

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

Inhibition of Na⁺-H⁺ exchange as a mechanism of rapid cardioprotection by resveratrol

Na⁺-H⁺交换抑制是白藜芦醇的快速心脏保护作用机制

Luong Cong Thuc, Yasushi Teshima, Naohiko Takahashi, Satoru Nishio, Akira Fukui, Osamu Kume, Shotaro Saito, Mikiko Nakagawa and Tetsunori Saikawa

Department of Laboratory Examination and Diagnostics, Faculty of Medicine, Oita University, Yufu City, Oita, Japan

背景和目的：白藜芦醇是一种富含于葡萄皮和红酒的多酚。我们在本研究中考查白藜芦醇对心脏缺血/再灌注是否有心脏保护作用，并研究其作用机制。

实验方法：大鼠离体灌注心脏经无复流(no-flow)大范围缺血后接受再灌注，测定心脏的梗死面积和功能恢复率。将培养的新生大鼠心肌细胞暴露于H₂O₂ (100 μmol/L)，诱导细胞损伤。利用特异性染料测定细胞内的离子浓度。通过Western blotting法量化蛋白表达水平。

关键结果：缺血前15分钟以白藜芦醇(20 μmol/L和100 μmol/L)预处理大鼠离体灌注心脏对左室的功能恢复率和梗死面积有显著改善作用。在培养的新生鼠心肌细胞中，白藜芦醇能显著减少活性氧(ROS)增加和线粒体内膜电位损失。白藜芦醇也抑制了H₂O₂应用后的细胞内钠离子([Na⁺]_i)和钙离子([Ca²⁺]_i)浓度升高；但是它未抑制哇巴因(ouabain)诱导的[Ca²⁺]_i升高。通过测定酸化后的细胞内pH恢复率变化，我们也可以确定，酸诱导的Na⁺-H⁺交换泵(NHE)激活可以被白藜芦醇预处理预防。此外，白藜芦醇还能抑制H₂O₂诱导的PKC-α从细胞质向细胞膜的易位；这种易位被认为能激活NHE。

结论与启示：白藜芦醇通过减少ROS和保护线粒体功能发挥其心脏保护作用。NHE的PKC-α依赖性抑制和随后出现的[Ca²⁺]_i超载减少可能是其心脏保护机制之一。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01877.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01877.x>

Activated human hydroxy-carboxylic acid receptor-3 signals to MAP kinase cascades via the PLC-dependent PKC and MMP-mediated EGFR pathways

被激活的人羟基羧酸受体-3能通过PLC依赖性PKC通路和MMP介导的EGFR通路向MAP激酶级联发送信号

Q Zhou¹, G Li², XY Deng², XB He², LJ Chen², C Wu², Y Shi², KP Wu¹, LJ Mei^{1,2}, JX Lu¹ and NM Zhou²

¹Zhejiang Provincial Key Laboratory of Medical Genetics, School of Laboratory Medicine and Life Science, Wenzhou Medical College, Wenzhou, Zhejiang, China, and ²College of Life Sciences, Zijingang Campus, Zhejiang University, Hangzhou, Zhejiang, China

背景和目的：最近被鉴定为孤儿GPCR受体即HCA₃受体配体的3-羟基辛酸，因其对脂代谢紊乱和动脉粥样硬化有治疗能力而备受关注。我们将在本研究中展示HCA₃介导ERK1/2激活的通路。

实验方法：利用表达HCA₃受体的CHO-K1细胞和A431细胞（有功能性HCA₃受体高水平内源性表达的人表皮样细胞系），通过Western blot技术测定HCA₃介导的ERK1/2激活。

关键结果：HCA₃介导ERK1/2激活的速度很快，5分钟到达峰值，对百日咳毒素敏感。我们通过结合各种激酶抑制剂进行的时间过程分析获得的资料表明，激动剂刺激时HCA₃受体能通过两种不同的途径诱导ERK1/2激活：即早期时间点（≤2分钟）的PLC/PKC途径，和MMP/表皮生长因子受体(EGFR)的转活途径，至第5分钟时达到最大反应。此外，本研究的结果还表明G_i蛋白的βγ亚基对HCA₃激活的ERK1/2磷酸化有重要作用，但ERK1/2的激活无需β-抑制素和Src。

结论与启示：我们描述了人HCA₃受体与CHO-K1和A431细胞中的ERK1/2 MAP激酶通路结合的潜在分子机制，该机制涉及G_i蛋白启动的PLC/PKC和血小板衍生性生长因子的受体/EGFR转活依赖性通路。这些发现可以为HCA₃介导ERK1/2激活调节的药理作用和生理功能提供新的洞见。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01875.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01875.x>

Development of operational models of receptor activation including constitutive receptor activity and their use to determine the efficacy of the chemokine CCL17 at the CC chemokine receptor CCR4

受体激活包括组成性受体活性操作模型的开发及其在趋化因子CCL17对CC趋化因子受体CCR4的活性测定中的应用

RJ Slack and DA Hall

Respiratory Biology, GlaxoSmithKline, Stevenage, Herts, UK

背景和目的：操作模型可以为药理学资料分析提供一个概念性框架。然而，现代药理学——尤其是重组系统——中的一个常见现象是，该模型不包括组成性受体活性。在此，我们对这个操作模型进行延伸开发，将组成性活性纳入模型，并将其用于测定激动剂在趋化因子受体CCR4上的作用。

