

清醒活动家兔前脑神经元的自发活动 及电刺激中脑中缝的影响

孙公鐸 李緒明 何国梁* 王建军** 楊孔舜***

(生理学教研室脑与行为研究组)

管林初 陈双双 匡培梓

(中国科学院心理研究所)

提要 应用慢性微电极技术,记录了100只清醒活动家兔前脑结构的尾核、杏仁、海马和隔区673个单位的自发活动和195个单位对刺激中脑中缝的效应。结果表明,清醒活动家兔不同脑区神经元自发频率分布的百分率不一。高频单位(>10 次/s)各区比例接近,中频单位($1\sim 10$ 次/s)在尾核占多数,低频单位(<1 次/s)则杏仁占优势。电刺激中脑中缝对不同脑区的效应不一,杏仁以激活效应为主,海马和尾核则激活、抑制各占半数,隔区仅有少数单位受调制。实验还见到,刺激中缝的效应与神经元自发频率有关,受中缝调制的杏仁神经元以低频单位为主,尾核神经元则以中频单位为主。

关键词 慢性微电极技术 自发活动 电刺激 中脑中缝 前脑神经元

近年来,有关中脑中缝核群的上行性影响已引起广泛的注意。出现这种趋势是有充分依据的。形态学研究表明,中缝系统,特别是中脑中缝核群,发出上行性纤维广泛投射到前脑^[1-4]。中脑中缝核群参与许多行为活动,如睡眠与觉醒、针刺与脑刺激镇痛、学习记忆、精神药物如致幻药 LSD 的作用、影响学习记忆的神经肽加压素的作用等⁵⁻¹⁰。而前脑结构,特别是前脑边缘系统与学习、情绪、

动机等生理心理活动过程关系极为密切,如海马被认为是由短期学习向长期记忆转化的一个关键部位;杏仁核群与情绪活动关系密切;尾核参与感觉机能的调控^{5,6}。基于上述认识,研究中脑中缝核群与前脑结构之关系将是神经生理学、生理心理学,精神药理学等学科的一个重要课题。它最终将有助于从神经生物学角度加深对各种神经精神疾病的理解,并为寻找新药治疗疾病提供理论依据。本文综合报导我

*本文在中国心理学会第三次会员代表大会及建会60周年学术会议上报告
(1981.12.北京)

**江西医学院生理教研室进修教师

***南京大学生物系生理学教研室进修教师

****贵阳中医学院生理教研室进修教师

们协作组近年的部分研究结果^(5,12), 介绍在慢性实验条件下家兔前脑结构中海马、隔区、杏仁和尾核神经元自发活动的特点和电刺激中脑中缝核群的影响。

材料与方 法

实验用家兔100只, 体重2.0~2.5kg, 雌雄不择。共观察自发活动神经元673个, 电刺激中脑中缝核群对自发活动影响的单位195个。

实验是在慢性条件下进行。实验前, 以戊巴比妥钠(30mg/kg) 静脉麻醉, 用江湾I型立体定位仪施行定位手术, 于前脑结构在颅骨表面投影处分别埋植MWT-I型微推进器基座^(13,14), 在中脑中缝处埋置双极刺激电极(图1示记录和刺激部位的布局)。前脑结构的部位分别

