

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

What makes the α_{1A} -adrenoceptor gene express the α_{1L} -adrenoceptor functional phenotype?

α_{1A} -肾上腺素受体基因为何能表达 α_{1L} -肾上腺素受体的功能表型？

S Ventura

Medicinal Chemistry and Drug Action, Monash Institute of Pharmaceutical Sciences, Monash University, Parkville, Vic., Australia

α_{1A} -肾上腺素受体由于其在下尿路中的大量存在而在治疗学上被开发利用。这种下尿路 α_{1A} -肾上腺素受体表现出来的药理学特征不同于其它的 α_{1A} -肾上腺素受体，因此它被进一步归类为 α_{1L} -肾上腺素受体。这种有独特药理学特征的 α_{1L} -肾上腺素受体属于 α_{1A} -肾上腺素受体基因的产物，是过去几年内刚刚发现的一个结果。在本期的《英国药理学期刊》(BJP)上，Nishimune等人综述了有关 α_{1L} -肾上腺素受体的药理学特征，讨论了 α_{1A} -肾上腺素受体基因产生两种药理学明显不同的肾上腺素受体亚型的潜在分子机制。作者主要是基于他们自己运用 α_{1A} -肾上腺素受体转染细胞系进行的研究得出的结论：蛋白与受体之间的相互作用可能是这个分子机制的最合理解释。但是要找到这样一种有相互作用的蛋白并证明它如何能为不同配体改变受体的药理学特性，仍然是一个挑战。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01663.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01663.x>

Phenotype pharmacology of lower urinary tract α_1 -adrenoceptors

下尿路 α_1 -肾上腺素受体的表型药理学

A Nishimune, H Yoshiki, J Uwada, ASM Anisuzzaman, H Umada and I Muramatsu

Division of Pharmacology, Department of Biochemistry and Bioinformative Sciences, Organization for Life Science Advancement Programs, and Child Development Research Center, School of Medicine, University of Fukui, Eiheiji, Fukui, Japan

α_1 -肾上腺素受体与许多生理功能相关,包括排尿。但是 α_1 -肾上腺素受体亚型的药理学特征仍存在争议。在此,我们将从 α_{1L} 表型的药理学观点出发,对有关下尿路中 α_1 -肾上腺素受体的研究文献进行综述。在3种 α_1 -肾上腺素受体亚型(α_{1A} 、 α_{1B} 和 α_{1D})中, α_{1A} -肾上腺素受体的mRNA在许多物种包括人类的前列腺、尿道和膀胱颈中转录的最多。在前列腺匀浆或膜制备中,对哌唑嗪有高亲和性的 α_{1A} -肾上腺素受体被确定是放射配体结合位点。前列腺、尿道和膀胱颈中的功能性 α_1 -肾上腺素受体对哌唑嗪的亲性和性很低,这表明存在一个非典型性 α_1 -肾上腺素受体表型(称为 α_{1L})。 α_{1L} -肾上腺素受体作为一个明显不同于 α_{1A} -肾上腺素受体的结合实体出现于各种组织(包括前列腺)的完整片段中。*Adra1A* (α_{1A})基因敲除小鼠既不存在 α_{1L} -肾上腺素受体也不存在 α_{1A} -肾上腺素受体。在多种培养的细胞系中, α_{1A} -肾上腺素受体cDNA的转染主要表达 α_{1A} 表型。不过在CHO细胞(中国仓鼠卵母细胞)中,这种转染能够表达 α_{1L} 和 α_{1A} 表型。在完整细胞条件下,当有受体相互作用蛋白CRELD1 α 共表达时, α_{1L} 表型占主导地位。总的来说,近期的药理学研究揭示,两种明显不同的 α_1 -肾上腺素受体表型(α_{1A} 和 α_{1L})是源自一个单一的*Adra1A* (α_{1A} -肾上腺素受体)基因,但是下尿路的肾上腺素性收缩主要是通过 α_{1L} -肾上腺素受体介导的。从表型的药理学观点来看,基于表型的亚型(如 α_{1L} -肾上腺素受体)很可能将成为药物开发和药物治疗的新靶点。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01591.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01591.x>

Cyclosporin A and cardioprotection: from investigative tool to therapeutic agent

环孢素A和心肌保护作用：从研究工具到治疗药

DJ Hausenloy, EA Boston-Griffiths and DM Yellon

The Hatter Cardiovascular Institute, University College London Hospital & Medical School, London, UK

缺血性心脏病(IHD)是全球死亡和残疾的首要原因。IHD对心脏的病理生理学作用往往与急性缺血-再灌注伤害(IRI)对心肌的有害作用有关。因此,必须要有保护心肌不受急性IRI影响的新治疗靶点才能减少IHD患者的心脏伤害,维持心脏功能,改善临床结局。就此而言,线粒体通透性转换孔(mPTP)已经成为心脏保护作用的重要靶点,在心肌再灌注时随时可以接受干预。心肌再灌注开始时mPTP的形成和开放是急性IRI中线粒体功能障碍和心肌细胞死亡的主要决定因素。20世纪80年代后期的一个影响深远的发现——即mPTP开放可能被免疫抑制剂环孢素A(CsA)药理学抑制——对阐明mPTP作为急性IRI介质的临床作用至关重要,因此,mPTP作为心脏保护靶点是可行的。它最初作为一个研究工具被用来确定线粒体亲环蛋白D是mPTP的调节成分。mPTP作为心脏保护作用的一个可行的靶点最近被引入临床,CsA可以减少患者的心肌梗死面积。在本文中,我们检视了CsA被作为一个工具来考查mPTP作为心脏保护作用靶点时的耐人寻味的作用,及其作为IHD患者治疗药物的潜在作用。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01700.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01700.x>

Tau-targeted treatment strategies in Alzheimer's disease

对阿尔茨海默病的Tau蛋白靶向治疗策略

Jürgen Götz¹, Arne Ittner^{1,2} and Lars M Ittner²

¹Alzheimer's and Parkinson's Disease Laboratory, Brain & Mind Research Institute, University of Sydney, Camperdown, NSW, Australia, and ²Laboratory for Translational Neurodegeneration, Brain & Mind Research Institute, University of Sydney, Camperdown, NSW, Australia

随着世界人口的老化,对高龄相关疾病的治疗和预防越来越重要。阿尔茨海默病(AD)患者比例之高几乎达到了流行的程度,但是现有治疗方法仅限于症状缓解,而无法阻止AD患者的大脑退化过程。罹患AD后胆碱能神经元大量损失,因此最初对付兴奋性毒性的策略只是开发乙酰胆碱酯酶抑制剂,最近才研发出NMDA受体拮抗剂美金刚。随着对AD患者脑中细胞内神经纤维缠结tau蛋白和细胞外淀粉样斑块中 β 淀粉样肽(A β)的确定,及对它们在疾病中所起作用的更好理解,新的治疗策略出现了,这些策略或以预防它们的形成和沉积或以加速其清除为目的。有意思的是,被确定为对付外周器官病毒性疾病的接种策略,似乎对脑也同样有效。故靶向A β 的免疫策略在小鼠身上显示有效——在一定程度上对人也有效。令人更为惊讶的是在小鼠中的发现:靶向tau蛋白(一种在神经细胞中形成聚集的蛋白)的免疫策略能改善tau蛋白相关的病理学。本文作为文献综述,将探讨哪些研究发现可望转化到临床实践中去,及如何将这些发现延用到为其它脑部有蛋白聚集的神经退行性疾病。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01713.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01713.x>

OATPs, OATs and OCTs: the organic anion and cation transporters of the *SLCO* and *SLC22A* gene superfamilies

OATPs、OATs和OCTs: *SLCO*和*SLC22A*基因超家族的有机阴离子和阳离子转运蛋白

Megan Roth¹, Amanda Obaidat¹ and Bruno Hagenbuch^{1,2}

¹Department of Pharmacology, Toxicology and Therapeutics, The University of Kansas Medical Center, Kansas City, KS, USA, and ²The University of Kansas Cancer Center, Kansas City, KS, USA

人类有机阴离子和阳离子转运蛋白被归类于两个*SLC*基因超家族。超家族*SLCO*(旧称*SLC21A*)包含有机阴离子转运多肽(OATPs),而有机阴离子转运蛋白(OATs)和有机阳离子转运蛋白(OCTs)被归于*SLC22A*超家族。每个超家族的个体成员几乎表达于全身每一个上皮细胞中,对药物的吸收、分布和清除有重要作用。OATPs的底物主要是大型疏水性有机阴离子,但OATs转运更小且更亲水的有机阳离子,OCTs则转运有机阴离子。除了内源性底物如甾体类、激素和神经递质外,还有许多药物和其它外源性物质都是由这些蛋白转运的,包括他汀类、抗病毒药、抗生素和抗癌药。OATPs、OATs和OCTs的表达可以在蛋白或转录水平被调节,并且似乎在每个家族中因蛋白和组织类型不同而有变化。所有3种超家族由12个有细胞内末端的跨膜区蛋白组成。虽然尚未确定晶体结构,但是已经利用同源建模结合突变实验来探讨底物识别和转运的机制。这些超家族成员被确定的几个多态性已经显示会影响其药物底物的药代动力学,说明了这些药物转运蛋白对高效药物治疗法的重要性。与针对单一转运体家族的其它综述不同的是,本综述对已经得到功能鉴定的*SLCO*和*SLC22A*基因超家族人有机阴离子和阳离子药物摄取转运蛋白的现有知识作了简要的总结。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01724.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01724.x>

