DOI:10.16016/j.1000-5404.2003.05.023
第25卷第5期 第三军医大学学报 Vol. 25, No. 5
2003年3月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Mar. 2003

文章编号:1000-5404(2003)05-0427-03

论著

兔扣带回亚区东莨菪碱干预对 P_{3a} 波影响的实验研究

吴 文,吴宗耀 (第三军医大学附属西南医院康复理疗科,重庆 400038)

提 要:目的 探讨兔扣带回各亚区(AcgⅠ、AcgⅡ、Pcg)乙酰胆碱M受体(AchMR)在 P_{3a} 波产生中的作用,并进一步核实 P_{3a} 波的神经起源。方法 依次测试标准状态(Normal)以及在扣带前回前区(AcgⅠ)、扣带前回后区(AcgⅡ)及扣带后回(Pcg)微注射生理盐水、0.5 mmol/L 东莨菪碱三个时相点(即刻、15 min、30 min)、2 mmol/L 乙酰胆碱及 1 mmol/L 东莨菪碱后各状态下的事件相关电位(ERPs)P_{3a} 波。结果 0.5 mmol/L 东莨菪碱微注至 AcgⅠ后 P_{3a} 潜伏期逐渐延长($P<0.01$),波幅逐渐降低($P<0.01$),注射后 30 min P_{3a} 波消失,再注入乙酰胆碱可使其复现。在 AcgⅡ,Pcg 区,东莨菪碱也使 P_{3a} 波波幅降低和/或潜伏期延长,但 P_{3a} 并不消失。结论 AcgⅠ区胆碱能神经的活动与 P_{3a} 的产生密切相关,支持 AcgⅠ区是兔 P_{3a} 波的神经起源说,该部位胆碱能神经的兴奋或易化促使 P_{3a} 波的产生。

关键词:P_{3a} 波;扣带回;乙酰胆碱;乙酰胆碱M受体
中图法分类号:R338.26;R338.8;R971.92 文献标识码:A

An experimental study of the effects of scopolamine on rabbit P_{3a} potential

WU Wen, WU Zong-yao (Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To investigate the generative and regulatory effects of AchMR on P_{3a} and its mechanism in different subregions of rabbit cingulate gyrus. Methods Event-related potentials (ERPs) P_{3a} potentials in Normal, AcgⅠ, AcgⅡ and Pcg regions were recorded after microinfusion of 0.5 mmol/L scopolamine at three different time points (instantly, at the 15th minute and at the 30th minute), 2 mmol/L acetylcholine and 1 mmol/L scopolamine. Results The P_{3a} amplitude decreased and/or P_{3a} latency increased with scopolamine in time- and dose-dependent pattern in AcgⅠ, AcgⅡ and Pcg, and P_{3a} might disappear only in AcgⅠ and the P_{3a} again be recorded after microinfusion of acetylcholine in AcgⅠ. Conclusion The action of AchMR in AcgⅠ area markedly affects the generation and/or regulation of P_{3a} and confirms the AcgⅠ is the source of rabbit P_{3a} potential. The action of neurons in AcgⅠ might facilitate the P_{3a} potential.

Key words: P_{3a}; potential; cingulate; acetylcholine; AchMR

P300电位是脑内神经细胞电活动的综合场电位,主要由许多突触后电位综合而成。脑内非常复杂的神经化学系统直接形成或间接调控各种电活动[1]。临床上,胆碱能递质系统功能紊乱引起 P_{3a} 及定向反射改变已有报道,Alzheimer病和与老龄相关的认知功能障碍均与中枢神经系统(CNS)内胆碱能神经递质系统功能紊乱有关,也多伴有P300电位的异常,两者具有明显的相关性[2]。可见,胆碱能神经递质系统的紊乱可能是P300电位异常的重要原因。P_{3a} 波是事件相关电位P300中的一种早期亚成分,反映了定向反射[3]。本系列研究发现扣带前回前区(AcgⅠ)可能是 P_{3a} 波的产生的重要结构基础[4,5]。AcgⅠ与其它部位有复杂的神经联系,通过基底-前脑胆碱能系统由前腹核大细胞向该区投射胆碱能神经纤维[1,6]。本实验采用兔 P_{3a} 波研究模型,观察AcgⅠ等区微注射东莨菪碱(Scopolamine)干预乙酰胆碱M受体(AchMR)后对兔 P_{3a} 波的影响,以探讨兔 P_{3a} 波的可能起源。

1 材料与方法

5~6月龄,雌雄不拘,体重2.5~3 kg家兔15只随机分3组,每组5只。手术方法、导管放置、P_{3a} 波的测试、AcgⅠ微量注射方法与定位判定采用本系列既往方法[7,8]。

