

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

Aldosterone affects blood flow and vascular tone regulated by endothelium-derived NO: therapeutic implications

醛固酮影响内皮源性一氧化氮调节的血流量和血管张力：治疗启示

Noboru Toda¹, Sadanobu Nakanishi² and Shinichi Tanabe³

¹*Toyama Institute for Cardiovascular Pharmacology Research, Osaka, Japan,* ²*Department of Internal Medicine, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, Japan,* and ³*Department of Internal Medicine, Social Insurance Kyoto Hospital, Kyoto, Japan*

醛固酮在剂量与盐分状况不相称的情况下对心血管损伤的形成，包括内皮功能障碍，有重要作用，这与引起它的高血压作用无关。对于健康人体，作用于盐皮质激素受体的醛固酮急性非基因组作用并不一致：或因内皮功能障碍使血管收缩或前臂血流量减少，或因一氧化氮（NO）作用升高而介导血管扩张，或者根本没有作用。但是，在实验性动物研究中，醛固酮通常能增强内皮源性NO介导的血管扩张。长期的醛固酮暴露能诱导基因组反应，而在健康个体、实验动物和离体内皮细胞中可以通过NO合成和作用导致内皮功能受损。长期醛固酮暴露只有在细胞外钠水平被升高时才能诱导离体内皮细胞的NO释放。氧化应激通过促进NO降解参与内皮功能受损。醛固酮能从内皮细胞中释放出内皮素-1（ET-1），从而通过抑制内皮型NO合成和作用及其自身的直接血管收缩作用诱导ET_A受体介导的血管收缩。通过T型Ca²⁺通道的Ca²⁺内流能激活醛固酮合成，因此能增强醛固酮对内皮的副作用。盐皮质激素受体抑制剂、ET_A受体拮抗剂和T型Ca²⁺通道阻断剂似乎能减少醛固酮在心血管疾病中的病理生理学作用，发挥对内皮源性NO生物利用度的有益作用——特别是在顽固性高血压和醛固酮增多症中。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02194.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02194.x>

Clinical pharmacology of analgesics assessed with human experimental pain models: bridging basic and clinical research

以人体实验性疼痛模型评估镇痛药的临床药理学：将基础研究与临床研究相连接

Bruno Georg Oertel^{1,2} and Jörn Lötsch²

¹Fraunhofer Project Group Translational Medicine and Pharmacology (IME-TMP), Frankfurt am Main, Germany, and

²Institute of Clinical Pharmacology, Goethe – University, Frankfurt am Main, Germany

由于疼痛的医学影响巨大，人们投入了大量的精力针对新的靶点研究新型镇痛药物和探讨已知药物的镇痛效果。正在进行研究的要求有节省成本的工具将基础科学知识转化为临床有效的镇痛化合物。在本综述中，我们以人体实验性疼痛模型为I期研究中的模型选择基础再次审视了对临床镇痛效应的预测。实验和临床环境下对一种药物镇痛效果或镇痛失败的总体预测有很好的相关性。但是，要正确选择模型，就必须了解何种模型适合预测何种特定的临床疼痛情况的详细信息。我们猜想，如果一种镇痛药在一个实验性疼痛模型中有效，也在一个特定临床疼痛条件下有效，那么该模型就可能对该特定条件有预测作用，并应该被挑选开发为针对该条件的镇痛药。只要哪个类别的镇痛药显示了这种一致性，预测的有效性就会随着这类镇痛药数量的增加而提高。从现有证据来看，只有5个临床疼痛情况被至少有3种不同药物的7个不同疼痛模型正确预测。这些模型大部分都结合了致敏方法。关于它们的临床转化，分析也发现有几个模型的影响很低。因此，目前确定的实验和临床镇痛作用之间的一致性和不一致性可以作为确定人体疼痛模型的坚实基础，将基础科学与临床疼痛研究连接起来。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/bph.12023.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/bph.12023.x>

New concepts in pharmacological efficacy at 7TM receptors: IUPHAR Review 2

有关药物在7次跨膜受体上的疗效新概念：IUPHAR综述2

Terry Kenakin

Department of Pharmacology, University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, NC, USA

当前关于药物疗效的概念已经与当初描述的引起组织激活的激动剂特性有了翻天覆地的变化。显示7跨膜受体多种行为的能力已经表明，药物可能有许多疗效，向不同细胞刺激-反应级联转导的药物刺激可能对一些但不是所有通路形成偏倚。后一种作用会导致激动剂的“功能选择性”，这有利于改进激动剂疗法。然而，除此之外，偏倚的激动剂强度会随着刺激-反应机制单调行为的丧失而变得有细胞类型依赖性，导致激动剂量化的潜在问题。这对新型激动剂的发现过程有极其重要的作用，因为现在还不能假定一个指定的筛查或先导化合物优化试验能对治疗行为做出正确的预测。本综述将对这些概念进行讨论，并将讨论如何利用量化激动剂作用的新方法来规避激动作用的细胞类型依赖性问题。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02223.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02223.x>

