

肠易激综合征大鼠 P 物质能神经通路的改变

王巍峰, 杨云生, 孙刚, 彭丽华

王巍峰, 杨云生, 孙刚, 彭丽华, 解放军总医院消化科 北京市 100853
王巍峰, 男, 1975-05-26 生, 山东省临沂市人, 汉族, 1998 年山东医科大学
临床医学学士, 主要从事功能性胃肠疾病的基础及临床研究。
项目负责人: 杨云生, 100853, 北京市复兴路 28 号, 中国人民解放军总医院
消化科, yangys@163bj.com
电话: 010-66937231
收稿日期: 2004-11-01 接受日期: 2004-11-17

Change of substance P containing neural pathway in rat model of irritable bowel syndrome

Wei-Feng Wang, Yun-Sheng Yang, Gang Sun, Li-Hua Peng

Wei-Feng Wang, Yun-Sheng Yang, Gang Sun, Li-Hua Peng, General
Hospital of Chinese PLA, Beijing 100853, China
Correspondence to: Yun-Sheng Yang, Department of Gastroenter-
ology, General Hospital of Chinese PLA, Beijing 100853, China.
yangys@163bj.com
Received: 2004-11-01 Accepted: 2004-11-17

Abstract

AIM: To investigate the expression of substance P (SP) and c-fos in the enteric nervous system (ENS) and central nervous system (CNS) of a rat model of constipation-pre-dominant irritable bowel syndrome (C-IBS), and to explore the possible role of SP-immunoreactive nerve fibers in IBS.

METHODS: The rat model was established by intragastrical injection with ice-cold water (0-4°C). The expressions of SP and c-fos in the ENS and CNS of model group ($n=10$) and control group ($n=10$) were detected by immunohistochemistry, and analyzed semi-quantitatively by computerized color image analyzer. The statistical differences of the opacity density (OD) and immunoreactive areas (IA) between the two groups were examined by *t*-test.

RESULTS: The expressions of SP in ileocecus, colonic myenteric plexus, spinal dorsal horn, hypothalamus, and the fore part of gyrus cinguli were significantly higher in model group than those in the corresponding regions of control group (OD: 176.6 vs 155.5, 172.3 vs 152.0, 182.1 vs 160.2, 128.3 vs 117.9, 127.9 vs 114.5, $P<0.05$; IA: 169318 vs 137655, 144728 vs 114403, 145117 vs 117612 except in ileocecus and colonic myenteric plexus, $P<0.05$). The expression of c-fos in the above tissues was significantly higher in model group than that in the corresponding regions in control group (OD: 120.9 vs 109.0, 101.3 vs 92.2,

125.4 vs 88.7, 115.5 vs 88.6, 120.6 vs 105.1, $P<0.05$; IA: 191 712 vs 154 363, 73 597 vs 41 179, 46 258 vs 33 238, 302 369 vs 204 563, 708 506 vs 409 856, $P<0.05$). There was a close correlation between the expression of SP and c-fos in the same region ($r=0.594-0.721$, $P<0.05$).

CONCLUSION: The abnormal SP immunoreactive nerve fibers may be involved in the pathogenesis of IBS. SP containing neural pathway may play an important role in the regulation of the gastrointestinal function.

Key Words: Irritable bowel syndrome; Rat model; Substance P; C-fos; Neural pathway

Wang WF, Yang YS, Sun G, Peng LH. Change of substance P containing neural pathway in rat model of irritable bowel syndrome. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2004;13(2):214-218

摘要

目的: 应用 c-fos 作为神经通路的指示物, 探讨 SP 能神经通路在 IBS 发病机制中的可能作用。

方法: 应用冰水灌胃法建立便秘型肠易激综合征(C-IBS)大鼠模型, 模型组与对照组各 10 只大鼠。通过免疫组化方法研究两组大鼠直肠球囊扩张后肠道肌间神经丛、腰骶段脊髓背角、下丘脑及前扣带回 SP 和 c-fos 表达, 对染色切片进行计算机病理图像分析。

