

组胺对大鼠小脑顶核神经元电活动的兴奋作用

唐标 张骏 李红召 朱景宁 王建军*

(南京大学生命科学学院生物科学与技术系, 医药生物技术国家重点实验室, 南京 210093; 南京师范大学生命科学学院, 江苏省资源生物技术重点实验室, 南京 210097. * 联系人, E-mail: jjwang@nju.edu.cn)

摘要 小脑顶核在运动控制和躯体平衡中起着重要作用. 先前的研究揭示了小脑顶核接受下丘脑-小脑组胺能神经纤维的投射, 但对支配小脑顶核的组胺能神经投射的功能作用目前还没有报道. 本研究采用脑片制备观察了组胺对小脑顶核神经元放电活动的影响. 47 张小脑脑片记录了 65 个小脑顶核细胞, 其中绝大部分细胞对组胺刺激表现出兴奋反应(58/65, 89.2%). 用低钙/高镁脑脊液灌流脑片, 不能阻断这些神经元对组胺的兴奋反应 ($n = 10$), 说明组胺对顶核神经元的兴奋作用是直接的突触后效应. 组胺 H_2 受体阻断剂 ranitidine 可阻断组胺对顶核细胞的兴奋效应($n = 15$), 而 H_1 受体阻断剂 triprolidine ($n = 15$) 和 chlorpheniramine ($n = 10$) 不能阻断组胺的兴奋效应. H_2 受体激动剂 dimaprit 可以模拟组胺对顶核细胞的兴奋效应($n = 20$), 而 H_1 受体激动剂 2-pyridylethylamine 不能引起小脑顶核神经元任何反应($n = 16$); 并且, dimaprit 对顶核的兴奋效应能被 H_2 受体阻断剂 ranitidine 阻断($n = 13$), 而不能被 H_1 受体阻断剂 triprolidine 阻断($n = 15$). 以上结果说明, 组胺是经 H_2 受体的介导兴奋小脑顶核神经元, 提示下丘脑-小脑组胺能神经纤维可能通过其对小脑顶核神经元的兴奋性输入, 调制经小脑顶核介导的感觉-运动整合过程.

关键词 组胺 组胺受体 小脑顶核 下丘脑-小脑组胺能投射

中枢组胺能系统起源于下丘脑的结节乳头体核 (tuberomammillary nucleus of hypothalamus), 广泛地支配包括小脑在内的几乎所有脑区^[1-3]. 免疫组织化学研究证明, 结节乳头体核中组胺能神经元有向小脑皮层和小脑核团的纤维投射^[4,5], 而放射自显影、免疫组织化学和原位杂交实验发现, 小脑皮层和小脑核团中有组胺 H_1 , H_2 和 H_3 受体的存在^[6-12]. 所有的这些研究表明, 在下丘脑和小脑间存在直接的组胺能神经通路^[13]. 我们先前的研究表明, 组胺通过 H_2 和/或 H_1 受体兴奋小脑皮层的颗粒细胞、浦肯野细胞及小脑间位核细胞^[14-16], 从而证明小脑中存在组胺能神经传递, 并提示下丘脑可能通过下丘脑-小脑组胺能纤维影响小脑神经网络的信息整合过程^[3,14-16]. 另外, 我们最近的行为学研究进一步揭示双侧微量注射组胺到小脑间位核, 可以通过激活小脑间位核神经元上的组胺 H_2 受体而增强大鼠的运动协调和平衡能力^[17]. 小脑顶核是脊髓小脑的一个输出核团, 在躯体姿势调节和运动反应中起重要作用^[18], 它同样也接受下丘脑-小脑组胺能纤维的支配^[2,4,5,13]. 然而,

组胺对小脑顶核神经元活动的作用以及支配小脑顶核的下丘脑-小脑组胺能纤维的功能意义还没有被探讨过. 本研究用小脑脑片和神经元单位放电的细胞外记录法观察组胺对顶核神经元自发放电活动的影响, 结果表明组胺通过 H_2 受体的介导兴奋小脑顶核神经元.

