

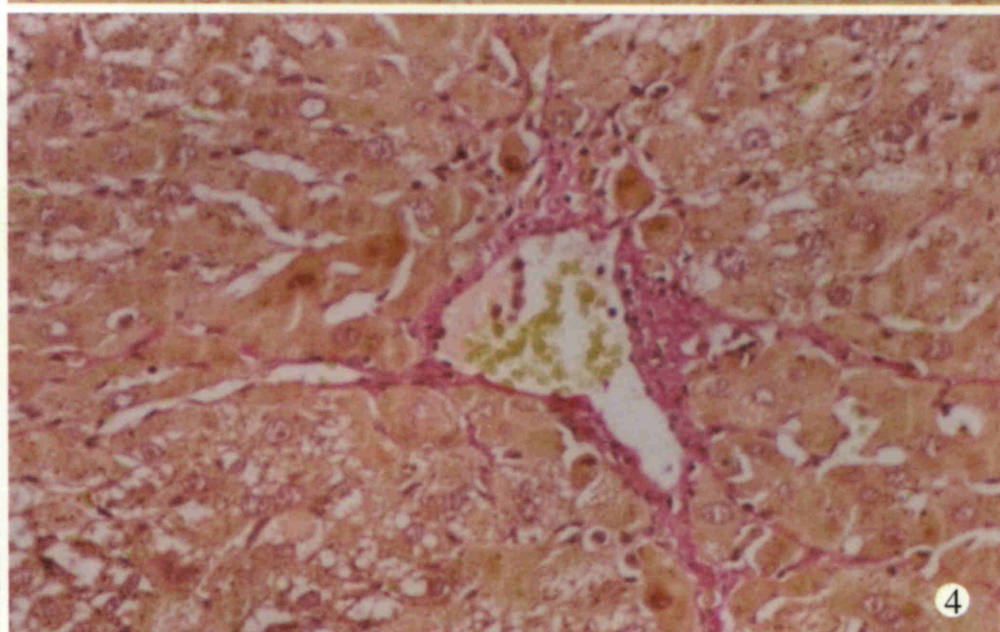
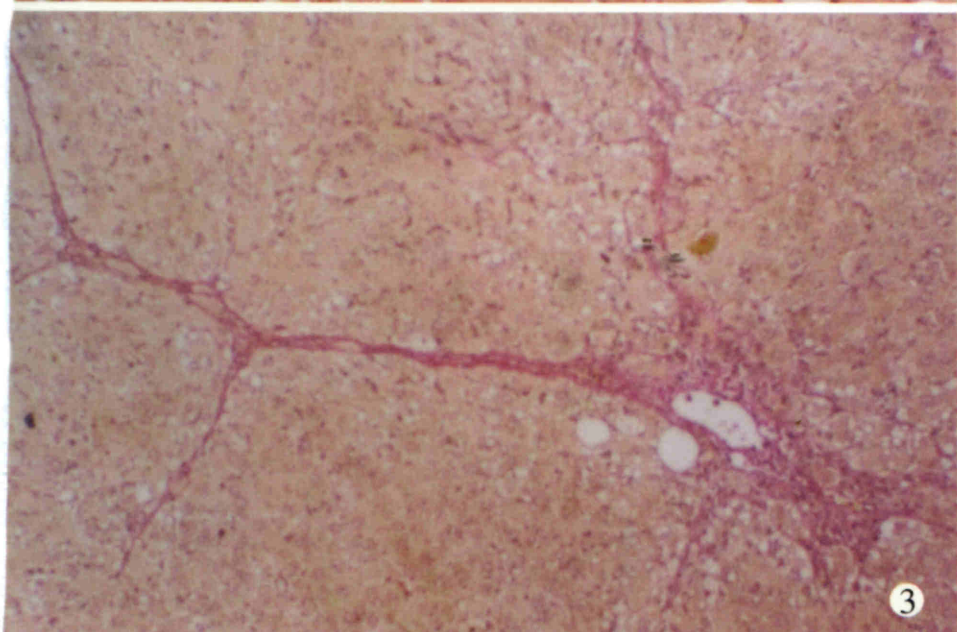
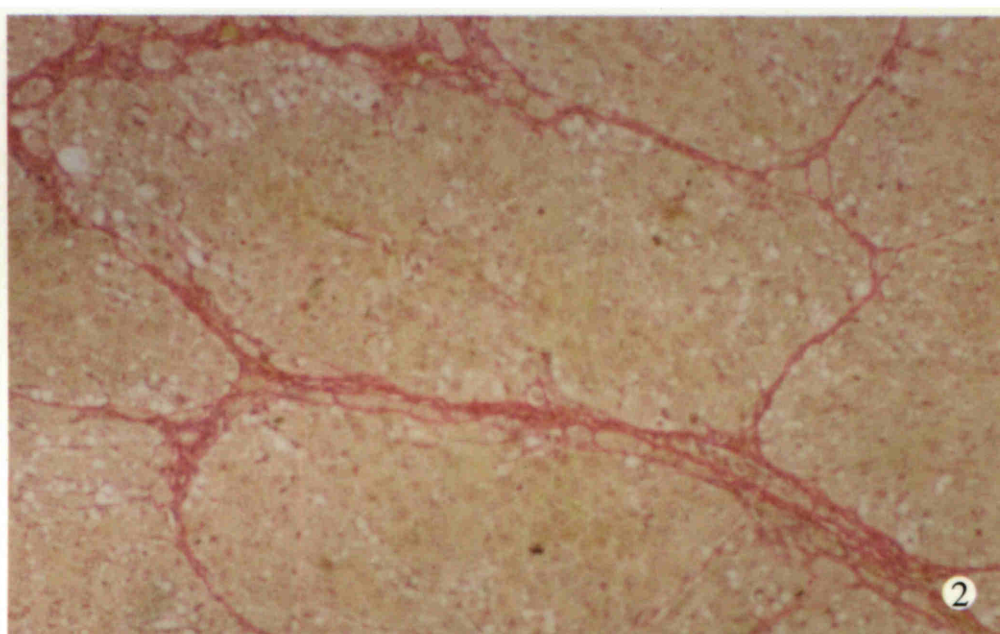
