

# 辣椒素受体-1、一氧化氮和降钙素基因相关肽在大鼠上颈段脊髓刺激诱导脑血流增加中的作用\*

杨小立<sup>1</sup> 吴明远<sup>2</sup> 秦 潮<sup>2</sup>

## 摘要

**目的:**探讨辣椒素受体-1(TRPV1)、一氧化氮(NO)和降钙素基因相关肽(CGRP)在上颈段脊髓刺激(cSCS)诱导脑血流(CBF)增加中的作用和相互关系。

**方法:**将雄性SD大鼠在全麻下行C1-2椎板切除暴露颈段脊髓,刺激电极放置在左侧C2脊髓背柱上。切开颅骨暴露左侧大脑皮质,CBF变化由激光多普勒血流仪测量。分析90%运动阈值(MT)cSCS在静脉注射辣椒素类似物树脂胶脂毒素(RTX)2 $\mu$ g/kg(n=9)、CGRP8-37(CGRP受体拮抗剂)2.5mg/kg(n=8)、L-NAME(一氧化氮合酶抑制剂)5.0mg/kg(n=7)前和20 min后同侧脑血流变化(% $\Delta$ CBF)及脑血管阻力变化(% $\Delta$ CVR)。

**结果:**60%和90% MT的cSCS使同侧大脑皮质血流增加( $P<0.05, n=9$ )。静脉注射含有TRPV1纤维脱敏化的RTX(2 $\mu$ g/kg)后,90% MT的cSCS引起% $\Delta$ CBF由65.0% $\pm$ 9.5%减少到27.4% $\pm$ 7.2%( $P<0.05, n=9$ ),% $\Delta$ CVR由-28% $\pm$ 7.6%增加到-14.8% $\pm$ 4.2%( $P<0.05, n=9$ );静脉注射CGRP8-37(2.5mg/kg)使90% MT的cSCS引起增加的CBF降低(% $\Delta$ CBF:63.4% $\pm$ 10.4% vs. 22.7% $\pm$ 5.3%,  $P<0.05, n=8$ );% $\Delta$ CVR: -27.9% $\pm$ 5.9% vs. -14.8% $\pm$ 3.2%,  $P<0.05, n=8$ );静脉注射L-NAME(5.0mg/kg)使90% MT的cSCS引起增加的CBF显著下降(% $\Delta$ CBF: 58.1% $\pm$ 9.5% vs. 14.0% $\pm$ 2.5%,  $P<0.01, n=7$ );% $\Delta$ CVR: -20.4% $\pm$ 4.3% vs. -7.6% $\pm$ 0.6%,  $P<0.01, n=7$ )。

**结论:**TRPV1、NO和CGRP参与cSCS引起显著的脑血流增加或脑血管扩张,它可能为cSCS治疗缺血性脑血管病提供新的理论依据。

**关键词** 脊髓刺激;辣椒素受体-1;一氧化氮;降钙素基因相关肽;血管扩张

**中图分类号:**R493,R441.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1001-1242(2010)-06-0491-06

**Role of TRPV1, NO and CGRP in augmentation of cerebral blood flow by upper cervical spinal cord stimulation/YANG Xiaoli, WU Mingyuan, QIN Chao//Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2010, 25 (6): 491-496**

## Abstract

**Objective:** To explore the role and relationship of transient receptor potential vanilloid type 1 (TRPV1), nitric oxide (NO) and calcitonin gene-related peptide (CGRP) in augmentation of cerebral blood flow (CBF) by cervical spinal cord stimulation (cSCS).

**Method:** Laminectomy was performed to expose the dorsal surface of C1-C2 spinal cord under general anesthetized male rats. The stimulus electrode was placed on the left dorsal column at cervical spinal cord (C2). Parietal craniotomy was performed to expose the left cortex for placement of laser Doppler flowmetry(LDF) probe to measure CBF. Effects of cSCS at 90% of motor threshold(MT) on ipsilateral CBF and cerebral vascular resistance(CVR) were compared before and 20min after intravenous resiniferatoxin(RTX) (2 $\mu$ g/kg,n=9), CGRP8-37 (2.5mg/kg,n=8)、L-NAME (5.0mg/kg,n=7).

