



安徽医科大学学报

Acta Universitatis Medicinalis Anhui

ISSN 1000-1492, CN 34-1065/R

《安徽医科大学学报》网络首发论文

题目: 视前区正中核注射前列腺素E₂对雌性小鼠体温的影响及其机制
作者: 李娅, 宋宜安, 吉巧凤, 徐蕾, 张洁, 胥建辉, 侯晓钰
网络首发日期: 2025-11-06
引用格式: 李娅, 宋宜安, 吉巧凤, 徐蕾, 张洁, 胥建辉, 侯晓钰. 视前区正中核注射前列腺素E₂对雌性小鼠体温的影响及其机制[J/OL]. 安徽医科大学学报. <https://link.cnki.net/urlid/34.1065.R.20251105.1734.011>



网络首发: 在编辑部工作流程中, 稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定, 且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式(包括网络呈现版式)排版后的稿件, 可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定; 学术研究成果具有创新性、科学性和先进性, 符合编辑部对刊文的录用要求, 不存在学术不端行为及其他侵权行为; 稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准, 正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性, 录用定稿一经发布, 不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容, 只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认: 纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊(光盘版)》电子杂志社有限公司签约, 在《中国学术期刊(网络版)》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版, 以单篇或整期出版形式, 在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊(网络版)》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物(ISSN 2096-4188, CN 11-6037/Z), 所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

视前区正中核注射前列腺素 E₂ 对雌性小鼠体温的影响及其机制

李 娅¹, 宋宜安¹, 吉巧凤², 徐 蕾¹, 张 洁², 胥建辉², 侯晓钰¹

(¹成都医学院第一附属医院妇产科, 成都 610500; ²成都医学院体温与炎症四川省高等学校重点实验室, 成都 610500)

摘要 目的 研究视前区正中核 (MnPO) 微量注射前列腺素 E₂ (PGE₂) 对雌性小鼠体核温度的影响, 并阐明其作用机制。**方法** 采用立体定位术在雌性小鼠 MnPO 植入微量注射套管。此后采用多通道温度信号采集系统同步监测 MnPO 注射不同试剂前后小鼠的直肠温度和棕色脂肪 (BAT) 温度。为观察 MnPO 微量注射 PGE₂ 的体温调节作用, 将 12 只雌性 C57BL/6 小鼠随机分为生理盐水组 ($n=6$) 和 PGE₂ 组 ($n=6$), 分别注射 0.1 μ L 生理盐水和 PGE₂ (2.8 mmol/L)。为了确定 E 系列前列腺素受体 (EP) 1、EP3、EP4 是否介导 PGE₂ 的体温调节作用, 将 15 只雌性 C57BL/6 小鼠均分为 3 组, 每组 5 只。往各组小鼠的 MnPO 分别先后注射 0.1 μ L PGE₂ (2.8 mmol/L)、各 EP 拮抗剂 (ant) (20 mmol/L) + PGE₂ (2.8 mmol/L) 混合液。**结果** 与基础水平比较, MnPO 微量注射 PGE₂ 后, 雌性小鼠的直肠温度 ($P<0.01$) 和 BAT 温度 ($P<0.001$) 均显著升高。与生理盐水组比较, PGE₂ 组小鼠直肠温度 ($P<0.001$) 和 BAT 温度 ($P<0.0001$) 的上升幅度明显更大。此外, 往 MnPO 注射 PGE₂ 后, 小鼠 BAT 温度的上升幅度明显大于直肠温度的上升幅度 ($P<0.001$)。与注射 PGE₂ 后比较, 小鼠 MnPO 注射 EP3 ant + PGE₂ 后直肠温度的上升幅度 ($P<0.001$) 和 BAT 温度的上升幅度 ($P<0.001$) 均更小; 而小鼠 MnPO 注射 EP1 ant + PGE₂ 和 EP4 ant + PGE₂ 后小鼠直肠温度的上升幅度 ($P>0.05$) 和 BAT 温度的上升幅度 ($P>0.05$), 均差异无统计学意义。**结论** MnPO 注射 PGE₂ 可经 EP3 受体明显升高雌性小鼠的 BAT 温度和体核温度。

关键词 雌性小鼠; 发热; 棕色脂肪组织; 前列腺素 E₂; 视前区正中核; EP3 受体

中图分类号 R 714; R 339.6

文献标志码 A

Effects of prostaglandin E₂ injection into the median preoptic nucleus on body

基金项目: 国家自然科学基金项目 (编号: 32100926); 四川省老年医学临床医学研究中心开放

课题项目 (编号: 24LHLNYX1-25); 四川青年创新科研课题计划项目 (编号: Q22010)

作者简介: 李 娅, 女, 硕士, 主治医师;

侯晓钰, 女, 硕士, 主治医师, 通信作者, E-mail: hxyobstetrics@126.com

temperature in female mice and its mechanisms

Li Ya¹, Song Yian¹, Ji Qiaofeng², Xu Lei¹, Zhang Jie², Xu Jianhui², Hou Xiaoyu¹

(¹Dept of Obstetrics and Gynecology, First Affiliated Hospital, Chengdu 610500; ²Key Laboratory of Thermoregulation and Inflammation at Chengdu Medical College of Sichuan Province, Chengdu Medical College, Chengdu 610500)

