

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

Microvascular responsiveness in obesity: implications for therapeutic intervention

肥胖中的微血管反应性：对治疗干预的启示

Zsolt Bagi^{1,2}, Attila Feher² and James Cassuto²

¹Department of Pharmacology, University of Oxford, UK, and ²Department of Physiology, New York Medical College, Valhalla, New York, USA

肥胖对微循环有害。微血管反应性的功能变化会使肥胖症患者出现心血管并发症的风险升高。新获得的证据表明，靶向微血管的选择性治疗药能防止威胁生命的肥胖相关性血管并发症，如缺血性心脏病，心衰，和高血压等。似乎脂肪组织微循环改变也与肥胖发展有关。因此，靶向脂肪组织的小动脉有可能是减轻肥胖症状的一个全新方法。本综述旨在对近期针对人类肥胖症和动物肥胖症模型中阻力动脉血管运动功能障碍的研究文章进行考查，特别是将冠状动脉阻力血管的研究发现与血管床的研究发现进行对照。我们举出了一些治疗尝试的实例，例如使用他汀类、ACE抑制剂和胰岛素致敏剂等预防肥胖相关微血管并发症。我们进一步鉴定了前进中存在的一些重要挑战和机遇。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01606.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01606.x>

Human obesity and endothelium-dependent responsiveness

人类肥胖症和内皮依赖性反应性

Umberto Campia¹, Manfredi Tesauro² and Carmine Cardillo³

¹Department of Cardiology, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, IL, USA, ²Department of Internal Medicine Università di Tor Vergata, Rome, Italy, and ³Department of Internal Medicine, Università Cattolica del Sacro Cuore, Rome, Italy

肥胖是一个世界性的流行病。肥胖除了本身需要医治外，还增加代谢和心血管性疾病的风险。这种风险可能是脂肪组织功能方面的多种异常，这些异常可导致慢性炎症状态和脂肪细胞源性因子的内分泌和旁分泌作用功能障碍。反过来，这些异常会引起一氧化氮通路和内皮素1系统之间的失衡而扰乱血管的稳态，损害胰岛素刺激的内皮依赖性血管舒张。值得注意的是，有新的证据表明，肥胖症的血管功能障碍并不仅限于内皮组织，也与血管壁的其他各层有关。特别是中层平滑肌细胞中的肥胖相关变化似乎可扰乱胰岛素对血管舒张刺激反应性的生理促进作用，而外膜和血管周围脂肪似乎是促成内皮和平滑肌细胞功能障碍及促成血管疾病发病机理的促炎和血管活性因子的来源。虽然肥胖诱导的血管功能障碍，运用体重控制策略，似乎至少在一定程度上是可逆的，但并未被证明足以大规模地预防肥胖的代谢和心血管并发症。现在已经有一大批药物显示对肥胖症和代谢性综合征患者有潜在的良好血管作用，但是仍然有必要清楚阐明肥胖症患者血管损伤背后的病理生理学机制，为预防肥胖症的心血管并发症及减少它们的人力成本和经济成本发现更多的药理学靶点。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01661.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01661.x>

Adiponectin and cardiovascular health: an update

脂联素与心血管健康：最新信息

Xiaoyan Hui^{1,3}, Karen SL Lam^{1,3}, Paul M Vanhoutte^{2,3} and Aimin Xu^{1,2,3}

¹Department of Medicine, the University of Hong Kong, Hong Kong, ²Department of Pharmacology and Pharmacy, the University of Hong Kong, Hong Kong, and ³Research Center of Heart, Brain, Hormone, and Healthy Aging, the University of Hong Kong, Hong Kong

与肥胖病的全球流行趋势相伴随的是心血管疾病(CVD)尤其是卒中和心脏病发生率的升高。有功能障碍的脂肪组织能分泌多种对心血管系统有害的生物活性脂质和促炎因子(脂肪因子)。脂联素(adiponectin)是少有的对胰岛素敏感性和心血管健康等存在多种有益作用的脂肪因子之一。临床研究已经确定,脂联素缺陷(低脂联素血症)是CVD的独立风险因子。在动物中,以药理学或遗传学方法升高血浆脂联素水平可减轻肥胖导致的内皮功能障碍和高血压,也能预防动脉粥样硬化症、心肌梗死和糖尿病心肌病。此外,过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 激动剂——噻唑烷二酮——的良好治疗作用也是由脂联素的诱导作用介导的。脂联素能通过其在心肌和血管细胞中的血管舒张、抗细胞凋亡、抗炎和抗氧化活性保护心血管健康。本综述总结了近段时间探索脂联素在心血管健康中的作用和临床意义时研究发现,和鉴定能介导脂联素心血管作用的受体和受体后信号事件时的研究发现。同时也讨论了靶向脂联素治疗肥胖症、糖尿病和CVD的药物发现策略。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01395.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01395.x>

