DOI:10.16016/j.1000-5404.2003.03.026
第25卷第3期 第三军医大学学报 Vol. 25, No. 3
2003年2月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Feb. 2003

文章编号:1000-5404(2003)03-0247-04

论著

猕猴海马参与痛觉感受与调制过程中的非线性信息编码探索

朱志茹,隋建峰,高 洁,熊 鹰,张长城,张光辉,李希成 (第三军医大学基础医学部生理学教研室,重庆 400038)

提 要:目的 探索海马参与痛觉感受与调制过程中信息编码规律。方法 分析了当给予多种类型的外界刺激以及吗啡和纳络酮作用时,猕猴海马神经元放电序列复杂度、近似熵及放电频率的变化情况。结果 观察当给予伤害性电刺激、痛刺激以及吗啡和纳络酮作用时,复杂度、近似熵和放电频率变化趋势相同,而给予非伤害性的触摸刺激和声刺激时复杂度、近似熵的变化规律与放电频率变化规律不相同。结论 海马可能在痛觉感受与调制过程中可能是利用混沌编码和频率编码相结合的一种编码方式来进行信息编码。

关键词:海马;痛觉;复杂度;近似熵;放电频率
中图法分类号:R338.26;R338.3 文献标识码:A

Means of the nonlinear information coding of hippocampus in rhesus monkey on affective-motivational aspects of pain

ZHU Zhi-ru, SUI Jian-feng, GAO Jie, XIONG Ying, ZHANG Chang-cheng, ZHANG Guang-hui, LI Xi-cheng (Department of Physiology, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To study the means of information coding of hippocampus on affective-motivational aspects of pain. Methods The chaotic parameter-complexity and approximate entropy of interspike interval (ISI) sequence of the hippocampal neuronal discharge in rhesus monkey and frequency of discharge were analyzed after various kinds of stimulation. Results We found the rule of changes of frequency was the same as that of chaotic parameter when stimulation of electricity and pain was given or morphine and naloxone were injected, but different from that of chaotic parameter when stimulation of touch and sound was given. Conclusion Hippocampus is likely to code information by the chaotic coding and frequency coding in course of affective-motivational aspects of pain

Key words: hippocampus; pain; complexity; approximate entropy; frequency of discharge

海马是边缘系统中形态独特,体积较大的结构。近年来越来越多的证据说明海马在痛觉的感受和痛觉的调制中起着重要的作用,解剖学和电生理的研究已证实伤害性的体感或内脏刺激的信息都可到达海马,它通过阿片肽与非阿片肽调制痛觉,与内阿片系统有着密切联系[1],但海马参与痛觉感受与痛觉调制过程中神经元信息编码方式,目前还不十分明了。

伴随着非线性科学的发展尤其是混沌理论的建立,人们发现混沌现象广泛地存在于从感觉神经到运动神经、从外周神经到中枢神经、从单个神经元到神经核团到整个大脑的电活动中[2,3]。已有证据证明神经元放电混沌特性是神经元进行信息编码、传递信息以及处理信息的重要方式[4],而长期以来放电频率一直是传统的评价神经元功能的标准,那么混沌编码、频率编码哪个才是海马在痛觉感受与痛觉调制过程中的编码方式呢?本研究分析了前人记录的机械刺激、声刺激、电刺激以及吗啡、纳络酮等药物作用下猕猴海马神经元放电信号混沌参数——复杂度、近似熵以及放电频率的变化情况,目的是通过观察海马在痛觉感受与痛觉调制过程中的混沌特性变化规律,探索海马在参与痛觉感受与调制过程中的信息编码方式。

1 材料与方法

1.1 数据采集

将本室以前采集的猕猴海马神经元自发放电原始资料的磁带记录,输入Powerlab/4sp(AD Instrument)记录系统,利用峰电位处理软件包(本室自编)处理得到动作电位的峰峰间期(Interspike interval, ISI)序列,如果原始信号噪声干扰比较大或者基线漂移较大则先用小波变换软件包(本室自编)进行小波变换及回放以消除干扰。原始数据采集方法见文献[5]。

