

Mandarin Translation

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

Inotropes and vasopressors: more than haemodynamics!

正性肌力药物和血管升压药：超越血液动力学范畴！

Hendrik Bracht¹, Enrico Calzia¹, Michael Georgieff¹, Joel Singer², Peter Radermacher¹ and James A Russell³

¹Klinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum, Ulm, Germany, ²Department of Epidemiology and Biostatistics, St. Pauls Hospital, Vancouver, BC, Canada, and ³Department of Critical Care Medicine, St. Pauls Hospital, Vancouver, BC, Canada

循环性休克的特征是动脉低血压，必须以液体复苏结合正性肌力药物和/或血管升压药修复外周组织供氧缺陷，否则就有生命威胁。儿茶酚胺类代表着一种当前的治疗选择，但是这个标准仅仅是基于经验性临床实践。虽然有证据表明一些儿茶酚胺优于另外一些儿茶酚胺，但是对于不同的情况，究竟哪一种才是最有效和/或最安全的儿茶酚胺？这是一个需要讨论的问题。Bangash等人在本期《英国药理学期刊》上发表的一篇综述对内源性儿茶酚胺类、其合成性衍生物和一系列其它药物（血管加压素及其类似物，PDE抑制剂和左西孟旦）的药理学及现有临床资料提供了概述。作者指出，尽管受体的药理学得到充分确定，但这些疗法的临床作用仍鲜为人知。因此，要确定哪种儿茶酚胺，或者从更广阔的意义来说，在一个特定的临床条件下最适合选择哪种血管升压药和/或肌变应力药物，还有待进一步探索。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01776.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01776.x>

Vasopressors in shock: too early to move away from catecholamines?

休克中应用的血管升压药：离开儿茶酚胺类还为时过早吗？

D De Backer and S Scolletta

Department of Intensive Care, Erasme University Hospital, Université Libre de Bruxelles, Brussels, Belgium

肾上腺素和非肾上腺素血管升压药可用于纠正休克状态下的低血压。对于同样的动脉压升高量，这些药物与各种血液动力学、代谢、内分泌或免疫作用相关。但是这些差异究竟有何意义？会影响休克病人的结局吗？对不同血管升压药的作用进行比较的大型随机试验还非常少见；而有关潜在替代药的资料，特别是有关血管加压素的资料就更加稀少。对于资料的过度解读，尤其是对患者亚群中获得的资料过度解读是一个常见现象。亚群分析有助于解决机制问题和提出假设。然而，亚群分析往往由于混杂因素的存在而导致偏倚，特别是当亚群分类是通过治疗反应而不是通过患者或疾病的固有特点来界定时。在本期的《英国药理学期刊》(British Journal of Pharmacology)中，Bracht及其同事对于在脓毒性休克患者中比较血管加压素和去甲肾上腺素的试验，解释了试验中的资料。在此，我们提出另一种解释。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01746.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01746.x>

Use of inotropes and vasopressor agents in critically ill patients

正性肌力药和血管升压药在危重患者中的应用

Mansoor N Bangash, Ming-Li Kong and Rupert M Pearse

William Harvey Research Institute, Barts and The London School of Medicine and Dentistry, London, UK

正性肌力药和血管升压药是生物学和临床上都非常重要的化合物，它们源自不同的分组，作用于某些最基本的受体和体内信号转导系统。临床常用的此类药物有20余种，但是在生理学和药理学教科书之外，几乎没有针对其药理学所作的综述。尽管它们在危重患者中有广泛的应用，但我们对这些药物在病理状态下的临床作用仍了解得非常有限。本文的目的是描述正性肌力药和血管升压药在危重患者中的药理学和临床应用。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01588.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01588.x>

Cyclosporin variably and inconsistently reduces infarct size in experimental models of reperfused myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis

环孢素在再灌注心肌梗死实验模型中缩小梗死面积的变异性和不一致性：系统综述和荟萃分析

WY Lim¹, CM Messow² and C Berry¹

¹BHF Glasgow Cardiovascular Research Centre, Institute of Cardiovascular and Medical Sciences, University of Glasgow, Glasgow, UK, and ²Robertson Centre for Biostatistics, University of Glasgow, Glasgow, UK

环孢素是一种免疫抑制剂，最近被提议在急性心肌梗死(MI)中作为预防再灌注损伤的治疗药物。本研究旨在确定环孢素在急性再灌注MI实验研究中的总体药效。我们对已发表的描述环孢素在急性再灌注MI实验模型中所起药效的文章进行了系统综述和分层荟萃分析。我们收集了所有体内应用环孢素并测定梗死面积的文章。文献检索确定有29项研究入围，其中20项符合检索标准。在这些研究中（涉及4个动物物种），与对照组相比，环孢素使心肌梗死面积的标准化均数(95% CI)差缩小，变化为-1.60 (-2.17, -1.03)。在猪身上进行的研究中没有显示有令人信服的有益作用。尽管有这个发现结果，但是环孢素在几个物种之间的总体作用并没有不同($P = 0.358$)。环孢素给药剂量不影响最终的梗死面积($P = 0.203$)。这些资料的漏斗图表明这些研究之间存在不一致性。与安慰剂相比，环孢素对梗死面积有不同的作用。环孢素对猪心肌梗死面积没有作用，这对人体应用环孢素的潜在心脏保护作用提出了质疑。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01691.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01691.x>

Endogenous migration modulators as parent compounds for the development of novel cardiovascular and anti-inflammatory drugs

以内源性细胞迁移调节剂为开发新型心血管和抗炎药物的母体化合物

Wolfgang Poller^{1,3}, Madlen Rother^{2,3}, Carsten Skurk¹ and Carmen Scheibebogen^{2,3}

¹Department of Cardiology and Pneumology, Campus Benjamin Franklin CBF, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany, ²Institute for Medical Immunology, Campus Virchow Klinikum CVK, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany, and ³Berlin Center for Regenerative Therapies (BCRT), Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

为抗炎和心血管治疗开发新型细胞迁移调节剂是一项复杂的任务，因为任何调节剂都必然会干扰体内使各种免疫细胞类型正确定位的生理调节因子的平衡系统。虽然这应该有利于有效清除病原体，但是对这些过程缺乏适当的控制将适得其反地导致慢性炎症和渐进性组织损伤，而不是康复。基于单纯的理论思考不可能预测任何细胞迁移调节剂的治疗潜力和副作用，而必须利用临床前疾病模型和通过临床研究进行实验性评估。在此，我们扼要总结了细胞迁移的基本机制，和目前用于细胞迁移调节的几组药物。然后讨论了单靶点方法遭遇的一个任何炎症都有的复杂性滋生的根本问题，与多种相互作用因素且往往是一些冗余因素有关。这个问题有可能出现于任何一类靶向单个基因或蛋白的治疗药（小分子，肽类，抗体，调节性RNAs）。我们将在这个单一靶点合成性细胞迁移调节剂的研究背景下，讨论以内源性蛋白为治疗性迁移调节剂或者作为模拟药开发的母体化合物的潜力。这种类型的调节蛋白一般是针对多个受体和信号通路，以时相特异性方式(phase-specific manner)作用于免疫反应。基于近期出现的证据，我们认为，着手探讨这种内源性迁移调节剂是开发抗炎药和心血管药的一个全新起点。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01762.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01762.x>

Glycine, a simple physiological compound protecting by yet puzzling mechanism(s) against ischaemia–reperfusion injury: current knowledge

甘氨酸——一种通过扑朔迷离的机制预防缺血–再灌注损伤的简单生理学化合物：现有知识总结

Frank Petrat¹, Kerstin Boengler², Rainer Schulz³ and Herbert de Groot¹

¹Institut für Physiologische Chemie, Universitätsklinikum Essen, Essen, Germany, ²Institut für Pathophysiologie, Universitätsklinikum Essen, Essen, Germany, and ³Institut für Physiologie, Justus-Liebig-Universität Giessen, Giessen, Germany

缺血是导致死亡的主要原因之一。尽管缺血很严重，可是预防缺血再灌注损伤(IRI)的治疗方法却寥寥无几。在实验研究中，甘氨酸能有效地防止IRI。在甘氨酸防止细胞和离体灌注或冷藏器官（组织）中出现IRI时，直接的细胞保护至关重要，这很可能是由于防止了病理质膜孔的形成。在体内条件下，甘氨酸的保护机制比较不明确，这在一定程度上与生理性存在的氨基酸有关。本文认为，受损组织中的炎症信号抑制对于甘氨酸诱导的IRI减少可能有决定性意义。然而，最近的实验动物模型中借助低剂量甘氨酸治疗方案达到IRI减少的结果表明甘氨酸还有另外的/其它的（未知）一些保护机制。尽管甘氨酸有这些令人信服的实验证据，也有广阔的治疗窗，但是针对甘氨酸预防IRI的临床试验为数不多，试验结果也互相矛盾。因此，甘氨酸体内预防IRI的作用机制，及其真正的临床应用潜力，都有待于将来在实验研究/临床试验中进一步阐明。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01711.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01711.x>

Triphasic blood pressure responses to cannabinoids: do we understand the mechanism?

