

文章编号 :1004-0374(2007)05-0551-06

神经肽 Y 参与痛觉调制的研究进展

李 莉, 郭 媛, 赵 晏*

(西安交通大学环境与疾病相关基因教育部重点实验室,
西安交通大学医学院生理学与病理生理学系, 西安 710061)

摘 要: 神经肽 Y (NPY) 是中枢神经系统内含量最多的神经肽之一, 它参与机体多种生理活动。近年来, 对不同痛模型中 NPY 作用的研究表明, NPY 可能通过激活脊髓和脊髓上水平的 Y1 受体或拮抗背根节的 Y2 受体发挥镇痛作用, 此类研究将为 NPY 及其受体激动剂在镇痛中的应用提供重要的理论基础。本文就 NPY 及其 Y1、Y2 受体在痛觉调制中的作用作一简要综述。

关键词: 神经肽 Y; 神经肽; 痛觉; 中枢神经系统

中图分类号: Q426; R338 **文献标识码:** A

Recent advances in study on the role of NPY in pain modulation

LILi, GUO Yuan, ZHAO Yan*

(Key Laboratory of Environment and Gene Related to Disease, Ministry of Education, Xi'an Jiaotong University;
Department of Physiology and Pathophysiology, Medical School, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China)

Abstract: Neuropeptide Y (NPY) is one of the most abundant neuropeptides in the central nervous system (CNS), which is involved in lots of physiological actions. Recently, there are many articles about NPY targeting its roles in pain modulation by means of different animal models. It is shown that the analgesic effect could be induced by either activating the Y1 receptor locating in the CNS or inhibiting the Y2 receptor in the DRG. These studies would provide important rationale for development and application of new type analgesic drugs aiming directly at Y1/Y2 receptor. This review will summarize the roles of NPY in pain processing and related mechanisms in these researches.

Key words: NPY; neuropeptide; pain; CNS

1982 年, 瑞典 Tatemoto 等^[1]从 400 kg 猪脑组织中纯化出 56mg 的含有 36 个氨基酸的神经肽 Y (neuropeptide Y, NPY)。1984 年, Minth 等分离出人的神经肽 Y, 其氨基酸序列除第 17 位上以甲硫氨酸替代了亮氨酸外, 其余与前者相同。NPY 和胰多肽、YY 肽同属胰多肽家族, 是脑内含量最多的神经肽之一。

根据 NPY 特异性受体的药理学特性, 已经成功克隆出 Y1、Y2、Y3、Y4、Y5、Y6 六种受体亚型^[2], 它们都是 7 次跨膜, 并且与 G 蛋白相耦联的

受体超家族成员, 激活后可抑制腺苷酸环化酶, 其中 Y1 和 Y2 受体研究较多。Y1 受体(Y1R)与 G_p 蛋白结合激活磷脂酰肌醇系统而动员细胞内钙离子; Y2 受体(Y2R)则与 Gi 及 G_o 蛋白耦联, 抑制 N 型钙离子通道开放, 引起胞内 cAMP 降低。NPY 可通过不同的受体亚型发挥各种生理作用, 如参与调节神经元兴奋性、心血管活动, 影响摄食, 抗焦虑, 以及参与学习记忆等^[3-5]。已有实验表明, NPY 通过 Y1R 和 Y2R 参与脊髓^[6-9]和高位调控中心, 如中缝大核、导水管周围灰质(PAG)、延髓头端腹内侧结

收稿日期: 2007-05-11; 修回日期: 2007-08-14

基金项目: 国家自然科学基金(30400131; 30600219)

作者简介: 李 莉(1982—), 女, 博士研究生; 赵 晏(1942—), 男, 教授, 博士生导师, * 通讯作者

构(RVM)^[10]、伏核、弓状核^[11]等部位的痛觉调制^[12]。本文主要对NPY在神经系统中的分布及痛觉调制作用进行论述。

1 NPY 及其 Y1、Y2 受体在中枢神经系统和外周分布

NPY 及其受体在脑内分布广泛。在大鼠皮质、基底神经节、丘脑、下丘脑(室旁核、弓状核、正中隆起、视前区)、杏仁核、伏隔核、中脑导水管周围灰质、蓝斑核等部位都有 NPY 能神经元的胞体或纤维末梢的存在^[13]。NPY 还与多种神经递质共存,如弓状核内与 β -内啡肽共存^[14],大脑皮质 II - VI 层中与生长抑素(somatostatin, SS)或 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)共存,海马结构的中间神经元中与生长抑素和 GABA 共存^[15]。Y1R 与 Y2R 的 mRNA 的分布与 NPY 的分布基本类似^[16]。

