

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.05.002

天香胶囊对晕动病模型大鼠行为学与前庭核 c-fos 蛋白表达的影响 *

张 凡 李卫红[△] 李 峰[△] 刘 燕 于 雪 王 旭 高誉珊 胡艳红

张炜悦 孙天石 张楚焱 董一昕

(北京中医药大学中医学院 北京 100029)

摘要 目的:观察中药复方天香胶囊对晕动病模型大鼠行为学与前庭核 c-fos 蛋白表达的影响。**方法:**选择雄性 SD 大鼠并将其随机分为正常组、模型组、阳性药组、天香胶囊低、中、高剂量组。灌胃预给药 3 天后,采用双轴旋转刺激法建立大鼠晕动病模型,通过晕反应指数评分、自发活动实验、异嗜高岭土实验检测各组大鼠行为学变化,Western blotting 法与免疫组化法检测各组大鼠前庭核 c-fos 蛋白的表达。**结果:**与正常组大鼠相比,模型组大鼠晕反应指数和高岭土摄入量均显著增高,自发活动总路程与次数均显著减少,前庭核 c-fos 蛋白表达水平显著增高;与模型组相比,天香胶囊可显著降低晕动病模型大鼠晕反应指数与高岭土摄入量,提高自发活动总路程与活动次数,降低大鼠前庭核组织 c-fos 蛋白表达。**结论:**天香胶囊可有效改善晕动病模型大鼠的行为学变化,其作用机制可能与下调前庭核 c-fos 表达有关,提示降低前庭核兴奋性可能是天香胶囊抗晕动病的内在机制之一。

关键词:天香胶囊;晕动病;行为学;c-fos 蛋白

中图分类号:R-33;R338.2;R594 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2018)05-807-05

Effects of Tianxiang Capsule on the Behavior and the Expression of c-fos in the Vestibule Nucleus of Rats with Motion Sickness*

ZHANG Fan, LI Wei-hong[△], LI Feng[△], LIU Yan, YU Xue, WANG Xu, GAO Yu-shan, HU Yan-hong, ZHANG Wei-yue,

SUN Tian-shi, ZHANG Chu-jun, DONG Yi-xin

(TCM College of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100029, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effects of Tianxiang capsule on the behavior and c-fos expression in the vestibule nucleus of rats with motion sickness. **Methods:** Male SD rats were randomly divided into six groups, including normal group, model group, scopolamine group, low-dose, mid-dose and high-dose Tianxiang capsule groups. Prior to biaxial rotation stimulus inducing rats motion sickness model, the drugs were intragastrically administrated for 3 days. The behavioral changes of rats were evaluated by the motion sickness index, the spontaneous activity test and Kaolin pica. Meanwhile, the expression of c-fos was detected by Western Blotting and Immunohistochemistry. **Results:** Compared with the normal group, the motion sickness index and Kaolin intake were increased, total traveling distance and frequency were decreased, the c-fos expression was up-regulated significantly in the model group. Compared with the model group, the motion sickness index and Kaolin intake were decreased, total traveling distance and frequency were increased, the c-fos expression was down-regulated significantly in Tianxiang capsule groups. **Conclusions:** Tianxiang capsule could effectively improve the behavioral changes of rats with motion sickness, which might be related to the down-regulation of c-fos in vestibular nucleus. Inhibiting the excitability of vestibular nucleus may be the pharmacological mechanisms of Tianxiang capsule in motion sickness.