Abstract Objective To investigate the effects of prostaglandin E₂ (PGE₂) microinjection into the median preoptic nucleus (MnPO) on core body temperature in female mice, and to clarify its underlying mechanism. **Methods** Microinjection cannula were implanted into the MnPO of female mice using stereotaxic surgery. Subsequently, a multi-channel temperature acquisition system was used to simultaneously monitor rectal and brown adipose tissue (BAT) temperatures before and after intra-MnPO injections of different reagents. To investigate the thermoregulatory effects of the microinjection of PGE₂ into the MnPO, 12 female C57BL/6 mice were randomly divided into a saline group ($n=6$) and a PGE₂ group ($n=6$), which were injected with 0.1 μL saline and PGE₂ (2.8 mmol/L), respectively. To determine whether E-series prostaglandin receptor (EP)1, EP3, and EP4 receptors mediate the thermoregulatory effects of PGE₂, 15 female C57BL/6 mice were randomly divided into 3 groups ($n=5$ per group). Each group received sequential microinjections into the MnPO of 0.1 μL of PGE₂ (2.8 mmol/L), followed by a mixture of the respective EP antagonist (ant) (20 mmol/L) and PGE₂ (2.8 mmol/L). **Results** Compared with baseline level, the rectal temperature ($P<0.01$) and BAT temperature ($P<0.001$) of female mice both increased significantly after microinjection of PGE₂ into the MnPO. Compared with the saline group, the increases in rectal temperature ($P<0.001$) and BAT temperature ($P<0.0001$) were significantly greater in the PGE₂ group of mice. Furthermore, following the injection of PGE₂ into MnPO, the increase in BAT temperature was found to be significantly greater than that in rectal temperature in mice ($P<0.001$). Compared to the administration of PGE₂ alone, co-injection of an EP3 ant + PGE₂ into the MnPO of mice resulted in a significantly smaller increase in both rectal temperature ($P<0.001$) and BAT temperature ($P<0.001$). In contrast, the increases in rectal and BAT temperatures following MnPO injection of either EP1 ant + PGE₂ or EP4 ant + PGE₂ were not statistically significant ($P>0.05$ for both). **Conclusion** Injection of PGE₂ into the MnPO elevates BAT and core body temperature in female mice via the EP3 receptor.

Key words female mice; fever; brown adipose tissue; prostaglandin E₂; median preoptic nucleus; EP3 receptor

Fund programs National Natural Science Foundation of China (No. 32100926); Open Project of Sichuan Clinical Medical Research Center for Geriatrics (No. 24LHLNYX1-25); Youth Innovation Research Project of Sichuan Province (No. Q22010)

Corresponding author Hou Xiaoyu, E-mail: hxyobstetrics@126.com

发热可导致流产等不良妊娠结局和胎儿出生缺陷的风险明显升高^[1]。但是孕期使用解热镇痛类药物会增加胎儿神经和生殖系统发育障碍的风险^[2-4]。这些发现促使学者们深入研究雌性哺乳动物发热的中枢机制,以寻求新的妊娠期退热方法。既往研究^[5]显示脂多糖等致热源进入机体后可通过多种途径诱导终末致热介质前列腺素 E₂ (prostaglandin E₂, PGE₂) 合成并释放到参与体温调节的脑区,引起体核温度上升。但是目前还不清楚 PGE₂ 介导雌性哺乳动物发热反应的靶点核团及其神经机制。视前区是体温调节的中枢,其亚核视前区正中核 (median preoptic nucleus, MnPO) 是参与雌性哺乳动物体温调节的重要核团^[6]。该核团神经元可经下行神经通路及交感神经调控棕色脂肪组织 (brown adipose tissue, BAT) 产热,参与体温内稳态的形成^[7]。此外,该核团分布有 PGE₂ 的 E 系列前列腺素受体 (E-series prostaglandin receptor, EP) 1、EP3 和 EP4^[8-9]。据此推测, PGE₂ 可能通过作用于 MnPO 引起雌性小鼠体温升高。然而目前尚无相关报道。因此,该研究以成年雌性小鼠为实验对象,采用脑立体定位、核团微量注射和多通道温度信号监测技术研究 MnPO 微量注射 PGE₂ 对雌性小鼠体核温度的影响,并探讨其受体和温控效应器机制。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物

实验用 SPF 级 8 周龄成年雌性 C57BL/6 小鼠 27 只,体质量 22~25g,均自由饮食和进水,饲养温度 (25±1) °C,明暗时间各 12 h。实验动物购自成都达硕实验动物有限公司,生产许可证号: SCXK (川) 2020-030。动物实验所需程序经过了成都医学院实验动物伦理委员会的批准,动物伦理审查批号: 2017-58。

1.1.2 实验试剂和仪器

异氟烷 (货号: R510) 购自深圳瑞沃德生命科技有限公司; PGE₂、EP3 受体拮抗剂 (antagonist, ant) L-798106、EP4 ant L-161982、EP1 ant SC-51322 (货号: P5640、L4545、SML0690、PZ0132) 购自美国 Sigma 公司; 微量注射套管购自深圳瑞沃德生命科技有限公司。小动物麻醉机 (型号: R500)、颅钻 (型号: 78001) 和脑立体定位仪 (型号: F68018) 购自深圳瑞沃德生命科技有限

公司；微量注射泵（型号：LEGATO 130）购自美国 kd Scientific 公司；多通道温度信号测量系统（型号：JK808）购自常州金艾联电子科技有限公司；鼠恒温试验台（型号：JR30）购自成都泰盟软件有限公司；红外线加热器（型号：CQ-61P）购自重庆航天火箭电子技术有限公司；冷光源（型号：QAXK-TY）购自南京千奥星科生物科技有限公司。

1.2 方法

1.2.1 实验动物分组和处理

为观察 MnPO 注射 PGE₂ 的体温调节作用，将 12 只小鼠随机分为生理盐水对照组（ $n=6$ ）和 PGE₂ 组（ $n=6$ ），分别往 MnPO 注射 0.1 μL 生理盐水和 0.1 μL PGE₂（2.8 mmol/L）。为了确定 EP1、EP3 或 EP4 受体是否介导 PGE₂ 的体温调节作用，将 15 只小鼠均分为 3 组，每组 5 只。往各组小鼠的 MnPO 分别先后注射 0.1 μL PGE₂（2.8 mmol/L）和各 EP ant（20 mmol/L）+ PGE₂（2.8 mmol/L）混合液。

