

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

Therapeutic implications of disorders of cell death signalling: membranes, micro-environment, and eicosanoid and docosanoid metabolism

细胞死亡信号障碍的治疗学启示：膜、微环境及类二十烷酸和类二十二烷酸代谢

J Davidson¹, D Rotondo¹, MT Rizzo² and HA Leaver³

¹SIPBS, Strathclyde University, Glasgow, UK, ²Signal Transduction Laboratory, Methodist Research Institute, Indianapolis, IN, USA, and ³Cell Biology R&D, SNBTS & Department of Clinical Neurosciences, Edinburgh, UK

细胞死亡信号紊乱出现于癌症和退行性疾病等病理过程中。有关细胞死亡信号的知识越来越深入，这为我们开启了治疗研究的新领域，因此确定细胞死亡关键介质的重要性日益突显。细胞死亡的早期触发事件可能提供潜在的治疗靶点，而影响后期信号的药物事实上更为消极。一组主要的介质是高度不饱和脂肪酸(HUFAs)的衍生物，尤其是氧化代谢物如前列腺素。在细胞膜中发生酯化作用的HUFAs在许多病理过程中充当至关重要的信号分子。当前一些影响HUFA代谢的药物被广泛处方于与细胞死亡信号障碍有关的疾病中。然而，它们在细胞死亡信号通路中所起的作用还远未得到充分描述——部分原因是由于其代谢速度很快。最近，HUFA衍生性介质——消散素/保护素和内源性大麻素类——为靶向选择性信号和通路提供了机会。本综述将重点讨论HUFA、类二十烷酸（C20脂肪酸代谢物）和类二十二烷酸（C22代谢物）、HUFA衍生性脂质介质、微环境中的信号元件等对细胞死亡的控制及其潜在的治疗学启示。进一步治疗的方法将包括细胞和分子生物学，疾病进程的“多次打击”理论，和系统可塑性分析。关于类二十烷酸和类二十二烷酸代谢的细胞生物学所取得的进展，及对HUFA衍生性介质进行的结构/功能分析，将有助于开发以细胞死亡信号变异为特征的疾病的治疗药物。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01900.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01900.x>

Therapeutic potential of targeting hydrogen peroxide metabolism in the treatment of brain ischaemia

脑缺血治疗中靶向过氧化氢代谢的治疗潜力

Marta Armogida¹, Robert Nisticò^{1,2} and Nicola Biagio Mercuri^{1,3}

¹Laboratory of Experimental Neurology, Fondazione Santa Lucia IRCCS, Rome, Italy, ²Department of Pharmacobiology, University of Calabria, Rende (CS), Italy, and ³Department of Neuroscience, University of Rome 'Tor Vergata', Rome, Italy

过氧化氢(H₂O₂)在被发现后许多年都被当成是对人体组织有毒的分子；然而，根据最近的研究发现，过氧化氢正被公认为一种无处不在的内源性生命分子，因为其生理作用已经得到了更好的阐释。确实有越来越多的证据表明H₂O₂可以在多种生理过程中作为有促生存作用的第二信使。此外我们小组最近还有研究展示了H₂O₂通过一个过氧化氢酶(CAT)介导的机制对体外和体内缺血模型的神经保护作用。因此，本综述对支持H₂O₂在缺血性卒中的神经保护潜力的实验资料进行了总结——H₂O₂的这些神经保护作用主要是通过药理学和遗传学方法达到的，这些方法要么能改变超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GPx)和CAT酶的活性，要么能改变这些酶的表达，而这些酶都是H₂O₂代谢的关键调节因子。本文还批判性地讨论了有关H₂O₂在缺血性卒中所起作用的转化影响。基于这些资料，我们希望通过进一步研究来更好地理解H₂O₂的功能，并促进缺血性卒中H₂O₂信号疗法成功开发。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01912.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01912.x>

The relationship between the MMP system, adrenoceptors and phosphoprotein phosphatases

MMP系统、肾上腺素受体和磷蛋白磷酸酶之间的关系

A Rietz and JP Spiers

Department of Pharmacology and Therapeutics, Trinity College Dublin, Dublin, Ireland

MMPs及其抑制因子(MMPs的组织抑制因子,即TIMPs)是维持细胞外基质平衡的主要支柱。它们的表达是应答各种刺激包括细胞因子和GPCR激活。本综述主要讨论肾上腺素受体和磷蛋白磷酸酶(PPP)在调节心血管系统MMPs时的重要性,有助于解释在组织重构中靶向肾上腺素受体系统的部分有益作用,并将确定这三个系统之间新出现的干扰。虽说 α 和 β -肾上腺素受体激活能升高MMP表达但降低TIMP表达,但是MMPs与通过上皮生长因子受体反式激活而激活肾上腺素受体的生长抑制作用相关。此外,它们最近也被发现能催化 β -肾上腺素受体的蛋白水解和调节血管张力。虽然这些作用背后的机制仍不确定,但是激酶和磷酸酶的可逆性蛋白磷酸化作用可能非常重要。特别是PPP(Ser/Thr磷酸酶),它不仅对肾上腺素受体的复敏(resensitization)和内化(internalization)至关重要,还能调节MMP表达。这是一种复杂的相互关系,因为异丙肾上腺素(ISO)可抑制冈田酸介导的MMP表达(冈田酸是1型磷蛋白磷酸酶/2A型磷蛋白磷酸酶即PP2A的抑制剂)。这可能仅仅与其瞬态提高PP2A活性的能力有关,但对于MMP-9,有证据表明ISO能防止冈田酸通过 β -抑制蛋白、NF- κ B依赖性通路介导的MMP-9表达,而该作用可被PP2A敲低消除。必须对MMPs、肾上腺素受体和PPP之间的干扰继续深入研究,因为这能为肾上腺素受体如何调节心血管重构提供非常重要的知识,并能为我们以药理学手法调控MMP系统鉴定新的靶点。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01917.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01917.x>

Functional role of T-type calcium channels in tumour growth and progression: prospective in cancer therapy

T型钙通道在肿瘤生长和进展中的功能作用：癌症治疗的前瞻性

Giorgio Santoni¹, Matteo Santoni² and Massimo Nabissi¹

¹School of Pharmacy, Section of Experimental Medicine, University of Camerino, Camerino (MC), Italy, and

²Department of Medical Oncology, University of Ancona, Ancona, Italy

T型钙通道代表着一个过表达于各种肿瘤中的特异性通道家族。它们在控制肿瘤细胞增殖、血管新生和侵袭中的作用已经得到部分阐释。本期BJP中Zhang等人的文章首次提供了内皮抑素(endostatin; ES)在U87神经胶质瘤细胞中的抗肿瘤作用证据。作者证明, ES或米贝地尔(mibefradil; L/T型钙通道阻断剂)能以T型钙通道依赖方式减少U87神经胶质瘤细胞的增殖和迁移。然而, 米贝地尔对T型钙通道表达的阻断作用与其抑制增殖和迁移能力的差异表明米贝地尔阻断剂的T/L型非依赖作用更为宽广。总的说来, 这些发现为未来用新的抗T型钙通道阻断剂治疗成胶质细胞瘤开拓了新的视野。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01908.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01908.x>

