

DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.02.004

慢性激活 MrgC 受体上调 CGRP 表达的 nNOS 机制*

王冬梅 戴飞红 洪炎国 周小龙 阮丽钦

(福建师范大学生命科学学院, 福建省发育与神经生物学重点实验室 福建 福州 350108)

摘要 目的:检查持续应用 BAM8-22 对体外组织培养感觉神经节合成钙调素基因相关肽(CGRP)的影响。**方法:**将体外培养的大鼠三叉神经节和背根神经节经 BAM8-22 和 L-NAME 处理后,用酶联免疫法测定 CGRP 的表达含量变化。**结果:**与对照组相比,连续 4 天给予 SNSR 的选择性激动剂 BAM8-22, CGRP 的合成会增加。联合给予 BAM8-22 和 NOS 的非选择性抑制剂 L-NAME, CGRP 的表达随不同剂量的 L-NAME 引起不同程度的上调。**结论:**持续激活 SNSR 能使感觉神经节合成 CGRP 增多,是在体动物慢性激活 SNSR 后吗啡镇痛作用降低的细胞学机制。

关键词:MrgC 受体(SNSR);背根神经节;降钙素基因相关肽;一氧化氮合酶

中图分类号:Q95-3, Q42 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)02-214-03

The Mechanism of Up-Regulation of CGRP on MrgC in Cultured Dorsal Root Ganglia of Rats*

WANG Dong-mei, DAI Fei-hong, HONG Yan-guo, ZHOU Xiao-long, RUAN Li-qin

(College of Life Sciences and Provincial Key Laboratory of Developmental Biology and Neuroscience, Fujian Normal University, Fuzhou, Fujian, 350108, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effect of chronic BAM8-22 treatment on the expression of calmodulin gene related with peptide (CGRP) in cultured sensory ganglion. **Methods:** DRG and TG tissue of rats were cultured in vitro after BAM8-22 and L-NAME treatment. The changes of CGRP content was detected by enzyme linked immunosorbent assay. **Results:** Compared with the control group, the expression of CGRP increased after the consecutive treatment of selective SNSR agonist (BAM8-22) for 4 days. Combined that treated with L-NAME (a non-selective nitric oxide synthesis inhibitor), the expression of CGRP was up-regulated differently with different doses of L-NAME. **Conclusion:** Chronic activation of SNSR resulted in the enhanced expression of CGRP, it may be the cellular mechanism for reducing the analgesic effect of morphine after continuous activation of SNSR.

Key words: MrgC receptor (Sensory neuron-specific receptors); Dorsal root ganglion; Calcitonin gene-related peptide; Nitric oxide synthase

Chinese Library Classification (CLC): Q95-3, Q42 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)02-214-03

前言

Mas 相关基因 (Mas-related gene receptors, Mrg) 受体是新发现的蛋白分子^[1]。也称感觉神经元特异性受体 (sensory neuron-specific receptor, SNSR)^[2]。小鼠和大鼠的 Mrg 受体分为 A、B、C 和 D 四个组群^[1]。鼠 MrgC 受体和人的 MrgX 受体表现有相似的特性。如都只分布在背根神经节中感受疼痛感觉的 IB4 神经元中,其它组织不含此受体^[1,2]。多肽 BAM8-22 和 MSH, 是对 MrgX1 和 MrgC 受体有高亲和力的特异性激动剂^[3,4]。故研究 MrgC 受体有临床意义。

敲除 MrgC 基因^[5]、或干扰掉 MrgC(原文称 SNSR1)的 mRNA^[6], 动物对伤害性的化学或热刺激的反应并不改变。给小鼠或大鼠鞘内注射 BAM8-22 或 Tyr6- 2-MSH-6-12, 不改变动物痛刺激阈值^[3,5]和福尔马林测试第一期反应^[6]。但是, MrgC 受体调控病理情况下的痛觉传递。对敲除 MrgC 基因的小鼠,足底

