

机体产热作用的中枢调控及其影响因素的研究进展

李博萍 杨永录 熊 资

[中图分类号] R339.6

[文献标识码] A

机体产热作用不仅对冷环境下维持体温恒定有非常重要的作用,而且也参与感染性发热的产热反应。人和其他哺乳动物暴露在冷环境中不断散热的情况下,要维持体温的恒定必须依靠机体完善的产热机能。通常情况下,机体产热与散热的平衡受体温调节中枢和某些肽类物质的调节。本文就机体产热作用以及体温中枢对产热的调节和影响因素做一简述。

一、机体产热作用

体温恒定是机体进行新陈代谢和生命活动的必要条件。通常人和其他哺乳动物中枢神经系统的温度维持在正常范围内,才能使机体保持警觉状态和完成各种生理活动,若脑温度低于正常水平会引起警觉意识降低,并且出现生理功能紊乱^[1]。机体的热量来源主要有 4 个方面,即基础代谢、躯体活动、寒冷引起的产热作用(包括战栗产热和非战栗产热)以及食物的热效应^[2]。

1. 基础代谢率:基础代谢率是机体为维持基本生命活动而进行的最小产热率,其产热量与耗氧量呈正比。基础代谢率分为睡眠代谢率(大约是基础代谢率的 90%)和觉醒代谢率^[2]。基础代谢率的热量是机体基础状态下新陈代谢过程的总和,基础代谢率的 66% 用于维持体温,剩余的用于维持细胞的基本功能、细胞内外的离子浓度、蛋白质更新和酶的活动^[3]。细胞产热受多种激素的易化作用,儿茶酚胺与甲状腺素有提高基础代谢率的作用。儿茶酚胺能促进脂肪、蛋白质及糖原分解,转为葡萄糖产热供能,以保证机体所需。甲状腺素能促使线粒体增大和数量增加,加速线粒体呼吸过程和促进氧化磷酸化反应。三碘甲状腺原氨酸(T_3)能激活人体细胞线粒体

解偶联蛋白 1(uncoupling protein 1,UCP1),使化学能不能转化生成 ATP 储存,只能以热的形式释放。当甲状腺素分泌过多时,基础代谢率可增高 45%。甲状腺素还有协同儿茶酚胺的作用,以促进细胞与整体的代谢。基础代谢率除了受激素的影响外,其他与年龄、性别、种族都有一定的关系。随着年龄的增长,代谢率一般呈下降趋势,同龄女性低于男性。

2. 躯体活动:机体运动产热包括锻炼性活动和非运动性日常活动热效应^[4]。锻炼作为一种为促进健康而有目的的生理活动,如户外运动、室内健身或者其他的活动等。但绝大多数人并不经常锻炼,于是这部分人群的活动热效应几乎为零^[4]。因此,对于绝大多数人来说,应该是非运动性日常活动热效应水平导致了活动热效应的差异性,因为非运动性日常活动热效应是除了有意识地进行锻炼外的所有生理活动所产生的能量消耗,包括个体所有的特异性活动,如工作、弹吉他、打拍子以及跳舞等^[4]。研究发现调节非运动性日常活动热效应的中枢主要分布于中脑运动区、蓝斑核、腹侧被盖区、黑质、结节乳头状核和伏隔核^[5]。无论是体育锻炼还是非运动性日常活动,热效应对机体的能量代谢都有明显的影响。步行时骨骼肌的产热量是静息状态的 3 倍,剧烈运动时可增加 10~20 倍^[6]。由此可见,只要轻微的躯体活动即可增加机体的耗氧量。运动强度越大,耗氧量增加越多,产热量越多。剧烈运动时直肠温度甚至超过 41℃,肌肉温度可达 42~43℃^[6]。

3. 食物的热效应:食物热效应是指由于摄食过程中对食物进行消化、吸收、代谢、转运等过程而引起能量消耗额外增加的现象,约占人体每日能量总消耗的 6%~12%^[4]。食物的产热作用主要取决于食物的能量成分。蛋白质食物特殊动力效应最显著,因为进食蛋白质后,机体产热量超过了蛋白质氧化后产热量的 30%,而混合食物只能使产热量增加 10% 左右。这种额外增加的热量不能被利用来做功,只能用于维持

