

## 中缝大核、蓝斑核在缰核下行调节痛阈和针刺镇痛中的作用<sup>1</sup>

刘国君、王 绍 (白求恩医科大学神经生理研究室, 长春 130021)

**提要** 本实验以辐射热甩尾法测定大鼠痛阈。用微量注射 L-谷氨酸 (6.8 nmol) 和 0.5  $\mu$ l 2% 利多卡因的方法, 持续性兴奋缰核和可逆性阻断 NRM, LC. 利多卡因局部麻醉 NRM 能完全阻断 L-谷氨酸兴奋缰核使

痛阈和针刺镇痛效应降低的作用。说明缰核的下行性痛觉调制活动主要是通过 NRM 实现的。

**关键词** 缰; 中缝大核; 蓝斑; 痛阈; 针刺; 止痛; L-谷氨酸; 利多卡因

1986年6月21日收稿 1987年5月26日接受

<sup>1</sup> 中国科学院科学基金资助课题 № 213

缰核是边缘前脑连接脑干的驿站<sup>(1)</sup>。它参与痛觉的调制活动, 并且在针刺镇痛作用中有

重要作用<sup>(2,3)</sup>。缰核与脑干的中缝大核(nucleus raphe magnus, NRM)和蓝斑核(locus coeruleus, LC)有着直接或间接的解剖学和功能联系<sup>(2,4)</sup>。NRM和LC对针刺镇痛有明显影响是国内外许多实验室已经证明的事实。因此缰核对痛阈和针刺镇痛的调节活动可能是通过这两组核团的下行活动而起作用的。

本实验用可逆性阻断NRM, LC的方法, 以证明缰核是否是通过这两组核团的下行活动而影响痛阈和针刺镇痛的。这对于了解针刺条件下前脑边缘结构经缰核的下行通路以及阐明针刺镇痛原理是有意义的。

## 方 法

大鼠150只。♀♂不限。体重 $223 \pm SD$  28 g。在ip水合氯醛400 mg/kg麻醉下暴露颅骨。参照图谱<sup>(5,6)</sup>, 并作适当调整。在双侧缰核(A 4.0, LR 0.6, H 4.0), NRM(P 3.7, LR 0, H 8.5)和双侧LC(P 2.0, LR 1.2, H 6.0)埋置套管, 其插入深度均比预定深度浅1 mm。以齿科用磷酸锌固定套管。套管和注药管外径分别为0.8和0.4 mm。术后ip青霉素3 d, 预防感染。术后7 d开始实验。

用敞式法<sup>(7)</sup>固定大鼠。10 min后开始测痛。用辐射热甩尾法测定痛阈, 以引起大鼠甩尾的潜伏期定为痛阈。调节辐射热强度, 使基础痛阈在4-5 s之间。大鼠对辐射热刺激达10 s仍不甩尾者, 就停止照射, 以免灼伤皮肤。基础痛阈为给药前3次痛阈测定的 $\bar{x}$ 。室温20-21℃。

采用缰核内微量注射0.5  $\mu$ l L-谷氨酸(6.8 nmol)以刺激缰核。然后微量注射0.5  $\mu$ l 2%利多卡因以可逆性阻断NRM和LC的作用。注射均在2 min内完成。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pH 7.4的新鲜溶液。利多卡因为第二军医大学产品。

在大鼠的双侧“足三里”穴(在膝关节下1 cm胫骨外侧, 进针深度为0.5 cm), 用

G 6805型治疗仪, 通以疏密式脉冲波电流进行电针刺刺激。强度2-2.5 V, 疏波频率16 Hz, 密波频率44 Hz。持续60 min。

实验结束后, 注入0.5  $\mu$ l 溴胶天蓝溶液, 以标记注药管尖端位置。断头取脑, 置于10%福尔马林液中。10 d后冰冻切片检查, 凡定位不准者弃去不用。用t检验进行显著性检验。

