

# 电刺激孤束核对大鼠心脏伤害性感受的作用及其脊髓机制的探讨\*

刘晓华<sup>1</sup>, 韩曼<sup>1</sup>, 杜剑青<sup>2△</sup>

1. 陕西中医学院 生理教研室 (西安 712046); 2. 西安交通大学医学院 生理学与病理生理学系 (西安 710061)

**【摘要】** 目的 观察电刺激孤束核(nucleus tractus solitarius, NTS)对心包内注射辣椒素诱发的心脏-躯体运动反射(cardiac-somatic motor reflex, CMR)的影响,以及脊髓鞘内注射受体拮抗剂对 NTS 这一电刺激效应的影响,探讨参与 NTS 对心脏伤害性信息调控的脊髓机制。**方法** SD 大鼠随机分为电刺激组、对照组、育亨宾组、纳洛酮组。分别单独电刺激 NTS 或电刺激 NTS 结合脊髓鞘内注射溶媒、生理盐水、去甲肾上腺素  $\alpha_2$  受体阻断剂(育亨宾)或阿片受体阻断剂(纳洛酮),观察以背斜方肌肌电(electromyogram, EMG)活动为指标的 CMR 变化。**结果** 与对照比较,电刺激(10、20、50  $\mu\text{A}$ ) NTS, CMR 呈强度依赖性的减少( $P < 0.05$ );鞘内注射育亨宾的溶媒或生理盐水 10  $\mu\text{L}$ ,对 20  $\mu\text{A}$  电刺激的抑制效应没有明显影响( $P > 0.05$ );鞘内注射育亨宾(20、50  $\mu\text{g}$ )或纳洛酮(50、100  $\mu\text{g}$ ),电刺激对 CMR 的抑制效应被翻转( $P < 0.05$ );鞘内注射小剂量的纳洛酮(10  $\mu\text{g}$ ),使电刺激对 CMR 的抑制效应增强( $P < 0.05$ )。**结论** 电刺激 NTS 对心脏伤害性感受信息有下行抑制作用,脊髓的  $\alpha_2$  去甲肾上腺素受体和阿片受体介导 NTS 的下行抑制作用,小剂量的纳洛酮对该下行抑制有协同作用。

**【关键词】** 孤束核 下行抑制 脊髓

## The Effect of Electrical Stimulation of Nucleus Tractus Solitarius on Cardiac Nociception and Its Spinal Cord Mechanism in Rat

LIU Xiao-hua<sup>1</sup>, HAN Man<sup>1</sup>, DU Jian-qing<sup>2△</sup>. 1. Department of Physiology, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xi'an 712046, China; 2. Department of Physiology and Pathophysiology, Xi'an Jiaotong University School of Medicine, Xi'an 710061, China

△ Corresponding author, E-mail: dujianq@mail.xjtu.edu.cn

**【Abstract】** **Objective** Examine the effect of electrical stimulation of nucleus tractus solitaries (NTS) on cardiac-somatic motor reflex (CMR) that induced by intrapericardial administration of capsaicin to clarify the spinal cord mechanism of NTS involved in cardiac nociception in rat. **Methods** SD rats were randomly divided into electrical stimulation, control, yohimbine and naloxone group and treated with electrical stimulation NTS alone, or with intrathecal injection of vehicle, saline, norepinephrine  $\alpha_2$  receptors antagonist (yohimbine), opioid receptor antagonist (naloxone) respectively. **Results** Electrical stimulation of NTS (10, 20, 50  $\mu\text{A}$ ), the CMR response decreased in an intensity-dependent manner ( $P < 0.05$ ); intrathecal injection of vehicle, saline had no effect on the inhibition effect of electrical stimulation ( $P > 0.05$ ); intrathecal injection of yohimbine (20  $\mu\text{g}$ , 50  $\mu\text{g}$ ) or naloxone (50  $\mu\text{g}$ , 100  $\mu\text{g}$ ), reversed the inhibition effect of electrical stimulation ( $P < 0.05$ ); intrathecal injection of low dose of naloxone, the inhibition effect of electrical stimulation was potentiated. **Conclusion** Electrical stimulation of NTS has inhibition effect on cardiac nociception, norepinephrine  $\alpha_2$  receptors and opioid receptor in spinal cord involved in this descending inhibition, low dose of naloxone has synergetic effect with descending inhibition.