实验前将实验用的各种神经化学物质配成如下浓度:东莨菪碱0.5、1 mmol/l,乙酰胆碱(Ach)2 mmol/l。药液配制完成后置4~8 ℃冰箱待用。依次在标准状态(Normal)及AcgⅠ区[A_{4-5}, L(R)$_{0-1}$, H_{6-7}] 微注入Saline, 0.5 mmol/l 东莨菪碱后立即(Inst)、15 min、30 min、2 mmol/l Ach及1 mmol/l 东莨菪碱的顺序,测试每种

作者简介:吴 文(1966-),男,湖北省利川县人,博士研究生,主治医师,讲师,主要从事神经电生理及认知神经科方面的研究,发表论文20余篇。电话:(023)84129987
收稿日期:2002-04-04;修回日期:2002-08-30

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

因素干预后的事件相关电位 P_{3a} 波，其中 0.5 mmol/l 东莨菪碱微注入 AcgⅠ区 30 min 后的 Ach 翻转作用是连续进行的外，其余各因素的 ERPs 测试在不同日期完成。同样方式干预扣带前回后区(AcgⅡ)[A_{2-3}， $L(R)_{0-1}$， H_{6-7}] 及扣带后回 Pcg[P_{3-7}， $L(R)_{0-1}$， H_{4-5}] 后，测试 ERPs P_{3a} 波。每只兔在不同日期内作两次同样的实验。

统计学处理：所有数据使用统计程序包 SPLM 软件用方差分析及 t 检验进行差异显著性检验，潜伏期及波幅数据用 $\bar{x}\pm s$ 表示。

2 结果

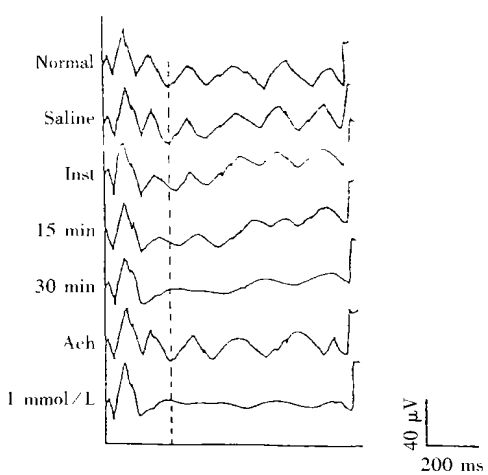
从表 1，图 1、2 可见，AcgⅠ、AcgⅡ及 Pcg 各脑区微注入生理盐水与正常状态比较，P_{3a} 潜伏期及波幅均无显著性差异($P>0.05$)，图中每组波的起点为 0，向上为负值，向下为正值。表明生理盐水的微量注射对 P_{3a} 波并不构成影响，排除了容积效应对 P_{3a} 波形成的干扰。东莨菪碱 0.5 mmol/l 微注至AcgⅠ区后立即、15 min、30 min 3 个时相点测量 P_{3a}，结果潜伏期逐渐延长($P<0.01$)，波幅逐渐降低($P<0.01$)，至30 min 时 P_{3a} 波消失，随后微注射等量 2 mmol/L Ach 后，P_{3a} 波潜伏期及波幅立即完全恢复正常($P>0.05$)，在 P_{3a} 波完全恢复正常后，再注入 1 mmol/l 的东莨菪碱后，P_{3a} 波则立即消失。在AcgⅡ区，东莨菪碱也使 P_{3a} 波潜伏期延长，波幅降低，但 P_{3a} 并不消失。在 Pcg 区干预后，P_{3a} 波潜伏期也逐渐延长，但对波幅无显著性影响。东莨菪碱在这 3 个区对 P_{3a} 波的影响呈现一定的量效、时效关系，并具有一定区域特异性。本实验中，各区注射药量极少(每侧 2 μl，浸润范围仅 1～1.5 mm)，对其它部位的影响小[8]，其产生的电生理效应可被认为是 AchMR 局部干预所致。

表 1 东莨菪碱在扣带回各亚区对兔 P_{3a} 的影响及乙酰胆碱的翻转作用($\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Scopolamine effects and acetylcholine inversion effect on P_{3a} potential in areas of rabbits cingulate

