

· 基础研究 ·

超声-中频电疗的镇痛效果及其机制的实验研究

杜宝琮 杜威 刘烁 金妍

【摘要】目的 观察超声-中频电疗的镇痛作用及其对大鼠脑啡肽水平的影响,探讨其镇痛作用与脑啡肽神经化学物质变化间的相关性。**方法** 对大鼠经超声-中频电作用后的疼痛反应进行定性、定量分析,并通过直线回归方法分析大鼠痛阈值变化与腺垂体、丘脑下部脑啡肽(EK)变化的相关性,探讨其镇痛作用机制。**结果** 大鼠经超声-中频电单次作用后,其腺垂体及丘脑下部甲硫氨酸脑啡肽(MEK)和亮氨酸脑啡肽(LEK)含量均较治疗前显著升高(均 $P < 0.05$);MEK组和LEK组大鼠痛阈值变化率分别为265.79%和272.90%,两组间比较,差异无显著性意义;经直线回归分析后发现,超声-中频电对大鼠的镇痛作用与腺垂体MEK含量具有正相关性($r = 0.91, P < 0.01$)。**结论** 腺垂体MEK水平升高可能是超声-中频电疗法发挥镇痛作用的重要机制之一。

【关键词】 超声-中频电治疗; 痛阈; 脑啡肽

The pain-relieving effect of ultrasound-medium frequency electrotherapy and the underlying mechanism DU Bao-zong*, DU Wei, LIU Shuo, JIN Yan. * Department of Rehabilitation, The First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China

【Abstract】 Objective To observe the effects of ultrasound-medium frequency electrotherapy on pain and content of enkephalins. **Methods** The pain threshold of the rat was measured before and after the application of ultrasound-medium frequency electrotherapy. The content of met-enkephalin (MEK) and leu-enkephalin (LEK) in the glandula hypophysis and hypothalamus was also measured. A linear regression analysis based on the pain threshold and the content of enkaphalin was conducted to reveal the pain-relieving mechanism of the ultrasound-medium frequency electrotherapy. **Results** The level of MEK and LEK in the glandula hypophysis and hypothalamus was significantly increased after a single use of ultrasound-medium frequency electrotherapy as compared with that before the treatment ($P < 0.05$). The linear regression indicated a positive relationship between the MEK level in glandula hypophysis and the pain relieving effect. **Conclusion** The pain-relieving of ultrasound-medium frequency electrotherapy might be highly correlated with the MEK level of glandula hypophysis.

【Key words】 Ultrasound-medium frequency electrotherapy; Pain threshold; Enkaphalin

临床研究及实践均证明,超声-中频电疗法具有良好的镇痛效果^[1],但其相关镇痛机制目前尚不十分清楚,为探讨该镇痛过程是否有脑啡肽等神经化学类物质参与,本研究特别对经超声-中频电作用后大鼠的疼痛反应进行了定性、定量分析,并根据其痛阈及组织脑啡肽水平的变化,探讨脑啡肽与其镇痛作用间的相关机制。

材料与方法

一、材料

共选取实验用健康雌性 Wistar 大白鼠 40 只,体重 180 ~ 220 g,平均(206.0 ± 10.3)g,8 周龄。将上述大鼠随机分为 4 组,每组各 10 只,第 1 组为甲硫氨酸

脑啡肽(MEK)测定实验组(MEK组),第2组为MEK测定对照组(MEK对照组),第3组为亮氨酸脑啡肽(LEK)测定实验组(LEK组),第4组为LEK测定对照组(LEK对照组),其中MEK组及LEK组统称为实验组,MEK对照组及LEK对照组统称为对照组。采用北京产放射免疫测量仪进行物质含量测定,脑啡肽试剂盒由上海市高血压研究所制备并提供,采用沈阳产正弦调制超声-中频电同步治疗仪进行大鼠痛阈研究。

二、实验方法

(一) 超声-中频电治疗和痛阈测定

分别对实验组大鼠进行超声-中频电治疗,并在治疗前、后分别测定大鼠痛阈,实验前的痛阈测定值为大鼠基础痛阈,分析经单次超声-中频电作用后的痛阈与基础痛阈间的差异,并计算大鼠实验前、后的痛阈变化百分数。超声-中频电治疗仪的超声工作频

