

生物科学参考资料

第十四集

科学出版社

3
4

内 容 简 介

本书共收集了七篇文章。内容有丘脑下部神经元的机能和结构,去甲肾上腺素释放的局部化学控制和调节, cAMP 和 cGMP 在神经系统中可能的功能意义,海马及有关结构的生理学,网状结构与行为的机能,人体及哺乳动物水摄取的调节以及探讨肿瘤遗传的分化和去分化研究。可供从事生物学、医学工作者参考。

生物科学参考资料

第十四集

责任编辑 张国金

科学出版社出版

北京朝阳门内大街 137 号

中国科学院印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

*

1981 年 10 月第 一 版 开本: 787×1092 1/16

1981 年 10 月第一次印刷 印张: 12 3/4

印数: 0001—3,350 字数: 295,000

统一书号: 13031·1703

本社书号: 2327·13—10

定价: 2.00 元

目 录

丘脑下部神经元的机能和形态·····	1
肾上腺素能神经传递的局部调节·····	51
环核苷酸与神经系统的机能·····	89
海马及有关结构的生理·····	138
网状结构的行为机能·····	154
水摄取的调节·····	174
分化和去分化·····	187

丘脑下部神经元的机能和形态

James N. Hayward

I. 概论..... 1	H. 药理学作用和公认的递质18
A. 简史 1	I. 小结20
B. 丘脑下部神经元的鉴定 2	III. 小型神经内分泌细胞20
C. 丘脑下部的通路 3	A. 引言20
D. 丘脑下部机能的自主性方面 4	B. 逆向鉴定的单个丘脑下部神经元22
E. 为分析单位活动的电生理学设计 6	C. 鉴定的和未鉴定的调节性中间神经元23
F. 小结 8	D. 小结30
II. 大型神经内分泌细胞..... 8	IV. 非内分泌性丘脑下部神经元.....30
A. 引言 8	A. 与体温调节有关的神经元30
B. 神经分泌 9	B. 与进食有关的神经元37
C. 膜的电活动特征10	C. 与心血管机能有关的神经元42
D. 形态和机能的细胞类型11	D. 行为和丘脑下部单位的活动44
E. 渗透压敏感性14	V. 总的认识.....49
F. 血容量和加压素的释放15	A. 丘脑下部神经元的分类49
G. 神经输入和行为16	B. 丘脑下部肽能神经元49

I. 概 论

A. 简 史

到十九世纪后期,科学家们在广泛的临床和病理学的研究基础上,才有理由认为,丘脑下部是内分泌、行为和自主功能等多种调节活动的协调中枢。由于二十世纪初对丘脑下部神经元的基础和临床研究逐渐增加,所以这个概念已成为被人们接受的观点。约在1939年,已经认识到丘脑下部和视前区(通常认为此二区有机能和解剖学上的联系),对于垂体的分泌、体温调节、饮食和心血管活动的控制,以及在决定机体的行为状态等方面,都是一重要的部位。解剖学工作者利用光学显微镜,辨认出了一些大的核群,如视上核、室旁核、腹内侧核及其他等。他们看到了丰富的上、下行纤维网,这些纤维把丘脑下部神经元与邻近的前脑区、边缘系统、中脑、丘脑和垂体连接起来(见图1)。E. Scharrer 和 B. Scharrer 总结了他们对鱼类和哺乳类大型神经元的神经分泌研究,得出结论:他们在这些丘脑下部神经元内观察到的胞浆内颗粒,表明这些神经元具有腺体的功能。Bargmann 对这些神经元进行了 Gomori 氏染色,并发现了可着色的物质,而在 Palay 氏电子显微镜下证明,这些物质是膜结合的直径为150毫微米的分泌颗粒或小泡。Cross 和 Green 对这些大型神经元进行了电生理研究,并证明视上核附近的细胞显有整齐的细胞外峰电位,这些峰电位与在神经系统内其他神经元的所见相同,并且证明这些细胞对渗透性的和感觉性的刺激都有反应性。Kandel 进一步改进了这个电生理方法,并且记录了金鱼视前核大型神

经内分泌细胞的膜电位。他证明,电刺激垂体柄可产生逆向传导的电位。Hayward 扩展了这个方法,他用普施安黄(Procion yellow)对金鱼的神经内分泌细胞进行了细胞内染色,而 Yagi 氏等则证明了大鼠的逆向传导电位。Fuxe 和 Hokfelt 的荧光组织化学研究证明,去甲肾上腺能、多巴胺能和 5-羟色胺能纤维分别起自脑干核团、蓝斑、黑质和中缝核。尔后,这些纤维则沿内侧前脑束行至丘脑下部(见图 1)。现在,某些学者的免疫组织化学的研究又证明了,大型神经内分泌细胞核团及其通路内,含加压素细胞、含催产素细胞和含后叶激素运载蛋白细胞(neurophysin-containing cell, 又称神经垂体素)的细胞体和突起的丰富细节。位于弓状核、腹内侧核、视交叉上核以及丘脑下部内侧基底区内的小型神经内分泌细胞对免疫细胞化学技术同样也是敏感的。利用 Palkovits 及其同事提出的钻取活组织检查技术,对单胺、合成酶和丘脑下部激素的区域分布进行了详细的化学分析,在当前这些分析是有益的。

