

局部注射 $\alpha\beta$ me-ATP 对大鼠背部皮肤初级传入纤维的兴奋作用

张琪,赵晏,田雨灵,郭媛,曹东元,王会生(西安交通大学医学院生理学和病理生理学系环境与疾病相关基因教育部重点实验室,陕西西安 710061)

摘要:目的 探讨 P2X 嘌呤受体激动剂 $\alpha\beta$ me-ATP 对大鼠背部皮肤感受单位的兴奋和敏化作用。方法 在大鼠 T₉-T₁₃ 脊神经背侧皮支分离细束,进行单纤维电生理学记录,观察相应皮肤感受野注射 $\alpha\beta$ me-ATP(100 μ mol/L, 10 μ l)或生理盐水对皮肤感受单位机械阈值和自发放电的影响及时程变化。结果 ①A δ 和 C 类纤维的机械阈值分别是 (0.384 \pm 0.018) 和 (0.943 \pm 0.102) mN,注射 $\alpha\beta$ me-ATP 后降低至 (0.304 \pm 0.013) 和 (0.659 \pm 0.071) mN (P <0.05, P <0.01);A β 纤维的机械阈值是 (0.301 \pm 0.019) mN,注射 $\alpha\beta$ me-ATP 后为 (0.288 \pm 0.018) mN (P >0.05)。生理盐水对照组注射前后 A β 、A δ 和 C 类纤维的机械阈值均无显著变化 (P >0.05)。②注射 $\alpha\beta$ me-ATP 后,A β 、A δ 和 C 类纤维自发放电频率增加的比例分别为 7.7%、66.7% 和 75.0%,其中 A δ 和 C 类纤维的反应比例显著高于 A β 纤维 (P <0.01)。生理盐水对照组未见自发放电频率显著增加的单位。③A δ 和 C 类纤维在注射 $\alpha\beta$ me-ATP 过程中(5 min)的平均自发放电数和注射后(5 min)的平均自发放电数与注射前相比均显著增加 (P <0.05),但 A β 纤维在注射过程中平均自发放电数和注射后平均自发放电数与注射前相比无显著性差异 (P >0.05)。另外,还观察了 $\alpha\beta$ me-ATP 引起感觉神经自发放电的时程变化,发现 $\alpha\beta$ me-ATP 对 A δ 和 C 类初级传入末梢的兴奋作用可见于所观察的整个时段。结论 ATP 的类似物 $\alpha\beta$ me-ATP 对大鼠背部皮肤的 A δ 和 C 类纤维具有兴奋和敏化作用。

关键词: $\alpha\beta$ me-ATP; P2X 嘌呤受体; 外周神经; 伤害感受单位; 外周痛敏化

中图分类号: Q429; Q432; R338.7 文献标识码: A 文章编号: 1000-2588(2005)10-1256-05

Local injection of alpha, beta-methylene ATP induces excitation of primary afferent fibers in rats

ZHANG Qi, ZHAO Yan, TIAN Yu-ling, GUO Yuan, CAO Dong-yuan, WANG Hui-sheng

Key Laboratory of Environment and Genes Related to Diseases of Ministry of Education, Department of Physiology and Pathophysiology, Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China

