

## 5-HT<sub>2A</sub>受体对延髓面神经后核内侧区呼吸节律的调控作用

何国军<sup>1</sup>, 黄 明<sup>2</sup>, 卢少军<sup>1</sup>, 赖福生<sup>1</sup>, 吴中海<sup>3</sup>

(1. 解放军第454医院神经科, 江苏南京 210002; 2. 空军雷达学院宜昌训练大队卫生队, 湖北宜昌 443000; 3. 南方医科大学基础医学院生理教研室, 广东广州 510515)

[摘 要] 目的 探讨5-HT<sub>2A</sub>受体在延髓面神经后核内侧区(the medial region of nucleus retrofacialis, mNRF)对呼吸节律调控的作用。方法 仿Suzue方法制作新生大鼠含有舌下神经根及mNRF的离体延髓脑片标本, 以吸附电极记录舌下神经根呼吸节律性放电活动(the respiratory rhythmic discharge activity, RRDA)并作为呼吸活动的指标, 采用全细胞膜片钳记录模式在mNRF同步记录呼吸神经元。分别观察1-(2, 5-dimethoxy-4-iodophenyl)-2-amino propane (DOI)和ketanserine对mNRF呼吸起步神经元及RRDA的影响。结果 DOI可显著使呼吸周期缩短、放电峰值增加, ketanserine使呼吸周期延长、放电峰值降低; DOI可使Cd<sup>2+</sup>非敏感性呼吸起步神经元发放幅度、时间、spike的频率显著增加, ketanserine则使其显著减少; voltage steps(电压阶跃)和ramps(斜坡电压法)表明ketanserine可抑制Cd<sup>2+</sup>非敏感性呼吸起步神经元的短暂性和持久性的钠电流。结论 5-HT<sub>2A</sub>受体兴奋对RRDA、Cd<sup>2+</sup>非敏感性呼吸起步神经元具有兴奋性作用, 是通过调节钠电流而起作用的。

[关键词] 呼吸中枢; 延髓; 面神经后核, 内侧区; 5-HT<sub>2A</sub>; 呼吸节律

中图分类号: R332 文献标识码: A 文章编号: 1672-271X(2009)01-0006-05

### Role of 5-HT<sub>2A</sub> receptors in regulation of respiratory rhythm in medial region of nucleus retrofacialis

HE Guo-jun<sup>1</sup>, HUANG Ming<sup>2</sup>, LU Shao-jun<sup>1</sup>, LAI Fu-sheng<sup>1</sup>, WU Zhong-hai<sup>3</sup> (1. Department of Neurology, the 454th Hospital of PLA, Nanjing 210002, Jiangsu, China; 2. Department of Health Team in Yichang Instruction Group, Air-Force Radar College, Yichang 443000, Hubei, China; 3. Department of Physiology, Southern Medical University, Guangzhou 510515, Guangdong, China)

[Abstract] Objective To explore the role of 5-HT<sub>2A</sub> receptors in regulation of respiratory rhythm in the medial region of nucleus retrofacialis (mNRF). Methods Medullary slices of neonatal SD rats, including hypoglossal nerve (n) and mNRF, were made according to Suzue's method. Simultaneous recording of the n respiratory rhythmic activity (RRDA) with suction electrode and the respiratory neuronal discharge were performed with whole cell patch in the mNRF on the brainstem slice in vitro. The effect of 1-(2, 5-dimethoxy-4-iodophenyl)-2-amino propane (DOI) and ketanserine on the respiratory pacemaker neurons and respiratory rhythm in the mNRF were observed. Results DOI significantly decreased respiratory cycle (RC) and increased peak value of discharge; Ketanserine significantly increased RC and decreased its peak value of discharge. Meanwhile, DOI significantly increased burst amplitude, durations and spike frequency of the respiratory cadmium-insensitive pacemaker neurons and ketanserine decreased them. Voltage steps and ramps showed that ketanserine inhibited both the transient and persistent sodium current of cadmium-insensitive respiratory pacemaker neurons. Conclusion 5-HT<sub>2A</sub> receptors has an excitatory effect on the respiratory rhythm and the cadmium-insensitive respiratory pacemaker neurons through modulating sodium currents.

