

胃蛋白酶原含量检测及其在胃疾病诊治中的应用

孙丽萍 袁媛

中国医科大学第一附属医院肿瘤研究所 辽宁省沈阳市 110001
项目负责人 袁媛
收稿日期 2001-07-02 接受日期 2001-08-12

摘要

胃蛋白酶原(pepsinogen, PG)是胃粘膜特异性功能酶—胃蛋白酶的前体,分为 PGI 和 PGII 两种亚群。血清 PG 水平可反映不同部位胃粘膜的形态和功能,联合测定 PGI 和 PGI AI 比值可起到胃粘膜“血清学活检”的作用。近年来血清 PG 含量检测的临床应用价值越来越引起人们的重视。本文就 PG 含量检测方法和血清 PG 在胃癌普查及胃疾病诊治中的应用作以综述。

主题词 胃蛋白酶原/血液;胃疾病/诊断;胃疾病/治疗;普查

袁媛. 胃蛋白酶原含量检测及其在胃疾病诊治中的应用. 世界华人消化杂志, 2001; 9(10): 1174-1176

0 引言

胃蛋白酶原(pepsinogen, PG)是胃液中胃蛋白酶的无活性前体,人胃蛋白酶原可分为两种生化 and 免疫活性特征不同的胃蛋白酶原亚群^[1]:按胃蛋白酶原在琼脂凝胶电泳下的迁移率由快至慢分 pg1-pg7 七种同工酶原,其中 pg1-pg5 有共同的免疫原性,合称 PGI (又称 PGA); pg6 和 pg7 迁移率较慢,合称 PGII (又称 PGC)。PGI 和 PGII 在细胞来源及组织内分布各不相同^[2,3]: PGI 来源于胃底腺的主细胞和颈粘液细胞, PGII 则来源于全胃腺(胃窦胃腺、胃底腺、胃窦幽门腺)和远端十二指肠 Brunner 氏腺,前列腺和胰腺也产生少量 PGII,胃粘膜合成的 PGII 约为总量的 25%,合成后的 PG 大部分进入胃腔,在酸性胃液作用下活化成胃蛋白酶,只有少量(约 1%)PG 透过胃粘膜毛细血管进入血液循环,血清 PG 浓度反映其分泌水平,尿液中含 PGI,精液中可检出 PGII。

1 胃蛋白酶原含量检测方法

1.1 放射免疫测定法 (Radioimmunoassay RIA) 1982 年 Samloff *et al*^[6] 研制了利用胃粘膜直接提纯的抗原进行血清胃蛋白酶原含量检测的 RIA 法。这是竞争性结合双抗体的检测系统,以¹²⁵I 作放射性标记物,其最小检出量 1μg/L,可检测范围 10-50μg/L。在此基础上三木-正 *et al*^[7,8] 研制了应用 PGI PGII 特异性单克隆抗体的免疫放射量度分析法 (Immunoradiometric assay IRMA),此法利用固相捕捉抗体和¹²⁵I 标记抗体形成双位点夹心,具有灵敏度高(0.1 ng/ml)、特异性强、准确度高、简便快速的优点,可以测定血清、胃肠道消化液和其他体液中的 PG 含量。

1.2 酶免疫测定法 (Enzyme immunoassay, EIA) 1989 年桥本幸藏 *et al*^[9] 改进了 Samloff 提纯 PG 的方法,建立了血清 PG 的酶免疫测定法,其检测灵敏度 3ng/ml,检测量 50μg/L 与 RIA 法

相比,该方法反应时间短(2.5h),又不使用放射性同位素,因此更适于临床检查。此后经进一步研制建立了酶联免疫吸附试验 (Enzyme-linked-immunosorbent assay ELISA)^[10-11],采用一步法(双位点夹心)测定血清 PG 水平,用一种抗 PGI (或 PGII) 单克隆抗体 (PGI, 7G3; PGII, 8G2) 包被固相载体,过氧化物酶标记用一种单克隆抗体 (PGI, 2P5; PGII, 2D5),邻-苯二胺作显色原,测定待测样品 492nm 和 660nm 下的 OD 值,其检测范围 1-160μg/L。该方法具有快速、可靠、无侵入性的特点。