Obesity and risk of vascular disease: importance of endothelium-dependent vasoconstriction

肥胖与血管病风险：内皮依赖性血管收缩的重要性

Matthias Barton¹, Oliver Baretella^{1,2} and Matthias R Meyer^{1,3}

¹Molecular Internal Medicine, University of Zurich, Zurich, Switzerland, ²Department of Pharmacology & Pharmacy, Li Ka Shing Faculty of Medicine, University of Hong Kong, Hong Kong, China, and ³Department of Cell Biology and Physiology, University of New Mexico Health Sciences Center, Albuquerque, NM, USA

肥胖已经成为一个影响成人和儿童健康的全球性严重问题。近期世界人口统计数据的发展和世界人口健康状态的下滑显示,肥胖问题在未来十年还会进一步加剧。作为一种疾病,肥胖不利于代谢稳态,并可影响到许多器官系统,包括心脏,肾,和血管系统。因此,现在肥胖被视为动脉粥样硬化相关性疾病(例如冠状动脉疾病,心肌梗死和卒中)的一个独立危险因素。在动脉系统中,内皮细胞即是动脉粥样硬化促成因素的来源,也是其目标。内皮血管活性因子在生理学条件下能调节血管稳态,维持基础血管张力。肥胖可导致有利于血管收缩、细胞生长和炎症激活的内皮源性血管活性因子之间的不平衡。这些因子由于内皮细胞功能障碍而出现的调节异常,即是血管疾病进展的结果,也是其原因。最后,由于被激活的血管病理机制存在相似性,肥胖被认为可导致加速“未成熟”血管的老化。我们将在本文中综述肥胖相关的内皮依赖性血管舒张激活中所涉及的一些病理机制,肥胖相关性血管危险的临床意义,和运用“内皮疗法”进行的以维持或恢复血管内皮健康为目的的治疗干预。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01472.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01472.x>

Small lipid-binding proteins in regulating endothelial and vascular functions: focusing on adipocyte fatty acid binding protein and lipocalin-2

内皮和血管功能调节中的小脂质结合蛋白：重点讨论脂肪酸结合蛋白和脂质运载蛋白-2

Yu Wang

Department of Pharmacology and Pharmacy, Li Ka Shing Faculty of Medicine, University of Hong Kong, Hong Kong

从脂肪组织生成的脂肪因子失调对肥胖症相关性心血管异常的发展有重要作用。一批脂肪因子，包括脂肪细胞型脂肪酸结合蛋白(A-FABP)和脂质运载蛋白-2(lipocalin-2)，有特异性脂肪结合活性，在肥胖症人类受试者和动物模型中被上调。它们可以充当脂质伴侣蛋白，提高内皮细胞的脂毒性，在肥胖症条件下会导致内皮功能障碍。然而，不同的小脂质结合蛋白能以完全不同的方式调控血管并发症的发展，这在部分程度上与其特定的结构特征和功能性有关。本综述以A-FABP和脂质运载蛋白-2为焦点，总结了近期的一些研究进展，这些研究表明，这些新发现的脂肪组织源性脂质伴侣蛋白在肥胖症相关性内皮功能障碍和心血管并发症中起决定作用。研究显示这两种蛋白介导的特异性脂质信号机制支持它们的特定功能。总的来说，就肥胖症相关性血管疾病的预防而言，A-FABP和脂质运载蛋白-2代表着药物设计中的潜在治疗靶点。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01528.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01528.x>

Resistin: functional roles and therapeutic considerations for cardiovascular disease

抵抗素：对心血管疾病的功能作用和治疗学考量

Md S Jamaluddin, Sarah M Weakley, Qizhi Yao and Changyi Chen

Molecular Surgeon Research Center, Division of Vascular Surgery and Endovascular Therapy, Michael E. DeBakey Department of Surgery, Baylor College of Medicine, Houston, TX, USA

