

微电极阵列在针灸效应研究中的应用现状及前景

韩清¹, 徐鸣曙², 徐佳¹, 葛林宝^{3,4}, 李明哲², 张英杰⁵

1.上海中医药大学岳阳中西医结合医院, 上海 200437, 中国

2.上海市针灸经络研究所, 上海 200030, 中国

3.上海市气功研究所, 上海 200030, 中国

4.上海市针灸经络研究中心, 上海 201203, 中国

5.上海中医药大学, 上海 201203, 中国

【摘要】针灸疗法作为中医传统疗法的一部分, 其对部分神经系统疾病的疗效已被大量的临床与实验研究所证实, 然而现有常用的脑电图、诱发电位等电生理技术对于揭示针灸的作用机理尚有诸多不足之处。微电极阵列记录技术是起源于国外的生物电信号监测技术, 属于电生理技术的一种, 可在体或离体同时记录多个神经细胞的电信号, 同时又保持记录信息的准确性、稳定性, 较大程度丰富了电生理学研究的的手段。该技术虽然在国外已经应用于基础研究和临床治疗, 但是将该技术应用于针灸学领域的研究并不多见。对微电极阵列技术的在体应用情况进行综述, 简要分析该技术应用于针灸学研究的现状及前景, 以指导微电极阵列技术在针灸学研究领域的应用。

【关键词】微电极; 电生理; 针灸疗法; 针刺疗法; 综述

针灸疗法作为中医传统疗法的一部分, 其治疗多种神经疾病的疗效得到普遍认可^[1-4], 并在大量的临床与实验研究中得到证实^[5-7]。由于人体的复杂性, 针灸疗法的作用机制涉及神经解剖学、神经生理学、血液流变学、分子生物学、细胞生物学等多个学科^[8]。而电生理机制作为针灸效应机制之一, 相关研究并不多见, 且多局限于脑电图、诱发电位和突触可塑性的长时程增强等方面^[9], 记录手段多是运用玻璃微电极或者金属单电极。由于神经电活动的复杂性, 即使相邻的神经元, 其电生理特征也常不相同。因此, 对于揭示针灸调节神经系统的电生理机理而言, 单电极记录技术就显示诸多不足。而微电极阵列 (microelectrode array, MEA) 记录技术是一种侵入性、可同步记录和刺激多个位点同步记录的方法, 其集成了数十或更多个微采集单元的元件^[10], 可以同时记录动作电位和场电位, 这大大地扩展了电生理学研究手段, 适用于神经、视网膜和心肌细胞等多种细胞活动的研究^[11]。

目前主流的微电极阵列是美国犹他大学开发的针形微电极阵列 (needle microelectrode array, 又称 Utah 电极), 和密歇根大学开发的线性微电极阵列 (linear silicon electrode array, LSEA, 又称 Michigan 电极)。此两种电极均可以用于急性或慢性记录大脑组织中细胞外场电位和大量单细胞动作电位。

为了解微电极阵列技术的应用现状, 以指导该技术在针灸学领域中的应用, 我们回顾了应用

微电极阵列记录技术研究在体神经细胞电信号的现况, 现报告如下。

1 微电极阵列在医学研究中的应用

1.1 用于中枢神经电生理的研究

1.1.1 微电极阵列技术在脑电信号检测中的应用

脑电信号在体记录技术在国外已经运用多年, 早在20世纪70年代, 国外便有学者运用微电极阵列记录技术记录神经元细胞的电生理学变化^[12]。近年来, 随着微电极技术的进步, 微电极阵列记录技术在神经科学基础研究中的应用不断取得进展。有日本学者运用微电极记录技术, 记录到CA1锥体神经元树突上长时程增强信号, 以观察花生四烯酸饮食对老龄大鼠突触可塑性保护作用^[13]。Ding MC, et al将微电极阵列插入桶状皮层第四层, 相当于皮层表面下700-900 μ m, 记录到麻醉大鼠的初级躯体感觉皮质区持续稳定的神经活动^[14]。还有学者将球形Ag/AgCl微电极置于与局灶脑缺血模型大鼠支配右前爪的皮层区域相应的硬脑膜上, 通过刺激左侧尺神经诱发并记录到了场电位^[15]。

