论文

“面口合谷收”的脑机制

刘健华^{①②†}, 高昕妍^{③†}, 徐婧^②, 秦淑钊^②, 陈玉婷^②, 朱玉^②, 邓间开^②, 胡劭文^②, 白万柱^③, 许能贵^{①*}, 朱兵^{③*}

① 广州中医药大学第二临床医学院广东省中医针灸重点实验室, 广州 510006;

② 广州中医药大学第二临床医学院, 广州 510006;

③ 中国中医科学院针灸研究所, 北京 100700

† 同等贡献

* 联系人, E-mail: ngxu8018@gzucm.edu.cn; zhubing@mail.cintcm.ac.cn

收稿日期: 2014-10-07; 接受日期: 2014-10-22; 网络版发表日期: 2015-03-10

国家自然科学基金(批准号: 81173207)、国家重点基础研究发展计划(批准号: 2010CB530503)和广东省自然科学基金(批准号: 9351040701000001)资助项目

doi: 10.1360/N052014-00255

摘要 “面口合谷收”是上千年来祖国医学在医疗实践中的经验总结,指位于手阳明大肠经的“合谷穴”能有效治疗大肠经远端循行所过部位“面部口”的疾患(如牙痛、面神经麻痹等).本研究采用单电极和阵列电极电生理技术探讨来自口面部和手部的传入在恒河猴感觉皮层神经元的位域关系,探讨“面口合谷收”的脑机制.在 3b 区可以记录到外周感受野分布在合谷穴区和口面部相互毗邻的神经元,也记录到合谷-下唇双感受野的会聚神经元.电生理学绘制 3b 皮层位域图的结果表明,这些神经元确实是在 3b 皮层并不重合但相互接壤.结扎正中神经和桡神经 3 个月后 3b 皮层拇指-口面交接部神经元能够发生可塑性变化.口面部刺激引起反应皮层位域明显扩大深入到拇指的皮层 1~2 mm 处,表明拇指皮层位域发生了明显的功能重组.本研究表明,“面口合谷收”的脑机制是相互间的接壤关系,并在神经损伤情况下会发生相互“入侵”的脑功能重组的可塑性变化.

关键词合谷
口面部
感觉皮层
功能重组

在千百年的医疗实践中,中国医家发现了人体体表与体表、体表与内脏之间存在上下内外特定联系的规律,古人创立了经络学说解释这一重大发现并指导临床实践,时至今日对针灸临床仍然具有重要的指导作用^[1].但是,经络学说所揭示的体表与体表两点间联系的研究长期以来未得到重视,而“经脉所过,主治所及”的远端取穴的这种针灸学主要原则的机理问题一直没有得到解决^[2].

手阳明大肠经起于食指端,沿上肢桡侧上行,终于同侧口面齿部.元代王国瑞撰写的《扁鹊神应针灸玉龙经》(1329 年)以歌赋形式“头面纵有诸样症,一针合谷效通神”,确立了位于拇指虎口部合谷穴与头面部的关系.由明代朱权(1378~1448 年)所撰的《乾坤生意》(1406 年)一书,简括为“面口合谷收”一语;后被《针灸聚英》、《针灸大全》、《杨敬斋针灸全书》、《针灸大成》等作为《四总穴歌》收入书中.“面口合

引用格式: 刘健华, 高昕妍, 徐婧, 等. “面口合谷收”的脑机制. 中国科学: 生命科学, 2015, 45: 279–288

Liu J H, Gao X Y, Xu J, et al. Brain mechanism responsible for “the treatment of orofacial diseases by acupuncture at Hegu acupoint”. SCIENTIA SINICA Vitae, 2015, 45: 279–288, doi: 10.1360/N052014-00255

谷收”是指位于手阳明大肠经的“合谷穴”能有效治疗大肠经远端循行所过部位“面口部”的疾患(如牙痛、面神经麻痹等),但位于前肢手腕部的合谷穴区与颜面部有如此长距离的空间阻隔,其联系的生物学机制是什么?探寻合谷穴与口面部的特异性联系规律及其途径,不仅可以诠释经络学说的科学内涵以丰富和发展经络学说,而且将进一步阐明穴位主治作用的规律和实质,对提高针灸临床疗效具有重要的指导作用。

Penfield 脑皮层位域图问世以来,人们注意到口面部与手指在感觉和运动皮层的位置相互接壤^[3]。随着近年来大型数字化脑成像系统和脑在体多通道神经电生理技术的发展,从现代神经信息的传递和影像学研究来阐述脑的感觉和运动皮质、皮质下中枢和丘脑与外周传入的空间立体定位关系,得到了不少新颖的资料^[4-8]。这些研究技术为解决经脉体表与体表上下之间的特定联系提供了神经信息空间定位处理、整合方面的宝贵经验^[9]。

