

Mandarin Translations

To cite any of the articles below, please refer to the full article and not the DOI of this translations section.

如需引用下列文章，敬请参照完整原文而勿引用本译文的DOI

Is *PPARG* the key gene in diabetic retinopathy? *PPARG*是糖尿病性视网膜病变的关键基因吗？

Valerio Costa and Alfredo Ciccodicola

CNR, Institute of Genetics and Biophysics 'A. Buzzati-Traverso' (IGB), Naples, Italy

糖尿病性视网膜病变是糖尿病的一种微血管并发症，是导致成年人非遗传性失明的主要原因。虽然糖尿病性视网膜病变是糖尿病的常见并发症，但是我们对其分子机制知之甚少。近年来，已经有研究对糖尿病性视网膜病变的发作和进程中一些重要的分子和通路之间的复杂联系，例如晚期糖基化终末产物、氧化应激和炎症等，展开过论述。生化、遗传和功能性研究强烈表明，多效性转录因子过氧化物酶体增殖物激活受体- γ (*PPAR γ*)是治疗糖尿病性视网膜病变的基本靶点。在本期*BJP*中，Song等人详细描述了*PPAR γ* 在糖尿病性视网膜病变相关疾病中的作用，分析了*PPAR γ* 介导的对糖尿病诱导性白细胞淤滞和渗漏的抑制，及其对调控视网膜和内皮细胞炎症、血管生成和细胞凋亡的有益作用。此外，他们还描述了糖尿病性视网膜病变的一些可选疗法，例如植物源性*PPAR γ* 配体，认为它们可以与标准疗法一起用于糖尿病性视网膜病变的调控。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01443.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01443.x>

Modulation of diabetic retinopathy pathophysiology by natural medicines through *PPAR- γ* -related pharmacology

利用天然药物通过*PPAR- γ* 相关药理调控糖尿病性视网膜病变

Min K Song, Basil D Roufogalis and Tom H W Huang

Herbal Medicines Research and Education Centre, Faculty of Pharmacy, The University of Sydney, NSW, Australia

糖尿病性视网膜病变(DR)是糖尿病最常见的微血管并发症之一，也仍然是工作年龄段成人发生可预防性失明的一个主要原因。DR与一些重要视网膜细胞的病理异常有关，包括视网膜色素上皮细胞，微动脉瘤，视网膜间水肿，出血，渗出物（硬性渗出物）和眼内血管新生。高血糖诱导DR的相关生化机制涉及多因素过程。过氧化物酶体增殖物激活受体- γ (*PPAR γ*)通过抑制糖尿病诱导的白细胞淤滞和渗漏而在DR的发病机制中发挥重要的作用。尽管DR可能最终导致失明，但是只有随着视力丧失的发展才能发现一些视觉和眼部症状。因此，当前的DR管理策略是早期医疗干预和预防相结合。激光光凝治疗是最常采用的疗法。然而，该疗法有可能导致视网膜损伤和留下疤痕。草药和传统的天然药物也许不失为一个预防DR和延缓DR进程的可选疗法。本综述分析了草药和传统天然药物的治疗潜力，或其缓解DR进程的活性成分和涉及*PPAR- γ* 通路的潜在作用机制。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01411.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01411.x>

System x_c^- cystine/glutamate antiporter: an update on molecular pharmacology and roles within the CNS

System x_c^- 胱氨酸/谷氨酸逆向转运蛋白：有关其分子药理学和中枢神经系统作用的信息更新

Richard J Bridges, Nicholas R Natale and Sarjubhai A Patel

Center for Structural and Functional Neuroscience, Department of Biomedical and Pharmaceutical Sciences, University of Montana, Missoula, Montana, USA

System x_c^- 是一种氨基酸逆向转运蛋白，通常能介导细胞外L-胱氨酸和细胞内L-谷氨酸的跨细胞膜交换。在各种细胞类型中的研究表明，L-胱氨酸通过该转运蛋白的导入形成对谷胱甘肽生成和氧化保护的重要作用。这种由交换介导的L-胱氨酸导入在中枢神经系统(CNS)中具有更多的意义，因为它代表着一个非囊泡释放途径，通过该途径，这种兴奋性神经递质就能参与到神经元信号或兴奋性毒性病理中去。当L-胱氨酸导入和L-谷氨酸导出都纳入考虑时，system x_c^- 就与一系列CNS功能相关，包括氧化保护，血脑屏障运作，神经递质释放，突触组织，病毒病理，药物成瘾，化学敏感性和化疗耐药性及脑部肿瘤生长等。选择性操纵system x_c^- 、描述其功能、深入探索其结构、评估其作为治疗药潜力的能力，与理解system x_c^- 的药理学特性进而开发出选择性抑制剂和底物密切相关。本综述将以此为目标，检验我们对system x_c^- 药理学和指导开发初始药效团模型的结构-活性关系的认识现状，包括对邻近底物结合位点存在亲脂区域的理解。本文将侧重讨论system x_c^- 在CNS中的作用，因为这些作用是其作为潜在长期治疗靶点最令人感兴趣的部分。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01480.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01480.x>

New concepts in calcium-sensing receptor pharmacology and signalling

钙敏感受体药理学和信号的新概念

Donald T Ward¹ and Daniela Riccardi²

¹Faculty of Life Sciences, The University of Manchester, Manchester, UK, and ²School of Biosciences, Cardiff University, Cardiff, UK

钙敏感受体(CaR)是通过对甲状旁腺激素(PTH)分泌和肾脏钙离子吸收的调节作用控制细胞外钙离子(Ca^{2+}_o)稳态的关键因子。CaR选择性拟钙剂西那卡塞(Cinacalcet)在慢性肾病中能刺激CaR抑制PTH分泌，是世界上首个临床可获得的受体正性变构调节剂(PAM)。负性CaR变构调节剂(NAMs)，即calcilytics，能增强PTH分泌，目前正被研究是否可作为针对年龄相关骨质疏松症的潜在骨合成代谢治疗药。我们在本文中分析了一系列正性和负性CaR调节剂的开发和临床应用现状。此外，临床CaR突变和有组织特异性CaR缺失的转基因小鼠为CaR在钙调组织和身体其它部位的相对功能意义提供了全新的理解。开发CaR选择性调节剂和信号试剂可帮助我们更好地理解CaR如何发送体内信号。因此，我们将对CaR研究中的这两个方面都进行综述。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01511.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01511.x>

