DOI:10.16016/j.1000-5404.1985.02.001

刺激中缝大核对伤害性刺激隐神经引起的猫海马单位放电的影响

廖维宏 陈智谦 许华英 刘祚周

（生理教研室）

提 要

实验在20只用肌松剂麻痹的成年健康猫进行。用强的方波串刺激施于后肢隐神经，作为伤害性刺激。用玻璃微电极记录海马痛相关神经元的放电。观察刺激延髓中缝大核后，痛相关单位放电的变化。

共观察了能维持稳定自发放电的单位116个。其中痛敏单位32个（27.6%）、痛无关单位60个（52.8%）、痛抑制单位24个（20.6%）。对其中的46个单位，在刺激中缝大核后进行了观察，见到痛无关和痛敏单位有的向易化转化，有的向抑制转化。少数单位不发生变化。而痛抑制单位则有75%出现脱抑制现象，提示中缝大核上行的5-HT能通路，在海马结构的痛觉调制中可能有类似吗啡样物质的镇痛作用。

我们曾报导，猫海马（HPC）结构存在有痛敏神经元和痛抑制神经元，它们的电活动受电针和外源性吗啡物质的影响[1][2]。近年的研究资料证明，中缝核（NR）是5-羟色胺（5-HT）能神经元的主要集中地[3]。其下行5-HT通道在下行抑制系统中起重要的作用[4]。刺激中缝大核（NRM）能明显抑制由内脏传入激活的猫胸髓单位放电和内脏躯体反射[5]。NR发出的上行纤维参与前脑内侧束，终止于间脑、基底神经节和HPC等结构[6]。海马是与情绪、学习记忆有关的结构，而5-HT与痛有关[7][8]。

为探讨伤害性刺激隐神经诱发的HPC单位放电与NR发出的上行通路之间的关系，我们用玻璃微电极在猫HPC结构寻找与痛相关的单位，并观察电刺激NRM对它们的影响，以了解HPC结构痛相关单位与5-HT能神经元的关系及其在痛觉调制中的作用。

方 法

实验共用猫20只，雌雄不分。体重2.5～3 kg。手术在乙醚麻醉下进行，行气管插管供人工呼吸用。分离右后肢隐神经，供伤害性刺激用。在左侧颅骨开一直径约1cm的小洞，剪开硬脑膜，以适宜温度的生理盐水琼脂密封颅骨钻孔。

动物固定于立体定位仪上。经枕骨大孔开颅，吸去部分小脑，暴露延髓，用温热生理盐水保护脑组织，按Jasper猫脑图谱，将电极垂直于第四脑室底部，冂前7～8mm正中线插入2～3 mm，即达NRM区域。

手术结束后停止吸入乙醚，静脉注入箭毒（D-tubocurarine，1mg/kg），给予人工呼吸。实验过程中给予维持量，使动物始终处于清醒而麻痹状态。实验中静脉滴注5%

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

葡萄糖生理盐水150ml。动物体温维持在36～38℃。

用玻璃微电极，作细胞外单位放电记录，按Jasper猫立体定位图谱，在双筒解剖显微镜观察下，经步进马达微电极推进器，将玻璃微电极插入到背侧海马的CA1表层附近，继而以每秒3～4μ的速度推进，寻找有自发放电的单位。应用监听装置和录音系统，对单位放电进行监视、监听和录音。所得结果以TQ-19型医用数据处理机作序列密度处理，用X-Y记录仪画出序列密度直方图。

伤害性刺激电极是用一对直径约0.3mm的银丝制成。用有机玻璃制成的小套管加以保护。在剥离的隐神经周围做一皮兜，滴入液体石腊，将隐神经置于电极上，用MSE-40型电子刺激器供给伤害性刺激信号。脉冲波宽：0.5ms；频率：100Hz；串长：100ms（每串10个脉冲）；刺激强度：30～40V。经证明这种强度是伤害性刺激强度。本实验伤害性刺激皆以每隔10秒给一串，三串作为一轮。

