

背索核的研究进展

张建梁; 张宏启

Published in:
神经解剖学杂志

Published: 01/09/2004

Document Version:
Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication](#)

Citation for published version (APA):
张建梁, & 张宏启 (2004). 背索核的研究进展. *神经解剖学杂志*, 20(5), 525-528.

General rights

Copyright and intellectual property rights for the publications made accessible in HKBU Scholars are retained by the authors and/or other copyright owners. In addition to the restrictions prescribed by the Copyright Ordinance of Hong Kong, all users and readers must also observe the following terms of use:

- Users may download and print one copy of any publication from HKBU Scholars for the purpose of private study or research
- Users cannot further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- To share publications in HKBU Scholars with others, users are welcome to freely distribute the permanent publication URLs

背索核的研究进展^①张建梁¹ 张宏启²

(1 中国中医研究院 针灸研究所, 北京 100700 2 香港浸会大学 中医药学院, 九龙塘)

背索核(DCN)由薄束核(NG)和楔束核(NC)两部分组成,传统上认为DCN属于躯体感觉核,负责机体的精细触觉和本体感觉。近年来,大量的研究资料以及临床治疗学的经验对此观念提出修正:DCN不仅是躯体感觉核,还是重要的内脏感觉核,即该核为躯体内脏信息的整合中枢。除此之外,离体与在体相结合的研究以及膜片钳、分子生物学等新技术的广泛应用也加深并拓宽了我们对DCN功能的认识。

1. 背索核接受内脏传入信息的证据

早在1951年,即有学者报道刺激猫内脏大神经,可在同侧NG内记录到诱发电位。近年来,Al-Chaer等用物理(结肠-直肠气囊充气扩张,CRD)及化学(芥子油注入直肠)的方法制造大鼠内脏痛模型,观察分别切断后索和腹外侧索对丘脑腹后外侧核(VPL)神经元放电的影响。他们观察到切断背索能使VPL神经元对CRD的反应减少60~80%,而切断经典的痛觉传导通路腹外侧索则只下降20%。同样,用海人酸局部化学损毁NG的胞体而不影响过路纤维的传导,可大大降低VPL神经元对CRD诱发的反应。据此,他们认为在内脏伤害性信息上传的过程中,背索较腹外侧索扮演更重要的角色,NG是该神经通路的重要环节^[1,2]。临床实践也证实,对于有些腹部及盆腔晚期肿瘤的剧烈疼痛,行局限的胸髓中线切开术离断背索,能产生较好的镇痛效果。

我们最近观察到在众多对皮肤精细触觉刺激呈兴奋性反应的NG神经元中,少量神经元(2~3%)也同时受内脏伤害性刺激CRD(≥ 40 mmHg)的影响,以兴奋效应为主,且躯体与内脏的信息可以在DCN水平发生相互作用。在多数情况下,当皮肤触觉刺激作为前置的条件刺激时,检验刺激CRD所诱发的DCN神经元的放电明显减少;若将刺激顺序颠倒,前置的条件刺激CRD反而增加检验刺激——皮肤触觉刺激所诱发的DCN神经元放电^[3]。作为DCN最主要的投射区,丘脑腹后外侧核(VPL)神经元的电活动也受CRD的影响,而且与DCN类似,也是以兴奋性影响为主。当皮肤触觉刺激先于CRD时,大部分神经元对后者的反应降低,但这种

降低通常为短时程,紧随皮肤刺激之后,而且不能被延长的触觉条件刺激所加强;而当CRD先于皮肤触觉刺激时,通常产生相反的影响,即对皮肤触觉刺激的反应提高。躯体触觉传入抑制神经元对内脏伤害性刺激反应这一事实,可用来解释为什么针灸、按摩等物理疗法能够治疗内脏疾病;而内脏伤害性刺激后神经元对躯体传入反应的异常增强也许与内脏疾患时体表出现牵涉痛及敏感反应点有关^[4]。

