

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

Ions, equations and electrons: the evolving role of computer simulations in cardiac electrophysiology safety evaluations

离子、方程式和电子：计算机模拟在心脏电生理学安全性评估中不断演变的作用

Gary Gintant

Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA

对候选药物进行可靠的临床前心脏安全性评估是选择最佳治疗药物时至关重要的一环。现在人们已经能够利用先进的自动化膜片钳技术来鉴定药物对多种心脏电流的作用，从而在细胞、组织和器官水平上模拟集成电生理反应。在本期BJP中，Mirams等人总结了预测药物诱导性电生理学反应的模型和模拟的优缺点，重点强调了延迟复极化和尖端扭转型心律失常。计算机方式的应用取决于心室电生理真实模型、对药物-通道相互作用的有力鉴定和对通道-肌细胞相互关系及促心律失常机制的理解。评估对复极化的作用（危害辨识）应该有助于在药物研发早期选择安全性更佳的候选药，而评估尖端扭转型室速风险（结合已知的风险因素）的计算机模拟应该可以量化促心律失常的风险和减少药物开发后期对成本不菲的临床QT研究的需求。真实模型和模拟研究能否得到更广泛的应用将取决于其模拟性能与被称之为“金标准”的临床发现相比时孰优孰劣。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02096.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02096.x>

Application of cardiac electrophysiology simulations to pro-arrhythmic safety testing

将心脏电生理学模拟应用于促心律失常安全性测试

Gary R Mirams¹, Mark R Davies², Yi Cui³, Peter Kohl^{1,4} and Denis Noble^{1,5}

¹Computational Biology, Department of Computer Science, University of Oxford, Oxford, UK, ²Computational Biology, Discovery Sciences, AstraZeneca, Alderley Park, UK, ³Safety Pharmacology, Safety Assessment, GlaxoSmithKline, R&D Ware, UK, ⁴National Heart and Lung Institute, Imperial College London, London, UK, and ⁵Department of Physiology, Anatomy & Genetics, University of Oxford, Oxford, UK

药物开发中化合物损耗最大的单一原因是出于对心脏副作用的担忧。多年以来，生物物理学角度设计精细的心脏电活性数学模型已经被用于研究干扰特异性离子通道功能的化合物如何在细胞、组织和器官级别解释作用效果。随着“湿实验室”（wet-lab）中多个离子通道高通量筛查法的出现，及其对心肌细胞活性作用的计算机模型的改善，在药物开发的早期阶段对促心律失常风险进行更可靠的预测正在变成可能。在本文中，我们综述了药物安全性测试中一些在生物物理学上设计精细的心肌细胞电活性数学模型，并对未来充分利用该方法的潜力指明了方向。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02020.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02020.x>

Caffeine provokes adverse interactions with 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, 'ecstasy') and related psychostimulants: mechanisms and mediators

咖啡因能引起与3, 4-亚甲二氧基甲基苯丙胺 (MDMA, “摇头丸”) 和相关精神兴奋性药物的不良相互作用：机制和介质

N Vanattou-Saïfoudine, R McNamara and A Harkin

Neuropsychopharmacology Research Group, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences & Trinity College Institute of Neuroscience, Trinity College, Dublin, Ireland

同时应用咖啡因与娱乐性精神兴奋性药物除了可能带来长期后果外，还可引起严重的急性不良作用。咖啡因增强精神兴奋药物毒性的机制包括体温调节的变化，心脏毒性和惊厥阈值的降低。咖啡因也能影响精神兴奋药的刺激、判别和强化作用。在本综述中，我们审视了我们对这些咖啡因相关药物相互作用的理解，尤其重点综述了咖啡因与最近被描述和鉴定的取代性苯丙胺——3, 4-亚甲二氧基甲基苯丙胺 (MDMA, 俗称“摇头丸”)——之间的不良相互作用。联合应用咖啡因能显著增强MDMA诱导的长期的5-羟色胺能神经毒性。迄今为止的观察结果支持一个药物诱导性毒性的相互作用模型，除PDE抑制外，亦由与咖啡因介导腺苷受体拮抗结合的MDMA相关多巴胺释放增强构成。我们对这些实验与可卡因、右旋苯丙胺和麻黄素等相同机制药物发生咖啡因相关药物相互作用的报告一起进行了综述。理解作用背后的机制将有助于我们在处理因同时使用咖啡因而出现的严重反应和药物相关性毒性增强的潜势时采取适当的干预策略。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02065.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02065.x>

Ligand-directed signalling within the opioid receptor family

阿片受体家族内的配体导向信号

Amynah A Pradhan^{1,2}, Monique L Smith^{1,2}, Brigitte L Kieffer^{2,3} and Christopher J Evans^{1,2}

¹*Semel Institute for Neuropsychiatry & Human Behavior, University of California Los Angeles, Los Angeles, CA, USA,*

²*Shirley and Stefan Hatots Center for Neuropsychopharmacology, UCLA, Los Angeles, CA, USA, and* ³*Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire, Centre National de la Recherche Scientifique/Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale/Université de Strasbourg, Illkirch, France*

