

针刺足三里穴对冷应激性胃溃疡大鼠下丘脑与肾上腺SP和POMC表达的影响

孙锦平, 王路宁, 柳国芳, 尹岭

■背景资料

应激性溃疡(SU)是指患者遭受各类重伤或重病以及其他应激情况下,出现胃、十二指肠黏膜的急性病变,主要表现为胃、十二指肠黏膜的糜烂、浅溃疡、渗血等。在应激性溃疡的发病机制中,除有消化道局部胃黏膜的保护屏障作用减弱,还有机体的整体因素参与,其中最重要的是机体的神经内分泌功能失调。P物质(SP)和POMC不论在中枢还是在外周的靶器官都参与了应激性溃疡的形成。但目前对于二者在中枢与周围的作用并不明确。

孙锦平, 王路宁, 柳国芳, 青岛大学医学院附属医院急诊神经内科 山东省青岛市 266003

尹岭, 中国人民解放军总医院神经信息中心 北京市 100853
孙锦平, 2004年于中国人民解放军总医院博士, 副主任医师, 主要从事神经内分泌的研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 30171135

作者贡献分布: 本研究的设计由孙锦平与尹岭完成, 实验操作由孙锦平完成; 王路宁、柳国芳参与论文资料查询、整理, 图像处理及数据统计由王路宁与柳国芳完成。

通讯作者: 尹岭, 150086, 北京市复兴路28号, 中国人民解放军总医院神经信息中心. yinling1955@sina.com

电话: 010-66937547

收稿日期: 2008-01-12 修回日期: 2008-04-16

Effect of acupuncture at the acupoint ST 36 on substance P and proopiomelanocortin expression in hypothalamus and adrenal in rats with cold-restraint stress-induced ulcer

Jin-Ping Sun, Lu-Ning Wang, Guo-Fang Liu, Ling Yin

Jin-Ping Sun, Lu-Ning Wang, Guo-Fang Liu, Department of Emergency Neurology, the Affiliated Hospital of Qingdao University Medical College, Qingdao 266003, Shandong Province, China

Ling Yin, Center of Neuroinformatics, General Hospital of Chinese PLA, Beijing 100853, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 30171135

Correspondence to: Dr. Ling Yin, Center of Neuroinformatics, General Hospital of Chinese PLA, 28 Fuxing Road, Beijing 100853, China. yinling1955@sina.com

Received: 2008-01-12 Revised: 2008-04-16

Abstract

AIM: To study the protective effect of acupuncture at the acupoint ST 36 against cold-restraint stress-induced ulcer and the expression of substance P (SP) and proopiomelanocortin (POMC) associated with stress in hypothalamus and adrenal in rats.

METHODS: Twenty-two rats were randomized into 3 groups: normal control group ($n = 6$), stress group ($n = 8$), acupuncture group ($n = 8$). The rats in the acupuncture group received acupuncture at the acupoint ST 36 before cold-restraint stress. Ulcer index and serum cortisol level were

used to evaluate the protective effect of acupuncture at the acupoint ST 36; reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) was used to detect the expression of SP and POMC in hypothalamus and adrenal, and the images were analyzed with semi-quantitative method.

RESULTS: The ulcer index and serum cortisol level in the acupuncture group were significantly lower than those in the stress group (9.75 ± 1.91 vs 26.25 ± 4.40 , $P < 0.01$; 66.83 nmol/L \pm 12.25 nmol/L vs 104.38 nmol/L \pm 8.31 nmol/L, $P < 0.01$). The expression of SP was up-regulated in hypothalamus (1.02 ± 0.42 vs 0.45 ± 0.12 , $P < 0.05$) but down-regulated in adrenal (1.88 ± 0.82 vs 2.93 ± 1.08 , $P < 0.05$) in the acupuncture group as compared with that in the stress group. Acupuncture at the acupoint ST 36 inhibited the stress-induced POMC expression in hypothalamus (0.56 ± 0.14 vs 0.82 ± 0.19 , $P < 0.01$). There was no POMC expression in adrenal in the rats with stress-induced ulcer.

CONCLUSION: Acupuncture at acupoint ST 36 can protect gastric mucosa against cold-restraint stress-induced ulcer by up-regulating SP expression in hypothalamus and down-regulating POMC expression in hypothalamus and SP expression in adrenal.