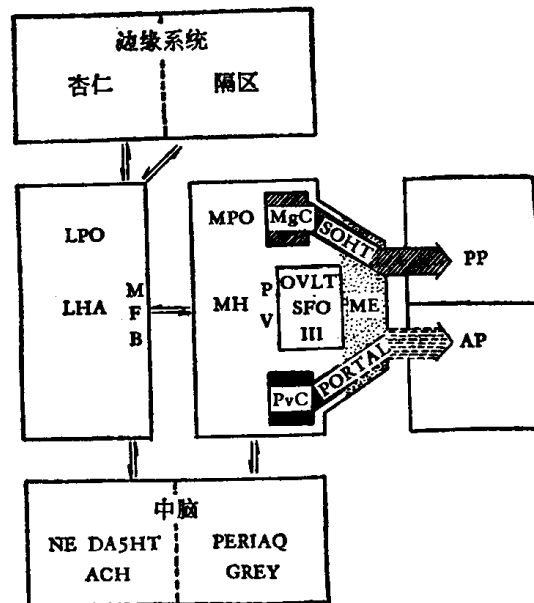


图1 丘脑下部的各区及其联系。用斜线画成阴影的部分示大型神经内分泌细胞,其无髓的轴突行经正中隆起的内侧带和视上垂体束,其末梢止于垂体后叶内。涂成黑色的部分示小型神经内分泌细胞。它们的无髓纤维进入正中隆起的外带,在此释放促垂体分泌因子(hypophyseotrophic hormones),并经垂体门脉血管运至垂体前叶。中脑化学性质特殊的神经元(去甲肾上腺素能的NE;多巴胺能的DA;5-羟色胺能的5-HT;胆碱能的ACH)发出纤维沿内侧前脑束向头侧行至丘脑下部外侧区,外侧视前区(LPO)和边缘系统的杏仁、隔区和其他区域。一个下行的嗅性边缘纤维系沿与丘脑下部和中脑神经元相互作用的内侧前脑束通行。一个内侧位的升、降纤维系起于中脑导水管周围灰质,行于丘脑下部内侧区和内侧视前区内的室周围系内,并且与始于这些区的下行成分伴行。第III脑室(III)与终板的血管器官、穹窿下器官、正中隆起和神经垂体等脑室周围器官相关联。缩写符:AP,垂体前叶;DA,多巴胺能神经元;LHA,丘脑下部外侧区;LPO,外侧视前区;ME,正中隆起;MH,丘脑下部内侧区;MPO,内侧视前区;MgC,大型神经内分泌细胞;MFB,内侧前脑束;NE,去甲肾上腺素能神经元;OVLT,终板血管器官;PORTAL,门脉血管一级丛;PERIAQ. GREY,脑水管周围灰质;PP,垂体后叶;PV,室周纤维系;PvC,小型神经内分泌细胞;SFO,穹窿下器官;SOHT,视上垂体束;III,第III脑室;5-HT,5-羟色胺能神经元。(根据第1节内引证的文献绘制。)

B. 丘脑下部神经元的鉴定

大范围的需要丘脑下部神经元的,与自我保存和种系繁殖有关的重要活动,需要一

复杂的神经通路。丘脑下部神经元环路的整合活动,协调着受垂体前、后叶分泌活动调节的自主性的、内分泌腺的和行为的型式,也协调着体温调节、饮水、进食、心血管功能和某些类型的动机和学习。在这几年中,研究技术有了飞跃的进展,使我们关于单个神经元和整合细胞活动之神经元通路的知识有了发展和提高。业已证明,光学和电子显微镜的研究,以及强调特殊染色和标记的那些步骤仍然是重要的。包括终扣溃变和向垂体、视网膜和丘脑下部注入标记蛋白在内的研究技术,已经成功地用来说明丘脑下部内分泌性和非内分泌性神经元的联系。电或化学性刺激从丘脑下部的不同部位诱发出神经内分泌、体温调节、进食、饮水和行为反应。局部的渗透压性或温热刺激能引起特殊的渗透压感受器和温度感受器的活动。已经用脑电图、诱发电位,慢波电位和单位活动等电生理技术研究单个的和多数的丘脑下部神经元及其联系。

现在丘脑下部方面的研究是很活跃的,通过对某些传统的研究手段又有大量的评论这个事实就表明了这点。因为本综述着重在单和多单位的活动,所以复习了一些重要的原始论文,也引证了某些关于神经内分泌控制、体温调节、饮食调节、边缘系统、脑室周围器官、心血管神经控制和神经药理学方面的综述。解剖学的研究是重要的源泉,这些研究为丘脑下部神经元及此区内上、下行通路的化学性质方面的现代资料增添了光彩。

本综述是关于丘脑下部单个神经元结构和机能研究方面的一篇选择性的述评,旨在为自主性的、内分泌性的和行为的区域内的特殊活动提供证据。重点是说明这些活动彼此之间的整合作用以及它们与机体全面机能间的整合。为了分析自 1959 年 Cross 和 Green 开始研究此区以来出现的大量材料,把丘脑下部神经元人为地分成传统的两个部分——“内分泌性的”和“非内分泌性的”——是必要的和适宜的。虽然一个“内分泌性”神经元也能激活一类“非内分泌性”的结构,但是它的主要作用依然是“内分泌性的”。因此这里强调单个细胞电生理研究的重要意义,而这些细胞显然可通过恰当的解剖学或化学方面的材料所证实。对有兴趣的读者来说,本文将提供下述的正确评价:丘脑下部神经元的活动是多么特殊,以及在中枢神经系内,它们的活动为什么必须是完整的。

C. 丘脑下部的通路

丘脑下部神经元位于神经、脑脊液和血液传导的刺激 (blood borne stimuli) 通路之中,因而,它们接受着突触性输入和直接的刺激 (见图 1)。

1. 神经通路

上行性神经通路包括有内侧前脑束和 Schütz 氏室周围系内的单胺能的、胆碱能的和无化学含义的成分 (见图 1)。Palkovits 及其同事的钻取活组织检查技术确定了丘脑下部许多区域内各种单胺和乙酰胆碱的确切的局部含量。布于内侧前脑束、穹窿和联络性通路中的下行性神经通路来自嗅性和边缘系结构 (隔区、海马和杏仁) 或起于丘脑下部及视前区 (见图 1)。有一个丰富而不十分确知的丘脑下部内在的通路,它通过轴突侧枝和轴树型的相互作用,在各类神经元之间起相互联系的功能 (见图 1)。

2. 脑脊髓液

丘脑下部神经元与终板血管器官、穹窿下器官、正中隆起和其他脑室周围器官相联系(见图1)。第III脑室的室管膜特化成茸突细胞(tanycytes),它们呈矮立方形构成无纤毛的脑室表面,并且有长而广布的室管膜下终足(subependymal end-feet),此终足与正中隆起部的门脉一级血管丛的外毛细血管带相联系。在脑脊液中,黄体生成素释放因子(luteinizing-hormone-releasing hormone)、加压素和后叶激素运载蛋白和神经内分泌细胞的分泌产物的含量是高的。Knigge 和 Silverman 指出,脑脊液中的物质可以影响丘脑下部神经元和垂体的机能。Andersson 指出,利用脑室周围的传感器(periventricular sensor)和传至大型神经内分泌细胞引起释放加压素的信息和传至丘脑下部外侧神经元引起开始饮水的信息,可检测脑脊液内钠离子的含量。

