

# 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

## Themed section: molecular pharmacology of GPCRs

### 主题区：GPCRs的分子药理学

RJ Summers<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>*Drug Discovery Biology, Monash Institute of Pharmaceutical Sciences, Monash University, Parkville, Vic, Australia, and*

<sup>2</sup>*Department of Pharmacology, Monash University, Clayton, Vic, Australia*

随着我们对GPCRs运作方式的知识和理解的快速增加，许多开发新型治疗药物的机会也出现了。本期《英国药理学期刊》(*British Journal of Pharmacology*)的“主题区”推出的一系列文章介绍了最近的研究成果，并确定了一些决定未来方向的研究方法。其中很多文章涉及2010年底在澳大利亚墨尔本的莫纳什药学院举办的“第6届国际G蛋白偶联受体分子药理学研讨会”上提交的材料。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01679.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01679.x>

## GPCR expression in tissues and cells: Are the optimal receptors being used as drug targets?

### 组织和细胞中的GPCR表达：药物靶点采用的是最理想的受体吗？

PA Insel<sup>1,2</sup>, A Snead<sup>1</sup>, F Murray<sup>2</sup>, L Zhang<sup>1</sup>, H Yokouchi<sup>1</sup>, T Katakia<sup>1</sup>, O Kwon<sup>1</sup>, D Dimucci<sup>1</sup> and A Wilderman<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Departments of Pharmacology and 2Medicine, University of California, San Diego, La Jolla, CA, USA*

G蛋白偶联受体[GPCR，也叫7跨膜(7-TM)受体]是人类和其他物种的最大膜受体家族，在目前的药物靶点中所占的数量也最多。我们在本文中对确定GPCR表达的方法和显示个体细胞表达100种以上不同GPCRs的资料进行了综述。根据已经对这些受体表达作出量化的研究结果，我们得出一个结论：目前正被用作治疗靶点的可能并不是最理想的GPCRs。我们认为，研究个体细胞的GPCR表达很可能打开细胞生理学和治疗方法的新视野。一些研究发现对最多表达的GPCRs做出了界定和描述，因此它们在针对大量临床疾病确定新药物靶点和新疗法方面有重要的潜在价值。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01434.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01434.x>

## Pharmacological modulation of chemokine receptor function

### 趋化因子受体功能的药理学调节

DJ Scholten, M Canals, D Maussang, L Roumen, MJ Smit, M Wijnmans, C de Graaf, HF Vischer and R Leurs

*Leiden/Amsterdam Center for Drug Research, Division of Medicinal Chemistry, Faculty of Science, VU University Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands*

G蛋白偶联趋化因子受体及其肽能配体由于它们在各种免疫相关疾病中包括类风湿性关节炎、多发性硬化症、炎症性肠病、慢性阻塞性肺病、HIV-1感染和癌症等的参与作用而成为令人感兴趣的治疗靶点。为了对付这些疾病，人们为发现和开发小分子趋化因子受体拮抗剂投入了大量精力。这些努力的结果是，两种全新的趋化因子受体抑制剂，即分别用于干细胞动员和HIV-1感染治疗的AMD3100 (CXCR4)和Maraviroc (CCR5)获得了上市批准。最近解决的GPCR晶体结构问题及突变形成和药理学研究对于理解小分子配体如何与趋化因子受体相互作用提供了帮助。这些受体中，有许多展现出来的并不是简单的竞争行为，也不与趋化因子结合位点相互作用，这为它们的变构作用方式提供了证据。本综述的目的是概述一系列配体（包括小分子、肽类和抗体）对这种令人着迷的受体家族有调节作用的支持性证据。此外还根据GPCR晶体讨论了受体-配体相互作用的计算机辅助建模。最后探讨功能选择性和趋化因子受体二聚化等概念的启示意义。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01551.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01551.x>

## Constitutive formation of an RXFP1–signalosome: a novel paradigm in GPCR function and regulation

### RXFP1–信号复合体的组成性形成：GPCR功能和调节的全新模式

Michelle L Halls

*Department of Pharmacology, University of Cambridge, Cambridge, UK*

经典的第二信使cAMP对各种生理学过程非常重要，其时间和空间区室化使精确控制多个细胞事件成为可能。在这种情形下，G蛋白偶联受体(GPCRs)管理着专门的cAMP库——由于有一个特定的系统，它们对独特的细胞作用有功能特异性。松弛素受体RXFP1是一种有多效性生理学作用的GPCR，包括强大的抗纤维化反应，癌症转移加强等，并对心衰有血管舒张作用。在细胞水平，对RXFP1进行松弛素刺激可以激活影响cAMP积聚的多种G蛋白通路。RXFP1生成cAMP的特异性和多样性受不同G蛋白偶联方式控制，取决于细胞表达的背景和cAMP的区室化。cAMP信号更深层的复杂性与RXFP1–信号复合体的组成性组装有关，它能特异性应答低浓度松弛素，并能激活一个明显不同的cAMP通路。RXFP1–信号复合体是一种更高阶的蛋白复合物，能促进受体对原子级摩尔(attomolar)浓度肽类的敏感性，有组成性活性，对G蛋白和 $\beta$ -抑制蛋白( $\beta$ -arrestins)有双偶合作用，并显示有松弛素诱导的浓度差异性激动作用(concentration-biased agonism)。以GPCR为中心的信号复合体的特异性定向形成可以对cAMP进行更大程度的时空控制，因而能对这个普遍存在的第二信使的广阔生理学范畴作出合理的解释。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01470.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01470.x>

## Biased signalling and allosteric machines: new vistas and challenges for drug discovery

### 偏倚信号和变构机理：药物发现的新远景和新挑战

Terry P Kenakin

*Department of Pharmacology, University of North Carolina, Chapel Hill, North Carolina, USA*

七次跨膜受体(7TMRs)是自然的原型变构蛋白，被用来在一个位置与分子结合，然后改变形状去影响另一个位置的另一个分子结合。本文旨在描述药理学中观察到的各种7TMR行为（即第三方变构，受体寡聚化，偏倚激动）。在考虑了这些被调节因子、导管和客体界定为以载体形式参与的主体后，这些活性全都可以通过一个由Ehlert变构模型和Black/Leff操作模型组成的简单功能性变构模型来描述。本文将展示该模型如何生成参数，使之能描述所有通过7TMR变构相互作用而发挥作用的配体或蛋白的活性特征。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01749.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01749.x>

## Behind the curtain: cellular mechanisms for allosteric modulation of calcium-sensing receptors

### 拉开帘幕看真相：钙敏感受体变构调节的分子机制

Alice Cavanaugh<sup>1</sup>, Ying Huang<sup>2</sup> and Gerda E Breitwieser<sup>1</sup>

*<sup>1</sup>Weis Center for Research, Geisinger Clinic, Danville, PA, USA, and <sup>2</sup>Cancer Drug Research Laboratory, McGill University/Royal Victoria Hospital, Montreal, QC, Canada*

钙敏感受体(CaSR)对调节全身钙稳态有不可或缺的作用。CaSR表达水平改变或突变会引起钙运作相关疾病。CaSR受内源性变构调节因子和变构药的调节，包括美国食品和药品管理局批准的变构激动剂盐酸西那卡塞(Cinacalcet HCl; Sensipar)。近期有研究表明，变构调节剂不但能改变质膜定位的CaSR功能，也能调节内质网的CaSR稳定性。我们借这篇短小的综述总结了当前对膜渗透性变构激动剂在CaSR共翻译稳定中所起作用的理解，重点讨论了非膜渗透性变构药物的一些附加和间接的信号依赖性作用。总的来说，这些研究表明变构药能作用于多种细胞器控制受体的丰度(abundance)并控制其功能，药物的疏水性可使质膜和细胞内细胞器对CaSR丰度和信号的相对作用出现偏差。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01403.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01403.x>

## The orexin receptor OX<sub>1</sub>R in colon cancer: a promising therapeutic target and a new paradigm in G protein-coupled receptor signalling through ITIMs

### 结肠癌中的食欲素受体OX<sub>1</sub>R：潜在的治疗靶点和通过ITIMs的G蛋白偶联受体信号新范式

Marc Laburthe<sup>1,2</sup> and Thierry Voisin<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>INSERM, U773, Centre de Recherche Biomédicale Bichat Beaujon CRB3, Paris, France, and <sup>2</sup>Université Paris Diderot, Paris, France

最近，七螺旋食欲素受体1(OX<sub>1</sub>R)出现了令人兴奋的一面：研究显示它能驱使人结肠癌细胞系发生细胞凋亡。我们在本文中对结肠直肠癌中与OX<sub>1</sub>R作用相关的近期发现和这种G蛋白偶联受体出人意料的作用机制进行了综述。OX<sub>1</sub>R在原发性结肠直肠肿瘤进程的每一步和局部（淋巴结）或远处（肝、肺）转移之后都是异常表达的。正常的结肠上皮细胞中没有检测到OX<sub>1</sub>R。以食欲素处理培养中的人结肠癌细胞能大大提高细胞凋亡，继而减少细胞生长，包括对5-氟尿嘧啶（化疗中最常用的药物）有耐药性的细胞的生长。当人结肠癌细胞异种移植于裸鼠时，食欲素给药会使肿瘤生长急剧放缓，甚至逆转已经形成的肿瘤的发展。因此，OX<sub>1</sub>R激动剂可能是结肠癌治疗的新候选药。激活OX<sub>1</sub>R可以通过Gq蛋白导致细胞凋亡，但是不依赖于磷脂酶C的经典Gαq激活。事实上，是Gq释放的βγ二聚体通过刺激Src酪氨酸激酶起了关键性作用。这导致了OX<sub>1</sub>R中两个免疫受体酪氨酸相关的抑制性基序(ITIM)磷酸化及此后OX<sub>1</sub>R对酪氨酸磷酸酶SHP-2的募集。下游信号包括线粒体中的细胞色素c释放，及caspase-3和caspase-7的激活。ITIMs在OX<sub>1</sub>R驱动性细胞凋亡中的作用可以说是G蛋白偶联受体信号的一个新范式。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01510.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01510.x>

