

同时伴有抑制性氨基酸 (inhibitory amino acid, IAA) 释放增多和 EAA 释放减少。最近研究发现,在高血压前期 SHR 的下丘脑神经元注射四硝酸戊赤藓醇 (pentaerythritol tetranitrate, PTEN) 抑制因子后,神经元中 Ang 1-7 拮抗 Ang II 的作用减弱了,这与注射 Ang 1-7 后的效应相同,表明 Ang 1-7 可能通过高血压前期 SHR 神经元中的一个 PTEN 依赖性信号通路拮抗 Ang II 的变时相作用^[10]。综上所述,中枢 Ang 1-7 的生物学效应是由 NO 介导的,与中枢交感活性减弱、AT₁R 下调及脑内舒血管物质的合成相关。

三、展 望

大量研究显示,中枢 ACE2-Ang 1-7-Mas 轴在心血管活动的调节中发挥重要作用。以往对 RAS 的研究主要集中在 ACE-Ang II-AT₁R 这一代谢途径,ACE2-Ang 1-7-Mas 轴的发现增加了 RAS 的复杂性,这两条途径相互抗衡维持了 RAS 的平衡。然而目前我们对该轴的认识远远不够,有许多问题亟待解决。RAS 中必定有许多重要分子还未被发现。同时,对 Ang 1-7 的研究还需更进一步。事实上,Ang 1-7 可被氨肽酶 A 裂解成 Ang 3-7,而 Ang 3-7 一方面可以促进纹状体中多巴胺和 γ -氨基丁酸 (gamma-aminobutyric acid, GABA) 的释放,另一方面其在 RVLM 中可引起血压升高,这对于帕金森综合征和高血压的治疗具有重要意义^[11]。虽然目前我们对中枢 ACE2-Ang 1-7-Mas 轴的认识有限,但随着基因手段的运用及药物分子学领域对人类 ACE2 基因重组、Ang 1-7 激动剂、血管紧张素受体阻断剂的研究不断进展,这一 RAS 的新组分一定会为心血管疾病的治疗提供新的思路。

参考文献

- 1 Arnold AC, Nautiyal M, Nautiyal M, *et al.* Angiotensin peptides and central autonomic regulation [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2011, 11 (2): 131-137
- 2 Xu P, Sriramula S, Lazartigues E, *et al.* ACE2/ANG-(1-7)/Mas pathway in the brain: the axis of good [J]. *Regul Integr Comp Physiol*, 2011, 300(4): 804-817
- 3 Yu M, Hui J, Santos RA, *et al.* ACE2: a new target for neurogenic hypertension [J]. *Exp Physiol*, 2010, 95(5): 601-606
- 4 Kar S, Gao L, Belatti DA, *et al.* Central Ang-(1-7) enhances baroreflex gain in conscious rabbits with heart failure [J]. *Hypertension*, 2011, 58(4): 627-634
- 5 Zheng H, Liu X, Patel KP, *et al.* ACE2 overexpression improves central nitric oxide-mediated sympathetic outflow in chronic heart failure [J]. *Heart Circ Physiol*, 2011, 301(6): 2402-2412
- 6 Zimmerman MC. Ang II and Ang-(1-7) redox signaling in the central nervous system [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2011, 11(2): 138-143
- 7 Liu X, Patel KP. ACE2 overexpression improves central nitric oxide-mediated sympathetic outflow in chronic heart failure [J]. *Heart Circ Physiol*, 2011, 301(6): 2402-2412
- 8 Xia H, Suda S, Bindom S, *et al.* ACE2-mediated reduction of oxidative stress in the central nervous system is associated with improvement of autonomic function [J]. *PLoS One*, 2011, 6(7): 226-282
- 9 Akhtar S, Yousif MH, Dhaunsi GS, *et al.* Angiotensin-(1-7) inhibits epidermal growth factor receptor transactivation via a Mas receptor-dependent pathway [J]. *Br J Pharmacol*, 2012, 165(5): 1340-1390
- 10 Modgil A, Zhang Q, Singh N, *et al.* Ang-(1-7) attenuates the chronotropic response to Ang II via stimulation of PTEN in the spontaneously hypertensive rat neurons [J]. *Heart Circ Physiol*, 2012, 302 (5): 1116-1122
- 11 Clayton D, Hanchapola I, Hausler N, *et al.* β -Amino acid substitution to investigate the Ang II by ACE2 [J]. *J Mol Recognit*, 2011, 24 (2): 235-244

