

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

Hydrogen sulphide-mediated vasodilatation involves the release of neurotransmitters from sensory nerves in pressurized mesenteric small arteries isolated from rats

大鼠离体加压肠系膜小动脉的硫化氢介导性血管扩张与感觉神经中的神经递质释放有关

Benjamin J O White, Paul A Smith and William R Dunn

Cardiovascular Research Group, School of Biomedical Sciences, University of Nottingham, Nottingham, UK

背景和目的：最近硫化氢（H₂S）被证明有生物活性。H₂S在迄今为止被研究过的大部分血管中都能引起血管舒张，但是尚无收缩反应报告。在本研究中，我们对H₂S在大鼠离体肠系膜小动脉中的作用进行了药理学评估。

实验方法：用压力肌动描记术研究大鼠肠系膜小动脉。在有或无NOS抑制剂L-NAME、升高的细胞外钾离子、K_{ATP}通道抑制剂格列本脲、氯通道阻断剂DIDS、NPPB和A9C、TRPV1受体脱敏剂辣椒素、CGRP拮抗剂olcegepant、TRPV1通道阻断剂抗辣椒碱（capsazepine）和TRPA1通道阻断剂HC-030031的条件下，观察加压动脉中H₂S供体——硫氢化钠（NaHS）引起的反应。

关键结果：大鼠肠系膜小动脉加压至90 mmHg时NaHS可产生血管扩张作用。NaHS的反应有不可重复性。格列本脲和L-NAME都不能抑制NaHS引起的反应。DIDS可消除NaHS引起的血管扩张反应，但这些反应不受氯通道阻断剂NPPB和A9C的影响。经辣椒素预处理后，NaHS反应可被CGRP受体拮抗剂和TRPA1通道抑制剂减少。

结论与启示：NaHS能引起大鼠肠系膜分离小动脉的血管扩张。这个反应在体外是不可重复的，因为该反应是通过辣椒素样作用由感觉神经递质释放介导的。这种感觉神经递质释放受TRPA1通道的H₂S诱导性激活介导。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02187.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02187.x>

PGE₂ maintains the tone of the guinea pig trachea through a balance between activation of contractile EP₁ receptors and relaxant EP₂ receptors

PGE₂通过收缩性EP₁受体和舒张性EP₂受体激活的平衡保持豚鼠气管的张力

J S  fholm¹, S-E Dahl  n¹, I Delin¹, K Maxey², K Stark¹, L-O Cardell³ and M Adner¹

¹Unit for Experimental Asthma and Allergy Research, Centre for Allergy Research, The Institute of Environmental Medicine, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden, ²Cayman Chemicals, Ann Arbor, Michigan, USA, and ³Department of Clinical Science, Intervention and Technology, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

背景和目的: 豚鼠气管 (GPT) 常被用于气道药理学研究。本研究的目的是确定GPT中PGE₂的EP受体表达和功能, 因为有关其作用的说法含糊不清。

实验方法: 利用物种特异性引物, 以实时PCR技术评估PGE₂通路中EP受体的mRNA表达和关键酶类。在组织器官浴槽中对GPT进行功能研究。

关键结果: 气道平滑肌中发现了4种EP受体的mRNA表达。PGE₂显示了钟形浓度-反应曲线, 初始收缩被EP₁受体拮抗剂ONO-8130抑制, 随后的舒张被EP₂受体拮抗剂PF-04418948抑制。EP₃和EP₄选择性受体拮抗剂 (分别为ONO-AE5-599和ONO-AE3-208) 都不影响PGE₂的反应。COX-2在GPT中的表达水平高于COX-1, 选择性COX-2抑制剂对自发性张力的消除效果最好。此外, ONO-8130和特异性PGE₂抗体能消除自发性张力, 相反, EP₂拮抗剂PF-04418948可增加自发性张力。其他前列腺素类受体的拮抗剂对基础张力没有作用。长期培养后保持了对PGE₂的舒张性EP₂反应, 而收缩性EP₁反应显示了对PGE₂的同源性脱敏, 该作用可被COX抑制剂预防。

结论与启示: 主要由COX-2合成的内源性PGE₂通过收缩性EP₁受体与舒张性EP₂受体之间的平衡保持自发性张力。这个模型可以被用于研究EP受体之间的相互作用。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02189.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02189.x>

Discovery of new antagonists aimed at discriminating UII and URP-mediated biological activities: insight into UII and URP receptor activation

发现能区分UII和URP介导的生物活性的新拮抗剂：对UII和URP受体激活的认识

D Chatenet^{1,2}, M Létourneau^{1,2}, QT Nguyen³, ND Doan^{1,2}, J Dupuis^{3,4} and A Fournier^{1,2}

¹Laboratoire d'études moléculaires et pharmacologiques des peptides, Université du Québec, INRS – Institut Armand-Frappier, Ville de Laval, QC, Canada, ²Laboratoire International Associé Samuel de Champlain (INSERM – INRS – Université de Rouen), ³Montreal Heart Institute, Université de Montréal, Montréal, QC, Canada, and ⁴Department of Medicine, Université de Montréal, Montréal, QC, Canada

背景和目的：最近有证据表明，尾加压素II（UII）及其旁系同源肽UII相关肽（URP）可能有相同的生理学作用，但是也可能有不同的生理学作用。遗憾的是，现有的拮抗剂中没有一种是专门用于区分特异性UII或URP相关作用的，我们对于这两种内源性肽类如何触发相同或不同反应的理解还很有限。

实验方法：利用表达人尾加压素（UT）受体的转染CHO细胞进行离体大鼠和猴主动脉环收缩和离解动力学研究。

关键结果：离体大鼠和猴主动脉环收缩研究表明，[Pep⁴]URP有降低人UII（hUII）最大反应而不显著改变强度的倾向，但是对URP诱导的血管收缩却没有明显的作用。解离实验显示了[Pep⁴]URP提高hUII（而非URP）解离速率的能力。令人意外的是，等效的UII旁系同源肽URP也能加快膜结合¹²⁵I-hUII的离解速率，但是hUII对URP的离解动力学没有明显的作用。进一步实验表明，hUII位点1的谷氨酸残基与UT受体之间的相互作用似乎对诱导激动性激活的相关构象变化至关重要。最后我们证明，大鼠UII亚型的N端区有作为URP相关作用特异性拮抗剂的作用。

