

# 中药大腹皮抑制肠道内毒素移位中 iNOS、SP 的作用

朱金照, 张捷, 许其增, 张志坚, 冷恩仁

朱金照, 张捷, 许其增, 张志坚, 中国人民解放军南京军区福州总医院消化内科 福建省福州市 350025  
冷恩仁, 第三军医大学大坪医院消化内科 重庆市 400042  
朱金照, 男, 1964-01-28 生, 江西省莲花县人, 汉族, 医学硕士, 主要从事胃肠动力疾病及中药促胃肠动力作用的研究。  
项目负责人 朱金照, 350025, 福建省福州市西环北路 156 号, 中国人民解放军南京军区福州总医院消化内科中心。  
电话: 0591-3727698  
收稿日期 2002-03-05 接受日期 2002-03-24

## Inhibitory role of iNOS and SP in intestinal endotoxin translocation induced by pericarpium arecae in rats

Jin-Zhao Zhu, Jie Zhang, Qi-Zeng Xu, Zhi-Jian Zhang, En-Ren Leng

Jin-Zhao Zhu, Jie Zhang, Qi-Zeng Xu, Zhi-Jian Zhang, Department of Gastroenterology, Fuzhou General Hospital of PLA, Fuzhou 350025, China

En-Ren Leng, Department of Gastroenterology, Daping Hospital, the Third Military Medical University, Chongqing 400042, China

Correspondence to: Jin-Zhao Zhu, Department of Gastroenterology, Fuzhou General Hospital of PLA, Fuzhou 350025, China.

Received 2002-03-05 Accepted 2002-03-24

### Abstract

AIM: To study the mechanisms of pericarpium arecae in suppression of intestinal endotoxin translocation in rats.

METHODS: Total 30 Wistar rats were randomly divided into control group, endotoxin group and endotoxin plus pericarpium arecae group. Saline, endotoxin and endotoxin plus decoction of pericarpium arecae were respectively poured into duodenum of rats by intubation. After 3 hours of administration, the level of endotoxin in plasma of rats were assayed. Meanwhile, the distributions of iNOS and SP in jejunum and ileum were investigated through immunohistochemistry.

RESULTS: Compared with control group, the level of endotoxin in plasma in rats of endotoxin group was significantly increased ( $0.223 \pm 0.041$  vs  $0.087 \pm 0.016$ ,  $P < 0.01$ ). The level of endotoxin in plasma in the endotoxin plus pericarpium arecae group was significantly lower than that in endotoxin group ( $0.135 \pm 0.028$  vs  $0.223 \pm 0.041$ ,  $P < 0.05$ ). Expressions of iNOS increased and the SP decreased significantly in endotoxin group.

CONCLUSION: The changes of iNOS and SP in small intestine play certain roles in intestinal endotoxin translocation, and pericarpium arecae can decrease intestinal endotoxin translocation by regulating the distributions of iNOS and SP in jejunum and ileum.

Zhu JZ, Zhang J, Xu QZ, Zhang ZJ, Leng ER. Inhibitory role of iNOS and SP in intestinal endotoxin translocation induced by pericarpium arecae in rats. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2002; 10(6): 659-662

### 摘要

目的: 探讨大腹皮抑制肠道内毒素移位的可能机制, 为其临床应用提供理论依据。

方法: Wistar 大鼠 30 只随机分为对照组, 内毒素组及内毒素 + 大腹皮组, 分别给对照组、内毒素组及内毒素 + 大腹皮组经硅胶管向十二指肠注入生理盐水, 荧光内毒素及荧光内毒素 + 大腹皮水提液, 3 h 后观察大鼠血浆荧光内毒素含量的变化, 同时应用免疫组织化学法观察空、回肠一氧化氮合酶(iNOS)及 P 物质(SP)的分布变化。