Inhibition of T-type Ca²⁺ channels by endostatin attenuates human glioblastoma cell proliferation and migration

以内皮抑素(endostatin)抑制T型钙通道可减少人胶质母细胞瘤细胞的增殖和迁移

Yuan Zhang^{1,2}, Junhong Zhang¹, Dongsheng Jiang³, Dong Zhang¹, Zhiyuan Qian¹, Chunfeng Liu^{1,2} and Jin Tao^{2,3}

¹The Special Procurement Ward & Department of Neurology, the Second Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou, China, ²Institute of Neuroscience, Soochow University, Suzhou, China, and ³Department of Neurobiology and Medical Psychology, Medical College of Soochow University, Suzhou, China

背景和目的: 内皮抑素(ES)是胶原XVIII的C端蛋白水解片段, 在多个肿瘤模型包括人胶质母细胞瘤模型中显示了良好的抗肿瘤活性。我们猜想这种肽有可能与质膜离子通道发生相互作用, 并能调节其功能。

实验方法: 运用细胞增殖和迁移试验、膜片钳和Western blot分析, 研究ES对T型钙通道介导的人胶质母细胞瘤U87细胞增殖和迁移的作用。

关键结果: 细胞外应用ES能可逆性抑制U87细胞中的T型钙离子通道电流(T电流), 但L型钙电流不受影响。该抑制作用与灭活的电压依赖性超极化偏移相关, 但是对G蛋白和蛋白酪氨酸激酶介导的通路无依赖性。T型钙通道的所有3个 α_1 亚基(Ca_v3), 即 α_{1G} (Ca_v3.1), α_{1H} (Ca_v3.2)和 α_{1I} (Ca_v3.3), 都可内源性表达于U87细胞中。通过转染的HEK293或CHO细胞, 实验表明只有Ca_v3.1和Ca_v3.2通道电流被显著抑制, 但是Ca_v3.3或Ca_v1.2 (L型)未被显著抑制。更有趣的是, ES能以剂量依赖方式抑制U87细胞的增殖和迁移。以特异性T型钙通道阻断剂米贝地尔(mibefradil)预处理后能阻断ES的这些抑制作用。

结论与启示: 本研究首次提供证据表明, ES对胶质母细胞瘤细胞的抗肿瘤作用是通过直接抑制T型钙通道产生的, 本研究为未来研发出一类靶向这些细胞增殖和迁移的抗胶质母细胞瘤新药提供了新的知识。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01852.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01852.x>

A role for the sensory neuropeptide calcitonin gene-related peptide in endothelial cell proliferation *in vivo*

感觉神经肽——降钙素基因相关肽——在内皮细胞体内增殖中的作用

Paul I Mapp, Daniel F McWilliams, Matthew J Turley, Edward Hargin and David A Walsh
Arthritis Research UK Pain Centre, University of Nottingham, City Hospital, Nottingham, UK

背景和目的：本研究检验了一个假设：降钙素基因相关肽(CGRP)是介导辣椒素体内诱导血管生成的一种介质。

实验方法：在一系列实验中，分别给大鼠膝关节注射CGRP、辣椒素或赋形剂对照。动物($n = 6$)分组以CGRP受体拮抗剂BIBN4096BS和/或NK₁受体拮抗剂SR140333进行处理。运用免疫组化方法确定24小时后滑膜内的内皮细胞、增殖内皮细胞核和巨噬细胞，并通过影像分析进行量化。运用RT-PCR确定正常和有炎症的大鼠和人体的滑液中CGRP和肾上腺髓质素受体的mRNA表达水平。

关键结果：关节内注射CGRP能提高内皮细胞增殖指数，但巨噬细胞浸润和膝关节的参数与注射生理盐水的对照组大鼠相似。CGRP诱导的内皮细胞增殖被BIBN4096BS以剂量依赖方式抑制。在正常和有炎症的人和老鼠滑液中可检测到肾上腺髓质素和CGRP受体亚基的mRNA表达。在辣椒素介导的滑膜炎中，被升高的内皮细胞增殖指数在一定程度上可以被单独应用的NK₁或CGRP受体拮抗剂阻断，如果这两种拮抗剂联合应用，则可将其降至生理盐水对照组的水平。

结论与启示：这些研究资料支持CGRP能通过激活CGRP受体直接体内刺激血管生成的猜想。辣椒素诱导的内皮细胞增殖可被CGRP和NK₁受体拮抗剂的联合应用完全阻断，这表明，CGRP和P物质都可能促进这个滑膜炎模型中的血管生成。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01848.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01848.x>

Epithelial Na⁺ channel activity in human airway epithelial cells: the role of serum and glucocorticoid-inducible kinase 1

人气道上皮细胞中的上皮钠通道活性：血清和糖皮质激素诱导型蛋白激酶1的作用

Gordon B Watt¹, Noor AS Ismail^{1,2}, Agustin Garcia Caballero³, Stephen C Land¹ and Stuart M Wilson¹

¹Centre for Cardiovascular and Lung Research, Division of Medical Sciences, College of Medicine, Dentistry & Nursing, University of Dundee, Dundee, UK, ²Biochemistry Department, Faculty of Medicine, National University of Malaysia, Kuala Lumpur, Malaysia, and ³Cystic Fibrosis/Pulmonary Research and Treatment Center, University of North Carolina, Chapel Hill, NC, USA

背景和目的：糖皮质激素似乎能通过一种依赖于血清和糖皮质激素诱导型蛋白激酶1(SGK1)的机制控制肺上皮细胞中的钠吸收，通过这种激酶可控制上皮钠通道亚基(α -、 β -和 γ -ENaC)的表面丰度。然而，并非所有资料都支持这个模式，本研究重新评估了这个假设，以阐明能使糖皮质激素控制ENaC活性的机制。

实验方法：通过电生理学研究，考查能抑制H441人气道上皮细胞中糖皮质激素诱导ENaC活性时SGK1活性的药物的作用，通过分析提取蛋白，考查内源性蛋白激酶底物活性和ENaC亚基总表达/表面表达的相关变化。

关键结果：虽然地塞米松诱导(24 h)的ENaC活性有SGK1依赖性，但是对该糖皮质激素的暴露时间延长并不会导致这种激酶的持续激活，也不会诱导 α -、 β -和 γ -ENaC表面丰度的协调升高。另一方面，地塞米松短时间(3 h)暴露不会诱发钠电流，但会激活SGK1，并使 α -、 β -和 γ -ENaC的表面丰度呈SGK1依赖性升高。

