

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

GPR18 in microglia: implications for the CNS and endocannabinoid system signalling

小神经胶质细胞中的GPR18：对中枢神经系统和内源性大麻素系统信号的启示

D McHugh

Department of Psychological and Brain Sciences, Indiana University, Bloomington, IN, USA

本文综述了目前所知道的有关G蛋白偶联受体GPR18有关其表达和分布、药理学和对中枢神经系统与内源性大麻素系统信号的潜在影响等各方面的知识。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02019.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02019.x>

The dynamic nature of type 1 cannabinoid receptor (CB₁) gene transcription

大麻素受体1 (CB₁) 基因转录的动态特性

RB Laprairie, MEM Kelly and EM Denovan-Wright

Department of Pharmacology, Dalhousie University, Halifax, NS, Canada

大麻素受体1 (CB₁) 是内源性大麻素系统不可分割的一部分，内源性大麻素系统能调控多种CNS和外周功能。我们对内源性大麻素系统的了解主要包括配体-受体结合、信号转导机制和蛋白间的相互作用。相反，我们对基因表达的调节知道的就相当少了。CB₁的mRNA和蛋白水平和解剖学分布呈发育阶段特异性，在多种病理状态下是失调的。此外，各种药物暴露，包括大麻素类本身的暴露，都会改变CB₁的基因表达和mRNA水平。因此，CB₁基因表达的变化很可能会影响到大麻素类治疗的最佳反应——人们正在开发大麻素类疗法以治疗越来越多的疾病。我们将在本文中考查CB₁ mRNA水平的调控和操纵该基因的固有治疗潜力。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02175.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02175.x>

The antinociceptive triterpene β -amyrin inhibits 2-arachidonoylglycerol (2-AG) hydrolysis without directly targeting cannabinoid receptors

镇痛性三萜烯 β -香树素可抑制2-花生四烯酸甘油 (2-AG) 水解而无需直接靶向大麻素受体

A Chicca, J Marazzi and J Gertsch

Institute of Biochemistry and Molecular Medicine, National Centre of Competence in Research NCCR TransCure, University of Bern, Bern, Switzerland

背景和目的: 药理性激活CB₁和CB₂受体是针对慢性和炎症性疼痛的一个治疗策略。近期有报告表明,天然三萜烯类 α -香树素和 β -香树素混合后能以亚纳摩尔级K_i值(133 pM)选择性结合CB₁受体。口服应用 α / β -香树素能通过CB₁和CB₂受体抑制小鼠的炎症和持续性神经痛。在此,我们考查了香树素对内源性大麻素系统主要成分的作用。

实验方法: 利用hCB₁和hCB₂转染的CHO-K1细胞在经验证的结合试验中测定 α -香树素和 β -香树素的CB受体结合相互作用。同时利用BV2细胞和猪脑匀浆及纯化的酶类研究对U937细胞中内源性大麻素转运和分解的作用。

关键结果: 在我们的试验中, α -或 β -香树素都没有与hCB受体结合(K_i > 10 μ M)。三萜烯类 β -香树素能强劲地抑制猪脑匀浆中的2-花生四烯酸甘油(2-AG)水解,但不能抑制大麻素anandamide的水解。虽然 β -香树素对纯化的人单酰甘油脂肪酶(MAGL)仅有较弱的抑制作用,但它也能抑制 α , β -水解酶,其对BV2细胞和猪脑匀浆中2-AG分解的抑制作用比 α -香树素和MAGL抑制剂扁蓐藤素(pristimerin)更大。

结论与启示: 我们认为, β -香树素能经间接的拟大麻素机制通过抑制内源性大麻素类2-AG降解且不直接与CB受体发生相互作用的方式发挥其镇痛和抗炎的药理学作用。三萜烯类可能为我们提供了一个2-AG酶法降解抑制剂的有广阔前景而在很大程度上尚未被探索的支架。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02059.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02059.x>

Spinal administration of the monoacylglycerol lipase inhibitor JZL184 produces robust inhibitory effects on nociceptive processing and the development of central sensitization in the rat

