

精氨酸加压素在神经元水平电生理作用的研究进展

杨永录 唐 瑜 王 念

精氨酸加压素(arginine vasopressin, AVP)是由9个氨基酸组成的多肽,其相对分子质量为1084kDa,在肝脏和肾脏中被代谢分解^[1]。AVP具有神经激素(neurohormone)和神经递质(neurotransmitter)的作用。作为神经激素主要是由下丘脑视上核和室旁核大细胞神经元合成,经轴浆运输到神经垂体并储存。垂体内的AVP浓度是整个大脑含量的1000倍,当机体需要时释放入血液,与靶器官细胞上的受体结合而发挥生理作用,其受体分为V1a(或V1)、V2、V1b(或V3)3种亚型^[1~4]。作为神经递质主要是由下丘脑视上核和室旁核的小细胞神经元合成,在机体自主功能调节中有重要的作用,如心血管和温度的调节以及肾脏与脑内水转运的调控作用^[3~5]。AVP也参与复杂的行为活动和认知功能,如记忆、社会认知、焦虑与抑郁、父性行为(fatherhood behavior)、配偶关系的形成和性行为等^[4,6,7]。另外,视交叉上核、终纹床核、杏仁核、蓝斑和胸腺也合成AVP^[1,4]。本文就近年来AVP在神经元水平生理作用的研究进展做一综述。

一、AVP对下丘脑视上核和室旁核神经元的自身调节和电生理作用

1. AVP对下丘脑视上核和室旁核神经元的自身调节作用:下丘脑视上核和室旁核AVP神经元的胞体为圆形、梭形、椭圆形或三角形;大细胞神经元胞体直径为10~30 μm ,小细胞神经元胞体直径为10~15 μm ;从胞体发出的突起长短不一^[8,9]。大细胞神经元胞体和树突以胞吐的方式将AVP释放到细胞外液,而其轴突将AVP运输到神经垂体。当AVP作用于视上核或其周围细胞时,能够影响大细胞神经元合成AVP和神经垂体释放AVP。大细胞神经元分泌的AVP对自身的这种作用,主要是以树突旁分泌(paracrine)的方式调节其胞体和树突的分泌^[2,10]。应用微量渗析法和其他微量取样技术研究证明,视上核细胞

外液AVP的浓度是血液浓度的100~1000倍,半衰期为20min,明显长于血液中AVP的半衰期(2min)^[2,10]。但树突与轴突两者释放AVP并非同步关系,给动物腹腔注射高渗盐水刺激大细胞神经元合成AVP和促进神经垂体释放AVP,能使血液中的AVP含量快速升高,但其树突释放到视上核AVP浓度升高的速度不仅比血液中AVP浓度升高的时间延迟1h,而且持续时间也明显延长^[2]。

2. AVP对视上核和室旁核神经元的电生理作用:视上核和室旁核神经元二者的静息电位、动作电位和阈电位值是相似的,他们分别为-60mV、70mV和-40mV左右。AVP能直接兴奋大鼠视上核大细胞神经元,在幼年大鼠中AVP能引起视上核AVP神经元去极化,使其放电频率增加,V1受体阻断剂可以阻断AVP的作用^[11,12]。最近发现,热刺激视上核AVP神经元能引起内向电流幅度增大和放电频率明显增加,因而认为下丘脑AVP神经元是热敏性神经元^[13]。AVP能使室旁核神经元缓慢去极化,引起“串”动作电位(bursting firing),并能增大低阈值峰(low-threshold spike, LTS)和引起后超级化,提高锋电位的数量和缩短LTS引起锋电位的时间,V1受体阻断剂可以阻断其作用^[9]。但是,AVP也能抑制自身神经元兴奋性突触后电流(excitatory postsynaptic current, EPSC);在相同的神经元中,AVP可以降低中枢兴奋性神经递质谷氨酸受体激动剂 α -氨基羟甲基恶唑丙酸(α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid, AMPA)诱发的内向电流,而V1a受体阻断剂不仅能阻断AVP的抑制效应,同时也能提高AVP神经元的放电活动,说明AVP的这种抑制作用是通过AVP神经元上的V1a受体所致^[2,11,12]。在体记录视上核AVP神经元放电频率,应用微量渗析法局部给AVP,模拟AVP神经元树突释放AVP,能抑制AVP神经元的放电活动,表明AVP神经元树突释放的AVP对自身活动具有抑制作用^[2]。如果AVP的这种自身调节作用是对大细胞神经元的直接作用,就意味着视上核大细胞神经元有