关于记录的稳定性, Liu XD, et al将微电极阵列植入猫的皮质内并在数月的时间中定期记录神经电信号, 运用聚类分析的算法和峰峰间期进行分类, 结果显示植入的电极和脑组织之间界面在微电极阵列植入后1-2月内可能逐日发生变化, 然后会变得相当稳定^[16]。为提高微电极阵列长时间记录的准确性及稳定性, Prasad A, et

al做了进一步研究,将钨材质的微电极阵列植入实验动物的躯体感觉皮质内,发现电极阻抗在40–150 k Ω 范围时,神经电信号最易获得^[17]。

Han M, et al 将微电极阵列加以改进,他们将微电极阵列接触点尖部覆盖氧化铱,分别进行体外记录测试和在体记录测试,时间3个月到18个月不等,并进一步在耳蜗神经核和下丘脑中央核再次进行了确认测试。结果表明此种微电极阵列植入后在体可以最长达566天稳定记录到神经细胞的动作电位^[18]。组织病理学证明长期植入后,神经元和胶质细胞仅发生极轻微改变。

Charvet G, et al则开发出3D微电极阵列,即BIOMEA (TM),记录低振幅自发电位和动作电位的能力已经得到确认^[19]。

近年来微电极阵列技术信号的传导也不断取得进展,Borton DA, et al开发出无线宽频神经信号记录装置,已经在猪和灵长类动物实验中取得成功^[20]。

脑电信号变化的在体记录技术,虽然国内开始比较早,但应用微电极或者微电极阵列技术的仍少有报道。Liu N, et al采用有4个电极点、每个电极直径为250 μm 的柔性微电极阵列,植入固定在视皮层定位区的硬脑膜上,不刺透硬脑膜,比较黑白棋盘格图形和黑白闪烁刺激在诱发视觉诱发电位(visual evoked potential, VEP)上的差异。结果表明微电极阵列可有效记录VEP,黑白棋盘格图形刺激诱导出的诱发电位谷峰值显著高于黑白闪烁刺激,从而认为经硬脑膜外用微电极阵列技术记录诱发电位是可行的^[21]。

1.1.2 微电极阵列技术记录脑电信号在针灸研究中的应用概况

近年来,国内部分学者将微电极检测脑电信号用于针灸的研究。徐振华等将微电极技术引入针灸干预脑缺血的研究领域,运用单根微电极记录针刺对脑缺血后脑电信号变化的影响。记录电极用2 mol/L NaCl溶液灌制的、尖端3–5 μm 、阻抗1–3 M Ω 的单极玻璃微电极,插入海马齿状回颗粒细胞,用来记录细胞外场电位^[22–23]。王晓宇等^[24]将微电极阵列用微电极推进器推进至孤束核(nucleus tractus solitaries, NTS)和躯体感觉皮层(somato sensory cortex),成功记录到皮层场电位(Field potentials, FPs)的变化,观察到癫痫波持续时间数值及发作率在电针治疗前后有明显变化。这是首次关于微电极阵列技术用于针灸研究领域的报道。

1.1.3 微电极阵列技术在检测脊髓电信号中的应用

Prasad A, et al 将微电极阵列植入大鼠C_{5–6}水平的脊髓中,记录下了大鼠在面部清洁行为(包括前肢的重复动作)时间段的电信号,并探讨了有意识的运动信号和肘部活动之间的关系。结果表明,从颈髓提取运动信号并用于肘部运动功能的重建是可行的^[25]。Arle JE, et al 进一步证明微电极阵列技术可以用于脊髓的研究,并认为该技术不但能帮助人们深入认识理解脊髓的结构和功能,还可以作为数种脊髓损伤的治疗方法^[26]。

