论著

文章编号:1000-5404(2007)17-1706-03

5-羟色胺对大鼠膈下迷走神经传入放电的影响及机制

隋 红,陈 卫,陆 杰 (重庆医科大学基础医学院生理学教研室,重庆 400016)

提 要:目的 探讨大鼠外周静脉注射5-羟色胺以及促胰液素(secretin, SEC)对膈下迷走神经传入冲动的影响,以及5-羟色胺对膈下迷走神经传入冲动影响的机制。**方法** 采用电生理学方法记录膈下迷走神经传入自发放电为观察指标,观察外周静脉注射不同剂量的5-HT(3、10、30 μg/kg)、5-HT_3受体的拮抗剂格拉司琼(1 mg/kg)以及5-HT+SEC对其的影响。**结果** 5-HT对膈下迷走神经传入自发放电具有兴奋作用,给予5-HT_3受体拮抗剂后神经放电的效应被抑制,大剂量5-羟色胺+促胰液素可增强由单独的大剂量5-HT所致的迷走神经传入放电的兴奋作用。**结论** 5-HT可能是作用于与迷走传入相关的5-HT_3受体兴奋了膈下迷走传入神经自发放电;促胰液素可以增强5-HT对迷走神经传入自发放电的兴奋作用。

关键词:5-羟色胺;膈下迷走神经;格拉司琼;促胰液素

中图法分类号:R329.26;R338;R338.8 **文献标识码**:A

Effect of serotonin on subdiaphragmatic vagus nerve afferent discharge and its mechanism in rats

SUI Hong, CHEN Wei, LU Jie (Department of Physiology, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

Abstract: Objective To investigate the effect and mechanism of serotonin (5-HT) and secretin (SEC) on afferent discharge of vagus in rats. Methods Spontaneous afferent discharge of subdiaphragmatic vagus nerve was recorded in urethane anesthetized rats. The effects of 5-HT, 5-HT_3 receptor antagonist and 5-HT + SEC on the discharge of subdiaphragmatic vagus nerve were investigated by intravenous injection of different dosage of 5-HT(3, 10, 30 μg/kg), Granisetron (1 mg/kg) and 5-HT + SEC. Results Intravenous 5-HT caused obvious exciting effect on spontaneous afferent discharge of subdiaphragmatic vagus nerve. The 5-HT_3 receptor antagonist significantly inhibited the effects of 5-HT. 5-HT + SEC could augment the effect of 5-HT on spontaneous discharge. Conclusion The exciting effect of 5-HT on afferent discharge of subdiaphragmatic vagus nerve is possibly mediated by 5-HT_3 receptor related to vagus nerve afference. Secretin can augment the exciting effect of 5-HT on spontaneous discharge of vagus afferent nerve.

Key words: serotonin; subdiaphragmatic vagus nerve; Granisetron; secretin

5-羟色胺(serotonin,5-HT)是一种广泛分布于消化系统、中枢及外周神经系统的胺类,它参与机体多种生理功能的调控,5-HT在消化系统可以调节胃肠道的运动以及胃酸、胰液的分泌等。这些作用的发挥均有赖于迷走传入神经存在。以前的电生理研究记录颈迷走神经干证实了5-HT与迷走传入冲动间的紧密关系[1,2]。不少研究者选择颈部迷走神经作为研究对象,是鉴于手术及记录方便,缺点是它含有的成份十分复杂,它除了传导胃肠道信息外,来自心血管、肺、气管等脏器的传入和传出冲动也混杂其中。由于膈下迷走神经主要是支配胃和小肠,所以记录膈下迷走神经放电对了解5-HT与胃肠道的神经支配之间的联系更具说服力。因此本实验选择了膈下迷走神经细支作为电生理直接观察对象,研究外源性5-HT对膈下迷走神经传入冲动的影响及其相关机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物及分组

健康Sprague-Dawley(SD)大鼠56只,体质量230~330 g,雌雄不拘,由重庆医科大学实验动物中心提供。实验前禁食24 h,自由饮水。实验分设5-HT小剂量组(静脉注射5-HT 3 μg/kg),5-HT中剂量组(静脉注射5-HT 10 μg/kg),5-HT大剂量组(静脉注射5-HT 30 μg/kg),格拉司琼(Granisetron)+5-HT组,Secretin(SEC)大剂量组,5-HT+SEC组和对照组共7个组(每组8只)。