Abstract: Objective To observe the excitation and sensitization of dorsal cutaneous primary afferent fibers induced by P2X agonist alpha, beta-methylene ATP ($\alpha\beta$ me-ATP) in rats. **Methods** By means of single fiber electrophysiological recordings on the nerve filaments isolated from the dorsal cutaneous branches of the T₉-T₁₃ spinal nerves, the effects of $\alpha\beta$ me-ATP (100 μ mol/L, 10 μ l) injection into the cutaneous receptive field on the mechanical threshold and spontaneous discharge of rat primary sensory afferent units were observed. **Results** The mean mechanical threshold of A δ and C fibers prior to $\alpha\beta$ me-ATP injection were 0.384 \pm 0.018 and 0.943 \pm 0.102 mN, and lowered to 0.304 \pm 0.013 and 0.659 \pm 0.071 mN after the injection, respectively (P <0.05, P <0.01). The mechanical threshold of the A β fibers before $\alpha\beta$ me-ATP injection was 0.301 \pm 0.019 mN, and slightly lowered to 0.288 \pm 0.018 mN after the injection (P >0.05). Injection of $\alpha\beta$ me-ATP (10 μ l) into the receptive fields evoked spontaneous discharge in 7.7% of the A β fibers, 66.7% of A δ fibers and 75.0% of C fibres, respectively, and the proportions of A δ and C fibers with spontaneous discharge evoked by $\alpha\beta$ me-ATP were significantly greater than that of A β fibers (P <0.05). In the control experiments, injection of saline did not significantly affect spontaneous discharge or excite the nerve fibers. The mean discharge frequency of A δ and C fibers increased from 0.73 \pm 0.24 and 0.54 \pm 0.21 impulses/min before injection to 3.05 \pm 0.65 and 8.53 \pm 2.04 impulses/min during the injection, with subsequent reduction to 2.40 \pm 0.60 and 6.68 \pm 1.68 impulses/min in the following 5 min (P <0.05). In contrast to A δ and C fibers, A β fibers exhibited no significant changes in the mean discharge frequency in response to $\alpha\beta$ me-ATP (0.23 \pm 0.09 impulses/min before injection, 0.28 \pm 0.09 impulses/min during injection and 0.22 \pm 0.14 impulses/min after injection, P >0.05). The excitatory effects of $\alpha\beta$ me-ATP on the discharge rate in A δ and C primary afferent terminal could be observed in the entire course of experiment. **Conclusion** Peripheral application of $\alpha\beta$ me-ATP, an ATP analogue, excites and sensitizes a subpopulation of A δ and C fibers but not A β fibers of rat dorsal cutaneous primary afferent fibers.

Key words: $\alpha\beta$ me-ATP; P2X receptors; peripheral nerves; nociceptive units; hyperalgesia

收稿日期: 2005-05-13

基金项目: 国家自然科学基金(30371729, 30400131); 教育部高校博士点基金(20020698033, 20040698022); 陕西省自然科学基金(2004C225)

Supported by National Natural Science Foundation of China (30371729, 30400131), Ministry of Education Foundation for College Doctoral Training (20020698033, 20040698022), and Natural Science Foundation of Shaanxi Province (2004C225)

作者简介: 张琪(1977-), 男, 博士, E-mail: Zhaoy502@mail.xjtu.edu.cn

$\alpha\beta$ me-ATP($\alpha\beta$ -亚甲基-ATP)是一种比 ATP 稳定、不易于被 ATP 内核苷酶(ATP-endonucleotidase)分解的 ATP 类似物。 $\alpha\beta$ me-ATP 是 P2X 嘌呤受体的选择性激动剂, 在体内的作用与 ATP 相类似。研究表明, 支配皮肤的各类感觉神经纤维末端均存在 P2X 受体^[1]。大鼠足底注射 ATP 及其类似物, 可引起该区域热和机械痛过敏, 此可被 P2X 受体拮抗剂所阻断^[2]。

用电离子透入法将 ATP 注入人的皮肤也可产生痛觉^[3]。在人和动物局部注射 PGE₂、角叉菜胶或紫外线照射致炎后, $\alpha\beta\text{me-ATP}$ 或 ATP 引发的伤害性感受反应显著增强^[3,4]。而且, P2X 受体拮抗剂能减轻福尔马林、蜂毒等化学致痛剂造成的伤害性痛反应^[5,6]。损伤外周组织、神经以及在应激状态下的多种细胞可释放 ATP, 这些内源性 ATP 在病理状态下也可以兴奋伤害性感受器^[7,8]。电生理研究证实, ATP 及其类似物 $\alpha\beta\text{me-ATP}$ 可使 40%~95% 的大鼠离体背根神经节神经元引发内向电流^[9]。由于 ATP 及其类似物 $\alpha\beta\text{me-ATP}$ 引起的痛觉和痛敏化研究多集中于脊髓机制, 而对于外周机制研究目前尚无详细报道。为了明确 ATP 及其类似物引起的痛觉和痛敏化的外周机制, 以及哪类初级传入纤维参与该过程, 本研究采用大鼠脊神经背侧皮支分离神经细束的方法, 观察相应皮肤感受野注射 $\alpha\beta\text{me-ATP}$ 对感觉神经传入纤维的兴奋和敏化作用。

