

丘脑底核生理功能研究进展*

王大磊^{1,2} 刘晓莉² 乔德才^{2,3}

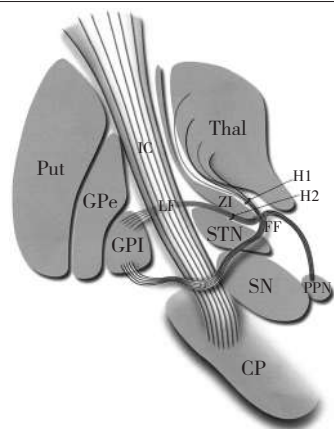
丘脑底核(subthalamic nucleus, STN)又称 Luys 体,是丘脑底部最主要的核团^[1]。以往有关 STN 生理功能研究的报道较少。近年来由于 STN 高频电刺激在帕金森病(Parkinson's disease, PD)治疗中的广泛应用^[2],有关此核团的研究报道逐渐增多,发现其在认知、情感及运动控制方面均发挥重要作用。

1 STN 的解剖结构

1.1 STN 的解剖学位置及构成

STN 在额状切面上呈双凸透镜形,位于乳头体背外侧,腹外侧与大脑脚、黑质相接,后中部与红核毗邻,内囊纤维从 STN 外侧面将其与苍白球(globus pallidus)分开,在其背侧,豆核束(lenticular fasciculus, LF)及未定带(zona incerta, ZI)的一部分将 STN 与丘脑(thalamus)腹侧相隔离(如图 1 所示)。STN 由密集的中等多极细胞组成,呈梭形、圆形、锥体形或三角形,大小不等。在人类,STN 大约由 560,000 个神经元构成,体积约为 240mm³;大鼠 STN 体积约为 0.8mm³,约由 25,000 个神经元构成^[3]。

图 1 STN 的解剖学位置示意图^[1]



注:CP=大脑脚;GPe=苍白球外侧部;GPi=苍白球内侧部;H1=丘脑束;IC=内囊;LF=豆核束(H2);PPN=脚桥核;Put=壳核;SN=黑质;STN=丘脑底核;Thal=丘脑;ZI=未定带(引自:Hamani C, 2004)。

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2014.03.022

*基金项目:国家自然科学基金资助项目(30971416, 31171138)

1 国防科学技术大学体育与基层工作系,长沙,410003; 2 北京师范大学体育与运动学院; 3 通讯作者

作者简介:王大磊,男,博士,讲师; 收稿日期:2013-03-15

1.2 STN 的神经纤维联系

1.2.1 传入纤维:在灵长类,由皮质向 STN 的投射纤维中,大多数纤维源自初级运动皮质(primary motor cortex)、辅助运动区(supplementary motor area, SMA)、辅助运动前区(pre-SMA)、背侧运动前区(PMd)和腹侧运动前区(PMv)^[4],这些纤维投射主要支配 STN 的背侧神经元,是构成基底核运动环路不可缺少的一部分。STN 腹内侧主要接受来自额眼区(frontal eye field, FEF)及辅眼区(supplementary frontal eye field, SEF)的纤维投射,负责眼动环路的控制。在啮齿类动物,来自额前皮质缘前眶区-内侧眶区(prelimbic-medial orbital areas)的纤维投射到 STN 内侧成为边缘环路的一部分;在灵长及啮齿类动物,STN 也接受来自扣带回皮质、躯体感觉皮质以及岛叶皮质的纤维投射,但其功能目前尚不明确。初级运动皮质按体部定位投射到 STN,在 STN 外侧部,由内向外依次为下肢、上肢及口面代表区;而在 STN 内侧部,主要接受 SMA、PMd 及 PMv 的纤维投射,且代表区由内向外呈完全相反顺序。除皮质外,来自苍白球外侧部(globus pallidus externus, GPe)的纤维投射,是投射到 STN 的又一重要传入纤维,其他重要传入纤维来自额叶其他区域以及脚桥核(pedunculopontine nucleus, PPN)。非重要的纤维来自:中脑中缝核、丘脑的中央正中核/束旁核复合体(CM-Pf)、蓝斑(locus coeruleus)以及黑质致密部(the pars compacta, SNc)。在啮齿类动物和猫,初级运动皮质的神经纤维主要起源于 V 层,终端与 STN 树突末梢相接触;来自苍白球的纤维终端主要与 STN 树突基部及神经元胞体相接触,少数与 STN 树突末梢相接触。来自其他核团的神经纤维终端主要与 STN 树突末梢相接^[1]。