1 材料与方法

组胺、组胺受体激动剂和组胺受体阻断剂的母液用蒸馏水配置, 冷冻保存. 在使用前再用新鲜的人工脑脊液将各药品母液稀释至实验所需的浓度, 并以 95% O_2 /5% CO_2 混合气. 本实验所使用的药品有组胺(美国 Sigma 公司)、高选择性组胺 H_2 受体阻断剂 ranitidine (美国 Sigma/RBI 公司)、选择性组胺 H_1 受体阻断剂 triprolidine (美国 Sigma 公司) 和 chlorpheniramine (美国 Sigma 公司)、高选择性组胺 H_2 受体激动剂 dimaprit (英国 Tocris 公司) 和高选择性组胺 H_1 受体激动剂 2-pyridylethylamine (英国 SB 公司).

2006-09-21 收稿, 2006-12-14 接受

国家自然科学基金(批准号: 30370462, 30670671)、国家自然科学基金/香港研究资助局联合资助项目(批准号: 30318004)、教育部高等学校博士学科点专项科研基金(批准号: 20050284025)和江苏省自然科学基金(批准号: BK2006713)资助项目

42 只Sprague-Dawley大鼠(150~250 g)经乙醚麻醉后断头,快速剥离顶骨和枕骨,取出小脑放入冰冻的人工脑脊液(artificial cerebrospinal fluid)中.人工脑脊液各组分的浓度为(mmol/L): NaCl, 124; KCl, 5; MgSO₄, 1.3; KH₂PO₄, 1.2; NaHCO₃, 26; CaCl₂, 2.4; D-glucose, 10.人工脑脊液被提前冷冻至 4℃,并通以 95% O₂/5% CO₂ 混合气 30 min.用手术刀片沿小脑蚓部中线将小脑垂直地切分为两部分,选取其中一部分,将其切面朝下黏着于振动切片机(VSLM-1, Campden, UK)刀台上,开动切片机切取小脑矢状面脑片(脑片厚度为 300~400 μm),然后根据Paxinos和Waston氏大鼠脑立体定位图谱矢状面图 80~82^[19],选取含有小脑顶核的脑片并将其转移到记录浴槽内进行孵育.记录浴槽被持续地灌流人工脑脊液(pH 7.4, 温度(33 ± 2)℃,灌流速度 2~3 mL/min,通以 95%O₂/5%CO₂ 混合气).所有的脑片在记录前都至少被孵育 40 min.在一些实验中用低钙/高镁人工脑脊液来降低突触前神经末梢的递质释放,在这种脑脊液中,钙的浓度被降低到 0.3 mmol/L,而镁的浓度被提高到 9.0 mmol/L^[14~16,20,21].

采用玻璃微电极(内灌有 2 mol/L NaCl 导电液,直流阻抗为 5~10 MΩ)细胞外记录顶核细胞的自发放电活动.在记录到顶核细胞自发放电活动之后,首先观察被记录细胞的自发放电频率 20 min,以确认其放电活动处于稳定状态.然后在灌流的人工脑脊液中加入组胺或组胺受体激动剂来刺激记录到的顶核细胞(刺激持续时间为 1 s),观察细胞对组胺或组胺受体激动剂的反应.如果被观察的细胞对组胺或组胺受体激动剂出现反应,则将灌流脑片的正常人工脑脊液切换成含有组胺受体阻断剂的人工脑脊液,持续灌流脑片 15 min 后,再用含有组胺受体阻断剂、组胺或组胺受体激动剂的人工脑脊液来灌流脑片(刺

激持续时间仍为 1 s),观察组胺受体阻断剂对组胺或组胺受体激动剂所引起的顶核细胞反应的影响.神经元的放电信号经放大后输入窗口甄别器,同时于示波器上监测.由神经元放电信号所触发窗口甄别器输出的标准矩形脉冲(5 V, 1.0 ms)通过模/数转换器(Power 1404, CED, UK)输入计算机,用 Spike 2 (CED, UK)软件分析神经元的放电频率,并做出刺激后时间直方图(Peri-stimulus time histograms, 采样间隔为 1 s),以评价组胺或组胺受体激动剂对顶核神经元的作用.如果顶核细胞对组胺或组胺受体激动剂的反应具有可逆性和可重复性,则认为细胞的反应是由组胺或组胺受体激动剂特异地引起.组胺或组胺受体激动剂引起的细胞反应幅度,根据细胞接受刺激后发生反应的放电频率峰值相对于接受刺激前基础放电频率的百分比判定.数据的统计处理用 *t* 检验, *P* < 0.05 被认为有显著性差异.