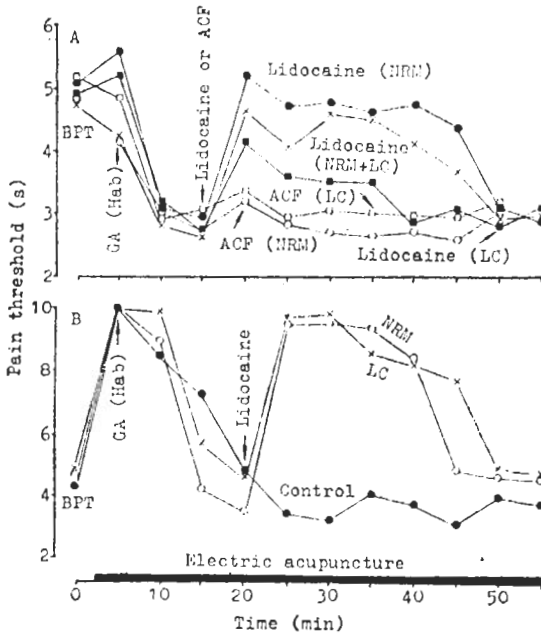
## 结 果

**NRM, LC注入利多卡因对L-谷氨酸兴奋缰核降低痛阈的影响** L-谷氨酸兴奋缰核使大鼠痛阈显著下降<sup>(3)</sup>(见图1A)。在L-谷氨酸兴奋缰核的基础上, 根据阻断核团的不同, 分为四组; 即NRM内注入利多卡因组; LC内注入利多卡因组; NRM和LC同时注入利多卡因组和对照组。

1. 阻断NRM的作用 在10只大鼠双侧缰核注入L-谷氨酸(6.8 nmol)使大鼠痛阈降低的基础上, 向NRM内注入2%利多卡因(0.5  $\mu$ l/2 min)。大鼠痛阈自注入利多卡因后即刻开始回升, 可达基础痛阈水平。与对照组相比差异显著。此作用约持续25 min。随着利多卡因作用的消失, 升高痛阈的作用也消失。L-谷氨酸兴奋缰核使痛阈降低的作用再次显示出来(图1A)。这表明利多卡因局部麻醉NRM能完全阻断因缰核兴奋而使痛阈降低的作用。

2. 阻断LC的作用 在10只大鼠双侧缰核注入L-谷氨酸(6.8 nmol)使大鼠痛阈下降的基础上, 向双侧LC内注入2%利多卡因(0.5  $\mu$ l/2 min)。只有在注入利多卡因后5 min和15 min出现痛阈回升( $p < 0.05$ )。其它时间的痛阈改变均无统计意义(图1A)这表明利多卡因局部麻醉LC后, 只一小部分阻断缰核降低痛阈的效应。说明LC在缰核的下行性痛觉调制活动中可能不起主要作用。

3. 同时阻断NRM和LC的作用 在兴奋缰核降低痛阈的基础上, 同时向9只大鼠的NRM和双侧LC注入利多卡因。其结果与单独阻断NRM的作用相似; 即同时阻断两核团



**Fig 1. Effects of nucleus raphe magnus and locus coeruleus in descending modulation of habenula on pain threshold (A) and acupuncture analgesia (B).** \*\*\*20 to 45 min of NRM and NRM+LC (A), 25 to 45 min of NRM and LC (B).\*\* 25 and 35 min of LC (A), \*All others. BPT: Basic pain threshold. Hab: Habenula. NRM: Nucleus raphe magnus. LC: Locus coeruleus. GA: L-glutamic acid. ACF: Artificial cerebrospinal fluid.

