

去甲肾上腺素对一氧化氮在小鼠十二指肠肌条收缩中作用的影响机制

王晓敏, 胡还忠, 余承高, 马立群, 汪长东, 田 琴

王晓敏, 胡还忠, 余承高, 马立群, 汪长东, 田琴, 华中科技大学同济医学院生理系 湖北省武汉市 430030

王晓敏, 女, 1978-12-01 生, 湖北省黄石市人, 汉族, 华中科技大学同济医学院生理学硕士, 主要从事消化道电生理研究。

项目负责人: 胡还忠, 430030, 湖北省武汉市, 华中科技大学同济医学院生理系, huhuanzh@163.com

电话: 027-83630850

收稿日期: 2004-11-09 接受日期: 2004-12-08

Effect of noradrenaline on nitric oxide action in the contraction of mouse duodenal muscle strips

Xiao-Min Wang, Huan-Zhong Hu, Cheng-Gao Yu, Li-Qun Ma, Chang-Dong Wang, Qin Tian

Xiao-Min Wang, Huan-Zhong Hu, Cheng-Gao Yu, Li-Qun Ma, Chang-Dong Wang, Qin Tian, Department of Physiology, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China

Correspondence to: Huan-Zhong Hu, Department of Physiology, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China. huhuanzh@163.com

Received: 2004-11-09 Accepted: 2004-12-08

Abstract

AIM: To investigate the effect of nitric oxide (NO) on the contraction of isolated mouse duodenal muscle strip (DMS), and the influence of noradrenaline (NA) on the action of NO.

METHODS: DMS isolated from mice were suspended in tissue chambers containing Krebs solution (10 mL, 37±1°C), with a continuing supply of gas mixture (950 mL/LCO₂, 50 mL/LO₂) from the bottom. L-Arg was used to produce NO. Contraction of DMS in the presence of NO and NA was recorded with tension transducer. ODQ (inhibitor of sGC), L-NNA (general inhibitor of NOS), and phentolamine (blocker of α adrenergic receptor) were used to explore the relationship between NO and NA.

RESULTS: L-Arg at concentrations from 2×10⁻⁵ to 2×10⁻² mol/L decreased the DMS contractile amplitude in a dose-dependent manner (*P*<0.001). No significant effect was observed when L-Arg was used at the concentration of 2×10⁻⁶ mol/L. Similarly, NA dose-dependently decreased the DMS contractile amplitude at concentrations ranging from 1.2×10⁻⁷ to 1.2×10⁻⁴ mol/L (*P*<0.001), but no significant effect was

noted at 2×10⁻⁸ mol/L. At 1.2×10⁻⁸ mol/L, NA increased the effect of L-Arg at concentrations from 2×10⁻⁶ to 2×10⁻³ mol/L on the contraction of DMS (*P*<0.001); Furthermore, at 1.2×10⁻⁶ mol/L, NA enhanced the effect L-Arg at all concentrations from 2×10⁻⁶ to 2×10⁻² mol/L (*P*<0.001). This effect of L-Arg was inhibited by L-NNA, ODQ and phentolamine (*P*<0.001).

CONCLUSION: NO can inhibit the contraction of the DMS, which can be synergized by NA through augmenting NO synthase activity or via a post-receptor mechanism.

Key Words: Noradrenaline; Nitric oxide; Duodenal muscle strips; Contraction;

Wang XM, Hu HZ, Yu CG, Ma LQ, Wang CD, Tian Q. Effect of noradrenaline on nitric oxide action in the contraction of mouse duodenal muscle strips. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2005;13(3): 358-362

摘要

目的: 观察一氧化氮(nitric oxide, NO)对离体小鼠十二指肠肌条收缩幅度及去甲肾上腺素(noradrenaline, NA)对NO作用的影响;探讨NA和NO之间的关系及影响机制。