结论与启示：虽然糖皮质激素能激活SGK1和升高 α -、 β -和 γ -ENaC的表面丰度，但是这些都是瞬时反应，并不能解释ENaC的持续激活。然而，ENaC的活性维持要依赖于SGK1，因此这种蛋白激酶在糖皮质激素诱导的ENaC激活中发挥了一个重要但随意的作用。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01860.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01860.x>

Distribution of 5-HT_{1E} receptors in the mammalian brain and cerebral vasculature: an immunohistochemical and pharmacological study

5-HT_{1E}受体在哺乳动物的脑和脑血管中的分布：免疫组化和药理学研究

MT Klein and M Teitler

Center for Neuroparmacology and Neuroscience, Albany Medical College, Albany, NY, USA

背景和目的：5-HT_{1E}受体高度表达于人脑中，其结构保存于人类，表明5-HT_{1E}受体有重要的生理学作用。然而，该受体在哺乳动物脑中的功能和分布都尚未得到鉴定。

实验方法：由于大鼠和小鼠没有5-HT_{1E}受体基因，因此我们采用豚鼠的脑组织和免疫荧光染色技术首次提供5-HT_{1E}受体在哺乳动物脑中的特异性定位。

关键结果：在嗅球和齿状回(DG)分子层中检测到高水平的5-HT_{1E}受体。5-HT_{1E}/5-HT_{1F}激动剂BRL54443能选择性刺激DG膜中的5-HT_{1E}受体，并能强效抑制毛喉素依赖性cAMP生成(IC₅₀ = 14 nM)。脑组织中的5-HT_{1E}受体染色模式表明该受体主要表达于神经元而不是神经胶质细胞。此外，在大脑动脉外膜层中也检测到5-HT_{1E}受体，但是微血管、静脉组织或其他脑动脉中未检测到。

结论与启示：这些观察结果可以帮助预测5-HT_{1E}受体选择性药物的临床作用。例如，对5-HT_{1E}受体的刺激及随后对DG中腺苷酸环化酶活性的抑制作用表明，5-HT_{1E}受体能介导5-HT对海马活性的调节作用，因此它有可能作为治疗以记忆缺陷为特征的神经性精神病（如阿尔茨海默病）的药物靶点，或者作为颞叶癫痫的治疗靶点。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01868.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01868.x>

Pioglitazone treatment increases COX-2-derived prostacyclin production and reduces oxidative stress in hypertensive rats: role in vascular function

匹格列酮处理能提高高血压大鼠的COX-2衍生性前列环素生成和减少氧化应激：血管功能的作用

Raquel Hernanz¹, Ángela Martín¹, Jose V Pérez-Girón¹, Roberto Palacios¹, Ana M Briones², Marta Miguel², Mercedes Salas² and María J Alonso¹

¹*Departamento de Bioquímica, Fisiología y Genética Molecular, Universidad Rey Juan Carlos, Alcorcón, Spain, and*

²*Departamento de Farmacología, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, Spain*

背景和目的：PPAR γ 激动剂匹格列酮有与基因转录干扰相关的心脏保护和抗炎作用。我们在本研究中确定了以匹格列酮慢性治疗成年自发性高血压大鼠(SHR)是否会改变血压和血管的结构与功能，及与之相关的潜在机制。

实验方法：采用未处理或经匹格列酮处理(2.5 mg/kg/天；用药28天)的SHR和血压正常[Wistar Kyoto (WKY)]大鼠的肠系膜阻力动脉进行实验。分别以压力肌动图研究血管结构，线性肌动图研究血管功能，Western blot和免疫组化法研究蛋白表达，RT-PCR研究mRNA水平，商业工具研究前列腺素类的水平，用双氢溴乙啶发射的荧光研究活性氧(ROS)的生成。

关键结果：在SHR中，匹格列酮不会改变血压或血管结构和机械变化或苯肾上腺素诱导的收缩，但是能升高血管中的COX-2水平、前列环素(PGI₂)生成及提高NS 398、SQ 29, 548和反苯环丙胺对苯肾上腺素反应的抑制作用。无论是经匹格列酮处理还是未经匹格列酮处理的SHR，其伊洛前列素(iloprost)反应的收缩阶段均较WKY长；该收缩阶段可被SQ 29, 548缩短。此外，匹格列酮能消除升高的血管ROS生成、NOX-1水平及apocynin和别嘌呤醇对苯肾上腺素收缩的抑制作用，而它不会改变eNOS的表达，但是能恢复N-硝基-精氨酸甲酯对苯肾上腺素反应的强化作用。

结论与启示：虽然匹格列酮不会降低SHR的血压，但它能提高COX-2衍生性PGI₂的生成，减少氧化应激，提高一氧化氮生物利用度，这些都与阻力动脉中的血管收缩反应有关。这些效应与多种病理中报告的格列酮类的心脏保护作用有关。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01825.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01825.x>

Profiling of dihydroorotate dehydrogenase, p38 and JAK inhibitors in the rat adjuvant-induced arthritis model: a translational study

二氢乳清酸脱氢酶、p38和JAK抑制剂在大鼠佐剂性关节炎模型中的作用特点：一项转化研究

C Balagué, M Pont, N Prats and N Godessart

Drug Discovery, Almira, Sant Feliu de Llobregat, Barcelona, Spain

背景和目的：转化动物模型对于预测新化学实体的疗效和副作用不可或缺。我们在一项大鼠佐剂性关节炎(AIA)模型中对3种能改变病情进展的抗风湿药(DMARDs)展开了一项深入研究，并在风湿性关节炎(RA)患者的临床经验报告基础上对研究结果作出了评价。

实验方法：实验中选用了teriflunomide、AL8697和tofacitinib——它们分别是二氢乳清酸脱氢酶(DHODH)抑制剂、选择性p38 MAPK抑制剂和Janus激酶(JAK)的3种代表性药物，利用治疗剂10天给药方案在关节炎大鼠中进行剂量-反应关系研究。定期监测足部肿胀情况和体重变化；研究结束时评估关节放射学和组织学特征、淋巴器官重量及血液和生化参数。

关键结果：所有这3种药物都显示了对鼠足肿胀、骨损伤和脾肿大的有益作用，其中尤以p38抑制的抗炎作用和JAK抑制的DMARD作用最佳。经teriflunomide处理后可观察到剂量依赖性白血球减少、体重下降和胃肠道毒性。p38 MAPK抑制可诱导白细胞数量增多和血浆总胆固醇含量增加。JAK抑制能恢复血小板、网状细胞和嗜中性粒细胞数量和丙氨酸转氨酶(ALT)水平，同时诱导淋巴球减少症和胆固醇血症。

