

# 大鼠应激性溃疡幽门区降钙素基因相关肽及一氧化氮变化对胃内胆汁反流的影响

陈敏, 罗和生, 全巧云, 陈继红, 李贤珍

陈敏, 罗和生, 全巧云, 陈继红, 李贤珍, 武汉大学人民医院  
湖北省武汉市 430060

陈敏, 女, 1980-08-18 生, 湖北省荆州市人, 汉族. 2002 级武汉大学人民医院  
消化内科硕士生. 主要从事消化系统疾病的基础与临床研究.

项目负责人: 罗和生, 430060, 湖北省武汉市武昌区解放路 238 号, 武汉大学  
人民医院. luotang@public.wh.hb.cn

电话: 027-88041919-2134

收稿日期: 2004-06-30 接受日期: 2004-07-11

## Effects of pyloric local CGRP and NO on bile reflux in rat stomach with stress ulcer

Min Chen, He-Sheng Luo, Qiao-Yun Tong, Ji-Hong Chen,  
Xian-Zhen Li

Min Chen, He-Sheng Luo, Qiao-Yun Tong, Ji-Hong Chen, Xian-Zhen Li,  
Department of Gastroenterology, Hubei Central Hospital of Wuhan  
University, Wuhan 430060, Hubei Province, China

Correspondence to: Dr He-Sheng Luo, Department of Gastroenterology,  
Hubei Central Hospital of Wuhan University, 238 Jiefang Road, Wuhan  
430060, Hubei Province, China. luotang@public.wh.hb.cn

Received: 2004-06-30 Accepted: 2004-07-11

## Abstract

AIM: To investigate the effects of pyloric local CGRP and NO on bile reflux in rat stomach with stress ulcer.

METHODS: Rats stress ulcer model was established by cold water soaking. Sixty-five rats were divided into three groups: normal control group, the stress group and the antagonist group. The gastric ulcer index, pH and bile acid of gastric juice were measured before and after stress. The pyloric local CGRP was measured by a radioimmunoassay detection kit. The pyloric local nitric oxide was measured by a biochemic detection kit.

RESULTS: The pyloric local nitric oxide reached the climax at 1 hour after stress. The bile acid and pH of gastric juice reached the maximum at 2 hours after stress. The ulcer index did it at 4 hours after stress. But the pyloric local CGRP decreased to the minimum at 4 hours after stress. The bile acid and ulcer index in L-NAME group decreased significantly compared with those of h-CGRP8-37 group. However, the bile acid of h-CGRP837 group was less than that of antagonist control group, which was weaker than that in L-NAME group.

CONCLUSION: There is a correlation between the pyloric local NO and bile acid in the stomach. L-NAME might reduce the pyloric local NO so that the bile acid in the stomach could be decreased obviously with less slacker pyloric sphincter. Meanwhile, the pyloric local CGRP has the nega-

tive correlation with ulcer index, for CGRP might protect gastric mucosa with stress ulcer.

Chen M, Luo HS, Tong QY, Chen JH, Li XZ. Effects of pyloric local CGRP and NO on bile reflux in rat stomach with stress ulcer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2004;12(9):2131-2134

## 摘要

目的: 探讨大鼠应激性溃疡时幽门区局部降钙素基因相关肽(CGRP)和一氧化氮(NO)变化对胃内胆汁反流的影响。

方法: 采用冷束缚应激方法复制应激性溃疡的模型, 将 65 只大鼠分为 3 组, 对照组 10 只, 实验组 30 只, 干预组 25 只. 分别检测其胃内胆汁酸的浓度, 胃黏膜的溃疡指数(用 Guth 评分)以及 pH 值. 用放免试剂盒检测幽门区降钙素基因相关肽含量, 用生化试剂盒检测幽门区一氧化氮的含量。

结果: 应激后 1 h 幽门区一氧化氮含量达到峰值, 应激后 2 h 胃内胆汁酸和 pH 值均达到峰值, 应激后 4 h 胃内溃疡指数达到峰值. 而幽门区降钙素基因相关肽也在应激后 4 h 降到波谷. 而左旋精氨酸甲酯即 L-NAME 干预组的胃内胆汁酸浓度以及溃疡指数较生理盐水对照组显著降低. CGRP 拮抗剂干预组胃内胆汁酸浓度较干预对照组降低, 但其降低程度要弱于 L-NAME 干预组. 而溃疡指数却没有明显变化。

