

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.16.052

乙酰化与子宫内膜癌关系的研究进展

宁程程¹ 单伟伟¹ 张箴波² 陈晓军^{1△} 丰有吉²

(1 复旦大学附属妇产科医院 上海 200011; 2 上海交通大学附属第一人民医院妇产科 上海 200080)

摘要:子宫内膜癌是与代谢综合征密切相关的恶性肿瘤,蛋白质的乙酰化修饰与肿瘤和代谢疾病的发生均有密切联系。乙酰转移酶和去乙酰化酶共同维持乙酰化水平的平衡状态,一旦平衡因细胞内外环境刺激而打破,直接导致癌症(如子宫内膜癌)发生。缺乏孕激素抵抗的过量雌激素和以胰岛素抵抗为核心的代谢综合征是子宫内膜癌的两大易感因素,乙酰化修饰对二者的影响,间接引起子宫内膜癌发生。

关键词:乙酰化;子宫内膜癌;胰岛素抵抗;去乙酰化酶抑制剂

中图分类号:R737.33 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)16-3194-04

The Research Progress on Relationship between Acetylation and Endometrial Carcinoma

NING Cheng-cheng¹, SHAN Wei-wei¹, ZHANG Zhen-bo², CHEN Xiao-jun^{1△}, FENG Yong-ji²

(1 The Obstetrics and Gynecology Hospital of Fudan University, Shanghai, 200011, China;

2 Department of Obstetrics and Gynecology, First Hospital, Shanghai jiaotong University, Shanghai, 200080, China)

ABSTRACT: Endometrial carcinoma is a malignant cancer which is closely associated with the metabolic syndrome (MS), while the acetylation modification of some proteins may result in cancers and metabolic diseases. Histone acetyltransferases and deacetylases jointly maintain the equilibrium of acetylation levels. Once the balance is broken, due to stimulations from intracellular or extracellular environments, cancers (such as endometrial carcinoma) occur. The excess estrogen without resistance of progesterone, and insulin resistance--which is the core of the metabolic syndrome, are two predisposing factors for endometrial carcinoma. And the acetylation of the two factors could indirectly cause endometrial cancer.

Key words: Acetylation; Endometrial carcinoma; Insulin resistance; HDACi

Chinese Library Classification: R737.33 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)16-3194-04

表观遗传调控和表观遗传组学的研究是近年来肿瘤和代谢调节研究的前沿和热点,包括组蛋白修饰(histone modification)、DNA 甲基化(DNA methylation)、染色质重塑(chromatin remodeling)以及 microRNAs 介导的基因沉默等多层次多角度,本文就蛋白质的乙酰化修饰对子宫内膜癌发生的直接和间接作用做一综述。

1 乙酰化与肿瘤

1.1 乙酰化平衡的维持需要三种酶

组蛋白乙酰转移酶(histone acetyltransferases, HATs)、组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDACs)和去乙酰化酶抑制剂(histone deacetylase inhibitors, HDACi)是蛋白质乙酰化修饰的基本工具,共同维持乙酰化水平的动态平衡。具体来说, HATs 是指将乙酰基由乙酰辅酶 A 转移至赖氨酸位点的酶,分为:GNAT 超家族、MYST 家族、p300/CBP 家族和 fungal-specific Rtt109 家族^[1]。已知的蛋白质乙酰化修饰类型有:①蛋白质 N 端 α 氨基乙酰化修饰;②组蛋白赖氨酸 ε 氨基乙酰

化修饰;③除氨基侧链的其他侧链,经典的是丝氨酸和苏氨酸侧链的羟基乙酰化修饰^[2]。组蛋白的乙酰化,减弱其与 DNA 的紧密结合能力,从而使各种转录因子和协同转录因子能与 DNA 结合位点特异性结合,促进转录。

相反,HDACs 使组蛋白去乙酰化,与带负电荷的 DNA 紧密结合,染色质致密卷曲,基因的转录受到抑制,包括一些肿瘤抑制基因。目前已知组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDACs)家族共 18 个蛋白,分为 2 类 4 组:class I (HDAC1, -2, -3 和 -8)、class II (HDAC4, -5, -6, -7, -9 和 -10)以及 Class IV (HDAC11)是 Zn²⁺ 依赖的;class III (sirtuins)是 NAD⁺ 依赖的^[3]。不同的 HDACs 对不同的组织和细胞显示出不同的作用;同一种 HDACs 也可同时发挥不同的作用。HDACs 可能对癌症发生起双重作用,例如 SIRT1:促癌方面,SIRT1 可使 p53 和 Rb 等一些抑癌基因去乙酰化并失活,抑制凋亡;抑癌方面,SIRT1 抑制 survivin 和 beta-catenin 等促癌蛋白的作用,且 SIRT1 敲除导致基因的不稳定,和 DNA 损伤修复的缺陷^[4]。

