

SimNerv

在虚拟实验室里从分离的蛙神经上记录复合动作电位（Compound Action Potentials, CAP）

目的.....	2
临床意义.....	2
基础知识.....	2
预习题.....	3
I. 虚拟实验室:	4
a) 实验装置简介.....	4
b) 技术说明	6
II. 实验:	7
1. 胞外刺激与记录特性	8
练习 1.1: 双相和单相的复合动作电位.....	8
练习 1.2: 电极位置的重要性.....	8
医学方面的注意事项.....	9
2. 刺激强度和刺激持续时间	错误!未定义书签。
练习 2.1: 复合动作电位幅度与刺激强度的关系.....	8
练习 2.2: 幅度 -- 持续时间曲线（刺激持续时间的影响）	错误!未定义书签。
时间依赖性的生理和临床意义.....	错误!未定义书签。
3. Na⁺ 通道失活	11
练习 3.1: 不应期	11
练习 3.2: 阳极断电兴奋.....	错误!未定义书签。
Na ⁺ 失活的生理及临床意义.....	错误!未定义书签。
4. 神经传导速度和温度依赖性	14
练习 4.1: 神经传导速度（Nerve Conduction Velocity, NCV）	14
练习 4.2: 温度效应.....	错误!未定义书签。
传导速度和温度依赖性的生物学/临床意义	错误!未定义书签。
III. 生理基础	错误!未定义书签。
1. 膜的“被动”特性	错误!未定义书签。
2. 离子通道的开启和关闭（激活和失活）	16
3. 动作电位的传播（神经传导速度）	21
4. 温度依赖性	22
5. 细胞外刺激与记录的特点	27

5.1 差分放大器 -- 两极记录.....	27
5.2 细胞外刺激的应用 - “Pflueger” 单收缩规则.....	28
5.3 不同电位的叠加	30
5.4 刺激强度依赖的记录的变化.....	31

目的

这节实验课的目的是在于帮助学生理解与临床现象相关的复合动作电位的细胞外记录，其基础知识来源于教科书上的关于从胞内记录得到的动作电位和相关离子通道的电流（如 **SimNeuron** 所示）。此外应该知道，所得到的结果取决于实验和记录技术的限制条件。

临床意义

临床实践中使用各种电生理测量。医生只能进行胞外记录（如肌电图、心电图和脑电图等）。在这种方式下，对相应的生理过程只能得到间接的认识，但是重要的是，还需同时考虑到测量技术的局限性和效果。

所需背景知识

神经兴奋的基本原理；膜的“被动”特性（膜作为一个阻-容元件）；电压依赖的 Na^+ 和 K^+ 通道（它们的激活和失活）；相应电流的时程和测量（电压钳）；膜的去极化和动作电位的启动；阴极和阳极刺激效应；刺激幅度和持续时间的影响；动作电位的细胞外和细胞内测量；差分放大器；复合动作电位（**CAP**）的起源和形状；不应期。

预习题

在实验课开始之前，你需要回答以下问题，因为它们涉及与实验课相关的内容。

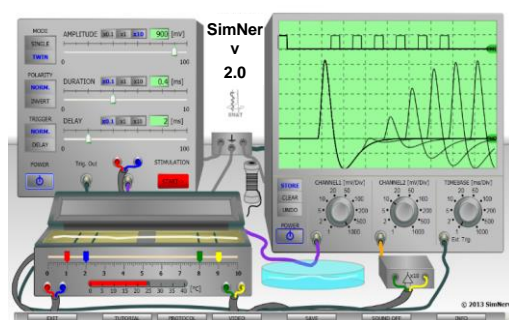
下文中的 Na^+ 和 K^+ 电流，通常是指那些对动作电位有贡献的电流。

- Q: 1. 在人体，下面这些主要离子 Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} 和 Cl^- 的胞内和胞外浓度分别为多少？试说明 Nernst 电位的大致值。
- Q: 2. 绘制从胞内测得的动作电位的形状及细胞膜对 Na^+ 和 K^+ 通透性的相应变化。在你的图中，指出大概的时间和电压尺度。同时指出 Na^+ 和 K^+ 平衡电位的位置。
- Q: 3. Na^+ 通道可以具有哪些不同的状态？这些状态对膜电位和时间变化的依赖性如何？“失活”和“不应行为”分别是什么意思？
- Q: 4. 画出在电压钳实验中测得的 Na^+ 和 K^+ 电流的时间过程并对其进行解释，假设电压从静息电位阶跃变化到 0 mV 附近。
- Q: 5. 这里的“驱动电压”是什么意思？当去极化程度增加时，关于 (i) Na^+ 电流和 (ii) K^+ 电流的驱动电压如何变化？
- Q: 6. 在由明显短于膜时间常数的矩形电流脉冲构成的阈下刺激导致的纯被动响应中，膜电位如何变化？（作图：电流脉冲和膜电位变化）。
- Q: 7. 解释胞外记录得到的动作电位的双相形式。单相动作电位在什么条件下发生？两个记录电极之间的距离如何影响动作电位的形状？
- Q: 8. 短暂的电流脉冲（比如说 0.1 ms）的胞外刺激会在哪个刺激电极上触发动作电位？另一个刺激电极上会发生什么？