除下腹及盆腔内脏外,DCN还接受来自上腹、胸腔内脏的伤害性传入。有学者采用电生理学及行为学方法观察到大鼠胰脏表面涂抹缓激肽后,部分DCN及丘脑VPL神经元的自发电增加,切断脊髓背索后,这种兴奋效应明显减弱,同时大鼠对伤害的防御性反应亦随之减少^[5]。Feng等用气囊扩张清醒大鼠的十二指肠,模拟上消化道疼痛,同时切断C2节段脊髓后索后,疼痛诱发的翻滚反射的程度明显减弱,与之相对应地是VPL神经元对扩张刺激的反应也显著降低^[6]。

近年来的研究表明,脊髓内突触后背索(PSDC)在盆腔脏器的伤害性信息的上行传递过程中发挥重要作用。形态学工作显示,将WGA-HRP注射到上颈部脊髓的背索,可在L₅-S₁节段脊髓的中央灰质及其周围区域观察到大量的逆行标记的突触后背索神经元;而将葡聚糖生物素(BDA)或植物凝集素(PHA-L)注射到骶髓灰质,则可见到顺行标记的轴突沿中线附近的薄束上行,最后终止于NG^[7,8]。最近的一项研究报告,将荧光葡聚糖和4-甲基罗达明分别注入大鼠丘脑外侧核及NG,可在脊髓的腰骶膨大部观察到荧光双标神经元^[9]。这些工作表明,接受盆腔脏器传入的突触后背索神经元主要位于腰骶段脊髓的III-IV层及中央管附近灰质。

2. 背索核与躯体性疼痛

近年来的研究证实DCN还参与躯体性疼痛的发生发展过程。尽管大部分DCN神经元对感受野内的轻触觉刺激有反应,但少数也对高强度的伤害性刺激起反应。有人在将完全弗氏佐剂注射到大鼠后爪所制备的炎性痛模型上观察到,

① 香港研究资助局基金(CERG-HKBU2093/01M)资助项目

通信作者: 张宏启 地址: 香港浸会大学 中医药学院, 电话: 852-34112431,

E-mail: hqzhang@hkbu.edu.hk

NG 神经元对躯体伤害性刺激的反应性提高,放电增加。Ossipov 等^[10,11]观察到结扎 L_{5,6}~S₂ 神经后,NG 神经元的自发放电比例和水平都有所提高。脊髓内注射吗啡能降低 A δ 和 C 纤维诱发的 NG 神经元对热刺激的反应。值得注意的是吗啡对神经损伤组大鼠的低强度点状机械刺激(非伤害性)有明显的抑制作用,对照组或正常组动物则无效。将利多卡因注入结扎同侧 NG 内,对痛觉过敏能产生完全的、时间依赖性的、可逆的阻断作用,而注入到结扎的对侧则无效,值得注意的是无论注入到同侧或对侧,对热痛觉过敏都不产生明显的影响。T₈ 节段切断脊髓背索能完全阻断触诱发痛,但对热痛觉过敏无影响。上述结果表明,触诱发痛是由有髓低阈值的粗 A 类纤维经脊髓背索向上传递至 DCN,而热痛觉过敏则由细的无髓 C 类纤维经脊髓腹外侧束上传至丘脑 VPL。

进一步的研究还显示神经肽 Y(NPY)可选择性地介导上述过程。因为在正常生理状态下,NPY 在背根节及 DCN 中含量甚微,而在结扎神经后上述部位内 NPY 的含量则显著增高。脊神经根或背索切断可减弱薄束核内 NPY 样阳性反应。在无损伤大鼠的 NG 内注射 NPY 能诱发可逆性的痛觉过敏,抗 NPY 血清或 NPY 拮抗剂能翻转此效应。将上述物质注射到结扎神经的对侧 NG 后则不产生任何影响^[12]。部分结扎坐骨神经后,NG 内 NPY 的表达加强,而且中龄鼠较低龄鼠明显。有人认为该现象可能与人到中年后易出现痛性病症有关^[13]。

Kondo 等^[14]认为 NG 内的谷氨酸受体也参与慢性外周神经损伤后(结扎大鼠坐骨神经)所致痛觉过敏的调整过程。他们观察到 NG 局部给予 AMPA 受体抑制剂 CNQX 后,机械性刺激感受野所诱发的伤害性和非伤害性反应均受到明显抑制,神经元的后放电显著减少;微量(1 μ M)NMDA 受体抑制剂 AP-5 即可对压力诱发的反应产生抑制作用。应用原位分子杂交技术观察到 NG 中 NMDA 受体亚型 NR2A、NR2B 和 NR2C 均不明显表达;而 AMPA 受体亚型 R1、R2、R3 和 R4 的 mRNA 则大量表达,说明谷氨酸的两种离子型受体在上述疼痛的调控过程中可能发挥不同的作用。

