

L-谷氨酸兴奋缰核对痛阈和针刺镇痛的影响¹

王 绍、刘国君、高云玲、唐毓环 (白求恩医科大学神经生理研究室, 长春 130021)

提要 以辐射热作为伤害性刺激, 测定大鼠甩尾的潜伏期为痛阈指标, 用向缰核内微量注射 L-谷氨酸兴奋缰核的方法, 观察缰核对痛阈和针刺镇痛的作用。兴奋缰核可使大鼠的痛阈明显降低, 并能完全对抗电针

“足三里”的镇痛效应。结果表明缰核是针刺镇痛作用中有重要影响的核团。

关键词 缰核; 中缝大核; L-谷氨酸; 微量注射; 痛阈; 针术; 止痛

1985年10月19日收稿 1986年6月27日修回

¹ 中国科学院科学基金资助的课题, No 213

缰核是前脑边缘系统至脑干的枢纽^(1,2),

它可以对躯体伤害性刺激和针刺刺激作出反应,伤害性刺激使其放电频率增加,针刺刺激使其自发放电频率减低⁽³⁾。电刺激缰核使针刺效应减低⁽⁴⁾。缰核内注入吗啡可以明显提高针刺镇痛效应⁽⁵⁾。这些都提示缰核作为前脑边缘结构至脑干这一下行通路的必经核团,它的活动水平可对痛阈和针刺镇痛效应有所影响,但究竟缰核如何影响痛阈?是升高或是降低?本实验采用兴奋性氨基酸L-谷氨酸注入缰核观察对痛阈和针刺镇痛的影响,并将可判断缰核作为由前脑边缘系统至脑干的下行通路中所起的作用。

方 法

大鼠 52 只,体重 $249 \pm \text{SD } 33 \text{ g}$, ♀♂不拘。实验前在实验观察室至少饲养 3 d,以适应环境。

用水合氯醛 400 mg/kg 麻醉,将大鼠头固定在脑立体定位仪上,埋置外径 0.8 mm 的不锈钢套管并固定于颅骨。按文献⁽⁶⁾图谱选定双侧缰核座标: A 4.0, LR 0.6, H 4.2,套管插入深度较此参数浅 0.1 mm 。术后给大鼠 ip 青霉素预防感染。3 d 后开始实验。

用辐射热-甩尾法测痛,以引起大鼠甩尾的照射时间为痛阈指标。每一痛阈数据为 3 次测定值的均值。室温 $20-21^\circ\text{C}$ 。

用微量注射器通过埋置套管恒速 ($2.5 \mu\text{l}/4 \text{ min}$) 向缰核注入 L-谷氨酸或对照液。注射管尖端为 0.5 mm 不锈钢管,正好插入已埋置好的套管内,插入深度按上列参数。L-谷氨酸为上海试剂二厂产品。每次实验前用磷酸缓冲液配制成 $3.4, 6.8, 13.6 \text{ mmol/L}$, pH 7.4 的新鲜溶液。

在大鼠双侧相当“足三里”穴,用 G 6805 型治疗仪,通以疏密波电流进行电针刺刺激,强度 $2-3 \text{ V}$,密波频率 44 Hz ,疏波频率 16 Hz 。维持 60 min 。

实验完毕时,即从套管插入同心圆金属电极,深度与注射管相同,以电极中心为阳极,

通以直流电 2 mA , 30 s ,或注入 $0.5 \mu\text{l}$ 旁胺天蓝液,以标记注射位置。处死大鼠,取头颅放入 10% 福尔马林液固定,一周后冰冻切片检查注射尖端位置是否在缰核内。凡定位不在缰核范围内的实验结果均作为对照实验,进行 t 测验。

结 果

缰核内注入 L-谷氨酸后大鼠痛阈的变化

在 3 组 17 只大鼠双侧缰核分别注入 $8.5, 17, 34 \text{ nmol}$ 的 L-谷氨酸。各组大鼠痛阈自注药开始后 5 min 即降低 ($p < 0.001$),并持续 60 min 仍未恢复至注射前水平。在注入 L-谷氨酸过程中,个别大鼠出现抖动现象,注射后即消失。为了观察 L-谷氨酸作用的剂量-效应关系,将 3 组大鼠 60 min 的痛阈进行了比较。结果发现: L-谷氨酸兴奋缰核而降低痛阈的作用,在 $8.5-34 \text{ nmol}$ 范围内呈现随着剂量加大,降低痛阈越明显的趋势(图 1)。

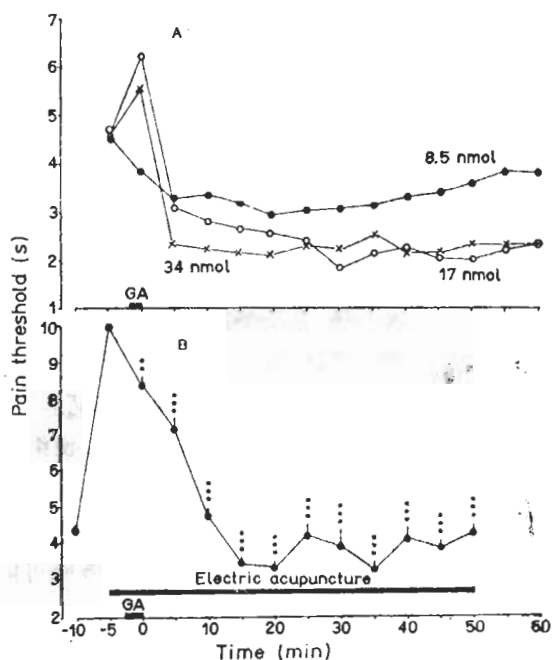


Fig 1. Effects of L-glutamic acid (GA) injected into habenula on pain threshold (A) ($8.5, 17, 34 \text{ nmol}$) and on efficacy of acupuncture analgesia (B) (17 nmol) in rats. $^{**}p < 0.05$, $^{***}p < 0.01$ vs before injection of GA.