2 结果

2.1 组胺对顶核神经元自发放电活动的影响

我们在 47 张小脑脑片上记录了 65 个具有稳定自发放电频率的顶核神经元,其自发放电频率范围为 8.0~85.0 锋电位数/s,平均放电频率为 40.5 ± 5.6 (M ± SD),这一结果与其他的 research 结果相似^[22].用含有组胺(1~100 μmol/L)的人工脑脊液灌流脑片,引起 89.2% (58/65)的顶核细胞剂量依赖性兴奋反应(图 1, 表 1).如图 1 所示,所记录到的顶核神经元对 3, 10 和 30 μmol/L 的组胺刺激表现出剂量依赖性兴奋反应,神经元接受组胺刺激后的自发放电频率峰值分别为 34.5, 37.4 和 39.7 锋电位数/s,与其接受刺激前的基础自发放电频率(30.5 锋电位数/s)相比,分别增加了 13.3%, 22.9%和 30.3% (*P* < 0.05 或 0.01).在本研究的灌流系统中,神经元通常在灌流含组胺的人工脑脊

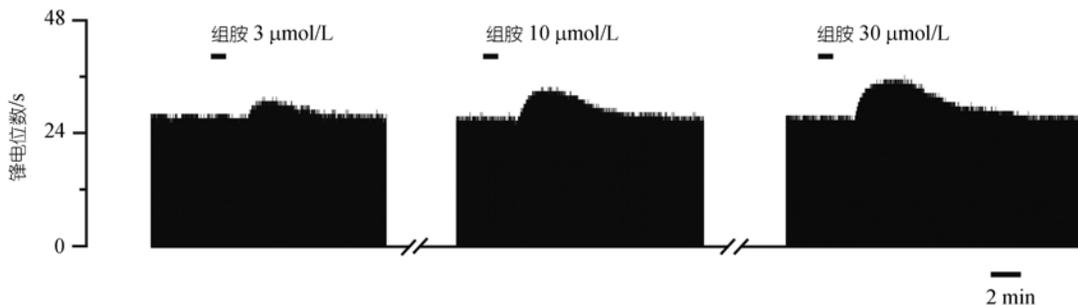


图 1 小脑顶核神经元对组胺刺激的剂量依赖性兴奋反应

图上方的短横线表示组胺刺激 1 min

表 1 组胺和组胺受体激动剂对顶核神经元的作用以及组胺受体阻断剂对组胺或组胺受体激动剂诱发的兴奋反应的影响

	细胞总数	反应细胞数所占百分比
被组胺兴奋的细胞	65	89.2% (58/65)
被 dimaprit 兴奋的细胞	20	100% (20/20)
被 2-pyridylethylamine 兴奋的细胞	16	0% (0/16)
ranitidine 阻断组胺诱发的兴奋效应	15	100% (15/15)
triprolidine 阻断组胺诱发的兴奋效应	15	0% (0/15)
chlorpheniramine 阻断组胺诱发的兴奋效应	10	0% (0/10)
ranitidine 阻断 dimaprit 诱发的兴奋效应	13	100% (13/13)
triprolidine 阻断 dimaprit 诱发的兴奋效应	15	0% (0/15)

液后 2 min 表现出反应, 4 min 时到达最大反应幅值。用低钙/高镁人工脑脊液灌流脑片不能阻断组胺引起的兴奋反应($n = 10, P > 0.05$), 说明组胺对顶核神经元的兴奋作用是直接的突触后效应。