脊髓水平上, NPY 免疫阳性神经元主要分布于背角 II 层内侧和 I 层,在中央管周围灰质也有少量 NPY 免疫标记阳性神经元^[16]。在脊髓背角 I - II 层内可以看到密集的 Y1R 免疫标记阳性纤维丛,大多起源于局部背角神经元^[17]。近来,有学者将 Y1R 阳性纤维丛分为七类:第一类为位于 I - II 层的纺锤状的 Y1R 阳性神经元,胞体小,呈簇密集分布,形成丰富的神经纤维网,可能为谷氨酸能中间神经元,其中大多数 II 层阳性神经元与生长抑素共存;第二类为 I 层的 Y1R 阳性投射神经元,主要投向脑干和间脑^[18];第三类为 III 层的与 I 层相似的小的阳性神经元,分布比较分散;第四类位于 III - IV 层边界,胞体大且多极,数量多,其树突指向 I - II 层;第五类为 V - VI 层的形态类似于四类的 Y1R 阳性神经元;第六类位于 X 层即中央管周围,与胆囊收缩素(cholecystokinin, CCK)、甘丙肽和脑啡肽共表达且投向对侧腹侧丘脑;第七类位于腹角中央,即 VIII 层,数量较少,多为中间神经元,可能与调节运动神经元活动有关^[19]。以上说明 Y1R 不仅分布于背角的浅层,深层和腹角亦有分布,为进一步研究各层 Y1R 的功能及其在痛觉信息传递中的作用奠定了形态学基础。Y2R 在脊髓的分布不如 Y1R 广泛,主要分布于脊髓背角浅层,终止于 I - II 层^[20]。

正常大鼠背根神经节(dorsal root ganglion, DRG)仅有极少数小型感觉神经元表达 NPY,合成后形成高密度囊泡运输到背角浅层^[21-22]。采用免疫组化、放射自显影、原位杂交等方法,发现鼠脊髓 DRG 表达 Y1R 和 Y2R 有一定的特征性^[23-24]。Y1R 主要表达于大鼠和小鼠的小型和中型肽能神经元,

占大鼠 DRG 神经元的 25%,且常与降钙素基因相关肽(calcitonin gene related peptide, CGRP)共存,在小鼠的比例较低,为 7%;Y2R 主要表达于大鼠的中型或大型 DRG 神经元和小鼠的小型 DRG 神经元,后者中的 44%同时表现为 CGRP 免疫阳性^[25-26]。

研究外周 NPY 及其受体对伤害性感受作用的实验较少。早在 1996 年 Lacroix 曾进行过临床双盲实验,鼻内喷 NPY(20nmol)后可以明显减轻辣椒素诱发的疼痛,证实 NPY 可以调节人类辣椒素敏感的伤害性感受器。随后的动物实验表明外周神经末梢存在较低水平的 Y1R^[17],激活 Y1R 可抑制辣椒素诱发的触痛觉过敏^[27]。Y2R 阳性纤维在外周较丰富,主要分布于有毛皮肤的真皮层,与毛囊相关,表皮中少见^[28],可能与交感活动有关。

2 不同痛觉模型中 NPY 表达水平的变化

2.1 神经损伤后背根节和中枢神经系统中 NPY 系统的变化

坐骨神经部分损伤、结扎或切断均可引起 DRG 内中型和大型感觉神经元中 NPY 免疫活性物质显著增多,加强 NPY 向脊髓背角深层和薄束核的轴浆运输,在脊髓 I 和 II 层的表达亦增加^[29-31],且中年鼠(8 - 10 月龄)显著高于青年鼠(2 - 3 月龄)^[32]。然而, Y1R mRNA 和 Y2R mRNA 变化不同,神经切断后 Y1R mRNA 在 DRG 小型神经元的表达降低,而 Y2R mRNA 表达增加。比较不同程度的结扎和完全切断坐骨神经后也发现 DRG 神经元中 NPY 表达上调而 Y1R 表达下调^[33]。切断背根 12 d,腰段脊髓背角 II 层内侧 Y1R 免疫阳性纤维没有显著变化,切断外周神经对 Y1R mRNA 或 Y1R 蛋白在 II 层中间神经元的表达亦无影响^[17]。

