DOI:10.16016/j.1000-5404.1988.02.002

电刺激大鼠海马镇痛作用及其与中脑导水管周围灰质的关系

张长城 王余俊* 罗东明 罗全生 张光辉

(生理学教研室)

提 要 本工作用单个方波脉冲刺激鼠尾，以出现甩尾和嘶叫反应时的最低电压值为其相应的痛阈值，观察了电刺激海马的镇痛作用及其与中脑导水管周围灰质(PAG)的关系。结果如下：(1)用同一参数电刺激背侧海马、腹侧海马或PAG，升高甩尾阈的效应都非常显著($P<0.01$)，其中以电刺激PAG的效应比较明显；(2)用同一参数电刺激背侧海马或PAG，嘶叫阈均显著升高($P<0.01$)，前者效应稍大于后者，但电刺激腹侧海马的效应，却远比前二者为弱；(3)在电刺激PAG镇痛后效应基础上电刺激背侧海马，或在电刺激背侧海马镇痛后效应基础上电刺激PAG，其嘶叫阈均较单一电刺激背侧海马或PAG时的更为显著($P<0.05$)，表明背侧海马与PAG在镇痛效应上，有相互加强的作用，由此看来，海马神经元与PAG神经元之间可能存在着机能上的联系；(4)损毁PAG后，电刺激背侧海马，其甩尾阈和嘶叫阈均较损毁PAG前的显著降低($P<0.01$)，因此提示，背侧海马镇痛作用可能部分经由PAG而实现。

关键词 海马—生理学；导水管周围灰质—生理学；止痛；大鼠

我们以往的实验显示[1~3]，损毁PAG，针刺镇痛作用显著减弱；电刺激PAG加电针夹脊穴，其痛镇效应大于二者相加之和；电刺激PAG或PAG内注入吗啡的镇痛作用，能为侧脑室内注入纳洛酮所拮抗，侧脑室内注入吗啡的镇痛效应，能因损毁PAG或PAG内注入纳洛酮而减弱，以上结果表明，PAG不仅是电刺激脑镇痛、吗啡镇痛和电针镇痛的重要中枢部位，而且很可能是内源性阿片样物质或内源性拮抗阿片样物质，在侧脑室内引起镇痛或阻抑镇痛的重要中枢环节。已知，海马与痛觉及其伴有的情绪反应有关，近年，刘祚周等观察到吗啡和针刺能使猫海马痛兴奋神经元抑制，痛抑制神经元脱抑制，由此提示，海马也可能参与镇痛过程的实现[4]。然而，电刺激海马除引起疼痛和情感反应外[5][6]，能否引起镇痛效应，这一镇痛效应与PAG有何关联，迄今，前者报道甚少，后者未见报道。为此，我们在清醒受限的大鼠上进行了实验观察。

方 法

实验用体重200～300g的大鼠34只，雌雄不拘。用sodium pentobarbital (30mg/kg, ip)麻醉后，借脑立体定位仪，按Bure's大鼠脑图谱，在消毒条件下，于部分大鼠一侧背侧海马(P3.0、L1.8、H3.2)和PAG(P6.5、L0.2、H6.0)，于另一部分大鼠一侧腹侧海马(P3.0、L3.2、H7.8)和PAG(座标同上)分别各埋植一个直径为0.17mm的同心圆电极，供电刺激或电解损毁用。术后第5天开始实验观察。

实验时采用我们研制的敞式装置固定清醒大鼠[7]。用JJC-4型电刺激器(上海国泰电子仪器厂)的单个方波电脉冲刺激鼠尾，以出现甩尾和嘶叫反应时的最小电压值为其相应的痛阈值。基础甩

*黔南民族医专生理教研室

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

尾阈和嘶叫阈测定方法与我们以往报道的相同[1]。用JJC-4电刺激器的方波电刺激海马和PAG，其参数为：强度7～14V、波宽1ms、频率8Hz、时间2min。将电刺激海马或PAG后每次测得的甩尾阈和嘶叫阈分别减去其各自的基础甩尾阈或嘶叫阈，所得之差作为甩尾阈和嘶叫阈的变化值。此外，为了将电刺激背侧海马、腹侧海马或PAG的镇痛效应与吗啡镇痛效应进行比较，还由腹腔注射了6mg/kg的吗啡。实验结束后，经刺激电极通阳极电流（1mA、1min），然后将鼠脑置于10%甲醛和1%亚铁氰化钾溶液中固定，作1mm厚粗切片，以鉴定刺激电极尖端所在的位置。