刺激延髓中缝大核的电极采用尖端裸露的绝缘不锈钢针同心圆电极。按前述方法将电极插入NRM所在区域，用SEN-3201型电子刺激器供给刺激NRM的脉冲。刺激参数：波宽：0.5ms；频率：100Hz；强度：1～5V。

当找到与伤害性刺激隐神经有关的单位后，首先记录其自发放电，而后给予伤害性刺激以鉴别神经元的性质，继而刺激NRM一分钟，停止后即刻记录HPC单位的自发放电和一轮刺激时的痛放电；接着在停止刺激2、4、6分钟重复伤害性刺激的程序。

实验结束后，在NRM刺激电极和HPC记录电极部位，用实验时的同一参数，按原轨迹插入尖端裸露的绝缘不锈钢电极，通阳极电流，然后取下该处脑组织，以1%的亚铁氰化钾和10%福尔马林溶液固定，经组织切片鉴定刺激电极和记录电极的部位。

实验结果

本实验在猫的背侧HPC共记录了能维持稳定自发放电单位116个。在这些单位中对伤害性刺激呈现痛敏（兴奋）的32个，占27.6%；对伤害性刺激呈现抑制的24个，占20.6%；对伤害性刺激无关的60个，占52.8%。我们分别观察了其中46个单位对刺激NRM后的放电变化，实验结果如下：

一、刺激中缝大核对痛无关单位放电的影响

共观察了13个单位。当给予伤害性刺激时，其自发放电基本不变。如刺激NRM后，再给予伤害性刺激，其自发放电仍无明显变化的单位2个。由痛无关转为痛敏的7个；由痛无关转为痛抑制的4个。

图1，为一个痛无关单位在刺激NRM后，转为痛敏的序列密度直方图。医用数据处理机单位时间为200ms；总时间45秒。如图所示，刺激NRM前45秒内放电总脉冲数595；停止刺激NRM后即刻为891；停止刺激NRM后2分钟1130；停止刺激NRM后4分钟974；停止刺激NRM6分钟831。看来刺激NRM后，其自发放电和伤害性放电明显增加。

二、刺激中缝大核对痛敏单位放电的影响

共观察了17个单位，其中10个单位在刺激NRM后，对伤害性刺激的反应明显增加，呈现易化。7个单位在刺激NRM后对伤害性刺激反应呈现抑制，即放电数目减少。图2为一个痛敏单位在刺激NRM后由抑制转向易化的序列密度直方图。

从图2可见，刺激NRM前45秒钟内放电总脉冲数94；停止刺激NRM后即刻的放电总脉冲数89；刺激NRM后2分钟46；刺激NRM后4分钟105；刺激NRM后6分钟320。说明停止刺激NRM后即刻、2分钟，其自发放