作者简介:朱志茹(1974-),女,河北省保定市人,硕士研究生,助教,主要从事生物医学信号处理及生物系统建模方面的研究。电话:(023)68752254

收稿日期:2002-10-08;修回日期:2002-12-23

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

1.2 数据处理

描述神经系统混沌特性的常用动力学参量有哥氏熵、李氏指数和分维数等。但这些参数大多数情况下要得到可靠的动力学参数必需相对长时间的序列，而这对高度不稳定的神经系统电信号来说是不可能的，为了避免这一问题，可以用复杂性测定来研究神经系统混沌特性。我们采用了两种度量序列复杂性的算法——复杂度和近似熵。对得到的ISI序列，利用复杂性计算软件包（本室自编）计算其复杂度及近似熵。复杂度[6]是一个归一化后的相对值，介于0～1，复杂度越靠近1说明该序列越复杂即混沌程度越大，反之复杂度越靠近0说明该序列混沌程度越小。对所采集的ISI序列进行复杂度计算，取2 000点分成两段计算C(1 000)求平均值。近似熵为新推出的一种度量序列复杂性的统计方法[7]，只要比较短的数据就能得出比较稳健的估计值。序列的复杂性越高，近似熵越大。对所采用的ISI序列进行近似熵计算，取1 000点分成两段计算ApEn(500)求平均值。

2 结果和分析

我们分析了8只猕猴的40个海马神经元细胞，共60个放电序列。分别计算对照组及吗啡、纳络酮作用组：①自发放电；②电刺激诱发放电；③触摸毛诱发放电；④夹痛皮肤诱发放电；⑤声刺激诱发放电信号序列的复杂度、近似熵、平均放电频率，对得出的60组数据求平均得到的值为最终结果。将得到的结果画图得到图1，复杂度条图(A)、近似熵条图(B)、平均频率条图(C)。每幅条图中分对照组、吗啡、纳络酮3组。每一组中从左到右依次为自发放电、伤害性电刺激、触毛、夹皮肤、声刺激诱发电位。

2.1 自发放电变化情况

在分析过程中发现吗啡作用后大部分神经元放电复杂度降低，在注射纳络酮后复杂度升高，但纳络酮组复杂度高于对照组，近似熵、平均放电频率显示了同样的规律。如图2A所示，图中横坐标1对应对照组，2对照吗啡组，3对照纳络酮组，菱形曲线对应复杂度，四方形对应近似熵，三角形对应放电频率(下同)。

2.2 伤害性电刺激诱发放电变化情况

对照组当给予电刺激时复杂度急剧升高，比本组自发放电状态的复杂度升高明显。而吗啡作用组当给予电刺激时复杂度变化非常微弱，比本组自发放电状态的复杂度变化不大。纳络酮升高明显。近似熵、平均放电频率的变化规律相同。见图2B，图中所示值为与本组中的自发放电相比变化的值。

2.3 触摸刺激诱发放电变化情况

对照组当给予触摸的刺激时复杂度与本组自发放电情况相比变化不明显。但是在吗啡组明显升高，纳络酮组升高也不明显；近似熵具有相同的规律；值得注意的是平均频率的变化趋势与复杂度和近似熵的趋势不一致，见图2C。

2.4 痛诱发放电变化情况

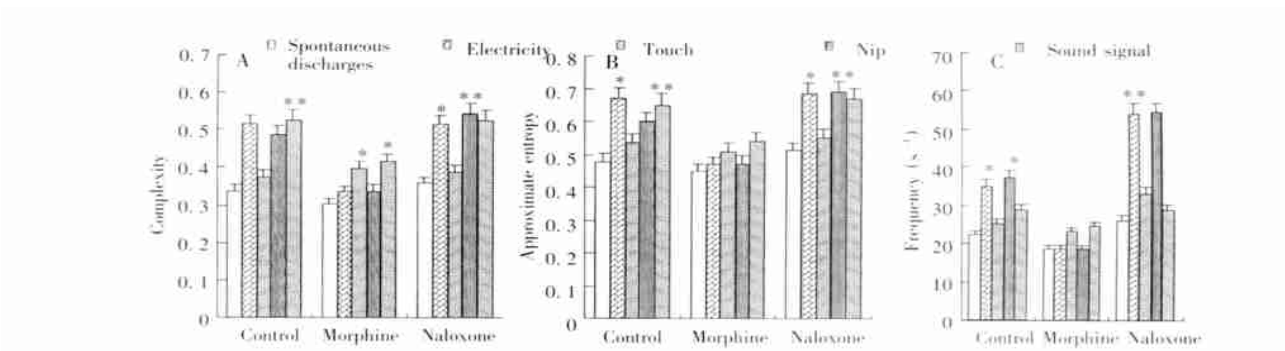
对照组当给予痛刺激时复杂度急剧升高，而吗啡作用组复杂度变化非常微弱，纳络酮组也有很大的变化。这种情况下复杂度、近似熵、平均放电频率的变化规律相同，见图2D。

