

Mandarin Translations

To 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唔引用本文的DOI

Histamine H₃ receptor antagonists in relation to epilepsy and neurodegeneration: a systemic consideration of recent progress and perspectives

与癫痫症和神经退行性病变相关的组胺H₃受体拮抗剂：对最近研究进展和观点的系统性思考

M Bhowmik, R Khanam and D Vohora

Neurobehavioral Pharmacology Laboratory, Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Jamia Hamdard (Hamdard University), New Delhi, India

中枢组胺能作用是由H₁、H₂、H₃和H₄受体介导的。组胺H₃受体能调节组胺和许多其他神经递质的释放，从而在认知和体内平衡过程中发挥作用。提高组胺水平可抑制痫性发作，似乎能起到神经保护作用。H₃受体有许多令人不可思议的特征，如组成性活性，种间差异，与众不同的配体结合亲和性，和中枢神经系统（CNS）中原发性剪切变体的差异性分布。此外，这种Gi/Go蛋白偶联受体还能调节多种细胞内信号通路，这些信号通路在癫痫症和神经毒性中的作用仍未被确定，因此可以说它们是抗癫痫新药研发中的一个令人感兴趣的靶点。迄今，H₃受体拮抗剂/反向激动剂由于其在各种CNS疾病包括癫痫和相关神经毒性中的潜在治疗特性而受到了广泛的关注。然而，很多试验却发现了相反的作用。近期有一些文章报告了抗癫痫和神经保护作用不同机制的证据，这些证据来自于各种体外和体内实验模型的发现，本文对这些文章进行了综述。本文也讨论了文献中出现明显不一致的可能性理由，旨在为未来的H₃受体拮抗剂应用确立一个更为可靠的基础，从而提高它们在癫痫和相关神经毒性中的实用性。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02093.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02093.x>

CD47 update: a multifaceted actor in the tumour microenvironment of potential therapeutic interest

CD47知识更新：在肿瘤微环境中具有潜在治疗意义的多面手

E Sick^{1,2}, A Jeanne¹, C Schneider¹, S Dedieu¹, K Takeda² and L Martiny¹

¹CNRS, FRE 3481, Matrice Extracellulaire et Dynamique Cellulaire, Université de Reims Champagne-Ardenne, Faculté des Sciences, Reims, France, and ²CNRS, UMR 7213, Laboratoire de Biophotonique et Pharmacologie, Université de Strasbourg, Faculté de Pharmacie Illkirch, Illkirch, France

CD47是一种普遍存在的属于免疫球蛋白超家族的50 kDa五跨膜受体。这种受体也被称为整合素相关蛋白，能通过连接跨膜信号调节蛋白SIRP α 和SIRP γ 而介导细胞间通讯和与整合素发生相互作用。CD47通过连接凝血酶敏感蛋白（thrombospondins）也能与细胞外基质的相互作用相关。此外CD47也参与了许多不同的细胞过程，包括细胞凋亡、增殖、粘附和迁移。它也在许多免疫和心血管反应中发挥了关键作用。因此，这个有多方面作用的受体可能是肿瘤微环境中的一个核心参与者。实体肿瘤不仅仅由积极增殖的癌细胞组成，也含有其他细胞类型，包括构成肿瘤微环境的免疫细胞和成纤维细胞。肿瘤细胞增殖因新血管的不断发生而有强烈持续性，这也代表着一个转移的大门。另外，大部分肿瘤中都发现有炎症细胞的浸润。已经有许多累积的证据表明，浸润的白细胞促进癌细胞进程。鉴于其在构成肿瘤微环境的各种不同细胞类型上的广泛表达，靶向CD47不失为肿瘤学领域的一个原创性治疗策略。我们在本文中概述了对肿瘤细胞和基质细胞的CD47相关生物学作用。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02099.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02099.x>

The association of statins plus LDL receptor-targeted liposome-encapsulated doxorubicin increases *in vitro* drug delivery across blood–brain barrier cells

他汀类与LDL受体靶向脂质体多柔比星联合可使血脑屏障细胞的体外药物递送增加

ML Pinzón-Daza^{1,2}, R Garzón², PO Couraud³, IA Romero⁴, B Weksler⁵, D Ghigo^{1,6}, A Bosia^{1,6} and C Riganti^{1,6}

