

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

Novel cAMP signalling paradigms: therapeutic implications for airway disease

全新的cAMP信号程式：对气道疾病治疗的启示意义

Charlotte K Billington and Ian P Hall

Division of Therapeutics and Molecular Medicine, Nottingham Respiratory Biomedical Research Unit, The University of Nottingham, Nottingham, UK

自从50多年前被发现以来，cAMP就已经成为向学生介绍最初级水平的细胞信号概念的典型第二信使。然而，本综述的探讨结果表明，cAMP信号的意义存在于许多方面，远非仅仅是从Gs偶联受体到腺苷酸环化酶(AC)、到cAMP、到PKA、再到生物作用这样一条途径而已。简短描述经典的cAMP信号通路后，本综述将扼要介绍cAMP信号的新程式。因为cAMP通路是传递支气管舒张信息的主要信使，也是治疗呼吸系统疾病如哮喘和COPD的主要靶点，因此人们的注意主要集中在呼吸系统疾病的诊断与治疗上。讨论部分包括偏倚激动作用、内化后持续的信号传导、AC修饰的cAMP、cAMP降解的调控、cAMP与钙离子之间的相互作用、Epac介导的信号传递，最后讨论了基因型改变的意义。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01719.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01719.x>

Modulation of T cell immune functions by the prostaglandin E₂ – cAMP pathway in chronic inflammatory states

慢性炎症过程中前列腺素E₂-cAMP途径引起T细胞免疫功能的调整

Kristoffer Watten Brudvik and Kjetil Taskén

Centre for Molecular Medicine Norway, Nordic EMBL Partnership and Biotechnology Centre, University of Oslo, Oslo, Norway

环磷酸腺苷(cyclic AMP)是前列腺素E₂、腺苷酸、组胺等各种从单核细胞、巨噬细胞和调节T细胞向效应T细胞传递信号的免疫调节炎症介质的细胞内第二信使。蛋白激酶A(PKA)型I在T细胞活化时位于效应T细胞脂筏上并直接调节最近的包括C末端Src激酶(Csk)磷酸化在内的信号事件，引起信号通路的负调节以调整T细胞活化过程。PKA-Csk免疫调节通路是以A激酶锚定蛋白ezrin、Csk结合蛋白即富含鞘糖脂的质膜微区相关磷蛋白、和连接蛋白即50 kDa的ezrin/radixin/moesin结合蛋白为骨架的。该通路可能由于局部炎症而被炎症因子如HIV、其它免疫缺陷和实体肿瘤等的慢性感染而过度激活，导致对抗肿瘤免疫性的抑制作用。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01800.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01800.x>

A-kinase anchoring proteins as potential drug targets

A激酶锚定蛋白是潜在的药物靶点

Jessica Tröger¹, Marie C. Moutty^{1,2}, Philipp Skroblin¹ and Enno Klussmann¹

¹Max Delbrück Center for Molecular Medicine Berlin-Buch (MDC), Berlin, Germany, and ²Leibniz Institute for Molecular Pharmacology (FMP), Berlin, Germany

A激酶锚定蛋白(AKAPs)是空间与时间控制细胞信号过程中的关键因子。它们可直接与多种蛋白结合偶合体及细胞成分相互作用,从而引导信号传导成分各就其位。特别值得注意的是,AKAPs能介导cAMP信号的区室化。AKAP的表达及相互作用的变化与慢性心衰、多种肿瘤、免疫系统功能紊乱如HIV等多种疾病有关,甚至可引起上述疾病。特定的AKAPs突变可致多种细胞功能紊乱。由于单个AKAP复合物功能失常与疾病之间存在的相关性,使得AKAPs及其相互作用可以作为新药研发中令人感兴趣的靶点。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01796.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01796.x>

Regulation of the inflammatory response of vascular endothelial cells by EPAC1

EPAC1引起血管内皮细胞对炎症反应的调节

Euan Parnell¹, Brian O Smith¹, Timothy M Palmer³, Anna Terrin², Manuela Zaccolo² and Stephen J Yarwood¹

¹Institute of Molecular, Cell and Systems Biology, University of Glasgow, Glasgow, UK, ²Institute of Neuroscience and Psychology, University of Glasgow, Glasgow, UK, and ³Institute of Cardiovascular and Medical Sciences, College of Medical, Veterinary and Life Sciences, University of Glasgow, Glasgow, UK

心血管系统一些威胁生命的疾病如动脉粥样硬化可由于大血管的炎症而加重。炎症将使维持血管内壁完整性的血管内皮细胞(VECs)通透性增加、大量血液成分溢出以及血管外空隙内液体集聚。这将导致组织功能紊乱及趋化因子分泌增加吸引白细胞及单核细胞到达炎症处的内皮。VECs在多种前炎症刺激因子引起的内源性Gs偶联受体刺激下合成cAMP以抑制细胞因子活动,降低内皮渗透性。这种cAMP引起的抗炎反应的机制现已被阐明:cAMP感受器及活化的交换蛋白(EPAC1)在抗炎过程中起关键作用。EPAC1通过感应细胞因子信号3基因(SOCS-3)的抑制因子下调炎症信号通路、限制整合素依赖的血管内皮的渗透性以及通过稳定VE-钙粘附素连接改善内皮细胞屏障功能而参与VECs内至少3条抗炎途径。考虑到控制细胞内cAMP水平是当今许多有效的药理研究的基本手段以及EPAC1参与VECs内多种抗炎保护性过程,EPAC1可作为研发能引起一系列保护性过程活化剂的靶点吗?在此将就EPAC1是否能作为减轻心血管疾病如类似动脉粥样硬化的疾病过程中内皮细胞功能紊乱的治疗靶点进行讨论。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01808.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01808.x>

cAMP and Epac in the regulation of tissue fibrosis

组织纤维化调节中的cAMP和Epac

Paul A Insel^{1,2}, Fiona Murray^{1,2}, Utako Yokoyama^{1,3}, Silvia Romano^{1,4}, Hongruo Yun¹, Loren Brown¹, Aaron Snead¹, David Lu¹ and Nakon Aroonsakool^{1,2}

Departments of ¹Pharmacology and ²Medicine, University of California San Diego, La Jolla, California, USA, ³Cardiovascular Research Institute, City University of Yokohama, Yokohama, Japan, and ⁴Department of Biomedical Sciences, 'G. D'Annunzio' University of Chieti-Pescara, Italy

纤维化是由细胞外基质(ECM),特别是胶原蛋白,过量沉积造成的,可导致包括心脏、肺、肾与肝脏在内的组织疤痕化与功能缺失。第二信使cAMP可在炎症反应的晚期抑制ECM的形成与程度,但cAMP与可提升组织cAMP水平的药物的作用机制尚未得到很好地理解。在本文中,我们综述了纤维化进程的过程并专注于最近确认的cAMP与其效应器Epac(cAMP激活交换蛋白)作用的两个情况:(a)上皮细胞-间质细胞转化(EMT)的钝化作用与(b)促纤维化试剂(如TGF- β 与血管紧张素II)诱导的Epac表达下调,这些作用可能通过降低Epac介导的抗纤维化作用促进组织纤维化。因此,提升cAMP或钝化促纤维化试剂的Epac表达降低的药理学方法可能是阻断或者逆转组织纤维化的策略。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01847.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01847.x>

The role of targeted chemical proteomics in pharmacology

靶向化学蛋白质组学在药理学中的作用

Chris W Sutton

Institute of Cancer Therapeutics, University of Bradford, Tumbling Hill Street, Bradford, West Yorkshire, UK