Roles of proteolysis in regulation of GPCR function

蛋白水解在GPCR功能调节中发挥的作用

GS Cottrell

Reading School of Pharmacy, University of Reading, Reading, UK

肽酶的酶活性必须被严格调控才能防止肽键水解失控，从而对生物系统造成破坏作用。肽酶通常可以通过内源性抑制剂分泌而被生成为不活跃的前肽酶（propeptidases），或者被区室化。其他肽酶以蛋白水解方式移除N端激活肽后，前肽酶开始产生活性。一些肽酶只在某些pH条件下仅对底物有活性，从而控制对特异性区室或条件的活性。本综述讨论蛋白质水解在调节GPCRs时发挥的不同作用。在细胞表面，某些GPCRs受膜锚定肽酶对生物活性酶水解灭活的调节。相反，细胞表面肽酶也能生成生物活性肽，直接激活GPCRs。另外，被GPCRs激活的细胞表面肽酶也能生成有生物活性的肽类，导致受体酪氨酸激酶的反式激活，从而促进信号传递。某些肽酶能通过分裂GPCR启动细胞内的信号级联直接向细胞发送信号。细胞内肽酶也能调节GPCRs；溶酶体肽酶（lysosomal peptidases）能破坏溶酶体中的GPCRs，永久性终止信号和介导下调；内体肽酶能分裂内化肽激动剂，调节GPCR再循环、复敏和信号传递；可溶性细胞内肽酶也能通过调节GPCRs的泛素化状态参与GPCR功能，从而改变GPCR的信号和命运。虽然肽酶抑制剂的使用已经为高血压等疾病的治疗带来了成功，但是发现与GPCRs蛋白水解控制有关的新的调控机制，有可能提供更多的靶点，以调控疾病中失调的GPCR信号。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02234.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02234.x>

Interleukins in glioblastoma pathophysiology: implications for therapy

胶质母细胞瘤病理生理学中的白细胞介素：对治疗的启示意义

YT Yeung¹, KL McDonald², T Grewal¹ and L Munoz³

¹*Faculty of Pharmacy, University of Sydney, Sydney, NSW, Australia,* ²*Cure For Life Neuro-Oncology Group, Prince of Wales Clinical School, Lowy Cancer Research Centre, University of New South Wales, Sydney, NSW, Australia, and*

³*School of Medical Sciences, Discipline of Pharmacology, University of Sydney, Sydney, NSW, Australia*

尽管人们对多形性胶质母细胞瘤（GBM）已经进行了大量的研究，但是被诊断患有GBM的患者由于预后不良而必须开发新药改善临床结局。长期以来，炎症微环境的形成被认为对胶质母细胞瘤的启动和进程非常重要；但是为GBM治疗开发靶向炎症的疗法所取得的进步仍然十分有限。越来越多的证据支持炎症在胶质母细胞瘤的炎症机制中起了作用，我们在本文中总结了这些证据，同时讨论了可能对GBM治疗有重要意义的抗炎靶点，提出了有关开发靶向GBM炎症的药物时所面临挑战的观点。我们还将综述IL-1 β 、IL-6和IL-8的功能，和激酶抑制剂靶向炎症细胞信号级联中一些关键成员（如JAK、JNK和p38 MAPK）的潜力。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/bph.12008.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/bph.12008.x>

Inhibition of MDMA-induced increase in cortisol does not prevent acute impairment of verbal memory

抑制MDMA诱导性皮质醇升高不能防止词语记忆的急性损害

KPC Kuypers¹, R de la Torre², M Farre², M Pujadas² and JG Ramaekers¹

¹*Department of Neuropsychology & Psychopharmacology, Faculty of Psychology & Neuroscience, Maastricht University, Maastricht, The Netherlands, and* ²*IMIM- Hospital del Mar- Research Institute, Human Pharmacology & Clinical Neurosciences Research Group, Barcelona, Spain*

背景和目的：“摇头丸”（Ecstasy）的应用通常与用药者戒断期的记忆减退相关。现在研究者发现，单次应用±3,4-亚甲基二氧基甲基苯丙胺（MDMA）之后的摇头丸中毒期间也会出现相似的记忆损害。中毒和戒断期间记忆损害的一致性表明急性与长期记忆损害有着相同的神经药理学机制。迄今为止，这种损伤背后的机制尚不为人知。我们猜想，皮质醇有可能在该机制中起了重要作用，因为与记忆功能调节相关的皮质醇可以被应激源（如MDMA）破坏平衡。

实验方法：在本研究中，我们的目的是通过给参与者应用皮质醇合成抑制剂（甲吡酮）和同时单次应用MDMA阻断MDMA诱导的急性记忆缺陷。有17个多次MDMA使用者参与了这项有4个不同用药条件的安慰剂对照个体内研究。用药方案包括MDMA（75 mg）和甲吡酮（750 mg）单独或联合应用，双盲安慰剂对照。在MDMA或安慰剂应用前1小时进行甲吡酮或安慰剂预处理。通过多种记忆测试检测药物峰浓度时的记忆功能。测定血液和唾液中的皮质醇水平，以其作为对照值，观察处理是否有效。

关键结果：本研究的主要发现表明，虽然甲吡酮能阻断预料中的血液内皮质醇水平MDMA诱导性升高，但是它不能阻止MDMA诱导的记忆减退的发生。

结论与启示：我们认为，MDMA诱导的皮质醇浓度增加与MDMA诱导的记忆损伤不相关。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02196.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02196.x>

