

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

Family B G protein-coupled receptors – from molecular to clinical perspectives

B家族G蛋白偶联受体——从分子到临床的观点

David R Poyner¹ and Debbie L Hay²

¹*School of Life and Health Sciences, Aston University, Birmingham, UK, and* ²*School of Biological Sciences, University of Auckland, Auckland, New Zealand*

B家族的G蛋白偶联受体是一组重要的受体，但尚未得到充分研究。本期《英国药理学期刊》(*British Journal of Pharmacology*)对这类受体的功能作用和药理学特性给予了关注。虽然已经出现了共同的主题，但是很明显，要了解每种受体的细节特征，合理开发它们在治疗学上的价值，还有很多的工作要做。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01810.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01810.x>

Pharmacology and functions of receptors for vasoactive intestinal peptide and pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide: IUPHAR Review 1

血管活性肠肽和垂体腺苷酸环化酶激活多肽受体的药理学特性和功能： IUPHAR综述1

Anthony J Harmar¹, Jan Fahrenkrug², Illana Gozes³, Marc Laburthe⁴, Victor May⁵, Joseph R Pisegna⁶, David Vaudry⁷, Hubert Vaudry⁷, James A Waschek⁸ and Sami I Said⁹

¹University/BHF Centre for Cardiovascular Science, University of Edinburgh, Edinburgh, UK, ²Department of Clinical Biochemistry, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark, ³Sackler School of Medicine, Tel Aviv University, Ramat Aviv, Israel, ⁴INSERM U 773, Centre de Recherche Biomédicale Bichat-Beaujon (CRB3), Faculté de Médecine Xavier Bichat, Paris, France, ⁵Department of Anatomy and Neurobiology, University of Vermont College of Medicine, Burlington, VT, USA, ⁶Department of Medicine, David Geffen School of Medicine at UCLA and Division of Gastroenterology, VA Greater Los Angeles Healthcare System, Los Angeles, CA, USA, ⁷European Institute for Peptide Research (IFRMP23), University of Rouen, Mont-Saint-Aignan, France, ⁸Department of Psychiatry, University of California Los Angeles, Los Angeles, CA, USA, and ⁹Departments of Medicine, Physiology and Graduate Program in Pharmacology, State University of New York at Stony Brook, Stony Brook, NY, USA

血管活性肠肽(VIP)和垂体腺苷酸环化酶激活多肽(PACAP)是在结构上有相关性的肽类激素——包括高血糖素，高血糖素样肽类，分泌素，胃抑肽(GIP)和生长激素释放激素(GHRH)——超家族的成员。VIP和PACAP通过3种G蛋白偶联受体(GPCRs)发挥作用，即PAC₁，VPAC₁和VPAC₂，它们都属于B类GPCRs（也叫II类或分泌素样GPCRs）。该家族由所有结构上与VIP和PACAP相关的肽类受体及甲状旁腺激素、促肾上腺皮质激素释放因子、降钙素及其相关肽类的受体组成。PAC₁受体对PACAP有选择性，而VPAC₁和VPAC₂受体对VIP和PACAP都有高亲和性反应。VIP和PACAP在中枢神经系统中有多种重要作用，包括控制生理节律、学习和记忆、焦虑感和应激与脑损伤反应。近期的遗传学研究也表明VPAC₂受体与精神分裂症易感性、PAC₁受体与创伤后应激障碍相关。在外周系统中，VIP和PACAP发挥着控制免疫和炎症、控制胰岛素分泌、从肾上腺髓质释放儿茶酚胺类和作为自主和感觉神经元中的协同递质(co-transmitters)等重要作用。本文作者是国际基础与临床药理学联合会受体命名和药物分类委员会(NC-IUPHAR)VIP和PACAP受体分会的成员；本文证实了这些受体的现有命名，综述了我们当前对其结构、药理学和功能及其在健康和疾病状态下的生理作用的理解。更多详细信息见IUPHAR数据库的最新修改页面(<http://iuphar-db.org/DATABASE/FamilyMenuForward?familyId=67>)。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01871.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01871.x>

Ligand binding and activation of the secretin receptor, a prototypic family B G protein-coupled receptor

分泌素受体（原型B家族G蛋白偶联受体）的配体结合和激活

Laurence J Miller, Maoqing Dong and Kaleeckal G Harikumar

Department of Molecular Pharmacology and Experimental Therapeutics, Mayo Clinic, Scottsdale, AZ, USA

分泌素受体是B家族G蛋白偶联受体的一个原型成员，能结合和应答线性27个残基的多肽天然配体。这个多肽的羧基末端区域显示为螺旋构象，占据着该受体结构复杂的二硫键氨基末端区域内的多肽结合槽(peptide-binding cleft)。分泌素的氨基末端指向这个受体的核心螺旋束区，该区似乎在结构上与A家族G蛋白偶联受体的类似区截然不同。分泌素的这个氨基末端区对其刺激Gs结合和激动剂诱导性cAMP反应的生物活性至关重要。虽然天然多肽配体能跨越两个重要的受体区域，多种残基-残基样的抑制已被确定，但是受体的氨基末端相对于受体核心螺旋束区域的定位仍不确定。荧光法研究确定，分泌素的中部区域和羧基端可被受体多肽结合槽保护，分泌素的氨基端大部分暴露于水环境，因为它指向受体的核心，受体激活时多肽的中间区暴露更多。像其他B家族肽类激素受体一样，分泌素受体组成性地出现在形成于跨膜第4区脂质暴露面附近的一个结构特异性同型二聚体复合物中。这个复合物对促进G蛋白结合和达到该受体的高亲和状态非常重要。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01463.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01463.x>

The structure and function of the glucagon-like peptide-1 receptor and its ligands

胰高血糖素样多肽-1及其配体的结构和功能

Dan Donnelly

Faculty of Biological Sciences, University of Leeds, Leeds, UK

胰高血糖素样多肽-1(7-36)酰胺(GLP-1)是营养物质消耗后从肠道L细胞中释放的一个有30个残基的肽类激素。它能加强葡萄糖诱导的胰岛β细胞中的胰岛素释放，提高胰岛素表达水平，抑制β细胞凋亡，促进β细胞的再生，减少胰高血糖素的分泌，延迟胃排空，增强饱足感，增加外周葡萄糖处置。这些多重作用引起了人们为治疗2型糖尿病而发现长效型GLP-1受体(GLP-1R)激动剂的浓厚兴趣。本综述总结了有关GLP-1发现及其生理学功能的文献资料，详细回顾了该激素及其天然相似物exendin-4(Ex4)的结构、功能和序列-活性关系。文章总结和讨论了有关B家族G蛋白偶联受体GLP-1R结构的现有知识，然后描述和概括了它与主要肽类配体的已知相互作用。最后综述了GLP-1R在非肽类配体的发现中取得的进展。GLP-1无疑是连接营养消耗与血糖控制的一种重要激素，因此了解其结构、功能和作用机制均有非常重要的意义。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01687.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01687.x>

VPAC receptors: structure, molecular pharmacology and interaction with accessory proteins

VPAC受体：结构、分子药理学及其与附属蛋白的相互作用

Alain Couvineau and Marc Laburthe

Inserm, U773/CRB3 (Centre de recherche biomédicale Bichat-Beaujon), Faculté de médecine X. Bichat, Paris, France, and Université Paris Diderot-Paris 7, Paris, France

血管活性肠肽(VIP)是一种广泛分布于中枢和周围神经系统的神经肽,它在中枢和周围神经系统中对生理过程起着重要的调节作用。VIP有许多生理功能,包括调节外分泌,激素释放,胎儿发育,免疫反应,等等。VIP似乎在神经退行性疾病和炎症性疾病中有良好作用。VIP的作用机制与两种受体亚型(VPAC1和VPAC2)相关,它们是属于GPCR超家族的B类受体成员。本文综述了关于VPAC受体结构和分子药理学的现有知识。VPAC1受体结构与功能的关系已经得到广泛的研究,这使我们能够理解受体亲和性、特异性、脱敏和与腺苷酸环化酶结合的分子基础。那些研究清楚地显示了VPAC1受体N-末端胞外区(N-ted)在VIP识别中所起的重要作用。通过各种不同的方法,包括定点诱变、光亲和标记、NMR、分子建模和分子动力学模拟等技术进行的实验表明,VIP分子与VPAC1受体的N-ted有相互作用,而VPAC1受体的N-ted本身是一个所谓的“寿司”区(Sushi domain)结构。VPAC1受体也与一些在受体的细胞信号中发挥作用的附属蛋白有相互作用。近期在VPAC受体及更普遍的B类GPCR受体结构鉴定方面取得的进展将促发新分子的设计,将引起人们对炎症疾病和神经退行性疾病治疗的极大兴趣。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01676.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01676.x>

Calcitonin and calcitonin receptor-like receptors: common themes with family B GPCRs?