1 材料和方法

1.1 手术及传入纤维放电的记录

实验选用成年健康 Sprague-Dawley 大鼠 (体质量 220~260 g) 26 只, 雌雄不拘。20% 乌拉坦 (1 g/kg) 腹腔麻醉后剖开背部皮肤, 在解剖显微镜下分离出一侧 T₉~T₁₃ 脊神经背侧皮支。固定皮瓣做成油槽, 内充 37 °C 左右的液体石蜡。在近中枢端将脊神经背侧皮支切断, 将其搭放在一对双极铂金丝记录电极上, 在显微镜下用游丝镊子从神经干分离细束。将细束分离至能记录出单个神经纤维放电, 观察放电的频率、形式。传入单位放电输入 VC-11 双线记忆示波器 (日本光电公司), 并用 SMUP 生物信号数据分析软件 (复旦大学医学院生理教研室研制) 进行处理。

用刺激电极置于所记录单位的感受野中心, 施以强度递增的单个脉冲刺激, 直至引发与自发放电型式和幅度相同的诱发动作电位。根据潜伏期和刺激点至记录点的神经长度, 计算出该感觉神经单位的传导速度 (CV)。以机械阈值 3 倍左右的 von Frey's 毛确定适应性。用辐射热作为热刺激测定感受单位的热敏感性, 发热装置 (自制) 主要由卤钨聚光灯泡组成, 光源在皮肤表面聚焦直径约为 5 mm 范围。用半导体点温度计测量动物皮肤表面温度, 调节电压及灯泡与皮肤距离, 使皮肤温度在 20 s 内从 32 °C 上升至 52 °C, 上升速率为 1 °C/s。

根据 Horch 等^[10] 的标准确定其属于哪一类神经纤维, 并根据适宜刺激进行感受器分型。CV < 2.0 m/s 为 C 类纤维, CV 在 2.0~30 m/s 之间为 A δ 纤维, CV > 30 m/s 为 A β 纤维。A β 纤维根据其适应性和放

电特性分为快适应单位 (RA) 和慢适应单位 (SA)。A δ 纤维如果只对机械刺激反应确定为 A δ 机械感受单位 (AM); 如果既对机械刺激反应也对热刺激反应称为 A δ 机械热感受单位 (AMH); C 类纤维如果只对机械刺激反应确定为 C 机械感受单位 (CM); 如果既对机械刺激反应也对热刺激反应称为 C 机械热感受单位 (CMH)。

1.2 机械阈值的测定和药物注射

用 von Frey's 毛垂直作用于感受野中心, 以能在 1 s 内诱发出 2 个传入放电为标准来确定该单位的阈值 (mechanical von Frey hair threshold, VFH-T), 以毫牛顿 (milli-Newton, mN) 表示^[10], 分别在药物注射前后观察 VFH-T 的变化。在感受野的中心外 1 mm 处扎入 4 号注射针头, 经 PE-10 导管连接于微量注射器, 内充浓度为 100 $\mu\text{mol/L}$ 的 $\alpha\beta\text{me-ATP}$, 安装于 WZ-50 微量注射机 (浙江医科大学医学实验仪器厂) 以备推注。先记录 2 min 的单位自发放电作为前对照, 随后由微量注射机匀速推注 (10 $\mu\text{l}/5 \text{ min}$) $\alpha\beta\text{me-ATP}$ 10 μl , 观察注射过程中 5 min 和注射后 5 min 神经放电的变化情况。 $\alpha\beta\text{me-ATP}$ (美国 Sigma 公司) 溶于生理盐水中, 再用磷酸盐缓冲液调节 pH 为 7.4。溶剂对照组在感受野内注射 10 μl 生理盐水, 其他实验步骤与实验组完全相同。

1.3 资料分析和统计学处理

本实验数据中的放电数均为 1 min 的平均放电数, 所有数据均以均数 \pm 标准误表示, 采用 SigmaStat 2.0 统计软件进行处理。如果注射药物过程中或注射后自发放电频率较注射前增加 30% 以上, 则判定注射药物可使该单位自发放电增加^[11]。各组间比较采用单因素方差分析, 注射过程中和注射后每分钟的平均放电数, 用配对 *t* 检验或非参数秩和检验与注射前的平均放电数进行比较, 以 $P < 0.05$ 作为显著性检验的界值。