3. 背索核神经元电活动特性

在离子通道水平,Nunez 等根据细胞内注入超极化电流后是否出现复极化下降支,将 DCN 神经元分为两类。他们推测出现膜电位下降支的神经元为丘脑投射神经元,而无下降支的神经元可能是中间神经元。在整体水平,Nunez 等以放电频率为指标,将 DCN 神经元区分为低频神经元和高频神经元两种。前者自发放电活动少,能被刺激内侧丘系逆向激活;后者自放电多,不能被逆向刺激内侧丘系所激活。低频神经元的自发放电不具节律性,只有在感受野受到刺激时部分神经元才表现出节律性;而所有的高频神经元无论在自发状态还是感受野受到刺激时,均表现出节律性;在低频神经元,刺激重叠的感受野能表现出典型的节律同步化(Rhythmic Synchronization);而在高频神经元则不出现这种情形。有趣的是,这种振荡性活动的出现能反过来调整 DCN 神经元,提高其反应性。因此,他们认为节律性和同步化可能是一

种调整形式,DCN 神经元能将来自外周非节律性的传入转化为群体的振荡性传出,从而提高信息传递的效率。振荡性(Oscillation,指含有 2~3 个动作电位的节律性爆发)和同步化是中枢神经系统内一些神经元电活动的重要特征。当受刺激的感受野存在重叠时,DCN 神经元可产生群体振荡和有一定节律性的输出,将传入信息有效放大后上传至丘脑及其他部位^[15,16]。

近年来,Canedo 等的系列工作证明 DCN 神经元的复杂电活动,特别是 1-4Hz δ 样节律是由其内在特性决定的。去除额顶叶皮质或切断锥体束对这种放电不产生明显影响,表明节律性很可能是 DCN 内部的固有特性之一^[17,18]。但这种节律性到底是源于 DCN 神经元自身,还是其神经元之间形成的局部环路目前尚不清楚。最近 Reboreda^[19]等采用穿孔膜片钳技术在无任何传入影响的孤立 DCN 神经元上探讨了产生节律性的机制。他们观察到约有一半的 DCN 神经元有自发放电,其中超过半数的神经元出现低阈值膜振荡现象,平均频率约为 11.4 Hz。具有振荡性的神经元大都出现节律为 1.2 Hz 的簇状电活动。另外,约有 1/3 的静止神经元也呈现簇状电活动,当轻微去极化后,通常也出现低阈值膜振荡。神经元的低阈值膜振荡的频率是电压依赖性的,能被 TTX 及 Riluzole 所阻断,提示钠电流参与了该过程。它还能被 TEA 所阻断,使簇状放电转化成紧张性(Tonic)活动。电压钳研究的结果显示大部分的 DCN 神经元出现对 TTX-及 Riluzole 敏感的持久钠电流。这种外向电流能被钡离子和 Linopirdine 所抑制,但它们却不能完全阻断低阈值膜振荡,只能不同程度地降低其幅度。上述结果表明 DCN 神经元具有复杂的内在驱动的簇状放电形式,同时伴有阈值下膜振荡。这种振荡依赖于持久的钠电流与 TEA-敏感外向电流之间的相互作用。据此,他们推测 DCN 神经元的节律性与振荡性起源于神经元本身,但穿过 DCN 的上下行纤维及其神经元内部之间所形成的网络联系,在其产生过程中也发挥重要的精细调节作用。

