

# 孤啡肽对大鼠体内外结肠动力的影响

李海燕, 李得香, 严 祥, 彭淑英, 崔 琳, 曹菊梅

李海燕, 彭淑英, 崔琳, 曹菊梅, 甘肃省金川集团公司医院消化科 甘肃省金昌市 737100

严祥, 甘肃省兰州大学第一医院老年病科 甘肃省兰州市 730000

李得香, 甘肃省金昌市第二人民医院, 甘肃省金昌市 737100  
李海燕, 2005年兰州大学硕士, 主治医师, 主要从事胃肠动力的研究。

通讯作者: 李海燕, 737100, 甘肃省金川集团公司医院消化科。  
lihaiyan99@tom.com

电话: 0935-3628668 传真: 0935-8811453

收稿日期: 2006-03-12 接受日期: 2006-03-24

## Effects of orphanin FQ on colonic motility of rats

Hai-Yan Li, De-Xiang Li, Xiang Yan, Shu-Ying Peng, Lin Cui, Ju-Mei Cao

Hai-Yan Li, Shu-Ying Peng, Lin Cui, Ju-Mei Cao, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Jinchuan Corporation Company, Jinchang 737100, Gansu Province, China

De-Xiang Li, Department of Clinic, the First Hospital of Jinchang City, Jinchang 737100, Gansu Province, China.

Xiang Yan, Department of Geriatrics, 1st Affiliated Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China

Correspondence to: Dr. Hai-Yan Li, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Jinchuan Corporation Company, Jinchang 737100, Gansu Province, China. lihaiyan99@tom.com

Received: 2006-03-12 Accepted: 2006-03-24

## Abstract

**AIM:** To investigate the role of ORL1 (opioid receptor-like 1) receptor in the colon movement.

**METHODS:** The test for tension of colonic muscle strips *in vitro* and the colonic myoelectrical activity *in vivo* as well as the charcoal suspension pushing test were performed to evaluate the effect of orphanin FQ (OFQ) on the motility of colon.

**RESULTS:** NOFQ (1-1000 nmol/L) caused an immediate tonic contraction in the isolated colon in a concentration-dependent manner. In anesthetized rats, intravenous administration of OFQ (1 µg/kg) caused phasic contractions in the proximal colon ( $t = 2.41$ ,  $P = 0.02$ ), and this contraction was not inhibited by classical opioid receptor antagonist, naloxone. Subcutaneous administration of OFQ (3 nmol/kg) accelerated the colonic transit of charcoal suspension *in vivo*

( $48.0 \pm 1.24$  vs  $43.5 \pm 2.63$ ,  $t = -4.5$ ,  $P = 0.008$ ).

**CONCLUSION:** OFQ is a brain-gut peptide and plays a role in the modulation of gastrointestinal functions.

**Key Words:** Nociceptin/Orphanin FQ; Opioid; Tension of muscle; Colonic motility; Enteric nervous system

Li HY, Li DX, Yan X, Peng SY, Cui L, Cao JM. Effects of orphanin FQ on colonic motility of rat. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi. 2006;14(14):1377-1381

## 摘要

**目的:** 探讨孤啡肽受体在结肠运动中的作用。

**方法:** 采用大鼠离体结肠肌条张力测定法、在体结肠肌电测定、炭末推进试验等研究了孤啡肽受体的内源性配基——孤啡肽对大鼠结肠动力的影响。

**结果:** 孤啡肽(1-1000 nmol/L)剂量依赖性地引起离体结肠肌条的强直性收缩; 孤啡肽(1 µg/kg)iv诱导在体近端结肠的相位性收缩和基础张力的增加( $t = 2.41$ ,  $P = 0.02$ ); 孤啡肽(3 nmol/kg)sc加速活性炭悬液通过结肠的转运( $48.0 \pm 1.24$  vs  $43.5 \pm 2.63$ ,  $t = -4.5$ ,  $P = 0.008$ )。