作者简介:隋 红(1979-),女,山东省烟台市人,硕士,医师,主要从事神经生理方面的研究,现在山东省淄博市淄川区医院内科。电话:13705332374

通讯作者:陆 杰,电话:(023)68485079

收稿日期:2006-09-13;修回日期:2006-11-08

1.2　试剂来源

5-HT 和 Secretin，由美国罗彻斯特大学医学中心消化和肝病中心馈赠，5-HT 以生理盐水配制成 1 mg/ml，备用。格拉司琼购于重庆南松医药科技有限公司。

1.3　方法

SD 大鼠颈部正中切开，气管插管，备人工呼吸用。一侧颈静脉插管输液，备注射药物用。在双目显微镜下于上腹部食道根部分离出膈下迷走神经，并用镊子夹伤神经中枢端。用双极铂金丝电极（直径 0.3 mm，极间距 2 mm）引导膈下迷走神经的传入电活动，神经周围用温石蜡油保温并防止神经干燥。引导的电位输入 AVB-11 生物电放大器放大后，在 VC-10 型记忆示波器上显示，并用 DAB-1100 直方图仪（以上均为日本光电产品）的 Windows-discriminator 选择综合电位中的一类电位，作脉冲计数直方图处理并用 RJG-4022 记录仪（日本光电）记录脉冲计数直方图；经生物电放大器放大后的信号同时在 BL-410 生物信号采集系统（成都泰盟）上记录和储存。用 BI-2000 图像分析系统（成都泰盟）计算记录到的直方图面积。

整个实验中动物肛温保持在 38 ℃左右，并持续监测心电。手术操作完成后，各项指标在稳定 15 min 后进行记录作为对照。

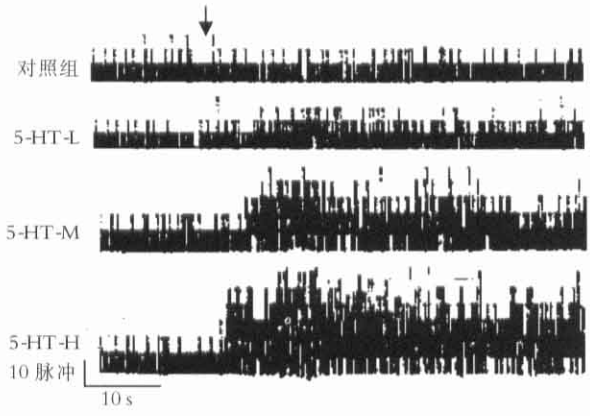
1.4　统计学分析

实验数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用 SPSS 统计软件作处理。实验组内进行配对，采用方差分析和 t 检验。

2　结果

2.1　5-羟色胺对膈下迷走神经自发传入放电的影响

静脉注射生理盐水，未观察到迷走神经的自发传入放电有任何变化；而以同样的方法注射 5-HT 后，即刻，迷走神经的自发传入放电就明显增加（$P<0.05$），小剂量（5-HT-L）引起的变化呈一突发脉冲式的群集放电，而后迅速下降恢复。随着5-HT 剂量的增加，对迷走自发传入的影响程度逐步增强，中剂量的 5-HT（5-HT-M）所引起的反应较小剂量更明显。大剂量5-HT（5-HT-H）对膈下迷走神经放电的幅度以及持续的时间最强，且随注射剂量的增加，反应的潜伏期也逐渐缩短（$P<0.05$）。见图 1。