2 结果

2.1 各类传入纤维的 VFH-T 变化

实验共记录到 89 个感受单位: A β 单位 24 个, 其中 RA 单位 11 个 (45.8%), SA 单位 13 个 (54.2%); A δ 单位 41 个, 其中 AM 单位 27 个 (65.8%), AMH 单位 14 个 (34.2%); C 类单位 24 个, 其中 CMH 单位 9 个 (37.5%), CM 单位 15 个 (62.5%)。以上感受单位的感受野大多分布于距大鼠背正中线 0.5~2.5 cm 的范围, 呈圆形或椭圆形, 明显地呈两列排列。

在 $\alpha\beta\text{me-ATP}$ 实验组, A β 纤维的 VFH-T 为 (0.301 \pm 0.019) mN, 注射后的 VFH-T 是 (0.288 \pm 0.018) mN, 注射前后无显著性变化 ($P > 0.05$); A δ 纤维和 C

类纤维的 VFH-T 分别是(0.384±0.018) mN 和(0.943±0.102) mN,它们在注射 αβme-ATP 后的 VFH-T 降低至(0.304±0.013) mN 和(0.659±0.071) mN,与注射前相比均具有显著性差异($P<0.05, P<0.01$)(图 1)。而生理盐水对照组, Aβ、Aδ 和 C 类纤维的 VFH-T 分别是(0.299±0.021) mN、(0.454±0.057) mN 和(0.789±0.085) mN,注射生理盐水后的 VFH-T 是(0.296±0.022) mN、(0.441±0.058) mN 和(0.790±0.089) mN,注射前后 Aβ、Aδ 和 C 类纤维的 VFH-T 均无显著变化($P>0.05$)。

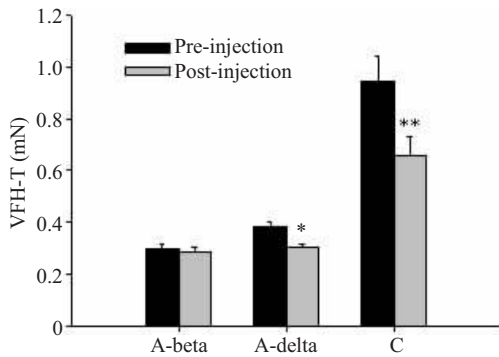


图 1 各类纤维感受野注射 αβme-ATP 平均机械阈值的变化
Fig.1 Local αβme-ATP injection-induced changes of mean mechanical thresholds of the primary afferent fibers in the receptive fields of spinal nerve dorsal cutaneous branches
 (* $P<0.05, **P<0.01$ vs pre-injection group)

2.2 各类传入纤维自发放电的变化

在 αβme-ATP 实验组,观察的 13 个 Aβ 纤维中,有 1 个单位自发放电频率增加(7.7%);24 个 Aδ 纤维中,有 16 个单位自发放电频率增加(66.7%);12 个 C 纤维中,有 9 个单位自发放电频率增加(75.0%),其中 Aδ 和 C 类纤维的反应比例显著高于 Aβ 纤维(χ^2 检验, $P<0.01$),而 Aδ 和 C 纤维的反应比例间没有显著性差异(χ^2 检验, $P>0.05$)。生理盐水对照组观察的 40 个单位中,未见自发放电频率增加的单位。

Aβ 纤维注射前的平均自发放电频率为 0.23±0.09 /min,注射 αβme-ATP 过程中平均自发放电频率为 0.28±0.19 /min,注射后 5 min 的平均自发放电频率为 0.22±0.14 /min,各组间自发放电频率无显著性差异($P>0.05$)。Aδ 纤维注射前的平均自发放电频率为 0.73±0.24 /min,注射 αβme-ATP 过程中的平均自发放电频率为 3.05±0.65 /min,注射后的平均自发放电频率为 2.40±0.61 /min,各组间自发放电频率有显著性差异($P<0.05$)。注射中和注射后的自发放电频率与前对照比较均有显著性增加($P<0.01$)。C 类纤维注射前的平均自发放电频率为 0.54±0.21 /min,注射