为了排除因注入 L-谷氨酸引起脑内容量变化使缰核内神经元所受压力增大的影响,通过预置套管向缰核内以相同速度注入同等容量的磷酸缓冲液。注射后 60 min 内,大鼠痛阈无明显改变,与基础痛阈相比较,无显著差异 ($p > 0.05$)。注射针管尖端不在缰核内的大鼠痛阈亦无明显变化 ($p > 0.05$)。

缰核对针刺效应的影响 给 10 只大鼠双侧“足三里”穴施加电针,5 min 后大鼠痛阈明显升高,可达本实验测定方法的最大值(辐射热照射鼠尾时间达 10 s,大鼠仍不用尾,则停止照射,以免烧伤皮肤。故以 10 s 为痛阈最大值)。在电针基础上,分别向双侧或单侧缰核内注入 L-谷氨酸 17 nmol,大鼠痛阈即时开始下降 ($p < 0.05$)。这种状态一直持续到 50 min 仍无恢复趋势 ($p < 0.001$)。对个别大鼠测定至 110 min 时痛阈才恢复到对照水平,说明缰核能显著影响针刺镇痛效应。缰核对痛阈的影响程度足可对抗电针提高痛阈的作用。

讨 论

本实验向缰核内注入兴奋性氨基酸 L-谷氨酸明显降低痛阈,并可完全取消针刺使痛阈升高的效应。这与文献(4)电刺激缰核使家兔痛阈降低,也减弱指压跟腱使痛阈升高的结果是一致的。因此无论电刺激或化学刺激兴奋缰核使其活动水平升高,均能降低痛阈,而向缰核内注入镇痛剂吗啡,则家兔痛阈升高⁽⁵⁾。如何解释这一现象?缰核的活动对痛阈究竟有何影响?据我们以往的工作证明⁽³⁾。伤害性刺激使缰核放电增多,细胞活动水平升高。中缝大核兴奋可以提高痛阈⁽⁷⁾。而缰核对中缝大核放电有紧张性抑制作用。兴奋缰核降低痛阈的效应可能是通过抑制中缝大核的活动而实现的。而吗啡则可和缰核内吗啡受体结合抑制其放电活动,

缰核活动水平降低则对中缝大核的抑制作用减弱,中缝大核活动增强⁽³⁾,因而提高痛阈。这些结果提示,缰核改变痛阈是通过它的下行活动实现的。中缝大核可能是其下行活动的必经核团之一。

L-谷氨酸兴奋缰核可以对抗针刺镇痛效应。由本实验结果可见,L-谷氨酸 17 nmol 不仅可完全取消针刺使痛阈明显升高的效应。而且使痛阈降至基础痛阈以下。缰核作为前脑边缘系统至脑干的枢纽,可能对动物痛觉调制和针刺镇痛效应有着重要作用。它降低痛阈或对抗针刺镇痛效应的程度取决于所用 L-谷氨酸的量,也即是决定于兴奋缰核的程度。

参 考 文 献

- 1 Herkenham M, Nauta WJH. Afferent connections of the habenular nuclei in the rat. A horseradish peroxidase study with a note on the fiber-of-passage problem. *J Comp Neurol* 1977; 173 : 123
- 2 Wang RY, Aghajanian GK. Physiological evidence for habenula as major link between forebrain and midbrain raphe. *Science* 1977; 197 : 89
- 3 Wang S, Jiang Y, Xiao JS, Liu MZ, Liu SP. Spontaneous discharges of habenular nucleus and its inhibitory action on nucleus raphe magnus. *Kexue Tongbao* 1980; 25 : 83
- 4 王 绍、李淑捷、张玉生、谢 林、陈滨江。刺激和损毁缰核对动物痛阈的影响。白求恩医科大学学报 1980; 6 (4) : 1
- 5 周仲福、宣雨霆、韩济生。家兔缰核伏核杏仁核内注射吗啡的镇痛作用。中国药理学报 1984; 5 : 150
- 6 Konig JFR, Klippel RA. *The rat brain. A stereotaxic atlas of the forebrain and lower parts of the brain stem.* 1st ed. Baltimore: Williams & Wilkin, 1963 : 70-3
- 7 杜焕基、赵燕芳。针刺对内脏躯体反射的下行抑制的中枢定位。中国科学 1975; (6) : 631

Effects of exciting habenula by L-glutamic acid on the pain threshold and acupuncture analgesia

WANG Shao, LIU Guo-Jun, GAO Yun-Ling, TANG Yu-Huan

(Dept Physiology, Norman Bethune University of Medical Sciences, Changchun 130021)

ABSTRACT The latencies of tail-flick induced by nociceptive stimuli with radiant heat were measured as pain threshold in 52 rats. The pain threshold and acupuncture analgesic effects were observed after micro-injection of L-glutamic acid (8.5-34 nmol) into habenula. It was found that the pain thresholds were decreased ($p < 0.01$) and lasted 60 min. And the analgesic effect produced by needling "Zusanli" points which would obviously increase the pain

threshold was abolished ($p < 0.01$), even for 110 min in 3 rats. The results show that habenula, the axis from forebrain limbic system to brain stem, plays an important role in the acupuncture analgesia as well as the pain threshold in rats.

KEY WORDS nucleus habenulae; nucleus raphe magnus; L-glutamic acid; microinjection; pain threshold; acupuncture; analgesia