Key words: Tianxiang capsule; Motion sickness; Behavioristics; c-fos

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R338.2; R594 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2018)05-807-05

前言

晕动病指人们在乘坐车、船、飞机等交通工具时,因摇摆、

颠簸、旋转、加速等异常运动刺激而引发的急性症候群,主要表现为眩晕、恶心、呕吐与乏力等^[1,2]。目前,以东莨菪碱、茶苯海明等西药为主的抗晕动病药物虽有一定的治疗效果,但存在嗜

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81273885);北京中医药大学“航海中医药”协同创新项目(522/0100604299);

北京中医药大学“重点学科”开放课题--“航海中医药学”(522/0100604054)

作者简介:张凡(1989-),女,硕士研究生,主要从事中医脑病基础研究和方剂的配伍效应研究,

电话:18701512374, E-mail: 18701512374@163.com

[△] 通讯作者:李卫红(1973-),女,医学博士,副教授,硕士研究生导师,主要从事中医药治疗脑病的基础研究,

E-mail: liweihong.403@163.com

李峰(1966-),男,医学博士,教授,博士研究生导师,主要从事航海中医药研究, E-mail: lifeng@bucm.edu.cn

(收稿日期:2017-10-21 接受日期:2017-11-08)

睡、头晕、注意力不集中等多种不良反应^[34]。因此,寻找切实有效且副作用小的抗晕药物具有重要的临床意义。本课题组在中医理论指导下所研发的中药复方天香胶囊是在长期治疗晕动病的临床实践基础上,创新晕动病的中医病机认识而形成的一个临床经验方,经过初步的临床应用证实该药物在晕动病的防治中具有较好作用,但药理机制尚不完全明确。因此,本实验采用双轴旋转刺激法建立晕动病模型,观察天香胶囊对晕动病模型大鼠行为学以及前庭核 c-fos 表达的影响,以期揭示天香胶囊发挥抗晕动作用的分子机制,为深入研究其药理机制以及未来开发临床新药奠定基础。

1 材料与方法

1.1 实验动物

选择健康雄性清洁级 SD 大鼠,体重 200 ± 20 g,购于北京斯贝福生物技术有限公司,许可证编号:SCXK(京)2016-0002。

1.2 主要药品与试剂

天香胶囊浸膏干粉(北京创立科创医药技术有限公司提供),东莨菪碱(成都曼思特生物科技有限公司,批号 MUST-17031708),高岭土(上海源叶生物科技有限公司),阿拉伯树胶粉(上海源叶生物科技有限公司),c-fos 单克隆抗体(美国 ABCAM 公司),山羊抗兔二抗(中杉金桥),免疫组化超敏 S-P 试剂盒(福州迈新公司)。

1.3 晕动病大鼠模型的制备

双轴旋转造模装置根据 Crampton^[5]等的报道仿制而成。将大鼠无束缚地放入该装置的有机玻璃笼内,进行角加速度刺激。具体方法为:绕水平轴顺时针旋转,以 $16^\circ/\text{s}^2$ 角加速度加速,达最大速度 $120^\circ/\text{s}$ 后,立即以 $48^\circ/\text{s}^2$ 的角加速度减速,停止后再以相同方式逆时针旋转,直至旋转停止为 1 个旋转周期,每周期时间均为 20 s,此造模过程持续 2 h。

1.4 动物分组与处理

将 SD 大鼠随机分成 6 组:正常组、模型组、阳性药组(东莨菪碱)、天香胶囊低剂量组、天香胶囊中剂量组、天香胶囊高剂量组。天香胶囊低、中、高剂量组给药浓度分别为 $0.91 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 、 $1.82 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 、 $3.64 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$;阳性药组东莨菪碱给药浓度为 $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。正常组及模型组给予等量的生理盐水。连续灌胃预给药 3 天,末次给药后 1 h,除正常组外,其余各组按上述方法造模。

1.5 晕反应指数评分

各组大鼠造模后立即进行晕反应指数评分。具体评分标准如下^[6]:① 粪便颗粒:每粒计 1 分,无为 0 分;② 排尿:有计 1.2 分,无为 0 分;③ 立毛:重度为 1.2 分,轻度为 0.6 分,无为 0 分;④ 颤栗:有为 1.2 分,无为 0 分。晕反应指数为各项计分之总和。前人研究发现^[7],排便量是大鼠晕动症症状评分中较为特异和敏感的指标。因此,本实验对大鼠排便量单独进行了数据统计与分析。

