

# 温度调节的中枢机制

黄禹菡 蔡君婷 翻译 赵双平 校对

关键词：褐色脂肪组织，寒战，发热，下丘脑视前区，下丘脑，压力

摘要：维持体温平衡是中枢神经网络的一项重要功能。这需要复杂的行为调节和自主神经系统协调，以应对环境温度的挑战或能量动态平衡的降低，并支持免疫反应和许多行为状态。本综述概述了控制主要热效应器的中枢神经的解剖学、神经递质和功能关系，包括：皮肤血管收缩调节热量散失、寒战和用于产热的棕色脂肪组织。调节这些温度效应器的核心体温调节网络由相互平行的中枢传出通路组成，这些通路共享一个共同的外周热感觉输入。阐明中枢体温调节的神经通路机制为探索其功能组织、阐明神经元相互作用的分子基础，以及发现调节体温和能量稳态的新治疗方法提供了一个有用的平台。

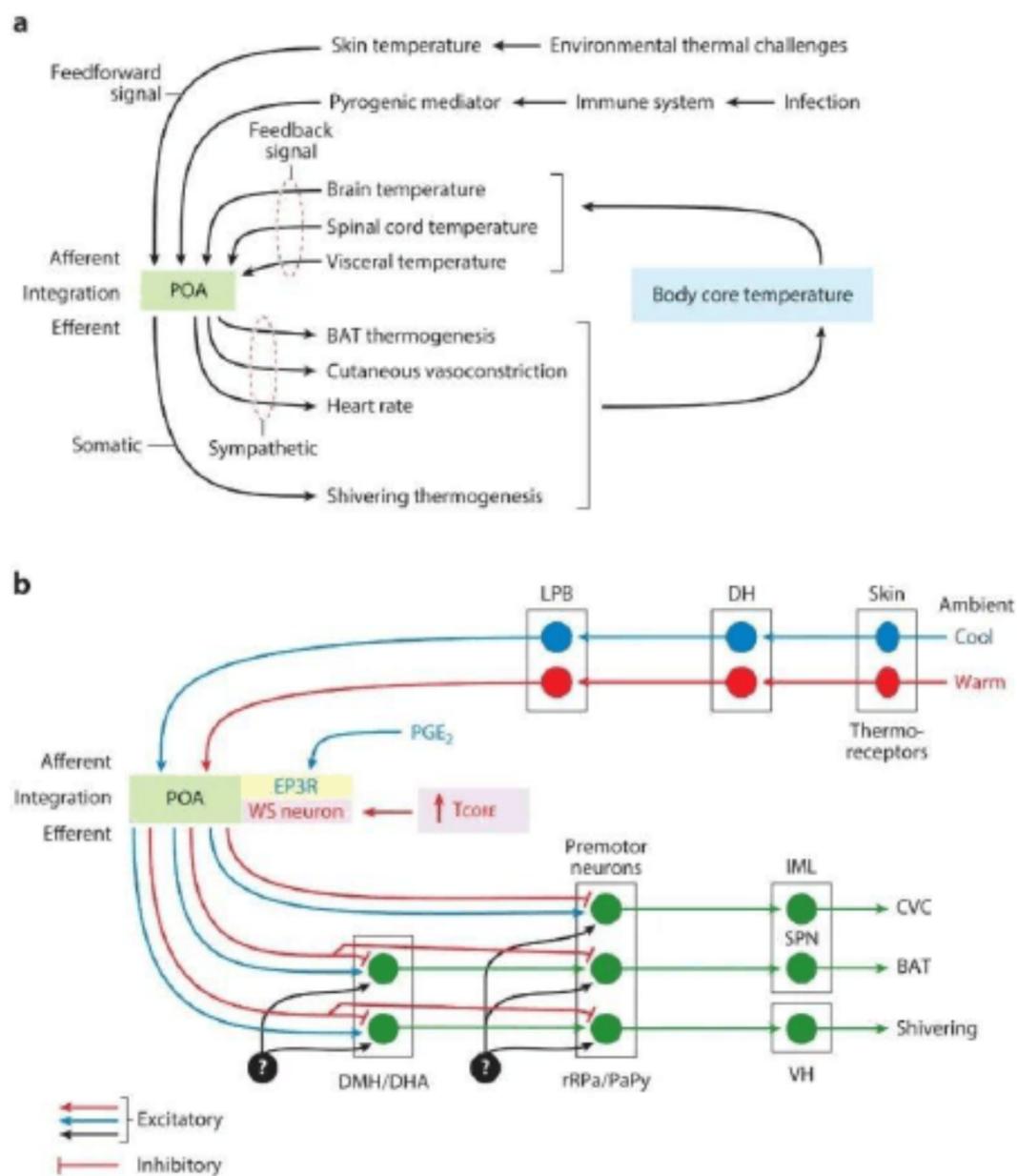
## 1. 简介

维持稳态是大脑最关键的功能之一，即维持内环境稳定，以支持细胞保持最佳功能，进而支持生命本身。哺乳动物的恒温（即维持相对恒定的核心温度，在大多数物种中约 37 ℃）需要许多能自主调节的稳态变量的复杂协作。在稍低的环境温度中维持核心温度（TCORE）需要通过棕色脂肪组织(BAT)和寒战产生更多的热量(生热作用)，这是能量稳态的一个重要因素：即我们从饮食中摄取的能量与通过“做功”和产热消耗的能量之间的平衡。需氧性的产热代谢会影响呼吸和酸碱平衡。BAT 产热和肌肉产热所需的更多的血流，以及调节热损失的皮肤血流量的改变，都可能成为影响心血管稳态的重要因素。当环境温度高于 TCORE 时，蒸发散热是降低体温的唯一机制，其可严重破坏水平衡和渗透平衡。体温调节行为的执行（包括热舒适/不适和躯体运动控制系统的复杂整合）也会影响许多稳态系统。最后，向特定的行为状态的改变(例如，睡眠、心理应激、发热或脓毒症免疫反应、冬眠和饥饿)代表新的稳态的形成，即向新的、更合适的 TCORE 水平的转变，这些都是由温度效应器的活动所确定的。鉴于 TCORE 的保护作用和稳

