

研究论文

慢性痛大鼠背根节神经元自发放电对脊髓背角广动力神经元的影响

宋英^{1,*}, 张咏梅¹, 徐洁¹, 武静茹¹, 秦霞¹, 花嵘²

¹徐州医学院麻醉学重点实验室, 徐州 221004; ²中国人民解放军第九七医院急诊科, 徐州 221000

摘要: 本文旨在研究慢性背根节压迫(chronic compression of dorsal root ganglion, CCD)模型大鼠背根节(dorsal root ganglion, DRG)神经元自发放电活动对脊髓背角广动力(wide dynamic range, WDR)神经元兴奋性的影响。以大鼠为实验对象, 随机分为正常对照组和CCD组, 在体情况下对DRG和脊髓背角WDR神经元分别进行细胞内和细胞外记录。结果显示, CCD术后, WDR神经元自发放电发生率及放电频率与正常对照组比较均增加($P < 0.05$), 分别为59.46%和 (4.30 ± 0.69) Hz。在CCD大鼠DRG局部给予50 nmol/L河豚毒素(tetrodotoxin, TTX), WDR神经元自发放电活动从加药前的 $(191.97 \pm 45.20)/\text{min}$ 降至 $(92.50 \pm 30.32)/\text{min}$, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 而正常对照组没有自发放电活动的WDR神经元在DRG局部给予100 mmol/L氯化钾后出现高频放电, 洗脱后恢复($n = 5$)。给予坐骨神经非痛电刺激在正常对照组WDR神经元没有记录到后放电, 在CCD组可以在36.36% (12/33)WDR神经元记录到后放电, L4、L5 DRG局部表面直接给予TTX (50 nmol/L), 后放电频率从加药前的 (263 ± 56.5) Hz降至 (117 ± 30) Hz, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。研究结果提示外周神经损伤后, DRG神经元的异位自发放电活动对脊髓WDR神经元兴奋性改变有重要的作用。

关键词: 背根节神经元; 背根节慢性压迫; 广动力神经元; 自发放电; 后放电

中图分类号: R338.2

Effect of spontaneous firing of injured dorsal root ganglion neuron on excitability of wide dynamic range neuron in rat spinal dorsal horn

SONG Ying^{1,*}, ZHANG Yong-Mei¹, XU Jie¹, WU Jing-Ru¹, QIN Xia¹, HUA Rong²

¹Key Laboratory of Anesthesiology, Xuzhou Medical College, Xuzhou 221004, China; ²Department of Emergency Medicine, the 97th Hospital of PLA, Xuzhou 221000, China

Abstract: The aim of the paper is to study the effect of spontaneous firing of injured dorsal root ganglion (DRG) neuron in chronic compression of DRG (CCD) model on excitability of wide dynamic range (WDR) neuron in rat spinal dorsal horn. *In vivo* intracellular recording was done in DRG neurons and *in vivo* extracellular recording was done in spinal WDR neurons. After CCD, incidence of spontaneous discharge and firing frequency enhanced to 59.46% and (4.30 ± 0.69) Hz respectively from 22.81% and (0.60 ± 0.08) Hz in normal control group ($P < 0.05$). Local administration of 50 nmol/L tetrodotoxin (TTX) on DRG neuron in CCD rats decreased the spontaneous activities of WDR neurons from $(191.97 \pm 45.20)/\text{min}$ to $(92.50 \pm 30.32)/\text{min}$ ($P < 0.05$). On the other side, local administration of 100 mmol/L KCl on DRG neuron evoked spontaneous firing in a reversible way ($n = 5$) in silent WDR neurons of normal rats. There was 36.36% (12/33) WDR neuron showing after-discharge in response to innocuous mechanical stimuli on cutaneous receptive field in CCD rats, while after-discharge was not seen in control rats. Local administration of TTX on DRG with a concentration of 50 nmol/L attenuated innocuous electric stimuli-evoked after-discharge of WDR neurons in CCD rats in a reversible manner.

Received 2013-02-20 Accepted 2013-05-09

This work was supported by the Youth Project of National Natural Science Foundation of China (No. 31200836), the Natural Science Foundation for Colleges and Universities in Jiangsu Province, China (No.12KJD320005), and Zhen Xing Project/the Special Talent Fund of Dean of Xuzhou Medical College, Jiangsu Province, China (No. 2012KJZ15).

*Corresponding author. Tel: +86-516-83262663; E-mail: jysongying979@163.com

and the frequency was decreased from (263 ± 56.5) Hz to (117 ± 30) Hz ($P < 0.05$). The study suggests that the excitability of WDR neurons is influenced by spontaneous firings of DRG neurons after CCD.