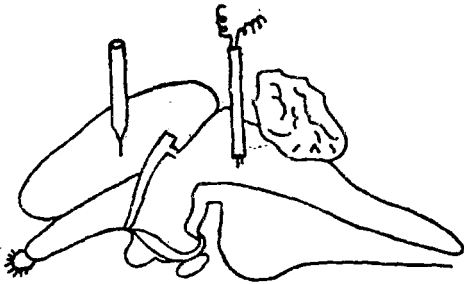


图1 记录电极及刺激电极的位置示意图

为: (1) 海马: P_{2-5} 、 RL_{3-6} 、 $H_{6-3.5}$;
 (2) 隔区: A_{3-4} 、 RL_{0-1} 、 H_{1-4} ;
 (3) 杏仁: A_{0-2} 、 RL_{3-5} 、 $H_{3.5-7}$;
 (4) 尾核: A_{2-4} 、 RL_{2-4} 、 H_{6-3} 。
 中脑中缝位置为 P_{9-11} 、 $RL_{0.5}$ 、 $H_{-}(3.5-6)$ 。实验在术后1~2天进行。将实验动物置于一个特制的限制盒中, 其头部和四肢可自由活动, 但躯体活动范围受限。为了减少电极反复穿刺对记录部位的损伤, 每只动物严格限作1~2次实验, 每次实验施行1~2次穿刺。有关慢性微电极技术详见文献⁽¹⁵⁾。实验过程中用

尖径为1~2 μ m的自动充灌微电极, 在MWT-I型微推进器操纵下, 插至预定脑区附近, 尔后进行分离性推进。放电信号经106型复合跟随器与SBR-1高灵敏度双线示波器偶联并显示。示波器的Y极板并联出信号进行监听, 并由磁带记录仪存储信号以备分析。中缝刺激参数如下: 方波、波宽0.5~1.0ms, 强度5~15V, 频率2~3次/s, 持续时间120s。每一神经元的自发活动的记录时间持续10min以上, 必要时延长至一小时。实验结果分别用TQ-19医用数据处理机, 117-I型或II型神经脉冲分析仪处理及PB-I型十进数字频率仪作脉冲计数。实验按严格标准随机记录, 单位放电的信噪比应大于3:1。实验中在示波器触发扫描监视下进行, 使自始至终均为同一单位^(14,16)。实验结束后用一直径为100 μ m周围绝缘尖端裸露的不锈钢丝电极, 通以50~100 μ A直流电30~60s, 用普鲁氏蓝法, 标定记录部位。经固定后作成1mm厚片, 进行参考定位。

实 验 结 果

一、自发频率的分析

将神经元按放电频率分为三类: 高频(>10次/s); 中频(1~10次/s)和低频(<1次/s)单位。表1列出不同脑区的不同频率神经元的百分比。由表可见, 在分析的673个单位中, 以中频单位占多数, 占56.6% (381/673); 高频次之占26.0% (175/673); 低频比例最低, 占17.4% (117/673)。

在不同脑区中不同频率的神经元的比例不一。由表1可见:

(1) 中频单位: 其分布次序是尾核73.7% (70/95) > 隔区65.3% (111/170) > 海马57.7% (101/175) > 杏仁42.5% (99/233), 可见在上述脑区除杏仁外, 中频单位均占半数以上。

表1 四脑区神经元自发频率的百分比

部 位	神经元数	高 频 >10次/S	中 频 1—10次/S	低 频 < 1次/S
尾 核	95	23.2% (22)	79.7% (70)	3.1% (3)
隔 区	170	22.9% (39)	65.3% (111)	11.8% (20)
杏 仁	233	25.3% (59)	42.5% (99)	32.2% (75)
海 马	175	31.4% (55)	57.7% (101)	10.9% (19)

(2) 高频单位：分布次序是海马 31.4% (55/175) > 杏仁 25.3% (59/233) > 尾核 23.2% (22/95) > 隔区 22.9% (39/170)。四者比例相近，但海马略高于后三者。

(3) 低频单位：分布次序为杏仁 32.2% (75/233) > 隔区 11.8% (20/170)