传统而言,蛋白质组学是指利用前沿技术(机器人技术和质谱分析技术)和生物信息学工具(国际互联网搜索引擎和数据库)对一个生物系统内的全部蛋白质进行的高通量鉴定。随着蛋白质组学研究领域走向成熟,针对特定问题的各种策略也发展起来了。化学蛋白质组学就是这个研究方向的一个分支,为从动态范围很宽的复杂混合物(“深层的”蛋白质组)中富集和检测到含量较少的蛋白质(“隐藏的”蛋白质组)。在药理学上,化学蛋白质组学被用来确定药物及其类似物对预计预期靶点的特异性,目的不过是发现临床前和临床试验中结合的且可能与副作用有关的其它蛋白质。然而,通过固定于软凝胶色谱矩阵的药物确定蛋白质的亲和捕捉突显了几个有待解决的挑战。随着药理学上针对一些重要酶类——如蛋白激酶、金属蛋白酶、PDEs、细胞色素P450等的——已被充分论证的药物而出现的各种策略实例表明,以化学蛋白质组学为新靶点鉴定的早期筛选方法蕴藏着潜在的机会。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01778.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01778.x>

A novel GABA_A receptor pharmacology: drugs interacting with the $\alpha^+\beta^-$ interface

新型GABA_A受体的药理学：与 $\alpha^+\beta^-$ 界面相互作用的药物

Werner Sieghart, Joachim Ramerstorfer, Isabella Sarto-Jackson, Zdravko Varagic and Margot Ernst

Department of Biochemistry and Molecular Biology, Center for Brain Research, Medical University Vienna, Vienna, Austria

GABA_A受体是配体门控氯离子通道，由5个属于不同亚基家族的亚基组成。19种不同亚基可组成大量由不同亚基组成的、有独特分布区域、细胞及亚细胞分布不同以及独特药理学作用的GABA_A受体子类型。这些受体大部分由2个 α ，2个 β 以及1个 γ 2亚基组成。GABA_A受体是多种在药理学上以及临床上有重要作用的药物，如苯二氮卓类药物、巴比妥类药物、神经固醇类药物、麻醉药、惊厥药起作用的位点。而GABA作用于GABA_A受体的细胞外 $\beta^+\alpha^-$ 交界处，苯二氮卓类的别构调节作用位点在 $\alpha^+\gamma$ 2交界处。与此相反，巴比妥类药物、神经固醇类药物、麻醉药作用在跨膜区。几个苯二氮卓类作用位点的配体已经被发现，它们可选择性地与GABA_A受体亚型 α 2 β γ 2、 α 3 β γ 2或 α 5 β γ 2相互作用。这表明，这些受体中的不同 α 亚基类型能向苯二氮卓类的结合位点传达足够的结构性差异，从而与某些苯二氮卓类位点的配体发生特异性相互作用。最近，一个新的药物结合位点被发现存在于 $\beta^+\alpha^-$ 交界处。这个结合位点与苯二氮卓类的结合位点 $\alpha^+\gamma$ 2序列同源，因此也受受体内 α 亚基结构的影响。与该结合位点起作用的药物不能直接活化只能别构调节GABA_A受体。此外，本文还对与苯二氮卓类作用位点不同的作用于该位点药物的重要性作了讨论。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01779.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01779.x>

Analgesic conotoxins: block and G protein-coupled receptor modulation of N-type (Ca_v2.2) calcium channels

芋螺毒素的镇痛效果：对N型钙离子通道(Ca_v2.2)的阻断和G蛋白偶联受体调节

David J Adams, Brid Callaghan and Géza Berecki

Health Innovations Research Institute, RMIT University, Melbourne, Victoria, Australia

芋螺毒素(conopeptides)是从海芋螺的毒液中提取的含二硫键连接的小分子多肽。这些多肽可对多种膜受体、离子通道以及转运蛋白起作用并有极大的药用潜能。 ω -芋螺毒素类可与中枢神经系统N-型电压门控钙通道(VGCCs)直接结合并抑制痛觉初级传入神经元。其中 ω -芋螺毒素MVIIA (Prialt)是经美国食品与药品管理局(FDA)批准的可以鞘内注射的治疗慢性难治性疼痛的药物，尤其用于那些对阿片类药物不敏感的患者。从猫芋螺中新发现的一系列 ω -芋螺毒素类物质，包括CVID-F都是N型VGCCs强效的选择性拮抗剂。这些物质可逆地抑制初级传入神经与脊髓灰质后角浅层神经元之间的刺激性突触传递。在部分坐骨神经结扎造成的大鼠神经痛模型中，它们可显著减少动物的异常性疼痛行为。芋螺毒素家族的其他成员，如 α -芋螺毒素类物质是哺乳类动物烟碱型乙酰胆碱受体(nAChRs)的竞争性拮抗剂。 α -芋螺毒素Vc1.1和RgIA均有二硫键，现在正作为治疗神经痛药物被开发。最初推测它们的靶点是 α 9 α 10 nAChR，但出人意料的是 α -芋螺毒素Vc1.1、RgIA和PeIA在大鼠感觉神经元实验中通过GABA_B GPCR机制对N型VGCC电流的影响更强。该抑制作用主要是非电压依赖并参与复杂的细胞内信号传导。理解芋螺毒素作用的分子机制，有助于研发新的方法调节正常和病态神经系统中的VGCC阻断和调控。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01781.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01781.x>

HCN channels in the heart: lessons from mouse mutants

心脏HCN通道：来自小鼠突变体的经验教训

S Herrmann, F Hofmann, J Stieber and A Ludwig

Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Germany

超级化激活阳离子通道在心脏中产生 I_f 电流。人们认为 I_f 在窦房结(SAN)设定心率与介导其自主控制方面发挥了关键作用。本综述重点讨论 I_f 在起搏与非起搏心肌细胞中的作用及其治疗意义。HCN4代表了构成窦房结 I_f 的主要异形体，但其他异形体也重要。为研究心脏通道的功能性作用，不同的研究小组构建出大多数靶向小鼠HCN4的几种突变体。未曾预料的是，这些突变株显示了很大的不同，而且表型尚未得到解释。我们概述这些HCN4突变体，并为SAN中 I_f 的功能性意义提供解释。HCN通道也存在于心室肌细胞中，肥大与衰竭心脏中的 I_f 上调可能导致心律失常。HCN通道阻断剂诱导的 I_f 抑制是治疗心脏疾病的新型方法，而伊伐布雷定被批准用于治疗稳定性心绞痛。值得注意的是，近来评估此药物在心脏衰竭中的临床试验数据表现出了显著改善的结果。这种有益作用效果的潜在作用机制尚不清楚，并且其作用可能不仅仅是心率减缓。因此，越来越多的心脏HCN通道的知识在不容置疑地促进有发展前景的HCN通道阻断剂的研发。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01798.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01798.x>

The functions of TRPA1 and TRPV1: moving away from sensory nerves

TRPA1和TRPV1的功能：逐渐远离感觉神经

ES Fernandes¹, MA Fernandes² and JE Keeble²

¹Cardiovascular Division, School of Medicine, King's College London, London, UK, and ²Institute of Pharmaceutical Science, School of Biomedical Sciences, King's College London, London, UK

瞬时受体电位辣椒素1与锚蛋白1（分别为TRPV1与TRPA1）通道是结构相关的非选择性阳离子通道TRP超家族的成员。TRPV1与TRPA1的功能在很大程度上互连已变得越来越清晰。这一点在疼痛与神经源性炎症方面特别清楚，TRPV1共表达在TRPA1表达的绝大多数感觉神经上并且两者可整合各种伤害性刺激。最近发现TRPV1与TRPA1两者表达在大量非神经元部位，带来大量研究这些受体的其他可能功能。TRPV1与TRPA1表达的非神经元细胞各不相同，包括血管平滑肌细胞至角质细胞与血管内皮细胞。本综述将讨论这些非神经元TRP通道（远离感觉神经元）的表达、功能与作用，从而显示TRPV1与TRPA1除对疼痛与神经源性炎症反应直接作用以外的不同性质。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01851.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01851.x>