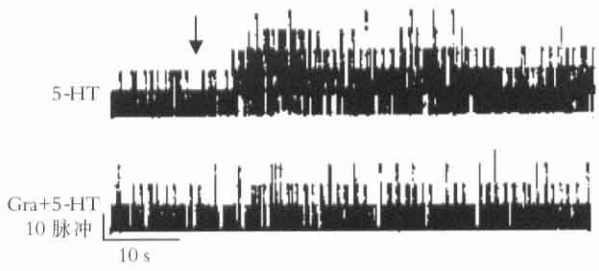


↓：注射药物

图 1　5-HT 对膈下迷走神经自发传入放电的影响

2.2　5-羟色胺对膈下迷走神经传入冲动的影响

静脉注射 5-HT 10 μg/kg 后，迷走神经的自发传入放电明显增加，呈一突发脉冲式的群集放电，而后有所下降（$P<0.05$）。静脉注射 5-HT 的受体拮抗剂格拉司琼 1 mg/kg，5 min 后再注射 5-HT 10 μg/kg，5-HT 不再引起上述膈下迷走神经自发传入放电的变化（$P<0.05$），见图 2。

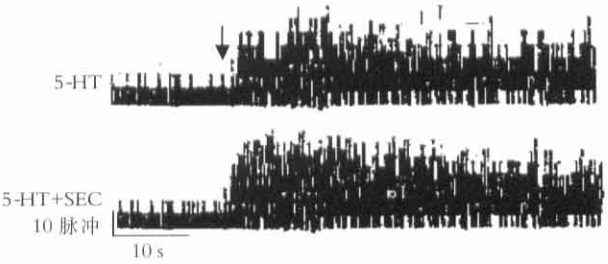


↓：注射药物

图 2　5-HT 及其受体拮抗剂格拉司琼对膈下迷走神经自发传入放电的影响

2.3　大剂量 5-HT + SEC 对迷走传入冲动的影响

静脉注射大剂量 5-HT 后经短的潜伏期膈下迷走神经传入放电增加呈一脉冲式的群集放电，而后迅速恢复到给药前水平。而静脉注射大剂量 5-HT + SEC 后迷走神经自发传入放电比单独地给予 5-HT 时作用的强度更大（$P<0.05$），同时也观察到反应需要的时间缩短，整个放电时间延长的现象，见图 3。



↓：注射药物

图 3　5-HT 及 5-HT + SEC 对膈下迷走神经自发传入放电的影响

3　讨论

动物体内的 5-HT，约 99% 存在外周，其中 90% 在胃肠道，8% ~9% 在血液中，还有小部分在各种组织的肥大细胞中；只有 1% 左右存在于中枢神经系统内。作为胃肠激素以及中枢和外周神经系统的神经递质，5-HT 具有广泛的生物活性，在外周可以调节胃肠道运动以及胃酸、胰液蛋白的分泌等。

5-HT 在外周这些功能的完成与迷走神经存在着密切的联系。迷走神经是支配胃肠道的主要神经，胃肠感受器信号主要通过迷走神经中约 75% 的感觉传

入纤维上传至中枢神经系统，通过孤束核与脑的其他结构联系调节胃肠道的分泌和运动功能。5-HT 所呈现的生物效应均需要通过与效应组织/细胞上的不同受体结合启动。5-HT 受体分属于 5-HT_{1-7} 7 个受体家族，这 7 种类型又可进一步分为若干亚型[3]。最近的资料表明与大鼠和小鼠整个肠道伴行的神经上[4]以及在结状神经节的结节前和结节后的自主神经上都存在 5-HT_3受体[5]。在 20 世纪 80 年代中期 5-HT_3受体拮抗剂的发展为 5-HT_3受体的研究提供了重要的工具。

我们在实验中观察到，外源性 5-HT 可以使膈下迷走神经的自发传入放电增多，而且表现为剂量依赖性，较大剂量的 5-HT 对迷走神经传入放电的兴奋程度明显强于较小剂量的 5-HT。5-HT 引起迷走神经传入放电增多的形式是短暂强有力的突发反应，持续时间短，它与 Blackshaw[1]及 Hillsley 等[2]在雪貂的颈部以及小肠肠系膜中记录到的迷走传入放电增加相似。目前已知 5-HT 的生物效应是通过与细胞膜上的 5-HT 受体结合而产生的，通过本实验，我们了解到 5-HT 引起迷走神经传入放电的增多，主要是通过 5-HT_3受体引起，这支持了 Lacolley 等[6]最近的研究结果。而 5-HT_3受体是一个具有快速开-关动力学的离子通道，并且对 5-HT 的亲和力相当低[3]，因此引起的迷走神经放电呈一突发的群集放电，持续的时间短。静脉给予 5-HT_3的受体拮抗剂格拉司琼后，再给予外源性的 5-HT，表现为 5-HT 引起的迷走自发传入放电完全被抑制。这表明了 5-HT 可能是作用于与迷走传入相关的 5-HT_3受体兴奋了膈下迷走传入神经自发放电。