1.6 自发活动实验

各组大鼠造模后立即置于 $40 \times 40 \times 50$ cm 自发活动箱内,自动记录 5 min 内大鼠的自发活动总路程与自发活动次数,用 Ethovision3.0 行为学软件进行分析(荷兰 Noldus 公司)。

1.7 高岭土摄入量实验

高岭土配制:将高岭土与阿拉伯树胶粉以 100:1 的重量比混匀,加入蒸馏水充分搅拌后,用 5 mL 的一次性注射器推压成圆柱形长条,再用薄面刀片切成饲料状块,室温下自然干燥,其形状与大鼠普通饲料相似。各组大鼠分别单笼饲养,适应性饲养 3 天后,第 4 天开始每日定时给予一定量的饲料与高岭土(分开放置),记录造模前后各 3 d 大鼠 24 h 高岭土摄入量(精确到 0.01 g)。实验结果以每只大鼠在造模前后各 3 d 高岭土摄入总量的差值为评价指标,作统计分析。

1.8 Western Blotting 法检测各组大鼠前庭核 c-fos 表达

造模结束后,各组大鼠被立即麻醉断头(3%戊巴比妥钠, 100 mg/kg , i.p.),按照解剖学标志取脑干上的前庭核组织,液氮速冻后置于 -80°C 冰箱中冻存待测。各组加入 RIPA 裂解液,冰上超声破碎匀浆, 4°C 离心后取上清,采用 BCA 法进行蛋白定量。依次经 SDS-PAGE 电泳、转膜(PVDF)后,用 5% 的脱脂奶粉室温摇床封闭 1 h,再加 c-fos 一抗(1:2000), 4°C 孵育过夜。次日用 TBST 洗膜后,加入相应的山羊抗兔二抗(1:5000),室温孵育 1 h。ECL 法显影,胶片扫描后拍照,用 ImageJ 软件对目标条带进行灰度值半定量分析。

1.9 免疫组化法检测各组大鼠前庭核 c-fos 表达

各组大鼠脑组织置于 4%多聚甲醛固定,脱水、石蜡包埋、切片。切片经脱蜡脱水后,柠檬酸热修复抗原 10 min, PBS 冲洗,滴加内源性过氧化物酶阻断剂,室温封闭 10 min, PBS 冲洗;滴加正常山羊血清,室温孵育 10 min;滴加一抗(1:100), 4°C 过夜。次日加二抗, DAB 显色(避光),自来水冲洗,常规脱水脱蜡,中性树胶封片。显微镜下观察并采集图像,然后使用 Image-Pro Plus 6.0 图像分析软件统计前庭核 c-fos 染色阳性细胞数。

1.10 统计学处理

应用统计学软件 SPSS20.0 进行数据分析,实验数据用均值 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。若各组数据满足正态分布和方差齐性时,采用单因素方差分析(ANOVA),组间比较用 LSD 检验;若各组数据不满足正态分布或方差齐性时,采用非参数检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 天香胶囊对晕动病模型大鼠晕反应指数的影响

与正常组比较,模型组晕反应指数及排便颗粒数均显著性增高,差异具有统计学意义($P < 0.01$);与模型组比较,各给药组晕反应指数和排便颗粒数均显著降低($P < 0.05$, $P < 0.01$);天香胶囊各剂量组与阳性药组比较差异无统计学意义($P > 0.05$);天香胶囊低、中、高剂量组之间比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

2.2 天香胶囊对晕动病模型大鼠自发活动的影响

与正常组比较,模型组自发活动明显减少,总路程与活动次数均显著性降低($P < 0.01$);与模型组比较,天香胶囊中、高剂量组与阳性药组自发活动总路程与自发活动次数均显著增高,差异具有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$);天香胶囊各剂量组与阳性药组比较,差异无统计学意义;天香胶囊中、高剂量组之间比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

