

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

Lysophosphatidic acid in atherosclerotic diseases

动脉粥样硬化性疾病中的溶血磷脂酸

Andreas Schober¹ and Wolfgang Siess²

¹*Institute for Molecular Cardiovascular Research, RWTH Aachen University, Aachen, Germany, and* ²*Institute for Prevention of Cardiovascular Diseases, University of Munich, Munich, Germany*

溶血磷脂酶(LPA)是一种有强效生物活性的磷脂。与其他许多生物脂质一样，LPA也是一种内分泌物：它可以在需要时局部形成，并在其合成部位附近发挥作用。LPA对血细胞（血小板，单核细胞）和血管壁细胞（内皮细胞，平滑肌细胞，巨噬细胞）等动脉粥样硬化和动脉粥样硬化血栓形成过程中的重要参与细胞有多种生物活性。LPA的多样化分子结构、细胞表面多种G蛋白偶联LPA受体的表达和它们与细胞内信号通路的不同结合方式决定着LPA的特异性细胞作用。已有许多研究表明LPA有致血栓形成和致动脉粥样硬化作用。本研究的目的是对这个令人兴奋的研究领域进行一个全面而又简洁、细致的文献综述，确定抑制LPA致血栓形成和致动脉硬化活性的潜在药理学靶点。我们希望本综述能促进对基础和临床科学的认识，激发LPA领域针对致动脉粥样硬化/致血栓形成疾病的药物开发。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02021.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02021.x>

Retinoids: novel immunomodulators and tumour-suppressive agents?

视黄素是新型免疫调节剂和肿瘤抑制剂吗？

MR Carratù¹, C Marasco¹, G Mangialardi² and A Vacca¹

¹*Department of Biomedical Sciences and Human Oncology, University of Bari 'Aldo Moro', Bari, Italy, and* ²*School of Clinical Sciences, Regenerative Medicine Section, University of Bristol, Bristol, UK*

视黄素在正常、退化和肿瘤细胞的转录活性中有重要作用。视黄素类似物可能是治疗从I型糖尿病到系统性红斑狼疮等迥然不同的免疫疾病的潜在靶点。此外，过去二十年中，视黄素在癌症治疗中的应用已经取得显著进步；因此已经有许多视黄素化合物被合成出来并通过测试。本文讨论了视黄素作为免疫调节剂或肿瘤抑制剂的实际和潜在的应用。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02031.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02031.x>

JTV519 (K201) reduces sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} leak and improves diastolic function *in vitro* in murine and human non-failing myocardium

JTV519(K201)能体外减少小鼠和人非衰竭心肌肌质网的钙渗漏和改善心脏舒张功能

M Sacherer¹, S Sedej^{1,5}, P Wakula^{1,5}, M Wallner¹, MA Vos³, J Kockskämper⁴, P Stiegler², M Sereinigg², D von Lewinski¹, G Antoons¹, BM Pieske^{1,5}, FR Heinzel^{1,5} on behalf of CONTICA investigators

¹Division of Cardiology, Medical University of Graz, Graz, Austria, ²Department of Surgery, Division of Transplantation Surgery, Medical University of Graz, Graz, Austria, ³Department of Medical Physiology, Division Heart & Lungs, UMC Utrecht, the Netherlands, ⁴Institute for Pharmacology and Clinical Pharmacy, Philipps University Marburg, Germany, and ⁵Ludwig Boltzmann Institute for Translational Heart Failure Research, Graz, Austria

背景和目的：肌质网(SR)上ryanodine受体(RyR2s)的钙渗漏可造成心肌细胞功能障碍。RyR2钙渗漏与RyR2的磷酸化相关。在这些条件下，JTV519 (K201，一种1，4-苯并硫氮杂卓衍生物和多通道阻断剂)能稳定RyR2s和降低SR钙渗漏。本文研究旨在了解JTV519能否稳定小鼠和非衰竭人心肌的RyR2s而不升高RyR2的磷酸化水平，并探讨其作用机制。

实验方法：在鼠心肌细胞中以哇巴因(ouabain)诱导SR钙渗漏。在应用或不应用JTV519 (1 $\mu\text{mol/L}$)的条件下量化 $[\text{Ca}^{2+}]$ 瞬变、SR钙荷载和RyR2介导的钙渗漏(放电/波)。以KN-93和Western blot法评估钙/钙调蛋白依赖性激酶II(CaMKII)的作用(RyR2-Ser²⁸¹⁴磷酸化)。观察JTV519对非衰竭人心室小梁中收缩力的作用。

关键结果：哇巴因能以不依赖于CaMKII和RyR-Ser²⁸¹⁴磷酸化的方式提高收缩和舒张期的 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 、SR $[\text{Ca}^{2+}]$ 和SR钙渗漏(钙火花(SparkF)和钙波频率)。JTV519能减少SparkF但也能减少SR钙荷载。在匹配的SR $[\text{Ca}^{2+}]$ 时，钙渗漏被JTV519显著减少，但它对钙释放分数或钙波传播速度没有作用。在人肌肉中，JTV519在基线水平有负性变力作用，但可被哇巴因诱导力显著增强，并能缩小其对舒张功能的有害作用。

结论与启示：在Ser²⁸¹⁴无RyR2磷酸化升高的条件下，JTV519能通过在舒张期 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 时特异性调节RyR2开放而有效减少SR钙渗漏，从而将JTV519的潜在应用扩大至急性细胞钙荷载的条件。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01995.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01995.x>

