

电针对支气管哮喘小鼠肺功能及孤束核神经元放电的影响

吴昊晟¹, 苏航¹, 朱超¹, 吴生兵², 崔帅², 周美启^{1,3}

(1. 安徽中医药大学, 合肥 230012; 2. 新安医学教育部重点实验室, 合肥 230012; 3. 安徽省中医药科学院, 合肥 236800)

【摘要】 目的 观察孤束核在电针肺经改善支气管哮喘中的作用。**方法** 45 只 BALB/c 雌性小鼠分为空白组、模型组和电针组 3 组, 每组 15 只。通过腹腔注射致敏液 2 次, 并利用 1%卵清蛋白雾化 7 d 建立支气管哮喘小鼠模型。电针组选用双侧太渊、列缺电针干预 7 d。干预结束后通过苏木素-伊红(hematoxylin-eosin, HE)染色观察各组肺组织和支气管的病理变化。利用酶联免疫吸附测定(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)法测定白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)的含量。应用 AniRes2005 动物肺功能分析系统记录呼吸阻力(resistance of lung, RL)和肺顺应性(dynamic compliance, Cdyn)。应用 Plexon 在体多通道记录系统记录各组小鼠孤束核神经元放电。**结果** 与空白组比较, 模型组 HE 染色表现为支气管挛缩, 肺泡腔塌陷, 肺泡隔增厚, 上皮细胞部分脱落, 肺泡间隙有红细胞渗出和明显炎性细胞浸润, IL-1 β 含量明显升高($P<0.05$), 小鼠孤束核神经元平均每秒放电频率增加($P<0.05$); 与模型组比较, 电针组支气管痉挛缓解, 肺泡塌陷程度减轻, 炎性细胞浸润情况缓解, IL-1 β 水平明显降低($P<0.05$), 孤束核神经元平均每秒放电频率较模型组减弱($P<0.05$)。以浓度递升的乙酰甲胆碱溶液激发时, 与空白组比较, 模型组各浓度 RL 均呈现显著增高($P<0.05$)的趋势, 且模型组 RL 呈现剂量依赖性增高的趋势; 与模型组比较, 电针组 RL 显著降低($P<0.05$)。与空白组比较, 模型组各浓度 Cdyn 均呈现显著降低($P<0.05$), 且模型组 Cdyn 呈现剂量依赖性降低的趋势; 与模型组比较, 电针组 Cdyn 均改善($P<0.05$)。孤束核神经元平均每秒放电频率与 IL-1 β 水平呈正相关($P<0.05$), 与 RL 呈正相关($P<0.05$)。**结论** 孤束核可能参与电针肺经太渊、列缺改善支气管哮喘作用的过程。电针肺经太渊、列缺通过抑制孤束核神经元平均每秒放电频率改善支气管哮喘, 有效改善肺功能损伤, 减少机体炎性细胞因子水平。

【关键词】 电针; 哮喘; 孤束核; 肺经; 肺功能; 小鼠

【中图分类号】 R2-03 **【文献标志码】** A

DOI:10.13460/j.issn.1005-0957.2023.13.3002

Effects of electroacupuncture on pulmonary function and nucleus tractus solitarius neuron discharge in bronchial asthma mice WU Haosheng¹, SU Hang¹, ZHU Chao¹, WU Shengbing², CUI Shuai², ZHOU Meiqi^{1,3}. 1.Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230012, China; 2.Key Laboratory of Xin'an Medicine, Ministry of Education, Hefei 230012, China; 3.Anhui Academy of Chinese Medicine, Hefei 236800, China

[Abstract] Objective To observe the role of nucleus tractus solitarius in improving bronchial asthma with electroacupuncture at the Lung Meridian. **Method** Forty-five female BALB/c mice were divided into three groups, control, model, and electroacupuncture groups, with 15 mice in each group. The mouse model of bronchial asthma was established by twice intraperitoneal injection of sensitizing solution and 7-day 1% ovalbumin nebulization. The electroacupuncture group was intervened by electroacupuncture at bilateral Taiyuan (LU9) and Lieque (LU7) for 7 d. After the intervention, the pathological changes of lung and bronchial tissues in each group were observed by

基金项目:国家重点研发计划(2018YFC1704600);安徽省中医药领军人才建设项目(ZYYLJRC201911)

