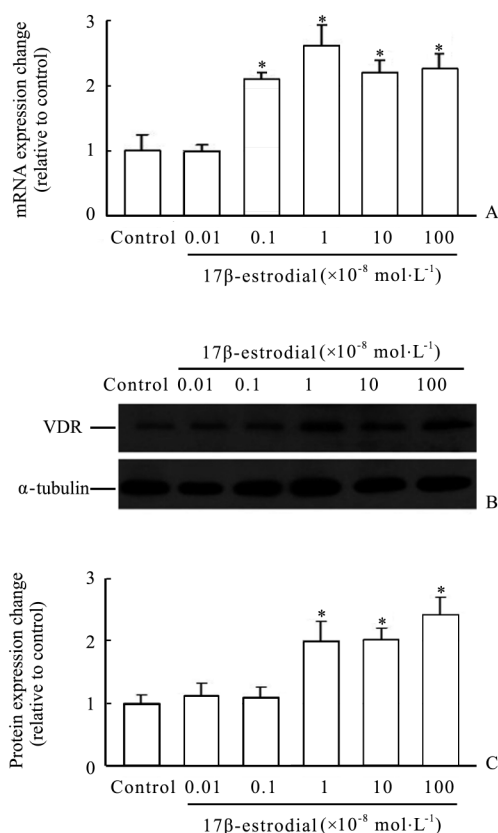


图 1 不同浓度 17β-雌二醇对 MC3T3-E1 细胞中 VDR 基因和蛋白表达的影响

Fig 1 Influence of 17β-estrodial on expression of VDR in MC3T3-E1 cells

A: mRNA expression; B, C: Protein expression. VDR: Vitamin D receptor. * $P < 0.05$ vs control. $n = 5$, $\bar{x} \pm s$

2.2 17β-雌二醇激活 MC3T3-E1 细胞中 MAPK 信

号为研究 17β-雌二醇是否可以激活 MC3T3-E1 细胞中 MAPK 信号, 用 17β-雌二醇 (1×10^{-8} mol/L) 处理 MC3T3-E1 细胞后, 检测 5、10、15、30 和 60 min 时 MAPK 的激活情况。结果显示: 17β-雌二醇可在 15 min 内激活 ERK 信号通路, 并可持续至 60 min, 并且从 15 min 时开始抑制 JNK 信号通路的激活, 但对 p38 信号通路没有激活作用(图 2)。

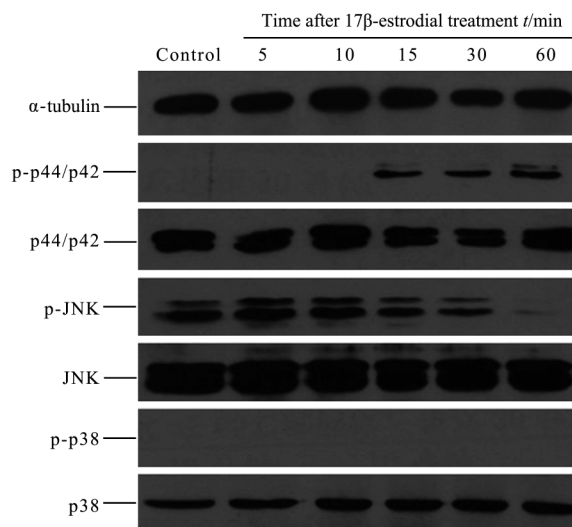


图 2 雌激素激活 MC3T3-E1 细胞中 MAPK 信号通路

Fig 2 Activation of MAPK in MC3T3-E1 cells by 17β-estrodial

p-p44/p42: Phosphorylated p44/p42; p44/p42: Total p44/p42; p-JNK: Phosphorylated JNK; JNK: Total JNK; p-p38: Phosphorylated p38; p38: Total p38

2.3 U0126 抑制 17β-雌二醇对 MC3T3-E1 成骨细胞中 VDR 表达的上调 用 U0126 与 17β-雌二醇共同处理 MC3T3-E1 细胞, 检测 VDR 基因和蛋白表达水平的变化。结果显示, U0126 可以部分抑制 17β-雌二醇对成骨细胞中 VDR 基因(图 3A)和蛋白(图 3B、3C)表达水平的上调作用 ($P < 0.05$)。