1.2.2 脑立体定位及微量注射套管植入

2%异氟烷麻醉小鼠。剃除颅顶鼠毛后，将小鼠固定于脑立体定位仪上，在其眼部涂红霉素软膏，并用碘伏对颅顶皮肤进行消毒。此后沿颅骨中线切开小鼠颅顶皮肤，充分暴露颅骨表面并将其调平，参照 Paxinos-Watson 图谱定位 MnPO。利用颅钻钻孔后将注射套管植入至 MnPO（植入坐标为：前囟后 0 mm，旁开 0.8 mm，深 4.35 mm）。此后在注射套管周围埋置螺丝钉，依次使用 454 胶水、502 胶水和牙科水泥将注射套管和螺丝钉固定。待牙科水泥凝固后，将套管帽插入注射套管，并将小鼠移至铺有宠物加热垫的笼中复苏。术后连续 3 天肌肉注射 0.1 mL 头孢曲松钠（0.2 g/mL），至少恢复 1 周后开展后续实验。

1.2.3 小鼠直肠和 BAT 温度检测

2%异氟烷麻醉小鼠。室温设置为 25 $^{\circ}\text{C}$ ，利用恒温加热板和红外加热灯将小鼠体核温度维持在 37 $^{\circ}\text{C}$ 左右。此后，剔除小鼠背部肩胛间区鼠毛，75%乙醇消毒后沿肩胛间区正中中线切开皮肤，暴露 BAT，将多通道温度信号采集系统的温度探头插入右侧 BAT 内，采用缝合线将温度探头固定于背部肌肉上。另一温度探头直接插入直肠中，以同步测量 BAT 和直肠温度，测量的直肠温度可代表体核温度。温度信号采集通过 JK80X 软件进行。计算给药前 30 s 的温度平均值作为基础值；计算给药后持续 30 s 的最高（或最低）温度平均值作为给药后的响应值。给药后直肠和 BAT 温度的变化幅度值（ ΔT ）=给药后持续 30 s 的最高或最低温度平均值-给药前 30 s 的温度平均值。

1.2.4 MnPO 核团微量注射

实验当天上午 9 时开始用 2%异氟烷诱导小鼠进入麻醉状态，此后用 1%异氟烷维持其麻醉状态。连续记录直肠和 BAT 温度 1 h 后，利用微量注射泵经套管向 MnPO 注射不同试剂。为观察

PGE₂ 的体温调节作用，实验当天上午 10 时，往生理盐水组和 PGE₂ 组小鼠 MnPO 分别注射 0.1 μL 生理盐水或 0.1 μL PGE₂ (2.8 mmol/L)，此后持续记录直肠和 BAT 温度直至其恢复基线水平。为明确介导 PGE₂ 体温调节作用的受体机制，实验当天上午 10 时，往需注射 EP1 ant、EP2 ant 或 EP3 ant 的各组小鼠 MnPO 微量注射 0.1 μL PGE₂ (2.8 mmol/L)。待直肠和 BAT 温度恢复至基础水平后，再往小鼠 MnPO 微量注射 0.1 μL EP1 ant (20 mmol/L) + PGE₂ (2.8 mmol/L)、0.1 μL EP3 ant (20 mmol/L) + PGE₂ (2.8 mmol/L) 或 0.1 μL EP4 ant (20 mmol/L) + PGE₂ (2.8 mmol/L)，此后持续记录直肠和 iBAT 温度直至其恢复基线水平。MnPO 核团微量注射后，异氟烷麻醉小鼠，制作小鼠脑组织冠状切片，在显微镜下检测导管定位。

1.2.5 统计学处理

采用 Graphpad prism 9 软件对数据进行统计分析和作图，各组小鼠直肠温度和 BAT 温度以均数 ± 标准误表示。PGE₂ 组和生理盐水组样本均数比较采用独立样本 *t* 检验进行分析。小鼠 MnPO 注射 PGE₂ 和各 EP ant + PGE₂ 混合液后的样本均数比较采用配对 *t* 检验进行分析，*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 微量注射套管定位图

为观察微量注射导管是否位于 MnPO，在显微镜下检测了导管在小鼠脑组织冠状切片上的定位。如图 1 所示：小鼠脑片上的 MnPO 两侧可见解剖标志前联合（anterior commissure, AC），套管植入位置位于 MnPO 上方左侧，表明套管定位准确。

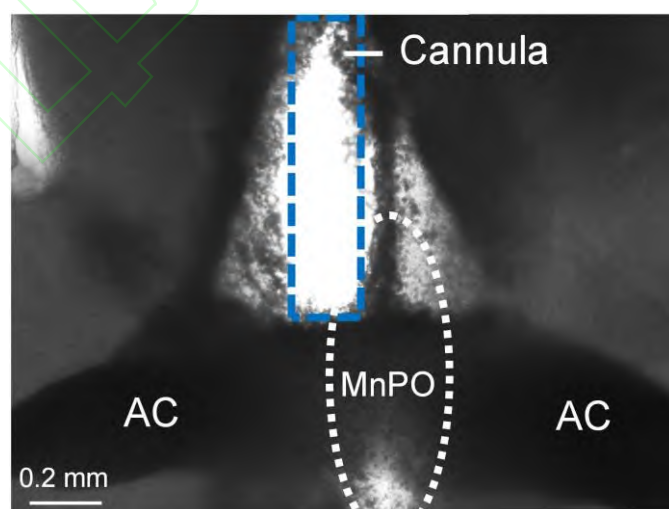


图 1 雌性小鼠冠状脑片上 MnPO 的微量注射套管定位图

Fig.1 Localization of microinjection cannula in the MnPO of coronal brain sections of female mice

注: MnPO: median preoptic nucleus; AC: anterior commissure; Cannula: a microinjection tube that enables precise reagent infusion into the MnPO.