方法: 将分离的小鼠十二指肠肌标本置于 10 mL 37±1°C 新鲜配置的 Krebs 液的浴槽中, 从浴槽底部持续通入 950 mL/LCO₂和 50 mL/LO₂的混合气体。通过张力换能器记录张力变化, 观察 NO 对十二指肠肌条收缩幅度及 NA 对 NO 作用的影响, 用多种拮抗剂或抑制剂左旋-硝基精氨酸(L-NNA)、酚妥拉明、ODQ 探讨 NA 与 NO 之间的关系。

结果: L-Arg 对肌条的收缩幅度有明显的抑制作用, 在浓度 2×10⁻²~2×10⁻⁶ mol/L 范围内呈剂量-效应关系。除 2×10⁻⁶ mol/L 组外, 其余各浓度的 L-Arg 与对照组均有显著性差异(*P*<0.001)。NA 对肌条的收缩幅度有明显的抑制作用, 在浓度 1.2×10⁻⁴~1.2×10⁻⁸ mol/L 范围内呈剂量-效应关系。除 1.2×10⁻⁸ mol/L 组外, 其余各浓度的 NA 与对照组均有显著性差异(*P*<0.001)。用无反应剂量 1.2×10⁻⁸ mol/L 的 NA 孵育标本后加入浓度为 2×10⁻³, 2×10⁻⁴, 2×10⁻⁵, 2×10⁻⁶ mol/L 的 L-Arg 对肌条收缩幅度的抑制作用明显增强, 与单独 L-Arg 组的作用相比差异有显著性(*P*<0.001); 而 2×

10^{-2} mol/L L-Arg组与单独L-Arg组的作用相比差异无显著性.用 1.2×10^{-6} mol/LNA孵育标本后加入L-Arg,各浓度的L-Arg与单独L-Arg组相比差别有显著性($P < 0.001$).分别用一氧化氮合酶(NOS)的抑制剂L-NNA,可溶性鸟苷酸环化酶(sGC)抑制剂ODQ, α 肾上腺素能受体阻断剂酚妥拉明均使NO对肌条收缩幅度抑制效应明显减弱,与对照组比较有显著性差异($P < 0.001$).

结论: L-Arg经NOS催化生成NO,NO与sGC结合,激活了NO的下游途径,从而抑制了十二指肠肌收缩.而NA可以增强NO的抑制效应,可能是通过 α 受体直接或间接影响了NOS的活性或者NO受体后机制.

关键词: 去甲肾上腺素; 一氧化氮; 十二指肠肌条收缩

王晓敏, 胡还忠, 余承高, 马立群, 汪长东, 田琴. 去甲肾上腺素对一氧化氮在小鼠十二指肠肌条收缩中作用的影响机制. 世界华人消化杂志 2005;13(3): 358-362

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/358.asp>

0 引言

NO是引起胃肠道舒张的非胆碱能非肾上腺素能(nonadrenergic noncholinergic, NANC)神经递质^[1-2].近年研究发现,外源性NO对大鼠空肠环形肌,豚鼠结肠纵行肌,大鼠结肠环形肌,小鼠胃电活动和机械活动均有明显的抑制作用^[3-4].电刺激离体肌条或内脏神经使NANC神经兴奋,导致消化道平滑肌舒张,同时NO生成明显增加.研究表明,整个消化道肌间神经丛中均有NOS阳性神经元分布.除多数NOS阳性神经元之间有突起相连外,个别NOS神经元与NOS阴性神经元之间也有突起相连,提示NO作为一种神经递质不仅可单独发挥作用,也可以与其他的神经递质或神经肽,如ACh,ATP,GABA,VIP等^[5-8]相互协调,共同影响消化道的生理功能.NA是胃肠道中经典的神经递质,对胃肠道的运动有抑制作用.目前尚未见到小鼠十二指肠运动中NO与NA之间关系的报道.我们观察NO对小鼠十二指肠肌条收缩活动的影响,探讨NO与NA之间的关系以及可能的机制.