3 讨论

雌激素的生物学功能主要由雌激素受体 ($ER\alpha$ 和 $ER\beta$) 介导, 长期以来有关雌激素成骨作用的机制大部分集中在对雌激素受体 (ER) 的研究上。然而成骨细胞上雌激素受体的数量很少, 而且雌激素与雌激素受体的结合率也很低。同时也有研究表明在 $ER\alpha$ 和 $ER\beta$ 敲除的小鼠中, 雌激素的成骨作用仍部分保留, 提出雌激素的成骨作用可能有其他替代途径存在^[10]。

van Abel 等^[11]的动物实验显示, 去卵巢大鼠小

肠近端钙转运蛋白的基因 (TRPV6、CaBP29k、PMCA1b) 表达相比假手术组差异没有统计学意义, 而当给予去卵巢大鼠 17 β -雌二醇后, 小肠近端 TRPV6、CaBP29k 的基因表达分别提高 7 倍与 9 倍, 说明雌激素是维生素 D 内分泌系统重要的调控因子。然而, 雌激素如何调控维生素 D 在骨、钙代谢过程中的作用机制并不完全清楚。

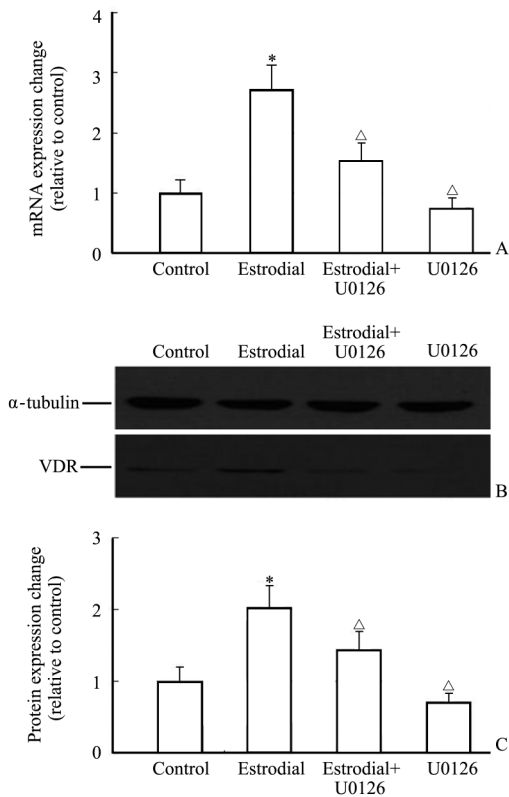


图 3 U0126 可以部分抑制 17 β -雌二醇对 MC3T3-E1 细胞中 VDR 表达的上调

Fig 3 U0126 partly inhibited VDR upregulation in MC3T3-E1 cells induced by 17 β -estradiol

A: mRNA expression; B, C: Protein expression. Estradiol: 1 \times 10⁻⁸ mol/L 17 β -estradiol; U0126: 20 μ mol/L U0126. * $P < 0.05$ vs control; $\Delta P < 0.05$ vs estradiol. $n = 5, \bar{x} \pm s$

一些研究显示, 雌激素可以上调多个器官中 VDR 的表达和活性, 如骨、肠、乳腺和子宫^[12-15]。我们的结果也发现, 雌激素可以上调 MC3T3-E1 细胞中 VDR 基因和蛋白的表达。关于雌激素上调 VDR 表达的机制, 目前主要有以下研究: 雌激素可能通过基因组效应, 调节 VDR 基因的转录和表达^[16-17]; 雌激素可以增强 VDR 特异性启动子的活性。实验证据显示, 在雌激素和维生素 D 同时存在时, 维生素 D 也可以上调雌激素受体的表达^[18]。这和我们的结果一致。综上, 我们可以推断, 雌激素和维生素 D 可能是通过调节相互的受体而发挥协同和交互作用。

雌激素除了通过其核受体 α 和 β 发挥基因组效应外, 还可通过非基因组效应激活细胞外信号。研究表明, 雌激素与 ER β 结合后, 可以激活细胞外信号调节激酶/丝裂原活化蛋白激酶 (ERK/MAPK), 从而在体内调节大鼠结肠细胞^[19] 和十二指肠黏膜细胞^[15] 中 VDR 的转录和表达, 在体外雌激素激活的 ERK 可以调节结肠癌和乳腺癌细胞系中 VDR 的转录和表达^[9]。在人粒细胞白血病细胞系 HL60 中, ERK/MAPK 和 JNK/MAPK 通路激活可以通过 VDR 促进其向单核细胞的分化^[20]。但是目前尚没有关于在成骨细胞中, MAPK 信号通路和 VDR 关系的研究。