(收稿日期:2012-11-01)

(修回日期:2012-11-20)

臂旁外侧核神经元电生理特性及其在体温调节中的作用

张 洁 林友胜

臂旁外侧核 (lateral parabrachial nucleus, LPB) 位于小脑上脚的外侧,由形态、空间位置和细胞构筑

不同的 7 个亚核组成,即上亚核 (LPBs)、内亚核 (LPBi)、中央亚核 (LPBc)、背亚核 (LPBd)、腹亚核 (LPBv)、外亚核 (LPBel) 和最外亚核 (LPBexl)^[1]。LPB 功能非常复杂,主要与心血管等内脏活动的调节和感觉信息的传递有关^[2]。近年来,LPB 参与前馈体温调

基金项目:四川省教育厅基金资助项目(11ZA204)

作者单位:610500 成都医学院生理学教研室

通讯作者:张洁,电子信箱:zhangjiefa888@126.com

节和发热的作用受到了越来越多的关注^[3,4]。本文主要对 LPB 神经元电生理特性及其在体温调节和发热中的作用进行综述。

一、LPB 神经元电生理特性

1. 膜电位等电学特征: LPB 神经元静息电位 (resting potential, RP) 平均值: $-61.4 \pm 2.4 \text{ mV}$; 平均膜时间常数: $41.3 \pm 3.4 \text{ ms}$; 平均输入阻抗: $518.34 \pm 34.70 \text{ M}\Omega$ ^[5]。LPB 神经元动作电位 (action potential, AP) 由快速锋电位和随后出现的超极化后电位 (afterhyperpolarization, AHP) 组成, 平均 AP 幅度: $68.7 \pm 4.5 \text{ mV}$; 峰电位时程 (在阈电位水平测定): $2.3 \pm 0.2 \text{ ms}$; AHP 幅度: $-10.9 \pm 1.8 \text{ mV}$; AHP 时程: $150.1 \pm 15.2 \text{ ms}$ 。根据 AHP 有无去极化切迹, 将 LPB 神经元分为两类, 62% LPB 神经元表现为无切迹 AHP, 即快速峰电位后出现长时程缓慢变化 AHP, 其余 38% 神经元表现为有去极化切迹 AHP, 即 AHP 形态被一短暂的后去极化改变, 形成去极化切迹, 使膜电位能更快恢复到 RP, 去极化切迹通常在 AHP 峰值后 $2 \sim 5 \text{ ms}$ 出现, 这两类神经元的 RP、突触后电流或形态无明显差异, 但无切迹 AHP 神经元的输入阻抗和时间常数高于有切迹 AHP 神经元, 推测无切迹 AHP 的 LPB 神经元可能为投射神经元, 而有去极化切迹 AHP 的 LPB 神经元可能为中间神经元。研究还发现, 当胞外钾离子浓度为 2.5 mmol/L 时, LPB 神经元均无自发放电, 需注入去极化电流诱发放电, 阈电位为 $-41.3 \pm 4.0 \text{ mV}$ ^[5]; 当胞外钾离子浓度增至 5 mmol/L 时, 20% 神经元具有自发放电; 给予 $0.05 \sim 0.50 \text{ nA}$ 2 s 去极化电流脉冲诱发出两种放电模式, 一种为应用去极化脉冲开始诱发簇状放电, 但很快出现放电频率适应现象; 另一种则表现为持续放电^[6]。

