

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

Mitochondria in traumatic brain injury and mitochondrial-targeted multipotential therapeutic strategies

创伤性脑损伤中的线粒体和靶向线粒体的多潜能治疗策略

Gang Cheng¹, Rong-hua Kong², Lei-ming Zhang¹ and Jian-ning Zhang¹

¹Neurosurgical Department, PLA Navy General Hospital, Beijing, China, and ²The Outpatient Department, Affiliated to the Fourth Military Medical University, Xi'an, China

创伤性脑损伤(TBI)是一个世界性的重大健康和社会经济问题。它是一个复杂的病理过程，包括原发性损伤和以一系列生化级联反应为特征的继发性损伤。细胞损伤修复的较高能量需求与线粒体功能障碍引起的能量产生减少之间的不平衡性使细胞损伤更加严重。在细胞水平上，继发性有害级联的主要原因在于集中于线粒体内的细胞损伤。兴奋性毒性、钙超载、活性氧(ROS)、Bcl-2家族、caspases和凋亡诱导因子(AIF)是创伤性脑损伤后以线粒体为中心的细胞损伤中主要的参与因素。线粒体靶向疗法的一些临床前和临床试验结果显示其有良好的效果。靶向线粒体的多潜能治疗策略为创伤性脑损伤和其他急性脑损伤的成功治疗带来了新的希望。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02025.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02025.x>

Endothelin-1 and the kidney – beyond BP

内皮素-1与肾脏——内皮素-1与血压无关的作用

Neeraj Dhaun^{1,3}, David J Webb³ and David C Kluth^{1,2}

¹Department of Renal Medicine, Royal Infirmary of Edinburgh, Edinburgh, UK, and Centres for ²Inflammation Research and ³Cardiovascular Sciences, The Queen's Medical Research Institute, University of Edinburgh, Edinburgh, UK

内皮素-1(ET-1)自从在20多年前被发现以来，研究已发现其与许多病理和病理生理学过程相关。其在慢性肾病(CKD)的发展和进程中的作用已有许多论述，即使到现在也仍是被深入研究的一个领域。在现有的一些ET受体拮抗剂中，许多已被应用于CKD患者的临床试验并显示能降低血压和减少蛋白尿。然而，ET-1还有很多不依赖于血压的作用。值得注意同时也是与肾脏有关的一点是，ET-1在细胞增殖、足突状细胞功能障碍、炎症和纤维化中有显而易见的作用，可以这么说，ET-1的这些作用也许在CKD的进程中比其促高血压作用更显著。本综述将着眼于ET-1在肾病中的潜在作用，重点了解其不依赖于血压的作用。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02070.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02070.x>

Chymase inhibition as a pharmacological target: a role in inflammatory and functional gastrointestinal disorders?

以类糜蛋白酶(Chymase)抑制为药理学靶点：对炎症和功能性胃肠道疾病有作用吗？

S Heuston^{1,2} and NP Hyland^{1,2}

¹Department of Pharmacology and Therapeutics, University College Cork, Ireland, and ²Alimentary Pharmabiotic Centre, University College Cork, Ireland

类糜蛋白酶(Chymase)在心血管病理生理学中的作用已被广泛研究，其对血管紧张素II（血管重构的关键介质）的生成有广为人知的作用。然而，在最近几年，有研究者报告了类糜蛋白酶与多种炎症性疾病，包括胃肠(GI)疾病例如炎症性肠病(IBD)之间有相关性。迄今为止，这些研究（起码是关于IBD的研究）都是临床条件下的一些描述性文章；不过临床前研究表明类糜蛋白酶与肠道炎症的发病机制有关。阐述类糜蛋白酶在功能性肠病中所起作用的研究目前仍处于萌芽阶段，但这些研究认为类糜蛋白酶对促成这类疾病中观察到的某些表型变化——即提高上皮细胞通透性——似乎是有作用的。在这篇简短的综述中，我们总结了近年有关类糜蛋白酶病理生理学作用及其对胃肠道外部炎症和组织损伤的抑制作用的知识，讨论了其在胃肠疾病中的潜在作用。我们认为，类糜蛋白酶有可能是胃肠道的一个全新的治疗靶点，因此有必要对类糜蛋白酶抑制剂在GI疾病中的作用进行临床前研究。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02055.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02055.x>