2.2 组胺 H₂ 和 H₁ 受体阻断剂对组胺诱发的顶核细胞兴奋反应的影响

我们观察了选择性组胺 H₁ 和 H₂ 受体阻断剂对组胺诱发的顶核细胞兴奋反应的影响, 结果表明, 选择性组胺 H₂ 受体阻断剂 ranitidine (0.1~10 μmol/L) 可以有效地阻断组胺(1~100 μmol/L)所引起的顶核神经元兴奋反应($n = 15$), 而选择性组胺 H₁ 受体阻断剂 triprolidine (0.1~10 μmol/L) 和 chlorpheniramine (0.1~10 μmol/L) 不能阻断组胺对小脑顶核的兴奋效应($n = 15$ 和 $n = 10$)。如图 2 所示, 在对照组实验中, 所记录的顶核神经元对 10 μmol/L 组胺的刺激表现出兴奋反应, 神经元接受刺激后的自发放电频率峰值与其接受刺激前的基础自发放电频率相比增加了 34.5% ($P < 0.05$, 图 2(a)); 含 ranitidine (0.6 μmol/L)

的人工脑脊液灌流脑片 15 min 后, 该神经元对 10 μmol/L 组胺刺激的兴奋反应显著降低, 其兴奋性反应峰值的增加率下降到 10.5% ($P < 0.05$, 图 2(b)), 而细胞的基础放电频率无显著变化; 而用含 triprolidine (1 μmol/L) 的人工脑脊液灌流脑片 15 min 后, 神经元对组胺刺激所产生的兴奋反应与对照组实验相比无显著变化($P > 0.05$, 图 2(c))。此外, 另一种选择性组胺 H₁ 受体阻断剂 chlorpheniramine (1 μmol/L) 也不能阻断组胺对神经元的兴奋效应($P > 0.05$, 图 2(d))。

2.3 组胺 H₂ 和 H₁ 受体激动剂对顶核神经元自发放电活动的影响

上述结果提示组胺诱发的顶核神经元兴奋反应可能是通过 H₂ 受体所介导。为了进一步证实这一结果, 我们观察了组胺 H₂ 和 H₁ 受体激动剂对顶核神经元自发放电活动的影响。研究中分别用高选择性组胺 H₂ 受体激动剂 dimaprit (0.1~1.0 mmol/L) 和 H₁ 受体激动剂 2-pyridylethylamine (0.1~1.0 mmol/L) 刺激顶核神经元($n = 20$ 和 16)。结果表明, dimaprit 可以模拟组胺对顶核神经元的兴奋作用, 并且选择性组胺 H₂ 受体阻断剂 ranitidine (0.1~10 μmol/L) 能有效地阻断 dimaprit 诱发的顶核神经元兴奋反应($n = 13$), 而选择性组胺 H₁ 受体阻断剂 triprolidine (0.1~10 μmol/L) 不能阻断该反应($n = 15$); 但 H₁ 受体激动剂 2-pyridylethylamine 对记录到的 16 个顶核神经元无任何作用。如图 3 所示, 在对照组实验中, 所记录的顶核神经元对 30 和 100 μmol/L 的 dimaprit 表现出剂量依赖性兴奋反应, 神经元接受刺激后的诱发放电频率峰值与其接受刺激前的基础自发放电频率相比, 分别增加了 36.3% 和 46.9% ($P < 0.05$, 图 3(a)), 用含 ranitidine (0.6 μmol/L) 的人工脑脊液灌流脑片 15 min