2. 超极化预刺激对 LPB 神经元放电的影响: 大部分 LPB 神经元膜超极化后出现放电活动的改变。70% LPB 神经元出现延迟兴奋现象, 即超极化后去极化引起的兴奋开始时间延迟, 包括 RP 降低和从静息状态去极化放电延迟, 延迟的时间依赖于超极化预脉冲的幅度和时程, 与 A 型钾电流 (A-type potassium current, I_A) 去失活时间一致, 并可被 4-氨基吡啶 ($1.5 \sim 5.0 \text{ mmol/L}$) 阻断, 提示为 I_A 电流介导, 在某些神经元, 超极化预脉冲诱导长时间抑制, 甚至 2 s 去极化刺激不能诱发放电, 大部分神经元均存在兴奋延迟现象, 表明对兴奋输入的反应可能受抑制性突触后电位的影响; 在 70% LPB 神经元还观察到抑制后反跳现象, 即超极化后注入去极化电流诱发的起始放电频率明显加快^[6]。在同一神经元可出现延迟兴奋

和抑制后反跳现象共存的情况, 这与超极化预脉冲的刺激强度有关, 在超极化幅度低 ($-80 \sim -70 \text{ mV}$) 的时候, 出现抑制后反跳现象或提高瞬时放电频率; 在超极化幅度高 (-100 mV) 的时候, 出现放电延迟现象和减慢的稳态放电频率^[6]。延迟兴奋和抑制后反跳现象, 均是神经环路中的两种重要突触可塑性调节, 可能对神经元突触驱动反应很重要。

3. LPB 不同亚核神经元电生理特性的比较: 电生理实验证实 LPB 不同亚核神经元电生理特性存在差异。Hayward 等^[6]研究了大鼠 LPBeI 与 LPBc 神经元电生理特性的差异, 发现 LPBeI 神经元动作电位时程更长, 在 2 s 的去极化期间, 放电频率更慢, 放电频率适应现象更多见, 放电频率适应明显的神经元局限在 LPBeI, 提示这些神经元抑制兴奋性传入, 可能涉及与定位和电生理特性有关的特定功能; 而放电频率适应不明显的神经元在 LPBc 和 LPBeI 均有分布, 提示其功能可能是中间神经元或接替神经元, 传入信息至相邻亚核或中枢通路的下一站; 生物素标记研究未能证实其电生理特性差异与细胞形态之间的相关性。Kobashi 等^[7]在脑干中线旁开 2 mm 纵向将 PBN 分为内外两侧, 沿 SCP 中轴线分为背腹侧, 进而将 PBN 划分为背外侧区、背内侧区、腹内侧区和腹外侧区, 并比较以上各区神经元的电生理特性, 证实背外侧区神经元的输入阻抗和时间常数明显低于背内侧区和腹内侧区神经元; 腹内侧区神经元 AP 时程明显长于背外侧区、背内侧区神经元; 在背外侧区, 1500 ms 100 pA 电流脉冲诱发的放电频率明显低于背内侧区和腹内侧区, LPBeI 神经元放电频率低于 LPBd; 在背外侧区, 100 pA 去极化电流脉冲诱发的 AP 潜伏期, 明显长于背内侧区和腹内侧区, 以上结果表明, 不同部位的 PBN 神经元具有不同的膜特性和重复放电特征, 这可能是其功能不同的电生理基础。