1 材料和方法

1.1 材料 昆明小鼠40只,质量15-20 g,由华中科技大学同济医学院动物中心提供.ODQ(H-[1,2,4]Oxadiazolo[4,3-a]quinoxaline-1-one),L-Arg,L-NNA(L^w-nitro-L-arginine)粉剂均购于Sigma公司.L-Arg和L-NNA由蒸馏水配制,ODQ溶解在二甲亚砜中.酚妥拉明购于上海旭东海浦药业有限公司,NA购自武汉远大制药集团股份有限公司.NaCl,KCl,CaCl₂,MgSO₄,NaHCO₃,KH₂PO₄,葡萄糖均为国产分析纯试剂.MS2000生物信号记录分析系统购于广州

飞龙科技有限公司.张力换能器(JH-2.5 g)购于北京航天医学工程研究所.

1.2 方法 实验前小鼠禁食24 h,自由饮水.用颈椎脱臼法处死,沿腹白线迅速打开腹腔,暴露全胃,以胃幽门为起点剪取约5 cm长的全层肌条.迅速将肌条置于装有Krebs液的烧杯中.再制成长约1 cm长的标本,将标本的一端固定于盛有10 mL, $37 \pm 1^\circ\text{C}$ 新鲜配置的Krebs液的浴槽中,从浴槽底部持续通入950 mL/LCO₂和50 mL/LO₂的混合气体,pH = 7.4.Krebs液成分(mol/L):NaCl 119,KCl 4.5,CaCl₂ 2.5,MgSO₄ 2.5,KH₂PO₄ 1.2,NaHCO₃ 25,葡萄糖 11.1^[9].标本另一端与张力换能器相连,将肌条的收缩活动转化为电信号后,输入到MS2000生物信号分析记录系统,记录收缩曲线.标本置于浴槽后,给予200 mg的前负荷,平衡60 min,记录到有规律的收缩活动,中间每隔15 min换Krebs液1次.用微量注射器将一定浓度的药物在孵育液面下1-2 mm处沿管壁注入.观察和记录每种药物作用后,用 $37 \pm 1^\circ\text{C}$ Krebs液冲洗3次,平衡10-15 min,标本可完全恢复其节律性收缩.观察一组试剂的作用效果后,更换标本重复试验.在实验中根据不同试剂的浓度和作用时间段进行分组.观察L-Arg作用,分六组,每组10例.其中一组为Krebs液对照组,其余为剂量分别是 2×10^{-6} , 2×10^{-5} , 2×10^{-4} , 2×10^{-3} , 2×10^{-2} mol/L L-Arg实验组.将NA分为 1.2×10^{-8} , 1.2×10^{-7} , 1.2×10^{-6} , 1.2×10^{-5} , 1.2×10^{-4} mol/L 5个浓度组,每组各12例.再分别用 1.2×10^{-8} mol/L和 1.2×10^{-6} mol/L NA作用标本,以1 min为观察时间段,分为1 min,2 min,3 min,4 min,5 min 5个组,每组各10例.观察NA对NO作用,分两组,即 1.2×10^{-8} mol/LNA孵育后L-Arg组; 1.2×10^{-6} mol/LNA孵育后L-Arg组.组内将L-Arg的浓度分为5种,即 2×10^{-6} , 2×10^{-5} , 2×10^{-4} , 2×10^{-3} , 2×10^{-2} mol/L(每种浓度 $n = 10$).数据分析以曲线变化高度作为肌条收缩幅度.观察单一药物的作用,以给药前10 min内收缩幅度平均值为对照值,以给药稳定后收缩幅度平均值为效应值.药物孵育标本后给药,对照值为给药前的药物孵育稳定后收缩幅度平均值,效应值为给药稳定后收缩幅度平均值.以收缩幅度抑制比为指标,即抑制比 = (对照值 - 效应值) / 对照值 $\times 100\%$.

统计学处理 数据以平均值 \pm 标准差(mean \pm SD)表达,由SPSS11.5软件进行统计学分析,用配对t检验判断加药前后的差异,用ANOVA检验组内和组间各浓度和各时间段之间差异, $P < 0.05$ 有统计学差异.