作者单位:110001 沈阳,中国医科大学附属第一医院理疗康复科(杜宝琮);中国协和医科大学(杜威);北京大学医学部第三医院(刘烁);沈阳市儿童医院(金妍)

率为 0.8 MHz,采用连脉方式工作,调制频率为 100 Hz,超声波声强为 0.9 W/cm²;中频电载波频率为 4 kHz,调制频率亦为 100 Hz,采用连调波型,中频电流为 2 mA,作用时间为 10 min。由于超声和中频电受同一调制信号调制,故两者能够保持同步能量输出;对照组也经同样处理,但超声-中频电治疗仪不开高压,故无能量输出。本研究采用辐射热甩尾法^[2]测定大鼠痛觉(测定时室温约为 25℃)。将大鼠固定于特制木笼中,将鼠尾由笼后的孔洞中穿出后自然平放于平板上,大鼠前半身可自由活动,后半身固定,并在其腹部(先剃毛、涂导电膏)放置辅极(电极面积约 3 cm²),在腰骶部(先剃毛、涂可导电的超声耦合剂)安置超声波声头(直径 1 cm),将声头紧贴于大鼠皮肤并作缓慢划环式移动。辐射热测痛仪光源采用 12 V、50 W 电影放映灯泡,其发出的光线经外罩上的聚光漏斗集中于鼠尾尖部,通过电源稳压器使光源电压固定在 10 V 处,以保持刺激强度恒定不变,用秒表测定大鼠甩尾反应时间(s)并作为痛阈值。

(二)MEK 及 LEK 含量测定

脑啡肽测定需分别检测 MEK 及 LEK 含量,具体测定方法为:当超声-中频电作用大鼠 10 min 后立即测痛阈,然后断头取其腺垂体(垂体后叶弃去)及丘脑下部组织,按脑啡肽放射免疫测定法^[3,4]要求处理上述标本,并测定其 MEK 及 LEK 含量。以各对照组大鼠腺垂体及丘脑下部的 MEK 或 LEK 含量测定值为对照,计算与其配对的各实验组大鼠经超声-中频电作用后其腺垂体及丘脑下部 MEK 或 LEK 含量的变化百分数,再计算整个实验组腺垂体及丘脑下部的 MEK 或 LEK 的含量变化百分数。

三、统计学分析

实验所得数据采用($\bar{x} \pm s$)表示,组间(内)比较采用配对 *t* 检验,大鼠痛阈值与其脑啡肽含量水平的相关性分析采用直线回归方法, $P < 0.05$ 为差异具有显著性意义或有显著相关性。

结 果

各实验组大鼠经单次超声-中频电作用后,其脑组织中脑啡肽的含量变化及大鼠痛阈值的变化详见表 1 和表 2。

表 1 大鼠经超声-中频电作用后其脑啡肽水平的变化(pg/mg 脑组织, $\bar{x} \pm s$)

组 别	<i>n</i>	腺垂体 MEK	丘脑下部 MEK
对照组	20	1 931.06 ± 538.96	801.12 ± 163.58
实验组	20	5 802.52 ± 738.98 *	1 921.12 ± 400.11 *
组间变化百分比(%)		300.48 ± 36.21	239.80 ± 59.98

组 别	<i>n</i>	腺垂体 LEK	丘脑下部 LEK
对照组	20	127.13 ± 49.11	169.21 ± 37.16
实验组	20	260.12 ± 75.81 *	348.62 ± 22.11 *
组间变化百分比(%)		204.61 ± 68.65	205.53 ± 51.62

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

表 2 大鼠经超声-中频电作用后其痛阈变化与组织脑啡肽水平变化的关系($\bar{x} \pm s$)

组 别	<i>n</i>	痛阈		
		基础痛阈(s)	作用后痛阈(s)	痛阈变化(%)
MEK 组	10	5.34 ± 0.65	14.22 ± 2.21 *	265.79 ± 36.22
LEK 组	10	5.35 ± 0.63	14.60 ± 2.20 *	272.90 ± 78.28

组 别	<i>n</i>	脑啡肽	
		腺垂体 EK 变化(%)	丘脑下部 EK 变化(%)
MEK 组	10	300.48 ± 36.21 [△]	239.80 ± 59.98
LEK 组	10	204.61 ± 68.65	205.53 ± 51.62