[Key words] Respiratory centre; Medulla; Nucleus retrofacialis, medial region; 5-HT<sub>2A</sub>; Respiratory rhythm

基金项目: 国家自然科学基金(30570670); 广东省自然科学基金(5004714)

作者简介: 何国军(1972-), 男, 江苏盐城人, 医学博士, 主治医师, 从事神经内科临床及研究工作。

节律性呼吸是维持生命的基本条件,大量研究表明基本呼吸节律产生于延髓。阻滞或电毁损延髓面神经后核内侧区(the medial region of nucleus retrofacialis, mNRF),呼吸节律性电活动消除,提示 mNRF 可能是基本节律性呼吸发生的部位<sup>[1-2]</sup>。内源性 5-HT 是控制呼吸的神经网络成熟所必需的。国外学者<sup>[3-4]</sup>发现 5-HT<sub>2A</sub> 受体的激活对呼吸节律具有兴奋性作用,而其具体调节路径尚不明确,为阐述该机理,我们在 mNRF 进行了下述工作。

## 1 材料与方法

1.1 脑片制备 实验用新生 SD 大鼠(P1~3d),雌雄不拘,均由南方医科大学实验动物中心提供。仿 Suzue 方法<sup>[5]</sup>首先制作离体延髓-脊髓标本,经乙醚深麻醉后,迅速在延髓-脑桥之间横断脑干,去除颅骨及脑桥以上的脑组织,剪开延髓背侧颅骨,小心分离至 C<sub>1</sub>~C<sub>2</sub> 段颈髓,完整保留舌下神经根。整个过程均在持续充以 95% O<sub>2</sub> 和 5% CO<sub>2</sub> 的改良 Krebs 液 (mmol/L: NaCl 124, KCl 5, CaCl<sub>2</sub> 2, MgSO<sub>4</sub> 1.3, NaHCO<sub>3</sub> 26, glucose 30, 通以 95% O<sub>2</sub> 和 5% CO<sub>2</sub> 平衡 1 h 以上) 中进行,3 min 内完成标本制作。迅速将标本移至切片槽内,嘴端向上,背面倾斜 20° 朝向刀刃,自门前 700 μm 至门后 100 μm 切下延髓脑片(厚约 800 μm,含舌下神经根)。该脑片结构中主要包含面神经后核内侧区,腹侧呼吸组以及背侧呼吸组的一部分。迅速将脑片移至灌流槽内,以改良的 Krebs 液 4~6 ml/min 持续灌流,pH 值 7.35~7.45,温度 27~29℃。

1.2 使用试剂 NaCl, KCl, CaCl<sub>2</sub>, MgSO<sub>4</sub>, NaHCO<sub>3</sub>, glucose, CsCl (氯化铯)、氯化四乙铵(tetraethylammonium chloride, TEA-Cl, 钾通道阻断剂)、乙二醇二乙醚二胺四乙酸(ethyleneglycol tetracetate acid, EGTA)、MgCl<sub>2</sub>, Na<sub>2</sub>ATP、HEPES (4-羟乙基哌嗪乙磺酸)、MK 801 (NMDA 受体阻断剂)、CNQX (6-cyano-7-nitroquinoxaline-2,3-dione, 非 NMDA 受体阻断剂)、strychnine (甘氨酸受体阻断剂)、荷包牡丹碱(bicuculline-free base, GABA<sub>A</sub> 受体阻断剂)、DOI [1-(2,5-dimethoxy-4-iodophenyl)-2-amino-2-propane, 5-HT<sub>2A</sub> 受体激动剂]、ketanserin (5-HT<sub>2A</sub> 受体阻断剂)、河豚毒素(tetrodotoxin, TTX)、氯化镉(cadmium chloride, CdCl<sub>2</sub>)、二甲基亚砜(dimethylsulfoxide, DMSO, 用以溶 CNQX)。除 TTX (来自中国河北水产研究所)外,其余试剂均来源于 Sigma 公司,实验用双蒸水由

南方医科大学中心实验室提供。

1.3 主要仪器 微电极控制器(美国 SUTTER P-97, Sutter Instrument)、振动切片仪(WPI, NV SLM 1 Motorised Advance Vibroslice)、倒置显微镜(OLYMPUS)、微操纵器(SD Instrument)、Axopatch 200B 膜片钳放大器(Axon Instruments)、FZG-81 型直流前置放大器(上海嘉龙教学仪器厂)、DIGITA 1320 实验数据采集系统(Axon Instruments)、pClamp 9.2 软件(Axon Instruments)、微电极放大器(Axon 2B, 美国 Axon 公司)。