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

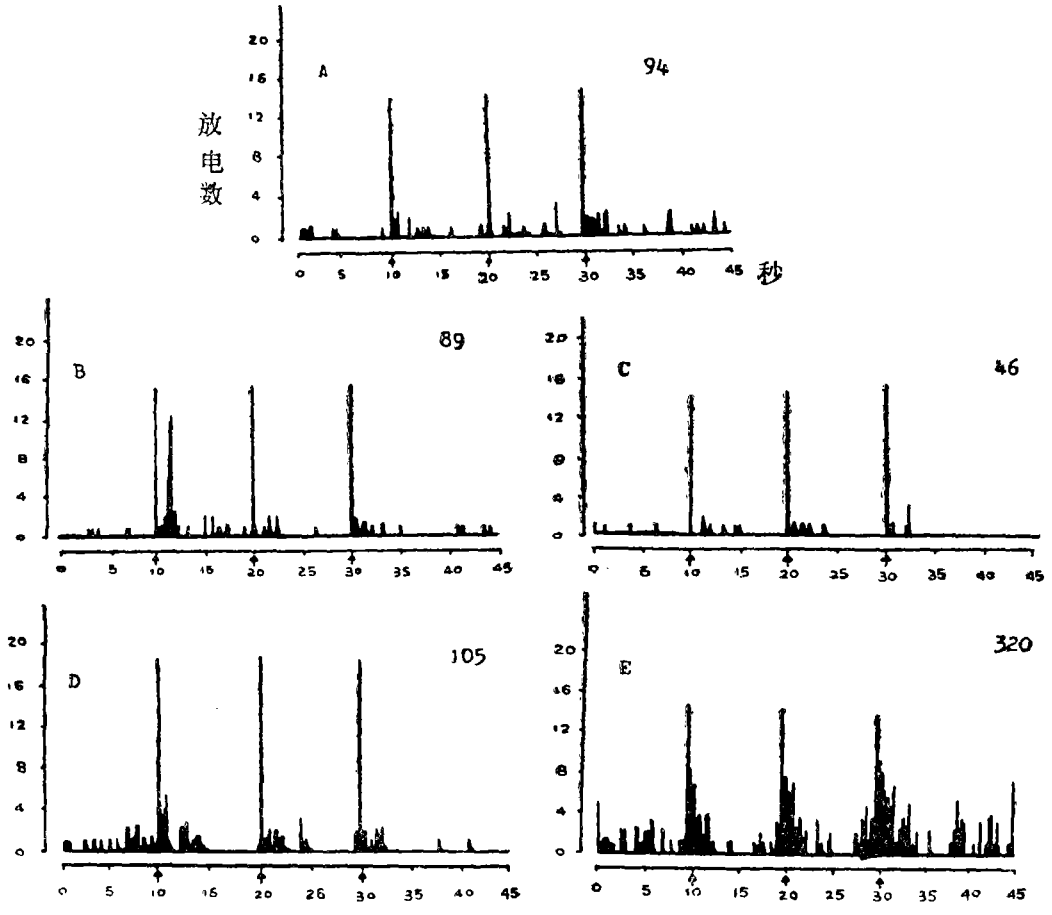


图2　刺激中缝大核对海马CA1区痛敏单位放电的影响

↑示伤害刺激伪迹，图旁数字示放电总脉冲数（含三次伤害性刺激伪迹）。A—刺激中缝大核前序列密度直方图；B—刺激中缝大核后即刻；C—刺激中缝大核后2分钟；D—刺激中缝大核后4分钟；E—刺激中缝大核后6分钟。

电和痛放电减少；到4分钟后其自发放电和痛放电逐渐增加；到6分钟时其自发放电与痛放电的脉冲数都比刺激前增加，特别是伤害性放电增加明显，其总脉冲数是刺激NRM前的3倍多。

图3也是一个痛敏单位，在刺激NRM后，自发放电和痛放电呈现抑制的序列密度直方图。

从图3可见，刺激NRM前45秒钟内放电总脉冲数958；停止刺激NRM后即刻的总脉冲数377；刺激NRM后2分钟144；刺激NRM后4分钟67；刺激NRM后6分钟为312，其伤害性放电几乎完全消失。

从以上两个单位的序列密度直方图可见，痛敏单位在刺激NRM后的短时间内其自发放电和痛放电都出现抑制。而经过一定时间后，给予伤害性刺激时有的转向易化；有的仍处于抑制状态；到6分钟后，其自发放电和痛放电仍未恢复到刺激前的水平。