I. 虚拟实验室：

实验将在“虚拟实验室”中进行。这个“虚拟实验室”在计算机屏幕上进行“伪三维”显示（见图），其中包括所有必要的设备和所有主要的电缆连接，以进行从分离的神经标本上记录复合动作电位的胞外记录实验。实验设备包括标本槽、刺激装置和示波器。

a) 实验装置简介



在一个培养皿中，有两条准备好的**分离的神经**。单击盖子以打开**标本槽**，将其中一根神经放在电极上，然后关上盖子。现在可以开始记录了。从现在开始，虚拟实验室的操作与真实实验室的操作没有根本区别。你必须同样地注意力高度集中，对设备进行正确的调节，并且系统地进行实验。你必须对实验过程和结果（数据表格和图）进行记录，并对结果进行合理的解释。

实验室里有一个线卷，可以用线在不同的部位对神经进行缠绕，以阻断动作电位的传导。与真实的实验不一样的是，这些阻断效应可以被去除，而不会对神经造成任何持久的损伤。

刺激器通过两根电缆将矩形电压脉冲传送到标本槽中的两个刺激电极，并通过同轴电缆在示波器上进行同步显示。另一个电缆连接确保了刺激器对示波器的外部触发。可以选择刺激脉冲的幅度和持续时间。此外，可以设置双脉冲的时间延迟（将“模式”（MODE）切换到“双触发”（TWIN）；这个设置为两个脉冲起始时间的间隔。对于单脉冲，可以在触发脉冲和刺激脉冲之间设置延时，但“触发”（TRIG）必须置于“延迟”（DELAY）模式。电流方向可使用“极性”（POLARITY）开关设置，其中“反相”（INVERT）允许刺激电极极性的即刻转换。

示波器以高度简化的形式呈现，刺激在“通道 1”（CHANNEL 1）上显示。在“通道 2”（CHANNEL 2）上，通过前级差分放大器的放大，显示了复合动作电位。通过示波器屏幕右侧的滑块可以对两个记录电极处测得的电位差异和两个通道的基线（零电位）进行调节。在“存储”（STORE）模式下，示波器在记忆模式下连续工作，记录到的曲线会相互重叠，而不被删除。可以利用这一点来展示不应期等现象。如果记录发生错误，可以通过“UNDO”按钮将其撤消。

点击盖子可以打开和关闭标本槽。测量时，盖子应始终关闭，否则会有干扰电压。温度可以通过标本槽前面的刻度来调节。即便在标本槽关闭的情况下，也可以通过移动标本槽前面的彩色按钮，对其中的刺激和记录电极进行移动。标本槽的中心有一个宽条接地电极。

在实验中，从标本槽边上的培养皿中取出两条神经标本中的一条，将其放在电极上。用鼠标按住线卷，可以把一段线条拉到神经上。释放鼠标，即可以设置神经阻断。也可以从标本槽中把线拉出来，以解除这个阻断效应。

b) 技术说明

1) 噪音电压：当标本槽盖子打开时，会有噪音电压。将示波器设置在适当的扫描速度，你可以观察到所谓的“工频干扰”，即来自电网的 50 Hz（或 60 Hz）干扰。所谓的“噪音”是由各种来源的随机波动引起的，例如直接来自回路中的设备，甚至可能来自标本本身。这些噪音即使盖上盖子也无法完全避免。

2) 短路：如果两个记录电极中的一个对地短路，可能会由于差分放大器效应的消失而导致噪音电压的放大。如果一个刺激电极对地短路，这个电极就不能传递刺激。此外，刺激电极之间的距离至少应为 3 mm，最好为 5 mm 或更大，否则可能出现短路效应，从而减弱刺激强度。

3) 刺激时间：总是使用相对较短的刺激持续时间（约 0.5 到 1 ms），除非任务有特殊要求（例如对刺激时间-电压曲线进行作图）。这可以避免刺激和动作电位产生之间的长时间延迟，这种时延可能会干扰到神经传导速度的测量。此外，当刺激持续时间较长时，会出现额外的干扰电位信号，这将使得对结果的解释变得复杂。在实际的实验中，长时间的刺激也会损伤神经。在对患者的测量中，强度相似的刺激条件下，刺激持续时间较短则刺激引起的疼痛更弱。在治疗时，如果需要一系列持续的刺激，如用于治疗帕金森综合征的深部脑刺激，则设置双相刺激脉冲，在去极化脉冲后直接跟随超极化脉冲，从而避免电解质浓度的较大变化。

4) 生物学的多种情况：为了模拟生物学上的各种情况，每个标本的反应都不同。在标本更替时，你会注意到这一点。如果你离开仪器后返回并重新启动时，重新开始时标本显示出的特性也会与以前实验中略有不同。

II. 实验

整个实验安排包括以下内容：

1. 胞外刺激和记录的特点
 - a. 双相和单相复合动作电位的产生和呈现
 - b. 改变电极位置的影响
2. 刺激强度和刺激持续时间
 - a. 复合动作电位幅度为刺激强度的函数（募集）
 - b. 幅度-持续时间曲线（被动膜特性，RC 元件）
3. Na⁺ 通道失活的重要性
 - a. 不应期和 Na⁺ 通道失活
 - b. 通过阻断 Na⁺ 通道的失活实现阳极断电兴奋
4. 传导速度和温度依赖性
 - a. 神经传导测量
 - b. 温度对神经传导速度和复合动作电位形状的影响

1. 细胞外刺激记录的特点

-实验条件与测量技术

在这些练习中，你应该时刻记住，你记录的不是胞内动作电位（幅度大约为 100 mV），而是胞外复合动作电位（只有几毫伏）。然而，神经的胞外复合动作电位的形状可能与单个动作电位的胞内记录非常相似。理解这两种波形之间的区别是这个实验课的基本目的之一。

