● مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی کرمان، دورهٔ نهم، شمارهٔ ۱، ص ۲۰-۱۴، ۱۳۸۰

مقالهٔ پژوهشی

اثر هورمون‌های تیروئیدی بر ترشح اسید و پپسین معده در شرایط پایه و تحریک شده با تحریک الکتریکی عصب واگ در موش صحرایی

دکتر فاطمه نبوی‌زاده[۱]، دکتر صالح زاهدی اصل[۲] و دکتر محمد کاظم غریب ناصری[۳]

خلاصه

هورمون‌های تیروئیدی بر ترشح اسید و پپسین معده اثر می‌گذارند. با توجه به اینکه مکانیسم اثر این هورمون‌ها بر ترشحات معده کاملاً مشخص نشده است، در این مطالعه اثر تحریک عصب واگ در ترشح اسید و پپسین موش‌های صحرایی هیپوتیروئید و هیپرتیروئید با گروه شاهد مقایسه شده است. هر گروه شامل هشت حیوان با میانگین وزنی ۵±۲۴۶ گرم از هر دو جنس بود. برای ایجاد هیپوتیروئیدی و هیپرتیروئیدی به ترتیب متی‌مازول (۵۰۰ میلی‌گرم در هر لیتر آب آشامیدنی) به مدت ۲۰ روز و تیروکسین (۵۰۰ میکروگرم در هر لیتر آب) به مدت ۳۵ روز در اختیار حیوانات قرار گرفت. حیوانات پس از بی‌هوشی با تزریق داخل صفاقی تیوپنتال سدیم (۵۰ میلی‌گرم درکیلوگرم وزن بدن)، تراکئوستومی، لاپاراتومی و واگوتومی شده و برای جمع‌آوری ترشحات، کانولی از طریق دئودنوم به معده وارد گردید. با تحریک انتهای محیطی عصب واگ، مقدار ترشح اسید و پپسین اندازه گرفته شد. ترشح اسید در اثر تحریک واگ در گروه شاهد، هیپوتیروئید و هیپرتیروئید به ترتیب ۰/۹±۴۵/۱، ۱/۴±۱۹/۶ و ۰/۸±۵۶/۷ میکرومول در پانزده دقیقه بود که نشان دهنده به ترتیب کاهش و افزایش معنی‌دار نسبت به گروه شاهد می‌باشد (P<۰/۰۰۰۱). مقدار ترشح پپسین در اثر تحریک واگ نیز در گروه هیپوتیروئید و هیپرتیروئید به ترتیب ۰/۰۹±۱/۳ و ۰/۳±۱۲/۴ میکروگرم در پانزده دقیقه بود که به ترتیب کاهش و افزایش معنی‌دار را در مقایسه با گروه شاهد (۰/۴±۵/۹ میکروگرم) نشان می‌دهد (P<۰/۰۰۰۱). نتایج به دست آمده نشان داد که هورمون‌های تیروئیدی می‌توانند پاسخ ترشحی معده به تحریک واگ را تغییر دهند.

واژه‌های کلیدی: هورمون‌های تیروئیدی، اسید معده، پپسین معده، تحریک واگ، موش صحرایی

۱ـ استادیار فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی کرمان ۲ـ استاد فیزیولوژی، مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز، تهران ۳ـ استادیار فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی اهواز

مقدمه

هورمون‌های تیروئیدی اعمال اکثر بافت‌های بدن را تحت تأثیر قرار می‌دهند. برای مثال این هورمون‌ها در کنترل روند تکامل و بلوغ فرد (۷) و کار اندام‌ها از جمله قلب (۲۱)، سیستم عصبی (۱۸)، کبد (۴) و معده (۲) نقش دارند.

شواهدی وجود دارد که هورمون‌های تیروئیدی ترشح اسید و پپسین معده را تغییر می‌دهند (۸،۱۰). علاوه بر این مشخص شده است که هورمون تیروکسین در تکامل معده نقش دارد (۱۹). در تحقیق دیگری دیده شده که هورمون‌های تیروئیدی بر روی تعداد سلول‌های پاریتال اثر گذاشته، به طوری که تیروئیدکتومی توده سلول‌های پاریتال را کاهش و تجویز تیروکسین توده سلول‌های پاریتال را افزایش داده است (۲،۱۹).