HDACi 则可通过提染色质特定区域组蛋白乙酰化,从而调控细胞凋亡及分化相关蛋白的表达和稳定性,诱导细胞凋亡及分化,成为一类新的抗肿瘤药物。目前已有约 80 种 HDACi 应用于 I 或 II 期临床试验,证实对多种血液或实体肿瘤治疗有效,且具有肿瘤细胞相对较高选择性和低毒的优点^[5]。

作者简介:宁程程(1987-),女,硕士研究生,主要研究方向:乙酰化与子宫内膜癌,E-mail: ncczl@hotmail.com

△通讯作者:陈晓军,E-mail: cxjlh@hotmail.com

(收稿日期:2013-11-12 接受日期:2013-12-11)

HATs 和 HDACs 本身也受乙酰化调控。Chen, J 等^[9]发现, p300 有 17 个自乙酰化位点, 大概有一半集中于 HAT 区域, 且对蛋白酶体敏感, 是其乙酰转移酶活性的可逆开关。Segre C V 等^[10]也发现, 不同的 HDACs 的自乙酰化各有其特点, 如 HDAC1 可被 p300 乙酰化, 显著降低其酶活性及抑制效应; HDAC2 与 HDAC1 的不同, 它不能在体外被 p300 乙酰化, 原因是有一个关键的乙酰化位点 K432 不同。另外, 不同的 HATs 对同一种 HDAC 可产生不同的生物学结果, 进而构成一个复杂的、多水平的调节网络。

1.2 多种蛋白质的乙酰化均可致肿瘤发生

近来发现非组蛋白和细胞质蛋白也存在大量可被乙酰化的赖氨酸位点, 乙酰化调节的作用扩展至调控转录、信号通路、代谢、蛋白质稳定性和炎症反应等多个生理过程^[12]。下面从细胞各部位来分析蛋白质乙酰化修饰与肿瘤发生的关系。

1.2.1 核蛋白质的乙酰化

1) 组蛋白方面。首先, 癌基因启动子组蛋白因乙酰化而激活转录, 是乙酰化造成癌症发生的主要原因。其次, 抑癌基因因去乙酰化而失活, 抗肿瘤作用消失, 如抑癌基因 RARbeta2 失活, 宫颈癌发生^[7]。对于后者引起的癌症, HDACi 可起到治疗作用, 如 Xiaoling Zhou 等^[8]证明, HDAC 抑制剂 SAHA 和 TSA 可显著增加抑癌基因 DLC1 表达, 相比对照组降低肿瘤大小的 75-80%。2) 非组蛋白方面。核蛋白质中除组蛋白之外的蛋白质, 主要功能有: (1) 酶活性(乙酰化酶等); (2) 遗传信息的保持和表达调节(转录因子等); (3) 染色体的结构支持(如基质蛋白质、支架蛋白质)等。以转录因子为例, 被称为 "基因组卫士" 的转录因子 P53 能够应对多种致癌的应激事件。其乙酰化在增强活性方面主要表现在 3 个层次: ① 增强 p53 的稳定性; ② 抑制靶基因启动子上的抑制复合物 HDM2/HDMX 形成; ③ 募集辅因子, 特异性激活 p53 的转录活性^[9]。最新研究发现, 小分子 Inauhin 可抑制 SIRT1 的活性, 复活 p53 的转录活性, 抑制肿瘤生长^[10]。另外, 转录因子 FoxO 家族乙酰化的去乙酰化可增强其 DNA 结合力, 提高目的基因表达, 而乙酰化则降低其 DNA 结合力和与转录调节蛋白(HATs/HDACs)的相互作用, 下降转录活性, 这与组蛋白的乙酰化修饰作用相反^[11]。

