

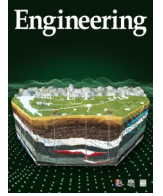


ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Engineering

journal homepage: www.elsevier.com/locate/eng



Research
Biomedical Engineering—Article

大鼠周围神经诱发脑皮层电位时空图——一种研究脑对周围神经反应模式的新方法

殷晓峰^{*,*}, 邓玖旭[#], 陈博, 金博, 谷馨怡, 齐志丹, 冷坤鹏, 姜保国^{*}

Department of Trauma and Orthopedics, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China

ARTICLE INFO

Article history:

Received 5 December 2020

Revised 31 March 2021

Accepted 6 April 2021

Available online 10 June 2021

关键词

周围神经

大脑

诱发皮层电位

时空

图谱

摘要

将大脑作为一个整体,观察周围神经受到刺激后大脑反应的动态过程,是深入了解脑功能的基础,也是一个科学难题。本研究发展了一种新型大鼠脑皮层诱发电位微创正交记录方法,结果显示,在该方法下,刺激大鼠正中神经、尺神经和桡神经及其分支,首次获得了可重复、具有不同波形特点、可辨别的脑皮层诱发电位图谱,并将其时空变化规律以可视化的方式呈现出来。此外本研究也记录了正中神经离断4个月后,大鼠脑皮层诱发电位的变化。结果表明,大脑皮层对周围神经刺激的反应具有精确和可重复的时空顺序。本实验方法和波形图谱可作为测试平台用于探索周围神经系统和脑中枢神经系统之间的整体功能交互与动态重塑的时相机制。

© 2021 THE AUTHORS. Published by Elsevier LTD on behalf of Chinese Academy of Engineering and Higher Education Press Limited Company. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

1. 引言

脑电活动,即神经元的兴奋,是大脑功能的重要体现[1–7]。持续观察大脑的电生理信号对于了解神经系统的功能和信息处理机制具有重要意义[8–20]。有关大脑对刺激的电反应已经在皮层的孤立区域或少数神经元中得到了很好的研究[例如,可以用多个电极矩阵记录诱发皮层电位(ECP)];然而,关于大脑对周围神经刺激反应的确切时间-空间演变却了解的较少。这是一个重要的知识盲区,因为大脑的功能是由许多神经元协调完成的。这种复杂的过程无法用由传统方法获得的神经系统的碎片信息来很好地理解。然而,考虑到基于单电极或多电极矩阵的传统ECP记录方法的缺点,尽可能完整地确定大脑的功能

参数极具挑战性[21–23]。首先,记录的信号只反映了电极周围少数皮层神经元的动作电位[24–25],因此,很难获得靶区全细胞群的电生理特征,并分析复杂的脑功能。其次,电极位置的微小变化会导致信号出现较大的波动和个体出现较大的变化,进而容易遗漏共同的规律。再次,传统的开颅手术和将电极置于大脑皮层表面或者植入脑皮层会对大脑造成严重的创伤和产生广泛的干扰。此外,传统方法难以实现长期、连续的检测和观察。因此,研究周围神经刺激下大脑的时间-空间动态变化,对于更深入地理解大脑的工作模式具有重要意义。

本研究通过采用正交导联系统和微创的方法研究了一种新的电生理记录方式,并研究了大鼠经外周刺激后对应的不同脑功能区域的整体兴奋过程;还研究了不同周围神

* Corresponding authors.

E-mail addresses: xiaofengyin@bjmu.edu.cn (X. Yin), jiangbaoguo@vip.sina.com (B. Jiang).

These authors contributed equally to this work.

经及其分支的完整的典型ECP图谱，使其能够可视化大脑和周围神经重建的时空特性和相互作用。

2. 方法

2.1. 实验动物及伦理

成年雄性 Sprague-Dawley (SD) 大鼠，体重 200~250 g，获取自北京大学人民医院实验动物中心[PKUPH; 无特定病原体动物 (SPF) 级，批准号: SYXK (京) 2011-0010]。实验动物饲养于自然光照 (12:12 小时/昼:夜) 环境并能够自由获取水及食物。本研究中使用的麻醉、手术和术后护理方案符合美国国立卫生研究院关于动物实验的指导方针，并经 PKUPH 研究伦理委员会批准，尽一切努力减少动物的痛苦，减少使用的动物数量。

2.2. 手术流程及电极植入

对大鼠进行随机分组，分别检测正中神经、尺神经、桡神经及分支的ECP。用 18 只动物获取前臂三根主神经干的电信号 (6 只动物对应一根神经)。对于三根神经干分支，采用另外 18 只动物进行数据采集，避免因操作平面不同、操作时间长大鼠产生不必要的反应错误。

采用戊巴比妥钠 $30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 腹腔注射麻醉大鼠，必要时给予 $15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 戊巴比妥钠维持麻醉深度。麻醉完成后对大鼠头颅顶部及右侧上肢内侧区剃毛，碘伏消毒皮肤。将正中神经、尺神经、桡神经的主干及分支从周围组织暴露出来，用生理盐水浸润过的湿纱布覆盖神经加以保护。实验时室温保持在 $20 \sim 25 \text{ }^\circ\text{C}$ ，使用恒温毯系统将大鼠直肠温度维持在 $37 \sim 37.5 \text{ }^\circ\text{C}$ ，防止低温影响大脑生理活动。

将大鼠的头部固定于脑立体定位仪上。颅骨固定良好后沿大鼠颅骨矢状缝作 3 cm 长的正中切口，充分显露前

囟 (Bregma) 和后囟 (Lambda)，用 3% 双氧水擦洗颅骨表面。根据 Khazipov 等[26]和 Paxinos 等[27]的报道，确定 A1、A2、B1 和 B2 的电极位置[图 1 (a)、(b)]。将材质为 Ag/AgCl 的记录电极 (pin; 头端为中空状，长 8 mm，管壁厚 0.2 mm，内径 0.5 mm; 尾端为实心，长 2 mm，直径 0.5 mm) 插入颅骨表面标记点 (直径 0.5 mm，深度 1 mm) [图 1 (b)、(c)]。该方法巧妙地避开了血窦的位置，减少了意外损伤血窦导致颅内水肿的可能性。

