

恒河猴感觉皮层手区切除后的脑功能重组

黄倩兰¹ 阳仁达² 周 灿¹ 谢 力¹

(1 湖南中医药大学 2011 级硕士研究生,长沙,410208; 2 湖南中医药大学针灸推拿学院,长沙,410208)

摘要 目的:研究切除恒河猴感觉皮层手区对恒河猴感觉皮层脑功能重组的影响,探讨病理状况下大脑皮层对手区与面区感觉功能的调控作用是否发生代偿,揭示“面口合谷收”可能的生物学机制。方法:手术切除恒河猴感觉皮层手区,通过微电极细胞外记录寻找恒河猴感觉皮层 S I 神经元的放电,观察其外周感受野的变化。结果:恒河猴感觉皮层手区切除后 3 个月、6 个月、9 个月,手区神经元的外周感受野消失,随着切除时间的延长,在已切除的手区可逐步记录到数量不等对面部和前臂刺激起反应的神经元,对面部刺激起反应的区域明显大于对前臂刺激起反应的区域。结论:1)感觉皮层手区功能的丧失导致与其毗邻的面区、前臂之间发生功能重组,面区和前臂区均逐步向手区扩展。2)功能重组似乎有一定的趋向性,即面区和手区之间的功能重组强于前臂区和手区。3)病理状况下大脑皮层手区和面区的功能重组可能是“面口合谷收”重要的生物学机制。

关键词 恒河猴;皮层切除;面口合谷收;脑功能重组

Rhesus sensory cortex hand area after resection of brain functional reorganization

Huang Qianlan¹, Yang Renda², Zhou Can¹, Xie Li¹

(1 Hunan University of Traditional Chinese medicine Graduate Class of 2011, Changsha 410007, China;

2 Hunan College of Traditional Chinese medicine Acupuncture and massage, Changsha 410208, China)

Abstract Objective: To study the effect of removal of the hand area in rhesus monkeys' sensory cortex on the reorganization of brain function, and explore in pathological situations whether the cerebral cortex would make a compensation for regulating the sensory function of face, mouth and the hand area, so as to reveal possible biological mechanisms of the “diseases of the face and mouth apply Hegu” theory. **Methods:** To obtain experimental models by Surgically removing the rhesus' the hand area of sensory cortex, search for neuron discharge of rhesus monkeys' sensory cortex through the extracellular recording by microelectrode, and observe changes in neuron's periphery reception field within the area of the hand and face in sensory cortex. **Results:** Three months after resection of rhesus monkeys' hand area in sensory cortex, those originally reacted to facial stimulation now react to both the stimulations from face and hands. **Conclusion:** 1) The lose of the hand area in sensory cortex lead to functional reorganization both in the face and forearm area. At the same time, the face and forearm area are gradually expand to the hand area. 2) Functional reorganization seems to have a certain tendency, that is to say the functional reorganization between face area and hand area are stronger then the functional reorganization between forearm area and hand area. 3) Under pathological condition, the functional reorganization of hand area and face area in cerebral cortex maybe the biological mechanism of the “diseases of the face and mouth apply Hegu”.

Key Words Rhesus monkeys; Sensory cortex resection; Neurons discharge; Brain function reorganization; Diseases of the face and mouth apply Hegu

中图分类号:R224;R36 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2014.12.004

位于手阳明大肠经手背的“合谷穴”能有效治疗大肠经远端循行所过部位“面口部”的疾患(如牙痛、面神经麻痹等),是对经脉体表-体表联系规律的精辟概括,实质上反应的是人体上(头面部)、下(肢体末端)联系的一个重要现象。在针灸临床上,针灸医生经常选用位于手部第一、二掌骨之间的合谷穴来治疗诸如面瘫、下颌关节功能紊乱、牙痛等面口部的疾患^[1-4],谓之“面口合谷收”,并用经络理论对此进行解释。但

是,空间距离相距遥远的两部位(手和面口部)何以发生如此密切的联系,位于拇指之间的合谷穴缘何治疗口面部的疾患,其内在的科学机制至今仍不甚明了。

2001 年《NEUROLOGY》报道了 1 例双耳听力严重减退的 78 岁老人,当其移动左手中指可产生耳鸣,进一步研究指出其可能与周围神经损伤后产生的脑可塑性变化有关^[5]。脑可塑性是指大脑的结构和功能可以为外界环境和经验所修饰,包括结构可塑性和功能可

基金项目:国家重点基础研究发展计划(“973”计划)项目:经脉体表特异性联系的生物学机制及针刺手法量效关系的研究(编号:2010CB530500)