研究表明，最初被描述为一种脂肪细胞特异性激素的抵抗素(resistin)是肥胖症、胰岛素耐药性和糖尿病之间的重要纽带。虽然抵抗素的表达最初被定义为脂肪细胞，但人体显著水平的抵抗素表达主要是在单核白细胞、巨噬细胞、腺脏和骨髓细胞中发现的。越来越多的证据表明，抵抗素除了其在胰岛素耐药性和糖尿病中的作用外，还在各种生物过程中有重要的调节作用，包括动脉粥样硬化和心血管疾病(CVD)，非酒精性脂肪肝，自身免疫病，恶性肿瘤，哮喘，炎性肠病和慢性肾病等。CVD在糖尿病和非糖尿病患者的发病率和死亡率中均占有很大的比重，因此理解脂肪因子如抵抗素在心血管系统中的作用就显得非常重要。有证据表明，抵抗素与导致CVD的病理过程有关，包括炎症，内皮功能障碍，血栓形成，血管新生和平滑肌细胞功能障碍。抵抗素与其靶细胞之间的作用方式和信号通路之谜正在逐渐被揭开。在本综述中，我们总结了有关抵抗素在CVD发展中的功能和病理生理学意义的现有知识；讨论了抵抗素研究领域的临床转化，治疗学考量和未来的方向。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01369.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01369.x>

Vasodilator signals from perivascular adipose tissue

旁血管脂肪组织中的血管舒张信号

Maik Gollasch

Medical Clinic for Nephrology and Internal Intensive Care, Charité Campus Virchow Klinikum, Experimental and Clinical Research Center (ECRC) and Max-Delbrück Center for Molecular Medicine, Berlin, Germany

内脏脂肪与代谢紊乱、心血管疾病和2型糖尿病的风险升高相关。最近有研究认为外膜周围脂肪组织在动脉血管张力中有旁分泌作用。这种调节作用取决于血管的解剖学完整性，与外膜周围脂肪细胞或者外周血管脂肪组织释放的可转移性介质（脂肪因子）有关。虽然许多有血管活性的脂肪因子已被确定，但是一个仍未被确定的脂肪细胞源性舒张因子(ADRF)在内脏动脉（如主动脉和肠系膜动脉）的外膜周围血管调节中起着主要作用。ADRF由内脏的外膜周围脂肪细胞释放，并主要通过开放平滑肌细胞质膜中的电压依赖性(K_v)钾离子通道，产生内皮非依赖性血管舒张作用。 $KCNQ$ (K_v7)通道至少在一定程度上属于相关的 K_v 通道亚型。格列苯脲敏感性 K_{ATP} 通道没有参与作用，或所起作用较小。“第三天然气”即硫化氢，是一种有代表意义的ADRF。在动物高血压和代谢疾病模型中发现存在内脏外膜周围脂肪组织对动脉张力的旁分泌控制变异。ADRF或其推定性靶点可能是为治疗心血管病和代谢性疾病进行的药物开发中令人耳目一新的新靶点。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01430.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01430.x>

The role of perivascular adipose tissue in vascular smooth muscle cell growth

外周血管脂肪组织在血管平滑肌细胞生长中的作用

Chao-Yu Miao^{1,2} and Zhi-Yong Li¹

¹Department of Pharmacology, Second Military Medical University, Shanghai, China, and ²Shanghai Key Laboratory of Vascular Biology, Shanghai Institute of Hypertension, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai, China

脂肪组织是最大的内分泌器官，能产生各种脂肪因子和许多其他物质。几乎所有的血管都被血管周围脂肪组织(PVAT)包围着，直到最近，PVAT才受到研究者的注意。本综述将讨论PVAT对血管平滑肌细胞(VSMCs)生长的旁分泌作用。PVAT能释放生长因子和抑制因子。内脂素(visfatin)是首个被确定来源于PVAT的生长因子。PVAT中的脂联素减少和肿瘤坏死因子- α 增多对血管内损伤后的新生内膜增生有病理学作用。PVAT源性血管紧张素、血管紧张素1-7、活性氧、补体成分3、一氧化氮(NO)和硫化氢(H_2S)对VSMC的收缩、内皮功能或成纤维细胞功能有旁分泌作用；然而，它们对VSMC生长的旁分泌作用仍未得到直接的验证。单核细胞趋化蛋白1、白介素6、白介素8、瘦素(leptin)、抵抗素(resistin)、纤溶酶原激活物抑制因子1、肾上腺髓质素(adrenomedullin)、游离脂肪酸、糖皮质激素和性激素等因子都能从脂肪组织中分泌出来，并能调节VSMC的生长。它们之中大部分已经被证明是由PVAT分泌的；可是对它们的旁分泌功能还有待探索。肥胖、血管损伤、老化和感染都可能影响PVAT，引起脂肪细胞异常和炎症细胞浸润，诱发PVAT源性生长因子和抑制因子失衡，促使VSMC生长，并最终导致增殖性血管疾病包括动脉粥样硬化、再狭窄和高血压的形成。将来运用细胞特异性基因干预和局部治疗方法将为与PVAT功能障碍诱导的血管疾病相关的关键因子的鉴定提供有力的证据，从而辅助新疗法的研发。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01404.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01404.x>

