

五羟色胺对大鼠舌下神经放电活性的影响

汤 思 周秀芳 胡 克 熊梦清 胡卫华 董明林

摘 要 目的 探讨舌下神经运动核(HMN)中五羟色胺(5-HT)的浓度变化对慢性间歇低氧大鼠舌下神经放电活性的影响。**方法** 将成年雄性 Sprague-Dawley 大鼠随机分为常氧组和慢性间歇低氧(CIH)组,前者分为常氧对照组和生理盐水组,后者分为 CIH 对照组、5-HT 1mmol/L 组、5-HT 10mmol/L 组、5-HT 100mmol/L 组。常氧组大鼠接受常压常氧处理,CIH 组给予 8h/d 常压间歇低氧处理,连续 4 周。随后给予急性间歇低氧处理,每次 5min,共 3 次。利用脑立体定位仪在大鼠 HMN 微量注射不同试剂,并记录舌下神经放电活性变化。**结果** 常氧对照组和生理盐水组大鼠舌下神经放电振幅和频率差异无统计学意义;15min、30min、45min 和 60min 时,CIH 对照组大鼠舌下神经放电振幅和频率均显著高于常氧对照组($P=0.000$);15min、30min、45min、60min 时,5-HT(1mmol/L)组、5-HT(10mmol/L)组、5-HT(100mmol/L)组大鼠舌下神经放电振幅依次增大,其中,5-HT(10mmol/L)组、5-HT(100mmol/L)组大鼠舌下神经放电振幅均显著高于 CIH 对照组($P<0.05$),而 CIH 对照组和 5-HT(1mmol/L)组间比较,差异无统计学意义;5-HT(100mmol/L)组大鼠舌下神经放电振幅高于 5-HT(10mmol/L)组,但只在 15min 和 30min 时比较,差异有统计学意义($P<0.05$);CIH 各组间舌下神经放电频率比较,差异无统计学意义。**结论** CIH 处理可诱导大鼠舌下神经放电活性持续增强,增加 HMN 中 5-HT 浓度可增强舌下神经放电活性。

关键词 慢性间歇低氧 放电活性 五羟色胺 舌下神经

中图分类号 R74

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.01.007

Effects of Serotonin on Hypoglossal Nerve Discharge Activity in Rats. Tang Si, Zhou Xiufang, Hu Ke, et al. Respiratory Department, Renmin Hospital of Wuhan University, Hubei 430060, China

Abstract Objective To investigate the effects of different concentrations of serotonin (5-HT) in hypoglossal motor nuclei (HMN) on hypoglossal discharge activity in chronic intermittent hypoxia rats. **Methods** Adult male Sprague-Dawley rats were randomly divided into normoxia group and chronic intermittent hypoxia (CIH) group. The former was further divided into normoxic control group and saline group, the later was then divided into CIH control group, 5-HT 1mmol/L group, 5-HT 10mmol/L group and 5-HT 100mmol/L group. The rats in normoxic group received normal pressures and normoxia treatment, and those in the CIH group were placed in the animal cabins of normal pressure and intermittent hypoxic condition for 4 consecutive weeks, 8h/d, followed by an acute intermittent hypoxia (AIH) stimulation, a 3 times of hypoxia conduction that sustained 5min per time. Microinjection of different reagents into rat HMNs were performed using brain stereotaxic apparatus, and the changes of hypoglossal nerve discharge were recorded. **Results** There were no significant differences in hypoglossal nerve discharge amplitude and frequency between the normoxia control group and the saline group. At the time of 15min, 30min, 45min and 60min, the amplitude and frequency of hypoglossal nerve discharge in CIH control was significantly higher than the normoxia control group ($P=0.000$). At the time of 15min, 30min, 45min and 60min, hypoglossal nerve discharge amplitude in 5-HT (1mmol/L) group, 5-HT (10mmol/L) group and 5-HT (100mmol/L) group successively increased. Among them, the amplitude in 5-HT (10mmol/L) and 5-HT (100mmol/L) group were significantly higher than CIH control Control ($P<0.05$), while there was no statistical difference between CIH control group and 5-HT (1mmol/L) group. The amplitude of hypoglossal nerve discharge in 5-HT (100mmol/L) group was significantly higher than 5-HT (10mmol/L) group only at 15min and 30min ($P<0.05$). There was no significant difference of hypoglossal nerve discharge frequency among CIH groups. **Conclusion** Conducting CIH in rats for 4 weeks can continually increase hypoglossal nerve discharge activity, and the increased concentration of 5-HT in HMN can further enhance the hypoglossal nerve discharge activity.