Gad PN, et al 将聚酰亚胺基质的微电极阵列植于无损伤成年大鼠的脊髓硬膜外区域,观察到了脊髓诱发电位的潜伏期和电位幅度的变化^[27]。

2004年便已有学者将微电极阵列技术应用于横断性脊髓损伤治疗的研究。Saigal R, et al 将4只成年雄性猫造成T₁₀, T₁₁或T₁₂横断性损伤,2–4星期后将连接30根金属微细丝的单电极插入去脑化猫的腰髓两侧3 cm范围,并给予40–50 Hz、200 μs 、(32 $\pm$ 19) μA 的双相脉冲刺激。通过监测动力学、运动学和肌电指标,发现该技术对脊损伤后的功能恢复有确切疗效^[28]。

有美国学者开发出两种以微电极阵列为主要结构的神经假体,一种包含9个相对独立的金属铱微电极,一种是硅基质微电极阵列。将这两种神经假体分别植入猫慢性脊髓损伤模型的骶髓(该模型表现有诱发的膀胱功能障碍),然后给予强度100 μA 、持续400 μs 、频率20 Hz的脉冲刺激。发现两种类型神经假体虽然可以引起大于40 mmHg的膀胱内压升高或者尿道括约肌的松弛,但这种对膀胱功能的恢复作用并非持久有效^[29]。

沈卫星等将含10根微电极的微电极阵列植入家兔脊髓,电极插入深度为1.0–1.5 mm,电信号经128道神经信号处理系统(Cerebus system)采集记录,在其中9个通道成功记录到了幅值为(250 $\pm$ 25) μV 、波长为(1.1 $\pm$ 0.1) ms的多种独立的双向放电波形。这一结果在大鼠实验中得到了进一步证实^[30]。另外,他们还将微电极插入SD大鼠脊髓T₈段,插入深度680–800 μm ,经Cerebus神经信号采集处理系统,采集到波宽为0.6–1.3 ms,波幅为–230–130 μV 的电信号^[31]。

1.1.4 微电极技术在针灸研究领域检测脊髓电信号中的应用

20世纪80年代已有学者应用玻璃微电极检测脊髓电信号,在T₇₋₉段脊髓将电极沿脊髓外侧沟内侧插入脊髓,深度在738-2 500 μm,用于观察针刺对脊髓背角细胞对内脏伤害性反应的影响,电极灌注的是氯化钠溶液或者醋酸钠溶液,电极电阻在10-15 MΩ^[32]。何晓玲等亦运用玻璃微电极记录到脊髓背角神经元的电活动,以应用于强弱两种电针镇痛与中缝大核痛负反馈调节机制之间的关系研究,记录位置是T₁₂-L₁段脊髓^[33]。近年来周涛等应用灌注0.5 mol/L醋酸钠溶液的、阻抗5-15 MΩ的玻璃微电极记录脊髓神经元放电变化,认为不同频率针刺手法能够在脊髓背角水平干预神经电信息的传导、编码和加工过程^[34]。马骋等则运用钨丝微电极插入脊髓表面下100-500 μm,成功记录到脊髓背角C-纤维的诱发场电位,发现电针能够抑制因脊髓背角神经元中枢敏化现象引起突触传递异常所致的脊髓背角神经元LTP^[35]。至于微电极阵列技术在针灸研究中目前未见相关应用于脊髓电信号记录的报道。

1.2 微电极阵列技术检测周围神经电生理学信号

在周围神经电生理学信号记录方面,1999年Wallman L, et al报道将硅基质的微电极阵列植入大鼠的坐骨神经,并在大鼠恢复10星期后在第5腰髓处神经根进行刺激,记录到复合动作电位信号,并且发现经微电极阵列进行刺激,可以诱发下肢肌肉的收缩活动^[36]。

Branner A, et al进一步证实微电极阵列在周围神经电信号记录应用的可行性。他们在猫坐骨神经的研究中,应用高速插入技术,将微电极阵列植入坐骨神经,通过卡夫(或者铐型)电极刺激诱发,在多个记录电极采集到复合动作电位,插入后1 h记录到的复合动作电位只是较插入之前的记录稍微改变,记录和刺激稳定期高达60 h^[37]。

Aoyagia Y, et al将微电极阵列植入猫的背根神经节,在587个微电极记录到373个独立的感觉信号单位,并能保持稳定大量记录^[38]。

Heiduschka P, et al将聚酰亚胺基质的微电极阵列植入视神经和自体移植来的神经之间的接口处,结果证明视神经节细胞的轴突可以再生,而且对视网膜进行光刺激后,通过植入的微