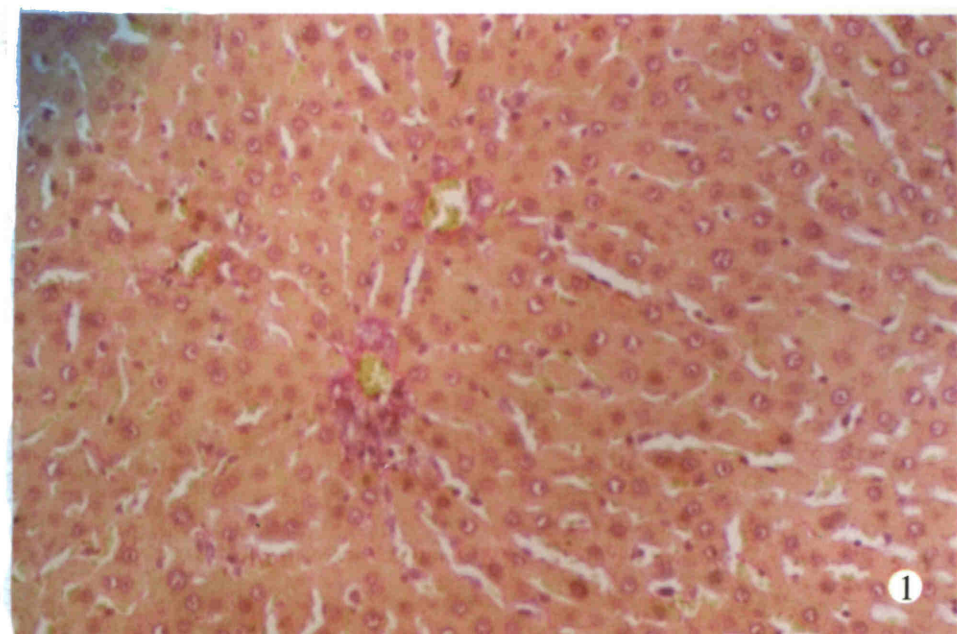
世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2003年7月15日 第11卷 第7期