2.2 MnPO 注射 PGE₂ 对雌性小鼠直肠和 BAT 温度的影响

与基础水平比较, MnPO 注射生理盐水后, 小鼠的直肠温度[$(37.0 \pm 0.1)^\circ\text{C}$ vs $(37.1 \pm 0.1)^\circ\text{C}$, $t=0.50$, $P>0.05$]和 BAT 温度[$(34.4 \pm 0.2)^\circ\text{C}$ vs $(34.3 \pm 0.3)^\circ\text{C}$, $t=0.65$, $P>0.05$]均无明显改变。与基础水平比较, MnPO 注射 PGE₂ 后, 小鼠的直肠温度[$(37.5 \pm 0.4)^\circ\text{C}$ vs $(38.8 \pm 0.4)^\circ\text{C}$, $t=5.68$, $P<0.01$]和 BAT 温度[$(33.8 \pm 0.5)^\circ\text{C}$ vs $(36.3 \pm 0.6)^\circ\text{C}$, $t=7.39$, $P<0.001$]均显著升高。PGE₂ 组小鼠直肠温度的上升幅度[$(1.3 \pm 0.2)^\circ\text{C}$ vs $(0.1 \pm 0.1)^\circ\text{C}$, $t=5.33$, $P<0.001$]和 BAT 温度[$(2.6 \pm 0.3)^\circ\text{C}$ vs $(-0.1 \pm 0.1)^\circ\text{C}$, $t=7.36$, $P<0.0001$]的上升幅度明显大于生理盐水组。往 MnPO 注射 PGE₂ 后, 小鼠 BAT 温度的上升幅度明显大于直肠温度的上升幅度[$(2.6 \pm 0.3)^\circ\text{C}$ vs $(1.3 \pm 0.2)^\circ\text{C}$, $t=7.78$, $P<0.001$]。此外, 如图 2A 所示, 与直肠温度的变化比较, BAT 温度开始上升的时间更早, 上升的速率更快, 到达峰值的时间也更早。这些结果表明雌性小鼠 MnPO 注射 PGE₂ 可引起体核温度和 BAT 温度明显升高。见图 2。

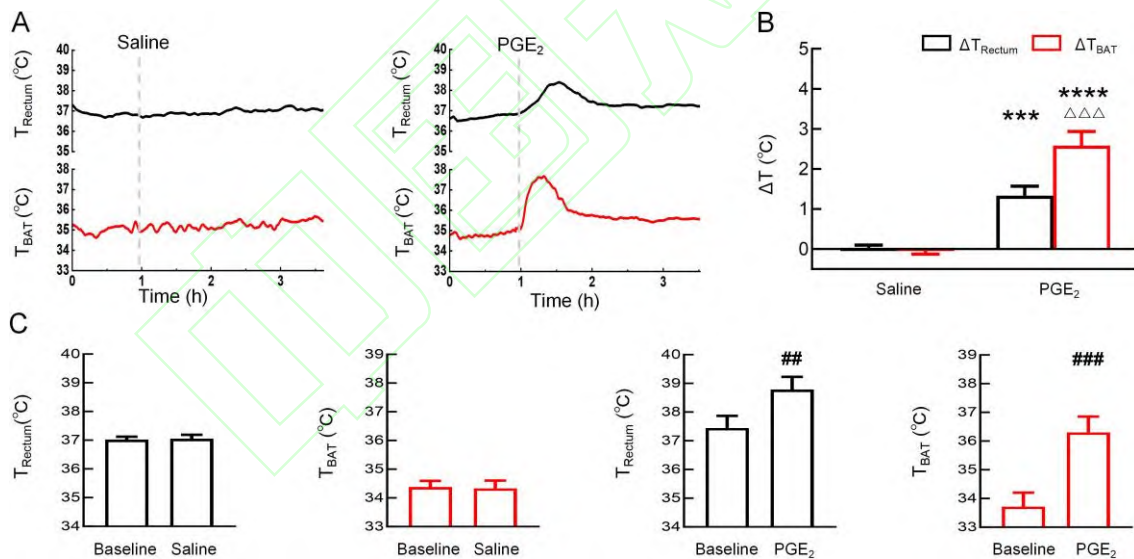


图 2 MnPO 微量注射 PGE₂ 引起 BAT 温度和直肠温度上升

Fig.2 Intra-MnPO injection of PGE₂ induced increases in both BAT temperature and rectal temperature

注: A: Representative BAT and rectal temperature curves in different groups; B: Quantified changes in BAT and rectal temperatures across experimental groups; C: Group-wise comparison of BAT and rectal temperature; *** $P<0.001$, **** $P<0.0001$ vs Saline group; ΔΔΔ $P<0.001$ vs ΔT_{Rectum} group; ## $P<0.01$,

$P<0.001$ vs Baseline group; ΔT : Change in temperature; T_{rectum} : rectal temperature; T_{BAT} : BAT temperature.

2.3 EP3 ant 对 MnPO 注射 PGE₂ 引起的小鼠直肠和 BAT 温度改变的影响

与基础水平比较, MnPO 注射 PGE₂ 后, 小鼠的直肠温度[(37.1 ± 0.2) °C vs (38.3 ± 0.2) °C, $t=11.43$, $P<0.001$]和 BAT 温度[(34.4 ± 0.1) °C vs (37.3 ± 0.4) °C, $t=7.72$, $P<0.01$]均明显上升。与基础水平比较, MnPO 注射 EP3 ant + PGE₂ 后, 小鼠的直肠温度[(37.4 ± 0.2) °C vs (37.8 ± 0.1) °C, $t=3.38$, $P<0.05$]和 BAT 温度[(34.9 ± 0.3) °C vs (36.0 ± 0.2) °C, $t=2.89$, $P<0.05$]仍有小幅度的上升。EP3 ant + PGE₂ 组小鼠直肠温度的上升幅度[(0.4 ± 0.1) °C vs (1.2 ± 0.1) °C, $t=8.94$, $P<0.001$]和 BAT 温度的上升幅度[(1.0 ± 0.4) °C vs (2.8 ± 0.4) °C, $t=12.14$, $P<0.001$]均明显小于 PGE₂ 组。此外, PGE₂ 组小鼠 BAT 温度的上升幅度明显大于直肠温度的上升幅度[(2.8 ± 0.4) °C vs (1.2 ± 0.1) °C, $t=5.77$, $P<0.01$]。EP3 ant + PGE₂ 组小鼠 BAT 温度的上升幅度虽略大于直肠温度的上升幅度, 但差异无统计学意义[(1.0 ± 0.4) °C vs (0.4 ± 0.1) °C, $t=2.51$, $P>0.05$]。这些结果表明, MnPO 注射 EP3 ant 可以抑制相同位点注射 PGE₂ 引起的体核温度和 BAT 温度升高。见图 3。

