

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

Interactions between antidepressants and P-glycoprotein at the blood–brain barrier: clinical significance of *in vitro* and *in vivo* findings

抗抑郁药与P-糖蛋白在血脑屏障处的相互作用：体外和体内发现的临床意义

Fionn E O'Brien^{1,2}, Timothy G Dinan^{1,3}, Brendan T Griffin² and John F Cryan^{1,2,4}

¹Alimentary Pharmabiotic Centre, University College Cork, Cork, Ireland, ²School of Pharmacy, University College Cork, Cork, Ireland,

³Department of Psychiatry, University College Cork, Cork, Ireland, and ⁴Department of Anatomy, University College Cork, Cork, Ireland

药物外排泵P-糖蛋白(P-gp)通过选择性排出内源性和外源性分子限制其底物到达脑中的能力，对血脑屏障的功能起重要作用。新出现的证据表明，P-gp能限制好几种抗抑郁药向脑中的摄取，导致当前一些抗抑郁治疗的成功率非常低。尽管文献记载说法不一，但是有关ABCB1基因（P-gp的编码基因）的功能性单核苷酸多态性与抗抑郁剂反应关系的临床研究表明，P-gp功能与难治性抑郁症(TRD)潜在相关。所以，对抗抑郁剂耐药的患者联合应用P-gp抑制剂和抗抑郁剂，也许是一个治疗TRD的全新方法。此外，某些抗抑郁剂能体外抑制P-gp，因此有人设想，以此类抗抑郁剂抑制P-gp或能促进其治疗作用。本综述总结了现有关于抗抑郁剂与P-gp之间相互作用的体内、体外和临床资料，讨论了这些相互作用在抑郁症治疗中的潜在意义。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01557.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01557.x>

Adiponectin receptor signalling in the brain

脑中的脂联素受体信号

John Thundiyil¹, Dale Pavlovski¹, Christopher G Sobey² and Thiruma V Arumugam¹

¹School of Biomedical Sciences, University of Queensland, Brisbane, Qld, Australia, and ²Department of Pharmacology, Monash University, Clayton, Vic., Australia

脂联素(adiponectin)是一种重要的脂源性激素，能调节脂肪和葡萄糖代谢；其受体(AdipoR1, AdipoR2, T-cadherin)似乎能在外周组织中通过激活AMP活化蛋白激酶p38-MAPK、PPAR α 和NF- κ B而发挥作用。研究显示，在特定的靶器官和特定生物环境下，脂联素有许多能够诱发不同作用的生物功能。有可靠证据表明，脂联素受体广泛表达于脑中。小鼠下丘脑、脑干、皮层神经元和内皮细胞中，以及在全脑和垂体提取物中，都检测到了脂联素受体的表达。虽然目前已经有大量证据显示脑中存在脂联素及其受体，但它们在脑部疾病中的确切作用仍有待披露。关注脂联素在脑疾病中所起作用的只是少数几项研究。本综述将简要介绍有关脂联素一些重要功能的证据，描述其结构和已确知的作用，展示脑中AdipoRs表达的的证据，分析其在脑疾病中的参与作用，阐述一些可能调整AdipoR信号的药物的治疗潜力。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01560.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01560.x>

Translational approaches targeting the p53 pathway for anti-cancer therapy 抗癌治疗中靶向p53通路的转化方法

Frank Essmann and Klaus Schulze-Osthoff

Interfaculty Institute for Biochemistry and Comprehensive Cancer Center, University of Tübingen, Tübingen, Germany

通过致癌应激或DNA损伤时触发细胞凋亡或细胞衰老，p53肿瘤抑制因子能阻断癌症的发展。因此在人癌细胞中，p53信号通路事实上总是被灭活的。这种一致性使人们开始将巨大的努力倾注于开发基于p53的抗癌疗法。目前已经有适用于p53灭活机制的不同策略。面对p53突变肿瘤，中国正在通过腺病毒基因疗法实施野生型p53递送。在p53结合药物的研发中也取得了显著的进步，这种药物能挽救和恢复突变或错误折叠的p53的功能。其它一些生物学方法包括开发旨在特异性复制和杀死p53缺陷细胞的溶瘤病毒。野生型p53的灭活往往是调节p53水平的MDM2调节异常导致的。能抑制MDM2和p53之间相互作用和阻断p53降解的小分子药物正在临床试验中接受检测。本文总结了最近在p53功能调节方面取得的开发成果，简要介绍了目前正在研究中的p53通路药理学干预策略。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01570.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01570.x>

Interaction of innovative small molecule drugs used for cancer therapy with drug transporters

用于癌症治疗的新型小分子药物与药物转运体之间的相互作用

K Mandery, H Glaeser and MF Fromm

Institute of Experimental and Clinical Pharmacology and Toxicology, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Germany