**【Key words】** Nucleus tractus solitarius (NTS) Descending inhibition Spinal cord

研究表明,位于延髓的孤束核(nucleus tractus solitarius, NTS)在心血管、呼吸以及胃肠道的初级感觉信息的整合和传递中扮演重要角色<sup>[1]</sup>。研究还显示,NTS 也是伤害性信息的内源性下行调控系统

中的重要核团<sup>[2]</sup>。电刺激 NTS 可以抑制热辐射引起的甩尾反射<sup>[3]</sup>。神经解剖学研究表明从 NTS 有投射到胸部脊髓中间外侧柱的投射纤维<sup>[4]</sup>,提示 NTS 与脊髓有功能联系。电刺激 NTS 的抗伤害性感受的作用可能主要与其下行到脊髓的投射神经纤维有关,但目前其作用机制还不清楚。有研究显示,脊髓内源性去甲肾上腺素能  $\alpha_2$  受体系统和阿片受体系统在伤害性信息的下行调控中有重要的作用<sup>[5]</sup>。辣椒素是伤害性感受神经元的选择性激活物

\* 国家自然科学基金(No. 31171068)、陕西省教育厅科学研究项目(No. 14JK1191)和陕西中医学院自然科学基金创新基金项目(No. 14KJ2R03)资助

△ 通讯作者, E-mail: dujianq@mail.xjtu.edu.cn

质,可以选择性的作用于有伤害性感受作用的 C 和 A $\delta$  神经纤维末梢<sup>[6]</sup>。研究表明心脏表面给予辣椒素可以激活伴随迷走和交感神经的传入纤维<sup>[7]</sup>,心包内注射辣椒素可以诱发以背斜方肌肌电(electromyogram, EMG)活动为指标的神经-躯体运动反射(cardiosomatic motor reflex, CMR)<sup>[8]</sup>,本研究拟在该模型(心包内注射辣椒素)基础上,电刺激 NTS,观察对 CMR 的影响,同时进一步脊髓鞘内分别注射  $\alpha_2$  去甲肾上腺素受体阻断剂——育亨宾和阿片受体阻断剂——纳洛酮,观察对 NTS 电刺激效应的影响。

## 1 材料和方法

### 1.1 药品和仪器

戊巴比妥钠、纳洛酮、育亨宾和辣椒素均购自美国 Sigma 公司。辣椒素(干粉)溶于吐温 80 和无水乙醇(按 1:1 比例混合)溶液中,配制成  $1 \times 10^{-3}$  g/mL 的母液,待用时用生理盐水稀释至所需浓度 1  $\mu$ g/mL。育亨宾溶于 30% 的二甲基亚砜。戊巴比妥钠、纳洛酮,用生理盐水溶解。BL-420 生物信号采集与分析系统、压力换能器(成都泰盟生物科技有限公司);蠕动泵(BT100-2J,保定兰格恒流泵有限责任公司);小动物呼吸机(DW3000-B 型,淮北正华生物仪器设备有限公司);大鼠脑立体定位仪(日本 Narishige 公司);Olympus 生物显微镜(BX51,日本 Olympus 公司)。

### 1.2 动物及分组

健康、雄性 SD 大鼠 40 只(由西安交通大学动物中心提供),体质量 260~330 g,随机分为电刺激组、对照组、育亨宾组、纳洛酮组(每组 10 只)。电刺激组分别给 10  $\mu$ A、20  $\mu$ A、50  $\mu$ A 的电刺激,其余各组电刺激(20  $\mu$ A)的同时分别脊髓鞘内注射 30% 的二甲基亚砜(对照组)、育亨宾(10  $\mu$ g 或 20  $\mu$ g 育亨宾组)、纳洛酮(10  $\mu$ g、50  $\mu$ g 或 100  $\mu$ g 纳洛酮组),电刺激组注射生理盐水,鞘内注射剂量均为 10  $\mu$ L。

### 1.3 心包插管及鞘内置管术

实验动物称重后戊巴比妥钠(45~55 mg/kg, i. p.)麻醉。左侧上胸部第一到第三肋软骨处行开胸术,暴露胸腺。中线处分离胸腺,暴露心包膜。玻璃分针尖端(直径 0.5 mm)在心包膜上开一个小孔,将一长 12~14 cm 远端有数个小洞的硅胶管(内径为 0.020、外径 0.037)经此孔插入心包约 2 cm,缝合胸腺和各层胸壁组织,以固定心包插管。鞘内置管:暴露枕骨大孔,将 PE10 硅胶导管沿脊髓表面

