

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

The thermo-TRP ion channel family: properties and therapeutic implications 温度TRP离子通道家族：特性和治疗意义

Laura Vay, Chunjing Gu and Peter A McNaughton

Department of Pharmacology, University of Cambridge, Cambridge, UK

温度瞬时受体电位(thermo-transient receptor potentials; TRPs)是最近发现的可被温度激活的离子通道家族，表达于初级感觉神经末梢，它们在那里提供关于环境中温度变化的信息。迄今为止已经描述了6种热能TRPs的特征：瞬时受体电位香草酸亚型(TRPV)1和2能被疼痛的热度激活，TRPV3和4可应答无痛热度，瞬时受体电位melastatin 8可被无痛低温激活，而TRP锚蛋白(ankyrin)1被疼痛性低温激活。许多热能TRPs的热阈值受组织损伤或炎症时释放的细胞外介质调控，如缓激肽，PG和生长因子。近年来，人们为开发温度TRP通道特别是有毒热传感分子TRPV1和TRPA1的拮抗剂付出了加倍的努力。这些通道的阻断剂很可能有作为新型镇痛剂的治疗作用，但是也可能引起令人无法接受的副作用。通过炎症介质控制对温度TRPs的调节可能是新型镇痛剂开发中一个良好的策略选择。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01601.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01601.x>

Inhibitory kappa B kinases as targets for pharmacological regulation 以抑制性κB激酶作为药理学调节的靶点

Carly Gamble, Kathryn McIntosh, Rebecca Scott, Ka Ho Ho, Robin Plevin and Andrew Paul

Strathclyde Institute of Pharmacy and Biomedical Sciences, University of Strathclyde, Glasgow, Scotland, UK

调节性κB激酶(IKK)已经被公认是核因子κB(κB)级联的重要调节因子，它代表着许多能激活这一通路的细胞外介质的交汇点。IKK的一般作用是转导对重大细胞过程有促进作用的促炎和生长刺激信号，但是在许多人类疾病的发病机制中也有重要作用。因此，有催化作用的IKK是令人感兴趣的小分子激酶抑制剂干预靶点。IKK异形体可被组装成各种多亚基IKK复合物，不但能调控NF-κB二聚体，还能调控这个级联以外的蛋白质底物。因此，我们应该认真考量这些个体复合物如何转导细胞外信号，更重要的是，IKK的小分子抑制剂对功能结局会带来什么样的影响。许多对三磷酸腺苷(ATP)有竞争性的IKKβ选择性抑制剂已经被开发出来，但是结果显示它们对IKKα没有活性。这些化学物中有许多显示出不利效应，如细胞毒性和免疫抑制。因此我们要重新评价IKK催化活性小分子抑制剂的影响，检测该干预策略在关节炎、肠炎和癌症等疾病治疗中的优势和潜在缺点。此外，我们将概要介绍一些新兴的策略，特别是以干扰IKK复合物中的蛋白间相互作用作为开发全新药理制剂的另一条路线。本文还将讨论这些选择是否能克服ATP竞争性分子的局限性及是否可潜在避免毒性的问题。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01608.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01608.x>

Disruption of inflammatory signals by cytokine-targeted therapies for inflammatory bowel diseases

以细胞因子靶向疗法干扰炎症性肠道疾病中的炎症信号

Flavio Caprioli¹, Roberta Caruso², Massimiliano Sarra², Francesco Pallone² and Giovanni Monteleone²

¹*Unit of Gastroenterology 2, Fondazione IRCCS Ca' Granda – Ospedale Maggiore Policlinico, Milan, Italy, and*

²*Department of Internal Medicine, University 'Tor Vergata' of Rome, Rome, Italy*

炎病(IBD)患者出现的肠炎与针对正常菌群成分的免疫反应过多相关,会产生大量的炎症细胞因子。IBD患者应用抗细胞因子的化合物(如中和TNF抗体)后取得了成功的临床效果。然而,近半数的IBD患者对这些治疗有耐药性,治疗反应将随着时间的推移而减少,抗TNF疗法与严重的副作用和/或肠道外免疫介导性病理的形成/恶化相关。这些观察发现,和研究中证明的——反调节性细胞因子的生成和/活性方面存在的缺陷也属于IBD病理过程的特征——这些发现激励着人们进一步研究针对IBD相关组织损伤性免疫反应的新方法。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01614.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01614.x>

Insights into the pharmacological relevance of lysophospholipid receptors

溶血磷脂受体的药理学意义

Tetsuji Mutoh^{1,2}, Richard Rivera¹ and Jerold Chun¹

¹*Department of Molecular Biology, Dorris Neuroscience Center, The Scripps Research Institute, La Jolla, CA, USA, and*

