

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

MDMA and 5-HT neurotoxicity: the empirical evidence for its adverse effects in humans – no need for translation

MDMA和5-HT神经毒性：其对人体不良作用的经验性证据——不需要转化

Andrew C Parrott

Department of Psychology, Swansea University, Swansea, UK

Green等人在本期的BJP中撰文指出，3，4-亚甲二氧甲基苯丙胺(MDMA)对人体的不良作用也许不能借助动物研究资料来预测，并认为MDMA不会在人脑中产生5-HT神经毒性。然而这个提法并没有考查过人体的经验证据。关于有节制的“摇头丸”/MDMA娱乐性用药者中5-HT标记物的神经影像学资料大量存在并呈现广泛的一致性。世界各地的研究小组运用各种评估手段发现了5-HT转运体(SERT)水平的降低。这种SERT水平的下降出现于高级脑区，并在控制潜在混淆因素后继续保持这种水平。关于记忆和高级认知损害也有大量的经验性资料，这些资料表明神经认知缺陷与SERT的缺失程度相关。因此，无论是从结构缺陷还是功能缺陷的大量经验性资料来看，MDMA对人体都是明显有害的。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01941.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01941.x>

Lost in translation: preclinical studies on 3,4-methylenedioxymethamphetamine provide information on mechanisms of action, but do not allow accurate prediction of adverse events in humans

转化的困惑：3，4-亚甲二氧基甲基苯丙胺的临床前研究只提供了有关作用机制的信息而不能准确预测对人体的不良事件

AR Green, MV King, SE Shortall and KCF Fone

School of Biomedical Sciences, Queen's Medical Centre, University of Nottingham, Nottingham, UK

3，4-亚甲二氧基甲基苯丙胺(MDMA)在实验室动物中能诱导急性不良作用和长期的神经毒性脑内5-HT神经元缺失。然而在选择剂量时，大部分临床前研究都忽视了药物在人体或动物中的药代动力学。MDMA的娱乐性应用和当前出于治疗学目的对药物进行的临床研究都需要有更好的转化药理学知识才能够准确地评估其导致不良事件的能力。我们综述了近期在动物和人体进行的一些MDMA药代动力学研究，这些研究表明，有必要重新评估MDMA摄取后的风险。MDMA导致的快速单胺释放会带来急性的行为变化和体温变化，而长期的神经毒性则主要是该药的代谢物导致的。因此，人体的急性生理变化可以通过合理的剂量非常准确地在动物中模拟出来，不过异速生长剂量计算没有什么价值。长期变化要求MDMA在实验动物和人体中必须以相同的方式代谢。然而，MDMA及其主要代谢物在人体的代谢速率比在大鼠或者猴子中慢，因而有可能使内源性神经保护机制以物种特异性方式起作用。此外，人体急性高热很可能会减少娱乐性用药者摄取足以产生神经毒性的MDMA的机会，这一点是与大鼠不同的。MDMA也能抑制负责其人体代谢的主要酶类的活性，因而也有助于防止产生神经毒性。这些观察结果为我们提出了这样一个问题：虽然MDMA与其他娱乐性药物联合应用时会产生神经毒性，但是当它单独应用时，也能对人脑产生长期的5-HT神经毒性吗？

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01819.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01819.x>

Peripheral neural targets in obesity

肥胖症的外周神经靶点

Amanda J Page^{1,2,3}, Erin Symonds³, Madusha Peiris⁴, L Ashley Blackshaw^{1,4} and Richard L Young^{1,2,3}

¹Nerve-Gut Research Laboratory, Discipline of Medicine, South Australia, Australia, ²Discipline of Physiology, University of Adelaide, Adelaide, South Australia, Australia, ³Royal Adelaide Hospital, South Australia, Australia, and ⁴Wingate Institute of Neurogastroenterology, Blizard Institute, Barts and The London School of Medicine and Dentistry, Queen Mary, University of London, London, UK

近年来，人们对以药理学方法作用于大脑从而通过降低食欲来治疗肥胖的兴趣与日俱增，但是迄今为止临床试验中出现的失败和由于不良作用导致的药物召回事件意味着这种疗法无法获得成功。那些不作用于脑部的疗法反而成为了被人们忽略的研发领域——尽管事实上肠上皮和迷走神经传入系统中存在各种各样能被操控以提高饱足感的机制。我们在本研究中讨论了肠道中与食欲抑制有关的机械和化学感应通路，就其基本生理学和肠内分泌因子激活对胃和肠道迷走神经传入通路进行了区分。胃旁路手术通过使肠道暴露于更大的营养物质负荷而利用该系统，导致更大的饱足感激素释放和食物摄取减少。有许多理由使我们相信最好以非手术方式接近该系统。本综述描述了整个胃肠道的营养感觉机制，详细解释了哪些方面可能存在运用这些方式的机会。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01951.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01951.x>

Bad statistical practice in pharmacology (and other basic biomedical disciplines): you probably don't know *P*

药理学（和其他基础生物医学学科）中很不规范的统计学实践： 你可能不懂*P*值

Michael J Lew

Department of Pharmacology, University of Melbourne, Parkville, Victoria, Australia