过去10年来批准了多种新型小分子如酪氨酸激酶、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)和蛋白酶体抑制剂等用于癌症治疗，也取得了长足的进步。药物转运体是体循环中药物浓度的重要决定因素。此外，药物在血-组织屏障（例如血-脑屏障）中的表达能限制小分子进入肿瘤（例如脑瘤）。再者，我们已知肿瘤本身的转运体表达和调节（上调）会影响肿瘤组织中的局部药物浓度，导致在多种抗癌药物中观察到的多药耐药性。本综述总结了有关下列几方面的近期知识：(1)以小分子作为摄取和外排转运体的底物；(2)基因敲除小鼠模型中转运体缺陷对血浆和组织浓度的影响；(3)以小分子作为有药物间相互作用和多药耐药性逆转潜在后果的一些摄取和外排转运体的抑制剂；(4)考查药物转运体编码基因的多态性与小分子治疗中的药代动力学、治疗结局和毒性相关性的临床研究。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01618.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01618.x>

New anticoagulants – promising and failed developments

抗凝新药—充满前景和已经失败的开发

Job Harenberg, Svetlana Marx, Martin Krejczy and Martin Wehling

Clinical Pharmacology, Mannheim, Ruprecht-Karls-University Heidelberg, Mannheim, Germany

目前正在开发新型直接和间接作用Xa因子(FXa)和凝血酶抑制剂以克服传统抗凝药物即未分级低分子量肝素和维生素K拮抗剂的缺点。希美加群(ximelagatran)和艾卓肝素(idraparinux)未显示令人满意的安全性。利伐沙班(rivaroxaban)和达比加群(dabigatran)被批准作为择期髋关节或膝关节置换手术后预防血栓栓塞并发症的药物；越来越多的国家将达比加群批准为房颤患者的栓塞预防药。针对多种适用症，考查了若干新型间接抗凝血酶依赖性抗凝药和抗凝血酶非依赖性口服直接FXa和凝血酶抑制剂，对预防和治疗静脉血栓栓塞及预防动脉血栓性疾病的作用。目前的质量调整生命年成本和增量成本效益比都比较高，但是针对更多适用症的更多新抗凝药物一旦获得批准将会降低。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01578.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01578.x>

Interplay between statins and PPARs in improving cardiovascular outcomes: a double-edged sword?

他汀类和PPAR在改善心血管疾病结局时的相互影响：这是一把双刃剑吗？

Pitchai Balakumar¹ and Nanjaian Mahadevan²

¹Cardiovascular Pharmacology Division, Department of Pharmacology, Institute of Pharmacy, Rajendra Institute of Technology and Sciences (RITS), Sirsa, India, and ²Department of Pharmacognosy, Institute of Pharmacy, RITS, Sirsa, India

他汀类是高胆固醇和相关心血管并发症管理中销量最大的药物。他汀类能抑制3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A(HMG-CoA)还原酶，防止不成比例的胆固醇合成。他汀类能减慢动脉硬化症的发展进程，防止出现继发性心血管事件，改善高胆固醇水平患者的心血管病结局。他汀类心血管保护作用的机制与各种多效性作用相关，除了其有效降低胆固醇的能力外，还包括对炎症事件的抑制和对内皮功能的改善作用。令人惊讶的是，近期有研究表明他汀类与核转录因子（如PPAR）之间可能存在相互作用，分析他汀类在心血管并发症管理中的潜在作用时应该将这一点纳入考虑之中。他汀类可能有两个主要的作用：(1)通过抑制HMG-CoA还原酶而产生的公认的降胆固醇作用；(2)新发现的PPAR激活特性，它可能介导了他汀类的大部分心血管保护性多效作用，包括抗炎、抗氧化和抗纤维化特性。本综述阐述了他汀类对PPAR调节作用的基本原理。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01597.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01597.x>

Cardiac dysfunction in adipose triglyceride lipase deficiency: treatment with a PPAR α agonist

脂肪组织甘油三酯脂肪酶基因缺陷下的心功能障碍：PPAR α 激动剂治疗

G Wölkart¹, A Schrammel¹, K Dörffel¹, G Haemmerle², R Zechner² and B Mayer¹

¹Department of Pharmacology and Toxicology, Karl-Franzens-Universität Graz, Graz, Austria, and ²Department of Molecular Biosciences, Karl-Franzens-Universität Graz, Graz, Austria

背景和目的：脂肪组织甘油三酯脂肪酶(ATGL)已被确定是哺乳动物甘油三酯分解代谢的限速酶。删除小鼠的ATGL基因会使各种组织包括心脏中出现严重的脂质积聚。我们在本研究中考查了ATGL基因缺陷小鼠的心脏功能，及Wy14, 643 (PPAR α 激动剂) 和罗格列酮 (PPAR γ 激动剂) 的潜在治疗作用。

实验方法：对野生型(WT)小鼠和ATGL基因敲除(-/-)小鼠的离体心脏以Wy14, 643 (PPAR α 激动剂)、罗格列酮 (PPAR γ 激动剂) 或赋形剂处理后，运用Langendorff技术以恒定流量进行灌注。确定左室(LV)压力容量关系，并通过去甲肾上腺素(NA)测定肾上腺素刺激反应。

关键结果：与WT小鼠相比，ATGL(-/-)小鼠心脏产生的LV舒张末期压较高，LV发展压较低。同样，ATGL(-/-)小鼠心脏中的被动室壁应力(wall stress)升高，主动室壁应力降低。在ATGL(-/-)小鼠心脏中，NA引起的收缩和微血管反应大大减少。ATGL(-/-)小鼠以PPAR α 激动剂Wy14, 643处理后，其心肌收缩性增强，但是PPAR γ 激动剂罗格列酮处理没有此作用。