降钙素受体和降钙素受体样受体：与B家族GPCRs是共同主题吗？

James Barwell¹, Joseph J Gingell², Harriet A Watkins², Julia K Archbold^{2,3}, David R Poyner¹ and Debbie L Hay²

¹School of Life and Health Sciences, Aston University, Aston Triangle, Birmingham, UK, ²School of Biological Sciences, University of Auckland, Auckland, New Zealand, and ³Department of Biochemistry and Molecular Biology, Monash University, Melbourne, Australia

降钙素受体(CTR)和降钙素受体样受体(CLR)是15种人体B家族(或分泌素样)G蛋白偶联受体(GPCRs)中的两种。CTR和CLR与受体活性修饰性蛋白之间的相互作用铸就了它们的药理特性,因此它们有非常令人感兴趣的生物学意义。它们对许多疾病都有治疗价值,如骨质疏松症,糖尿病,肥胖症,淋巴功能不全,偏头痛和心血管病。根据近期在理解整个受体家族及CLR和CTR中的配体嵌合和受体激活方面取得的进展,本综述显示了普通的B家族GPCR主题为何也适用于这两种与众不同的受体。我们对受体的主要功能区进行了综述,即N-末端胞外区,近膜区和配体接口,跨膜区和细胞内C端区。我们严格地评鉴了关于CLR和CTR及其他B家族GPCRs的结构和功能发现,以获得有关这些区域作用方式的知识。CLR和CTR与对受体活性有修饰作用的蛋白之间发生相互作用的能力又为这些受体系统增加了另一级的复杂水平,但是这意味着在应用通用的GPCR原理时必须有更慎重的考虑。本综述以互相冲突和重复出现的主题为重点,概括了B家族GPCR研究领域中的流行思想,也分析了这些发现与CTR和CLR这两种不常见但是非常重要的受体之间的联系。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01525.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01525.x>

Targeting a family B GPCR/RAMP receptor complex: CGRP receptor antagonists and migraine

靶向一个B家族的GPCR/RAMP受体复合物：CGRP受体拮抗剂和偏头痛

Eric L Moore and Christopher A Salvatore

Department of Pain & Migraine Research, Merck Research Laboratories, West Point, PA, USA

通过拮抗降钙素基因相关肽(CGRP)缓解偏头痛的临床有效性已经得到清楚的证明，但是要把这些小分子拮抗剂开发出来，还有一段很艰巨的路要走。必须跨越的一个关键障碍是CGRP受体本身。现阶段的大多数拮抗剂都能识别降钙素受体样受体(CLR)和受体活性修饰蛋白1(RAMP1)的相同表位。RAMP1是一种相对较小的单一跨膜蛋白，与G蛋白偶联受体CLR构成一个功能性CGRP受体。RAMP1的三螺旋形细胞外区域在CGRP受体拮抗剂的高亲和性结合中有重要作用，对它们的物种选择性药理学特性有促成作用。这些年来已经产生了大量突变形成的资料来鉴定特异性氨基酸或CLR和RAMP1中对拮抗剂结合至关重要的区域，注意力转向了CLR/RAMP1细胞外区域(ECD)的复合物。最近，CGRP受体细胞外区域的晶体结构已经被阐明，这不仅补充加强了早期的突变形成资料，也提供了有关CGRP受体拮抗剂分子机制的重要知识。本综述将重点讨论药物设计存在的障碍，必须克服这些障碍才能得到理想的效力强度、选择性和药代动力学特性，同时又保留药物样属性。虽然事实证明开发这些拮抗剂充满了挑战，但是阻断CGRP受体终将是治疗偏头痛、给偏头痛患者带来福音的一个新机会。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01633.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01633.x>

Conformational switches in the VPAC₁ receptor

VPAC₁受体中的构象转换

Ingrid Langer

IRIBHM, School of Medicine, Université Libre de Bruxelles, Brussels, Belgium

血管活性肠肽受体1(VPAC₁)属于GPCRs的B家族，在结合血管活性肠肽(VIP)和垂体AC激活多肽神经肽时可被激活。VPAC₁广泛分布于周身，对人体生理学和生理病理学有重要的调节作用。像大多数GPCR的B家族成员一样，据预测VPAC₁也遵循常见的天然配体作用“双区域”模型的范式。但是配体结合、受体激活和信号转导的准确结构基础仍未被完全阐明，这在一定程度上是因为没有完整受体的X射线晶体结构，也因为其结构上与被研究得最多的受体家族即GPCR-A/视紫红质家族存在显著差异。我们将在本文中试着总结有关VPAC₁受体激活和信号转导分子机制的现有知识，包括调查与VIP结合的两步处理法、VPAC₁无活性和活性构象的稳定、及与G蛋白结合和激活有关的氨基酸。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01616.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01616.x>

Insights into mechanisms of corticotropin-releasing hormone receptor signal transduction

对促肾上腺皮质激素释放激素受体信号转导机制的认识

Dimitris K Grammatopoulos

Endocrinology and Metabolism, Warwick Medical School, University of Warwick, Coventry, UK

哺乳类动物在进化过程中形成了明显相似的应答外部刺激和维持生存的分子机制。这些机制的关键调节因子是由促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)和尿皮素(Ucns)组成的“应激”肽类家族。这些神经肽能“微调”一系列涉及自主神经、内分泌、免疫、心血管和再生系统的复杂生理反应的整合，它们能诱导多种行为和稳态变化。CRH和Ucns通过激活两类CRH受体(CRH-R)即CRH-R1和CRH-R2发挥作用，这两类CRH受体属于G蛋白偶联受体(GPCRs)B1家族。CRH-R显示它们结合多种G蛋白的能力对信号混乱有促进作用，并能以激动剂和组织特异性方式调节各种细胞内网络包括细胞内效应子(如cAMP)和一系列蛋白激酶(PKs)，这种特性使它们在调整稳态机制的整合中能发挥独特的作用。我们现在才开始阐释各种CRH-R的生物作用，及严格控制CRH-R生物活性和调节其生理作用的转录和翻译后机制(例如mRNA剪接或磷酸化介导的脱敏)。本综述还将总结目前对CRH-R信号的复杂性及对CRH和Ucns细胞反应调节机制的理解。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01631.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01631.x>

Consequences of splice variation on Secretin family G protein-coupled receptor function

剪接变异对分泌素家族G蛋白偶联受体功能的影响

Sebastian GB Furness, Denise Wootten, Arthur Christopoulos and Patrick M Sexton

Drug Discovery Biology and Department of Pharmacology, Monash Institute of Pharmacological Sciences, Monash University, Parkville, Victoria, Australia

分泌素家族G蛋白偶联受体(GPCRs)是有相同基因组组织的内分泌多肽激素受体，是多种可变剪接的主题。所有GPCRs都含有一个负责从细胞外转导信号的中枢七跨膜域及细胞外氨基和细胞内羧基端。分泌素受体家族成员有相当大的N末端，大量证据表明有一个共同的配体结合方式和一个共同的配体结合折叠方式。这些受体通常被描述为通过G_{as}和G_{aq}与细胞内信号通路结合，但也有报告表明它们可与大量其他信号通路结合。细胞内环状结构与调节受体和异源三聚体G蛋白复合物之间的相互作用相关。已经有研究报告了编码细胞外N端区和一些家族成员细胞外环状结构的外显子可变剪接。正如所料，这些剪接变体显示受体亲和性被改变和被内源性配体差异性激活。据报告还有多种形式的可变剪接也能改变细胞内环1和3及C端，正如人们所料，这些都显示了对下游效应子的信号偏倚性差异。要了解上述各种药理学特性必须清楚阐述这些剪接变体的生理作用，不过它们应该能为药物设计和开发带来独一无二的契机。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01571.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01571.x>

The pharmacology of Adrenomedullin 2/Intermedin

肾上腺髓质素2/中介素的药理学特性

Yanguo Hong^{1,2}, Debbie L Hay³, Remi Quirion¹ and David R Poyner⁴

¹McGill University, Faculty of Medicine, 3605 de la Montagne, Montreal, QC, Canada H3G 2M1, ²Provincial Key Laboratory of Developmental Biology and Neuroscience, Fujian Normal University, Fuzhou, Fujian, 350108, China, ³School of Biological Sciences, University of Auckland, Auckland, New Zealand, and ⁴School of Life and Health Sciences, Aston University, Aston Triangle, Birmingham B4 7ET, UK