实验方法：测定CCR4激动剂对 $[^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ 结合重组细胞膜和对人 $\text{CD4}^+ \text{CCR4}^+$ T细胞丝状肌动蛋白(F-actin)含量的作用。通过GDP浓度变化改变基础 $[^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ 结合，而更高表达T细胞群体的基础F-actin含量被升高，这表明了CCR4的组成性活性。利用数学模型分析这两组数据。

关键结果：来源于T细胞数据分析的CCL17（也叫TARC）亲和性($\text{p}K_a = 9.61 \pm 0.17$)与放射性配体结合实验(9.50 ± 0.11)一致，而来自 $[^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ 结合实验的亲和性较低(8.27 ± 0.09)。其固有活性在两个系统中各不相同(ϵ 值分别为110和11)。

结论与启示：组成性受体活性的存在使我们可以在不借助信号转导系统的条件下测定激动剂的绝对固有活性。以这种方式估测的固有活性与弗奇戈特(Furchgott)对该特性的定义相一致。CCL17可能对人T细胞CCR4受体的固有活性比重组表达于CHO细胞中的固有活性更高。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01901.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01901.x>

Pharmacokinetic interaction study of sulphasalazine in healthy subjects and the impact of curcumin as an *in vivo* inhibitor of BCRP

对健康志愿者应用柳氮磺胺吡啶(sulphasalazine)后的药代动力学相互作用研究和以姜黄色素作为乳腺癌耐药蛋白体内抑制剂的影

Hiroyuki Kusunaga¹, Hidetoshi Furuie², Akihiro Inano³, Akihiro Sunagawa⁴, Saiko Yamada², Chunyong Wu¹, Shinya Fukizawa¹, Nozomi Morimoto⁵, Ichiro Ieiri⁶, Mariko Morishita⁵, Kiminobu Sumita⁷, Hiroshi Mayahara⁸, Takuya Fujita⁹, Kazuya Maeda¹ and Yuichi Sugiyama¹

¹Laboratory of Molecular Pharmacokinetics, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo, Tokyo, Japan, ²Osaka Pharmacology Clinical Research Hospital, Osaka, Japan, ³Association for Promoting Drug Development, Tokyo, Japan, ⁴Nishiwaki Laboratory, JCL Bioassay Corporation, Hyogo, Japan, ⁵Hoshi University, Tokyo, Japan, ⁶Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan, ⁷Rabiton Institute, Inc., Osaka, Japan, ⁸InCROM, Osaka, Japan, and ⁹Ritsumeikan University, Shiga, Japan

背景和目的：ATP结合盒(ABC)转运体——乳腺癌耐药蛋白(BCRP)/ABCG2——可降低柳氮磺胺吡啶(sulphasalazine)的口服生物利用度。在此，我们考查了姜黄素（姜黄的主要姜黄素类物质）对人体微剂量和治疗剂量柳氮磺胺吡啶口服生物利用度的作用。

实验方法：测定姜黄素对野生型和Bcrp(-/-)小鼠表达hBCRP的膜囊以ATP依赖性方式摄取柳氮磺胺吡啶的作用和对柳氮磺胺吡啶口服生物利用度的作用。8个日本健康志愿者接受柳氮磺胺吡啶悬混剂(100 µg)或片剂(2 g)口服给药，分为单独应用或者在服用姜黄素片剂(2 g)后再应用两种情形。研究内流转运体(OATP)2B1转染的HEK293细胞对柳氮磺胺吡啶的摄取。

关键结果：姜黄素是一种强效的体外hBCRP抑制剂(K_i 0.70 ± 0.41 µM)。300和400 mg/kg的姜黄素能使野生型小鼠的血浆柳氮磺胺吡啶曲线下面积(AUC)₀₋₈提高8倍，但在Bcrp(-/-)小鼠中无此作用。人体应用微剂量和治疗剂量的姜黄素后能使血浆柳氮磺胺吡啶的AUC₀₋₂₄分别提高2倍和3.2倍。我们发现微剂量和治疗剂量的柳氮磺胺吡啶之间的剂量-暴露关系呈非线性。柳氮磺胺吡啶是OATP2B1的底物(K_m 1.7 ± 0.3 µM)。其治疗剂量的线性指数（剂量/ K_m ）很高，可使OATP2B1饱和。

结论与启示：可以利用姜黄素研究BCRP对药物在人体中生物利用度的作用。除了分解有限，OATP2B1饱和也是柳氮磺胺吡啶的剂量-暴露关系呈非线性的一个潜在机制。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01887.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01887.x>

Regional quantification of muscarinic acetylcholine receptors and β -adrenoceptors in human airways

区域性量化人气道中的毒蕈碱型乙酰胆碱受体和 β -肾上腺素受体

T Ikeda^{1,2}, ASM Anisuzzaman², H Yoshiki², M Sasaki¹, T Koshiji¹, J Uwada^{2,3}, A Nishimune^{2,3}, H Itoh^{3,4} and I Muramatsu²⁻⁵