Cyclic nucleotide phosphodiesterase (PDE) isozymes as targets of the intracellular signalling network: benefits of PDE inhibitors in various diseases and perspectives for future therapeutic developments

环核苷酸磷酸二酯酶(PDE)同工酶是细胞内信号网络的靶点：PDE抑制剂对多种疾病的有益作用和有关未来治疗药开发的观点

Thérèse Keravis and Claire Lugnier

CNRS UMR 7213, Laboratoire de Biophotonique et Pharmacologie, Université de Strasbourg, Faculté de Pharmacie, Illkirch, France

以区室化方式特异性灭活细胞内信使cAMP和cGMP的环核苷酸磷酸二酯酶(PDE)是由11个基因相关同工酶家族(从PDE1到PDE11)组成的一个重要酶类。下游受体PDEs对控制各种磷酸化水平的信号转导和蛋白间相互作用有重要作用。由于同工酶的多样性,它们的各种细胞内调节和它们的不同细胞和亚细胞分布等原因,PDEs可以成为细胞内通路中令人感兴趣的靶点。因此,对各种病理相关PDE同工酶变化的研究和特异性PDE抑制剂的设计可能开发出许多病理条件下的特异性治疗新策略。本文的目的,一是对各种PDEs进行概述,包括其内源性调节和它们的特异性抑制剂;二是分析PDEs在调节发病机制中的信号级联时所起的细胞内作用,通过两种影响细胞循环和增殖的疾病举例说明;三是讨论有关未来治疗药开发的一些观点。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01729.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01729.x>

The evolving science of detection of 'blood doping' 正在发展中的“血液兴奋剂”检测科技

Carsten Lundby¹, Paul Robach² and Bengt Saltin³

¹Center for Integrative Human Physiology (ZIHP), Institute of Physiology, University of Zurich, Switzerland, ²Département Médical, Ecole Nationale de Ski et d'Alpinisme (ENSM), Chamonix, France, and ³Copenhagen Muscle Research Center, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark

血液兴奋剂在体育界至少已经存在半个世纪之久,很可能还将继续存在一些年头。各种形式的血液兴奋剂普遍存在的主要原因是它们易于操作,而对运动能力的作用又十分惊人。血液兴奋剂作为一种非法手段大行其道的另一个原因是检测的棘手性。比方说,对自体血回输的直接测试技术目前还不存在,而直接测试重组人促红细胞生成素(rhEpo)的滥用已被证明非常困难——尽管存在这种测试方法。将来的血液兴奋剂很可能会包括对可以导致内源性促红细胞生成素合成增加的转录因子即缺氧诱导因子的稳定方法。针对这种药物(和来自非法实验室药物复制品)开发特异性测试方法似乎不现实。为了检测和限制血液兴奋剂,世界反兴奋剂机构(WADA)推出了运动员生物护照,在个体水平上评价各种类型的血液兴奋剂的间接标记物。这个方法看上去不错,但是最近有文章证明该系统对于应用了10至12周rhEpo的运动员来说,甚至连一个“可疑”的对象也查不出。可悲的是,对2012年伦敦奥运会在血液兴奋剂方面成为一届更干净的奥运会的希望看起来又将落空。我们建议WADA提高国家反兴奋剂机构的工作质量和工作能力,与国际体育联合会更有效地合作,减少血液兴奋剂的使用。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01822.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01822.x>

TLR4-MyD88 signalling: a molecular target for alcohol actions

TLR4-MyD88信号：酒精作用的分子靶点

Subhash C Pandey

Department of Psychiatry, University of Illinois at Chicago and Jesse Brown VA Medical Center, Chicago, IL, USA

多项研究显示Toll样受体(TLRs)与酒精诱导的神经炎症过程有关。Wu等人在本期的《英国药理学期刊》(*British Journal of Pharmacology*)上报告的研究结果指出, TLR4及其细胞内衔接蛋白MyD88可能在酒精的急性作用中起了关键的作用。TLR4或MyD88基因删除或(+)-纳洛酮对TLR4的药理学抑制会减少酒精诱导的镇静作用, 运动功能损伤, 和小鼠海马中急性酒精诱导的I κ B α 蛋白水平升高。这些结果清楚地表明, TLR4-MyD88信号对介导酒精的急性行为有因果作用。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01695.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01695.x>

Inhibiting the TLR4-MyD88 signalling cascade by genetic or pharmacological strategies reduces acute alcohol-induced sedation and motor impairment in mice

以遗传学或药理学方法抑制TLR4-MyD88信号级联可以减轻小鼠的急性酒精诱导性镇静作用和运动功能损伤

Yue Wu¹, Erin L Lousberg^{2,3}, Lachlan M Moldenhauer⁴, John D Hayball^{2,3,5}, Janet K Coller¹, Kenner C Rice⁶, Linda R Watkins⁷, Andrew A Somogyi¹ and Mark R Hutchinson^{1,8}

¹Discipline of Pharmacology, School of Medical Sciences, University of Adelaide, South Australia, Australia, ²Hanson Institute, SA Pathology, South Australia, Australia, ³Sansom Institute, School of Pharmacy and Medical Science, University of South Australia, South Australia, Australia, ⁴Research Centre for Reproductive Health, School of Paediatric and Reproductive Health, University of Adelaide, South Australia, Australia, ⁵School of Medicine, University of Adelaide, South Australia, Australia, ⁶Chemical Biology Research Branch, National Institute on Drug Abuse and National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism National Institutes of Health, Rockville, Maryland, USA, ⁷Department of Psychology and Neuroscience and The Center for Neuroscience, University of Colorado at Boulder, Boulder, Colorado, USA, and ⁸Discipline of Physiology, School of Medical Sciences, University of Adelaide, South Australia, Australia

背景和目的：最新出现的证据表明toll样受体4(TLR4)参与了酒精的中枢神经系统作用。本研究旨在确定TLR4-MyD88依赖性信号是否与酒精的急性行为作用有关, 及酒精能否激活TLR4下游的MAPK和NF- κ B通路。

实验方法：利用TLR4拮抗剂(+)-纳洛酮(μ -阿片受体的不活跃异构体)及TLR4和MyD88基因剔除突变小鼠评估TLR4通路。分别通过翻正反射消失(LORR)和疲劳转棒测试评估酒精单次给药诱导的镇静作用和运动功能损伤。测定JNK、ERK和p38的磷酸化水平和I κ B α 水平, 确定急性酒精暴露对MAPK和NF- κ B信号的作用。

关键结果：酒精单次给药后, (+)-纳洛酮对TLR4信号的药理学抑制作用和TLR4或MyD88的遗传缺陷都能使LORR时间显著减少45–78%($P < 0.0001$), 将运动功能损伤恢复时间缩短到对照组的62–88%。这些行为作用与外周和中枢的酒精药代动力学变化有关。30分钟的酒精暴露引起了野生型小鼠混合海马细胞样本中的I κ B α 水平反应, 但TLR4或MyD88基因缺陷小鼠细胞中的I κ B α 水平对此没有反应。

结论与启示：这些资料为酒精的小鼠急性行为作用与TLR4-MyD88信号有关提供了新的证明。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01572.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01572.x>

Endothelin and bradykinin: 'brothers-in-arms' in Chagas vasculopathies?

