

U2-44

5-羟色胺与去甲肾上腺素对髓片孤束核单位放电的影响¹

杨军、包军、苏定冯 (第二军医大学药理学教研室, 上海 200433, 中国) R964

Effects of serotonin and norepinephrine on neuronal discharges of the nucleus tractus solitarii in medullary slices

YANG Jun, BAO Jun, SU Ding-Feng
(Department of Pharmacology, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

ABSTRACT Effects of serotonin (5-HT) and norepinephrine (NE) on neuronal activities of the nucleus tractus solitarii (NTS) were investigated in rat medullary slice preparations. The spontaneous discharges after perfusion of slices with 5-HT ($1 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 3 min) were increased in 25 (58.1%), reduced in 13 (30.2%), and unchanged in 5 (11.7%) neurons. After perfusion of slices with NE ($1 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 3 min), the spontaneous discharges were reduced or ceased in 27 (62.8%), increased in 13 (30.2%), and unchanged in 3 (7.0%) neurons. Responding to both 5-HT and NE were 38 (88.4%) neurons, among which 21 were selected for studying the effect of ketanserin (a new 5-HT₂ blocker). The spontaneous discharges were more increased in 10 (47.6%) and reduced in 4 (19.0%) neurons after perfusion of ketanserin+NE than after perfusion of NE alone. These results indicate that there is an interaction between 5-HT₂ receptor and α_2 adrenoceptor at NTS level, suggesting that the central action of ketanserin may be one of its antihypertensive mechanisms.

KEY WORDS serotonin; norepinephrine; ketanserin; medulla oblongata; electrophysiology

摘要 记录孤束核神经元放电单位 43 个, 有 38 个对 5-HT 与 NE 发生反应, 其中 5 个给酮舍林阻断 5-HT₂ 受体后再给 5-HT, 有 4 例 5-HT 的作用被阻断; 21 例给酮舍林后再给 NE, 发现其中 10 例放电频率明显增加, 甚至翻转。实验提示, 孤束核中 5-HT₂ 受体与 α_2 受体之间存在着内在联系, 阻断

Received 1990 Dec 12 Accepted 1991 Jul 2
¹Project supported by the National Natural Science Foundation of China, No 3880743

5-HT₂ 受体可以使 α_2 受体致敏, 酮舍林的中枢降压机制可能与此有关。

关键词 血清素; 去甲肾上腺素; 酮舍林; 电生理学; 延髓

酮舍林(ketanserin)为一种选择性 5-HT 受体阻滞剂, 已作为新型抗高血压药用于临床。其降压作用可能部分地通过中枢机制^(1,2)。已知孤束核(NTS)在心血管活动的调节中起重要作用^(3,4)。研究表明 NTS 含有丰富的去甲肾上腺素(NE)能神经元及其纤维^(5,6)。中缝背核与 NTS 间有 5-HT 能神经通路相互联系⁽⁷⁻¹⁰⁾。本文用大鼠脑薄片标本, 通过研究 5-HT 与 NE 对 NTS 单位放电作用及酮舍林对它们的影响, 探讨孤束核中 α_2 受体与 5-HT₂ 受体的相互关系及酮舍林的中枢降压机制。

MATERIALS AND METHODS

Wistar 断奶大鼠, 雌雄不拘, 采用振动切片机制备孤束核脑薄片约 500 μm 厚, 实验时将脑片放入改良的浸没式小室, O₂ 饱和的人工脑脊液(ACSF)由恒流泵以 8-10 ml · min⁻¹ 的流速灌流脑片。ACSF 采用了 Yamaoto 配方 (nmol · L⁻¹): NaCl 124.0, KCl 5.0, KH₂PO₄ 1.2, MgSO₄ 1.3, CaCl₂ 2.4, NaHCO₃ 26.0, glucose 10.0, pH 7.3 左右。温度由恒温仪控制在 35℃。记录电极为尖端小于 1 μm 的玻璃微电极, 电极灌注 NaAc 0.5 mol · L⁻¹ 溶液。记录信号经微电极放大器输入示波器观察, 同时输入 IBM 微机作实时处理(频率直方图), 然后在绘图仪上描记。

药品 重酒石酸去甲肾上腺素(norepine-

phrine bitartratis, NE, 上海天丰药厂; 5-羟色胺硫酸肌酐 (serotonin, 5-HT, 瑞士, Fluka); 酮舍林酒石酸盐 (ketanserin), Janssen Research Foundation (Belgium) 赠送。