2 结果

2.1 L-Arg对肌条收缩活动的影响 加入与L-Arg溶液

等温等体积的Krebs液对肌条收缩活动无影响。 2×10^{-6} – 2×10^{-2} mol/L L-Arg对肌条收缩幅度有抑制作用(图1)。加药 10 min 稳定后, 收缩幅度抑制比分别为 $0.72 \pm 0.81\%$, $24.67 \pm 5.41\%$, $39.05 \pm 2.49\%$, $52.36 \pm 9.84\%$, $67.35 \pm 9.54\%$ 。除 2×10^{-6} mol/L 组加药前后无显著性差异外, 其余各组加药前后均有显著性差异 ($P < 0.001$)。随着浓度的减少, L-Arg对肌条收缩幅度的抑制减小, 呈剂量—效应关系(图2)。

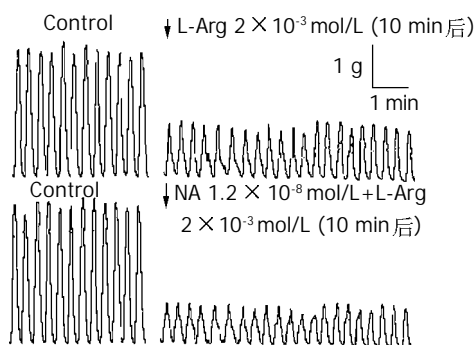


图1 2×10^{-3} mol/L L-Arg及NA孵育后 2×10^{-3} mol/L L-Arg作用后小鼠十二指肠收缩曲线。

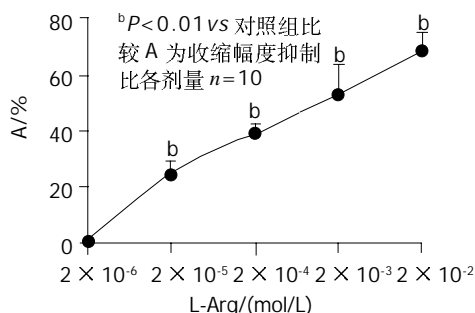


图2 L-Arg抑制小鼠十二指肠肌条收缩的剂量—效应曲线。

2.2 NA对NO抑制效应的影响 1.2×10^{-8} – 1.2×10^{-4} mol/L NA对肌条收缩幅度的抑制比分别为 $0.02 \pm 0.06\%$, $23.72 \pm 2.74\%$, $36.89 \pm 5.82\%$, $86.15 \pm 10.51\%$, $100 \pm 1.00\%$ 。除 1.2×10^{-8} mol/L 组加药前后无显著性差异外, 其余各组加药前后均有显著性差异 ($P < 0.001$)。各组之间均有显著性差异 ($P < 0.001$)。随着NA浓度增加对肌条收缩幅度的抑制作用也增强, 呈剂量—效应关系(图3)。以下实验NA选择 1.2×10^{-6} mol/L 和无反应剂量 1.2×10^{-8} mol/L。再分别用 1.2×10^{-8} mol/L 和 1.2×10^{-6} mol/L LNA作用标本, 观察不同时间段作用。其中 3 min 和 4 min 组, 4 min 和 5 min 组之间无显著性差异, 其余各组均有显著性差异 ($P < 0.001$)。表明孵育浓度NA在 3 min 抑制效果已趋于稳定(图4)。 1.2×10^{-8} mol/L NA孵育肌条 3 min, 加入 2×10^{-6} – 2×10^{-2} mol/L L-Arg。L-Arg对肌条收缩幅度的抑制程度明显增加, 抑制比分别为 $18.27 \pm 3.05\%$, $36.93 \pm 6.84\%$, $48.06 \pm 10.99\%$,