Effects of ρ -Da1a a peptidic α_{1A} -adrenoceptor antagonist in human isolated prostatic adenoma and anaesthetized rats

肽 α_{1A} -肾上腺素受体拮抗剂 ρ -Da1a在人离体前列腺腺瘤和麻醉大鼠中的作用

S Palea¹, A Maiga², V Guilloteau¹, M Rekik¹, M Guérard¹, C Rouget¹, P Rischmann³, H Botto⁴, P Camparo⁴, P Lluet¹ and N Gilles²

¹UROSphere, Faculté des Sciences Pharmaceutiques, Toulouse, France, ²Receptors and Channels Team CEA Saclay, CEA/DSV/iBiTec-S/SIMOPRO Toxins, Gif sur Yvette, France, ³Hôpital Rangueil, Toulouse, France, and ⁴Hôpital Foch, Suresnes, France

背景和目的: ρ -Da1a是一个有65个氨基酸的肽, 对人 α_{1A} -肾上腺素受体亚型有亚纳摩尔级亲和性和高度选择性。本研究的目的是鉴定 ρ -Da1a对前列腺功能的体内和体外作用。

实验方法: 在人 α_{1A} -肾上腺素受体转染的COS细胞和从前列腺增生患者中获得的人离体前列腺腺瘤上, 检测 ρ -Da1a作为肾上腺素诱导作用拮抗剂的特性。此外, 我们在大鼠中比较了静脉内或口服应用 ρ -Da1a和坦索罗辛 (tamsulosin) 后对苯肾上腺素 (PHE) 诱导的尿道内压 (IUP) 和动脉压 (AP) 升高的作用。

关键结果: 在表达人 α_{1A} -肾上腺素受体的COS细胞和人前列腺组织条上, ρ -Da1a能抑制肾上腺素和去甲肾上腺素诱导的作用。在麻醉大鼠中的, 应用PHE前30分钟静脉内应用 ρ -Da1a和坦索罗辛能显著拮抗PHE对IUP的作用。对于这个作用, 坦索罗辛和 ρ -Da1a的 pK_B 值相同。对于AP, ρ -Da1a仅在被测的最低剂量下 ($10 \mu\text{g/kg}$) 减轻PHE对AP的作用, 但是坦索罗辛在剂量介于10和150 $\mu\text{g/kg}$ 之间时能显著减轻PHE的作用。

结论与启示: 研究表明 ρ -Da1a对IUP有显著作用, 而对AP的作用较小。相反, 坦索罗辛能拮抗PHE对IUP和AP的作用。本研究的结论是, ρ -Da1a比坦索罗辛的泌尿选择性更强。 ρ -Da1a是目前为止被确定的对 α_{1A} -肾上腺素受体最有选择性的肽拮抗剂, 有可能是一种能治疗许多泌尿疾病的新药。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02231.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02231.x>

BD750, a benzothiazole derivative, inhibits T cell proliferation by affecting the JAK3/STAT5 signalling pathway

苯并噻唑衍生物BD750通过影响JAK3/STAT5信号通路抑制T细胞增殖

Y Liu¹, T Yang¹, H Li², M-H Li¹, J Liu¹, Y-T Wang¹, S-X Yang¹, J Zheng¹, X-Y Luo¹, Y Lai³, P Yang⁴, L-M Li¹ and Q Zou¹

¹Department of Immunology, School of Basic Medical Sciences, Chengdu Medical College, Chengdu, Sichuan, China, ²Cancer center, Chengdu Military General Hospital, Chengdu, Sichuan, China, ³School of laboratory Medicine, Chengdu Medical College, Chengdu, Sichuan, China, and ⁴Department of Biochemistry, Chengdu Medical College, Chengdu, Sichuan, China

背景和目的: 一系列苯并噻唑衍生物接受过免疫抑制活性筛查; 在这些化合物中, BD750被发现是最有效的免疫抑制剂。本研究的目的是确定BD750对T细胞增殖的免疫抑制活性及其潜在作用方式。

实验方法: 以流式细胞仪体外测定T细胞增殖、CD25和CD69表达与细胞周期分布。以CCK-8试验确定细胞活性。用ELISA技术测定细胞因子水平。通过Western blot分析评估信号调节分子的激活。在迟发型超敏反应小鼠模型中体内评估BD750的作用。

关键结果: BD750能通过抗CD3/抗CD28单克隆抗体或者通过同种抗原 (alloantigen) 以体外剂量依赖性方式显著抑制小鼠和人的T细胞增殖。在我们的实验条件下未发现BD750有明显的细胞毒性作用。此外, BD750也不能抑制CD25和CD69的表达或IL-2和IL-4的分泌, 但是在活化T细胞的G₀/G₁期能诱导细胞周期阻滞。在IL-2刺激的CTLL-2细胞和原代活化T细胞中, BD750能抑制细胞增殖和STAT5的磷酸化, 但不能抑制Akt或p70S6K的磷酸化。BD750也能以剂量依赖方式减少小鼠的T细胞介导性迟发型超敏反应。

结论与启示: 这些资料表明BD750能抑制IL-2诱导的JAK3/STAT5依赖性T细胞增殖。在为预防移植排斥和治疗自体免疫疾病设计和开发新的免疫抑制药时, BD750有作为先导化合物的潜力。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02172.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02172.x>