注射福尔马林^[1]、完全弗氏佐剂(CFA)和角叉菜胶^[7]引起的痛行为也更剧烈。说明 MrgC 受体在炎症时参与痛觉调控。给大鼠鞘内注射 BAM8-22 或 Tyr6- 2-MSH-6-12, 能抑制福尔马林测试第二期痛行为和脊髓背角 c-Fos 蛋白表达^[6];以及抑制 CFA 诱发的炎性痛觉过敏^[3]。MrgC 受体也能调控神经病理性疼痛。虽然敲除 MrgC 基因不改变神经病理性疼痛, 但鞘内注射 BAM8-22 能抑制神经结扎小鼠的机械痛觉超敏^[3]。这都表明 MrgC 受体能抑制病理疼痛。

本课题组发现间断性联用 BAM8-22 (鞘内给药)能阻止吗啡耐受产生、翻转吗啡耐受^[8]。给予 Tyr6- 2-MSH-6-12 也能产生类似作用^[9]。表明 MrgC 受体有抑制吗啡耐受的功能。但是,持续应用 BAM8-22 并不抑制吗啡耐受^[8],甚至还减弱吗啡的镇痛作用(待发表资料)。本研究检查持续应用 BAM8-22 对体外组织培养感觉神经节合成钙调素基因相关肽 (calcitonin gene-related peptide, CGRP)的影响,以探讨持续应用 BAM8-22 减弱吗

* 基金项目:国家自然科学基金项目(30970985)

作者简介:王冬梅(1982-),女,博士研究生,讲师,研究方向:神经生物学,电话:059122868211,

E-mail:dmwang@fjnu.edu.cn

(收稿日期:2013-02-20 接受日期:2013-03-18)

啡镇痛作用的机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物

Sprange-Dawley (SD)大鼠,雄性,体重 200-250 g,购自于福建医科大学实验动物中心,符合国家实验动物健康标准。动物在专用房中饲养,供应充足的食物和水。采用 12 h 光照与 12 h 黑暗交替的循环模式,温度保持在 $25 \pm 1^\circ\text{C}$ 。尽量避免外界对动物的干扰或刺激。实验符合动物保护委员会和实验动物伦理委员会的相关制度。

1.2 实验试剂与仪器

BAM8-22(上海华大天远生物公司合成), α -CGRP 酶联免疫试剂盒 (Elisa Kit, Bachem, S-1167), Hank's BSS (HyClone), DMEM (High glucose, HyClone), 谷氨酰胺, HEPES (N'-a-hydroxythylpiperazine-N'-ethanesulfonic acid), 羟乙基呱嗪乙硫磺酸, 青 / 链霉素 (HyClone), 胎牛血清 (四季青), BCA 蛋白定量试剂盒 (碧云天), 细胞裂解液 (碧云天, 150 mM NaCl, 20 mM Tris pH 7.5, 1 % Triton X-100, β -glycerophosphate, EDTA, Na_3VO_4 , sodium pyrophosphate, leupeptin)。CO₂ 培养箱 (SMART Cell), 冷冻离心机 (Beckman microfuge 22R centrifuge), 酶标仪 (Bio TeK, Synergy HT), -80°C 冰箱, 超净工作台, 手术器械等。

1.3 神经组织培养

将实验大鼠断头处死,在短时间迅速地取出大鼠头部两侧的三叉神经节和椎管两侧的背根神经节,放入装有 37°C 预温的 HBSS (含 100 U 青 / 链霉素) 的培养皿中。用 37°C 水浴锅预热的 HBSS 将取出的神经节洗涤三次,然后移入 3 mL 的培养基中 (成分: 10 % 胎牛血清, 90 % DMEM (High Glucose), 2 mmol/L 谷氨酰胺, 20 mmol/L HEPES, 100 U 青 / 链霉素)。之后将培养皿放入 37°C , 5 % CO₂ 的细胞培养箱中进行培养。培养 24 小时待组织状态稳定后开始加药。培养过程中以全换方式隔天换液,共培养 4 天,实验操作过程严格按无菌要求进行。培养结束后收集组织,用 PBS (0.01 M, pH 7.4) 洗涤 3 次,去除组织表面残留的培养基,最后将组织置于 -80°C 冻存备用。