## Lifting the lid on GPCRs: the role of extracellular loops

### 掀起GPCRs的盖头来：细胞外环的作用

M Wheatley<sup>1</sup>, D Wootten<sup>2,3</sup>, MT Conner<sup>4</sup>, J Simms<sup>2,3</sup>, R Kendrick<sup>1</sup>, RT Logan<sup>1</sup>, DR Poyner<sup>4</sup> and J Barwell<sup>4</sup>

<sup>1</sup>School of Biosciences, University of Birmingham, Birmingham, UK, <sup>2</sup>Drug Discovery Biology Laboratory, Monash Institute of Pharmaceutical Sciences, Monash University, Parkville, Victoria, Australia, <sup>3</sup>Department of Pharmacology, Monash University, Parkville, Victoria, Australia, and <sup>4</sup>School of Life and Health Sciences, Aston University, Aston Triangle, Birmingham, UK

GPCRs有一个连接细胞内环和细胞外环(ECL)的相同七跨膜螺旋结构(TMs)。由于它们处于G蛋白相互作用部位的外周，有人认为ECL的部分可能仅仅只是与受体螺旋束中重要的TMs连接。然而，近年出现的强有力的证据表明，ECLs在许多根本的GPCR功能方面有至关重要的作用，这些证据得到了新近从机械论角度为我们打开视野的GPCR晶体结构的支持。本文将对当前所理解的ECLs在配体结合和A、B家族GPCRs激活及调节中的重要作用进行综述。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01629.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01629.x>



## Mechanisms of rapid opioid receptor desensitization, resensitization and tolerance in brain neurons

### 脑神经元中的阿片类受体快速脱敏、复敏及其耐药机制

Vu C Dang<sup>1</sup> and MacDonald J Christie<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Psychiatry, University of California, San Francisco, CA, USA and <sup>2</sup>Brain & Mind Research Institute, University of Sydney, NSW, Australia

作用于 $\mu$ -阿片类受体(MOR)的激动剂是非常有效的镇静剂,但是长期或反复暴露会导致耐药性。人们为寻找即有良好镇痛作用又能避免致耐药性相关信号事件的新型阿片类激动剂进行了不懈的努力。 $\mu$ -阿片类激动剂与下游信号机制差异性结合。有一些激动剂,例如脑啡肽类,D-Ala(2),N-Me-Phe(4),Gly(5)-ol]-enkephalin(DAMGO),美沙酮(methadone)和舒芬太尼(sufentanyl),能有效介导G蛋白和效应子偶合,及触发MOR调节作用,包括MOR磷酸化、 $\beta$ -抑制蛋白( $\beta$ -arrestins)结合、受体内吞和循环等。相比之下,吗啡和密切相关的生物碱类能介导有效的MOR-效应子偶合,但是很难触发受体调节作用。已经有几个模型认为各种阿片类的不同MOR调节作用与它们容易引起耐药性的倾向有关。它们大部分是基于这样的信条,即 $\beta$ -抑制蛋白-2( $\beta$ arr-2)结合会导致MOR脱敏和/或MOR内吞和循环是受体复敏的必要条件。本综述将根据最近出现的一些表明MOR脱敏和复敏不需要内吞作用的证据对以上部分观点进行检验。近期来自阿片类给药动物的证据也表明,MOR-效应子偶合障碍至少在一定程度上是受脱敏作用增强及似乎有 $\beta$ arr-2依赖性的复敏缺陷的驱使的。更好地理解阿片类长期暴露如何改变受体的调节机制,有助于开发出耐药性小但疗效又好的镇静剂。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01482.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01482.x>

## Regulation of GPCR activity, trafficking and localization by GPCR-interacting proteins

### GPCR相互作用蛋白对GPCR活性、转运和定位的调节

Ana C Magalhaes<sup>1,2</sup>, Henry Dunn<sup>1,2</sup> and Stephen SG Ferguson<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>J. Allyn Taylor Centre for Cell Biology, Molecular Brain Research Group, Robarts Research Institute, London, ON, Canada, and <sup>2</sup>The Department of Physiology & Pharmacology, the University of Western Ontario, London, ON, Canada

G蛋白偶联受体(GPCRs)是最大的整合膜蛋白家族,它们首先被确定为能通过异三聚体G蛋白偶联调节各种效应蛋白来调控细胞功能的受体蛋白。现在GPCRs已被公认可以与无数蛋白相互作用,这些蛋白不但能减少它们的信号而且能使这些受体与异三聚体G蛋白非依赖性信号通路偶合。此外,细胞内和跨膜的蛋白均与GPCRs相关,能调节它们在内质网中的加工、向细胞表面转运、质膜微结构域区室化、细胞内吞作用和细胞内膜区室之间的转运等。本综述将对 $\beta$ -抑制蛋白、受体活性修饰蛋白(RAMPS)、G蛋白信号调节因子(RGS)、GPCR相关分选蛋白(GASPs)、Homer蛋白、小GTP酶、PSD95/Disc Large/Zona Occludens(PDZ)、树突棘素(spinophilin)、蛋白质磷酸酶、钙调蛋白、视神经蛋白(optineurin)和有GPCRs相互作用蛋白的Src同源区3(SH3)的功能性后果进行概述。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01552.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01552.x>

## Corticosteroid-induced gene expression in allergen-challenged asthmatic subjects taking inhaled budesonide

### 过敏原激发的哮喘受试者应用吸入性布地奈德时的皮质激素诱导性基因表达

MM Kelly<sup>1</sup>, EM King<sup>1</sup>, CF Rider<sup>1</sup>, C Gwozd<sup>1</sup>, NS Holden<sup>1</sup>, J Eddleston<sup>2</sup>, B Zuraw<sup>2</sup>, R Leigh<sup>1</sup>, PM O'Byrne<sup>3</sup> and R Newton<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Airways Inflammation Research Group, Institute of Infection, Immunity and Inflammation, Faculty of Medicine, University of Calgary, Calgary, AB, Canada, <sup>2</sup>Allergy and Immunology Section, University of California, San Diego School of Medicine, La Jolla, CA, USA, and <sup>3</sup>Firestone Institute for Respiratory Health, St. Joseph's Hospital and the Department of Medicine, McMaster University, Hamilton, ON, Canada

**背景和目的：**吸入性布地奈德(ICS)奠定了哮喘药物治疗的基础。它通过糖皮质激素受体(GR)产生作用，能减少炎症基因表达。虽然这往往要归因于GR对炎症基因转录的直接抑制性作用，但是布地奈德也能体外诱导抗炎基因的表达。目前还没有资料支持ICS用药的哮喘患者中存在这种作用，因此本研究在特异性哮喘受试者中评估ICS是否能诱导抗炎基因表达。

**实验方法：**对应用吸入性布地奈德或安慰剂的过敏原激发特异性哮喘受试对象的支气管活检运用即时逆转录酶-PCR技术，针对以下皮质激素诱导基因进行基因表达分析（前面为正式基因符号，括号中为别名）：TSC22D3[糖皮质激素诱导的亮氨酸拉链(GILZ)]，双特异性磷酸酶-1（MAPK磷酸酶-1）——两者均为抗炎效应子；FKBP5 [FK506结合蛋白51(FKBP51)]——GR功能调节因子。在分析基因表达之前，对培养的肺上皮细胞和平滑肌细胞也以皮质激素进行处理。

**关键结果：**与安慰剂组相比，布地奈德给药受试者GILZ和FKBP51的mRNA表达被显著提高。布地奈德也能提高人上皮细胞和平滑肌细胞培养中的GILZ表达。支气管活检免疫染色揭示了哮喘受试者气道上皮细胞和平滑肌细胞的GILZ表达。

**结论与启示：**应用吸入性布地奈德使过敏原激发哮喘受试者中由皮质激素诱导的基因GILZ和FKBP51的表达被上调。因此，在评估ICS作用的时候，还应当考虑皮质激素诱导基因的生物学效应。能提高或降低GR依赖性转录的治疗模式将对皮质激素的药效产生相应影响。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01620.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01620.x>

# Ketamine-induced ventricular structural, sympathetic and electrophysiological remodelling: pathological consequences and protective effects of metoprolol