$56.36 \pm 9.84\%$, $68.25 \pm 3.90\%$ 。其中NA孵育后 2×10^{-3} , 2×10^{-4} , 2×10^{-5} , 2×10^{-6} mol/L L-Arg组与对应各浓度单独的L-Arg组之间有显著性差异 ($P < 0.001$, 图5)。而 2×10^{-2} mol/L 浓度孵育组与对应浓度单独的L-Arg组间无显著性差异。表明 1.2×10^{-6} mol/L NA可以增强较低浓度L-Arg的抑制效应。 1.2×10^{-6} mol/L NA孵育肌条 3 min 加入 2×10^{-6} – 2×10^{-2} mol/L L-Arg。观察到L-Arg对肌条收缩幅度的抑制程度明显增强, 抑制比分别为 $28.14 \pm 5.45\%$, $46.93 \pm 6.24\%$, $63.23 \pm 9.84\%$, $74.36 \pm 8.40\%$, $78.13 \pm 11.54\%$ 。各组与对应各浓度单独的L-Arg组之间有显著性差异 ($P < 0.001$)。表明 1.2×10^{-6} mol/L NA可以增强各浓度L-Arg的抑制效应。

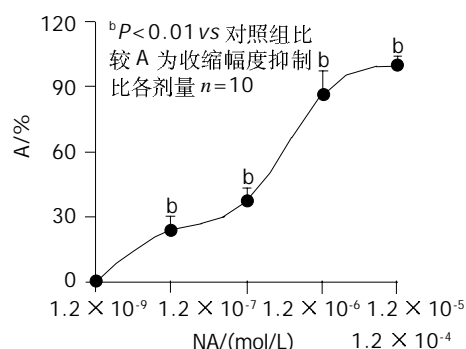


图3 去甲肾上腺素对小鼠十二指肠肌条收缩的剂量—效应曲线。

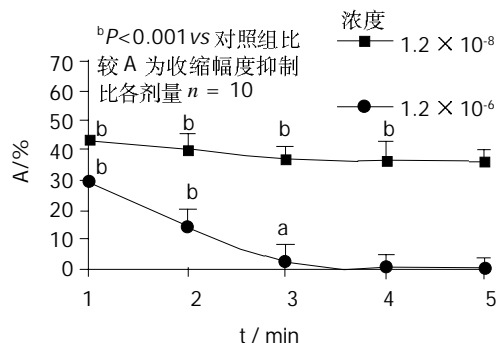


图4 孵育浓度NA的时间效应曲线。

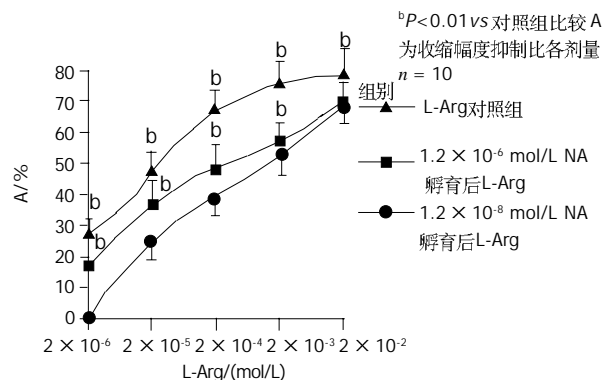


图5 NA孵育后L-Arg与L-Arg的曲线比较。

2.3 NO作用的影响因素 广谱NOS的抑制剂 3×10^{-4} mol/L L-NNA孵育肌条 5 min 对收缩有增强作用 ($-18.15 \pm$

4.77%, $P < 0.05$), 表明内源性 NO 参与了肌条的活动. 再加入 2×10^{-3} mol/L L-Arg ($n = 10$) 则抑制肌条收缩幅度的效应减弱, 其抑制比为 $7.64 \pm 3.34\%$, 与单独 L-Arg 组 ($52.36 \pm 9.84\%$) 之间有显著性差异 ($P < 0.001$, 图 6). sGC 的抑制剂 3×10^{-6} mol/L ODQ 孵育肌条 5 min 能增强收缩活动 ($-13.25 \pm 3.65\%$), 与加药前比较有统计学差异 ($P < 0.05$). 再加入 2×10^{-3} mol/L L-Arg ($n = 10$) 则抑制肌条收缩幅度的效应减弱, 抑制比为 $43.64 \pm 8.63\%$, 与单独 L-Arg 组 ($52.36 \pm 9.84\%$) 之间有显著性差异 ($P < 0.001$, 图 6). 表明 L-Arg 的抑制作用中有 sGC 参与. 4×10^{-6} mol/L 酚妥拉明孵育肌条 5 min 能增强收缩幅度 ($-9.65 \pm 3.82\%$), 与加药前比较有显著性差异 ($P < 0.001$). 再加入 2×10^{-3} mol/L L-Arg ($n = 10$) 则抑制肌条收缩幅度的效应减弱, 抑制比为 $47.29 \pm 5.26\%$, 与单独 L-Arg 组 ($52.36 \pm 9.84\%$) 之间有差异 ($P < 0.05$, 图 6). 