肾上腺髓质素2(AM2),或者说中介素,被发现于2004年,是降钙素基因相关肽(CGRP)/多肽降钙素家族的成员之一。与该家族其他成员不同的是,目前还没有发现属于它的特定受体。AM2广泛分布于全身。外周应用时能导致低血压,但中枢应用会升高血压,导致交感神经激活。它也能使催乳素释放增多,是抗利尿和利钠剂,并能抑制食物摄取。虽然其作用与AM的作用相似,但它的药效强度通常更大。已经有研究针对分子上有清楚定义的受体描述过AM2的特点;现有资料表明它能优先激活形成于降钙素受体样受体和受体活性修饰蛋白3的AM₂受体。对于这个复合物,其药效强度通常与AM相当。没有比AM更强效的已知受体活性。在组织中和动物中它往往受CGRP和AM受体拮抗剂抑制;但还是存在即使这些拮抗剂浓度超高却仍然维持AM2反应的情况。因此,组织中观察到的药理学特性和克隆受体上观察到的药理学特性之间存在一定程度的不匹配。唯一的AM2拮抗剂是肽段,它们的选择性非常有限。目前仍不清楚是否存在新的AM2受体,及药理学的不匹配是否可通过代谢等因素进行解释。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01530.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01530.x>

GLP-1R and amylin agonism in metabolic disease: complementary mechanisms and future opportunities

代谢性疾病的GLP-1R和胰淀素激动：互补机制和未来前景

Jonathan D Roth, Mary R Erickson, Steve Chen and David G Parkes

Amylin Pharmaceuticals, Inc. San Diego, CA, USA

肠促胰岛激素胰高血糖素样肽-1(GLP-1)和β细胞激素胰淀素的发现已被转化为糖尿病的激素疗法。这两类分子都表现出减肥的作用,有研究针对其抗肥胖潜力进行了考查。在本综述中,我们探讨了GLP-1和胰淀素激动的潜在生理和药理作用机制。虽然它们存在相似之处(例如,两类分子都能减慢胃排空,降低胰高血糖素水平及抑制食物摄取),但是介导它们对血糖和能量平衡作用的中枢和/或外周通路有重要的区别。我们认为,理解这些分子之间的异同之处对开发新型联合疗法有重要意义,而药物联用疗法正日益成为治疗糖尿病/代谢性疾病的标准。最后我们讨论了GLP-1和胰淀素激动剂疗法的前景。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01537.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01537.x>

The third extracellular loop of the human calcitonin receptor-like receptor is crucial for the activation of adrenomedullin signalling

人体降钙素受体样受体的第三个细胞外环状结构对肾上腺髓质素信号激活有重要作用

Kenji Kuwasako¹, Debbie L Hay², Sayaka Nagata³, Tomomi Hikosaka³, Kazuo Kitamura³ and Johji Kato¹

¹Frontier Science Research Center, University of Miyazaki, Miyazaki, Japan, ²School of Biological Sciences, University of Auckland, Auckland, New Zealand, and ³Division of Circulation and Body Fluid Regulation, Faculty of Medicine, University of Miyazaki, Miyazaki, Japan

背景和目的：A家族G蛋白偶联受体(GPCRs)的细胞外环状结构(extracellular loops; ECLs)对配体结合与受体激活意义重大，但是有关B家族GPCR的ECLs尤其是ECL3的功能几乎鲜为人知。降钙素受体样受体(CLR)是一个B家族GPCR，与3个受体活性修饰蛋白(RAMPs)一起发挥降钙素基因相关肽(CGRP)和肾上腺髓质素(AM)受体的作用。我们在本研究中考察了CGRP和AM受体中的人体降钙素受体样受体ECL3的功能。

实验方法：建立降钙素受体样受体ECL3嵌合体和降钙素受体样受体ECL3点突变，与每个RAMP一起瞬态共转染至HEK-293细胞；在降钙素受体样受体ECL3嵌合体中，以VPAC2（一个不能与RAMPs发生相互作用的B家族GPCR）的ECL3替代CLR的ECL3。然后通过流式细胞仪测定每个受体复合物的细胞表面表达；此外还测定了 [¹²⁵I]-CGRP和 [¹²⁵I]-AM结合及细胞内的cAMP积聚。

关键结果：CLR ECL3嵌合体与RAMP2或RAMP3的共表达导致AM诱导的cAMP信号显著降低，但是CGRP信号所受影响很小，尽管受体和正常 [¹²⁵I]-AM结合的细胞表面表达正常。嵌合体显著减少了AM，但没有减少CGRP，这是存在RAMP1时出现的反应。并非所有的CLR ECL3突变体都支持这些发现。

结论与启示：人体降钙素受体样受体ECL3对经3种CLR/RAMP异源二聚体的AM诱导性cAMP反应有关键作用，这些异源性二聚体的激活很可能取决于AM诱导的构象变化。本研究为基于RAMP的B家族GPCRs激活的分子基础提供了线索。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01803.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01803.x>

Pharmacological characterization of rat amylin receptors: implications for the identification of amylin receptor subtypes

大鼠胰淀素的药理学特征：对胰淀素受体亚型鉴定的启示

RJ Bailey, CS Walker, AH Ferner, KM Loomes, G Prijic, A Halim, L Whiting, ARJ Phillips and DL Hay

School of Biological Sciences, University of Auckland, Auckland, New Zealand

背景和目的：胰淀素(Amy)是一种重要的血糖调节肽，而AMY受体是糖尿病和肥胖症治疗的临床靶点。人类(h)AMY受体亚型是降钙素(CT)受体与受体活性修饰蛋白(RAMPs)的复合物；啮齿类动物的AMY受体亚型尚未被描述。要鉴定最具临床相关性的受体亚型，就有必要阐述大鼠(r)AMY受体的药理学特性。

实验方法：将受体瞬态转染进COS-7细胞，测定有或没有拮抗剂的条件下cAMP对不同激动剂的反应。通过竞争结合实验确定rAmy的亲合性。

关键结果：rCT是最强效的rCT_(a)受体激动剂，而rAmy在rAMY_{1(a)}和rAMY_{3(a)}受体上的效力最强。rAmy可与这些受体以高亲和性结合。大鼠 α -降钙素基因相关肽(CGRP)在两种AMY受体上对rAmy都是等效的。大鼠肾上腺髓质素(AM)和rAM2/中介素能激活所有3种受体，但是在rAMY_{3(a)}受体处最有效。AC187、AC413和sCT₈₋₃₂对所有3种受体都是强效拮抗剂。相对于rCT_(a)受体，r α CGRP₈₋₃₇对rAMY受体有选择性。rAMY₈₋₃₇是弱拮抗剂，但是在rAMY_{1(a)}受体处的效果优于rAMY_{3(a)}。

结论与启示：AMY受体可以通过rCT_(a)与rRAMP1或rRAMP3的共表达生成，分别形成rAMY_{1(a)}和rAMY_{3(a)}受体。CGRP在rAMY受体处的效力比在hAMY受体上更强。已测拮抗剂中没有能鉴定rAMY的。本研究强调了开发新型CT或AMY受体配体作为药理学工具或潜在的临床候选对象的必要性，并为此提供了一个有用的资源。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01717.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01717.x>

Methylene blue inhibits function of the 5-HT transporter

亚甲蓝可抑制5-HT转运体功能

Murat Oz^{1,4}, Dmytro Isaev¹, Dietrich E Lorke^{2,3}, Muhammed Hasan¹, Georg Petroianu³ and Toni S Shippenberg⁴

¹Functional Lipidomics Branch, Department of Pharmacology, ²Department of Anatomy, Faculty of Medicine and Health Sciences, UAE University, Al Ain, UAE, ³Department of Cellular Biology & Pharmacology, College of Medicine, Florida International University, Miami, FL, USA, and ⁴Integrative Neuroscience Section, Intramural Research Program, National Institute on Drug Abuse, National Institutes of Health, U.S. Department of Health and Human Services, Baltimore MD, USA

背景和目的：在高铁血红蛋白血症、疟疾和血管麻痹性休克的治疗中经常会用到亚甲蓝(MB)。越来越多的研究表明MB与5-HT再摄取抑制剂联合应用时能导致5-HT毒性。MB是强效型单胺氧化酶抑制剂，但是可导致MB毒性的其他靶点暂时尚未发现。鉴于5-HT转运体(SERT)在细胞外5-HT浓度调节中的作用，本研究旨在描述MB对SERT的作用特点。