3. 血液传导的刺激

局部血液中钠、水、类固醇和多肽激素、葡萄糖、氧和二氧化碳的含量及血液的温度等,在丘脑下部神经元反馈调节方面具有重要的作用。颈内动脉血的渗透压调节着大型肽能神经元的兴奋或抑制活动,也是垂体后叶释放加压素的一个主要因子。在经典的反馈环内,颈内动脉血液中皮质醇的水平决定着丘脑下部皮质醇的水平。而这个皮质醇的水平又决定着向垂体门脉一级毛细血管丛内释放促皮质素释放因子。促皮质素释放因子通过垂体柄向下渗入腺垂体,因而其本身又决定着垂体前叶细胞释放促肾上腺皮质激素的速率。体循环血液中促肾上腺皮质激素的水平决定着肾上腺皮质释放皮质醇的活动。上述多种多样的渗透压性、类固醇和血液传导的其他化学因子,都必须通过血脑屏障或通过刺激脑室周围器官再作用于适当的丘脑下部神经元。

流经视前区和丘脑下部前区的动脉血温度决定着脑的温度。此区内的神经元对局部温度的改变有选择性的敏感,因而这些神经元是动脉血温度的监测器。在视前区和丘脑下部前区内出现体温调节的中枢性整合活动时,其输入来自皮肤、身体深部和脑的温度感受器,而其输出则表现为血管运动、寒战、呼吸和行为性反应。

流经丘脑下部腹内侧神经元之动脉血的葡萄糖水平,是对可能的葡萄糖感受器的一个刺激。葡萄糖感受器与进食和饱足有关。

D. 丘脑下部机能的自主性方面

1. 内分泌性效应器

大型神经内分泌细胞的动作电位由丘脑下部的胞体传至垂体后叶的末梢,在此,钙离子流入神经末梢引起胞吐(exocytosis),即排出神经分泌小泡内的包涵物。加压素、催产素和垂体后叶激素运载蛋白,从无髓的轴突流出,进入垂体后叶的细胞外间隙,然后进入体循环(见第II节和表1)。在正中隆起外带门脉一级毛细血管丛处,神经末梢释放促垂体激素时,可能出现相似的过程。释放因子和抑制因子(黄体生成素释放因子、促甲状腺素释放因子、生长激素释放抑制因子,促皮质素释放因子、催乳激素抑制因子和生长素释放因子;见表1)经垂体门脉向下渗入腺垂体的二级毛细血管丛。在此,对这些垂体细胞的

作用引起垂体前叶各种促激素(促肾上腺皮质激素、黄体生成素、滤泡刺激素、促甲状腺激素、生长素和催乳激素)的合成,并释放入体循环(见表 1 和第 III 节)。

表 1 丘脑下部肽能神经元

激 素	化学结构	细胞体的位置	投射通路	靶器官和作用
I. 神经垂体的激素精氨酸(赖氨酸)加压素	非肽类	大型细胞:视上核,室旁核,核间带;小型细胞:视交叉上核	正中隆起,神经垂体,杏仁,丘脑	肾小管和集合管水平衡;内脏和血管平滑肌;神经抑扬调节剂
催产素	非肽类	大型细胞:视上核,室旁核,核间带	正中隆起,神经垂体	肌上皮乳房组织—乳腺排乳;子宫和血管平滑肌;神经抑扬调节剂
II. 促垂体分泌因子,促甲状腺素释放因子 (TRH)	三 肽	不明	正中隆起,脑室周围器官,广泛的脑区	垂体前叶:释放促甲状腺素和催乳激素
黄体生成激素释放因子 (LHRH)	十 肽	内侧室前区内的室周围区,丘脑下部前区,视交叉上核和弓状核	正中隆起,脑室周围器官,神经垂体	垂体前叶:释放黄体生成素和滤泡刺激素
生长素释放抑制因子 (SRIF)	十四肽	中间室前区的室周围区,丘脑下部前区	正中隆起,脑室周围器官,腹中间核,弓状核,乳头体前核,神经垂体	垂体前叶:抑制生长素和促甲状腺素的释放

2. 非内分泌性效应器

a) 温度调节 维持体温有赖于皮肤和脑的温热性输入。由此而产生的自主性信号,沿交感性和运动通路发放,而引起皮肤血管运动、汗腺、呼吸性散热(急喘气)和寒战等方面的改变。一适当的行为活动,对体温调节来说,是有助于产热或散热的(见第 IV A 节)。

b) 摄食 体重的维持有赖于能量消耗与进食的计量,这与丘脑下部有关,可把丘脑下部做为血糖和脂肪酸水平及进食活动诸感受器中的一个。当输入与输出间平衡失调时,由此而引起的自主性效应归纳为觅食和摄食(见第 IV B 节)。

c) 心血管调节 在行为变化期间,动脉血压、血容量和外周血管运动张力的维持,部分地取决于血管性,传入性和压力感受性的刺激以及中枢神经监测压力改变的感受器。由此产生的自主性信号沿交感、副交感和内分泌途径发放,并调节心率、心输量、外周血管运动张力及水盐的保存。继而出现对血压、血容量和外周血流的适宜的调整(见第 IV C 节)。

E. 为分析单位活动的电生理学设计

1. 技术方法

a) 单位活动 (single-unit activity) I) 细胞外记录 作为 Cross 和 Green 二氏对神经系其他研究的合理的发展,他们研究了兔丘脑下部单个细胞的电活动。动物是用乌拉坦麻醉的急性制备,电极是用有导电能力的磨细的不锈钢的牙科探针,顶尖的直径为 1 微米。记录电位主要起源于细胞体。尽管这个方法不能排除急性外科手术造成的损伤和全身麻醉的抑制效应,但是这个技术(及应用其他材料和玻璃电极的改良法)已用来研究了很多非逆向传导鉴定的丘脑下部神经元,这些神经元大概与内分泌和非内分泌的机能有关。最近, Cross 指出,研究非逆向传导鉴定的丘脑下部神经元的这个技术,可能已经达到它的最大限度。然而,随着近年应用此技术研究体外培养的视前区和丘脑下部结节区的神经元,以及研究去传入的丘脑下孤岛 (deafferented hypothalamic islands),此方法仍然是研究丘脑下部单个神经元的一个有效的手段。