插入至 T4-5 脊髓节段并逐层缝合固定。导管内的容积约为 10  $\mu$ L,用于鞘内注射。同芯电极 30° 的角度插入背斜方肌,记录其 EMG 信号。

### 1.4 NTS 电刺激

大鼠固定于脑立体定位仪上,行枕骨开颅术,在闫部水平暴露尾端延髓。将同芯刺激电极(内径为 0.2 mm)经大鼠脑立体定位仪推入 NTS 内,根据 Paxinos and Watson 大鼠脑图谱对 NTS 进行脑立体定位,参数如下:写翻前  $\pm 0.5$  mm,写翻右旁开 0.5~1.2 mm,延髓背表面下 0.5~0.8 mm。电刺激参数:10、20、50  $\mu$ A,100 Hz,0.1 ms 阴极电流。

### 1.5 EMG 活动观察

手术完毕 2~3 h,待动物状态稳定后,BL-420 生物信号采集与分析系统记录基线活动 60 s $\rightarrow$ 心包腔内注射辣椒素(0.655 nmol/0.2 mL),记录 EMG 活动 60~65 s 作为前对照,回抽并冲洗心包 4~6 次,间隔 50 min $\rightarrow$ NTS 内电刺激同时心包内注射辣椒素记录 EMG 活动 $\rightarrow$ 间隔 1 h,心包腔内注射辣椒素 0.2 mL,记录 EMG 60~65 s 作为后对照。观察鞘内注射拮抗剂对电刺激效应影响时,在 20  $\mu$ A 电刺激前 10~15 min 鞘内注射相应的拮抗剂。EMG 活动以反应中的放电单位总数计算,每只大鼠以其首次 EMG 反应为前对照,将其定义为 100%。计算处理后相对于首次 EMG 活动变化的百分率并进行统计。每次实验中 EMG 变化率小于 20% 则视为药物对 EMG 没有影响。

实验结束后,采用电解铁离子沉淀法,即在刺激电极上通以 30  $\mu$ A、30 s 的阳极电流,在灌流液中加入 2% 亚铁氰化钾显示出蓝点,以标记 NTS 内电刺激的位点。10 min 后静脉内注入过量戊巴比妥钠(100 mg/kg)深麻大鼠,经左心室插管至升主动脉,先用 50 mL 生理盐水快速灌注冲洗血液,再用约 200 mL 10% 甲醛(体积分数)溶液灌流固定。灌流结束后取脑组织,放置于 10% 甲醛(体积分数)固定液中室温固定 4 h,再转移到 20% 蔗糖溶液中 4  $^{\circ}$ C 沉糖 48 h。待组织沉糖完全后进行冰冻切片,片厚 30  $\mu$ m,行尼氏染色,显微镜下根据 Paxinos and Watson 大鼠脑图谱进一步确定电刺激位点(图 1)。

### 1.6 统计学方法

数据以  $\bar{x} \pm s$  表示。处理前后 EMG 变率的比较用单因素重复测量方差分析法进行统计分析,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 NTS 电刺激对 CMR 的影响

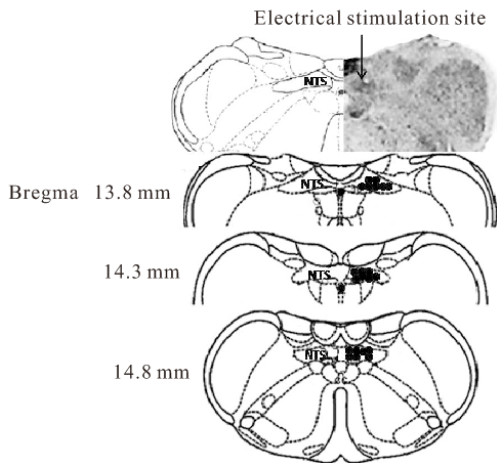


图 1 NTS 电刺激组织定位图

Fig 1 Electrical stimulation sites in NTS

NTS 分别经 10、20 或 50  $\mu\text{A}$  电刺激后,心包内注射辣椒素诱发的背斜方肌的 EMG 活动分别为对照的  $(68.4 \pm 4.4)\%$ 、 $(35.5 \pm 3.6)\%$  和  $(4.2 \pm 2.3)\%$ ,CMR 呈强度依赖性减少 ( $P < 0.05$ ,图 2)。电刺激后 EMG 的恢复和对照比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