态的维持之间有复杂的内在联系，大脑中体温调节的主要整合部位（下丘脑的视前区，**POA**）与负责调节稳态的下丘脑相互接近就不足为奇了。本文综述了控制主要温度效应器体温调节的核心中枢神经回路和主要神经递质机制的研究现状。虽然支持本综述结论的大多数实验数据来自小型啮齿动物，但在成人中发现的代谢活跃的 **BAT** 储存库，以及寒战产热作用在人类寒冷防御中的突出作用表明，这一信息与人类 **TCORE** 的中枢控制也有关。

可用反射模型反映 **TCORE** 的调节，包括作用于 **POA** 整合环路的反馈和前馈机制(图 1)。**TCORE** 的反馈感觉信号来自内脏、肌肉、脊髓和大脑中的温度感受器(图 1)，并提供了对 **TCORE** 的综合评估。当检测到核心组织中的温度变化时，就会以负反馈方式(如通过增加 **TCORE** 以抑制发热和皮肤血管收缩(**CVC**))来激活热效应器反应，从而使 **TCORE** 恢复到最佳范围。

主要的体温调节前馈感觉信号来自皮肤中的冷热感受器，这些感受器受到环境温度和皮下温度的共同刺激。后者受到皮肤血流水平的强烈影响，使核心的温暖血液与周围环境进行传导接触。刺激皮肤温度感受器引起的反射性体温调节反应是抵御 **TCORE** 免受潜在威胁的早期防线。为了完成这一过程，感觉刺激通过 **POA**(图 1)激活温度效应器来引发前馈反应，就像寒冷皮肤刺激产热和 **CVC** 的情况一样。当大鼠暴露在 4℃ 环境中 2 小时，大脑温度没有改变，这一发现可解释前馈系统的重要性。



