

# 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

## Concordance of preclinical and clinical pharmacology and toxicology of monoclonal antibodies and fusion proteins: soluble targets

## 单克隆抗体和融合蛋白临床前与临床药理学和毒性的一致性： 可溶性靶点

Pauline L Martin and Peter J Bugelski

*Biologics Toxicology, Janssen Research & Development, Radnor, PA, USA*

靶向可溶性靶点的单克隆抗体(mAbs)和融合蛋白对疾病的治疗有重要作用。本综述旨在从当前获得批准的14种靶向可溶性靶点的mAbs和融合蛋白的临床和临床前资料中找到相关性。资料收集的主要来源是：同行评审文献，欧洲药品管理局的“科学讨论”和美国食品和药品管理局的“药理学/毒性评论”及药品说明书（“美国处方信息”）。包括以下获批的生物制剂资料：阿达木单抗，阿那白滞素，贝伐单抗，卡那单抗，塞妥珠单抗，地诺单抗，依库珠单抗，益赛普，戈利木单抗，英夫利昔单抗，奥马珠单抗，兰尼单抗，利纳西普和优特克单抗。作为比较，一些后期开发中的相关生物制剂也包括在内。接受人类生物制剂的非人类灵长类动物(NHPs)和接受啮齿类动物同系物（代替品）的小鼠均发现与人体药效学有良好的一致性。相反，人体副作用与基因缺陷小鼠、接受代替品给药或接受人用药剂的NHPs的一致性很有限。概括起来，此项调查的结果表明，虽然小鼠和NHPs都对人体药效学有良好的预测价值，但是这两类动物对人体副作用均无充分的预测作用。没有证据表明NHPs的预测作用更佳。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01812.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01812.x>

**Concordance of preclinical and clinical pharmacology and toxicology of therapeutic monoclonal antibodies and fusion proteins: cell surface targets****治疗性单克隆抗体和融合蛋白临床前与临床药理学和毒性的  
一致性：细胞表面靶点**

Peter J Bugelski and Pauline L Martin

*Biologics Toxicology, Janssen Research & Development, a division of Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C., Radnor, PA, USA*

靶向细胞表面靶点的单克隆抗体(mAbs)和融合蛋白对疾病的治疗有重要作用。本综述旨在从当前获得批准的15种靶向细胞表面的mAbs和融合蛋白的临床和临床前资料中找到相关性。资料收集的主要来源是：同行评审文献，欧洲药品管理局的“科学讨论”和美国食品和药品管理局的“药理学/毒性评论”及药品说明书（“美国处方信息”）。包括15种获批生物制剂的资料：阿巴西普，阿西单抗，阿法赛特，阿仑珠单抗，巴利昔单抗，西妥昔单抗，达昔单抗，依法利珠单抗，伊匹单抗，莫罗莫那，那他珠单抗，帕尼单抗，利妥昔单抗，托珠单抗和曲妥珠单抗。作为比较，一些后期开发中的相关生物制剂也包括在内。接受人类生物制剂的非人类灵长类动物(NHPs)和接受啮齿类动物同系物（代替品）的小鼠均发现与人体药效学有良好的一致性。相反，人体副作用与基因缺陷小鼠、接受代替品给药或接受人用药剂的NHPs的一致性很有限。概括起来，此项调查的结果表明，虽然小鼠和NHPs都对人体药效学有良好的预测价值，但是这两类动物对人体副作用均无充分的预测作用。没有证据表明NHPs的预测作用更佳。为了对一致性进行统计分析，将这15种生物制剂的资料与已获批的靶向可溶性靶点的mAbs和融合蛋白资料相结合。研究发现接受代替品的小鼠或接受人类药品的非人类灵长类动物(NHPs)与人体药效学有良好的一致性。相反，基因缺陷小鼠对人体药效学和所有3个检测系统中对人体副作用的一致性非常差。没有证据表明NHPs的预测作用更佳。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01811.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01811.x>

## Drug-like actions of autoantibodies against receptors of the autonomous nervous system and their impact on human heart function

### 自主神经系统受体自身抗体的药物样作用及其对心脏功能的影响

LR Herda<sup>1</sup>, SB Felix<sup>1</sup> and F Boege<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine B, University of Greifswald, Greifswald, Germany, and <sup>2</sup>Institute of Clinical Chemistry and Laboratory Diagnostics, University of Duesseldorf, Duesseldorf, Germany

抗胆碱能受体和肾上腺素能受体（肾上腺素受体）的抗体常见于慢性心衰患者的血清中。其出现频率与查格斯氏病(Chagas' disease)、先天性扩张型心肌病(DCM)和缺血性心脏病相关。被靶向的表位包括 $\beta$ -肾上腺素能受体（ $\beta$ -肾上腺素受体）和M2毒蕈碱受体的细胞外第一和第二环状结构。 $\beta_1$ -肾上腺素受体的自身抗体对放射性配体结合和心肌细胞功能的影响与激动剂相似。相信啮齿类动物免疫可诱导与慢性心衰一致的症状，这些症状在抗体消除时可逆转，可通过血清转移，也可被肾上腺素能拮抗剂消除。在DCM患者中， $\beta_1$ -肾上腺素受体自身抗体的出现频率和刺激效果与心脏功能、室性心律失常和心脏死亡率上升相关。总的来说，这种自身抗体似乎能以一种药物样方式通过对其受体靶点的作用而导致或促发人体慢性左心室功能障碍。然而人们对这种相互作用的药理学特性尚了解不多。目前还不清楚自身抗体如何触发受体活性和第二信使偶合的变化，及其与相关疾病的发病机制和严重程度有何关联。在此我们将总结有关这些问题的现有证据，根据现有人 $\beta_2$ -肾上腺素受体构象激活的知识和源于DCM患者免疫吸附疗法的真正心脏病源性自身抗体的属性知识，来讨论这些发现。在这些考量的基础上有可能产生以对抗和中和心脏病相关的受体自身抗体为宗旨的治疗方案概念。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01828.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01828.x>

## A guide to picking the most selective kinase inhibitor tool compounds for pharmacological validation of drug targets

### 为药物靶点的药理学检验挑选最具选择性的激酶抑制剂 工具性化合物的指南

Joost CM Uitdehaag<sup>1</sup>, Folkert Verhaar<sup>2</sup>, Husam Alwan<sup>3</sup>, Jos de Man<sup>1</sup>, Rogier C Buijsman<sup>1</sup> and Guido JR Zaman<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Netherlands Translational Research Center B.V., Oss, the Netherlands, <sup>2</sup>Department of Medicinal Chemistry, VU University Amsterdam, Amsterdam, the Netherlands, and <sup>3</sup>Laboratory of Experimental Oncology, University Medical Center Utrecht, Utrecht, the Netherlands

为了确定一个靶点的成药性(druggability)，药理学检验时必须配合进行遗传学检验。药理学研究，尤其是激酶领域的药理学研究，由于许多参考抑制剂对靶点没有充分的选择性而受到阻碍。幸运的是，选择性抑制剂最初在公共领域的发表已经由涓滴细流汇成了稳稳向前的一条长河。不过，从越来越多的抑制剂中合理挑选出最具选择性的工具性化合物已经越来越困难，原因是缺乏有关药物选择性的准确量化描述指标。最近发表了一种方法，叫做“选择性熵”(selectivity entropy)，这是一个改进的将选择性表达为单一值参数的方法，据此可以对抑制剂进行级别排序。我们提供了一个利用选择性熵为候选药物靶点的药理学验证实验选择最佳工具化合物的指南。此外，我们还建议了采用哪些抑制剂来研究以下20种被研究得最多的临床相关激酶的生物学：Abl (ABL1), AKT1, ALK, Aurora A/B, CDKs, MET, CSF1R (FMS), EGFR, FLT3, ERBB2 (HER2), IKBKB (IKK2), JAK2/3, JNK1/2/3 (MAPK8/9/10), MEK1/2, PLK1, PI3Ks, p38 $\alpha$  (MAPK14), BRAF, SRC and VEGFR2 (KDR)。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01859.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01859.x>