在整体水平 DCN 的电活动是受到调制的。Nunez 等^[20]探讨了感觉信号在 DCN 神经元整合过程中的突触机制。他们观察到:(1)上行的背索 EPSPs 是由单一非 NMDA 受体介导的,而皮质下行纤维的 EPSPs 是由非 NMDA 和 NMDA 受体双重介导的;(2)配对脉冲刺激在后索纤维诱发出对第二个 EPSP 的抑制效应的间期 <50 ms,而在皮质下行纤维则 <30 ms。当皮质下行纤维的刺激前置于背索纤维刺激时,出现背索 EPSP 易化效应的刺激间期 <100 ms。该效应能被超极化电位或 AP5(2D-2-氨基-5-磷酸戊酸)所阻断,提示在该过程中 NMDA 受体被激活。若将刺激顺序颠倒,则前置的背索刺激对皮质下行纤维产生抑制性影响;(3)在刺激频率 >10 Hz 的情况下,背索 EPSPs 逐渐被抑制,而皮质下行纤维的 EPSPs 在刺激频率 >30 Hz 时被易化和累积。超极化和应用 AP5 能阻断皮质下行纤维的 EPSPs 的易化作用。这些结果表明,在突触水平的信息整合与突触可塑性密切相关,NMDA 受体以及通过电压依赖性通道的 Ca²⁺内流可能参与

该过程。

4. 背索核神经元的感受野

十年前, Pettit 与 Schwark^[21]证实了在感觉传入改变的情况下,不仅皮层和丘脑等高级中枢,如 DCN 等所谓较低级中枢内神经元的感受野也会随之发生变化。他们观察到在猫 DCN 神经元的感受野皮下注射局麻药能在几分钟内导致一个新的感受野迅速出现,有时并伴有适应性及刺激选择性的改变,而且这种感受野的重组与皮层的下行传入无关。Panetsos 等^[22,23]观察到用利多卡因快速短暂地麻醉感受野的中心后,DCN 神经元的感受野可发生改变。在麻醉期间,原感受野的边缘区域对刺激的反应增强,其中有低频神经元的放电活动增强,高频神经元的电活动无明显变化。采用配对刺激的方法观察到许多低频神经元的条件刺激对检验刺激诱发反应的抑制作用有所降低,而在高频神经元的结果正好相反。提示低频神经元的去抑制可能是感受野重组的主要原因。

在病理状态下,DCN 神经元感受野的大小也可发生变化。结扎大鼠 L_{5,6} 脊神经,两周后 NG 神经元的感受野明显扩大;将利多卡因或氯化钴导入脊髓背角后,同侧 DCN 神经元的感受野增大。上述结果提示,在正常情况下,背角神经元对来自躯体的机械感觉信号发挥紧张性的抑制性作用,这决定了其感受野的大小和位置。颈动脉内注射胰岛素样生长因子 I 后,绝大部分背索核神经元的放电活动增加,而其皮肤感受野增大^[24]。

Schwark 等^[25]从受体水平分析了出现这种感受野变化的内在机制。他们采用微透析的方法将荷包牡丹碱碘甲磺酸和 2-OH-Saclofen 导入 DCN,分别阻断 GABA α 和 GABA β 受体,发现感受野分别扩大 79% 和 53%。该变化与神经元本身的反应特性无关。导入谷氨酸后兴奋神经元只能使个别神经元的感受野扩大,说明神经元兴奋性提高不是感受野发生变化的主要原因。他们认为 GABA 能抑制效应是 DCN 神经元调控感受野的主要作用机制。Kondo 等^[14]观察到 NG 局部给予 AMPA 受体抑制剂 CNQX,可明显缩小慢性结扎坐骨神经所致痛觉过敏大鼠 NG 内部分神经元的感受野面积,而 NMDA 受体抑制剂 AP5 和 MK-801 则无此作用,提示谷氨酸受体可能也参与神经元感受野的调整与重组过程。

5. 背索核与针灸

针灸可治疗多种疾病,尤其是各类疼痛。我们最近的研究观察到 CRD 能够影响某些大鼠 DCN 神经元的电活动,而这些神经元无一例外都具有明确的体表感受野,提示体表与内脏信息能够在 DCN 上发生相互作用^[3]。DCN 神经元感受野绝大部分都位于躯体下半部,即后肢、臀部及后爪等同体节段区域,其最敏感点的分布似与胃经在该区域的循行线存在部分吻合,提示胃肠系统与胃经之间存在特异性的相互联系。值得一提的是,个别对 CRD 起反应的 DCN 神经元的感受野呈现体节分离现象,位于肩颈部甚至外耳,说明 DCN 这样的“低位”中枢内少量神经元已有相当广泛的联系和相互影响。我们最近的研究也显示在感受野最敏感区域给予低频