结论与启示：这些化合物，即[Pep⁴]URP和rUII(1–7)，将被证明是揭示UII和URP体外和体内特异性作用的有用的药理学新工具。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02217.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02217.x>

Receptor activity modifying proteins (RAMPs) interact with the VPAC₂ receptor and CRF₁ receptors and modulate their function

受体活性修饰蛋白（RAMPs）可与VPAC₂受体和CRF₁受体相互作用并调节其功能

D Wootten¹, H Lindmark², M Kadmiel³, H Willcockson³, KM Caron³, J Barwell¹, T Drmota² and DR Poyner¹

¹*School of Life and Health Sciences, Aston University, Birmingham, UK,* ²*Department of Lead Generation, AstraZeneca R&D, Mölndal, Sweden,* and ³*Department of Cellular and Molecular Physiology, The University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, NC, USA*

背景和目的: 虽然受体活性修饰蛋白（RAMPs）能与许多GPCRs发生相互作用这一事实已经被确定，但是有关这些相互作用的后果却不为人知。本研究考查了RAMPs与胰高血糖素样肽-1受体（即GLP-1受体）、人血管活性肠肽/垂体腺苷酸环化酶激活肽2受体（VPAC₂）和1型促肾上腺皮质释放因子受体（CRF₁）的相互作用。

实验方法: GPCRs与RAMPs在HEK 293S和CHO-K1细胞中共转染。以ELISA法检测RAMPs和GPCRs的细胞表面表达。对有证据显示有相互作用的，即观察激动剂刺激性cAMP生成、钙动员和GTPγS与G_s、G_i、G₁₂和G_q的结合。评估CRF刺激的Ramp2^{+/-}小鼠的促肾上腺皮质激素释放。

关键结果: GLP-1受体不能增强任何RAMP的细胞表面表达，而VPAC₂能增强所有3种RAMPs的细胞表面表达。CRF₁增强了RAMP2的细胞表面表达；CRF₁的细胞表面表达也被升高了。没有发现对激动剂刺激性cAMP生成的作用。但是G蛋白偶联以受体和激动剂依赖性方式被增强。CRF₁: RAMP2复合物可强化CRF和urocortin 1（但不是sauvagine）引起的细胞内钙离子水平升高。

结论与启示: VPAC₂和CRF₁受体能与RAMPs相互作用，以激动剂特异性方式调控G蛋白偶联。对于CRF₁，与RAMP2结合可能具有生理学意义。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02202.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02202.x>

CC4, a dimer of cytisine, is a selective partial agonist at $\alpha 4 \beta 2 / \alpha 6 \beta 2$ nAChR with improved selectivity for tobacco smoking cessation

金雀花碱的二聚体CC4是神经元烟碱型乙酰胆碱受体 $\alpha 4 \beta 2 / \alpha 6 \beta 2$ 亚型上对戒烟有更强选择性的选择性部分激动剂

Mariaelvina Sala^{1,2}, Daniela Braida², Luca Pucci^{1,2}, Irene Manfredi³, Michael J Marks⁴, Charles R Wageman⁴, Sharon R Grady⁴, Barbara Loi⁵, Sergio Fucile^{3,6}, Francesca Fasoli¹, Michele Zoli⁷, Bruno Tasso⁸, Fabio Sparatore⁸, Francesco Clementi^{1,2} and Cecilia Gotti^{1,2}

¹Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR), Istituto di Neuroscienze, Milan, Italy, ²Dipartimento di Farmacologia, Chemioterapia e Tossicologia Medica, Università degli Studi di Milano, Milano, Italy, ³IRCCS NEUROMED, Pozzilli, Italy, ⁴Institute for Behavioral Genetics, University of Colorado, Boulder, CO, USA, ⁵Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR), Istituto di Neuroscienze, Cagliari, Italy, ⁶Dipartimento di Fisiologia e Farmacologia, Università di Roma La Sapienza, Rome, Italy, ⁷Dipartimento di Scienze Biomediche, Sezione di Fisiologia, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena, Italy, and ⁸Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Università degli Studi di Genova, Genoa, Italy

背景和目的: 烟碱的许多成瘾作用和奖赏作用都与其对表达于多巴胺能中脑边缘细胞中的神经元烟碱型乙酰胆碱受体亚型 (nAChR) 的作用有关。金雀花碱 (cytisine) 和瓦伦尼克林 (varenicline) 这两个部分激动剂是有效的戒烟辅助药。这些药物由于存在诸多副作用因而其适用性受到了限制。本研究旨在了解金雀花碱的二聚体——1,2-bisN-cytisinylethane (CC4)——的临床前药理学特性。

实验方法: 借助体外试验和通过动物的行为表现来研究CC4对nAChRs的作用。

关键结果: 利用异源表达的人类亚型进行电生理学测试时, CC4对神经元 $\alpha 4 \beta 2$ 、 $\alpha 3 \beta 4$ 、 $\alpha 7$ 和肌肉型烟碱受体的作用比金雀花碱小, 而对5-羟色胺3受体则没有作用。通过 $\alpha 4 \beta 2$ 和 $\alpha 6 \beta 2$ nAChRs发挥作用的CC4, 是nAChR介导的纹状体多巴胺释放的部分激动剂, 当其与烟碱共培养时, 能预防烟碱对该反应产生的最大作用。此外, 其对 $\alpha 3 \beta 4$ 和 $\alpha 7$ -nAChR亚型的亲和性很低, 对它们的作用也比烟碱和金雀花碱的作用小。与金雀花碱和烟碱一样, CC4能诱导条件性位置偏爱 (CPP), 其自身给药呈倒U型剂量-反应曲线。以CC4非强化性剂量预处理后显著减少了烟碱诱导的自身给药和CPP, 而未影响运动功能。