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30870901)

作者单位:610083 成都医学院生理教研室

通讯作者:杨永录,电子信箱:ylyang@cmc.edu.cn

AVP 受体,但令人遗憾的是有关这方面实验证据还不充分。用反转录聚合酶链反应和用原位杂交方法的实验证明,视上核大细胞神经元存在 V1a 和 V1b 受体,但用 RNA 探针检测却未发现 AVP V1a 和 V1b 受体^[10]。所以有人认为,AVP 神经元树突状释放 AVP 对视上核大细胞神经元的调节作用可能是通过突触介导的,而不是直接作用^[11]。

二、AVP 对外侧隔区和中央杏仁核神经元的电生理作用

大脑边缘系统的隔区不仅含有丰富的 V1a 受体,而且终纹床核和杏仁核的大量 AVP 神经纤维也投射到外侧隔区。最近遗传学和行为学的研究证明,这一区域的 V1a 受体在提高社会认知能力上有重要作用,因为当敲除小鼠的外侧隔区 V1a 受体时,能降低动物的焦虑反应和出现认知功能障碍,当往外侧隔区注入 V1a 受体 mRNA 的反义寡肽链核苷酸,即重新表达 V1a 受体时,动物不仅出现焦虑反应,同时认知功能也恢复到正常^[11]。有趣的是大脑 AVP 能神经元在人类社会认知的建立和情感中起重要作用^[6]。这些实验提示,外侧隔区神经元上 V1a 受体可能参与认知功能过程。为了研究其作用机制,用脑片细胞外记录发现,AVP 能引起大约 40% 的外侧隔区神经元兴奋,但选择性催产素受体激动剂和 V2 受体激动剂则不能引起兴奋反应,这就充分证明 AVP 的这一功能是通过 V1a 受体所介导^[11]。用全细胞膜片钳记录技术观察到 AVP 对隔区神经元具有兴奋和抑制的双重生理作用:①能直接引起隔区神经元出现兴奋反应,这种兴奋反应是 AVP 能直接与其胞体树突膜上的 V1a 受体结合而引起放电频率增加所致^[14];②能间接抑制隔区神经元的活动,这种间接抑制作用是由于外侧隔区分布有 γ -氨基丁酸能神经元,其释放的抑制性神经递质 γ -氨基丁酸能引起抑制性突触后电流(IPSC),而 AVP 能提高自发 IPSC 的频率和振幅,因而导致对隔区神经元的抑制作用^[14]。有趣的是这种似乎自相矛盾的作用,也是由 V1a 受体所介导^[14]。杏仁核中有大量的 AVP 受体和催产素受体。从脑片细胞外记录证明,AVP 对中央杏仁核 50% 的神经元具有兴奋作用,而只对少部分的神经元有抑制作用^[13]。用同样的实验方法,缩宫素也能明显兴奋中央杏仁核和内侧杏仁核的细胞^[15]。用脑片细胞内记录中央杏仁核发现,在同一个神经元上当 AVP 能引起兴奋反应时,缩宫素则使其出现抑制;而缩宫素引起神经元出现兴奋反应时,AVP 则使其

抑制^[16]。AVP 和缩宫素对杏仁核的这种互为相反的作用,这就解释了 AVP 和缩宫素在恐惧和焦虑行为中的相反作用,即 AVP 能引起焦虑和应激反应,而缩宫素能抑制焦虑和应激反应的作用机制^[13]。