1.3 免疫组织化学染色法 采用亲和素-生物素-过氧化物酶技术法可对胃粘膜中的 PGI 和 PGII 进行免疫组织化学染色^[11],以纯化的抗人 PGI 和 PGII 单克隆抗体做一抗,二抗生物素化后,与生物素-亲和素辣根过氧化物酶组成复合物,以 3,3'-二氨基联苯胺四氢氯化物为显色原。该法结合血清 PG 含量测定可用于胃癌生物学行为的研究,又可用来研究血清 PG 含量与胃癌、癌旁组织及癌前病变粘膜中 PG 分泌细胞之间的关系^[12,13]。

1.4 免疫荧光测定法 (Immunofluorometric assay) 1997 年 Diamandis *et al*^[14] 首次报道了 PGC 含量测定的新方法—免疫荧光测定分析法,以钨盐化合物作标记物,两种特异性 PGC 单克隆抗体形成双位点夹心,利用时间分辨荧光免疫测定技术来定量检测体液和组织提取物中的 PGC 含量。这是一种具有高灵敏度(检测限 0.1μg/L)和精确度且方便的检测 PGC 含量方法,可以测定唾液、乳汁、羊水、血清、尿液、脑脊液以及乳腺肿瘤细胞提取物中 PGC 含量^[14,15]。

2 血清胃蛋白酶原含量检测在胃疾病诊治中的应用

血清 PG 水平反映了不同部位胃粘膜的形态和功能^[16,19]: PGI 是检测胃泌酸腺细胞功能的指针,胃酸分泌增多 PGI 升高,分泌减少或胃粘膜腺体萎缩 PGI 降低; PGII 与胃底粘膜病变的相关性较大(相对于胃窦粘膜),其升高与胃底腺管萎缩、肠上皮化生或假幽门腺化生、异型增生有关; PGI AI 比值进行性降低与胃粘膜萎缩进展相关。因此,联合测定 PGI 和 PGI AI 比值可起到胃底腺粘膜“血清学活检”的作用^[16,20]。

2.1 胃癌普查的初筛选指标 胃癌是最常见的恶性肿瘤之一,全世界胃癌死亡率居高不下,常见恶性肿瘤死亡率第二位^[21]。降低胃癌死亡率的关键是胃癌的早期发现、早期诊断和早期治疗,早期胃癌筛查是实现胃癌早期发现的重要手段^[22]。

胃癌的发生是一个多步骤、多因素过程,大量流行病学、病理学和临床证据表明,慢性萎缩性胃炎(CAG)患者的胃癌发病危险增高,CAG 的患病率又与胃癌死亡率强相关^[23-27]。胃粘膜萎缩和肠上皮化生(特别是不完全型肠化生)及异型增生是胃癌的癌前病变^[28],对 CAG 患者尤其是伴有肠化和异型增生者进行病情监测,对于早期胃癌的发现意义重大。研究指出^[29,32],血清 PGI 降低(<50ng/ml)对中等、重度萎缩性胃炎最为敏感和特异,PGI 和 PGI AI 比值与胃底粘膜表面积密切相关,二者在萎缩性胃炎、肠上皮化生和胃癌患者中随胃粘膜萎缩病变加重呈进行性降低,联合测定血清 PGI 和 PGI AI 比值是判

定正常胃粘膜或慢性萎缩性胃炎、肠化乃至胃癌的合适、可靠的无创性试验。

传统的胃癌普查以钡剂-X线检查作为初筛手段,此法存在射线暴露、检查费用较高、受检人群混杂及阳性患者难以随访等问题。日本Miki et al.^[18-31]报道,自1991年开始,先后以血清PGI<50 ng/ml 并 PGI A1<3.0 和 PGI<70 ng/ml 并 PGI A1<3.0 作为胃癌普查的初筛指标,5年共检测血清样本25,415例,检出胃癌43例(0.17%),其中早癌32例(74%)。Kilahara et al.^[34]也报道,以血清 PGI<70 ng/ml 并 PGI A1 比值<3.0 为胃癌筛检的 Cut-off 值,其灵敏度84.6%,特异度73.5%,阳性预测值0.81%,阴性预测值99.9%。至2000年底日本已有12万余人接受了血清PG法胃癌筛查,检出胃癌患者122人,检出率0.13%。^[35-36]国内袁媛 et al.^[37]于1997-1999年在中国胃癌高发区—辽宁庄河采用两种筛检方法进行胃癌筛查,以胃癌病理组织学诊断和标准比较评价了两种初筛方法:钡剂-X线及对比造影和血清胃蛋白酶原含量检测,结果显示,接受血清胃蛋白酶原检测1745人,分别以 PGI \leq 50 + PGI A1 \leq 3 和 PGI \leq 70 + PGI A1 \leq 3 为初筛 Cut-off 值,后者筛出应胃镜复查者399人,符合胃癌诊断者17例,检测灵敏度为53.13%,特异度77.70%,第二批胃镜筛查在这组人群中检出胃癌32例,提示血清胃蛋白酶原含量检测优于双对比造影,PGI \leq 70 + PGI A1 \leq 3 更适于作为国人胃癌初筛标准。