三、刺激中缝大核对痛抑制单位放电的影响

共观察了16个单位，在这类单位中，刺激NRM后，对伤害性刺激呈现抑制加强的3个；对痛刺激无明显反应的1个；对痛刺激

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

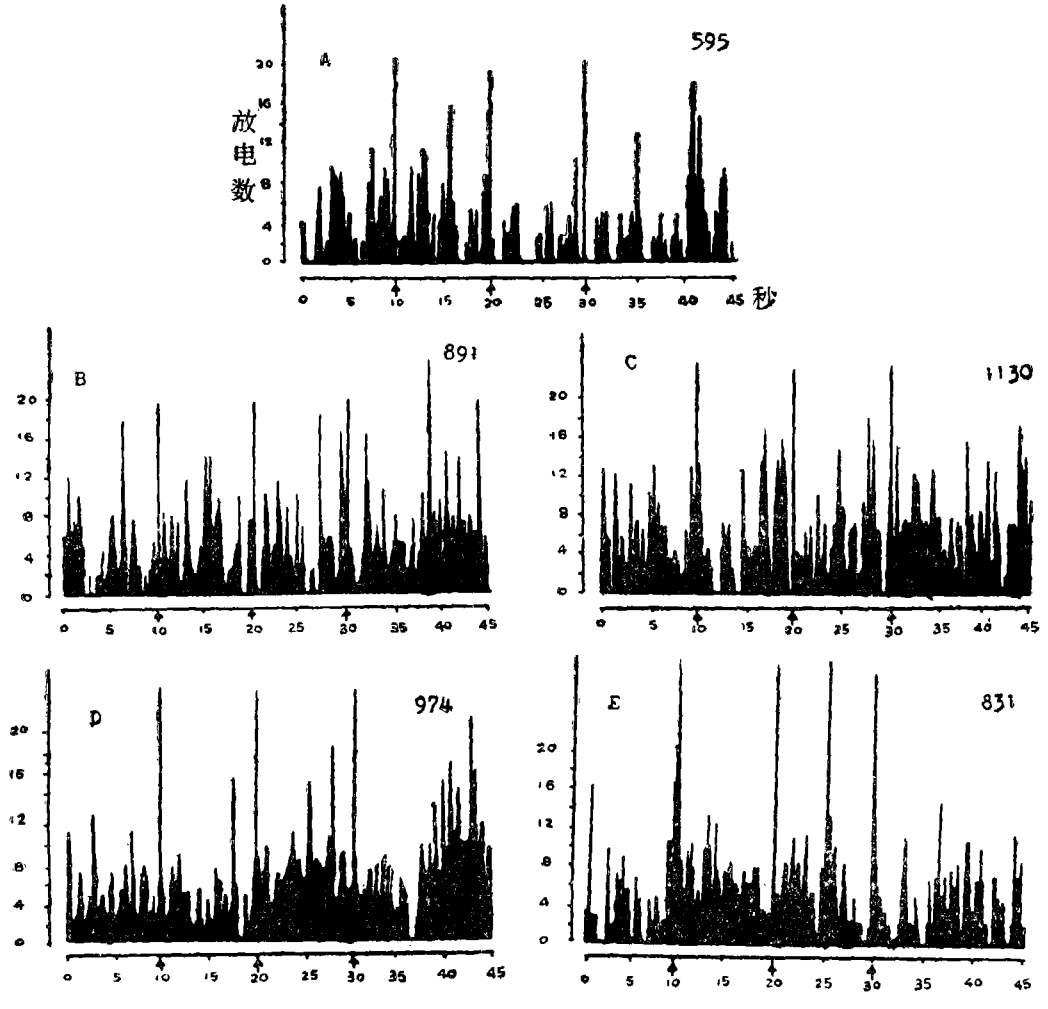


图1　刺激中缝大核对海马CA1区痛无关单位放电的影响

↑示伤害性刺激伪迹，图旁数字示放电总脉冲数（含三个伤害性刺激伪迹）。A—刺激中缝大核前序列密度直方图；B—刺激中缝大核后即刻；C—刺激中缝大核后2分钟；D—刺激中缝大核后4分钟；E—刺激中缝大核后6分钟。

