

第 3 章

体温调节

外界环境温度发生变化时,机体的温度仍能保持相对稳定,这是由于机体具有维持体温恒定的调节机制。皮肤温度感受器感受到的环境温度信息,内脏温度感受器感受到的内脏温度信息以及脊髓和脑内温度敏感神经元感受到的温度信息传到体温调节中枢;机体受到感染时刺激免疫细胞产生具有致热效应的炎性细胞因子和致热介质也作用于体温调节中枢。这些来自外周和中枢的温度信息,免疫信号和其他内环境稳态参数(如组织液渗透压)传入到体温调节中枢后,中枢对信息进行整合并发出指令信号,经传出神经和神经内分泌途径下传,引起骨骼肌、内分泌腺、皮肤血管等活动的变化,改变机体的产热和散热能力,使体温维持于相对稳定状态。概括起来,体温调节系统由温觉传入、中枢整合和指令传出三部分组成(图 3-1)。

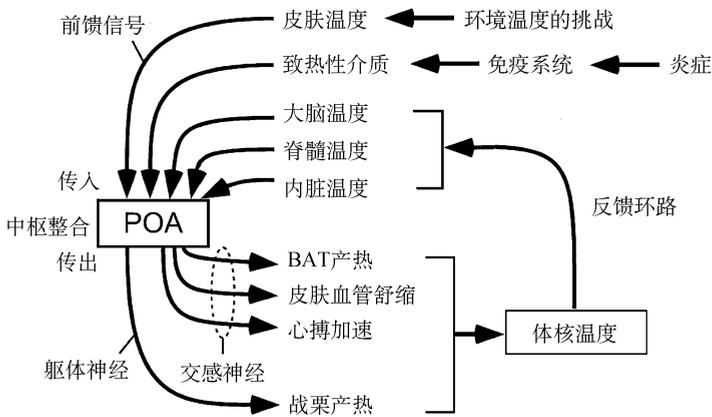


图 3-1 体温调节系统概括

人体体温的调节有两种方式,即自主性体温调节和行为性体温调节,两者相辅相成,有助于维持体温恒定。这两个系统之间的关系(图 3-2),可以提供在地球上的极端环境中接近宇宙空间环境中的体温控制,用保护性的衣着和空气调节的

方法,使人能在最冷或最热的地球气候中长时间生活以及到宇宙去旅行。

自主性体温调节是指机体在环境温度及其他气候条件发生变化时,在中枢神经系统特别是下丘脑的控制下,通过增减皮肤的血流量、发汗、战栗等生理调节反应,在正常情况下使体温维持在一个相对稳定的水平,称为自主性体温调节。众所周知,生物自其发生以来在漫长的进化过程中是依赖于地球物理环境,而环境变化的最大特征之一是由地球的自转与公转引起的昼夜及季节的周期变化。从爬虫类开始自主性体温调节的能力加大,到哺乳类动物自主性体温调节能力更发达。人类或其他恒温动物区别于变温动物的主要特征是具备自主性体温调节功能,通过调控产热和散热过程使体温得以保持相对稳定。

行为性体温调节与进食和饮水一样是人与动物的基本生理行为之一。机体(包括变温动物)在不同环境中采取的姿势和发生的行为,特别是人类为了保温或降温所采取的措施,使体温保持相对稳定,称为行为性体温调节。对人来说,行为性体温调节是有意识的调节体热平衡的活动过程。如在寒冷环境中,如果衣着不暖,在发生肌肉战栗的同时,还会有意识地采取拱肩缩背的姿势和踏步或跑步等御寒行为。特别是在极端环境温度中,人类和其他恒温动物主要依赖行为性体温调节维持体温恒定,因为自主性体温调节防止体温过高或过低的功能是有限的。

这里需要指出的是,体温调节与心血管系统和呼吸系统的调节不一样,机体没有一个独立的体温调节系统,即体温调节不依赖于某一个器官或系统。当机体在中性温度区以下的环境中和热应激条件下,维持体温恒定几乎涉及全身所有系统。如神经系统、内分泌系统、心血管系统、呼吸系统、骨骼肌、棕色脂肪组织以及皮肤等均在体温调节过程中发挥重要的作用。由此可见,体温调节是非常复杂的过程,

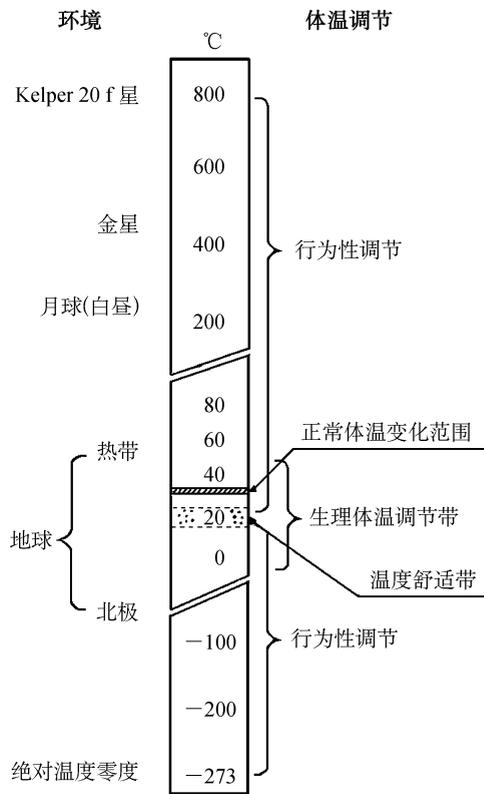


图 3-2 地球和近空环境温度与自主性和行为性体温调节的关系

(引自:杨永录,刘亚国. 体温生理学——基础与临床. 北京:人民军医出版社,2007.)

机体常常动用全身许多系统参与体温调节过程,因为恒定的体温乃是内环境稳定的基础条件。

第一节 温度感受器与温度觉

一、温度感受器

温度感受器是感受机体各个部位温度变化的特殊结构。皮肤上存在有触点、痛点、热点和冷点。刺激这些点分别引起触觉、痛觉、热觉和冷觉。从这些点的分布来说,痛点最多,触点次之,冷点再次之,热点最少。以手部皮肤为例,冷点的密度为1~5个/平方厘米,而热点只有0.4个/平方厘米,热点和冷点分别相当于热感受器和冷感受器所属的感受野。

温度感受器按其感受的刺激可分为冷感受器和热感受器两种。热感受器只选择性地对热刺激发生反应,当皮肤温度升高到32~45℃,能激活这类热感受器开始放电。冷感受器只选择性地对冷刺激发生反应,引起这类冷感受器放电的皮肤温度范围较广,在10~40℃(图3-3)。另一种分类法是按其分布的部位又可分为外周温度感受器和中枢温度感受器。

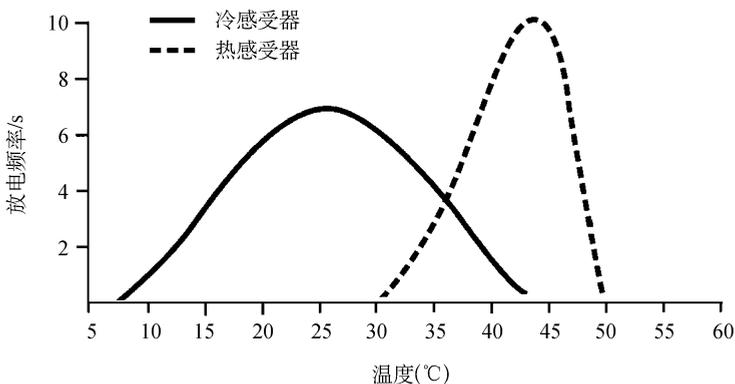


图 3-3 热和冷感受器的平均放电频率

(引自:Guyton AC. Textbook of medical physiology. 12th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011.)

(一) 外周温度感受器

外周温度感受器是指分布于中枢神经系统以外的温度感受器,广泛分布于全身皮肤、黏膜、内脏和肌肉等各处。体表和皮肤的冷、热感受器都是游离神经末梢,分布在面部、舌、阴囊、四肢和躯干多毛和无毛的部位。

皮肤温度感受器感受皮肤温度的变化,并引起温度感觉。皮肤温度在 30°C 时使人产生冷觉,皮肤温度在 35°C 左右则引起温觉。皮肤的冷感受器数量较多,约为热感受器数量的 $4\sim 10$ 倍,这提示皮肤温度感受器在体温调节中主要是感受外界环境的冷刺激,防止体温下降。不同皮肤区域的温度信息输入在体温调节中的作用是不同的,引人注目的是公羊和猪的阴囊局部热敏性温度信息。大多数哺乳动物和鸟很难在深部温度正常时,通过加热皮肤引起呼吸加快或喘息。但是加热公羊或猪的阴囊,温度稍高于 40°C 就引起呼吸加快,甚至在深部体温逐渐下降后,喘息仍继续。实验还证明,降低全身皮肤温度而引起的产热反应可被加热阴囊所抑制,足见阴囊的高度温敏特性。

内脏也有温度感受器。在实验中将电热器固定于绵羊腹腔的腹侧面,观察到当加热至 $43\sim 44^{\circ}\text{C}$ 时,绵羊的呼吸频率和蒸发散热迅速增加;加热 $3\sim 5\text{min}$ 后,开始喘息;在此同一时间内,靠近加热器部位的皮肤温度仅升高约 1°C ,其他部位的皮肤温度无明显改变;而从外部加热靠近该内脏组织的皮肤区域,并不能改变绵羊的呼吸频率和蒸发散热。这一观察结果表明,在绵羊腹腔内加热时引起的体温调节效应起源于被加热的内脏,证明有内脏温度感受器存在,在大静脉周围也存在温度感受器。

(二) 中枢温度感受器

中枢温度感受器是指分布于脊髓、延髓、脑干网状结构以及下丘脑等处的与体温调节有关的温度敏感神经元。对下丘脑视前区(hypothalamic preoptic area, POA)局部加温或冷却可分别引起散热和产热的增加。用电生理学记录单纤维放电方法观察到,因局部加热时放电活动增加的神经元称为热敏神经元(warm-sensitive neuron),因局部冷却时放电活动频率增加的神经元称为冷敏神经元(cold-sensitive neuron)。实验表明,下丘脑的温度敏感神经元对局部温度变化非常敏感,仅 0.1°C 的变化就能引起这两种温度敏感神经元放电频率的改变,而且不出现适应现象。下丘脑的视前区中某些温度敏感神经元还能对下丘脑以外部位传入的温度变化信息发生反应。这表明来自中枢和外周温度感受器的信息都会聚于这些神经元。此外,致热原、单胺类物质以及多种多肽类物质都可直接作用于这些神经元,引起体温的变化。

直接加温或冷却狗的脊髓可引起体温调节反应。加热狗的脊髓引起气喘、血管舒张和产热抑制,冷却脊髓则引起战栗和血管收缩。实验表明在丘脑、脑桥、延髓及大脑皮质的一些区域也有温度敏感神经元分布。

在实验中观察到狗的体温调节反应是下丘脑温度的函数。实验将控制脑温循环变温装置的温极埋藏在完整动物的 POA,灌流不同温度的水,使下丘脑加热或者致冷(图 3-4)。改变下丘脑的温度,可以得到体温调节反应的阈值。冷却下丘脑到一定温度以下时,出现战栗;加热到一定温度以上时,则出现喘息。超过阈值水

平的温度刺激引起的体温调节反应的程度,与下丘脑温度和阈温度之差成正比。下丘脑的这些温敏特性在其他哺乳动物中也相同。但是下丘脑是否提供了监视体温所需要的全部信息呢?有两个现象提示这是一个比较复杂的问题:一个人进入冷环境中,在下丘脑温度未下降以前就会开始战栗;同样,如果一个人进入热环境,如日光浴,在下丘脑温度上升之前就开始出汗了。这种现象可以解释为,外周的温度感受器把环境温度的这些快速变化提供给中枢恒温调节器。环境温度对恒温调节器的影响,不同种系的动物之间有差异。对海豹来说,降低环境温度可使其下丘脑的温度敏感性增加,但是代谢产热反应的阈值不变;而在高温环境中地松鼠下丘脑的温度敏感性最高。地松鼠是沙漠动物,白天活动,这种高度适应性使它在高温环境中对深部的体温变化最敏感。

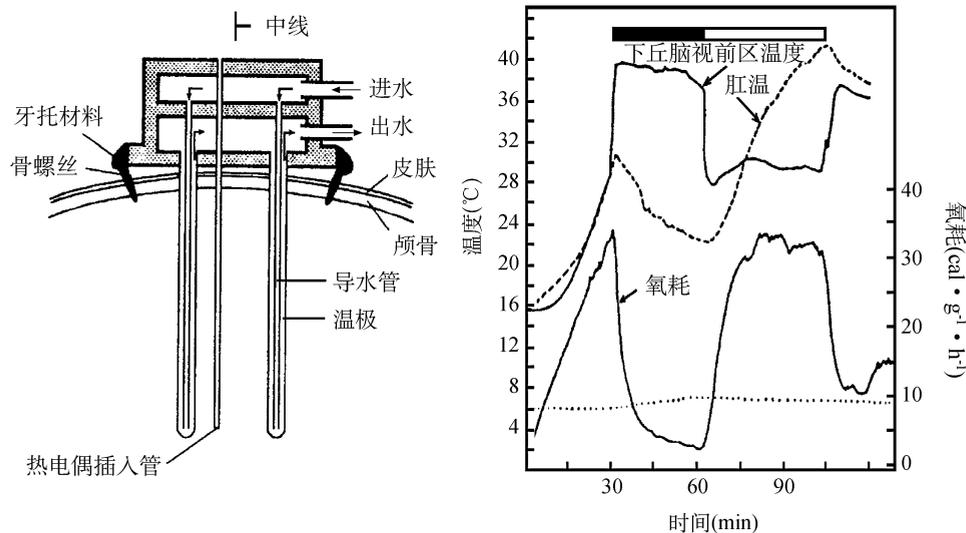


图 3-4 控制脑温的循环变温装置

(引自:杨永录,刘亚国. 体温生理学——基础与临床. 北京:人民军医出版社,2007.)

把热传感器放在山羊的大动脉和下丘脑,控制深部体温,在控制战栗反应中,体核温度的影响 3 倍于皮温;在中枢神经系统内,下丘脑温度变化驱动产热的能力是脊髓的 2 倍。可见各种区域的温度刺激在驱动产热反应上并不一致。人们知道,持续用力会伴有出汗的增加,但是实验证明,在恒定的环境温度下,人的出汗率与体力劳动的水平相关性并不密切,而与体核温度密切相关;而狗的下丘脑显然直接接受来自肌肉、关节感受器的信息,因而在运动开始后不久,体核温度尚未上升,就开始喘息。

参与体温调节反应的体核温度感受器分布是不均衡的,主要集中在下丘脑。

已知在动物体核的任何部位都有温度感受器,包括心、肺、血管及脊髓,但对中枢神经系统以外的体核温度感受器的体温调节作用则研究得不多。

二、温度觉

温度觉这一感觉类型可以区分为热感觉和冷感觉。从上面的叙述中,我们已经知道,在人的皮肤上有专门的热感受器和冷感受器,分别感受加在皮肤上的热刺激和冷刺激。由于热感受器的传入纤维是无髓鞘的C纤维,而冷感受器的传入纤维是细的有髓鞘A_δ纤维,使热感觉的传导速度要比冷感觉慢。因而,也有可能用选择性阻断神经的方法单独使热感觉和冷感觉消失,这些都是研究温度感觉的基础。外周的温度感受器也参与体温调节,但是体温调节包括的内容更广,涉及存在于中枢的温度感受器(热敏神经元和冷敏神经元)和下丘脑的整合作用。

在分析温度感觉时,首先要区分两种情况:一种是皮肤温度保持恒定时的温度感觉,称静态温度感觉(static temperature sensation);另一种是皮肤温度改变时的温度感觉,称为动态温度感觉(dynamic temperature sensation)。

(一)静态温度感觉

人们的生活经验表明,当进入33℃左右热水中洗澡时,一开始就有明显的热感觉,但过了一会儿,尽管水温仍保持恒定,并没有下降,但热感觉很快消失了。相反的情况是,在夏天跳入28℃左右的游泳池中,首先觉得水是凉的,很快这种凉的感觉也会消失。这两个例子说明皮肤温度感觉的适应过程。因此存在着一个温度范围,这时机体对温度感觉产生完全适应,即没有温度的感觉。这个温度范围就是“中间温度范围”或称“中性区”(neutral zone),有时也称为“舒适区”(comfort zone)。高于或低于这个中间温度范围,就会分别产生恒定的热感觉或冷感觉,这就是静态温度感觉。

中间温度范围与受影响的皮肤面积大小关系密切。如果受影响的皮肤面积小,中间温度范围变宽;相反,皮肤面积大,则中间温度范围变窄。如皮肤面积为15cm²时,中间温度范围较宽,为30~36℃。完全裸体的人在空调房内做实验,中间温度范围变得很窄,只有33~35℃。中间温度范围的这种动态变化,充分说明来自温度感受器的冲动有一个中枢总和(central summation)的过程。

温度感觉的产生起源于外周温度感受器的兴奋,它们的兴奋程度决定于皮肤温度变化的大小。在正常情况下,兴奋热感受器的温度在32~45℃。在这个温度范围内,随着皮肤温度的逐步升高,热感受器的放电频率逐渐增加,所产生的热感觉随之增强。一旦超过45℃,热感觉突然消失,代之以产生热痛觉(图3-5)。这是因为皮肤温度超过45℃,便成为伤害性热刺激。这时温度伤害性感受器开始兴奋,而热感受器的放电明显减少。这也说明,热感觉由温度感受器介导,而热痛觉由伤害性感受器介导。反之亦然,如果把皮肤温度逐步降低到32℃以下,冷感受

器放电增加,冷感觉也逐渐增强(图 3-6),甚至出现冷痛的感觉。

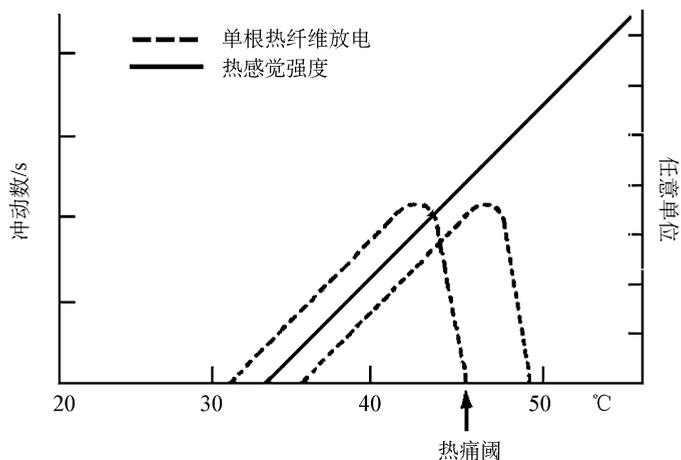


图 3-5 热感受器放电频率与热感觉强度的关系

图中虚线是热感受器放电,随着热刺激温度的升高而放电频率加快,热感觉(实线)也增强。但当温度超过 45°C ,放电突然减少,甚至停止放电,这时出现热痛的感觉。

(引自:杨永录,刘亚国. 体温生理学——基础与临床. 北京:人民军医出版社,2007.)

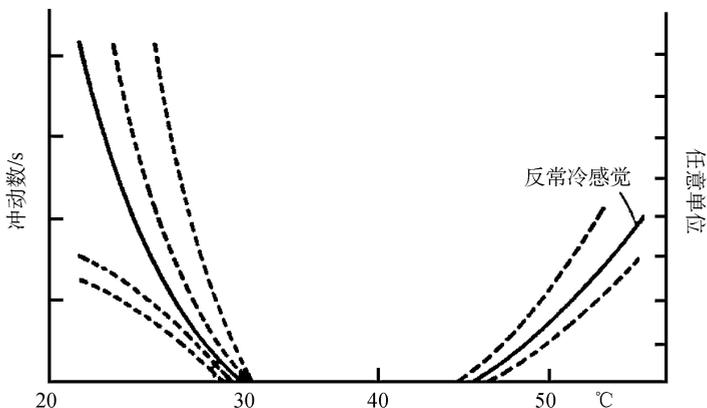


图 3-6 冷感受器放电频率与冷感觉强度的关系

图的左边虚线是冷纤维的放电,随温度降低而放电加快,这时人的冷感觉(实线)也相平行地增强。但当用 45°C 以上的热刺激作用于冷感受器(图的右边),引起的是冷感觉,称为反常冷感觉。

(引自:杨永录,刘亚国. 体温生理学——基础与临床. 北京:人民军医出版社,2007.)

在正常情况下,冷感觉都是由皮肤温度降低所引起的。但在某些特殊情况下,热的刺激会产生冷感觉。如果超过 45°C 的热刺激作用于冷感受器,会产生一种特殊的冷感觉,称为反常冷感觉(paradoxical cold sensation)(图 3-6)。一般认为超过 45°C 的刺激已经属于伤害性刺激,作用于大范围的皮肤会引起疼痛,若作用于某一个“冷点”才可能出现冷感觉。也有人认为是热刺激引起血管运动紧张度的反射性改变所致。实验还发现,有些化学物质作用于皮肤也能引起冷的感觉,薄荷就是一个例子,实验已经证明薄荷能激活冷感受器。

此外,冷刺激对皮肤慢适应机械感受器有微弱的兴奋作用,这些传入纤维的放电被用于解释一种韦伯错觉(Weber illusion),即冷的物体在感觉上似乎较热的重。这是因为接触物体本身兴奋机械感受器以外,加上冷刺激又兴奋一部分机械感受器的缘故。

(二)动态温度感觉

这是在皮肤温度改变时所出现的温度感觉,它取决于皮肤的原有温度高低,温度改变的速率以及受影响的皮肤面积的大小。

皮肤的原有温度影响温度感觉的一个实例是韦伯的“三碗实验”(Weber three-bowl experiment)。取三只碗,第一碗盛冷水,第二碗盛温水,第三碗盛热水。将一只手放入冷水碗,另一只手放入热水碗,然后将两只手同时放入温水碗。这时在冷水碗浸过的手产生热感觉,而在热水碗浸过的手出现冷感觉。

如果皮肤温度改变的速率很快,很易为人们主观感觉所察觉。但是如果皮肤温度的改变非常缓慢,感觉阈值会大大提高,例如,当以 $0.4^{\circ}\text{C}/\text{min}$ ($0.0067^{\circ}\text{C}/\text{s}$) 的速率冷却皮肤,那就可在开始冷却后 11min,温度下降 4.4°C 以后才出现冷的感觉。因此,实际上皮肤温度已经很低了,但主观上还没有意识到。人们有时在不知不觉中着冷感冒,往往有这个因素参与。

至于受影响的皮肤面积的因素,在小范围皮肤上改变温度,感觉阈值要大于大范围的变化。这也说明,来自温度感受器的冲动在产生温度感觉上有空间总和。实验表明,给两只手背同时加热,其感觉阈值可低于单独一只手背加热。

(三)温度的感觉阈值

温度的感觉主要来自皮肤,偶尔也可能来自与皮肤毗邻的黏膜。人的皮肤温度在 $32\sim 34^{\circ}\text{C}$ 是没有温度感觉的,这就是所谓的皮肤温度的中间范围区。如果皮肤温度的改变超出这个中间范围区,即低于 32°C 或者高于 34°C ,就会分别引起冷的感觉或热的感觉。皮肤温度的感觉阈值取决于温度改变的速率、改变的幅度、所影响皮肤面积的大小以及原有温度的高低。

所谓感觉阈值是人们能感觉到的最小的温度改变。在合适的条件下,静态温度改变只要达 $0.3\sim 0.5^{\circ}\text{C}$,就有可能被觉察,可觉察的瞬时温度改变还可小一个数量级($0.02\sim 0.05^{\circ}\text{C}$)。实验表明,并不是任何热刺激都能达到阈值,只有相当面

积的皮肤受到热刺激时,才能被觉察到。有人估算,大约要有 50 个热感受器同时被激活,才能达到感觉阈值,产生热的感觉。提示来自外周热感受器的信息需要有一个空间总和的过程,才能激发中枢的感觉机制。至于冷刺激,有人估算,单个冷感受器的兴奋,只要其传入纤维的放电频率达到 50 个冲动/s,便能产生冷的感觉。

关于温度刺激变化率与温度阈值的关系,在人体应用不同温度刺激变化率测定四种温度觉(包括冷觉、温觉、冷痛觉及热痛觉)阈值,其结果是在温度刺激变化率很小且两个变化率之间差别不大时,所得结果无明显差异;在温度刺激变化率增加不够大时,冷痛觉、热痛觉阈值可能随温度变化率增加而降低或无差别。

第二节 皮肤温觉转导与传入

机体通过温度感受器感知内外环境温度的变化。人和哺乳类皮肤热感受器和冷感受器分别感受热刺激和冷刺激,通常能辨别的温度范围是 $-10^{\circ}\text{C}\sim 60^{\circ}\text{C}$ 。皮肤温度感觉不仅为维持体温在最佳恒定状态提供调节性输入信号,而且还可以感知潜在的损伤性温度刺激对机体的损伤,其传入信号参与触觉进行分辨不同物体和材料的温度,如金属与木头的性质和温度的分辨。近年来已确定温度感觉的分子基础是由温度激活离子通道,几乎所有的离子通道都属于瞬时感受器电位(TRP)通道。这类通道分为 7 个亚家族,其亚家族的蛋白结构均含有 6 个跨膜结构域,并且在第 5 和第 6 跨膜片段间形成一个孔道环。转导热感觉的 TRPV1、TRPV2、TRPV3、TRPV4 和转导冷感觉的 TRPM8 与 TRPA1 广泛表达于 A δ 纤维和 C 类纤维,以及角质形成细胞、肥大细胞、脂肪细胞、朗格汉斯细胞和平滑肌细胞。本节主要讨论皮肤损伤性和非损伤性冷觉与热觉转导和传入机制,以及皮肤角质形成细胞在温觉转导中的作用。

一、感觉神经末梢和皮肤表皮细胞

(一)感觉神经末梢

感觉神经末梢是感觉神经元(假单极神经元)周围突的终末部分,其终末与其他结构共同组成感受器。感受器能接受内、外环境的各种刺激,并将刺激转化为神经冲动,传向中枢,产生感觉。感觉神经末梢按其结构可分游离神经末梢和有被囊神经末梢两类。

1. 游离神经末梢 游离神经末梢结构较简单。较细的有髓或无髓神经纤维的终末部分失去神经膜细胞,裸露的轴突末段分成细支,分布在表皮、角膜和毛囊的上皮细胞间,或分布在各型结缔组织内,如骨膜、脑膜、血管外膜、关节囊、肌腱、韧带、筋膜和牙髓等处。此类末梢感受冷、热、轻触和痛的刺激。

2. 有被囊神经末梢 有被囊神经末梢(encapsulated nerve ending)外面均包

裹有结缔组织被囊,它们的种类很多,常见的有如下几种。

(1)触觉小体,又称 Meissner 小体。分布在皮肤真皮乳头内,以手指、足趾的掌侧的皮肤居多,感受触觉,其数量可随年龄增长而减少。触觉小体呈卵圆形,长轴与皮肤表面垂直,外包有结缔组织囊,小体内有许多横列的扁平细胞。有髓神经纤维进入小体时失去髓鞘,轴突分成细支盘绕在扁平细胞间。

(2)环层小体,又称 Pacinian 小体。体积较大(直径 1~4mm),卵圆形或球形,广泛分布在皮下组织、肠系膜、韧带和关节囊等处,感受压觉和振动觉。小体的被囊是由数十层呈同心圆排列的扁平细胞组成,小体中央有一条均质状的圆柱体。有髓神经纤维进入小体失去髓鞘,裸露轴突穿行于小体中央的圆柱体内。

(3)肌梭是分布在骨骼肌内的梭形小体。长 1~7mm,外有结缔组织被囊,内含若干条细小的骨骼肌纤维称梭内肌纤维。梭内肌纤维的中段肌浆较多,肌原纤维较少,有些肌纤维的细胞核排列成串,有些肌纤维的细胞核聚集在中段而使中段膨大。感觉神经纤维进入肌梭时失去髓鞘,其轴突细支呈环状包绕梭内肌纤维的两端。肌梭是一种本体感受器,主要感受肌纤维的伸缩变化,在调节骨骼肌的活动中起重要作用。

(二)皮肤表皮细胞

皮肤作为哺乳动物最大的器官,是机体与外界的机械屏障,具有复杂的组织结构和多重生理功能。皮肤分为表皮和真皮两层,表皮位于真皮的上面,由复层扁平上皮构成,较薄而不含血管。从基底层到表面可分为 5 层,即基底层、棘层、颗粒层、透明层和角质层。

1. 基底层 位于表皮的最深层,借基膜与深层的真皮相连。基底层是一层矮柱状上皮细胞。细胞较小、排列整齐,核呈卵圆形,胞质中常含有黑素颗粒。矮柱状上皮细胞之间有黑素细胞。黑素细胞略呈圆形,有树枝状突起,胞核较小,能产生黑素颗粒。黑素颗粒的多少与皮肤颜色的深浅有关。黑素颗粒能够吸收紫外线,使深层组织免受紫外线辐射的伤害。基底层的细胞分裂比较活跃,不断产生新细胞并向浅层推移,以补充衰老、脱落的角质细胞。