近来, Shi 等^[34]用 Y1R 基因敲除小鼠研究显示坐骨神经切断后,损伤侧 DRG 的 CGRP 及 P 物质(substance P, SP)免疫阳性神经元数目比对侧均有显著性减少, Y2R mRNA 阳性神经元数目亦有减少,但损伤侧 DRG 内的 NPY 和甘丙肽 mRNA 水平却有明显提高。

2.2 炎症诱发中枢神经系统中 NPY 系统的变化

炎症大鼠的 DRG 神经元和脊髓中 NPY 的可塑性变化与神经损伤大鼠的情况不同。完全福氏佐剂(complete Freund's adjuvant, CFA)诱发的炎症使大鼠同侧背角 II 层 NPY mRNA、NPY 免疫活性以及 Y1R mRNA 的表达均有提高,而 DRG 内仅 Y1R mRNA 水平升高。角叉菜胶诱发的炎症模型中,两侧下丘脑漏斗核内的 Y1R 的表达均显著性增加,但 NPY 却没有明显变化^[11],其机制可能是不同部位含 NPY 神经元的类型不同。脊髓中含 NPY 神经元多为短突起的局

部中间神经元,而在下丘脑,主要为长轴突,并与中枢其他核团相互支配的神经元,其神经纤维可投射至下丘脑前区、视前区、室旁核等处。

在炎症和神经损伤过程中NPY不同的调节情况说明这两种病理过程可能通过不同的途径影响NPY的表达。正常情况下,NPY主要来源于背角神经元。炎症提高背角NPY mRNA的表达水平可能与激活下行调控系统有关,其中蓝斑的去甲肾上腺素能神经元与NPY共表达^[35],可增加轴浆运输至背角提高NPY表达。损伤则还有DRG神经元的参与。

3 NPY参与痛觉调制作用的实验研究

3.1 外源性NPY与痛觉 NPY在痛觉信息传递和调节中具有复杂的作用,但以抑制性作用为主。

正常大鼠鞘内注射NPY、NPY(14 - 36)、NPY(18 - 36)对热板法和压爪法引起的痛反应有明显的抑制作用^[36]。以伤害性屈肌反射为痛指标,正常动物鞘内注射小剂量NPY(10ng与100ng)可促进屈肌反射;中等剂量的NPY(300ng)则先促进后抑制;而高剂量(1 μg与10 μg)时则完全抑制屈肌反射^[37]。

角叉菜胶或CFA诱发的持续性炎症模型中,鞘内注射NPY后受伤侧后爪的热刺激退缩反应潜伏期(PWL)呈剂量依赖性增加,即使大剂量NPY(30 μg)的作用也可以被鞘内给予Y1R拮抗剂BIBO 3304(3 μg)完全消除,但Y2R拮抗剂BIIE 0246则不能,而单独鞘内注射BIBO 3304仅对注射侧PWL有微弱的降低作用^[38]。鞘内给予NPY还可以通过Y1R抑制福尔马林诱发的自发痛行为^[39]。结果表明脊髓水平外源性NPY通过Y1R介导了大鼠对热超敏反应和炎症痛的抑制效应^[40-41]。

坐骨神经损伤导致大鼠伤侧痛阈降低(痛敏),鞘内注射NPY(0.2 - 2 μmol)或Y1R激动剂[Leu31, Pro34]-NPY可加剧神经损伤引起的痛敏,NPY非选择性拮抗剂α-trinositol则可减轻痛敏,Y2R激动剂N-acetyl-[Leu28, Pro31]-NPY(24 - 36)对这种痛敏无明显影响^[37]。这种现象可能与周围神经损伤后,脊髓背角和背根神经节NPY及其受体的表达变化有关。慢性神经损伤后爪皮下给予Y1R激动剂减轻了热痛敏,但给予Y2R激动剂却增强了对伤害性刺激的痛觉过敏反应,给予拮抗剂可以减轻痛敏,说明Y2R在外周介导痛觉过敏^[42]。Ossipov等^[8]研究表明,正常大鼠薄束核注射NPY后可以诱发同侧后爪可逆的触超敏反应,神经损伤后同侧注射NPY抗体可以消除触超敏反应。

在脊髓以上水平,NPY也可作用于多个核团调节痛觉下行抑制或易化通路。正常大鼠下丘脑漏斗

核(ARC)内注射NPY后可以剂量依赖性提高后爪对热刺激和机械性刺激的退缩潜伏期(HWLs),可被Y1R拮抗剂NPY(28 - 36)减弱^[11]。侧脑室注射NPY以及Y1R激动剂均可发挥剂量依赖镇痛作用,抑制醋酸诱发转体,而给予Y2R激动剂无此效应^[43],给予低剂量的NPY(1 - 36)还可以降低福尔马林模型鼠热板法和电刺激尾的痛阈值,但给予高剂量NPY则无效^[44]:以上矛盾的实验结果可能与NPY受体亚型及作用部位的不同有关。

