

体温调节神经通路的研究进展

杨永录

〔作者简介〕 杨永录,教授,硕士生导师,现任成都医学院体温与炎症四川省高校重点实验室主任,国务院政府特殊津贴享受者。从事体温调节与退热机制的研究工作,先后在国内外相关期刊发表论文 100 余篇,获得省部级科技进步二等奖 3 项。近 5 年来先后获得国家自然科学基金资助和省级科研基金资助课题 6 项,主编出版《体温与体温调节生理学》专著 1 部,参与编写国家规划生理学教材等 4 部。

中图分类号 R364.6

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.01.001

机体皮肤与内脏温度感受器以及脊髓与脑内温度敏感神经元分别感受环境、内脏、中枢神经系统的温度信息以及机体感染产生的免疫信号,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进行整合后,发出指令信号经传出神经与内分泌途径下传调节皮肤血管、棕色脂肪组织(BAT)、骨骼肌、汗腺、立毛肌和内分泌腺的活动,进而改变机体产热和散热,使体温维持于相对稳定状态^[1-4]。如果体温调节功能出现异常,不仅明显影响身体健康,严重时危及生命^[5]。由此可见,体温调节是一个非常复杂的过程,恒定的体温对于维持身体健康非常重要。本文就近年来体温调节的温觉传入、中枢整合以及指令传出神经通路的研究进展做一简要介绍。

一、机体感知温度变化的分子装置

人和哺乳动物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大约是 $-10 \sim 60^{\circ}\text{C}$ ^[6]。感知温度变化的分子装置是瞬时感受器电位(TRP)离子通道^[2,6,7]。这类通道由 TRPC、TRPV、TRPM、TRPML、TRPP、TRPA、TRPN 等 7 个亚家族组成,其亚家族的蛋白结构均含有 6 个跨膜结构域,在第 5 和第 6 跨膜片段间形成一个孔道环^[1,7]。TRPV1、TRPV2、TRPV3 和 TRPV4 介导热感觉,TRPM8、TRPA1 与 TRPC5 介导冷感觉^[3,6,7]。最近发现,下丘脑分布的 TRPM2 离子通道在调节体温中发挥着作用,当体温高于 37°C 时能激活 TRPM2 离子通道,

这种离子通道不仅能感受体温升高反应以防止体温过高,而且还能限制致热原性发热反应^[8]。另外,皮肤角质细胞是感受器细胞(sensory receptor cells),不仅分布有感觉传入纤维,而且分泌的化学物质能够兴奋或抑制感觉神经元的活动,在皮肤温觉转导中有重要作用^[6,9]。角质细胞表达热激活温度敏感 TRPV3 和 TRPV4 离子通道比感觉神经元的多,热刺激角质细胞可记录到这两种通道的电流,表明角质细胞分布有参与温觉信号的受体^[9]。

二、体温调节传入与传出神经通路

1. 冷觉传入与传出神经通路(图 1):皮肤冷觉感受器受到非伤害性冷刺激引起 A δ 类纤维兴奋,而伤害性冷刺激引起 C 纤维和 A δ 类纤维兴奋。冷觉信号由初级感觉神经元上传到脊髓背角经谷氨酸能神经元上行引起臂旁外侧核的外侧亚核谷氨酸能神经元兴奋,并上行激活下丘脑视前区(POA)的正中视前核(MnPO) γ -氨基丁酸能神经元的活动,然后抑制下丘脑内侧视前区(MPO)热敏神经元的活动,同时引起延髓头端中缝苍白核(rRPa)和延髓头端腹内侧核支配皮肤血管的交感前运动神经元(sympathetic premotor neuron)兴奋,下行提高脊髓灰质侧角交感节前神经元和节后神经元的活动,引起血管收缩^[1,3,6,10]。rRPa 有部分交感前运动神经元囊泡含有谷氨酸转运体 3,可释放谷氨酸提高支配 BAT 交感神经节前纤维和节后纤维的兴奋性^[1-3]。下丘脑背内侧核(DMP)神经元兴奋能引起位于 rRPa 的 BAT 交感前运动神经元和骨骼肌战栗前运动神经元(shivering premotor neuron)活动增加,使支配 BAT 的交感神经和脊髓前角 α 与 γ 运动神经元兴奋,提高 BAT 非战栗产热和骨骼肌战栗产热^[3,10]。通常 MPO 热敏神经元兴奋能抑制支配 BAT 的交感前运动神经元和

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30870901);四川省教育厅科研基金资助项目(12ZB204)

