

肠易激综合征患者肠黏膜SP、SPR和5-HT的变化

夏 頔, 刘希双, 鞠 辉

夏 頔, 刘希双, 鞠辉, 青岛大学医学院附属医院内镜诊治科
山东省青岛市 266003

作者贡献分布: 夏 頔、鞠辉及刘希双对此文所作贡献均等; 此课题由夏 頔、鞠辉及刘希双设计; 研究过程由夏 頔操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由鞠辉提供; 数据分析由夏 頔与刘希双完成; 本论文写作由夏 頔、鞠辉及刘希双完成。

通讯作者: 刘希双, 主任医师, 266003, 山东省青岛市江苏路16号, 青岛大学医学院附属医院内镜诊治科. liuxishuang1@sina.com
电话: 0532-82911525

收稿日期: 2009-09-04 修回日期: 2009-09-29

接受日期: 2009-10-12 在线出版日期: 2009-10-28

Changes in substance P, substance P receptor and 5-hydroxytryptamine expression in the ileocecal mucosa in patients with irritable bowel syndrome

Di Xia, Xi-Shuang Liu, Hui Ju

Di Xia, Xi-Shuang Liu, Hui Ju, Department of Endoscopy, Affiliated Hospital of Medical College of Qingdao University, Qingdao 266000, Shandong Province, China

Correspondence to: Xi-Shuang Liu, Department of Endoscopy, Affiliated Hospital of Medical College of Qingdao University, 16 Jiangsu Road, Qingdao 266000, Shandong Province, China. liuxishuang1@sina.com

Received: 2009-09-04 Revised: 2009-09-29

Accepted: 2009-10-12 Published online: 2009-10-28

Abstract

AIM: To investigate the changes in substance P (SP), substance P receptor (SPR) and 5-hydroxytryptamine (5-HT) expression in the ileocecal mucosa in patients with irritable bowel syndrome (IBS) and elucidate their possible roles in the development of IBS.

METHODS: The expression of SP and SPR in the ileocecal mucosa was detected by immunohistochemistry using the Envision system. The expression of 5-HT was detected by immunohistochemistry using the streptavidin-peroxidase method. The staining results were analyzed qualitatively and quantitatively using a color image analyzer.

RESULTS: The positive intensity and area of SP staining in the ileocecal mucosa were significantly

higher in IBS patients than in normal controls ($F = 6.463$, $P < 0.05$). Especially, the positive intensity and area of SP staining in the ileocecal mucosa were greater in IBS-D and IBS-C patients than in control individuals ($Q = 4.231$ and 3.463 , respectively; both $P < 0.01$). The number of SPR- and 5-HT-positive cells in the ileocecal mucosa were significantly higher in patients with IBS than in control individuals ($P < 0.05$). SPR expression was closely correlated with 5-HT expression in the ileocecal mucosa of IBS patients ($r = 0.1579$, $P < 0.05$).

CONCLUSION: 5-HT, SP and SPR may play a central role in the gut hypersensitivity in both motor response and visceral perception in IBS.

Key Words: Irritable bowel syndrome; Substance P; Substance P receptor; 5-hydroxytryptamine

Xia D, Liu XS, Ju H. Changes in substance P, substance P receptor and 5-hydroxytryptamine expression in the ileocecal mucosa in patients with irritable bowel syndrome. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17(30): 3169-3173

摘要

目的: 观察肠易激综合征(IBS)患者回盲部肠黏膜P物质(SP)、P物质受体(SPR)及5-羟色胺(5-HT)的改变及其相互关系, 探讨其在IBS病理、生理机制中可能的作用与临床意义。

方法: 采用EnVision免疫组织化学染色法对IBD患者回盲部黏膜组织切片的SP与SPR进行染色, 5-HT用SP免疫组织化学染色法, 用彩色病理图像分析软件及免疫组织化学分析软件进行分析。