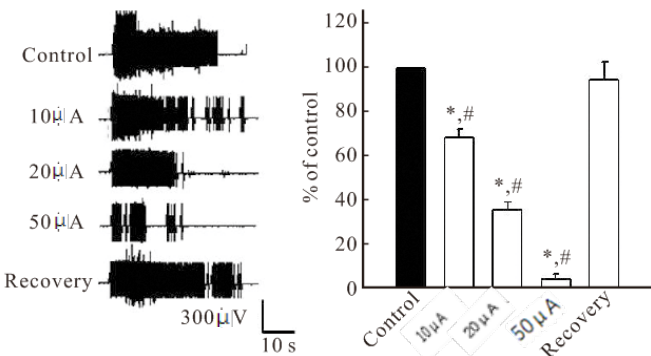


图 2 电刺激 NTS 对 CMR 的影响

Fig 2 Effects of electrical stimulation of NTS on CMR

\*  $P < 0.05$ , vs. the control; #  $P < 0.05$ , comparison between the two groups

### 2.2 鞘内注射育亨宾对电刺激 NTS 效应的影响

由图 3 可见,鞘内注射育亨宾 20  $\mu\text{g}$  或 50  $\mu\text{g}$  后,分别使 20  $\mu\text{A}$  电刺激 NTS 对 EMG 的抑制效应从  $(39.2 \pm 2.7)\%$ 、 $(42.3 \pm 1.5)\%$  上升到  $(58.1 \pm 3.5)\%$  和  $(72.6 \pm 5.3)\%$ ,电刺激 NTS 的抑制效应被翻转 ( $P < 0.05$ )。鞘内注射育亨宾溶媒后,EMG 为对照的  $(41.5 \pm 6.2)\%$ ,和 20  $\mu\text{A}$  电刺激对 EMG 的效应  $(44.8 \pm 5.4)\%$  比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

### 2.3 鞘内注射纳洛酮对电刺激 NTS 效应的影响

由图 4 可见,鞘内注射纳洛酮 10  $\mu\text{g}$ ,使 20  $\mu\text{A}$  电刺激 NTS 对 EMG 的抑制效应从  $(47.24 \pm$

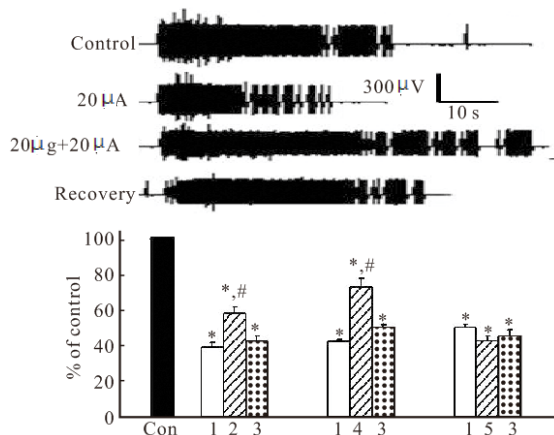


图 3 鞘内注射育亨宾对电刺激 NTS 效应的影响

Fig 3 Effects of intrathecal yohimbine on electrical stimulation of NTS

Con: Control group; 1: Electrical stimulation (20  $\mu\text{A}$ ) group; 2, 4: Electrical stimulation (20  $\mu\text{A}$ ) + 20  $\mu\text{g}$ , 50  $\mu\text{g}$  yohimbine group; 3: Recovery group; 5: Electrical stimulation (20  $\mu\text{A}$ ) + vehicle group; \*  $P < 0.05$ , vs. the control; #  $P < 0.05$ , vs. electrical stimulation (20  $\mu\text{A}$ ) group