αβme-ATP 过程中的平均自发放电频率为 8.53±2.04 /min,注射后的平均自发放电频率为 6.68±1.68 /min,各组间自发放电频率有显著性差异($P<0.05$)。注射中和注射后的自发放电频率与前对照比较有显著性增加($P<0.01$)(图 2)。而生理盐水对照组,各类纤维在注射过程中和注射后自发放电频率均无显著变化。图 3 为各类纤维感受野注射 αβme-ATP 的典型原始放电记录。

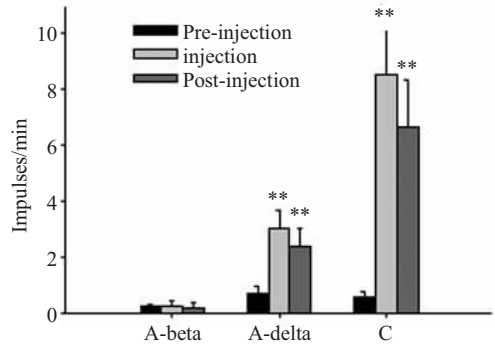


图 2 各类纤维感受野注射 αβme-ATP 平均传入放电率的变化
Fig.2 Local αβme-ATP injection-induced changes of mean discharge rates of the primary afferent fibers in the receptive fields of the spinal nerve dorsal cutaneous branches
 (** $P<0.01$ vs pre-injection group)

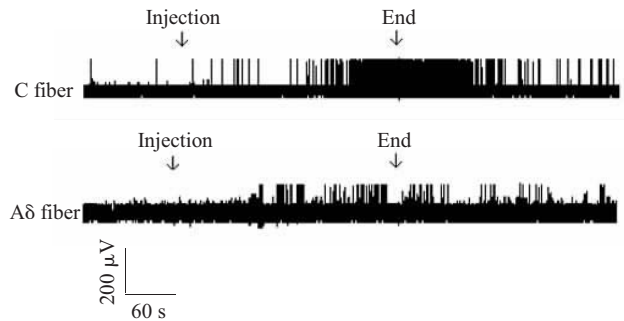


图 3 Aδ 和 C 类纤维感受野注射 αβme-ATP 过程中和注射后传入放电的原始记录

Fig.3 Original recording of the afferent discharge in the spinal nerve dorsal cutaneous branches during and after injection of αβme-ATP into the receptive fields of the Aδ and C fibers

为进一步分析 αβme-ATP 对感觉神经末梢作用的时序过程,我们观察了感受野注射 αβme-ATP 过程中和注射后每分钟的放电变化。Aβ 纤维注射 αβme-ATP 过程中和注射后各个时段的平均自发放电频率与注射前比较均无显著性差异($P>0.05$)。Aδ 纤维注射 αβme-ATP 过程中第 2 至 5 min 和注射后的第 1 至 4 min 的自发放电频率与前对照比较有显著性差异($P<0.05$)。而 C 类单位在注射中第 2 至 5 min

和注射后第 1 至 5 min 各个时段自发放电频率与注射前比较均显著增加($P<0.05$, 图 4)。

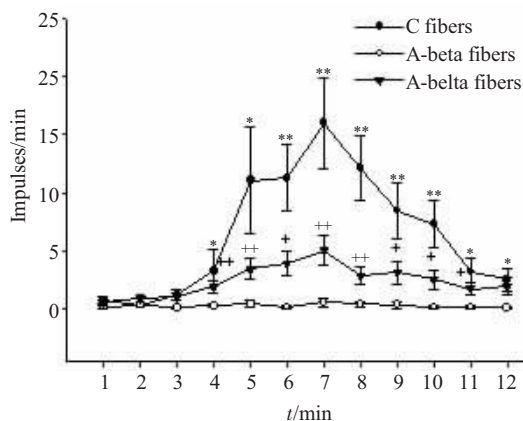


图 4 各类纤维感受野注射 $\alpha\beta\text{me-ATP}$ 过程中和注射后每分钟平均传入放电的时序变化

Fig.4 Time course of local $\alpha\beta\text{me-ATP}$ injection-induced changes in discharge of the primary afferent fibers in the receptive fields of spinal nerve dorsal cutaneous branches

1-2 min: Pre-injection; 2-7 min: During injection; 7-12 min: After injection. * $P<0.05$, ** $P<0.01$ for C fibers, + $P<0.05$, ++ $P<0.01$ for A δ fibers vs pre-injection

