

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

Curcumin ameliorates hepatic fibrosis in type 2 diabetes mellitus – insights into its mechanisms of action

姜黄素可改善2型糖尿病患者的肝纤维化——作用机制探讨

B Stefanska

Department of Pharmacology and Therapeutics, McGill University, Montreal, Canada

姜黄素是黄色香料姜黄(*Curcuma longa*)中提取的主要多酚类物质，它具有多种有益作用，包括改善2型糖尿病的重度并发症如肝纤维化、视网膜病和肾病。在本期的《英国药理学期刊》(BJP)中，Lin等人揭示了姜黄素体外抑制肝脏星状细胞激活的作用机制，而肝脏星状细胞激活是与2型糖尿病相关的非酒精性脂肪性肝炎和肝纤维化形成的标志。他们证明姜黄素能通过增强PPAR γ 活性和刺激谷胱甘肽从头合成而抑制晚期糖基化终产物(AGEs)介导的AGEs基因表达受体(RAGE)的诱导。因此，RAGE激活通路的下游元件被抑制，从而能防止氧化应激、炎症和肝脏星状细胞的激活。该报告表明姜黄素有潜力作为2型糖尿病的抗纤维化药物，这为评估姜黄素治疗各种病因条件下的肝病和治疗其他与PPAR γ 活性相关疾病时的作用打开了一道希望之门。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01959.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01959.x>

Curcumin inhibits gene expression of receptor for advanced glycation end-products (RAGE) in hepatic stellate cells *in vitro* by elevating PPAR γ activity and attenuating oxidative stress

姜黄素能通过提高PPAR γ 活性和减轻氧化应激体外抑制肝脏星状细胞中糖基化终产物(RAGE)的受体基因表达

Jianguo Lin¹, Youcai Tang¹, Qiaohua Kang¹, Yunfeng Feng² and Anping Chen¹

¹Department of Pathology, School of Medicine, Saint Louis University, St. Louis, MO, USA, and ²Department of Medicine, Washington University, St. Louis, MO, USA

背景和目的：糖尿病以高血糖症为特征，它能促进糖基化终产物(AGEs)的形成。2型糖尿病通常伴随有可能导致肝纤维化的非酒精性脂肪性肝炎。AGEs的受体(RAGE)能介导AGEs的作用并与氧化应激增强、细胞生长和炎症相关。植物化学物质姜黄素能抑制肝纤维化形成过程中的主要效应子——肝脏星状细胞(HSCs)的激活。本研究旨在探讨姜黄素消除AGEs对HSCs激活的刺激作用的潜在机制。我们假设姜黄素能通过抑制RAGE的基因表达而消除AGEs的作用。

实验方法：以瞬时转染试验评估基因启动子活性。以短发夹RNA使 $rage$ 基因表达沉默。通过实时PCR和Western blots技术分析基因表达。评估氧化应激。

关键结果：AGEs诱导了培养HSC细胞中的 $rage$ 基因表达，这在AGE诱导HSCs激活中起了关键作用。20 μ M的姜黄素能消除AGE的作用，该作用必须激活PPAR γ 。此外，通过提高谷氨酸-半胱氨酸连接酶的活性和刺激谷胱甘肽的头合成，姜黄素还能减轻HSCs中AGEs诱导的氧化应激，从而抑制RAGE的基因表达。

结论与启示：姜黄素能通过提高PPAR γ 活性和减轻氧化应激而抑制RAGE的基因表达，从而消除AGE对HSCs激活的作用。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01910.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01910.x>

Involvement of redox-signalling in endogenous hydrogen sulfide production

氧化还原信号在内源性硫化氢生成中的参与作用

Ferenc Gallyas^{1,2}

¹Department of Biochemistry and Medical Chemistry, University of Pecs Medical School, Pecs, Hungary, and ²Nuclear-Mitochondrial Interactions Research Group, Hungarian Academy of Sciences, Budapest, Hungary

最近胱硫醚- γ -裂解酶(CSE)被发现为气体递质家族中的第3位成员——H₂S——提供了主要的生理学通路。在各种病理生理条件下，H₂S都能在其抗氧化、抗发、抗高血压和其他调节功能的基础上发挥保护作用。有意思的是，CSE表达被研究得非常少，而且被研究过的范围也仅与炎症过程相关。因此，在本期《英国药理学期刊》(BJP)发表的文章中，他们通过提供直接的实验证据表明氧化还原信号在CSE基因表达调节中有参与作用，将CSE表达研究推进了一大步。他们发现PDGF能上调CSE的表达及被抗氧化剂和转录因子——核红系2相关因子2(nuclear erythroid-2-related factor-2; Nrf2)——删除而消除的活性。此外，PDGF能诱导Nrf2结合其同样被抗氧化剂逆转的共有系列。由于Nrf2也决定着CO的生物合成，PDGF反而影响着H₂S和NO的生成，这些资料可能表明氧化还原信号对这三种气体递质有一致的调节作用。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01976.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01976.x>

Platelet-derived growth factor-BB induces cystathionine γ -lyase expression in rat mesangial cells via a redox-dependent mechanism