脊髓应用单酰基甘油脂肪酶抑制剂JZL184可对痛觉处理和中枢致敏抑制发展产生强劲的抑制作用

SG Woodhams¹, A Wong², DA Barrett², AJ Bennett¹, V Chapman^{1,3} and SPH Alexander¹

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

背景和目的: 大麻素受体介导的2-花生四烯酸甘油 (2-AG) 的镇痛作用受到单酰基甘油脂肪酶 (MAGL) 的限制。4-硝基苯基4-[双](1,3-苯并二恶茂-5-基) (羟)甲基]哌啶-1-羧化物 (JZL184) 在小鼠中是MAGL的强效抑制剂, 不过有报告指出其在大鼠中的抑制强度较低。在此, 我们评估了以脊髓应用JZL184抑制MAGL对大鼠痛觉处理的作用。

实验方法: 利用麻醉大鼠体内脊髓电生理试验, 确定脊髓应用的JZL184对有或无后肢炎症时脊髓痛觉处理的作用。用AM251评估CB₁受体对这些作用的影响。此外也评估了2-油酰基甘油水解活性的抑制和应用JZL184后脊髓中的2-AG变化。

关键结果: 未经药物处理的麻醉大鼠在脊髓应用JZL184后, 能在一定程度上经CB₁受体以剂量依赖方式抑制机械性诱导的宽泛动态范围 (wide dynamic range; WDR) 神经元反应。单次脊髓应用JZL184能消除脊髓WDR神经元感受野 (receptive fields) 的炎症诱导性扩张。然而, 脊髓和全身应用的JZL184都未改变2-AG的水平或脊髓中的2-油酰基甘油水解活性, 虽然JZL184在脊髓组织体外培养时对MAGL有强劲抑制作用。

结论与启示: JZL184在脊髓水平能体内发挥强劲的镇痛作用, 在体外抑制大鼠的脊髓MAGL活性。体内和体外试验之间的不一致表明, JZL184作用的局部位置产生了这些深远的功能性抑制作用。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02179.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02179.x>

Pharmacological characterization of the peripheral FAAH inhibitor URB937 in female rodents: interaction with the Abcg2 transporter in the blood-placenta barrier

外周FAAH抑制剂URB937在雌性啮齿类动物中的药理学特征：与Abcg2转运体在血胎屏障中的相互作用

G Moreno-Sanz^{1,2}, O Sasso², A Guijarro¹, O Oluyemi¹, R Bertorelli², A Reggiani² and D Piomelli^{1,2}

¹*Departments of Pharmacology and Biological Chemistry, University of California, Irvine, Irvine, CA, USA, and* ²*Drug Discovery and Development, Italian Institute of Technology, Genoa, Italy*

背景和目的：URB937是大麻素anandamide灭活酶脂肪酰胺水解酶（FAAH）的外周限制性抑制剂。虽然URB937不容易进入中枢神经系统（CNS），但它在啮齿类动物中表现出显著的镇痛作用。URB937从CNS中被ATP结合和（ABC）膜转运子Abcg2排出来。雄性和雌性间的组织中Abcg2水平有显著差异，我们已知该转运子可限制外源化学物质进入妊娠期雌性啮齿类动物的胎儿胎盘单位。在本研究中，我们考查了URB937在雌性小鼠和大鼠中的组织分布和镇痛作用特性。

实验方法：在雌性小鼠和大鼠中，通过一组内脏（醋酸诱导扭体）和炎症痛（角叉菜胶诱导痛觉过敏）模型研究URB937在雌性小鼠中的全身处置和这种化合物的镇痛作用。此外我们还评估了URB937与妊娠期小鼠和大鼠血胎屏障的相互作用。

关键作用：Abcg2可限制URB937进入雌性小鼠和大鼠的CNS。不过，URB937在内脏和炎症痛模型中对雌性小鼠和大鼠产生了高度的镇痛作用。此外，该化合物还显示其进入妊娠期小鼠和大鼠的胎盘和胚胎组织的能力受到限制。

结论与启示：以URB937外周阻断FAAH后可降低雌性小鼠和大鼠的疼痛感，这与此前在相同物种的雌性动物研究结果相同。在雌性小鼠和大鼠中，Abcg2不但可限制URB937进入CNS，而且可限制其进入胎儿胎盘单位。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02098.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02098.x>