结论与启示：这种多参数的方法能显示特定的药物特性和提供转化信息。虽然人RA中未观察到p38抑制在AIA中观察到的那些复杂特征，但是一些免疫抑制药物，例如DHODH和JAK抑制剂，却显示了DMARD的特性和AIA与RA中都能见到的那些副作用。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01836.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01836.x>

Inhibition of P-glycoprotein enhances transport of imipramine across the blood–brain barrier: microdialysis studies in conscious freely moving rats

抑制P-糖蛋白能提高跨血脑屏障的丙咪嗪转运：对清醒的自由活动大鼠进行的微透析研究

FE O'Brien^{1,2}, G Clarke^{1,3}, P Fitzgerald¹, TG Dinan^{1,3}, BT Griffin² and JF Cryan^{1,4}

¹Alimentary Pharmabiotic Centre, University College Cork, Cork, Ireland, ²School of Pharmacy, University College Cork, Cork, Ireland, ³Department of Psychiatry, University College Cork, Cork, Ireland, and ⁴Department of Anatomy & Neuroscience, University College Cork, Cork, Ireland

背景和目的：最近有研究表明，多药耐药转运蛋白P-糖蛋白(P-gp)介导的抗抑郁药在血脑屏障(BBB)处的外流可能通过降低脑内的抗抑郁药浓度导致难治性抑郁症(TRD)。此外，临床经验告诉我们，以P-gp抑制剂异搏定进行辅助治疗有可能改善TRD的临床结局。因此，本研究旨在考查P-gp抑制对三环类抗抑郁药丙咪嗪(imipramine)及其活性代谢物去甲丙咪嗪(desipramine)跨BBB转运的作用。

实验方法：通过大鼠脑内微透析，在有或无P-gp抑制剂异搏定或环孢素A(CsA)二者之一预处理的条件下，监测静脉内应用丙咪嗪后脑中的丙咪嗪或去甲丙咪嗪水平。定期测定血浆药物水平。

关键结果：以异搏定或CsA预处理后，微透析样品中的丙咪嗪浓度显著升高，但不改变丙咪嗪的血浆药代动力学。此外，异搏定（但非CsA）预处理显著升高了血浆和脑内的去甲丙咪嗪水平。

结论与启示：本研究表明，P-gp抑制能提高脑内的丙咪嗪水平，因而这个结果支持一个猜想：即P-gp的活性可制约某些抗抑郁药包括丙咪嗪的脑内水平。这些发现有助于解释报告中以异搏定为TRD的辅助治疗时产生的有益反应。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01858.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01858.x>

D-carnosine octylester attenuates atherosclerosis and renal disease in ApoE null mice fed a Western diet through reduction of carbonyl stress and inflammation

D-肌肽辛酯能通过减少羰基应激和炎症减轻西式饮食喂养的ApoE基因缺陷小鼠的动脉粥样硬化和肾病

Stefano Menini¹, Carla Iacobini¹, Carlo Ricci¹, Angela Scipioni¹, Claudia Blasetti Fantauzzi¹, Andrea Giaccari², Enrica Salomone², Renato Canevotti³, Annunziata Lapolla⁴, Marica Orioli⁵, Giancarlo Aldini⁵ and Giuseppe Pugliese¹

¹Department of Clinical and Molecular Medicine, 'La Sapienza' University of Rome, Italy, ²Department of Endocrinology, Catholic University of Rome, Italy, ³Flamma SpA, Chignolo d'Isola, BG, Italy, ⁴Department of Medical and Surgical Sciences, University of Padua, Italy, and ⁵Department of Pharmaceutical Sciences 'Pietro Pratesi', University of Milan, Italy

背景和目的：脂质氧化衍生性活性羰基类物质(RCS)，如4-羟基-2-壬烯醛，能与蛋白相互作用形成晚期脂质氧化终产物(ALEs)，研究表明ALEs与动脉粥样硬化症和肾病相关。L-肌肽可作为内源性HNE清除剂，但会迅速被肌肽酶灭活。本研究旨在评估耐肌肽酶的D-肌肽对HNE诱导性细胞损伤的作用，及其生物可利用前药D-肌肽辛酯(D-carnosine octylester)对实验性动脉粥样硬化症和肾病的作用。

实验方法：将血管平滑肌细胞(VSMCs)暴露于HNE或H₂O₂+D-肌肽。用可引起动脉粥样硬化的西式饮食喂养ApoE基因缺陷小鼠，使之接受12周的D-肌肽辛酯给药。

关键结果：D-肌肽能体外减轻HNE（但非H₂O₂）对VSMCs的作用。在体内，小鼠经D-肌肽辛酯处理后显示了比未处理小鼠更小的损伤面积和更稳定的斑块表现型，其泡沫细胞积聚、炎症和细胞凋亡减少，凋亡小体和胶原沉积的清除率提高，导致坏死中心的形成减少。同样，较之于未处理小鼠，经D-肌肽辛酯处理小鼠的肾损伤也有所减少，炎症、细胞凋亡和纤维化程度更低。这与尿液中的HNE-肌肽加合物水平升高和蛋白羰基化水平降低、循环和组织ALEs减少、这些产物的受体表达降低与全身和组织氧化应激减少相关。

结论与启示：这些资料表明，利用D-肌肽辛酯使RCS淬熄，对通过减少羰基应激和炎症来减轻实验性粥样硬化症和肾病非常有效，这代表着一个潜在的人体治疗策略。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01834.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01834.x>

Natural and synthetic modulators of SK (K_{Ca2}) potassium channels inhibit magnesium-dependent activity of the kinase-coupled cation channel TRPM7

SK(K_{Ca2})钾通道的天然和合成性调节剂可抑制激酶偶联阳离子通道TRPM7的镁依赖性活性

V Chubanov¹, M Mederos y Schnitzler¹, M Meißner¹, S Schäfer¹, K Abstiens¹, T Hofmann² and T Gudermann¹

¹Walther-Straub-Institute of Pharmacology and Toxicology, University of Munich, Munich, Germany, and ²Institute of Pharmacology, University of Marburg, Marburg, Germany

背景和目的：瞬时受体电位阳离子通道亚家族M成员7(TRPM7)是由链接 α -型蛋白激酶区的TRP离子通道片断组成。TRPM7对细胞增殖和细胞生长不可或缺。缺氧性神经元死亡、心肌纤维化和肿瘤细胞增殖都与TRPM7功能的上调有关。本研究的目的是确定TRPM7通道的非毒性抑制剂，评估内源性TRPM7电流阻断对活细胞表现型的作用。

实验方法：我们开发了一个基于发光蛋白生物发光的TRPM7通道活性试验，对这个通道的抑制剂进行了以猜想为导向的筛查。在细胞生物实验中对被确定的候选对象作进一步的电生理学评估。