1.4 酶联反应实验

将组织夹于预冷的研磨皿内,倒入液氮,迅速研磨至组织细碎。按组织重量加入预冷的细胞裂解液,冰上低温裂解 30 min。用低温离心机 $10000 \times g$, 4°C 离心 10 min,弃沉淀,将较大块的组织去除。取上清, $14000 \times g$, 4°C 离心 30 min。取上清即为组织总蛋白。接着 BCA 定量总蛋白量: BCA 试剂 A 液和 B 液按体积比 50:1 配制成 BCA 工作液,配制后 30 min 内使用。用 PBS 稀释蛋白标准品 (1:4), 25 μL 蛋白标准品稀释至 100 μL , 终浓度为 5 mg/mL。然后 1:1 依次梯度稀释。配成浓度分别为 5、2.5、1.25、0.625、0.3125 mg/ml 的标准品。将配好的各种浓度的 20 μL 标准稀释液加到 96 孔板中。加 2 μL 待测样品到 18 μL PBS 中,配成 20 μL 混合液,加到 96 孔板中。各孔均加 BCA 工作液 200 μL , 37°C 摇床反应 30 min,颜色由蓝色渐变为紫色。最后用酶标仪测定 A595 吸光值,电脑软件制出标准曲线,计算出样品蛋白浓度。标准曲线中 $R^2 > 0.9$,表明标准品的蛋白浓度与吸光度有良好的线性关系。

CGRP 定量方法根据 ELISA kit 使用说明书进行: 设置空

白对照孔、标准蛋白孔、待测样品孔。空白对照孔加入 EIA Buffer 75 μL , 标准蛋白孔加入标准蛋白 α -CGRP 50 μL 及抗血清 25 μL , 待测样品孔加入待测样品 50 μL 及抗血清 25 μL , 室温孵育约 1 h。除空白孔外,每孔加入 25 μL 生物素化 α -CGRP (Bt-tracer), 室温孵育 2 h。弃掉液体,洗板 5 次,每次加 300 μL 的 EIA Buffer。所有孔中加入 100 μL SA-HRP, 室温孵育 1 h。弃掉液体,如上洗板 5 次。每孔加入 100 μL TMB 溶液,避光条件下反应 60 min。每孔加入 100 μL 的 2N HCL 将反应终止,酶标仪 10 min 内测定各孔 450 nm 波长的吸光值。根据标准品浓度及吸光值做出非线性标准曲线方程: $y = ((a-d)/(1 + (x/c)^b)) + d$, 再根据该方程和待测样品的吸光值求待测样品的浓度。测出的浓度除以 BCA 法定出的总蛋白量的浓度即为最终蛋白浓度。

1.5 数据统计

统计采用 sigmastat 软件,单因素方差进行分析,以 $P < 0.05$, $P < 0.01$, $P < 0.001$ 来表示数据的差异显著性。用 SigmaPlot 软件绘制图表。以用 CGRP 的含量表示每组的实验结果 (mean $\pm$ SEM), 即 CGRP 表达量与蛋白总量的比值。

2 结果

2.1 慢性给予 BAM8-22 对离体培养感觉神经节 CGRP 含量的影响

在离体培养的感觉神经节中持续 4 天给予 BAM8-22。检测感觉神经节的 CGRP 含量。由图 1 所示, BAM8-22 0 nM 组的 CGRP 为 296 ± 35 pg/mg, 而 10 nM 组和 100 nM 组的 CGRP 分别增加到 428 ± 15 和 403 ± 15 pg/mg。和 BAM8-22 0 nM 组的 CGRP 含量相比, 仅 10 nM 组的 CGRP 增加有显著性差异 ($P < 0.05$)。