1.4 实验方法 吸附电极记录舌下神经根呼吸节律性放电活动(the respiratory rhythmic discharge activity, RRDA)作为呼吸活动的指标,采用全细胞膜片钳记录模式在 mNRF 同步记录呼吸神经元,每组实验观察 5 个神经元,分别观察 DOI ketanserin 对 RRDA 的影响,对照组为未用试剂前的测量值。

1.5 统计学处理 统计后的数据形式为:均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )。显著性检验用配对 t 检验。统计软件为 SPSS10.0。P<0.05 被认为有统计学意义。

## 2 结果

2.1 DOI ketanserin 对舌下神经吸气性放电的影响 在新生 SD 大鼠离体延髓脑薄片上,DOI 对节律性呼吸具有兴奋性作用(表 1),而 ketanserin 为抑制性作用(见表 2)。

表 1 DOI 对 RRDA 的呼吸周期、放电峰值的影响( $\bar{x} \pm s$ , n=5)

组别	呼吸周期(s)	放电峰值( $\mu V$ )
对照组	12.26 ± 2.63	345.40 ± 22.06
DOI 组	7.41 ± 1.26	392.93 ± 19.26
t	6.402	13.277
P	0.003	0.000

注:配对 t 检验

表 2 ketanserin 对 RRDA 的呼吸周期、放电峰值的影响( $\bar{x} \pm s$ , n=5)

组别	呼吸周期(s)	放电峰值( $\mu V$ )
对照组	11.85 ± 2.29	339.70 ± 21.34
ketanserin 组	28.91 ± 4.65	296.45 ± 27.54
t	10.925	7.665
P	0.000	0.002

注:配对 t 检验

2.2 DOI ketanserin 对 Cd<sup>2+</sup> 非敏感性呼吸起步神经元的影响 DOI 对 Cd<sup>2+</sup> 非敏感性呼吸起步神经

元的影响。封接破膜成功后,予20  $\mu\text{mol/L}$  DO I 2~4 ml L 持续灌流,在电流钳状态下记录神经元的动作电位20 min,继换成cocktai(受体阻断剂)+ $\text{Cd}^{2+}$ 灌流用以鉴别是否是 $\text{Cd}^{2+}$ 非敏感性神经元。共记录5个 $\text{Cd}^{2+}$ 非敏感性神经元,对其灌流前后(15 min)的发放幅度(Burst amplitude)(mV)、持续时间(Burst duration)(s)及锋频率(spike frequency)(Hz)进行了配对t检验,发现DO I显著增加 $\text{Cd}^{2+}$ 非敏感性神经元的发放幅度、持续时间及锋频率,见表3。

表3 DO I对 $\text{Cd}^{2+}$ 非呼吸敏感性起步神经元作用  
( $\bar{x} \pm s$ , n=5)

组别	发放幅度 (mV)	发放持续时间 (s)	锋频率 (Hz)
对照组	58.09 $\pm$ 5.15	2.49 $\pm$ 0.65	2.66 $\pm$ 0.68
DO I组	62.34 $\pm$ 5.30	2.72 $\pm$ 0.68	3.14 $\pm$ 0.86
t	8.172	4.259	5.221
P	0.001	0.013	0.006

注:配对t检验

2.3 ketanserine对 $\text{Cd}^{2+}$ 非敏感性呼吸起步神经元的影响 封接破膜后,予40  $\mu\text{mol/L}$  ketanserine 2~4 ml L 持续灌流,在电流钳状态下记录神经元的动作电位20 min,继换成cocktai+ $\text{Cd}^{2+}$ 灌流用以鉴别是否是 $\text{Cd}^{2+}$ 非敏感性起步神经元。共记录5个 $\text{Cd}^{2+}$ 非敏感性起步神经元,对其灌流前后(15 min)发放幅度、持续时间及锋频率进行了配对t检验,发现ketanserine显著减少 $\text{Cd}^{2+}$ 非敏感性神经元的发放幅度、持续时间及锋频率,见表4。

表4 ketanserine对 $\text{Cd}^{2+}$ 非敏感性呼吸起步神经元作用( $\bar{x} \pm s$ , n=5)