Epicardial perivascular adipose tissue as a therapeutic target in obesity-related coronary artery disease

以心外膜血管周围脂肪组织为肥胖相关性冠状动脉疾病的治疗靶点

Gregory A Payne, Meredith C Kohr and Johnathan D Tune

Department of Cellular and Integrative Physiology, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, IN, USA

脂肪组织是一个活跃的内分泌和旁分泌器官，可影响动脉粥样硬化和血管疾病的发展。在肥胖症的病理条件下，脂肪组织产生能调节动脉粥样硬化形成的关键机制的各种炎症细胞因子（或者脂肪因子）。研究表明，位于心脏外周大型冠状动脉表面的脂肪组织（即心外膜血管周围脂肪组织）与冠状动脉疾病的发病机制相关。本综述概括总结了我们对血管周围脂肪组织和动脉粥样硬化之间细胞和分子关系的理解，重点关注心外膜血管周围脂肪组织促成肥胖相关冠状动脉疾病的潜在机制。本文阐明了肥胖症的血管周围脂肪组织病理生理学及其对氧化应激、炎症、内皮功能障碍和血管反应性的影响。此外还重点分析了特异性心外膜血管周围脂肪源性脂肪因子（例如瘦素，脂联蛋白）对冠状动脉疾病发病和扩散的影响。文章最后以鉴定周围血管脂肪组织中的治疗新靶点和疾病标记物为重点，讨论了未来的研究方向。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01370.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01370.x>

Perivascular adipose tissue from human systemic and coronary vessels: the emergence of a new pharmacotherapeutic target

人体全身和冠状血管的血管周围脂肪组织：新药物治疗靶点的出现

Reza Aghamohammadzadeh, Sarah Withers, Fiona Lynch, Adam Greenstein, R Malik and Anthony Heagerty

Cardiovascular Research Group, University of Manchester, Manchester, UK

脂肪细胞广泛分布于全身，人们往往认为它们纯粹只是能量的储备。然而近来已经有研究揭示这些脂肪细胞是产生大量有内分泌和旁分泌作用的代谢活性物质的动力室。白色脂肪细胞几乎环绕着人体的每一根血管，它们统称为血管周围脂肪组织(PVAT)。现在PVAT已经被公认不仅仅为所有血管提供机械支持，也能分泌有血管活性的和代谢上不可或缺的细胞因子，被称之为脂肪因子(adipokines)，这些脂肪因子能调节血管的功能。肥胖症对我们的医疗体系是一个重大的挑战，但是其出现也使人们越来越关注脂肪细胞功能障碍，发掘新的治疗药物来帮助恢复受损的PVAT功能。在人体组织中进行的PVAT研究非常稀少。本综述将讨论这些研究和此种研究中所作的各种猜想，重点突出那些最有药理学潜力的、意义最显著、临床相关性最强的动物研究。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01479.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01479.x>

17(R)-resolvin D1 specifically inhibits transient receptor potential ion channel vanilloid 3 leading to peripheral antinociception

17(R)-消退素D1能特异性抑制瞬时受体电位离子通道香草酸亚型3而产生外周镇痛效果

S Bang¹, S Yoo¹, TJ Yang¹, H Cho² and SW Hwang¹

¹Korea University Graduate School of Medicine, Seoul, Korea, and ²Sensory Research Center, CRI, Seoul National University College of Pharmacy, Seoul, Korea

背景和目的：瞬时受体电位离子通道香草酸亚型3(TRPV3)表达于皮肤角化细胞中，在外围热痛敏和化学性痛敏中起重要作用。利用TRPV3抑制剂或许能提高我们对TRPV3功能的理解，有助于开发受体特异性镇痛药。然而，能特异性抑制TRPV3活性的生理学物质几乎不为人知。在此，我们对天然的促炎症消退脂质——17(R)-消退素D1(17R-RvD1)——是否会影响TRPV3活性进行了考查。

实验方法：我们利用钙离子成像技术和全细胞电生理学实验，在HEK细胞异源性表达系统即培养的感觉神经元和角化细胞中检测了17R-RvD1对感觉TRP通道的作用。我们也利用Hargreaves、Randall-Selitto和von Frey试验系统，分别在有炎症或无炎症的条件下考查了感觉TRP激动剂特异性急性舔脚/摆尾或退缩行为及机械和热敏痛行为的变化。

