

视交叉上核的肽能神经元与生物钟功能

(综述)

生理学教研室 金观源

哺乳动物包括人类的许多生理、生化及行为过程中,都存在显著的近似昼夜节律(circadian rhythm, 简称昼夜节律)。近十年来越来越清楚,这些昼夜节律是在中枢神经系统的控制下形成的⁽¹⁾。控制昼夜节律的生物钟或起搏点系统,位于哺乳动物的脑内,它们可能由一个、二个或者多个起搏点相互耦合而成^(2,3),一方面,在隔绝时间线索的环境中能保持产生内源性的自由运转节律(free-running rhythm),其周期约为24小时;另一方面,当机体暴露于通常的环境条件下时,内源性的昼夜节律亦受外环境同步因子,主要是昼夜明暗周期的驱动⁽¹⁾。尽管目前尚未搞清这些起搏点的精确数目及其耦联机理,但已可以肯定,其中一个主要起搏点或母钟,位于下丘脑前部的视交叉上核(suprachiasmatic hypothalamic nucleus, SCN)^(2,4)。本文将综

述有关视交叉上核的组织和功能的近年研究进展。

一、SCN的组织及纤维联系 关于SCN的组织解剖及纤维联系,以哺乳动物尤以大鼠了解最多。它们是正好位于视交叉背侧、第三脑室外侧的两个椭圆形小核团,横径为300~350 μm ,长径为600 μm ,每个核团约有10⁴个神经元⁽⁵⁾。

大鼠的SCN至少可分成三部分:小的嘴侧部(占1/4)及大的尾侧部(占3/4),后者又分成背内侧部及腹外侧部。这三部分存在组织学上的差异,如嘴侧部和尾侧背内侧部的神经元小而缺少细胞浆、细胞器,树突量少,分叉亦少;它们既不直接亦不间接接受来自视觉的输入,而且只有很少量纤维投射至SCN核外;它们含有大量的中间神经元,其中很多是分泌肽类物质的神经元。与尾侧腹内侧部相反,尾侧腹外侧部的神经元

增加以及心肌缺血和再灌注,均引起细胞内Ca²⁺的增加而使VV升高;低Ca²⁺或Ca²⁺拮抗剂减少Ca²⁺内流而降低心肌缺血和再灌注时VV;但在极低Ca²⁺浓度情况下,则又引起VV升高而易诱发VF。在正常Ca²⁺浓度时,心肌的电生理特性以及生化代谢较稳定,故VV也较稳定。心肌细胞内ATP和cAMP水平很可能是通过调控Ca²⁺内流而间接影响VV的,而细胞内游离Ca²⁺水平则可能是决定VV更为直接的因素。

参 考 文 献

1. 吴 淞,等. 浙江医科大学学报 1985; 14(6): 257.
2. Kambare H, et al. Ann Inter Med 1977; 88: 583.
3. Clusin MT, et al. Am J Cardiol 1982; 49: 606.
4. Muir AR. J Anat 1989; 101: 239.
5. Kaumann AJ, et al. J Pharmacol Exp Ther 1988; 164(2): 326.
6. Clusin WT, et al. Circ Res 1982; 50: 518.
7. Thandroyen FT, J Mol Cell Cardiol 1982; 14(1): 21.
8. Thandroyen FT, et al. Basic Res Cardiol 1981; 76: 449.
9. Nayler WG. Am J Pathol 1981; 102: 262.
10. Opie LH, et al. Am J Cardiol 1979; 43: 131.
11. Armitage AK, et al. Circ Res 1957; 5: 98.
12. Karki NT. J Physiol 1958; 141: 366.
13. 郭 颖,等. 生理学报 1985; 37(2): 209.
14. 陈 础,等. 生理通讯 1986; (增刊): 80.
15. 陈 础,等. 心电图杂志 1986; 5(4): 246.
16. Akiyama T. Am J Physiol 1981; 240: H485.
17. Hiraoka M, et al. J Mol Cell Cardiol 1984; 16: 285.
18. DeMello WC. Circ Res 1982; 51(1): 1.
19. 徐学峰,等. 生理学报 1966; 29(2): 153.
20. Spray DC, et al. Am J Physiol 1985; 248: H753.
21. Kokubun S, et al. Jap J Physiol 1984; 34: 596.