组别	发放幅度 (mV)	发放持续时间 (s)	锋频率 (Hz)
对照组	58.81 $\pm$ 4.95	2.36 $\pm$ 0.60	2.92 $\pm$ 0.63
ketanserine组	53.89 $\pm$ 3.96	2.09 $\pm$ 0.49	2.42 $\pm$ 0.48
t	5.099	4.627	4.460
P	0.007	0.010	0.011

注:配对t检验

2.4 ketanserine对 $\text{Cd}^{2+}$ 非敏感性呼吸起步神经元瞬时性和持续性 $\text{Na}^+$ 电流的影响 以上研究表明5-HT<sub>2A</sub>受体拮抗剂ketanserine可以使 $\text{Cd}^{2+}$ 非敏感性呼吸起步神经元的发放幅度、持续时间及锋频率减少;其激动剂DO I则能兴奋 $\text{Cd}^{2+}$ 非敏感性呼吸起步神经元。我们推测此作用可能与瞬时性和持久性的

$\text{Na}^+$ 电流相关。为了证明这个推测,我们记录了4个 $\text{Cd}^{2+}$ 非敏感性呼吸起步神经元(图1A)。在检测ketanserine对 $\text{Cd}^{2+}$ 非敏感性呼吸起步神经元的瞬时性和持久性 $\text{Na}^+$ 电流的影响时,相应采用了Voltage steps(-80~+20 mV)(图1B)和Voltage ramp(-80~+20 mV, 90 mV/s)(图1D)。I-V曲线表明ketanserine可以抑制瞬时性 $\text{Na}^+$ 电流( $F=33.759$ ,  $P=0.000$ )(图1B);在长时程的Voltage steps(-80~-20 mV)也可引出持久性 $\text{Na}^+$ 电流(图1C),它的慢失活归因于引起 $\text{Na}^+$ 电流的时程;图1D显示了由Voltage ramp(-80~+20 mV, 90 mV/s)引出的持久性 $\text{Na}^+$ 电流,而该电流能被ketanserine抑制(图1D上图)。而此两类电流可以被1  $\mu\text{mol/L}$  TTX完全抑制(图1C下图、1D中图)。

3 讨论

本研究是在新生大鼠离体延髓脑片上进行的,离体延髓脑片失去了在体时的高位中枢的调节作用和外周反馈性输入,并且体外舌下神经的放电周期明显长于在体动物的呼吸周期,但两者呼吸运动神经元的活动形式与在体极为相仿,且在实验中比较容易而准确地控制标本的体外环境,这都表明离体延髓脑片是研究呼吸节律产生和调节机制的良好体外标本。1988年吴中海等<sup>[6]</sup>报道了mNRF在节律性呼吸发生中起关键作用,并提出mNRF是呼吸发生部位的假说。1991年Smith等<sup>[7]</sup>提出产生基本呼吸节律的关键部位为位于延髓腹侧的前包钦格复合体(pre-Botzinger complex, PBC)。随之提出了呼吸起步神经元学说,呼吸起步神经元根据对镉( $\text{Cd}^{2+}$ )的敏感性分为 $\text{Cd}^{2+}$ 非敏感性起步神经元和 $\text{Cd}^{2+}$ 敏感性起步神经元两类, $\text{Cd}^{2+}$ 非敏感性起步神经元依赖于瞬时性和持久性 $\text{Na}^+$ 电流(persistent and transient sodium current,  $I_{\text{NaP}}$  and  $I_{\text{NaT}}$ )<sup>[8]</sup>,对 $\text{Cd}^{2+}$ 无反应,TTX能够阻断该类电流; $\text{Cd}^{2+}$ 敏感性起步神经元依赖于钙激活的非特异性阳离子电流( $\text{Ca}^{2+}$ -activated non specific cationic current,  $I_{\text{CAN}}$ )<sup>[9]</sup>能够被 $\text{Cd}^{2+}$ 所阻断。

体外研究发现,外源性5-HT<sub>2A</sub>受体激动剂对呼吸活动具有兴奋性的作用<sup>[10]</sup>。在横断片上,通过刺激脊神经可以引起上述同样的作用<sup>[11]</sup>。在呼吸神经元细胞水平上,离子电泳作用使膜电位去极化,增加了动作电位的频率<sup>[12]</sup>,在延髓脑薄片上增加了RRDA<sup>[13]</sup>。Pena等<sup>[14]</sup>发现内源性的5-HT<sub>2A</sub>受体激动剂DO I增