结论与启示：本研究的结果表明，ATGL删除导致的小鼠心脏中脂肪积聚，会严重影响舒张和收缩功能，也会影响对肾上腺素刺激的反应。Wy14, 643的良好作用表明这些小鼠的心肌表型在一定程度上与PPAR α 信号受损有关。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01490.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01490.x>

Molecular basis of selective antagonism of the P2X1 receptor for ATP by NF449 and suramin: contribution of basic amino acids in the cysteine-rich loop

NF449和苏拉明对ATP受体P2X1选择性拮抗作用的分子机制：碱性氨基酸在半胱氨酸富集环中的作用

S El-Ajouz, D Ray, RC Allsopp and RJ Evans

Department of Cell Physiology and Pharmacology, University of Leicester, Leicester, UK

背景和目的：半胱氨酸富集的头区靠近ATP的P2X受体细胞外配体结合环中的ATP结合囊(ATP-binding pocket)；但是对拮抗剂不敏感的盘基网柄菌(*Dictyostelium*)受体不存在头区。我们在本研究中确定了头区对NF449和苏拉明(suramin)在人P2X1受体处发挥拮抗功能时的作用。

实验方法：在P2X1和P2X2受体之间制造半胱氨酸富集头区的嵌合体和点突变。在非洲爪蟾卵母细胞中表达突变受体，利用双电极电压钳鉴定P2X受体电流。

关键结果：以P2X2受体在相应部位取代P2X1受体第3和第4个保守的半胱氨酸残基之间区域的嵌合体，能使NF449的敏感性降低1000倍，即IC₅₀值从P2X1受体的约1 nM降至P2X2受体的约1 μM。在没有P2X2受体的这个区，4个带正电P2X1受体残基突变导致相似的敏感性降低。这些嵌合体和突变也是拮抗剂苏拉明敏感性的决定因素。P2X2受体的相互嵌合体和突变能使拮抗剂敏感性适度提高。

结论与启示：这些资料表明，半胱氨酸富集头区基底部的一组带正电残基是苏拉明衍生物NF449的高度选择性P2X1受体拮抗作用的原因。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01534.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01534.x>

Prostaglandin E₂ induces spontaneous rhythmic activity in mouse urinary bladder independently of efferent nerves

前列腺素E₂能以传出神经非依赖方式诱导小鼠膀胱的自发性节律活动

S Kobayter¹, JS Young¹ and KL Brain²

¹Department of Pharmacology, University of Oxford, Oxford, UK, and ²School of Clinical and Experimental Medicine, University of Birmingham, Medical School, Birmingham, UK

背景和目的：测试PGE₂对膀胱平滑肌和神经的急性作用，确定PGE₂诱导自发节律性收缩的原因。

实验方法：通过对小鼠膀胱肌条的收缩研究、共焦Ca²⁺成像和电生理记录，鉴别PGE₂对膀胱平滑肌和传出神经的作用。

关键结果：PGE₂ (50 μM)能增强逼尿肌平滑肌条的张力，引起阶段性收缩。共焦Ca²⁺成像显示PGE₂能提高全细胞钙瞬变(WCT)的频率(72 ± 5%)，细胞内记录显示它将自发性去极化的频率由0.31/s提高到了0.90/s。利用SC-51322和AH-6809 (10 μM) 或者L型钙离子通道阻断剂对EP受体的非选择性阻断作用可以防止这些阶段性收缩和WCT的发生，降低张力(分别降低45 ± 7%和59 ± 6%)。以NF449 (10 μM)阻断P2X₁受体后导致了较小但意义重大的PGE₂诱导的阶段性收缩频率和WCT频率降低(分别为24 ± 9%和28 ± 17%)，但是对去极化或张力没有显著影响。环喷托酯(1 μM)抑制毒蕈碱受体对这些测定值没有显著影响。PGE₂的自发性WCT同步出现，表明相邻细胞之间的功能结合增强。不过输入电阻没有变化。

结论与启示：本研究表明，去极化本身足以解释细胞间结合的功能增强，PGE₂增强逼尿肌自发性节律活动的能力无须副交感神经参与。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01543.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01543.x>

Molecular mechanisms underlying bile acid-stimulated glucagon-like peptide-1 secretion

胆汁酸刺激胰高血糖素样肽-1分泌的潜在分子机制

HE Parker¹, K Wallis², CW le Roux², KY Wong¹, F Reimann¹ and FM Gribble¹

¹Cambridge Institute for Medical Research, Wellcome Trust/MRC Building, Addenbrooke's Hospital, Cambridge, UK, and ²Department of Metabolic Medicine, Imperial College London, Hammersmith Campus, London, UK

背景和目的：胰高血糖素样肽GLP-1和GLP-2是营养摄取后从内分泌L细胞分泌的。能提高GLP-1轴活性的药物是非常成功的2型糖尿病治疗药，促进L细胞分泌是未来糖尿病治疗的潜在策略。本研究旨在进一步增强我们对胆汁酸受体GPBAR(TGR5)的了解，该受体是目前正处于治疗研究中的一个L细胞靶点。