2.5 声刺激诱发放电变化清况

当给予已形成牢固条件反射的声信号时3组的诱发放电信号复杂度都有了大幅度的升高。近似熵也得到了相同的变化趋势。但耐人寻味的是：3种情况下的放电频率无一例外，升高得并不多，频率与复杂度、近似熵变化排序不同，见图2E。

2.6 复杂性排列顺序的变化

从图1可以看到：对照组的复杂度排列顺序从小到大依次为：自发放电、触毛、痛刺激、电刺激、声刺激，近似熵有相同排列顺序；吗啡作用总体结果使各种条件下复杂性差距变小。复杂度的排列顺序却发生了变化。依次为：自发放电、痛、电、触、声。吗啡抑制了痛刺激和电刺激两类伤害性刺激给复杂度带来的影响，但却加强了触摸、声音两类非伤害性刺激对复杂度的影响，近似熵具有相同的排序；在纳络酮组的排序为：自发、触、声、电、痛。从这个排序看纳络酮作用后似乎使得动物对痛的刺激非常敏感了。

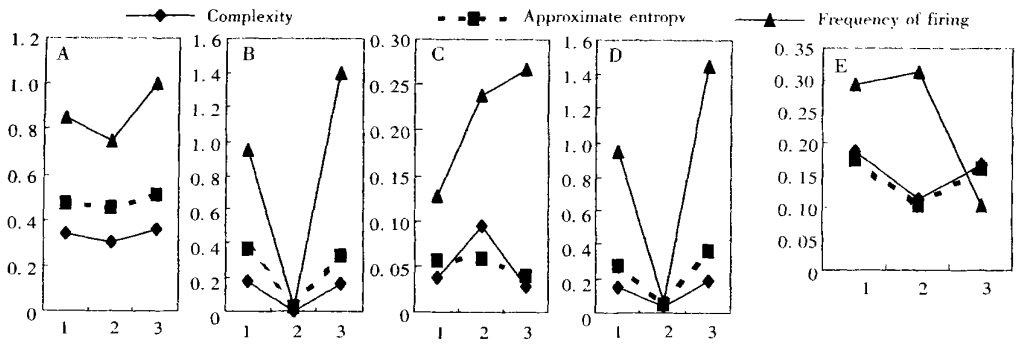


A：Complexity；B：Approximate entropy；C：Frequency of firing；*：$P<0.05$，**：$P<0.01$ *vs* spontaneous discharge

图1 不同条件的刺激对海马神经元放电参数的影响条图

Fig 1 Hist of parameter of hippocampal neural firing

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



A: Spontaneous discharges; B: Electricity; C: Touch; D: Nip; E: Sound singnal; 1: Control; 2: Morphine; 3: Naloxone

图 2　不同条件刺激下 ISI 序列混沌参数及放电频率变化曲线

Fig 2　The curve of change of C, ApEn and fruquency evorked by kinds of stimulation

3　讨论

本实验分析了猕猴海马神经元在机械刺激、声刺激、电刺激、药物作用等情况下放电信号。以复杂度、近似熵两种混沌参数和平均放电频率变化情况作为评价的标准, 分析了上述情况下这三个参数的变化情况, 以期从不同途径探索海马在痛觉感受与痛觉调制中的信息编码手段。下面就实验的得到的结果, 阐述一些我们比较浅显的观点。

3.1　对痛机械刺激的反应编码

分析结果表明: 正常状态下, 大部分的海马神经元(约 80%)对外周伤害性机械刺激发生反应, 其中大部分(约 90%)是兴奋性反应, 表现为放电 ISI 序列复杂度、近似熵、平均放电频率增加。结果与文献[8] 报道相符。由结果分析可以看出: 当给予痛刺激时海马神经元复杂度、近似熵和平均放电频率变化趋势是相同的, 这种情况下无论是利用神经元的混沌特性还是放电频率都可以很好的评价神经元功能的变化, 也就是说混沌编码和频率编码是一致的。

