

# NO 和 VIP 与胃肠电 - 机械活动的关系

章 敏, 曲瑞瑶

章敏, 曲瑞瑶, 首都医科大学生理教研室 北京市 100054  
北京市中医局 1999-2002 资助项目  
项目负责人: 曲瑞瑶, 100054, 北京市右安门外西头条 10 号, 首都医科大学生理  
教研室. quruiyao@yahoo.com.cn  
电话: 010-63051198  
收稿日期: 2002-10-08 接受日期: 2002-10-31

## 摘要

一氧化氮(nitric oxide, NO)和血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)都属于胃肠道非肾上腺非胆碱能(NANC)神经释放的主要抑制性神经递质, 对胃肠道的电机械 - 活动起着重要的抑制性调节作用. NO和VIP在人和其他动物的胃肠道的神经丛中有共染现象, 但是对于NO和VIP在形态学上的共染现象及解剖结构上的联系的解释不一. 还有人认为肠道肽能神经发挥作用需通过NO中介, 或至少部分通过NO作为信使而发挥调节胃肠道功能的作用, 并提出了VIP-NO轴的概念. 不但在正常生理状态下, VIP和NO之间存在着密切关系, 而且在许多胃肠系统的疾病中NOS与VIP也出现同升, 同降. 对于NO和VIP的作用机制及二者相互影响的机制的研究必将有利于进一步提高对临床胃肠动力障碍疾病的认识, 以及指导开发针对性强, 副作用小的治疗胃肠动力疾病的药物.

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(7):1059-1063  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/1059.asp>

## 0 引言

一氧化氮(nitric oxide, NO)和血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)都属于胃肠道非肾上腺非胆碱能(NANC)神经释放的主要抑制性神经递质. 近来分别关于NO及VIP的研究已经很多, 但关于NO和VIP之间的相互关系、作用的机制尚存在很多争议. 现就NO、VIP与胃肠电 - 机械活动的关系的研究现状作一综述.

### 1 NO、VIP在胃肠道的分布及作用

NO是一种自由基性质的气体, 最初只是认为他是污染空气的常见有毒成分之一. 人们发现生物体内有NO起作用要追溯到1953年<sup>[1]</sup>. 美国纽约州立大学药理系Furchgott教授发现乙酰胆碱作用于血管内皮, 产生一种非前列腺素类的弥散因子, 后者作用于邻近的平滑肌细胞而产生舒张反应. 1982年, 这种物质被命名为内皮舒张因子(endothelium-derived relaxing factor,

EDRF), 后研究发现EDRF和NO药理学作用极为相似. 1986年, Furchgott提出EDRF可能就是NO, 后被证实. 以后人们对NO不断进行研究. 发现NO的作用很广泛, 几乎对全身各个系统都有影响, 如: 消化、循环、呼吸系统, 中枢和外周神经系统及免疫系统<sup>[2-22]</sup>. 体内NO是由一氧化氮合酶(NO synthase, NOS)产生的. 在哺乳动物和人的整个消化道中都有NOS阳性神经元的分布, 且在降结肠最密集, 食管最稀疏. 在胃肠壁全层, 从黏膜层, 黏膜下层, 肌层, 浆膜层及黏膜下层神经丛和肌间神经丛均有NOS的分布. 其中以环行平滑肌处最多, 消化道中NOS神经的分布与该处的生理功能相吻合, 并可能与许多胃肠疾病的发生及发展密切相关<sup>[23-29]</sup>. NO对整个消化道平滑肌都有舒张作用, 且对胃肠移行性复合运动(migrating motor complex, MMC)也有影响<sup>[30]</sup>. Russo et al<sup>[31]</sup>发现给健康成人患者静脉注射NOS抑制剂L-单甲基精氨酸(NG-methyl-L-arginine, L-NMMA) 4 mg·Kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>, 监测4h十二指肠压和空肠压, 要比静脉注射盐水的志愿者的MMC III期第一阶段提前出现, 且MMC的周期长度也缩短. 但L-NMMA对总收缩的速度, 幅度, 持续时间, 收缩量, 移行长度及MMC III期起源点无影响. 这表明NO机制在调节人类快速小肠运动中起一定作用. NO不但对胃肠运动调节起着重要作用, 对胃肠电活动也有影响. 龙庆林发现给大鼠注射大剂量NOS抑制剂L型精氨酸甲酯(L-NAME)后出现了明显的胃电节律失常, 而胃电节律失常模型组胃窦肌间神经丛的氮能神经含量明显增加. 所以内源性NO增多或过少均可导致明显的胃电节律失常<sup>[32]</sup>. 在体外研究NO对豚鼠胃窦环行肌电活动和收缩运动的影响. 发现在豚鼠胃窦环行肌条上, NO供体硝普钠(0.5 μmol·L<sup>-1</sup>)能显著抑制电活动快波和运动. 这种抑制作用不受河豚毒、阿托品、酚妥拉明和普萘洛尔(各1 μmol·L<sup>-1</sup>)的影响, 但可被亚甲基蓝(5 μmol·L<sup>-1</sup>)和氧合血红蛋白(5 μmol·L<sup>-1</sup>)明显减弱(P < 0.01). 所以NO抑制豚鼠胃窦环行肌电活动和收缩运动. 这种抑制效应是通过NO对平滑肌细胞膜的直接作用和增加细胞内环磷酸鸟苷来实现的<sup>[33]</sup>. 大鼠溃疡性结肠炎模型中, 结肠电基本电节律(basic electric rhythm, BER)及收缩性复合肌电(contractile electrical complexes, CEC)幅值均显著降低, 负载峰电的BER及CEC百分数明显减少, 大肠洗液NO产物亚硝酸盐(NOP)浓度则显著升高, 二者呈显著负相关, 应用中药胃肠康治疗后, 其结肠电及大肠洗液NOP浓度均趋于恢复<sup>[34]</sup>.

