

# 神经刺激的原理

本篇介绍了神经刺激的原理,并且讨论了在生理学实验中如何使用PowerLab刺激器。

Robert Durves, ADInstruments

## 前言

可兴奋的组织可以被许多不同的刺激激活,这些刺激可以从机械性创伤到增加磁场。所有的刺激,都是通过将膜去极化,达到一个阈值电压,引起动作电位再生的机制。最常用的刺激方法是将一对电极固定在神经上,或接近神经的位置上,在电子刺激器的控制下,电流的脉冲从电极之间通过。

可以从欧姆定律结合基本的生理学知识了解高效无差错刺激的要求。

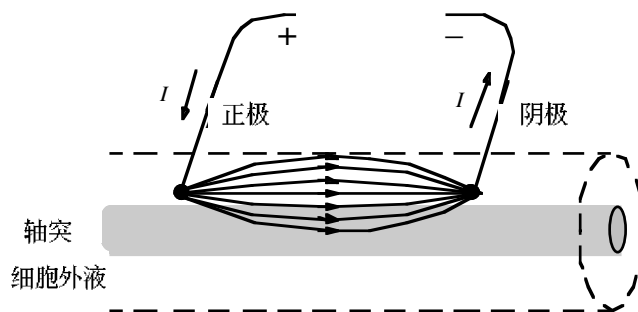
## 外部双电极的刺激

可以通过理解图1的排列,得到许多重要的原理。单根轴突被一层胞外液体"外衣"包裹,并固定一对好的电极(无

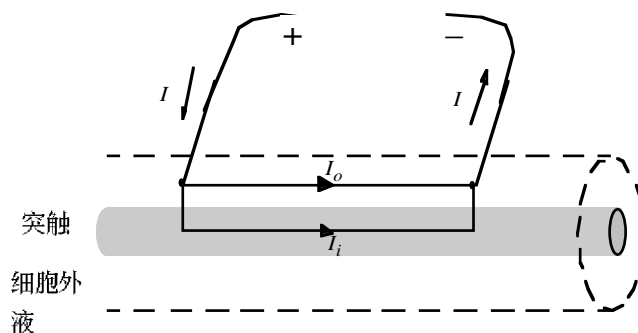
性的零阻抗的)。在刺激过程中,在电极间通过恒定的电流  $I$ 。指针能指示载体电流的通量。这种情况的完整分析需要详细的轴突电缆属性的数学描述,如Hodgkin 和Rushton在研究甲壳类神经纤维中所用到的。

对于我们的研究目的,如图2简单所示,跨膜的电流只在阳极和阴极通过(实际情况下是在整个轴突里通过)。如果进一步忽略电容作用,轴突可以用电阻电路(图3)表达,  $R_o$ 表示胞外液体的并联电阻,  $R_i$ 表示轴浆的纵向电阻,  $R_m$ 表示在阳极或阴极下的跨膜电阻。当阴极的横跨膜电位达到去极化的阈值改变为  $E_c$ 时刺激发生。这个改变值只能根据通过  $R_m$ 的电流得到,即

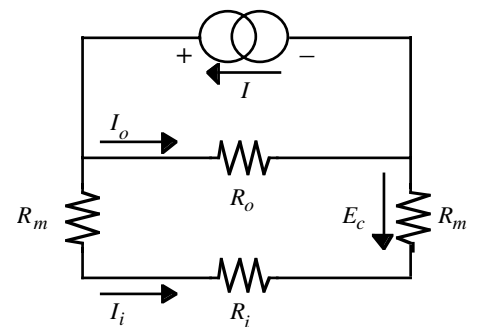
$$E_c = I \cdot R_m \cdot \frac{R_o}{R_i + R_o + 2R_m}$$



图一. 两刺激电极间的电流。



图二. 电极间的单向电流。



图三. 图二的等价电路图。

许多重要的结果是很明显的。只有当一个纵向的胞内电流  $I_i$  通过轴突，用外部电极刺激神经才能实现。这意味着电流的方向是垂直的，如以下的“电极布局”部分所述。第二，刺激的效果严重地受到分支电阻  $R_o$ （见“有效刺激”）的影响。最后，刺激的效果与刺激电流  $I$  成正比。当考虑到随时间变化的因素如电容时，刺激脉冲的持续时间也是同等重要的（见“强度与持续时间曲线”）。