大麻素类的三相血压反应：我们理解其中的机制吗？

Barbara Malinowska¹, Marta Baranowska-Kuczko¹ and Eberhard Schlicker²

¹*Zakład Fizjologii i Patofizjologii Dos'wiadczałnej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, ul. Mickiewicza 2A, Białystok, Poland, and* ²*Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Universität Bonn, Biomedizinisches Zentrum, Bonn, Germany*

大麻素类主要由3类物质组成，包括来源于大麻植物中的化合物（例如 Δ^9 -四氢大麻酚和化学相关性物质CP55940和HU210），内源性形成的物质（例如大麻素anandamide），和合成性化合物（例如WIN55212-2）。除了其精神治疗作用外，大麻素类还对血压有复杂的作用，包括 Δ^9 -四氢大麻酚和WIN55212-2的双相变化，甚至anandamide的双相作用。这3类化合物展示的不同血液变化模式事实上并不令人意外，因为虽然它们在CB₁和CB₂受体上有同样的激动作用，但是一些化合物有另外的作用。特别是anandamide有广为人知的多效性作用，并有大量证据表明anandamide可以经(1)CB₁受体，(2)TRPV1受体，(3)内皮大麻素受体，和(4)降解产物这4种途径影响血压。本综述旨在描述外部添加的大麻素类对体内心血管参数的作用。首先，将重点分析麻醉动物中的大麻素类心血管作用，因为大部分资料产生于那类实验。文章的安排将遵循anandamide对血压作用的3个阶段进行，我们也将检查其它大麻素类诱发的心血管变化到什么程度时会与那些作用重叠或与之不同。第二部分将讨论大麻素类在清醒动物中的心血管作用。在第三部分，我们将讨论大麻素类对人体心血管的作用，同时也将考查人体与动物试验资料之间的异同。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01747.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01747.x>

Pharmacological modulation of GITRL/GITR system: therapeutic perspectives

对GITRL/GITR系统的药理学调节：治疗学观点

Giuseppe Nocentini, Simona Ronchetti, Maria Grazia Petrillo and Carlo Riccardi

Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Perugia, Perugia, Italy

糖皮质激素诱导的TNFR相关基因(*gitr*)是为一个TNF受体超家族成员编码的基因。GITR被其配体(GITRL)激活后会影晌效应细胞和调节性T细胞的活性，从而参与肿瘤和传染物以及自身免疫疾病和炎症疾病的免疫反应。值得注意的是，给动物应用GITR-Fc融合蛋白能改善自身免疫/炎症性疾病，但是通过应用抗GITR的单克隆抗体(anti-GITR mAb)触发GITR能有效治疗病毒、细菌和寄生虫感染，还能提高对肿瘤的免疫信号。GITR调节被美国国家癌症研究所(American National Cancer Institute)视为25个最具前景的研究领域之一，一项测试anti-GITR mAb对黑色素瘤患者药效的临床试验已经启动。在本综述中，我们总结了有关下列各方面的一些结果：(1)GITRL/GITR系统调节免疫反应的机制；(2)清楚显示小鼠和人体GITRL/GITR系统之间差异的结构和功能研究；(3)有药理活性的分子，包括anti-GITR mAbs，GITR-Fc和GITRL-Fc融合蛋白，单体或多体结构的GITRL；和(4)GITRL/GITR系统药理学调节带来的潜在风险。总的来说，GITR触发和抑制可能有助于治疗肿瘤、传染病和自体免疫及炎症疾病。然而，小鼠和人体GITRL/GITR系统之间的差异表明，要更好地了解如何获得安全的治疗结果及如何设计适当的临床试验，还需要展开进一步的临床前研究。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01753.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01753.x>

Resolution of leucocyte-mediated mucosal diseases. A novel *in vivo* paradigm for drug development

白细胞介导性粘膜病的消退：药物开发的全新体内范例

Carl Persson¹ and Lena Uller²

¹Department of Clinical Pharmacology, Lund University Hospital, Lund, Sweden, and ²Department of Experimental Medical Science, Lund University, Lund, Sweden

消除致病性炎症白细胞对消除炎症有重要作用。现在的药理学教条认为白细胞清除是先通过细胞凋亡，然后发生细胞吞噬。然而，在那些以粘膜组织发炎为特点的重大疾病中很难证明细胞凋亡——细胞吞噬过程在消炎中所起的真正作用。倒是现在许多体内研究表明白细胞清除是通过跨上皮运动实现的。来自病变内脏和膀胱粘膜研究的发现支持这个观点。呼吸道疾病资料更是令人信服。在重度哮喘的治疗恢复过程中，唾液和气管中含量丰富的嗜酸性细胞和嗜中性细胞被吸入。COPD患者戒烟后会使得唾液中中性粒细胞增多的时间延长，提高临床效果。在过敏性鼻炎和哮喘中，过敏原激发之后的自发性炎症消除阶段，酸性粒细胞、中性粒细胞、淋巴细胞、肥大细胞和树突状细胞也会大量进入支气管腔。支气管粘膜组织中渗入细胞的相应减少表明了跨上皮清除通路的效率。阻碍白细胞经上皮清除的药物将加剧粘膜/薄壁组织炎症，突显了它在运动中的作用。因此，如果单是依靠管腔细胞资料，就会对抗炎药物的药效得出矛盾的结论。相反，促进白细胞经上皮无害清除的药物能解决粘膜炎症性疾病。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01772.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01772.x>

Allosteric modulators can restore function in an amino acid neurotransmitter receptor by *slightly* altering intra-molecular communication pathways

变构调节剂能通过轻微改变分子内通讯通路而恢复一种氨基酸神经递质受体的功能

Ruth Nussinov^{1,2}

¹Basic Research Program, SAIC-Frederick, Inc., Center for Cancer Research Nanobiology Program, NCI-Frederick, Frederick, MD, USA, and ²Sackler Inst. of Molecular Medicine, Department of Human Genetics and Molecular Medicine, Sackler School of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel

突变即使不是直接发生在蛋白的配体结合位点，也可能导致疾病。在细胞表面受体中，如果它们使构象变化解耦联，而构象变化的发生又与结合细胞外区域的激动剂（或拮抗剂）或细胞内反应有关，上述情况就会出现。通过干扰细胞外和细胞内区域之间的主要变构传播通路可以发生解耦联。在此我将提供一个机械论解释：首先将描述传播如何发生；其次，当出现远离结合位点的疾病相关突变时会发生什么；最后，药物如何克服这种干扰并恢复功能。可以导致过度惊吓症(hyperekplexia)这一神经运动功能障碍的甘氨酸受体 $\alpha 1$ 亚基($\alpha 1R271Q/L$)突变就是这种变构调节的一个例子。在本期的BJP中，Shan等人有文章表明，通过以同源性蛋白区段取代有突变位置的区段，这些突变受体可以恢复正常功能。变构药能模拟这种取代的作用。在这个框架下，我将重点分析变构药物的优势和变构药设计中面临的挑战。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01793.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01793.x>

Function of hyperekplexia-causing $\alpha 1R271Q/L$ glycine receptors is restored by shifting the affected residue out of the allosteric signalling pathway

将受影响的残基从变构信号通路移开可以恢复致过度惊吓症的 $\alpha 1R271Q/L$ 甘氨酸受体的功能

Qiang Shan¹, Lu Han¹ and Joseph W Lynch^{1,2}

¹Queensland Brain Institute and ²School of Biomedical Sciences, University of Queensland, Brisbane, Queensland, Australia

背景和目的：甘氨酸受体 $\alpha 1$ 亚基R271Q和R271L ($\alpha 1R271Q/L$)突变会导致神经运动功能紊乱——遗传性过度惊吓症。研究表明，271残基位于连接激动剂结合位点和通道门的变构信号通路中。本研究旨在探讨使 $\alpha 1R271Q/L$ 甘氨酸受体恢复功能的潜在机制。

实验方法：以甘氨酸受体 β 亚基($\alpha 1_{Ch}271Q/L$)的同源片段替换甘氨酸受体 $\alpha 1_{Ch}271Q/L$ 亚基上结合271残基的一个12个氨基酸的片段。通过全细胞膜片钳记录和电压钳荧光分析技术检测 $\alpha 1_{Ch}271Q/L$ 甘氨酸受体的功能。

关键结果： $\alpha 1_{Ch}271Q/L$ 甘氨酸受体的功能被恢复到野生型 $\alpha 1$ 甘氨酸受体的水平。此外，与 $\alpha 1$ 甘氨酸受体不同的是， $\alpha 1_{Ch}$ 甘氨酸受体中的通路功能对271残基的各种替换不敏感，271残基周围的构象变化脱离了通道门控。

结论与启示：271残基可以从 $\alpha 1_{Ch}$ 甘氨酸受体中的变构信号通路中移出。我们认为，这种机制不但为甘氨酸受体 $\alpha 1R271Q/L$ 引起的遗传性过度惊吓症，也为各种病理状况——由错义突变或共价修饰诱导的，涉及变构信号通路中残基的疾病引起的病理状态——提供了全新的药物设计策略。在这种策略指导下，便可能设计出一种只修正突变或改变蛋白的功能而对野生或天然蛋白没有影响的理想药物。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01701.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01701.x>

Thiocolchicoside a semi-synthetic derivative of the Glory Lily: a new weapon to fight metastatic bone resorption?