血小板源性生长因子-BB能通过氧化还原依赖机制诱导大鼠系膜细胞中的胱硫醚 γ -裂解酶表达

Mohamed I. Hassan¹, Meike Boosen¹, Liliana Schaefer¹, Jowita Kozłowska¹, Florian Eisel¹, Andreas von Knethen², Martina Beck¹, Ramadan A. M. Hemeida³, Mohamed A. M. El-Moselhy⁴, Farid M. A. Hamada³, Karl-Friedrich Beck¹ and Josef Pfeilschifter¹

¹Pharmazentrum frankfurt/ZAFES, Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt am Main, Germany, and ²Institut für Biochemie I, Pathobiochemie, Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt am Main, Germany, and ³Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Pharmacy, Al-Azhar University, Cairo, Egypt, and ⁴Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Pharmacy, Minia University, Minia, Egypt

背景和目的：迄今为止，有关硫化氢(H₂S)这种重要气体信号分子的内源性合成调节的信息非常有限。本研究旨在评估能调节大鼠系膜细胞中H₂S合成酶胱硫醚 γ -裂解酶(CSE)表达的氧化还原依赖性信号事件。

实验方法：评估血小板源性生长因子(PDGF)-BB和抗氧化剂对培养大鼠肾系膜细胞中CSE表达和活性的作用。通过电泳迁移率实验(EMSA)测定核红系2相关因子2(nuclear erythroid-2-related factor-2; Nrf2)的活性以考查与放射性标记共有元件的结合能力。此外，还运用免疫组化技术在一个抗Thy-1(anti-Thy-1)诱导的肾小球肾炎大鼠模型中分析CSE和Nrf2的表达。

关键结果：以PDGF-BB对系膜细胞进行处理后，CSE的mRNA和蛋白水平与CSE活性出现了显著的时间和剂量依赖性上调，同时伴随活性氧形成的增加。值得注意的是，联合应用抗氧化剂，如N-乙酰半胱氨酸、依布硒啉(ebselen)或氯化二亚苯基碘鎓(diphenylene iodonium chloride)，能大大降低PDGF-BB诱导的CSE表达。PDGF-BB能依赖于以氧化还原的方式诱导Nrf2与相应共有抗氧化元件的结合。此外，与野生型小鼠相比，Nrf2敲除小鼠中PDGF-BB诱导性小鼠系膜细胞中的CSE表达被完全消除。在一个anti-Thy-1诱导的增殖性肾小球肾炎大鼠模型中，我们观察到显著的CSE蛋白上调。

结论与启示：PDGF-BB能通过氧化还原介导的Nrf2激活调节CSE。这种作用将有助于肾小球炎症性疾病的治疗。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01949.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01949.x>

Roflumilast N-oxide, a PDE4 inhibitor, improves cilia motility and ciliated human bronchial epithelial cells compromised by cigarette smoke *in vitro*

罗氟司特N氧化物（PDE4抑制剂）能体外改善因吸烟而受损的纤毛运动性和人纤毛支气管上皮细胞

J Milara^{1,2,3}, M Armengot^{1,4}, P Bañuls¹, H Tenor⁵, Rolf Beume⁵, E Artigues⁶ and J Cortijo^{1,2,7,8}

¹Research Unit, University General Hospital Consortium, Valencia, Spain, ²Clinic Research Unit (UIC), University General Hospital Consortium, Valencia, Spain, ³Department of Biotechnology, Universidad Politécnica de Valencia, Valencia, Spain, ⁴Rhinology Unit, University General Hospital Consortium, Valencia, Spain, ⁵Nycomed GmbH: A Takeda Company, Konstanz, Germany, ⁶Department of Surgery, University General Hospital Consortium, Valencia, Spain, ⁷CIBERES, Health Institute Carlos III, Valencia, Spain, and ⁸Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, University of Valencia, Valencia, Spain

背景和目的：粘膜纤维功能障碍可见于慢性阻塞性肺病(COPD)，纤毛支气管上皮细胞功能受损可能与此有关。吸烟作为COPD的主要风险因子，会破坏纤毛摆动频率(CBF)，而cAMP可提高CBF。此项体外研究利用分化的原代人支气管上皮细胞探讨罗氟司特N氧化物（PDE4抑制剂）能否(1)提高CBF；(2)防止香烟提取物(CSE)诱导的CBF降低；(3)防止CSE暴露后出现纤毛表现型丢失。

实验方法：对气液界面培养人支气管上皮细胞以罗氟司特N氧化物进行培养，并暴露于CSE。以数字式高速视频显微镜法(DHSV)评估CBF。通过 β -微管蛋白IV染色法及Foxj1和Dnai2的mRNA和蛋白分析（实时定量PCR，Western blotting）鉴定纤毛细胞。

关键结果：罗氟司特N氧化物能以浓度依赖性方式触发快速和持久的CBF升高，并能逆转CSE之后的CBF降低。以CSE对支气管上皮细胞长时间培养导致与纤毛细胞标记物Foxj1和Dnai2表达减少相关的纤毛细胞损失。CSE暴露之后的IL-13（能减少纤毛细胞比例并平行减少Foxj1和Dnai2的细胞因子）释放增强被罗氟司特N氧化物逆转。

结论与启示：罗氟司特N氧化物能使分化的人支气管上皮细胞免于CSE之后的CBF降低和纤毛细胞损失。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01929.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01929.x>