结果: 内毒素组血浆荧光内毒素的含量显著高于对照组( $0.223 \pm 0.041$  vs  $0.087 \pm 0.016$ ,  $P < 0.01$ ), 内毒素 + 大腹皮组血浆荧光内毒素的含量明显低于内毒素组( $0.135 \pm 0.028$  vs  $0.223 \pm 0.041$ ,  $P < 0.05$ ), 与对照组无明显差异。内毒素组空、回肠一氧化氮合酶的分布明显高于对照组( $1.97 \pm 0.27$  vs  $3.37 \pm 0.31$ ,  $2.23 \pm 0.38$  vs  $2.91 \pm 0.31$ ,  $2.11 \pm 0.23$  vs  $3.42 \pm 0.38$ ;  $1.81 \pm 0.32$  vs  $3.12 \pm 0.29$ ,  $2.06 \pm 0.35$  vs  $2.75 \pm 0.26$ ,  $2.08 \pm 0.20$  vs  $3.38 \pm 0.31$ ,  $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ), P 物质明显低于对照组( $3.25 \pm 0.35$  vs  $2.81 \pm 0.21$ ,  $3.12 \pm 0.31$  vs  $2.68 \pm 0.22$ ,  $2.74 \pm 0.33$  vs  $2.34 \pm 0.24$ ;  $2.36 \pm 0.25$  vs  $1.95 \pm 0.22$ ,  $3.16 \pm 0.37$  vs  $2.77 \pm 0.18$ ,  $2.78 \pm 0.29$  vs  $2.37 \pm 0.17$ ,  $P < 0.05$ ), 内毒素 + 大腹皮组空、回肠一氧化氮合酶及 P 物质的分布与对照组无明显差异( $P > 0.05$ )。

结论: 小肠一氧化氮合酶及 P 物质的变化在肠道内毒素移位中起一定作用, 大腹皮可通过调节小肠一氧化氮合酶及 P 物质的分布抑制肠道内毒素移位的发生。

朱金照, 张捷, 许其增, 张志坚, 冷恩仁. 中药大腹皮抑制肠道内毒素移位中 iNOS、SP 的作用. *世界华人消化杂志* 2002; 10(6): 659-662

### 0 引言

肠道内毒素移位是导致内毒素血症的常见原因<sup>[1-3]</sup>。临床上许多危重疾病由于胃肠运动障碍而出现肠内细菌的过度生长, 导致肠道细菌或肠道内毒素移位, 诱发多脏器功能衰竭<sup>[9]</sup>。实验证明增强肠道的蠕动可有效防止危重疾病时因胃肠功能衰竭而导致肠道内毒素移位, 减少一些严重并发症的发生<sup>[10]</sup>。大腹皮具有较强促胃肠动力作用<sup>[11]</sup>, 且能抑制肠道内毒素的吸收<sup>[12]</sup>。为此, 我们通过动物实验进一步探讨大腹皮抑制肠道内毒素移位的可能机制, 为临床治疗相关疾病提供理论依据。

### 1 材料和方法

1.1 材料 健康成年 Wistar 大鼠 30 只, 质量 170 ~

210 g, 中国人民解放军第三军医大学大坪医院实验动物中心提供. 荧光内毒素 (FITC-LPS, Serotype 0128: B12), Sigma 公司提供. NOS II (iNOS)、SP 兔抗鼠多克隆抗体, 北京中山生物技术公司提供.

1.2 方法 Wistar 大鼠 30 只随机分成对照组, 内毒素组及内毒素 + 大腹皮组, 每组 10 只. 经胃插入细硅胶管至十二指肠, 予对照组经导管向十二指肠注入生理盐水; 内毒素组注入 1 g/L FITC-LPS 3 mg/kg; 内毒素 + 大腹皮组注入 1 g/L FITC-LPS 3 mg/kg 及 250 g/L 大腹皮水提取液 10 ml/kg, 3 h 后用 10 g/L 戊巴比妥钠 (30 mg/kg) ip 麻醉, 开腹取下腔静脉血及留取小肠标本. 采用荧光分光光度计法, 用岛津 RF-510 分光光度计, 测定血浆荧光内毒素的荧光强度. 取空、回肠石蜡切片标本, 60 °C 烤片 4~6 h 后, 于二甲苯及酒精中脱蜡, 清水冲洗, 室温下 30 ml/LH<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 孵育 10 min, 蒸馏水冲洗, PBS 浸泡 5 min, 50 ml/L 正常山羊血清封闭, 室温孵育 10 min, 倾去多余血清, 分别滴加兔抗鼠 1:50 NOS II, 1:100 SP 抗体 50 μL, 4 °C 过夜, PBS 漂洗 5 min, 3 次, 滴加 1:100 生物素标记抗体 50 μL, 37 °C 孵育 30 min, PBS 漂洗 5 min, 3 次, 再滴加辣根酶标记链霉卵白素 50 μL, 37 °C 孵育 30 min, PBS 漂洗 5 min, 3 次, 加入新配制的 DAB 显色, 3~5 min 钟后观察结果, 清水冲洗, 复染, 脱水, 封片. 图像分析应用 MAS-5 系统, 对 NOS II、SP 免疫组织化学染色片进行图像分析, 根据 Vanderwinden 法<sup>[21]</sup> 选取相同染色条件下不同时相点的

