

# 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

## Submaximal PPAR $\gamma$ activation and endothelial dysfunction: new perspectives for the management of cardiovascular disorders

### 次最大程度PPAR $\gamma$ 激活和内皮功能障碍：关于心血管病管理的新观点

Pitchai Balakumar and Sonam Kathuria

*Cardiovascular Pharmacology Division, Department of Pharmacology, Institute of Pharmacy, Rajendra Institute of Technology and Sciences (RITS), Sirsa, India*

PPAR $\gamma$ 激活由于能增敏胰岛素而对葡萄糖代谢有重要作用。PPAR $\gamma$ 是具有噻唑烷二酮类结构的胰岛素致敏剂（如匹格列酮和罗格列酮）的主要靶点，这些药物被用于2型糖尿病的治疗。此外，PPAR $\gamma$ 的激活会抑制粘附级联反应和有害的血管炎症事件。重要的是，PPAR $\gamma$ 的激活对调节内皮细胞中内皮型一氧化氮合酶(eNOS)的生理学和表达有独特的作用，能增强血管一氧化氮的生成。因此，PPAR $\gamma$ 激活介导的血管抗炎作用和直接的内皮功能调节作用可能有利于改善患有或未患糖尿病的动脉粥样硬化症和高血压患者的血管功能。虽然罗格列酮样PPAR $\gamma$ 的完全激动剂有令人遗憾的心脏副作用，但是我们也不能完全不考虑次最大程度靶向PPAR $\gamma$ 的新型药剂的治疗潜力。本综述将讨论PPAR $\gamma$ 在改善血管内皮功能时对eNOS表达和激活的潜在调节作用。我们认为，PPAR $\gamma$ 的部分/次最大程度激活可能是改善血管内皮功能的主要靶点。有趣的是，新合成的PPAR $\gamma$ 部分激动剂，例如巴格列酮(balaglitazone)、MBX-102、MK-0533、PAR-1622、PAM-1616、KR-62776和SPPAR $\gamma$ M5等，都没有导致PPAR $\gamma$ 完全激动剂相关副作用的倾向，或者说这种倾向较小。我们认为应该研究以次最大程度激活PPAR $\gamma$ 的药剂的血管保护特性。此外我们还讨论了次最大程度激活PPAR $\gamma$ 的药物在预防血管内皮功能障碍(VED)和VED相关血管疾病时的治疗机会。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01938.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01938.x>

## The endogenous opioid system in cocaine addiction: what lessons have opioid peptide and receptor knockout mice taught us?

### 可卡因成瘾中的内源性阿片系统：阿片样肽和受体敲除小鼠教会我们什么？

Ji Hoon Yoo, Ian Kitchen and Alexis Bailey

*Division of Biochemistry, Faculty of Health & Medical Sciences, University of Surrey, Guildford, Surrey, UK*

可卡因成瘾已经成为英国备受关注的问题之一，因为英国的可卡因滥用情况在欧洲国家中“名列前茅”。虽然可卡因对健康和社会经济有双重破坏性，但是针对可卡因成瘾的有效药物疗法尚未出现。确定重复药物暴露造成的神经化学变化不仅对于理解娱乐性药物应用向强迫性药物滥用的过渡有重要意义，对开发成瘾治疗尤其是防止复吸的新靶点也十分关键。本研究重点观察长期可卡因暴露和戒断对啮齿类动物模型中每个内源性阿片样肽和受体的作用。此外，我们对利用阿片样肽或受体敲除小鼠来确定和/或阐释阿片类系统不同成分在可卡因成瘾行为和可卡因诱导性脑神经化学变化中所起作用的研究进行了综述。对这些研究的综述显示，长期可卡因暴露后会出现区域特异性 $\mu$ -阿片受体系统激活，这可能是药物奖赏作用的原因，也可能是戒断期间出现可卡因渴求再导致复吸的原因。可卡因也会引起 $\kappa$ -阿片类受体/强啡肽系统的区域特异性激活，从而对抗药物的奖赏作用，同时造成药物的应力诱导特性和触发复吸机制。这些结论对开发有效的药物疗法治疗可卡因成瘾和防止复吸有重要的启示意义。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01952.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01952.x>

## Arginase II inhibition prevents nitrate tolerance

### 抑制精氨酸酶II的活性可预防亚硝酸盐的耐药性

SML Khong<sup>1</sup>, KL Andrews<sup>1</sup>, NN Huynh<sup>1</sup>, K Venardos<sup>1</sup>, A Aprico<sup>1</sup>, DL Michell<sup>1</sup>, M Zarei<sup>2</sup>, KT Moe<sup>1,3</sup>, GJ Disting<sup>4</sup>, DM Kaye<sup>1</sup> and JPF Chin-Dusting<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Baker IDI Heart and Diabetes Institute, Melbourne, Australia, <sup>2</sup>Department of Physiology, Faculty of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran, <sup>3</sup>Research and Development Unit, National Heart Centre, Singapore, Singapore, and <sup>4</sup>Bernard O'Brien Institute of Microsurgery, Melbourne, Australia

**背景和目的：**硝酸盐的耐药性，即硝酸盐持续应用时缺乏血管反应性，这种现象仍未被完全理解，也是这些治疗药存在的一个缺陷。解偶联的内皮型一氧化氮合酶(eNOS)产生的血管过氧化物可能发挥了作用。由于精氨酸酶会与eNOS竞争L-精氨酸，有可能加剧活性氧(ROS)的生成，我们猜想精氨酸酶活性抑制有可能减轻硝酸盐的耐药性。

**实验方法：**利用肌动描记法测定C57Bl/6和精氨酸酶II敲除(argII<sup>-/-</sup>)小鼠主动脉的血管舒张反应。通过eNOS单体与二聚体之比确定eNOS的解偶联，用低温SDS-PAGE法对解偶联做出评估，以L-012和光泽精增强化学发光法测定ROS水平。