结果: 模型组回盲部及结肠肌间神经丛 SP 阳性表达的不透光率密度均显著高于对照组(分别为 176.6 vs 155.5, 172.3 vs 152.0, $P<0.05$), 脊髓背角、下丘脑及前扣带回 SP 阳性表达的面积均显著高于正常对照组(分别为 169 318 vs 137 655, 144 728 vs 114 403, 145 117 vs 117 612, $P<0.05$), 脊髓背角、下丘脑及前扣带回 SP 阳性表达的不透光率密度均显著高于正常对照组(分别为 182.1 vs 160.2, 128.3 vs 117.9, 127.9 vs 114.5, $P<0.05$)。模型组回盲部及结肠肌间神经丛、脊髓背角、下丘脑及前扣带回 c-fos 阳性表达的面积均显著高于正常对照组(191 712 vs 154 363, 73 597 vs 41 179, 46 258 vs 33 238, 302 369 vs 204 563, 708 506 vs 409 856, $P<0.05$)。模型组回盲部及结肠肌间神经丛、脊髓背角、下丘脑及前扣带回 c-fos 阳性表达的不透光率密度均显著高于正常对照组(120.9 vs 109.0, 101.3 vs 92.2, 125.4 vs 88.7, 115.5 vs 88.6, 120.6 vs 105.1, $P<0.05$)。相关分析显示:模型组肠道、脊髓、下丘脑、前扣带回 SP 表达与 c-fos 表达之间密切相关($r=0.594-0.721$, $P<0.05$)。

结论: SP 在中枢及肠道可能参与 C-IBS 的病理生理过程, 而且 SP 能神经通路可能是参与肠道感觉或运动功能调节的神经传导通路之一。

关键词: 肠易激综合征; 大鼠模型; P 物质; c-fos; 神经通路

王巍峰, 杨云生, 孙刚, 彭丽华. 肠易激综合征大鼠 P 物质能神经通路的改变. 世界华人消化杂志 2005;13(2):214-218
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/214.asp>

0 引言

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)常见, 但病因和发病机制尚不完全清楚, 已经提出的发病机制有肠道动力异常、内脏感觉异常、脑肠肽相互作用、神经免疫机制、神经免疫内分泌网络失调机制^[1]等. IBS 患者血浆及肠道内多种脑肠肽 / 胃肠激素有异常变化, 回盲部肥大细胞也有异常改变, 还有学者报道在 PET 及 fMRI 脑扫描中发现 IBS 患者的一些脑中枢功能状态也发生了变化, 提示 IBS 可能存在神经、内分泌、甚至免疫方面的异常. 但在人体开展 IBS 患者肠道肌层及中枢神经系统神经递质的研究非常困难. 为深入探讨 IBS 的发病机制, 我们利用冰水灌胃方法建立的便秘型肠易激综合征(C-IBS)大鼠模型为研究对象^[2], 采用 SP 抗体进行免疫组化染色, 用 c-fos 作为神经通路的指示物, 研究 SP 能神经在肠道肌层及中枢神经系统的分布, 以探讨其在 IBS 发病机制中的可能作用。

1 材料和方法

1.1 材料 出生 4 wk 的雄性 Wistar 大鼠 20 只, 体重 120-150 g, 军事医学科学院实验动物中心提供. 兔抗 SP 抗体为武汉博士德生物公司产品. 抗体稀释液, 正常山羊血清封闭液, 生物素化羊抗兔 IgG, SABC 试剂盒为武汉博士德生物公司产品. 兔抗 c-fos 抗体, DAB, 胰酶, 苏木素, PBS 为北京中山生物公司产品.

1.2 方法 采用彭丽华 *et al*^[2]建立的 C-IBS 大鼠模型为研究对象. 20 只大鼠随机分为 2 组, 模型组 10 只, 每日给予 0-4℃冰水 2 mL 灌胃 1 次, 共 14 d; 灌胃停止后正常饲养. 正常对照组 10 只, 每日正常饲食饮水. 第 28 d 处死取回盲部、距肛门 3 cm 处的结肠、脊髓腰骶段(L5-S2)、大脑组织, 40 g/L 甲醛固定, 常规石蜡包埋切片. 其中大脑组织按 Paxinos-Watson 图谱于前囟后方 1.5 mm 至前囟后方 5.0 mm 连续冠状切片. 然后应用 1:100 稀释的兔抗 SP, c-fos 抗体, 按 SABC 免疫组化法进行标记, 操作步骤按试剂说明. DAB 室温显色 5-10 min, 镜下控制反应时间, 以着棕色者为染色阳性. 染色结果应用计算机病理图像分析系统, 对切片中各抗体呈阳性反应的面积、不透光率密

度(opacity density, OD)进行半定量分析. A 值代表组织染色强度, 即 A 值越大, 染色越强. 每张切片随机取两个视野进行分析, 取其平均值.