Cannabidivarin is anticonvulsant in mouse and rat

次大麻二酚对小鼠和大鼠有抗惊厥作用

AJ Hill^{1,2}, MS Mercier¹, TDM Hill¹, SE Glyn¹, NA Jones^{1,2}, Y Yamasaki^{1,2,3}, T Futamura³, M Duncan⁴, CG Stott⁴, GJ Stephens¹, CM Williams² and BJ Whalley¹

¹Reading School of Pharmacy, University of Reading, Whiteknights, Reading, UK, ²School of Psychology and Clinical Language Sciences, University of Reading, Reading, UK, ³Otsuka Pharmaceutical, Co. Ltd, Tokushima, Japan, and ⁴GW Pharmaceuticals plc, Porton Down Science Park, Salisbury, Wiltshire, UK

背景和目的: 大麻 (*Cannabis sativa*) 中的植物源性大麻素有超载大麻素受体的各种药理学靶点, 其中一些有值得注意的抗惊厥作用。我们首次研究了植物源性大麻素——次大麻二酚 (CBDV) ——在体内痫性发作模型中的抗惊厥作用。

实验方法: 应用4-氨基吡啶 (4-AP) 或在无镁条件下在大鼠海马脑片中诱导癫痫样局部场电位 (LFPs), 通过体外多电极阵列记录评估CBDV (1–100 μ M) 对LFPs的作用。此外, 在四个啮齿类动物痫性发作模型中观察CBDV (50–200 mg/kg) 的体内抗惊厥特性: 小鼠最大电休克 (mES) 和听源性痫性发作, 戊四氮 (PTZ) 和毛果芸香碱诱导的大鼠痫性发作。观察CBDV联合常用抗癫痫药给药对大鼠痫性发作的作用。最后, 利用静梁试验 (static beam assay) 和握力试验 (grip strength assay) 观察CBDV对运动功能的副作用特征。

关键结果: CBDV能显著降低4-AP和无镁条件诱导的癫痫持续状态癫痫样LFPs。CBDV对mES (≥ 100 mg/kg)、声音源 (≥ 50 mg/kg) 和PTZ (≥ 100 mg/kg) 诱导的痫性发作有显著抗惊厥作用。CBDV (200 mg/kg) 单独应用对毛果芸香碱诱导的痫性发作没有作用, 但是当它以这个剂量与2-丙基戊酸钠 (valproate) 或者苯巴比妥 (phenobarbital) 联合应用时就能显著减少这些痫性发作。CBDV对运动功能没有作用。

结论与启示: 这些结果表明CBDV在多个痫性发作模型中是有效的抗惊厥药。CBDV不会影响正常的运动功能, 因此值得作为一种新型抗惊厥药在慢性惊厥模型中进一步研究。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02207.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02207.x>

A re-evaluation of 9-HODE activity at TRPV1 channels in comparison with anandamide: enantioselectivity and effects at other TRP channels and in sensory neurons

重新评估9-HODE与花生四烯酸乙醇胺（anandamide）相比在TRPV1通道的活性：在其他TRP通道和在感觉神经元中的对映选择性和作用

Luciano De Petrocellis¹, Aniello Schiano Moriello², Roberta Imperatore², Luigia Cristino¹, Katarzyna Starowicz³ and Vincenzo Di Marzo¹

¹Endocannabinoid Research Group, Istituto di Cibernetica, CNR, Pozzuoli (Naples), Italy, ²Endocannabinoid Research Group, Istituto di Chimica Biomolecolare, CNR, Pozzuoli (Naples), Italy, and ³Department of Pain Pharmacology, Institute of Pharmacology, Polish Academy of Sciences, Krakow, Poland

背景和目的：最近有两种亚麻酸的氧化产物——9-和13-十八碳二烯酸（9- and 13-hydroxy-octadecadienoic acids; HODEs）——被认为有内辣椒素（endovanilloids）的作用，即作为瞬时受体电位香草酸亚型1（TRPV1）通道的内源性激动剂，从而促成大鼠的炎症性痛觉过敏。然而，与已被确定的内辣椒素——花生四烯酸乙醇胺（anandamide）——相比，HODE在大鼠TRPV1处的活性及其对同样大量存在于感觉神经元中的其他TRP通道的选择性还从来没有被研究过。