**关键结果：**对C57Bl/6小鼠离体主动脉重复应用三硝酸甘油酯(GTN)后，其浓度-反应曲线右移了32倍。然而，应用精氨酸酶抑制剂(s)-(2-boronethyl)-L-cysteine HCl (BEC; 100  $\mu$ M)时未观察到这种右移（或最终耐受性），argII<sup>-/-</sup>小鼠离体主动脉中也未观察到该作用。体内诱导硝酸盐耐药性后得到相同的结果。在脐静脉内皮细胞中重复应用GTN可导致eNOS从其二聚体状态解偶联和升高ROS水平，精氨酸酶活性抑制和外源性L-精氨酸可减轻这种作用。GTN耐药C57Bl/6小鼠的主动脉显示其精氨酸活性和ROS生成水平被升高，而argII<sup>-/-</sup>小鼠血管未见该作用。

**结论与启示：**抑制精氨酸酶II可以防止硝酸盐耐药性，这可能归因于eNOS的解偶联减少和随之而来的ROS生成。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01876.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01876.x>

# Renin activates PI3K-Akt-eNOS signalling through the angiotensin AT<sub>1</sub> and Mas receptors to modulate central blood pressure control in the nucleus tractus solitarius

## 肾素可经血管紧张素AT<sub>1</sub>和Mas受体激活PI3K-Akt-eNOS信号而调节孤束核中的中枢血压控制

Wen-Han Cheng<sup>1,2</sup>, Pei-Jung Lu<sup>3</sup>, Michael Hsiao<sup>4</sup>, Chun-Hui Hsiao<sup>5</sup>, Wen-Yu Ho<sup>6</sup>,  
Pei-Wen Cheng<sup>1</sup>, Chia-Te Lin<sup>4</sup>, Ling-Zong Hong<sup>7</sup> and Ching-Jiunn Tseng<sup>1,2,5,8</sup>

<sup>1</sup>Department of Medical Education and Research, Kaohsiung Veterans General Hospital, Kaohsiung, Taiwan, <sup>2</sup>Institute of Clinical Medicine, National Yang-Ming University, Taipei, Taiwan, <sup>3</sup>Institute of Clinical Medicine, National Cheng-Kung University, Tainan, Taiwan, <sup>4</sup>Genomics Research Center, Academia Sinica, Taipei, Taiwan, <sup>5</sup>Institute of Biomedical Sciences, National Sun Yat-sen University, Kaohsiung, Taiwan, <sup>6</sup>Department of Internal Medicine, Zuoying Armed Forces General Hospital, Kaohsiung, Taiwan, <sup>7</sup>Department of Medical Education and Research, Taichung Veterans General Hospital, Taichung, Taiwan, and <sup>8</sup>Department of Pharmacology, National Defense Medical Center, Taipei, Taiwan

**背景和目的：**肾素-血管紧张素系统(RAS)对CNS控制血压至关重要。最近，肾素直接抑制剂已被批准为抗高血压药。可是肾素调节孤束核(NTS)中血压的信号机制仍不清楚。在此我们研究了NTS中与肾素介导的血压调节有关的信号通路。

**实验方法：**向Wistar-Kyoto大鼠的NTS微量注射肾素；在有或无内皮型一氧化氮合酶(eNOS)特异性抑制剂N(5)-(-亚氨基乙基)-L-鸟氨酸、Akt抑制剂IV、PI3K抑制剂LY294002和GP拮抗剂-2A (G<sub>q</sub>抑制剂)应用的条件下，诱发肾素的降压反应。借助赖诺普利(血管紧张素转换酶抑制剂)、洛沙坦、丙戊沙坦(血管紧张素AT<sub>1</sub>受体拮抗剂)、D-Ala<sup>7</sup>-Ang-(1-7)(血管紧张素-(1-7)受体拮抗剂)研究RAS在肾素诱导性降压作用中的参与作用。

**关键结果：**向NTS微量注射肾素可产生显著的降压作用和提高NO生成。经G<sub>q</sub>-PI3K-Akt-eNOS通路特异性抑制剂预处理后，肾素诱发的降压作用被显著减轻。免疫印迹和免疫组化研究进一步证明，抑制PI3K能显著阻断肾素诱导的原位eNOS-Ser<sup>117</sup>和Akt-Ser<sup>473</sup>磷酸化。此外，利用RAS抑制剂预处理可减轻肾素诱发的血管减压作用。肾素微量注射也能增强NTS中的Ras激活。

**结论与启示：**综上所述，这些研究结果表明肾素能通过AT<sub>1</sub>和Mas受体介导的G<sub>q</sub>和Ras激活调节NTS中的血压，从而诱导PI3K-Akt-eNOS信号。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01832.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01832.x>

## Transforming growth factor- $\beta$ impairs glucocorticoid activity in the A549 lung adenocarcinoma cell line

### 转化生长因子- $\beta$ 损害A549肺腺癌细胞系中的糖皮质激素活性

S Salem, T Harris, JSL Mok, MYS Li, CR Keenan, MJ Schuliga and AG Stewart

*Department of Pharmacology, University of Melbourne, Vic., Australia*

**背景和目的：**肺腺癌细胞系A549应答TGF- $\beta$ 时会发生上皮细胞间质转型(EMT)。糖皮质激素不能防止EMT反应，但是TGF- $\beta$ 可诱导糖皮质激素的细胞因子调节作用。本研究旨在鉴定A549细胞中的糖皮质激素反应缺陷。

**实验方法：**对A549细胞以TGF- $\beta$ 暴露96小时后进行糖皮质激素处理和IL-1 $\alpha$ 激发，评估糖皮质激素对IL-6和CXCL8生成的调节作用。采用免疫荧光法和Western blotting分析确定糖皮质激素受体 $\alpha$ (GR $\alpha$ )的核定位。通过转染的糖皮质激素反应成分(GRE)所分泌的人胎盘碱性磷酸酶报告基因测定GRE的转活。