1.2.2 传出纤维:在灵长类和啮齿类动物,STN 主要投射到苍白球外侧部、苍白球内侧部,源自 STN 尾侧部的纤维投射主要到达苍白球外侧部、苍白球内侧部的运动区,STN 腹内侧部有少量纤维投射到达苍白球联合区。STN 与黑质之间有神经纤维联系,对黑质致密部和网状部(the pars reticulata, SNr)神经元电活动均起调控作用。STN 与纹状体之间也存在少量纤维联系,纤维投射到达纹状体后分枝较少,通

常对纹状体神经元起兴奋性作用。另外,STN发出纤维还投射至脚桥核及腹侧被盖区(ventral tegmental area, VTA)^[5]。

1.3 神经递质及受体对STN的调节

STN接受多个核团的神经纤维投射,来自不同核团的传入神经纤维所使用的神经递质也不相同。来自大脑皮质的谷氨酸(glutamate, Glu)能纤维、脚桥核的胆碱能(choline)纤维、苍白球外侧部的 γ -氨基丁酸能(gamma-aminobutyric acid, GABA)纤维和黑质致密部的多巴胺能(dopamine, DA)纤维均参与了STN神经元电活动的调节。另外,在啮齿及灵长类动物,背缝神经核至STN存在大量的5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)能神经纤维投射。5-HT能投射纤维对STN神经元的调节作用,因其受体不同而存在差异^[6]。Choline能、Glu能及DA能投射纤维对STN神经元起兴奋作用,而GABA能投射纤维对STN神经元则施加一个抑制性影响。也有研究结果显示,DA对STN内Glu能兴奋性突触后电位和GABA能抑制性突触后电位均有抑制性作用,由于对抑制性突触后电位的抑制性作用更强,所以最终表现为STN神经元的兴奋^[7]。

STN内N-甲基天冬氨酸(NMDA)受体、使君子酸(AMPA)受体及促代谢(metabotropic receptors)受体均有所表达,然而,各亚型所起到的作用仍存在争议^[8]。Hazar等研究结果表明:mGluR5在介导Glu能传入神经纤维对STN神经元的净兴奋驱动方面发挥重要作用^[9];GABA可调节STN神经元放电频率、放电模式及爆发放电等多种生理活动,尽管GABA_A受体也发挥一定作用,但GABA驱动的STN神经元电活动更主要是通过突触后膜GABA_A受体介导^[10]。5-HT对STN神经元兴奋性也具有重要调控作用,5-HT_{1A}的激活可抑制STN神经元电活动,而5-HT_{2C}及5-HT₄受体的激活则对其施加一个兴奋性影响^[6]。另外,DA对STN的兴奋作用主要通过D₂受体介导^[11],而胆碱能传入神经纤维对STN神经元电活动的调控则主要通过M₃受体来完成^[12]。目前认为兴奋性的皮质-STN通路和抑制性的GPe-STN通路是STN的主要调节结构,STN作为基底神经节环路中的一个枢纽性结构,可能通过对来自不同纤维传入信息的整合,参与对基底神经节信息输出的调节。

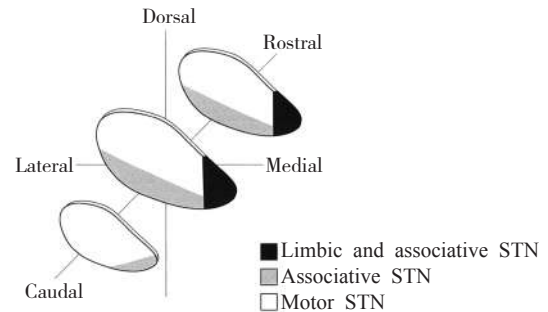
2 STN的生理功能

按照其功能,灵长类动物的STN被划分为三个区^[1]:分别为运动区(motor STN)、边缘/联合区(limbic and associative STN)及联合区(associative STN)(如图2所示)。每个区分别与皮质、纹状体等核团的相应区域相互联系构成不同环路,行使不同功能。