练习 1.1：双相和单相复合动作电位

As explained above, the biphasic CAP results from the difference of two time-delayed monophasic recordings (Fig. 7). In regard to excitation what is measured extracellularly is a negative potential towards the unexcited areas. 如上所述，双相

复合动作电位是由于两次单相记录的时间差异造成的（图7，未见）。关于胞外测量到的兴奋作用是相对于未激活区域的负电位。就像在脑电图记录中那样，负相电位通常以向上偏转的形式显示在描笔记录器或示波器上，而在胞内记录的动作电位中，正相电位记录为向上偏转。

This is ensured by the differential amplifier that is also used in the experiments in humans (nerve conduction velocity and ECG). (Move wires) Make sure, such as when swapping the two recording electrodes, therefore, that the differential amplifier inputs are set so the signal is inverted. 此外，在我们的实验中，双相复合动作电位的前半个波形以及单相电位（传输到第二个电极的信号被阻断时发生）在屏幕上也是向上偏转的。这是由于使用了差分放大器（在人体实验中，比如测试神经传导速度和心电图也同样）。（移动电线）交换两个记录电极导致差分放大器输入信号反相。

练习 1.2：电极位置的重要性

由于复合动作电位记录的时间差异，测量电极之间的距离对双相复合动作电位的形状和持续时间有显著影响。你可以通过改变记录电极的相对位置来显示这一点。

由于不同神经轴突的传导速度不同，单个动作电位在记录电极上的到达时间不一样，因此复合动作电位的持续时间明显长于单个纤维上的单个动作电位。这导致了早期到达和晚期到达的单个动作电位在复合动作电位上的分布。如果改变刺激电极和记录电极之间的距离，你可以清楚地看到复合动作电位的幅度和持续时间（包括单相的）是如何变化的。

应该认识到，在胞外刺激作用下，复合动作电位会在阴极（负电极）被触发。现在试着确定哪个电极是阴极。可以通过几种方式做到这一点：可以切换刺激电极（使用“极性”（Polarity）开关，很容易做），移动其中一个电极，或者在两个电极之间对神经进行结扎。

临床实践注意事项

生理教科书详细描述了动作电位的胞内记录，包括用膜片钳记录单个离子通道的电位，但却几乎不包含有关胞外记录的汇总的动作电位的任何信息。但是大多数医生、兽医、药剂师或其他医学专业人员可能永远不会去操作膜电位的胞内记录或膜片钳记录，或对这些记录进行解释；这些电生理测量仅限于医学研究。然而，电生理记录在临床实践中常有应用，而这些记录通常是复合电位的胞外记录，不仅用于测量神经传导速度，还用于肌电图（例如，测试肌肉无力或麻醉深度）、心电图和脑电图。

因此，在临床实践中，了解胞外记录的细节以及胞外电刺激的应用是非常重要的。在胞外刺激和记录中，测量值受到技术参数（如电极的位置和不正确的设备设置或连接）的严重影响，并可能被破坏。

2. 刺激强度和刺激持续时间

练习 2.1：复合动作电位幅度与刺激强度之间的关系

胞外刺激产生的大部分电流通过单纤维之间的低阻胞外空间直接从阳极流到阴极。当刺激强度较低时，电流只能在那些比较粗大而且靠近刺激电极的纤维上触发动作电位。随着刺激强度的增加，越来越多的纤维被“募集”，复合动作电位幅度会增大；在更高的刺激强度，几乎所有的纤维都会受到刺激。

用恒定的刺激持续时间（1 ms）测定神经标本在什么刺激强度下，可以检测到第一个小的复合动作电位（=最小阈值），以及当刺激强度高于什么值之后，复合动作电位的幅度不再增加（=最大阈值）。然后，通过插入一些中间值的复合动作电位测量，用你的标本构建复合动作电位对刺激强度的依赖曲线。记得包括那些低于最小阈值范围的数据。

胞外复合动作电位测量的特点是不遵从所谓的“全或无”规则。这条规则只适用于单个神经纤维的记录，尽管并非在所有条件下都成立。在外复合动作电位的测量中，随着越来越多的单纤维被募集，复合动作电位的幅度从“无”逐渐增加到“最大”。当刺激强度足以激发每个神经纤维的动作电位时，达到最大值或饱和。

练习 2.2: 幅度-持续时间曲线（刺激持续时间的影响）

脉冲刺激的效果不仅取决于刺激脉冲的幅度，还取决于其持续时间。刺激效果和时间有关系，是因为在电压或电流刺激和膜响应之间，有一个时间延迟，这主要是由于膜的所谓被动电特性，即类似于电阻（离子通道）和电容（双层脂质膜）构成的并联电路（见理论部分）。

为了显示刺激强度和刺激持续时间之间的关系，选择一系列产生相同幅度的复合动作电位的参数组合。选择能诱导复合动作电位的最小阈值的刺激，经验值约为 0.5 mV（虚拟实验中为 300 mV 左右）（见 2.1），因为这个可以提供最佳可重复的数据。

持续时间可以从 5 ms 开始，对于神经元的细胞膜而言，这已经相当长了。然后以 1 ms 为步长，逐渐缩短刺激时间。当刺激时间降至 2 ms 时，刺激幅度需要略作调整才能诱发最小的复合动作电位。但是，当刺激持续时间比较短的时候，刺激电压需要有比较大的增加，直至持续时间短于某个值的时候，不再能触发动作电位。在这个区域中，应该减小步长以获取这段曲线。