Key words Chronic intermittent hypoxia; Discharge activity; 5-hydroxytryptamine; Hypoglossal nerve

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81370181,81770089)

作者单位:430060 武汉大学人民医院呼吸科

通讯作者:胡克,电子信箱:hukejx@163.com

阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(obstructive sleep apnea syndrome, OSAS)是一种常见的睡眠呼吸障碍性疾病,主要病理生理特征是在夜间反复发生上气道狭窄或塌陷、频发间歇低氧和觉醒^[1]。颏舌肌是上

气道主要的伸舌肌,吸气时颏舌肌收缩能保持气道开放,颏舌肌功能障碍是引起上气道塌陷的重要原因,而舌下神经运动神经元(hypoglossal motor nuclei, HMN)通过舌下神经支配颏舌肌^[2]。目前 OSAS 治疗的金标准是持续正压通气,但患者的依从性不高(17%~54%),药物治疗一直受到重视,并有望成为治疗新手段^[3,4]。五羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)是一种重要的神经递质,在多种病理生理活动中发挥作用。研究显示慢性间歇低氧(chronic intermittent hypoxia, CIH)大鼠颏舌肌的放电活性受到外周不同剂量 5-HT 受体配体的影响,本研究拟探讨中枢舌下神经运动核中 5-HT 的浓度变化对 CIH 大鼠舌下神经放电活性的影响^[5]。

材料与方法

1. 实验动物:8 周龄 SPF 级雄性成年 Sprague-Dawley 大鼠 30 只,体重 150~180g,购自湖北省动物实验中心。将大鼠随机分为常氧组和 CIH 组,前者分为常氧对照组和生理盐水组,后者分为 CIH 对照组、5-HT(1mmol/L)组、5-HT(10mmol/L)组、5-HT(100mmol/L)组。CIH 组大鼠接受 CIH 处理,其中 CIH 对照组不注射任何试剂,5-HT(1mmol/L)组、5-HT(10mmol/L)组以及 5-HT(100mmol/L)组分别在在 HMN 注射 20 μ l 相应浓度 5-HT 溶液,再记录舌下神经放电活性。常氧组中的对照组不注射任何试剂,生理盐水组则在 HMN 注射等量生理盐水。所有实验均在武汉大学人民医院动物实验中心完成。

2. 实验试剂:五羟色胺盐酸盐购自美国 Sigma-Aldrich 公司,用生理盐水配置成 1mmol/L、10mmol/L、100mmol/L 3 个浓度备用。

3. CIH 动物模型的建立:按照我们已建立的方法进行^[6]。CIH 组大鼠饲养于常压间歇低氧动物箱中进行 CIH 处理,每一循环周期 90s,其中低氧 30s(FiO_2 8%),复氧 60s(FiO_2 21%),每天 8h,连续 4 周。常氧组大鼠在相同时间段放入同等规格动物箱内,同等稳定温湿度条件,输入空气。正式实验前进行急性间歇低氧(acute intermittent hypoxia, AIH)处理,每次 5min,连续 3 次。

4. HMN 定位注射:根据 Paxinos & Watson 图谱查找 SD 大鼠 HMN 坐标(颅骨下 8.70mm、中线旁 0.40mm、距前囟 13.68mm)。大鼠以 10% 乌拉坦(10ml/kg)腹腔注射麻醉后,进行气管插管和双侧迷走神经离断;俯卧位固定于脑立体定位仪上,纵向剪开

头皮,找到脑部前囟。标记前囟的三轴坐标后,用打孔钻在颅骨标记处打孔;最后根据记下的坐标值再次移动到定位点,通过微量注射器将相应试剂注射到 HMN。

5. 舌下神经分离及电信号记录:按照我们已建立的方法进行^[7]。将大鼠仰卧放置于恒温台上,钝性分离大鼠一侧舌下神经(与注射部位同侧)并立即浸泡于温液体石蜡中,在玻璃分针的帮助下轻轻将舌下神经悬挂于双极银电极上。以多导生理记录仪(Power Lab)记录和分析舌下神经电信号,设置带通 100~10000Hz,时间常数 50ms。常氧组和 CIH 对照组在记录舌下神经放信号前均进行 AIH 处理,不同剂量 5-HT 组在间歇缺氧和注射试剂后开始记录。