过量雌激素是子宫内膜癌发生的易感因素, 推测可能与一类配体依赖性转录因子 -- 核受体 ER α , 及 ER α 信号通路乙酰化调节有关, 证据有: ① 乳腺癌中, 雌激素刺激可经 ER α 信号通路, 诱导目的基因启动子发生乙酰化等修饰, 促进细胞增殖; ② ER α 本身受乙酰化修饰, 其上的 5 个乙酰化的赖氨酸位点中有 2 个(K266 a 和 K268)是雌激素依赖的, 刺激受体转录; ③ 雌激素受体分 ER α 和 ER β , ER β 可以拮抗 ER α , 降低雌激素刺激细胞增殖的能力; ④ 研究显示, 激素类肿瘤的发生与核受体的乙酰化异常相关, 如前列腺癌与雄激素受体(AR)的乙酰化^[12-14]。

1.2.2 胞质蛋白的乙酰化

不仅核蛋白质可被乙酰化修饰, 胞质蛋白的乙酰化修饰同样对代谢异常和肿瘤发生有重要影响。最近线粒体渐渐开始成为肿瘤治疗的靶点, 因其去乙酰化状态与肿瘤发生有关, 但其超乙酰化状态又可造成代谢综合征, 继而提高肿瘤易感性, 如给予高脂饮食, 可使鼠肝线粒体蛋白超乙酰化, 而且下调主要的肝线粒体蛋白去乙酰化酶 SIRT3, 小

鼠表现为加速肥胖、胰岛素抵抗、高脂血症和脂肪肝^[15,16]。除线粒体外, 也有人提出蛋白酶体、微管以及胞质信号通路的乙酰化修饰在肿瘤发生中的作用, 是否可为肿瘤治疗的新方向, 有待深入研究。

1.3 去乙酰化酶抑制剂可治疗子宫内膜癌

如上所述, 细胞内多部位多种类的蛋白质乙酰化异常均可导致肿瘤发生, 但具体是怎样致使子宫内膜癌发生发展的, 尚无明确结论。反过来讲, 事实证明 HDACi 联合孕激素和其他化疗药物对子宫内膜癌的治疗, 比单纯化疗或激素治疗效果显著。另外, 大量研究指出, HDACi 有望从多个角度治疗子宫内膜癌。

1.3.1 乙酰化与细胞周期停滞

HDACi 可使癌细胞周期停滞, 抑制细胞增殖, 如 Apicidin、trichostatin A 和 apicidine 等对细胞周期停滞和凋亡的相关基因选择性的诱导表达, 其对 p21 的上调及对 cyclins(A, B1, D1, or E) 和 CDKs (2 or 4) 下调作用呈剂量依赖性, 导致子宫内膜癌细胞周期停滞于 G1 期; 还可激活 caspase-3, 凋亡发生^[17,18]。

1.3.2 乙酰化与干细胞

人子宫内膜癌侧群细胞(side-population, SP)--Hec1, 曾被分离且被确定有肿瘤干细胞特性。在此基础上, Kato, K 等又分离出对传统化疗药物耐药并同样具有肿瘤干细胞活性的 RK12V-SP 细胞。并证明 HDAC 抑制剂丁酸钠(NaB)可降低 RK12V-SP 细胞的自我更新能力, 并能完全抑制其细胞克隆形成。因此, 对干细胞样肿瘤细胞的抑制作用, 使 HDACi 成为极有希望的抗肿瘤方法^[19]。

1.3.3 乙酰化与 DDRDNA

损伤的未修复状态可能是促使癌细胞凋亡的重要机制。肿瘤细胞的一个常见特点是基因的不稳定性, 比正常细胞更易发生 DNA 损伤, 而 DNA 损伤反应(DNA damage response, DDR)、蛋白乙酰化与细胞自噬关系密切。DNA 双链断裂(DNA double-strand breaks, DSBs)后, 组蛋白 H2A 和 H4 被 Tip60 乙酰化; HDAC1/2/3/4/6/9/10 和 SIRT1/3/6 通过各种途径参与修复, 且组蛋白和非组蛋白的去乙酰化调节, 作用相反; 而 HDACi 诱导的超乙酰化状态, 使 DNA 修复途径沉默, 但使抑癌基因不再沉默, 并可诱发活性氧簇产生和 DNA 双链断开, 诱导癌细胞自噬^[20,22]。

1.3.4 乙酰化与免疫

饮食、污染、感染和其他环境因素对表观遗传调控影响很大, 明显增强疾病易感性。现在知道, HATs 促炎基因转录, 而 HDACs 主要促抗炎基因转录, 对炎症基因也有作用^[23]。Shen, L 等^[24]进一步发现在肾癌和前列腺癌, HDAC 抑制剂 Entinostat 可抑制 Foxp3 基因表达, 继而抑制调节性 T 细胞(Treg)的功能; 并且 Entinostat 与 IL-2 联合治疗可加强免疫治疗效果, 这是 HDACi 抗肿瘤作用的新方向。