实验方法：应用活细胞成像术结合荧光SERT底物4-(4-(二甲胺)-苯乙烯基)-N-甲基吡啶(ASP⁺)， [³H]5-HT摄取和全细胞膜片钳技术，考查MB对SERT功能的作用。

关键结果：在表达GFP标记人SERT(hSERT)的EM4细胞中，MB能以浓度依赖的方式抑制ASP⁺积聚 (IC₅₀值为1.4 ± 0.3 μM)。相似的作用也出现于N2A细胞中。MB预处理后能减少 [³H]5-HT的摄取。此外，hSERT表达细胞中的膜片钳研究显示MB能显著抑制5-HT诱导的离子流。8-Br-cGMP预处理没有改变MB对hSERT活性的抑制作用，MB应用期间的细胞内钙离子水平保持不变。进一步的实验表明，MB处理后ASP⁺与细胞表面hSERT的结合减少了。在全细胞放射配体实验中，MB暴露 (10 μM；10分钟) 不会改变SERT配体 [¹²⁵I]RTI-55的表面结合。

结论与启示：MB能调节SERT的功能；研究表明SERT或许是MB产生5-HT毒性的另一个作用靶点。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01462.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01462.x>

Preclinical development of CAT-354, an IL-13 neutralizing antibody, for the treatment of severe uncontrolled asthma

为治疗重度难治性哮喘进行IL-13中和抗体CAT-354的临床前开发

RD May¹, PD Monk², ES Cohen¹, D Manuel¹, F Dempsey³, NHE Davis¹, AJ Dodd¹, DJ Corkill¹, J Woods¹, C Joberty-Candotti¹, LA Conroy¹, F Koentgen⁴, EC Martin⁵, R Wilson⁶, N Brennan⁷, J Powell⁸ and IK Anderson¹

¹MedImmune, Abington, Cambridge, UK, ²Synairgen, Southampton, UK, ³Charles River, Edinburgh, UK, ⁴Ozgene, Bentley DC, WA, Australia, ⁵Charles River Laboratories, Worcester, MA, USA, ⁶Spica Consultants Ltd, East Grafton, Marlborough, UK, ⁷Pangenetics, Pan-Genetics BV, Royston, UK, and ⁸Empanoply, Stretham, Ely, UK

背景和目的：IL-13被认为是在哮喘中起关键作用的多效性Th2细胞因子。在此，我们描述了目前已经进入临床开发阶段的IL-13中和性IgG4单克隆抗体(mAb)CAT-354的临床前体内和体外特性。

实验方法：体外分析CAT-354在TF-1细胞、人脐静脉内皮细胞和HDLM-2细胞中的强度、特异性和物种选择性。检验CAT-354在人类细胞中调节疾病相关机制的能力，测定组胺诱导的支气管平滑肌钙离子流，正常肺成纤维细胞的嗜酸粒细胞趋化蛋白(eotaxin)生成，外周血单核细胞中的CD23上调，和B细胞的IgE生成。测试CAT-354对人IL-13诱导的小鼠气囊炎、IL-13人源化小鼠卵清蛋白致敏和激发及食蟹猴中抗原激发的体内作用。

关键结果：CAT-354对人IL-13有165 pM的亲和力，对人IL-13、哮喘和遗传性过敏症相关人变异IL-13(R130Q)和食蟹猴IL-13有功能性中和作用，但对小鼠IL-13没有该作用。CAT-354不能中和人IL-4。在体外CAT-354能功能性抑制IL-13诱导的嗜酸粒细胞趋化蛋白生成，平滑肌气道高反应性的类似物，CD23的上调和IgE的生成。在体内的人源化小鼠和食蟹猴抗原激发模型中，CAT-354能抑制气道高反应性和支气管肺泡灌洗嗜伊红血细胞过多。

结论与启示：CAT-354是一种强效和选择性IL-13中和性IgG4 mAb。本研究的临床前资料支持该mAb在中度和重度难治性哮喘患者中的试用。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01659.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01659.x>

Amelioration of renal ischaemia–reperfusion injury by liposomal delivery of curcumin to renal tubular epithelial and antigen-presenting cells

通过脂质体向肾小管上皮和抗原呈递细胞递送姜黄素改善肾缺血再灌注损伤

NM Rogers^{1,2,3,4}, MD Stephenson^{1,4}, AR Kitching⁵, JD Horowitz^{3,4} and PTH Coates^{1,2,3,5}

¹Transplant Immunology Laboratory, Hanson Institute, Adelaide, SA, Australia, ²Central Northern Adelaide Renal and Transplantation Service, Royal Adelaide Hospital, Adelaide, SA, Australia, ³Department of Medicine, The University of Adelaide, Adelaide, SA, Australia, ⁴Basil Hetzel Institute for Medical Research, The Queen Elizabeth Hospital, Woodville, SA, Australia, ⁵Centre for Inflammatory Diseases, Monash University Department of Medicine, Monash Medical Centre, Clayton, Vic., Australia, and ⁶Centre for Stem Cell Research, The University of Adelaide, Adelaide, SA, Australia

背景和目的：肾缺血再灌注(IR)损伤是肾移植术中不可避免的情况，可引起移植物损伤，升高排斥反应的风险，导致移植物长期结局不良。细胞因子和趋化因子合成、炎症和NF- κ B通路激活导致的氧化应激可介导肾损伤。

实验方法：我们利用NF- κ B通路强效抑制剂姜黄素脂质体混合向肾小管上皮和抗原呈递细胞靶向递药。C57/B6小鼠双侧肾缺血前应用含有姜黄素的脂质体，然后进行再灌注。再灌注后4小时和24小时通过尿素和肌酐的血浆水平评估肾功能。检测肾组织的NF- κ B活性和氧化应激（组织学和免疫染色法）和细胞凋亡（TUNEL法）。以RT-PCR和Western blotting测定细胞因子和趋化因子。

关键结果：脂质体姜黄素能显著提高血清肌酐水平，减少组织损伤和细胞凋亡，降低Toll样受体-4、热休克蛋白-70和TNF- α 及mRNA表达水平。脂质体姜黄素也能减轻嗜中性粒细胞浸润和减少炎症趋化因子表达。姜黄素脂质体减少了细胞内过氧化物生成及升高了过氧化物歧化酶水平，与亚硝化应激限制一致降低了诱导型NOS的mRNA表达水平和3-硝基酪氨酸染色，抑制了肾小管mRNA和硫氧还蛋白相互作用蛋白的表达。姜黄素的这些作用是通过抑制NF- κ B、MAPK和phospho-S6脂质体蛋白介导的。

结论与启示：肾缺血再灌注损伤后，姜黄素通过抗炎和多种抗氧化机制产生细胞保护作用，而脂质体转运姜黄素能促进这个无毒化合物的有效靶向给药。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01590.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01590.x>

Functional selectivity of central G_{α} -subunit proteins in mediating the cardiovascular and renal excretory responses evoked by central α_2 -adrenoceptor activation *in vivo*

中枢 G_{α} 亚单位蛋白介导中枢 α_2 -肾上腺素受体体内激活诱导的心血管和肾脏排泄反应时的功能选择性

RD Wainford^{1,2} and DR Kapusta^{1,2,3}

¹Department of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Louisiana State University Health Sciences Center, New Orleans, LA, USA, ²Cardiovascular Center of Excellence, Louisiana State University Health Sciences Center, New Orleans, LA, USA, and ³Anesthesiology, Louisiana State University Health Sciences Center, New Orleans, LA, USA

背景和目的：激活清醒啮齿类动物脑中的 α_2 -肾上腺素受体能降低心率(HR)和平均动脉血压(MAP)，提高尿排出量和尿钠排泄量。在体外，刺激 α_2 -肾上腺素受体能激活 $G_{\alpha_{i(1-3)}}$ 、 G_{α_o} 和 G_{α_s} 亚单位蛋白门控信号转导通路。本研究的目的是探讨这些相同的 G_{α} 亚单位蛋白门控通路能否介导与清醒Sprague-Dawley大鼠中枢 α_2 -肾上腺素受体激活有关的心血管和肾排泄反应。

实验方法：对大鼠以脑室内注射(i.c.v.)靶向 $G_{\alpha_{i1}}$ 、 $G_{\alpha_{i2}}$ 、 $G_{\alpha_{i3}}$ 、 G_{α_o} 、 G_{α_s} 或杂乱(SCR)ODN序列的寡脱氧核苷酸(ODN) (25 μ g, 24小时)进行预处理。研究开始那天，对经ODN预处理的清醒大鼠脑室内注射 α_2 -肾上腺素受体激动剂胍那苄(50 μ g)或生理盐水赋形剂。记录MAP和HR，收集150分钟内排出的尿液。