## 氯胺酮诱导的心室结构、交感神经和电生理学重构：美托洛尔的病理后果和保护作用

Y Li<sup>1</sup>, J Shi<sup>1</sup>, BF Yang<sup>2</sup>, L Liu<sup>1</sup>, CL Han<sup>1</sup>, WM Li<sup>1</sup>, DL Dong<sup>2</sup>, ZW Pan<sup>2</sup>, GZ Liu<sup>1</sup>, JQ Geng<sup>1</sup>, L Sheng<sup>1</sup>, XY Tan<sup>1</sup>, DH Sun<sup>1</sup>, ZH Gong<sup>1</sup> and YT Gong<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Cardiovascular Department, the First Clinical Hospital and <sup>2</sup>Department of Pharmacology and Bio-pharmaceutical Key Laboratory of Heilongjiang Province and State, Harbin Medical University, Harbin, China

**背景和目的：**越来越多的证据表明，长期滥用氯胺酮(ketamine)确实会损害心脏和提高猝死风险。本研究的目的是探讨氯胺酮的心脏毒性和美托洛尔(metoprolol)的保护作用。

**实验方法：**将大鼠和兔分成对照组、氯胺酮组、美托洛尔单药组和氯胺酮加美托洛尔组。大鼠连续应用氯胺酮（40毫克/千克/天，腹腔注射）和美托洛尔（20毫克/千克/天，口服）12周，兔连续应用8周。评估心脏功能、电生理紊乱、心肌胶原、心肌细胞凋亡和重构相关蛋白。

**关键结果：**氯胺酮给药兔的左心室射血分数降低，心室传导速度减慢，对室性心律失常易感性加强。美托洛尔能预防这些病理生理学变化。氯胺酮给药大鼠组的心肌胶原容积分数和凋亡细胞数量高于对照组动物；与美托洛尔联合应用后，这些作用可被预防。多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶-1、细胞凋亡诱导因子和激活B细胞的NF- $\kappa$ B轻链增强子表达水平在氯胺酮处理后全都一致升高，而在应用美托洛尔后又急剧降低。此外，氯胺酮还能增强交感芽生(sympathetic sprouting)，表现为生长相关蛋白43和酪氨酸的TH表达增加。氯胺酮的这些作用可被美托洛尔预防。

**结论与启示：**长期应用氯胺酮可以导致显著的心室心肌细胞凋亡、纤维化和交感生芽，改变心脏的电生理性质，提高其对可致心脏性猝死的恶性心律失常的易感性。美托洛尔能防止氯胺酮的心脏毒性，表明它是一种潜在的新治疗药。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01635.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01635.x>

Different *in vitro* and *in vivo* profiles of substituted  
3-aminopropylphosphinate and 3-aminopropyl(methyl) phosphinate  
GABA<sub>B</sub> receptor agonists as inhibitors of transient lower oesophageal  
sphincter relaxation

以取代3-氨基丙基次磷酸盐和氨基丙基（甲基）次磷酸盐GABA<sub>B</sub>受体  
激动剂为短暂性下食管括约肌舒张抑制剂的不同体外和体内特征

A Lehmann<sup>1</sup>, M Antonsson<sup>1</sup>, A Aurell-Holmberg<sup>1</sup>, LA Blackshaw<sup>2</sup>, L Brändén<sup>1</sup>, T Elebring<sup>1</sup>,  
J Jensen<sup>1</sup>, L Kärrberg<sup>1</sup>, JP Mattsson<sup>1</sup>, K Nilsson<sup>1</sup>, SS Oja<sup>3</sup>, P Saransaari<sup>4</sup> and S von Unge<sup>1</sup>

<sup>1</sup>AstraZeneca R&D, Mölndal, Sweden, and <sup>2</sup>Nerve Gut Research Laboratory, Hanson Institute, Department of Gastroenterology and Hepatology, Royal Adelaide Hospital, and University of Adelaide, South Australia, Australia, and

<sup>3</sup>Department of Paediatrics, Tampere University Hospital, Finland, and <sup>4</sup>Brain Research Center, Medical School, University of Tampere, Finland

**背景和目的：**胃食管反流主要是由于短暂性下食管括约肌舒张(TLOSR)引起的，刺激GABA<sub>B</sub>受体可以抑制TLOSR。Lesogaberan比巴氯芬的中枢神经系统(CNS)副作用小，这与它对GABA转运蛋白(GAT)的亲合性有关，因为GAT作用能减少对中枢GABA<sub>B</sub>受体的刺激作用。为了理解lesogaberan（3-氨基丙基次磷酸）和相应的3-丙氨基丙基（甲基）次磷酸类似物的结构-活性关系，我们在不同的体外和体内模型中对这些酸类代表进行了比较。

**实验方法：**从GABA<sub>B</sub>激动作用的角度，体外描述这些化合物的特性。分别利用大鼠脑膜和脑片评估GATs结合和细胞摄取。测定狗中的TLOSR，小鼠和大鼠评估的CNS副作用为体温过低。

**关键结果：**3-氨基丙基次磷酸能抑制TLOSR，治疗指数优于3-氨基丙基（甲基）次磷酸。这种差异很可能与前者（但不是后者）在脑细胞中不同的GAT介导性摄取有关。与之一致的是，3-氨基丙基（甲基）次磷酸即使是给大鼠侧脑室注射情况下，产生体温降低作用的效力也强得多。

**结论与启示：**我们发现，就TLOSR抑制而言，3-氨基丙基次磷酸比3-氨基丙基（甲基）次磷酸的治疗窗有所拓宽，这很可能与前者的神经元细胞摄取有机械相关性，但与后一组化合物无关。这些发现为我们提供了一个平台，去发现新型GABA<sub>B</sub>受体激动剂，治疗胃食管反流病和选择性外周GABA<sub>B</sub>受体激动可能发挥治疗作用的其它疾病。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01682.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01682.x>

# Cannabinoid CB<sub>2</sub> receptors modulate ERK-1/2 kinase signalling and NO release in microglial cells stimulated with bacterial lipopolysaccharide

## 大麻素类CB<sub>2</sub>受体调节细菌脂多糖刺激小胶质细胞中的ERK-1/2激酶信号和一氧化氮释放

Stefania Merighi<sup>1</sup>, Stefania Gessi<sup>1</sup>, Katia Varani<sup>1</sup>, Carolina Simioni<sup>1</sup>, Debora Fazzi<sup>1</sup>, Prisco Mirandola<sup>2</sup> and Pier Andrea Borea<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Clinical and Experimental Medicine, Pharmacology Section and Interdisciplinary Center for the Study of Inflammation, University of Ferrara, Via Fossato di Mortara, Ferrara, Italy, and <sup>2</sup>Department of Human Anatomy, Pharmacology and Forensic Medicine, Institute of Normal Human Anatomy, Ospedale Maggiore, University of Parma, Parma, Italy

**背景和目的：**大麻素类(CB)受体激动剂有作为慢性免疫炎症性疾病抗炎药的潜在用处。在本研究中，我们描述了静止和脂多糖(LPS)刺激小鼠小胶质细胞中受CB<sub>2</sub>受体影响的信号转导通路。

**实验方法：**检测合成性CB<sub>2</sub>受体配体JWH-015对MAPKs磷酸化和一氧化氮(NO)生成的作用。

**关键结果：**JWH-015刺激CB<sub>2</sub>受体后激活了静止小鼠小胶质细胞中的JNK-1/2和ERK-1/2。此外，CB<sub>2</sub>受体激活在LPS刺激小胶质细胞到15分钟时，能提高p-ERK-1/2的水平。奇怪的是30分钟后，LPS和JWH-015的应用都能使升高的p-ERK-1/2水平降低。一氧化氮合酶抑制剂L-NAME能阻断JWH-015下调LPS诱导p-ERK升高的能力，这表明CB<sub>2</sub>受体激活通过NO能降低LPS对ERK-1/2磷酸化的作用。第30分钟时，JWH-015提高了LPS诱导的NO释放；4小时后CB<sub>2</sub>受体刺激产生了抑制作用。JWH-015的所有作用都可被CB<sub>2</sub>受体拮抗剂AM 630显著阻断，由于siRNA对CB<sub>2</sub>受体表达的抑制作用能消除JWH-015的作用，这表明JWH-015的作用是由CB<sub>2</sub>受体激活特异性介导的。

**结论与启示：**我们的研究结果表明，刺激CB<sub>2</sub>受体能激活MAPK通路，但是第二种刺激物的出现会阻断MAPK信号转导，抑制促炎性LPS诱导的NO生成。由此可见，CB<sub>2</sub>受体激动剂可能提高被激活小胶质细胞中的抗炎治疗反应。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01673.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01673.x>



# A novel fluorescent histamine H<sub>1</sub> receptor antagonist demonstrates the advantage of using fluorescence correlation spectroscopy to study the binding of lipophilic ligands

## 一个新型荧光组胺H<sub>1</sub>受体拮抗剂显示了利用荧光关联谱仪研究亲脂性配体结合的优势

Rachel H Rose, Stephen J Briddon and Stephen J Hill

*Institute of Cell Signalling, School of Biomedical Sciences, University of Nottingham, Nottingham, UK*

**背景和目的：**荧光配体有助于研究单细胞和个体受体水平的配体-受体相互作用。在本研究中，我们描述了一种新型荧光组胺H<sub>1</sub>受体拮抗剂(mepyramine-BODIPY630-650)，并利用它来监测组胺H<sub>1</sub>受体的膜扩散。

**实验方法：**在CHO-K1细胞中瞬时表达与黄色荧光蛋白(YFP)融合的人组胺H<sub>1</sub>受体。利用共聚焦显微镜确定mepyramine-BODIPY630-650与受体的结合时程。此外，运用荧光关联谱仪(FCS)直接(利用YFP荧光)和在拮抗剂结合状态(利用mepyramine-BODIPY630-650)描述细胞膜中H<sub>1</sub>受体的扩散系数。