关键结果：研究表明，纳摩尔和微摩尔浓度的17R-RvD1能特异性抑制TRPV3介导的活性。樟脑激活TRPV3时的电压依赖性被17R-RvD1右移，表明其抑制机制与电压依赖偏移有关。与此一致的是，TRPV3特异性急性疼痛行为被局部注射的17R-RvD1减少。此外，应用17R-RvD1也能显著逆转炎症反应中出现的热痛敏。表皮TRPV3基因敲低可减弱17R-RvD1的这些镇痛作用。

结论与启示：17R-RvD1是一种全新的TRPV3特异性天然抑制性物质。我们的行为学研究结果表明，通过TRPV3特异性机制，17R-RvD1有急性镇痛的潜力。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01568.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01568.x>

The 5-HT₃B subunit affects high-potency inhibition of 5-HT₃ receptors by morphine

5-HT₃B亚基影响吗啡对5-HT₃受体的高效抑制

Daniel T Baptista-Hon¹, Tarek Z Deeb², Nidaa A Othman², Douglas Sharp³ and Tim G Hales^{1,2}

¹The Institute of Academic Anaesthesia, Centre for Neuroscience, University of Dundee, Dundee, UK, ²Department of Pharmacology & Physiology, The George Washington University, Washington DC, USA, and ³Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, The George Washington University, Washington DC, USA

背景和目的：吗啡是5-HT₃A受体的拮抗剂。许多相同的神经元通路有5-HT₃和阿片受体的表达，它们在神经元通路中调节肠道运动、疼痛和强化作用。5-HT₃B亚基越来越引起研究者的兴趣，它可以使5-HT₃受体的药理特性发生变化。我们考查了啡对5-HT₃受体的抑制机制和对5-HT₃B亚基的作用。

实验方法：记录单独表达人5-HT₃A亚基或同时与5-HT₃B一起表达的电压钳夹HEK293细胞中的5-HT诱导电流。利用拮抗剂[³H]GR65630，通过放射性配基结合法评估啡对5-HT₃A或5-HT₃AB正构位点(orthosteric site)的亲合性。

关键结果：啡预处理能强效地抑制5-HT诱导的5-HT₃A受体介导电流。5-HT₃B亚基使啡的强度降低四倍，并能提高抑制和恢复速率。预应用啡的抑制作用对5-HT有不可克服性(insurmountable)，呈电压非依赖性，是通过二次跨膜区外的一个位点实现的。与5-HT同时应用时，啡对5-HT₃A和5-HT₃AB受体有强度较小的可克服性(surmountable)抑制作用。啡也能以相同的效力强度在5-HT₃A和5-HT₃AB受体上取代[³H]GR65630。

结论与启示：这些发现表明啡有两个作用位点，一个是低亲和力竞争性位点，另一个是高亲和力非竞争性位点，在通道被激活时没有该位点。啡对后者的亲和力可被5-HT₃B亚基降低。我们的结果表明，啡能引起对人类5-HT₃受体的高亲和力、不可克服性和亚基依赖性抑制。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01582.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01582.x>

Inhibition of matrix metalloproteinase-2 improves endothelial function and prevents hypertension in insulin-resistant rats

抑制基质金属蛋白酶-2能改善胰岛素耐药大鼠的内皮功能和预防高血压

PR Nagareddy, PS Rajput, H Vasudevan, B McClure, U Kumar, KM MacLeod and JH McNeill

Faculty of Pharmaceutical Sciences, The University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada

背景和目的：胰岛素耐药性常被发现与高血压相关。我们认为，在胰岛素耐药性高血压中，内皮功能障碍是血管内基质金属蛋白酶-2(MMP-2)活性升高的结果。MMP-2能以蛋白水解方式使许多细胞外基质蛋白裂解，因此我们猜想MMP-2能通过对内皮型一氧化氮合酶(eNOS)或其辅助因子即热休克蛋白90(HSP90)的蛋白水解降解而破坏内皮功能。

实验方法：在牛冠状动脉内皮细胞和果糖喂养的高血压大鼠(FHR；获得性收缩期高血压和胰岛素耐药模型)中检验上述猜想。

关键结果：以MMP抑制剂强力霉素(doxycycline)处理FHR后，能保护内皮功能，预防高血压的发展，这表明，MMP能损害内皮功能。此外，以重组MMP-2体外培养内皮细胞时能以剂量依赖性方式减少一氧化氮的生成。我们通过底物裂解试验和免疫荧光显微镜研究发现，MMP-2不但能使eNOS辅助因子HSP90发生裂解和降解，而且可在内皮细胞中与eNOS和HSP90共定位，这表明MMP与eNOS之间有功能性相互作用。FHR应用强力霉素后，eNOS和HSP90表达水平降低被减慢，但没有提高胰岛素敏感性。