HCN channelopathies: pathophysiology in genetic epilepsy and therapeutic implications

HCN通道病：遗传性癫痫的病理生理学和对治疗的启示

Christopher A Reid^{1,2}, A Marie Phillips¹ and Steven Petrou^{1,2}

¹Florey Neuroscience Institute, The University of Melbourne, Parkville, Victoria, Australia, and ²The Centre for Neuroscience, The University of Melbourne, Parkville, Victoria, Australia

超极化激活环核苷酸门控通道(HCN)有脑起搏器的作用，这使它有强大的实力作为驱动癫痫异常超同步网络活性的候选对象。好几个动物癫痫模型中都出现了HCN通道的转录变化。然而只是在最近，遗传学研究才发现了人类癫痫相关HCN1和HCN2基因中的序列变异。这包括能增强通道功能且更常出现于热性惊厥综合征患者的HCN2三重脯氨酸缺失(triple proline deletion)。已经有研究描述过特发性全身性癫痫中的其它HCNx基因变体，但其功能后果仍不为人知。我们在本综述中探讨了遗传性癫痫中涉及HCN通道的潜在细胞和网络机制。本文将展示新的基因排序技术、中通量功能试验及开发综合征针对性动物模型的能力将如何使我们更加全面地理解HCN介导的电流I_h对人类遗传性癫痫致病机制的影响。我们还讨论了在癫痫状态下对HCN通道进行药理学操纵的已有知识及这些知识对未来开发HCN通道疗法的帮助。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01507.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01507.x>

From *in vivo* gene targeting of oestrogen receptors to optimization of their modulation in menopause

从雌激素受体的体内基因靶向到绝经期的调节优化

Jean-François Arnal¹, Françoise Lenfant¹, Gilles Flouriot³, Florence Tremollières¹, Henrik Laurell¹, Coralie Fontaine¹, Andrée Krust², Pierre Chambon² and Pierre Gourdy¹

¹INSERM U1048-I2MC, Faculté de Médecine, Université de Toulouse et CHU de Toulouse, Toulouse, France, ²Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire (IGBMC), CNRS, INSERM, ULP, Illkirch, France, and ³Université de Rennes I, Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), Unité Mixte de Recherche 6026 Équipe 'Récepteur des oestrogènes et destinée cellulaire', Rennes, France

类固醇受体家族中的雌激素受体(ER)的前体状态很可能与雌激素尤其是17β-雌二醇的多效性作用有关。除了它们在性发育和生殖中已被充分论述的作用外，它们还对大多数生理学过程有影响。这些作用在病理生理学上的对应作用包括预防骨质疏松症、动脉粥样硬化和2型糖尿病，还能促进子宫癌和乳腺癌的生长。因此，主要的挑战在于将一些有益作用从其它有害作用中分离出来，也就是选择性ER调节。本研究应用他莫昔芬(tamoxifen)和雷洛昔芬(raloxifene)，因为它们能预防乳腺癌复发，并能模拟雌激素对骨的主要作用。E2和他莫昔芬都有增殖作用，并因此对子宫内膜有促肿瘤作用。激活ERα和ERβ能通过两个独立的激活功能，即AF-1和AF-2，调节靶基因转录(基因组作用)，但是也能诱发快速的膜启动类固醇信号。本综述旨在总结最近对ERα进行体内分子“解剖”时取得的研究进展，可以分离其部分作用，并为潜在优化选择性ER调节剂铺平道路。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01538.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01538.x>

NSAID gastropathy and enteropathy: distinct pathogenesis likely necessitates distinct prevention strategies

NSAID导致的胃病和肠病：针对不同的发病机制可能要用不同的预防措施

John L Wallace

Farncombe Family Digestive Health Research Institute, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada

非甾体类抗炎药(NSAIDs)引发胃部和近端十二指肠溃疡的作用机制已经清楚,这种损伤在很大程度上可以通过抑制胃酸分泌(主要是利用质子泵抑制剂)来预防。相反,NSAIDs诱导小肠损伤的发病机制却还不太清楚,因为它涉及的机制比胃和近端十二指肠更复杂。有确凿证据表明,肠道细菌、NSAID的胆汁和肠肝再循环等对NSAID诱导性肠病有重要的促成作用。目前还没有证据表明抑制胃酸分泌能降低NSAID肠病的发病率和严重程度。如果说临床资料确实显示有那么一点好处,也只能说是聊胜于无。动物研究表明,质子泵抑制剂与NSAID同时应用时会使NSAID肠病显著恶化。这种损伤程度的加剧似乎与应用质子泵抑制剂治疗期间的小肠内细菌数量和类型变化相关。NSAID导致胃/近端十二指肠和更远端小肠损伤的机制完全不同,很可能要以不同的预防策略来治疗。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01509.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01509.x>

Desmoteplase: discovery, insights and opportunities for ischaemic stroke

去氨普酶：缺血性卒中的药物发现、深度理解和治疗机会

Robert L Medcalf

Australian Centre for Blood Diseases, Monash University, 89 Commercial Road, Melbourne, Victoria, Australia

大自然赐予的许多生物活性化合物已被人们开发应用于疾病的诊断或治疗之中。血栓症与止血法的研究领域则更是从天然化合物受益多多,而其中又以取材于蛇类和吸血动物的化合物为多。事实上,说吸血动物身上可能藏有重要药理学物质和对止血有潜在的药用价值,并非牵强附会。吸血动物,包括水蛭和蜱虫等,已经进化到可使血液不凝固或者至少使血液维持液态的能力,一部分吸血动物已经成为临床开发的对象。最近的一个例子是普通吸血蝙蝠(*Desmodus rotundus*)分泌的唾液,它被证明确实蕴藏着一个全新调节分子的宝库。在已发现的众多生物活性化合物中,有一种是纤维蛋白溶解化合物,早在四十多年前就已被证明是一种强效的纤维蛋白酶原激活剂。针对这种来源于吸血蝙蝠的纤维蛋白酶原激活剂(近名“去氨普酶”)的研究表明,这种蛋白酶与人体纤维蛋白溶解酶即组织型纤维蛋白酶原激活剂(t-PA)在结构和功能上有许多相似之处,但是二者仍存在显著的临床差异,正是这种差异使该分子成为缺血性卒中治疗中有价值的临床开发对象。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01514.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01514.x>

Are the pharmacology and physiology of α_2 -adrenoceptors determined by α_2 -heteroreceptors and autoreceptors respectively?