为了鉴别逆向传导的视上神经元, Cross 和 Green 试图在正中隆起刺激视上垂体束,但是他们失败了,这大概是因为他们没能在垂体后叶内单独刺激视上垂体束。为了在丘脑下部获取逆向传导电位,后来 Kandel 和 Yagi 等分别进行了金鱼和大鼠的垂体后叶的实验。他们从生理学上能够鉴定大型神经内分泌细胞。后来,许多科学工作者应用逆向传导鉴定的方法,研究了大型神经内分泌细胞(见第 II 节)。关于神经元核周体逆向传导放电 (antidromic invasion) 的标准包括有固定不变的潜伏期、接着发生的高频率和逆向传导与正向传导反应的碰撞。Paintal 为了验证肌传入神经纤维而倡导碰撞实验 (collision test),后来 Dyball 用它研究了大型神经内分泌细胞, Makara 等用于研究小型神经内分泌细胞, Dyer 和 Cross 用来研究视前区和丘脑下部前区的神经元,而 Eisenman 则用它研究与体温调节有关的视前区神经元。这些研究者面对着 Cross 和 Green 曾遇到的同样问题,即电流扩散和逆向传导反应定位不精确的问题,而 Fuller 和 Schlag 则在其最近的文章中十分坦率地讨论了这个问题。为了准确地定位这些神经元,研究者们可能应当坚持使用刺激逐渐增强的碰撞实验,并且应用与普施安黄荧光染色法相似的特殊的细胞标记技术(见第 II 节 D5 段)。

为了使单位活动和行为相关联,也为了避免急性外科手术的损伤和麻醉剂的抑制效应, Hellon 改进了固定在头上的微推进器,使之适合于不麻醉的标本。在用一水启动的热电极 (water-driven thermode) 对记录区加温和冷却的同时,他把粗 1—2 微米的钨丝微电极插入慢性实验兔的视前-丘脑下部前区,以记录温度敏感神经元的电活动。后来,其他的工作者为了研究丘脑下部放电型式的各种问题,也利用类似的技术把微电极插入丘脑下部。为了从生理学上较准确地鉴定所记录的丘脑下部神经元, Vincent 及其同事介绍了慢性实验猴视上核神经元逆向传导鉴定法,他们把微推进器推动的微电极法与对垂体的刺激结合起来。这种研究大型神经内分泌细胞的方法能分析饮水的、渗透压的和其他行为的刺激。

II) 细胞内记录 在逆向传导鉴定视前核大型神经内分泌细胞的研究中, Kandel 首先把测量静息膜电位、突触后电位和轴突-胞体峰电位的细胞内记录技术应用于金鱼。

接着其他人就把细胞内记录技术应用于金鱼、体外的青蛙视前核、哺乳类的丘脑下部,以及体外培养的小狗的视上核。

III) 单个细胞的标记 用于标记生理学上鉴定的大型或小型神经内分泌细胞的精确技术有普鲁士蓝反应、旁胺天蓝 6B (pontamine sky blue 6B) 和普施安黄荧光染色法。后一种细胞内注射标记染色技术, 为目前准确地标记所研究的单个神经元, 提供了最精确的方法。在研究者希图区分加压素能和催产素能大型神经内分泌细胞时, 则需要使用这种绝对的细胞内标记技术。正如第 II 节详述的一样, 这些化学上特殊的肽能神经元, 在丘脑下部各区内都位在一起, 两者都有轴突投射至垂体后叶, 因此两者同样地为逆向传导所鉴定。联合使用细胞内普施安黄标记法和紧接着对该特殊肽(加压素和催产素)进行免疫组织化学染色法, 人们将能研究每一个神经内分泌细胞的生理特性。这种方法将能用来研究脑内任何一个肽能神经元。

IV) 化学制剂微离子透入法 Bloom 及其同事介绍了把化学制剂施加于未被鉴定的丘脑下部神经元的膜上, 以研究峰电位的发放。后来的改进是, 用于研究逆向传导鉴定了的神经元, 以及用来研究哺乳类和无脊椎动物的可能的递质、丘脑下部激素、葡萄糖、脂肪酸和其他物质的变化。目前, 对这些技术的问题及其局限性已有广泛的讨论。

b) 多单位的活动 (multiple-unit activity) **I) 单和多单位的活动** 如果使用的方法避免了手术的损伤、麻醉剂的抑制作用, 以及固定在一小动物头上之微推进器的重量和实施方面的复杂性, 那么这对研究与行为变化有关的单位活动是有利的。在 1958 年, Strumwasser 介绍了为了记录冬眠着的黄鼠 (ground squirrels) 中脑网状结构内多单位电活动的慢性植入微导线 (microwire, 尖部直径为 80 微米)。然后, Naka 和 Kido 把这个方法用于丘脑下部的记录。在分析成列峰电位波形和组织学研究的基础上, Olds 估计在他所研究的大鼠丘脑下部区内, 钝的镍铬合金丝巨型微电极 (尖的直径 82 微米), 同时记录了 9 至 25 个大神经元的电活动。他强调虽然这些连续的峰电位不是一个细胞发放的, 而且如果不是全部, 也是许多大小相似的细胞发放的, 因而认为它们在机能方面是同源的。但是近代的资料表明, 即使在外观上最同源的核团内, 其相邻之神经元的化学和机能特性可以是完全不同的 (见第 II D 节)。在这种情况下, 这样的多单位描记术将不能区分这两型神经元。

II) 整合性多单位 (integrated multiple-unit) 因为描记单和多单位活动, 需要在生理实验手术期间, 小心地插入电极, 因为许多微导线没有记录单个峰电位的能力, 因为许多微导线开始确能描记单和多单位活动, 而插入后不久便丧失了这种能力, 所以, Buchwald 及其同事发展了一种不同的方法, Johnson 及其同事把这一方法用于丘脑下部研究。通过适当的滤过线路, 把来自大小神经元、轴突和其他来源的信号加以“总和”。某些实验室对这类信号的确切来源和性质表示怀疑, 对它是代表了局部胞体、纤维或邻近纤维的活动, 还是代表了记录系统内的传播也表示怀疑。考虑到丘脑下部复杂的神经纤维网, 值得注意的是, 像这些来自大、小细胞体和纤维的, 来自靠近或离巨型微电极有一定距离的这些不同来源的信号, 可能与血液激素水平、睡眠-清醒活动及脑温度变化等其他生理学参数有密切的关系。