2.1 STN与认知、情感控制

STN深部脑刺激可减少帕金森病患者的运动症状并有

图2 STN内部结构示意图^[1]

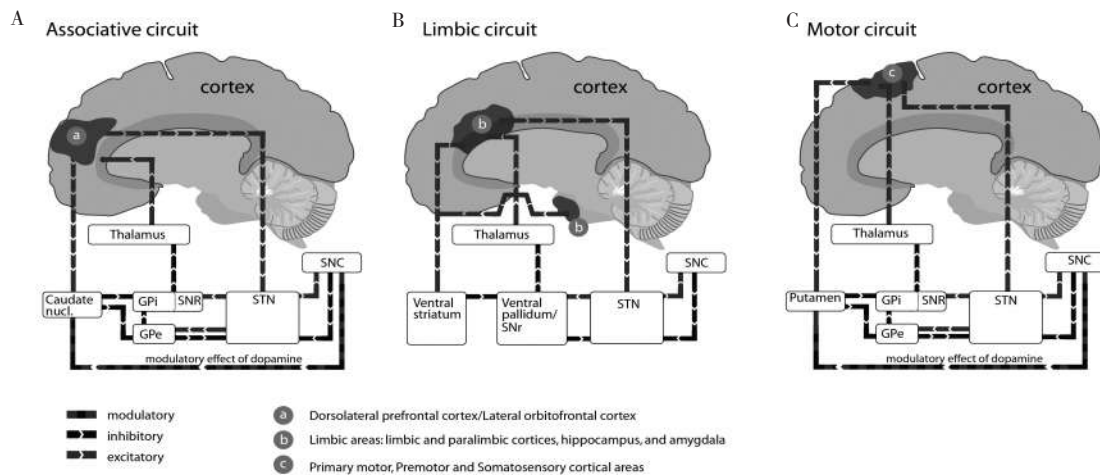


注:limbic and associative STN:边缘/联合区;associative STN:联合区;motor STN:运动区,(引自:Hamani C, 2004)。

效改善生存质量,然而该手术对患者认知功能、精神方面的副作用仍然存在较大争议。资料显示,大部分患者手术治疗后无明显副作用,而小部分患者术后出现认知、情感障碍^[13],如STN活性改变可带来感情失常,包括:抑郁症,个性改变、焦虑症等,许多情况下还可诱发自杀企图的产生^[14]。对于该现象的解释,有研究人员认为这与电刺激在STN周围核团的扩散作用有关^[15],也有研究人员认为,该现象可能与STN参与了对认知、情感的控制有关。

资料已经证实,与基底神经节相关的认知或其他高级进程在解剖学及功能上是由两条基底神经节-丘脑皮质联合环路完成的,分别为:背外侧前额环路(dorsolateral prefrontal circuit, DPC)及外侧眶额回路(lateral orbitofrontal circuit, LOC)。DPC环路起自背外侧前额皮质(dorsolateral prefrontal cortex),而LOC则起自外侧眶额皮质(lateral orbitofrontal cortex)。LOC及DPC环路从皮质发出后以Glu能纤维投射到达尾状核腹外侧头部(dorsolateral head of the caudate nucleus)并延喙尾轴(rostrcaudal axis)延伸,然后再从这里发出纤维投射到达GPi的背外侧部分(dorsomedial part of the GPi) / SNr嘴侧区(the rostral region of the SNr),投射纤维主要以GABA、P物质(substance P)及强啡肽(dynorphin)作为其神经递质;另外还到达苍白球外侧部的前侧部分(anterior parts of the GPe),投射纤维主要以GABA及内啡肽(enkephalin)作为其神经递质。GPi/SNr发出的GABA能纤维再投射到丘脑的VA(ventroanterior nucleus)及CM(centromedian nucleus)核。DPC环路、LOC环路经Glu能丘脑-皮质通路分别返回背外侧前额皮质及外侧眶额皮质。这条通路也称为直接通路(direct pathway)。到达苍白球外侧部前侧部分的纤维投射,又从此处发出纤维投射经STN到达GPi/SNr,这条通路也被称之为间接通路(indirect pathway)。在解剖结构上,STN即与直接通路相连(通过与GPi/SNr之间的纤维投射实现)又与间接通路相连(通过与GPe之间的纤维投射实现)(如图3-A所示)。