实验方法：在稳定表达大鼠或人类重组TRPV1，或大鼠重组TRPV2、TRPA1或TRPM8的HEK-293细胞中，研究9(R)-HODE、9(S)-HODE、(+/-)13-HODE、15(S)-羟基花生四烯酸乙醇胺和花生四烯酸乙醇胺对 $[Ca^{2+}]_i$ 的作用，还运用钙成像技术研究9(S)-HODE在大鼠背根神经节（DRG）神经元中的作用。

关键结果：花生四烯酸乙醇胺和15(S)-羟基花生四烯酸乙醇胺是在人TRPV1上是最强劲的内辣椒素，而9(S)-HODE的作用大约小3倍，强度大约分别小75倍和3倍，在大鼠TRPV1上的表现也不比这好很多。9(R)-HODE和(+/-)13-HODE在TRPV1受体上几乎没有活性。与花生四烯酸乙醇胺和15(S)-羟基花生四烯酸乙醇胺不同的是，所有的HODEs在使TRPV1对辣椒素作用脱敏时，作用都非常弱，但是能激活大鼠TRPV2 [仅(+/-)13-HODE] 和大鼠TRPA1，并能以高于激活TRPV1所需的浓度激活拮抗大鼠TRPM8。最后，几乎仅在辣椒素敏感细胞中，9(S)-HODE才能提高DRG神经元中的 $[Ca^{2+}]_i$ ，但只在浓度介于25 μ M和100 μ M之间时有此作用。

结论与启示：本研究的资料表明，作为内辣椒素，HODEs的重要性小于花生四烯酸乙醇胺。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02122.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02122.x>

Chronic blockade of CB₁ receptors reverses startle gating deficits and associated neurochemical alterations in rats reared in isolation

慢性阻断CB₁受体可逆转隔离饲养大鼠出现的极大门控缺陷和相关神经化学改变

E Zamberletti¹, F Piscitelli³, F Cadeddu⁴, T Rubino¹, W Fratta⁴, P Fadda⁴, V Di Marzo³ and D Parolaro^{1,2}

¹Department of Theoretical and Applied Sciences, Biomedical Division and Center of Neuroscience, University of Insubria, Busto Arsizio (VA), Italy, ²Zardi-Gori Foundation, Milan, Italy, ³Endocannabinoid Research Group, Institute of Biomolecular Chemistry, CNR, Pozzuoli (NA), Italy, and ⁴B.B. Brodie Department of Neuroscience, University of Cagliari, Cagliari, Italy

背景和目的: 以恢复内源性大麻素系统功能为目的的药理学干预被认为是有潜力的精神分裂症治疗工具。我们此前的研究表明, CB₁受体反向激动剂/拮抗剂AM251有潜在的抗精神病样特性, 本文基于这个结果进一步研究了慢性应用AM251对大鼠被隔离饲养诱导的感觉运动门控功能和内源性大麻素水平变化的作用。

实验方法: 我们利用断奶后社会隔离饲养的大鼠模型, 通过前脉冲抑制 (PPI) 试验研究其对感觉运动门控功能的影响。研究隔离饲养后特定脑区出现的内源性大麻素水平及多巴胺和谷氨酸受体密度的改变。评估慢性应用AM251对PPI反应和相关生化变化的作用。

关键结果: 隔离饲养大鼠出现PPI反应扰乱时, 特定脑区也同时出现了显著的2-AG含量变化与多巴胺和谷氨酸受体的密度变化。长期应用AM251能完全恢复隔离大鼠的正常PPI反应。随着这种行为恢复, 同时出现了被分析的所有脑区2-AG水平的正常化。此外, AM251还部分拮抗了隔离诱导的多巴胺和谷氨酸受体变化。

结论与启示: 这些结果证明了慢性应用AM251对恢复隔离诱导的PPI破坏的疗效。此外, AM251也能消除内源性大麻素含量的不平衡, 尤其是2-AG水平, 并能部分逆转与行为障碍相关的多巴胺和谷氨酸系统变化。总的说来, 这些发现支持CB₁受体阻断的潜在抗精神病活性。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02095.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02095.x>