三、AVP 对运动神经元的电生理作用

AVP 对运动神经元的作用已经在细胞水平上进行了比较深入的研究。脑干和脊髓运动神经元中分布有大量的 V1a 受体,在幼年大鼠 AVP 与这种受体结合后对运动神经元有强烈的兴奋作用。这种兴奋作用主要是由于 AVP 影响了运动神经元的生物电活动。例如,AVP 能引起面神经核的运动神经元出现去极化或阳离子内向电流;当阻断舌下运动神经元的钾离子通道时,AVP 能持续引起内向电流反应;在脊髓运动神经元中,AVP 通过降低钾离子电导而明显提高内向电流,这些均证明 AVP 对运动神经元的兴奋作用是通过提高阳离子导电和抑制钾离子电导所引起^[11,17]。由此可以看出 AVP 对不同部位运动神经元电导的调控作用有所不同。然而以上的实验现象,只能在幼年动物中观察到。为了全面研究这个问题,有人企图研究 AVP 对成年大鼠运动神经元的作用,令人遗憾的是成年哺乳动物运动神经元在体外存活率很低,没有有效的技术使成年运动神经元在体外完整地存活,故 AVP 对成年哺乳动物运动神经元的作用,目前仍然不清楚。最近已经证实,在面神经和舌下神经运动神经元中,AVP 的这种兴奋作用是由 G 蛋白激活而引起的,但并不依赖于细胞内钙离子,磷脂酶 C β 抑制物或蛋白激酶 C 对 AVP 引起的运动神经元兴奋反应中无明显作用^[18]。AVP 除了直接能兴奋运动神经元外,同样能对运动神经元有提高抑制性突触传入的作用。对于发育中的舌下运动神经元,AVP 能显著促进甘氨酸能神经元和 γ -氨基丁酸能神经元释放抑制性递质,而提高抑制性突触后电位的频率和幅度^[19]。由于这种效应对钠通道阻断剂河豚毒是敏感的,所以认为 AVP 的作用是通过舌下运动神经元突触前胞体树突膜上 V1a 受体介导的,而不是神经元突触前轴突末梢。这种相似的实验结果在脊髓运动神经元也得到证明,有趣的是 AVP 同样能提高脊髓运动神经元兴奋性突触后电位流的频率^[20]。除了上述运动神经元外,在脊髓运动前神经元中也记录到了 AVP 能通过降低钾离子电导或提高非选择性阳离子电导而直接引起神经元兴奋的实验结果^[11]。下丘脑室旁核 AVP 神经元下行到脑干和脊髓,在躯体运动中发挥了重要的作用。由于室旁核

神经元与躯体运动中枢有直接联系,因而能够迅速整合自主反应与运动行为。比如,AVP 参与摄食运动是由于能够提高面神经和舌下神经中运动神经元的兴奋性,而提高了舌部肌肉和面部肌肉的运动。事实上 V1a 受体在新生动物和幼年动物运动神经元中的优先表达,提示下丘脑与肌肉运动的相互作用可能在发育早期有重要的作用^[17]。

四、AVP 对心血管调节神经元的电生理作用

AVP 在心血管调节中发挥了重要的作用^[3]。早先的研究指出,脊髓是 AVP 对心血管调节的一个作用部位,AVP 通过 V1a 受体引起脊髓侧角神经元去极化。近年来采用膜片钳技术全细胞记录大鼠胸段交感神经节前神经元的电活动,结果显示 AVP 能提高交感神经的传出活动^[3,11]。延髓背侧孤束核接受内脏压力感受器的传入,参与心脏和血压的自身稳定性调节。压力感受器的传入信息进入到延髓背侧两旁的孤束核,可以引起孤束核释放谷氨酸激活延髓尾端腹外侧区中谷氨酸受体,再通过 γ -氨基丁酸(GABA)能神经元释放抑制性递质 GABA,抑制延髓头端腹外侧区心血管交感神经的紧张性活动。AVP 能使孤束核中的这些突触通过两种不同的机制抑制谷氨酸的释放:①降低兴奋性突触后电流的幅度;②引起突触衰竭^[3]。第 1 种作用是通过 V1a 受体的介导降低了兴奋性递质谷氨酸的释放率;第 2 种作用是阻断了轴突的传导,这种作用只能在少部分神经元中观察得到。AVP 的突触前作用可以解释在应激时,AVP 对心血管的显著调节作用。但是需要指出的是 AVP 同样可以通过突触后的作用来影响孤束核^[11]。在脑片中观察到,大约 1/2 的孤束核神经元对加压素的反应是可逆性的,其放电频率的提高与加压素浓度有关。

五、AVP 对体温调节中枢温敏神经元的电生理作用

AVP 也是体内一种重要的内源性退热物质,分布于大脑隔区、杏仁核、孤束核、终纹床核以及下丘脑外侧的 AVP 纤维与体温调节中枢整合能力有密切的关系^[5]。视前区-下丘脑前部(POAH)在体温调节中起很重要的作用,而隔区是 AVP 引起降温反应的最敏感作用部位。我们往隔区和第Ⅲ脑室注射 AVP 能提高 POAH 热敏神经元的放电活动和降低冷敏神经元的放电活动,而注射 AVP 抗血清则可阻断 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。