图3 灵长类动物基底神经节-丘脑-皮质联合环路、边缘环路及运动环路示意图^[14]



注:A:联合环路,B:边缘环路,C:运动环路。modulatory:调节性DA能纤维投射;inhibitory:抑制性GABA能纤维投射;excitatory:兴奋性Glu能纤维投射。a:背外侧前额皮质/外侧眶额皮质;b:边缘区:边缘皮质、旁边缘皮质、海马及杏仁核;c:初级运动皮质/前运动区(premotor)/躯体感觉区(somatosensory areas)。Cortex:大脑皮质;GPe:苍白球外侧部;GPi:苍白球内侧部;SNr:黑质网状部;STN:丘脑底核;SNc:黑质致密部;Thalamus:丘脑;Caudate nucleus:尾核;Ventral striatum:纹状体腹侧部;Ventral pallidum:苍白球腹侧部(引自:Temel Y,2005)。

与基底神经节相关的认知或其他高级进程由DPC及LOC联合环路完成,而与基底神经节相关的情绪控制功能则主要是通过边缘环路来实现。如图3-B所示:来自于海马、杏仁核、边缘皮质及旁边缘皮质(paralimbic cortices)的纤维投射主要在纹状体腹侧部会聚。纹状体腹侧部主要由伏核(nucleus accumbens)、尾状壳核腹内侧部(ventromedial part of the caudate-putamen)及嗅球中间神经元部分(medumcelled portion of the olfactory tubercle)组成。纹状体腹侧部又发出纤维投射至苍白球腹侧部(ventral pallidum, VP)/SNr。从VP/SNr,边缘环路(limbic circuit)又投射至丘脑MD核(MD nucleus of the thalamus),随后又经丘脑-皮质通路到达前扣带皮质区(anterior cingulate area)及中间眶眼皮质(medial orbitofrontal cortex)(见图3-B)。STN边缘区与苍白球腹侧部有着双向纤维联系,而苍白球腹侧部被认为是边缘环路的主要输出结构。

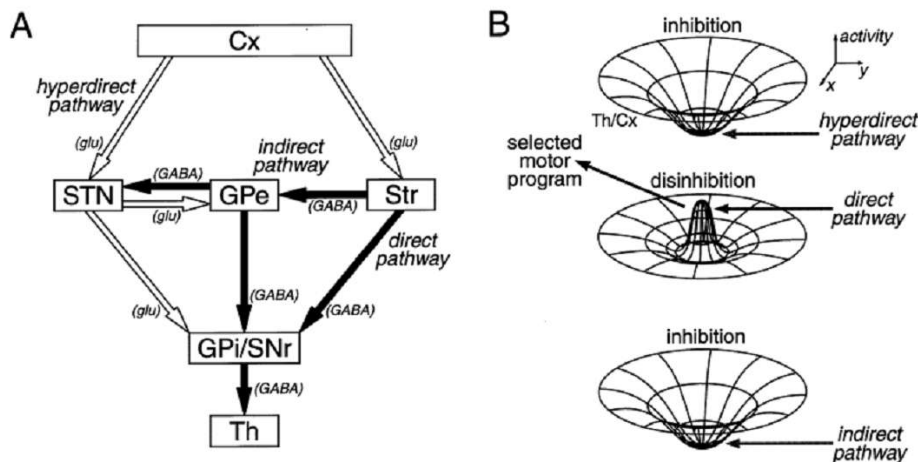
通过上述描述可以看出,STN与负责认知的联合环路及负责情绪控制的边缘环路均有着紧密的纤维投射联系,STN高频电刺激可能会使皮质-纹状体环路内正常信息传输混乱,因此STN刺激在理论上存在引发认知障碍的可能^[13],STN在认知、情感控制方面的功能仍在不断认识之中。

