

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

Pro-oxidant effects of Ecstasy and its metabolites in mouse brain synaptosomes

摇头丸及其代谢产物在小鼠脑突触体中的促氧化作用

Daniel José Barbosa¹, João Paulo Capela^{1,2}, Jorge MA Oliveira³, Renata Silva¹,
Luísa Maria Ferreira⁴, Filipa Siopa⁴, Paula Sérgio Branco⁴, Eduarda Fernandes⁵,
José Alberto Duarte⁶, Maria de Lourdes Bastos¹ and Félix Carvalho¹

¹REQUIMTE (Rede de Química e Tecnologia), Laboratório de Toxicologia, Departamento de Ciências Biológicas, Faculdade de Farmácia, Universidade do Porto, Porto, Portugal, ²Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa, Porto, Portugal, ³REQUIMTE, Laboratório de Farmacologia, Departamento de Ciências do Medicamento, Faculdade de Farmácia, Universidade do Porto, Porto, Portugal, ⁴REQUIMTE/CQFB (Centro de Química Fina e Biotecnologia), Departamento de Química, Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade Nova de Lisboa, Caparica, Portugal, ⁵REQUIMTE, Laboratório de Química Analítica e Físico-Química, Departamento de Ciências Químicas, Faculdade de Farmácia, Universidade do Porto, Porto, Portugal, and ⁶CIAFEL, Departamento de Biologia do Desporto, Faculdade de Desporto, Universidade do Porto, Porto, Portugal

背景和目的：3, 4-亚甲基二氧基甲基苯丙胺 (MDMA, 俗称“摇头丸”) 是在世界范围内被滥用的主要药物之一，众所周知此药能诱发神经毒性作用。迄今为止，有关MDMA神经毒性作用的潜在机制仍不清楚，但是单胺氧化酶(MAO)对多巴胺和5-HT的代谢作用，及MDMA向促氧化反应代谢物的肝脏生物转化，被认为是造成其不良作用的原因。

实验方法：我们利用小鼠脑突触体来评价MDMA及其代谢物 α -甲基多巴胺(α -MeDA)、N-甲基- α -甲基多巴胺(N-Me- α -MeDA)和5-(谷胱甘肽-S-yl)- α -甲基多巴胺[5-(GSH)- α -MeDA]的作用，以及5-HT、多巴胺、L-DOPA和3, 4-二羟基苯乙酸(DOPAC)的作用。

关键结果：5-HT、多巴胺、L-DOPA、DOPAC和MDMA代谢物 α -MeDA、N-Me- α -MeDA和5-(GSH)- α -MeDA能以浓度和时间依赖性方式提高H₂O₂的生成，该作用被抗氧化剂N-乙酰-L-半胱氨酸(NAC)、抗坏血酸和褪黑激素显著减轻。MAO抑制剂实验中观察到，5-HT诱导生成的H₂O₂完全依赖于MAO相关代谢，而它对于多巴胺是一个次要通路。MDMA代谢产物多巴胺、L-DOPA和DOPAC能以浓度依赖性方式提高醌蛋白的形成，并像5-HT一样能改变突触体的谷胱甘肽状态。最后，所有这些化合物都不能改变突触体样本中极化线粒体的数量，除了线粒体依赖性毒性机制在该实验模型中有显著作用外，这些化合物的促氧化作用不受前期线粒体去极化的影响。

结论与启示：MDMA代谢物和高水平单胺神经递质一起，都是摇头丸诱导神经毒性的主要效应器。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01453.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01453.x>

Antiparkinsonian potential of targeting group III metabotropic glutamate receptor subtypes in the rodent substantia nigra pars reticulata

靶向啮齿类动物黑质网状部第III组代谢型谷氨酸受体亚型的抗帕金森病潜力

M Broadstock, PJ Austin, MJ Betts and S Duty

King's College London, Wolfson Centre for Age-Related Diseases, Guy's Campus, London, UK

背景和目的：提高丘脑底核与黑质网状部(SNpr)之间的谷氨酸能通路放电会造成帕金森病中的运动神经回路放电异常和随后出现的运动功能缺陷。广谱激动剂诱导的SNpr中突触前第III组代谢型谷氨酸(mGlu)受体的激活能减少谷氨酸盐的释放和逆转利血平(reserpine)给药大鼠帕金森模型中的运动不能。本研究旨在鉴定SNpr中第III组mGlu受体的哪些亚型决定了这些有益作用。