2.3 天香胶囊对晕动病模型大鼠嗜食高岭土行为的影响

与正常组比较,模型组大鼠造模后出现嗜食高岭土现象,高岭土摄入量明显增加,造模前后高岭土摄入总量的差值显著

增高($P<0.01$);与模型组比较,天香胶囊中、高剂量组与阳性药组大鼠嗜食高岭土行为明显减轻,3 d 高岭土摄入总量的差值均显著降低($P<0.05$, $P<0.01$);天香胶囊各剂量组与阳性药组比

较,差异无统计学意义;天香胶囊中、高剂量组之间比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表3。

表1 各组大鼠晕反应指数情况($\bar{x}\pm s$)Table 1 Effects of Tianxiang capsule on the motion sickness index($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	Motion sickness index	Defecation response
Control group	8	1.18± 0.64	0.88± 0.84
Model group	8	9.53± 2.73**	6.38± 2.26**
Scopolamine group	8	6.03± 1.77 [#]	3.71± 1.98 [#]
Low-dose Tianxiang group	8	7.30± 2.61 [#]	4.38± 2.39 [#]
Mid-dose Tianxiang group	8	5.40± 2.19 [#]	3.00± 1.85 [#]
High-dose Tianxiang group	8	7.09± 1.74 [#]	4.43± 1.27 [#]

Note : Compared with control group, ** $P<0.01$; Compared with model group, [#] $P<0.05$, [#] $P<0.01$.

表2 各组大鼠自发活动总路程与自发活动次数情况($\bar{x}\pm s$)Table 2 Effects of Tianxiang capsule on the spontaneous activity test($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	Total traveling distance	Frequency
Control group	8	1610.93± 313.23	144.38± 35.13
Model group	8	614.25± 130.78**	50.00± 18.70**
Scopolamine group	8	910.53± 90.85 [#]	80.88± 20.80 [#]
Low-dose Tianxiang group	8	682.33± 209.52	53.00± 20.46
Mid-dose Tianxiang group	8	967.50± 165.70 [#]	78.67± 19.84 [#]
High-dose Tianxiang group	8	886.16± 280.50 [#]	90.13± 28.99 [#]

Note : Compared with control group, ** $P<0.01$; Compared with model group, [#] $P<0.05$, [#] $P<0.01$.

表3 天香胶囊对晕动病模型大鼠高岭土摄入量的影响($\bar{x}\pm s$)Table 3 Effects of Tianxiang capsule on the Kaolin pica of rats with Motion Sickness($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	Kaolin intake
Control group	8	0.08± 0.11
Model group	8	1.71± 0.65**
Scopolamine group	8	1.24± 0.41 [#]
Low-dose Tianxiang group	8	1.53± 0.52
Mid-dose Tianxiang group	8	0.94± 0.35 [#]
High-dose Tianxiang group	8	1.21± 0.45 [#]

Note: Compared with control group, ** $P<0.01$; Compared with model group, [#] $P<0.05$, [#] $P<0.01$.

2.4 天香胶囊对晕动病模型大鼠前庭核 c-fos 蛋白表达的影响

与正常组比较,模型组前庭核 c-fos 表达明显增加($P<0.01$);与模型组比较,各给药组大鼠前庭核 c-fos 表达量均显著降低,差异具有统计学意义($P<0.05$, $P<0.01$);天香胶囊各剂量组与阳性药组比较,差异无统计学意义;天香胶囊各剂量组之间比较差异无统计学意义($P>0.05$),见图1。

免疫组化检测结果显示:c-fos 主要表达在前庭核细胞的胞核与胞浆中,阳性细胞呈棕黄色颗粒。正常组的阳性细胞数量少;模型组的阳性细胞数量较正常组明显增多($P<0.01$);各给药组的阳性细胞数量较模型组显著减少($P<0.01$),见图2。