经典的G蛋白偶联受体(GPCR)激活模型认为，所有激动剂都能诱导相同的活性受体构象。然而，过去10年来的研究证明，GPCRs存在于多种构象，激动剂能稳定不同的活性状态。配体诱导的不同受体构象导致不同的受体-效应子复合物，从而对后来的信号级联产生不同程度的激活和抑制作用。这个概念被称之为“配体导向信号”或“偏差激动”，该概念有重要的生物学和治疗学意义。阿片受体是G_{i/o}的GPCRs，能调节很多重要的生理功能，包括疼痛、奖赏、情绪、应激、胃肠道转运和呼吸。许多体内研究已经证明3种阿片受体(μ、δ和κ)上存在偏差激动作用；但是这种现象的体内影响只是最近才被证实。对于μ和δ阿片受体，报告中的大部分配体选择性行为被发现是对重复给药的差异性适应。至于κ阿片受体，最近有研究描述了配体选择性信号事件与特异性体内反应之间的明确联系。所有这3种受体的药物要么已经被付诸使用，要么正处于临床应用开发之中。很明显有必要更充分地描述激动剂刺激后出现的特异性事件，及这些事件与体内反应有何相关性。基于这种理解，可能最终开发出良好药物作用比不良作用更能被选择性靶向于适当的药物疗法。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02075.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02075.x>

Targeting voltage-gated calcium channels: developments in peptide and small-molecule inhibitors for the treatment of neuropathic pain

靶向电压门控钙通道：为神经痛治疗开发肽类和小分子抑制剂

S Vink and PF Alewood

Division of Chemistry and Structural Biology, Institute for Molecular Bioscience, The University of Queensland, Brisbane, Australia

慢性疼痛影响着全球约20%的人，造成了巨大的经济和社会负担。尽管人们可以获得各种镇痛药，但疼痛却不能得到充分的治疗，鲜有能完全缓解症状的疗法。过去30年来，电压门控钙通道(VGCCs)被公认是镇痛剂开发的潜在靶点。虽然大部分研究把侧重点放在Ca_v2.2上，但是其他一些VGCC亚型，例如Ca_v3.2，也于最近进入了镇痛药研究的前沿。从海洋锥形蜗牛中提取的毒液肽已被证明是神经科学中一个有价值的工具，在VGCC亚型的确认和鉴定中起了主要作用，并生产出了市场上首个基于芋螺毒素的药物—— ω -芋螺毒素，即齐考诺肽(ziconotide)。这种肽能强效、选择性抑制Ca_v2.2，在慢性疼痛状态产生镇痛作用。然而，这种药物只能通过鞘内注射给药，不良作用和治疗窗狭窄给其临床应用带来了局限。目前其他的一些Ca_v2.2抑制剂正处于开发之中，它们可望拓宽给药途径和提高安全性。本综述评估了镇痛药开发中靶向VGCCs的潜在可能，主要着眼于阻断Ca_v2.2的芋螺毒素和将其转化为治疗药的开发工作。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02082.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02082.x>

The SYK side of TLR4: signalling mechanisms in response to LPS and minimally oxidized LDL

SYK与TLR4：LPS和最低程度氧化LDL的信号传递机制

Yury I Miller¹, Soo-Ho Choi¹, Philipp Wiesner¹ and Yun Soo Bae²

¹Department of Medicine, University of California, San Diego, La Jolla, CA, USA, and ²Department of Life Science, Ewha Womans University, Seoul, Korea

脾酪氨酸激酶(SYK)最引人注目的是其在免疫受体信号传递中的参与作用，这种参与作用由SYK串联Src同源结构域2结合免疫受体酪氨酸活化基序(ITAMs)中的串联磷酸化酪氨酸介导。ITAM的接头蛋白或含有ITAM的受体尾部能介导B细胞和T细胞受体、Fc受体和许多C型凝集素包括dectin-1的信号。最近的研究资料显示了SYK与Toll样受体4(TLR4)胞浆域的组成性结合。这种SYK-TLR4结合在TLR4二聚化和磷酸化时会增强，而SYK在嗜中性粒细胞和单核细胞内LPS引起的TLR4信号中发挥了突出的作用。SYK也在TLR4介导的对最低程度氧化低密度脂蛋白(mmLDL)的巨噬细胞反应中起重要作用——mmLDL是与人体动脉粥样硬化形成相关的LDL的一种氧化形式。有趣的是，mmLDL诱导巨噬细胞中通过TLR4出现的作用主要呈MyD88非依赖性。这揭示了TLR4信号SYK支路所起的作用，它能通过AP-1转录激活介导适度的细胞因子释放及强劲的活性氧生成和细胞骨架重组。后者将导致广泛的膜波动(membrane ruffling)和巨胞饮(macropinocytosis)，从而导致脂蛋白的吸收和泡沫细胞的形成——这是动脉粥样硬化病变的标志。由于SYK活性抑制剂(如fostamatinib)已进入类风湿性关节炎和其他自身免疫病的晚期临床试验之中，因此了解SYK在经TLR4的信号传递中的作用已经成为当务之急。这个信号通路似乎在宿主源性损伤相关分子模式配体(例如与动脉粥样硬化和其他慢性炎症性疾病发展相关的mmLDL)的TLR4激活作用中尤为重要。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02097.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02097.x>