基金项目:四川省教育厅科研基金资助项目(12ZB204);成都医学院学科建设项目专项基金资助项目(CYXK2012003)

作者单位:610500 成都医学院体温与炎症四川省高校重点实验室

通讯作者:杨永录,电子邮箱:ylyang@cme.edu.cn

体温。实验结果证明,产生食物特殊动力效应的机制不是由于消化道的运动引起的,因为服用导泻剂不引起这种效应。口服氨基酸与静脉注射氨基酸可产生几乎相同的代谢增强效应,切除肝脏后,此效应消失^[6]。目前认为,食物的特殊动力效应主要与肝脏处理吸收的营养物质有关,特别是与氨基酸在肝脏内进行的氧化脱氨基作用有关^[6]。

4. BAT 产热作用:人和其他哺乳动物的棕色脂肪组织(brown adipose tissue, BAT)在非战栗性产热中有重要的作用,其解剖位置也很相似,主要分布于肩胛下、肩胛间、肾周围、颈部、胸部、腋下、肋间、主动脉周围、心脏周围、腹股沟和脊柱背部等区域以及交感神经节上部也有少量分布。BAT 细胞内含大量的线粒体,线粒体内 UCP1 具有解偶联活性。因为 UCP1 是一种线粒体的质子转运蛋白,可调节 H^+ 的跨膜转运,消除 H^+ 在线粒体内膜两侧的电化学梯度,解除呼吸链氧化磷酸化和 ATP 合成的偶联,从而使氧化还原反应过程中释放的能量转化为热量释放,而不生成 ATP。BAT 的产热活动受交感神经的直接支配。当机体受到与产热有关的刺激时,支配 BAT 的交感神经末梢释放的去甲肾上腺素作用于棕色脂肪细胞的 β_3 肾上腺素能受体,与 Gs 蛋白偶联活化腺苷酸环化酶,使细胞内 cAMP 浓度增加。(1) cAMP 能激活激素敏感性脂肪酶,激素敏感性脂肪酶刺激甘油三酯的酯解作用,从而使细胞内的游离脂肪酸水平升高。游离脂肪酸能够激活 UCP1 并且开始产热。(2) 去甲肾上腺素诱发的 cAMP 水平的升高能使 UCP1 基因表达增强,通过对 cAMP 反应元件结合蛋白磷酸化使 BAT 的产热作用增强。(3) 去甲肾上腺素诱导的 cAMP 水平的升高能激活 BAT 中 2 型的甲状腺原氨酸脱碘酶,它能使细胞内的 T_4 转变为 T_3 。细胞内的 T_3 作用于细胞核的甲状腺受体 α ,以维持棕色脂肪细胞的肾上腺素能反应,细胞内的 T_3 还作用于甲状腺素受体 β ,使 UCP1 的基因表达上调。大量的研究表明,BAT 不仅具有御寒功能,而且还会燃烧多余脂肪和糖分而产生热量,防止体内储存过多的脂肪^[2]。

二、中枢对产热作用的调控

BAT 的线粒体氧化、心率增加和骨骼肌的战栗,这些组织的产热作用是由中枢神经系统调节的,即皮肤与体内温度感受器的前馈传入信号以及脑内温敏神经元反馈信号引起相应的交感与躯体传出神经的活动进行调节。