VIP最初是 Said et al 于 1960 年从猪小肠提取的一个直链 28 肽。VIP 广泛分布于中枢, 外周神经系统和胃肠道肌间, 黏膜下神经丛, 可扩血管, 舒张平滑肌及加强小肠分泌活动。参与肠道的吸收过程, 特别是抑制肠平滑肌的紧张性。VIP 同 NO 一起都是参与肠蠕动调节的重要成分<sup>[35-54]</sup>。

最初人们认为在胃肠道运动的调节中, VIP 可能比 NO 更为重要, 但最近的一些研究提示 NO 可能起着更为重要的作用。VIP 阳性神经元胞体主要分布在胃肠道黏膜下丛, 肌间丛则相对较少, 而 NOS 则相反, 在肌间丛非常丰富, 在黏膜下丛非常少<sup>[55]</sup>。这一现象提示在胃肠道中主要是 NO 而非以前认为的 VIP 对胃肠运动的调节有更重要的作用。在人反流性胃炎的病历中, 幽门松弛组胃窦局部黏膜 NO 水平高于幽门运动组和幽门闭合组, 而 VIP 的含量在三组之间无显著差异。表明幽门松弛的重要原因可能是局部 NO 分泌而非 VIP 的作用<sup>[56]</sup>。

## 2 在胃肠电-机械活动调节中 NO 与 VIP 的关系

### 2.1 NOS 与 VIP 共染和递质共存研究

有关 NOS 与 VIP 共染的各家报道并不一致。Lefebvre et al<sup>[57]</sup> 纵行肌间的大多数神经元为 NOS 与 VIP 共存。短暂的电刺激主要引起 NO 的释放, 产生短暂松弛, 而较持久的电刺激引起 NO 和 VIP 均释放, 产生持久的松弛。Nicola et al 用 NOS 抑制剂, 还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (NADPH) 神经元可以代表 NO 能神经元。在鸽子的整个胃肠道都有 NO 分布。在肠肌丛, 环行肌及黏膜下丛明显。于是设想氮能在鸽子胃肠道中属于肌肉调节及抑制性下传神经通路, 并且 VIP 与 NADPH 共存, 增加了这些神经传递者的抑制作用<sup>[58]</sup>。Christos balaskas 发现在新孵出的小鸡中, 胃肠全段肠肌丛和黏膜下丛都表达 NADPH, NOS 和 VIP 放射活性。所有的 NADPH 阳性神经元都有 NOS 活性, 反之亦然; 大部分 VIP 阳性神经元也表达 NADPH, 只有少数表达 NADPH 而不表达 VIP。但 VIP 阳性, NADPH 阴性的神经元比例在黏膜下层比肠肌层多<sup>[59]</sup>。E. Ekblad 研究显示 NOS 阳性神经末梢, 尤其是在肠环行肌, 常常有 VIP 与之共存<sup>[60]</sup>。