作者简介:吴昊晟(1997—),男,2023级博士生,Email:811985763@qq.com

通信作者:周美启(1963—),男,教授,博士生导师,Email:meiqizhou@163.com

hematoxylin-eosin (HE) staining. The content of interleukin-1 β (IL-1 β) was determined using the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The resistance of lung (RL) and respiratory dynamic compliance (Cdyn) were recorded using the AniRes2005 animal lung function analysis system. The Plexon *in vivo* multichannel acquisition system was used to record the discharge of nucleus tractus solitarius neurons in each group. **Result** Compared with the control group, HE staining revealed bronchial contracture, collapsed alveoli, thickened alveolar septa, epithelial cell shedding, erythrocyte exudation and inflammatory cell infiltration in alveolar spaces, and significantly increased IL-1 β content in the model group ($P<0.05$); the model group also showed an increase in the average frequency of nucleus tractus solitarius neuron discharges ($P<0.05$). Compared with the model group, the electroacupuncture group demonstrated relieved bronchial contracture, improvements in alveoli collapse and inflammatory cell infiltration, markedly reduced IL-1 β level ($P<0.05$), and decreased neuron discharge frequency in the nucleus tractus solitarius ($P<0.05$). When stimulated by increasing concentrations of methacholine, the RL increased significantly in the model group compared with the control group ($P<0.05$), and this increase was dose-dependent in the model group; compared with the model group, the RL declined significantly in the electroacupuncture group ($P<0.05$). Compared with the control group, the Cdyn dropped markedly in the model group ($P<0.05$), and this decrease was dose-dependent with methacholine; the Cdyn was improved in the electroacupuncture group compared with the model group ($P<0.05$). The nucleus tractus solitarius discharge frequency was positively correlated with the IL-1 β level ($P<0.05$) and RL ($P<0.05$). **Conclusion** Nucleus tractus solitarius may play a role in improving bronchial asthma with electroacupuncture at Lung Meridian points Taiyuan and Lieque. Electroacupuncture at Lung Meridian points Taiyuan and Lieque can improve bronchial asthma by inhibiting the neuron discharge of nucleus tractus solitarius, effectively improving lung function and reducing the inflammatory factor level.

[Key words] Electroacupuncture; Asthma; Nucleus tractus solitarius; Lung Meridian; Pulmonary function; Mice

支气管哮喘 (bronchial asthma, BA) 简称哮喘, 是一种嗜酸性粒细胞炎性疾病^[1], 以反复发作的喘息、气促、胸闷和(或)咳嗽为主要临床表现^[2]。根据2019年中国肺健康研究调查结果^[3]显示中国患者总数已有4 570万, 超过20岁人群哮喘患病率为4.2%, 因此哮喘仍然是世界范围内亟待解决的社会公共卫生问题。有研究^[4-5]表明针刺能够有效改善BA的气道高反应性、黏液分泌过多和炎症水平。课题组前期研究^[6]发现, 针刺肺经五输穴对于BA有着良好的治疗作用, 特别是肺经经穴太渊能够有效改善小鼠肺功能, 缓解哮喘症状。

目前, 针灸普遍被认为是基于神经系统发挥作用的, 特别是从脑神经科学入手研究针刺的作用机制是目前的主要方向^[7]。特定的中枢核团在针刺过程中与调节大脑神经网络密切相关, 课题组前期发现, 针刺可以通过调节孤束核的放电频率改变迷走神经活动, 从而发挥治疗作用^[8]。孤束核 (nucleus tractus solitarius, NTS) 是内脏初级传入纤维的中继核团, 并且与脑组织许多特定区域有着密切的纤维投射, 近年来研究^[9-10]发现, NTS 存在中枢呼吸化学感受器神

经元。但是目前针刺关于肺脑相关的研究较少, 尚缺乏针刺通过中枢核团改善肺脏疾病的实验依据。基于这些研究, 提出NTS可能参与电针肺经改善支气管哮喘的科学假说。本研究通过复制小鼠支BA模型, 以探讨NTS在电针肺经改善BA中的作用, 亦为肺经-肺脏相关与脑联系提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物

BALB/c 雌性小鼠 45 只, 体质量(20 $\pm$ 2)g, 在安徽中医药大学科研中心动物饲养中心隔离笼具中适应性饲养 1 周, 笼内温度控制在 18~22℃, 湿度为(55 $\pm$ 2)%, 固定昼夜时间12h照明, 自由获得食物和水, 保证充足的活动范围。实验小鼠均购自杭州子源实验动物科技有限公司, 生产许可证号为SCXK(浙)2019-0004, 本实验开展前通过安徽中医药大学实验动物伦理委员会批准(AHUCM-mouse-2022042), 实验中严格遵循中华人民共和国科技部2006年颁发的《关于善待实验动物的指导性意见》相关规定对动