3 讨论

以往的研究表明局部注射 $\alpha\beta\text{me-ATP}$ 可在该区域引起热和机械痛过敏行为^[2]。本实验结果发现,与对照组相比,注射 $\alpha\beta\text{me-ATP}$ 后 A δ 和 C 类纤维的机械阈值明显降低,自发放电频率显著增加,而且在注射 $\alpha\beta\text{me-ATP}$ 2 min 后传入放电开始增加,一直能持续至注射药物后 5 min。A β 纤维的机械阈值和自发放电频率均无显著变化,说明 $\alpha\beta\text{me-ATP}$ 引起的痛敏化可能是由 A δ 和 C 类纤维的兴奋和敏化形成的。

本实验中所记录的背部皮肤各类传入纤维的机械阈值,较文献报道的离体爪部光滑皮肤的机械阈值偏小^[12],原因可能为在体实验与离体实验、背部有毛皮肤与爪部光滑皮肤之间的差异。在体实验中神经末梢附近有丰富的血液循环,而且有毛皮肤的角质层也较爪部皮肤薄,因此背部皮肤各类纤维的机械阈值偏低。对于痛敏化的研究,目前主要从脊髓背角神经元的功能改变进行,而对于各类传入纤维的变化鲜有报道^[13]。本实验中局部注射 $\alpha\beta\text{me-ATP}$ 后 A δ 和 C 类纤维的机械阈值显著降低,表明 $\alpha\beta\text{me-ATP}$ 引起的痛过敏是由 A δ 和 C 类纤维参与形成的。

所记录到的各类皮肤感受单位的分布比例与文献报道基本一致^[12]。由于每个实验组中各类感受单位亚型的例数较少,加之感觉神经传入放电的变异较大,所以没有分别观察 $\alpha\beta\text{me-ATP}$ 对每一类感受单

位亚型的作用。Dowd 等^[14]在大鼠关节传入神经发现,关节腔内给予 $\alpha\beta\text{me-ATP}$ 后,50%的 C 多型伤害感受单位和 65%的 A δ 机械伤害感受单位传入放电显著增加。本实验中也发现 $\alpha\beta\text{me-ATP}$ 可使 66.7% A δ 和 75.0% C 类皮肤初级传入纤维兴奋,表明 $\alpha\beta\text{me-ATP}$ 对皮肤和关节初级传入纤维的作用相类似,主要作用于 A δ 和 C 类纤维,这也与形态学研究所证明的 P2X 嘌呤受体主要在感觉神经末梢的细传入纤维表达相一致^[1]。

A δ 和 C 类纤维在注射 $\alpha\beta\text{me-ATP}$ 的过程中和注射后,自发放电频率比前对照显著增多可持续 10 min。行为学研究也表明,ATP 及 $\alpha\beta\text{me-ATP}$ 皮下注射后 1 min 内即可引起明显的时间较长的痛过敏反应^[2]。与此不同的是, $\alpha\beta\text{me-ATP}$ 在伤害性感觉神经元胞体激发的内向电流在数百毫秒内就失活^[15]。这种时间的差异可能是外源性 $\alpha\beta\text{me-ATP}$ 激活了感觉神经末梢的 P2X 嘌呤受体,以及由此引起一系列继发反应的结果。 $\alpha\beta\text{me-ATP}$ 是 P2X1 和 P2X3 受体的选择性激动剂,而 P2X1 受体在初级感觉神经元的表达较少^[15],因此 P2X3 受体是介导这种效应的主要受体亚型。研究发现谷氨酸和 P 物质是外周感觉神经末梢信息传递的主要递质,而初级传入神经元上的 P2X3 受体激活后又可易化谷氨酸和 P 物质的释放^[16,17],因此当 $\alpha\beta\text{me-ATP}$ 兴奋了感觉神经末梢的 P2X3 受体,使初级传入神经元去极化,导致谷氨酸与 P 物质向外周末梢释放,则这些谷氨酸和 P 物质可进一步延长和加强初级感觉神经元的去极化,甚至引起伤害性反应。此外,P2X 受体也存在于肥大细胞和交感神经^[11],因此外周组织的 $\alpha\beta\text{me-ATP}$ 也可能使交感神经兴奋和肥大细胞脱颗粒,使其释放去甲肾上腺素、前列腺素和组胺等物质,这些物质进而使初级感觉神经元兴奋,形成外周感觉神经末梢之间的跨节段兴奋传递^[18,19]。

