神经科学与疼痛医学

韩济生
(北京大学神经科学研究所 , 北京 100083)

20 世纪的最后十年被美国国会确定为“脑的十年”,由于大量资金和人力的投入,神经科学得到了长足的发展。21 世纪的头十年又被定为“疼痛研究”的十年。这充分反映出这两个学科在科学发展和社会需求中的重要性。那么这两者之间又有什么联系?

疼痛属于感知的一种,疼痛机制的研究主要在神经科学的框架内进行。因此疼痛医学与神经科学的关系十分密切。

神经科学百年发展

人类在了解自身脑所走过的漫长道路中,诺贝尔生理学或医学奖获得者作出了巨大的贡献。回顾这一过程可以从中看出神经科学发展的轨迹。

1. 了解神经系统结构,为功能研究打下基础:构成脑的基本结构单元是神经细胞(神经元)。意大利细胞学家 C. Golgi(高尔基)于 1879 年将脑徒手切成薄片,用铬酸盐 - 渍银法染色,在显微镜下看到了神经元和神经胶质细胞,这是神经科学史上一项重大突破。西班牙神经组织学家 R. Cajal(卡哈尔)学习了 Golgi 的方法并加以改进,1903 年建立了还原硝酸银染色法,能显示最细的神经末梢,提出神经元与神经元之间没有原生质联系,仅有接触关系。这种二个或多个神经元之间的“接触”,后来被英国学者谢灵顿命名为“突触”。高尔基和卡哈尔先后配合,提出了“神经元学说”,为尔后对神经系统的功能研究打下坚实基础,从而获得 1996 年诺贝尔奖。

2. 功能研究由整体实验走向单纤维记录:英国牛津大学生理学教授 C. S. Sherrington (谢灵顿)通过详细分析研究膝跳反射,认为“反射”是神经系统基本的活动形式。传入神经纤维的末梢在脊髓中与运动神经元的树突或胞体形成突触,完成一个脊髓反射。由此认为神经系统的功能活动是有客观规律可寻,而不是神秘不可测的,对生理学的发展作出了极大贡献。英国剑桥大学生理学教授 E. D. Adrian(艾德里安)在单根神经纤维上记录到电活动,即神经冲动。证明这些传入神经冲动可以到达大脑,引起脑电变化,也可以通过中枢整合,经传出神经支配肌肉收缩,从而把谢灵顿的生理学概念用电生理方法加以证实。这两位英国学者共同获得 1932 年诺贝尔奖。

3. 由电生理研究向神经化学研究的过渡:神经冲动沿传出神经纤维到达下一个神经元或支配肌纤维,是通过什么途径使效应器发生兴奋的呢?谢灵顿认为是通过电兴奋来传递信息,另一种设想是神经末梢分泌(释放)出某种化学物质,使下一个细胞发生兴奋。对此两位科学家分别从不同角度研究证明后一假设是正确的。德国生理学家 D. Loewi(勒韦)在 1921 年进行了一个著名的蛙心灌流实验,证明迷走神经末梢能分泌出某种“迷走物质”,抑制心脏活动,后被证明该物质即乙酰胆碱。英国生理学家 H. H. Dale(戴尔)在 1930 年证明副交感神经(包括迷走神经)末梢能分泌出乙酰胆碱,而且证明交感神经的节前纤维和运动神经的末梢也都能分泌乙酰胆碱,从而把神经化学研究方法与神经生理研究结合起来,牢固地建立了突触的化学传递学说。这两位科学家共享 1936 年诺贝尔奖。

4. 在高水平上的另一轮发展:经过半个世纪的努力,神经科学完成了第一个由结构基础到生理功能活动,再发展到神经化学(物质基础)的过程。以后的半个世纪中是在更高的层次上进行螺旋式上升。例如在发明阴极射线示波器(Erlanger 和 Gasser,1994 年诺贝尔奖)和单细胞或单纤维记录技术的推动下,又完成了新一轮从电生理(Huxley 等,1963 年奖)到神经药理和分子药理(Von Euler 和 Axelrod,1970 年奖)的发展,其后出现膜片钳技术,可以用电生理方法记录单个离子通道的活动(Neher 和 Sakmann,1991 年奖),并从快突触传递转向研究慢突触传递,并阐明其神经化学机制(Carlsson 和 Greengard Kandel,2000 年奖)。

5. 脑的复杂功能研究的开端:一个值得注意的动向是,在神经细胞、神经纤维和离子通道等微观(还原论)研究的基础上,七十年代开始出现了综合

© 1995-2005 Tsinghua Tongfang Optical Disc Co., Ltd. All rights reserved.

