

兴奋缰核提高血压的外周途径

赵 华、王 绍 (白求恩医科大学神经生理研究室, 长春 130021)

Acta Pharmacologica Sinica 1989 Mar; 10(2): 161-165

Peripheral pathway of the blood pressure raised by exciting habenular nuclei

ZHAO Hua, WANG Shao

(Department of Neurophysiology, Norman Bethune University of Medical Sciences, Changchun 130021)

Abstract The electrical stimulation of the habenula (4 V, 100 Hz, 9 s) raised the arterial blood pressure ($P < 0.01$) and quickened the heart rate of rats ($P < 0.05$). Also, splanchnic nerve discharges were

increased ($P < 0.01$), the pupils dilated and the ear arteries constricted. The pressor effect was obviously weakened by phentolamine iv ($P < 0.01$) and strengthened by bilateral vagotomy ($P < 0.05$). The pressor effect disappeared after spinal cord transected at C₁. Morphine iv elevated pain

threshold ($P < 0.01$) and eliminated the pain threshold change caused by exciting habenula. The pressor response of habenula was not influenced by elevating the pain threshold. The results suggest that the pressor effect of habenula occurs via the sympathetic vasoconstrictor fibers, vagus nerve exerts inhibition on the effect and the pressor effect of habenula is not a pain response caused by exciting habenula itself.

Key words habenula; vagus nerve; blood pressure; phentolamine; morphine

提要 电刺激缰核可明显提高大鼠血压、心率, 同时伴有交感神经放电增加, 瞳孔扩大, 血管收缩。升压效应可被酚妥拉明所减弱, 还可被切断双侧颈迷走神经所增强。iv 吗啡不影响兴奋缰核引起的升压反应(PREH)。结果提示: PREH 至少通过交感神经的缩血管纤维实现, 迷走神经对 PREH 有抑制作用, PREH 不等于痛反应。

关键词 缰核; 迷走神经; 血压; 酚妥拉明; 吗啡

中枢神经系统自脊髓至大脑皮层多级水平均参与心血管活动的调节^(1,2)。边缘系统是心血管活动的高级中枢, 而缰核(habenular nuclei)是连接边缘前脑至脑干的重要枢纽⁽³⁾。缰核接受来自边缘前脑结构的传出性控制, 对行为、内分泌、植物性神经具有整合作用⁽⁴⁻⁶⁾。而行为、内分泌、植物性神经系统紊乱均可造成心血管的活动障碍。本室已证明兴奋缰核可明显提高动物的血压⁽⁷⁾, 其升压反应在中枢的必须核团有臂旁核和蓝斑核等⁽⁸⁾, 在外周是通过什么神经纤维呢? 阐明这一问题不仅可以弄清兴奋缰核引起升压反应(pressor response by exciting habenula, PREH)的完整传导通路, 而且通过外周神经纤维的作用佐证缰核的这一升压效应对心血管中枢调节活动的功能意义。

Materials and methods

Wistar大鼠, ♀♂不拘, 体重 $199 \pm SD 20$ g。

为了观察血管的舒缩反应, 另用兔7只, 体重 2.5 ± 0.2 kg。大鼠均ip水合氯醛400 mg/kg麻醉。做气管插管, 分离两侧颈迷走神经备用, 分离一侧股动脉和股静脉, 以记录动脉血压和iv。

酚妥拉明(phentolamine)为CIBA-GEIGY产品; 去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)为广州第三制药厂产品; 阿托品(atropine)为湖北天门制药厂产品; 吗啡(morphine)为沈阳制药厂产品; 硝普钠(sodium nitroprusside)为北京工业制药研究所产品。

交感神经放电的记录 15只大鼠, 取右侧卧位。于腰椎左侧旁开0.8 cm处, 自十二肋向下做长约2.5 cm纵切口, 在肾上腺上方剥离内脏神经, 用双极银丝电极引导传出放电。传出放电经前置放大器导入SBR-1型双线示波器监视放电波形, 同时输入磁带录音机储存, 以供实验后的分析和记录。传出放电输入MR-6000型四导EI-601 G幅度积分仪, 记录交感神经放电的每秒积分, 交感神经放电的变化以%表示。

横断脊髓 7只大鼠, 俯卧, 局麻下在背颈部切开皮肤约2-3 cm, 分离肌肉, 避免损伤血管, 在寰椎水平用手术刀尖横断。

吗啡组实验 iv吗啡前后分别测痛阈, 用NYT-55型测痛仪(日本工藤电机株式会社产品), 给以2.1 J强度的辐射热照射鼠尾, 并以血压升高为痛兴奋指标, 引起血压升高的潜伏期为痛阈, 每次测痛阈3次, 间隔5 min, 取3次平均值。部分大鼠未用三碘季铵酚麻醉肌肉, 用辐射热甩尾法测定痛阈, 以大鼠甩尾的潜伏期为痛阈。