则较大,有丰富的细胞浆、细胞器及广泛的树突分叉,它们直接或间接地接受视觉投射,并发出纤维主要投射至SCN以外的下丘脑区域,特别是控制垂体激素分泌的促垂体区⁽¹⁾。

组织化学的研究表明,SCN中存在多种肽能神经元的胞体或末梢,且有不同的区域分布⁽⁶⁾。

加压素是最先明确存在于SCN的肽类物质。含有加压素的神经元位于SCN的嘴侧及背内侧部,是SCN中数目最多的一类神经元。它们形成广泛的轴突丛,并发出纤维支配该核的腹外侧部或延伸到核外。Sofroniew等⁽⁷⁾近年已证明,含加压素的神经元存在于各种哺乳类的SCN中;在大鼠及人类,其数目分别占SCN全部神经元的17%及31%。在人类SCN中神经垂体载体蛋白(neurophysin)与加压素存在于同一神经元中,但SCN不存在含催产素的神经元^(4,8)。

关于SCN中加压素神经元的投射,报道不一致。Sofroniew等⁽⁸⁾观察到,SCN嘴侧、背内侧部含加压素及其载体蛋白的小细胞性神经元,主要是由嘴背侧投射到外侧中隔,由背侧投射到背内侧丘脑及外侧缰核(lateral habenula nucleus, LHN),亦有少数纤维由嘴侧投射到Broca对角径核(nucleus of diagonal tract of Broca, NDTB),由背侧投射到下丘脑后部及脚间核。但近年Hoorneman等⁽⁹⁾毁损大鼠双侧SCN后,仅发现投射至室周核、下丘脑背内侧核等的加压素神经元末梢消失,而至外侧中隔、LHN、孤束核、杏仁核、NDTB、脚间核及背侧中缝核的同类纤维无变化,故认为SCN可能不发出或仅发出少数含加压素的投射纤维至上述区域。尽管如此,SCN可能与下丘脑室旁核一起,是脑内加压素神经元的主要起始核。然而,SCN中加压素神经元的机能,目前尚不清楚。据观察,在SCN先天缺失与不缺失加压素神经元的两类大鼠

中,有关饮水、活动及松果体中5-HT-N-乙酰转移酶含量的昼夜节律均未见差异⁽¹⁰⁾。

含血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)的神经元位于SCN的腹外侧部。它在整个核团内形成紧密的轴突丛,只有很少数的纤维延伸到核团边界之外⁽¹⁾。但Sims等⁽¹¹⁾观察到这种神经纤维经视交叉投射到对侧SCN。在两侧SCN嘴腹侧部发生的这种交互投射,可能正是作为独立起搏点的两侧SCN,需相互耦联以发生昼夜节律的结构基础⁽¹⁾。Card等⁽¹²⁾还报道,大鼠SCN的VIP神经纤维抵达室旁核或室周核。

含生长抑素的神经元,其胞体及轴突存在于整个SCN中,它们在SCN中的分布与加压素神经元略有不同⁽¹³⁾。

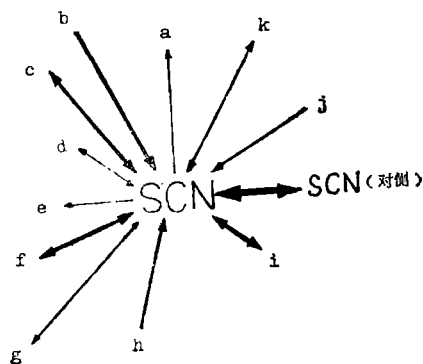
目前看来,SCN的传出投射主要到达下丘脑水平,缺乏上行或下行的长距离投射。SCN的上述三种肽能神经元,除有一定数量纤维投射到核团外面,其纤维主要存在核团范围之内,起中间神经元的作用。另据报道,鸽子SCN中还存在含P物质的神经元,它们主要终止于对侧的Edinger-Westphal核,起调节眼睛脉络膜血流的作用。这可能是眼内血流有昼夜节律变动或受光刺激影响的神经基础⁽¹⁴⁾。