4.4)% 下降到  $(22.0 \pm 4.5)\%$ ,即 10  $\mu\text{g}$  纳洛酮与电刺激 NTS 产生协同抑制作用 ( $P < 0.05$ )。鞘内注射 50  $\mu\text{g}$  或 100  $\mu\text{g}$  纳洛酮后,分别使 20  $\mu\text{A}$  电刺激 NTS 对 EMG 的抑制效应从  $(41.5 \pm 3.4)\%$  和  $(53.3 \pm 4.8)\%$  上升到  $(71.2 \pm 4.2)\%$  和  $(90.9 \pm$

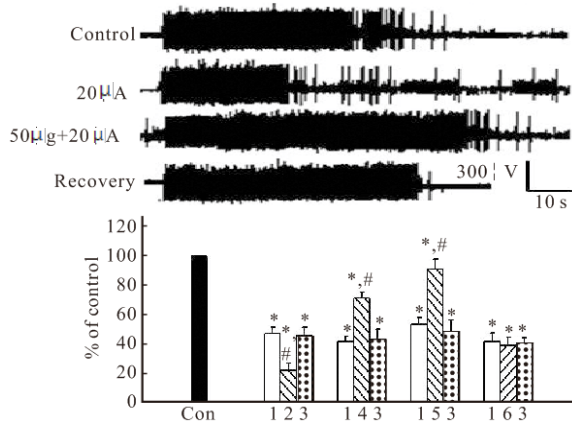


图 4 鞘内注射纳洛酮对电刺激 NTS 效应的影响

Fig 4 Effects of intrathecal naloxone on electrical stimulation of NTS

Con, 1, 3: Notes the same as fig 3; 2, 4, 5: Electrical stimulation (20  $\mu\text{A}$ ) + 10  $\mu\text{g}$ , 50  $\mu\text{g}$ , 100  $\mu\text{g}$  naloxone group; 6: Electrical stimulation (20  $\mu\text{A}$ ) + saline group; \*  $P < 0.05$ , vs. the control; #  $P < 0.05$ , vs. electrical stimulation (20  $\mu\text{A}$ ) group

7.0)% ,电刺激 NTS 的抑制效应被翻转 ( $P < 0.05$ )。鞘内注射生理盐水 10  $\mu\text{L}$  后,EMG 为对照的  $(42.7 \pm 3.0)\%$ ,和 20  $\mu\text{A}$  电刺激对 EMG 的效应  $(50.3 \pm 1.2)\%$  比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

### 3 讨论

位于延髓的 NTS 接受来自迷走神经的大部分传入纤维的投射,同时也接受来自浅层和深层北角神经元的投射,在内脏信息的处理过程中起重要的作用。NTS 作为自主神经系统与感觉神经系统交叉的神经核团,与中脑导水管周围灰质等内源性镇痛系统有密切的神经联系<sup>[2]</sup>。早在 1987 年, Lewis 等<sup>[9]</sup>就发现电刺激 NTS 对热辐射引起的大鼠甩尾反射有明显的抑制作用。后来许多研究相继证明 NTS 参与伤害性信息的内源性下行抑制。有关 NTS 在内脏伤害性信息,尤其是心脏伤害性信息的下行调控的作用的研究比较少见。本研究在心包内注射辣椒素诱发 CMR 模型的基础上,对电刺激 NTS 对心脏伤害性信息的下行调控作用做了研究。结果表明电刺激 NTS 对心包内注射辣椒素诱发的 CMR 有明显的抑制作用,该结果提示 NTS 对心脏伤害性信息的传递有下行抑制作用。由于电刺激会同时兴奋神经元胞体和过路神经纤维,因此对于电刺激 NTS 产生的抑制作用还需进一步的证明其产生的具体原因。但以往研究<sup>[10]</sup>有证据表明 NTS 内注射谷氨酸可以产生明显的镇痛作用,提示电刺激 NTS 的抑制作用可能是直接刺激 NTS 内抑制性神经元胞体实现的。该结果首次为 NTS 在心脏伤害性信息的下行调控作用提供了电生理证据。