¹Department of Oncology, Faculty of Medicine, University of Turin, Turin, Italy, ²Unidad de Bioquímica, Facultad de Ciencias Naturales y Matemáticas, Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia, ³Institut Cochin, Centre National de la Recherche Scientifique UMR 8104, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) U567, Université René Descartes, Paris, France, ⁴Department of Biological Sciences, The Open University, Milton Keynes, UK, ⁵Department of Medicine, Weill Medical College, New York, USA, and ⁶Center for Experimental Research and Medical Studies, University of Turin, Turin, Italy

背景和目的: 药物难以通过血脑屏障 (BBB) 的特征限制了脑肿瘤化疗的疗效。比如抗癌药多柔比星, 它能在体外有效治疗胶质母细胞瘤, 而体内效果却很差, 因为它在BBB细胞中是被P-糖蛋白 (Pgp/ABCB1)、多药耐药相关蛋白和乳腺癌耐药蛋白 (BCRP/ABCG2) 排出的。本研究的目的是使多柔比星这类渗透性差的药物转化为能穿过BBB的药物。

实验方法: 采用单独的和与人脑、上皮肿瘤细胞共培养的原代人脑微血管内皮细胞 (hCMEC/D3细胞) 进行实验。

关键结果: 他汀类能通过提高NO的合成而降低hCMEC/D3细胞中的Pgp/ABCB1和BCRP/ABCG2流出活性, NO合成提高能诱导这些转动子上一些关键酪氨酸残基的硝化。他汀类也能提高暴露于BBB细胞表面和肿瘤细胞 (如人胶质母细胞瘤) 的低密度脂蛋白 (LDL) 受体的数量。本研究表明, 他汀类与设计为LDLs的载药纳米粒子联合是非渗透性药物 (如多柔比星) 穿越BBB的有效载体, 可以保证其向原发性和转移性脑瘤细胞中的递送, 产生显著的抗肿瘤细胞毒性。

结论与启示: 我们认为, 我们的“特洛伊木马”式方法是基于他汀类加LDL受体靶向脂质体药物的联合应用, 可能在治疗各种脑部疾病时能绕开BBB这道障碍而实现其潜在的药理学治疗应用价值。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02103.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02103.x>

Functional monoclonal antibody acts as a biased agonist by inducing internalization of metabotropic glutamate receptor 7

功能性单克隆抗体通过诱导代谢型谷氨酸受体7的内化而发挥偏倚激动剂作用

C Ullmer¹, S Zoffmann², B Bohrmann³, H Matile², L Lindemann³, PJ Flor⁴ and P Malherbe³

¹DTA CV and Metabolism, Discovery Research CV & Metabolic Diseases, F. Hoffmann-La Roche AG, pRED, Pharma Research & Early Development, Basel, Switzerland, ²Discovery Technologies, F. Hoffmann-La Roche AG, pRED, Pharma Research & Early Development, Basel, Switzerland, ³DTA Central Nervous System, Discovery Neuroscience, F. Hoffmann-La Roche AG, pRED, Pharma Research & Early Development, Grenzacherstrasse, Basel, Switzerland, and ⁴Faculty of Biology and Preclinical Medicine, Laboratory of Molecular & Cellular Neurobiology, University of Regensburg, Regensburg, Germany

背景和目的: mGlu₇受体位于囊泡融合的关键部位,它们在这个部位能调节主要兴奋性和抑制性神经递质的释放。所以,它们与中枢神经系统(CNS)疾病如癫痫和应激相关精神疾病的病理生理学基础相关。本研究旨在描述一种能触发受体内化的选择性、强效性和功能性抗mGlu₇单克隆抗体——MAB1/28。

实验方法: 采用Western blot和直接免疫荧光分析研究MAB1/28对活细胞的活性,以功能性cAMP和[³⁵S]-GTP γ 结合试验研究体外药理学,通过影像分析研究IgG诱导内化的动力学,运用ELISA技术观察ERK1/2的激活。