嘉兰的半合成性衍生物——硫秋水仙苷：这是对付转移性骨吸收的利器吗？

Olivier Micheau^{1,2,3}, Florent Dufour^{1,2} and Henning Walczak⁴

¹INSERM, U866, Dijon, France, ²Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université de Bourgogne, Dijon, France, ³Centre Georges-François Leclerc, Dijon, France, and ⁴Tumour Immunology Unit, Division of Immunology and Inflammation, Department of Medicine, Imperial College London, Hammersmith Hospital Campus, London, UK

转移性骨病是晚期癌症患者的一种严重临床并发症，但是目前临床上的治疗选择非常少。二磷酸盐是这类病人的公认标准用药，不过新的疗法也已出现，包括使用靶向RANK配体的单克隆抗体。在本期BJP中，Reuter等人提供的证据表明，硫秋水仙苷——天然秋水仙碱苷的半合成性衍生物，嘉兰（百合科）种子中的提取物——能通过抑制RANK配体介导的NF- κ B激活预防破骨细胞形成。因此，硫秋水仙苷是处理转移性骨病的一个令人感兴趣的选择对象。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01792.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01792.x>

Thiocolchicoside suppresses osteoclastogenesis induced by RANKL and cancer cells through inhibition of inflammatory pathways: a new use for an old drug

硫秋水仙苷能通过抑制通路而抑制RANKL和癌细胞诱导的破骨细胞生成

Simone Reuter, Subash C Gupta, Kanokkarn Phromnoi 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：大部分癌症患者的死亡不是因为原发部位的肿瘤，而是因为肿瘤扩散到了其它部位。常见的肿瘤，如乳腺肿瘤，多发性骨髓瘤，和前列腺肿瘤等，通常会向骨中转移。为了找到一种癌症诱导性骨丢失抑制剂，我们探讨了硫秋水仙苷对NF- κ B配体(RANKL)受体激活剂和肿瘤细胞诱导的破骨细胞生成的作用——秋水仙苷是一种来源于植物嘉兰(*Gloriosa superba*)的半合成性秋水仙苷，临床被用作肌肉松弛剂。

实验方法：我们采用RAW 264.7细胞（小鼠巨噬细胞）这一已被确定的破骨细胞生成系统，评估硫秋水仙苷对RANKL诱导的NF- κ B信号和破骨细胞生成及对肿瘤细胞诱导的破骨细胞生成的作用。

关键结果：硫秋水仙苷能抑制RANKL及乳腺癌和多发性骨髓瘤细胞诱导的破骨细胞生成。NF- κ B通路的抑制是产生此作用的原因，因为秋水仙苷能抑制RANKL诱导的NF- κ B激活，I κ B激酶(IKK)激活，并能抑制NF- κ B α 磷酸化和降解抑制剂(I κ B α)——一种NF- κ B抑制剂。此外，I κ B α 激酶 γ 抑制剂或NF- κ B的必需调节物（IKK复合物的调节成分）表明NF- κ B信号通路对RANKL诱导的破骨细胞生成是必不可少的。

结论与启示：总的来说，这些资料表明硫秋水仙苷能显著抑制RANKL和肿瘤细胞经NF- κ B信号通路诱导的破骨细胞生成。因此，我们也可以考虑把硫秋水仙苷这一被用于肌肉痛治疗达近半个世纪的药物当作骨丢失的新疗法。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01702.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01702.x>

Low dose of propranolol down-modulates bone resorption by inhibiting inflammation and osteoclast differentiation

低剂量普萘洛尔通过抑制炎症和破骨细胞增殖下调骨吸收

WF Rodrigues¹, MFM Madeira², TA da Silva², JT Clemente-Napimoga³, CB Miguel⁴, VJ Dias-da-Silva⁴, O Barbosa-Neto⁴, AH Lopes¹ and MH Napimoga^{1,5}

¹Laboratory of Biopathology and Molecular Biology, University of Uberaba, Uberaba, MG, Brazil, ²Department of Oral Surgery and Pathology, School of Dentistry, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil, ³Laboratory of Orofacial Pain, Department of Physiology, Piracicaba Dental School, State University of Campinas, Brazil, ⁴Department of Biological Sciences, School of Medicine, Federal University of the Triangulo Mineiro, Uberaba, MG, Brazil, and ⁵Laboratory of Immunology and Molecular Biology, São Leopoldo Mandic Institute and Research Center, Campinas, SP, Brazil

背景和目的：骨中有广泛的神经分布，这表明对骨代谢进行交感神经调节有重要作用，尽管存在一些有争议的研究结果。我们在一个牙周病实验模型中考查了普萘洛尔(propranolol)的作用。

实验方法：将大鼠分为以下几组：无结扎动物；接受赋形剂的结扎动物；和接受0.1、5或20 mg/kg普萘洛尔的结扎动物。30天后通过心导管检查测定血液动力学参数。将牙龈组织去除，以ELISA法评估其IL-1 β 、TNF- α 和I型胶原交联羧基末端肽(CTX)，或通过免疫印迹分析(Western blot analysis)评估细胞间粘附分子1(ICAM-1)、NF- κ B受体活化因子配基(RANKL)和骨保护素(OPG)水平。在颌骨段中评定骨吸收情况。此外我们还分析了普萘洛尔体外抑制破骨细胞形成的能力。

关键结果：0.1和5 mg/kg的普萘洛尔能减少骨细胞，也能降低ICAM-1和RANKL的表达水平。不过只有0.1 mg/kg的浓度能降低IL-1 β 、TNF- α 和CTX水平和升高OPG的表达水平，但不会改变任何血液动力学参数。普萘洛尔也能通过抑制活化T细胞核因子(NFATc)1通路和耐酒石酸酸性磷酸酶(TRAP)、组织蛋白酶K(cathepsin K)和MMP-9的水平，体外抑制破骨细胞分化和骨吸收活性。

结论与启示：低剂量的普萘洛尔能通过抑制RANKL介导的破骨细胞形成和炎症标记物而抑制骨吸收，但对血液动力学参数没有影响。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01686.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01686.x>

The metabolism and pharmacokinetics of phospho-sulindac (OXT-328) and the effect of difluoromethylornithine

磷舒林酸(OXT-328)的代谢、药代动力学及二氟甲基鸟氨酸对其的影响

G Xie¹, T Nie¹, GG Mackenzie¹, Y Sun¹, L Huang¹, N Ouyang¹, N Alston¹, C Zhu¹, OT Murray¹, PP Constantinides², L Kopelovich³ and B Rigas¹

¹*Division of Cancer Prevention, Department of Medicine, Stony Brook University, Stony Brook, NY, USA,* ²*Medicon Pharmaceuticals, Inc, Stony Brook, NY, USA,* and ³*Division of Cancer Prevention, National Cancer Institute, Bethesda, MD, USA*

背景和目的：磷舒林酸(PS；OXT-328)可以预防小鼠结肠癌，与二氟甲基鸟氨酸(DFMO)联合应用时更是如此。我们在本研究中探索了它的代谢和药代动力学。

实验方法：在培养细胞、肝微粒体和胞液、肠微粒体和小鼠中研究PS的代谢。研究PS在小鼠中的药代动力学和生物分布。

关键结果：PS经历还原反应和氧化反应，产生PS硫化物和PS砒；被水解后释放舒林酸，生成硫化舒林酸(SSide)和舒林酸砒(SSone)，它们全都发生葡醛酸结合反应。肝和肠微粒体广泛地代谢PS，但培养细胞仅将其10%转化为PS硫化物和PS砒。在小鼠中，口服PS被迅速吸收，代谢，分布到血液和其它组织。PS仅部分完整留存于血液中；在其3种主要代谢物（舒林酸，SSide，和SSone）中，舒林酸的C_{max}值最高，SSone的半衰期最长；它们的曲线下面积AUC_{0-24h}相似。与传统的舒林酸相比，PS生成的SSone更多，但SSide较少，这可能对PS的安全性有促进作用。在小鼠胃十二指肠壁上，71%的PS是完好无损的；舒林酸、SSide和SSone一起还不到总量的30%。这个发现可以解释PS没有胃肠毒性的原因。DFMO对PS代谢没有作用，但是能显著降低小鼠血浆和其它组织中的药物水平。

结论与启示：我们的发现证实了PS的代谢，确定了其药代动力学和生物分布，描述了它与DFMO的相互作用，很大程度上解释了其胃肠安全性的原因。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01705.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01705.x>