实验方法：GLUTag细胞和原代小鼠小肠培养混合物暴露于胆汁酸和特异性激动剂GPBAR-A中。通过激素试验测定分泌水平，运用实时影像学技术监控细胞内钙离子和cAMP反应。

关键结果：tgr5基因siRNA转染后的GLP-1消除情况表明，胆汁酸触发的GLUTag细胞GLP-1分泌有GPBAR依赖性。胆汁酸和GPBAR-A能提高小肠培养中的GLP-1分泌，并有证据表明葡萄糖作用和GPBAR-A激活之间有协同性相互作用。在个体GLUTag细胞中，GPBAR-A激活后观察到cAMP水平升高。GPBAR-A的直接钙离子反应很小，但是在有激动剂的情况下，之前葡萄糖反应性很差的细胞亚群显示了对葡萄糖的强烈反应性。体内试验中，向回肠更多远端区递送的胆汁增多会增强L细胞刺激。

结论与启示：L细胞的GPBAR信号与cAMP的快速升高和对葡萄糖的分泌反应有关。在治疗中对该受体进行调控或许是提高糖尿病患者GLP-1分泌和更好控制血糖的良好策略。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01561.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01561.x>

Involvement of neuropeptide FF receptors in neuroadaptive responses to acute and chronic opiate treatments

神经肽FF受体在急性和慢性阿片治疗的神经适应反应中的参与作用

K Elhabazi¹, JM Trigo², C Mollereau³, L Moulédous³, J-M Zajac³, F Bihel⁴, M Schmitt⁴, JJ Bourguignon⁴, H Meziane⁵, B Petit-demoulière⁵, F Bockel⁶, R Maldonado² and F Simonin¹

¹Institut de Recherche de l'ESBS, Université de Strasbourg-CNRS, Illkirch, France, ²Laboratori de Neurofarmacologia, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, Spain, ³Institut de Pharmacologie et de Biologie Structurale, Université de Toulouse-CNRS, Toulouse, France, ⁴Laboratoire d'Innovation Thérapeutique, Université de Strasbourg-CNRS, Illkirch, France, ⁵Institut Clinique de la Souris, IGBMC, Université de Strasbourg-CNRS-INSERM, Illkirch, France, and ⁶Phenopro, Illkirch, France

背景和目的：阿片类至今仍然是在各种病理状态下缓解重度疼痛的最有效化合物。然而，阿片类的应用与显著副作用相关。神经肽FF(NPFF)受体与多种阿片诱导的神经适应性变化包括耐药性的形成相关。在本研究中，我们通过一种可以全身应用的NPFF受体强效选择性拮抗剂RF9，在小鼠中考查了NPFF受体阻断对阿片类受体急性和慢性刺激产生的后果。

实验方法：考查RF9对阿片的药理反应包括运动活性、镇痛、阿片诱导性痛觉过敏、奖赏性和生理依赖性等各方面的作用。

关键结果：RF9对吗啡诱导的水平兴奋性运动没有作用，但能使诱导的垂直活动减少轻微减弱。此外，RF9能以剂量依赖方式阻断急性应用芬太尼或者慢性应用吗啡后产生的长效性痛觉过敏。RF9也能增强阿片的早期镇痛作用，防止形成吗啡耐药性。最后，RF9能增强吗啡导致的条件性位置偏爱，但不会单独产生任何奖赏作用，也能减少慢性吗啡治疗后的纳曲酮促成性戒断综合征(naltrexone-precipitated withdrawal syndrome)。

结论与启示：NPFF系统与两种主要负面作用的发展有关：即耐药性和依赖性，这二者在临床上与阿片暴露时间延长相关。我们的发现表明，NPFF受体是通过抑制耐药性形成来提高阿片类药物镇痛效果及治疗阿片依赖性的令人感兴趣的治疗靶点。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01563.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01563.x>

Receptor binding mode and pharmacological characterization of a potent and selective dual CXCR1/CXCR2 non-competitive allosteric inhibitor

一个强效选择性双重CXCR1/CXCR2非竞争性变构抑制剂的受体结合模式和药理特征

R Bertini^{1,11}, LS Barcelos^{2,6}, AR Beccari¹, B Cavalieri^{1,3}, A Moriconi¹, C Bizzarri¹, P Di Benedetto¹, C Di Giacinto¹, I Gloaguen¹, E Galliera⁴, MM Corsi^{4,5}, RC Russo^{2,6}, SP Andrade², MC Cesta¹, G Nano¹, A Aramini¹, JC Cutrin^{3,7,8}, M Locati^{9,10}, M Allegretti¹ and MM Teixeira⁶

¹Dompé s.p.a., L'Aquila, Italy, ²Departamento de Fisiologia e Biofísica, Instituto Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil, ³Department of Clinical and Biological Sciences, University of Turin, Turin, Italy, ⁴Department of Human Morphology and Biomedical Sciences 'Città Studi', University of Milan, Milan, Italy, ⁵Clinical Pathology, Policlinico San Donato IRCCS, San Donato, Italy, ⁶Departamento de Bioquímica e Immunologia, Instituto Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil, ⁷Center of Experimental Pathology, School of Medicine, University of Buenos Aires, Argentina, ⁸CONICET, Argentina, ⁹Department of Translational Medicine, University of Milan, Milan, Italy, ¹⁰Istituto Clinico Humanitas IRCCS, Rozzano (Milan), Italy, and ¹¹ALTA S.r.l.u, L'Aquila, Italy