本研究采用电生理技术探讨来自口面部和手部的躯体感觉传入在成年恒河猴(*Macaca mulatta*)感觉皮层神经元的位域关系,在脑科学层面阐述“面口合谷收”的神经机制。

1 材料与方法

1.1 研究对象

成年恒河猴 4 只(雌性 1 只,雄性 3 只),由广东省高要市康达实验动物科技有限公司(广州)提供,年龄为 5~7 岁,体重为 5~7 kg(实验动物合格证编号: SCXK(粤)2009-0025)。实验期间对动物的处理符合《实验动物管理条例》(1988)及 2006 年科学技术部颁布的《关于善待实验动物的指导性意见》的规定,并得到广州中医药大学动物实验伦理委员会的批准。

1.2 动物麻醉

实验开始前,所有动物均禁食 24 h。氯胺酮和速眠新(3:1) 0.2 mL 诱导麻醉,随后 3%戊巴比妥钠 3 mL 肌肉注射维持麻醉。麻醉状态保持在神经外科 2 级麻醉水平,此时猴已经失去知觉,反射活动减少,对疼痛及其他手术过程的刺激不发生反应。在动物

出现较为明显的肌肉收缩反应时补充 1/10 剂量的戊巴比妥钠。动物自主呼吸,经股静脉持续给予葡萄糖生理盐水($8 \text{ mL kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$),维持体温恒定。

麻醉后将恒河猴俯卧位,头部置于大动物脑立体定位仪(SR-6R, NARISHIGE, 日本)上,将猴的上门齿置于特制牙托上固定,以保持呼吸道通畅。

1.3 电生理实验手术

头顶皮肤消毒后沿矢状面切开皮肤,剥离皮下组织至颅骨表面,用双氧水反复擦拭颅骨表面,骨蜡止血。高速颅钻钻孔,形成约 $1.2 \text{ cm} \times 1.2 \text{ cm}$ 的骨窗,剥离硬脑膜和软脑膜,充分暴露前顶叶,以相对狭长的中央沟(central sulcus, CS)作为第一躯体感觉皮层(SI)的标志(图 1)。

1.4 感觉皮层电生理记录

将绝缘钨丝电极($1 \text{ M}\Omega$, Microprobe, 美国)或阵列电极(16 通道, 2×8)固定在微纵作器上,在体视显微镜下由电动推进器(DMA-1511, NARISHIGE, 日本)将其缓慢推进至记录部位,然后以石蜡油覆盖在脑表面以防止组织干燥并减少机械位移的影响。待记录到稳定的神经元自发活动后,分别触摸或针刺躯体各部位,特别注重面口部和手的拇食指,观察其对该神经元的诱发反应,勾划出这些神经元的外周感受野。神经元的放电信号经前置放大器输入多通道神经信号记录与分析系统(Cerebus, 美国)或生理信

图 1 3b 皮层记录位置

A: 从中央沟平面切片,标本采用 Nissl 荧光染色法,3b, 3a 和 M1 皮层区用短白线标示。电解损毁的 3b 清晰可见; B: A 中粗箭头所指处放大,显示记录电极的轨迹; C: B 中细箭头处高倍放大,显示椎体细胞体

号高速数据采集分析系统(Spike II, CED, 英国)进行分析处理. 在此基础上, 进一步用 von Frey 毛进行感受野敏感度的定量分析和感受野大小定位探查. 以刺激引起的放电反应频率变化超过 50% 的作为感受野相关神经元, 否则, 即界定为静态神经元.

动物在急性实验结束后, 将有机玻璃片加工成切除的颅骨形状并与颅骨缝合, 然后缝合头皮, 消毒包扎. 术后 7 天给予抗生素以防止感染.

1.5 外周神经横断术

在记录和绘制完感觉皮层 3b 区神经元的电生理学研究后, 在动物手腕桡侧端纵向切开皮肤, 根据解剖学位置分离出正中神经和桡神经, 用缝合线结扎每根神经, 然后皮肤清创缝合包扎, 并作消炎处理.