关键结果: mGlu₇/mGlu₆嵌合体研究探明了MAB1/28在mGlu₇细胞外氨基末端的结合位点。MAB1/28能强效拮抗正构和别构激动剂诱导的cAMP积聚抑制。该拮抗作用的效力与触发受体内化的效力近似。内化机制通过百日咳毒素不敏感性通路出现而不需要有G α_i 蛋白激活。MAB1/28能激活ERK1/2,其强效性近似于受体内化的效力。受体内化对二价受体结合方式的要求表明MAB1/28能调控mGlu₇二聚体。

结论与启示: 我们获得了MAB1/28触发变构偏倚激动剂活性的证据, MAB1/28能激活小分子正构和变构激动剂不采用的新型IgG介导性GPCR内化通路。因此, MAB1/28为深入研究mGlu₇功能和选择性激活其细胞内转运提供了一个宝贵的生物学工具。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02090.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02090.x>

Exendin-4 reverts behavioural and neurochemical dysfunction in a pre-motor rodent model of Parkinson's disease with noradrenergic deficit

Exendin-4在有去甲肾上腺素缺陷的帕金森病运动前啮齿类动物模型中能恢复行为和神经化学功能障碍

N Rampersaud, A Harkavyi, G Giordano, R Lever, J Whitton and PS Whitton

Department of Pharmacology, Faculty of Life Sciences, The School of Pharmacy, University College London, London, UK

背景和目的: 帕金森病 (PD) 的特征是渐进性多巴胺能细胞丧失; 然而, 去甲肾上腺素能系统也会退化。PD中的去甲肾上腺素能缺陷可能是该病中某些非运动症状的原因, 包括精神障碍和认知能力下降。本研究的目的是建立一个去甲肾上腺素能去神经的运动前啮齿类动物PD模型, 评估胰高血糖素样肽1受体激动剂exendin-4 (EX-4) 处理能否逆转本模型中出现的损伤。

实验方法: 我们用N-(2-氯乙基)-N-乙基-2-溴苄胺和6-羟基多巴胺建立了一个PD模型, 分别对去甲肾上腺素能和多巴胺能系统产生部分损伤。然后利用一系统行为学范例和生物化学技术评估本模型的有效性。最后以为期一周的EX-4处理来确定疗效。

关键结果: 我们的模型显示了糖水偏爱降低, 强迫游泳试验中的不动时间延长和新物体探索减少, 表明了快感的缺乏和目标识别能力的下降。额叶皮层和纹状体中的组织和细胞外多巴胺和去甲肾上腺素被减少。蓝斑核和黑质中的TH+细胞数减少。EX-4处理可逆转行为障碍, 恢复多巴胺和去甲肾上腺素的细胞外/组织水平和TH+细胞数。

结论与启示: 我们的结论是, 早期以EX-4进行处理可逆转某些神经精神障碍和恢复多巴胺和去甲肾上腺素含量。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02100.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02100.x>

First and second generation antipsychotics influence hippocampal gamma oscillations by interactions with 5-HT₃ and D₃ receptors

第一代和第二代抗精神病药通过与5-HT₃和D₃受体相互作用影响海马gamma振荡

Steffen B Schulz^{1,2}, Karin E Heidmann¹, Arpad Mike³, Zin-Juan Klaf¹, Uwe Heinemann^{1,2} and Zoltan Gerevich¹

¹Institute of Neurophysiology, Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany, ²NeuroCure Research Centre, Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany, and ³Institute of Experimental Medicine, Hungarian Academy of Sciences, Department of Pharmacology, Budapest, Hungary

背景和目的: 精神分裂症患者被发现有皮层gamma波振荡 (30–80 Hz) 扰乱: 该病的阳性症状与gamma振荡强度升高相关, 而阴性症状与gamma振荡功率降低相关。

实验方法: 在此我们观察了第一代和第二代抗精神病药对gamma振荡的作用。将第一代抗精神病药氟哌啶醇、氟哌噻吨、氯丙嗪、氯普噻吨和第二代抗精神病药氯氮平、利哌酮、齐拉西酮、氨磺必利应用于大鼠海马脑片CA3区中乙酰胆碱和毒扁豆碱诱导的gamma振荡。