实验方法：在大鼠黑质棱镜中体外检验mGlu₄正性变构调节剂Nphenyl-7-(hydroxyminocyclopropa[b]chromen-1acarboxamide)(PHCCC), mGlu₇变构激动剂N, N'-dibenzhydrylethane-1, 2-diamine dihydrochloride (AMN082), 和mGlu₈选择性激动剂(S)-3, 4-dicarboxyphenylglycine[(S)-3, 4-DCPG]抑制氯化钾(KCl)诱导性 [³H]-D-天门冬氨酸释放的能力。此外还评价了利血平给药大鼠黑质内注射这些药物后的运动的不能逆转。

关键结果：PHCCC和AMN082与亚阈值浓度的广谱III组激动剂L-2-amino-4-phosphonobutyrate(L-AP4; 1 μM)同时应用时, 分别能将 [³H]-D-天门冬氨酸的释放抑制42%和53%。相反, (S)-3, 4-DCPG不能抑制 [³H]-D-天门冬氨酸释放。所有这3种药剂都能逆转利血平诱导的运动不能, 但唯有PHCCC和AMN082的作用因III组拮抗剂(RS)-αcyclopropyl-4-phosphonophenylglycine(CPPG)预处理而被抑制。

结论与启示：这些发现表明, 靶向SNpr的mGlu₄和mGlu₇受体——而不是mGlu₈受体——能缓解利血平处理大鼠帕金森模型中的运动不能症状, 这很可能反映了对该区域的谷氨酸盐过量释放的抑制作用。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01515.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01515.x>

Subchronic treatment with fluoxetine and ketanserin increases hippocampal brain-derived neurotrophic factor, β -catenin and antidepressant-like effects

氟西汀和酮色林亚慢性处理能增强海马内源性神经营养因子 β -catenin的表达和抗抑郁样作用

F Pilar-Cuéllar^{1,2}, R Vidal^{1,2} and A Pazos^{1,2}

¹Departamento de Fisiología y Farmacología, Instituto de Biomedicina y Biotecnología de Cantabria (IBBTEC), Universidad de Cantabria-CSIC-IDICAN, Santander, Cantabria, Spain, and ²Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Instituto de Salud Carlos III. Spain, Santander, Cantabria, Spain

背景和目的：5-HT_{2A}受体拮抗剂与5-HT选择性再摄取抑制剂(SSRIs)或三环类抗抑郁药共用时能增强抗抑郁药反应。在此，我们研究了神经可塑性通路和/或5-羟色胺能系统在这种亚慢性联合疗法的抗抑郁样作用中的参与情况。

实验方法：以氟西汀、酮色林和氟西汀+酮色林三种药物对大鼠处理7天，测定大鼠海马内源性神经营养因子(BDNF)及其受体的表达、5-溴-2'-脱氧尿苷(BrdU)结合、不同细胞组分中的 β -catenin蛋白表达，及5-HT_{1A}受体功能，然后通过强迫游泳实验分析抗抑郁药效。

关键结果：氟西汀+酮色林处理能提高CA3区和海马齿状回中BDNF的mRNA水平。氟西汀+酮色林联合用药后，总海马匀浆和膜组分中的 β -catenin表达被升高，但核组分中无变化。这些作用与强迫游泳实验中的不动时间缩短相似。在所有研究小组中，BrdU结合、TrkB表达和5-HT_{1A}受体功能都没有变化。

结论与启示：亚慢性联合应用SSRI和5-HT_{2A}受体拮抗剂诱导的抗抑郁样作用可能主要与海马神经可塑性(BDNF和膜相关 β -catenin)的改变有关，与慢性抗抑郁反应相关的其他机制如海马中的神经增殖或背缝神经核中的5-HT_{1A}受体脱敏没有显著作用。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01516.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01516.x>

Nitroxide derivatives of non-steroidal anti-inflammatory drugs exert anti-inflammatory and superoxide dismutase scavenging properties in A459 cells

非甾体类抗炎药的硝基氧衍生物在A459细胞中有抗炎和超氧化物歧化酶清除特性

Wilmarie Flores-Santana¹, Terry Moody², Weibin Chen³, Michael J Gorczynski³, Mai E Shoman³, Carlos Velázquez⁴, Angela Thetford¹, James B Mitchell¹, Murali K Cherukuri¹, S Bruce King³ and David A Wink¹