Key Words: Stress ulcer; Substance P; Proopiomelanocortin; Reverse transcription polymerase chain reaction

Sun JP, Wang LN, Liu GF, Yin L. Effect of acupuncture at the acupoint ST 36 on substance P and proopiomelanocortin expression in hypothalamus and adrenal in rats with cold-restraint stress-induced ulcer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(15): 1602-1606

摘要

目的: 研究针刺足三里穴对冷应激性急性胃溃疡的保护作用, 以及应激大鼠下丘脑和肾上腺SP和POMC mRNA的表达情况。

方法: 大鼠22只随机分成3组: 正常对照组(6

■同行评议者

王邦茂, 教授, 天津医科大学总医院消化内科; 陈其奎, 教授, 中山大学附属第二医院消化内科

只)、单纯应激组(8只)、针刺预防应激组(8只)。针刺预防组先给予针刺足三里穴,再冷应激。胃黏膜溃疡指数和RT-PCR法研究针刺足三里对大鼠的冷应激性溃疡的保护作用和下丘脑、肾上腺的SP、POMC的表达,经图像分析系统照相并进行半定量。

结果:与单纯应激组比较,针刺足三里穴可以明显减少冷应激造成的溃疡指数(9.75 ± 1.91 vs 26.25 ± 4.40 , $P < 0.01$),抑制应激造成的皮质醇分泌增加($66.83 \text{ nmol/L} \pm 12.25 \text{ nmol/L}$ vs $104.38 \text{ nmol/L} \pm 8.31 \text{ nmol/L}$, $P < 0.01$),上调下丘脑的SP的表达(1.02 ± 0.42 vs 0.45 ± 0.12 , $P < 0.05$),下调肾上腺SP的表达(1.88 ± 0.82 vs 2.93 ± 1.08 , $P < 0.05$);下丘脑POMC在应激过程中表达增高,针刺能抑制POMC的表达,针刺预防应激组与单纯应激组相比差异显著(0.56 ± 0.14 vs 0.82 ± 0.19 , $P < 0.01$);肾上腺中无POMC表达,不参与应激过程。

结论:针刺对冷应激溃疡具有保护作用,该种保护作用是通过上调下丘脑SP的表达,下调POMC的病理性表达及抑制肾上腺SP而实现的。

关键词: 应激性溃疡; P物质; 前阿黑皮素原; 逆转录聚合酶链反应

孙锦平, 王路宁, 柳国芳, 尹岭. 针刺足三里穴对冷应激性胃溃疡大鼠下丘脑与肾上腺SP和POMC表达的影响. 世界华人消化杂志 2008; 16(15): 1602-1606

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/1602.asp>

0 引言

应激性溃疡(stress ulcer, SU)是指患者遭受各类重伤或重病以及其他应激情况下,出现胃、十二指肠黏膜的急性病变,主要表现为胃、十二指肠黏膜的糜烂、浅溃疡、渗血等。损伤多局限胃底部黏膜表层,偶尔浸及黏膜下层。临床表现主要为上消化道出血,很少发生穿孔。在应激性溃疡的发病机制中,除有消化道局部胃黏膜的保护屏障作用减弱,还有机体的整体因素参与,其中最重要的是机体的神经内分泌功能失调。目前认为,下丘脑在神经内分泌失调中具有最重要的作用。应激主要是中枢神经递质及神经肽通过植物神经系统及下丘脑-垂体-肾上腺轴影响胃肠,进而引起胃肠黏膜的病理变化,造成溃疡的发生。我们已经在前期报道了一氧化氮合成酶在应激性溃疡中的作用机制及针刺的调节作用^[1]。而中枢神经系统内的前阿黑

皮素原(preproopiomelanocortin, POMC)是 β -内啡肽、促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)、和 α -促黑素细胞激素(α -melanocyte stimulating hormone, α -MSH)等的共同的前体物质。 β -内啡肽属于内源性阿片肽,主要参与机体对痛觉的调制、学习、记忆、生殖内分泌、免疫调节等。他也是机体的主要应激激素之一,主要功能是使机体在不同的应激状态下保持稳态。众多的研究结果也都说明, P物质(substance P, SP)和POMC不论在中枢还是在外周的靶器官都参与了应激性溃疡的形成。但目前对于二者在中枢与周围的作用并不明确,本研究的目的在于揭示二者在应激性溃疡形成过程中的作用方式,继续寻求应激性溃疡的神经内分泌紊乱的基础及针刺对其保护作用的理论依据。