## The use of animal models in diabetes research

# 动物模型在糖尿病研究中的应用

Aileen JF King

*Diabetes Research Group, King's College London, London, UK*

糖尿病是一种由胰岛素相对或绝对缺乏引起的以高血糖症为特征的疾病。糖尿病主要有两种类型，即1型糖尿病和2型糖尿病。1型糖尿病与生成胰岛素的胰岛 $\beta$ 细胞自身免疫破坏有关，而2型糖尿病是胰岛素抵抗和 $\beta$ 细胞补偿失败引起的。1型糖尿病的动物模型包括从自发形成自身免疫性糖尿病到化学消除胰岛 $\beta$ 细胞的各种动物。在有不同程度胰岛素耐药性和 $\beta$ 细胞失败的肥胖和非肥胖动物模型中建立2型糖尿病模型。本综述概括介绍了当前糖尿病研究中所使用的一些模型。此外还讨论了转基因和基因敲除小鼠模型的应用。理想而言，应该运用不止一个动物模型来表现人类糖尿病患者中所见的多样性。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01911.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01911.x>

## The yin and yang of chemokine receptor activation

# 趋化因子受体激活的“阴”与“阳”

Graeme O'Boyle

*Applied Immunobiology Group, Institute of Cellular Medicine, Medical School, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, UK*

趋化因子是一类能控制白细胞迁移的细胞因子。人体趋化因子系统由44种配体和21种受体组成，它们已经进化到能控制白细胞的迁移。虽然趋化因子是抗炎干预中令人感兴趣的治疗靶点，但是小分子受体拮抗剂临床试验中尚未表明其有效性。一个常常被援引的解释是趋化因子系统内明显的生物学过剩，即每一个受体都能被多个配体结合或激活。Scholten等人和Nedjai等人在本期的《英国药理学期刊》上发表的文章认为这种过剩在分子水平是不存在的，他们的报告为了解趋化因子受体激活的复杂性提出了深刻的见解。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01759.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01759.x>

# Pharmacological characterization of a small-molecule agonist for the chemokine receptor CXCR3

## 趋化因子受体CXCR3的小分子激动剂药理学鉴定

DJ Scholten, M Canals, M Wijtmans, S de Munnik, P Nguyen, D Verzijl, IJP de Esch, HF Vischer, MJ Smit and R Leurs

Leiden/Amsterdam Center for Drug Research, Division of Medicinal Chemistry, Faculty of Science, VU University Amsterdam, Amsterdam, the Netherlands

**背景和目的：**趋化因子受体CXCR3是一种多见于激活T细胞上的G蛋白偶联受体。CXCR3能被3种内源性肽激活，它们分别是CXCL9、CXCL10和CXCL11。近年来文献中报告的一个小分子激动剂——VUF10661——已经在我们实验室被成功合成。本研究旨在通过比较VUF10661和CXCL11的作用，为VUF10661作出全面的药理学鉴定。

**实验方法：**在利用编码人CXCR3受体的cDNA瞬时转染小鼠L1.2细胞进行的趋化试验和利用 $[^{125}\text{I}]\text{-CXCL10}$ 和 $[^{125}\text{I}]\text{-CXCL11}$ 在稳定表达CXCR3的HEK293细胞膜制备中进行的结合研究中，对VUF10661的激动作用特性进行评估。通过 $[^{35}\text{S}]\text{-GTP}\gamma\text{S}$ 结合，确定其诱导CXCR3介导的G蛋白激活的效力强度，再通过基于BRET的试验了解其对细胞内cAMP水平和 $\beta$ -抑制蛋白募集的作用。

**关键结果：**在配体结合试验中，VUF10661在CXCR3介导的趋化作用中起了部分激动作用，它能以变构方式与CXCR3结合；在 $[^{35}\text{S}]\text{-GTP}\gamma\text{S}$ 结合和cAMP试验中激活 $\text{G}_i$ 蛋白时的效果与CXCL11相同，但是它募集到CXCR3受体的 $\beta$ -抑制蛋白1和 $\beta$ -抑制蛋白2多于趋化因子。

**结论与启示：**与CXCL11一样，VUF10661也能通过CXCR3受体激活G蛋白依赖性和非依赖性信号，但是其作用可能是从一个不同于CXCL11的变构结合位点产生的。它能稳定不同的受体和/或 $\beta$ -抑制蛋白结构，导致功能输出出现差异。这种配体偏置信号可能为CXCR3激动剂的治疗应用提供了令人感兴趣的选择。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01648.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01648.x>

**Small molecule chemokine mimetics suggest a molecular basis for the observation that CXCL10 and CXCL11 are allosteric ligands of CXCR3****小分子趋化因子模拟物启示“CXCL10和CXCL11是CXCR3的别构配体”的分子基础**

Belinda Nedjai<sup>1</sup>, Hubert Li<sup>2</sup>, Ilana L Stroke<sup>3</sup>, Emma L Wise<sup>1</sup>, Maria L Webb<sup>3</sup>, J Robert Merritt<sup>3</sup>, Ian Henderson<sup>3</sup>, Anthony E Klon<sup>3</sup>, Andrew G Cole<sup>3</sup>, Richard Horuk<sup>4</sup>, Nagarajan Vaidehi<sup>2</sup> and James E Pease<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Leukocyte Biology Section, NHLI Division, Faculty of Medicine, Imperial College London, UK, <sup>2</sup>Department of Immunology, Beckman Research Institute of the City of Hope, Duarte, CA, USA, <sup>3</sup>Pharmacopeia Drug Discovery, Inc., P.O. Box 5350, Princeton, NJ, USA, and <sup>4</sup>Department of Pharmacology, University of California, Davis, CA, USA

**背景和目的：**趋化因子受体CXCR3指向应答配体CXCL9/Mig、CXCL10/IP-10和CXCL11/I-TAC时的T细胞迁移。配体和受体都与炎症性疾病的发病机制有关，包括动脉粥样硬化症和风湿性关节炎。我们在本研究中描述了两种合成性小分子激动剂激活CXCR3时的分子机制。

**实验方法：**由于两种小分子都是碱性的，因此我们猜想其与CXCR3内的酸性残基之间有静电相互作用。生成CXCR3的9个点突变体，其中一个酸性残基被突变为其酰胺对应物。瞬时表达后，检测这些结构应答天然和合成配体时的结合和信号传递能力。

**关键结果：**在趋化性实验中，CXCR3突变体D112N、D195N和E196Q可被有效表达，并对CXCL11有反应，但是对CXCL10和任何一种合成激动剂都没有反应，这个结果在放射性配体结合试验中得到证实。CXCL10和CXCR3的分子模型表明，小分子激动剂能模拟“30s环”(30s loop)(CXCL10残基30–40)的一个与螺旋内CXCR3残基D112相互作用导致受体激活的一个区。D195和E196位于细胞外第二环，可形成识别CXCL10的CXCR3构象所需的推定性分子内盐桥。相反，CXCR3对CXCL11的识别在很大程度上与这些残基无关。

**结论与启示：**我们为CXCL10和CXCL11是CXCR3的别构配体这一研究发现提供了一个分子基础。这些发现可能对CXCR3拮抗剂的设计有启示意义。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01660.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01660.x>

# Direct pharmacological monitoring of the developmental switch in NMDA receptor subunit composition using TCN 213, a GluN2A-selective, glycine-dependent antagonist

## 利用TCN 213（一种GluN2A选择性、甘氨酸依赖拮抗剂）对NMDA受体亚基构成中的发育转换直接进行药理学监测

S McKay, NH Griffiths, PA Butters, EB Thubron, GE Hardingham and DJA Wyllie

*Centre for Integrative Physiology, University of Edinburgh, Hugh Robson Building, George Square, Edinburgh, UK.*

**背景和目的：**在对GluN2表达水平、谷氨酸能神经元突触电流的动力学变化以及NMDA受体介导电流对选择性GluN2B拮抗剂的敏感性等进行研究后可以推断，NMDA受体亚基的表达存在发育转换。本研究利用一种新的选择性GluN2A拮抗剂，即TCN 213，来验证发育中的皮质神经元内确实存在这个功能性NMDA受体亚基。

**实验方法：**双极膜片钳(TEVC)记录爪蟾卵母细胞电流变化，观察TCN 213对重组NMDA受体发生的药理学作用。研究TCN 213在原代皮质神经元中的拮抗作用，评估NMDA诱导兴奋性毒性的NMDA受体依赖性，监测NMDA受体亚基构成的发育转换。

