

• 实验研究 •

经皮神经电刺激大鼠涌泉穴的 fMRI 表现和对痛阈的影响

杨琳, 高秀来, 刘霞, 杨连雪, 李慧, 李春霞, 雷皓, 田捷, 戴建平

【摘要】 目的:观察经皮神经电刺激(TENS)法刺激大鼠涌泉穴的 fMRI 表现,为揭示针灸镇痛的中枢机制提供可视实验数据。**方法:**使用热板仪测定大鼠 TENS 前后痛阈的变化,利用 fMRI 血氧水平依赖(BOLD)技术获取 TENS 涌泉穴的脑功能图像,并显示激活区域。**结果:**实验组 TENS 20 min 后痛阈值比实验前显著提高,与对照组相比差异有显著性意义;经皮神经电刺激大鼠右足涌泉穴时大脑激活区域有双侧的额叶皮质 1 区、2 区、双侧的扣带皮质 1 区、2 区、对侧的尾壳核、对侧岛叶皮质、皮质后肢代表区和顶皮质 1 区。**结论:**TENS 后大鼠痛阈显著增高,提示针刺涌泉穴具有镇痛效应;其机制可能与引起中枢内与痛有关的皮层激活,从而使针刺部位的传入冲动在中枢神经系统内整合,并通过调节神经递质和激素的释放而对疼痛产生抑制作用。

【关键词】 经皮神经电刺激;磁共振成像;痛阈

【中图分类号】 R445.2; R814.42 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2005)12-1087-03

Effects of TENS of Yongquan on Functional Magnetic Resonance Imaging and on Pain Threshold in Rats YANG Lin, GAO Xiu-lai, LIU Xia, et al. Department of Anatomy, Capital University of Medical Sciences, Beijing 100054, P. R. China

【Abstract】 Objective: To elucidate central mechanism of acupuncture analgesia by observing the presentation of fMRI induced by TENS of acupoint “Yongquan” in rats. **Methods:** To determine the pain thresholds of rats by using hot plate analgesia meter and to access the activated areas by using the brain BOLD fMRI. **Results:** The pain thresholds of experiment group increased significantly and were much higher than those of control group. The activated areas included bilateral frontal lobe cortex, primarily section 1, 2; cingulated gyrus, primarily section 1, 2; contralateral caudate nucleus, insula, backlimb representation cortex and parietal lobe cortex, primarily section 1. **Conclusion:** The significant increasing of the rats' pain thresholds by TENS suggests acupuncture may involve the integration of pain processing in multiple brain regions and may produce inhibitory effects of pain through modulating the release of neurotransmitter and hormone.

【key words】 Transcutaneous electric nerve stimulation; Magnetic resonance imaging; Pain threshold

作为一种镇痛的治疗手段,经皮神经电刺激疗法(transcutaneous electric nerve stimulation, TENS)从 20 世纪 60 年代起开始兴起。与电针相比, TENS 具有无创伤、易操作、便于携带等优点,治疗范围涉及临床各科,疗效逐渐得到肯定^[1,2]。研究发现, TENS 在镇痛作用上与电针无明显差异,但 TENS 具有更明显的后效应^[3]。针刺效应与中枢神经系统关系极为密切,针刺信息既可以直接影响脑功能,还可以通过脑功能而影响其它系统。在针刺镇痛机制的早期研究中,因为受到很多方法学的限制而出现一些不同的研究结果,有些结果甚至还互相矛盾。目前关于针刺镇痛的机制目前尚不清楚,本文利用功能性磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)技术,研究经皮电刺激大鼠涌泉穴时脑功能的变化,旨在为针灸治疗疾病的中枢机制

和信息传导规律提供一种比较好的研究手段。

材料与方法

动物准备:雄性 Wistar 大鼠 25 只,体重 180~230 g,分笼饲养,给以自然照明,自由摄入水及饲料。随机分为 3 组,对照组和实验组各 10 只; fMRI 实验组 5 只。

经皮神经电刺激:实验组和对照组均放置于特制的塑料筒内,尾巴和后肢伸出筒外,将正负电极铜片分别固定在大鼠右足涌泉穴(后肢掌心前正中)及其附近皮肤上。实验组用韩氏穴位神经刺激仪给予电刺激,波宽 0.2~0.6 ms,频率 2/100 Hz,刺激开始的电流强度为 1 mA,7 min 后增加至 2 mA,再 7 min 后增加至 3 mA,共刺激 20 min;对照组大鼠不给予电刺激,为假刺激组。