1 材料和方法

1.1 材料 SD δ 大鼠22只(由中国人民解放军总医院实验动物中心提供),体质量 $200 \pm 50 \text{ g}$,动物随机分成正常对照组(6只)、单纯应激组(8只)、针刺预防应激组(8只),共3组。冷应激组只给与冷刺激;针刺预防组先给与针刺足三里穴1 wk,然后给与冷应激;正常对照组不给与任何刺激,与其他两组在相同条件下喂养。SD δ 大鼠禁食24 h,可自由饮水,活动不受限制。实验前1 h禁水。称质量,乙醚轻度麻醉,四肢束缚于特制木板上,待其清醒后,置于 $4 \pm 1^\circ\text{C}$ 冷室内,经过3 h,腺胃部出现点状出血与线状或直径为1-2 mm的表浅性圆形溃疡,即制成冷束缚应激性溃疡模型。

1.2 方法 将大鼠放置于特制的鼠笼内,双后肢充分暴露,根据中国针灸学会实验针灸研究会制定的“动物针灸穴位图谱”选取双侧足三里穴,每日上午9:00-10:00时给予电针刺激,每次30 min,持续1 wk。刺激仪选用WQ1002K型济生多用治疗仪。刺激参数:疏密波,频率2-20 Hz,起始强度为2 V,每刺激10 min强度增加1 V。将三组大鼠处置后立即断头,按大鼠脑解剖图谱取下丘脑和肾上腺,放入液氮冻存。同时取胃黏膜,采用Guth^[2]计算方法计算胃黏膜损伤指数:斑点糜烂计为1分;糜烂长度 $<1 \text{ mm}$ 计为2分;1-2 mm计为3分;2-3 mm计为4分; $>4 \text{ mm}$ 计为5分。

采用TRIzol的一步法提取。RNA的定量及纯度鉴定:取出适量RNA稀释成一定倍数(10倍),应用分光光度计内置的RNA测定程序,根据 A_{260} 的值计算RNA浓度,并根据 A_{260}/A_{280} 比值计算其

■ 相关报道

国内外众多的研究都已表明, SP和POMC不论在外周的靶器官还是在神经中枢内,均参与了应激性溃疡的形成。

■ 创新盘点

本研究从下丘脑-肾上腺-胃黏膜-外周血这一完整的应激过程中研究了SP及POMC的作用。

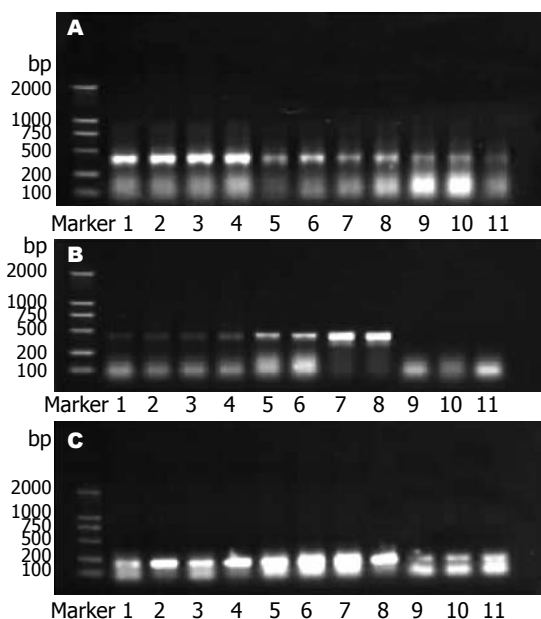


图1 针刺足三里穴对冷应激性胃溃疡大鼠下丘脑与肾上腺SP和POMC表达的影响。A: 下丘脑SP组; B: 肾上腺SP组; C: 肾上腺POMC组; 1-4: 针刺预防应激组; 5-8: 单纯应激组; 9-11: 正常对照组。