**关键结果：**TCN213在外部记录溶液中拮抗GluN1/GluN2A NMDA受体的作用与甘氨酸而非谷氨酸浓度有关。TCN 213的拮抗作用可以被克服(surmountable)，其Schild plot图显示斜度一致。TCN213阻断GluN1/GluN2B NMDA受体介导的电流可以忽略不计。在皮质神经元的早期发育阶段主要表达GluN2B效应NMDA受体，TCN 213不能拮抗NMDA受体介导的电流或抑制GluN2B依赖的NMDA诱导的毒性作用。在培育一定时间后的培养细胞内(DIV14)或在转染了GluN2A亚基的神经元内，TCN213拮抗了NMDA诱发的电流。TCN213阻断NMDA引起的电流效应与ifenprodil (一种选择性的GluN2B拮抗剂)引起的阻断作用呈负相关。

**结论与启示：**TCN 213可以选择性阻断NMDA的GluN1/GluN2A受体而非GluN1/GluN2B受体，这就使直接剖析功能性NMDA受体以及描述原生NMDA受体亚基构成中发育变化的药理学特征成为可能。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01748.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01748.x>

**Differential inhibition of tumour cell-induced platelet aggregation by the nicotinate aspirin prodrug (ST0702) and aspirin****烟酸酯阿司匹林前体药物(ST0702)和阿司匹林对肿瘤细胞诱导血小板聚集的差异性抑制**

Carlos Medina<sup>1</sup>, Shona Harmon<sup>1</sup>, Iwona Inkleiwicz<sup>2</sup>, Maria Jose Santos-Martinez<sup>1</sup>, Michael Jones<sup>1</sup>, Paula Cantwell<sup>1</sup>, Despina Bazou<sup>3</sup>, Mark Ledwidge<sup>4,5</sup>, Marek W. Radomski<sup>1</sup> and John F. Gilmer<sup>1</sup>

<sup>1</sup>School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Trinity College Dublin, Dublin, Ireland, <sup>2</sup>Department of Medical Chemistry, Medical University, Gdansk, Poland, <sup>3</sup>Centre for Research on Adaptive Nanostructures and Nanodevices, Trinity College Dublin, Dublin, Ireland, <sup>4</sup>Heart Failure Unit, St Vincent's University Hospital, Dublin, Ireland, and

<sup>5</sup>School of Medicine and Medical Science, University College Dublin, Dublin, Ireland

**背景和目的：**肿瘤细胞诱导的血小板聚集(TCIPA)可促进癌细胞入侵、血管生成和转移灶的形成。TCIPA可被MMP-2和ADP的药理学抑制剂调节；可是COX抑制剂阿司匹林不能预防TCIPA。我们在本研究中检验了一组新的基于异山梨醇的阿司匹林前体药物对TCIPA的药理学作用。

**实验方法：**在非流动和流动条件下通过腺癌或纤维肉瘤细胞混合诱导TCIPA。分别运用酶谱法和细胞计量术研究TCIPA期间的明胶酶类和P选择素的释放。

**关键结果：**肿瘤细胞导致血小板聚集。血小板聚集引起MMP-2释放和血小板上P选择素显著上调，表明血小板被激活。TCIPA的药理学调节表明，阿司匹林的前体药之一，ST0702，能下调TCIPA，但阿司匹林无效。ST0702的脱乙酰代谢物5-烟碱水杨酸盐(ST0702水杨酸盐)能下调ADP刺激性血小板聚集和TCIPA。

**结论与启示：**我们的结果表明ST0702是TCIPA的有效体外抑制剂。ST0702的脱乙酰代谢物抑制ADP介导的TCIPA有助于ST0702的作用。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01794.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01794.x>

# Pharmacological activity of a Bv8 analogue modified in position 24

## 位点24被修改的Bv8类似物的药理学活性

R Lattanzi<sup>1</sup>, P Sacerdote<sup>2</sup>, S Franchi<sup>2</sup>, M Canestrelli<sup>1</sup>, R Miele<sup>3</sup>, D Barra<sup>3</sup>, S Visentin<sup>4</sup>, C DeNuccio<sup>4</sup>, F Porreca<sup>5</sup>, M De Felice<sup>5</sup>, F Guida<sup>6</sup>, L Luongo<sup>6</sup>, V de Novellis<sup>6</sup>, S Maione<sup>6</sup> and L Negri<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Physiology and Pharmacology, Sapienza University of Rome, Rome, Italy, <sup>2</sup>Department of Pharmacology, Chemotherapy and Medical Toxicology, University of Milan, Milan, Italy, <sup>3</sup>Department of Biochemical Sciences, Sapienza University of Rome, Rome, Italy, <sup>4</sup>Department of Cell Biology and Neuroscience, Istituto Superiore di Sanità, Rome, Italy, <sup>5</sup>Department of Pharmacology, University of Arizona Health Sciences Center, Tucson, AZ, USA, and

<sup>6</sup>Department of Experimental Medicine, Section of Pharmacology L. Donatelli, Faculty of Medicine and Surgery, Second University of Naples, Naples, Italy

**背景和目的：**两栖动物肽类Bv8可强效诱导啮齿类动物的痛觉致敏。其哺乳动物同源物prokineticin 2 (PROK2) 在炎症组织中会被强效上调，是触发炎性疼痛的主要决定因素。Bv8和PROK2能以相对非选择性方式激活两种紧密相关的G蛋白偶联受体(GPCRs)，即PK<sub>1</sub>和PK<sub>2</sub>。为更好地描述这两种受体在痛觉过敏中的作用及获得对这两种受体有不同亲和性和效果的配体，我们在受体识别和激活不可缺少的区域对Bv8分子进行了修改。

**实验方法：**我们通过Ala取代位点24的Trp修改Bv8分子(A-24)，并在细胞制备中对A-24结合和激活PK<sub>1</sub>和PK<sub>2</sub>受体及影响啮齿类动物痛阈的能力与Bv8进行比较。

**关键结果：**A-24优先结合并以低于(5倍)Bv8的强度激活PK<sub>2</sub>受体。A-24以高于Bv8 100倍的剂量对大鼠和小鼠全身注射时，能诱导与Bv8相似的痛觉过敏。以无活性剂量局部和全身注射时，A-24能拮抗Bv8诱导的痛觉过敏。在大鼠和小鼠炎症和术后疼痛模型中，A-24显示了强大而长效的抗痛敏活性。与Bv8不同的是，A-24可升高小鼠脑中的β-内啡肽水平。

**结论与启示：**A-24通过直接阻断痛觉受体即PK<sub>1</sub>受体，及通过PK<sub>2</sub>受体激活中枢阿片系统和下行疼痛控制通路诱导其在啮齿类动物中的抗痛敏作用。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01797.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01797.x>

# Dronedarone prevents microcirculatory abnormalities in the left ventricle during atrial tachypacing in pigs

## Dronedarone可预防猪心房起搏时的左心室微循环异常

A Bukowska<sup>1</sup>, M Hammwöhner<sup>2</sup>, A Sixdorf<sup>1</sup>, L Schild<sup>3</sup>, I Wiswedel<sup>3</sup>, F-W Röhl<sup>4</sup>, C Wolke<sup>5</sup>, U Lendeckel<sup>5</sup>, C Aderkast<sup>5</sup>, S Bochmann<sup>5</sup>, RK Chilukoti<sup>6</sup>, J Mostertz<sup>6</sup>, P Bramlage<sup>7</sup> and A Goette<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Medical Faculty, Otto von Guericke University, Magdeburg, Germany, <sup>2</sup>St. Vincenz-Hospital, Paderborn, Germany,

<sup>3</sup>Institute of Clinical Chemistry, Department of Pathobiochemistry, Medical Faculty, Otto-von-Guericke University, Magdeburg, Germany, <sup>4</sup>Institute of Biometrics, Otto-von-Guericke University, Magdeburg, Germany, <sup>5</sup>Department of Medical Biochemistry and Molecular Biology, University of Greifswald, Germany, <sup>6</sup>Interfaculty Institute for Genetics and Functional Genomics, Department of Functional Genomics, University of Greifswald, Germany, and <sup>7</sup>Institute for Pharmacology and preventive Medicine, Mahlow, Germany

**背景和目的：**房颤可诱导心室缺血性微循环血流异常，有引起急性冠状动脉综合征的风险。我们评估了dronedarone在快速心房起搏(RAP)时对心室灌注的作用。

**实验方法：**测定29头猪左前降支冠状动脉中的冠脉血流储备和血流储备分数(CFR/FFR)。6头猪接受RAP，6头接受RAP + dronedarone(RAP/D)，7头接受dronedarone单药，4头接受RAP + 胺碘酮(RAP/A)，另外6头什么也不接受(假手术组)。通过RT-PCR和Western blotting技术评估心室组织中的氧化应激/缺血相关基因和蛋白的表达；以GC-MS方法测定异前列腺素。