2.3. 记录皮层诱发电位

仔细显露目标神经及其分支。将记录电极和参照电极的两端分别与 MedlecSynergy 电生理仪和 pin 相连，刺激电极的信号端与电生理仪相连。利用球形 Ag/AgCl 电极采集皮层信号。以 A1 到 A2 的连线作为正交导联的水平导联 (H 导联)，B1 到 B2 的连线作为正交垂直导联 (V 导联)。对目标神经进行单向连续方波电刺激 (3 Hz, $100 \mu\text{s}$ 脉宽)，刺激强度为 0.09 mA，刺激持续时间为 0.2 ms，刺激重复率为 5 pps (pulse per second, 每秒脉冲); 平均叠加 300 次取一个 ECP。为了说明 ECP 的波形，将负波标记为 N，正波标记为 P。当振幅大于 $10 \mu\text{V}$ 时，波形被标记为 N 或 P，反之被标记为 n 或 p。分别刺激正中神经、尺神经和桡神经及其分支并记录 ECP。

2.4. 正交导联系统时间-空间参数的转换

在直角坐标系中，水平 ECP 矢量 \mathbf{x} 的正方向从 A1 指向 A2，而垂直 ECP 矢量 \mathbf{y} 的正方向从 B2 指向 B1。合成的 ECP 矢量 ρ 是由水平分量和垂直分量合成的。为了更好地理解 ECP 的时空特征，将直角坐标系转换为极坐标系，其中点 o 是矢量 \mathbf{x} 和矢量 \mathbf{y} 的交点， $\rho = \sqrt{\mathbf{x}^2 + \mathbf{y}^2}$ ， $\theta = \tan^{-1}(\mathbf{x}, \mathbf{y})$ (这是 ox 到 ρ 的交角)。将时间 t 设为极坐标下的另一个参数。因此， $\text{ECP} = (\rho, \theta, t)$ 。

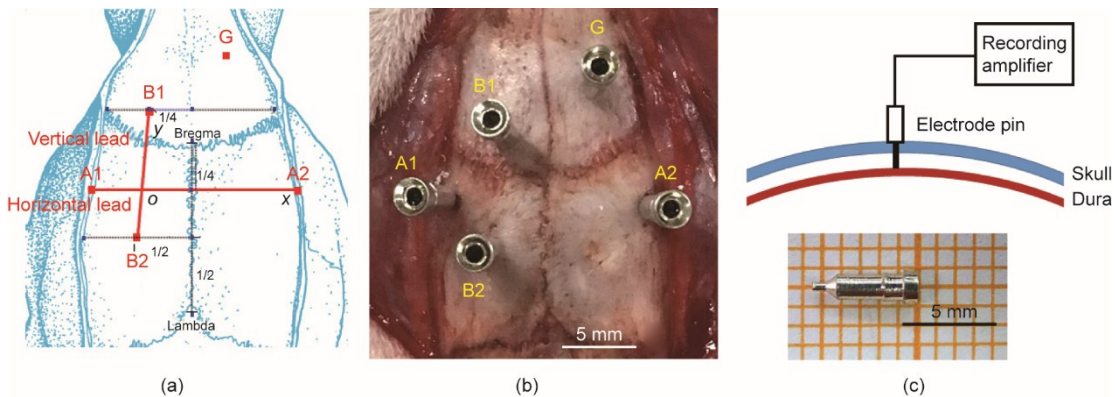


图 1. (a) 使用 bregma 和 lambda 点作为参考来确定 A1、A2、B1 和 B2 的电极位置。水平连线是连接 A1 和 A2 的线; 垂直连线是连接 B1 和 B2 的线。(b) 大鼠的正交导联系统。(c) 采用引脚作为记录电极。电极仅仅突破大鼠颅骨板障，接触到硬脑膜，大脑皮层仍保持完整。G 是地线。

2.5. 正中神经离断损伤模型

利用戊巴比妥钠 $30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 腹腔注射麻醉 6 只实验大鼠。对术区剃毛并消毒，显露正中神经后，于肘窝上方 3 mm 处离断正中神经。正中神经近端残端用 5-0 尼龙线结扎，反方向缝合至邻近肌肉，防止神经生长。用大量生理盐水冲洗伤口，然后用 5-0 尼龙缝线缝合。将实验大鼠放回笼中继续饲养。术后 4 个月行电生理检查，评估 ECP 的变化。

2.6. 数据分析

本研究的数据以均数 \pm 标准差 (SD) 表示。采用 SPSS 20.0 软件 (SPSS Inc., USA) 进行分析和统计。

3. 结果

3.1. 电极与大鼠皮层功能区的位置关系

本实验中，正交导联位于左侧大脑躯体运动区和躯体感觉区的上方。图 2 中的绿色区域和红色区域分别代表躯体运动区和体感区；H 导联和 V 导联正交穿过相应的皮层功能区。

3.2. 正中神经及其分支诱发的 ECP 的时空特征

通过刺激正中神经干，H 导联和 V 导联均可获得稳定的 ECP。H 导联和 V 导联 ECP 的潜伏期分别为 $(1.21 \pm 0.04) \text{ ms}$ 和 $(1.25 \pm 0.06) \text{ ms}$ ，这与神经脉冲从刺激部位向皮层扩散所需的时间一致 (图 3 和表 1)。

H 导联正中神经干 ECP 主波由 $n_1N_2N_3N_4$ 4 个连续负波组成。V 导联的 ECP 主波显示 $N_1N_2n_3$ 型波形 (图 3 和表 2)。

正中神经分支 (即肌支、骨间前神经、桡侧指掌总神

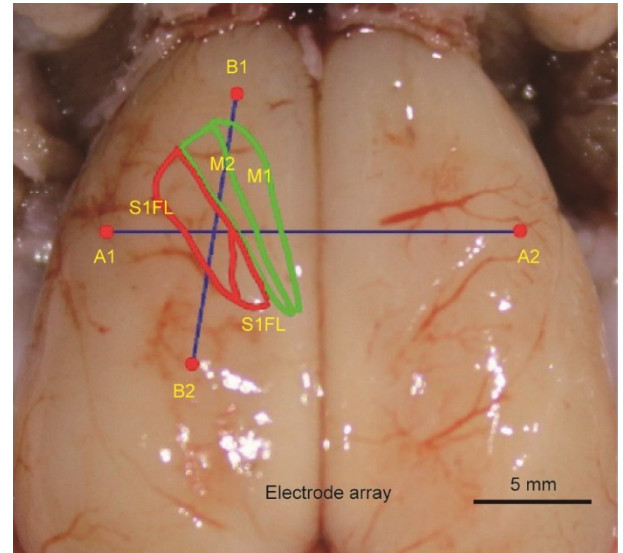


图 2. 正交导联系统与大脑皮层对应功能区的示意图。大鼠皮层功能区示意图。绿色和红色区域分别代表躯体运动区和躯体感觉区。S1FL: 第一躯体感觉皮层前肢区域, 即前肢区; S1HL: 第一躯体感觉皮层后肢区域, 即后肢区; M1: 第一运动皮质; M2: 第二运动皮质。