**关键结果：**TGF- $\beta$  (40–400 pM)降低了地塞米松对IL-1 $\alpha$ 诱导IL-6和CXCL8生成的最大抑制作用。4小时TGF- $\beta$  (40 pM)暴露（和4小时IL-1 $\alpha$ 诱导CXCL8表达）后检测到受损的糖皮质激素反应，因此该反应不是继发于EMT；EMT是一个需要更长培养时间和更高浓度TGF- $\beta$ 的过程。TGF- $\beta$ 也损害了地塞米松对凝血酶刺激的BEAS-2B上皮细胞中粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子的调节作用。CXCL8调节受损与GRE转活显著减少和I $\kappa$ B $\alpha$ 的mRNA诱导水平下降、糖皮质激素诱导的亮氨酸拉链蛋白和上皮钠通道(SCNN1A)相关。GR $\alpha$ 的表达、细胞水平和核定位被TGF- $\beta$ 减少。

**结论与启示：**本研究发现了TGF- $\beta$ 损害A549和BEAS-2B细胞系中糖皮质激素反应背后的机制。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01885.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01885.x>

## Corticosteroids and $\beta_2$ -agonists upregulate mitogen-activated protein kinase phosphatase 1: *in vitro* mechanisms

### 皮质类固醇和 $\beta_2$ -激动剂上调丝裂原活化蛋白激酶磷酸酶-1：体外机制

M Manetsch<sup>1</sup>, EE Ramsay<sup>1</sup>, EM King<sup>2</sup>, P Seidel<sup>1</sup>, W Che<sup>1</sup>, Q Ge<sup>3</sup>, DE Hibbs<sup>4</sup>, R Newton<sup>2</sup> and AJ Ammit<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Respiratory Research Group, Faculty of Pharmacy, University of Sydney, Sydney, NSW, Australia, <sup>2</sup>Airways Inflammation Research Group, Institute of Infection, Immunity and Inflammation, Faculty of Medicine, University of Calgary, Calgary, Alberta, Canada, <sup>3</sup>Woolcock Institute of Medical Research, University of Sydney, Sydney, NSW, Australia, and <sup>4</sup>Faculty of Pharmacy, University of Sydney, Sydney, NSW, Australia

**背景和目的：**气道重构是长期炎症的结果，MAPKs是驱动促炎症通路的关键信号分子。内源性MAPK钝化剂，即MAPK磷酸酶1(MKP-1)，是气道中MAPKs激活无数促炎通路的关键性负调控因子。

**实验方法：**在此我们研究了皮质类固醇地塞米松和 $\beta_2$ -激动剂福莫特罗(formoterol)单独加入或联合应用后上调气道平滑肌(ASM)中MKP-1的分子机制。

**关键结果：**MKP-1是一种皮质类固醇诱导型基因，其表达可被长效型 $\beta_2$ -激动剂以增效方式加强。福莫特罗经 $\beta_2$ -肾上腺素受体诱导了MKP-1表达，我们首次（利用高度选择性PKA抑制剂——PKI $\alpha$ ——的过表达）提供直接的证据表明，PKA可介导 $\beta_2$ -激动剂诱导性MKP-1上调。地塞米松通过一个位于MKP-1启动子-1380和-1266 bp之间的顺式作用皮质类固醇反应区，激活了ASM细胞内的MKP-1转录。虽然MKP-1的3'-非翻译区有在翻译后水平负责其调节的腺苷酸+尿苷酸元件，但是放线菌素D追踪实验(actinomycin D chase experiments)显示，地塞米松、福莫特罗单独或联合应用时，MKP-1的mRNA稳定性没有提高。相反，哮喘治疗剂倒是对MKP-1转录有增效作用。

**结论与启示：**综上所述，这些研究使我们能更好地理解皮质类固醇和 $\beta_2$ -激动剂对MKP-1调节的分子基础，在这个新知识的引领下，未来将能够解析如何优化皮质类固醇节省疗法。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01923.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01923.x>



# Uncoupling of sarcoplasmic reticulum $\text{Ca}^{2+}$ -ATPase by *N*-arachidonoyl dopamine. Members of the endocannabinoid family as thermogenic drugs

## *N*-花生四烯酸基多巴胺对肌质网 $\text{Ca}^{2+}$ -ATPase的解偶联：可作为生热药的内源性大麻素类家族成员

YA Mahmmoud<sup>1</sup> and M Gaster<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Biomedicine, University of Aarhus, Aarhus C, Denmark, and <sup>2</sup>Laboratory of Molecular Physiology, Department of Pathology and Endocrinology, University Hospital of Odense, Odense, Denmark

**背景和目的：**肌质网 $\text{Ca}^{2+}$ -ATPase(SERCA)在热产生中发挥了作用。外源性化合物辣椒素能提高SERCA介导的不与钙离子转运偶合的ATP水解。本研究旨在鉴定能作为SERCA解偶联药的内源性化合物。

**实验方法：**我们用兔离体肌质网囊泡筛查能使SERCA解偶联的内源性化合物。同时研究其耗竭培养的人骨骼肌细胞中细胞质ATP的能力。

**关键结果：**肌质网囊泡研究表明内源性脂质代谢物*N*-花生四烯酸基多巴胺(NADA)是SERCA解偶联的强效刺激因子。NADA能稳定 $\text{E}_1$ 样泵构象( $\text{E}_1$ -like pump conformation)，其去磷酸化速度较低，对管腔部位的钙离子亲和性较低，有与防止C端p83C片段进一步裂解相关的特异性蛋白酶K裂解模式。我们还发现，以100 nM的NADA处理骨骼肌细胞后，细胞质的ATP水平显著下降。这个作用依赖于葡萄糖的存在，但是不管有无葡萄糖的存在，都可被特异性SERCA抑制剂毒胡萝卜素预处理消除。

