

超重对前庭系统及相关体系结构和功能的影响

孙久荣

(北京大学生命科学学院, 北京 100871)

摘要 超重环境中怀孕、出生或生存的动物返回正常环境后, 行为活跃、站立姿势夸张、空中翻正及游泳和在转动横梁上行走的平衡能力下降。超重增加伸肌的张力、改变耳石的形态和分布、降低毛细胞和前庭神经元对重力的敏感性、相应增加和减少某些神经递质(如去甲肾上腺素和 5-HT)的合成和分泌。脑干内不同的核团构成特异性应答超重和减重刺激的神经网络。

关键词 超重 前庭系统 运动行为

前庭系统在机体应激重力变化过程中的作用非常重要。重力的变化主要由前庭感受器的球囊和椭圆囊中的耳石感受。毛细胞将这种信息换能并传递到脑干的前庭核团。后者再传递到其它相关的脑区, 共同调控躯体的平衡, 头-眼反射和肌紧张(Etard *et al.*, 1999)。

研究超重对前庭系统机能的影响主要有两种观测方法: (1) 观测生活在正常环境(1 G)中的机体短期暴露在超重(如 2 G)条件下机能的改变, 谓之为对正常动物的超重刺激; (2) 观测适应超重环境的动物再返回正常环境后机能的改变, 谓之为对超重动物的减重刺激(Gustave *et al.*, 2000)。后者既反映了超重对前庭系统机能的影响, 又显示出前庭系统对超重的适应性调节。本文简述近年来有关适应超重环境的动物在减重刺激时运动行为模式的改变及对正常环境的再适应过程和机理。

1 实验超重环境的准备和观测运动机能的方法

为了制造实验的超重环境, 一般是将动物置于离心机的吊室内, 例如, 半径长 54 cm 的转臂远端下分别悬挂吊室, 在转速 $360^\circ/\text{s}$ 时, 吊室内动物对吊室底的压力为 2.13 G (以下简称 2 G)。由于吊室内动物同时受到超重和旋转两种刺激, 可将另一个吊室贴近离心机的转动轴, 制造接近 1 G 的旋转环境, 作为超重实验动物的对照组。大量实验证实, 旋转对动物行为的影响很小, 持续时间很短。在充分对照的条件下, 这种装置可以反映出超重单因素的刺激效应(Goodman *et al.*, 2000;

Gustave *et al.*, 2000)。常采用高速数字摄像记录或电视自动拍摄分析系统记录和分析动物运动行为的变化。观测的运动行为常包括: 静态姿势, 游泳、自由爬行或在步行机上行走、在圆筒上行走的运动模式及空中翻正反射能力等。

2 超重动物运动机能的改变和再适应过程

2.1 空中翻正反射能力的改变

空中翻正反射(*air-righting reflex*)是典型的前庭机能。孙久荣等(2001)在实验中观测到, 超重中怀孕、出生和生存 4 个月的 Long-Evans 大鼠初入正常环境时, 背部朝下从 50 cm 高处自由下落时, 很难完成空中翻正反射, 成功率约为 10%。25 d 后成功率达 90%, 且头和背部的翻正时间分别从初始的 0.12 ± 0 和 0.20 ± 0 秒到 25 d 的 0.06 ± 0.02 和 0.11 ± 0.03 秒 ($M \pm SD, n = 13$), 与正常大鼠相同, 后者分别为 0.06 ± 0.01 和 0.12 ± 0.02 秒。视觉传入参与这一再适应过程。当实验在暗室进行或动物被戴上头套时, 在 2.5 G 中生活 40 w 的仓鼠返回正常环境后 14 w 仍不能很好地完成翻正反射(Sonda *et al.*, 1999)。

2.2 泳姿和定向能力的改变

初返正常环境, 仓鼠和大鼠不能在水中保持正确的泳姿和前进的方向, 表现为躯体下沉和翻滚。仅在超重环境 4 d, 大鼠的泳姿和定向能力与正常组就有显著差别, 但在正常环境 2 d 后基本恢复正常(Sonda *et al.*, 1997)。在 2.5 G 中 4 w 或 4 个月后的金黄仓鼠在返回正常环境 8 个月后, 游泳时

错误动作的百分率仍明显高于正常组。Sonda 等 (1999) 认为, 空间定向需要前庭, 视觉和本体感受器的正常传入。视觉和本体感受器在水中的定位作用相对减弱, 使超重动物在正常环境中游姿和定向能力的恢复比其它运动需要较长的再适应时间。