Receptor activity-modifying protein-dependent impairment of calcitonin receptor splice variant $\Delta(1-47)\text{hCT}_{(a)}$ function

降钙素受体剪接变体 $\Delta(1-47)\text{hCT}_{(a)}$ 功能的受体活性修饰蛋白依赖性障碍

T Qi¹, M Dong², HA Watkins¹, D Wootten³, LJ Miller² and DL Hay^{1,4}

¹*School of Biological Sciences, University of Auckland, Auckland, New Zealand*, ²*Department of Molecular Pharmacology and Experimental Therapeutics, Mayo Clinic, Scottsdale, AZ, USA*, ³*Drug Discovery Biology, Monash Institute of Pharmaceutical Sciences and Department of Pharmacology, Monash University, Parkville, Vic., Australia*, and ⁴*Maurice Wilkins Centre of Research Excellence for Molecular Biodiscovery, University of Auckland, Auckland, New Zealand*

背景和目的: 选择性剪接 (Alternative splicing) 可将蛋白质组多样性扩大到GPCRs。胰泌素家族GPCR——降钙素受体 (CTR) ——的不同受体变体已经被确定。这些受体变体可能具有的作用会被它们与受体活性修饰蛋白 (RAMPs) 的潜在相互作用进一步改变。有一个人体CTR变体缺乏其N末端的前47个残基 [$\Delta(1-47)\text{hCT}_{(a)}$]。然而, 有关该变体的药理学特性及其与RAMPs发生相互作用形成胰泌素受体的能力几乎不为人知。

实验方法: 在有或没有RAMPs的条件下, 在Cos7和HEK293S细胞中鉴定 $\Delta(1-47)\text{hCT}_{(a)}$ 。对6种激动剂和2种拮抗剂进行受体表达 (ELISA试验) 和功能 (cAMP和pERK1/2试验) 测定。

关键结果: 尽管在N末端没有47个残基, $\Delta(1-47)\text{hCT}_{(a)}$ 仍能在细胞表面表达, 但是肽类强度广泛降低。 $\Delta(1-47)\text{hCT}_{(a)}$ 保留了与RAMP1相互作用和形成功能性胰泌素受体的能力; RAMP3的情况似乎也与此相同。另一方面, 与RAMP2和最后胰泌素受体的相互作用被降低的程度较大。

结论与启示: $\Delta(1-47)\text{hCT}_{(a)}$ 可作用于细胞表面的功能受体。其受体功能发生了改变, 这取决于其是否与RAMP结合及与何种RAMP发生相互作用。因此, 该变体在组织中的存在将视RAMP在组织中如何分布而潜在促进肽类结合和信号改变。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02197.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02197.x>

Sorafenib and its derivative SC-49 sensitize hepatocellular carcinoma cells to CS-1008, a humanized anti-TNFRSF10B (DR5) antibody

索拉非尼及其衍生物SC-49能使肝细胞癌细胞对人源化anti-TNFRSF10B (DR5)抗体CS-1008敏化

Kuen-Feng Chen^{1,2,3}, Hui-Ling Chen^{1,2}, Chung-Wai Shiao⁶, Chun-Yu Liu^{5,6}, Pei-Yi Chu⁷, Wei-Tien Tai^{1,2}, Kimihisa Ichikawa⁸, Pei-Jer Chen¹ and Ann-Lii Cheng^{2,4}

¹Department of Medical Research, National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan, ²National Center of Excellence for Clinical Trial and Research, National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan, ³School of Veterinary Medicine, National Taiwan University, Taipei, Taiwan, ⁴Department of Oncology, National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan, ⁵Division of Hematology and Oncology, Department of Medicine, Taipei Veterans General Hospital, Taipei, Taiwan, ⁶Institute of Biopharmaceutical Sciences, National Yang-Ming University, Taipei, Taiwan, ⁷Department of Pathology, St. Martin De Porres Hospital, Chiayi, Taiwan, and ⁸Group III Oncology Research Laboratories, Daiichi Sankyo Co., Ltd, Tokyo, Japan

背景和目的: 此前我们有研究表明, 索拉非尼 (sorafenib) 能使肝细胞癌 (HCC) 对TNF相关凋亡诱导配体 (TNFSF10; TRAIL) 诱导的细胞凋亡产生敏感性。在此我们报告了索拉非尼和SC-49使HCC细胞对CS-1008——一种新型抗人死亡受体5 (TNFRSF10B) 抗体——致敏的作用。

实验方法: 以CS-1008和/或索拉非尼处理HCC细胞系 (PLC5、Huh-7和Hep3B), 并从细胞凋亡和信号转导方面对其进行分析。

关键结果: SC-49是一种没有激酶活性的索拉非尼衍生物。索拉非尼和SC-49都能下调Tyr⁷⁰⁵位点的STAT3磷酸化水平, 从而降低CS-1008处理细胞中STAT3调节蛋白Mcl-1、survivin和cyclin D1的水平。通过RNA干扰敲低STAT3后可以克服HCC细胞中对CS-1008的凋亡耐受性, HCC细胞中STAT3的异位表达消除了索拉非尼和SC-49对CS-1008诱导性凋亡的致敏作用, 这表明, 抑制STAT3能介导这些化合物联合应用CS-1008时的增效作用。值得注意的是, 以增加特异性SHP-1抑制剂来抑制SHP-1时, 能降低SC-49和CS-1008对p-STAT3和凋亡的作用, 而CS-1008与SC-49的共处理可增强SHP-1的活性。这些资料表明, CS-1008和SC-49对HCC的联合作用是SHP-1介导的。此外, CS-1008与SC-49结合能体内抑制HCC异种移植物肿瘤生长。