统计学分析广泛应用于基础生物医学研究中对研究结果的解释，专家和读者也同样期望看到统计学分析的结果。统计学分析对于帮助研究者得出最可靠的研究推论所起的作用及其对科学进程的贡献毋庸置疑，不过还可以进一步提高。人们对*P*值(*P*-values)普遍存在误解，这种误解限制着以*P*值为推论指南的应用，改变*P*值说明和解释的方式将起到改善研究结局的作用。本文解释了Fisher的*P*值（特定实验的结果中的零假设反面证据的局部指数）与Neyman–Pearson的 α 水平（作为整体之一部分的不相关实验中假阳性错误的总比率）之间的显著区别。绝大部分发表于药理学期刊上的文章总是将*P*值要么阐述为精确值要么阐述为小于某一个值（通常是0.05），但是它们被研究人员在没有获得对严格的Neyman–Pearson方法提供的假阳性和假阴性错误率的控制的条件下被解释为一种证据指数，这种混合型解释方式降低了其作为Fisher *P*值的作用。在那些方法之中作出明智的选择，对于统计实验使用者来说将大大优于目前偶然性的混合方法。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01931.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01931.x>

Monoacylglycerol lipase – a target for drug development?

单酰甘油脂肪酶——是药物开发靶点吗？

CJ Fowler

Department of Pharmacology and Clinical Neuroscience, Umeå University, Umeå, Sweden

内源性大麻素(eCB)系统参与控制食欲、疼痛和限制癌细胞生长和侵袭等各种生理过程。负责eCB分解的酶类已经成为令人感兴趣的药理学靶点；能提高内源性大麻素类anandamide水平的脂肪酸酰胺水解酶抑制剂目前已进入药物开发程序。然而，单酰甘油脂肪酶（调节另一种主要eCB即2-花生四烯酸甘油的重要酶类）的“有药物作用的” (drugable)的选择性抑制剂直到最近才被确定下来。它们的存在大大拓宽了我们对单酰甘油脂肪酶抑制的药理学效果及该酶类在体内所起作用的理解。本综述将讨论单酰甘油脂肪酶的药理学特性，同时分析单酰甘油脂肪酶抑制剂作为镇痛药和抗癌药的治疗潜力。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01950.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01950.x>

Neuroprotective and neurotrophic actions of glucagon-like peptide-1: an emerging opportunity to treat neurodegenerative and cerebrovascular disorders

胰高血糖素样肽-1的神经保护和神经营养作用：治疗神经退行性疾病和 脑血管病的新机会

Isidro Salcedo, David Tweedie, Yazhou Li and Nigel H Greig

Drug Design & Development Section, Laboratory of Neurosciences, Intramural Research Program, National Institute on Aging, National Institutes of Health, Baltimore, MD, USA

与2型糖尿病(T2DM)一样，神经退行性疾病和卒中也构成了发达西方国家的持续上升的卫生、社会和经济负担。年龄是所有这一切的重要危险因素之一；由于患T2DM和神经退行性病的老年人口数量在迅速增加，这两者都代表着对医疗系统的可怕威胁。虽然目前已经有几种药物有改善T2DM的效果，但是仍然缺乏能阻挡神经退行性疾病病理进程的有效疗法，而这种有效疗法可谓是科技和药物学的重大挑战。流行病学研究资料显示，T2DM与最重大的神经退行性疾病包括阿尔茨海默病和帕金森病之间有相关性。同样，T2DM与卒中发生率之间也有相关性。研究表明，这些疾病会出现一些共同的病理生理学特征，包括氧化应激、胰岛素耐药性、蛋白处理异常和认知能力下降。根据这些看似完全不同的疾病中相同机制和信号通路的存在，我们可以猜想，对一种疾病有效的疗法可能对另一种疾病也可证明有益。基于胰高血糖素样肽-1(GLP-1)的抗糖尿病药作为即能调节T2DM血糖也能减少胰岛 β 细胞凋亡性细胞死亡的有效新策略，已经受到人们的特别关注。有证据表明GLP-1受体刺激在越来越多的细胞和动物神经退变模型中和在神经形成中有神经营养和神经保护作用。在此，我们综述了GLP-1在神经系统中的生理作用，重点分析以GLP-1受体刺激作为急性和慢性神经系统疾病迅速转化治疗策略的潜在益处。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01971.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01971.x>

The successes and limitations of preclinical studies in predicting the pharmacodynamics and safety of cell-surface-targeted biological agents in patients

临床前研究预测靶向细胞表面的生物学药剂对患者的药效学和安全性的 成功和局限性

Andrew G Polson and Reina N Fuji

Genentech Research and Early Development, South San Francisco, CA, USA

为了改善药物开发的成果，非常重要的一点是考核临床前药效学和安全模型何时能和何时未能成功地预测人体反应。在最近一期的BJP中，Bugelski和Martin考查了靶向细胞表面蛋白的生物制剂的临床前和人体资料之间的一致性。这些病例饶有趣味并出现了几种趋势。生物制剂在非人类灵长类动物中的药效学在很大程度上是可预测的；在啮齿类动物中应用替代物有相似的预测作用，因而允许更保守地采用非人类灵长类动物。虽然临床前毒理学资料和临床安全性的总体一致性较差，但这在很大程度上反映了大部分被评估生物制剂在免疫调节上的生物学特点。这些实例表明动物中直接和/或过度药理学特性导致的不良作用在临床前研究中可被较好地模型描述，但是特异性感染或免疫调节的其他间接结局及细胞因子相关事件则不能。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01916.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01916.x>

Sphingosine kinase: a key to solving the 'French Paradox'?