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

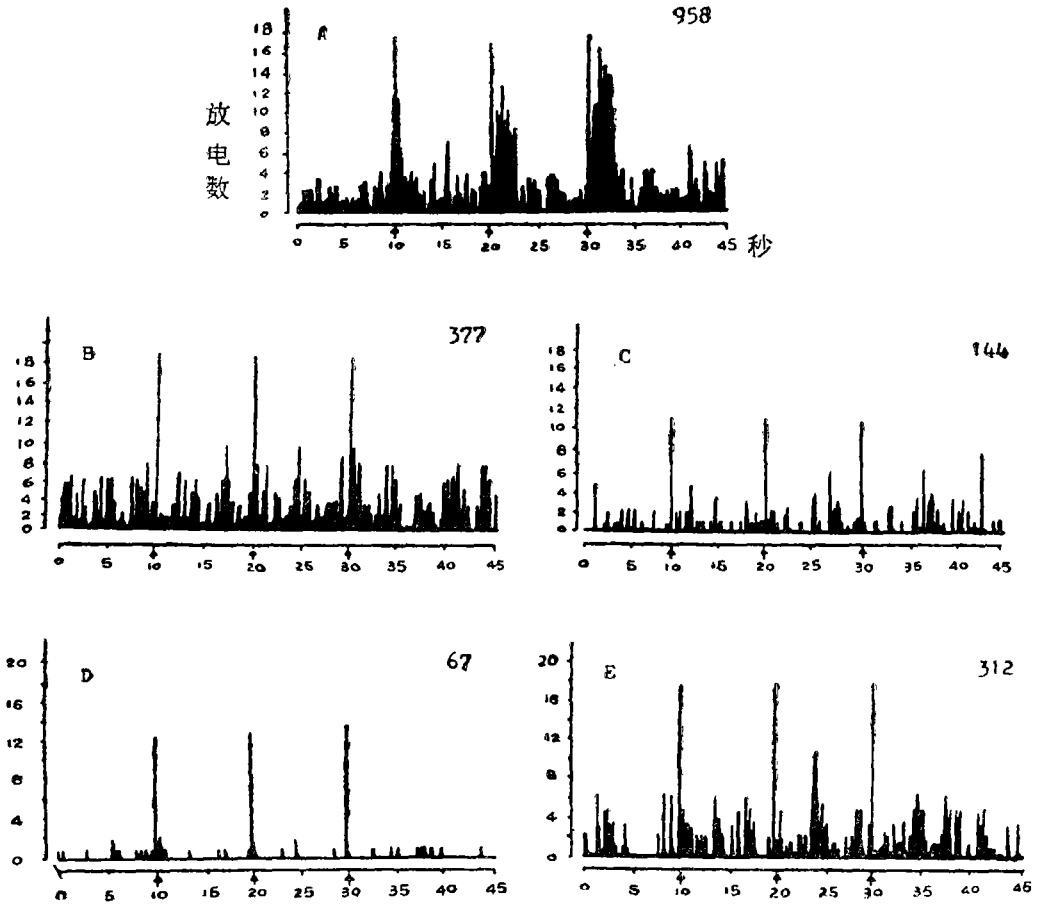


图3 刺激中缝大核对海马CA1区痛敏单位放电的影响

↑示伤害性刺激伪迹，图旁数字示放电的总脉冲数。A—刺激中缝大核前序列密度直方图；B—刺激中缝大核后即刻；C—刺激中缝大核后 2 分钟；D—刺激中缝大核后 4 分钟；E—刺激中缝大核后 6 分钟。

呈现脱抑制作用的12个，占痛抑制单位的75%。

图4为刺激NRM后呈现脱抑制效应的一个单位的序列密度直方图，从图可见，刺激NRM前45秒钟内的总放电脉冲数105，给予伤害性刺激时，其放电明显减少，连续三次伤害性刺激时，都可见到同一现象的出现。刺激NRM后即刻的放电数 155；停止刺激NRM后 2 分钟的放电数219；停止刺激NRM后 4 分钟239；停止刺激NRM 后 6 分钟其放电数109。从这一单位可见，刺激NRM 后痛抑制解除的现象。我们把这种现象称为脱抑制。

讨　论

海马是古老的神经结构，它参与情绪反应，痛觉调制[8][13]。近年来许多学者对海马进行了电生理学研究[9][11]。证明其细胞放电有各种形式。我们曾报导猫海马有相当一部分神经元，当外周施以伤害性刺激时其自发放电有的不变化，有的放电增加，有的放