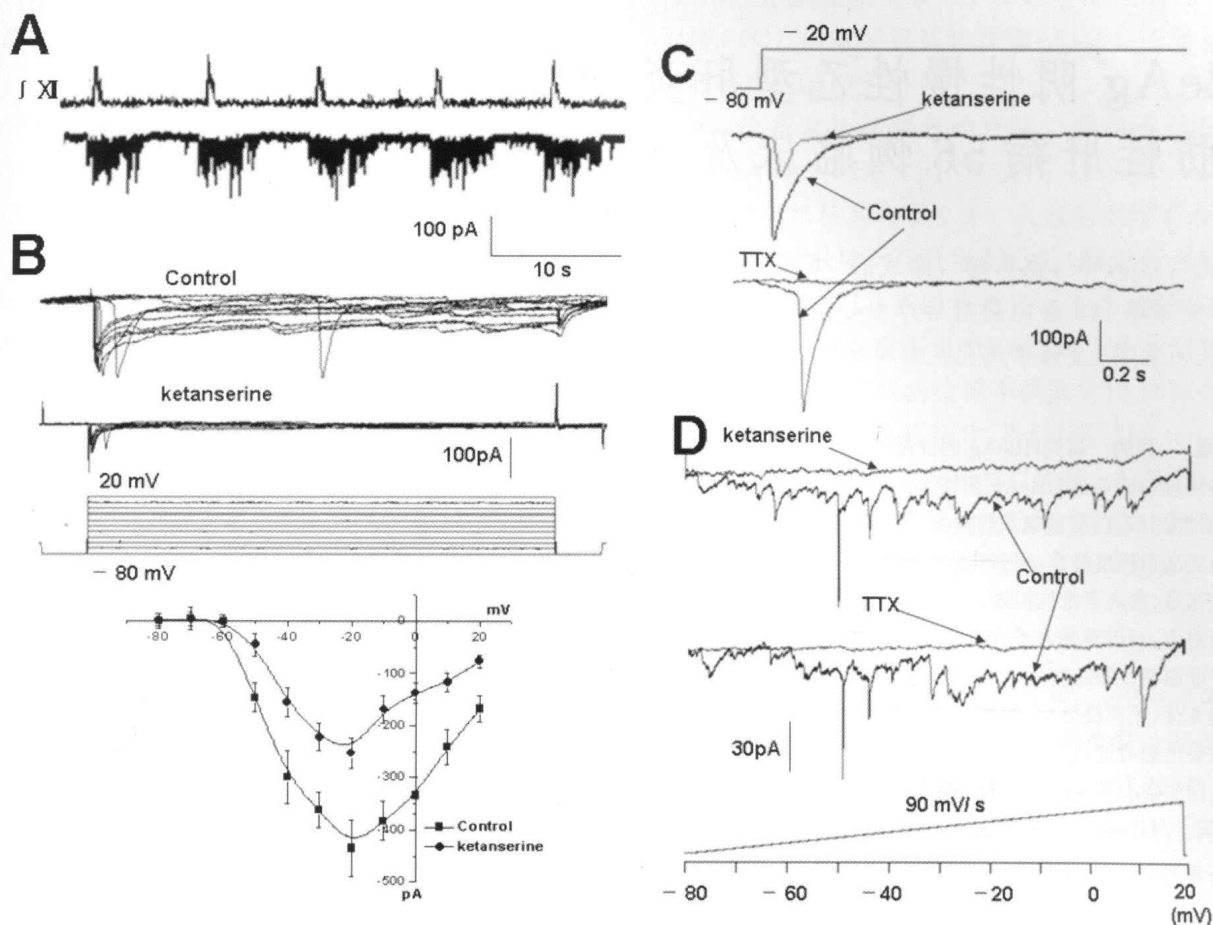


图1 ketanserin 减少了瞬时性及持久的钠电流

A: 在电压钳状态下, 同步记录了 $\text{Cd}^{2+}$ 非敏感性呼吸起步神经元 (bottom trace) 和舌下神经根节律性放电活动。B: 灌流 ketanserin 前后瞬时性钠电流的 I-V 曲线提示, ketanserin 可抑制瞬时性钠电流 ( $F = 33.759$ ,  $t = 0.000$ ,  $n = 4$ )。C: ketanserin 抑制了 Voltage steps ( $-80 \sim +20 \text{ mV}$ ) 的瞬时性钠电流, 在长时程的 Voltage steps ( $-80 \sim -20 \text{ mV}$ ) 也可引出持久性 $\text{Na}^+$ 电流。D: 阻断钙 ( $200 \mu\text{mol/L Cd}^{2+}$ ) 和钾 ( $30 \mu\text{mol/L TEACl}$ ) 电流后, Voltage ramp ( $-80 \sim +20 \text{ mV}$ ,  $90 \text{ mV/s}$ ) 引出了持久性的钠电流, 而该电流能被 ketanserin 抑制。C-D (the bottom traces) 示所记录的两类钠电流能被 TTX 阻断。

加呼吸频率, 阻断 $5\text{-HT}_{2A}$ 受体可以使呼吸频率、幅度下降, 阻断 $5\text{-HT}_{2A}$ 受体使所有依赖于 $\text{Na}^+$ 电流的起步神经元动作电位释放减少, 依赖于 $\text{Ca}^{2+}$ 电流的起步神经元不受影响, PKC (蛋白激酶C) 激活可抑制 $5\text{-HT}_{2A}$ 受体阻断剂的作用, 认为内源性激活 $5\text{-HT}_{2A}$ 受体调节呼吸和PKC通路调节钠电导有关。以上研究表明 $5\text{-HT}_{2A}$ 受体激动剂对呼吸活动具有兴奋性的作用, 可能与调节 $\text{Cd}^{2+}$ 非敏感性呼吸起步神经元有关, 而其具体机理何在? 研究结果表明DOI使呼吸周期显著缩短, 放电峰值显著增加, 显著增加 $\text{Cd}^{2+}$ 非敏感性呼吸起步神经元发放幅度、时间、锋频率; 而ketanserin具有相反作用。进一步研究发现ketanserin可以减少瞬时性和持久性 $\text{Na}^+$ 电流, 而此种电流能被TTX所阻断。说明 $5\text{-HT}_{2A}$ 受体调节