Transport and pharmacodynamics of albitiazolium, an antimalarial drug candidate

抗疟候选药Albitiazolium的转运和药代动力学

S Wein¹, M Maynadier¹, Y Bordat¹, J Perez¹, S Maheshwari¹, P Bette-Bobillo¹, C Tran Van Ba¹, D Penarete-Vargas¹, L Fraisse², R Cerdan¹ and H Vial¹

¹*Dynamique des Interactions Membranaires Normales et Pathologiques, CNRS UMR 5235, Université Montpellier II, Montpellier, France, and* ²*Sanofi, TSU-Infectious Diseases Unit, Toulouse, France*

背景和目的：胆碱类似物作为一种新型的抗疟药有强大的体外和体内抗疟疾活性。因此目前正在接受II期临床试验的Albitiazolium将有可能治愈重度疟疾。在此我们从胆碱如何进入被感染的红细胞入手研究其对磷脂酰胆碱(PC)生物合成的作用，循序渐进地剖析了Albitiazolium的作用机制。

实验方法：我们通过生化技术来阐明介导从头合成PC的转运和酶类步骤，揭示Albitiazolium进入细胞内寄生虫和影响PC生物合成的方式。

关键结果：胆碱进入疟原虫(*Plasmodium falciparum*)感染的红细胞是通过残余红细胞胆碱载体和寄生虫诱导的新渗透通路(NPP)实现的，但寄生虫的进入与多特异性阳离子转运体有关。Albitiazolium能特异性防止胆碱进入其终产物PC，其抗疟活性被胆碱强烈拮抗。Albitiazolium主要经咪喃苯胺酸敏感性NPP进入感染的红细胞，通过多特异性阳离子载体向寄生虫转运。Albitiazolium能完全抑制胆碱经寄生虫源性阳离子转运体的进入，而很高浓度的Albitiazolium对所有这三种介导PC从头合成的酶有影响。

结论与启示：抑制胆碱进入寄生虫似乎是Albitiazolium发挥强大抗疟作用的首要机制。然而，Albitiazolium的药理学反应与PC从头合成不同环节的分子相互作用有关，而这些不同的环节将有助于延缓该药的耐药性形成。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01966.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01966.x>

Carvedilol inhibits the cardiostimulant and thermogenic effects of MDMA in humans

卡维地洛能抑制MDMA对人体的心脏兴奋和生热作用

CM Hysek¹, Y Schmid¹, A Rickli¹, LD Simmler¹, M Donzelli¹, E Grouzmann² and ME Liechti¹

¹Clinical Pharmacology and Toxicology, Department of Biomedicine and Department of Internal Medicine, University Hospital and University of Basel, Switzerland, and ²Clinical Pharmacology and Toxicology, University Hospital, Lausanne, Switzerland

背景和目的：±3, 4-亚甲二氧基甲基苯丙胺（MDMA，俗称“摇头丸”）的使用与心血管并发症和高热相关。

实验方法：在16个健康志愿者中，评估 α_1 -肾上腺素受体和 β -肾上腺素受体拮抗剂卡维他洛(carvedilol)对MDMA引起心脏兴奋性反应、生热反应和主观反应的作用。运用随机、双盲、安慰剂对照、四阶段交叉设计，先服用卡维他洛(50 mg)或安慰剂，1小时后应用MDMA(125 mg)或安慰剂。

关键结果：卡维他洛能减少MDMA诱导的血压、心率和体温升高。卡维他洛不影响MDMA的主观作用，包括MDMA诱导的良好药物作用、药物快感、药物喜好、兴奋或不良作用。卡维他洛不会改变MDMA的血浆暴露。

结论与启示： α_1 -肾上腺素受体和 β -肾上腺素受体对MDMA在人体的心脏兴奋性和生热作用有促成作用，但与其精神作用无关。卡维他洛有可能是治疗“摇头丸”用药相关心血管和高热并发症的有用药物。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01936.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01936.x>

Pharmacological properties of S1RA, a new sigma-1 receptor antagonist that inhibits neuropathic pain and activity-induced spinal sensitization

能抑制神经痛和活性诱导性脊髓敏感化的新型 σ_1 受体拮抗剂——S1RA——的药理学特性

L Romero¹, D Zamanillo¹, X Nadal², R Sánchez-Arroyos¹, I Rivera-Arconada³, A Dordal¹, A Montero¹, A Muro¹, A Bura², C Segalés¹, M Laloya¹, E Hernández¹, E Portillo-Salido¹, M Escriche¹, X Codony¹, G Encina¹, J Burgueño¹, M Merlos¹, JM Baeyens⁴, J Giraldo⁵, JA López-García³, R Maldonado², CR Plata-Salamán¹ and JM Vela¹

¹Esteve, Drug Discovery and Preclinical Development, Barcelona, Spain, ²Laboratory of Neuropharmacology, Facultat de Ciències de la Salut i de la Vida, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, Spain, ³Department of Physiology, Faculty of Medicine, Universidad de Alcalá de Henares, Alcalá de Henares, Spain, ⁴Department of Pharmacology and Institute of Neuroscience, Faculty of Medicine, Universidad de Granada, Granada, Spain, and ⁵Laboratory of Systems Pharmacology and Bioinformatics, Institut de Neurociències and Unitat de Bioestadística, Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, Spain

背景和目的：Sigma-1受体(σ_1 受体)是一种与疼痛有关的配体调节分子伴侣，但是人们对其药理学调节相关作用的理解还很有限。用作药理学工具的 σ_1 受体配体的选择性和药理学特性还不为人知，目前尚未证明 σ_1 受体拮抗剂对逆转中枢致敏相关的疼痛敏感性有效。