1. 温度感觉传入通路:皮肤的冷感觉和热感觉通过初级躯体感觉神经纤维传入到脊髓背角,经背角 I 层神经元上传。背角 I 层的神经元与丘脑的神经元形成突触联系,组成了脊髓丘脑传导路,将意识性感觉和皮肤温度感觉信息上传到初级躯体感觉皮质。但是,在机体冷防御反应中,皮肤温度信号并不是经脊髓丘脑传导路传递到体温调节中枢。研究发现,损毁大鼠丘脑躯体感觉传入区后,冷却皮肤仍然能引起机体交感神经产热反应^[1]。但动物初级躯体感觉皮质脑电活动没有变化,这表明冷防御反应不需要丘脑中继^[7]。因此,至少有两条温度感觉通路从脊髓背角上行,一条是脊髓丘脑传导路,将来自背角的温度感觉信号上行到丘脑换元后上传到大脑皮质参与意识性温度感觉和定位。另一条是温度感觉信号经臂旁外侧核传到视前区(preoptic area, POA),在冷防御反应的前馈中起着关键的作用,以便在环境温度改变时保持体温恒定^[1]。解剖学研究表明,脊髓背角 I 层神经元分支与投射至 POA 的臂旁外侧核神经元在臂旁外侧核形成突触联系。臂旁外侧核的外亚核神经元投射到 POA 的正中视前核,并且在动物冷暴露时被激活^[7],而臂旁外侧核的背亚核神经元在皮肤温度升高时被激活^[8]。因此皮肤的冷热信号分别是通过臂旁外侧核的外亚核和臂旁外侧核的背亚核上传至正中视前核。

2. 下丘脑对机体产热的调节作用:POA 的温度敏感神经元最重要的特征是有整合中枢和外周的温度信息的能力。POA 神经元不仅能感受下丘脑的局部温度变化,而且也接受来自皮肤、脊髓和全身其他部位的温度感受传入信号。另外,下丘脑的正中视前核和背内侧核也参与体温调节过程。(1) 正中视前核神经元在产热中的作用:皮肤冷刺激信号传递到 POA,主要是通过冷反应臂旁外侧核的外亚核神经元的谷氨酸输入介导的,而且接受冷刺激信号的部位是正中视前核。实验结果证明,通过注射荷包牡丹碱使正中视前核神经元抑制解除,会产生与冷防御反应相似的生理性反应,而在内侧视前核给同样的刺激不会产生类似的反应^[9]。正中视前核的神经元抑制后能降低 BAT 产热作用和新陈代谢,表明在冷防御反应中,正中视前核神经元的激活在中枢调节产热中有重要作用^[1,9]。在中性温度环境下,内侧视前核的 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)能神经元可抑制 BAT 产热活动的兴奋通路。研究证明,在热环境中,内侧视前核中抑制性的神经元对背内侧核和

延髓头端中缝苍白核的神经元有抑制作用,而背内侧核和延髓头端中缝苍白核神经元的激活会引起冷防御反应^[1]。(2)下丘脑背内侧核神经元在产热中的作用:很多的证据支持背内侧核神经元在产热中有重要作用。内毒素、冷暴露或应激反应能增强背内侧核神经元中 Fos 蛋白的表达^[10]。此外,通过阻断背内侧核内的 γ -氨基丁酸 A 型受体($GABA_A$)能解除背内侧核内 GABA 能神经元的抑制作用,可提高 BAT 交感神经的活动和产热作用^[11]。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,这种传入到背内侧核内的紧张性抑制神经元可能来自 POA,包括投射到延髓头端中缝苍白核的神经元^[12]。另外,背内侧核中神经元的抑制阻止了 BAT 交感神经活动及 BAT 的产热作用^[13]。由于背内侧核中的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神经运动前神经元的活动而发生作用^[1,14]。

3. 延髓头端腹内侧区对产热的调节作用:调节产热作用的传出神经通路中,延髓神经元作为运动前神经元发挥了重要的作用。延髓神经元将兴奋传递到脊髓前角运动神经元,该通路调控战栗性产热作用。在延髓头端腹内侧主要是延髓头端中缝苍白核、腹侧中缝大核及延髓锥体与椎体旁区域是交感神经运动前神经元的位置,并且延髓头端中缝苍白核和腹侧中缝大核神经元与 BAT 的交感神经节前神经元形成突触联系^[1]。延髓头端腹内侧区包括延髓头端中缝苍白核及锥体周围含有谷氨酸能神经元或 5-羟色胺神经元及 GABA 能神经元。实验表明,延髓头端中缝苍白核神经元的谷氨酸受体激活能够使 BAT 交感神经活动增加以及背内侧核神经元的抑制解除^[15]。虽然从背内侧核到延髓头端中缝苍白核的产热通路还不明确,但是解剖和生理实验结果证明,中脑导水管尾部的周围灰质可能在从背内侧核到延髓头端中缝苍白核的信号传递方面发挥了重要作用^[1]。往延髓头端中缝苍白核内注射荷包牡丹碱,随着局部的 $GABA_A$ 受体的阻滞,延髓头端中缝苍白核神经元抑制解除引起 BAT 交感神经兴奋、BAT 产热作用的增加^[1]。延髓腹内侧神经元的抑制解除也能使肌肉的肌电活动和战栗性的产热增加。这些数据表明当用外部的热源维持正常体温时,延髓头端中缝苍白核神经元调控 BAT 交感神经活动,GABA 能的抑制及这种抑制缓解能够有效的增加延髓头端中缝苍白核神经元的放电^[1]。