呼吸节律是与 $\text{Cd}^{2+}$ 非敏感性呼吸起步神经元有关, 通过调节钠电流而起作用的。

结论:  $5\text{-HT}_{2A}$ 受体兴奋对RRDA、 $\text{Cd}^{2+}$ 非敏感性呼吸起步神经元具有兴奋性作用, 是通过调节钠电流而起作用的。

#### 参考文献

- [1] FT Zhang, ZH Wu. Effect of blocking medial area of nucleus retrofacialis on respiratory rhythm [J]. *Respir Physiol*. 1991, 85(1): 73-81.
- [2] 吴中海, 张枫桐, 李有仁. 家兔面神经后核内侧区在呼吸节律起源中的作用 [J]. *生理学报*, 1990, 42(1): 68-75.
- [3] Onimaru H, Shamoto A, Homma I. Modulation of respiratory rhythm by 5-HT in the brainstem-spinal cord preparation from newborn rat [J]. *Pflügers Archiv*, 1998, 435(4): 485-494.

(下转第13页)

见,如仅凭血清生化指标,难以区分肝脏炎症活动是由NAFLD和(或)HBV DNA引起。近年来,国外有关慢乙肝并NAFLD的研究提示<sup>[11]</sup>,HBeAg阴性慢乙肝并NAFLD,如ALT轻度升高,HBV DNA低载量,此时肝脏炎症的活动可能与NAFLD相关。我们认为临床不应仅凭ALT、HBeAg与HBV DNA,而应测量BMI与检测TG、TC、FBG、FNS,一旦HBeAg阴性慢乙肝患者存在代谢异常因素,如TG、TC、FBG、FNS升高,应当动员患者行肝组织学检查,通过肝组织病理检测,进一步区分肝组织炎症活动的病因,明确肝组织是否存在脂肪变,以早期发现HBeAg阴性慢乙肝并NAFLD,同时对HBeAg阴性慢乙肝的预后判断也有重要的参考价值。