2 乙酰化、代谢综合征与子宫内膜癌

已知除上文提及的过量雌激素外, 子宫内膜癌的另一个明确的易感因素是代谢综合征(metabolic syndrome, MS), 肥胖、高血压、糖尿病被称为子宫内膜癌的 "三联症", 核心为胰岛素抵抗(insulin resistance, IR), 继发高胰岛素血症(hyperinsulinemia), 推测乙酰化可通过影响代谢而间接导致子宫内膜癌发生。

至于乙酰化修饰在胰岛素抵抗发生中的重要作用, 证据如

下:组蛋白方面。葡萄糖调节着4种组蛋白乙酰化酶(p300, CBP, PCAF, and GCN5)与胰岛素启动子的结合^[25]。在胰岛素抵抗的糖尿病小鼠,CYP7A1基因启动子的组蛋白是超乙酰化的^[26]。

非组蛋白方面。发生胰岛素抵抗的组织,胰岛素信号异常、线粒体功能障碍、内质网应激反应等异常,导致代谢方面的关键基因的特定转录因子发生转录后修饰(post-translational modifications, PTMs),造成目的基因的激活或抑制。如转录因子FOXO1去乙酰化可致葡萄糖刺激的胰岛素分泌增多^[27]。

胰岛素样生长因子(IGF)及其受体(IGF-R)的关系方面。研究发现IGF-1R、IGF-IIIR启动子的增加与组蛋白H3、H4的乙酰化有关^[28,29]。胰岛素样生长因子结合蛋白3(IGFBP-3)的表达在肝癌患者中经常是抑制的,而且可以被去乙酰化酶抑制剂(HDAC-I)MS-275复活,恢复其抑制DNA合成、细胞周期活性和细胞活力的能力^[30]。

另外,一些糖尿病药物(如二甲双胍和西咪替丁)的转运受有机阳离子转运蛋白(OCT)调节。有报道称,组蛋白H3乙酰化在促OCT2表达中起到重要作用^[31],有可能成为改善胰岛素抵抗的新方法,进而阻止子宫内癌发生。

3 总结

随着对乙酰化修饰研究的不断深入和发展,人们对乙酰化的蛋白质的认识,由组蛋白到非组蛋白,再到胞质蛋白;对乙酰化位点的认识由赖氨酸到更多氨基酸;对HDACi的抗癌机制和临床试验也不断进展,更多的治疗方向被提出。但乙酰化调节究竟对子宫内癌的发生起怎样的作用?至今没有系统清晰的解释。本综述对此有几点理解:①乙酰化与去乙酰化的动态竞争结果决定最终效应;②组蛋白的乙酰化促进转录,非组蛋白的乙酰化常常影响转录;③子宫内癌是一种激素类肿瘤,过量的雌激素通过ER α 信号通路的乙酰化诱导其发生;④与代谢综合征的联系是子宫内癌的重要特点之一,乙酰化通过诱发胰岛素抵抗而导致子宫内癌发生;而继发的高胰岛素血症又可促进雌激素产生和游离雌激素水平升高,造成恶性循环;⑤其他翻译后修饰方式与乙酰化修饰相互作用,共同决定作用结果,例如,胰岛素诱导的转录因子FoxO1乙酰化,需要由胰岛素刺激的Akt/PKB诱导的磷酸化;而乙酰化的FoxO1更易被Akt/PKB磷酸化^[11]。

总之,乙酰化修饰对子宫内癌的发生有重要影响,且此调节是一个多层次多角度的复杂网络,具体机制有待深入发掘。另外,有关去乙酰化酶抑制剂对抗子宫内癌的研究不断涌现,其治疗切入点的选择也有待进一步探究。

参考文献(References)