Key words: dorsal root ganglion (DRG) neuron; chronic compression of DRG; wide dynamic range neuron; spontaneous firing; after-discharge

神经病理性疼痛为创伤或疾病累及躯体感觉系统后直接导致的疼痛,以触诱发痛、痛觉过敏及自发痛为主要表现,其产生机制还不是非常清楚,临床缺乏有效治疗方法。脊髓背角是痛觉传递的初级中枢,伤害性信号由初级感觉神经元传入,在此经过初步整合后通过脊髓上行通路传递,经丘脑到达大脑皮层引起痛觉。广动力 (wide dynamic range, WDR) 神经元是脊髓背角非特异性伤害感受神经元,在痛觉强度的分辨中有重要作用^[1]。研究显示,外周神经损伤后, WDR 神经元的电生理学特性发生改变,包括感受野扩大、自发放电增多、放电阈值降低等表现^[2]及对轻刷等非痛机械刺激的反应性增强^[3],可能参与神经病理痛的发生。

大量研究显示外周神经损伤后,损伤区域及相应的背根节 (dorsal root ganglion, DRG) 神经元胞体兴奋性增高,产生大量异位自发放电活动^[4]。这些异位放电在外周神经损伤后 24 h 就可发生^[5],而且在损伤早期药物干扰异位自发放电活动,可有效抑制 DRG 卫星细胞及脊髓胶质细胞激活^[6]、交感神经出芽^[4]、中枢敏化^[7]等病理改变。此外,研究显示外周神经损伤后,损伤区域及相应 DRG 神经元胞体产生的异位自发放电活动与神经病理性痛行为密切相关^[8],提示起源于外周神经的异位放电可能是传递神经病理性痛信息的痛信号。动物实验研究结果显示,外周神经损伤后早期的异位自发放电主要起源于有髓鞘的 A 类纤维,主要为 A β 纤维^[7,9],而且此异位放电活动与触诱发痛行为的发生在时间进程上有直接关联^[9],那么 A β 神经元的异位自发放电活动是否是引起脊髓 WDR 神经元兴奋性改变的直接原因呢?

本实验以大鼠背根节慢性压迫损伤 (chronic compression of DRG, CCD) 模型为实验对象,应用在体细胞内及细胞外记录方法,观察 DRG 神经元自发放电活动对脊髓 WDR 神经元兴奋性的影响。

1 材料和方法

1.1 实验动物与试剂 本研究选用 SD 大鼠,性别不限,体重 180~250 g,由徐州医学院实验动物

中心提供。12 h 亮、暗间隔,适应性喂养 1 周后,开始进行实验。河豚毒素 (tetrodotoxin, TTX) 购买于 Sigma 公司 (美国),其余试剂为国产分析纯。

1.2 CCD 模型制备 SD 大鼠用 1% 戊巴比妥钠 40 mg/kg 腹腔麻醉,常规手术暴露 L4 和 L5 的横突和椎间孔,将直径 0.4 mm、长 4 mm 的 L 型不锈钢柱插入左侧 L4 和 L5 椎间孔,对相应 DRG 形成稳定压迫^[10]。术毕切口处撒少量青霉素粉末抗炎,然后逐层缝合肌肉和皮肤。

1.3 机械痛敏行为学测试 术前对大鼠进行基础值检测,术后 24 h 开始机械痛敏行为测试。大鼠放置于底部为金属网格的半透明有机玻璃笼中适应 30 min,室温控制在 (20 ± 2) °C,然后按刺激强度递增顺序依次施加 Von Frey 纤维细丝至大鼠足底中心,以细丝稍稍弯曲作为完全受力标准,测量 5 次,每次间隔 15 s,5 次检查过程中抬腿次数大于或者等于 3 次,此纤维细丝的克数被定义为机械缩足反射阈值 (paw withdrawal threshold, PWT)^[11]。

1.4 在体细胞内记录 正常对照组及 CCD 组大鼠术后 2~8 d,在 17.0% 乌来糖及 1.0% α -氯醛糖复合麻醉药 (0.5 mL/100 g, i.p.) 麻醉下,常规手术暴露 L4 和 L5 DRG,用脊柱固定器将大鼠固定,提起切口周围皮肤做一灌流槽,槽内充灌 95% O₂ 和 5% CO₂ 饱和的人工脑脊液 (artificial cerebrospinal fluid, ACSF),温度控制在 (33 ± 1) °C。撕除 DRG 表面被膜,将尖端电阻 40~60 M Ω 、内充 3 mol/L 乙酸钾的玻璃微电极刺入细胞内。记录信号经 AxoClamp-700A 放大器在电流钳模式下采集,经 1322 A/D 板采集输入计算机存储,以备分析。

切开记录同侧后肢处皮肤,纵向钝性分离肌肉组织,游离出坐骨神经股骨后段并悬挂于刺激电极。将皮肤提起做液槽,内充灌石蜡油。根据神经传导速度将 DRG 神经元分为三类: C (< 1.2 m/s)、A δ (1.2~7.5 m/s)、A β / α (> 7.5 m/s)。也可以根据细胞最大和最小直径的平均值对细胞进行分类: C (< 30 μ m)、A δ (30~45 μ m)、A β / α (> 45 μ m)。此外 A β 神经元对外周皮肤感受野触摸刺激有反应,本研究仅对 A β 神经元进行探讨。