痛阈测定:使用 YLS-6B 型智能热板仪测定大鼠的痛阈,将大鼠放置 52℃ 的热板上,使后足足底接触热板,以大鼠受热产生疼痛反应(舔后足)为疼痛的反应指标,以产生痛反应所需的时间(舔后足潜伏期)为痛阈值。

作者单位:100069 北京,首都医科大学解剖教研室(杨琳、高秀来、刘霞、杨连雪、李慧); 430071 中国科学院武汉分院物理与数学研究所(李春霞、雷皓); 100080 中国科学院自动化所(田捷); 100050 北京天坛医院神经影像中心(戴建平)

作者简介:杨琳(1973—),女,江西南昌人,博士研究生,讲师,主要从事神经解剖学研究工作

基金项目:国家自然科学基金资助项目(90909008)。

fMRI 实验:将 fMRI 组动物用 7% 水合氯醛溶液按 300 mg/kg 的剂量行腹腔注射麻醉。将大鼠的头部固定于特制的定位仪上,股动脉插管监测血压和血气,将正负电极铜片分别固定在大鼠左足涌泉穴(后肢掌心前正中)及其附近的皮肤上,通过加长的导线与场外的韩氏穴位神经刺激仪连接。整个实验过程中,将一接有循环热水(水槽水温 55℃~60℃)的水垫覆盖大鼠背部,以保持大鼠体温(直肠温度)在 37℃ 左右,动物一旦被固定在磁体腔内后即不再被移动,直至实验结束。所有的磁共振成像检测由中国科学院武汉分院物理与数学研究所完成,采用配备有直径为 20 cm 梯度线圈的 Biospec 4.7 T/30 cm 动物成像仪(Bruker, 德国),成像实验用直径为 12 cm 的 Helmholtz 体线圈激发,直径为 2.5 cm 的表面线圈接受,激发线圈与接受线圈之间存在主动去耦。实验采用 4 激发 EPI 序列,采样 120 帧(时间点),每帧 5 片。成像参数:视野 3 cm×3 cm,层厚 1 mm,间距 1 mm,矩阵 128×128,TR 6000 ms,TE 19.12 ms。按刺激(3 min,30 帧)、休息(3 min,30 帧),反复循环 3 次。

数据处理和统计学检验:痛阈实验所得数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,用 SPSS 软件进行组间 t 检验比较分析,以 $P < 0.05$ 作为差异显著的标准。

fMRI 的数据用 Bruker 成像仪随机所带图像处理专用软件 Paravision 处理。为了减少血流动力学对被

激活脑区信号的影响,进行了一些处理。①空间预处理:图像重排(减少头部位置及信号的偏移)、空间标化(将不同形态的脑转换为标准脑)和平滑处理;②选择处理模型及参数估计:校正试验中的血流动力学延迟反应、滤掉高频和低频噪声;③统计学处理及空间定位:用分组 t 检验($P < 0.01$),分析得出刺激状态与静息状态信号对比的平均脑功能图,最后把平均脑功能图叠加于解剖图上显示激活区域。

结 果

1. TENS 对正常大鼠痛阈的影响

实验结果见表 1。由于实验前经过筛选,所以实验组大鼠的基础痛阈值与对照组相比,差异无显著性意义($P > 0.05$),对照组假刺激 20 min 后比实验前的痛阈值稍有提高,但差异无统计学意义($P > 0.05$);TENS 刺激大鼠涌泉穴 20 min 后痛阈值比实验前显著提高,与对照组相比差异有显著性意义($P < 0.05$)。

表 1 TENS 前后正常大鼠痛阈(舔足潜伏期)的变化 (s)