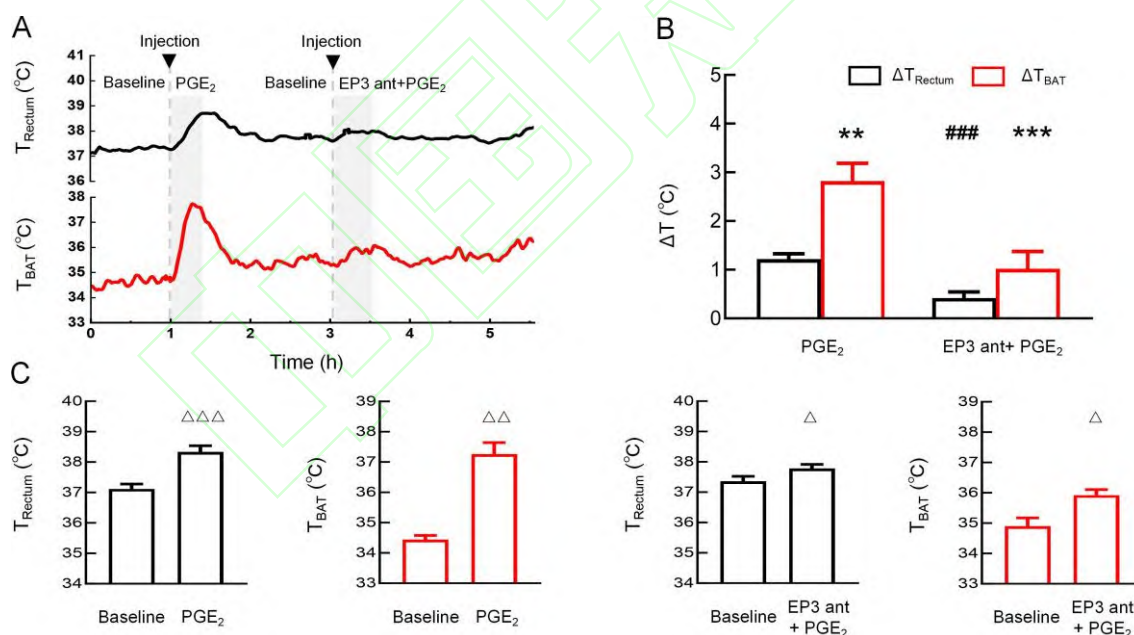


图 3 EP3 ant 可抑制 MnPO 注射 PGE₂ 引起的 BAT 温度和直肠温度上升

Fig.3 EP3 ant could inhibit the increases in BAT temperature and rectal temperature induced by PGE₂ injection into the MnPO

注: A: Representative BAT and rectal temperature curves after microinjection of different agents; B: Quantified changes in BAT and rectal temperatures across experimental groups; C: Group-wise comparison of BAT and rectal temperature; ** $P<0.01$, *** $P<0.01$ vs ΔT_{rectum} group; ### $P<0.001$ vs

PGE₂ group; $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$, $\Delta\Delta\Delta P < 0.001$ vs Baseline group; ΔT : Change in temperature; T_{rectum} : rectal temperature; T_{BAT} : BAT temperature.

2.4 EP1 ant 对 MnPO 注射 PGE₂ 引起的小鼠直肠和 BAT 温度改变的影响

与基础水平比较, MnPO 注射 PGE₂ 后, 小鼠的直肠温度[$(37.0 \pm 0.1)^\circ\text{C}$ vs $(38.1 \pm 0.2)^\circ\text{C}$, $t=7.48$, $P < 0.01$]和 BAT 温度[$(34.1 \pm 0.2)^\circ\text{C}$ vs $(37.3 \pm 0.2)^\circ\text{C}$, $t=23.12$, $P < 0.001$]均明显上升。与基础水平比较, MnPO 注射 EP1 ant + PGE₂ 后, 小鼠的直肠温度[$(37.2 \pm 0.2)^\circ\text{C}$ vs $(38.4 \pm 0.2)^\circ\text{C}$, $t=8.14$, $P < 0.01$]和 BAT 温度[$(34.5 \pm 0.3)^\circ\text{C}$ vs $(37.6 \pm 0.2)^\circ\text{C}$, $t=23.17$, $P < 0.001$]同样明显上升。与 PGE₂ 组比较, EP1 ant + PGE₂ 组小鼠直肠温度的上升幅度[$(1.1 \pm 0.1)^\circ\text{C}$ vs $(1.1 \pm 0.2)^\circ\text{C}$, $t=0.25$, $P > 0.05$]和 BAT 温度的上升幅度[$(3.2 \pm 0.1)^\circ\text{C}$ vs $(3.2 \pm 0.1)^\circ\text{C}$, $t=0.44$, $P > 0.05$]差异均无统计学意义。此外, PGE₂ 组和 EP1 ant + PGE₂ 组小鼠 BAT 温度的上升幅度均大于直肠温度的上升幅度[$(3.2 \pm 0.1)^\circ\text{C}$ vs $(1.1 \pm 0.1)^\circ\text{C}$, $t=9.70$, $P < 0.001$]; [$(3.1 \pm 0.1)^\circ\text{C}$ vs $(1.1 \pm 0.2)^\circ\text{C}$, $t=8.65$, $P < 0.001$]。这些结果表明, MnPO 注射 EP1 ant 无法抑制相同位点注射 PGE₂ 引起的体核和 BAT 温度上升。见图 4。