1.5 在体细胞外记录

正常对照组及 CCD 组大鼠术后 2~8 d, 常规麻醉、手术暴露脊髓, 将皮肤提起做一液槽, 内充灌 37 °C 2% 琼脂液, 待凝固后在腰膨大上方去除琼脂, 撕除硬脊膜, 用 ACSF 覆盖暴露脊髓组织。手术侧 L4、L5 DRG 暴露后撕除表面结缔组织和被膜, 并提起其周围皮肤另做一液槽以备局部加药用。用脊髓固定器固定大鼠。玻璃微电极尖端电阻 8~10 M Ω , 内充灌 2 mol/L NaCl 溶液。在脊髓中动脉旁垂直进针, 电极下行过程中, 给予同侧后肢皮肤轻刷及钳夹等刺激, WDR 神经元放电特点是反应程度随刺激强度增加呈递增改变。用前述方法游离出坐骨神经股骨后段并悬挂于刺激电极。本实验欲观察 L4 和 L5 DRG 神经元的自发放电与 WDR 神经元电活动的关系, 确认 L4、L5 DRG 神经元和所记录的 WDR 神经元在同一传导通路的方法: 1、根据坐骨神经支配区域图谱^[12], 筛选接受 L4 或 L5 DRG 传入的 WDR 神经元; 2、每次实验结束后, 在 DRG 局部表面给予 2% 利多卡因阻断神经传导, 再给予外周刺激, 如果仍能够诱发 WDR 神经元的反应, 说明二者不在同一通路, 这样的结果弃之不用。

1.6 刺激方式

实验中对 WDR 神经元外周刺激方式: 1、刷刺激 (1 Hz, 10 s) 及钳夹刺激 (静脉夹及动脉夹钳夹, 持续 3 s); 2、电刺激坐骨神经, 兴奋 A β 神经元的刺激参数为 0.1 mA, 0.05 ms, 1 Hz, 10 s。

1.7 数据处理

放电频率抑制百分数按下列公式计算: 放电频率抑制百分数 = (基础频率 - 加药后放电频率) / 基础频率 $\times$ 100%。实验数据采用 SPSS 16.0 软件进行统计处理, 以 mean $\pm$ SD 表示, 多组比较用单因素重复测量方差分析 (one-way repeated-measures ANOVA), 组间比较用 *t* 检验, 率的比较用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 时认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 行为学结果

CCD 术后大鼠 PWT 降低。如图 1 所示, 正常对照组 ($n = 12$) 左后足 PWT 为 (14.17 $\pm$ 0.56) g, 在持续的监测过程中没有明显变化。CCD 组大鼠 ($n = 12$) 术侧术后 24 h 出现触诱发痛, 术后第一天 PWT 从术前 (14.18 $\pm$ 1.44) g 降至 (2.80 $\pm$ 0.52) g, 此敏化状态持续至术后 20 d, 与正常对照组相比差异有统

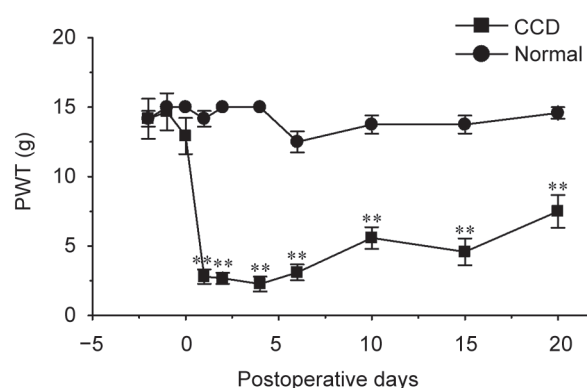


图 1. 正常对照组和 CCD 组机械缩足反射阈值检测

Fig. 1. Paw withdrawal threshold (PWT) was measured by Von Frey filaments test in normal and CCD groups. Each data point represents the mean PWT value on the selected day. Tactile allodynia appeared rapidly (~24 h) following CCD (squares, $n = 12$) and lasted for a long time comparing to those in normal group (circles, $n = 12$). ** $P < 0.01$ vs normal group.

计学意义 ($P < 0.01$)。还有 3 例大鼠在术后第一天对棉絮的轻触刺激表现出舔足和抬足, 此结果与 Song 等的报道结果^[11]相似。

2.2 受损 DRG 神经元放电特性

本研究共对 15 例正常对照组大鼠及 25 例 CCD 组大鼠 DRG A β 神经元进行在体细胞内记录。正常对照组 DRG 神经元自发放电出现频率低, 仅占 15.15% (5/33), CCD 组术后第一天开始, 自发放电率显著升高, 达 52.94% (36/68), 两组间有显著差异 ($\chi^2 = 13.16$, $P < 0.01$), 和以往文献报道结果^[5]一致, 在损伤早期 A β 神经元异位放电以簇放电模式为主 (图 2a), 占 72.22% (26/36)。此外, 结果显示在灌流液中加入 50 nmol/L TTX 有效阻断 DRG 神经元的自发放电活动和阈下膜电位振荡 (subthreshold membrane potential oscillation, SMPO) 发生 (图 2b), 但对动作电位的传导没有显著影响 (图 2c), 洗脱后可恢复 (图 2d)。