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,电子信箱: ylyang@cme.edu.cn

骨骼肌战栗前运动神经元的活动,导致皮肤血管舒张引起散热增加以及降低 BAT 和骨骼肌的产热作用,使体温降低。前列腺素 E_2 (PGE_2) 与 MPO 热敏神经元的前列腺素 EP_3 受体结合后,能抑制其神经元的活动。由此可见, PGE_2 引起的发热效应与其抑制 MPO 热敏神经元的活动,并解除热敏神经元对支配 BAT 交感前运动神经元和骨骼肌战栗前运动神经元的抑制有关^[1,3]。

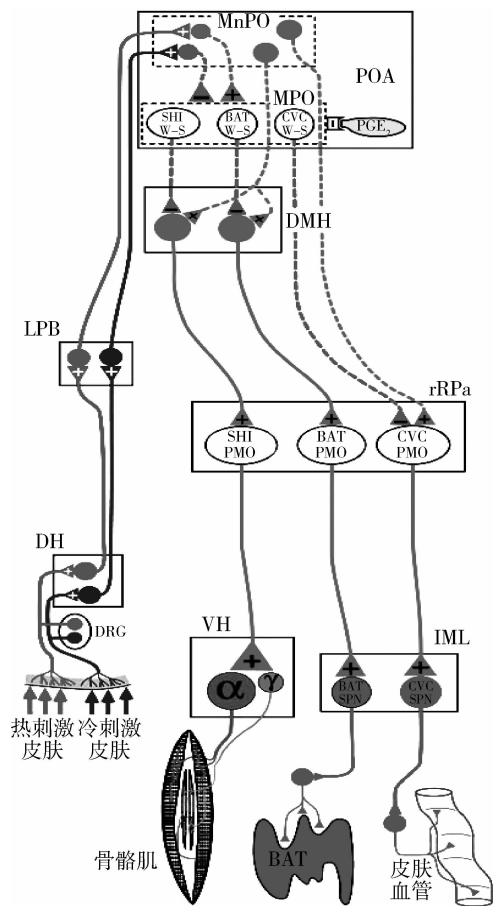


图1 冷和热刺激皮肤温度感受器引起体温调节反应的神经通路示意图

DRG. 背根神经节; DH. 脊髓背角; LBP. 臂旁外侧核; POA. 下丘脑视前区; MnPO. 正中视前核; MPO. 内侧视前区; SHI. 战栗; W-S. 热敏神经元; PGE_2 . 前列腺素 E_2 ; DMH. 下丘脑背内侧核; rRPa. 延髓头端腹中缝苍白核; CVC. 皮肤血管收缩; PMO. 前运动神经元; BAT. 棕色脂肪组织; VH. 脊髓前角; IML. 脊髓中间带外侧核; SPN. 交感节前神经元

2. 热觉传入与传出神经通路(图1):皮肤热觉感受器受到非伤害热刺激产生的兴奋经无髓鞘 C 类纤维传入,而损伤性热觉经 $A\delta$ 纤维和 C 类纤维传入^[6,9]。外周热觉信号传入脊髓背角更换神经元后经谷氨酸能神经元上行到臂旁外侧核的背侧亚核

谷氨酸能神经元,然后上行激活 MPO 热敏神经元,其兴奋下传抑制 rRPa(包括延髓头端腹内侧核)交感前运动神经元和脊髓中间带外侧核支配皮肤血管的交感神经节前和节后纤维的活动,而引起皮肤血管舒张^[1-3,10]。MPO 热敏神经元兴奋也抑制 DMP 神经元活动,并下行降低位于 rRPa 支配 BAT 交感前运动神经元和骨骼肌战栗前运动神经元的活动,而抑制支配 BAT 的交感神经和脊髓前角 α 与 γ 运动神经元的活动,进而降低 BAT 非战栗产热和骨骼肌战栗产热^[1,3]。这里需要指出的是皮肤热觉和冷觉信号除了上传到 POA 引起体温调节效应外,同时脊髓背角神经元传入的温度感觉信号上行到丘脑背侧更换神经元后,上传到大脑皮质引起意识性温度感觉,并确定产生温觉信号的具体部位^[3]。