结论与启示: 体外和体内试验的发现表明, CC4能选择性减少与烟碱成瘾相关的行为, 与CC4对 $\beta 2$ -nAChRs的部分激动剂选择性一致。这些结果支持将CC4或其衍生物作为戒烟的潜在药物进行开发。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02204.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02204.x>

Use of intracranial self-stimulation to evaluate abuse-related and abuse-limiting effects of monoamine releasers in rats

以颅内自身刺激评估大鼠中与单胺释放剂滥用相关和限制滥用的作用

CT Bauer¹, ML Banks¹, BE Blough² and SS Negus¹

¹*Department of Pharmacology and Toxicology, Virginia Commonwealth University, Richmond, VA, USA, and* ²*Center for Organic and Medicinal Chemistry, Research Triangle Institute, Research Triangle Park, NC, USA*

背景和目的: 单胺释放剂构成了一个能促进多巴胺 (DA)、5-羟色胺 (5-HT) 和/或去甲肾上腺素释放的药物类别。虽然这个类别中的某些药物是众所周知的滥用药 (安非他明, 甲基安非他明), 但另外一些药物却被认为滥用潜力较低 (3,4-亚甲基二氧基甲基苯丙胺[MDMA]) 或没有滥用潜力 (芬氟拉明)。本研究的目的是在一个大鼠颅内自身刺激 (ICSS) 试验中, 进一步阐述多巴胺与5-羟色胺选择性对单胺释放剂产生滥用相关作用的表达的影响。

实验方法: 本研究评估了11种对释放DA和5-HT有不同选择性的单胺释放剂在频率-速率ICSS程序中产生的作用。

关键结果: 单胺释放剂促进ICSS的效果与DA选择性相关, 因而DA选择性释放剂仅促进ICSS, 5-HT选择性释放剂仅抑制ICSS, 混合作用的释放剂既能促进低ICSS速率也能抑制高ICSS速率。固定比率的DA选择性释放剂和5-HT选择性释放剂混合物具有混合作用释放剂的主要作用。此前发表过单胺释放剂在渐进比率增强程序下的恒河猴反应中维持自我给药的药效, 本研究发现单胺释放剂促进ICSS的效果也与此前发表的资料相关。

结论与启示: 这些资料表明DA和5-HT的选择性对确定单胺释放剂的滥用潜力有重要意义, 并表明大鼠ICSS与非人灵长类动物对滥用相关作用的自我给药措施之间有新的相关性。总的说来, 这些结果支持在大鼠中以ICSS为实验工具来研究单胺释放剂滥用相关作用的表达和药理学决定因素。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02214.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02214.x>

Acute and chronic antiparkinsonian effects of the novel nociceptin/orphanin FQ receptor antagonist NiK-21273 in comparison with SB-612111

新型痛敏素/孤啡肽FQ受体拮抗剂NiK-21273的急性和慢性抗帕金森病作用及其与SB-612111的比较

M Marti^{1,2}, F Mela^{1,2}, M Budri^{1,2}, M Volta^{1,2}, D Malfacini^{1,2}, S Molinari^{1,2}, NT Zaveri³, S Ronzoni⁴, P Petrillo⁴, G Calò^{1,2} and M Morari^{1,2}

¹Department of Experimental and Clinical Medicine, Section of Pharmacology, University of Ferrara, Ferrara, Italy,

²National Institute of Neuroscience, University of Ferrara, Ferrara, Italy, ³Astraea Therapeutics, Mountain View, CA, USA, and ⁴NiKem Research srl, Baranzate, Italy

背景和目的: 痛敏素/孤啡肽FQ (N/OFQ) 肽类 (NOP) 受体拮抗剂被认为是帕金森病的全新治疗方法。此前研究的主要局限在于结构相似的化合物的应用和对其急性作用的评估。我们在本研究中报告了新型化合物2-[3-[4-(2-chloro-6-fluoro-phenyl)-piperidin-1-ylmethyl]-2-(morpholine-4-carbonyl)-indol-1-yl]-acetamide——NiK-21273——的急性和长期抗帕金森病作用及其与强效选择性NOP受体拮抗剂——SB-612111——的比较。

实验方法: 在细胞系和离体组织 (小鼠和大鼠输精管) 中研究NiK-21273的基本药理学特性。在利血平给药小鼠和6-羟基多巴胺半损伤大鼠中, 研究急性和慢性给药方案下的抗帕金森病作用。

关键结果: 在体外试验中, NiK-21273表现为强效的 ($pA_{2.7.7}$) 选择性NOP受体拮抗剂。在体内, 它能以0.1和1 mg/kg的剂量减少利血平给药小鼠的运动功能减退 (但是10 mg/kg无此作用), SB-612111 (0.01–1 mg/kg) 产生了剂量依赖性抗帕金森病作用。剂量为0.5和5 mg/kg的NiK-21273能改善6-羟基多巴胺半损伤大鼠的运动功能, 但是15 mg/kg的NiK-21273无该作用。剂量介于0.01–1 mg/kg的SB-612111能产生同样的作用, 而没有药效损失。这两种拮抗剂在阈下剂量 (subthreshold doses) 时都与L-DOPA有协同增效作用。慢性应用0.5和1.5 mg/kg的NiK-21273有迟发性基线活性升高作用, 不过我们发现对更高剂量有耐药性。相反, SB-612111 (1 mg/kg) 始终保持着药理作用而没有改变基线活性。

结论与启示: NOP受体拮抗剂在帕金森病模型中显示对运动功能有益, 不过这些化合物之间可能存在治疗窗和长期作用上的差异。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02219.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02219.x>

Neurogenic mucosal bicarbonate secretion in guinea pig duodenum

豚鼠十二指肠中的神经源性粘膜重碳酸盐分泌

G Fei^{1,2}, X Fang^{1,2}, GD Wang¹, S Liu¹, XY Wang¹, Y Xia¹ and JD Wood¹

¹Department of Physiology and Cell Biology, Ohio State University College of Medicine, Columbus, OH, USA, and

²Gastroenterology Division, Peking Union Medical College Hospital, Beijing, China