¹Radiation Biology Branch National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA, ²National Cancer Institute, Office of the Director, Center for Cancer Research, Bethesda, MD, USA, ³Department of Chemistry, Wake Forest University, Winston-Salem, NC, USA, and ⁴Faculty of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, University of Alberta, Edmonton, Canada

背景和目的：炎症和活性氧与各种癌症的促进相关。在癌症预防治疗中使用非甾体类抗炎药(NSAIDs)对许多癌症来说都是一种能看到希望的疗法。我们在本报告中评价了通过增加氧化还原活性硝基氧基进行化学改性后的NSAIDs。在肺癌细胞系A549中合成了TEMPO-阿司匹林(TEMPO-ASA)和TEMPO-吲哚美辛(TEMPO-IND)，并对其进行了评估。

实验方法：通过电子顺磁共振和循环伏安法评估TEMPO-ASA和TEMPO-IND的理化特性。通过测定细胞色素c的减少分析超氧化物歧化酶样特性，并通过测定前列腺素E₂(PGE₂)和白三烯B₄(LTB₄)分析抗炎作用。评估A549肺癌细胞系中的MTT细胞增殖分析和克隆形成试验。体内评估最大耐受剂量(MTD)和急性溃疡形成指数。

关键结果：最大耐受剂量为：TEMPO(140 mg/kg)，ASA(100 mg/kg)，吲哚美辛(5 mg/kg)，TEMPOASA(100 mg/kg)，TEMPO-IND(40 mg/kg)。虽然TEMPO-ASA的良好耐受性与ASA一样，但是TEMPO-IND比吲哚美辛高8倍。TEMPO-IND的胃毒性明显小于母体NSAID。TEMPO-ASA和TEMPO-IND都能抑制A549细胞中的PGE₂和LTB₄生成，最大作用分别出现在100 µg/mL和10 µg/mL。

结论与启示：硝基氧-NSAIDs能保留母体硝基氧的超氧化物清除能力和抗炎作用，抑制环氧合酶和5-脂加氧酶。被氧化还原改性的NSAIDs有可能是潜在的候选药物，因为它们显示有母体NSAID的药理学特性，有减少NSAID相关毒性的抗氧化活性。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01527.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01527.x>

The effect of K201 on isolated working rabbit heart mechanical function during pharmacologically induced Ca^{2+} overload

K201在药理学诱导钙超载期间对离体兔工作心脏机械功能的作用

A Kelly¹, EB Elliott¹, R Matsuda², N Kaneko³, GL Smith¹ and CM Loughrey¹

¹*Institute of Cardiovascular & Medical Sciences, University of Glasgow, Glasgow, UK,* ²*Dokkyo University School of Medicine, Tochigi, Japan,* and ³*Utsunomiya Memorial Hospital, Utsunomiya, Japan*

背景和目的：心肌收缩能力降低与心肌钙离子信号紊乱相关。1, 4-苯并噻氮卓类K201(JTV-519)在各种心肌功能障碍动物模型中能作用于多种钙离子调控蛋白，体内改善心肌收缩性。然而，目前仍不清楚这种改善作用是否依赖于K201的全身效应，或K201是否能逆转任何原因下的钙离子调节异常的作用。

实验方法：运用心室压力容积导管评估K201对成年兔离体工作心脏中心肌机械功能的作用。在独立实验中，通过升高细胞内钙离子水平($[\text{Ca}^{2+}]_i$)和 β -肾上腺素受体刺激，药理学诱导钙超载后，观察K201在心脏中的作用。

关键结果：K201可诱导浓度依赖性收缩功能（峰值压力， $\text{dP}/\text{dt}_{\text{max}}$ ，和前负荷可补充搏出功）、舒张（降低 $\text{dP}/\text{dt}_{\text{min}}$ 和升高舒张期末压）和搏出量的下降，该作用与心率下降无关。在独立实验中，暴露于4.5 mmol/L的 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 和150 nmol/L的异丙肾上腺素的心脏的机械功能一直降低，直至主动脉血流停止（11个心脏中的6个）。然而，加入1 $\mu\text{mol/L}$ K201灌注的所有心脏都能维持主动脉血流，并显示峰值收缩压、 $\text{dP}/\text{dt}_{\text{max}}$ 和 $\text{dP}/\text{dt}_{\text{min}}$ 均显著提高。