关键结果：脑室内注射胍那苄能降低赋形剂和SCR ODN预处理大鼠的MAP和HR，并产生显著的利尿和利尿钠反应。选择性ODN介导的脑 $G_{\alpha_{i2}}$ 亚单位蛋白下调能消除中枢应用胍那苄诱导的低血压和钠尿排泄。相反，选择性 G_{α_s} 下调后，脑室内胍那苄注射所特有的降压反应转化为MAP的迅速上升。任何ODN预处理都可以阻断脑室内注射胍那苄引起的心搏徐缓和利尿反应。

结论与启示： $G_{\alpha_{i2}}$ 和 G_{α_s} 亚单位蛋白门控信号转导通路介导中枢 α_2 -肾上腺素受体体内激活诱导的降压和利尿反应（而不是心搏徐缓或利尿）反应时有功能选择性。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01662.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01662.x>

Effects of P2Y₁ receptor antagonism on the reactivity of platelets from patients with stable coronary artery disease using aspirin and clopidogrel

P2Y₁受体拮抗对应用阿司匹林和氯吡格雷的稳定性冠心病患者血小板反应性的作用

B Labarthe¹, J Babin¹, M Bryckaert², P Thérroux¹ and A Bonnefoy^{1,3}

¹Department of Medicine, Montreal Heart Institute and University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada, ²INSERM U770, Hôpital Bicêtre, Le Kremlin Bicêtre Cedex, Paris, France, and ³INSERM U743, University of Montreal, Quebec, Canada

背景和目的：P2Y₁是一种能触发血小板聚集的嘌呤受体。本研究的目的是在接受标准抗血小板疗法的稳定性冠心病(CAD)患者中研究对P2Y₁受体的抑制作用。

实验方法：10个接受阿司匹林治疗(ASA; 80毫克/天)的患者分别在应用450 mg氯吡格雷(ASA/C)之前和24小时之后抽取血样,将血样在有或无P2Y₁受体抑制剂MRS2179 (M, 100 μM)应用的条件下利用柠檬酸盐或水蛭素/PPACK抗凝。分析ADP (2.5 μM)和TRAP (2.5 μM)引起的血小板反应和动脉血流条件下的胶原诱导性血栓形成。

关键结果：与单用ASA相比,ASA + M能强效抑制ADP诱导的血小板高峰聚集(88%)、后期聚集(84%)、P-选择素表达(85%)和α_{IIb}β₃受体激活(62%) (ASA/C和ASA分别抑制28%、65%、70%和51%)。ASA + M也能使血小板/单核细胞和血小板/嗜中性粒细胞偶联物形成分别抑制69%和71% (ASA/C和ASA为57%和59%)。在TRAP激活的血液中,ASA + M出乎意料地抑制了30%的α_{IIb}β₃激活。在胶原蛋白包被玻璃毛细管灌流的血液中(剪切速率为1500/s),ASA/C防止血栓碎片堵塞相关的血栓生长超过5分钟。在有或没有氯吡格雷的条件下,ASA + M都能完全预防血栓形成。最后,向健康供体血液以活体外(*ex vivo*)方式增加MRS2179和ASA,与ASA加P2Y₁₂受体抑制剂2-MeSAMP相比,能显著阻断动脉血流条件下胶原蛋白上的血栓形成。

结论与启示：通过ASA对抑制血小板激活和血栓形成非常有效的互补性,抑制CAD患者血液中的P2Y₁受体所发挥的作用似乎比此前预期的还要重要。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01683.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01683.x>

L-Tryptophan ethyl ester dilates small mesenteric arteries by inhibition of voltage-operated calcium channels in smooth muscle

L-色氨酸乙酯能通过抑制平滑肌中的电压门控钙通道舒张肠系膜动脉

Ashok Jadhav¹, Wenbin Liang², John Balsevich³, Guillaume Bastin², Jeff Kroetsch², Scott Heximer², Peter H Backx² and Venkat Gopalakrishnan¹

¹Department of Pharmacology, College of Medicine, University of Saskatchewan, Saskatoon, Sask, Canada, ²Departments of Physiology and Medicine, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada, and ³Plant Biotechnology Institute, National Research Council of Canada, Saskatoon, Sask, Canada

背景和目的：L-色氨酸(L-W)是血管收缩因子5-HT的前体。然而，急性应用L-W乙酯(L-Wee)能使血压降低。其作用机制尚不清楚。本研究比较了L-W和L-Wee在完整动物、离体主动脉环、小肠系膜动脉中的血管作用，通过对小肠系膜动脉血管平滑肌细胞(VSMC)的研究探讨了其潜在作用机制。

实验方法：确定L-W或L-Wee (5–50 mg/kg；静脉注射)对雄性Sprague-Dawley大鼠平均动脉压(MAP)和心率(HR)的作用。评估L-W和L-Wee对苯肾上腺素或氯化钾(KCl)诱导的主动脉和小肠系膜动脉环收缩的作用。同时通过膜片钳研究观察L-W和L-Wee对小肠系膜动脉VSMC电压依赖性钙通道(VOCC)的作用。

关键结果：应用L-Wee后可诱导MAP和HR的快速、瞬态下降，但L-W没有该作用。虽然两种药物都未影响基础张力，但是L-Wee能以浓度依赖和内皮细胞非依赖方式($I_{\max} > 98\%$)减轻苯肾上腺素和KCl引起的主动脉(IC_{50} 为2 mM)和小肠系膜动脉(IC_{50} 为17 μ M)的紧张反应。L-Wee能诱导对小肠系膜动脉VSMC中VOCC电流的浓度依赖性抑制(IC_{50} 12 μ M； $I_{\max}$ 90%)。

结论与启示：酯化的L-W (L-Wee)优先舒张阻力血管而不是引流血管，但是L-W无此作用。这些作用与L-Wee对VOCC的阻断相关。本研究的发现表明，L-Wee诱导的MAP和HR降低与L-Wee对VOCC的阻断有关。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01693.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01693.x>

Biochemical and pharmacological characterization of nuclear urotensin-II binding sites in rat heart

大鼠心脏中尾加压素II结合位点的生化和药理鉴定

ND Doan^{1,2}, TTM Nguyen^{1,2}, M Létourneau^{1,2}, K Turcotte^{1,2}, A Fournier^{1,2} and D Chatenet^{1,2}

¹Laboratoire d'études moléculaires et pharmacologiques des peptides, Université du Québec, INRS – Institut Armand-Frappier, Ville de Laval, QC, Canada, and ²Laboratoire International Associé Samuel de Champlain (INSERM – INRS – Université de Rouen), Ville de Laval, QC, Canada

背景和目的：过去10年间，核膜上的一些G蛋白偶联受体(GPCRs)已经得到了鉴定，它们在核膜上行使着互补的生理功能。在本研究中，我们考查了(1)大鼠心脏核蛋白提取物(heart nuclear extracts)中功能性尾加压素II(U-II)受体(UT)的存在，和(2)U-II及U-II相关肽(URP)以受体非依赖方式穿越质膜的倾向性。

实验方法：运用生化和药理学方式包括竞争性结合试验、光亲和标记技术、免疫印迹法和从头RNA合成技术鉴定功能性UT受体在大鼠心脏细胞核中的存在。此外，通过共焦显微术和流式细胞计量分析观察荧光U-II和URP衍生物的细胞抽取。

关键结果：实验证明了大鼠心脏核蛋白提取物中特异性U-II结合位点的存在。此外，猴心脏提取物中也发现有这种亚细胞定位。对新鲜分离的大鼠心脏核蛋白进行的体外转录启动试验表明，核UT受体有功能作用，U-II（而不是URP）可参与核UT相关的基因表达。令人吃惊的是，hU-II和URP能以受体非依赖机制有效地穿过质膜，该机制涉及通过窖蛋白包被小窝(caveolin-coated pits)的细胞内吞作用；hU-II的摄取有细胞外pH依赖性，但是URP的摄取没有。

结论与启示：我们的研究结果表明(1)U-II和URP能差异性调节核UT的功能，例如基因表达；(2)这两种配体都能通过一个受体非依赖性机制到达细胞内部空间。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01710.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01710.x>

Reversed binding of a small molecule ligand in homologous chemokine receptors – differential role of extracellular loop 2