²*Gunma Kokusai Academy, Gunma, Japan*

始于20世纪90年代的溶血磷脂(LP)七跨膜区G蛋白偶联受体(GPCRs)的发现,与被叫做溶血磷脂酸(LPA)和1-磷酸鞘氨醇(S1P)等主要LP的功能研究一起,开辟了通往其生理过程和生理机制研究的新路。LP信号作用的一些主要例子有胚胎形成,神经系统发育,血管形成,子宫植入,免疫细胞转运和炎症反应。LP信号也会在许多疾病(包括癌症、自身免疫和炎症性疾病)的病理生理学产生影响,这表明LP受体可能是药物疗法的潜在靶点。这种治疗药的一个重要例子是S1P受体调节剂FTY720,它在磷酸化和持续性药物暴露时可作为S1P受体的功能性拮抗剂。该化合物(也被称作fingolimod或Gilenya)最近被FDA批准用作复发形式的多发性硬化症治疗药。继续对LP信号进行基础和转化研究将为一系列人类疾病的基本生理学机制及治疗这些疾病的新方法提供全新的知识。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01622.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01622.x>

Enhancing the utility of existing antibiotics by targeting bacterial behaviour?

靶向细菌行为能提高现有抗生素的实用性吗？

Geraint B Rogers¹, Mary P Carroll² and Kenneth D Bruce¹

¹Molecular Microbiology Research Laboratory, Institute of Pharmaceutical Sciences, King's College London, London, UK, and ²Cystic Fibrosis Unit, Southampton University Hospital NHS Trust, Southampton, UK

发现新型抗生素的速度已明显趋缓。每当耐药菌株大幅度增多时就会发生这种情况。我们能否继续利用现有抗生素有效治疗感染的担忧随之与日俱增。为发现新抗生素而进行的努力固然重要，但是这些努力必须与尽可能保持现有抗生素活性范围的策略相结合。对于许多物质，细菌在慢性感染中表现出来的抗生素耐药性不是由直接的耐药机制介导的，而是与较低敏感性的生长方式有关，包括生物膜的形成和“持留细胞”(persister cells)亚群的出现。随着我们对这些过程的认识的提高，大量潜在的药物新靶点被披露。本文讨论了我们对这些较低敏感性的系统进行干扰的能力及反过来在提高抗生素治疗的疗效等方面取得的研究进展。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01643.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01643.x>

Targeting synaptic pathology in multiple sclerosis: fingolimod to the rescue?

在多发性硬化症中靶向突触病理：fingolimod能挽救突触功能吗？

Thomas H Gillingwater

School of Biomedical Sciences, College of Medicine & Veterinary Medicine, University of Edinburgh, Edinburgh, UK

多发性硬化症(MS)是一种影响脑和脊髓的炎症疾病。MS的主要特征通常包括炎症，髓鞘脱失和突触变性，虽然近期研究表明此病的发病机制也与突触功能障碍和退化相关。口服活性免疫调节药fingolimod (FTY720)治疗对动物模型和人类患者均有良好作用，这个发现为MS的治疗开辟了新的道路。在本期BJP中，Rossi及其同事通过一个小鼠MS[实验性自身免疫性脑脊髓炎(EAE)]模型，获得的新证据表明，fingolimod至少在一定程度上可以通过改善突触功能障碍靶向MS的症状。他们证明fingolimod能逆转EAE小鼠纹状体中观察到的谷氨酸能传递的改变，同时伴随有树突棘损失在严重性方面的降低。本报告表明，fingolimod对MS中的突触病理有良好作用，从而产生了一个有趣的可能，即fingolimod也可能对由炎症和突触病理促成发病的其它神经系统疾病的治疗有益。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01612.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01612.x>

Oral fingolimod rescues the functional deficits of synapses in experimental autoimmune encephalomyelitis

口服fingolimod在实验性自身免疫性脑脊髓炎中能挽救突触功能损害

S Rossi^{1,2}, T Lo Giudice^{1,2}, V De Chiara^{1,2}, A Musella^{1,2}, V Studer^{1,2}, C Motta^{1,2}, G Bernardi^{1,2}, G Martino³, R Furlan³, A Martorana^{1,2} and D Centonze^{1,2}

¹*Clinica Neurologica, Dipartimento di Neuroscienze, Università Tor Vergata, Rome, Italy*, ²*Fondazione Santa Lucia/Centro Europeo per la Ricerca sul Cervello (CERC), Rome, Italy*, and ³*Neuroimmunology Unit, Institute of Experimental Neurology (INSpe), Division of Neuroscience, San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy*

背景和目的：谷氨酸盐介导的突触传递变化出现在神经炎症发生的早期，可导致多发性硬化症(MS)和实验性自身免疫性脑脊髓炎模型(EAE)中的退行性神经元损伤，后者是一个小鼠MS模型。Fingolimod是一种有效的口服活性MS治疗药，能影响脑部淋巴细胞入侵。但是目前，仍不清楚fingolimod对该疾病是否有神经保护作用。

