

[文章编号] 1000- 4718(2006)03- 0532- 05

# PKC 抑制剂灯盏花素乙对甲醛炎性痛大鼠脊髓 NOS 表达及 NO 含量的影响\*

郭新华<sup>2</sup>, 李清君<sup>1△</sup>, 李文斌<sup>1</sup>, 任丽丽<sup>1</sup>, 刘凌云<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>河北医科大学病理生理学教研室, 河北 石家庄 050017; <sup>2</sup>河北工程学院医学部生理学教研室, 河北 邯郸 056002)

[摘要] 目的: 观察蛋白激酶 C(PKC) 选择性抑制剂灯盏花素乙(CH) 对甲醛炎性痛时大鼠自发痛反应、脊髓一氧化氮合酶(NOS) 表达和一氧化氮(NO) 含量的影响, 探讨炎性痛时脊髓内 NO 产生是否受 PKC 调控。方法: 采用右后掌足底注射甲醛复制炎性痛模型; 计数缩足反射次数反映自发痛程度; 应用 NADPH- d 组织化学法测定脊髓 NOS 表达; 硝酸/亚硝酸还原法测定脊髓腰膨大部位 NO<sub>2</sub><sup>-</sup> /NO<sub>3</sub><sup>-</sup> 含量。结果: 甲醛炎性痛大鼠 L<sub>5</sub> 脊髓后角浅层和中央管周围灰质 NADPH- d 阳性细胞的数目、阳性细胞胞体及纤维的染色深度均明显大于正常对照组, 脊髓腰膨大部位 NO<sub>2</sub><sup>-</sup> /NO<sub>3</sub><sup>-</sup> 含量明显增高。预先鞘内给予 CH, 可明显抑制甲醛炎性痛诱导的大鼠第二相自发痛反应以及脊髓 NOS 表达和 NO<sub>2</sub><sup>-</sup> /NO<sub>3</sub><sup>-</sup> 的含量。结论: 炎性痛时, 脊髓伤害性感受神经元内 PKC 激活可以促进 NOS 表达和 NO 的产生。

[关键词] 蛋白激酶 C; 一氧化氮; 灯盏花素乙; 甲醛; 疼痛; 脊髓

[中图分类号] Q426; R338.3 [文献标识码] A

## Effects of protein kinase C inhibitor, chelerythrine chloride, on nitric oxide synthase expression and nitric oxide content in spinal cord of rats with inflammatory pain induced by formalin

GUO Xin- hua<sup>1</sup>, LI Qing- jun<sup>2</sup>, LI Wen- bin<sup>2</sup>, REN Li- li<sup>2</sup>, LIU Ling- yun<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Department of Pathophysiology, Institute of Basic Medicine, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China; <sup>2</sup>Department of Physiology, Medical Campus of Hebei Engineering College, Handan 056002, China)

[ABSTRACT] AIM: To study the effects of protein kinase C (PKC) inhibitor, chelerythrine chloride (CH), on nociceptive response, nitric oxide synthase (NOS) expression and nitric oxide (NO) content in spinal cord of rats with inflammatory pain. METHODS: Inflammatory pain was induced by formalin injection into right hind paw. NADPH- d histochemistry was used to investigate the changes of NOS expression. Nitrate/nitrite (NO<sub>2</sub><sup>-</sup> /NO<sub>3</sub><sup>-</sup>) was assayed to represent NO content. RESULTS: Compared with the control group, the number of NADPH- d positive cells increased significantly in the superficial layer (Laminae I - II) of the spinal cord dorsal horn and the grey matter surrounding the central canal (Laminae X) in rats with inflammatory pain, the reactive degree of NADPH- d positive soma and fibers and NO content of the lumbar enlargement of spinal cord also increased significantly. Intrathecal injection of CH inhibited the spontaneous pain response in the second phase induced by formalin injection, and prevented the increases in the number and reactive degree of NADPH- d positive cells, as well as NO content of the lumbar enlargement of spinal cord. CONCLUSION: It is suggested that the activation of PKC promotes NOS expression and NO production in the nociceptive neurons of spinal cord during formalin- induced inflammatory pain.