2.3 WDR 神经元自发放电活动与 DRG 的关系

实验共记录 94 个 WDR 神经元, 正常对照组 WDR 神经元自发放电发生率为 22.81% (13/57), CCD 术后 WDR 神经元自发放电率增加, 达 59.46% (22/37), 组间差异有统计学意义 ($\chi^2 = 12.9$, $P < 0.01$)。而且放电频率也明显改变, 正常对照组基础放电频率是 (0.60 $\pm$ 0.08) Hz, CCD 组平均放电频率为 (4.30 $\pm$ 0.69) Hz, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

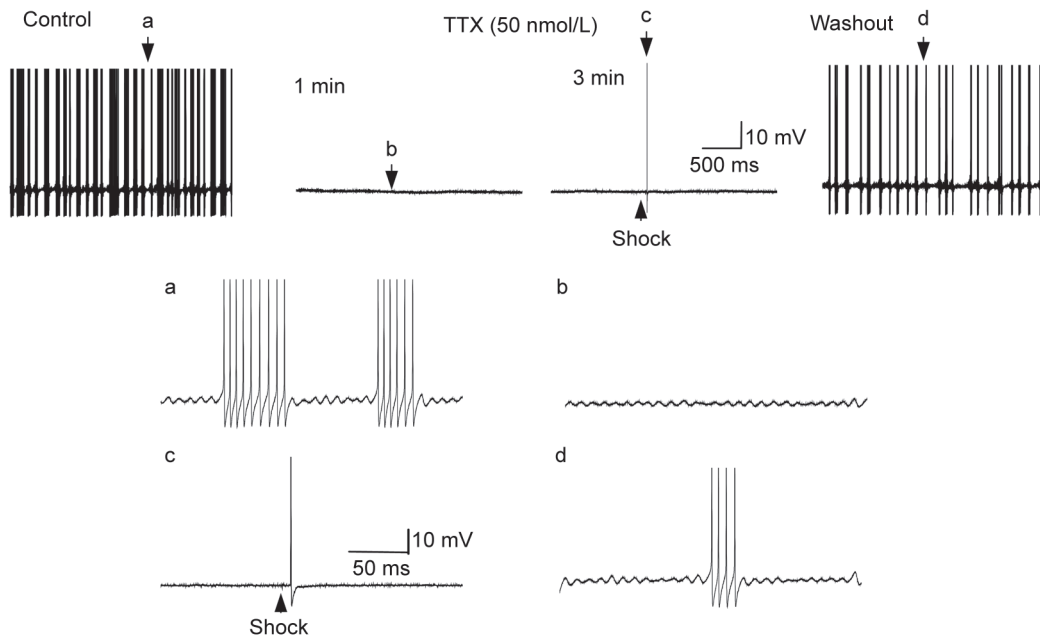


图 2. DRG局部给予TTX对CCD大鼠A β 神经元自发放电活动和阈下膜电位振荡(subthreshold membrane potential oscillation, SMPO)的作用

Fig. 2. The effect of TTX applied on DRG on spontaneous activity and subthreshold membrane potential oscillation (SMPO) of an A β neuron in CCD group. *In vivo* intracellular recording from an A β DRG neuron showed spontaneous activity (bursting firing) and SMPO under control conditions (a), after local application of TTX (50 nmol/L; b, c), the spontaneous activity and SMPO were abolished, however, a single action potential was still evoked immediately after application of electrical stimulation on sciatic nerve (b, c), and during washout, the spontaneous activity and SMPO reappeared (d). The spikes were truncated. Expanded sweeps (a–d, lower panel) showed the original traces at the time indicated and details of the spikes and SMPO.