经、正中侧指掌总神经、尺侧指掌总神经) 诱导的 ECP 各有特点, 可通过特定的波形识别 [图 3 (a)、(b) 及表 1]。

在极坐标系下, 获得不同神经分支刺激对应的大脑皮层兴奋时空序列。对于正中神经干, 刺激投射区在前 12.5 ms (从 225° 移动到 240°) 从第二象限开始, 相当于初级运动皮质 (M1) 边缘。在接下来的 12.5 ms 中, 激活区域从大约 210° 移动到 225° 。最后, 顺时针传导后, 投影区域结束于第一象限 ($87.5\sim 100 \text{ ms}$ 从 45° 移动到 60°), 对应于第二运动皮质 (M2) 边缘 [图 3 (c)]。不同正中神经分支诱导的皮层兴奋过程表现出特定的时空特征 [图 3

表 1 正中神经及其分支诱导的 ECP 参数 (平均值 \pm 标准差, $n = 6$)

Parameter	Median nerve	Muscular branch	Anterior interosseous nerve	Common palmar digital nerve (radial)	Common palmar digital nerve (median)	Common palmar digital nerve (ulnar)
Waveform						
H lead	$n_1N_2N_3$	p_1N_1	$p_1N_1N_2$	N	n_1N_2	N_1N_2
V lead	$N_1N_2n_3$	N_1N_2	N_1n_2	N	N	N_1N_2
Latency						
H lead (ms)	1.21 ± 0.04	1.29 ± 0.04	1.30 ± 0.07	1.40 ± 0.05	1.45 ± 0.04	1.45 ± 0.06
V lead (ms)	1.25 ± 0.06	1.30 ± 0.04	1.29 ± 0.09	1.45 ± 0.10	1.50 ± 0.10	1.50 ± 0.03

表 2 正中神经主干 H 导联、V 导联主要 ECP 波形及参数 (平均值 \pm 标准差, $n = 6$)

Parameter	H lead				V lead		
	n_1	N_2	N_3	N_4	N_1	N_2	n_3
Amplitude (μV)	1.80 ± 1.20	8.37 ± 5.01	14.51 ± 9.43	8.12 ± 5.35	12.68 ± 10.70	24.96 ± 19.38	6.31 ± 4.96
Peak time (ms)	3.11 ± 0.44	8.38 ± 1.15	12.64 ± 2.35	30.46 ± 6.82	7.22 ± 2.74	10.67 ± 1.94	23.79 ± 1.77

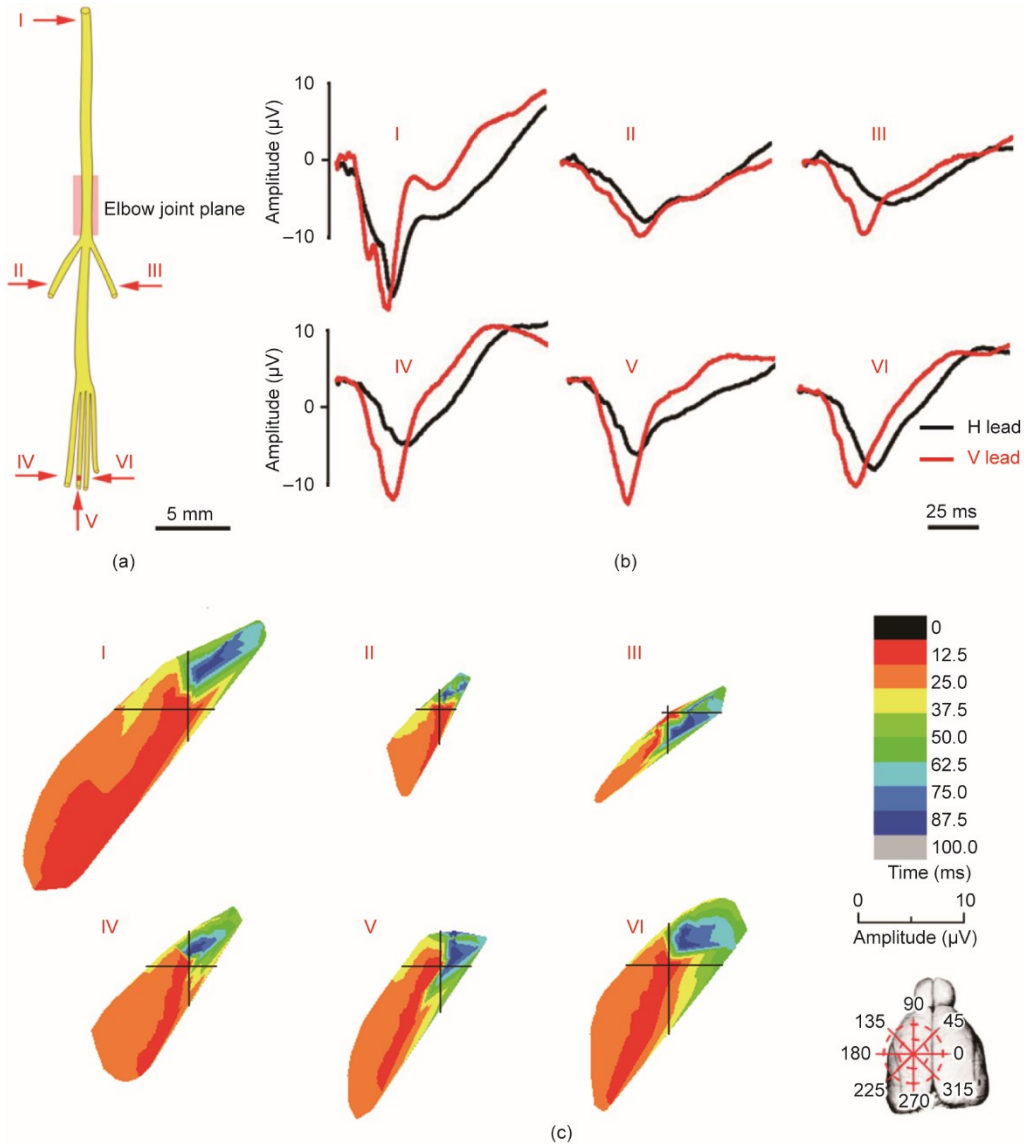


图3. 正中神经及其分支的ECP。(a) 正中神经示意图, 箭头处为刺激点。(b) 正中神经及其分支的ECP波形。(c) 正中神经及其分支诱发ECP的时空特征。I为正中神经; II为正中神经肌支; III为骨间前神经; IV、V、VI为掌指总神经(分别为桡侧、正中侧、尺侧)。