实验方法：通过神经生理学记录和对树突状细胞完整性的形态学评估，评价口服fingolimod对EAE小鼠临床评分的作用，确定该化合物是否与突触传递保护相关。

关键结果：口服fingolimod能防止和逆转EAE小鼠谷氨酸盐传递的突触前和突触后变化。这些作用与EAE小鼠临床病情加重状况的明显改善相关，能显著抑制神经元树突状细胞的病理学。Fingolimod未改变对照组动物的自发兴奋性突触后电流，表明该化合物仅能调节炎症诱导性谷氨酸盐传递缺陷背后的病理过程。

结论与启示：从对MS患者的观察结果来看，fingolimod对小鼠EAE的临床突触和树突状细胞功能异常的有益作用可能与该药物的神经保护作用相关。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01579.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01579.x>

Br-DIF-1 accelerates dimethyl sulphoxide-induced differentiation of P19CL6 embryonic carcinoma cells into cardiomyocytes

Br-DIF-1能加速二甲基亚砷诱导的P19CL6胚胎性癌细胞分化为心肌细胞

K Seya¹, K Kanemaru¹, M Matsuki², K Hongo¹, H Kitahara², H Kikuchi³, Y Oshima³, Y Kubohara⁴, K Okumura⁵, S Motomura¹ and K-I Furukawa¹

¹Department of Pharmacology, Hirosaki University Graduate School of Medicine, Hirosaki, Japan, ²Faculty of Education, Hirosaki University, Hirosaki, Japan, ³Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Tohoku University, Sendai, Japan, ⁴Department of Molecular and Cellular Biology, Institute for Molecular and Cellular Regulation, Gunma University, Maebashi, Japan, and ⁵Department of Cardiology, Respiratory Medicine and Nephrology, Hirosaki University Graduate School of Medicine, Hirosaki, Japan

背景和目的：通过干细胞移植治疗严重缺血性心脏病，这一选择前景看好。二甲基亚砷(DMSO)能使P19CL6胚胎性癌细胞分化为心肌细胞样细胞，但是分化能力较低。为了提高分化程度，我们对分化诱导因子1(DIF-1)的多个衍生物进行了评估。DIF-1最初发现于P19CL6细胞上的细胞粘菌——盘基网柄菌(*Dictyostelium discoideum*)。

实验方法：将P19CL6细胞以每种衍生物和1%的DMSO培养至16天。通过测定搏动和非搏动聚集体(beating and non-beating aggregates)数量，及与心肌组织相关的基因表达，评估细胞分化。利用T型钙离子通道阻断剂考查作用机制。

关键结果：在所有被测的DIF-1衍生物中，只有Br-DIF-1显示对心肌细胞分化有作用。截至第16天，在应用1% DMSO的条件下应用Br-DIF-1 (0.3–3 μ M)，与单独应用1% DMSO相比能显著以剂量依赖性方式提高自发性搏动的聚集体数量。与单独应用1% DMSO相比，T型钙离子通道的mRNA表达水平被Br-DIF-1与1% DMSO联合应用显著升高。米贝拉地尔(Mibefradil, T型钙离子阻断剂; 100 nM)和T型钙离子通道的小干扰RNA都能显著降低Br-DIF-1 + 1% DMSO诱导的聚集体搏动率。

结论与启示：Br-DIF-1在一定程度上是通过提高T型钙离子通道基因的表达水平，而加速1% DMSO诱导的P19CL6细胞分化为自发搏动心肌细胞样细胞。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01541.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01541.x>

2'-Methoxy-6-methylflavone: a novel anxiolytic and sedative with subtype selective activating and modulating actions at GABA_A receptors

2'-甲氧基-6-甲基黄酮：对GABA_A受体有亚型选择性激活和调节作用的新型抗焦虑和镇静药

Nasiara Karim¹, John Curmi³, Navnath Gavande¹, Graham AR Johnston², Jane R Hanrahan¹, M Louise Tierney³ and Mary Chebib¹

¹Faculty of Pharmacy A15, University of Sydney, Sydney, NSW, Australia, ²Adrien Albert Laboratory of Medicinal Chemistry, Department of Pharmacology, University of Sydney, Sydney, NSW, Australia, and ³The John Curtin School of Medical Research, Australian National University, Canberra, ACT, Australia

背景和目的：众所周知黄酮类有抗焦虑和镇静作用，这些作用是通过与离子型GABA受体的作用介导的。本研究将对此做进一步研究。

实验方法：评估2'-甲氧基-6-甲基黄酮(2'MeO6MF)对新生大鼠海马神经元中原生GABA_A受体的作用，确定非洲爪蟾卵母细胞中表达的18个人重组GABA_A受体亚型的特异性。实验中运用了配体结合法，双电极电压钳，膜片钳研究及行为学研究等方法。