背景和目的: 本研究的目的是检验以下两点猜想: (1) 十二指肠的pH和渗透压是在肠神经系统(ENS)中央的负反馈控制下在恒定设定点个别控制的; (2) 嘌呤P2Y₁受体亚型被非胆碱能分泌性运动/血管扩张神经元表达, 这是从ENS到重碳酸盐分泌配体的最终的共同兴奋性通路。

实验方法: 用尤斯灌流室(Ussing chamber)和pH-stat法观察P2Y₁受体在豚鼠十二指肠粘膜重碳酸盐(HCO₃⁻)分泌的神经源性刺激中的参与作用。

关键结果: ATP提高了HCO₃⁻的分泌, EC₅₀值为160 nM。选择性P2Y₁嘌呤受体拮抗剂MRS2179能使ATP诱导的HCO₃⁻分泌抑制47%和Cl⁻分泌抑制63%。河豚毒素或选择性血管活性肠肽(VPAC₁)受体拮抗剂暴露对肠道神经元的阻断分别抑制了61%和41%的ATP诱导性HCO₃⁻分泌, 和97%和70%的Cl⁻分泌。毒蕈碱受体拮抗剂东莨菪碱未改变ATP诱导的HCO₃⁻或Cl⁻分泌。

结论与启示: 虽然酸能以细胞保护方式直接刺激粘膜的ATP释放和HCO₃⁻释放, 但是消化道最佳肠腔pH反馈控制的原因在于神经元诱导的HCO₃⁻分泌。ATP能通过嘌呤P2Y₁受体上对ENS粘膜下分支神经元的兴奋作用刺激十二指肠的HCO₃⁻分泌。对三类分泌性运动神经元之一——血管活性肠肽能非胆碱能分泌性运动/血管扩张神经元——的刺激, 是ATP诱导神经源性分泌反应的绝大部分(如果不是全部的话)原因所在。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02218.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02218.x>

Oleoyl-L-carnitine inhibits glycine transport by GlyT2

油酰基左旋肉碱抑制GlyT2的甘氨酸转运

JE Carland, RE Mansfield, RM Ryan and RJ Vandenberg

Discipline of Pharmacology, School of Medical Sciences, Bosch Institute, Sydney Medical School, University of Sydney, Sydney, NSW, Australia

背景和目的: 中枢神经系统(CNS)的细胞外甘氨酸浓度受两种Na⁺/Cl⁻依赖性甘氨酸转运体的调节, 即GlyT1和GlyT2。GlyT1的选择性抑制剂已经被开发出来, 用于治疗精神分裂症, 而GlyT2选择性抑制剂在动物疼痛模型中显示了镇痛作用。我们对一系列内源性脂质作为GlyT1和GlyT2的抑制剂进行了评估。

实验方法: 在非洲爪蟾卵母细胞中表达人GlyT1和GlyT2, 用电生理学技术测定油酰基左旋肉碱对甘氨酸转运的抑制作用。

关键结果: 油酰基左旋肉碱(Oleoyl-L-carnitine)能抑制GlyT2的甘氨酸转运, IC₅₀值为340 nM, 比此前鉴定的脂质抑制剂N-花生四烯酰基甘氨酸(N-arachidonyl-glycine)的抑制强度高15倍。油酰基左旋肉碱抑制作用的起效和消退都较慢。我们利用一系列嵌合体GlyT1/2转运蛋白和点突变转运蛋白, 确定了GlyT2细胞外第4环中决定GlyT2与GlyT1之间油酰基左旋肉碱敏感性差异的一个异亮氨酸残基。

结论与启示: 油酰基左旋肉碱是GlyT2的强效非竞争性抑制剂。此前确定的GlyT2抑制剂显示了作为镇痛剂的潜力, 随着油酰基左旋肉碱作为新型GlyT2抑制剂的确定, 疼痛治疗的新方法必将应运而生。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02213.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02213.x>

A novel compound, denosomin, ameliorates spinal cord injury via axonal growth associated with astrocyte-secreted vimentin

能通过星形胶质细胞分泌的波形蛋白相关性轴突生长改善脊髓损伤的新化合物denosomin

Kiyoshi Teshigawara¹, Tomoharu Kuboyama¹, Michiko Shigyo¹, Aiko Nagata¹, Kenji Sugimoto², Yuji Matsuya² and Chihiro Tohda¹

¹*Division of Neuromedical Science, Department of Bioscience, Institute of Natural Medicine, University of Toyama, Toyama, Japan, and* ²*Laboratory of Synthetic Medical Chemistry, Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of Toyama, Toyama, Japan*

背景和目的: 脊髓损伤 (SCI) 轴突再生可被胶质瘢痕抑制, 胶质瘢痕含有分泌抑制性硫酸软骨素蛋白多糖 (CSPG) 的活性星形胶质细胞。此前我们报告了一种新的化合物, 即denosomin, 能促进培养的皮层神经元中变性条件下的轴突生长。在本研究中, 我们观察了denosomin对SCI小鼠功能恢复的作用, 阐明了denosomin诱导损伤脊髓中轴突生长的机制。

实验方法: 受伤小鼠口服denosomin 7至14天。进行行为评估和免疫组化实验。以denosomin处理原代培养皮层神经元和星形胶质细胞, 研究促进轴突生长的机制。

关键结果: Denosomin能提高后肢的运动功能障碍和轴突生长, 特别是在瘢痕的5-HT阳性区, 还可提高星形胶质细胞的密度。Denosomin能增强星形胶质细胞的增殖, 抑制星形胶质细胞死亡和升高培养星形胶质细胞中波形蛋白 (vimentin) 的表达和分泌。此外, 波形蛋白甚至在存在抑制性CSPG时也能提高培养神经元中的轴突生长。Denosomin能提高SCI小鼠胶质瘢痕内部表达波形蛋白的星形胶质细胞的数量, 5-HT阳性轴突生长以与波形蛋白相关的方式出现。

结论与启示: Denosomin能提高星形胶质细胞的比例, 星形胶质细胞分泌的波形蛋白是轴突生长促进因子, 我们认为轴突生长因子能增强胶质瘢痕之外的轴突生长和促进SCI小鼠的功能恢复。本研究首次展示了波形蛋白在SCI和药物介导的活性星形胶质细胞抑制特性修饰中的这一全新作用,