缰核定位 参照Paxinos和Sawyer图谱, 在缰核位置(鼠: P 3.6, L.R 0.6, H 4.1, 兔: P 5, L.R 1.0, H 7.0)插入不锈钢同心圆刺激电极, 电极外套直径0.4 mm, 内芯直径0.2 mm, 两极在生理盐水中电阻为40-60 kΩ。以SEN-7103型刺激器刺激缰核, 电压2-4 V, 频率100 Hz, 波宽1 ms, 刺激时间持续9 s。

刺激电极尖端用阳极直流 3 mA, 30 s 损毁, 进行组织学鉴定。刺激电极不在缰核内的作为对照, 以反证刺激缰核对心血管活动的影响。

Results

电刺激缰核对大鼠血压、心率的影响 电刺激 47 只大鼠的缰核, 可迅速引起血压升高, 刺激开始 1-2 s 血压急骤上升, 刺激终末达高峰, 刺激停止后恢复。血压变化的平均值由刺激前 14.3 ± 1.6 kPa (107 ± 12 mm Hg) 上升至 18.4 ± 2.0 kPa (138 ± 15 mm Hg), 增加幅度为 4.2 ± 1.1 kPa (31 ± 8 mm Hg) ($P < 0.01$)。心率由刺激前 432 ± 43 增加至 448 ± 40 bpm, 平均增加 16 ± 9 bpm ($P < 0.05$)。

另 17 只大鼠, 应用同样参数的电刺激, 血压, 心率无变化。实验后经组织学鉴定, 刺激电极尖端不在缰核内, 而在缰核周。

电刺激缰核对交感神经活动的影响 大鼠 15 只, 在电刺激缰核, 引起血压升高的同时, 记录交感神经放电, 实验结果可见: 缰核兴奋时, 交感神经放电增加, 幅度平均增加 $60 \pm 19\%$ ($P < 0.01$, Fig 1 A), 交感神经放电增加与血压升高具有同步关系。在另 4 只鼠的实验中, 改变血管外周阻力可影响交感神经活动。iv NE $10-30 \mu\text{g}$, 血压由 12.6 ± 1.8 (94 ± 13) 上升至 21.6 ± 3.0 kPa (161 ± 23 mm Hg), 增加 8.9 ± 3.2 kPa (66 ± 24 mm Hg) ($P < 0.01$)。在血压升高时, 交感神经放电降低 (Fig 1 B)。iv 硝普钠 $15 \mu\text{g}$, 血压迅速降低, 由 12.9 ± 0.6 (97 ± 5) 降低至 7.4 ± 1.7 kPa (55 ± 12 mm Hg), 降低幅值 5.5 ± 1.8 kPa (41 ± 14 mm Hg) ($P < 0.01$)。血压降低时, 交感神经放电增加 (Fig 1 C)。表明所记录的交感神经活动参与了对血管的调节。在兴奋缰核时, 大鼠两侧瞳孔明显扩大。电刺激兔的缰核, 除血压升高外, 兔耳血管明显收缩变白。

颈横断脊髓对 PREH 的影响 在 7 只大鼠的实验中, 电刺激缰核, 血压明显升高。由刺激前 13.4 ± 2.4 (100 ± 18) 升高至 $18.4 \pm$

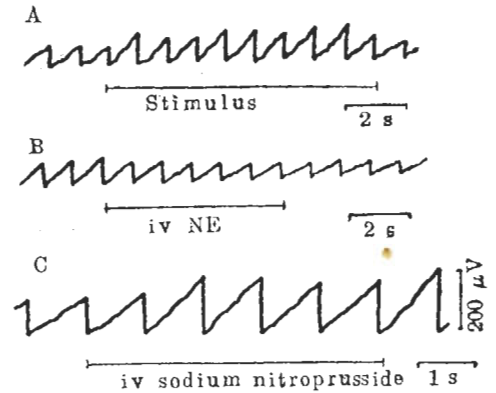


Fig 1. Effect of electrical stimulating habenua on sympathetic nerve discharges (SND). SND change when (A) stimulating habenua, (B) blood pressure increased and (C) blood pressure decreased.