物进行处理。

1.2 主要试剂与仪器

卵清蛋白 (AP0028, Sigma); 氢氧化铝 (MB0215, 美伦生物); 异氟烷 (R510-22-16, 瑞沃德); 苏木素 (BA4097, 贝索试剂); 伊红 (BA4099, 贝索试剂); 三溴乙醇 (T48402, Sigma); 乙酰甲胆碱 (C6694, APExBIO, 美国); 小鼠 IL-1 β 试剂盒 (MAN0017504, Thermo Fisher Scientific); 超声雾化吸入器 (江苏鱼跃); 华佗牌 SDZ-IV 型电子针灸仪 (苏州医疗用品厂有限公司); 气麻机 (瑞沃德); 肺功能分析系统 (AniRes2005, 北京贝兰博); 脑立体定位仪 (瑞沃德); 微丝电极 (plexon); 在体多通道信号记录处理系统 (plexon)。

1.3 模型制备

将 45 只 BALB/c 雌性小鼠按随机数字表法分为空白组、模型组和电针组, 每组 15 只。通过在第 0 天和第 7 天腹腔注射卵清蛋白 (20 μ g) 和氢氧化铝 (2 mg) 混合的致敏液 0.2 mL, 从第 14 天开始连续 7 d 以 1% 浓度卵清蛋白生理盐水混合液雾化 30 min 建立支气管哮喘小鼠模型^[6], 详见图 1。以雾化激发时出现喷嚏咳嗽、呼吸急促和抓耳挠腮等表现, 肺组织和支气管 HE 染色呈现支气管挛缩, 肺泡腔塌陷, 肺泡隔增厚, 上皮细胞部分脱落, 肺泡间隙有红细胞渗出和明显炎性细胞浸润为造模成功^[6]。

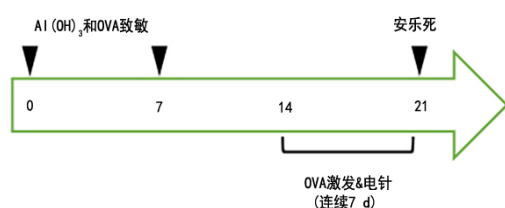


图 1 模型制备和干预方式流程图

1.4 干预方法

空白组和模型组, 每日正常抓取并以 1% 异氟烷维持麻醉 20 min, 不予其他干预, 每日 1 次, 连续 7 d。电针组, 穴位取太渊和列缺, 根据《实验动物常用穴位名称与定位第 3 部分: 小鼠》^[11]定位, 太渊位于腕横纹之桡侧凹陷中, 列缺位于太渊穴近心端约 2 mm 处, 详见图 2。小鼠以 3% 异氟烷诱导麻醉后, 以 1% 异氟烷维持, 局部皮肤消毒后进行针刺干预, 以一次性针灸针于小鼠左右腕部各刺入 2 根毫针, 间隔 2 mm, 直刺深度 1 mm,

将针柄与电针仪相连, 同侧两根针连接在 1 组电极, 连续波, 频率 2 Hz, 电流强度 1 mA, 留针 20 min, 每日 1 次, 连续干预 7 d。



图 2 太渊和列缺穴定位及电针示例图

1.5 指标检测

3 组小鼠在干预结束后随机选取进行指标检测, 15 只小鼠中 6 只小鼠仅进行肺功能检测, 6 只进行电生理检测, 电生理信号采集后小鼠与其余存活小鼠 5% 异氟烷麻醉后处死, 取肺组织左上叶进行病理形态检查, 取其余肺叶进行免疫因子含量测定。

1.5.1 观察肺组织和支气管病理形态

3 组小鼠 5% 异氟烷麻醉后处死, 取肺组织左上叶保存在 4% 多聚甲醛溶液中固定, 按照苏木素-伊红 (hematoxylin-eosin, HE) 染色步骤进行常规固定、脱水、透明、石蜡包埋、切片, 行 HE 染色, 在 400 倍光学显微镜下观察各组小鼠支气管、肺组织形态学变化, 选取相同位置拍片。