**关键结果：**与其他组相比，RAP组的CFR被降低。各组之间的FFR互不相同。与RAP/D组相比，RAP组的有效不应期缩短。RAP激活的PKC磷酸化水平可被dronedarone降低( $P = 0.055$ )。RAP能诱导NOX-1和NOX-2的蛋白表达及缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ )的mRNA表达。氧化应激标记物F2-异前列腺素被RAP升高，而这种升高作用可被dronedarone减轻。与假手术组相比，RAP还可以诱导其他氧化应激/缺血相关基因的表达，应用dronedarone后可降低其表达水平。在HL1细胞中，dronedarone能显著抑制氧化应激后的PKC $\alpha$ 磷酸化水平升高，RAP之后对PKC $\alpha$ 磷酸化升高的作用接近于统计学显著水平( $P = 0.059$ )。

**结论与启示：**Dronedarone可以通过降低心室中氧化应激/缺血相关基因和蛋白的表达消除RAP诱导的心室微循环异常。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01784.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01784.x>

# The GPCR OGR1 (GPR68) mediates diverse signalling and contraction of airway smooth muscle in response to small reductions in extracellular pH

## G蛋白偶联受体OGR1 (GPR68) 在细胞外pH值小幅降低时可介导气道平滑肌的多种信号和收缩

H Saxena<sup>1</sup>, DA Deshpande<sup>1</sup>, BC Tiegs<sup>1</sup>, H Yan<sup>1</sup>, RJ Battafarano<sup>2</sup>, WM Burrows<sup>2</sup>, G Damera<sup>3</sup>, RA Panettieri<sup>3</sup>, TD DuBose Jr<sup>4</sup>, SS An<sup>5</sup> and RB Penn<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Medicine, University of Maryland School of Medicine, Baltimore, MD, USA, <sup>2</sup>Division of Thoracic Surgery, Department of Surgery, University of Maryland School of Medicine, Baltimore, MD, USA, <sup>3</sup>Airways Biology Initiative, Pulmonary, Allergy and Critical Care Division, Department of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA, <sup>4</sup>Department of Internal Medicine, Wake Forest University School of Medicine, Winston-Salem, NC, USA, and <sup>5</sup>Program in Respiratory Biology and Lung Disease, Department of Environmental Health Sciences, Johns Hopkins University, Bloomberg School of Public Health, Baltimore, MD, USA

**背景和目的：**此前已有研究表明，环境因素即胃酸微量吸入或者炎症导致的气道pH值降低与气道平滑肌(ASM)收缩和气道阻力提高相关。研究证明了气道pH降至6.5以下时介导气道收缩的神经机制；但是尚不清楚细胞外pH(pHo)降低对ASM是否有直接作用。

**实验方法：**通过免疫印迹、磷脂酰肌醇水解和钙动员试验观察人培养ASM细胞中pHo降低刺激的细胞内信号事件。利用磁力扭曲仪(magnetic twisting cytometry)检验ASM细胞的收缩状态。以实时PCR技术评估ASM中推定性质子感应G蛋白偶联受体(GPCRs)的表达。在siRNA介导OGR1基因敲低的培养细胞中，评估卵巢癌细胞G蛋白偶联受体1 (OGR1，或OGR68) 在酸诱导ASM信号和收缩中发挥的作用。

**关键结果：**ASM细胞响应pHo递减（由pH 8.0降至6.8）能激活多种信号通路，涉及p42/p44、PKB、PKA和钙动员。pHo降低时，ASM细胞也以相似的“剂量”依赖性收缩。实时PCR技术表明OGR1是ASM细胞中表达的唯一质子感应GPCR。酸诱导的信号（PKB激活除外）和收缩都因OGR1基因敲低而显著下降。

**结论与启示：**这些研究结果表明OGR1是ASM细胞中有生理学意义的GPCR，在细胞外pH值小幅降低时能介导多种信号和收缩作用。因此ASM的OGR1可能与哮喘病理有关，或许不失为阻塞性肺疾病的一个治疗靶点。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01807.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01807.x>

**Phospho-ibuprofen (MDC-917) incorporated in nanocarriers: anti-cancer activity *in vitro* and *in vivo*****结合在纳米载体中的磷酸化布洛芬(MDC-917)：  
体外和体内抗癌活性**

T Nie<sup>1</sup>, CC Wong<sup>1</sup>, N Alston<sup>1</sup>, P Aro<sup>1</sup>, PP Constantinides<sup>2</sup> and B Rigas<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Division of Cancer Prevention, Department of Medicine, Stony Brook University, Stony Brook, NY, USA, and <sup>2</sup>Medicon Pharmaceuticals, Inc., Stony Brook, NY, USA

**背景和目的：**磷酸化布洛芬(P-I；MDC-917)能抑制小鼠结肠癌的增长。在此，我们对应用纳米载体改善其药代动力学特性(PKs)和抗肿瘤效果的策略进行了考查。

**实验方法：**在人结肠腺癌细胞培养中，确定包封于脂质体和胶束的P-I的细胞摄取和细胞毒性，及其体外代谢稳定性。通过小鼠PK研究及裸鼠结肠癌异种移植物模型，进一步评价脂质体P-I的功能。

**关键结果：**脂质体P-I和胶束P-I显示结肠癌细胞的细胞摄取显著增强。脂质体P-I也显示有体外细胞毒性的增强。在有纯化酯酶的条件下，游离P-I可以被快速代谢为布洛芬。相反，脂质体P-I——及较小程度上的胶束P-I——对酯酶介导的水解作用有抗性。在小鼠中，脂质体P-I可在一定程度上保护P-I不受循环中的水解影响；与游离P-I相比，能提高完整P-I的生物分布及其代谢产物。脂质体P-I在抑制小鼠的人结肠癌异种移植物生长时效果更强，这可能与其优于游离P-I的PK特性有关。

**结论与启示：**脂质体包封的P-I能在一定程度上防止小鼠中的P-I受到酯酶介导的水解，增强P-I的细胞毒性和生物利用度，提高其抑制人结肠癌异种移植物增长的效果。这些结果表明，脂质体是适于转运P-I的纳米载体，脂质体P-I的抗肿瘤潜力值得进一步评估。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01799.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01799.x>

## Subtype selective NMDA receptor antagonists induce recovery of synapses lost following exposure to HIV-1 Tat

### 亚型选择性NMDA受体拮抗剂能诱导HIV-1 Tat暴露后突触丢失的恢复

AH Shin<sup>1</sup>, HJ Kim<sup>2</sup> and SA Thayer<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmacology, University of Minnesota Medical School, Minneapolis, MN, USA, and <sup>2</sup>Department of Physiology, College of Medicine, Dankook University, Cheonan-si, Chungnam, Korea

**背景和目的：**约20%的HIV感染患者会受到神经认知功能障碍的困扰。脑中的HIV-1感染细胞会脱落病毒蛋白类，例如转录反式激活因子(Tat)。Tat能通过NMDA受体激活启动、但由单独的下游信号通路介导的程序诱导细胞死亡和突触丢失。亚基选择性NMDA受体拮抗剂可能差异性调节与突触变化有关的存活率。

**实验方法：**通过测定大鼠培养细胞海马神经元中的碘化丙啶摄取量化Tat诱导的细胞死亡。运用影像学试验测定Tat对突触变化的作用，该试验能量化绿色荧光蛋白融合的支架蛋白突触后致密物质95。

**关键结果：**非竞争性NMDA受体拮抗剂地佐环平(dizocilpine)能抑制Tat诱导的突触丢失，及随后的突触恢复和Tat诱导的细胞死亡，抑制强度相差无几。美金刚(10  $\mu$ M)和艾芬地尔(10  $\mu$ M)可优先抑制含有GluN2B的NMDA受体，它们能防止Tat诱导性细胞死亡，对突触丢失没有作用。令人惊讶的是，在有Tat存在的条件下，美金刚和艾芬地尔能诱导突触恢复。相反，偏爱GluN2A的拮抗剂TCN201能阻止突触丢失和恢复，但对细胞死亡无影响。

**结论与启示：**突触丢失是一种使细胞能对抗兴奋过量输入的保护性机制。因此美金刚和艾芬地尔是潜在的神经保护药物，因为它们能减少突触变化和提高细胞存活率。这些偏爱GluN2B的药物能恢复Tat引起的突触丢失，表明突触的药理学在神经毒性过程中会发生变化。NMDA受体亚型能以不同方式参与神经毒性刺激诱导的适应和细胞死亡。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01805.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01805.x>