切片, 每时相点 10 张, 每张切片于 200 倍光镜下随机选取 5 个视野分别观察黏膜、黏膜下及肌间神经丛中阳性神经纤维及产物的分布、染色情况, 进行判断、评分. 标准: 特别密集 (4 分)、密集 (3 分)、中等 (2 分)、稀疏 (1 分)、阴性 (0 分).

统计学处理 数据以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 采用 Excel 统计软件进行 *t* 检验.

## 2 结果

2.1 血浆内毒素含量的变化 血浆荧光内毒素含量测定显示内毒素组显著高于对照组 ( $0.223 \pm 0.041$  mg/L vs  $0.087 \pm 0.016$  mg/L,  $P < 0.01$ ), 内毒素 + 大腹皮组血浆荧光内毒素的含量明显低于内毒素组 ( $0.135 \pm 0.028$  mg/L vs  $0.087 \pm 0.016$  mg/L,  $P < 0.05$ ), 与对照组无明显差异.

2.2 NOS II 免疫组化染色 NOS II 免疫组化染色显示其阳性产物呈棕色沉淀, 主要分布于空、回肠黏膜、黏膜下神经丛、肌间神经丛中, 肌层内有少许 NOS II 免疫反应阳性产物表达. 给大鼠十二指肠注入内毒素 3 h 后, 大鼠空肠及回肠黏膜、黏膜下层、肌间神经丛中 NOS II 免疫反应阳性产物显著增加 ( $P < 0.01$  或  $P < 0.05$ ), 给大鼠十二指肠同时注入内毒素及大腹皮 3 h 后, 空、回肠黏膜、黏膜下层、肌间神经丛中 NOS II 免疫反应阳性产物明显减少, 与对照组无明显差异 ( $P > 0.05$ ), (表 1, 图 1-2).

表 1 大鼠小肠 NOS II 免疫组化染色结果

分 组	黏膜层		黏膜下层		肌间神经丛	
	空肠	回肠	空肠	回肠	空肠	回肠
对照组	1.97 ± 0.27	1.81 ± 0.32	2.23 ± 0.38	2.06 ± 0.35	2.11 ± 0.23	2.08 ± 0.20
内毒素组	3.37 ± 0.31 <sup>b</sup>	3.12 ± 0.29 <sup>b</sup>	2.91 ± 0.31 <sup>a</sup>	2.75 ± 0.26 <sup>a</sup>	3.42 ± 0.38 <sup>b</sup>	3.38 ± 0.31 <sup>b</sup>
内毒素 + 大腹皮组	2.31 ± 0.26	2.07 ± 0.21	2.53 ± 0.29	2.38 ± 0.26	2.35 ± 0.28	2.21 ± 0.24

<sup>a</sup>  $P < 0.05$ , <sup>b</sup>  $P < 0.01$  vs 对照组.

表 2 大鼠小肠 SP 免疫组化染色结果

分 组	黏膜层		黏膜下层		肌间神经丛	
	空肠	回肠	空肠	回肠	空肠	回肠
对照组	3.25 ± 0.35	3.12 ± 0.31	2.74 ± 0.33	2.36 ± 0.25	3.16 ± 0.37	2.78 ± 0.29
内毒素组	2.81 ± 0.21 <sup>a</sup>	2.68 ± 0.22 <sup>a</sup>	2.34 ± 0.24 <sup>a</sup>	1.95 ± 0.22 <sup>a</sup>	2.77 ± 0.18 <sup>a</sup>	2.37 ± 0.17 <sup>a</sup>
内毒素 + 大腹皮组	3.03 ± 0.31	3.07 ± 0.32	2.63 ± 0.29	2.41 ± 0.26	2.95 ± 0.35	2.61 ± 0.24

<sup>a</sup>  $P < 0.05$  vs 对照组.