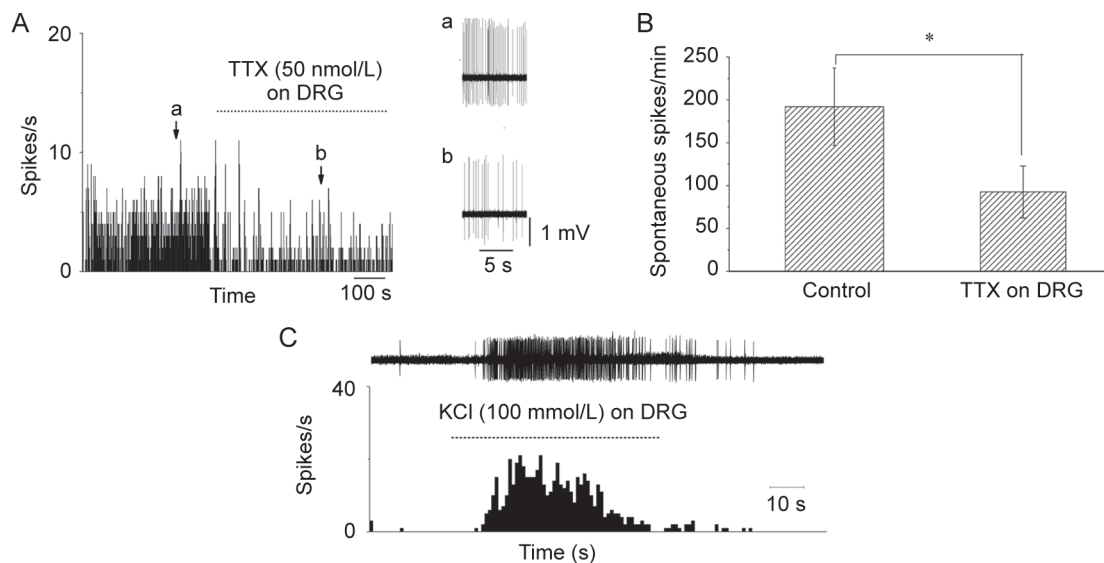


图 3. DRG局部给予TTX和氯化钾对WDR神经元自发放电的影响

Fig. 3. Effects of TTX and KCl on the spontaneous activity of WDR neurons applied on DRG. A: The ratemeter record showed the suppression of WDR spontaneous firing induced by local application of TTX on DRG neuron in CCD rats. Expanded sweeps in right panel showed firing patterns before (a) and during (b) the drug application. B: Histogram summarized the inhibiting effect of TTX administered at DRG level on the magnitude of the spontaneous firing of WDR neurons in CCD rats, from 191.97 ± 45.20 /min to 92.50 ± 30.32 /min, $n = 10$. $*P < 0.05$. C: Upper showed original recording of a WDR neuron in normal rats. There was no spontaneous firing at first, after local application of KCl (100 mmol/L) on DRG, spontaneous firing was evoked on WDR neuron in a reversible way. Lower showed the ratemeter record of the same neuron.

为观察 DRG 神经元自发放电对 WDR 神经元放电的影响,在 CCD 大鼠 DRG 局部给予 50 nmol/L TTX (前述研究结果显示此浓度 TTX 只抑制 SMPO,进而影响自发放电的发生,但对动作电位的传导没有影响),5 min 后 WDR 神经元自发放电活动减少 (图 3A),从加药前的 $(191.97 \pm 45.20)/\text{min}$

降至 $(92.50 \pm 30.32)/\text{min}$,平均抑制了 $(52.90 \pm 6.81)\%$ ($n = 10$) (图 3B)。此外,5 例正常对照组大鼠 WDR 神经元没有自发放电活动情况下,在 DRG 局部给予 100 mmol/L 氯化钾,加药后 30 s, WDR 神经元出现了高频放电,洗脱后恢复 (图 3C)。