**Thiazolidinedione-dependent activation of sphingosine kinase 1 causes an anti-fibrotic effect in renal mesangial cells****噻唑烷二酮类依赖性鞘氨醇激酶1激活在肾系膜细胞中有抗纤维化作用**

A Koch<sup>1</sup>, A Völzke<sup>1</sup>, C Wünsche<sup>1</sup>, D Meyer zu Heringdorf<sup>1</sup>, A Huwiler<sup>2</sup> and J Pfeilschifter<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pharmazentrum frankfurt/ZAFES, Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt am Main, Germany, and <sup>2</sup>Institute of Pharmacology, University of Bern, Bern, Switzerland

**背景和目的：**众所周知，PPAR $\gamma$ 激动剂（噻唑烷二酮类；TZDs）在肾脏中能发挥抗纤维化的作用。另外，我们此前有研究表明，鞘氨醇激酶1(SK-1)和细胞内1-磷酸鞘氨醇(S1P)通过减少结缔组织生长因子(CTGF)的表达而在纤维化过程中有保护作用。

**实验方法：**我们在本研究中考查了TZDs对系膜细胞中细胞内鞘氨醇水平和SK-1转录调节的作用，以评价TZDs抗纤维化的潜在新作用。

**关键结果：**受曲格列酮和罗格列酮这两种TZDs的刺激，大鼠系膜细胞中的S1P水平上升。同时，TZDs对SK-1表达的直接作用导致SK-1活性增强。GW-9662 (PPAR $\gamma$ 拮抗剂)能抑制TZDs对SK-1 mRNA水平和活性水平及对细胞内S1P浓度的刺激作用。此外，TZDs对SK-1的上调与较少量的促纤维化CTGF功能性偶合。以SKI II抑制SK-1后几乎能以剂量依赖性方式完全消除这个作用。而且，与曲格列酮和罗格列酮处理的野生型小鼠相比，TZDs降低SK-1缺陷小鼠(SK-1<sup>-/-</sup>)分离的系膜细胞中和SK-1<sup>-/-</sup>小鼠肾小球中CTGF表达的作用可被完全阻断。

**结论与启示：**这些资料表明，TZD诱导的SK-1上调会导致CTGF的量下降，展示了这类药物抗纤维化作用的新异之处。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01824.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01824.x>

# Prostanoid EP<sub>1</sub> receptors mediate up-regulation of the orphan nuclear receptor Nurr1 by cAMP-independent activation of protein kinase A, CREB and NF-κB

## 前列腺素类EP<sub>1</sub>受体可通过cAMP非依赖性蛋白激酶A、CREB和NF-κB激活而介导孤儿核受体Nurr1的上调

R Ji<sup>1</sup>, CM Sanchez<sup>1</sup>, CL Chou<sup>1</sup>, XB Chen<sup>1</sup>, DF Woodward<sup>2</sup> and JW Regan<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmacology & Toxicology, College of Pharmacy, The University of Arizona, Tucson, AZ, USA, and

<sup>2</sup>Department of Biological Sciences, Allergan, Inc. Irvine, CA, USA

**背景和目的：**对G蛋白偶联前列腺素类EP<sub>1</sub>受体的前列腺素E<sub>2</sub>(PGE<sub>2</sub>)刺激被发现能上调Nur相关因子1（Nurr1，也被称作NR4A2）的表达——这是核受体NR4A亚家族中的一个转录因子。本研究描述了这种上调作用的分子机制。

**实验方法：**通过免疫印迹分析法、聚合酶链式反应和报告基因分析法，检测稳定表达重组EP<sub>1</sub>受体的人胚肾细胞(HEK)和表达内源性EP<sub>1</sub>受体的SH-SY5Y神经母细胞瘤细胞中的Nurr1表达。运用信号通路抑制剂，检测Rho、PKA、cAMP反应元件结合蛋白(CREB)和NF-κB对PGE<sub>2</sub>刺激Nurr1上调时发挥的作用。此外还通过免疫印迹分析和报告基因分析检测CREB和NF-κB信号。

**关键结果：**应用Rho、PKA、NF-κB和CREB的抑制剂后，可以阻断EP<sub>1</sub>受体介导的Nurr1上调；但是PGE<sub>2</sub>未显著刺激细胞内的cAMP形成。PGE<sub>2</sub>对EP<sub>1</sub>受体的刺激作用诱导了CREB和NF-κB的磷酸化和激活，该作用可被PKA抑制而阻断。

**结论与启示：**PGE<sub>2</sub>对人EP<sub>1</sub>受体的刺激作用能通过一个与Rho、PKA、CREB和NF-κB信号通路连续激活有关的机制上调Nurr1的表达。EP<sub>1</sub>受体与肿瘤形成相关，Nurr1的上调可能是PGE<sub>2</sub>抗细胞凋亡作用的基础。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01817.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01817.x>

**Activation of NK<sub>1</sub> receptors in the locus coeruleus induces analgesia through noradrenergic-mediated descending inhibition in a rat model of neuropathic pain**

**激活蓝斑内的NK<sub>1</sub>受体能通过去甲肾上腺素能介导的下行抑制  
在大鼠神经痛模型中诱导镇痛作用**

Y Muto<sup>1</sup>, A Sakai<sup>2</sup>, A Sakamoto<sup>1</sup> and H Suzuki<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Anesthesiology, Nippon Medical School, Tokyo, Japan, and <sup>2</sup>Department of Pharmacology, Nippon Medical School, Tokyo, Japan

**背景和目的：**蓝斑(LC)是去甲肾上腺素能向背侧脊髓的主要投射源，因此在伤害信息调节中有重要作用。LC能接受来自其他区域含有P物质(SP)的纤维的信息，并能表达SP的功能受体，即NK<sub>1</sub>速激肽受体。我们在本研究中考查了LC中的SP在神经痛中的作用。

**实验方法：**对大鼠实施左侧坐骨神经慢性压迫损伤(CCI)诱导神经痛。神经痛形成后，将SP注入LC中，评估疼痛抵抗行为。通过鞘内注射 $\alpha_2$ -肾上腺素受体拮抗剂育亨宾，观察去甲肾上腺素能下行抑制在SP诱导镇痛中的参与作用。以免疫组化方法检测LC中的NK<sub>1</sub>受体表达。

**关键结果：**在CCI大鼠中，机械性痛觉超敏被注入LC中的SP减轻。这些作用可被前期注入LC中的NK<sub>1</sub>受体拮抗剂WIN 51708或鞘内注射的育亨宾消除。完整大鼠中所有LC内的去甲肾上腺素能神经元中都观察到有NK<sub>1</sub>受体样免疫反应性，CCI之后保持不变。

**结论与启示：**LC中的SP能通过NK<sub>1</sub>受体激活对神经痛产生镇痛作用，促进脊髓中的去甲肾上腺素能传递。因此，操纵LC中的SP/NK<sub>1</sub>受体信号通路可能是有效治疗神经痛的一个潜在策略。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01820.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01820.x>

# Topical application of disodium isostearyl 2-O-L-ascorbyl phosphate, an amphiphilic ascorbic acid derivative, reduces neuropathic hyperalgesia in rats

## 大鼠局部应用异硬脂醇二钠2-O-L-抗坏血酸磷酸脂 (一种两性抗坏血酸衍生物)能减轻神经病理性痛觉过敏

Kazumasa Okubo<sup>1</sup>, Hiroki Nakanishi<sup>1</sup>, Maho Matsunami<sup>1</sup>, Hiroharu Shibayama<sup>2,3</sup> and Atsufumi Kawabata<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Division of Pharmacology and Pathophysiology, Kinki University School of Pharmacy, Higashi-Osaka, Japan, <sup>2</sup>Department of Food and Cosmetic Science, Faculty of Bioindustry, Tokyo University of Agriculture, Abashiri, Hokkaido, Japan, and <sup>3</sup>HBC Science Research Center Co., Ltd, Osaka, Japan

**背景和目的：** $H_2S$ 靶向的 $Ca_v3.2$  T型钙通道与大鼠神经病理性痛觉过敏相关，而抗坏血酸能抑制 $Ca_v3.2$ 通道。因此，我们评估了脚掌内(i.pl)注射抗坏血酸或局部应用皮肤渗透性抗坏血酸盐衍生物——异硬脂醇二钠2-O-L-抗坏血酸磷酸脂(DI-VCP)一对 $H_2S$ 供体NaHS诱导的痛觉过敏的作用，和对神经病理性痛觉过敏的作用。