2. 分析的技术

a) 峰电位系列与其他结果的关系 研究丘脑下部单位活动的主要目的,在于测定电结果与自主性、内分泌腺的和行为性活动之间的关系。Cross 和 Green 利用颈内动脉注射高张溶液的技术,研究了丘脑下部的神经元,并且发现正的关系。一个更复杂的研究型式是施予一种渗透压性刺激,然后试图使单位反应与神经垂体排出加压素或催产素相关联。仍然困难的是,使一丘脑下部神经元群之一单个成分的活动,与那个特定核群的集合活动相关联,举例来说,这种集合活动可归纳为排出加压素。这种困难性部分是由于对每个细胞化学特性知识的限制,也部分地是由于每个单位对外加影响的易变反应,而这种外加的影响有时是广泛的,并且常是非生理性的刺激。

b) 资料的分析 分析丘脑下部单个细胞活动的方法,已从开始采用在记录瞬间对峰电位系列行照相描记的办法,发展成采用录有单位峰电位系列活动的磁带,并且使用有变化序列之直方图的数字计算机,对这些峰电位序列进行统计学分析。目前,许多研究人员都利用数字计算机对资料进行分析,峰电位系列的统计、各种序列的直方图和分析峰电位系列资料与其他参数的关系。

F. 小 结

丘脑下部是间脑的一个小区,位于第三脑室的两侧,向下它通过神经血管柄(neurovascular, 即漏斗和垂体柄。——译者注)与垂体相连,通过室周围系和内侧前脑束与邻近的前、后脑区连接。输入通路有化学上特殊的胆碱能和单胺能上行纤维、嗅觉-边缘系的前脑下行纤维、与脑室周围器官和脑脊液的联系以及丰富的动脉血液供应等。丘脑下部含有至垂体的神经内分泌性最后公路,因而和伴有行为的自主性机能的调节与整合有关。肽能、胆碱能和胺能神经元对丘脑下部的机能具有重要作用的证据正与日俱增。考虑到这点,我在考查丘脑下部神经元结构和机能方面的问题时,将特别着重于与这些神经元化学性质有关的单或多单位活动。

II. 大型神经内分泌细胞

A. 引 言

大型神经内分泌细胞是指那些含有 Gomori 氏阳性小体的丘脑下部神经分泌神经元,它们位于视上核及室旁核内,并沿 Greving 氏室旁神经垂体束分布(核间带)。在哺乳类,这些细胞是由鱼类和两栖类的一个成对之中线位的视前核(大细胞段)发展来的。对中枢胆碱能和单胺能神经元之神经分泌的研究表明,“神经分泌”可能是许多神经元集群的一个普遍的特性。“大型神经内分泌细胞”这个术语明确地限定着两大类神经分泌,即两类丘脑下部内分泌神经元中的一类,它的广泛含义允许讨论丘脑下部的大型细胞带(视上核、室旁核及核间带)之跨种和超越传统解剖境界的资料。所研究的资料表明,只有大型细胞的无髓轴突才降入垂体柄,止于正中隆起和垂体后叶(见图 2)。这些轴突把神经分泌产物

运至神经血管位的毛细血管床 (neurohemally situated capillary beds), 在此, 将激素和“载体”蛋白 (“carrier” proteins) 释入血流 (见图 2)。电刺激垂体后叶将会专门激活这些大细胞的轴突。这种刺激不仅产生对神经内分泌小体的直接侵袭, 而且也能经突触地激活通过轴突侧枝相连接的细胞。在哺乳类, 这类神经内分泌细胞能合成、输送和释放神经垂体肽, 即加压素和催产素, 以调节水的平衡和乳汁的排出。在这类丘脑下部神经元的研究中, 发现了许多神经分泌的基本规律 (见表 1 和图 2)。

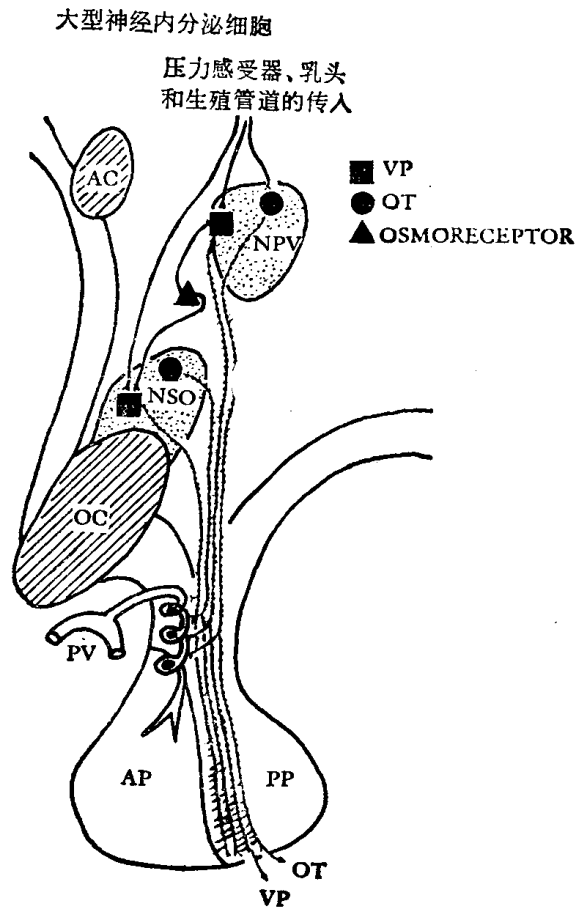


图 2 丘脑下部大型神经内分泌细胞和它们的联系。两类化学上特殊的肽能神经元, 即血管加压素能和催产素能神经元, 散布于视上核 (NSO) 和室旁核 (NPV) 内, 并且沿核间带 (没有示出) 分布。它们的充满了小泡的神经分泌性轴突降经丘脑下部, 穿行正中隆起的内带时, 发出侧枝终止在一级门脉丛的毛细血管上。主要的视上垂体束纤维进入垂体后叶, 在此它终止在毛细血管上。在特殊的渗透压性、容积性和神经行为性 (neurobehavioral) 刺激的作用下, 激素, 即加压素和催产素被释放进入门脉和体循环的血流内。位于核间带内的 Verney 氏渗透压敏感性神经元检测着颈内动脉血液的渗透性, 向加压素能神经内分泌细胞提供兴奋性输入。至加压素能神经内分泌细胞的其他兴奋性输入来自第九和第十对颅神经的传入, 即来自压力感受器、化学感受器和心房的容积感受器。至催产素能神经元的兴奋性输入来自乳头和生殖管道的传入。详见正文。缩写符号: AC, 前连合; AP, 垂体前叶; NPV, 室旁核; NSO, 视上核; OC, 视交叉; OT, 催产素; PP, 垂体后叶; PV, 垂体门脉血管; VP, 加压素; ■ VP, 加压素能神经元; ● OT, 催产素能神经元; ▲ OS MORECEPTOR, Verney 氏渗透压感受性神经元。(根据第 II 节内引证的文献绘制。)