关键结果: 抗精神病药能抑制gamma振荡的强度和降低gamma波的宽度。氟哌啶醇和氯氮平的抑制作用最大。针对抗精神病药对19种受体的pK_i值图解其作用, 分析相关性, 以确定负责gamma振荡变化的受体。本研究结果表明, 5-HT₃受体有加强gamma振荡的作用, 而多巴胺D₃受体却有抑制作用。为了检验这种预测, 我们应用了m-氯苯基双胍 (m-chlorophenylbiguanide)、PD 128907和CP 809101 (5-HT₃、D₃和5-HT_{2C}受体的选择性激动剂), 结果表明5-HT₃受体确实能提高gamma振荡强度, 而D₃受体可使之降低。正如预测的那样, 5-HT_{2C}受体对gamma振荡没有作用。

结论与启示: 我们的资料表明, 抗精神病药物能通过与5-HT₃和多巴胺D₃受体的相互作用改变海马的gamma振荡。此外, 还可以用受体亲和性与生物作用的相关性作多靶点药物的药理学作用预测靶点。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02107.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02107.x>

Hydrogen sulfide inhibits the translational expression of hypoxia-inducible factor-1 α

硫化氢能抑制缺氧诱导因子-1 α 的翻译表达

Bo Wu^{1,2}, Huajian Teng², Guangdong Yang³, Lingyun Wu^{4,5} and Rui Wang^{1,2}

¹Department of Pathophysiology, Harbin Medical University, Harbin, China, ²Department of Biology, Lakehead University, Thunder Bay, ON, Canada, ³School of Kinesiology, Lakehead University, Thunder Bay, ON, Canada, ⁴Department of Health Sciences, Lakehead University, Thunder Bay, ON, Canada, and ⁵Thunder Bay Regional Research Institute, Thunder Bay, ON, Canada

背景和目的: 能调控缺氧反应的硫化氢 (H₂S) 可影响缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α) 的积聚。已经有研究显示了H₂S对HIF-1 α 积聚的调节作用, 但该作用的机制在很大程度上还难以捉摸和备受争议。本研究旨在阐释H₂S和HIF-1 α 蛋白相互作用的有争议的机制及其功能性意义。

实验方法: 通过Western blotting和荧光素酶分析可检测到HIF-1 α 蛋白水平和HIF-1 α 转录活性。利用短干扰RNA转染、免疫共沉淀和7-甲基-GTP琼脂糖4B下拉试验 (7-methyl-GTP sepharose 4B pull-down assay), 确定H₂S调节HIF-1 α 蛋白水平的机制。在EA.hy926细胞中, 运用小管形成试验评估血管形成活性。

关键结果: 缺氧 (1% O₂) 或模拟缺氧条件下的HIF-1 α 蛋白积聚被硫氢化钠 (NaHS) 逆转。NaHS的这个作用在阻断HIF-1 α 降解的泛素-蛋白酶体通路后未改变; 可是放线菌酮对蛋白质翻译的阻断可消除NaHS对HIF-1 α 蛋白半衰期的作用。敲低真核翻译起始因子2 α (eIF2 α) 能抑制NaHS对缺氧条件下HIF-1 α 蛋白积聚的作用。NaHS能抑制缺氧条件下的VEGF表达, 也能减少缺氧条件下的体外毛细血管形成和EA.hy926细胞增殖, 但是能刺激正常氧条件下的小管形成。

结论与启示: H₂S能通过增强缺氧条件下的eIF2 α 磷酸化抑制HIF-1 α 翻译。H₂S和HIF-1 α 的相互作用在缺氧条件下可以通过VEGF的下调抑制血管内皮细胞的血管生成活性。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02113.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02113.x>

Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor improves neovascularization by increasing circulating endothelial progenitor cells