1.6 记录部位形态学定位

在电生理记录结束后, 经静脉注射 3% 戊巴比妥钠对实验动物进行深度麻醉并进行心脏灌流. 首先灌入 0.9% 生理盐水 1000 mL, 再灌入 4% 多聚甲醛磷酸缓冲液(phosphate buffered solution, PBS, pH 7.4) 1000 mL, 然后取出脑组织并浸泡在含 25% 蔗糖 PBS 中再放于 4℃ 恒冷箱中保存. 待脑组织下沉后, 进行形态学分析. 先将记录区域的皮层组织从整脑分离下来并修成组织块(约 2 cm×2 cm×2 cm), 然后用平推式冰冻切片(Thermo, Microm HM430, 德国)沿垂直于脑中央沟的方向进行连续切片, 厚度为 40 μm, 并依次收集、存放于盛有 0.1 mol/L PBS(pH 7.4) 的 6 孔培养皿中. 组织切片用神经示踪尼氏荧光染色法(neuro trace fluorescent nissl stains; Invitrogen-Molecular Probes, Eugene, 美国)进行组织化学染色. 先将组织切片放入含 0.3% Triton X-100 的 0.1 mol/L PBS 中孵育 1 h, 然后移入内含荧光尼氏染料(1:1000; N-21480, Invitrogen-Molecular Probes)和 0.1% Triton X-100 的 0.1 mol/L PBS 中, 再放入孵育盒内在室温下孵育 1 h. 操作过程中注意避光. 染色结束后, 用 0.1 mol/L PBS 将组织切片清洗 3 次, 然后裱贴在阳离子载玻片上. 观察前滴加 50% 的甘油后用盖玻片封片.

1.7 数据分析

实验结束后在记录脑组织部位经微电极尖端通以微电流(10 μA, 10 s)电解损毁作为标记, 将感觉皮

层 3b 区记录的感受野相关神经元的位置和深度与外周感受野的分布绘制出相关皮层-感受野构筑的位域图(somatopography), 界定口面部-手部拇指(特别是“合谷”穴区)在脑中的相关联系.

2 结果

2.1 感觉皮层 3b 区神经元的电生理学记录

采用单电极记录 2 只恒河猴 3b 皮层神经元活动, 寻找外周感受野位于手面交界边缘脑区的位置, 观察神经元对手部和面部触觉刺激的反应形式和位域特征, 阐述“面口合谷收”的脑位域毗邻关系.

在这 2 只恒河猴的 3b 皮层进行了 12 个通道的探查, 共记录到 283 个神经元, 其中绝大多数神经元可以在体表部位找到明确的感受野. 进一步对感受野明确、触觉刺激激活反应超过 50% 的 163 个神经元进行了外周感受野大小、刺激阈值、神经元活动特征的分析.

图 2 显示, S-17 猴 3b 区 9 通道所记录到的 15 个神经元, 其外周感受野分布在对侧手腕部的桡侧和口面部. 通过大面积的皮肤刷毛和/或敲击刺激, 这 15 个神经元的自发性背景活动一般都很低, 多在 5 Hz 以下, 甚至 30% 左右的神经元无自发活动. 对感

图 2 单个微电极在 3b 区一个通道记录到的神经元和它们的外周感受野分布

①~⑮表示记录电极从浅到深记录到的神经元编号. 可以看到, 手部的神经元位置相对较浅, 而口面部的较深. 神经元 6 具有合谷穴区和面部双感受野(蓝色框和淡蓝色填充区域)

受野的刺激都发生超过自发活动 50%以上的激活,大于 1/2 的激活甚至超过 100%或以上;如果触觉刺激施加在感受野中心,其中 6 个神经元的激活呈爆发性,刺激停止,神经元的激活多在 1~3 s 内恢复.采用 von Frey 方法分析了外周感受野的面积.一般说来,手的掌面、背面和面颊部的感受野稍大,面积为 2~8 cm²;拇食指和唇部的感受野为 1~3 cm²;指尖感受野最小,为 1~1.5 cm².感受野的大小可能与功能的精细程度有关.3b 区神经元对感受野的轻敲和刮擦刺激反应最敏感;相反,重压、针刺引起的激活反应不如中等程度的触觉刺激明显.感受野可以清楚地分为中心区和周边区,中心区对刺激反应最敏感;而且,只有在这个区域才对针刺发生较为明显的激活反应.

图 3 记录的是 S-06 猴 3b 区 3 通道 6 个神经元的外周感受野分布范围和激活特征.其中神经元 2 的外周感受野分布在食指根部,神经元 7 分布在拇指和拇食指的合谷穴区,神经元 10 和 15 分布在面颊和下唇,感受野的触觉刺激可以明显激活这些神经元的活动.有意思的是,在这个通道记录到 2 个双感受野的会聚神经元 9 和 12,它们的感受野分别位于手掌的鱼际-合谷穴区及面部的下唇和下颌,这种神经元的外周感受野普遍较大,神经元对感受野刺激的激活程度也很强.当然,这类会聚神经元并不多见,在本研究用单电极记录分析的 163 个手-面结合部的神经元中,仅观察到 8 个(4.91%).