**Figure 1**

(a) A schematic of the autonomous thermoregulatory system. The POA receives a variety of sensory afferent inputs, including feedforward thermosensory signals from cutaneous thermoreceptors; feedback signals reflecting T<sub>CORE</sub> from body core organs; and the pyrogenic mediator (i.e., PGE<sub>2</sub>) produced in response to immune challenges. After integrating the afferent signals, the POA provides efferent command signals to peripheral effectors through the sympathetic and somatic motor systems. (b) A schematic of the core neural circuit for thermoregulatory reflexes. Blue pathways are activated for heat gain (e.g., cold defense and fever), and red pathways are activated for heat loss (e.g., heat defense). Green pathways represent thermoeffector efferent pathways that are regulated by the inhibitory (red) and excitatory (blue) inputs from the POA. Tonic excitatory inputs (black arrows) are provided from unknown sources to the DMH/DHA and to the rRPa/PaPy. Abbreviations: BAT, brown adipose tissue; CVC, cutaneous vasoconstriction; DH, dorsal horn; DHA, dorsal hypothalamic area; DMH, dorsomedial hypothalamic nucleus; EP3R, prostaglandin EP3 receptor; IML, intermediolateral nucleus of the spinal cord; LPB, lateral parabrachial nucleus; PaPy, parapyramidal area in the medulla oblongata; POA, preoptic area; rRPa, rostral raphe pallidus nucleus; SPN, sympathetic preganglionic neuron; VH, ventral horn; WS, warm-sensitive.

www.annalsreviews.org • Central Nervous System • 2015

多种非热信号可以通过影响核心温度调节网络来改变温度效应器的活动。最后，在某些生理情况下，核心体温调节系统的大量输入平衡点必须改变，以获得有益的、稳定的 T<sub>CORE</sub> 变化，例如，发热时 T<sub>CORE</sub> 升高以对抗感染(图 1)，或饥饿、出血或冬眠期间 T<sub>CORE</sub> 降低以保存代谢资源。

传统上，中性温度是一个非常狭窄的环境温度范围，在这个温度条件下 T<sub>CORE</sub> 仅通过改变 CVC 的交感输出即可维持。低于中性温度时，寒冷防御机制募集(A)减少热损失的体温调节行为，(B)限制对环境

的热损失并保存体内核心的热，以及(C)产热。代谢产热的主要来源是BAT，这主要是ATP合成和利用效率低下造成的，其交感神经输入为富含解偶联蛋白-1的线粒体提供燃料，将质子通量分流到产热中，并使骨骼肌寒战。高于中性温度时，热防御的效应器机制包括：(a)增加热量损失的体温调节行为；(b)皮肤血管扩张和内脏血管收缩从而增加皮肤血流量，以促进表面热量损失；以及(c)蒸发冷却(如出汗)。尽管中枢神经系统是重要的第一反应者，但控制和介导体温调节行为的机制仍未完全确定。此外，由于大多数中枢神经系统的研究对象都是带毛的啮齿类动物，它们不会通过出汗来调节体温，因此关于中枢神经系统调节蒸发冷却途径的信息很少。因此，我们的综述聚焦于中枢神经系统调节CVC、BAT和寒战产热的途径上。

## 2. 热传入信号

### 2.1 外周温度感受器

最近，由于已可使用遗传学的方法，我们在神经元热接收的分子基础方面取得了相当令人兴奋的进展，包括瞬时受体电位(Trp)家族阳离子通道在皮肤热感受器中的作用。冷感觉引起冷防御反应涉及TRPM8，这是一种阳离子通道，在轻度降温( $<27\text{ }^{\circ}\text{C}$ )时被激活，及薄荷醇，当应用到小鼠皮肤上时，它会引起BAT、寒战和CVC冷防御反应。TRPM8缺乏或阻断外周TRPM8通道会削弱自主神经和行为性冷防御反应，导致轻度低温。尽管TRPM8是环境低温感应器，但TRPM8基因缺陷小鼠轻微的冷防御表型表明，TRPM8缺失可能是一种相对有效的补偿机制，或者存在其他有助于体温调节的皮肤寒冷受体。