**关键结果：**Mepyramine-BODIPY630-650是组胺H<sub>1</sub>受体的高亲和性拮抗剂。共聚焦显微镜除检测到显著的荧光配体细胞内摄取外，还发现有特异性膜结合。然而，FCS能够量化膜内的受体特异性结合和拮抗剂-H<sub>1</sub>受体-YFP复合物的扩散系数，显著慢于利用YFP直接测定的结果。FCS也检测到mepyramine-BODIPY630-650与HeLa细胞中内源性H<sub>1</sub>受体的特异性结合。

**结论与启示：**Mepyramine-BODIPY630-650是一种利用共聚焦显微镜定位受体H<sub>1</sub>的有用工具。不过它在结合FCS一起应用时可以量化膜上的配体结合，并能在没有显著漂白作用时确定受体扩散。最后一点是，这些方法可以被推广到HeLa细胞中内源性表达的无标签受体。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01640.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01640.x>

## Structure-activity relationships of vanilloid receptor agonists for arteriolar TRPV1

### 小动脉TRPV1香草素受体的结构活性关系

Á Czikora<sup>1</sup>, E Lizanecz<sup>1</sup>, P Bakó<sup>1</sup>, I Rutkai<sup>1</sup>, F Ruzsnavszky<sup>2</sup>, J Magyar<sup>2</sup>, R Pórszász<sup>3</sup>, T Kark<sup>3</sup>, A Facskó<sup>4</sup>, Z Papp<sup>1,5</sup>, I Édes<sup>1,5</sup> and A Tóth<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup>*Division of Clinical Physiology, Institute of Cardiology;* <sup>2</sup>*Department of Physiology,* <sup>3</sup>*Department of Pharmacology and Pharmacotherapy, Institute of Pharmacology,* <sup>4</sup>*Department of Ophthalmology,* and <sup>5</sup>*Research Centre for Molecular Medicine, Medical and Health Science Center, University of Debrecen, Debrecen, Hungary*

**背景和目的：**瞬时受体电位香草酸亚型1 (TRPV1)在通过各种充满痛苦的刺激激活感觉神经元时起了作用。然而，影响微血管直径的功能性TRPV1也表达于外周动脉中，我们在本研究中尝试对该受体的特点进行描述。

**实验方法：**利用擦眼试验(eye wiping assay)测定大鼠的感觉神经元TRPV1激活。确定大鼠和野生型或TRPV1<sup>-/-</sup>小鼠离体、加压的骨骼肌小动脉中和狗离体平滑肌细胞中的TRPV1介导平滑肌特异性反应(小动脉直径，细胞内钙离子变化)。测定TRPV1激动剂在大鼠离体骨骼肌动脉中的血管药理学(强度，功效，作用和受体脱敏动力学)。

**关键结果：**辣椒素诱发离体动脉的收缩反应，与去甲肾上腺素介导的相似，该反应未见于TRPV1敲除小鼠动脉中，并能被TRPV1拮抗剂AMG9810完全抑制。辣椒素能提高小动脉壁和离体平滑肌细胞中的细胞内钙离子浓度。在擦眼试验中虽然所有TRPV1激动剂都能增加反应次数(感觉神经元激活)，但是有的诱发了相同的血管收缩反应(MSK-195和JYL-79)，有的对血管收缩没有作用(resiniferatoxin和JYL-273)。所有激动剂(辣椒素例外)在最大剂量时都能诱导小动脉TRPV1的完全脱敏(快速耐药性)。对部分激动剂JYL-1511的反应表明，TRPV1激活10%就足以诱导血管的快速耐药性而不激活感觉神经元。

**结论与启示：**大鼠小动脉TRPV1的药理学特性与位于神经元的TRPV1药理学特性不同。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01645.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01645.x>

## Ursolic acid induces apoptosis in human leukaemia cells and exhibits anti-leukaemic activity in nude mice through the PKB pathway

### 熊果酸能诱导人白血病细胞凋亡并通过PKB通路在裸鼠中展现抗白血病活性

Ning Gao<sup>1,2</sup>, Senping Cheng<sup>2</sup>, Amit Budhraj<sup>2</sup>, Ziyi Gao<sup>2</sup>, Jieping Chen<sup>3</sup>, E-Hu Liu<sup>1</sup>, Cheng Huang<sup>2</sup>, Deying Chen<sup>1</sup>, Zailin Yang<sup>3</sup>, Qun Liu<sup>4</sup>, Ping Li<sup>4</sup>, Xianglin Shi<sup>2</sup> and Zhuo Zhang<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmacognosy, College of Pharmacy, 3rd Military Medical University, Chongqing, China; <sup>2</sup>Graduate Center for Toxicology, College of Medicine, University of Kentucky, Lexington, Kentucky; <sup>3</sup>Department of Hematology, Southwest Hospital, 3rd Military Medical University, Chongqing, China; <sup>4</sup>Key Laboratory of Modern Chinese Medicines (China Pharmaceutical University), Ministry of Education, Nanjing, China

**背景和目的：**熊果酸在中医上被广泛用作抗白血病药。我们在本研究中针对熊果酸对caspase激活、Mcl-1下调和应诱导性信号通路（如PKB和JNK）干扰的作用，探讨其诱导人白血病细胞凋亡的能力。

**实验方法：**以熊果酸处理白血病细胞，然后评估细胞凋亡、caspase激活、PKB和JNK信号通路。通过异种移植小鼠模型评估熊果酸的抗肿瘤活性。

**关键结果：**熊果酸以剂量和时间依赖性方式诱导了人白血病细胞凋亡，这个作用与caspase激活、Mcl-1下调和伴随JNK激活的PKB失活相关。一个有组成性活性的PKB结构对PKB的强制激活防止了熊果酸介导的JNK激活、Mcl-1下调、caspase激活和细胞凋亡。相反，熊果酸的致死性被PI3激酶抑制剂LY294002增强。用药理学或基因学方法（例如siRNA）干扰JNK通路后可以使熊果酸诱导的细胞凋亡减少。此外，熊果酸介导的肿瘤生长体内抑制作用与细胞凋亡、PKB失活和JNK激活相关。

**结论与启示：**综上所述，这些发现显示了熊果酸诱导人白血病细胞凋亡的分层模型，熊果酸能诱导PKB失活，导致JNK激活，最后引起Mcl-1下调、caspase激活和细胞凋亡。这些发现表明，干扰PKB/JNK通路是一个对抗恶性血液病的治疗新策略。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01684.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01684.x>

## Antiplatelet and antithrombotic effect of F 16618, a new thrombin proteinase-activated receptor-1 (PAR1) antagonist

### 新型凝血酶蛋白酶激活受体-1(PAR1)拮抗剂—F 16618—的抗血小板和抗血栓形成作用

M Dumas<sup>1,2</sup>, F Nadal-Wollbold<sup>3</sup>, P Gaussem<sup>1,2,4</sup>, M Perez<sup>3</sup>, T Mirault<sup>1,2,4</sup>, R Létienne<sup>3</sup>, T Bourbon<sup>3</sup>, F Grelac<sup>1,2</sup>, B Le Grand<sup>3</sup> and C Bachelot-Loza<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Inserm UMR S 765, Faculté de Pharmacie, Paris, France, <sup>2</sup>Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Paris, France, <sup>3</sup>Centre de Recherche Pierre Fabre, 17, Avenue Jean Moulin, Castres cedex, France, and <sup>4</sup>AP-HP, Hôpital Européen Georges Pompidou, Service d'Hématologie Biologique, Paris, France

**背景和目的：**目前正在研发有动脉硬化性血栓形成并发症预防潜力的抗血栓形成新药，靶向斑块生长相关血小板和其它细胞上的受体。本研究的目的是考查新型非肽类PAR1（凝血酶受体）拮抗剂F 16618的抗血小板作用。

**实验方法：**利用基于阻抗的多电极血小板聚集测试仪和光学血小板聚集测试仪分别在全血和洗涤血小板中体外考查F 16618对人血小板聚集的抑制作用。利用ROTEM血栓弹力图仪和血小板功能分析仪PFA-100分析F 16618对全血止血的作用（凝块参数）。运用豚鼠动脉栓塞模型体内研究其对血栓形成的作用。

**关键结果：**F 16618能体外抑制PAR1激动肽（SFLLR肽）诱导的洗涤血小板聚集。该作用有浓度依赖性，并显示有竞争性抑制特征。洗涤血小板聚集和凝血酶诱导的P-选择素表达被浓度为10  $\mu$ M的F 16618显著抑制。在全血实验中，20  $\mu$ M的F 16618抑制了49%的SFLLR诱导的血小板聚集。相反，它对止血没有作用。在豚鼠颈动脉血栓形成实验中，0.32 mg/kg的F 16618使闭塞时间延长了一倍。

**结论与启示：**研究显示F 16618有强烈的体内抗血栓形成活性和中度体外抗血小板作用。这些作用与生理性止血的主要作用不相关，因此该分子是很好的抗血小板候选药，可以单独应用，也可以与现有疗法联合应用。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01668.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01668.x>