组别(例数)	基础痛阈	TENS 后痛阈
对照组(10)	8.65±1.68	9.86±1.58
实验组(10)	9.04±2.25	14.72±3.84

注:实验组与对照组间比较 $P < 0.05$,组内比较 $P < 0.05$ 。

2. TENS 刺激大鼠涌泉穴的 fMRI 表现

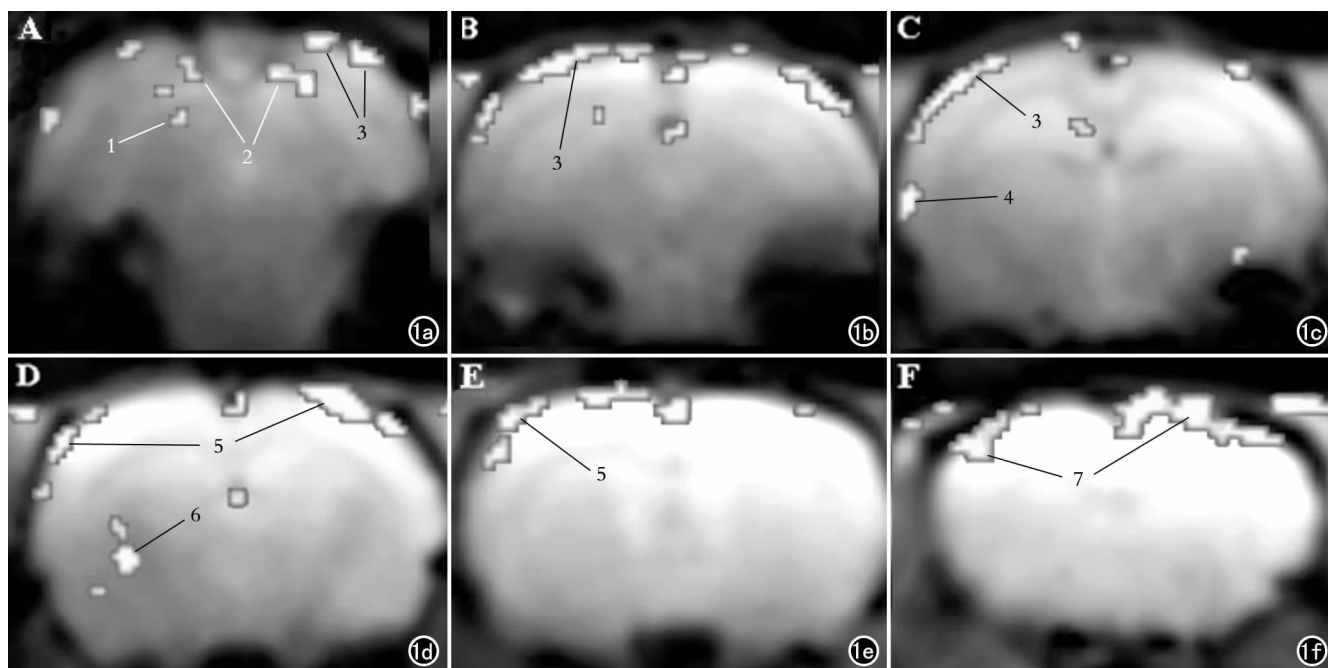


图 1 TENS 的脑功能激活图。a) 经胼胝体嘴前后平面; b) 经胼胝体嘴后平面; c) 经前连合平面; d) 经髓纹前弯平面; e) 经髓纹前弯断开平面; f) 经海马平面。1 尾壳核外侧,2 扣带皮质 1 区和 2 区,3 额皮质 1 区和 2 区,4 岛叶皮质,5 后肢代表区,6 尾壳核,7 顶皮质 1 区。

大鼠涌泉穴在 3 min 的 TENS 刺激中其 fMRI 表现参见图 1。图中 A~F 为由前至后大鼠脑的冠状面影像,标记显示的是信号激活区。在 A 和 B 两个平面上的激活区包括对侧的额皮质 1 区、2 区、双侧的扣带皮质 1 区、2 区、对侧的尾壳核外侧(图 1a、b);经前连合平面的激活区包括对侧的额皮质 1 区、2 区和对侧岛叶皮质(图 1c);经髓纹前弯平面和经髓纹前弯断开平面的激活区包括双侧的皮质后肢代表区(图 1d、图 1e)和对侧尾壳核(图 1d);经海马平面的激活区包括双侧额皮质 1 区、2 区、皮质后肢区和顶皮质 1 区(图 1f)。

讨 论

1. TENS 对大鼠痛阈的影响

传统 TENS 镇痛的主要理论依据是“闸门控制学说”,即经皮神经电刺激可兴奋粗的传入纤维,通过突触前抑制控制细纤维的伤害性传入,因此电极应放置于与伤害性传入同节段的区域,其适宜参数应为高频弱刺激以兴奋粗纤维^[4]。本实验以大鼠受热痛刺激时舔后足的时间为痛阈,按照上述原理选取同节段的涌泉穴作为刺激部位观察 TENS 对大鼠痛阈的影响,结果表明,TENS 后大鼠痛阈显著增高,与实验前和假刺激组相比均有统计学意义。宁云等^[5]发现 TENS 治疗关节炎大鼠具有部位特异性,与足三里和劳宫穴相比,涌泉穴刺激 100 Hz 和 2 Hz 均具有显著疗效。因此,可以认为电刺激涌泉穴无论对急性痛还是慢性痛都具有较好的疗效。