> 海马 10.9% (19/175) > 尾核 3.1% (3/95)。由上可见，低频单位以杏仁占较大比例为特征。

图2A,B比较了不同脑区高、中、低频神经元的分布百分比，由图可见：高、中、低频单位分别以海马、尾核和杏仁占优势。

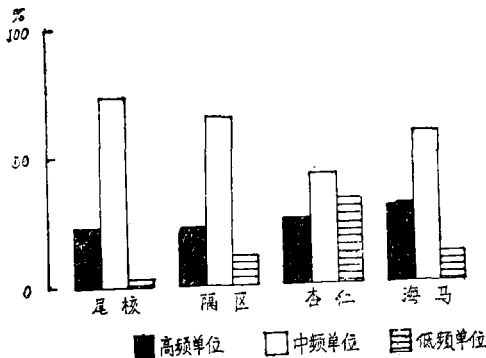


图2A 四脑区神经元自发频率的分布百分比

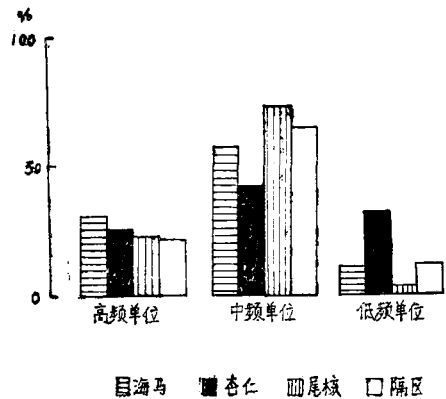


图2B 不同脑区的不同频率神经元分布百分比

二、重复刺激中脑中缝核群的影响

重复刺激中脑中缝核群时，上述脑区的神经元出现激活、抑制或无明显影响等三种情况。一般在刺激停止后，均显示出一定时程的后效应。实验资料表明：

(1) 不同脑区神经元对刺激中缝的反应率不一。表2列出四脑区神经元对电

刺激中脑中缝有效应的神经元的百分比。其分布顺序如下：杏仁 66.7% (24/36) > 尾核 63.2% (60/95) > 海马 44.1% (15/34) > 隔区 20.0% (6/30)。由上可见，杏仁、尾核半数以上的单位受中缝调制。

表 2 刺激中脑中缝对前脑神经元的影响

部 位	激 活	抑 制	无 影 响	神 经 元 总 数
杏 仁	61.1% (22)	5.6% (2)	33.3% (12)	36
尾 核	31.6% (30)	31.6% (30)	36.8% (35)	95
隔 区	6.6% (2)	13.3% (4)	80.0% (24)	30
海 马	23.5% (8)	20.6% (7)	56.9% (19)	34

(2) 不同脑区对刺激中缝的调制效应不一。实验比较了刺中缝调制效应的比例, 见到激活、抑制或无明显影响的效应不一。

激活效应的序列是杏仁 61.1% (22/36) > 尾核 31.6% (30/95) > 海马 23.5% (8/34) > 隔区 6.6% (2/30)。

抑制效应的序列为尾核 31.6% (30/95) > 海马 20.6% (7/34) > 隔区 13.3% (4/30) > 杏仁 5.6% (2/36)。

无明显影响的序列为隔区 80.0% (24/30) > 海马 56.9% (19/34) > 尾核 36.8% (35/95) > 杏仁 33.3% (12/36)。