2.4 WDR 神经元对非痛刺激产生的后放电与 DRG 神经元的关系

正常对照组大鼠给予坐骨神经非痛电刺激 (100 μA , 50 μs , 1 Hz, 10 s),文献报道此刺激强度仅引起

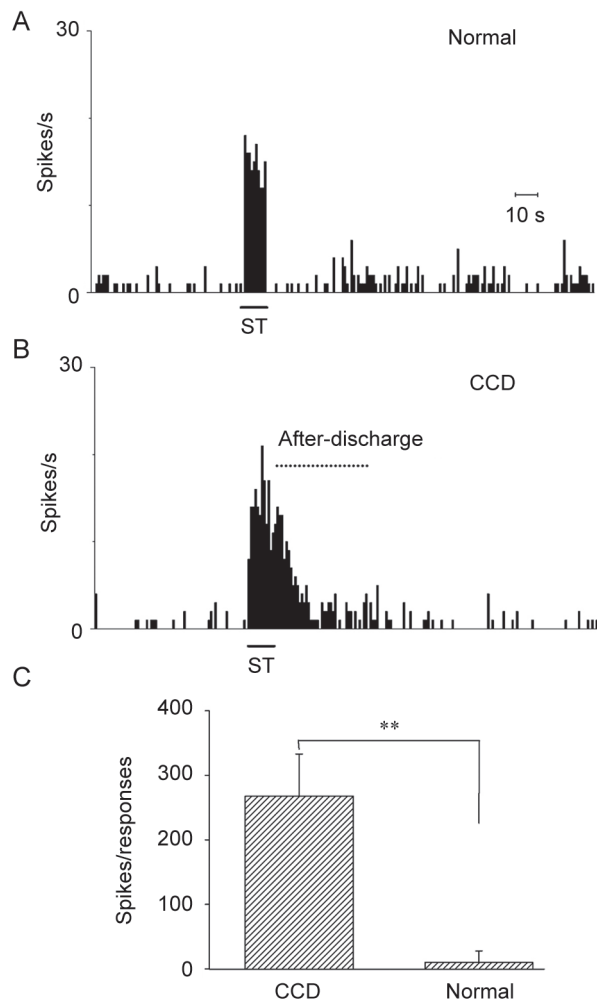


图 4. 正常对照组和 CCD 组大鼠给予坐骨神经非痛电刺激对 WDR 神经元的影响

Fig. 4. Responses of WDR neurons to innocuous electrical stimuli on sciatic nerve in normal and CCD rats. A: In normal rat, sciatic nerve stimulation (ST) produced an initial high frequency discharge lasted for the duration of the stimulus. B: In CCD rat, the after-discharge induced by ST at $A\beta$ strength was observed on a WDR neuron. The stimulation parameter was 0.1 mA, 0.05 ms, 1 Hz, 10 s. The vertical axis showed the firing frequency (each bin represents the rate of discharge in spikes/s) and the horizontal axis represented time. C: Histogram summarized the after-discharge induced by ST in CCD (268 ± 65 spikes, $n = 8$) and normal groups (10 ± 18 spikes, $n = 6$). ** $P < 0.01$.

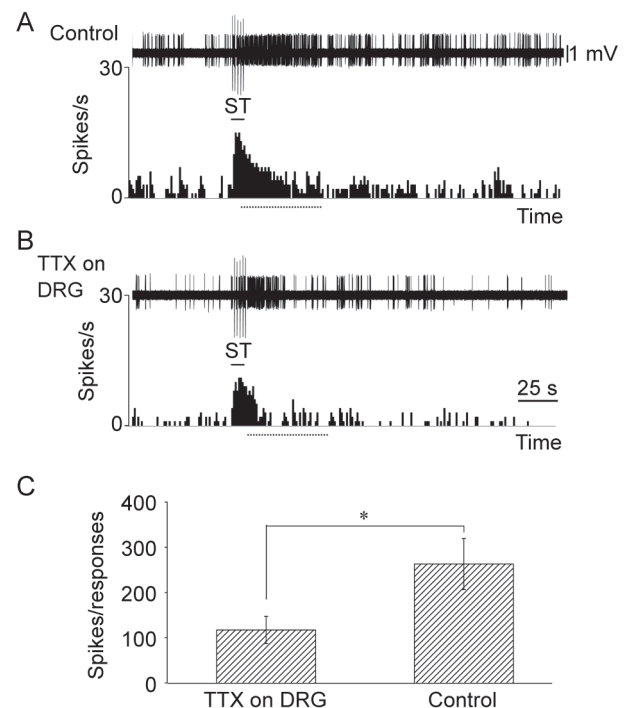


图 5. DRG 局部给予 TTX 抑制 WDR 神经元对 $A\beta$ 纤维兴奋引起的后放电

Fig. 5. After-discharge of WDR neuron induced by $A\beta$ stimulus was suppressed after application of TTX on DRG. A: The original recording (upper) and ratemeter histogram of a WDR neuron showed that sciatic nerve stimulation (ST) produced an initial high frequency discharge lasted for the duration of the stimulus, which followed with a long lasting slowly decaying after-discharge in a CCD rat. The horizontal axis represented time and the vertical axis showed the firing frequency (each bin represented the rate of discharge in spikes/s). The duration of stimulus was shown by line marked by ST with 10 s. B: Original recording (upper) and ratemeter histogram of the same WDR neuron in (A) 10 min after TTX application on DRG. It could be observed that the after-discharge and spontaneous activity were decreased. C: Histogram summarized the inhibiting effect of TTX administered at DRG level on the magnitude of after-discharge of WDR neurons, from (263 ± 56.5) Hz to (117 ± 30) Hz, $n = 5$. * $P < 0.05$.

A β 纤维兴奋^[13], 此时 WDR 神经元只出现高频、潜伏期短的快反应放电, 没有后放电, 如图 4A 所示。然而 CCD 后 2~8 d, 在坐骨神经给予同样强度电刺激, 可以在 36.36% (12/33) WDR 神经元记录到后放电, 典型图见图 4B, 这是外周神经损伤后 WDR 神经元放电的特征性改变, 据文献报道, 这可能是触诱发痛发生的脊髓机制^[14]。

那么 CCD 后 WDR 神经元对非痛刺激出现的后放电是否和 DRG 神经元的放电活动有关系呢? 我们在 5 例出现后放电的 WDR 神经元大鼠的 L4、L5 DRG 局部表面直接给予低浓度 TTX (50 nmol/L), 10 min 后, 后放电频率降低 (图 5A), 从加药前的 (263 ± 56.5) Hz 降至 (117 ± 30) Hz (图 5B), 加药前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 但是对短潜伏期高频放电没有影响。ACSF 冲洗 15 min 后, 后放电可以部分恢复。