背景和目的：DF 2156A是IL-8受体CXCR1和CXCR2的新型双重抑制剂，有理想的药代动力学特征。我们对它的结合方式、分子作用机制和选择性做出了鉴定，并对其治疗潜力进行了评估。

实验方法：除放射性配体和³⁵S]-GTPγS结合方法之外，还通过L1.2转染子和人白细胞的趋化性考查结合模式、分子作用机制和选择性。在急性（肝缺血再灌注）和慢性（海绵组织诱导血管生成）炎症实验模型中评估DF 2156A的治疗潜力。

关键结果：CXCR1受体上DF 2156A和Lys⁹⁹间直接离子键稳定的极性相互作用网和CXCR2受体上的非保留残基Asp²⁹³是DF 2156A结合的关键决定因子。DF 2156A能作为非竞争性变构抑制剂阻断信号转导而导致趋化作用，但不改变天然配体的结合亲和力。DF 2156A能有效地选择性抑制CXCR1/CXCR2介导的L1.2转染子和白细胞趋化性。在海绵组织诱导血管生成的小鼠模型中，DF 2156A能减少白细胞内流、TNF-α生成和新生血管形成。DF 2156A能在体外防止IL-8引起的HUVEC的细胞增殖、细胞迁移和毛细血管状组合。在一个大鼠肝缺血再灌注(I/R)损伤模型中，DF 2156A减少了PMN和单核细胞-巨噬细胞渗透和相关肝细胞损伤。

结论与启示：DF 2156A是IL-8受体CXCR1和CXCR2的非竞争性变构抑制剂。它能体内防止实验性血管生成和肝I/R损伤，因此对急性和慢性炎症性疾病有治疗潜力。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01566.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01566.x>

Amplified NO/cGMP-mediated relaxation and ryanodine receptor-to-BK_{Ca} channel signalling in corpus cavernosum smooth muscle from phospholamban knockout mice

受磷蛋白基因敲除小鼠海绵体平滑肌中的NO/cGMP介导性舒张作用和兰尼碱受体-BK_{Ca}通道信号增强

Shreena Joshi¹, Mark T Nelson^{1,2} and Matthias E Werner¹

¹Cardiovascular Medicine, Faculty of Medical and Human Sciences, University of Manchester, Manchester, UK, and ²Department of Pharmacology, College of Medicine, University of Vermont, Burlington, Vermont, USA

背景和目的：一氧化氮(NO)能诱导海绵体平滑肌(CCSM)的舒张。NO能促进cGMP的形成，而cGMP形成能激活cGMP依赖性蛋白激酶I(PKGI)。大电导钙离子激活钾通道(BK_{Ca}通道)被认为是NO/cGMP信号的主要靶点；然而，BK_{Ca}激活的机制仍未被阐明。本研究旨在确定肌质网(SR)的钙荷载和SR经兰尼碱受体(RyR)释放的钙离子是否对应答NO/cGMP的BK_{Ca}通道激活有重要意义。

实验方法：对野生型和受磷蛋白基因敲除(PLB^{-/-})小鼠的CCSM肌条实施体外肌动描记，评估药理学制剂和电场刺激(EFS)引起的肌肉收缩和舒张。

关键结果：在PLB^{-/-}小鼠(肌质网钙离子荷载升高模型)的CCSM肌条中，EFS或苯肾上腺素(PE)引起的收缩力被升高近100%。PE预处理肌条的EFS诱导了CCSM的瞬态舒张，该作用在PLB^{-/-}小鼠肌条中更显著。同样，浓度-反应曲线随着浓度下降而出现偏移，这表明PLB^{-/-}小鼠中随SNP和cGMP而出现的PE诱导性收缩的舒张作用更大。阻断RyR和BK_{Ca}通道能够消除诱导的收缩作用，并能消除野生型和PLB^{-/-}小鼠之间的差异。

结论与启示：NO/cGMP通过RyR介导的钙离子释放能激活BK_{Ca}通道。这个信号通路负责约40%的NO/cGMP作用，并可通过升高肌质网钙离子浓度而增强。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01569.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01569.x>

Comparison of the I_{Kr} blockers moxifloxacin, dofetilide and E-4031 in five screening models of pro-arrhythmia reveals lack of specificity of isolated cardiomyocytes

五个促心律失常筛查模型对 I_{Kr} 阻断剂莫西沙星、多非利特和E-4031的比较表明离体心肌细胞没有特异性

L Nalos¹, R Varkevisser¹, MKB Jonsson¹, MJC Houtman¹, JD Beekman¹, R van der Nagel¹, MB Thomsen^{1,5}, G Duker², P Sartipy³, TP de Boer¹, M Peschar⁴, MB Rook¹, TAB van Veen¹, MAG van der Heyden¹ and MA Vos¹