¹Division of Thoracic Surgery, Department of Surgery, School of Medicine, University of Fukui, Eiheiji, Fukui, Japan, ²Division of Pharmacology, Department of Biochemistry and Bioinformative Sciences, School of Medicine, University of Fukui, Eiheiji, Fukui, Japan, ³Organization for Life Science Advancement Programs, University of Fukui, Eiheiji, Fukui, Japan, ⁴Division of Tumor Pathology, Department of Pathological Sciences, School of Medicine, University of Fukui, Eiheiji, Fukui, Japan, and ⁵Child Development Research Center, Graduate School of Medicine, University of Fukui, Eiheiji, Fukui, Japan

背景和目的：气道和肺内的毒蕈碱型乙酰胆碱受体(mAChRs)和 β -肾上腺素受体对慢性阻塞性肺病(COPD)和哮喘有重要的临床意义。然而，由于组织局限，目前尚无人报告以放射性配体结合方法对这些受体进行的定量和定性估计。

实验方法：针对mAChRs和 β -肾上腺素受体分别以 $[^3\text{H}]$ -N-甲基东莨菪碱($[^3\text{H}]$ -NMS)和 $[^3\text{H}]$ -CGP-12,177，通过组织片断结合法评估人体支气管和肺实质中mAChR和 β -肾上腺素受体亚型的区域性分布和相对比例。分析卡巴可和异丙肾上腺素引起的支气管功能反应。

关键结果： M_3 亚型主要出现在支气管中，但是密度从段支气管到亚段支气管是降低的，在肺实质中完全不存在。另一方面， M_1 亚型仅仅出现于肺中，而 M_2 亚型则遍布于支气管和肺。气道内的 β_2 -肾上腺素受体增多，其在亚段支气管和肺实质中的密度比相同区域mAChRs的密度大约高2倍。肺实质中检测到 β_1 -肾上腺素受体，但支气管中没有。两个支气管区域的毒蕈碱性收缩和肾上腺素受体舒张作用分别是通过 M_3 -mAChRs和 β_2 -肾上腺素受体介导的。

结论与启示：我们从这个利用完整组织片断的放射配体结合方法首次构建了一个人支气管和肺实质中mAChRs和 β -肾上腺素受体的分布图，为未来呼吸道疾病的药物疗法和新药开发提供了重要证据。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01881.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01881.x>

Noladin ether, a putative endocannabinoid, enhances motivation to eat after acute systemic administration in rats

大鼠急性全身应用Noladin ether（一种公认的内源性大麻素）后能提高采食动力

EK Jones and TC Kirkham

Department of Experimental Psychology, Institute of Psychology, Health and Society, University of Liverpool, Liverpool, UK

背景和目的：内源性大麻素系统与大麻素类CB₁受体激动剂和拮抗剂对食欲和饮食行为的生理控制——分别增加或减少食物摄取——强烈相关。本研究评估被公认为是内源性大麻素类的noladin ether如何影响动物获取食物耗费的工作量，以此考查noladin ether对食物摄取和采食动力的急性作用。

实验方法：给非食物剥夺的雄性大鼠全身注射noladin ether，评估其对自由采食标准实验食物的急性作用。此外还利用递进比(PR)操作范式测定了noladin对可口食物按压杠杆反应的作用。

关键结果：Noladin以剂量依赖方式提高了2小时食物摄取，0.5 mg/kg给药后有超过1小时的显著作用。在PR试验中，这种造成食欲过盛的noladin ether剂量能促进持续性高反应率，显著提高杠杆按压和断点总数。后面的这些作用可被1.0 mg/kg选择性CB₁拮抗剂溴乙那班(SR147778)预处理预防，但其单独应用对反应无影响。

结论与启示：本文首次报告了noladin急性应用诱导的食欲过盛，同时首次描述了大鼠的行为作用。与人们对内源性大麻素在食欲中所起作用的流行观点一致的是，造成食欲过盛的noladin ether剂量能显著增强动物为获取食物付出的努力。因此，noladin对采食动力有特异性作用，很可能通过提高食物的诱因值而促进摄食行为。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01888.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01888.x>

Inhibition of airway hyper-responsiveness by TRPV1 antagonists (SB-705498 and PF-04065463) in the unanaesthetized, ovalbumin-sensitized guinea pig

TRPV1拮抗剂 (SB-705498和PF-04065463) 对未麻醉的卵清蛋白致敏豚鼠气道高反应性的抑制作用

I Delescluse¹, H Mace¹ and JJ Adcock²

¹Allergy & Respiratory Biology, Pfizer Global R&D, Sandwich, UK, and ²Respiratory Pharmacology, Imperial College London, UK

背景和目的：气道感觉神经在呼吸道感染咳嗽、呼吸困难、气道高反应性(AHR)、气道疾病的所有基本特征[哮喘和慢性阻塞性肺病(COPD)]中扮演着重要角色。迷走神经介导的气道反射，如咳嗽、支气管收缩和胸闷，皆源于气道感觉神经末梢受到刺激。气道感觉神经的外周终端有瞬时受体电位香草酸亚型1(TRPV1)的存在，调节TRPV1的活性是对气道疾病中的AHR进行药理学治疗的潜在靶点。