内皮素和缓激肽：这是查加斯病血管病变中的一对“难兄难弟”吗？

Pedro D'Orléans-Juste¹, Ghassan Bkaily² and Giles Alexander Rae³¹Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, University of Sherbrooke, Sherbrooke, Québec, Canada, ²Department of Anatomy and Cell Biology, Faculty of Medicine, University of Sherbrooke, Sherbrooke, Québec, Canada, and³Department of Pharmacology, Biological Sciences Center, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, Santa Catarina, Brazil

来自全球非疫区人口的查加斯病(Chagas disease)报告日益增多。除了公共卫生机构对消除和预防传染媒介做出的努力外，当前的药理学干预手段很少，且存在重大的副作用。在本期的《英国药理学期刊》(BJP)中，Andrade等人的文章简单明了地展示了克氏锥虫(*Trypanosoma cruzi*)侵入宿主细胞的药理学新范式，要求激肽和内皮素受体之间必须有显著串扰。比如，他们的研究认为，内皮素-1(ET-1)通过ET_A和ET_B受体与(TLR2/CXCR2/B₂激肽受体)复合物互相配合，因锥鞭毛体侵入而激活炎症过程。不过Andrade等人的研究指出了几个重要问题，例如糜蛋白酶依赖性ET-1生成的推定性作用，ACE抑制剂对查加斯病患者的争议性保护作用，尚未被研究的细胞因子触发重新形成激肽B₁受体的作用，区室化钙池对锥鞭毛体侵入宿主细胞的推定性作用等，本评论对这些问题进行了总结。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01636.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01636.x>

Trypanosoma cruzi invades host cells through the activation of endothelin and bradykinin receptors: a converging pathway leading to chagasic vasculopathy

克氏锥虫通过激活内皮素和缓激肽侵入宿主细胞：导致查加斯血管病的共同通路

Daniele Andrade¹, Rafaela Serra¹, Erik Svensjö¹, Ana Paula C Lima¹, Erivan S Ramos Junior¹, Fabio S Fortes², Ana Carolina F Morandini³, Verônica Morandi⁴, Maria de N Soeiro⁵, Herbert B Tanowitz⁶ and Julio Scharfstein¹

¹Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, ²Centro Universitário Estadual da Zona Oeste, Rio de Janeiro, ³Departamento de Ciências Biológicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, ⁴Departamento de Biologia Celular, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, ⁵Laboratório de Biologia Celular, Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brazil, and ⁶Department of Pathology, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, New York, USA

背景和目的：实验性克氏锥虫(*Trypanosoma cruzi*)模型独立研究确定了内皮素-1(ET-1)和缓激肽(BK)在查加斯病免疫发病机制中的不同作用。在此，我们探讨了致病结局受内皮素受体(ET_AR和ET_BR)和缓激肽B₂受体(B₂R)之间功能性相互作用影响的假设。

实验方法：运用活体显微镜确定ETR/B₂R是否会驱使仓鼠颊囊袋(HCP)中罗丹明标记的白细胞积聚。测定受感染BALB/c小鼠的足部炎性水肿。在应用或不用B₂R、ET_AR和ET_BR抑制剂(分别为HOE-140、BQ-123和BQ-788)、每种G蛋白偶联受体的特异性抗体、胆固醇或钙离子消耗药物的条件下评估过表达内皮素受体的CHO细胞、小鼠心肌细胞、内皮细胞(人脐静脉内皮细胞)或平滑肌细胞(HSMCs)中的寄生虫入侵。了解HSMCs细胞中的寄生虫传染性RNA干扰(ET_AR或ET_BR基因)。

关键结果：BQ-123、BQ-788和HOE-140能减少局部锥鞭毛体暴露的HCP中的白细胞积聚，并能阻断受感染小鼠的炎性水肿。ET_AR和ET_BR拮抗剂协同作用能减少寄生虫对HSMCs细胞的入侵，与HOE-140的作用相同。外源性ET-1可以通过ETRs/B₂R加强HSMCs的克氏锥虫摄取，但是ET_AR和ET_BR基因的RNA干扰反而减少了寄生虫内化。在以甲基-β-环糊精(胆固醇消耗药)预处理的HSMC中，或者在以毒胡萝卜素或异搏定处理过的靶细胞中，ETRs/B₂R驱使的HSMCs感染被减少。

结论与启示：我们的发现表明，血浆泄漏——一种受嗜中性粒细胞驱使、由锥鞭毛体经激肽/内皮素通路诱导的炎症反应——可能为增强寄生虫向心血管细胞的入侵打开一扇希望之窗。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01609.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01609.x>

Azithromycin distinctively modulates classical activation of human monocytes *in vitro*

阿奇霉素对人单核细胞体外经典激活的独特调节作用

M Vrančić¹, M Banjanac¹, K Nujić¹, M Bosnar¹, T Murati², V Munić¹, D Stupin Polančec¹, D Belamarić¹, MJ Parnham³ and V Eraković Haber¹

GlaxoSmithKline Research Centre Zagreb Limited, Zagreb, Croatia

背景和目的：据报告，阿奇霉素能将巨噬细胞激活向M2表型修改。我们尝试在本研究中找到阿奇霉素对体外经典激活人单核细胞的调节作用的潜在机制。

实验方法：以IFN- γ 对人血液单核细胞致敏24小时，再以LPS激活24小时。应用IFN- γ 之前2小时加入阿齐霉素、抗炎药物和影响溶酶体的药物。通过定量聚合酶链反应(PCR)确定细胞因子和趋化因子的表达，通过酶联免疫吸附试验(ELISA)测定蛋白释放量。以免疫印迹技术(Western blotting)确定信号分子，利用DNA结合ELISA试剂盒量化转录因子激活。

关键结果：阿齐霉素(1.5–50 μ M)以剂量依赖性方式抑制M1巨噬细胞标记物(CCR7, CXCL 11和IL-12p70)的基因表达和/或释放，但是能提高CCL2而不改变TNF- α 或IL-6。阿齐霉素也能提高M2巨噬细胞标记物(IL-10和CCL18)的基因表达和/或释放，以及全单核细胞标记物CD163，但是会抑制CCL22的释放。Toll样受体4信号通路被调节，NF- κ B和STAT1转录因子被下调。阿齐霉素的抑制特征不同于地塞米松、磷酸二酯酶-4抑制剂罗氟司特和p38激酶抑制剂SB203580，但是与亲溶酶体药物氯喹的抑制特征相同。同样作用于溶酶体的刀豆素(concanamycin)和NH₄Cl的作用显著不同。

结论与启示：阿齐霉素通过抑制TLR4介导的信号和对溶酶体功能的可能作用来调节人单核细胞的经典激活，并能产生与迄今为止描述过的单核细胞/巨噬细胞表型都不一样的介质表达特性。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01576.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01576.x>

Pentoxifylline aggravates fatty liver in obese and diabetic *ob/ob* mice by increasing intestinal glucose absorption and activating hepatic lipogenesis

己酮可可碱通过增强肠道葡萄糖吸收和激活肝脏脂肪生成加剧肥胖症和糖尿病 ob/ob 小鼠的脂肪肝

J Massart¹, MA Robin¹, F Noury^{2,3}, A Fautrel^{1,4}, P Lettéron⁵, A Bado⁵, PA Eliat³ and B Fromenty

¹INSERM, U991, Université de Rennes 1, Rennes, France, ²INSERM, U642, Université de Rennes 1, Rennes, France, ³PRISM, IFR140, Université de Rennes 1, Biogenouest, Rennes, France, ⁴Plate-forme d'Histopathologie, IFR 140, Rennes, France, and ⁵INSERM, U773, Centre de Recherche Biomédicale Bichat Beaujon, UFR de Médecine Paris 7 – Denis Diderot, IFR02 Claude Bernard, Paris, France

背景和目的：临床试验正在研究己酮可可碱对非酒精性脂肪肝和糖尿病肾病的作用。在肥胖症和2型糖尿病小鼠模型中评估己酮可可碱的代谢和肝脏作用。

实验方法：对瘦鼠和肥胖症/糖尿病 ob/ob 小鼠应用己酮可可碱（100毫克/千克/天），用药4天或3周。通过标准试验测定血脂、葡萄糖、其它代谢物和相关酶类。通过磁共振光谱和组织学技术评估体内肝脏脂肪。运用RT-PCR和免疫印迹技术(Western blotting)对肝细胞提取物进行分析。

关键结果：己酮可可碱给药4天后， ob/ob 小鼠的肝脏脂肪稍有增加。3周后，己酮可可碱加重了 ob/ob 小鼠的脂肪肝和转氨酶类的血浆水平，但在瘦鼠中没有诱导肝脏脂肪变性。血浆葡萄糖水平最高的是接受己酮可可碱给药的进食而不是空腹 ob/ob 小鼠。在口服葡萄糖清除试验的前10分钟，己酮可可碱给药小鼠的血糖水平升高得更快。在己酮可可碱给药的肥胖大鼠中，空肠葡萄糖转运蛋白2同工型的表达被升高。 ob/ob 小鼠（但不是瘦鼠）应用己酮可可碱后，肝脏碳水化合物反应元件结合蛋白(ChREBP)的活性升高。己酮可可碱给药 ob/ob 小鼠的产脂酶肝脏表达水平最高。然而，己酮可可碱减少了 ob/ob 小鼠肝脏中氧化应激和炎症的标记物。

结论与启示：己酮可可碱通过加强肠道葡萄糖吸收，升高餐后血糖和激活肝脏脂肪生成，加重 ob/ob 小鼠的脂肪肝。己酮可可碱长期给药可能会使某些本身已有高血糖症的患者脂肪肝恶化。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01580.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01580.x>

Treatment of depressive-like behaviour in Huntington's disease mice by chronic sertraline and exercise