关键结果：2'MeO6MF有增强 $\alpha 2\beta 1\gamma 2$ GABA受体亚型和所有含 $\alpha 1$ 的GABA_A受体亚型的作用。然而2'MeO6MF在 $\alpha 2\beta 2/3\gamma 2$ GABA_A受体上能直接激活受体而不增强GABA。这种激活作用可被毕枯枯林(bicuculline)和加巴嗪(gabazine)减轻，但不能被氟马西尼(flumazenil)减轻，这表明是一个新的作用位点。突变研究显示， $\beta 1/2$ 亚基的265位点是决定2'MeO6MF属于激活剂还是增强剂的关键位点。在海马神经元中，2'MeO6MF能直接激活显示GABA_A氯电流特征的单通道电流。在不断应用2'MeO6MF的情况下，单通道电导率会升高，这些高电导通道又能被 $\gamma 2(381-403)$ MA肽扰乱，表明这些电流是由含 $\alpha 2/\gamma 2$ 亚基的GABA_A受体介导的。在小鼠中，2'MeO6MF(1–100 mg/kg；腹腔注射)在两个非条件性焦虑模型(即高架十字迷宫模型和光暗测试)中有抗焦虑样作用。较高剂量的2'MeO6MF在孔板试验、Actimeter试验和巴比妥酸盐诱导的睡眠时间测试中能诱导镇静作用。水平线测试(horizontal wire test)中未发现肌肉舒张作用。

结论与启示：2'MeO6MF可以作为一个考查GABA_A受体亚型激活和调节的复杂性质的研究工具。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01604.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01604.x>

Stress-induced anhedonia is associated with an increase in Alzheimer's disease-related markers

应激诱导性快感缺失与阿尔茨海默病相关性标记物升高有关

A Briones^{1,2}, S Gagno¹, E Martisova¹, M Dobarro¹, B Aisa¹, M Solas¹, R Tordera¹ and MJ Ramírez^{1,3}

¹Dpto Farmacología, Universidad de Navarra, Pamplona, Spain, and ²Universidad Autónoma de Chiapas, Chiapas, México, ³Division of Neurosciences, CIMA, Pamplona, Spain

背景和目的：应激被认为与神经精神疾病包括阿尔茨海默病(AD)的发展相关。我们研究了与应激易感性相关的机制和该机制与AD相关标记物变化之间的关系。

实验方法：以慢性轻度应激(CMS)程序启动6周诱导快感缺失，据此选出对应激有敏感性或抵抗性的大鼠。通过蔗糖摄入、Porsolt强迫游泳测试和新物体识别测试(NORT)中的认知缺陷，描述易感和适应力强大鼠的特征。在CMS的最后2周内每天应用抗抑郁药文拉法辛(20 mg/kg，口服)或生理盐水。测定海马内的受应激影响的生化标记物，包括PKB、ERK和突触素，及与AD相关的淀粉样蛋白 β (A β)、 β -分泌酶(BACE1)和 τ 磷酸化。

关键结果：启动CMS程序后，40%的大鼠对快感缺失形成抵抗(CMS-应激抵抗)，剩下的大鼠有反应[CMS-快感缺失(CMSA)]。只有CMSA大鼠在强迫游泳试验中出现不动时间延长和在NORT试验中出现认知缺陷，海马中的突触素、磷酸化PKB和磷酸化ERK1/2的表达水平显著升高。也仅有CMSA大鼠中观察到有A β 40、BACE1和 τ 磷酸化水平升高。CMSA大鼠应用文拉法辛治疗后，观察到的所有这些作用都被逆转。

结论与启示：应激易感性可能是AD发展的一个风险因子，应用文拉法辛进行药物治疗代表着应激相关疾病(包括AD)的治疗策略之一。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01602.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01602.x>

Pharmacological characterization of native $\alpha 7$ nicotinic ACh receptors and their contribution to depolarization-elicited exocytosis in human chromaffin cells

原生 $\alpha 7$ 烟碱型ACh受体的药理学特征及其对人嗜铬细胞中去极化诱导性胞吐作用的贡献

Alberto Pérez-Alvarez¹, Alicia Hernández-Vivanco¹, Sergio Alonso y Gregorio², Angel Tabernero², J Michael McIntosh³ and Almudena Albillos¹

¹Departamento de Farmacología y Terapéutica, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, Spain, ²Servicio de Urología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain, and ³Department of Biology and Department of Psychiatry, University of Utah, Salt Lake City, Utah, USA