二肽基肽酶4抑制剂通过提高循环内皮祖细胞促进血管新生

Chun-Yao Huang^{1,2,3,4}, Chun-Ming Shih^{2,3}, Nai-Wen Tsao⁵, Yi-Wen Lin³, Po-Hsun Huang⁶, Shinn-Chih Wu⁷, Ai-Wei Lee⁸, Yung-Ta Kao³, Nen-Chung Chang^{2,3}, Hironori Nakagami¹², Ryuichi Morishita¹³, Keng-Liang Ou⁴, Wen-Chi Hou⁹, Cheng-Yen Lin¹⁰, Kuo-Gi Shyu^{1,11} and Feng-Yen Lin^{2,3,4}

¹Graduate Institute of Clinical Medicine, Taipei Medical University, Taipei, Taiwan, ²Department of Internal Medicine, School of Medicine, College of Medicine, Taipei Medical University, Taipei, Taiwan, ³Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Taipei Medical University Hospital, Taipei, Taiwan, ⁴Biomedical Apparatus Research Center, Taipei Medical University, Taipei, Taiwan, ⁵Division of Cardiovascular Surgery, Department of Surgery, Taipei Medical University Hospital, Taipei, Taiwan, ⁶Division of Cardiology, Taipei Veterans General Hospital, Taipei, Taiwan, ⁷Department of Animal Science and Technology, National Taiwan University, Taipei, Taiwan, ⁸Division of Anatomy, School of Medicine, Taipei Medical University, Taipei, Taiwan, ⁹Graduate Institute of Pharmacology, College of Pharmacy, Taipei Medical University, Taipei, Taiwan, ¹⁰Department of Computer Science and Information Management, Hung Kuang University, Taichung, Taiwan, ¹¹Division of Cardiology, Shin-Kong Wu Ho-Su Memorial Hospital, Taipei, Taiwan, ¹²Division of Vascular Medicine and Epigenetics, Osaka University, Osaka, Japan, and ¹³Department of Clinical Gene Therapy, Osaka University, Osaka, Japan

背景和目的：当前用来治疗严重肢体缺乏（CLI）的方法由于缺乏有效的策略而受到阻碍，因此治疗性血管生成可能为CLI的治疗开辟一个新领域。我们在本研究中观察了DPP-4抑制剂西他列汀（sitagliptin——最初被用作降糖药）诱导体内血管生成的能力。

实验方法：给C57CL/B6小鼠和接受过后肢缺血手术的eGFP转基因小鼠骨髓移植ICR小鼠每日应用西他列汀。利用激光多普勒影像和流式细胞计分别评估血管新生的程度大小和内皮祖细胞（EPCs）的循环水平。研究EPCs的细胞表面标记物和血管中的内皮型一氧化氮合酶（eNOS）。

关键结果：西他列汀能以剂量依赖方式提高小鼠接受缺血手术后的血浆胰高血糖素样肽-1（GLP-1）水平，降低二肽基肽酶4（DPP-4）的浓度，扩大缺血诱导的基质细胞衍生因子-1（SDF-1）升高水平。西他列汀给药小鼠缺血后肢的血流被显著改善。经西他列汀给药后，EPCs的循环水平也被升高了。西他列汀也能增强缺血肌肉中的CD 34和eNOS表达。此外，西他列汀还能促进eGFP转基因小鼠骨髓移植ICR小鼠中的EPC动员和向缺血组织归巢。

结论与启示：循环EPC水平和血管新生可被DPP-4抑制剂西他列汀增强，在小鼠后肢缺血模型中，该作用依赖于eNOS相关通路。研究表明，口服西他列汀有作为血管生成诱导剂的治疗潜力。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02102.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02102.x>

Suppressing inflammation by inhibiting the NF- κ B pathway contributes to the neuroprotective effect of angiotensin-(1-7) in rats with permanent cerebral ischaemia

通过抑制NF- κ B通路来抑制炎症能促进血管紧张素-(1-7)对永久性脑缺血大鼠的神经保护作用

Teng Jiang¹, Li Gao², Jun Guo³, Jie Lu², Yao Wang² and Yingdong Zhang¹

¹Department of Neurology, Nanjing First Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing, China, ²Department of Neurology, Nanjing Brain Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing, China, and ³Department of Biochemistry and Molecular Biology, Nanjing Medical University, Nanjing, China