**结论:** 孤啡肽通过一个神经性的非阿片受体介导的机制加速大鼠结肠的收缩和转运, 孤啡肽在结肠生理功能中起了一定的作用。

**关键词:** 孤啡肽; 阿片; 肌张力; 结肠动力; 肠神经系统

李海燕, 李得香, 严祥, 彭淑英, 崔琳, 曹菊梅. 孤啡肽对大鼠体内外结肠动力的影响. 世界华人消化杂志 2006;14(14):1377-1381

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/1377.asp>

## 0 引言

孤啡肽(orphanin FQ/nociceptin), 简称OFQ/N, 是阿片受体样(opioid receptor like 1, ORL1)受体的内源性配体<sup>[1]</sup>. 原位杂交已经证实ORL1受体

## ■背景资料

孤啡肽是一种新近发现的内阿片肽, 与经典的阿片肽同样属于脑肠肽. 胃肠道是研究阿片受体药理学特性的重要模型系统, 因此有必要探究孤啡肽对胃肠动力的影响。

### ■创新盘点

本文结果证实:孤啡肽在结肠的生理功能中起了一定的作用.因此,开发特异性强的孤啡肽受体激动剂或拮抗剂对治疗结肠动力紊乱可能有一定前景.

mRNA广泛分布于中枢神经系统内,且在中枢神经系统中与痛觉调制相关的核团上分布较密集<sup>[2]</sup>,因此有关孤啡肽的研究大多集中于他在痛觉调制方面的作用.但是,通过激活ORL1受体,孤啡肽也可影响阿片成瘾耐受<sup>[3]</sup>,焦虑、进食和记忆过程<sup>[4]</sup>,血管扩张和肾功能<sup>[5]</sup>,胃肠道的动力和分泌功能等<sup>[6]</sup>.尽管他与经典的阿片肽-强啡肽A有高度同源性,但孤啡肽及其受体系统代表了一个新的以肽为基础的信号通路,他与阿片系统在药理学上有非常明显的区别<sup>[7]</sup>.肠动力是由局部神经网络控制的<sup>[8-9]</sup>.胃肠道是研究阿片受体药理学特性的重要模型系统,因此,如果孤啡肽也像经典的阿片肽一样属于脑肠肽,他在调节胃肠道功能方面应该也有一定的作用.作为一种新的调节胃肠功能的神经肽,目前对其在胃肠道中的分布和功能研究尚少.故本实验拟通过研究孤啡肽对大鼠结肠动力的影响,进一步明确肠道OFQ/N-ORL1系统与结肠动力紊乱的关系.在本实验中,我们研究了孤啡肽在离体中对结肠平滑肌张力的影响和在体时对结肠收缩和转运的效应.

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 健康Wistar大鼠30只,体质量250-350 g,雌雄各半,由兰州大学实验动物繁育中心提供,饲养环境保持适宜的温度:  $23 \pm 2^{\circ}\text{C}$ ,相对湿度  $55\% \pm 5\%$ ,自由进食、水.受试前均禁食不禁水24 h.孤啡肽OFQ(1-17), OFQ(1-13), OFQ(1-12)和OFQ(1-11)、吗啡、[Nphe<sup>1</sup>]NC(1-13)NH<sub>2</sub>均由兰州大学生命科学院人体与动物机能实验室提供.纳洛酮、TTX(tetrodotoxin)购自Sigma公司.

### 1.2 方法

**1.2.1 离体结肠反应** 大鼠(雌雄各半)8只被木棒击昏.迅速剖腹取出近端结肠,洗净肠内容物.剔除肠壁周围的系膜组织和血管,用眼科剪沿肠管纵轴剪开肠管制备成  $1.5 \text{ cm} \times 1.0 \text{ cm}$  的纵形肌条.将肌条置于持续通气的浴槽中.浴槽含新鲜配制的Kreb's液: NaCl 119 mmol/L; KCl 4.7 mmol/L; MgSO<sub>4</sub> 1.5 mmol/L; KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1.2 mmol/L; CaCl<sub>2</sub> 2.5 mmol/L; NaHCO<sub>3</sub> 25 mmol/L; 糖11.1 mmol/L.浴槽连接恒温器,保持温度在  $37^{\circ}\text{C}$ ,持续通气: 950 ml/L O<sub>2</sub>和 50 ml/L CO<sub>2</sub>.肌条给予1 g张力的预负荷,在此条件下平衡90 min,前30 min每5 min换液一次,后60 min每15 min换液一次.给药前将肌条重复暴露于  $10^{-6}$  mol/L的碳酰胆碱(carbachol)