作者简介:黄倩兰(1988.1—),女,湖南常德人,在读硕士研究生,研究方向:针刺的临床应用研究,E-mail:258173697@qq.com

通信作者:阳仁达(1962.10—),男,湖南省常德市人,湖南中医药大学针灸学教授,博士生导师,E-mail:yangrd11@163.com

塑性。结构可塑性是指神经元和突触之间由于受到学习和经验的影响建立新的连接,从而改变个体的行为。功能可塑性是指通过学习和训练,大脑某个特定区域的功能可以由邻近的脑区代替,又称之为功能重组。近 20 年来脑可塑性的丰硕研究成果表明,当灵长类动物和人类的躯体感觉信息的传递发生障碍时,手和口面部之间显现出某种特定的联系^[5-12],且与脑可塑性有着非常密切的联系。因此,本研究旨在观察切除恒河猴躯体感觉皮层手区后,手区及其邻近的面区之间的功能重组,探讨病理状况下大脑皮层对手区与面口部感觉功能的调控作用是否发生代偿,揭示“面口合谷收”可能的生物学机制。

1 材料和方法

1.1 实验动物 恒河猴(Rhesus monkeys),来源(华南灵长类动物研究中心,广州),体重(4~5kg),年龄(5~6岁)。

1.2 模型的建立

1) 动物麻醉: 氯胺酮和速眠新(3:1) 0.2 mL 诱导麻醉, 随后 3% 戊巴比妥钠 3 mL 肌肉注射维持麻醉。麻醉状态保持在神经外科 2 级麻醉水平, 此时猴已经失去知觉, 反射活动减少, 对疼痛以及其他手术过程的刺激不发生反应。

2) 手术方法: 动物麻醉后置于大动物脑立体定位仪上, 呈俯卧位。无菌条件下, 备皮, 沿矢状面切开头部皮肤, 暴露颅骨, 前囟清晰可见。参照猴脑立体定位图谱对应于大脑皮层躯体感觉区所在位置用高速颅钻钻孔, 切开硬脑膜, 充分暴露前顶叶, 以相对狭长的中央沟(Central Sulcus, CS)作为第一躯体感觉皮层(SI)的标志对记录部位进行定位。将钨丝电极固定在微操作器上, 由电动推进器推进至记录部位, 以石蜡油覆盖在脑表面以防止组织干燥并减少机械位移的影响。

3) 皮层神经元放电的记录: 将尖端裸露的钨丝电极($1\text{M}\Omega$, 美国 FHC) 固定在微操作器上, 由电动推进器步进至记录部位, 用石蜡油覆盖在脑表面以防止组织干燥并减少机械位移的影响。待记录到稳定的神经元自发放电后, 分别针刺恒河猴面部和手部, 观察其对神经元的诱发反应, 记录神经元的外周感受野。神经元的放电信号经前置放大器输入生理信号高速数据采集分析系统(英国 CED) 进行数据的分析处理。

4) 切除感觉皮层手区: 根据皮层神经元对手和面部刺激的反应, 勾画出感觉皮层手区 (支配拇、食指) 的分布, 随后进行切除, 深度约 1.5~2cm, 缝合硬脑膜及头皮, 放回笼中单独饲养, 每天肌注青霉素 80U 以抗感染, 持续半个月。

2 结果

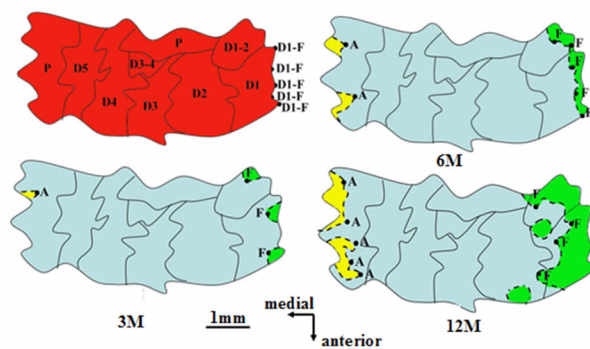


图1 恒河猴(M1)躯体感觉皮层合谷穴区切除前后的躯体感觉定位图

注: D1-5: 拇指、食指、中指、无名指、小指; P: 手掌, A: 前臂, F: 面; · (黑点): 神经元的外周感受野; (· F: 感受野在面部的神经元, · A: 感受野在前臂的神经元, · D1-F: 同时对面部和拇指刺激起反应的神经元); 灰色: 无反应, 绿色 (· F 周围深色区域): 对面部刺激起反应, 黄色 (· A 周围深色区域): 对前臂刺激起反应。