# Identification of drugs and drug metabolites as substrates of multidrug resistance protein 2 (MRP2) using triple-transfected MDCK-OATP1B1-UGT1A1-MRP2 cells

## 利用转染三次的MDCK-OATP1B1-UGT1A1-MRP2细胞鉴定多药耐药蛋白2(MRP2)底物的药物和药物代谢产物

C Fahrmayr, J König, D Auge, M Mieth and MF Fromm

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

**背景和目的：**肝摄取转运蛋白[例如有机阴离子转运多肽1B1 (OATP1B1)]、药物代谢酶[例如尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶1A1 (UGT1A1)]和外排泵(例如MRP2)的协调活性是药物处置的关键性决定因素。然而关于完整细胞系统中人MRP2对药物(如ezetimibe, etoposide)及其葡萄糖醛酸化代谢物转运的资料非常有限。

**实验方法：**我们利用最新确定的转染三次的MDCK-OATP1B1-UGT1A1-MRP2细胞单层和MDCK对照细胞,即单转染(OATP1B1)和双转染(OATP1B1-UGT1A1, OATP1B1-MRP2)的MDCK细胞,研究基底室中应用ezetimibe或etoposide后的细胞内浓度和跨细胞转运。

**关键结果：**MDCK-OATP1B1-UGT1A1-MRP2三次转染细胞中的ezetimibe细胞内积聚显著少于所有其它细胞系。MDCK-OATP1B1-UGT1A1-MRP2细胞单层顶室中发现的ezetimibe葡萄糖醛酸量大大多于所有其它细胞系。利用HEK细胞确定依托泊甙(etoposide)是OATP1B1的底物。依托泊甙等效物(即母体化合物加代谢物)的细胞内浓度仅在很小程度上受有或无OATP1B1/UGT1A1/MRP2的影响。相反,两个表达MRP2的细胞系单层(MDCK-OATP1B1-MRP2, MDCK-OATP1B1-UGT1A1-MRP2)中的依托泊甙等效物顶室积聚水平都显著高于单转染(OATP1B1)和对照细胞系。

**结论与启示：**Ezetimibe葡萄糖醛酸是人MRP2的底物。此外,依托泊甙是MRP2的底物,并且很可能其葡萄糖醛酸也是MRP2的底物。这些资料证明了转运蛋白介导的摄取,II期代谢,和与药物处置有关的肮脏蛋白输出之间的功能性相互作用。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01672.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01672.x>



## Predicting the emetic liability of novel chemical entities: a comparative study

### 预测新化学实体的致呕吐倾向：一项比较研究

Nathalie Percie du Sert<sup>1,2</sup>, Anthony M Holmes<sup>1</sup>, Rob Wallis<sup>3</sup> and Paul LR Andrews<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*The National Centre for the Replacement, Refinement and Reduction of Animals in Research, London, UK*, <sup>2</sup>*Division of Biomedical Sciences, St George's University of London, London, UK*, and <sup>3</sup>*Pfizer Drug Safety Research and Development, Groton, CT, USA*

**背景和目的：**呕吐是一种多系统反射，对它的研究通常采用体内模型。本研究旨在比较催吐化合物在各物种中引起的不同反应，并了解狗、雪貂和大鼠是否都对人类有相同的预测性。

**实验方法：**从PubMed确定相关发表物，进行系统综述。文献检索限定为4个物种（即人，狗，雪貂，大鼠）和代表各种呕吐诱导机制的10种化合物（阿朴吗啡，顺铂，胆囊收缩素八肽，硫酸铜，环磷酰胺，吐根，氯化锂，吗啡，烟碱，咯利普兰）。

**关键结果：**综述了1046项发表物，其中的311项被采纳，其余文章被排除的主要理由是没有定量资料。按发生率、强度或潜伏期提取有关呕吐或异食(pica)的资料。所有3种动物都被确定有呕吐倾向，但发现剂量敏感性存在种间差异。

**结论与启示：**这些结果表明，实验室的常见物种（例如大鼠）中能可靠地鉴定致吐倾向。不过，要评估呕吐反应的特征，没有一个物种能普遍预测致吐倾向，对物种的选择应该根据被研究化合物类型做出明智决定。本研究还确定了呕吐研究实施和报告的相关局限性，最主要的局限是人和动物资料缺乏可比的结局测定，和人类资料在公共领域中的难获得性。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01669.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01669.x>

## Inhibitory effect of bufalin and cinobufagin on steroidogenesis via the activation of ERK in human adrenocortical cells

### 蟾毒灵和华蟾酥毒基通过人肾上腺皮质细胞中的ERK激活对甾类生成的抑制作用

Mei-Mei Kau<sup>1</sup>, Jiing-Rong Wang<sup>2</sup>, Shiow-Chwen Tsai<sup>3</sup>, Ching-Han Yu<sup>4</sup> and Paulus S Wang<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Center of General Education, National Taipei University of Nursing and Health Sciences, Taipei, Taiwan, <sup>2</sup>Department of Pathology and Laboratory Medicine, Shin Kong Wu Ho-Su Memorial Hospital, Taipei, Taiwan, <sup>3</sup>Graduate Institute of Transition and Leisure Education for Individuals with Disabilities, Taipei Physical Education College, Taipei, Taiwan, <sup>4</sup>Department of Physiology, School of Medicine, Chung Shan Medical University, Taichung, Taiwan, and <sup>5</sup>Department of Physiology, School of Medicine, National Yang-Ming University, Taipei, Taiwan

**背景和目的：**蟾毒灵和华蟾酥毒基有强心剂和利钠利尿剂的活性。本研究旨在评估蟾毒灵和华蟾酥毒基对醛固酮和皮质醇分泌的作用和它们在人肾上腺皮质细胞(NCI-H295)中的作用机制。

**实验方法：**以蟾毒灵或华蟾酥毒基培养H295细胞，同时应用或不用血管紧张素II(Ang II)、毛喉素、8-Br-cAMP、肾上腺酮或脱氧皮质醇。利用MEK的抑制剂(U0126)研究ERK1/2的作用。运用EMSA方法分析转录因子即甾体生成因子1(SF-1)与甾体合成急性调节(StAR)基因启动子的结合。

**关键结果：**蟾毒灵和华蟾酥毒基可显著抑制基础、Ang II刺激、毛喉素刺激或8-Br-cAMP刺激的醛固酮和皮质醇分泌，及肾上腺酮向醛固酮和脱氧皮质醇向皮质醇的转化。蟾毒灵和华蟾酥毒基也能抑制StAB蛋白表达和SF-1向StAB基因启动子的结合。二者都能提高ERK1/2的磷酸化水平；U0126完全能消除蟾毒灵和华蟾酥毒基对H295细胞中ERK1/2的这些抑制作用。此外，U0126还逆转了蟾毒灵和华蟾酥毒基对StAB蛋白表达和对SF-1向StAB基因启动子结合的抑制作用。不过U0126没有完全逆转它们对醛固酮和皮质醇释放的抑制作用。

**结论与启示：**蟾毒灵和华蟾酥毒基对醛固酮和皮质醇甾类生成的抑制作用与醛固酮合成酶和11 $\beta$ -羟化酶的抑制，及通过H295细胞中的ERK1/2磷酸化对StAB蛋白表达和SF-1向StAB启动子结合的抑制作用相关。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01671.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01671.x>

## Roflumilast inhibits the release of chemokines and TNF- $\alpha$ from human lung macrophages stimulated with lipopolysaccharide

### 罗氟司特抑制脂多糖激发的人肺巨噬细胞中的趋化因子和TNF- $\alpha$ 释放

A Buenestado<sup>1</sup>, S Grassin-Delye<sup>1</sup>, F Guitard<sup>1</sup>, E Naline<sup>1</sup>, C Faisy<sup>1,2</sup>, D Israël-Biet<sup>3</sup>, E Sage<sup>4</sup>, JF Bellamy<sup>5</sup>, H Tenor<sup>6</sup> and P Devillier<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratory of Pulmonary Pharmacology UPRES EA220, Foch Hospital, University Versailles Saint-Quentin, Suresnes, France, <sup>2</sup>Medical Intensive Care Unit, Georges Pompidou European Hospital, Paris, France, <sup>3</sup>Department of Pneumology University Paris-Descartes, APHP, Georges Pompidou European Hospital, Paris, France, <sup>4</sup>Department of Thoracic Surgery, Foch Hospital, University Versailles Saint-Quentin, Suresnes, France, <sup>5</sup>Thoracic Surgery, Val d'Or Clinic, Saint-Cloud, France, and <sup>6</sup>Department of Biology, Nycomed, Konstanz, Germany

**背景和目的：**肺巨噬细胞与呼吸道疾病有密不可分的关系。本研究评估了PDE4抑制剂罗氟司特(roflumilast)及其活性代谢物罗氟司特氮氧化物(roflumilast N-oxide)对人肺巨噬细胞被细菌脂多糖(LPS)刺激后出现的一系列趋化因子(CCL2、3、4, CXCL1、8、10)释放和TNF- $\alpha$ 释放的作用。

**实验方法：**从切除的人肺中分离出肺巨噬细胞，培养于罗氟司特、罗氟司特氮氧化物、PGE<sub>2</sub>、COX抑制剂吲哚美辛、COX-2抑制剂NS-398或赋形剂中，以LPS刺激24小时。通过免疫测定法，测定培养物上清液中的趋化因子、TNF- $\alpha$ 、PGE<sub>2</sub>和6-keto PGF<sub>1 $\alpha$</sub> 。运用RT-qPCR技术评估COX-2的mRNA表达。检测巨噬细胞匀浆中的PDE活性。