2.3 平衡能力的改变

常用在固定的圆筒上行走检测动物的平衡能力。4个月的2.5 G 仓鼠返回正常环境一个月后, 平衡能力仍不能与正常组相比, 前者走横梁的速度明显低于后者, 且经常跌下来 (Sonda *et al.*, 1997)。走转动的圆筒要求动物有更高的平衡能力, 更精细地反映动物运动机能的变化和恢复过程。初入正常环境, 超重动物学习走转动圆筒比正常动物困难, 步距小, 速度快慢不定, 且经常跌下来。10 d 后与正常大鼠相比, 超重大鼠的平均速度是 1.0 ± 0.5 m/s, 速度和运动模式尚没有固定, 而正常大鼠的运动模式较规范, 平均速度是 $0.7 + 0.2$ m/s (孙久荣等, 2001)。

2.4 站姿和步态的改变

站姿和步态分别反映动物静态和动态行为的模式。超重大鼠站立时, 肢体外张, 四足间面积扩大, 随对正常环境的适应而逐渐减少, 初始为 40 ± 8 cm², 15 天后达到正常水平 ($27 + 5$ cm²); 观测大鼠在 90×90 cm² 平台上自由爬行, 超重大鼠 5 min 内的爬行距离、站立探究次数和时间、平均运动速度等参数均明显比正常大鼠的增加, 且 25 d 中不因对该环境的熟悉而降低活动强度 (孙久荣等, 2001)。超重大鼠在步行机上行走时, 前、后足高举, 2 d 后趋于正常, 但尾巴始终 (超过 25 d) 高举、上卷或平伸; 正常大鼠初上步行机时, 其尾也可上仰, 但 3 d 后就一直呈下垂状。后肢的足迹显示, 初入正常环境时, 超重大鼠仅用少许足尖踏地, 继而踏地面积加大, 20 d 后全脚掌着地, 与正常大鼠的相同 (孙久荣等, 2001)。超重动物体形和体重明显小于同龄的正常动物, 而摄食和饮水量又超出后者 (Vico *et al.*, 1999)。超重动物的高代谢用于强化肌肉和骨骼的发育, 来拮抗超重的刺激。超重主要强化抗引力肌——伸肌的发育。Martrette 等 (1998) 认为, 超重降低动物的体重和总蛋白质的合成代谢, 但通过增加肌浆球重链蛋白 (myosin heavy chain protein) 的合成加强了伸肌、咀嚼肌、呼吸肌的发育。

3 超重环境对有关前庭系统发育、结构和机能的影响

3.1 超重动物前庭系统对正常重力敏感性下降

超重动物前庭感受器对 1 G 刺激的敏感性下降是导致定位和平衡不适的主要原因, 这可能涉及到超重对前庭器官中耳石和毛细胞及前庭神经元结构和机能的影响。

耳石的改变: 耳石在出生前和后期形成, 发育过程直接受到重力的影响, 且胚胎期中受到影响最甚。能量散射 X 线元素分析和扫描电镜证实, 超重不影响椭圆囊中耳石中 Ca 的水平 and 密度, 而影响椭圆囊中大、中、小耳石的相对分布面积和发育。与正常同龄动物相比, 在 2.5 G 中怀孕和出生的金黄仓鼠大耳石的分布面积相对较大, 中耳石的面积相对较小 (Kawamata *et al.*, 1995)。

毛细胞和前庭神经元的改变: 与失重环境中椭圆囊斑上毛细胞活性和突触数量发生上调性的变化成镜像, 超重环境中椭圆囊斑上毛细胞的活性和突触数量发生下调性改变。超重大鼠前庭核团中 II 型细胞上的突触数量减少, 细胞对重力变化的敏感性和电活动能力下降 (Ross *et al.*, 1993)。耳石、毛细胞和前庭神经元结构和机能的改变可以理解为前庭系统感觉传递对超重环境的适应。

3.2 脑内神经递质和调质水平和代谢的改变

超重使脑内 5-HT 和 ACTH 水平下降、促甲状腺激素的水平 and 代谢上升 (Meli *et al.*, 1999)、脑干和小脑的促甲状腺激素释放激素水平上升 (Daunton, 1998)。超重 14 d 使大鼠后肢在大脑皮层感觉代表区的 γ -GABA 免疫反应性减弱、第 5 层 γ -GABA 能锥体细胞的轴突末梢面积缩小、并由此可导致大脑皮层运动功能的改变 (D'Amelio *et al.*, 1998)。组氨酸参与前庭代偿和对超重的应激反应, 脑内微透析发现, 超重刺激 2 hr 后, 大鼠下丘脑内组氨酸释放量明显提高, 4 hr 后增加趋势变缓, 表明大鼠对超重刺激的反应和适应, 但损毁两侧的迷路可阻断上述反应 (Uno, 1996)。