总之,血清PG检测法具有①胃镜检出率高。②操作简便。③病人耐受好④费用低⑤快速等优点。此外,还可以发现钡剂-X线检查未能发现的病变,并通于与其他方法联合应用。

2.2 胃癌病治疗的监控指标

2.2.1 幽门螺杆菌(Helicobacter pylori, H. pylori, Hp)根除治疗效果的评价指标

Hp感染是慢性胃炎的主要病因;与消化性溃疡的发生和复发关系密切;黏膜相关性淋巴瘤的发生可能与感染Hp有关;Hp是I类致癌因子,与肠型和弥漫型胃癌均有关。^[38-42]资料显示^[43-45],Hp感染与血清PG水平间存在相关性,Hp感染者血清PG值高于非感染者(尤其是PGII),除菌后则显著下降。藤尺亨 et al.^[46]报道,除菌组 PGI A1 比值变化率(治疗前/治疗后)在治疗结束后即升高,且持续至第12个月;而未除菌组该值在治疗后一个月升高,此后逐渐下降,至第9个月时已与治疗前无显著差异。Furuta et al.^[47]报道,以治疗前血清 PGI A1 比值的百分率(治疗前一个月 PGI A1—治疗前 PGI A1)/治疗前 PGI A1 \times 100)为指标,根据治疗率 PGI/II 比值设定判断根除与否的 cut-off 值,其检测有效率等同于 Hp-DNA 的 PCR 检验。血清 Hp Ig-G 抗体检测有时由于 Hp 定植密度差异或菌株变异等原因很难正确判断除菌效果,且根除 Hp 六个月后才能检出其抗体浓度的下降。因此,血清 PGI A1 比值反映了除菌治疗后早期的变化,可以作为早期 Hp 除菌效果评价的指针。

2.2.2 消化性溃疡复发的判定指标

预防复发始终是消化性溃疡非手术治疗中难以解决的问题,血清PG水平变化与消化性溃疡的复发密切相关。松本恭一 et al.^[10]报道,胃溃疡初发患者 PGI 升高明显,复发者 PGI 升高明显;而十二指肠溃疡复发患者的 PGI、PGII 均显著升高。Matsushima et al.^[48]研究发现,接受 H₂-受体阻滞剂剂量治疗的消化性溃疡患者中,复发组 PGI、PGII 和 PGI+II 值均高于未复发组。因此血清 PG 是消化性溃疡复发的一个有效判定指标,尤其是在维持治疗效果的评价方面。

2.2.3 胃癌切除术后复发的判定指标

胃癌患者全胃切除后血清 PGI、PGII 含量作为随访指标,可为胃癌复发提供重要线索。文治先 et al.^[49]用 RIA 法检测胃癌术前及术后随访患者的血清 PG 含量变化后发现,胃癌切除术后患者的血清 PG 水平显著低于术前,胃癌复发者 PGI、PGII 升高,未复发者无明显改变。肖志坚 et al.^[50]报道,与正常对照组相比,胃癌患者术前血清 PGI 水平较低,术后血清 PGI、PGII 含量均明显下降,全胃切除术后胃癌复发患者血清 PGI、PGII 水平显著高于未复发患者。因此,随访检测血清 PG 含量是判断胃癌术后有无复发的可靠依据。