实验方法：由于豚鼠模型能提供包括AHR在内的一些哮喘根本特征，因此我们利用一些经典药剂建立了一个模型，来观察TRPV1拮抗剂SB-705498和PF-04065463对卵清蛋白诱发的未麻醉卵清蛋白致敏豚鼠组胺气道高反应性的作用，将豚鼠控制于双室体积描记器。计算气流产生的特异性气道传导率(sGaw)，表示为相对于基线的变化百分比。

关键结果：西替利嗪和沙丁胺醇能显著抑制卵清蛋白诱发的支气管收缩[sGaw曲线下面积(AUC)分别为70%和78%]。阿托品、SB-705498和PF-04065463能显著抑制卵清蛋白诱发的未麻醉卵清蛋白致敏豚鼠的组胺气道高反应性(sGaw AUC分别为94%、57%和73%)。而且，该作用与组胺的活性拮抗不相关。

结论与启示：这些资料表明，位于气道感觉神经的TRPV1对AHR的形成有重要作用，调节TRPV1受体活性不失为治疗气道疾病中AHR的一个潜在药理学靶点。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01891.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01891.x>

Agonist-dependent modulation of arterial endothelin_A receptor function

激动剂依赖性动脉内皮素受体A的功能调节

MG Compeer¹, MJPM Meens¹, TM Hackeng², WA Neugebauer³, C Höltke⁴ and JGR De Mey¹

Departments of ¹Pharmacology and ²Biochemistry, Cardiovascular Research Institute Maastricht (CARIM), Maastricht University, Maastricht, the Netherlands, ³Department of Pharmacology, University of Sherbrooke, Sherbrooke, Canada, and ⁴Department of Clinical Radiology, University Hospital of Münster, Münster, Germany

背景和目的：内皮素-1(ET-1)能引起长效性血管收缩。这些作用可被ET_A受体拮抗剂预防，但是很不容易被这些药物逆转。我们检测了一个猜想，即内皮素ET_A受体易受内源性激动剂和外源性配体的变构调节影响。

实验方法：用辣椒素预处理大鼠离体肠系膜的阻力动脉，在有L-NAME和吡啶美辛存在的条件下，以金属丝肌动描记器对其进行研究，重点观察动脉平滑肌反应。

关键结果：内皮素能引起收缩反应，它们的最大作用相同，但是作用强度不同(ET-1 = ET-2 > ET-3)。无论有无ET₁₆₋₂₁存在，ET-1₁₋₁₅都即不能模拟也不能拮抗这些作用。4^{Ala}ET-1 (ET_B激动剂)和BQ788 (ET_B拮抗剂)无作用。BQ123 (肽类ET_A拮抗剂)能降低内皮素敏感性和舒张内皮素收缩反应。这两种作用都呈激动剂依赖性 (pK_B: ET-3 = ET-1 > ET-2; 舒张百分比: ET-3 = ET-2 > ET-1)。利用PD156707 (非肽类ET_A拮抗剂)，实验还发现了它们的激动剂依赖性和预防及抑制作用之间的不一致性。应用BQ123和PD156707的大型类似物时后一种现象甚至更明显。

结论与启示：这些发现表明内源性激动剂和外源性内皮素受体拮抗剂对动脉平滑肌ET_A受体功能有变构调节作用。这对内皮素相关疾病的诊断和药物治疗有重要影响。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01896.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01896.x>

Functional efficacy of adenosine A_{2A} receptor agonists is positively correlated to their receptor residence time腺苷A_{2A}受体激动剂的功能作用与其受体滞留时间正相关

Dong Guo, Thea Mulder-Krieger, Adriaan P IJzerman and Laura H Heitman

Division of Medicinal Chemistry, Leiden/Amsterdam Centre for Drug Research, Leiden University, Leiden, the Netherlands

背景和目的：腺苷A_{2A}受体属于GPCR的超家族，是有潜力的治疗靶点。针对A_{2A}受体的新药发现传统上总是以它们对受体的亲和性为导向。这个参数是在平衡状态下确定的，很大程度上忽略了配体与受体相互作用在动力学方面的问题。本研究旨在评估A_{2A}受体激动剂的结合动力学，探讨与其功能作用的潜在关系。

实验方法：我们建立、验证和优化了一个针对A_{2A}受体的动力学放射配体结合试验（即所谓的“竞争结合试验”），以此确定未标记配体的结合动力学。然后在两个不同的试验中确定A_{2A}受体激动剂的功能：一个是新式的未标记阻抗试验，一个是传统的cAMP测定试验。

关键结果：竞争结合简化试验能准确确定未标记A_{2A}受体配体在其受体上的结合和分解速率。两个功能试验中均发现A_{2A}受体激动剂的受体滞留时间与其固有作用之间存在相关性。A_{2A}受体激动剂的亲和性也和它们的作用不相关。

结论与启示：本研究表明A_{2A}受体不同激动剂作用的分子基础在于它们在该受体处的不同滞留时间。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01897.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01897.x>