背景和目的：目前尚未在人嗜铬细胞中检测过 $\alpha 7$ 烟碱型乙酰胆碱受体(nAChRs)的表达及其在胞吐中的作用。

实验方法：对器官供体的人嗜铬细胞实施膜片钳实验，以描述这些受体的特征，探索其功能。

关键结果：浓度为300 μ M的ACh诱发的电压钳夹细胞中的烟碱电流能被烟碱型受体拮抗剂 α -银环蛇神经毒素(α -Bgtx; 1 μ M; $6 \pm 1.7\%$)或者甲基牛扁碱(MLA; 10 nM; $7 \pm 1.6\%$)分别以不可逆性和可逆性方式阻断，但不影响胞吐作用。胆碱(10 mM)脉冲诱导了双相电流，有初始时快速激活(上升时间 5.5 ± 0.4 ms)和失活的成分(时间常数 8.5 ± 0.4 ms)(称为 $\alpha 7$ 成分)，可被 α -Bgtx或MLA阻断，随后是一个较慢的成分(称为非 $\alpha 7$ 成分)。通过 $\alpha 6^*$ nAChR阻断剂 α -芋螺毒素(α -Ctx)MII[S4A, E11A, L15A]阻断ACh和胆碱反应的非 $\alpha 7$ nAChR电流成分，剖析 $\alpha 7$ nAChR电流。 $\alpha 7$ nAChR特异性激动剂PNU-282987，能诱导快速激活和快速失活的电流。 $\alpha 7$ nAChR正性变构调节剂，如5-羟基吲哚(1 mM)和PNU-120596(10 μ M)能增强被 α -Bgtx或MLA阻断的反应。在激动剂 α -Ctx MII[MS4A, E11A, L15A]或PNU-282987存在的条件下应用胆碱，去极化诱导的 $\alpha 7$ nAChR电流能诱发胞吐作用。

结论与启示：本研究对快速应用激动剂诱导的纯 $\alpha 7$ nAChR电流所做的电生理学记录表明，功能性 $\alpha 7$ nAChRs表达于人嗜铬细胞中，并促成了去极化诱导的胞吐作用。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01596.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01596.x>

Molecular and functional characterization of the human platelet Na⁺/Ca²⁺ exchangers

人血小板钠/钙离子交换蛋白的分子和功能鉴定

Diane E Roberts¹, Toshio Matsuda² and Ratna Bose¹

¹Department of Pharmacology and Therapeutics; University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canada, and ²Laboratory of Medical Pharmacology, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University, Suita, Osaka, Japan

背景和目的：钠/钙离子交换蛋白是一种双向转运蛋白，对维持——和激活时利用一些（但不是所有）激动剂提高——静态血小板的胞质钙离子浓度([Ca²⁺]_i)有重要作用。钠/钙离子交换蛋白有两类：一类是不依赖于钾离子的钠/钙离子交换蛋白(NCX)，一类是依赖于钾离子的钠/钙离子交换蛋白(NCKX)。此前已有研究表明血小板能表达NCKX1。然而我们实验室进行的初步研究表明NCX也有可能对血小板激活起作用。本研究的目的是确定人血小板是否能表达功能性NCX。

实验方法：利用RT-PCR、DNA序列分析和Western blot分析鉴定人血小板钠/钙离子交换蛋白。利用荧光染料calcium-green/fura-red测定[Ca²⁺]_i，确定它们在静态和胶原诱导激活过程中，应答钙钾梯度变化、NCX药理学抑制剂(CBDMB、KB-R7943和SEA0400)和交换蛋白细胞外表位特异性抗体时的功能。

关键结果：人血小板能表达NCX1.3、NCX3.2和NCX3.4。NCX在静息血小板中和被凝血素（但不是胶原）激活时以钙外流方式运行。应用NCX的药理学抑制剂（CBDMB、KB-R7943或SEA0400）、NCX1抗体和NCX3抗体后，能降低胶原诱导的[Ca²⁺]_i升高。但是NCKX1抗体反而增强了胶原诱导的[Ca²⁺]_i升高。

结论与启示：人血小板能表达不依赖于钾离子的钠/钙离子交换蛋白NCX1.3、NCX3.2和NCX3.4。在胶原激活时，NCX1和NCX3瞬态逆转，促进钙离子内流，NCKX1则继续以钙外流方式运行而降低[Ca²⁺]_i。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01600.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01600.x>

Increased endothelin-1 vasoconstriction in mesenteric resistance arteries after superior mesenteric ischaemia-reperfusion

肠系膜上动脉缺血再灌注后增强的内皮素-1介导性肠系膜阻力动脉血管收缩

S Martínez-Revelles^{1,2}, L Caracul^{1,2}, A Márquez-Martín^{1,2}, AP Dantas^{3,4}, E Oliver⁵, P D'Ocon⁵ and E Vila^{1,2}

¹Departament de Farmacologia, Terapèutica i Toxicologia, Facultat de Medicina, ²Institut de Neurociències, Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, ³Departament de Cardiologia, Institut de Investigacions Biomèdiques Angel Pi Sunyer, ⁴Institut Clinic del Tòrax, Hospital Clinic, Barcelona, and ⁵Departament de Farmacologia, Facultat de Farmàcia, Universitat de València, Burjassot, Spain