3.2 内源性NPY与痛觉 药理学实验证实,外源性NPY在中枢既有镇痛作用,也有致痛作用,但尚不能揭示内源性NPY在痛觉调制中的作用。已有一些证据表明神经损伤引起的NPY受体表达下调可能导致神经源性痛的发展。许多实验室利用受体拮抗剂、反义核苷酸、基因敲除技术对内源性NPY在痛觉调节中的作用进行了深入研究。发现角叉菜胶致炎大鼠的弓状核内给予NPY拮抗剂BIBO 3304可以使痛敏现象显著增强,提示内源性NPY在脊髓以上水平也有镇痛作用^[40]。用转基因小鼠研究得到了相似的结果,NPY基因敲除小鼠对伤害性机械和热刺激表现出轻微的痛敏,提示NPY在正常情况下对痛觉信息传递有轻度的抑制作用,但这种转基因小鼠在坐骨神经损伤后引起的自噬行为和痛敏现象的程度均比野生型小鼠强^[26]。Sapunar等^[45]对DRG过度表达NPY的转基因大鼠进行了神经病理性痛的研究,发现L5脊神经切断后,与野生型相比,转基因鼠表现为神经元兴奋性降低,痛反应减轻,说明NPY表达上调可以减轻神经病理性痛,这表明内源性NPY在神经病理性痛中起着重要作用。

小鼠外周注射辣椒素可以诱发局部皮肤P物质的释放,但对Y1R基因敲除的小鼠注射辣椒素却没有神经源性炎症的表现^[41]。辣椒素诱发的触痛觉过敏可以被提前局部给予的Y1R激动剂减弱,呈剂量依赖性,而特定的Y1R拮抗剂可以翻转此效应^[27],这表明内源性NPY可以通过Y1R减轻辣椒素诱发的神经源性炎症。用此类小鼠研究NPY在神经损伤中的作用发现敲除鼠损伤侧机械性痛阈降低,CGRP和SP表达增加,表明内源性NPY可以通过Y1R影响背角兴奋性递质CGRP/SP的合成与转运^[34],调节痛信息的传递。

4 NPY引起镇痛作用的机制

多数学者认为NPY通过使DRG中含不同递质的神经元共兴奋起镇痛作用。正常条件下,Y1R、Y2R激动剂通过激活L型、N型Ca²⁺通道发挥作用,但神经切断后,背根神经节细胞膜Ca²⁺电导降低,

Ca²⁺ 内流减少,使初级传入兴奋性递质释放减少,起镇痛作用^[46-47]。NPY 还可通过 Y1R 激活 G 蛋白耦联的内向整流性钾通道,使突触后膜超极化,导致兴奋性中间神经元递质的释放减少^[48]。免疫组化证实,背角 I - II 层的 Y1R 阳性神经元与生长抑素共存^[49],并且此处的生长抑素阳性神经元 97.5% 的轴突末端又与谷氨酸转运体 2 (VGLUT-2) 共表达^[50], NPY 可通过突触后 Y1R 抑制兴奋性 Y1R/SS/VGLUT-2 阳性神经元,抑制谷氨酸的释放^[51]。此外,背角 - 层神经元表达 NK1R,在脊髓痛信息传递中起重要作用^[52],这些神经元受局部 GABA 和 NPY 共存的抑制性神经元的调节^[53],进而调节兴奋性递质 SP 痛信息的传入。在外周, NPY 通过激活 Y1R 可抑制辣椒素诱发的触痛觉过敏和 CGRP 的释放,可能就是通过上述的突触前作用机制^[54]。

许多神经肽进行痛觉调制都直接或间接与阿片受体有关,但 NPY 在脊髓水平的镇痛作用不依赖阿片肽^[55],然而 NPY 在大鼠背角胶状质 (SG) 中有阿片样作用,激活 Y1R 可以负调节抑制性突触传递,作用 Y2R 可以负调节兴奋性传递,并且 NPY 和 Y2R 激动剂可以降低对河豚毒不敏感的钠通道的微兴奋性突触后电流 (TTX-R mEPSCs) 的频率,干扰兴奋性或抑制性神经递质的释放。这和 μ 阿片受体的作用相似: NPY 和阿片受体在脊髓背角表层的结合位点可以通过背根切断或角叉菜胶处理而减少; NPY 和吗啡都可以抑制伤害性初级传入纤维 P 物质的释放;无论鞘内还是脑室内给予 NPY 或阿片受体的激动剂都可以产生镇痛作用。在某些细胞中, NPY 和 Y1R 选择性激动剂还可以降低 TTX-R mIPSCs 的振幅,可能存在突触后作用^[56]。