利用慢性舍曲林和运动治疗亨廷顿病小鼠的抑郁样行为

Thibault Renoir¹, Terence YC Pang¹, Michelle S Zajac^{1,2}, Grace Chan¹, Xin Du^{1,2}, Leah Leang¹, Caroline Chevarin^{3,4}, Laurence Lanfumey^{3,4} and Anthony J Hannan

¹Howard Florey Institute, Florey Neuroscience Institutes, University of Melbourne, Parkville, Victoria, Australia, ²Department of Anatomy and Cell Biology, University of Melbourne, Parkville, Victoria, Australia, ³Inserm, UMR S894, Paris, France, and ⁴UPMC, Univ Paris 06, UMR S894, Paris, France

背景和目的：抑郁症是亨廷顿病(HD)患者最常见的精神障碍。女性更容易发展为抑郁症，这种易感性可能与5-羟色胺的失调相关。

实验方法：对舍曲林(sertraline)慢性给药或接受转笼运动的雌性R6/1亨廷顿病小鼠进行抑郁症相关行为测试。应用特异性激动剂后，通过测定行为和生理反应，结合海马的基因分析，对5-HT_{1A}和5-HT_{2A}受体做出功能评价。最后我们评估了运动对海马细胞增殖的作用。

关键结果：与野生型动物相比，雌性HD小鼠在强迫性游泳试验中记录到的不动时间延长，糖精偏爱减少，应激体温过高反应降低。这些变化可以被慢性舍曲林治疗改善。转笼试验也产生了相似的改善作用，只有糖精偏爱例外，但是没有纠正HD小鼠显示的海马细胞增殖缺陷。对雌性HD小鼠展现的8-OH-DPAT诱导性过度低体温的调节表明，舍曲林治疗和运动的良好作用与5-HT_{1A}自身受体的功能改变有关。另一方面，舍曲林治疗不能恢复HD动物中观察到的被降低的5-HT_{1A}和5-HT₂自身受体功能。

结论与启示：我们首次报告了5-HT_{1A}自身受体的功能对于介导雌性R6/1亨廷顿病小鼠性别特异性抑郁样表型的关键作用。我们的资料进一步支持舍曲林慢性治疗和运动对海马的细胞增殖有不同作用，尽管它们有相同的行为作用。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01567.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01567.x>

Angiotensin-(1-7) inhibits epidermal growth factor receptor transactivation via a Mas receptor-dependent pathway

血管紧张素-(1-7)通过一个Mas受体依赖性通路抑制表皮细胞生长因子受体的反式激活

Saghir Akhtar¹, Mariam HM Yousif¹, Gursev S Dhaunsi², Bindu Chandrasekhar¹, Omama Al-Farsi¹ and Ibrahim F Benter¹

Departments of ¹Pharmacology and Toxicology and ²Pediatrics, Faculty of Medicine, Kuwait University, Safat, Kuwait

背景和目的：表皮生长因子(EGF)受体反式激活似乎是介导糖尿病性血管功能障碍的一个重要转导机制。血管紧张素-(1-7) [Ang-(1-7)]通过其Mas受体防止形成高血糖症诱导性心血管并发症。本研究旨在探讨Ang-(1-7)能否在体内和体外抑制高血糖症诱导的EGF受体反式激活及抑制其通过ERK1/2和p38 MAPK的经典信号。

实验方法：给链脲佐菌素致糖尿病大鼠慢性应用Ang-(1-7)或选择性EGF受体抑制剂AG1478，为期4周，在离体肠系膜血管床和血管平滑肌细胞(VSMCs)中进行机理研究。

关键结果：糖尿病使酪氨酸残基Y992、Y1068、Y1086、Y1148的EGF受体磷酸化水平和肠系膜血管床中ERK1/2和p38 MAPK的磷酸化水平显著提高，但是这些变化在应用Ang-(1-7)和AG1478后显著减少。在培养于高葡萄糖(25 mM)条件下的血管平滑肌细胞中，我们发现EGF受体磷酸化有Src依赖性升高。Ang-(1-7)能抑制Ang II和葡萄糖诱导的EGF受体反式激活。选择性Mas受体拮抗剂D-Pro7-Ang-(1-7)能阻断Ang-(1-7)抑制高糖介导的Src依赖性EGF受体反式激活。

结论与启示：这些研究结果首次证明了Ang-(1-7)能抑制EGR受体经Mas受体/Src依赖性通路的反式激活，它可能是Ang-(1-7)在包括糖尿病性血管功能障碍在内的许多疾病状态下发挥良好作用的新机制。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01613.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01613.x>

Pharmacokinetics and *in vivo* potency of soluble epoxide hydrolase inhibitors in cynomolgus monkeys

可溶性环氧化合物水解酶抑制剂在食蟹猴中的药代动力学和体内效应强度

A Ulu¹, SE Appt³, C Morisseau¹, SH Hwang¹, PD Jones¹, TE Rose¹, H Dong¹, J Lango², J Yang¹, HJ Tsai¹, C Miyabe¹, C Fortenbach¹, MR Adams³ and BD Hammock¹

¹Department of Entomology and Cancer Center and ²Department of Molecular Biosciences, School of Veterinary Medicine, University of California, Davis, CA, USA, and ³Wake Forest University Primate Center and Department of Pathology/Comparative Medicine, Wake Forest University School of Medicine, Winston-Salem, NC, USA

背景和目的：可溶性环氧化合物水解酶抑制剂(sEHIs)有抗炎、抗动脉粥样硬化、抗高血压和镇痛等特性。本研究针对sEHIs的抑制强度评估了它们在非人灵长类中的药代动力学和药效学。开发一种用于非人灵长类的sEHI将有助于研究可溶性环氧化合物水解酶在许多慢性炎症中的作用。

实验方法：口服应用0.3 mg/kg的剂量后，测定11种sEHIs在食蟹猴中的药代动力学参数。考查其在食蟹猴肝胞液中的生理学特性和抑制强度。测定两种抑制剂——即1-三氟甲氧基苯-3-(1-丙酰基哌啶-4-基)尿素(TPPU)和相关乙酰哌啶衍生物1-三氟甲氧基苯-3-(1-乙酰哌啶-4-基)尿素(TPAU)——对天然血液类花生酸类的剂量依赖性作用。

关键结果：在被测抑制剂中，TPPU和两种4-(环己氧基)苯甲酸尿素sEHIs在0.3 mg/kg的剂量口服给药时呈现高血浆浓度(>10 × IC₅₀)。虽然4-(环己氧基)苯甲酸尿素对食蟹猴可溶性环氧化合物水解酶的拮抗性比哌啶基尿素(TPAU和TPPU)强，但是后两种化合物显示了更高的血药浓度和更多类物性质。C_{max}值随着TPPU剂量由0.3 mg/kg增加到3 mg/kg和TPAU由0.1 mg/kg增加到3 mg/kg而升高，尽管在该剂量范围内不呈线性。作为靶点结合(target engagement)的象征，随着TPPU的应用，亚油酸环氧化合物与二醇的比值会升高。

结论与启示：我们的资料表明，TPPU适合用来研究可溶性环氧化合物水解酶的生物学特征和含环氧化合物的脂质在调节非人灵长类炎症疾病时的作用。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01641.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01641.x>

Modulating human proteinase activated receptor 2 with a novel antagonist (GB88) and agonist (GB110)

新型拮抗剂(GB88)和激动剂(GB110)对人蛋白酶激活受体2的调节作用

JY Suen, GD Barry, RJ Lohman, MA Halili, AJ Cotterell, GT Le and DP Fairlie

Institute for Molecular Bioscience, The University of Queensland, Brisbane, Queensland, Australia

背景和目的：许多细胞可表达其质膜上的蛋白酶激活受体2(PAR2)。PAR2被蛋白水解酶激活，例如能使受体氨基端裂解的胰蛋白酶和类胰蛋白酶，启动向细胞内G蛋白的信号。对PAR2的研究很大程度上取决于激活没有体内稳定性和生物可利用度的蛋白酶和肽类激动剂的作用。

实验方法：利用胰蛋白酶、肽类激动剂、PAR2抗体、PAR1激动剂和流式细胞术，在7个细胞系中通过测定细胞内钙离子移动，对新型小分子激动剂GB110和拮抗剂GB88的特征进行体外描述；体内考查PAR2和PAR1诱导的大鼠足部水肿。

关键结果：GB110是强效的非肽类激动剂，能激活HT29细胞(EC_{50} ~200 nM)和6个其它人细胞系中PAR2介导的钙离子释放，诱导PAR2内化。GB88是一种独特的PAR2拮抗剂，能抑制PAR2对天然(胰蛋白酶)或合成肽类、非肽类诱导钙释放的激活(IC_{50} ~2 μ M)。GB88是2f-LIGRLO-NH₂激动剂的竞争性和可克服性(surmountable)激动剂，是GB110激动剂的非竞争性但是不可克服性(insurmountable)拮抗剂，是胰蛋白酶的非竞争性和不可克服性拮抗剂。GB88有口服活性和体内抗炎作用，能抑制激动剂GB110和PAR2的蛋白水解或肽类激动剂诱发的急性大鼠足部水肿，但不能抑制PAR1或PAR4的相应激动剂诱导的水肿。