2.2 感觉皮层 3b 区神经元的阵列电极记录和位域图的绘制

对 3 只动物采用阵列电极记录方法,探讨了 3b 皮层(大脑皮层 3b 区)外周感受野分布的排序和皮层神经元的位域特征,阐述合谷穴区和口面部与 3b 皮

层神经元位域的相互毗邻关系.3b 区沿中央沟的后缘形成一个中间外侧条带,对侧体表的躯体感觉传入在 3b 区有序地排列,由内到外依次是足、腿、躯干、手臂、手和面^[10].

手部区域的外侧始于顶内沟末端,面部位域从三叉神经支配的口周起始,并与拇指部接壤,但边界清楚.根据 Jain 等人^[11]的工作,通过皮质髓鞘染色可以在组织切片中加以区分.

如图 4 所示,采用 2×8 的 16 通道阵列电极在 S-11 猴 S1 皮层的记录实验中,通过大面积的皮肤刷毛和/或敲击刺激,可以记录到明确的神经元群活动,一旦刺激停止,神经元的激活多立即恢复.采用 von Frey 方法,可以精确分析单一电极区细胞的活动和感受野的分布,在拇指和口唇-下颌部也存在双感受野刺激发生反应的单位(图 4 中手-面交接部有 5 个共同感受野单位).

阵列电极勾画的躯体传入在 3b 皮层的位域图表明,躯体传入与头面部传入有明确的界线.手臂的传入基本上是拇指与颜面部的下唇/下颌相毗邻,依次为中指、食指、无名指和小指、臂部、肩部和躯干.

2.3 外周神经去传入引起的感觉皮层 3b 区神经元出现功能重组变化

观察了 4 只恒河猴在腕部结扎正中神经和桡神经后 3b 皮层拇指-口面交接部神经元的可塑性变化.正常恒河猴 S-09 的 3b 皮层拇指-口面交接部神经元虽然有交织但分界仍然明确,仅记录到 1 个拇指-口面部刺激激活的双感受野单位(图 5B 中红-绿各半的圆圈).结扎正中神经和桡神经 24 h 后,除拇指端的刺激除尾内侧保留少量的传入外,大部分拇指皮层位域呈现“静区”:不发生任何反应,而口面部的刺激

图 3 S-06 猴 3b 区 3 通道 6 个神经元的外周感受野分布范围和激活特征

微电极插入中央后回 3b 区一个通道记录到 18 个神经元(A),其中神经元 9 和 12 存在 2 个独立的外周感受野,分别位于口面部和拇食指间(B),表明来自“合谷”和口面部的感觉传入可以投射到同一个感觉皮层神经元上;感受野的触觉刺激可以明显激活这些神经元(C)

图 4 S-11 猴 S1 皮层上肢、肩部和躯干躯体感觉定位图的分布

D1: 拇指; D2: 食指; D3: 中指; D4: 无名指; D5: 小指. 采用微阵列电生理技术记录到 3b 皮层躯体各部分传入排列整齐, 分界明确; 可见 D1(拇指)与面部相互比邻, 交界面有少量双感受野的手-面会聚单位(白色方框内)

引起的皮层神经元反应仍然维持正常反应状态(图 5C).

在结扎神经 3 个月后, 同一只恒河猴根据原先标记的同一位置阵列电极记录结果, 原先有少量反应的尾内侧 3b 皮层仍然可以被来自拇指的触觉刺激发生激活反应, 对拇指反应的神经元数量并未明显增加; 但对口面部刺激反应的区域明显扩大深入到拇指的皮层, 在进入拇指皮层 1 mm 处, 80% 的单位都对下唇和下颌部的刺激发生激活反应; 在进入拇指皮层 2 mm 处, 有 40% 左右的单位也对下唇和下颌部的刺激发生反应(图 5D).

在神经结扎的其他 3 只恒河猴术后 3 个月(S-06 和 S-17 为术后 90 天; S-11 为术后 95 天), 同样可见来自拇指的传入在 3b 皮层位域仅有极少数单位被来自拇指的触觉刺激激活, 但来自口面部的区域明显扩大至拇指的皮层, 在进入拇指皮层 1 mm 处, 约有 30%~65% 的神经元对下唇和下颌部的刺激发生反应; 偶见对食指和中指刺激发生反应的单位; 但也有近 1/2 区域是对任何部位刺激都不发生反应的静区(图 6).

3 讨论

本研究观察到, 在恒河猴感觉皮层 3b 区, 来自

手部的传入与来自口面部的传入可以投射到位置相互毗邻但分界明显的脑区, 特别是拇指的“合谷”穴区和下唇及下颌的皮层位域的神经元相互接壤, 虽然有明确的分界, 但同样出现相互渗透, 并存在一定比例的对拇指和下唇刺激发生共同激活的会聚神经元. 在采用结扎外周神经的方法使拇指失去传入情况下, 来自口面部的传入可以激活多数原本接受拇指传入的 3b 皮层神经元, 表明拇指皮层位域发生了明显的功能重组.