二、LPB 在前馈体温调节中的作用

LPB 是体温调节前馈上传通路的重要中继站。双侧毁损 PBN 的大鼠暴露于冷 (16.6°C) 环境中, 体温明显降低, 而假手术组或 LPB 周边毁损动物体温正常, 其有效毁损区均包括 LPB, 推测 PBN 尤其是其亚核 LPB 在体温内稳态调节中起重要作用^[8]。Bratincsák 等^[9]采用 Fos 免疫组化技术, 发现热暴露诱导了 LPB 中央亚区、内侧视前区的腹外侧部、三叉周区尾侧部分的 Fos 蛋白的特异表达, 而冷应激则诱导了 LPB 外亚区、内侧视前区的腹内侧部和三叉周区的嘴侧部分 Fos 蛋白特异表达, 提示在不同的环境温度, 参与体温调节的 LPB 亚区不同^[9]。最近, Na-

kamura 等^[3]采用多种形态学和电生理学方法,系统研究 LPB 在体温调节以及脊髓-LPB-视前区(pre-optic area, POA)通路中的作用,进一步证实 LPB 不同亚核神经元在中继皮肤温度冷、热前馈信号至 POA 区中起关键作用。

1. LPBel 在皮肤冷防御反应中的中继作用:Nakamura 等^[10]首先证实 LPBel 上传皮肤冷信号至 POA 区,在介导皮肤冷防御反应的前馈上传通路中起着关键的中继作用。直接上传皮肤冷信号到 POA 区的神经元应符合以下两个条件:一是 POA 区逆行标记神经元;二是暴露到冷环境(4℃)中,能够诱导快速表达的 Fos 蛋白。将逆行示踪剂霍乱毒素 b-亚单位(cholera toxin b-subunit, CTb)注入到正中视前区(median preoptic nucleus, MnPO),将大鼠暴露于冷环境(4℃)中 4h,在 LPBel 和 LPBc,尤其是 LPBel 观察到大量 Fos 蛋白和逆行示踪剂 CTb 双标记神经元,而将 CTb 注入到内侧或外侧视前区则未观察到上述现象,提示 LPBel 神经元直接上传皮肤冷信号至 MnPO,而不是内侧或外侧视前区;进一步研究发现,脊髓背角神经元分支与投射至 POA 的 LPB 神经元在 LPB 形成突触联系,在 MnPO 注射逆行示踪剂荧光金,在脊髓背角注入逆行示踪剂莱豆白细胞凝集素(phaseolus vulgaris leucoagglutinin, PHA-L),在 LPBel 和 LPBc,尤其是 LPBel 检测到许多双标记神经元,激光共聚焦扫描显示脊髓背角投射至 LPB 的 PHA-L 标记的神经末梢轴膨体与荧光金标记的投射至 POA 的 LPB 神经元突触后密度蛋白-95 阳性的突触后结构紧密接触,提示,投射至 LPB 的脊髓背角 I 板层神经元与投射至 POA 的 LPB 神经元之间形成突触联系,以上结果,从形态学上证实脊髓背角-LPBel-MnPO 通路为皮肤冷防御反应的前馈上传通路^[10]。投射至 POA 的单个 LPB 神经元在体电生理实验进一步支持上述形态学结果。大部分投射至 POA 的 LPB 神经元在体表降温至 34.4~36.6℃时,放电频率明显加快,当皮肤温度恢复时,这种反应快速逆转恢复,同时伴有支配产热组织棕色脂肪(brown adipose tissue, BAT)的交感神经(sympathetic nerve, SNA)活动增强;为了进一步证实 LPB 神经元介导了体温调节反应,Nakamura 等^[10]在体研究了抑制 LPBel 神经元或阻断 LPBel 谷氨酸突触传递对冷激活的 BAT SNA、BAT 温度、代谢率和心血管紧张性活动的影响,用呼出的 CO₂ 量反映代谢率,用心率和血压反映心血管活动,结果发现,皮温降低 200~300s 后,BAT SNA 放电频率加快、BAT 温度升高、呼出 CO₂ 增加和心率加