你会发现，随着 X 轴的延伸，曲线不会降至某个最小值以下。这意味着即便刺激持续时间比较长，对刺激电流或电压也有一个最低要求。这个最小值称为“基强度”。这个基强度在很大程度上受到外界条件的影响，比如神经分离的质量，而在在体记录条件下，则会受到电极和皮肤的接触情况、以及电极和所记录的神经之间脂肪和结缔组织的存在等因素的影响。两倍于基强度的刺激所对应的最短刺激持续时间称为“时值”。“时值”很大程度上取决于神经标本的特性，在正常的神经组织，其值应该在 0.5-1 ms 之间。与特定刺激强度所对应的刺激持续时间称为刺激的时间依赖性。因此，“时值”是刺激为两倍基强度的时间依赖性。

时间依赖性的生理和临床意义

因其易于操作，“时值”测量曾经在神经科广为应用，比如用于去髓鞘化过程中 RC 特性改变的测量。但是，近年来，这个测量技术很大程度上被神经传导的测量（见第 4 点）以及其他基于微电极的肌电图所替代。

但是必须明白，时间依赖性源自于膜的 **RC** 特性。同样的规则也适用于病理条件下神经传导速度的改变（见下文）。进而，突触电位的时间整合很大程度上依赖于由此产生的去极化和复极化所需要的时延。

这些时间依赖特性同样也产生了一些非常实用的应用。因此，由于放电时延短于最小脉冲持续时间或交变电流的最低频率，这样，即便电流足够大，也不能诱导任何动作电位。这个现象被用于外科的热疗和烧灼治疗。在这些例子中，所利用的是电流的热效应，但是高频交变电流意味着去极化时相过于短暂不足以诱导另一个动作电位。这就可以用较大的电流来产生所需要的热效应，而同时避免对神经、心脏、以及骨骼肌和平滑肌进行激活的副作用。对于热疗而言，电流通过大电极进行施加。在外科烧灼端头，电流密度足够高，接触到的组织被烧灼，这样就可以阻断部分血管，并阻止一些比较轻微的出血。

这里还有一个关于日常生活的提醒。如果你在家里意外地触碰到了带电的电线，你会马上有所反应。这种情况下，一般不会产生热效应。这是由于供电系统（正弦交流电）的频率在欧洲为 **50 Hz**，而在美国和一些其他国家为 **60 Hz**，这个很容易诱导动作电位。这个感觉和其他感觉不一样，因为所有神经纤维以及末梢都被激活了，而无关感觉的特殊性。

对于正弦刺激，在 **10-100 Hz** 范围内，触发动作电位的最小阈值对于大多数传递疼痛的 **C** 纤维而言略低于有髓鞘的 **A** 纤维。这已经被用于疼痛处理方面，使用 **50 Hz**（相当于 **20 ms** 周期）针对有髓 **A** 纤维进行的实验。这种去极化持续时间为 **10 ms** 的交变电流，强度可以控制在触发动作电位的最小电流（基强度）范围内（见刺激电压-时间曲线）。随着正弦刺激周期的延长（更低的频率），由于与 **Na⁺** 通道失活相关的神经元膜的另一特性，阈值将再次升高。

3. Na^+ 通道的失活

练习 3.1: 不应期

在动作电位期间， Na^+ 通道最初打开，然后进入关闭的失活状态（见图 4，未见）。神经细胞此时是不可兴奋的（处于绝对不应期）。随后在长达数毫秒的时间里，膜电位复极化。在这段时间内，通道恢复到可兴奋的闭合状态。在此期间，只有一部分 Na^+ 通道可以重新激活（相对不应期）。在相对不应期内，仍有可能打开足够的 Na^+ 通道来触发动作电位，但这需要更大幅度的膜电位去极化，因为动作电位触发阈值升高了。此外，由于可兴奋的 Na^+ 通道较少，动作电位的幅度也较小。通过细胞外的复合动作电位记录，应该注意到绝对不应期的结束取决于那些最为迅速回归可兴奋状态的神经纤维，而相对不应期的结束则是由那些失活期最长的神经纤维控制的。

在这个实验中，请将刺激设置为“双脉冲”（TWIN），将示波器设置为“存储”（STORE）模式，以便在屏幕上同时显示所有的记录曲线。请在表格和图表中记录你的结果，并使用这些数据来大致确定总体神经的绝对和相对不应期。在图上画出这些结果，以指示动作电位触发阈值的变化过程，并尝试说明潜在的离子过程。

练习 3.2: 阳极断电兴奋

Therefore such potentials are called "anode opening or break excitation" (ABE) in contrast to the "cathode closure excitation" (CCE). Hence, 阴极电流引起去极化，而阳极电流则引起超极化。然而，也可能通过阳极触发动作电位。但是，这个动作电位是出现在刺激脉冲结束的时候，即电路开路 and 电流断开时。动作电位不是由超极化引起的，而是由它的终止引起的，这相当于相对去极化。因此，与“阴极闭合兴奋”（CCE）相对应，这种电位被称为“阳极断电兴奋”（ABE）。因此，

这种相对去极化只能在超极化持续时间较长（几毫秒）时触发一个动作电位。之所以需要这段时间，是因为要将触发动作电位的阈值调整到更负的电位。如果阈值低于先前的静息电位，则在当前刺激电流结束时，膜电位恢复到静息电位（即相对去极化），就可能会触发一个动作电位。

同样，当细胞膜处于不应期的时候，涉及 Na^+ 通道失活，这也解释了相似的时间依赖性。更准确地说，在这种情况下，需要消除“失活”。在静息膜电位下，并非所有的 Na^+ 通道都能打开，其中大约 1/3 处于失活状态。经过足够长的超极化后，这些不可兴奋的 Na^+ 通道变得可兴奋。