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2010.06.001

\* 基金项目:陕西省科技攻关项目(2008K16-06);美国 NIH 科研基金(HL075524)

1 西安交通大学医学院第一附属医院康复医学中心疼痛科,710061; 2 美国俄克拉荷马大学医学中心生理学

作者简介:杨小立,男,副教授,博士; 收稿日期:2009-11-08

**Result:** The cSCS at 60% and 90% of MT applied to the dorsal column of upper cervical (C1-C2) ipsilateral spinal segments produced vasodilation in ipsilateral cerebral cortex ( $P<0.05, n=9$ ). Further, only cSCS at 90% of MT was employed in following procedures. After desensitization of TRPV1-containing neural fibers with intravenous RTX ( $2\mu\text{g}/\text{kg}$ ), cSCS-induced augmentation of CBF decreased from  $65.0\pm 9.5\%$  to  $27.4\pm 7.2\%$  ( $P<0.05, n=9$ ). Accordingly, cerebral vascular resistance ( $\% \Delta\text{CVR}$ ) increased from  $-28.0\pm 7.6\%$  to  $-14.8\pm 4.2\%$  ( $P<0.05, n=9$ ). Intravenous CGRP8-37 ( $2.5\text{mg}/\text{kg}, n=8$ ) significantly decreased cSCS-induced  $\% \Delta\text{CBF}$  ( $63.4\pm 10.4\%$  vs.  $22.7\pm 5.3\%$ ,  $P<0.05$ ) and increased  $\% \Delta\text{CVR}$  ( $-27.9\pm 5.9\%$  vs.  $-14.8\pm 3.2\%$ ,  $P<0.05$ ). Intravenous L-NAME ( $5.0\text{mg}/\text{kg}, n=7$ ) decreased cSCS-induced  $\% \Delta\text{CBF}$  from  $58.1\pm 9.5\%$  to  $14.0\pm 2.5\%$  ( $P<0.01$ ) and increased  $\% \Delta\text{CVR}$  from  $-20.4\pm 4.3\%$  to  $-7.6\pm 0.6\%$  ( $P<0.01$ ).

**Conclusion:** TRPV1, NO and CGRP were involved in cSCS-induced augmentation of cerebral blood flow or cerebrovasodilatation. It might provide new theories and evidences for cSCS treatment of ischemic cerebral vascular diseases.

**Author's address** Department of Pain Management, Medical Center of Rehabilitation, First Affiliated Hospital, Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi, 710061

**Key words** spinal cord stimulation; transient receptor potential vanilloid type 1; nitric oxide; calcitonin gene-related peptide; vasodilation.

脊髓刺激(spinal cord stimulation, SCS)是临床上治疗慢性疼痛和周围血管病的有效方法<sup>[1-3]</sup>。近年来研究表明,上颈段(C1-C2)脊髓刺激(cervical spinal cord stimulation, cSCS)使脑血流(cerebral blood flow, CBF)增加并改善局部脑缺血,其机制可能与脑干血管运动中枢的激活、神经递质和血管活性因子的释放有关<sup>[4-7]</sup>。有研究显示辣椒素受体-1(transient receptor potential vanilloid type 1, TRPV1)广泛表达于脑的血管内皮细胞和某些神经细胞核<sup>[8-10]</sup>。一氧化氮(nitric oxide, NO)可作用于血管平滑肌,活化鸟苷酸环化酶产生环磷酸鸟苷,使钙依赖性钾通道开放,产生舒张血管作用。降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)是由降钙素 Cal/CGRP 基因表达,是具有极强的扩血管作用的生物活性多肽。有报道显示 TRPV1, NO 和 CGRP 参与了腰段 SCS 引起下肢末梢血流增加和血管扩张<sup>[11-13]</sup>。本实验将探讨 TRPV1, NO 和 CGRP 在 cSCS 引起脑血流增加中的作用和相互关系。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验对象

健康雄性 SD 大鼠 33 只,体重 290—430g,由美国俄克拉荷马大学医学院实验动物中心提供。大鼠在标准环境饲养,室温 20—25℃,自由摄食饮水。本实验设计经美国俄克拉荷马大学医学中心动物保