结论与启示：K201能显著改善钙超载期间心脏的机械功能。这表明K201能缩小细胞内钙离子水平升高的不利影响，发挥对心脏收缩功能的有益作用，而不依赖于此前体内实验中观察到的全身效应。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01531.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01531.x>

Plumbagin inhibits tumour angiogenesis and tumour growth through the Ras signalling pathway following activation of the VEGF receptor-2

石苾蓉萘醌在VEGF受体2激活后可通过Ras信号通路抑制肿瘤血管生成和肿瘤生长

Li Lai¹, Junchen Liu¹, Dong Zhai¹, Qingxiang Lin¹, Lijun He¹, Yanmin Dong¹, Jing Zhang¹, Binbin Lu¹, Yihua Chen¹, Zhengfang Yi¹ and Mingyao Liu^{1,2}

¹*Institute of Biomedical Sciences and School of Life Sciences, East China Normal University, 500 Dongchuan Road, Shanghai 200241, China, and* ²*Center for Cancer and Stem Cell Biology, Institute of Biosciences and Technology and Department of Molecular and Cellular Medicine, Texas A&M University Health Science Center, Houston, Texas 77030, USA*

背景和目的：基于血管生成的治疗方法是一个有效的抗肿瘤策略，此前已经有报告显示了有生物活性的天然化合物石苾蓉萘醌（5-羟基-2-甲基-1，4-萘醌）具有某些有益作用。本研究旨在确定石苾蓉萘醌对肿瘤血管生成期间信号机制的生物学作用。

实验方法：在利用人脐静脉内皮细胞(HUVEC)的增殖、迁移和管腔形成进行的多个体外试验中评价石苾蓉萘醌的作用。此外还利用鸡胚绒毛尿囊膜(CAM)和小鼠角膜微囊袋模型对石苾蓉萘醌进行体内评价。运用人结肠癌和前列腺癌异种移植小鼠模型评估石苾蓉萘醌对血管生成的作用。通过免疫荧光法、GST pull-down实验和Western blotting技术探索VEGF受体(VEGFR)2介导Ras信号通路的潜在机制。

关键结果：石苾蓉萘醌不但能抑制内皮细胞的增殖、迁移和管腔形成，也能抑制鸡胚绒毛尿囊膜的血管生成和VEGF诱导的小鼠角膜血管形成。而且石苾蓉萘醌还能抑制人结肠癌和前列腺癌异种移植小鼠模型中的肿瘤血管生成和肿瘤生长。在分子水平，石苾蓉萘醌能阻断HUVECs中VEGFR2介导的Ras/Rac/cofilin和Ras/MEK信号通路。

结论与启示：石苾蓉萘醌通过干扰VEGFR2介导的内皮细胞中的Ras信号通路，抑制肿瘤血管生成和肿瘤生长。我们的研究发现展示了石苾蓉萘醌作用的分子基础，表明该化合物可能有抗肿瘤的治疗作用。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01532.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01532.x>

Novel opioid cyclic tetrapeptides: Trp isomers of CJ-15,208 exhibit distinct opioid receptor agonism and short-acting κ opioid receptor antagonism

新型阿片环四肽类：CJ-15，208的Trp异构体有明显不同的阿片受体激动和短效 κ 阿片受体拮抗作用

Nicolette C Ross^{1,2}, Kate J Reilley¹, Thomas F Murray³, Jane V Aldrich² and Jay P McLaughlin¹

¹Torrey Pines Institute for Molecular Studies, Port St Lucie, FL, USA, ²Department of Medicinal Chemistry, The University of Kansas, Lawrence, KS, USA, and ³Department of Pharmacology, Creighton University School of Medicine, Omaha, NE, USA

背景和目的： κ 阿片受体拮抗剂有保持戒断精神兴奋剂的潜力，但是现有的非肽类 κ 受体选择性拮抗剂具有特别长效的活性。我们猜想，CJ-15，208（一种曾被报告为体外 κ 受体拮抗剂的天然环四肽）的L-Trp和D-Trp异构体可能有短效的剂量依赖性拮抗作用，能防止可卡因寻求行为的复发。