鞘氨醇激酶：它是解决“法国悖论”的关键吗？

Jeremy A Hengst and Jong K Yun

Department of Pharmacology, Pennsylvania State Hershey College of Medicine, Hershey, PA, USA

红酒中的多酚类——白藜芦醇——能产生许多有益作用，其中最重要的是它的抗癌特性。不过，白藜芦醇发挥这些有益作用的机制尚不清楚。在本期的BJP中，Lim等人的报告认为白藜芦醇及其高阶低聚体能抑制鞘氨醇激酶1(SphK1)。SphK1是鞘脂类代谢的关键调节子，这种重要代谢通路的改变与许多过度增殖性疾病相关。本研究确定了白藜芦醇及其高阶低聚体的一个作用靶点，开启了一道使我们能评估SphK1作为癌症化学预防靶点的大门。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01898.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01898.x>

Resveratrol dimers are novel sphingosine kinase 1 inhibitors and affect sphingosine kinase 1 expression and cancer cell growth and survival

鞘氨醇激酶1的新型抑制剂——白藜芦醇二聚体——可影响鞘氨醇激酶1的表达和癌细胞生长与存活率

Keng Gat Lim, Alexander I Gray, Susan Pyne and Nigel J Pyne

Cell Biology and Pharmaceutical Sciences Groups, Strathclyde Institute of Pharmacy and Biomedical Science, University of Strathclyde, Glasgow, UK

背景和目的：鞘氨醇激酶1能催化生物活性脂类1-磷酸鞘氨醇的形成，它能使癌细胞免于凋亡。因此，鞘氨醇激酶1是抗癌药介入的一个新靶点。我们在本研究中评估了抗癌药白藜芦醇及其二聚体（蛇葡萄素A和Balanocarpol）对鞘氨醇激酶1活性和对MCF-7乳腺癌细胞存活率的作用。

实验方法：从坡垒木(*Hopea dryobalanoides*)中提取蛇葡萄素A和Balanocarpol，评估其在MCF-7细胞中对鞘氨醇激酶1活性及表达、 $[^3\text{H}]$ 胸苷掺入、ERK-1/2磷酸化和PARP活性的作用。

关键结果：白藜芦醇、蛇葡萄素A和Balanocarpol是鞘氨醇激酶1活性的新型抑制剂。Balanocarpol是鞘氨醇激酶1的混合型抑制剂（通过鞘氨醇），竞争性抑制常数 K_{ic} 为 $90 \pm 10 \mu\text{M}$ ，非竞争性抑制常数 K_{iu} 约为 $500 \mu\text{M}$ 。Balanocarpol和蛇葡萄素A也能诱导鞘氨醇激酶1表达水平的下调和减少DNA的合成，但Balanocarpol可刺激MCF-7乳腺癌细胞中的PARP裂解。白藜芦醇是鞘氨醇激酶1的竞争性抑制剂（通过鞘氨醇）， $K_{ic} = 160 \pm 40 \mu\text{M}$ ；能减少鞘氨醇激酶1的表达和诱导MCF-7细胞中的PARP裂解。

结论与启示：Balanocarpol的每一个分子都至少能结合两个鞘氨醇激酶1催化分子，同时降低每个分子的活性。这些发现表明，白藜芦醇、蛇葡萄素A和Balanocarpol有可能干扰鞘氨醇激酶1介导的信号，这或许能解释其对MCF-7乳腺癌细胞的活性。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01862.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01862.x>

BAY 41-2272, a soluble guanylate cyclase agonist, activates human mononuclear phagocytes

可溶性鸟苷酸环化酶激动剂——BAY 41-2272——能激活人体单核吞噬细胞

PV Soeiro-Pereira¹, A Falcai¹, CA Kubo¹, EB Oliveira-Júnior¹, OC Marques¹, E Antunes² and A Condino-Neto¹

¹Department of Immunology, Institute of Biomedical Sciences, University of São Paulo, São Paulo (SP), Brazil, and

²Department of Pharmacology, State University of Campinas Medical School, Campinas (SP), Brazil

背景和目的：吞噬细胞的功能对宿主防御感染的能力有关键意义。吞噬细胞功能不良可导致几种以早期发作复发性严重感染为特征的主要免疫缺陷。我们在本研究中进一步考查了一种可溶性鸟苷酸环化酶(sGC)激动剂——即BAY 41-2272——对人外周血单核细胞(PBM)和THP-1细胞激活的作用。

实验方法：通过噻唑蓝(methylthiazolotetrazolium)试验评估THP-1细胞和PBM的活性；以光泽精化学发光法测定活性氧生成；分别以qRT-PCR技术和Western blot分析法评估NAPDH氧化酶成分的基因和蛋白表达；分别利用酵母聚糖和大肠杆菌(*Escherichia coli*)共培养评估吞噬和杀菌活性；以ELISA法测定细胞因子释放。