[KEY WORDS] Protein kinase C; Nitric oxide; Chelerythrine chloride; Formaldehyde; Pain; Spinal cord

外周组织损伤或炎症常引起持续性自发痛和痛觉过敏, 这些病理性疼痛的产生, 是伤害性信息不断传入导致中枢敏化的结果。研究已证明, 脊髓后角神经元的可塑性改变与兴奋性氨基酸受体激活及其

后发生的胞内级联反应有关。其中, 神经元内一氧化氮(nitric oxide, NO) 产生增多及蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 激活在自发痛及痛觉过敏产生中发挥至关重要的作用<sup>[1,2]</sup>。

[收稿日期] 2004- 08- 19 [修回日期] 2005- 02- 17

\* [基金项目] 河北省自然科学基金资助项目 (No. 98276196D)

△通讯作者 Tel: 0311- 6266837; E- mail: Qingjun666@yahoo. com. cn

PKC 和 NO 是两个不同信号转导系统中的信息分子,多种疼痛模型中均证实,伤害性信息传入可导致脊髓伤害性感受神经元中 NO 产生增多,也可使 PKC 激活,两者均参与了病理性疼痛的产生<sup>[1,2]</sup>。然而,以往的研究只证实了 NO 产生受初级传入纤维末梢释放的神经递质及其受体的调控<sup>[1-4]</sup>,胞内两个信号转导分子 PKC 与 NO 之间是否存在交叉对话(cross-talking),PKC 激活是否促进 NO 产生尚未见相关报道。本研究通过观察鞘内注射 PKC 选择性抑制剂灯盏花素乙(chelerythrine chloride, CH)后甲醛炎性痛大鼠痛反应、脊髓后角浅层及中央管周围灰质内一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)表达和腰膨大 NO 含量的变化,探讨炎性痛时脊髓神经元中 PKC 激活对 NO 生成的影响。

## 材 料 和 方 法

### 1 实验动物与分组

实验选用健康雄性 SD 大鼠 56 只,体重 250-280 g,由河北医科大学实验动物中心提供。将动物随机分为 4 组,每组 14 只,其中 7 只用于检测 NOS 表达,7 只用于测定 NO 含量。①正常对照(control)组:动物不加任何处理,直接灌注固定、取材;②甲醛(FM)组:右后掌皮下注射 5% 甲醛溶液 0.2 mL;③甲醛+溶剂(FM+ vehicle)组:鞘内注射 10% 二甲基亚砷盐水溶液(CH 溶剂),15 min 后右后掌皮下注射 5% 甲醛溶液 0.2 mL;④甲醛+CH(FM+ CH)组:鞘内注射 10 nmol CH,15 min 后右后掌皮下注射 5% 甲醛溶液 0.2 mL。②-④组大鼠均于足底注射甲醛后 24 h 时灌注固定及取材。本实验严格遵守国际疼痛学会(IASP)制定的《关于使用清醒动物进行疼痛研究的纲要》(Zimmermann 1983)的规定。

### 2 主要试剂

灯盏花素乙(CH)、还原型尼克酰胺腺嘌呤二核苷酸( $\beta$ -NADPH)及氯化硝基四氮唑蓝(NBT)均系 Sigma 公司产品;一氧化氮试剂盒为南京建成生物工程研究所产品。

### 3 鞘内注射法

鞘内注射参照 1992 年 Terence 所建立的方法进行。大鼠用乙醚麻醉,穿刺针与微量进样器之间用拉制的聚乙烯管相连,将穿刺针由 L<sub>5</sub>-L<sub>6</sub> 腰椎间隙插入蛛网膜下腔,大鼠出现突然侧向摆尾现象表示穿刺成功。缓慢注入溶剂或 CH 溶液 10  $\mu$ L,推注过程约 1 min。