Astrocyte origin of activity-dependent release of ATP and glutamate in hippocampal slices: real-time measurement utilizing microelectrode biosensors

海马脑片中活性依赖性ATP和谷氨酸释放的星形胶质细胞源：微电极生物传感器实时测定

Henry Sershen

Nathan Kline Institute, Orangeburg, NY, USA

众所周知，星形胶质细胞和神经递质释放过程对信号传递非常重要，经刺激后会出现活性依赖性腺苷核苷酸和递质的释放。神经元和星形胶质细胞是ATP流出的源头。在本期*BJP*中，Heinrich等人运用微电极生物传感器同步实时记录多种递质流出，鉴定了海马脑片中K⁺去极化诱导的ATP、腺苷酸和谷氨酸释放。他们展示了ATP、腺苷酸和谷氨酸应答K⁺去极化以截然不同的动力学和机制从海马脑片的流出情况，显示了递质释放的协调模式。令人惊讶的是，事实证明有相当一部分在这些条件下测得的递质释放来源于神经胶质。在很长的一段时间内，人们相信神经胶质细胞在神经传递中没有发挥重大作用，但是后来的这些研究结果在某种程度上动摇了这个观点。在这些条件下从神经胶质细胞释放的ATP和谷氨酸包括P2X₇受体，细胞外ATP代谢非依赖性腺苷酸积聚的根源被确定。本研究也显示了多酶类微电极生物传感器的一个新用处，借助其可以更好地鉴定递质释放过程，较此前获得的时间和空间分辨率更高。该技术最初是为检测嘌呤释放的目的而被开发和应用的。在本研究中，我们对此技术进行调整，以鉴定海马脑片中被同步测定的不同递质之间的相互影响。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02072.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02072.x>

K⁺ depolarization evokes ATP, adenosine and glutamate release from glia in rat hippocampus: a microelectrode biosensor study

K⁺去极化能诱导大鼠海马中神经胶质的ATP、腺苷酸和谷氨酸释放：微电极生物传感器研究

A Heinrich¹, RD Andó¹, G Túri², B Rózsa² and B Sperlág¹

¹Laboratory of Molecular Pharmacology, Institute of Experimental Medicine, Hungarian Academy of Sciences, Budapest, Hungary, and ²Femtonics Ltd, Budapest, Hungary

背景和目的：本研究的目的是鉴定大鼠海马中高浓度K⁺去极化诱导的ATP、腺苷酸和谷氨酸流出。

实验方法：运用微电极生物传感器技术和细胞外电生理记录，实时监测ATP、腺苷酸和谷氨酸流出。

关键结果：ATP、腺苷酸和谷氨酸传感器显示了25 mM K⁺去极化过程中动力学截然不同的瞬时、可逆性电流。胞外ATP酶(ecto-ATPase)抑制剂ARL67156提高了ATP的细胞外水平，抑制了长时间腺苷酸流出，表明腺苷酸有可能源于ATP的细胞外分解。刺激诱导的ATP、腺苷酸和谷氨酸流出被河豚毒素抑制，而无钙培养液暴露能完全消除海马脑片中的ATP和腺苷酸流出。应用NMDA受体拮抗剂D-AP-5和艾芬地尔(ifenprodil)后，升高的细胞外ATP和腺苷酸水平被降低，而CNQX的非NMDA受体阻断作用抑制了谷氨酸流出但是没有抑制ATP和腺苷酸流出。胶霉素氟乙酸和P2X7受体拮抗剂抑制了K⁺诱导的ATP、腺苷酸和谷氨酸流出，但低浓度生胃酮和丙磺舒只减少了腺苷酸流出。

结论与启示：本研究的结果显示了海马中应答神经元活性的活性依赖性胶质递质释放。ATP和谷氨酸被P2X7激活释放到细胞外间隙。虽然升高的细胞外腺苷酸水平的确源自被释放的ATP，但是腺苷酸也有可能经pannexin半通道被直接释放出来。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01932.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01932.x>

Preclinical and clinical characterization of the selective 5-HT_{1A} receptor antagonist DU-125530 for antidepressant treatment

对选择性5-HT_{1A}受体拮抗剂DU-125530抗抑郁治疗作用的临床前和临床鉴定

MC Scorza¹, L Lladó-Pelfort^{1,2}, S Oller³, R Cortés^{1,4,5}, D Puigdemont^{2,3}, MJ Portella^{2,3}, R Pérez-Egea^{2,3}, E Alvarez^{2,3}, P Celada^{1,2,5}, V Pérez^{2,3} and F Artigas^{1,2,5}