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02211.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02211.x>

Silibinin inhibits VEGF secretion and age-related macular degeneration in a hypoxia-dependent manner through the PI-3 kinase/Akt/mTOR pathway

水飞蓟素能通过PI-3激酶/Akt/mTOR通路以缺氧依赖性方式抑制VEGF分泌和年龄相关性黄斑变性

CH Lin¹, CH Li^{1,3}, PL Liao², LS Tse¹, WK Huang¹, HW Cheng¹ and YW Cheng¹

¹School of Pharmacy, College of Pharmacy, Taipei Medical University, Taipei, Taiwan, ²Institute of Toxicology, College of Medicine, National Taiwan University, Taipei, Taiwan, and ³Department of Physiology, School of Medicine, College of Medicine, Taipei Medical University, Taipei, Taiwan

背景和目的: 缺氧介导的新生血管形成在年龄相关性黄斑变性 (AMD) 中发挥了重要的作用。AMD的动物模型或有效疗法不多。在此, 我们考查了黄酮类的水飞蓟素 (silibinin) 对大鼠AMD模型中缺氧诱导的血管生成的作用。

实验方法: 视网膜色素上皮 (RPE) 细胞体外接受缺氧处理, 通过Western blot分析缺氧诱导因子1 α (HIF-1 α) 蛋白水平以检验水飞蓟素对关键性缺氧诱导通路激活的作用。对Brown Norway大鼠以玻璃体内注射VEGF, 同时使动物暴露或不暴露于缺氧条件, 形成大鼠AMD模型。从VEGF注射7天后开始, 给动物口服应用水飞蓟素, 注射后的第14天和第28天通过荧光素血管造影观察AMD的变化。

关键结果: 水飞蓟素预处理RPE细胞后能提高脯氨酸羟化酶2的表达, 抑制HIF-1 α 亚基积聚, 和抑制VEGF的分泌。抑制缺氧诱导的磷脂酰肌醇3激酶/Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 通路是水飞蓟素诱导HIF-1 α 和VEGF下调的必要条件。在大鼠AMD模型中, 应用水飞蓟素后能预防VEGF和VEGF+缺氧诱导的视网膜水肿和新生血管形成。

结论与启示: 水飞蓟素的体外和体内作用都表明其在新生血管AMD的预防中有治疗潜力。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02227.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02227.x>

Protective effect of nectandrin B, a potent AMPK activator on neointima formation: inhibition of Pin1 expression through AMPK activation

强效AMPK活化剂樟皮碱B对新内膜形成的保护作用：通过AMPK激活抑制Pin1表达

Sung Hwan Ki¹, Jung-Woon Lee¹, Sung Chul Lim², Tran Thi Hien^{1,3}, Ji Hye Im³, Won Keun Oh¹, Moo Yeol Lee⁴, Young Hyun Ji⁵, Yoon Gyoong Kim⁵ and Keon Wook Kang³

¹BK21 Project Team, College of Pharmacy, Chosun University, Gwangju, South Korea, ²Department of Pathology, College of Medicine, Chosun University, Gwangju, South Korea, ³College of Pharmacy and Research Institute of Pharmaceutical Sciences, Seoul National University, Seoul, South Korea, ⁴College of Pharmacy, Dongguk University, Goyang, Gyeonggi-do, South Korea, and ⁵College of Pharmacy, Dangeuk University, Cheonan, South Korea

背景和目的：新内膜被认为是血管闭塞性疾病发展的关键性事件。由肉豆蔻提取的樟皮碱B (nectandrin B) 有作为强效AMP激活蛋白激酶 (AMPK) 活化剂的功能。本研究的目的是观察樟皮碱B能否抑制导丝损伤的动脉内膜增长，并考查其分子机制。

实验方法：在小鼠股动脉中以导丝损伤诱导新内膜。在大鼠血管平滑肌细胞 (VSMC) 培养模型中进行细胞增殖和机制研究。

关键结果：樟皮碱B增强了VSMC中的AMPK活性。樟皮碱B能抑制PDGF和DNA合成诱导的细胞增殖。此外，樟皮碱B处理还能抑制导丝损伤后的股动脉内新内膜形成。我们最近有研究表明，Pin1在VSMC增殖和新内膜形成中起了关键性作用。樟皮碱B能强劲地阻断PDGF诱导的Pin1和周期素D1 (cyclin D1) 的表达，在Pin1过表达VSMC中，樟皮碱B的抗增殖作用被降低。PDGF诱导的ERK和Akt磷酸化被樟皮碱B轻微影响。然而，樟皮碱B能升高p53及其下游靶点p21的水平，也能可逆性降低PDGF处理VSMC中的E2F1和磷酸化Rb表达。显性突变型腺病毒对AMPK的抑制能挽救樟皮碱B介导的Pin1和E2F1下调。

结论与启示：樟皮碱B能通过抑制E2F1依赖性Pin1基因转录而抑制VSMC增殖和新内膜，该作用是激活一个AMPK/p53触发通路后介导的。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02228.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02228.x>

Role of TNF- α in the mechanisms responsible for preterm delivery induced by Stx2 in rats

TNF- α 在Stx2诱导大鼠早产机制中的作用

Juliana Burdet¹, Flavia Sacerdoti¹, Maximiliano Cella², Ana M Franchi² and Cristina Ibarra¹

¹Laboratorio de Fisiopatogenia, Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina, and ²Centro de Estudios Farmacológicos y Botánicos (CEFyBO-CONICET), Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

关键结果: 孕妇产志贺毒素 (Shiga toxins) 大肠埃希氏菌 (*Escherichia coli*) 感染可能是胎儿患病和死亡的原因之一。我们此前有报告表明, 2型志贺毒素 (Stx2) 能诱导妊娠期大鼠的早产。在本研究中, 我们将评估TNF- α 、PGs和NO在Stx2诱导性早产中所起的作用。