关键结果：小电导钙离子激活钾通道($K_{Ca2.1-2.3}$; SK)的调节剂，包括奎宁（有抗疟作用的植物碱）、CyPPA、地喹铵(dequalinium)、NS8593、SKA31和UCL 1684，能抑制TRPM7电流。与其他TRP通道相比，最强效的化合物NS8593(IC_{50} 1.6 μ M)可特异性靶向TRPM7，并干扰TRPM7通道的镁依赖性调节和抑制培养细胞的运动。实验显示，NS8593对HEK 293细胞、新鲜分离的平滑肌细胞、原代足状突细胞和心室肌细胞中原生TRPM7样电流有完全可逆的阻断作用。

结论与启示：本研究显示了TRPM7和 $K_{Ca2.1-2.3}$ 通道药理学特征的高度重叠。NS8593有作为TRPM7负性门控调节剂的作用，非常适合用来研究内源性TRPM7的功能特征和细胞作用。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01855.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01855.x>

Pharmacological dissection of $K_v7.1$ channels in systemic and pulmonary arteries

对全身和肺动脉中 $K_v7.1$ 通道的药理学分析

Preet S Chadha¹, Friederike Zunke², Alison J Davis¹, Thomas A Jepps¹, Joannes TM Linders³, Michael Schwake², Rob Towart³ and Iain A Greenwood¹

¹Division of Biomedical Sciences: Ion Channels and Cell Signalling Group, St George's, University of London, London, UK, ²Institute of Biochemistry, Christian-Albrechts University, Kiel, Germany, and ³Center of Excellence for Cardiovascular Safety Research, Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development, Division of Janssen Pharmaceutica NV, Beerse, Belgium

背景和目的：本研究旨在描绘血管中KCNQ1编码的电压依赖性钾通道($K_v7.1$)功能影响的特征。

实验方法：从成年大鼠中分离出肠系膜动脉、肺动脉和胸主动脉。通过荧光免疫细胞化学法确定 $K_v7.1$ 通道表达。以金属丝肌动描记器确定这些通道应答选择性阻断剂和活化剂时的功能性。利用表达 $K_v7.1$ 通道的非洲爪蟾卵母细胞评估选择性 $K_v7.1$ 通道阻断剂的有效性。

关键结果：免疫细胞化学法可确定动脉肌细胞中的 $K_v7.1$ 通道。 $K_v7.1$ 通道阻断剂HMR1556、L-768, 673(10 μ M)和JNJ39490282(JNJ282; 1 μ M)在动脉中没有表现出收缩作用，但是“泛 K_v7 通道”(pan- K_v7 channel)的阻断剂利诺吡啶(linopirdine; 10 μ M)能诱发强大的收缩作用。应用两种据传能激活 $K_v7.1$ 通道的化合物——L-364 373(R-L3)和甲氧明(methoxamine)预收缩的肠系膜动脉舒张。这些反应均可被HMR1556或L-768, 673逆转，但是JNJ282没有逆转作用。胸主动脉和肺动脉中未观察到相同的作用。

结论与启示：与此前作出的假设相反，动脉肌细胞中所表达的 $K_v7.1$ 通道是功能性离子通道。虽然这些通道不大可能造成静息血管张力，但是 $K_v7.1$ 活化剂却是有效的血管舒张剂。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01863.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01863.x>

Luminal cholinergic signalling in airway lining fluid: a novel mechanism for activating chloride secretion via Ca^{2+} -dependent Cl^- and K^+ channels

气道内衬液中的内腔胆碱能信号：通过钙依赖性氯和钾通道激活氯化物分泌的新机制

Monika I Hollenhorst¹, Katrin S Lips^{2,3}, Miriam Wolff³, Jürgen Wess⁴, Stefanie Gerbig⁵, Zoltan Takats⁵, Wolfgang Kummer³ and Martin Fronius¹

¹Institute of Animal Physiology, Justus-Liebig-University Giessen, Giessen, Germany, ²Laboratory of Experimental Trauma Surgery, Justus-Liebig-University Giessen, Giessen, Germany, ³Institute of Anatomy and Cell Biology, University of Giessen and Marburg Lung Centre, Justus-Liebig-University Giessen, Giessen, Germany, ⁴Laboratory of Bioorganic Chemistry, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, U.S. Department of Health and Human Services, Bethesda, MD, USA, and ⁵Institute of Inorganic and Analytical Chemistry, Justus-Liebig-University Giessen, Giessen, Germany

背景和目的：近期有研究在气道上皮细胞中检测到与胆碱能代谢有关的蛋白表达，但是这个非神经元性胆碱能系统的功能仍未被人们充分了解。因此本研究将重点研究腔内(luminal)ACh作为上皮细胞中跨上皮离子转运调节因子的作用。

实验方法：利用小鼠气管上皮细胞进行RT-PCR实验，确定ChAT和有机阳离子转运蛋白(OCT)转录体。通过解吸电喷雾电离(DESI)质谱技术分析气管气道内衬液(airway lining fluid)的组成成分。在尤斯灌注室实验中观察烟碱对小鼠气管上皮离子转运的作用。

关键结果：在小鼠气管上皮细胞中检测到了编码ChAT和OCT1–3的转录体。DESI实验确定了气道内衬液中的ACh。内腔ACh可诱导跨上皮离子电流呈剂量依赖性迅速升高(EC_{50} : 23.3 μM)，瞬时峰电流和持续性稳定电流是其特征。该反应不受钠通道抑制剂阿米洛利(amiloride)的影响。氯通道抑制剂尼氟灭酸或钾通道阻断剂 Ba^{2+} 能减轻ACh的作用。钙离子载体A23187可模仿ACh的作用。腔内烟碱或者毒蕈碱都能增强离子电流。利用受体基因缺陷动物进行的实验显示了 M_1 和 M_3 毒蕈碱受体亚型的参与。

结论与启示：通过腔内ACh的存在和腔内ACh对跨上皮离子电流的激活可以确定气道内衬液中有一个全新的非神经元性胆碱能通路。这个通路也许代表着气道中的一个新的药物靶点。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01883.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01883.x>

Fasitibant chloride, a kinin B₂ receptor antagonist, and dexamethasone interact to inhibit carrageenan-induced inflammatory arthritis in rats

Fasitibant chloride (激肽B₂受体拮抗剂)与地塞米松相互作用后可抑制角叉菜胶诱导的大鼠炎症性关节炎

Claudio Valenti, Sandro Giuliani, Cecilia Cialdai, Manuela Tramontana and Carlo Alberto Maggi

Department of Pharmacology, Menarini Ricerche S.p.A., Florence, Italy

背景和目的：缓激肽通过激肽B₂受体参与与关节病相关的发炎过程。B₂受体拮抗剂与有抗炎作用的类固醇协同作用时能抑制角叉菜胶诱导的大鼠关节炎。本研究旨在探明这种药物相互作用背后的机制。