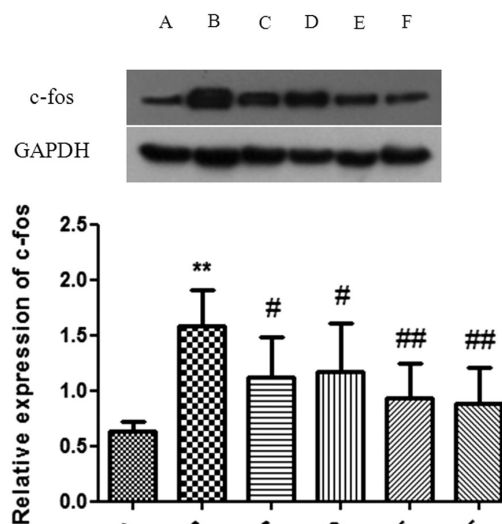


图1 Western blotting 法检测各组大鼠前庭核 c-fos 蛋白的表达情况
注:A.正常组;B.模型组;C.阳性药组;D.天香胶囊低剂量组;E.天香胶囊中剂量组;F.天香胶囊高剂量组。

与正常组比较, ** $P<0.01$;与模型组比较, [#] $P<0.05$, [#] $P<0.01$

Fig.1 The protein expression of c-fos in vestibular of each group detected by Western blot

Note: A: control group; B: model group; C: scopolamine group; D: low-dose Tianxiang capsule group; E: mid-dose Tianxiang capsule group; F: high-dose Tianxiang capsule group

Compared with control group, ** $P<0.01$; Compared with model group, [#] $P<0.05$, [#] $P<0.01$.