Inhibition of voltage-gated Na⁺ currents in sensory neurones by the sea anemone toxin APETx2

海葵毒素APETx2对感觉神经元中电压门控钠电流的抑制作用

Maxime G Blanchard¹, Lachlan D Rash² and Stephan Kellenberger¹

¹Département de Pharmacologie et Toxicologie, Université de Lausanne, Lausanne, Switzerland, and ²Institute for Molecular Bioscience, The University of Queensland, St Lucia, Queensland, Australia

背景和目的：APETx2是一种从海葵(*Anthopleura elegantissima*)中提取出来的毒素，能分别以<100 nM和0.1–2 μM的IC₅₀值抑制有3种酸敏感离子通道(ASIC3)的同源三聚体和异源三聚体通道。ASIC3通道能介导急性酸诱导性疼痛和炎症性疼痛反应；APETx2在动物研究中被用作选择性药理学工具。海葵中的毒素也能调节电压门控钠离子通道(Na_v)的功能。我们在本研究中测试了APETx2对感觉神经元中Na_v功能的作用。

实验方法：利用全细胞膜片钳技术，研究APETx2对大鼠背根神经节(DRG)神经元中Na_v功能的作用。

关键结果：APETx2抑制了DRG神经元中耐河豚毒素(TTX)的Na_v 1.8电流(IC₅₀值为6 μM)。TTX敏感性电流被抑制的程度较小。对Na_v 1.8电流抑制与激活的电压依赖性右移和最大宏观电导(maximal macroscopic conductance)减少有关。APETx2对Na_v 1.8电流的抑制作用可以通过非洲爪蟾卵母细胞中表达的克隆通道证实。在DRG神经元的电流钳实验中，注入电流斜坡后诱导的动作电位数量被APETx2减少。

结论与启示：除ASIC3外，APETx2也能以体内研究中所采用的浓度抑制Na_v 1.8通道。在以APETx2作为药理学研究工具时，也应该考虑到该毒素的限制特异性。APETx2的双重作用是它或它的衍生物用作镇痛剂的一个优势。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01674.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01674.x>

Sulphide quinone reductase contributes to hydrogen sulphide metabolism in murine peripheral tissues but not in the CNS

硫化物醌还原酶能促进小鼠外周组织（但不是中枢神经系统）的硫化氢代谢

DR Linden¹, J Furne², GJ Stoltz¹, MS Abdel-Rehim², MD Levitt² and JH Szurszewski¹

¹Department of Physiology and Biomedical Engineering and Enteric NeuroScience Program, Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, MN, USA, and ²Department of Research, Veterans Affairs Medical Center, Minneapolis, MN, USA

背景和目的：硫化氢(H₂S)是一种气体信号分子，这个观点正在获得人们的认可。然而，信号终止的机制仍未被理解。我们利用硫化物醌还原酶(SQR)抑制剂stigmatellin和抗霉素A对“H₂S的分解代谢与SQR有关”的假设进行了检验。

实验方法：运用气相色谱法和高效液相色谱法(HPLC)，确定活小鼠脑和完整小鼠脑中的H₂S生成和消耗。运用RT-PCR和免疫组化技术确定SQR、乙基丙二酸脑病变1型酶(Eth1)和硫代硫酸硫转移酶(TST；rhodanese)的表达。

关键结果：在结肠外肌层，H₂³⁵S被分解代谢为[³⁵S]-硫代硫酸盐和[³⁵S]-硫酸盐，stigmatellin能减少H₂³⁵S的消耗和[³⁵S]-硫代硫酸盐的形成。Stigmatellin也能增强结肠外肌层的H₂S释放。在脑中，H₂³⁵S分解代谢为[³⁵S]-硫代硫酸盐和[³⁵S]-硫酸盐，呈stigmatellin不敏感性，一定程度上解释了H₂³⁵S消耗的原因，剩余部分被捕捉为未确定的³⁵S，很可能与蛋白结合。结肠外肌层和肝中编码SQR的mRNA水平高于脑中。

结论与启示：这些结果支持这样一个概念：结肠外肌层的内源性H₂S信号中止在一定程度上是通过一个有SQR参与的机制，经分解代谢为硫代硫酸盐和硫酸盐而出现的。鉴于H₂S在人类疾病的动物模型中有积极的作用，因此我们认为选择性抑制SQR是一个令人感兴趣的药物开发靶点。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01681.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01681.x>

Vasoconstrictor and vasodilator responses to tryptamine of rat-isolated perfused mesentery: comparison with tyramine and β -phenylethylamine

血管收缩剂和血管扩张剂对大鼠离体灌注肠系膜上色胺的反应：对酪胺与 β -苯乙胺的比较

MA Anwar, WR Ford, KJ Broadley and AA Herbert

Division of Pharmacology, Welsh School of Pharmacy, Cardiff University, Cardiff, UK

背景和目的：色胺可以通过收缩血管而升高血压，但它对肠系膜尤其是阻力动脉的作用鲜为人知。色胺会与微量胺相关受体(TAARs)发生相互作用；由于它在结构上与5-羟色胺(5-HT)相似，因此也可能与5-HT受体发生相互作用。因此我们假设大鼠肠系膜动脉床将通过5-HT和TAARs对色胺产生血管加压和血管减压反应。

实验方法：在有或没有肾上腺素受体和5-HT受体拮抗剂应用的条件下，通过恒定流量灌注的大鼠离体肠系膜血管血压变化，分析色胺诱发的反应。

关键结果：随着灌注压的升高，色胺使肠系膜动脉床产生剂量依赖性血管收缩。这些作用未受 α_1 -肾上腺素受体拮抗剂哌唑嗪的影响，但被非选择性 α -肾上腺素受体激动剂酚妥拉明(phentolamine)减弱。5-HT_{2A}受体拮抗剂酮色林(ketanserin)和利坦色林(ritanserin)能消除色胺诱导的血压升高，显示了去氧肾上腺素预收缩肠系膜动脉床上的血管扩张反应。这些色胺诱导的血管扩张反应未受5-HT₇受体拮抗剂SB269970的影响，但是能被NOS抑制剂N^ω-硝基-L-精氨酸甲酯(L-NAME)消除。酪胺和 β -苯乙胺也能引起预收缩血管的收缩，并且也能被L-NAME消除。

结论与启示：色胺能通过5-HT_{2A}受体引起肠系膜血管系统的血管收缩，当该作用被抑制时就显示了在预收缩组织中的血管舒张作用。血管舒张作用与5-HT_{2A}和5-HT₇受体无关，但是似乎酪胺和 β -苯乙胺的血管收缩反应与NO释放有关。强效大小顺序表明，TAAR参与了这些微量胺的血管扩张作用。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01706.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01706.x>

Development of a radioiodinated apoptosis-inducing ligand, rhTRAIL, and a radiolabelled agonist TRAIL receptor antibody for clinical imaging studies

为临床影像学研 究开发放射性碘标记的凋亡诱导配体rhTRAIL和放射性标记的激动剂TRAIL受体抗体

EW Duiker¹, ECF Dijkers^{2,3}, H Lambers Heerspink², S de Jong¹, AGJ van der Zee⁴, PL Jager³, JGW Kosterink², EGE de Vries¹ and MN Lub-de Hooge^{2,3}

Departments of ¹Medical Oncology, ²Hospital and Clinical Pharmacy, ³Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and ⁴Gynaecological Oncology, University Medical Center Groningen, University of Groningen, the Netherlands

背景和目的：TNF相关凋亡诱导配体(TRAIL)能通过激活死亡受体TRAIL-R1和TRAIL-R2诱导细胞凋亡。目前，靶向重组人TRAIL和TRAIL-R1的单克隆抗体马帕木单抗(mapatumumab)正作为抗癌药在接受临床评估。本研究的目的是开发适于临床应用的靶向TRAIL-R1的放射性药物，以帮助了解和预测患者的临床效果。

实验方法：将rhTRAIL利用¹²⁵I进行放射性碘标记，对结合的马帕木单抗以¹¹¹In进行放射性标记。在有不同TRAIL-R1表达水平的人肿瘤异种移植物的裸鼠中，鉴定放射性药物，确定它们的体外稳定性和靶向死亡受体的能力，研究其体内生物分布。

关键结果：为放射性免疫交联物优化标记效率，放射化学纯度，稳定性和结合特性。体内生物分布显示了 [¹²⁵I]rhTRAIL的快速肾清除，15分钟时达到最高肾活性，4小时后几乎检测不到活性。除异种移植物外，所有器官中的活性都快速下降。放射标记马帕木单抗显示的血液清除是在24至168小时之间，并显示减少了高受体表达的异种移植物放射性下降。

结论与启示：rhTRAIL和马帕木单抗能被有效放射性标记。这些新的放射性药物可被临床用于研究药代动力学、生物分布和肿瘤靶向，因此支持I期/II期试验中对原生靶向药的评估。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01718.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01718.x>