背景和目的：内皮素-1(ET-1)对维持血管张力有重要的作用。本研究旨在评估肠系膜上动脉(SMA)缺血-再灌注(I/R)对肠系膜阻力动脉血管舒缩功能的影响，及ET-1引起血管反应变化的相关机制。

实验方法：闭塞雄性Sprague-Dawley大鼠的SMA(90分钟)，再灌注24小时后解剖肠系膜阻力动脉。运用肌动描记法研究血管反应性。分别通过免疫荧光法、实时定量PCR技术、溴化乙锭荧光法和ELISA法评估蛋白和mRNA表达、超氧阴离子($O_2^{\bullet-}$)生成和ET-1血浆浓度。

关键结果：缺血-再灌注能升高ET-1的血浆浓度，增强ET-1介导的血管收缩和ET_B的mRNA表达，下调ET_A的RNA表达。免疫荧光技术证实了mRNA结果，并显示缺血-再灌注后的肠系膜阻力动脉中层的ET_B受体增多。因此，ET_B受体激动剂sarafotoxin-6诱导的收缩作用，仅在缺血-再灌注大鼠有或没有内皮的血管中被ET_B受体拮抗剂BQ788抑制。此外，BQ788仅能加强假手术组大鼠的ET-1诱导性血管收缩。缺血-再灌注大鼠动脉环内皮去除揭示了BQ788对ET-1血管收缩的抑制作用。内皮去除、N^ω-硝基-L-精氨酸甲酯和过氧化物歧化酶能消除假手术组大鼠和缺血-再灌注大鼠之间的ET-1血管收缩作用的差异。我们也发现，缺血-再灌注能下调内皮型一氧化氮合酶的mRNA表达，同时能通过升高NADPH氧化酶1(NOX-1)和p^{47phox} mRNA水平而增加 $O_2^{\bullet-}$ 生成。

结论与启示：肠系膜缺血-再灌注能通过一个与肌肉ET_B受体上调和一氧化氮生物利用度降低相关的机制加强ET-1介导性血管收缩。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01617.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01617.x>

Chronic blockade of cannabinoid CB₂ receptors induces anxiolytic-like actions associated with alterations in GABA_A receptors

慢性阻断大麻素CB₂受体可诱导与GABA_A受体变异相关的抗焦虑样作用

María S García-Gutiérrez^{1,2}, Borja García-Bueno³, Silvia Zoppi³, Juan C Leza³ and Jorge Manzanares^{1,2}

¹Instituto de Neurociencias, Universidad Miguel Hernández-CSIC, Avda. Ramón y Cajal s/n, San Juan de Alicante, Alicante, Spain, ²Red Temática de Investigación Cooperativa en Salud (RETICS), Red de Trastornos Adictivos, Instituto de Salud Carlos III, MICINN and FEDER, Madrid, Spain, and ³Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Universidad Complutense de Madrid (UCM), Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Madrid, Spain

背景和目的：本研究的目的是深入探索CB₂受体激动剂和拮抗剂在焦虑样行为调控中的作用。

实验方法：在明暗箱实验(LDB)和高架十字迷宫实验(EPM)中，评估Swiss ICR小鼠急性和慢性应用CB₂受体激动剂JWH133和CB₂受体拮抗剂AM630后的作用。小鼠慢性应用JWH133或AM630处理后，利用RT-PCR和Western blot技术，检测大脑皮层和杏仁核中的CB₂受体、GABA_Aα₂和GABA_Aγ₂基因及蛋白的表达。在对自发性焦虑DBA/2小鼠的LDB实验中评估AM630慢性给药的作用。

关键结果：急性应用的JWH133未产生任何作用。急性AM630给药可增加焦虑症状，该作用可被JWH133预处理阻断。在LDB和EPM实验中，慢性JWH133给药可加重焦虑样行为，但是慢性AM630给药有缓解焦虑的作用。AM630慢性给药可增加大脑皮层和杏仁核中的CB₂受体、GABA_Aα₂和GABA_Aγ₂的基因表达，降低其蛋白表达。JWH133慢性给药导致了相反的基因和蛋白变化。此外，在LDB实验中，慢性应用AM630能减轻DBA/2小鼠的焦虑症。

结论与启示：AM630或JWH133慢性给药后观察到的相反的行为和分子变化支持CB₂受体在焦虑调控中起关键作用。AM630减轻自发性焦虑症DBA/2品系小鼠焦虑症状的效果，确实能增强以CB₂受体为焦虑相关疾病治疗新靶点的潜力。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01625.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01625.x>

Flavan-3-ol esters: new agents for exploring modulatory sites on GABA_A receptors

黄烷-3-醇酯：探索GABA_A受体调节位点的新药

Sebastian P Fernandez¹, Nasiara Karim², Kenneth N Mewett¹, Mary Chebib²,
Graham AR Johnston¹ and Jane R Hanrahan²