结论: 幽门区 NO 含量变化与胆汁酸的反流量相关. 而 L-NAME 干预, 使幽门区含量减少, 幽门松弛程度降低, 胆汁酸反流量也随之减少. 而幽门区 CGRP 含量与溃疡指数存在一定负相关。

陈敏, 罗和生, 全巧云, 陈继红, 李贤珍. 大鼠应激性溃疡幽门区降钙素基因相关肽及一氧化氮变化对胃内胆汁反流的影响. *世界华人消化杂志* 2004; 12(9):2131-2134

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/2131.asp>

## 0 引言

应激性溃疡是临床常见急症, 多见于危重患者, ICU 的发病率达 60%, 并且有较高的死亡率. 所以一直倍受众多学者的重视. 但是关于应激时胃内胆汁反流与应激性溃疡的关系却研究甚少. 我们首先证实应激时有胆汁反流的存在, 进而探讨应激时幽门区局部神经递质的变化对于胃内胆汁反流的影响如下。

## 1 材料和方法

1.1 材料 SD 大鼠 65 只, 雌雄不拘, 质量 200-250 g,

由洪山养殖中心提供. NO生化试剂盒由南京建成生物工程研究所提供, CGRP 放免试剂盒由北京北免东雅生物技术研究所提供. L-NAME和h-CGRP8-37(降钙素基因相关肽拮抗剂)均由深圳晶美生物工程有限公司提供, 用生理盐水分别配制成 5 mg/L 和 500 mg/L 溶液.

1.2 方法 SD 大鼠共 65 只 随机分为 3 个大组: 对照组 10 只; 应激组 30 只, 从浸入水中开始取 2, 4, 5, 6, 8, 10 h 共 6 个时段, 每个时段各 5 只; 干预组 25 只: 分为干预对照组 5 只, L-NAME 干预组 10 只, h-CGRP8-37 干预组 10 只. 实验前禁食 24 h, 实验前 1 h 禁水, 将大鼠固定在鼠板上, 浸入水中至胸骨角平面约 4 h, 水温保持在  $20 \pm 2^\circ\text{C}$ . 实验室温度控制在  $5\text{--}10^\circ\text{C}$ . 首先用 200 g/L 乌拉坦腹腔麻醉大鼠, 在腹中线靠左侧开一纵行小切口, 约 1 cm 左右, 用镊子轻轻牵拉出胃窦, 找到胃十二指肠连接部, 可见缩窄的幽门环. 在幽门区局部用细针分 5 个时点部位进行环行注射以分别给予 L-NAME 溶液和 h-CGRP8-37 溶液, 每个时点 0.2 mL, 共 1 mL. 而干预对照组则给予同样方法在幽门局部注射生理盐水 1 mL. 然后缝合切口, 体表贴以防水胶布. 待其清醒后随即进行应激. 应激结束后切开腹部, 将胃部暴露出来, 用缝合线分别结扎贲门和幽门. 在胃大弯侧用眼科剪剪开一个小口, 用 1 mL 的注射器抽取胃内液体, 用冰冻离心机 4 000 r/min  $4^\circ\text{C}$  离心 15 min 后取上清留做胆汁酸的检测<sup>[2-3]</sup>. 实验原理是根据酶标记底物法. 收集胃液后再游离胃, 并沿大弯侧剪开, 浸于 40 g/L 甲醛溶液中, 用 Guth 评分方法来测定胃内溃疡指数: 斑点糜烂记 1 分; 糜烂长度  $<1\text{ mm}$  记 2 分;  $\geq 1\text{ mm}$  记 3 分;  $\geq 2\text{ mm}$  记 4 分;  $\geq 4\text{ mm}$  记 5 分. 用 pH 精密试纸测定胃液的 pH 值<sup>[4]</sup>. 取胃十二指肠连接处的组织块约 100 mg, 在冰冷的生理盐水中漂洗, 除去血液, 滤纸拭干, 称质量, 放于 5 mL 的小烧杯内, 再用移液管量取 8.6 g/L 冷盐水 (保证组织块与生理盐水的重量体积比为 1:9), 将其倒入烧杯中, 剪碎组织块后一起倒入匀浆器进行匀浆, 用冰冻离心机 3 000 r/min  $4^\circ\text{C}$  离心约 15 min, 将离心好的匀浆留上清弃下面的沉淀. 按照试剂盒说明书测定 NO.