实验方法：在戊巴比妥麻醉大鼠的膝关节中单独或联合注射能抑制角叉菜胶释放的炎症介质的药物，30分钟后关节内应用角叉菜胶。6个小时后评估这些给药方式对角叉菜胶诱导性炎症反应（包括关节痛、水肿和中性粒细胞募集）和对炎症介质（前列腺素、IL-1 β 、IL-6和趋化因子GRO/CINC-1）释放的作用。

关键结果：Fasitibant chloride(MEN16132)与地塞米松联合应用时比任一药物单独应用更能有效地抑制膝关节炎症和炎症介质的释放。Fasitibant chloride、MK571、阿替洛尔、des-Arg⁹-[Leu⁸]-缓激肽（它们分别是B₂受体、白三烯、儿茶酚胺和B₁受体拮抗剂）和右旋酮洛芬（COX抑制剂）能减轻关节疼痛，除右旋酮洛芬外，还能减轻关节水肿。抑制关节痛的药物（Fasitibant chloride、des-Arg⁹-[Leu⁸]-缓激肽、右旋酮洛芬、MK571和阿替洛尔）和抑制水肿的药物（Fasitibant chloride、des-Arg⁹-[Leu⁸]-缓激肽、MK571和阿替洛尔）联用时可减轻各自的炎症反应，产生的抑制作用与联合应用Fasitibant chloride和地塞米松时达到的效果相当。单独应用MK571能阻断嗜中性粒细胞募集。

结论与启示：缓激肽介导关节内角叉菜胶引起的炎症反应不受类固醇控制——类固醇既不能通过直接激活B₂受体也不能通过类二十烷酸和细胞因子释放介导的间接作用来预防缓激肽的作用。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01861.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01861.x>

FTY720 (fingolimod) increases vascular tone and blood pressure in spontaneously hypertensive rats via inhibition of sphingosine kinase

FTY720 (芬戈莫德) 通过抑制鞘氨醇激酶升高自发性高血压大鼠的血管张力和血压

Léon JA Spijkers, Astrid E Alewijnse and Stephan LM Peters

Department of Pharmacology & Pharmacotherapy, Academic Medical Center, Amsterdam, The Netherlands

背景和目的：FTY720 (芬戈莫德) 是不久前获得批准用于治疗多发性硬化症的口服药。II期和III期临床试验已经表明该药能适度升高血压。我们此前有研究证明抑制鞘氨醇激酶能升高高血压大鼠 (但不是正常血压大鼠) 的血管张力和血压。据报告FTY720对鞘氨醇激酶有抑制作用，因此本研究的目的是确定FTY720是否正是通过这个机制升高高血压大鼠的血管张力和血压的。

实验方法：在年龄匹配的血压正常Wistar Kyoto大鼠和自发性高血压大鼠中，通过体内和活体外 (金属丝肌动描记法) 实验研究FTY720的血管收缩和血压调控作用。

关键结果：口服FTY720，24小时后测定显示自发性高血压大鼠的平均动脉压被升高，但在Wistar Kyoto大鼠中却观察到血压降低。FTY720与鞘氨醇激酶抑制剂二甲基鞘氨醇(DMS)一样，也能诱导自发性高血压大鼠离体颈动脉的显著收缩，但对Wistar Kyoto大鼠的离体颈动脉无此效应。相反，磷酸化形式的FTY720不会诱导自发性高血压大鼠离体颈动脉的收缩。FTY720诱导的收缩可以被内皮剥脱、COX和血栓素合成酶抑制剂所抑制，并通过血栓素受体拮抗被抑制，这表明这些收缩作用 (如DMS诱导的收缩作用一样) 有内皮依赖性，并且是由血栓素A₂介导的。

结论与启示：这些资料表明，FTY720仅仅升高高血压大鼠的血管张力和血压很可能与它对鞘氨醇激酶的抑制作用有关。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01865.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01865.x>

Characteristics of the actions by which 5-hydroxytryptamine affects electrical and mechanical activities in rabbit jugular vein graft

5-羟色胺影响兔颈静脉移植中的电活性和机械活性时的作用特点

Takashi Maekawa¹, Kimihiro Komori¹, Junko Kajikuri² and Takeo Itoh²

¹*Division of Vascular Surgery, Department of Surgery, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan,* and ²*Department of Pharmacology, Graduate School of Medical Sciences, Nagoya City University, Nagoya, Japan*

背景和目的：5-羟色胺(5-HT)在颈静脉移植中的血管调节作用及其潜在作用机制仍未被充分阐述清楚。我们在本研究中描述了5-羟色胺影响兔自体颈静脉移植中的电活性和机械活性时的作用特点。

实验方法：颈动脉中植入静脉移植植物4周后测定平滑肌细胞的膜电位和等长张力。通过免疫组化技术和Western blot分析，观察5-HT受体亚型和肌球蛋白重链同工型(SM1、SM2和SMemb)的表达变化。

关键结果：移植静脉壁中SM1和SM2阳性的平滑肌细胞数量有大量增加。5-HT诱导了大幅度的去极化和收缩作用，二者都可以被5-HT_{2A}和5-HT_{1B/1D}受体拮抗剂减轻。5-HT₇受体拮抗剂未改变5-HT诱导的收缩作用。前列腺素F_{2α}诱导收缩时，应用5-HT₇受体选择性激动剂AS 19不会产生舒张作用。免疫组化方法和Western blot分析显示，静脉移植中对5-HT_{2A}和5-HT_{1B/1D}受体的免疫反应有所加强。

结论与启示：5-HT能通过以下方式诱导兔自体颈静脉移植的大幅收缩：(1)分化的收缩平滑肌细胞数量增多；(2)表达收缩性5-HT_{2A}和5-HT_{1B/1D}受体的平滑肌细胞数量增加；(3)舒张性平滑肌5-HT₇受体功能的下调。静脉移植中的这些变化可能有助于抵抗动脉侧循环中出现的较高压力。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01867.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01867.x>

Nociceptive and pro-inflammatory effects of dimethylallyl pyrophosphate via TRPV4 activation

二甲基丙烯焦磷酸酯可通过TRPV4激活介导疼痛和促炎作用

S Bang¹, S Yoo¹, TJ Yang¹, H Cho² and SW Hwang¹

¹Korea University Graduate School of Medicine, Seoul, Korea, and ²Sensory Research Center, CRI, Seoul National University College of Pharmacy, Seoul, Korea

背景和目的：感觉神经元和表皮瞬时受体电位离子通道(TRPs)有作为疼痛传感分子的重要作用。虽然感觉神经元TRPs的许多天然和合成性配体已经被确定，但是有关TRPV4内源性活化因子的知识仍鲜为人知。最近我们有报告表明通过甲羟戊酸通路产生的内源性代谢物能调节感觉神经元TRPs的活性。在此，我们将证明一种通过相同通路产生的物质——二甲基丙烯焦磷酸酯(DMAPP)——是TRPV4的激活剂。