P/Q-type calcium channel modulators

P/Q型钙通道调节剂

V Nimmrich and G Gross

Neuroscience Research, GPRD, Abbott, Ludwigshafen, Germany

P/Q型钙通道是能促进突触末端囊泡释放的高电压门控钙通道。许多神经系统疾病都与P/Q通道的功能不良有关，包括运动失调症、偏头痛和阿尔茨海默病。迄今为止已知的特异性P/Q型通道阻断剂仅有两种：它们都是源自漏斗网蜘蛛(*Agelenopsis aperta*)毒液——即 ω -漏斗网蛛毒素——的肽类。也有一些在P/Q通道有活性的其他肽类钙通道抑制剂，不过其选择性较小。许多低分子量的化合物能调节P/Q型电流，特征各不一样，也有一些表现出独特的双向调节模式。有趣的是，在临床应用中有一些治疗剂也显示有P/Q通道活性。因为所有P/Q型通道调节剂的选择性及其确切作用方式存在差异，所以解读临床和实验数据是一件很复杂的事，必须要全面理解其靶点特征。文献中关于作用强度的信息差异很大，这进一步增加了情况的复杂性，这些信息差异可能与采用不同的实验系统、实验条件或P/Q通道的剪接变异体有关。本综述旨在对影响P/Q型通道的现有化合物提供一个全面概述，力求有助于解释体外实验和动物模型的研究结果。本文也将通过当前有关治疗中所用非选择性药物的P/Q通道调节知识对一些临床观察结果作出解释。文章还将讨论P/Q通道选择性分子开发中的机遇和面临的挑战。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02069.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02069.x>

Can small non-peptide motilin agonists force a breakthrough as gastroprokinetic drugs?

能否取得以小分子非肽类胃动素受体激动剂为促胃动力药的突破？

Inge Depoortere

Translational Research Center for Gastrointestinal Disorders, Catholic University of Leuven, Leuven, Belgium

GSK962040是一种小分子选择性胃动素受体激动剂，目前正在针对胃排空延迟相关疾病的治疗学临床试验中被研究观察。在本期的《英国药理学期刊》(*British Journal of Pharmacology*)上，Broad等人首次发表了关于胃动素和GSK962040在人平滑肌条中区域依赖性收缩作用的报告。这两种化合物在低浓度时都能促进胆碱能介导的人胃窦肌条收缩，而高浓度时能诱导平滑肌收缩。该作用在胃底比较不明显，在结肠中几乎完全不存在。与胃动素反应逐渐缩小相比，GSK962040对胃窦中胆碱能反应的长效性增强作用从临床观点来看可能有重要的意义。Broad等人利用人体组织所采取的方法是一个经过验证能鉴定有治疗价值的胃动素受体激动剂的有效模型。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02046.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02046.x>

Regional- and agonist-dependent facilitation of human neurogastrointestinal functions by motilin receptor agonists

胃动素受体激动剂对人神经胃肠功能的区域性和激动剂依赖性促进作用

J Broad¹, S Mukherjee¹, M Samadi¹, JE Martin¹, GE Dukes² and GJ Sanger¹

¹Neurogastroenterology group, Blizard Institute, Barts & The London School of Medicine and Dentistry, Queen Mary University of London, London, UK, and ²Academic DPU, GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, NC, USA

背景和目的：胃排空延迟处理方式还存在很多不足之处。胃动素激动剂是潜在的治疗药，但对刺激肠神经功能方式的理解不够充分会影响到药物/剂量选择。但是极端的物种依赖性阻碍了解决手段的产生，因此作者开发了一些研究人胃肠神经肌肉活性和胃动素神经生物学的方法。

实验方法：利用环肌制备物和对内源性神经的电场刺激(EFS)，为人胃肠的不同区域（71位患者）开发神经肌肉研究标准。将其他组织混合，以备免疫组化分析。

关键结果：EFS可经胆碱能和氮能神经元诱导收缩和/或舒张反应，在结肠中还有额外的速激肽能活性；154分钟后，这些作用仍保持一致（如果保存过夜，时间会更长）。1–300 nM的胃动素和0.1–30 μ M的选择性胃动素激动剂GSK962040能在接头前作用，从而强烈促进胃窦的胆碱能收缩（对于胃动素， $E_{\max} \approx 1000\%$ ），胃底、十二指肠和回肠中的上升幅度较小；高浓度时能增强胃底和小肠中的基线肌肉张力。结肠中的作用非常小。在胃窦中，胃动素的胆碱能易化作用即使应用肽酶抑制剂也呈不规则消退，但GSK962040的易化作用有长效性。肌肉和肠肌丛中（主要在上消化道）已确定有胃动素受体免疫反应性，与神经元中的胆碱乙酰转移酶共表达。

结论与启示：胃动素和GSK962040能强烈促进胃窦中的胆碱能活性，只有胃底和小肠中的活性较低。胃动素的易化作用时间短暂，与移行性复合运动中的参与作用一致。GSK962040易化作用的长效性表明有不同的受体相互作用，也说明了其对临床评估的潜力。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02009.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02009.x>

Corticosteroid insensitivity is reversed by formoterol via phosphoinositide-3-kinase inhibition