取胃十二指肠连接处的组织块约 100 mg, 吸去血迹, 称质量, 尽快放入 1N HAC (冰醋酸) 1 mL 略做碾磨, 然后在  $100^\circ\text{C}$  水中煮沸 10 min, 再匀浆. 用冰冻离心机  $4^\circ\text{C}$  3 000 r/min 离心 15 min, 取上清于  $-20^\circ\text{C}$  以下保存. 测定时用 PBS 5 倍以上稀释, 以调节 pH 值. 再采用非平衡法, 依次加入缓冲液, 标准液, 样品, 抗血清, I125-CGRP, PR 试剂后, 充分混匀, 室温放置 20 min 后,  $4^\circ\text{C}$  3 500 r/min 离心 25 min, 吸弃上清液, 在  $\gamma$  计数器上测定 cpm 数<sup>[5-6]</sup>.

**统计学处理** 采用 SPSS11.5 统计软件, 实验数据用  $\text{mean} \pm \text{SD}$  表示,  $P < 0.05$  有统计学差异. 多组间数据用 SNK 法和 LSD 法进行分析, 两组间数据比较用独立样本  $t$  检验.

## 2 结果

应激组肉眼可见胃内容物为少量咖啡样物及少量残留食物, 冲洗去除胃内容物后, 可见胃黏膜表面呈弥漫性水肿, 大部分黏膜充血, 呈广泛的表浅黏膜糜烂, 大小不等, 并可见深咖啡色溃疡面及出血点, 以胃体胃底尤为明显. L-NAME 干预组应激结束后可见胃明显扩张, 体积较以前扩大 2-3 倍, 充血明显. h-CGRP8-37 干预组应激结束后可见胃体积也明显扩张, 但没有 L-NAME 干预组明显, 但胃体充血要比前者明显. 而干预对照组的体积未见明显改变, 但充血程度均弱于前两个干预组 (图 1). 幽门区 NO 在应激后 1 h 达到峰值, 幽门区 CGRP 含量则在应激后 4 h 降到波谷, 随后又开始回升. 各时间段胆汁酸值以及 pH 值均在应激后 2 h 达到峰值, 而各时间段溃疡指数在应激后 4 h 达到峰值 (表 1). 幽门区一氧化氮含量与胃内胆汁酸线性回归系数为 0.71,  $F = 12.55$ ,  $P = 0.017$ , 有统计学意义. 与干预对照组相比, L-NAME 干预组和 h-GRP8-37 干预组的溃疡指数均明显降低, L-NAME 干预组的胆汁酸减少程度要比 h-CGRP8-37 干预组明显, 两个干预组幽门区 NO 含量均是明显下降, h-CGRP8-37 干预组幽门区局部 CGRP 含量也明显减少, 而 L-NAME 干预组该值无明显变化.

表 1 应激胃的变化 (mean $\pm$ SD)

t/h	UI	胃内胆汁酸( $\mu\text{mol/L}$ )	胃内 pH	幽门区 NO( $\mu\text{mol/g}$ )	幽门区 CGRP( $\text{ng/L}$ )
0	2.2 $\pm$ 1.6	66.2 $\pm$ 58.9	3.1 $\pm$ 1.2	3.0 $\pm$ 1.1	1 007.0 $\pm$ 395.4
2	8.4 $\pm$ 3.9	216.2 $\pm$ 96.7	3.6 $\pm$ 0.8	3.6 $\pm$ 0.8	853.0 $\pm$ 363.7
4	17.0 $\pm$ 2.9 <sup>b</sup>	689.9 $\pm$ 347.3 <sup>a</sup>	4.2 $\pm$ 1.3 <sup>b</sup>	4.0 $\pm$ 1.3	894.8 $\pm$ 142.1
5	28.0 $\pm$ 12.6 <sup>b</sup>	718.4 $\pm$ 436.3 <sup>a</sup>	4.5 $\pm$ 1.2 <sup>b</sup>	6.1 $\pm$ 0.8 <sup>b</sup>	771.6 $\pm$ 182.4
6	30.7 $\pm$ 10.6 <sup>b</sup>	844.8 $\pm$ 280.7 <sup>b</sup>	5.3 $\pm$ 1.3 <sup>b</sup>	5.6 $\pm$ 1.1 <sup>b</sup>	839.6 $\pm$ 102.5
8	32.0 $\pm$ 16.1 <sup>b</sup>	499.9 $\pm$ 219.1	3.9 $\pm$ 0.7	4.2 $\pm$ 1.0 <sup>a</sup>	636.4 $\pm$ 186.8 <sup>a</sup>
10	23.8 $\pm$ 6.7 <sup>b</sup>	257.2 $\pm$ 88.1	3.2 $\pm$ 0.6	3.9 $\pm$ 0.7	1 095.6 $\pm$ 253.9

<sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$ .

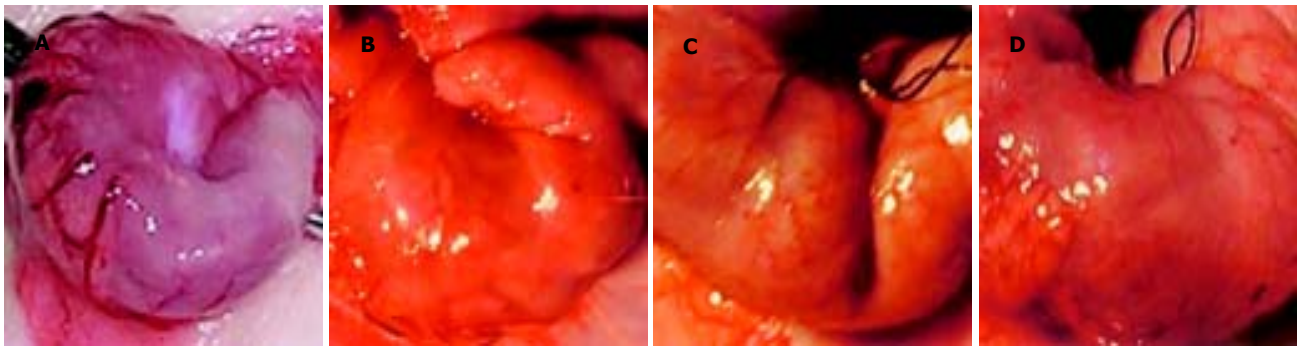


图1 SD大鼠应激胃外观. A: 正常; B: 幽门区注射L-NAME后再应激, 胃体充盈, 明显充血, 体积明显增大; C: 幽门区注射生理盐水再应激, 胃体轻度充血, 体积轻度扩张; D: 幽门区局部注射h-CGRP8-37再应激, 胃高度充血, 体积扩张.

表2 应激4 h胃各项指标对照(mean±SD)

指标	干预对照组	L-NAME干预组	hCGRP837干预组
UI	23.8 ± 5.1	15.0 ± 5.7	10.6 ± 2.7 <sup>b</sup>
胃内胆汁酸(μmol/L)	813.9 ± 377.1	442.8 ± 154.8 <sup>a</sup>	605.8 ± 277.9
胃内pH	3.9 ± 1.4	3.6 ± 1.1	4.2 ± 1.3
幽门区NO(μmol/g)	3.5 ± 0.5	2.7 ± 0.6 <sup>a</sup>	2.9 ± 1.6 <sup>a</sup>
幽门区CGRP(ng/L)	788.2 ± 256.5	656.4 ± 159.6	495.0 ± 103.0 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$ .

### 3 讨论

应激性溃疡是机体在多种危重情况下发生的急性应激性病变, 我们采用经典浸水束缚应激方法成功复制应激性溃疡的动物模型<sup>[1,7]</sup>, 并且已经证实应激性溃疡发生时胆汁反流的存在. 幽门区NO值在应激后1 h即达到峰值, 胃内胆汁酸的浓度和胃内pH值都是在应激后2 h达到峰值, 而溃疡指数则是在应激后4 h才达到峰值, 幽门区降钙素基因相关肽一直在上下波动, 总体处于一种下降趋势, 但在应激后4 h降到波谷, 随后开始回升. 胆汁酸和溃疡指数都是在应激后数小时才达到峰值, 说明即使应激结束, 但机体内各种因素<sup>[8-9]</sup>对胃黏膜的损害还没有结束, 尤其是在应激结束到随后4 h之间, 是最重要也是最关键的时段.