后,痛阈即刻升高( $p < 0.001$ ),并持续25 min之久,之后恢复到阻断前水平(图1A)。这一结果显示同时阻断NRM和双侧LC两组核团导致的取消疆核的作用,和阻断NRM的作用非常相似,进一步说明NRM是疆核影响痛阈的下行通路中起关键作用的核团。

**4. NRM或LC注入人工脑脊液后痛阈的变化** 为了排除因压力和容量对NRM或LC的影响,在兴奋疆核降低痛阈的基础上,分别向NRM和双侧LC注入与注射利多卡因时相同速度和同等容量的人工脑脊液。结果表明,它对疆核降低痛阈的作用无何影响( $p > 0.05$ ) (图1A)。

**阻断NRM,LC对兴奋疆核对抗电针镇痛效应的影响** 电针能使大鼠痛阈显著升高,为

原来水平的一倍以上,再向疆核内微量注入L-谷氨酸(6.8 nmol),痛阈则明显下降(图1B)。在兴奋疆核对抗电针镇痛效应的基础上,分别向10只大鼠的NRM和9只大鼠的双侧LC内注入2%利多卡因(0.5  $\mu$ l/2 min),以观察阻断NRM,LC的作用。

NRM内注入利多卡因后,痛阈即刻开始升高,在0到2 min内就恢复到单独给予电针刺激的痛阈水平( $p < 0.001$ )。此效应约持续20 min,之后下降到阻断前的痛阈水平(图1B)。此结果证明阻断NRM能完全解除兴奋疆核对抗电针镇痛作用,并表明NRM在疆核影响针刺镇痛作用的下行通路中起着重要作用。

LC内注入利多卡因,其结果与阻断NRM基本相同(图1B)。因此,向LC内注入利多卡因使痛阈升高可能是因为阻断LC从而切断了疆核对抗电针作用的下行通路,而取消疆核对抗电针镇痛效应,还是由于阻断LC而加强了电针镇痛效应,或者两者兼有之,最终使痛阈恢复到单独给予电针刺激的水平,本结果不能加以区分。

**NRM,LC内注入利多卡因对基础痛阈的影响** 将25只大鼠分成两组。向其中19只大鼠NRM和6只大鼠的双侧LC内注入2%利多卡因(0.5  $\mu$ l/2 min),观察其对基础痛阈的影响。结果表明阻断上述两核团,大鼠痛阈无明显改变。说明无论NRM或LC对基础痛阈均无明显影响。

## 讨 论

**关于采用L-谷氨酸兴奋疆核和利多卡因阻断NRM,LC的方法** 用L-谷氨酸兴奋疆核与电刺激疆核所得结果基本相同。但L-谷氨酸只兴奋细胞体而不影响过往纤维,且作用时间长<sup>(3,8)</sup>,足可对利多卡因可逆性阻断NRM和LC的全过程进行观察。大鼠脑内注入4%利多卡因0.5  $\mu$ l能扩散1 mm直径范围<sup>(9)</sup>。本实验应用2%利多卡因可保证既使NRM或LC

全部或大部分麻醉, 又尽量防止药液扩散到核团外。故用 2%利多卡因 0.5 μl 阻断 NRM 和 LC 的方法是可靠的。

**NRM 和 LC 在边缘前脑经缢核的下行性痛觉调制通路中的作用** 我们曾提出由前脑边缘结构经缢核的痛觉下行调节活动可能是通过 NRM 或/和 LC 实现的推论<sup>(10)</sup>。本实验结果表明, 阻断 NRM 或同时阻断 NRM 和 LC 都能完全取消兴奋缢核使痛阈降低的作用。而单独阻断 LC 的作用不明显。而阻断 NRM 或 LC 对基础痛阈并无影响。故可排除因阻断 NRM 或 LC 引起基础痛阈的改变而对缢核作用产生的影响。可见 NRM 在缢核对基础痛阈调节中起关键作用, 而 LC 的作用较弱。