实验方法：在放射配体和GTP γ S结合试验中体外评估L-Trp和D-Trp异构体对阿片受体的亲和性、选择性和效果。在55°C热水甩尾实验中进行侧脑室内用药(i.c.v.)后，体外鉴定阿片受体激动剂和拮抗剂的活性。我们对主要显示有 κ 受体选择性拮抗剂活性的D-Trp异构体进一步评估，探讨其对应激和药物诱导已消退的可卡因条件性位置偏爱(CPP)复发的预防作用。

关键结果：这两种异构体对 κ 受体的亲和性和选择性均相似(K_i 30–35 nM)，对体外 κ 受体拮抗的作用也不相上下。正如所料，D-Trp环四肽具有最小激动活性，体内诱导了有效时间不足18小时的剂量依赖性 κ 受体选择性拮抗作用。以这种肽预处理后能防止应激诱导的（而不是可卡因诱导的）已消退的可卡因条件性位置偏爱的复发。相反，L-Trp环四肽出人意料地显示出阿片激动剂/拮抗剂的混合活性。

结论与启示：CJ-15，208的L-Trp和D-Trp异构体有立体选择性体内阿片活性作用。时间相对较短的 κ 阿片受体拮抗，结合应激诱导的已消退可卡因寻求行为的复发，表明D-Trp在治疗学上可被用于精神兴奋剂滥用戒断的维持。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01544.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01544.x>

OX₁ orexin/hypocretin receptor activation of phospholipase D磷脂酶D的OX₁食欲素/hypocretin受体激活MH Jäntti¹, J Putula¹, P Somerharju², MA Frohman³ and JP Kukkonen^{1,4}¹Biochemistry and Cell Biology, Department of Veterinary Biosciences, University of Helsinki, Helsinki, Finland,²Department of Biochemistry and Developmental Biology, Institute of Biomedicine, University of Helsinki, Helsinki,³Department of Pharmacology and Center for Developmental Genetics, Stony Brook University, Stony Brook, NY, USA, and ⁴Minerva Institute for Medical Research, Helsinki, Finland

背景和目的：食欲素受体向脂质信使系统传递信息的能力很强大；我们此前已有研究表明PLD可能就是其中之一。因此我们想通过直接的测定对此进行验证，阐明偶合的分子机制。

实验方法：运用 [¹⁴C]-油酸预标记法和转移磷脂酰反应试验，观察稳定表达人OX₁食欲素受体的CHO细胞中食欲素受体介导的PLD激活。

关键结果：食欲素刺激能强效提高PLD活性，甚至比PLD的高强度激活剂——佛波脂TPA(12-O-tetradecanoyl-phorbol-13-acetate)的效力还强。食欲素和TPA的反应是PLD1介导的。食欲素A和食欲素B有大约10倍的效力差异，浓度-反应曲线为双相性。利用药理抑制剂和激活物的试验表明，食欲素和TPA都能通过一个新的PKC亚型，即PKCδ，向PLD1传递信号。相反，Rho家族蛋白RhoA/B/C、cdc42和Rac的药理或分子生物抑制剂都不能抑制食欲素（或TPA）反应，PKD的分子生物抑制剂也同样不能。此外，似乎cAMP升高，Gα_{i/o}或Gβγ都在食欲素反应中没有重要作用。

结论与启示：刺激OX₁受体能强效地激活CHO细胞中的PLD（很可能是PLD1），该作用是由PKCδ而不是其他PKC亚型、PKDs或Rho家族的G蛋白介导的。目前仍不清楚食欲素诱导PLD激活的生理学意义，但是本研究首次在食欲素信号中确定了PKCδ，因此食欲素受体和PKCδ之间可能存在特异性信号级联。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01565.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01565.x>

Anti-inflammatory effects of selective glucocorticoid receptor modulators are partially dependent on up-regulation of dual specificity phosphatase 1

选择性糖皮质激素受体调节剂的抗炎作用部分依赖于双重特异性磷酸酶1的上调

Eugénie Joanny¹, Qize Ding¹, Leyi Gong², Philip Kong¹, Jeremy Saklatvala¹ and Andrew R Clark¹

¹Kennedy Institute of Rheumatology Division, Imperial College London, Hammersmith, London, UK, and ²Roche Palo Alto LLC, Palo Alto, CA, USA