结论与启示：我们的资料表明，FHR中的MMP-2活性升高会损害内皮功能，加剧高血压。抑制MMP-2有可能是高血压管理中的一个潜在治疗策略。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01583.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01583.x>

Autocrine activation of human monocyte/macrophages by monocyte-derived microparticles and modulation by PPAR γ ligands

单核细胞源性微粒对人单核细胞/巨噬细胞的自分泌激活和PPAR γ 配体的调节作用

C Bardelli¹, A Amoruso¹, D Federici Canova¹, LG Fresu¹, P Balbo², T Neri³, A Celi³ and S Brunelleschi^{1,4}

¹Department of Medical Sciences, University 'A. Avogadro', Via Solaroli, Novara, Italy, ²Department of Respiratory Medicine, Azienda Ospedaliera Maggiore della Carità, Novara, Italy, ³Laboratory of Respiratory Cell Biology, Vascular and Cardiothorax Department, University of Pisa, Via Paradisa, Pisa, Italy, and ⁴Interdisciplinary Research Center of Autoimmune Diseases (IRCAD), Department of Medical Sciences, Novara, Italy

背景和目的：微粒(MPs)是来源于不同细胞类型激活或凋亡过程的膜结合小型颗粒，能介导细胞间通信，发挥促凝活性，影响炎症和其他病理生理条件。据我们所知，单核细胞源性MPs还极少被研究，其潜在的自分泌作用还从来没有被评估过。因此，我们在本文中评估了单核细胞源性MPs刺激人单核细胞和单核细胞源性巨噬细胞(MDM)的能力。

实验方法：从钙离子载体A23187 (12 μ M)刺激的人单核细胞上清液中生成MPs，然后进行鉴定。以标准程序从健康供体中分离出人单核细胞和MDM。在有或没有PPAR γ 激动剂和拮抗剂应用的条件下，以MPs或佛波醇-12-豆蔻酸酯-13-乙酸酯(PMA，用作标准刺激物)激发细胞。评估过氧化物阴离子生成(分光光度法测定)、细胞因子释放(ELISA)、PPAR γ 蛋白表达(免疫印迹法)和NF- κ B激活(EMSA分析)。

关键结果：单核细胞源性MPs以浓度依赖性方式诱导了人单核细胞和巨噬细胞中的氧自由基生成、细胞因子释放和NF- κ B激活，与PMA相比作用较小。在两种细胞类型中，PPAR γ 激动剂罗格列酮和15-脱氧- $\Delta^{12,14}$ -前列腺素J₂ (15d-PGJ₂)都能抑制MPs诱导的刺激，该抑制作用可被PPAR γ 拮抗剂逆转。在人单核细胞/巨噬细胞中，MPs，以及罗格列酮和15d-PGJ₂，诱导了PPAR γ 蛋白表达。

结论与启示：在人单核细胞/巨噬细胞中，单核细胞源性MPs有PPAR γ 配体调节的自分泌激活作用，即能诱导促炎作用(过氧化物阴离子生成，细胞因子释放和NF- κ B激活)，又能诱导抗炎作用(PPAR γ 表达)。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01593.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01593.x>

The intestinal anti-inflammatory effect of dersalazine sodium is related to a downregulation in IL-17 production in experimental models of rodent colitis

德沙拉秦钠在实验性啮齿类动物结肠炎模型中的肠道抗炎作用与IL-17的生成下调相关

D Camuesco¹, ME Rodríguez-Cabezas¹, N Garrido-Mesa¹, M Cueto-Sola¹, E Bailón¹, M Comalada², B Arribas¹, M Merlos³, D Balsa³, A Zarzuelo¹, G Janer³, J Xaus³, J Román³ and J Gálvez¹

¹Centro de Investigaciones Biomédicas en Red – Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBER-EHD), Department of Pharmacology, Center for Biomedical Research, University of Granada, Granada, Spain, ²Macrophage Biology Group, Institute for Research in Biomedicine, Barcelona, Spain, and ³Drug Development and Clinical Research, Palau Pharma, Barcelona, Spain

背景和目的：德沙拉秦钠(DS)是一种通过偶氮键结合强效激活因子(PAF)拮抗剂(UR-12715)和5-氨基水杨酸(5-ASA)而形成的新化学实体。II期概念验证研究(PoC)表明DS在三硝基苯磺酸(TNBS)诱导的大鼠结肠炎中有抗炎作用；最近研究还显示此药对溃疡性结肠炎患者也有抗炎作用。越来越多的证据表明，Th17细胞对炎症性肠道疾病(IBD)的发病机制有重要作用。本研究旨在进一步描述DS的抗炎作用。