实验方法：首先鉴定一种新型 σ_1 受体拮抗剂(S1RA)的药理学特性。然后利用S1RA研究药理学拮抗 σ_1 受体对致敏条件下小鼠体内疼痛的作用和对体外脊髓敏感化的作用。通过测定药物水平和 σ_1 受体占有率的放射自显影体外结合来证实行为资料。

关键结果：福尔马林诱导的疼痛(两个诱导期)、辣椒素诱导的机械性超敏和坐骨神经损伤诱导的机械和热痛敏被全身应用的S1RA以剂量依赖方式抑制。神经损伤小鼠多次应用S1RA后未形成对抗痛觉异常和抗痛觉过敏作用的药效学耐受性。作为一个机制相关因素，电生理记录表明，以药理学方式拮抗 σ_1 受体能减少反复疼痛刺激致敏脊髓的“上发条”反应(wind-up responses)。

结论与启示：这些发现为确定 σ_1 受体是活性诱导性脊髓敏感化和疼痛过敏的调节因子提供了证据，表明 σ_1 受体拮抗剂是神经痛的潜在新治疗药。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01942.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01942.x>

A role for neuropeptide Y in the gender-specific gastrointestinal, corticosterone and feeding responses to stress

神经肽Y在针对应激的性别特异性胃肠道、皮质甾酮和取食反应中的作用

S Forbes¹, H Herzog² and HM Cox¹

¹King's College London, Wolfson Centre for Age-Related Diseases, Guy's Campus, London, UK, and ²Garvan Institute of Medical Research, Sydney, NSW, Australia

背景和目的：急性应激暴露能经中枢神经肽Y(NPY)通路抑制胃排空和刺激结肠传输；不过外周参与情况尚不确定。NPY^{-/-}小鼠的致焦虑表型有性别依赖性，提高了应激诱导性胃肠(GI)反应是通过NPY以雌性为主的可能性。本研究旨在测定雄性和雌性NPY^{-/-}和WT小鼠中急性束缚应激或新环境应激后的GI传输速率、皮质甾酮水平和食物摄取。

实验方法：在基础或约束条件下(30分钟)和在腹腔内注射Y₁拮抗剂BIBO3304或Y₂拮抗剂BIIE0246之后，测定上胃肠道传输(UGIT)(口腔喂食30分钟后确定)和皮质甾酮水平。在新环境下的急性束缚和腹腔内NPY腹腔内处理之后确定粪粒排出(FPO)，同时也确定结肠排珠速率。

关键结果：无约束雄性和雌性小鼠的UGIT和FPO相似。急性束缚之后，NPY^{-/-}雌性小鼠显示了显著慢于NPY^{-/-}雄鼠的UGIT，但雌雄两性小鼠相对于野生型对应小鼠，其FPO显著较高而食物摄取减少。外周NPY处理能提高野生型小鼠的排珠时间。急性束缚的雄性NPY^{-/-}小鼠的皮质甾酮水平高于雄性野生型小鼠；但在急性束缚的野生型小鼠中，在雄鼠外周Y₁和Y₂受体拮抗后和雌鼠Y₂拮抗后，皮质甾酮水平被显著提高。

结论与启示：NPY在性别依赖性应激诱导GI反应易感性中有其作用。此外，NPY能通过Y₂受体抑制GI运动性，和经外周Y₁和Y₂受体抑制皮质甾酮释放。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01939.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01939.x>

Allosteric modulation of the group III mGlu₄ receptor provides functional neuroprotection in the 6-hydroxydopamine rat model of Parkinson's disease

第III组mGlu₄受体变构调节在6-羟基多巴胺损伤大鼠帕金森病模型中可提供功能性神经保护作用

Matthew J Betts¹, Michael J O'Neill² and Susan Duty¹

¹King's College London, Wolfson Centre for Age-Related Diseases, Guy's Campus, London, UK, and ²Eli Lilly & Co. Ltd., Lilly Research Centre, Erl Wood Manor, Windlesham, Surrey, UK

背景和目的：我们最近有报告表明，在6-羟基多巴胺损伤大鼠帕金森病模型中，利用L-2-氨基-4-磷酸丁酸对黑质致密部内突触前第III组代谢型谷氨酸(mGlu)受体的广谱激动剂诱导性激活，可提供功能性神经保护作用。本研究旨在论证选择性单独激活mGlu₄受体能否产生同样的功能保护作用

实验方法：在单侧6-羟基多巴胺损伤大鼠中，考查以mGlu₄受体的正性变构调节剂——(+/-)-cis-2-(3,5-二氯苯基氨基甲酰)环己基甲酸(VU0155041)——进行8天黑质处理后产生的神经保护作用。利用习惯性(圆筒试验)和强迫性(调整步伐、安非他明诱导旋转)行为实验。通过分析纹状体中的酪氨酸羟化酶、多巴脱羧酶或多巴胺水平和黑质致密部的酪氨酸羟化酶阳性细胞数，评估VU0155041处理对运动功能的作用和黑质纹状体束的完整性。