电极阵列记录到再生神经的电信号^[39]。进一步证实了该技术在周围神经电信号研究领域应用已经成熟。

目前国内将微电极阵列技术应用于周围神经电信号检测的比较少见。

2 微电极阵列植入对神经细胞的影响

虽然微电极阵列技术在国内外神经科学研究领域得到了广泛应用,对于其插入组织是否造成细胞的损伤,目前尚存争议。Branner A, et al先后进行了两个实验,以研究插入电极阵列是否对周围神经产生损伤。一是将无导线连接的微电极阵列植入实验动物的坐骨神经,用动物跑步机步行检测动物的运动功能,结果显示微电极阵列的植入并未对其运动功能产生影响。另一实验是将连接导线的微电极阵列植入猫坐骨神经,在植入2周和4周后检测刺激阈值并记录感觉信号。结果显示外科手术对刺激阈值和感觉活动的记录有较大影响,但是对所有实验动物的组织学观察显示插入点神经的形态和纤维密度呈正常状态^[40]。

封洲燕等在麻醉大鼠海马CA1区场电位记录中的实验中也得出相近结论,即上下移动记录微电极200 μm,正向和反向诱发电位的记录几乎没有影响^[41]。这一结果说明线性微电极阵列对于神经细胞的损伤很小,检测性能稳定。电极阵列上处于细胞胞体层的测量点可以有效地记录到CA1神经细胞的动作电位发放。

槐瑞托等则认为微电极植入后对神经系统的损伤是一个重要的问题,并建议将现有工艺与微流体技术结合,通过在微电极上增加微流体腔体和管道,实现植入后神经营养因子的释放,促进受伤神经的营养和再生,以缓解微电极植入所造成的损伤^[42]。

虽然对于植入微电极阵列是否是造成神经细胞损伤存在争议,但是至今未见因微电极阵列插入损伤影响脑电信号记录的报道。

3 小结

综上所述,近年来,随着微电子制造技术的发展,微电极阵列技术迅速发展,制作材料也由以半导体硅为主,逐渐发展高相容性生物材料。鉴于其集成了数十甚至上百个微采集单元的元件,结构细小,对神经细胞的损伤微小等优越的性能。运用微电极阵列可以同时记录多个细胞的动作电位和场电位的变化,而且能够保持记录的稳定性,有利于研究群体神经细胞的反映特性,

为研究细胞电生理功能提供了一个理想的平台。既往的研究表明,微电极阵列可以持续稳定记录海马、脑皮质、神经核团、硬脑膜、脊髓及背角神经元、背根神经节、神经纤维、视神经等处的电信号,为微电极阵列记录技术应用于针灸效应机制的研究提供了工具支持。

多年来对针刺镇痛的研究显示,针刺镇痛效应是穴位局部感受器在针刺的刺激下,产生神经冲动经由外周传到脊髓、脑干、间脑、边缘系统及基底节、脑皮层等,然后各级中枢对疼痛信号和感觉进行调制并涉及体液调节的复杂过程;经、穴—脏腑相关研究已证实针灸对内脏的调整作用是一个反射活动,神经信号由穴区的传入神经纤维传入,经脊髓和脊髓上脑区或者核团调节,如延脑腹外侧区、孤束核、下丘脑室旁核等,再由自主神经传出并支配相应脏器。无论针灸的镇痛效应还是对内脏的调整作用,各个环节存在大量复杂的电信号的产生和传递,而微电极阵列能够相对多点位记录神经核团、脊髓及周围神经的电信号,运用微电极阵列技术记录这些信号,并揭示这些电信号的产生、传递的特点和规律对揭示针灸效应机制具有重要意义。