电针刺激,对 CRD 所诱发的 DCN 神经元的兴奋性反应可产生明显的抑制效应。

其他研究的结果还显示 NG 内的一氧化氮(NO)可以介导针刺“足三里”穴(ST36)所诱导的降压效应。Chen 等^[26]报道双侧 NG 内微量注射利多卡因可阻断电针 ST36 降压、减缓心率作用,注射 L-精氨酸则能加强该效应。双侧 NG 内微量注射利多卡因还可阻断电刺激腓肠神经和胫神经所诱发的心血管效应。他们观察到 NG 内双侧微量注射 L-精氨酸能减弱电刺激腓肠神经引起的升压及心率加快效应,而注射 nNOS 反义脱氧核苷酸则能加强此效应。NG 内双侧微量注射 L-精氨酸能提高电刺激胫神经引起的降压及心率减缓效应,而预先注射 nNOS 反义脱氧核苷酸则降低该抑制性躯体交感反射效应^[27]。低频电刺激膀胱经穴位 BL₆₄~BL₆₅ 之间区域能特异性地提高 NG 内 nNOS 免疫标记细胞的数量,同时 nNOS 活性增强,脑干内其他核团,如孤束核(NTS)、延髓吻段腹外侧区(rVLM)则不发生这种变化^[28]。由此可见,NG 在针灸对机体产生调整作用的过程中可能发挥重要的作用。

6. 结语

近年来的研究加深了人们对 DCN 功能的了解,修正了对 DCN 的传统认识。作为一个躯体内脏信息汇聚与整合的“低位”中枢,DCN 在神经传入的初级加工、感觉信息的编码、伤害性感受及疼痛感觉的调制等过程中的重要作用日益引人关注。除接受脊髓等低级水平的传入及有广泛投射到中枢其他部位外,DCN 还接受来自同级或高级中枢如丘脑、大脑皮质甚至小脑等结构直接或间接的纤维投射及调制。这种上下行冲动的交汇碰撞,在单个神经元自身内部、群体神经元之间的某些作用机制(如正反馈、负反馈等)的精确调节下,最终能转变成和谐有序的有效传出冲动。鉴于 DCN 在中枢神经系统中所处位置的独特性,我们有理由相信,对它的进一步研究将会有助于推动疼痛感觉生理学的发展,为揭示疼痛之谜并最终消除疼痛提供更多的理论依据。

(收稿 2004-01-22)

参 考 文 献

- [1] Al-Chaer ED, Lawand NB, Westlund KN *et al.* Pelvic visceral input into the nucleus gracilis is largely mediated by the post-synaptic dorsal column pathway. *J Neurophysiol*, 1996; 76: 2675-2690
- [2] Al-Chaer ED, Westlund KN, Willis WD. Nucleus Gracilis: An integrator for visceral and somatic information. *J Neurophysiol*, 1997; 78: 521-527
- [3] Rong PJ, Zhang JL, Zhang SP *et al.* Interactions between noxious visceral and vibrotactile inputs in the rat dorsal column nuclei. *Proceedings of the 6th IBRO World Congress of Neuroscience*. Prague, Czech Republic, 2003; 417
- [4] Zhang HQ, Al-Chaer ED, Willis WD. Effect of tactile inputs