Endothelial actions of atrial and B-type natriuretic peptides

心房与B型利钠肽的内皮细胞作用

Michaela Kuhn

Physiologisches Institut der Universität Würzburg, Würzburg, Germany

心脏激素心房利钠肽(ANP)参与维持动脉血压与血管内血容量的动态平衡, 并起重要作用。其cGMP生成的GC-A受体密集地在肺与全身血液循环的微血管内皮细胞中表达, 但相应的功能相关性还有争议。一些研究报道ANP刺激内皮细胞通透性, 而其它一些研究描述此肽可减弱炎症试剂如凝血酶或组胺所诱导的内皮屏障功能失调。很多研究体外阐述了ANP对内皮细胞增殖与迁移的作用。促血管生成与抗血管生成特性被再次描述。为阐明ANP体内内皮细胞作用的功能, 我们通过同源loxP/Cre介导的重组作用选择性失活小鼠内皮细胞中的GC-A基因。我们在这些小鼠的研究结果暗示ANP通过内皮细胞GC-A增加皮肤与骨骼肌肉微循环的内皮细胞白蛋白的通透性。此种作用关键性地涉及心脏激素的内分泌性低血容量, 低血压作用。另一方面, 同源性GC-A激活的B型NP(BNP)是由心肌细胞与许多其他细胞类型对缺氧等的应激应答而产生的, 其可能要发挥比内分泌作用更多的旁分泌作用。例如, 在缺血性骨骼肌内自激活的卫星细胞中释放的BNP可改善临近内皮细胞的再生。本综述专注于近来我们对肺与全身血液循环中内皮细胞NP/GC-A信号传导所取得的进展。本文还将讨论可能的机制来解释此激素-受体系统内皮细胞作用的不同观察结果, 并区别(病)生理学与药理学作用。最后本综述将强调NP对内皮细胞通透性与再生作用的潜在治疗意义。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01827.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01827.x>

Preclinical studies identify novel targeted pharmacological strategies for treatment of human malignant pleural mesothelioma

临床前研究鉴定新型靶向药理学策略来治疗人恶性胸膜间皮瘤

Roberto E Favoni^{1,2}, Antonio Daga¹, Paolo Malatesta^{1,2} and Tullio Florio^{3,4}

¹IRCCS A.O.U. San Martino-IST, Laboratory of Gene Transfer, Genoa, Italy, ²Department of Experimental Medicine, University of Genoa, Genoa, Italy, ³Department of Internal Medicine, Section of Pharmacology, University of Genoa, Genoa, Italy, and ⁴Center of Excellence for Biomedical Research, University of Genoa, Genoa, Italy

人恶性胸膜间皮瘤(hMPM)的发病率依然在世界范围内不断增加。在引入最新的化疗技术后尽管中位存活时间已经微改善, 但hMPM的预后仍差。虽然如此, 大量II/III期临床试验支持铂类衍生物与培美曲塞或雷替曲塞联合用药作为首选的一线方案。更好的了解hMPM的分子机制将带来新型化合物的设计与合成, 靶向鉴定通路对于hMPM细胞增殖与扩散发挥关键作用。在受体酪氨酸激酶当中, 其中几种显示了在hMPM亚群中活性的改变。这种观察结果表明这些激酶可能代表了这种化疗抗性疾病中的新型治疗靶点。在这些基础上, 几个有前景的研究正在临床前水平进行并且新型分子目前亦在评估之中。然而, 已建立的肿瘤细胞系被用于研究抗癌药物疗效已有数十年, 尽管其依然是药物疗效研究的主要来源, 但这些细胞系经过长期培养后倾向在生物学上偏离原肿瘤, 这种性质限制了体内疗效的预测潜力。癌症干细胞(CSC)是可自我更新与多向分化的恶性细胞亚群, 在癌症发生、生长、转移与复发过程中发挥了关键作用, 这形成了化疗与放射疗法的顽固性原因。根据目前的致癌理论, CSC代表了肿瘤起始细胞(TIC)部分, 能形成肿瘤块的唯一克隆源性亚群。所以, 近来所描述的自hMPM的TIC(TIC被提议为新型抗肿瘤药物的主要药理学靶点)分离可能有助于更好地解剖分析控制hMPM生长的生物学与多药物抗性通路。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01873.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01873.x>

Verapamil as an antiarrhythmic agent in congestive heart failure: hopping from rabbit to human?

在充血性心脏衰竭中以异搏定为抗心律失常药物：能实现从兔到人体的飞跃吗？

Thom RG Stams, Vincent JA Bourgonje, Marc A Vos and Marcel AG van der Heyden

Department of Medical Physiology, Division Heart & Lungs, University Medical Center Utrecht, Utrecht, The Netherlands

复极依赖性心律失常仅仅出现在心脏面临多种可影响其所谓的复极储备的刺激挑战时。充血性心脏衰竭(CHF)即是这种常常可在人群中观察到的刺激挑战，CHF伴有收缩性心脏细胞内的钙处理改变。这就带来了一个问题：众所周知的钙通道拮抗剂异搏定是否可在此种情况下（甚至在无CHF的心律失常模型中）作为一个抗心律失常药物而发挥作用。根据本期英国药理学杂志中Milberg等的研究，答案是肯定的。此研究使用兔CHF模型，其研究结果带来了一些重要问题。首先，考虑到此模型结合CHF与许多导致易患心律失常的其它干扰操作，因此在CHF更突出的促心律失常挑战的情况下是否能得出类似的结论；其次，钙通道阻断的其他作用效果可以多大程度限制这种药理学方法在CHF中的临床可行性？现在需要在大型动物CHF模型的体内研究来进一步探究这个有趣的但复杂的方法以治疗心律失常。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01818.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01818.x>

Blockade of I_{Ca} suppresses early afterdepolarizations and reduces transmural dispersion of repolarization in a whole heart model of chronic heart failure

慢性心衰全心脏模型中阻断 I_{Ca} 可抑制早期后去极和缩小跨壁复极离散度

P Milberg¹, M Fink², C Pott¹, G Frommeyer¹, J Biertz¹, N Osada³, J Stypmann^{1,4},
G Mönnig¹, M Koopmann¹, G Breithardt¹ and L Eckardt¹

¹Division of Experimental and Clinical Electrophysiology, Department of Cardiology and Angiology, University Hospital of Münster, Münster, Germany, ²Computational Biology Group, Department of Physiology, Anatomy & Genetics, University of Oxford, Oxford, UK, ³Department of Medical Informatics and Biomathematics, University of Münster, Münster, Germany, and ⁴Interdisciplinary Centre for Clinical Research, Central Project Group (ZPG 4a), Westfälische-Wilhelms-University, Münster, Germany

背景和目的：慢性心衰(CHF)与动作电位延长和 Ca^{2+} 过载有关，可增加室性心动过速(VT)发生的风险。本研究利用一个完整灌注心脏的CHF模型，观察 I_{Ca} 阻断是否可发挥抗心律失常的作用。

实验方法：CHF模型由家兔经4周快速心室起搏建成。从CHF模型组以及假手术组（对照组）取出家兔心脏，去除房室结后进行灌注（Langendorff法准备）。VT由红霉素及低钾($[K^+]$ 1.5mM)诱发。利用一个数学模型模拟阻断阳离子电流后的心肌细胞电生理。

关键结果：与对照组相比，CHF模型的复极化时间明显延长；应用红霉素(300 μ M)后，动作电位时程(APD)和复极化总离散度被进一步升高，阻断CHF心脏中的 I_{Kr} 。降低 $[K^+]$ 至1.5 mM后，CHF组以及对照组心脏均出现自发的多形性非持续性VT。在此基础上应用异搏定(0.75 μ M)，可抑制75%的CHF组及对照组家兔的早期后去极(EAD)和VT的发生。异搏定通过降低动作电位所需时间缩短APD以及复极化所需时间。数学模型模拟显示，利用异搏定在发病状态下的阻断比单纯阻断 I_{Ca} 更有效地降低EADs的发生。

结论与启示：阻断 I_{Ca} 通过降低复极化速率和抑制EAD有效抑制VT的发生。这种阻断效应表明这可能是一种降低正常心脏以及心衰心脏发生VT的新治疗方法。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01721.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01721.x>

Upping the antedrug: is a novel anti-inflammatory Toll-like receptor 7 agonist also a bronchodilator?