3.2　对触摸刺激的反应编码

在分析过程中发现在对照组对"触毛"刺激反应比较微弱, 触摸反应的复杂度近似熵排在所有刺激反应的最后一位, 而在吗啡组, "触毛" 的复杂度、和近似熵却排在了第二位, 高于对其他任何类型的刺激反应。在这种情况下, 我们可以看到放电频率变化并不大, 而且从图 2C 可以看出在这种情况下近似熵、复杂度的变化排序与放电频率不相同, 复杂度等、近似熵变化从小到大为: 纳络酮—对照组—吗啡, 而放电频率的排序为: 对照组—吗啡—纳络酮。以上结果表明对非伤害性触摸刺激混沌编码与频率编码并不一致。

3.3　对电刺激的反应编码

在被分析的海马机械伤害感受神经元中绝大多数对伤害性电刺激发生反应。表现为复杂度、近似熵、平均放电频率均增加。由结果分析可以看出: 当给伤害性电刺激时海马神经元复杂度、近似熵和平均放电频率变化趋势是相同的, 这种情况下无论是利用神经元的混沌特性还是放电频率都可以很好的评价神经元功能的变化, 也就是说混沌编码和频率编码是一致的。

3.4　吗啡和纳络酮的效应

我们在分析过程中发现应用吗啡对绝大部分海马神经元的自发活动和伤害性反应均能被吗啡明显压抑, 但并没有完全取消, 可能是吗啡剂量不够。表现为: 自发放电 ISI 序列复杂度、近似熵、平均放电频率变小, 痛刺激和伤害性电刺激引起复杂度、近似熵、平均变化频率变化幅度较小。但值得注意的是, 这种情况下对非伤害性机械刺激和声刺激反应的复杂度、近似熵比较高。

吗啡的这种效应能被纳络酮有效地翻转, 而且神经元对伤害性刺激的反应被高度易化, 表现为: 纳络酮组自发放电 ISI 序列复杂度、近似熵、放电频率均比对照组高。而且对伤害性电刺激和夹刺激近似熵、复杂度、平均放电频率都明显比对照组变化大, 尤其是放电频率增高最明显。

由结果分析可以看出: 在分析吗啡和纳络痛等药物作用时海马神经元复杂度、近似熵和平均放电频率变化趋势是相同的, 这种情况下无论是利用神经元的混沌特性还是放电频率都可以很好的评价神经元功能的变化, 也就是说混沌编码和频率编码是一致的。

3.5　对声音刺激的反应及神经元信息编码

我们在分析过程中发现, 当给予作为已牢固建立

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

起的条件反射的声信号时，对照组、吗啡组和纳络酮组无一例外反应比较明显，复杂度和近似熵与自发状态比都有明显增高趋势。但有一点值得我们注意的是当给予声刺激时在3组中虽然复杂度、近似熵都变化比较明显，但是对应的平均放电频率却增加地并不明显。从图2E可以看出在这种情况下近似熵、复杂度的变化排序与放电频率不相同，复杂度、近似熵变化从小到大为：吗啡—纳络酮—对照组，而放电频率的排序为：纳络酮—对照组—吗啡。以上结果表明对非伤害性声刺激混沌编码与频率编码并不一致。

综上所述，分别给予四种刺激，当给与伤害性刺激时（电、痛）和药物作用时（吗啡、纳络酮）频率的变化规律有时和复杂度和近似熵相同，混沌编码和频率编码是一致的，而当给予非伤害性刺激（触、摸、声）时，频率变化和复杂度、近似熵的变化规律不完全相同，混沌编码和频率编码结果不完全相同。表明放电频率变化规律与混沌参数变化规律有密切的关联，但并不完全相同。以往近80年的时间里，人们一直认为放电频率是神经元进行信息编码的唯一手段。但我们的分析结果强烈地提示着我们：神经元信息编码并不单单是用频率来编码的！我们采用一些非线性的参数复杂度、近似熵能够很好地反应神经元的电活动，这说明，混沌特性也是神经元编码的一种手段，海马在参与痛觉感受与调制过程中可能是利用混沌编码和频率编码相结合的一种编码方式来进行信息编码。