关键结果：与未处理组相比，应用BAY 41-2272能使PBM和THP-1细胞中的单核细胞扩散至少提高35%，过氧化物生成至少提高50%，gp91^{PHOX}和p67^{PHOX}基因表达提高20至40倍。BAY 41-2272也能使酵母聚糖颗粒的吞噬比对照组提高3倍，对大肠杆菌的杀菌活性增强一倍，并能提高PBM和THP-1细胞的TNF- α 和IL-12p70释放。最后，通过sGC特异性抑制剂ODQ对sGC的抑制作用，我们的实验表明BAY 41-2272诱导的过氧化物生成和吞噬作用并非仅仅依赖于sGC的激活。

结论与启示：BAY 41-2272除了有血管舒张的诱导能力和在血管疾病治疗中有潜在的应用价值外，研究还显示它能激活人体的单核吞噬细胞。由此可见，它是一种新型的促炎药物，可能有助于免疫受损宿主的感染调控。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01764.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01764.x>

Concomitant facilitation of GABA_A receptors and K_v7 channels by the non-opioid analgesic flupirtine

非阿片类镇痛药氟吡汀对GABA_A受体和K_v7通道有同步易化作用

Felicia Klinger¹, Petra Geier¹, Mario M Dorostkar^{1,2}, Giri K Chandaka¹, Arsalan Yousuf¹, Isabella Salzer¹, Helmut Kubista¹ and Stefan Boehm¹

¹Center for Physiology and Pharmacology, Department of Neurophysiology and Neuropharmacology, Medical University of Vienna, Vienna, Austria, and ²Center for Neuropathology, Ludwig-Maximilians-University Munich, Munich, Germany

背景和目的：氟吡汀(Flupirtine)是一种已经被临床应用了20多年的非阿片类镇痛药。经鉴定它是一种选择性神经元钾通道开放剂(SNEPCO)。然而，人们对其作用机制仍存有争议，这也是本研究试图要解决的问题。

实验方法：利用以下实验系统通过膜片钳实验研究氟吡汀对原生和重组电压和配体门控离子通道的作用：表达于tsA 201细胞中的重组K_{IR}3和K_v7通道及 α 3 β 4烟碱型乙酰胆碱受体；原生电压门控Na⁺、Ca²⁺、内向整流K⁺、K_v7 K⁺和TRPV1通道，及表达于大鼠背根神经节、背角和海马神经元中的GABA_A、甘氨酸和离子型谷氨酸受体。

关键结果：治疗浓度的氟吡汀($\leq 10 \mu\text{M}$)不影响电压门控Na⁺或Ca²⁺通道、内向整流K⁺通道、烟碱型乙酰胆碱受体、甘氨酸或离子型谷氨酸受体。氟吡汀能使K_v7 K⁺通道门控向更多的负电位和GABA_A受体门控向更低的GABA浓度转移。后面这些作用在背根神经节和背角神经元中比在海马神经元中更显著。在背根神经节和背角神经元中，治疗浓度的氟吡汀对K_v7通道和GABA_A受体的易化作用不相上下，而在海马神经元中，对K_v7通道的作用更显著。

结论与启示：这些结果表明氟吡汀能作用于GABA_A受体和K_v7通道以发挥镇痛作用。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01821.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01821.x>

Key role of PI3K γ in monocyte chemotactic protein-1-mediated amplification of PDGF-induced aortic smooth muscle cell migration

PI3K γ 在单核细胞趋化蛋白-1介导的PDGF诱导性主动脉平滑肌细胞迁移增强中发挥的关键作用

A Fougerat^{1,2}, NF Smirnova^{1,2}, S Gayral^{1,2}, N Malet^{1,2}, E Hirsch³, MP Wymann⁴, B Perret^{1,2}, LO Martinez^{1,2}, M Douillon^{1,2} and M Laffargue^{1,2}

¹INSERM, UMR1048, Toulouse, France, ²Université Toulouse III, Institut de Maladies Métaboliques et Cardiovasculaires, Toulouse, France, ³Department of Genetics, Biology and Biochemistry, University of Turin, Turin, Italy, and ⁴Institute of Biochemistry and Genetics, University of Basel, Basel, Switzerland

背景和目的：血管平滑肌细胞(SMC)在动脉壁内的迁移是动脉粥样硬化形成和再狭窄中的关键事件。单核细胞趋化蛋白-1/CC-趋化因子受体2(MCP-1/CCR2)信号参与了SMC迁移的过程，但是其分子机制尚未被清楚阐述。本研究旨在考查PI3K γ 对MCP-1介导的SMC迁移所起的作用。

实验方法：采用PI3K γ 的药理学抑制剂，编码无活性形式的PI3K γ 的腺病毒和PI3K γ 基因删除，在原代主动脉SMC中研究MCP-1和血小板衍生性生长因子(PDGF)信号通路和迁移过程中的PI3K γ 功能。

