

·基础研究·

肝气郁结模型大鼠正电子发射脑功能成像研究

刘子旺¹, 赵海滨¹, 张秀静¹, 单保慈², 刘华², 贺立娟³

[摘要] 目的 探讨肝气郁结证在特定脑区功能的改变。方法 10 只 Wistar 大鼠采用慢性应激结合孤养方法制备肝气郁结证大鼠模型, 分别于造模前后进行氟 18 脱氧葡萄糖(¹⁸F-FDG)PET 正电子扫描, 应用 SPM2 图像分析软件对造模前、造模后数据进行双样本 *t* 检验。结果 葡萄糖代谢减低脑区($P<0.001$)有左侧额叶、顶叶、下丘脑, 双侧后扣带回, 右侧前扣带回。葡萄糖代谢升高脑区($P<0.001$)有左侧海马旁回、岛叶、颞叶、额叶, 右侧基底核、丘脑。结论 肝气郁结证可引起特定脑区的功能改变。

[关键词] 肝气郁结证; 大鼠; 正电子发射计算机断层显像; 脑功能

Findings in Positron Emission Tomography of Brain in Rats with Syndrome of Stagnation of Liver-Qi LIU Zi-wang, ZHAO Hai-bin, ZHANG Xiu-jing, et al. the 3rd Affiliated Hospital of Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100029, China

Abstract: Objective To explore the characteristics of brain function in rats with Stagnation of Liver-qi Syndrome. **Methods** Model of Stagnation of Liver-qi was made with chronic stress combined with isolated raising in 10 normal Wistar rats. They were scanned with positron emission tomography (PET) before and after modeling. Data analysis was carried out using SPM (statistical parametric mapping 2) in MATLAB software. **Results** After modeling, the glucose metabolism decreased ($P<0.001$) in left frontal lobe, parietal lobe, hypothalamus; bilateral posterior cingulate; right anterior cingulate, while the glucose metabolism increased ($P<0.001$) in left parahippocampal gyrus, insula, temporal lobe, frontal lobe; right basal ganglia, thalamus. **Conclusion** The function of some cerebral areas can be changed undergoing Stagnation of Liver-qi Syndrome.

Key words: Stagnation of Liver-qi Syndrome; rats; positron emission tomography; cerebral function

[中图分类号] R2-0.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1006-9771(2011)09-0837-03

[本文著录格式] 刘子旺, 赵海滨, 张秀静, 等. 肝气郁结模型大鼠正电子发射脑功能成像研究[J]. 中国康复理论与实践, 2011, 17(09): 837—839.

正电子发射计算机断层显像(positron emission computed tomography, PET)结合了功能、影像和解剖 3 方面的因素, 能在活体脑上定位各功能区, 其中, 小动物 PET(E-plus animal PET)专门为小动物 PET 显像研究而设计制造^[1-2], 是进行动物模型脑高级功能研究强有力的工具, 近年来被广泛应用于脑高级功能(认知、情绪和行为)和精神类疾病的实验研究^[3]。肝气郁结证是肝脏象最为常见的证候, 大量研究证实该证与大脑皮层的兴奋与抑制以及自主神经(特别是交感神经)的功能等多种因素有密切关系^[4]。我们曾利用 PET 技术对肝气郁结证患者在脑功能改变方面进行初步研究, 并部分揭示了肝气郁结证脑功能改变可视性依据^[5]。在前期研究基础上, 我们利用 E-plus animal PET 对肝气郁结脑功能改变进行实验研究。

1 材料与方法

1.1 实验材料 雄性清洁级 Wistar 大鼠 10 只, 7 周龄, 体重 180~220 g, 由军事医学科学院实验动物中心提供(SCXK-(军)2007-004); 氟 18 脱氧葡萄糖(¹⁸F-FDG)示踪剂, 由中国人民解放军总医院制备; 异氟烷, 由河北九派制药有限公司提供; E-plus animal PET, 由中国科学院高能物理研究所研制; 动物呼吸麻醉机(VME 系列), 购于美国 MATRX 公司; 自制大鼠固定器。

1.2 实验方法

1.2.1 模型制备方法 适应性喂养 1 周, 先通过开野实验(Open-Field Test)将水平运动加垂直运动不足 30 分或超过 120 分的大鼠剔除, 将符合条件的 10 只大鼠孤养, 对大鼠施予如下刺激: 禁水 24 h, 40 ℃热烘 5 min, 夹尾 3 min, 倾斜鼠笼 2 h, 并垫湿辅料(湿度以倾斜后笼底见水为度), 采用自制大鼠固定器行为固

基金项目: 1. 高等学校博士学科点专项科研基金(No. 200800261017); 2. 首都医学发展科研基金(No. SF-2007-Ⅲ-06)。

作者单位: 1. 北京中医药大学第三附属医院, 北京市 100029; 2. 中国科学院高能物理研究所, 北京市 100039; 3. 北京中医药大学东方医院, 北京市 100078。作者简介: 刘子旺(1972-), 男, 河北清河县人, 博士, 副主任医师, 主要研究方向: 中医防治心脑血管疾病。通讯作者: 赵海滨。

表 1 肝气郁结模型大鼠葡萄糖代谢减低的脑区

脑区			体素水平		坐标(mm)		
			<i>t</i>	<i>P</i>	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>
右侧大脑半球	边缘叶	前扣带回	6.86	0.000	1	8	1
双侧大脑半球	边缘叶	后扣带回	6.79	0.000	0	8	-2
左侧大脑半球	顶叶	中央后回	6.03	0.000	-4	7	1
左侧大脑半球	额叶	中央前回	6.53	0.000	-1	-1	-1
左侧大脑半球	额叶	中央前回	5.45	0.000	-1	-2	2
左侧间脑	下丘脑	背内侧核 外侧核	4.59	0.000	-1	1	-3