中以确定L<sub>0</sub>(达到最大收缩时的组织长度).采用BL-420E图像分析与处理系统(成都泰盟科技有限公司)采集、分析数据.观察药物本身对收缩的影响时,提前5 min加入浴管,观察药物对孤啡肽的影响时,药物提前5 min加入,孤啡肽提前10 min加入.受试药物给药后记录10 min,冲洗4次共20 min后再给予另一剂量或另一种药物,拮抗剂需在给予孤啡肽前预孵育10 min.为了探索是否孤啡肽可影响电刺激(electrical field stimulation, EFS)引起的大鼠胃肠道的肌肉收缩,在有或无孤啡肽预处理的情况下比较了EFS引起的肌肉收缩. EFS前用孤啡肽预处理近端结肠肌条10 min.电刺激参数:波宽: 0.5-1 ms,频率5次/min,电压: 60 V.通过电极上、下两铂金环在Krebs溶液中作电场强度刺激.

**1.2.2 麻醉大鼠的结肠反应和推进** 采用Taniguchi *et al*<sup>[10]</sup>先前描述的方法,8只大鼠,禁食24 h,用氯胺酮(87 mg/kg)麻醉,腹正中开腹,在近端结肠的浆膜面植入电极和压力转换器记录环肌的收缩.股静脉注入孤啡肽1  $\mu\text{g/kg}$ 后记录在体结肠肌电活动的变化,用一热板维持动物体温在  $37^{\circ}\text{C}$ . OFQ对结肠的动力反应在每只大鼠重复5次,每隔20 min给药一次.拮抗剂需在注入孤啡肽前10 min注入.模型组和对照组各取14只大鼠,分别分为NS组(对照组7只)和OFQ组(实验组7只),用氯胺酮麻醉(剂量: 87 mg/kg),腹正中开腹.孤啡肽3 nmol/kg sc后在紧靠回盲部的近端结肠内注入100 g/L的活性炭悬液1 mL,关腹.1 h后大鼠颈椎脱臼处死,立刻取出全部结肠,测量结肠中炭末推进距离及结肠全长,计算结肠转运率 = 炭末推进距离/结肠全长  $\times 100\%$ .

**统计学处理** 计量资料用mean  $\pm$  SD表示,采用SPSS 10.0统计分析软件包中两独立样本的t检验分析模型组与实验组之间的差异,单因素方差分析(ANOVA)比较不同剂量的OFQ对离体结肠肌条张力的不同影响,双侧  $\alpha = 0.05$  为显著性检验水准.

## 2 结果

**2.1 离体结肠反应** 孤啡肽引起离体结肠肌条的立即的强直性的收缩紧接着伴随节律性的收缩波,也就是一个大的起始收缩紧跟着相位反应.收缩波的振幅和频率变化在1-1000 nmol/L的范围内是剂量依赖性的(图1).肠管对孤啡肽(1000 nmol/L)的收缩反应不能被纳洛酮( $1 \times 10^{-6}$  mol/L)所拮抗(图2A),亦不