### 4 自发痛反应检测

将实验动物置于鼠箱内,给予充足的水和饲料

饲养。于实验前 5 d,每日将大鼠置于实验观察箱中 30 min,使之适应。实验时,右后掌皮下注射甲醛后迅速将大鼠放回实验观察箱内,计数注射后 10 min 内及 10-60 min 内大鼠注射掌缩足反射次数。

### 5 脊髓 NOS 表达水平测定

常规多聚甲醛灌注固定,打开椎板,暴露脊髓,找到并取出 L<sub>5</sub> 脊髓节段。将标本置于 4  $^{\circ}$ C 的 4% 多聚甲醛固定液中后固定 4-6 h,随后移入 15% 蔗糖溶液中,于 4  $^{\circ}$ C 冰箱内存放至标本沉底;再移入 30% 的蔗糖溶液至沉底。将所取脊髓标本做横截面连续冰冻切片,片厚 40  $\mu$ m,以 pH 7.4 的 0.1 mol/L 的 PB 接片。NADPH-d 反应以漂片法进行:将切片移入含 1.0 g/L 的  $\beta$ -NADPH、0.5 g/L 的 NBT、1% Triton X-100 和 0.1 mol/L 的 PB (pH 7.4) 混合液内,置于 37  $^{\circ}$ C 的温箱中温育 4 h,然后将切片移入 0.1 mol/L 的 PB (pH 7.4) 中终止反应后,用 PB 漂洗 3 遍,每次 3 min,然后将标本捞至明胶玻片上铺展,干燥,1% 中性红复染 5-10 min,脱水,透明,封片。

每只动物随机抽取 20 张切片于光学显微镜下观察,分别计数脊髓后角 I-II 板层和中央管周围灰质(X 板层)内 NADPH-d 阳性细胞数目;应用 HPLAS-1000 高清晰度彩色病理图文分析系统软件测定 NADPH-d 阳性细胞胞体及纤维的灰度值,用于定量分析染色深度,灰度值越小,染色越深。20 张切片的平均数值作为每例动物的阳性细胞数目值及染色灰度值。

### 6 脊髓中 NO<sub>2</sub><sup>-</sup>/NO<sub>3</sub><sup>-</sup> 含量的测定

大鼠断头后打开椎板,剪取腰膨大部位脊髓,称取 0.1 g,立即入液氮,-70  $^{\circ}$ C 冷冻保存。测量时,取出组织后用 0-4  $^{\circ}$ C 的生理盐水冲洗,除去血液,放入含有 0.9 mL 冰生理盐水的匀浆管中,用组织捣碎机研磨成 10% 的脊髓组织匀浆,将匀浆液以 1 000 r/min 离心 10 min,取上清液。采用南京建成生物工程公司研究所提供的一氧化氮试剂盒测定 NO<sub>2</sub><sup>-</sup>/NO<sub>3</sub><sup>-</sup> 含量。整个过程在低温条件下进行。

### 7 统计学处理

数据用  $\bar{x} \pm s$  表示,利用 SPSS 11.0 统计软件,采用单因素方差分析(One-way Anova)法进行统计学处理。

## 结 果

### 1 CH 对自发痛反应的影响

足底注射甲醛后,动物随即出现疼痛相关的行为反应,30 min 后注射部位出现红、肿等组织炎症表现。预先鞘内注射 10% 二甲基亚砷盐水溶液(vehic-

cle)对甲醛诱导的自发缩足反射行为无明显影响( $P > 0.05$ )。预先鞘内注射CH后再足底注射甲醛,注射爪虽也出现红肿,但动物第二相(10-60 min)缩足反射次数明显减少,表明CH对自发痛有抑制作用;CH对第一相(0-10 min)痛反应无显著影响(表1)。

表1 CH对右后掌注射甲醛大鼠自发缩足反射的影响

Tab 1 Effect of CH on the spontaneous flinching reflex induced by formalin injection into right hind paw ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 7$ )

Group	Spontaneous flinching reflex (times/5 min)	
	0-10 min	10-60 min
FM	26.16 ± 4.54	53.66 ± 6.75
FM+ vehicle	27.94 ± 3.58	54.34 ± 6.06
FM+ CH	24.81 ± 4.12	23.93 ± 4.84**

\*\*  $P < 0.01$  vs FM group.