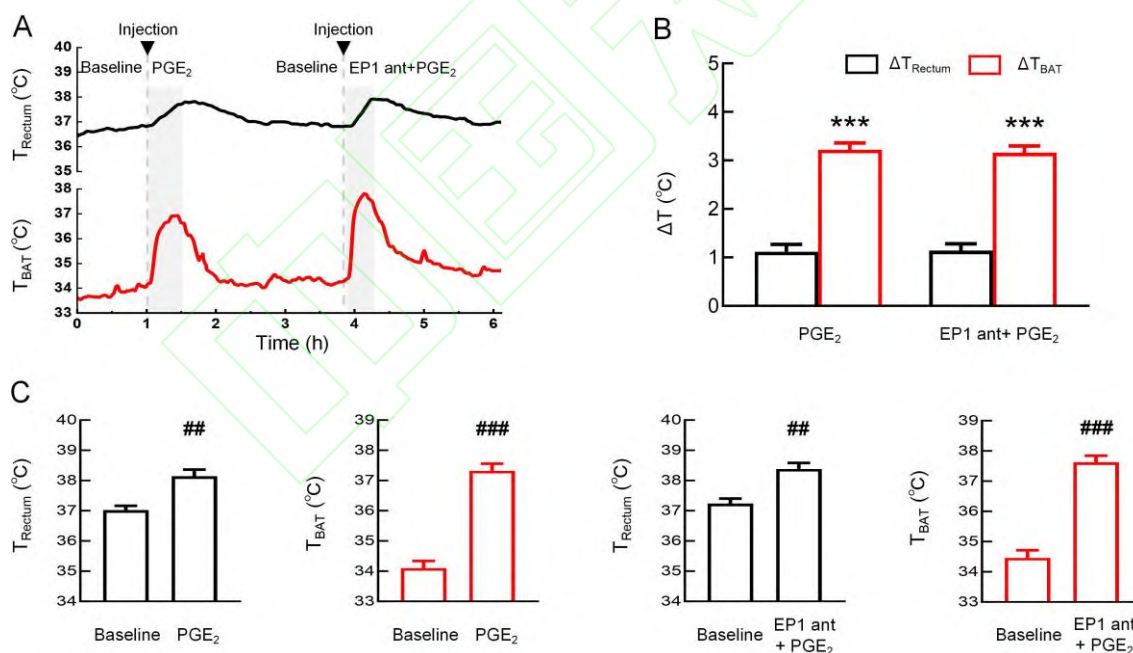


图 4 EP1 ant 对 PGE₂ 引起的小鼠直肠和 BAT 温度改变的影响

Fig.4 The effects of the EP1 ant on PGE₂-induced temperature changes in mouse rectum and BAT

注: A: Representative BAT and rectal temperature curves after microinjection of different agents; B: Quantified changes in BAT and rectal temperatures across experimental groups; C: Group-wise

comparison of BAT and rectal temperature; *** $P<0.001$ vs ΔT_{rectum} group; ## $P<0.01$, ### $P<0.001$ vs Baseline group; ΔT : change in temperature; T_{rectum} : rectal temperature; T_{BAT} : BAT temperature.

2.5 EP4 ant 对 MnPO 注射 PGE₂ 引起的小鼠直肠和 BAT 温度改变的影响

与基础水平比较, MnPO 注射 PGE₂ 后, 小鼠的直肠温度[(37.2 ± 0.2) °C vs (38.3 ± 0.2) °C, $t=5.64$, $P<0.01$]和 BAT 温度[(34.3 ± 0.4) °C vs (37.4 ± 0.5) °C, $t=5.65$, $P<0.01$]均明显上升。与基础水平比较, MnPO 注射 EP4 ant + PGE₂ 后, 小鼠的直肠温度[(37.2 ± 0.2) °C vs (38.3 ± 0.4) °C, $t=3.47$, $P<0.05$]和 BAT 温度[(34.8 ± 0.4) °C vs (37.8 ± 0.7) °C, $t=5.73$, $P<0.01$]同样明显上升。与 PGE₂ 组比较, EP4 ant + PGE₂ 组小鼠直肠温度的上升幅度[(1.1 ± 0.2) °C vs (1.1 ± 0.3) °C, $t=0.32$, $P>0.05$]和 BAT 温度的上升幅度[(3.0 ± 0.5) °C vs (3.0 ± 0.5) °C, $t=0.00$, $P>0.05$]均差异无统计学意义。此外, PGE₂ 组和 EP4 ant + PGE₂ 组小鼠 BAT 温度的上升幅度均大于直肠温度的上升幅度[(3.0 °C ± 0.5) °C vs (1.1 ± 0.2) °C, $t=5.02$, $P<0.01$]; [(3.0 ± 0.5) °C vs (1.1 ± 0.3) °C, $t=5.67$, $P<0.01$]。这些结果表明, MnPO 注射 EP4 ant 无法抑制相同位点注射 PGE₂ 引起的体核和 BAT 温度上升。见图 5。