## 电极放置

三种不同的按排列可以区别：

1. 双极。两个电极都靠近神经（图1）。
2. 单极。一个电极通常是阳极，远离神经（图4）因此它的大小和确切位置无关。
3. 场刺激。两个电极远离神经（图5）。场刺激不是一个有效的方法，当不能暴露独立的神经的时候，场刺激通常用于刺激组织中的神经从而不能用于单个神经。

电极必须放置在相对于神经纤维正确的方向。横向的放置是无效的（图6），因为没有纵向的胞内电流通过轴突。

表格1 刺激所须的电流

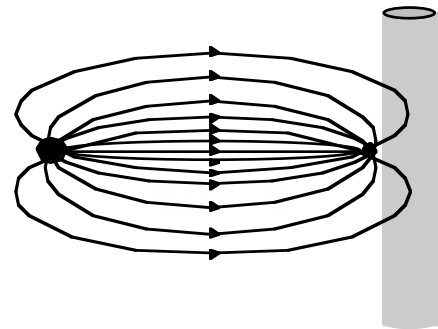
胞内	1nA-10nA
油脂间隙，蔗糖间隙	0.01 $\mu$ A-1 $\mu$ A
吸附电极	10 $\mu$ A-1mA $\mu$
带有在神经纤维中推进的小阴极单极	50 $\mu$ A-1mA
在石蜡油中的双极刺激	50 $\mu$ A-2mA
在导体（盐溶液或组织）中的双极刺激	1mA-20mA
经皮刺激	2mA-20mA
场刺激	50mA-500mA

## 有效刺激

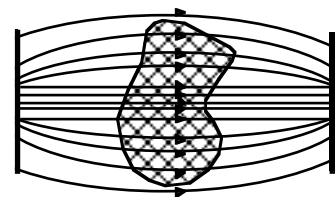
表1显示了在不同条件下的刺激,所需近似的电流大小。当然，精确值取决于要刺激的纤维类型和脉冲宽度。

阈值电流的量程跨越六个数量级别。大量程的主要原因是胞外并联电阻的  $R_o$  变化。最有效的方法是，用一个胞内微电极或全细胞膜片记录移液管直接向细胞注入电流，这样  $R_o$  的作用就无限小了。

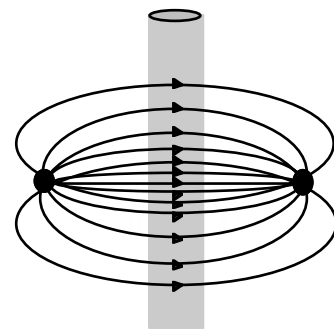
胞外电极的刺激效果较差，因为大多数电流在通过并联电阻被  $R_o$  损耗。通过增加  $R_o$ ，许多方法可以用来增强效果（图7）。在特殊的油脂间隙和蔗糖间隙方法中，用绝缘物质代替大多数电极间的胞外液体。在普通刺激中更简单的方法包括吸附电极（图8），和Saxby环状电极（Kitchen, 1984），除了环的内表面部分的所有电极部分都是绝缘的。或者，神经可以悬浮在空气中（在潮湿的神经箱内或用薄薄的硅胶包裹）或者用医药用的石蜡油。



图四 单极刺激。阳极远离轴突，通常要比阴极大组织中的神经从而不能用于单个神经。



图五 场刺激。在平板电极中，组织里的神经的方位不断变化。



图六. 无效对称电极。

## 记录和刺激

一对电极既可以用于胞外记录，又可以用于刺激，只须将它们连接到放大器的输入而代替刺激器的输出。在神经刺激的效能与动作电位记录之间，有一个有趣的但又鲜为人知的类似。对刺激有效的电极安排，在记录时会产生很大的电压信号，反之亦然。所以表1的目录也是以记录效能为次序的，即在记录用特定电极排列时的动作电位振幅。