护协会和应用委员会的批准,符合国际疼痛学会制订的动物实验指南。

### 1.2 主要试剂与仪器

辣椒素类似物(resiniferatoxin, RTX); CGRP8-37 (CGRP 受体拮抗剂); L-NAME (一氧化氮合酶抑制剂左旋硝基精氨酸甲酯)等试剂均购自美国 Sigma 公司。激光多普勒血流仪(瑞典 Perimed AB 公司);神经刺激器(美国 Stevens-Arnold 公司);鼠类等容呼吸机(美国 Harvard Apparatus 公司);微电脑数字式微量输液泵(美国 Razel Scientific Instrument 公司);电生理多道信号采集和分析系统(英国 Cambridge Apparatus 公司)。

### 1.3 方法

**1.3.1 动物准备:**在 SD 大鼠腹腔内注射戊巴比妥钠( $60\text{mg}/\text{kg}$ )诱导麻醉,使其仰卧后经右颈静脉置管,连接微电脑数字式微量输液泵连续输入戊巴比妥钠( $15-25\text{mg}/\text{kg}/\text{h}$ )维持实验中的麻醉状态,直视下剪开右侧颈总动脉插入导管,由电子血压监测仪持续监测血压(blood pressure, BP)。气管切开后行气管插管并连接鼠类等容呼吸机,连续机械通气(潮气量 3—5ml;呼吸频率 55—60 次/min)。以首次腹腔注入潘库溴铵( $0.4\text{mg}/\text{kg}$ )和静脉连续输入潘库溴铵( $0.2\text{mg}/\text{kg}/\text{h}$ )来维持大鼠的肌肉松弛状态。整个实验过程中 BP 维持在 80—120mmHg 之间。连续监测大鼠直肠内温度,用自动温控加热毯将其体温控制在

36—38℃。枕骨粗隆至 C3 椎体正中切口,行椎板切除术暴露出 C1—C2 脊髓节段。将动物俯卧位固定于立体定向支架上,室温保持在 22—24℃之间。

**1.3.2 脊髓刺激:**将一单极银制弹簧球状电极(直径 1mm)固定在立体定向支架上,并放置在已暴露大鼠硬膜下 C2 脊髓背根头端 0.5mm 靠近中央动脉左侧的背柱表面,以便刺激 C1—C2 脊髓背柱,参考电极插入动物左侧颈部肌肉内<sup>[4]</sup>。每个大鼠的运动阈值刺激强度(motor threshold, MT)是由零逐渐增加而导致左侧颈部肌肉轻微收缩的刺激强度(频率 50Hz,波宽 0.2ms;单相矩形脉冲)。实验中,随机选择给予 30%、60%、90% MT 的(1min)cSCS<sup>[12,15]</sup>。30% MT 接近引起血管扩张的最低强度;60% MT 类似于临床脊髓刺激应用的参数;90% MT 接近但低于 MT,并获得最大的血管反应而无肌肉抽搐不适<sup>[2-3]</sup>。不同运动阈值强度的刺激重复应用至少间隔 10min,以对 CBF 和脑血管阻力(cerebrovascular resistance, CVR)影响做出准确评估。在检查 TRPV1、NO、CGRP 的作用时,药物阻滞应用 20min 后,等待脑血流及血管阻力恢复至对照水平,重复应用 90% MT 的 cSCS。为了避免相互影响,不同药物阻滞在不同动物组完成。对照动物植入电极但不予以 cSCS。

**1.3.3 脑血流测定:**用牙钻在左侧颅骨位于前囟后 3mm 中线旁 4mm 处分别凿出直径 3mm 小窗,暴露大脑皮质并保持硬脑膜的完整。将直径 1mm 的多普勒激光探头和固定器用琼脂固定于颅骨表面,确保其位置不变<sup>[6]</sup>。依次进行 30%、60%、90%MT 三种不同强度的刺激来观察 cSCS 对 CBF 的作用。同侧(左侧)CBF 变化由激光多普勒血流仪(laser doppler flowmetry, LDF)连续记录。CBF 和 BP 的数值由电生理多道信号采集和分析系统(CED)监测并送入电脑由 Spike2 分析软件处理。CVR 变化由激光多普勒血流仪评估脑皮质血流和测量的平均动脉血压计算得出。