Contractile, but not endothelial, dysfunction in early inflammatory arthritis: a possible role for matrix metalloproteinase-9

早期炎症性关节炎中的收缩（但不是内皮）功能障碍：基质金属蛋白酶-9的一个可能的作用

SL Reynolds¹, AS Williams², H Williams³, S Smale², HJ Stephenson¹, N Amos², SJ George³, VB O'Donnell⁴ and D Lang¹

¹Wales Heart Research Institute, School of Medicine, Cardiff University, Heath Park Campus, Cardiff, UK, ²Department of Rheumatology, School of Medicine, Cardiff University, Heath Park Campus, Cardiff, UK, ³Bristol Heart Institute, School of Clinical Sciences, University of Bristol, Bristol Royal Infirmary, Upper Maudlin St, Bristol, UK, and ⁴Department of Infection, Immunity & Biochemistry, School of Medicine, Cardiff University, Heath Park Campus, Cardiff, UK

背景和目的：类风湿性关节炎(RA)患者中过多的发病率/死亡率与心血管疾病发生率上升相关。本“概念验证”研究在小鼠胶原诱导性关节炎(mCIA)模型中描述了血管功能的特点，mCIA模型是病理过程评定和新疗法评估的标杆选择。

实验方法：本研究应用处于关节炎发展的极早期阶段的（和适当的无给药史（非免疫化）年龄匹配对照）小鼠。利用尾套管体积描记法(tail cuff plethysmography)测量血压。以等长张力肌动描记法研究离体主动脉环的血管功能。定量测定血浆中的一氧化氮代谢物(NO_x)、MMP-9蛋白和IL-1β水平，以及主动脉匀浆中的MMP-9蛋白。

关键结果：关节炎中受损的血管收缩反应不受NOS（内皮/神经元和诱导型）或COX活性体外抑制的影响。内皮依赖性和非依赖性舒张、血浆NO_x和血压未受关节炎影响。在关节炎中，血浆和主动脉匀浆MMP-9蛋白水平显著升高。无给药史对照组动物的主动脉组织以外源性MMP-9培养损害了随后的收缩反应，反映了关节炎中观察到的结果。可以排除IL-1β对延续收缩障碍和提高主动脉MMP-9有作用。

结论与启示：这些资料首次在没有明显的内皮功能障碍或一氧化氮生成增加的情况下，确定了早期关节炎和收缩障碍之间存在的关系和MMP-9的潜在作用。就此而言，MMP-9可能是对类风湿性关节炎患者进行早期干预以降低心血管疾病风险的重要靶点。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01988.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01988.x>

Bronchoprotection in conscious guinea pigs by budesonide and the NO-donating analogue, TPI 1020, alone and combined with tiotropium or formoterol

布地奈德和一氧化氮供体型类似物TPI 1020单独或者与噻托溴铵或福莫特罗联合应用时对清醒豚鼠的支气管保护作用

DL Turner¹, N Ferrari², WR Ford¹, EJ Kidd¹, B Nevin¹, L Paquet¹, P Renzi² and KJ Broadley¹

¹*Division of Pharmacology, Welsh School of Pharmacy, Cardiff University, Cathays Park Campus, Cardiff, Wales, UK, and* ²*Topigen Pharmaceuticals Inc, Montreal, QC, Canada*

背景和目的：吸入型糖皮质激素、抗胆碱能药和 β_2 -肾上腺素受体激动剂常常被联合用于治疗慢性呼吸道疾病。本研究的目的是考查糖皮质激素布地奈德和新型一氧化氮供体衍生物TPI 1020对组胺和乙酰甲胆碱诱导的支气管收缩的作用，研究其能否增强 β_2 -肾上腺素受体激动剂福莫特罗或毒蕈碱拮抗剂噻托溴铵在清醒豚鼠中的作用。

实验方法：给Dunkin-Hartley豚鼠应用吸入型组胺(3 mM)或乙酰甲胆碱(1.5 mM)，以布地奈德、TPI 1020、噻托溴铵或福莫特罗单独或联合给药——在此之前和15或75分钟之后测定特异性气道传导率(specific airway conductance; sG_{aw})。

关键结果：福莫特罗(0.7–10 μ M)和布地奈德(0.11–0.7 mM)对组胺诱导的支气管收缩和噻托溴铵(2–20 μ M)对乙酰甲胆碱诱导的支气管收缩的抑制率分别是 $70.8 \pm 16.6\%$ 、 $34.9 \pm 4.4\%$ 和 $85.1 \pm 14.3\%$ 。福莫特罗(2.5 μ M)或噻托溴铵(2 μ M)单独应用能发挥较小而不显著的支气管保护作用。然而，当其与单独应用无显著作用的TPI 1020(0.11 mM)联合应用时，就能显著抑制支气管收缩（分别抑制 $45.7 \pm 12.2\%$ 和 $79.7 \pm 21.4\%$ ）。布地奈德(0.11 mM)联合噻托溴铵(2 μ M)时也能显著抑制乙酰甲胆碱诱导的支气管收缩($36.5 \pm 13.0\%$)，而它们单独应用时是没有作用的；但是它们不能增强福莫特罗对组胺的作用。一氧化氮清除剂CPTIO能阻止SNAP和TPI 1020的支气管保护作用。

结论与启示：TPI 1020能增强福莫特罗和噻托溴铵的支气管保护作用。布地奈德也能增强噻托溴铵——但不能增强福莫特罗——的作用。因此TPI 1020联合应用长效型 β_2 -肾上腺素受体激动剂或毒蕈碱受体拮抗剂或许是对慢性呼吸道疾病的更有效治疗方式。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02016.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02016.x>