提高前药：新型抗炎Toll样受体7激动剂也是支气管扩张药吗？

EH Kaufman and DB Jacoby

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Oregon Health and Science University, Portland, OR, USA

在本期《英国药理学期刊》中，Biffen及其同事们描述了一种治疗过敏性疾病的Toll样受体7(TLR7)新型前药(antedrug)，它可以在肺中被迅速代谢，减少全身暴露导致的副作用。哮喘在特征上为肺部过敏性疾病，TLR7激动剂被认为有改善肺部过敏性炎症的预防药特点。此前我们已有研究表明，隶属于多种结构分类的TLR7激动剂是急性支气管扩张药，有哮喘发作中应用的抢救药特点。确定支气管扩张作用能否延伸到本文描述的这类新型TLR7激动剂单一药物的预防和抢救治疗，这一个令人感兴趣的问题。该方法与前药方法相结合，将进一步限制副作用的产生，对当前的联合疗法产生促进作用。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01758.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01758.x>

Biological characterization of a novel class of toll-like receptor 7 agonists designed to have reduced systemic activity

对一类全身活性较低的新型toll样受体7激动剂的生物学鉴定

M Biffen¹, H Matsui⁴, S Edwards¹, AJ Leishman¹, K Eiho⁴, E Holness¹, G Satterthwaite¹, I Doyle¹, H Wada², NJ Fraser¹, SL Hawkins¹, M Aoki⁴, H Tomizawa⁴, AD Benjamin¹, H Takaku⁴, T McInally² and CM Murray³

¹Department of Bioscience, AstraZeneca R&D Charnwood, Loughborough, Leicestershire, UK, ²Department of Medicinal Chemistry, AstraZeneca R&D Charnwood, Loughborough, Leicestershire, UK, ³AstraZeneca plc, Alderley Park, Cheshire, UK, and ⁴Pharmacology Research Lab, Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd, Osaka, Japan

背景和目的：Toll样受体7(TLR7)激动剂有治疗过敏性哮喘的潜力。可是，现有的低分子量TLR7激动剂的治疗应用因其引起不良副作用的全身活性而受到限制。我们开发了一系列TLR7选择性“前药”(antedrugs)，包括SM-324405和AZ12441970，它们含有一个能在血浆中迅速裂解而减少全身暴露的酯基。

实验方法：体外评估母体酯基和酸性代谢物在一些物种的报告细胞和原代细胞TLR7受体上的激动作用。小鼠肺内给药后评估药代动力学，利用小鼠过敏性气道模型进行体内功效评估。

关键结果：这些化合物是TLR7的选择性激动剂，在血浆中有代谢不稳定性，许多试验中酸性代谢物的活性显著降低。这些化合物能抑制IL-5的生成，诱导IFN- α ，从而能介导IL-5的抑制。当这些化合物向肺内给药时会被迅速代谢，“前药”的短期暴露足以激活IFN通路。AZ12441970在小鼠过敏性气道模型中显示了药效，其对全身IFN- α 的诱导作用最小，与化合物的低血浆水平一致。

结论与启示：这些TLR7选择性激动剂“前药”化合物的生物学和代谢特性与一类新型化合物一致，它们能局部应用，用于治疗过敏性疾病，减少全身性副作用。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01790.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01790.x>

Cholesteryl butyrate solid lipid nanoparticles inhibit the adhesion and migration of colon cancer cells

胆甾基丁酸固体脂质纳米粒抑制结肠癌细胞的粘附与迁移

R Minelli¹, L Serpe¹, P Pettazzoni², V Minero², G Barrera², CL Gigliotti³, R Mesturini³, AC Rosa¹, P Gasco⁴, N Vivenza⁴, E Muntoni¹, R Fantozzi¹, U Dianzani³, GP Zara¹ and C Dianzani¹

¹*Dipartimento di Scienza e Tecnologia del Farmaco, Università di Torino, Torino, Italy*, ²*Dipartimento di Medicina e Oncologia Sperimentale, Sezione di Patologia Generale, Università di Torino, Torino, Italy*, ³*Dipartimento di Scienze Mediche, Università del Piemonte Orientale, 'A. Avogadro', Novara, Italy*, and ⁴*Nanovector s.r.l., Torino, Italy*

背景和目的：胆甾基丁酸固体脂质纳米粒(cholbut SLN)为抗癌药丁酸盐提供了一个药物递送系统。这种SLN可抑制白细胞对血管内皮细胞的粘附而发挥抗炎作用。而肿瘤细胞粘附于血管内皮是肿瘤转移扩散的关键环节。本研究的目的在于观察cholbut SLN对肿瘤细胞粘附及迁移的影响。

实验方法：Cholbut SLN与若干肿瘤细胞系和人脐静脉内皮细胞(HUVEC)共培养，通过计算机显微成像量化细胞粘附。肿瘤细胞迁移浸润能力以“划痕”实验和Boyden小室来测量。Western blot检测ERK和p38MAPK的表达。RT-PCR检测E-cadherin和claudin-1的mRNA表达。

关键结果：Cholbut SLN抑制来源于结肠癌、乳腺癌、前列腺癌以及黑色素瘤的肿瘤细胞粘附于HUVEC。这种效应呈时间、剂量依赖性。此外，这种SLN还可抑制肿瘤细胞的迁移并显著下调ERK的表达以及p38的磷酸化。这种抗粘附作用可被B7h加强（B7h也是一种ERK和p38磷酸化的抑制剂）。另外，cholbut SLN还可诱导HUVEC表达E-cadherin并抑制claudin-1的表达。

结论与启示：本研究结果表明SLN有抗肿瘤转移的作用，它们的出现，为这种多功能的丁酸盐制备又增添了一个新的抗肿瘤作用机制。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01768.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01768.x>

Novel blockers of hyperpolarization-activated current with isoform selectivity in recombinant cells and native tissue

对重组细胞和原生组织中的超极化激活电流有亚型选择性的新型阻断剂

Martina Del Lungo¹, Michele Melchiorre², Luca Guandalini², Laura Sartiani¹, Alessandro Mugelli¹, Istvan Koncz³, Tamas Szel³, Andras Varro³, Maria Novella Romanelli² and Elisabetta Cerbai¹

¹CIMMBA, Department of Pharmacology, University of Florence, Firenze, Italy, ²Department of Pharmaceutical Sciences, University of Florence, Florence, Italy, and ³Department of Pharmacology and Pharmacotherapy, University of Szeged, Szeged, Hungary

背景和目的：选择性超极化激活的环核苷酸门控通道(HCN)阻断剂是一个重要的治疗目标，因为这些蛋白有广泛的分布和多种功能，代表着f电流和h电流(I_f 或 I_h)的分子相关性。最近合成了一些能差异性阻断HEK293细胞中表达的同数HCN亚型的新化合物。本研究旨在描述这些新HCN阻断剂的电生理学和药理学特性，并评价它们对自然通道的活性。