2.3 SP 免疫组化染色 免疫组化染色显示 SP 免疫反应阳性产物在空肠及回肠黏膜、黏膜下层、肌间神经丛中分布较丰富, 肌层较少. 给大鼠十二指肠注入内毒

素 3 h 后, 大鼠空肠及回肠黏膜、黏膜下层、肌间神经丛中 SP 免疫反应阳性产物明显减少 ( $P < 0.05$ ), 给大鼠十二指肠同时注入内毒素及大腹皮后, 空、回肠黏膜、

黏膜下层、肌间神经丛中 SP 免疫反应阳性产物与对照

组无明显差异( $P > 0.05$ ), (表 2, 图 3-4).

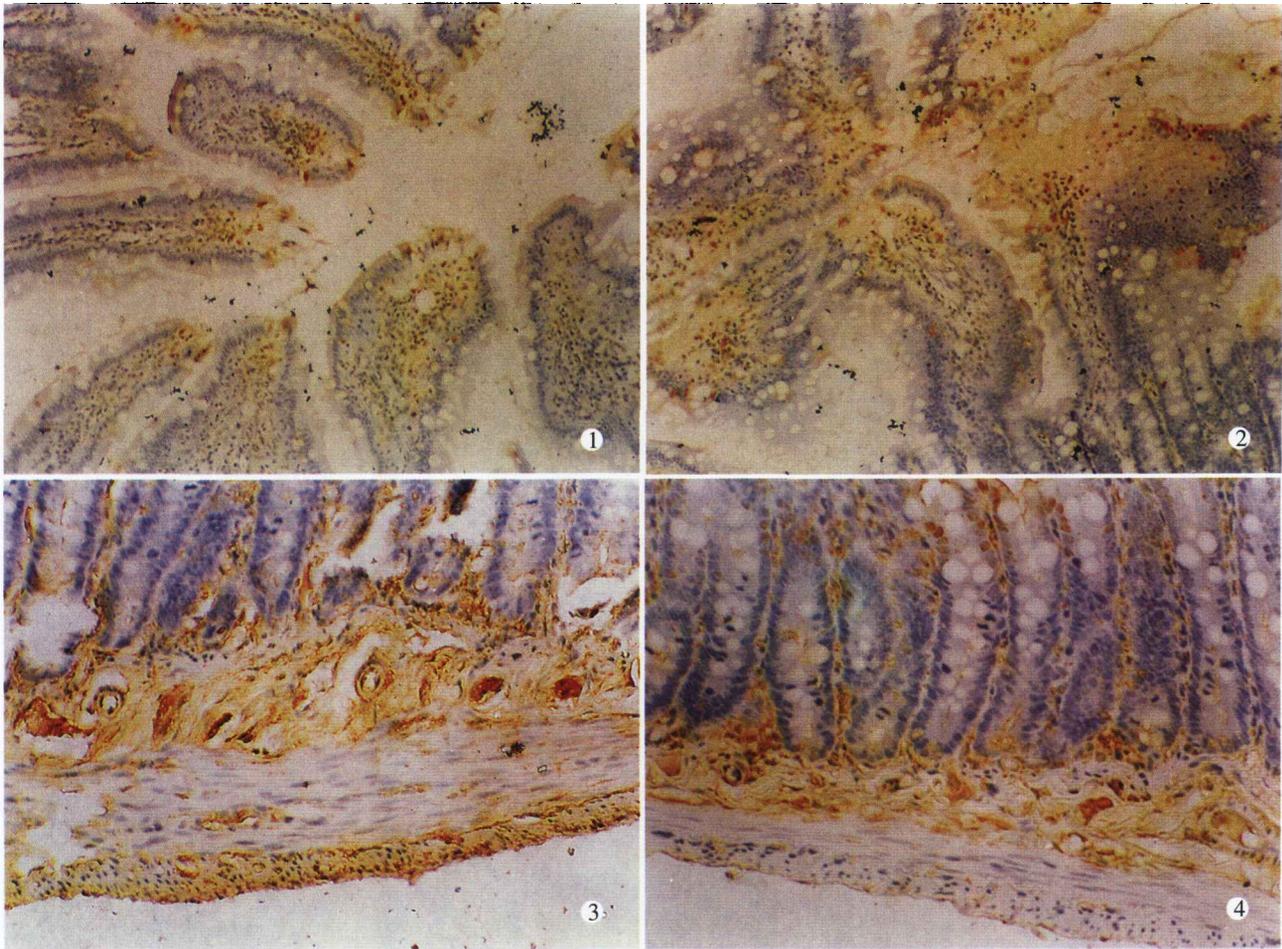


图 1 对照组空肠组织中 iNOS 免疫阳性物质的表达 S-P × 200.  
图 2 内毒素组空肠组织中 iNOS 免疫阳性物质的表达 S-P × 200.  
图 3 对照组回肠组织中 SP 免疫阳性物质的表达 S-P × 200.  
图 4 内毒素组回肠组织中 SP 免疫阳性物质的表达 S-P × 200.

### 3 讨论

小肠细菌的过度生长及肠道内毒素移位发生机制目前尚未明确,但研究表明临床上易出现肠道内毒素移位的疾病如肝硬化、胰腺炎、腹膜炎、急性肝衰等,均可出现不同程度的胃肠动力减弱,从而导致肠道的清除力下降,使细菌及毒素更易黏附在肠黏膜上皮表面,从而发生细菌和内毒素移位,甚至诱发多脏器功能衰竭(multiple organ failure, MOF). 研究发现西沙必利可改善急性肝衰的肠道蠕动,从而有效防止肠道细菌的过度繁殖和移位,能减少 MOF 的发生<sup>[13]</sup>. 研究还发现大黄水煎液也能通过改善坏死性胰腺炎的肠蠕动,防止细菌和内毒素移位,增加治愈率. 