快,直肠温度和脑温无明显变化;在以上参数增加时,在双侧 LPBel 应用 GABA_A 受体激动蝇蕈醇或谷氨酸 NMDA 受体拮抗剂 AP5 和非 NMDA 受体拮抗剂 CNQX,可完全逆转皮肤冷刺激诱发的上述变化;重复给与冷刺激也不再引起上述反应;在 LPBel 局部应用 NMDA 引起 BAT 产热和代谢率增加,心率加快,模拟了皮肤冷刺激诱导的生理反应,因此脊髓背角 I 板层谷氨酸能神经元对 LPBel 神经元的激活是皮肤冷信号始动冷防御反应的关键;而在 MnPO 注射 AP5/CNQX 阻断谷氨酸受体可拮抗上述生理反应,提示皮肤冷信号是经 LPB 谷氨酸能神经元传递至 MnPO,诱导冷防御反应;在内侧和外侧视前区应用 NMDA 则不能诱发上述反应;注射鹅膏蕈氨酸盐毁损脊髓背侧丘脑束温度觉背侧丘脑投射区腹内侧核和腹外侧核对皮肤冷刺激诱导的 BAT SNA 放电幅度无影响,表明皮肤冷刺激引起的产热反应与脊髓-背侧丘脑-皮质通路无关,以上结果,从功能学上进一步证实脊髓-LPBel-MnPO 通路介导了皮肤冷防御反应,LPBel 在其中起关键作用^[10]。最近,Kelly 等^[11]观察到暴露于冷水(19℃)游泳大鼠与暴露于温水(35℃)游泳大鼠相比较,LPBel Fos 蛋白表达明显增加,阻断皮肤温度感受器 TRPM8 通道后,则减少了冷刺激诱导的 LPBel Fos 蛋白表达,并引起腹腔温度降低,进一步证实 LPBel 参与了皮肤冷刺激诱导的前馈体温调节。

2. LPBd 在皮肤热防御反应中的中继作用:Nakamura 等^[12]采用形态学和电生理学相结合的方法和技术,进一步证实热环境中,LPBd 上传皮肤热信号至 POA 区,在介导皮肤热防御反应的前馈上传通路中起着关键的中继作用。将逆行示踪剂 CTb 注入 MnPO 区,暴露大鼠到热环境(36℃)4h,在 LPBd 而不是 LPBel 观察到大量 CTb-Fos 双标记神经元,而将 CTb 注入到内侧或外侧视前区则未观察到上述现象,从形态学上证实 LPBd 神经元直接传递从脊髓躯体感觉神经元上传来的皮肤热信号到 MnPO 区;在体电生理实验中,大部分投射至 POA 的 LPBd 神经元在皮肤温度增加时出现放电频率加快,当皮肤温度恢复时,这种反应快速逆转恢复,线性回归分析显示每个 LPBd 热反应神经元放电频率和皮肤温度变化均呈正相关;而 BAT SNA 放电模式与 LPBd 神经元放电频率的变化刚好相反,即皮肤温度升高时,BAT SAN 放电频率减慢,复温时 BAT SAN 放电恢复;夹尾疼痛实验显示大部分 LPBd 热反应神经元并不介导伤害性机械信号,以上结果提示 LPBd 热反应神经元直接

传递皮肤热信号到 POA,而且大部分 LPBd 热反应神经元与伤害性机械信号的传递无关;兴奋或抑制 LPBd 和 MnPO 神经元的在体实验进一步证实 LPBd 神经元介导了皮肤热防御反应,当躯干皮肤温度增加 200 ~ 300s 后即可引起支配后肢皮肤血管的腓肠交感神经缩血管神经 (cutaneous vasoconstrictor, CVC) 放电频率减慢,尾温增加,心率加快等热防御反应;在双侧 LPBd 注入 AP5/CNQX 阻断促离子型谷氨酸受体后,上述热防御反应消失;而在双侧 LPBel 注入 AP5/CNQX 对上述反应无影响,提示在生理热防御反应中起关键作用是 LPBd 而不是 LPBel 神经元;用 NMDA 刺激 LPBd 神经元,可模拟上述皮肤热防御反应,且可拮抗皮肤冷刺激引起的 BAT SAN 增加,代谢增强和心率加快等冷防御反应;在 MnPO 注入 NMDA 引出了热防御反应,有趣的是在 MnPO 应用 AP5/CNQX 仅能消除皮肤热刺激诱导的腓肠 CVC 放电减慢和尾温增加,而对心率加快反应无影响,以上结果从功能学上证实 LPBd 谷氨酸能神经元直接上传皮肤热信号至 MnPO,进而诱导了热防御反应^[12]。