3 参考文献

- Samloff IM. Slow moving protease and the seven pepsinogens. Electrophoretic demonstration of the existence of eight proteolytic fractions in human gastric mucosa. *Gastroenterology*, 1969; 57: 659-669
- Semloff IM, Townes PL. Electrophoretic heterogeneity and relationships of pepsinogens in human urine, serum and gastric mucosa. *Gastroenterology*, 1970; 58: 462-469
- Samloff IM. Cellular location of group I pepsinogens in human gastric mucosa by immunofluorescence. *Gastroenterology*, 1971; 61: 185-188
- Samloff IM. Pepsinogens, pepsins, and pepsin inhibitors. *Gastroenterology*, 1971; 60: 586-604
- Samloff IM, Lieberman WM. Purification and immunochemical characterization of group II pepsinogens in human seminal fluid. *Clin Exp Immunol*, 1972; 11: 405-414
- Samloff IM. Pepsinogen I and II: purification from gastric mucosa and Radioimmunoassay in serum. *Gastroenterology*, 1982; 82: 26-33
- Ichinose M, Miki K, Furihata C, Kageyama T, Niwa H, Oka H, Oda T, Matsushima T, Takahashi K. Radioimmunoassay of group II pepsinogens in human serum. *Clin Chim Acta*, 1982; 122: 61-69
- Ichinose M, Miki K, Furihata C, Kageyama T, Hayashi R, Niwa H, Oka H, Matsushima T, Takahashi K. Radioimmunoassay of serum group I and group II pepsinogens in normal controls and patients with various disorders. *Clin Chim Acta*, 1982; 126: 183-191
- 清水幸雄,青柳孝弘,松本恭一,谷口三千子,城戸薫,小寺健一,佐守友博. ペプシノゲン I, II に閉着した enzyme immunoassay に关する基础的検討. 医学のあひま. 1989; 151: 567-568
- 松本恭一, 辨本幸藏, 佐守友博, 谷口三千子, 小寺健一, 西影平, 高仔幹雄, 东京, 伊藤健次郎. ELISA 法を用いた血清ペプシノゲン I, II 値の臨床的意義. 臨床病理. 1992; 40: 977-981
- Konishi N, Matsumoto K, Hiasa Y, Kitahori Y, Hayashi I, Matsuda H. Tissue and serum pepsinogen I and II in gastric cancer identified using immunohistochemistry and rapid ELISA. *J Clin Pathol*, 1995; 48: 364-367
- 金蛇, 沈铭磊. 胃蛋白酶原在胃癌及癌前病变组织中的表达. 中华病理学杂志, 1991; 20: 84
- 土土井源郎, 菅原正治, 岛本文裕, 河口弘行, 田利晶, 隅井浩治. ペプシノゲン I, II 产生组织に关する臨床的研究. 日本消化器病杂志, 1993; 90: 2971-2978
- Diamandis E P, Nadkarni S, Bhanurik B, Abdelrahman A, Melekos D N, Borchert G, Black M H, Alonso M, Salas A, de los Toyos J R, Sempredo A, Lopez-Otin C. Immunofluorometric assay of pepsinogen C and preliminary clinical applications. *Clinical Chemistry*, 1997; 43: 1365-1371
- Scorilas A, Diamandis E P, Levesque MA, Papanastasiou-Diamandis AP, Javed Khomari M, Giati M, Pozzone R, Rosgar R, Simondi P, Lopez-Otin C. Immunoenzymatically determined pepsinogen C concentration in breast tumor cytosols: an independent favorable prognostic factor in node-positive patients. *Clin Cancer Res*, 1999; 5: 1778-1785
- Miki K, Ichinose M, Shimizu A, Huang SC, Oka H, Furihata C, Matsushima T, Takahashi K. Serum pepsinogens as a screening test of extensive chronic gastritis. *Gastroenterol Jpn*, 1987; 22: 133-141
- 三木正一, 一瀬雅夫. 慢性萎缩性胃炎と血清ペプシノゲン値. 癌の臨床. 1993; 38: 221-229
- Miki K, Ichinose M, Ishikawa KB, Yahagi N, Matsushima M, Kakei N, Tsukada S, Kido M, Ishikawa S, Shimizu Y, Suzuki T, Kurokawa K. Clinical application of serum pepsinogen I and II levels for mass screening to detect gastric cancer. *Jpn. J. Cancer Res*, 1993; 84: 1086-1090
- Kato I, Miki K, Munoz N, Vivas JH, Lopez G, Peraza S, Carrillo E, Castro D, Anderade O, Sanchez V, Cano E, Ramirez H, Maggii R, Bent M, Oliver W. Determinations of plasma pepsinogen levels in a