The histamine autoreceptor is a short isoform of the H₃ receptor

组胺自身受体是一种短亚型H₃受体

F Gbahou, A Rouleau and J-M Arrang

Laboratoire de Neurobiologie et Pharmacologie Moléculaire, Centre de Psychiatrie et Neurosciences (CPN, U 894), INSERM, Paris, France

背景和目的：组胺H₃受体被确定为大脑组胺能神经元的自身受体。克隆之后，脑中可发现细胞内第三环状结构中的缺失所产生的功能性H₃受体亚型。本研究的目的是确定该自身受体是长亚型还是短亚型。

实验方法：我们猜想这种缺失将影响H₃受体的立体选择性。观察两个手性配体——N^α-甲基-α-氯基甲基组胺(N^αMe-αClMeHA)和索普咪定——的对映体对所有物种都常见的H₃₍₄₄₅₎和H₃₍₄₁₃₎受体亚型上cAMP形成的作用。进一步比较它们在自身受体上的作用。同时也比较它们对[³⁵S]GTPγ[S]结合大鼠大脑皮层、纹状体和下丘脑细胞细胞膜的作用。

关键结果：N^αMeαClMeHA对映体作为H₃₍₄₁₃₎受体亚型和自身受体激动剂的立体选择性相同，但对长亚型受体的立体选择性较低。虽然(S)索普咪定在各亚型之间没有区别，但是(R)索普咪定是H₃₍₄₁₃₎受体亚型和自身受体的拮抗剂，是长亚型受体的完全激动剂。在大鼠脑内，下丘脑中的N^αMe-αClMeHA立体选择性高于大脑皮层或纹状体，但是我们发现索普咪定的模式却与此相反。

结论与启示：H₃受体亚型的药理学特性有显著差异，研究表明自身受体的功能可以被短亚型履行，如H₃₍₄₁₃₎受体。开发选择性靶向自身受体的药物或许可以增强其药效和/或减少副作用的发生。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01913.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01913.x>

Antidepressant-like effects of ginsenoside Rg1 are due to activation of the BDNF signalling pathway and neurogenesis in the hippocampus

人参皂苷Rg1的抗抑郁样作用与海马中的BDNF信号通路激活和神经形成有关

Bo Jiang¹, Zhe Xiong¹, Jun Yang¹, Wei Wang¹, Yue Wang¹, Zhuang-Li Hu^{1,2,3}, Fang Wang^{1,2,3} and Jian-Guo Chen^{1,2,3}

¹Department of Pharmacology, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, China,

²Key Laboratory of Neurological Diseases (HUST), Ministry of Education of China, Wuhan, Hubei, China, and ³The Key Laboratory for Drug Target Researches and Pharmacodynamic Evaluation of Hubei Province, Wuhan, China

背景和目的：人参皂苷Rg1(Rg1)是人参(*Panax ginseng*)的主要生物活性成分，几乎无毒，研究显示其有神经保护作用。我们在本研究中利用小鼠抑郁症模型考查了Rg1的抗抑郁样作用。

实验方法：通过强迫游泳实验(FST)和悬尾实验(TST)评估Rg1的作用。同时在慢性轻度应激(CMS)小鼠抑郁症模型中考查Rg1，以丙咪嗪为阳性对照。然后研究海马神经形成和树突棘密度的变化，脑源性神经营养因子(BDNF)信号通路，及慢性应激和Rg1处理后的血清皮质酮水平。此外还利用色氨酸羟化酶抑制剂和酪氨酸激酶B抑制剂研究Rg1的抗抑郁作用机制。

关键结果：人参皂苷Rg1在小鼠FST和TST实验中显示了抗抑郁样活性，但不影响小鼠的运动活性。它在CMS抑郁症模型中也显示有效。此外，Rg1还能上调海马中的BDNF信号通路和下调CMS过程中的血清皮质酮水平。Rg1还能逆转树突棘密度的下降和CMS引起的海马神经形成。不过Rg1对单胺能系统没有明显作用。

结论与启示：本研究结果首次提供证据表明，Rg1通过BDNF信号通路激活和海马神经形成上调而发挥抗抑郁活性。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01902.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01902.x>

Efficacy of three drugs for protecting against gentamicin-induced hair cell and hearing losses

三种药物对预防庆大霉素诱导的毛细胞和听力丧失的疗效分析

E Bas^{1,2}, TR Van De Water², C Gupta², J Dinh², L Vu², F Martínez-Soriano³, JM Láinez⁴ and J Marco^{1,4}

¹Hospital Clínico Universitario Research Foundation, Valencia, Spain, ²University of Miami Ear Institute, Department of Otolaryngology, University of Miami Miller School of Medicine, Miami, FL, USA, ³Department of Human Anatomy and Embryology, Faculty of Medicine and Odontology, University of Valencia, Valencia, Spain, and ⁴Hospital Clínico Universitario, Valencia, Spain

背景和目的：耳毒性水平的氨基糖苷暴露可导致听力丧失。本研究在庆大霉素处理动物和培养中考查了地塞米松(DXM)、褪黑激素(MLT)和他克莫司(TCR)对耳毒性的保护作用。