三、影响机体产热的因素

机体产热作用除了上述中枢神经系统调节外,还受体内许多激素的调节以及某些药物的影响。

1. 神经肽在机体产热中的作用:许多神经肽参与体温及产热作用的调节。中枢合成代谢的神经肽的直接效应能增加食物的摄入量和抑制代谢率,而中枢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。一些外周神经肽也有助于调节能量平衡。下面简述几种神经肽对机体产热的作用。(1)瘦素(leptin):瘦素的主要作用是一方面使机体进食减少,能量消耗增加,体重下降。另一方面在适应性产热的过程中也有重要的作用。瘦素引起 UCP1 的表达是其调节 BAT 产热的主要作用途径,瘦素通过提高 UCP1 的 mRNA 的表达,加速底物氧化的解偶联过程,促进产热。(2)神经肽 Y(neuropeptide Y, NPY):神经肽 Y 作用于下丘脑,具有增强食欲,促进脂肪的合成和储存作用。研究发现,外周脂肪组织产生神经肽 Y,并通过其受体作用于机体周围脂肪组织,促进脂肪细胞的增殖分化,导致肥胖^[16]。(3)食欲素(orexin):食欲素是下丘脑分泌的神经肽,分为食欲素 A 和食欲素 B 两种亚型。有研究指出,给予食欲素 A 可以引起摄食量短期增加以及伴有新陈代谢亢进和体温升高^[17]。食欲素 B 没有或仅有很小的促摄食作用。食欲素通过其受体调节摄食过程,其受体有两种,分别是食欲素受体 1 和食欲素受体 2。有研究证明食欲素受体 1 拮抗剂的作用可以刺激 BAT 的产热作用。(4) α -促黑细胞素(α -melanocyte stimulating hormone, α -MSH): α -MSH 是下丘脑神经元分泌的神经肽,与黑皮质素受体(melanocortin receptor, MCR)结合,调节能量平衡及抗炎作用等。在中枢神经系统中, α -MSH 可通过下丘脑 MC3R 和 MC4R 抑制摄食量,增加热量散发,减少体质量^[18]。(5)黑色素浓集激素(melanin-concentrating hormone, MCH):黑色素浓集激素的作用是通过其受体完成的,即黑色素浓集激素受体 1 和黑色素浓集激素受体 2。药理学的使用不同类的选择性黑色素浓集激素受体 1 拮抗剂来调节食物摄取和新陈代谢的调节。研究发现,黑色素浓集激素受体 1 拮抗剂会减少食物摄入。但随后的研究发现黑色素浓集激素受体 1 拮抗剂在减轻体重方面,产热机制可能比热量摄入减少起到更重要的作用^[2]。

2. 药物对机体产热作用的影响:药物对于产热作用的影响主要用于肥胖症的治疗。当然外科治疗是

肥胖症治疗的“金标准”,但存在一定的风险性。因此,研究药物对于产热作用的影响是很有意义的。(1)盐酸西布曲明(sibutramine):盐酸西布曲明主要通过抑制下丘脑摄食中枢增强饱感,降低食欲,从而减少能量摄入。同时抑制单胺类再摄取,促进产热作用,增加能量消耗,促进能量负平衡,降低体重。盐酸西布曲明引起的产热是由于中枢神经系统5-羟色胺和去甲肾上腺素水平增加,引起交感神经兴奋性增强,使BAT产热增多。(2)托吡酯(topiramate):在临床实验中,托吡酯的不良反应是导致体重减轻。随后的研究表明托吡酯对肥胖症有治疗作用^[19]。托吡酯具有 γ -氨基丁酸受体激动剂的作用,能提高饱感,并以剂量依赖性方式减少饥饿感和促使体重下降^[20]。