## 2 CH对甲醛炎性痛大鼠L<sub>5</sub>脊髓后角I-II板层NOS阳性细胞数、胞体和纤维染色深度的影响

正常大鼠L<sub>5</sub>脊髓后角I-II板层内可见少量NADPH-d阳性细胞,这些细胞胞体多呈菱形,一些为圆形或卵圆形,可见明显的突起及细长的神经纤维,提示为神经元。这些细胞染色较浅,阳性染色神经纤维分布密度较低。与对照组比较,FM组和FM+ vehicle组大鼠脊髓后角I-II板层NADPH-d阳

性细胞数目和阳性纤维密度均明显增加,染色明显加深,即灰度值降低( $P < 0.01$ )。而FM组和FM+ vehicle组间比较无显著差异。FM+ CH组大鼠脊髓后角I-II板层NADPH-d阳性细胞的数目明显少于FM组( $P < 0.01$ ),阳性细胞胞体和纤维染色明显变浅,即灰度值增加( $P < 0.01$ ),但仍高于正常对照组水平( $P < 0.05$ )(表2,图1)。

## 3 CH对甲醛炎性痛大鼠L<sub>5</sub>脊髓中央管周围灰质NOS阳性细胞数、胞体和纤维染色深度的影响

正常对照组脊髓中央管周围灰质内,可见一些散在的紫蓝色NADPH-d阳性细胞,体积较大,胞体呈圆形或卵圆形,多数有放射状树突及较长的轴突,阳性神经纤维密度较低,胞体和纤维染色较浅。FM组和FM+ vehicle组大鼠中央管周围灰质NADPH-d阳性细胞数目明显多于对照组,阳性神经纤维密度增大,阳性细胞胞体和纤维染色明显加深,即灰度值降低( $P < 0.01$ ),而FM组和FM+ vehicle组间比较无显著差异。鞘内给予CH预处理后,中央管周围灰质内NADPH-d阳性细胞数目明显少于FM组大鼠( $P < 0.01$ ),阳性细胞胞体和纤维染色明显变浅,即灰度值增加( $P < 0.01$ ),但仍高于正常对照组水平( $P < 0.05$ )(表3,图1)。

表2 CH对大鼠患侧L<sub>5</sub>脊髓后角I-II板层NADPH-d阳性细胞数、胞体及纤维染色灰度的影响

Tab 2 Effects of CH on the number of NADPH-d positive cells and grey value of NADPH-d positive soma and fibers in the laminae I-II of ipsilateral spinal cord dorsal horn of L<sub>5</sub> segment ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 7$ )

Group	Number of NADPH-d	Grey value of NADPH-d	Grey value of NADPH-d
	positive cells	positive soma	positive neuronal fibers
Control	8.40 ± 1.40	27.60 ± 5.46	148.78 ± 9.99
FM	21.41 ± 1.80**	11.82 ± 4.85**	92.38 ± 19.63**
FM+ vehicle	22.91 ± 1.45**	9.95 ± 2.08**	89.23 ± 22.54**
FM+ CH	10.50 ± 1.28*##	21.15 ± 5.97*##	129.68 ± 29.93*##

\*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$  vs control group; ##  $P < 0.01$  vs formalin group.