¹Department of Neurochemistry and Neuropharmacology, Institut d'Investigacions Biomèdiques de Barcelona, Consejo Superior de Investigaciones Científicas (IIBCSIC), IDIBAPS, Barcelona, Spain, ²Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental, CIBERSAM, Madrid, Spain, ³Department of Psychiatry, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Barcelona, Spain, ⁴Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED), Madrid, Spain, and ⁵Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain

背景和目的：选择性5-HT再摄取抑制剂(SSRI)和其他5-HT增强药的抗抑郁疗效受一个负反馈机制控制，这个机制与这些药物在5-HT神经元体-树突区中产生的过量5-HT对自5-HT_{1A}受体的激活有关。5-HT_{1A}受体拮抗剂通过这种负反馈增强啮齿类动物中的抗抑郁样作用，混合型β-肾上腺素受体/5-HT_{1A}受体拮抗剂哌洛尔(pindolol)通过与5-HT_{1A}自受体的偏爱性相互作用促进临床抗抑郁作用。但是目前尚不能区分突触前和突触后5-HT_{1A}受体的5-HT_{1A}受体拮抗剂是否临床有效。

实验方法：利用受体放射自显影术、脑内微透析和电生理学记录，鉴定5-HT_{1A}受体拮抗剂DU-125530的药理学特性。在针对50个严重抑郁症患者的双盲、随机、6周安慰剂对照试验中评估其加快/增强氟西汀(fluxetine)临床作用的能力 (clinicaltrials.gov识别号：NCT01119430)。

关键结果：DU-125530取代大鼠和人脑中突触前和突触后5-HT_{1A}受体的激动剂和拮抗剂结合的强度相同 (低纳摩尔级)。DU-125530能拮抗8-OHDPAT和SSRIs体内诱导的5-羟色胺能活性抑制。DU-125530能扩大SSRI诱导的细胞外5-HT升高，其扩增效果与5-HT_{1A}受体缺陷小鼠中的效果相同，表明了所用剂量下的突触前5-HT_{1A}受体沉默、最大化占用。然而，DU-125530加入氟西汀后既没有加快也没有增强其抗抑郁作用。

结论与启示：DU-125530是一种极好的突触前和突触后5-HT_{1A}受体拮抗剂。但是DU-125530对突触后5-HT_{1A}受体的阻断将抵销因增强突触前5-羟色胺能功能而获得的益处。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01770.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01770.x>

The selective sphingosine 1-phosphate receptor modulator BAF312 redirects lymphocyte distribution and has species-specific effects on heart rate

选择性1-磷酸鞘氨醇受体调节剂BAF312可改变淋巴细胞分布路线并对心率有物种特异性作用

P Gergely¹, B Nuesslein-Hildesheim¹, D Guerini¹, V Brinkmann¹, M Traebert¹, C Bruns¹, S Pan², NS Gray², K Hinterding¹, NG Cooke¹, A Groenewegen¹, A Vitaliti¹, T Sing³, O Luttringer³, J Yang¹, A Gardin¹, N Wang¹, WJ Crumb Jr⁴, M Saltzman⁵, M Rosenberg⁵ and E Wallström³

¹Novartis Institutes for BioMedical Research, Basel, Switzerland, ²Genomics Institute of the Novartis Research Foundation, San Diego, California, USA, ³Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland, ⁴Zenas Technologies LLC, Metairie, Louisiana, USA, and ⁵Parkway Research Center Inc., North Miami Beach, Florida, USA

背景和目的：BAF312是新一代1-磷酸鞘氨醇(S1P)受体调节剂，对S1P₁和S1P₅受体有选择性。S1P₁受体对从淋巴结的淋巴细胞流出至关重要，也是免疫介导疾病的一个药物靶点。在此，我们利用临床和人体研究资料鉴定了BAF312的免疫调节潜力和S1P受体介导的心率变化。

实验方法：在大鼠实验性自体免疫脑脊髓炎(EAE)模型中测试BAF312。在人心房肌细胞中对G蛋白偶联内向整流钾(GIRK)通道进行电生理学记录。以有48个健康志愿者参与的I期多次给药试验研究BAF312的药代动力学、药效学 and 安全性。

关键结果：BAF312能有效抑制大鼠EAE，通过内化S1P₁受体，使其对淋巴结的出口信号不敏感。在健康志愿者中，BAF312可引起CD4⁺ T细胞、T_{naïve}、T_{central memory}和B细胞在4–6小时内的优先减少。停止用药后，细胞数在一周内回归正常范围，与BAF312的消除半衰期一致。尽管节省S1P₃受体（与小鼠心搏徐缓相关），但是BAF312诱导了人体的快速、瞬时性（只是第1天）心搏徐缓。BAF312介导的人心房肌细胞的GIRK通道激活充分解释了心搏徐缓的原因。

结论与启示：本研究阐述了首剂心脏作用S1P受体特异性的物种特异性差异。基于其对淋巴细胞迁移的强劲但迅速可逆性抑制，BAF312有潜力作为免疫介导疾病的治疗药。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02061.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02061.x>

Anti-angiogenic effects of the tubulysin precursor pretubulysin and of simplified pretubulysin derivatives