- population at high risk for stomach cancer in Venezuela. *Int. J. Cancer*, 1995; 62:512-518
- 20 Samloff IM, Varis K, Ihamaki T, Siurala M, Rotter JI. Relationships among serum pepsinogen I, serum pepsinogen II, and gastric mucosal histology. *Gastroenterology*, 1982; 83:204-209
- 21 Pisani P, Parkin DM, Bray F, Ferlay J. Estimates of the worldwide mortality from 25 cancers in 1990. *Int. J. Cancer*, 1999; 83:18-29
- 22 吴云林, 涂水平. 早期胃癌的筛选. *中国实用内科杂志*, 1996; 16:387-388
- 23 Cheli R, Simon L, Aste H, Figus IA, Nicolo G, Hajuti A, Puntoni R. Atrophic gastritis and intestinal metaplasia in asymptomatic Hungarian and Italian populations. *Endoscopy*, 1980; 12:105-108
- 24 Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process—first American Cancer Society award lecture on cancer epidemiology and prevention. *Cancer Res*, 1992; 52:6735-6740
- 25 Kato I, Tomiaga S, Ito Y. Atrophic gastritis and stomach cancer risk: cross-sectional analysis. *Jpn. J. Cancer Res*, 1992; 83:1041-1046
- 26 Kato I, Tomiaga S, Ito Y. A prospective study of atrophic gastritis and stomach cancer risk. *Jpn. J. Cancer Res*, 1992; 83:1137-1142
- 27 Kabuto M, Imai H, Tsugane S, Watanabe S. Correlation between atrophic gastritis prevalence and gastric cancer mortality among middle-aged men in 5 areas in Japan. *Journal of Epidemiology*, 1993; 3:35-39
- 28 王冠庭. 胃癌癌前病变演变机制及其逆转的研究进展. *世界华人消化杂志*, 2000; 8:1-4
- 29 Westerveld BD, Pals G, Lamers CBHW, Defize J, Pronk JC, Franss RR, Ooms ECM, Kreuning J, Kostense J, Eriksson AW, Meuwissen SGM. Clinical significance of pepsinogen A isozyme, serum pepsinogen A and C levels, and serum gastrin levels. *Cancer*, 1987; 59:952-958
- 30 Eriksson AW, Meuwissen SGM. Clinical significance of pepsinogen A isozyme, serum pepsinogen A and C. Miki K, Ichinose M, Kawamura N, Matsushima M, Ahmad HB, Kimura M, Sano J, Tashiro T, Kakei N, Oka H, Furihata C, Takahashi K. The significance of low serum pepsinogen levels to detect stomach cancer associated with extensive chronic gastritis in Japanese subjects. *Jpn. J. Cancer Res*, 1989; 80:111-114
- 31 Elmord I, Kreuning J, Jansen JBMJ, Lamers CBHW. Diagnostic value of serum pepsinogen C in patients with raised serum concentrations of pepsinogen A. *Gut*, 1993; 34:1315-1318
- 32 Atsutori K, Masaharu Y, Koji S, Ken H, Goro K Aiyama. Serum pepsinogen in screening for gastric cancer. *J Gastroenterol*, 1995; 30:452-460
- 33 Miki K, Ichinose M, Yahagi N, Suzuki T, Oka M, Shimizu Y, Matsubara Y, Tsukada S. Efficiency of gastric cancer screening system using serum pepsinogen test. *2nd international gastric cancer congress Munich (Germany)*, 1997; April:27-30