纯度, 要求为1.8-2.0。比值低于1.7者弃去。

RT-PCR: 取20 μg 总RNA逆转录合成cDNA, 逆转录体系共40 μL , 包括: Oligo dT1.5 μL , 25 mmol的dNTPs 2 μL , 加DEPC水至26 μL 混匀, PCR仪中加热至65 $^{\circ}\text{C}$ 持续5 min, 然后取出置于冰上, 离心30 s加入5 \times buffer 8 μL , 0.1 mmol DTT 4 μL , 42 $^{\circ}\text{C}$ 5 min后加Superscript II 逆转录酶各2 μL , 42 $^{\circ}\text{C}$ 加热45 min, 75 $^{\circ}\text{C}$ 加热10 min以灭活逆转录酶, -20 $^{\circ}\text{C}$ 保存。PCR反应步骤: 每个反应体系共30 μL , 包括: 10 \times buffer 3 μL , dNTPs (2.5 mmol) 1.8 μL , sense primer(10 mmol/L) 1.2 μL , antisense primer(10 mmol/L) 1.2 μL , cDNA(per) 2 μL , MilliQ H₂O 20.3 μL 。反应体系预变性5 min, 加入Taq酶 0.5 μL , 94 $^{\circ}\text{C}$ 变性30 s, 58 $^{\circ}\text{C}$ 复性30 s, 72 $^{\circ}\text{C}$ 延伸1 min, SP和POMC均为32个循环。大鼠组织中的SP的引物序列为: rSP-sense: 5' \rightarrow CCC GAG CCC TTT GAG CAT<3'; rSP-Antisense: 5' \rightarrow CTG AGG AGG TCA CCA CAT<3'; 扩增片段长度为453 bp; rPOMC-sense: 5' \rightarrow TCA CCA CGG AAA GCA ACC<3', rPOMC-Antisense: 5' \rightarrow TCT TCC TCC GCA CGC CTC TG<3', 扩增片段长度为208 bp; 扩增对照选用 β -actin, 引物序列为5' \rightarrow AAC CCT AAG GCC AAC CTG GAA AAG<3'和5' \rightarrow TCG TGA GGT AGT CTG TCA GGT<3', 扩增片段长度为241 bp。用RT-PCR方法分别扩增POMC、SP及内参 β -actin基因。PCR扩增用20 g/L琼脂糖凝胶电泳,

溴化乙锭染色显示, 用凝胶图像分析系统进行照相。取电泳凝胶的底片, 应用Image-pro-plus图像分析系统分析进行光密度扫描, 以目的基因光密度值与内参照基因光密度值的比值作为该样品中目的基因的相对转录量。最后以目的基因的相对转录量为参数进行统计分析, 对图片进行半定量研究。

放射免疫分析法观察血浆皮质醇含量的测定: 测定大鼠颈动脉血的皮质醇含量, 放免试剂盒由北京北方生物研究所生产。

统计学处理 采用SPSS10.0软件包进行统计分析, 溃疡指数计算采用mean \pm SD表示, 结果应用均数的 t 检验。RT-PCR数据采用ANOVA单因素方差分析。

2 结果

单纯应激组指数计算结果为26.25 \pm 4.40, 针刺预防溃疡组的指数为9.75 \pm 1.91, 正常对照组指数为0。针刺预防溃疡组与单纯应激组相比 $P<0.01$, 统计学差异极显著。

2.1 SP mRNA的表达 下丘脑SP mRNA的表达: 对3组实验结果的半定量分析结果表明: 针刺预防应激组下丘脑SP mRNA表达与 β -actin mRNA的吸光度比值(A比值)为1.02 \pm 0.42; 单纯应激组A比值为0.45 \pm 0.12; 正常对照组A比值为0.38 \pm 0.05; 针刺预防应激组与正常对照组相比, 有统计学差异($P<0.05$); 针刺预防应激组与单纯应激组相比也有统计学差异($P<0.05$); 应激组与正常对照组相比, 无统计学差异($P>0.05$, 图1A)。

肾上腺SP mRNA的表达: 针刺预防应激组A比值为1.88 \pm 0.82; 单纯应激组A比值为2.93 \pm 1.08; 正常对照组的A比值为1.08 \pm 0.44; 其中, 针刺预防应激组与单纯应激组相比, 有统计学差异($P<0.05$); 应激组与正常对照组相比, 有显著统计学差异($P<0.01$); 针刺预防应激组与正常对照组相比无统计学差异($P<0.01$, 图1B)。