结果: 与对照组比较IBS组SP的阳性强度均值、阳性面积均显著增大, 差别有统计学意义($F = 6.463$, $P < 0.05$), 其中IBS-D和IBS-C与对照组比较差别有高度统计学意义($Q = 4.231$ 、 3.463 , 均 $P < 0.01$); IBS组和对照组相比, 回盲部黏膜SPR、5-HT阳性细胞明显增多(均 $P < 0.05$), 且SPR和5-HT密切相关($r = 0.1579$, $P < 0.05$)。

■背景资料

肠易激综合征(IBS)是一种原因不明的以腹痛或腹部不适及大便习惯改变为主要特征的慢性功能性肠道疾病, 占消化内科门诊总人数的30%左右。神经-免疫-内分泌网络机制是新近提出的IBS发生机制观点。

■同行评议者

刘占举, 教授, 同济大学附属第十人民医院胃肠内科

■创新盘点

本研究系统分析了SP、肥大细胞和5-HT在IBS患者中的表达,为IBS发生机制提供了理论依据。

结论: SP、SPR及5-HT相互作用在IBS内脏高敏感的病理生理过程中可能具有重要的作用。

关键词: 肠易激综合征; P物质; P物质受体; 5-羟色胺

夏岷, 刘希双, 鞠辉. 肠易激综合征患者肠黏膜SP、SPR和5-HT的变化. 世界华人消化杂志 2009; 17(30): 3169-3173
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/3169.asp>

0 引言

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是常见的胃肠道功能紊乱性疾病,是一类具有特殊病理生理基础的身心疾病,是以不明原因的腹痛或腹部不适及大便习惯改变为主要特征的慢性功能性肠道疾病. 神经-免疫-内分泌网络机制是新近提出的观点,在IBS的发生机制中,P物质(substance P, SP)和5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, serotonin, 5-HT)是神经、内分泌机制中分别具有代表性的因子,二者分别属于2种不同的神经递质. 有研究报道他们在IBS发病过程中起一定的作用,但是SP、5-HT和P物质受体(substance P receptor, SPR)三者之间的关系,即三者在IBS中的相关性目前尚未阐明. 本研究通过免疫组织化学试验,探讨三者在IBS中的相关性以及对IBS的影响,旨在进一步了解神经-免疫-内分泌机制在IBS发生机制中的作用,为IBS的综合治疗提供依据。

1 材料和方法

1.1 材料 2007-10/2008-05青岛大学医学院附属医院消化内科门诊随机选取IBS患者110例. 其中男48例,女62例,年龄14-74(平均45.3)岁. 诊断参照新近颁布的罗马III诊断标准^[1],罗马III诊断标准根据粪便性状将IBS分为便秘型IBS(IBM-C)、腹泻型IBS(IBM-D)、混合型IBS(IBM-M)和未分型IBS(IBM-U)4种亚型. 其中IBM-D 32例,IBM-C 30例,IBM-M 20例,IBM-U 28例. 对照组30例,为结肠息肉电切术后复查者,男12例,女18例,年龄18-72(平均43)岁,无消化系和神经系统症状和体征,无免疫疾病史、感染病史,无近期服药史. 以上受检者,每例在回盲部取2块黏膜活检标本,用10%甲醛固定备用. 兔抗人5-HT多克隆抗体(中杉金桥生物技术有限公司提供ZA-0231),SPR兔抗人多克隆抗体(北京博奥森生物技术有限公司提供),抗人P物质多克隆抗体(北京中杉金桥生物技术有限公司

提供ZA-0235).

1.2 方法

1.2.1 免疫组织化学染色: 取回盲部黏膜2块,10%甲醛固定,石蜡包埋,所有蜡块均行2-3 μm 连续切片,每例各取1张切片HE染色,进行常规病理组织学诊断. SP和SPR采用EnVision免疫组织化学染色法: 2-3 μm 厚的石蜡切片,58℃电热恒温干燥箱过夜,脱蜡至水,梯度乙醇水洗. 3%过氧化氢去除内源性过氧化物酶,室温置10 min, PBS冲洗. 高压锅120℃修复4 min, PBS冲洗. 滴加一抗(一抗浓度为1:100)37℃水浴2 h, PBS冲洗. 滴加生物素化二抗,37℃水浴1 h, PBS冲洗,室温下DAB显色3-10 min. 水洗,苏木精复染,明胶封片. 5-HT采用SP免疫组织化学染色法,不需要进行抗原修复,其余过程同上。