α_2 -肾上腺素受体的药理特性和生理学特性分别是由 α_2 -异源受体和自身受体决定的吗？

Ralf Gilsbach¹ and Lutz Hein^{1,2}

¹Institute of Experimental and Clinical Pharmacology and Toxicology, Freiburg, Germany, and ²BIOS Centre for Biological Signalling Studies, University of Freiburg, Freiburg, Germany

α_2 -肾上腺素受体是内源性儿茶酚胺类去甲肾上腺素和肾上腺素生理学反应的重要介质。另外， α_2 -肾上腺素受体也是治疗高血压、交感神经过度兴奋和青光眼的药理学靶点。麻醉和重症监护中也是以 α_2 -肾上腺素受体为靶点诱导镇静和镇痛。 α_2 -肾上腺素受体起先被描述为抑制中枢和周围神经系统中神经元释放各种递质的突触前受体。除了这些突触前神经元受体外，在体内许多类型的非神经元细胞中都发现了 α_2 -肾上腺素受体。在小鼠中进行的基因靶向技术，将这些受体的生理学 and 药理学功能与特定的 α_{2A} -、 α_{2B} -和 α_{2C} -肾上腺素受体亚型全面挂钩。然而，直到最近，与这些亚型特异性 α_2 -肾上腺素受体的功能有关的特定细胞类型和信号通路在很大程度上还没有被人研究过。本综述对最近从转基因小鼠模型中获得的一些研究发现作了一个总结，制造这些模型的目的是确定肾上腺素能神经元中的 α_2 -肾上腺素受体即 α_2 -自身受体的作用和非肾上腺素能神经元中的 α_2 -肾上腺素受体即 α_2 -异源受体的作用。静止状态下限制交感神经中的去甲肾上腺素释放和肾上腺嗜铬细胞中的肾上腺素释放首先必须有 α_2 -自身受体。这些受体在慢性激活时可被脱敏，例如，慢性心衰期间的交感神经活性增强就会出现这种情况。相反，急性应用 α_2 -肾上腺素受体激动剂的药理作用，包括镇痛、镇静、体温降低和麻醉剂节省效果(anaesthetic-sparing)及心搏徐缓和低血压等作用，在根本上需要非肾上腺素能神经元中的 α_2 -异源受体。这样就出现了一张清晰的图画，展现着自身受体和异源受体分别对介导 α_2 -肾上腺素受体的生理学功能和 α_2 -肾上腺素受体激动剂药理学功能的重要性。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01533.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01533.x>

Novel insights into the delayed vasospasm following subarachnoid haemorrhage: importance of proteinase signalling

关于蛛网膜下腔出血后出现迟发性血管痉挛的新见解：蛋白酶信号的重要性

Morley D Hollenberg

Department of Physiology & Pharmacology and Department of Medicine, University of Calgary Faculty of Medicine, Calgary AB, Canada

Kameda等人在本期BJP上发表的文章认为蛛网膜下腔出血(SAH)出现了新的药物治疗途径，涉及靶向凝血酶的蛋白酶抑制剂（阿加曲班）和抗氧化剂（维生素C）的联合应用。本文对Kameda等人的研究发现进行了总结。在此前影响适中的SAH治疗模式下分析这些发现；通过凝血酶PAR1受体这样的蛋白酶激活受体抑制蛋白酶介导的信号，同时阻断氧化应激，这种可能性有可能为SAH创造新的治疗机会。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01564.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01564.x>

Combined argatroban and anti-oxidative agents prevents increased vascular contractility to thrombin and other ligands after subarachnoid haemorrhage

阿加曲班联合抗氧化剂治疗能预防蛛网膜下腔出血后凝血酶和其它配体引起的血管收缩性增强

Katsuharu Kameda^{1,2}, Yuichiro Kikkawa^{1,2}, Mayumi Hirano¹, Satoshi Matsuo², Tomio Sasaki² and Katsuya Hirano¹

¹Division of Molecular Cardiology, Research Institute of Angiocardiology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka, Japan, and ²Department of Neurosurgery, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka, Japan

背景和目的：血管收缩性增强对蛛网膜下腔出血(SAH)中的脑血管痉挛有至关重要的作用。我们研究了凝血酶及其受体蛋白酶激活受体1(PAR1)和其它G蛋白偶联受体在收缩性增强中的作用，考查了凝血酶抑制剂阿加曲班(argatroban)与抗氧化剂维生素C和tempol的预防作用。

实验方法：采用SAH兔模型。评估离体基底动脉的收缩反应和脑组织氧化应激水平。

关键结果：发生SAH后，凝血酶和PAR1激活肽(PAR1-AP)引起的收缩反应增强，时间延长。即使凝血酶刺激中止后，凝血酶诱导性收缩也仍然存在。当继续以PAR1-AP刺激时，第二次的反应维持于SAH兔，但对照组兔中却大大缩小。仅阿加曲班与维生素C或tempol联用时能预防PAR1-AP收缩反应的增强和延长，并能恢复凝血酶诱导收缩反应的可逆性。发生SAH后，血管紧张素II、血管升压素和PGF_{2α}的反应被不同程度地增强和延长，对治疗的反应也有差异。血管升压素反应表现出来的现象与PAR1-AP引起的反应相似。SAH中的氧化应激会增强，但在应用阿加曲班、维生素C或二者联合治疗后可恢复正常。