关键结果：VU0155041对单侧6-羟基多巴胺损伤有约40%的组织保护作用，并有显著的运动功能保护作用。这些作用可被(RS)- α -环丙基-4-磷酸基苯甘氨酸预处理抑制，证实有受体介导性反应。VU0155041处理动物脑中的炎症标记物水平也明显降低。

结论与启示：在6-羟基多巴胺大鼠模型中，变构增强黑质致密部的mGlu₄受体可提供神经保护作用。炎症反应减少可能与该作用部分有关。除了所报告的症状作用外，激活mGlu₄受体也可减缓帕金森病中观察到的进行性变性提供一个全新的途径。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01943.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01943.x>

Mitochondrial F_0F_1 -ATP synthase is a molecular target of 3-iodothyronamine, an endogenous metabolite of thyroid hormone

线粒体 F_0F_1 -ATP合成酶是甲状腺激素内源性代谢物 3-iodothyronamine的分子靶点

S Cumero¹, F Fogolari¹, R Domenis¹, R Zucchi³, I Mavelli^{1,2} and S Contessi¹

¹Department of Medical and Biological Sciences, MATI Centre of Excellence, University of Udine, Udine, Italy, ²INBB Istituto Nazionale Biostrutture e Biosistemi, Rome, Italy, and ³Dipartimento di Scienze dell'Uomo e dell'Ambiente, University of Pisa, Pisa, Italy

背景和目的：3-iodothyronamine (T1AM)是甲状腺激素的代谢物，经非基因组效应器可充当信号分子的作用，并能到达细胞内靶点。鉴于线粒体 F_0F_1 -ATP合成酶作为药物靶点的重要性，我们在此评估了T1AM与该酶的相互作用。

实验方法：在亚线粒体颗粒和可溶性 F_1 -ATP酶(F_1 -ATPase)中对 F_0F_1 -ATP合成酶进行动力学分析。实验中采用了对抑制蛋白 IF_1 的活性试验和免疫检测，并结合了分子对接分析。通过原位呼吸仪分析，测定T1AM对H9c2心肌的作用。

关键结果：T1AM是 F_0F_1 -ATP合成酶的非竞争性抑制剂，其结合与 IF_1 和金轮霉素B(aurovertin B)这两种抑制剂的结合互相排斥。动力学分析和对接分析结果与T1AM的两个不同结合位点一致。T1AM在低纳摩尔浓度可与一个很可能位于 IF_1 结合位点内的高亲和区结合，引起 IF_1 释放。在较高浓度时，T1AM会与一个可能位于金轮霉素结合腔内的低亲和区结合，并能抑制酶活性。低纳摩尔浓度的T1AM可增强心肌中ADP刺激的线粒体呼吸，显示了与内源性 IF_1 取代一致的 F_0F_1 -ATP合成酶激活，加强了体外实验中的结果。

结论与启示：T1AM对 F_0F_1 -ATP合成酶的作用有两个方面： IF_1 取代和酶抑制。通过靶向线粒体中的 F_0F_1 -ATP合成酶，T1AM有可能影响细胞的生物能量学，在较低的内源浓度时对线粒体能量生产有积极的作用。本文描述了T1AM与 IF_1 和金轮霉素结合位点重叠的推定性结合位置。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01958.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01958.x>

Myocardial β_2 -adrenoceptor gene delivery promotes coordinated cardiac adaptive remodelling and angiogenesis in heart failure

心肌 β_2 -肾上腺素受体基因传递能促进心衰中的心脏适应性重塑和血管生成

G Rengo^{1,2,3}, C Zincarelli^{1,2,3}, GD Femminella², D Liccardo², G Pagano², C de Lucia², GG Altobelli⁴, V Cimini⁴, D Ruggiero², P Perrone-Filardi², E Gao³, N Ferrara¹, A Lymperopoulos⁵, WJ Koch³ and D Leosco²

¹'Salvatore Maugeri' Foundation, IRCCS, Telesse Terme (BN), Italy, ²Department of Internal Medicine, Cardiovascular and Immunological Sciences, University 'Federico II', Naples, Italy, ³Center for Translational Medicine, Temple University School of Medicine, Philadelphia, PA, USA, ⁴Department of Biomorphological and Functional Sciences, University 'Federico II', Naples, Italy, and ⁵Department of Pharmaceutical Sciences, College of Pharmacy, Nova Southeastern University, Fort Lauderdale, FL, USA

背景和目的：本研究旨在考查 β_2 -肾上腺素受体过表达是否能促使衰竭心脏的血管新生，促进血液灌注和左心室重塑。

实验方法：我们研究了 β_2 -肾上腺素受体过表达在一个心肌梗死后心衰(HF)大鼠模型中的血管生成作用。通过心肌梗死后直接心肌内注射4周获得心肌腺病毒介导的 β_2 -肾上腺素受体过表达。以腺病毒(Ad)-GFP和生理盐水注射大鼠为对照。此外还将我们的观察结果延伸到经历心肌梗死的 β_2 -肾上腺素受体^{-/-}小鼠。