**1.3.4 药物处理:**用 90% MT 强度的 cSCS(50 Hz; 0.2 ms; 1 min; 至少间歇 10 min)观察同侧大脑皮质血流的变化并作为对照。进而,分析以下几组动物在不同处理前和处理后 20 min 时 cSCS 对脑血流变化(% $\Delta$ CBF)及脑血管阻力变化(% $\Delta$ CVR):①静脉注射 RTX(一种超强 TRPV1 激动剂及辣椒素类似

物)2  $\mu$ g/kg(n=9);②静脉注射 CGRP8-37(CGRP 受体拮抗剂)2.5 mg/kg(n=8);③静脉注射 L-NAME(一氧化氮合酶抑制剂)5.0 mg/kg(n=7)。

#### 1.4 统计学分析

脑血流测量单位为伏特(V)。cSCS 诱导的 % $\Delta$ CBF 以(最大血流值-基础血流值)/基础血流值的百分数来表示;用公式  $2/3 \times$ 舒张压+ $1/3 \times$ 收缩压计算出平均动脉压;用平均动脉压除以 CBF 来计算 CVR。% $\Delta$ CVR 以(最大血流的血管阻力-基础血流的血管阻力)/基础血流的血管阻力的百分数来表示。cSCS 诱发的 % $\Delta$ CBF 和 % $\Delta$ CVR 在处理前和处理后 20min 的刺激进行比较。所有数据以均数 $\pm$ 标准差表示。在处理前后 CBF 和 CVR 的差异性采用单因素方差分析,随后进行 Turkey 的多重比较和成对的 *t* 检验。以  $P < 0.05$  为差异有显著性。

## 2 结果

### 2.1 cSCS 对脑血流的作用

本组 SD 大鼠(n=9)的平均运动阈值是  $459 \pm 13 \mu$ A。cSCS 在随机不同强度(60%、90% MT)诱导 CBF 增加与基线水平相比有显著性差异( $P < 0.05$ )。本实验还观察到 CBF 最大增长发生在第  $8.5 \pm 1.9$  秒。典型的 cSCS(30%、60%、90% MT)诱导 CBF 和 BP 变化如图 1A。30%、60%、90%MT 的 cSCS 与 CBF 和 CVR 变化见图 1B。

### 2.2 TRPV1、NO、CGRP 在 cSCS 诱导脑血管扩张中的作用

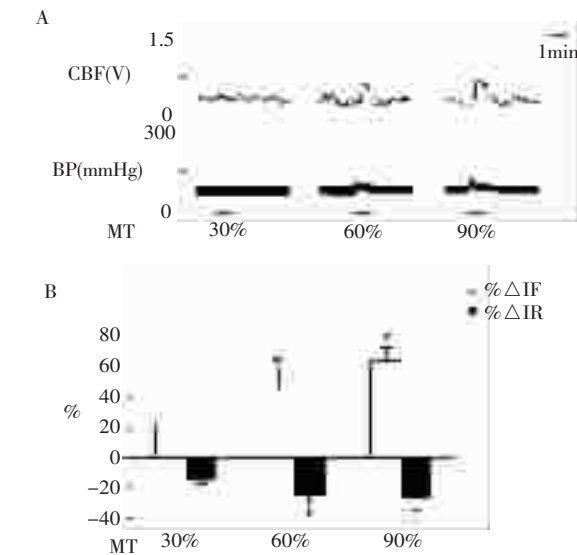
静脉注射 RTX (2  $\mu$ g/kg)后, cSCS(90% MT,  $461 \pm 33 \mu$ A)使增加的 CBF 显著减少(% $\Delta$ CBF:  $65.0 \pm 9.5\%$  vs.  $27.4 \pm 7.2\%$ ,  $P < 0.05$ , n=9),同时增加了血管阻力(% $\Delta$ CVR:  $-28.0 \pm 7.6\%$  vs.  $-14.8 \pm 4.2\%$ ,  $P < 0.05$ , n=9)。在静脉注射 RTX 前后, cSCS 对 CBF 和 CVR 的作用见图 2, RTX 取消了 cSCS 诱导 CBF 变化的典型例子如图 3A。