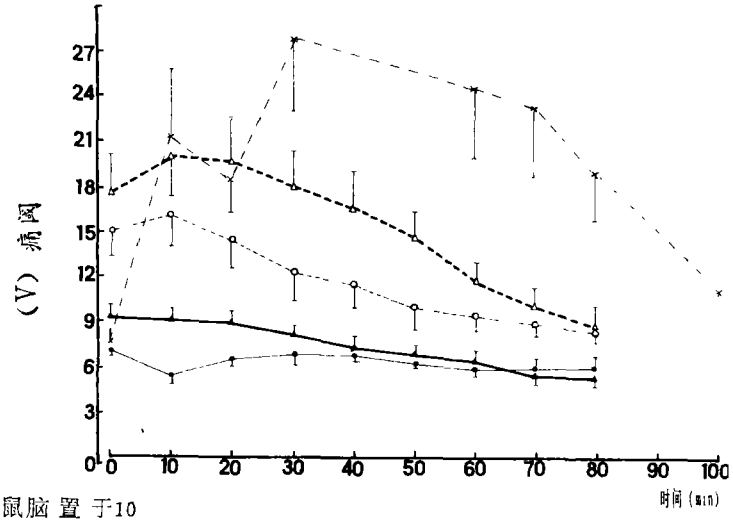


图 2 刺激中央灰质、海马背侧与腹侧对大白鼠嘶叫阈值的影响

·—· 术后对照组（N=8）
Δ——Δ 海马背侧组（N=14）
×…× 吗啡组（N=15）
。…。 中央灰质组（N=16）
▲…▲ 海马腹侧组（N=10）

结　果

一、电刺激背侧海马、腹侧海马和PAG的镇痛效应

对照组动物8只，每间隔10min各测定一次甩尾阈和嘶叫阈，在历时80min的观察中，各次测得的甩尾阈以及嘶叫阈均较接近，彼此之间无显著差异（$P>0.05$），结果分别见图1和图2。

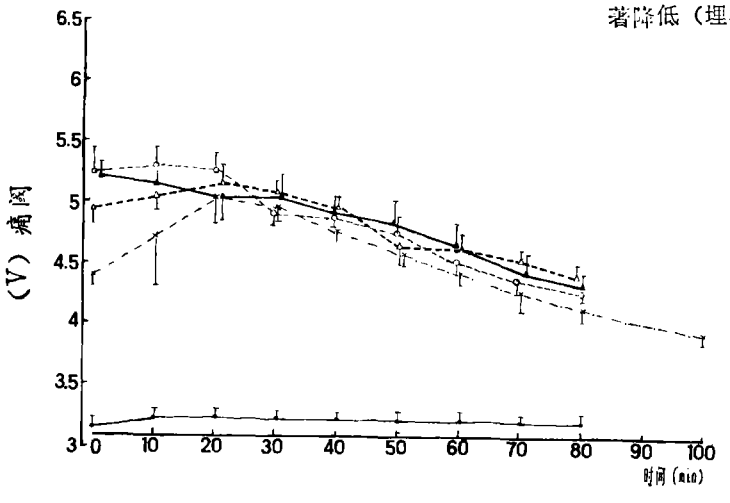


图 1 刺激中央灰质、海马背侧与腹侧对大白鼠甩尾阈值的影响

·—· 术后对照组（N=8）
Δ——Δ 海马背侧组（N=14）
×…× 吗啡组（N=15）
。…。 中央灰质组（N=16）
▲…▲ 海马腹侧组（N=10）

在海马和PAG埋植刺激电极后，其嘶叫阈显著降低（埋植前平均为7.61V，埋植后平均为6.55V，$P<0.05$，N=26）；而甩尾阈却无明显变化（埋植前平均为4.13V，埋植后平均为4.15V，$P>0.05$，N=26）。

电刺激背侧海马、腹侧海马或PAG后，甩尾阈都立即显著升高（$P<0.01$），大约在刺激停止后20min达最大值，其中以电刺激PAG的效应比较明显。此后，甩尾阈便缓慢下降，至刺激停止后80min，仍未恢复到对照水平，表明后效应均较长。腹腔注射吗啡提高甩尾阈的效应与之类似，所不同的是，注射吗啡后，甩尾阈不是立即而是逐渐升高到最大值的，见图1。

电刺激背侧海马或PAG后，嘶叫阈也都立即显著升高（$P<0.01$），前者的效应比后者的稍强，大约在刺激停止后10min达最大值，此后，嘶叫阈开始渐次降低，至刺激停止后80min，接近于恢复到对照水平。电刺激腹侧海马的效应则远比背侧海马或PAG的为弱，与它们之间的差异显著