电刺激腹中隔区可使 POAH 热敏神经元放电频率增加,冷敏神经元放电频率减少,腹中隔区的这种作用是通过 V1 受体调节 POAH 热敏和冷敏神经元的活动。这些研究提示,AVP 的降温作用与 AVP 能兴奋体温调节中枢热敏神经元和抑制冷敏神经元的活动,以及直接兴奋大脑隔区的热敏神经元和抑制冷敏神经元的活动,使机体产热减少,散热增加,而导致体温降低。

六、AVP 与信号转导

AVP 是与细胞上的受体结合而发挥生理作用的。AVP 受体属于 G-蛋白偶联受体超家族,是由一条多肽链 7 次跨越细胞膜形成的 3 个胞外环和 3 个胞内环连接的结构^[4]。根据受体偶联的第 2 信使不同将其分为 V1a、V1b 和 V2 3 种亚型,这 3 种受体亚型主要通过 AVP 与位于跨膜 α 螺旋间“结合袋(binding pocket)”内保守残基的相互作用而激活。除了其各自独特的生理学作用外,所有 3 个受体亚型具有高度序列相似性,并且与它们唯一的天然激动剂 AVP 以同样的方式相互作用;但是,其与特异性拮抗剂的相互作用依赖于受体“结合袋”内亚型特异性残基^[4]。在外周 AVP 受体的分布和信号转导途径,根据受体亚型不同有如下特点^[4]:①V1a 受体主要分布于血管平滑肌、血小板、肝细胞和子宫平滑肌,通过 G 蛋白与磷脂酶 C β 偶联,激活磷脂酰肌醇和 1,2-二酯酰甘油信号通路发挥作用,该受体激活后细胞内 Ca^{2+} 浓度增加,引起血管平滑肌收缩,促进肝糖原分解,增加血小板的聚集性;②V1b 受体主要分布于垂体前叶和肾上腺髓质,其激活属于应激后的适应性反应,刺激促肾上腺皮质激素和内啡肽的释放;③V2 受体主要分布于肾集合管,通过 G 蛋白与腺苷酸环化酶(cAMP)偶联,激活 V2 受体,使胞内 cAMP 增多,从而激活蛋白激酶 A,使肾集合管细胞膜上的水通道开放增多,促进水的重吸收,产生抗利尿效应。在中枢神经系统中 AVP 主要与 V1a 受体结合而发挥生理作用,其受体分布于前嗅核、外隔核、齿状回、中央杏仁核、终纹床核、脚间核、视交叉上核、中脑导水管周围灰质和脉络丛^[4]。另外,在中枢的嗅球、尾壳核、皮质、海马、背侧丘脑、下丘脑、小脑部位,特别是在缺乏血脑屏障的区域和脑室周围也分布有 V1b 受体。关于中枢 AVP 是如何激活细胞内的信号,这方面的文献不多。目前认为,可能是 AVP 与其受体结合,导致细胞内钙离子增加所致,其中可能是磷脂酶 C β 的激活介导了这一作用^[11]。

七、结 论

根据上述文献,近年来 AVP 在神经元水平的主要研究进展可以归纳如下几方面:(1)视上核和室旁核大细胞神经元分泌的 AVP 对自身的活动具有调节,这种调节作用主要是 AVP 神经元树突释放到细胞外液的 AVP 能抑制自身分泌作用。(2)AVP 对隔区神经元具有直接兴奋和间接抑制的双重生理作用:①直接兴奋作用是由于 AVP 能与 AVP 神经元胞体树突膜上的 V1a 受体结合,而引起放电频率增加所致;②间接抑制作用是外侧隔区分布有 γ -氨基丁酸能神经元释放的抑制性递质 γ -氨基丁酸所致。在杏仁核的同一个神经元上 AVP 能引起兴奋反应时,催产素则使其抑制。这就解释了隔区和杏仁核的 AVP 能引起焦虑和应激反应以及催产素能抑制焦虑和应激反应的作用机制。(3)AVP 对大鼠和小鼠运动神经元的兴奋作用是通过引起阳离子内向电流和(或)降低钾离子电导所致。(4)中枢 AVP 能通过兴奋脊髓交感神经节前神经元,提高疑核的心脏副交感神经元的活动,降低臂旁核神经元兴奋性或抑制孤束核轴突末梢释放兴奋性递质谷氨酸来调节心血管活动。(5)AVP 能兴奋体温调节中枢热敏神经元和抑制冷敏神经元的活动,而引起体温降低。

总之,AVP 在神经元水平作用机制的文献逐年增多,为 AVP 在整体水平的生理学、病理生理学和行为学的作用机制提出了新的见解。但 AVP 在神经元水平和神经通路水平上还有许多不清楚的问题,需要进一步的研究。