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

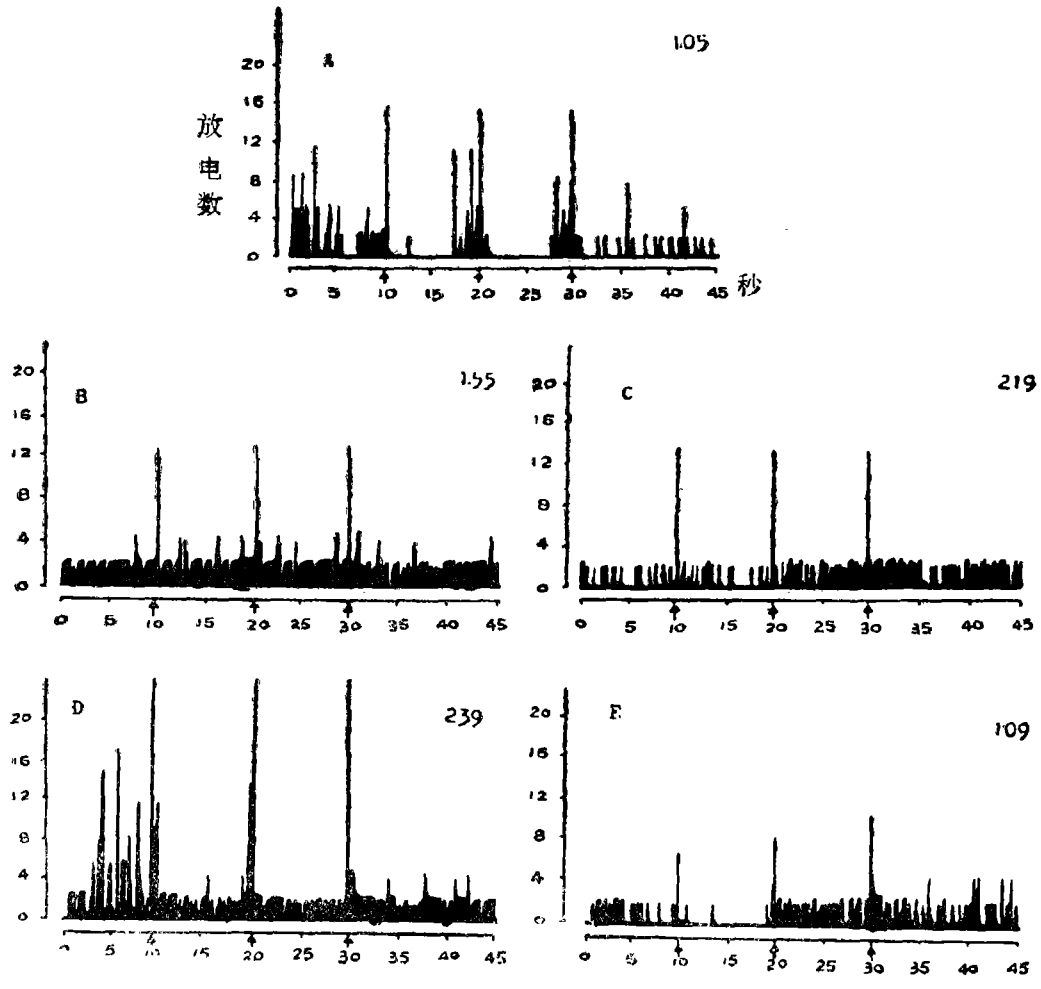


图4 刺激中缝大核对海马CA1区痛抑制单位放电的影响

↑示伤害性刺激伪迹，图旁数字示放电总脉冲数。A—刺激中缝大核前序列密度直方图；B—刺激中缝大核后即刻；C—刺激中缝大核后2分钟；D—刺激中缝大核后4分钟；E—刺激中缝大核后6分钟。

电减少或暂时停止[1][2]，说明海马结构的这几类神经元是与痛和镇痛作用有关的。

有些学者证明，刺激中缝核（NR）可以产生明显的镇痛作用，并能选择性地抑制脊髓背角中对皮肤伤害性刺激起反应的神经元[5][11][12]。刺激延髓的5-HT核团也能获得明显的镇痛效应。