结论与启示：在SAH中，激动剂引起的血管反应性增强与收缩反应的增强和时间延长有关。必须联合应用阿加曲班和抗氧化剂才能即预防收缩反应的增强又预防反应时间的延长。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01485.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01485.x>

Cellular pharmacokinetic mechanisms of adriamycin resistance and its modulation by 20(S)-ginsenoside Rh2 in MCF-7/Adr cells

阿霉素耐药性的细胞药代动力学机制和20(S)-人参皂苷Rh2对MCF-7/Adr细胞中阿霉素耐药性的调节作用

Jingwei Zhang¹, Fang Zhou¹, Xiaolan Wu¹, Xiaoxuan Zhang¹, Yuancheng Chen^{1,2}, Beth S Zha¹, Fang Niu¹, Meng Lu¹, Gang Hao¹, Yuan Sun¹, Jianguo Sun¹, Ying Peng¹ and Guangji Wang¹

¹Key Lab of Drug Metabolism and Pharmacokinetics, China Pharmaceutical University, Nanjing, Jiangsu, China, and ²Institute of Antibiotics, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai, China

背景和目的：抗癌药物在多药耐药性(MDR)癌细胞中的细胞内药代动力学对药效的评估和提高极其重要。在MDR癌细胞中，以阿霉素为探针药物，开发细胞药代动力学-药效学(PK-PD)模型，揭示细胞的药代动力学特性与耐药性之间的相关性。并进一步探讨了20(S)-人参皂苷Rh2 (20(S)-Rh2)逆转MDR的能力。

实验方法：对阿霉素在人乳腺癌细胞MCF-7和耐阿霉素MCF-7(MCF-7/Adr)细胞中的细胞药代动力学进行直观和定量分析。分析线粒体膜电位，评估阿霉素的细胞凋亡作用。然后通过MATLAB开发PK-PD模型。

关键结果：阿霉素动态亚细胞分布的直观和定量资料显示，阿霉素在MCF-7/Adr细胞尤其是细胞核中的积聚比在MCF-7细胞中多。在MCF-7/Adr细胞中，20(S)-Rh2通过抑制P-糖蛋白(P-gp)的活性提高阿霉素进入细胞/亚细胞区室的速率和总量，反过来又能增强阿霉素诱导性细胞凋亡。该PK-PD综合模型从数学上揭示了MCF-7/Adr细胞中阿霉素耐药及其被20(S)-Rh2逆转的药代动力学机制。

结论与启示：过表达于细胞/亚细胞膜且有功能活性的P-gp会影响阿霉素在MCF-7/Adr细胞中的细胞药代动力学和药理学特性。抑制P-gp活性是20(S)-Rh2降低阿霉素耐药性的一个重要机制。更重要的是，本研究的发现为深入探索MDR的机制和评估MDR调节剂的效果提供了新的策略。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01505.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01505.x>

Anti-tumour effects of small interfering RNA targeting anion exchanger 1 in experimental gastric cancer

靶向阴离子交换蛋白1的小干扰RNA在实验性胃癌中的抗肿瘤作用

Wen-Hao Suo¹, Ning Zhang¹, Ping-Ping Wu¹, Lei Zhao¹, Ling-Jun Song¹, Wei-Wei Shen¹, Lin Zheng¹, Jing Tao², Xi-Dai Long¹ and Guo-Hui Fu¹

¹Department of Pathology, Key Laboratory of Cell Differentiation and Apoptosis of Chinese Ministry of Education, Institutes of Medical Sciences, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, China, and ²Department of Medical Microbiology and Parasitology, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, China

背景和目的：阴离子交换蛋白1(AE1)是红细胞中发现的一种内在膜蛋白。我们此前已有研究表明AE1表达于人胃癌细胞中，与癌症发生有关。在本研究中，我们利用两个实验性胃癌模型进一步考查了AE1在胃癌发生中的作用和靶向AE1的小干扰RNA(siRNA)的抗肿瘤作用。

实验方法：通过分子和细胞实验阐述AE1在恶性转化中发挥的功能和靶向AE1的siRNA对胃癌细胞的作用。利用两个小鼠模型，一个是植入人胃癌异种移植物的裸小鼠(模型I)，另一个是N-甲基-N-亚硝基脲(MNU)和幽门螺杆菌诱导的胃癌小鼠(模型II)，体内评估siRNA的抗肿瘤作用。

关键结果：实验发现AE1能通过促进细胞增殖而促进胃癌的发生。靶向AE1的siRNA能显著抑制AE1的表达，阻止肿瘤生长。此外，siRNA还能显著降低胃癌的检出率，同时在模型II实验结束时还发现胃的不典型增生增加。

结论与启示：应用合成性siRNA敲低胃粘膜中的AE1表达后能显著抑制胃癌的增长，降低该肿瘤在实验小鼠中的检出率。这些结果表明，AE1是潜在的重要治疗靶点，使胃粘膜中AE1表达沉默可能是治疗胃癌的一个新途径。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01521.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01521.x>

Bp44mT: an orally active iron chelator of the thiosemicarbazone class with potent anti-tumour efficacy

Bp44mT：有强大抗肿瘤效果的缩氨基硫脲类口服活性铁螯合剂

Y Yu, Y Suryo Rahmanto and DR Richardson

Iron Metabolism and Chelation Program, Department of Pathology and Bosch Institute, Blackburn Building (D06), University of Sydney, Sydney, New South Wales, Australia

背景和目的：我们此前已有研究显示一种缩氨基硫脲类铁螯合剂(双-2-吡啶基甲酮-4, 4-二甲基-3-缩氨基硫脲; Dp44mT)拥有强效的选择性抗癌活性，但其在非最佳剂量会导致心脏毒性。在本研究中，我们检测了新一代2-苯甲酰吡啶缩氨基硫脲铁螯合剂(2-苯甲酰吡啶-4, 4-二甲基-3-缩氨基硫脲; Bp44mT)口服或静脉注射后的体内抗肿瘤作用和耐受性。