1.5.2 测定肺组织中 IL-1 β 含量

3 组小鼠 5% 异氟烷麻醉处死后取其余肺叶, 冰水浴条件下, 机械匀浆, 制备成 10% 的匀浆液, 2 500~3 000 r/min, 离心 10 min, 取上清液, 参照酶联免疫吸附测定 (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 试剂盒指导说明加样、抗体孵育, 在酶标仪 450 nm 处测量吸光度值 (OD 值), 绘制标准曲线, 并计算各组小鼠肺组织中 IL-1 β 含量。

1.5.3 肺功能检测

3 组小鼠用 1.25% 三溴乙醇麻醉后钝性分离气管和颈外静脉, 进行气管插管和颈外静脉插管并连接呼吸机, 待基线稳定后按小鼠体质量依次递增给药, 0、10、20、40、80 μ g/kg 乙酰甲胆碱 (0.0016 g 乙酰甲胆碱溶于 100 mL 生理盐水中配成 16 μ g/mL 的

制。符合正态分布的计量资料以均数±标准差表示,比较采用 one-way ANOVA 和 Pearson 相关系数进行统计分析;不符合正态分布的数据比较采用非参数检验。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组小鼠行为状态比较

2.2 3组小鼠肺组织和支气管结构比较

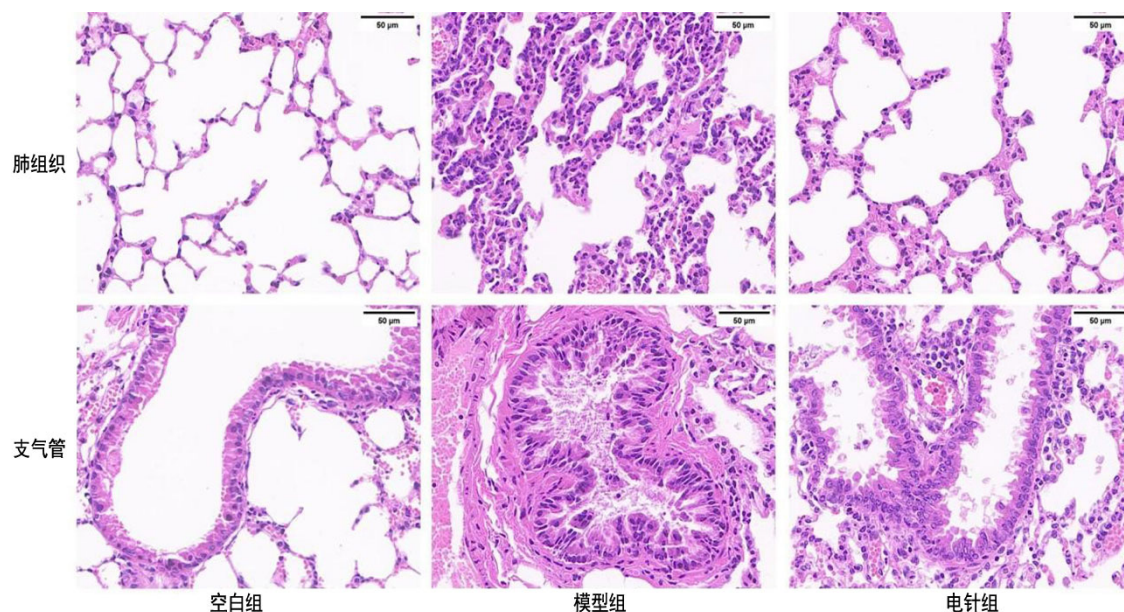
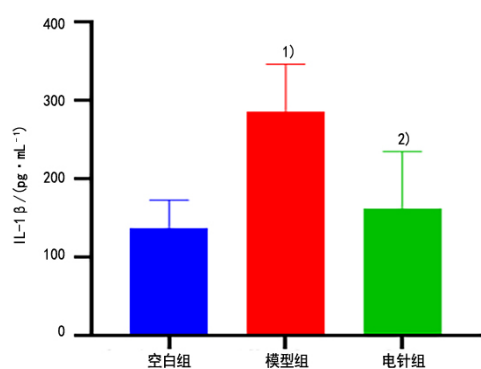
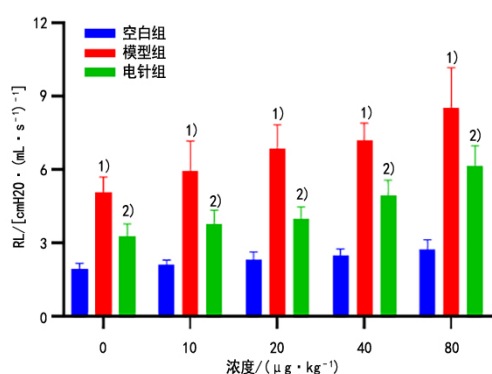
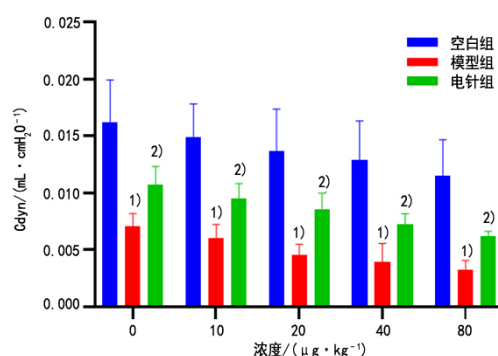
2.3 3组小鼠肺组织内 IL-1 β 含量比较