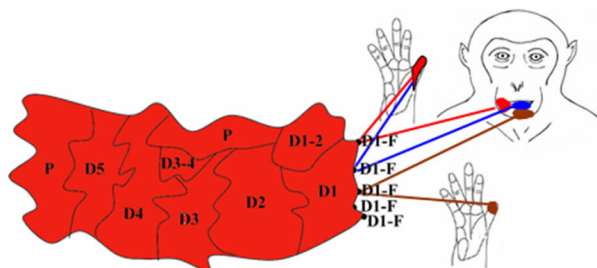


图2 恒河猴(M1)躯体感觉皮层合谷穴区切除前的躯体感觉定位图



图3 恒河猴(M1)躯体感觉皮层手区切除6个月后的手区、面区和前臂区域的感受野的示意图

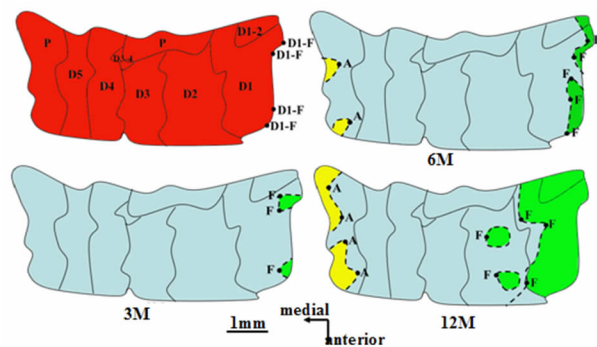


图4 恒河猴(M2)躯体感觉皮层手区切除前后的手区、面区和前臂区域的分布

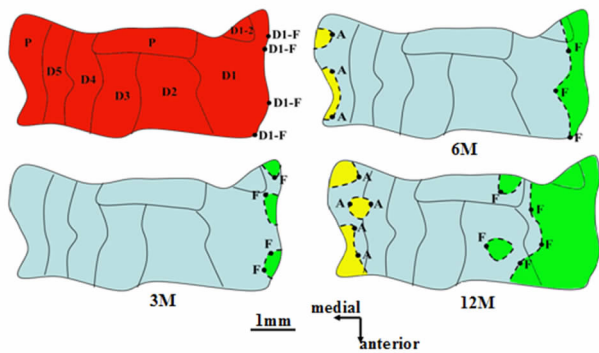


图5 恒河猴(M3)躯体感觉皮层手区切除前后的手区、面区和前臂区域的分布

研究表明,切除前,感觉皮层S I手区和面区相毗邻,在两者的交界部位可以记录到一些同时对面部和拇指(或食指)刺激发生反应的神经元,但总体而言,两者有着较为严格的界限。切除后3个月,切除的手区逐渐有新生组织生成,与面区相邻近的部位可记录到少许只对面口部刺激起反应的神经元,与前臂相邻近的区域未能记录到对前臂刺激起反应的神经元,其他区域则对任何刺激均无反应。切除后6个月,与面区相邻近的手区记录到只对面口部刺激起反应的神经元的数量和区域较切除后3个月明显增加,与前臂相邻的手区也可记录到少量只对前臂刺激起反应的神经元;切除后12个月,在切除的手区记录到只对面区起反应的神经元的数量和区域较切除后3个月、6个月均明显增加,与前臂相邻的手区亦有类似的结果,但其区域明显小于面区。

3 讨论

大量研究表明,灵长类动物发生背根损伤、背索损伤、截肢导致躯体感觉传入障碍时,手和口面部之间发生功能重组。

1)背根损伤:1991年Pons开展了一项具有开创性的研究,在切断猕猴C₂-T₄背根以去除手、前肢和颈部的感觉传入,在去传入的体感皮层S I共记录到124个部位的神经元对面刺激发生反应,且面部逐渐向躯干部扩展并与躯干部形成异常的连接,其扩展的最小距离为5~8 mm,最大可达10~14 mm^[6]。1994年Lund对Pons的工作做了进一步的研究,他将一根电极插入皮层S I区,根据其距离皮层的位置深浅从上一共记录了15个神经元。发现,感受野在拇指(第3和第5)的神经元与感受野在下颌(第4)和面颊(第6)的神经元紧密相邻。感受野在上臂(第1和第7)的神经元与感受野在下颌(第2和第8)和外侧面部(第6)的神经元紧密相邻。在切除C₂-T₄背根后,支配去传入区域的3b区并不立即对面部的刺激发生反应,提

示皮层重建完成与否可能是关键^[7]。1998年Jones在猕猴丘脑观察到类似上述皮层发生的变化,在C₂-T₄背根损伤后,将13根微电极从后向前水平刺入丘脑腹后核(VP)记录其神经元的外周感受野,发现感受野在面部所代表的区域最大且感受野在面部和躯干的神经元紧密相邻,提示面部和躯干部在VP的感觉代表区紧密相邻^[8]。