**结论与启示：**NADA是一种可作为SERCA体内解偶联剂的内源性分子。内源性大麻素类家族成员对几种钙调控蛋白有协调作用。外源性化合物对SERCA的解偶联作用可能是一个能降低细胞ATP水平的全新后线粒体策略。另外，要研究该离子泵在代谢相关病理生理条件中的重要性，可以对导致SERCA解偶联的信号网络进行研究。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01899.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01899.x>

# IFN- $\gamma$ synergistically enhances LPS signalling in alveolar macrophages from COPD patients and controls by corticosteroid-resistant STAT1 activation

## IFN- $\gamma$ 通过对皮质类固醇耐药的STAT1激活协同性增强COPD患者和对照者肺泡巨噬细胞中的LPS信号

T Southworth<sup>1</sup>, A Metryka<sup>1</sup>, S Lea<sup>1</sup>, S Farrow<sup>2</sup>, J Plumb<sup>1</sup> and D Singh<sup>1</sup>

<sup>1</sup>University of Manchester, Manchester Academic Health Centre, NIHR Translational Research Facility, University Hospital Of South Manchester Foundation Trust, Manchester, UK, and <sup>2</sup>GlaxoSmithKline, Stevenage, Hertfordshire, UK

**背景和目的：**与健康受试者相比，慢性阻塞性肺病(COPD)患者的IFN- $\gamma$ 水平会升高，在病毒加剧时会进一步升高。IFN- $\gamma$ 能“引发”巨噬细胞增强对Toll样受体(TLR)配体(如LPS)的反应。本研究旨在检验IFN- $\gamma$ 对肺泡巨噬细胞(AM)中皮质类固醇敏感性的作用。

**实验方法：**在有或无地塞米松应用的条件下，用IFN- $\gamma$ 和/或LPS刺激非吸烟者、吸烟者和COPD患者的AM。用ELISA法测定IL-6、TNF- $\alpha$ 和IFN- $\gamma$ 诱导蛋白10 kDa(IP-10)的水平，用Western blots法研究IFN- $\gamma$ 刺激性Janus激酶(JAK)/信号转导子和转录激活子(STAT)的信号通路。利用实时PCR和流式细胞仪观察IFN- $\gamma$ 处理后的TLR水平。

**关键结果：**在所有这3个测试组中，单独用IFN- $\gamma$ 刺激对IL-6和TNF- $\alpha$ 的生成没有影响，但是增强了LPS对这些细胞因子的作用。相反，IFN- $\gamma$ 单独刺激能提高IP-10的生成量。IFN- $\gamma$ 升高了AM中的TLR2和TLR4表达水平。IFN- $\gamma$ 对细胞因子的诱导和STAT1的激活在所有测试组中都有地塞米松敏感性。抑制JAK和STAT1后，IFN- $\gamma$ 的所有这些作用都被抑制了。

**结论与启示：**本研究结果表明，IFN- $\gamma$ 诱导的AMs中STAT-1信号对皮质类固醇有耐药性，也表明JAK抑制剂靶向IFN- $\gamma$ 信号是潜在的COPD抗炎新策略。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01907.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01907.x>

## Adrenergic stimulation-released 5-HT stored in adrenergic nerves inhibits CGRPergic nerve-mediated vasodilatation in rat mesenteric resistance arteries

### 肾上腺素刺激释放的储存于肾上腺素能神经中的5-HT可抑制降钙素基因相关肽能神经介导的大鼠肠系膜阻力动脉血管收缩

Hirohito Fujii<sup>1</sup>, Shingo Takatori<sup>1</sup>, Yoshito Zamami<sup>1,2</sup>, Narumi Hashikawa-Hobara<sup>3</sup>, Natsuki Miyake<sup>1</sup>, Panot Tangsucharit<sup>1</sup>, Mitsunobu Mio<sup>4</sup> and Hiromu Kawasaki<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Clinical Pharmaceutical Science, <sup>2</sup>Molecular Design for Medicine, Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama University, Okayama, Japan, <sup>3</sup>Department of Life Science, Okayama University of Science, Okayama, Japan, and <sup>4</sup>Department of Pharmacology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Shujitsu University, Okayama, Japan

**背景和目的：**5-HT被吸收和储存于肾上腺素能神经中，外周神经刺激(PNS)能释放5-HT而引起大鼠肠系膜动脉的血管收缩。本研究目的在于了解PNS释放储存于肾上腺素能神经中的5-HT是否会影响到血管周围含降钙素基因相关肽(CGRPergic)的神经。

**实验方法：**以Krebs液灌注无内皮、有活性张力的大鼠肠系膜血管床。以含5-HT (10  $\mu$ M)的Krebs液灌注20分钟，灌注之前（对照）和之后分别测定PNS和CGRP注射后的灌注压变化。以免疫组化方法研究肠系膜动脉中的5-HT和TH免疫阳性纤维分布。

**关键结果：**PNS(1–4 Hz)以频率依赖方式引起肾上腺素能神经介导的血管收缩，然后会出现CGRPergic神经介导的血管扩张。5-HT处理后可抑制PNS诱导的血管扩张，对外源性CGRP诱导的血管扩张无影响，但能增强PNS诱导的血管收缩。胍乙啶（肾上腺素能神经元阻断剂）、二甲麦角新碱（methysergide；非选择性5-HT受体拮抗剂）和BRL15572（选择性5-HT<sub>1D</sub>受体拮抗剂）可消除经5-HT处理过的制备中PNS诱导性血管扩张的抑制作用。5-HT和地昔帕明（desipramine；儿茶酚胺转运蛋白抑制剂）——但非氟西汀（选择性5-HT再摄取抑制剂）——不会抑制PNS诱导的血管扩张。外源性5-HT可抑制PNS诱导的血管扩张，而这个作用可被二甲麦角新碱拮抗。在免疫组化实验中，仅在5-HT处理的肠系膜动脉中观察到与肾上腺素能TH免疫阳性神经共定位的5-HT免疫阳性神经，但在对照制备物中或被地昔帕明共处理的动脉中没有类似发现。