关键结果：基因疗法后2周，转基因强劲表达于左心室，但其过表达在基因传递后4周时达到最低。在心衰大鼠中，基因传递后2周时，心肌 β_2 -肾上腺素受体的过表达导致基础和异丙肾上腺素刺激的心肌收缩性增强。基因传递后第4周，Ad- β_2 -肾上腺素受体HF大鼠显示其左心室重塑和心肌功能被增强。重要的是， β_2 -肾上腺素受体过表达与毛细血管和小动脉的长度密度(length density)显著增加及体内心肌血流量和冠状动脉血流储备增多相关。在分子水平，心肌 β_2 -肾上腺素受体基因传递可诱导VEGF/PKB/eNOS致血管生成通路的激活。在 β_2 -肾上腺素受体^{-/-}小鼠中，我们发现其心肌毛细血管密度比 β_2 -肾上腺素受体^{+/+}小鼠减少了约25%。与对照组相比， β_2 -肾上腺素受体的缺失与30天时和左心室扩张时更高的死亡率相关，其整体心肌收缩性更差。

结论与启示： β_2 -肾上腺素受体对调节心衰中的血管生成反应起着重要的作用。VEGF/PKB/eNOS通路的激活似乎与该机制强烈相关。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01954.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01954.x>

The paraoxonase-1 pathway is not a major bioactivation pathway of clopidogrel *in vitro*

对氧磷酶-1通路不是氯吡格雷体外代谢的主要生物激活通路

V Ancrenaz¹, J Desmeules^{1,2}, R James³, P Fontana⁴, J-L Reny⁵, P Dayer^{1,2} and Y Daali^{1,2}

¹Clinical Pharmacology and Toxicology Service, Geneva University Hospitals and Faculty of Medicine, Geneva, Switzerland, ²Swiss Center of Applied Human Toxicology, Geneva University, Geneva, Switzerland, ³Clinical Diabetology Unit, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland, ⁴Division of Angiology and Haemostasis, Geneva University Hospitals and Faculty of Medicine, Geneva, Switzerland, and ⁵Division of General Internal Medicine, Geneva University Hospitals and Faculty of Medicine, Geneva, Switzerland

背景和目的：氯吡格雷是一种可被细胞色素P450s (CYPs)生物激活的前体药物。最近，对氧磷酶-1(PON1)被认为是氯吡格雷代谢的主要促成因素。本研究的目的是评估CYPs和PON1对氯吡格雷体外代谢的相对作用。

实验方法：在人血清、重组PON1酶(rePON1)、混合人肝微粒体(HLMs)、有CYP2C19*1/*1基因型的HLMs和有CYP2C19*2/*2基因型的HLMs中，研究氯吡格雷的代谢。运用特异性CYP抑制剂和抗体进行抑制研究。利用LC/MS/MS方法测定氯吡格雷及其代谢物。

关键结果：人血清中的PON1活性最高，各HLM组之间的PON1活性无差异。混合HLMs中从2-oxo-氯吡格雷生成的氯吡格雷活性代谢物（氯吡格雷-AM）大约是血清中的500倍。以rePON1培养2-oxo-氯吡格雷时，可以检测到氯吡格雷-AM。CYP2C19*2/*2 HLMs中从2-oxo-氯吡格雷生成的氯吡格雷-AM水平低于CYP2C19*1/*1 HLMs，但两种基因型HLMs中的PON1活性相似。此外，以CYP3A、CYP2B6和CYP2C19的抑制剂进行培养显著减少了氯吡格雷的生物激活，而PON1抑制剂EDTA仅有微弱的抑制作用。

结论与启示：此项体外研究表明，临床相关浓度的PON1对氯吡格雷代谢的作用很有限。此外，CYP2C19、CYP2B6和CYP3A在氯吡格雷的生物激活中起着重要的作用。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01946.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01946.x>

Cannabinoid CB₂ receptor attenuates morphine-induced inflammatory responses in activated microglial cells

大麻素类CB₂受体能减轻激活的小胶质细胞中吗啡诱导的炎症反应

Stefania Merighi¹, Stefania Gessi¹, Katia Varani¹, Debora Fazzi¹, Prisco Mirandola² and Pier Andrea Borea¹

¹Department of Clinical and Experimental Medicine, Pharmacology Section and Interdisciplinary Center for the Study of Inflammation, University of Ferrara, Ferrara, Italy, and ²Department of Human Anatomy, Pharmacology and Forensic Medicine, Institute of Normal Human Anatomy, Ospedale Maggiore, University of Parma, Parma, Italy

背景和目的：在阿片类或大麻素类系统的多种药理学特性中，镇痛是两者最常见的共有特征。大麻素类和阿片类分属于不同的药物类别，在历史上看，二者总是分别或联合用于各种疼痛状态的治疗。本研究在静止和LPS刺激的小鼠小胶质细胞中鉴定了大麻素类CB₂和μ-阿片受体介导的信号转导通路。

实验方法：我们考查了μ-阿片和CB₂受体刺激对MAPKs和Akt磷酸化的作用，和对原代小鼠小胶质细胞中IL-1β、TNF-α、IL-6和NO生成的作用。

关键结果：吗啡能经μ-阿片受体增强被激活的小胶质细胞中促炎细胞因子IL-1β、TNF-α和IL-6的释放及NO的释放。相反，CB₂受体刺激减少了吗啡诱导的小胶质细胞促炎介质的增加，通过作用于Akt-ERK1/2信号通路而干扰吗啡的作用。

结论与启示：因为胶质细胞激活可拮抗阿片的镇痛作用和增强阿片的耐受性和依赖性，我们认为，CB₂受体可能通过抑制小胶质细胞的活性提高阿片类临床疗效的潜在靶点。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01948.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01948.x>