以上研究表明,脊髓 - LPBel - POA 和脊髓 - LPBd - POA 通路分别上传皮肤冷、热信号至 MnPO, POA 提前从 LPB 获取皮肤温度感受器传来的前馈信号,在环境温度变化引起体核温度变化前,发起防御性体温调节反应,防止体温在过冷过热环境中发生大幅度波动^[3]。比如,在冷环境中,大鼠皮肤温度降低,在体核或脑温降低前,就会迅速出现 BAT 产热增加和心率加快,维持体核温度或脑温相对稳定。这一上传通路中介导温度觉的脊髓 - 背侧丘脑 - 皮质躯体感觉上传通路平行。这样,LPB 不同亚核神经元分别传递皮肤冷、热信号至 MnPO,引发机体在不同环境温度时的快速体温调节反应,这是在极端环境温度下,机体保持体温相对稳定的关键。最近,Bratincsák 等^[13]还鉴定了一种从延髓三叉周区直接投射至下背侧丘脑内侧视前区的温度上传投射系统 (LPB27)。在注射跨突触逆行示踪剂伪狂犬病病毒至内侧视前区的腹外侧区 3 天后,暴露大鼠到冷环境 (4℃) 120min,结果在三叉周区和 LPB 均检测到 Fos 蛋白和伪狂犬病毒双标记神经元,表明在内侧视前区的腹外侧区与 LPB 和三叉周区温度反应神经元之间存在神经联系,为进一步研究内侧视前区与三叉周区之间为多突触还是单突触联系,在三叉周区注射单突触逆行示踪剂生物素化葡聚糖胺,结果在内侧视前区的腹外侧区检测到含生物素化葡聚糖胺的神经纤维和突触小体,在三叉周区和视前区之间存在直接的温度信息

上传通路,并据此推测,在冷或热环境中,三叉周区和 LPB 可能具有不同的脑地形图,LPB 投射区集中在正中视前区,而三叉周区主要投射至内侧视前区的腹外侧区。

三、LPB 在前列腺素 E₂ 诱导的发热反应中的作用

前列腺素 E₂ (prostaglandin E₂, PGE₂) 是发热反应中最重要的中枢介质,其受体包括 EP1 - 4,其中 EP3 受体介导了 PGE₂ 的大部分中枢效应。PGE₂ 受体广泛分布于整个脑区,但以往研究主要集中于下丘脑 POA 区,证实 POA 区是 PGE₂ 诱导发热的重要中枢部位,但采用免疫组化和原位杂交技术,已证实 LPB 等脑区也有 PGE 受体表达,而且 LPB 与调控 BAT 产热和心率的交感环路存在神经解剖联系,因此 LPB 也可能参与 PGE₂ 诱导的发热反应^[14]。静脉注射发热激活物脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 可诱导 LPB 神经元表达高密度的 EP3/4 受体,分别采用地高辛标记探针和放射性核素标记的互补 RNA 探针检测 c - fos mRNA 以及 EP3 和 EP4 受体 mRNA,在许多 LPBel 神经元检测到 c - fos mRNA,定量分析显示其中 60% 神经元表达 EP3 受体 mRNA,大约 50% EP3 受体阳性神经元表达 c - fos mRNA,相反,极少 EP4 受体阳性神经元表达 c - fos mRNA,只有在 LPBs 和 LPBd 有少量神经元有 EP4 受体和 c - fos mRNA 的共表达^[15]。环氧合酶 (cyclooxygenase, COX) 是 PGE 生成的关键酶,包括结构型 COX - 1 和诱导型 COX - 2,选择性抑制 COX - 1,减少 PGE 生成,可阻断 LPS 诱导的发热反应和 PBN 等脑区的 Fos 蛋白表达^[16]。前列腺素 E 合成酶 - 1 基因缺失也明显减少了 LPS 诱导的 PBN 等脑区 Fos 蛋白表达^[17]。以上结果提示,PGE₂ 可能作用于 LPB 神经元,参与 LPS 引起的发热反应。Skibicka 等^[4]将一定剂量的 PGE₂ 注入到第 3 或第 4 脑室,或直接注入到 LPB,测定清醒自由活动大鼠的腹腔温度、BAT 温度、心率和自主活动的变化,结果在 PBN 等脑区均检测到 PGE₂,在短暂潜伏期后即出现腹腔温度、BAT 温度升高和心率加快,但自主活动无明显变化,以上结果进一步证实 PGE₂ 诱导的发热不是由单一中枢引起,除了 POA 区,PGE₂ 还可通过 LPB 等脑区引起发热。LPB 神经元参与 PGE₂ 诱导发热的下游投射区可能包括前脑和后脑,因为全身应用白细胞介素 1 β 后,毁损 PBN 明显减少中央杏仁核、终纹床核等前脑结构以及后脑的延髓腹外侧区内脏中枢的感染性激活,在 PBN 应用逆行示踪剂,在孤束核和延髓腹外侧区均检测到大