幽门区NO值在应激后1 h即达到峰值, 随后胃内胆汁酸在应激后2 h达到峰值, 相关回归分析显示二者之间存在密切的正相关. 幽门区NO含量变化对应激时胃内胆汁酸有明显影响, 胃内胆汁酸随着幽门区NO数值的增大而增大. 而幽门区局部注射L-NAME跟注射生理盐水组相比, 胃内胆汁酸以及溃疡指数均明显降低, 进而起到了一定的保护胃黏膜的作用. 幽门区NO的变化对胃内胆汁反流量有明显影响. 同时幽门区注射L-NAME后再应激可发现胃体积较应激前扩大2-3倍, 胃明显充盈, 充血明显(图1). 而注射生理盐水则未见胃有明显体积变化, 胃体稍充盈, 充血程度轻微, 未有L-NAME干预组明显. 该结果说明幽门区注射L-NAME有扩张胃体积的明显效果, 同时也可减少胃幽门区NO含量, 进而减少胆汁反流以及降低溃疡指数<sup>[11]</sup>. 同时, 与

干预对照组相比, 幽门区注射L-NAME后对幽门区CGRP含量无显著影响.

幽门区CGRP含量与胃内溃疡指数均是在应激后4 h分别达到最小值和最大值, 随着幽门区CGRP含量的减少, 溃疡指数不断增加, 而后其开始回升, 溃疡指数也开始下降. 这些均提示CGRP与胃黏膜保护有密切联系. 幽门区注射h-CGRP8-37降低胃内溃疡指数的效果比L-NAME干预组明显, 但降低胆汁酸的效果要弱于L-NAME干预组, 这些事实说明h-CGRP8-37干预组明显减少溃疡指数并不是靠减少胆汁酸来达到的, 与L-NAME干预组的机制不同, 可能因为预先注射h-CGRP8-37明显减少CGRP含量后又引起相应负反馈, 导致CGRP的大量分泌, 从而保护应激状态下的胃黏膜, 导致溃疡指数的明显降低. 以上事实均说明CGRP以及相应的拮抗剂与胃黏膜保护有很密切的关系. 而且幽门区预先注射h-CGRP8-37可以使幽门区NO含量也相应减少, 说明CGRP含量对NO含量有明显影响, 说明二者之间存在某种联系. 已有不少研究证实CGRP在胃肠道中的作用广泛, 主要是通过NO和PG介导的, 产生黏膜充血以及保护作用而维持黏膜的完整性. 经吡啶美辛, L-NAME预处理后的大鼠, 应激2 h血浆CGRP含量较对照组明显升高, 然而前者未能达到统计学差异显著的水平, 而L-NAME组则与生理盐水对照组差异非常显著. 提示在引起CGRP发挥作用的过程中, 主要是通过NO来发挥作用的<sup>[12-13]</sup>. 张璐定 *et al* 研究结果表明<sup>[14-16]</sup>, 应激性溃疡发生后, 胃组织中CGRP含量明显减少, 并且在应激早期已经出现. 同时发现, 在应激后各个时间点胃组织中CGRP含量与其相应的胃黏膜溃疡指数呈明显的负相关, 提示幼年大鼠应激性溃疡的发生与胃组织中CGRP含量的减少有关. 以上研究结果均表明CGRP及其拮抗剂与胃黏膜保护均有一定联系<sup>[17]</sup>.

L-NAME干预组胃体积扩张较明显, 而hCGRP837干预组胃体充血则更明显. L-NAME是一氧化氮合酶的抑制剂<sup>[18-20]</sup>, 他影响着NO的活性和含量<sup>[21-23]</sup>. 而NO是非胆碱非肾上腺素能神经递质, 对胃肠运动起抑制调节作用. 有报道胃的容受性舒张的最终递质为神经释放的NO, 而他也可以引起空肠环行平滑肌细胞膜的超