B. 神经分泌

1. 胞浆内颗粒和胞吐

Scharrer, E. 和 Scharrer, B. 在鱼类、哺乳类和昆虫, 首先发现了大型神经内分泌细胞

的分泌特性。Bargmann 发现了能染色的胞浆内颗粒,进一步巩固了神经分泌学说。后来的工作证明,这些颗粒是电子密度的膜结合的,直径为 150 毫微米的分泌颗粒,即加压素和催产素(分子量为 1,000)。这些较小的肽类和较大的后叶激素运载蛋白(分子量为 10,000)是以膜结合的小泡形式,通过轴浆流传到垂体后叶的,它们借助于动作电位,分泌力偶(Secretion-coupled),需要钙离子的所谓胞吐过程而被释放。

2. 神经分泌的冲动

在神经垂体激素释放的过程中,动作电位具有首要的意义。Harris 首先报道,电刺激垂体柄能够释放抗利尿激素。后来,Kandel 氏在金鱼,Yagi 及其同事在大鼠,也都证明神经垂体轴突能以 0.4—1.0 米/秒的速度,把一逆向冲动(见第 II 节第 D3 段)传至丘脑下部的大细胞。Ishikawa 及其同事在垂体柄,记录到了速度为 0.6—1.4 米/秒的正向传导电位。后一组还证明,在刺激乳头、子宫和视上核时,能诱发紧张性动作电位和时相发放性动作电位。随着从颈内动脉输入高张盐水或蒸馏水,可分别使神经垂体内的电活动增高或降低。

3. 分泌产物和电活动的关系

在正在授乳的家兔整体上,电刺激视上垂体束产生的排乳反应,严格地取决于刺激的频率。在频率低于 25—30 周期/秒时,不能获得排乳反应。在 Locke 氏液内,在体外,激素的释放取决于刺激量和频率。在刺激频率增加到 350 周期/秒以上时,同一刺激量的效应则逐渐降低。复合动作电位的振幅随着频率的作用而减低。向培养基质中加入河豚毒素使复合动作电位消失,并且也取消了体外刺激垂体柄诱发的释放激素的反应。在以河豚毒素处置神经垂体的条件下,激素的静息释放仍继续。尽管过剩的钾离子使诱发的动作电位消失,但是它仍能有效地引起逐渐变化的分泌反应。同样,在体处于低钠基质条件下进行的实验,尽管此实验条件阻止了动作电位的形成,但是激素的释放仍取决于电刺激的频率。这些结果表明,在轴突膜电位和动作电位的形态有了改变时,导致激素释放和复合动作电位的高频阻抑。

在乌拉坦麻醉的大鼠上,Dyball 发现,颈内动脉内注射高张盐水,促进了逆向传导鉴定的视上核及室旁核单位释放催产素(8 倍)和加压素(2 倍)。然而,这些过程的时程与动作电位活动和激素分泌之间的简单关系并不一致。在对颈内动脉注入高张盐水的反应中,在 30 秒出现单位活动的顶点,而催产素和加压素分泌的顶点,则分别发生在 60 秒和 180 秒。这些能为生物鉴定之激素的控制水平是非常高的:释放的催产素为正常水平的 100 倍,而加压素则为正常时的 200 倍。在校正了这个生物鉴定法的技术性缺陷后,这个实验设计大概将可提供值得认真考虑的结果。

进一步比较激素水平和单位活动定量性研究,就必须证实与条件反射性、不麻醉的标本相反的、改良性麻醉的效果。这些初步的资料表明,大型神经内分泌细胞无髓轴突的电活动和激素释放之间有密切的关系。

C. 膜的电活动特征

Kandel 和 Hayward 使用细胞内记录法研究金鱼丘脑下部的神经内分泌细胞。这些

细胞的静息电位为 47—50 毫伏,而动作电位高达 117 毫伏。长期的动作电位(3.9 毫秒)发生在两个阶段:持续长的超极化性的后电位和来自嗅性输入的正传导性驱动。神经元(输入)的总电阻是 3.3×10^7 欧姆;神经元的总时间常数是 42 毫秒。由刺激嗅束产生的正传导性连续发放,产生逐渐增加的兴奋性突触后电位。由刺激垂体后叶而产生的逆向传导性连续发放,引起抑制性突触后电位。这些发现指出,在金鱼存在着抑制性迴返侧枝。

Koizumi 和 Yamashita 对猫和狗的膜电位和动作电位,做了类似的报道。刺激隔区和中脑网状结构,产生短时限的兴奋性突触后电位,接着发生持续长的抑制性突触后电位。超极化总比先发的兴奋性突触后电位长,它持续的时间一般为 80 毫秒。刺激垂体后叶引起之逆向传导性兴奋,产生持续 100 毫秒的抑制性突触后电位。这些发现表明,在猫也有抑制性迴返侧枝。

在体外,青蛙的大型内分泌神经元表现有相似的静息膜电位和动作电位。除了表明有抑制性迴返侧枝的证据之外,也发现了表明有兴奋性迴返侧枝的电生理改变。

从研究大型神经内分泌细胞之膜的电活动性质和突触后电位所获得的这些资料揭示出,这些有分泌功能神经元的电活动特征和无分泌功能神经元的类同。

D. 形态和机能的细胞类型

1. 结构方面

对大型神经内分泌细胞胞体、树突和轴突结构的详细的解剖学分析受到了限制,这一部分是因为组织学家发现,用 Golgi 氏银染法难以使这些细胞镀染。Leontovich 使用经典的,但大概是不完全的 Golgi 氏镀银染色法发现,小狗视上核与室旁核的神经元是无差别的,外观上像成神经细胞,并且有少量从简单之双极神经元突出的树突。在一个猴视上核神经元的更完善的镀银标本上,LuQui 和 Fox 发现了两群细胞,其体积递增。大的视上神经元有不规则的胞膜、胞体侧棘和由胞体发出的有适量分枝的树突干。偶见由树突发出的树突侧棘。从胞体或伴随轴突之树突的圆锥形隆起上发出一轴突,它指向视上垂体束。较小的神经元有短念珠状的轴突,它在距起点不远的地方终止。