**结论与启示：**这些结果表明，5-HT能被肾上腺素能神经吸收，且受体被外周神经刺激后可从肾上腺素能神经中释放，从而抑制大鼠肠系膜动脉中的CGRPergic神经传递。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01935.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01935.x>



## Prodigosin down-regulates SKP2 to induce p27<sup>KIP1</sup> stabilization and antiproliferation in human lung adenocarcinoma cells

### 灵菌红素能下调SKP2诱导的人肺腺癌细胞中p27<sup>KIP1</sup>的稳定和抗增殖作用

Hsin-Ying Hsieh<sup>1</sup>, Jeng-Jer Shieh<sup>1,2</sup>, Chun-Jung Chen<sup>1,2</sup>, Mu-Yun Pan<sup>1</sup>, Shu-Yi Yang<sup>1</sup>, Shin-Chang Lin<sup>1</sup>, Jo-Shu Chang<sup>3,4,5</sup>, Alan Yueh-Luen Lee<sup>6</sup> and Chia-Che Chang<sup>1,7,8,9</sup>

<sup>1</sup>Institute of Biomedical Sciences, National Chung Hsing University, Taichung, Taiwan, <sup>2</sup>Department of Medical Education and Research, Taichung Veterans General Hospital, Taichung, Taiwan, <sup>3</sup>Department of Chemical Engineering, <sup>4</sup>Research Center for Energy Technology and Strategy, and <sup>5</sup>Center for Bioscience and Biotechnology, National Cheng Kung University, Tainan, Taiwan, <sup>6</sup>National Institute of Cancer Research, National Health Research Institutes, Miaoli, Taiwan, <sup>7</sup>Agricultural Biotechnology Center, National Chung Hsing University, Taichung, Taiwan, <sup>8</sup>Graduate Institute of Basic Medical Science, China Medical University, Taichung, Taiwan, <sup>9</sup>Center of Infectious Disease and Signaling Research, National Cheng Kung University, Tainan, Taiwan

**背景和目的：**高水平SKP2是多种人类癌症的预后不良因素，通常与低p27<sup>KIP1</sup>水平相关。灵菌红素是一种有强烈促细胞凋亡活性的细菌三吡咯色素。诱导细胞周期阻断是其抗癌的作用基础之一，但相关作用机制仍不清楚。本研究旨在探讨SKP2–p27<sup>KIP1</sup>轴在灵菌红素抑制人肺腺癌细胞增殖(cytostatic effect)中所发挥的作用。

**实验方法：**分别利用流式细胞仪和菌落形成试验描述灵菌红素对人肺腺癌细胞周期进程和长期细胞增殖的作用特点。通过实时RT-PCR技术和启动子活性分析评估转录控制，以放线菌酮追踪分析评估蛋白稳定性。运用免疫印迹法进行机制研究。

**关键结果：**灵菌红素主要通过SKP2转录抑制稳定p27<sup>KIP1</sup>而提高p27<sup>KIP1</sup>的表达。重要的是，SKP2过表达或p27<sup>KIP1</sup>消耗能恢复灵菌红素处理细胞的菌落形成能力。此外，灵菌红素能诱导PKB去磷酸化，GSK-3 $\beta$ 的丝氨酸（ser<sup>9</sup>位点）磷酸化水平降低表明灵菌红素导致PKB抑制。组成性PKB激活能减少灵菌红素诱导的SKP2抑制。灵菌红素也能下调E2F1（E2F1能介导PI3K/PKB诱导的SKP2转录），但是E2F1过表达不能恢复灵菌红素处理细胞中的SKP2表达。

**结论与启示：**SKP2的转录抑制和由此出现的p27<sup>KIP1</sup>积聚是灵菌红素抗增殖作用的必要条件。从机制上说，灵菌红素是以GSK-3 $\beta$ 和E2F1非依赖方式诱导PKB抑制而下调SKP2的。我们的发现进一步显示了将灵菌红素开发成一类靶向SKP2的新型抗癌药的潜力。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01921.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01921.x>

## Contribution of PARP to endothelial dysfunction and hypertension in a rat model of pre-eclampsia

### PARP对先兆子痫大鼠模型中内皮功能障碍和高血压的作用

SK Walsh<sup>1</sup>, FA English<sup>1</sup>, IP Crocker<sup>2</sup>, EJ Johns<sup>3</sup> and LC Kenny<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Anu Research Centre, Department of Obstetrics & Gynaecology, University College Cork, Cork University Maternity Hospital, Cork, Ireland, <sup>2</sup>Maternal and Fetal Health Research Centre, University of Manchester, St Mary's Hospital, Whitworth Park, Manchester, UK, and <sup>3</sup>Department of Physiology, University College Cork, Western Gateway Building, Cork, Ireland

**背景和目的：**在氧化应激增强的条件下，例如先兆子痫和糖尿病，过度刺激PARP会导致内皮功能障碍。研究表明，抑制PARP可在体内逆转糖尿病相关的血管功能障碍。本研究旨在了解PARP在介导先兆子痫相关性内皮功能障碍时所起的作用。

**实验方法：**以手术方式降低妊娠大鼠子宫的胎盘灌注，形成子宫灌注压降低(RUPP)的大鼠先兆子痫模型，术前或者术后应用PARP抑制剂PJ34。测定正常妊娠(NP)大鼠及对照和PJ34处理RUPP大鼠的平均动脉血压和血管功能。以3%的RUPP，或者以NP血浆单独或与PJ34联合应用，对NP大鼠的肠系膜血管进行培养。最后以免疫组化染色法测定硝基酪氨酸（过亚硝酸盐的副产物）的免疫反应性。

**关键结果：**与NP大鼠相比，RUPP大鼠有高血压、胎儿发育生长受限和内皮功能障碍等特征。手术前体内应用PJ34能防止内皮功能障碍和高血压的出现，但是手术后应用PJ34没有这种作用。以PJ34体外共培养后，能防止RUPP血浆诱导的血管舒张受损。此外，体内抑制PARP的保护作用伴随硝基酪氨酸免疫反应性的下降。