Activation of PAR₂ receptors sensitizes primary afferents and causes leukocyte rolling and adherence in the rat knee joint

PAR₂受体激活能敏化初级传入纤维和导致大鼠膝关节内的白细胞滚动和粘附

FA Russell¹, N Schuelert¹, VE Veldhoen¹, MD Hollenberg¹ and JJ McDougall²

¹Department of Physiology & Pharmacology, University of Calgary, Calgary, AB, Canada, and ²Departments of Pharmacology and Anaesthesia, Dalhousie University, Halifax, NS, Canada

背景和目的: PAR₂受体与慢性关节炎相关,但其作用机制尚不清楚。我们在本研究中考查了大鼠膝关节内的PAR₂激活。

实验和目的: 以免疫组化方法展示荧光金 (Fluoro-gold; FG) 逆行标记的大鼠膝关节L3-L5节段背根神经节 (DRG) 细胞中的PAR₂。通过对乌拉坦 (Urethane) 麻醉Wistar大鼠膝关节神经纤维的电生理学记录,评估以PAR₂的激活肽 2-furoyl-LIGRLO-NH₂ (1–100 nmol/100 μL, 静脉内注射) 刺激关节中PAR₂的作用。应用PAR₂激活肽或对照肽前和应用15分钟后,记录关节旋转时的纤维放电速率。灌注2-furoyl-LIGRLO-NH₂或对照肽后,以活体显微镜法对PAR₂激活时滑膜血管中的白细胞动力学监测60分钟。分别利用选择性拮抗剂SB366791和RP67580评估瞬时受体电位香草酸亚型1 (TRPV1) 或神经激肽-1 (NK₁) 受体在PAR₂反应中的作用。

关键结果: PAR₂表达于59 ± 5%的FG阳性DRG细胞中; 100 nmol的2-furoyl-LIGRLO-NH₂能提高正常和有害旋转时的关节纤维放电速率,最大值出现在第3分钟 (正常旋转: 110 ± 43%; 有害旋转: 90 ± 31%)。2-Furoyl-LIGRLO-NH₂也能在60分钟内显著增强白细胞滚动和粘附。所有这些作用都可被SB366791和RP67580预处理阻断 (与2-furoyl-LIGRLO-NH₂单独相比, $P < 0.05$)。

结论与启示: PAR₂受体通过涉及PAR₂介导性神经元致敏和白细胞运输的TRPV1和NK₁依赖性机制,能在膝关节中发挥急性炎症作用。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02120.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02120.x>

Endosomal proteolysis regulates calcitonin gene-related peptide responses in mesenteric arteries

内体蛋白水解能调节肠系膜动脉中的降钙素基因相关肽反应

AJ McNeish², BT Roux¹, S-B Aylett¹, AM Van Den Brink³ and GS Cottrell¹

¹Department of Pharmacy and Pharmacology, University of Bath, Claverton Down, Bath, UK, ²Reading School of Pharmacy, University of Reading, Whiteknights, Reading, UK, and ³Department of Internal Medicine Division of Pharmacology, Vascular and Metabolic Diseases, Erasmus Medical Centre, Rotterdam, The Netherlands

背景和目的: 降钙素基因相关肽 (CGRP) 是一种强效性血管舒张因子, 与偏头痛的发病机制相关。CGRP能激活由降钙素受体样受体 (CLR) 和受体活性修饰蛋白1 (RAMP1) 组成的受体复合物。体外研究表明, CLR•RAMP1的再循环通过内皮素转化酶1 (ECE-1) 受初级内体中CGRP的降解调节。然而, 我们尚不确定ECE-1是否能调节功能动脉组织中CGRP诱导反应的再致敏。

实验方法: 通过RT-PCR与免疫荧光和共聚焦显微镜法分析大鼠肠系膜动脉平滑肌细胞 (RMA-SMCs) 和肠系膜动脉中的CLR、ECE-1a-d和RAMP1表达。通过测定cAMP生成和ERK激活检测CGRP诱导的细胞中的信号。通过等长收缩金属丝肌动描记术 (wire myography) 测定动脉的CGRP诱导性舒张。利用特异性抑制剂SM-19712抑制ECE-1。