3.2 kPa (138 ± 24 mm Hg)。在颈横断脊髓后, 大鼠的基础血压水平降低至 7.1 ± 1.1 kPa (54 ± 8 mm Hg), 心率由 458 ± 22 减慢至 368 ± 39 bpm, 实验观察 2.5 h, 血压, 心率仍未有恢复趋势。在断脊髓条件下, 刺激缰核, 不出现升压反应, 增加刺激强度至 8 V, 也无升压反应。表明缰核的升压效应确与交感神经兴奋有关 (Fig 2)。

iv α 受体阻断剂酚妥拉明对 PREH 的影响 本组共用大鼠 20 只, 电刺激缰核, 血压升高, iv 酚妥拉明 $1-3$ mg/kg 后, 基础血压由 15.7 ± 2.5 (118 ± 18) 降低至 10.8 ± 2.5 kPa (81 ± 19 mm Hg), 降低幅值 4.9 ± 1.3 kPa (37 ± 10 mm Hg), 持续 2-6 min 后, 血压恢复至 12.2 ± 2.4 kPa (92 ± 18 mm Hg)。在此过程中, 刺激缰核, 其升压反应明显减弱, 与血压变化

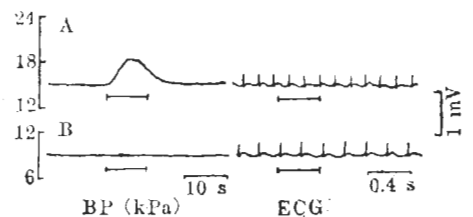


Fig 2. The pressor response and heart rate change of habenua. Before (A) and after (B) transecting spinal cord. \square Stimulus.

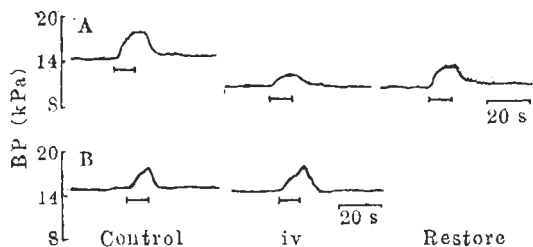


Fig 3. Effect of iv phentolamine (A, 1-3 mg/kg) and morphine (B, 5-10 mg/kg) on pressor response of habenula. \square Stimulus.

相伴发生的瞳孔扩大程度也被削弱, 给药前后血压平均升高幅度分别为 4.0 ± 1.1 kPa (30 ± 8 mm Hg) 和 1.0 ± 0.7 kPa (7 ± 5 mm Hg), 阻断 α 受体, PREH 较注药前降低 3.0 ± 1.0 kPa (23 ± 8 mm Hg), 降低 $76 \pm 17\%$ ($P < 0.01$) (Fig 3)。结果表明, 酚妥拉明能有效地阻断 PREH。

为了验证 α 受体是否被阻断及阻断程度, 在给 α 受体阻断剂前后, 分别 iv α 受体激动剂 NE, 血压升高幅度分别为 6.3 和 2.4 kPa, 给 α 受体阻断剂后血压升高值较前降低 62%。这表明, iv NE 引起血压升高效应可因给予阻断剂酚妥拉明而被明显减弱, α 受体被部分阻断。

切断双侧颈迷走神经对 PREH 的影响 电刺激 10 只大鼠的缜核, 血压升高。切断双侧颈迷走神经后, PREH 增强。切断颈迷走神经前后血压升高的平均值分别为 4.3 ± 0.8 kPa (32 ± 6 mm Hg) 和 5.3 ± 1.6 kPa (40 ± 12 mm Hg), 两者相比, PREH 增高 1.0 ± 1.3 kPa (8 ± 10 mm Hg) ($P < 0.05$)。表明迷走神经对 PREH 有抑制作用。对 7 只大鼠, 用阿托品 (0.1 mg/kg iv) 阻断迷走神经传出活动后, 不影响 PREH。这提示迷走神经对 PREH 的抑制作用是传入纤维的影响。

iv 吗啡对 PREH 的影响 电刺激 19 只大鼠的缜核, 血压由 13.7 ± 1.9 (103 ± 14) 升高至 17.6 ± 2.4 kPa (132 ± 18 mm Hg) ($P < 0.01$)。iv 吗啡可使大鼠的痛阈显著升高, 给药前后痛阈分别为 8.7 ± 5.0 和 46 ± 24 s, 两者相比,

痛阈提高 37 ± 25 s (增加 600%) ($P < 0.01$)。吗啡明显提高痛阈, 但不影响 PREH。刺激缜核引起血压升高 3.9 ± 0.7 kPa (29 ± 5 mm Hg) 与给药前兴奋缜核血压升高值 3.9 ± 0.8 kPa (29 ± 6 mm Hg) 相比, 无显著差异 ($P > 0.05$) (Fig 3)。