1.2.2 结果判断: (1)SP应用免疫组织化学分析软件进行分析,染色结果应用计算机病例图像分析系统,对切片中各抗体呈阳性反应的面积、不脱光率密度进行半定量分析,分析SP免疫反应阳性纤维的阳性强度、阳性面积[SP、免疫反应阳性纤维的强度、面积为分析软件的相对值,分析软件高倍视野($\times 400$)下总的视野面积为260100]^[2]. (2)SPR和5-HT阳性细胞采用粗略记分法,染色阳性结果均为细胞内含有棕褐色颗粒,每张切片计数5个高倍视野($\times 400$)中的阳性细胞. 计算每个高倍视野中SPR和5-HT阳性细胞数的均值。

统计学处理 实验数据采用SPSS10.0统计软件包进行统计学处理,采用方差分析,细胞数以每高倍视野的mean \pm SD表示, $P<0.05$ 为差异有统计学意义, $P<0.01$ 为差异有显著统计学意义;两变量间关系运用直线相关分析。

2 结果

2.1 结肠黏膜形态学观察 电子结肠镜下观察110例IBS组与对照组的结肠黏膜均无充血、水肿和渗出等炎症改变. 肠道黏膜组织经HE染色,显微镜下观察见黏膜上皮完整,黏膜下及固有腺体之间可见少量淋巴细胞及浆细胞浸润,个别可见少量中性粒细胞浸润,各组间及与对照组相比,差异无显著性。

2.2 免疫组织化学染色光镜下观察

2.2.1 IBS组及对照组中5-HT的表达: 5-HT阳性细胞分布于肠黏膜上皮基部及腺泡上皮细胞之间,免疫反应阳性细胞的胞质被染成黄褐色或褐色,细胞核无色或为浅黄色,细胞多为圆形、

表 1 IBS患者肠黏膜5-HT和SPR阳性细胞统计结果 (mean ± SD)

	IBS-D	IBS-C	IBS-M	IBS-U	对照组
5-HT	35.12 ± 1.02 ^b	29.01 ± 1.21 ^b	27.02 ± 1.01	20.12 ± 1.43	15.04 ± 1.42
SPR	6.32 ± 1.12 ^b	5.61 ± 1.04 ^b	4.71 ± 1.21	4.61 ± 0.25	3.23 ± 1.32

^b*P* < 0.01 vs 对照组.

椭圆形、梭形和不规则形. IBS组中IBS-U、IBS-M、IBS-C和IBS-D回盲部肠黏膜5-HT表达呈逐渐升高趋势, IBS组回盲部肠黏膜5-HT免疫反应阳性细胞较对照组明显增多, 差别有统计学意义($F = 12.006$, $P < 0.05$), 其中IBS-D组和IBS-C组患者回盲部肠黏膜5-HT免疫反应阳性细胞较对照组显著增多, 差别有高度统计学意义($Q_D = 12.980$, $Q_C = 10.142$, $P < 0.01$), IBS-D与IBS-C阳性表达比较差别无统计学意义($Q_{DC} = 2.823$, $P > 0.05$). IBS-M和IBS-U与对照组比较阳性表达增多, 但差别无统计学意义($Q_M = 3.210$, $Q_U = 2.745$, $P > 0.05$), IBS-M和IBS-U与IBS-D及IBS-C比较差别无统计学意义($Q_{MD} = 2.341$, $Q_{MC} = 2.173$, $Q_{UD} = 3.219$, $Q_{UC} = 2.215$, $P > 0.05$, 表1).