统计学处理 采用 SPSS11.5 软件分析, 计数资料用均数±标准差 mean±SD 描述, 组间资料进行 t 检验, 计数资料相关分析用直线相关分析. $P < 0.05$ 为差异显著.

2 结果

2.1 肠道及中枢神经系统 SP 表达 IBS 大鼠模型和正常对照组大鼠回盲部及结肠肌间神经丛中 SP 染色呈较强的棕黄色反应, 肌间神经丛沿肌束走行方向分布, 呈梭状、团状, 神经元密集, 细胞核较大(图 1). IBS 大鼠模型和正常对照组大鼠 SP 能神经元在脊髓分布较多的区域有后角 Rexed I, II, V 板层, 其余板层也有少量阳性细胞, 呈棕黄色至褐色(图 2). IBS 大鼠模型和正常对照组大鼠 SP 染色可见下丘脑及前扣带回较多 SP 阳性表达区域, 集中于神经元, 细胞形状不一, 呈褐色至深棕色(图 3). IBS 大鼠模型回盲部、结肠 SP 阳性表达的不透光率密度值较正常对照组明显增高($P < 0.05$, 表 1); IBS 大鼠模型回盲部、结肠 SP 阳性表达的面积较正常对照组均无明显差异($P > 0.05$). IBS 大鼠模型脊髓后角 SP 阳性表达的不透光率密度值、阳性面积较正常对照组明显增高($P < 0.05$). IBS 大鼠模型下丘脑与扣带回 SP 阳性表达的不透光率密度值、阳性面积较正常对照组明显增高($P < 0.05$).



图 1 IBS 模型组结肠 SP 阳性表达(× 400).

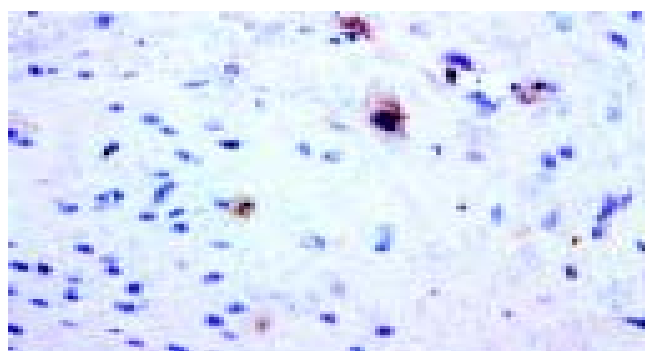


图 2 IBS 模型组脊髓背角 SP 阳性表达(× 400).

表1 肠道及中枢神经系统中 SP 表达 mean±SD

部位	正常对照组		IBS 模型组	
	阳性面积	不透光率密度	阳性面积	不透光率密度
回盲部	54 890 ± 12 998	155.5 ± 19.2	60 616 ± 17 081 ^c	176.6 ± 13.7 ^a
结肠	58 784 ± 14 105	152.0 ± 15.4	65 932 ± 27 879 ^c	172.3 ± 20.7 ^a
脊髓背角	137 655 ± 34 236	160.2 ± 17.3	169 318 ± 25 357 ^a	182.1 ± 14.7 ^a
下丘脑	114 403 ± 15 207	117.9 ± 11.6	144 728 ± 37 792 ^a	128.3 ± 12.4 ^a
前扣带回	117 612 ± 17 941	114.5 ± 8.2	145 117 ± 35 973 ^a	127.9 ± 11.4 ^a

^a*P* < 0.05 vs 正常对照组比较; ^c*P* < 0.05 vs 正常对照组比较.