A novel compound PTIQ protects the nigral dopaminergic neurones in an animal model of Parkinson's disease induced by MPTP

新型化合物PTIQ在MPTP诱导的帕金森病动物模型中能保护黑质多巴胺能神经元

Hyo Jin Son¹, Ji Ae Lee¹, Nari Shin¹, Ji Hyun Choi¹, Jai Woong Seo³, Dae Yoon Chi^{3,4}, Cheol Soon Lee⁵, Eun-Mee Kim^{1,6}, Han Choe² and Onyou Hwang¹

Departments of ¹Biochemistry and Molecular Biology and ²Physiology, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, ³Department of Chemistry, Inha University, Incheon, ⁴Sogang University, Seoul, ⁵R&D Institute of Eugene, Incheon, and ⁶Department of Emergency Medical Technology Korea Nazarene University, Cheonan, Korea

背景和目的：在帕金森病中，黑质中的多巴胺能神经元会变性。虽然变性的确切机制还未被完全了解，但是神经元凋亡和神经炎症被认为是关键性促成因素。最近我们证实，MMP-3在多巴胺能细胞死亡和小胶质细胞激活中有至关重要的作用。

实验方法：在离体试验和帕金森病动物模型中测试7-羟基-6-甲氧基-2-丙酰-1,2,3,4-四氢异喹啉(PTIQ)对MMP-3和炎症分子表达和对细胞死亡的作用，并测试了PTIQ在帕金森病相关运动障碍中的作用。此外还评估了PTIQ的药代动力学特性。

关键结果：PTIQ能有效抑制应答多巴胺能CATH.a细胞系中的细胞应激而诱导MMP-3生成，也能防止细胞死亡。在被脂多糖激活的BV-2小胶质细胞中，PTIQ能下调MMP-3的表达与IL-1 β 、TNF- α 和环氧合酶-2的表达，并能阻断NF- κ B核转位。在1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(MPTP)诱导的小鼠帕金森病模型中，PTIQ能减轻相关的运动障碍，防止神经变性，抑制黑质中的小胶质细胞激活。药代动力学分析表明，PTIQ对肝微粒体酶类相对稳定，不抑制细胞色素P450同功酶或hERG离子通道，以1000 mg/kg的剂量应用时未显示肝细胞毒性或致死性，并能在腹腔注射后以相当快的速度进入脑中，产生的脑/血浆比为28%。

结论与启示：这些结果表明PTIQ在帕金森病中有作为疾病缓解疗法候选药的潜力。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01692.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01692.x>

Characteristics of concatemeric GABA_A receptors containing $\alpha 4/\delta$ subunits expressed in *Xenopus* oocytes

有 $\alpha 4/\delta$ 亚基（表达于非洲爪蟾卵母细胞中）的连环体GABA_A受体的特征

Hong-Jin Shu¹, John Bracamontes², Amanda Taylor¹, Kyle Wu¹, Megan McCollum², Gustav Akk², Brad Manion², Alex S Evers², Kathiresan Krishnan³, Douglas F Covey³, Charles F Zorumski^{1,4}, Joe Henry Steinbach² and Steven Mennerick^{1,4}

Departments of ¹Psychiatry, ²Anesthesiology, ³Developmental Biology, and ⁴Anatomy and Neurobiology, Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri, USA

背景和目的：GABA_A受体能介导GABA的突触和突触外作用。在多个神经元集群中， $\alpha 4$ 和 δ 亚基是能强烈影响神经元兴奋性的突触外GABA_A受体的重要组成部分，能介导神经活性的药物包括神经甾体类和乙醇的作用。然而，研究这些受体很不容易在原生细胞中进行，重组 δ 亚基又很难表达于外源系统。

实验方法：我们设计了连环体（融合）亚基以保证 δ 和 $\alpha 4$ 亚基表达。测试连环体受体的药理学特性，与普通的突触样受体亚基组合($\alpha 1 + \beta 2 + \gamma 2L$)和非洲爪蟾卵母细胞中表达的游离亚基 $\alpha 4/\delta$ 受体相比较。

关键结果： δ - $\beta 2$ - $\alpha 4 + \beta 2$ - $\alpha 4$ cRNA同时注入非洲爪蟾卵母细胞后产生了GABA门控电流，含 $\alpha 4/\delta$ 的受体出现了意料之中的药理学特性。标准是不同效果的激动剂敏感性，变构激活剂戊巴比妥敏感性，和DS2（ δ 选择性正性调节剂4-氯-N-[2-(2-噻吩基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基苯酰胺）、咪唑苯胺酸和锌对激动剂反应的调节作用。我们利用连环体检测突触外样含 δ 亚基受体的神经甾体敏感性。我们发现突触外样受体和突触样受体在受体功能负性和正性神经甾体调节剂的作用方面没有质的差异。量的差异可以从天然激动剂GABA的部分激动作用和轻度增强的低浓度甾体敏感性得到解释。

结论与启示：有 $\alpha 4/\delta$ 亚基的突触外受体的神经甾体结构-活性特征不大可能与突触样受体如有 $\alpha 1/\beta 2/\gamma 2$ 亚基的受体有区别。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01690.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01690.x>

Restoration of ion channel function in deafness-causing KCNQ4 mutants by synthetic channel openers

合成性通道开放剂对致耳聋KCNQ4基因突变体中离子通道功能的恢复作用

Michael G Leitner, Anja Feuer, Olga Ebers, Daniela N Schreiber, Christian R Halaszovich and Dominik Oliver

Department of Neurophysiology, Institute of Physiology and Pathophysiology, Philipps-University Marburg, Marburg, Germany

背景和目的：DFNA2是一种多发的遗传性听力障碍，致病原因是电压门控钾离子通道KCNQ4 (Kv7.4)中功能丧失的突变。KCNQ4能介导听觉外毛细胞(OHCs)的主要钾离子电导 $I_{K,n}$ ，KCNQ4功能丧失会使OHCs变性导致进行性听力障碍。我们在本文中探索了合成性KCNQ通道开放剂诱导恢复突变型KCNQ4通道活性的可能性。

实验方法：在瞬态表达KCNQ4野生型(wt)和DFNA2相关突变体的CHO细胞及急性分离的OHCs中进行全细胞膜片钳记录。

关键结果：已知的各种KCNQ通道开放剂都能有力地增强KCNQ4电流。吡啶硫酮锌(zinc pyrithione)与瑞替加滨(retigabine)联合应用时观察到的增强作用最大。大鼠OHCs中的局部 $I_{K,n}$ 电流同样被发现有所增强，只是不很明显。位于通道孔隙区的DFNA2突变使通道功能消除，这些突变通道对通道开放剂完全无反应。然而，两种开放剂的联合应用能恢复位于近端C端的DFNA2突变的功能。野生型和KCNQ4孔隙突变体共表达将电流抑制到仅够探测的水平。在这种显性阴性条件下，通道开放剂基本上能将电流恢复到野生型水平，这很可能与仅对小部分同数野生型通道强烈激活有关。

结论与启示：我们的资料表明，通过稳定OHCs中KCNQ4介导的电导，化学通道开放剂能预防OHC变性和DFNA2的听力丧失进程。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01697.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01697.x>

High potency inhibition of hERG potassium channels by the sodium–calcium exchange inhibitor KB-R7943

钠钙离子交换体抑制剂KB-R7943对hERG钾通道的高强度抑制作用

Hongwei Cheng¹, Yihong Zhang¹, Chunyun Du¹, Christopher E Dempsey² and Jules C Hancox¹

¹*School of Physiology and Pharmacology, Cardiovascular Research Laboratories, Medical Sciences Building, University Walk, Bristol, UK, and* ²*School of Biochemistry, Medical Sciences Building, University Walk, Bristol, UK*

背景和目的：KB-R7943是一种异硫脲衍生物，在针对心肌和其它组织类型的实验中被广泛用作钠钙离子交换体(NCX)的药理学抑制剂。本研究探讨了KB-R7943对支持心肌细胞快速延迟整流钾电流(I_{Kr})的hERG（人类*ether-à-go-go*相关基因）钾离子通道的抑制作用。

实验方法：通过野生型或突变hERG通道携带的hERG电流(I_{hERG})和天然兔心室 I_{Kr} 进行全细胞膜片钳测定。对接模拟试验中运用了建立在基于MthK的模板之上的hERG同源模型。

关键结果：膜去极化时，KB-R7943能迅速抑制 I_{hERG} 和天然 I_{Kr} ， IC_{50} 值分别为~89和~120 nM，去极化电压指令后，从-40 mV尾电流到+20 mV。心室动作电位电压钳下也出现了显著的 I_{hERG} 抑制。KB-R7943对 I_{hERG} 的抑制显示有时间和电压依赖性，但比起激活通路而言并不偏爱灭活通路。丙氨酸诱变和对接模拟的结果表明，KB-R7943能与芳香族氨基酸残基Y652和F656侧链形成的一个“口袋”结合，该化合物的硝基苄基朝向通道孔的细胞质一侧。与KB-R7943有结构相关性的NCX抑制剂SN-6也能抑制 I_{hERG} ，但是抑制强度显著降低。