目前越来越多的研究趋于支持有少量的 VIP 阳性神经元与 NOS 共染的观点。Keef et al<sup>[61]</sup> 认为 NOS 和 VIP 在肠道部分神经元中定位相同, 指出他们是从肠道抑制性神经中释放的共同的神经递质。Vittoria 发现牛的氮能神经元依据其所含化学物质不同分为多个型, 不同类型神经元的大小, 形状, 着色密度都不同。其中有一型神经元 NOS 和 VIP 共存<sup>[62]</sup>。Catharina 发现在鳄鱼胃肠道内少量的 NOS 阳性细胞也有 VIP 免疫活性, 而大多数 VIP 阳性细胞有 NOS 免疫活性<sup>[63]</sup>。Catharina 还发现在非洲爪蛙的胃肠道中, 一些具有 NOS 免疫活性的纤维也具有 VIP 免疫活性, 但不是所有的 VIP 阳性纤维都表现 NOS 免疫活性<sup>[64]</sup>。吴红金 et al 发现在大鼠肌间丛 VIP 阳性神经元胞体与 NOS 神经元胞体之比 1 : 21.5,

其中 19 % 的 VIP 阳性神经元与 NOS 共染, 常常发现 VIP 阳性神经末梢环抱 NOS 阳性神经元胞体。但 VIP 能神经元和 NOS 阳性神经元之间是否存在着突触联系尚需进一步证实<sup>[65]</sup>。

对于 NOS 与 VIP 共染的意义目前解释不一, 可以主要分为两种观点: 第一种观点是 NO 不影响 VIP 的释放, NO 也不影响 VIP 的功能。其解释为: 虽然两递质共存于同一细胞, 但功能上是独立的, 是同时从神经细胞中释放出来, 发挥神经递质或调质的作用<sup>[61]</sup>。电生理所见是基于整体或组织的, 而共染的细胞只是少数, 所以反映出来的现象并非能代表 NO 与 VIP 共存的意义, 问题的阐明有待于进行单细胞膜片钳技术与单细胞组织化学或免疫组织化学的联合研究。

第二种观点认为 NO 和 VIP 在结构上共染, 在生理功能上可能也有协同作用。从目前的研究成果看, 笔者认为第二种观点更为合理。VIP 和 NO 协同作用的部分机制可能是这样的: VIP 和 NO 共同作为 NANC 神经的抑制性递质, 当 NANC 神经兴奋时, 引起 VIP 释放及 NO 生成增加, NO 及 VIP 又通过相互间的作用更进一步的促进他们自身的生成。在胃平滑肌细胞, 结肠环行肌等部位, VIP 与其特异性受体结合, 诱发一个连锁反应: 钙离子内流的刺激使 NOS 的  $Ca^{2+}$ /钙调蛋白活化, 于是 NO 生成, 鸟苷环化酶活化, cGMP 依赖的蛋白激酶活化; VIP 与其选择性受体结合, 则与 cAMP 依赖的蛋白激酶活化耦连; 蛋白激酶 G 和蛋白激酶 A 均参与 VIP 所致的平滑肌舒张反应。但他们的具体作用过程不十分明了, 可能是增加内质网摄取  $Ca^{2+}$  或 / 和减少内质网释放  $Ca^{2+}$ , 并减少  $Ca^{2+}$  内流入细胞, 并改变肌球蛋白轻链激酶的活性以及收缩蛋白对  $Ca^{2+}$  的敏感性, 从而导致平滑肌舒张。Jin et al<sup>[66]</sup> 发现胃环行肌松弛由 VIP 和 NO 介导, NOS 抑制剂  $\lambda$ -NNA 阻断 NO 生成, 并部分抑制 VIP 释放及肌肉舒张。VIP 拮抗剂 VIP(10-28) (VIP 的 C 端的 19 肽) 部分抑制 NO 生成及舒张。外源性 VIP 也刺激胃肌细胞生成 NO, 增加细胞 cAMP 及 cGMP, 并引起肌肉松弛。

1992 年 Rattan et al<sup>[66]</sup> 研究提出肠道肽能神经发挥作用需通过 NO 中介, 或至少部分通过 NO 作为信使而发挥调节胃肠道功能的作用, 并提出了 VIP-NO 轴的概念。Holle et al<sup>[67]</sup> 从狗幽门动脉输入 VIP, 可以消除幽门的收缩, 使用 NOS 抑制剂 L-NNME 并不能影响 VIP 的效应, 但能缩短 VIP 后效应时间。说明 VIP 对幽门的部分作用也是通过 NO 来完成的。所以我们认为对 NO 和 VIP 共染也可以理解为 NO 为终末神经递质, 即 VIP 通过或至少部分通过 NO 起作用, 所以二者会在形态学上有共染现象, 这也体现了结构与功能的统一。