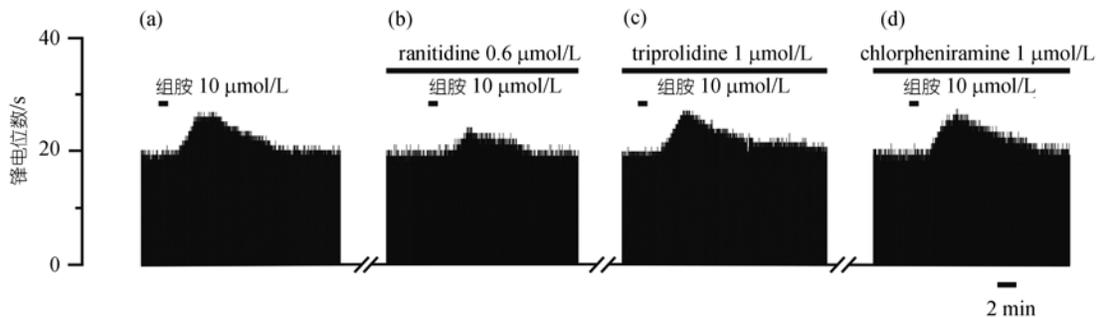


图 2 小脑顶核神经元对组胺及其受体阻断剂刺激的兴奋反应

(a) 对组胺刺激的兴奋反应; (b)~(d) 组胺 H₂ 受体阻断剂 ranitidine 以及组胺 H₁ 受体阻断剂 triprolidine 和 chlorpheniramine 对组胺诱发的兴奋反应的影响。图上方的短横线表示组胺或组胺受体激动剂刺激 1 min, 长横线为灌流组胺受体阻断剂, 下同

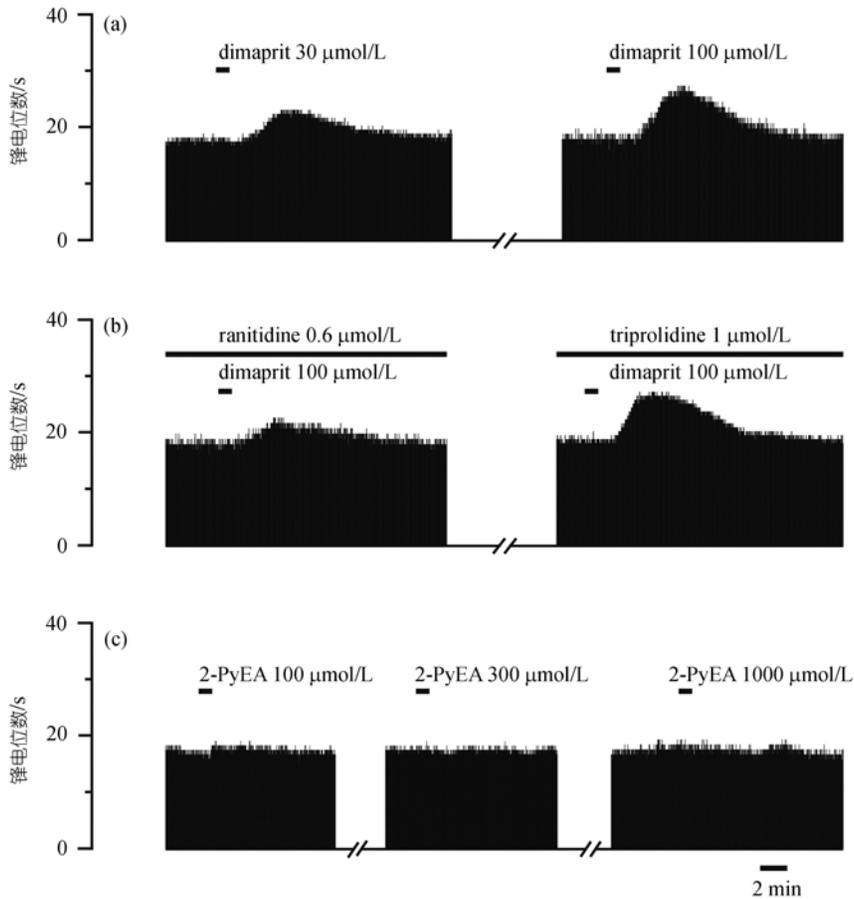


图3 小脑顶核神经元的兴奋反应

(a) 对 dimaprit 刺激的剂量依赖性兴奋反应; (b) 组胺 H₂ 受体阻断剂 ranitidine 和 H₁ 受体阻断剂 triprolidine 对 dimaprit 诱发的神经元兴奋反应的影响; (c) 高选择性的 H₁ 受体激动剂 2-pyridylethylamine (2-PyEA) 对神经元的作用

之后, 神经元对 100 μmol/L dimaprit 刺激的兴奋反应被显著降低, 其诱发反应峰值的增加率与对照实验的 46.9% 相比, 下降到 12.8% ($P < 0.05$, 图 3(b)), 而 1 μmol/L triprolidine 不能阻断 dimaprit 引发的兴奋反应 ($P > 0.05$, 图 3(b)). 此外, 用含 2-pyridylethylamine (100, 300 和 1000 μmol/L) 人工脑脊液灌流脑片, 不能诱发该神经元任何反应 ($P > 0.05$, 图 3(c)).