实验方法：体外测试BpT螯合剂对人肺癌细胞(DMS-53)的活性，体内测试其对DMS-53肿瘤异种移植物的作用。观察Bp44mT的体内毒性及其对肿瘤生长和细胞循环相关铁调节分子表达的作用。

关键结果：口服或静脉注射Bp44mT都能以剂量依赖性方式显著抑制肿瘤生长。与赋形剂给药小鼠相比，以50 mg/kg的剂量经口喂食，每周3次，共用23天后，异种移植物的净增长被抑制75%。毒性测试显示出现了可逆变化，包括RBC数量轻微减少，肝和脾内铁离子水平降低，证明有体内铁螯合作用。重要的是，与Dp44mT相反，应用螯合剂的小鼠未显示心脏组织学异常。小鼠也没有出现显著的体重减轻，表明Bp44mT口服应用的耐受性良好。

结论与启示：本研究首次表明Bp44mT口服应用有强大的抗肿瘤作用。新颖而有效的化疗药的口服应用可以为长期的给药方案提供便利。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01526.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01526.x>

Induction of prolonged, continuous slow-wave sleep by blocking cerebral H₁ histamine receptors in rats

通过阻断大鼠脑内的H₁组胺受体诱导时间更长的持续慢波睡眠

Masami Ikeda-Sagara¹, Tomoya Ozaki¹, Mohammad Shahid¹, Eri Morioka¹, Kazuma Wada², Kazuki Honda³, Ayana Hori⁴, Yuji Matsuya⁴, Naoki Toyooka^{1,4} and Masayuki Ikeda^{1,2}

¹Graduate School of Innovative Life Science, University of Toyama, Toyama, Japan, ²Graduate School of Science and Engineering, University of Toyama, Toyama, Japan, ³Sleep Science Laboratories, Tsukuba Research Center, Hamri Co., Ltd. Ibaraki, Japan, and ⁴Graduate School of Medicine and Pharmaceutical Science, University of Toyama, Toyama, Japan

背景和目的：经典的组胺H₁受体(H₁R)拮抗剂对H₁R没有选择性，并能使人产生嗜睡感。现代抗组胺药对H₁R有更强的选择性，并且“无致嗜睡作用”，据推测这可能与其血脑屏障通透性降低有关。为了描述组胺能睡眠调节和抗组胺药的中枢作用，我们在本研究中通过持续性侧脑室灌注的方法，分析了经典和现代抗组胺药对大鼠睡眠的作用。

实验方法：小鼠腹腔注射或侧脑室连续灌注经典（右旋氯苯吡胺；*d*-CPA）和第二代西替利嗪抗组胺药后，比较二者对睡眠的作用。合成荧光西替利嗪/DBD-pz以追踪脑内西替利嗪的大致分布。此外还通过钙成像技术测试H₁R拮抗剂对培养的视前区神经元(preoptic neurons)的作用。

关键结果：在进入黑暗状态(dark onset)时，腹腔注射4 mg/kg的*d*-CPA能增加非快速眼动睡眠，但10–40 mg/kg的*d*-CPA会减少非快速眼动睡眠。夜间侧脑室灌注*d*-CPA (10 μmol/100 μL/10 h)可增强嗜睡性，但不影响非快速眼动睡眠，而同样侧脑室灌注西替利嗪可显著提高非快速眼动睡眠，消除快速眼动睡眠，并使觉醒时间缩短10小时以上。侧脑室灌注西替利嗪/DBD-pz后，内侧视前区的药物荧光标记浓度最大。组胺诱导的内侧视前区神经元中钙离子水平升高可被*d*-CPA或西替利嗪阻断，而100 μM或浓度更高的*d*-CPA（而不是西替利嗪），却无论抗组胺能活性如何，都能提高钙离子水平。

结论与启示：*d*-CPA对睡眠看似不一致的作用可能与*d*-CPA的兴奋作用有关。西替利嗪对脑内H₁R的抑制可以诱导脑内活性与时间更长的持续性慢波睡眠同步出现。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01547.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01547.x>

The role of P2X7 purinergic receptors in inflammatory and nociceptive changes accompanying cyclophosphamide-induced haemorrhagic cystitis in mice

P2X7嘌呤受体在小鼠伴发环磷酸胺诱导性出血性膀胱炎的炎症和痛感变化中的作用

JP Martins¹, RBM Silva², R Coutinho-Silva³, CM Takiya⁴, AMO Battastini⁵, FB Morrone^{2,6} and MM Campos^{6,7}

¹Faculdade de Medicina, PUCRS, Porto Alegre, RS, Brazil, ²Farmácia, PUCRS, Porto Alegre, RS, Brazil, ³Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, UFRJ, Rio de Janeiro, RJ, Brazil, ⁴Instituto de Ciências Biomédicas, UFRJ, Rio de Janeiro, RJ, Brazil, ⁵Departamento de Bioquímica, ICBS, UFRGS, Porto Alegre, RS, Brazil, ⁶Instituto de Toxicologia, PUCRS, Porto Alegre, RS, Brazil, and ⁷Faculdade de Odontologia, PUCRS, Porto Alegre, RS, Brazil

背景和目的：细胞受到损伤时会释放出ATP，P2X7受体对病理变化的发生和维持有非常重要的作用。许多实体瘤和自身免疫病的治疗中会用到环磷酸胺，而出血性膀胱炎(HC)是环磷酸胺疗法众所周知的副作用。本研究在一个环磷酸胺诱导的HC模型中评估了P2X7的作用。

实验方法：通过疼痛和炎症测定方法评估P2X7受体药理拮抗或基因删除对环磷酸胺诱导性小鼠HC的作用。同时通过免疫组化技术评估免疫反应性P2X7受体的存在。

关键结果：选择性P2X7受体拮抗剂A-438079预处理或者P2X7受体基因切除后，HC模型中的疼痛行为分数减少。同样的方法在宏观或组织学评估中减少了水肿和出血指数。A-438079处理减少了腰椎脊髓和脑皮质区的c-Fos染色。A-438079也能防止环磷酸胺诱导的膀胱髓过氧化物酶活性和巨噬细胞迁移增强，降低组织中的IL-1 β 和TNF- α 水平。最后，环磷酸胺诱导性HC小鼠膀胱中的P2X7受体被显著上调。