2)背索损伤:Jain等观察了切除成年夜猴单侧背索(C₃-C₄)对对侧躯体感觉皮层3b区的手、面和手臂区域的作用。结果表明,完全切除背索后即刻,手区对手部刺激失去反应;部分切除背索后5d,手区的去传入部分对手部刺激仍然没有反应;部分切除背索后36d,保留的背索传入的皮层区域发生扩展;完全切除8个月后,皮层的手区和手臂区对面颊的刺激起反应^[9]。随后Jain等又研究发现,完全或部分切除猕猴C₃/C₅背索后22个月,在丘脑腹后核(VP)出现了类似3b的大规模重组,主要表现为面部的传入扩展到去传入的手部甚至是足部,手臂扩展到手,枕部/颈部/肩部扩展至手和足部^[10]。同时,Jain等又从形态学的角度进行了研究,发现上述丘脑和皮层发生的功能重组与脑干密切相关。将辣根过氧化物酶(HRP)注入切断C₃/C₅的猕猴面部,HRP标记的面部感觉神经元的轴突一直延伸到楔状核的中间部,而正常情况下该部位是手和前肢轴突终止的部位。C₃/C₅损伤后18~33个月,新的外周传入神经开始出芽,占据楔状核的1/3,提示背索损伤后面部的传入激活了皮层的手区。同时,去传入的手区对保留的手部传入的刺激和面颊部刺激均发生反应^[11]。

3)截肢:Florence等研究发现,猴肱骨中段截肢(手和前肢去传入)后,支配手的皮层3b区神经元可被来自面部和上肢残端的传入同时激活。同时,在丘脑腹后外侧核(VPL)手区也出现类似的情况,提示面部和上肢残端在皮层3b区和丘脑已经发生相互扩展^[12]。

以往的研究主要集中观察外周躯体感觉传入障碍时所诱发的手和口面部之间的功能重组,在本研究中,我们观察到切除躯体感觉皮层手区后,随着切除时间的延长,大脑皮层对手区与面口部感觉的调控发生了代偿,感觉皮层的面区和前臂区均逐步向已切除的手区扩展,且面区向手区扩展的速度和区域均明显大于前臂区。提示:中枢损伤后手区与其相邻的面区和前臂区之间可以发生功能重组;功能重组似乎有一定的趋向性,即面区和手区之间的功能重组强于前臂区和

(下接第1580页)

的作用机制。在实验结果中,发现针刺两穴对小脑均有广泛的激活,目前研究表明小脑具有多种解剖结构和功能,这些与针刺穴位究竟有何关系,应对小脑的激活区进行更精细的分析。

参考文献

- [1] Maurizio P. The autumn of acupuncture[J]. Eur J Intern med, 2012, 23: 31–33.
- [2] Chae Y, Chang dS, Lee SH, et al. Inserting Needles Into the Body: A meta-Analysis of Brain Activity Associated With Acupuncture Needle Stimulation[J]. The Journal of Pain, 2013, 14, (3): 215–222.
- [3] 徐春生, 李传富, 鲍凤. 针刺脑功能成像的研究现状[J]. 中国中西医结合影像学杂志, 2010, 8(3): 263–266.
- [4] 徐春生, 李传富, 鲍凤. 针刺健康人功能性磁共振成像研究进展[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2010, 8(2): 64–67.
- [5] 朱一芳, 李传富. 静息态脑功能性磁共振成像在针刺研究中的应用[J]. 中国中西医结合影像学杂志, 2011, 9(4): 356–358.
- [6] Choi EM, Jiang F, Longhurst JC. Point specificity in acupuncture[J]. Chinese medicine. 2012, 7(1): 4. doi:10.1186/1749–8546–7–4.
- [7] Bai Lijun, Yan Hao, Li Linling, et al. Neural Specificity of Acupuncture Stimulation at Pericardium 6: Evidence From an fMRI Study[J]. J magn Reson Imaging, 2010, 31: 71–77.
- [8] Fang Jiliang, Jin Zhen, Wang Yin, et al. The Salient Characteristics of the Central Effects of Acupuncture Needling: Limbic-Paralimbic-Neocortical Network modulation[J]. Hum Brain mapp, 2009, 30: 1196–1206.
- [9] 杨骏, 李传富, 张庆萍, 等. 合谷穴针刺周围性面瘫患者脑功能成像初步分析[J]. 长春中医药大学学报, 2012, 28(4): 608–610.