Role of H_2O_2 in hypertension, renin-angiotensin system activation and renal medullary dysfunction caused by angiotensin II

H_2O_2 在血管紧张素II致高血压、肾素-血管紧张素系统激活和肾髓质功能障碍中所起的作用

T Sousa^{1,2}, S Oliveira^{1,3}, J Afonso¹, M Morato^{1,2}, D Patinha^{1,3}, S Fraga⁴, F Carvalho⁴ and A Albino-Teixeira^{1,3}

¹Departamento de Farmacologia e Terapêutica, Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, Portugal, ²Laboratório de Farmacologia, Departamento de Ciências do Medicamento, Faculdade de Farmácia and REQUIMTE, Universidade do Porto, Porto, Portugal, ³Grupo de Neurofarmacologia, Instituto de Biologia Molecular e Celular, Universidade do Porto, Porto, Portugal, and ⁴Laboratório de Toxicologia, Departamento de Ciências Biológicas, Faculdade de Farmácia and REQUIMTE, Universidade do Porto, Porto, Portugal

背景和目的：肾内肾素-血管紧张素系统(RAS)的激活和肾髓质过氧化氢(H_2O_2)的增多可导致高血压。本研究的目的探讨 H_2O_2 能否介导血管紧张素II(Ang II)诱导的高血压和肾内RAS激活。

实验方法：从起始之日起至第14天，对Sprague Dawley大鼠以Ang II (200 ng/kg/min)或生理盐水进行灌注。从第7天至第14天，给Ang II处理大鼠应用聚乙二醇(PEG)-过氧化氢酶(10 000 U/kg/day)。测定整个研究中的收缩压。评估肾脏中的 H_2O_2 、血管紧张素AT₁受体和Nox4的表达及核因子- κ B (NF- κ B)的激活。还测定了血浆和尿液中的 H_2O_2 和血管紧张素原(angiotensinogen)。

关键结果：Ang II提高了肾髓质中的 H_2O_2 、AT₁受体和Nox4表达水平和NF- κ B激活，但皮质部没有这些作用。Ang II提高了血浆和尿液中的 H_2O_2 水平，增加了尿液血管紧张素原，但减少了血浆血管紧张素原。PEG-过氧化氢酶有短时间的抗高血压作用，能瞬时抑制尿液中的血管紧张素原。PEG-过氧化氢酶降低了Ang II灌注大鼠AT₁受体的肾髓质表达和Nox4的表达水平。肾髓质NF- κ B激活与局部 H_2O_2 水平和尿液血管紧张素原分泌相关。抗高血压病疗效缺失与8倍血浆血管紧张素原升高相关。

结论与启示：肾髓质是Ang II诱导氧化还原功能障碍的主要靶点。 H_2O_2 可能是提高肾内RAS激活和降低全身RAS活性的关键介质。特异性控制肾髓质的 H_2O_2 水平是未来高血压治疗的基础。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01957.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01957.x>

pH-dependent inhibition of native GABA_A receptors by HEPESHEPES对原生GABA_A受体的pH依赖性抑制

S Hugel, N Kadiri, JL Rodeau, S Gaillard and R Schlichter

Nociception et Douleur, INCI, UPR3212 CNRS, Université de Strasbourg, Strasbourg, France

背景和目的：人工配制的缓冲液——HEPES——广泛用于控制细胞外的pH(pH_e)，以研究H⁺离子对GABA_A受体功能的作用。

实验方法：我们在由新生大鼠脊髓背角(DH)、背根神经节(DRG)和小脑颗粒细胞(GC)培养的神经元中研究了pH_e对GABA_A受体拮抗剂诱导的电流的作用，以HCO₃⁻或不同浓度的HEPES来控制pH_e。

关键结果：在恒定pH_e条件下，从1到20 mM改变HEPES浓度可强劲抑制次最大量GABA应用在DH、DRG或GC上诱导的电流，将DH神经元和GC中将GABA的EC₅₀值提高2倍，但对甘氨酸或谷氨酸盐诱导的电流无抑制作用。次最大的GABA_A受体介导电流也可被哌嗪-N，N'-双(2-乙基磺酸)(PIPES)、3-(N-吗啡啉)丙磺酸、三(羟甲基)氨基甲烷或咪唑抑制。PIPES和HEPES二者均为哌嗪衍生物，它们对GABA_A受体有相似的抑制作用，而其他缓冲液的作用更弱，2-(N-吗啡啉)丙磺酸则完全没有作用。HEPES诱导的次最大GABA_A受体介导电流的抑制不受组胺酸改性试剂——焦碳酸二乙酯的影响。HEPES诱导的GABA_A受体抑制不依赖于膜电位、HCO₃⁻和细胞内氯离子浓度，也不会被可阻断苯二氮卓类结合位点的氟马西尼(flumazenil)改变。但是它对pH_e有强烈依赖性。

结论与启示：HEPES对GABA_A受体的抑制作用依赖于pH_e，导致明显的H⁺诱导性DH GABA_A受体抑制，与这些受体在较低和生理缓冲条件下的pH敏感性不相关，这说明是质子化的HEPES导致了该抑制作用。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01956.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01956.x>

Blood pressure response to angiotensin II is enhanced in obese Zucker rats and is attributed to an aldosterone-dependent mechanism