Rechardt 对大鼠视上核做了光学和电子显微镜分析,她明确地发现亮、暗两型神经分泌细胞,这取决于游离核糖体的含量。脱水进一步增加暗细胞核糖体的含量。Rechardt、Leranth 等以及 LuQui 和 Fox 都曾说大鼠视上核内有四类突触:轴-轴型的、轴-树型的、轴-侧棘型的和轴-体型的。Palkovits 等应用定量电子显微镜考察了大鼠视上核内这些突触末梢的来源。他们发现,每个神经元有 596 个突触性终扣,其中 2/3 来源于核团内部或直接相邻的细胞,1/3 来自视上核以外。这些核团内传入的来源可能是大型神经内分泌细胞的迴返性侧枝,或是来自可能之中间神经元的投射。后者可能与 LuQui 和 Fox 二氏较小的神经元有关,或与 Rechardt 氏亮细胞有关。有 33% 核团外传入来自低位脑干,21% 起于丘脑下部基底内侧区、14% 源于杏仁、14% 源于隔区、9% 来自海马,其余的 17% 则起于嗅结节和头端皮质区。

2. 加压素能和催产素能神经元

视上核及室旁核分泌神经元化学性质的知识,对分析大型神经内分泌细胞的机能结构是基本的。较早的研究者认出了这些核内细胞型的多相性,但大多数赞同核团假说^{*}。后来的解释曾指出,视上核细胞制造加压素,室旁核细胞产生催产素。Brattleboro 鼠是一种具有遗传性尿崩症的动物,对这种动物的研究揭示了如下的可能性:两型神经元是散布在视上核及室旁核内的。因为遗传性尿崩症是一种与加压素分泌不足,而催产素产生完全正常之状态有关的疾病,因而引伸出大型神经内分泌细胞分型的问题,即一种与缺乏加压素的分泌有关,另一种是正常催产素的分泌者。随着免疫组织化学技术的应用,Swaab 等以及 Vandesand 和 Dierickx 标染出了两类特殊的神经元:一类为加压素能的,另类为催产素能的(见图 2 和表 1)。它们大约等量地散布在视上核及室旁核内,催产素能神经元主要位于此二核的头侧部。这些资料首次指明了大型神经内分泌细胞的化学性质,细胞学说(一种细胞,一种激素)的证实与核团假说(一个核团,一种激素)相反,使早期的混乱得以必要的澄清。对加压素能神经元和催产素能神经元的这种免疫组织化学分离,为化学特殊之肽能丘脑下部神经元的生理学研究开辟了道路,是一有前途的方法。

其他人使用类似的免疫组织化学技术,但用了不同的抗催产素和加压素的抗体,结果在一个神经元内发现了两种激素。这样资料的缺点是,对任何产生两种化学物质,输送并从垂体后叶神经末梢释放它们的神经元,都将存在着刺激-反应之间的复杂的机构问题。大概这样令人莫解的结果可能是由于,加压素和催产素与加压素和催产素抗血清间的交叉反应。将来用亲和色谱法(affinity chromatography)大概能弄清这些资料。

3. 自发放电的型式

a) 非逆向传导鉴定的细胞 在急性制备的麻醉动物上,一些学者发现,视上核及室旁核内非逆向传导鉴定的单个细胞,或呈不规则地和连续地发放,或呈静息状态。Cross 和 Green 以及 Joynt 发现,视上核及室旁核内或其邻近的未鉴定的细胞,对自然感觉刺激的反应性是微弱的。Brooks 及其同事则报道,视上核及室旁核内或其邻近的非逆向鉴定的细胞,对周围神经或中枢脑部的电刺激有相当的反应性。Hayward 和 Vincent 对未麻醉的猴进行了研究,他们发现非逆向鉴定的单个视上核神经元,以不规则的方式连续发放或保持静息。这些细胞对非伤害性自然感觉刺激的反应性是微弱的。关于这些区内非逆向传导鉴定的大型神经内分泌细胞感觉反应性方面的矛盾观点,可做如下解释:细胞群不同,即 Brooks 及其同事为一方,而 Cross、Green、Joynt、Hayward 及 Vincent 为另一方,他们可能报道了完全不同的细胞。此外,实验设计方面的基本差别可能助长了视上核及室旁核神经元神经生理定义方面的分歧。

b) 逆向鉴定的神经元 无论是在急性制备的麻醉动物上,还是在慢性制备的不麻醉的动物上,在逆向鉴定视上核及室旁核神经元方面进行的大量研究表明,有三种自发放电的方式:静息的(占 3—10%),连续活动的(65—77%)和时相活动或爆发放电的(占

^{*} 核团假说(nuclear hypothesis)认为一个核团分泌一种激素,近年已为细胞学说(cellular hypothesis)所取代。后者认为一核团内不同的细胞分泌不同的激素。——译者注

20—25%)。

在早期的研究中没有认出经常发生的爆发放电，它是大型神经内分泌细胞独具的一种发放型式。自从它成为丘脑下部单个细胞发放的证据以来，尽管做了许多实验设计或动物模型，但这种发放方式仍是生理上的一个谜。正像在无脊椎动物发现的那样，爆发放电可能代表了一个内在的起搏点 (intrinsic pacemaker)。它可能不代表某些局部或外加的远距离影响的抑制或兴奋作用的终产物，例如，与加压素传递有关的局部迴返性侧枝的易化性影响。到底这样的爆发活动能否作为加压素分泌细胞的标志，还是没有证实的。爆发放电在垂体后叶神经末梢释放加压素或催产素方面的“有效”作用，目前也仍未解决。