(Volume 11 Number 7)



7/2003

ISSN 1009-3079



名誉总编辑

潘伯荣

总编辑

马连生

World Journal of Gastroenterology® 被 SCI®-E, Research Alert, Current Contents®/Clinical Medicine, Journal Citation Reports, Index Medicus, MEDLINE, Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica 收录. 2002 年 JCR® 报告 WJG 影响因子 2.532. 世界华人消化杂志® 被 Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica 收录. 2001 年中国科技期刊引证报告: 世界华人消化杂志® 影响因子 3.733, WJG 影响因子 2.920.

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

● 目 次 ●

2003 年 7 月 15 日 第 11 卷 第 7 期 (总第 111 期)

述 评

- 881 一种新型传染病: 严重急性呼吸综合征 聂青和, 罗新栋, 惠武利
888 病毒性肝炎发病机制中的反式调节机制 成军
897 老年消化系疾病的中西医结合治疗 张万岱

肝 癌

- 900 经动脉灌注蜂毒素-聚乳酸/羟乙酸微球治疗大鼠肝肿瘤 凌昌全, 李琦, 刘晓华, 陈庆华, 彭永海, 罗若茵, 黄雪强
904 大鼠肝癌形成过程中癌基因表达变化的意义 薛玲, 廖冰, 赵国强, 胡瑞德, 车丽洪, 董郡
908 参白胶囊诱导肝癌 SMMC-7721 细胞凋亡 吴苏冬, 刘长利, 王慧川, 鲍德虎
912 肝细胞癌肝动脉化疗栓塞后 PCNA 和 nm23-H1/NDPK 的研究 冯勇, 赵玲, 张爱华, 刘康达, 刘来村, 王彦辉, 尹进强, 杨秉辉
916 TDI-FP 法分析肝细胞癌组织中 HBV 核心启动子双突变 吕贯廷, 卢冰, 白玉杰, 张剑, 阎小君

病毒性肝炎

- 920 基因表达谱芯片技术筛选乙型肝炎病毒 X 蛋白反式调节基因 成军, 刘妍, 洪源, 王建军, 杨倩
925 乙型肝炎病毒 X 蛋白反式激活基因 10 的克隆化研究 成军, 刘妍, 洪源, 王琳, 钟彦伟, 董菁, 王刚
930 基因表达谱芯片技术筛选丙型肝炎病毒非结构蛋白 3 反式调节靶基因 成军, 刘妍, 洪源, 王建军, 杨倩
935 丙型肝炎病毒非结构蛋白 5A 反式激活基因 10 的克隆化研究 成军, 刘妍, 洪源, 王琳, 钟彦伟, 董菁, 王刚
939 应用表达谱芯片技术对丙型肝炎病毒非结构蛋白 5A 反式调节基因的研究 洪源, 刘妍, 成军, 杨倩, 王建军
943 应用表达谱芯片技术对截短型乙型肝炎病毒表面抗原中蛋白反式调节基因的研究 洪源, 刘妍, 成军, 杨倩, 王建军
947 丙型肝炎病毒核心蛋白上调细胞周期调节蛋白 Wee1 基因表达研究 王建军, 刘妍, 成军, 杨倩, 杨艳杰
951 丙型肝炎病毒核心蛋白上调 NIP3 基因表达研究 王建军, 刘妍, 成军, 杨倩, 杨艳杰
955 丙型肝炎病毒核心蛋白上调层粘蛋白 B1 链基因启动子表达活性的研究 杨倩, 刘妍, 成军, 王建军, 杨艳杰, 张树林
959 丙型肝炎病毒核心蛋白结合蛋白 6 上调新生多肽相关复合物 α 多肽基因的表达 杨倩, 刘妍, 成军, 李克, 王建军, 洪源, 张树林
963 乙型肝炎肝纤维化及癌变时脾脏超声影像, HBV e 系统及 APF 水平 柯伟民, 林国莉, 叶一农, 赖菁, 李建国
966 乙型肝炎病毒核壳蛋白变异株在 HepG₂ 细胞的 HLA-I 表达 陈伟红, 何海棠, 张明霞, 刘志华, 周永兴