3 讨论

本研究结果显示, CCD 后脊髓背角 WDR 神经元兴奋性增加, 主要表现为自发放电发生率增高, 部分 WDR 神经元对作用于外周感受野或坐骨神经的低于痛阈的刺激出现后放电现象; 而且 DRG 局部给予低浓度 (50 nmol/L) TTX 抑制 DRG 神经元异位自发放电活动后, 部分抑制了 WDR 神经元的自发放电及对非痛刺激的后放电活动。提示外周神经损伤后, DRG 神经元的异位自发放电活动对脊髓中枢敏化的产生和维持具有重要的作用。

DRG 为脊髓后根在椎间孔处的膨大部位, 由感觉神经元胞体组成, 自身兴奋性低, 正常生理情况下无自发放电产生, 其发出的轴突忠实向脊髓背角传递外周接收到的各类刺激信息。本研究结果显示 CCD 损伤后, 相应 DRG 神经元胞体兴奋性增高, 产生大量异位自发放电活动, 而且异位放电主要起源于有髓鞘的 A β 神经元, 与文献报道^[4,14]一致。已有研究显示, 异位放电主要起源于外周损伤部位和相应 DRG 胞体, 是损伤后较早出现的病理改变^[5,6], 在损伤早期即阻断这些异位放电活动, 有抑制 DRG 卫星细胞及脊髓胶质细胞激活^[6]、交感神经出芽^[4]等作用。文献报道, 低浓度 (50 nmol/L) TTX 通过抑制持续性钠电流, 抑制 SMPO, 从而抑制自发放电的产生, 不阻断动作电位的产生和传导^[14], 本研究在 DRG 局部给予此浓度 TTX 能部分抑制 WDR 神经元自发放电活动, 而 DRG 局部给

予 100 mmol/L 氯化钾诱发了无自发放电 WDR 神经元的放电活动, 且洗脱后可恢复, 结果提示 WDR 神经元的放电活动部分是由 DRG 神经元传入诱发产生的。正常情况下外周有髓鞘 A β 神经元以谷氨酸为神经递质, 主要传导触、压、振动等非伤害性刺激, Weissner 等^[15] 研究结果显示单侧 L5 神经切断神经病理性痛模型, 部分 A β 类神经元术后第二天 P 物质表达阳性, 术后第四天达到峰值, 而 L4 和对侧 L5 DRG 的 A β 神经元没有 P 物质表达, 提示外周神经损伤术后部分 A β 类神经元合成的神经递质出现表型改变。此外有研究显示, 外周神经损伤或者炎症等病理情况下, A β 神经元降钙素基因相关肽 (calcitonin gene related peptide, CGRP)^[16]、脑源性神经生长因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF)^[17] 等表达增多, 这些传递痛觉的神经递质在自发放电时释放至脊髓背角, 引起 WDR 神经元自发放电的出现率和频率增加, 从而参与自发痛的发生, 推测 DRG 神经元的自发放电活动参与自发痛的发生。

WDR 神经元是脊髓背角非特异性伤害感受神经元, 主要分布在背角 V 层, 它们对触、压、温度及伤害性等刺激都发生反应, 并且随刺激强度增加反应程度呈递增改变, 而且部分神经元对伤害性刺激具有长时程高频率持续放电的特性, 认为与 C 类纤维激活有关, 称为后放电^[18]。本研究结果显示, 外周神经损伤后, WDR 神经元的电生理学特性发生改变, 不但出现了高频自发放电活动, 而且对非痛的电刺激, 即 A β 纤维兴奋时出现了后放电, 而正常对照组后放电只出现于 WDR 神经元对伤害性刺激的反应, 与 Pitcher 等的实验结果^[19]一致, 此现象契合了外周感受野轻触刺激诱发长时程疼痛的特征, 认为是触诱发疼痛的脊髓机制^[19]。本研究结果显示, DRG 局部给予低浓度 TTX (50 nmol/L) 在不阻断动作电位传导的情况下能部分抑制后放电的发生, 提示 DRG 神经元的自发放电活动参与此过程。1990 年 Devor 和 Wall^[20] 观察到在同一 DRG 内, 神经元的电活动可增强相邻神经元的兴奋性, 称为“交互 - 兴奋”现象。发生兴奋反应的神经元 83.5% 是有髓鞘的 A β 神经元, 且此现象具有频率依赖性, 100~200 Hz 高频刺激引起的去极化作用最强。此现象提示 DRG 神经元间的信息有一定程度的相互影响, 尤其在损伤情况下, 对外周刺激反应增强, 从而能调节感觉功能^[20]。通过“交互 - 兴奋”机制^[20,21]

可引起更多神经元去极化,当到达阈电位出现自发放电,这一正反馈过程持续下去可使更多的神经元产生同步自发放电活动,大大增强外周感觉信息传入,时断时续地轰击脊髓背角,推测可能是WDR神经元后放电发生的外周机制。在临床病例中有些神经病理性疼痛患者皮肤受到轻触刺激后会有发作性的、电击样的异常感觉^[22],可能与此作用有关。本研究结果提示A β 传入纤维的异位自发活动在中枢敏化形成中的作用不可小觑。