Dominance of flow-mediated constriction over flow-mediated dilatation in the rat carotid artery

血流介导性大鼠颈动脉收缩远多于血流介导的扩张

John Craig and William Martin

College of Medical, Veterinary and Life Sciences, West Medical Building, University of Glasgow, Glasgow, UK

背景和目的：血流产生的剪应力通常能诱发全身性血管扩张，但在脑循环中却是诱发收缩。本研究旨在确定血流对大鼠将血液传递给大脑的导管动脉——即颈动脉——的作用。

实验方法：将颈动脉切段安放于压力肌动描记器上，加压至100 mmHg。然后利用视频尺寸分析仪测量恒定压力下血管直径随血流（0.5–10 mL/min，2–10分钟）发生的变化。

关键结果：诱导张力后，血流启动诱发了瞬态扩张，然后出现了强大的收缩，一直持续到血流终止。内皮剥脱或者吲哚美辛、N^G-硝基-L-精氨酸甲酯或联合应用蜂毒明肽和TRAM-34处理，表明初始血液介导的血管扩张源自内皮源性一氧化氮和内皮源性超极化因子(EDHF)的联合作用。血流介导的收缩随着流速加大和血流时间增加而加大幅度，这种收缩也呈内皮依赖性，但不受过氧化物歧化酶、BQ-123、吲哚美辛、HET0016或甘珀酸处理的影响。因此血流介导的收缩可能与超氧阴离子、内皮素-1（COX产物）、20-HETE或间隙连接通讯(gap-junctional communication)无关。

结论与启示：虽然我们观察到大鼠颈动脉有微弱的瞬时血流介导的血管扩张，但主要的血流反应是强大而持续的血管收缩。这种血流介导的颈动脉收缩能否作为一种额外机制调节大脑血流还有待研究。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02006.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02006.x>

Effects of milnacipran, a 5-HT and noradrenaline reuptake inhibitor, on C-fibre-evoked field potentials in spinal long-term potentiation and neuropathic pain

5-HT和去甲肾上腺素再摄取抑制剂——米那普仑(milnacipran)——对脊髓长时程强化和神经痛中C纤维诱导场电位的作用

S Ohnami^{1,2}, A Kato², K Ogawa², S Shinohara², H Ono¹ and M Tanabe³

¹Laboratory of CNS Pharmacology, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Nagoya City University, Nagoya, Japan, ²Pain & Neurology, Medicinal Research Laboratories, Shionogi & Co., Ltd., Osaka, Japan, and ³Laboratory of Pharmacology, School of Pharmacy, Kitasato University, Tokyo, Japan

背景和目的：5-HT和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRIs)对脊髓中痛觉感受突触传递的作用鲜为人知。本研究在一个神经痛模型中考查了一种SNRI，即米那普仑(milnacipran)，对脊髓长时程强化(LTP)和场电位的作用；LTP被认为是超敏反应的突触机制。

实验方法：记录麻醉的成年大鼠脊髓背角中坐骨神经纤维电刺激引起的C纤维诱导性场电位，通过对坐骨神经纤维进行高频刺激诱导LTP。以L5脊神经结扎并切断制造一个大鼠神经痛模型。

关键结果：在无给药史的动物确立C纤维诱导场电位的LTP之后，脊髓应用米那普仑对C纤维诱导的场电位产生了长时间的刺激作用。在神经痛模型中，脊髓应用米那普仑明显地减少了C纤维诱导的基础场电位。米那普仑的这些抑制作用可被脊髓应用的美西麦角(methysergide；5-HT_{1/2}受体拮抗剂)和育亨宾或咪唑克生(二者均为 α_2 -肾上腺素受体拮抗剂)阻断。然而，无给药史动物中脊髓应用的米那普仑未影响C纤维诱导的场电位和脊髓LTP的诱导。

结论与启示：在确立脊髓LTP之后和在神经痛模型中，米那普仑能通过激活脊髓5-羟色胺能和去甲肾上腺素能系统而抑制脊髓背角中C纤维介导的痛觉突触传递。米那普仑对C纤维介导传递的条件依赖性抑制作用可能为SNRIs在慢性疼痛中的镇痛机制提供了新证据。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02007.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02007.x>

Epithelium-dependent modulation of responsiveness of airways from caveolin-1 knockout mice is mediated through cyclooxygenase-2 and 5-lipoxygenase

通过环氧合酶-2和5-脂氧合酶介导Caveolin-1基因敲除小鼠的气道反应性内皮依赖性调节

Pawan Sharma¹⁻³, Min H Ryu^{1,3}, Sujata Basu^{1,3}, Sarah A Maltby¹⁻³, Behzad Yeganeh^{1,3}, Mark M Mutawe^{1,3}, Richard W Mitchell^{1,3} and Andrew J Halayko¹⁻⁶

¹Department of Physiology, University of Manitoba, Winnipeg, MB, Canada, ²CIHR National Training Program in Allergy and Asthma, University of Manitoba, Winnipeg, MB, Canada, ³Biology of Breathing Group Manitoba Institute of Child Health, Winnipeg, MB, Canada, ⁴Department of Pediatrics and Child Health, University of Manitoba, Winnipeg, MB, Canada, ⁵Section of Respiratory Disease, University of Manitoba, Winnipeg, MB, Canada, and ⁶Department of Internal Medicine, University of Manitoba, Winnipeg, MB, Canada