关键结果：研究表明，PI3K的 γ 异构体是介导MCP-1刺激SMC中PKB磷酸化的主要信号分子。我们运用PI3K γ 抑制剂和编码显性阴性型PI3K γ 的腺病毒表明，PI3K γ 对MCP-1触发的SMC迁移有关键作用。PDGF受体刺激可诱导SMC中的MCP-1 mRNA和蛋白积聚。MCP-1/CCR2通路阻断或对PI3K γ 进行药理学抑制可使PDGF刺激的主动脉SMC迁移减少50%。因此PDGF能促使形成一个与MCP-1/CCR2信号相关的自分泌环，这是PDGF介导的SMC迁移所必须的。此外，从PI3K γ 缺陷小鼠(PI3K $\gamma^{-/-}$)或表达无活性PI3K γ 的小鼠(PI3K $\gamma^{KD/KD}$)分离的SMC，应答MCP-1和PDGF时的迁移少于对照组细胞。

结论与启示：PI3K γ 对MCP-1刺激的主动脉SMC迁移不可或缺，它能够通过一个与MCP-1分泌和CCR2激活相关的自分泌/旁分泌环增强PDGF诱导的细胞迁移。PI3K γ 是主动脉纤维增殖型疾病治疗的一个潜在靶点。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01866.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01866.x>

A novel μ -conopeptide, CnIIIC, exerts potent and preferential inhibition of $\text{Na}_v1.2/1.4$ channels and blocks neuronal nicotinic acetylcholine receptors

新型 μ -芋螺肽类CnIIIC对 $\text{Na}_v1.2/1.4$ 通道有强效优先抑制作用并能阻断神经元烟碱型乙酰胆碱受体

Philippe Favreau^{1,2}, Evelyne Benoit², Henry G Hocking³, Ludovic Carlier³, Dieter D'hoedt⁴, Enrico Leipold⁵, René Markgraf⁵, Sébastien Schlumberger², Marco A Córdova⁶, Hubert Gaertner^{1,7}, Marianne Paolini-Bertrand⁷, Oliver Hartley⁷, Jan Tytgat⁸, Stefan H Heinemann⁵, Daniel Bertrand⁴, Rolf Boelens³, Reto Stöcklin¹ and Jordi Molgó²

¹Atheris Laboratories, Bernex-Geneva, Switzerland, ²CNRS, Institut de Neurobiologie Alfred Fessard, Laboratoire de Neurobiologie et Développement, Gif sur Yvette cedex, France, ³Bijvoet Center for Biomolecular Research, Padualaan, Utrecht, the Netherlands, ⁴Department of Neuroscience, Geneva, Switzerland, ⁵Center for Molecular Biomedicine, Department of Biophysics, Friedrich Schiller University of Jena and Jena University Hospital, Jena, Germany, ⁶Laboratory of Marine Toxins, Program of Physiology and Biophysics, Institute of Biomedical Sciences, Faculty of Medicine, University of Chile, Santiago, Chile, ⁷Department of Structural Biology and Bioinformatics, Faculty of Medicine, University of Geneva, Switzerland, and ⁸Laboratorium voor Toxicologie, Campus Gasthuisberg, Onderwijs en Navorsing, Herestraat, Leuven, Belgium

背景和目的： μ -芋螺肽类家族是通过其阻断电压门控钠通道(VGSCs)的能力来介定的，该特性可以被应用于肌肉松弛剂和镇痛剂的开发。我们描述了一种新的 μ -芋螺肽类(μ -CnIIIC)对一系列制备物和分子靶点的药理学特性，以评估其作为肌肉松弛剂的潜力。

实验方法：通过 μ -CnIIIC对诱导的小鼠骨骼肌颤搐张力(twitch tension)的直接阻断作用及小鼠坐骨神经和狗鱼嗅神经中的动作电位，对 μ -CnIIIC进行排序、合成和鉴定。同时研究 μ -CnIIIC对表达各种啮齿类动物VGSCs的HEK-293细胞的活性和对电压门控钾通道与烟碱型乙酰胆碱受体(nAChRs)的活性，以评估交叉相互作用。进行核磁共振(NMR)实验评估结构资料。

关键结果：合成性 μ -CnIIIC能降低小鼠偏侧膈的颤搐张力($\text{IC}_{50} = 150 \text{ nM}$)，并显示在小鼠趾长伸肌中有比 μ -SIIIA、 μ -SmIIIA和 μ -PIIIA更强的抑制作用。 μ -CnIIIC对 $\text{Na}_v1.4$ ($\text{IC}_{50} = 1.3 \text{ nM}$)和 $\text{Na}_v1.2$ 通道有长效性抑制作用。心脏 $\text{Na}_v1.5$ 和DRG特异性 $\text{Na}_v1.8$ 通道在浓度为 $1 \mu\text{M}$ 时未被阻断。 μ -CnIIIC也能阻断 $\alpha3\beta2$ nAChR亚型($\text{IC}_{50} = 450 \text{ nM}$)，而对 $\alpha7$ 和 $\alpha4\beta2$ 亚型的阻断程度较小。对 μ -CnIIIC的结构测定显示其与作用于nAChRs的 α -芋螺毒素有某些相似性。