(b)、(c)]。

3.3. 尺神经及其分支诱发的ECP的时空特征

尺神经干的H导联、V导联潜伏期分别为 (1.30 ± 0.06) ms、 (1.25 ± 0.04) ms(图4、表3)。与正中神经不同, 尺神经干在H导联的ECP主波表现为 n_1N_2 型, 在两个连续的负波(n_1 和 N_2)之间存在一个平台期。V导联的ECP主波为 $n_1p_1N_2$ 型(图4和表4)。

当刺激尺神经分支(即两根指背神经和两根皮神经)时, H导联的ECP波形均表现为N型, V导联的ECP波形表现为复杂型(图4和表3)。

尺神经的ECP矢量在前12.5 ms从第二象限与第一象限之间的区域($170^\circ \sim 210^\circ$), 即M1的边缘开始。在接下

来的12.5 ms中, 激活区从大约 225° 移动到 250° , 从 150° 移动到 170° 。最后, 经过双向扩散, 激活区结束在第一象限($30^\circ \sim 65^\circ$), 该区域与M2边缘相对应[图4(c)]。每个尺神经分支对应的皮层区域的兴奋过程表现出不同的时空特征[图4(c)]。

3.4. 桡神经及其分支诱发的ECP的时空特征

桡神经干H导联和V导联的潜伏期分别为 (1.28 ± 0.05) ms和 (1.30 ± 0.06) ms(表5)。桡神经干在H导联的ECP主波以一个显著的正波(P_1)开始, 接着是三个连续的负波($P_1N_1N_2N_3$)。V导联的ECP主波为 $n_1p_1N_2$ 型(图5和表6)。桡神经分支(即肱三头长头肌支、肱三头外侧肌支、桡深肌支和桡浅肌支)H导联诱导的ECP大多有明

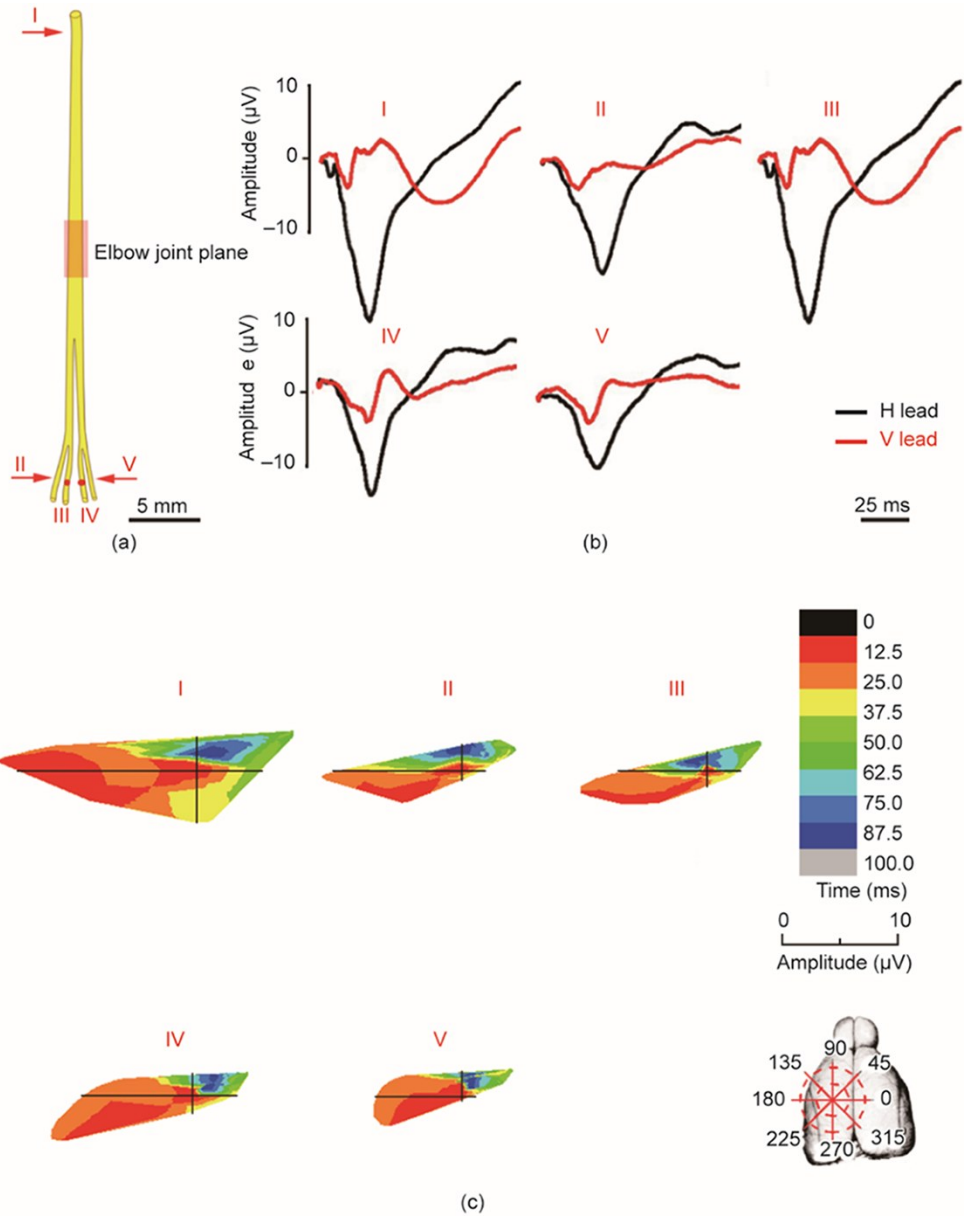


图4. 尺神经及其分支的ECP。(a) 尺神经示意图, 箭头处为刺激点。(b) 尺神经及其分支的ECP波形。(c) 尺神经及其分支诱发ECP的时空特征。I为尺神经; II和III为指背神经(分别为桡侧和尺侧); IV和V为皮支(分别为桡侧和尺侧)。

表3 尺神经及其分支诱导的ECP参数(平均值±标准差, $n=6$)