福莫特罗可通过抑制磷脂酰肌醇-3激酶逆转皮质类固醇的不敏感性

C Rossios, Y To, G Osoata, M Ito, PJ Barnes and K Ito

Airway Disease Section, NHLI, Imperial College, London, UK

背景和目的：慢性阻塞性肺病(COPD)患者对皮质类固醇的反应性较差，这与氧化应激相关。本研究表明长效性 β_2 -激动剂福莫特罗(formoterol; FM)通过抑制磷脂酰肌醇-3激酶(PI3K)信号能逆转氧化应激条件下的皮质类固醇不敏感性。

实验方法：在过氧化氢(H_2O_2)处理的U937单核细胞系，或COPD或重度哮喘患者外周血单核细胞(PBMCs)中，确定皮质类固醇地塞米松(Dex)、布地奈德(Bud)和丙酸氟替卡松(FP)对TNF- α 诱导的白介素8释放反应性的 IC_{50} 值。

关键结果：重度哮喘和COPD患者的PBMCs对Dex的敏感性低于健康志愿者的PBMCs。FM (10^{-9} M)和沙美特罗(SM, 10^{-8} M)都能逆转重度哮喘中的Dex不敏感性，但只有FM能恢复COPD中的Dex敏感性。虽然 H_2O_2 暴露可降低U937细胞中的类固醇敏感性，但FM能恢复Bud和FP反应性，而SM的作用较弱。此外，FM（但不是SM）能部分抑制 H_2O_2 诱导的PI3K δ 依赖性(PKB)磷酸化。 H_2O_2 减少了U937细胞中SM诱导的cAMP生成，但未显著影响对FM的反应。 H_2O_2 对SM作用的降低可被PI3K抑制剂LY294002或PI3K δ 抑制剂预处理逆转。

结论与启示：FM能通过抑制PI3K δ 信号逆转氧化应激诱导的皮质类固醇不敏感性和减少 β_2 肾上腺素受体依赖性cAMP生成。在高氧化应激条件下（例如在COPD中），FM如果与皮质类固醇联合应用治疗呼吸道疾病，其效果将比SM更好。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01864.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01864.x>

Platelets increase survival of adenocarcinoma cells challenged with anticancer drugs: mechanisms and implications for chemoresistance

血小板能提高抗癌药激发的腺癌细胞存活率：化疗抵抗性的机制和启示

A Radziwon-Balicka¹, C Medina¹, L O'Driscoll¹, A Treumann², D Bazou¹,
I Inkielewicz-Stepniak³, A Radomski⁴, H Jow⁵ and MW Radomski¹

¹School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Trinity College Dublin, Ireland, ²NEPAF Proteome Analysis Facility, Newcastle University UK, ³Department of Medicinal Chemistry, Medical University of Gdansk, Poland, ⁴Coombe Women and Infants University Hospital Dublin, Ireland, and ⁵Institute of Ageing and Health at Newcastle University UK

背景和目的：癌细胞的生长没有反馈控制机制的限制，导致癌细胞存活率提高。癌症治疗通常因为没有化疗反应导致化疗抵抗性和肿瘤细胞持续存活而变得很复杂。本文旨在研究血小板在化疗诱导性癌细胞死亡和存活中的作用。

实验方法：在有或无血小板($1.5 \times 10^8/\text{mL}$)存在的条件下，对人腺癌细胞、结肠(Caco-2)和卵巢(59 M)细胞以5-氟尿嘧啶(1–300 $\mu\text{g}/\text{mL}$)或紫杉酚(1–200 $\mu\text{g}/\text{mL}$)培养1、24或72小时。培养后获得癌细胞，通过流式细胞仪、Western blotting、实时PCR、TaqMan基因表达分析检测(TaqMan® Gene Expression Assays)和蛋白组学等方法分析细胞存活/死亡率。

关键结果：人血小板能提高经两种标准抗癌药（5-氟尿嘧啶和紫杉酚）处理的结肠和卵巢腺癌细胞的存活率。有血小板时，癌细胞能上调抗凋亡基因和下调促凋亡基因，提高DNA合成时的细胞数量，减少静止期的数量，提高周期素、DNA修复蛋白和MAPKs的表达水平。血小板-Caco-2分泌蛋白质组分析显示有趋化因子RANTES、血小板反应素-1(thrombospondin-1)、TGF- β 和凝聚素(clusterin)的释放。最后，人重组RANTES和血小板反应素-1能提高紫杉酚激发的Caco-2细胞的存活率。

结论与启示：这些资料表明，血小板可提高腺癌细胞的存活率、细胞增殖和对标准抗癌药的化学抵抗性。调节癌细胞与血小板的相互作用可能是提高化疗疗效的新策略。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01991.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01991.x>

Distinct endothelial pathways underlie sexual dimorphism in vascular auto-regulation