Zucker肥胖大鼠中血管紧张素II引起的血压反应因醛固酮依赖机制而被增强

Helge Müller-Fielitz¹, Margot Lau¹, Olaf Jöhren¹, Florian Stellmacher², Markus Schwaninger¹ and Walter Raasch¹

¹*Institute of Experimental and Clinical Pharmacology and Toxicology, University of Lübeck, Germany, ²Leibniz Center for Medicine and Biosciences, Borstel, Germany*

背景和目的：血浆中的醛固酮水平与肥胖正相关，这表明肥胖相关高血压与盐皮质激素水平升高存在联系。本研究检验了一个猜想：醛固酮与肥胖大鼠中血管紧张素II(AngII)引起的血压反应有关。

实验方法：给Zucker瘦(LZR)和胖(OZR)大鼠应用AngII (9 µg/h; 4周) 进行处理，测定血压及血浆AngII和醛固酮水平。

关键结果：OZR慢性应用AngII后的血压升高量显著多于LZR。LZR和OZR接受AngII处理后，其血浆AngII水平相似。OZR中AngII刺激产生的血浆醛固酮升高是LZR中的6倍。OZR肾上腺的球状带(zona glomerulosa)可被AngII选择性增厚。在AngII处理的OZR中，CYP11B2醛固酮合成酶和AT_{1B}受体的肾上腺mRNA水平被选择性升高。OZR肾上腺切除后，当血浆中没有醛固酮时，慢性AngII刺激引起的血压反应被减轻。急性注射AngII不会增强OZR的血压反应或醛固酮释放。

结论与启示：AngII诱导的血压反应在肥胖条件下会增强，这与循环醛固酮的特异性升高相关。由于AngII诱导了OZR的球状带增长，肥胖中的AT_{1B}受体和醛固酮合成酶在同步AngII刺激下会被选择性提高，提高醛固酮的肾上腺合成。本研究的结果从功能上证明了醛固酮在肥胖相关高血压中起了主要的作用。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01953.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01953.x>

Blockade of β -adrenoceptors restores the GRK2-mediated adrenal α_2 -adrenoceptor–catecholamine production axis in heart failure

阻断 β -肾上腺素受体可恢复心衰中GRK2介导的肾上腺 α_2 -肾上腺素受体-儿茶酚胺生成轴

G Rengo^{1,2,3}, A Lymperopoulos⁴, C Zincarelli^{1,2,3}, GD Femminella³, D Liccardo³, G Pagano³, C de Lucia³, A Cannavo³, P Gargiulo³, N Ferrara^{1,5}, P Perrone Filardi³, WJ Koch² and D Leosco³

¹Cardiology Division, Fondazione ‘Salvatore Maugeri’, IRCCS, Telese Terme (BN), Italy, ²Center for Translational Medicine and the George Zallie and Family Laboratory for Cardiovascular Gene Therapy, Department of Medicine, Thomas Jefferson University, Philadelphia, PA, USA, ³Department of Internal Medicine, Cardiovascular and Immunological Sciences, University ‘Federico II’, Naples, Italy, ⁴Dept. of Pharmaceutical Sciences, College of Pharmacy, Nova Southeastern University, Ft. Lauderdale, FL, USA, and ⁵Department of Health Sciences, University of Molise, Campobasso, Italy

背景和目的：交感神经系统(SNS)亢进是慢性心衰(HF)的特点，可显著影响预后。 β -肾上腺素受体拮抗剂(β -阻断剂)疗法对于心衰治疗的成功主要应归因于它能保护心脏不受儿茶酚胺水平扩大的毒性作用影响。 β -阻断剂显示能减少HF中的SNS过度活跃，但该作用的分子机制仍未被理解。HF期间，肾上腺髓质中的GPCR激酶-2(GRK2)- α_2 肾上腺素受体-儿茶酚胺生成轴被上调，从而导致 α_2 肾上腺素受体功能障碍和儿茶酚胺水平升高。本研究目的是考查HF中的 β -阻断剂治疗能否通过直接改变肾上腺GRK2水平而降低SNS激活水平。

实验方法：心肌梗死诱导HF四周之后，成年大鼠随机接受10周的赋形剂(HF/C)或比索洛尔(HF/B)治疗。测定心脏功能和心脏大小。在心脏和肾上腺中，以RT-PCR和Western blotting法评估GRK2水平，通过放射性配体结合分析研究肾上腺素受体。此外也测定了肾上腺髓质嗜铬细胞中的儿茶酚胺和 α_2 肾上腺素受体。

关键结果：与HF/C大鼠相比，比索洛尔(bisoprolol)治疗改善了HF相关的不良心肌重塑，降低了血浆中的儿茶酚胺水平。从HF/C大鼠可以发现，比索洛尔也减少了肾上腺GRK2的过表达，并能升高 α_2 肾上腺素受体的密度。在所有被研究大鼠组的肾上腺髓质嗜铬细胞培养中，比索洛尔逆转了HF相关 α_2 肾上腺素受体的功能障碍。该作用被GRK2过表达逆转。

结论与启示：对 β -肾上腺素受体的阻断可通过降低GRK2的水平而使 α_2 肾上腺素受体-儿茶酚胺生成轴恢复正常。这种作用能够显著促进 β -阻断剂对HF相关交感神经超速驱动的降低。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01972.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01972.x>