基础 研究

- 970 联合应用粉防己碱与甘草酸抑制肝纤维化大鼠细胞外基质表达 王志荣, 陈锡美, 李定国, 魏红山, 黄新, 展玉涛, 陆汉明
975 复方红景天干预肝纤维化大鼠胶原代谢 曾维政, 吴晓玲, 蒋明德, 邓桂英, 陈晓斌, 张勇, 秦建平, 徐辉
979 选择性环氧合酶-2 抑制剂 Celebrex 对胰腺癌 PGE₂ 和血管内皮因子表达的影响 谢传高, 王兴鹏, 董育玮, 杜勤, 蔡建庭, 钱可大
982 早期肠道营养减轻烧伤后肠黏膜损伤的机制研究 彭毅志, 袁志强, 肖光夏
986 胃肠道平滑肌细胞作为 eNOS 基因转移靶细胞的研究 宁守斌, 张忠兵, 沈茜, 谢渭芬, 杨秀疆, 赵新, 信栓力
990 内皮素-1 特异性抗体对应激性胃黏膜损伤的保护作用 段义民, 李兆申, 湛先保, 龚燕芳, 许国铭
994 肠三叶因子在胃黏膜应激性损伤中的修复作用 李兆申, 聂时南, 湛先保, 龚燕芳, 屠振兴, 许国铭
997 p⁵³ 突变与 VEGF 在大鼠胃癌中的表达及中药胃康宁的防治作用 李庆明, 余谦, 闵存云

焦 点 论 坛

- 1001 乙型和丙型肝炎病毒蛋白反式激活作用机制及其意义的研究进展 成军
1002 乙型肝炎病毒表面抗原基因启动子 I 结构及调节研究 李强, 成军, 程明亮, 钟彦伟
1004 乙肝病毒表面抗原基因启动子 II 的结构及调节研究 梁耀东, 成军, 陆荫英, 吴君, 程明亮
1006 乙型肝炎病毒核心启动子的结构及调节研究 杨艳杰, 成军, 陈东风, 刘妍, 杨倩, 王建军
1008 乙型肝炎病毒增强子的结构和调控研究 王建军, 成军, 刘妍, 张忠东, 杨倩, 杨艳杰
1011 丙型肝炎病毒核心蛋白反式激活作用的研究 杨艳杰, 成军, 陈东风, 钟彦伟, 张忠东, 李强

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^[1]. 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^[2-22]. 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^[23-29]. 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^[30]. Russo et al^[31]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⁻¹·h⁻¹, 监测 4 h 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^[32]. 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⁻¹)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⁻¹)的影响, 但可被亚甲基蓝(5 μmol·L⁻¹)和氧合血红蛋白(5 μmol·L⁻¹)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^[33]. 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^[34].

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^[35-54]。

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NO则相反,在肌间丛非常丰富,在黏膜下丛非常少^[55]。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^[56]。

2 在胃肠肠-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^[57]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^[58]。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^[59]。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^[60]。

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^[61]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^[62]。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^[63]。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^[64]。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^[55]。

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^[61]。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Ca²⁺/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Ca²⁺或/和减少内质网释放Ca²⁺,并减少Ca²⁺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Ca²⁺的敏感性,从而导致平滑肌舒张。Jin et al^[65]发现胃环行肌松弛由VIP和NO介导,NOS抑制剂λ-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^[66]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^[67]从狗幽门动脉输入VIP,可以消除幽门部的收缩,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^[68].

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^[69]. 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^[70]. 在先天性巨结肠病患者的狭窄段结肠壁丛内均缺失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^[71]. 魏春丽也发现小鼠肠型放射病时, NOS和VIP都增加^[72]. 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^[73]. 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^[74].

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^[75]. 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 Grasmann 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, Lebre C, 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 Fligger JM, Waldvogel AS, Pfister H, Jungi TW. Expression of inducible nitric oxide synthase in spontaneous bovine bronchopneumonia. *Vet Pathol* 1999;36:397-405
- 16 Cucchiari 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, Illelyi L, Horvath OP. Nitric oxide is involved in the relaxant effect of capsaicin in the human sigmoid colon circular muscle. *Naunyn Schmiedeberg's 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,李在琰. 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,李在琰. 一氧化氮对豚鼠胃窦环行肌电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 adrenocorticotrophic 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, Zamoshtano R, Pinhasov A, Davidson A, Giladi E, Perl O, Glazner 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, nitric 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. *Neuropharmacology* 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, Makhoul 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

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)



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