三、下丘脑对传入温度信息的整合与发出传出信息

体温调节中枢主要分布于 POA、DMP、下丘脑后部、下丘脑外侧部以及下丘脑室旁核等部位。下面简要讨论 POA 和 DMP 在体温调节中的重要作用。

1. POA 对外周和中枢温度信息的整合作用: POA 不仅能快速感受血液和下丘脑 POA 局部温度的变化,而且也接受来自皮肤、脊髓、大脑和全身其他部位温度感受器的传入信号。热刺激 POA 局部能提高 MPO 热敏神经元活动,在中性温度中 MPO 热敏神经元具有紧张性放电现象,而降低皮肤温度能降低 POA 热敏神经元的紧张性放电,表明中枢和皮肤的温度感觉在 POA 进行整合,这种整合能力主要限于 MPO 热敏神经元^[3,10,11]。另外,POA 也接收来自致热性物质产生的致热信号,在此区注射致热原可引起发热反应^[1,3,4]。POA 不同亚区(POA subregion)有不同的功能,这里只讨论内侧视前区(medial preoptic area, MPO)和正中视前核(median preoptic nucleus, MnPO)两个亚区在体温调节中的不同作用^[1,3,10]。

(1) MPO 对机体散热的调节: MPO 分布有大量的热敏神经元和少量的冷敏神经元。体内外热觉信号上传到 POA 引起 MPO 热敏神经元兴奋,抑制 DMH 神经元的活动以及下行抑制 rRPa 和延髓头端腹内侧核交感前运动神经元的活动,使皮肤血管舒张和散热增加以及 BAT 产热减少,导致体温降低^[1,3,10]。另外,冷却 POA 局部也能抑制 MPO 热敏神经元自发放电活动而提高产热效应,这可能是由于直接冷却 POA 降低了 MPO 热敏神经元的温度敏感度,解除了其对 DMP 或 rRPa 神经元的抑制作用,而易化产热作用

(图 1)^[1,3]。POA 冷敏神经元也接受皮肤的热觉信号,其活动频率随皮温升高而减少^[4,11]。(2) MnPO 对机体产热的调节:MnPO 主要接受来自皮肤的冷觉信号,调节机体产热作用。皮肤冷觉信号上行激活 MnPO 神经元引起 BAT 产热增加和心率加快,往 MnPO 注射谷氨酸受体阻断剂能阻断冷却皮肤引起的 BAT 交感神经兴奋、BAT 产热和心率加快反应^[3,10]。若往 MnPO 注射谷氨酸受体激动剂 N-甲基-D-天(门)冬氨酸则可引起类似冷却皮肤的冷防御反应,即产热增加和心率加快反应,证明谷氨酸能神经元参与 MnPO 在冷防御产热中的调节作用^[1,3]。

2. DMP 对机体产热的调节:冷暴露、内毒素和心理应激性反应均能增加 DMP 神经元中 Fos 蛋白的表达^[12]。虽然有实验证明,DMP 谷氨酸能神经元在发热中有重要的作用,但 DMP 神经元不直接与交感神经节前纤维联系,其作用是通过兴奋交感前运动神经元的活动,而增加产热反应^[10,13,14]。另外,阻断 DMP 的 γ -氨基丁酸 A 受体(GABA_A)能解除 DMP 的 GABA 能神经元的抑制作用,提高 BAT 交感神经的活动,使 BAT 产热增多^[12]。这表明 GABA 能神经元能抑制 DMP 产热神经元的活动,DMP 的 GABA 能神经元的这种紧张性抑制作用来自于 POA,而下行抑制 BAT 交感神经的活动和降低 BAT 的产热作用^[15-17]。

四、体温调节效应器的调控通路

体温调节效应器主要包括控制散热的皮肤血管、具有产热作用的 BAT 和骨骼肌、减少散热的立毛肌以及蒸发散热的汗腺,这些体温调节效应活动是受体温调节中枢传出神经的调节和体内外温度传入信号的影响(图 1)^[10,17]。

1. 皮肤血管舒缩的调节:机体通过调节皮肤血流量进行控制散热量以维持体温的恒定,并且也能够防止发热引起的体温过高。皮肤血管舒缩活动受交感神经调节^[17-19]。在冷暴露和机体发热时,支配皮肤交感缩血管神经传出冲动增多,引起血管和立毛肌收缩使散热量减少;在热环境中,交感缩血管神经传出冲动降低以及交感舒张血管神经传出冲动增加,引起皮肤血流量增多使散热增加;在热中性温度区,支配皮肤交感神经的活动保持在适度的水平^[17,18]。人和啮齿类动物暴露在热环境中引起皮肤血管舒张时,通常伴有内脏血管收缩(脾脏和肾脏),这种收缩主要与血管紧张素有关。在灵长类和老年大鼠中,体温升高能引起明显的心动过速反应,这是由于迷走神经活动降低所致^[3]。皮肤血管舒缩主要受 MPO 热敏神经