关键结果: RMA-SMCs和动脉含有CLR, ECE-1a-d和RAMP1的mRNA。ECE-1出现在RMA-SMCs初级内体和动脉的平滑肌细胞层。CGRP能诱导内皮非依赖性动脉舒张。ECE-1抑制对启动CGRP诱导的反应没有作用, 但是能减少RMA-SMCs中的cAMP生成和随后CGRP激发引起肠系膜动脉反应中的血管扩张。

结论与启示: ECE-1能调节RMA-SMCs和肠系膜动脉中CGRP反应的再致敏。CGRP诱导的舒张作用不涉及内皮源性通路。本文是对ECE-1调节SMCs和动脉中CGRP反应的首份报告。ECE-1抑制剂可抑制一个与原发性头痛相关的重要血管扩张通路, 代表着一个新的偏头痛治疗途径。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02129.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02129.x>

The ω 3-polyunsaturated fatty acid derivatives AVX001 and AVX002 directly inhibit cytosolic phospholipase A_2 and suppress PGE_2 formation in mesangial cells

ω 3-多不饱和脂肪酸衍生物AVX001和AVX002能直接抑制胞浆型磷脂酶 A_2 和抑制系膜细胞中的 PGE_2 形成

Andrea Huwiler¹, Astrid J Feuerherm², Benjamin Sakem¹, Oleksandr Pastukhov¹, Iuliia Filipenko¹, Thuy Nguyen² and Berit Johansen²

¹*Institut für Pharmakologie, Universität Bern, Bern, Switzerland, and* ²*Department of Biology, NTNU, University of Trondheim, Trondheim, Norway*

背景和目的: 众所周知 ω 3-多不饱和脂肪酸 (ω 3-PUFAs) 在各种疾病模型中都能发挥抗炎作用, 但是它们的直接靶点尚未得到充分鉴定。

实验方法: 在此我们报告了两种新的 $cPLA_2$ 抑制剂, 即 ω 3-衍生物 AVX001 和 AVX002, 并报告了它们对肾系膜细胞培养中炎症性 PGE_2 生成的作用。

关键结果: 在体外活性试验中, AVX001 和 AVX002 都能以剂量依赖方式抑制 IVA 组胞浆型磷脂酶 A_2 ($cPLA_2$), AVX001 和 AVX002 的 IC_{50} 值相似, 而 $cPLA_2$ 抑制剂 AACOCF₃ 的效力较小, 二十二碳六烯酸 (DHA) 无活性。在肾系膜细胞中, AVX001 和 AVX002 抑制了 IL-1 β 诱导的 PGE_2 合成。从机制角度来看, 这个作用是通过下调 IL-1 β 诱导的 IIA 组 $sPLA_2$ 蛋白表达、mRNA 表达和启动子活性而出现的。应用 AACOCF₃ 后可见一个相同但力度较小的作用, 而 DHA 未见有作用。由于 $sPLA_2$ 的基因表达是受转录因子 NF- κ B 的调控, 我们进一步研究了 NF- κ B 的激活。这两种化合物都能通过阻断 κ B 抑制剂的降解而阻止 NF- κ B 的激活。

结论与启示: 这些资料首次表明, 新的 $cPLA_2$ 抑制剂 AVX001 和 AVX002 在肾系膜细胞培养中有抗炎作用, 它们能通过对 NF- κ B 激活的抑制作用减少促炎介质 PGE_2 。因此, 这些化合物是治疗炎症疾病的潜在新药。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02114.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02114.x>

Nimodipine inhibits IL-1 β release stimulated by amyloid β from microglia

尼莫地平可抑制 β -淀粉样蛋白刺激的小胶质细胞IL-1 β 释放

JM Sanz¹, P Chiozzi², M Colaianna³, M Zotti³, D Ferrari², L Trabace³, G Zuliani¹ and F Di Virgilio²

¹Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Ferrara, Ferrara, Italy, ²Department of Experimental and Diagnostic Medicine, University of Ferrara, Ferrara, Italy, and ³Department of Biomedical Sciences, University of Foggia, Foggia, Italy