同源趋化因子受体中小分子配体的结合逆转——细胞外第二环状结构的不同作用

PC Jensen¹, S Thiele¹, A Steen¹, A Elder², R Kolbeck², S Ghosh², TM Frimurer³ and MM Rosenkilde¹

¹Department of Neuroscience and Pharmacology, Copenhagen University, Copenhagen, Denmark, ²Millennium Pharmaceuticals, Cambridge, MA, USA, and ³Center for Protein Research, Faculty of Health Sciences, Copenhagen University, Copenhagen, Denmark

背景和目的：大部分靶向细胞因子受体的小分子化合物都有相同的药效团，该药效团有位于中央的脂肪正电荷和两侧的芳香基团。我们在此描述了一种新的嘧啶化合物，其结构与此前描述的CCR8受体特异性激动剂相似，但是它有一个独特的苯基-四唑基团，除对CCR8受体有活性外，对CCR1受体也有活性。

实验方法：在CCR1和CCR8中引入单点突变，通过三磷酸肌醇(IP₃)积聚观察它们对小分子配体诱导受体激活的作用。通过分子模拟检验激动剂的分子相互作用特征。

关键结果：TM-VII中趋化因子受体保存的谷氨酸充当着嘧啶环中带正电荷胺类的一个共同定位点。不过，虽然苯基-四唑基与CCR8主要结合袋（由TM-III到VII划分）中的TyrIV : 24 (Tyr¹⁷²)和TyrIII : 09 (Tyr¹¹⁴)有相互作用，它也与CCR1次要结合袋（TM-I至III加上TM-VII划分）中的TrpII : 20 (Trp⁹⁰)和LysII : 24 (Lys⁹⁴)有相互作用。ProII : 18的Ala取代(Ala-substitution)对TM-II的矫直证明了它在CCR1中的独特作用。细胞外第二环状结构(ECL-2)直接影响到CCR1中的小分子结合位点；它对CCR8中的效果有影响，但与效力强度无关。

结论与启示：虽然有很高的配体强度和效果及受体相似性，但这个有双重活性和双重配体结合位点(bitopic)的化合物在CCR1和CCR8中是以不同的ECL-2作用和相反的方式结合，从而扩大和增加细胞外受体区在药物作用中的影响。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01771.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01771.x>

Field and action potential recordings in heart slices: correlation with established *in vitro* and *in vivo* models

心脏切片中的场电位和动作电位记录：与已有体外和体内模型的相关性

Herbert M Himmel¹, Alexandra Bussek², Michael Hoffmann¹, Rolf Beckmann¹, Horst Lohmann³, Matthias Schmidt³ and Erich Wettwer²

¹Safety Pharmacology, Bayer HealthCare AG, Wuppertal, Germany, ²Department of Pharmacology and Toxicology, Dresden University of Technology, Dresden, Germany, and ³Lohmann Research Equipment, Castrop-Rauxel, Germany

背景和目的：根据ICH S7B指南，活体外心脏制备中的动作电位(AP)记录是临床前心脏安全评估的重要组成部分。大部分AP测定模型都很敏感，预测性好，功能强大，但是存在吞吐量低的问题。在此，我们展示了所选择的抗心律失常药物（氟卡尼，奎尼丁，阿替洛尔，索他洛尔，多非利特，硝苯地平，异搏定）对豚鼠和兔心室切片场电位/动作电位(FP/AP)的作用，并与已有的体外和体内模型资料进行比较。

实验方法：收集膜电流(hERG, I_{Na})、AP/FP（豚鼠和兔心室切片）、AP（兔浦肯野纤维）、血液动力学/ECG参数（清醒遥测犬）的测定资料，将这些资料与补充发表资料（重点文献检索）进行比较，研究其相关性。

关键结果：选择出来的抗心律失常药氟卡尼、奎尼丁、阿替洛尔、索他洛尔、多非利特、硝苯地平和异搏定能以与兔PF研究中相似的方式影响豚鼠和兔心室切片的AP/FP形状。从切片制备获得的研究发现与膜电流体外测定、乳头肌AP体外测定和清醒犬体内血液动力学/ECG参数一致，并得到已发表资料的证实。

结论与启示：心脏切片的FP和AP记录与已有的体外和体内模型在药理学和预测性方面有良好的相关性。心脏切片制备能得出与乳头肌相似的结果，但是能为机制研究提供所需的高吞吐量，并能大大减少实验动物的使用。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01775.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01775.x>

G-protein $\beta\gamma$ subunits in vasorelaxing and anti-endothelinergic effects of calcitonin gene-related peptide

G蛋白 $\beta\gamma$ 亚基在降钙素基因相关肽介导的血管舒张和抗内皮素效果中的作用

MJPMT Meens¹, NJA Mattheij¹, PB van Loenen², LJA Spijkers², P Lemkens¹, J Nelissen¹, MG Compeer¹, AE Alewijnse² and JGR De Mey¹

¹Department of Pharmacology, Maastricht University, Maastricht, The Netherlands, and ²Department of Pharmacology and Pharmacotherapy, Academisch Medisch Centrum, University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands

背景和目的：降钙素基因相关肽(CGRP)通过cAMP产生舒张血管平滑肌细胞(VSMC)、促进内皮素1(ET-1)从ET_A受体上解离的作用。但后一效应还没有在其他种腺苷酸环化酶作用中得到证实。因此，本研究旨在观察G蛋白 $\beta\gamma$ 亚基(G $\beta\gamma$)在CGRP受体引起的血管效应中的作用。

实验方法：本研究将利用(1)大鼠离体肠系膜阻力血管(MRA)，(2)环核苷酸的药理调节剂，(3)G $\beta\gamma$ 功能的低分子量抑制物gallein和M119来证实除了G蛋白 α 亚基(G α s)外，G $\beta\gamma$ 也可介导CGRP受体活化的假说。为了针对CGRP受体功能对这些工具进行验证，我们利用大鼠离体MRA进行了器官浴槽研究，分析表达人CGRP受体的CHO细胞膜上放射配体结合，并在大鼠培养VSMC中实施cAMP生成试验。

关键结果：IBMX (PDE抑制剂)在以钾离子或ET-1收缩的离体动脉中能增强硝普纳(SNP)和异丙肾上腺素(ISO)诱导的舒张作用，但对CGRP诱导的舒张作用无影响。而荧光素(阴性对照)并未引起此种效应。不管GTP γ S是否存在，gallein均可增加[¹²⁵I]-CGRP结合。Gallein还可提高VSMC细胞中CGRP诱导的cAMP生成量。除了上述作用，gallein和M119还可选择性抑制CGRP引起的血管舒张和抗内皮素作用，但不改变由K⁺或ET-1引起的收缩反应或是ISO或SNP引起的舒张作用。

结论与启示：激活的CGRP受体能诱导环核苷酸非依赖性VSMC舒张，及通过G $\beta\gamma$ 终止ET-1的动脉作用。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01774.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01774.x>

Sensitivity to μ -opioid receptor-mediated anti-nociception is determined by cross-regulation between μ - and δ -opioid receptors at supraspinal level

μ 和 δ -阿片类受体在脊上水平的相互作用决定 μ -阿片受体介导的镇痛药的敏感性

JJ Ballesta¹, J Cremades¹, M Rodríguez-Muñoz², J Garzón^{2,3} and CC Faura¹

¹*Instituto de Neurociencias de Alicante, Universidad Miguel Hernández-C.S.I.C., Campus de San Juan, Alicante, Spain,*

²*Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental, CIBERSAM, ISCIII, Madrid, Spain, and* ³*Instituto Cajal, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Madrid, Spain*

背景和目的：对痛觉的感知有较大的个体差异而且尚未找到解释这种差异的原因。本研究的目的是观察阿片样受体间相互作用是否与个体对 μ -阿片样受体激动剂的不同敏感性有关。

实验方法：采用止痛药实验、放射性配体结合实验、 $[^{35}\text{S}]\text{GTP-}\gamma\text{-S}$ 结合实验、抑制cAMP生成、以及免疫共沉淀法观察两系大鼠（SDU及Wistar，本校饲养）对阿片类药物的不同反应。

关键结果： μ -阿片受体激动剂在SDU大鼠中增强的镇痛效果被 δ -阿片受体拮抗药那曲唑逆转。 μ -阿片受体激动剂抑制 $[^3\text{H}]$ 那曲唑后在SDU和Wistar大鼠引起不同的脑膜反应。 μ -阿片受体激动剂引起的 δ -阿片受体配体结合 $[^{35}\text{S}]\text{GTP-}\gamma\text{-S}$ 的效应也明显不同。而两系大鼠脊膜反应没有明显差异。在有deltorphin II和那曲唑时，吗啡抑制cAMP生成的能力在两系大鼠脑膜中不同。免疫共沉淀实验显示，SDU大鼠脑内突触体组分中的 δ -阿片受体与 μ -阿片受体的相关度高于Wistar大鼠。