结论与启示: 索拉非尼及其衍生物SC-49能通过STAT3的SHP-1依赖性失活使HCC细胞对CS-1008的抗肿瘤作用致敏。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02212.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02212.x>

Azaindole derivatives are inhibitors of microtubule dynamics, with anti-cancer and anti-angiogenic activities

氮杂吡啶衍生物是有抗癌和抗血管生成活性的微管动力抑制剂

Renaud Prudent^{1,2}, Émilie Vassal-Stermann², Chi-Hung Nguyen³, Marjorie Mollaret², Jean Viallet¹, Agnès Desroches-Castan⁴, Anne Martinez¹, Caroline Barette², Catherine Pillet², Glaucio Valdameri⁵, Emmanuelle Soleilhac², Attilio Di Pietro⁵, Jean-Jacques Feige⁴, Marc Billaud¹, Jean-Claude Florent⁶ and Laurence Lafanechère^{1,2}

¹Institut Albert Bonniot, CRI INSERM/UJF U823, La Tronche Cedex, France, ²CEA, DSV, iRTSV/CMBA, Grenoble, France, ³UMR 176CNRS-Institut Curie, Institut Curie Bât 110, Orsay, France, ⁴INSERM, Unit 1036, Biology of Cancer and Infection, Grenoble, France, ⁵Equipe Labellisée Ligue 2009, Institut de Biologie et Chimie des Protéines FR 3302, BM2SI UMR 5086 CNRS/Université Lyon 1, Lyon, France, and ⁶UMR 176 CNRS-Institut Curie, Centre de Recherche, Paris, France

背景和目的: 微管靶向药物常被用于癌症治疗。然而, 临床所用微管抑制剂的抑制强度由于耐药性的出现而受到限制。因此我们设计了一个发现新的细胞可穿透性微管靶向药的策略。

实验方法: 我们用专门探测微管聚合状态的基于细胞的试验, 筛查一个化学品库, 确定有两种氮杂吡啶衍生物, 即CM01和CM02, 是细胞可穿透性微管解聚剂。进一步体内和体外研究这两种化合物抗肿瘤作用的机制。

关键结果: CM01和CM02诱导了G2/M细胞周期阻滞, 对多个癌细胞系包括多药耐药性(MDR)细胞系产生了强大的细胞生长抑制作用。体外实验显示, 氮杂吡啶衍生物抑制了微管蛋白聚合, 并与秋水仙碱对该作用发生竞争, 这强烈地暗示, 微管蛋白是这些氮杂吡啶衍生物的细胞靶点。体内实验采用鸡胚绒毛尿囊膜异种移植瘤试验确定, 这些化合物能发挥强大的抗肿瘤作用。此外, 探测内皮细胞球状体中血管生长的一个试验显示, CM01和CM02有抗血管生成活性。

结论与启示: CM01和CM02是可逆的微管解聚剂, 对各种来源的人癌细胞包括MDR都有强劲细胞生长抑制作用。它们也被证明能抑制绒毛尿囊膜乳腺癌异种移植瘤中的血管生成和肿瘤生长。因此这些氮杂吡啶衍生物是进一步展开临床研究的良好候选药。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02230.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02230.x>

Aerobic exercise reduces oxidative stress and improves vascular changes of small mesenteric and coronary arteries in hypertension

有氧运动能减少高血压中的氧化应激和改善小肠系膜与冠状动脉的血管变化

Fernanda R Roque^{1,2}, Ana M Briones¹, Ana B García-Redondo¹, María Galán,¹ Sonia Martínez-Revelles¹, Maria S Avendaño¹, Victoria Cachoeiro³, Tiago Fernandes², Dalton V Vassallo⁴, Edilamar M Oliveira² and Mercedes Salaices¹

¹Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, Instituto de Investigación Hospital Universitario La Paz (IdiPAZ), Madrid, España, ²Laboratório de Bioquímica e Biologia Molecular do Exercício, Departamento de Biodinâmica do Movimento do Corpo Humano, Escola de Educação Física e Esporte, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil, ³Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid, España, ⁴Programa de Pós Graduação em Ciências Fisiológicas, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, ES, Brasil

背景和目的: 有规律的身体运动对于预防和控制高血压而言是一种有效的非药物性治疗方法。我们了解了有氧运动训练在自发性高血压大鼠 (SHR) 血管重构和在冠状动脉和小肠系膜动脉机械性和功能性变化中的作用。