2.2.2 IBS组及对照组中SPR的表达: SPR免疫反应阳性细胞分布于肠黏膜上皮基部和黏膜固有层, 免疫阳性细胞胞质被染成黄褐色或褐色, 胞核细胞多为圆形、椭圆形、梭形和不规则形. IBS组中IBS-U、IBS-M、IBS-C和IBS-D回盲部SPR表达逐渐升高, 与对照组比较, IBS组回盲部肠黏膜SPR免疫反应阳性细胞增多, 差别有统计学意义($F = 6.050$, $P < 0.05$), 其中IBS-D组和IBS-C组患者回盲部肠黏膜SPR免疫反应阳性细胞较对照组显著增多($Q_D = 6.523$, $Q_C = 4.919$, $P < 0.01$), IBS-D与IBS-C阳性表达比较差别无统计学意义($Q_{DC} = 1.604$, $P > 0.05$). IBS-M和IBS-U与对照组比较差别无统计学意义($Q_U = 2.745$, $Q_M = 3.181$, $P > 0.05$), IBS-M和IBS-U与IBS-D及IBS-C比较差别无统计学意义($Q_{MD} = 3.341$, $Q_{MC} = 1.173$, $Q_{UD} = 3.219$, $Q_{UC} = 2.785$, $P > 0.05$, 表1).

2.3 SP免疫反应阳性纤维的阳性强度和阳性面积 SP免疫反应阳性纤维分布于肠黏膜上皮基部和黏膜固有层, SP染色呈较强的棕黄色反应, 或见散在点状、线状结构, 或见簇集分布. IBS组中IBS-U、IBS-M、IBS-C和IBS-D回盲部肠黏膜SP表达呈逐渐升高趋势, IBS组回盲部肠黏膜SP免疫反应阳性纤维增多、增粗, 染色增强, 与对照组比较IBS组SP的阳性强度均值、阳性

表 2 IBS患者肠黏膜SP免疫阳性纤维测定结果 (mean ± SD)

分组	SP能神经纤维强度	SP能神经纤维面积
对照组	6.39 ± 0.70	2091.44 ± 536.66
IBS-D	7.49 ± 1.14 ^b	2843.25 ± 511.32 ^b
IBS-C	7.29 ± 1.03 ^b	2820.97 ± 509.39 ^b
IBS-M	7.19 ± 1.25	2818.56 ± 507.32
IBS-U	7.13 ± 1.32	2802.74 ± 503.42

^b*P* < 0.01 vs 对照组.

面积均显著增大, 差别有统计学意义($F = 6.463$, $P < 0.05$), 其中IBS-D和IBS-C与对照组比较差别有高度统计学意义($Q = 4.231$, 3.463 , 均 $P < 0.01$), IBS-D与IBS-C相比较差别无统计学意义($Q = 0.769$, $P > 0.05$), IBS-M和IBS-U与对照组比较差别无统计学意义($Q = 2.253$, 1.873 , 均 $P > 0.05$), IBS-M和IBS-U分别与IBS-D及IBS-C比较, 差别无统计学意义($Q = 1.154$, 0.769 , 1.385 , 0.615 , 均 $P > 0.05$, 表2).

2.4 IBS患者回盲部SPR和5-HT阳性细胞的相关性 在SPR、5-HT阳性结果中, 分别任取15组高倍视野下阳性细胞个数做两者的直线相关性分析($r = 0.1579$, $P < 0.05$), 结果显示二者密切相关(表3).

3 讨论

IBS的病因和发病机制尚不完全清楚, 神经-免疫-内分泌网络机制是新近提出的观点. 有研究认为SP、SPR以及5-HT参与IBS的发病过程^[3].

SP是最早发现的一种神经肽, 由11个氨基酸构成, 广泛分布于哺乳动物中枢和周围神经系统以及外周组织中, 以胃肠道和中枢神经系统含量最高, 是一种主要的促炎症性感觉性神经肽^[4]. SP与神经激肽-1受体(neurokinin-1 receptor, NK-1R)、NK-2R和NK-3R结合以发挥作用. 其中以NK-1R的亲合力最大, NK-1R又被特称为SPR. SPR是鸟嘌呤核苷酸结合蛋白偶联受体超家族成员之一, 含有7个跨膜区, 通过G蛋白与细胞效应系统相互作用. 本实验中, IBS组回盲部肠黏膜中SP和SPR阳性表达较对照组

■应用要点

本研究证实, SP、SPR及5-HT相互作用在IBS内脏高敏感的病理生理过程中具有重要的作用, 为深入探讨IBS的发生机制提供理论和实验基础, 可能为今后治疗IBS提供新的途径和方法.