همان گونه که مشخص شده است ترشح اسید و پپسین معده تحت تأثیر عوامل مهمی از جمله تحریک عصب واگ قرار می‌گیرد. در اثر تحریک عصب واگ استیل‌کولین آزاد می‌شود و از چهار طریق ترشح اسید و پپسین را افزایش می‌دهد (۵،۱۲،۲۰).

۱ـ مستقیماً باعث افزایش ترشح اسید و پپسین می‌شود.

۲ـ به طور غیرمستقیم موجب افزایش رهایش هیستامین و به دنبال آن افزایش ترشح اسید و پپسین می‌گردد.

۳ـ باعث حذف تون مهاری سوماتوستاتین بر سلول‌های اسیدساز و پپسین‌ساز می‌شود.

۴ـ استیل‌کولین سبب رهایش گاسترین می‌شود و گاسترین رهایش اسید و پپسین را افزایش می‌دهد (۵،۱۲،۲۰).

با توجه به اهمیت عصب واگ در امر کنترل ترشح اسید و پپسین معده و امکان تأثیر هورمون‌های تیروئیدی بر این فعالیت و این که تاکنون در مورد اثر این هورمون‌ها بر ترشح اسید و پپسین معده همراه با تحریک الکتریکی عصب واگ کار تحقیقی انجام نشده است، در این مطالعه ترشح اسید و پپسین در اثر تحریک واگ، در حیوانات هیپوتیروئید و هیپرتیروئید مورد بررسی قرار گرفت.

روش کار

در این مطالعه ۲۴ موش صحرایی از هر دو جنس انتخاب شدند. از آن جا که تفاوت معنی‌داری بین مقادیر ترشح اسید و پپسین در موش‌های صحرایی نر و ماده مشاهده نشده است (۱) لذا از هر دو جنس حیوان استفاده شد. میانگین وزن حیوانات انتخاب شده ۵±۲۴۶ گرم بوده و در اتاق حیوانات در شرایط ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی و دمای ۲±۲۵ درجه سانتی‌گراد نگهداری و با غذای استاندارد تغذیه می‌شدند.

حیوانات مورد مطالعه در سه گروه هشت‌تایی قرار گرفتند: گروه شاهد، آب و غذای معمولی در اختیار داشتند. گروه هیپوتیروئید، غذای معمولی داشته اما به آب آشامیدنی آنها متی‌مازول اضافه گردید. گروه هیپرتیروئید غذای معمولی داشته ولی به آب آشامیدنی آنها تیروکسین افزوده شد.

برای هیپوتیروئید نمودن حیوانات از متی‌مازول (ساخت شرکت دارویی لقمان، ۵۰۰ میلی‌گرم در هر لیتر آب آشامیدنی) به مدت ۲۰ روز (۱۵) و برای هیپرتیروئید نمودن حیوانات، از تیروکسین (ساخت شرکت دارویی ایران هورمون، ۵۰۰ میکروگرم در هر لیتر آب آشامیدنی) به مدت ۳۵ روز استفاده گردید (۲). قبل از انجام آزمایشات، حیوانات مدت ۲۴ ساعت از مصرف غذا محروم ولی به طور آزاد به آب دسترسی داشتند (۲۲). حیوانات پس از توزین با تزریق داخل صفاقی نسدونال (۵۰ میلی‌گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن) بی‌هوش و پس از انجام تراکئوستومی، مری در ناحیه گردن با گره بسته می‌شد (۲۲). جهت تحریک واگ، ابتدا عصب واگ هر طرف گردن به طول حدود یک سانتی‌متر از شریان کاروئید با دقت جدا می‌شد و با عبور یک نخ و زدن گره شل و نیز قرار دادن پنبه آغشته به سرم فیزیولوژی روی آن، آماده مراحل بعدی آزمایش می‌گردید (۱۷). پس از باز کردن شکم در خط میانی (شیاری به طول حدود ۲ سانتی‌متر)، یک لوله سیلیکون (قطر خارجی ۲/۵ میلی‌متر) از طریق دئودنوم به معده وارد و با یک گره در محل ثابت می‌گردید. جهت تخلیه محتویات باقی مانده احتمالی، معده چند بار با یک تا دو میلی‌لیتر محلول سرم رینگر ($37^{\circ}c$ و PH=۷) شستشو و برای رسیدن به وضعیت پایدار مدت ۳۰ دقیقه به حیوان فرصت داده می‌شد (۱۶). در پایان گره‌های اطراف اعصاب واگ محکم شده و عصب در سمت مرکزی قطع می‌گردید.