早在十年前就发现显微注射 *c-jun* 基因的反义寡核苷酸 (AS-ODN) 可以抑制培养的 DRG 神经元中 NPY 的表达,在体实验也证明了这一点,说明神经损伤后 NPY 表达上调依赖 *c-Jun* 蛋白的活化^[57]。近年研究表明慢性坐骨神经缩窄损伤 (CCI) 可以诱发细胞外信号调节蛋白激酶 (ERK) 的磷酸化,激活丝裂原激活的蛋白激酶 (MAPK) 级联反应,调节相关基因的表达,也许可以为新型止痛剂的研发提供思路^[58]。例如给予 MAPK 的抑制因子 U0126 可抑制 CCI 诱发的触诱发痛和逆转损伤侧 DRG 神经元 NPY 表达的上调。

5 小结

尽管急性疼痛在临床上已经得到很好的控制,但是慢性痛,尤其是神经源性的慢性痛,一直是临床上的一大难题, NPY 的研究对于慢性痛的治疗提

供了重要的思路。在正常情况下 NPY 的镇痛作用比较弱,在神经损伤后抑制作用增强。因此,临床应用中,可以鞘内或系统给予 Y1R 激动剂作用于谷氨酸能中间神经元,或者外周给予 Y2R 拮抗剂阻断 DRG 躯体痛觉传入。然而,目前对于 NPY 在脊髓以上水平对痛觉的调制作用了解还很少, NPY 尚参与心血管和饮食的调节等生理过程,因此,临床上不能盲目的应用。那么研究如何全身应用 NPY 受体激动剂或拮抗剂,并使之不透过血脑屏障将成为今后研究的重要方向。

[参 考 文 献]

- [1] Tatemoto K, Carlquist M, Mutt V. Neuropeptide Y -a novel brain peptide with structural similarities to peptide YY and pancreatic polypeptide. *Nature*, 1982, 296: 659-660
- [2] Berglund M M, Hipskind P A, Gehlert D R. Recent developments in our understanding of the physiological role of PP-fold peptide receptor subtypes. *Exp Biol Med*, 2003, 228: 217-244
- [3] Renshaw D, Hinson J P. Neuropeptide Y and the adrenal gland: a review. *Peptides*, 2001, 22: 429-438
- [4] Kask A, Harro J, Hfstrsen S V, et al. The neurocircuitry and receptor subtypes mediating anxiolytic effects of neuropeptide Y. *Neurosci Behav Rev*, 2002, 26: 259-283
- [5] Sainsbury A, Schwarzer C, Couzens M, et al. Important role of hypothalamic Y2 receptors in body weight regulation revealed in conditional knockout mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99: 8938-8943
- [6] Naveilhan P, Hassani H, Lucas G, et al. Reduced antinociception and plasma extravasation in mice lacking a neuropeptide Y receptor. *Nature*, 2001, 409: 513-517
- [7] Taiwo O B, Taylor B K. Antihyperalgesic effects of intrathecal neuropeptide Y during inflammation are mediated by Y1 receptors. *Pain*, 2002, 96: 353-363
- [8] Ossipov M H, Zhang E T, Carvajal C, et al. Selective mediation of nerve injury-induced tactile hypersensitivity by neuropeptide Y. *J Neurosci*, 2002, 22: 9858-9867
- [9] Mahinda T B, Taylor B K. Intrathecal neuropeptide Y inhibits behavioral and cardiovascular responses to noxious inflammatory stimuli in awake rats. *Physiol Behav*, 2004, 80 (5): 703-711
- [10] Taylor B K, Abhyankar S S, Kriedt C L, et al. Neuropeptide Y acts at Y1 receptors in the rostral ventral medulla to inhibit neuropathic pain. *Pain*, 2007, 131(1-2): 83-95
- [11] Li J J, Zhou X, Yu L C. Involvement of neuropeptide Y and Y1 receptor in antinociception in the arcuate nucleus of hypothalamus, and immunohistochemical and pharmacological study in intact rats and rats with inflammation. *Pain*, 2005, 118: 232-242
- [12] Lin Q, Zou X, Ren Y, et al. Involvement of peripheral sympathetic modulation neuropeptide Y receptors in of acute cutaneous flare induced by intradermal capsaicin. *Neuroscience*, 2004, 123(2): 337-347
- [13] Migita K, Loewy A D. Immunohistochemical localization of the neuropeptide YY1 receptor in rat central nervous system.