■同行评价

本研究为探讨IBS发病机制以及肠黏膜组织内神经免疫调节提供了重要理论依据,具有一定的应用价值.

表 3 IBS患者回盲部SPR和5-HT的直线相关性分析

编号	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
5-HT(x)	35	34	34	38	32	41	38	27	47	40	31	39	36	35	28
SPR(y)	16	17	15	18	14	23	17	18	27	22	19	17	18	17	25

明显增多($P<0.05$),提示SP和SPR在IBS发病机制中起重要作用.国外相关研究认为SP能将感觉信息传递给中枢神经系统外,还具有扩张血管、使肥大细胞(mast cell, MC)释放组胺、浆液外渗、影响巨噬细胞和白细胞等外周生理调节作用^[5].SP具有刺激小肠、结肠黏膜分泌水和电解质的作用,可以导致血浆外渗、中性粒细胞浸润^[6].Greenwood-Van *et al*^[7]认为SP能激活SPR致使结肠感觉过敏. Baluk *et al*^[8]发现, SP与SPR结合后,导致中性粒细胞聚集,引发各种炎症介质分子的连锁式释放.有研究提示SPR的变化对急性坏死性胰腺炎病情起到重要的作用, Grady *et al*^[9]发现对NK-1受体(+/+)的小鼠注射SP,胰腺内血浆外渗增加2倍,而对于NK-1R(-/-)的小鼠,SP不起作用.由此我们可以推断SPR的变化可能影响着IBS的严重程度,SP、SPR共同影响IBS的发生.

罗马III标准根据粪便性状将IBS分为4型,其中IBS-M和IBS-U粪便性状介于IBS-C和IBS-D.根据试验结果,IBS-C和IBS-D肠黏膜SP和SPR表达较对照组显著增多($P<0.01$),IBS-M和IBS-U患者回盲部肠黏膜SP合SPR较对照组增多,但没有统计学意义,提示SP及SPR的增多可能导致IBS症状改变显著,这也可以解释IBS-M和IBS-U较对照组有粪便性状的变化,但是没有IBS-C或IBS-D明显.我们认为IBS-D患者回盲部肠黏膜SP和SPR含量升高,这可能与IBS-D患者结肠高动力,黏液分泌增多而致腹泻有关. IBS-C患者回盲部肠黏膜SP含量亦显著高于对照组,但其机制尚不明确.有研究发现,慢性胰腺炎中SP的过度表达与胰腺组织中的神经纤维增粗有关,并指出SP可能参与疼痛的发生^[10].结合目前较为肯定的IBS的病理生理改变,包括肠道动力紊乱、内脏敏感性增加、胃肠激素水平异常等,我们推测IBS-C肠黏膜SP增高可能是由于SP增多导致内脏高敏感性,引起肠道痉挛,而部分肠段的痉挛造成肠道通过时间的延长所致^[11].故可见SP及SPR在IBS的发病中起着重要的作用,且肠黏膜SPR表达增多与SP的作用密切相关.结肠黏膜中SP与SPR的变化对IBS

的严重程度的影响还需进一步研究证实.

5-HT是一种广泛存在与中枢神经系统和胃肠道的神经递质,具有多种生物学功能.既可由内分泌细胞分泌,又可由免疫细胞MC分泌,其对动物消化系的运动、腺体的分泌和血管的收缩具有重要的调节功能.本试验结果显示在IBS-D及IBS-C患者回盲部黏膜内观察到5-HT的表达显著高于对照组,IBS-D略高于IBS-C(但无统计学意义),我们认为5-HT改变可能与肠道动力改变、内脏高敏感性及分泌异常有关.5-HT免疫反应阳性细胞分布于肠黏膜上皮基部、腺泡之间及腺泡上皮细胞之间.5-HT信号的改变可以直接导致IBS肠内和肠外症状^[12].De Ponti *et al*^[13]发现5-HT可促进胃肠道运动,使移行性复合运动(MMC)出现次数增多,并可导致内脏痛觉过敏. Nishiyama *et al*^[14]发现肠道高敏感性以及动力紊乱等因素的影响造成对EC的刺激增加,使其释放过量的5-HT,造成肠道功能紊乱. Spiller *et al*^[15]报道感染后IBS患者直肠黏膜的淋巴细胞和内分泌细胞(主要是肠嗜铬细胞, EC)明显增多,肠道黏膜的通透性明显增加.也有研究^[16]提出5-HT信号的改变可以引起胃肠道动力改变、内脏高敏感性及分泌异常,并有证据开始将其信号的紊乱与IBS及慢传输便秘联系起来,但确切的机制仍需进一步研究.这些研究也证实了5-HT可能在IBS的发病中其重要作用,并且影响SP和SPR在IBS的发病中起协同作用.