¹Department of Medical Physiology, Division Heart & Lungs, University Medical Center Utrecht, Utrecht, the Netherlands, ²AstraZeneca R&D, Bioscience, Mölndal, Sweden, ³Cellartis AB, Göteborg, Sweden, ⁴Department of Toxicology, DL 's-Hertogenbosch, the Netherlands, and ⁵Danish National Research Foundation Centre for Cardiac Arrhythmias, Department of Biomedical Sciences, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark

背景和目的：药物开发中必须测试新化学实体的不良作用。筛查心脏安全性亟待出现更好的试验方法。离体成年心肌细胞和人胚胎干细胞源性心肌细胞(hESC-CM)可被用来鉴定有促心律失常作用的化合物。本研究通过五个试验，考查它们在评估 I_{Kr} 阻断剂莫西沙星（安全化合物）、多非利特和E-4031（不安全化合物）的促心律失常特性时的敏感性和特异性。

实验方法：这些试验包括麻醉、重构、慢性、完全性房室阻滞(CAVB)犬试验；麻醉、甲氧明致敏、非重构兔试验；多细胞hESC-CM细胞团试验；CAVB犬离体心肌细胞试验；正常兔离体心肌细胞试验。动物模型中的心律失常结局定义为尖端扭转型室速(TdP)，细胞模型中则定义为早期后除极(EADs)。

关键结果：莫西沙星在有临床意义的浓度(5–12 μM)时，几乎在所有试验中都没有促心律失常特性，但在离体心肌细胞试验中例外——在这些试验中10 μM 的莫西沙星能在35%的CAVB心肌细胞中和23%的兔心肌细胞中诱导EADs。超治疗浓度($\geq 100 \mu\text{M}$)的莫西沙星在离体兔心肌细胞(33%)、hESC-CM细胞团(18%)和甲氧明致敏兔(17%)中有致心律失常作用。多非利特和E-4031能在所有试验(50–83%)中诱导EADs或TdP，这种诱导作用与复极化的逐跳变异(beat-to-beat variability)显著增多相关。

结论与启示：离体心肌细胞对于区分 I_{Kr} 阻断剂莫西沙星和多非利特或者E4031的TdP倾向没有特异性。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01558.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01558.x>

Recombinant viral protein promotes apoptosis and suppresses invasion of ovarian adenocarcinoma cells by targeting $\alpha 5\beta 1$ integrin to down-regulate Akt and MMP-2

重组病毒蛋白通过靶向 $\alpha 5\beta 1$ 整联蛋白下调Akt和MMP-2来促进细胞凋亡和抑制卵巢腺癌细胞入侵

Jei-Ming Peng^{1,2,3}, Yee-Hsiung Chen^{1,2}, Shao-Wen Hung⁴, Ching-Feng Chiu^{4,5}, Ming-Yi Ho³, Yi-Jen Lee⁶, Tsung-Ching Lai³, Michael Hsiao³, Chi-Ming Liang^{2,3} and Shu-Mei Liang^{4,5}

¹Institute of Biochemical Sciences, College of Life Science, National Taiwan University, Taipei, Taiwan, ²Institutes of Biological Chemistry, Academia Sinica, Taipei, Taiwan, ³Genomics Research Center, Academia Sinica, Taipei, Taiwan, ⁴Agricultural Biotechnology Research Center, Academia Sinica, Taipei, Taiwan, ⁵Institute of Biotechnology, National Cheng Kung University, Tainan, Taiwan, and ⁶Department of Obstetrics and Gynecology, Tri-Service General Hospital, Taipei, Taiwan

背景和目的：转移性卵巢癌患者的预后通常很差，因此必须提高治疗技术。我们在此研究了重组病毒衣壳蛋白(rVP1)的作用机制，探讨了其对卵巢肿瘤生长和转移的体内作用。

实验方法：运用人卵巢癌细胞系SKOV3和BALB/cAnN-Foxn1雌性裸小鼠进行实验。在异种移植小鼠模型中，分别通过细胞增殖试验、Matrigel侵袭试验、明胶酶谱分析法以及生物发光成像技术和免疫组化分析，确定rVP1对细胞活性、入侵能力、基质金属蛋白酶-2(MMP-2)活性和癌细胞增殖与转移的作用。利用蛋白印迹技术(Western blotting)测定总体和磷酸化局灶性粘附激酶(FAK)、PKB/Akt、磷酸酶和张力蛋白同源物(PTEN)和糖原合成酶激酶-3 β (GSK-3 β)水平。

关键结果：rVP1能促进人卵巢癌细胞的凋亡，降低入侵率。rVP1的这个作用伴随着PTEN和GSK-3 β 的激活及FAK、Akt和MMP-2的下调。抗整联蛋白的抗体或组成性活性Akt的过表达能逆转rVP1的细胞作用。原位和腹腔内异种移植小鼠模型表明，通过小鼠生物发光成像和免疫组化分析可以发现，rVP1通过选择性调节Akt和GSK-3 β 活性，可体内降低人卵巢癌SKOV3细胞系的成活率和减少其转移。

结论与启示：本研究的结果表明，rVP1负性调节Akt信号和MMP-2可能有体内抑制卵巢肿瘤生长和转移的潜力。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01581.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01581.x>

Suberoylanilide hydroxamic acid, a histone deacetylase inhibitor, protects dopaminergic neurons from neurotoxin-induced damage