极化和抑制空肠运动。他的释放调整着静息状态下的括约肌, 幽门, 胃底, 胃窦等的电兴奋性和收缩活动。Willis *et al* 从鼠脾动脉侧输入含 NO 的化合物硝普钠时幽门的的功能明显减低, 并随着剂量的增加而作用更加明显, 表明 NO 有舒张幽门括约肌的功能<sup>[24]</sup>。NOS 抑制剂则可增强胃底, 胃窦及幽门等的紧张性。而在胃肠道神经-肌肉标本上, 用电场刺激时, 常可记录到抑制性接头电位(IJP)<sup>[25-27]</sup>, 这是平滑肌细胞对抑制性递质的超极化电反应。这种IJP不被阿托品和肾上腺素受体阻断剂阻断, 但 NOS 抑制剂 L-NAME 可大大降低这种 IJP<sup>[28]</sup>, 进而证实紧张性增加的原因。另有研究显示小鼠静脉给予一定剂量的 L-NAME 可延迟胃排空。本次实验证实大鼠幽门区局部注射 L-NAME 后胃体积增大, 可能因为局部一氧化氮含量减少, 导致胃容受性舒张能力降低, 幽门紧张性增强, 胃排空延迟<sup>[29-30]</sup>, 进而引起胃体积扩增, 以及胃体充血, 但充血程度要弱于 hCGRP837 干预组。降钙素基因相关肽是由 37 个氨基酸残基组成的, 具有强大的舒血管作用的神经肽, 在大鼠胃内, CGRP 除了神经来源, 还有旁分泌及内分泌来源, 分泌细胞主要分布于胃窦的腺上皮中, 而他的神经纤维见于消化管的各壁层, 主要沿黏膜下微动脉, 消化腺及黏膜下肌间神经从分布, 其释放受辣椒素敏感传入神经支配<sup>[31]</sup>。本实验结果显示, 幽门区 CGRP 的含量处于一种先下降后上升的趋势, 考虑胃体的充血可能与该物质以及相应拮抗剂的舒张血管作用密切相关。但关于引起幽门区递质变化的上游机制还没有弄清, 该两种递质与胃体充血程度的关系也没有具体阐明, 都有待于做进一步的研究。