Parameter	Ulnar nerve	Dorsal digital nerve (radial)	Dorsal digital nerve (ulnar)	Cutaneous branch (radial)	Cutaneous branch (ulnar)
Waveform					
H lead	n_1N_2	N	N	N	N
V lead	$n_1p_1N_2$	n_1n_2	n_1n_2	$N_1p_1n_2$	n
Latency					
H lead (ms)	1.30 ± 0.06	1.35 ± 0.07	1.55 ± 0.06	1.51 ± 0.06	1.53 ± 0.08
V lead (ms)	1.25 ± 0.04	1.36 ± 0.06	1.50 ± 0.12	1.55 ± 0.07	1.52 ± 0.03

表4 尺神经主干H导联、V导联主要ECP波形及参数(平均值±标准差, $n=6$)

Parameter	H lead		V lead		
	n_1	N_2	n_1	p_1	N_2
Amplitude (μV)	3.23 ± 0.79	27.47 ± 12.51	11.55 ± 11.54	-9.94 ± 8.37	8.47 ± 8.96
Peak time (ms)	2.86 ± 0.39	12.76 ± 1.89	7.94 ± 2.77	13.53 ± 4.57	30.87 ± 4.78

表5 桡神经及其细分分支诱导的ECP波形及参数(平均值±标准差, $n = 6$)

Parameter	Radial nerve	Triceps long head muscle branch	Triceps lateral head muscle branch	Radialis profundus	Radialis superficialis
Waveform					
H lead	$P_1N_1N_2N_3$	$P_1N_1N_2$	$p_1n_1N_2$	$N_1p_1N_2$	n_1n_2
V lead	$n_1p_1N_2$	$n_1p_1n_2n_3$	$n_1p_1n_2$	$p_1n_1n_2$	n
Latency					
H lead (ms)	1.28 ± 0.05	1.29 ± 0.06	1.30 ± 0.06	1.49 ± 0.07	1.46 ± 0.06
V lead (ms)	1.30 ± 0.06	1.31 ± 0.03	1.29 ± 0.07	1.47 ± 0.04	1.50 ± 0.08

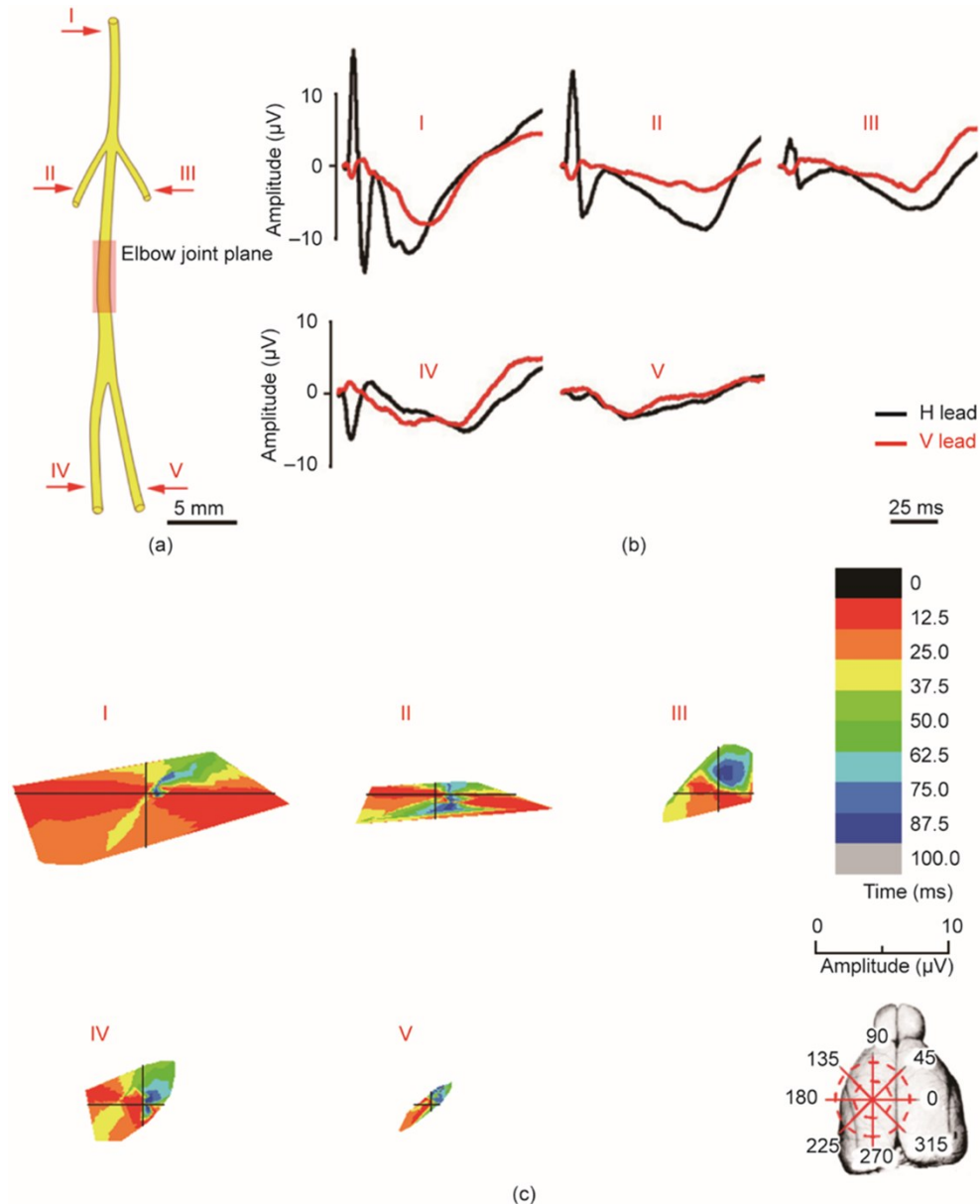


图5. 桡神经及其分支的ECP。(a) 桡神经示意图, 箭头处为刺激点。(b) 桡神经及其分支的ECP波形。(c) 正交导联系统中桡神经及其细分分支的时空序列分析。I为桡神经; II为桡神经三头肌长头分支; III为桡神经三头肌外侧头分支; IV为深桡肌; V为桡浅肌。

显的初始正向波(表5)。

桡神经干诱导的大脑皮质兴奋性空间分布呈矩形。在

最初的12.5 ms, ECP信号同时起源于原点的顶部和底部(范围为 $170^{\circ} \sim 210^{\circ}$ 和 $310^{\circ} \sim 360^{\circ}$), 靠近M1的边缘。在

表6 桡神经主干H导联、V导联的主要ECP波形及参数(平均值±标准差, $n = 6$)

