

嘉南藥理科技大學專題研究計畫成果報告

探討低頻電刺激大白鼠 OVLT 區域所誘導的體溫過低生理調控機制
Exploration of the thermoregulatory mechanisms in the regions of
OVLT in adult rats

計畫類別：個別型計畫 整合型計畫

計畫編號：90-RH-02

執行期間：90 年 1 月 1 日至 90 年 12 月 31 日

計畫主持人：林指宏

共同主持人：劉嘉蕙

計畫參與人員：

師資改善研計畫
林指宏(休閒系)
90-RH-02
探討低頻電刺激大白鼠OVLT區域
所誘導的體溫過低生理調控機制

執行單位：休閒保健管理系

中華民國 91 年 3 月 8 日

嘉南藥理科技大學專題研究計畫成果報告

探討低頻電刺激大白鼠 OVLT 區域所誘導的體溫過低生理調控機制

Exploration of the thermoregulatory mechanisms in the regions of OVLT
in adult rats

計畫編號：90-RH-02

執行期限：90 年 1 月 1 日至 90 年 12 月 31 日

主持人：林指宏

嘉南藥理科技大學 休閒保健管理系

一、中文摘要

溫度恆定是哺乳類動物的重要生理功能。相關之研究指出，OVLT 之神經接受熱原刺激能活化一氧化氮進而釋放前列腺素，而前列腺素能促進冷敏感神經的興奮，進一步的研究我們證實了 OVLT 之神經接受一氧化氮刺激能調節血管運動中樞，促進周邊血管擴張，達到降血壓效果。本實驗利用活體成熟大白鼠於 OVLT、前下視丘、後下視丘處植入電極，不同之電刺激頻率(0.5Hz, 1Hz, 5Hz, 10Hz, 30Hz, 50Hz/5ms/0.5mA) 除了 OVLT 處，前下視丘及後下視丘在不同電刺激頻率下連續 30 分鐘，最大之體溫變化為增加動物體溫 $0.6 \pm 0.3^\circ\text{C}$ 。反之電刺激 OVLT，不同之刺激頻率連續刺激 30 分鐘，引起大白鼠不同之體溫變化結果，在大白鼠之體溫變化分別在 0.5Hz, 1Hz, 5Hz, 10Hz, 30Hz, 50Hz/5ms/0.5mA 引起體溫明顯變化為 $-0.7 \pm 0.2^\circ\text{C}$, $-1.2 \pm 0.3^\circ\text{C}$, $-1.8 \pm 0.2^\circ\text{C}$, $-0.8 \pm 0.3^\circ\text{C}$, $0.3 \pm 0.1^\circ\text{C}$, $0.6 \pm 0.2^\circ\text{C}$ 。在固定刺激頻率為 5Hz 時，再進行不同電刺激 amplitude 及 pulse，分別使用 5Hz/1ms/0.5mA, 5Hz/5ms/0.5mA, 5Hz/10ms/0.5mA 分別得到之結果為 $-1.6 \pm 0.3^\circ\text{C}$, $-1.8 \pm 0.2^\circ\text{C}$, $-1.9 \pm 0.2^\circ\text{C}$ ，並無統計意義，而以 5Hz/5ms/0.1mA, 5Hz/5ms/0.5mA, 5Hz/5ms/1mA, 5Hz/5ms/5mA 分別得到 $-1.2 \pm 0.2^\circ\text{C}$, $-1.8 \pm 0.2^\circ\text{C}$, $-2.0 \pm 0.3^\circ\text{C}$, $-2.3 \pm 0.3^\circ\text{C}$ ，雖然提升 amplitude 可得到更佳低溫效果，但於休息一週後，較得到相同之降溫效果，可能是太大的電壓導致部份神經病變。低頻電刺激 OVLT 引起動物低溫作用，同時也明顯引起周邊血管擴張及降低新陳代謝率，但此一降溫作用只發生在無熱原感染或先於熱原注射之動物，並無法有效降低經熱原引起之發燒作用之體溫。此一結果推論電刺激 OVLT 引起之降溫作用可能與熱原引起發燒之神經調節路徑相同，皆透過調節周邊血管收縮及改變動物新陳代謝率而達到體溫調整之目的，而其他與溫度調節之下視丘區域則無降溫之作用。熱原注射前給予連續電刺激 OVLT 能有效防止熱原之發燒現象，但無法抑制熱原注射後動物發燒現象，推論可能是電刺激能有效降低或抑制熱原反應的細胞前步驟，但熱原產生之細胞機制則不受電刺激影響，由此推測 OVLT 具有明確之降溫作用，而此作用能有效防止周邊熱原作用在 OVLT 的效用。