Lund 等人^[12]在成年恒河猴大脑皮质同一脑区的毗邻神经元记录了这些脑细胞外周感受野的分布情况, 观察到拇指与同侧的口面部的传入信息可以重合在同一皮质相互比邻的神经元上, 也就是说, 虽然这两个部位在躯体存在明显的位置差异, 但其中枢神经系统的投射区却在同一部位. Suzuki 等人^[13]采用磁刺激法研究对脑活动影像的影响, 观察到人的面部与拇指刺激传入在大脑体感-I 区的位置是比邻与重叠的. Yokochi 等人^[14]在日本猴(*Macaca fuscata*)皮质的顶下小叶前部(7b 区)记录到了具有特殊联合外周感受野的神经元, 最为典型的是感受野分别位于面部和手部, 他们将其命名为“面-手神经元”. 1/2 的这类神经元具有显著口面-手协调运动的功能, 特别

图5 正中神经和桡神经结扎前、结扎后24 h及3个月大脑皮层躯体感觉定位图的分布

A: 3b 皮层的位置图。5个手指在3b的排列用D1~D5指示。D1: 拇指; D2: 食指; D3: 中指; D4: 无名指; D5: 小指。D1与口面部比邻; B: 3b区记录到的未切断神经前拇指(红圈)和面部(绿圈)刺激的反应(灰色圈为掌侧刺激, 其他颜色圈与手指颜色同), 可见手-面位域有明确的分界面(水平虚线), 并记录到1个对拇指和面部共同反应的神经元(红绿双色圈); C: 去神经后24 h仅见很少脑区对拇指刺激发生反应, 大部分表现为静区(×表示); D: 损伤后3个月的拇指和面部刺激的大脑反应区分布, 可见来自口面部的触觉刺激引起的反应扩大并嵌入到整个拇指的皮层位域, 出现明确的功能重组。在该区域, 正常情况下和神经去除后, 均可以碰到几个感受野位于手背和食指、中指的单位。图5D左上方的“+”字型标识为3b皮层的形态学标记定位

图6 S-06, S-17, S-11 猴正中神经和桡神经结扎后3个月大脑皮层躯体感觉定位图的分布

3只恒河猴结扎神经后都可观察到来自口面部的传入激活原本接受拇指传入的3b皮层, 表明在外周去传入后感觉皮层会发生相应的功能重组。“+”字型标识为3b皮层的形态学标记定位

是进食行为. 用 500 ms 电脉冲经微电极刺激婴猴 (*Macaca sylvana*) 后顶叶皮质的特定分隔区域可引起从手运动到口和开口的反应^[15]. Manger 等人^[16]采用荧光双标法同样在猴的实验中分析了手与面部的交互联系, 他们观察到由下颌神经支配的口鼻部 (muzzle) 与由 C₂₋₃ 神经支配的下颌和颈部间缺乏交互联系, 而皮质手部区 (也由颈神经支配) 与下颌和颈部存在明确的交互联系. 他们认为, 手部与下颌的这种交叠是手部的外周传入丧失后下颌和颈部传入发生替代的神经联络基础.

运动皮质也会发生功能重组. 同样, Kaas 实验室^[17]在恒河猴出生 3~12 天切除颈髓 C₃₋₅ 背柱失去感觉传入后, 使其存活长大至 3~5 岁时观察运动皮质的可塑性变化. 他们在恒河猴运动皮质的手指位域外侧 200 μm 通过微电极的电流 (10 μA) 刺激可引起拇指屈曲和下唇与肩的联合运动, 表明因感觉传入受阻导致运动皮质手指位域变化和重组, 出现手指与面部运动的交替或同时出现.

Halligan 等人^[18]1993 年发表了题为“Thumb in cheek?(拇指在面颊?)”的研究报告. 1 例患有腕管综合征的患者在截肢后出现幻肢觉, 面颊部的刺激引起的感觉却出现在拇指部位. 手臂截肢后 24 h 内躯体感觉皮质可发生急性可塑性变化, 刺激同侧面颊可出现定位精确、形式特异、区分明确的幻肢觉^[19]. 这么短时间出现体觉皮质可塑性改变无法用新轴突末梢芽生来解释, 很可能是正常休眠的传入转为活动状态 (unmasking). Aglioti 等人^[20]跟踪随访了一名左食指截肢患者的幻肢觉变化. 术后刺激左手残存指及左脸能引出定位明确的幻肢觉, 这种幻肢觉在截肢 5 个月后仍保持不变. 引起幻肢觉的性质与刺激的性质相同, 针刺样痛刺激引起幻肢痛, 冷刺激引起幻肢冷觉. 截肢 3 年多以后, 幻肢觉在刺激同侧残存指同样保持不变. 而同侧面颊的刺激却难以引出幻肢觉, 但对侧面颊有时却有这种效应. 作者认为, 残存指保持不变的原因在于手指功能协调和稳定性的需要, 而面部的功能失代偿是由于日常活动行为缺乏相关性所致. 而 Rijntjes 等人^[21]采用非侵入性的经颅磁刺激和正电子发射技术研究了面神经麻痹患者的皮质功能重组, 发现拇短展肌 (合谷穴区的主要肌肉) 的诱发电位和区域脑血流均从该区向面神经麻痹区扩大, 扩展到了面部肌肉的皮质代表区.