### 2.2 NO 和 VIP 相互作用的分子生物学研究

为了解决 NO 和 VIP 相互作用机制的争议, 近年也有人在基因水平进行研究。体内合成 NO 的酶有三种: iNOS (诱生型一氧化氮合酶), eNOS (内皮型一氧化氮合酶) 和 nNOS (神

经型一氧化氮合酶). Dick et al使用iNOS, eNOS和nNOS基因敲除的小鼠的分离平滑肌细胞和平滑肌条, 观察NOS抑制剂对VIP松弛效应的影响. 实验中发现敲除eNOS和nNOS基因的小鼠的分离细胞, VIP的松弛效应可以被非选择性NOS抑制剂L-NA和选择性iNOS抑制剂1 400 W抑制约70-95%. 而在敲除了iNOS基因小鼠的分离细胞中, VIP仍能引起完全的松弛, 而不受L-NA或1 400 W的影响. 而基因敲除小鼠的平滑肌条上, VIP的松弛效应不受L-NA或1 400 W的影响. 这些结果提示, 实验方法决定了NOS抑制剂对VIP松弛效应的影响. iNOS(可能是分离细胞过程中诱导产生的)可能与VIP引起的分离平滑肌细胞而非平滑肌条的舒张效应有关<sup>[68]</sup>.

### 3 NO和VIP在胃肠系统疾病中的共同变化

不但在生理状态下, VIP和NO之间存在着密切关系; 在许多胃肠系统的疾病中NOS与VIP也出现同升, 同降. 如: 在反流性食管炎患者食管壁黏膜内NOS和VIP阳性产物与正常组相比均显著增多<sup>[69]</sup>. 肠易激综合征患者乙状结肠黏膜内的NOS和VIP含量, 便秘组高于正常组和腹泻组; 腹泻组略低于正常组<sup>[70]</sup>. 在先天性巨结肠病患者的狭窄段结肠壁内均缺失NOS和VIP神经元胞体; 狭窄段结肠肌层内NOS和VIP阳性纤维也比“正常”结肠明显减少, 酶活性或免疫反应性也减弱<sup>[71]</sup>. 魏春丽也发现小鼠肠型放射病时, NOS和VIP都增加<sup>[72]</sup>. 胃液体排空延迟的非溃疡性消化不良患者胃窦壁内NOS、VIP阳性神经纤维和末梢明显增多、活性增强<sup>[73]</sup>. 在人类2型糖尿病小鼠模型中, 糖尿病小鼠与对照组比较在胃窦和十二指肠VIP和NOS都下降; 而在结肠都无变化<sup>[74]</sup>.

在胃肠疾病中, NOS和VIP的变化并不总是一致. 本实验室工作实验性脾虚大鼠的结肠中, VIP降低, 而NOS增高. 这也许是机体在疾病状态下, 抑制性神经递质仍能保持相对平衡的表现<sup>[75]</sup>. 也有学者发现在糖尿病早期大鼠远端回肠和近端结肠肌间神经丛中VIP-IP阳性纤维增多, 而NOS阳性神经元和神经纤维数量减少. 其机制值得进一步探讨.

### 4 可能的临床应用前景和研究方向

NO和VIP都是肠神经系统主要的抑制性神经递质. 产生NO的药物如三硝酸甘油酯, 硝普钠等已被证实具有在胃肠动力疾病如贲门失弛缓症中的治疗作用. VIP作为一种胃肠激素, 其激动剂或拮抗剂对治疗胃肠运动疾病也有良好的应用前景.

但值得注意的是NO和VIP在胃肠道的分布不同, 对胃肠肌肉运动和消化液分泌的调节作用也不同, 所以应针对不同的胃肠疾病选用不同的药物. 还应考虑到二者在胃肠道共存并可能协同作用, 所以应根据病情开发和使用能充分发挥或避免其协同作用的药物. 另外

还应考虑到VIP和NOS在全身很多系统都有分布, 所以将其作为胃肠系统药物时, 应避免他们对其他系统产生的副作用. 这就要求对二者在胃肠道的作用机制做更深一步的研究, 尤其不应忽视二者相互影响、相互作用的机制. 这必将有利于进一步提高对临床胃肠动力障碍疾病的认识, 以及指导开发针对性强, 副作用小的治疗胃肠动力疾病的药物.