Parameter	H lead				V lead		
	P ₁	N ₁	N ₂	N ₃	n ₁	p ₁	N ₂
Amplitude (μV)	-16.32 ± 9.32	18.60 ± 10.06	10.18 ± 10.65	11.60 ± 14.92	1.90 ± 1.93	-2.38 ± 0.99	10.40 ± 6.98
Peak time (ms)	2.59 ± 0.39	5.16 ± 0.80	13.07 ± 0.91	22.28 ± 3.01	2.59 ± 0.42	4.69 ± 0.84	22.06 ± 3.00

接下来的12.5 ms内, ECP信号传播到初始兴奋区域的两侧(210°~300°, 以及160°和10°附近的小区域)。最终, 经过双向扩散, 兴奋信号在第一象限(M2处, 近30°~60°)结束[图5(c)]。每个桡神经分支对应的皮层区域的兴奋过程表现出特定的时间-空间特征[图5(c)]。

3.5. 正中神经损伤后ECP的时空变化

正中神经离断后4个月进行再次检查, 采用相同方法刺激尺神经和桡神经干时, ECP的时空特征及波形均有明显变化。与正常大鼠的 n_1N_2 型相比, 尺神经干H导联的ECP主波波形变为 $n_1N_2N_3$ 型。在V导联中, 由初始的 $n_1p_1N_2$ 型变为 N_1N_2 型(表7)。桡神经干的H导联和V导

联的ECP波形分别为 $P_1N_1N_2$ 、 $n_1p_1n_2$, 术前分别为 $P_1N_1N_2N_3$ 、 $n_1p_1N_2$ (表8)。

虽然术后4个月尺神经诱发的兴奋投射区形状仍为三角形, 但分布区域有向正中神经诱发区延伸的趋势。分布区域在前12.5 ms从第三象限(235°~250°, M1处)开始。在接下来的12.5 ms中, 兴奋区向逆时针方向(约225°~230°)移动。最后, 在顺时针传导后, 兴奋区在第一象限和第二象限(330°~360°和0°~30°)的较小区域结束, 该区域与M2相对应(图6)。对于桡神经, 其兴奋进程仍保持原来的模式, 然而, 正中神经损伤后ECP矢量的振幅明显增加(图7)。

表7 正中神经离断后尺神经干的波形及潜伏期(平均值±标准差, $n = 6$)

Parameter	H lead			V lead	
	n ₁	N ₂	N ₃	N ₁	N ₂
Amplitude (μV)	6.47 ± 5.06	30.24 ± 18.65	52.34 ± 43.06	12.21 ± 6.91	14.83 ± 10.55
Peak time (ms)	2.92 ± 0.35	8.34 ± 0.94	12.40 ± 1.69	8.16 ± 0.88	14.16 ± 2.17

表8 正中神经离断后桡神经干的波形及潜伏期(平均值±标准差, $n = 6$)

Parameter	H lead			V lead		
	P ₁	N ₁	N ₂	n ₁	p ₁	n ₂
Amplitude (μV)	-21.56 ± 14.43	31.03 ± 19.48	60.60 ± 53.51	9.32 ± 6.29	-5.40 ± 6.06	7.29 ± 4.46
Peak time (ms)	2.76 ± 1.11	6.64 ± 2.85	13.14 ± 1.68	3.36 ± 0.54	4.78 ± 0.39	13.91 ± 3.18