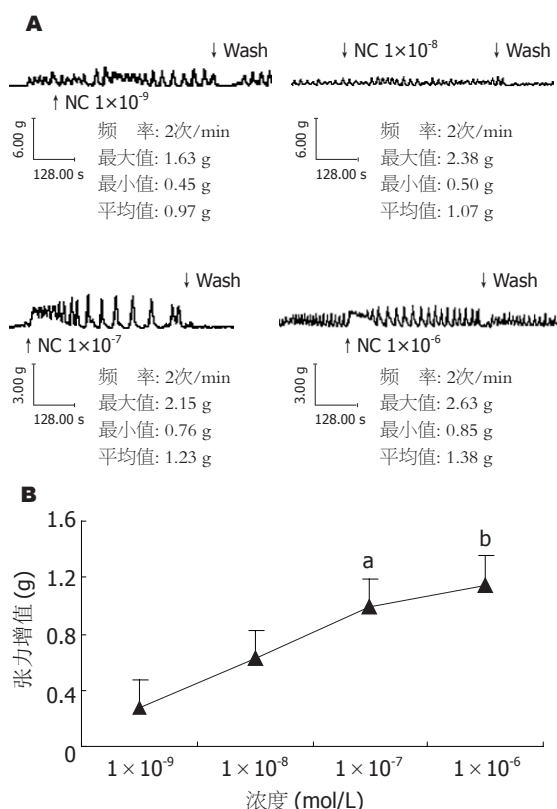


图1 孤啡肽 (1-1000 nmol/L)引起离体结肠肌条张力增加。A: 随着孤啡肽浓度升高离体结肠肌条张力增加; B: 剂量依赖性。\* $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$  vs  $1 \times 10^{-9}$  mol/L。

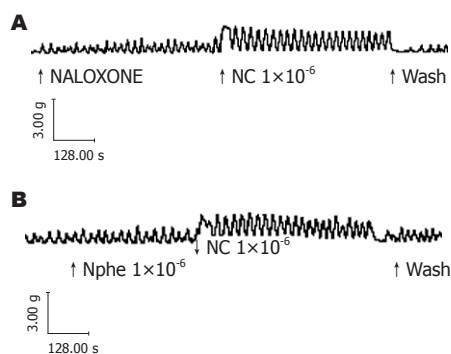


图2 纳洛酮和[Nphe<sup>1</sup>]NC(1-13)NH<sub>2</sub> ( $1 \times 10^{-6}$  mol/L)不能拮抗孤啡肽 ( $1 \times 10^{-6}$  mol/L)引起离体结肠肌条张力的增加。A: 纳洛酮; B: [Nphe<sup>1</sup>]NC(1-13)NH<sub>2</sub>。

能完全被[Nphe<sup>1</sup>]NC(1-13)NH<sub>2</sub>所拮抗(图2B)。[Nphe<sup>1</sup>]NC(1-13)NH<sub>2</sub>被认为是离体豚鼠回肠和小鼠输精管标本中的孤啡肽受体的选择性的拮抗剂<sup>[11]</sup>。但在本研究中显示[Nphe<sup>1</sup>]NC(1-13)NH<sub>2</sub>自身亦能引起明显的结肠收缩而且对孤啡肽诱导的结肠收缩无抑制效应。为了确定是否孤啡肽的活性是通过神经通路介导的或者是否是一个直接的肌源性效应, 在TTX存在的情况下检验了孤啡肽引起的收缩。结果由TTX引起的大鼠结肠肌条的自发收缩被增强, 在TTX存在的

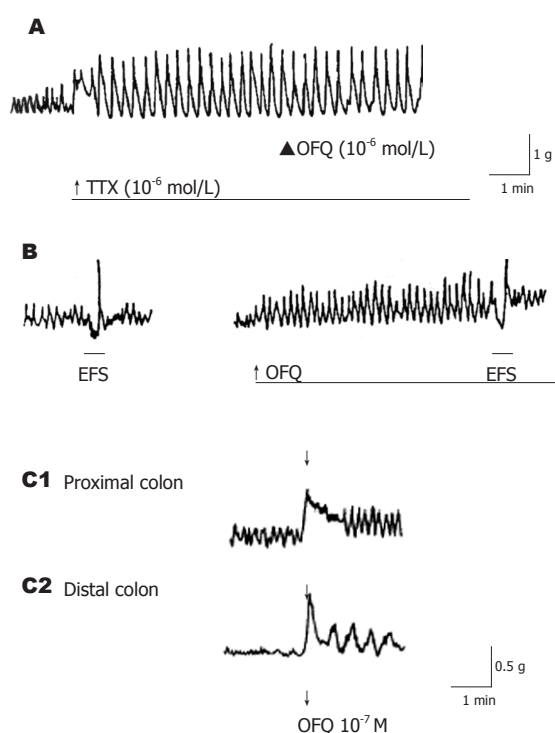


图3 OFQ对离体结肠肌条的作用。A: TTX存在情况下不能引起更进一步的收缩; B: 对电刺激引起的大鼠离体结肠肌条收缩无明显影响; C1: 近端离体结肠肌条显示一个大的起始收缩紧跟着相位反应; C2: 远端离体结肠肌条显示平缓的起始收缩紧跟着延长的相位反应。