由上可见, 受中缝调制的前脑神经元中, 激活效应以杏仁为主, 抑制性效应则以尾核占多数; 绝大多数隔区单位则不受影响。

图 3 A、B. 示不同脑区对刺中缝效应的百分比分布。

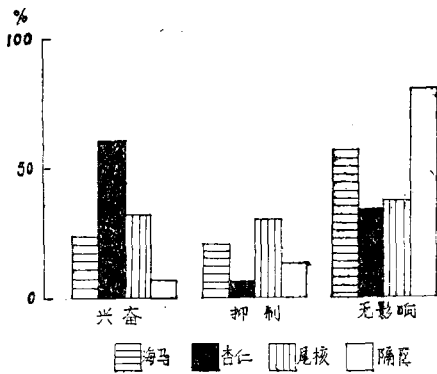


图 3 A 不同脑区对刺中缝效应的分布百分比

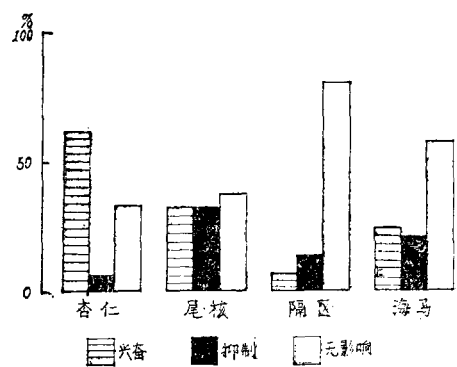


图 3 B 刺中缝对前脑神经元效应的分布百分比

三、受中脑中缝调制的神经元与自发频率的关系

实验观察了杏仁、尾核中受中脑中缝调制的神经元与其自发频率的关系, 结果见到,

(一) 杏仁: 在 24 个受调制的单位中, 低频单位 17 个, 占 70.8%。不受调制的 12 个单位中, 则多数为高、中频单位, 在观察的单位中占 75% (9/12)。

(二) 尾核: 在 60 个受调制的单位

中,有53个属中频单位,占88.3%。而35个不受调制的单位,以高频单位占较大比例,42.8% (15/35)。值得注意的是,这一数值相当于被观察过的高频神经元中的68.1% (15/22)。

基于上述结果可以认为:受中脑中缝调制的神经元与它的自发频率有关。从现有资料来看,电刺激中脑中缝主要调制的是低频杏仁神经元和中频尾核神经元,而多数尾核高频单位则不受调制。

讨 论

慢性微电极技术问世之前,有关前脑结构单位活动的资料都是从急性或清醒麻醉实验条件下得到的。但目前有越来越多的资料表明,动物状态明显地影响实验的反应量和方向⁽²⁰⁻²⁵⁾。在进行行为实验或神经精神药物实验时,要在神经元水平阐明其作用机制,必须估计到动物状态对实验结果的影响。为此,积累有关行为活动状态下前脑神经元活动的基础资料至关重要。然而国内尚未见到类似报导。苏联 ВИНОГРАДОВА 实验室积累十多年的研究,采用类似技术报告过在清醒活动状态下,家兔前脑十几个脑区对外周刺激的诱发反应。作者指出,脑区不同神经元的反应率以及反应效应不一⁽¹⁷⁾。本组研究则以自发活动为指标,报告前脑四脑区的自发活动特点及对电刺激中缝的影响。这将为研究清醒活动家兔前脑神经元活动提供基础资料。

大量实验表明:不同脑区神经元的自发频率尽管差异甚大,但有一普遍的趋势,即以中频(1~10次/s)单位占优势。出现这一趋势是可以理解的,如果将神经元的自发活动作为脑内神经通路中正常的冲动流,那么自发频率则从频率参数反映神经元的活动水平以及与其它脑区或该脑区内神经元间联系的复杂程度。清醒活动家兔前脑神经元自发活动以中频活动

占优势(而不是静息),这有助于神经元处于一种待命状态,当外部有信息到达某一脑区时,使该脑区神经元的活动有可能朝两个方向演变,即增频或减频。作为边缘系统,这种双向性的变动无疑有助于它参加广泛的生理功能的调整作用。因为许多刺激实验都表明,电刺激边缘系统的植物性效应其反应方向甚不稳定,常取决于原先的活动水平^(23,24)。此外,我们过去进行的有关电刺激中缝效应以及针刺效应的实验结果也支持了这一看法。当电刺激中缝或电针时,对上述四个脑区神经元有抑制或激活的影响。

分析结果还表明,刺激中缝对前脑四脑区影响的程度不一:以杏仁、尾核的影响最明显,但二者趋势又不一,其中杏仁以激活效应为主,尾核则激活与抑制效应各占半数。出现这一结果是可以理解的。有报告指出,中脑中缝核群上行纤维投射到前脑的纤维密度不一^(3,4),尾核、杏仁较多地受5-HT能纤维的投射,而海马与隔区则较为稀少,或许中缝到海马的投射要间接通过隔区驿递而完成。上述结果与我们最近观察的LSD对海马与行为影响的结果是一致的⁽⁹⁾。在后一研究中,我们只见到少量海马神经元对LSD起反应。