元的调节^[10,17]。当热觉信号传入 POA 引起 MPO 热敏神经元兴奋,然后下行抑制 rRPa 和延髓头端腹内侧核的交感前运动神经元和支配皮肤血管交感神经的活动,使皮肤血管舒张^[10,18]。来自皮肤冷觉信号则能解除 MPO 热敏神经元对上述的抑制作用,而引起皮肤血管收缩(图 1)^[17,18]。雌激素能引起热敏神经元兴奋而导致外周血管舒张,促进散热和降低体温;而孕激素则有相反的效应^[19]。

2. BAT 生热作用的调节:BAT 不仅是啮齿类和其他小哺乳类重要的体温调节效应器,同样在成人和婴儿也是冷防御的重要产热组织^[13,14,16]。BAT 产热的调节中枢主要分布于 POA、DMP 和 rRPa。来自皮肤的冷觉信号和体内致热性细胞因子可引起 DMP 神经元兴奋,然后下行引起 rRPa 支配 BAT 交感前运动神经元兴奋,提高支配 BAT 交感神经的活动和 BAT 产热作用^[16,20,21]。来自 MPO 热敏神经元的兴奋,则抑制 DMP 和 rRPa 神经元的兴奋作用^[16,22]。

3. 战栗产热的调节:战栗是寒冷引起骨骼肌节律性振荡或震颤,其产热量在数秒至数分钟内可达基础代谢的 5 倍。战栗产热主要源于骨骼肌横桥周期中能量利用降低所致,关于控制战栗产热的中枢调节机制还不完全清楚。目前认为,引起战栗的神经中枢可能分布于 MPO 和 DMP^[1,10]。体表寒冷信号传入中枢后能抑制 MPO 热敏神经元的活动,而兴奋 DMP 神经元兴奋,并下行引起 rRPa 战栗前运动神经元兴奋和提高骨骼肌战栗性产热作用^[16,23,24]。

4. 蒸发散热的调节:当环境温度超过体表温度时,蒸发散热在维持体温恒定中发挥重要的作用。发汗是人体蒸发散热的重要方式,啮齿类动物主要依赖分泌唾液和理毛行为增加蒸发散热,犬类主要是通过喘息增加蒸发散热^[3]。关于汗腺分泌神经通路研究的不多,通常认为皮肤热觉信号传入到 POA,然后发出兴奋信号下行提高支配汗腺的交感神经兴奋性,促进汗腺的分泌^[1,17]。

5. 行为性体温调节:行为性体温调节是一种有意识的调节机体热平衡的活动过程。人在寒冷环境中,除了骨骼肌的战栗产热外,同时会有意识地采取一些姿势的变化和御寒行为活动^[25-27]。通常在极端条件下,人和哺乳动物体温的恒定,首先依赖于行为性体温调节,其次是依赖自主性和内分泌性体温调节^[25,26]。这主要是自主性体温调节在防止体温过高或过低中的功能是有限的,而行为性体温调节的功能是无限的,大大地超过了自主性体温调节的功

能^[25-27]。如寒冷和致热原引起 DMP 神经元兴奋,能提高 rRPa 交感神经前运动神经元活动,而出现冷防御活动和发热反应^[12]。由此可见,DMP 不仅参与自主性体温调节,而且在行为性体温调节中也发挥重要的作用^[12]。自主性与行为性体温调节的一个重要区别是行为性体温调节可能不完全依赖 POA^[25]。皮质躯体感觉区、岛叶、扣带回、眶额回皮质以及杏仁核在行为性体温调节中发挥重要作用^[3,25]。所以,许多学者认为行为性体温调节主要依赖于 POA 以外脑区对体表和体内温度感受器传入信号进行整合,而维持体温恒定^[10,25,27]。

综上所述,体温恒定主要通过体温调节神经通路所调控。简要小结如下:(1)皮肤冷觉信号传入到 POA,抑制 MPO 热敏神经元的活动,激活 MnPO 的 γ -氨基丁酸能中间神经元的活动,其兴奋经下行引起产热增加与散热减少;同时也激活 DMP 神经元下行引起脊髓前角 α 和 γ 运动神经元兴奋,提高骨骼肌战栗产热作用。(2)热觉信号上传到 POA 能引起 MPO 热敏神经元兴奋,并下行抑制 rRPa 神经元的活动,而降低支配皮肤血管交感神经的活动,使皮肤血管舒张,提高散热作用。MPO 热敏神经元兴奋也抑制 DMP 神经元活动,降低支配 BAT 交感神经的兴奋性,使 BAT 产热减少。(3)近年来许多学者对体温调节神经通路进行了大量的研究,但 POA 如何整合来自体内外不同部位温度信号和发出传出信息,rRPa 如何整合来自 POA 不同温度信号和调控前运动神经元的活动,这些问题需要进一步的研究。