静脉注射 CGRP8-37 (2.5mg/kg)使 cSCS(90% MT,  $427 \pm 51 \mu$ A)引起增加的 CBF 下降(% $\Delta$ CBF:  $63.4 \pm 10.4\%$  vs.  $22.7 \pm 5.3\%$ ,  $P < 0.05$ , n=8; % $\Delta$ CVR:  $-27.9 \pm 5.9\%$  vs.  $-14.8 \pm 3.2\%$ ,  $P < 0.05$ , n=8),在静脉注射 CGRP8-37 前后, cSCS 对 CBF 和 CVR 的作用见图 2, CGRP8-37 取消了 cSCS 诱导

CBF 变化的典型例子如图 3B。

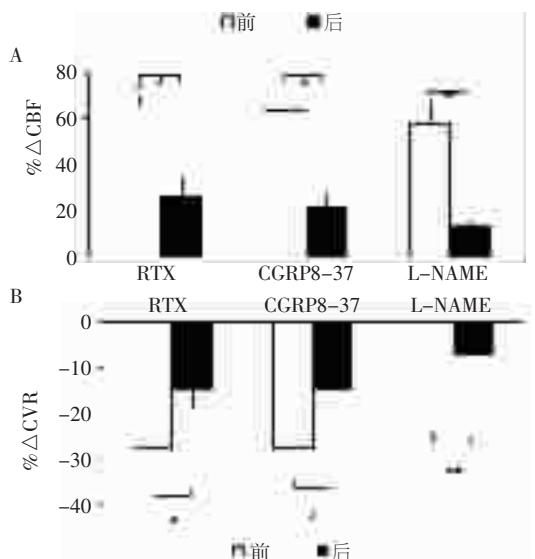
静脉注射 L-NAME (5.0 mg/kg) 显著降低了 cSCS (90% MT, 452±19μA) 诱导的 CBF 增加(%

图 1 不同刺激强度 cSCS 诱导脑血管扩张



A:cSCS(30%、60%、90% MT)引起典型 CBF 和 BP 变化  
B:cSCS(30%、60%、90% MT)引起 CBF 和 CVR 变化  
CBF 和 CVR 与基线水平比较 \*P<0.05

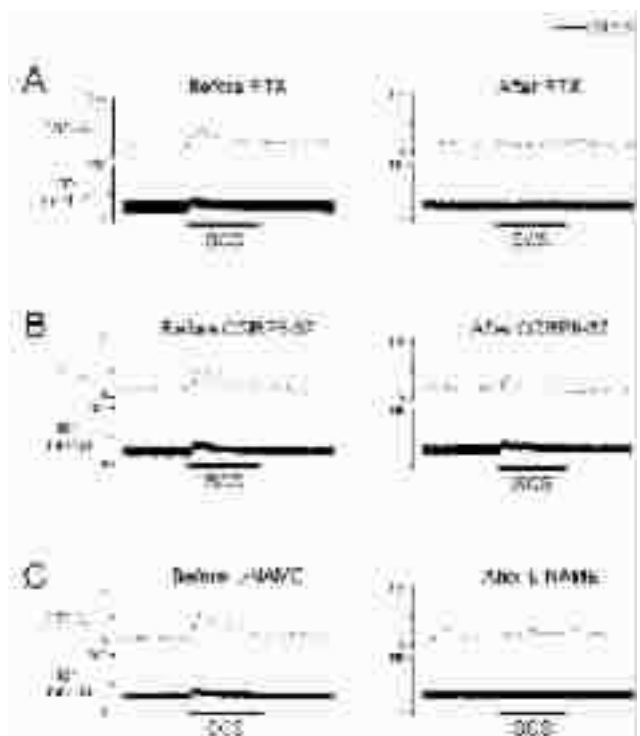
图 2 不同处理对 cSCS 诱导脑血管扩张的作用



A:cSCS (90% MT) 在静脉注射 RTX (n=9)、CGRP8-37 (n=8) 和 L-NAME (n=7) 前后 CBF 变化  
B:cSCS (90% MT) 在静脉注射 RTX (n=9)、CGRP8-37 (n=8) 和 L-NAME (n=7) 前后 CVR 变化  
CBF 和 CVR 在不同处理前后的比较, \*P<0.05, \*\*P<0.01