RESULTS

在 21 个脑片上, 共观察了 43 个自发放电单位, 发放型式可分为规则型, 不规则型和周期型三种。

5-HT 及 NE 对孤束核神经元的作用 灌流 5-HT ($1 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) 3 min 后, 43 个放电单位中的 25 个 (58.1%) 单位放电频率明显增加, 13 个 (30.2%) 单位放电频率明显抑制, ACSF 冲洗后均可恢复到背景水平, 5 个 (11.7%) 单位放电频率无明显变化。上述 43 个单位放电, 待其用 ACSF 冲洗到恢复至背景水平后, 灌流 NE ($1 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) 3 min 后, 放电频率增加者有 13 个 (30.2%), 放电频率减少的 27 个 (62.8%) 用 ACSF 冲洗仍能恢复至背景水平, 无明显变化的 3 个 (7.0%)。43 个放电单位中对 5-HT 及 NE 均有反应的为 38 个, 发生率为 88.4%。这些反应可分为以下四种类型: (1) 5-HT 使其放电频率减少, NE 使其增加的 5 例 (13.2%) (Fig 1A); (2) 5-HT 使其放电频率增加, NE 亦增加者 7 个 (18.4%) (Fig 1B); (3) 5-HT 使放电频率增加, NE 使其减少者为 19 例 (50.0%) (Fig 1C); (4) 5-HT 用后放电频率减少, NE 用后亦减少者 7 个 (18.4%) (Fig 1D)。

阻断 5-HT 受体后 5-HT 对孤束核神经元放电的影响 在对 5-HT 与 NE 均有反应的 5 个神经元中, 给酮舍林 ($1 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) 阻断 5-HT₂ 受体后, 再给相同剂量的 5-HT, 其中 4 个 (80.0%) 5-HT 的作用被阻断 (Fig 2)。

阻断 5-HT₂ 受体后 NE 对孤束核神经元放电的影响 在对 5-HT 与 NE 均有反应的 38 个神经元中给酮舍林 ($1 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) 阻断 5-HT₂ 受体后, 再给与未阻断前相同剂量的

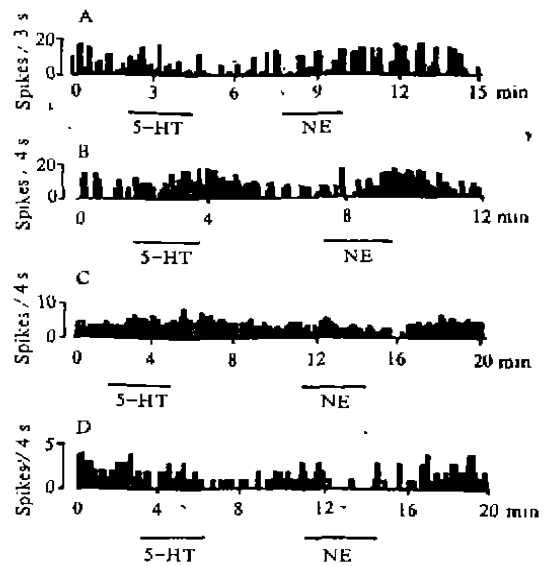


Fig 1. Rate meter records from 4 nucleus tractus solitarii neurons when perfused with serotonin and norepinephrine $1 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ *in vitro*. (A, D: 5-HT inhibitory effects and B, C: excitatory effects; A, B: NE excitatory effects and C, D: inhibitory effects)

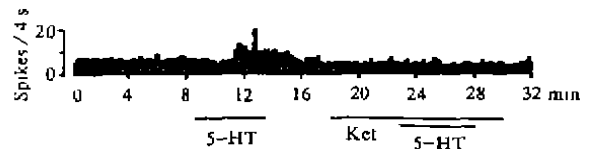


Fig 2. Effects of 5-HT and ketanserin + 5-HT $1 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ on nucleus tractus solitarii neuron discharges.

NE ($1 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$), 10 个 (47.6%) 被试单位的放电频率增加, 4 个 (19.0%) 减少, 无明显变化的有 7 个 (33.3%)。在 10 个增加的单位中有 7 个出现翻转现象。Fig 3A 是阻断 5-HT₂ 受体前后对 NE 反应的比较, Fig 3B 是酮舍林对 NE 的翻转作用。而 10 个增加的当中有 9 个发生在 5-HT 用后自发放电明显增加的神经元上, 而 5-HT 用后自发放电不变或减少者这种现象不明显, 仅有一例增加。

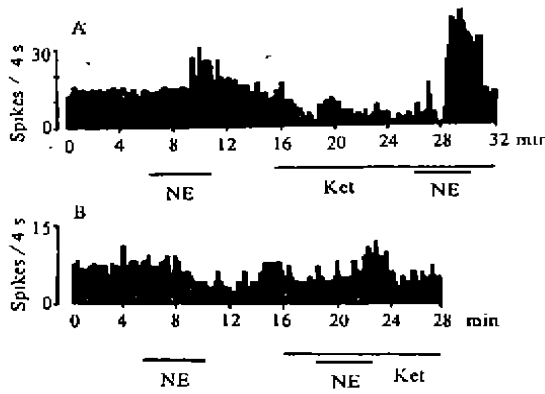


Fig 3. Effects of NE and ketanserin + NE $1 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ on nucleus tractus solitarii neuron discharges.