背景和目的：Caveolin-1 (Cav-1)的急性沉默能调节受体介导的气道平滑肌收缩。此外，环氧合酶-2(COX-2)和5-脂氧合酶(5-LO)源性前列腺素和白三烯的生物合成能影响平滑肌的反应性。COX-2的半衰期能通过Cav-1的相关性而延长。我们认为，Cav-1缺失能调节COX-2的水平，反过来，当花生四烯酸信号受到COX-2抑制的干扰时又能调节气管收缩。

实验方法：我们利用Cav-1基因敲除(KO)和野生型小鼠(B6129SF2/J)的气管环，测定乙酰甲胆碱引起的等长收缩；用PCR技术、免疫印迹法和免疫组化技术监测相关蛋白的表达。

关键结果：Cav-1 KO小鼠和野生型小鼠的气管环显示了相似的反应，但是COX-2抑制剂吲哚美辛能增强Cav-1 KO小鼠气管环对乙酰甲胆碱产生的反应。能抑制COX-2和5-LO代谢物形成的磷酸酶A₂抑制剂——二十碳四烯酸——对野生型或Cav-1 KO的组织没有作用。吲哚美辛介导的高反应性可以被LTD₄受体拮抗剂（孟鲁司特）和5-LO抑制剂（齐留通）消除。吲哚美辛对乙酰甲胆碱引起的Cav-1 KO反应的强化作用可被上皮剥落阻断。免疫沉淀反应表明，COX-2能结合野生型小鼠肺内的Cav-1。通过免疫印迹和qPCR技术显示了Cav-1 KO气管中COX-2和5-LO（但不是COX-1）蛋白水平的升高，去除上皮可防止该作用。

结论与启示：实验中观察到的吲哚美辛诱导Cav-1 KO气管过度收缩性与COX-2和5-LO的表达增多相关，这很可能会增强COX-2被抑制时的花生四烯酸转移和促收缩性白三烯的生成。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02014.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02014.x>

Blockade of adipocyte differentiation by cordycepin

蛹虫草菌素能阻断脂肪细胞的分化

Shuheï Takahashi¹, Minori Tamai¹, Shotaro Nakajima¹, Hironori Kato¹, Hisashi Johno¹, Tomoyuki Nakamura² and Masanori Kitamura¹

¹Department of Molecular Signaling, Interdisciplinary Graduate School of Medicine and Engineering, University of Yamanashi, Chuo, Yamanashi, Japan, and ²Applied Fungi Institute, IBI Corporation, Nirasaki, Yamanashi, Japan

背景和目的：蛹虫草(*Cordyceps militaris*)有抑制前脂肪细胞分化的潜力。然而，蛹虫草提取物中的活性实体及其作用机制尚不为人知。因此本研究旨在考查蛹虫草成分——蛹虫草菌素(3'-脱氧腺苷)——能否及如何抑制脂肪生成。

实验方法：用胰岛素、地塞米松和IBMX在原代培养中诱导3T3-L1前脂肪细胞和前脂肪细胞的分化，并以此作为体外脂肪生成模型。研究蛹虫草菌素对脂肪生成的作用，重点观察CCAAT/增强子结合蛋白 β (C/EBP β)和PPAR γ 的调节。

关键结果：蛹虫草菌素能抑制前脂肪细胞分化时出现的脂质积聚和脂肪生成标记物诱导，也能阻断前脂肪细胞标记物的下调。这种抗脂肪生成作用有可逆性，是腺苷转运体(但不是A₁、A₂或A₃腺苷受体)介导的。蛹虫草菌素的这种作用不能被其他腺苷相关物质包括ATP、ADP和腺苷酸等复制。蛹虫草菌素能抑制脂肪生成C/EBP β -PPAR γ 通路的早期诱导。通过PKB (Akt)抑制和AMP激酶激活而阻断mTORC1被确定为蛹虫草菌素靶向的关键性上游事件。除了其对脂肪生成的负面作用，蛹虫草菌素也能抑制成熟脂肪细胞中的脂质积聚。

结论与启示：这些结果表明，蛹虫草菌素的抗脂肪生成作用是通过其在mTORC1-C/EBP β -PPAR γ 通路中的介入而出现的。蛹虫草菌素通过阻断脂肪生成和脂质积聚可能有效治疗肥胖和肥胖相关疾病的潜力。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02005.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02005.x>

Mechanism and molecular basis for the sodium channel subtype specificity of μ -conopeptide CnIIIC

芋螺多肽(conopeptide)CnIIIC钠通道亚型特异性的作用机制和分子基础

René Markgraf¹, Enrico Leipold¹, Jana Schirmeyer¹, Marianne Paolini-Bertrand², Oliver Hartley² and Stefan H Heinemann¹

¹Center for Molecular Biomedicine, Department of Biophysics, Friedrich Schiller University of Jena & Jena University Hospital, Jena, Germany, and ²Department of Structural Biology and Bioinformatics, University of Geneva, Geneva, Switzerland

背景和目的：电压门控钠通道(Na_v 通道)是动作电位生成和传播的主要参与者,选择性阻断这些通道是临床有效抑制电活性的潜在策略。芋螺(*Conus consors*)的芋螺毒素 μ -CnIIIC能通过特异性阻断骨骼肌($\text{Na}_v1.4$) Na_v 通道抑制啮齿类动物的肌肉松弛活性。