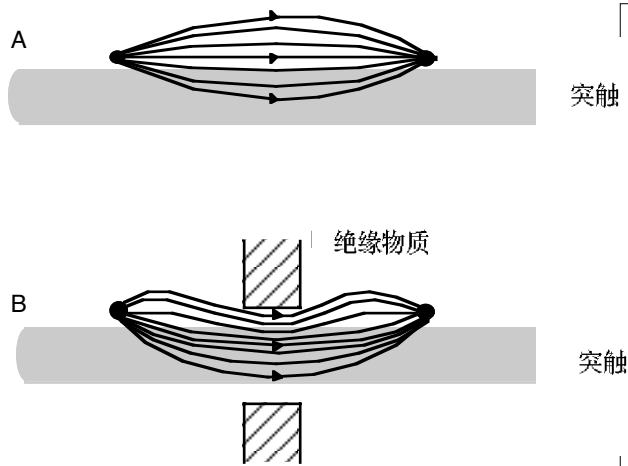
这里，体现了可逆性定理，即指出在无源的线状电路中，电源和电压测量设备的位置可以互换而不影响电压记录。在记录时，可以把动作电位机制看作为电源。

## 刺激的极性

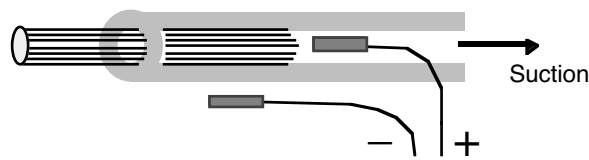
带有小电流的双极刺激只能在阴极（负电极）可以产生兴奋。一个传播冲动在阴极上产生，然后经过轴突朝两个方向传播（顺向传导的或逆向的）。在阳极可能出现两个（通常是不需要的）效果。

长而强的刺激能产生阳极破坏兴奋。（在电流脉冲结束后的兴奋）。根据这种现象在没有电流记录方法的情况下很难进行识别或研究。幸运的是，如果刺激持续时间短（ $<10\text{ms}$ ）而且电流强度小于20倍的阈值，就不会发生这种情况了。

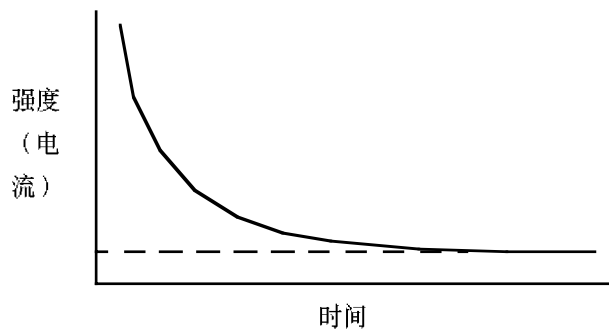
另一个影响是阳极堵塞。在刺激刚刚过后，阳极附近的膜处于兴奋性降低状态。如果刺激的极性是这样的话，阴极产生的脉冲必须经过阳极传播到标本的其他区域，这些脉冲可能不能通过阳极区域。由于在更高的刺激下，阳极堵塞更严重，还会产生令人迷惑的效果：当刺激增加的时候，组织的响应反而减小了。为了避免阳极堵塞，阴极必须一直放在靠近神经的"工作端"。



图七. 刺激的效果。(A) 双极性电极之间无限制电流(B)通过多种方法中的一种增加 $R_o$ 使电极之间的胞外空间被阻碍，这样更多的电流会刺激神经。



图八吸附电极。从嘴或注射器轻微地把神经末端拉进玻璃管。为了达到最大的效率神经应该紧密配合。刺激在玻璃管的外部产生。阴极电流来自神经。阴极导线不必紧靠尖端。



图九阈值刺激的强度-时间曲线。虚线表示基强度电流。

## 时间强度曲线

兴奋的时间强度曲线（图9）表明了刺激电流和持续时间在一定的范围内可以相互换位。超过这个范围后，刺激的效果可以通过电流和持续时间的乘积描述，就是，电荷的释放。由于存在铅导线的电容，对于很短的脉冲这个简单的关系也就不成立了。这个关系对于长脉冲也不成立，因为电流达到了神经的基强度值（指足以引起刺激的最小电流强度）。