關鍵詞：低頻刺激、體溫降低

Abstract

The organum vasculosum laminae terminalis(OVLT) is a site through which signals that induce fever are transferred from the peripheral blood stream to the brain. Many studies have also indicated the OVLT is a major forebrain area for maintaining the homeostasis of blood pressure. We have therefore undertaken to assess the central effects on both the thermoregulation and vasodilatation in the OVLT of rat brain. The animals were previously implanted with a bipolar electrode under general anesthesia (sodium pentobarbital 35 mg/kg, i.p.). As an experiment group, the electrode tips were implanted in the region of OVLT. The otherwise, the control groups were implanted into both region of anterior hypothalamus (AH) and posterior hypothalamus (PH). Thermal experiments were carried out on unanesthetized animals restrained in rat stocks. Electrode. Low frequency electrode stimulation (5 Hz/5 ms/0.5 mA, total stimulating time: 30 min) of OVLT produced hypothermia in rat, but not in control groups. The maximal effects of hypothermia produced by differently frequency of 0.5Hz, 1Hz, 5Hz, 10Hz, 30Hz and 50Hz stimulating the region of OVLT was resulted at $-0.7\pm0.2^{\circ}\text{C}$, $-1.2\pm0.3^{\circ}\text{C}$, $-1.8\pm0.2^{\circ}\text{C}$, $-0.8\pm0.3^{\circ}\text{C}$, $0.3\pm0.1^{\circ}\text{C}$ and $0.6\pm0.2^{\circ}\text{C}$. The best frequency at the both same duration and amplitude is 5 Hz. When the frequency and duration were fixed at 5 Hz and 5 ms, increased the stimulating amplitudes (0.5-5mA) produced amplitude-dependent hypothermia effects. However, the stronger amplitude caused low effects of hypothermia at the secondary experiments. The low frequency stimulation of OVLT caused both increased the peripheral vasodilatation and decreased the metabolic rate. However, the hypothermia effects only on both non pyrogen challenged or before pyrogen challenged animals, but not effects on the after pyrogen (LPS, 10 µg/kg i.p.) injected animals. The data suggest that changed the neural activity of OVLT may caused the both increased the peripheral vasodilatation and decreased the metabolic rate, which produced the hypothermia effects in rats through the same neural pathways of pyrogenic mechanisms and this effects was relief by pyrogen challenged.

Keywords : low frequency, hypothermia

二、緣由與目的

溫度恆定是哺乳類動物的重要生理功能。相關之研究指出，體溫的調控中樞位於下視丘。下視丘的溫度調節中樞主要是由二大群神經所組成，包括增加動物產熱的冷敏感神經及熱敏感神經，冷敏感神經興奮能增加新陳代謝率、促進周邊血管收縮，以增加產熱及降低散熱，以提升動物核心體溫，反之熱敏感神經興奮則能促進周邊血管擴張及降低產熱作用，以降低動物之核心體溫。然而，下視丘具有血腦障壁所保護，不易受周邊血液大分子性的熱原所影響。最近我們實驗室及許多學者研究發現，熱原是透過位於下視丘前的微小區域，稱之為血管脈絡叢終端器(Organum Vasculosum Laminae Terminalis; OVLT)，藉由影響 OVLT 神經活性再間接改變下視丘產熱中樞神經活性而誘導動物發燒。

細菌內毒素(bacterial endotoxin, lipopolysaccharide; LPS)和細胞間質素乙(Interleukin-1 β ; IL-1 β)是經由活化腦部 OVLT 地區產生一氧化氮(nitric oxide; NO)，進而誘導白兔發燒在最近我們的研究已被證實。冷敏感神經及熱敏感神經也在下視丘前之 OVLT 處發現。最近我們的研究證實了 OVLT 之神經接受熱原刺激能活化一氧化氮進而釋放前列腺素，而前列腺素能促進冷敏感神經的興奮，進一步的研究我們證實了 OVLT 之神經接受一氧化氮刺激能調節血管運動中樞，促進周邊血管擴張，達到降血壓效果。

電刺激神經一直被認為是活體神經實驗，最能證實區域神經生理功能的方法之一，高頻電刺激(30Hz-100Hz)能誘導突觸後神經增益現象(Long-Term Potentiation; LTP)，反之低頻電刺激(1Hz-10Hz)得到了誘導突觸後神經抑制現象(Long-Term Depression; LTD)，而主要的細胞調節機制包含 Glutamate, GABA, Nitric Oxide 等物質的變化，而 GABA 及一氧化氮對溫度的調節作用也被證實。體外神經切片研究證實，熱原投與能誘導 OVLT 神經放電頻率增加，推測是熱原誘導發燒的主因，但 OVLT 神經活性的改變與發燒現象，在活體研究仍缺乏直接證據。

本研究將藉由活體動物電極植入技術，在清醒的大白鼠給予不同頻率電刺激 OVLT、下視丘前區和下視丘後區，以比較不同電刺激頻率在不同區域所誘發的體溫調整情形。並藉由 LPS 及 IL-1 β 來誘發動物發發現象後，再進行電刺激，藉以了解活體動物的體溫調控生理機制。

三、成果自評

本研究計畫探討自然生理之神經降溫現象，有助了解動物體溫調控機制，並進一步解釋熱原性發燒之核心位置於 OVLT 的可能性，實驗也更進一步解釋體外低頻電刺激神經引起的神經長期抑制現象之活體動物應用模式，有助於長期研究神經塑性者之完整思考生理模式。

四、參考文獻

1. Lin, J.H., Way, L.J. & Gean, P.W. (1993). Pairing of pre- and postsynaptic activities in hippocampal CA1 neurons induces long-term modification of NMDA receptor-mediated synaptic potential. *Brain Res.* 603: 117-120.
2. LIN, J.H. & LIN, M.T. (1996). Nitric oxide synthase-cyclooxygenase pathways in organum vasculosum laminae terminalis may mediate pyrogenic fever in rabbits. *Br. J. Pharmacol.*, 118, 179-185.
3. Lin, M.T., Pan, S.P., Lin, J.H. & Yang, Y.L. (1999). Central control of blood pressure by nitrergic mechanisms in organum vasculosum laminae terminalis of rat brain. *Br. J. Pharmacol.*, 127, 1511-1517