实验方法：利用表达mHCN1、mHCN2和hHCN4亚型的HEK293细胞检验通道阻断情况。分别在豚鼠窦房结细胞与小鼠背根神经节(DRG)上及在浦肯野纤维上以膜片钳记录和细胞内记录法对选取的化合物进行检测。

关键结果：我们发现在HEK293细胞中，EC18和MEL57A在生理学膜电位分别对HCN4和HCN1有显著选择性。在豚鼠窦房结细胞上测试时，EC18 (10 μ M)能维持其活性，电压为-120 mV时可使 I_f 减少67%；而MEL57A (3 μ M)能减少18%的 I_f 。相反，在小鼠的DRG神经元中，只有MEL57A (30和100 μ M)在-80 mV时能将 I_h 显著减少67%。在犬心肌浦肯野纤维中，EC18（但非MEL57A）能降低自发性舒张期去极化的幅度和斜率。

结论与启示：我们的研究结果确定了两种新型高选择性HCN亚型阻断剂，即EC18和MEL57A；表达不同HCN亚型的各种组织中都能维持重组系统中观察到的选择性。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01782.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01782.x>

Gallium compound GaQ₃-induced Ca²⁺ signalling triggers p53-dependent and -independent apoptosis in cancer cells

镓化合物GaQ₃诱导的钙离子信号能触发p53依赖性和非依赖性癌细胞凋亡

Rajan Gogna¹, Esha Madan¹, Bernhard Keppler² and Uttam Pati¹

¹*Transcription and Human Biology Laboratory, School of Biotechnology, Jawaharlal Nehru University, New Delhi, India,* and ²*Institute of Inorganic Chemistry, Vienna University, Vienna, Austria*

背景和目的：我们此前开发出来的一种能抗肿瘤的新型镓复合物GaQ₃(KP46)，目前已经进入了I期临床试验中。GaQ₃能通过caspase/PARP诱导各种癌症中的S期停滞和细胞凋亡。但是细胞凋亡的潜在机制尚不清楚。在此，我们研究了GaQ₃诱导癌细胞凋亡的机制，重点观察p53和细胞内钙离子信号。

实验方法：确定癌细胞系中不同p53状态下(p53^{+/+}, p53^{-/-}, p53突变体)的GaQ₃诱导性细胞毒性和细胞凋亡。对细胞内钙离子释放、p53启动子激活、p53核/细胞质运动和活性氧(ROS)进行时程分析。运用免疫共沉淀和染色质免疫沉淀技术分析钙依赖性p53-p300转录复合物的形成。连续按顺序敲低钙信号、p53、p300和ROS，研究GaQ₃诱导细胞凋亡中的Ca²⁺-p53-ROS相互作用。

关键结果：GaQ₃能触发细胞内的钙离子释放而稳定p53-p300复合物，并能向p53启动子募集p53，从而导致p53的mRNA和蛋白合成。p53能使细胞内钙离子释放和ROS水平升高，然后会激活p53下游基因，包括micro RNA mir34a的基因。在p53^{-/-}和p53突变细胞中，GaQ₃诱导的钙信号生成了ROS。ROS进一步加强了FAS的膜转位和FAS介导的外在凋亡。

结论与启示：本研究揭示了钙信号介导p53激活和ROS上调的新机制。理解GaQ₃诱导细胞凋亡的机制有助于将这种基于镓元素的有机化合物开发为一种强效抗癌药。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01780.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01780.x>

The neuroregenerative mechanism mediated by the Hsp90-binding immunophilin FKBP52 resembles the early steps of neuronal differentiation

结合Hsp90的免疫亲和素FKBP52介导的神经再生机制与神经元分化的早期相似

HR Quintá and MD Galigniana

Instituto de Biología y Medicina Experimental-CONICET and Departamento de Química Biológica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

背景和目的：免疫抑制性大环内脂类FK506（他克莫司）有神经再生作用，其作用机制似乎与结合Hsp90的免疫亲和素FKBP52有关。本研究对神经元分化和神经再生早期过程的各个方面进行了分析。

实验方法：对发育第17天的大鼠胚胎分离出来的未分化小鼠成神经细胞瘤细胞和海马神经元，以FK506诱导分化。通过间接的免疫荧光共聚集显微方法和对生长于多孔细胞培养小室的细胞分离出来的突触组分进行Western blots分析，来分析FKBP52、Hsp90及其共分子伴侣p23的亚细胞重定位。以刮伤试验评估神经再生作用。

关键结果：在未分化细胞中，FKBP52、Hsp90和p23位于细胞核中，形成一个环状结构，在FK506触发分化过程时开始分解。在N2a细胞系和海马神经元中可观察到该过程。更重要的是，伴侣分子的环状结构会在损伤神经元后重新集合，而FK506能促进它们的快速再生，这个过程与异源性复合体的亚细胞重定位有关。

结论与启示：伴侣复合体分解与免疫亲和素配体FK506刺激后出现的神经元分化之间存在直接的关系。似乎神经元分化和神经再生都有机械相关性，因此只要阐明其中一个机制就有可能揭示另一个的特性。本研究也表明，没有免疫抑制作用的FK506衍生物的发现，对于神经营养性应用将有显著的治疗意义。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01783.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01783.x>

3-Iodothyronamine: a modulator of the hypothalamus-pancreas-thyroid axes in mice

3-Iodothyronamine : 小鼠下丘脑-胰腺-甲状腺轴的调节剂

Maria Elena Manni¹, Gaetano De Siena¹, Alessandro Saba², Maja Marchini²,
Ilaria Dicembrini³, Elisabetta Bigagli¹, Lorenzo Cinci⁴, Maura Lodovici¹,
Grazia Chiellini², Riccardo Zucchi² and Laura Raimondi¹

¹Department of Pharmacology, University of Florence, Florence, Italy, ²Department of Biochemistry, University of Pisa, Pisa, Tuscany, Italy, ³Section of Endocrinology, Department of Clinical Pathophysiology, University of Florence, Florence, Italy, and ⁴Department of Anatomy, Histology and Forensic Medicine, Section of Histology, University of Florence, Florence, Italy

背景和目的：3-iodothyronamine(T1AM)是一种甲状腺激素的内源性衍生物，其临床前药理学结果表明它是一个啮齿动物新陈代谢与行为的快速调节剂。因为T1AM会经历快速的酶降解过程，特别是通过MAO，因此我们假设通过MAO抑制T1AM的作用效果可能会被改变。

实验方法：我们使用隔夜禁食小鼠在对照条件与MAO抑制剂氯吉灵预处理后研究T1AM注射（侧脑室内）对(i)进食行为、高血糖与甲状腺激素血浆水平以及(ii)T1AM的全身生物利用度的作用。以T1AM（1.3、6.6、13、20与26微克每千克）或媒介物给禁食的雄性小鼠进行侧脑室内注射，对这些小鼠进行腹腔注射氯吉灵预处理（2.5毫克每千克）或不进行此种预处理。通过葡萄糖验光仪测量高血糖情况，使用化学发光免疫量度分析法检测triiodothyronine(fT3)的变化，通过免疫组织化方法测定*c-fos*激活以及通过与串联MS偶联的HPLC检测血浆T1AM水平。

关键结果：1.3微克每千克的T1AM产生饮食低下作用（-24%，与对照相比）和*c-fos*激活减弱。此剂量显示了全身生物利用度（注射剂量的0.12%）、提高了血浆葡萄糖水平，还降低外周胰岛素敏感度（-33%比对于对照）与血浆fT3水平。这些作用并不与注射剂量呈线性相关。氯吉灵预处理极大地提高T1AM的全身生物利用度，并预防了T1AM所诱导的高血糖与fT3水平降低。