- [1] Aka J A, Kim G W, Yang X J. K-acetylation and its enzymes: overview and new developments[J]. *HandbExp Pharmacol*, 2011,206:1-12
- [2] 李阳,赵世民. 乙酰化修饰调节代谢[J]. *复旦学报(医学版)*, 2011(1). Yang Li, Shi-min Zhao. Acetylation expands its territory into metabolism[J]. *Fudan University Journal of Medical Sciences*, 2011(1)(In Chinese)
- [3] Linares A, Dalenc F, Balaguer P, et al. Manipulating protein acetylation in breast cancer: a promising approach in combination with hormonal therapies?[J]. *J Biomed Biotechnol*, 2011,2011:856985
- [4] Peng L, Seto E. Deacetylation of nonhistone proteins by HDACs and the implications in cancer[J]. *HandbExp Pharmacol*, 2011,206:39-56
- [5] Chen J, Li Q. Life and death of transcriptional co-activator p300[J]. *Epigenetics*, 2011,6(8):957-961
- [6] Segre C V, Chiocca S. Regulating the regulators: the post-translational code of class I HDAC1 and HDAC2 [J]. *J Biomed Biotechnol*, 2011,2011:690848
- [7] Feng D, Cao Z, Li C, et al. Combination of valproic acid and ATRA restores RARbeta2 expression and induces differentiation in cervical cancer through the PI3K/Akt pathway [J]. *CurrMol Med*, 2012,12(3):342-354
- [8] Zhou X, Yang X Y, Popescu N C. Preclinical evaluation of combined antineoplastic effect of DLC1 tumor suppressor protein and suberoylanilidehydroxamic acid on prostate cancer cells[J]. *BiochemBiophys Res Commun*, 2012,420(2):325-330
- [9] Dai C, Gu W. p53 post-translational modification: deregulated in tumorigenesis[J]. *Trends Mol Med*, 2010,16(11):528-536
- [10] Zhang Q, Zeng S X, Zhang Y, et al. A small molecule Inauhzin inhibits SIRT1 activity and suppresses tumour growth through activation of p53[J]. *EMBO Mol Med*, 2012,4(4):298-312
- [11] Zhao Y, Wang Y, Zhu W G. Applications of post-translational modifications of FoxO family proteins in biological functions [J]. *J Mol Cell Biol*, 2011,3(5):276-282
- [12] Mann M, Cortez V, Vadlamudi R K. Epigenetics of Estrogen Receptor Signaling: Role in Hormonal Cancer Progression and Therapy [J]. *Cancers (Basel)*, 2011,3(3):1691-1707
- [13] Le Romancer M, Poulard C, Cohen P, et al. Cracking the estrogen receptor's posttranslational code in breast tumors [J]. *Endocr Rev*, 2011,32(5):597-622
- [14] Ianculescu I, Wu D Y, Siegmund K D, et al. Selective roles for cAMP response element-binding protein binding protein and p300 protein as coregulators for androgen-regulated gene expression in advanced prostate cancer cells[J]. *J Biol Chem*, 2012,287(6):4000-4013
- [15] Lee J S, Yoon Y G, Yoo S H, et al. Histone deacetylase inhibitors induce mitochondrial elongation [J]. *J Cell Physiol*, 2012,227 (7):2856-2869
- [16] Hirschev M D, Shimazu T, Jing E, et al. SIRT3 deficiency and mitochondrial protein hyperacetylation accelerate the development of the metabolic syndrome[J]. *Mol Cell*, 2011,44(2):177-190
- [17] Ahn M Y, Lee J, Na Y J, et al. Mechanism of apicidin-induced cell cycle arrest and apoptosis in Ishikawa human endometrial cancer cells [J]. *ChemBiol Interact*, 2009,179(2-3):169-177
- [18] Fakhry H, Miyamoto T, Kashima H, et al. Immunohistochemical detection of histone deacetylases in endometrial carcinoma: involvement of histone deacetylase 2 in the proliferation of endometrial carcinoma cells[J]. *Hum Pathol*, 2010,41(6):848-858
- [19] Kato K, Kuhara A, Yoneda T, et al. Sodium butyrate inhibits the self-renewal capacity of endometrial tumor side-population cells by inducing a DNA damage response [J]. *Mol Cancer Ther*, 2011,10(8):1430-1439
- [20] Xu Y, Price B D. Chromatin dynamics and the repair of DNA double strand breaks[J]. *Cell Cycle*, 2011,10(2):261-267