背景和目的: 血管紧张素-(1-7) [Ang-(1-7)] 在周围器官中有抗炎作用, 但其对缺血性卒中的作用仍未被确定。本研究旨在观察其抗炎作用是否能促进大鼠永久性大脑中动脉闭塞 (pMCAO) 中Ang-(1-7)诱导的神经保护作用。

实验方法: 从pMCAO开始前48小时到大鼠被杀死, 向雄性Sprague-Dawley大鼠右侧脑室注入Ang-(1-7)、Mas受体拮抗剂A-779、血管紧张素II 2型受体拮抗剂PD12319或人工脑脊液 (CSF)。从pMCAO后的24小时起通过评估梗死体积和神经功能障碍来分析Ang-(1-7)的神经保护作用。通过分光光度分析检测氧化应激水平。以Western blot和免疫组化分析评估NF- κ B的激活。以Western blot分析测试COX-2水平, 用ELISA测定促炎细胞因子的浓度。

关键结果: 侧脑室注射Ang-(1-7)能显著减少梗死体积, 改善神经功能障碍。它能降低氧化应激水平和抑制NF- κ B活性, 同时在外周梗死区会出现促炎细胞因子和COX-2的减少。Ang-(1-7)的这些作用被A-779逆转, 但不能被PD12319逆转。此外, A-779单独灌注能提高氧化应激水平和增强NF- κ B活性, 并伴有促炎细胞因子和COX-2的上调。

结论与启示: 我们的发现表明, 经Mas受体抑制NF- κ B依赖性通道可能是促使Ang-(1-7)在pMCAO大鼠中发挥抗炎作用的机制之一。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02105.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02105.x>

Invariant NKT cells increase drug-induced osteosarcoma cell death

恒定型NKT细胞能提高药物诱导性骨肉瘤细胞的死亡率

S Fallarini¹, T Paoletti¹, N Orsi Battaglini² and G Lombardi¹

¹*Department of Pharmaceutical Sciences, University of 'Piemonte Orientale Amedeo Avogadro', Novara, Italy, and*

²*Nuclear Medicine Unit, Department of Clinical Physiopathology, University of Florence, Florence, Italy*

背景和目的: 对于骨肉瘤 (OS) 患者, 只有有限的一些药物能发挥活性, 目前应用中的治疗方案包括至少以下两种药物的结合: 多柔比星, 顺铂, 甲氨蝶呤和异环磷酰胺。现在仍有30–40%的患者死于OS, 这表明亟待出现新的疗法。恒定型NKT (iNKT) 属于既有T细胞又有NK细胞特征的白细胞谱系, 对肿瘤抑制有重要作用。本研究的目的是检测顺铂、多柔比星和甲氨蝶呤诱导的对OS细胞的细胞毒性能否因iNKT细胞处理而增强。

实验方法: 通过细胞分选法 ($V\alpha 24V\beta 11^+$ 细胞) 从人外周血单核细胞提纯iNKT细胞, 将iNKT细胞用作OS细胞 (U2-OS, HOS, MG-63) 的效应细胞。通过流式细胞计确定细胞死亡 (calcein-AM法)、穿孔素/颗粒酶B和Fas/FasL表达。分析基因和蛋白水平的CD1d表达。

关键结果: iNKT细胞通过CD1d依赖性机制对OS细胞有细胞毒性。这种活性有肿瘤细胞特异性, 因为人CD1d⁺间充质干细胞和CD1d成骨细胞未被影响。iNKT细胞处理能以浓度依赖方式提高药物诱导的OS细胞死亡率, 该作用在CD1d沉默的OS细胞中被降低。

结论与启示: iNKT细胞能杀死恶性但不是非恶性肿瘤细胞。iNKT细胞处理能以CD1d依赖方式增强抗肿瘤药物对OS细胞的细胞毒性。本研究的资料将鼓励我们进一步研究iNKT细胞在OS治疗中的应用。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02108.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02108.x>

Curcumin promotes cardiac repair and ameliorates cardiac dysfunction following myocardial infarction

姜黄素能促进心肌梗死后的心肌修复和改善心脏功能障碍

Ning-Ping Wang¹, Zhang-Feng Wang¹, Stephanie Tootle¹, Tiji Philip¹ and Zhi-Qing Zhao^{1,2}