结论与启示：P2X7受体在环磷酸胺诱导的HC模型中有显著的参与作用。通过药理学方法抑制这些受体或许是治疗该病理状况的一个新选择。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01535.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01535.x>

Emodin induces chloride secretion in rat distal colon through activation of mast cells and enteric neurons

大黄素通过激活肥大细胞和肠道神经元诱导大鼠远端结肠中的氯化物分泌

J-D Xu¹, S Liu², W Wang¹, L-S Li¹, X-F Li¹, Y Li¹, H Guo¹, T Ji¹, X-Y Feng¹, X-L Hou¹, Y Zhang¹ and J-X Zhu¹

¹Department of Physiology and Pathophysiology, School of Basic Medical Science; Institute of Pharmacology, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing, China, and ²Department of Biology, College of Science and Health, University of Wisconsin-La Crosse, La Crosse, WI, USA

背景和目的：大黄素（1，3，8-三羟基-6-甲基蒽醌）是许多草本泻药的活性成分。然而，其作用机制仍有待阐明。本研究旨在考查肥大细胞和肠道神经元在大黄素诱导的大鼠结肠内离子分泌中的作用。

实验方法：利用记录的短路电流(I_{SC})测定上皮细胞离子转运。运用扫描离子选择性电极技术直接测定上皮的氯离子流(J_{Cl^-})。

关键结果：基底外侧部加入的大黄素能诱导结肠粘膜/粘膜下层制备中 I_{SC} 的浓度依赖性升高($EC_{50} = 75 \mu M$)。大黄素的作用能被顶部应用的氯通道阻断剂格列本脲阻断，也能被基底外侧部应用的 $Na^+-K^+-2Cl^-$ 协同转运蛋白抑制剂布美他尼(bumetanide)阻断。通过扫描离子选择性电极技术测定大黄素诱导的粘膜/粘膜下层制备中的 J_{Cl^-} ，它与 I_{SC} 升高相关，能被格列本脲和布美他尼显著抑制。河豚毒素和毒蕈碱受体拮抗剂阿托品预处理对大黄素在仅有粘膜的制备中诱导的 ΔI_{SC} 没有作用，但是能显著降低粘膜/粘膜下层制备中大黄素诱导的 ΔI_{SC} 和 J_{Cl^-} 。COX抑制剂吲哚美辛，肥大细胞稳定剂酮替芬和 H_1 受体拮抗剂吡拉明都能显著降低粘膜/粘膜下层制备中大黄素诱导的 ΔI_{SC} 。 H_2 受体拮抗剂西米替丁仅能抑制粘膜/粘膜下层制备中大黄素诱导的 ΔI_{SC} 和 J_{Cl^-} 。此外，大黄素还能增强结肠粘膜/粘膜下层组织中的组胺释放。

结论与启示：这些结果表明，大黄素诱导的结肠氯离子分泌与肥大细胞脱颗粒和胆碱与非胆碱粘膜下层神经元的激活有关。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01573.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01573.x>

Intermedin (adrenomedullin2) stabilizes the endothelial barrier and antagonizes thrombin-induced barrier failure in endothelial cell monolayers

垂体中叶素（肾上腺髓质素2）能稳定内皮细胞单层中的内皮屏障和拮抗凝血酶诱导的屏障功能衰竭

M Aslam¹, U Pfeil², D Gündüz³, A Rafiq², W Kummer², HM Piper¹ and T Noll¹

¹Physiologisches Institut, Justus-Liebig-Universität, Giessen, Germany, ²Institut für Anatomie und Zellbiologie, Justus-Liebig-Universität, Giessen, Germany, and ³Zentrum für Innere Medizin, Abt. Kardiologie/Angiologie, Uniklinikum Giessen und Marburg, Giessen, Germany

背景和目的：垂体中叶素是内皮细胞中的降钙素基因相关肽(CGRP)家族成员之一，通过降钙素受体样受体(CLRs)发挥作用。本研究中将分析垂体中叶素(intermedin)的受体及其对人脐静脉内皮细胞(HUVECs)的作用。

实验方法：分析垂体中叶素对HUVECs中卵清蛋白渗透性、收缩结构、肌动蛋白细胞骨架和VE-钙粘附蛋白的作用。

关键结果：垂体中叶素能以浓度依赖方式降低卵清蛋白的基础内皮渗透性和拮抗凝血酶诱导的过高渗透性。垂体中叶素降低内皮渗透性的强度(EC_{50} 1.29 ± 0.12 nM)低于肾上腺髓质素(EC_{50} 0.24 ± 0.07 nM)。垂体中叶素的这些作用可被AM₂₂₋₅₂和更高浓度的 α CGRP₈₋₃₇抑制，对于垂体中叶素、肾上腺髓质素及 α CGRP₈₋₃₇的 pA_2 值均为6.4。PCR资料显示，HUVEC仅能表达CLR/RAMP2受体复合物。垂体中叶素可激活cAMP/PKA和cAMP/Epac信号通路。垂体中叶素对渗透性的作用可以通过PKA抑制（但不是eNOS抑制）被阻断。垂体中叶素能拮抗凝血酶诱导的收缩激活，即RhoA激活和应力纤维形成。它也能诱导Rac1激活，增强细胞间的粘附，及拮抗凝血酶诱导的细胞粘附丧失。Rac1特异性抑制剂能防止垂体中叶素介导的屏障稳定化。

结论与启示：垂体中叶素能通过CLR/RAMP2受体稳定HUVEC细胞单层中的内皮屏障。这些作用是通过cAMP介导的收缩性失活和细胞间粘附加强而介导的。通过这些发现可以确定垂体中叶素是一种屏障稳定剂，并表明垂体中叶素是炎症状况下血管渗漏的潜在治疗药。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01540.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01540.x>

Pharmacological activation of KCa3.1/KCa2.3 channels produces endothelial hyperpolarization and lowers blood pressure in conscious dogs