实验方法: 给妊娠大鼠应用Stx2 (0.7 ng/g), 经药物处理后, 在不同的时间杀死大鼠。利用胎盘和蜕膜组织, 通过将L-[¹⁴C]精氨酸转化为L-[¹⁴C]瓜氨酸, 分析NOS的活性; 通过放射免疫分析评估PGE₂和PGF_{2 α} 水平, 以Western blot分析环氧合酶 (COX) 的蛋白表达。利用ELISA技术分析血清中的TNF- α 水平, 在L929细胞中进行细胞毒性分析。单独或者联合应用诱导型NOS的抑制剂氨基胍、COX-2的抑制剂美洛昔康 (meloxicam) 和TNF- α 的竞争性抑制剂依那西普 (etanercept) 分别抑制NO、PGs和TNF- α 生成, 以预防Stx2诱发的早产。

关键结果: Stx2升高了胎盘的PGE₂和蜕膜的PGF_{2 α} 水平以及这两种组织中的COX-2表达。氨基胍和美洛昔康延迟了早产时间, 但是不能防止早产的发生。依那西普阻断了Stx2处理后的TNF- α 升高, 使早产率降低了30%。氨基胍和依那西普的联合作用能预防约70%的早产发生。

结论与启示: 我们的结果表明, Stx2诱导升高的TNF- α 和NO是造成大鼠早产的主要因素。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02239.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02239.x>

Positive modulation of the $\alpha 9 \alpha 10$ nicotinic cholinergic receptor by ascorbic acid

抗坏血酸对 $\alpha 9 \alpha 10$ 烟碱型胆碱能受体的正性调节

JC Boffi¹, C Wedemeyer¹, M Lipovsek¹, E Katz¹, DJ Calvo¹ and AB Elgoyhen^{1,2}

¹Instituto de Investigaciones en Ingeniería, Genética y Biología Molecular, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina, and ²Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

背景和目的: 激活橄榄耳蜗传出神经纤维与耳蜗毛细胞之间突触上的 $\alpha 9 \alpha 10$ 烟碱型胆碱能受体 (nAChRs) 能防止听力损伤。因此, 这些受体的药理学增效剂有很好的治疗作用。我们在本文中描绘了抗坏血酸作为重组 $\alpha 9 \alpha 10$ nAChRs的正性调节剂的特点。

实验方法: 给非洲爪蟾卵母细胞注射 $\alpha 9$ 和 $\alpha 10$ cRNAs, 进行双电极电压钳记录, 分析ACh诱导的反应。

关键结果: 抗坏血酸能以浓度依赖方式增强表达 $\alpha 9 \alpha 10$ (但不是 $\alpha 4 \beta 2$ 或 $\alpha 7$) nAChRs的爪蟾卵母细胞中的ACh反应, 有效浓度范围是1–30 mM。该化合物不影响受体的电流–电压关系特征, 也不影响其对ACh的表现亲和力, 但是它能显著增强最大诱导电流 (ACh最大反应比例为240 $\pm$ 20%)。该作用有还原型L-抗坏血酸特异性。取代ACh结合位点C环中的细胞外半胱氨酸残基不影响这种增强效应。抗坏血酸变成了 $\alpha 9 \alpha 10$ nAChRs的部分激动剂, 在通道的孔隙区有点突变 (TM2 V13T突变体)。我们认为这表明了抗坏血酸的正性变构作用机制而不是抗氧化作用。

结论与启示: 本文描述了为数不多的能激活或增强 $\alpha 9 \alpha 10$ nAChRs的药物中的一种, 这将为设计对内耳疾病有潜在治疗作用的药物开辟新的道路。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02221.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02221.x>

Differential effects of cathinone compounds and MDMA on body temperature in the rat, and pharmacological characterization of mephedrone-induced hypothermia

卡西酮化合物和MDMA对大鼠体温的不同作用和对甲氧麻黄酮诱导体温过低的药理学鉴定

SE Shortall, AR Green, KM Swift, KCF Fone and MV King

School of Biomedical Sciences, University of Nottingham Medical School, Queen's Medical Centre, Nottingham, UK

背景和目的: 据娱乐性用药者报告, 甲氧麻黄酮 (mephedrone) 有与3,4-亚甲二氧基甲基苯丙胺 (MDMA) 相似的精神活性作用。有关MDMA诱导体温变化的特点已经有充分的描述, 这与其对中枢体温调节、外周血流量和生热作用的复杂单胺能作用有关, 但是关于甲氧麻黄酮或其他合成性卡西酮类 (cathinones) 的急性作用的临床前资料非常有限。

实验方法: 在单独关养的大鼠中, 检测卡西酮、甲卡西酮 (methcathinone) 和甲氧麻黄酮对直肠和尾部温度的急性作用, 与MDMA相比。注射后2小时杀死大鼠, 收集大鼠脑区, 定量测定5-HT、多巴胺和主要代谢物。在进一步研究中, 检测选择的 α -肾上腺素受体和多巴胺受体拮抗剂对甲氧麻黄酮诱导的直肠体温变化和血浆儿茶酚胺的影响。

关键结果: 在正常室温条件下, MDMA引起直肠和尾部温度的持续性降低。甲氧麻黄酮导致直肠温度的瞬时性降低, 该作用可被 α_1 -肾上腺素受体和多巴胺 D_1 受体阻断增强, 也导致尾部温度的长时间降低。卡西酮和甲卡西酮能引起直肠温度的持续升高。MDMA提高了多个脑区中的5-HT和/或5-羟吲哚乙酸 (5-HIAA) 含量, 降低了纹状体中的高香草酸 (HVA) 水平, 但是卡西酮和甲卡西酮却升高了纹状体的HVA和5-HIAA水平。卡西酮能升高纹状体和下丘脑的5-HT水平。甲氧麻黄酮能升高血浆去甲肾上腺素水平, 该作用可被 α -肾上腺素受体和多巴胺受体拮抗剂预防。

结论与启示: MDMA和卡西酮类对体温调节有不同的作用, 它们对脑内单胺类的急性作用也不一样。这些发现表明, 我们不能从此前对MDMA的观察结果中外推卡西酮类对人体的各种不良作用。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02236.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02236.x>

Effect of overexpression of human aldehyde dehydrogenase 2 in LLC-PK1 cells on glyceryl trinitrate biotransformation and cGMP accumulation