4. 迴返性易化和抑制：神经内分泌的 Renshaw 氏细胞

刺激麻醉或不麻醉动物的垂体后叶或垂体柄，在逆向传导鉴定的大型神经内分泌细胞内，显现有迴返性抑制或迴返性易化的证据。易化或抑制的期限随着标本的类型和麻醉的情况而变动。中间神经元，即一种或多种神经内分泌的 Renshaw 氏细胞，是否参与迴返性易化和抑制仍然是不清楚的。Palkovit 氏实验室的解剖学研究表明，视上核神经元上的突触性终扣有 66% 起于核团内的成分，这有助于说明迴返性侧枝或中间神经元细胞群可为其起源。较小的 Golgi 氏法镀染的细胞也趋向于神经内分泌的 Renshaw 氏细胞的定义。Koizumi 等从视上核及室旁核细胞记录到对逆向刺激的短暂的放电（每次 5—7 个峰电位）反应，每秒可达 500—800 个峰电位。这类大型神经内分泌细胞类似于脊髓的 Renshaw 氏细胞。一项适当的解剖学标记技术最终将能证明，在视上核及室旁核内有 Golgi II 型中间神经元。大型神经内分泌细胞的迴返性侧枝依然需要解剖学的证实。

5. 普施安黄染色的神经内分泌细胞

普施安黄(帝国化学试剂公司出产)离子透入法，对于解决哺乳类视上核及室旁核区内，细胞类型、迴返性侧枝和中间神经元的鉴定问题是一有希望的技术方法。对逆向传导鉴定的金鱼视前核大型神经内分泌细胞，又进行了细胞内记录和细胞内离子透入普施安黄荧光染色的研究。Hayward 利用染料遍布胞浆并进入树突和轴突的分布特点，把逆向传导鉴定的视前核神经元定位在此核的大细胞部。在证实有分为二、三枝的轴突时，也拍摄了精细的树突树，因之从形态学上分出了三型细胞。I 型细胞为大多极神经元(37 微米)，距室管膜 48 微米，它的精细的“树突”具有多分枝的突起，这些突起投射至丘脑下部外侧区和视前核内。II 型细胞也是大多极神经元(31 微米)，距室管膜 24 微米，具有一个粗糙的树突至室管膜，而在视前核内则有精细的树突，它还有有限的树突分枝。III 型细胞是小型多极神经元(18 微米)，距室管膜 46 微米，有分布至视前核内的细的树突突起，还有有限的轴突分枝。把普施安黄或辣根过氧化物酶标记术应用于哺乳类的大型神经内分泌细胞，必将提供一个证明是否存在迴返性侧枝和中间神经元的手段。迴返性抑制和易化的生理学资料、高频的反应和 66% 的终扣起于核团内的解剖学资料，都启发着终将不可避免地证实的手段。而且联合使用免疫组织化学和普施安黄技术，可能开辟化学上已确定的肽能神经元生理学研究的新纪元。

E. 渗透压敏感性

1. Verney 氏的渗透压感受器

Verney 氏在其关于抗利尿激素的经典的 Croonian 讲义中,描述了决定神经垂体释放加压素的主要的生理刺激。这些刺激是: 1) 颈内动脉血的渗透压; 2) 血管系内的血容量; 3) 哺乳动物的行为状态。他的渗透压学说指出,“渗透压感受器”即丘脑下部的某些神经成分,监视着颈内动脉血液的渗透压,并且在高渗 (hyperosmolar) 状态时引起神经垂体释放加压素。目前,我们对渗透压学说的了解已经超出了渗透压感受器。渗透压感受器可能是视上核神经元、与加压素能神经元有突触联系的核周围区内的隔离 (separate) 细胞,或者是诸如钠监测器 (sodium detectors) 之类的成分,钠监测器位于第 III 脑室附近,并且位于血脑屏障的内、外。Verney 在研究向清醒狗颈内动脉长期和短期注入高张溶液的基础上做出结论,钠盐和蔗糖,即不能穿透假设的丘脑下部渗透压感受器的物质,引起这些感受器脱水和体积减小,接着便释放抗利尿激素。当他发现颈内动脉内注入高张尿素不能引起抗利尿激素反应时,当时 Verney 还不可能考虑到血脑屏障,所以他做出的结论是,尿素是自由地经过渗透压感受器膜扩散的。现代的研究表明,低浓度尿素不能透过血脑屏障,故否定了 Verney 氏的假说。然而,因为颈内动脉内注入高浓度(2 克分子浓度)尿素时能损坏血脑屏障,使尿素和其他物质能够通过它,故 Verney 氏渗透压感受器学说依然是可行的(见图 2)。

为了解决 Verney 氏渗透压感受器和血脑屏障方面的某些矛盾, Hayward 和 Vincent 对慢性制备之未麻醉猴的非逆向传导鉴定的单个丘脑下部神经元进行了研究。以解剖位置和由渗透压及警醒性感觉刺激诱发的放电方式为基础,把渗透压敏感细胞分为“特异性”和“非特异性”两组。50% 的渗透压敏感细胞是特异性的,只对颈内动脉注射高张盐水起反应,对非伤害性警醒性感觉刺激一般是没反应的,它们位于视上核内或其附近。特异性细胞又可分为亚型。20% 的视上核细胞是双相的,在加速反应之后发生抑制; 30% 的视上核核周带的细胞是单相的,只限于加速或抑制。50% 的渗透压敏感细胞是非特异性的,对颈内动脉注射高张盐水和中等警醒性感觉刺激都有单相反应,或兴奋反应或抑制反应。Hayward 和 Vincent 做出结论,特异性双相渗透压敏感视上核神经元是大型神经内分泌细胞; 特异性单相渗透压敏感的核周带细胞是 Verney 氏渗透压感受器; 非特异性单相核周带渗透压敏感细胞是与饮水和行为有关的渗透压感受器。此外,他们还指出, Verney 氏感受器是靠近视上核的隔离的神经元,在出现通过血脑屏障之毛细血管的渗透压输入时,通过兴奋性轴体型突触与大型神经内分泌细胞联系。此区内其他的渗透压感受器可能和由这种颈内动脉渗透压刺激引起的非内分泌性行为效应有关,诸如饮水和警醒。

视上核及核间带内逆向鉴定的大型神经内分泌细胞,进一步显示出放电方式的微妙。在未麻醉的猴,大型神经内分泌细胞的资料属于三种自然机能状态之一: 静息的、连续活动的和爆发的。Hayward 和 Jennings 证明,随着适当的 NaCl 负荷,某些静息细胞暂时变为连续活动的,一些连续活动的细胞出现短暂的爆发放电,而少数爆发放电的细胞达到过度爆发放电状态。逆向鉴定的大型神经内分泌细胞对颈内动脉注射高张盐水显有特异的双相渗透压敏感的反应。颈内动脉注入高张 D-葡萄糖溶液(1.2—1.5 克分子浓度)产