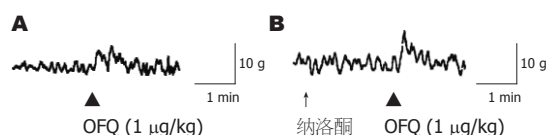


图4 孤啡肽的活体效应。A: 孤啡肽1  $\mu$ g/kg, iv诱导大鼠近端结肠的相位性收缩; B: 纳洛酮不能拮抗孤啡肽iv诱导大鼠近端结肠的相位收缩。

情况下OFQ不能引起更进一步的收缩(图3A), 并且OFQ对电刺激引起的大鼠结肠收缩无明显影响(图3B)。OFQ的收缩作用在不同的结肠平滑肌条稍有不同。大部分显示了一个大的起始收缩紧跟着相位反应(图3C1), 偶尔, 一些肌条显示了一个比较平缓的起始收缩紧跟着延长的相位反应(图3C2)。

2.2 麻醉大鼠的结肠反应和转运 吗啡(1 mg/kg), iv诱导了麻醉大鼠近端结肠的相位性收缩和基础张力的增加, 这种作用可被纳洛酮300  $\mu$ g/kg完全取消。孤啡肽(1  $\mu$ g/kg), iv也可诱导麻醉大鼠近端结肠的相位性收缩(图4A), 与吗啡不同的是, 孤啡肽的效应不能被纳洛酮所拮抗(图4B)。孤啡肽(3 nmol/kg)sc加速了结肠的推进率(%), ( $48.0 \pm 1.24$  vs  $43.5 \pm 2.63$ ,  $t = -4.5$ ,  $P = 0.008$ )。

#### ■ 相关报道

- 1 严祥, 李海燕. 孤啡肽与胃肠动力. 世界华人消化杂志 2004; 12: 2177-2180
- 2 李海燕, 严祥, 刘永铭. 慢传输性便秘发病机制研究进展. 国外医学消化系疾病分册 2004; 24: 366-369
- 3 李海燕, 严祥, 王金洋等. 孤啡肽在大鼠胃肠道的分布及意义. 第四军医大学学报 2005; 26: 318-320
- 4 李海燕, 严祥. 孤啡肽与消化系统. 国外医学消化系疾病分册 2005; 25: 177-180



### ■同行评价

该文涉及肠道神经一个较新的神经递质,有一定新意,实验设计合理,结果可信,讨论较充分。

## 3 讨论

阿片生物碱,比如吗啡,也包括合成的阿片复合物,在人类和动物中有严重的致便秘和抗腹泻活性<sup>[12]</sup>。这些胃肠道的效应可限制这些复合物作为镇痛剂的使用。阿片生物碱致便秘的效应来自于他对平滑肌活性(比如张力和收缩力)的作用和抑制黏膜流体分泌的作用<sup>[13]</sup>。阿片尽管能引起肌肉张力、相位活性增加,但阿片减慢结肠转运。其增加动力但延迟转运是由于增加了肌张力但减少了推进性蠕动波,导致了非迁移性收缩的形成<sup>[14]</sup>。肠神经系统控制着胃肠运动,而孤啡肽是一种新的肠神经递质。本研究中孤啡肽引起离体结肠肌条的立即的强直性的收缩紧接着伴随节律性的收缩波。收缩波的振幅和频率变化在1-1000 nmol/L的范围内是剂量依赖性的(图1)。OFQ的收缩作用在不同的结肠平滑肌条稍有不同:大部分显示了一个大的起始收缩紧跟着相位反应(图3C1),偶尔,一些肌条显示了一个比较平缓的起始收缩紧跟着延长的相位反应(图3C2)。其机制有待进一步研究。在小鼠的脑膜上已经显示出了结合位点的异质性<sup>[15]</sup>。可以确信的是,不同的OFQ受体亚型可能引起结肠收缩的不同形式。

