科学通报
第41卷 第3期 CHINESE SCIENCE BULLETIN 1996年2月

# 小脑间位核对下丘脑外侧区神经元电活动的影响*

王 韬① 王建军** 蒲咏梅 余启祥

(南京大学生物科学与技术系,南京 210093; ①江苏省人民医院,南京 210029)

关键词 小脑间位核 下丘脑外侧区 小脑-下丘脑纤维 非躯体性小脑功能

许多研究表明,刺激或损毁小脑某些部位可引起一些内脏和情感活动的变化,提示小脑除具有躯体性运动调节功能之外,还参与了机体非躯体活动的调节. 但是,小脑实现其非躯体功能的神经通路至今还不明了. 近年来的神经解剖学研究揭示,小脑与下丘脑之间存在着双向的纤维联系. 其中的小脑-下丘脑投射纤维由所有三个小脑核团(顶核、间位核和齿核)发出,终止于对侧下丘脑外侧区(lateral hypothalamic area, LHA)、后区和背区及背内侧核[1]. 推测小脑-下丘脑通路可能是小脑实现其非躯体功能的一个途径. 本研究观察刺激小脑间位核(interpositus nucleus, IN)对LHA神经元活动的影响,以探讨小脑在参与机体某些非躯体功能调节过程中的作用机制.

## 1 材料和方法

实验用猫(2.0~3.0 kg)45只,在盐酸氯胺酮(50 mg/kg, im)诱导麻醉下完成股静脉插管后,在氨基甲酸乙酯(200 mg/kg, iv)麻醉下被实施手术(包括气管插管、脑脊液引流、开颅等). 实验中维持麻醉和人工呼吸,保温(37 ℃),监测心电. 将猫固定于立体定位仪上,按猫脑立体定位图谱[2],将同心圆刺激电极插入IN (P8.5, L4.5, H10.5). 电刺激为2个负相方波(50~200 μA, 0.5 ms, 500 Hz).

用玻璃微电极(内充溶有1%傍胺天蓝的0.5 mol/L NaAc导电液)细胞外记录LHA (A9.0, R2.5, H-7.5)神经元的放电活动及其对IN刺激的反应. 如果所记录的神经元对IN刺激有反应,则从静脉注射葡萄糖(0.4 mol/L, 0.5 mL/kg),检测细胞对葡萄糖的敏感性. 神经元的放电信号被窗口甄别器检出并转换成TTL脉冲后输入计算机作出刺激后时间直方图(post-stimulus time histogram). 实验结束后微量析出微电极中的傍胺天蓝(20 μA, 20 min)以标定记录位点,在刺激电极上通过阳极电流(30 μA, 5 min)标定刺激位点. 取脑固定,1周后做150 μm厚冰冻切片,检查记录和刺激位点.

1995-01-20收稿,1995-07-10收修改稿
*国家自然科学基金、国家教委年轻教师基金和国家教委留学回国人员科研资助费资助项目
**联系人

## 2　结果

### 2.1　刺激 IN 对 LHA 神经元电活动的影响

我们共记录了 391 个 LHA 神经元的自发放电及其对刺激 IN 的反应. 在这些细胞中,128 个对刺激产生反应,反应率为 32.7%. 刺激 IN 主要引起 LHA 细胞的抑制反应 (46.9%, 60/128),组织学切片表明,这些对 IN 刺激呈现抑制反应的细胞绝大多数分布在 LHA 的前部,即在 Snider 和 Niemer 猫脑立体定位图谱[2] 的 A10.5 左右. 此外,刺激 IN 还可使 LHA 细胞产生兴奋 (18.75%, 24/128),抑制-兴奋 (18.75% 同 24/128),兴奋-抑制 (15.6%, 20/128) 等类型的反应 (图 1).