背景和目的: 越来越多的证据表明, 炎症在因 β -淀粉样蛋白 ($A\beta$) 脑中处置引起神经元损伤的发病机制中起了主要作用。尼莫地平 (Nimodipine) 作为一种有可能提高阿尔茨海默病患者学习能力和减少认知障碍的药物已经受到了人们的关注, 但我们对其作用机制知之甚少。在本研究中, 我们检验了这样一个猜想: 尼莫地平能抑制 $A\beta$ 刺激的小胶质细胞中的IL-1 β 释放。

实验方法: 以尼莫地平处理N13小胶质细胞或原代小鼠小胶质细胞培养, 测定 $A\beta$ 或P2受体激动剂ATP和苯甲酰ATP (BzATP) 引起的IL-1 β 细胞内积聚和释放。在有或没有尼莫地平应用的条件下, 向海马内注入 $A\beta$ 后, 体内测定IL-1 β 的积聚。此外也观察了尼莫地平对 $A\beta$ 触发的细胞毒性的作用。

关键结果: 本研究表明, 尼莫地平能以剂量依赖方式抑制 $A\beta$ 刺激的原代小胶质细胞和小胶质细胞系中IL-1 β 的合成和释放。此外, 尼莫地平也能以CNS中能达到的浓度抑制 $A\beta$ 诱导的IL-1 β 体内积聚。最后, 尼莫地平能使小胶质细胞避免产生 $A\beta$ 依赖性细胞毒性。

结论与启示: 这些资料表明, 尼莫地平应用后的阿尔茨海默病症状缓解可能与抗炎作用有关, 这意味着尼莫地平作为作用于中枢的抗炎药又有了一个全新的作用。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02112.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02112.x>

Novel pyrazole compounds for pharmacological discrimination between receptor-operated and store-operated Ca^{2+} entry pathways

利用新型吡唑类化合物药理学区分受体操纵和钙池操纵钙内流通路

H Schleifer¹, B Doleschal², M Lichtenegger², R Oppenrieder², I Derler³, I Frischauf³, TN Glasnov⁴, CO Kappe⁴, C Romanin³ and K Groschner^{1,2}

¹Institute of Biophysics, Medical University of Graz, Graz, Austria, ²Institute of Pharmaceutical Sciences, Department of Pharmacology and Toxicology, University of Graz, Graz, Austria, ³Institute for Biophysics, University of Linz, Linz, Austria, and ⁴Christian Doppler Laboratory for Microwave Chemistry, Institute of Chemistry, University of Graz, Graz, Austria

背景和目的: 最近有研究表明吡唑类衍生物是瞬时受体电位阳离子 (TRPC) 通道的选择性阻断剂, 但是它们区分 TRPC 和 Orai 孔隙复合物 (pore complexes) 的能力尚不明确。本研究就 TRPC/Orai 选择性对一系列吡唑类衍生物进行鉴定, 阐述选择性抑制这些肥大细胞激活通路的影响。

实验方法: 通过微波辅助合成法生成吡唑类, 以 Fura-2 成像技术测试其对钙内流的作用, 以膜片钳记录检测膜电流。实验在表达 TRPC3 的 HEK293 细胞和 RBL-2H3 肥大细胞中进行, RBL-2H3 肥大细胞可表达 Orai 通道介导的经典钙池操纵钙内流。在细胞脱颗粒和活化 T 细胞核因子激活水平研究抑制 RBL-2H3 细胞中钙信号后果。

关键结果: 此前显示是 TRPC3 的选择性抑制剂的 Pyr3, 能以相同强度抑制 Orai1 和 TRPC3 介导的钙内流和电流及肥大细胞激活。相比之下, Pyr6 抑制 Orai1 介导性钙内流的强度比 TRPC3 介导性钙内流的强度高 37 倍, 也能强劲抑制肥大细胞激活。新型吡唑类 Pyr10 对 TRPC3 介导的反应有很强的选择性 (18 倍), Pyr10 选择性阻断 TRPC3 只对肥大细胞激活有影响。

结论与启示: 吡唑类衍生物 Pyr6 和 Pyr10 能区分 TRPC 和 Orai 介导的钙内流, 是对相关钙通道进行细胞功能分析的一个有用工具。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02126.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02126.x>

Functional and morphological properties of pericytes in suburothelial venules of the mouse bladder