表2 肠道及中枢神经系统中 c-fos 表达(mean±SD)

部位	正常对照组		IBS 模型组 ^a	
	阳性面积	不透光率密度	阳性面积	不透光率密度
回盲部	154 363 ± 63 462	109.0 ± 9.0	191 712 ± 71 405	120.9 ± 8.5
结肠	41 179 ± 11 762	92.2 ± 7.5	73 597 ± 41 613	101.3 ± 11.3
脊髓背角	33 238 ± 4 587	88.7 ± 23.2	46 258 ± 4 642	125.4 ± 23.3
下丘脑	204 563 ± 89 698	88.6 ± 10.3	302 369 ± 103 026	115.5 ± 12.1
前扣带回	409 856 ± 189 652	105.1 ± 10.4	708 506 ± 224 561	120.6 ± 23.2

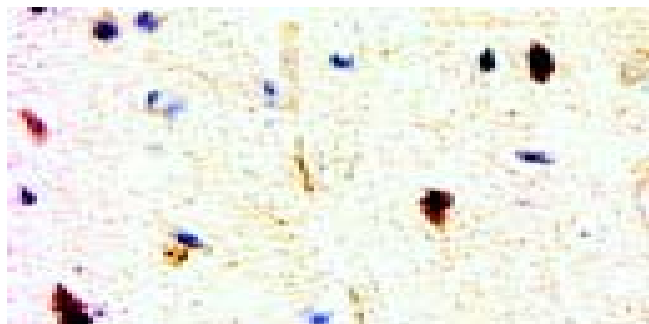
^a*P* < 0.05 vs 正常对照组比较.

图3 IBS 模型组下丘脑 SP 阳性表达(× 400).

2.2 肠道及中枢神经系统中 c-fos 表达 在肠道肌间神经丛可见 c-fos 阳性神经元, 沿肌束走行方向分布(图4). 脊髓灰质中可见大量 c-fos 阳性神经元, 多位于脊髓背角 Rexed I-III 区、Rexed VIII 区以及

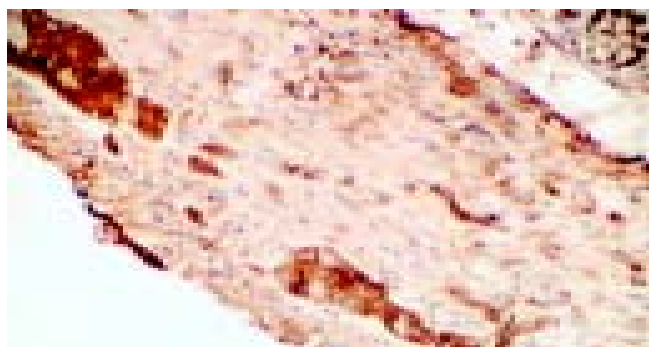


图4 IBS 模型组回盲部 c-fos 阳性表达(× 200).

Rexed VII 区(图5). 下丘脑及前扣带回可见大量 c-fos 表达, 胞核阳性, 呈黄至棕色(图6). IBS 模型组 c-fos 阳性表达的不透光率密度值、阳性面积均明显高于正常对照组(*P* < 0.05, 表2).



图5 IBS 模型组脊髓背角 c-fos 阳性表达(× 400).

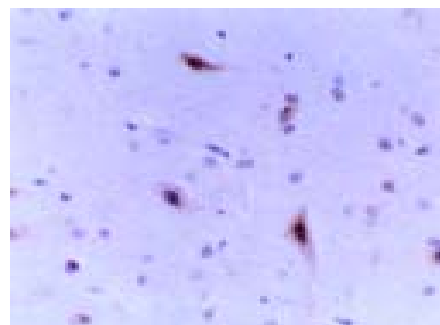


图6 IBS 模型组下丘脑 c-fos 阳性表达(× 400).