3.3 超重推迟大鼠单胺能神经系统的发育

前庭系统的发育主要在出生前 8 d 到出生后 15 d 内进行。脑干的大部分下行通路, 如网状脊髓束、前庭脊髓束、5-HT 能和去甲肾上腺素能下行纤维在出生前几天才逐渐到达脊髓的腰膨大。这些神经通路的发育到出生 2 w 后还没有完全完成。出生前后是前庭系统发育的关键时期。超重推迟大鼠

单胺能 (主要是 5-HT 能) 神经系统在这个时期的发育, 超微结构显示, 在超重状态下, 5-HT 能神经元呈营养不良状态、突触数量少、神经元的连接呈混乱状态 (Gimenez *et al.*, 1998)。

4 参与应答超重和减重刺激的核团有不同

神经元内早期反应基因相关蛋白 (Fos) 的高表达是神经元被激活参与某种反应活动的标志。在刺激感觉系统时, 观测脑内 Fos 的表达可绘制出参与应答这种刺激的特异性脑区和核团 (Gustave *et al.*, 2000)。中枢神经系统对超重和减重刺激的调节途径有不同。Marshburn 等 (1997) 和 Gustave 等 (2000) 分别观测到, 沙鼠 (Gerbil) 和大鼠短时间暴露在超重环境中, Fos 在前庭内、外侧核、下橄榄背内侧核、蓝斑及外侧网状核等神经元中呈高表达, 显示了下橄榄、蓝斑和网状结构与前庭系统的密切关系。孙久荣等 (2001) 观测已经适应超重环境的大鼠再入正常环境后脑干神经元 Fos 的表达, 结果表明, “减重”并不诱发前庭核团、下橄榄核团、蓝斑中神经元 Fos 的高表达。这可能是“减重”不足以对超重动物的前庭系统构成有效刺

激。但“减重”使上、下丘和围导水管的背外侧灰质、孤束核的 Fos 表达水平增加。Fos 在超重和减重刺激中在脑内的不同表达, 展示了下橄榄、蓝斑和脑干网状结构与前庭核团对超重刺激反应的特定网络体系; 上、下丘, 围导水管背外侧灰质和孤束核等构成对减重刺激反应的另一条神经途径。阻断前庭传入后可阻止上述重力变化诱发的 Fos 表达的反应 (孙久荣等, 2001; Sonda *et al.*, 1999), 说明上述反应是通过前庭系统传入的。Gustave 等 (2000) 进一步发现, 机体应答重力变化刺激时, 不仅脑干核团的 Fos 水平呈高表达, 在丘脑和下丘脑、端脑的顶叶、颞叶、岛叶的不同脑区和视觉皮层的 Fos 水平也显著增加, 并认为, 和其它应激反应一样, 重力的改变同样激活下丘脑-垂体-肾上腺轴的活动。Fos 在不同脑区的不同程度的表达表明, 脑内对重力刺激调控神经网络的特异性和机制的复杂性。值得注意的是, 脑干单胺能神经系统对重力刺激的应答可因重力变化相不同而异。蓝斑的 NA 能神经元的 Fos 在超重中呈高表达, 对减重反应不明显; 中缝背核的 5-HT 能神经元对超重反应不明显, 而参与对减重刺激的调节 (孙久荣等, 2001)。

参 考 文 献 (References)