针刺冲动激活边缘前脑结构, 可抑制缢核的活动, 因而解脱缢核对 NRM 的抑制作用, 产生针刺镇痛效应<sup>(10)</sup>。故阻断 NRM 能完全取消兴奋缢核对抗电针镇痛效应, 主要是由于阻断了缢核作用的下行通路。至于 LC 对电针镇痛作用影响的看法还不一致<sup>(11,12)</sup>。但我们的结果倾向于认为 LC 在缢核对抗电针镇痛作用的下行通路中不起主要作用。

### 参 考 文 献

- 1 Wang RY, Aghajanian GK. Physiological evidence for habenula as major link between forebrain and midbrain raphe. *Science* 1977; 197 : 89
- 2 王 绍、江 岩、肖家思、刘敏芝、柳苏平。

缢核的自发放电及其对中缝大核的抑制作用。科学通报 1980; 25 : 36

- 3 王 绍、刘国君、高云玲、唐毓环。L-谷氨酸兴奋缢核对痛阈和针刺镇痛的影响。中国药理学报 1987; 8 : 200
- 4 王 绍、谢 林。缢核对蓝斑核的兴奋作用。生理学报 1981; 33 : 66
- 5 König JFR, Klippel RA. *The rat brain. A stereotaxic atlas of the forebrain and lower parts of the brain stem.* 1st ed. Baltimore; Williams & Wilkins, 1963 : 70-3
- 6 Paxinos G, Watson C. *The rat brain in stereotaxic coordinates.* NY: Academic Press, 1982 : 32-7
- 7 张长城、李希成、刘盛田、黄辰格、潘喜娟。应用微式装置固定大白鼠的针刺镇痛模型。遵义医学院学报 1979; (1) : 29
- 8 Fries W, Zieglängsberger W. A method to discriminate axonal from cellbody activity and to analyse silent cell. *Exp Brain Res* 1974; 21 : 441
- 9 Sandkuhler J, Gebhart GF. Relative contributions of the nucleus raphe magnus and adjacent medullary reticular formation to the inhibition by stimulation in the periaqueductal gray of spinal nociceptive reflex in the pentobarbital-anesthetized rat. *Brain Res* 1984; 305 : 77
- 10 王 绍。由前脑径缢核的下行通路在针刺镇痛中的作用。白求恩医科大学学报 1987; 13(1) : 86
- 11 刘敏芝、钟国贇、江 岩、刘 乡、王 绍、柳苏平。电刺激中缝大核和蓝斑核对三叉神经核内针刺镇痛效应的影响。白求恩医科大学学报 1979; 5 (1) : 1
- 12 邱 石、殷伟平、龚 珊、印其章。地塞米松和损毁蓝斑对吗啡、电针及应激镇痛的影响。中国药理学报 1983 : 4 : 153

*Acta Pharmacologica Sinica* 1988 Jan, 9 (1) : 18-22

## Effects of nucleus raphe magnus and locus coeruleus in descending modulation of habenula on pain threshold and acupuncture analgesia

LIU Guo-Jun, WANG Shao

(Department of Neurophysiology, Norman Bethune University of Medical Sciences, Changchun 130021)

**ABSTRACT** The tail-flick method was used to measure the pain threshold as an

index of efficacy of habenula in modulating the pain threshold and acupuncture analgesia.

The pain threshold of rats were decreased after microinjection of L-glutamic acid (6.8 nmol) into habenula. Meanwhile, the decreases of pain threshold and acupuncture analgesia by L-glutamic acid were abolished after nucleus raphe magnus was blocked by microinjection of lidocaine (2%, 0.5  $\mu$ l) ( $p < 0.01$ ). However, blockade of locus coeruleus cancelled the opposed effect on acupuncture analgesia by excited habenula, but a weaker action on the efficacy of de-

creasing pain threshold by excited habenula was seen. It is concluded that nucleus raphe magnus is an essential relay in descending pathway originated from habenula for modulation of pain threshold and acupuncture analgesia.

**KEY WORDS** habenula; raphe nuclei magnus; locus coeruleus; pain threshold; acupuncture; analgesia; L-glutamic acid; lidocaine