结论与启示：新型PAR2激动剂和拮抗剂能调节细胞内钙离子和大鼠足部水肿，为研究PAR2介导的疾病提供了新的分子工具。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01610.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01610.x>

Dynamic monitoring of beating periodicity of stem cell-derived cardiomyocytes as a predictive tool for preclinical safety assessment

以干细胞源性心肌细胞搏动周期动态监控作为临床前安全性评估的预测工具

Yama A Abassi^{1,2}, Biao Xi¹, Nan Li¹, Wei Ouyang¹, Alexander Seiler³, Manfred Watzele³, Ralf Kettenhofen⁴, Heribert Bohlen⁴, Andreas Ehlich⁴, Eugen Kolossov⁴, Xiaobo Wang¹ and Xiao Xu^{1,2}

¹ACEA Biosciences Inc., San Diego, California, USA, ²Hangzhou High Throughput Screening Center, Hangzhou District, Zhejiang Province, China, ³Roche Applied Science, Penzberg, Germany, and ⁴Axiogenesis AG, Cologne, Germany

背景和目的：心脏毒性是药物开发中要考虑的一个主要问题，在药物发现过程中必须及早全面检测临床候选药的不良反应。在本报告中，我们将探讨一个基于阻抗的微电子检测系统与小鼠胚胎干细胞源性心肌细胞相结合对评估药物发现过程中化合物风险的用处。

实验方法：通过最近运用阻抗读数开发的一个微电子系统测定心肌细胞搏动。利用小鼠干细胞源性心肌细胞取得60多种化合物的剂量-反应特征，包括离子通道调节剂，变时作用/变力作用药物，hERG转运抑制剂和已知能诱导尖端扭转型室速性心律失常的药物。

关键结果：这个系统能敏感、定量地检测心脏功能调节剂的作用，包括被电生理学方法错过的一些化合物。致心律失常的化合物产生了反映心律失常的一些特征，可以用来鉴定其它的致心律失常化合物。可以利用时序数据确定通过复杂机制（如抑制hERG通路转运）诱导心律失常的化合物。此外，通过时间分辨可以评估同时影响心肌细胞搏动和生存能力的化合物。

结论与启示：干细胞源性心肌细胞搏动微电子监控提供了一个高通量、定量、预测性试验系统，可用来在药物开发过程中及早评估心脏不利因素。干细胞技术与微电子监测技术合璧，将为心脏安全性评估提供便利。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01623.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01623.x>

β_2 -Adrenoceptors increase translocation of GLUT4 via GPCR kinase sites in the receptor C-terminal tail

β_2 -肾上腺素受体通过受体C端尾区的GPCR激酶位点提高GLUT4的易位

Nodi Dehvari¹, Dana S Hutchinson^{2,3}, Julia Nevzorova^{1,2}, Olof S Dallner¹, Masaaki Sato¹, Martina Kocan^{2,3}, Jon Merlin^{2,3}, Bronwyn A Evans^{2,3}, Roger J Summers^{2,3} and Tore Bengtsson¹

¹Department of Physiology, The Wenner-Gren Institute, Arrhenius Laboratories F3, Stockholm University, Stockholm, Sweden, and ²Department of Pharmacology and ³Monash Institute of Pharmaceutical Sciences, Monash University, Parkville, Victoria, Australia

背景和目的：刺激 β_2 -肾上腺素受体能诱导多种胰岛素敏感组织中的葡萄糖摄取，但其作用机制鲜为人知。

实验方法：我们在表达人 β_2 -肾上腺素受体和葡萄糖转运蛋白4(GLUT4)的CHO-K1细胞中运用模型系统考查相关信号机制。

关键结果：CHO-K1细胞对 β_2 -肾上腺素受体激动剂没有反应。在这些细胞中引入 β_2 -肾上腺素受体和GLUT4后，引起了应答 β_2 -肾上腺素受体激动剂的葡萄糖摄取升高。由于胰岛素和 β_2 -肾上腺素受体刺激而出现GLUT4易位，但是关键的胰岛素信号中间组分PKB没有因为 β_2 -肾上腺素受体刺激而被磷酸化。在349位点截断 β_2 -肾上腺素受体C端以删除GPCR激酶(GRKs)的磷酸化部位或在344位点截断以删除一个额外的PKA位点连同GRK磷酸化部位，都不会显著影响cAMP的积聚，但是会减少 β_2 -肾上腺素受体刺激的葡萄糖摄取。此外，通过 β ARKct结构的转染而抑制GRK可以抑制 β_2 -肾上腺素受体介导的葡萄糖摄取和GLUT4易位；过量表达激酶死亡的GRK2突变子(GRK2 K220R)也能抑制GLUT4易位。为GRK或PKA引入缺乏磷酸化位点的 β_2 -肾上腺素受体证明GLUT4易位必须要有GRK位点（但不是PKA位点）。

结论与启示：在这个模型系统中，应答 β_2 -肾上腺素受体激活的葡萄糖摄取与GLUT4有关。这个机制依赖于 β_2 -肾上腺素受体的C端，要求有GRK磷酸化位点，并涉及一个明显不同于胰岛素激活的信号通路。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01647.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01647.x>

Long-term treatment with ivabradine in post-myocardial infarcted rats counteracts f-channel overexpression

心肌梗死后大鼠的伊伐布雷定长期治疗能抵消f-通道的过表达

S Suffredini¹, F Stillitano¹, L Comini², M Bouly³, S Brogioni¹, C Ceconi⁴, R Ferrari⁴, A Mugelli^{1,5} and E Cerbai^{1,5}

¹Center of Molecular Medicine (C.I.M.M.B.A.), Florence, Italy, ²Fondazione S. Maugeri, Gussago (BS), Italy, ³IRIS, Servier, France, ⁴Department of Cardiology and LTTA Centre, University Hospital of Ferrara and Salvatore Maugeri Foundation, IRCCS, Lumezzane, Italy, and ⁵Department of Pharmacology, University of Florence, Florence, Italy

背景和目的：近期有临床资料表明特异性降心率药伊伐布雷定(ivabradine)对心衰患者有良好作用。不过产生这些作用的机制尚未被完全阐明。因此本研究旨在探讨心衰患者心房和心室肌细胞中伊伐布雷定的特异性靶点 I_f 电流的功能/分子变化，该电流在此处由于不适应心肌重构而被上调。

实验方法：探讨伊伐布雷定(IVA; 10毫克/千克/天，用药90天)对心肌梗死(MI)后大鼠左心房(LA)、左心室(LV)和右心室(RV)电生理学重构的作用，以假手术(假手术或假手术+IVA)大鼠为参照。利用膜片钳测定 I_f 电流；通过逆转录定量PCR技术评估超极化激活环核苷酸门控(HCN)通道异构体和microRNA(miRNA-1和miR-133)的表达。

研究结果：与假手术组相比，心肌梗死大鼠LV($P < 0.01$)和LA心肌细胞($P < 0.05$)中的 I_f 最大电导率升高。伊伐布雷定能降低MI大鼠和假手术大鼠的心率($P < 0.05$)。与MI大鼠相比，MI + IVA组的 I_f 过表达被减少，LV和RV组织中的HCN4基因转录分别被减少66%和54%($P < 0.05$)。MI + IVA大鼠组心肌细胞中，调节转录后HCN2和HCN4基因表达的miR-1和miR-133显著增加。

结论与启示：伊伐布雷定由于HCN通道功能过表达减少使心肌梗死后大鼠电生理学心肌重构逆转而能发挥其有益作用。这与转录和转录后机制有关。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01627.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01627.x>

TASK1 ($K_{2P3.1}$) K^+ channel inhibition by endothelin-1 is mediated through Rho kinase-dependent phosphorylation

Rho激酶依赖性磷酸化介导内皮素-1对TASK1 ($K_{2P3.1}$)钾离子通道的抑制作用

C Seyler¹, E Duthil-Straub¹, E Zitron¹, J Gierten¹, EP Scholz¹, RHA Fink², CA Karle¹, R Becker¹, HA Katus¹ and D Thomas¹

¹Department of Cardiology, Medical University Hospital Heidelberg, Heidelberg, Germany, and ²Department of Physiology and Pathophysiology, University of Heidelberg, Heidelberg, Germany

背景和目的：TASK1 ($K_{2P3.1}$)双孔钾离子通道对人肺动脉平滑肌细胞(hPASMC)的静息膜电位有本质上的决定作用，能调节血管的张力和直径。内皮素-1(ET-1)通路能介导血管收缩，被确定是肺动脉高压(PAH)的治疗靶点。ET-1在hPASMC中介导的TASK1电流抑制作用与PAH的病理生理学相关。本研究旨在阐明ET-1抑制TASK1通道的分子机制。