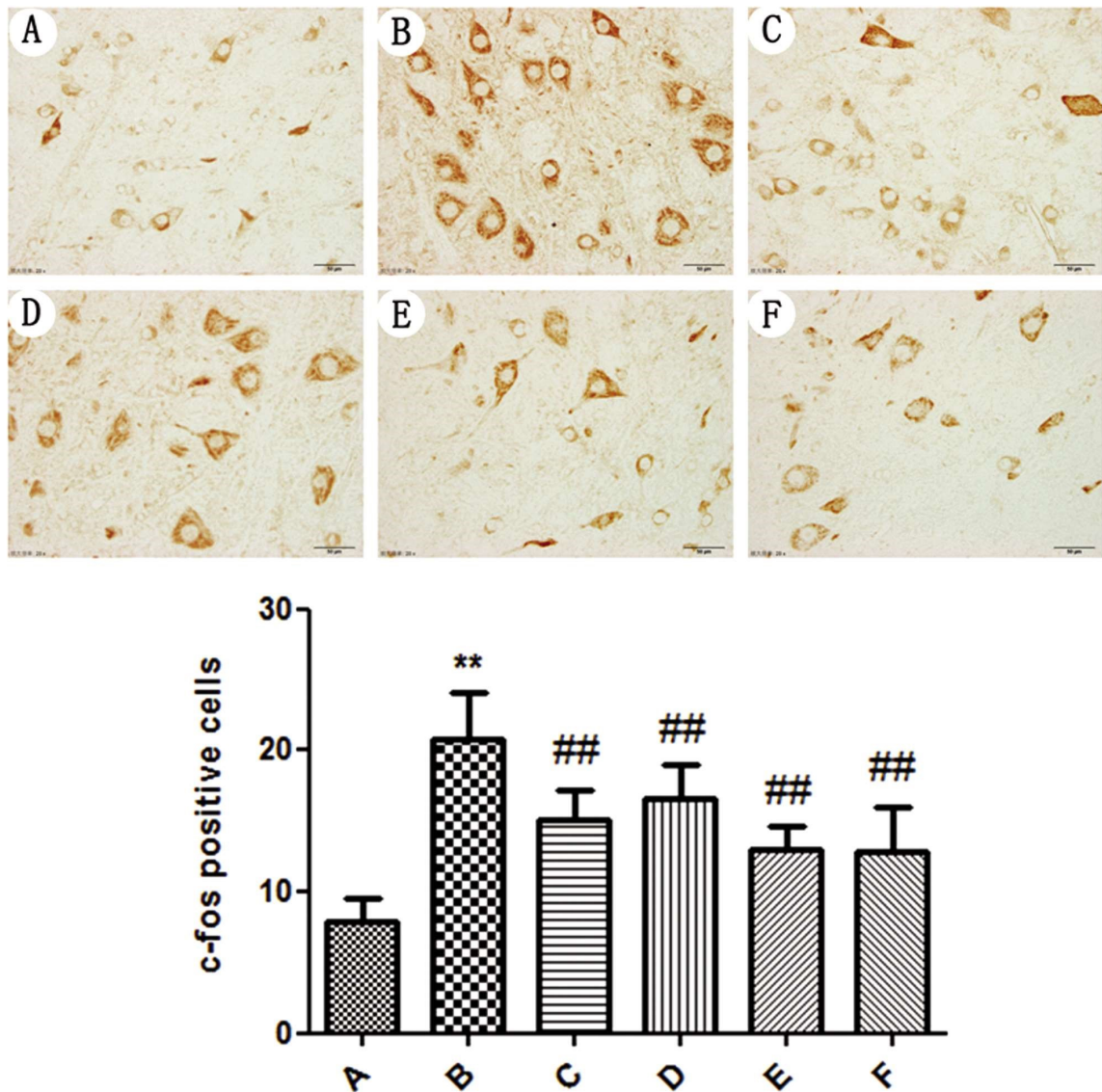


图2 免疫组化法检测各组大鼠前庭核 c-fos 蛋白的表达(× 400)

注:A.正常组;B.模型组;C.阳性药组;D.天香胶囊低剂量组;E.天香胶囊中剂量组;F.天香胶囊高剂量组

Fig.2 The protein expression of c-fos in vestibular of each group detected by Immunohistochemistry

Note: A: control group; B: model group; C: scopolamine group; D: low-dose Tianxiang capsule group; E: mid-dose Tianxiang capsule group; F: high-dose Tianxiang capsule group

Compared with control group, **P<0.01; Compared with model group, #P<0.01.

3 讨论

近年来,随着现代交通运输业的高速发展以及交通工具的深度普及,晕动病的发病率也逐年提高,已然成为临床亟待解决的常见疾病之一^[9]。中医将晕动病归为“眩晕”范畴^[9],本课题组根据晕动病的症状表现——疲乏、头晕、头痛、嗜睡,甚则恶心、呕吐、面色苍白、出冷汗等,认为该病主要是素体脾肾脏腑亏虚,精血化生不足无以上濡脑窍,同时水液运化不利,聚湿生痰,痰阻中焦,气机升降不利,遇到颠簸等外因引触,可使气机逆乱,痰浊上逆而发病。天香胶囊是在该病机认识的基础上形成的一个临床经验方,主要药物有天麻、广藿香、炒白术、生姜、苏梗等组成,具有芳香化浊、理气化痰、平逆降冲的功效。本方前期在北京中医药大学协同创新计划支持下做了一定药学研究,已初步确定了方中药物的提取工艺和制剂方法。本研究拟

对该方进行临床前研究,旨在验证其药效作用、明确其药理机制,为未来进一步形成临床新药奠定基础。

本研究利用双轴旋转刺激 2 h 制备了晕动病大鼠模型。以往研究证实,在晕动病发生时,大鼠可以表现出一系列自主神经系统紊乱的症状,如立毛、颤抖、排便、排尿反应等,因此晕反应指数常用于作为评价大、小鼠的晕动病发生及严重程度的指标^[9]。大鼠因没有呕吐反射,不能诱发其呕吐反应,通常采用一些相当于呕吐的间接指标,如异食高岭土代表大鼠呕吐反应的指标^[10]。自发活动作为反映动物探究行为的指标,间接反映了中枢神经系统兴奋性的变化,与晕动病发生后的倦怠、反应迟钝等高级中枢症状类似^[11]。因此,本实验采用以上三种实验检测了各组大鼠行为学的变化。结果显示:与正常组相比,模型组大鼠晕反应指数、排便颗粒数和高岭土摄入量均显著增高,自发活动总路程与次数均显著减少,表明该旋转刺激可诱发大鼠晕