6. 脑组织切片 HE 染色:处死大鼠后用多聚甲醛灌流并取出脑组织,进行包埋切片和 HE 染色。在电子显微镜下观察 HMN 微量注射留下的痕迹,根据解剖位置确认微量注射部位是否为 HMN。

7. 统计学方法:采用 SPSS 22.0 统计学软件对数据进行统计分析处理。舌下神经在各时间点(15min、30min、45min、60min)的放电振幅为该时间点 1min 内放电振幅的平均值,以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。多样本均数间比较采用单因素方差分析;组间比较,方差齐时使用 *LSD-t* 检验,方差不齐则使用 *Dunnnett's C* 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 脑定位注射部位组织学:图 1 为大鼠脑定位注射后的冠状位切片 HE 染色,可见微量注射针从小脑进入第四脑室和到达 HMN 的痕迹,借助大鼠脑定位图谱可确定注射部位为 HMN。

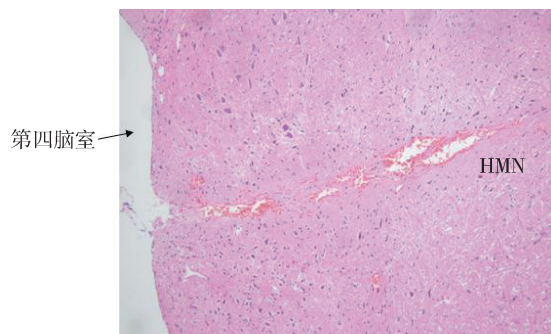


图 1 脑定位注射部位冠状位切面(HE, $\times 100$)

2. 常氧组舌下神经放电活性比较:常氧对照组和生理盐水组大鼠舌下神经放电活性比较,差异无统计学意义(表 1、图 2、图 3),60min 时两组大鼠舌下神经

放电振幅分别为 $25.53 \pm 2.29\mu\text{V}$ 和 $25.08 \pm 1.28\mu\text{V}$, 放电频率分别为 $71.60 \pm 8.17\text{Hz}$ 和 $70.40 \pm$

4.98Hz , P 均 >0.05 , 提示在 HMN 注射生理盐水对舌下神经放电活性无明显影响。

表 1 各组舌下神经放电振幅变化 ($\mu\text{V}, \bar{x} \pm s$)

组别	15min	30min	45min	60min
常氧对照组	22.18 ± 3.29	21.78 ± 2.60	22.40 ± 2.32	20.92 ± 2.92
常氧生理盐水组	21.07 ± 3.97	22.76 ± 3.61	21.26 ± 3.05	22.48 ± 3.53
CIH 对照组	$36.97 \pm 2.02^{\#}$	$36.87 \pm 2.36^{\#}$	$35.74 \pm 3.41^{\#}$	35.49 ± 6.85
5-HT (1mmol/L) 组	$38.71 \pm 6.42^{\#}$	$41.20 \pm 5.29^{\#}$	$35.62 \pm 4.53^{\#}$	$36.07 \pm 3.28^{\#}$
5-HT (10mmol/L) 组	$48.86 \pm 4.75^{\#\Delta}$	$49.01 \pm 4.92^{\#\Delta}$	$44.83 \pm 6.18^{\#\Delta}$	$45.28 \pm 7.13^{\#\Delta}$
5-HT (100mmol/L) 组	$69.22 \pm 7.91^{\#\Delta}$	$55.58 \pm 5.87^{\#\Delta}$	$49.43 \pm 5.94^{\#\Delta}$	$47.63 \pm 5.97^{\#\Delta}$

与常氧对照组比较, $^{\#}P=0.000$; 与 CIH 对照组比较, $^{\Delta}P<0.05$; 与 5-HT (1mmol/L) 组比较, $^{\Delta}P<0.05$; 与 5-HT (10mmol/L) 组比较, $^{\Delta}P<0.05$