ΔCBF: 58.1%±9.5% vs. 14.0%±2.5%, P<0.01, n=7) 并使 CVR 增加(%ΔCVR: -20.4%±4.3% vs. -7.6%±0.6%, P<0.01, n=7)。在静脉注射 L-NAME 前后, cSCS (90% MT) 对 CBF 和 CVR 的作用见图 2, L-NAME 取消了 cSCS (90% MT) 诱导 CBF 变化的典型例子如图 3C。

图 3 90%MT 的 cSCS 在不同处理前后典型 CBF 变化



A:cSCS(90% MT)在静脉注射 RTX(2 μg/kg)前后 CBF 变化  
B:cSCS(90% MT)在静脉注射 CGRP8-37(2.5 mg/kg)前后 CBF 变化  
C:cSCS(90% MT)在静脉注射 L-NAME(5.0 mg/kg)前后 CBF 变化

### 3 讨论

本研究显示 cSCS (30%、60%、90% MT, 50Hz, 0.2ms) 引起脑血流增加 20%—60%, 脑血流对 cSCS 的反应程度随着刺激强度的增加而改变。cSCS 诱导的脑血管扩张可能涉及脑内载有 TRPV1 的神经纤维及其末梢所含的 CGRP 和 NO 扩血管递质。

SCS 作为一项成熟的微创技术, 已被广泛应用于治疗顽固性神经痛、难治性心绞痛和外周血管病所致的缺血性疼痛。也有大量临床与基础研究证实 cSCS 可以增加 CBF 和血流速度, 同时也降低 CVR。cSCS 能增加脑的局部供氧、改善神经功能、



调节糖代谢、降低脑卒中的发生以及预防早期脑血管痉挛<sup>[7]</sup>。还有一些研究认为 cSCS 预防脑梗死的发展、改善持续植物状态患者的临床症状、抑制偏头痛患者的头痛发作、减轻缺血性脑水肿<sup>[4-6]</sup>;增加脑肿瘤患者的脑葡萄糖代谢并改善化疗的副作用<sup>[18]</sup>;最近的动物实验提示 cSCS 可能对帕金森综合征有改善作用<sup>[19]</sup>。虽然将 cSCS 作为各种难治性或其他方法无效的脑血管缺血性疾病的一种保守治疗方法,但其确切的作用机制仍然不十分清楚。

神经递质的释放可能是 cSCS 诱导脑血管扩张的机制之一<sup>[20]</sup>。CGRP 是最强的微血管扩张递质,它几乎 10 倍于前列腺素和 100—1000 倍于其他类型扩血管递质。CGRP 通过 CGRP-1 受体在扩血管和维持低的血管阻力起决定性作用<sup>[21]</sup>。免疫组化研究显示 CGRP 分布在支配脑血管的神经上<sup>[22]</sup>。另外,刺激半月神经节导致脑血管扩张涉及分布在神经上的 CGRP<sup>[23]</sup>。近来, Wu 等<sup>[11]</sup>通过静脉和肢体末梢局部注射 CGRP8-37 取消了 SCS 诱导的血管扩张,说明 CGRP8-37 可以阻断 CGRP 诱导的肢体血管扩张。本实验进一步证明, CGRP 可能是促成 cSCS 诱导脑血管扩张的重要扩血管因子。

NO 是另一种重要扩血管递质,它广泛分布于神经组织,在一氧化氮合成酶催化下生成来维持和调节血管张力。Huang 等<sup>[24]</sup>认为脑缺血时,血管内皮细胞中的一氧化氮合成酶催化产生的 NO 可以扩张血管、改善缺血组织血供、减轻缺血性损伤。Tanaka 等<sup>[25]</sup>发现静脉注射一氧化氮合成酶抑制剂 L-NAME 后,大鼠静息状态下脑血流减少 20%—30%。Goksel 等<sup>[26]</sup>在脑池内注射一氧化氮合成酶抑制剂 L-NAME 后,部分降低 cSCS 诱导的血管扩张,但与未用 L-NAME 组比较,脑血管扩张的程度显著减小。本实验研究采用静脉注射 L-NAME 的结果与这一观察相一致,所以血管扩张调节剂 NO 很可能参与 cSCS 诱导的脑血管扩张。