结论与启示：与Wistar大鼠相比，SDU大鼠脊上水平的 μ 和 δ 阿片样受体窜扰更强。该效应与 μ -阿片受体激动剂诱导镇痛的敏感性增强相关。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01750.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01750.x>

The gastrointestinal peptide obestatin induces vascular relaxation via specific activation of endothelium-dependent NO signaling

胃肠肽肥胖抑制素通过活化血管内皮相关NO信号通路引起血管舒张

Andrew J Agnew¹, Emma Robinson², Carmel M McVicar², Adam P Harvey², Imran HA Ali², Jennifer E Lindsay², Denise M McDonald², Brian D Green¹ and David J Grieve²

¹School of Biological Sciences, Queen's University Belfast, Belfast, UK, and ²Centre for Vision and Vascular Science, Queen's University Belfast, Belfast, UK

背景和目的：肥胖抑制素是一种新近发现的与特定代谢功能（糖尿病）有关并有可能对心血管起保护作用的胃肠肽。本研究即观察肥胖抑制素对血管舒张活动的影响。

实验方法：观察大鼠主动脉及肠系膜动脉($n \geq 8$)在使用或不用选择性抑制剂的情况下肥胖抑制素对血管舒张活动的影响。另外，观察牛主动脉内皮细胞(BAEC)的反应。

关键结果：肥胖抑制素对主动脉及肠系膜动脉引起的舒张反应有剂量依赖性效应。肥胖抑制素全长(1-23)引起的效应较部分长度(1-10及11-23)强。全长肥胖抑制素(1-23)引起的血管舒张效应可被内膜剥蚀、L-NAME (NOS抑制剂)、细胞外高K⁺、GDP- β -S (G蛋白抑制剂)、MDL-12, 330A (腺苷酸环化酶抑制剂)、渥曼青霉素(wortmannin; PI3K抑制剂)、KN-93 (CaMKII抑制剂)、ODQ (鸟苷酸环化酶抑制剂)以及iberiotoxin (BK_{Ca}阻断剂)减弱，提示其由血管内皮相关NO信号级联系统介导，包括其中与腺苷酸环化酶相关的GPCR, PI3K/PKB, Ca²⁺依赖性eNOS的活化以及可溶性鸟苷酸环化酶、血管平滑肌中K⁺浓度的调整。BAEC细胞在用全长肥胖抑制素处理后，亚硝酸盐产物、细胞内Ca²⁺及PKB磷酸化水平均有提高，这个结果也支持上述观点。内皮来源超极化因子(EDHFs)抑制剂及联合阻断SK_{Ca}/IK_{Ca}不能改变全长肥胖抑制素(1-23)引起的舒张反应，提示EDHF通路未参与其中。

结论与启示：肥胖抑制素通过活化内皮相关NO途径引起显著的血管舒张反应。该活动在血管活动的正常调节过程中有重要作用，并与糖尿病这种有内皮功能紊乱及心血管系统并发症的疾病明显相关。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01761.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01761.x>

Role of $\alpha 1$ - and $\alpha 2$ -GABA_A receptors in mediating the respiratory changes associated with benzodiazepine sedation

$\alpha 1$ 和 $\alpha 2$ -GABA_A受体在苯二氮卓类镇静药介导的呼吸改变中的作用

S Masneuf, J Buetler, C Koester and F Crestani

Institute of Pharmacology and Toxicology, University of Zurich, Zurich, Switzerland

背景和目的：苯二氮卓类镇静药致呼吸改变的分子机制不清。本研究观察应用不同剂量的安定和阿普唑仑对野生型(WT)小鼠安静状态下的呼吸频率的影响并用 $\alpha 1$ H101R或 $\alpha 2$ H101R-GABA_A受体点突变小鼠来阐明 $\alpha 1$ 和 $\alpha 2$ -GABA_A受体在苯二氮卓类药物所致镇静和肌肉舒张效应中的作用。

实验方法：运用全身体积描计法监测室温下的呼吸变化。给各组WT小鼠腹腔内注射安定(1–100 mg/kg)、阿普唑仑(0.3, 1或3 mg/kg)或赋形剂。 $\alpha 1$ H101R和 $\alpha 2$ H101R小鼠接受1或10 mg/kg安定或0.3或3 mg/kg阿普唑仑注射。分析给药前以及给药20分钟后小鼠呼吸频率、潮气量、呼气及吸气时间的变化。

关键结果：安定(10 mg/kg)降低WT和 $\alpha 2$ H101R小鼠而非 $\alpha 1$ H101R小鼠的呼气时间，因而增加了它们在安静状态下的呼吸频率。WT和 $\alpha 1$ H101R小鼠而非 $\alpha 2$ H101R的吸气时间缩短。阿普唑仑(1–3 mg/kg)通过缩短呼气时间以及吸气时间使WT的呼吸频率增加。这种过度换气效应在 $\alpha 1$ H101R小鼠中部分保留，而 $\alpha 2$ H101R小鼠缺失。

结论与启示：本研究结果表明 $\alpha 1$ -GABA_A和 $\alpha 2$ -GABA_A受体在介导苯二氮卓类药物引起的安静状态下呼气及吸气时间缩短方面有明确作用。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01763.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01763.x>

Apigenin, a plant-derived flavone, activates transient receptor potential vanilloid 4 cation channel

芹菜素（植物源性黄酮类）可以激活瞬时受体电位香草酸亚型4阳离子通道

Xin Ma¹, Dongxu He¹, Xiaochen Ru², Yun Chen¹, Yanfei Cai¹, Iain C Bruce², Qiang Xia², Xiaoqiang Yao^{1,3} and Jian Jin¹

¹Department of Cellular and Molecular Pharmacology, School of Medicine and Pharmaceutics, Jiangnan University, Wuxi, China, ²Department of Physiology, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou, China, and ³School of Biomedical Sciences, the Chinese University of Hong Kong, Hong Kong, China

背景和目的：瞬时受体电位香草酸亚型4 (TRPV4)是一种有多种活化方式的Ca²⁺转运通道。芹菜素(apigenin)是一类从植物中提取的黄酮，据信它有预防心血管疾病的作用。本研究的目的在于探明芹菜素对TRPV4通道的活化以及对血管扩张的影响。

实验方法：用芹菜素(0.01–30 μM)处理过表达TRPV4的HEK293细胞、原代培养的大鼠肠系膜动脉血管内皮细胞(MAECs)以及小段肠系膜动脉，以全细胞膜片钳技术、荧光Ca²⁺成像，细胞内记录以及压力肌动描计法记录，以反应其对TRPV4通道的作用。

关键结果：全细胞膜片钳技术以及荧光Ca²⁺成像显示芹菜素对过表达TRPV4的HEK细胞的阳离子电流以及Ca²⁺内流有剂量依赖性效应。在MAECs细胞中，芹菜素刺激Ca²⁺内流的效应也呈剂量依赖性。TRPV4的特异性阻滞剂以及siRNAs可以明显抑制芹菜素所致的阳离子电流和Ca²⁺内流。此外，肠系膜第三级小动脉的压力肌动图和细胞内记录显示芹菜素引起的平滑肌细胞膜超级化并引起随后的血管扩张也呈剂量依赖性，该反应也可被TRPV4特异性阻滞剂显著抑制。TRPV4阻滞剂或卡律蝎毒素(200 nM)加蜂毒明肽(100 nM)可减弱芹菜素引起的血管扩张效应。

结论与启示：本研究首次展示了芹菜素对TRPV4的选择性刺激作用。研究发现，芹菜素能以剂量依赖性方式激活过表达TRPV4的HEK细胞和原生内皮细胞中的TRPV4通道。芹菜素对大鼠小肠系膜动脉的作用是通过血管内皮细胞TRPV4引起EDHF介导的血管扩张效应。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01767.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01767.x>

Functional consequences of human airway smooth muscle phenotype plasticity

人气道平滑肌表型可塑性的功能影响

Bart GJ Dekkers, I Sophie T Bos, Johan Zaagsma and Herman Meurs

Department of Molecular Pharmacology, University Centre for Pharmacy, University of Groningen, Groningen, the Netherlands