3. CIH 对照组与常氧对照组舌下神经放电活性比较: 常氧对照组大鼠在 15min、30min、45min 和 60min 时舌下神经放电振幅分别为 $25.58 \pm 2.41\mu\text{V}$ 、 $25.78 \pm 1.68\mu\text{V}$ 、 $24.60 \pm 3.38\mu\text{V}$ 、 $25.53 \pm 2.29\mu\text{V}$, CIH 对照组分别为 $36.97 \pm 2.02\mu\text{V}$ 、 $38.27 \pm 3.26\mu\text{V}$ 、 $33.74 \pm 3.53\mu\text{V}$ 、 $35.49 \pm 6.85\mu\text{V}$ (表 1、图 2), 后者在各时间点放电振幅均高于前者, 差异均有统计学意义 ($P=0.000$)。如图 3 所示, CIH 对照组在各时间点的放电频率均高于常氧对照组, 差异有统计学意义 ($P=0.000$)。60min 整合图 (图 4) 可见 CIH 对照组舌下神经放电振幅明显高于常氧对照组, 表明 CIH 可诱导舌下神经放电活性持续增强, 时间可达 60min, 呈易化现象。

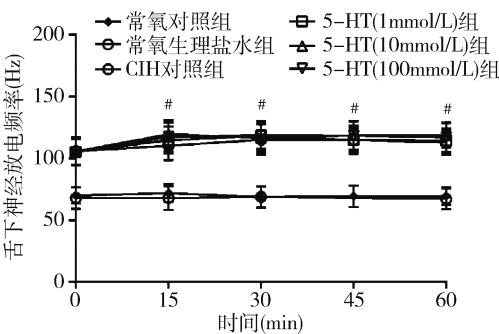


图 3 各组舌下神经放电频率比较
与常氧对照组比较, $^{\#}P=0.000$

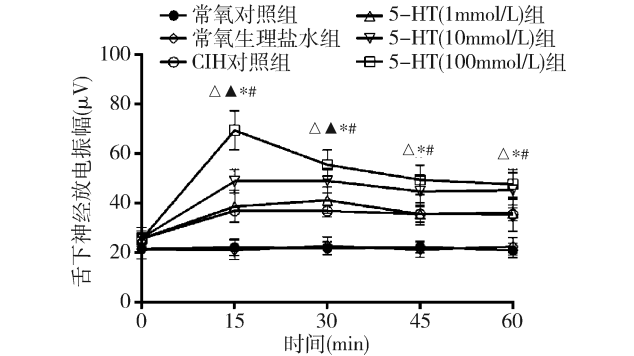


图 2 各组舌下神经放电振幅比较

与常氧对照组比较, $^{\#}P=0.000$; 与 CIH 对照组比较, $^{\Delta}P<0.05$; 与 5-HT (1mmol/L) 组比较, $^{\Delta}P<0.05$; 与 5-HT (10mmol/L) 组比较, $^{\Delta}P<0.05$

4. HMN 中不同浓度 5-HT 对 CIH 组大鼠舌下神经放电话性的影响: CIH 组大鼠在 HMN 分别注射 $20\mu\text{l}$ 不同浓度 (1mmol/L、10mmol/L、100mmol/L) 5-HT 后, 舌下神经放电活性均有增强, 且放电振幅随 5-HT 浓度而逐渐增强 (图 4)。如表 1 和图 2 所示, 不同组别大鼠在各时间点放电振幅依次增大, 5-HT