不同的内皮通路是血管自动调节中性别二态性的基础

Melissa V Chan¹, Kristen J Bubb¹, Alastair Noyce¹, Inmaculada C Villar², Johan Duchene³, Adrian J Hobbs¹, Ramona S Scotland¹ and Amrita Ahluwalia¹

¹William Harvey Research Institute, Barts and The London Medical School, London, UK, ²University College London, London, and ³Max-Delbruck Institute, Berlin-Buch, Germany

背景和目的：绝经前女性的心血管病发生率低于同龄的男性，这表明男女间血管活性调节的机制和通路存在差异。在小动脉中，肌张力（腔内压力增加产生的收缩）是血管阻力的主要确定因素。内皮源性扩张因子，尤其是一氧化氮(NO)，能缓和肌张力；由于内皮是女性性激素的重要靶点之一，我们还研究了NO介导的肌张力缓和作用是否有性别差异。

实验方法：建立药物干预小鼠肠系膜阻力动脉前后NO供体spermine-NO或可溶性鸟苷酸环化酶(sGC)刺激(BAY41-2272)的压力-直径或舒张浓度-反应曲线。确定NO-sGC通路活化因子的降压反应。运用定量PCR和Western blotting技术进行表达分析。

关键结果：抑制一氧化氮合成酶能提高两种性别的动脉肌张力，但阻断内皮源性超极化因子(EDHF)只能增强雌性动脉中的反应。Spermine-NO能以浓度依赖方式舒张任何性别的离体肠系膜动脉。不过，抑制sGC的活性只减少雄性小鼠动脉的反应，而内皮剥脱却只减少了雌性小鼠动脉的反应。雄性小鼠中BAY41-2272和spermine-NO诱导的血管扩张和低血压程度大于雌性小鼠。

结论与启示：一氧化氮能通过sGC依赖性通路缓解雄性小鼠动脉的肌张力，而EDHF是雌性小鼠动脉中的主要内皮调节因子。这是NO介导的反应性中一个有潜在重要意义的性别二态性，进一步表明EDHF可能是雌性小鼠阻力动脉的主要内皮血管扩张因子。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02012.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02012.x>

Effects of pyrazole partial agonists on HCA₂-mediated flushing and VLDL-triglyceride levels in mice

吡唑类部分激动剂对HCA₂介导的小鼠皮肤潮红和极低密度脂蛋白-甘油三酯水平的作用

Zhaosha Li¹, Clara C Blad², Ronald J van der Sluis¹, Henk de Vries², Theo JC Van Berkel¹, Adriaan P IJzerman² and Menno Hoekstra¹

¹*Division of Biopharmaceutics, Leiden/Amsterdam Center for Drug Research, Leiden, The Netherlands, and* ²*Division of Medicinal Chemistry, Leiden/Amsterdam Center for Drug Research, Leiden, The Netherlands*

背景和目的：烟酸能有效治疗血脂异常，然而其临床应用因烟酸受体HCA₂介导的皮肤潮红而受到限制。在本研究中，我们评估了两种HCA₂部分激动剂——LUF6281和LUF6283——的抗血脂异常潜力和皮肤潮红作用。

实验方法：利用稳定表达HCA₂的HEK293T细胞对烟酸和两种HCA₂部分激动剂进行了体外强度和效果研究。让血脂正常的C57BL/6小鼠接受烟酸或HCA₂部分激动剂（400毫克/千克/天），每天一次，给药4周，评估其体内作用。

关键结果：放射性配体竞争结合试验显示LUF6281和LUF6283的K_i值分别是3 μM和0.55 μM。 [³⁵S]-GTPγS结合试验表明，它们的强度大小顺序是烟酸 > LUF6283 > LUF6281。所有这3种化合物都能相同程度地降低极低密度脂蛋白(VLDL)-甘油三酯的浓度，但与烟酸相反的，LUF6281和LUF6283没有在C57BL/6小鼠中表现有皮肤潮红的副作用。烟酸能使脂肪组织中脂肪分解基因HSL和ATGL的表达减少50%，但出人意料的是，LUF6281和LUF6283没有该作用。相反，LUF6281和LUF6283诱导的VLDL-甘油三酯浓度降低与肝脏中载脂蛋白B(APOB)的表达相应减少40%相关。

结论与启示：本研究确定，LUF6281和LUF6283这两种吡唑类的HCA₂部分激动剂是可以达到有益的烟碱降脂作用而不产生皮肤潮红副作用的潜在候选药物。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02039.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02039.x>

The oligopeptide DT-2 is a specific PKG I inhibitor only *in vitro*, not in living cells