大腹皮是近年研究发现的具有较强促胃肠动力作用的中药<sup>[11]</sup>. 而且还证明大腹皮促进肠道传输能抑制肠道内毒素移位<sup>[12]</sup>. 我们发现给大鼠十二指肠注入内毒素后血浆荧光内毒素的水平显著高于对照组,而同时给大鼠十二指肠注入内毒素及大腹皮水提取液后,则血浆荧光内毒素的水平

显著降低,与对照组无明显差异,进一步证明大腹皮可抑制肠道内毒素移位,但其机制尚不清楚.

研究证明 SP 是一种分布于肠神经系统和全胃肠道的胃肠肽<sup>[14]</sup>,在胃肠道运动调节中有重要作用<sup>[15-21]</sup>. SP 不仅具有促进胃肠平滑肌及括约肌的收缩,增加胃肠蠕动,还参与内脏痛觉反射,刺激胆囊收缩及内脏血管扩张. 内毒素血症时空肠 SP 免疫反应阳性产物明显减少<sup>[22,23]</sup>. 我们发现给大鼠十二指肠注入内毒素 3 h 后,血浆荧光内毒素的水平即显著升高,大鼠空肠及回肠黏膜、黏膜下层、肌间神经丛中 SP 免疫反应阳性产物明显减少,而同时给大鼠十二指肠注入内毒素及大腹皮后,血浆荧光内毒素的水平较明显低于内毒素组,大鼠空肠及回肠黏膜、黏膜下层、肌间神经丛中 SP 免疫反应阳性产物较内毒素组明显增加,与正常对照组无明显差异,表明空肠及回肠 SP 免疫反应阳性产物的变化在肠道内毒素移位中起一定作用,而大腹皮则对肠道内毒素移位过程中小肠 SP 的变化

有调节作用。我们以往研究表明大腹皮能显著促进胃肠运动,其促动力作用与胃肠道 SP 的分布增加有关<sup>[24]</sup>,SP 作为胃肠运动调节中主要的兴奋性神经递质<sup>[25]</sup>,我们认为大腹皮可能通过增加肠道 SP 的分布,来提高肠壁的兴奋性,通过促进肠道传输以抑制肠道内毒素移位。