2.2 STN与运动控制

2.2.1 STN的运动调控功能:大量研究已经证实^[16],基底神经节、小脑与大脑皮质运动区构成的环路参与了随意运动的发起与执行。作为基底神经节的组成核团之一,STN的运动调控功能在以往并没有得到充分的认识,以往观点认为,基

底神经节信息的整合和处理是通过“直接”通路和“间接”通路来完成的。“直接”通路是指初级运动皮质/前运动区/躯体感觉区-纹状体壳核-GPi/SNr通路;“间接”通路是指初级运动皮质/前运动区/躯体感觉区-纹状体壳核-苍白球外侧部-STN运动区-GPi/SNr通路。“直接”通路和“间接”通路均汇聚于GPi/SNr,所以GPi/SNr又被称为基底神经节的信息输出口(如图3-C所示)。由于中间信息传输所使用的神经递质不同,“直接”通路的激活可引起GPi/SNr神经元的兴奋性增强,而“间接”通路的激活则会引起GPi/SNr神经元的兴奋性抑制,两条通路通过对GPi/SNr神经元兴奋性的调控进而实现对基底神经节信息输出的调控。

然而,随着研究的不断深入,人们发现基底核信息输出的调控不仅仅是通过“直接”通路和“间接”通路这两条途径完成的,STN可以直接从皮质接收Glu能神经纤维的投射。1996年,日本学者Nambu等^[17]首次将皮质-STN-GPi/SNr通路命名为“超直接”通路(hyper-direct pathway)。随后经过一系列实验证实“超直接”通路与“直接”通路、“间接”通路共用作用参与基底神经节信息输出及运动调控(图4-A)。来自大脑皮质的运动信息,分别经“超直接”通路、“直接”通路和“间接”通路先后到达GPi/SNr(在三条通路上传递时间分别为7.8ms,20.9ms和29.9ms),由于运动信息在三条通路上传递所使用的神经递质不同,信息到达GPi/SNr后可引发上述两核团神经元电活动出现一个“增强-抑制-增强”的动态变化过程^[18]。GPi/SNr通过抑制性GABA能神经纤维与丘脑连接,经丘脑中继又返回大脑皮质(丘脑与皮质间经Glu能

图4 基底神经节-丘脑-皮质环路及“中心-环绕”功能模型^[4]

注:A:“超直接”通路(hyper-direct pathway, cortico-STN-GPi/SNr)、“直接”通路(direct pathway, cortico-striato-GPi/SNr)及“间接”通路(indirect pathway, cortico-striato-GPe-STN-GPi/SNr)示意图;空心箭头代表兴奋性Glu能纤维投射,实心箭头代表抑制性GABA能纤维投射。Cx:大脑皮质;GPe:苍白球外侧部;GPi:苍白球内侧部;SNr:黑质网状部;STN:丘脑底核;Str:纹状体;Th:丘脑。B:信息依次经过“超直接”通路、“直接”通路及“间接”通路引起的皮质兴奋性变化模式图;基底神经节“中心-环绕”功能模型(引自Nambu A, 2002)。

神经纤维连接),因此,GPi/SNr神经元电活动“增强-抑制-增强”的动态变化过程可引发大脑皮质神经元电活动相应出现一个“抑制-增强-抑制”的动态变化。大脑皮质神经元电活动第一“抑制”阶段,运动信息在基底神经节内的传递由“超直接”通路完成,STN神经元被激活,因STN与GPi/SNr之间有着广泛的纤维投射,所以经丘脑中继后,可以引起包括“运动计划”所在脑区及“竞争计划”所在脑区在内的大脑皮质广泛区域神经元电活动的抑制,这在一定程度上起到降低背景“噪音”和抑制不必要动作产生的作用;大脑皮质神经元电活动第二“增强”阶段,运动信息在基底神经节内的传递由“直接”通路完成,此通路中纹状体与GPi/SNr之间纤维投射相对较少,因此经丘脑中继到达皮质后,仅“运动计划”所在脑区被激活,神经元电活动增强,运动计划被执行;大脑皮质神经元电活动第三“抑制”阶段,运动信息在基底神经节内的传递由“间接”通路完成,STN神经元再次被激活,“运动计划”所在脑区重新被抑制,运动计划终止。运动信息的上述处理方式被称为基底神经节“中心-环绕”功能模型(center-surround model)^[4],通过此模型,可以精确地实现运动的发起和停止(如图4-B所示)。