寡肽DT-2只是体外而不是活细胞内的特异性PKG I抑制剂

Stepan Gambaryan^{1,2}, Elke Butt¹, Anna Kobsar¹, Joerg Geiger¹, Natalia Rukoyatkina^{1,2}, Rimma Parnova², Viacheslav O Nikolaev³ and Ulrich Walter¹

¹*Institute of Clinical Biochemistry and Pathobiochemistry, University of Wuerzburg, Wuerzburg, Germany,* ²*Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia, and* ³*Emmy Noether Group of the DFG, Department of Cardiology and Pneumology, Georg August University Medical Center, Göttingen, Germany*

背景和目的：cGMP参与许多细胞过程的调节，包括心肌和平滑肌收缩性、醛固酮合成和血小板激活抑制。cGMP的细胞内作用是由cGMP依赖性蛋白激酶(PKs)、cGMP调节的磷酸二酯酶(PDEs)和cGMP门控离子通道介导的。PKG抑制剂被广泛用来区分PKG特异性作用。它们可被划分为环核苷酸结合位点抑制剂，例如Rp-硫代磷酸酯类似物(Rp-cGMPS)；ATP结合位点抑制剂，例如KT5823；和以最近报告的DT-寡肽类为代表的底物结合位点抑制剂。鉴于已有研究表明Rp-cGMPS和KT5823有许多非特异性作用，本研究分析了被描述为高度特异性并有膜渗透性的PKG抑制剂——寡肽(D)-DT-2——的药理学特异性。

实验方法：运用体外生化分析和在各种细胞类型包括人血小板、大鼠系膜细胞和新生大鼠心肌细胞中进行的底物磷酸化分析，评估(D)-DT-2抑制PKG活性的特异性和抑制强度。

关键结果：不同底物的磷酸化表明，虽然(D)-DT-2对PKGI有强大的体外抑制作用，但是其在细胞匀浆尤其是在活细胞中对PKG失去了特异性。(D)-DT-2反而能调节其他激酶包括ERK、p38、PKB和PKC的活性，因而能诱导难以预测、且通常是相反的功能作用。

结论与启示：我们认为，DT-寡肽类与其他抑制剂一样，不能被用于特异性抑制完整细胞中的PKG。因此，现在还没有特异性药理学PKG抑制剂，对PKG信号的可靠研究只能利用RNA敲低或基因删除方法进行。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02044.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02044.x>

Binding characteristics of [^3H]-JSM10292: a new cell membrane-permeant non-peptide bradykinin B_2 receptor antagonist

一种新的细胞膜渗透性非肽类缓激肽 B_2 受体拮抗剂—— [^3H]-JSM10292——的结合特点

A Faussner¹, S Schüssler¹, J Feierler¹, M Bermudez², J Pfeifer³, K Schnatbaum³, T Tradler³, M Jochum¹, G Wolber² and C Gibson³

¹Institute for Cardiovascular Prevention, Ludwig-Maximilians-University, Munich, Germany, ²Computer-Aided Drug Design, Institute of Pharmacy, Freie Universität Berlin, Berlin, Germany, and ³Jerini AG, Berlin, Germany

背景和目的：新型小分子缓激肽(BK) B_2 受体拮抗剂JSM10292的一种 ^3H 标记衍生物被用于直接研究其与完整细胞中人和动物 B_2 受体的结合特性和准确定义其结合位点。

实验方法：以各种 B_2 受体配体和[^3H]-JSM10292在4°C和37°C的温度条件下进行平衡结合、解离和竞争研究。利用稳定(过)表达人和动物野生型和突变型 B_2 受体的HEK293细胞进行实验。

关键结果：[^3H]-JSM10292在4°C和37°C时以相同的高亲和性与 B_2 受体结合。其离解对温度有强烈依赖性，并随着未标记 B_2 受体激动剂或拮抗剂的加入而加强。[^3H]-JSM10292有细胞膜渗透性，因此也能结合细胞内的活性 B_2 受体——在有未标记JSM10292或不能穿透细胞膜的BK时，不同的“非特异性”结合可以表明这一点。[^3H]-JSM10292的平衡结合曲线和未标记JSM10292和[^3H]-BK的竞争实验显示在不同物种中(人，食蟹猴，兔，小鼠，大鼠，狗，猪，豚鼠)对野生型 B_2 受体有不同的亲和特征。 B_2 受体突变体和物种直系同源的鉴定并以CXCR4为模板结合同源建模表明，JSM10292的结合位点与BK的结合位点不同，但与另一种小型非肽类 B_2 受体配体——MEN16132——的结合位点有共同之处。

结论与启示：[^3H]-JSM10292是一种新型的细胞膜渗透性高亲和力 B_2 受体拮抗剂，利用它可以直接详细研究活性、表面和细胞内的野生型和突变型 B_2 受体。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02054.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02054.x>