表 2 肝气郁结模型大鼠葡萄糖代谢增高的脑区

脑区				体素水平		坐标(mm)		
				<i>t</i>	<i>P</i>	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>
右侧间脑	丘脑	腹内侧核	腹外侧核	9.85	0.000	3	3	-3
右侧大脑半球	基底核	纹状体	灰质	9.47	0.000	4	4	-1
右侧大脑半球	基底核	纹状体	灰质	7.58	0.000	4	3	-0
左侧大脑半球	边缘叶	海马旁回		5.30	0.000	-4	3	-6
左侧大脑半球	颞叶	颞中回		4.87	0.000	-5	4	-4
左侧间脑	丘脑	网状核		4.84	0.000	-4	4	-3
左侧大脑半球	岛叶	岛长回		4.62	0.000	-6	4	2
左侧大脑半球	额叶	额上回		3.71	0.001	-3	1	6

3 讨论

能量代谢总是伴随于机体精神活动的始终，葡萄糖又几乎是脑细胞能量的惟一来源。运用 PET 技术可以研究脑部葡萄糖代谢率，进而研究脑的生理功能及病理状态，近年来被广泛应用于认知、情绪等疾病的研究^[3]。五脏体系之中，肝与情绪异常等脑的高级功能关系最为密切：生理上相互为用，病理上相互影响，经络上相互联系，治疗上相互关联。肝气郁结证以“忧郁、沉闷、思虑无穷、善太息、流泪”等情绪、认知脑高级功能障碍为核心症状。贯穿于郁证、癫狂等精神情志疾病发生、发展、转归的始终。因此，我们采用 E-plus animal PET 技术进行肝气郁结证脑功能受损的实验研究。

从 PET 影像分析，如果某一脑区呈放射性浓聚集，则说明该脑区葡萄糖利用率增高，功能增强；反之，其功能减低。额叶是高级情感思维中枢^[6]，尤以前额叶与情绪关系最为密切，本研究肝气郁结证功能异常改变的额叶脑区集中于额上回、中央前回等前额叶脑区与之相符合。颞叶与记忆、感觉等密切相关，在认知、记忆功能障碍性疾病中，颞叶往往存在不同程度的病变，并且常与额叶同时检出^[7]，提示存在额叶-颞叶回路缺陷。下丘脑既是自主神经系统与内分泌系统的皮质下最高调节中枢，又是情绪躯体反应及内脏反应的整合部位^[8]。额叶、颞叶及下丘脑的密切

联系，构成了情感调控的复杂体系，肝气郁结证核心症状——情绪障碍可能与额叶、颞叶、下丘脑功能异常改变有关，这和以往对情绪异常疾病的脑功能影像学研究成果一致^[7,9]。扣带回是极为重要的情绪、情感活动整合中枢，与情绪行为、记忆和内脏活动等密切相关，被称为“内脏脑”^[10]。顶叶是躯体感觉的重要调控中枢^[10]，肝气郁结证所表现的胸闷、乳房、少腹胀痛等躯体症状可能与顶叶、扣带回功能异常改变相关。丘脑与情绪表达关系密切，它和额叶、顶叶通过投射纤维相互联系，共同调整机体情绪、认知功能^[11]。小脑与大脑相关脑区、边缘叶纤维联系均十分广泛，与认知情感有关^[12]。

本研究以肝气郁结模型大鼠为对象在整体水平上获得的与肝气郁结证相关的脑区功能改变，为肝气郁结证的脑功能变化机制提供了定位依据。

【参考文献】

[1] Maramraju SH, Smith SD, Junnarkar SS, et al. Small animal simultaneous PET/MRI: initial experiences in a 9.4 T micro-MRI [J]. Phys Med Biol, 2011, 56(8): 2459-2480.

[2] Kwon SI, Lee JS, Yoon HS, et al. Development of small-Animal PET prototype using silicon photomultiplier (SiPM): initial results of phantom and animal imaging studies [J]. J Nucl Med, 2011, 52(4): 572-579.

[3] 高凯,张连峰. PET/CT 影像技术在神经退行性疾病动物模型研究中的应用[J]. 中国比较医学杂志, 2009, 19(6): 66-69.

[4] 刘文娟,张虹,高萧枫. 柴胡对肝郁证中枢神经递质作用的实验研究[J]. 实用医药杂志, 2009, 26(1): 50-51.

[5] 刘子旺,王玉来,尹岭. 肝气郁结证患者正电子发射脑功能成像研究[J]. 中国康复理论与实践, 2007, 13(3): 281-282.

[6] 吴凡,余永强,王海宝. 情绪记忆的功能成像研究进展[J]. 国际医学放射学杂志, 2010, 33(1): 3-5, 30.

[7] 余果,鲍伟民,毛颖,等. 轻度左侧额、颞叶挫伤患者执行功能的评价[J]. 复旦学报(医学版), 2010, 37(4): 447-449, 454.

[8] 王晓英,万顺伦. 11 β -羟基类固醇脱氢酶 1 在束缚应激大鼠下丘脑及海马的表达[J]. 实用医药杂志, 2010, 27(8): 727-729.

[9] Kimbrell TA, Ketter TA, George MS, et al. Regional cerebral glucose utilization in patients with a range of severities of unipolar depression [J]. Biol Psychiatry, 2002, 51(3): 237-252.

[10] 白丽敏,李亚东. 神经解剖学[M]. 北京:中国中医药出版社, 2003:103.

[11] 刘子旺. 肝气郁结证患者功能磁共振成像和脑电非线性分析研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2007.

[12] 汤慈美. 神经心理学[M]. 北京:人民军医出版社, 2001: 99-101.

(收稿日期:2011-06-03)