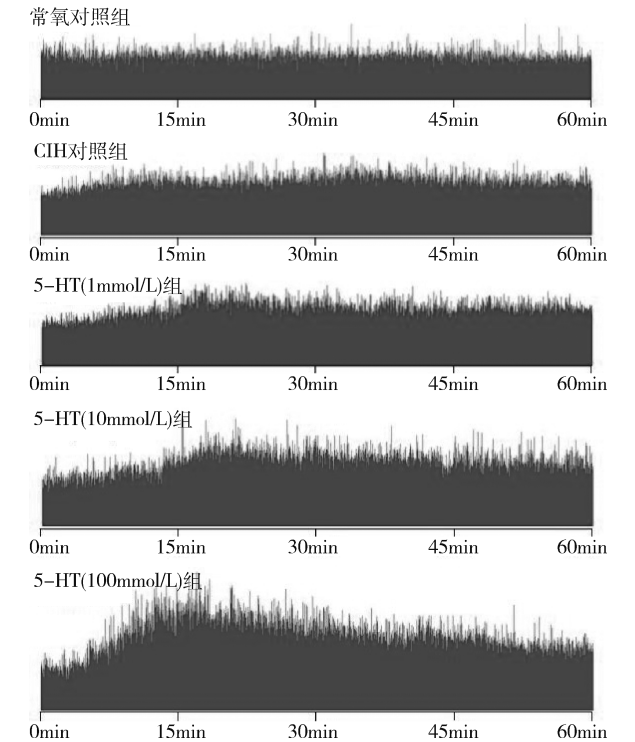


图 4 各组舌下神经放电活性的整合图

(1mmol/L) 组大鼠舌下神经放电振幅平均于 30min 时达峰, 5-HT (10mmol/L) 组平均于 22min 时达峰,

5-HT(100mmol/L)组平均于15min时达峰。5-HT(10mmol/L)组和5-HT(100mmol/L)组的放电振幅均显著高于CIH对照组($P < 0.05$),但5-HT(1mmol/L)组与CIH对照组比较,差异无统计学意义。5-HT(100mmol/L)组大鼠舌下神经放电振幅均大于5-HT(10mmol/L)组,但只在15min和30min时差异有统计学意义($P < 0.05$)。CIH各组间舌下神经放电频率比较,差异无统计学意义(图4)。

讨 论

本研究结果发现,大鼠在经CIH处理后,舌下神经放电振幅和放电频率均高于常氧组,表明CIH可诱导舌下神经放电活性的增强,且可持续60min,呈现出一种神经可塑性,这与以往的研究结果一致。同时,不少实验也证明,CIH能逐步增强舌下神经/上气道肌肉、膈神经/膈肌、颈动脉窦神经的放电反应性。

对经CIH处理大鼠的HMN微量注射不同浓度(1mmol/L、10mmol/L、100mmol/L)的5-HT后发现,1mmol/L 5-HT即能引起舌下神经放电振幅改变,且放电振幅随5-HT的浓度增高而增强,表明在HMN注射5-HT可增强舌下神经放电活性,且一定范围内5-HT剂量与舌下神经放电活性呈量效关系。5-HT是一种重要的神经递质,涉及许多功能,包括睡眠、情感、学习和记忆等。目前认为5-HT也参与OSAS的发生,包括调节睡眠/觉醒周期和影响睡眠结构、呼吸控制和颊舌肌收缩^[9,10]。笔者在以前的实验中发现外周5-HT能增强舌下神经放电活性,且由5-HT_{2A}受体激活的PKC途径介导,本实验笔者发现中枢HMN中的5-HT也调节舌下神经的放电活性^[11]。

诸多研究表明,间歇缺氧诱导的舌下神经放电活性增强依赖5-HT系统。首先,5-HT本身能兴奋呼吸^[12]。其次,CIH能增加舌下神经核尾部腹中侧5-HT含量,其机制可能与CIH能使舌下神经核中神经纤维5-HT浓度增加有关,也可能与CIH可致舌下神经核产生新的5-HT末端膨大有关^[13]。此外,间歇缺氧可刺激延髓中缝5-HT能神经元,使相关呼吸运动神经元池释放5-HT^[14]。本实验结果显示,CIH可增强舌下神经放电活性,增加HMN中5-HT的浓度能导致舌下神经放电活性进一步增强,这与上述结果相一致。

但在本实验中,舌下神经的放电频率并没有因5-HT的浓度改变而改变,这可能与舌下神经放电振幅和频率是由不同的神经机制控制有关。舌下神经放电振

幅由呼吸运动池控制,而放电频率则由产生呼吸节律的脑干网络或通向节律中心的传入通路调控^[15]。Berner等^[16]发现频率调控可能与P物质相关,缺乏P物质的转基因小鼠不出现频率长时程易化现象。