#### 4 参考文献

- 1 李勋, 余安国, 邓镇平, 刘有生, 李永炬, 杨承华, 林景泰, 胡以刚. 大鼠应激性溃疡发病机理及防治研究. 中华普外基础与临床杂志 2000;7:138-140
- 2 朱爱勇, 许国铭, 李兆申, 尹宁, 邹多武. 慢性胃炎患者胃内 24 小时胆汁监测. 中华消化杂志 2002;22:530-531
- 3 谭东毅, 姚宏昌. 功能性消化不良的胃内 24 小时胆汁监测和胃动力研究. 中华消化杂志 2002;22:313-314
- 4 李兆申, 朱爱勇, 许国铭, 邹多武, 尹宁. 胆汁反流与胃内 pH 值的关系. 解放军医学杂志 2001;26:708-709
- 5 段义民, 李兆申, 湛先保, 龚燕芳, 屠振兴, 许国铭. 应激状态下胃黏膜组织 ECE-1 mRNA 表达变化及其意义. 解放军医学杂志 2003;28:249-251
- 6 李兆申, 万维琴, 段义民, 湛先保, 许国铭, 龚燕芳, 屠振兴. 应激状态下大鼠胃黏膜组织中内皮素-1A 受体 mRNA 的表达及其意义. 胃肠病学 2003;8:75-78
- 7 Qui BS, Mei QB, Liu L, Tchou-Wong KM. Effects of nitric oxide on gastric ulceration induced by nicotine and cold-restraint stress. *World J Gastroenterol* 2004;10:594-597
- 8 陈仕珠, 赵红, 吴春艳, 傅卫红, 陈旭春. 胆汁反流性胃炎患者胆囊排空功能研究. 华人消化杂志 1998;6:427-429
- 9 陈胜良, 莫剑忠, 陈晓宇, 萧树东. 胆汁反流、胃酸和幽门螺杆菌感染共同作用对胃黏膜损伤程度和分布的影响. 胃肠病学 2002;7:280-282
- 10 张捷, 李达周, 胡海凌, 文小冬, 吴秋萍. 铝碳酸镁治疗胆汁反流性胃炎的实验与临床研究. 中国临床药理学杂志 2002;11:75-77
- 11 崔忠敏, 李兆申, 许国铭, 湛先保. 左旋精氨酸甲酯及左旋精氨酸对应激状态下胃黏膜耐受性细胞保护作用的影响. 中华消化杂志 2001;21:219-222
- 12 张璐定, 高国华, 苏渊, 金志军, 包军. 降钙素基因相关肽对应激性胃溃疡的保护作用及与一氧化氮的关系. 临床儿科杂志 2001;19:308-309
- 13 康建华, 赵连友, 张跃义. 降钙素基因相关肽对高血压病患者血管平滑肌细胞一氧化氮合酶的影响. 中国综合临床 2004;20:97-99
- 14 雷银雪, 李兆申, 湛先保, 许国铭. 降钙素基因相关肽在大鼠应激性溃疡发生中的作用. 第二军医大学学报 1998;19:464-466
- 15 张璐定, 苏渊, 金志军, 包军, 徐通. 降钙素基因相关肽对幼年大鼠应激性胃溃疡的保护作用. 中华消化杂志 2001;21:187-188
- 16 张璐定, 苏渊, 金志军, 徐通, 包军. 应激性胃溃疡幼年大鼠胃组织中降钙素基因相关肽的变化. 中华儿科杂志 2001;39:246-247
- 17 董秀云, 王立新, 周丽雅, 林三仁. 胃黏膜保护剂的作用及其机制的研究. 中华消化杂志 2002;22:526-529
- 18 Wang X, Zhong YX, Zhang ZY, Lu J, Lan M, Miao JY, Guo XG, Shi YQ, Zhao YQ, Ding J, Wu KC, Pan BR, Fan DM. Effect of L-NAME on nitric oxide and gastrointestinal motility alterations in cirrhotic rats. *World J Gastroenterol* 2002;8:328-332
- 19 聂时南, 李兆申, 湛先保, 许国铭, 屠振兴, 龚燕芳. 一氧化氮合酶在心理性应激胃黏膜损伤中的作用. 上海医学 2002;25:302-304
- 20 Fan YP, Chakder S, Gao F, Rattan S. Inducible and neuronal nitric oxide synthase involvement in lipopolysaccharide-induced sphincter dysfunction. *Am J Physiol* 2001;280:32-42
- 21 涂巍, 智迎辉, 郭仁宣. 一氧化氮在大鼠梗阻性黄疸继发性肝功能障碍中的作用. 世界华人消化杂志 2004;12:875-879
- 22 湛先保, 李兆申, 段义民, 崔忠敏, 聂时南, 许国铭. 应激状态下胃酸分泌的变化及内源性 NO 作用初步研究. 世界华人消化杂志 2002;10:835-836
- 23 段义民, 李兆申, 湛先保, 龚燕芳, 许国铭. 内皮素-1 特异性抗体对应激性胃黏膜损伤的保护作用. 世界华人消化杂志 2003;11:990-993
- 24 瞿颂义, 李伟, 郑天珍. 一氧化氮在胃肠运动及胃肠病理中的作用. 生理科学进展 1995;26:77-79
- 25 于凤海, 李兆申, 许国铭. 一氧化氮、血管活性肠肽与反流性食管炎. 中华消化杂志 2001;21:230-232
- 26 Bayguinov O, Sanders KM. Role of nitric oxide as an inhibitory neurotransmitter in the canine pyloric sphincter. *Am J Physiol* 1993;264(5 Pt 1):G975-983
- 27 Grisoni E, Dusleag D, Super D. Nitric oxide synthesis inhibition: the effect on rabbit pyloric muscle. *J Pediatr Surg* 1996;31:800-804
- 28 章敏, 曲瑞瑶. NO 和 VIP 与胃肠电-机械活动的关系. 世界华人消化杂志 2003;11:1059-1063
- 29 王福文, 李杰, 胡志力, 解砚英. 外源性 NO 预防大鼠应激性胃黏膜损伤中胃运动的作用. 世界华人消化杂志 2003;11:2036-2038
- 30 Mashimo H, Kjellin A, Goyal RK. Gastric stasis in neuronal nitric oxide synthase-deficient knockout mice. *Gastroenterology* 2000;119:766-773
- 31 Hang CH, Shi JX, Li JS, Wu W, Li WQ, Yin HX. Levels of vasoactive intestinal peptide, cholecystokinin and calcitonin gene-related peptide in plasma and jejunum of rats following traumatic brain injury and underlying significance in gastrointestinal dysfunction. *World J Gastroenterol* 2004;10:875-880