**实验方法：**在大鼠脚掌内注射NaHS，诱导机械性痛觉过敏；以L5脊神经切开术(L5SNC)或紫杉酚(一种抗癌药)重复给药，诱导神经性痛觉过敏。通过比色法确定皮肤内抗坏血酸水平。

**关键结果：**NaHS诱导的 $Ca_v3.2$ 通道依赖性痛觉过敏被联合应用的抗坏血酸抑制。局部应用DI-VCP(而非抗坏血酸)能预防NaHS引起的痛觉过敏，也能提高皮肤中的抗坏血酸水平。L5SNC或紫杉酚诱导的神经性痛觉过敏可被脚掌内注射NNC 55-0396(一种选择性T型钙通道阻断剂)、抗坏血酸或DI-VCP及局部应用的DI-VCP逆转，但不能被局部应用的抗坏血酸逆转。紫杉酚给药大鼠脚掌内应用抗坏血酸和局部应用DI-VCP的特点是，其作用比它们在L5SNC大鼠中的作用起效更快，效果也更强。经紫杉酚(而不是L5SNC)处理后，后脚皮肤中的抗坏血酸水平显著下降，该作用可被局部应用的DI-VCP逆转。

**结论与启示：**众所周知能抑制 $Ca_v3.2$ 通道的抗坏血酸能够抑制神经性痛觉过敏。局部应用DI-VCP软膏可能对神经痛的治疗有良好作用。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01835.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01835.x>

## Access of inhibitory neurosteroids to the NMDA receptor

# 抑制性神经甾体类进入NMDA受体的途径

Jirina Borovska<sup>1</sup>, Vojtech Vyklicky<sup>1</sup>, Eva Stastna<sup>2</sup>, Vojtech Kapras<sup>2</sup>, Barbora Slavikova<sup>2</sup>, Martin Horak<sup>1</sup>, Hana Chodounská<sup>2,3</sup> and Ladislav Vyklicky Jr<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Institute of Physiology, Academy of Sciences of the Czech Republic, v.v.i., Prague, Czech Republic*, <sup>2</sup>*Institute of Organic Chemistry and Biochemistry, Academy of Sciences of the Czech Republic, v.v.i., Prague, Czech Republic*, and <sup>3</sup>*Centre of the Region Hana for Biotechnological and Agricultural Research, Palacky University, Olomouc, Czech Republic*

**背景和目的：**NMDA受体是与兴奋性神经传递、突触可塑性和兴奋性毒性细胞死亡有关的谷氨酸能离子型受体。许多变构调节因子可能对这些受体带来正面或负面影响，造成一些行为后果。20-氧代-5 $\beta$ -孕烷-3 $\alpha$ -基硫酸盐（孕烯醇酮硫酸盐；PA-6）是一种能抑制NMDA受体的内源性神经甾体类，它具有神经保护作用。我们在本研究中检验了这样一个猜想：PA-6与质膜的相互作用对其在NMDA受体上的抑制作用十分关键。

**实验方法：**对表达GluN1/GluN2B受体的异源性HEK293细胞和大鼠海马神经元培养进行电生理学记录和实施活细胞显微术。

**关键结果：**实验显示甾体类抑制的动力学较缓慢，不是水溶液中药物-受体相互作用的典型特征。此外， $\beta$ -环糊精和 $\gamma$ -环糊精能加速甾体类抑制的恢复。为PA-6的新型合成性C3类似物评估的IC<sub>50</sub>值存在30多倍的差异性，与PA-6类似物的亲油性正相关。最后，PA-6的C3类似物诱导的抑制作用起效也从用药依赖性向用药非依赖性变化。PA-6荧光类似物细胞染色的起效和失效也比NMDA受体介导的甾体类诱导性电流反应抑制的起效和失效速度更慢。

**结论与启示：**我们认为，质膜中的甾体类积聚是其进入NMDA受体上的结合位点的途径。因此我们的研究结果为以药理学方式靶向受体的跨膜区域提供了一个可能的结构性框架。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01816.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01816.x>

# The natural polyamines spermidine and spermine prevent bone loss through preferential disruption of osteoclastic activation in ovariectomized mice

## 天然多胺类亚精胺和精胺能通过优先破坏卵巢切除小鼠中的破骨细胞激活而防止骨质丢失

Tomomi Yamamoto, Eiichi Hinoi, Hiroyuki Fujita, Takashi Iezaki, Yoshifumi Takahata, Misa Takamori and Yukio Yoneda

*Laboratory of Molecular Pharmacology, Division of Pharmaceutical Sciences, Kanazawa University Graduate School of Natural Science and Technology, Kanazawa, Ishikawa, Japan*

**背景和目的：**虽然天然多胺类对真核细胞中的各种细胞事件不可或缺，但是迄今为止人们仍极少注意其在骨骼再造中的生理学和病理学意义。在本研究中，我们在体外和体内实验中评估了多种天然多胺类对骨骼功能性和完整性的药理学作用特征。

**实验方法：**将小鼠卵巢切除(OVX)，随后补充应用亚精胺或者精胺，通过体内组织形态分析测定骨容积和骨形成与再吸收。在有或无亚精胺和精胺的条件下以NF- $\kappa$ B配体(RANKL)的受体激动剂培养破骨细胞前体细胞，通过耐酒石酸酸性磷酸酶(TRAP)染色测定细胞成熟度，通过3-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2,5-二苯基-2H-四唑溴化物减少体外确定细胞活力。

**关键结果：**亚精胺或精胺通过饮用水给药28天后，能显著阻止破骨细胞表面/骨表面的比例升高和小鼠OVX手术后的骨容积下降。亚精胺或精胺能以浓度依赖方式显著抑制RANKL培养的破骨细胞中多核TRAP阳性细胞的数量增加，而不影响细胞成活率。

**结论与启示：**天然多胺类——亚精胺和精胺——能通过干扰破骨细胞的分化和成熟而不是影响成骨细胞的方式，防止OVX诱导的骨质丢失。补充应用这些多胺类可能有助于预防和治疗代谢性骨病，例如绝经后的骨质疏松症。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01856.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01856.x>

# A prolyl oligopeptidase inhibitor, KYP-2047, reduces $\alpha$ -synuclein protein levels and aggregates in cellular and animal models of Parkinson's disease

## 脯氨酰寡肽酶抑制剂KYP-2047能减少帕金森病细胞和动物模型中的 $\alpha$ -突触核蛋白水平和聚集体

TT Myöhänen<sup>1,2</sup>, MJ Hannula<sup>1</sup>, R Van Elzen<sup>2</sup>, M Gerard<sup>3</sup>, P Van Der Veken<sup>4</sup>, JA García-Horsman<sup>1</sup>, V Baekelandt<sup>5</sup>, PT Männistö<sup>1</sup> and AM Lambeir<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Division of Pharmacology and Toxicology, University of Helsinki, Finland, <sup>2</sup>Laboratory of Medical Biochemistry, University of Antwerp, Wilrijk (Antwerp), Belgium, <sup>3</sup>Laboratory of Biochemistry, Katholieke Universiteit Leuven-Kortrijk, Belgium, <sup>4</sup>Laboratory of Medicinal Chemistry, University of Antwerp, Wilrijk (Antwerp), Belgium, and <sup>5</sup>Laboratory for Neurobiology and Gene Therapy, Division of Molecular Medicine, Katholieke Universiteit Leuven, Leuven, Belgium

**背景和目的：** $\alpha$ -突触核蛋白( $\alpha$ -synuclein)的聚集与帕金森病的病理学相关，脯氨酰寡肽酶(PREP)能体外加速 $\alpha$ -突触核蛋白的聚集。本研究旨在考查PREP抑制剂——KYP-2047——对过表达野生型或A30P/A53T突变型人 $\alpha$ -突触核蛋白的细胞系或两种A30P  $\alpha$ -突触核蛋白转基因小鼠品系的脑内 $\alpha$ -突触核蛋白聚集的作用。

**实验方法：**对细胞进行氧化应激暴露，应激中或应激后培养于PREP抑制剂。对野生型或转基因小鼠以KYP-2047处理5天（每天 $2 \times 3$  mg/kg）。除免疫组化和thioflavin S染色法外，还通过Western blot技术测定可溶性和不可溶性 $\alpha$ -突触核蛋白的水平。运用PCR技术量化 $\alpha$ -突触核蛋白的mRNA水平。此外还研究了PREP和 $\alpha$ -突触核蛋白的共定位和KYP-2047对细胞活力的作用。