（致谢：本研究所用猕猴海马自发放电原始资料是由本室张长城、张光辉、罗全生、李希成等老师20世纪80年代在进行海马记忆功能研究时完成的，对他们无偿提供原始数据表示衷心感谢！）

参考文献：

[1] 王 健，黎海蒂，徐海伟，等. 重楼皂苷对急性吗啡耐受大鼠痛反应及海马ACTH和β-EP含量的影响[J]. 第三军医大学学报，2000，22(12)：1142—1144.

[2] Lovier J F, Martinez R, Parmananda M. Maintenance of transient chaos using a neural-network-assisted feedback control[J]. Phys Review E, 2002, 65(15): 6203—6208.

[3] Rohrbacher J. Electrophysiological characteristics of substantia nigra neurons in organotypic cultures: spontaneous and evoked activities[J]. Neuroscience, 2000, 97(4): 703—714.

[4] Ren W, Hu S J, Xu J X. Period-adding bifurcation with chaos in the interspike intervals generated by an experimental neural pacemaker[J]. Int J Vifrucation Chaos, 1997, 7(10): 709—712.

[5] 夏武平，张荣祖. 灵长类研究与保护[M]. 北京：中国林业出版社，1995. 401—404.

[6] Hong-Xuan, Yi-Sheng. Qualitative chaos analysis for ventricular tachycardia and fibrillation based on symbolic complexity[J]. Med Eng Phys, 2001, 23(8): 523—528.

[7] Johnson M L, Strame M, Lampl M. The use of regularity as estimated by approximate entropy to distinguish saltatory growth[J]. Ann Hum Biol, 2001, 28(5): 491—504.

[8] Mcewen B S. Plasticity of the hippocampus: adaptation to chronic stress and allostatic load[J]. Ann NY Acad Sci, 2001, 93(3): 265—277.

（编辑 郭建秀）

个案与短篇

文章编号：1000-5404(2003)03-0250-02

144例手术后胃内镜及病理分析

Endoscopic and pathological analysis 144 cases patients with postoperative stomach

何 晶[1]，周淑琴[1]，敬栎琳[1]，皮 梅[1]，叶学正[2]（重庆市肿瘤医院：[1]内窥镜室；[2]病理科；重庆 400030）

本组共收集8年来我院144例胃病患者手术后胃内镜检查及病理资料，发现胃肠吻合口和残胃有多种病变，现分析如下。

1 临床资料

144例中，男104例，女40例，男∶女为2.6∶1，年龄25～76岁。术前诊断，胃癌106例(73.61%)，胃良性疾病38例(26.39)。手术方式：毕氏Ⅰ式58例(40%)，毕氏Ⅱ式86例(60%)，内镜检查距手术时间：＜1年29例，1～5年52例，＞5年63例。

内镜检查：吻合口和或残胃粘膜明显充血，水肿，或伴有斑片状糜烂88例(61.1%)，胆汁返流80例(55.55%)，吻合口溃疡9例(6.2%)。食管粘膜明显充血，水肿，伴斑片状糜烂或溃疡12例(8.3%)。吻合口有丝线或缝合结5例(3.5%)。吻合口或残胃见隆起性病灶，呈不规则状或结节状，粘膜呈片状糜烂，溃疡、坏死，覆污秽苔状物，胃壁僵硬、蠕动减弱、质脆，易出血11例(7.6%)。

病理检查：萎缩性胃炎20例(13.8%)，术后半年至15年发生，手术方式毕氏Ⅱ式14例(70%)，毕氏Ⅰ式6例(30%)，伴肠化生7例(35%)，发生部位残胃吻合口18例(90%)。轻度萎缩性炎2例(11%)，轻～重度萎缩性炎16例(88.8%)。残胃体2例(10%)，均为轻度萎缩性胃炎。残胃吻合口不典型增生23例(15.9%)，轻度不典型增生2例(8.7%)，轻～重度不典型增生

（下转254页）

作者简介：何 晶（1961—），女，四川省江津市人，主治医师。电话：(023)65359064

收稿日期：2002-05-20；修回日期：2002-07-11

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