实验方法：将Wistar大鼠分为对照组(生理盐水处理)；GM暴露组(GM)；和3个以DXM、MLT或者TCR处理的GM暴露组。研究听觉功能和耳蜗表面制备。在出生3天的大鼠柯蒂氏器官外植体中，对氧化应激、促炎细胞因子的mRNA水平、MAPK通路和caspase-3激活进行体外研究。

关键结果：DXM、MLT和TCR能降低GM暴露外植体的活性氧水平。GM + DXM和GM + MLT组中TNF- α 、IL-1 β 和TNF受体1型的mRNA水平被显著降低。GM + MLT和GM + TCR组中的磷酸化p38 MAPK水平被降低，而GM + DXM和GM + MLT组中的JNK磷酸化水平被降低。GM + DXM、GM + MLT和GM + TCR三组中的Caspase-3激活减少。这些结果与体内结果一致。以DXM、MLT或TCR对GM暴露大鼠耳蜗进行局部处理后能保护听觉功能，防止听觉毛细胞丧失。

结论与启示：在柯蒂氏器官外植体中，GM能增强氧化应激，启动炎症反应，引起MAPKs激活和毛细胞凋亡。这三种受测化合物都显示有耳毒性保护特性，可能治疗耳毒性导致的听力损失有良好作用。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01890.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01890.x>

AMPK activator AICAR ameliorates ischaemia reperfusion injury in the rat kidney

AMPK活化剂AICAR能改善大鼠的肾缺血再灌注损伤

J Lempiäinen¹, P Finckenberg¹, J Levijoki² and E Mervaala¹

¹*Institute of Biomedicine, University of Helsinki, Helsinki, Finland, and* ²*Orion Pharma Ltd, Espoo, Finland*

背景和目的：肾缺血/再灌注(RI/R)损伤是急性肾损伤(AKI)的主要原因，是长期肾功能不全的重要决定因子。AMP激酶和组蛋白脱乙酰基酶sirtuin 1(SIRT1)能调节细胞代谢，可在缺氧条件下被激活。本研究考查AMP激酶活化剂AICAR (5-amino-4-imidazolecarboxamide riboside-1-β-D-ribofuranoside)是否能改善RI/R损伤及SIRT1是否与发病机理有关。

实验方法：将8周龄大的Sprague Dawley大鼠分为5组：(1)假手术组；(2)I/R组（双侧缺血40分钟，然后再灌注24小时）；(3)I/R组 + AICAR（手术60分钟前静脉注射）；(4)I/R组 + AICAR（160 mg/kg静脉注射）；(5)I/R组 + AICAR（500 mg/kg静脉注射）。测定血清肌酐和尿素水平。为急性肾小管坏死(ATN)、单核细胞/巨噬细胞浸泡和硝基酪氨酸表达评分。测定肾脏内AMP激活的蛋白激酶(AMPK)和SIRT1表达水平。

关键结果：最大剂量的AICAR可降低血清肌酐和尿素水平，减少I/R损伤诱导的亚硝化应激和单核细胞/巨噬细胞浸润，改善急性肾小管坏死的发展。肾脏I/R损伤也与AMPK磷酸化水平降低和5倍肾脏SIRT1表达升高相关。AICAR可提高pAMPK与AMPK的比值，预防I/R诱导的肾SIRT1表达升高。

结论与启示：AICAR能防止肾脏I/R损伤后发展ATN。因此肾AMP激酶的活化剂可能是AKI易感患者和肾移植患者的一个全新治疗途径。本研究也表明SIRT1在RI/R损伤的发病机制中发挥了作用。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01895.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01895.x>

Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of urocortins 1, 2 and 3 in healthy sheep

尿皮质激素1、2和3在健康绵羊中的比较药代动力学和药效学

K Patel¹, MT Rademaker², CMJ Kirkpatrick^{1,3}, CJ Charles², S Fisher², TG Yandle² and AM Richards²

¹The School of Pharmacy, The University of Queensland, Pharmacy Australia Centre of Excellence, Brisbane, Australia,

²Christchurch Cardioendocrine Research Group, Department of Medicine, University of Otago, Christchurch, New Zealand, and ³Centre for Medicines Use and Safety, Monash University, Melbourne, Australia

背景和目的：尿皮质激素(Ucn)肽是新出现的心脏病潜在治疗靶点。不过我们缺乏其药代动力学(PK)和药效学(PD)资料。因此本研究考查了所有3种Ucns的PK/PD。

实验方法：让7只绵羊接受1 µg/kg的Ucn1、Ucn2和Ucn3丸剂。开发群体PK/PD模型，描述血液动力学作用的时间过程。

关键结果：Ucn1清除率(0.486升/小时)的群众估计值低于Ucn2(21.7升/小时)和Ucn3(220升/小时)，而Ucn1和Ucn2的稳态分布容积相同(约8升)，但显著大于Ucn3(23.5升)。一个二室模型足以描述Ucn1的处置，但Ucn2和Ucn3需要一室模型。Ucn1的半衰期是2.9小时(α期)和8.3小时(β期)，Ucn2和Ucn3的半衰期分别是15.7分钟和4.4分钟。所有的Ucns都能显著增加心率、心输出量、左心室收缩压和平均动脉压，降低左心房压和外周阻力。延迟作用药效学模型可以对血液动力学反应的时间过程做出最恰当的描述，Ucn2和Ucn3的作用比Ucn1更快而持续时间更短。所有Ucns都显示了相同且药理学角度似乎合理的预估基线(E_0)作用，而Ucn1的 EC_{50} 值通常较大。