2.2 POMC mRNA的表达 下丘脑POMC mRNA的表达: 针刺预防应激组大鼠下丘脑的POMC mRNA A比值为0.56 \pm 0.14; 单纯应激组A比值为0.82 \pm 0.19; 正常对照组A比值为0.40 \pm 0.11; 针刺预防应激组与单纯应激组相比有显著统计学差异($P<0.01$); 单纯应激组与正常对照组相比有极显著差异($P<0.001$); 针刺预防应激组与正常对照组相比无统计学差异($P>0.05$, 图1C)。肾上腺POMC mRNA的表达: 有统计学差异。

2.3 血浆皮质醇含量变化结果(nmol/L) 单纯应激组皮质醇含量为104.38 \pm 8.31; 针刺预防应激组

为 66.83 ± 12.25 ; 正常对照组为 79.1 ± 11.07 . 针刺预防应激组与单纯应激组相比统计学差异显著($P < 0.001$). 针刺预防应激组与正常对照组相比有统计学差异($P < 0.05$); 单纯应激组与正常对照组相比有显著差异($P < 0.001$).

3 讨论

SP作为重要的脑肠肽之一, 在中枢神经系统和胃肠道中均有广泛的分布, 他不仅存在于内分泌和旁分泌细胞, 发挥激素和局部递质作用, 也存在于内源性和外源性神经元, 起到神经递质的作用. SP在周围主要位于免疫功能重要的地方, 如皮肤、胃肠道及呼吸道. SP的生理作用是广泛而多样的, 他不但参与伤害性信息的传递, 而且在外周释放后可使血管扩张, 增加血流量及血管通透性, 使血浆蛋白外渗, 引起神经源性炎症反应, 并与免疫调节及营养防御有密切关系^[3].

SP在消化系统主要是兴奋性肽能神经递质, 可引起下食管括约肌(lower esophageal sphincter, LES)收缩. 有研究表明, 反流性食管炎(reflux esophagitis, RE)患者LES局部组织内的SP明显低于对照组, 提示SP参与了LES运动功能的调节并对LES起到了保护作用^[4]. 水浸束缚应激可引起大鼠胃酸分泌增加, 应激1、2、4 h组壁细胞呈现泌酸活跃状态, 并与胃黏膜损伤程度有明显相关性. 提示胃酸在应激性溃疡的发生发展过程中具有重要意义^[5].

用盐酸刺激胃后, 可以导致大多数肠肌层抑制性运动神经元(使肌肉舒张)的活化, 这些神经元的活化部分是由辣椒素敏感的感觉传入神经纤维介导的^[6]. 有人在研究西曲酸酯治疗胃溃疡的机理时发现, 该药 po 后能刺激感觉传入纤维释放降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)和SP及提高胃黏膜局部血流量. 服药后40-90 min能够提高血浆中SP的浓度, 提示SP参与了胃黏膜的保护机制^[7]. 在研究生长因子 α (transforming growth factor- α , TGF- α)对酒精所致的胃黏膜损害的保护作用发现, 该因子的保护作用亦通过感觉神经的激活和感觉神经肽CGRP的释放实现的, 而另一种感觉神经肽SP则与该种保护作用无关^[8].

高巍 *et al* 研究证明针刺足三里穴通过刺激机体合成和释放SP增多而达到对胃肠道免疫的调节, 从而实现对胃肠道疾病及功能的调整作用, 并通过淋巴系统从另一方面达到对全身免疫系统的正向调节作用^[9].

我们的研究结果显示: 在冷束缚应激过程中, 下丘脑的SP表达并没有明显增强, 与正常对照组见的比较未见统计学差异. 而针刺足三里穴却明显增加了下丘脑SP的表达, 说明SP在下丘脑不参与应激性溃疡这一病理过程, 而是参与了针刺反应, 这可能是针刺足三里穴能够提高机体免疫力的又一个佐证.