DISCUSSION

脑内 5-HT 受体可分为三或四种亚型⁽¹¹⁾, 其中 5-HT₂ 亚型为 5-HT 神经元的自身或突触后抑制性受体, 5-HT₃ 亚型是 5-HT 神经元的突触后兴奋性受体. 本实验灌流 5-HT 后 58.1% 的孤束核神经元兴奋, 30.2% 的孤束核神经元抑制, 提示孤束核的神经元上可能存在 5-HT₂ 和 5-HT₃ 两种亚型的受体. 在孤束核中 5-HT₂ 受体与 α_2 受体之间的相互关系已有许多推测, 本实验的结果表明在 88.4% 的孤束核神经元单位放电受 5-HT 与 NE 双重影响, 用酮舍林阻断了 5-HT₂ 受体后, NE 对孤束核神经元单位放电频率的影响则发生明显的改变, 大多使放电增加, 甚至出现“翻转”, 说明在孤束核中 5-HT₂ 与 NE 受体之间有相互调控的关系, 由于这种调节关系大多数发生在 5-HT 能使其自发放电的频率增加的神经元上(9/10), 而这种 5-HT 用后单位放电频率明显增加的神经元在孤束核中大约占 68.4%, 因此, 在 5-HT 兴奋性神经元上, 5-HT₂ 受体可能对 α_2 受体有一种抑制作用, 当用酮舍林阻断 5-HT₂ 受体之后, 这种抑制解除使 α_2 受体对 NE 敏感性增高, 这为酮舍林降压机制中部分通过中枢神经系统提供了一

个可能的解释. 当然, 这种 5-HT₂ 对 α_2 受体的调节是在同一神经元还是通过突触联系而进行的, 本实验还缺乏证据, 有待证实.

REFERENCES

- 1 Gradin K, Pettersson A, Hedner T, Persson B. Central sympathoinhibitory effect of ketanserin in the spontaneously hypertensive rat. *Pharmacol Toxicol* 1989; 64 : 352-5.
- 2 Van Zwieten PA, Mathy MJ, Boddeke HW, Doods HN. Central hypotensive activity of ketanserin in cats. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987; 10 Suppl 3 : 54-8.
- 3 Palkovits M, Zaborszky L. Neuroanatomy of central cardiovascular control. Nucleus tractus solitarii: afferent and efferent neuronal connections in relation to the baroreceptor reflex arc. *Prog Brain Res* 1977; 47 : 9-34.
- 4 Spyer KM. Central nervous integration of cardiovascular control. *J Exp Biol* 1982; 100 : 109-28.
- 5 Palkovits M, Jacobowitz DM. Topographic atlas of catecholamine and acetylcholinesterase-containing neurons in the rat brain. II. Hindbrain (mesencephalon, rhombencephalon). *J Comp Neurol* 1974; 157 : 29-42.
- 6 Koda LY, Bloom FE. Distribution of catecholamine-containing cell bodies and blood vessels in the rat nucleus tractus solitarius. *Brain Res* 1983; 289 : 71-8.
- 7 Bobillier P, Seguin S, Petitjean F, Salvart D, Touret M, Jouvet M. The raphe nuclei of the cat brain stem: A topographical atlas of their efferent projections as revealed by autoradiography. *Brain Res* 1976; 113 : 449-86.
- 8 Rogers RC, Kita H, Butcher LL, Novin D. Afferent projections to the dorsal motor nucleus of the vagus. *Brain Res Bull* 1980; 5 : 365-73.
- 9 Beitz AJ. The sites of origin brain stem neurotensin and serotonin projections to the rodent nucleus raphe magnus. *J Neurosci* 1982; 2 : 829-42.
- 10 Loewy AD, Burton H. Nuclei of the solitary tract: efferent projections to the lower brain stem and spinal cord of the cat. *J Comp Neurol* 1978; 181 : 421-49.
- 11 Lorens SA, Van de Kar LD. Differential effects of serotonin (5-HT_{1a} and 5-HT₂) agonists and antagonists on renin and corticosterone secretion. *Neuroendocrinology* 1987; 45 : 305-10.