参考文献

- Vincent JL, Su FH. Physiology and pathophysiology of the vasopressinergic system[J]. Best Pract Res Clin Anaesthesiol, 2008, 22(2): 243 - 252
- Ludwig M, Leng G. Dendritic peptide release and peptide - dependent behaviours[J]. Nat Rev Neurosci, 2006, 7(2): 126 - 136
- Pyner S. Neurochemistry of the paraventricular nucleus of the hypothalamus: implications for cardiovascular regulation[J]. J Chem Neuroanat, 2009, 38(3): 197 - 208
- Decaux G, Soupart A, Vassart G. Non - peptide arginine - vasopressin antagonists: the vaptans[J]. Lancet, 2008, 371(9624): 1624 - 1632
- Yang YL, Shen ZL, Zou Q, et al. Physostigmine - induced hypothermic response in rats and its relationship with endogenous arginine vasopressin[J]. Life Sci, 2009, 85(15 - 16): 586 - 591
- Storm EE, Tecott LH. Social circuits: peptidergic regulation of mammalian social behavior[J]. Neuron, 2005, 47(4): 483 - 486
- Kozorovitskiy Y, Hughes M, Lee K, et al. Fatherhood affects dendritic spines and vasopressin V1a receptors in the primate prefrontal cortex[J]. Nat Neurosci, 2006, 9(9): 1094 - 1095
- Pennartz CMA, Bos NPA, De Jeu MTG, et al. Membrane Properties and Morphology of Vasopressin Neurons in Slices of Rat Suprachiasmatic Nucleus[J]. J Neurophysiol, 1998, 80(5): 2710 - 2717
- Zhang L, Doroshenko P, Cao XY, et al. Vasopressin induces depolarization and state - dependent firing patterns in rat thalamic paraventricular nucleus neurons in vitro[J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2006, 290(5): R1226 - R1232
- McKinley MJ, McAllen RM. Neuroendocrine Self - Control: Dendritic Release of Vasopressin[J]. Endocrinol, 2007, 148(2): 477 - 478
- Raggenbass M. Overview of cellular electrophysiological actions of vasopressin[J]. Eur J Pharmacol, 2008, 583(2 - 3): 243 - 254
- Chevalyere V, Dayanithi G, Moos FC. Developmental regulation of a local positive autocontrol of supraoptic neurons[J]. J Neurosci, 2000, 20(15): 5813 - 5819
- Sharif - Naeini R, Ciura R, Bourque CW. TRPV1 Gene Required for Thermosensory Transduction and Anticipatory Secretion from Vasopressin Neurons during Hyperthermia[J]. Neuron, 2008, 58(2): 179 - 185
- Allaman - Exertier G, Reymond - Marron I, Tribollet E, et al. Vasopressin modulates lateral septal network activity via two distinct electrophysiological mechanisms[J]. Eur J Neurosci, 2007, 26(9): 2633 - 2642
- Terenzi MG, Ingram CD. Oxytocin - induced excitation of neurones in the rat central and medial amygdaloid nuclei[J]. Neurosci, 2005, 134(1): 345 - 354
- Huber D, Veinante P, Stoop R. Vasopressin and Oxytocin Excite Distinct Neuronal Populations in the Central Amygdala[J]. Science, 2005, 308(5719): 245 - 248
- Ogier R, Tribollet E, Suarez P, et al. Identified motoneurons involved in sexual and eliminative functions in the rat are powerfully excited by vasopressin and tachykinins[J]. J Neurosci, 2006, 26(42): 10717 - 10726
- Reymond - Marron, Tribollet E, Raggenbass M. The vasopressin - induced excitation of hypoglossal and facial motoneurons in young rats is mediated by V1a but not V1b receptors, and is independent of intracellular calcium signaling[J]. Eur J Neurosci, 2006, 24(6): 1565 - 1574
- Reymond - Marron, Raggenbass M, Zaninetti M. Vasopressin facilitates glycinergic and GABAergic synaptic transmission in developing hypoglossal motoneurons[J]. Eur J Neurosci, 2005, 21(6): 1601 - 1609
- Liu X, Tribollet E, Ogier R, et al. Presence of functional vasopressin receptors in spinal ventral horn neurons of young rats: a morphological and electrophysiological study[J]. Eur J Neurosci, 2003, 17(9): 1833 - 1846

(收稿:2010 - 01 - 27)