**结论与启示：**PJ34能防止内皮功能障碍和高血压的形成，降低血管的硝基酪氨酸免疫反应性，这表明氧化-硝化应激/PARP激活在这个先兆子痫大鼠模型中对血管和对血液动力功能异常都起了作用。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01906.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01906.x>

## Inhibitory effects of sevoflurane on pacemaking activity of sinoatrial node cells in guinea-pig heart

### 七氟烷对豚鼠心脏窦房结细胞起搏活性的抑制作用

Akiko Kojima<sup>1,2</sup>, Hirotohi Kitagawa<sup>1</sup>, Mariko Omatsu-Kanbe<sup>2</sup>, Hiroshi Matsuura<sup>2</sup> and Shuichi Nosaka<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Anesthesiology, Shiga University of Medical Science, Otsu, Shiga, Japan, and <sup>2</sup>Department of Physiology, Shiga University of Medical Science, Otsu, Shiga, Japan

**背景和目的：**在临床上，挥发性麻醉剂七氟烷影响心律。本研究考查了七氟烷对窦房结自律性的作用及其潜在的离子机制。

**实验方法：**采用穿孔膜片钳和传统全细胞膜片钳技术，记录离体豚鼠窦房结细胞中的自发性动作电位和心脏起搏的四种离子电流，即超极化激活型阳离子电流( $I_f$ )，T型和L型钙电流（即 $I_{Ca,T}$ 和 $I_{Ca,L}$ ），和缓慢激活型延迟整流钾电流。在Langendorff灌流模式下和吸入七氟烷过程中，分别对豚鼠心律进行活体外(*ex vivo*)和体内(*in vivo*)记录。

**关键结果：**七氟烷(0.12–0.71 mM)能以性质相似的浓度依赖性方式降低离体窦房结细胞中自发性动作电位的放电速率及其电学基础——舒张期的去极化速率。七氟烷(0.44 mM)将自发放电速率降低约25%，使 $I_f$ 、 $I_{Ca,T}$ 、 $I_{Ca,L}$ 和 $I_{Ks}$ 分别减少14.4%、31.3%、30.3%和37.1%，而对电流激活的电压依赖性无显著影响。七氟烷的负性变时作用部分被窦房结细胞电生理学计算机模拟复制。七氟烷能降低Langendorff灌注心脏的心律，但豚鼠吸入七氟烷时无体内作用。

**结论与启示：**在有临床意义的浓度下，七氟烷可减慢舒张期去极化，从而降低窦房结细胞的起搏活性，这至少在一定程度上与其对 $I_f$ 、 $I_{Ca,T}$ 和 $I_{Ca,L}$ 的抑制作用有关。这些发现为临床中七氟烷麻醉时的心律变化提供了重要的电生理学依据。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01914.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01914.x>

## Glucocorticoid receptors participate in the opiate withdrawal-induced stimulation of rats NTS noradrenergic activity and in the somatic signs of morphine withdrawal

### 糖皮质激素受体参与阿片戒断诱导的大鼠NTS去甲肾上腺素能活性刺激和吗啡戒断后的体征变化

Javier Navarro-Zaragoza, Juana M Hidalgo, M Luisa Laorden and M Victoria Milanés

*Group of Cellular and Molecular Pharmacology, University School of Medicine, Murcia, Spain; Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB), Murcia, Spain*

**背景和目的：**最近有证据表明，糖皮质激素受体(GR)是滥用药物成瘾性的主要分子底物。因此，我们通过一系列实验进一步鉴定了GR信号在阿片戒断诱导的药物依赖性体征、下丘脑室旁核(PVN)中去甲肾上腺素(NA)周转增强、酪氨酸羟化酶(TH)磷酸化(激活)和孤束核去甲肾上腺素能细胞群(NTS-A<sub>2</sub>)中的GP表达等所起的作用。

**实验方法：**以选择性GR拮抗剂米非司酮(mifepristone)腹腔注射预处理评估GR信号的作用。给大鼠植入两种吗啡(或安慰剂)微丸。6天后，先对大鼠以米非司酮或赋形剂预处理，30分钟后应用纳洛酮；通过HPLC、免疫印迹和RIA技术测定戒断体征、NA周转、TH激活、GR表达和下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴活性。

**关键结果：**米非司酮能减轻纳洛酮诱导的阿片戒断后的体征。米非司酮可减少PVN中NA代谢物3-methoxy-4-hydroxyphenylethylen glycol (MHPG)的增多，减少吗啡戒断大鼠的NA周转上升。米非司酮能拮抗Ser<sup>31</sup>位点的TH磷酸化和吗啡戒断诱导的c-Fos表达。最后，纳洛酮催促吗啡戒断导致了NTS中的GR上调。

**结论与启示：**这些结果表明，阿片戒断体征、TH激活和为PVN提供神经支配的去甲肾上腺素能通路刺激受GR信号调控。总的来说，本研究的资料表明，靶向GR的药物能改善阿片戒断的相关应激和令人厌恶的作用。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01918.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01918.x>

## Biophysical properties of Na<sub>v</sub>1.8/Na<sub>v</sub>1.2 chimeras and inhibition by $\mu$ O-conotoxin MrVIB

### Na<sub>v</sub>1.8/Na<sub>v</sub>1.2嵌合体的生物物理属性和 $\mu$ O-芋螺毒素MrVIB的抑制作用

O Knapp<sup>1</sup>, ST Nevin<sup>1,3</sup>, T Yasuda<sup>1</sup>, N Lawrence<sup>2</sup>, RJ Lewis<sup>2</sup> and DJ Adams<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Health Innovations Research Institute, RMIT University, Melbourne, Vic, Australia, <sup>2</sup>Institute for Molecular Bioscience, University of Queensland, Brisbane, Qld, Australia, and <sup>3</sup>Queensland Brain Institute, University of Queensland, Brisbane, Qld, Australia