برای اندازه‌گیری ترشح اسید در حالت پایه پس از واگوتومی، یک میلی لیتر محلول رینگر به داخل معده وارد و پس از گذشت ۱۵ دقیقه یک میلی‌لیتر دیگر اضافه و محتویات معده تخلیه می‌شد و یک میلی‌لیتر از آن تیتر می‌شد. این عمل دو بار تکرار می‌گردید. اندازه‌گیری اسید توسط دستگاه تیتراتور مدل TTT80 (رادیومتر دانمارک) و با استفاده از هیدروکسید سدیم ۰/۱ نرمال صورت می‌گرفت (۱۱).

برای تعیین مقدار ترشح اسید تحریک شده، بخش محیطی عصب واگ راست به وسیله دستگاه stimulator با مشخصات معین (ولتاژ ۱۵ ولت، فرکانس ۴ در ثانیه و پهنای ۱ میلی‌ثانیه) به مدت ۱۵ دقیقه تحریک می‌شد (۱۷). بعد از گذشت ۱۵ دقیقه، مقدار ترشح اسید اندازه گرفته می‌شد. پس از قطع تحریک، طی

چندین مرحله و به فاصله ۱۵ دقیقه، ترشحات اسید اندازه گرفته می‌شد تا به مقدار ترشح اسید در حالت پایه پس از واگوتومی باز گردد. در طی تحریک عصب واگ، ولتاژ و فرکانس طوری انتخاب می‌شد که حیوان دچار مشکلات قلبی ـ عروقی و تنفسی نگردد و کمترین اثر را بر قلب و ریتم تنفس داشته باشد (۶). لذا برای اینکه معیاری از عملکرد تحریک عصب واگ و یا واگوتومی تا قبل از رسیدن به اندازه‌گیری مقدار ترشح اسید و پپسین در دست باشد و وضعیت ضربان قلب و تنفس حیوان کنترل گردد، در هنگام آزمایش از الکترودهای E.K.G مخصوص حیوان استفاده می‌شد. این الکترودها ابتدا به پری‌آمپلی فایر و سپس به آمپلی‌فایر متصل و نهایتاً جهت ثبت E.K.G به اسیلوگراف وصل می‌گردید. با محاسبه از روی نمودار ضربان قلب حیوان به دست می‌آمد. علاوه بر این با مشاهده، تعداد تنفس حیوان در دقیقه به طور تصادفی در شرایط واگوتومی و تحریک عصب واگ شمارش می‌شد.

اندازه‌گیری پپسین نمونه‌ها با استفاده از روش مدیفیه شده Anson (۳) و با کمک هموگلوبین به عنوان سوبسترای هدف آنزیم پپسین انجام شد (۱۳).

نمونه خون وریدی از تمامی حیوانات قبل و بعد از مصرف دارو از طریق دم حیوان تهیه و سرم جدا شده آن در ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری و با روش رادیوایمونواسی و با استفاده از کیت‌های تجارتی (شرکت کاوشیار ایران) هورمون‌های T4 و TSH اندازه‌گیری گردید.

مقادیر ترشح اسید و پپسین گروه‌ها به صورت Mean±SE محاسبه گردید جهت مقایسه نتایج از روش‌های آماری آنالیز واریانس و آزمون Tukey استفاده و P کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار تلقی گردید.

