DOI:10.16016/j.1000-5404.1988.05.007

在针刺镇痛中海马结构单位放电的变化

刘祚周 廖维宏 毕晓宁（生理学教研室）

提 要 以记录单个神经元电活动的方法对海马结构在针刺镇痛中的作用进行研究。证明CA1，CA2和齿状回有些神经元对外周伤害性刺激，发生两种不同类型的反应。一是增频反应(伤害性兴奋神经元NEN)，一种是减频反应（伤害性抑制神经元NIN）。电针穴位对多数NEN有抑制作用，而对NIN有解除抑制的效应，向动物体内注入吗啡也出现与针刺穴位类似的作用。电刺激中缝大核或中脑导水管周围灰质（PAG），对多数NEN和NIN也有影响，结果类似针刺穴位的效应。向动物侧脑室注入或微电泳5－HT，海马单位的NEN和NIN也出现与针刺穴位相同的效应。这些结果提示，针刺穴位对海马单位电活动的影响可能与脑内5－HT能神经元的活动有关。另外，也可能有内源性吗啡样物质的参与。

向侧脑室内注入大剂量的γ－氨基丁酸（GABA），也可抑制NEN的活动。但这与海马内GABA能中间神经元的生理性活动有何关系，尚需进一步证实。

关键词 针刺；海马；神经元，传入；疼痛感受器

中国首创的针刺麻醉引起了医学界和生理界的重视，近二十年来研究颇多，从理论上讲，针刺麻醉就是刺激“穴位”诱发的止痛作用——针刺镇痛。许多研究者证明，针刺的镇痛作用主要是通过神经或神经化学系统完成的。痛信息经神经传到中枢与刺激穴位的信息相遇，发生整合作用或神经递质的互关作用，痛信息受到抑制而产生镇痛效应。许多研究者在中枢的一些核团证明了这种整合作用或互关作用的存在[1]。

属于大脑边缘系统的海马结构在针刺镇痛中起不起作用或起什么作用，很少有人研究。Green等（1954）在海马首先证明各种躯体的或内脏的刺激（包括痛刺激）在引起皮层脑电去同步的同时，海马电图出现规律的4～8次/s的同步化波，即所谓的θ节律。它表示兴奋的增强，故也称为醒觉反应[2]。后人有人把这种节律叫做慢的节律性活动（SRA）[3]。这是海马EEG的特征之一，从而也说明痛信息可以传到海马，并引起它电活动的变化。汤慈美等（1979）[4]证明，电刺激海马可提高躯体伤害性刺激的痛反应阈值，并证明可以加强电针穴位的镇痛效应。损毁海马则使电针镇痛效应减弱。我们观察到牵拉内脏时家兔的海马EEG出现明显的SRA。如果事先电针刺激“穴位”诱导一定时间后，此SRA明显受到抑制，说明针刺对牵拉内脏反应的抑制作用[5]。电刺激猫的内脏大神经，当刺激强度加大到足以兴奋Aδ和C类纤维时，在海马出现一个以负波为主的诱发电位。此诱发电位可以被针刺“穴位”或体内注入吗啡所抑制[6]。以上事实都可以说明在针刺镇痛的整合作用中，海马电活动是有显著反应的。

我们在一系列动物实验中观察了针刺镇痛过程中，海马单细胞电活动的反应，实验结果如下：

1．电刺激外周神经时猫海马单位放电的反应及电针“穴位”的影响

实验在成年麻痹猫进行。应用微电极记录海马单位电活动。当使用强的方波串刺激（强度为30～40 V，方波波宽0.5ms，频率100次/s，串长10个脉冲）施于隐神经时记录背海马的单位放电。从电位变化的形式上看，大体有三种类型，即外周伤害性刺激时出现增频反应（伤害性兴奋神经元NEN），减频反应（伤害性抑制神经元NIN）和无反应（伤害性无关神经元）。

在所记录的177个单位之中NEN占53%，对这

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

类神经元的研究表明，当电针刺激“足三里”穴位诱导2 min后，有57%的NEN的伤害性放电受到抑制。有的单位在电针“穴位”后其基础放电几乎完全停止，同时对伤害性刺激也不再发生反应。停止针刺2min后，基础放电和伤害性放电开始恢复，6 min后可以恢复到原来水平，或略有增强（参见图1）[7]。