- D'Amelio, F., L. C. Wu, R. A. Fox, N. G. Dauntou, M. L. Corcoran and I. Polyakov 1998 Hypergravity exposure decreases gamma aminobutyric acid immunoreactivity in axon terminals contacting pyramidal cells in the rat somatosensory cortex: a quantitative immunocytochemical image analysis. *J. Neurosci. Res.* **53** (2): 135-142.
- Dauntou, N. G., F. Tang, M. L. Corcoran, R. A. Fox and S. Y. Man 1998 Chronic exposure to hypergravity affects thyrotropin-releasing hormone levels in rat brainstem and cerebellum. *Biol. Signals. Recept.* **7** (6): 337-344.
- Eiard, O., O. Hardy, A. Reber, G. Quarck, P. Denise and J. Corvisier 1999 Hyper- and hypogravity alter posture in rats compensated on Earth for a vestibular asymmetry. *Neuroreport* **10** (4): 669-673.
- Gimenez, Y., M. Ribotta, F. Sandillon and A. Privat 1998 Influence of hypergravity on the development of monoaminergic system in the rat spinal cord. *Brain Res. Dev. Brain Res.* **111** (2): 147-157.
- Goodman, I. S., R. D. Bank, J. D. Grissett and P. L. Saunders 2000 Heart rate and blood pressure responses to +Gz following varied duration - Gr. *Anat. Space Environ. Med.* **71** (2): 137-141.
- Gustave, D. D. S., C. Gestreau and M. Lacour 2000 Fos expression in the rat brain after exposure to gravito-inertial force changes. *Brain Res.* **861** (2): 333-344.
- Kawanata, S. and Y. Igarashi 1995 Growth and turnover of rat otoconia as revealed by labeling with tetracycline. *Anat. Res.* **242**: 259-266.
- Marshburn, T., G. D. Kaufman, I. M. Purcell and A. A. Perachio 1997 Scule contribution to immediate early induction in the gerbil brainstem with posterior canal galvanic or hypergravity stimulation. *Brain Res.* **761**: 51-58.
- Martrette, J. M., N. Hartmann, S. Vonau and A. Westphal 1998 Effects of pre- and perinatal exposure to hypergravity on muscular structure development in rat. *J. Muscle Res. Cell Motil.* **19** (6): 689-694.
- Meli, A., G. Perrella, F. Curcio, R. Hemmersbach, J. Neubert and F. A. Impombato 1999 Response to thyrotropin of normal thyroid follicular cell strain FRTL5 in hypergravity. *Biochimic.* **81** (4): 281-285.
- Ross, M. D. 1993 Morphological changes in rat vestibular system following weightlessness. *J. Vestib. Res.* **3**: 241-251.
- Sonda, H. N., H. A. De Jone and W. J. Oosterveld 1997 After behavior in hamsters conceived and born in hypergravity. *Brain Res. Bulletin* **43**: 289-294.
- Sonda, H. N., H. A. De Jone and W. J. Oosterveld 1999 Behavior of adult hamsters subjected to hypergravity. *J. Vestib. Res.* **9** (1): 13-

18.

- Sun, J. R. and Y. M. Ye 2001 Altered behaviour and expression of Fos in rats born in the hypergravity and re-adaptation to the normal gravity. *Acta Physiol. Sinica* 53 (1): 61~65. [孙久荣, 叶英模 2001 超重状态中出生的大鼠转入正常重力状态后行为和 Fos 表达的改变. *生理学报* 53 (1): 61~65.]
- Uno, A., N. Takeda, A. Horil, M. Morita, Y. Yamamoto, A. Yamamoni and T. Kubo 1996 Histamine release from the hypothalamus induced by gravity change in rats and space motion sickness. *Physiol. & Behav.* 61: 883~887.
- Vico, L., O. Barou, N. Laroche, C. Alexandre and M. H. Lafage-Proust 1999 Effects of centrifuging at 2 g on rat long bone metaphyses. *Eur. J. Appl. Physiol.* 80 (4): 360~366.

外 文 摘 要 (Abstract)

EFFECTS OF HYPERGRAVITY ON THE STRUCTURES AND FUNCTIONS OF VESTIBULAR AND RELATED SYSTEM

SUN Jiu-Rong

(College of Life Sciences, Peking University, Beijing, 100871, China)

Changes in behaviour relevant to the vestibular and related system were studied in long-evans rats conceived, born and housed in 2 acceleration of gravity for 4 months and thereafter exposed to 1 acceleration of gravity. Data from the hypergravity rats were compared respectively with those from the rotation group and the labyrinthectomized group. Static and locomotion modes of the hypergravity rats were changed, tension of extensor was enhanced and the abilities for locomotion equability, orientation in swimming and air-righting reflex were reduced. The adaptation process varied with different behaviours. The time for the recovery of the ability of orientating in swimming was the longest taking more than 1 month.

The adaptation mechanism related to the plasticity of otoconia, hair cell and neurons of vestibular sensory organ as well as evoked the change of releasing of some neurotransmitters and neuromodulators, development of muscles (especially the extensile muscles), expression of Fos in some brain regions. The Fos protein expression provides a useful tool for mapping brain functional activities after sensory stimulation, and showed a low basal level in normal and labyrinthectomized groups. The hypergravity rats, on the another hand, exhibited more Fos-positive cells in the superior colliculus, inferior colliculus, periaqueductal gray, raphe dorsal nucleus and solitary nucleus. In contrast, the inferior olivary nuclei, locus coeruleus and vestibular nuclei were not strongly labeled. These spatial patterns of Fos expression suggest that a reduction in gravity-inertial force may activate a neural pathway different from the vestibulo-olivary pathways activated by an increase in gravity-inertial force.

Key words Hypergravity, Vestibular system, Locomotor activity