量逆行示踪剂和 Fos 蛋白双标记神经元,则提示孤束核和延髓腹外侧区在白细胞介素 1β 诱导的感染性激活中,起着触发或至少是影响了 PBN 活动的变化^[18]。

四、结语和展望

综上所述,大鼠 LPBel 和 LPBd 参与了前馈体温调节,分别上传皮肤冷、热信号至 POA 区,进而影响产热和散热,在包括人类在内的恒温动物维持体温稳定的冷、热防御性反应中起着关键的中继作用,此外,LPB 可能还参与了 PGE_2 诱导的发热反应。LPB 不同亚核神经元电生理特性存在差异,如上传皮肤冷信号的 LPBel 神经元放电频率慢于上传皮肤热信号的 LPBd 神经元,放电频率适应现象更多见,其兴奋性氨基酸受体 GLuR2/3 分布密度高于 LPBd,LPBel 和 LPBd 神经元放电特性以及谷氨酸受体亚型分布的差异可能是其功能不同的基础。

中枢温度敏感神经元包括热敏神经元和冷敏神经元,在脊髓、脑干网状结构以及下丘脑等处都有分布。研究表明,在体温调节上传通路的第 1 站背根神经节,第 2 站脊髓背角均存在温度敏感神经元,并可能参与了人体体温直接感受和调节作用^[19]。那么,在其上传的第 3 站 LPB 是否也存在内在温度感受机制,亦即存在温度敏感神经元呢?孤束核向 LPB 的投射区在接受背角躯体温度信息的 LPBel 的最尾端,通过 LPBel 的尾端延伸的树突或通过 LPB 头端和尾端联系起来中间神经元,投射至 POA 的 LPBel 冷反应神经元可能接受内脏传入信息,那么 LPB 是否参与了内脏温度信息的中继上传?在 LPB 水平是否存在皮肤、内脏温度信息的整合及其机制?LPB 上传皮肤温度信息至 MnPO 后,又如何进一步调控产热和散热,引起冷或热防御性反应?相信随着上述问题的深入研究和破解,对于深入认识在极端环境温度下,保持体温相对稳定的前馈体温调节的中枢机制必然具有重要意义。

参考文献

- 1 Fulwiler CE, Saper CB. Subnuclear organization of the efferent connections of the parabrachial nucleus in the rat [J]. *Brain Res*, 1984, 319(7):229-259
- 2 Fu LW, Guo ZL, Longhurst JC. Ionotropic glutamate receptors in the external lateral parabrachial nucleus participate in processing cardiac sympathoexcitatory reflexes [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012, 302(7): H1444-1453
- 3 Nakamura K. Central circuitries for body temperature regulation and fever [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2011, 301(5): R1207-1228
- 4 Skibicka KP, Alhadeff AL, Lechner TM, *et al.* Neural controls of