表 1 归纳了上述的实验结果, 从该表可见所有记录到的顶核神经元对组胺或 dimaprit 刺激均表现出兴奋反应, 而对 2-pyridylethylamine 刺激无任何反应; 并且组胺或 dimaprit 诱发的顶核神经元兴奋反应能被 ranitidine 有效地阻断, 却不能被 triprolidine 或 chlorpheniramine 阻断.

3 讨论

含有组胺的神经元主要位于下丘脑的结节乳头核, 这些神经元的轴突广泛地投射到几乎所有的

脑区, 构成了中枢组胺能神经系统^[1-3,13]. 一般认为, 中枢组胺能系统参与了许多基本机体功能的调节, 包括睡眠-觉醒、能量和内分泌稳态、突触可塑性和学习^[1-3], 同时也参与了运动行为的调节^[3,17]. 小脑是皮层下的一个重要的运动调节中枢, 其作用主要是协调运动的执行^[23]. 以前的研究已经揭示小脑, 包括小脑皮层和小脑的 3 个核团(顶核、间位核和齿状核)接受下丘脑组胺能神经纤维的直接支配^[1,2]. 虽然组胺对于小脑皮层的颗粒细胞和浦肯野细胞以及小脑间位核的兴奋作用已经被揭示^[14-16], 但组胺对顶核神经元的作用还没有被研究, 而顶核是脊髓小脑的一个输出核团, 在运动的控制和躯体的平衡中起重要作用^[23]. 在本研究中, 我们在大鼠小脑脑片上观察了组胺对小脑顶核神经元电活动的影响. 绝大多数记录到的顶核神经元(58/65, 89.2%)对组胺刺激表现出兴奋反应(图 1), 用低钙/高镁人工脑脊液灌流脑片

不能阻断组胺引起的兴奋反应,说明组胺对顶核神经元的兴奋作用是直接的突触后效应.高选择性组胺 H_2 受体阻断剂ranitidine能有效地阻断组胺对顶核细胞的兴奋效应,而 H_1 受体阻断剂triprolidine和chlorpheniramine不能阻断组胺的兴奋效应(图 2),高选择性 H_2 受体激动剂dimaprit可以模拟组胺对顶核细胞的兴奋效应,并且该效应能被 H_2 受体阻断剂ranitidine阻断,不能被 H_1 受体阻断剂triprolidine阻断(图 3(a)和(b)).另外, H_1 受体激动剂 2-pyridylethylamine不能模拟组胺的兴奋作用(图 3(c)).这些结果有力地说明了组胺对小脑顶核具有兴奋效应,并且组胺诱发的顶核神经元兴奋反应是由组胺 H_2 受体介导.已经知道,组胺 H_2 受体是突触后促代谢型受体,并且该受体与G蛋白-AC-PK_A细胞内信号转导通路偶联^[1,2,21].因此,进一步研究组胺兴奋顶核的细胞内信号转导通路和离子通道机制是有必要的.

我们先前的研究已经证明,组胺通过激活 H_2 和/ H_1 受体兴奋小脑皮层的颗粒细胞和浦肯野细胞以及小脑间位核细胞^[14-16].在本研究中,我们进一步揭示了组胺诱发的顶核神经元兴奋反应是由组胺 H_2 受体介导.结合我们以前的实验结果和本研究可以认为,下丘脑-小脑组胺能神经纤维可能通过对不同种类的小脑神经元的兴奋作用参与小脑的功能活动.由于组胺能纤维的末梢(曲张体)与小脑皮层和核团细胞并不形成经典的突触联系,并且所有小脑神经元上的突触后组胺受体均为促代谢受体^[1,2,13],我们认为下丘脑组胺能神经纤维可能并不对小脑核团神经元起快速的神经传递作用,而是影响小脑核团神经元的电生理学特性和它们对浦肯野细胞、苔状纤维与爬行纤维传入的反应性.另外,组胺对小脑皮层细胞和小脑核团细胞都具有兴奋作用,则提示下丘脑-小脑组胺能纤维可能在小脑系统的这两个层次上,对小脑的神经整合过程发挥平行的调节作用.有趣的是,我们还发现除了小脑,下丘脑组胺能神经纤维对其他皮层下运动核团的神经元活动也起调节作用,这些皮层下运动核团包括前庭内侧核^[24]、红核^[20]和苍白球^[21].这些信息表明中枢组胺能神经系统,包括下丘脑-小脑组胺能投射可能广泛地影响皮层下运动结构的神经整合过程,从而帮助大脑皮层这一高级运动中枢得以精准地执行其运动功能.