2. 棘层 位于基底层的浅面,由 4~10 层多边形细胞组成,细胞较大,有许多棘状突起,胞核呈圆形。

3. 颗粒层 位于棘层的浅面,由 2~3 层梭形细胞组成。胞质中有大小不等的透明角质颗粒。普通染色呈强嗜碱性,胞核较小,染色较淡。

4. 透明层 位于颗粒层的浅面,由 2~3 层无核的扁平细胞组成。胞质中含有嗜酸性透明角质,它由颗粒层细胞的透明角质颗粒变性而形成。

5. 角质层 位于表皮的最浅层,由几层到几十层扁平无核角质化细胞组成,细胞质内充满嗜酸性角蛋白,对酸、碱、摩擦等因素有较强的抵抗力。角质层的表面细胞常呈小片脱落,形成皮屑。

二、表皮细胞在温度感觉中的作用

皮肤分为表皮和真皮两层,表皮位于皮肤的最外层,较薄(厚 0.07~0.12mm)而不含血管。从基部到表面可分为基底层、棘层、颗粒层和角质层。通常认为躯体感觉转导是位于感觉神经末梢,而皮肤细胞只为转导过程提供营养支持和保护作用。近年来研究发现,皮肤中的角质形成细胞和梅克尔细胞(Merkel cell)等非神经细胞与邻近的躯体感觉传入纤维互相连接(图 3-7、彩图 1),具有对某些物理和化学刺激的初级换能器(primary transducers)的功能,特别是表皮中的角质细胞在皮肤温度感觉中的重要作用已经引起了人们的关注。

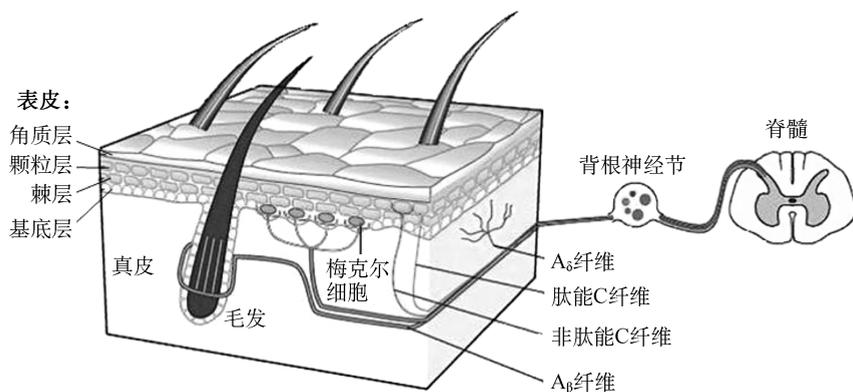


图 3-7 皮肤躯体感觉神经元的分布

A_{β} 神经纤维分布于触觉感受器,即梅克尔细胞和毛根部周围; A_{δ} 纤维末梢分布于真皮;肽能和非肽能 C 纤维末梢分布于表皮不同细胞层。这些感觉纤维上行到脊髓(引自:Lumpkin EA, et al. Nature, 2007.)(彩图见文末)

(一)角质形成细胞

角质形成细胞是表皮中占主导地位的细胞,由皮肤深层的基底细胞层形成,具有持续而快速的增殖能力,是由多潜能干细胞(pluripotent stem cell)持续再生而来,并逐渐向上迁移,经过 1 个多月的分化,最终形成皮肤表面的鳞状细胞(图 3-7)。它可分泌角蛋白(keratin)和角蛋白关联蛋白(keratin associated protein),这两种蛋白可以为皮肤、头发和指甲提供强度。通常认为角质形成细胞是保护机体免受外界化学性和机械性损伤的屏障。但近年来发现,物理防护只是这类细胞的功能之一。令人关注的是已经有许多研究证明,角质形成细胞是皮肤中一类感觉受体细胞(sensory receptor cells),参与物理和化学刺激引起的感知过程。

目前关于角质形成细胞在温度感觉中的作用概括起来有 3 方面。

(1)用基因定位研究发现,最少有两类感觉传入纤维分布于表皮层不同部位(图 3-7)。一类是表达促炎症反应的降钙素基因相关肽感觉神经元穿过表皮基层层终止于棘层;而另一类非肽能神经元表达 G 蛋白偶联受体,终止于更表浅的颗粒层,这两类神经元经脊髓上行引起不同的感觉。虽然角质形成细胞与感觉神经元之间的经典的突触结构还未见报道,但细胞之间紧密连接已为实现快速的旁分泌传递(paracrine communication)提供了充分的机会。

(2)角质形成细胞分泌的化学物质能够调节感觉神经元的活动,即兴奋或抑制感觉神经元。这些物质是神经营养因子、ATP、 β -内啡肽、白介素和内皮素-1 等。有趣的是,不同表皮层释放的物质具有不同的作用。刺激表皮浅层角质形成细胞能释放镇痛物质 β -内啡肽,而刺激表皮深层角质形成细胞则释放致痛性物质内皮素-1。

(3)角质形成细胞有参与温觉和痛觉信号转导的受体,如上述化学物质的受体。但目前还不清楚这些受体是易化角质形成细胞之间的信号还是角质形成细胞-神经元之间的信号,或者对两者都有作用。例如,在离体试验中机械刺激角质形成细胞引起 ATP 释放,并引起促代谢型 ATP 受体 P2Y₂ 的信号转导。P2Y₂ 受体属于 G 蛋白偶联型受体家族,广泛分布于中枢和外周神经系统以及许多组织细胞的 ATP 受体。激活 P2Y₂ 受体可以导致细胞内游离钙离子增加和细胞外钙离子内流,进而导致受刺激角质形成细胞释放更多的 ATP,可以诱导胞内多种信号转导途径。

热激活温度敏感型 TRP 家族的 TRPV3 和 TRPV4 不仅表达于角质形成细胞(图 3-8),而且在角质形成细胞的表达量多于感觉神经元的表达;热刺激角质形成细胞可记录到这两个通道的电流;而 TRPV3 和 TRPV4 激动药樟脑或 4- α -佛波醇-12,13-二癸酸(4- α -phorbol 12,13-di decanoate)可以促进这种反应,TRPV3 和 TRPV4 基因敲除后这种反应消失。

(二)梅克尔细胞

梅克尔细胞(Merkel cell)散在分布于毛囊附近的基底层细胞间,数目较少,胞质内可见发达的高尔基复合体。梅克尔细胞的基底部与 A β 传入神经末梢之间有非桥粒型连接,形成梅克尔细胞-轴索复合体(Merkel cell-neurite complex),它是一种突触结构(图 3-8、彩图 2)。这些复合体主要分布于皮肤触觉敏感区域的表皮基层层,包括光滑皮肤、胡须毛囊(whisker follicles)和触觉圆顶(touch domes),主要功能是转导触觉。另外,也有报道梅克尔细胞参与冷觉感受过程。

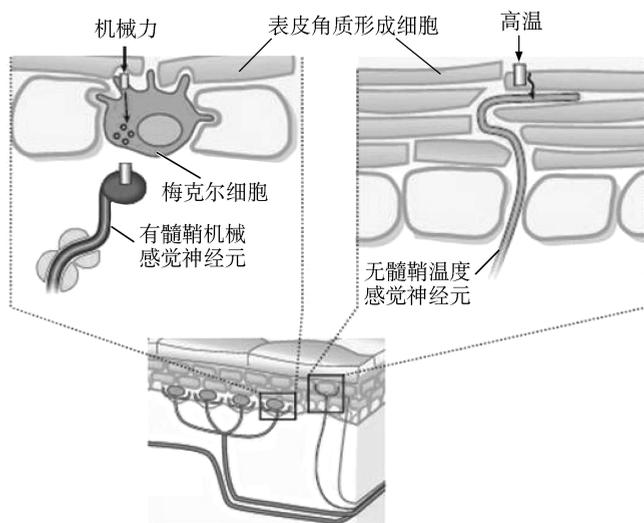


图 3-8 角质细胞和梅克尔细胞参与皮肤温度转导和机械转导的模型

左上蓝色表示触摸激活梅克尔细胞的未知转导机制,梅克尔细胞与皮肤 $A\beta$ 传入纤维形成突触连接;靠近梅克尔细胞的 $A\beta$ 传入纤维末梢髓鞘消失,梅克尔细胞表面的突起是微绒毛;右侧绿色表示热激活角质细胞 TRPV3 和 TRPV4 离子通道,角质细胞经旁分泌途径将信号传递到邻近传入纤维(黑色曲线箭头所示)引起神经元兴奋(引自:Lumpkin EA, et al. Nature, 2007.)(彩图见文末)

三、热转导

(一)非损伤性热觉转导

1. 非损伤性热觉转导分子 温度超过 33°C 能激活 TRPV3 通道,使人产生热感觉。樟脑作用于人皮肤可以激活 TRPV3,使人皮肤对热刺激更敏感,但不影响其他 TRPs。重复热刺激可以通过蛋白激酶 C 介导机制而增强 TRPV3 的敏化。在人与灵长类动物中,TRPV3 表达于 C 类纤维、角质形成细胞、睾丸上皮细胞和舌上皮细胞;在背根神经节(Dorsal root ganglia, DRG)中 TRPV3 与 TRPV1 共同表达。舌上皮表达的 TRPV3 可由牛至(oregano)、百里香(thyme)和丁香(clove)激活,可能参与味觉的形成。小鼠 TRPV3 基因敲除后,不仅对非损伤性热刺激反应减弱,而且对损伤性热刺激反应也降低。TRPV3 敲除的小鼠皮肤接种弗氏完全佐剂(complete Freund's adjuvant)或缓激肽(bradykinin)后可引起热痛觉过敏。在行为性体温调节实验中发现,将野生小鼠置于温度梯度(temperature gradient)仪中优先选择 35°C 的热环境,而 TRPV3 基因敲除小鼠在温度梯度仪中则优先选择

低于 35℃ 的实验环境。但是,动物的趋热性并未完全丧失,可能还有其他温度感受器参与到非损伤性热觉反应。

另一个被非损伤性热激活的离子通道是 TRPV4,已有报道介导人胚肾细胞(human embryonic kidney cells)电流的 TRPV4 阈温度为 24℃ 和 34℃,低渗透压也能激活 TRPV4,提示它可能也是渗透压和机械牵张刺激感受器。TRPV4 表达于 DRG 和三叉神经节(trigeminal ganglia, TG)感觉神经元、C 类纤维、A δ 纤维、梅克尔细胞和血管内皮细胞。令人关注的是 TRPV4 与 TRPV3 相似,在角质形成细胞中大量表达,进一步证明这类细胞参与热觉传导(图 3-8)。热刺激激活 TRPV4 只能在膜片钳技术的细胞吸附模式(cell-attached mode)记录到通道电流变化,而在膜内面向外模式(inside-out mode)未记录到电流,表明该通道不是热直接激活的门控通道,可能是热刺激提高该细胞的内源性配体(endogenous ligand)活性或对热刺激的敏感性。

2. 非损伤性热觉传入神经纤维 热感受器由无髓鞘 C 类纤维支配,对机械刺激不敏感,其感受野很小,呈点状。一个神经纤维可以支配若干个点。热感受器分布于皮肤表面下 0.6mm 处,当 30℃ 或 30℃ 以上温度刺激时,热感觉纤维出现持续的放电活动,若冷却时其活动消失,薄荷醇不影响热觉纤维的活动。若给热觉纤维以恒定的热刺激,在初期可引起爆发性放电活动增加,然后逐渐出现适应性频率降低变化,若应用刺激间隔时间小于 60s 重复热刺激可以导致神经元反应降低。热觉纤维属于 C 类纤维,其传导速度平均为 1m/s,阻断 C 类纤维热感觉随之消失。

(二) 损伤性热觉转导

1. 损伤性热觉转导分子 TRPV1 是损伤性热刺激感受器,主要表达于 A δ 纤维和 C 类纤维,以及角质形成细胞、肥大细胞、脂肪细胞、朗格汉斯细胞及平滑肌细胞。TRPV1 是一种 Ca²⁺ 通道蛋白,可被大于 43℃ 损伤性温度、酸中毒(pH 小于 5.9)及辣椒素激活,并对许多诱发性疼痛敏感;激活感觉神经 TRPV1 可产生热感、辛辣感以及烧灼性疼痛。瘙痒介质花生四烯酸类、组胺、缓激肽、前列腺素 E₂ 和蛋白激酶,可通过不同细胞内信号传导途径使外周感觉神经 TRPV1 致敏。TRPV1 基因敲除动物热痛觉过敏信号明显减少,证明 TRPV1 在损伤性热刺激和炎性疼痛的致敏中起重要作用。TRPV1 基因敲除动物感觉神经元和皮肤-神经标本,其热敏感性降低,但 TRPV1 基因敲除动物对损伤性热刺激仍然表现出正常的行为反应。由此可见,除 TRPV1 外,还有其他途径感知 45~50℃ 的热转导机制。

TRPV2 也是参与损伤性热刺激的感受器,表达于 DRG 和 TG 神经元以及 A β 纤维和 A δ 纤维,也表达于角质形成细胞和肥大细胞,可被高于 52℃ 的损伤性温度和机械性刺激激活,但对 TRPV1 的激活物辣椒素和低 pH 没有反应,如在猴的大多数这类传入纤维对皮内注射辣椒素无反应。另外也发现,用损伤性热刺激 TRPV1 基因敲除小鼠,其传入纤维无 TRPV2 表达,表明损伤性热刺激反应并非只是

TRPV1 和 TRPV2 介导。实际上 TRPV3 通道也能被高于 50℃ 的损伤温度激活；辣椒素和低 pH 不能激活 TRPV3。这些资料显示,TRPV3、TRPV1 和 TRPV2 均可能参与损伤性热感觉的转导。

2. 损伤性热觉传入神经纤维 热刺激前臂、手背和足背皮肤会出现两种明显不同的痛觉,通常热刺激后先迅速出现尖锐刺痛(热刺激后 0.4s),在 1~2s 后出现钝痛或烧灼痛。当损伤性热刺激肩部或背部时,这两种感觉互相混合在一起。热刺激后先迅速出现的快痛觉是由快传导 A δ 纤维传入,随后出现的潜伏期较长的慢痛觉与慢传导 C 类纤维的活动是一致的。综合这些发现,证明热痛觉由 A δ 纤维和 C 类纤维传入。通常将皮肤损伤性热感觉传入纤维分 I 型和 II 型。

I 型损伤性热感觉传入纤维主要分布于光滑无毛的皮肤和多毛皮肤,对热刺激敏感,并且介导光滑无毛皮肤的热痛觉过敏反应。它能感受较高强度的机械性损伤刺激,如针刺等。这类损伤热感觉传入纤维的特点是热刺激温度阈值高,平均阈值大于 53℃;持续 30s 的 53℃ 损伤性热刺激引起传入纤维兴奋的潜伏期平均约 5s。电生理学研究指出热痛觉阈值是根据热刺激引起神经纤维最低放电频率确定,即以损伤性热刺激引起神经放电率为 0.5Hz 作为热痛觉阈值。

II 型损伤热感觉传入纤维为 C 类纤维,位于表皮和真皮之间,即分布于皮下 20~600 μ m 的深度,可以感受多种损伤性刺激,如机械、温度和化学刺激等。这类损伤感觉传入纤维的特点是温度阈值较 I 型传入纤维低,人和猴的有毛皮肤 C 类纤维的热觉阈值为 37~49℃;对持续 30s 的 53℃ 损伤热刺激反应迅速,通常潜伏期小于 1s,而且有适应现象。但 II 型损伤热觉传入纤维具有较高的机械刺激阈值(平均为 15Pa),其他感觉传入纤维的机械敏感阈值小于 6Pa。实验发现,手掌皮肤没有 II 型传入纤维,这就解释了为何手掌缺乏损伤性热刺激引起的快痛反应。

在人腓神经中约有 50% 的 C 类纤维对机械性刺激和损伤性热刺激敏感,约 10% 的 C 类纤维只对热刺激敏感,约 15% 的 C 类纤维对热刺激不敏感;约 25% 的 C 类纤维对机械性刺激和热刺激均不敏感。对热刺激敏感的 C 类纤维热阈值范围为 45~48℃。

根据阈上热刺激(即持续 3s 的 49℃ 热刺激)反应的快慢,将多觉型 C 类纤维分为慢适应(slowly adapting, SC)和快适应(quickly adapting, QC)纤维。分布于皮肤表浅部位的 QC 纤维多于 SC 纤维。QC 纤维受到热刺激时,即刻出现较高频率的放电,但持续刺激则很快出现适应现象;SC 纤维在整个刺激期间均未出现明显的适应现象。尽管光滑无毛皮肤内的多觉型 C 类纤维热阈值与有毛皮肤的 QC 纤维类似,但这些传入纤维对烧灼的敏感性不同,即支配有毛皮肤的热敏 C 类纤维对烧灼伤敏感,而支配无毛光滑皮肤的 C 类纤维则不敏感。现在还不清楚这些差别是 C 类纤维本身固有的差异,还是与所支配皮肤细胞的类型不同有关。

反复刺激热敏感 A δ 纤维和 C 类传入纤维会导致其动作电位的频率逐渐减

少,即传入纤维出现疲劳现象,完全从疲劳中恢复需要 5~10min。热敏传入神经发生疲劳现象,可以解释反复热刺激引起快痛和慢痛逐渐减弱的原因;传入神经纤维发生疲劳也表明,反复短间隔($\leq 3s$)热刺激引起快痛感觉增强的反应可能归因于中枢机制,即时间总和。

逆向电刺激能减弱 C 类传入纤维对热刺激的反应,这种逆向刺激导致对热刺激反应减弱的现象,可能与降低锋电位起始区(spike initiation site)的兴奋性有关,当然也不能排除对热转导过程的直接影响,但电刺激后神经纤维恢复时间比热刺激反应恢复得更快。

四、冷转导

(一)非损伤性冷觉转导

1. 非损伤性冷转导分子 现在已经明确 TRPM8 是冷敏通道,能被低于 26℃ 温度激活,表达于某些 A δ 和 C 类传入纤维。将正常皮肤温度(约 32℃)冷却到 30℃ 以下,或者用薄荷醇激活 TRPM8 离子通道可产生凉爽的感觉;冷刺激可以使其激活而引起寒冷的感觉;薄荷醇、桉油精、留兰香等也可激活 TRPM8,产生凉爽的感觉。小鼠 TRPM8 基因敲除对冷刺激的反应降低,但只轻微地影响损伤性冷刺激($< 12^\circ\text{C}$)的行为性反应,这些动物感觉神经节细胞对薄荷醇和毒扁豆碱(icilin)以及初级传入神经纤维对冷刺激的反应也均明显降低,但并未完全消失,这些证据表明引起冷感觉的机制不只是激活 TRPM8。

TRP 蛋白为非选择性阳离子通道,激活时主要引起 Ca^{2+} 内流。一般来说钙通道可大致分为 3 类,即为电压门控性通道、配体门控性通道和受体活化性阳离子通道(receptor activated cation channel)。TRP 属于受体活化性钙通道,但有学者认为,TRPM8 是细胞膜去极化激活的电压门控性通道。TRPM8 的温度敏感性主要依赖于跨膜电压,冷刺激激活受体活化性钙通道使其去极化,引起 Ca^{2+} 内流。TRPM8 与电压门控 K^+ 、 Na^+ 和 Ca^{2+} 通道相似,但 TRPM8 通道开放比关闭更具有低温依赖性,即冷刺激容易引起通道开放。薄荷醇也是通过改变细胞膜电位激活 TRPM8 通道,而且薄荷醇对电压依赖性激活曲线与冷刺激所产生的电压依赖性激活曲线可以累加。此外,TRPM8 激活还受细胞内 pH 的影响,但这种影响只在感知寒冷刺激及部分冷物质刺激时有效,对薄荷醇引起 TRPM8 激活不产生影响。磷脂酰肌醇 4,5-二磷酸(PIP2)也是重要的 TRPM8 激活物之一,而乙醇可减弱 PIP2 与 TRPM8 的相互作用,从而使 TRPM8 激活效应减弱,因此乙醇是 TRPM8 激活的一种抑制剂。另外,冷觉反应分离性感觉神经元(dissociated sensory neurons)只对 20℃ 以下的温度产生反应,这种现象可能与 TRPA1 的特性有关。

临床上出现冷引起脱敏现象可能与激活 Ca^{2+} 通道而引起过度 Ca^{2+} 内流有关。TRPM8 脱敏作用的旁路途径是通过激活 Ca^{2+} 依赖性蛋白激酶 C,导致 TRPM8

脱磷酸化,从而抑制 TRPM8 活性;使用过蛋白激酶 C 激活剂的冷感觉神经元可使 TRPM8 脱敏,相反蛋白激酶 C 抑制剂则解除脱敏现象。

2. 非损伤性冷觉传入神经纤维 在体电生理研究证明,许多哺乳动物和蛙类皮肤分布有专门感受冷刺激激活的传入纤维。这些所谓的“冷觉”纤维通常在正常皮温时,有持续的动作电位活动。冷觉纤维支配单个或多个冷敏感点的皮肤感受区,但对机械刺激不敏感。猫冷感受器位于表皮下 $100\sim 150\mu\text{m}$,大鼠冷感觉纤维分布于表皮。然而,损伤性热刺激也能激活冷觉纤维,这一作用的基础可能是由于损伤性热刺激作用于皮肤冷敏感区而引起的冷幻觉(paradoxical cold sensation)。皮肤冷敏感区受到冷刺激引起冷感觉,热刺激则使其抑制。冷觉纤维可被薄荷醇激活,在冷觉纤维激活的温度范围内,薄荷醇能提高冷觉纤维对冷刺激的敏感性。重复短间隔($<30\sim 50\text{s}$)刺激会引起冷觉纤维反应疲劳。猴的冷觉纤维传导速度是 $9.0\sim 15\text{m/s}$,表明该纤维为有髓鞘 $A\delta$ 传入纤维。

利用显微照相技术发现,在人皮肤中 C 类纤维对非损伤性冷反应与动物冷觉纤维相似,对机械刺激也不敏感。另外,在猴皮肤有所谓的“高阈值”冷感受器(high threshold cold receptors)。这些冷觉纤维对低于 27°C 温度敏感,但对机械刺激或者热刺激无反应,传导速度低于 A 类纤维或与 C 类纤维相似。这类纤维对 $20\sim 30^\circ\text{C}$ 的刺激出现快速适应现象,并可导致活动停止。

另外,有些对机械性刺激反应非常敏感的有髓传入神经纤维对冷刺激反应也较敏感。大约有 50% 的慢适应机械刺激感受器(slowly adapting mechanoreceptors),即皮肤浅表层的梅克尔小盘和皮肤深层的鲁菲尼终末(Ruffini ending),将正常皮肤温度逐渐冷却到 14.5°C 的下降过程中均有反应,这种机械刺激性感受器对冷刺激的敏感性,可以解释通常人对冷物体的感觉似乎比热物体沉重的错觉。

(二) 损伤性冷觉转导

1. 损伤性冷转导分子 TRPA1 可被 17°C 损伤性冷刺激激活,即比 TRPM8 激活温度低 5°C ,对薄荷醇和辣椒素不敏感。目前认为,TRPA1 在损伤性冷刺激转导中有重要的作用。实验发现,小鼠 TRPA1 基因敲除对寒冷的行为性反应敏感性减弱,但 DRG 神经元对损伤性冷刺激则有明显反应。TRPA1 表达于 C 类纤维和 $A\delta$ 纤维,或与 TRPV1 共表达;也表达于角质形成细胞、成纤维细胞及肥大细胞。

致痛性和致痒性炎症可操纵 TRPA1 和 TRPV1 共同的途径,致痛和致痒性炎症介质,如缓激肽、花生四烯酸、前列腺素及磷脂酶 C 均可激活 TRPA1。TRPA1 激动药能引起疼痛反应,而 TRPA1 拮抗药可作为止痛药。由于寒冷能引起肥大细胞兴奋,推测 TRPA1 可能参与寒冷性荨麻疹的病理生理学过程。

2. 损伤性冷觉传入神经纤维 $10\sim 15^\circ\text{C}$ 能引起光滑无毛皮肤和有毛皮肤产生痛觉,缓慢温度变化痛觉阈值比快速温度变化痛觉阈值高。寒冷刺激会变得更加疼痛,从 $20\sim 0^\circ\text{C}$ 冷痛觉随寒冷刺激强度的增加,而疼痛感觉也呈线性增加。损

伤性冷刺激可引起刺痛、烧灼痛和热觉等不同的感觉,表明传入神经纤维不同,即冷刺激激活了 A δ 纤维和 C 类纤维。不同感觉纤维对不同温度刺激反应的阈值不同,A δ 损伤感受器的平均放电频率和最大放电频率随刺激温度降低而增加。损伤性冷刺激不仅能引起 A δ 纤维和 C 类纤维损伤感受器兴奋,而且可能参与冷痛觉的形成。大多数 A δ 纤维和 C 类纤维是多觉型的,即机械性刺激和冷刺激均可引起其兴奋,并且激活的温度阈值大约是 20~ -10 $^{\circ}$ C 较宽的温度范围内。这里需要指出的是冷刺激本身又能损伤皮肤表浅部位神经末梢的传导,实验发现当皮肤暴露在 2~3 $^{\circ}$ C 条件下,这些部位的无髓鞘神经则不能传导动作电位,这就可以解释寒冷通常可以引起皮肤麻木感觉的原因。

综上所述,本节主要内容可概括如下。

(1)皮肤感觉传入神经元具有对温度刺激进行编码的功能。热觉和冷觉通过其初级传入纤维介导,即热觉纤维和冷觉纤维。损伤性热刺激和损伤性冷刺激分别通过 A δ 和 C 类伤害感受器感知,这些传入活动与损伤性温度刺激的痛觉分级密切相关。

(2)TRP 通道是感知温度变化的分子装置,损伤性和非损伤性温度刺激均由 TRP 通道转导。①TRPV3/4 和 TRPM8 分别编码非损伤性热觉和冷觉;②TRPV1/2 转导损伤性热刺激,而 TRPA1 转导损伤性冷刺激;③TRP 热敏通道也能感受化学性和机械性刺激,例如 TRPV4 参与机械性转导,TRPV2 可被低渗性膜牵张激活,而 TRPV1 能被质子和花生四烯乙醇胺激活。此外,TRPV1 感受器在内耳细胞也有表达。由此可见,TRP 通道的作用并不局限于温度感觉,可能是一种多觉型感受器。

(3)皮肤角质形成细胞在温觉转导中有重要作用。其主要特点是:①角质形成细胞分布有感觉传入神经纤维;②角质形成细胞分泌的化学物质能够兴奋或者抑制感觉神经元;③角质形成细胞表达热激活温度敏感型 TRPV3 和 TRPV4 离子通道比感觉神经元多,热刺激角质形成细胞可记录到这两个通道介导的电流;④角质形成细胞上有参与温觉和痛觉信号转导的受体。

第三节 体温调节的神经通路

皮肤温度感受器、内脏温度感受器、脊髓和脑内温度敏感神经元分别能感受到的环境温度信息、内脏温度信息和中枢神经系统的温度信息,以及机体受到感染时产生的致热效应的炎性细胞因子和致热介质,这些来自外周和中枢的温度信息与免疫信号传入到体温调节中枢后,中枢对这些信息进行整合后发出指令信号,经传出神经以及神经内分泌途径下传引起骨骼肌、内分泌腺、皮肤血管等活动的变化,改变机体的产热和散热能力,使体温维持于相对稳定状态(图 3-9、彩图 3 和图 3-10、彩图 4)。

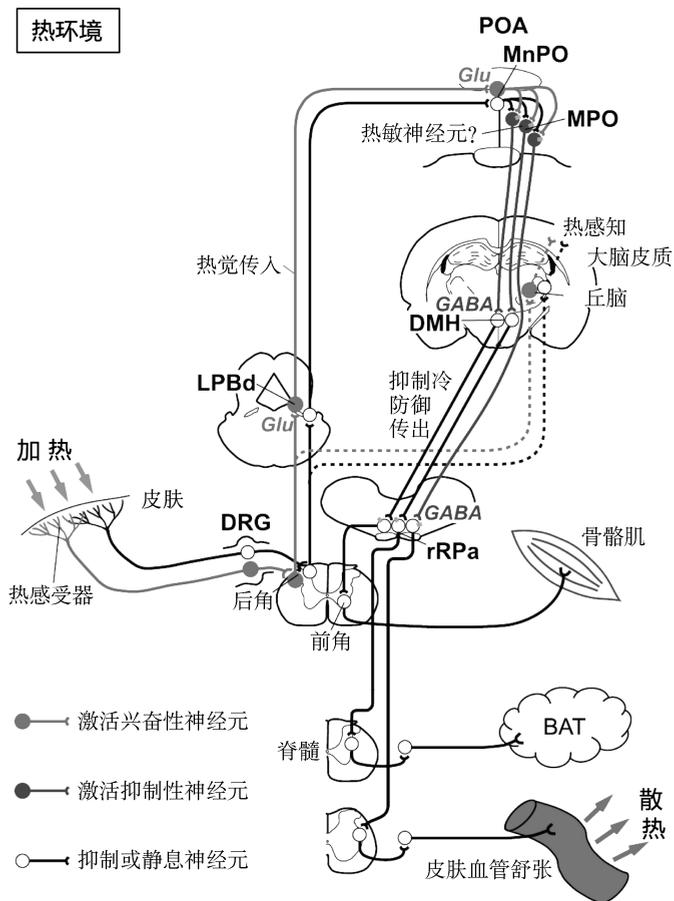


图 3-9 热刺激皮肤引起体温调节反应的中枢回路示意图

5-HT—5-羟色胺；ACh—乙酰胆碱；DRG—背根神经节；Glu—谷氨酸；NA—去甲肾上腺素；POA—下丘脑视前区；BAT—棕色脂肪组织；LPBd—臂旁外侧核背侧亚核；rRPa—中缝苍白核；MnPO—正中视前核；MPO—内侧视前区；DMH—下丘脑背内侧；LPBel—臂旁外侧核外侧亚核；IML—中间带外侧核（引自：Nakamura K. Central circuitries for body temperature regulation and fever. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2011, 301(5): R1207-1228.）（彩图见文末）