Pons 等人^[22]在研究恒河猴大脑皮质去感觉传入

后功能重组的实验中观察到下颌部与拇指在感觉皮质的定位域是相互重叠的. 上肢幻肢痛患者的口唇部感觉域和面部颧肌运动域都在定向地朝失去神经传入手区的感觉运动定位域靠拢^[23]. Montoya 等人^[24]采用感觉诱发电位神经电图结合核磁共振脑影像技术在外伤性截肢患者研究了脑功能重组. 首先利用健侧感觉皮质定位加权处理勾画出患侧拇指、小指和足拇趾的空间位置, 再研究截肢后下唇感觉皮质定位域及位移状况, 探讨幻肢痛引起的感觉皮质功能重组. 结果观察到, 正常下唇的皮质定位可向拇指的感觉皮质移位达 2.4 cm 左右, 出现了较大范围的可塑性变化; 但先天性上肢缺损的受试者则两侧下唇皮质位域则完全对称.

在长期失去传入联系的情况下, 猴躯体感觉皮质 3b 区的手部定位域逐渐对同侧面颊触觉刺激发生反应, 这种丧失的手皮质功能被来自面部传入的重激活可能取决于手-面接壤缘的轴突出现的交互联系. 用微电极在体觉皮质定位域记录到对手或面部刺激反应的神经元后注射神经示踪剂, 逆向标记的细胞分别分布在各自的定位域内, 手-面接壤缘有清楚的少髓磷脂的隔膜相限. 在丘脑、手部和面部标记的感觉神经元分别限制在腹后外侧核 (手部) 和腹后内侧核 (面部) 内, 因而面部刺激重新激活手皮质并不取决于原有的皮质内手-面接壤缘交互联系网^[25].

采用血氧水平依赖的功能性磁共振成像 (blood oxygen level dependent-functional magnetic resonance imaging, BOLD-fMRI) 技术观察到在颈部切断背柱的恒河猴, 来自手部的刺激引起的 BOLD 反应区域明显缩小, 下颏部轻触刺激引起的反应基本位置不变; 但下颏部强掐捏刺激引起的 BOLD 反应则占据了原先手区的大部分位置, 出现了明显的功能重组. 电生理实验得出了同样的结果^[26]. Clarke 等人^[27]在 1 位右侧三叉神经节上颌支和下颌支切除的患者术后 7 天观察到, 刺激其右手或右前额, 患者能体验到一种来自去神经支配区域的移位性感觉 (发生率为 6%~19%). 刺激右手拇指, 其感觉出现在右侧面部; 刺激右侧前额和右中、环指时, 其感觉出现在面颊部, 且定位更为精确.

Farne 等人^[28]做了一项更为有趣的调查, 他们分析了截肢者手皮质对面部皮肤刺激发生反应的功能重组, 还观察到手同种异体移植后皮质的感觉运动区功能 5 个月后逐渐恢复. 但在移植术后的一段时间

内,新近唤醒手皮质的感知在同时触刺激同侧面面部时明显受阻,也即同侧面面部的感知抑制了移植手的感知.移植过程中的这种面-手可塑性变化的消退在术后5个月才恢复,6个月时完全恢复正常.皮质功能的固有竞争性和优势原则在这种截肢与移植过程中观察到的现象是最好的例证.

皮层功能重组机制并不十分明了,可能与神经元的轴突侧枝发芽、树突伸展和新突触形成等因素有关^[29-31].Flor等人^[32]评述了过去10余年外周和中枢神经系统在生理和病理生理学过程中的微形态、机能和分子水平的可塑性改变与幻肢痛(觉)之间的关系,认为外周和中枢的敏化、特别是皮层的病理状态下的功能重组与幻肢现象密切相关,也可能涉及“面口合谷收”的病理过程的机制.