实验方法：观察 μ -CnIIIC对人 Na_v 通道的活性,鉴定其抑制机制和通道特异性的分子基础。

关键结果：与大鼠旁系同源一样,人 $\text{Na}_v1.4$ 和 $\text{Na}_v1.2$ 也能被 μ -CnIIIC强效阻断, $\text{Na}_v1.7$ 的敏感性为中度, $\text{Na}_v1.5$ 和 $\text{Na}_v1.8$ 不敏感。半通道嵌合体表明 $\text{Na}_v1.8$ 不敏感性的决定因素一定存在于通道的第一和第二部分内,而 $\text{Na}_v1.5$ 的决定因素只限于第I和第II区。此外,第I区孔隙环影响整个阻断因有亚型特异性的主要决定因素。第II区孔隙环仅影响毒素结合和离散的动力学。 μ -CnIIIC对 $\text{Na}_v1.4$ 的阻断实际上是可逆的,但是留下有大约5%的残余电流,反映出这是一种“泄漏”的阻断,因此钠离子在一定程度上仍然能通过 μ -CnIIIC占有的 $\text{Na}_v1.4$ 。河豚毒素(TTX)不包括在这个结合位点,但是在孔隙内能被 μ -CnIIIC捕捉到。

结论与启示： μ -CnIIIC是强效而持续的人类骨骼肌 $\text{Na}_v1.4$ 阻断剂,不影响心脏 $\text{Na}_v1.5$ 的活性,这是非常有意义结论。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02004.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02004.x>

Honokiol promotes non-rapid eye movement sleep via the benzodiazepine site of the GABA_A receptor in mice

和厚朴酚能经小鼠GABA_A受体的苯二氮卓类位点促进非快速眼动睡眠

Wei-Min Qu^{1,2}, Xiao-Fang Yue^{1,3}, Yu Sun¹, Kun Fan^{1,4}, Chang-Rui Chen¹, Yi-Ping Hou⁴, Yoshihiro Urade⁵ and Zhi-Li Huang^{1,2,3}

¹Department of Pharmacology, Shanghai Medical College of Fudan University, Shanghai, China, ²Institutes of Brain Science, Shanghai Medical College of Fudan University, Shanghai, China, ³State Key Laboratory of Medical Neurobiology, Shanghai Medical College of Fudan University, Shanghai, China, ⁴Department of Neuroscience, Anatomy, Histology and Embryology, School of Basic Medical Sciences, Lanzhou University, Lanzhou, China, and ⁵Department of Molecular Behavioral Biology, Osaka Bioscience Institute, Suita, Osaka, Japan

背景和目的：中草药厚朴煎煮后会产生和厚朴酚，可用于治疗多种精神疾病，包括抑郁症。抑郁症通常伴随睡眠失调和睡眠障碍，这些睡眠问题可能是抑郁症的主要危险因素。在此我们评估了和厚朴酚的睡意产生作用及其相关作用机制。

实验方法：晚上8点给小鼠腹腔内应用和厚朴酚。在和厚朴酚应用前的15分钟，给小鼠腹腔内应用GABA_A受体苯二氮卓类位点的拮抗剂——氟马西尼(Flumazenil)。通过脑电图(EEG)、肌动电流图(EMG)、c-Fos表达和体外电生理学测定和厚朴酚的作用。

关键结果：和厚朴酚(10和20 mg/kg)能显著缩短睡眠潜伏期至非快速眼动(non-REM, NREM)睡眠的时间，增加NREM睡眠量。和厚朴酚能提高从觉醒到NREM睡眠的状态转移次数，从而提高从NREM睡眠到觉醒的状态转移次数。然而，和厚朴酚对REM睡眠或对NREM和REM睡眠的EEG功率密度都没有作用。免疫印迹分析表明，和厚朴酚能提高腹外侧视前区(VLPO)神经元中的c-Fos表达；以脑片进行的全细胞膜片钳分析表明，其能刺激VLPO中的促睡眠神经元。氟马西尼预处理能消除和厚朴酚的睡意产生作用和对VLPO神经元的激活。

结论与启示：和厚朴酚通过调节GABA_A受体的苯二氮卓类位点能促进NREM睡眠，表明其对于治疗失眠，尤其是对于有入睡困难经历的患者更有潜在的应用价值。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02010.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02010.x>

Role of action potential configuration and the contribution of Ca^{2+} and K^{+} currents to isoprenaline-induced changes in canine ventricular cells

动作电位构象和钙、钾电流对异丙肾上腺素诱导犬心室肌细胞变化的作用

N Szentandrassy¹, V Farkas², L Bárándi¹, B Hegyi¹, F Ruzsnavszky¹, B Horváth¹, T Bányász¹, J Magyar¹, I Márton² and PP Nánási¹

¹Department of Physiology, University of Debrecen, Debrecen, Hungary, and ²Department of Dentistry, University of Debrecen, Debrecen, Hungary

背景和目的：虽然众所周知异丙肾上腺素(ISO)能激活哺乳动物心肌中的多种离子电流，但是动作电位形态在ISO诱导的离子电流变化中的作用仍鲜为人知。因此，我们利用各种跨壁位置(transmural locations)的犬离体心室肌细胞，以频率依赖性方式研究和比较了ISO对动作电位构象、L型钙电流(I_{Ca})、缓慢延迟整流钾电流(I_{Ks})和快速延迟整流钾电流(I_{Kr})的作用。