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

($P<0.01$)，且在刺激停止后30min，即已恢复至对照水平。腹腔注射吗啡使嘶叫阈升高的效应则更为显著，更加持久，见图2。

二、背侧海马与PAG在电刺激脑镇痛中的相互关系

1. 电刺激PAG对电刺激背侧海马镇痛效应的影响　电刺激PAG后，在PAG镇痛后效应的基础上，电刺激背侧海马，结果显示，甩尾阈的升高较单一电刺激背侧海马的无明显差异，而嘶叫阈的升高却更为显著，详见表1。

表1　电刺激PAG对背侧海马镇痛效应的影响

痛阈	电刺激背侧海马	电刺激PAG后80min，电刺激背侧海马	例数	P值
甩尾阈(V)	5.1	5.4	8	>0.05
嘶叫阈(V)	15.3	23.8	8	<0.05

2. 电刺激背侧海马对电刺激PAG镇痛效应的影响　电刺激背侧海马后，在背侧海马镇痛后效应的基础上，电刺激PAG，结果表明，甩尾阈的升高较单一电刺激PAG的无显著差异，而嘶叫阈的升高则更加明显。详见表2。

从上述嘶叫阈变化来看，显然，PAG与背侧海马在镇痛效应上有相互增强的作用，由此提示，海马神经元与PAG神经元之间可能存在着机能上的联系。

表2　电刺激背侧海马对PAG镇痛效应的影响

痛阈	电刺激PAG	电刺激背侧海马后80min，电刺激PAG	例数	P值
甩尾阈(V)	5.4	5.6	8	>0.05
嘶叫阈(V)	20.3	31.5	8	<0.05

3. 损毁PAG对电刺激背侧海马镇痛效应的影响　电解损毁PAG后，电刺激背侧海马，结果表明，甩尾阈和嘶叫阈较损毁PAG前均显著降低，因此提示背侧海马镇痛作用可能部分经由PAG而实现。详见表3。

表3　损毁PAG对背侧海马镇痛效应的影响

痛阈	损毁PAG前，电刺激背侧海马	损毁PAG后，电刺激背侧海马	例数	P值
甩尾阈(V)	4.2	3.5	6	<0.01
嘶叫阈(V)	9.1	6.5	6	<0.01

讨　论

从1969年Reynold[8]报道电刺激大鼠PAG可引起显著的镇痛效应后，这一现象在大鼠、兔、猫、猴和人体上曾得到广泛的证实[9]，因而称为脑刺激镇痛（SPA）。后来，一些文献指出[10]，SPA最有效的部位是PAG、室周灰质、中缝大核和网状大细胞核等，这些也就是近年来称之为中枢内源性镇痛系统的主要神经结构。此外，另有一些报道提出[10]，SPA有效部位还包括前脑内侧束、视前区、内囊、隔区、丘脑腹侧基底核、下丘脑外侧区、尾核和小脑等。然而，关于电刺激海马能否引起镇痛的问题，除了有人指出[11]电刺激大白鼠背侧海马能提高嘶叫阈外，类似报道甚少，因此有必要加以研究和观察，我们的实验结果显示，用同一参数电刺激背侧海马或腹侧海马与电刺激PAG或腹腔注射吗啡一样，甩尾阈和嘶叫阈均显著升高，这就清楚地表明，电刺激海马亦可引起显著的镇痛效应，海马也是SPA有效部位之一。从提高甩尾阈的效应来看，以电刺激PAG的比较明显，这或许与PAG对脊髓伤害性反应有下行性抑制作用有关；从提高嘶叫阈的效应来看，电刺激背侧海马的作用比电刺激PAG的强，由于嘶叫既是一种痛反应，又是一种情绪活动，因此我们的实验结果提示，海马既是伴有情绪活动的痛反应的较高级中枢，又是抑制痛反应和情绪活动的一个重要中枢核团。这在背侧海马体现得比较明显，因为电刺激腹侧海马提高甩尾阈和嘶叫阈的效应远比背侧海马的要弱。