SCN接受的传入纤维,除来自邻近下丘脑区域(包括下丘脑前区、视交叉后区、下丘脑结节区的一些核团,尤其是下丘脑腹内侧核)之外,也可以来自下丘脑以外的区域。它们主要有三类:一是来自中缝核的5-HT神经元,故SCN中有高浓度的5-HT。但实验证明在嘴侧切断中脑,去除由中脑至前脑的5-HT神经元支配后,并不改变正常鼠前脑脑电的睡眠—觉醒模式及昼夜节律⁽¹⁵⁾。这提示SCN的5-HT神经元支配与昼夜节律的发生无关。二是来自腹侧外侧膝状体的投射纤维,它经内侧丘系或视束抵SCN。这种神经元含有鸟类胰肽(avian pa-

creatic peptide, APP), 其投射是双侧性的, 但主要至同侧, 若破坏一侧的外侧膝状体则其投射纤维的60~75%消失, 若破坏双侧外侧膝状体则全部消失⁽¹⁶⁾。三是起源于视网膜的神经元, 经视交叉抵SCN。后两种通路, 可能是内源性昼夜节律受光线直接或间接驱动的结构基础。这三类投射纤维主要终止于SCN中密布着多突触联系的腹外侧部⁽¹⁷⁾。

此外, SCN也可能接受到达其周围的NE或ACh神经纤维的投射。但在SCN范围内很少发现儿茶酚胺。ACh也许是SCN的一种神经递质。实验证明, SCN中的ACh及N受体可能参与光照驱动松果腺功能节律等过程, 但仍不清楚ACh是否就是视网膜至下丘脑投射纤维末梢与SCN之间的递质, 或是SCN内部与视觉有关的神经元之间的递质。从目前看来, ACh在昼夜节律的发生机理中不起重要作用⁽¹⁸⁾。

关于SCN传入、传出纤维联系, 亦已从放射自显影、辣根过氧化酶技术等获得不少证据, 总结于附图(图中箭头的粗细大略反映各种投射纤维的密度)⁽¹⁾。



附图 视交叉上核的纤维联系

- | | |
|---|---------------|
| a: 外侧隔核 | b: 视网膜 |
| c: 下丘脑前区 | d: 室旁核(小细胞部) |
| e: 下丘脑外侧区 | f: 视交叉后的下丘脑区域 |
| g: 中脑导水管周围灰质 | |
| h: 中缝核 | |
| i: 下丘脑结节区(促垂体区)、腹内侧核、室旁核、腹侧结节区、弓状核、背内侧核 | |
| j: 腹侧外侧膝状体 | k: 室旁丘脑核 |

二、SCN发生昼夜节律的作用 1967年, Richter首先报道毁损下丘脑腹侧部可以导致哺乳动物行为昼夜节律的瓦解, 而毁损其他脑部位则不能。但直到1972年, 才由Moore和Eichler, Stephan和Zucker证明, 正是位于下丘脑腹侧的SCN, 担负着中枢起搏点的作用, 控制全身许多昼夜节律。迄今为止, SCN在哺乳动物发生昼夜节律的作用, 已得到许多实验证明。尽管它可能不是唯一的昼夜节律起搏点, 但肯定是一个主要的起搏点, 而且可能是最重要的一个^(2, 19)。

最初观察到, 完全毁损双侧SCN或把SCN与周围组织的联系都切断(称SCN岛), 在啮齿类或灵长类动物均可使许多昼夜节律消失。例如大鼠的饮水行为、活动、体温、排卵、肾上腺皮质类固醇含量、松果腺N-乙酰转移酶活性等昼夜节律, 以及睡眠-觉醒节律等, 均随SCN的毁损而消失。在田鼠、鼠猴也见到类似结果。而且, 无论是在新生期或成年期, 由SCN毁损消除的昼夜节律均不会恢复, 即使手术后存活很久也是同样。若在出生后早期毁损SCN, 则无昼夜节律的生后发育⁽¹⁾。

然而, 仅从上述毁损实验的结果尚不能得出SCN就是昼夜节律起搏点的结论, 也可能SCN仅是一种输出系统, 即来自中枢其他起搏点的信息与来自视网膜的同步信息在SCN发生耦合并由它输出而已⁽¹⁾。近年来, 以下三方面的研究成果, 又为SCN作为起搏点的认识进一步提供了实质性的证据:

首先, SCN对去氧葡萄糖的利用也具有昼夜节律。大鼠SCN的这种代谢活性表现为白昼高、夜间低, 在连续黑暗的条件下则是自由运转节律⁽²⁰⁾。特别有趣的是, 大鼠SCN这种代谢活性的节律在出生前不久⁽²¹⁾或SCN的任何周围联系发育之前⁽²²⁾业已存在。