参考文献

- 1 Han JS (韩济生). Neuroscience. Beijing: Peking University Medical Press (北京大学医学出版社) 2009, 641–642 (Chinese).
- 2 Liu FY, Qu XX, Cai J, Wang FT, Xing GG, Wan Y. Electrophysiological properties of spinal wide dynamic range neurons in neuropathic pain rats following spinal nerve ligation. *Neurosci Bull* 2011; 27: 1–9.
- 3 Nishikawa Y, Sasaki A, Andoh T, Nojima H, Shiraki K, Kuraishi Y. Modality-specific hyperexcitability of dorsal horn neurons to mechanical stimuli in herpetic mice. *Neuroreport* 2009; 20: 1077–1081.
- 4 Zhang JM, Strong JA. Recent evidence for activity-dependent initiation of sympathetic sprouting and neuropathic pain. *Acta Physiol Sin* (生理学报) 2008; 60(5): 617–627.
- 5 Wan Y. Involvement of hyperpolarization-activated, cyclic nucleotide-gated cation channels in dorsal root ganglion in neuropathic pain. *Acta Physiol Sin* (生理学报) 2008; 60(5): 579–580.
- 6 Xie W, Strong JA, Meij JT, Zhang JM, Yu L. Neuropathic pain: early spontaneous afferent activity is the trigger. *Pain* 2005; 116(3): 243–256.
- 7 Khan GM, Chen SR, Pan HL. Role of primary afferent nerves in allodynia caused by diabetic neuropathy in rats. *Neuroscience* 2002; 114(2): 291–299.
- 8 Xie RG, Zheng DW, Xing JL, Zhang XJ, Song Y, Xie YB, Kuang F, Wang WT, Dong H, You SW, Xu H, Hu SJ. Blockade of persistent sodium currents contributed to the inhibition of riluzole on spontaneous activity and oscillation in injured DRG neurons. *PLoS One* 2011; 4(6): 18681.
- 9 Han HC, Lee DH, Chung JM. Characteristics of ectopic discharges in a rat neuropathic pain model. *Pain* 2000; 84: 253–262.
- 10 Hu SJ, Xing JL. An experimental model for chronic compression of dorsal root ganglion produced by intervertebral foramen stenosis in the rat. *Pain* 1998; 77: 15–24.
- 11 Song XJ, Hu SJ, Greenquist KW, Zhang JM, LaMotte RH. Mechanical and thermal hyperalgesia and ectopic neuronal discharge after chronic compression of dorsal root ganglia. *J Neurophysiol* 1999; 82: 3347–3359.
- 12 Takahashi Y, Nakajima Y, Sakamoto T. Dermatome mapping in the rat hindlimb by electrical stimulation of the spinal nerves. *Neurosci Lett* 1994; 168: 85–89.
- 13 Wall PD, Woolf CJ. Muscle but not cutaneous c-afferent input produces prolonged increases in the excitability of the flexion reflex in the rat. *J Physiol* 1984; 356: 443–459.
- 14 Amir R, Michaelis M, Devor M. Membrane potential oscillations in dorsal root ganglion neurons: role in normal electrogenesis and neuropathic pain. *J Neurosci* 1999; 19: 8589–8597.
- 15 Weissner W, Winterson BJ, Stuart-Tilley A, Devor M, Bove GM. Time course of substance P expression in dorsal root ganglia following complete spinal nerve transection. *J Comp Neurol* 2006; 1: 78–87.
- 16 Miki K, Fukuoka T, Tokunaga A, Noguchi K. Calcitonin gene-related peptide increase in the rat spinal dorsal horn and dorsal column nucleus following peripheral nerve injury: up-regulation in a subpopulation of primary afferent sensory neurons. *Neuroscience* 1998; 82: 1243–1253.
- 17 Lever IJ, Bradbury EJ, Cunningham JR, Adelson DW, Jones MG, McMahon SB, Marvizon JC, Maccangio M. Brain-derived neurotrophic factor is released in the dorsal horn by distinctive patterns of afferent fiber stimulation. *J Neurosci* 2001; 21: 4469–4478.
- 18 Drew GM, Siddall PJ, Duggan AW. Mechanical allodynia following contusion injury of the rat spinal cord is associated with loss of gabaergic inhibition in the dorsal horn. *Pain* 2004; 109: 379–389.
- 19 Pitcher GM, Henry JL. Nociceptive response to innocuous mechanical stimulation is mediated via myelinated afferents and NK-1 receptor activation in a rat model of neuropathic pain. *Exp Neurol* 2004; 186: 173–198.
- 20 Devor M, Wall PD. Cross-excitation in dorsal root ganglia of nerve-injured and intact rats. *J Neurophysiol* 1990; 64: 1733–1747.
- 21 Amir R, Devor M. Chemically mediated cross-excitation in rat dorsal root ganglia. *J Neurosci* 1996; 16: 4733–4742.
- 22 Rappaport ZH, Devor M. Trigeminal neuralgia: the role of self-sustaining discharge in the trigeminal ganglion. *Pain* 1994; 56: 127–139.