我们的实验结果证明，外周的痛觉信号能到达海马结构，刺激延髓NRM能使90%的痛无关单位和痛敏单位的自发放电增加或减少，使它们向易化或抑制的方向转化。只有10%的神经元，刺激NRM后无明显变化。实验中使我们惊奇的是痛抑制单位，当刺激NRM后有75%的单位出现脱抑制（Disinhibition）现象，即原来的痛抑制现象被解除，说明NRM 5-HT能神经元的上行通路能影响这些单位的电活动，并明显地影响着海马结构内的痛抑制单位。

易庆成等报导，脑室注射5-HT可使兔的痛阈提高[13]。NR还可通过上行投射影响束旁核[14][15]、下丘脑弓状核[16]的痛敏神经元放电，说明NR有上行作用。Harvey发现

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

损坏内侧前脑束后，动物脑内5-HT含量下降65～74%，其中尾核和HPC下降最明显，同时伤害性畏缩——跳跃值明显下降[17][18]。NR与HPC有单突触和多突触联系，5-HT对HPC神经元主要是抑制作用[19]。Lickeskind等证明，电刺激中央灰质腹外侧区，引起明显的镇痛效应，给对氯苯丙氨酸(PCPA)再刺激则无效[20]，说明中枢5-HT能提高痛阈。NR内有高浓度的脑啡肽[21]，其镇痛作用与吗啡镇痛密切相关[22]。我们以痛抑制单位为观察对象的实验中，刺激NRM后，给予伤害性刺激时大部分出现抑制现象的解除。因此我们推测，当NRM受刺激时，其上行的5-HT能纤维释放5-HT介质，作用于HPC单位内5-HT能受体，在HPC结构的调制中起镇痛作用。也可能刺激NRM激发低位脑干与痛觉有位的单胺能系统在脊髓水平通过突触前抑制作用选择地抑制痛觉信号的传递[22]。因为刺激灵长类NR时，在脊髓水平除释放5-HT以外，还释放其它递质。同时兰斑核和NRM之间有交互的神经元支配，去甲肾上腺素和5-HT能系统的活动之间还存在着相互作用或是还存在着共轭结构[23]。我们观察到的现象与Oliveras等在其它结构观察到抑制神经元不但大部分为电泳5-HT和NA所兴奋，而且为延髓刺激以及吗啡所兴奋[24]是类似的。HPC结构中的这种脱抑制现象，尚未见人作过报导。

猫HPC结构中痛反应的各种单位，对刺激NRM的反应不同，是因NRM的细胞并非全是5-HT能神经元的，而且HPC还接受许多神经结构的调控。要阐明每种单位与刺激NRM后产生不同反应的本质，需要做更深入的研究，这将是极其费时、费力的工作。

参考文献

（1）刘祚周、廖维宏：电针对猫海马单位放电的影响。生理学报 1981；33：328—334

（2）刘祚周、廖维宏：猫海马结构伤害性抑制神经元及电针对其影响。科学通报 1983；5：309—311

（3）Fuxe K & Jonsson G：Futher mapping of central 5-HT neurons：Studies with the neurotoxic dihydroxytryptamine. Adv Biochem Psychopharmac 1974；10：1

（4）Azmitia E, et al：The efferent connection of the median and dorsal raphe nuelei in the rat brain. J Comp Neural 1978；176：641

（5）沈锷、廖维宏、朱笛霓：电针和刺激中缝大核对内脏传入激活的猫胸髓单位的影响。生理学报 1983；35(3)：295—300

（6）Eobilliei P, et al：The raphe nuclei of the cat brain stem：A topographical alter of the efferent projection as revealed by autoradiography. Brain Res 1976；113：449

（7）Couch JR：Responses of neurons in the raphe nuclei to serotonin, NE, and Ach and their correlation with an excitatory synaptic input. Brain Res 1970；19：137

（8）John DG：The hippocampus. Handbook of Physiology：Section I. Neurophysiology volum II 1960；1375—1389

（9）Von Euler C & Green JD：Activity in single hippocampal pyramids. Acta Physiol Scand 1960；48：95—109