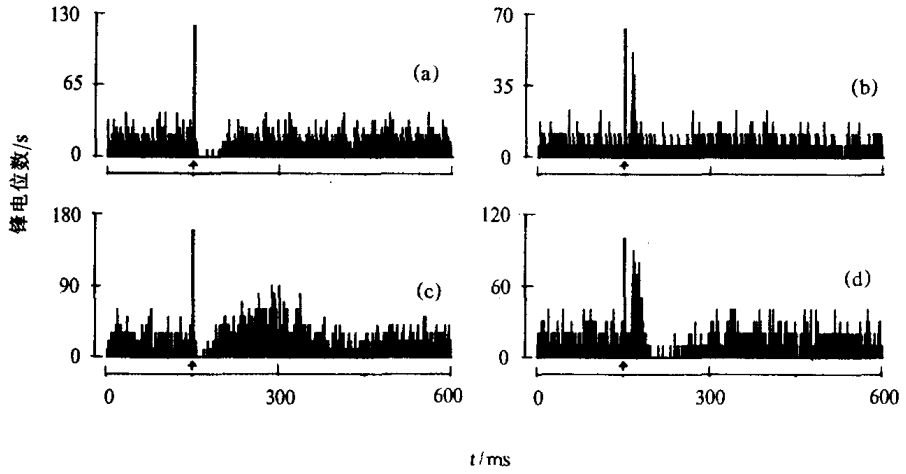



图 1　LHA 神经元对刺激 IN 的四种反应

a ~ d 分别为抑制、兴奋、抑制-兴奋和兴奋-抑制反应. ↑ 为刺激伪迹,各直方图的采样间隔和采样总时程分别为 1 和 600 ms, 累加 100 次

图 2 为 LHA 神经元对 IN 刺激的反应潜伏期分布直方图. 从图可见,虽然这 128 个神经元的反应潜伏期变化范围为 5 ~ 45 ms, 但绝大多数细胞对刺激产生 <15 ms 的短潜伏期反应. 在 84 个抑制 (包括抑制和抑制-兴奋) 反应细胞中, 80 个细胞 (95.2%) 的反应潜伏期 <15 ms, 它们的平均潜伏期为 (8.38±2.65) ms ($M$±SD); 其余细胞的平均潜伏期为 (25.00±13.00) ms. 44 个兴奋 (包括兴奋和兴奋-抑制) 反应细胞中, 29 个细胞 (65.9%) 的反应潜伏期 <15 ms, 平均潜伏期为 (11.55±2.46) ms; 其余细胞的平均潜伏期为 (30.50±8.86) ms.

### 2.2　对 LHA 神经元的葡萄糖敏感性的检测

我们进一步检测了对 IN 刺激有反应的 LHA 神经元对血糖变化的反应. 根据 LHA 神经元对静脉注射葡萄糖产生特定且显著的抑制性反应[3], 判定被检测的 67 个 LHA 神经元中的 42 个 (62.7%) 为葡萄糖敏感神经元. 图 3(a) 显示一个葡萄糖敏感神经元对静脉注射葡萄糖的反应直方图; 图 3(b) 为静脉注射等量生理盐水的对照实验, 从图可见血糖浓度的增高引起该 LHA 神经元放电活动的抑制, 而生理盐水却不能使细胞产生类似的反应. 图 1(a) 为同一神经元对 IN 刺激的反应直方图, 可见该葡萄糖敏感神经元的活动也能被 IN 刺激所抑制. 另外 25 个细胞的放电不为注射葡萄糖所抑制, 为非葡萄糖敏感神经元. 表 1 归纳了这 67 个细胞对 IN

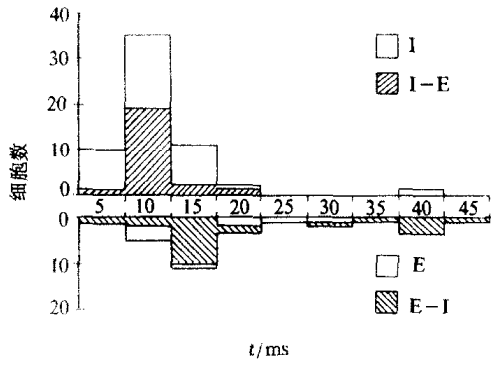



图 2 LHA 神经元对 IN 刺激的反应潜伏期分布直方图

I—— 抑制反应, I-E—— 抑制-兴奋反应, E—— 兴奋反应, E-I—— 兴奋-抑制反应

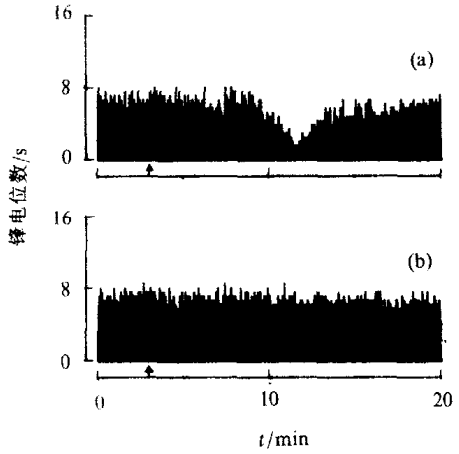



图 3 一个 LHA 葡萄糖敏感神经元对静脉注射葡萄糖(a)及生理盐水(b)的反应

↑为注射终止时刻, 注射过程约为 30 s, 两直方图均为一次扫描的结果, 采样间隔和采样总时程分别为 1 和 1 200 s

表 1 LHA 神经元对 IN 刺激和血糖变化的反应情况

| 对 IN 刺激的反应类型 | 对血糖变化的反应情况 | |
|---|---|---|
| | 葡萄糖敏感细胞 ($n$=42) | 非葡萄糖敏感细胞 ($n$=25) |
| 抑 制 | 18 (42.9%) | 13 (52.0%) |
| 抑制-兴奋 | 7 (16.7%) | 2 ( 8.0%) |
| 兴 奋 | 8 (19.0%) | 7 (28.0%) |
| 兴奋-抑制 | 9 (21.4%) | 3 (12.0%) |

刺激的反应情况以及它们对葡萄糖的敏感性, 可见 IN 刺激对葡萄糖敏感和非敏感神经元的作用均以抑制为主.