**关键结果：**经LPS培养后，肺巨噬细胞中的PDE4表达水平升高。罗氟司特和罗氟司特氮氧化物以浓度依赖性方式减少了LPS刺激的人肺巨噬细胞中CCL2、CCL3、CCL4、CXCL10和TNF- $\alpha$ 的释放，但CXCL1或CXCL8的释放没有变化。PDE4抑制剂引起的这种释放减少被外源性PGE<sub>2</sub> (10 nM)进一步加强，但在应用吲哚美辛或NS-398后被消除。相反，有吲哚美辛时加入PGE<sub>2</sub> (10 nM)能够恢复罗氟司特的抑制作用。LPS也能使肺巨噬细胞中释放的PGE<sub>2</sub>和6-keto PGF<sub>1 $\alpha$</sub> 增加，这与COX-2的mRNA表达水平上调相关。

**结论与启示：**罗氟司特和罗氟司特氮氧化物能减少LPS诱导的人肺巨噬细胞中CCL2、3、4, CXCL10和TNF- $\alpha$ 的释放。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01667.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01667.x>

## A novel angiopoietin-derived peptide displays anti-angiogenic activity and inhibits tumour-induced and retinal neovascularization

### 一种新型血管生成素衍生肽有抗血管生成活性并能抑制肿瘤诱导性血管生成和视网膜新生血管化

GM Palmer<sup>1</sup>, Z Tiran<sup>2</sup>, Z Zhou<sup>3</sup>, ME Capozzi<sup>4</sup>, W Park<sup>1</sup>, C Coletta<sup>3</sup>, A Pyriochou<sup>3</sup>, Y Kliger<sup>2</sup>, O Levy<sup>2</sup>, I Borukhov<sup>2</sup>, MW Dewhirst<sup>1</sup>, G Rotman<sup>2</sup>, JS Penn<sup>4</sup> and A Papapetropoulos<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Radiation Oncology, Duke University Medical Center, Durham, NC, USA, <sup>2</sup>Compugen Ltd, Tel-Aviv, Israel, <sup>3</sup>Laboratory for Molecular Pharmacology, Department of Pharmacy, University of Patras, Patras, Greece, and <sup>4</sup>Department of Ophthalmology and Visual Sciences, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, TN, USA

**背景和目的：**病理性血管生成与各种人体疾病如癌症、自身免疫性疾病和视网膜病相关。血管生成素(Ang)—Tie2系统在血管生成重构的多个环节有重要作用。在此，我们探讨了一种新型血管生成素衍生性肽的抗血管生成作用。

**实验方法：**我们利用计算方法在血管生成素内的螺旋部分确定了肽类，据预测，这些肽应该能抑制它们的活性。运用生化方法和血管生成模型对这些肽类进行检测。效果最好的肽是A11，它被作为抗血管生成的化合物选来做进一步鉴定。

**关键结果：**血管新生多细胞分析和绒毛尿囊膜模型表明A11有强效抗血管生成活性。A11与血管生成素结合，减少了Ang-2与Tie2的结合。A11在肿瘤诱导的血管新生模型中也显著缩小了血管密度。A11抑制Ang-2（但不是Ang-1）诱导性内皮细胞迁移和下调肿瘤微血管中Tie2水平的能力表明A11靶向Ang-Tie2通路。在氧诱导视网膜病大鼠模型中，A11强烈抑制了视网膜血管生成。此外，A11与抗VEGF抗体结合显示出进一步抑制血管新生的倾向，表明二者联用有累加作用。

**结论与启示：**我们的结果表明，A11是一种强效的抗血管生成化合物，通过对Ang-Tie2系统的调节作用，而具有作为眼睛和肿瘤新生血管化和其它血管新生依赖性病理状况的潜在治疗药的潜力。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01677.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01677.x>

# Polymorphisms of ADORA2A modulate psychomotor vigilance and the effects of caffeine on neurobehavioural performance and sleep EEG after sleep deprivation

## ADORA2A基因多态性可以调节精神运动警觉性和咖啡因对神经行为表现及睡眠剥夺后睡眠脑电图的影响

S Bodenmann<sup>1</sup>, C Hohoff<sup>2</sup>, C Freitag<sup>3</sup>, J Deckert<sup>2,4</sup>, J V Rétey<sup>1</sup>, V Bachmann<sup>1,5</sup> and H-P Landolt<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup>Institute of Pharmacology and Toxicology, University of Zürich, Zürich, Switzerland, <sup>2</sup>Department of Psychiatry, University of Münster, Münster, Germany, <sup>3</sup>Department of Child and Adolescent Psychiatry, Psychosomatics and Psychotherapy, Johann-Wolfgang Goethe University, Frankfurt am Main, Germany, <sup>4</sup>Department of Psychiatry, University of Würzburg, Würzburg, Germany and <sup>5</sup>Zürich Center for Integrative Human Physiology, University of Zürich, Zürich, Switzerland

**背景和目的：**精神运动警觉性任务(PVT)测定表明，觉醒时间延长会损害警觉的持久性；而睡眠脑电图(EEG)中的慢波活性(SWA)量化显示觉醒时间延长会诱导恢复睡眠中的补偿性睡眠强度升高。睡眠剥夺产生的这些作用可被腺苷受体拮抗剂咖啡因抵消，表明其中有腺苷神经调质/受体系统的参与作用。为了检测腺苷A<sub>2A</sub>受体的作用，我们在本研究中探讨激活A<sub>2A</sub>受体基因(ADORA2A)能否修饰咖啡因对PVT和SWA的作用。

**实验方法：**在82位志愿者中对ADORA2A的8个单核苷酸多态性进行单倍体分析。我们在45个携带5种不同等位基因组合的年轻人中，考查了延长觉醒和2 × 200 mg咖啡因或2 × 100 mg莫达非尼(modafinil)对精神运动警觉性、睡眠和觉醒EEG的作用。

**关键结果：**在整个延长的觉醒时间内，HT4单倍体携带者的PVT进行得比非HT4单倍体等位基因携带者快。在HT4单倍体中，咖啡因不能抵消觉醒诱导的PVT表现缺陷和恢复睡眠中的SWA反弹。然而，咖啡因对非HT4等位基因携带者有作用，莫达非尼以ADORA2A单倍体非依赖方式减轻了觉醒延长的后果。

**结论与启示：**常见的ADORA2A基因变异是静止和睡眠剥夺状态下精神运动警觉性的一个重要决定因素。它也能调节个体在睡眠剥夺后对咖啡因的反应。这些发现表明，腺苷A<sub>2A</sub>受体参与了延长觉醒时间对警觉性和睡眠EEG的作用。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01689.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01689.x>



## Hydrogen sulphide-releasing diclofenac derivatives inhibit breast cancer-induced osteoclastogenesis *in vitro* and prevent osteolysis *ex vivo*

### 释放硫化氢的双氯酚酸衍生物能抑制乳腺癌诱导的体外破骨细胞形成和防止离体的骨质溶解

J Frantzias<sup>1</sup>, JG Logan<sup>1,2</sup>, P Mollat<sup>3</sup>, A Sparatore<sup>4</sup>, P Del Soldato<sup>5</sup>, SH Ralston<sup>2</sup> and AI Idris<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>The Centre for Molecular Medicine, Institute of Genetics and Molecular Medicine, University of Edinburgh, Western General Hospital, Edinburgh, UK, <sup>2</sup>Edinburgh Cancer Research Centre, Institute of Genetics and Molecular Medicine, University of Edinburgh, Western General Hospital, Edinburgh, UK, <sup>3</sup>Galapagos SASU, Romainville, France, <sup>4</sup>Department of Pharmaceutical Sciences 'P.Pratesi', Università degli Studi di Milano, Milan, Italy, and <sup>5</sup>CTG Pharma S.r.l., Milan, Italy

**背景和目的：**硫化氢(H<sub>2</sub>S)和前列腺素都与炎症、癌症和骨转换相关，非甾体类抗炎药(NSAIDs)和H<sub>2</sub>S供体都表现出有抗炎和抗肿瘤的特性。释放H<sub>2</sub>S的双氯酚酸(S-DCF)衍生物是结合了H<sub>2</sub>S供体和传统NSAID特性的新型NSAIDs。

**实验方法：**我们研究了S-DCF衍生物ACS15和ACS32对破骨细胞和成骨细胞分化和体外活性、人和小鼠乳腺癌细胞对破骨细胞形成和体外信号细胞支持及对离体有骨质溶解的作用。

**关键结果：**S-双氯酚酸的衍生物ACS15和ACS32抑制了人MDA-MB-231、MCF-7和小鼠4T1乳腺癌细胞诱导的破骨细胞形成增加，但不影响乳腺癌细胞的活性。人MDA-MB-231细胞的条件性培养液提高了IκB磷酸化水平和破骨细胞形成，这些作用在应用ACS15和ACS32后被显著抑制，但母体化合物双氯酚酸没有作用。ACS15和ACS32抑制了NFκB受体活化因子配基诱导的破骨细胞形成和再吸收，通过一个依赖于IKK/NFκB抑制的机制导致caspase-3的激活和成熟破骨细胞的凋亡。在颅骨器官培养中，人MDA-MB-231细胞引起了骨质溶解，这个作用在应用ACS15和ACS32后被完全阻止。