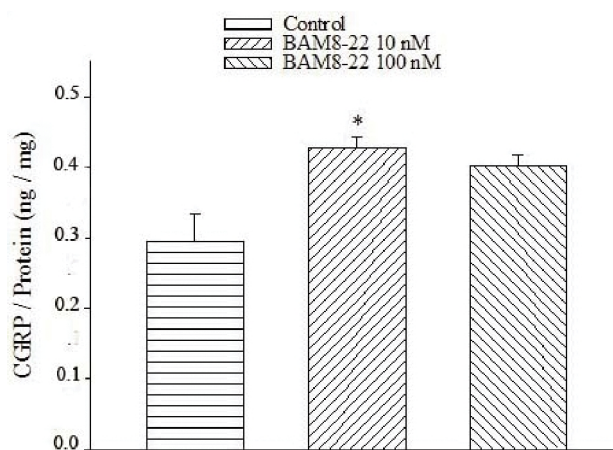


图 1 慢性 BAM8-22 处理对感觉神经节 CGRP 表达的影响

Fig. 1 Effect of chronic BAM8-22 treatment on CGRP expression in co-cultured DRG and TG tissue

2.2 L-NAME 对 BAM8-22 诱发离体培养感觉神经节 CGRP 增加的影响

随着 BAM8-22 应用后浓度的增加,感觉神经节产生的 CGRP 含量增加反而下降。本实验探讨其机制。在离体培养的感觉神经节中,连续 4 天给予 100 nM BAM8-22,并同时给予不同浓度的 NOS 抑制剂 L-NAME。如图 2 所示,对照组

CGRP 含量为 403 ± 15 pg/mg。加入 1,100 和 1000 M L-NAME 分别能使感觉神经节的 CGRP 含量增加到 574 ± 38 , 695 ± 10 和 775 ± 92 pg/mg。和对照组相比,同时加入 100 μ M 和 1000 μ M L-NAME 组的 CGRP 含量有显著性差异($P < 0.05$, $P < 0.01$)。

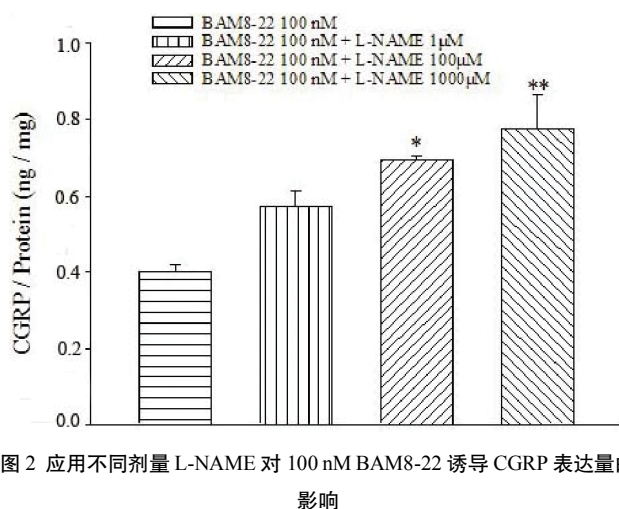


图2 应用不同剂量 L-NAME 对 100 nM BAM8-22 诱导 CGRP 表达量的影响

Fig. 2 Effect of different doses of L-NAME on the expression of CGRP induced by 100 nM BAM8-22

3 讨论

隔天联合应用(间断给药)或急性应用 SNSR 的特异性激动剂 BAM8-22 能够抑制吗啡耐受的形成和维持^[5,8],也可增加吗啡的镇痛效力^[9]。但天天给药持续刺激 SNSR,却反而降低吗啡的镇痛作用。本研究显示,体外培养的感觉神经节持续应用 BAM8-22,能使神经元的 CGRP 含量增加。由于 CGRP 是促进疼痛信息传递的多肽,离体实验结果提示持续应用 BAM8-22 刺激 SNSR 抑制吗啡的镇痛效力的机制是增加了神经节促痛递质的产生。