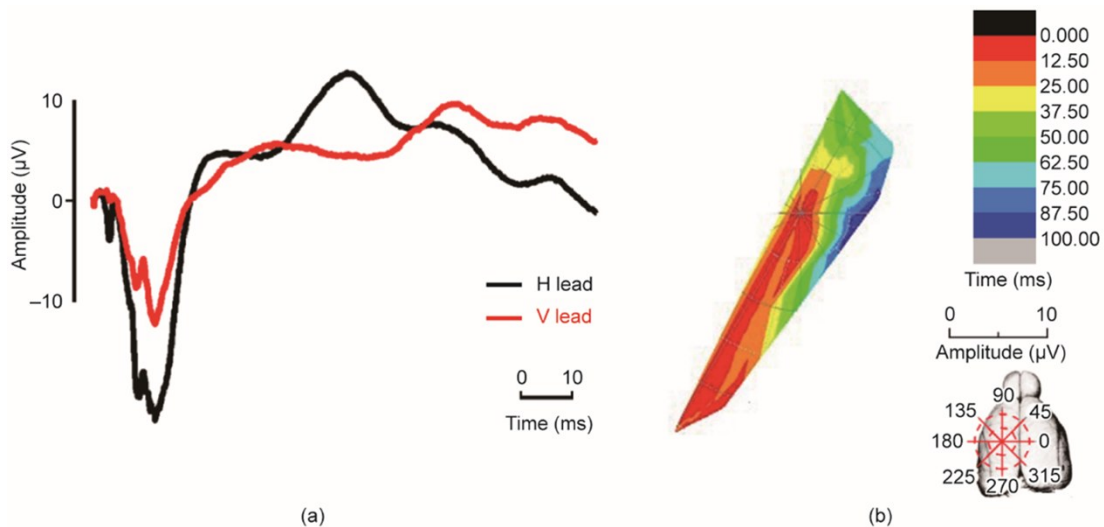


图6. 正中神经离断4个月后尺神经诱发ECP的时空变化。(a) 尺神经ECP波形; (b) 尺神经时空序列。

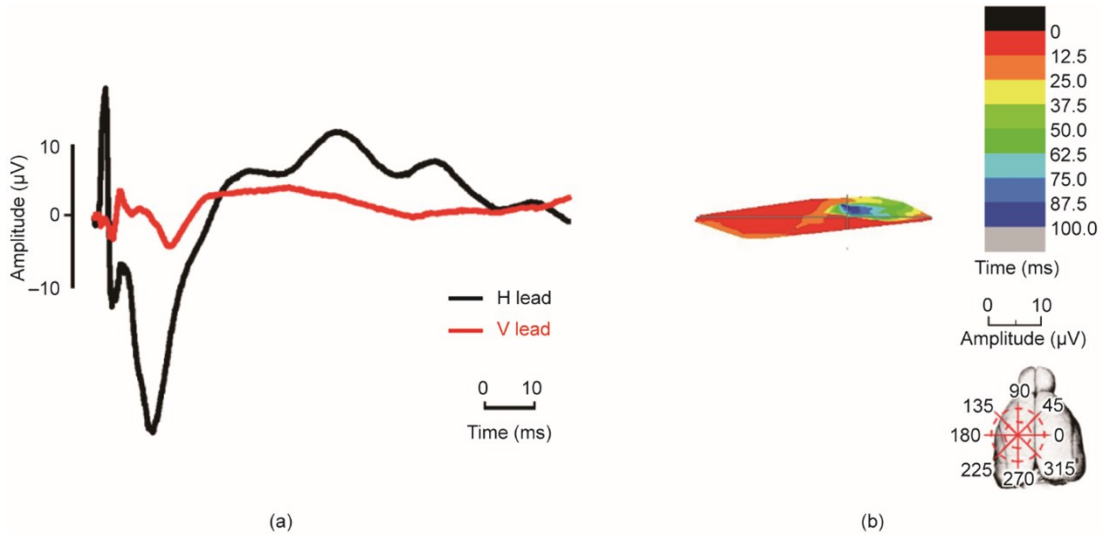


图7. 正中神经离断4个月后桡神经诱发ECP的时空变化。(a) 桡神经ECP波形；(b) 桡神经的时空序列。

4. 讨论

本研究创建了一种新的电生理方法，该方法采用正交导联系统和经颅骨微创植入电极，可以获得刺激周围神经后产生的脑皮层诱发电位和时间-空间特征。美国最近提出的脑10年计划（ten-year brain research plan），其中一个重要的方向就是解决既往对高级神经功能理解的碎片化问题[28–31]。在该计划中，一个重要的研究领域是开发新技术，以尽可能完整地理解复杂的大脑功能[30,32–33]。传统的电生理方法只能通过测量神经传导速度和诱发电位来确定周围神经与大脑的连续性[34]。一直以来对周围神经系统与中枢神经系统之间复杂的功能关系都很难进行监测和分析。本研究提供了一种周围神经连续电刺激后诱发脑皮层复合动作电位的电生理检测方法。然后，这些复杂的信号被分解到多个正交空间，从而产生的脑电信号可以被广泛地解析为时间和空间分量。通过这种方式，研究人员可以观察到大脑多个皮层区域在不同阶段的功能状态。本研究显著地克服了传统方法不可避免的缺陷，如稳定性和可重复性差、个体变异严重、代表性有限；因此，本研究在反映大脑的整体功能过程和特征方面迈出了一大步。

本研究首次获得了不同周围神经及其分支对应的典型的ECP图谱。根据ECP图谱的结果，可以很容易地通过典型的波形来区分周围神经或分支。如研究结果所述，刺激桡神经后在H导联的前相正波之后诱发了三个连续的负波（ $P_1N_1N_2N_3$ ），而尺神经的ECP在H导联中在小的负波后出现一个大的负向波（ n_1N_2 ）。在其他小的神经分支中也观察到了类似的结果（图8）。此外，ECP的参数，如

潜伏期、振幅和波的组成与神经传导速度、兴奋程度和激活细胞群分布等神经功能状态高度相关（图8）。因此，可以分析波形的特征，进而确定周围神经与大脑皮层之间的状态和相互作用。这种方法类似于利用心电图来解释心脏的工作状态。因此，识别度高的ECP图谱可以用于分析高级脑功能。

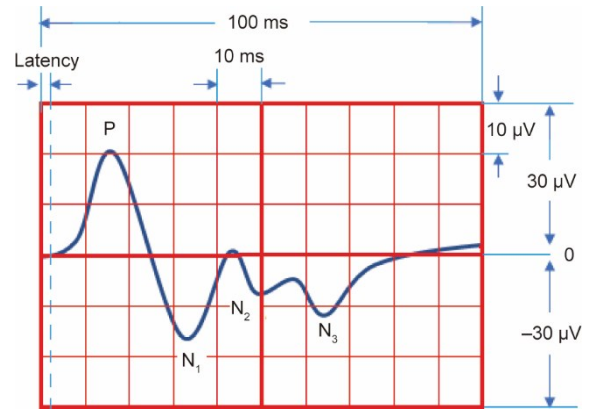


图8. 桡神经刺激诱发ECP的理论模型图。特定的神经刺激诱发的ECP表现出显著的、可重复的参数特征，包括潜伏期、振幅和波的组成。

利用上述方法可以在特定的周围神经刺激和重建的反应中观察大脑的时空特性和精确的过程。根据研究结果，正中神经的ECP矢量主要位于M1和M2外侧。此外，可以逐步捕捉并观察ECP矢量从M1侧沿顺时针方向扩展到M1/M2边界的详细时空过程。桡神经和尺神经及其分支在皮层的兴奋过程也得到了体现。当大脑执行一个动作时，不同的神经元会去极化、复极化，或者以一种协调的方式改变膜电位。正交导联平面投射ECP矢量的位置和时间相位，反映了大脑皮层中不同功能细胞群的空间分布

和参与反应的相关神经元群的时间序列。因此，这种方法可以让研究人员精确地观察和分析大脑中神经激发的时空序列细节。

本研究中主要的科学发现，如ECP图谱和本文报道的对周围刺激诱发的皮层兴奋序列的可视化，有助于理解大脑的工作方式和反应模式，并产生新的假设。本研究所获得的结果为今后的研究提供了许多线索。研究观察到的不同神经投射皮层区域的兴奋顺序表明了大脑中复杂的神经信号传递过程和反应机制。本文所描述的数据为后续研究提供了基础，所提供的ECP图谱可作为其他研究的基线参考。ECP波形和时间-空间序列的不同变化提示神经功能改变和脑重构的典型病理及生理过程。如图6、图7所示，正中神经离断后，大脑皮质的ECP有向正中神经投射区延伸的趋势。

综上所述，本研究为探索周围神经系统与中枢神经系统之间的整体功能联系和重塑机制提供了一种新的方法。本研究首次获得了大脑对外周刺激的精确且可重复的时空反应。该方法简单、稳定、重复性好、个体变异小。该方法提供了丰富的信息并为系统分析外周和中枢神经系统之间的功能联系提供了基础。本研究可以作为一个实验平台，用于研究大脑和周围神经重建随着时间推移的动态交互情况。但是，本研究目前还缺乏对每个波分量的生理意义的准确分析。本研究获得的参数均为麻醉下获得的；虽然每条外周神经的刺激呈现出独特的重复脑反馈波形，但这些波形应与正常生理状态下的不同。未来的研究将更详细地解决这些问题。

致谢

本研究由国家自然科学基金项目(82072162、81971177)和北京市自然科学基金项目(7192215)资助。

Compliance with ethics guidelines

Xiaofeng Yin, Jiuxu Deng, Bo Chen, Bo Jin, Xinyi Gu, Zhidan Qi, Kunpeng Leng, and Baoguo Jiang declare that they have no conflict of interest or financial conflicts to disclose.

References

[1] Alivisatos AP, Chun M, Church GM, Greenspan RJ, Roukes ML, Yuste R. The brain activity map project and the challenge of functional connectomics.