脊髓作为伤害性信息的初级传入中枢,是内源性镇痛系统下行调控的主要部位。研究表明心包内注射辣椒素诱发的 CMR 主要经脊髓通路上传<sup>[11]</sup>。神经解剖学的证据表明,从 NTS 有直接投射到颈部和胸部脊髓的下行投射纤维,说明 NTS 和脊髓之间有功能联系。但对于这些下行纤维的作用及其性质还不清楚。在伤害性信息的内源性下行调控系统中,阿片递质系统和去甲肾上腺素能递质系统被证明是两个重要递质系统。如经典的延髓头端腹内侧区的下行抑制作用就有这两种递质的参与,电刺激延髓头端腹内侧区对心脏伤害性信息的抑制作用可以被脊髓内注射纳洛酮或育亨宾所阻断<sup>[12]</sup>。为进一步明确电刺激 NTS 对心脏伤害性信息的抑制作用的脊髓机制,本研究观察了鞘内注射阿片受体拮抗剂纳洛酮以及去甲肾上腺素能  $\alpha_2$  受体拮抗剂育亨宾对电刺激 NTS 抑制效应的影响。结果发现,育亨宾和大剂量的纳洛酮(50/100  $\mu\text{g}$ )均对电刺激 NTS 的抑制效应有明显的翻转作用,这一结果和以往的研究结果相一致,提示脊髓的片能受体和  $\alpha_2$  肾

上腺素能受体参与电刺激 NTS 对心脏伤害性信息的抑制作用。该结果对心脏感觉的中枢调控的进一步研究提供新的证据。

本研究中小剂量的纳洛酮(10  $\mu\text{g}$ )对电刺激 NTS 有协同抑制作用,使电刺激的抑制效应增强。这一结果与近年来报道的在动物疼痛实验模型中,小剂量纳洛酮可以增强阿片激动药的抗伤害感受效能相一致<sup>[13]</sup>。临床研究也表明应用吗啡镇痛时,配伍低剂量的纳洛酮不仅不会降低吗啡的镇痛效能,而且可以减轻吗啡的副作用如恶心、呕吐等的发生率<sup>[14]</sup>。还有研究表明小剂量纳洛酮可能通过影响阿片肽的释放发挥作用,由于阿片肽的释放是突触前自身负反馈抑制通路调制,小剂量纳洛酮可促进阿片肽的释放或将阿片肽从突触后与镇痛无关的部位置换出来而产生镇痛作用<sup>[15]</sup>;另有研究表明阿片受体具有双向的作用模式即兴奋性和抑制性作用,兴奋性作用的阿片受体与鸟苷酸结合蛋白(Gs 蛋白)偶联,介导痛觉超敏,而抑制性作用产生镇痛效应<sup>[16]</sup>,小剂量纳洛酮可特异性阻断 Gs 蛋白偶联阿片受体的兴奋性作用,阻断痛觉超敏而增强镇痛;也有证据表明小剂量纳洛酮可以使阿片受体表达上调而增加其镇痛作用<sup>[17]</sup>。对于本实验中小剂量纳洛酮对电刺激效应的协同作用的机制以及其他递质系统是否参与 NTS 的下行抑制还需进一步的实验证明。

### 参 考 文 献

- 1 Andresen MC, Kunze DL. Nucleus tractus solitarius-gateway to neural circulatory control. *Annu Rev Physiol*, 1994; 56(6): 93-116.
- 2 Millan MJ. Descending control of pain. *Prog Neurobiol*, 2002; 66(6): 397-474.
- 3 Morgan MM, Sohn JH, Lohof AM, *et al.* Characterization of stimulation-produced analgesia from the nucleus tractus solitarius in the rat. *Brain Res*, 1989; 486(1): 175-180.
- 4 Lan CT, Wu WC, Ling EA, *et al.* Evidence of a direct projection from the cardiovascular-reactive dorsal medulla to the intermediolateral cell column of the spinal cord in cats as revealed by light and electron microscopy. *Neuroscience*, 1997; 77(2): 521-533.
- 5 韩 曼, 刘晓华, 孙 娜等. 电刺激延髓外侧网状核对大鼠心脏-躯体运动反射的下行抑制作用及其机制. *吉林大学学报(医学版)*, 2012; 38(3): 433-437.
- 6 Schultz HD, Ustinova EE. Capsaicin receptors mediate free radical-induced activation of cardiac afferent endings. *Cardiovasc Res*, 1998; 38(2): 348-355.