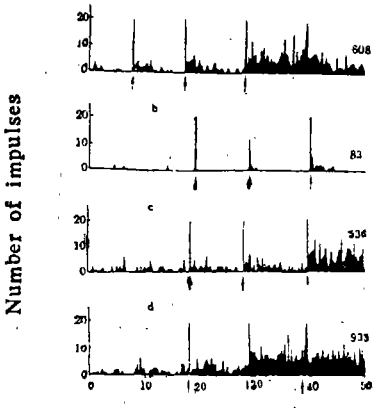


图1 针刺前后海马NEN单位放电的密度直方图

猫24细胞4，总时间50s，单位时间 200ms a-针刺前，b-针刺“穴位”后立即，c-停针后2min，d-停针后6min。箭头所示为伤害性刺激。每个画面的数字是总时间内的放电数（包括刺激伪迹）

上述现象说明了伤害性信息与针刺“穴位”的信息汇集于同一神经元，前者是兴奋的，而后者却是抑制的，两者相互作用的结果，使伤害性放电受到压抑。这可能是针刺镇痛在中枢整合作用的一种形式。

在实验中见到的另一种单位，即NIN。当施以外周伤害性刺激时，该单位的放电出现减频或暂时停止的现象，表现为伤害性传入冲动压抑了该神经元的自发电活动，这是在海马内伤害性相关神经元的另一种反应形式。在我们记录的NIN之中其抑制程度也不尽一致，大体可分为短时程抑制和长时程抑制两种。前者表现为当给以外周伤害性刺激时，它们的放电暂被压抑，但持续的时间不长，约数秒钟之后放电即可恢复到原来水平。后者表现为当施以同样的伤害性刺激时，其单位放电受到压抑的时间很长，可超过10s以上，有的甚至持续2～3 min，在这一段时间内几乎完全停止放电，过后才逐渐恢复。

当施以电针刺激诱导2 min之后，NIN 的电反应不是伤害性抑制的加深，而是抑制的解除——脱抑制（参见图2）。向体内注入吗啡，这类神经元也会出现脱抑制的现象（图3）[8]。

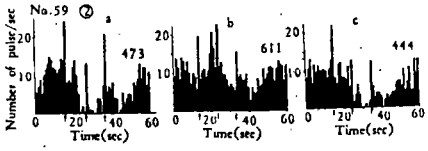


图2 电针后NIN的放电密度直方图

a-针刺前，b-停针后2min，c-停针后6min。箭头表示伤害性刺激

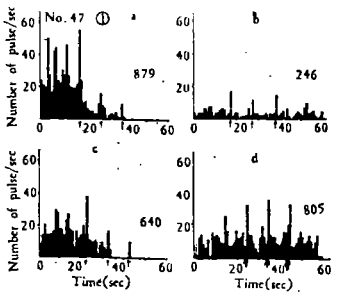


图3 针刺和吗啡对NIN的影响的放电密度直方图

a-针刺前的自发放电和伤害性抑制效应。b-电针2min后。c-停针后6mn。d-注射吗啡后2min。箭头表示伤害性刺激。

某些研究者曾在海马记录到一些抑制类型神经元的活动，但关于外周伤害性刺激的抑制性反应则未见有报导。我们记录的NIN的伤害性抑制效应非常明确，它们并可受针刺或注射吗啡的解除，可见它们是参与痛和镇痛调制过程中的环节之一，只是表现的形式不同而已。

2。电刺激中缝大核和中脑导水管周围灰质（PAG）对海马伤害性相关神经元电活动的影响

早已知道，中缝大核和PAG 都是痛觉调制的重要中枢结构。为了探索它们与海马伤害性相关神经元有什么关系，我们在实验中观察到，电刺激中

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

缝大核时多数NEN的伤害性反应受到抑制。约有75%的NIN出现脱抑制现象。另有少数伤害性相关单位不受影响[9]。

我们认为电刺激中缝大核引起的海马伤害性相关神经元活动的变化无疑是通过5－HT能系统实现的。

电刺激PAG对伤害性刺激隐神经诱发的海马单位放电的研究中证明，有61.2%的NEN受到明显抑制，其抑制程度与刺激PAG的强度和时间呈量－效相关。

向侧脑室内注入吗啡也呈现与刺激PAG一致的效果。注入纳络酮后可以翻转吗啡的抑制效应，也能翻转刺激PAG的抑制效应。说明，电刺激PAG对海马NEN的抑制效应可能是通过内源性吗啡样物质系统实现的。

3. 5－HT、GABA对海马单位伤害性放电的影响

向猫的侧脑室内注入5－HT后，NEN的自发放电和伤害性放电呈现以抑制为主的效应，而NIN则出现脱抑制。注入5－HT拮抗剂Methysergide可以反转5－HT对NEN的抑制效应。