- Brain Res, 2001, 889: 23-37
- [14] Fuxe K, Tinner B, Caberlotto L, et al. NPY Y1 receptor like immunoreactivity exists in a subpopulation of β -endorphin immunoreactive nerve cells in the arcuate nucleus: A double immunolabelling analysis in the rat. *Neurosci Lett*, 1997, 225: 49-52
- [15] Martire M, Preziosi P, Cannizzaro C, et al. Extracellular sodium removal increases release of neuropeptide Y-like immunoreactivity from rat brain hypothalamic synaptosomes: involvement of intracellular acidification. *Synapse*, 1997, 27 (3): 191-198
- [16] Kishi T, Aschkenasi C J. Neuropeptide Y Y1 receptor mRNA in rodent brain: Distribution and colocalization with melanocortin-4 receptor. *J Comp Neurophysiol*, 2005, 482: 217-243
- [17] Brumovsky P R, Shi T J, Matsuda H, et al. Hokfelt, NPY Y1 receptors are present in axonal processes of DRG neurons. *Exp Neurol*. 2002, 174: 1-10
- [18] Grant G, Koerber H R. Spinal cord cytoarchitecture. [M]// Paxinos G. The rat nervous system. 3rd edition. NY: Academic Press, 2004, 121-148
- [19] Brumovsky P R, Hofstetter C, Olson L, et al. The neuropeptide tyrosine Y1R is expressed in interneurons and projection neurons in the dorsal horn and area X of the rat spinal cord. *Neuroscience*, 2006, 138: 1361-1376
- [20] Brumovsky P R, Stanic D. Neuropeptide Y2 receptor protein is present in peptidergic and nonpeptidergic primary sensory neurons of the mouse. *J Comp Neurophysiol*, 2005, 489: 328-348
- [21] Jazin E E, Zhang X, Soderstrom S, et al. Expression of peptide YY and mRNA for the NPY/PYY receptor of the Y1 subtype in dorsal root ganglia during rat embryogenesis. *Brain Res Dev Brain Res*, 1993, 76(1): 105-113
- [22] Zhang X, Wiesenfeld-Hallin Z, Hokfelt T. Effect of peripheral axotomy on expression of neuropeptide Y receptor mRNA in rat lumbar dorsal root ganglia. *Eur J Neurosci*, 1994, 6(1): 43-57
- [23] Zhang X, Bao L, Xu Z Q, et al. Localization of neuropeptide Y Y1 receptors in the rat nervous system with special reference to somatic receptors on small dorsal root ganglion neurons. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, 91: 11738-11742
- [24] Zhang X, Xu Z Q, Bao L, et al. Complementary distribution of receptors for neurotensin and NPY in small neurons in rat lumbar DRGs and regulation of the receptors and peptides after peripheral axotomy. *J Neurosci*, 1995, 15: 2733-2747
- [25] Zhang X, Shi T J, Holmberg K, et al. Expression and regulation of the neuropeptide Y Y2 receptor in sensory and autonomic ganglia. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, 94: 729-734
- [26] Shi T J, Zhang X, Berge O G, et al. Effect of peripheral axotomy on dorsal root ganglion neuron phenotype and autotomy behaviour in neuropeptide Y-deficient mice. *Regul Pept*, 1998, (75-76): 161-173
- [27] Gibbs J L, Flores C M, Hargreaves K M. Attenuation of capsaicin-evoked mechanical allodynia by peripheral neuropeptide Y Y1 receptors. *Pain*, 2006, 124: 167-174
- [28] Kfelt T H, Brumovsky P, Shi T J, et al. NPY and pain as seen from the histochemical side. *Peptides*, 2007, 28: 365-372
- [29] Noguchi K, De Leon M, Nahin RL, et al. Quantification of axotomy-induced alteration of neuropeptide mRNAs in dorsal root ganglion neurons with special reference to neuropeptide Y mRNA and the effects of neonatal capsaicin treatment. *J Neurosci Res*, 1993, 35(1): 54-66
- [30] Corness J, Shi T J, Xu Z Q, et al. Influence of leukemia inhibitory factor on galanin/GMAP and neuropeptide Y expression in mouse primary sensory neurons after axotomy. *Exp Brain Res*, 1996, 112(1): 79-88
- [31] Wakisaka S, Kajander K C, Bennett G J. Increased neuropeptide Y (NPY)-like immunoreactivity in rat sensory neurons following peripheral axotomy. *Neurosci Lett*, 1991, 124(2): 200-203
- [32] Ma WY, Bisby M A. Partial sciatic nerve ligation induced more dramatic increase of neuropeptide Y immunoreactive axonal fibers in the gracile nucleus of middle-aged rats than in young adult rats. *J Neurosci Res*, 2000, 60: 520-530
- [33] Brumovsky P R, Bergman E. Effect of a graded single constriction of the rat sciatic nerve on pain behavior and expression of immunoreactive NPY and NPY Y1 receptor in DRG neurons and spinal cord. *Brain Res*, 2004, 1006: 87-99
- [34] Shi T-JS, Li J, Dahlström A, et al. Deletion of the neuropeptide Y Y1 receptor affects pain sensitivity, neuropeptide transport and expression, and dorsal root ganglion neuron numbers. *Neuroscience*, 2006, 140: 293-304
- [35] Xu Z Q, Shi T-JS, Hokfelt T. Galanin/GMAP- and NPY-like immunoreactivities in locus coeruleus and noradrenergic nerve terminals in the hippocampal formation and cortex with notes on the galanin-R1 and -R2 receptors. *J Comp Neurol*, 1998, 392(2): 227-251
- [36] Hua X Y, Boublik J H, Spicer M A, et al. The antinociceptive effects of spinally administered neuropeptide Y in the rat: systematic studies on structure activity relationship. *J Pharmacol Exp Ther*, 1991, 258: 243-248
- [37] Xu I S, Hao J X, Xu X J, et al. The effect of intrathecal selective agonists of Y1 and Y2 neuropeptide Y receptors on the flexor reflex in normal and axotomized rats. *Brain Res*, 1999, 833: 251-257
- [38] Xu I S, Luo L, Ji R R, et al. The effect of intrathecal neuropeptide Y on the flexor reflex in rats after carrageenan-induced inflammation. *Neuropeptides*, 1998, 32: 447-452
- [39] Mahinda T B, Taylor B K. Intrathecal neuropeptide Y inhibits behavioral and cardiovascular responses to noxious inflammatory stimuli in awake rats. *Physiol Behav*, 2004, 80: 703-711
- [40] Taiwo O B, Taylor B K. Antihyperalgesic effects of intrathecal neuropeptide Y during inflammation are mediated by Y1 receptors. *Pain*, 2002, 96: 353-363
- [41] Naveilhan P, Hassani H. Reduced antinociception and plasma extravasation in mice lacking a neuropeptide Y receptor. *Nature*, 2001, 409: 513-517
- [42] Tracey D J, Romm M A, Yao N N. Peripheral hyperalgesia in experimental neuropathy exacerbation by neuropeptide Y. *Brain Res*, 1995, 695(2): 245-254
- [43] Broqua P, Wettstein J G, Rocher M N, et al. Antinociceptive effects of neuropeptide Y and related peptides in mice. *Brain Res*, 1996, 724: 25-32
- [44] Mellado M L, Gibert-Rahola J, Chover A J, et al. Effect on nociception of intracerebroventricular administration of low doses of neuropeptide Y in mice. *Life Sci*, 1996, 58: 2409-2414