¹Cardiovascular Research Laboratory, Mercer University School of Medicine, Savannah, GA, USA, and ²Department of Physiology, Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi, China

背景和目的: 姜黄素是从植物姜黄 (*curcuma longa*) 的根茎中提取的一种天然黄色色素, 研究表明其有许多强有力的有益作用, 能作为抗氧化、抗炎和抗纤维化药。在本研究中, 我们检验了一个猜想: 姜黄素能通过减少细胞外基质 (ECM) 的降解和抑制经TGF β /Smad介导性信号通路的胶原合成, 减弱缺血和再灌注后的适应不良心肌修复和改善心脏功能。

实验方法: Sprague-Dawley大鼠接受45分钟缺血处理后, 分别进行7天、21天和42天的再灌注。仅在再灌注期间经口喂食剂量为150毫克/千克/天的姜黄素。

关键结果: 姜黄素降低了富含胶原的瘢痕程度, 增加了存活心肌的质量, 可见其能降低丙二醛水平, 抑制MMPs活性, 保护ECM免于降解, 减少胶原沉积。姜黄素除能减少缺血/再灌注心肌中的胶原合成和纤维化外, 还能显著下调TGF β 1和磷酸化Smad2/3的表达, 上调Smad7水平, 相对于对照组也能提高梗死心肌中表达肌纤维母细胞的 α -平滑肌肌动蛋白数量。超声心电图表明其能显著提高左心室的舒张末期容积、每搏输出量和射血分数。姜黄素应用组的梗死中间前间隔的壁厚也大于对照组。

结论与启示: 饮食性姜黄素能有效抑制缺血和再灌注后的适应不良性心肌修复和保护心脏功能。姜黄素可作为有心脏病发作史患者的潜在治疗药。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02109.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02109.x>

Regulation of apoptosis in HL-1 cardiomyocytes by phosphorylation of the receptor tyrosine kinase EphA2 and protection by lithocholic acid

通过受体酪氨酸激酶EphA2的磷酸化和胆石酸的保护作用调节HL-1心肌细胞的凋亡

J Jehle, I Staudacher, F Wiedmann, PA Schweizer, R Becker, HA Katus and D Thomas

Department of Cardiology, Medical University Hospital, Heidelberg, Germany

背景和目的: 心衰和房颤都与心肌细胞的凋亡相关, 表明这是促凋亡性心肌分子的常见异常现象。激活受体酪氨酸激酶EphA2后能引起体外细胞凋亡, EphA2依赖性信号失调涉及心肌病相关的LEOPARD和Noonan综合征。人们对心脏中EphA2信号的分子通路和调控了解很少。在此, 我们阐述了EphA2依赖性凋亡的通路, 并对一个防止EphA2激活和心肌细胞死亡的治疗策略进行了评估。

实验方法: 在一个多沙唑嗪 (doxazosin) 诱导HL-1细胞凋亡的模型中研究EphA2信号。通过TUNEL试验测定细胞凋亡, 利用formazan方法测定细胞活性。此外还运用了Western blotting分析和EphA2-siRNA。

关键结果: 多沙唑嗪诱导的细胞凋亡 ($EC_{50} = 17.3 \mu M$) 与EphA2通过磷酸化增强 (2.2倍) 的激活相关。促凋亡下游因子——phospho-SHP-2 (3.9倍)、phospho-p38 MAPK (2.3倍) 和GADD153 (1.6倍) ——的激活导致了caspase 3的裂解。此外有两种抗凋亡性酶类的活性被抑制 (粘着斑激酶被抑制41%, phospho-Akt被抑制78%)。适当siRNA灭活EphA2后可模拟多沙唑嗪的促凋亡作用。最后, 应用胆石酸 (LCA) 能通过升高EphA2蛋白水平和降低EphA2磷酸化水平而避免凋亡。

结论与启示: EphA2磷酸化和SHP-2激活是细胞凋亡的关键环节。以LCA降低EphA2磷酸化水平可能是未来心衰和房颤抗凋亡疗法的新途径。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02117.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02117.x>