- on thalamic responses to noxious colorectal distension in rat. *J Neurophysiol*, 2002;88:1185-1196
- [5] Houghton AK, Wang CC, Westlund KN. Do nociceptive signals from the pancreas travel in the dorsal column? *Pain*, 2001;89:207-220
- [6] Feng Y, Cui M, Al-Chaer ED *et al.* Epigastric antinociception by cervical dorsal column lesions in rats. *Anesthesiology*, 1998;89:411-420
- [7] Hirshberg RM, Al-Chaer ED, Lawand NB *et al.* Is there a pathway in the posterior funiculus that signals visceral pain? *Pain*, 1996;67:291-305
- [8] Wang CC, Willis WD, Westlund KN. Ascending projections from the area around the spinal cord central canal: A Phaseolus vulgaris leucoagglutinin study in rats. *J Comp Neurol*, 1999;415:341-367
- [9] Palecek J, Paleckova V, Willis WD. Fos expression in spinothalamic and postsynaptic dorsal column neurons following noxious visceral and cutaneous stimuli. *Pain*, 2003;104:249-257
- [10] Ossipov MH, Lai J, Malan TP *et al.* Spinal and supraspinal mechanisms of neuropathic pain. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2000;909:12-24
- [11] Ossipov MH, Bian D, Malan Jr TP *et al.* Lack of involvement of capsaicin-sensitive primary afferents in nerve-ligation injury induced tactile allodynia in rats. *Pain*, 1999;79:127-133
- [12] Ossipov MH, Zhang ET, Carvajal C *et al.* Selective mediation of nerve injury-induced hyperactivity by neuropeptide Y. *J Neurosci*, 2002;22:9858-9867
- [13] Ma W, Bisby MA. Partial sciatic nerve ligation induced more dramatic increase of neuropeptide Y immunoreactive axonal fibers in the gracile nucleus of middle-aged rats than in young adult rats. *J Neurosci Res*, 2000;60:520-530
- [14] Kondo E, Iwata K, Ogawa A *et al.* Involvement of glutamate receptors on hyperexcitability of wide dynamic range neurons in the gracile nucleus of the rats with experimental mononeuropathy. *Pain*, 2002;95:153-163
- [15] Nunez A, Panetsos F, Avendano C. Rhythmic neuronal interactions and synchronization in the rat dorsal column nuclei. *Neuroscience*, 2000;100:599-609
- [16] Panetsos F, Nunez A, Avendano C. Sensory information processing in the dorsal column nuclei by neuronal oscillators. *Neuroscience*, 1998;84:635-639
- [17] Canedo A, Martinez L, Marino J. Tonic and bursting activity in the cuneate nucleus of the chloralose-anesthetized cat. *Neuroscience*, 1998;84:603-617
- [18] Canedo A, Marino J, Aguilar J. Lemnical recurrent and transcortical influences on cuneate neurons. *Neuroscience*, 2000;97:317-334
- [19] Reboreda A, Sanchez E, Romero M *et al.* Intrinsic spontaneous activity and subthreshold oscillations in neurons of the rat dorsal column nuclei in culture. *J Physiol*, 2003;551:191-205
- [20] Nunez A, Buno W. Properties and plasticity of synaptic inputs to rat dorsal column neurons recorded *in vitro*. *J Physiol*, 2001;535:483-495
- [21] Pettit MJ, Schwark HD. Receptive field reorganization in dorsal column nuclei during temporary denervation. *Science*, 1993;262:2054-2056
- [22] Panetsos F, Nunez A, Avendano C. Electrophysiological effects of temporary deafferentation on two characterized cell types in the nucleus gracilis of the rat. *Eur J Neurosci*, 1997;9:563-572
- [23] Panetsos F, Nunez A, Avendano C. Local anaesthesia induces immediate receptive field changes in nucleus gracilis and cortex. *Neuroreport*, 1995;7:150-152
- [24] Nunez A, Carro E, Torres-Aleman I. Insulin-like growth factor I modifies electrophysiological properties of rat brainstem neurons. *J Neurophysiol*, 2003;89:3008-3017
- [25] Schwark HD, Tennison CF, Iiyunsky OB *et al.* Inhibitory influences on receptive field size in the dorsal column nuclei. *Exp Brain Res*, 1999;126:439-442
- [26] Chen S, Ma SX. Nitric oxide in the gracile nucleus mediates depressor response to acupuncture (ST36). *J Neurophysiol*, 2003;90:780-785
- [27] Chen S, Ma S. Effects of L-arginine-derived nitric oxide synthesis on cardiovascular responses to stimulus-evoked somatosympathetic reflexes in the gracile nucleus. *Brain Res*, 2002;958:330-337
- [28] Ma SX, Li XY. Increased neuronal nitric oxide synthase expression in the gracile nucleus of brainstem following electroacupuncture given between cutaneous hindlimb acupuncture points BL64&BL65 in rats. *Acupunct Electrother Res*, 2002;27:157-169