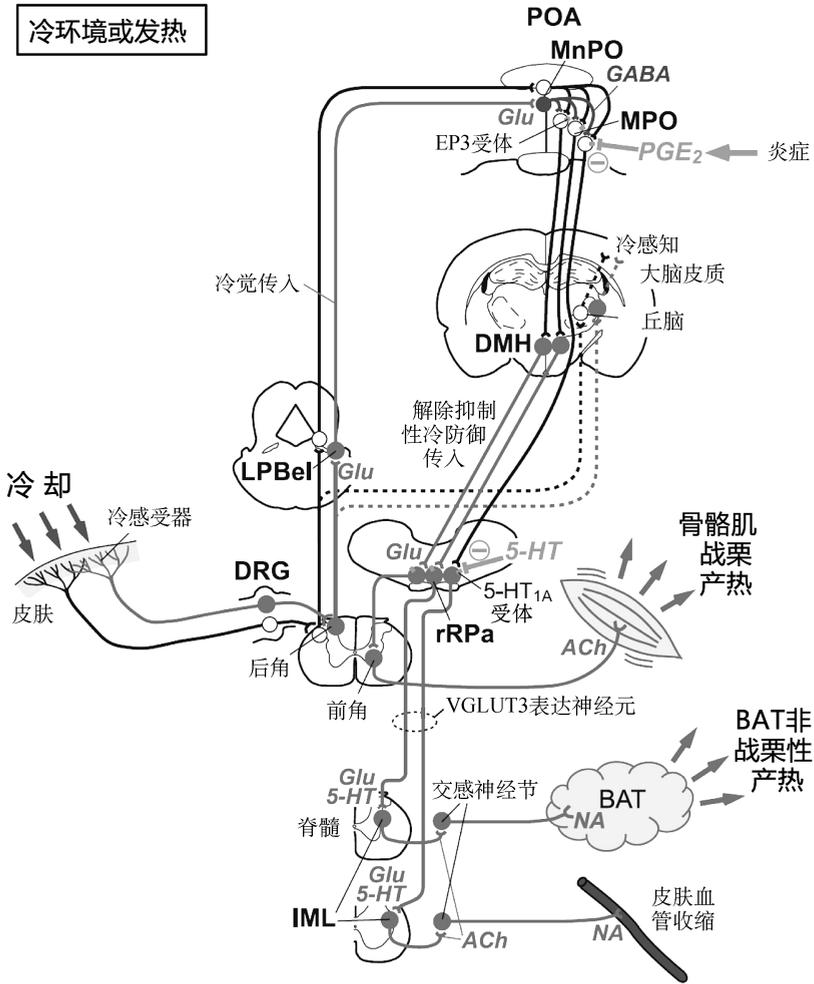


图 3-10 冷刺激皮肤引起体温调节反应的中枢回路示意图

[图注和缩写说明详见图 3-9,引自:Nakamura K. Central circuitries for body temperature regulation and fever. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2011, 301(5): R1207-1228.](彩图见文末)

机体为了能够挑战不同环境温度变化对体温恒定的影响,体温调节系统必须在环境温度影响体核温度变化之前就能够触发防御性温度调节活动。例如,当冷刺激大鼠躯干皮肤时,交感神经兴奋引起BAT产热和心率加快现象在体核温度和大脑温度下降前便已经迅速出现增加反应(图3-11、彩图5)。这是由于皮肤温度感受器将感受到的冷信号以前馈的方式传入到POA而迅速引起的冷防御体温调节反应,即皮肤血管收缩减少散热和保存体热,提高棕色脂肪组织非战栗产热和骨骼肌战栗产热,进而防止体温降低(图3-10)。将未麻醉的动物暴露于冷环境中时,动物体核和大脑温度则无变化或只是轻度增加。

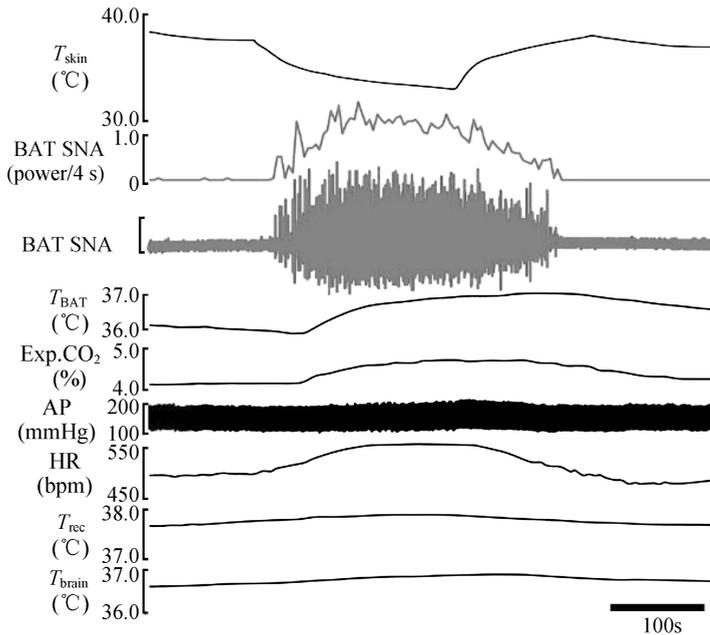


图3-11 冷刺激大鼠躯干皮肤(蓝线)引起BAT交感神经活动(红线表示)、棕色脂肪组织温度、CO₂呼出量、心率、动脉压、直肠温度和脑温的变化(下同)

T_{skin} —皮肤温度;BAT SNA—BAT交感神经放电活动; T_{BAT} —棕色脂肪组织温度;Exp. CO₂—CO₂呼出量;HR—心率;AP—动脉压; T_{rec} —直肠温度; T_{brain} —脑温(引自:Shaun F, et al. *Frontiers in Bioscience*, 2011.) (彩图见文末)

由此可以看出体温调节过程是非常复杂的过程。本节简要讨论体温调节的神经通路。

一、冷感觉的神经通路

躯干和四肢皮肤冷觉感受器受到非伤害性冷刺激产生兴奋由 A δ 类纤维传入,而伤害性冷觉由 A δ 纤维和 C 类纤维传入,经初级感觉神经元传入到脊髓背角第二级温度感觉神经元,脊髓背角的谷氨酸能神经元将兴奋上传到臂旁外侧核的外侧亚核(LPBel)第三极感觉神经元,引起 LPBel 谷氨酸能神经元兴奋,激活正中视前核(median preoptic nucleus, MnPO) γ -氨基丁酸能中间神经元活动,而抑制内侧视前区(MPO)热敏神经元的活动。由于通常视前区热敏神经元兴奋能抑制下行支配 BAT 的交感前运动神经元(sympathetic premotor neurons)的活动(交感前运动神经元位于延髓头端腹外侧区、中缝苍白核和中缝大核,其直接控制脊髓灰质侧角交感节前神经和节后神经元的活动),而降低 BAT 的产热作用。来自皮肤冷信号能解除热敏神经元的这种抑制作用,则使延髓头端中缝苍白核(rRPa)投射到中间带外侧核(IML)引起支配皮肤血管收缩的交感神经节前神经元兴奋和支配 BAT 交感前运动神经元兴奋;其中有部分支配 BAT 的交感前运动神经元囊泡含有谷氨酸转运体 3(VGLUT3)可释放谷氨酸兴奋 BAT 交感神经节前纤维,而提高支配 BAT 交感神经的兴奋性。下丘脑背内侧能引起延髓头端中缝苍白核的战栗运动前神经元(premotor neuron)兴奋(运动前神经元主要分布于臂旁核簇、三叉上核、中缝核簇和脑干网状结构,大脑运动皮质发出的皮质脑干束终止于运动前神经元。这些被称为脑干运动神经元的运动前神经元是调控运动的中间神经元),并将兴奋下传到脊髓前角 α 和 γ 运动神经元,引起战栗产热作用(图 3-10)。

二、热感觉的神经通路

皮肤热觉感受器受到非伤害热刺激产生的兴奋由无髓鞘 C 类纤维传入,而损伤性热觉由 A δ 纤维和 C 类纤维传入。热刺激后迅速出现的快痛觉是由快传导 A δ 纤维传入,随后出现潜伏期较长的慢痛觉是由 C 类纤维传入。热觉信号经初级感觉神经传入到脊髓背角第二级温度感觉神经元,经脊髓背角的谷氨酸能神经元上传到臂旁外侧核背侧亚核(LPBd)的第三级感觉神经元,激活 LPBd 谷氨酸能神经元,将热信号上传到 POA 引起内侧视前区(MPO)热敏神经元兴奋;同时来自背角的温度感觉信号也上传到丘脑换元后,上行到大脑皮质引起意识性温度感觉,以及确定温觉信号的具体部位。POA 热敏神经元兴奋后能抑制延髓头端腹内侧交感神经前运动神经元(包括延髓头端中缝苍白核的交感前运动神经元活动)和脊髓中间带外侧核(IML)支配皮肤血管的交感神经节前纤维而引起皮肤血管舒张。另外,视前区热敏神经元能抑制下丘脑背内侧(dorsomedial hypothalamus, DMH)下

行支配 BAT 交感神经兴奋性,使 BAT 战栗产热减少。另外,前列腺素 E_2 与视前区热敏神经元上的前列腺素 EP_3 受体结合可抑制该神经元的活动(图 3-9)。

第四节 中枢神经系统对体温的调节作用

生理学上调节(regulation)与控制(control)的含义有明确的区别。把变量(如体温)维持在狭窄的范围之内的控制称为调节(如体温调节);用来实现上述调节的变量称作控制变量,如出汗,即控制出汗,进行体温调节。

正常体温调节并不是由某一神经中枢区域完成,体温调节的整合结构分布在神经系统的许多部位,包括大脑皮质、丘脑、下丘脑、低位脑干和脊髓。这些结构对体温控制的重要性,都经过损毁实验以及温度和电刺激实验证实。

一、脊髓

在实验中选择性地加热或冷却脊髓能引起体温调节活动。如,将一条能使冷水或热水能在其中循环的小塑料管插入兔椎管硬膜周围的空隙,测量代谢率和体温。每当脊髓的低位胸段和第七腰段之间局部接受冷却时,可出现明显战栗、代谢率升高和血管收缩反应。当脊髓加温时动物则出现喘息和血管舒张。

动物或人类在脊髓切断后,其行为将变得类似冷血动物一样,引起的体温调节变化将随被切断的脊髓不同部位而不同。如果切断是在胸部上段,只表现出抗冷的能力比正常明显降低。这种差异主要由于这样的事实,即较低位的脊髓切断后,还有较多的肌肉群保留着从脑部下来的神经支配,高位的交感缩血管传出神经仍然与大脑相连也是一个因素。

正常温度调节反应依赖于脊髓以上的中枢部位。动物脊髓横断后,在切断面以下受神经支配的部位,环境温度的更大变化也不能引起血管运动的反应;不管动物所暴露的环境有多么冷,作为一种脊髓反射的战栗却并不发生。如,将狗的脊髓切断水平以下的身体部分浸入冷水时,在切断水平面上具有神经支配的肌肉表现出战栗,在截瘫部位不出现战栗。

在正常人暴露于热环境期间,体温并不出现升高现象。但人的脊髓横断后,将不能传送有效的温度反应。当暴露在高温环境中时,出现高热反应,但在断面以下可出现脊髓反射引起的轻度热性出汗反应,其特点呈散在形式的出汗,像正常人热性出汗一样,开始于足背,并逐步向头部方向发展,到达和穿过相当于脊髓受损水平的皮肤区域,但相应部位的皮肤温度则高于正常对照者的相同部位的温度。显然在脊髓的胸腰段内有一个特殊的控制出汗的部位,能不断地增强其效应,但它的活动,在正常情况下是受大脑温度调节中枢下行冲动的控制。

二、中脑

将猫或狗的脑桥上方或中脑水平(去大脑)切去或横断脑干以后,可以存活数周或数月之久,但被暴露于冷环境中,其体温却不能调节。实际上,这种动物在室温环境中,体核温度仍然迅速下降。在猫的脑桥上1/3处切断,或者在间脑与中脑连接处切断,对体温调节功能的影响没有区别。

当在动物第三对脑神经的发出处水平与间脑尾端之间切断脑干,这种动物能自行翻正、行走、睡眠,在猫还能攀登。这类动物虽能表现出这么多意料不到的行为方式,但却不能控制它们的体温。正如以上所指出的那样,这些所谓“脑桥的”或“中脑的”猫或狗,当其暴露在冷环境中时,表现出体核温度下降,但没有皮肤血管收缩或竖毛的征象。如果体温从正常水平(38℃)迅速下降,当结肠温度下降到34℃或33℃时,一种强烈形式的战栗开始,实际上是大肌群的痉挛或抽搐。这种高阈值的温度反应说明它对保持正常体温完全无效,因这种反应直到动物处于低温状态时才发生,而且它不能制止体核温度的下降率。如果允许体温缓慢下降,不会见到肌肉抽搐。实验表明,任何对抗体温下降的有效防御是依赖于位于中脑以上的大脑结构。

维持脑桥猫或中脑猫的生命的主要困难之一,是当其周围温度升高时,就会出现致命的高体温。如果周围温度升高与躯体活动同时增加时,结肠温度可高达43℃,虽然动物呼吸频率加快和出现喘息,但这种散热反应的效力是有限的,不能防止死亡。

中脑导水管灰质(PGA)在体温调节中也有重要的作用,其传出信号主要是调节产热和散热效应器的活动。刺激导水管灰质喙部的腹外侧(rPAG)可以引起大鼠尾部皮肤血管舒张,使非蒸发性散热增加;刺激导水管灰质尾部的腹外侧(cPAG)可以通过大鼠的肩胛区的棕色脂肪组织而引起大鼠产热增加。进一步研究发现,当大鼠暴露到热环境中,导水管灰质喙部接受视前区内侧核的传入信号;暴露到冷环境中,导水管灰质尾部接受丘脑背内侧核或丘脑背侧的传入信号。

三、臂旁外侧核

臂旁核是围绕在结合臂,即小脑上脚周围的一群小细胞构筑,位于脑桥吻端的背外侧部分,包括臂旁外侧核(lateral parabrachial nucleus, LPB)、臂旁内侧核和Kölliker-Fuse(K-F)核,其中LPB参与体温调节过程。LPB分为7个亚核,即上亚核(LPBs)、内亚核(LPBi)、中央亚核(LPBe)、背亚核(LPBe)、腹亚核(LPBe)、外亚核(LPBe1)和最外亚核(LPBe1)。臂旁外侧核外侧亚核(LPBe1)和臂旁外侧核背侧亚核(LPBe)分别在冷防御和热防御的前馈性体温调节中发挥重要的作用。

(一) LPBeI 在冷防御反应体温调节中的作用

LPBeI 在冷防御前馈体温调节上传通路中发挥重要的作用(图 3-10)。来自皮肤的冷信号经脊髓背角 I 板层谷氨酸能神经元上传激活 LPBeI 谷氨酸能神经元,然后经 LPBeI 谷氨酸能神经元再将皮肤冷信号上传到 MnPO,引起冷防御反应。因为冷刺激体表皮肤能引起 LPB 神经元放电频率明显增加,同时支配棕色脂肪组织(BAT)的交感神经放电频率也增加而引起 BAT 非战栗产热、心率加快和骨骼肌产热等冷防御活动反应(图 3-11)。往 LPBeI 局部微量注射谷氨酸受体激动药 N-甲基-D-天(门)冬氨酸(NMDA)也能引起 BAT 产热增加,心率加快,类似于冷刺激皮肤引起的生理反应。所以,认为脊髓-LPBeI-MnPO 通路参与冷防御反应,其中 LPBeI 发挥了重要的作用。

(二) LPBd 在热防御反应体温调节中的作用

皮肤温度感受器的热信号经脊髓背角谷氨酸能神经元上传激活 LPBd 谷氨酸能神经元,然后将热信号传到 POA 引起内侧视前区(MPO)热敏神经元兴奋,而导致机体散热反应。往 LPBd 微量注射谷氨酸受体阻滞药能阻止热刺激皮肤引起的皮肤血管舒张反应和心率增加现象,而微量注射谷氨酸受体激动药可引起皮肤血管舒张以及体温和脑温降低反应。因而,认为 LPBd 参与热防御反应体温调节过程(图 3-9)。

四、下丘脑

在 19 世纪末(1887)美国费城的 Isaac Ott 首先指出,间脑的腹面部分是与体温调节有关的主要部位,但他的观察发表后,似乎对于同时代的见解没有影响。直到 20 世纪初(1912 和 1914),Isenschmid 和他的同事 Krehl 等,在他们的实验中切除了兔子下丘脑上面的大部分前脑之后,动物保持着一种几乎正常的调节体温的能力,然而在去除全部前脑之后(形成一个中脑动物),使兔子成为一种变温动物的状态。Pinkston 等(1934)从实验中得到基本上相同的结论,他们对猫和狗在切去了全部前脑只保留下丘脑和丘脑的中间部分以后,在较长的存活期间内进行了研究,当这些动物暴露在极冷或极热的环境中时,它们仍能维持其体核温度于正常范围之内。更晚些以后,其他学者也研究了在手术后保持短暂时间的猫,进一步获得的更多证据表明,下丘脑在体温调节中发挥主要的作用,如 POA、DMH、MnPO、腹内侧核(ventromedial hypothalamus, VMH)、下丘脑后部(posterior hypothalamus, PH)和下丘脑外侧部(lateral hypothalamus, LH)以及下丘脑室旁核(hypothalamic paraventricular nucleus, PVH)等部位(图 3-12)。下面简要介绍 POA、DMH 和 MnPO 在体温调节中重要作用。

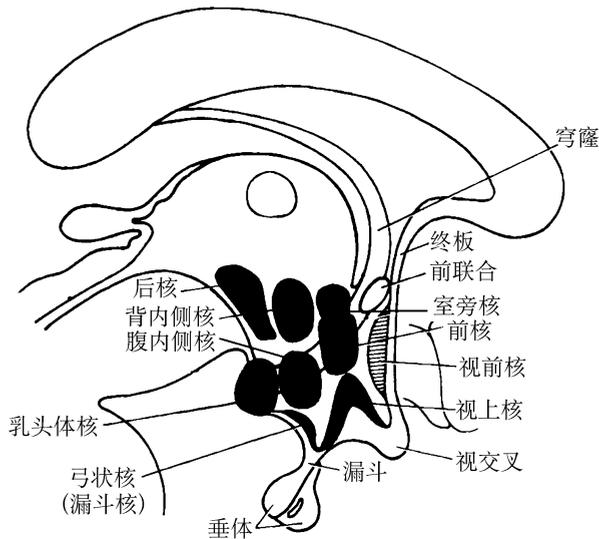


图 3-12 下丘脑结构图

(一)下丘脑视前区(POA)

POA 是机体最重要的体温调节中枢。但曾经一度认为,POA 主要是促进散热。电刺激视前区可以引起皮肤血管扩张、出汗及抑制战栗,而破坏视前区则使体温升高,直肠温度有时可达 43℃。下丘脑后部(乳头体外侧部或靠近第Ⅳ脑室壁的后内侧部)及正中隆起部主要促进产热和保热作用。电刺激这些部位引起战栗,而破坏这些部位可使体温显著下降至与环境温度相同,不仅在寒冷环境中不再发生战栗、竖毛和皮肤血管收缩反应,即使在室温环境中的动物亦丧失保持体温的能力。由此,将 POA 称为散热中枢(heat loss center),它主要由下丘脑的副交感神经中枢组成;把下丘脑后部称为产热中枢(heat production center),它主要通过交感神经系统起作用;并认为这两个中枢之间存在交互抑制的协调关系,以维持体温的相对稳定。

电生理实验证明,在 POA(包括隔区)存在密集的热敏神经元和少量冷敏神经元;它们不仅能对血液温度的变化起反应,亦可被周围性传入冲动(包括来自脊髓及其他器官的冲动)所激活,产热和散热两种反应均可由刺激(冷却或加温)这个区域所引起。在此区域注入致热原亦可引起发热,而在下丘脑后部注入致热原则不引起发热(注入脑干有轻度体温升高)。所以,认为 POA 不只是散热中枢,它的中枢性温度感受神经元是体温调节整合功能的中心部位。

POA 热敏神经元最重要的特征是有整合中枢和外周温度信息的能力。有些视前区神经元不仅对下丘脑的局部温度敏感,而且接受来自皮肤、脊髓和全身其他

部位温度感受器的传入信号。

热敏神经元可受脊髓温度变化的影响,其发放频率随脊髓加热而增加,随脊髓冷却而减少,因此它可以整合脊髓与下丘脑的温度信息。同样,POA冷敏神经元可受皮肤温度影响,其发放频率随皮温增加而减少。因此,不论温度信息来自皮肤或下丘脑,甚至当下丘脑温度并无改变时,POA神经元也能因中枢或外周的温度信息启动体温调节反应。有趣的是,这种整合能力主要限于POA热敏和冷敏神经元,POA非温敏性神经元很少受外周或深部体温信息的影响。

(二)下丘脑背内侧核(DMH)

DMH在产热中有重要作用。内毒素、冷暴露或应激刺激均能增强背内侧核神经元中Fos蛋白的表达。阻断背内侧核的 γ -氨基丁酸A受体(GABA_A)能解除背内侧核内GABA能神经元的抑制作用,可兴奋支配棕色脂肪组织交感神经的活动,从而提高棕色脂肪组织的产热作用。这表明GABA能神经元能抑制背内侧核内的产热神经元的活动,这种传到背内侧核内的紧张性抑制作用可能来自POA。另外,抑制背内侧核神经元的活动能降低支配BAT交感神经的活动及BAT的产热作用。背内侧核神经元并不直接与交感神经节前纤维联系,其作用是通过支配具有产热作用的交感前运动神经元的活动而引起产热作用。

(三)下丘脑正中视前核(MnPO)

MnPO神经元主要接受来自皮肤的冷觉信号,调节机体的产热过程。皮肤冷觉信号经初级感觉神经元传入到脊髓背角的第二级温度感觉神经元,经背角谷氨酸能神经元上传到臂旁外侧核的外侧亚核(LPBel)谷氨酸能神经元激活MnPO引起棕色脂肪组织产热增加和心率加快;而给予甘氨酸抑制MnPO神经元活动则能持续阻断冷却皮肤引起的BAT交感神经活动、棕色脂肪温度、CO₂呼出量、心率加快的反应。往MnPO注射微量谷氨酸受体激动药NMDA也可引起类似冷却皮肤时的御寒反应,即产热增加和心率增加反应(图3-13)。往MnPO注射谷氨酸受体阻滞药能够阻断这种效应,即能降低MnPO神经元引起BAT产热的作用和新陈代谢反应。实验证明,MnPO在冷防御反应引起机体的产热中有非常重要的作用。

五、大脑皮质

POA或视前区-隔区的温度感受神经元的活动受大脑皮质某些部位的影响。如额叶前部的新皮质对POA温度感受性神经元活动有紧张性影响;海马腹侧下脚对位于视前区-隔区的许多温度感受性神经元有抑制性传入,故可削弱视前区-隔区的体温调节能力。人的躯体感觉皮质、岛叶、前扣带回、丘脑和下丘脑接受由于环境温度的改变而引起皮肤温度变化的传入信息。

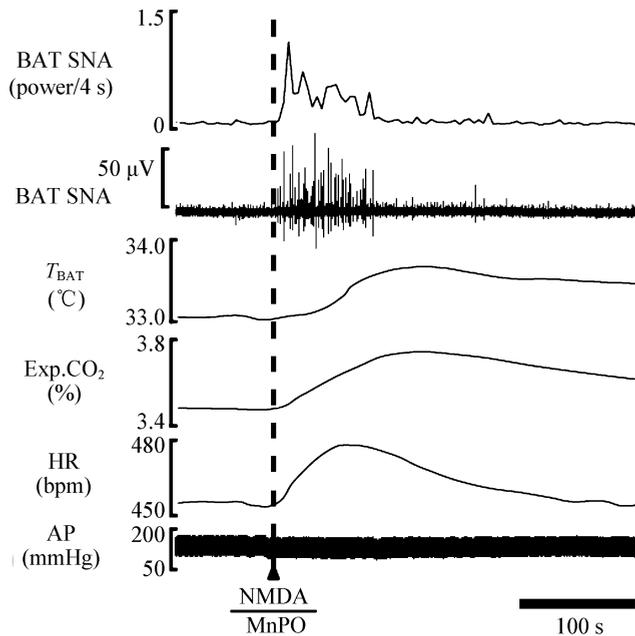


图 3-13 往 MnPO 注射 (虚线) NMDA 引起 BAT 交感神经活动、棕色脂肪温度、CO₂ 呼出量、心率加快的反应,与冷却皮肤引起的反应相似

[引自: Nakamura K. Central circuitries for body temperature regulation and fever. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2011, 301(5): R1207-1228.]

大脑皮质在后天生活的基础上,对体温有重要的调节作用。例如,增减衣着,改变姿势和行为等有意识的活动,在大脑皮质控制下的行为性体温调节活动也是体温调节的重要组成部分。

六、体温调节的调定点学说

(一) 中枢体温调定点的概念

为了阐明正常体温维持相对恒定的原理,生理学上用体温调定点学说加以解释。这个学说认为在下丘脑的体温调节中枢内存在与恒温箱温度调节器相类似的调定点(set point)。体温调定点学说认为,POA 的热敏神经元,在体温调节中起调定点的作用。调定点是指机体设定的温度数值(如 37℃)。这个数值反映热敏神经元的温度阈值,决定体温的水平。当体温处于这个温度值时,热敏神经元和冷敏神经元的活动处于平衡状态,因此,体温能够维持在调定点设定的温度值。

实验证明,POA的热敏神经元就起着这个调定点的作用。热敏神经元对温热的感受有一定的阈值。正常人一般为37℃左右,这个阈值叫作体温稳定的调定点。当中枢的温度超过或低于这个阈值时,正常的散热—产热平衡亦分别向相反方向移动,使体温相应地不至于过高或过低。根据这个学说,致热原引起发热的原因,是由于它作用于热敏神经元使其敏感性降低或阈值升高所致,也就是说调定点明显上移了。而解热药(如阿司匹林)的解热作用,则可能是由于它阻断了致热原对热敏神经元的效应,从而使升高的调定点重新下移至正常水平的结果。

POA温度升高到调定点以上(例如运动时),各种散热反应将启动,使体温下降,让视前区温度回到调定点(图3-14)。因此,当散热反应启动之前,体温达到的最高温度就是散热反应的调定点的上限。如果视前区温度降低到调定点以下(如,冰浴使体温极度下降),各种保暖和产热机制将被启动,使体温回升,让视前区的温度恢复到调定点。因此一个特定的产热反应的调定点,就是该产热反应启动之前所达到的最低温度。

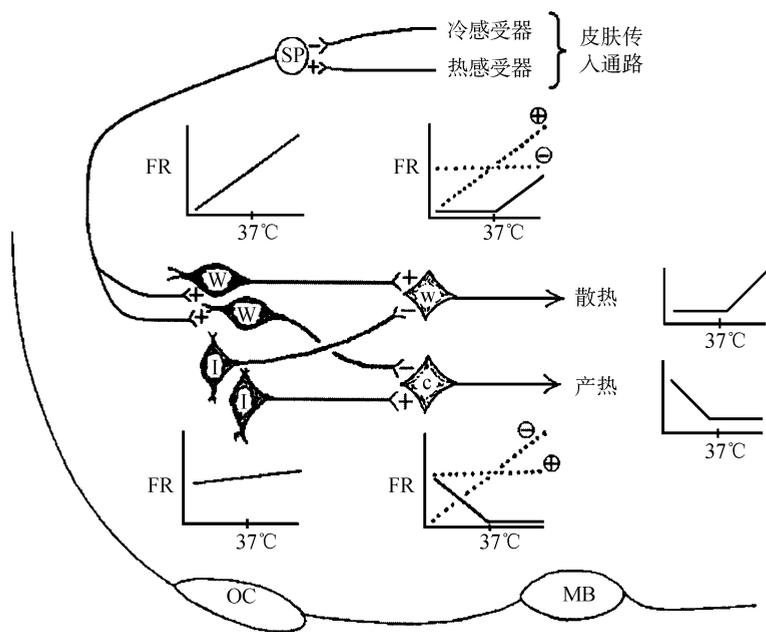


图 3-14 Hammel 解释体温调定点的神经网络模型

散热与产热反应皆以 37℃ 为体温 T_{set} 。W—热敏神经元;I—温度不敏感神经元;w—散热效应神经元,推动散热;c—产热效应神经元,推动产热;SP—脊髓背角神经元;OC—视交叉;MB—乳头小体;FR—放电频率。图中实线为温度反应曲线,虚线表示来自热敏神经元和温度不敏感神经元对效应神经元的兴奋(+)与抑制(-)性的突触输入影响

(引自:Boulant JA. J Appl physiol, 2006.)