背景和目的：糖皮质激素(GCs)的抗炎作用被认为主要与GC受体(GR)介导的NF- κ B和其他转录因子的反式抑制有关，但副作用是基因表达激活（反式激活）引起的。优先促进反式抑制的选择性GR调节剂(SGRMs)在引起较少副作用的同时应该能保持抗炎作用。与这个模型矛盾的是，我们发现经典糖皮质激素——地塞米松——的抗炎作用部分依赖于双重特异性磷酸酶1(DUSP1)基因的反式激活。本研究旨在确定SGRMs的抗炎作用是否也由DUSP1介导。

实验方法：通过GR和NF- κ B依赖性报告因子确定两种SGRMs的离解特性，并检验其激活DUSP1基因GC反应元件的能力。在各种细胞系和原代小鼠*Dusp1*^{+/+}和*Dusp1*^{-/-}巨噬细胞中，评估SGRMs对DUSP1和促炎基因产物表达的作用。

关键结果：SGRMs能上调多种细胞类型中的DUSP1，该反应与这些化合物抑制COX-2表达的能力相关。在*Dusp1*^{-/-}巨噬细胞中，SGRMs的好几种抗炎作用被消除或被显著破坏。

结论与启示：像地塞米松一样，SGRMs似乎也能在一定程度上通过上调DUSP1发挥抗炎作用。这个发现对如何鉴定和评价有潜在治疗作用的新型GR配体有启示意义。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01574.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01574.x>

cAMP signalling protects proximal tubular epithelial cells from cisplatin-induced apoptosis via activation of Epac

cAMP信号通过激活Epac保护近端肾小管上皮细胞免受顺铂诱导的细胞凋亡的影响

Yu Qin¹, Geurt Stokman¹, Kuan Yan², Sreenivasa Ramaiahgari¹, Fons Verbeek², Marjo de Graauw¹, Bob van de Water¹ and Leo S Price¹

¹*Division of Toxicology, Leiden/Amsterdam Center for Drug Research, Leiden University, Leiden, the Netherlands, and*

²*Section Imaging and Bioinformatics, Leiden Institute of Advanced Computer Science, Leiden University, Leiden, the Netherlands*

背景和目的：肾毒性是顺铂化疗中限制剂量的首要因素，主要与近端肾小管上皮细胞相关，包括破坏细胞粘附和诱导细胞凋亡。细胞粘附和成活率是由其他因素中的小GTPase Rap及其激动剂，即被cAMP(Epac)直接激活的交换蛋白调节的。Epac特别富含于肾小管上皮细胞中。本研究的目的是在一个顺铂诱导的肾细胞损伤模型中考查cAMP-Epac-Rap信号的细胞保护作用。

实验方法：运用Epac选择性cAMP类似物8-pCPT-2'-O-Me-cAMP激活近端肾小管上皮细胞中的Epac-Rap信号通路。在有或没有8-pCPT-2'-O-Me-cAMP的条件下，将细胞暴露于顺铂，通过监测细胞连结和细胞凋亡确定肾毒性。

关键结果：激活Epac-Rap信号能在顺铂治疗期间保持细胞连接，使小鼠近端肾小管细胞免受细胞凋亡影响。有Epac选择性的cAMP类似物8-pCPT-2'-O-Me-cAMP的激活，或受体介导的cAMP诱导，都能产生针对顺铂的细胞保护作用，而PKA选择性cAMP类似物却没有细胞保护作用。8-pCPT-2'-O-Me-cAMP介导的细胞保护作用可被RNAi在这些细胞中介导的Epac-Rap信号沉默阻断。相反，8-pCPT-2'-O-Me-cAMP对于顺铂诱导的无Epac1表达的癌细胞死亡没有保护作用。

结论与启示：本研究确定激活Epac-Rap信号是降低顺铂治疗引起的肾毒性的潜在策略，因此拓宽了该化疗药的治疗窗。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01594.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01594.x>

Hyperphosphataemia sensitizes renally impaired rats to the profibrotic effects of gadodiamide

高磷酸盐血症使肾功能受损大鼠对钆双胺的促纤维化作用敏感

N Fretellier^{1,5}, JM Idée¹, P Bruneval^{2,7}, S Guerret³, F Daubiné⁴, G Jestin¹, C Factor¹, N Poveda¹, A Dencausse¹, F Massicot⁵, O Laprèvote^{5,6}, C Mandet⁷, N Bouzian¹, M Port¹ and C Corot¹