从上述资料中可以看出,与基底神经节信息输出调控有关的三条通路中,直接通路可对皮质产生兴奋作用,超直接和间接通路可对皮质产生抑制作用,这两条通路均经过STN;且与纹状体相比,STN的激活可对GPi/SNr更广泛区域发生作用,引起大脑皮质兴奋性的广泛抑制,因此STN被认为是运动“制动”系统的重要结点之一^[19]。

2.2.2 STN与运动功能障碍:临床大量的研究发现,STN神经元电活动改变,可引发明显的行为异常^[20]。损毁猴的STN后,该脑区的神经元电活动下降并出现对侧身体运动过度,如偏身颤搐症(contralateral hemiballism),主要表现为肢体不自主的强烈、挥动性舞蹈样运动;而STN神经元电活动病理性增强,则可以引发运动不能等症状,如PD^[19]。PD是一种多发于中老年人的慢性神经系统退行性疾病,其特征性病理改变为黑质致密部DA能神经元变性、坏死,导致该脑区DA分泌受阻,DA释放减少,通过间接通路影响了苍白球外侧部对STN的抑制作用,使STN对来自于皮质的兴奋性输入变得更加敏感^[4],STN呈现连续非正常爆发式放电模式,且放电频率增加,导致基底神经节信息输出核团(SNr/GPi)的兴奋,从而引发运动皮质目标区域的过度抑制,进而在行为上常表现为运动发起障碍、运动迟缓、运动保持困难、不同协调模式转换能力下降及震颤等运动功能障碍^[20]。自从高频深部脑刺激(high-frequency deep brain stimulation, DBS)技术引入临床以来,经过十几年的发展现在已经成为严重PD患者常用的手术治疗方案之一,其可能治疗机制是:①通过电刺激STN引起该区域神经元的兴奋性降低,抑制了SNr/GPi的兴奋性,从而减轻了皮质目标区域的过度抑制。②电刺激STN引起该区域神经元兴奋性下降,使其释放到SNc的Glu量下降,阻止了Glu的兴奋性毒性作用,对该区域DA能神经元起到保护作用,增加了SNc向纹状体DA的释放,使纹状体DA水平升高,有效改善了PD症状^[15]。

除PD外,STN与其他运动功能障碍也有着密切关系。

研究资料显示,进行性核上麻痹(progressive supranuclear palsy, PSP)患者呈现出STN体积减小、神经元数量减少、神经胶质细胞增生、神经原纤维缠结及星形胶质细胞微管相关蛋白积聚等一系列症状^[21]。皮质基底核变性(corticobasal degeneration)患者也表现出同样的症状,然而在程度上相对较轻^[22]。以上患者均表现出不同程度的运动功能障碍,进一步证实了STN在运动功能调控中的重要作用。

3 小结

STN作为中脑的一个小核团,过去认为其在基底神经节-丘脑-皮质通路中仅仅起中继、开关作用,而现在认为STN是基底神经节信息输出的重要调节器,与基底神经节的认知、情感控制及运动调控功能均密切相关,尤其在运动控制方面,STN神经元电活动的改变是实现运动精确发起和停止的基础,尤其是“超直接”通路及基底神经节“中心-环绕”功能模型的提出,使人们对锥体外系运动控制功能的认识得到进一步补充和完善。随着STN高频电刺激在PD治疗中的广泛应用,STN的功能必将引起人们更加广泛的重视。