(二) 体温调定点的神经元基础

1965年, Hammel 提出了一种解释体温调定点的神经元模型。此模型是以4种不同下丘脑神经元(即热敏神经元、温度不敏感神经元、散热和产热效应神经元)的突触网络为基础的, 电生理学和形态学研究支持 Hammel 模型。在此模型中, 热敏神经元和温度不敏感神经元向控制各种体温调节反应的效应神经元发出互相拮抗的突触输入信号。根据此模型推测, 热敏神经元经突触兴奋散热效应神经元和抑制产热效应神经元(图 3-14)。

1. 热敏神经元和温度不敏感神经元 Hammel 的神经网络系统模型是受 Nakayama 的电生理记录所启发的。根据神经元对 POA 体温变化的放电频率反应, Nakayama 最初在 POA 记录并发现了两种类型的神经元, 即当下丘脑升温和降温时, 大多数神经元的放电频率变化较小或无变化(图 3-14 左下), 在图 3-14 中这些对温度不敏感神经元用 I 表示, 早期研究者将这些神经元称为温度不敏感神经元或低温度系数(Q_{10})神经元。相反, 当下丘脑温度升高时, 约 20% 的神经元会明显地提高其放电频率(FR), 在图 3-14 中用 W 表示, 早期的研究称这些神经元为热敏神经元或高温度系数(Q_{10})神经元。多年以来, 在许多种类动物的在体下丘脑和离体下丘脑中都发现了这两种神经元, 且其比例仍相对一致, 通常大约 70% 是温度不敏感神经元, 大约 20% 是热敏神经元。随后电生理学证实 Hammel 模型的神经元基础, POA 大部分自发放电神经元为温度不敏感性神经元和热敏神经元。

Hammel 模型是以热敏神经元和温度不敏感神经元与效应神经元形成控制特定体温调节反应的神经突触网络为基础。一部分效应神经元位于 POA 附近, 另一部分效应神经元位于下丘脑的不同区域, 如下丘脑后部。另外, 更多效应神经元位于脑干下端, 如中脑导水管周围灰质和腹侧背盖区。图 3-14 中所示两种不同的效应神经元, 一类神经元控制散热反应, 神经元上标有“w”, 因为其具有热敏特性, 当温度升高时, 其放电频率增加; 另一类效应神经元是控制产热或储热反应, 神经元上标有“c”, 这是因为其具有冷敏特性, 当温度降低时, 其放电频率增加。

2. 散热效应神经元(heat loss effector neuron) Hammel 的模型表明, 散热效应神经元是自发放电神经元或沉默神经元, 它接受热敏神经元的兴奋性突触和温度不敏感神经元的抑制性突触的冲动。图 3-14 的中上部靠近散热效应神经元的两条虚线代表了此种相互拮抗的突触信号, 在这两条线的相交处热敏神经元的兴奋性突触后电位的频率和温度不敏感神经元的抑制性突触后电位的频率是相同的。这两条虚线在靠近 37°C 处相交, 说明这两种互相拮抗的突触信号在此温度时相互抵消。但是, 一个抑制性突触后电位并不完全与一个兴奋性突触后电位互相拮抗, 例如, 突触后电位的强度和持续时间决定动作电位的产生和抑制。

然而, Hammel 模型却用这两种拮抗突触的总和最终决定效应神经元的放电

频率。图 3-14 中的实线表明,突触后神经元的放电频率只取决于这两种相互拮抗的输入信号。当温度在 37℃ 左右时,抑制性突触后电位频率与兴奋性突触后电位的频率是处于平衡状态。如果效应神经元的活动取决于这两种输入信号,放电频率就应该在一个较低的水平。此外,因为抑制性突触的活动大于兴奋性突触的活动,所以在温度进一步降低时,效应神经元的放电频率都应该保持在最低水平。另一方面,当温度增加到 37℃ 以上时兴奋性突触后电位频率将升高,但是抑制性突触后电位频率保持不变。这是因为,突触兴奋来自于热敏神经元的刺激,反之,突触抑制来自于温度不敏感神经元。基于这两种突触输入信号,当下丘脑的温度高于 37℃ 时,散热效应神经元的放电频率将升高。因此,效应神经元的体温调定点(T_{set})就是兴奋性信号和抑制性信号的效应达到平衡时的温度。当下丘脑的温度超过 T_{set} 时,神经元的放电频率增加,引起散热增加,将使体温和下丘脑温度降低。

3. 产热效应神经元(heat production effector neuron) Hammel 模型中控制产热反应的效应神经元,通常在 POA 的温度低于正常温度时引起其兴奋。这种产热效应神经元就是冷敏神经元,因为在下丘脑温度降低时其放电频率增加。Hammel 认为这些神经元本身不是冷敏神经元,但是它可通过接受来自邻近热敏神经元的抑制性突触信号而表现冷敏感性。如图 3-14 所示,产热效应神经元可能也是一种兴奋性突触后电位(excitatory postsynaptic potential, EPSP)-触发神经元,这是由于其接受来自温度不敏感神经元的兴奋性突触信号。虚线表示效应神经元对两种拮抗性突触信号反应的曲线,热敏神经元产生抑制性突触后电位(inhibitory postsynaptic potential, IPSP),温度不敏感神经元产生 EPSP。在一定温度下(如 37℃ 左右),抑制性突触后电位频率与兴奋性突触后电位频率达到平衡,效应神经元的放电频率(实线表示)处于较低水平。同样,温度在 37℃ 以上时,IPSP 大于 EPSP,效应神经元的放电频率也应保持较低水平。另一方面,当温度降到 37℃ 以下时,IPSP 的放电频率将降低,EPSP 频率保持恒定。因此在温度进一步下降时,效应神经元的放电频率将提高。

(三) 外周传入对体温调定点的影响

由于下丘脑的温度感受神经元的活动均受到来自皮肤温度感受器传入冲动的强烈驱动,故调定点的活动也受到影响,即视前区的调定点会发生偏移。在中性温度环境中,加热视前区超过 37℃ 的调定点温度时,会诱发显著的散热反应;但在热环境中,视前区的温度无明显改变,同样也出现散热反应,这说明外周热环境的传入信息已经改变了视前区的调定点。在寒冷环境中,必须把视前区加热到远远高于 37℃ 时,才能激起散热反应,说明外周的冷环境已使视前区的调定点水平提高了。在热环境中,必须将视前区冷却到远远低于 37℃,才能激起产热反应,说明外周的热刺激已降低了视前区的调定点。

(四) 对调定点学说的争议

由于体温调定点学说对某些原因引起的体温变化不能给予令人满意的解释,例如体温的昼夜节律波动,心理情绪性的体温过高,乃至运动时的高体温,是不是属于体温调定点已被重新调定了呢? 这些问题使人们认识到,把不少生理产热现象解释为由于体温调定点改变,是经不起检验的。因为体温调定点是一个抽象而不能直接测量的参考温度,只能就现存的体核温度与体温调节反应此时的动向去推测体温调定点的现状。当体温由于散热过度而变动时,引起的体温调节反应就与此变动相反;而当体温调节反应与体温变动的方向相同时,则此变动被认为是主动的,也就是由于体温调定点改变所引起的。因此,当体温调节反应与体核温度变动的方向为同向时,就认为体温调定点已经改变了;而当体温调节反应与体核温度变化的方向相反时,就认为体温调定点仍停留在原水平上。

为此,有人认为体温调定点的概念可以代之以考察前面曾列举过的一系列体温调节反应的阈值,如果是启动抗热反应,就表示体核温度高于参考温度;反之,启动抗冷反应就意味体核温度在参考温度之下。

第五节 中枢神经系统温敏神经元的电生理特性

在 20 世纪 60 年代初, Nakayama 等(1961)首先在猫下丘脑记录到热敏神经元的放电活动。实验发现,下丘脑前部的这类神经元即使在正常体温时也是在活动的。当加热局部温度从 38℃ 上升至 39.8℃,单位放电率随着温度升高而增加,约 90 s 后呼吸频率随之增加,通常伴有喘息。Hellon(1967)在家兔下丘脑不仅记录到热敏神经元的放电活动,也记录到了冷敏神经元的放电活动。Boulant 等(1973)研究了家兔皮肤和脊髓温度对下丘脑的热敏神经元和冷敏神经元活动的影响。Nakayama 等(1978)在下丘脑薄片记录了温敏神经元的放电活动。Nelson 等(1981)记录了细胞内 POA 温敏神经元的放电活动。另外,隔区、杏仁核和脑干等部位也分布有温敏神经元。

POA 温敏神经元特性受到神经多肽或其他活性物质的调制。精氨酸加压素、神经降压素、铃蟾肽和辣椒素可以明显兴奋 POA 热敏神经元的活动和抑制冷敏神经元的活动,使机体出现散热反应或抑制产热反应。内毒素、白介素-1 β 、前列腺素 E 和孕酮均可提高冷敏神经元的放电活动和抑制热敏神经元的放电活动,使机体出现产热反应或抑制散热反应。针刺能明显提高 POA 热敏神经元的活动和抑制冷敏神经元的活动。毒毛花苷 G 可使非温敏神经元放电频率升高并显示热敏性。

一、温敏神经元的分布和形态

(一) 温敏神经元在中枢神经系统的分布

在研究的所有脊椎动物的下丘脑、脑干网状结构、延髓以及脊髓都有热敏神经元和冷敏神经元。这两类神经元在 POA 中数量最多,而且是混合存在的。实验证明,局部脑组织温度变化 0.1°C ,这两种温敏神经元放电频率就会反映出来,也不出现适应现象。在离体脑片标本中发现哺乳动物的热敏神经元主要分布于内侧视前区和外侧视前区的中部与外部,而冷敏神经元主要分布于内侧视前区的中部。通过对完整的下丘脑水平面脑片的研究发现,在 POA、下丘脑外侧区、下丘脑后部和乳头体均分布有热敏和冷敏神经元;另外,在下丘脑的室旁核和腹内侧区只有热敏神经元。

(二) 温敏神经元形态

POA 神经元,根据突起的数量多少,分为单极、双极、三极以及多极神经元,所有神经元都有二级树突。细胞体的形状各不相同,单极神经元的细胞体为圆形,双极神经元为圆形或椭圆形、三极神经元为椭圆形或三角形,而多极神经元为圆形或椭圆形或多角形(图 3-15)。神经元胞体的最小直径为 $9\sim 13\mu\text{m}$,最大直径为 $10\sim 18\mu\text{m}$;树突是平滑或有稀疏的树突棘并有曲张小体,而轴突直径很小,而且有珠状结构,通常是在胞体或者一级突起。



图 3-15 Swiss-Webster 小鼠 POA 不同类型神经元的形态

A. 单极神经元; B. 三极神经元; C. 双极神经元; D. 多极神经元; 图中的黑线, $50\mu\text{m}$

(引自: Tabarean IV, et al. Neurosci, 2005.)

POA 的热敏神经元的突起垂直于Ⅲ脑室,内侧突起向Ⅲ脑室区域延伸,外侧突起走向内侧前脑束;温度不敏感神经元的突起平行于Ⅲ脑室;EPSP-触发神经元突起稀少,突起向Ⅲ脑室或者向外侧延伸;沉默神经元(silent neuron)的突起稠密,从细胞体发出后向不同方向延伸(图 3-16 和图 3-17)。

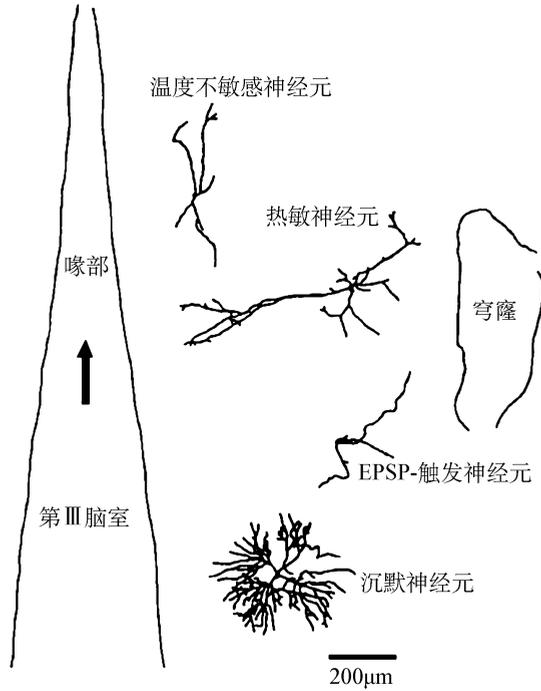


图 3-16 POA 不同类型温热敏神经元的形态特征和突起走向
(引自:Griffin JD, et al. J Physiol, 2001.)

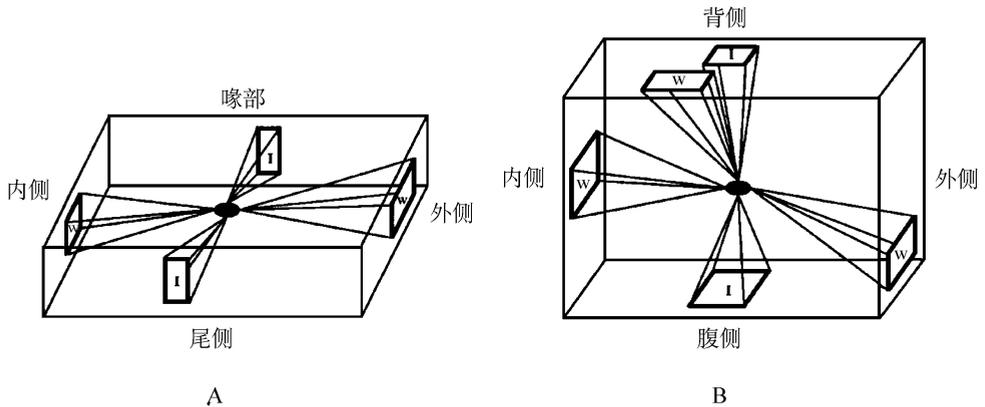


图 3-17 POA 热敏和温度不敏感神经元突起延伸方向
A. 水平切面;B. 冠状切面

(三) 温敏神经元的比例

在几种动物的不同部位和不同类型的标本(麻醉动物、非麻醉动物、离体脑片和神经组织培育标本)记录了温敏神经元的放电活动。局部使用热或冷刺激鉴别出热敏神经元、冷敏神经元和温度不敏感神经元。使用麻醉动物研究的结果是 POA 神经元中 31% 是热敏神经元, 10% 是冷敏神经元, 59% 是温度不敏感神经元; POA 脑片研究的结果为 34% 是热敏神经元, 9% 是冷敏神经元, 57% 是不敏感神经元; 神经组织培育研究的结果温敏神经元的比例较低, 26% 是热敏神经元, 7% 是冷敏神经元, 67% 是温度不敏感神经元; 在非麻醉整体动物中研究的结果则为 POA 冷敏神经元占比高达 26%, 这可能是由于解除了麻醉抑制突触活动的结果。

(四) 温敏神经元分类的标准

当温度升高或降低时, 几乎所有的神经元细胞对温度都呈现或多或少的反应, 这种反应表现在膜电位水平、动作电位的幅度与频率等。通常对于温敏神经元分类常用的标准有 3 个: 一是温度系数, 简称 Q_{10} , 即热敏神经元 ($Q_{10} > 2$), $1 \sim 5 \text{ imp/s} \cdot ^\circ\text{C}$; 冷敏神经元 ($Q_{10} > 0.5$), $-0.7 \text{ imp/s} \cdot ^\circ\text{C}$ 以上; 二是温度每升高和降低 1°C 时单位时间内的锋电位个数 ($\text{imp/s} \cdot ^\circ\text{C}$), 即定义热敏神经元温度反应的锋电位个数 $\geq 0.8 \text{ imp/s} \cdot ^\circ\text{C}$, 冷敏神经元温度反应的锋电位个数为 $\leq -0.6 \text{ imp/s} \cdot ^\circ\text{C}$; 三是放电率与基础放电频率变化的百分率。

二、中枢不同部位温敏神经元的生理功能

(一) 脊髓

脊髓中也有温敏神经元。冷却脊髓时, 动物皮肤出现血管收缩和战栗等体温调节反应。加温脊髓, 则出现皮肤血管舒张和热喘呼吸, 战栗受到抑制。脊髓中传导温度信息的上行性神经元的纤维在前侧索中走行, 它将信息传送给 POA。

(二) 延髓和脑干网状结构

延髓中的温敏神经元, 对自主性和行为性体温调节反应都有显著影响。皮肤、脊髓及中脑的传入温度信息都会聚于延髓的温敏神经元, 而延髓也接受来自于 POA 的信息, 并且向 POA 输送信息。

脑干网状结构中的温敏神经元接受来自皮肤、脊髓的温度信息, 并且向 POA 发送中脑的温度信息。

(三) 下丘脑视前区

1. 热敏神经元 当局部脑组织的温度升高时, 若神经元冲动发放频率随局部脑组织温度的升高而呈现规律性的增加, 则属于热敏神经元(图 3-18)。热敏神经元实际是一组具有一些共同特性的神经元总和, 可将其分为几种类型。

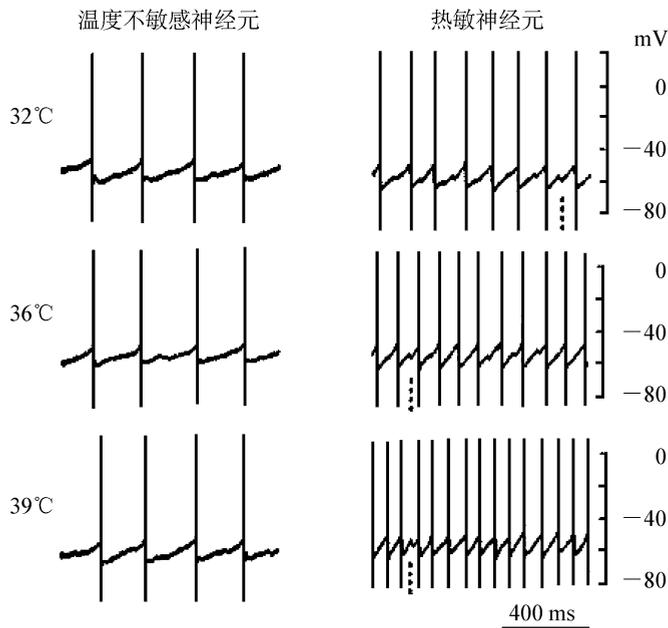


图 3-18 温度对 POA 热敏和温度不敏感神经元动作电位频率的影响
膜电位中小负波是 IPSP, 在右侧热敏神经元动作电位中垂直的点线所指的一个明显的 IPSP

(1) 条件热敏神经元和固有热敏神经元: 神经元的传入纤维可以影响一部分热敏神经元的放电频率。当用高 Mg^{2+} 低 Ca^{2+} 溶液可逆性阻滞突触传入时, 可发现部分热敏神经元在阻滞前、中、后的放电频率不一样; 突触阻滞时, 放电频率和热敏感性明显降低。此类神经元在体温调节网络中充当温度信息传导的中介, 参与温度信息整合, 起中间神经元的作用, 因此称其为条件热敏神经元 (conditionally thermosensitive neuron), 或突触依赖性热敏神经元 (synaptically dependent thermosensitive neuron)。相反, 这种高 Mg^{2+} 低 Ca^{2+} 溶液对大部分热敏神经元放电率无明显影响, 始终维持固有的热敏感性, 则称为固有热敏神经元 (inherently thermosensitive neuron), 在体温调节中属于感应神经元, 参与温度信息反应, 其热敏感机制源于内在电导的改变。在许多情况下, 似乎强调这种温度敏感性来自于局部突触传入冲动, 这可能是来自于热敏神经元的“回荡回路”(reverberating circuit) 所引起。固有热敏神经元几乎全部 (78%~100%) 分布在 POA。中枢温度感受器主要是指固有热敏感神经元。

(2) 不同放电频率的热敏神经元: POA 部位不同的热敏神经元有不同的放电频率, 呈现高、中、低三种频率, 每种频率与其控制不同的体温调节反应相适应。低

放电频率热敏神经元在相对高温时热敏感性较高,高放电率热敏神经元则相反,相对低温时表现出较高的热敏感性。①低放电频率的热敏神经元,主要是对 37℃ 以上的温度敏感,所以它主要是控制散热调节反应。②中等放电频率的热敏神经元,其放电频率较低放电频率热敏神经元的频率高,接受中等量的突触输入。由于这些神经元对于 37℃ 左右的温度反应敏感,而低于或高于 37℃ 热敏感性没有较大变化,所以主要是维持体温的恒定。例如体内热蓄积时,参与行为性体温调节和皮肤血流量的调节。③高放电频率的热敏神经元,主要是从外周温度信息通路中接受最大比例的信息输入,在低于 37℃ 时温度敏感性较高,常受下丘脑外的温度输入信息影响,通过抑制其附近的冷敏神经元控制产热反应。

(3) 热敏神经元的温度反应曲线类型:在温度反应曲线上,热敏神经元表现为三种类型:指数型、线型和非线型。对绿色太阳鱼(green sunfish)的 POA 热敏神经元细胞内记录,发现一类热敏神经元具有较高放电频率(>5 imp/s),对温度呈线性或非线性反应,活动受突触传入影响,属于条件热敏神经元;而另一类热敏神经元具有低放电频率(<5 imp/s)、呈指数型反应曲线,对温度高度敏感,具有稳定不间断的放电频率,节律规整,属于固有热敏神经元。这些神经元的排列在解剖学上具有某些特征,靠近视前区中线的是指数型热敏神经元,依次向两侧是线型和非线型热敏神经元。

2. 冷敏神经元 温度的降低引起放电频率提高或者提高温度放电频率降低,称为冷敏神经元。与热敏神经元调节散热反应相反,冷敏神经元主要调节产热反应(图 3-19)。目前对冷敏感机制存在争议,有人认为冷敏感产生的机制与接受周围热敏神经元的抑制性突触传递有关,而不单是冷敏神经元的特性,但也有人认为存在着独立的冷敏神经元调控的固有机制。热敏神经元与冷敏神经元的比较见表 3-1。

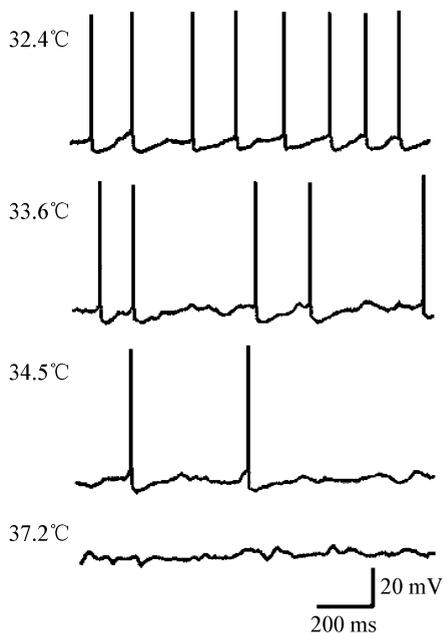


图 3-19 温度对 POA 冷敏神经元动作电位和突触后电位的影响

兴奋性突触后电位(向上)去极化到阈电位引起动作电位;温度升高时出现向下的负波是抑制性突触后电位

表 3-1 热敏神经元与冷敏神经元的比较

评价标准	热敏神经元	冷敏神经元
imp/s · °C	≥0.8	≤-0.6
Q ₁₀	>2	<-0.5
%Change/°C	≥+10%	≤-10%
主要分布部位	POA 部位	中脑网状结构
POA	20%~40%	5%~20%
POA 外	39%	6%
大鼠出生后发育	出生后 1d 热敏神经元即存在, 第 18 天升高,30d 后降低	出生后第 8 天出现冷 神经元
功能	与体温调节关系密切,参与散热反应	与体温调节有关,参与 产热反应

3. EPSP-触发神经元 兴奋性突触后电位(EPSP)-触发神经元(EPSP-driven neuron)在形态学上与热敏感神经元和热不敏感神经元均不相同,与其他神经元相比,EPSP-触发神经元有稀疏的树突,这些突触向内侧或向外侧定向延伸。EPSP-触发神经元接受突触输入信号更具选择性,要么来自内侧输入信号,要么来自外侧输入信号。在体温调定点的神经元基础上(图 3-14 Hammel 模型),对散热效应神经元和产热效应神经元突触网状系统做了说明。这两种神经元均可被归为“EP-SP-触发神经元”,因为它们的放电频率实际上都是由热敏或温度不敏感神经元兴奋性突触信号所引起(图 3-20)。目前认为,热敏感神经元有可能与 EPSP-触发神经元共同整合有关中枢和外周的体温信息。

电生理学研究表明,几乎全部的 POA 细胞内记录都观察到 EPSP 和 IPSP。根据图 3-20 所示,温度通常对突触后电位频率无明显影响。这就提示局部 POA 网状系统的突触多数是由温度不敏感神经元形成。另外,某些 POA 神经元受邻近热敏感神经元的支配,而且根据下丘脑的组织切片研究证明,神经元对局部或是较远距离下丘脑位点温度变化产生反应。

4. 沉默神经元 在下丘脑组织片中研究发现,除 EPSP-触发神经元外,还有一种 POA 神经元,只是在给以去极化电流刺激后才产生动作电位,这些细胞被称为沉默神经元,其中某些沉默神经元似乎接收热敏神经元的突触抑制信号,这是由于当温度升高时,这些神经元的 IPSPs 放电频率增加。

对于所有温敏神经元来说,主要的实验温度敏感范围在 28~43°C,低于或高于此温度范围可能对神经元造成损害。常用的实验范围为 32~41°C,即使在此范围内,对于某个神经元来说,其反应也不尽一致。如热敏神经元,通常是温度越高,其放电频率也越高,但表现出最大的温度敏感性并不单纯集中在某一温度区间,超过一半的神经元在 T>37°C 时具有较高的放电频率。

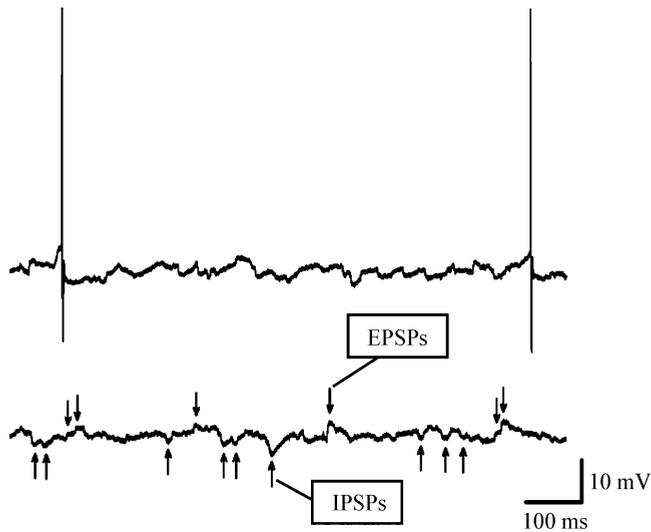


图 3-20 EPSP-触发神经元的动作电位和突触后电位

图中向下的箭头所指为 EPSP, 向上的箭头所指为 IPSP; 上图图为 EPSP 达到阈值时产生的动作电位; 下图记录的是注射 12 pA 的超极化电流去除动作电位后 EPSP 和 IPSP 的计数

5. 温度快反应神经元和慢反应神经元 对清醒兔行腹部辐射热暴露, 记录 POA 神经元的放电频率, 可以发现, 一些神经元对皮温变化反应极快, 几乎在照射的同时放电频率就发生变化, 而另一些则需要照射几分钟后放电频率才开始有所反应, 从麻醉大鼠也可见到类似现象, 这说明神经元对温度反应具备两种基本反应类型: 一种对外周热刺激表现出慢而持续的变化, 这类神经元主要集中在中脑和下丘脑; 另一种则完全相反表现出快且呈现出阶段性的反应, 集中在中脑和腹侧基底复合体。快慢反应神经元各自具有其功能, 快反应神经元调节行为反应, 慢反应神经元则与血管舒缩和代谢过程有关。

(四) POA 温敏神经元的可塑性

冷适应体温调节的研究, 主要是从不同适应动物的整体到细胞水平的温度敏感性和耐受性的生物化学及分子生物学的观测, 按照“多重输入”的理论, 冷适应的体温调节涉及外周温度感受器和中枢温敏神经元特性的改变。已证实长时程的冷暴露使皮肤冷感受器的温度敏感性下降。这种下降表现为冷感受器数量的减少; 静态放电频率下降 70%; 最大动态反应强度下降一半; 并且冷感受器工作的最低温度下移。在体实验观测冷适应过程中, 中枢温敏神经元的电活动存在着技术上的困难, 但离体脑薄片技术提供了这种可能。自 POA 脑薄片技术开始用于体温调节的研究, 并证实这种方法可以用于神经元温敏性和低温耐受性的观测。我国学

者孙久荣利用下丘脑薄片技术研究了冷适应过程中大鼠 POA 神经元电生理学特性,并发现了可塑性的改变,即冷适应后冷敏神经元的比例成倍增加,温度敏感性不变,热敏神经元的温敏性下降;冷敏和非温敏神经元放电的下限温度明显下移(平均约 8°C);冷敏和热敏神经元显现其温敏性的临界温度点也明显下降(平均约 2°C)。这些结果从细胞水平上认识了冷适应中机体耐寒性提高的机制。POA 温敏神经元可作为研究中枢神经元可塑性的新模型。Miller 在视交叉上核神经元也观察到了同样的结果。