结论与启示： μ -CnIIIC能强效阻断骨骼肌和神经中的VGSCs，因此可发挥肌肉松弛作用。它具有的非典型性药理学特性表明VGSCs和nAChR通道之间有一些相同的结构性特征。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01837.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01837.x>

Crizotinib (PF-02341066) reverses multidrug resistance in cancer cells by inhibiting the function of P-glycoprotein

Crizotinib(PF-02341066)可通过抑制P-糖蛋白功逆转癌细胞的多药耐药性

Wen-jing Zhou¹, Xu Zhang¹, Chao Cheng², Fang Wang¹, Xiao-kun Wang¹, Yong-ju Liang¹, Kenneth Kin Wah To³, Wang Zhou¹, Hong-bing Huang¹ and Li-wu Fu¹

¹State Key Laboratory of Oncology in South China, Cancer Center, Sun Yat-Sen University, Guangzhou, China,

²Department of Thoracic Surgery, The First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou, China, and

³School of Pharmacy, the Chinese University of Hong Kong, Hong Kong, China

背景和目的：除了靶向众所周知的致癌性c-Met外，Crizotinib是非小细胞肺癌治疗临床试验中首个抑制间变型淋巴瘤激酶(ALK)的口服酪氨酸激酶抑制剂。我们在本研究中评估了Crizotinib对多药耐药性(MDR)的潜在体外和体内逆转作用。

实验方法：给裸鼠体外应用1-(4, 5-二甲基噻唑-2-基)-3, 5-二苯基甲𨾏(1-(4, 5-Dimethylthiazol-2-yl)-3, 5-diphenylformazan)和体内应用异种移植物，考查Crizotinib对MDR的逆转作用。为了理解MDR逆转的机制，我们检测了细胞内阿霉素或罗丹明123积聚、阿霉素流出、ABCB1表达水平、ABCB1的ATP酶(ATPase)活性及Crizotinib诱导c-Met、Akt和ERK1/2磷酸化等各项变化。

关键结果：Crizotinib能显著增强化疗药物同时也是ABCB1底物在MDR细胞中的细胞毒性，但对体外和体内的敏感细胞没有作用。除此之外，Crizotinib还显著提高罗丹明123和阿霉素的细胞内积聚，抑制了ABCB1过表达MDR细胞的药物外流。深入研究表明，Crizotinib可以浓度依赖的方式增强ABCB1的ATPase活性。但是ABCB1的表达未受影响。Crizotinib对MDR的逆转作用与c-Met、Akt或ERK1/2的磷酸化不相关。重要的是，Crizotinib能显著加强紫杉醇对裸鼠中KBv200细胞异种移植物的作用。

结论与启示：Crizotinib能通过抑制ABCB1的转运功能但是不影响ABCB1表达或阻断Akt或ERK1/2通路的方式逆转ABCB1介导的MDR。这些发现对于策划Crizotinib与传统化疗药物的联合疗法有参考价值。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01849.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01849.x>

The cholecystokinin CCK₂ receptor antagonist, JNJ-26070109, inhibits gastric acid secretion and prevents omeprazole-induced acid rebound in the rat

大鼠应用胆囊收缩素CCK₂受体拮抗剂JNJ-26070109后能抑制胃酸分泌和预防奥美拉唑诱导的酸反弹

TD Barrett¹, G Lagaud², P Wagaman³, JM Freedman¹, W Yan¹, L Andries⁴, MC Rizzolio¹, MF Morton¹ and NP Shankley¹

¹Cardiovascular Metabolic Research, Janssen Pharmaceutical Companies of Johnson & Johnson, San Diego, CA, USA, ²PTC Therapeutics, South Plainfield, NJ, USA, ³University of Alaska, Fairbanks, Alaska, AK, USA, and ⁴HistoGeneX N.V., Edegem, Belgium

背景和目的：JNJ-26070109 [(R)4-溴-N-[1-(2,4-二氟苯)-乙基]-2-(噻恶啉-5-磺酰胺基)-苯甲酰胺] 是胆囊收缩素CCK₂受体的新型拮抗剂，有良好的药代动力学特性，代表着胃食管反流性疾病(GORD)治疗的一个新机制。本研究旨在确定大鼠慢性应用JNJ-26070109能否预防和治疗酸反弹(acid rebound)。

实验方法：通过手术方式将慢性瘘管插入大鼠的胃中，以便在基础、五肽胃泌素和组胺刺激条件下测定胃酸分泌。单独应用和联合应用JNJ-26070109和奥美拉唑。

关键结果：奥美拉唑单独和奥美拉唑+JNJ-26070109联合持续性应用能抑制90%以上的胃酸分泌。然而，撤药3天后，奥美拉唑处理动物中出现了约1.5倍的反跳性酸分泌过多。JNJ-26070109单独应用或与奥美拉唑联合应用时未发现有这种酸反弹。JNJ-26070109在胃粘膜中的抗营养作用与对酸反弹的作用相似。奥美拉唑停药后应用3天JNJ-26070109，可预防酸反弹的发生。有趣的是，慢性——但不是急性——应用JNJ-26070109也能抑制组胺刺激的酸分泌。