实验方法: 用正常血压的Wistar Kyoto (WKY) 大鼠、SHR大鼠和接受跑台训练12周的SHR大鼠评估血管结构、机械和功能特性。

关键结果: 运动不影响动脉管径、壁厚和管壁/管腔比,但是可降低SHR的冠状动脉和肠系膜动脉的血管僵硬。运动也能减少SHR肠系膜动脉中的胶原沉积,恢复被改变的内弹性膜的组织MMP-9的表达。运动不影响SHR的冠状动脉收缩反应,但是能促进内皮依赖性舒张。在肠系膜动脉中,运动训练恢复了U46619和高浓度乙酰胆碱诱导增强的收缩反应。在SHR的血管中,运动能使NADPH氧化酶抑制剂香荚兰乙酮和NOS抑制剂L-NAME在血管扩张或血管收缩反应中的作用恢复正常,也能使被升高的O₂⁻生成和被降低的Cu/Zn超氧化物歧化酶表达恢复正常,还能提高NO的产生。

结论与启示: SHR接受运动训练后能改善冠状动脉和小肠系膜动脉的内皮功能和血管僵硬。这有可能与氧化应激随之减少和NO生物利用度随之提高相关。这些任务表明了运动对血管系统的有益作用,可能对降压有促进作用。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02224.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02224.x>

NF- κ B-dependent IL-8 induction by prostaglandin E₂ receptors EP₁ and EP₄前列腺素E₂受体EP₁和EP₄对IL-8的NF- κ B依赖性介导

F Neuschäfer-Rube¹, A Pathe-Neuschäfer-Rube¹, S Hippenstiel², M Kracht³ and GP Püschel¹
¹*Institut für Ernährungswissenschaft, Universität Potsdam, Nuthetal, Germany*, ²*Department of Internal Medicine/ Infectious Diseases and Pulmonary Medicine, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany*, and ³*Rudolf-Buchheim-Institut für Pharmakologie, Justus-Liebig-Universität Giessen, Gießen, Germany*

背景和目的: 最近有研究表明PGE₂在趋化因子IL-8的表达中发挥了作用。PGE₂通过4种不同的GPCRs即EP₁至EP₄受体发送信号。在过表达EP₁受体 (HEK-EP₁)、EP₄受体 (HEK-EP₄) 或这两种受体 (HEK-EP₁ + EP₄) 的HEK293细胞中, 研究了EP₁和EP₄受体对IL-8诱导的作用。

实验方法: 在表达HEK细胞的EP中评估IL-8 mRNA和蛋白诱导及IL-8启动子和NF- κ B的激活。

关键结果: 在HEK-EP₁和HEK-EP₁ + EP₄细胞中, PGE₂激活了IL-8启动子, 诱导了IL-8 mRNA和蛋白合成, 但是在HEK或HEK-EP₄细胞中没有这些作用。以EP₁特异性激动剂刺激HEK-EP₁ + EP₄细胞能激活IL-8启动子和诱导IL-8 mRNA和蛋白, 而EP₄特异性激动剂既未激活IL-8启动子也未诱导IL-8 mRNA和蛋白合成。以两种激动剂同时刺激HEK-EP₁ + EP₄细胞对IL-8启动子的激活和对IL-8 mRNA的诱导程度与PGE₂相同。在HEK-EP₁ + EP₄细胞中, PGE₂介导的IL-8启动子激活和IL-8 mRNA诱导都因I κ B激酶的抑制而被减弱。PGE₂激活了HEK-EP₁、HEK-EP₄和HEK-EP₁ + EP₄细胞中的NF- κ B。在HEK-EP₁ + EP₄细胞中, 最大化PGE₂诱导NF- κ B激活必须有两种受体的同时激活。PGE₂刺激的EP₁诱导性NF- κ B激活可被PLC抑制剂、钙信号和Src激酶阻断, 但是EP₄诱导的NF- κ B激活仅被Src激酶抑制剂减弱。

结论与启示: 这些发现表明, 由PGE₂介导、同步刺激EP₁和EP₄受体的NF- κ B激活, 能诱导最大化IL-8启动剂激活与IL-8 mRNA和蛋白诱导。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02182.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02182.x>

Computational assessment of drug-induced effects on the electrocardiogram: from ion channel to body surface potentials

以计算机技术评估药物诱导的心电图作用：从离子通道到体表电位

Nejib Zemzemi^{1,2}, Miguel O Bernabeu¹, Javier Saiz³, Jonathan Cooper¹,
Pras Pathmanathan¹, Gary R Mirams¹, Joe Pitt-Francis¹ and Blanca Rodriguez¹

¹Department of Computer Science, University of Oxford, Oxford, UK, ²INRIA Bordeaux Sud-Ouest CARMEN project, Talence, France, and ³Universidad Politécnica de Valencia, Valencia, Spain

背景和目的：理解药物对心脏的作用是安全药理学评估和抗心律失常疗法开发的关键。本研究旨在证明计算机模型在离子通道、细胞、心脏和ECG体表电位水平模拟药物影响心脏电活性的能力。

实验方法：我们应用最新发展水平的数学模型控制心脏的电活性。实验中利用对hERG和快钠通道的离子通道电导阻断，采取了一个依赖于IC₅₀值和药物剂量的药物模型。模拟体表ECG测定，比较不同药物作用下的生物标记物。

关键结果：采取50%的hERG通道电流阻断可使APD₉₀延长8%和QT间期延长6%，hERG阻断不影响QRS间期。采用50%的快速钠电流阻断可分别使QRS和QT间期延长12%和5%，并延迟激活时间，但是APD₉₀未受影响。