肾上腺的神经支配来自胸8-11的交感节前纤维, 经内脏大、小神经抵达肾上腺, 肾上腺接受广泛的非经典递质: NO、NPY、CGRP、SP神经支配, 表明肾上腺的神经支配, 尤其是肽能神经支配十分丰富. 我们的实验也证明了肾上腺确实接受SP的支配. 且SP参与了应激性溃疡这一病理过程. 冷应激可以使肾上腺上SP的表达明显升高, 针刺足三里后, 可以减低肾上腺SP因为冷应激而造成的表达增高. 说明了针刺可以下调SP的病理性反应增高对机体造成的损伤, 对其抑制作用可以有效地保护胃黏膜因应激而造成的损伤. 本实验结果也证明了在中枢神经系统, 尤其是下丘脑, 和在外周肾上腺SP的作用是不相同的, 这与SP的作用方式和作用机制有关.

目前, 有关 β -内啡肽与应激的关系研究颇多, 报道的结果也不尽相同. Holtt *et al* 报道用间歇性足底电休克应激3 d后可以使垂体前叶POMC mRNA水平增加近2倍, 同样处理7 d后仍可见其升高, 但对垂体中叶的POMC mRNA水平无显著影响. Hanger研究组发现, 急性冷暴可促进垂体中叶POMC mRNA的表达, 慢性冷暴则相反, 使中叶的POMC mRNA表达水平降低.

现代研究证明, 内源性阿片肽分布于几乎整个胃肠道, 主要为甲啡肽和亮啡肽, 存在于胃肠道壁内神经、平滑肌和分泌细胞中. β -内啡肽在胃肠道内含量较低, 主要存在于分泌细胞中. 陈佩杰 *et al* 研究发现, 给与大鼠6 wk过度负荷的训练后, 下丘脑、垂体、外周血3个水平上神经肽的变化是不一致的, 下丘脑和外周血中 β -内啡肽含量明显升高^[10], 与颜军 *et al*^[11]通过冷应激训练得到的结果一致, 提示由于过度负荷造成上述神经肽在合成、储存、运输和释放等众多环节上出现不协调. 除参与应激时对疼痛、情绪、胃肠黏膜的调节外, β -内啡肽还参与应激时对血糖的调节^[12].

实验中, 采用止血带压迫肢体局部, 造成组织局部缺血, 研究在不同的乳酸盐和剩余碱浓度下, 外周组织的POMC的释放情况. 实验结果显示, 在缺血应激的第一时间, 就有非垂体组织的 β -内啡肽免疫复合物的释放^[13].

■应用要点

本研究为临床治疗应激性溃疡提供了理论基础, 同时也为临床治疗应激性溃疡提供新的方向.

■同行评价

本文内容新颖, 科学性较好, 讨论条理分明, 具有较好的学术价值。

本实验的研究结果表明, 下丘脑内的 β -内啡肽参与了对冷应激溃疡的反应: 单纯的冷应激可以造成下丘脑 β -内啡肽表达的明显增高, 针刺足三里穴后可以使冷应激造成的 β -内啡肽表达增高得到有效的抑制。已有研究证明电针足三里穴还能够使慢性应激致疲劳大鼠下丘脑内升高的 β -内啡肽含量趋于正常, 从而减轻 β -内啡肽对应激所致疲劳后脑组织的损伤, 起到调节心理-神经-免疫网络和对慢性疲劳综合征治疗的作用^[14], 这与我们的实验结果是相符合的。有研究显示中枢或外周给与脑啡肽的类似物, 可以减轻大鼠的应激性胃溃疡, 中枢给与 β -内啡肽也有该种保护作用。这一结果与我们所得到的结果不一致, 分析原因可能为机体对于急性应激和慢性应激的反应程度不一致造成的。在一定的范围内, β -内啡肽的反应性增高是机体对伤害性刺激和病理过程的一种保护性反应, 但是当伤害的程度超过了机体所能够防御的范围, 机体的过于强烈的反应也就成为了机体的损伤因素。另一方面, 外源性的 β -内啡肽和机体自身合成的内源性的 β -内啡肽的作用也可能是不同的, 因为外源性的 β -内啡肽也要通过内源性的受体才能发挥作用, 在受体无明显增加或减少的情况下, 外源性 β -内啡肽对机体影响的机制是不可能完全一致的, 可能还有其他肽类、递质及受体的参与。有研究表明在整个应激过程中, 大鼠血浆及胃黏膜中 β -内啡肽含量稳定不变, 提示外周 β -内啡肽在应激过程中不起重要作用^[15]。本研究也从周围的角度观察了 β -内啡肽在应激性溃疡过程中的表达, 得到了同样的结果: β -内啡肽在肾上腺上无表达, 说明肾上腺上无 β -内啡肽的分布和支配, 当然与机体的应激过程无关。