结论与启示：T1AM可在禁食小鼠中诱导中枢与外周作用，包括高血糖与血浆fT3水平降低。这些作用关键取决于T1AM或其代谢物在靶器官中的浓度。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01823.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01823.x>

The N-terminal region of the dopamine D₂ receptor, a rhodopsin-like GPCR, regulates correct integration into the plasma membrane and endocytic routes

多巴胺D₂受体（一种视紫红质样GPCR）的N末端区调节受体向质膜和 内吞通路正确结合

DI Cho¹, C Min¹, KS Jung², SY Cheong¹, M Zheng¹, SJ Cheong¹, MH Oak³, JH Cheong⁴,
BK Lee² and KM Kim¹

¹Department of Pharmacology, College of Pharmacy, Research Institute of Drug Development, Chonnam National University, Gwang-Ju, 500-757 Korea, ²Department of Microbiology, University of Tennessee at Knoxville, Knoxville, TN 37996, USA, ³College of Pharmacy, Mokpo National University, Chonnam, Korea, and ⁴College of Pharmacy, Sahmyook University, Seoul, Korea

背景和目的：视紫红质样GPCR家族N末端区的功能作用仍不确定。本研究旨在以多巴胺D₂和D₃受体为模型系统，深入了解N末端区在受体蛋白的信号传递和细胞内转运中的作用，探讨决定N末端区功能的关键因素。

实验方法：将D₂受体的N末端区逐渐缩短或与D₃受体的N末端区或一个非特定序列(FLAG)交换，或者突变潜在的N末端糖基化位点。确定这些操作对表面表达、内化、内吞后行为和信号等的作用。

关键结果：缩短D₂受体的N末端区能增强受体内化，损害表面表达和信号；配体结合、脱敏和下调未受影响，但是它们与颗粒微区即小凹(caveolae)的联系受到破坏。在N末端区中以FLAG表位替换掉一些关键的残基未能恢复表面表达，但部分恢复了被改变的受体内化和信号。D₂和D₃受体之间的N末端区交换时，每种受体的细胞表面表达模式也被转换。潜在的N末端糖基化位点突变可抑制D₂受体的表面表达，但可增强其内化。

结论与启示：缩短N末端或位于N末端内的糖基化位点的突变可加强D₂受体的内化，但会损害其表面表达。D₂受体的N末端区能以序列特异性方式控制受体的构象和向质膜内的结合，从而可以决定其亚细胞定位、细胞内转运和信号特性。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01787.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01787.x>

β -Adrenergic receptors stimulate interleukin-6 production through Epac-dependent activation of PKC δ /p38 MAPK signalling in neonatal mouse cardiac fibroblasts

β -肾上腺素受体通过新生小鼠心脏成纤维细胞中PKC δ /p38 MAPK信号的Epac依赖性激活刺激白介素-6的生成

Chao Chen, Jianhai Du, Wei Feng, Yao Song, Zhizhen Lu, Ming Xu, Zijian Li and Youyi Zhang

Institute of Vascular Medicine, Peking University Third Hospital, Key Laboratory of Cardiovascular Molecular Biology and Regulatory Peptides, Ministry of Health and Key Laboratory of Molecular Cardiovascular Science, Ministry of Education, Beijing, China

背景和目的：IL-6在心肌肥厚、心肌纤维化和心衰中起着关键性作用。激活 β -肾上腺素受体能通过一个G_s/腺苷酸环化酶/cAMP/p38 MAPK通路诱导新生小鼠心脏成纤维细胞中的IL-6生成，但是不依赖于PKA。然而，现在仍不确定cAMP是如何激活p38 MAPK的。我们在本研究中评估了cAMP直接激活的交换蛋白(Epac)和PKC δ 在 β -肾上腺素受体激动剂异丙肾上腺素刺激心脏成纤维细胞中的p38 MAPK激活和IL-6生成时所起的作用。

实验方法：以ELISA法测定细胞培养上清中的IL-6浓度。通过Western blot分析确定磷酸化及总p38 MAPK和PKC δ 的水平。通过免疫印迹分析可溶和颗粒组分确定PKC δ 的转位。通过相应腺病毒介导的小发夹RNA(shRNA)敲低Epac1或PKC δ 的表达。

关键结果：心脏成纤维细胞中的 β -肾上腺素受体激活可提高PKC δ 的磷酸化和转位。利用腺病毒介导的shRNA敲低PKC δ 亚型后，显著下调了异丙肾上腺素刺激的心脏成纤维细胞诱导的IL-6。而且，Epac1敲低证明Epac1在IL-6生成中是PKC δ 的上游。此外，Epac1和PKC δ 能介导异丙肾上腺素诱导的p38 MAPK激活。

结论与启示： β -肾上腺素受体激动剂可激活cAMP/Epac/PKC δ /p38 MAPK通路而在心脏成纤维细胞中产生IL-6。本研究确定Epac是连接cAMP和p38 MAPK信号通路的纽带，并表明PKC δ 可以作为该 β -肾上腺素受体/cAMP/Epac通路的新型下游效应器。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01785.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01785.x>

The electro-mechanical window in anaesthetized guinea pigs: a new marker in screening for Torsade de Pointes risk

麻醉豚鼠中的电机械窗：筛查尖端扭转型室速风险的新标记物

P-J Guns, DM Johnson, J Van Op den bosch, E Weltens and J Lissens

Bio-Plus Safety Pharmacology, Bio-Plus Services, Mol, Belgium

背景和目的：QT间期延长通常被用作非心血管药尖端扭转型室速(TdP)风险的替代性标记物。然而，使用这种间接的标记物往往导致错误解读TdP的真实风险，因为被检测的化合物有可能在不诱发人体TdP的情况下引起QT间期延长。最近有人在一个LQT1犬模型中提出以负性电机械窗(electro-mechanical window; E-M窗)作为TdP风险的备选标记物。在此我们利用麻醉豚鼠，对以E-M窗作为人体TdP风险筛选的标记物进行了评估。

实验方法：在被测豚鼠中评估各种参考药物和体温变化对E-M窗的作用。将E-M窗定义为电学(QT间期)和机械性(QLVP_{end})心脏收缩之间的时间延迟。

关键结果：已知对人体有TdP倾向的药物(奎尼定、氟哌啶醇、多潘立酮、特非那定、硫利达嗪和多非利特)都能一致地减少E-M窗，但是没有TdP风险的药物(沙丁胺醇和地尔硫卓)没有该作用。有趣的是，已知临床能延长QT间期但是TdP风险很低的药物(胺碘酮，莫西沙星和环丙沙星)不会减少E-M窗。此外，心率或体温变化对E-M窗的影响极小。

结论与启示：已知有TdP高风险的药物一致地被发现其E-M窗减少，但是较低或无TdP风险的药物没有E-M窗减少。这些结果表明，麻醉豚鼠中的E-M窗是人体TdP的一个风险标记物。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01795.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01795.x>

17 β -Oestradiol inhibits doxorubicin-induced apoptosis via block of the volume-sensitive Cl⁻ current in rabbit articular chondrocytes

17 β 雌二醇通过阻断兔子关节软骨细胞中体积敏感的Cl⁻电流抑制亚德里亚霉素诱导的细胞凋亡

Kousuke Kumagai^{1,2}, Shinji Imai¹, Futoshi Toyoda², Noriaki Okumura¹, Eiji Isoya¹, Hiroshi Matsuura² and Yoshitaka Matsusue¹

¹Department of Orthopaedic Surgery, Shiga University of Medical Science, Otsu, Shiga, Japan, and ²Department of Physiology, Shiga University of Medical Science, Otsu, Shiga, Japan