2.4 3组小鼠肺功能比较

与空白组比较,模型组各浓度 Cdyn 均呈现显著降低($P<0.05$),且模型组 Cdyn 呈现剂量依赖性降低的趋势;与模型组比较,电针组 Cdyn 均显著改善($P\leq 0.05$)。详见图 7。



所有数据采用 SPSS26.0 软件进行分析处理, 通过 Graphpad Prism8.0 软件对分析结果进行统计图表绘

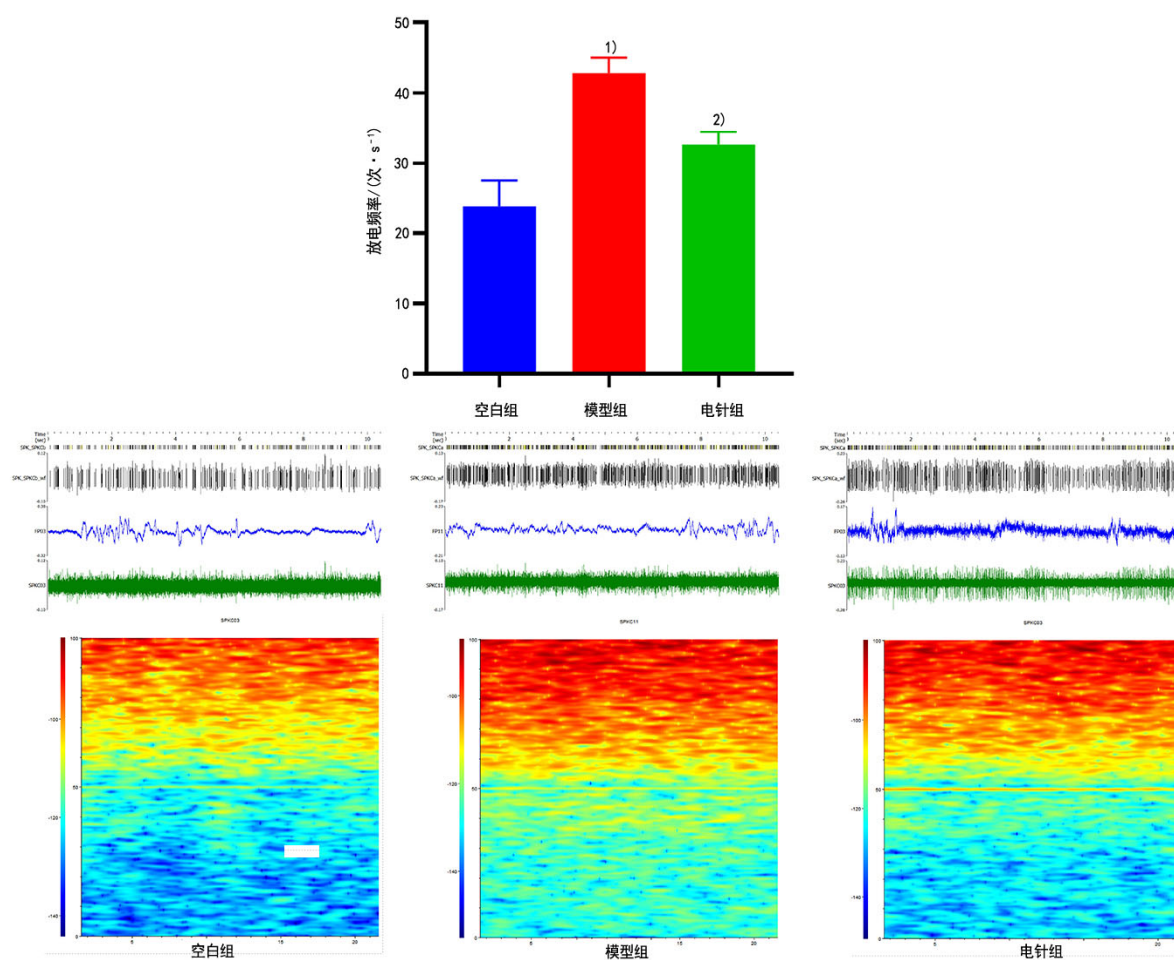
图 4 3 组小鼠肺组织和支气管结构比较 (HE, $\times 400$)注:与空白组比较 ¹⁾ $P < 0.05$;与模型组比较 ²⁾ $P < 0.05$ 。图 5 3 组小鼠肺组织内 IL-1β 含量比较 ($\bar{x} \pm s, n=6$)注:与空白组比较 ¹⁾ $P < 0.05$;与模型组比较 ²⁾ $P < 0.05$ 。图 6 3 组小鼠 RL 比较 ($\bar{x} \pm s, n=6$)注:与空白组比较 ¹⁾ $P < 0.05$;与模型组比较 ²⁾ $P < 0.05$ 。图 7 3 组小鼠 Cdyn 比较 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