参与体温调节的皮肤热感受器更未阐明。TRPM2在初级躯体感觉神经元中表达，并被高温激活，TRPM2缺乏会损害对热环境温度的体温调节行为反应，但不会影响TCORE的昼夜波动。在TRPV1缺陷的小鼠中，TCORE的正常调节不支持由热、香草素或质子激活的TRPV1在体温调节中作为热受体的作用。尽管如此，TRPV1电导的调节(可能发生在影响核心体温调节网络的非热感觉神经元上)可以对温度效应器活动和TCORE产生显著影响。

分布在腹部的内脏神经和迷走神经也含有冷热敏感纤维，表现出温觉特性，表达各种类型 **Trp** 通道的迷走神经传入神经元。凭借它们的定位，这种温度感受器可以向中枢温度调节网络提供与 **TCORE** 相关的反馈信号。然而，这种热敏信息在体温调节中的作用尚不清楚。骨骼肌也可能含有温度感受器，在运动过程中刺激外分泌出汗方面发挥重要作用。

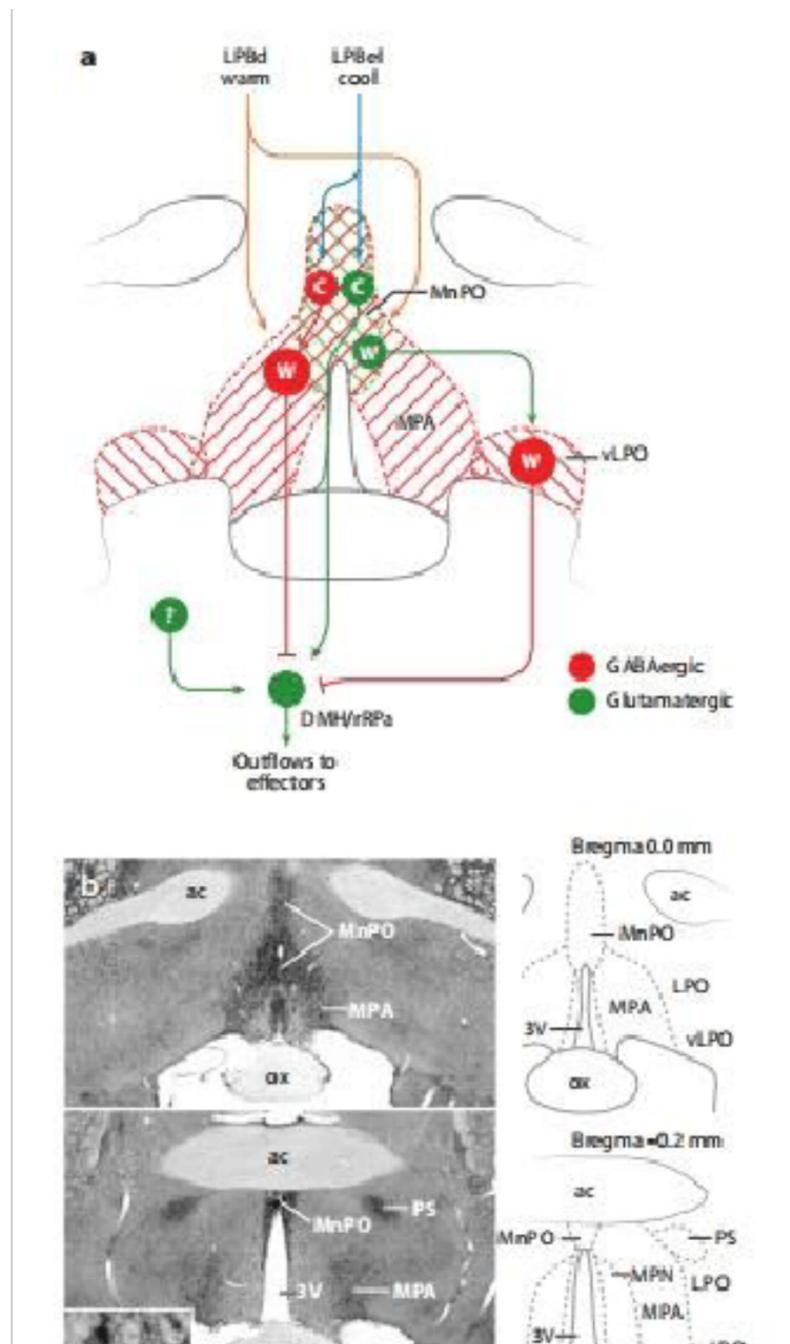
## 2.2 热传入通路对 **TCORE** 的调节

初级冷和热皮肤温度感受器突触位于脊髓和三叉神经脊束核中不同的躯体感觉背角神经元上，它们对无害的皮肤降温或升温做出反应，并向丘脑(即脊髓丘脑或三叉神经丘脑)和桥脑外侧臂旁核(即脊髓臂旁核或三叉神经丘脑)发出投射。这些脊丘皮质通路为感知、定位和辨别皮肤温度提供热传入信号。然而，由于脊髓丘脑皮质通路破坏且经过功能验证的丘脑损毁的大鼠对皮肤降温以及避寒和避热的体温调节行为表现出完整的 **BAT** 产热反应，可确定体温调节并不需要这一通路。