背景和目的：软骨细胞凋亡有助于破坏骨关节炎中的软骨完整性。最近的证据表明体积敏感的有机渗透压调节物质/阴离子通道[体积敏感的(外向整流)氯离子电流($I_{Cl, vol}$)]对几种细胞类型中与细胞凋亡相关的细胞收缩(凋亡性容积减少)发展过程有功能性作用。在本研究中,我们研究了17 β 雌二醇对兔子关节软骨细胞中亚德里亚霉素所诱导的凋亡反应应答的细胞作用。

实验方法：分别使用膜片钳方法和显微细胞成像技术测量软骨细胞全细胞膜电流和横截面积。分析半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶3/7活性,将其作为一个细胞凋亡指标。

关键结果：添加至等渗压浴溶液的亚德里亚霉素(1微摩)可快速激活氯离子电流,其特性与软骨细胞中的 $I_{Cl, vol}$ 相似。亚德里亚霉素逐渐地减少软骨细胞的横截面积,半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶3/7活性随之增强;这两种反应均可被 $I_{Cl, vol}$ 的阻断剂DCPIB(20微摩)完全消除。使用17 β 雌二醇短暂(大约10分钟)和长时间(24小时)预处理软骨细胞几乎完全阻止了亚德里亚霉素引发的 $I_{Cl, vol}$ 激活,以及随后的半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶3/7的活性升高。17 β 雌二醇的这些效应可以被雌激素受体阻断剂ICI 182780(10微摩)、磷脂酰肌醇3激酶(PI3K)抑制剂渥曼青霉素(100纳摩)与LY294002(20微摩)显著减弱。睾丸激素(10纳摩)对亚德里亚霉素引发的氯离子电流没有影响。

结论与启示：17 β 雌二醇通过兔子关节软骨细胞中膜受体依赖的PI3K通路来预防亚德里亚霉素引发的由 $I_{Cl, vol}$ 激活及随后细胞凋亡信号诱导介导的细胞收缩。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01802.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01802.x>

Involvement of α_2 - and β_2 -adrenoceptors on breast cancer cell proliferation and tumour growth regulation

α_2 和 β_2 -肾上腺素受体在乳腺癌细胞增殖和肿瘤生长调节中的参与作用

C Pérez Piñero, A Bruzzone, MG Sarappa, LF Castillo and IA Lüthy

Instituto de Biología y Medicina Experimental – CONICET, Vuelta de Obligado 2490, C1428ADN Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

背景和目的： β -肾上腺素受体可表达于人和实验性动物乳腺癌细胞中。然而，关于激动剂和拮抗剂对细胞增殖和肿瘤生长的作用，报告莫衷一是，这种情况阻碍着它们在难治性肿瘤辅助疗法中的潜在应用。

实验方法：通过免疫荧光法和RT-PCR技术分析 β -肾上腺素受体表达。以胸腺嘧啶核苷掺入法评估细胞增殖，用卡尺测定肿瘤生物，通过Western blotting法测定ERK 1/2的磷酸化。

关键结果：实验确定，受测的小鼠和人细胞中有 β_2 -肾上腺素受体表达。细胞增殖可被肾上腺素升高（通过 α_2 -肾上腺素受体作用），而在每个被测的细胞系中都可被 β -肾上腺素受体激动剂异丙肾上腺素和 β_2 -肾上腺素受体激动剂沙丁胺醇降低。异丙肾上腺素和沙丁胺醇能减少每个被测肿瘤（小鼠C4-HD和CC4-3-HI，及裸鼠中作为异种移植培养的人IBH-4、IBH-6和MDA-MB-231细胞系）的生长。这些作用都能被 β -肾上腺素受体拮抗剂普萘洛尔 (propranolol) 逆转。 α_2 -肾上腺素受体拮抗剂苄胺唑啉 (rauwolscine) 和 β_2 -肾上腺素受体激动剂沙丁胺醇抑制肿瘤生长的效果相等。IBH-4肿瘤中的ERK 1/2激活与肿瘤生长相关， β -肾上腺素受体激动剂可使其激活减少。对ERK 1/2磷酸化的体外抑制主要是通过PKA通路介导的。

结论与启示：在我们的实验模型中， β -肾上腺素受体激动剂能抑制乳腺癌细胞的增殖和肿瘤生长，该作用很可能是被ERK 1/2磷酸化抑制介导的。 β -肾上腺素受体激动剂与 α_2 -肾上腺素受体拮抗剂苄胺唑啉的效果相同，它为乳腺癌提供了潜在的新辅助疗法。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01791.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01791.x>

A combinatorial *in silico* and cellular approach to identify a new class of compounds that target VEGFR2 receptor tyrosine kinase activity and angiogenesis

运用计算机模拟和细胞学的组合方法鉴定一类靶向VEGFR2受体酪氨酸激酶活性和血管生成的新型化合物

J Kankanala¹, AM Latham², AP Johnson¹, S Homer-Vanniasinkam³, CWG Fishwick¹ and S Ponnambalam²

¹School of Chemistry, University of Leeds, Leeds, UK, ²Endothelial Cell Biology Unit, Institute of Molecular and Cellular Biology, University of Leeds, Leeds, UK, and ³Leeds Vascular Institute, Leeds General Infirmary, Great George Street, Leeds, UK

背景和目的：血管内皮生长因子受体2(VEGFR2)是一个治疗癌症等疾病的有吸引力的治疗靶点。许多化学类型的小分子VEGFR2抑制剂目前正处于研发或者临床应用阶段。在本研究中，我们描述一个从头设计的基于吡唑的新生代分子(JK-P3)，该分子靶向VEGFR2激酶活性和血管生成。

实验方法：采用从头设计的以结构为基础的鉴定方法来设计JK-P化合物系列。在一个体外VEGFR2激酶分析试验中测试化合物。使用原代内皮细胞来评估JK-P化合物抑制VEGFA刺激的VEGFR2激活和细胞内信号传导的能力。我们在细胞迁移、增殖和血管生成分析试验中测试这些化合物。

关键结果：预测显示JK-P3与JK-P5可高亲和性地结合VEGFR2激酶结构域，并且这两种化合物显著抑制人原代内皮细胞的内源性VEGFR2的激酶活性。只有JK-P3可抑制VEGF-A刺激诱导的VEGFR2激活和细胞内信号转导。有趣的是，JK-P3可抑制内皮单层伤口愈合与血管生成但对内皮细胞增殖无抑制作用。这两种化合物均体外抑制成纤维细胞生长因子受体激酶活性，但对内皮细胞中基本成纤维细胞生长因子介导的信号转导无抑制作用。

结论与启示：本研究首次描述了一个基于吡唑核心基团的抗血管生成的抑制剂。使用一个从头设计的以结构为基础的鉴定方法是一种很有吸引力的方法，可辅助此类药物开发。因此，这些结果为开发在不久的将来可用于临床的多酪氨酸激酶抑制剂提供了一个重要的基础。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01801.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01801.x>

Ethyl pyruvate promotes spinal cord repair by ameliorating the glial microenvironment

丙酮酸乙酯通过改善神经胶质细胞微环境促进脊髓修复

Yimin Yuan, Zhida Su, Yingyan Pu, Xiujie Liu, Jingjing Chen, Feng Zhu, Yanling Zhu, Han Zhang and Cheng He

Institute of Neuroscience and MOE Key Laboratory of Molecular Neurobiology, Neuroscience Research Center of Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai, China

背景和目的：脊髓损伤(SCI)触发一系列内源性进程，包括神经炎症反应与星形胶质细胞反应性增生，这些进程可能导致神经再生与功能恢复障碍。本研究探究丙酮酸乙酯对脊髓修复的作用。