孤啡肽诱导的离体结肠的收缩在经典的阿片受体拮抗剂纳洛酮存在的情况下不被影响(图2A)。为了确定是否孤啡肽的活性是通过神经通路介导的或者是否是一个直接的肌源性效应,在TTX(河豚毒素,一种神经传导阻断剂)存在的情况下检验了孤啡肽引起的收缩。结果由TTX引起的大鼠结肠肌条的自发收缩被增强,这是由于TTX取消了抑制性神经通路的效应,该抑制性神经通路能够抑制肌肉细胞的肌源性活性。并且在TTX存在的情况下OFQ不能引起更进一步的收缩(图3A)。这些结果说明孤啡肽诱导的收缩是通过位于大鼠结肠的壁内神经丛介导的。这与先前的研究结果一致:孤啡肽高度表达于肌间神经丛而非平滑肌上<sup>[16-17]</sup>。孤啡肽受体ORLI1转录物被报道存在于胃肠道,因此,孤啡肽诱导的离体结肠平滑肌的收缩是通过位于肠神经系统中的ORLI1受体介导的。

离体结肠纵行肌条对孤啡肽(1000 nmol/L)的收缩反应不能被纳洛酮( $1 \times 10^{-6}$  mol/L)所拮抗,亦不能完全被[Nphe<sup>1</sup>]NC(1-13)NH<sub>2</sub>所拮抗(图2B)。[Nphe<sup>1</sup>]NC(1-13)NH<sub>2</sub>曾被认为是离体的豚鼠回肠和小鼠输精管标本中的孤啡肽受体的选择性的拮抗剂<sup>[18]</sup>,但在大鼠的脊髓中又是激动剂,在本研究中显示他是大鼠结肠中孤啡肽受

体的激动剂, [Nphe<sup>1</sup>]NC(1-13)NH<sub>2</sub>自身亦能引起明显的结肠收缩而且对孤啡肽诱导的结肠收缩无抑制效应。这一前体肽不同的作用说明在不同的组织中可表达不同的孤啡肽受体亚型。在MVD和GPI中已报道OFQ对电场刺激引起的肌肉收缩具有抑制效应<sup>[19]</sup>。本实验显示, OFQ对电刺激引起的大鼠结肠收缩无明显影响(图3B)。在GPI中, OFQ( $1 \times 10^{-7}$  mol/L)能使EFS引起的豚鼠回肠的收缩减少50%,在大鼠回肠中也有相同的抑制效应。而且进一步研究显示OFQ可抑制EFS引起的大鼠回肠[<sup>3</sup>H]ACh的释放反应,却不能抑制EFS引起的大鼠结肠的[<sup>3</sup>H]ACh的释放反应。OFQ可抑制EFS对小鼠输精管(MVD)的收缩效应,但不抑制兔输精管的收缩,这说明物种的不同在确定OFQ的生理作用方面是非常重要的。而且, OFQ对胆碱能神经递质的抑制效应是区域特异性的,因为相对于回肠来讲, OFQ对胃的胆碱能神经递质的抑制效应是非常微弱的<sup>[20]</sup>。因此, OFQ的作用机制和作用位点在胃肠道的不同区域可能有所不同。