另一方面，对环境温度变化的自主体温调节反应，包括皮肤降温引起的寒战和 **BAT** 产热，以及皮肤变暖引起的皮肤血管扩张，都需要通过脊髓臂旁通路将皮肤温度感觉信号传递到 **POA**。事实上，双侧 **LPB** 受损或失活的大鼠在冷或热条件下都不能保护它们的 **TCORE**，也不能执行体温调节行为来避免无害的冷和热温度。总之，这些发现表明了 **LPB** 介导的温度感觉传递在体温调节中的重要性，并突出了丘脑和臂旁神经通路在传递皮肤温度感觉信号方面的分歧，它们分别驱动热感觉和温度调节。因此，调节上行的背角神经元活动不仅会影响我们对外周温度信号的感知（例如，你感觉如何？），还会影响我们对这些信号的自主和行为反应。

从背角到 **POA** 的皮肤温度感受器信号驱动前馈体温调节反应，与脑桥 **LPB** 中的各种未知输入整合在一起。在 **LPB** 神经元，背角神经元突触的轴突投射到视前正中核(**MnPO**)(图 2)。在大鼠中，冷暴露(4°C)可激活下丘脑外侧的 **LPB-MnPO** 神经元(**LPBe1**)，热暴露(36°C)可兴奋 **LPB-MnPO** 神经元的背侧(**LPBd**)，但这些神经元很少对伤害性刺激做出反应。温度敏感型脊髓背角神经元可能是谷氨酸能的，因为 **LPB** 中

的谷氨酸受体拮抗剂消除了皮肤热感受器诱发的反应，而 LPBel 和 LPBd 中的谷氨酸受体刺激分别引起 BAT 发热和皮肤血管扩张，模拟了对环境降温和升温的体温调节反应。这些观察确定了 LPB-MnPO 神经元的两个神经元群体：LPBel 中的神经元传递无害的冷感，而 LPBd 中的神经元传递皮肤热感受器感受到的无害的热量。静脉注射 TRPM8 拮抗剂可以减缓 LPBel 中皮肤冷激活神经元的放电支持这一模型。