### 5 参考文献

- 1 Gaumnitz E, Sweet MA, Sengupta A, Singaram C. Nitrinergic and peptidergic innervations and their inter-relationships in human colon. *Neuropeptides* 1995;29:1-9
- 2 Kaye DM, Parnell MM, Ahlers BA. Reduced myocardial and systemic L-Arginine uptake in heart failure. *Circ Res* 2002;91:1198-1203
- 3 Yamashiro S, Kuniyoshi Y, Arakaki K, Miyagi K, Koja K. The effect of insufficiency of tetrahydrobiopterin on endothelial function and vasoactivity. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;50:472-477
- 4 Landmesser U, Spiekermann S, Dikalov S, Tatge H, Wilke R, Kohler C, Harrison DG, Hornig B, Drexler H. Vascular oxidative stress and endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure: role of xanthine-oxidase and extracellular superoxide dismutase. *Circulation* 2002;106:3073-3078
- 5 Bredt DS. Nitric oxide signaling specificity - the heart of the problem. *J Cell Sci* 2003;116(Pt 1):9-15
- 6 Stumm MM, D' Orazio D, Sumanovski LT, Martin PY, Reichen J, Sieber CC. Endothelial, but not the inducible, nitric oxide synthase is detectable in normal and portal hypertensive rats. *Liver* 2002;22:441-450
- 7 Cotton JM, Kearney MT, Shah AM. Nitric oxide and myocardial function in heart failure: friend or foe? *Heart* 2002;88:564-566
- 8 El-Khatib AS. Possible modulatory role of nitric oxide in lung toxicity induced in rats by chronic administration of bleomycin. *Chemotherapy* 2002;48:244-251
- 9 Grasemann H, Storm Van's Gravesande K, Buscher R, Knauer N, Silverman ES, Palmer LJ, Drazen JM, Ratjen F. Endothelial nitric oxide synthase variants in cystic fibrosis lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:390-394
- 10 Shaul PW, Afshar S, Gibson LL, Sherman TS, Kerecman JD, Grubb PH, Yoder BA, McCurnin DC. Developmental changes in nitric oxide synthase isoform expression and nitric oxide production in fetal baboon lung. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002;283:L1192-1199
- 11 Dai ZK, Tan MS, Chai CY, Chen JJ, Jeng AY, Wu JR. Effects of increased pulmonary flow on the expression of endothelial nitric oxide synthase and endothelin-1 in the rat. *Clin Sci (Lond)* 2002;103(Suppl 48):289S-293S
- 12 Rabiller A, Nunes H, Lebec D, Tazi KA, Wartski M, Dulmet E, Libert JM, Mougeot C, Moreau R, Mazmanian M, Humbert M, Herve P. Prevention of gram-negative translocation reduces the severity of hepatopulmonary syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:514-517
- 13 Coleman JW. Nitric oxide: a regulator of mast cell activation and mast cell-mediated inflammation. *Clin Exp Immunol* 2002;129:4-10
- 14 Hogman M, Holmkvist T, Walinder R, Merilainen P, Ludviksdottir D, Hakansson L, Hedenstrom H. Increased nitric oxide elimination from the airways after smoking cessation. *Clin Sci (Lond)* 2002;103:15-19
- 15 Flinger JM, Waldvogel AS, Pfister H, Jungi TW. Expression of inducible nitric oxide synthase in spontaneous bovine bronchopneumonia. *Vet Pathol* 1999;36:397-405
- 16 Cucchiario G, Tatum AH, Brown MC, Camporesi EM, Daucher JW, Hakim TS. Inducible nitric oxide synthase in the lung and exhaled nitric oxide after hyperoxia. *Am J Physiol* 1999;277(3 Pt 1):L636-644
- 17 Juul S. Erythropoietin in the central nervous system, and its