表3 CH对大鼠L<sub>5</sub>脊髓中央管周围灰质内NADPH-d阳性细胞数、胞体及纤维染色灰度的影响

Tab 3 Effects of CH on the number of NADPH-d positive cells and grey value of NADPH-d positive soma and positive neuronal fibers in the grey matter surrounding the central canal of spinal cord of L<sub>5</sub> segment ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 7$ )

Group	Number of NADPH-d	Grey value of	Grey value of positive
	positive cells	NADPH-d positive soma	neuronal fibers
Control	7.01 ± 0.80	52.46 ± 11.10	183.05 ± 5.16
FM	12.70 ± 1.63**	21.50 ± 10.08**	153.45 ± 11.23**
FM+ vehicle	13.70 ± 1.73**	19.85 ± 5.61**	146.16 ± 12.49**
FM+ CH	8.96 ± 1.36*##	39.17 ± 14.51*##	170.19 ± 12.06*##

\*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$  vs control group; ##  $P < 0.01$  vs formalin group.

## 4 CH对甲醛炎性痛大鼠腰髓NO<sub>2</sub><sup>-</sup>/NO<sub>3</sub><sup>-</sup>含量的影响

与正常对照组相比,FM组和FM+ vehicle组大

鼠腰髓NO<sub>2</sub><sup>-</sup>/NO<sub>3</sub><sup>-</sup>量显著升高( $P < 0.01$ ),但FM组和FM+ vehicle组间比较无明显差异;与FM组相比,FM+ CH组大鼠腰髓NO<sub>2</sub><sup>-</sup>/NO<sub>3</sub><sup>-</sup>含量明显减少( $P <$

0.01), 但未降至对照组水平( $P < 0.05$ ) (表 4)。

表 4 CH 对大鼠脊髓腰膨大部位  $\text{NO}_2^- / \text{NO}_3^-$  含量的影响

Tab 4 Effect of CH on  $\text{NO}_2^- / \text{NO}_3^-$  content of the lumbar intumescence of spinal cord ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 7$ )

Group	$\text{NO}_2^- / \text{NO}_3^-$ content ( $\mu\text{mol/g protein}$ )
Control	$3.18 \pm 0.46$
FM	$4.47 \pm 0.49^{**}$
FM+ vehicle	$4.57 \pm 0.48^{**}$
FM+ CH	$3.54 \pm 0.38^{* \# \#}$

\*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$  vs control group; # #  $P < 0.01$  vs formalin group.

## 讨 论

在组织损伤或炎症诱导的自发性痛及痛觉过敏产生中, 脊髓传导伤害性信息神经元中 PKC 激活起重要作用。研究发现, 大鼠足底注射甲醛后, 脊髓后角神经元内 PKC 可被激活并发生膜转移<sup>[5]</sup>; 在正常大鼠脊髓内给予 PKC 激动剂, 可使大鼠产生自发痛和痛觉过敏<sup>[6]</sup>; 而 PKC $\gamma$  基因敲除小鼠则对伤害性刺激几乎不发生痛反应<sup>[7]</sup>。本研究观察了鞘内注射 PKC 抑制剂对甲醛诱导的自发痛反应的影响, 发现足底注射甲醛后, 动物随即出现自发痛反应行为。研究证实, 这种炎性痛表现为两个时相, 第一时相为皮下注射甲醛 10 min 内发生的痛行为, 是由甲醛对神经末梢直接刺激所引起; 第二时相为皮下注射甲醛 10 min 后发生的痛行为, 是局部慢性炎症导致的伤害性信息持续传入和中枢敏化所引起的。鞘内给予 CH 可明显抑制第二相自发痛反应, 这一结果进一步支持 PKC 参与伤害性信息传递及第二相自发痛反应的产生。

脊髓后角 I - II 板层为传导伤害性信息的初级传入纤维的主要投射区域, 中央管周围灰质也参与伤害性信息的感受与处理<sup>[8]</sup>。一些研究结果证明, 伤害性信息传入也可使脊髓神经元内 NO 产生增多, NO 参与持续性自发痛及痛觉过敏的产生<sup>[1, 9, 10]</sup>。我室以往的研究已证实, 炎性痛时, 脊髓后角 NO 合成增多与初级神经元纤维末梢释放的神经递质及其受体的激活有关<sup>[3, 4, 11]</sup>。本实验观察了鞘内注射 PKC 抑制剂 CH 对 NOS 表达和 NO 产生的影响, 证实了 NO 产生除受神经递质及其受体调控以外, 也受胞内信号转导分子 PKC 的调控。根据我室以往的研究, 足底注射甲醛诱导脊髓后角 NOS 表达的增加在注射甲醛后 24 h 最为明显, 因此, 我们选择了注射甲醛后 24 h 作为时间点进行观察。发现, 足底注射甲醛后 24 h 时, 脊髓后角浅层及中央管周围灰质中 NOS 阳