神经递质可以调节冷适应中 POA 温敏神经元的可塑性;冷适应后 POA 温敏神经元也改变了对神经递质的反应敏感性。去甲肾上腺素参与体温调节和冷应激反应。去甲肾上腺素可以影响冷感受器放电的静态和动态反应。Kozyrcva 发现冷适应后皮肤温度感受器对去甲肾上腺素的敏感性上升。Schafer 认为去甲肾上腺素是通过修饰神经元 Ca^{2+} 和 K^{+} 离子通道的功能及刺激膜上 Na^{+} 泵起作用的。冷适应后 POA 神经元对去甲肾上腺素的敏感性也上升,但去甲肾上腺素对 POA 不同温敏神经元的作用不同,对热敏神经元的作用以抑制占优势,对冷敏神经元的作用以易化占优势,非温敏神经元被去甲肾上腺素激活的比例增加。冷适应大鼠 POA 温敏神经元比例和温敏性改变的机制研究得不多。用高效液相色谱-电化学检测法观测了大鼠冷暴露($5 \pm 2^{\circ}\text{C}$, 21 d)过程中不同脑区和血清中单胺类递质及主要代谢物质含量的变化,发现冷暴露初期(24h)在下丘脑中去甲肾上腺素和肾上腺素含量显著减少而多巴胺显著地增加,21 d 后下丘脑中去甲肾上腺素含量趋于正常,肾上腺素和多巴胺仍分别明显低或高于正常水平。从中启示,冷适应后 POA 神经元对去甲肾上腺素敏感性的增加,可能与冷适应过程中下丘脑中去甲肾上腺素含量显著降低有关。切除性腺和剥夺睡眠的大鼠 POA 神经元对去甲肾上腺素的反应敏感性升高,归因于去甲肾上腺素能受体数量的增加而不是受体亲和力的改变。

功能的可塑源于结构的重组。上述 POA 神经元不是冷环境中温度直接作用于细胞膜的结果,而是机体在冷适应中体液因素变化所诱发的膜结构的改变。膜中分子的序列构成,尤其是不饱和脂肪酸分子的比例决定细胞的低温耐受性。即所谓的“恒黏性适应”假说。有人认为膜分子的动态相的改变比恒黏性适应所强调膜分子的物理性质更具决定作用,温度的变化影响膜蛋白的表达和基因的调控,所以,有人强调是膜蛋白结构和功能的稳定性决定着细胞温度耐受性。

POA 温敏神经元和温度不敏感神经元除了在体温调节中的作用外,还参与体内水、新陈代谢、激素水平和性行为的调节。现已证明,POA 神经元对体内渗透压、血糖以及血液中的睾酮和雌激素的水平都是很敏感的。所以,有人认为 POA 的温敏神经元和大多数的温度不敏感神经元组成了渗透压、葡萄糖和类固醇敏感神经元,并且控制着这些调节活动。

三、POA 温敏神经元的电生理特性与温度敏感性

(一) POA 温敏神经元的静息电位和动作电位

POA 热敏、冷敏和温度不敏感神经元的静息电位为 $-45 \sim -60$ mV; 锋电位幅度 58 mV 左右, 锋电位持续时间为 $1 \sim 2$ ms。正常情况下, 引起热敏神经元放电频率变化的阈温度 (threshold temperature) 是 $35.5 \sim 36.7^\circ\text{C}$, 温度高于阈温度能使热敏神经元去极化。

远交群小鼠 (Swiss-Webster mice) POA 培养神经元放电的三种模式和瞬时改变放电模式见图 3-21。图 3-21A 为自发放电神经元, 静息电位平均为 (-54.1 ± 4.8) mV, 自发放电有节律性, 锋电位的幅度大小一致; 当产生 IPSP 时可延长锋电位间隔 (interspike interval) 和降低放电频率; 图 3-21B 为沉默神经元, 在静息时无

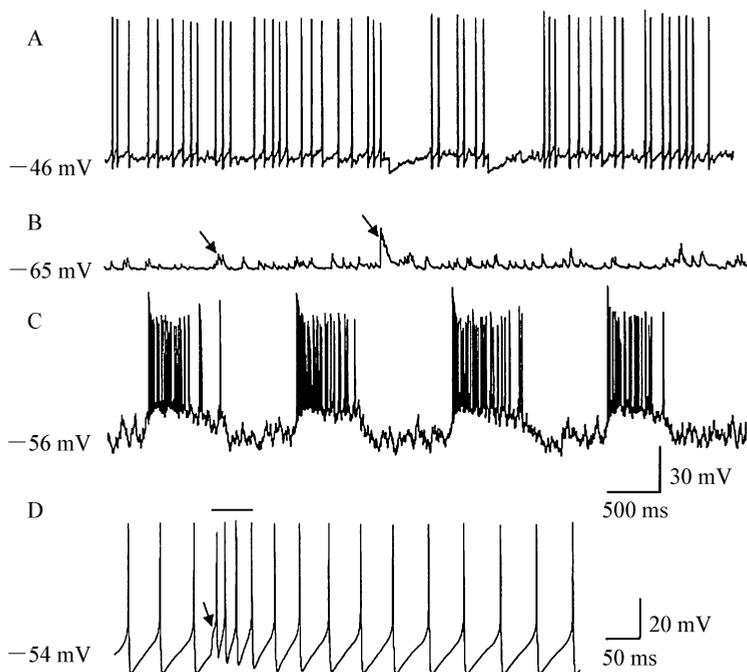


图 3-21 Swiss-Webster 小鼠 POA 神经元动作电活动的模式

A. 自发放电神经元; B. 沉默神经元显示有兴奋性突触后电位(箭头), 未达到引起动作电位的阈电位; C. 阵发性放电神经元; D. 兴奋性突触后电位(箭头)瞬时改变起搏电位的放电模式, 连续出现 4 个锋电位(粗横线); 图 3-21A-C 的纵横坐标相同

(引自: Tabarean IV, et al. Neuroscience, 2005.)

自发放电活动;静息电位平均为 (-66.3 ± 7.8) mV,较自发和阵发性神经元的静息电位大;图 3-21C 为阵发性放电(bursting)神经元,静息电位平均为 (-58.5 ± 6.3) mV,自发放电特点是阵发性,放电间隔时间比较均匀。另外,有些神经元的动作电位是由兴奋性突触后电位所触发,即动作电位是由缓慢去极化前电位所触发,也称为起搏电位。一次兴奋性突触后电位能瞬时改变起搏电位的放电模式,可连续出现 4 个锋电位(图 3-21 D 中粗横线所示的锋电位),随后放电频率快速地恢复到兴奋性突触后电位前的放电水平。

这里需要指出的是起搏电位放电和 EPSP 触发放电是不同的。起搏细胞的放电模式很规律,并且大多数动作电位是由前电位引起。神经元的 EPSP 可以引起锋电位,但在一定状态下可以瞬间改变神经元的规律放电模式(图 3-21 D)。在 EPSP-触发细胞中,大多数动作电位是由 EPSP 引起,而不是前电位。

通常情况下,温度很少或不影响 POA 神经元的静息电位,但加温能提高热敏和不敏感神经元的膜阻抗,降温时则反之。实验证明,温度影响超极化的钾电导和去极化的钠电导或钙电导的活动。

POA 热敏神经元动作电位,去极化前电位去极化的速率依赖于温度的变化。升温能使前电位上升到阈电位的速率提高,缩短锋电位的锋间期,而使放电频率增加,升温也能降低动作电位的幅度和去极化后电位的幅度(图 3-22)。这种反应主要与瞬时外向钾电流活动的变化有关,由于升温能使外向钾电流处于高度失活状态,而使前电位更快的上升到阈电位。

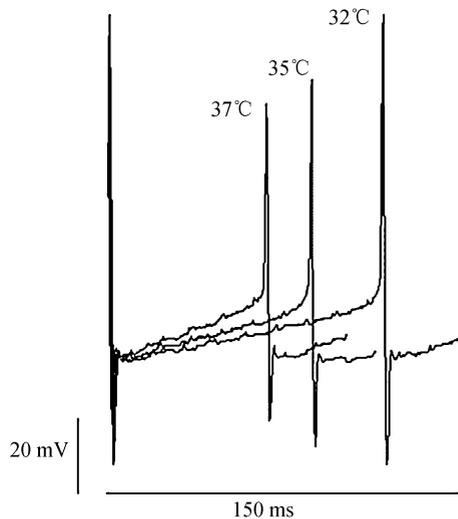


图 3-22 温度对 POA 热敏神经元锋电位的峰-峰间期影响

Tabarean 等根据 POA 后超极化电位(after hyperpolarization, AHP)波形的形状,将超极化电位分为三角形、圆形、双相形和锐角形 4 种后超极化反应(图 3-23A)。当细胞内注射正电流时,三

角形和锐角形后超极化电位的神经元持续放电频率分别高达 160 Hz 和 125 Hz,而且很少出现锋电位频率适应性(spike frequency adaptation),即锋电位频率适应系数分别是 1.4 和 1.9。双相后超极化电位神经元的最大放电频率是 84 Hz,锋电位频率适应系数最大,平均为 2.6。几乎所有神经元膜电位都有振荡现象,在某些情况下呈周期性振荡(图 3-23C),振荡频率的范围为 8~35 Hz,随着细胞从 $-30 \sim -10$ mV 的去极化,其频率呈线性提高(图 3-23D)。因为钠通道阻断剂河豚毒素

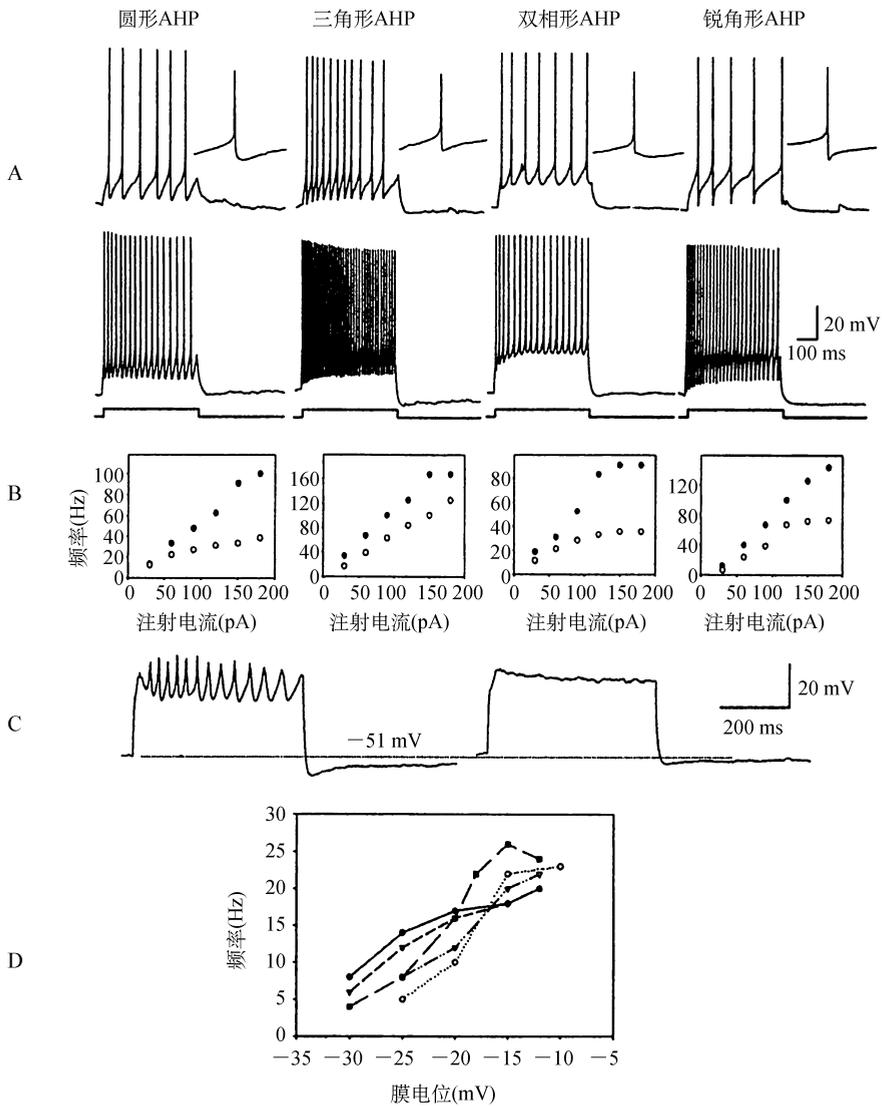


图 3-23 注射去极化电流引起 POA 神经元动作电位变化的特点

A. 从左到右持续注射(520ms)30pA 电流(上一行)和 90pA 电流(下一行)引起 4 个神经元的典型动作电位,在上一行中的图是不同形状(圆形、三角形、双相形和锐角形)AHP 的动作电位;B. 锋电位频率与电流关系曲线,锋电位频率的计算是第一个锋电位间隔的倒数,“●”在一次持续注射电流中记录的第一个锋电位间隔,“○”最后一个锋电位间隔;C. 注射去极化电流(40pA)时同时给以 TTX(1 μ M)引起膜电位的周期性振荡(左),尼莫地平(2 μ M)阻断周期性振荡(右),虚线表示静息电位;D. 去极化从 -30~-15mV 周期性振荡频率呈线性提高

(引自:Tabarean IV, et al. Neuroscience, 2005)

(TTX)不影响这种周期性振荡,而钙拮抗药尼莫地平(Nimodipine)可以完全阻断周期性振荡,所以认为这种振荡是由 L-Ca²⁺ 通道所致。

(二)POA 神经元突触后电位

POA 中有 83% 的神经元不仅有 EPSP,而且也有 IPSP;7% 的神经元只有 EPSP,10% 的神经元只有 IPSP。EPSP 的频率较高(>10Hz),这类突触后电位常常成束状形式交替出现,电位幅度小,平均只有 1.8mV(图 3-24A)。IPSP 的频率较 EPSP 的低,平均只有 2.8Hz,但电位幅度比较大,平均为 9.3mV(图 3-24B)。

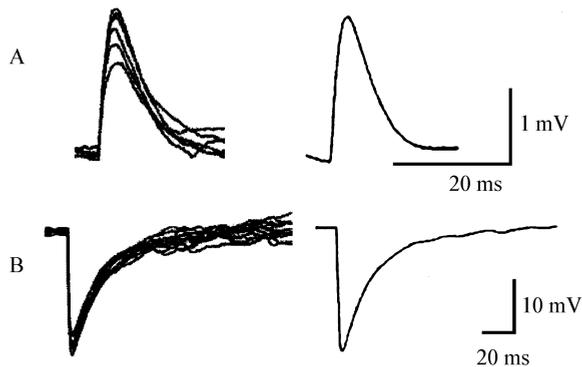


图 3-24 POA 神经元 EPSP 和 IPSP

A. EPSP,左图是 6 个 EPSP 的曲线,右图是平均曲线;B. IPSP,左图是 12 个 IPSP 的曲线,右图是平均曲线

POA 中除了少数神经元外,通常温度很少或不影响热敏神经元 EPSP 和 IPSP 的频率,证明驱动突触传入到热敏神经元的冲动来自温度不敏感神经元。

温度对温度不敏感神经元 IPSP 和大多数 EPSP 的频率没有影响,只有少数 EPSP 在温度提高时,其频率也提高,说明一部分温度不敏感神经元突触的兴奋来自于附近的热敏神经元。

四、POA 温敏神经元动作电位形成的机制

热敏神经元给予超极化刺激可以引起超极化激活阳离子电流 I_h ,引起内向电流或超极化激活时间依赖性内向整流电流(time-dependent inward rectification, TDR),使膜电位朝着瞬态内向电流(transient inward current, I_T)激活的阈值移动,从而导致瞬态的内向电流和低阈值电位峰(low-threshold spike, LTS),并进一步去极化膜电位激活电压门控 Na^+ 通道,爆发一个动作电位。在每一个动作电位及后超极化电位之后,膜电位去极化激活快速激活与失活电流(rapidly activating and inactivating current, I_A),终止去极化,并稳定神经元的静息电位。当 I_A 电流

失活,膜电位逐渐去极化直到达到阈值,形成下一个动作电位(图 3-25)。由此可见,热敏神经元作为可兴奋性细胞,有动作电位的产生就必须有跨膜离子流,而离子通道则是生物电产生的基础。所以,这里简要讨论热敏神经元动作电位形成过程的跨膜离子流和离子通道。

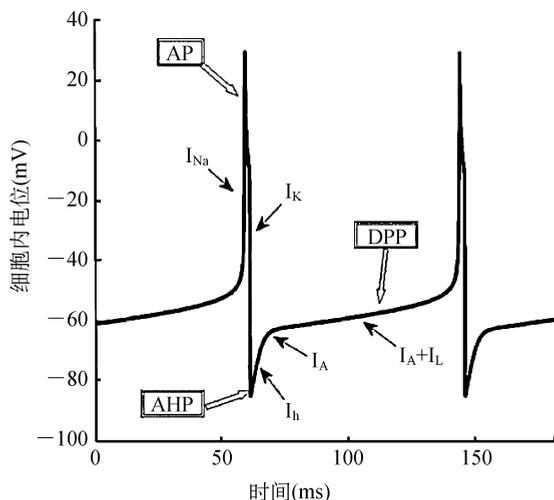


图 3-25 热敏神经元动作电位及其发生原理示意图

AP—动作电位; I_{Na} —快钠电流; I_K —延迟整流钾电流;
AHP—后超极化; I_h —超极化激活阳离子电流; I_A —瞬时外向钾
电流; I_L —钾漏电流; DPP—去极化前电位

(一) POA 热敏神经元动作电位产生的跨膜离子流

1. 超极化激活阳离子电流 70%的 POA 神经元存在超极化激活阳离子电流(hyperpolarization-activated cation current, I_h),而这一电流在 POA 自发放电神经元中的比例高达 87%。 I_h 电流是在给超极化电压时神经元产生的一种缓慢的门控内向整流阳离子电流,可以被非选择性超极化激活环核苷酸门控阳离子通道阻滞药氯化铯($CsCl$)所阻断。 I_h 电流能使膜电位进一步去极化,是起搏电位形成的基础。

2. 瞬向内向电流 I_T 是一种快速激活并失活的 Ca^{2+} 电流,它的激活阈值低,激活常数不同于其他的 Ca^{2+} 电流,可以为 T-型钙通道阻滞剂氯化镍($NiCl_2$)阻断。瞬向内向电流在 POA 自发放电神经元中的比例也高达 87%。另外,51%的 POA 神经元表现出瞬向内向电流相关的低阈值峰(low-threshold spike, LTS)。

3. 快速激活与失活电流 在 29%的 POA 神经元观察到 I_A ,这与 POA 热敏感神经元的比例非常接近。 I_A 电流是一种瞬时外向电流,由电压依赖性延迟整流

钾通道(voltage-dependent delayed rectifier potassium channels)介导,是形成下一个动作电位前电位的电流基础。

4. POA 热敏神经元前电位 POA 大多数的自发放电神经元在动作电位之前表现出一个小的去极化电位,称为前电位。前电位的产生是由于神经元动作电位之后的自动去极化激活了 I_A 电流,引起瞬时的外向钾离子流,终止了神经元的自动去极化。POA 神经元的前电位是决定神经元温度敏感性的一个关键因素,因为前电位去极化的速率决定神经元的放电频率,并且在热敏神经元与温度不敏感神经元之间存在差异。当温度升高, I_A 电流失活的速率显著增快,神经元前电位去极化的速率增快,使膜电位更快达到阈电位,缩短峰-峰间期,从而增加热敏神经元的放电频率。但是温度并不能改变温度不敏感神经元前电位去极化速度和放电频率。体内重要的体温调节介质 PGE_2 是通过降低热敏神经元前电位到阈电位的速率而改变神经元的温度敏感性。

5. POA 热敏神经元后超极化电位 多数 POA 神经元发生一个动作电位之后出现 AHP,但是放电的神经元比不放电的神经元发生的 AHP 更多。AHP 由 Ca^{2+} -依赖 K^+ 电流介导。通常认为 AHP 参与决定动作电位的锋电位频率适应性,可能与调节 POA 神经元的放电频率有关。有研究指出 I_h 对于 AHP 的产生具有重要意义。

(二)POA 温敏神经元的离子通道

1. 双孔钾通道 双孔钾通道(two pore domain potassium, K_2P),包括 TREK、TRAAK 和 TASK 等成员,是生理状态下背景钾离子通道,参与形成并维持神经元的静息膜电位,调节细胞对外界理化刺激的兴奋性。 K_2P 家族成员对温度改变具有敏感性,其中 TREK-1、TREK-2 和 TRAAK 在接近 $37^\circ C$ 时活性最大,其活性随温度下降而降低。特别是 TREK-1 通道可能是一种冷感受器,在生理温度下通道开放,神经元处于超极化静息状态;当温度下降时通道关闭引起神经元去极化,传递冷信息。Boulant 等用建立的 Hodgkin-Huxley 样型研究证明, K_2P 不同的表达水平能够决定神经元的温度敏感类型,特别是在 POA 高表达的 TASK-1 通道,可能和 TREK-1、TRAAK 一起参与决定 POA 神经元的不同温度敏感性,即高表达的 K_2P 或 TREK-1/TRAAK 与 TASK-1 通道表达高比值能使神经元处于更高超极化状态,从而使神经元的温度敏感性更低。这就提示温度敏感神经元可能低表达或不表达 TRAAK 和 TASK,而温度不敏感神经元则是高表达 TRAAK 和 TASK。

2. 超极化激活的环核苷酸门控通道 超极化激活的环核苷酸门控(hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated, HCN)通道是 I_h 电流产生的离子通道基础。它首先在心脏的窦房结细胞被鉴定出来,随后在外周以及中枢神经元相继被发现。在起搏细胞, I_h 电流引起细胞自动去极化产生节律性的活动;而在非起搏细胞, I_h 电流参与决定神经元的静息膜特性,限制超极化或去极化反应,并且调节突触信号传递。HCN 通道产生的 I_h 电流具有温度敏感性, I_h 电流激活以及失活的

速度和温度呈正相关,即温度越高, I_h 电流激活和失活越快;温度越低,激活和失活越慢。这可能是温度影响 HCN 通道开启或关闭的速率,导致了 I_h 电流激活和失活的速度变化,从而影响了神经元的放电频率,决定了神经元的温敏类型。另外,HCN 通道的不同表达水平参与决定神经元不同的温度敏感性,HCN 通道表达增加将提高神经元的放电频率和温度敏感性。cGMP 可能就是通过激活 I_h 电流以及外向钾离子电流改变 POA 神经元的温度敏感性。

3. 瞬时感受器电位通道 研究者发现 POA 神经元的温度敏感性可能与瞬时感受器电位(transient receptor potential, TRP)通道有关。TRP 家族成员能识别的温度范围为 $26 \sim 56^\circ\text{C}$,这与生理状态下机体所能感知的温度范围基本一致。TRP 家族的不同成员感受不同的阈温度刺激,高于感知阈值的温度可以激活并开启 TRP 通道,使背根神经节神经元去极化,提高动作电位的频率和温度敏感性。然而 TRP 通道也不能完全解释神经元温度敏感性存在的原因,例如重复热刺激可以使 TRPV3 通道敏化和使 TRPV4 通道脱敏化,而 POA 的温度敏感神经元在重复热刺激后并不表现出敏化和脱敏现象。此外,TRPV 的阻滞药钉红(ruthenium red)并不能减少 POA 神经元的放电频率和膜电位的温度敏感性。对此,Boulant 等认为 TRP 通道的温度敏感性机制可能在于温度的改变激活了一种允许钙离子通过的非选择性的阳离子通道,导致了膜电位去极化。

4. 钙激活钾通道 钙激活钾通道(K_{Ca})在下丘脑中广泛分布, K_{Ca} 通道参与神经元动作电位的复极化及后超极化,它的功能变化会改变动作电位持续时间及发放频率,影响神经元的兴奋性。实验证明,高温可以直接激活下丘脑神经元细胞膜上的 K_{Ca} ,随着温度的增加, K_{Ca} 的单通道电流幅度、开放概率增加,并且可出现二级或多级开放。这说明,高温可使 K_{Ca} 通道活性及通道开放数目增加。通道动力学分析发现,通道的开放时间和关闭时间都使温度依赖性缩短,说明高温时通道开放状态所占的比例增加,并且通道的开放概率增加是通过开放频率增加所致。此外,这种通道功能性改变是可逆性变化,说明温度的变化可能使通道蛋白发生相应的功能性变构效应,以改变神经元的兴奋性和放电频率,进而调整机体的状态使之适应环境温度的改变。

(三) POA 冷敏神经元温度敏感性的离子通道

除上述温度敏感神经元的共有离子通道机制外,有学者认为冷敏神经元还具有其特异性的温度敏感性机制。冷敏神经元的温度敏感性可能与 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 泵的活性受抑制和背景钾离子通道受抑制有关,以及冷刺激对电压门控钠离子和钾离子电导的不同效应有关。另外,冷刺激开启钙离子通道,增加了钙离子的内流也是一个重要的原因。这种电流只能在冷敏神经元中观察到,对冷刺激无反应的神经元则未发现。

五、AVP 和 PGE 对 POA 温敏神经元电生理特性的影响

(一) 精氨酸加压素对 POA 温敏神经元活动的影响

精氨酸加压素(AVP)在正常调节和解热中有重要的作用。有学者用膜片钳技术记录 POA 温敏神经元放电活动和温敏性的变化。

1. AVP 能提高 POA 热敏感神经元放电活动和温度敏感性 AVP 能使热敏神经元放电频率增加,而 V_{1a} 受体阻滞药能使热敏神经元放电频率降低;与此相反的是 AVP 能使冷敏神经元放电频率降低, V_{1a} 受体阻滞药使冷敏神经元放电频率增加。

AVP 也能明显提高热敏神经元的温度敏感性和降低冷敏神经元的温度敏感性, V_{1a} 受体阻滞药的作用则相反。由此可见,AVP 不仅能兴奋 PO/AH 热敏神经元和抑制冷敏神经元,而且 AVP 也能提高热敏神经元的温度敏感性和降低冷敏神经元的温度敏感性。

2. AVP 能明显提高热敏神经元去极化速率和缩短锋电位峰-峰间期 AVP 能明显提高热敏神经元前电位的去极化速率和缩短锋电位的峰-峰间隔,并能降低冷敏神经元前电位的去极化速率和延长锋电位的峰-峰间隔;但 V_{1a} 受体阻滞药则能明显降低热敏神经元前电位的去极化速率和提高冷敏神经元前电位的去极化速率。

AVP 能提高热敏神经元的活动和降低冷敏神经元的活动,主要原因是由于 AVP 能明显提高热敏神经元前电位的去极化速率和降低冷敏神经元前电位的去极化速率(图 3-26),因而引起机体产热减少和散热作用增加,导致体温降低。

(二) 前列腺素 E 对 POA 温敏神经元活动的影响

形态和生理实验证明,下丘脑腹内视前区(ventromedial preoptic area, VM-PO)是细菌性脂多糖(LPS)引起发热的主要作用部位。关于 VMPO 神经元电生理的特点,所有 VMPO 的静息膜电位是 -45mV 左右。VMPO 热敏神经元静息电位和温度不敏感神经元静息膜电位两者相似。

Ranels 等的实验证明,前列腺素 E(PGE)对热敏神经元的静息电位(-51.62mV)和温度不敏感神经元的静息电位(-43.94mV)无影响;但 PGE 能明显提高温度不敏感神经元动作电位的频率和降低热敏神经元动作电位的频率(图 3-27)。PGE 能提高温度不敏感神经元兴奋性的机制,主要是由于 PGE 能减少温度不敏感神经元动作电位的潜伏期和提高其去极化的速率。PGE 能降低热敏神经元兴奋性的机制,主要是由于它能延长热敏神经元动作电位的潜伏期和降低其去极化的速率。

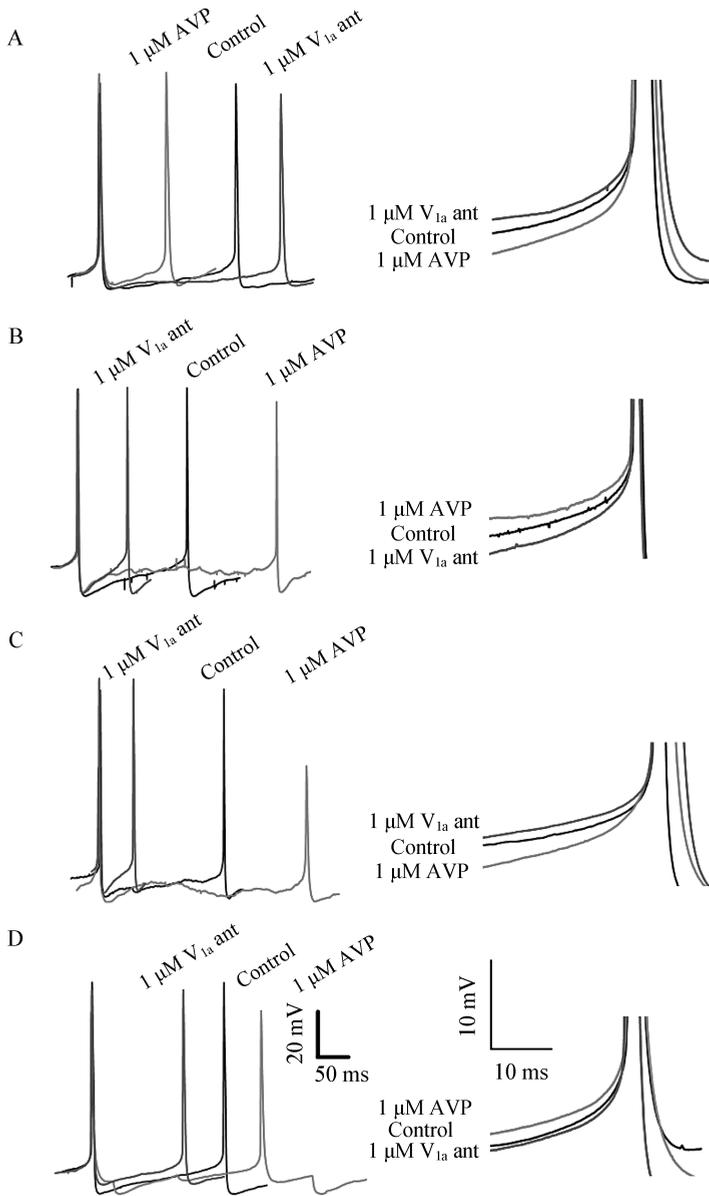


图 3-26 精氨酸加压素对 POA 不同温敏神经元前电位的影响

A. AVP 能提高热敏神经元前电位的去极化速率和缩短峰-峰间隔；
 B. 对冷敏神经元的作用相反；C. AVP 能提高低斜率温度不敏感神经元前电位的去极化速率；D. 对中等斜率温度不敏感神经元作用相反

(引自:Tang Y, Yang YL, et al. Neuroscience, 2012.)