## 3 讨论

我们首次观察到刺激 IN 能使 LHA 神经元产生抑制、兴奋及双相的抑制-兴奋和兴奋-抑制等不同类型的反应, 说明小脑可以通过 IN-LHA 投射调制 LHA 神经元的活动. 曾经认为所有的小脑核团传出影响都是兴奋性的, 但是新近研究表明, 小脑核团中具有 GABA 能和 Glu 能两种神经元[4]. 抑制性的 GABA 能神经元曾被认为是小脑核团中的局部环路神经元, 但现已证实与 Glu 能神经元一样也是投射神经元. 虽然目前还不清楚小脑-下丘脑纤维的递质性质, 但可以认为本文中 LHA 神经元对 IN 刺激产生的不同类型的反应是由含不同递质的 IN 细胞所引起的. 刺激 IN 对 LHA 神经元的作用以抑制为主, 提示小脑-下丘脑通路中的神经纤维可能大多为 GABA 能的.

我们观察到绝大多数的 LHA 神经元对 IN 刺激表现出小于 15 ms 的短潜伏期反应. 在这些短潜伏期反应中, 抑制反应的平均潜伏期 (8.38±2.65) ms 要短于兴奋反应的平均潜伏期 (11.55±2.46) ms. 这与 Min 等的研究结果相似, 他们报道 LHA 神经元对小脑顶核刺激产生平均潜伏期为 (7.5±2) ms 的单突触抑制反应和平均潜伏期为 (10.5±3) ms 的多突触兴奋反应[5].

尽管小脑-下丘脑通路包括直接的和间接的纤维联系[1]，我们推测本文中这些小于15 ms的短潜伏期反应大多数，特别是那些抑制反应可能是由直接的IN-LHA投射纤维所引起的.

我们发现，在67个对IN刺激有反应的LHA神经元中大约2/3为葡萄糖敏感神经元，另外1/3为非葡萄糖敏感神经元(表1). 这一结果揭示，IN-LHA投射对LHA中的葡萄糖敏感和非葡萄糖敏感神经元均有支配，但以对前者的支配占优势. 早已知道，LHA中的葡萄糖敏感神经元对动物摄食行为的调节起着重要的作用；而新近的研究揭示，LHA中的非葡萄糖敏感神经元可能与动物的找水和觅食动机(motivation)的形成有关[6]. 因此，本研究结果揭示IN可能通过对LHA中的葡萄糖敏感神经元和非敏感神经元活动的影响，全面地参与动物摄食行为的调节和摄食动机的形成. 综上所述，作为皮层下运动调节中枢的小脑不仅具有躯体性运动调节机能，而且可以通过小脑-下丘脑通路实现其调节内脏和复杂行为活动的非躯体性功能.

## 参　考　文　献


1 Dietrichs E, Hains D E, Roste G K *et al*. Hypothalamo-cerebellar and cerebello-hypothalamic projections-circuits for regulating nonsomatic cerebellar activity? Histol Histopath, 1994, 9: 603～614

2 Snider R S, Niemer W T. A Stereotaxic Atlas of the Cat Brain. Chicago: The University of Chicago Press, 1961

3 Oomura Y, Ooyama H, Sugimori M *et al*. Glucose inhibition of the glucose sensitive neurones in the rat hypothalamus. Nature, 1974, 247: 284～286

4 Batini C, Compoint C, Buisseret-Delmas C *et al*. Cerebellar nuclei and the nucleo-cortical projections in the rat: retrograde tracing coupled to GABA and glutamate immuno-histochemistry. J Comp Neurol, 1992, 315: 74～84

5 Min B, Oomura Y, Katafuchi T. Responses of rat lateral hypothalamic neuronal activity to fastigial nucleus stimulation. J Neurophysiol, 1989, 61: 1178～1184

6 Karadi Z, Oomura Y, Nishino H *et al*. Complex attributes of lateral hypothalamic neurons in the regulation of feeding of alert rhesus monkeys. Brain Res Bull, 1990, 25: 933～939