نتایج

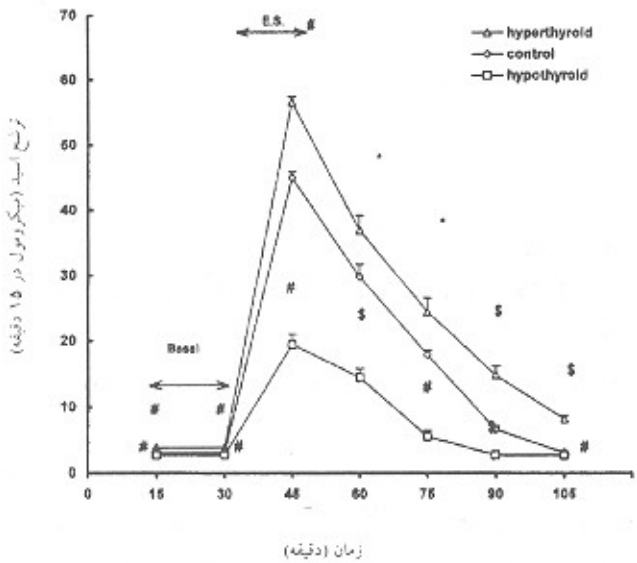
در گروه حیوانات هیپوتیروئید مقدار هورمون تیروکسین سرم در مقایسه با قبل از مصرف داروی متی‌مازول، کاهش معنی‌دار پیدا کرده ($P<0/0005$) و در گروه هیپرتیروئید نسبت به حالت قبل از مصرف داروی تیروکسین افزایش معنی‌دار یافت ($P<0/0004$). در گروه حیوانات هیپوتیروئید غلظت هورمون TSH افزایش معنی‌دار ($P<0/0002$) و در گروه حیوانات هیپرتیروئید کاهش معنی‌دار نشان می‌دهد ($P<0/0001$) (جدول ۱).

نتایج نشان می‌دهد که مقادیر میانگین و خطای معیار ترشح اسید پایه در گروه‌های شاهد، هیپوتیروئید و هیپرتیروئید به ترتیب ۰/۴±۳/۱، ۰/۲±۲/۷ و ۰/۵±۳/۸ میکرومول در ۱۵ دقیقه و اختلاف بین آنها از نظر آماری معنی‌دار است ($P<0/001$) (شکل ۱). مقدار ترشح اسید در مدت ۱۵ دقیقه تحریک واگ در گروه هیپوتیروئید و هیپرتیروئید در مقایسه با گروه شاهد به ترتیب کاهش و افزایش معنی‌داری نشان می‌دهد ($P<0/0001$) (نمودار ۱). مقادیر ترشح اسید در مراحل بازگشت به پایه پس از واگوتومی در هر دو گروه متفاوت با گروه شاهد بود ($P<0/0001$) (نمودار ۱).

جدول ۱: *مقایسه مقادیر میانگین و خطای معیار سطح سرمی هورمون تیروکسین و TSH در حیوانات مورد مطالعه در طرح بررسی ترشح اسید و پپسین پایه و تحریک شده با تحریک الکتریکی واگ در موش‌های صحرایی*

گروه / هورمون	تیروکسین در شروع دوره ($\mu g/dl$)	تیروکسین در پایان دوره ($\mu g/dl$)	TSH در شروع دوره ($\mu g/dl$)	TSH در پایان دوره ($\mu g/dl$)
شاهد (تعداد =۸)	۲±۰/۶	۲±۰/۶	۰/۱۹±۰/۰۰۰۵	۰/۱۹±۰/۰۰۰۵
هیپوتیروئید (تعداد =۸)	۲/۳±۰/۳	۰/۰۲±۰/۰۰۱*	۰/۱۸±۰/۰۰۰۶	۱/۹±۰/۴***
هیپرتیروئید (تعداد =۸)	۲/۲±۰/۵	۱۱/۷±۲/۷**	۰/۱۹±۰/۰۰۲	۰/۱۶±۰/۰۰۱***