- [10] 李落意, 赵斌, 杨骏, 等. “面口合谷收”神经生理机制的 fMRI 研究[J]. 中国中西医结合影像学杂志, 2012, 10(1): 13–15, 22.
- [11] 沈雪勇, 胡玲, 裴景春, 等. 经络腧穴学[M]. 北京, 中国中医药出版社, 2004: 55.
- [12] 崔怀瑞, 杨新东, 徐象党, 等. 合谷穴的局部解剖学研究[J]. 针灸临床杂志, 2006, 22(4): 35–37.
- [13] 孙威, 刘洋. 针刺合谷穴的解剖学基础[J]. 黑龙江医学, 2011, 35(8): 570–572.
- [14] 楼新法, 邵华信, 戴开宇, 等. 合谷穴与正中神经返支的定位关系[J]. 针灸临床杂志, 1999, 15(4): 56–57.
- [15] 何广富, 吴岩, 凤梅, 等. 针灸治疗汗症的临床体会[J]. 中国实用医药, 2011, 6(21): 195–196.
- [16] 李煜, 符白玲, 张永福, 等. 韩氏穴位神经刺激仪超前镇痛对妇科腹腔镜手术术后疼痛影响[J]. 广州医药, 2009, 40(3): 44–46.
- [17] 王明月, 丁淑强. 醒脑开窍针刺法配合合谷穴透刺治疗卒中后手指痉挛[J]. 长春中医药大学学报, 2011, 27(3): 440–441.
- [18] 张进, 黄道耕, 郭子林, 等. 针刺后溪穴推拿治疗急性腰扭伤临床观察[J]. 山东中医药大学学报, 2009, 33(1): 49–50.
- [19] 李顺月, 张栋, 王淑友, 等. 针刺合谷穴对正常人面部温度的影响[J]. 中国针灸, 2009, 29(增刊): 57–59.
- [20] 马青年. 中脑边缘镇痛的神经化学和形态研究[J]. 生理科学进展, 1991, 22(3): 248.
- [21] 张吉. 针灸镇痛机制与临床[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 152–156.
- [22] 韩济生. 内源性镇痛系统[J]. 生理科学进展, 1981, 12(2): 104.

(2014–12–08 收稿 责任编辑: 洪志强)

(上接第 1574 页)

手区;病理状况下大脑皮层手区和面区的功能重组可能是面口合谷收重要的生物学机制。

参考文献

- [1] 谢文雄. 针药结合治疗周围性面神经麻痹 120 例[J]. 辽宁中医药大学学报, 2009, 8(11): 180.
- [2] 孙玲. 针刺治疗面瘫 75 例[J]. 陕西中医, 2009, 30(7): 819–880.
- [3] 刘惠耀, 邵滨. 针刺治疗颞下颌关节紊乱综合征[J]. 中国厂矿医学, 2009, 6(22): 353–354.
- [4] 云彩霞, 孟智宏. 中医治疗中枢性面瘫的临床研究[J]. 辽宁中医杂志, 2011, 38(8): 1690–1693.
- [5] Cullington H. Tinnitus evoked by finger movement brain plasticity after peripheral deafferentation[J]. Neurology, 2001, 56(7): 978.
- [6] Pons TP, Garraghty PE, Ommaya AK, Kaas JH, Taub E, Mishkin m. Massive cortical reorganization after sensory deafferentation in adult macaques[J]. Science, 1991, 252(5014): 1857–1860.
- [7] Lund JP, Sun GD, Lamarre Y. Lamarre, Cortical reorganization and deaffer-

entation in adult macaques[J]. Science, 1994, 265(5171): 546–548.

- [8] Jones EG, Pons TP. Thalamic and brainstem contributions to large-scale plasticity of primate somatosensory cortex [J]. Science, 1998, 282(5391): 1121–1125.
- [9] Jain N, Catania KC, Kaas JH. Deactivation and reactivation of somatosensory cortex after dorsal spina cord injury[J]. Nature, 1997, 386(6624): 495–498.
- [10] Jain N, Qi HX, Collins CE, Kaas JH. Large-scale reorganization in the somatosensory cortex and thalamus after sensory loss in macaque monkeys[J]. J Neurosci, 2008, 28(43): 11042–11060.
- [11] Jain N, Florence SL, Qi HX, Kaas JH. Growth of new brainstem connections in adult monkeys with massive sensory loss[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2000, 97(10): 5546–5550.
- [12] Florence SL, Hackett TA, Strata F. Thalamic and cortical contributions to neural plasticity after limb amputation[J]. J Neurophysiol, 2000, 83(5): 3154–3159.

(2014–12–08 收稿 责任编辑: 洪志强)