Group	AcgⅠ		AcgⅡ		Pcg	
	L	A	L	A	L	A
Normal	271.6±12.5	26.0±4.2	308.4±11.3 *	26.0±4.1	281.5±9.6	23.4±5.6
Saline	274.7±14.5	26.8±4.5	275.9±15.9	28.3±33.0	277.6±11.4	21.8±4.7
Inst	308.4±11.3 *	17.4±3.3 *	310.8±18.8 *	18.2±3.5	290.3±12.8	24.4±6.7
15 min	331.0± 12.8 *△	8.4±1.9 *△	337.7±13.9 *△	12.3±3.1 *△	327.2±9.8 *	25.8±6.2
30 min	-	-	351.0±9.8 *△	7.5±1.9 *△□	350.5±14.7 *△	24.7±7.4
Ach	275.7±11.8	24.5±4.9	274.7±13.1	24.4±5.1	286.6±10.8	26.3±6.3
1 mmol/L	-	-	348.9±10.9△	8.0±2.9△	331.4±12.5△	25.6±1.4

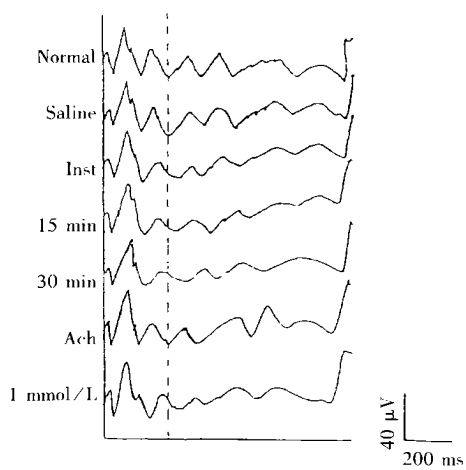
Inst, 15 min, 30 min are respectively immediately, 15th minute, 30th minute after microinfusion of 0.5 mmol/L scopolamine; 1 mmol/L is immediate after microinfusion 1 mmol/L scopolamine. L(latency, ms), A(amplitude, μV). *: $P<0.01$ *vs* Normal; △: $P<0.01$ *vs* Inst; □: $P<0.01$ *vs* 15 min



Inst, 15 min, 30 min are respectively immediately, 15th minute, 30th minute after microinfusion of 0.5 mmol/L scopolamine、1 mmol/L scopolamine

图 1 不同浓度的东莨菪碱在扣带前回前区对兔 P_{3a} 波的影响及乙酰胆碱的翻转作用

Fig 1 Different density scopolammine effects and acetylcholine inversion effect of P_{3a} patential in rabbits areas Ⅰ of anterior cingulate (AcgⅠ)



Inst, 15 min, 30 min are respectively immediately, 15th minute, 30th minute after microinfusion of 0.5 mmol/L scopolamine、1 mmol/L scopolamine

图 2 不同浓度的东莨菪碱在扣带前回后区或扣带后回对兔 P_{3a} 波的影响及乙酰胆碱的作用

Fig 2 Different density scopolammine effects and acetylcholine effect of P_{3a} patential in rabbits areas Ⅱ of anterior cingulate (AcgⅡ) and posterior cingulate

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

3　讨论

3.1　AcgⅠ区是兔 P_{3a} 波的神经起源

吴文等[4,5]报道 AcgⅠ区电解破坏可使兔 P_{3a} 波消失, 颅内 P_{3a} 波的空间分布显示该波在 AcgⅠ呈现与头皮潜伏期相同方向相反的最大 N3a 波, 且不同深度部位出现电位梯度。提示 AcgⅠ区可能是兔 P_{3a} 波的神经起源。本研究结果显示乙酰胆碱 M 受体阻断剂东莨菪碱在 AcgⅠ, AcgⅡ及 Pcg 对 P_{3a} 波呈现程度明显不同的作用。在 AcgⅠ区局部阻断 AchMR 可使 P_{3a} 波消失, 说明 AcgⅠ区 AchMR 对 P_{3a} 产生具有特异性作用, 可能以局部效应为主。而东莨菪碱在 AcgⅡ及 Pcg 干预对 P_{3a} 呈现非特异性影响, 与全身给药对 P_{3a} 波产生的影响非常相似[9], 因此, 东莨菪碱在 AcgⅠ与在 AcgⅡ及 Pcg 对 P_{3a} 波影响的差异不单纯是量的不同, 其间还有质的区别, 说明 AcgⅠ区的胆碱能神经的活动与 P_{3a} 的产生密切相关, 该部位胆碱能神经的兴奋或易化促使 P_{3a} 波的产生, 进一步证明 AcgⅠ区是兔 P_{3a} 波的神经起源说。