¹Guerbet, Research Division, Aulnay-sous-Bois, France, ²Department of Pathology, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris, France, ³Novotec, Lyon, France, ⁴Atlantic Bone Screen, Nantes, France, ⁵Chimie Toxicologie Analytique et Cellulaire, EA 4463, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Université Paris Descartes, Paris, France, ⁶Service de Toxicologie Biologique, Hôpital Lariboisière, Paris, France, and ⁷INSERM U970, Department of Pathology, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris, France

背景和目的：高磷酸盐血症是肾因性全身纤维化症(NSF)患者的常见疾病。研究表明NSF与钆(Gd)螯合物(GCs)的应用相关，而血清磷酸盐水平升高能加速线性、非离子型GCs（但不是大环类GCs）中的Gd释放。因此本研究旨在通过研究肾功能损伤大鼠中高磷酸盐血症的作用，确定高磷酸盐血症是否为NSF的辅助因子或风险因子。

实验方法：首先，给次全肾切除(SNx)的Wistar大鼠静脉内注射非离子型线性GC钆双胺（ $5 \times 2.5 \text{ mmol/kg/天}$ ）之后，研究高磷酸盐血症的临床、病理和生物分析后果。其次，在这些高磷酸盐食物喂养的大鼠中，对几种GCs的作用进行比较。以电感耦合等离子体质谱仪(ICP-MS)测定皮肤、股骨和血浆中的总Dd浓度，通过与ICP-MS结合的液相色谱法测定血浆中的游离Gd³⁺。运用弛豫测量仪测定皮肤和骨中的离解Gd。

关键结果：7只高磷酸盐食物喂养并应用钆双胺的SNx大鼠中有4只出现了宏观和微观（纤维化和炎症性）的皮肤病变，但是在生理盐水处理的SNx大鼠中未发现皮肤病变。与其他分子不同的是，钆双胺能逐渐提高 r_1 弛豫率值，这与其体内可溶性Gd的离解和释放一致。

结论与启示：高磷酸盐血症能使肾功能受损大鼠对钆双胺的促纤维化作用产生敏感性。与被研究的其他GCs不同的是，钆双胺能在体内逐渐离解。我们的资料可以证实，高磷酸盐血症是NSF的风险因子。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01585.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01585.x>

Silencing of P2Y₂ receptors reduces intraocular pressure in New Zealand rabbits

P2Y₂受体沉默可降低新西兰兔的眼内压

Alba Martin-Gil, María Jesús Perez de Lara, Almudena Crooke, Concepción Santano, Assumpta Peral and Jesus Pintor

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular IV, E.U. Óptica, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain

背景和目的：P2受体参与了眼睛的生理过程如眼内压(IOP)的调节。本研究利用P2Y₂受体拮抗剂和专为P2Y₂受体设计的siRNA研究P2Y₂受体在核苷酸高血压作用中的参与情况。

实验方法：向新西兰兔眼内应用P2Y₂受体激动剂和P2受体拮抗剂，测定6小时内的IOP变化。通过减少(degenerate)逆转录聚合酶链式反应(RT-PCR)与cDNA末端快速扩增(RACE)相结合，克隆P2Y₂受体的cDNA。以免疫组化技术合成和测试siRNA。

关键结果：2-thioUTP、UTP-γ-S和UTP单次给药升高了IOP。该行为呈浓度依赖性，并可被活性蓝2(reactive blue 2)部分拮抗。利用免疫组化标记法可以发现睫状体中的P2Y₂受体沉默，免疫荧光被发现减少。这种P2Y₂受体表达的下降与IOP下降同时发生，而IOP的下降在应用siRNA处理后的24小时内均可测到，2天后达到最大值，接下来的5天中会朝对照值方向缓慢回升。以该siRNA对这些动物进行预处理后应用P2Y₂受体激动剂没有使IOP发生任何变化。

结论与启示：P2Y₂受体能升高新西兰兔的IOP。应用该受体的siRNA可显著降低IOP，这表明该技术在青光眼治疗中有应用价值。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01586.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01586.x>

Azelnidipine is a calcium blocker that attenuates liver fibrosis and may increase antioxidant defence