小鼠膀胱下尿路上皮小静脉中周细胞的功能和形态特征

Hikaru Hashitani¹, Retsu Mitsui¹, Yuki Shimizu¹, Ryuhei Higashi² and Keiichiro Nakamura²

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

²Division of Microscopic and Developmental Anatomy, Kurume University School of Medicine, Kurume, Japan

背景和目的: 在大鼠膀胱的下尿路上皮小静脉中, 周细胞(血管外周细胞)会发生自发性钙瞬变, 驱使平滑肌壁产生自发性小静脉收缩。本研究旨在进一步探索小鼠膀胱中周细胞的形态和功能特点。

实验方法: 通过电子显微镜和荧光免疫组化技术观察周细胞的形态特征。使用视频显微镜测量下尿路上皮小静脉的直径, 运用Fluo-4荧光钙成像技术揭示细胞内钙离子的动力学。

关键结果: 小鼠膀胱下尿路上皮中的小静脉被一个 α -平滑肌肌动蛋白免疫反应性周细胞的网络包围着。扫描电子显微镜揭示, 这个星形周细胞网络覆盖了小静脉, 而穿透式电子显微镜显示, 小静脉壁由内皮和邻近的周细胞组成, 没有中间平滑肌层。周细胞显示有自发性钙瞬变, 伴随着阶段性小静脉收缩。尼卡地平(1 μ M)能干扰周细胞中自发性钙瞬变的同步性和减少它们的相关收缩。剩余的非同步性钙瞬变能被环匹阿尼酸(10 μ M)、2-氨基乙氧基二苯硼酸盐(10 μ M)、U-73122(1 μ M)、寡霉素(1 μ M)和SKF96365(10 μ M)等抑制, 但不受雷尼丁(100 μ M)或YM-244769(1 μ M)影响, 表明周细胞钙瞬变依赖于内质网中通过InsP₃受体的钙释放, 也必须有通过钙池操纵钙通道的钙内流。

结论与启示: 小鼠膀胱中的周细胞能产生自发性钙瞬变和收缩, 因此对促进下尿路上皮小静脉的自发性收缩有至关重要的作用。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02125.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02125.x>

Effects of kinin B₁ and B₂ receptor antagonists on overactive urinary bladder syndrome induced by spinal cord injury in rats

激肽B₁和B₂受体拮抗剂对脊髓损伤诱导的大鼠膀胱过度活动综合征的作用

Stefânia Forner, Edinéia L Andrade, Alessandra C Martini, Allisson F Bento, Rodrigo Medeiros, Janice Koepp and João B Calixto

Departamento de Farmacologia, Centro de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC, Brazil

背景和目的: 激肽B₁和B₂受体与膀胱的生理和病理状态相关。然而, 它们在脊髓损伤 (SCI) 后出现的膀胱过度活动 (OAB) 综合征中的作用仍然扑朔迷离。

实验方法: 观察B₁和B₂受体在大鼠SCI后的OAB中所起的作用。

关键结果: SCI与膀胱的显著炎症反应和功能变化相关。SCI可引起膀胱、背根神经节和脊髓中的B₁受体mRNA水平上调, 及膀胱中B₁蛋白和脊髓中B₁及B₂受体蛋白的上调。有趣的是, B₁和B₂受体蛋白表达在SCI动物的逼尿肌和尿道上皮中有相似的分布。以选择性B₁和B₂受体激动剂体外刺激膀胱, 在SCI膀胱中诱导了比无药物处理或假手术组膀胱中更高的浓度-反应曲线。膀胱内压测量表明, 以B₂选择性拮抗剂艾替班特 (icatibant) 处理SCI动物后能减少非排尿收缩 (NVCs) 的幅度和次数。B₁受体拮抗剂des-Arg⁹-[Leu⁸]-bradykinin能减少NVCs的次数, 而非肽类B₁受体拮抗剂SSR240612能减少NVCs的次数、膀胱容量并提高排尿效率和排尿量。

结论与启示: 总的来说, 这些资料显示B₁和B₂受体在大鼠SCI后的OAB中有重要作用, 表明阻断这些受体可能是一个控制OAB的潜在治疗靶点。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02127.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02127.x>