表明酚妥拉明可以部分抑制 L-Arg 的作用. 3×10^{-4} mol/L L-NNA 孵育肌条 5 min 加入 2×10^{-3} mol/L L-Arg, 则抑制肌条收缩幅度的效应减弱, 抑制比为 $7.64 \pm 3.34\%$, 与单独 L-Arg 组 ($52.36 \pm 9.84\%$) 之间有差异 ($P < 0.001$, 图 6). 3×10^{-4} mol/L L-NNA 孵育肌条 5 min 加入 1.2×10^{-8} mol/L NA, 2 min 后再加入 2×10^{-3} mol/L L-Arg, 抑制比为 $21.79 \pm 6.77\%$, 与单独 L-Arg 组 ($52.36 \pm 9.84\%$) 以及 NA 1.2×10^{-8} 和 L-Arg 2×10^{-3} mol/L 组 ($56.36 \pm 9.84\%$) 都有显著性差异 ($P < 0.001$, 图 6).

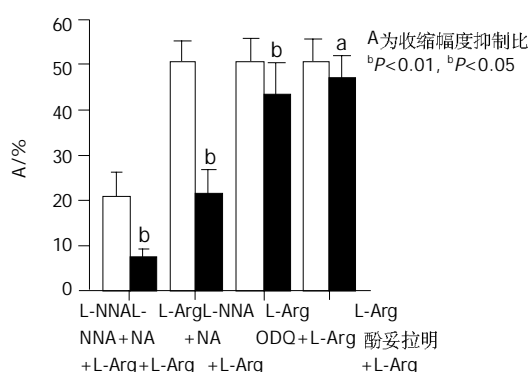


图 6 拮抗剂/阻断剂对 L-Arg 抑制剂条收缩幅度效应的影响.

3 讨论

L-Arg 经 NOS 催化生成胍氨酸和 NO. 我们的结果表明, NO 对肌条自发节律性收缩幅度有抑制作用. L-Arg 在浓度 2×10^{-2} – 2×10^{-6} mol/L 范围内呈浓度-效应关系. 低浓度 L-Arg (2×10^{-6} mol/L) 对肌条收缩幅度无影响, 而高浓度 (2×10^{-2} mol/L) 对肌条收缩有明显的抑制作用. 用 L-NNA 孵育肌条, 观察到肌条的收缩幅度增加, 说明肠道中有内源性 NO 的存在并发挥作用; 然后再加入 L-Arg, 发现 NO 的作用将近 90% 被抑制, 而无 100% 抑制, 推测是因为 L-NNA 的浓度不足以全部

抑制 NO 的生成. ODQ 是 sGC 的抑制剂, 加入 ODQ 后, 使肌条的收缩幅度增加, 表明 sGC 也参与影响肠道运动; 然后再加入 L-Arg, NO 的抑制作用减弱, 可见 NO 的作用途径中需要 sGC 的参与. 近年的研究表明, NOS 为一个双区结构, C 端为还原酶区, 含有钙调蛋白 (CaM) 结合位点; N 端为氧化酶区, 含有 L-Arg 的结合位点, 此区也与酶的催化活性有关. L-Arg 进入神经末梢后, 激活电压依赖式 Ca^{2+} 通道, Ca^{2+} 内流, 使得末梢内的 $[\text{Ca}^{2+}]$ 增加. Ca^{2+} 与 CaM 结合, 激活 NOS^[10]. L-Arg 在 NOS 的催化下, 生成 NO. 而 L-NNA 是 L-精氨酸的类似物, 为广谱的 NOS 的抑制剂, 可与 L-Arg 竞争 NOS N 端的结合位点, 从而减少 NO 的生成. 由神经细胞生成的 NO 从神经末梢自由穿出, 与效应细胞中的最初受体即 sGC 血红素基序结合, 使酶发生变构效应而被激活, 使得 cGMP 生成增加, 进一步激活了 cGMP 依赖性蛋白激酶^[11], 导致 Ca^{2+} 通道关闭和 Ca^{2+} 依赖性 K^{+} 通道的开放^[12], 使得肌肉收缩减弱.