性细胞数目、阳性细胞胞体及纤维染色深度均显著增加, 脊髓 NO 含量也明显增加; 鞘内给予 PKC 选择性抑制剂 CH, 可以明显抑制甲醛炎性痛大鼠脊髓后角浅层及中央管周围灰质中 NOS 表达和 NO 的产生。提示, 炎性痛时脊髓伤害性感受神经元内 PKC 的激活对 NOS 表达及 NO 的产生起促进作用。

根据本实验研究并结合我室以往的研究结果可以看出, 炎性痛时, 脊髓后角 NO 生成增多是多因素综合作用的结果。外周伤害性信息的传入, 引起初级神经元纤维末梢释放兴奋性氨基酸等神经递质, 这些递质与脊髓神经元胞膜上相应受体结合, 通过不同途径激活胞内信使分子, 促进 NOS 表达及 NO 的产生<sup>[11]</sup>; 同时这些受体的激活也可使胞内 PKC 活化, 而 PKC 的活化又可通过某些环节进一步促进 NOS 表达及 NO 的产生。本研究发现, 鞘内注射 CH 后, 炎性痛大鼠脊髓 NOS 表达及 NO 含量未能降至正常水平, 这一结果进一步说明 NO 生成增多是多因素综合作用的结果。

PKC 在未被激活时, 主要分布在核周的胞浆中, 当其被激活后发生膜转移。有研究报道, PKC 膜转移可使细胞膜上 N- 甲基- D- 天门冬氨酸(N- methyl- D- aspartate, NMDA) 受体相关的离子通道磷酸化<sup>[12]</sup>, 减少  $\text{Mg}^{2+}$  阻滞, 增加 NMDA 受体诱发的  $\text{Ca}^{2+}$  内流, 胞内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度增高, 激活  $\text{Ca}^{2+} / \text{CaM}$  依赖的 NOS, 生成 NO 增多。这可能是 PKC 激活促进 NO 生成的一条重要途径。至于 PKC 是否可直接使 NOS 活化, 有待进一步证明。

综上所述, 鞘内注射 PKC 选择性抑制剂 CH 可明显抑制甲醛诱导的自发痛反应及脊髓伤害性信息神经元 NOS 表达和 NO 的合成, 说明炎性痛时 PKC 激活可促进 NOS 表达和 NO 的产生。

## [参 考 文 献]

- [1] Sophie B, Gisele P, Alain E, et al. Role of spinal NMDA receptors, protein kinase C and nitric oxide synthase in the hyperalgesia induced by magnesium deficiency in rats[J]. Br J Pharmacol, 2001, 134(6): 1227- 1236.
- [2] Wen ZH, Wong CS, Lin CR, et al. Changes in the levels of nitric oxide synthase and protein kinase C gamma following kainic acid receptor activation in the rat spinal cord[J]. Neurosci Lett, 2001, 309(1): 25- 28.
- [3] 孙晓彩, 李文斌, 李淑琴, 等. 鞘内注射神经激肽- 1 受体激动剂 Sar- SP 增强大鼠脊髓一氧化氮合酶表达和一氧化氮生成[J]. 生理学报, 2003, 55(6): 677- 683.
- [4] 李桐楠, 李清君, 李文斌, 等. CGRP 受体拮抗剂 CGRP8- 37 对甲醛炎性痛大鼠自发痛反应及脊髓后角 NOS 表