结论与启示：相对于Ucn1，Ucn2和Ucn3的PK和血液动力学反应出现更快。我们的资料提供了重要的比较信息，这些信息有助于未来临床研究的合理设计。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01904.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01904.x>

Inhibition of adrenergic human prostate smooth muscle contraction by the inhibitors of c-Jun N-terminal kinase, SP600125 and BI-78D3

c-Jun氨基末端激酶抑制剂——SP600125和BI-78D3——对肾上腺素能人前列腺平滑肌收缩的抑制作用

F Strittmatter¹, S Walther¹, C Gratzke¹, J Göttinger¹, C Beckmann¹, A Roosen¹, B Schlenker¹, P Hedlund², KE Andersson³, CG Stief¹ and M Hennenberg¹

¹Department of Urology, University of Munich, Munich, Germany, ²University of San Raffaele, Milan, Italy, and ³Wake Forest Institute for Regenerative Medicine, Wake Forest University School of Medicine, Winston-Salem, North Carolina, USA

背景和目的： α_1 -肾上腺素受体诱导的前列腺平滑肌收缩是由钙离子和Rho激酶依赖性机制介导的。此外也可能与其他一些机制有关，例如c-jun氨基末端激酶(JNK)的激活。我们将在本文研究JNK是否参与人前列腺平滑肌的 α_1 -肾上腺素受体诱导性收缩。

实验方法：前列腺组织采自接受根治性前列腺切除术的患者。利用肌动描记器测定结果研究JNK抑制剂SP600125 (50 μ M)和BI-78D3 (30 μ M)对苯肾上腺素、去甲肾上腺素和电场刺激(EFS)诱导性收缩的作用。利用磷酸化特异性抗体，通过Western blot分析评估去甲肾上腺素(30 μ M)和苯肾上腺素(10 μ M)的JNK激活能力和c-Jun磷酸化JNK抑制剂的作用。以免疫组化和免疫荧光双重染色法研究JNK的表达。

关键结果：JNK抑制剂SP600125和BI-78D3能减轻苯肾上腺素和去甲肾上腺素诱导的人前列腺肌条收缩。除此之外，SP600125还能减轻EFS诱导的前列腺肌条收缩。以去甲肾上腺素和苯肾上腺素对前列腺组织进行体外刺激后可使JNK激活。SP600125或BI-78D3培养前列腺组织后可减轻c-Jun的磷酸化状态。免疫组化染色表明人前列腺组织平滑肌细胞内有JNK表达。荧光染色法显示 α_{1A} -肾上腺素受体和JNK也表达于相同的细胞中。

结论与启示： α_1 -肾上腺素受体诱导的前列腺平滑肌收缩与JNK的激活有关。 α_1 -肾上腺素受体介导的前列腺平滑肌收缩模型中应该包括这种JNK依赖机制。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01919.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01919.x>

Characterization of the hypothermic effects of imidazoline I₂ receptor agonists in rats

咪唑啉I₂受体激动剂在大鼠中的降温作用鉴定

David A Thorn¹, Xiao-Fei An^{1,4}, Yanan Zhang², Maria Pignini³ and Jun-Xu Li¹

¹Department of Pharmacology and Toxicology, School of Medicine and Biomedical Sciences, University at Buffalo, the State University of New York, Buffalo, NY, USA, ²Research Triangle Institute, Research Triangle Park, NC, USA, ³Scuola di Scienze del Farmaco e dei Prodotti della Salute, Università di Camerino, via S. Agostino, Camerino, Italy, and ⁴Department of Endocrinology, Jiangsu Province Hospital of Chinese Medicine, Nanjing, China

背景和目的：咪唑啉I₂受体与多种中枢神经系统疾病相关。虽然已经有几个I₂受体激动剂被描述过，但是对研究I₂受体配体还没有出现简单而敏感的体内生物测定法。本研究的目的是考查以I₂受体激动剂诱导的体温降低为I₂受体激动的功能性体内试验的作用。

实验方法：在不同的大鼠组中检测I₂受体激动剂对直肠体温和运动的作用。通过I₂受体配体和不同拮抗剂结合的方法研究药理学机制。

关键结果：所有被测的选择性I₂受体激动剂（2-BFI、diphenyzoline、phenyzoline、CR4056、tracizoline、BU224和S22687；3.2–56 mg/kg；腹腔注射）都能以剂量依赖方式显著降低大鼠的直肠温度（降温作用），作用时间长短不一。通过I₂受体激动剂（2-BFI、BU224、tracizoline和diphenyzoline）与咪唑啉I₂受体/α₂-肾上腺素受体拮抗剂咪唑克生、选择性I₁受体拮抗剂依法克生、α₂-肾上腺素受体拮抗剂/5-HT_{1A}受体激动剂育亨宾结合的方式，来研究观察到的降温作用的药理学机制。咪唑克生能减轻2-BFI、BU224、tracizoline和diphenyzoline的降温效果（但育亨宾和依法克生无该作用），支持I₂受体机制。相反，咪唑克生和育亨宾都能减轻α₂-肾上腺素受体激动剂clonidine诱导的低温效应。在所研究的全部I₂受体激动剂中，仅S22687显著增加了大鼠的运动活性。