辛二酰苯胺异胺羟肟酸（组蛋白脱乙酰基酶抑制剂）能使多巴胺能神经元免受神经毒素导致的损害

SH Chen^{1,2,3}, HM Wu^{1,2,3,5,6}, B Ossola³, N Schendzielorz³, BC Wilson³, CH Chu^{1,2,3}, SL Chen^{1,2}, Q Wang³, D Zhang³, L Qian³, X Li⁴, JS Hong³ and RB Lu^{1,2,7}

¹Institute of Behavioral Medicine, College of Medicine, National Cheng-Kung University, Tainan, Taiwan, ²Department of Psychiatry, National Cheng-Kung University Hospital, Tainan, Taiwan, ³Laboratory of Toxicology and Pharmacology, National Institute of Environmental Health Sciences, National Institutes of Health, Research Triangle Park, NC, USA, ⁴Laboratory of Signal transduction, National Institute of Environmental Health Sciences, National Institutes of Health, Research Triangle Park, NC, USA, ⁵Department of Neurology, Changhua Christian Hospital, Changhua, Taiwan, ⁶Graduate Institute of Acupuncture Science, China Medical University, Taichung, Taiwan, and ⁷Addiction Research Center, National Cheng-kung University, Tainan, Taiwan

背景和目的：预防或改变疾病进程的疗法对于神经退行性疾病——如阿尔茨海默病，帕金森病和亨廷顿病等——有至关重要的意义。然而，目前还没有出现这种干预措施。越来越多的证据已经表明，在实验模型中，应用组蛋白脱乙酰基酶(HDAC)抑制剂对多种神经和精神疾病有改善作用。辛二酰苯胺异胺羟肟酸(suberoylanilide hydroxamic acid; SAHA)是美国食品和药物管理局批准的专门用于癌症治疗的首个HDAC抑制剂。本研究的目的是利用帕金森病体外模型探索SAHA在神经退行性疾病治疗中的潜在新适应症。

实验方法：利用中脑神经元-神经胶质培养和重组培养考查SAHA的神经营养和神经保护作用。利用多巴胺摄取试验和形态分析测定多巴胺能神经元的毒性，通过酶联免疫吸附试验和实时RT-PCR技术确定神经营养物质的表达水平。

关键结果：在中脑神经元-神经胶质培养中，SAHA对抗神经毒素诱导性神经元死亡显示了依赖于多巴胺能神经元成活时间的剂量和时间的延长及保护作用。在中脑神经元-神经胶质培养中，SAHA显示了依赖于剂量和时间延长多巴胺能神经元成活时间的作用和对神经毒素诱导性神经元死亡的保护作用。机理研究表明，SAHA的神经保护作用在部分程度上是通过抑制组蛋白脱乙酰基化，促进神经营养因子从星形胶质细胞的释放而介导的。

结论与启示：SAHA在本研究中展现出来的神经营养和神经保护方面的新作用表明，进一步研究该HDAC抑制剂有可能揭示一个神经退行性疾病治疗的新方法。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01575.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01575.x>

Oxidative species increase arginase activity in endothelial cells through the RhoA/Rho kinase pathway

氧化性物种能通过RhoA/Rho激酶通路提高内皮细胞中精氨酸酶的活性

S Chandra¹, MJ Romero¹, A Shatanawi¹, AM Alkilany¹, RB Caldwell² and RW Caldwell¹

¹Department of Pharmacology and Toxicology, Medical College of Georgia, Georgia Health Sciences University, Augusta, Georgia, and the

²Vascular Biology Center, Medical College of Georgia, Georgia Health Sciences University, Augusta, Georgia

背景和目的：正常的血管功能必须要有内皮型一氧化氮合酶(NOS)产生的一氧化氮。糖尿病、老化和高血压期间，水平升高的精氨酸酶会与NOS竞争可获得的L-精氨酸，通过NOS解偶联降低一氧化氮水平，提高过氧化物(O₂⁻)的生成。升高的O₂⁻水平可与一氧化氮结合形成过亚硝酸盐(ONOO⁻)，进一步减少一氧化氮。氧化物能提高精氨酸酶活性，但是相关机制尚不清楚。本研究确定了过亚硝酸盐和过氧化氢诱导内皮细胞精氨酸酶活性增强的相关机制。我们假设氧化物能通过PKC激活的RhoA/Rho激酶(ROCK)通路增强精氨酸酶活性。

实验方法：在以ONOO⁻发生器(SIN-1)或H₂O₂处理过的牛主动脉内皮细胞中分析精氨酸酶活性/表达水平。通过Rho激酶抑制剂(Y-27632)或PKC(Gö6976)预处理的作用了解精氨酸酶的激活机制。

关键结果：暴露于SIN-1 (25 µM, 24小时)或H₂O₂ (25 µM, 8小时)后提高了精氨酸酶I的表达水平和精氨酸酶的活性(升高幅度分别为35%和50%)，该作用能被ROCK抑制剂Y-27632、PKC抑制剂Gö6976或p115-Rho GEF的siRNA防止。利用PKC抑制剂可以防止p115-Rho GEF (SIN-1, 2小时; H₂O₂, 1小时)和Rho A (SIN-1, 4小时; H₂O₂, 1小时)的早期激活。SIN-1和H₂O₂暴露也能降低NOS的活性，这个作用可以通过p115-RhoGEF siRNA预处理阻断。