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

已知，边缘系统与中脑PAG和被盖等在结构和功能上存在着密切的联系，因而被称为“边缘中脑”区。据报道，在结构上，除了边缘前脑和下丘脑与PAG之间有少量突触的相互联系外，边缘系统的海马和杏仁核有纤维投射至基底前脑、视前区和下丘脑[12]，它们转而有纤维直接投射到PAG[13]，新近还发现杏仁核有传出纤维直达PAG[14]；在电生理上，观察到电刺激海马和杏仁核可影响PAG的单位放电活动[15]，以上这些实验结果极大地增强了“边缘中脑”这一概念。然而，在这一概念中，尚少行为方面证据的支持。为此，我们以甩尾和嘶叫为行为和情绪活动指标，从电刺激脑镇痛这一课题入手，观察到边缘系统的背侧海马结构与中脑PAG在镇痛效应上，有相互加强的作用，因为在电刺激PAG镇痛后效应基础上电刺激背侧海马，或在电刺激背侧海马镇痛后效应基础上电刺激PAG，其嘶叫阈均较单一电刺激背侧海马或PAG时的更为显著；此外，还观察到背侧海马的镇痛作用可能部分经由PAG而实现，因为损毁PAG后，电刺激背侧海马，其甩尾阈和嘶叫阈均较损毁PAG前的显著降低。综上所述，本实验结果不仅对“边缘中脑”的概念提供了行为学方面的佐证，而且指出了“边缘中脑”在镇痛中起着重要的作用。

参考文献

1. 张长城，等。中脑导水管周围灰质在侧脑室注入微量吗啡或纳洛酮所引起的镇痛或拮抗镇痛中的作用。生理学报 1983；35(3)：301
2. 李希成，等。损毁大白鼠中脑中央灰质对针刺镇痛效应的影响。中华医学杂志 1980；60(10)：612
3. 黄辰格，等。电刺激大白鼠中脑导水管周围灰质对针刺镇痛效应的影响。生理学报 1982；34(3)：343
4. 刘祚周，等。电针对猫海马单细胞放电的影响。生理学报 1981；33(4)：319
5. Anand BK, et al. Electrical stimulation of the limbic system of brain. Ind J Mes Res 1956; 44:107
6. Halgren E, et al. Mental phenomena evoked by electrical stimulation of the human hippocampal formation and amygdala. Brain 1978; 101:83
7. 张长城，等。应用敞式装置固定大白鼠的针刺镇痛模型。针刺研究 1980；5(3)：226
8. Reynolds DV. Surgery in the rat during electrical analgesia induced by focal brain stimulation. Science 1969; 164:444
9. 张长城，等。中脑导水管周围灰质在针刺镇痛中的作用。生理科学进展 1983；14(3)：254
10. Willis WD. Control of nociceptive transmission in the spinal cord. In Ottoson D(ed) Progress in sensory physiology. Berlin Heidelberg New York 1982 pp. 14
11. 汤慈美，等。海马在电针镇痛中作用的初步探讨。针刺麻醉 1979；第1期：58
12. Meibach RC, et al. Efferent connections of the hippocampal formation in the rat. Brain Res 1977; 124:197
13. Beitz AJ. The organization of afferent projections to the midbrain periaqueductal gray of the rat. Neuroscience 1982; 7:133
14. Mantyh PW. Forebrain projections to the periaqueductal gray in the monkey with observations in the cat and rat. J Comp Neurol 1982; 206:146
15. Sandrew BB, et al. Limbic influence on the periaqueductal gray: a single unit study in the awake squirrel monkey. Brain Res 1984; 303:77

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

The Relation of Analgesia Induced by Electric Stimulation of Hippocampus with Midbrain Periaqueductal Gray in Rats

Zhang Changcheng, et al (Department of Physiology, Third Military Medical College)

The paper is to report the results of observations of the relation of analgesia induced by electric stimulation of the hippocampus with the midbrain periaqueductal gray (PAG). The tail flick and vocalization in response to the electric stimulation of the tail skin were used as indices of pain response. The results were as follows:

1. The tail-flick threshold produced by electric stimulation of the dorsal and ventral hippocampus and especially the PAG with the same strength of electric current was significantly increased.

2. The vocalization threshold induced by the same strength of electric stimulation of the dorsal hippocampus and the PAG was markedly elevated. The stimulation of the dorsal hippocampus elicited more marked response than that of the PAG. The stimulation of the ventral hippocampus induced a far much weaker response than that of both the dorsal hippocampus and PAG.

3. On the after-effect of analgesia induced by PAG stimulation, the vocalization threshold of dorsal hippocampus stimulation was elevated far more marked than the simple stimulation of the dorsal hippocampus could induce and vice versa.

4. The tail-flick and vocalization threshold induced by dorsal hippocampus stimulation was significantly reduced after the PAG was electrically destroyed.

These results show that there is a synergistic action between the analgesic effects produced by the stimulation of the PAG and by stimulation of the dorsal hippocampus, and the analgesic action of the dorsal hippocampus stimulation is completed partly through PAG.

Key words: Hippocampus/physiology; Periaqueductal gray/physiology; Analgesia; Rats

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