性质的研究成果 ,例如 Sperry 等发现左、右侧脑的分工 ,Hubel 和 Wiesel 在总结视觉信息的加工的过程中 ,对发现大脑皮层信息加工的规律作出重要贡献(1981 年奖) 。可以认为 ,这是研究脑的复杂信息加工高级功能的初步尝试。

疼痛医学前景宽阔

根据国际疼痛学会所下的定义 ,疼痛是一种“不愉快的主观感觉和情绪体验 ”,一般是由组织受到损伤而引起 ,但有时并未受到真正的损伤 ,只是存在着引起组织损伤的潜在的可能性时就可产生疼痛 ,后者就是人们常说的“心理作用 ”引起的疼痛。

痛觉与触觉有相同也有不同之处。相同的是它们都有一个感觉“分辨 ”的过程 ,可以分辨出刺激发生在哪一部位 ,其强度、性质如何等等。所不同的是触觉一般不引起严重的情绪反应(爱好或厌恶) ,而痛觉则必然伴随着一个强烈的不愉快的情绪反应 ,包括厌恶、焦虑、恐惧 ,以及迫切的愿望要求终止或除去致痛刺激 ,而后者正是疼痛患者求医的主要驱动力。

从 1960 年代以来 ,疼痛研究有了蓬勃发展 ,但大都围绕着疼痛感觉的传递及其机制进行研究 ,包括神经通路、化学递质等等。而对于痛觉情绪的研究进展比较缓慢 ,主要原因是情绪反应属于主观体验 ,在动物实验中较难研究 ,而在人体上观察又缺乏客观方法。近年来不断出现的新技术 ,如无创的脑影象技术 ,多通道的电、磁、光记录技术 ,以及与大量数据的采集和加工有关的计算机技术等等 ,使得从感觉分辨研究向着情绪反应研究、甚至认知水平的研究进行战略转移成为可能。

目前已知 ,疼痛的感知成分(是否痛、何处痛) 和情绪成分(痛苦的程度) 是分别由两条不同的通路由脊髓传向脑部的 ,分别称为外侧痛觉系统(产生痛知觉) 和内侧痛觉系统(引起痛情绪) 。

外侧系统起源于脊髓背角的深层(Ⅴ层) ,沿脊髓丘脑束上行 ,交叉到对侧 ,到达外侧丘脑 ,再转到大脑皮层的第一(S Ⅰ) 和第二(S Ⅱ) 体感区。产生疼痛的空间定位 ,并确定其性质。

内侧系统起源于脊髓背角的浅层(Ⅰ、Ⅱ层) ,经由比较弥散分布的上行通路到达双侧的内侧丘脑 ,终止于许多分散的核团 ,包括位于正中线上的一些丘脑核团 ,再转到大脑的岛叶和扣带回的前区 ,即扣带前回(Anterior Cingulate Cortex ,ACC) ,引起不愉快的情绪反应。

这两条通道虽然是平行传递 ,但在多个水平上具有相互联系。例如躯体感觉中枢(S Ⅰ和 S Ⅱ区) 可将信息进一步转到 ACC ;ACC 也可以有传出纤维投射到皮层下核团如杏仁核、伏核、海马(都与情绪和记忆有关) 以及中脑的一些核团如导水管周围灰质(PAG) 、蓝斑、黑质等等 ,通过下行系统对脊髓的痛觉传递功能起调节作用。

在这样复杂的系统中 ,如果只记录单个神经元的活动 ,是很难反映痛觉传递的全貌的。目前已有一些束状的电极 ,组成一个“微电极芯片 ”,插入动物脑内 ,可以同时记录几十个神经元的集群放电。再辅以高性能的电子计算机技术进行信息处理 ,就能得到过去无法想象的丰富资料。

又如利用功能磁共振方法对人脑进行研究 ,可以观察到伤害性(痛) 刺激可分别引起 S Ⅰ区(体感) 和 ACC 区(情绪) 激活。如果对被试者进行暗示:“下一个刺激的强度比较大 ,可能会引起较强的痛觉 ”,则同样的刺激会引起对侧 S Ⅰ区更大的激活;如给以暗示:“下一个刺激虽然强度一样 ,但可能会引起更大的难受 ”,则同样的刺激会引起双侧 ACC 区更大的激活。这些实验结果充分说明“心理作用 ”是客观存在的。

根据以上认识 ,神经外科医师采取破坏 ACC 的方法治疗顽固性疼痛 ,取得一定成效 ,使疼痛引起的痛苦大大减轻了。

还应指出 ,脑影象技术虽然有助于揭示脑内与疼痛有关的脑区 ,但疼痛发生时某一脑区信号的增强究竟意味着该区发生了兴奋或抑制 ,解释仍有困难。因为无论兴奋性(如谷氨酸能) 神经元 ,或抑制性(如 GABA 能) 神经元 ,被激活时都需要消耗能量 ,都会引起脑血流增强 ,但其生理意义却是相反的。

总之 ,从疼痛的感知功能研究发展到疼痛的情绪反应研究 ,正如从一般的神经科学研究发展到认知科学研究 ,都是历史的必然。从方法学而论 ,将细胞和分子水平的分析性研究 ,与整体的影象学以至行为学等综合性研究 ,互相结合 ,也是今后的必然趋势。这样的结合有相当大的难度 ,但也只有这样 ,疼痛医学乃至神经科学才能得到突破性的发展。

© 1995-2005 Tsinghua Tongfang Optical Disc Co., Ltd.　All rights reserved.