根据试验结果,我们发现SPR与5-HT之间存在相关性,也有实验证明在IBS患者结肠黏膜内,SP对EC刺激后,使其释放过量的5-HT,造成肠道功能紊乱. Dong *et al*^[17]报道SP与平滑肌上SPR结合后可激活胆碱能神经元及5-HT神经元,使结肠推进运动增强、排便次数增加. IBS患者结肠黏膜内的EC数目增多,为内分泌系统参与IBS的发病机制提供了直接的证据,可能也是IBS患者内分泌网络调控失常的重要环节.5-HT受体亚型可能通过调节SP、谷氨酸以及甘氨酸,在初级传人终末及外周神经末梢的释放发挥其感觉信息的调节作用.有实验显示5-HT可能是通过旁分泌的方式作用于的Pre-Bötzing复合体

(pre-bötzing complex, PBC)神经元, 间接作用与SPR阳性神经元胞体上的受体^[18]。根据实验结果及以往文献报道, 我们认为SP、SPR和5-HT共同作用, 在IBS的发病机制中起重要作用。

目前, 随着对IBS病理生理机制的深入研究, 神经免疫联系已逐渐被人们所接受, 并已在不同部位的MC胞质内分别发现SP等肽类物质, 且MC表面存在SP等神经肽的受体^[19-20], SP对MC活性具有反向调节作用, 有研究显示^[10]IBS患者MC周围SP免疫反应阳性纤维表达增强, SP免疫反应阳性纤维周围MC簇集出现或沿神经走行分布, 肠黏膜石蜡切片染色结果部分MC呈SPR阳性; 将部分免疫组织化学阳性的切片利用原位包埋法移至透射电镜下观察, 可发现部分毗邻的MC与神经肽免疫反应阳性纤维存在“膜膜”接触。

SP、MC和5-HT是神经、免疫、内分泌机制中分别具有代表性的表达因子, 结合我们的研究以及以往的文献报道, 可以推断神经-免疫-内分泌网络机制可能是导致IBS发病的主要机制, SP、SPR以及5-HT相互联系和相互作用, 在IBS的发病机制中起重要作用。深入细致地研究IBS的分子生物学改变, 将为临床治疗提供崭新的途径。已有研究表明, NK-1R特异性拮抗剂对急性胰腺炎的动物模型具有治疗作用^[11], 该拮抗剂对IBS是否具有治疗作用值得进一步探讨。