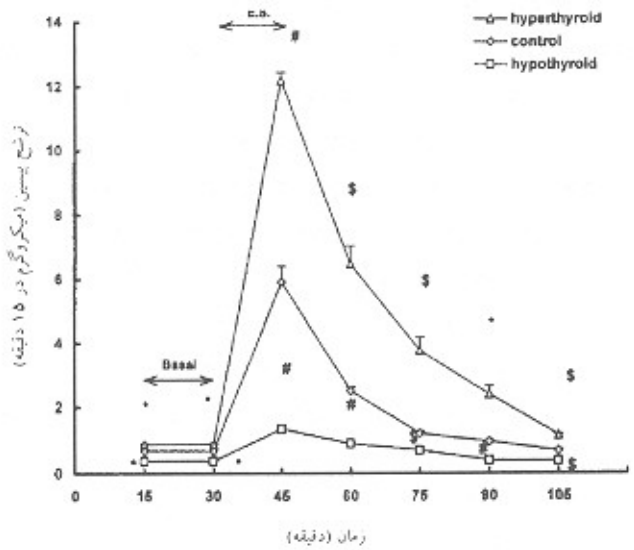
*$P<0/05$ **$P<0/001$ ***$P<0/0001$



نمودار ۱: میانگین ترشح اسید پایه و تحریک شده با تحریک الکتریکی عصب واگ در موش‌های صحرایی شاهد، هیپوتیروئید، و هیپرتیروئید (تعداد در هر گروه=۸)

Basal - پایه P<۰/۰۵ *

E.S - تحریک الکتریکی P<۰/۰۰۱ $ P<۰/۰۰۰۱ #



نمودار ۲: میانگین ترشح پپسین پایه و تحریک شده با تحریک الکتریکی عصب واگ در موش‌های صحرایی شاهد، هیپوتیروئید، و هیپرتیروئید (تعداد در هر گروه=۸). علائم مشابه نمودار ۱ می‌باشند.

مقادیر میانگین و خطای معیار ترشح پپسین پایه در گروه‌های شاهد، هیپوتیروئید و هیپرتیروئید به ترتیب ۰/۰۶±۰/۶، ۰/۰۲±۰/۳ و ۰/۰۲±۰/۸ میکروگرم در ۱۵ دقیقه و اختلاف بین آنها از نظر آماری معنی‌دار بود (P<۰/۰۰۰۱ و P<۰/۰۲) (شکل ۲). پس از تحریک واگ مقدار ترشح پپسین در ۱۵ دقیقه تحریک در گروه هیپوتیروئید و هیپرتیروئید نسبت به گروه شاهد به ترتیب کاهش و افزایش معنی‌دار نشان می‌دهد (P<۰/۰۰۱) (نمودار ۲). مقادیر ترشح پپسین در مراحل بازگشت به پایه پس از تحریک در هر دو گروه با گروه شاهد متفاوت بود (P<۰/۰۰۱ و P<۰/۰۰۲) (نمودار ۲).

بحث

اندازه‌گیری سطح سرمی هورمون‌ها نشان می‌دهد حیوانات مورد بررسی که متی‌مازول و یا تیروکسین مصرف کرده بودند، به ترتیب هیپوتیروئید و هیپرتیروئید شده‌اند (جدول ۱).

در این مطالعه ترشح اسید و پپسین در حالت پایه پس از واگوتومی و در پاسخ به تحریک واگ، در حیوانات هیپوتیروئید و هیپرتیروئید با گروه شاهد مقایسه شده است. در گروه هیپوتیروئید، اگر چه تحریک واگ موجب افزایش ترشح اسید و پپسین نسبت به ترشح پایه پس از واگوتومی گردید، ولی این افزایش در مقایسه با گروه شاهد به طور قابل ملاحظه‌ای کمتر بود (P<۰/۰۰۱) (نمودار ۱ و ۲). پاسخ ترشح اسید و پپسین به تحریک الکتریکی واگ در گروه هیپرتیروئید قوی‌تر بوده و مقایسه این مقادیر با گروه شاهد اختلاف معنی‌داری را نشان می‌دهد.

احتمال دارد که افزایش هورمون‌های تیروئیدی منجر به افزایش تعداد سلول‌های پاریتال و اصلی و کاهش این هورمون‌ها منجر به کاهش تعداد سلول‌های پاریتال و اصلی شده باشد. در مطالعه‌ای که قبلاً روی سلول‌های پاریتال سه گروه موش صحرایی شاهد، تیروئیدکتومی و هیپرتیروئید انجام شده، نشان داده شده که توده سلول‌های پاریتال در گروه تیروئیدکتومی ۵۰٪ کاهش و در گروه هیپرتیروئید ۲۶٪ افزایش داشته است (۱۲).