药理激活KCa3.1/KCa2.3通道对清醒犬有内皮超极化和降低血压的作用

Mads Damkjaer¹, Gorm Nielsen¹, Silke Bodendiek³, Mette Staehr¹, Jan-Bert Gramsbergen², Cor de Wit⁴, Boye L Jensen¹, Ulf Simonsen⁵, Peter Bie¹, Heike Wulff³ and Ralf Köhler¹

¹Cardiovascular and Renal Research, Institute for Molecular Medicine, University of Southern Denmark, Odense, Denmark, ²Neurobiological Research, Institute for Molecular Medicine, University of Southern Denmark, Odense, Denmark, ³Department of Pharmacology, University of California, Davis, CA, USA, ⁴Institut für Physiologie, University Lübeck, Lübeck, Germany, and ⁵Department of Pharmacology, Aarhus University, Aarhus, Denmark

背景和目的：研究显示啮齿类动物的内皮KCa通道KCa3.1和KCa2.3对启动内皮源性超极化因子(EDHF)血管舒张反应有至关重要的作用。但是仍不清楚这些通道在大型哺乳动物血压调节中的参与程度，而借助大型动物模型也将有助于我们对安全问题做出分析。因此我们在本研究中描述了犬内皮KCa3.1和KCa2.3通道的功能特点，评估了KCa3.1/KCa2.3激活剂SKA-31对犬血压和心率的作用。

实验方法：利用膜片钳电生理技术和线性肌动图(wire myography)在肠系膜动脉中研究犬内皮KCa3.1/KCa2.3通道的功能。监测急性应用SKA-31对清醒无压力比格犬的全身心血管作用。

关键结果：肠系膜内皮细胞表达了被SKA-31强烈激活的功能性KCa3.1和KCa2.3通道。SKA-31使内皮膜超极化，并使肠系膜动脉的内皮超极化依赖性血管舒张反应倍增。SKA-31 (2 mg/kg，静脉注射)可使平均动脉压(MAP)快速降低 28 ± 6 mmHg；该反应为瞬时性(8 ± 1 s)，初始压下降后会出现反映压力感受器激活的快速而明显的心率加快(每分钟+109 ± 7次)。SKA-31能使ACh(20 ng/kg)诱导的相似的瞬时降压反应显著增强，随着时间进展可使反应幅度加倍。

结论与启示：激活内皮KCa3.1和KCa2.3通道可以通过一个快速电化血管舒张机制降低动脉血压。这些研究结果支持一个概念：即以药理学方式激活这些通道是一个潜在的内皮特异性抗高血压独特疗法。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01546.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01546.x>

Effects of NMDA receptor antagonists with different subtype selectivities on retinal spreading depression

不同亚型选择性的NMDA受体拮抗剂对视网膜扩散性抑制的作用

Minyan Wang¹, Paul L Chazot², Sura Ali¹, Stevens F Duckett¹ and Tihomir P Obrenovitch³

¹School of Pharmacy and Biomedical Sciences, University of Central Lancashire, Preston, UK, ²School of Biological and Biomedical Science, University of Durham, Durham, UK, and ³School of Pharmacy, University of Bradford, Bradford, UK

背景和目的：扩散性抑制(SD)是细胞离子稳态的局部短暂性紊乱，会在大脑皮层和其它神经组织如视网膜中缓慢扩散。与SD相关的扩散性去极化出现于各种卒中类型中，这种现象也与典型偏头痛先兆的出现相关。本研究旨在考查不同亚型的NMDA受体拮抗剂如何选择性改变SD。

实验方法：对小鸡视网膜应用免疫印迹技术进行NMDA受体亚型的蛋白分析，并以一个高效的体外小鸡视网膜模型结合SD影像研究NMDA受体的药理学。

关键结果：实验中观察到主要的NMDA受体亚型GluN1、GluN2A和GluN2B表达于小鸡视网膜中。纳摩尔浓度的NVP-AAM077（偏爱GluN2A的受体拮抗剂）能显著抑制高钾诱导的SD，其效率是MK801的约30余倍。亚微摩尔浓度的Ro 25-6981（偏爱GluN2B的受体拮抗剂）产生了中度SD抑制作用，但CP-101, 606（同样为偏爱GluN2B受体的拮抗剂）和UBP141（偏爱GluN2C/2D受体的拮抗剂）没有作用。

结论与启示：主要NMDA受体亚型GluN1、GluN2A和GluN2B在小鸡视网膜中的表达使它们可以作为SD药理学抑制的恰当靶点。NVP-AAM077抑制SD时表现出来的高效性表明有GluN2A的受体在SD发生中起关键作用。这种强大的抗SD能力表明，NVP-AAM077和其它GluN2A选择性候选药可能是潜在的偏头痛治疗药。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01553.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01553.x>

Indolinones and anilinophthalazines differentially target VEGF-A- and basic fibroblast growth factor-mediated responses in primary human endothelial cells

吲哚酮和苯胺酞嗪类差异性靶向VEGF-A和碱性成纤维细胞生长因子介导的原代人内皮细胞反应

AM Latham¹, AF Bruns¹, J Kankanala², AP Johnson², CWG Fishwick², S Homer-Vanniasinkam³ and S Ponnambalam¹

¹Endothelial Cell Biology Unit, Institute of Molecular and Cellular Biology, University of Leeds, Leeds, UK, ²School of Chemistry, University of Leeds, Leeds, UK, and ³Leeds Vascular Institute, Leeds General Infirmary, Leeds, UK

背景和目的：强效的促血管新生生长因子VEGF-A和碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)通过分别结合VEGF受体2和FGF受体酪氨酸激酶而发挥作用。吲哚酮(indolinones; 如SU5416和Sutent)和苯胺酞嗪类(anilinophthalazines; 如PTK787)是VEGFR2和其它酪氨酸激酶的强效型小分子抑制剂, 但是它们对VEGF-A和bFGF刺激的内皮反应尚不清楚。我们在本研究中分析了这些化合物通过扰乱受体活性和内皮功能抑制血管生成反应的能力。