小脑可以被划分为 3 个不同的功能区,即前庭小脑(vestibulocerebellum)、脊髓小脑(spinocerebellum)

和皮层小脑(cerebrocerebellum),每一个功能区有不同的传入和传出联系^[23].脊髓小脑包括小脑中线的蚓部和小脑半球的中部,小脑顶核和间位核组成脊髓小脑输出的节点.因此,顶核和间位核的神经元放电模式实际上反映了所有发生在脊髓小脑上的神经整合结果,这些信息进一步通过这两个核团的离核纤维传递到不同的运动中枢,包括运动皮层和脑干^[23,25].本实验室最近的行为学研究揭示,微量注射组胺到大鼠脊髓小脑的传出核团间位核,能提高大鼠在旋转棒走步机(rota-rod)和平衡木上的运动协调和平衡能力^[17].由于间位核在脊椎动物的系统发生上出现较晚,负责对四肢和指(趾)的远端肌肉运动进行精细的控制,因此这一结果提示下丘脑-小脑组胺能神经投射可能通过小脑神经环路而在运动控制中起重要作用.另一方面,小脑顶核作为脊髓小脑的另一个输出核团,接受脊髓小脑蚓部浦肯野细胞的投射和前庭的传入,而小脑顶核的传出到达尾侧的脑桥、延髓、前庭核和脊髓,以及嘴侧的丘脑腹侧核^[23,25,26].因此,与小脑间位核调制指(趾)远端肌肉的收缩活动不同,小脑顶核能够通过整合脊髓和前庭的输入进而影响调控与机体行走和平衡有关躯干肌肉的重要运动通路(前庭-脊髓束和网状-脊髓束)的活动.

根据本研究结果可以推测,组胺可能对经过顶核的感觉-运动整合过程发挥调节作用.下丘脑-小脑组胺能神经纤维对小脑顶核神经元的兴奋性作用,可能改变顶核的输出活动和影响其靶核团神经元的活动,并进而影响执行中的运动反应和机体平衡状态.虽然这一可能性需要行为学的实验来加以验证,但依然可以认为下丘脑-小脑组胺能神经投射(包括下丘脑-小脑顶核组胺能神经投射)可能通过对小脑皮层和核团神经元的兴奋作用而参与机体的运动和平衡调节.

参 考 文 献

- 1 Brown R E, Steven D R, Hass H L. The physiology of brain histamine. *Prog Neurobiol*, 2001, 63(6): 637—672[DOI]
- 2 Haas H, Panula P. The role of histamine and the tuberomammillary nucleus in the nervous system. *Nat Rev Neurosci*, 2003, 4(2): 121—130[DOI]
- 3 Zhu J N, Yung W H, Chow B K C et al. The cerebellar-hypothalamic circuits: Potential pathways underlying cerebellar involvement in somatic-visceral integration. *Brain Res Rev*, 2006, 52(1): 93—106[DOI]