结论与启示：大鼠慢性应用JNJ-26070109能有效抑制胃酸分泌和抑制质子泵抑制剂(PPI)诱导的酸反弹。本研究表明，适度剂量的竞争性CCK₂受体拮抗剂在胃粘膜中有显著而有重要功能意义的抗营养作用，这个结果使该研究领域获得了新的进展。这些特性使JNJ-26070109成为GORD治疗的临床研究候选药物之一候选药。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01878.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01878.x>

Role of mixed ion channel effects in the cardiovascular safety assessment of the novel anti-MRSA fluoroquinolone JNJ-Q2

混合性离子通道对新型抗MRSA氟喹诺酮类——JNJ-Q2——心血管安全性的评估作用

G Eichenbaum¹, MK Pugsley¹, DJ Gallacher², R Towart², G McIntyre³, U Shukla¹, JM Davenport⁴, HR Lu², J Rohrbacher² and V Hillsamer¹

¹Janssen Research & Development, LLC., a division of Janssen Pharmaceutical Companies of Johnson & Johnson, Drug Safety Sciences, Raritan, NJ, USA, ²Janssen Research & Development, a division of Janssen Pharmaceutica N.V., Beerse, Belgium, ³Furiex Pharmaceuticals, Blue Bell, PA, USA, and ⁴Furiex Pharmaceuticals, Richmond, VA, USA

背景和目的：在一整套非临床和临床心血管安全性研究中，对一种有耐甲氧西林金黄色葡萄球菌活性的广谱氟喹诺酮类——JNJ-Q2——进行评估。将JNJ-Q2对各种心血管参数的作用与莫西沙星、司帕沙星和氧氟沙星的作用进行比较。通过与这些众所周知的氟喹诺酮类的比较，研究代偿性离子通道作用对JNJ-Q2心血管安全性的重要性。

实验方法：在以下模型/测试系统中评估JNJ-Q2和氟喹诺酮类对比物：hERG转染HEK293细胞，钠通道转染CHO细胞，豚鼠右心房，动脉灌注兔左心室楔形样本，麻醉豚鼠、麻醉和清醒遥测狗体内研究以及人体全面QT研究。

关键结果：非临床模型中JNJ-Q2对Tp-Te、QT、QRS和PR间期的作用趋势和人体血药浓度升高时出现的QTc平稳期与非临床研究中观察到的钠和钙通道活性抵消一致。这些混合性离子通道活性的作用结果是，尽管JNJ-Q2与莫西沙星和司帕沙星相比有更大的体外I_{Kr}抑制作用，但是应用JNJ-Q2后的QTc间期升高没有后两者明显或者不相上下。

结论与启示：根据非临床和临床心血管安全性评估，我们认为JNJ-Q2对于人体应用有安全的心血管特性，与莫西沙星相比，其延长QT间期的潜力与之相似或较小。这些结果表明了代偿性钠和钙通道活性对于有氟喹诺酮核的化合物抵消钾通道活性的重要意义。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01874.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01874.x>

Natural triterpenes modulate immune-inflammatory markers of experimental autoimmune encephalomyelitis: therapeutic implications for multiple sclerosis

天然三萜类可调节实验性自身免疫脑脊炎中的免疫炎症标记物： 对多发性硬化症的治疗启示

R Martín, M Hernández, C Córdova and ML Nieto

Instituto de Biología y Genética Molecular, CSIC-Universidad de Valladolid, Valladolid, Spain

背景和目的：多发性硬化症(MS)及其动物模型即实验性自身免疫脑脊髓炎(EAE)属于炎症性脱髓鞘疾病，是免疫反应失调引发胶质细胞激活和中枢神经系统组织破坏的结果。齐墩果酸和高根二醇是天然的三萜类化合物，有强大的抗炎和免疫调节活性。齐墩果酸能积极地影响已被确定的EAE的病程。本文将延续作者此前的高根二醇研究发现，进一步考查这两种化合物在各种用药方案中对EAE预防的药效。

实验方法：在临床和分子水平评估这两种三萜类对疾病预防的实用性：体内通过预防性应用三萜类于髓磷脂少突胶质细胞蛋白免疫的C57BL/6小鼠，体外通过增加三萜类刺激BV2小胶质细胞。

关键结果：这些三萜类物质都能通过限制炎症细胞向中枢神经系统渗透和防止血脑屏障破坏而预防发生EAE。经三萜类药物预处理的EAE小鼠表现出较少的瘦素分泌和向Th2/调节特性转换的细胞因子生成，血清和脊髓中的Th1和Th17细胞因子表达水平较低，而Th2细胞因子的表达水平较高。三萜类也可影响体液反应而导致自身抗体生成被抑制。体外应用三萜类可抑制ERK和rS6的磷酸化，减少向小胶质细胞增加炎症刺激而诱导的促炎介质的增殖反应、吞噬特性和合成。

结论与启示：这两种三萜类都能限制EAE特征的形成。可以设想，这些天然产物将是干预自体免疫和神经退行性疾病包括多发性硬化症的有用工具。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01869.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01869.x>