احتمال دیگر این است که تعداد گیرنده‌های استیل کولین، هیستامین و گاسترین معده نیز در گروه هیپرتیروئید افزایش و در گروه هیپوتیروئید کاهش یافته باشد. مطالعات قبلی نشان داده است که هورمون‌های تیروئیدی گیرنده‌های بتا-آدرنرژیک را در قلب (۹)، آلفا-آدرنرژیک را در کبد و در عضلات صاف عروق افزایش می‌دهند (۴،۶).

احتمال سوم این است که هورمون‌های تیروئیدی به علت افزایش متابولیسم بافتی که منجر به افزایش جریان خون موضعی می‌گردد، مقدار ترشح اسید و پپسین را زیاد کرده باشد. مطالعات قبلی نیز اثر گشادشدگی عروق بافتی و افزایش جریان خون موضعی بافتی را در پاسخ به هورمون‌های تیروئیدی نشان داده

است (۱۴). اختلاف ترشح پایه اسید و پپسین بین گروه‌های هیپرتیروئید و هیپوتیروئید نسبت به گروه شاهد می‌تواند ناشی از همین پدیده باشد.

سپاسگزاری

از مسئولین محترم دانشکده پزشکی اهواز که در انجام این طرح همکاری نموده‌اند صمیمانه تشکر می‌شود.

Summary

The Effect of Thyroid Hormones on Basal and Vagally Stimulated Gastric Acid and Pepsin Secretion in Rat

F. Nabavizadeh Rafsanjani, PhD[1]., S. Zahedi Asl, PhD[2]., and MK. Gharib Naseri, PhD[3]

1. Assistant Professor of Physiology, Kerman University of Medical Sciences and Health Services, Kerman, Iran, 2. Professor of Physiology, Endocrine Glands Research Center, Tehran, Iran, 3. Assistant Professor of Physiology, Ahwaz University of Medical Sciences and Health Services, Ahwas, Iran.

Thyroid hormones affect gastric acid and pepsin secretion. However exact mechanism(s) are not clear. This study was performed to compare the effect of vagal stimulation on acid and pepsin secretion in hypothyroid, hyperthyroid and control rats. Each group consisted of 8 male and femal rats (N-mari) weighing 246±9 gr. Hypo and hyperthyroid states were induced by administration of methimazol (50 mg/l in drinking water) and thyroxine (500μg/l in water) for 20 and 35 days respectively. Animales housed in standard conditions (12hr: 12hr light/dark) and were deprived of food for 24 hours before study. Under general anesthesia, animals underwent tracheostomy, laparatomy and vagotomy. A cannula was inserted into stomach via duodenum for collection of gastric juice. After 30 minutes of recovery, peripheral end of vagus nerve was stimulated for 15 minutes, and acid and pepsin outputs were measured in collected gastric samples. Acid output during 15 minutes vagus nerve stimulation were 19.6±1.4, 56.7±0.8 and 45.1±0.9μmol, in hypothyroid, hyperthyroid and control groups respectively. Similarly, pepsin secretion during this period was 1.3±0.09 and 12.4±0.3 μg, in hypo and hyperthyroid groups respectively, which shows significant differences with the control group (5.9±0.4 μg). From the results of this study it appears that, thyroid hormones can alter gastric acid and pepsin secretion in response to vagal stimulation.

Journal of Kerman University of Medical Sciences, 2002; 9(1): 14-20

Key words: *Thyroid hormones, Gastric acid, Gastric pepsin, Vagal stimulation, Rat*

منابع

۱. نبوی زاده رفسنجانی، فاطمه: بررسی اثرات هورمون‌های تیروئیدی بر عملکرد سیستم‌های محرک ترشح اسید و پپسین معده در موش صحرایی. پایان‌نامه جهت دریافت دکترای فیزیولوژی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اهواز، ۱۳۷۹.