由此看来,在生理状况下合谷穴区与面口部的躯体感觉传入大脑神经元的毗邻、会聚及整合是“面口合谷收”的生理学基础.而病理状况下(面部或者手的去感觉传入、去运动传出),大脑皮层和丘脑的手区

和面区之间的功能重组是“面口合谷收”重要的生物学机制.换言之,合谷穴区与口面部从外周的距离来看似乎不是局部的关系,但在大脑皮层是接壤、会聚而居,并存在交互支配(cross-innervation)、功能互换(cross-function)和交互激活(cross-activation).

“面口合谷收”是对针灸临床诊疗规律认识的升华,该穴位的联系部位反映了针灸文献研究中揭示的经脉系统是沟通人体体表-体表上下之间,体表与脏腑内外之间的联络、整合、反应系统.探讨这种诊疗规律的医学原理,可以从总体上阐明针灸的作用机制和穴位主治规律的实质,从而对针灸的现代化和针灸临床疗效的提高产生积极的作用.当然,穴位效应的发挥不是仅依靠与脑存在“毗邻”关系的联通.对合谷穴与口面部的相互联系及联系途径的深入研究,不但可以证实古代医学家所创立的经脉学说有丰富的临床诊疗规律作为科学依据,同时也为人们更科学地认识脑功能、揭示神经信息的传导规律及脑的联络、整合原理提供新的、有价值的研究思路.

参考文献

- 1 李落意,赵斌,杨骏,等.“面口合谷收”神经生理机制的fMRI研究.中国中西医结合影像学杂志,2012,10:13-15
- 2 朱兵,梅志刚.面口合谷收的神经科学原理.实用医学进修杂志,2009,37:65-69
- 3 Penfield W, Rasmussen T. The Cerebral Cortex of Man. London: Macmillan Publishing, 1950
- 4 Carlson M. Characteristics of sensory deficits following lesions of Brodmann's areas 1 and 2 in the postcentral gyrus of *Macaca mulatta*. Brain Res, 1981, 204: 424-430
- 5 Gardner E. Somatosensory cortical mechanisms of feature detection in tactile and kinesthetic discrimination. Can J Physiol Pharmacol, 1988, 66: 439-454
- 6 Lacquaniti F, Guigon E, Bianchi L, et al. Representing spatial information for limb movement: the role of area 5 in monkey. Cereb Cortex, 1995, 5: 391-409
- 7 Snyder L H, Batista A P, Andersen R A. Coding of intention in the posterior parietal cortex. Nature, 1997, 386: 167-170
- 8 Debowy D J, Ghosh S, Ro J Y, et al. Comparison on neuronal firing rates in somatosensory and posterior parietal cortex during prehension. Exp Brain Res, 2001, 137: 269-291
- 9 Krubitzer L, Disbrow E. The evolution of parietal areas involved in hand use in primates. In: Gardner E, Kaas J H, eds. Somatosensation. London: Elsevier, 2008. 183-214
- 10 Nelson R J, Sur M, Felleman D J, et al. Representation of the body surface in postcentral parietal cortex of *Macaca fascicularis*. J Comp Neurol, 1980, 192: 611-643
- 11 Jain N, Qi H X, Collins C E, et al. Large-scale reorganization in the somatosensory cortex and thalamus after sensory loss in macaque monkeys. J Neurosci, 2008, 28: 11042-11060
- 12 Lund J P, Sun G D, Lamarre Y. Cortical reorganization and deafferentation in adult macaques. Science, 1994, 265: 546-548
- 13 Suzuki T, Shibukawa Y, Kumai T, et al. Face area representation of primary somatosensory cortex in humans identified by whole-head magnetoencephalography. Jpn J Physiol, 2004, 54: 161-169
- 14 Yokochi H, Tanaka M, Kumashiro M, et al. Inferior parietal somatosensory neurons coding face-hand coordination in Japanese macaques. Somatosens Mot Res, 2003, 20: 115-125
- 15 Stepniewska I, Fang P C, Kaas J H. Microstimulation reveals specialized subregions for different complex movements in posterior parietal cortex of prosimian galagos. Proc Natl Acad Sci USA, 2005, 102: 4878-4883
- 16 Manger P R, Woods T M, Munoz A, et al. Hand/face border as a limiting boundary in the body representation in monkey somatosensory