4 参考文献

- 1 Tack J, Talley NJ, Camilleri M, Holtmann G, Hu P, Malagelada JR, Stanghellini V. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology* 2006; 130: 1466-1479
- 2 董文珠, 邹多武, 李兆申, 许国铭, 邹晓平, 朱爱勇, 尹宁, 满晓华. 肠易激综合征患者内脏高敏感性的机制研究. *中华消化杂志* 2004; 24: 18-22
- 3 Houghton LA, Atkinson W, Lockhart C, Whorwell PJ, Keevil B. Sigmoid-colonic motility in health and irritable bowel syndrome: a role for 5-hydroxytryptamine. *Neurogastroenterol Motil* 2007; 19: 724-731
- 4 Horie M, Miyashita T, Watabe K, Takeda Y, Kawamura K, Kawano H. Immunohistochemical localization of substance P receptors in the midline glia of the developing rat medulla oblongata with special reference to the formation of raphe nuclei. *Brain Res Dev Brain Res* 2000; 121: 197-207
- 5 Yokota Y, Sasai Y, Tanaka K, Fujiwara T, Tsuchida K, Shigemoto R, Kakizuka A, Ohkubo H, Nakanishi S. Molecular characterization of a functional cDNA for rat substance P receptor. *J Biol Chem* 1989; 264: 17649-17652
- 6 石欣, 高乃荣, 霍明东, 胡浩霖, Friess Helmut, Buchler Markus. P物质及其受体在慢性胰腺炎组织的表达和临床意义. *中华肝胆外科杂志* 2003; 9: 172-176
- 7 Greenwood-Van Meerveld B, Gibson MS, Johnson AC, Venkova K, Sutkowski-Markmann D. NK1 receptor-mediated mechanisms regulate colonic hypersensitivity in the guinea pig. *Pharmacol Biochem Behav* 2003; 74: 1005-1013
- 8 Baluk P, Bertrand C, Geppetti P, McDonald DM, Nadel JA. NK1 receptors mediate leukocyte adhesion in neurogenic inflammation in the rat trachea. *Am J Physiol* 1995; 268: L263-L269
- 9 Grady EF, Yoshimi SK, Maa J, Valeroso D, Vartanian RK, Rahim S, Kim EH, Gerard C, Gerard N, Bunnett NW, Kirkwood KS. Substance P mediates inflammatory oedema in acute pancreatitis via activation of the neurokinin-1 receptor in rats and mice. *Br J Pharmacol* 2000; 130: 505-512
- 10 Büchler M, Weihe E, Friess H, Malfertheiner P, Bockman E, Müller S, Nohr D, Beger HG. Changes in peptidergic innervation in chronic pancreatitis. *Pancreas* 1992; 7: 183-192
- 11 詹丽杏, 邹多武, 许国铭, 李兆申, 尹宁, 张梅琴. 功能性便秘和便秘型肠易激综合征的结肠结肠运输试验及直肠感觉阈值的比较. *中华消化杂志* 2002; 22: 19-21
- 12 Crowell MD. Role of serotonin in the pathophysiology of the irritable bowel syndrome. *Br J Pharmacol* 2004; 141: 1285-1293
- 13 De Ponti F, Tonini M. Irritable bowel syndrome: new agents targeting serotonin receptor subtypes. *Drugs* 2001; 61: 317-332
- 14 Nishiyama H, Mizuta Y, Isomoto H, Takeshima F, Omagari K, Miyahara Y, Murata I, Kohno S. Chronic visceral hypersensitivity renders defecation more susceptible to stress via a serotonergic pathway in rats. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 763-769
- 15 Spiller RC. Role of infection in irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol* 2007; 42 Suppl 17: 41-47
- 16 Crowell MD, Shetzline MA, Moses PL, Mawe GM, Talley NJ. Enterochromaffin cells and 5-HT signaling in the pathophysiology of disorders of gastrointestinal function. *Curr Opin Investig Drugs* 2004; 5: 55-60
- 17 Dong WZ, Li ZS, Zou DW, Xu GM, Zou XP, Zhu AY, Yin N, Gong YF. [The changes of mucosal mast cells and substance P in patients with irritable bowel syndrome] *Zhonghua Neike Zazhi* 2003; 42: 611-614
- 18 魏晓燕, 刘津平, 刘莹莹, 鞠躬. 成年大鼠Pre-Bötzing复合体5-羟色胺样阳性神经纤维与神经激肽1受体阳性神经元的关系. *神经解剖学杂志* 2006; 22: 262-266
- 19 Marchand JE, Sant GR, Kream RM. Increased expression of substance P receptor-encoding mRNA in bladder biopsies from patients with interstitial cystitis. *Br J Urol* 1998; 81: 224-228
- 20 Pothoulakis C, Castagliuolo I, Leeman SE, Wang CC, Li H, Hoffman BJ, Mezey E. Substance P receptor expression in intestinal epithelium in clostridium difficile toxin A enteritis in rats. *Am J Physiol* 1998; 275: G68-G75

编辑 李军亮 电编 何基才