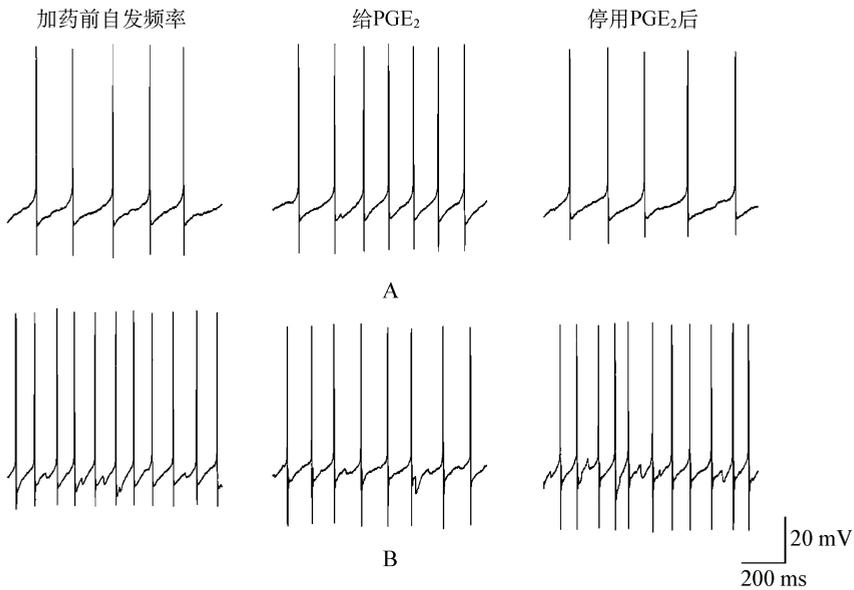


图 3-27 PGE 对 VMPO 热敏神经元与温度不敏感神经元活动的影响

A. 温度不敏感神经元; B. 热敏感神经元

(引自:Ranels HJ, et al. BMC Neuroscience, 2005.)

第六节 行为性体温调节

行为性体温调节是人与动物(包括恒温和变温动物)在不同环境中采取的姿势和发生的行为活动,特别是人为了能够维持体温恒定可根据气候变化而增减衣服或人工改变环境温度等方法来减少机体能量的消耗和降低机体代谢,这种通过行为活动来减少环境温度变化对人体体温的影响称为行为性体温调节(behavioral thermoregulation)。行为性体温调节是有意识地调节机体热平衡的活动过程。人在寒冷环境中如果衣着不暖,除了骨骼肌发生战栗产热外,同时会有意识地采取拱肩缩背与踏步运动或跑步等御寒行为。这种行为性体温调节能有效地降低自主性体温调节活动,从而降低体温调节反应过程中引起的能量消耗。特别是在极端环境温度中,人与恒温动物主要依赖行为性体温调节维持体温恒定。这主要由于自主性体温调节防止体温过高或过低的能力是有限的,而行为性体温调节的能力是无限的,大大超过了自主性体温调节的功能。由此可见,行为性体温调节在维持体内温度恒定和保证机体正常功能活动过程中有非常重要的作用。为此,本章首先讨论行为性体温调节的方式与生理意义,然后简要讨论影响行为性体温调节的因

素以及行为性体温调节的机制。

一、行为性体温调节的方式与生理意义

(一) 优选最适环境温度

人与动物经常寻找最适的环境温度,使外界环境温度与机体舒适温度基本一致。机体在最适环境温度中,体核温度在正常范围内维持代谢活动稳定。若体核温度快速升高或降低,超出生理极限温度时,就会严重威胁生命。在冷环境中选择最适温度是为了寻找机体与环境之间最小温度差的行为活动,以减少机体与环境之间的温度梯度,有利于机体减少散热和保存热量;而在热环境中选择最适温度是为了以增加机体与环境之间的温度梯度,有利于机体提高散热和防止体温过高。这种行为活动能使机体在维持正常体温过程中耗能量最少。动物选择最适环境温度区与最低消耗能量出现重合现象,即最低能量消耗与热中性温度区和温度舒适区重合在一起(图 3-28)。当环境温度变化超过上临界环境温度或低于下临界环境温度时,机体的能量消耗会明显增加(图 3-28U 曲线),同时引起机体过冷或过热的反应,并出现行为性体温调节活动以避免体温过低或过高。

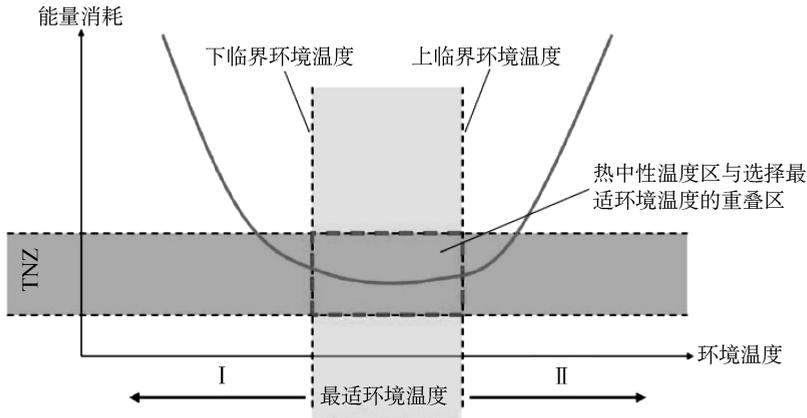


图 3-28 环境温度变化对耗能的影响与行为性体温调节关系示意图

I 代表体温过低的逃避行为; II 体温过高的逃避行为; THZ—热中性温度区; U 曲线—表示环境温度变化引起能量消耗的变化,最低耗能量、热中性温度区和温度舒适区三者重叠在一起;当环境温度变化超过上临界环境温度或下临界环境温度时,机体出现过冷或过热反应,同时机体耗能量增加,而出现行为性体温调节以避免体温过低或过高

(引自: Terrien J, et al. *Frontiers in Bioscience*, 2011.)

通常将实验动物置于温度梯度仪中,就能够进行测定和评估动物优选最适温度。在温度梯度设备内的不同环境温度中,允许动物自由进行优先选择最适环境温度。用这种设备对金仓鼠、沙鼠、地松鼠、大鼠、小鼠、树鼩、蝙蝠、袋鼠、兔、裸鼯鼠和鼠狐猴等动物观察发现,不同种系的动物对能量需求不同,因而优选最适环境温度不同。Gordon 等发现,小鼠优选最适环境温度的平均值为 30.9℃,豚鼠为 30.6℃,金仓鼠为 28.2℃,而 Fischer 大鼠为 23.4℃。此外,动物选择最适环境温度的昼夜变化与体温昼夜节律变化有关,出现这种现象是由于机体昼夜产热变化的需要。在人和灵长类动物证实,这些结果与行为性体温调节能限制体核温度变化的假说是一致的。大鼠在夜间活动期选择 24℃ 环境温度,在白天休息期则选择 27℃ 环境温度。

(二) 避免出现低温的行为活动

当人和动物暴露在低温环境中,除了出现皮肤血管收缩使散热减少和产热增加外,机体还通过行为性体温调节保持能量摄取与能量储存的平衡,以维持体温恒定。在哺乳类动物中,一种十分常见的行为是躯体蜷缩或互相碰撞拥抱来产生更多的热量,而人类似乎羞于如此。另外,动物的巢穴共享和晒太阳等行为都是保存和获得热量的行为活动。

1. 维持机体热量的行为 在人与啮齿类动物中观察到,躯体姿势变化是减少热量散失的一种有效的行为性体温调节。如躯体缩成团和利用日光辐射热量或提高环境温度等均能有效降低自主性体温调节过程中能量的消耗,有利于维持体温稳定。下列主要介绍哺乳类动物维持机体热量的行为性活动。

(1) 改变躯体姿势和晒太阳。哺乳类动物躯体以球状姿势(ball-like posture)来减少热量散失而起到保存能量的作用。这种躯体姿势降低了体表面积与体积比率,减少了体表与空气的接触面积,从而减少了热量的散失。在哺乳动物中通常几乎都采用球状躯体姿势保存热量。在寒冷季节或低温环境中,也能够观察得到人会缩颈弓背,在猴类和啮齿类动物也常常出现躯体球状姿势和弓背姿势,狒狒还能够根据风向和阳光的方向改变躯体的位置和姿势。

晒太阳是人和动物(如袋鼠、大象鼩、蝙蝠、岩蹄兔、岩鼠及灵长类动物)的一种降低体内能量消耗的行为活动。晒太阳是将太阳的热辐射转化为热量后温暖躯体。这种被动获得的热量是通过面向太阳光的皮肤(特别是黑色皮肤)或者通过栖息在较高环境温度中来实现的。动物增加晒太阳的时间会降低体内能量的利用率,这反映出了这类行为调节与能量消耗的关系。

变温类动物从冬眠中觉醒需要消耗大量的能量,而被动加热是机体复温过程中减少体内能量消耗的一种非常有效的方法。如,狭足袋鼩从洞穴中出来,其体温与土壤的温度基本一致,约为 15℃。在太阳光下,体温从 15℃ 可升高到 33℃ 左右;有趣的是云层能降低太阳光引起的升温作用(图 3-29)。进一步观察证明,晒太阳

能够降低狭足袋鼯能量代谢 50% 以上。冬眠动物机体复温过程, 还需要自主性体温调节功能的参与, 例如战栗产热和非战栗产热。

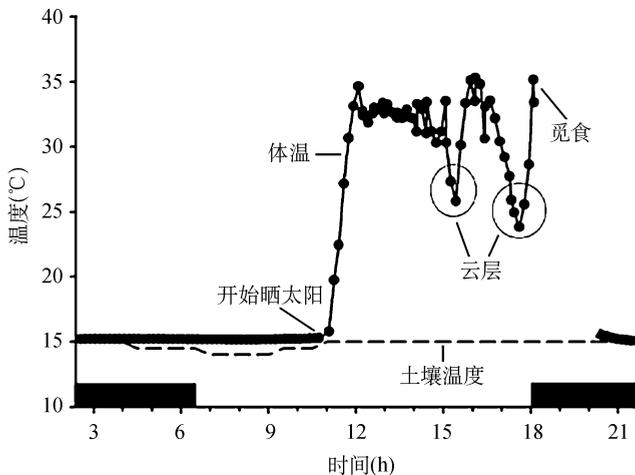


图 3-29 晒太阳引起狭足袋鼯体温的变化

横坐标上的黑色粗条表示为暗光期; 狭足袋鼯从洞穴出来暴露在太阳光下, 其体温从 15°C 升高到 33°C; 云层能降低太阳光引起的升温作用

(引自: Terrien J, et al. Behavioral thermoregulation in mammals: a review. *Front Biosci*, 2011, 16: 1428-1444.)

(2) 巢穴居住: 巢穴居住不仅可以提供稳定的休息环境, 而且能够躲避食肉动物的袭击和抵御寒冷, 这种方式非常有利于小哺乳动物的生存。巢穴居住也能保存机体散发出来的热量有助于提高巢穴内的温度, 同时动物躯体蒸发的水分能增加巢穴内的湿度, 从而减少动物休息时体内水分的丢失。这一特性对处于寒冷和干燥环境中的动物非常重要。选择具有良好保温性能的巢穴材料对小哺乳动物的生存也很重要。事实上动物在绝热性能较差的树洞中睡眠时, 机体能量的消耗明显大于在穴壁较厚保温性能好的树洞内的动物。由于巢穴有保温作用, 睡眠在巢穴内的动物有利于减少机体能量的消耗。

(3) 聚集行为: 聚集行为可分两种类型, 一类是在开放环境中许多动物的聚群行为, 也叫作结群行为; 另一类是在巢穴内的聚群行为, 称为巢穴共享。这两种聚集行为多见于群居动物。动物聚集在一起能减少体表面积与躯体体积比率, 因而可减少机体散热量, 能起到保存体内热量的作用。在实验中已经观察到大鼠、小鼠、兔、仓鼠、猪、蝙蝠、旱獭、狐猴、海豹以及猴类等动物都有聚群行为, 最典型的例子是企鹅在冰天雪地里拥挤在一起的行为活动。

动物巢穴共享非常有利于降低机体散热和产热,这样可以降低体内能量的消耗。这种行为多见于袋鼠、白脚鼠和鼠狐猴等动物。巢穴共享行为也能提高灵长类动物的免疫功能。另外,多项遗传学研究证明动物个体间的相互聚集与遗传有关。巢穴共享和集群行为与生态环境制约,生理需要以及防御捕食者入侵等因素有关。

2. 提高机体产热的行为活动 人和动物在寒冷环境中需要通过提高活动增加产热量,因为肌肉活动对产热量影响最显著,机体轻微的活动就会提高产热量。劳动或运动时,肌肉的产热量可占机体总产热量的90%。在低于热中性温度区中观察到灵长类动物的自由活动增加明显。虽然肌肉活动是机体产热的重要来源,但肌肉活动能耗也很高,并且需要不断摄入能量进行补充。所以,寒冷环境下增加能量摄入是维持能量平衡的重要因素。人和动物在安静状态下,进食也能促进机体产热,即食物能使机体产生额外热量的现象称为食物的特殊动力效应。不同的食物产生的效应不同,蛋白质食物特殊动力效应最显著,额外增加的热量可达30%;糖或脂肪类食物增加的热量为4%~6%,混合食物为10%左右。目前认为,进食后的额外热量可能来源于肝脏处理蛋白质分解产物,如进行脱氨基反应时额外消耗的能量。

(三)避免体温过高的行为活动

体温升高有两种情况:一种是发热,机体的体温调节功能没有障碍,而是体温调节中枢的调定点上移引起的体温升高,属于主动性升高体温;另一种是过热,主要不是机体自身调节机制的原因,而是散热不良所引起。如,在热环境中(温度超过舒适温度的环境称为热环境或高温环境,通常认为29℃以上属于高温),气温、气湿、气流和热辐射等物理因素综合作用阻碍了机体散热,引起机体过热或体温过高,属于被动性体温升高。环境过热引起的热应激反应不仅会严重影响新陈代谢和体内水分的丢失,而且能导致中枢神经系统功能障碍。

在炎热的季节,几乎所有哺乳动物都通过寻找阴凉的环境躲避酷热,如进入洞穴或浸入水中等行为活动有利于体内热量的散失。这些行为活动与脑内的多巴胺系统有关。小鼠脑内多巴胺系统失活时,则失去了从热环境中逃逸的行为活动。夜间活动和觅食的小动物,尤其是栖息在干旱或半干旱地区的动物,白天几乎都躲藏在有隔热作用的地下洞穴或树洞内,以降低能量和水分的消耗,如松鼠在洞穴里通常能使体温降低1~2℃。昼行和觅食的动物,在酷热季节会减少其白天的活动。

哺乳动物也能通过改变体位姿势促进散热。在炎热的季节有些动物会选择俯卧在凉爽的地面或寻找有风的环境。改变体位姿势的行为能增加躯体表面与温度较低物体接触的面积或增加躯体表面与空气接触的面积,有利于传导散热和对流散热。这种散热形式与动物体表皮肤上毛的密度有密切关系,皮肤上毛的密度小

于 1 000 根/平方厘米时,38m/s 的风速就能穿透到体表毛的深部;而皮肤上毛的密度大于 1 000 根/平方厘米以上时,88m/s 的风速都不易穿透到体表毛的深部。由此可见,皮肤上毛的密度越大,皮肤散热就越少。另外,体内有部分热是通过鼻、耳、足部和尾部蒸发散失。如,大象的耳朵不仅大而薄,而且血管分布丰富,因而在机体散热中发挥着非常重要的作用。血液流经耳部很容易将热量散失,特别是大象将耳朵扇动起来,更容易将耳部的温度快速散失,能让耳部血温降低 5℃,耳部冷却了的血液经过体循环有助于降低全身温度。

在面临体温过高的风险时,动物也通过减少能量摄入使产热下降以防止体温过高,因为能量摄取是热量生成的来源,意味着动物在高温环境中适度减少能量的摄入对机体是有益的。动物在热环境中减少活动也是防止体温升高的重要行为反应。

二、影响行为性体温调节的因素

体温调节在维持机体内环境稳定中有非常重要的作用,这种调节功能除了受体温调节中枢、能量代谢以及内分泌系统的调节外,气候、性别和衰老等因素也会影响行为性体温调节。

(一) 季节变化对行为性体温调节功能的影响

体温调节功能受季节变化与季节变化引起的内分泌激素水平变化有关。例如,金仓鼠在进入冬眠状态前优选 8℃ 环境温度,而在冬眠结束后则优选 24℃ 以上的环境温度。鼠狐猴的行为性体温调节在选择环境温度和巢穴共享中也表现出季节性差异。

(二) 性别对行为性体温调节的影响

众所周知,体温有性别差异,其原因是雄性与雌性的产热机制和基础体温不同。在啮齿类动物和灵长类动物中发现,性别对行为性体温调节也有影响。雌性啮齿类动物在寒冷环境中的产热量大于雄性,这种性别差异也可能与寒冷引起的血管收缩不同有关。雌性动物维持体核温度的稳定性大于雄性,可能是由于雌性动物有较强的行为性体温调节能力,能使机体耗能水平维持在较低状态。

(三) 衰老对行为性体温调节的影响

临床和动物研究均证明,当机体在热中性温度区以下和热应激条件下,维持体温恒定几乎涉及全身所有系统。但随着年龄的增加机体各系统的功能会自然衰退,包括体温调节功能。当骨骼肌衰老时,不仅会出现肌肉的力量和功能减退,而且也会出现战栗产热减少,同时棕色脂肪质量和(或)解偶联蛋白-1(UCP1)的降低也使非战栗产热能力减弱,导致体温降低。外周动脉硬化不仅危害心脑血管功能,同时由于其收缩力降低可引起体内的热量散发过多而致体温降低。另外,老年人全身出汗减少和皮肤血管反射性舒张功能减弱,而暴露于热环境中散热功能也出现降低现象。

关于老年人行为性体温调节研究得比较少。但通常认为老年人行为性体温调节能力较青年成人低,主要是老年人温度敏感性的降低,延缓了对环境温度变化的感知,因而延迟了行为性调节活动。另外,中枢神经系统的调节功能减弱也可能是老年人行为性体温调节能力降低的原因之一。动物实验发现,老年鼠狐猴在白天和夜间选择的环境温度均高于年轻动物,说明老年动物喜欢选择温度较高的环境(图 3-30)。老年动物通过行为性体温调节选择较高的环境温度,有助于减少在冷环境中机体能量的消耗。这种行为性体温调节与代谢之间的关系在啮齿类动物中也得到了证实。

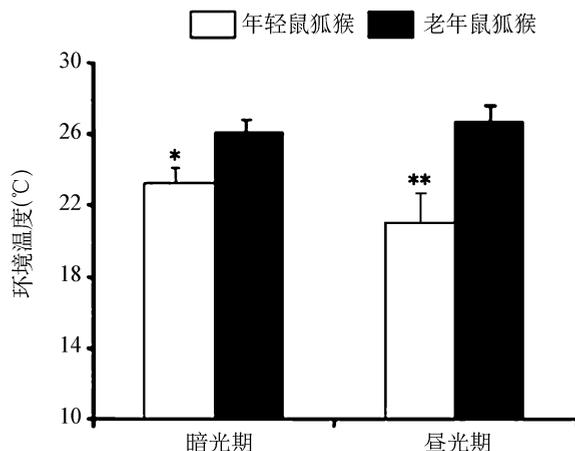


图 3-30 衰老对鼠狐猴优选择环境温度行为的影响
温度梯度实验显示,老年鼠狐猴在白天和夜间选择的环境温度均高于年轻鼠狐猴

鉴于衰老对自主性体温调节能力的影响,特别在极端环境温度条件下,自主性体温调节则不能维持体温的恒定,而主要依赖于行为性体温调节。行为性体温调节反应通常出现在自主性调节之前,只要皮肤温度感受器感受到环境温度的变化或眼睛看到以及耳朵听到温度变化的信息,就会增减衣服以及打开取暖或降温装置。目前人们认为,由于老年人自主性体温调节功能降低,所以行为性体温调节功能在维持体温恒定中有非常重要的作用。

三、行为性体温调节的机制

人们对有意识的行为性体温调节的研究已经长达一个世纪,但直到近年来人们才逐渐认识到人体行为性体温调节的重要性。研究行为性体温调节的主要目的是要了解生物学、心理学以及环境因素在体温恒定中的复杂作用和相互影响。在

这样的背景下,热生理学、心理学、神经生理学以及生物工程学是研究这一领域的桥梁。从最初的定性研究已经发展成为综合性的科学研究,用不同的新技术和新方法对机制进行了广泛而深入的研究。最近,一个重大的发现是行为性体温调节可能不完全依赖 POA 的调控,并且发现大脑皮质的许多区域参与行为性体温调节的过程。由于行为性体温调节是人和动物为了避免热不适或不愉快,而获取热舒适的一种行为性活动。所以本节简要介绍温度感觉在行为性体温调节中的作用以及行为性热效应和行为性体温调节的中枢机制。

(一) 温度感觉与热舒适

1. 温度感觉 人对周围环境“冷”或“热”的感觉不仅包含了生理上对冷或热刺激的感觉,还包含了心理上对冷或热感觉的主观描述。人脑产生的冷感觉或热感觉大多数是接受来自环境的冷或热刺激,通过人体冷或热感受器传入的温度感觉信号而获得。由于机体温度感觉在体温调节中发挥重要的作用,所以温度感觉机制长期以来是科学家所关注的一个课题。研究发现,存在于细胞膜或胞内细胞器膜上的一类超家族离子通道蛋白 TRP 在温度感觉中发挥重要的作用。TRP 家族由 TRPC、TRPV、TRPM、TRPML、TRPP、TRPA 和 TRPN 等 7 个亚家族组成,其中 TRP 家族中的 TRPV 亚家族成员 TRPV1、TRPV2、TRPV3 和 TRPV4 介导热感觉,而 TRPM 亚家族成员 TRPM8 和 TRPA 亚家族成员 TRPA1 介导冷感觉,从而更新了我们对温度感觉外周机制的认识(详见:第二节)。

然而值得注意的是一些动物的 TRP 通道参与热不适的感觉过程,由此引起行为性温度调节反应。在小鼠中证明,TRPV3 和 TRPV4 通道介导趋温性行为活动。敲除小鼠 TRPM8 基因发现,TRPM8 是介导体外冷感觉的关键通道。在冷环境中,TRPM8 基因敲除小鼠缺乏优选温度舒适区的的行为活动,但却保留逃避伤害性冷刺激的能力。

2. 热舒适 热舒适是人体自身通过热平衡感受到的环境温度状况,而综合得出是否舒适的感觉,这种感觉是由生理和心理综合决定的,并且更偏重于心理上的感受。人体主观感觉满意的热环境称为热舒适环境,影响人体热舒适性的环境因素主要有空气温度、气流速度、空气相对湿度和平均辐射温度,人的自身因素有衣服热阻和劳动强度。

3. 温度感觉与热舒适的区别 由上可见,温度感觉是外周和中枢温度感受器受到温度刺激而获得的温度感觉信号。人的热舒适是对环境温度表示满意的一种意识状态的反映,这种状态表现出对周围环境的愉快感。研究表明,无论体温升高或降低,只要环境温度能使体核温度趋向于正常生理水平,就能引起相关的大脑区域参与行为性体温调节而提高机体舒适度,但机体的温度感觉功能没有变化。因为温度感觉启动自主性体温调节反应,而热不适驱动行为性体温调节活动。换句话说,当环境温度变化引起热不适或不愉快时,就能驱动行为性体温调节活动。迄

今所获得的资料表明,热不适是受整体温度状态的影响。因为用相同温度加热人的手引起舒适或不舒适的感觉取决体温升高或降低的状态,即温度刺激所引起愉快与不愉快与机体深部的温度状态有关。

(二) 温度感觉在行为性体温调节过程中的作用

许多人研究了控制热不适与行为性体温调节的心理物理机制。在动物实验中已经观察了各种不同的行为性体温调节过程,如理毛行为(即动物将唾液涂抹在皮肤上提高蒸发散热)、躯体放松与四肢伸展、俯卧在凉爽的地面或寻找有风的环境。行为性体温调节的功能不仅可以避免冷环境引起机体散热增加导致低温反应;而且也能够使热环境中的机体散热增加和产热减少,从而防止体温过高。

一些研究证明,体核温度变化在启动自主性体温调节和内分泌性体温调节中发挥重要的作用,而热不适(热舒适)和行为性体温调节主要依赖于外周温度感受器传入的体表温度信号,体核温度信号可能不发挥主要作用。因为,以皮肤温度变化作为引起行为性体温调节的指标,将受试者置于 45℃ 热环境和 10℃ 冷环境中,并允许他们在感觉到“太热”或“太冷”时,在 45℃ 和 10℃ 环境温度之间自由来回移动。实验发现,当环境温度升高或降低引起皮肤温度变化时,就能启动行为性体温调节活动,而这种行为活动能维持体核温度恒定,因为当环境温度发生明显变化时体核温度仍维持在恒定状态(图 3-31)。所以,有人认为皮肤温度变化是引起行为性体温调节的主要因素。但另外有学者让受试者坐在浴盆中,将手放入灌满水的手套中,通过调整手套中水的温度使手维持“舒适”感,同时通过浴盆中的水温控制

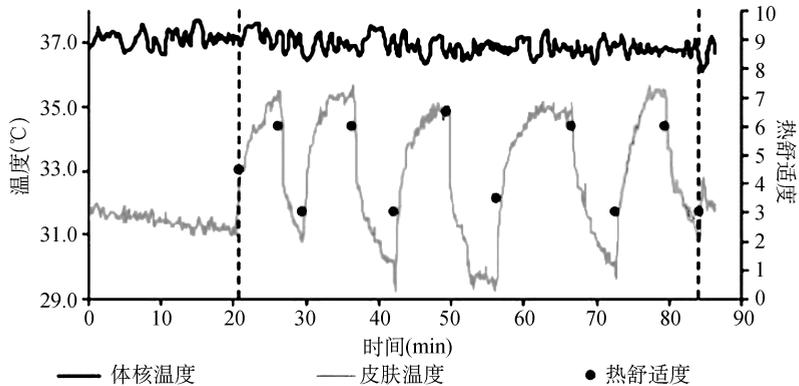


图 3-31 受试者在 45℃ 和 10℃ 的环境中感觉“太热”或“太冷”时,在来回移动过程中,体核温度和皮肤温度变化的原始实验记录图

热舒适值为 0~10;当热舒适值为 0 时,表示感觉最冷;热舒适值为 5 时,表示感觉舒适,即不冷也不热;热舒适值为 10 时,表示感觉最热。图中黑圆点表示舒适度,为受试者从不同环境温度开始移动的时间点。图中左侧虚线表示实验开始,右侧虚线表示实验结束

皮肤和体核温度的变化,发现受试者总是喜欢将手套中水的温度向体核温度变化的反方向调整。因此,提出皮肤温度和体核温度的变化均能激活行为性体温调节反应。经分析发现,这种不同的实验结果可能与不同的实验方法有关。

(三)行为性热效应活动

行为性体温调节是在环境和机体之间建立最佳热交换条件的一种协调行为,并且根据不同环境温度进行调节产热、散热、储热和热平衡。虽然通常认为行为性体温调节是一种原始的体温调节活动,但许多不同种系的动物都能够充分利用这种简单而高效的体温调节方式。在寒冷季节或低温环境中,啮齿类动物常常采用躯体球状姿势和弓背姿势以及聚群行为来保存体内的热量,这种躯体姿势降低了体表面积与体积比率,减少了体表与空气的接触面积,从而降低体内热量的散失。狒狒还能够根据风向和太阳光的方向改变躯体的位置和姿势。此外,人和动物在寒冷环境中也需要通过提高机体活动增加产热量,因为肌肉活动对产热量影响最显著,机体轻微的活动就会提高产热量。在环境温度低于热中性温度区时,灵长类动物自由活动明显增加。虽然肌肉是机体活动产热的重要来源,但肌肉活动耗能也很多,需要机体不断摄入能量进行补充。所以,寒冷环境下增加食物的摄入是维持体内热量平衡的重要因素。这种行为性热效应反应已经应用到智能建筑和带空调系统的密封防护服等生物工程方面。

由于目前缺乏直接测量人与动物热舒适(或)热感觉的适宜技术以及缺乏机体对各种不同刺激表现出的复杂性的认识,所以,人们对调控热舒适或热不适的心理物理机制还了解得不多。同样值得注意的是由于环境因素的变化能引起感觉和生理应激性反应,而导致热舒适或热不适发生明显地改变,可以出现不适当的行为性体温调节反应。此外,一些非温度因素也能干扰行为性体温调节神经信息的传导。如衰老、低血糖、惰性气体麻醉以及身体状况的变化也能够改变热舒适或热不适。