外周组织受到伤害性刺激时,局部组织的 ATP 含量上升,通过激活外周神经和肥大细胞上的 P2 嘌呤受体,引起痛过敏,这种“外周敏化”过程在 P2X 嘌呤受体作用阻断后明显减弱。因此,P2X 嘌呤受体拮抗剂有可能成为一种有效的外周镇痛剂,从而避免镇痛药物全身应用的副作用。

参考文献:

- [1] North RA. P2X3 receptor and peripheral pain mechanisms [J]. J Physiol, 2004, 554: 301-8.
- [2] Bland-Ward PA, Humphrey PP. Acute nociception mediated by hind-paw P2X receptor activation in the rat [J]. Br J Pharmacol, 1997, 122: 365-71.
- [3] Hamilton SG, Warburton J, Bhattacharjee A, et al. ATP in human

- skin elicits a dose-related pain response which is potentiated under conditions of hyperalgesia[J]. *Brain*, 2000, 123: 1238-46.
- [4] Hamilton SG, Wade A, McMahon SB. The effect of inflammation and inflammatory mediators on nociceptive behaviour induced by ATP analogues in the rat[J]. *Br J Pharmacol* 1999, 126: 326-32.
- [5] Kennedy C, Assis TS, Currie AJ, *et al.* Crossing the pain barrier: P2 receptors as targets for novel analgesics[J]. *J Physiol*, 2003, 553: 683-94.
- [6] Zheng JH, Chen J. Modulatory roles of the adenosine triphosphate P2x-purinoceptor in generation of the persistent nociception induced by subcutaneous bee venom injection in the conscious rat [J]. *Neurosci Lett*, 2000, 278: 41-4.
- [7] Cook SP, McCleskey EW. Cell damage excites nociceptors through release of cytosolic ATP[J]. *Pain*, 2002, 95: 41-7.
- [8] Holton P. The liberation of adenosine triphosphate on antidromic stimulation of sensory nerves[J]. *J Physiol*, 1959, 216: 494-504.
- [9] Burgard EC, Niforatos W, van Biesen T, *et al.* P2X receptor-mediated ionic currents in dorsal root ganglion neurons[J]. *J Neurophysiol*, 1999, 82: 1590-8.
- [10] Horch KW, Tuckett RP, Burgess PR. A key to the classification of cutaneous mechanoreceptors[J]. *J Invest Dermatol*, 1977, 69: 75-8.
- [11] Zhang YH, Chen Y, Zhao ZQ. Alteration of spontaneous firing rate of primary myelinated afferents by ATP in adjuvant-induced inflamed rats[J]. *Brain Res Bull*, 2001, 54: 141-4.
- [12] Leem JW, Wills WD, Chung JM. Cutaneous sensory receptors in the rat foot[J]. *J Neurophysiol*, 1993, 69(5): 1684-99.
- [13] Clifford JW, Michael WS. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain[J]. *Science*, 2000, 288: 1765-8.
- [14] Dowd E, McQueen DS, Chessell IP, *et al.* P2X receptor mediated excitation of nociceptive afferents in the normal and arthritic knee joint[J]. *Br J Pharmacol*, 1998, 125: 341-46.
- [15] North RA. The molecular physiology of P2X receptors[J]. *Physiol Rev*, 2002, 82: 1013-67.
- [16] Gu JG, MacDermott AB. Activation of ATP P2X receptors elicits glutamate release from sensory neuron synapses [J]. *Nature*, 1997, 389: 749-53.
- [17] Nakatsuka T, Mena N, Ling J, *et al.* Depletion of substance P from rat primary sensory neurons by ATP, an implication of P2X receptor-mediated release of substance P[J]. *Neuroscience*, 2001, 107: 293-300.
- [18] 贾军, 赵晏, 史文春, 等. 电刺激大鼠脊神经皮支对远距离机械感受单位电活动的影响[J]. *生理学报*, 2002, 54(2): 125-8.
- [19] 孙启新, 赵晏, 张世红, 等. 电刺激大鼠皮神经外周端对相邻脊髓节段皮神经内 A β 纤维的机械感受特性的影响 [J]. *生理学报*, 2002, 54(6): 501-7.