总之,本实验发现,对CIH大鼠HMN给予5-HT能增强舌下神经的放电活性,提示5-HT可能有利于OSAS患者上气道的开放,为药物治疗OSAS提供了思路。

参考文献

- Remmers JE, Degroot WJ, Sauerland EK, *et al.* Pathogenesis of upper airway occlusion during sleep[J]. J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol, 1978, 44(6):931-938
- Fogel RB, Malhotra A, White DP. Sleep. 2: pathophysiology of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome [J]. Thorax, 2004, 59(2):159-163
- Mezzanotte WS, Tangel DJ, White DP. Waking genioglossal electromyogram in sleep apnea patients versus normal controls (a neuromuscular compensatory mechanism) [J]. J Clin Invest, 1992, 89(5):1571-1579
- Weaver TE, Grunstein RR. Adherence to continuous positive airway pressure therapy: the challenge to effective treatment [J]. Proc Am Thorac Soc, 2008, 5(2):173-178
- 兰星,余晓曼,胡克,等. 不同剂量5-HT受体配体对慢性间歇低氧大鼠颊舌肌长时程易化的影响[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2015, 38(6):456-460
- 涂学平,王念,胡克,等. 间歇低氧对自主呼吸大鼠舌下神经电活性长时程易化的影响[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(6):437-440
- 赵景景,文芳静,王念,等. 慢性间歇低氧大鼠模型在体舌下神经电信号记录实验平台的建立[J]. 武汉大学学报:医学版, 2012(3):350-354
- Murali S, Zhang M, Nurse CA. Evidence that 5-HT stimulates intracellular Ca^{2+} signalling and activates pannexin-1 currents in type II cells of the rat carotid body [J]. J Physiol, 2017, 595(13):4261-4277
- 蓝孝斐,李庆云,周丽娜. 5-羟色胺与阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征关系的研究进展[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2012, 6:610-613
- Neuzeret PC, Sakai K, Gormand F, *et al.* Application of histamine or serotonin to the hypoglossal nucleus increases genioglossus muscle activity across the wake-sleep cycle [J]. J Sleep Res, 2009, 18(1):113-121
- Tu X, Zuo J, Hu K, *et al.* Effect of systemic application of 5-hydroxytryptamine on hypoglossal nerve discharge in anesthetized rats [J]. J Mol Neurosci, 2015, 57(3):435-445
- Hodges MR, Richerson GB. The role of medullary serotonin (5-HT) neurons in respiratory control: contributions to eupneic ventilation, CO₂ chemoreception, and thermoregulation [J]. J Appl Physiol (1985), 2010, 108(5):1425-1432

(下转第34页)

白及 mRNA 表达均明显上调。哮喘大鼠经地塞米松治疗后 GR β 蛋白表达的上调提示哮喘大鼠对激素作用的敏感度降低,可能增加了 GC 抵抗的发生。而哮喘大鼠被给予地塞米松合用淫羊藿女贞子煎液或提取物治疗后,GR α 的表达明显增加,且 GR β 的表达被抑制,调整 GR α /GR β 的比值,提示改善 GR 亚型的表达及 GR α /GR β 的失衡状态,可能是中药提高哮喘大鼠对激素作用敏感度的部分机制。

热休克蛋白 HSP90 是 GR 的分子伴侣,可以激活 GR 使其发挥作用。在正常情况下,HSP90 可以改变 GR 的立体构象,使 GR 形成能与 GC 结合的特异性构象,从而使 GR 可与 GC 结合。也就是说 HSP90 与 GR 的配体的结合域结合后,GR 才能与 GC 高效联结发挥作用。所以 HSP90 减少,会使 GR 上与 GC 结合的位点的立体结构不能与 GC 特异性结合,虽然有证据表明不与 HSP90 结合的 GR 也可以接受 GC 刺激,但对于 GC 的敏感度是降低的^[17]。

HSP90 不仅是能使 GR 激活成可结合状态使其顺利发挥作用,即 HSP90 的存在可增加类固醇激素的敏感度;另一方面在激活 GR 后,HSP90 对 GC 的作用效果也起到调节作用,即当 HSP90 与 GR 之比适当时,可增加 GC 的作用效果;而 HSP90 与 GR 之比不在正常范围内则可以降低 GC 的作用效果。本研究数据结果显示,哮喘模型组 HSP90 的蛋白表达量和其 mRNA 表的达量均明显下调,同时 GR α 与 HSP90 的 mRNA 量之比明显降低,而 GR β /HSP90 比值显著升高。淫羊藿女贞子煎剂和水提物与地塞米松合用后,HSP90 表达显著上调,GR α /HSP90 或 GR β /HSP90 均有显著的改善。提示中药淫羊藿女贞子调整哮喘大鼠对 GC 作用的敏感度与上调 HSP90 表达,调整 GR 亚型与 HSP90 的比值有关。