(四)行为性体温调节的中枢机制

自主性体温调节和行为性体温调节的一个重要区别是后者不完全依赖 POA 的调控。应用功能磁共振成像和正电子成像术发现,大脑皮质的一些区域参与行为性体温调节,而没有观察到 POA 参与行为性体温调节过程。具体地说,用非伤害性热刺激口腔可以引起眶额回、岛叶、躯体感觉皮质以及杏仁核的神经元活动发生变化。值得注意的是这些部位一部分神经元只对温度传入信号产生反应,另一部分神经元不仅接受温度的传入信号,而且也接受味觉的传入信号。功能性磁共振成像术发现,热舒适或热不适与眶额皮质中部、前扣带回前膝部以及纹状体腹侧神经元的活动有关,特别是热刺激引起的热舒适或热不适的感觉与眶额皮质外侧部和眶额皮质前部神经元的活动有关,而热刺激的强度与躯体感觉皮质以及岛叶有关。

神经生理学研究发现,下丘脑背内侧神经元以及穿过下丘脑室旁核的神经纤

维参与趋冷行为活动。往下丘脑背内侧注射微量 γ -氨基丁酸 A 受体阻滞药甲碘荷包牡丹碱能使下丘脑背内侧神经元去抑制,而引起自主性与内分泌性温度调节反应。下丘脑背内侧神经元兴奋后能引起延髓中缝苍白核交感前运动神经元兴奋,能使体温升高和出现冷防御反应以及发热反应。根据这些发现,目前认为下丘脑背内侧神经元在行为性体温调节、自主性体温调节以及内分泌性体温调节过程中发挥着重要作用。

一些肽类物质不仅参与下丘脑背内侧区对摄食量与摄食行为的调节,而且也参与体温调节过程。下丘脑分泌的食欲素 A 可以引起摄食量短期增加以及伴有新陈代谢增加和体温升高反应。下丘脑分泌 α -促黑素细胞激素能抑制摄食量和增加散热。下丘脑室旁核分泌的精氨酸加压素能引起动物行为性体温调节的理毛活动增加,促进机体散热。另外,体内白色脂肪组织和棕色脂肪组织合成和分泌的瘦素不仅能引起摄食减少,耗能增加,体重下降,也能提高解偶联蛋白-1(UCP1)mRNA 的表达,加速底物氧化促进产热。因为 UCP1 作为质子通道驱散氧化呼吸时形成的 H^+ 梯度而增加呼吸,阻碍三磷酸腺苷的正常产生,而增加产热量。

另外,PO/AH 以外的中枢区域不仅在体表温度变化引起的行为性体温调节中有重要的作用,而且在运动引起的体核温度升高而导致运动效率降低的行为反应中也发挥重要的作用。这就说明,体表温度感受器可能有重要信息传到大脑进行调节体温,而体核温度变化可能主要影响机体的能量代谢率。从临床脑损伤和动物实验性脑损伤的研究发现,热刺激延髓、脑桥、中脑、眶额回、岛叶、躯体感觉皮质以及杏仁核均能引起各种行为性体温调节反应。图 3-32 概括了中枢神经系统参与自主性体温调节、内分泌性温度调节与行为性体温调节的有关脑区。

总之,体温调节功能与能量平衡有密切关系。通常人和动物在维持体温恒定过程中,需要持续限制体内能量的消耗。如果遇到环境温度的变化,自主性体温调节活动增强可提高机体能量的消耗率,而行为性体温调节能有效地降低自主性体温调节活动引起的能量消耗。因而,近年来人们开始重视行为性体温调节的研究,并且取得了显著进展。通过一系列综合性研究证明,热舒适或热不适的感觉与外周温度敏感性有关,而体壳温度和体核温度在行为性体温调节反应中发挥重要的作用。在自主性与行为性体温调节中一个重要的发现是行为性体温调节可能完全不依赖 PO/AH,而岛叶、扣带回、初级和次级躯体感觉、眶额回皮质、杏仁核以及下丘脑背内侧在行为性体温调节中发挥重要作用。根据这些证据,行为性体温调节可能主要依赖于 PO/AH 以外的大脑皮质区域对体表温度感受器的传入信号进行整合,而维持体核温度的恒定。

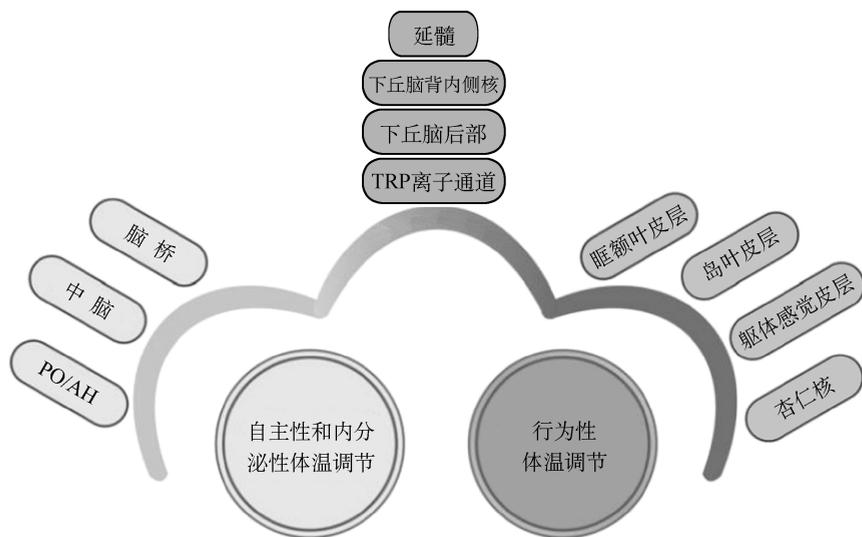


图 3-32 自主性与内分泌性以及行为体温调节的神经温度感觉中枢

[引自:Flouris, AD, et al. Functional architecture of behavioural thermoregulation. *Eur J Appl Physiol*, 2011, 111(1): 1-8.]

第七节 神经肽与其他神经递质在体温调节中的作用

许多肽类参与体温调节和解热过程。中枢参与合成代谢的神经肽能增加食物的摄入量和抑制代谢率,而中枢参与分解代谢的神经肽则能降低食物的摄入量和提高能量的消耗。如精氨酸加压素(AVP)、神经降压素(NT)、 α -促黑素(α -MSH)、铃蟾肽(BN)以及其他的神经递质等物质参与体温调节过程。

一、精氨酸加压素

精氨酸加压素(arginine vasopressin, AVP)又名血管加压素、抗利尿激素,为9个氨基酸组成的多肽(Gys-Tyr-Ile-Gln-Asu-Cys-Pro-Lys-Gly-NHz),是最早发现的神经内分泌激素之一。自1895年Oliver等发现垂体后叶提取物有升压作用以来,人们对AVP作用的认识也日趋深刻。它不仅具有加压、抗利尿、选择性增强记忆和减少遗忘的作用,而且也是体内一种重要的内源性解热物质,在体温调节和抗热中有重要的作用。

(一) AVP 的分泌部位和受体

1. AVP 的分泌部位与体温调节中枢的神经解剖关系 用免疫组织化学及神经追踪技术观察表明,加压素分泌系统与下丘脑以及下丘脑外有着较复杂的联系。基本上可以归纳为 3 个分泌系统:第一个为经典的分泌系统,从下丘脑的视上核、室旁核及大细胞副核发出轴突,经正中隆起内带到垂体后叶;第二个分泌系统是起源于室旁核的内侧小细胞神经元发出轴突投射到正中隆起外带;第三个分泌系统是下丘脑以外的广泛脑区及脊髓。应用逆行或顺行追踪技术观察证明,AVP 纤维不仅存在于脑内各区,而且与体温调节中枢有通路联系。大量的研究表明,分布于隔区、杏仁核、孤束核、终纹床核及下丘脑外侧的 AVP 纤维与体温调节的整合能力有密切的关系。尤其是隔区的 AVP 神经元在体温调节和抗热中的重要作用已引起了人们的重视。将 AVP 直接注射到隔区可引起明显的解热效应,而将 AVP 注射到穹窿、胼胝体、下丘脑后部及视前区的热敏感区、化学敏感区和致热原敏感区,则不能使发热动物和非发热动物体温降低。由此可见,AVP 在体温调节和解热的最敏感作用点和最先作用点位于脑内的隔区。

2. AVP 受体 加压素 V_1 和 V_2 受体主要分布、作用及第二信使见表 3-2。

表 3-2 精氨酸加压素 V_1 和 V_2 的分布与作用特点

受体分型	分 布	作 用	第二信使
V_1	血管平滑肌细胞	收缩血管	IP_3, Ca^{2+}
	肝细胞	分解糖原	IP_3, Ca^{2+}
	血小板	聚集血小板	IP_3, Ca^{2+}
V_2	肾脏远曲小管与集合管	抗利尿	cAMP

介导加压素作用的第二信使 cAMP 是由 Chase 等于 1968 年首先发现的,他们观察到 cAMP 及其降解酶磷酸二酯酶的抑制剂茶碱类,可模拟加压素的抗利尿作用,而且加压素能够选择性地刺激肾脏髓质产生 cAMP。因此提出,cAMP 是加压素抗利尿作用的第二信使。1979 年 Keppens 等发现,介导加压素对肝细胞糖原分解作用的第二信使与 cAMP 无关。同年 Michell 等报道,此作用与另一第二信使系统 IP_3/Ca^{2+} 有关,加压素通过鸟苷酸调节蛋白首先激活细胞膜内侧面的磷脂酶 C(PLC),PLC 水解 4,5-二磷酸磷脂酰肌醇(PIP_2),生成三磷酸肌醇(IP_3)和二酰甘油(DAG), IP_3 促使内质网释放 Ca^{2+} ,产生最终效应。他们将第二信使为 IP_3 的加压素受体命名为 V_1 受体,而与 cAMP 有关的肾脏受体命名为 V_2 受体。以后又陆续发现血管平滑肌细胞表面、血小板表面也存在与肝细胞表面类似的受体,都通过 IP_3 和 Ca^{2+} 介导加压素的缩血管和聚集血小板的作用。

后来的研究发现,加压素受体不止两种,例如,腺垂体分泌 ACTH 的细胞表

面,就可能存在一种新型加压素受体,介导加压素对腺垂体来源于前阿黑皮素原(POMC)系统的促肾上腺皮质激素(ACTH)、 β -内啡肽(β -EP)和促黑激素(MSH)的释放作用。它与加压素受体激动药和拮抗药的结合特性均不同于加压素 V_1 和 V_2 受体,因此有人将其称为 V_3 或 V_{1b} 受体亚型。 V_3 受体的第二信使目前还存有争议,有报道它与 cAMP 有关,但也有报道加压素并不能激活腺垂体细胞膜上的腺苷酸环化酶,而使细胞内 Ca^{2+} 浓度升高。有报道指出,大鼠后脑背侧可能还存在另一种新型 V_1 受体亚型。过去一直认为仅存在于肾脏的 V_2 受体,还可能存在于后脑极后区和血管等非肾脏组织。 V_1 受体不仅分布于上述部位,大鼠肾髓质集合管也存在 V_1 受体,促进前列腺素 E_2 的合成。电生理及受体结合实验表明,中枢神经系统以加压素 V_1 受体为主,广泛分布于下丘脑、边缘系统和脑干的核团,如伏隔核、外侧隔核、杏仁核、孤束核、外侧嗅束、脉络层、极后区、下橄榄核、海马、丘脑腹内侧核和视交叉上核等。

(二)AVP 在正常体温恒定和解热中的作用

1. AVP 在正常体温恒定中的作用 最初的研究揭示,将垂体后叶提取物直接注入动物脑内,可引起动物体温下降。后来对 AVP 在猪、狗、羊、豚鼠、大鼠及家兔体温调节中的作用做了较详细的研究,将 AVP 注入动物脑内隔区能引起体温明显降低。当狗的前脑基底部局部受热时,可见血浆中 AVP 浓度明显增加,视前区及隔区受热时,AVP 增加尤其明显,灵长目动物间脑的相同区域受冷可抑制 AVP 的释放或血浆中 AVP 浓度降低。动物暴露在热环境中,垂体后叶释放 AVP 明显增加,但将动物置于热环境中,而冷却 POA 时,AVP 则释放减少。有学者证明,家兔禁水对内毒素(ET)性发热效应的抑制作用,与往隔区注射 AVP 的效应是相似的,其抑制作用与禁水后脑脊液(CSF)和血浆中 AVP 含量升高有关。当禁水使正常家兔 CSF 和血浆中 AVP 含量升高时,体温水平也出现了明显下降。上述实验充分证明,AVP 在正常体温调节中发挥一定的作用。

2. AVP 在解热中的作用 将 AVP 注射到哺乳动物大脑 AVP 作用区时,可显著抑制致热原诱发的发热效应。若以 200min 为间隔,注入脑内作用区的 AVP 不超过 10pg,仍能使发热动物的体温明显降低约 $1^{\circ}C$ 。该神经肽总的有效剂量恰好与中枢注射解热药或抗炎类固醇(anti-inflammatory steroid)的有效剂量相似,其解热效果也与吲哚美辛相似。在大鼠仅往作用区注射 $0.1 \mu g/\mu l$ 的 AVP 可使 ET 引起的发热效应减弱,但是间隔 1h 后再注射 10 倍($1 \mu g/\mu l$)于原剂量的 AVP,就可以取得最大的解热效应,即能使发热效应较对照组降低达 70%。用放射免疫法测得发热动物血浆和脑脊液(CSF)中 AVP 的含量均低于正常动物,而且血浆和 CSF 中 AVP 含量与体温之间呈明显负相关。进一步研究发现,动物发热时隔区的 AVP 含量未降低,而下丘脑 AVP 含量则明显升高,证明发热能促进中枢 AVP 的合成及分泌。至于发热时血浆和 CSF 中 AVP 含量降低,可能与 AVP 释放减少

或消耗增加有关。

总结近年来关于中枢 AVP 在机体发热中的解热作用的主要研究结果可概括如下:①隔区和杏仁核注射 AVP 可降低或抑制致热原性发热效应,作用区注射 AVP 受体阻滞药和 AVP 抗血清可阻止 AVP 的解热作用;②隔区和杏仁核内有大量的 AVP 神经纤维,隔区内的 AVP 纤维主要来自于室旁核、视上核和终纹床核;③刺激内源性 AVP 的释放可使发热动物体温降低;④干扰隔区内 AVP 释放及其作用,可以延长发热效应。

3. AVP 在围生期和新生儿(仔)发热反应中的作用 临产动物无论是对外源性致热原还是内源性致热原的作用同样都不发热,虽然在妊娠期动物也出现发热,但在分娩或接近分娩期间很少见到发热,即从产前 4d 到产后数小时内发热反应显著减弱或完全缺乏发热反应,特别有趣的是按照新生动物体温调节系统的标准,新生动物对致热原同样缺乏发热反应。这就提示在围生期的母体或胎儿体内存在着一种发热抑制物质。研究发现,围生期动物血浆中 AVP 浓度与该期内缺乏发热反应有密切关系,动物临产时可见 AVP 达到最高浓度,分娩后不久即恢复到基础水平,在此期间发热反应受到明显抑制。为了进一步探讨围生期动物缺乏发热反应的机制,用放射免疫技术证实,围生期动物的丘脑下部、隔区、杏仁核及室旁核中 AVP 染色特别浓密。动物产前 4d 到产后 1d 内,均与非妊娠动物的 AVP 染色水平不同。在同样的动物中,用 AVP 灌流上述脑区也能抑制发热效应,这些证据充分说明,妊娠临产动物、出生后最初数小时的动物以及在此期间的成年动物,由于脑内内源性 AVP 浓度的升高而抑制了发热反应。

(三)AVP 解热机制的研究

AVP 是体温调节中的一种内源性解热药,AVP 对正常体温调节和解热的作用已经进行了较详细的研究,但对 AVP 的解热机制研究得不多。根据脑内不同区域注射 AVP 对清醒动物全身体温影响的实验结果证明,AVP 的解热机制类似于阿司匹林和吲哚美辛,可能是通过降低发热动物体温调节中枢的调定点,改变代谢产热和皮肤血管舒缩而致体温降低。

1. AVP 的外周降温作用 研究发现,损毁视前区不影响静脉或者腹腔给 AVP 引起的解热作用,但阻断颈动脉窦压力感受器的传入神经可以明显减弱 AVP 的降温作用。所以有学者认为,AVP 的外周解热作用是通过颈动脉窦压力感受性反射引起交感神经传出降低,而使棕色脂肪组织产热减少和外周血管舒张引起散热增加所致。

体外培育兔全血细胞 ET 诱生内生致热原(EP)过程中加入 AVP 获得的 EP,其致热效应明显低于未加 AVP 而获得的 EP,但 AVP 对 EP 性发热无直接抑制作用,说明 AVP 解热机制之一可能是 AVP 抑制了 ET 诱生 EP 的生成作用。

2. AVP 降温可能与体温调定点降低有关 环境温度在 4℃、24℃和 32℃时,

AVP 对发热大鼠的降温效应明显大于未发热大鼠,但在 4℃ 下,AVP 能使机体产热减少,降温效应更明显。通常机体在冷环境中代谢率升高,产热增加,使体温维持在正常水平,所以推测 AVP 解热可能与体温调定点降低有关。

有学者观察了 AVP 引起的低温反应与行为性体温调节变化的关系。当给大鼠腹腔注射 AVP 引起低温反应时,动物选择温度梯度箱中温度区明显低于对照组,而且 AVP 引起大鼠降温反应过程与动物选择低环境温度区是同步的,在体温恢复过程中,动物选择环境温度恢复速度较体温恢复速度快,这就充分说明 AVP 引起的低温反应是 AVP 引起体温调定点降低所致。因为体温调定点低于体核温度时,机体散热增加和产热降低,动物选择低于热中性温度区的凉爽环境或者冷环境,这种反应持续到体核温度等于体温调定点,使机体处于低体温状态。

3. AVP 能提高热敏神经元和降低冷敏神经元的放电活动 隔区有大量的温度敏感神经元与室旁核、终纹床核、杏仁核和穹隆中 AVP 纤维以及 POA 神经元有广泛的联系,参与生理性与行为性体温调节。研究人员往第三脑室和隔区注射 AVP 能提高 POA 热敏神经元的放电活动和抑制冷敏神经元的放电活动,而注射 AVP 抗血清则可阻滞 AVP 的作用;侧脑室注射 AVP 和隔区微电泳 AVP 均能兴奋隔区热敏神经元和抑制冷敏神经元的放电活动,特别是 AVP 对隔区热敏神经元的兴奋作用明显大于对冷敏神经元的抑制作用。董军等电刺激 VSA 可使 POA 热敏神经元放电频率增加,冷敏神经元放电频率减少。然而,研究人员往参与体温调节的杏仁内侧核注射 AVP 可以明显抑制 ET 性发热效应,但对 POA 温度敏感神经元的放电活动无明显影响。研究人员用红外线可视下膜片钳技术记录 POA 温度敏感神经元放电活动和温敏性发现,AVP 能提高热敏神经元的活动和降低冷敏神经元的活动,主要原因是由于 AVP 能明显提高热敏神经元前电位的去极化速率和降低冷敏神经元前电位的去极化速率,因而引起机体产热减少和散热作用增加,从而导致体温降低。

(四)AVP 与解热药的关系

1. AVP、解热药和 PGE 之间的交互作用 解热药阿司匹林和吲哚美辛能有效地抑制 PGE 的合成。把阿司匹林注射到隔区可以阻断 PGE 的发热效应,在羊和大鼠脑内相同部位注射 AVP 同样可以阻断 PGE 的发热效应,如这两种解热物质作用于相同的神经部位,它们可能以某些相同的方式相互作用。AVP 能阻断 PGE 性发热,但不能抑制 PGE 的合成,它们可能是作用于相同的突触后神经元,也许是作用于同一受体。有关实验证明,把 AVP V_1 受体阻滞药注射到脑内,可以阻断吲哚美辛的解热作用,说明 AVP、解热药和 PGE 系统之间有很强的交互作用。

受体拮抗药的使用仅能间接评价中枢 AVP 的作用在药物解热中的机制。测定给大鼠吲哚美辛或对乙酰氨基酚后大鼠腹中隔区灌流液中 AVP 的浓度显示,腹

中隔区灌流液中 AVP 水平明显增加,故推断吡啶美辛促进 AVP 的释放是其解热的机制之一。对乙酰氨基酚和吡啶美辛的主要特征是它们对前列腺素合成途径中环加氧酶的抑制作用,尽管两者的解热作用相似,但给对乙酰氨基酚后腹中隔区灌流液 AVP 的含量无明显改变,推测可能是两者的抗炎作用存在差异。给内毒素性发热家兔预先静脉灌注水杨酸钠,也可使家兔腹中隔区 AVP 含量明显低于发热组。应用此类药物时,腹中隔区灌流液 AVP 含量增加,而腹中隔区中 AVP 含量减少,说明腹中隔区 AVP 的释放增加,在发热性体温调节中起到了负调节作用。

2. AVP 在中药解热中的作用 实验证明,一些中药制剂也可能通过内源性 AVP 来发挥解热作用。清开灵注射液主要由胆酸、水牛角、黄芩、板蓝根等组成,对感染性发热解热效果明显。给内毒素性发热家兔静脉注射清开灵注射液,可明显抑制由内毒素引起的发热反应,同时,下丘脑组织中的 cAMP 含量及腹中隔区 AVP 的含量与发热组相比均显著减少,推测清开灵可能是通过抑制下丘脑释放发热正性调节介质,通过 AVP 对体温的负调节作用及促进腹中隔区释放发热负调节介质而解热。由清热中药黄芩、银花、连翘组成的清热方可使酵母菌性发热大鼠体温明显降低,下丘脑组织中 AVP 含量显著增加,推测其可能通过某种途径增加中枢 AVP 合成、释放,或抑制其灭活而增加体温调节中枢 AVP 含量调节而达到解热作用。

二、 α_2 -MSH 在体温调节和解热中的作用

黑素细胞刺激素(melanocyte stimulating hormone, MSH)是一种内源性神经免疫调节性肽。MSH 的作用不仅局限于调控皮肤及毛发的颜色,对许多生理活动也发挥广泛的调节作用。实验证明,MSH 主要有 3 方面的生理作用:①能使交感神经兴奋,而致血压升高,心率增加;②参与心理应激反应;③具有限制发热和促进解热的作用。MSH 参与体温调节和解热作用的是 α -MSH 和 γ -MSH。特别是 MSH 的前阿黑皮素原(pre-proopiomelanocortin, POMC)基因克隆成功后进行了广泛的研究,人们才发现 α_2 -MSH 在体温调节中的作用。此后,国内外许多学者对 α_2 -MSH 在体温调节和发热中的作用进行了大量的研究。

(一) α_2 -MSH 的分泌部位和受体

1. α_2 -MSH 分泌部位与结构 α_2 -MSH 是从多种属哺乳动物脑组织中分离出来的 13 肽,其结构如下:Ac-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val-NH₂。最初 MSH 是因其促进黑素细胞的增殖和促进黑素细胞形成的作用而被人发现的。MSH 主要是由鱼类、爬行类、两栖类、哺乳动物的垂体中间叶以及人的腺垂体分泌。此外,该物质也产生于包括皮肤在内的其他部位。MSH 分为三型,即 $\alpha, \beta, \gamma(\gamma_1, \gamma_2, \gamma_3)$ -MSH,其中 α_2 -MSH 含量最多。 α_2 -MSH 来自于前体物质 POMC, POMC 裂解为促肾上腺皮质激素(ACTH)、 β -促脂解素(β -LPH)、 β -内啡肽

(β -END)及 MSH 等产物,其中 ACTH 也是 α_2 -MSH 的前体,其 39 肽的结构中含有 α_2 -MSH 的 13 肽。 α_2 -MSH 肽链中的某个或几个氨基酸被替换后可生成多种 α_2 -MSH 类似物。生成的这些物质均与 α_2 -MSH 有着相同的作用,但作用强度不同,与不同的 α_2 -MSH 受体也有不同的亲和性。

2. α_2 -MSH 作用的受体 α_2 -MSH 作用的受体促黑皮素受体(melanocortin receptor, MCR)有五种亚型:MC1-R,MC2-R,MC3-R,MC4-R 和 MC5-R。其中除 MC2-R 是 ACTH 受体,只与 ACTH 有亲和力外,其余受体对 MSH 都有亲和力。研究表明,大鼠参与体温调节的腹侧前脑结构中有大量编码 MC3-R 和 MC4-R 的 mRNA,而且已经知道它们大部分都在大鼠脑内表达;相反,其他 MCR 亚型(主要为 MC5-R)的 mRNA 在大鼠脑内的表达非常少,只能用超敏聚合酶链反应才能测得。此外,也有报告说中脑有些细胞有 MC1-R 的表达。故迄今为止,研究者们倾向认为 MC3-R 和 MC4-R 可能是 α_2 -MSH 参与体温调节的主要受体。

(二) α_2 -MSH 参与体温调节和解热过程

Davidson 等的实验证明,给家兔静脉注射 ET、白介素-1(IL-1)、白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子(TNF)引起动物发热时,血浆中前列腺素 E_2 (PGE_2) 的浓度也明显升高;当静脉注射 $5\mu\text{g}/\text{kg}$ 或 $10\mu\text{g}/\text{kg}$ α -MSH,不仅能使发热机体的体温降低,而且血浆中 PGE_2 的浓度也同时降低。隔区和视前区注射 α -MSH 也能抑制发热效应。致热原引起发热时,也引起脑脊液中 α -MSH 浓度升高,但不参与正常的体温调节。实验还表明, α_2 -MSH 不影响 PGE_2 和花生四烯酸引起的发热。暴露于寒冷环境中的家兔,无论采用中枢给药还是静脉给药的方法,解热剂量的 α_2 -MSH 解热效能增强,而在热环境中则对发热无影响。 α_2 -MSH 对家兔、小鼠、大鼠、豚鼠和猴等动物均有解热作用,唯有对猫无解热作用。并且发现 α_2 -MSH 与其他解热药合用比单一应用大量解热药降低家兔体温的效果更好,更安全,而且不良反应少。脑内、静脉内或胃内给药时 α_2 -MSH 的解热作用在老年动物明显增强,据推测可能是脑内 α_2 -MSH 受体对 α_2 -MSH 的敏感性增高所致。

若给脑内注射 α_2 -MSH 特异性抗体,静脉注射内源性致热源引起的发热反应幅度明显提高,而且发热的时间也延长,说明内源性 α_2 -MSH 参与解热作用。在志愿者人体的实验中发现,在静脉注射 ET 后 5h 的观察期间,血浆 α_2 -MSH 浓度的增高与发热是相关的,在那些体温升高超过基础体温 2°C 以上者,血浆 α_2 -MSH 升高 2~4 倍。这些资料表明,体内 α_2 -MSH 主要参与解热降温作用。

有人以解热药作为对照进行了比较研究,实验证实致热源引起家兔体温升高时,中枢给 α_2 -MSH 的解热作用是目前常用解热药对乙酰氨基酚解热作用的 2.5 万倍,而静脉注射时 α_2 -MSH 的解热作用是对乙酰氨基酚的 2 万倍。 α_2 -MSH 是由人脑垂体分泌的一种激素,目前可人工合成,故可以认为 α_2 -MSH 很可能会成为一种极有临床价值的生物解热药。

(三) α_2 -MSH 解热作用机制的研究

1. α_2 -MSH 解热的作用部位 最初有人报道(1981)发热家兔脑内隔区的 α_2 -MSH 高于正常体温家兔,随后有人(1983)将 α_2 -MSH 注入家兔脑内隔区发现可明显减弱因静脉注射内源性致热原引起的发热反应。实验还发现,发热时弓状核中的 α_2 -MSH 含量低于未发热动物,已证明弓状核是主要的产 α_2 -MSH 的部位,而隔区是弓状核中产 α_2 -MSH 的细胞体突触传递的主要部位。这些都表明隔区是 α_2 -MSH 解热作用的主要部位。另外,视前区也是 α_2 -MSH 的解热作用部位。POA 中的 α_2 -MSH 受体不仅参与解热,还能降低家兔的正常体温,而隔区则只参与解热作用。

2. α_2 -MSH 解热的途径 随着研究的不断深入,一种 MCR 拮抗药 Ac-Nle4, c-[Asp5, DNal(2)7, Lys10]-MSH(4-10)-NH₂ (SHU-9119) 被合成,已证明该拮抗药可阻断 MC3-R 和 MC4-R。实验发现,脑室注射 SHU-9119 能阻断 α_2 -MSH 的解热作用和明显增强发热反应,而静脉注射同等剂量的 SHU-9119 则无反应。表明内源性中枢 α_2 -MSH 是通过中枢 MCRs 受体介导而导致解热效应的。

研究发现,外周给 α_2 -MSH 也是通过中枢 MCR 起作用的,因为中枢 MCR 阻断后能抑制腹腔注射 α_2 -MSH 的解热作用。但 α_2 -MSH 通过血-脑屏障进入脑内的量非常有限,所以,外周血中 α_2 -MSH 的解热作用是直接作用于中枢神经系统内的 MCR 的观点还不能肯定。随着细胞信号转导资料的积累和研究的深入,人们逐渐认识到,血-脑屏障也可充当细胞信号转导体。有证据表明终板血管器可转导细菌性脂多糖(LPS)和细胞因子性致热信号,从而使下丘脑体温调定点升高引起发热。由于在终板血管器缺少紧密的血-脑屏障,在腹正中视上核有高水平的 MCR 蛋白表达,因而认为外周血中的 α_2 -MSH 很可能是通过作用于这些部位的 MCR 来抑制发热的。不过还不能确定 α_2 -MSH 究竟是通过哪一种受体亚型起的作用,因为 SHU-9119 对 MC3-R 和 MC4-R 有相同的拮抗能力。