(责任编辑:陈望忠)

(上接 1255 页)

- precision, shortened analysis time, and decreased isotope exposure [J]. *J Lipid Res*, 1975, 16(2): 155-8.
- [11] Hayes KC, Stephan ZF, Pronczuk A, *et al.* Lactose protects against estrogen-induced pigment gallstones in hamsters fed nutritionally adequate purified diets[J]. *J Nutr*, 1989, 119(11): 1726-36.
- [12] Xu G, Senal G, Batta AK, *et al.* Glycocholic acid and glycodeoxycholic acid but not glycoursocholic acid inhibit bile acid synthesis in the rabbit[J]. *Gastroenterology*, 1992, 102(5): 1717-23.
- [13] Mok HY, Perry PM, Dowling RH. The control of bile acid pool size: Effect of jejunal resection and phenobarbitone on bile acid metabolism in the rat[J]. *Gut*, 1974, 15(1): 247-53.
- [14] Xu GR, Benjamin LS, Sarah S, *et al.* Ileal bile acid transport regulates bile acid pool, synthesis, and plasma cholesterol levels differently in cholesterol-fed rats and rabbits[J]. *J Lipid Res*, 2000, 41(2): 298-304.
- [15] Torchia EC, Cheema SK, Agellon LB. Coordinate regulation of bile acid biosynthetic and recovery pathways[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1996, 225(1): 128-33.
- [16] Al-Ansari N, Xu G, Kollman-Bauerly K, *et al.* Analysis of the effect of intestinal resection on rat ileal bile acid transporter expression and on bile acid and cholesterol homeostasis[J]. *Pediatr Res*, 2002, 52(2): 286-91.
- [17] Luiking YC, van der Reijden AC, van Berge Henegouwen GP, *et al.* Migrating motor complex cycle duration is determined by gastric or duodenal origin of phase III [J]. *Am J Physiol*, 1998, 275 (1): 1246-51.
- [18] Marzio L, Pieramico O, Grossi L, *et al.* Evaluation of the refractory period of the human migrating motor complex through induction of premature phase III [J]. *J Gastrointest Motil*, 1992, 4(1): 99-105.
- [19] Xu QW, Scott RB, Tan DT, *et al.* Alter migrating myoelectrical complex in an animal model of cholesterol gallstone disease: the effect of erythromycin[J]. *Gut*, 1998, 43(6): 817-22.
- [20] Sander KM. A case for interstitial cells of Cajal as pacemakers and mediators of neurotransmission in the gastrointestinal tract [J]. *Gastroenterology*, 1996, 111(2): 492.
- [21] Scott RB, Strasberg SM, El Sharkawy TY, *et al.* Regulation of the fasting enterohepatic circulation of bile acids by the migrating myoelectric complex in dogs[J]. *J Clin Invest*, 1983, 71(3): 644-54.
- [22] Benjamin DR. Cholelithiasis in infants: the role total parenteral nutrition and gastrointestinal dysfunction[J]. *J Pediatr Surg*, 1982, 17 (4): 386.
- [23] 褚先秋. 小儿胆囊结石、回肠病变与胆囊畸形[J]. *中国普通外科杂志*, 1994, 3(1): 8-9.
- Chu XQ. Cholelithiasis, ileal disorder and congenital abnormality of gallbladder in children[J]. *Chin J Gen Surg*, 1994, 3(1): 8-9.
- [24] Shaffer EA, Bomzon A, Lax H, *et al.* The source of calcium for CCK-induced contraction of the guinea pig bladder[J]. *Regul Pept*, 1992, 37(1): 15-26.
- [25] 陈凜, 顾倬云. 胆汁酸池变化在豚鼠实验性胆色素结石形成中的意义[J]. *中华外科杂志*, 1992, 30(8): 496-8.
- Chen L, Gu ZY. Change of bile acid pool size plays role in cholelithiasis formation in guinea pigs[J]. *Chin J Surg*, 1992, 30 (8): 496-8.

(责任编辑:宋建武)