**关键结果：**氧化应激在细胞系中诱导了强大的 $\alpha$ -突触核蛋白聚集，低浓度的KYP-2047能显著减少有 $\alpha$ -突触核蛋白包涵体的细胞数量，并能消除 $\alpha$ -突触核蛋白和PREP的共定位。KYP-2047能显著减少聚集的 $\alpha$ -突触核蛋白量，对细胞活力有益。在转基因小鼠中，利用PREP抑制剂处理5天后能减少脑中的 $\alpha$ -突触核蛋白免疫反应性和可溶性 $\alpha$ -突触核蛋白的总量。

**结论与启示：**这些结果表明，PREP对脑中 $\alpha$ -突触核蛋白的积聚和聚集有作用，KYP-2047似乎能有效防止这些过程。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01846.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01846.x>

## Triptolide increases transcript and protein levels of survival motor neurons in human SMA fibroblasts and improves survival in SMA-like mice

## 雷公藤甲素能提高人类脊髓性肌萎缩症成纤维细胞中的运动神经元生存蛋白转录和蛋白水平及提高脊髓性肌萎缩症样小鼠的存活率

Ya-Yun Hsu<sup>1</sup>, Yuh-Jyh Jong<sup>1,4</sup>, Hsin-Hung Tsai<sup>1</sup>, Yu-Ting Tseng<sup>2</sup>, Li-Mei An<sup>3</sup> and Yi-Ching Lo<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Graduate Institute of Medicine, Kaohsiung Medical University, Kaohsiung, Taiwan, <sup>2</sup>Graduate Institute of Natural Products, Kaohsiung Medical University, Kaohsiung, Taiwan, <sup>3</sup>Department of Pharmacology, Kaohsiung Medical University, Kaohsiung, Taiwan, and <sup>4</sup>Departments of Pediatrics and Clinical Laboratory, Kaohsiung Medical University Hospital, Kaohsiung Medical University, Kaohsiung, Taiwan

**背景和目的：**脊髓性肌萎缩症(SMA)是一种进行性神经肌肉病。由于疾病的严重性与运动神经元生存(SMN)蛋白的数量相关，因此从SMN2基因上调功能性SMN蛋白水平被认为是一个主要的SMA药物发现策略。本研究考查了一种从雷公藤(*Tripterygium wilfordii* Hook. F.)中提纯的双萜三环氧化物——雷公藤甲素——对提高SMN蛋白水平的作用。

**实验方法：**利用运动神经元细胞系NSC34和SMA患者的皮肤成纤维细胞，通过基于细胞的试验确定雷公藤甲素对SMA蛋白生成的作用和机制。给野生型(*Smn*<sup>+/+</sup>*SMN2*<sup>-/-</sup>，C57BL/6)和SMA样(*Smn*<sup>-/-</sup>*SMN2*)小鼠注射雷公藤甲素(0.01或0.1毫克/千克/天，腹腔内注射)，测定其成活率及神经元和肌肉组织中的SMN蛋白变化水平。

**关键结果：**在NSC34细胞和人SMA成纤维细胞中，pM级浓度的雷公藤甲素能显著提高SMN的蛋白表达和SMN复合物成分(Gemin2和Gemin3)。在人SMA成纤维细胞中，雷公藤甲素能提高含有SMN的nuclear gems和全长转录本(*FL-SMN2*)与外显子7(exon 7)缺失的*SMN2*转录本(*SMN2D7*)的比率。此外，在SMA样小鼠中，雷公藤甲素能显著提高脑、脊髓和腓肠肌中的SMN蛋白水平。雷公藤甲素处理还能提高SMA样小鼠的成活率，减少其体重减轻幅度。

**结论与启示：**雷公藤甲素通过促进*SMN2*基因激活、外显子7包涵和提高nuclear gems，能增强SMN蛋白生成，并能提高SMA小鼠的成活率，这表明，雷公藤甲素可能是SMA治疗的潜在候选药。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01829.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01829.x>

# Inflammatory muscle pain is dependent on the activation of kinin B<sub>1</sub> and B<sub>2</sub> receptors and intracellular kinase pathways

## 炎症性肌肉痛依赖于激肽B<sub>1</sub>、B<sub>2</sub>受体和细胞内激酶通路的激活

FC Meotti, R Campos, KABS da Silva, AF Paszcuk, R Costa and JB Calixto

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

**背景和目的：**激肽(kinin)B<sub>1</sub>和B<sub>2</sub>受体与疼痛传递相关，但是它们在剧烈运动或者炎症诱导的肌肉痛中所起的作用互不相同。我们在本文中分别研究了这两种受体在炎症诱导性组织损伤相关肌肉痛的发展和维持中的作用，及细胞内通路在其中的参与情况。

**实验方法：**给小鼠分别应用B<sub>1</sub>或B<sub>2</sub>受体选择性拮抗剂，以5%的福尔马林注入小鼠腓肠肌，然后利用Randall-Selitto痛觉测试仪测定机械性痛觉过敏。运用实时PCR和免疫组化技术监测激肽受体和细胞因子的表达及细胞内激酶的激活。

**关键结果：**肌肉注射福尔马林诱导了B<sub>1</sub>和B<sub>2</sub>受体的过表达。这种过表达与福尔马林诱导的机械性痛觉过敏相关，因为应用B<sub>1</sub>受体拮抗剂(*des*-Arg<sup>9</sup>[Leu<sup>8</sup>]-BK, DALBK, 和SSR240612)或B<sub>2</sub>受体拮抗剂(HOE 140和FR173657)能预防痛觉过敏。福尔马林能提高髓过氧物酶的活性，上调腓肠肌中的TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 和IL-6。髓过氧化物酶活性和TNF- $\alpha$ 的mRNA表达可被DALBK或者HOE 140抑制，但IL-6只能被HOE 140抑制。肌肉注射福尔马林诱导的痛觉过敏有细胞内MAPKs p38、JNK和PKC激活依赖性。

**结论与启示：**炎症性肌肉痛涉及一连串依赖于PKC、p38和JNK激活的事件，与及B<sub>1</sub>和B<sub>2</sub>激肽受体上调相关的IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 和IL-6合成。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01830.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01830.x>

# Adenosine-5'-triphosphate up-regulates proliferation of human cardiac fibroblasts

## 腺苷-5'-三磷酸盐能上调人心肌成纤维细胞的增殖

Jing-Bo Chen<sup>1</sup>, Wen-Juan Liu<sup>1</sup>, Hui Che<sup>1</sup>, Jie Liu<sup>2</sup>, Hai-Ying Sun<sup>1</sup> and Gui-Rong Li<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Department of Medicine, Li Ka Shing Faculty of Medicine, The University of Hong Kong, Pokfulam, Hong Kong, China,

<sup>2</sup>Department of Pathophysiology, Medical School of Shenzhen University, Shenzhen, China, and <sup>3</sup>Department of Physiology, Li Ka Shing Faculty of Medicine, The University of Hong Kong, Pokfulam, Hong Kong, China

**背景和目的：**三磷酸腺苷(ATP)是一种能调节生物活性包括升高和降低各类细胞增殖的强效信号分子。本研究旨在了解ATP是如何调节人心肌成纤维细胞增殖的。

**实验方法：**运用逆转录 (RT)-PCR技术、Western blot分析、细胞增殖和迁移试验，研究ATP对人成年心室成纤维细胞的作用。

**关键结果：**ATP能以浓度依赖性方式提高细胞增殖。同样，P2X受体激动剂 $\alpha,\beta$ -亚甲基ATP和P2Y受体激动剂ATP- $\gamma$ S也能上调细胞增殖。P2受体拮抗剂苏拉明(suramin)和活性蓝-2能预防ATP诱导的细胞增殖增加，RT-PCR和Western blot分析表明，心肌成纤维细胞中有丰富的P2X<sub>4/7</sub>和P2Y<sub>2</sub>的mRNAs。ATP能升高磷酸化PKB(Akt)和ERK1/2的水平，该作用可被苏拉明、活性蓝-2、PI3激酶抑制剂渥曼青霉素、PKB抑制剂API-2和MAPK抑制剂PD98059等拮抗。这些激酶抑制剂也能防止ATP诱导的细胞增殖增加。除此之外，ATP还能通过提高周期素D1和周期素E的蛋白表达加强细胞从G0/G1期到S期的过渡。通过靶向相应受体的siRNA使P2X<sub>4/7</sub>和P2Y<sub>2</sub>受体沉默能减少ATP刺激的心肌成纤维细胞增殖和迁移。