实验方法：以传统的微电极记录动作电位；用传统和动作电位电压钳技术测定离子电流。

关键结果：在显示有尖峰-穹窿动作电位构象的肌细胞中（心外膜和中层肌细胞），ISO引起了可逆的动作电位进程缩短，同时伴随着稳定水平的升高。心内膜细胞和4-氨基吡啶预处理肌细胞中未见ISO诱导的动作电位缩短。应用 I_{Kr} 阻断剂E-4031不能修饰ISO的作用，但在应用 I_{Ks} 阻断剂HMR-1556的条件下动作电位时程可被ISO延长。动作电位缩短和稳定水平升高都能被 I_{Ca} 阻断剂尼索地平(nisoldipine)预处理预防。动作电位电压钳实验显示了一个显著的缓慢失活 I_{Ca} ，然后出现了 I_{Ks} 升高，两种电流都随着周期长度的增加而升高。

结论与启示：ISO在犬心室细胞中的作用极大地依赖于动作电位构象，ISO诱导的 I_{Ks} （但不是 I_{Kr} ）激活可能是实验中观察到的动作电位缩短的原因。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02015.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02015.x>

Toll-like receptor 4 knockout protects against anthrax lethal toxin-induced cardiac contractile dysfunction: role of autophagy

Toll样受体4敲除可预防炭疽致死毒素诱导的心肌收缩功能障碍： 自体吞噬的作用

Machender R Kandadi¹, Arthur E Frankel² and Jun Ren¹

¹Center for Cardiovascular Research and Alternative Medicine, University of Wyoming, College of Health Sciences, Laramie, WY, USA, and ²Cancer Research Institute of Scott & White Memorial Hospital, Temple, TX, USA

背景和目的：我们知道炭疽致死毒素(LeTx)可导致循环性休克和死亡，但其潜在机制尚未被清楚阐述。本研究的目的是评估Toll样受体4(TLR4)在炭疽致死毒素诱导的心肌收缩功能障碍中的作用。

实验方法：以致死毒素(2 µg/g，腹腔注射)激发野生型(WT)和TLR4敲除型(TLR^{-/-})小鼠，18小时后利用超声心动图和边缘检测评估心脏功能。用小干扰RNA(siRNA)敲低H9C2成肌细胞中的TLR4受体或class III PI3K。利用GFP-LC3斑点评估自噬体形成。进行Western blot分析，评估自体吞噬(LC3、Becline-1、Agt5和Agt7)和内质网应激(BiP、eIF2α和钙网蛋白)。

关键结果：在WT小鼠中，致死毒素暴露诱导了心肌收缩功能障碍——从缩短分数、缩短峰值、最大缩短/再缩短速度、延长的再缩短时程和细胞内钙紊乱可以证明这一点。这些作用在TLR4敲除小鼠中被显著降低或完全消失。此外，致死毒素在没有内质网应激变化的情况下诱发了自体吞噬。利用siRNA(但不是自体吞噬抑制剂3-甲基腺嘌呤)敲低TLR4或class III PI3K激酶能显著减少或抑制致死毒素诱导的H9C2细胞的自体吞噬。

结论与启示：本研究的结果表明，TLR4对于介导炭疽诱导的致死性心肌毒性有关键作用，而炭疽可能是通过自体吞噬的诱导而诱导致死性心肌毒性的。这些发现表明可负性调节TLR4信号和自体吞噬的化合物可以被用来治疗炭疽感染导致的心血管并发症。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02040.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02040.x>

Lack of effect of chronic pre-treatment with the FAAH inhibitor URB597 on inflammatory pain behaviour: evidence for plastic changes in the endocannabinoid system

FAAH抑制剂URB597慢性预处理对炎症性疼痛行为没有作用：内源性大麻素系统可塑性变化的证据

Bright N Okine¹, Leonie M Norris^{1,2}, Stephen Woodhams¹, James Burston^{1,3}, Annie Patel¹, Stephen PH Alexander¹, David A Barrett², David A Kendall¹, Andrew J Bennett¹ and Victoria Chapman^{1,3}

¹School of Biomedical Sciences, University of Nottingham, Queen's Medical Centre, Nottingham, UK, ²Centre for Analytical Bioscience, School of Pharmacy, University of Nottingham, Nottingham, UK, and ³Arthritis Research UK Pain Centre, School of Biomedical Sciences, University of Nottingham, Nottingham, UK

背景和目的：以脂肪酸酰胺水解酶(FAAH)抑制剂提高内源性大麻素类的水平，这是疼痛研究中一个主要的焦点，旨在寻求一个没有大麻素类受体介导性副作用的更为安全的方法。因此本研究旨在确定以药理学方法持续抑制FAAH对炎症性疼痛行为的作用，并确定药理学抑制FAAH是否与FAAH的基因缺失对疼痛行为的作用同样有效。

实验方法：确定大鼠以选择性FAAH抑制剂URB597（腹腔注射，0.3 mg/kg）单次给药和4天多次给药预处理后，对角叉菜胶诱导的炎症性疼痛行为和促炎性基因诱导的作用。确定疼痛诱导和药物处理对脊髓中花生四烯酸乙醇胺(AEA)、棕榈酰乙醇胺(PEA)和油酰乙醇胺(OEA)水平的作用。