孤啡肽1 μg/kg, iv可诱导麻醉大鼠近端结肠的相位性收缩(图4A), 孤啡肽的效应不能被纳洛酮所拮抗(图4B)。全身性应用孤啡肽立即刺激大鼠近端结肠的肌肉收缩, 收缩反应的快速出现说明这种新的肽类在周围水平直接施加了他的效应, 尽管中枢的调节机制不能被完全排除。结果提示孤啡肽在活体情况下也能刺激结肠的收缩。通常近端结肠的作用是混合肠内容物和液体, 而远端结肠是推进和排出粪便的。孤啡肽在近端和远端结肠的作用形式是不同的。在近端结肠主要诱导相位性收缩促进往返运动, 而在远端结肠主要引起高振幅收缩, 他可形成推进运动。Takahashi *et al*<sup>[21]</sup>在活体中的研究显示: OFQ(1 ng/kg, perminute)诱导的大鼠结肠收缩能被reactive blue 2(P<sub>2U</sub>嘌呤受体拮抗剂)明显拮抗, 说明OFQ通过抑制内源性ATP从结肠肌间神经丛中的嘌呤能神经中释放出来, 从而引起结肠收缩, 也就是说OFQ作用于位于嘌呤能抑制性运动神经元上的OFQ受体, 抑制ATP的释放, 从而引起大鼠结肠环肌层的收缩。Takahashi *et al*<sup>[22]</sup>同样在活体中的研究显示, 孤啡肽(0.01-3 nmol/kg)iv以剂量依赖性的形式诱导大鼠结肠的收缩, 持续iv孤啡肽(1 nmol/kg, perminute)和强啡肽A(100 nmol/kg, perminute)在近端结肠诱导了相同的收缩相, 但在中部和远端结肠, 其收缩活性则完全不同。孤啡肽诱导的巨大收缩从中部向结肠远端迁移。相反, 强啡肽A引起的刺激性

收缩通过整个结肠, 而不是迁移至结肠远端. 孤啡肽(1-3 nmol/kg), sc加速结肠的转运, 但强啡肽A(30-100 nmol/kg)延迟了结肠转运. 故孤啡肽可能通过促进大鼠结肠收缩的迁移来加速结肠转运. NO和VIP参与介导肠管的下行性舒张, 这种下行性舒张降低了远端结肠的张力以便接受和容纳即将由巨大收缩带来的肠内容物. 而阿片可抑制结肠肌间神经丛中NO和VIP的释放, 因此强啡肽A可能抑制了NO和VIP介导的下行性舒张, 导致非迁移性收缩形成, 减慢结肠转运.

OFQ刺激结肠的收缩而且加速结肠的转运率除了显示ORL1受体存在于胃肠道外, 结果还支持这样一个假设: OFQ在结肠动力中起了一定生理学作用. OFQ似乎独立于经典的阿片肽之外而独立地调节结肠转运<sup>[23]</sup>. OFQ对结肠动力的特异性的刺激作用对人类治疗结肠动力障碍可能有用<sup>[24]</sup>. 作为一个年轻的神经肽系统, 孤啡肽药理学效应的广泛性表明ORL1受体激动剂或拮抗剂潜在的治疗价值<sup>[25-26]</sup>, 有助于拓宽结肠动力紊乱的治疗思路. 进一步研究胃肠激素的受体亚型、结合位点和传导途径必将突破结肠动力紊乱的难治性.