致谢: 本研究过程得到了中国人民解放军总医院内分泌实验室主任母义明教授的亲自指导及协助, 并在研究过程中得到田庆华和郑一博士的帮助, 在此表示衷心感谢。

4 参考文献

1 Sun JP, Pei HT, Jin XL, Yin L, Tian QH, Tian

SJ. Effects of acupuncture Tsusanli (ST36) on expression of nitric oxide synthase in hypothalamus and adrenal gland in rats with cold stress ulcer. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 4962-4966

2 Guth PH, Aures D, Paulsen G. Topical aspirin plus HCl gastric lesions in the rat. Cytoprotective effect of prostaglandin, cimetidine, and probanthine. *Gastroenterology* 1979; 76: 88-93

3 贵宝, 孙晋浩, 刘执玉. CGRP及SP在炎症过程中对细胞增殖及组织修复的影响. *解剖科学进展* 2002; 8: 82-87

4 夏金荣, 张忠兵, 汪毅, 纓才良, 沈琰, 孔梅, 汤永祥. NO、VIP和SP在反流性食管炎中的病理生理学作用. *临床消化病杂志* 2002; 14: 198-200

5 李玉梅, 邹晓平, 李兆申, 彭贵勇, 湛先保, 屠振兴, 房殿春, 许国铭. 应激性溃疡时大鼠胃壁细胞功能及超微结构的动态变化. *中国病理生理杂志* 2003; 19: 1058-1061

6 Schicho R, Schemann M, Pabst MA, Holzer P, Lippe IT. Capsaicin-sensitive extrinsic afferents are involved in acid-induced activation of distinct myenteric neurons in the rat stomach. *Neurogastroenterol Motil* 2003; 15: 33-44

7 Katagiri F, Sato Y, Itoh H, Takeyama M. Cetraxate raises levels of calcitonin gene-related peptide and substance P in human plasma. *J Pharm Pharmacol* 2004; 56: 557-561

8 Vongthavaravat V, Mesiya S, Saymeh L, Xia Y, Harty RF. Mechanisms of transforming growth factor-alpha (TGF-alpha) induced gastroprotection against ethanol in the rat: roles of sensory neurons, sensory neuropeptides, and prostaglandins. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 329-333

9 高巍, 黄裕新, 陈洪, 赵宁侠, 王庆莉, 秦明, 张洪新. 电针足三里对大鼠ir-SP及细胞免疫的影响. *第四军医大学学报* 2001; 22: 793-796

10 陈佩杰, 李红武, 徐锋鹏, 任杰, 庞洁. 6周不同负荷训练后大鼠下丘脑、垂体和血浆 β -内啡肽、强啡肽A1-13、精氨酸加压素以及缩宫素的变化. *中国运动医学杂志* 1999; 18: 36-38

11 颜军, 金其贯, 顾晓明. 运动训练对大鼠中枢和外周 β -内啡肽含量的影响. *体育与科学* 2001; 22: 58-64

12 张向晖, 蔡伟雄. β -内啡肽、神经肽Y对慢性应激下STZ鼠血糖水平的影响. *中国医师杂志* 2001; 3: 659-661

13 Matejec R, Schulz A, Harbach HW, Uhlich H, Hempelmann G, Teschemacher H. Effects of tourniquet-induced ischemia on the release of proopiomelanocortin derivatives determined in peripheral blood plasma. *J Appl Physiol* 2004; 97: 1040-1045

14 孟宏, 王京京, 姜亨圭, 林磊, 时宇静, 图娅. 电针对慢性应激致疲劳模型大鼠下丘脑 β -内啡肽的影响. *针灸临床杂志* 2003; 19: 59-60

15 邹晓平, 雷银雪, 刘枫, 李兆申, 许国铭. 血浆及胃粘膜中 β -内啡肽在大鼠应激性溃疡中的变化极作用. *胃肠病学* 2000; 5: 229-239

编辑 潘伯荣 电编 吴鹏朕