（10）Ranke JB：Studies on single neurons in dorsal hippocampal formation and septum in unrestrained rats. Exp Neurol 1972；32：227—240

（11）Proudfit HK, & Aderson EG：Morphine analgesia：Blockade by raphe magnus lesions. Brain Res 1975；98：612—618

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

(12) Beall JE & Martain RF; Applebaun AE & Willis WD: Inhibition of primate spinothalamic tract neurons by stimulation in the region of the nucleus raphe magnus. Brain Res 1976; 114:328—333

(13) 易庆成、陆大贤、邹 岗：针刺镇痛和吗啡镇痛过程中脑内 ^{3}H-5-羟色胺释放的研究。中国科学 1977; 1

(14) 张桂林、魏劲波、周玲宝等：刺激中缝核对丘脑束旁核痛敏细胞放电的影响及其在针刺镇痛中的意义。生理学报 1979; 31(3): 209—217

(15) Eue Anelersen, et al: Dorsal Raphe stimulation reduces responses of parafaseicular neurons to noxious stimulation. Pain 1983; 15:323—331

(16) 虞献民、印其章：痛刺激和针刺时大鼠下丘脑弓状核区单位放电的变化。生理学报 1984; 36(1):33—41

(17) Lints CE, et al: Altered sensitivity to footshock and decreased brain content of serotonin following brain lesions in the rat. J Comp Physiol Psychol 1969; 67:23—31

(18) Harvey JA, et al: Lesions in the medial forebrain bundle played effects on sensitivity to electric shock. Science 1965; 148:250—252

(19) Menabem Segal: The serotoninergic receptor in rat hippocampus Neurotransmitters and their receptor. John Wiley and Sons Ltd, 1980, pp89—100

(20) Lickeskind JC, et al: Central mechanisms of pain inhibition: Studies of analgesia from focal brain stimulation. In advances in neurology Vol 4, p. 261, Raven Press, New York, 1974

(21) Hong JS, et al: Determination of methionine enkephaline in discrete region of rat brain. Brain Res 1977; 134: 383—386

(22) 沈 锷、蔡体导、曾 杰：脊髓以上结构在针刺抑制内脏-躯体反射中的作用。中华医学杂志1974; 54(10):628—633

(23) 韩济生等：《中枢神经介质概论》 第2版，北京，科学出版社，1980

(24) Oliveras JL, Guibaud RF & Besson JM: Pain I, 1975; 139—145

Effect of Stimulation of Nucleus Raphs Magnus on Hippocampal Units Subsequent to Noxious Stimulation of Saphenous Nerve in Cats

Liao Wenhong, Chen Zhiqian, Xu Huaying, Liu Zuozhou

(Department of Physiology, Third Military Medical College)

The experiments were all performed on twenty healthy adult cats (2.5～3.5 kg). After essential portions were exposed under ether anesthetization, the animals were paralyzed with D-tubocurarine. Artificial respiration was given to maintain their life and the animals remained conscious throughout the experiment. A noxious stimulation of a series of square waves was given to the saphenous

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

nerve of a hind limd of cats. After stimulating the nucleus raphe magnus of medulla oblongata, the changes of the discharge of the hippocampal pain-related neurons were recorded with glass microelectrodes.

A total of 116 units on the dorsal hippocampal CA1 area which could maintain a stable spontaneous discharge were recorded. Among the 116 units, 32(27.6%) were pain-sensitive units, 24(20.6%) pain-inhibitory and 60(52.8%)pain-unrelated. After stimulating the nucleus raphe magnus, 46 neurons of the 116 were again observed. It was found that some of the pain-unrelated neurons and also some of the pain-sensitive neurons were transformed to be more susceptable to pains, while 75% of the pain-inhibitory neurons exhibited the phenomenon of disinhibition.

These facts suggest that the ascending serotonin(5-HT)fibers of the nucleus raphe magnus exerts a morphine-like analgesic effect on the pain-sensitive modulation of the hippocampal units subsequent to noxious stimulations of the saphenous nerve in cats.

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