对于复合信号的记录，阳极触发的复合动作电位的幅度会随着刺激持续时间的增加而增加。这与越来越多的纤维具有足够数量的 Na^+ 通道处于激活状态以达到触发阈值有关。然而，通过对整条神经的胞外刺激，至多只有一半的纤维能达到这个状态。因此，阳极断电兴奋永远不会达到阴极闭合兴奋的幅度。请注意：这种关系与单纤维细胞内记录的动作电位不同。阳极断电电位应该更大，因为之前的超极化应该允许更多的 Na^+ 通道被激活。

Na^+ 失活的生理及临床意义

跟随在超极化之后发生的动作电位由于额外的 Na^+ 通道的募集而幅度更大，而跟随在去极化之后触发的动作电位则相反，这是因为更多的 Na^+ 处于不可兴奋的状态，所以动作电位幅度较小。

其机制涉及某种形式的突触前抑制。与超极化导致的突触后抑制不同，跟随在去极化之后的突触前动作电位幅度会减小，从而导致 Ca^{2+} 内流减少，进而导致突触递质释放减少。这使得突触传递的调节变得更加精细并具有渐进特性。

临床上使用的去极化肌肉松弛剂或心脏保护溶液也是同样的机制。其关键在于足够的去极化关闭了所有的钠离子通道，从而阻止动作电位的发生。如果这种情况发生得足够慢，以至于在先前处于开启状态的通道被失活，而只有少量 Na^+ 通道被打开，则可以在需要时实现完全的堵塞，而不会触发任何动作电位（以及肌肉收缩）。

这种效应也是前文提到的通过低频正弦刺激阻断动作电位的基础。因此，在膜电位缓慢变化的情况下，有足够的时间通过激活和随后的 Na^+ 通道失活来调节触发阈值。

4. 神经传导速度和温度依赖性

练习 4.1：神经传导速度 (NCV)

与通常的速度计量一样，神经传导的快慢表示为速度 (v)，等于在一定时间 (t) 内移动的距离 (d)： $v=d/t$ 。在本实验中，“ d ”为阴极和第一个记录电极之间的距离，而“ t ”则是从给予刺激到产生复合动作电位之间时间延迟。通过这种方式，被测量到的是最快传导纤维的速度，而其他纤维的速度由于其膜电位淹没在总的神经电位中而得不到显示。

当然，只有刺激在开始后立即触发动作电位，速度才能被精确地测量到。实际情况当然不是这样，因为膜的重新充电和离子通道的激活会造成一定的延迟，即所谓的“迟滞时间”。为了使这个时延尽可能地小，应该使用短暂而有力的刺激电流。你可以预计迟滞时间大约为 0.1 毫秒。为了进行比较，你还应该记录较小刺激强度相对应的时延。

当然，当传导时间变长后，迟滞时间就显得不那么重要。因此，你应该尽可能将刺激电极和记录电极之间的距离调到最长。为了消除“迟滞时间”，你可以将电极置于不同距离进行测量，并采用延迟时间的差异进行计算： $v=(s_1-s_2)/(t_1-t_2)$ 。这可以消除“迟滞时间”，因为它在不同的测量中是相同的。对于分离的、长度较短的、并且具有较短延迟的神经，这种提高准确性的措施可能依然会受限于仪表读数不准确等因素。

练习 4.2：温度效应

You should try to estimate the Q_{10} from the conduction speed. 温度对神经传导速度的影响可以很容易地用分离的标本来研究，因为标本可以完整地放置在具有温控的记录小室内。在虚拟实验室中，你可以很容易地调节温度，并立即记录效果。然而在真实的实验中，由于温度平衡所需的时

间，这一点难以做到。但是，你仍然可以观察到实际中发生的与温度相关的迟滞变化。你可以根据传导速度来估计 Q_{10} （这是啥？）。

批注 [a1]: 不知道，问问 Braun 自己吧！

通过记录双相电位，可以观察到叠加电位显著的形状变化。在这里你应该清楚，这种变化与单相电位的温度依赖关系不大，但与温度对两个单相电位相叠加的影响有关。然而，和传导时间的差异相比较，单相电位的形状变化很小，而这些温度引起的传导时间的变化很大程度上改变了双相电位的形状——这和通过改变两个记录电极之间的距离观察到的变化原理相同。

传导速度及其温度依赖性的临床和生物学意义。

神经传导速度的测量是神经学诊断外周轴突损伤和髓鞘改变的标准测试之一；它有助于确定损伤的位置，并可能区分外周和中枢损伤。和本实验中一样，在一个特定的位置对神经施加刺激，在一个距刺激位置较远并容易检测的位置对复合动作电位进行检测。当然，在使用针状电极而不是表面电极时，这个操作是比较容易的。

因此，测量通常是由神经支配的肌肉上进行的。在这里，总体延时不仅包括练习 4.1 中提到包含的“迟滞时间”的实际传导时间，还包括由于突触传递和肌纤维电位传播的时间延迟。因此，在这种情况下，如练习 4.1 所述，在两个不同的位置进行刺激并计算 NCV 以得出实际传导时间，尤为重要。

在记录肌肉的所谓 M 波时，只能记录到 α -运动神经元的快速传导纤维。为了比较，我们可以记录额外的电位，例如 H 波，它涉及传入纤维和中枢脊髓突触。总的来说，NCV 的测量具有广泛的诊断潜力。

为了将 NCV 值与正常健康参考值进行比较，需要考虑年龄和温度等因素。虽然核心体温保持相对恒定，外周的温度则可能变化很大。实际上，外周神经温度的变化是生理学上用来维持核心体温的方式之一。