**结论与启示：**S-双氯酚酸衍生物能抑制破骨细胞形成和活性，抑制破骨细胞形成的乳腺癌细胞支持，防止发生骨质溶解。这表明，释放H<sub>2</sub>S的双氯酚酸衍生物有抗再吸收特性，这个发现可能治疗溶骨病有临床价值。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01704.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01704.x>

# Potent anti-inflammatory effect of a novel furan-2,5-dione derivative, BPD, mediated by dual suppression of COX-2 activity and LPS-induced inflammatory gene expression via NF- $\kappa$ B inactivation

## 双重抑制COX-2活性和LPS通过NF- $\kappa$ B失活诱导的炎性基因表达能介导呋喃-2,5-二酮新衍生物BPD的强效抗炎作用

Ji-Sun Shin<sup>1,3</sup>, Seung-Jae Park<sup>1,3</sup>, Suran Ryu<sup>1,3</sup>, Han Byul Kang<sup>4</sup>, Tae Woo Kim<sup>4</sup>, Jung-Hye Choi<sup>2,5</sup>, Jae-Yeol Lee<sup>4</sup>, Young-Wuk Cho<sup>3</sup> and Kyung-Tae Lee<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmaceutical Biochemistry, College of Pharmacy, Kyung Hee University, Seoul, Korea, <sup>2</sup>Department of Life and Nanopharmaceutical Science, College of Pharmacy, Kyung Hee University, Seoul, Korea, <sup>3</sup>Department of Biomedical Science, College of Medical Science, Kyung Hee University, Seoul, Korea, <sup>4</sup>Research Institute for Basic Sciences and Department of Chemistry, College of Sciences, Kyung Hee University, Seoul, Korea, and <sup>5</sup>Department of Oriental Pharmaceutical Science, College of Pharmacy, Kyung Hee University, Seoul, Korea

**背景和目的：**我们此前曾报告3-(苯并[d]-1,3-二氧-5-基)-4-苯基呋喃-2,5-二酮(BPD)对PGE<sub>2</sub>生成有强烈的抑制作用。不过BPD抗炎作用的确切机制仍未被完全了解。在本研究中，我们利用LPS刺激的巨噬细胞和动物炎症模型探讨了BPD对炎症介质的作用所涉及的分子机制。

**实验方法：**运用免疫印迹技术和/或qRT-PCR技术，分别测定LPS刺激的RAW 264.7细胞和小鼠腹膜巨噬细胞中的COX-2、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)、TNF- $\alpha$ 、IL-6和IL-1 $\beta$ 的表达水平。运用EMSA技术、报告基因试验和免疫印迹法，考查NF- $\kappa$ B的激活。体内评估BPD在角叉菜胶诱导大鼠足部水肿和LPS诱导小鼠脓毒性休克中的抗炎作用。

**关键结果：**BPD不但能抑制COX-2的活性，而且能减少COX-2的表达。除此之外，BPD还抑制了转录水平的iNOS、TNF- $\alpha$ 、IL-6和IL-1 $\beta$ 表达，这个作用与抑制性 $\kappa$ B- $\alpha$  (I $\kappa$ B- $\alpha$ )的磷酸化水平降低和NF- $\kappa$ B的核转位减少相关。此外，BPD还能抑制TGF- $\beta$ 激活激酶-1(TAK1)/TAK结合蛋白1(TAB1)的形成，与此同时，TAK1和I $\kappa$ B激酶(IKK)的磷酸化水平也同步减少。以BPD进行预处理后，可以抑制角叉菜胶诱导的足部水肿和LPS诱导的脓毒性休克死亡。

**结论与启示：**综合看来，我们的资料表明BPD参与了COX-2活性和TAK1-NF- $\kappa$ B通路的双重抑制作用，为BPD的抗炎特性提供了一个分子基础。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01670.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01670.x>

## D-Amino acid oxidase-mediated increase in spinal hydrogen peroxide is mainly responsible for formalin-induced tonic pain

### D-氨基酸氧化酶介导脊髓中过氧化氢增加是福尔马林致强直性疼痛的主要原因

Jin-Miao Lu, Nian Gong, Yan-Chao Wang and Yong-Xiang Wang

*King's Lab, School of Pharmacy, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai, China*

**背景和目的：**脊髓中的活性氧(ROS)与慢性疼痛密切相关。D-氨基酸氧化酶(DAAO)能氧化D-氨基酸，例如D-丝氨酸，使之形成副产品过氧化氢，但不会生成其它ROS。DAAO抑制剂特别对强直性疼痛、神经痛和癌症痛有镇痛作用。本研究考查了脊髓过氧化氢在疼痛中所起的作用和DAAO抑制剂镇痛作用的机制。

**实验方法：**测定福尔马林诱导的啮齿类动物疼痛行为和脊髓过氧化氢水平。

**关键结果：**脚掌注射福尔马林后提高了脊髓过氧化氢水平，同时增强了强直性疼痛；这两种作用都被鞘内注射的选择性星形胶质细胞代谢抑制剂氟代柠檬酸有效防止。全身应用强效DAAO抑制剂CBIO（5-氯-苯并[d]异唑-3-醇）阻断了脊髓DAAO的酶活性，并以剂量依赖性方式特异性防止了福尔马林诱导的强直性疼痛。鞘内应用过氧化氢酶（过氧化氢分解特异性酶）能完全耗尽脊髓过氧化氢，并预防65%福尔马林诱导的强直性疼痛。全身应用ROS清除剂PBN（苯基-N-叔丁基硝酮）也能抑制福尔马林诱导的强直性疼痛和脊髓过氧化氢的增加。鞘内应用外源性过氧化氢可加强福尔马林诱导的强直性疼痛。CBIO没有提高脊髓的D-丝氨酸水平，鞘内应用D-丝氨酸即没有改变福尔马林诱导的强直性疼痛，也没有改变CBIO的镇痛作用。

**结论与启示：**脊髓过氧化氢对福尔马林诱导的疼痛有特异性，也是其主要原因，DAAO抑制剂是通过阻断脊髓过氧化氢生成而不是通过与脊髓D-丝氨酸的相互作用来产生镇痛作用的。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01680.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01680.x>

## Role of 5-HT<sub>1</sub> receptor subtypes in the modulation of pain and synaptic transmission in rat spinal superficial dorsal horn

### 5-HT<sub>1</sub>受体亚型在大鼠脊髓背角浅层的疼痛和突触传递调节中所起的作用

Hyo-Jin Jeong, Vanessa A Mitchell and Christopher W Vaughan

*Pain Management Research Institute, Kolling Institute of Medical Research, Northern Clinical School, University of Sydney at Royal North Shore Hospital, NSW, Australia*

**背景和目的：**5-HT受体激动剂在脊髓中有不同的疼痛效应。虽然目前已经有一些关于5-HT<sub>1A</sub>通过脊髓介导疼痛的证据，但是5-HT<sub>1</sub>受体亚型的作用仍然未被阐明。我们在本研究中考查了一系列5-HT<sub>1</sub>激动剂，包括舒马曲坦(sumatriptan)，对急性疼痛的脊髓作用，和它们对传入神经诱导向浅层背角神经元突触传递的作用。

**实验方法：**在体内实验中，通过腰椎长期置管注入5-HT激动剂，运用脚爪压力测痛仪(paw pressure analgesymeter)和Hargreave测痛仪检测5-HT激动剂在急性机械性疼痛和热痛敏试验中的作用。在体外实验中，对大鼠腰椎切片脊髓II板层神经元中初级传入神经元诱导的谷氨酸能兴奋性突触后电流(EPSC)实施全细胞膜片钳记录。

**关键结果：**鞘内(i.t.)注射5-HT<sub>1A</sub>激动剂R ± 8-OH-DPAT (30–300 nmol)后出现了剂量依赖性热敏痛觉消失，但没有出现机械性痛觉消失。舒马曲坦和5-HT<sub>1B</sub>、5-HT<sub>1D</sub>、5-HT<sub>1F</sub>激动剂CP93129、PNU109291和LY344864 (100 nmol)在两种急性疼痛试验中都没有作用。R ± 8-OH-DPAT (1 μM)和舒马曲坦(3 μM)都能降低诱导的EPSC幅度。相反，CP93129、PNU109291和LY344864 (0.3–3 μM)对诱导的EPSC没有作用。R ± 8-OH-DPAT和舒马曲坦的作用都能被5-HT<sub>1A</sub>拮抗剂WAY100635 (3 μM)消除。

**结论与启示：**这些发现表明，5-HT<sub>1A</sub>受体亚型主要介导大鼠背角浅层的5-HT<sub>1</sub>配基急性抗痛作用和细胞作用。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01685.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01685.x>

# Modulation of mouse gastrointestinal motility by allyl isothiocyanate, a constituent of cruciferous vegetables (*Brassicaceae*): evidence for TRPA1-independent effects