综上所述,产热作用是机体在低温环境维持体温恒定的主要功能。机体的总产热量主要包括基础代谢、食物的热效应、躯体活动及寒冷引起的产热作用。机体在冷防御反应中,通过中枢神经系统调节BAT、心脏及骨骼肌的产热作用,即皮肤及体内的温度感受器的前馈传入信号引起相应的交感和躯体传出神经活动的反应。产热作用不仅受到中枢神经系统的调控,许多肽类物质也参与调控,这方面的研究将有助于肥胖以及与肥胖相关疾病的治疗。相信随着研究的进一步深入,产热作用及其中枢调控的机制将得以详细阐明。

参考文献

- Morrison SF, Nakamura K, Madden CJ. Central control of thermogenesis in mammals[J]. *Exp Physiol*, 2008, 93(7): 773-797
- Clapham JC. Central control of thermogenesis[J]. *Neuropharmacology*, 2012, 63(1):111-123
- Silva JE. Thermogenic mechanisms and their hormonal regulation[J]. *Physiol Rev*, 2006, 86(2):435-464
- James A Levine, 刘江苏,谭小川. 非运动性日常活动热效应与可逆性肥胖(待续)[J]. *中国临床营养杂志*, 2006, 4:209-211
- Teske JA, Billington CJ, Kotz CM. Neuropeptidergic mediators of spontaneous physical activity and non-exercise activity thermogenesis[J]. *Neuroendocrinology*, 2008, 87(2):71-90
- 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, 2007:24-32
- Nakamura K, Morrison SF. A thermosensory pathway that controls body temperature[J]. *Nat Neurosci*, 2008, 11(1):62-71
- Nakamura K, Morrison SF. A thermosensory pathway mediating heat-defense responses[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(19):8848-8853
- Nakamura K, Morrison SF. Preoptic mechanism for cold-defensive responses to skin cooling[J]. *J Physiol*, 2008, 586(10):2611-2620
- Yoshida K, Li X, Cano G, *et al.* Parallel preoptic pathways for thermoregulation[J]. *J Neurosci*, 2009, 29(38):11954-11964
- Dimicco JA, Zaretsky DV. The dorsomedial hypothalamus: a new player in thermoregulation[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2007, 292(1):47-63
- Nakamura Y, Nakamura K, Morrison SF. Different populations of prostaglandin EP3 receptor-expressing preoptic neurons project to two fever-mediating sympathoexcitatory brain regions[J]. *Neuroscience*, 2009, 161(2):614-620
- Nakamura K, Morrison SF. Central efferent pathways mediating skin cooling-evoked sympathetic thermogenesis in brown adipose tissue[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2007, 292(1):127-136
- Morrison SF, Madden CJ, Tupone D. Central control of brown adipose tissue thermogenesis[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2012, 3(5):pii: 00005
- Cao WH, Morrison SF. Glutamate receptors in the raphe pallidus mediate brown adipose tissue thermogenesis evoked by activation of dorsomedial hypothalamic neurons[J]. *Neuropharmacology*, 2006, 51(3):426-437
- Yang K, Guan H, Cao X, *et al.* Neum peptide Y is produced in visceral adipose tissue and proliferation of adipocyte precursor cells via the Y1 receptor[J]. *FASEB J*, 2008, 22(7):2452-2464
- 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
- 刘欣,金勇君,杨美子,等. MCSR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
- Kramer CK, Leitifo CB, Pinto LC, *et al.* Efficacy and safety of topiramate on weight loss: a Meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Obes Rev*, 2011, 12(5):338-347
- Kaplan LM. Pharmacologic therapies for obesity[J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2010, 9(1):69-79

(收稿日期:2013-09-21)

(修回日期:2013-10-21)