2.5 3 组小鼠 NTS 电生理比较

模型组 NTS 内神经元平均每秒峰电位放电频率与空白组相比较明显密集 ($P < 0.05$);电针组 NTS 神经元平均每秒峰电位放电频率与模型组相比较明显降低 ($P < 0.05$)。通过频谱能量图显示,与空白组比较,模型组频谱能量图颜色更鲜艳,强度有所增加;与模型组比较,电针组频谱能量强度有所减弱。详见图 8。

2.6 NTS 放电频率与 IL-1β 和 RL 呈正相关

将 NTS 放电频率与 IL-1β 水平和 RL 进行 Pearson 相关性分析。结果表明,放电频率与 IL-1β 水平呈正相关 ($R=0.5678, P=0.0140 < 0.05$)。放电频率与 RL 呈正相关 ($R=0.7852, P=0.0001 < 0.05$)。详见图 9。



注:与空白组比较¹⁾ $P < 0.05$;与模型组比较²⁾ $P < 0.05$ 。

图8 3组小鼠NTS放电频率及频谱能量比较($\bar{x} \pm s, n=6$)

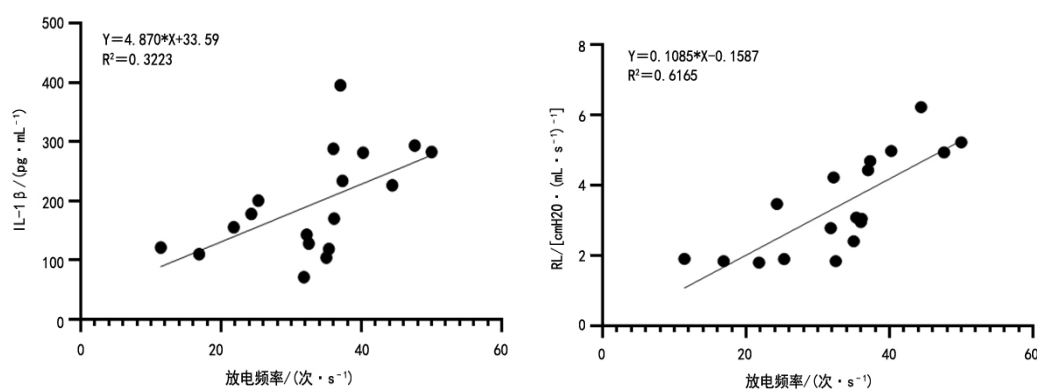


图9 NTS放电频率与IL-1β和RL呈正相关($\bar{x} \pm s, n=6$)

3 讨论

支气管哮喘(BA)作为一种气道慢性炎症,西医通常使用糖皮质激素、白三烯受体拮抗剂、 β_2 受体激动剂^[12-14]等药物治疗,这些药物长期使用,存在较大不良反应。该病属于中医学“哮证”“喘证”等范畴,中医学认为肺主气、司呼吸。《灵枢·经脉》示“是动则病,肺胀满,膨膨而咳喘”“是主肺所生病者,咳,上气,