NOS 神经元广泛分布于人和动物的整个胃肠道,有人报道胃肠道 NOS 的分布存在种属的差异,且三种类型 NOS 在胃肠道的分布也各有其特点。我们采用 NOS II 免疫组化染色,显示大鼠空、回肠的黏膜层、黏膜下层和肌间神经丛中 NOS 阳性神经及其产物易见,肌层较少。研究发现在内毒素等因素刺激下,胃肠平滑肌的功能被抑制,同时胃肠道 iNOS 的合成增加<sup>[26]</sup>。内毒素导致的肠道功能紊乱与 NO 的增加有关,且内毒素血症时小肠 cNOS 及 iNOS 的表达均增强。大鼠内毒素血症后肠道传输及 MMC 减少,应用 NOS 抑制剂后肠道传输及 MMC 可恢复正常。iNOS 异常表达还在一些组织损伤中起一定作用<sup>[27-29]</sup>。此外,NOS 作为 NANC 能神经释放的抑制性神经递质,在胃肠运动调节中的也有重要作用<sup>[30-32]</sup>。我们发现给大鼠十二指肠注入内毒素 3 h 后,大鼠空肠及回肠黏膜、黏膜下层、肌间神经丛中 NOS II 免疫反应阳性产物显著增加 ( $P < 0.01$ ),而给大鼠十二指肠同时注入内毒素及大腹皮 3 h 后,空、回黏膜、黏膜下层、肌间神经丛中 NOS II 免疫反应阳性产物明显减少,由此说明空、回肠中 NOS II 的增加与肠道内毒素移位有密切联系且大腹皮对此也有一定调节作用。我们推测大腹皮抑制小肠 NOS II 的表达可能存在两方面作用:一方面可能通过此作用促进肠道蠕动来减少肠道内毒素的吸收,另一方面可能抑制内毒素血症 iNOS 增加后组织免疫损伤。

#### 4 REFERENCES

- Tu WF, Li JS, Zhu WM, Li ZD, Liu FN, Chen YM, Xu JG, Shao HF, Xiao GX, Li A. Influence of glutamine and caecostomy/colonic irrigation in gut bacteria/endotoxin translocation in acute severe pancreatitis in pigs. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 1999;7:135-138
- Wu CT, Li ZL, Huang XC, Zhang ZL. Effect of Chinese medicine Qing Yi Tang and bifidobacterium mixture on intestinal bacterial translocation following acute necrotizing pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 1999;7:525-528
- Zhao LF, Han DW. Clinical significance of endotoxemia in liver diseases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 1999;7:391-393
- Chen YH, Li ZZ, Bao MS, Zheng HX. Effect of nitric oxide on liver ischemia/reperfusion injury in rats *in vivo*. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 1999;7:295-297
- Teng SL, Wu XL, Xi L. Effect of nitric oxide and free radicals on acute liver injury in rats. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 1999;7:222-223
- Wu K, Wang BX, Wang XP. Effects of clostridium butyricum on bacterial translocation in rats with acute necrotizing pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2000;8:883-886