我们的研究表明, 雌二醇可以快速激活 MC3T3-E1 细胞中的 ERK 信号通路, 但不能激活 p38 和 JNK 通路, 应用 ERK 通路的特异性抑制剂 U0126 后, VDR 的表达可被下调, 提示雌二醇可以通过激活 ERK 信号通路上调成骨细胞中 VDR 的表达。ERK 信号转导通路是 MAPK 信号转导通路中的一条重要通路。ERK 一旦被激活, 可使许多不同的靶蛋白磷酸化, 包括胞质蛋白 (如 Cpla2, Raf-1, PLC- γ 等)、膜蛋白 (如 NGF 受体等) 及多种转录因子 (如 Elk1, c-myc 等)。Lai 等^[21] 运用显性失活法, 将 ERK1DN 转染人成骨细胞, 其碱性磷酸酶的表达及骨质沉积均受抑制, 同时由于细胞与胶原、OPN 等黏附降低, 细胞的伸展、移位也受抑制。由此认为 ERK 不仅对于成骨细胞的分化增殖, 而且对成骨细胞的黏附、伸展、位移及整合素的表达均具有重要意义。

本研究发现, 雌激素可以通过非基因组效应激活 ERK/MAPK 信号通路, 并且此通路参与了雌激素对成骨细胞中 VDR 表达的上调过程。雌激素和维生素 D 作为两种重要的调节骨代谢的激素, 在成骨过程中可以协同调节成骨细胞的分化和功能表达, 但其具体分子机制还需要进一步深入研究。

[参考文献]

[1] Tomkinson A, Gevers E F, Wit J M, Reeve J, Noble B S. The role of estrogen in the control of rat osteocytes apoptosis[J]. J Bone Miner Res, 1998, 13:1243-1250.
 [2] Tomkinson A, Reeve J, Shaw W, Noble B S. The death of osteocytes via apoptosis accompanies estrogen withdrawal in human bone[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1997, 82:3128-3135.
 [3] Bu Y H, Peng D, Zhou H D, Huang Q X, Liu W, Luo X B, et al. Insulin receptor substrate 2 plays important roles in 17beta-estradiol-induced bone formation[J]. J Endocrinol Invest, 2009,