喘喝”,表明肺经主治喉、胸、肺有关疾病,电针肺经改善支气管哮喘有充足的理论依据。

目前研究^[15]表明支气管哮喘的发病机制与炎性细胞浸润、气道高反应性以及神经内分泌网络等关系密切。IL-1β作为支气管哮喘未来恶化风险的预测因子^[15],细胞炎症水平和Th2上游细胞因子均依赖于IL-1β信号的传导^[16],发病时会引起IL-1β等炎性因子

水平迅速上升。支气管哮喘气道高反应性通常表现为起到对刺激产生较明显的气道收缩反应, 导致气道阻力显著增加^[17-18], 使患者呼吸困难。本研究结果表明, 电针肺经太渊、列缺能够有效降低炎性因子 IL-1 β 水平, 也可以改善肺功能状况, 有效降低呼吸阻力和提高肺顺应性。

经脏腑与脑相关是目前针灸研究的热门话题, 心脑相关^[19-20]已有了许多研究成果, 但在肺经-肺脏与脑相关方面研究相对较少。根据目前对于 NTS 的研究, 有学者^[21-22]发现 NTS 在咳嗽的发病中发挥着重要作用, BASSI M 等^[23]研究证实了 NTS 是瘦素促进呼吸反应的作用部位, 诸多研究表明 NTS 对维持肺脏的结构及功能至关重要, 可能与肺脏疾病存在一定的联系。使用在体电生理记录系统可以有效记录指定核团内的群体神经元峰电位活动变化情况, 本研究利用该技术记录 NTS 内神经元峰电位放电情况, 为肺经-肺脏与脑相关提供了一定的神经电生理学的依据。NTS 可能是电针肺经改善支气管哮喘的一个新的关键中枢核团。本实验中, 小鼠支气管哮喘后, NTS 神经元平均每秒放电频率上调, 相关学者^[24]在灵长类动物的研究结果与本研究基本一致, 他们发现灵长类动物哮喘模型中 NTS 神经元内在兴奋性增加。电针肺经干预后, 可降低支气管哮喘所导致的 NTS 神经元平均每秒放电频率, 促进了肺功能的修复。另外, NTS 神经元平均每秒放电频率与炎症因子 IL-1 β 和呼吸阻力 RL 密切相关, NTS 神经元的激活与气道炎症和气道高反应的相互作用, 可能对支气管哮喘的发病产生协同作用。因此, 笔者推测电针可能通过调节 NTS 神经元峰电位放电水平促进支气管哮喘的缓解。

基于以上研究结果, 笔者认为 NTS 参与电针肺经改善支气管哮喘的过程是一个很重要的研究方向, 其机制可能与电针肺经后抑制 NTS 神经元活性, 从而影响气道炎症和气道高反应性, 为肺脏相关提供了一定的实验依据。然而, NTS 能调节自主神经系统平衡^[25], 负责传递迷走神经的传入和传出^[26], 迷走神经兴奋会导致支气管痉挛, 引起哮喘加重, 电针肺经调节孤束核是否能够通过抑制迷走神经兴奋, 改善哮喘患者支气管痉挛。NTS 与自主神经系统在电针肺经改善支气管哮喘肺功能方面的相互作用有待进一步的研究, 这是目前研究的局限之处, 针对这些疑问, 将在后续研究予以进一步证实, 以便更好地阐释电针肺经改善支气

管哮喘的效应机制。

参考文献

- [1] KWON E K, CHOI Y, YOON I H, *et al.* Oleoylethanolamide induces eosinophilic airway inflammation in bronchial asthma[J]. *Exp Mol Med*, 2021, 53(6):1036-1045.
- [2] LOURENÇO L O, RIBEIRO A M, LOPES FDTQDS, *et al.* Different phenotypes in asthma: clinical findings and experimental animal models[J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2022, 62(1):240-263.
- [3] HUANG K, YANG T, XU J, *et al.* Prevalence, risk factors, and management of asthma in China: a national cross-sectional study[J]. *Lancet*, 2019, 394(10196):407-418.
- [4] TANG W, DONG M, TENG F, *et al.* TMT-based quantitative proteomics reveals suppression of SLC3A2 and ATP1A3 expression contributes to the inhibitory role of acupuncture on airway inflammation in an OVA-induced mouse asthma model[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 134:111001.
- [5] CUI J, DONG M, YI L, *et al.* Acupuncture inhibited airway inflammation and group 2 innate lymphoid cells in the lung in an ovalbumin-induced murine asthma model[J]. *Acupunct Med*, 2021, 39(3):217-225.
- [6] 瞿巧钰. 针刺肺经五输穴对小鼠哮喘模型的相对特异性作用及其机制研究[D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2021.
- [7] 周逸平. 经络理论研究的重大战略意义和思路[J]. 安徽中医学院学报, 2010, 29(5):71-74.
- [8] CUI S, WANG K, WU S B, *et al.* Electroacupuncture modulates the activity of the hippocampus-nucleus tractus solitarius-vagus nerve pathway to reduce myocardial ischemic injury[J]. *Neural Regen Res*, 2018, 13(9):1609-1618.
- [9] CARDANI S, JANES T A, SAINI J K, *et al.* Etonogestrel administration reduces the expression of PHOX2B and its target genes in the solitary tract nucleus[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(9):4816.
- [10] YU H, SHI L, CHEN J, *et al.* A neural circuit mechanism controlling breathing by leptin in the nucleus tractus