The omega-3 polyunsaturated fatty acid eicosapentaenoic acid inhibits mouse MC-26 colorectal cancer cell liver metastasis via inhibition of PGE₂-dependent cell motility

ω-3多不饱和脂肪酸——二十碳五烯酸——通过抑制PGE₂依赖性细胞运动抑制小鼠MC-26结直肠癌细胞的肝转移

G Hawcroft¹, M Volpato¹, G Marston¹, N Ingram¹, SL Perry¹, AJ Cockbain¹, AD Race², A Munarini³, A Belluzzi³, PM Loadman², PL Coletta¹ and MA Hull¹

¹Section of Molecular Gastroenterology, Leeds Institute of Molecular Medicine, Wellcome Trust Brenner Building, St James's University Hospital, Leeds, UK, ²Yorkshire Experimental Cancer Medicine Centre, Institute of Cancer Therapeutics, University of Bradford, Bradford, UK, and ³Department of Gastroenterology, Sant'Orsola Malpighi Hospital, University of Bologna, Bologna, Italy

背景和目的：ω-3多不饱和脂肪酸(PUFA)——二十碳五烯酸(EPA)——在结直肠癌形成的早期阶段有与结直肠癌(CRC)的化学预防相关的抗癌活性。本研究旨在检验一个猜想：EPA通过调节E型PG合成，在结直肠癌形成的晚期阶段也有与转移性CRC治疗相关的抗CRC活性。

实验方法：利用一个BALB/c小鼠模型，脾内注射同系MC-26小鼠CRC细胞，诱导肝转移的形成。以超声波引导脾内注射 1×10^6 个MC-26细胞（每组小鼠数量为16只），此前和此后将含EPA的食物以游离脂肪酸(FFA)的形式分别应用12周。

关键结果：5%(w w⁻¹)EPA-FFA的处理与MC-26小鼠CRC细胞的肝肿瘤负荷比对照组动物相关少（中位数重量分别为1.03 g和1.62 g； $P < 0.034$ ）。5% EPA-FFA的应用也与肿瘤EPA掺入显著增加和瘤内PGE₂水平降低（PGE₃生成同时升高）相关。5% EPA-FFA处理小鼠的肝脏肿瘤显示5-溴-2-脱氧尿嘧啶核苷阳性CRC细胞增殖减少，肿瘤侵入边沿的磷酸化ERK 1/2表达水平降低。外源性PGE₂(10 μM)和PGE₁-乙醇(1 μM)可挽救EPA-FFA(50–200 μM)体外处理后MC-26 CRC细胞Transwell®迁移的浓度依赖性减少。

结论与启示：EPA-FFA能抑制MC-26 CRC细胞的肝脏转移。EPA掺入与肝脏肿瘤中的“PGE₂向PGE₃转换”相关。对PGE₂-EP₄受体依赖性CRC细胞运动的抑制很可能对EPA的抗肿瘤活性有促进作用。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01882.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01882.x>

Hydrogen sulfide-induced mechanical hyperalgesia and allodynia require activation of both $\text{Ca}_v3.2$ and TRPA1 channels in mice

硫化氢诱导小鼠机械性痛觉过敏和异常疼痛必须激活 $\text{Ca}_v3.2$ 和TRPA1通道

Kazumasa Okubo, Midori Matsumura, Yudai Kawaishi, Yuka Aoki, Maho Matsunami, Yasumasa Okawa, Fumiko Sekiguchi and Atsufumi Kawabata

Division of Pharmacology and Pathophysiology, Kinki University School of Pharmacy, Higashi-Osaka, Japan

背景和目的：硫化氢是一种气体递质，它能够通过激活大鼠的 $\text{Ca}_v3.2$ T型钙通道促进身体的疼痛信号。鉴于有证据表明 H_2S 能激活瞬时受体电位锚定蛋白-1 (TRPA1)通道，本研究旨在考查除 $\text{Ca}_v3.2$ 通道外，是否TRPA1通道也对 H_2S 诱导的小鼠机械性痛觉过敏和异常疼痛有促成作用。

实验方法：利用von Frey试验评估小鼠的机械性痛觉过敏和异常疼痛。通过多次鞘内应用反义寡脱氧核苷酸使感觉神经元的 $\text{Ca}_v3.2$ 或TRPA1通道沉默。

关键结果：给小鼠脚掌内注射NaHS诱导痛觉过敏和异常疼痛，该作用能被T型钙通道阻断剂NNC 55-0396或米贝拉地尔(mibefradil)减轻或彻底消除，也能被已知可以选择性抑制三种T型钙通道亚型之一的 $\text{Ca}_v3.2$ 通道的抗坏血酸或氯化锌减轻或彻底消除。小鼠感觉神经元中的 $\text{Ca}_v3.2$ 通道沉默也能预防NaHS诱发的痛觉过敏和异常疼痛。NaHS诱导的小鼠痛觉过敏和异常疼痛可被TRPA1通道阻断剂AP18和被感觉神经元中的TRPA1通道沉默显著抑制。

结论与启示：NaHS/ H_2S 诱导小鼠机械性痛觉过敏和异常疼痛必须激活 $\text{Ca}_v3.2$ 和TRPA1通道。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01886.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01886.x>