- via promoting the expression of caspase-8, -9 and -3, apoptosis-inducing factor and endonuclease G in SCC-4 human tongue squamous carcinoma cancer cells. *Anticancer Res*, 2009;29(10):4063-4070.
- 11 Fiandalo MV, Kyprianou N. Caspase control: protagonists of cancer cell apoptosis. *Exp Oncol*, 2012;34(3):165-175.
- 12 Hughes MA, Harper N, Butterworth M, *et al.* Reconstitution of the death-inducing signaling complex reveals a substrate switch that determines CD95-mediated death or survival. *Mol Cell*, 2009;35(3):265-279.
- 13 Moscetti L, Nelli F, Padalino D, *et al.* Gemcitabine and cisplatin in the treatment of elderly patients with advanced non-small cell lung cancer: impact of comorbidities on safety and efficacy outcome. *J Chemother*, 2005;17(6):685-692.
- 14 Yang Y, Goldstein BG, Chao HH, *et al.* KLF4 and KLF5 regulate proliferation, apoptosis and invasion in esophageal cancer cells. *Cancer Biol Ther*, 2005;4(11):1216-1221.
- 15 Nandan MO, Yoon HS, Zhao W, *et al.* Krüppel-like factor 5 mediates the transforming activity of oncogenic H-Ras. *Oncogene*, 2004;23(19):3404-3413.
- 16 Nandan MO, Chanchevalap S, Dalton WB, *et al.* Krüppel-like factor 5 promotes mitosis by activating the cyclin B1/Cdc2 complex during oncogenic Ras-mediated transformation. *FEBS Lett*, 2005;579(21):4757-4762.
- 17 Brentnall M, Rodriguez-Menocal L, De Guevara RL, *et al.* Caspase-9, caspase-3 and caspase-7 have distinct roles during intrinsic apoptosis. *BMC Cell Biol*, 2013;14:32. doi: 10.1186/1471-2121-14-32.

(2014 - 06 - 28 收稿, 2014 - 10 - 13 修回)

编辑 吕 熙

(上接第 34 页)

- 7 Jou CJ, Farber JP, Qin C, *et al.* Afferent pathways for cardiac-somatic motor reflexes in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2001;281(6):R2096- R 2102.
- 8 Liu XH, Qin C, Du JQ, *et al.* Diabetic rats show reduced cardiac-somatic reflex evoked by intrapericardial capsaicin. *Eur J Pharmacol*, 2011;651 (1-3):83-88.
- 9 Lewis JW, Baldrighi G, Akil H. A possible interface between autonomic function and pain control: opioid analgesia and the nucleus tractus solitarius. *Brain Res*, 1987;424(1):65-70.
- 10 Randich A, Roose MG, Gebhart GF. Characterization of antinociception produced by glutamate microinjection in the nucleus tractus solitarius and the nucleus reticularis ventralis. *J Neurosci*, 1988;8(12):75-84.
- 11 孔令恒, 孙 娜, 朱娟霞等. 脊髓 NMDA 受体和 NK1 受体在大鼠心脏伤害性感受信息传递中的作用. *四川大学学报(医学版)*, 2013;44(5):722-726.
- 12 Sun N, Liu XH, Du JQ, *et al.* Rostroventral medulla-mediated biphasic modulation of the rat cardiosomatic motor reflex. *Neuroscience*, 2011;185(4):174-182.
- 13 邢 准, 孟凌新, 姚 鹏等. 不同剂量纳洛酮对大鼠鞘内吗啡镇痛效果的影响. *中国疼痛学杂志*, 2008;14(1):55-56.
- 14 姚 鹏, 孟凌新, 崔健君等. 小剂量纳洛酮对术后吗啡静脉镇痛效果及血浆阿片肽浓度的影响. *中华麻醉学杂志*, 2004;24(7):497-500.
- 15 Ueda H, Fukushima N, Kitao T, *et al.* Low doses of naloxone produce analgesia in the mouse brain by blocking presynaptic autoinhibition of enkephalin release. *Neuroscience Lett*, 1986; 65(3):247-252.
- 16 Crain SM, Shen KF. Antagonists of excitatory opioid receptor functions enhance morphine's analgesic potency and attenuate opioid tolerance / dependence liability. *Pain*, 2000;84 (2-3): 121-131.
- 17 Lesscher HM, Bailey A, Burbach JP, *et al.* Receptor selective changes in micro, delta and kappa opioid receptors after chronic naltrexone treatment in mice. *Eur J Neurosci*, 2003; 17(5): 1006-1012.

(2014 - 05 - 16 收稿, 2014 - 09 - 18 修回)

编辑 沈 进