结论与启示：KB-R7943能抑制 I_{hERG}/I_{Kr} ，抑制强度超过此前报告过的抑制急性心肌NCX时的强度。我们的研究结果也支持潜力小于KB-R7943的含苄氧基苄基NCX抑制剂抑制hERG的可行性。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01688.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01688.x>

Anti-obesity efficacy of LH-21, a cannabinoid CB₁ receptor antagonist with poor brain penetration, in diet-induced obese rats

LH-21（一种脑渗透性较差的大麻素CB₁受体拮抗剂）在饮食诱导肥胖大鼠中的减肥效果

Mónica Alonso¹, Antonia Serrano^{1,2}, Margarita Vida^{1,2}, Ana Crespillo^{1,2}, Laura Hernandez-Folgado³, Nadine Jagerovic³, Pilar Goya³, Carmen Reyes-Cabello^{1,2}, Vidal Perez-Valero¹, Juan Decara^{1,2}, Manuel Macías-González^{2,4}, Francisco Javier Bermúdez-Silva^{1,2}, Juan Suárez^{1,2}, Fernando Rodríguez de Fonseca^{1,2} and Francisco Javier Pavón^{1,2}

¹Laboratorio de Medicina Regenerativa, Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Fundación IMABIS, Málaga, Spain, ²CIBER de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERObn), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Spain, ³Instituto de Química Médica, CSIC, Juan de la Cierva ³, Madrid, Spain, and ⁴Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Virgen de la Victoria, Fundación IMABIS, Campus Teatinos s/n. Málaga, Spain

背景和目的：外周阻断大麻素CB₁受体被认为是肥胖症的安全有效疗法，据推论，这种疗法没有作用于中枢的CB₁受体拮抗剂的精神病副作用。我们在本研究中分析了一种作用于外周、脑渗透性很差的中性大麻素受体拮抗剂——LH-21——在饮食诱导性肥胖动物模型中的作用。

实验方法：给雄性Wistar大鼠喂食高脂食物（HFD；60%脂肪热能）诱导肥胖症，对照动物接受标准饮食（SD；10%脂肪热能）。饲养10周后给动物每天腹腔注射赋形剂或3 mg/kg的LH-21，共用10天。利用血浆和肝样品做生化分析，利用实时RT-PCR技术分析内脏脂肪垫，确定脂肪代谢的基因表达。此外还评估了LH-21与肝细胞色素P450同功酶和心肌人*Ether-à-go-go*相关基因(hERG)通道相互作用的潜力。

关键结果：与SD饲养的对照组相比，LH-21减少了HFD饲养组动物的摄食行为和体重增加。在脂肪组织中，该作用与(1)瘦素，(2)脂肪生成酶，包括SCD-1，(3)CB₁受体和(4)PPAR α 和PPAR γ 等的基因表达减少相关。虽然HFD和SD饲养大鼠之间的血浆参数没有显著差异，但是LH-21似乎并不会诱导肝、心脏或肾毒性。

结论与启示：这些结果支持“有外周中性作用的CB₁受体拮抗剂LH-21治疗可能通过内脏脂肪组织调节促进体重减轻”这一假设。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01698.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01698.x>

Orexin A in rat rostral ventrolateral medulla is pressor, sympatho-excitatory, increases barosensitivity and attenuates the somato-sympathetic reflex

大鼠延髓头端腹外侧区的食欲素A有增压和交感神经兴奋、增强压力敏感性和减少躯体-交感反射等作用

Israt Z Shahid^{1,2}, Ahmed A Rahman^{1,2}, and Paul M Pilowsky¹

¹*Australian School of Advanced Medicine, Macquarie University, Sydney, Australia, and* ²*Pharmacy Discipline, Life Science School, Khulna University, Khulna, Bangladesh*

背景和目的：延髓头端腹外侧区(RVLM)能维持交感神经活性(SNA)，整合适应性反射。外侧下丘脑区的食欲素A(orexin A)免疫反应神经元向RVLM投射。向RVLM微量注射食欲素A可升高血压和心率。不过食欲素受体的表达和RVLM中的食欲素A对内脏SNA(sSNA)、呼吸和适应性反射的作用如何还不得而知。

实验方法：利用乌拉坦(urethane)麻醉、迷走神经切断和人工通气的雄性Sprague-Dawley大鼠(总数50只)，考查食欲素A对RVLM中基线心肺变量和躯体-交感反射、压力感受性反射和化学感受性反射的作用。利用荧光免疫组化技术检测食欲素A及其受体。

关键结果：RVLM中的酪氨酸羟化酶免疫反应神经元经常与食欲素1(OX₁)和食欲素2(OX₂)受体共存，并紧靠食欲素A免疫反应的末端。注射到RVLM中的食欲素A有增压和交感兴奋作用。均值动脉压升高(42 mmHg)和SNA增强(45%)的峰值作用出现于50 pmol。食欲素A(50 pmol)反应被OX₁受体拮抗剂SB334867减少，又能被OX₂受体激动剂[Ala¹¹, D-Leu¹⁵]食欲素B复制。食欲素A能减少躯体-交感反射，但可提高压力反射敏感性。食欲素A在缺氧或血碳酸过多症后能分别增强和减弱交感兴奋作用。

结论与启示：虽然静止时的中枢心肺控制机制不依赖于食欲素，但是适应性刺激反应受功能状态下食欲素受体的显著影响。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01694.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01694.x>

Molecular pharmacological profile of a novel thiazolinone-based direct and selective 5-lipoxygenase inhibitor

一种基于噻唑啉酮的新型直接选择性5-脂氧合酶抑制剂的分子药理学特征

B Hofmann^{1,2}, CB Rödl¹, AS Kahnt¹, TJ Maier¹, AA Michel¹, M Hoffmann¹, O Rau¹, K Awwad³, M Pellowiska¹, M Wurglics¹, M Wacker⁴, A Živković¹, I Fleming³, M Schubert-Zsilavecz¹, H Stark¹, G Schneider² and D Steinhilber¹

¹Institute of Pharmaceutical Chemistry, Goethe University, Frankfurt, Germany, ²Institute of Organic Chemistry and Chemical Biology, ZAFES/CMP Goethe University, Frankfurt, Germany, ³Institut of Vascular Signalling, Centre for Molecular Medicine, Goethe University, Frankfurt, Germany, and ⁴Institute for Pharmaceutical Technology, Goethe University, Frankfurt, Germany

背景和目的：许多5-脂氧合酶(5-LOX)抑制剂的强度取决于细胞过氧化物强度和5-LOX酶激活的机制。因此必须开发无论酶激活方式如何都能作用的新抑制剂。最近我们确定了一类可以作为强效5-LOX抑制剂的基于噻唑啉酮的化合物。在此，我们描述了化合物C06——即(Z)-5-(4-甲氧亚苄基)-2-(对-甲苯)-5H-噻唑-4-酮——的分子药理学特征。

实验方法：在完整细胞(多形核白细胞，嗜碱性白血病细胞-1，RAW264.7)试验和无细胞试验[细胞匀浆，以100 000 × g离心的上清液(S100)，部分纯化的5-LOX]中，以不同方式刺激5-LOX激活，确定5-LOX产物形成的抑制作用。体外测定过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)、胞浆型磷脂酶A₂(cPLA₂)、12-LOX、15-LOX-1、15-LOX-2和环氧合酶-2(COX-2)的抑制。

关键结果：C06诱导了无细胞毒性的直接5-LOX抑制作用，IC₅₀值为约0.66 μM(完整多形核白细胞，多形核白细胞匀浆)和约0.3 μM(无细胞的完整多形核白细胞S100，部分纯化的5-LOX)。C06的作用不依赖于用来激活5-LOX和细胞氧化还原张力的刺激物，与其它花生四烯酸结合蛋白(PPAR，cPLA₂，12-LOX，15-LOX-1，15-LOX-2，COX-2)相比，C06对5-LOX有选择性。实验结果表明有明显不同于活性部位的变构结合和5-LOX的C2样区域。

结论与启示：C06被确定是一种强效选择性直接5-LOX抑制剂，有不同于其它已被确定的5-LOX抑制剂的全新而独特的作用方式。这种噻唑啉酮可能有干预炎性和过敏性疾病以及某些癌症的潜力。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01707.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01707.x>

Mechanism of action of a nanomolar potent, allosteric antagonist of the thyroid-stimulating hormone receptor

促甲状腺激素受体的纳摩尔级强效变构拮抗剂的作用机制

Chris J van Koppen¹, Marcel E de Gooyer², Willem-Jan Karstens³, Ralf Plate³, Paolo GM Conti³, Tanja AE van Achterberg², Monique GA van Amstel¹, Jolanda HGM Brands¹, Jesse Wat¹, Rob JW Berg⁴, J Robert D Lane⁵, Andre MM Miltenburg⁴ and C Marco Timmers²