Tubulysin前体——pretubulysin——和简化pretubulysin衍生物的抗血管生成作用

S Rath¹, J Liebl¹, R Fürst¹, A Ullrich², JL Burkhart², U Kazmaier², J Herrmann³, Rolf Müller³, M Günther⁴, L Schreiner⁴, E Wagner⁴, AM Vollmar¹ and S Zahler¹

¹Chair of Pharmaceutical Biology, Department of Pharmacy – Center for Drug Research, Ludwig-Maximilians-University, Munich, Germany, ²Institute for Organic Chemistry, Saarland University, Saarbrücken, Germany, ³Institute for Pharmaceutical Biotechnology, Saarland University, Saarbrücken, Germany, and ⁴Chair of Pharmaceutical Biotechnology, Department of Pharmacy – Center for Drug Research, Ludwig-Maximilians – University, Munich, Germany

背景和目的：微管蛋白结合化合物在一定程度上通过抑制肿瘤血管生成发挥作用，其应用已经成为肿瘤治疗策略中不可或缺的一部分。最近，tubulysins被鉴定为一类新的粘细菌源性天然化合物，能抑制微管蛋白聚合作用。由于这些化合物在结构上高度复杂，因此寻找简化前体[例如pretubulysin (Prt)]及其衍生物必须克服阻挡临床开发的供应问题。我们对比tubulysin A (TubA)测试了Prt及其7种衍生物的抗血管生成疗效。

实验方法：对化合物在细胞血管生成试验（细胞增殖、细胞毒性、细胞周期、细胞迁移、趋化现象、管腔形成）和体外（微管蛋白聚合作用）进行测试。此外也在HUH7细胞诱导的小鼠皮下肿瘤模型中体内测试了Prt的疗效；测定肿瘤大小和血管形成。

关键结果：所有被测化合物的抗血管生成强度都与它们对微管蛋白体外聚合作用的抑制作用一致。Prt显示的疗效几乎与TubA相同（所有细胞试验中的EC₅₀都处于低纳摩尔范围）。Prt分子中的一些修饰仅使其作用强度稍有降低，而其他修饰却导致了急剧的作用损耗，这些构成了我们对其结构-活性关系的最初认识。在体内，Prt可完全阻止肿瘤生长，并能将血管密度降低至30%。

结论与启示：Prt是某些tubulysins在化学上易受影响的前体，它在体外和体内都是非常引人注目的抗血管生成性化合物。该化合物的更为简化的衍生物仍保持着高度的抗血管生成疗效。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02037.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02037.x>

Pseudohalide anions reveal a novel extracellular site for potentiators to increase CFTR function

类卤化物阴离子揭示增效剂增强CFTR功能的一个全新的细胞外位点

Man-Song Li, Elizabeth A Cowley and Paul Linsdell

Department of Physiology & Biophysics, Dalhousie University, Halifax, Nova Scotia, Canada

背景和目的：对增强囊性纤维化中囊性纤维化跨膜传导调节因子(CFTR)活性的增效药的开发引起了人们的极大兴趣。本研究测试了多种阴离子以全新机制增强CFTR活性的能力。

实验方法：利用膜片钳记录，观察细胞外类卤化物阴离子($\text{Co}(\text{CN})_6^{3-}$ 、 $\text{Co}(\text{NO}_2)_6^{3-}$ 、 $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-}$ 、 IrCl_6^{3-} 、 $\text{Fe}(\text{CN})_6^{4-}$)通过与细胞质阻断阴离子的相互作用增强完整细胞中突变CFTR宏观传导的能力。利用CFTR突变成确定潜在的分子作用机制。以人气道上皮细胞的跨上皮短路电流记录确定对净阴离子分泌(net anion secretion)的作用。

关键结果：细胞外类卤化物阴离子能增强完整细胞中的CFTR传导，也能使气道上皮细胞的阴离子分泌增强。这个作用似乎反映了这些物质与CFTR蛋白细胞外侧(extracellular face)某个位点的相互作用。

结论与启示：这些结果可以确定，类卤化物阴离子能通过一个此前尚无报告的分子机制增强CFTR的功能，该机制包括与CFTR蛋白的一个细胞外位点的相互作用。未来的药物有可能利用这个机制（很可能与已知的细胞内活性增效剂协同作用）提高囊性纤维化中的CFTR活性。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02041.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02041.x>

Inhibition of human recombinant T-type calcium channels by N-arachidonoyl 5-HT

N-花生四烯酸5-HT对人重组T型钙通道的抑制作用

Andrew J Gilmore¹, Marika Heblinski⁵, Aaron Reynolds⁴, Michael Kassiou^{2,3,4} and Mark Connor^{2,5}

¹Pain Management Research Institute, Kolling Institute, University of Sydney at Royal North Hospital St Leonards,

²Brain and Mind Research Institute, University of Sydney, Camperdown, ³School of Chemistry, University of Sydney,

⁴Discipline of Medical Radiation Sciences, University of Sydney, and ⁵Australian School of Advanced Medicine, Macquarie University, Sydney, NSW, Australia