本研究探讨了慢性激活 SNSR 引起吗啡镇痛效力下降的原因与其相关通路。体外培养实验结果显示:连续 4 天应用 SNSR 的激动剂 BAM8-22,会使感觉神经节神经元 CGRP 表达增加,10 nM BAM8-22 处理组与对照组相比,CGRP 的含量增加具有显著性。研究证实,吗啡耐受形成和维持的基础之一是促痛介质合成或分泌的增加^[10]。CGRP 是一种促痛神经肽^[11],已被证实参与了吗啡耐受的形成^[12]。长期慢性用吗啡处理会导致脊髓^[13]和 DRG^[14]内的 CGRP 含量增加,初级传入纤维^[15]CGRP 的释放也会增加。CGRP 的上调会敏化脊髓^[16]和 DRG^[17]中的伤害性感受神经元,脊髓背角其它促痛介质的生物活性也被增强,如 P 物质^[18]和谷氨酸^[19]。这些神经活动能够抵抗阿片类药物的抗伤害效力^[20]。同时研究发现抑制脊髓背角和 DRG 中 CGRP 的表达增加可以抑制吗啡耐受的形成^[13]。这也进一步说明了阿片耐受中 CGRP 的重要作用。本实验室成员在行为学测试中发现持续激活 SNSR 会出现“吗啡耐受样”现象^[21],提示持续激活 SNSR 增加 CGRP,对抗吗啡的抗伤害效力。本研究显示,体外培养的感觉神经节持续应用 BAM8-22 使神经元的 CGRP 含量增加的实验结果,提示持续应用 BAM8-22 刺激 SNSR 抑制吗啡的镇痛效力的机制是增加了神经节促痛递质

的产生。

一氧化氮(NO)或在神经病理性疼痛、炎性痛以及吗啡耐受形成中发挥重要作用。完全弗氏佐剂(CFA)诱发的炎性痛觉过敏时,DRG 神经元的 CGRP 的表达会增加。而敲除 nNOS 基因会使 DRG 中 CGRP 的表达量明显下调,说明 nNOS 会促进 CGRP 的表达^[22]。本课题组前期的研究也证实:慢性激活 SNSR 后,DRG 神经元 CGRP 和 nNOS 的表达会上调^[21],也提示了这两类介质有可能存在联系。但与预期实验结果不同的是,在离体组织培养条件下,给予非选择性 NOS 抑制剂 L-NAME,并不会抑制 CGRP 的表达,反而会促使 CGRP 表达增加。

NO(或 NOS)在伤害性感受中的作用及其机制很复杂,其能加强伤害性感受或者抑制伤害性感受的现象在文献中都有报道。很多研究提出,NO 发挥怎样的生物学效应与 NO 的剂量有关,如有报道证实 NO 在高剂量时能加强疼痛,而低剂量时发挥镇痛作用^[23],因此可以推测 10 nM 的 BAM8-22 在诱导神经节 CGRP 合成增加的同时,还会产生少量 NO,部分地抑制 BAM8-22 对 CGRP 合成增加。所以,给予 NOS 的抑制剂就会解除对 CGRP 上调的抑制。而且 L-NAME 剂量越大,对 CGRP 的“抑制解除”作用就越强。BAM8-22 使神经节产生少量 NO 可能是一种保护性机制,其目的可能是抑制 CGRP 的过量产生。这一离体实验结果提示,在体动物 SNSR 持续受到刺激之后,促痛物质 CGRP 会增加,但这种增加是有限度的增加。这可能与 SNSR 既和抑制性 Gi 蛋白偶联、又和兴奋性 Gq 蛋白偶联的双重特性有关^[24]。

本实验提示持续激活 SNSR 使感觉神经节合成 CGRP 增多,是在体动物慢性激活 SNSR 后吗啡镇痛作用降低的细胞学机制。

参考文献(References)