Departments of ¹Molecular Pharmacology & DMPK, ²Women's Health, ³Medicinal Chemistry and ⁴Early Clinical Research, Merck Research Laboratories, MSD, Oss, The Netherlands, and ⁵Drug Discovery Biology, Monash Institute of Pharmaceutical Sciences, Monash University, Melbourne, Victoria, Australia

背景和目的：格氏病(GD)是一种自身免疫性疾病，表现为甲状腺功能亢进，促甲状腺激素(TSH)受体刺激的免疫球蛋白(TSIs)导致产生过量的甲状腺激素。由于TSIs也能激活眼眶组织中的TSH受体，因此许多GD患者还会患上甲状腺眼病（又叫格氏眼病，或简称GO）。我们最近开发出了以低分子量(LMW)TSH受体拮抗剂对付GD和GO的治疗策略。本研究的目的是确定一种原型、纳摩尔级、强效、低分子量TSH受体拮抗剂——Org 274179-0——的分子药理学。

实验方法：我们利用异源性表达人TSH受体的CHO细胞和内源性表达大鼠TSH受体的大鼠FRTL-5细胞，来确定Org 274179-0在拮抗TSH和TSI诱导TSH受体信号时的强度和功效，及其对相关卵泡刺激素和促黄体生成素受体的交叉反应性。我们分析了Org 274179-0的相互作用变构方式，并确定了它是否对5种天然、有组成性活性的TSH受体突变体有反向激动作用。

关键结果：纳摩尔级浓度的Org 274179-0以变构作用机制完全抑制TSH（和TSI）介导的TSH受体激活，对TSH强度的影响甚微。相反，提高TSH受体刺激水平仅能轻微降低Org 274179-0的拮抗强度。Org 274179-0能完全阻断纳摩尔级强度试验的所有组成性活性TSH受体突变体的基础活性升高。

结论与启示：纳摩尔级强度的TSH受体拮抗剂，如Org 274179-0，对GD和GO有治疗潜力。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01709.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01709.x>

Chronic mTOR inhibition by rapamycin induces muscle insulin resistance despite weight loss in rats

雷帕霉素慢性抑制mTOR虽减轻大鼠体重但可诱导肌肉的胰岛素耐药性

N Deblon¹, L Bourgoin², C Veyrat-Durebex¹, M Peyrou², M Vinciguerra², A Caillon¹, C Maeder², M Fournier², X Montet^{2,3}, F Rohner-Jeanrenaud¹ and M Foti²

¹Department of Internal Medicine, Division of Endocrinology, Diabetology and Nutrition, Faculty of Medicine, University of Geneva, Geneva, Switzerland, ²Department of Cell Physiology and Metabolism, Faculty of Medicine, University of Geneva, Geneva, Switzerland, and ³Department of Radiology, Faculty of Medicine, University of Geneva, Geneva, Switzerland

背景和目的：mTOR抑制剂目前在移植患者中被用作免疫抑制剂，也是一种有潜力的抗癌药。然而，新发糖尿病是出现于接受mTOR抑制剂如雷帕霉素（Sirolimus — 西罗莫司）治疗的患者的一种多发性并发症。在此，我们在大鼠和体外细胞培养中探讨了长期应用西罗莫司后产生致糖尿病作用的相关机制。

实验方法：给标准食物或高脂食物饲养的大鼠应用21天西罗莫司。测定体内和间接体内组织中的代谢参数。通过葡萄糖耐药测试和高胰岛素-正常血糖钳夹试验评估胰岛素敏感性。在培养肌管中进一步评估雷帕霉素对葡萄糖代谢和胰岛素信号的作用。

关键结果：西罗莫司可导致食物摄取减少，同时能使体重减轻。它也能诱导与食物摄取变化无关的特定脂肪量减少。尽管有这些有益的作用，但是接受西罗莫司给药的大鼠表现出葡萄糖耐受不良，胰岛素过多，和血糖过多，但是没有高脂血症。高胰岛素-正常血糖钳夹试验的测定结果表明，骨骼肌是西罗莫司诱导胰岛素耐药的主要部位。在分子水平，西罗莫司的长期应用，可以通过完全预防胰岛素诱导的Akt激活和改变葡萄糖转运蛋白的表达及其向细胞膜的易位而减少骨骼肌中的葡萄糖摄取和代谢。虽然应用了西罗莫司的动物没有患上食物诱导性肥胖症，但是在高脂食物饲养的大鼠中，这些代谢缺陷更为严重。

结论与启示：综上所述，我们的资料表明，长期应用雷帕霉素而产生的致糖尿病作用与胰岛素对骨骼肌中葡萄糖代谢的作用受损有关。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01716.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01716.x>

Using microdialysis to analyse the passage of monovalent nanobodies through the blood–brain barrier

利用微透析技术分析单价纳米抗体通过血脑屏障的通道

G Caljon^{1,2,3}, V Caveliers⁴, T Lahoutte⁴, B Stijlemans^{2,3}, GH Ghassabeh^{2,3}, J Van Den Abbeele¹, I Smolders⁵, P De Baetselier^{2,3}, Y Michotte⁵, S Muyldermans^{2,3}, S Magez^{2,3} and R Clinckens⁵

¹Department of Animal Health, Unit of Veterinary Protozoology, Institute of Tropical Medicine Antwerp, Antwerp, Belgium, ²Unit of Cellular and Molecular Immunology, Vrije Universiteit Brussel, Brussels, Belgium, ³Department of Molecular and Cellular Interactions, VIB, Brussels, Belgium, ⁴Department of Nuclear Medicine, UZ Brussel and In Vivo Cellular and Molecular Imaging, ICMI, Vrije Universiteit Brussel, Brussels, Belgium, and ⁵Department of Pharmaceutical Chemistry and Drug Analysis, Center for Neuroscience, Vrije Universiteit Brussel, Brussels, Belgium

背景和目的：纳米抗体是分子影像学中有前景的抗原结合部分，因为它们有良好的药理学和药代动力学特性。但是单价纳米抗体到达中枢神经系统中靶点的能力仍有待论证。

实验方法：评估布氏锥虫指名亚种(*Trypanosoma brucei brucei*)的可变表面糖蛋白(VSG)纳米抗体——Nb_An33——的血脑屏障渗透性。运用脑内微透析和单光子发射计算机断层显像方法，或者综合这两种方法，在健康大鼠和处于非洲锥虫病脑炎阶段的大鼠进行该项实验分析。这使我们可以分别运用基于VSG的灵敏探测纳米抗体的ELISA技术，收集的微透析液中的放射性测定和SPECT影像分析等，量化未标记的和^{99m}Tc标记的纳米抗体。

关键结果：综合读出方法显示，健康大鼠静脉注射Nb_An33后可以在脑中检测到，炎症导致血脑屏障损伤后显著提高了纳米抗体通道通过该屏障的效率。通过脑内微透析进行SPECT分析有助于分析脑内处置。在中枢神经系统炎症模型中评估单价纳米抗体对血脑屏障的穿透性有明显的价值。我们的资料也表明，血液中的快速清除可能会阻碍特异性纳米抗体有效靶向中枢神经系统。

结论与启示：纳米抗体能从全身循环进入脑实质——特别是在血脑屏障的完整性被损坏的病理条件下。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01723.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01723.x>

Transient receptor potential melastatin 4 inhibitor 9-phenanthrol abolishes arrhythmias induced by hypoxia and re-oxygenation in mouse ventricle

瞬时受体电位melastatin 4抑制剂——9-菲酚——可消除小鼠心室中缺氧和复氧诱导的心律失常

Christophe Simard, Laurent Sallé, René Rouet and Romain Guinamard

Groupe Coeur et Ischémie, Université de Caen, Caen, France

背景和目的：缺氧和随后的复氧(re-oxygenation)与心律失常如早期后除极(EADs)相关，这在一定程度上与胞质钙离子浓度扰动有关。瞬时受体电位melastatin 4(TRPM4)是一个钙离子激活的非选择性阳离子通道，在心脏中有功能表达。根据其生物物理学特性，它很可能在EADs中有参与作用。因此，TRPM4活性的调节剂可影响心律失常。本研究的目的是在小鼠心脏缺氧模型和复氧诱导的EADs中考查9-菲酚（TRPM4抑制剂）的潜在抗心律失常作用。

实验方法：将小鼠心脏摘除，固定于灌注室中。在含氧正常条件下放置一段时间后，将该制备物以缺氧溶液灌注2小时，然后重新充氧。通过细胞内微电极记录考查自发性电活性。

关键结果：在含氧正常条件下，心室显示了自发性动作电位。应用缺氧和复氧方案显示了缺氧诱导的EADs，在复氧条件下，EADs的出现率会增高。这些EADs的频率可被氟芬那酸（钙依赖性阳离子通道阻断剂）或者9-菲酚(9-phenanthrol)灌注减少。9-菲酚（ 10^{-5} 或 10^{-4} mol/L）灌注可导致急剧的剂量依赖性EADs消除。