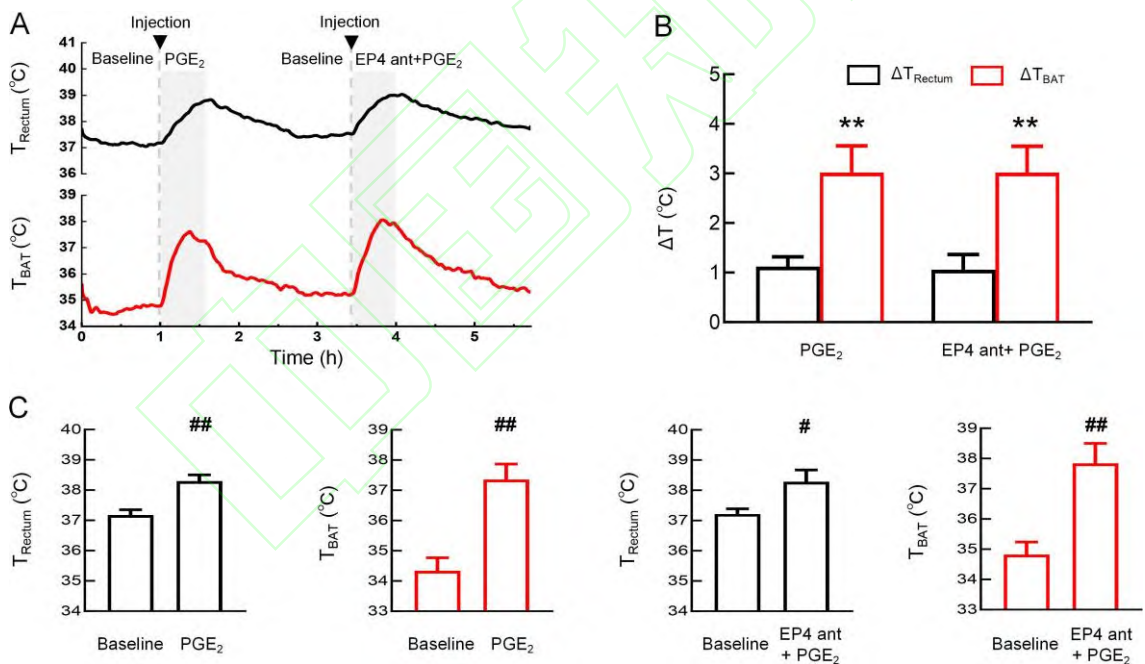


图 5 EP4 ant 对 PGE₂ 引起的小鼠直肠和 BAT 温度改变的影响

Fig.5 The effects of the EP4 ant on PGE₂-induced temperature changes in mouse rectum and BAT

注: A: Representative BAT and rectal temperature curves after microinjection of different agents; B: Quantified changes in BAT and rectal temperatures across experimental groups; C: Group-wise comparison of BAT and rectal temperature; ** $P<0.01$ vs ΔT_{rectum} group; # $P<0.05$, ## $P<0.01$ vs Baseline

group; ΔT : Change in temperature; T_{rectum} : rectal temperature; T_{BAT} : BAT temperature.

3 讨论

雄性和雌性哺乳动物的发热反应具有明显差异,其发生机制也不尽相同^[10]。目前雄性哺乳动物发热的神经机制已经得到了广泛的研究,但是雌性发热的神经机制仍待阐明^[5,11]。既往研究^[12]发现, MnPO 是介导雄性哺乳动物发热反应形成的关键核团。因为靶向损毁小鼠 MnPO 神经元可以抑制致热源诱导的发热反应。此外,往雄性大鼠包含 MnPO 在内的环终板血管器区域注射 PGE_2 可引起大于 1°C 的体温升高;但是在视前区其他亚核注射 PGE_2 只能引起小于 0.5°C 的小幅度体温升高^[13]。与此相似,本研究发现往雌性小鼠 MnPO 注射 PGE_2 平均可以升高体核温度约 1.3°C ,表明往雌性哺乳动物的 MnPO 注射 PGE_2 同样可以引起发热反应。这些结果提示, MnPO 也是 PGE_2 介导雌性小鼠发热反应形成的重要核团。

本研究发现,往雌性小鼠 MnPO 注射 EP3 ant 可以抑制相同位点注射 PGE_2 引起的升温作用。与此相似,国外学者发现往雄性大鼠包含 MnPO 在内的视前区吻部注射 EP3 ant 也可以抑制相同位点注射 PGE_2 引起的升温作用^[14]。这提示,不论是雄性还是雌性哺乳动物,其 EP3 受体均介导了释放到 MnPO 的 PGE_2 引起的致热效应。本研究结果还发现,往雌性小鼠 MnPO 注射 EP1 和 EP4 ant 无法抑制相同位点注射 PGE_2 引起的升温作用,提示这两种受体未介导释放到 MnPO 的 PGE_2 对雌性小鼠体温的调节作用。与此相似,国外学者^[14]发现往雄性大鼠视前区吻部注射 EP1 ant 同样无法抑制相同位点注射 PGE_2 引起的升温作用,提示雌性和雄性哺乳动物的 EP1 受体均未能介导释放到 MnPO 的 PGE_2 引起的升温作用;但与本研究结果不同的是,他们发现往雄性大鼠视前区吻部注射 EP4 ant 可以抑制相同位点注射 PGE_2 引起的升温作用,提示 EP4 受体介导了释放到 MnPO 的 PGE_2 对雄性大鼠体温的调节作用。这可能与该研究的注射位点与本研究不同有关:视前区吻部包含了 MnPO 以外的腹内侧视前区和血管终板器等区域。得到不同结果的原因还可能与 PGE_2 受体在视前区的分布具有性别二态性有关。比如既往研究利用原位杂交技术发现雄性大鼠 MnPO 神经元上分布有 EP1、EP3 和 EP4 受体^[8]。但是另有研究^[9]利用原位杂交和 RNA 酶保护实验发现,雌性小鼠视前区神经元上分布有 EP1 和 EP3 受体,却并不存在 EP4 受体。

本研究发现,往雌性小鼠 MnPO 注射 PGE_2 可引起 BAT 温度和体核温度明显升高。此外,与体核温度的变化比较,小鼠 BAT 温度上升的时间更早,上升的速率更快,到达峰值的时间更早,上升的幅度也更大。与此一致,国外学者^[15]发现往雌性大鼠脑室内注射 PGE_2 可引起相似的 BAT 温度和体核温度变化,且脑室内注射 PGE_2 可以引起支配 BAT 的交感神经放电活动明显增加。这就提示释放到雌性小鼠 MnPO 的 PGE_2 可能经交感神经促进 BAT 产热,从而升高体温。本研究还

发现 EP3 受体介导了 PGE₂ 的促 BAT 产热作用。与此一致, 国外学者^[16]发现, MnPO 支配 BAT 的神经元可同时表达 EP3 受体。此外, 既往研究^[17]显示, 采用化学遗传学方法抑制雄性大鼠视前区表达 EP3 受体的神经元可经交感神经促进 BAT 产热。这些发现提示, 释放到雌性小鼠 MnPO 的 PGE₂ 可能通过 EP3 受体抑制该核团神经元, 然后经交感神经促进 BAT 产热, 从而升高体核温度。但这还有待进一步的研究验证。