参考文献

- [1] Hamani C, Saint-Cyr JA, Fraser J, et al. The subthalamic nucleus in the context of movement disorders[J]. *Brain*, 2004, 127 (1): 4—20.
- [2] Swann N, Poizner H, Houser M, et al. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus alters the cortical profile of response inhibition in the beta frequency band: a scalp EEG study in Parkinson's Disease[J]. *J Neurosci*, 2011, 31(15): 5721—5729.
- [3] Hardman CD, Henderson JM, Finkelstein DI, et al. Comparison of the basal ganglia in rats, marmosets, macaques, baboons, and humans: volume and neuronal number for the output, internal relay, and striatal modulating nuclei[J]. *J Comp Neurol*, 2002, 445(3): 238—255.
- [4] Nambu A, Tokuno H, Takada M. Functional significance of the cortico-subthalamo-pallidal 'hyperdirect' pathway[J]. *Neurosci Res*, 2002, 43(2): 111—117.
- [5] Joel D, Weiner I. The connections of the primate subthalamic nucleus: indirect pathways and the open-interconnected scheme of basal ganglia-thalamocortical circuitry[J]. *Brain Res Rev*, 1997, 23: 62—78.
- [6] Shen KZ, Kozell LB, Johnson SW. Multiple conductances are modulated by 5-HT receptor subtypes in rat subthalamic nucleus neurons[J]. *Neurosci*, 2007, 148(4): 996—1003.
- [7] Hassani OK, Feger J. Effects of intrasubthalamic injection of dopamine receptor agonists on subthalamic neurons in normal and 6-hydroxydopamine-lesioned rats: an electrophysiological and c-Fos study[J]. *Neurosci*, 1999, 92(2): 533—543.
- [8] Blandini F, Nappi G, Greenamyre JT. Subthalamic infusion of an NMDA antagonist prevents basal ganglia metabolic changes and nigral degeneration in a rodent model of Parkinson's disease[J]. *Ann Neurol*, 2001, 49(4): 525—529.
- [9] Awad H, Hubert GW, Smith Y, et al. Activation of metabotropic Glutamate receptor 5 has direct excitatory effects and potentiates NMDA receptor currents in neurons of the subthalamic nucleus[J]. *J Neurosci*, 2000, 20(21): 7871—7879.
- [10] Urbain N, Rentero N, Gervasoni D, et al. The switch of subthalamic neurons from an irregular to a bursting pattern does not solely depend on their GABAergic inputs in the anesthetic-free rat[J]. *J Neurosci*, 2002, 22(19): 8665—8675.
- [11] Zhu ZT, Shen KZ, Johnson SW. Pharmacological identification of inward current evoked by dopamine in rat subthalamic neurons in vitro[J]. *Neuropharmacology*, 2002, 42(6): 772—781.
- [12] Shen KZ, Johnson SW. Presynaptic dopamine D2 and muscarinic M3 receptors inhibit excitatory and inhibitory transmission to rat subthalamic neurones in vitro[J]. *J Physiol*, 2000, 525(2): 331—341.
- [13] Fraraccio M, Pito A, Sadikot A, et al. Absence of cognitive deficits following deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease[J]. *Arch Clin Neuropsych*, 2008, 23 (4): 399—408.
- [14] Temel Y, Blokland A, Steinbusch HW, et al. The functional role of the subthalamic nucleus in cognitive and limbic circuits[J]. *Prog Neurobiol*, 2005, 76(6): 393—413.
- [15] Benabid AL, Chabardes S, Mitrofanis J, et al. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease[J]. *Lancet Neurol*, 2009, 8(1): 67—81.
- [16] Groenewegen HJ. The basal ganglia and motor control[J]. *Neural Plast*, 2003, 10(1-2): 107—120.
- [17] Nambu A, Takada M, Inase M, et al. Dual somatotopic representations in the primate subthalamic nucleus: evidence for ordered but reversed body-map transformations from the primary motor cortex and the supplementary motor area[J]. *J Neurosci*, 1996, 16(8): 2671—2683.
- [18] Nambu A, Tokuno H, Hamada I, et al. Excitatory cortical inputs to pallidal neurons via the subthalamic nucleus in the monkey[J]. *J Neurophysiol*, 2000, 84: 289—300.
- [19] Cavanagh JF, Wiecki TV, Cohen MX, et al. Subthalamic nucleus stimulation reverses mediofrontal influence over decision threshold[J]. *Nature Neuroscience*, 2011, 14: 1462—1467.
- [20] Karachi C, Grabli D, Baup N, et al. Dysfunction of the subthalamic nucleus induces behavioral and movement disorders in monkeys[J]. *Movement Disord*, 2009, 24(8): 1183—1192.
- [21] Togo T, Dickson DW. Tau accumulation in astrocytes in progressive supranuclear palsy is a degenerative rather than a reactive process[J]. *Acta Neuropathol (Berl)*, 2002, 104: 398—402.
- [22] Dickson DW. Neuropathologic differentiation of progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration[J]. *J Neurol*, 1999, 246(2): 6—15.