关键结果：URB597单次给药能显著减少炎症性痛觉过敏的发展（ $P < 0.001$ ，以赋形剂处理动物为对照），但多次给药无此作用。任何一种URB597处理方式都未改变后脚的AEA、PEA和OEA水平或角叉菜胶诱导的脚部水肿。URB597单次给药使脊髓中AEA、PEA和OEA水平的上升幅度大于多次给药。URB597单次和多次给药都能降低脊髓中的免疫反应性N-酰基磷脂酰乙醇胺磷脂酶D(NAPE-PLD)水平，减少角叉菜胶导致的脊髓促炎基因诱导。

结论与启示：内源性大麻素系统发生的变化可能与本炎症性疼痛模型中低剂量URB597应用后的镇痛作用减弱有关。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02028.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02028.x>

Protective effects of peroxisome proliferator-activated receptor agonists on human podocytes: proposed mechanisms of action

过氧化物酶体增植物激活受体激动剂对人足状突细胞的保护作用： 作用机制研究

Gianluca Miglio¹, Arianna Carolina Rosa¹, Lorenza Rattazzi¹, Cristina Grange²,
Giovanni Camussi² and Roberto Fantozzi¹

¹*Dipartimento di Scienza e Tecnologia del Farmaco, Università degli Studi di Torino, Turin, Italy, and* ²*Dipartimento di Medicina Interna and Molecular Biotechnology Center, Università degli Studi di Torino, Turin, Italy*

背景和目的：过氧化物酶体增植物激活受体(PPAR)激动剂有抗蛋白尿的作用。然而，这些药物的肾脏保护作用仍未被完全理解。本研究旨在考查吉非罗齐(gemfibrozil)、GW0742和匹格列酮是否能保护人足状突细胞免于营养剥夺(ND)诱导的细胞死亡，并研究作为细胞保护过程的线粒体生物发生所起的作用。

实验方法：对永生化人足状突细胞以PPAR激动剂预处理，在正常氧、低氧或有丙酮酸应用的条件下暴露于ND(5小时)。在ND暴露和恢复期(24小时)结束时测定细胞死亡率。测定线粒体质量、细胞色素c氧化酶(COX)亚基1和4，作为线粒体细胞含量的标记物，以膜电位为线粒体功能的指数。研究线粒体生物发生的关键调节因子——PGC-1 α 、NRF1和Tfam的表达。

关键结果：吉非罗齐、GW0742或匹格列酮预处理都能显著减少ND诱导的细胞损失、坏死和凋亡。这些作用可因缺氧而减轻，而能被丙酮酸增强。这些药物预处理能显著增加线粒体细胞含量，但不影响线粒体功能。在这几种药物的实验中，匹格列酮的作用显著大于吉非罗齐或GW0742。

结论与启示：吉非罗齐、GW0742和匹格列酮对人足状突细胞有直接的保护作用。线粒体生物发生是对PPAR激动剂与其细胞保护活性相关的一个细胞反应。临床证据表明PPAR激动剂是肾小球疾病的病程缓解药物，这些结果为此提供了作用机制的支持。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02026.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02026.x>

Function and expression of the proton-coupled amino acid transporter PAT1 along the rat gastrointestinal tract: implications for intestinal absorption of gaboxadol

大鼠胃肠道质子偶合氨基酸转运体PAT1的功能和表达：对加波沙朵 (gaboxadol)肠道吸收的启示

ML Broberg¹, R Holm², H Tønsberg^{1,2}, S Frølund¹, KB Ewon^{1,2}, AL Nielsen^{1,2}, B Brodin¹, A Jensen¹, MA Kall³, KV Christensen⁴ and CU Nielsen¹

¹Department of Pharmacy, Faculty of Health and Medical Sciences, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark,

²Department of Preformulation, H. Lundbeck A/S, Copenhagen, Denmark, ³Department of Early Development Pharmacokinetics, H. Lundbeck A/S, Copenhagen, Denmark, and ⁴Department of Neurodegeneration 2, H. Lundbeck A/S, Copenhagen, Denmark

背景和目的：经膜转运体的肠道吸收可决定药物化合物的药代动力学。有猜想认为，通过质子偶合氨基酸转运体rPAT1 (*rSlc36a1*基因编码)，大鼠会出现对加波沙朵 (gaboxadol；4，5，6，7-四氢异恶唑并[5，4-c]吡啶-3-醇) 的口服吸收。因此本研究旨在阐述从Sprague-Dawley大鼠各种肠道片段中吸收加波沙朵时，rPAT1发挥的体内作用。

实验方法：将加波沙朵应用于四段不同肠道片段后观察其吸收情况。运用定量实时PCR技术测定*rSlc36a1* mRNA的肠道表达。此外还研究了表达hPAT1的非洲爪蟾卵母细胞、Caco-2细胞单层和大鼠肠道切段中hPAT1-/rPAT1介导的加波沙朵或L-脯氨酸转运。

关键结果：加波沙朵应用于胃、十二指肠和空肠后，其吸收分数较高(81.3–91.3%)，但应用于结肠后较低(4.2%)。加波沙朵的药代动力学可被L-色氨酸(hPAT1抑制剂)和L-脯氨酸(hPAT1底物)的联合应用修改。肠道切段中体外载体介导的L-脯氨酸摄取速率以空肠中部最高，结肠最低。体外摄取和体内吸收与大鼠肠道的*rSlc36a1* mRNA表达相关。

结论与启示：上述结果表明，PAT1能介导加波沙朵的肠道吸收，因而可决定其口服生物利用度。这对PAT1的体内作用有启示意义，可能影响PAT1底物的药物剂型设计。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02030.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02030.x>