**背景和目的：**电压门控钠通道主要表达于可兴奋性细胞，在动作电位的产生和传播中有关键作用。孔形成 $\alpha$ -亚基的9个亚型已经被确定，都有独特的组织分布、生物物理属性和对河豚毒素(TTX)的敏感性。TTX耐药性(TTX-R)亚型Na<sub>v</sub>1.8选择性表达于感觉神经元，在神经病理性疼痛中有病理生理学作用。与神经元中的TTX敏感性(TTX-S)Na<sub>v</sub>  $\alpha$ -亚型相比，来源于大理石芋螺(*Conus marmoreus*)的 $\mu$ O-芋螺毒素MrVIB对Na<sub>v</sub>1.8的抑制作用最强烈。我们运用域交换策略，结合Na<sub>v</sub>1.8和TTX-S Na<sub>v</sub>1.2的序列建立各种嵌合体通道，以确定赋予Na<sub>v</sub>1.8  $\alpha$ -亚基以生物物理属性和与MrVIB结合有关的区域。

**实验方法：**在非洲爪蟾卵母细胞中表达野生型和嵌合型Na<sub>v</sub>通道，运用双电极电压钳技术记录去极化激活的钠电流。

**关键结果：**MrVIB (1  $\mu$ M)使Na<sub>v</sub>1.2电流幅度降低至 $69 \pm 12\%$ ，但Na<sub>v</sub>1.8电流降低到了 $31 \pm 3\%$ ，这证明MrVIB对Na<sub>v</sub>1.8有结合偏爱。当MrVIB应用于有从Na<sub>v</sub>1.8第I区S6段延伸至第II区S5-S6连接子的区域的嵌合体时，我们发现了相似的钠电流幅度下降。相反，MrVIB对有Na<sub>v</sub>1.2相应区域的嵌合体只有很小的钠电流影响。

**结论与启示：**综上所述，这些结果表明Na<sub>v</sub>1.8的第II区是MrVIB亲和性的重要决定因子，突显了 $\alpha$ -亚基的一个使我们能进一步靶向伤害性受体特异性配体的区域。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01955.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01955.x>

# Pharmacological profile of phosphatidylinositol 3-kinases and related phosphatidylinositols mediating endothelin<sub>A</sub> receptor-operated native TRPC channels in rabbit coronary artery myocytes

## 磷脂酰肌醇3激酶的药理学特征和介导兔冠状动脉肌细胞中内皮素A受体调控性原生TRPC通道的相关磷脂酰肌醇

J Shi, M Ju, WA Large and AP Albert

*Pharmacology & Cell Physiology, Division of Biomedical Sciences, St. George's, University of London, London, UK*

**背景和目的：**内皮素A(ET<sub>A</sub>)受体调控性经典瞬时受体电位(TRPC)通道可介导对冠状动脉功能有重要意义的钙离子内流通路。但是ET<sub>A</sub>受体刺激与TRPC通道开放之间的生化通路仍然不为人知。我们研究了磷脂酰肌醇3激酶(PI3K)在兔冠状动脉血管平滑肌细胞(VSMCs)中原代异形TRPC1/C5/C6和TRPC3/C7通道的ET<sub>A</sub>受体激活中的参与作用。

**实验方法：**在兔新鲜分离冠状动脉VSMCs细胞贴附式膜片中，研究pan-PI3K、pan-Class I PI3K和Class I PI3K亚型选择性抑制剂对ET<sub>A</sub>受体诱导的单一TRPC1/C5/C6和TRPC3/C7通道活性的作用，确定PI3K的药理学特征。在内面向外式膜片中研究含有PI3K介导反应相关分子的磷酸酯酰肌醇-3磷酸[PI(3)P]、4磷酸[PI(4)P]和5磷酸[PI(5)P]的作用。用定量PCR技术分析PI3K家族成员在冠状动脉组织细胞裂解物中的表达。

**关键结果：**ET<sub>A</sub>受体调控的TRPC1/C5/C6和TRPC3/C7活性被渥曼青霉素抑制。然而，ZSTK474和AS252424降低了ET<sub>A</sub>受体诱导的TRPC1/C5/C6通道活性，但是增强了TRPC3/C7通道活性。所有含有PI(3)P、PI(4)P和PI(5)P的被测分子都能诱导TRPC1/C5/C6通道激活，只有PI(3)P可刺激TRPC3/C7通道。

**结论与启示：**ET<sub>A</sub>受体调控的原生TRPC1/C5/C6和TRPC3/C7通道活性很可能分别被Class I PI3K $\gamma$ 和Class II/III PI3K亚型介导。ET<sub>A</sub>受体诱导的组成性活性PI3K $\gamma$ 介导的通路可抑制TRPC3/C7通道激活。PI3K介导的通道是VSMCs中原生TRPC通道的调节子，这些信号级联是治疗冠状动脉疾病的潜在药理学靶点。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01937.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01937.x>



## CYP3A-dependent drug metabolism is reduced in bacterial inflammation in mice

### 小鼠的细胞性炎症可减少CYP3A依赖性药物代谢

AS Gandhi<sup>1</sup>, T Guo<sup>1</sup>, P Shah<sup>1</sup>, B Moorthy<sup>2</sup>, DS-L Chow<sup>1</sup>, M Hu<sup>1</sup> and R Ghose<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmacological and Pharmaceutical Sciences, College of Pharmacy, University of Houston, Houston, TX, USA, and <sup>2</sup>Department of Pediatrics-Neonatology, Baylor College of Medicine, One Baylor Plaza, Houston, TX, USA

**背景和目的：**Cyp3a11的基因表达可被革兰氏阴性或革兰氏阳性细菌成分——分别为LPS和脂磷壁酸(LTA)——激活的Toll样受体(TLRs)而减少。TLR信号通路中的主要适配蛋白TIRAP在LPS和LTA介导的Cyp3a11 mRNA下调中有不同作用。本研究旨在通过对Cyp3a底物咪达唑仑的药代动力学/药效学(PK/PD)分析，确定这些发现的功能意义。咪达唑仑在小鼠中也能被Cyp2c酶代谢。