其次, 把微电极插入大鼠的SCN, 可以

记录到SCN多单位电活动有明显的昼夜节律,即白昼高、夜间低。这种节律模式与SCN利用去氧葡萄糖的昼夜节律相一致。尽管在自由活动的大鼠脑的各个区域均可记录到相似的电活动昼夜节律,但在切断SCN与周围组织的所有联系之后,多数脑区域的电活动昼夜节律消失,只有SCN及其紧邻的下丘脑区域仍在明暗周期或恒定明期或暗期保持其电活动的昼夜节律⁽²³⁾。上述实验结果虽不能肯定SCN是脑内唯一具有内源性节律性的核团,但可以表明,SCN不需要其他神经冲动的输入或者明暗周期的光照驱动,亦能持续产生昼夜节律。与此相反,其他许多脑部位则要依赖来自SCN的神经输入才能维持它们放电的昼夜节律。

第三,近年亦观察到,在大鼠及田鼠电刺激SCN,可使其自由运转的昼夜节律周期长度发生变化及相移(phase shifts)⁽²⁴⁾。

上述几方面的证据,与SCN毁损实验结果合在一起,可充分证明SCN是啮齿类动物脑内的一个昼夜节律起搏点。对其他种类动物的研究相对较少^(25~28),但是在灵长类SCN毁损的实验中,亦表明其脑内至少有两个昼夜节律起搏点⁽³⁾,其中一个似乎就是SCN,而另一个目前尚未确定。尽管尚有人怀疑人类是否存在视交叉上核,但人脑中确实亦存在一对明显类似于其他灵长类的SCN⁽²⁹⁾,只是人类的SCN较小,内部神经元的分布较为弥散,但没有理由认为它们在发生昼夜节律中的作用会与其他灵长类不同⁽³⁾。例如,临床上观察到,人类脑肿瘤破坏包括SCN在内的区域时,可导致睡眠-觉醒周期的瓦解⁽³⁰⁾,与动物SCN损毁的结果类似。

参 考 文 献

1. Moore RY. Fed Proc 1983; 42: 2783.
2. Kafka MS, et al. Fed Proc 1983; 42: 2782.
3. Moore-Ede MC. Am J Physiol 1986; 250: R735.
4. Rusak B and Zucker I. Physiol Rev 1979; 59: 449.
5. Menaker M, et al. Ann Rev Physiol 1978; 40: 501.
6. 川村浩, 川村惠子. 日本臨床 1983; 41(5): 85.
7. Sofroniew MV and weindl A. J comp Neurol 1980; 193: 659.
8. Sofroniew MV and weindl A. Am J Anat 1978; 153: 391.
9. Hoorneman EMD and Buijs RM. Brain Res 1982; 243: 235.
10. Peterson GM, et al. Behav Neural Biol 1980; 29: 236.
11. Sims KB, et al. Brain Res 1980; 186: 165.
12. Card JP, et al. J Neurosci 1981; 1: 1289.
13. Moore RY, et al. Neurosci Abstr 1981; 7: 98.
14. Dierickx K and Vandesande F. Cell Tiss Res 1979; 201: 349.
15. Hanada Y and Kawamura H. Physiol Behav 1981; 26: 725.
16. Card JP and Moore RY. J comp Neurol 1982; 206: 390.
17. Gulden FH. Cell Tiss Res 1976; 165: 509.
18. Zatz M and Brownstein MJ. Brain Res 1981; 213: 438.
19. Groos G, et al. Fed Proc 1983; 42: 2790.
20. Schwartz WJ, et al. J Comp Neurol 1980; 189: 157.
21. Fuchs JL and Moore RY. Proc Natl Acad Sci USA 1980; 77: 1204.
22. Lenn NJ, et al. Cell Tiss Res 1977; 178: 463.
23. Inouye S-J and Kawamura H. Proc Natl Acad Sci USA 1979; 76: 5962.
24. Rusak B and Groos G. Science 1982; 215: 1407.
25. Albers HER, et al. Brain Res 1984; 300: 275.
26. Fuller CA, et al. Physiol Behav 1985; 34: 543.
27. Hoban TM and Sulzman Fm. AM J Physiol 1985; 249: R 274.
28. Wexler DB and Moore-Ede MC. Am J Physiol 1985; 248: R 353.
29. Lydic R, et al. Sleep 1980; 2: 355.
30. Fulton JF and Bailey P. J Nerv Ment Dis 1929; 69: 1, 145, 261.