胡巢凤等先后研究了 α_2 -MSH 及其拮抗药在家兔内毒素、IL-1 β 、TNF 及 EGTA 所致发热中的作用。 α_2 -MSH 在降低体温的同时,明显抑制以上几种发热引起的下丘脑组织中的 cAMP 含量的升高,而对正常家兔的体温及下丘脑组织的 cAMP 的含量却无影响。从而证明, α_2 -MSH 抑制下丘脑 cAMP 的产生,可能是其解热的重要机制之一,并发现在 α_2 -MSH 解热的同时脑腹中隔区的 AVP 含量增高,表明 α_2 -MSH 发挥解热作用可能部分是通过脑腹中隔区 AVP 的作用而实现的。

往家兔侧脑室注射 PGE₂ 引起发热时,静脉注射 α_2 -MSH(5 μ g/kg) 未引起降温效应,说明 α_2 -MSH 的解热效应不是直接通过阻断 PGE₂ 的致热作用而实现的,而可能是通过抑制 PGE₂ 的合成和抑制 IL-1 引起 PGE₂ 的释放而致体温下降。

(四) γ -MSH 的抗热作用

1. 解热效应 Bock 等对 γ -MSH 的抗热作用进行了研究。隔区内注射 γ -MSH 可以明显降低 ET 性发热效应。动脉注射 γ -MSH 降低 ET 性发热的效应比隔区给药的效应更明显,但血液中的 IL-6 和 TNF 未出现下降现象,提示 γ -MSH 可能是一种具有两种不同作用机制的解热物质。

2. 解热机制的初步分析 从上面的实验结果可以看出,隔区和循环系统给 γ -MSH 都可引起解热效应。往隔区注射 γ -MSH 的抗热效应有些类似于 AVP,即兴奋隔区神经元,然后兴奋经隔区传出纤维传到下丘脑体温调节结构,而致体温降低。外周给 γ -MSH 产生的解热作用是通过引起下丘脑精氨酸加压素神经元的活动所致。

(五) MSH 和 AVP 在解热中的协调作用

MSH 和 AVP 在内源性解热过程中有相互促进的作用。内侧隔区注射 γ -MSH 和电刺激室旁核(PVN)相结合产生的解热效应,比单独注射 γ -MSH 的解热效应更强。单独刺激 PVN 引起 AVP 释放可以降低发热 54%,内侧隔区注射 γ -MSH 降低发热 38%,但两者结合降低发热 57%,刺激 PVN 引起的解热效应占支配地位。这一事实显示,这两种解热效应不是简单的相加。在隔区和动脉给 γ -MSH 均能使下丘脑和隔区 AVP 神经元兴奋。因此,MSH 和 AVP 在内源性解热过程中可能相互有协调作用。

三、神经降压素

神经降压素(neurotensin,NT)首先是从牛的下丘脑中被提取出来,证实是一种具有生物活性的单链多肽,其后发现 NT 也存在于人及其他哺乳动物的胃肠道和其他组织中,如肾上腺髓质、甲状腺等。作为一种脑肠肽,NT 同样具有神经递质、神经调质和局部激素作用。近 30 多年来,国内外学者对其化学特点、分布、受体、生物学效应及其作用机制的研究日益深入。NT 不仅在心脑血管、呼吸、消化、内分泌、免疫等多种外周功能系统的调制中发挥着重要的作用,而且在体温调节中也起着十分重要的作用。

(一) NT 的化学本质、分布与代谢

1973 年,Carraway 和 Leeman 在分离牛的下丘脑 P 物质时发现一种新肽,能引起麻醉大鼠裸露皮肤的血管明显扩张,因其来自神经系统,具有降低血管张力的作用,故命名为神经降压素。1975 年,他们运用 Merrifield 固相法首次合成 NT,证实其由 13 个氨基酸残基组成,分子量是 1 673。N 末端缺少游离的 $-NH_2$,C 末端可被羧肽酶(carboxypeptidase)水解,其排列顺序如下:焦谷-亮-酪-谷-门酰-赖-脯-精-精-脯-酪-异亮-亮-OH。NT 分子的后 6 个氨基酸残基具有其全部生物活性,即 NT(8-13)(精-精-脯-酪-异亮-亮),但 NT(8-13)并不是 NT 在体内产生的降解片

段之一。人工合成的 NT(8-13)类似物有 Eisai 复合物、NT64L、NT66L、NT67L 和 NT69L,均可以通过血-脑屏障。

研究表明,中枢 NT 和其他神经肽一样,在分泌细胞中既可以单独存在于直径为 100nm 的大囊泡内,释放于神经末梢突触结构部位;也可以与 5-HT,DA,NE 等共存于直径为 50nm 的小囊泡内,与这些经典神经递质同时释放,对其分泌、传递信息等发挥调节作用。在血-脑屏障的薄弱部位,中枢 NT 可能进入血液循环。胃肠道内周围 NT 是在摄食后被释放入血液循环系统。

NT 在中枢及外周神经系统中广泛、非均匀分布,不同动物之间差异较大。在中枢神经系统中,NT 广泛存在于脑组织的神经细胞、纤维和末梢。人脑中的 NT 主要分布于下丘脑、正中隆起、垂体柄、黑质、脑干结构(包括导水管周围灰质)、蓝斑、中缝核和上下丘,在与精神心理活动有关的下丘脑的杏仁核、弓状核、边缘系统中的分布尤为密集;其次在大脑皮质(钩回)、海马、基底神经节、腺垂体、扁桃体和丘脑,而在三叉神经、视神经和齿状核的分布最少。在胃肠道,NT 分布在消化道黏膜的特异性内分泌细胞-N 细胞中,以远端小肠为主。NT 在心脏主要分布于窦房结、房室结、心房、心室和乳头肌。此外,还分布于肾上腺髓质、甲状腺及癌组织中。用放射免疫测定不同性质的抗血清所检测的 NT 片段及所得的血浆值不同。从文献报告中初步确定血浆中的 NT 浓度为 20~60pmol/L。

NT 的生物半衰期约 40s,其降解和失活机制现已明确。在血液循环和组织中,NT 被作用于羧基端的金属内切肽酶(metalloendopeptidases)缓慢灭活。

(二)NT 的受体

1990 年,Nakanishi 等克隆出第一个 NT 受体 NTS1(旧称 NTR-1),并证明它属于 G 蛋白偶联受体家族(family of G protein-coupled receptors),主要分布于黑质、中脑腹侧背盖区等处。几年后,Gully 等合成出首个非肽类的 NT 受体拮抗物 SR48692,Rostene 等证实它能阻断一部分 NT 的中枢和外周效应,但不能抑制中枢注射 NT 导致的镇痛和降低体温作用。第二代拮抗药 SR142948 比 SR48692 作用强大,Gully 等证明它可以抑制脑室注射 NT 导致的镇痛和降低体温作用。近年,又克隆出了两种新的 NT 受体:一种是类似于 NTSR1 的 NTS2,仍属于 G 蛋白偶联受体超家族,分布于嗅觉系统、大脑和小脑皮质、海马和某些下丘脑核;NTS3 从结构上完全不同于 NTS1 和 NTS2,分布于脑、脊髓、心脏、骨骼肌、胎盘和睾丸,其生理作用尚不明确。

在各系统各组织中的三种受体,其亲和力有高、低两种类型,亲和常数分别为 0.5nmol/L 和 9nmol/L。在与靶细胞受体结合时,主要是其碳末端 4 个氨基酸侧链与受体疏水基团相互作用的结果。当 NT 和受体结合后,可以激活腺苷酸环化酶通过 cAMP、Ca²⁺ 等作为第二信使而发挥生物效应。

(三) NT 的降温作用

自 1976 年以来,NT 对体温的影响逐渐被科研工作者所重视。脑内注射 NT 对多种动物有降温作用,Nemeroff 等将 NT 注入大鼠、小鼠脑室可引起明显的体温降低,且呈量效依赖关系,注射 NT 的剂量越大,体温的下降就越明显,例如注射 $0.25\mu\text{g}$ NT 的最大下降幅度为 1.9°C , $0.5\mu\text{g}$ NT 为 3.6°C , $1\mu\text{g}$ NT 则达到 4.2°C 。但外周注射 NT 却没有上述降温效应,推测可能是由于 NT 不能通过血-脑屏障。有人向小鼠脑池内注射 11 种神经肽,观察这些神经肽对小鼠体温的影响,注射剂量为 $1\mu\text{g}$ 。实验结果表明,NT 是这一剂量条件下降温作用最强的一种神经肽。另外,NT 的降温程度与动物所处的环境温度有关,低温环境下其降温作用更加明显。

张永和等观察了大鼠内生致热原双相热各期不同脑区 NT 含量的变化,发现大鼠双相热时,其下丘脑组织中 NT 含量变化明显,发热各时相 NT 含量明显高于对照组,而中脑和皮质中 NT 含量在个别相也明显升高,因而作者推论,EP 双相热过程中,中枢内(特别是下丘脑)NT 含量的变化可能与 EP 的作用有关,至于 EP 通过何种途径改变中枢内 NT 含量还不清楚,但基于 NT 具有降温性多肽的特性,所以推测其下丘脑内水平升高可能有助于限制发热。

有人向大鼠脑室同时注射 NT 和 Ca^{2+} 螯合剂 EGTA,NT 的降温效应明显降低;另有文献报道,脑室注射微量的多巴胺,大鼠体温明显降低,因此认为 NT 的降温效应可能与 Ca^{2+} 和多巴胺的参与有关。分子生物学的研究表明,NT 分子的 C 端对 NT 降温效应起着关键作用,C 端的 6 肽具有和 NT 相似的生物学活性,而 C 端的 5 肽完全没有降温效应。已证明,NT 第 9—11 位氨基酸残基对 NT 的活性尤其重要,此片段的任何改变都会影响 NT 的活性。

有人给大鼠腹腔注射神经降压素类似物能快速引起调节性降温反应,给药 1h 后动物优选环境温度从给药前的 29°C 热中性温度区(大鼠为 $28\sim 31^{\circ}\text{C}$)转移到 16°C 的冷环境中,体温从 37.4°C 快速降低到 34.0°C ,同时伴随有耗氧量降低和产热减少。但还不清楚为什么这种物质能长时间持续的降低体温调定点温度,不对机体引起损害。令人感兴趣的是在研究低温对脑损伤的保护作用中发现,神经降压素类似物能快速降低大鼠心搏骤停后的脑温和延长脑低温的时间,有助于降低大脑损伤的发生。这种物质在引起低温反应时,还能降低缺氧大脑氧化应激(oxidative stress)的发生,这可能是低温保护大脑的机制之一。

四、铃蟾肽

铃蟾肽(bombesin, BN)具有许多生理作用,即能促进胃酸、促胃液素、胰酶的分泌;促进胆囊、细支气管平滑肌收缩;升高血压;抗利尿和降体温作用。

(一) 铃蟾肽的分泌部位和受体

铃蟾肽是 20 世纪 70 年代初从欧洲铃蟾 (Fire-Bellied toad) 皮肤中提取出来的一种 14 肽。随后, 从两栖类动物皮肤中提取细趾蛙皮素 (litorin)、豹纹铃蟾肽 (ranatensin)、产婆铃蟾肽 (alytensin) 等, 哺乳动物体内的铃蟾肽样肽有促胃液素释放肽 (GaP)、神经介素 B (neuromedin B, NMB)、神经介素 C (neuromedin C, NMC), 把这些与铃蟾肽结构相似和生理作用相似的物质统称为铃蟾肽样肽。

铃蟾肽样肽受体家族有四个成员: NMB 受体 (BB1-R)、GRP 受体 (BB2-R)、BRS-3 受体 (BB3-R)、BRS-4 受体 (BB4-R)。NMB 受体、GRP 受体、BRS-3 受体均已被克隆。GRP 受体、NMB 受体在大脑内分布具有特异性。GRP-R 在喙侧下丘脑含量较高, 尤其在视交叉上核; NMB-R 以背侧缝核分布最多。

(二) 铃蟾肽在体温调节中的作用

铃蟾肽 (BN) 可引起大鼠、小鼠、兔和鸭体温降低, 并使鱼、蛙选择低温栖息地。

1. 铃蟾肽降温的作用部位 实验发现, 向大鼠 POA 区注射 BN 可引起明显的降温作用, 提示 BN 可能是直接作用 POA 区温度敏感神经元而发挥降温作用, 进一步研究发现, BN 可使脑片 POA 区温敏神经元温度敏感性增高, 非温敏神经元向温敏神经元转化, 这可能是 BN 降温效应的神经生理基础, 所以认为 POA 区可能是 BN 引起降温的作用位点。

给大鼠和小鼠脑室内注射 BN 也可引起降温反应。BN 的降温作用至少是神经降压素的降温作用的 10 万倍, 以 ng 数量级的剂量注射 BN 到视前区或其附近部位时引起的降温效应潜伏期短、持续时间长。BN 的降温效应呈剂量依赖性, 注射剂量影响 BN 降温的幅度和持续时间。Babcock 等向大鼠的 POA 区注入不同剂量 BN, 测量引起大鼠降温的最小有效剂量为 5ng, 其降温作用可被 BN 受体拮抗药所阻断, 这说明 BN 可能通过视前区 GRP 受体起作用。但将 BN 注射到大鼠网状结构、海马背侧区、纹状体、下丘脑腹内侧区、下丘脑后部、下丘脑外侧及中脑导水管周围灰质均不能引起明显的降温反应。

2. 不同脑区 BN 的含量 应用放射免疫分析法证实, 大鼠脑内铃蟾肽样肽平均值为每克脑组织 6pmol, 其中下丘脑含量最高, 为 29pmol/g, 大脑皮质和中脑的含量为 3pmol/g, 海马、纹状体、小脑、脑桥和延髓的含量很低, 甚至没有。

(三) BN 降温的机制

1. 降低产热与提高散热 在不同环境温度下向大鼠脑室、脑池、POA 区注射一定剂量的 BN, 观察环境温度对 BN 降温效应的影响。实验发现, 在冷环境下, BN 的降温效应明显, 持续时间长; 热中性温度区其降温效应较弱; 当环境温度大于 30℃ 时 BN 无降温效应, 36℃ 时则可使体温出现轻度升高反应。

低温环境 (8℃) 中 BN 不影响散热反应, 主要是 BN 抑制支配肩胛间区棕色脂肪组织的交感神经兴奋, 氧耗减少, 代谢下降, 产热减少, 使体温下降。另外, BN 还

可抑制由于寒冷刺激引起的 TSH 的释放。但不抑制 TRH 对 TSH 的促释放作用, 研究者们认为 BN 可能抑制 TRH 的释放或阻断 TRH 输送到腺垂体, 从而抑制寒冷时 TSH 的释放。BN 样肽可能直接通过作用于体温调节中枢, 同时抑制冷刺激引起的 TSH 的释放, 从而减少产热。

在热中性环境下, 抑制肩胛间区棕色脂肪组织产热, 同时易化散热, 从而使体温降低。30℃时虽然产热途径不被激活, 但由于高温环境影响了散热反应, 故不降温。目前认为 BN 降温的生理学基础是兴奋下丘脑热敏神经元, 抑制冷敏神经元, 从而增加散热, 降低产热, 使体温降低。

2. BN 的降温作用与某些肽类和神经递质的关系 有研究证明, BN 引起的降温效应可被前列腺素 E_2 所抑制, 可被纳洛酮、P 物质、TRH、生长抑素可部分或完全地逆转, 而黄体生成素释放激素、 α -促黑素、缓激肽等不影响 BN 的降温作用。另外, 也有学者在探讨 BN 降温作用机制时发现, 阿托品、多巴胺受体拮抗药氟哌啶醇均不影响 BN 的降温效应, 这表明 BN 既不是通过胆碱能通路, 也不是通过中枢多巴胺能通路发生作用的。

实验证明, BN 可拮抗 TRH、 PGE_2 和纳洛酮引起的升温作用, 此外, 三者也可逆转 BN 样肽的降温效应。BN 还可抑制由于寒冷刺激引起的 TSH 的释放。但不抑制 TRH 对 TSH 的促释放作用, 研究者们认为 BN 可能抑制 TRH 的释放或阻断 TRH 输送到腺垂体从而抑制寒冷时 TSH 的释放。BN 样肽可能直接通过作用于体温调节中枢, 同时抑制冷刺激引起的 TSH 的释放, 从而对体温调节起双重调节作用。

3. BN 参与动物行为性体温调节过程 BN 可引起哺乳动物及两栖类动物降温反应。近年有人用免疫细胞化学方法研究牛蛙脑、脊髓 BN 神经分布随发育的变化时发现, 在幼蛙、成蛙发育阶段 BN 的免疫活性表达不同。研究者认为 BN 样神经通路重建发生在变形期, 这可能与以前报道过的两栖类体温调节随发育而变化有关。BN 样肽可能协调了两栖类体温调节和行为反应, 如热适应、昼夜体温变化、摄食等。用 BN 受体拮抗药研究 BN 对牛蛙不同发育阶段行为性体温调节的影响, 发现 BN 可使幼蛙、雌性成蛙选择低温栖息地, 雄性成蛙表现各异, BN 受体拮抗药可拮抗此作用, 说明两栖类中枢神经系统中 BN 受体或 GRP 受体参与其体温调节。

五、多巴胺

多巴胺(DA)属单胺类神经递质, 与肾上腺素、去甲肾上腺素同属儿茶酚胺。多巴胺是脑内重要的神经递质。

(一)多巴胺及其受体

儿茶酚胺是以酪氨酸为原料合成的,酪氨酸羟化酶(TH)是合成过程中的主要限速酶,因此 TH 通常作为多巴胺能神经元的标志酶。脑内 DA 占有神经递质的 6.5%,主要分布在纹状体,黑质-纹状体环路是锥体外系的重要组成部分。丘脑、大脑皮质和外周也分布有 DA,因此 DA 系统具有参与多个系统功能的调控作用。DA 的合成主要受 TH 调节,其释放不仅受到多巴胺能神经元电活动的支配,同时受到自身受体的突触前调节(短时性调节),另外神经末梢及效应器释放前列腺素可作用于突触前膜的 PE 受体,抑制 DA 释放,某些离子, K^+ 、 Na^+ 的浓度变化,以及其他递质也能影响 DA 的释放。可见,DA 系统与其他系统有着密不可分的联系。

DA 的所有生理作用,都是由它的受体介导的。多巴胺受体(DAR)按其在细胞水平上的分布可分为突触后受体、自身受体和突触前受体。突触后受体表现出受体的功能,自身受体和突触前受体通过对 DA 合成、释放的影响,以及对多巴胺能神经元的电活动的调控,实现对受体功能的负反馈调节。

1. DAR 的分型 随着研究的深入与现代分子生物学技术的应用,根据 DAR 对腺苷酸环化酶的影响和专一性配基的不同,将 DAR 分为 D_1R 型和 D_2R 两型,各自又分为不同的亚型, D_1R 包括 D_{1R} 和 D_{5R} ; D_2R 包括 D_{2R} 、 D_{3R} 和 D_{4R} 。

2. DAR 在脑内的分布 通过放射自显影和组织化学技术分析,DAR 各亚型 mRNA 的区域性分布已清楚, D_1R 主要分布于尾状核(CPu)、伏隔核、黑质网状部、杏仁内核、听神经核、嗅结节、脑皮质、边缘系统和丘脑; D_2R 分布于 DA 能神经细胞体和突触后,如纹状体黑质致密斑、CPu、嗅结节、腹侧被盖区、听神经核; D_3R 集中于大脑边缘系统,包括嗅结节、听神经核、海马回嗅觉小岛、下丘脑和黑质的 DA 能神经元; D_4R 存在于皮质前叶、中脑及杏仁核; D_5R 集中于海马、下丘脑,在皮质前叶和纹状体分布很少。

3. DAR 的结构 DAR 的分子结构具有很大的相似性。 D_2R 的分子结构属于 G 蛋白偶联型受体分子,它是有 415 个氨基酸残基的单链蛋白,分子量 47 046; D_1R 与 D_2R 具有类似的结构,同样属于 G 蛋白偶联型受体,有 466 个氨基酸残基,分子量 49 300,40%~43%的氨基酸与 D_2R 相同,配基结合位点都埋藏在跨膜的疏水内部; D_3R 是由 446 个氨基酸残基构成的 7 个 TMD 单链蛋白,氨基酸序列和结构基因前体与 D_2R 很相似,只是在药理特性和生理功能上不尽相同; D_4R 由 387 个氨基酸残基组成,对激动药和拮抗药的亲和力与 D_2R 相似; D_5R 由 477 个残基组成,药理特性与 D_1R 类似,主要是使 cAMP 活性增高。

(二)DAR 激动药和拮抗药

1. D_1R 激动药 SKF38393、非诺多泮(fenoldopam)、SKF81297 和 A77636。
2. D_2R 激动药 麦角乙脲(lisuride)、喹吡罗(quinelorane)、7-OH-DPAT 和

喹洛雷(quinpirole)。

3. D_1R 拮抗药 最好的 D_1R 特异性拮抗药仍然是 SCH23390, 还有布他拉莫(butacclamol)。

4. D_2R 拮抗药 舒必利(sulpiride)、雷氯必利(raclopride)、依替必利(eticlopride)、氟哌啶醇(haloperidol)。

另外, 还存在一些非特异性的激动药和拮抗药, 因不能区分 D_1R 和 D_2R 而被称为混合型。常用的混合型激动药有阿扑吗啡(apomorphine)、苯丙胺(amphetamine)、左旋多巴和可卡因(cocaine), 混合型拮抗药有螺哌隆(spiperone)。氯氮平(clozapine)的作用比较特殊, 以前认为氯氮平是 D_1R 特异性激动药, 而现在一般认为是混合型激动药, 类似的还有奥氮平(olanzapine)和利培酮(risperidone)。

(三) DA 系统与体温调节的关系

许多研究已经证明, DA 系统参与体温调节过程, 不同类型的 DAR 在体温调节中的作用相似。

1. D_2R 的作用 D_2R 在大鼠和小鼠体温调节中的作用机制目前研究得比较多, 多种激动药均能引起大鼠和小鼠的体温降低。 D_2R 激动药 BFH920 可引起新生大鼠体温下降, 而 D_2R 的另一种激动药喹吡罗可引起成年大鼠体温下降, 这种体温下降作用可以被奥氮平和利培酮阻断。在环境温度过高时, 也能观察到舒必利有类似于 SCH23390 的阻止高温环境中大鼠体温升高的作用, 只是作用较弱。另外, D-芬氟拉明(D-fenfluramine)5~10mg/kg 能够引起大鼠体温明显下降, 使用多种神经递质受体的拮抗药分析表明, 此过程涉及 5-HT 的释放和突触后 5-HT 受体活化和 D_2R 的参与。

2. D_3R 和 D_4R 的降温作用 在 DAR 中, D_3R 和 D_4R 的降温作用也受到了重视。有报道 D_3R 激动药 7-OHDPAT、氯氮平有剂量依赖性降温作用, 其优势拮抗药(+)AJ-76、(+)S-11566 能拮抗上述两激动药的降温作用, 因此认为 D_3R 介导降温作用。而对于 D_3R 对 DA 作用的认识, 目前仍有分歧。Millan 等报道 D_3R 介导 DA 的合成, D_3R 拮抗药 S-11566、(+)S-14297 能减弱 7-OHDPAT 对 DA 合成的抑制作用。而 Gainetdionv 等则认为 D_3R 主要介导 DA 的释放。Vasse 等用 D_4R 拮抗药氨磺必利可增强阿扑吗啡对利血平化小鼠的升温作用, 故提出 D_4R 也介导降温作用。

3. DA 系统的体温调节机制 DA 系统参与体温调节, 而且与其他体温调节系统, 如肾上腺素、去甲肾上腺素、乙酰胆碱和 5-HT 等系统之间存在相互关系, 因此, DA 系统调节体温的机制, 是人们关注的问题。以前的研究认为, 阿扑吗啡的降温作用中牵涉到 5-HT 和(或)肾上腺素系统, 即阿扑吗啡可同时激动两个相反的体温调节机制, 5-HT 系统介导降温, 肾上腺素系统介导升温。Suaudeau 等给小鼠脑室注射神经毒剂 6-OHDA(有降温作用), 再给予 RU-24926, 后者的降温作用

可被抑制,但这种抑制可被 NE 受体拮抗药拮抗,而不受 DAR 拮抗药的影响;6-OHDA 不能改变下丘脑中 DA 和肾上腺素的含量,却可使去甲肾上腺素含量减少,这一变化同样可被去甲肾上腺素受体拮抗药拮抗,却不被 DAR 拮抗药拮抗,故认为 D₂R 的降温作用通过去甲肾上腺素的改变实现。看来在体温调节系统中,DA 系统是其中一个相对独立又与其他系统相互作用的一个系统,而 DAR 则是 DA 系统中介导体温变化的关键。D₁R 介导升温,D₂R 介导降温,而突触前受体可抑制 DA 的合成与释放,间接影响体温调节的作用。

(杨永录 李 鑫 罗 蓉 张 洁 雍刘军)

参 考 文 献

- [1] 刘利丹,赵书芬. α_2 -MSH 在体温调节中作用及其机理的研究进展[J]. 解剖科学进展, 2004, 10(3): 257-260.
- [2] 刘欣,金勇君,杨美子,等. MC5R 在促黑素对骨骼肌细胞脂肪酸氧化影响中的作用[J]. 中国现代医学杂志, 2012, 22(17): 12-16.
- [3] 毛思中,董为伟. 不同刺激温度变化率对温度觉阈值的影响[J]. 重庆医科大学学报, 2006, 31(1): 95-96.
- [4] 杨永录,刘亚国. 体温生理学——基础与临床[M]. 北京:人民军医出版社,2007: 85-141.
- [5] 杨永录,卜 舒,杨春涛,等. 不同环境温度对精氨酸加压素引起大鼠低温的影响与尾部散热变化的关系[J]. 中国病理生理杂志,2013, 29(9): 1672-1678.
- [6] 杨永录,卜 舒. 低温在阿尔茨海默病发病中作用的研究现状[J]. 实用老年医学, 2014, 28(8): 681-684.
- [7] 杨永录,赖 雁,唐 瑜,等. 内源性精氨酸加压素在昼光期大鼠紧张性体温调节中的作用[J]. 中国病理生理学志, 2011, 27(12): 2345-2350.
- [8] 杨永录,沈字玲,唐 瑜,等. 同步遥测分析大鼠棕脂肪产热与体温昼夜节律变化的时间关系[J]. 中国应用生理学杂志, 2011, 27(3): 348-352.
- [9] 杨永录,汪 诚. 皮肤温觉转导与传入机制[J]. 成都医学院学报,2012,7(3):496-500.
- [10] 杨永录. 行为性体温调节的研究现状[J]. 医学研究杂志,2014,43(9):5-8.
- [11] Blatteis CM. Age-dependent changes in temperature regulation—A mini review[J]. Gerontology, 2012, 58(4): 289-295.
- [12] Dhaka A, Murray AN, Mathur J, et al. TRPM8 is required for cold sensation in mice[J]. Neuron, 2007, 54(3): 371-378.
- [13] Dimicco JA, Zaretsky DV. The dorsomedial hypothalamus: a new player in thermoregulation[J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2007, 292(1): R47-R63.
- [14] Flouris AD. Functional architecture of behavioural thermoregulation[J]. Eur J Appl Physiol, 2011, 111(1): 1-8.
- [15] Gava NR, Davis C, Lehto SG, et al. Transient receptor potential melastatin 8 (TRPM8)

- channels are involved in body temperature regulation[J]. *Mol Pain*, 2012, 8: 36.
- [16] Gordon CJ. Principles of temperature regulation, In: *Temperature and toxicology*[M]. New York: CRC Press, 2005: 13-106.
- [17] Guyton AC, Hall JE. *Textbook of Medical Physiology*[M]. 12th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011:867-877.
- [18] Nakamura K, Morrison SF. A thermosensory pathway mediating heat-defense responses [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(19):8848-8853.
- [19] Nakamura K, Matsumura K, Kobayashi S, et al. Sympathetic premotor neurons mediating thermoregulatory functions[J]. *Neurosci Res*, 2005; 51(1):1-8.
- [20] Nakamura K. Central circuitries for body temperature regulation and fever[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2011, 301(5): R1207-1228.
- [21] Nilius B, Owsianik G. The transient receptor potential family of ion channels[J]. *Genome Biol*. 2011, 12(3): 218.
- [22] Riddell MC. The endocrine response and substrate utilization during exercise in children and adolescents[J]. *J Appl Physiol*, 2008, 105(2): 725-733.
- [23] Romanovsky AA. Thermoregulation: some concepts have changed. Functional architecture of the thermoregulatory system[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2007, 292(1): R37-R46.
- [24] Schlader ZJ, Prange HA, Mickleborough TD, et al. Characteristics of the control of human thermoregulatory behavior[J]. *Physiol Behav*, 2009, 98(5): 557-562.
- [25] Semjonous NM, Smith KL, Parkinson JR, et al. Coordinated changes in energy intake and expenditure following hypothalamic administration of neuropeptides involved in energy balance[J]. *Int J Obes*, 2009, 33(7): 775-785.
- [26] Terrien J, Martine Perret M, Aujard F. Behavioral thermoregulation in mammals: a review [J]. *Front Biosc*, 2011, 16: 1428-1444.
- [27] Whittington RA, Papon MA, Chouinard F, et al. Hypothermia and Alzheimer's Disease Neuropathogenic Pathways[J]. *Curr Alzheimer Res*, 2010, 7(8): 717-725.
- [28] Yang YL, Hu XS, Zan W, et al. Arginine vasopressin does not mediate heat loss in the tail of the rat[J]. *J Thermal Biol*, 2013, 38(5): 247-254.