2.3 SP及c-fos表达的相关分析 模型组结肠肌间神经丛SP阳性表达的不透光率密度与c-fos阳性表达的不透光率密度之间密切相关($r = 0.670$, $P < 0.05$);模型组脊髓SP表达与c-fos表达密切相关($r = 0.594-0.672$, $P < 0.05$);下丘脑及前扣带回SP阳性面积与c-fos阳性面积密切相关($r = 0.649-0.721$, $P < 0.05$, 表3)。

表3 肠道及中枢神经系统SP及c-fos表达的相关分析

指标	r	P
回盲部SP与c-fos阳性表达的不透光率密度	0.411	>0.05
回盲部SP与c-fos阳性表达的面积	0.357	>0.05
结肠SP与c-fos阳性表达的不透光率密度	0.670	<0.05
结肠SP与c-fos阳性表达的面积	0.329	>0.05
脊髓SP与c-fos阳性表达的不透光率密度	0.594	<0.05
脊髓SP与c-fos阳性表达的面积	0.672	<0.05
下丘脑SP与c-fos阳性表达的不透光率密度	0.383	>0.05
下丘脑SP与c-fos阳性表达的面积	0.721	<0.05
前扣带回SP与c-fos阳性表达的不透光率密度	0.578	<0.05
前扣带回SP与c-fos阳性表达的面积	0.649	<0.05

3 讨论

c-fos基因是一种即刻早基因,表达产物fos被认为是伤害性感受神经元兴奋的标志物^[3-4],c-fos技术被用于神经通路的研究^[5-6].SP能神经纤维主要分布在肠壁肌层^[7].目前对IBS患者P物质变化的研究结果不一^[8-10].类似相悖的情况也出现在慢传输型便秘的研究中^[11-12].这可能是因为SP参与肠道运动调节的形式很复杂,如经典内分泌途径、旁分泌、神经内分泌形式等.我们发现SP在肠道肌层表达增强,以前未曾有报道。

目前一些研究提示肠道黏膜或肌层轻度炎症^[13-14]、肥大细胞激活^[15]等因素可导致从肠道传入脊髓的伤害性信号增多,可能是IBS内脏高敏感性的一种原因.脊髓及脑对传入信号的异常放大或整合可能是内脏高敏感性的另一种原因^[16-17].有多种递质在脊髓水平调节疼痛或非疼痛性内脏感觉^[18-19],常见的有SP,VIP,GABA,谷氨酸等.一般认为SP属于伤害性刺激的神经递质.脊髓内SP阳性神经纤维一部分终止于脊髓内核团,一部分投射到躯体及内脏,还有一部分是来自脑干的分支.已证明SP在突触后敏感化过程中起重要作用,SP可直接作用于突触后细胞致后角神经元兴奋性增高^[20].我们发现大鼠模型中脊髓后角SP免疫活性和对照组比较有明显增高,提示此模型中SP改变可能影响脊髓后角功能,进而影响内脏传入神经功能或内脏感觉等,其确切的作用有待进一步的研究证实。

高级中枢尤其是边缘系统在IBS中发病机制中的作用受到一定的关注.有报道脑PET和fMRI检查发现直肠

扩张时IBS患者脑内功能区域活动增强或减弱^[21-25],可能与IBS的发病机制有关.这些功能区域包括下丘脑,前扣带回,脑干及小脑等.众所周知,边缘系统包括下丘脑,大脑的扣带回,海马等结构,他是许多内脏活动初级中枢的调节者.至于大脑这些核团功能状态改变的生化基础未见有进一步的研究.以往的神经生物学试验发现在这些神经中枢及传导通路中有多种神经递质的参与,如SP,去甲肾上腺素,乙酰胆碱等.而且,在脑内SP与其他神经递质之间存在着明显的相互调节,有实验显示大鼠侧脑室注入SP,可刺激多巴胺、去甲肾上腺素及5-羟色胺在脑内不同部位的合成^[26].本实验中发现此IBS大鼠模型中SP在下丘脑及扣带回表达增多,提示此模型中边缘系统的SP神经生化发生了改变,并可能在大脑中枢的水平参与肠道功能的调节。