**Figure 2** (Figure appears on preceding page)

(a) A model of the local circuit in the POA that controls thermoregulatory effectors in response to cutaneous thermosensory inputs. Warm-sensory inputs from the LPBd activate GABAergic neurons in both MnPO and MPA (red shaded area), which then inhibit excitatory neurons in the DMH and rRPa that otherwise drive cold-defensive responses. Warm-sensory inputs also activate glutamatergic neurons in the MnPO (green shaded area), which then excite GABAergic neurons in the vLPO to inhibit the excitatory neurons in the DMH and rRPa. Cool-sensory inputs from the LPBel activate local GABAergic neurons in the MnPO to inhibit the W GABAergic neurons projecting to the DMH/rRPa. Cool-sensory inputs also activate glutamatergic neurons in the MnPO that project to the DMH/rRPa excitatory neurons to drive cold-defensive responses. (b) Immunohistochemistry for EP3Rs in the rat POA (left). Intense immunoreactivity is distributed in the MnPO, MPA, and PS. Inset shows neuronal cell bodies with EP3R immunoreactivity in the MnPO (white arrowheads). Modified with permission from Reference 139. Copyright 1999, Elsevier. Drawings (right), which represent the histological sections in the left panels, show the anatomical definitions of POA subregions at the rostrocaudal levels, referring to the nomenclature in Paxinos & Watson's stereotaxic rat brain atlas (153). Abbreviations: 3V, third ventricle; ac, anterior commissure; C, cooling-activated; DMH, dorsomedial hypothalamic nucleus; EP3R, prostaglandin EP3 receptor; LPB, lateral parabrachial nucleus; LPBd, dorsal part of the LPB; LPBel, external part of the LPB; LPO, lateral preoptic area; ox, optic chiasm; MnPO, median preoptic nucleus; MPA, medial preoptic area; MPN, medial preoptic

皮肤冷应性和热应性 LPB 神经元均表达转录因子 FoxP2，半数皮肤热应性 LPBd-POA 投射神经元也表达前强啡肽，但不表达冷应性 LPBel 神经元。这些温度敏感型 LPB 基因标志物可能允许光学和化学选择性地控制冷和热传入通路。此外，LPB-MnPO 神经元可能是谷氨酸能的，因为刺激 LPB 神经元引起的反应可通过拮抗 MnPO 中的谷氨酸受体而消除。在表达 FoxP2 的 LPB 神经元中，谷氨酸能神经元标记物而不是 GABA 能标记物的表达也支持温度敏感型 LPB 神经元的谷氨酸能表型。

## 2. 调节温度效应器活性的传出环路

中枢神经系统对交感介导的 CVC 流出和 BAT 产热以及躯体运动神经元控制的寒战的体温调节的控制，是通过平行但不同的、效应器特异性的、整合/传出的环路共享的共同外周热感觉输入来实现的。

### 3. 1. 控制 BAT 的传出神经通路

控制 BAT 产热的传出神经通路由神经元组成，这些神经元的兴奋导致 BAT 节后交感神经活动(SNA)和 BAT 产热的增加。对下丘脑背内侧核/背侧区(DMH/DHA)神经元的兴奋性驱动也应包括在控制 BAT 的传出通路中，但 DMH/DHA 神经元的兴奋来源尚不清楚。

#### 3. 1. 1 控制 BAT 产热的交感运动系统。

控制 BAT 产热的交感运动系统由 BAT 交感节前神经元组成，支配交感神经节细胞，而交感神经节细胞又支配 BAT 库。肩胛间 BAT 库是啮齿动物中最大的 BAT 库，可能相当于成年人的锁骨上 BAT 库。支配

大鼠肩胛间 BAT 的 BAT 交感神经节细胞位于前四个胸交感神经节。尽管它们的功能仍然是个谜，但在大鼠和人的每个胸交感神经节的腹面上都有一个 BAT 库。支配肩胛间 BAT 的神经节细胞的数量以及 BAT 对寒冷的交感反应的幅度受到发育因素的影响，包括出生后早期是否存在寒冷的挑战。