背景和目的：N-花生四烯酸5-HT(NA-5HT)有镇痛作用，据报告该作用是由瞬时受体电位香草酸亚型1(TRPV1)和脂肪酸酰胺水解酶(FAAH)介导的。能激活TRPV1或经FAAH代谢的内源性大麻素类——Anandamide和N-花生四烯酸多巴胺(NA-DA)——也能抑制T型钙通道(I_{Ca})。T型 I_{Ca} 表达于许多易兴奋细胞，包括能由疼痛检测和处理的神经元。本研究旨在确定NA-5HT能否调节T型 I_{Ca} 。

实验方法：运用标准的全细胞电压钳电生理技术检测HEK 293细胞中表达的人重组T型 I_{Ca} (Ca_v3 通道)。

关键结果：NA-5HT能完全抑制 Ca_v3 通道，强度大小顺序($p\text{EC}_{50}$)为 $\text{Ca}_v3.1$ (7.4) > $\text{Ca}_v3.3$ (6.8) ≥ $\text{Ca}_v3.2$ (6.6)。NA-5HT的作用有电压依赖性，在 Ca_v3 稳态失活关系中产生了显著的超极化转移。NA-5HT能选择性影响 $\text{Ca}_v3.3$ 通道的动力学。

结论与启示：NA-5HT能提高 Ca_v3 通道的稳态失活，减少去极化期间可开放的通道数量。要出现这些作用，NA-5HT的浓度须处于或低于其能影响TRPV1受体和FAAH时的浓度。NA-5HT是迄今报告的最强效的T型 I_{Ca} 抑制剂之一，其部分生物作用很可能是通过抑制这些通道实现的。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02047.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02047.x>

Activation of PAC₁ and VPAC receptor subtypes elicits differential physiological responses from sympathetic preganglionic neurons in the anaesthetized rat

激活PAC₁和VPAC受体亚型能诱导麻醉大鼠交感节前神经元的差异性生理反应

Melissa A Inglott¹, Ethan A Lerner², Paul M Pilowsky¹ and Melissa MJ Farnham¹

¹Australian School of Advanced Medicine, Macquarie University, Sydney, NSW, Australia, and ²Cutaneous Biology Research Centre, Department of Dermatology, Massachusetts General Hospital, Charlestown, Massachusetts, USA

背景和目的：垂体腺苷酸环化酶激活肽(PACAP)是有中枢和外周心血管作用的兴奋性神经肽。鞘内注射PACAP能提高内脏交感神经的活性和心率，但不能升高平均动脉压(MAP)。我们猜想有3种PACAP受体（即PAC₁、VPAC₁和VPAC₂）在中枢心血管控制中有不同作用，它们的总作用会导致鞘内注射PACAP后所见的MAP反应缺失。

实验方法：对乌拉坦(urethane)麻醉、迷走神经切断和人工通气的雄性Sprague-Dawley大鼠鞘内应用选择性激动剂和拮抗剂，以观察PACAP受体对基础心血管参数的作用。

关键结果：PACAP受体的选择性激活对MAP有不同的作用。PAC₁受体在被maxadilan激活时能升高MAP。当两种VPAC受体都被血管活性肠肽激活时或只有VPAC₁受体被激活时，VPAC受体能降低MAP。PAC₁和VPAC₂受体拮抗剂PACAP(6–38)没有心血管作用，表明没有PACAP的紧张性释放。

结论与启示：PACAP神经传递与对中央心血管控制机制的即时张力调节无关。然而，脊髓内的PACAP释放可能对交感神经传出有取决于突触后受体型的多效性作用。在麻醉的Sprague-Dawley大鼠中，PAC₁和VPAC受体亚型在被鞘内注射的PACAP-38激活时能导致血压的相反变化，因此不会有MAP的净变化(net change)。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02045.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02045.x>

Proxyfan acts as a neutral antagonist of histamine H₃ receptors in the feeding-related hypothalamic ventromedial nucleus

Proxyfan在摄食相关的下丘脑腹内侧核中有组胺H₃受体的中性拮抗剂作用

RH Clapp and SM Luckman

Faculty of Life Sciences, University of Manchester, Manchester, UK

背景和目的：作用于中枢的组胺H₃受体配体被认为是肥胖的潜在治疗药，尽管反向激动剂对这些受体的重要性仍有争议。对H₃自受体的功能性抑制能激活下丘脑“饱感”中心的神经元。本研究以H₃受体拮抗剂proxyfan为工具，评估了组胺能化合物在这个模型中的作用。

实验方法：我们在大鼠和小鼠中，对组胺的摄食作用与H₃受体激动剂(imetit)和反向激动剂（硫丙酰胺）的摄食作用进行比较。用免疫组化法确定作用部位，利用电生理学技术观察下丘脑腹内侧核(VMN)。