以上研究发现,C-IBS模型中SP在肠道肌层、脊髓后角、下丘脑和扣带回表达均增强,进一步相关分析显示c-fos表达与SP表达密切相关,这提示从肠道肌间神经丛到脊髓后角到边缘系统可能存在一条SP能神经传导通路.虽然以前研究已经发现肠道神经丛有外来SP能神经纤维,脊髓中存在传入及传出的SP能神经,大脑也有下传的SP能神经,但是否形成一条神经通路未得到确定.SP在中枢及外周神经系统均为兴奋性神经递质,且常与其他兴奋性神经递质共存,这提示上述SP能神经传导通路可能为一种兴奋性神经传导通路.目前已知SP既参与内脏痛觉信号传导,也参与胃肠动力的调节,这些功能有可能是通过此通路实现的.鉴于此有必要应用神经束行径示踪等技术深入研究SP能神经传导行径及中枢内SP能神经核团的纤维联系,探讨与其他神经传导通路的相互作用方式.最近已发现多种速激肽受体(即P物质的受体)拮抗剂,如TAK-637对IBS具有治疗作用^[27],对SP神经通路的研究也有助于揭开这类药物的作用机制。

在近年的研究中有学者提出IBS发病机制“神经可塑性”(neural plasticity)的概念.神经可塑性^[28-30]是在经过刺激或训练以后,神经系统结构与功能上发生的适应性变化,在宏观上表现为脑功能、行为表现及精神活动的改变;在微观上表现为神经突触,神经化学物质,神经电生理等方面的变化.本实验中C-IBS大鼠模型神经递质在脑、脊髓、肠神经系统发生了改变,提示在后天的胃肠诱因刺激下可发生神经系统生理、生化改变,为IBS发病机制可能存在所谓的“神经可塑性”改变提供了新的依据。

总之,正常情况下肠道神经递质通过神经免疫内分泌网络与胃肠激素、细胞因子等相互调控,使胃肠道功能处于动态的平衡中.近年来越来越多的临床研

究及基础研究发现 IBS 患者肠道中神经系统、内分泌系统、免疫系统的多种细胞及活性物质可能发生变化,为 IBS 肠道神经、免疫、内分泌网络失调机制^[1]提供越来越多的间接或直接证据.但在其中哪种物质起到始动作用或关键作用尚需要做大量的工作来证实.