然而，在大约50 μs到1ms的范围内，时间的改变和电流的改变有同样的效果。例如，在0.2ms的脉冲下如果来自刺激器的最大电流太小以至于不能引起特定的响应，因此若增加到0.5或1ms就非常有效了。

在神经刺激中用长于2ms没有太多的好处。对于某段平滑肌的直接刺激，建议采用的脉冲宽度为10ms (Kitchen, 1984)。

由于兴奋有小的波动，当刺激仅略高于阈值，神经纤维可能不会激发。如果电击至少是阈值的两倍，就能产生可靠的刺激。

## 输出隔离

一些刺激器的输出涉及到地电位的电压脉冲组成。换句话说，两根连接标本的导线之一是接地的。这样有至少两个缺点。第一刺激会脱逸。如果标本有其他的接地连接，刺激电流会流向标本同时也会流向接地刺激导线。这样就可能在远离刺激电极的位点产生不必要的刺激，在结果解释中会有极端的后果。

另一个原因存在于电子响应被记录时候。在这种情况下，需要一个参比电极，通常是接地的，它的功能是给记录放大器提供一个参考水平(0V)。刺激电流从这个电极通过可能会产生延长的人为刺激，可能会阻遏响应。

一个绝缘的刺激器可以提供非直接接地电阻通路的输出。电流流入一个刺激导线后又回到另一个绝缘体，以上的两个问题都解决了。

在人类神经刺激中也会有类似的考虑，但是，在这里绝缘的更重要的原因是：安全。在目标要接触电源电压的情况下，一个设计合理的绝缘体可以防止致命的触电死亡。

## 恒流还是恒压？

无论一个恒流刺激器与终端输出之间连接了多大的负荷，它都能在它的输出终端维持特定的电流。一个恒压刺激器可以维持特定的电压。

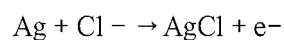
虽然，两种刺激器对神经刺激都有令人满意的效果，由于刺激效果直接与电流相关，恒流型在维持阈值刺激强度方面更有优势。在负荷(电极大小，接触电阻和极性)变化不是特别大以至于使刺激器超过它的依从电压的条件下，它不会影响恒流刺激器的电流。

恒压刺激器的电流不仅决定于负荷大小也决定于电压设置多少；因此在实验过程中和实验之间阈值强度不是很一致。在脉冲过程中会产生极化，电压脉冲的电流波形可能不一样。另一方面，恒压输出更适用于将指令信号连接到其他电子设备。例如，PowerLab模拟输出可以将指令信号输送到电压箝放大器以及诸如此类上。

## 电极

固态导体和电解质溶液的连接叫做电极。通过任何电极的电流(有一个例外)导致气体的形成和极化，后者的复杂现象与随时间变化的超电压以及电极电阻的增加相互关联。可以通过维持低电流强度的方法减小极化，就是说，可通过在小电流下有效的排列以及增大电极表面积来实施。

以上提到的例外是指固相和一些含有它本身的离子的电解质溶液接触。电流可以产生一个可逆的化学反应。这种最常用的非极性电极的是银/氯化银电极，它的反应式是：



很薄一层AgCl沉积在银导线上，提供了氯离子的积累。整个电极可以说是一个

#### Trademarks

MacLab and PowerLab are registered trademarks, and Chart and Scope are trademarks, of ADInstruments Pty Ltd. Other trademarks are the properties of their respective owners.

#### Addresses

中国地区总公司:  
中国上海陆家嘴金融贸易区  
浦东东方路 899 号  
浦东假日酒店 9 楼 13 室  
邮政编码: 200122

Phone: +86(0)21-58305639  
Fax: +86(0)21-58305640  
Email: info@adstruments.com.cn  
http://www.adstruments.com.cn

上海代理处:  
上海岳阳路 320 号  
中国科学院上海生理研究所  
联系人: 吴秀凤  
Phone: +86(0)21-64313251-8500  
Fax: +86(0)21-64746305  
E-mail: znzhou@server.shnc.ac.cn

International  
ADInstruments Pty Ltd  
Unit 6, 4 Gladstone Road  
Castle Hill, NSW 2154  
AUSTRALIA  
Phone: +61 (2) 9899 5455  
Fax: +61 (2) 9899 5847  
Email: enquiries@adi.com.au  
Web: http://www.adstruments.com

PowerLab 系统具有 CE 资格,  
并通过 ISO9001 认证。

如果你想获得更多关于使用  
PowerLab 的信息, 请随时与  
我们的技术人员联系。

所有 PowerLab 仪器都享有三年  
保修服务。

Copyright. All rights reserved.