关于穴位特异性,近年来的研究显示病理状态下腧穴存在敏化特性,表现在痛敏化、热敏化、电敏化、光敏化等方面。对于腧穴敏化特性的机制,多数学者认为内脏病变后产生神经冲动,经过复杂中间环节,部分传入中枢,部分则经轴突反射传向皮肤感觉神经末梢。本质上,此类神经冲动也是电信号的产生、传递及扩散,微电极阵列技术既能够记录中枢神经电信号,也能够记录经周围神经传递的电信号,这为研究穴位的敏化特性及其机制提供重要工具支持。

再者,针灸对神经可塑性的促进作用近年来引起关注,针刺在改善突触结构、提高突触密度、传递活动及长时程增强,促进突触素分泌、突触相关蛋白、神经生长因子、Bcl-2 基因和 c-fos 基因的表达等研究方面已经取得部分成果。基于突触结构的突触传递效能主要表现为电信号的传递,微电极阵列技术为实现稳定记录单细胞、多细胞的电信号,为针灸对神经可塑性的促进作用电生理学研究提供了支持。若运用该技术对针刺调节神经可塑性的研究取得突破,必将推动针刺防治某些神经系统疾病的长足进步。

总之,针灸穴位起效的重要机制包括诱发神经电信号,对中枢神经系统神经电活动进行调

节,从而发挥对机体各项机能的调整作用。由于针灸诱发的神经电信号是多通道、多位点的复杂信息,单根微电极所记录到的神经电信息显然难以实现多位点神经信号的记录。因此将微电极阵列技术应用于针灸效应机制的研究,对观测针灸诱发神经电活动中的复杂电信息,揭示这些信息产生、传递、编码等的内在规律,对阐明针灸效应的电生理学机制具有重要意义。

参考文献

- [1] Shi XM, Wang XW, Dai XY, Han JX, Li J, Bian JL, Li Y, Zhang HY, Zhao JG, Li JB, Gao SH. Clinical observation of acupuncture treatment for 4 728 cases of acute stage of cerebrovascular diseases. Proceedings of Sixth Tianjin International Conference on Acupuncture and Chinese Medicine Clinics, 2000: 3.
- [2] Yang ZX, Bian JL, Xu JF, Shen PF, Xiong J, Guo JK, Zhang ZL, Li J, Shi XM. A multicenter randomized controlled trial of acupuncture for the convalescent stage of cerebral infarction-report on the assessment of therapeutic effects on syndrome in traditional Chinese medicine. Shanghai Zhenjiu Zazhi, 2008, 27(8): 3-6.
- [3] He JQ, Zhao X. Recovery Of Acupuncture Combined With Rehabilitation Treatment Of 20 Cases Of Muscle Strength Below Traumatic Spinal Cord Injury. Liaoning Zhongyi Zazhi, 2014, 41(2): 336-338.
- [4] Jiang W, Jiang TK, Sun ZH, Lu Z. Clinical Observation of *Cang Gui Tan Xue* needling method for sciatica. Shanghai Zhenjiu Zazhi, 2014, 33(7): 616-617.
- [5] Ge LB, Fang C, Xu MS, Xu J, Li CZ, Cui XJ. Effects of electroacupuncture on the ability of learning and memory in rats with ischemia-reperfusion injury. J Acupunct Tuina Sci, 2009, 7(1): 3-7.
- [6] Wang MS, Ma FG, Chen HL. Protective effects of acupuncture on brain tissue following ischemia/reperfusion injury. Neural Regen Res, 2008, 3(3): 309-312.
- [7] Zhang C. A meta analysis on acupuncture therapy treatment of trigeminal neuralgia curative effect. Zhonghua Zhongyiyao Xuekan, 2014, 32(2): 422-424.
- [8] Xie XM, Wu P, Yang YK, Chen T, Zhang X. Progress