LLC-PK1细胞中人乙醛脱氢酶2的过表达对三硝酸甘油酯生物转化和cGMP积聚的作用

Y D'Souza, Y Ji and BM Bennett

Department of Biomedical and Molecular Sciences, Faculty of Health Sciences, Queen's University, Kingston, Ontario, Canada

背景和目的: 最近有研究表明, 乙醛脱氢酶2 (ALDH2) 在介导有机硝酸酯 (如三硝酸甘油酯; GTN) 向可溶性鸟苷酸环化酶 (sGC) 的近端活化剂生物转化和导致cGMP积聚及血管扩张时起了首要的作用。本研究的目的是利用细胞培养模型评估ALDH2在有机硝酸酯作用中发挥的作用。

实验方法: 猪肾上皮 (LLC-PK1) 细胞有完整的NO-sGC-cGMP信号系统, 可被用作有机硝酸酯作用的生化模型。我们用pcDNA3.1人ALDH2表达载体建立一个过表达ALDH2的稳定转染细胞系 (PK1_{ALDH2}), 或小干扰RNA (siRNA) 以消耗内源性ALDH2, 评估GTN的生物转化和GTN诱导的cGMP形成。

关键结果: 稳定转染细胞中的ALDH2活性比野生型细胞或空载体 (PK1_{vector}) 稳定表达的细胞大约高7倍; 免疫印迹分析评估显示, 蛋白表达水平被显著升高。在PK1_{ALDH2}中, 由于甘油-1,2-二硝酸酯 (glyceryl-1,2-dinitrate) 形成比野生型或PK1_{vector}高, 导致GTN的生物转化被显著提高。然而, 与野生型或PK1_{vector}细胞相比, 以1或10 μ M的GTN培养PK1_{ALDH2}后没有改变GTN诱导的cGMP积聚。此外, siRNA介导的ALDH2耗竭对GTN诱导性cGMP形成没有作用。

结论与启示: 在一个完整的细胞系统中, ALDH2的过表达和耗竭都不影响GTN诱导的cGMP形成, 这表明, ALDH2不能介导GTN基于机制的向sGC活化剂的生物转化。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02220.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02220.x>

Inherent sex-dependent regulation of human hepatic CYP3A5

人肝CYP3A5的先天性性别依赖性调节

Chellappagounder Thangavel¹, Ettickan Boopathi² and Bernard H Shapiro¹

¹Laboratories of Biochemistry, School of Veterinary Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA, and

²Department of Surgery, School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA

背景和目的: 所有被检测物种包括人类的肝细胞色素P450 (CYP) 表达通常都有性别二态性。我们检测了与任何二态性相关的CYP3A5性别依赖性表达和激素调节分子机制。

实验方法: 将男性和女性原代肝细胞培养单独暴露于生理水平的生长激素、地塞米松和二者的结合, 在该原代肝细胞培养中测定CYP3A5水平及调节CYP3A5表达的转录因子的核转位和启动子结合。

关键结果: 我们观察到, 在所有的给药方式下, 都存在明显的先天性CYP3A5性别二态性 (女性>男性), 这与女性肝细胞中肝细胞核因子-4 α (HNF-4 α)、孕烷X受体 (PXR) 和视黄醇X受体 α (RXR α) 约大于2倍的激素诱导激活水平和核内积聚有关。此外, PXR与RXR α 之比显示其对女性肝细胞中CYP3A5启动子上的特异性结合基序有明显更高的DNA结合水平, 这有可能是对该同工型在女性中表达更高的原因的一个解释。利用siRNA诱导HNF-4 α 敲低和/或含CYP3A5启动子的荧光素酶报告基因结构转染处理过的HepG2细胞进行实验的结果, 在来自与两种性别的原代肝细胞中观察到的基本机制是一致的。

结论与启示: 以女性为主的人CYP3A5的表达与男性固有的性别依赖性转录网激活欠佳有关, 这些转录网负责男性的激素诱导性同工型表达。所以综合考虑此前对其他人体CYPs的研究来看, 男性和女性对许多药物的处理在本质上不大可能采取相同的方式, 因此性别应该被视为设计个体化药物治疗时的一个必要考虑因素。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02222.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02222.x>

RNA interference-mediated phosphodiesterase 4D splice variants knock-down in the prefrontal cortex produces antidepressant-like and cognition-enhancing effects

前额叶皮层中RNA干扰介导的磷酸二酯酶4D剪切变体敲低能产生抗抑郁样和认知功能增强作用

Zhen-Zhen Wang¹, Yi Zhang², Yan-Qin Liu¹, Nan Zhao¹, You-Zhi Zhang¹, Li Yuan¹, Lei An¹, Jing Li¹, Xiao-Yun Wang¹, Juan-Juan Qin¹, Steven P Wilson³, James M O'Donnell⁴, Han-Ting Zhang⁴ and Yun-Feng Li¹

¹Department of New Drug Evaluation, Beijing Institute of Pharmacology and Toxicology, Beijing, China, ²Department of Anatomy, School of Preclinical Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, China, ³Department of Pharmacology, Physiology, and Neuroscience, University of South Carolina School of Medicine, Columbia, SC, USA, and ⁴Departments of Behavioral Medicine & Psychiatry and Physiology & Pharmacology, West Virginia University Health Sciences Center, Morgantown, WV, USA

背景和目的: 磷酸二酯酶4 (PDE4) 抑制剂能产生强劲的抗抑郁样和认知功能增强作用。然而, 它们的临床应用因有呕吐这个重大副作用而受到限制, 这似乎是PDE4亚型特有的副作用。虽然PDE4D亚型在这些治疗学特性中发挥了关键的作用, 但它也是与呕吐有关的主要亚型。因此, 本研究的目的是了解长型 (long-form) PDE4D变体是否能介导抗抑郁样和认知功能增强作用, 无论是否发生呕吐。