TRPV1 普遍存在于中枢和周围神经系统中, Joke 等<sup>[27]</sup>研究发现大麻素类物质可激活神经末梢的 TRPV1 受体,引起 CGRP 的释放,通过激活 ATP 敏感的钾通道导致平滑肌细胞超极化,引起血管舒张,提示 TRPV1 受体具有血管舒张活性。Golech 等<sup>[8]</sup>发现在脑血管内皮细胞中也存在 TRPV1 受体,并可被

辣椒素激活引起钙离子内流。近来研究显示 TRPV1 在脑内某些神经核团及大脑皮质广泛分布,具有更多的功能<sup>[9]</sup>。脑的微小血管上皮细胞和周围某些胶质细胞存在 TRPV1,可能参与脑血管的收缩和扩张作用<sup>[8,10]</sup>。cSCS 可以引起脑内神经末梢去极化并使 TRPV1 活化,通过血管平滑肌释放扩血管递质,诱导血管内皮细胞 NO 释放至血管平滑肌,同时 CGRP 也直接作用血管平滑肌上的受体,激活细胞内通道,最后平滑肌松弛产生血管扩张。这样,很可能 TRPV1 的激活、CGRP 和 NO 的释放参与了 cSCS 诱导脑的扩血管作用,其他扩血管剂如:P 物质、组织胺和加压素也可能参与这一过程,更多相关 cSCS 诱导脑血管扩张的作用机制还需进一步研究证实。

本实验表明脑内 TRPV1 的激活、CGRP 和 NO 的释放可能是 cSCS 诱导 CBF 增加的重要环节,将为 cSCS 治疗脑血管缺血性疾病提供新的理论和实践依据。

**致谢:** 感谢美国俄克拉荷马大学医学中心生理系 Robert D. Foreman 和 Jay P. Farber 教授的精心指导和帮助。感谢美国 NIH 科研基金(HL075524)和陕西省科技攻关项目(2008K16-06)共同资助。

#### 参考文献

- [1] Cameron T. Safety and efficacy of spinal cord stimulation for the treatment of chronic pain: a 20-year literature review [J]. *J Neurosurg*, 2004, 100(3):254—267.
- [2] Linderoth B, Foreman RD. Physiology of spinal cord stimulation: review and update [J]. *Neuromodulation*, 1999, 2(1): 150—164.
- [3] Linderoth B, Foreman RD. Mechanisms of spinal cord stimulation in painful syndromes: role of animal models [J]. *Pain Med*, 2006, 7(1):S14—S26.
- [4] De Andres J, Tatay J, Revert A, et al. The beneficial effect of spinal cord stimulation in a patient with severe cerebral ischemia and upper extremity ischemic pain [J]. *Pain Pract*, 2007, 7(2):135—142.
- [5] Sagher O, Huang DL, Keep RF. Spinal cord stimulation reducing infarct volume in a model of focal cerebral ischemia in rats [J]. *J Neurosurg*, 2003, 99(1):131—137.
- [6] Sagher O, Huang DL. Mechanisms of spinal cord stimulation in ischemia [J]. *Neurosurg Focus*, 2006, 21(1):2—7.
- [7] Robaina F, Clavo B, Catala F, et al. Blood flow increase by