背景和目的：气道平滑肌(ASM)表型可塑性的特点是收缩和增殖表型之间的可逆性转换，它被认为可能导致ASM的质量增加和哮喘中的气道高反应性。此外，研究发现哮喘患者的气道平滑肌束内I型胶原蛋白表达水平会升高。此前我们有研究显示，完整牛气管平滑肌(BTSM)暴露于I型胶原蛋白会诱导收缩表型向收缩力减弱的增殖表型转化。但是目前尚不确定该发现对于完整人ASM有何功能相关性。

实验方法：观察人气管平滑肌(HTSM)肌条暴露于I型胶原蛋白和血小板衍生性生长因子(PDGF)对乙酰甲胆碱和氯化钾(KCl)致收缩反应的作用。通过Western blot分析评估收缩蛋白 $sm-\alpha$ -actin和 sm -MHC的表达。通过细胞计数，测定线粒体活性(Alamar blue转变法)和 $[^3H]$ -胸腺嘧啶核苷掺入，评估HTSM细胞增殖。用 $[^3H]$ -胸腺嘧啶核苷掺入法评估完整组织切片的细胞增殖。

关键结果：在有I型胶原蛋白或PDGF的条件下将HTSM肌条培养4天，可减少乙酰甲胆碱和氯化钾的最大收缩反应及收缩蛋白的表达。相反，I型胶原蛋白和PDGF能增强HTSM细胞的增殖和组织切片中的增殖反应。PDGF能进一步增强培养于I型胶原蛋白上的HTSM细胞增殖；实验中未发现对完整组织的收缩性、收缩蛋白表达或细胞增殖有这种加效作用。

结论与启示：这些发现表明，I型胶原蛋白和PDGF能诱导人ASM的功能性收缩力减弱的增殖表型，这有可能促成哮喘中的气道重建。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01773.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01773.x>

Maximizing tumour exposure to anti-neuropilin-1 antibody requires saturation of non-tumour tissue antigenic sinks in mice

小鼠非肿瘤组织的抗原储存饱和是肿瘤最大化暴露于神经菌毛素-1抗体的必要条件

Daniela Bumbaca¹, Hong Xiang¹, C Andrew Boswell¹, Ruediger E Port¹, Shannon L Stainton², Eduardo E Mundo¹, Sheila Ulufatu², Anil Bagri³, Frank-Peter Theil¹, Paul J Fielder¹, Leslie A Khawli¹ and Ben-Quan Shen¹

¹Department of Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Sciences, Genentech Research and Early Development, South San Francisco, CA, USA, ²Department of Investigational Safety Assessment, Genentech Research and Early Development, South San Francisco, CA, USA, and ³Department of Molecular Biology, Genentech Research and Early Development, South San Francisco, CA, USA

背景和目的：神经菌毛素-1 (NRP1) 是一种VEGF受体，广泛表达于机体正常组织并参与肿瘤血管的生成。MNRP1685A是一种鼠源性的抗NRP1灵长类交叉单克隆抗体，它在表达NRP1的实验鼠模型中有抑制肿瘤生长的作用。但是，NRP1在正常组织内的广泛表达可能会影响MNRP1685A在肿瘤组织内的浓度。本次研究目的在于观察MNRP1685A在荷瘤小鼠体内的生物分布，以理解剂量、非肿瘤组织摄取以及肿瘤摄取之间的关系。

实验方法：给予未荷瘤小鼠未标记的MNRP1685A，10 mg/kg；给予荷瘤小鼠¹¹¹In标记的MNRP1685A以及不同剂量未标记的抗体。收集小鼠的组织及血液标本测量药物浓度（未标记）或放射活性（放射标记）。对一些动物利用单光子发射计算机断层扫描-X射线计算机断层扫描技术进行成像。

关键结果：MNRP1685A的血浆清除率比帕妥珠单抗更快，这表明靶向结合能影响MNRP1685A的清除。荷瘤小鼠接受静脉注入¹¹¹In标记的MNRP1685A后，其血浆中及肿瘤组织内的放射活性很低而肺及肝组织内的活性很强。同时摄入未标记的MNRP1685A和标记的抗体后可竞争性抑制肝和肺内的摄取而提高血浆及肿瘤组织内的放射活性，且此效应呈剂量依赖性。

结论与启示：这些研究结果表明，非肿瘤组织摄取的饱和性是达到肿瘤摄取和令人满意的抗体暴露的必要条件。应用啮齿类动物和灵长类动物的交叉结合抗体，就可以将这些研究结果转化到临床实践中去。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01777.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01777.x>

Intrathecal neurotensin is hypotensive, sympathoinhibitory and enhances the baroreflex in anaesthetized rat

鞘内应用神经紧张素可致麻醉小鼠低血压、交感神经抑制并增强压力反射

B Zogovic and PM Pilowsky

Australian School of Advanced Medicine, Macquarie University, Sydney, NSW, Australia

背景和目的：肠-神经肽神经紧张素(neurotensin)对脊髓中的交感血管舒缩张力、中枢呼吸驱动和适应性反射等的作用尚不清楚。

实验方法：Urethane麻醉雄性Sprague–Dawley大鼠使其处于瘫痪状态，切断其迷走神经，于第六胸髓水平鞘内注射(i.t.)神经紧张素($0.5\ \mu\text{M}$ – $3\ \text{mM}$)。记录动脉压、内脏交感神经反应(sSNA)、膈神经活性、ECG以及潮气末 CO_2 浓度。

关键结果：神经紧张素引起的低血压、交感神经抑制、心动过缓效应呈剂量依赖性。 $3000\ \mu\text{M}$ 时产生最大效应，此时平均动脉压(MAP)，心率(HR)和sSNA分别降低了 $25\ \text{mmHg}$ ， $26\ \text{次min}^{-1}$ 和 26% 。交感神经压力反射增强。膈神经活动幅度降低显示了中枢呼吸驱动功能的改变。最后，给予SR142948A（一种强效的选择性神经紧张素受体拮抗剂）($5\ \text{mM}$)后导致了低血压($-35\ \text{mmHg}$)，心动过缓（降低了 $54\ \text{次min}^{-1}$ ）和交感抑制(-44%)。同时，也观察到了膈神经活动幅度及频率的下降。

结论与启示：本研究表明神经紧张素在脊髓心血管功能调节中发挥着重要的作用，影响血管张力和适应性反射。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01760.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01760.x>

Role of ion channels in sepsis-induced atrial tachyarrhythmias in guinea pigs

离子通道在败血症引起的豚鼠房性心律失常中的作用

Yuta Aoki¹, Noboru Hatakeyama², Seiji Yamamoto³, Hiroyuki Kinoshita⁴,
Naoyuki Matsuda⁵, Yuichi Hattori³ and Mitsuaki Yamazaki¹

¹Department of Anesthesiology, Graduate School of Medicine and Pharmaceutical Sciences, University of Toyama, Toyama, Japan, ²Department of Anesthesiology, Aichi Medical University, Aichi, Japan, ³Department of Molecular and Medical Pharmacology, Graduate School of Medicine and Pharmaceutical Sciences, University of Toyama, Toyama, Japan, ⁴Department of Anesthesiology, Wakayama Medical University, Wakayama, Japan, and ⁵Department of Emergency and Critical Care Medicine, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

背景和目的：室上性心律失常包括房颤有时在败血症的患者中发生。由败血症引起的心脏离子通道的改变可能在这个过程中起作用。

实验方法：豚鼠腹腔内注射LPS(300 µg/kg)造成败血症模型。10h后分离并用全细胞膜片钳记录豚鼠心房肌细胞跨膜电位和离子流的变化。

关键结果：LPS处理后动物的心房肌细胞动作电位时程(APD)显著缩短，这与L型Ca²⁺电流降低和延迟整流钾电流升高相关。当给予LPS时同时使用N^G-硝基-L-精氨酸甲酯(L-NAME)或S-ethylisothiourea，这种电生理的改变可消除。同时，LPS处理后的动物心房肌细胞Ca²⁺通道亚基(Ca_v1.2和Ca_v1.3)减少，K⁺通道亚基(K_v11.1和K_v7.1)增多。但L-NAME处理并未影响上述通道的表达，而仅使K_v11.1亚基恢复到正常水平。LPS处理后，NOS上调表达，NO水平显著增加。

结论与启示：败血症豚鼠心房肌细胞的APD显著缩短。这可能反映了离子通道的硝化作用，离子通道硝化会改变通道的功能，但与离子通道的心房表达变化无关。APD的缩短可能是败血症患者发生房性心律失常的机制之一。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01769.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01769.x>