外周神经温度的一个可测量指标是皮肤温度，皮肤温度通常低于核心体温。正常 NCV 表中的参考值通常设置为 32°C 。这样的话，如果测量到皮肤温度为 28°C ，且 NCV 为 60 m/s ，则需要增加校准值 $4 \times 1.5 = 6\text{ m/s}$ ，其约为测量值的 10%。

人类外周和中枢神经系统的温度在极端寒冷的天气或高烧等情况下可能是至关重要的。然而，这种温度效应更多是体现在动作电位波形的温度依赖性变化，而较少体现在 NCV 的变化。在冷血动物，温度是一个关键参数，它会导致 NCV 值降低，从而导致反应能力受损，甚至瘫痪。这就意味着在寒冷的夜晚，我们温血动物不必过于害怕危险的蛇，因为即使它们在寒冷的环境中更容易发现温血猎物，它们的移动速度也非常缓慢。

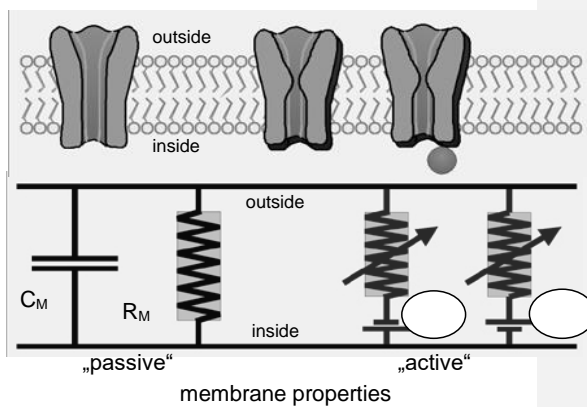
III. 生理基础

为了成功完成这些可操作的实验并且正确解释其结果，你应该了解细胞外记录的具体细节，并需要了解神经兴奋的基础知识。这些你可以通过生理学教科书、课程、讨论会和/或其他实践等途径获得。下面，我们仅对膜的电生理的一些方面进行概述。

1. “被动”膜特性

对于通过激活相应的电压依赖的离子通道所产生的动作电位，膜电位的去极化是必须的。实验中，这主要是通过施加矩形脉冲电流或电压来实现的。由于膜电容的存在，跨膜电位随注入的电流而变化，并有一定的延迟（图 2）。这个时间延迟是由于膜电容（ C_M ）的存在，非常薄的双层脂质膜构成了电容器（图 1）。呈指数规律的电荷转移时间常数（ T_M ）由 $T_M = R_M \cdot C_M$ 给出，其中 R_M 为膜电阻，是膜电导的倒数（ $R_M = 1/g_M$ ），后者由开放离子通道的数量和电导率决定。静息状态下，这些主要是 K^+ 通道。所谓的漏电导 g_L 主要也是 K^+ 电导，这是静息膜电位接近 K^+ 平衡电位的原因。

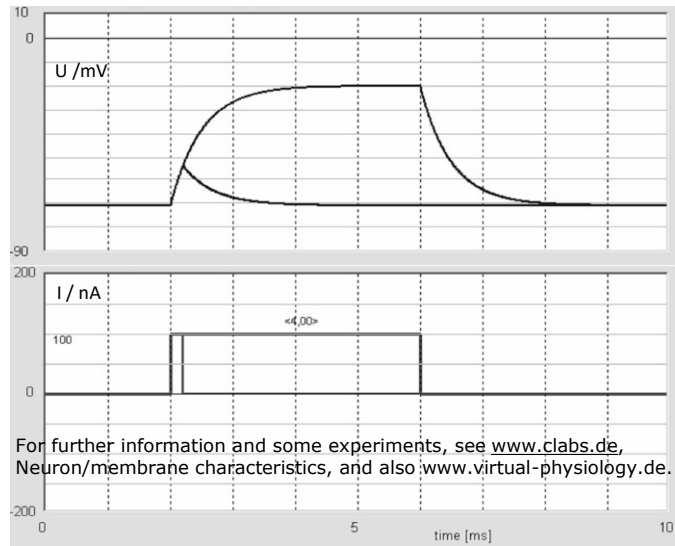
图 1: 膜的双脂质层构成电容器（电容量为 C_M ），而开放的离子通道则引入一个电导 g_M （有限电阻 R_M ）。其中一些离子通道在静息电位下开放（电阻为 R_M ）。带电池的变阻器代表电压依赖的 Na^+ 和 K^+ 通道以及相应的能斯特电位。