实验方法：为研究丙酮酸乙酯（0.086、0.215、0.431或0.646毫摩每千克每天）对SCI大鼠模型中脊髓修复的作用，通过功能性评估与组织学分析星形胶质细胞增生、神经炎症反应、神经元存活情况与轴突再生。并在一个体外划伤口模型中评价丙酮酸乙酯（5、10或15毫摩）对星形胶质细胞激活的作用。

关键结果：功能性评估实验结果显示，丙酮酸乙酯处理的大鼠的行为功能明显改善。体内注射丙酮酸乙酯（0.431毫摩每千克每天）与体外划伤口模型中10或15毫摩的丙酮酸乙酯处理后，星形胶质细胞的反应性增生得到显著抑制。体内外有效浓度差异表明丙酮酸乙酯对受损脊髓中星形胶质细胞增生的抑制性作用是间接的。另外，丙酮酸乙酯（0.431毫摩每千克每天）可减弱SCI诱导的神经炎症反应；可降低损伤处的Iba-1、ED-1与CD11b阳性细胞。重要的是，组织学分析结果显示丙酮酸乙酯处理大鼠的存活神经元与再生性轴突数目显著较多。

结论与启示：结果显示丙酮酸可抑制星形胶质细胞增生与神经炎症反应、促进神经元存活与神经再生，并改善脊髓的功能性恢复。这些证据表明丙酮酸乙酯在对抗SCI中的潜在神经保护作用。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01804.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01804.x>

PKC-dependent activation of human K_{2p}18.1 K⁺ channels

人K_{2p}18.1 K⁺通道的PKC依赖性激活

Ann-Kathrin Rahm, Jakob Gierten, Jana Kisselbach, Ingo Staudacher, Kathrin Staudacher, Patrick A Schweizer, Rüdiger Becker, Hugo A Katus and Dierk Thomas

Department of Cardiology, Medical University Hospital Heidelberg, Heidelberg, Germany

背景和目的：双孔域K⁺通道(K_{2p})介导K⁺背景电流，此电流可调制兴奋细胞的细胞膜电位。K_{2p}18.1（TWIK相关脊髓K⁺通道）在神经元中产生超级化背景电流。近来，K_{2p}18.1的一个显性负功能缺失突变体参与偏头痛的发生，有人提议K_{2p}18.1通道激活可作为一个治疗策略。我们在此阐明PKC依赖的K_{2p}18.1电流激活的分子机制。

实验方法：人K_{2p}18.1通道在爪蟾卵母细胞中异源表达，并且使用双电极电压钳技术来记录电流。

关键结果：使用佛波酯12肉豆蔻13醋酸盐(PMA)刺激PKC可通过浓度依赖的方式激活hK_{2p}18.1电流，其激活程度为3.1倍。而不活泼模拟物4 α -PMA对通道活性无作用。特异的PKC抑制剂双吡啶马来酰亚胺I(Ro-32-0432)与白屈菜红碱可减弱PMA诱导的通道激活，这些结果表明PKC参与PMA的作用。使用thymeleatoxin（100纳摩）选择性激活常规PKC异形体不能激活K_{2p}18.1通道。使用CsA（钙调神经磷酸酶抑制剂）或KT 5720（PKA抑制剂）预处理不影响PMA诱导的电流激活，这些结果排除了钙调神经磷酸酶或与PKA的相互作用可显著有助于PKC依赖的hK_{2p}18.1激活。最后，假定的PKC磷酸化位点突变作用不能预防PMA诱导的K_{2p}18.1通道激活。

结论与启示：我们显示了PMA诱导的hK_{2p}18.1(TRESK)激活是由PKC刺激所介导的。因此，PKC介导的K_{2p}18.1背景电流激活可能可作为一个治疗偏头痛的新型分子靶点。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01813.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01813.x>

Electrical conduction along endothelial cell tubes from mouse feed arteries: confounding actions of glycyrrhetic acid derivatives

小鼠供血动脉内沿内皮细胞管的电传导：甘草次酸衍生物的混杂作用

Erik J Behringer¹, Matthew J Socha¹, Luis Polo-Parada^{1,2} and Steven S Segal^{1,2}

¹Medical Pharmacology and Physiology, University of Missouri, Columbia, MO, USA, and ²Dalton Cardiovascular Research Center, Columbia, MO, USA

背景和目的：阻力血管内皮电传导尚未在不受平滑肌、周围组织或血液影响的情况下被测定过。本研究对两个互相联系的假说进行了检测：(i)内皮细胞(EC)管道内有电信号的细胞间传导；(ii)缝隙连接通道(GJCs)抑制剂对EC电信号和Ca²⁺信号有混杂作用。

实验方法：从C57BL/6小鼠的腹肌（上腹部）供血动脉分离完整EC管道。通过间接(ACh)和直接(NS309)刺激中型和小型电导钙离子激活钾通道(IK_{Ca}/SK_{Ca})启动超极化。以远端膜电位(V_m)对细胞内离子流注射的反应确定电导的长度常数(λ)；观察细胞内显微注射碘化丙锭后的染料偶联率；以Fura-2光度测量细胞内的Ca²⁺动力学；用生胃酮(CBX)或 β 甘草次酸(β GA)来研究GJCs的作用。

关键结果：ECs恒定V_m为-25 mV。ACh和NS309超极化的ECs分别为-40和-60mV。电导呈单指数距离(λ ~1.4 mm)衰退。碘化丙锭注入单个EC后可扩散到周围ECs。CBX或 β GA可逆地抑制染料转移、电导以及EC超极化。这两种试剂可升高静息Ca²⁺水平而 β GA可抑制对ACh的反应。

结论与启示：单个细胞可通过EC管道相互作用。用甘草次酸衍生物抑制GJCs可阻断IK_{Ca}/SK_{Ca}通道介导的超极化而与Ca²⁺信号传导无关，消除使用这些物质可发现参与内皮电导的关键因子。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01814.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01814.x>

Inhibitory effects of dopamine on spinal synaptic transmission via dopamine D₁-like receptors in neonatal rats

多巴胺通过新生大鼠的多巴胺D₁样受体对脊髓突触传递的抑制性作用

K Kawamoto¹, K Otsuguro¹, M Ishizuka² and S Ito¹

Laboratories of ¹Pharmacology and ²Toxicology, Graduate School of Veterinary Medicine, Hokkaido University, Sapporo, Japan

背景和目的：多巴胺从脊髓的下行多巴胺能神经纤维末端的释放可能参与调制运动与痛觉功能。在此，我们在大鼠中研究多巴胺对脊髓突触传递的作用。

实验方法：在离体的新生大鼠脊髓中测量脊髓反射电位、单突触反射电位(MSR)与慢腹根电位(sVRP)。通过HPLC测量多巴胺释放。

关键结果：低浓度（小于1微摩）的多巴胺可抑制sVRP，它是一个C纤维诱发的多突触应答反应，并被认为是反映痛觉传递。高浓度（大于1微摩）的多巴胺除了强力地抑制sVRP，还可去极化基线电位并轻度地抑制MSR。多巴胺诱导的sVRP抑制作用可被多巴胺D₁样受体拮抗剂部分逆转，但D₂样受体拮抗剂则不能。SKF83959与SKF81297（多巴胺D₁样受体激动剂）与甲基安非他明（一个内源性多巴胺释放器）亦可抑制sVRP。甲基安非他明也抑制MSR，这种作用可被酮色林（一种5-HT_{2A/2C}受体拮抗剂）所抑制。甲基安非他明可诱导多巴胺与5-HT源自脊髓的释放，这表明内源性多巴胺与5-HT释放可分别抑制sVRP与MSR。

结论与启示：这些结果表明低浓度的多巴胺偏好性地抑制sVRP，由多巴胺D₁样与其他未鉴定的受体介导。这种多巴胺诱发的抑制作用通过下行多巴胺能通路参与调节脊髓功能。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01815.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01815.x>