结论与启示：我们的资料表明，氧化性物种ONOO⁻和H₂O₂能通过PKC介导的RhoA/Rho激酶通路激活提高精氨酸酶的活性/表达。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01584.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01584.x>

Lipocalin-2 deficiency prevents endothelial dysfunction associated with dietary obesity: role of cytochrome P450 2C inhibition

Lipocalin-2缺陷防止营养性肥胖症相关的内皮功能障碍：细胞色素P450 2C酶抑制的作用

Jacky TC Liu¹, Erfei Song¹, Aimin Xu^{1,2}, Thorsten Berger³, Tak W Mak³, Hung-Fat Tse², Ivy KM Law¹, Bosheng Huang¹, Yan Liang¹, Paul M Vanhoutte¹ and Yu Wang¹

¹Department of Pharmacology and Pharmacy, the University of Hong Kong, Hong Kong, ²Department of Medicine, the University of Hong Kong, Hong Kong, and ³The Campbell Family Institute for Breast Cancer Research and the Ontario Cancer Institute, University Health Network, Toronto, Canada

背景和目的：Lipocalin-2是一种在肥胖受试者和动物模型中被上调的促炎症脂肪因子。其循环水平与不良的脂质特征、更高的血压和胰岛素抵抗指数相关。心血管异常患者的lipocalin-2表达增多。本研究旨在探讨lipocalin-2对调节内皮功能和血管反应性的作用。

实验方法：给野生型和lipocalin-2基因敲除(Lcn2-KO)小鼠喂食标准食物或者高脂食物。每2周测定一次血压和内皮依赖性舒张/收缩。

关键结果：高脂食物喂养的野生型小鼠收缩压升高，但Lcn2-KO小鼠未出现该现象。胰岛素导致内皮依赖性舒张作用的受损和对ACh导致内皮依赖性收缩的加强表明，高脂食物能诱导野生型小鼠的内皮功能障碍。相反，在Lcn2-KO小鼠中，却显著预防了食物刺激(dietary challenges)导致的内皮功能恶化。Lcn2-KO小鼠主动脉中的eNOS二聚体/单体比例、一氧化氮生物利用度、基础和胰岛素刺激性PKB/eNOS磷酸化反应都较高。Lipocalin-2的应用降低了对胰岛素的内皮依赖性舒张反应，促进了对ACh的内皮依赖性收缩反应。Lipocalin-2导致动脉中eNOS解偶联和COX表达水平升高。以细胞色素P450 2C9酶的选择性抑制剂即磺胺苯吡唑处理后，能改善野生型小鼠的内皮功能，阻断lipocalin-2对胰岛素致内皮依赖性舒张和ACh致内皮依赖性收缩的作用，及对eNOS解偶联的作用。

结论与启示：Lipocalin-2由于其对细胞色素P450 2C9酶活性的调节作用，对饮食诱导的内皮功能障碍有至关重要的影响。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01587.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01587.x>

Zoledronate and pamidronate depress neutrophil functions and survival in mice

唑来磷酸盐和帕米磷酸盐能抑制小鼠的中性粒细胞功能

JWP Kuiper¹, C Forster¹, C Sun¹, S Peel² and M Glogauer^{1,2}

¹Matrix Dynamics Group, Faculty of Dentistry, University of Toronto, Toronto, ON, Canada, and ²Dental Research Institute, Faculty of Dentistry, University of Toronto, Toronto, ON, Canada

背景和目的：双磷酸盐相关性颌骨坏死(BRONJ)已被确定是患者静脉注射双磷酸盐后出现的严重并发症。人们已经注意到，受累部位的坏死骨有细菌感染症状，这表明BRONJ的病理生理学可能与免疫缺陷有关。我们在本研究中检测了两种强效的双磷酸盐即唑来磷酸盐(zoledronate)和帕米磷酸盐(pamidronate)对中性粒细胞的功能、分化和成活率的影响。

实验方法：通过骨髓源性原代中性粒细胞或小鼠体外体外分化的造血祖细胞评估双磷酸盐对趋化性、NADPH氧化酶活性和中性粒细胞成活率的作用。小鼠体内应用唑来磷酸盐，在分离出来的中性粒细胞中对循环中性粒细胞的相同参数和数量进行量化。通过高碘酸钠诱导腹腔炎评估中性粒细胞的体内募集。

关键结果：唑来磷酸盐和帕米磷酸盐能以剂量依赖性方式抑制体外中性粒细胞的趋化性和NADPH氧化酶的活性。中性粒细胞的体内募集也可被抑制。唑来磷酸盐不影响中性粒细胞的体外分化，但是能以粒细胞集落刺激因子依赖性方式缩短它们的寿命。fMLP诱导激活的RhoA活性被唑来磷酸盐处理降低。

结论与启示：我们的实验结果显示，双磷酸盐暴露会导致中性粒细胞趋化性、中性粒细胞NADPH氧化酶活性受损，和循环中性粒细胞数降低。本研究表明双磷酸盐有更长时间抑制先天免疫系统的潜力，这可能与BRONJ的发病机理有关。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01592.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01592.x>