动病;与模型组相比,天香胶囊中、高剂量组晕反应指数与高岭土摄入量显著减少,自发活动增加,提示天香胶囊具有一定的抗晕动作用。

前庭系统在晕动病的发生中起重要作用,特别是前庭核,作为前庭神经系统冲动传导的中继站,接受来自外周前庭神经的传入信息,经加工处理后,通过前庭-小脑、前庭-皮质、前庭-植物神经等多条神经通路继续向上一级中枢或相应的效应部位传导,最终导致晕动病的产生^[12-14]。因此,晕动病是由前庭核始发,多个中枢核团参与的中枢神经系统功能紊乱疾病,其中由前庭初级传入而激活前庭核的兴奋性,是晕动病发生中的关键环节^[15]。近年来大量研究已证实 c-fos 蛋白可作为的神经元激活或兴奋的标志,是目前应用广泛的脑功能活动的定位标志^[16]。葛顺楠等^[17]采用 SD 大鼠围绕两轴旋转刺激,观察全脑不同核团内 c-fos 蛋白的表达,结果显示晕动病发生时,两轴旋转刺激可有效激活前庭核神经元,免疫组化法显示前庭复合体的不同亚核均可见 c-fos 蛋白高表达,刘志强等研究结果与此一致^[18-20],均提示 c-fos 蛋白的高表达可作为前庭核兴奋的主要标记。本实验中,模型组大鼠 c-fos 蛋白表达水平显著增高,表明前庭核兴奋性增强,再次证实前庭核兴奋性增加参与了大鼠晕动病的发生。而与模型组相比,天香胶囊各剂量组 c-fos 蛋白表达水平均显著降低,提示天香胶囊可能通过调节前庭核兴奋性来发挥其抗晕动的作用。

综上所述,天香胶囊具有良好的抗晕动作用,可降低晕动病模型大鼠晕反应指数与高岭土摄入量,增强其自发活动。同时,天香胶囊降低晕动病模型大鼠前庭核组织 c-fos 蛋白表达,提示其抗晕动作用机制可能与下调大鼠前庭核兴奋性有关。

参考文献(References)