- use to prevent hypoxic-ischemic brain damage. *Acta Paediatr Suppl* 2002;91:36-42
- 18 Lerouet D, Beray-Berthet V, Palmier B, Plotkine M, Margail I. Changes in oxidative stress, iNOS activity and neutrophil infiltration in severe transient focal cerebral ischemia in rats. *Brain Res* 2002;958:166-175
- 19 Luth HJ, Munch G, Arendt T. Aberrant expression of NOS isoforms in Alzheimer's disease is structurally related to nitrotyrosine formation. *Brain Res* 2002;953:135-143
- 20 Golikov PP, Nikolaeva NI, Gavrilenko IA, Matveev SB, Davydov BV, Marchenko VV, Smirnov SV, Lebedev VV, Golikov AP. Nitric oxide and lipid peroxidation as factors in endogenous intoxication in emergency states. *Patol Fiziol Eksp Ter* 2000;(2):6-9
- 21 Fatemi SH, Cuadra AE, El-Fakahany EE, Sidwell RW, Thuras P. Prenatal viral infection causes alterations in nNOS expression in developing mouse brains. *Neuroreport* 2000;11:1493-1496
- 22 Welch WJ, Wilcox CS. What is brain nitric oxide synthase doing in the kidney? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002;11:109-115
- 23 Furness JB, Li ZS, Young HM, Forstermann U. Nitric oxide synthase in the enteric nervous system of the guinea-pig: a quantitative description. *Cell Tissue Res* 1994;277:139-149
- 24 Liu TH, Robinson EK, Helmer KS, West SD, Castaneda AA, Chang L, Mercer DW. Does upregulation of inducible nitric oxide synthase play a role in hepatic injury? *Shock* 2002;18:549-554
- 25 Malmstrom RE, Bjorne H, Oldner A, Wanecek M, Fredriksson M, Lundberg JO, Weitzberg E. Intestinal nitric oxide in the normal and endotoxemic pig. *Shock* 2002;18:456-460
- 26 Bartho L, Benko R, Lazar Z, Illeenyi L, Horvath OP. Nitric oxide is involved in the relaxant effect of capsaicin in the human sigmoid colon circular muscle. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2002;366:496-500
- 27 Kong XY, Liao LM, Lei DL, Huang JF, Wen XD. Influence of lead on activity of nitric oxide synthase in neurons and vessel smooth muscle of small intestine in rats. *Hunan Yike Daxue Xue bao* 2000;25:135-137
- 28 Grisham MB, Pavlick KP, Laroux FS, Hoffman J, Bharwani S, Wolf RE. Nitric oxide and chronic gut inflammation: controversies in inflammatory bowel disease. *J Invest Med* 2002;50:272-283
- 29 Tomita R, Fujisaki S, Ikeda T, Fukuzawa M. Role of nitric oxide in the colon of patients with slow-transit constipation. *Dis Colon Rectum* 2002;45:593-600
- 30 周吕,柯美云,李在疏. 胃肠动力学 - 基础与临床. 第1版. 科学出版社, 1999;3-13:227-245
- 31 Russo A, Fraser R, Adachi K, Horowitz M, Boeckstaens G. Evidence that nitric oxide mechanisms regulate small intestinal motility in humans. *Gut* 1999;44:72-76
- 32 龙庆林,王振华. 内源性一氧化氮与胃电节律失常关系的实验研究. 第三军医大学学报 2001;23:1065-1067
- 33 金景玉,李哲浩,李贞姬,金正元,金南革,李英,许文燮,李在疏. 一氧化氮对豚鼠胃窦环行肌活动和收缩运动的影响. 中国药理学报 2000;21:369-372
- 34 刘晓秋,李世英,连至诚. 溃疡性结肠炎大鼠大肠一氧化氮产物的检测及意义. 中国肛肠病杂志 1999;19:6-8
- 35 李林,胡道松,王红兵,茹立强. 豚鼠和大鼠小肠内 AChE 和 VIP 阳性神经的分布关系研究 - 酶组织化学与免疫组织化学结合法观察. 同济医科大学学报 1999;28:389-393
- 36 Hockerfelt U, Franzen L, Norrgard O, Forsgren S. Early increase and later decrease in VIP and substance P nerve fiber densities following abdominal radiotherapy: a study on the human colon. *Int J Radiat Biol* 2002;78:1045-1053
- 37 Hill JM, Mehnert J, McCune SK, Brenneman DE. Vasoactive intestinal peptide regulation of nerve growth factor in the embryonic mouse. *Peptides* 2002;23:1803-1808
- 38 Lundberg P, Lerner UH. Expression and regulatory role of receptors for vasoactive intestinal peptide in bone cells. *Microsc Res Tech* 2002;58:98-103
- 39 Hayashi S, Ueda M, Amaya F, Matusda T, Tamada Y, Ibata Y, Tanaka M. Serotonin modulates expression of VIP and GRP mRNA via the 5-HT(1B) receptor in the suprachiasmatic nucleus of the rat. *Exp Neurol* 2001;171:285-292