- cortex. *J Neurosci*, 1997, 17: 6338–6351
- 17 Qi H X, Jain N, Collins C E, et al. Functional organization of motor cortex of adult macaque monkeys is altered by sensory loss in infancy. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107: 3192–3197
- 18 Halligan P W, Marshall J C, Wade D T, et al. Thumb in cheek? Sensory reorganization and perceptual plasticity after limb amputation. *Neuroreport*, 1993, 4: 233–236
- 19 Borsook D, Becerra L, Fishman S, et al. Acute plasticity in the human somatosensory cortex following amputation. *Neuroreport*, 1998, 9: 1013–1017
- 20 Aglioti S, Smania N, Atzei A, et al. Spatio-temporal properties of the pattern of evoked phantom sensations in a left index amputee patient. *Behav Neurosci*, 1997, 111: 867–11872
- 21 Rijntjes M, Tegenthoff M, Liepert J, et al. Cortical reorganization in patients with facial palsy. *Ann Neurol*, 1997, 41: 621–630
- 22 Pons T P, Garraghty P E, Ommaya A K, et al. Massive cortical reorganization after sensory deafferentation in adult macaques. *Science*, 1991, 252: 1857–1860
- 23 Karl A, Birbaumer N, Lutzenberger W, et al. Reorganization of motor and somatosensory cortex in upper extremity amputees with phantom limb pain. *J Neurosci*, 2001, 21: 3609–3618
- 24 Montoya P, Ritter K, Huse E, et al. The cortical somatotopic map and phantom phenomena in subjects with congenital limb atrophy and traumatic amputees with phantom limb pain. *Eur J Neurosci*, 1998, 10: 1095–1102
- 25 Fang P C, Jain N, Kaas J H. Few intrinsic connections cross the hand-face border of area 3b of New World monkeys. *J Comp Neurol*, 2002, 454: 310–319
- 26 Dutta A, Kambi N, Raghunathan P, et al. Large-scale reorganization of the somatosensory cortex of adult macaque monkeys revealed by fMRI. *Brain Struct Funct*, 2014 219: 1305–1320
- 27 Clarke S, Regli L, Janzer R C, et al. Phantom face: conscious correlate of neural reorganization after removal of primary sensory neurones. *Neuroreport*, 1996, 7: 2853–2857
- 28 Farne A, Roy A C, Giraux P, et al. Face or hand, not both: perceptual correlates of reafferentation in a former amputee. *Curr Biol*, 2002, 12: 1342–1346
- 29 Jones T A, Schallert T. Use-dependent growth of pyramidal neurons after neocortical damage. *J Neurophysiol*, 1994, 14: 2140–2152
- 30 Kolb B, Gibb R. Environmental enrichment and cortical injury: behavioral and anatomical consequences of frontal cortex lesions. *Cereb Cortex*, 1991, 1: 189–198
- 31 Kolb B, Wishaw I Q. Plasticity in the neocortex: mechanisms underlying recovery from early brain damage. *Prog Neurobiol*, 1989, 32: 235–276
- 32 Flor H, Nikolajsen L, Staehelin Jensen T. Phantom limb pain: a case of maladaptive CNS plasticity? *Nat Rev Neurosci*, 2006, 7: 873–881

Brain Mechanism Responsible for “the Treatment of Orofacial Diseases by Acupuncture at Hegu Acupoint”

LIU JianHua^{1,2}, GAO XinYan³, XU Jing², QIN ShuChuan², CHEN YuTing², ZHU Yu²,
DENG JianKai², HU ShaoWen², BAI WanZhu³, XU NengGui¹ & ZHU Bing³

1 Key Laboratory of Acupuncture of Guangdong Province, The Second School of Clinical Medicine, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006, China;

2 The Second School of Clinical Medicine, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006, China;

3 Institute of Acupuncture and Moxibustion, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China

“The treatment of orofacial diseases by acupuncture at Hegu (LI4)”, as a conclusion of ancient physicians before more than 1000 years, exhibits the effect of acupuncture at Hegu point on orofacial diseases, such as toothache and facial paralysis. However, how to correlate Hegu and face and its biological mechanism still remain elusive. Here we investigated the relationship of the somatosensory cortex areas representing face and hands using single electrode and electrode array recording in macaco monkeys. We found that in 3b area, the neurons receiving signals from Hegu are neighboring to those areas receiving signals from the orofacial receptive field separately; the convergent neurons of Hegu and lower lip were also found. The somatopographic map based on the electrophysiological recordings showed that those units are neighboring to each other but not overlapping in 3b area. Three months after the ligations of the median nerve and musculospiral nerve, the plasticity could be found in the neurons adjacent in thumb-orofacial regions in 3b area of cortex; the region which was response to the orofacial stimulation was significantly enlarged to the depth of 1–2 mm in cerebral cortex of thumb, suggesting the functional reorganization in the cortex of thumb. Therefore, “the treatment of orofacial diseases by acupuncture at Hegu” exhibits the adjacent representing areas receiving signals from Hegu and face in the 3b somatosensory cortex separately, and functional reorganization as the representing area invasion may occur under pathological conditions.

Hegu, orofacial, somatosensory cortex, functional reorganization

doi: 10.1360/N052014-00255