关键结果：中枢组胺或硫丙酰胺能减少禁食诱导的摄食，imetit却能促进摄食。全身性硫丙酰胺可进入脑内激活下丘脑的摄食中心，减少摄食，而不会引起任何不良行为。硫丙酰胺能通过对组胺自受体的作用激活VMN中的神经元，但是imetit发挥了相反的作用。单独应用的proxyfan既不影响摄食也不影响电活性。然而，它能阻断硫丙酰胺和imetit的作用，在该系统中发挥着中性拮抗剂的作用。

结论与启示：H₃受体反向激动剂硫丙酰胺能强劲地降低食欲，而没有不良的行为作用。该作用可以被在该模型中充当中性拮抗剂作用的proxyfan阻断，因此，该化合物可被用来确定H₃受体靶向药物的选择性。硫丙酰胺的一个主要作用是通过突触前自受体诱导突触后H₁受体的内源性组胺对厌食性下丘脑神经元的刺激。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02056.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02056.x>

Modulation of gastrointestinal function by MuDelta, a mixed μ opioid receptor agonist/ μ opioid receptor antagonist

混合型 μ 阿片受体激动剂/ μ 阿片受体拮抗剂——MuDelta——对胃肠道功能的调节作用

PR Wade, JM Palmer, S McKenney, V Kenigs, K Chevalier, BA Moore, JR Mabus, PR Saunders, NH Wallace, CR Schneider, ES Kimball, HJ Breslin, W He and PJ Hornby
Enterology Research Team, Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C., Spring House, PA, USA

背景和目的：洛哌丁胺(loperamide)是局部作用于胃肠道的选择性 μ 阿片受体激动剂，是有效的止泻药，但会引起便秘。本研究旨在检验以 δ 阿片受体拮抗作用调节 μ 阿片受体激动作用——通过结合参考化合物或利用一种全新的化合物(“MuDelta”)——能否使胃肠道运动恢复正常而不引起便秘。

实验方法：体外鉴定MuDelta为强效性 μ 阿片受体激动剂和高亲和性 δ 阿片受体拮抗剂。在下列活体外和体内实验中评估参考化合物、MuDelta和洛哌丁胺：豚鼠肠道平滑肌收缩、小鼠肠道上皮离子转运和上消化道传输、新环境应激小鼠中或结肠内注射芥子油4周之后(炎症后)的全胃肠道传输或排便。量化结肠 δ 阿片受体的免疫原性。

关键结果： δ 阿片受体拮抗能抑制抗肠道收缩性和运动性的 μ 阿片受体激动剂。MuDelta降低了肠道收缩，抑制了神经介导的分泌。MuDelta口服后检测到了极低的血浆MuDelta水平。应激能上调结肠上皮细胞中的 δ 阿片类受体表达。在应激小鼠中，MuDelta在很大剂量范围内可使胃肠道传输和排便达到对照组的正常水平，但洛哌丁胺的剂量范围很窄。在炎症后模型中，MuDelta和洛哌丁胺都能减少上消化道传输。

结论与启示：MuDelta能在很大的剂量范围内使小鼠紊乱的胃肠道传输恢复正常，但是对其没有预防作用。这些资料支持随后在腹泻为主型肠易激综合征患者的临床II期试验中对MuDelta进行评估。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02068.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02068.x>

The anti-nausea effects of CB₁ agonists are mediated by an action at the visceral insular cortex

CB₁激动剂的抗恶心作用是由内脏岛叶皮质上的作用介导的

CL Limebeer¹, EM Rock¹, R Mechoulam² and LA Parker¹

¹*Department of Psychology and Neuroscience Graduate Program, University of Guelph, Guelph, Ontario, Canada, and*

²*Institute of Drug Research, Hebrew University Medical Faculty, Jerusalem, Israel*

背景和目的：大鼠条件性张口反应可以反映出恶心诱导的行为。大麻素类1受体(CB₁)激动剂会妨碍恶心诱导条件性张口反应的确立；不过还不确定其作用是由外周还是中枢CB₁受体作用介导的。

实验方法：我们利用条件性恶心张口模型，评估大鼠外周和中枢应用外周选择性CB₁激动剂CB13对确立氯化锂(LiCl)诱导张口反应的作用。进一步评估HU-210应用于味觉岛皮层(gustatory insular cortex；GIC)或内脏岛皮层(visceral insular cortex；VIC)时干扰LiCl诱导的条件性张口反应的能力，确定该作用是否由CB₁受体介导。

关键结果：中枢（但不是外周）CB13能抑制LiCl诱导的条件性张口反应。中枢应用的强效CB₁激动剂——HU-210——给药至VIC（但不是GIC）时能抑制LiCl诱导的张口反应确立，但不是LiCl诱导的享乐反应或条件性味觉回避抑制。这个结果模式表明HU-210给药至VIC时能预防LiCl诱导的恶心，但非学习本身。HU-210对LiCl诱导的条件性张口反应的抑制作用是CB₁受体介导的，因为其能被CB₁拮抗剂/反向激动剂AM-251向VIC联合给药预防。大剂量的AM-251 (20 μg) 单独应用于VIC时未产生条件性张口反应。