- Neuron 2012;74(6):970–4.
- [2] Bekhtereva NP. Certain general physiological principles of human brain functioning. *Fiziol Cheloveka* 1986;12(5):817–30. Russian.
- [3] Birbaumer N. Brain–computer–interface research: coming of age. *Clin Neurophysiol* 2006;117(3):479–83.
- [4] Donoghue JP. Connecting cortex to machines: recent advances in brain interfaces. *Nat Neurosci* 2002;5(S11 Suppl):1085–8.
- [5] Fox MD, Raichle ME. Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nat Rev Neurosci* 2007;8(9):700–11.
- [6] Kempermann G, Gage FH. New nerve cells for the adult brain. *Sci Am* 1999;280(5):48–53.
- [7] Kempermann G, Kuhn HG, Winkler J, Gage FH. New nerve cells for the adult brain. *Adult neurogenesis and stem cell concepts in neurologic research. Nervenarzt* 1998;69(10):851–7. German.
- [8] Albanese SA, Spadaro JA, Lubicky JP, Henderson NA. Somatosensory cortical evoked potential changes after deformity correction. *Spine* 1991;16(8 Suppl):S371–4.
- [9] Allison T, McCarthy G, Luby M, Puce A, Spencer DD. Localization of functional regions of human mesial cortex by somatosensory evoked potential recording and by cortical stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1996;100(2):126–40.
- [10] Bai X, Towle VL, van Drongelen W, He B. Cortical potential imaging of somatosensory evoked potentials by means of the boundary element method in pediatric epilepsy patients. *Brain Topogr* 2011;23(4):333–43.
- [11] Custead R, Oh H, Rosner AO, Barlow S. Adaptation of the cortical somatosensory evoked potential following pulsed pneumatic stimulation of the lower face in adults. *Brain Res* 2015;1622:81–90.
- [12] Evilsizor MN, Ray-Jones HF, Ellis TW Jr., Lifshitz J, Ziebell JM. Microglia in experimental brain injury: implications on neuronal injury and circuit remodeling. In: Kobeissy FH, editor. *Brain neurotrauma: molecular, neuropsychological, and rehabilitation aspects*. Boca Raton: CRC Press/Taylor & Francis; 2015.
- [13] Hirano M, Kubota S, Koizume Y, Tanaka S, Funase K. Different effects of implicit and explicit motor sequence learning on latency of motor evoked potential evoked by transcranial magnetic stimulation on the primary motor cortex. *Front Hum Neurosci* 2017;10:671.
- [14] Huang Y, Mucke L. Alzheimer mechanisms and therapeutic strategies. *Cell* 2012;148(6):1204–22.
- [15] Kondo R, Saito S, Kuroki A, Sato S, Katakura K, Kayama T. Significance and usefulness of corticospinal motor evoked potential monitoring for lesions adjacent to primary motor cortex. *No To Shinkei* 2004;56(6):496–502. Japanese.
- [16] Li BH, Lohmann JS, Schuler HG, Cronin AJ. Preservation of the cortical somatosensory-evoked potential during dexmedetomidine infusion in rats. *Anesth Analg* 2003;96(4):1155–60.
- [17] Rowed DW, Houlden DA, Basavakumar DG. Somatosensory evoked potential identification of sensorimotor cortex in removal of intracranial neoplasms. *Can J Neurol Sci* 1997;24(2):116–20.
- [18] Son EY, Ichida JK, Wainger BJ, Toma JS, Rafuse VF, Woolf CJ, et al. Conversion of mouse and human fibroblasts into functional spinal motor neurons. *Cell Stem Cell* 2011;9(3):205–18.
- [19] Zhang ZG, Chopp M. Promoting brain remodeling to aid in stroke recovery. *Trends Mol Med* 2015;21(9):543–8.
- [20] Zvereva ZF, Ravikovich MA, Sovetov AN. The electrophysiological characteristics of the compensatory and restorative processes in the central nervous system of neurosurgical patients in relation to the lateralization of the injury. *Patol Fiziol Eksp Ter* 1990;(4):22–5. Russian.
- [21] Crist RE, Lebedev MA. Multielectrode recording in behaving monkeys. In: Nicolelis MAL, editor. *Methods for neural ensemble recordings*. 2nd ed. Boca Raton: CRC Press; 2008.
- [22] McNaughton BL, O'Keefe J, Barnes CA. The stereotrode: a new technique for simultaneous isolation of several single units in the central nervous system from multiple unit records. *J Neurosci Methods* 1983;8(4):391–7.
- [23] Mathiesen C, Caesar K, Akgören N, Lauritzen M. Modification of activity-dependent increases of cerebral blood flow by excitatory synaptic activity and spikes in rat cerebellar cortex. *J Physiol* 1998;512(Pt 2):555–66.
- [24] Henze DA, Borhegyi Z, Csicsvari J, Mamiya A, Harris KD, Buzsáki G. Intracellular features predicted by extracellular recordings in the hippocampus *in vivo*. *J Neurophysiol* 2000;84(1):390–400.
- [25] Jimbo Y, Robinson HP, Kawana A. Strengthening of synchronized activity by tetanic stimulation in cortical cultures: application of planar electrode arrays. *IEEE Trans Biomed Eng* 1998;45(11):1297–304.
- [26] Khazipov R, Zaynutdinova D, Ogievetsky E, Valeeva G, Mitrukina O, Manent JB, et al. Atlas of the postnatal rat brain in stereotaxic coordinates. *Front*

- Neuroanat 2015;9:161.
- [27] Paxinos G, Watson CR, Emson PC. AChE-stained horizontal sections of the rat brain in stereotaxic coordinates. *J Neurosci Methods* 1980;3(2):129–49.
- [28] Markram H. The human brain project. *Sci Am* 2012;306(6):50–5.
- [29] Abbott A. Neuroscience: solving the brain. *Nature* 2013;499(7458):272–4.
- [30] Underwood E. Neuroscience. Brain project draws presidential interest, but mixed reactions. *Science* 2013;339(6123):1022–3.
- [31] Leshner AI. Seize the neuroscience moment. *Science* 2013;342(6158):533.
- [32] Wadman M. Behind the scenes of a brain-mapping moon shot. *Nature* 2013; 495(7439):19.
- [33] Benison AM, Rector DM, Barth DS. Hemispheric mapping of secondary somatosensory cortex in the rat. *J Neurophysiol* 2007;97(1):200–7.
- [34] Kimura J. Kugelberg lecture. Principles and pitfalls of nerve conduction studies. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1999;50:12–5.