- Zhao LF, Li H, Han DW. Intestinal endotoxemia and liver diseases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2000;8:1145-1149
- Wu CT, Huang XC, Li ZL. Intestinal bacterial translocation and intestinal permeability. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 1999;7:605-606
- Chen HL, Pei DK, Wang DM, Wu XZ, Cui RQ, Kang B, Jiang HQ, Yi Q. The disturbance of intestinal microecology in MODS models. *J Chin Microecol* 1999;11:22-24
- Ci XL, Wang BE, Zhang SW, Zhang NN. Alterations of gastrointestinal motility and mucosal barrier in shock rat model induced by endotoxin plus TNF-(alpha). *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 1999;7:510-512
- Zhu JZ, Leng ER, Chen DF, Shi HT, Gui XY. A screening study of the kinetogenic effects of 15 chinese herbal medicine on the gastrointestinal tract in rats. *Acta Acad Med Mil Tert* 2000;22:436-438
- Zhu JZ, Leng ER. The mechanical study of amonum villosum for its gastric motility promotion effect. *New Chin J Med* 2001;2:591-592
- Pardo A, Bartoli R, Lorenzo-Zuniga V, Planas R, Vinado B, Riba J, Cabre B, Santos J, Luqur T, Ausina V, Gassull MA. Effect of cisapride on intestinal bacterial overgrowth and bacterial translocation in cirrhosis. *Hepatology* 2000;31:858-863
- Maake C, Kloas W, Szendefi M, Reinecke M. Neurohormonal peptides, serotonin and nitric oxide Synthase in the enteric nervous System and endocrine cells of the gastrointestinal tract of neonatal and thyroid hormone-treated axolotls. *Cell Tissue Res* 1999;297:90-101
- Gao W, Huang YX, Chen H, Zhao NX, Suen DY, Zhang HX, Wang QL. Regulatory mechanism of electroacupuncture on the stomach channel brain-gut peptide immune network. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2001;9:279-283
- Yi SX, Lin YP, Yan J, Chang XR, Yang Y. Effect of electro-acupuncture on gastric motility, substance P, and motilin in rats. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2001;9:284-287
- Yu O, Ouyang A. Substance P binding in gastrointestinal tract of nondiabetic BB rat and changes in diabetic BB rat over time. *Dig Dis Sci* 1999;44:749-755
- Daniel EE, Wang YF. Gap junctions in intestinal smooth muscle and interstitial cells of cajal. *Microsc Res Tech* 1999;47:309-320
- Maifirino LB, Liberti EA, De-Souza RR. Vasoactive-intestinal-peptide and substance P immunoreactive nerve fibres in the myenteric plexus of mouse colon during the chronic phase of trypanosoma cruzi infection. *Ann Trop Med Parasitol* 1999;93:49-56
- Esposito V, Linard C, Wysocki J, Griffiths NM, Mathe D. A substance P receptor antagonist (FK 888) modifies gut alteration induced by ionizing radiation. *Int J Radiat Biol* 1998;74:625-632
- Vannucchi MC, Faussone-pellegrini MS. NK1, NK2, and NK3 tachykinin receptor localization and tachykinin distribution in the ileum of the mouse. *Anat Embryol Berl* 2000;202:247-255
- Wang J, Suen B, Liu LY, Wang ZZ. Effect of dexamethasone on the level of neuropeptides and corticosterone in endotoxin-induced lung injury in sheep. *Chin J Pathophysiol* 1999;15:1006-1008
- Shi HT, Leng ER, Gui XY. Changes and significance of substance P in intestinal tract after endotoxemia in rats. *Acta Acad Med Mil Tert* 1999;21:651-653
- Wheatley IM, Hutson JM, Chow CW. Slow-transit constipation in childhood. *J Pediatr Surg* 1999;34:829-832
- Zhu JZ, Chen DF, Leng ER, Zhang J, Xu QZ. Kinetogenic effects of pericarpium arecae on SP and VIP changes in gastrointestinal tract. *Acta Acad Med Mil Tert* 2001;23:321-323
- Shi HT, Gui XY, Leng ER. Research the changes of substance P and NO on intestine during endotoxemia. *Chin Emerg Med* 2000;20:703-704
- Guo JS, Gu YL, Wang JY, Cao ZX. Expression and activity patterns of iNOS and eNOS in acetic acid induced gastric ulcers in rats. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2001;9:288-292
- Long HB, Zhang X, Hou FF. Dynamic changes in plasma nitric oxide and endothelin-1 levels in rabbits after endotoxic shock. *Chin Crit Care Med* 1998;10:614-617
- Song BB, Wang JK, Sheng ZR, Cui Y, Suen XY. Effect of inducible nitric oxide synthase inhibitor in septicshock. *Chin J Anesthesia* 1998;18:90-93
- Nemeth L, Puri P. Three-dimensional morphology of c-kit positive cellular network and nitrergic innervation in the human gut. *Arch Pathol Lab Med* 2001;125:899-904
- Wang ZQ, Watanabe Y, Toki A, Kohno S, Hasegawa S, Hamazaki M. Involvement of endogenous nitric oxide and c-kit expressing cells in chronic intestinal pseudo-obstruction. *J Pediatr Surg* 2000;35:539-544
- Russo A, Fraser R, Adachi K, Horowitz M, Boeckxstaens G. Evidence that nitric oxide mechanisms regulate small intestinal motility in humans. *Gut* 1999;44:72-76