结论与启示：CB₁激动剂的恶心缓解作用（而不是CB₁反向激动剂的恶心诱导作用）至少在一定程度上是由它们在大鼠VIC上的作用介导的。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02066.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02066.x>

Portal hypertension and liver cirrhosis in rats: effect of the β_3 -adrenoceptor agonist SR58611A

大鼠门静脉高压症和肝硬化： β_3 -肾上腺素受体激动剂SR58611A的作用

Valentina Vasina¹, Ferdinando Giannone^{1,2}, Marco Domenicali^{1,2}, Rocco Latorre³, Annalisa Berzigotti¹, Paolo Caraceni^{1,2}, Marco Zoli¹, Fabrizio De Ponti¹ and Mauro Bernardi^{1,2}

¹Department of Medical and Surgical Sciences, University of Bologna, Bologna, Italy, ²Center for Biomedical Applied Research (CRBA), Azienda, Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna, Italy, and ³Department of Veterinary Medical Sciences, University of Bologna, Bologna, Italy

背景和目的： β_3 -肾上腺素受体参与了生理和病理条件下的血管张力调节。本研究旨在评估 β_3 -肾上腺素受体对门静脉压(PP)和全身血液动力学的药理学调节作用，及其在肝硬化大鼠肝和肠系膜血管中的表达。

实验方法：在选择性 β_3 -肾上腺素受体激动剂SR58611A灌注前和灌注中，侵入式评估对照和经CCl₄处理的肝硬化大鼠的PP、中心静脉压(CVP)和全身血液动力。从肝脏、心脏、门静脉和肠系膜动脉采集组织样本，进行免疫组化和分子生物学分析。评估SR58611A对离体门静脉的作用。

关键结果：在基线水平，肝硬化大鼠显示有门静脉高压、CVP降低和高动力性循环。SR58611A使肝硬化大鼠的PP呈显著的剂量依赖性降低，但对照组中未见该作用。虽然两组大鼠的平均动脉压都表现出剂量依赖性降低，但该作用与肝硬化大鼠心脏指数(CI)降低和外周血管阻力指数(PVRI)无变化与对照动物CI升高和PVRI降低相关。选择性 β_3 -肾上腺素受体拮抗剂SR59230预处理后能防止肝硬化大鼠中所有的SR58611A诱导性变化。SR58611A能以浓度依赖方式使肝硬化大鼠的门静脉舒张至显著大于健康大鼠的程度；SR59230A预处理能完全预防SR58611A诱导的门静脉舒张。最后，肝硬化动物的肝、心脏和门静脉中确定有 β_3 -肾上腺素受体；其表达水平在肝硬化大鼠中被升高。

结论与启示： β_3 -肾上腺素受体在实验性肝硬化的门静脉高压症中可被改变，也许代表着一种全新治疗靶点的出现。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02074.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02074.x>

Central hypotensive effects of neuropeptide Y are modulated by endothelial nitric oxide synthase after activation by ribosomal protein S6 kinase

内皮型一氧化氮合酶在被核糖体蛋白S6激酶激活后对神经肽Y的中枢降压作用有调节作用

Pei-Wen Cheng¹, Alexander TH Wu², Pei-Jung Lu³, Ya-Chun Yang¹, Wen-Yu Ho⁴, Hui-Ching Lin⁵, Michael Hsiao⁶ and Ching-Jiunn Tseng^{1,5,7,8}

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

背景和目的：神经肽(NPY)是有36个氨基酸的肽类，其在中枢和外周神经系统中大量存在。NPY能通过激活大鼠孤束核(NTS)中的Y₁和Y₂受体而发挥强大的降压作用。然而，与这种NPY介导性作用相关的准确机制仍未确定。

实验方法：研究Y₁受体的选择性拮抗剂、PKC抑制剂、PI3激酶抑制剂、NOS抑制剂、内皮型NOS(eNOS)选择性抑制剂或MAPK抑制剂对Wistar-Kyoto大鼠NTS中微量注射NPY后的作用，确定潜在的作用机制。测量血压和心率，利用免疫组化技术评估NTS中的蛋白磷酸化。

关键结果：向乌拉坦(urethane)麻醉Wistar-Kyoto大鼠NTS中单侧微量注射外源性NPY(4.65 pmol/60 nL)后，显著降低了血压和心率。向NTS微量注射Y₁受体拮抗剂BIBP3226或G_i/G_o蛋白抑制剂百日咳毒素后，减轻了这些NPY诱导的降压作用。选择性Y₁受体激动剂能提高ERK1/2表达、核糖体蛋白S6激酶(RSK)和eNOS的磷酸化。RSK也能直接与eNOS结合，诱导其在Ser¹¹⁷⁷位点的磷酸化。以eNOS抑制剂（而不是nNOS抑制剂）预先处理NTS后可以减轻NPY诱导的降压作用。

结论与启示：综上所述，这些结果表明，NPY诱导的降压作用是通过激活NPY Y₁受体-PKCERK-RSK-eNOS和Ca²⁺-eNOS信号通路介导的，这些通路与NTS中的血压调节作用有关。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02077.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02077.x>