Differential effects of clinically used derivatives and metabolites of artemisinin in the activation of constitutive androstane receptor isoforms

临床应用的青蒿素衍生物和代谢物在结构性雄烷受体异构体激活中的不同作用

O Burk¹, R Piedade^{1,2}, L Ghebregiorghis³, JT Fait¹, AK Nussler^{4,5}, JP Gil⁶, B Windshügel⁷ and M Schwab^{1,8}

¹Dr. Margarete Fischer-Bosch-Institute of Clinical Pharmacology, Stuttgart and University of Tübingen, Tübingen, Germany, ²Institute of Biotechnology and Bioengineering, Centre of Molecular and Structural Biomedicine, University of Algarve, Faro, Portugal, ³Institute of Technical Biochemistry, University of Stuttgart, Stuttgart, Germany, ⁴Universitätsmedizin Berlin, Department of Surgery, Charité, Campus-Virchow-Clinic, Berlin, Germany, ⁵Department of Traumatology, University of Tübingen, Tübingen, Germany, ⁶Department of Physiology and Pharmacology, Section of Pharmacogenetics, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden, ⁷Center for Bioinformatics, University of Hamburg, Germany, and ⁸Department of Clinical Pharmacology, Institute of Experimental and Clinical Pharmacology and Toxicology, University Hospital, Tübingen, Germany

背景和目的：抗疟疾药物的广泛耐药性使我们不得不使用在药代动力学上药物间相互作用风险更高的联合疗法。在此，我们考查了抗疟疾药物通过配体结合激活结构性雄烷受体(CAR)诱导药物代谢的能力。

实验方法：运用细胞和体外CAR-辅激活因子相互作用试验，结合电脑模拟分子对接法，对选取的21种抗疟药和11种主要代谢物针对与CAR异构体的结合进行筛查。对被确定的配体通过细胞试验进一步进行鉴定，利用原代人肝细胞阐述基因表达的诱导。

关键结果：仅有两种青蒿素衍生物——即蒿乙醚(arteether)和蒿甲醚(artemether)，脱氧青蒿素和青蒿素本身能兴奋性结合主要的异构体——CAR1和CAR3，但蒿乙醚和蒿甲醚也是CAR2的反向激动剂。双氢青蒿素和青蒿琥酯有CAR1的弱反向激动剂作用。虽然蒿乙醚显示了最大的体外活性，但它在诱导肝细胞中肝CYP3A4基因表达时的活性低于青蒿素。

结论与启示：青蒿素衍生物和代谢物对CAR异构体和孕烷X受体(PXR)的活性有不同影响。这就否定了这些药物对CAR/PXR依赖性药物代谢诱导有共同作用的可能，进一步为青蒿素能在体内一致诱导细胞色素P450基因而蒿乙醚和蒿甲醚却不会诱导这些基因的事实作出了解释。所有这些药物都能被迅速代谢，但只有青蒿素是被转化为酶诱导代谢物。要更好地理解药代动力学方面发生药物间相互作用的可能性，就应该将青蒿素代谢物的特性纳入考虑之中。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02033.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02033.x>

Characteristics of ACh-induced hyperpolarization and relaxation in rabbit jugular vein

ACh诱导的兔颈静脉超极化和舒张的特点

Takeo Itoh¹, Takashi Maekawa^{1,2} and Yasushi Shibayama¹

¹Department of Pharmacology, Graduate School of Medical Sciences, Nagoya City University, Nagoya, Japan, and

²Division of Vascular Surgery, Department of Surgery, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

背景和目的：内皮源性一氧化氮和前列环素在ACh诱导性舒张中所起的作用和内皮细胞超极化所起的作用都已在动脉内得到充分鉴定。但是静脉内ACh诱导性舒张的潜在机制仍未被充分阐述。

实验方法：测定内皮完整和内皮剥落的兔颈静脉标本中ACh诱导的平滑肌细胞(SMC)的超极化和舒张。

关键结果：在内皮完整的制备中，ACh($\leq 10^{-8}$ M)微弱地提高了内皮细胞中的细胞内钙离子浓度($[Ca^{2+}]_i$)，但未改变SMC的膜电位。然而，ACh(10^{-10} – 10^{-8} M)在PGF_{2 α} 诱导的收缩期间诱导了浓度依赖性舒张，而这种舒张作用可被一氧化氮合酶抑制剂N^o-硝基-L-粗氨酸阻断。ACh(10^{-8} – 10^{-6} M)能以浓度依赖性方式增强内皮细胞的 $[Ca^{2+}]_i$ ，诱导SMC超极化和舒张。SMC的这些反应在蜂毒明肽 [小电导钙激活钾(SK_{Ca}, K_{Ca2.3})通道阻断剂]、TRAM 34 [中电导钙激活钾(IK_{Ca}, K_{Ca3.1})通道阻断剂]和玛格斑蝎毒素[电压门控钾(K_V)通道亚家族K_{V1}阻断剂]联合应用时均可被阻断。

结论与启示：在兔颈静脉内，一氧化氮对ACh浓度非常低时(10^{-10} – 10^{-8} M)的内皮依赖性舒张有主要作用。在更高浓度时，ACh(10^{-8} – 3×10^{-6} M)能通过激活内皮细胞的IK_{Ca}、K_{V1}和(有可能的)SK_{Ca}通道而诱导SMC超极化，产生舒张作用。这些结果表明，ACh是通过激活两种内皮依赖性调节机制而调节兔颈静脉紧张的。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02038.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02038.x>