$K_{Ca}3.1$ channels maintain endothelium-dependent vasodilatation in isolated perfused kidneys of spontaneously hypertensive rats after chronic inhibition of NOS

$K_{Ca}3.1$ 通道在慢性抑制NOS后能维持自发性高血压大鼠离体灌注肾脏的内皮依赖性血管扩张

Serge Simonet¹, Marc Isabelle¹, Mélanie Bousquenaud², Nicolas Clavreul¹, Michel Félétou¹, Christine Vayssettes-Courchay¹ and Tony J Verbeuren¹

¹Institut de Recherches Servier, Suresnes, France, and ²Laboratoire de Recherche Cardiovasculaire, CRP-Santé, Luxembourg, Luxembourg

背景和目的：本研究的目的是在一个肾损伤相关严重高血压模型中观察肾脏的内皮依赖性血管扩张。

实验方法：在18周龄的Wistar-Kyoto大鼠(WKY)、自发性高血压大鼠(SHR)和在饮水水中以N^o-硝基-L-精氨酸甲酯处理2周的SHR (L-NAME处理的SHR; 6毫克/千克/天)中测定离体、灌注肾中的灌注压变化。

关键结果：乙酰胆碱在3个组别中都能引起相同的剂量依赖性肾扩张。体外应用吲哚美辛不改变血管扩张，但加入N^o-硝基-L-精氨酸(L-NA)后会产生差异性血管扩张抑制(WKY中的抑制 > SHR > L-NAME处理的SHR)。继续增加可溶性鸟苷酸环化酶ODQ后能消除硝普钠反应，但不影响乙酰胆碱引起的血管扩张。然而，加入中电导钙激活钾通道($K_{Ca}3.1$)的TRAM-34 (或卡律蝎毒素)抑制剂后，能阻断乙酰胆碱引起的血管扩张，但小电导钙激活钾通道($K_{Ca}2.3$)的抑制剂蜂毒明肽却没有作用。 $K_{Ca}3.1/K_{Ca}2.3$ 通道开放剂NS-309诱导的扩张也能被TRAM-34阻断，但不能被蜂毒明肽阻断。NS-309诱导血管扩张的程度大小和时间长短与 $K_{Ca}3.1$ (但不是 $K_{Ca}2.3$)通道的肾脏mRNA表达也是同样的大小顺序(WKY < SHR < L-NAME处理的SHR)。

结论与启示：在SHR肾内，涉及 $K_{Ca}3.1$ 通道激活的EDHF介导反应促成了内皮依赖性血管扩张的机制。在L-NAME处理的SHR肾内，上调该通路能完全弥补一氧化氮利用度的降低。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02062.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02062.x>

Reassessment of the pharmacology of Sphingosine-1-phosphate S1P₃ receptor ligands using the DiscoverX PathHunter™ and Ca²⁺ release functional assays

运用DiscoverX PathHunter™和钙释放功能试验重新评估1-磷酸鞘氨醇S1P₃受体配体的药理学

DM Riddy¹, C Stamp^{1,2}, DA Sykes¹, SJ Charlton¹ and MR Dowling¹

¹Novartis Institutes for Biomedical Research, Wimblehurst Road, Horsham, West Sussex, UK, and ²Newcastle University, Newcastle upon Tyne, UK

背景和目的：DiscoverX's Path-Hunter™试验通过募集β-arrestin能测定GPCR激动剂的强度，与激活的G_α蛋白亚型无关。该试验常被用于药物发现，但对生成的激动剂药理学知之甚少。在此我们对PathHunter™试验中获得的激动剂强度、药效和亲和力数值与利用更成熟的放射性配体结合和功能技术获得的数值进行了比较。

实验方法：我们利用表达四种不同密度人1-磷酸鞘氨醇S1P₃受体的细胞比较了四种不同结构配体的药理学亲和性和药效值——即FTY720-P、VPC24191、CYM5442和内源性激动剂S1P——这些数值来自竞争结合、功能性钙释放和PathHunter™试验。

关键结果：利用结合试验显示S1P的pK_i值在表达不同受体水平的克隆中显著不同（9.34 ± 0.10和8.92 ± 0.15）。在PathHunter™和钙释放试验中，S1P和CYM5442均是完全激动剂，FTY720-P是部分激动剂，但PathHunter™试验中检测不到VPC24191的药效。此前被描述为S1P_{1/3}受体拮抗剂的VPC23019，在钙释放试验中表现为S1P₃受体的部分激动剂。

结论与启示：对PathHunter™试验与结合和功能性钙试验的资料比较表明，PathHunter™试验能测定不同的激动剂结合受体构象。虽然该试验在药物发现中有很大的用处，但必须注意的是，可能发现不了药效高、亲和性低的激动剂化合物。因此必须借助高度增强的传统试验才能鉴定出低效激动剂。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02032.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02032.x>