实验方法：我们通过电脑建模、体外酪氨酸激酶试验, 生化技术和显微镜观察评估小分子对受体的酪氨酸激酶激活和对细胞内信号的作用。利用原代人内皮细胞评估细胞内信号、细胞迁移、细胞增殖和肾小管发生。

关键结果：我们预测苯胺酞嗪类PTK787能结合酪氨酸激酶活化环, 预测吲哚酮会在分裂激酶区的铰链区(hinge region)内结合。Sutent是VEGFR2和FGFR1酪氨酸激酶体外活性的强效抑制剂。低浓度的化合物能抑制配体依赖性和非依赖性VEGFR2转运事件, 对内皮细胞反应无选择性, 并能抑制VEGF-A和bFGF介导的细胞迁移、伤口愈合和肾小管发生。

结论与启示：我们认为这些化合物有一些全新的作用, 包括抑制bFGF介导的内皮反应和扰乱VEGFR2转运。抑制剂与受体酪氨酸激酶的差异性结合将转化为对bFGF和VEGF-A介导的细胞内信号、细胞迁移和肾小管发生的更强大抑制作用。因此吲哚酮和苯胺酞嗪属于一类在疾病治疗中有临床效果的多激酶抑制剂。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01545.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01545.x>

Cannabinoid CB₂ receptor-mediated regulation of impulsive-like behaviour in DBA/2 mice

大麻素CB₂受体介导调节DBA/2小鼠的冲动性行为

Francisco Navarrete¹, José M. Pérez-Ortiz² and Jorge Manzanares¹

¹Instituto de Neurociencias, Universidad Miguel Hernández-CSIC, San Juan de Alicante, Alicante, Spain, and ²Unidad de Neuropsicofarmacología Traslacional, Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, Albacete, Spain

背景和目的：本研究评估了冲动样特点相反的两个小鼠品系之间的基因表达差异和大麻素CB₂受体在冲动性调控中的参与作用。

实验方法：通过行为测试比较A/J和DBA/2小鼠的运动性、探索和猎奇行为(novelty seeking)、注意力、认知和运动冲动(延迟强化任务：每次持续时间为30分钟，暂停30秒)。测定扣带皮层(CgCtx)、尾壳核(CPu)、伏隔核(Acc)、杏仁核(Amy)和海马(Hipp)中的多巴胺D₂受体、CB₁和CB₂受体的基因表达。通过CB₂受体激动剂(JWH133)和拮抗剂(AM630)的应用，评估CB₂受体对DBA/2小鼠冲动性的作用。

关键结果：DBA/2小鼠显示了比A/J小鼠更高的运动性和探索性、预脉冲抑制(pre-pulse inhibition)障碍及更高的认知和运动冲动性水平。此外，DBA/2小鼠显示了更低的(CgCtx、Acc、CPu)D₂受体、更低(Amy)和更高(CgCtx、Acc、CPu、Hipp)的CB₁受体、更高(CgCtx、Acc、Amy)和相似的(CPu、Hipp)CB₂受体基因表达水平。JWH133(0.5、1、3 mg/kg，腹腔注射)能降低认知和冲动水平，同时会出现CB₂受体下调(CgCtx、Acc、Amy)，但不会改变其它行为。相反，AM630(1、2、3 mg/kg)能增强DBA/2小鼠的预脉冲抑制，减少其猎奇行为。

结论与启示：CB₂受体对调控冲动行为有重要作用，可被视为冲动相关障碍的潜在治疗靶点。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01542.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01542.x>

Okadaic acid induces matrix metalloproteinase-9 expression in fibroblasts: crosstalk between protein phosphatase inhibition and β -adrenoceptor signalling

黑海绵酸(okadaic acid)能诱导成纤维细胞中基质金属蛋白酶-9的表达：蛋白质磷酸酶抑制与 β -肾上腺素受体信号之间的串扰

A Rietz¹, Y Volkov², A Davies², M Hennessy¹ and JP Spiers¹

¹Department of Pharmacology and Therapeutics, Trinity College Dublin, Dublin, Ireland, and ²Department of Clinical Medicine, Trinity College Dublin, Dublin, Ireland

背景和目的：蛋白质磷酸酶抑制与基质金属蛋白酶(MMP)-9表达之间的相互作用与损伤后的组织重构有关。刺激 β -肾上腺素受体可能对异丙肾上腺素升高蛋白质磷酸酶2A(PP2A)活性和MMP-9丰度等相互作用有影响。本研究考查了黑海绵酸(OA)对MMP-9表达的作用，以此评估磷酸酶抑制与成纤维细胞中 β -肾上腺素受体信号之间的相互作用。

实验方法：将成纤维细胞单独暴露于OA或OA与异丙肾上腺素的联合应用下。通过启动子试验、免疫印迹分析(Western blot analysis)和siRNA法研究对MMP-9表达和细胞内信号的作用。

关键结果：黑海绵酸能提高人心室成纤维细胞、NIH3T3成纤维细胞和肝星状细胞中的MMP-9丰度。此作用不受NIH3T3细胞中PP2A基因敲低的影响。黑海绵酸能提高NF- κ B的磷酸化水平，但不能增强NF- κ B的启动子活性、I κ B α 降解或p65-NF- κ B的核转位。SB202190 (p38 MAPK)、U0126 (ERK1/2)和NF- κ B III抑制剂暴露显示，黑海绵酸能通过p38 MAPK诱导MMP-9的活性。异丙肾上腺素能以 β -抑制蛋白2和PP2A依赖的方式抑制黑海绵酸介导NIH3T3中的MMP-9表达。活化蛋白-1(AP-1)和NF- κ B结合位点的突变表明黑海绵酸诱导的MMP-9活性是经AP-1而不是NF- κ B位点介导的。后者能介导异丙肾上腺素对黑海绵素诱导性MMP-9启动子活性的抑制作用。

结论与启示：黑海绵酸能通过p38 MAPK诱导MMP-9活性，并可被异丙肾上腺素通过 β -抑制蛋白2、PP2A和NF- κ B结合基序相关的通路抑制。这些发现阐释了磷蛋白磷酸酶和肾上腺素受体是如何通过影响成纤维细胞的功能而调控组织重构的。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01559.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01559.x>