- 32;682-689.
- [4] Canpolat S, Tug N, Seyran A D, Kumru S, Yilmaz B. Effects of raloxifene and estradiol on bone turnover parameters in intact and ovariectomized rats[J]. *J Physiol Biochem*, 2010, 66:23-28.
- [5] Dokoh S, Donaldson C, Haussler M. Influence of 1, 25-dihydroxyvitamin D₃ on cultured osteogenic sarcoma cells: correlation with the 1, 25-dihydroxyvitamin D₃ receptors[J]. *Cancer Res*, 1984, 44:2103-2109.
- [6] Thompson P, Jurutka P, Whitfield G, Myskowski S, Eichhorst K, Dominguez C, et al. Ligand VDR induces CYP3A4 in small intestinal and colon cancer cells via DR3 and ER6 vitamin D responsive elements[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, 299:730-738.
- [7] Duque G, El Abdaimi K, Macoritto M, Miller M M, Kremer R. Estrogens (E2) regulate expression and response of 1, 25-dihydroxyvitamin D₃ receptors in bone cells; changes with aging and hormone deprivation[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, 299:446-454.
- [8] Yamanaka Y, Matsuo H, Mochizuki S, Nakago S, Yoshida S, Maruo T. Effects of estrion on cell viability and 1, 25-dihydroxyvitamin D₃ receptor mRNA expression in cultured human osteoblast-like cells [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2003, 17:455-461.
- [9] Gilad L, Bresler T, Gnainsky J, Smirnoff P, Schwartz B. Regulation of vitamin D receptor expression via estrogen-induced activation of the ERK1/2 signaling pathway in colon and breast cancer cells[J]. *J Endocrinol*, 2005, 185:577-592.
- [10] Sims N A, Dupont S, Krust A, Clement-Lacroix P, Minet D, Resche-Rigon M, et al. Deletion of estrogen receptors reveals a regulatory role for estrogen receptors-beta in bone remodeling in females but not in males[J]. *Bone*, 2002, 30:18-25.
- [11] van Abel M, Hoenderop J G, van der Kemp A W, van Leeuwen J P, Bindels R J. Regulation of the epithelial Ca²⁺ channels in small intestine as studied by quantitative mRNA detection[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2003, 285:G78-G85.
- [12] Schwartz B, Smirnoff P, Shany S, Liel Y. Estrogen controls expression and bioresponse of 1, 25-dihydroxyvitamin D receptors in the rat colon[J]. *Mol Cell Biochem*, 2000, 203:87-93.
- [13] Gennari C, Agnusdei D, Nardi P, Civitelli R. Estrogen preserves a normal intestine responsiveness to 1, 25-dihydroxyvitamin D₃ in oophorectomized women[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1990, 71:1288-1293.
- [14] Walters M R. An estrogen-stimulated 1, 25-dihydroxyvitamin D₃ receptor in rat uterus[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1981, 103:721-726.
- [15] Liel Y, Shany S, Smirnoff P, Schwartz B. Estrogen increases 1, 25-dihydroxyvitamin D receptors expression and bioresponse in the rat duodenal mucosa[J]. *Endocrinology*, 1999, 140:280-285.
- [16] Willson T M, Norris J D, Wagner B L, Asplin L, Baer P, Brown H R, et al. Dissection of the molecular mechanism of action of GW5638, a novel estrogen receptor ligand, provides insights into the role of estrogen receptor in bone[J]. *Endocrinology*, 1997, 138:3901-3911.
- [17] Miyamoto K, Kesterson R A, Yamamoto H, Taketani Y, Nishiwaki E, Tatsumi S, et al. Structural organization of the human vitamin D receptor chromosomal gene and its promoter[J]. *Mol Endocrinol*, 1997, 11:1165-1179.
- [18] Bellido T, Girasole G, Passeri G, Yu X P, Mocharla H, Jilka R L, et al. Demonstration of estrogen and vitamin D receptors in bone marrow-derived stromal cells: up-regulation of the estrogen receptor by 1, 25-dihydroxyvitamin-D₃ [J]. *Endocrinology*, 1993, 133:553-562.
- [19] Schwartz B, Smirnoff P, Shany S, Liel Y. Estrogen controls expression and bioresponse of 1, 25-dihydroxyvitamin D receptors in the rat colon[J]. *Mol Cell Biochem*, 2000, 203:87-93.
- [20] Studzinski G P, Wang X, Ji Y, Wang Q, Zhang Y, Kutner A, Harrison J B. The rationale for deltanoids in therapy for myeloid leukemia; role of KSR MAPK C/EBP pathway[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2005, 97:47-55.
- [21] Lai C F, Chaudhary L, Fausto A, Halstead L R, Ory D S, Avioli L V, et al. ERK is essential for growth, differentiation, integrin expression, and cell function in human osteoblastic cells[J]. *J Biol Chem*, 2001, 276:14443-14450.

[本文编辑] 魏学丽, 贾泽军

· 消 息 ·

苏定冯教授出任 CNSNT 主编

第二军医大学药学院苏定冯教授被聘为 *CNS Neurosciences & Therapeutics (CNSNT)* 杂志主编。CNSNT 是 1995 年创刊的国际性刊物, 由 Wiley Blackwell 出版公司出版发行, 被科学引文索引(SCI)收录, 2010 年的影响因子为 3.492, 在药理学和神经科学领域享有较高的声誉。早期为季刊, 以刊登综述性文献为主。2010 年改为双月刊, 2012 年起改为月刊。主要刊登神经科学领域的基础和临床研究原始文章、综述和治疗学新发现的报告等, 尤其侧重于脑卒中和退行性疾病的相关研究, 面向世界范围内作者征稿(在线投稿: <http://mc.manuscriptcentral.com/cnsdr>)。

苏定冯教授为第二军医大学国家重点学科(药理学)的学科带头人, 国家科技部“973”项目首席科学家, 兼任中国药理学会副理事长, 并被聘为法国药科学科学院外籍院士。于 2003 年起任《中国药理学报》副主编, 2006 年起任《第二军医大学学报》副主编, 2006 年被英国的《临床科学》杂志聘请为顾问(Adviser), 2007—2010 年任澳大利亚《临床与实验药理学与生理学》(CEPP)杂志的主编。2010 年 7 月开始担任 CNSNT 的主编。