结论与启示：阻断钾和钠都能延长QT间期，但背后的作用机制是不同的：对于钾，是因为APD延长，而对于钠，则是因为电波速度降低。本研究表明了用计算机模型研究药物对心脏作用——从离子通道到基于ECG的生物标记物——的适用性。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02200.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02200.x>

AKAP-dependent sensitization of $\text{Ca}_v3.2$ channels via the EP_4 receptor/cAMP pathway mediates PGE_2 -induced mechanical hyperalgesia

通过 EP_4 受体/cAMP通路使 $\text{Ca}_v3.2$ 通道AKAP依赖性致敏介导 PGE_2 诱导的机械性痛觉过敏

Fumiko Sekiguchi¹, Yuka Aoki¹, Maiko Nakagawa¹, Daiki Kanaoka¹, Yuta Nishimoto¹, Maho Tsubota-Matsunami¹, Rumi Yamanaka¹, Shigeru Yoshida² and Atsufumi Kawabata¹

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

²*Department of Life Science, Kinki University School of Science & Engineering, Higashi-Osaka, Japan*

背景和目的: T型钙通道 (T通道) 的 $\text{Ca}_v3.2$ 亚型能被有促伤害性感受的气体递质硫化氢敏化, 也能被介导 PGE_2 诱导的痛觉过敏的PKA敏化。在此, 我们观察和分析了因应答 PGE_2 而表达 $\text{Ca}_v3.2$ 和产生cAMP的NG108-15细胞中经 PGE_2 /cAMP通路的 $\text{Ca}_v3.2$ 致敏, 和 $\text{Ca}_v3.2$ 致敏对大鼠中机械性疼痛处理的影响。

实验方法: 在NG108-15细胞和大鼠背根神经节 (DRG) 神经元中, 利用全细胞膜片钳技术测定T通道依赖性电流 (T电流)。在NG108-15细胞中, 通过免疫沉淀技术/免疫印迹法分析 $\text{Ca}_v3.2$ 与A激酶锚定蛋白150 (AKAP150) 的分子相互作用及其磷酸化。以大鼠压脚痛阈试验确定机械性痛阈。

关键结果: 在NG108-15细胞和/或大鼠DRG神经元中, 联丁酰基cAMP (db-cAMP) 或 PGE_2 升高了T电流, 该作用被AKAP St-Ht31抑制肽 (AKAPI) 或PKA抑制剂KT5720阻断。 PGE_2 的作用可被 EP_4 受体拮抗剂RQ-00015986-00消除。AKAP150能和 $\text{Ca}_v3.2$ 免疫共沉淀, 无论是否有db-cAMP刺激; $\text{Ca}_v3.2$ 可被db-cAMP或 PGE_2 磷酸化。在大鼠中, 足底注射db-cAMP或 PGE_2 引起了机械性痛敏, 该作用可被AKAPI、两种不同的T通道阻断剂即NNC 55-0396和乙琥胺 (ethosuximide) 或 ZnCl_2 抑制 (后者能抑制T通道中的 $\text{Ca}_v3.2$)。口服应用RQ-00015986-00能抑制 PGE_2 诱导的机械性痛觉过敏。

结论与启示: 本研究的发现表明, PGE_2 可通过 EP_4 受体/cAMP/PKA通路导致AKAP依赖性磷酸化和 $\text{Ca}_v3.2$ 致敏, 使大鼠出现机械性痛觉过敏。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02174.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02174.x>

Isolated dorsal root ganglion neurones inhibit receptor-dependent adenylyl cyclase activity in associated glial cells

离体背根神经节神经元能抑制相关胶质细胞中的受体依赖性腺苷酸环化酶活性

KY Ng¹, BHS Yeung¹, YH Wong² and H Wise¹

¹*School of Biomedical Sciences, Faculty of Medicine, The Chinese University of Hong Kong, and* ²*Division of Life Science, Hong Kong University of Science and Technology, Hong Kong, China*

背景和目的: 培养的成年大鼠背根神经节 (DRG) 神经元和胶质细胞中有伤害感受超敏性PGE₂ EP₄受体和前列腺环素 (IP) 受体。本研究旨在了解其他两个G_s蛋白偶联的伤害感受超敏 (hyper-nociceptive) 受体系统的细胞特异性表达: 离体DRG细胞中的 β -肾上腺素受体和降钙素基因相关肽 (CGRP) 受体, 并观察神经元与胶质细胞在调节腺苷酸环化酶 (AC) 活性时的相互作用。

实验方法: 确定成年大鼠混合DRG细胞培养中的激动剂刺激性AC活性, 并将其与DRG神经元富集化 (DRG neurone-enriched) 细胞培养和纯粹DRG胶质细胞培养中的活性进行比较。

关键结果: 药理学分析显示了所有3种DRG细胞制备中都存在G_s-偶联 β_2 -肾上腺素受体和CGRP受体, 但是没有 β_1 -肾上腺素受体。在DRG神经元富集化细胞培养中, 激动剂刺激的AC活性最弱。DRG神经元可以通过一个依赖于细胞接触和神经源性可溶因子的过程抑制IP受体刺激的胶质细胞AC活性, 但这不大可能涉及嘌呤或谷氨酸受体激活。