#### 4 参考文献

- Meunier JC, Mollereau C, Toll L, Suaudeau C, Moisand C, Alvinerie P, Butour JL, Guillemot JC, Ferrara P, Monsarrat B. Isolation and structure of the endogenous agonist of opioid receptor-like ORL1 receptor. *Nature* 1995; 377: 532-535
- Witta J, Palkovits M, Rosenberger J, Cox BM. Distribution of nociceptin/orphanin FQ in adult human brain. *Brain Res* 2004; 997: 24-29
- Ueda H, Inoue M, Mizuno K. New approaches to study the development of morphine tolerance and dependence. *Life Sci* 2003; 74: 313-320
- Mogil JS, Pasternak GW. The molecular and behavioral pharmacology of the orphanin FQ/nociceptin peptide and receptor family. *Pharmacol Rev* 2001; 53: 381-415
- Kapusta DR. Neurohumoral effects of orphanin FQ/nociceptin: relevance to cardiovascular and renal function. *Peptides* 2000; 21: 1081-1099
- Osinski MA, Brown DR. Orphanin FQ/nociceptin: a novel neuromodulator of gastrointestinal function? *Peptides* 2000; 21: 999-1005
- Grond S, Meuser T, Pietruck C, Sablotzki A. Nociceptin and the ORL1 receptor: pharmacology of a new opioid receptor. *Anaesthesist* 2002; 51: 996-1005
- 向荣成, 历有名. 神经胃肠病. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 12-15
- Costa M, Brookes SJ. The enteric nervous system. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: S129-S137
- Taniguchi H, Yomota E, Nogi K, Onoda Y, Ikezawa K. The effect of nociceptin, an endogenous ligand for the ORL1 receptor, on rat colonic contraction and transit. *Eur J Pharmacol* 1998; 353: 265-271
- Calo' G, Guerrini R, Bigoni R, Rizzi A, Marzola G, Okawa H, Bianchi C, Lambert DG, Salvadori S, Regoli D. Characterization of [Nphe(1)]no-ciceptin(1-13)NH(2), a new selective nociceptin receptor antagonist. *Br J Pharmacol* 2000; 129: 1183-1193
- Wollemann M, Benyhe S. Non-opioid actions of opioid peptides. *Life Sci* 2004; 75: 257-270
- Broccardo M, Guerrini R, Petrella C, Improta G. Gastrointestinal effects of intracerebroventricularly injected nociceptin/orphaninFQ in rats. *Peptides* 2004; 25: 1013-1020
- Fang Q, Guo J, Chang M, Chen LX, Chen Q, Wang R. Neuropeptide FF receptors exert contractile activity via inhibition of nitric oxide release in the mouse distal colon. *Peptides* 2005; 26: 791-797
- Rossi GC, Leventhal L, Bolan E, Pasternak GW. Pharmacological characterization of orphanin FQ/nociceptin and its fragments. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 282: 858-865
- O'Donnell AM, Ellis LM, Riedl MS, Elde RP, Mawe GM. Distribution and chemical coding of orphanin FQ/nociceptin-immunoreactive neurons in the myenteric plexus of guinea pig intestines and sphincter of Oddi. *J Comp Neurol* 2001; 430: 1-11
- Broccardo M, Linari G, Guerrini R, Agostini S, Petrella C, Improta G. The effects of [Arg14, Lys15] nociceptin/orphanin FQ, a highly potent agonist of the NOP receptor, on *in vitro* and *in vivo* gastrointestinal functions. *Peptides* 2005; 26: 1590-1597
- Chang M, Peng YL, Dong SL, Han RW, Li W, Yang DJ, Chen Q, Wang R. Structure-activity studies on different modifications of nociceptin/orphanin FQ: identification of highly potent agonists and antagonists of its receptor. *Regul Pept* 2005; 130: 116-122
- Zhang G, Murray TF, Grandy DK. Orphanin FQ has an inhibitory effect on the guinea pig ileum and the mouse vas deferens. *Brain Res* 1997; 772: 102-106
- Broccardo M, Guerrini R, Petrella C, Improta G. Gastrointestinal effects of intracerebroventricularly injected nociceptin/orphaninFQ in rats. *Peptides* 2004; 25: 1013-1020
- Takahashi T, Bagnol D, Schneider D, Mizuta Y, Ishiguchi T, LePard K, Galligan JJ, Watson SJ, Owyang C. Orphanin FQ causes contractions via inhibiting purinergic pathway in the rat colon. *Gastroenterology* 2000; 119: 1054-1063
- Takahashi T, Mizuta Y, Owyang C. Orphanin FQ, but not dynorphin A, accelerates colonic transit in rats. *Gastroenterology* 2000; 119: 71-79
- Grond S, Meuser T, Pietruck C, Sablotzki A. Nociceptin and the ORL1 receptor: pharmacology of a new opioid receptor. *Anaesthesist* 2002; 51: 996-1005
- Calo' G, Guerrini R, Rizzi A, Salvadori S, Regoli D. Pharmacology of nociceptin and its receptor: a novel therapeutic target. *Br J Pharmacol* 2000; 129: 1261-1283
- Sun YY, Luo C, Li Z, Chen J. Differential actions of intrathecal nociceptin on persistent spontaneous nociception, hyperalgesia and inflammation produced by subcutaneous bee venom injection in conscious rats. *Shenglixue Bao* 2004; 56: 321-327
- Courteix C, Coudore-Civiale MA, Privat AM, Pelissier T, Eschalier A, Fialip J. Evidence for an exclusive antinociceptive effect of nociceptin/orphanin FQ, an endogenous ligand for the ORL1 receptor, in two animal models of neuropathic pain. *Pain* 2004; 110: 236-245

电编 韩江燕 编辑 潘伯荣