- cervical spinal cord stimulation in middle cerebral and common carotid arteries[J]. *Neuromodulation*, 2004, 7(1):26—31.
- [8] Golech SA, McCarron RM, Chen Y, et al. Human brain endothelium: coexpression and function of vanilloid and endocannabinoid receptors [J]. *Brain Res Mol Brain Res*, 2004, 132(1):87—92.
- [9] Steenland HW, Ko SW, Wu LJ, et al. Hot receptors in the brain[J]. *Mol Pain*, 2006, 2(1):34.
- [10] Toth A, Boczan J, Kedei N, et al. Expression and distribution of vanilloid receptor 1 (TRPV1) in the adult rat brain[J]. *Brain Res Mol Brain Res*, 2005, 135(1):162—168.
- [11] Wu MY, Komori N, Qin C, et al. Roles of peripheral terminals of transient receptor potential vanilloid-1 containing sensory fibers in spinal cord stimulation-induced peripheral vasodilation[J]. *Brain Res*, 2007, 1156(1):80—92.
- [12] Tanaka S, Barron KW, Chandler MJ, et al. Low intensity spinal cord stimulation may induce cutaneous vasodilation via CGRP release[J]. *Brain Res*, 2001, 896(1):183—187.
- [13] Wu MY, Linderoth B, Foreman RD. Putative mechanisms behind effects of spinal cord stimulation on vascular diseases: a review of experimental studies[J]. *Auton Neurosci*, 2008, 138(1):9—23.
- [14] Qin C, Lehew RT, Khan KA, et al. Spinal cord stimulation modulates intraspinal colorectal visceroreceptive transmission in rats[J]. *Neurosci Res*. 2007, 58(1):58—66.
- [15] Wu M, Komori N, Qin C, et al. Sensory fibers containing vanilloid receptor-1 (VR-1) mediate spinal cord stimulation-induced vasodilation[J]. *Brain Res*. 2006, 1107(1):177—184.
- [16] Yang XL, Farber JP, Wu MY, et al. Roles of dorsal column pathway and transient receptor potential vanilloid type 1 in augmentation of cerebral blood flow by upper cervical spinal cord stimulation in rats [J]. *Neuroscience*, 2008, 152(4):950—958.
- [17] Clavo B, Robaina F, Montz R, et al. Modification of glucose metabolism in brain tumors by using cervical spinal cord stimulation[J]. *Neurosurg*, 2006, 104(4):537—541.
- [18] Clavo B, Robaina F, Montz R, et al. Effect of cervical spinal cord stimulation on cerebral glucose metabolism [J]. *Neurol Res*, 2008,30(6):652—654.
- [19] Fuentes R, Petersson P, Siesser WB, et al. Spinal cord stimulation restores locomotion in animal models of Parkinson's disease[J]. *Science*, 2009, 323(5921):1578—1582.
- [20] Hosobuchi Y. Electrical stimulation of the cervical spinal cord increases cerebral blood flow in humans[J]. *Appl Neurophysiol*, 1985, 48(1-6):372—376.
- [21] Brain SD, Grant AD. Vascular actions of calcitonin gene-related peptide and adrenomedullin [J]. *Physiol Rev*, 2004, 84(3):903—934.
- [22] Suzuki N, Hardebo JE, Owman C. Origins and pathways of cerebrovascular nerves storing substance P and calcitonin gene-related peptide in rat [J]. *Neuroscience*, 1989, 31(2):427—438.
- [23] Escott KJ, Beattie DT, Connor HE, et al. Trigeminal ganglion stimulation increases facial skin blood flow in the rat: a major role for calcitonin gene-related peptide [J]. *Brain Res*, 1995, 669(1):93—99.
- [24] Huang Z, Huang PL, Panahian N, et al. Effects of cerebral ischemia in mice deficient in neuronal nitric oxide synthase[J]. *Science*, 1994, 265(5180):1883—1885.
- [25] Tanaka K, Fukuuchi Y, Gomi S, et al. Inhibition of nitric oxide synthesis impairs autoregulation of local cerebral blood flow in the rat[J]. *Neuroreport*, 1993, 4(3):267—270.
- [26] Goksel HM, Karadag O, Turaclar U, et al. Nitric oxide synthase inhibition attenuates vasoactive response to spinal cord stimulation in an experimental cerebral vasospasm model [J]. *Acta Neurochir*, 2001, 143(4):383—391.
- [27] Joke B, Bert V. Methanandamide hyperpolarizes gastric arteries by stimulation of TRPV1 receptor on perivascular CGRP containing nerves [J]. *Cardiovasc Pharmacol*, 2006, 47(2):303—309.