在大鼠的实验，以微电泳的方法向海马NEN泳入微量5－HT，其伤害性放电可受到明显抑制[10]。这些结果提示了海马伤害性相关神经元的伤害性反应部分地受5－HT能神经活动的控制，而它们很可能是中缝核5－HT能神经元向海马投射的结果。

向猫的侧脑室注入大剂量的GABA可抑制NEN的伤害性增频反应，又可使NIN的伤害性抑制作用部分地解除，趋于增频反应[11]。向侧脑室内注入GABA阻断剂Picrotoxin可以反转外源性GABA对多数NEN的伤害性反应的抑制作用。而Picrotoxin本身对海马NEN的伤害性反应即有增强，亦有抑制或无关，其作用不稳定。

我们在实验中所使用的是大剂量的GABA，这种超越生理范围的剂量，还不能反映内源性GABA能系统所起的生理作用。单独使用Picrotoxin对NEN的伤害性反应的效果不稳定，可以认为，在一般情况下，NEN活动的抑制，似乎海马内在GABA能中间神经元不起重要作用。

结　论

海马结构在痛和镇痛的神经调制过程中是否起作用，长期以来未被人们所重视。从我们的一系列的实验初步证明，伤害性外周刺激能引起一部分海马神经元电活动的反应，只是其反应的程度和形式有所不同。能引起伤害性反应的神经元即是伤害性相关神经元（NRN）。这类神经元所占比例，在我们实验所记录的单位中大约占60%左右，其余为伤害性无关单位。关于NRN在海马的分布，我们未做详细观察。根据实验定位的部位，它们是在CA2、CA3和齿状区记录到的，未见到有什么分配上的区域特点。NRN又可分为NEN和NIN两种；从实验记录上看，前者较多，后者较少。有一部分NRN可因针刺“穴位”而改变其伤害性反应的形式，即NEN的活动受到压抑，而NIN出现脱抑制。它们反映了针刺镇痛效应相关。关于NEN的活动，在大部分实验中我们应用吗啡进行验证，两者出现了类似的抑制效应，只是外源性吗啡作用的时间较长而已。

上述现象与一些学者在其它中枢核团如丘脑旁室核[12]，PAG[13]，尾核[14]，网状结构[16]等实验记录的结果一致。证明在针刺镇痛的中枢机制中，海马的一些神经元也参与了活动。但在痛和镇痛的行为中，海马的作用如何，尚不清楚。

海马NRN的活动受制于什么神经化学物质——神经递质，也是一项值得探讨的问题。弄清这个问题，有利于揭露NRN活动的本质和阐明针刺镇痛的机理。我们的实验证明，向动物体内或侧脑室内注入吗啡，海马NRN的反应类似于针刺穴位的影响。可以说明，针刺穴位对海马NRN的调制可能部分地通过脑内吗啡样物质实现的。有的学者已经证明，针刺“穴位”诱导一定时间以后，在提高痛阈的同时，脑内吗啡样物质含量增加[16]。向体内注入纳络酮可以对抗针刺镇痛的效应[17]。那么，针刺“穴位”脑内吗啡样物质的增加很可能影响到海马NRN对伤害性刺激的反应。

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

另外，在针刺镇痛中5-HT能系统的活动也不容忽视。实验表明，向动物侧脑室注入或以微电泳方法向单个神经元泳入5-HT，都能够抑制海马NRN的伤害性反应。泳入5-HT拮抗剂Methysergide可以取消5-HT的抑制效应。早已证明，针刺“穴位”可使脑内5-HT含量增加[18]，故针刺对海马NRN的抑制效应也可能有5-HT能神经元的活动参与其中。从我们在电刺激中缝大核与直接应用5-HT的效果一致上看来，也说明了这个问题。

伤害性刺激通过什么神经递质使NEN发生兴奋？5-HT又通过什么机制压抑了NEN的伤害性活动，这些都是尚待解决的问题。

使用大剂量的GABA也可以抑制NEN的伤害性反应，使用GABA能阻断剂Picrotoxin可以废止GABA的抑制效应。至于在生理条件下，脑内的GABA能神经元系统是否也起作用，也是值得探讨的问题之一，因为在海马内部的抑制性中间神经元就是属于GABA能的，它们起着对海马锥体细胞活动的控制作用。