- solitarii[J]. *Neurosci Bull*, 2022, 38 (2) : 149-165.
- [11] 中国针灸学会. 实验动物常用穴位名称与定位第 3 部分: 小鼠[J]. 针刺研究, 2021, 46 (5) : 445-446.
- [12] BATRAKOVA E, KARTASHOVA O, BABASKINA L, *et al*. Effect of combined glucocorticoid therapy on bronchial asthma dynamics[J]. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 2022, 50 (1) : 68-74.
- [13] BISGAARD H. Pathophysiology of the cysteinyl leukotrienes and effects of leukotriene receptor antagonists in asthma[J]. *Allergy*, 2001, 56 Suppl 66:7-11.
- [14] GARZON-SIATOYA W T, CARRILLO-MARTIN I, CHIARELLA S E, *et al*. State-of-the-art beta-adrenoreceptor agonists for the treatment of asthma[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2022, 23 (2) : 243-254.
- [15] FU J J, MCDONALD V M, BAINES K J, *et al*. Airway IL-1 β and systemic inflammation as predictors of future exacerbation risk in asthma and COPD[J]. *Chest*, 2015, 148 (3) : 618-629.
- [16] MAHMUTOVIC PERSSON I, MENZEL M, RAMU S, *et al*. IL-1 β mediates lung neutrophilia and IL-33 expression in a mouse model of viral-induced asthma exacerbation[J]. *Respir Res*, 2018, 19 (1) : 16.
- [17] BUSSE W W. The relationship of airway hyperresponsiveness and airway inflammation: airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance[J]. *Chest*, 2010, 138 (2 Suppl) : 4S-10S.
- [18] BRANNAN J D, LOUGHEED M D. Airway hyperresponsiveness in asthma: mechanisms, clinical significance, and treatment[J]. *Front Physiol*, 2012, 3:460.
- [19] CUI S, ZHOU Y, WU S, *et al*. Electroacupuncture improved the function of myocardial ischemia involved in the hippocampus-paraventricular nucleus-sympathetic nerve pathway[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018, 2018:2870676.
- [20] Wu X, Wang K, Cui S, *et al*. Electroacupuncture ameliorates acute myocardial ischemia: a potential role of the locus coeruleus[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020:4298657.
- [21] Farrell M J, Bautista T G, Liang E, *et al*. Evidence for multiple bulbar and higher brain circuits processing sensory inputs from the respiratory system in humans[J]. *J Physiol*, 2020, 598 (24) : 5771-5787.
- [22] Chen Z, Lin M T, Zhan C, *et al*. A descending pathway emanating from the periaqueductal gray mediates the development of cough-like hypersensitivity[J]. *iScience*, 2021, 25 (1) : 103641.
- [23] BASSI M, FURUYA W I, ZOCCAL D B, *et al*. Facilitation of breathing by leptin effects in the central nervous system[J]. *J Physiol*, 2016, 594 (6) : 1617-1625.
- [24] CHEN C Y, BONHAM A C, SCHELEGLE E S, *et al*. Extended allergen exposure in asthmatic monkeys induces neuroplasticity in nucleus tractus solitarius[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2001, 108 (4) : 557-562.
- [25] ARNOLD A C, ISA K, SHALTOUT H A, *et al*. Angiotensin-(1-12) requires angiotensin converting enzyme and AT1 receptors for cardiovascular actions within the solitary tract nucleus[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2010, 299 (3) : H763-H771.
- [26] RANDICH A, AICHER S A. Medullary substrates mediating antinociception produced by electrical stimulation of the vagus[J]. *Brain Res*, 1988, 445 (1) : 68-76.

收稿日期 2022-11-24