- prostaglandin 2 pyrogenic, tachycardic, and anorexic actions are anatomically distributed [J]. *Endocrinology*, 2011, 152(6):2400-2408
- 5 Zidichouski JA, Easaw JC, Jhamandas JH. Glutamate receptor subtypes mediate excitatory synaptic responses of rat lateral parabrachial neurons [J]. *Am J Physiol*, 1996, 270(5 Pt 2):H1557-1567
- 6 Hayward LF, Felder RB. Electrophysiological properties of rat lateral parabrachial neurons in vitro [J]. *Am J Physiol*, 1999, 276(3 Pt 2):R696-706
- 7 Kobashi M, Bradley RM. Differences in the intrinsic membrane characteristics of parabrachial nucleus neurons processing gustatory and visceral information [J]. *Brain Res*, 1998, 781(2):218-226
- 8 Kobayashi A, Osaka T. Involvement of the parabrachial nucleus in thermogenesis induced by environmental cooling in the rat [J]. *Pflugers Arch*, 2003, 446(6):760-765
- 9 Bratincsak A, Palkovits M. Activation of brain areas in rat following warm and cold ambient exposure [J]. *Neuroscience*, 2004, 127(2):385-397
- 10 Nakamura K, Morrison SF. A thermosensory pathway that controls body temperature [J]. *Nat Neurosci*, 2008, 11(1):62-71
- 11 Kelly KJ, Donner NC, Hale MW, *et al.* Swim stress activates serotonergic and nonserotonergic neurons in specific subdivisions of the rat dorsal raphe nucleus in a temperature-dependent manner [J]. *Neuroscience*, 2011, 197:251-268
- 12 Nakamura K, Morrison SF. A thermosensory pathway mediating heat-defense responses [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(19):8848-8853
- 13 Bratincsák A, Kovács ZI, Palkovits M. Direct neuronal projection from a brainstem thermosensitive cell group to the preoptic thermoregulatory center [J]. *Neuroscience*, 2008, 156(4):966-972
- 14 Engblom D, Ek M, Ericsson-Dahlstrand A, *et al.* EP3 and EP4 receptor mRNA expression in peptidergic cell groups of the rat parabrachial nucleus [J]. *Neuroscience*, 2004, 126(4):989-999
- 15 Engblom D, Ek M, Ericsson-Dahlstrand A, *et al.* Activation of prostanoïd EP3 and EP4 receptor mRNA-expressing neurons in the rat parabrachial nucleus by intravenous injection of bacterial wall lipopolysaccharide [J]. *J Comp Neurol*, 2001, 440(4):378-386
- 16 Zhang YH, Lu J, Elmquist JK, *et al.* Specific roles of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 in lipopolysaccharide-induced fever and Fos expression in rat brain [J]. *J Comp Neurol*, 2003, 463(1):3-12
- 17 Dallaporta M, Pecchi E, Jacques C, *et al.* c-Fos immunoreactivity induced by intraperitoneal LPS administration is reduced in the brain of mice lacking the microsomal prostaglandin E synthase-1 (mPGES-1) [J]. *Brain Behav Immun*, 2007, 21(8):1109-1121
- 18 Buller KM, Allen T, Wilson LD, *et al.* A critical role for the parabrachial nucleus in generating central nervous system responses elicited by a systemic immune challenge [J]. *J Neuroimmunol*, 2004, 152(1):20-32
- 19 Graham BA, Brichta AM, Callister RJ. Recording temperature affects the excitability of mouse superficial dorsal horn neurons, in vitro [J]. *J Neurophysiol*, 2008, 99(5):2048-2059

(收稿日期:2012-09-19)

(修回日期:2012-10-15)