实验方法：利用钙影像学和通过异源表达系统（个体TRP通道转染的HEK293T细胞）培养的感觉神经元和角质化细胞进行的全细胞电生理实验，检测DMAPP对感觉神经元TRPs的作用。然后评估小鼠体内应用DMAPP后出现的疼痛行为变化和炎症变化。

关键结果：在HEK细胞异源表达系统、培养的感觉神经元和角质化细胞中，微摩尔级浓度的DMAPP可以激活TRPV4。检测DMAPP对其他感觉神经元TRP通道的激动和拮抗作用强度，实验发现樟脑对TRPV3的激活作用可以被DMAPP抑制。在体内试验中，足掌注射DMAPP可急性诱发疼痛退缩行为，这种退缩行为可被TRPV4阻断剂预处理预防，这个结果表明DMAPP是一种能通过TRPV4激活产生痛感的新分子。此外DMAPP还能以TRPV4依赖方式诱导急性炎症和有害的机制性过敏。

结论与启示：综上所述，我们发现了一种新的感觉神经元TRP作用代谢物，研究表明通过它可望阐明TRPV4在疼痛和相关炎症中的生理学作用。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01884.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01884.x>

Inhibitory effect of cannabichromene, a major non-psychotropic cannabinoid extracted from *Cannabis sativa*, on inflammation-induced hypermotility in mice

大麻环萜酚（大麻中提取的一种主要非精神病治疗性大麻素类）对小鼠炎症诱导性运动过强的抑制作用

Angelo A Izzo^{1,4}, Raffaele Capasso^{1,4}, Gabriella Aviello^{1,4}, Francesca Borrelli^{1,4}, Barbara Romano^{1,4}, Fabiana Piscitelli^{2,4}, Laura Gallo^{2,4}, Francesco Capasso¹, Pierangelo Orlando^{3,4} and Vincenzo Di Marzo^{2,4}

¹Department of Experimental Pharmacology, University of Naples Federico II, Naples, Italy, ²Institute of Biomolecular Chemistry, National Research Council, Pozzuoli (NA), Italy, ³Institute of Protein Biochemistry, National Research Council, Pozzuoli (NA), Italy, and ⁴Endocannabinoid Research Group, Pozzuoli (NA), Italy

背景和目的：大麻环萜酚(CBC)是一种主要的非精神治疗性植物源性大麻素，能抑制内源性大麻素灭活和激活瞬时受体电位锚蛋白亚型1(TRPA1)。内源性大麻素类和TRPA1都能调节胃肠运动。在此，我们考查了CBC对生理和病理状态下的小鼠肠道运动的作用。

实验方法：用巴豆油诱导小鼠小肠发炎。以液相色谱-质谱法测定内源性大麻素（anandamide和2-花生四烯酸甘油）、十六酰胺乙醇和油酰乙醇胺水平；以定量RT-PCR技术分析TRPA1和大麻素受体；体内评估上消化道传输、结肠推进作用和整体肠道传输；在器官浴槽中以ACh或电场刺激(EFS)方式刺激离体回肠，体外评估其收缩性。

关键结果：巴豆油的应用与anandamide（但非2-花生四烯酸甘油）和十六酰胺乙醇的水平降低、TRPA1与CB₁受体上调和CB₂受体下调相关。活体外CBC未改变内源性大麻素水平，但改变了TRPA1和大麻素受体的mRNA表达。在体内，CBC未影响对照小鼠的运动性，但是能使巴豆油诱导的运动过强恢复正常。在体外，相对于ACh诱导的收缩，CBC会优先减弱EFS诱导的收缩。无论是体外还是体内，CBC的抑制作用都不受大麻素受体或TRPA1受体的拮抗剂影响。

结论与启示：CBC能以不依赖于大麻素受体或TRPA1的方式在体内选择性降低炎症诱导的运动过强。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01879.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01879.x>

NPY controls fear conditioning and fear extinction by combined action on Y_1 and Y_2 receptors

NPY能通过对 Y_1 和 Y_2 受体的联合作用控制条件性恐惧和恐惧消退

D Verma¹, RO Tasan¹, H Herzog² and G Sperk¹

¹Department of Pharmacology, Medical University Innsbruck, Innsbruck, Austria, and ²Neuroscience Research Program, Garvan Institute of Medical Research, Sydney, NSW, Australia

背景和目的：神经肽(NPY)及其受体与情感处理控制相关，但其机制仍不清楚。虽然有越来越多的证据表明，刺激 Y_1 受体和抑制 Y_2 受体有显著的抗焦虑和抗抑郁作用，但是个体NPY受体亚型在恐惧获得和消失中所起的作用尚不为人知。

实验方法：在NPY基因敲除(KO)和NPY受体KO小鼠中进行巴甫洛夫恐惧制约和消失实验。

关键结果：NPY KO小鼠可急剧加速条件性恐惧的获得。 Y_1 受体删除显示仅能适度加速对条件性恐惧的获得，但是 Y_2 受体缺失对恐惧的习得没有任何作用。不过， Y_1 和 Y_2 两种受体都缺失的小鼠中出现了NPY KO小鼠中所见的强表现型。此外，NPY KO小鼠显示有过度的条件性恐惧回忆和被破坏的恐惧消退。这种行为只有在 Y_1 和 Y_2 受体都被删除之后才可被复制。在 Y_1 受体单一KO小鼠中，恐惧消退被延迟，而 Y_2 受体KO小鼠中的恐惧消退未发生变化。NPY的删除，特别是 Y_2 受体的删除，会导致条件性恐惧的泛化。

结论与启示：本研究的资料表明，神经肽可延迟恐惧获得，减少条件性恐惧的表达，促进恐惧消退。虽然这些作用似乎主要是由 Y_1 受体介导的，但是 Y_1Y_2 受体双重KO小鼠明显的表现型表明， Y_2 受体在恐惧获得和恐惧消退中发挥了协同作用。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01872.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01872.x>

β -Amyloid exacerbates inflammation in astrocytes lacking fatty acid amide hydrolase through a mechanism involving PPAR- α , PPAR- γ and TRPV1, but not CB₁ or CB₂ receptors

β -淀粉样蛋白能通过一个与PPAR- α 、PPAR- γ 和TRPV1有关但与CB₁或CB₂受体无关的机制加剧脂肪酸酰胺水解酶缺陷星形胶质细胞中的炎症

Cristina Benito¹, Rosa María Tolón¹, Ana Isabel Castillo¹, Lourdes Ruiz-Valdepeñas¹, José Antonio Martínez-Orgado², Francisco Javier Fernández-Sánchez¹, Carmen Vázquez¹, Benjamin F Cravatt³ and Julián Romero¹

¹Laboratorio de Apoyo a la Investigación, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Alcorcón, Madrid, Spain,