4 参考文献

- 1 杨云生. 肠易激综合征神经免疫内分泌网络调控机制. 胃肠病学和肝病杂志 2002;11:320-322
- 2 彭丽华, 杨云生, 孙刚, 王巍峰. 便秘型肠易激综合征新概念模型的建立. 世界华人消化杂志 2004;12:112-116
- 3 Monnikes H, Ruter J, Konig M, Grote C, Kobelt P, Klapp BF, Arnold R, Wiedenmann B, Tebbe JJ. Differential induction of c-fos expression in brain nuclei by noxious and non-noxious colonic distension: role of afferent C-fibers and 5-HT3 receptors. *Brain Res* 2003;966:253-264
- 4 Nakagawa T, Katsuya A, Tanimoto S, Yamamoto J, Yamauchi Y, Minami M, Satoh M. Differential patterns of c-fos mRNA expression in the amygdaloid nuclei induced by chemical somatic and visceral noxious stimuli in rats. *Neurosci Lett* 2003;344:197-200
- 5 Murphy M, Greferath U, Nag N, Nithianantharajah J, Wilson YM. Tracing functional circuits using c-Fos regulated expression of marker genes targeted to neuronal projections. *Front Biosci* 2004;9:40-47
- 6 Martinez M, Calvo-Torrent A, Herbert J. Mapping brain response to social stress in rodents with c-fos expression: a review. *Stress* 2002;5:3-13
- 7 Hokfelt T, Pernow B, Wahren J. Substance P: a pioneer amongst neuropeptides. *J Intern Med* 2001;249:27-40
- 8 杨云生, 张万岱, 潘德寿, 周殿元, 宋于刚. 肠易激综合征血浆及乙状结肠黏膜中 CCK 及 SP 的含量. 新消化病学杂志 1997;5:437-438
- 9 王彝康, 尤汉宁, 孙依萍, 李定国. 肠易激综合征患者胃肠激素变化. 胃肠病学 2001;6:116-121
- 10 李兆申, 董文珠, 邹多武, 满晓华, 邹晓平, 尹宁, 朱爱勇. 肠易激综合征肠黏膜 SP、VIP、CGRP 变化的研究. 第二军医大学学报 2003;24:147-151
- 11 Tzavella K, Riepl RL, Klauser AG, Voderholzer WA, Schindlbeck NE, Muller-Lissner SA. Decreased substance P levels in rectal biopsies from patients with slow transit constipation. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8:1207-1211
- 12 高峰, 张胜本, 张连阳, 陈俐. 慢传输型便秘乙状结肠 VIP、SP 免疫组化研究. 中华消化杂志 1998;18:35-36
- 13 Spiller RC, Jenkins D, Thornley JP, Hebden JM, Wright T, Skinner M, Neal KR. Increased rectal mucosal enteroendocrine cells, T lymphocytes and increased gut permeability following acute Campylobacter enteritis and in post-dysenteric irritable bowel syndrome. *Gut* 2000;47:804-811
- 14 Tornblom H, Lindberg G, Nyberg B, Veress B. Full-thickness biopsy of the jejunum reveals inflammation and enteric neuropathy in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002;123:1972-1979
- 15 杨云生, 周殿元, 张万岱, 张振书, 宋于刚. 肠易激综合征回盲部肥大细胞的研究. 中华内科杂志 1997;36:231-233
- 16 Coffin B, Bouhassira D, Sabate JM, Barbe L, Jian R. Alteration of the spinal modulation of nociceptive processing in patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 2004;53:1465-1470
- 17 Hobson AR, Sarkar S, Furlong PL, Thompson DG, Aziz Q. A cortical evoked potential study of afferents mediating human esophageal sensation. *Am J Physiol* 2000;279:G139-G147
- 18 Barbara G, De Giorgio R, Stanghellini V, Cremon C, Corinaldesi R. A role for inflammation in irritable bowel syndrome? *Gut* 2002;51(Suppl 1):i41-44
- 19 McLeod AL, Krause JE, Ribeiro-Da-Silva A. Immunocytochemical localization of neurokinin B in the rat spinal dorsal horn and its association with substance P and GABA: an electron microscopic study. *J Comp Neurol* 2000;420:349-362
- 20 Zubrzycka M, Janecka A. Substance P: transmitter of nociception (Minireview). *Endocr Regul* 2000;34:195-201
- 21 Ringel Y, Drossman DA, Turkington TG, Bradshaw B, Hawk TC, Bangdiwala S, Coleman RE, Whitehead WE. Regional brain activation in response to rectal distension in patients with irritable bowel syndrome and the effect of a history of abuse. *Dig Dis Sci* 2003;48:1774-1781
- 22 Mertz H, Morgan V, Tanner G, Pickens D, Price R, Shyr Y, Kessler R. Regional cerebral activation in irritable bowel syndrome and control subjects with painful and nonpainful rectal distention. *Gastroenterology* 2000;118:842-848
- 23 Kern MK, Jaradeh S, Arndorfer RC, Jesmanowicz A, Hyde J, Shaker R. Gender differences in cortical representation of rectal distension in healthy humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001;281:G1512-1523
- 24 Silverman DH, Munakata JA, Ennes H, Mandelkern MA, Hoh CK, Mayer EA. Regional cerebral activation in normal and pathological perception of visceral pain. *Gastroenterology* 1997;112:64-72
- 25 Bonaz B, Baciou M, Papillon E, Bost R, Gueddah N, Le Bas JF, Fournet J, Segebarth C. Central processing of rectal pain in patients with irritable bowel syndrome: a fMRI study. *Am J Gastroenterol* 2002;97:654-661
- 26 Potargowicz E, Traczyk WZ. Role of substance P in central control of ovulation in female rats. *Endocr Regul* 1999;33:161-167
- 27 Furness JB. TAK-637. Takeda. *Curr Opin Investig Drugs* 2001;2:1437-1440
- 28 Bennett MR. The concept of long term potentiation of transmission at synapses. *Prog Neurobiol* 2000;60:109-137
- 29 Trojan S, Pokorny J. Theoretical aspects of neuroplasticity. *Physiol Res* 1999;48:87-97
- 30 Simos PG, Papanicolaou AC, Breier JJ, Fletcher JM, Wheless JW, Maggio WW, Gormley W, Constantinou JE, Kramer L. Insights into brain function and neural plasticity using magnetic source imaging. *J Clin Neurophysiol* 2000;17:143-162

编辑 潘伯荣 审读 张海宁