实验方法：运用双电极电压钳和全细胞膜片钳电生理学方法记录hPASMC和非洲爪蟾卵母细胞中的TASK1电流。

关键结果：ET-1抑制了hPASMC中的TASK1介导性 I_{KN} 电流，该作用由于Y-27632的Rho激酶抑制作用而减小。在非洲爪蟾卵母细胞中，ET-1的TASK1电流降低作用是由内皮素受体ET_A ($IC_{50} = 0.08$ nM)和ET_B ($IC_{50} = 0.23$ nM)经Rho激酶信号介导的。TASK1通道包含两个推定性Rho激酶磷酸化位点，即Ser³³⁶和Ser³⁹³。Ser³⁹³突变使TASK1通道对ET_A或ET_B介导的电流抑制不敏感。相反，删除Ser³³⁶能选择性减弱ET_A依赖性TASK1调节作用而不影响ET_B通路。

结论与启示：由于Rho激酶下游激活和直接通道磷酸化的介导作用，ET-1能通过ET_A和ET_B受体调节血管的TASK1电流。肺动脉平滑肌细胞的Rho激酶通路为肺动脉高压提供了一个更有针对性的治疗靶点。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01626.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01626.x>

Activation of transient receptor potential A1 by a non-pungent capsaicin-like compound, capsiate

辣椒素酯（一种无刺激性气味的辣椒素样化合物）对瞬时受体电位A1的激活作用

Kenji Shintaku^{1,2}, Kunitoshi Uchida^{1,2}, Yoshiro Suzuki^{1,2}, Yiming Zhou^{1,2}, Tohru Fushiki³, Tatsuo Watanabe⁴, Susumu Yazawa⁵ and Makoto Tominaga^{1,2}

¹Division of Cell Signaling, Okazaki Institute for Integrative Bioscience (National Institute for Physiological Sciences), National Institutes of Natural Sciences, Okazaki, Japan, ²Department of Physiological Sciences, The Graduate University for Advanced Studies, Okazaki, Japan, ³Laboratory of Nutrition Chemistry, Division of Food Science and Biotechnology, Graduate School of Agriculture, Kyoto University, Kyoto, Japan, ⁴School of Food and Nutritional Sciences, University of Shizuoka, Shizuoka, Japan, and ⁵Graduate School of Agriculture, Kyoto University, Kyoto, Japan

背景和目的：辣椒素酯是从一种无刺激性气味的红椒栽培品种“CH-19 Sweet” (*Capsicum annuum* L.)中提取出来的。象辣椒素一样，辣椒素酯也被认为能激活交感神经系统和抑制炎症，以此提高能量代谢，但是这种作用的潜在机制尚不确定。我们此前已有报告表明，辣椒素酯能激活瞬时受体电位香草酸亚型1 (TRPV1)——一种辣椒素受体。本研究的目的是了解辣椒素酯类物质是否还能激活其它TRP通道。

实验方法：利用钙离子成像和全细胞膜片钳方法，在表达TRP通道的HEK293T细胞或小鼠背根神经节神经元原代培养中分析TRP通道对3种辣椒素酯类的反应，即辣椒素酯，二氢辣椒素酯和降二氢辣椒素酯。

关键结果：我们发现两种细胞类型中的TRP人锚蛋白1 (TRPA1)对辣椒素酯类的反应都稍弱于TRPV1，辣椒素酯对TRPA1激活的EC₅₀值大于TRPA1激活的EC₅₀值，辣椒素酯类诱导的作用被特异性TRPA1拮抗剂阻断。TRPA1能被辣椒素酯类激活，但未被它们的降解产物激活。已知的参与半胱氨酸共价修饰或锌处理后TRPA1激活的氨基酸与辣椒素酯类的TRPA1激活作用无关。

结论与启示：总的来说，这些结果表明辣椒素酯类能通过一个目前仍不为人知的机制激活TRPA1，与辣椒素类治疗相关的一些生理学现象可能与TRPA1有关。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01634.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01634.x>

Long-lasting neuroprotection and neurological improvement in stroke models with new, potent and brain permeable inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase

多腺苷二磷酸核糖聚合酶的新型脑渗透性强效抑制剂在卒中模型中的长效神经保护和神经改善作用

F Moroni¹, A Cozzi¹, A Chiarugi¹, L Formentini¹, E Camaioni², DE Pellegrini-Giampietro¹, Y Chen³, S Liang³, MM Zaleska³, C Gonzales³, A Wood³ and R Pellicciari²

¹Department of Preclinical and Clinical Pharmacology, University of Florence, Florence, Italy, ²Department of Chemistry and Drug Technology, University of Perugia, Perugia, Italy, and ³Pfizer Global Research and Development, Neuroscience Research Unit, Groton, CT, USA

背景和目的：噻吩基异喹啉酮(TIQ-A)是一种比较强效的PARP抑制剂，能够体外减少出血后的神经元死亡。我们在此以不同的体内卒中模型研究DAMTIQ和HYDAMTIQ的神经保护特性，它们是能渗透如脑并抑制PARP-1和PARP-2的两个TIQ-A衍生物。

实验方法：在短暂性（2小时）大脑中动脉闭塞(tMCAO)、永久性大脑中动脉闭塞(pMCAO)和大脑中动脉远端电凝结合短暂性（90分钟）双侧颈动脉闭塞（大脑皮层局灶性缺血）这三个卒中模型中进行研究。

关键结果：大脑中动脉闭塞4小时后，给雄性tMCAO大鼠腹腔注射3次HYDAMTIQ(0.1–10 mg/kg)，缩小梗死容积达70%，减少体重60%，减轻神经损伤40%。在年龄匹配的雌性大鼠中，HYDAMTIQ也减少了脑损伤。不过神经保护作用没有在雄性大鼠中那么明显。pMCAO动物中，大脑中动脉闭塞30分钟后应用HYDAMTIQ能够使梗死容积缩小约40%。在大脑皮层局灶性缺血动物中，HYDAMTIQ给药减少了缺血后的PAR（PARP的活性产物）积聚和缺血皮层的OX42阳性炎症细胞的出现。HYDAMTIQ也能减少大脑中动脉闭塞后90天内的感觉运动功能缺陷。

结论与启示：我们的研究表明，HYDAMTIQ是强效的PARP抑制剂，能发挥强大的神经保护作用 and 卒中后神经功能缺陷的长效改善作用。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01666.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01666.x>

Non-bronchodilating mechanisms of tiotropium prevent airway hyperreactivity in a guinea-pig model of allergic asthma

Tiotropium的非支气管扩张机制能预防豚鼠变应性哮喘模型中的高反应性

KS Buels¹, DB Jacoby² and AD Fryer²

¹Department of Physiology and Pharmacology and ²Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Oregon Health & Science University, Portland, OR, USA

背景和目的：可逆性支气管收缩和气道高反应性是哮喘的特征。虽然M₃毒蕈碱受体介导支气管收缩，但是目前并不推荐以非选择性毒蕈碱受体拮抗剂作为哮喘的长期控制药。本研究旨在检测在抗原激发时选择性阻断M₃受体是否会阻断抗原激发豚鼠随后形成的气道高反应性。

实验方法：对卵清蛋白致敏的豚鼠以1 µg/kg的动力学选择性M₃受体拮抗剂tiotropium或者1 mg/kg的非选择性毒蕈碱受体拮抗剂阿托品进行预处理，再以吸入型卵清蛋白激发。24小时后麻醉动物，致瘫，通气，切断迷走神经。测定迷走反射介导的支气管收缩和静脉内应用ACh诱导的支气管收缩。

关键结果：两个迷走神经的电刺激都诱导了致敏动物的频率依赖性支气管收缩，在抗原激发后收缩作用显著加强。Tiotropium预处理能完全阻断抗原诱导的高反应性，但阿托品预处理只有部分阻断作用。令人惊讶的是，虽然tiotropium能阻断静脉内应用ACh诱导的支气管收缩，但是并未抑制致敏对照动物中迷走反射诱导的支气管收缩，这表明tiotropium不会通过阻断迷走反射释放ACh而阻断高反应性。Tiotropium倒有可能是通过抗炎机制发挥作用，因为它抑制了肺和周围神经中的嗜曙红细胞积聚。

结论与启示：这些资料证实，测试外源性ACh对M₃受体的阻断作用不能预测迷走神经阻断。我们的资料也表明，通过不同于抑制支气管收缩的机制选择性阻断M₃受体可能对哮喘有作用。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01632.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01632.x>

5-HT receptors as novel targets for optimizing pigmentary responses in dorsal skin melanophores of frog, *Hoplobatrachus tigerinus*