结论与启示：咪唑啉I₂受体激动剂能产生降温作用，该作用主要由I₂受体介导。这些资料表明，I₂受体激动剂诱导体温下降是研究I₂受体配体的简单而敏感的体内试验。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01894.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01894.x>

The gasotransmitter hydrogen sulphide decreases Na^+ transport across pulmonary epithelial cells

气体递质硫化氢可减少肺上皮细胞的钠离子转运

M Althaus¹, KD Urness¹, WG Clauss¹, DL Baines² and M Fronius¹

¹*Institute of Animal Physiology, Justus-Liebig University of Giessen, Giessen, Germany, and* ²*Division of Biomedical Sciences, St George's University of London, London, UK*

背景和目的：肺内跨上皮钠离子吸收对于维持上皮内衬液的容积和组成至关重要。钠离子转运调节必不可少，因为钠离子过低和过高吸收与肺病（如肺水肿或囊性纤维化）相关。本研究考查了气态信号分子硫化氢(H_2S)对肺上皮细胞钠离子吸收的作用。

实验方法：在培养于气液界面的可渗透性支架(permeable supports)上的H441细胞及猪和小鼠原生气管制备中，利用尤斯灌流室(Ussing chambers)对离子转运过程进行电生理学评估。进一步研究 H_2S 对非洲爪蟾卵母细胞中表达的钠离子通道的作用和对 Na^+/K^+ -ATP酶(ATPase)的体外作用。通过细胞表面生物素化和Western blot技术测定细胞膜的 Na^+/K^+ -ATPase丰度。采用比色法测定细胞的ATP浓度，用Fura-2法测定胞内钙离子浓度。

关键结果： H_2S 能快速可逆地抑制所有模型中的钠离子转运。 H_2S 对钠离子通道没有作用，但它能降低 Na^+/K^+ -ATPase电流。 H_2S 不影响细胞膜的 Na^+/K^+ -ATPase丰度，其代谢或钙依赖性调节，或其直接活性。然而， H_2S 可抑制基底外侧的钙依赖性钾通道，从而减少H441细胞单层的钠吸收。

结论与启示： H_2S 主要通过抑制基底外侧的钙依赖性钾通道损害肺的跨上皮钠吸收。这些资料表明 H_2S 信号系统可能是改变肺部跨上皮钠离子转运的一个药理学新靶点。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01909.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01909.x>

Angiotensin-(1-7) inhibits allergic inflammation, via the MAS1 receptor, through suppression of ERK1/2- and NF- κ B-dependent pathways

血管紧张素-(1-7)可经MAS1受体通过抑制ERK1/2和NF- κ B依赖性通路抑制过敏性炎症

Ahmed Z El-Hashim¹, Waleed M Renno², Raj Raghupathy³, Heba T Abduo¹, Saghir Akhtar⁴ and Ibrahim F Benter⁴

¹Department of Pharmacology and Therapeutics, Faculty of Pharmacy, and Departments of ²Anatomy, ³Microbiology and ⁴Pharmacology and Toxicology, Faculty of Medicine, Kuwait University, Kuwait

背景和目的：血管紧张素-(1-7) [Ang-(1-7)]在心血管病和关节炎模型中显示有抗炎作用，但它对哮喘的作用尚不得而知。本研究的目的是考查Ang-(1-7)在小鼠哮喘模型中是否有抗炎作用。

实验方法：利用卵清蛋白激发的过敏性哮喘小鼠模型，评估4天内Ang-(1-7)单独应用或与MAS1受体拮抗剂A779联合应用的作用。第5天实施支气管肺泡灌洗，将肺切开，进行组织学分析以量化杯状细胞、血管周围和支气管周围炎症和纤维化。评估对促炎性ERK1/2和I κ B- α 的生化分析。此外还研究了Ang-(1-7)对人外周血单核细胞(HPBMC)的作用。

关键结果：Ang-(1-7)可减少卵清蛋白诱导的总细胞数、嗜酸性粒细胞、淋巴细胞和嗜中性粒细胞的上升。Ang-(1-7)也能减轻卵清蛋白诱导的血管周围和支气管周围炎症、纤维化和杯状细胞组织变形/组织变形过度。此外，Ang-(1-7)也可减少卵清蛋白诱导的ERK1/2和I κ B- α 磷酸化水平升高。Ang-(1-7)的这些作用被MAS1受体拮抗剂A779逆转。Ang-(1-7)还能抑制植物血凝素(PHA)诱导的HPBMC增殖。

结论与启示：通过其MAS1受体，Ang-(1-7)有作为过敏性哮喘抗炎通路的作用，这表明激活MAS1受体或许是治疗哮喘的新途径。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01905.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01905.x>