实验方法：分别于2天和7天后观察DS（10或30 mg/kg，一日两次）对TNBS诱导的大鼠结肠炎的作用，侧重研究炎症介质。此外还在两个不同的葡聚糖硫酸钠(DSS)诱导的结肠炎模型即BALB/c和C57BL/6小鼠模型（后者依赖于IL-17）中分析了其抗炎特性。

关键结果：DS应用7天后对TNBS诱导性结肠炎显示出肠道抗炎作用；这些作用可以通过肉眼观察到，也可以通过炎症介质（TNF，IL-1 β ，IL-6和IL-17）的变化发现。虽然DS应用2天时不能诱导肠道抗炎作用，但足以使升高的IL-17表达水平降低。实验表明DS对DSS诱导的C57BL/6小鼠结肠炎有良好的作用，并能减少结肠中的促炎细胞因子IL-1 β 、IL-6和IL-17。相反，它对DSS诱导的BALB/c小鼠结肠炎没有肠道抗炎作用。

结论与启示：在不同的啮齿类动物结肠炎模型中，DS都能通过下调IL-17的表达水平而发挥肠道抗炎活性。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01598.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01598.x>

Cardamonin sensitizes tumour cells to TRAIL through ROS- and CHOP-mediated up-regulation of death receptors and downregulation of survival proteins

豆蔻明通过ROS和CHOP介导死亡受体上调和存活蛋白下调而使肿瘤细胞对TRAIL产生敏感性

Vivek R Yadav, Sahdeo Prasad and Bharat B Aggarwal

Cytokine Research Laboratory, Department of Experimental Therapeutics, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA

背景和目的：肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TRAIL)已经进入癌症治疗的临床试验之中。但它的最大缺点是耐药性的形成。因此亟待开发出能克服TRAIL耐药性的药物。研究表明。豆蔻明(cardamonin; 2', 4'-二羟-6'-甲氧基查耳酮)能通过调节各种细胞信号通路而影响细胞生长。本文旨在考查豆蔻明对TRAIL作用的影响。

实验方法：通过人结肠癌细胞中的质膜完整性、磷脂酰丝氨酸暴露、线粒体活性，及caspase-8、caspase-9和caspase-3的激活，测定豆蔻明对TRAIL的作用。

关键结果：豆蔻明能促进TRAIL诱导的细胞凋亡，该作用与TRAIL死亡受体4和5在mRNA和蛋白水平的上调相关。TRAIL诱捕受体DcR1被豆蔻明下调。各种细胞类型中都出现了豆蔻明对死亡受体的诱导。小干扰RNA(siRNA)对死亡受体的基因沉默作用能消除豆蔻明对TRAIL诱导性凋亡的作用，表明致敏是通过死亡受体介导的。豆蔻明的死亡受体诱导作用不依赖于p53，但必须有CCAAT/增强子结合蛋白的同源蛋白(CHOP)；豆蔻明诱导了CHOP，siRNA对其的基因沉默作用消除了死亡受体5的诱导作用。豆蔻明能增加活性氧(ROS)的生成，活性氧猝灭后消除了它对受体的诱导作用和对TRAIL诱导性细胞凋亡的加强作用。豆蔻明也能降低各种细胞存活蛋白的表达水平。

结论与启示：豆蔻明能通过ROS和CHOP介导的死亡受体上调加强TRAIL诱导的细胞凋亡，降低诱捕受体和细胞存活蛋白的表达水平。因此，豆蔻明在抗癌治疗中有增强TRAIL效果的潜力。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01603.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01603.x>

Pyridoxine inhibits endothelial NOS uncoupling induced by oxidized low-density lipoprotein via the PKC α signalling pathway in human umbilical vein endothelial cells

吡哆素经人脐静脉内皮细胞中的PKC α 信号通路抑制氧化低密度脂蛋白诱导的内皮型一氧化氮合酶解偶联

Liping Xie¹, Zhen Liu¹, Hui Lu¹, Wen Zhang¹, Qiongyu Mi¹, Xiaozhen Li¹, Yan Tang¹, Qi Chen¹, Albert Ferro² and Yong Ji¹

¹Key Laboratory of Cardiovascular Disease and Molecular Intervention, Key Laboratory of Human Functional Genomics, Atherosclerosis Research Centre, Nanjing Medical University, Nanjing, China, and ²Department of Clinical Pharmacology, Cardiovascular Division, School of Medicine, King's College London, London, UK