Navitoclax (ABT-263) and bendamustine $\pm$ rituximab induce enhanced killing of non-Hodgkin's lymphoma tumours *in vivo*

Navitoclax (ABT-263)和苯达莫司汀 $\pm$ 利妥昔诱导使体内非霍奇金淋巴瘤对杀伤性增强

S Ackler, MJ Mitten, J Chen, J Clarin, K Foster, S Jin, DC Phillips, S Schlessinger, B Wang, JD Levenson and ER Boghaert

Global Pharmaceutical Research and Development, Abbott Labs, Abbott Park, IL, USA

背景和目的：在血液肿瘤治疗中，苯达莫司汀联用或不联用利妥昔为环磷酰胺-多柔比星-长春新碱-泼尼松龙(CHOP)多药疗法提供了一个有效且耐受性更强的替代疗法，目前已被批准用于许多血液系统恶性肿瘤的治疗。Navitoclax (ABT-263)是Bcl-2、Bcl-x_L和Bcl-w的强效抑制剂，其单独应用和与其他药物联合应用时均显示对血液肿瘤有治疗效果。本文描述了苯达莫司汀或者苯达莫司汀+利妥昔(BR)与navitoclax联合应用时在非霍奇金淋巴瘤异种移植模型中的体内效果。

实验方法：在弥漫性大B细胞淋巴瘤(DoHH-2, SuDHL-4)、套细胞淋巴瘤(Granta 519)和Burkitt淋巴瘤(RAMOS)异种移植模型中进行活性检测。也在Granta 519系统模型中做活性检测。

关键结果：Navitoclax在所有被测细胞系中都能增强苯达莫司汀的活性。苯达莫司汀激活了Granta 519肿瘤中的p53，同时激活了caspase 3。在一个肿瘤子集中Navitoclax也能提高对苯达莫司汀-利妥昔(BR)的反应性。

结论与启示：Navitoclax与苯达莫司汀和BR共用是临床应用中可行的联合疗法，其疗效优于此前报告的有关navitoclax+CHOP和利妥昔-CHOP的研究资料。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02048.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02048.x>

The orphan receptor GPR3 modulates the early phases of cocaine reinforcement

孤儿受体GPR3能调节早期可卡因强化

Clara Tourino¹, Emmanuel Valjent², Jessica Ruiz-Medina¹, Denis Herve², Catherine Ledent³ and Olga Valverde¹

¹Grup de Recerca en Neurobiologia del Comportament (GreNeC), Departament de Ciències Experimentals i de la Salut, Universitat Pompeu Fabra, C/Dr Aiguader, Barcelona, Spain, ²UMR-S 839, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Paris, France, and ³IRIBHM, Campus Erasme, Université Libre de Bruxelles, Brussels, Belgium

背景和目的：孤独受体GPR3在脑中的调节活性与情感行为控制相关。表达GPR3的边缘结构与药物滥用的作用相关。

实验方法：在*Gpr3*^{-/-}小鼠及其同窝*Gpr3*^{+/+}小鼠中评估GPR3在不同可卡因诱导行为包括运动活性、行为致敏、条件性位置偏爱和静脉内自我给药中的作用。此外也评估了可卡因诱导伏核中的多巴胺释放，以阐述*Gpr3*删除对细胞外多巴胺水平的作用。

关键结果：在CPP范式中，*Gpr3*^{-/-}小鼠显示出更高的奖赏反应。*Gpr3*^{-/-}小鼠自我应用更多的可卡因，尤其是在训练的开头几天。在行为致敏和获得可卡因注射所需最大努力的基因型之间没有发现不同。操作性训练之前的非偶然性可卡因引发注射能消除*Gpr3*^{-/-}小鼠中被增强的可卡因自我给药行为。伏核中可卡因诱导的细胞外多巴胺水平无基因型间差异。

结论与启示：*Gpr3*^{-/-}小鼠对可卡因急性运动作用的反应性增强和进一步增强该作用的不一致性反映了一个“已经最大化致敏”的基础状态。*Gpr3*^{-/-}小鼠对可卡因奖赏和对强化早期的反应性升高表明初始变化提高了这种类型的药物滥用的易感性。总的来说，GPR3信号通路的变化可能构成了可卡因成瘾的神经生理基础。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02043.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02043.x>

Histamine H₄ receptor antagonists as potent modulators of mammalian vestibular primary neuron excitability

组胺H₄受体拮抗剂是哺乳动物前庭原代神经元兴奋性的强效调节剂

G Desmadryl¹, S Gaboyard-Niay¹, A Brugeaud², C Travo¹, A Broussy², A Saleur², J Dyhrfeld-Johnsen¹, E Wersinger² and C Chabbert¹