可逆的氯离子, 周围溶液里的离子电流是由氯离子传导的。只要电流强度足够小, 在这样的电极里的电荷转移很少受到极化的影响。

除了要考虑极性, 电极材料的选择也由许多金属离子(特别是铜离子)的毒性决定。实际上, 选择是在纯铂和氯化银电极间。大多数工作者选用铂。

## PowerLab 刺激器

### 模拟输出

PowerLab(除了PowerLab/410以外)和MacLab都可以通过正面面板的输出插口得到模拟输出信号。输出是非绝缘的恒压, 量程是 $\pm 10V$ 。如果两个输出通道都使用了, 可以得到 $\pm 20V$ 的微分刺激。最大电流是25-50mA。

模拟输出可以用于暴露神经的刺激, 如图10显示。用图11的连接方法进行神经的电记录。这里用一条地线连接着刺激与记录电极, 可以减小人为刺激的大小。一些阳极刺激电流会流过接地电极, 因此这个排列不是很理想。然而, 在学生实验室的经典两栖动物坐骨神经实验中, 能很好的工作。

模拟输出不适用于由皮的刺激, 因为它们不是绝缘的而且输出电压太低。它们也不适用于场刺激。

正模拟输出的最重要的用途是给终端刺激器提供触发脉冲。在这篇说明中, 脉冲宽度应该设置在最小值, 振幅设到最大值(10V)。

### 刺激隔离器

ML180刺激隔离器的前端设备是用于人体经皮神经刺激。它是恒流型的有三种量程(0-10mA, 0-1mA以及0-100 $\mu A$ )能提供精确的刺激振幅。在最小的量程,

分辨率(最小刻度)为1 $\mu A$ 。顺应性(最大输出电压)是100V, 脉冲宽度是10 $\mu s$ -2.5ms。

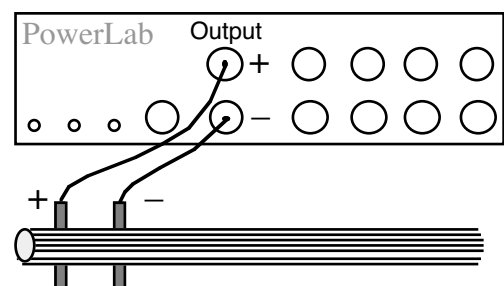
## PowerLab/410和 /4ST隔离刺激器

这些内置的刺激器是用于人体经皮神经刺激。它们是恒流型的有一种量程(0-20mA), 分辨率(最小刻度)为100 $\mu A$ 。顺应性(最大输出电压)是100V, 脉冲宽度为50-200 $\mu s$ 。

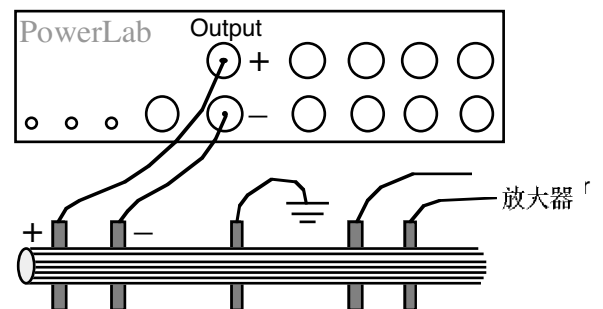
## 参考书目

A.L.Hodgkin and W.A.H. Rushton, 'The electrical constants of a crustacean nerve fibre', *Proceedings of the Royal Society B* 133:444-479(1946).

J. Kitchen, *Textbook of in vitro Practical Pharmacology* (Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1984).



图十. 神经刺激的PowerLab的连接方式。详见文章所述。



图十一. 带有记录设备的神经刺激所需的PowerLab连接方式。详见文章所述。