交感神经末梢释放 NA, 通过 NA 受体对胃肠运动起抑制作用. $\text{NA}\alpha$, β 均为 G 蛋白偶联受体, 其中 α 受体主要分布在肠肌间神经丛中的神经元上. NA 对小肠运动的抑制性影响, 是通过 α 受体作用^[13]. A 的浓度在 1.2×10^{-4} – 1.2×10^{-8} mol/L 对小鼠十二指肠肌条的收缩幅度有明显的抑制作用, 呈剂量-效应关系. 提示 NA 是十二指肠运动中非常重要的抑制性神经递质. 分别用无反应剂量 (1.2×10^{-8} mol/L) 和有效剂量 (1.2×10^{-6} mol/L) 的 NA 孵育肌条后再加入 L-Arg, L-Arg 的抑制作用明显增强; 酚妥拉明是 α NA 受体的抑制剂, 他可以部分阻断 NA 的作用. 用酚妥拉明孵育肌条后, 再加入 L-Arg, L-Arg 的抑制作用明显减弱, 说明 NA 与 NO 抑制作用增强有关. L-NNA 加入后再加入 L-Arg ($7.64 \pm 3.34\%$), 与 L-NNA 加入后再加入 NA 和中剂量 L-Arg ($21.79 \pm 6.77\%$) 相比, L-Arg 抑制比前者比后者要小. 可见 L-NNA 对 NO 作用的抑制要比对 NA 孵育后的 NO 作用的抑制要大. 推测可能是由于 NA 通过某种途径直接或间接增强了 NOS 的活性, 而 L-NNA 不足以抑制 NOS, 使得 NO 的生成增多, 也有可能促进了 NO 的释放或者通过 α 受体影响 NO 的受体后机制, 而对于 NA 促进 NO 作用的确切机制有待进一步的研究.

总之, NO 和 NA 均可抑制小鼠十二指肠肌条收缩, 并且 NA 尚有增强 NO 的作用, 这些效应可能是通过增强神经元末梢的 NOS 的活性或影响 NO 的受体后机制实现的.

4 参考文献

- Martin MJ, Jimenez MD, Motilva V. New issues about nitric oxide and its effects on the gastrointestinal tract. *Curr Pharm*