- 40 Ergun Y, Ogulener N, Dikmen A. Involvement of nitric oxide in non-adrenergic non-cholinergic relaxation and action of vasoactive intestinal polypeptide in circular muscle strips of the rat gastric fundus. *Pharmacol Res* 2001;44:221-228
- 41 Kang H, Byun DG, Kim JW. Effects of substance P and vasoactive intestinal peptide on interferon-gamma and interleukin-4 production in severe atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;85:227-232
- 42 Berghorn KA, Li C, Nathanielsz PW, McDonald TJ. VIP innervation: sharp contrast in fetal sheep and baboon adrenal glands suggests differences in developmental regulation. *Brain Res* 2000;877:271-280
- 43 Montpetit CJ, Perry SF. Vasoactive intestinal polypeptide and pituitary adenylate cyclase activating polypeptide-mediated control of catecholamine release from chromaffin tissue in the rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss*. *J Endocrinol* 2000;166:705-714
- 44 Gerhold LM, Horvath TL, Freeman ME. Vasoactive intestinal peptide fibers innervate neuroendocrine dopaminergic neurons. *Brain Res* 2001;919:48-56
- 45 Groneberg DA, Springer J, Fischer A. Vasoactive intestinal polypeptide as mediator of asthma. *Pulm Pharmacol Ther* 2001;14:391-401
- 46 Hinson JP, Renshaw D, Carroll M, Kapas S. Regulation of rat adrenal vasoactive intestinal peptide content: effects of adrenocorticotropic hormone treatment and changes in dietary sodium intake. *J Neuroendocrinol* 2001;13:769-773
- 47 Xu CT, Pan BR, Wang YM, Zhang RY. Substance P, vasoactive intestinal peptide and leu-enkephalin in plasma and gastric juice of patients with precancerous lesions and gastric cancer. *China Natl J New Gastroenterol* 1995;1:27-29
- 48 陈芝芸,严茂祥,项柏康,占宏伟. 慢性应激大鼠血和结肠黏膜胃肠激素的变化. 世界华人消化杂志 2001;9:59-61
- 49 巩兰波,王孟春,陈澄,延锦春,姜若兰. 血管活性肠肽对胰腺癌细胞的生长调控. 世界华人消化杂志 2002;10:562-565
- 50 Lu SJ, Liu YQ, Lin JS, Wu HJ, Sun YH, Tan YB. VIP immunoreactive nerves and somatostatin and serotonin containing cells in Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 1999;5:541-543
- 51 Zieck AJ, Okrasa S, Kalamarz H, Lakomy M, Kraeling RR. Concentration of neuropeptide Y, galanin, & bgr; -endorphin, vasoactive intestinal peptide and gonadotropin releasing hormone in the hypothalamus of gilts during the estrous cycle. *Neuroendocrinol Lett* 1999;20:397-403
- 52 Baranowska B, Chmielowska M, Radzikowska M, Borowiec M, Roguski K, Wasilewska-Dziubinska E. Effects of neuropeptide Y (NPY), galanin and vasoactive intestinal peptide (VIP) on pituitary hormone release and on ovarian steroidogenesis. *Neuroendocrinol Lett* 1999;20:385-389
- 53 Gozes I, Bassan M, Zamostiano R, Pinhasov A, Davidson A, Giladi E, Perl O, Glazer GW, Brenneman DE. A novel signaling molecule for neuropeptide action: activity-dependent neuroprotective protein. *Ann N Y Acad Sci* 1999;897:125-135
- 54 Brenneman DE, Hauser J, Phillips TM, Davidson A, Bassan M, Gozes I. Vasoactive intestinal peptide. Link between electrical activity and glia-mediated neurotrophism. *Ann N Y Acad Sci* 1999;897:17-26
- 55 吴红金,林传友,曹福元,胡道松,殷光甫,茹立强. 大鼠肠道内 NOS 与 AChE, VIP 阳性神经元的分布关系研究. 中国组织化学与细胞化学杂志 2000;9:187-190
- 56 戴益琛,陈文柳,张忠兵,沈建伟,左秀丽. 一氧化氮和肠血管活性肽对幽门功能的调节及其在胆汁返流中的作用. 临床消化病杂志 2000;12:13-15
- 57 Lefebvre RA, Smits GJ, Timmermans JP. Study of NO and VIP as non-adrenergic non-cholinergic neurotransmitters in the pig gastric fundus. *Br J Pharmacol* 1995;112:2017-2026
- 58 Mirabella N, Lamanna C, Assisi L, Botte V, Cecio A. The relationships of nicotinamide adenine dinucleotide phosphate-d to nitric oxide synthase, vasoactive intestinal polypeptide,