- [1] Dong X, Han S K, Zylka M J, et al. A Diverse Family of GPCRs Expressed in Specific Subsets of Nociceptive Sensory Neurons [J]. Cell, 2001,106(5): 619-632
- [2] Lembo PM, Grazzini E, Groblewski T, et al. Proenkephalin A gene products activate a new family of sensory neuron-specific GPCRs[J]. Nat Neurosci, 2002, 5(3): 201-209
- [3] Guan Y, Liu Q, Tang Z, et al. Mas-related G-protein-coupled receptors inhibit pathological pain in mice[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010, 107: 15933-15938
- [4] Ndong C, Pradhan A, Puma C, et al. Role of rat sensory neuron-specific receptor (rSNSR1) in inflammatory pain: contribution of TRPV1 to SNSR signaling in the pain pathway[J]. Pain, 2009, 143 (1-2): 130-137
- [5] Cai Q, Jiang J, Chen T, et al. Sensory neuron-specific receptor agonist BAM8-22 inhibits the development and expression of tolerance to morphine in rats[J]. Behav Brain Res, 2007, 178(1): 154-159
- [6] Chen X, Bing F, Dai P, et al. Involvement of protein kinase C in 5-HT-evoked thermal hyperalgesia and spinal fos protein expression in the rat[J]. Pharmacol Biochem Behav, 2006, 84(1): 8-16
- [7] Liu Q, Tang Z, Surdenikova L, et al. Sensory neuron-specific GPCR Mrgpr8 are itch receptors mediating chloroquine-induced pruritus[J]. Cell, 2009, 139(7): 1353-1365

- myofibroblast differentiation [J]. American Journal of Pathology, 2004, 164(4): 1315
- [9] Blagoev B, Kratchmarova I, Nielsen MM, et al. Inhibition of adipocyte differentiation by resistin-like molecule α [J]. Journal of Biological Chemistry, 2002, 277(44): 42011-42016
- [10] Ashcroft T, Simpson JM, Timbrell V. Simple method of estimating severity of pulmonary fibrosis on a numerical scale [J]. Journal of clinical pathology, 1988, 41(4): 467-470
- [11] Birrell M, Patel H, McCluskie K, et al. PPAR γ agonists as therapy for diseases involving airway neutrophilia [J]. European Respiratory Journal, 2004, 24(1): 18-23
- [12] Dik W, McAnulty R, Versnel M, et al. Short course dexamethasone treatment following injury inhibits bleomycin induced fibrosis in rats [J]. Thorax, 2003, 58(9): 765-771
- [13] Steppan CM, Brown EJ, Wright CM, et al. A family of tissue-specific resistin-like molecules [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2001, 98(2): 502-506
- [14] Teng X, Li D, Champion HC, et al. FIZZ1/RELM [1], a novel hypoxia-induced mitogenic factor in lung with vasoconstrictive and angiogenic properties [J]. Circulation research, 2003, 92 (10): 1065-1067
- [15] Tergaonkar V. NF [kappa] B pathway: a good signaling paradigm and therapeutic target [J]. The International Journal of Biochemistry & Cell Biology, 2006, 38(10): 1647-1653
- [16] Di Stefano A, Caramori G, Oates T, et al. Increased expression of nuclear factor- κ B in bronchial biopsies from smokers and patients with COPD[J]. European Respiratory Journal, 2002, 20(3): 556-563
- [17] Scheinman RI, Cogswell PC, Lofquist AK, et al. Role of transcriptional activation of I κ B α in mediation of immunosuppression by glucocorticoids[J]. Science, 1995, 270(5234): 283-286
- [18] Welch JS, Ricote M, Akiyama TE, et al. PPARgamma and PPARdelta negatively regulate specific subsets of lipopolysaccharide and IFN-gamma target genes in macrophages [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2003, 100(11): 6712-6717
- [19] Wang Q, Wang Y, Hyde DM, et al. Effect of antibody against integrin [alpha] 4 on bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice [J]. Biochemical pharmacology, 2000, 60(12): 1949-1958
- [20] Kuroki M, Noguchi Y, Shimono M, et al. Repression of bleomycin-induced pneumopathy by TNF[J]. The Journal of Immunology, 2003, 170(1): 567-574

(上接第 216 页)