- of study on functional mechanism of acupuncture treatment for ischemic apoplexy. *Zhongxiyi Jiehe Xinnaoxueguanbing Zazhi*, 2011, 9(6): 738-740.
- [9] Wang Y, Ma JQ, Han L, Shen Y, Wang S. Advances in electrophysiology of acupuncture intervening cerebral ischemia. *Zhenjiu Linchuang Zazhi*, 2012, 2(6): 81-84.
- [10] Han Y. Development of microelectrode array system and its preliminary application in study on in vitro neural network. Master thesis of Academy of Military Medical Sciences, 2013.
- [11] Na JN, Hou YM. History of action potentials recording technique and multiple microelectrode array recording technique and clinical application. *Zhongguo Xinzang Qibo Yu Xindian Shengli Zazhi*, 2005, 19(4): 307-309.
- [12] Nicholson C, Llinas R. Real time current source-density analysis using multi-electrode array in cat cerebellum. *Brain Res*, 1975, 100(2): 418-424.
- [13] Kotani S, Nakazawa H, Tokimasa T, Akimoto K, Kawashima H, Toyoda-Ono Y, Kiso Y, Okaichi H, Sakakibara M. Synaptic plasticity preserved with arachidonic acid diet in aged rats. *Neurosci Res*, 2003, 46(4): 453-461.
- [14] Ding MC, Wang Q, Lo EH, Stanley GB. Cortical excitation and inhibition following focal traumatic brain injury. *J Neurosci*, 2011, 31(40): 14085-14094.
- [15] Fujioka H, Kaneko H, Suzuki SS, Mabuchi K. Hyperexcitability-associated rapid plasticity after a focal cerebral ischemia. *Stroke*, 2004, 35(7): E346-348.
- [16] Liu XD, McCreery DB, CARTER R R, Bullara, L A, Yuen TGH, Agnew WF. Stability of the interface between neural tissue and chronically implanted intracortical microelectrodes. *IEEE T Rehabil Eng*, 1999, 7(3): 315- 326.
- [17] Prasad A, Sanchez JC. Quantifying long-term microelectrode array functionality using chronic in vivo impedance testing. *J Neural Eng*, 2012, 9(2): 026028.
- [18] Han M, Manoonkitiwongsa PS, Wang CX, McCreery DB. In VIVO validation of custom-designed silicon-based microelectrode arrays for long-term neural recording and stimulation. *IEEE T Bio-med Eng*, 2012, 59(2): 346-354.
- [19] Charvet G, Rousseau L, Billoint O, Gharbi S, Rostaing JP, Joucla S, Trevisiol M, Bourgerette A, Chauvet P, Moulin C. BioMEA (TM): A versatile high-density 3D microelectrode array system using integrated electronics. *Biosens Bioelectron*, 2010, 25(8): 1889-1896.
- [20] Borton DA, Ming Yin, Aceros J, Nurmikko A. An implantable wireless neural interface for recording cortical circuit dynamics in moving primates. *J Neural Eng*, 2013, 10(2): 026010.
- [21] Liu N, Shi WW, Chen LF, Hou WS, Yin ZQ. Recording visual cortex electrical activity through flexible microelectrode array implanted on duramater endocranium of cats. *Disan Junyi Daxue Xuebao*, 2011, 11: 1103-1105.
- [22] Xu ZH, Xu NG, Yi W, Fu WB, Jing R. The improvement of synaptic plasticity in the rat dentate gyrus after stroke by acupuncture. *Anhui Zhongyi Xueyuan Xuebao*, 2007, 26(3): 18-23.
- [23] Xu ZH, Xu NG, Yi W, Fu WB, Jing R. Effect of acupuncture at different doses on synaptic plasticity of rats after cerebral ischemia. *Guangzhou Zhongyiyao Daxue Xuebao*, 2009, 26(1): 32-37.
- [24] Wang XY, Shang HY, He W, Shi H, Jing XH, Zhu B. Effects of transcutaneous electrostimulation auricular concha at different stimulating frequencies and duration on acute seizures in epilepsy rats. *Zhen Ci Yan Jiu*, 2012, 37(6): 447-452, 457.
- [25] Prasad A, Sahin M. Extraction of motor activity from the cervical spinal cord of behaving rats. *J Neural Eng*, 2006, 3(4): 287-292
- [26] Arle JE, Shils JL, Malik WQ. Localized stimulation and recording in the spinal cord with microelectrode array//Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. San Diego, CA, 2012: 1851-1854.
- [27] Gad PN, Choe J, Shah KG, Tooker A, Tolosa V, Pannu S, Garcia-Alias G, Zhong H, Gerasimenko Y, Roy RR, Edgerton VR. Using in vivo spinally-evoked potentials to assess functional connectivity along the spinal axis//Neural Engineering (NER), 2013 6th International IEEE/EMBS Conference on. San Diego, CA, 2013: 319-322.
- [28] Saigal R, Renzi C, Mushahwar VK. Intraspinal microstimulation generates functional movements