阿折地平是一种能减轻肝纤维化并可能增强抗氧化防御的钙阻断剂

T Ohyama¹, K Sato¹, K Kishimoto², Y Yamazaki¹, N Horiguchi¹, T Ichikawa¹, S Kakizaki¹, H Takagi¹, T Izumi² and M Mori¹

Departments of ¹Medicine and Molecular Science and ²Biochemistry, Gunma University Graduate School of Medicine, Maebashi, Gunma, Japan

背景和目的：氧化应激在肝纤维化形成中有至关重要的作用。活性氧(ROS)能刺激肝星状细胞(HSCs)，而ROS介导的钙离子内流增多可进一步提高ROS生成。阿折地平(azelnidipine)是一种钙离子阻断剂，有研究显示其在内皮细胞和心肌细胞中有抗氧化作用。因此我们评价了阿折地平在肝纤维化中的抗纤维化和抗氧化作用。

实验方法：实验中采用了TGF- β 1激活的LX-2细胞（人HSC细胞系）和四氯化碳(CCl₄)或者硫代乙酰胺(TAA)处理诱导的小鼠纤维化模型。

关键结果：阿折地平能抑制HSCs中TGF- β 1和血管紧张素II(Ang II)激活的 α 1(I)胶原mRNA表达。此外，在阿折地平处理的HSCs中，TGF- β 1和Ang II诱导的氧化应激和TGF- β 1诱导的p38和JNK磷酸化水平都被降低。阿折地平能显著减少炎症细胞浸润，促纤维化基因表达，HSC激活，脂质过氧化作用，氧化性DNA损伤，和CCl₄或TAA处理的小鼠肝脏的纤维化。最后，阿折地平还能防止某些抗氧化酶类的表达水平下降，及加速CCl₄处理小鼠的肝纤维化退化。

结论与启示：阿折地平能体外抑制TGF- β 1和Ang II诱导的HSC激活，减轻CCl₄和TAA诱导的肝纤维化，它还能加速CCl₄诱导的小鼠肝纤维化的退化。阿折地平对CCl₄诱导性小鼠肝纤维化的抗纤维化机制可能与抗氧化防御水平的升高有关。阿折地平被广泛应用于临床实践中，也没有严重的副作用，因此它可能是抗纤维化治疗的一个有效新策略。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01599.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01599.x>

Acute alcohol intoxication reduces mortality, inflammatory responses and hepatic injury after haemorrhage and resuscitation *in vivo*

急性酒精中毒可降低体内缺血和复苏后的死亡率、减轻炎症反应和肝损伤

B Relja, C Höhn, F Bormann, K Seyboth, D Henrich, I Marzi and M Lehnert

Department of Trauma Surgery, Johann Wolfgang Goethe-University Frankfurt am Main, Germany

背景和目的：缺血性休克和复苏(H/R)会导致肝损伤、强烈的炎症变化和死亡。酒精中毒被认为可使这种H/R后的病理生理学改变更加恶化。在此，我们在大鼠中研究了H/R后急性酒精中毒对存活率、肝损伤和炎症的作用。

实验方法：大鼠单药口服乙醇(5 g/kg, 30%)或生理盐水(对照)，12小时后失血60分钟，然后实施复苏术(H/R)。假手术组接受无H/R的相同手术程序。分别在复苏2小时、24小时和72小时后进行测量。在H/R后72小时评估存活率。

关键结果：乙醇能使H/R后的存活率提高3倍，并能诱导肝脏中的脂肪变化。H/R诱导的肝损伤程度在2小时内被乙醇扩大，但是在H/R的24小时后被抑制。H/R后2小时内升高的血清IL-6水平及肝内IL-6和TNF- α 基因表达水平可被乙醇降低。乙醇在H/R后的2小时升高了血清中的IL-1 β 水平，但是不影响72小时后的肝脏IL-1 β 表达。H/R之后，局部炎症标记物、多形核白细胞肝浸润和细胞间粘附分子1表达都低于生理盐水组。乙醇能减少H/R后2小时的H/R诱导性I κ B α 激活和MMP9的NF- κ B依赖性基因表达。

结论与启示：乙醇能降低H/R72小时后的死亡率，同时能抑制乙醇给药动物中H/R之后的促炎症变化。“豪饮”式酒精暴露能调节H/R后的炎症反应，该作用与NF- κ B活性相关。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01595.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01595.x>