2. Adeniyi KO and Olowookorun MO. Gastric acid secretion and parietal cell mass: Effect of thyroidectomy and thyroxin. *Am J Physiol* 1980; 256(19): G975-978.

3. Berstad A. A modified hemoglobin

substrate method for the estimation of pepsin in gastric juice. *Scand J Gastroenterol* 1970; 5(5): 343-348.

4. Daza FJ, Parrilla R and Martin-Requero A. Influence of thyroid status on hepatic alpha1-adrenoreceptor responsivness. *Am J Physiol* 1997; 273(6 pt 1): E 1065-1072.
5. Debas HT and Carvajal SH. Vagal regulation of acid secretion and gastrin release. *Yale J Biol Med* 1994; 67(3-4): 145-151.
6. Esbenshade TA, Theroux TL and Minneman KP. Increased voltage dependent calcium influx pruduced by alpha 1β- adernergic receptor activation in rat medullary thyroid carcinoma 6-23 cells. *Mol Pharmacol* 1994; 45(4): 591-598.
7. Fisher DA, Hoath S and Lakshmanan J. The thyroid hormone effects on growth and development may be mediated by growth factors. *Endocrinol Exp* 1982; 16(3-4): 259-271.
8. Furihata C, Kawachi T and Sugimura T. Premature induction of pepsinogen in developing rat gastric mucosa by hormones. *Biochem Biophys Res Commun* 1972; 47(4): 705-711.
9. Hoit BD, Khoury SF, Shao Y, Gabel M, Liggett SB and Walsh RA. Effects of thyroid hormone on cardiac beta-adrenergic responsiveness in conscious baboons. *Circulation* 1997; 96(2): 592-598.
10. Kumegawa M, Yajima T, Maeda N Takuma T and Hosoda S. Permissive role of L-thyroxine in the induction of stomach pepsinogen by cortisol in neonatal rats. *J Endocrinol* 1980; 87(3): 431-435.
11. McIntosh C, Pederson R, Muller M and Brown J. Autonomic nervous control of gastric somatostatin secretion from the perfused rat stomach. *Life Sci* 1981; 29(14): 1477-1483.
12. Niida H, Takeuchi K and Okabe S. Role of thyrotropin-releasing hormone in acid secretory response induced by lowering of body temperature in the rat. *Eur J Pharmacol* 1991; 198(2-3): 137-142.
13. Nyman M. Serum heptoglobin. Methodological and clinical studies. *Scand J Clin Lab Invest* 1959; 11 Suppl (39): 43.
14. Porterfield SP: Endocrine physiology. 1st ed., St. Louis, Mosby-Year Book Inc, 1997; PP57-81.
15. Rondeel M and Greef WI. Effects of hypothyroidism on hypothalamic release of thyrotropin releasing hormone in rats. *Endocrinology* 1992; 130(2): 651-656.
16. Salim AS. Gastric diversion; A method for H^+ output estimation in the rat. *Digestion* 1988; 39(1): 47-51.
17. Salim AS. Improved experimental model for complete gastric vagotomy in the rat. *Dig Dis Sci* 1991; 36(1): 29-32.
18. Tejani-Butt SM and Yang J. A time course of altered thyroid states on the noradrenergic system in rat brain by quantitative autoradiography. *Neuroendocrinology* 1994; 59(3): 235-244.
19. Tseng CC and Johnson LR. Role of thyroxine in functional gastric development. *Am J Physiol* 1986; 251(1 pt 1): G111-6.
20. Weigert N, Li YY, Schick RR, Coy DH, Classen M and Schusdziarra V. Role of

vagal fibers and bombesin/gastrin-releasing peptide- neurons in distention induced gastrin release in rats. *Regul Pept* 1997; 69(1): 33-40.

21. Wickenden AD, Kaprielian R, Parker TG Jones OT and Backx PH. Effects of development and thyroid hormone on K^+ currents and K^+ channel gene expression in rat ventricle. *J Physiol* 1997; 504(pt 2): 271-286.
22. Yang H and Tache Y. PYY in brain stem nuclei induces vagal stimulation of gastric acid secretion in rats. *Am J Physiol* 1995; 268(6 pt 1): G 943-948.