3.2　AcgⅡ及 Pcg 区胆碱能神经系统的活动对兔 P_{3a} 波的形成具有调节作用

AcgⅡ或 Pcg 区微注射东莨菪碱阻断 AchMR 虽不使 P_{3a} 波消失, 但也使其潜伏期和/或波幅产生明显影响, 呈现一定量效、时效关系。吴文等[4,5]报道 AcgⅡ或 Pcg 区电解破坏虽不使 P_{3a} 波消失, 但也可使该波潜伏期延长波幅降低。因为 AcgⅡ、Pcg 及 AcgⅠ之间有密切的神经联系, 均为中枢定向反射环路的结构组成[10], 且 P_{3a} 波正是中枢定向反射的客观脑电表现[3]。因此, 这两区虽不是 P_{3a} 波起源, 但可能参与组成产生 P_{3a} 波的神经网络, 因而对 P_{3a} 也产生一定的调节作用。

3.3　AcgⅠ区胆碱能神经兴奋性突触后电位可能是兔 P_{3a} 波产生的神经基础

Ach 在不同的部位发挥兴奋或抑制作用, 但 Ach 在 CNS 中的总体效应表现兴奋作用[11]。当 Ach 结合脑区 AchMR 后, 引起突触后膜钾电导降低和/或钠电导增加[9], 产生内向跨膜电流, 从而引起突触后膜去极化形成 EPSP, 导致局部电位降低, 与其它部位形成电位差。当神经细胞顶树突排列方向基本一致, 又相互平行, 则可形成"敞开电场", 从而形成脑电位的偶极子场[12,13]。当 AchMR 拮抗剂东莨菪碱结合至各脑区 AchMR 后, 引起神经细胞兴奋性突触后电位(EPSP)降低, 而致结合区神经细胞兴奋性降低, 随各脑区不同的 AchMR 分布特点而呈现不同程度突触传导减慢、甚至局部部分或全部神经元传导被阻断。因 P_{3a} 波潜伏期主要与相关脑区多环节神经细胞跨突触信息传递时程有关, 波幅则与该电位形成所需神经细胞量及突触后电位强度有关[14]。因此, 东莨菪碱在各脑区对 P_{3a} 电位的作用与受干预部位 AchMR 的分布情况及该部位是否为 P_{3a} 波起源或与起源部位的联系特点而呈现程度不同的负面影响, 本实验结果提示 AcgⅠ区对东莨菪碱的反应与其它亚区呈现明显不同作用, 具有特异性, AcgⅠ区 AchMR 激活产生的 EPSP 形成事件相关电位 P_{3a} 波。

参考文献:

[1] 韩济生, 任民峰, 汤　健. 中枢神经介质概论[M]. 北京: 科学出版社, 1980. 40—121.

[2] Polich J. Cognitive brain potentials current direction[J]. Psycholgical Science, 1993, 3: 175—179.

[3] 吴　文, 吴宗耀. 新奇 P300 电位[J]. 中华物理医学与康复杂志, 1999, 21(1): 178—179.

[4] 吴　文, 吴宗耀. 兔 P_{3a} 波的立体分布研究[J]. 现代康复, 2001, 5(5): 47—48.

[5] 吴　文, 吴宗耀. P_{3a} 波起源的研究[J]. 第一军医大学学报, 2001, 21(8): 589—591.

[6] 许绍芬. 神经生物学[M]. 上海: 上海医科大学出版社, 1992. 46—151.

[7] 吴宗耀, 沈菊彬, 周永杰, 等. P300 电位的动物实验研究[J]. 中华理疗杂志, 1995, 18(3): 134—137.

[8] 虞乐华, 吴南顺, 吴宗耀. 海马 CA1 区 GABA 受体亚型药物干预后兔 P3 波的影响[J]. 第三军医大学学报, 1998, 12(2): 108—110.

[9] Meador K J, Loring D W. Central cholinergic systems and the P3 evoked potential[J]. Int J Neurosci, 1987, 33(3): 199—205.

[10] Knight R T. Attention Regulation and Human Prefrontol Cortex[A]. In: Thierry A M ed. Motor and Cognitive Functions of the Prefrontal Cortex [M]. Berlin Heidelberg, 1994. 160—173.

[11] Mesulam M M. Behavioral neuroanatomy of cholinergic innervation in the primate cerbral cortex[A]. In: Fvtscher M, Misgeld V eds. Central cholinergic synaptic transmission[M]. Basal Switzeriand, Birkhanser Verlag, 1989. 1—11.

[12] Freeman J A, Nicholson C. Experimental optimization of current sources density technique for anuran cerebellum[J]. J Neurophysiol, 1975, 38(2): 369—382.

[13] Pirch J H M. Generation of cortical event-related slow potentials in the rat involves nucleas basalis cholinergic innervation[J]. EEG Clin Neurophgsiol, 1986, 63(5): 464—475.

[14] 张明岛, 陈兴时. 脑诱发电位学[M]. 上海: 上海科技教育出版社, 1995. 9—20.

(编辑　薛国文)

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net