注:与基础痛阈比较,* $P < 0.01$;与痛阈变化进行相关性分析,[△] $P < 0.01$,表示具有极显著相关性;其中 EK 包括 MEK 和 LEK

从表 1 中可以看出,大鼠经超声-中频电单次作用后,其腺垂体及丘脑下部的 MEK 及 LEK 含量水平均升高,与作用前比较,差异均有显著性意义(均 $P < 0.05$),表明超声-中频电可提高大鼠腺垂体、丘脑下部的 MEK、LEK 含量。从表 2 中可以看出,MEK 实验组和 LEK 实验组的痛阈变化百分数分别为 265.79% 及 272.90%,2 组间的痛阈变化百分数经统计学分析,差异无显著性意义($P > 0.05$)。

经直线回归分析发现大鼠痛阈的变化值与腺垂体 MEK 含量呈正相关($r = 0.91, P < 0.01$),即腺垂体 MEK 的升高值与痛阈的升高值密切相关,当大鼠痛阈值升高 100% 时,腺垂体 MEK 含量可较对照组升高 117.02%,详情见图 1。而超声-中频电对大鼠的镇痛疗效与其腺垂体 LEK 含量水平及丘脑下部 MEK、LEK 含量水平的相关系数(*r*)分别为 0.32、0.46 及 0.34,经直线回归分析后发现,上述各指标均与大鼠痛阈值无明显相关性(均 $P > 0.05$)。

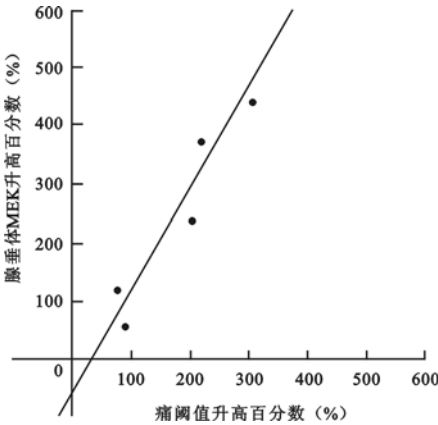


图 1 大鼠经超声-中频电作用后,其痛阈变化与腺垂体 MEK 变化的相关性分析

讨 论

本研究结果表明,大鼠经单次超声-中频电作用后,其痛阈值即刻升高 165.79%,且仅仅通过作用于大鼠局部组织(腰骶部)即可引起全身痛阈值升高。众所周知,脑啡肽是一类具有快速、短暂镇痛效果的内源性物质^[5],五肽是最基本的活性单位,若第 5 位是甲硫氨酸则为 MEK,若是亮氨酸则为 LEK^[6]。脑和脊髓中的脑啡肽主要集中于丘脑下部、尾状核、中央灰质及脊髓背角等处^[7],在垂体、肾上腺髓质、豚鼠小肠肠壁及输精管等处亦有高浓度的脑啡肽存在,故本研究选用腺垂体及丘脑下部组织作为脑啡肽测定部位。Kosterlitz^[8]指出,脑啡肽一旦与阿片类受体结合,就能在下行通路中发挥作用从而产生镇痛功效。根据脑啡肽受体的结合强度划分,机体内存在有 2 种阿片受体,即 μ 与 δ 受体。MEK 神经元主要通过 μ 受体发挥其感觉整合效能及参与镇痛过程。Nanin^[9] 通过一系列研究后发现,MEK 含量与其痛阈及实验致痛的耐受限之间呈正相关;而 LEK 神经元则主要通过 δ 受体调节机体情感活动、心理及行为反应。

由此可见,脑啡肽具有特异性强、效率高及体内总浓度低等一般神经递质的特性。通过本研究发现,超声-中频电作用于大鼠腰骶部,可引起其全身痛阈升高及腺垂体 MEK 含量增高,且两者呈正相关性,从而提示腺垂体 MEK 水平升高是超声-中频电疗法发挥镇痛功效的途径之一。Terenius^[10] 报道,低频电刺激的镇痛功效是通过激活患者体内阿片肽系统发挥作用,患者经低频电治疗后,其脑脊髓液中阿片肽水平明显增加。而本研究是利用超声-中频电进行大鼠镇痛疗效分析,由于超声波及中频电均被相同频率的低频波调制,故其镇痛机制及镇痛疗效应与 Terenius 的报道相似;同时本实验结果还显示,大鼠经超声-中频电作用后,不仅痛阈值提高,还可引发腺垂体及丘脑下部 LEK 含量升高,说明超声-中频电治疗除具有镇痛作用外,还要考虑其对 LEK 神经元的影响。