多于 90% 的 5-HT 定位于胃肠黏膜上皮的肠嗜铬细胞(EC 细胞)中，5-HT 已被显示是一个重要的信号分子，它参与了小肠黏膜信号传递[7,8]。进食后，激素如促胰液素以及 5-羟色胺等会分泌并且会在胃肠道引起一系列的功能改变，如促胰液素及 5-羟色胺对胃酸分泌和胃的运动具有很强的抑制作用，对胰腺的分泌，两者均有促进作用，而且这些作用的发挥很多是依靠迷走神经起作用的。

我们前期的实验结果显示，不管是内源性还是外源性促胰液素对迷走神经自发传入放电均没有明显影响[9]，所以本课题选用了大剂量 SEC (0.16 μg/kg) + 大剂量 5-HT 观察两者作用间的相互关系，实验中显示静脉注射大剂量 5-HT + SEC 后迷走神经自发传入放电比单独地给予 5-HT 作用的幅度更强，整个放电的时间延长，表明促胰液素可以增强 5-HT 对迷走传入的兴奋的作用。该现象提示促胰液素对迷走神经自发传入冲动虽然未观察到直接影响，但至少可通过增强 5-HT 的传入效应来改变促胰液素的生物效应，如促进胰液分泌，抑制胃酸分泌等。其具体机制及两者间的量效关系有待进一步研究。

参考文献：

[1] Blackshaw L A, Grundy D. Effects of 5-Hydroxytryptamine on discharge of vagal mucosal afferent fibres from the upper gastrointestinal tract of the ferret[J]. J Auton Nerv Syst, 1993, 45(1): 41 - 50.

[2] Hillsley K, Grundy D. Serotonin and cholecystokinin activate different populations of rat mesenteric vagal afferents[J]. Neurosci Lett, 1998, 255(2): 63 - 66.

[3] Upadhyay S N. Serotonin receptors, agonists and antagonists [J]. Indian J Nucl Med, 2003, 18(1 - 2): 1 - 11.

[4] Chetty N, Irving H R, Coupar I M. Activation of 5-HT3 receptors in the rat and mouse intestinal tract: a comparative study[J]. Br J Pharmacol, 2006, 148(7): 1012 - 1021.

[5] Lacolley P, Owen J R, Sandock K, *et al*. Occipital artery injections of 5-HT may directly activate the cell bodies of vagal and glossopharyngeal afferent cell bodies in the rat[J]. Neuroscience, 2006, 143(1): 289 - 308.

[6] Lacolley P, Owen J R, Sandock K, *et al*. 5-HT activates vagal afferent cell bodies in vivo: role of 5-HT(2) and 5-HT(3) receptors[J]. Neuroscience, 2006, 143(1): 273 - 287.

[7] Kirchgessner A L, Tamir H, Gershon M D. Identification and stimulation by serotonin of intrinsic sensory neurons of the submucosal plexus of the guinea pig gut: activity-induced expression of Fos immunoreactivity[J]. J Neurosci, 1992, 12(1): 235 - 248.

[8] 黄 健，杨志焕. 内毒素血症大鼠颈迷走神经传出放电变化[J]. 第三军医大学学报, 2005, 27(9): 850 - 852.

[9] 陆 杰，赵 瑛，黄仲苏. 促胰液素抑制胃扩张引起膈下迷走神经传入放电的电生理研究[J]. 重庆医科大学学报, 2003, 28(4): 417 - 420.

(编辑 郭建秀)

关于修回稿件附软盘的说明

为缩短学报出版周期，减少编排错误，请作者根据学报编辑部提出的意见对文稿修改后，将修改稿以 Word 格式存入软盘，并请标明软盘中的文件名、作者姓名及稿件编号，连同修改稿一并送交本刊编辑部或 E-mail: aammt@mail.tmmu.com.cn(校外稿件请邮寄)。

本刊编辑部