- galanin and vituitary adenylate activating polypeptide in pigeon gut neurons. *Neuroscience Letters* 2000;293:147-151
- 59 Balaskas C, Saffrey MJ, Burnstock G. Distribution and colocalization of NADPH-diaphorase activity, nitic oxide synthase immunoreactivity, and VIP immunoreactivity in the newly hatched chicken gut. *The Anatomical Record* 1995;243:10-18
- 60 Ekblad E, Mulder H, Uddman R, Sundler F. NOS-containing neurons in the rat gut and coeliac ganglia. *Neruropharmacology* 1994;33:1323-1331
- 61 Keef KD, Shuttleworth CW, Xue C, Bayguinov O, Publicover NG, Sanders KM. Relationship between nitric oxide and vasoactive intestinal polypeptide in enteric inhibitory neurotransmission. *Neuropharmacology* 1994;33:1303-1314
- 62 Vittoria A, Costagliola A, Carrese E, Mayer B, Cecio A. Nitric oxide-containing neurons in the bovine gut, with special reference to their relationship with VIP and galanin. *Arch Histol Cytol* 2000;63:357-368
- 63 Olsson C, Gibbins I. Nitric oxide synthase in the gastrointestinal tract of the estrarine crocodile, *Crocodylus porosus*. *Cell Tissue Res* 1999;296:433-437
- 64 Olsson C. Distribution and effects of PACAP, VIP, nitric oxide and GABA in the gut of the African clawed frog *Xenopus laevis*. *The J Experimental Biol* 2002;205:1123-1134
- 65 Jin JG, Murthy KS, Grider JR, Makhlof GM. Activation of distinct cAMP-and cGMP-dependent pathways by relaxant agents in isolated gastric muscle cell. *Am J Physiol* 1993;264:G470-G477
- 66 Rattan S, Chakder S. Role of nitric oxide as a mediator of internal anal sphincter relaxation. *Am J Physiol* 1992;262:G107-112
- 67 Holle GE, Steinbach E, Wunsch E, Holst JJ. Effect of 17-norleucine-VIP on gastroduodenal motility relative to serum VIP concentration and blockade of NOS. *Am J Physiol* 1995;269:133-143
- 68 Dick JM, Van Molle W, Brouckaert P, Lefebvre RA. Relaxation by vasoactive intestinal polypeptide in the gastric fundus of nitric oxide synthase-deficient mice. *J Physiol* 2002;538:133-143
- 69 于风海, 李兆申, 许国铭, 倪灿荣, 邹多武, 孙振兴, 屠振兴, 龚燕芳. 反流性食管炎患者食管壁内 NO 能、VIP 能神经的改变和相互关系. *解放军医学杂志* 2000;25:330-333
- 70 谢勇, 黄缘, 王崇文, 祝金泉, 张昆和, 黄德强, 陈江. 肠易激综合征乙状结肠黏膜内胃肠激素及一氧化氮的变化. *中国内镜杂志* 1997;3:17-18
- 71 曹福元, 胡道松, 殷光甫, 夏谷良, 王果, 茹立强. 先天性巨结肠病 NOS 阳性神经和 VIP 能神经的异常改变 - 酶组织化学与免疫组织化学联合法的研究. *中国组织化学与细胞化学杂志* 1996;5:450-454
- 72 魏春丽, 马海昕, 范风云, 王志祥. 小鼠肠型放射病时小肠壁肥大细胞的动态变化及其与一氧化氮的关系. *第四军医大学学报* 1998;19:80-83
- 73 余跃, 侯晓华, 茹立强, 曹福元, 刘永革, 谢小平. 非溃疡性消化不良患者胃窦壁内 NO 能、VIP 能神经与胃排空关系的研究. *中华消化杂志* 1998;18:291-294
- 74 Spangeus A, El-Salhy M. Myenteric plexus of obese diabetic mice (an animal model of human type 2 diabetes). *Histol Histopathol* 2001;16:159-165
- 75 孟晓, 曲瑞瑶, 李梦燕, 刘学宗. 大鼠实验性脾虚证结肠电 - 机械活动及其与一氧化氮合酶的关系. *中国中西医结合杂志* 2001;21:69-70

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2003 年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

## 世界华人消化杂志获得 2001 年度百种中国杰出学术期刊

本刊讯 期刊的学术质量是一个综合指标, 1999 年中国科技信息所研制了中国科技期刊综合指标评价体系, 该指标体系已应用于中国科协一年一度的期刊择优资助工作中. 综合指标评价体系是根据期刊的多项重要指标, 如被引总频次、影响因子、即年指标、基金论文比、他引总引比、扩散因子等对期刊分学科进行综合打分. 通过对中国科技论文与引文数据库收录的科技期刊进行综合评定, 今年中国科学技术信息研究所首次评出了中国百种杰出学术期刊. 世界华人消化杂志荣获 2001 年度百种中国杰出学术期刊称号.

(世界胃肠病学杂志 2002-12-18)