**结论与启示：**ATP通过促进细胞周期进程可激活P2X<sub>4/7</sub>和P2Y<sub>2</sub>受体，上调人心肌成纤维细胞的增殖。ATP也能增强这些细胞的迁移。ATP的这些作用可能对受损心脏的心肌重构有参与作用。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01831.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01831.x>

**Caffeic acid phenethyl ester protects nigral dopaminergic neurons via dual mechanisms involving haem oxygenase-1 and brain-derived neurotrophic factor****咖啡酸苯乙酯能通过与血红素加氧酶-1和脑源性神经营养因子有关的二重机制保护黑质中的多巴胺能神经元**

Y Kurauchi<sup>1</sup>, A Hisatsune<sup>1</sup>, Y Isohama<sup>1</sup>, S Mishima<sup>2</sup> and H Katsuki<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Chemico-Pharmacological Sciences, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University, Kumamoto, Japan, and <sup>2</sup>Department of Food and Nutritional Sciences, Graduate School of Bioscience and Biotechnology, Chubu University, Kasugai, Japan

**背景和目的：**咖啡酸苯乙酯(CAPE)是蜜蜂蜂胶中的一种成分，能诱导血红素加氧酶-1(HO-1)的表达。由于研究已经表明HO-1诱导能保护黑质中的多巴胺能神经元，因此我们通过多巴胺能神经退变实验模型检测了CAPE的作用。

**实验方法：**利用黑质内注射LPS和纹状体内注射6-羟基多巴胺诱导的一个小鼠多巴胺能神经退变模型，在器官型中脑片培养中和在体外研究CAPE的神经保护作用。

**关键结果：**CAPE能保护切片培养中的多巴胺能神经元免受IFN- $\gamma$ /LPS诱导的损伤。CAPE的该作用可被HO-1抑制剂锌原卟啉IX(zinc protoporphyrin IX)及被脑源性神经营养因子(BDNF)的中和抗体抑制。p38 MAPK抑制剂SB203580能防止NF-E2相关因子2激活，减少HO-1和BDNF的表达增幅，阻断CAPE的保护作用。在注射LPS的小鼠模型中，每天腹腔内注射CAPE能保护多巴胺能神经元，上调HO-1和BDNF，减少激活小胶质细胞/巨噬细胞的增多。CAPE对LPS诱导损伤的神经保护作用可被锌原卟啉IX或抗BDNF的抗体预防。6-羟基多巴胺偏侧帕金森病小鼠中，CAPE也能保护多巴胺能神经元，及减少甲基安非他明诱导的旋转行为。

**结论与启示：**CAPE是一种新型的神经保护性药物，其作用由HO-1和BDNF介导。这些发现可能为开发神经退行性疾病治疗中的神经保护药物提供全新的线索。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01833.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01833.x>

# Inhibition of high glucose-induced inflammatory response and macrophage infiltration by a novel curcumin derivative prevents renal injury in diabetic rats

## 以新型姜黄素衍生物抑制高糖诱导的炎症反应和巨噬细胞浸润 能防止糖尿病大鼠发生肾损伤

Yong Pan<sup>1,2</sup>, Yi Wang<sup>1</sup>, Lu Cai<sup>1,2,3</sup>, Yuepiao Cai<sup>1</sup>, Jie Hu<sup>1</sup>, Congcong Yu<sup>1</sup>, Jianling Li<sup>1</sup>,  
Zhiguo Feng<sup>1</sup>, Shulin Yang<sup>4</sup>, Xiaokun Li<sup>1,2</sup> and Guang Liang<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>*Bioorganic and Medicinal Chemistry Research Center, School of Pharmaceutical Science, Wenzhou Medical College, Wenzhou, China*, <sup>2</sup>*Chinese-American Research Institute for Diabetic Complications, Wenzhou Medical College, Zhejiang, China*, <sup>3</sup>*Department of Pediatrics, University of Louisville, Louisville, Kentucky, USA*, and <sup>4</sup>*College of Chemistry, Nanjing University of Science and Technology, Nanjing, China*

**背景和目的：**许多疾病——包括糖尿病并发症——的形成和/或病程进展中都涉及炎症。对抗炎新药进行研究，将为糖尿病肾病的预防找到新的方法。我们此前发表的对合成性姜黄素类似物的生物筛查法表明C66是一种对巨噬细胞中LPS激发有抗炎作用的新型化合物。我们在本研究中提出了一个假设：C66可体外和体内影响高糖(HG)诱导糖尿病大鼠的炎症特性，从而可通过其抗炎作用防止肾损伤。

**实验方法：**对取自C57BL/6小鼠的初代腹腔巨噬细胞(MPM)，在有或没有C66应用的条件下，以HG进行处理。利用链脲佐菌素对Sprague-Dawley大鼠诱导糖尿病。每天应用C66 (0.2、1.0或5.0 mg/kg)，连用6周，然后评估其对血浆TNF- $\alpha$ 水平和肾脏中炎症基因表达的作用。

**关键结果：**C66预处理MPMs后能减少HG刺激的TNF- $\alpha$ 和NO生成，抑制HG诱导的IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-12、COX-2和iNOS的mRNA转录及JNK/NF- $\kappa$ B信号的激活。在体内，C66能抑制血浆TNF- $\alpha$ 水平和肾脏炎症基因表达水平的上升，改善组织学异常和糖尿病肾的纤维化，但是对这些糖尿病大鼠的高血糖症无影响。

**结论与启示：**C66的抗炎作用通过抑制HG诱导的JNK/NF- $\kappa$ B通路激活而不是通过降低糖尿病大鼠的血糖介导的。该新化合物是潜在的抗炎药，很可能有利于糖尿病肾病的预防。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01854.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01854.x>

**Loss of multidrug and toxin extrusion 1 (MATE1) is associated with metformin-induced lactic acidosis****多药和毒性化合物外排家族转运蛋白1缺失与二甲双胍诱导的乳酸性酸中毒相关**

K Toyama<sup>1</sup>, A Yonezawa<sup>1</sup>, S Masuda<sup>1</sup>, R Osawa<sup>1</sup>, M Hosokawa<sup>2</sup>, S Fujimoto<sup>2</sup>, N Inagaki<sup>2</sup>, K Inui<sup>1,3</sup> and T Katsura<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmacy, Kyoto University Hospital, Faculty of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan, <sup>2</sup>Department of Diabetes and Clinical Nutrition, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan, and <sup>3</sup>Kyoto Pharmaceutical University, Kyoto, Japan

**背景和目的：**乳酸性酸中毒是二甲双胍的一个致死性不良反应，但是其风险因子仍不确定。多药和毒性化合物外排家族转运蛋白1(MATE1)表达于肾和肝的管腔膜。研究表明MATE1负责二甲双胍的肾小管和胆汁分泌。因此有人猜想，一些导致MATE基因功能异常的基因多态性可导致乳酸性酸中毒。本研究的目的是阐明MATE基因功能不良与二甲双胍诱导的乳酸性酸中毒之间的相关性。

**实验方法：**经饮用水给*Mate1*基因敲除(−/−)、杂合子(+/−)和野生型(+/+)小鼠连续应用3 mg/mL的二甲双胍，评估血乳酸浓度、pH和重碳酸根离子(HCO<sub>3</sub><sup>−</sup>)水平。为测定二甲双胍的组织积聚，给小鼠口服400 mg/kg的二甲双胍。另外，取得糖尿病患者接受二甲双胍后的血乳酸浓度数据。

**关键结果：**经饮用水服用二甲双胍的7天之后，*Mate1*<sup>−/−</sup>小鼠中观察到显著升高的血乳酸水平和降低的pH和HCO<sub>3</sub><sup>−</sup>水平，但*Mate1*<sup>+/−</sup>小鼠中未观察到该结果。携带杂合子MATE基因变体(MATE1-L125F, MATE1-G64D, MATE2-K-G211V)的患者血乳酸水平未受影响。应用二甲双胍(400 mg/kg；口服)60分钟后，*Mate1*<sup>−/−</sup>小鼠的二甲双胍肝内浓度显著高于*Mate1*<sup>+/+</sup>小鼠。

**结论与启示：**MATE1功能不良会导致肝内二甲双胍浓度显著升高从而引发乳酸性酸中毒，这表明纯合子MATE1基因变体可能是二甲双胍诱导乳酸性酸中毒的风险因子之一。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01853.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01853.x>