¹Department of Pharmacology and ²Faculty of Pharmacy, The University of Sydney, Sydney, New South Wales, Australia

背景和目的：增强 γ -氨基丁酸能(GABAergic)的功能是一些重要的治疗药物如苯二氮卓类、巴比妥酸盐、神经甾体类、全身麻醉药和某些抗惊厥药等的主要机制。尽管这些药物存在化学多样性，但是许多研究认为它们可能结合于相同的或重叠的结合部位，或者有相同的激活区域。同样，我们发现黄烷-3-醇酯(flavan-3-ol esters)有GABA_A受体正性调节剂的作用，并注意到该作用与全身麻醉药的体外特征很相似。在本研究中，我们进一步考查了这些药物之间的相互作用。

实验方法：我们通过对表达于非洲爪蟾卵母细胞中已知亚基组成的受体进行双电极电压钳电生理记录，评估依托咪酯、氯瑞唑、地西洋、硫喷妥钠、5 α -孕甾-3 α -醇-20-酮(THP)和黄烷-3-醇酯2S, 3R-*trans* 3-acetoxy-4'-methoxyflavan (Fa131)对野生型和突变型GABA_A受体的正性调节作用。

关键结果：新近被鉴定的黄烷类2S, 3S-*cis* 3-acetoxy-3', 4'-dimethoxyflavan (Fa173)能拮抗Fa131、依托咪酯和氯瑞唑在 α 1 β 2和 α 1 β 2 γ 2L GABA_A受体上的增效作用。此外，Fa173能阻断高浓度（但不是低浓度）地西洋对GABA反应的强化，但不能阻断丙泊酚、神经甾体类THP或者戊硫代巴比妥诱导的强化作用。对“影响麻醉剂”的残基进行的突变研究表明，与野生型GABA_A受体相比， α 1M236W β 2 γ 2L和 α 1 β 2N265S γ 2L受体对依托咪酯、氯瑞唑和Fa131的强化作用有抵抗性。

结论与启示：Fa173是一种可被用于GABA_A受体变构调节的选择性拮抗剂。黄烷-3-醇衍生物是GABA_A受体上依托咪酯/氯瑞唑相关结合位点的潜在配体，地西洋的低亲和作用是经相同的位点介导的。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01615.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01615.x>

Expression, assembly and function of novel C-terminal truncated variants of the mouse P2X7 receptor: re-evaluation of P2X7 knockouts

小鼠P2X7受体新型C端截短变体的表达、组装和功能：对P2X7基因敲除的重新评估

Marianela Masin¹, Christopher Young², KoiNi Lim², Sara J Barnes¹, Xing Jian Xu¹, Viola Marschall¹, Wojciech Brutkowski², Elizabeth R Mooney¹, Dariusz C Gorecki² and Ruth Murrell-Lagnado¹

¹Department of Pharmacology, University of Cambridge, Cambridge, UK, and ²School of Pharmacy and Biomedical Sciences, University of Portsmouth, Portsmouth, UK

背景和目的：P2X7受体转录产物的剪切变体与受体介导反应的多样性有关。在此，我们考查了mP2X7受体的C端截短(Δ C)变体的表达和功能，据预测，这些变体能避免在一个P2X7^{-/-}小鼠品系(Pfizer KO)中的灭活。

实验方法：通过逆转录(RT)-PCR和Western blot分析观察野生型(WT)和Pfizer KO小鼠组织中的表达水平。在HEK293细胞中克隆和表达 Δ C变体，考查它们的组装、转运和功能。

关键结果：RT-PCR技术表明WT和Pfizer KO小鼠的脑、唾液腺和脾中有 Δ C剪切变体的表达。KO小鼠中确定了一个额外的 Δ C杂合转录物，含有外显子12(exon 12)的P2X7上游序列，部分外显子13，然后是框内用于干扰P2X7基因的载体的系列。通过blue native(BN)PAGE分析和交联试剂的使用，再运用SDS-PAGE法，在Pfizer KO小鼠的脾和唾液腺中检测到三聚体、二聚体和单体。与WT小鼠组织相比，分子质量减少，与 Δ C变体一致。 Δ C变体在HEK293细胞中表达时，被转运到细胞表面的效率很低，激动剂诱导的全细胞电流很少。 Δ C剪切变体与P2X7A共表达时以显性失活方式抑制功能。

结论与启示：Pfizer KO小鼠并非无P2X7受体表达，但是表达 Δ C变体的功能下降。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01624.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01624.x>

Genistein aglycone, a soy-derived isoflavone, improves skin changes induced by ovariectomy in rats

染料木素苷元（大豆中提取的异黄酮）能改善大鼠卵巢切除导致的皮肤变化

Francesca Polito¹, Herbert Marini¹, Alessandra Bitto², Natasha Irrera², Mario Vaccaro³, Elena Bianca Adamo¹, Antonio Micali⁴, Francesco Squadrito², Letteria Minutoli² and Domenica Altavilla²