2. TENS 刺激大鼠涌泉穴的 fMRI 表现

fMRI 血氧水平依赖技术是利用脑组织被激活时血氧水平尤其是磁敏感性的变化导致 T_2 弛豫时间的变化来成像的。fMRI 能定量观察所受刺激脑活动的反应,为活体人脑结构和功能之间的复杂关系提供了一种直观、无创的有效途径。利用 fMRI 可以在活体下真实反应脑功能的活动情况,能将脑的视觉感觉、运动及听觉皮层区域可视化^[6,7]。许多研究表明,针刺特定的治疗穴位能引起特定脑皮层的功能区活动,痛经上的 2 个不同穴位出现相同的脑功能变化,如针刺足太阳膀胱经,与视觉相关的穴位能引起双侧视皮层和听皮层激活,与直接刺激眼睛引起的视皮层激活相同;针刺足三里主要引起颞叶海马旁回、视丘下部、室旁核的脑血流量增加等,但尚未见关于涌泉穴的相关研究报道。本实验利用 fMRI 成像原理主要研究经皮

神经电刺激大鼠左足涌泉穴时脑功能的变化,发现大脑多个区域被激活,包括双侧的额皮质 1 区、2 区(即躯体感觉区)、双侧的扣带皮质 1 区、2 区、对侧的尾壳核、对侧岛叶皮质、双侧的皮质后肢代表区和顶皮质 1 区。目前已知疼痛的皮层激活区主要是初级躯体感觉区(SI)、次级躯体感觉区(SII)、扣带和岛叶皮质^[8-10],而本实验结果发现,TENS 涌泉穴后可以提高大鼠的痛阈,因此提示 TENS 涌泉穴可能会引起中枢内与痛有关的皮层激活,从而使针刺部位的传入冲动在中枢神经系统内整合,通过调节神经递质和激素的释放而对疼痛产生抑制作用。本实验结果证实了中枢神经传导通路的存在,同时又揭示了经穴独特的传导现象的存在,为研究针刺机制提供了可视化的实验依据。

参考文献

- [1] Johnson MI. Efficacy of TENS and TENS-Like Devices in Pain Relief[J]. Pain Reviews, 2001, 8(1): 121-158.
- [2] Rushton DN. Electrical Stimulation in the Treatment of Pain[J]. Disabil Rehabil, 2002, 24(8): 407-415.
- [3] 方剑乔,陈云飞,林咸明,等. 不同方式经皮神经电刺激对大鼠痛阈的影响及与电针的比较研究[J]. 中国中医药科技, 1999, 6(3): 133-135.
- [4] Wolf SL, Gersh MR, Rao VR. Examination of Electrode Placements and Stimulating Parameters in Treating Chronic Pain with Conventional Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation[J]. Pain, 1981, 11(1): 37-47.
- [5] 宁云,罗非,韩济生,等. 不同部位体表电刺激治疗大鼠单发佐剂关节炎的疗效差异[J]. 北京大学学报(医学版), 2001, 33(1): 46-49.
- [6] Cho ZH, Chung SC, Jones JP, et al. New Findings of the Correlation Between Acupoints and Corresponding Brain Cortices Using Functional MRI[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1998, 95(50): 2670-2673.
- [7] Wu MT, Sheen JM, Chuang KH, et al. Neuronal Specificity of Acupuncture Response: a fMRI Study with Electroacupuncture[J]. Neur Imaging, 2002, 16(4): 1028-1037.
- [8] Bromm B. Brain Images of Pain[J]. News Physiol Sci, 2001, 16(10): 244-249.
- [9] Bingel U, Quante M, Knab R, et al. Single Trial fMRI Reveals Significant Contralateral Bias in Responses to Laser Pain within Thalamus and Somatosensory Cortices[J]. NeuroImage, 2003, 18(3): 740-748.
- [10] Chiu JH, Chung MS, Cheng HC, et al. Different Central Manifestations in Response to Electroacupuncture at Analgesic and Non-analgesic Acupoints in Rats: a Manganese-Enhanced Functional Magnetic Resonance Imaging Study[J]. Can J Vet Res, 2003, 67(2): 94-101.

(收稿日期: 2005-08-25 修回日期: 2005-11-01)