## 参考文献

- [1] Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV. Hepatitis B antigen negative chronic hepatitis B: natural history and treatment[J]. *Semin Liver Dis*, 2006, 26(2): 130-141.
- [2] Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Rev Gastroenterol Mex*, 2005, 70(3): 52-56.
- [3] Bondini S, Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease and hepatitis C infection[J]. *Minerva Gastroenterol Dietol*, 2006, 52(2): 135-143.
- [4] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会. 病毒性肝炎防治指南[J]. *中华肝脏病杂志*, 2000, 8(6): 324-329.
- [5] Bunt EM, Janney CG, DiBisceglie AM, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions[J]. *Am J Gastroenterol*, 1999, 94(9): 2467-2474.
- [6] 傅祖植. 开展与肥胖症相关课题的研究是新世纪的迫切任务[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2000, 16(2): 65-66.
- [7] McCullough AJ. Update on nonalcoholic fatty liver disease[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2002, 34(3): 255-262.
- [8] Keefe EB, Marcellin P. New and emerging treatment of chronic hepatitis B[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2007, 5(3): 285-294.
- [9] Bondini S, Kallman J, Wheeler A, et al. Impact of non-alcoholic fatty liver disease on chronic hepatitis B liver[J]. *Int*, 2007, 27(5): 607-611.
- [10] Ekstedt M, Franzen LE, Mathiesen UL. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes[J]. *Hepatology*, 2006, 44(4): 865-873.
- [11] Demir K, Akyuz F, Ozdil S. What is the reason of elevated alanine aminotransferase level in HBeAg negative patients with low viraemia: NAFLD or chronic hepatitis[J]? *Ann Hepatol*, 2007, 6(2): 92-96.

(收稿日期: 2008-08-25)

(本文编辑: 潘雪飞; 英文编辑: 王建东)

(上接第9页)

- [4] Brandes IF, Zuperku EI, Stucke AG, et al. Serotonergic modulation of inspiratory hypoglossal motoneurons in decerebrate dogs[J]. *J Neurophysiol*, 2006, 95(6): 3449-3459.
- [5] Suzue T. Respiratory rhythm generation in the in vitro brainstem spinal cord preparation of the neonatal rat[J]. *J Physiol*, 1984, 354: 173-183.
- [6] 吴中海, 张枫桐. 家兔延髓区域阻滞对呼吸的影响[J]. *生理学报*, 1988, 40(3): 250-257.
- [7] Smith JC, Ellenberger HH, Ballanyi K, et al. Pre-Bötzinger complex: A brainstem region that may generate respiratory rhythm in mammals[J]. *Science*, 1991, 254(5032): 726-729.
- [8] Purvis LK, Smith JC, Koizumi H, et al. Intrinsic bursters increase the robustness of rhythm generation in an excitatory network[J]. *J Neurophysiol*, 2007, 97(2): 1515-1526.
- [9] St-John WM, Waki H, Dutschmann M, et al. Maintenance of eupnea of in situ and in vivo rats following riluzole: a blocker of persistent sodium channels[J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2007, 155(1): 97-100.
- [10] Tryba AK, Pena F, Ramirez JM. Gasping activity in vitro: a rhythm dependent on 5-HT<sub>2A</sub> receptors[J]. *J Neurosci*, 2006, 26(10): 2623-2634.
- [11] Cayetanot F, Gros F, Larincoln. Postnatal changes in the respiratory response of the conscious rat to serotonin-2A/2C receptor activation are reflected in the developmental pattern of fos expression in the brainstem[J]. *Brain Res*, 2002, 942(1-2): 51-57.
- [12] Schwarzacher SW, Pestean A, Gunther S, et al. Serotonergic modulation of respiratory motoneurons and interneurons in brainstem slices of perinatal rats[J]. *Neuroscience*, 2002, 115(4): 1247-1259.
- [13] Johnson SM, Wilkerson JE, Henderson DR, et al. Serotonin elicits long-lasting enhancement of rhythmic respiratory activity in turtle brain stems in vitro[J]. *J Appl Physiol*, 2001, 91(6): 2703-2712.
- [14] Pena F, Ramirez JM. Endogenous activation of serotonin-2A receptors is required for respiratory rhythm generation in vitro[J]. *J Neuroscience*, 2002, 22(24): 11055-11064.

(收稿日期: 2008-06-08; 修回日期: 2008-11-18)

(本文编辑: 潘雪飞; 英文编辑: 王建东)