最近有许多报告指出,神经元对某一处理因素是否反应,除处理因素的特殊性外,尚取决于神经元的频率和放电型式。Бэдый采用慢性微电泳,报告海马神经元对微电泳考的松的反应,见到只有那些中频单位表现出反应性⁽¹⁸⁾。我们在采用慢性微电泳技术研究Ach对海马神经元的影响时,只在中频率和单个不匀发放形式的单位见到激活结果⁽¹⁹⁾。因此以频率为参数分析神经元的特点仍不失为一个简易有用的指标。在本研究的第二部分结果中,验证了这一看法。实验见到:在杏仁核群中,对中缝刺激起反应的单位主要

是低频神经元，而高、中频单位则多数不起反应；相反，在尾核，受调制的主要是中频单位（88.3%），而高频单位则多数不起反应。因此进一步采用慢性微电极技术，系统地、全面地研究前脑不同结构神经元的自发活动特点以及对各种因素的反应，将是有意义的工作。

综上所述可以认为，清醒活动家兔前脑神经元（海马、隔区、杏仁、尾核）的自发活动频率有着不同的百分比分布；电刺激中脑中缝对这些核团中的神经元以及

这些核团中不同频率的单位有着不同的影响。出现这一情况可以理解为：中脑中缝上行性纤维元末梢，在上述脑区有不同的分布密度以及不同的突触和递质联系特点。深入研究这一特点将有助于了解中缝上行系统以不同程度参与不同的生理过程。有关清醒活动家兔前脑神经元自发活动频率分布情况以及中缝上行性影响的资料将为行为脑机制的研究提供重要的参考依据。

参 考 文 献

1. Fuxe K. Evidence for the existence of monoamine neurons in the central nervous system IV. Distribution of monoamine terminals in the central nervous system. *Acta Physiol Scand* 19 ; 64 suppl 247 : 39-85.
2. Richards J G, et al. Mapping monoaminergic neurons with (3H) reserpine by autoradiography. *Neuroscience* 1979, 4 : 937-950.
3. Suavedra J M, et al. Serotonin distribution in nuclei of the rat hypothalamus and preoptic region. *Brain Res* 1974; 77 : 154-165.
4. Steinbusch H W M. Distribution of serotonin-immunoreactivity in the central nervous system of the rat cell bodies and terminals. *Neuroscience* 1981; 6 (4) : 557-618.
5. Sun G D (孙公铎), et al. The influences of electro-stimulation of the midbrain raphe and by electro-acupuncture on the neurons at the head of the caudate nucleus of the conscious, unrestrained rabbit. *Advances in acupuncture and acupuncture anaesthesia*. Beijing, China. The people's medical publishing house 1980 : 330-331.
6. Zhang C L (张崇礼), et al. Substance P : Its analgesic effect and its influence on spontaneous activity of the neuron in the raphe nuclei of midbrain conscious rabbit. *Ibid* 1980; 494-495.
7. Sun G D (孙公铎), et al. The effects of electro-stimulation of the midbrain raphe and electro-acupuncture on neurons at the amygdala of conscious, unrestrained rabbit. The second national symposium on acupuncture and moxibustion and acupuncture anaesthesia, abstract. Beijing, China. 1984 : 346-347.
8. Yang K S (杨孔舜), et al. The influence of electro-acupuncture and electrostimulation of the midbrain raphe on the neurons at the dorsal hippocampus in the conscious, unrestrained rabbits. *Ibid* 1984 : 341-345.