这些所谓的被动膜特性应该得到很好的理解，因为它们对于解释如图 2 和图 3 所示的脉冲刺激效应很重要。

任务

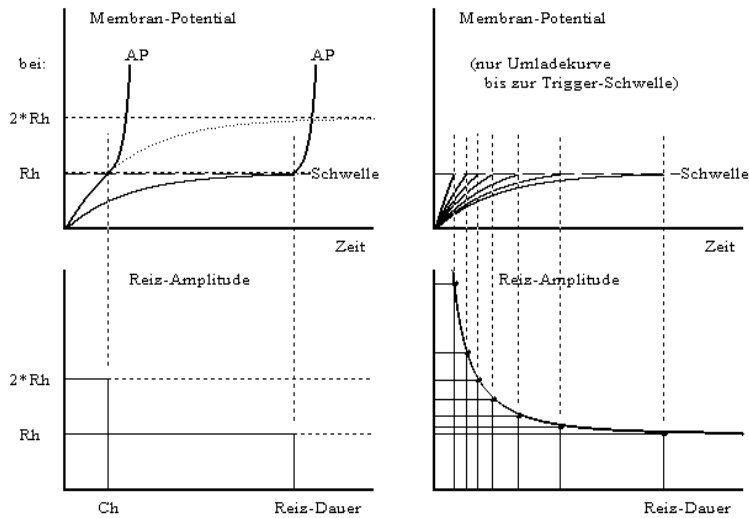
1. 请在图 1 的圆圈中指出哪个是 Na^+ 电池，哪个是 K^+ 电池（请记住，电池符号中，短划线表示负极，长划线表示正极）。
2. 请在图 1 中指出，假设在静息膜电位状态下，三个电阻器上电流的可能方向以及电容器板上的电荷（电流方向=正电荷方向）。
3. 请在图 2 中指出当触发阈值为 -40 mV 时，触发动作电位所需的电流脉冲最小持续时间（“刺激作用时间”）。
4. 请在图 2 中指出如何通过复极化过程估算膜的时间常数。
5. 试根据图 2 和图 3 解释，为什么电网输送的 50 Hz 交流电（AC）会诱发明显可识别的动作电位，而同样幅度的 50 kHz 的交流电则很难达到这个效果。



更多信息和实验请参见: www.clabs.de,

神经元/膜特性, 亦见: www.virtual-physiology.de

图 2 : 在强度相等但持续时间不同的电流脉冲作用下, 对应于被动膜特性的 RC 元件的充放电过程。



批注 [a2]: 是德文
 Nur Umladekurve bis zur Trigger-Schwelle 的英文译为 Only reload curve up to trigger-threshold
 Schwelle 的英文译为 threshold
 Zeit 为 time
 Reiz-Amplitude 的译为 stimulus amplitude
 Reiz-Dauer 的译为 stimulus duration
 Bei 的译为 with, at, in the case of

(English?)

图 3：强度-持续时间曲线；作用时间；基强度和时值

对于每一个刺激持续时间，为了使得膜电位去极化并达到触发阈值，会需要一个阈值电压或阈值电流。对于短暂的刺激，在没有完全充电的情况下，需要更大的电流。相反地，刺激强度越大，去极化达到阈值的时间越短（刺激作用时间）。和电流持续时间无关的阈值电流称为基强度（ R_h ）。两倍基强度（ $2 \times R_h$ ）下的作用时间称为时值（ Ch ）。这些相互关系由左图说明。右图则显示了一系列达到触发阈值的膜放电曲线（上图），以及相应的不同持续时间和幅度的刺激（下图）。通过联合作图，绘制所需刺激持续时间与刺激强度的相应关系，即可得到强度-持续时间曲线。

2. 离子通道的开启与关闭（激活与失活）

动作电位的触发和过程由离子通道的电压-和时间-依赖性开闭决定。膜电位去极化导致 Na^+ 通道和 K^+ 通道的开启，至关重要的是 Na^+ 通道的开启更快。当膜的去极化达到一定程度而足以使 Na^+ 通道开启时，会导致膜的进一步去极化，从而开启更多的 Na^+ 通道，从而形成“雪崩”式的 Na^+ 通道打开和膜去极化。由于 K^+ 通道开放的时间延迟，在 Na^+ 诱导的去极化发生之后， K^+ 通道的开启越来越多，而同时 Na^+ 通道关闭，导致复极化。当 Na^+ 通道关闭而 K^+ 通道仍然处于开启状态，就会出现“后超极化”。你应该注意到“后超极化”在细胞外记录中是无法检测到的。细胞外复合动作电位的双相形式具有不同的来源（见下文）。

K^+ 通道具有相对简单的电压依赖性，这些通道在去极化状态下开启而在复极化状态下关闭，尽管其有显著延迟（“延迟整流”特性），而 Na^+ 通道则具有一旦打开便自动重新关闭的特性。这些离子通道的不同状态对神经纤维中动作电位的贡献如图 4 所示。

特别重要的是要了解 Na^+ 通道失活的具体特征，因为它们与生理和临床相关的一些重要现象有关系。在这个实验中，我们将介绍其中两个：动作电位发生后（不应期）神经元暂时的不可兴奋特性，以及在超极化状态下，由于神经膜避免了离子通道的失活而触发所谓的阳极断电电位。可能更重要的生理和临床意义是神经元预先去极化导致的失活。这是中枢神经系统突触前抑制精细分级的先决条件，也是临床使用去极化肌肉松弛剂或心脏保护溶液的基础，通过 Na^+ 通道的失活，使得骨骼肌或心肌不能兴奋。

决定动作电位形状的 Na^+ 通道和 K^+ 通道的典型的电压依赖和时间依赖特性如图 5 所示。在左图中， Na^+ 通道失活曲线（h）显示，在静息膜电位也就是约为 -70 mV 时，只有大约 70% 的通道能被激活（ $1=100\%$ ）。其余的 30% 已经处于失活状态。当去极化到 -40 mV 时，几乎所有的 Na^+ 通道都处于失活状态。只是由于 m 门控机制的开启先于 h 门控机制的关闭（见图 4），并且由于 Na^+ 通道的开启快于 K^+ 通道的开启（见右图 a 中的时间依赖性），才导致了动作电位的发生。此外，去极化需要足够快，以便足够多的 Na^+ 通道的瞬间开启可以抵消由于 Na^+ 通道的失活以及 K^+ 通道的开启所导致的反相作用。在缓慢的去极化状态下，如使用去极化肌肉松弛剂后，动作电位不会被触发。相反，预先超极化会增加可激活的 Na^+ 通道的数量（见阳极断电兴奋）。