- 34 Kitahara F, Kobayashi K, Sato T, Kojima Y, Aniki T, Fujino MA. Accuracy of screening for gastric cancer using pepsinogen concentrations. *Gut*, 1999; 44:693-697
- 35 三木一正. ペプシノゲンIおよびII 日本臨床. 1999年増刊号・57巻:567-572
- 36 三木一正. 血清ペプシノゲン値の胃がんスクリーニングとしての評価. *日本内科学会雑誌*, 2000; 89:236-241
- 37 袁晓. 张聚. 胃癌高发区高危险人群综合防治研究. *中国肿瘤*, 2001; 10:139-142
- 38 Warren JR. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet*, 1983; 2:1273
- 39 范学工. 夏华街. 幽门螺杆菌感染—基础与临床 第1版. 湖南长沙: 湖南科学技术出版社, 1997; 91-115
- 40 姚金峰, 姚希贤. 慢性萎缩性胃炎与幽门螺杆菌感染的关系. *世界华人消化杂志*, 2000; 8:1042-1045
- 41 Huang JQ, Rutgard HH. 幽门螺杆菌与胃癌—富有挑战性的研究课题. *胃病病学*, 2000; 5:8-13
- 42 佐藤美一, 菅野健太郎. H. pylori 感染性上部消化管疾患の成因. *日本臨床*, 2001; 59:239-245
- 43 Wagner S, Haruma K, Gladziwa U, Soudah B, Gebel M, Bleck J, Schmidt H, Manns M. Helicobacter pylori infection and serum pepsinogen A, pepsinogen C, and gastrin in gastritis and peptic ulcer, significance of inflammation and effect of bacterial eradication. *Am J Gastroenterol*, 1994; 89:1211-1217
- 44 时枝正史, 儿玉重, 伊藤彰, 藤山寛三, 儿玉礼二, 川崎明紀, 久保田利博, 村上和成, 寿藤隆. Helicobacter pylori 除菌後の血清ペプシノゲン値の変化. *日本消化器学会雑誌*, 1995; 92:1825-1831
- 45 Perez-pramo M, Albillos A, Calleja J, Salas C, Marin MDC, Marcos ML, Cacho G, Escartin P, Ortiz-borrocal J. Changes in gastrin and serum pepsinogens in monitoring of Helicobacter pylori response to therapy. *Digestive Diseases and Sciences*, 1997; 42:1734-1740
- 46 藤尺亨, 熊谷俊子, 後藤晓, 藤森一也, 赤松泰次, 清研道. 血清抗Hp抗体および血清ペプシノゲンI/II比のHp除菌判定マーカーとしての検討. *日本臨床*, 1999; 57:101-106
- 47 Furuta T, Kaneko F, Baba S, Arai H, Futani H. Percentage changes in serum pepsinogen arc useful as indices of eradication of Helicobacter pylori. *Am J Gastroenterol*, 1997; 92:84-88
- 48 Matsushima M, Miki K, Ichinose M, Kakei N, Yahagi N, Kido M, Shimizu Y, Ishihama S, Tsukada S, Kurokawa K, Takahashi K. Serum pepsinogen value as possible markers for evaluating the possibility of peptic ulcer recurrent under H2-blocker half-dose maintenance therapy. Aspartic Proteinases: Structure, Function, Biology and Biochemical implications. *Takahashi K. Plenum Press, New York*, 1995; 131-137
- 49 文治光. 胃通手术前後血清胃蛋白酶原含量变化的临床意义. *南通医学报*, 1999; 17:172-173
- 50 胃志堂. 海五军. 吕国强, 魏光明. 胃癌患者全胃切除后血清 PGI₂、PGII 含量变化与胃癌复发的关系. *癌症*, 2000; 19

医疗改革之后看什么? 请看《家庭用药》!

为配合医疗保险制度改革,一份既有较高专业知识含量,又有实用性、趣味性的专门谈家庭如何合理用药的首家药学科普期刊?《家庭用药(中国标准刊号CN 31-1845 R ISSN1009-6620)》杂志和大家见面了。

《家庭用药》杂志办刊特色鲜明 权威专家用最简明通俗的语言告诉大家如何合理地选药、安全地用药;药物有哪些毒副作用、会产生什么不良反应;不同年龄、不同体质采用何种最佳用药方案为知。大家关心的高血压病、糖尿病、慢性肝病及日常的小毛病等用药,均有专门介绍。同时,还有许多中草药的好药、养生保健的知识奉送给您。

《家庭用药》杂志专家阵容强大 特邀卫生部部长张义康、国家药品监督管理局局长郑筱萸等担任顾问。编委会由13位著名医药学院士及78位著名基础和临床医药学专家组成,本刊2001年为双月刊,每期定价3.50元,全国各地邮局均可订阅,邮发代号4-682。

《家庭用药》编辑部 200031 上海市太原路 294 号、中国科学院上海药物研究所