综上所述,超声-中频电治疗的镇痛作用机制可能有以下几个方面:由于治疗因子(超声波和中频电)均被相同频率的低频波调制,故该复合因子中含有低频成分,二者又是同步输出,从而产生交互、协同功效^[1],易激活脑啡肽能神经元(特别是 MEK 神经元)释放出脑啡肽类物质^[11],从而关闭 Ca^{2+} 通道,对 C 纤维产生突触前抑制,阻止 P 物质及谷氨酸的释放,抑制痛敏神经元的活动,阻滞了伤害性刺激从初级神经元向二级神经元的传导;通过增加脊髓背角神经元的 K^{+} 离子电位,从而使细胞膜超极化,产生突触后抑制^[12],导致痛阈值明显升高,达到镇痛目的。至于在镇痛过程中,到底是调制超声波所起的作用大,还是调制中频电所起的作用大,尚待进一步研究和分析。

参 考 文 献

- 1 杜宝琮. 正弦调制超声-中频电同步叠加疗法治疗作用的研究. 中华理疗杂志, 1984, 7: 18-19.
- 2 任民泽. 一种改进的甩尾测试及其在针刺镇痛实验研究中的应用. 生理学报, 1978, 30: 204.
- 3 陆以信. 脑啡肽的放射免疫测定. 生理化学与生物物理学报, 1980, 12: 115.
- 4 邱喜盛. 脑啡肽放射免疫测定法的改进. 免疫快报, 1982, 3: 23-24.
- 5 张崇高. 脑啡肽研究的新进展. 生理科学进展, 1981, 12: 362.
- 6 崔红麟. 内啡肽的生物化学. 生理科学进展, 1981, 12: 33.
- 7 张祖喧. 神经肽的脑内免疫组织化学定位. 生理科学进展, 1980, 11: 342.
- 8 Kosterlitz HW. Possible physiological role of the enkephalin, clinical pharmacology & therapeutics. London: MacMilan Publishers, 1980. 43-48.
- 9 Nanin RL. Analgesia produced by stimulation of the nervous system, clinical pharmacology & therapeutics. London: MacMilan Publishers, 1980. 328-337.
- 10 Terenius L. Ending and central neurotransmitters in clinical pain, clinical pharmacology & therapeutics. London: MacMilan Publishers, 1980. 338-344.
- 11 缪鸿石, 主编. 电疗与光疗. 上海: 上海科学技术出版社, 1990. 59.
- 12 陈景藻, 主编. 现代物理治疗学. 北京: 人民军医出版社, 2001. 100.

(修回日期: 2004-05-07)

(本文编辑: 易 浩)

· 消息 ·

第 26 届国际肿瘤热疗大会通知

经卫生部卫国际交便函(2004)416 号文件批准,第 26 届国际肿瘤热疗大会(The 26th Congress of International Clinical Hyperthermia, 简称 ICHS2004)将于 2004 年 9 月 9~12 日在深圳召开。本次会议由国际临床热疗学会和中华医学会共同主办,中华医学会放射肿瘤治疗学分会热疗专业委员会和中华医学会国际部承办。

本次会议旨在促进肿瘤热疗学的发展,加强国内、外专家间的交流,是中华医学会 2004 年度重点学术会议之一。会议将就肿瘤热疗的基础研究、技术设备的研究与发展、临床应用实践、新技术新方法以及热疗与手术、放疗、化疗、生物治疗的配合等众多专题进行深入讨论。

注册及投稿请参考会议网站: <http://www.chinamed.com.cn/ichs2004>, 或联系中华医学会国际部第 26 届国际肿瘤热疗大会秘书处。地址: 100710 北京东四西大街 42 号; 电话: (010) 65249989 - 1606; 传真: (010) 65123754 / 65244086; 电子邮件: ichs2004@chinamed.com.cn。