- 4 Panula P, Pirvola U, Auvinen S, et al. Histamine-immunoreactive nerve fibers in the rat brain. *Neuroscience*, 1989, 28(3): 285—610
- 5 Panula P, Talagi H, Inagaki N, et al. Histamine-containing nerve fibers innervate human cerebellum. *Neurosci Lett*, 1993, 160(1): 53—56[DOI]
- 6 Rotter A, Frosthalm A. Cerebellar histamine-H₁ receptor distribution: An autoradiographic study of Purkinje cell degeneration, staggerer, weaver and reeler mutant mouse strains. *Brain Res Bull*, 1986, 16(2): 205—214[DOI]
- 7 Traiffort E, Leurs R, Arrang J M, et al. Guinea pig histamine H₁ receptor. . Gene cloning, characterization, and tissue expression revealed by in situ hybridization. *J Neurochem*, 1994, 62(2): 507—518
- 8 Arrang J M, Drutel G, Garbarg M, et al. Molecular and functional diversity of histamine receptor subtypes. *Ann N Y Acad Sci*, 1995, 757: 314—323[DOI]
- 9 Vizuete M L, Traiffort E, Bouthenet M L, et al. Detailed mapping of the histamine H₂ receptor and its gene transcripts in guinea-pig brain. *Neuroscience*, 1997, 80(2): 321—343[DOI]
- 10 Honrubia M A, Vilaro M T, Palacios J M, et al. Distribution of histamine H₂ receptor in monkey brain and its mRNA localization in monkey and human brain. *Synapse*, 2000, 38(3): 343—354[DOI]
- 11 Karlstedt K, Senkas A, Ahman M, et al. Regional expression of histamine H₂ receptor in adult and developing rat brain. *Neuroscience*, 2001, 102(1): 201—208[DOI]
- 12 Pillot C, Heron A, Cochois V, et al. A detailed mapping of the histamine H₃ receptor and its gene transcripts in rat brain. *Neuroscience*, 2002, 114(1): 173—193[DOI]
- 13 Haines D E, Dietrichs E, Mihailoff G A, et al. The cerebellar-hypothalamic axis: Basic circuits and clinical observations. *Int Rev Neurobiol*, 1997, 41: 83—107
- 14 Li W C, Tang X H, Li H Z, et al. Histamine excites rat cerebellar granule cells *in vitro* through H₁ and H₂ receptors. *J Physiol (Paris)*, 1999, 93(3): 239—244
- 15 Tian L, Wen Y Q, Li H Z, et al. Histamine excites rat cerebellar Purkinje cells via H₂ receptors *in vitro*. *Neurosci Res*, 2000, 36(1): 61—66[DOI]
- 16 Shen B, Li H Z, Wang J J. Excitatory effects of histamine on cerebellar interpositus nuclear cells of rats through H₂ receptors *in vitro*. *Brain Res*, 2002, 948(1-2): 64—71[DOI]
- 17 Song Y N, Li H Z, Zhu J N, et al. Histamine improves rat rota-rod and balance beam performances through H₂ receptors in the cerebellar interpositus nucleus. *Neuroscience*, 2006, 140(1): 33—43[DOI]
- 18 Mori S, Matsui T, Kuze B, et al. Stimulation of a restricted region in the midline cerebellar white matter evokes coordinated quadrupedal locomotion in the decerebrate cat. *J Neurophysiol*, 1999, 82(1): 290—300
- 19 Paxinos G, Watson C. *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*. 4th ed. San Diego: Academic Press, 1998
- 20 Chen K, Zhu J N, Li H Z, et al. Histamine elicits neuronal excitatory response of red nucleus in the rat via H₂ receptors *in vitro*. *Neurosci Lett*, 2003, 351(1): 25—28[DOI]
- 21 Chen K, Wang J J, Yung W H, et al. Excitatory effect of histamine on neuronal activity of globus pallidus by activation of H₂ receptors *in vitro*. *Neurosci Res*, 2005, 53(3): 288—297[DOI]
- 22 Aizenman C D, Huang E J, Linden D J. Morphological correlates of intrinsic electrical excitability in neurons of the deep cerebellar nuclei. *J Neurophysiol*, 2003, 89(4): 1738—1747[DOI]
- 23 Ito M. *The cerebellum and neural control*. New York: Raven Press, 1984
- 24 Wang J J, Dutia M B. Effect of histamine and betahistine on rat medial vestibular nucleus neurons: Possible mechanism of action of anti-histaminergic drugs in vertigo and motion sickness. *Exp Brain Res*, 1995, 105(1): 18—24
- 25 Thach W T, Goodkin H P, Keating J G. The cerebellum and the adaptive coordination of movement. *Annu Rev Neurosci*, 1992, 15: 403—442[DOI]
- 26 Morton S M, Bastian A J. Cerebellar control of balance and locomotion. *Neuroscientist*, 2004, 10(3): 247—259[DOI]