- after spinal-cord injury. IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng, 2004, 12(4): 430-440.
- [29] MCCREERY D, PIKOV V, LOSSINSKY A, BULLARA L, AGNEW W. Arrays for chronic functional microstimulation of the lumbosacral spinal cord. IEEE T Neur Sys Reh, 2004, 12(2): 195-207.
- [30] Shen WX, Jiang ZL. A study on multi-electrode signals from spinal cord in rabbits. Nantong Daxue Xuebao: Yixue Ban, 2008, 28(3):161-164.
- [31] Shen WX, Yuan Y, Jiang ZL, Lu GM, Yao J. Experimental study of recording and analysing electrophysiological signals from corticospinal tract in rats. Zhongguo Yingyong Shenglixue Zazhi, 2011, 27(2): 168-172.
- [32] Fang ZR, Hu K, Wang ZM, Li LN. Influence of acupuncture to visceral harmful reaction of spinal dorsal horn cell. Zhongguo Zhen Jiu, 1982, 2(4): 44-47.
- [33] He XL, Liu X, Zhu B, Xu WD, Zhang SX. Extensive central mechanism of acupoints by strong electric acupuncture about analgesic effect of dorsal horn neurons. Acta Physiologica Sinica, 1995, 47(6): 605-609.
- [34] Zhou T, Wang J, Han CX, Yisidatoulawo, Guo Y. Nonlinear dynamic analysis of electrical signals of wide dynamic range neurons in the spinal dorsal horn evoked by acupuncture manipulation at different frequencies. Zhongguo Zhongxiyi Jiehe Zazhi, 2012, 32(10): 1403- 1406.
- [35] Ma C, Feng KH, Yan LP. Effects of electroacupuncture on long-term potentiation of synaptic transmission in spinal dorsal horn in rats with neuropathic pain. Zhen Ci Yan Jiu, 2009, 34(5): 324-328.
- [36] Wallman L, Levinsson A, Schouenborg J, Holmberg H, Montelius L, Danielsen N, Laurell T. Perforated Silicon nerve chips with doped registration electrodes: in vitro performance and in vivo operation. IEEE Trans Biomed Eng, 1999, 46(9): 1065-1073.
- [37] Branner A, Normann RA. A multielectrode array for intrafascicular recording and stimulation in sciatic nerve of cats. Brain Res, 2000, 51(4): 293-306.
- [38] Aoyagia Y, Richard BS, Brannerb A, Pearsona KG, Normannb RA. Capabilities of a penetrating microelectrode array for recording single units in dorsal root ganglia of the cat. J Neurosci Methods, 2003, 128(1/2): 9-20.
- [39] Heiduschka P, Romann I, Stieglitz T, Thanos S. Perforated microelectrode arrays implanted in the regenerating adult central nervous system. Exp Neurol, 2001, 171(1): 1-10.
- [40] Branner A, Stein RB, Fernandez E, Aoyagi Y, Normann RA. Long-term stimulation and recording with a penetrating microelectrode array in cat sciatic nerve. IEEE Trans Biomed Eng, 2004, 51(1): 146-157.
- [41] Feng ZY, Guang L, Zheng XJ, Wang J, Li SH. Hippocampus field potentials and single cell action potentials tested by linear silicon electrode array. Shengwu Huaxue Yu Shengwu Wuli Jinzhan, 2007, 34(4): 401-407.
- [42] Kui RT, Zhang F, Yu ZM. Research status of the microelectrode in the chronic neural electrophysiology experiment. Beijing Shengwu Yixue Gongcheng, 2008, 27(6): 651-654, 665.

作者简介：韩清，2012 级硕士研究生。E
通信作者：徐鸣曙，医学博士，副研究员。
 E-mail: mingshuxu@163.com

收稿日期：2014-11-5