9. 孙公铎等. 麦角酰胺对家兔行为和背侧海马神经元单位活动的影响, 心理学报 1984; 16 (3) : 319~324.
10. 何国梁, 孙公铎等. 清醒活动家兔背侧海马神经元的自发活动及电刺激中脑中缝核群对它的影响. 神经系统疾病进展. 1984; (5) : 99~102.
11. 陈双双, 孙公铎等. 隔神经元自发活动的特征及电刺激中脑中缝核群和海马对它的影响. 生理心理学学术年会论文集. 南京, 1981 : 59~60.
12. 孙公铎等. 一种适用于活动动物的慢性微电极装置. 科学通报 1978; 17 (7) : 447~448.
13. 孙公铎等. 电针对清醒活动家兔尾核头部神经自发活动影响的初步观察. 中华医学杂志 1978; 58 : 139~142
14. 孙公铎. 慢性微电极技术—记录清醒动物神经元单位放电. 生理学方法与技术. 第一集. 周衍椒等主编. 科学出版社, 1984 : 44~66.
15. Rocha-Miranda C E, et al. Single unit analysis of cortex-caudate connections. EEG clin neurophysiol 1965, 19 : 237.
16. Vinogradova C E. Functional organization of the limbic system in the process of registration of information, fact and hypothesis. The hippocampus : Neurophysiology and behavior. New York, Plenum press 1975.
17. Бедый В П. Влияние микроионнофоретических Аппликаций кортизола на активность нейронов, гиппокампа в опытах на свободноповивающихся животных. Ж Физиол СССР 1980; 61 (3) : 325-332.
18. 孙公铎等. 微电泳乙酰胆碱对清醒活动家兔背侧海马神经元单位活动的影响. 中国生理学会1985年学术会议论文摘要汇编. 成都. 1985 : 80.
19. Linseman M A. Effects of morphine on cortex, hippocampus and medial thalamus : a comparison between urethane-anesthetized and paralyzed awake rats. Brain Res Bull 1980; 5 : 121-125.
20. Peterson S T, et al. Unit responses in the caudate nucleus to cumulative doses of morphine in unanesthetized, phenobarbital-treated rat Exp Neurol 1983; 79 : 552-558.
21. Trulson ME, et al. Chloralhydrate anesthesia alters the responsiveness of dorsal raphe neurons to psychoactive drugs. Life science 1983; 32 : 949-956.
22. 朱鹤羊等. 大脑边缘系统生理. 生理科学进展 1963; 5 : 36.
23. 上海第一医学院. 人体生理学. 北京: 人民卫生出版社, 1978.

THE SPONTANEOUS ACTIVITY OF FOREBRAIN NEURONS AND THE
INFLUENCES OF STIMULATION AT MIDBRAIN RAPHE IN
CONSCIOUS, UNRESTRAINED RABBIT

Sun Gongduo, et al

Dep. of physiol

The spontaneous activities of 637 neurons at the forebrain, including the caudate nucleus, the amygdala, the dorsal hippocampus and the septum, have been recorded by using a chronic microelectrode method in 100 awake rabbits and the effects of stimuli at the midbrain raphe are observed in 195 units. The results show as follows: there are some different percentages of frequency of spontaneous activity in the areas of the forebrain. The rates of high frequency units in the areas of the forebrain are similar, the mid-frequency units are remarkable in the amygdala. There were different effects when the midbrain raphe was stimulated. The effects of the amygdala is mainly excitatory. The effects of the hippocampus and the caudate are half to half and inhibitory. The experiments show the effects of stimuli at the raphe dependent on the frequency of spontaneous activity. The amygdala neurons modulated by raphe are mainly low-frequency units and the caudate neurons modulated are mid-frequency ones.

50例智力低下患者的细胞遗传学分析 (摘要)

妇产科学教研室 张万兰等

全文载 贵州妇幼卫生 1985, (1)

本文报导对50例智力低下患者作了外周血淋巴细胞培养和染色体核型分析的结果,发现染色体异常者8例(16%),其中7例为21三体,1例为双着丝粒额外小染色体。除两例双亲未做染色体检查,其余6例患者的双亲染色体均正常。本文着重讨论了21三体产生的原因。患儿出生时双亲年龄在34~42岁者3例(42.86%)。双亲年龄在22~33岁者4例。母亲年龄在30岁以下第一胎生先天愚型者4例(57.14%)。患儿双亲染色体正常,家族中无类似患儿,说明由染色体畸变引起。致畸可能与化学、辐射和感染有关,特别提出孕妇情绪紊乱及早孕时饮酒应加以重视,并认为加强孕期保健是预防染色体畸变的重要措施。