另外在 8 只大鼠实验过程中, 未用三碘季铵酚麻痹肌肉, 基础痛阈为 4.4 ± 1.2 s, 其中 5 只大鼠在电刺激缜核同时出现甩尾, iv 吗啡后, 再以同样参数刺激缜核, 大鼠甩尾消失, 并且在刺激缜核的同时给以辐射热照射鼠尾 15 s 未出现甩尾, 为避免灼伤皮肤, 停止照射, 大鼠的痛阈显著提高。表明吗啡能抵消兴奋缜核所致的痛阈下降。

Discussion

缜核的升压反应可通过兴奋交感神经缩血管纤维实现 本实验结果表明: 电刺激缜核引起的升压反应具有部位的特异性, 刺激电极尖端不在缜核范围者均不能引起血压升高。这和我们用 L-谷氨酸兴奋缜核导致的升压结果⁽⁷⁾一致。电刺激缜核, 表现出交感神经缩血管纤维兴奋, iv 酚妥拉明明显减弱 PREH。酚妥拉明可直接扩张血管平滑肌而使血压降低。酚妥拉明对抗 PREH 作用是否因基础血压降低的结果呢? 在吗啡组的实验中, 有 8 例在 iv 吗啡后, 基础血压降低到 6.0 ± 7.3 kPa (45 ± 55 mm Hg), 在血压水平低的条件下, 再刺激缜核仍然引起升压反应, 其升压的绝对高度不比在正常血压水平下的低。在 iv 酚妥拉明阻断 PREH 时, NE 的升压效应也不出现, 应用酚妥拉明前, NE 的升压效应可充分显示出来。因而可以肯定, PREH 被阻断不是基础血压水平降低的影响, 而确为 α 受体被阻断的结果。说明 PREH 可通过兴奋交感缩血管纤维实现。横断脊髓后, 即使增加刺激缜核的强度, 也不出现升压反应, 这进一步说明交感神经是缜核升压反应的主要参与者。

迷走神经在 PREH 中起抑制作用, iv 阿

托品, PREH 不再增强。并且在去除了交感神经作用后, 刺激缰核, 血压、心率无改变。这些结果提示上述抑制作用不是由迷走神经传出活动所致。迷走神经含有起源于心室和主动脉弓机械感受器的传入纤维, 因此可以推测, 可能是通过迷走神经传入纤维实现对 PREH 的抑制作用。这从另一侧面显示, PREH 是交感神经兴奋所引起的结论。

iv 吗啡不影响 PREH 缰核可接受痛传入冲动⁽⁹⁾, 兴奋缰核可使动物痛阈降低⁽¹⁰⁾, 而痛反应包括有血压改变。本实验在 iv 吗啡后, 大鼠的痛阈明显提高, 其中也包括抵消刺激缰核引起的痛阈降低, 这就排除了由于缰核兴奋引起痛阈改变的影响, 缰核的升压效应不因痛阈提高而被阻断, 它不完全等于痛反应, 两者之间可能由于兴奋了不同的神经细胞, 通过不同的传出通路, 或其它原因所致, 有待研究。

致谢 日本东北大学山本光璋教授赠 NYT-55 型测痛仪。

References

- Hilton SM. Ways of viewing the central nervous control of the circulation—old and new. *Brain Res* 1975, 87 : 213
- Korner PI. Integrative neural cardiovascular control. *Physiol Rev* 1971, 51 : 312
- Wany RY, Aghajanian GK. Physiological evidence for habenula as major link between forebrain and midbrain raphe. *Science* 1977, 197 : 89
- Reinert H. Defence reaction from the habenular nuclei, stria medullaris and fasciculus retroflexus. *J Physiol (Lond)* 1964, 170 : 28 P
- Zouhar RL, DeGroot J. Effect of limbic brain lesion on aspects of reproduction in female rat. *Anat Rec* 1963, 145 : 358
- Grossman SP. Hypothalamic and limbic influences on food intake. *Fed Proc* 1968, 27 : 1349
- Gao YL, Wang S. Effects of exciting habenula by sodium glutamate on blood pressure and heart rate in rats. *Acta Pharmacol Sin* 1988, 9 : 126
- Gao YL, Wang S. Effects of exciting habenular nucleus on blood pressure and heart rate before and after blockade of locus coeruleus or lateral parabrachial nucleus. *Chin J Appl Physiol* 1988, 4 : 82
- 王绍、江岩、肖家思、刘敏芝、柳苏平。缰核的自发放电及其对中缝大核的抑制作用。科学通报 1980, 25 : 36
- 王绍、李淑捷、张玉生、谢林、陈寅江。刺激和损毁缰核对动物痛阈的影响。白求恩医科大学学报 1980, 6 : 1