实验方法: 向小鼠双侧额叶皮层微量灌注有靶向长型PDE4Ds的shRNA-mir发夹结构的慢病毒载体, 通过悬尾实验和强迫游泳实验测定抗抑郁样作用; 利用新物体识别实验和Morris水迷宫任务确定认知功能增强作用。通过 α 2肾上腺素受体介导麻醉这个呕吐代替措施评估致呕吐潜力。通过时间分辨的FRET免疫测定和Western-blot技术分析细胞内cAMP信号。以高尔基染色法 (Golgi staining) 评估树突复杂性。

关键结果: 微量灌注慢病毒PDE4D-shRNA能下调PDE4D4和PDE4D5, 和限制原型PDE4抑制剂咯利普兰 (rolipram) 的抗抑郁样和认知功能增强作用。行为作用与树突复杂性相关, 由增强的cAMP信号介导。此外, 应用咯利普兰后, 这些作用未增强。最后, 虽然咯利普兰能缩短联合麻醉的时间, 但是前额叶皮层中RNA干扰介导的PDE4D敲低却没有缩短该时间。

结论与启示: 这些资料表明, 长型PDE4Ds, 至少是PDE4D4和PDE4D5, 可能是开发PDE4变体选择性抑制剂的潜在靶点, 可作为抑郁症和记忆障碍相关的神经退行性疾病的新药疗法。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02225.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02225.x>

Altered pharmacology of native rodent spinal cord TRPV1 after phosphorylation

原生啮齿类动物脊髓TRPV1磷酸化后的药理学特性变化

AJ Mogg¹, CEJ Mill¹, EA Folly¹, RE Beattie¹, MJ Blanco², JP Beck² and LM Broad¹

¹Neuroscience Research Division, Lilly Research Centre, Eli Lilly & Co.Ltd, Windlesham, Surrey, UK, and ²Eli Lilly & Company, Indianapolis, IN, USA

背景和目的: 有证据表明, TRPV1的磷酸化是造成其在病理痛状态异常激活的重要原因之一。迄今为止, 尚未出现关于各种TRPV1受体激动剂和拮抗剂对磷酸化条件下的原生TRPV1的详细药理学特征报告。本研究的目的是优化一个相对高通量的方法, 以利用脊髓神经肽释放试验在无药物处理和磷酸化状态下对原生TRPV1受体进行药理学鉴定。

实验方法: 我们在实验中利用96孔板技术, 结合应用原生成年组织, 测定急性分离腰椎 (L1-L6) 脊髓中的CGRP释放, 并通过ELISA法量化CGRP释放, 鉴定啮齿类动物TRPV1的特性。

关键结果: 我们在基础和磷酸化条件下对一组多样化的TRPV1激动剂和拮抗剂进行了研究。研究表明, TRPV1介导的CGRP释放可被PKC活化剂佛波醇-12,13-二丁酸酯 (PDBu) 以温度依赖的方式诱导; PDBu处理后能以激动剂特异性方式提高已知TRPV1化学激动剂的强度和药效。我们也证明, 各种TRPV1拮抗剂的药理学特性取决于刺激物是PDBu还是辣椒素。值得注意的是, HPPB (N-(3-hydroxyphenyl)-4-phenyl-benzamide) 被确定是辣椒素诱导性CGRP释放的拮抗剂, 但却是PDBu诱导性CGRP释放的增强剂。

结论与启示: 本研究的发现表明, TRPV1的激动和拮抗特性可能因PKC激活而有不同改变。这些发现为疼痛状态下靶向TRPV1提供了新的知识。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/bph.12005.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/bph.12005.x>

Modulation of K_v7 potassium channels by a novel opener pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7(4H)-one compound QO-58

以新型开放剂吡唑并[1,5-a]嘧啶-7(4H)-酮化合物——QO-58——调节 K_v7钾通道

F Zhang^{1,2,3}, Y Mi^{1,2,3}, JL Qi⁴, JW Li⁵, M Si^{1,2,3}, BC Guan^{1,2,3}, XN Du^{1,2,3}, HL An⁵ and
HL Zhang^{1,2,3}

¹The Key Laboratory of Neural and Vascular Biology, Ministry of Education, Shijiazhuang, China, ²The Key Laboratory of New Drug Pharmacology and Toxicology, Hebei Province, Shijiazhuang, China, ³Department of Pharmacology, Hebei Medical University, Shijiazhuang, China, ⁴Department of Development for New Drugs, School of Pharmacy, Hebei Medical University, Shijiazhuang, China, and ⁵Institute of Biophysics, School of Sciences, Hebei University of Technology, Tianjin, China

背景和目的: 调节K_v7/M通道功能是治疗神经元兴奋性疾病如癫痫症和神经痛的一个前卫策略。我们设计和合成了一个新的吡唑并[1,5-a]嘧啶-7(4H)-酮 (pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7(4H)-one) 化合物系列, 这些化合物能激活K_v7通道。本研究旨在描述先导化合物QO-58对K_v7通道的作用特点, 研究其作用机制。

实验方法: 用穿孔全细胞膜片钳技术记录哺乳动物细胞系中表达的K_v7电流和大鼠背根神经节神经元中的M型电流。同时考查QO-58在大鼠神经痛模型, 即坐骨神经慢性压迫性损伤 (CCI) 中的作用。

关键结果: QO-58能升高电流幅度, 使电压依赖性激活曲线向反方向转移, 延缓K_v7.2/K_v7.3电流的失活。QO-58能激活K_v7.1、K_v7.2、K_v7.4和K_v7.3/K_v7.5通道, 对K_v7.2和K_v7.4更具选择性, 但是对K_v7.3几乎没有作用。QO-58的K_v7激活机制显然不同于瑞替加滨 (retigabine) 的激活机制。K_v7.2中的氨基酸Val²²⁴Val²²⁵Tyr²²⁶对QO-58激活该通道有非常重要的作用。QO-58能增强原生神经元M电流, 导致被诱导动作电位的抑制。在坐骨神经CCI模型中, QO-58也能提高神经痛的痛阈。

结论与启示: 这些结果表明, QO-58是强劲的K_v7通道调节剂, 其作用机制不同于那些的已知的K_v7通道开放剂。因此, QO-58有治疗与神经元过度兴奋相关的疾病的潜力。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02232.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02232.x>