- [1] Doreen Huppert, Judy Benson, Thomas Brandt. A historical view of motion sickness-a plague at sea and on land, also with military impact [J]. *Frontiers in Neurology*, 2017, 8(114): 1-14
- [2] Tu L, Lu Z, Dieser K, et al. Brain activation by H1 antihistamines challenges conventional view of their mechanism of action in motion sickness: a behavioral, c-Fos and physiological study in *suncus murinus* (house musk shrew) [J]. *Frontiers in Physiology*, 2017, 8: 412
- [3] 刘圆圆,付伟,郑爱萍. 晕动病防治药物研究进展[J]. *国际药学研究杂志*, 2014, 41(5): 569-574
Liu Yuan-yuan, Fu Wei, Zheng Ai-ping. Progress on drugs for motion sickness[J]. *J Int Pharm Res*, 2014, 41(5): 569-574
- [4] 程基高,唐一钊,李政灏,等. 茶苯海明治疗晕动病的安全性和有效性[J]. *第二军医大学学报*, 2016, 37(5): 631-634
Cheng Ji-gao, Tang Yi-fan, Li Zheng-hao, et al. Safety and efficacy of dimenhydrinate for treatment of motion sickness[J]. *Academic Journal of Second Military Medical University*, 2016, 37(5): 631-634
- [5] Crampton GH, Lucot JB. A stimulator for laboratory studies of motion sickness in cats[J]. *Aviat Space Environ Med*, 1985, 56(5): 462-465
- [6] Yu XH, Cai GJ, Liu AJ, et al. A novel animal model for motion sickness and its first application in rodents [J]. *Physiol Behav*, 2007, 92(4): 702-707
- [7] 王俊骏,蔡懿灵,陈新明,等. 模拟晕船大鼠晕船行为学指标的筛选及适应规律的观察[J]. *第二军医大学学报*, 2009, 30(10): 1119-1121
Wang Jun-qin, Cai Yi-ling, Chen Xin-ming et al. Screen of seasickness behavior indices of simulated seasickness in rats and observation of adaptability rules[J]. *Academic Journal of Second Military Medical University*, 2009, 30(10): 1119-1121
- [8] Charles M Oman, Kathleen E Cullen. Brainstem processing of vestibular sensory exafference: implications for motion sickness etiology[J]. *Exp Brain Res*, 2014, 232: 2483-2492
- [9] 马凤君,王彤,卢岩. 针灸防治晕动病的研究概况[J]. *湖南中医杂志*, 2014, 30(8): 186-189
Ma Feng-jun, Wang Tong, Lu Yan. Review on Acupuncture for motion sickness[J]. *Hunan Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2014, 30(8): 186-189
- [10] Atsushi TOHEI, Shu-ichi KOJIMA, Masashi IKEDA, et al. Effects of cyclophosphamide on the kaolin consumption (pica behavior) in five strains of adult male rats[J]. *J Vet Med Sci*, 2011, 73(7): 901-906
- [11] Zhou W, Wang J, Pan L, et al. Sex and age differences in motion sickness in rats: the correlation with blood hormone responses and neuronal activation in the vestibular and autonomic nuclei [J]. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2017, 9: 29
- [12] 潘磊磊,祁瑞瑞,王俊骏,等. 晕动病前庭生理机制研究进展[J]. *第二军医大学学报*, 2016, 37(8): 1012-1015
Pan Lei-lei, Qi Rui-rui, Wang Jun-qin, et al. Research progress in vestibular physiological mechanism of motion sickness[J]. *Academic Journal of Second Military Medical University*, 2016, 37(8): 1012-1015
- [13] Balaban CD. Vestibular autonomic regulation (including motion sickness and the mechanism of vomiting) [J]. *Current Opinion in Neurology*, 1999, 12(1): 29-33
- [14] Romano F, Caramia N, Straumann D, et al. Cross-coupling vestibular stimulation: motion sickness and the vestibulo-sympathetic reflex[J]. *Journal of Neurology*, 2017, 264: 96-103
- [15] Wang ZB, Han P, Tong LC, et al. Low level of swiprosin-1/EFhd2 in vestibular nuclei of spontaneously hypersensitive motion sickness mice[J]. *Scientific Report*, 2017, 7: 1-13
- [16] Carey D, Balaban, Sarah W. Ogburn, Susan G. Warshafsky, et al. Identification of neural networks that contribute to motion sickness through principal components analysis of fos labeling induced by galvanic vestibular stimulation[J]. *PLOS ONE*, 2014, 9(1): 1-11
- [17] 葛顺楠,董玉琳,张富兴,等. 围绕两轴进行复杂的旋转刺激后大鼠全脑内 Fos 的表达[J]. *神经解剖学杂志*, 2007, 23(4): 341-348
Ge Shun-nan, Dong Yu-lin, Zhang Fu-xing, et al. The expression of fos in the whole brain of rats following complex double rotation on two axes[J]. *Chinese Journal of Neuroanatomy*, 2007, 23(4): 341-348
- [18] 刘志强,裴静琛,王林杰,等. 偏心旋转刺激下大鼠前庭核 c-fos 表达的观察[J]. *航天医学与医学工程*, 2000, 13(2): 132-134
Liu Zhi-qiang, Pei Jing-chen, Wang Lin-jie, et al. c-fos expression in rat's vestibular nucleus under eccentric rotational stimulation [J]. *Space Medicine and Medical Engineering*, 2000, 13(2): 132-134
- [19] Yi-ling Cai, Wen-ling Ma, Min Li. Glutamatergic vestibular neurons express Fos after vestibular stimulation and project to the NTS and the PBN in rats[J]. *Neuroscience Letters*, 2007, 417: 132-137
- [20] Cai YL, Wang JQ, Chen XM, et al. Decreased Fos protein expression in rat caudal vestibular nucleus is associated with motion sickness habituation[J]. *Neuroscience Letters*, 2010, 480(1): 87-91