参考文献

- 冯晓凯. 我国支气管哮喘患病情况及相关危险因素的流行病学调查[D]. 北京:北京协和医学院,2014:11-12
- Tang XF, Nian HL, Li XX, *et al.* Effects of the combined extracts of herba epimedii and fructus ligustrilucidi on airway remodeling in the asthmatic rats with the treatment of budesonide [J]. BMC Complement Altern Med,2017,2017(417):380
- 王力宁,罗梅芳,黄小琪,等. 六味地黄丸(颗粒)对哮喘小鼠糖皮质激素受体 mRNA 作用的研究[J]. 中华中医药杂志,2010,25(9):1393-1397
- Tang XF, Li XX, Nian HL, *et al.* Active ingredients of epimedii folium and ligustri lucidi fructus balanced GR/HSP90 to improve the sensitivity of asthmatic rats to budesonide [J]. Evidence - Based Complement Alternat Med,2017,2017:1-16
- 刘仁慧,许利平,王秀娟,等. 淫羊藿女贞子合用地塞米松抗哮喘大鼠的研究[J]. 中国中药杂志,2012,37(10):1497-1499
- 刘仁慧,王秀娟,张伟华,等. 淫羊藿和女贞子对激素干预哮喘大鼠模型 HPA 轴及糖皮质激素受体的影响[J]. 中华中医药杂志,2013,28(11):3215-3219
- 刘仁慧,年宏蕾,唐秀凤,等. 基于 HSP90-GR 作用研究淫羊藿和女贞子对激素局部干预哮喘大鼠的影响[J]. 中华中医药杂志,2016,31(10):4198-4201
- 杨燕,年宏蕾,刘仁慧,等. 淫羊藿女贞子对糖皮质激素性骨质疏松大鼠糖皮质激素受体作用的影响[J]. 中国医药导报,2016,13(14):4-7
- Liu RH, Kang X, Xu LP, *et al.* Effects of the combined extracts of Herba epimedii and fructus ligustri lucidi on bone mineral content and bone turnover in osteoporotic rats[J]. BMC Complement Altern Med, 2015,2015(15):1-8
- 刘仁慧,郑君芳,袁颖,等. 淫羊藿女贞子配伍调节哮喘大鼠 NO/ET 及 HPA 轴作用的研究[J]. 中国中药杂志,2010,35(12):1590-1593
- 唐秀凤,年宏蕾,杨燕,等. 淫羊藿女贞子及其有效组分对地塞米松干预哮喘大鼠气道病理改变的影响[J]. 中国医药导报,2016,13(12):4-7
- 刘仁慧,王秀娟,许利平,等. 淫羊藿合女贞子对激素干预哮喘大鼠糖皮质激素受体亚型及转录因子的影响[J]. 中华中医药杂志,2014,29(4):559-563
- 王培,刘仁慧,王秀娟. 糖皮质激素抵抗机制的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(6):283-286
- Kino T, Su YA, Chrousos GP. Human glucocorticoid receptor isoform beta; recent understanding of its potential implications in physiology and pathophysiology[J]. Cell Mol Life Sci,2009,66(21):3435-3448
- Jakiela B, Bochenek G, Sanak M. Glucocorticoid receptor isoforms in steroid-dependent asthma[J]. Pol Arch Med Wewn,2010,120(6):214-222
- Molina ML, Guerrero J, Cidlowski JA, *et al.* LPS regulates the expression of glucocorticoid receptor α and β isoforms and induces a selective glucocorticoid resistance in vitro[J]. J Inflamm (Lond),2017,(14):22
- Guan Y, Zhang Y, Fang M, *et al.* The relationship between mRNA level of glucocorticoid receptor α , heat shock protein 90, protein level of macrophage migration inhibitory factor and glucocorticoid resistance in systemic lupus erythematosus [J]. Zhonghua Nei Ke Za Zhi,2015,54(11):922-926
- (收稿日期:2017-12-06)
- (修回日期:2017-12-14)
- Rukhadze I, Fenik VB, Benincasa KE, *et al.* Chronic intermittent hypoxia alters density of aminergic terminals and receptors in the hypoglossal motor nucleus[J]. Am J Respir Crit Care Med,2010,182(10):1321-1329
- Baker-Herman TL, Bavis RW, Dahlberg JM, *et al.* Differential expression of respiratory long-term facilitation among inbred rat strains [J]. Respir Physiol Neurobiol,2010,170(3):260-267
- Baker-Herman TL, Mitchell GS. Determinants of frequency long-term facilitation following acute intermittent hypoxia in vagotomized rats[J]. Respir Physiol Neurobiol,2008,162(1):8-17
- Berner J, Shvarev Y, Lagercrantz H, *et al.* Altered respiratory pattern and hypoxic response in transgenic newborn mice lacking the tachykinin-1 gene[J]. J Appl Physiol,2007,103(2):552-559
- (收稿日期:2018-03-29)
- (修回日期:2018-04-07)

(上接第 26 页)