- [45] Sapunar D, Modric-Jednacak K, Grkovic I, et al. Effect of peripheral axotomy on pain-related behavior and dorsal root ganglion neurons excitability in NPY transgenic rats. *Brain Res*, 2005, 1063: 48-58
- [46] Abdulla F A, Smith P A. Nerve injury increases an excitatory action of neuropeptide Y- and Y2-agonists on dorsal root ganglion neurons. *Neuroscience*, 1999, 89: 43-60
- [47] Abdulla F A, Smith P A. Neuropeptide Y actions and the distribution of Ca^{2+} -dependent Cl^{-} conductance in rat dorsal root ganglion neurons. *J Auton Nerv Syst*, 1999, 78: 24-29
- [48] Miyakawa A, Furue H, Katafuchi T, et al. Action of neuropeptide Y on nociceptive transmission in substantia gelatinosa of the adult rat spinal dorsal horn. *Neuroscience*, 2005, 134: 595-604
- [49] Zhang X, Tong Y G, Bao L, et al. The neuropeptide Y Y1 receptor is a somatic receptor on dorsal root ganglion neurons and a postsynaptic receptor on somatostatin dorsal horn neurons. *Eur J Neurosci*, 1999, 11: 2211-2225
- [50] Todd A J, Hughes D I, Polgar E, et al. The expression of vesicular glutamate transporters VGLUT1 and VGLUT2 in neurochemically defined axonal populations in the rat spinal cord with emphasis on the dorsal horn. *Eur J Neurosci*, 2003, 17: 13-27
- [51] Martire M, Altobelli D, Maurizi S, et al. K^{+} -Evoked [(3)H]-D-aspartate release in rat spinal cord synaptosomes: modulation by neuropeptide Y and calcium channel antagonists. *J Neurosci Res*, 2000, 62: 722-729
- [52] Mantyh P W. Neurobiology of substance P and the NK1 receptor. *J Clin Psychiatry*, 2002, 63 (Suppl.11): 6-10
- [53] Todd A J, McGill M M, Shehab S A, et al. Neurokinin 1 receptor expression by neurons in laminae I, III and IV of the rat spinal dorsal horn that project to the brainstem. *Eur J Neurosci*, 2000, 12: 689-700
- [54] Gibbs J, Flores C M, Hargreaves K M. Neuropeptide Y inhibits capsaicin-sensitive nociceptors via a Y1-receptor-mediated mechanism. *Neuroscience*, 2004, 125: 703-709
- [55] Belanger S, Ma W. Expression of calcitonin gene-related peptide, substance P and protein kinase C in cultured dorsal root ganglion neurons following chronic exposure to mu, delta and kappa opiates. *Neuroscience*, 2002, 115: 441-453
- [56] Moran T D, Colmers W F. Opioid-like actions of neuropeptide Y in rat substantia gelatinosa: Y1 suppression of inhibition and Y2 suppression of excitation. *Neurophysiology*, 2004, 92: 3266-3275
- [57] Son S J, Lee K M, Jeon S M, et al. Activation of transcription factor c-jun in dorsal root ganglia induces VIP and NPY upregulation and contributes to the pathogenesis of neuropathic pain. *Exp Neurol*, 2007, 204: 467-472
- [58] Obata K, Yamanaka H. Differential activation of MAPK in injured and uninjured DRG neurons following chronic constriction injury of the sciatic nerve in rats. *Eur J Neurosci*, 2004, 20: 2881-2895