5-HT受体可以作为优化虎纹蛙(*Hoplobatrachus tigerinus*)背部皮肤载黑素细胞中色素反应的新靶点

Sharique A Ali, Saima Salim, Tarandeep Sahni, Jaya Peter and Ayesha S Ali

Department of Biotechnology, Saifia College of Science, Bhopal, India

背景和目的：对5-HT的生化鉴定揭示了所有脊椎动物相同的投射模式。5-HT能调节中枢神经系统中的生理学功能，但它的外周功能还没有完全显现出来。5-HT的药理学特性是通过能触发不同反应的各种受体介导的。有趣的是，色素细胞中已检测到有5-HT受体，表明了它们在皮肤色素中的作用。因此我们在本研究中探讨了这种单胺能系统在两栖类动物色素细胞——即载黑素细胞——中的作用，以促进我们对其在色素生物学中所起作用及其进化意义的理解。

实验方法：利用强效/选择性激动剂和拮抗剂考查5-HT的药理学特征。通过平均载黑素细胞大小指数试验检测载黑素细胞的体外反应。低等脊椎动物的载黑素细胞对外部刺激有高度敏感性。针对细胞中的色素易位确定药物的速发性反应。

关键结果：5-HT在 1×10^{-6} g/mL的阈剂量时有强大的浓度依赖性色素播散作用。特异性5-HT₁和5-HT₂受体激动剂舒马曲坦和肉豆蔻醚也能诱导剂量依赖性色素播散。育亨宾和甲麦角林对舒马曲坦介导的色素播散有协同拮抗作用，但曲拉唑酮只能部分阻断肉豆蔻醚诱导的播散。相反，5-HT₃和5-HT₄受体激动剂1（3氯苯基）双胍(1,3 CPB)和5-甲氧基色胺(5-MT)引起了剂量依赖性色素聚集。1,3 CPB的聚集作用可以被昂丹司琼完全阻断，但L-赖氨酸只能部分阻断5-MT的作用。

结论与启示：这些结果表明，5-HT诱导的生理学作用是由不同受体介导的，它们很可能参与了两栖动物的色素反应调节。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01630.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01630.x>

A naturally occurring naringenin derivative exerts potent bone anabolic effects by mimicking oestrogen action on osteoblasts

天然柚皮素衍生物通过模拟雌激素对成骨细胞的作用发挥强效性骨同化作用

Gaurav Swarnkar¹, Kunal Sharan¹, Jawed A Siddiqui¹, Jay Sharan Mishra², Kainat Khan², Mohd Parvez Khan¹, Varsha Gupta³, Preeti Rawat⁴, Rakesh Maurya⁴, Anil K Dwivedi³, Sabyasachi Sanyal² and Naibedya Chattopadhyay¹

¹Division of Endocrinology, CSIR-Central Drug Research Institute, Chattar Manzil, Lucknow, India, ²Division of Drug Target Discovery and Development, CSIR-Central Drug Research Institute, Chattar Manzil, Lucknow, India, ³Pharmacokinetics Division, CSIR-Central Drug Research Institute, Chattar Manzil, Lucknow, India, and ⁴Division of Medicinal & Process Chemistry, CSIR Central Drug Research Institute, Chattar Manzil, Lucknow, India

背景和目的：骨健康研究已经对柚皮素及其衍生物的雌激素样作用做过评估，但是它的低生物利用度阻碍了其临床应用潜力。本研究旨在找到一种强效并有雌激素作用的柚皮素。

实验方法：从小鼠颅盖骨取得成骨细胞培养，研究柚皮素，异樱花素，枸橼苷，根皮素和柚皮素-6-C-葡萄糖苷(NCG)的分化作用。给有或者没有骨量减少的Balb/cByJ卵巢切除(OVx)小鼠应用柚皮素，NCG，17 β -雌二醇(E2)或甲状旁腺激素(PTH)。利用微电脑断层扫描技术通过骨微结构评估药效；通过骨荧光标记确定新的骨形成。以高效液相色谱法测定NCG和柚皮素的血浆水平。

关键结果：NCG比柚皮素效力更强地刺激了成骨细胞分化，但异樱花素、枸橼苷或根皮素没有作用。NCG比柚皮素的口服生物利用度更佳。NCG比柚皮素更能在体内提高雌激素受体(ERs)和骨形态发生蛋白(一种ER反应性基因)的mRNA水平。在OVx小鼠中，预防方案中的NCG处理比柚皮素或E2更能提高骨形成速率(BFR)和改善小梁微结构。在骨量减少的小鼠中，NCG(但不是柚皮素)在治疗方案中能提高BFR和改善小梁微结构，作用与PTH处理差不多。NCG对成骨细胞的刺激作用被一种ER拮抗剂消除。NCG能反式激活ER β 但不能激活ER α 。NCG与柚皮素不同的是，它未显示有子宫雌激素作用。

结论与启示：NCG是柚皮素的强效性衍生物，通过激活成骨细胞的雌激素受体有骨同化作用，并显示有可观的口服生物可利用度。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01637.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01637.x>

Clozapine, but not haloperidol, enhances glial D-serine and L-glutamate release in rat frontal cortex and primary cultured astrocytes

氯氮平（而不是氟哌啶醇）能提高大鼠额叶皮层和原代培养星形胶质细胞中的D-丝氨酸和L-谷氨酸释放

Shunsuke Tanahashi, Satoshi Yamamura, Masanori Nakagawa, Eishi Motomura and Motohiro Okada

Department of Psychiatry, Division of Neuroscience, Graduate School of Medicine, Brain Science and Animal Model Research Center (BSAM), Mie University, 2-174 Edobashi, Tsu, Mie, Japan

背景和目的：谷氨酸NMDA受体传递缺陷被认为是精神分裂症病理生理学的重要组成要素。然而，抗精神病药物对内源性NMDA受体部分激动剂D-丝氨酸释放的作用仍然未被阐明。

实验方法：我们测定了抗精神病药物（氯氮平和氟哌啶醇）和传递调节毒素（破伤风毒素，氟代柠檬酸，河豚毒素）之间的相互作用对自由活动的大鼠内侧前额叶皮层（mPFC；运用微透析技术）和星形胶质细胞原代培养（运用极限高压液相色谱法）中L-谷氨酸和D-丝氨酸释放的影响。

关键结果：mPFC和培养星形胶质细胞中的L-谷氨酸和D-丝氨酸释放被破伤风毒素（一种小突触囊泡蛋白受体）和氟代柠檬酸（一种胶质细胞毒素）抑制，而河豚毒素（一种电压敏感性钠离子通道阻断剂）抑制了mPFC中去极化诱导的L-谷氨酸释放，但未影响D-丝氨酸的释放。氯氮平（1mg/kg和5mg/kg）能以剂量依赖性方式提高星形胶质细胞和mPFC的L-谷氨酸和D-丝氨酸的释放。氯氮平诱导的L-谷氨酸和D-丝氨酸释放也能被破伤风毒素和氟代柠檬酸减少。河豚毒素减少了氯氮平诱导的mPFC中L-谷氨酸的释放，但是没有减少D-丝氨酸的释放。氯氮平诱导的L-谷氨酸释放先于氯氮平诱导的D-丝氨酸释放。MK-801（一种NMDA受体拮抗剂）抑制了氯氮平诱导的L-谷氨酸延迟释放，但未影响D-丝氨酸释放。

结论与启示：氯氮平主要激活D-丝氨酸的神经胶质细胞胞吐作用，然后，这种氯氮平诱导的D-丝氨酸释放通过NMDA受体激活能提高神经元的L-谷氨酸释放。D-丝氨酸相关胶质传递加强似乎是氯氮平（而不是氟哌啶醇）作用的新机制。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01638.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01638.x>

Inhibiting fatty acid amide hydrolase normalizes endotoxin-induced enhanced gastrointestinal motility in mice

抑制脂肪酸酰胺水解酶使内毒素诱导增强的小鼠胃肠动力恢复正常

M Bashashati¹, MA Storr², SP Nikas³, JT Wood³, G Godlewski⁴, J Liu⁴, W Ho¹, CM Keenan¹, H Zhang¹, SO Alapafuja³, BF Cravatt⁵, B Lutz⁶, K Mackie⁷, G Kunos⁴, KD Patel¹, A Makriyannis³, JS Davison¹ and KA Sharkey¹

¹Hotchkiss Brain Institute and Snyder Institute of Infection, Immunity & Inflammation, Department of Physiology & Pharmacology, University of Calgary, Calgary, AB, Canada, ²Snyder Institute of Infection, Immunity & Inflammation, Division of Gastroenterology, Department of Medicine, University of Calgary, Calgary, AB, Canada, ³Center for Drug Discovery, Northeastern University, Boston, MA, USA, ⁴Laboratory of Physiologic Studies, NIAAA/NIH, Bethesda, MD, USA, ⁵The Scripps Research Institute, La Jolla, CA, USA, ⁶Institute of Physiological Chemistry, University Medical Center of the Johannes Gutenberg University, Mainz, Germany, and ⁷Department of Psychological and Brain Sciences, Gill Center for Biomolecular Science, Indiana University, Bloomington, IN, USA