### 3.1.2 交感运动前神经元驱动 BAT 产热。

BAT 交感节前神经元的兴奋性主要由它们来自 BAT 交感运动前神经元的脊髓上输入控制，尽管它们也接受节段性感觉输入。功能最显著的 BAT 交感前运动神经元在延髓头端腹内侧，集中在中缝苍白头端核(rRPa)，但包括中缝大核和丘脑旁区(PaPy)的一些神经元。在肩胛间 BAT 接种伪狂犬病病毒后，rRPa/PaPy 区的神经元在早期存活时一直被逆行标记。虽然在 BAT 注射伪狂犬病病毒后，A5 区、延髓头端腹外侧区(RVLM)和下丘脑室旁核(RVLM)的神经元被感染，但冷暴露时只有 rRPa/PaPy 区和下丘脑室旁核的神经元被激活。在正常人中，无害的皮肤低温显示与啮齿动物 rRPa 相对应的人类髓质区域内的活动增加。

rRPa/PaPy 区的脊髓投射神经元是 BAT 交感节前运动神经元的候选神经元，可以含有谷氨酸能神经元(VGLUT3)、5-羟色胺能神经元和 GABA 能神经元的表型标记，并且 VGLUT3 和 5-羟色胺(5-HT)的终末与交感节前神经元相对。BAT 交感节前神经元放电也存在解剖学基础受 GABA、促甲状腺素释放激素、P 和儿茶酚胺运动神经节前输入的影响。

冷暴露、前列腺素(PG)E2 等热反应原或心理应激可激活 rRPa/PaPy 中含有 VGLUT3 和 5-HT 的神经元，并且，激活脊髓中间外侧核中的谷氨酸或 5-HT 受体可增加 BAT SNA 和 BAT 产热。阻断脊髓中间外侧核中的谷氨酸受体可抑制激活 rRPa 神经元所引起的 BAT 产热。脊髓中间外侧核中的 5-羟色胺增强了脊髓中间外侧核中谷氨酸受体激活 BAT SNA 的作用。脊髓 5-羟色胺受体的阻断逆转了 BAT SNA 的冷激活，缺乏中枢 5-羟色胺能神经元的小鼠在冷暴露期间表现出迟钝的 BAT 产热。因此，rRPa 谷氨酸和 5-羟色胺能传入脊髓中间外侧

核，其中至少部分直接到达 BAT 交感节前神经元，这对于确定 BAT SNA 和 BAT 产热是至关重要的。

在控制 BAT SNA 的脊髓中间外侧核中，谷氨酸和 5-羟色胺能输入的某些影响是通过脊髓中间外侧核附近的脊髓中间神经元介导的，可能包括 GABA 能中间神经元，它们接受含有 VGLUT3 和 GAD67 的终端，这与 rRPa/PaPy 中 BAT 前运动神经元的输入一致。脊髓中间外侧核 GABA 能神经元上 5-HT<sub>1A</sub> 受体的激活参与 5-HT 对 BAT 交感节前神经元谷氨酸能传入的增强作用。

rRPa/PaPy 区 BAT 交感前运动神经元的谷氨酸驱动活动对于 BAT 产热的体温调节和发热激活是必不可少的。抑制 rRPa/PaPy 中的神经元可抑制寒冷诱发的 BAT 产热并降低 T<sub>core</sub>。多种刺激通过激活 rRPa/PaPy 中的 BAT 交感前运动神经元来增加 BAT 的产热，包括 DMH/DHA 中神经元的去抑制，POA 中的促肾上腺皮质激素释放因子受体的激活，全身应用瘦素，以及心理应激。因此，rRPa/PaPy 中的 BAT 交感前运动神经元是控制 BAT SNA 的脊髓中交感兴奋驱动至 BAT 交感节前神经网络的主要最终共脊髓通路。