结论与启示：小鼠心脏模型中可以产生缺氧和复氧诱导的EADs。9-菲酚能消除EADs，这足以表明TRPM4与EAD的产生有关。这可以确定非选择性阳离子通道抑制剂是治疗心律失常的新型药理学候选药。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01715.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01715.x>

Chronic treatment *in vivo* with β -adrenoceptor agonists induces dysfunction of airway β_2 -adrenoceptors and exacerbates lung inflammation in mice

小鼠体内长期应用 β -肾上腺素受体激动剂有诱导气道 β_2 -肾上腺素受体功能障碍和加剧肺炎的作用

Rui Lin¹, Simone Degan², Barbara S Theriot¹, Bernard M Fischer³, Ryan T Strachan⁴, Jiurong Liang¹, Richard A Pierce⁵, Mary E Sunday⁶, Paul W Noble¹, Monica Kraft¹, Arnold R Brody⁷ and Julia KL Walker¹

¹Division of Pulmonary, Allergy and Critical Care Medicine, Duke University Medical Center, Durham, NC, USA,

²Center for Molecular and Biomolecular Imaging, Duke University, Durham, NC, USA, ³Division of Pediatric Pulmonary and Sleep Medicine, Duke University Medical Center, Durham, NC, USA, ⁴Department of Medicine, Duke University Medical Center, Durham, NC, USA, ⁵Department of Pulmonary Medicine, Washington University, St. Louis, MO, USA, ⁶Department of Pathology, Duke University Medical Center, Durham, NC, USA, and ⁷Department of Molecular Biomedical Sciences, North Carolina State University, Raleigh, NC, USA

背景和目的：吸入 β -肾上腺素受体激动剂（ β -激动剂）是一线哮喘疗法，既用于支气管收缩的预防，也用于其症状缓解。然而，临床重复应用 β -激动剂会导致支气管保护作用受损，在某些情形下，甚至导致患者的不良结局。这种 β_2 -肾上腺素受体功能障碍的机制仍然未被充分了解，主要是因为缺乏全面的动物模型，以及不确定小鼠支气管舒张是否由 β_2 -肾上腺素受体介导。因此本研究的目的是开发一个小鼠模型，利用这个模型来展示功能性 β -激动剂在过敏性炎性气道疾病条件下诱导的 β_2 -肾上腺素受体脱敏。

实验方法：我们针对过敏原处理的BALB/C小鼠同时结合长期过敏原暴露和重复 β -激动剂吸入，利用 β_2 -肾上腺素受体基因删除(KO)的FVB/NJ小鼠，检测 β_2 -肾上腺素受体对沙丁胺醇诱导支气管保护作用所起的作用。同时还测定了相关的炎症变化，包括细胞因子（ELISA方法），支气管肺泡灌洗和气道重塑中的细胞，和 β_2 -肾上腺素受体密度（放射配体结合）。

关键结果： β_2 -肾上腺素受体介导了沙丁胺醇诱导的小鼠支气管保护作用。长期应用沙丁胺醇治疗导致支气管保护作用丧失，这与哮喘表型的炎性成分恶化相关。

结论与启示：这个动物模型再现了人类哮喘的一些明显特征，表明支气管保护作用与气道病理生理学相关。因此，该模型为理解哮喘中 β -激动剂的长期应用对 β -肾上腺素受体功能的作用机制提供了一个先进的工具。这些信息对 β -激动剂的临床应用有指导意义，并为哮喘治疗中开发全新的 β -肾上腺素受体配体提供了深刻的见解。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01725.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01725.x>

Krüppel-like factor 4 is induced by rapamycin and mediates the anti-proliferative effect of rapamycin in rat carotid arteries after balloon injury

Krüppel样因子4可以被雷帕霉素诱导并能在球囊损伤后介导大鼠颈动脉中的雷帕霉素抗细胞增殖作用

Ying Wang^{1,2}, Beilei Zhao¹, Yi Zhang², Zhihui Tang¹, Qiang Shen¹, Youyi Zhang¹, Weizhen Zhang¹, Jie Du², Shu Chien^{3,4} and Nanping Wang⁵

¹Key Laboratory of Molecular Cardiovascular Science of Ministry of Education, Peking University Health Science Center, Beijing, China, ²Beijing Anzhen Hospital Affiliated to the Capital Medical University, The Key Laboratory of Remodeling-Related Cardiovascular Diseases, Capital Medical University, Ministry of Education, Beijing, China, ³Department of Bioengineering, University of California San Diego, La Jolla, CA, USA, ⁴Department of Medicine, University of California San Diego, La Jolla, CA, USA, and ⁵Cardiovascular Research Center, Xi'an Jiaotong University School of Medicine, Xi'an, China

背景和目的：转录因子Krüppel样因子4(KLF4)对调节血管平滑肌细胞的增殖有重要作用。本研究旨在考查雷帕霉素(rapamycin)对KLF4表达的作用和KLF4在动脉新生内膜形成中的作用。

实验方法：球囊损伤后，运用实时PCR技术和免疫印迹法监测培养血管平滑肌细胞和活体大鼠颈动脉中的KLF4表达。利用腺病毒介导的KLF4过表达和siRNA介导的KLF4敲低(knockdown)考查KLF4在介导雷帕霉素抗细胞增殖作用时所起的作用。利用cDNA微矩阵确定KLF4调节的基因。

关键结果：雷帕霉素能诱导KLF4的体外和体内表达。过表达KLF4能抑制细胞增殖和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)的活性及其下游通路，包括血管平滑肌细胞中的4EBP-1和p70S6K，也能防止球囊损伤动脉中的新生内膜形成。KLF4能上调GADD45 β 、p57^{kip2}和p27^{kip1}的表达水平。此外，敲低KLF4后能减少雷帕霉素的体外和体内抗细胞增殖作用。

结论与启示：KLF4对介导雷帕霉素在血管平滑肌细胞和球囊损伤动脉中的抗细胞增殖作用有重要意义。因此，KLF4是治疗血管增殖性病变（例如血管成形术后再狭窄）的潜在靶点。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01734.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01734.x>

Potassium and ANO1/TMEM16A chloride channel profiles distinguish atypical and typical smooth muscle cells from interstitial cells in the mouse renal pelvis

根据钾离子和ANO1/TMEM16A氯离子通道特性可从小鼠肾盂内的间质细胞区分出非典型和典型平滑肌细胞

Javed Iqbal¹, Mary A Tonta¹, Retsu Mitsui³, Qun Li¹, Michelle Kett¹, Jinhua Li², Helena C Parkinson¹, Hikaru Hashitani³ and Richard J Lang¹

Departments of ¹Physiology and ²Anatomy & Development Biology, School of Biomedical Sciences, Monash University, Clayton, Victoria, Australia, and ³Department of Cell Physiology, Nagoya City University, Graduate School of Medical Sciences, Nagoya, Japan

背景和目的：虽然近端肾盂内的非典型平滑肌细胞(SMCs)被认为能生成驱动肾盂蠕动的起搏信号，但是它们所处的位置和电学性质尚不明确。

实验方法：采用标准膜片钳、细胞内微电极和免疫组化技术。为了清楚确定SMCs，必要时会用到转基因小鼠，该小鼠有增强型黄色荧光蛋白(eYFP)，表达于含 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)的细胞中。

关键结果：在开放大电导钙激活钾离子(BK)通道时，没有瞬时4-氨基吡啶敏感性钾电流(I_{KA})和自发性瞬时外向电流(STOCs)可以区分出非典型性SMCs和典型性SMCs。许多典型SMCs显示有缓慢激活、缓慢衰减的氯电流，它们被尼氟酸(NFA)阻断。对K_v4.3的ANO1/TMEM16A Cl⁻氯离子通道亚基的免疫染色与 α -SMA免疫反应产物主要共存于远端肾盂。非典型SMCs能发射自发性内向电流，这些内向电流要么对NFA阻断的氯离子有选择性，要么有阳离子选择性，并能被La³⁺阻断。有Xe991敏感性K_v7电流，BK通道STOCs，和氯离子选择性、NFA敏感性自发性瞬时内向电流(STICs)时，能鉴别 α -SMA⁺间质细胞(ICs)。在肾盂膀胱上皮层下区和血管壁外膜区的Kit⁻ α -SMA⁺间质细胞中，出现了很强的ANO1/TMEM16A和K_v7.5免疫染色。

结论与启示：我们认为，K_v4.3⁺ α -SMA⁺平滑肌细胞是能促进肌肉壁收缩的典型平滑肌细胞，ANO1/TMEM16A和K_v7.5的免疫反应性可能是Kit⁻间质细胞的选择性标记物，发出自发性内向电流的非典型SMCs是肾盂输尿管起搏器。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01730.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01730.x>