- [8] Chen P, Wang D, Li M, et al. Modulation of sensory neuron-specific receptors in the development of morphine tolerance and its neurochemical mechanisms[J]. J Neurosci Res, 2010, 88: 2952-2963
- [9] 江剑平, 付艳, 张文华, 等. 牛肾上腺髓质 8-22 肽增强吗啡的抗伤害作用[J]. 福建师范大学学报, 2009, 25(2): 97-100
Jiang Jian-ping, Fu Yan, Zhang Wen-hua, et al. Bovine adrenal medulla 8-22 enhances morphine antinociception in rats [J]. Fujian Normal University (Natural Sci Ed), 2009, 25(2): 97-100
- [10] Gregus A M, Inra C N, Giordano T P, et al. Spinal mediators that may contribute selectively to antinociceptive tolerance but not other effects of morphine as revealed by deletion of GluR5 [J]. neuroscience, 2010, 1: 475-487
- [11] Dodick D W, Kost J, Assaid C, et al. Sustained pain freedom and no adverse events as an endpoint in clinical trials of acute migraine treatments: application to patient-level data from a trial of the CGRP receptor antagonist, telcagepant, and zolmitriptan [J]. Cephalalgia, 2011, 31(3): 296-300
- [12] Wang D, Chen P, Li Q, et al. Blockade of adrenomedullin receptors reverses morphine tolerance and its neurochemical mechanisms [J]. Behav. Brain Res, 2011, 1: 83-90
- [13] Wang Z, Ma W, Chabot J G, et al. Morphological evidence for the involvement of microglial p38 activation in CGRP-associated development of morphine antinociceptive tolerance [J]. Peptides, 2010, 31(12): 2179-2184
- [14] Cesare P, McNaughton P. A novel heat-activated current in nociceptive neurons and its sensitization by bradykinin [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1996, 93(26): 15435-15439
- [15] Narita M, Tseng L F. Stimulation of spinal delta-opioid receptors in mice selectively enhances the attenuation of delta-opioid receptor-mediated antinociception by antisense oligodeoxynucleotide[J]. Eur J Pharmacol, 1995, 284(1-2): 185-189
- [16] Wang Z, Chabot J G, Quirion R, et al. On the possible role of ERK, p38 and CaMKII in the regulation of CGRP expression in morphine-tolerant rats[J]. Mol. Pain, 2011, 7: 68-79
- [17] Ryu P D, Gerber G, Murase K, et al. Calcitonin gene-related peptide enhances calcium current of rat dorsal root ganglion neurons and spinal excitatory synaptic transmission[J]. Neurosci Lett, 1988, 89(3): 305-312
- [18] Sarajari S, Oblinger M M. Estrogen effects on pain sensitivity and neuropeptide expression in rat sensory neurons[J]. Exp. Neurol, 2010, 224(1): 163-169
- [19] Kangrga I, Randic M. Tachykinins and calcitonin gene-related peptide enhance release of endogenous glutamate and aspartate from the rat spinal dorsal horn slice[J]. J Neurosci, 1990, 10(6): 2026-2038
- [20] Trang T, Quirion R, Jhamandas K. The spinal basis of opioid tolerance and physical dependence: Involvement of calcitonin gene-related peptide, substance P, and arachidonic acid-derived metabolites[J]. Peptides, 2005, 26(8): 1346-1355
- [21] 胡志京. 急性慢性椎管内给予 SNSR 激动剂对伤害性信息传递的不同作用[D]. 福州: 福建师范大学, 2008: 17-44
Hu Zhi-jing. Underlie Acute and chronic intrathecal administration of SNSR agonists exert differential effects on nociceptive transmission [D]. FuZhou: Fujian Normal University, 2008: 17-44
- [22] Boettger MK, Uceyler N, Zelenka M, et al. Differences in inflammatory pain in nNOS-, iNOS- and eNOS-deficient mice [J]. Eur J Pain, 2007, 11(7): 810-818
- [23] Sousa AM, Prado WA. The dual effect of a nitric oxide donor in nociception[J]. Brain Res, 2001, 897(1-2): 9-19
- [24] Chen T, Wang D, Hong Y. Dual modulation effects of Mas-related gene (Mrg) receptors on pain sensitivity in rats [J]. Neurosci. Lett., 2012, 514(1): 82-85