参考文献

- Morrison SF. Central neural control of thermoregulation and brown adipose tissue [J]. *Auton Neurosci*, 2016, 196: 14-24
- Charkoudian N. Human thermoregulation from the autonomic perspective [J]. *Auton Neurosci*, 2016, 196: 1-2
- Morrison SF, Nakamura K. Central neural pathways for thermoregulation [J]. *Fron Biosci*, 2011, 16(1): 74-104
- Madden KS. Sympathetic neural-immune interactions regulate hematopoiesis, thermoregulation and inflammation in mammals [J]. *Dev Comp Immunol*, 2017, 66: 92-97
- Cheshire WP Jr. Thermoregulatory disorders and illness related to heat and cold stress [J]. *Auton Neurosci*, 2016, 196: 91-104
- 杨永录,汪诚. 皮肤温觉转到与传入机制 [J]. *成都医学院学报*, 2012, 7(3): 496-500
- Wang H, Siemens J. TRP ion channels in thermosensation, thermoregulation and metabolism [J]. *Temperature*, 2015, 2(2): 178-187
- Song K, Wang H, Kamm GB, et al. The TRPM2 channel is a hypothalamic heat sensor that limits fever and can drive hypothermia [J]. *Science*, 2016, 353 (6306): 1393-1398
- Lumpkin EA, Caterina MJ. Mechanisms of sensory transduction in the skin [J]. *Nature*, 2007, 445(7130): 858-865
- Morrison SF. Central control of body temperature [J]. *F1000Research*, 2016, 5(1): 3-15
- Tan CL, Cooke EK, Leib DE, et al. Warm-sensitive neurons that control body temperature [J]. *Cell*, 2016, 167(1): 49-59, e15
- 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
- Bi S. Stress prompts brown fat into combustion [J]. *Cell Metab*, 2014, 20(2): 205-207
- Kataoka N, Hioki H, Kaneko T, et al. Psychological stress activates a dorsomedial hypothalamus-medullary raphe circuit driving brown adipose tissue thermogenesis and hyperthermia [J]. *Cell Metab*, 2014, 20(2): 346-358
- Nakamura Y, Nakamura K, Morrison SF. Different populations of prostaglandin EP3 receptor-expressing preoptic neurons project to two fever-mediating sympathoexcitatory brain regions [J]. *Neurosci*, 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
- Tansey EA, Johnson CD. Recent advances in thermoregulation [J]. *Adv Physiol Educ*, 2015, 39(3): 139-148
- Blessing W, McAllen R, McKinley M. Control of the cutaneous circulation by the central nervous system [J]. *Compr Physiol*, 2016, 6(3): 1161-1197
- Charkoudian N, Stachenfeld N. Sex hormone effects on autonomic mechanisms of thermoregulation in humans [J]. *Auton Neurosci*, 2016, 196: 75-80
- Yoshida K, Li X, Cano G, et al. Parallel preoptic pathways for thermoregulation [J]. *J Neurosci*, 2009, 29(38): 11954-11964
- Ryu V, Garretson JT, Liu Y, et al. Brown adipose tissue has sympathetic-sensory feedback circuits [J]. *J Neurosci*, 2015, 35(5): 2181-2190
- Marzetti E, D'Angelo E, Savera G, et al. Integrated control of brown adipose tissue [J]. *Heart Metab*, 2016, 69: 9-14
- Brown JW, Sirlin EA, Benoit AM, et al. Activation of 5-HT1A receptors in medullary raphe disrupts sleep and decreases shivering during cooling in the conscious piglet [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2008, 294(3): R884-R894
- Tanaka M, Owens NC, Nagashima K, et al. Reflex activation of rat fusimotor neurons by body surface cooling, and its dependence on the medullary raphe [J]. *J Physiol*, 2006, 572: 569-583
- 杨永录. 行为性体温调节的研究现状 [J]. *医学研究杂志*, 2014, 43(10): 1-4
- Flouris AD. Functional architecture of behavioural thermoregulation [J]. *Eur J Appl Physiol*, 2011, 111(1): 1-8
- Almeida MC, Vizin RC, Carrettiero DC. Current understanding on the neurophysiology of behavioral thermoregulation [J]. *Temperature (Austin)*, 2015, 2(4): 483-490

(收稿日期:2016-09-30)

(修回日期:2016-10-10)