- 达和 NO 含量的影响[J]. 中国应用生理学杂志, 2004, 20(3): 291- 295.
- [5] Yashpal K, Pitcher GM, Parent A, et al. Noxious thermal and chemical stimulation induce increases in [<sup>3</sup>H]-phorbol 12, 13-dibutyrate binding in spinal cord dorsal horn as well as persistent pain and hyperalgesia, which is reduced by inhibition of protein kinase C[J]. J Neurosci, 1995, 15(5 pt 1): 3263- 3272.
- [6] Palecek J, Paleckova V, Willis WD. The effect of phorbol esters on spinal cord amino acid concentrations and responsiveness of rats to mechanical and thermal stimuli[J]. Pain, 1999, 80(3): 597- 605.
- [7] Malmberg AB, Chen C, Tonegawa S, et al. Preserved active pain and reduced neuropathic pain in mice lacking PKC[J]. Science, 1997, 278(5336): 279- 283.
- [8] Gonzalez S, Labombarda F, Gonzalez MC, et al. Glucocorticoid effects on Fos immunoreactivity and NADPH-diaphorase histochemical staining following spinal cord injury[J]. Brain Res, 2001, 912(2): 144- 153.
- [9] Osborne MG, Coderre TJ. Effects of intrathecal administration of nitric oxide synthase inhibitors on carrageenan-induced thermal hyperalgesia[J]. Br J Pharmacol, 1999, 126(8): 1840- 1846.
- [10] Yoon YW, Sung B, Chuang JM. Nitric oxide mediates behavioral signs of neuropathic pain in an experimental rat model[J]. Neuroreport, 1998, 9(3): 367- 372.
- [11] 曾静波, 李文斌, 李清君, 等. MK-801 降低炎性痛大鼠脊髓 NOS 表达和 NO 含量[J]. 生理学报, 2001, 53(1): 55- 60.
- [12] Swope SL, Moss SI, Raymond LA. Regulation of ligand-gated ion channels by protein phosphorylation[J]. Adv Second Messenger Phosphoprotein Res, 1999, 33: 49- 78.

## 欢 迎 订 阅 2006 年《广州中医药大学学报》

《广州中医药大学学报》(ISSN 1007-3213/CN44-1425/R)是一份中医药学术类刊物,突出中医药特色,坚持“双百方针”,社会效益明显。一直是中国科技论文统计源期刊;被包括中国核心期刊(遴选)数据库、美国化学文摘(CA)、俄罗斯《文摘杂志》(AJ)等22个国内外权威检索系统收录。先后荣获全国优秀高校自然科学学报及教育部优秀科技期刊、全国中医药优秀期刊等重要奖项,并入选中国期刊方阵双效期刊等奖项。

主要栏目有中医基础理论探讨、临床研究、实验研究、中药药理、中药鉴定、中药制剂与工艺、经络与针灸和疑难病案分析等栏目。文章题材新颖,切合临床实际,可读性强,比较集中报导目前中医学最新研究进展。大部分论文提供中、英文摘要;图表用中、英文双语编排。既可为国内外中医药高校教师和研究人员进行中医药研究提供参考,又能为临床医生诊疗疾病以及药物研究人员进行中药开发提供思路。

本刊为双月刊,大16开本,逢单月20日出版。定价:¥8.00元/期,48.00元/全年。邮发代号:46-275。全国各邮局均可订阅。脱订者也可直接向编辑部办理邮购。编辑部地址:510405,广州市机场路12号,《广州中医药大学学报》编辑部。

联系人:贺小英、袁书慧 电话:020-36585268, 36585697 传真:020-36585697

E-mail: gzzyxb@gzhtcm.edu.cn 网址: <http://gzzyydxsb.periodicals.net.cn> <http://rest.chinajournal.net.cn>

本编辑部存有自创刊以来的各年杂志,订价如下,款至即寄杂志及发票:

合订本:1984-1985年创刊合订本45.00元/册,1986-1989年每年30.00元,1990-1997年每年40.00元,1998年以后每年50.00元。单行本:1984-1996年每期5.50元,1998年以后每期8.00元。