¹INSERM U1051, Institut des Neurosciences de Montpellier, Hopital St Eloi, Montpellier, France, and ²SENSORION, Pépinière Cap Alpha, Clapiers, France

背景和目的：治疗前庭疾病处方的主要组胺类药物——贝他司汀(Betahistine)——是组胺H₃受体的拮抗剂。本研究利用选择性H₄受体拮抗剂7777120和衍生化合物JNJ 10191584，探索调节近期克隆的组胺受体(H₄受体)对前庭系统功能的影响潜力。

实验方法：运用RT-PCR技术评估大鼠原代前庭神经元中H₄受体的存在。借助体外电生理记录和运用特异性拮抗剂进行的体内行为方法检验H₄受体调节在大鼠前庭系统中的作用。

关键结果：大鼠前庭神经节中存在H₄和H₃受体的转录体。应用贝他司汀能抑制诱发的动作电位放电，从微摩尔范围开始，其后在更高浓度时会出现强烈的神经元去极化。相反，JNJ 10191584和JNJ 7777120诱发的可逆性抑制作用起始于纳摩尔范围，未诱导神经元去极化。该作用因选择性H₄受体激动剂4-甲基组胺的应用而逆转。噻普酰胺(thioperamide)是一种H₃/H₄受体拮抗剂，其发挥的作用与H₃和H₄受体拮抗剂的作用相同，即在纳摩尔范围的放电抑制和100 μM以上时的膜去极化作用。H₄受体拮抗剂能显著减轻诱导的大鼠前庭损害，但贝他司汀和噻普酰胺都没有显著作用。

结论与启示：H₄受体拮抗剂对前庭神经元活性有显著抑制作用。这个结果突显了H₄受体有作为前庭疾病治疗性药理学靶点的潜在作用。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02049.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02049.x>

Involvement of the endogenous hydrogen sulfide/ $\text{Ca}_v3.2$ T-type Ca^{2+} channel pathway in cystitis-related bladder pain in mice

内源性硫化氢/ $\text{Ca}_v3.2$ T型钙通道信号通路在小鼠膀胱炎相关膀胱疼痛中的作用

Maho Matsunami¹, Takahiro Miki¹, Kanae Nishiura¹, Yuko Hayashi¹, Yasumasa Okawa¹, Hiroyuki Nishikawa¹, Fumiko Sekiguchi¹, Lisa Kubo¹, Tomoka Ozaki¹, Toshifumi Tsujiuchi² and Atsufumi Kawabata¹

¹*Division of Pharmacology and Pathophysiology, Kinki University School of Pharmacy, Higashi-Osaka, Japan, and*

²*Department of Life Science, Faculty of Science and Engineering, Kinki University, Higashi-Osaka, Japan*

背景和目的：由胱硫醚- γ -裂解酶(CSE)等酶类从L-半胱氨酸生成的硫化氢(H_2S)，能通过激活 $\text{Ca}_v3.2$ T型钙通道而促进疼痛信号。在此，我们评估了CSE/ H_2S / $\text{Ca}_v3.2$ 通路在膀胱炎相关膀胱疼痛中的参与作用。

实验方法：给小鼠腹腔内注射环磷酰胺诱导膀胱炎。实验中观察到膀胱疼痛状痛觉行为，利用von Frey纤维丝评估牵涉性痛觉过敏(referred hyperalgesia)。膀胱内应用 H_2S 供体NaHS后，用免疫组化技术确定脊髓背角中的ERK磷酸化水平。

关键结果：环磷酰胺引起了膀胱炎相关症状，包括膀胱重量增加，同时出现了一些痛觉性变化(膀胱疼痛状痛觉行为和牵涉性痛觉过敏)。以CSE的抑制剂——DL-炔丙基甘氨酸——预处理后能完全消除痛觉性变化和部分防止膀胱重量增加。膀胱炎发展期间，膀胱的CSE蛋白被显著上调。在膀胱炎症状出现以后应用T型钙通道阻断剂米贝拉地尔(mibefradil)或NNC 55-0396，能逆转痛觉变化。此外，多次鞘内应用靶向小鼠 $\text{Ca}_v3.2$ 的反义寡脱氧核苷酸导致的 $\text{Ca}_v3.2$ 蛋白沉默也能显著减少痛觉变化，但不能减少膀胱重量增加。最后，膀胱内应用NaHS之后，L6脊髓浅层对磷酸化ERK染色呈阳性的细胞数量被增多，该作用被NNC 55-0396抑制。

结论与启示：因上调CSE而生成的内源性 H_2S 在环磷酰胺诱导性膀胱炎小鼠中能通过激活T型钙通道之一的 $\text{Ca}_v3.2$ 通道而引起膀胱疼痛和牵涉性痛觉过敏。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02060.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02060.x>