- Des 2004;10:2483-2497
- 2 Curro D, Preziosi P. Non-adrenergic non-cholinergic relaxation of the rat stomach. *Gen Pharmacol* 1998;31:697-703
- 3 Vanneste G, Robberecht P, Lefebvre RA. Inhibitory pathways in the circular muscle of rat jejunum. *Br J Pharmacol* 2004; 143:107-118
- 4 Mule F, Serio R. NANC inhibitory neurotransmission in mouse isolated stomach: involvement of nitric oxide, ATP and vasoactive intestinal polypeptide. *Br J Pharmacol* 2003;140: 431-437
- 5 Van Geldre LA, Lefebvre RA. Interaction of NO and VIP in gastrointestinal smooth muscle relaxation. *Curr Pharm Des* 2004;10:2483-2497
- 6 Peng X, Feng JB, Yan H, Zhao Y, Wang SL. Distribution of nitric oxide synthase in stomach myenteric plexus of rats. *World J Gastroenterol* 2001;7:852-854
- 7 Pluja L, Fernandez E, Jimenez M. Neural modulation of the cyclic electrical and mechanical activity in the rat colonic circular muscle: putative role of ATP and NO. *Br J Pharmacol* 1999;126:883-892
- 8 Allescher HD, Kurjak M, Huber A, Trudrung P, Schusdzarra V. Regulation of VIP release from rat enteric nerve terminals: evidence for a stimulatory effect of NO. *Am J Physiol* 1996;271:G568-574
- 9 Boeckxstaens GE, Pelckmans PA, Bult H, Deman JG, Herman AG, Van Maercke YE. Evidence for nitric oxide as mediator of non-adrenergic non-cholinergic relaxation induced by ATP and GABA in the canine gut. *Br J Pharmacol* 1991;102:434-438
- 10 Busse R, Mulsch A. Calcium-dependent nitric oxide synthesis in endothelial cytosol is mediated by calmodulin. *FEBS Lett* 1990;265:133-136
- 11 Rapoport RM, Murad F. Agonist induced endothelium-dependent relaxation in rat thoracic aorta may be mediated through cyclic GMP. *Circ Res* 1983;52:352-357
- 12 Craven PA, Derubertis FR. Restoration of the responsiveness of purified guanylate cyclase to nitrosoguanidine, nitric oxide and related activators by heme and heme proteins: evidence for the involvement of the paramagnetic nitrosylheme complex in enzyme activation. *J Biol Chem* 1978;253:8433-8443
- 13 周吕, 柯美云. 自主神经系统与胃肠运动. 胃肠动力学基础与临床. 北京: 科学出版社, 1999:55-56

编辑 潘伯荣 审读 张海宁

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2004 年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

中国生物医学基金论文摘要网站免费开通

本刊讯 中国生物医学基金论文摘要是由世界胃肠病学杂志社研制的大型生物医学基金论文摘要数据库。该库收录自1995-2004年,国内生物医学期刊1191种发表的各类基金资助论文摘要155115条,其中国家基金资助的论文为70167条(45.23%),其他基金资助的论文为84948条(54.76%)。

1 本系统的功能

电子杂志: 关键词搜索, 高级搜索(期刊全名、ISSN、年度、单位、题名、摘要、作者、资助), 期刊搜索(A-Z 排序). 论文排序: 期刊论文数, 点击论文数.

2 网址

中国生物医学基金论文摘要(<http://www.wjgnet.com/cmfa/index.jsp>)

3 论文摘要格式

贺修胜, 陈主初, 田芳, 肖志强, 贺智敏, 关勇军, 李峰, 何春梅, 袁建辉. 鼻咽癌中染色体3p21区域一个表达下调的EST的鉴定. 癌症 2003年;22(1): 1-5

鼻咽癌中染色体3p21区域一个表达下调的EST的鉴定

贺修胜, 陈主初, 田芳, 肖志强, 贺智敏, 关勇军, 李峰, 何春梅, 袁建辉.

湖南 长沙中南大学肿瘤研究所 410078

国家自然科学基金项目 (39970287, 30000188)

背景与目的: 研究显示鼻咽癌细胞3p14-25存在高频率杂合性丢失位点. 本研究拟寻找与筛选染色体3p21区域与鼻咽癌相关的表达序列标签(expressed sequence tag, EST), 为定位候选克隆鼻咽癌相关新基因奠定基础. 方法: 充分利用网上的生物信息资源, 采用定位查找ESTs, 对ESTs进行同源性比较分析、筛选; 运用逆转录PCR(reverse transcription-PCR, RT-PCR)方法, 检测ESTs在鼻咽癌和正常鼻咽组织中的表达; 并用Northern blot杂交方法, 检测EST在人其他正常组织及肿瘤细胞系的表达状况. 结果: 在3p21区域筛选到一个在鼻咽癌中表达下调的EST(N31985), 在60.00%(3/5)的鼻咽癌细胞株及47.06%(16/34)的鼻咽癌活检组织检测到有EST(N31985)表达下调, 与正常鼻咽上皮组织相比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$). 结论: 染色体3p21区域EST(N31985)在鼻咽癌中表达下调, 提示其可能参与鼻咽癌癌变过程. (世界胃肠病学杂志 2004-06-15)