参考文献

1. 张香桐。针刺镇痛过程中丘脑的整合作用。中国科学 1973；(1)：28～52
2. Green JD and Arduini AA. Hippocampal electrical activity in arousal. J Neurophysiology 1954: 17:533～557
3. Klemm WR. Physiological and behavioral significance of hippocampal thythmic slow activity ("theta rhythm"). Progress in Neurobiology 1976: 6:23～47
4. 汤慈美，等。海马在针刺镇痛中的作用：1.刺激和损毁海马对针刺镇痛效应的影响。全国针灸针麻学术讨论会论文摘要（二） 1979：13
5. 刘祚周、廖维宏。电针穴位对牵拉内脏时海马电、脑电、心电和动脉血压变化的影响。针刺麻醉 1979；(1)：51～61
6. 滕海滨、刘祚周。刺激内脏大神经猫海马诱发电位，电针和吗啡的影响。生理学报 1985；37：471～478
7. 刘祚周、廖维宏。电针穴位对猫海马单元放电的影响。生理学报 1981；33(4)：328～334
8. Liu Zuozhou (刘祚周) and Liao Weihong (廖维宏). Nociceptive depresing neurons of hippocampal formation in cat and effect of acupuncture. KEXUE TONGBO 1983: 28:1264～1268
9. 廖维宏，等。刺激中缝大核对伤害性刺激隐神经引起的海马单位放电的影响。第三军医大学学报 1985；7：111～119
10. 廖维宏，等。微电泳5-HT时海马结构伤害性相关单位电活动的变化。全军神经生物科学讨论会论文汇编 1987：10
11. 毕晓宁，等。侧脑室注入γ-氨基丁酸和印防己碱对海马单位伤害性放电的影响。四川生理科学动态 1986：31
12. 孙明智，等。针刺对大鼠丘脑旁室核单位放电的影响。生理学报 1980；32：207～213
13. Zhang Changcheng (张长城), et al. The effect of acupuncture on the nociceptive response in the periaqueductal gray (PAG) of the rat. Acupuncture Res. Institude of Med. Inform. CAMS Beijing. 1985: 69～70
14. Xu Meili (徐美丽), et al. Effect of noxious stimulation and electoacupuncture on the spontaneous unit discharge of the head of the caudate nucleus in the cat. Acupuncture Res. Institude of Med. Inform. CAMS Beijing. 1985:45～50
15. Zhang Dexing (张德星). Interaction of noxious discharges of different somatic origins in midbrain reticular formation. Acupuncture Res. Instit. Med. Inform. CAMS Beijing 1985:61
16. 袁和、韩济生。电针促进大鼠中枢脑啡肽的合成。生理学报 1985；37：265～273
17. Zhang Anzhong (张安中), 等. The effects of naloxone on acupuncture analgesia produced by different strength of electric stimulation. National Symp. Acup Moxib and Acup Anaesth. Beijing 1979:481

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

18. Jin Guozhang(金国璋),et al. Role of brain serotoninergic and catnecolaminergic systems in acupuncture analgesia. National Symp. Acup Moxib and Acup Anaesth. Beijing 1979:431～432

The Alterations of Unit Discharges of Hippocampal Formation in Acupuncture Analgesia

Liu Zuozhou, et al (Department of Physiology, Third Military Medical College)

The actions of the hippocampal formation were studied by recording the electrical activities of a single neuron of that area. Two different reactions of some neurons in CA1, CA2 and the dentate gyrus might occur after peripheral noxious stimulations, that is, the increasing of the reaction frequency of the nociceptive excited neurons(NEN) and the decreasing of the reaction frequency of the nociceptive inhibited neurons (NIN). Electrical acupuncture of the "points" would result in inhibiting effect on most of the NENs but disinhibiting effect on NINs. Identical effect to that of acupuncture could be created by injecting morphine to the experimental animals. Electrical stimulation of the nucleus raphe magnus or para-aqueduct gray matter(PAG) could affect the NENs and NINs in the hippocampus, and the results were similar to that of acupuncture. When 5-HT was injected into the lateral ventricle or applied to the hippocampal neurons through micro-iontophoresis, effects similar to that of acupuncture also occurred. These facts imply that the effects of peripheral "point" acupuncture on the electrical activities of the neurons of the hippocampal formation might be related to the activities of the endogenous 5-HTergic neurons, or to the endogenous morphine-like substance. The NENs would be inhibited after large amounts of GABA were injected into the lateral ventricle. The inter-relationship between this phenomenon and the activities of GABAergic interneurons in the hippocampus awaits further investigation.

Key words: Acupuncture; Hippocampus; Neurons, afferent; Nociceptors

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