综上所述, 本研究结果表明: MnPO 注射 PGE₂ 可经 EP3 受体明显升高雌性小鼠的 BAT 温度和体核温度。这些发现更新了对雌性哺乳动物发热反应的神经机制的认识, 可为妊娠期发热症状的治疗及药物研发提供新思路。

参考文献

- [1] 肖喜荣, 李笑天. 妊娠期发热对妊娠结局的影响[J]. 中华产科急救电子杂志, 2018, 7(2): 104-7.
- [1] Xiao X R, Li X T. Effect of fever during pregnancy on pregnancy outcome[J]. Chin J Obstet Emerg Electron Ed, 2018, 7(2): 104-7.
- [2] Petersen T G, Liew Z, Andersen A N, et al. Use of paracetamol, ibuprofen or aspirin in pregnancy and risk of cerebral palsy in the child[J]. Int J Epidemiol, 2018, 47(1): 121-30. doi: 10.1093/ije/dyx235.
- [3] Ji Y, Azuine R E, Zhang Y, et al. Association of cord plasma biomarkers of *in utero* acetaminophen exposure with risk of attention-deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder in childhood[J]. JAMA Psychiatry, 2020, 77(2): 180-9. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2019.3259.
- [4] Hurtado-Gonzalez P, Anderson R A, MacDonald J, et al. Effects of exposure to acetaminophen and ibuprofen on fetal germ cell development in both sexes in rodent and human using multiple experimental systems[J]. Environ Health Perspect, 2018, 126(4): 047006. doi: 10.1289/EHP2307.
- [5] Blomqvist A. Prostaglandin E₂ production in the brainstem parabrachial nucleus facilitates the febrile response[J]. Temperature (Austin), 2024, 11(4): 309-17. doi: 10.1080/23328940.2024.2401674.
- [6] Krajewski-Hall S J, Miranda Dos Santos F, McMullen N T, et al. Glutamatergic neurokinin 3 receptor neurons in the median preoptic nucleus modulate heat-defense pathways in female mice[J]. Endocrinology, 2019, 160(4): 803-16. doi: 10.1210/en.2018-00934.
- [7] Nakamura K, Nakamura Y, Kataoka N. A hypothalamomedullary network for physiological responses to environmental stresses[J]. Nat Rev Neurosci, 2022, 23(1): 35-52. doi: 10.1038/s41583-021-00532-x.

- [8] Oka T, Oka K, Scammell T E, et al. Relationship of EP(1-4) prostaglandin receptors with rat hypothalamic cell groups involved in lipopolysaccharide fever responses[J]. *J Comp Neurol*, 2000, 428(1): 20-32. doi: 10.1002/1096-9861(20001204)428:1<20::aid-cne3>3.0.co;2-x.
- [9] Rage F, Lee B J, Ma Y J, et al. Estradiol enhances prostaglandin E2 receptor gene expression in luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) neurons and facilitates the LHRH response to PGE2 by activating a *Glia*-to-neuron signaling pathway[J]. *J Neurosci*, 1997, 17(23): 9145-56. doi: 10.1523/JNEUROSCI.17-23-09145.1997.
- [10] Brito H O, Radulski D R, Wilhelms D B, et al. Female sex hormones influence the febrile response induced by lipopolysaccharide, cytokines and prostaglandins but not by interleukin-1 β in rats[J]. *J Neuroendocrinol*, 2016, 28(10). doi: 10.1111/jne.12414. doi: 10.1111/jne.12414.
- [11] 何田慧, 王楠萍, 吴思濠, 等. 腺相关病毒介导的 shRNA 敲低大鼠双侧臂旁外侧核 EP3 受体对发热反应的影响 [J]. *安徽医科大学学报*, 2023, 58(11): 1872-7. doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2023.11.012.
- [11] He T H, Wang N P, Wu S H, et al. The effect of adeno-associated virus delivery of shRNA against EP3 receptors in the bilateral lateral parabrachial nucleus of rats on fever[J]. *Acta Univ Med Anhui*, 2023, 58(11): 1872-7. doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2023.11.012.
- [12] Machado N L S, Bandaru S S, Abbott S B G, et al. EP3R-expressing glutamatergic preoptic neurons mediate inflammatory fever[J]. *J Neurosci*, 2020, 40(12): 2573-88. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2887-19.2020.
- [13] Scammell T E, Elmquist J K, Griffin J D, et al. Ventromedial preoptic prostaglandin E2 activates fever-producing autonomic pathways[J]. *J Neurosci*, 1996, 16(19): 6246-54. doi: 10.1523/JNEUROSCI.16-19-06246.1996.
- [14] Osaka T. The EP₃ and EP₄ receptor subtypes both mediate the fever-producing effects of prostaglandin E₂ in the rostral ventromedial preoptic area of the hypothalamus in rats[J]. *Neuroscience*, 2022, 494: 25-37. doi: 10.1016/j.neuroscience.2022.05.001.
- [15] Chen X, Hirasawa M, Takahashi Y, et al. Suppression of PGE(2) fever at near term: reduced thermogenesis but not enhanced vasopressin antipyresis[J]. *Am J Physiol*, 1999, 277(2): R354-61. doi: 10.1152/ajpregu.1999.277.2.R354.

- [16] Yoshida K, Nakamura K, Matsumura K, et al. Neurons of the rat preoptic area and the raphe pallidus nucleus innervating the brown adipose tissue express the prostaglandin E receptor subtype EP3[J]. *Eur J Neurosci*, 2003, 18(7): 1848-60. doi: 10.1046/j.1460-9568.2003.02919.x.
- [17] Nakamura Y, Yahiro T, Fukushima A, et al. Prostaglandin EP3 receptor-expressing preoptic neurons bidirectionally control body temperature *via* tonic GABAergic signaling[J]. *Sci Adv*, 2022, 8(51): eadd5463. doi: 10.1126/sciadv.add5463.