背景和目的：内皮功能障碍的一个关键机制是内皮型一氧化氮合酶(eNOS)解偶联；通过解偶联，eNOS可生成过氧化物(O₂•⁻)，而不是生成一氧化氮。我们探讨了吡哆素(pyridoxine)对人脐静脉内皮细胞(HUVECs)中氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)诱导eNOS解偶联的作用及其潜在的分子机制。

实验方法：在有或没有吡哆素、N^G-硝基-L-精氨酸甲酯(L-NAME)、白屈菜红碱(CHCI)或香荚兰乙酮应用的条件下，以ox-LDL培养HUVECs。运用光泽精化学发光法和O₂•⁻敏感性荧光染料二氢乙锭(DHE)测定内皮O₂•⁻。通过化学发光法测定一氧化氮水平，用PepTag试验非放射性检测PKC活性，利用蛋白质印迹技术(Western blot)测定siRNA基因沉默对PKC α 和p47phox的耗竭和磷酸化eNOS Thr495、总eNOS、磷酸化PKC α / β II、总PKC、磷酸化PKC α 、总PKC α 和p47phox等的状态。

关键结果：ox-LDL能显著提高O₂•⁻的生成，降低HUVECs释放的一氧化氮水平；这个作用被eNOS抑制剂L-NAME逆转。吡哆素预处理能显著抑制ox-LDL诱导的O₂•⁻生成，及保护一氧化氮水平。吡哆素也能防止ox-LDL诱导的磷酸化eNOS Thr495和PKC活性降低。吡哆素的这些保护作用被PKC抑制剂CHCI或PKC α 的siRNA基因沉默作用消除。然而，p47phox耗竭或者应用NADPH氧化酶的抑制剂香荚兰乙酮时，对这些作用没有影响。同样，各种处理方式也不会改变细胞溶质的p47phox表达。

结论与启示：吡哆素能减轻ox-LDL诱导的eNOS解偶联。这种保护作用与PKC α 刺激的eNOS Thr495磷酸化相关，与NADPH氧化酶无关。这些作用支持吡哆素在ox-LDL相关性血管内皮功能障碍治疗中的应用。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01607.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01607.x>

On the inhibition of 5-lipoxygenase product formation by tryptanthrin: mechanistic studies and efficacy *in vivo*

关于色胺酮对5-脂氧合酶产物形成的抑制：机理研究和体内效果

C Pergola¹, B Jazsar², A Rossi³, H Northoff⁴, M Hamburger⁵, L Sautebin³ and O Werz¹

¹Chair of Pharmaceutical/Medicinal Chemistry, Institute of Pharmacy, University Jena, Jena, Germany, ²Department for Pharmaceutical Analytics, Pharmaceutical Institute, University of Tuebingen, Tuebingen, Germany, ³Department of Experimental Pharmacology, University of Naples Federico II, Naples, Italy, ⁴Institute for Clinical and Experimental Transfusion Medicine, University Medical Center Tuebingen, Tuebingen, Germany, and ⁵Department of Pharmaceutical Sciences, University of Basel, Basel, Switzerland

背景和目的：白三烯(LTs)是5-脂氧合酶(5-LO)产生的促炎介质。现有的5-LO抑制剂要么缺乏功效，要么带有毒性，因此必须找到新的方法开发出成功的抗LT疗法。在此，我们深入评估了植物源性生物碱——色胺酮——作为LT生物合成抑制剂的有效性。

实验方法：利用病理生理学相关刺激物(LPS和甲酰肽)刺激的人类中性粒细胞，及在无细胞试验(中性粒细胞匀浆或重组人5-LO)和人全血中分析LT的形成，并进行机理研究。在角叉菜胶诱导的肋膜炎大鼠模型中评估色胺酮的体内作用。

关键结果：色胺酮能强烈减少人中性粒细胞中的LT形成($IC_{50} = 0.6 \mu M$)。然而，色胺酮并不是一种有氧化还原活性的化合物，在无细胞试验中不能直接干扰5-LO的活性。同样，色胺酮也不能抑制花生四烯酸的释放、MAPKs的激活或 $[Ca^{2+}]_i$ 的升高，但是会修改5-LO的亚细胞定位。此外，色胺酮单药口服(10 mg/kg)后，能强烈抑制人全血中的LT形成($IC_{50} = 10 \mu M$)，降低大鼠肋膜炎模型中的 LTB_4 水平。

结论与启示：我们的资料表明，色胺酮是细胞中LT生物合成的强效性天然抑制剂，其在全血中的功效已经被证明，口服应用后有体内作用。其独特的药理学特性支持通过进一步分析探索其药理学潜力。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01605.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01605.x>