## 十字花科蔬菜(*Brassicaceae*)中的异硫氰酸丙烯酯对小鼠胃肠动力的调节作用：TRPA1非依赖性作用的证据

Raffaele Capasso<sup>1</sup>, Gabriella Aviello<sup>1</sup>, Barbara Romano<sup>1</sup>, Francesca Borrelli<sup>1</sup>, Luciano De Petrocellis<sup>2</sup>, Vincenzo Di Marzo<sup>2</sup> and Angelo A Izzo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Experimental Pharmacology, Endocannabinoid Research Group, University of Naples Federico II, Naples, Italy and <sup>2</sup>Institute of Biomolecular Chemistry, Endocannabinoid Research Group, National Research Council, Pozzuoli (NA), Italy

**背景和目的：**异硫氰酸丙烯酯 (AITC, 芥子油) 是许多常见的十字花科蔬菜(*Brassicaceae*)中的一种成分, 它能激活瞬时受体电位锚蛋白亚型1(TRPA1)通道, 有研究认为它能调节胃肠道收缩性。在本研究中, 我们考查了AITC对肠道动力的作用。

**实验方法：**体内检测AITC对小鼠上胃肠道传输和小鼠离体回肠的作用 (电场刺激、乙酰胆碱诱导收缩和自发收缩性)。在小鼠离体结肠中研究AITC的收缩活性。评估大鼠TRPA1通道转染的HEK293细胞中TRPA1通道拮抗剂阻断AITC诱导性细胞内钙离子 $[Ca^{2+}]_i$ 水平升高的能力。

**关键结果：**AITC升高了HEK293细胞中的 $[Ca^{2+}]_i$ 水平, 降低了回肠的收缩性 (乙酰胆碱、电场刺激收缩和自发收缩性), 但是会收缩离体结肠。庆大霉素和樟脑 (非选择性TRPA1通道拮抗剂)、HC-030031和AP18 (选择性TRPA1通道激动剂) 能抑制HEK293细胞中 (但不是回肠和结肠中) AITC诱导的作用。AITC诱导的收缩被河豚毒素降低, 被硝苯地平、环匹阿尼酸和兰尼碱强烈降低。体内实验中, AITC能降低 (腹腔内用药后) 或提高 (胃内用药后) 小鼠的上胃肠传输。这些作用不受HC-030031的影响。

**结论与启示：**AITC对肠道动力即有刺激作用又有抑制作用——体外取决于胃肠被检测的区域, 体内取决于用药途径, 这些作用对TRPA1通道拮抗剂不敏感。“TRPA1通道是AITC诱导收缩作用的主要靶点”这一命题应该改变了。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01703.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01703.x>



# TNF- $\alpha$ -induced airway hyperresponsiveness to cholinergic stimulation in guinea pig airways

## TNF- $\alpha$ 诱导对豚鼠气道胆碱能刺激的气道高反应性

R Makwana<sup>1</sup>, N Gozzard<sup>2</sup>, D Spina<sup>1</sup> and C Page<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sackler Institute of Pulmonary Pharmacology, Institute of Pharmaceutical Science, King's College London, London, UK, and <sup>2</sup>UCB Celltech, Slough, UK

**背景和目的：**TNF- $\alpha$ 是一种与哮喘发病机制相关的炎性细胞因子，许多致痉物吸入后都会引起气道炎症、支气管收缩和气道高反应性。

**实验方法：**豚鼠离体气管以生理盐水或TNF- $\alpha$ 培养1天、2天或4天，将其引起的收缩与电场刺激(EFS)、5-HT或乙酰甲胆碱的作用进行比较。此外，我们还比较了麻醉豚鼠气管内滴注生理盐水或TNF- $\alpha$ 后6小时产生的支气管收缩作用与迷走神经刺激、静脉内应用5-HT或乙酰甲胆碱的作用差异。对支气管肺泡灌洗液(BALF)进行细胞分类计数。

**关键结果：**在新制备的和盐水培养的组织中，乙酰甲胆碱、5-HT和EFS引起的最大收缩没有差异。TNF- $\alpha$ 暴露以浓度依赖性方式增强了5-HT和EFS（但不是乙酰甲胆碱）导致的收缩。所有收缩反应都表现为阿托品敏感性，但没有六甲铵敏感性。5-HT诱导的收缩被酮色林(ketanserin)或上皮剥脱抑制。只有EFS诱导的收缩有河豚毒素敏感性。迷走神经刺激、静脉内应用5-HT或乙酰甲胆碱在盐水和TNF- $\alpha$ 预处理动物中引起了显著的阿托品敏感性、频率和剂量依赖性支气管收缩，以及程度相似的血压下降。TNF- $\alpha$ 能增强迷走神经刺激和5-HT（但不是乙酰甲胆碱）引起的支气管收缩反应。生理盐水处理动物的BALF中主要是巨噬细胞，但TNF- $\alpha$ 处理动物的BALF中主要是嗜中性粒细胞。

**结论与启示：**TNF- $\alpha$ 在体内引起对神经刺激的气道高反应性，在体外增强收缩性。然而对MCh的反应性没有变化，这表明了TNF- $\alpha$ 对副交感神经的突触前作用。TNF- $\alpha$ 诱导的对5-HT的高反应性表明5-HT<sub>2A</sub>受体介导了上皮细胞乙酰胆碱释放的增加。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01675.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01675.x>

## Role of endothelin-1 in the hyper-responsiveness to nitrovasodilators following acute NOS inhibition

### 内皮素-1在NOS急性抑制后的硝基血管扩张剂高反应性中的作用

Stephane L Bourque<sup>1</sup>, Heather A Whittingham<sup>2</sup>, Susan E Brien<sup>2</sup>, Sandra T Davidge<sup>1</sup> and Michael A Adams<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada, and <sup>2</sup>Department of Pharmacology and Toxicology, Queen's University, Kingston, Ontario, Canada

**背景和目的：**人和动物中的NOS急性抑制与NO供体的超敏反应相关。但该现象背后的机制还没有被完全阐明。本研究的目的是评估NOS阻断的高敏感性是否与内皮素-1(ET-1)信号有关。

**实验方法：**给Sprague Dawley大鼠留置动脉和静脉导管，分别连续评估血液动力学参数和药物递送。分离肠系膜动脉，通过肌动描记器测试其反应性。

**关键结果：**以L-N<sup>G</sup>-硝基精氨酸甲酯(L-NAME)阻断NOS，导致了动脉血压的显著上升(~40 mmHg)。L-NAME处理大鼠中导致动脉血压显著降低需要的硝普钠(SNP)剂量低于赋形剂处理大鼠( $P < 0.001$ )，前者血压降低的幅度也更大。利用其它NO模拟物，除异丙肾上腺素外都得到相同的结果；并且，在L-NAME处理后以哌唑嗪将血压降至基线水平也不能减轻对NO供体的高反应性。ET<sub>A/B</sub>受体拮抗剂PD145065或者ETA受体特异性拮抗剂ABT627预处理能消除升高的NO供体反应性。在间接体内试验中，L-NAME处理能增强活性ET-1的前体即大内皮素1(bET-1)诱导的收缩，但是对ET-1介导的收缩没有作用。

**结论与启示：**这些资料表明，对NO供体的敏感性增强，至少在一定程度上是由ET-1体内介导的，这个机制可能与bET-1向ET-1的转化有关。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01696.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01696.x>

## Comparative effects of different modes of renin angiotensin system inhibition on hypercholesterolaemia-induced atherosclerosis

### 肾素-血管紧张素系统的不同抑制方式对高胆固醇血症诱导动脉粥样硬化作用的比较

Hong Lu<sup>1</sup>, Anju Balakrishnan<sup>1</sup>, Deborah A Howatt<sup>1</sup>, Congqing Wu<sup>2</sup>, Richard Charnigo<sup>3</sup>, Gene Liao<sup>4</sup>, Lisa A Cassis<sup>2</sup> and Alan Daugherty<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Saha Cardiovascular Research Center, <sup>2</sup>Graduate Center for Nutritional Sciences and <sup>3</sup>Department of Statistics, University of Kentucky, Lexington, KY, USA, and <sup>4</sup>Novartis Institutes for Biomedical Research, Cambridge, MA, USA

**背景和目的：**研究一致证明抑制肾素-血管紧张素系统(RAS)能减轻动脉粥样硬化。然而，还没有人比较过现有的三种抑制RAS的药理学方式，即肾素抑制剂，血管紧张素转换酶(ACE)，和血管紧张素II 1型受体。本研究的目的是通过剂量-反应关系，来确定这三种药理学RAS抑制方式对减轻动脉粥样硬化的相对作用。

**实验方法：**给雄性LDL受体基因敲除小鼠应用赋形剂或者应用阿利克仑、依那普利或氯沙坦中任何一种皮下给药12周。给药期间给所有小鼠喂食富含饱和脂肪的食物。利用一套无创式尾套系统测定研究进行期间的收缩和舒张压。在研究结束阶段测定血浆胆固醇和肾素浓度，动脉粥样硬化病变面积和肾素-血管紧张素II的浓度。

**关键结果：**三种药物都提高了血浆肾素的浓度。没有一种药改变了胆固醇的血浆浓度。所有药物都导致了剂量相关性血压下降。这三种药物都以剂量依赖性方式大大减轻了动脉粥样硬化。每种药物的最高剂量都能显著缩小病变面积，药物间没有显著差异。每种药物的最大剂量对肾素-血管紧张素II浓度的降低幅度也接近。

**结论与启示：**能抑制RAS的药物，不管它们的抑制方式如何，都能以剂量依赖性方式影响动脉粥样硬化病变的发展。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01712.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01712.x>