我们才刚刚开始了解调节 rRPa/PaPy 中 BAT 交感前运动神经元放电的复杂局部微电路和神经化学相互作用。rRPa 内 BAT 交感前运动神经元的放电主要导致紧张活性的谷氨酸能兴奋性和 GABA 能抑制性输入的平衡点。这些输入的有效性可以被调节，例如从下丘脑外侧穹隆周区到 rRPa 的食欲素输入。rRPa 神经元表达 N-甲基-D-天冬氨酸和海人酸谷氨酸受体，这两者的激活引起 BAT SNA 的强烈增加。冷暴露或 PGE<sub>2</sub> 诱导发热时，由于 DMH/DHA 内神经元对 BAT 交感前运动神经元的谷氨酸能兴奋增加，BAT SNA 和 BAT 产热的体温调节增加。但在温热条件下，DMH/DHA 对 rRPa 的激发作用减弱。此外，GABA 能输入，包括 POA(53, 82) 的输入，以及胆碱能和甘氨酸能到 rRPa 的输入，优先于非 DMH/DHA 谷氨酸到 rRPa 以维持低水平的 BAT SNA 的驱动。rRPa 中表达 VGLUT3 的神经元有丰富的 GABA 能输入，包括那些来自延髓网状核的 GABA 能神经元，饥饿时刺激这些网状核可以抑制 BAT 产热，减少能量消耗。

交感兴奋性神经元为 rRPa 内的 BAT 交感前运动神经元提供温觉调节兴奋性。

在热环境条件下，切断 POA 的尾侧神经轴可以增加 BAT SNA 和 BAT 的产热作用。然而，仅在下丘脑尾侧横切并不会增加热环境大鼠的 BAT 产热，而是逆转了 PGE2 诱导的 BAT SNA 和 BAT 产热的增加。这些观察结果与 POA(见下文)的 BAT 交感神经抑制传出相一致，也与 POA 和头端中脑之间 BAT 产热的兴奋性驱动的一个重要来源相一致。随后的研究发现 DMH/DHA 是含有 BAT 交感兴奋神经元的区域，rRPa/PaPy 中的 BAT 交感兴奋性神经元为 BAT(和心脏)交感前运动神经元提供必要的谷氨酸驱动，这是在寒冷暴露、发热和应激时 BAT 产热(和心率)增加所必需的。

DMH/DHA 内的一簇神经元直接投射到 rRPa，并与肩胛间 BAT 突触相连。给予内毒素、冷暴露或心理压力均会增加 BAT 的产热，激活 DMH/DHA 中的神经元。在 DMH/DHA 表达 VGLUT2 的谷氨酸能神经元直接投射到 rRPa/PaPy 的 VGLUT3 阳性交感前运动神经元，光刺激从 DMH/DHA 到 rRPa 单突触传递引起 BAT 产热和心血管刺激，模拟对寒冷、炎症和应激的反应。小鼠 DMH/DHA 中谷氨酸或  $\gamma$ -氨基丁酸能神经元的激活可引起 TCORE 和活动的增加，尽管 BAT 的生热作用是否对这些增加有贡献尚未得到检验。

DMH/DHA 内 BAT 交感兴奋性神经元的放电主要由其紧张活性的谷氨酸兴奋性和 GABA 能抑制性输入的平衡决定(图 1b)。BAT SNA 和 BAT 产热的热、冷或应激刺激要求 DMH/DHA 中神经元的谷氨酸能激活超过它们的 GABA 能抑制输入，从而在热环境下维持低水平的 BAT SNA 和 BAT 产热。GABA 能和谷氨酸能输入对 DMH/DHA 内 BAT 交感兴奋神经元的活动提供主要的温度感觉调节，其来源为如下所述的 POA 内的温度调节整合回路。许多小鼠 DMH/DHA 促进生热神经元表达瘦素受体，它可以为 BAT 交感前运动神经元的温度调节兴奋性提供代谢调节。

### 3.2.控制寒战生热的传出神经通路

骨骼肌寒战，包括快速、反复的骨骼肌收缩导致 ATP 不完全利用

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/278067016120007010>