- [21] Shubassi G, Robert T, Vanoli F, et al. Acetylation: a novel link between double-strand break repair and autophagy [J]. Cancer Res, 2012,72(6):1332-1335
- [22] Rajendran P, Ho E, Williams D E, et al. Dietary phytochemicals, HDAC inhibition, and DNA damage/repair defects in cancer cells[J]. Clin Epigenetics, 2011,3(1):4
- [23] Bayarsaihan D. Epigenetic mechanisms in inflammation [J]. J Dent Res, 2011,90(1):9-17
- [24] Shen L, Ciesielski M, Ramakrishnan S, et al. Class I histone deacetylase inhibitor entinostat suppresses regulatory T cells and enhances immunotherapies in renal and prostate cancer models [J]. PLoS One, 2012,7(1):e30815
- [25] Sampley M L, Ozcan S. Regulation of insulin gene transcription by multiple histone acetyltransferases [J]. DNA Cell Biol, 2012,31(1): 8-14
- [26] Li T, Franci J M, Boehme S, et al. Glucose and insulin induction of bile acid synthesis: mechanisms and implication in diabetes and obesity[J]. J Biol Chem, 2012,287(3):1861-1873
- [27] Kim M Y, Bae J S, Kim T H, et al. Role of transcription factor modifications in the pathogenesis of insulin resistance [J]. Exp Diabetes Res, 2012,2012:716425
- [28] Chu C H, Lo J F, Hu W S, et al. Histone acetylation is essential for ANG-II-induced IGF-IIR gene expression in H9c2 cardiomyoblast cells and pathologically hypertensive rat heart [J]. J Cell Physiol, 2012,227(1):259-268
- [29] Yu X Y, Geng Y J, Liang J L, et al. High levels of glucose induce apoptosis in cardiomyocyte via epigenetic regulation of the insulin-like growth factor receptor [J]. Exp Cell Res, 2010,316(17): 2903-2909
- [30] Lin W H, Martin J L, Marsh D J, et al. Involvement of insulin-like growth factor-binding protein-3 in the effects of histone deacetylase inhibitor MS-275 in hepatomacells [J]. J Biol Chem, 2011,286(34): 29540-29547
- [31] Saito J, Hirota T, Kikunaga N, et al. Interindividual differences in placental expression of the SLC22A2 (OCT2) gene: relationship to epigenetic variations in the 5'-upstream regulatory region[J]. J Pharm Sci, 2011,100(9):3875-3883

(上接第 3193 页)

- [16] 李继锋,王舟,纪祥瑞.降钙素基因相关肽在神经免疫内分泌网络中的作用[J].中国神经免疫学和神经病学杂志,2004,1(3):177-179
Li Ji-feng, Wang Zhou, Ji Xiang-rui. CGRP in nerve immunity the function of endocrine network[J]. China neuroimmunology and of the journal neurology, 2004,1(3):177-179
- [17] 雷银雪,湛先保,李兆中,等.应激状态下大鼠胃黏膜降钙素基因相关肽含量的动态变化及意义 [J]. 第二军医大学学报,2007,28(5): 560-561
Lei Yin-xue, Zhan Xian-bao, Li Zhao-shen, et al. The CGRP dynamic changesthe in the condition of stress in rat gastric mucosa and it's significance [J]. Second military medical university journal, 2007,28(5):560-561
- [18] Harada N, Okajima K, Uchiba M, et al. Contribution of capsaicin—sensitive sensory neurons to stress induced increases in gastric tissue levels of prostaglandins in rats [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2003, 285(6):G1214-G1224
- [19] 李启祥,侯晓华.降钙素基因相关肽与胃肠运动调节[J].国外医学.消化系统病分册,2000,20(1): 20-23
Li Qi-xiang, Hou Xiao-hua. CGRP and gastrointestinal movement regulation [J]. Foreign medical. Digestive disease fascicle, 2000, 20(1): 20-23
- [20] Roh J, Chang C L, Bhalla A, et al. Intermedin is a calcitonin / calcitonin gene—related peptide family peptide acting through the calcitonin receptor like receptor / receptor activity modifying protein receptor complexes[J]. J Biol Chem, 2004, 279:7264-7274
- [21] Marzio L. Factors affecting gallbladder motility: drugs [J]. Dig Liver Dis, 2003,35(Suppl 3): S17-S19
- [22] Bardella MT, Fraquelli M, Peracchi M, et al. Gastric emptying and plasma neurotensin levels in untreated celiac patients [J]. Scand J Gastroenterol, 2000,35(3):269-73
- [23] Petkova-Kirova P, Rakovska A, Della Corte L, et al. Neurotensin modulation of acetylcholine, GABA, and aspartate release from rat prefrontal cortex studied in vivo with microdialysis [J]. Brain Res Bull, 2008, 77(2-3):129-135
- [24] 石慧琳,程义勇,李树田,等.慢性束缚应激对大鼠肠黏膜屏障功能的影响[J].中国行为医学科学,2003,12(3):251-253
Shi Hui-lin, Cheng Yi-yong, Li Shu-tian, et al. The chronic bound stress on rat intestinal mucous membrane barrier function influence [J]. China behavioral medicine science, 2003, 12(3):251-253