背景和目的：胃肠动力在一定程度上可被脂肪酸乙醇酰胺类(FAEs)调节，包括内源性大麻素(EC) anandamide (AEA)。脂肪酸酰胺水解酶(FAAH)终止FAEs的作用。我们探讨了新型FAAH抑制剂AM3506对正常和被强化的胃肠动力的作用。

实验方法：在正常小鼠和盐水或LPS (100 µg/kg；腹腔注射) 给药的FAAH缺陷小鼠中，应用或者没用大麻素类(CB)受体拮抗剂时，分别体外和体内检测AM3506对电诱导收缩性及对胃肠传输和结肠粪便量的作用。以定量实时PCR技术测定mRNA表达，液相色谱-质谱联用技术测定EC水平，通过肠道提取物中³H]-AEA向³H]-乙醇酰胺的转化检测FAAH的活性。以免疫组化试验检测FAAH表达。

关键结果：FAAH主要表达于肠神经系统中；其在回肠中的mRNA水平高于结肠。在没有明显炎症的条件下，LPS能提高回肠收缩性。AM3506能通过CB₁和CB₂受体逆转被增强的电诱导性回肠收缩。LPS提高了上胃肠道的传输和粪便排出速率。AM3506通过CB₁和CB₂受体使被增强的胃肠传输正常化。LPS没有提高FAAH缺陷小鼠的胃肠传输。

结论与启示：抑制FAAH能使肠道病理生理学中各种胃肠运动功能障碍的参数正常化。抑制FAAH是一个治疗肠道动力障碍的新方法。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01644.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01644.x>

A β -amyloid oligomer directly modulates P/Q-type calcium currents in *Xenopus* oocytes

β -淀粉样肽寡聚体直接调节非洲爪蟾卵母细胞的P/Q型钙电流

M Mezler, S Barghorn, H Schoemaker, G Gross and V Nimmrich

Neuroscience Research, GPRD, Abbott, Ludwigshafen, Germany

背景和目的：研究表明 β -淀粉样肽(A β)寡聚体与阿尔茨海默病(AD)的早期病理生理学相关。虽然分子靶点的确切性质还没有被完全揭示出来，但是许多研究显示A β 寡聚体能调节神经元特异性离子通道。最近我们有证据表明A β 寡聚体能抑制培养神经细胞中的分离P/Q型钙电流。本研究旨在通过一个异源表达系统证明对介导这种电流的膜通道的直接作用。

实验方法：记录表达完全P/Q型钙离子通道或只表达孔道形成亚基的非洲爪蟾卵母细胞的P/Q型电流，探讨合成性A β 寡聚体，即A β 球聚体，对P/Q型电流的作用。此外还考查了A β 球聚体对重组NMDA受体电流的作用。最后，我们对A β 球聚体和合成性单体A β 的调节作用进行了比较。

关键结果：A β 球聚体能直接地以剂量依赖性方式调节P/Q型钙离子通道。电流-电压曲线向左移动，表明通道开放的阈值降低了。当只有正常三通道的 α 1A亚基表达时，A β 球聚体的作用也会出现。相反，单体A β 对P/Q电流没有作用。A β 球聚体对谷氨酸诱导的NMDA电流也没有作用。

结论与启示：P/Q型钙离子通道的 α 1A亚基可以被寡聚体A β 直接调节。阈值降低和突触末梢电流升高可以促进囊泡释放，可能触发AD患者脑中的兴奋性毒性事件。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01646.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01646.x>

TM-25659 enhances osteogenic differentiation and suppresses adipogenic differentiation by modulating the transcriptional co-activator TAZ

TM-25659通过调节转录辅助激活因子TAZ加强成骨分化和抑制成脂分化

EJ Jang^{1†}, H Jeong^{1†}, JO Kang¹, NJ Kim², MS Kim², SH Choi², SE Yoo², JH Hong³, MA Bae² and ES Hwang¹

¹College of Pharmacy and Division of Life and Pharmaceutical Sciences and Center for Cell Signaling and Drug Discovery Research, Ewha Womans University, Seoul Korea, ²Korea Research Institute of Chemical Technology, Daejeon, Korea, and ³School of Life Science and Biotechnology, Korea University, Anam-dong, Seongbuk-gu, Seoul, Korea

背景和目的：经鉴定，有PDZ结合基序的转录辅助激活因子(TAZ)是间充质干细胞分化为成骨细胞和成脂细胞的转录调节因子。而且，提高细胞核中的TAZ活性可以通过与runt相关转录因子3(RUNX2)和PPAR γ 发生相互作用而分别加强成骨细胞分化和抑制成脂细胞发展。因此确定调节分子核中TAZ活性的低分子量化合物将很有价值。

实验方法：利用低分子量化合物库进行高通量筛选，确定能加强分子核TAZ定位的TAZ调节因子。描述TAZ调节因子作用和分子机制在成骨细胞和成脂细胞分化中的特点。

关键结果：我们确定了2-丁基-5-甲基-6-(吡啶-3-基)-3-[22-(1H-四唑-5-基)-联二苯-4-基甲基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶] (简称TM-25659) 是TAZ调节因子。TM-25659能以剂量依赖性方式加强核TAZ定位，通过促进TAZ的PPAR γ 抑制活性而减少PPAR γ 介导的脂肪细胞分化。此外，成骨细胞中的TAZ诱导性RUNX2激活作用进一步提高，导致成骨细胞分化提高。相应地，体内应用TM-25659能抑制骨丢失，减少肥胖症模型中的体重增加。口服应用后，TM-25659有良好的药代动力学特征。

结论与启示：TM-25659能刺激细胞核的TAZ定位，因此能导致TAZ抑制PPAR γ 依赖性脂肪形成，在体外和体内加强RUNX2诱导的成骨细胞分化。我们的资料表明，TM-25659对控制肥胖和骨丢失可能有积极作用。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01664.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01664.x>

Effects of atorvastatin metabolites on induction of drug-metabolizing enzymes and membrane transporters through human pregnane X receptor

阿托伐他汀代谢物对通过人孕烷X受体诱导药物代谢酶和膜转运蛋白的作用

E Hoffart¹, L Ghebregiorghis², AK Nussler^{3,4}, WE Thasler⁵, TS Weiss⁶, M Schwab^{1,7} and O Burk¹

¹Dr Margarete Fischer-Bosch-Institute of Clinical Pharmacology, Stuttgart and University of Tübingen, Tübingen, Germany, ²Institute of Technical Biochemistry, University of Stuttgart, Stuttgart, Germany, ³Universitätsmedizin Berlin, Department of Surgery, Charité, Campus-Virchow-Clinic, Berlin, Germany, ⁴Department of Traumatology, University of Tübingen, Tübingen, Germany, ⁵Centre of Liver Cell Research, Department of Surgery, Ludwig-Maximilians-University Munich, Hospital Grosshadern, Munich, Germany, ⁶Department of Paediatrics and Juvenile Medicine, University of Regensburg Hospital, Regensburg, Germany, and ⁷Department of Clinical Pharmacology, Institute of Experimental and Clinical Pharmacology and Toxicology, University Hospital, Tübingen, Germany

背景和目的：阿托伐他汀代谢物的药物相互作用潜力由于对药物代谢酶和转运蛋白的抑制作用不同而有差异。本研究旨在了解它们是否能通过激活孕烷X受体(PXR)和组成型雄烷受体(CAR)而对这些基因的诱导发挥不同的作用。

实验方法：通过哺乳动物细胞双杂交技术和启动子/报告基因试验对结合PXR或CAR的配体进行分析。此外还运用了表面等离子共振技术分析配体与CAR的结合。以阿托伐他汀代谢物处理原代人肝细胞，测定PXR调节基因的mRNA和蛋白表达。利用双杂交辅助激活因子相互作用和辅助抑制因子释放试验阐述PXR激活的分子机制。

关键结果：所有阿托伐他汀代谢物都能诱导PXR组合和激活CYP3A4的启动子活性。不能证明配体与CAR结合。在原代人肝细胞中，对羟基代谢物显著减少或消除了细胞色素P450酶和转运基因的诱导。虽然没有发现辅助激活因子募集的显著差异，但是对羟基阿托伐他汀仅显示有50%的辅助抑制因子释放。

结论与启示：阿托伐他汀的代谢物是PXR的配体，但不是CAR的配体。阿托伐他汀代谢物显示对PXR靶基因有不同的诱导作用，这与辅助抑制因子释放缺陷有关。所以，在分析PXR依赖性药物代谢和转运诱导时，还得考虑到药物代谢物的特性。活性代谢物双羟基阿托伐他汀的药物相互作用潜力可能小于母体化合物。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01665.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01665.x>