¹Department of Biochemical, Physiological and Nutritional Sciences, Section of Physiology and Human Nutrition, University of Messina, Messina, Italy, ²Department of Clinical and Experimental Medicine and Pharmacology, Section of Pharmacology, University of Messina, Messina, Italy, ³Department of Territorial Social Medicine, Section of Dermatology, University of Messina, Messina, Italy, and ⁴Department of Biomorphology and Biotechnologies, University of Messina, Messina, Italy

背景和目的：卵巢切除后会加速年龄相关的皮肤变化，因为必须有足够的雌激素水平才能控制皮肤的结合完整性和皮肤机能。染料木素是一种源于大豆的异黄酮类物质，在化妆品抗衰老试验中被发现对皮肤弹性、光老化和皮肤癌的预防等都有令人感兴趣的结果。本研究考查了染料木素苷元(genistein aglycone)对年老、卵巢切除(OVX)大鼠皮肤变化的作用，并将其与全身应用盐酸雷洛昔芬(raloxifene hydrochloride)和17- α -乙炔雌二醇(17- α -ethinyloestradiol)的作用进行比较。

实验方法：大鼠卵巢切除6个月后，随机分到不同的测试组，每天应用染料木素苷元（1 mg/kg和10 mg/kg；皮下注射）、盐酸雷洛昔芬（0.05 mg/kg和0.5 mg/kg；皮下注射）或者17- α -乙炔雌二醇（0.003 mg/kg和0.03 mg/kg；皮下注射），给药12周。以不给药的OVX大鼠和假手术OVX大鼠为对照。药物处理结束时进行皮肤活体组织检查，对皮肤样本进行分子、组织和功能变化评估。

关键结果：与假手术组OVX大鼠相比，未给药OVX大鼠皮肤样本的TGF- β 1、VEGF、MMP-2、MMP-9、金属蛋白酶(TIMP)-1和TIMP-2的组织抑制因子水平降低。所有给药方式都能显著恢复OVX大鼠中显示的这种较弱的分子特征。1 mg/kg的染料木素苷元也能显著提高OVX大鼠皮肤的胶原蛋白厚度和皮肤断裂强度。

结论与启示：相对长期的染料木素苷元全身应用，对于逆转老年大鼠卵巢切除后出现的皮肤分子、组织和功能变化，其功效与雌激素不相上下。这表明染料木素苷元有可能是针对绝经后妇女出现的年龄相关皮肤变化的有效治疗选择。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01619.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01619.x>

Partial agonists for $\alpha 4\beta 2$ nicotinic receptors stimulate dopaminergic neuron firing with relatively enhanced maximal effects

$\alpha 4\beta 2$ 烟碱型受体的部分激动剂能以相对增强的最大作用刺激多巴胺能神经元放电

Ying Chen¹, Lisa M Broad², Keith G Phillips² and Ruud Zwart²

¹*Faculty of Health and Medical Sciences, University of Surrey, Guildford, UK, and* ²*Eli Lilly & Co. Erl Wood Manor, Windlesham, Surrey, UK*

背景和目的：对 $\alpha 4\beta 2$ 烟碱型ACh受体有选择性的部分激动剂由于有诱导微弱激活原生 $\alpha 4\beta 2^*$ 受体和抑制烟碱的作用，而被开发为戒烟产品。可是目前还不清楚在脑功能方面是否存在受体储备，使受体激活诱导出最大的生理作用。本研究的目的是评估 $\alpha 4\beta 2$ 部分激动剂诱导的多巴胺能神经元放电速度提高的程度，评价受体储备的影响。

实验方法：通过测定钙离子内流，评估6种烟碱型激动剂对表达于哺乳动物细胞系中的重组人 $\alpha 4\beta 2$ 和 $\alpha 7$ 受体的相对最大作用和强度。利用微电极记录大鼠脑片腹侧被盖区的激动剂诱导性多巴胺能神经元自发放电速度的提高。

关键结果：所有的 $\alpha 4\beta 2$ 部分和完全激动剂都能以浓度依赖性方式提高放电速度。它们对亚型选择性拮抗剂的敏感性显示了原生 $\alpha 4\beta 2^*$ 受体的显著激活。然而，对 $\alpha 4\beta 2$ 受体的相对最大作用低至33%的部分激动剂能最大限度地提高放电速度和诱导对额外放电的去极化阻断，表明在有受体储备的条件下，受体部分激活可最大限度地提高放电速度。

结论与启示： $\alpha 4\beta 2$ 受体部分激动剂能诱导多巴胺能神经元放电速度的相对强化作用，该作用主要与原生 $\alpha 4\beta 2^*$ 受体储备的存在有关。研究结果对理解 $\alpha 4\beta 2$ 受体部分激动剂的生理作用和治疗效果有启示意义。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01628.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01628.x>