**实验方法：**对成年雄性C57BL/6、TIRAP<sup>+/+</sup>和TIRAP<sup>-/-</sup>小鼠以生理盐水、LPS (2 mg/kg)或LTA (6 mg/kg)进行预处理。利用咪达唑仑研究Cyp3a11的蛋白表达、活性和PK/PD研究。

**关键结果：**与生理盐水处理相比，小鼠经LPS或LTA处理后，其Cyp3a11的蛋白表达分别被降低95%和60%。LPS或LTA处理小鼠的Cyp3a11活性被降低。LPS和LTA处理小鼠的咪达唑仑血浆曲线下面积(AUC)被增大2至3倍。仅LTA处理小鼠的1'-OHMDZ水平被显著降低。LPS和LTA都能减少1'-OHMDZ-葡萄糖醛酸苷的AUC。在PD研究中，LPS和LTA处理小鼠的睡眠时间增加了2倍。LTA介导的Cyp3a11蛋白表达和活性有TIRAP依赖性。在PK/PD相互关系中，与生理盐水处理小鼠相比只有LPS处理小鼠的咪达唑仑AUC被升高。

**结论与启示：**LPS或LTA能改变咪达唑仑的PK/PD。本研究首次证明，革兰氏阴性和革兰氏阳性细菌内毒素对有临床意义的药物代谢物形成的调节作用有机制方面的差异。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01933.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01933.x>

# Safety and efficacy of targeting platelet proteinase-activated receptors in combination with existing anti-platelet drugs as antithrombotics in mice

## 以靶向血小板蛋白酶活化受体结合现有抗血小板药作为小鼠抗血栓形成疗法的安全性和疗效

H Lee, SA Sturgeon, JK Mountford, SP Jackson and JR Hamilton

*Australian Centre for Blood Diseases, Monash University, Melbourne, Australia*

**背景和目的：**开发新的抗血小板疗法对于减轻血栓性疾病的负担至关重要。凝血酶能经蛋白酶活化受体(PARs)激活血小板，PAR拮抗剂目前已经进入预防动脉血栓形成的临床试验之中。然而，在最近进行的一项试验中，患者除接受通常包括阿司匹林和氯吡格雷的抗血小板药外，还接受了一种PAR<sub>1</sub>拮抗剂，结果患者出血增多，试验被暂停。因此，目前还不清楚应该如何操控PARs才能最安全地发挥其抗血栓形成活性。为了解答这个问题，我们研究了现有抗血小板药与靶向PARs的策略之间的潜在相互作用。

**实验方法：**实验采用体内小鼠模型，该模型能评估各种抗血小板策略之间的相互作用。观察治疗剂量阿司匹林或者氯吡格雷给药对PAR<sub>4</sub><sup>-/-</sup>小鼠（血小板对凝血酶无反应）血栓形成和止血的作用。

**关键结果：**在一个模型中，接受阿司匹林或氯吡格雷给药的PAR<sub>4</sub><sup>-/-</sup>小鼠或野生型小鼠出现了闭塞性血栓形成；利用该模型表明，PAR<sub>4</sub><sup>-/-</sup>小鼠应用任何一种抗血小板药都对血栓形成有显著的预防作用。这种抗血栓形成作用的出现对阿司匹林（但不是氯吡格雷）止血没有任何作用。此外，特异性靶向凝血酶诱导的血小板激活（经PARs）能够改善非特异性抑制凝血酶功能（通过抗凝药）的治疗窗。

**结论与启示：**本研究结果表明，PAR拮抗剂结合阿司匹林应用是强效而安全的小鼠抗血栓形成策略，对于以PAR拮抗剂来预防人类急性冠状动脉综合征提供了有关安全性和疗效方面的知识。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01944.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01944.x>

## Effect of age and COX-2-derived prostanoids on the progression of adult vascular dysfunction in the offspring of diabetic rats

### 年龄和COX-2源性前列腺素类对糖尿病大鼠后代成年期血管功能障碍进程的作用

FE Ramos-Alves, DB de Queiroz, J Santos-Rocha, GP Duarte and FE Xavier

*Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brazil*

**背景和目的：**本研究旨在探索妊娠期糖尿病对后代的血管功能有何影响，研究年龄对心血管功能的影响，及该作用是否涉及COX激活。

**实验方法：**分析ACh在3、6和12月龄对照大鼠后代(O-CR)和糖尿病大鼠后代(O-DR)的肠系膜阻力动脉中引起的舒张反应。通过酶免疫试验测定Tx<sub>B2</sub>、PGE<sub>2</sub>和PGF<sub>2α</sub>的释放。通过Western blot分析测定COX-1和COX-2的表达。

**关键结果：**与O-CR相比，O-DR在6月龄时出现了高血压。在所有被测年龄的O-DR中，ACh的舒张反应都受到影响，且都因COX-2抑制而被恢复。阻断TP受体(SQ29548)可恢复ACh对3月龄O-DR动脉的舒张反应，而阻断TP和EP受体(SQ29548 + AH6809)是恢复ACh对6月龄O-DR动脉舒张反应的必要条件。在12月龄的O-DR中，当TP、EP和FP受体被阻断时(SQ29548 + AH6809 + AL8810)，ACh舒张作用被恢复。所有O-DR中ACh刺激性Tx<sub>B2</sub>的释放水平都比较高。6月龄和12月龄的O-DR动脉中ACh刺激的PGE<sub>2</sub>释放水平也被升高，但只有12月龄O-DR中的PGF<sub>2α</sub>释放才被升高。O-DR的COX-2（但不是COX-1）表达水平比O-CR高。

**结论与启示：**这些结果显示了O-DR阻力动脉中的年龄依赖性COX-2上调和血管收缩性前列腺素类的形成增加。该作用在内皮功能障碍的发病机制中有关键作用，反过来又可能促进这些大鼠的血管功能障碍进程。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01945.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01945.x>