欢迎订阅少年文摘报初中版系列

邮发代号	报纸名称	全年价(元)	邮发代号	报纸名称	全年价(元)
53-210	初一语数英学习版	48.60	53-218	初二写作与阅读版	27.00
53-211	初一百科知识版	27.00	53-219	初三语数英学习版	48.60
53-212	初一语数英达标试题版	27.00	53-220	初三理化学习版	27.00
53-213	初一写作与阅读版	27.00	53-221	初三百科知识版	27.00
53-214	初二语文英语学习版	27.00	53-222	中考冲刺模拟试题版	48.60
53-215	初二数学物理学习版	27.00	53-223	初三写作与阅读版	27.00
53-216	初二百科知识版	27.00	53-207	教育教学研究中学版	32.40
53-217	初二语数英理达标试题版	27.00			

少年文摘报被中国中小学教学改革研究中心评为“我最喜爱的中国少年儿童类报刊”第一名,中国报业协会等机构授予“全国青少年精品学习报纸”等称号,发行遍及全国各地,深受中小学师生和家长的喜爱。

少年文摘报初中版分为各年级学习版系列、百科知识版系列、课程达标试题版系列和写作与阅读版系列等四个系列。

- 1 各年级学习版系列:紧扣教学主线,重难点突出,同步性强,释疑解惑切中要害。
- 2 各年级百科知识版系列:传授百科知识,丰富人生阅历,开阔知识视野,拓展创新能力。
- 3 各年级课程达标试题版:单元测试、期中试题、期末试题、各型试题环环相扣,难易搭配科学合理,呈梯度上升。
- 4 初中写作与阅读版:博览名著佳作,提升阅读品位,培养写作兴趣,指导写作训练,具有很强的针对性和可读性。

报社地址:兰州市民主西路97号大公大厦13楼 (730030)

咨询电话: 0931-4540077 (0)13919095670 李艳蓉

电子邮箱: Lyr5666@163.com