结论与启示: G_s-偶联的伤害感受超敏受体很容易表达于离体细胞培养中的DRG胶质细胞上, 胶质细胞中CGRP、EP₄和IP受体 (但不包括 β_2 -肾上腺素受体) 的活性可被DRG神经元抑制。运用离体DRG细胞进行的研究应该注意, 伤害感受超敏配体除神经元外也可能刺激胶质细胞上的受体, 各种数量的神经元和胶质细胞将影响对AC活性的绝对测定值和影响下游的功能反应。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02177.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02177.x>

4 α -phorbol 12,13-didecanoate activates cultured mouse dorsal root ganglia neurons independently of TRPV4

4 α -佛波醇-12,13-二癸酸能以不依赖于TRPV4的方式激活培养的小鼠背根神经节神经元

R Alexander, A Kerby, AA Aubdool, AR Power, S Grover, C Gentry and AD Grant
Wolfson Centre for Age-Related Diseases, King's College London, London, UK

背景和目的: 钙渗透性阳离子通道TRPV4可因机械性干扰细胞膜而被激活, 与机械性痛觉过敏相关。发生炎症期间, 神经生长因子(NGF)水平升高, 并能引起机械性痛觉过敏。4 α -佛波醇-12,13-二癸酸(4 α -phorbol 12,13-didecanoate; 4 α PDD)被描述为一种选择性TRPV4激动剂。我们在本研究中观察了TRPV4野生型(+/+)和基因敲除型(-/-)小鼠的NGF诱导性痛觉超敏, 和NGF暴露后培养的小鼠背根神经节神经元中4 α PDD导致的[Ca²⁺]_i升高。

实验方法: 全身性应用NGF之前, 测定小鼠的热缩足反射阈值、von Frey毛测痛值和压力。在TRPV4激动剂灌注时, 以Fura-2进行比例成像(ratiometric imaging), 在培养的GRG和三叉神经节(TG)神经元中测定细胞内钙浓度。

关键结果: TRPV4 +/+和-/-小鼠应用NGF后可导致对热刺激和von Frey刺激的显著致敏, 但是仅TRPV4 +/+小鼠显示对有毒压力有致敏作用。4 α PDD能刺激+/+和-/-小鼠神经元中的[Ca²⁺]_i升高, 应答神经元的比例和升高幅度不受基因型影响。相反, 选择性TRPV4激动剂GSK1016790A未刺激培养神经元中细胞内钙离子浓度的升高。对4 α PDD的反应不受NGF预处理影响。

结论与启示: TRPV4能体内促进机械感觉, 但是有关培养DRG和TG神经元中功能性TRPV4的证据非常少。我们的结论是, 4 α PDD能以不依赖于TRPV4的方式刺激这些神经元, 因此不宜将4 α PDD归于选择性TRPV4激动剂。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02186.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02186.x>

Potent vasorelaxant activity of the TMEM16A inhibitor T16A_{inh}-A01

TMEM16A抑制剂T16A_{inh}-A01的强大血管舒张活性

Alison J Davis¹, Jian Shi¹, Harry AT Pritchard¹, Preet S Chadha¹, Normand Leblanc², Georgios Vasilikostas³, Zhen Yao⁴, AS Verkman⁴, Anthony P Albert¹ and Iain A Greenwood¹

¹Pharmacology and Cell Physiology Research Group, Division of Biomedical Sciences, St George's, University of London, London, UK, ²Department of Pharmacology, University of Nevada, Reno, NV, USA, ³Department of Surgery, St George's Hospital, London, UK, and ⁴Departments of Medicine and Physiology, University of California, San Francisco, CA, USA

背景和目的: T16A_{inh}-A01是一种最近被鉴定的钙激活氯通道TMEM16A的抑制剂。本研究的目的是测试T16A_{inh}-A01对抑制血管平滑肌中钙激活氯通道的效果和由此而对血管张力产生的作用。

实验方法: 对兔肺动脉和小鼠胸主动脉的单一平滑肌细胞实施单通道和全细胞膜片钳技术。对小鼠胸主动脉和肠系膜动脉以及人腹部内脏脂肪动脉进行等长张力研究。

关键结果: 在兔肺主动脉肌细胞中, T16A_{inh}-A01 (1–30 μ M) 抑制了单一钙 (Ca^{2+}) 激活氯 (Cl^-) 通道和500 nM游离钙激活的全细胞电流。小鼠胸主动脉中单一的钙激活氯通道也观察到相似的作用; 在两种细胞类型中, 通道活性都可被两种TMEM16A抗血清消除, 但是不能被bestrophin抗体消除。TMEM16A的增强剂—— F_{act} (10 μ M)——能升高兔肺动脉中单通道和全细胞钙激活的氯离子电流。在等长张力研究中, T16A_{inh}-A01能以1.6 μ M的 IC_{50} 值舒张甲氧胺预收缩的小鼠胸主动脉, 抑制甲氧胺的浓度–效应曲线。T16A_{inh}-A01不影响浓度为60 mM的KCl产生的最大收缩, 小鼠胸主动脉在钾通道阻断剂混合物中培养后未改变10 μ M T16A_{inh}-A01的舒张作用。T16A_{inh}-A01 (10 μ M) 也能使人内脏脂肪动脉舒张 $88 \pm 3\%$ 。

结论与启示: T16A_{inh}-A01能阻断血管平滑肌细胞中的钙激活钾通道和对小鼠和人血管产生舒张作用。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02199.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02199.x>