²Neonatología, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid, Spain, and

³The Skaggs Institute for Chemical Biology and Departments of Cell Biology and Chemistry, The Scripps Research Institute, La Jolla, CA, USA

背景和目的：内源性大麻素系统能调节胶质细胞的功能和它们对病理刺激——特别是阿尔茨海默病——的反应。实验方法之一是通过阻断降解酶（例如脂肪酸酰胺水解酶；FAAH）的活性增强内源性大麻素类的张力。

实验方法：观察FAAH在星形胶质细胞对病理形式的 β -淀粉样蛋白(A β)产生的反应中所发挥的作用。利用A β 对野生型小鼠(WT)和FAAH缺陷小鼠(FAAH-KO)星形胶质细胞分别培养8小时、24小时和48小时，通过ELISA、Western blot和实时定量PCR方法量化其炎症反应。

关键结果：FAAH-KO星形胶质细胞对A β 的反应性显著强于WT星形胶质细胞，其更高的促炎细胞因子生成水平可以证明这一点。在A β 暴露的KO星形胶质细胞中，COX-2、诱导型NOS和TNF- α 的表达水平也比WT星形胶质细胞中的表达水平高。这些作用伴随着不同模式的信号级联激活——即那些涉及炎症反应介导的信号级联，例如ERK1/2、p38MAPK和NF- κ B。PPAR- α 和PPAR- γ 及瞬时受体电位香草酸亚型1(TRPV1)能介导——但是大麻素类CB₁或CB₂受体不能介导——A β 暴露的FAAH-KO星形胶质细胞中所观察到的差异性变化。药理学阻断FAAH不会使星形胶质细胞对A β 更敏感。相反，外源性增加几种酰基乙醇胺（anandamide、十六酰基乙醇和油酰乙醇胺）能诱导抗炎反应。

结论与启示：星形胶质细胞中的FAAH基因缺失会使它们在涉及PPAR- α 、PPAR- γ 和TRPV1受体的过程中对A β 的炎症表型更加恶化。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01889.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01889.x>

Does terfenadine-induced ventricular tachycardia/fibrillation directly relate to its QT prolongation and Torsades de Pointes?

特非那定诱导的室性心动过速/心室纤颤与其QT延长和尖端扭转型室速相关吗?

Hua Rong Lu, An N Hermans and David J Gallacher

Center of Excellence for Cardiovascular Safety Research and Mechanistic Pharmacology, Janssen Pharmaceutical Companies of Johnson & Johnson, Beerse, Belgium

背景和目的：有报告表明特非那定(terfenadine)可导致心脏猝死。因此本文研究了其在各种体外模型中的致心律失常潜势。

实验方法：观察特非那定在兔离体心脏和左心室楔形组织制备中的致心律失常作用。此外，我们还通过全细胞膜片钳记录考查了其对于hERG转染的HEK293细胞中人ether-à-go-go相关基因(hERG)电流的作用，和对兔心室细胞和人心房肌细胞中 I_{Na} 电流的作用。

关键结果：特非那定能以浓度依赖和使用依赖方式抑制兔心肌细胞和人心房肌细胞中的 I_{Na} 电流，也能抑制hERG。在兔左心室楔形组织制备和心脏制备中，浓度为1 μM 的特非那定仅表现出轻微的QT和JT间期延长作用，但在浓度为10 μM 时可导致显著的QRS复合波变宽，心肌波长(cardiac wavelength)缩短，无兴奋性(in-excitability)和非尖端扭转型室速(TdP)样室性心动过速/心室纤颤(VT/VF)的发生，但无QT/JT间期延长。10 μM 特非那定诱导的早期后去极化发生率低于非尖端扭转型室速样VT/VF（发生率100%），不会诱导TdP。虽然组织浴槽中的特非那定浓度很低，但却积聚于心脏组织中。

结论与启示：这些研究资料表明：(1)通过阻断 I_{Na} （如Ic类抗心律失常药氟卡胺）减慢电导而诱导非TdP样VT/VF，这可能是特非那定诱导心脏猝死的更重要的风险因素；(2)虽然特非那定是一种强效的hERG阻断剂，但非TdP样VT/VF的风险大于TdP风险；(3)心肌波长(λ)也许可以作为预测特非那定诱导性VT/VF的生物标记物。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01880.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01880.x>

A Ca^{2+} -dependent chloride current and Ca^{2+} influx via $\text{Ca}_v1.2$ ion channels play major roles in P2Y receptor-mediated pulmonary vasoconstriction

钙依赖性氯电流和经 $\text{Ca}_v1.2$ 离子通道的钙内流在P2Y受体介导的肺血管收缩中发挥主要作用

Callum Mitchell, Nawazish-i-Husain Syed, Alison M Gurney and Charles Kennedy
Strathclyde Institute of Pharmacy and Biomedical Sciences, University of Strathclyde, Glasgow, UK

背景和目的：ATP、UTP和UDP可作用于平滑肌P2X和P2Y受体而使大鼠肺内动脉收缩，但该作用背后的信号通路鲜为人知。本研究确定了钙依赖性氯离子电流($I_{\text{Cl}, \text{Ca}}$)、 $\text{Ca}_v1.2$ 离子通道和钙内流的作用。

实验方法：将内皮剥落的大鼠肺内动脉环（内径200–500 μm ）置于金属丝肌动描计器，记录等长张力。

关键结果： $I_{\text{Cl}, \text{Ca}}$ 抑制剂尼氟酸和4, 4'-二异硫氰酸根-2, 2'-二磺酸与 $\text{Ca}_v1.2$ 通道阻断剂硝苯地平能以非叠加效应方式使UTP和UDP诱导的收缩峰幅度降低45–50%。无钙缓冲液可抑制约70%的反应。尼氟酸和硝苯地平能以相同程度抑制ATP引起的收缩反应，但是无钙缓冲液几乎能彻底消除该反应。UTP和UDP引起的收缩反应达到峰值后，开始缓慢衰减，衰减50–70%后达到持续平稳水平；该反应被尼氟酸和硝苯地平迅速抑制。然而，ATP的收缩作用可快速而完全地逆转。丹宁酸本身能使组织收缩，并能增强核苷酸引起的收缩。

结论与启示： $I_{\text{Cl}, \text{Ca}}$ 和经 $\text{Ca}_v1.2$ 离子通道的钙内流对于UTP和UDP经P2Y受体诱导的大鼠肺内动脉收缩有显著而相同的促进作用。ATP也能通过P2Y受体激活这些机制，但是对细胞外钙离子的更大依赖性更可能反映出通过P2X1受体孔隙的额外内流。ATP缺乏持续反应很可能是因它是作用于快速脱敏的P2受体亚型。由此可见P2受体介导的肺动脉血管收缩与多个信号机制有关。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01892.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01892.x>