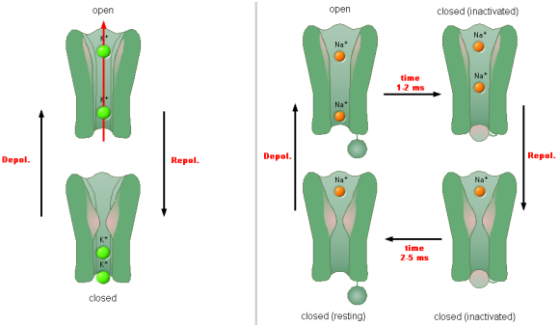


图 4: K^+ 通道有一个门控机制，根据膜电位开启和关闭。 Na^+ 离子通道有两个门控机制，一个激活（m）机制和一个失活（h）机制。m 门控机制在去极化过程中打开，在复极化过程中关闭。h 门控机制正好相反，并且有一个延迟。

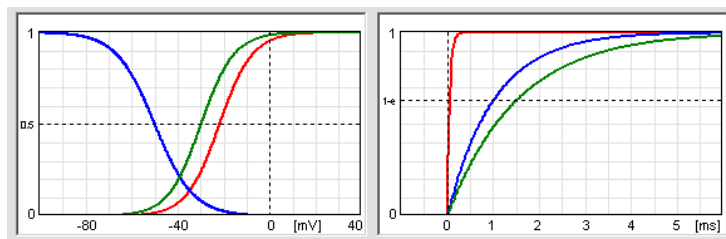


图 5: Na^+ 通道的激活 (m 门控机制, 红色) 和失活 (h 门控机制, 蓝色) 的电位和时间依赖性以及 K^+ 通道的激活曲线 (n 门控机制, 绿色)。

问题

- 根据上述曲线，当你在不同的静息膜电位（A）-80 mV，（B）-70 mV 和（C）-60 mV 水平上触发动作电位时，电压依赖的 Na^+ 通道打开的最大百分比是多少？
(a) at -80mV: ____% (b) at -70mV: ____% (c) at -60mV: ____%
- (a) 在上述哪个静息膜电位状态下，动作电位幅度最大？_____
(b) 在上述哪个静息膜电位状态下，触发动作电位需要的刺激电流为最小？_____
- 如果膜电位去极化至-30 mV 并通过电压钳保持电位，你能打开的 Na^+ 离子通道百分比为多少？_____%
- 你应该从初始的静息膜电位开始去极化，以获得这个百分比的开放性钠离子通道？____mV
- 当静息膜电位为 -60 mV 时，这个值会降低多少？

3. 动作电位传播（神经传导速度）

神经纤维不是很好的导体。所谓膜的空间常数 λ ，即从电流注入点到膜电位下降到初始值的 $1/e$ （ e =自然常数， $1/e$ 约为 36%）的距离，范围从小于 1 mm 到 5 mm。因此，在 5λ 距离处，膜电位仅为初始电位的 1% 左右。以这种方式，在小手指或大脚趾的周围感觉细胞被触发的动作电位将永远不会被传递到脊髓的下游神经元。

只有在可再生的条件下，动作电位的传播才是可能的。这涉及到电压依赖的离子通道。在无髓鞘纤维中，这些离子通道沿着轴突分布，而在有髓鞘纤维中，则集中在所谓的郎飞节，也就是髓鞘（绝缘层）中断的部位。这些节点沿着神经纤维以 1-2 mm 的短间隔分布。因此，在存在动作电位的任何实际位置，与相邻未激活部位或下一个郎飞节的膜电位差足够大，足以使膜电位去极化以激活电压依赖的离子通道。这就能产生一个新的独立的动作电位，其幅度仅取决于这个膜位置的离子通道数量。

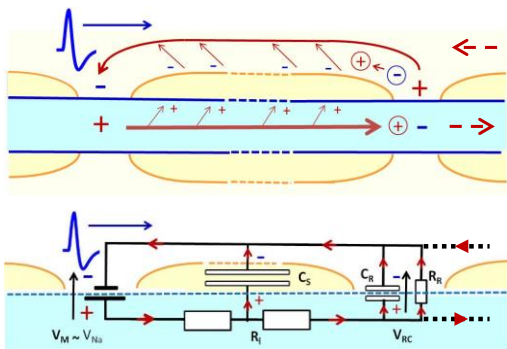


图 6：动作电位沿有髓神经纤维传播示意图。为简单起见，假设一个郎飞节被激活，并且具有正向膜电位（膜电位接近 Na^+ 平衡电位），而与其相邻的郎飞节则没有被激活（电位接近 K^+ 离子平衡电位）。在这两个图中，都显示了电流方向（正电荷方向）。下图显示了等效电路中的电流方向，其中每个最重要的神经传导特征都由相应的电路元件表示。在已激活的郎飞节，这是一个钠电池，而在未激活的郎飞节，膜电位处于由被动膜特性所决定的静息膜电位。这会导致电流沿神经纤维流动，而电流的大小在很大程度上取决于内阻值（ R_i ）和电容器 C_m 充电期间的电容电流损耗。在下一个节点，一部分电流将跨越细胞膜，对相应的局部 RC 元件进行充电。如果产生的去极化达到能使 Na^+ 通道开启的阈值，该节点将有一个动作电位，随后该位置的瞬间膜电位由局部的 Na^+ 电池确定（未显示）。

这种神经传导过程与导体中的电荷传播关系不大，而更类似于从一个部位发出的，强度足以引起邻近部位启动的热量。在紧随动作电位发生之后的时间段尤其如此。此刻有一个不应期，“启动”部位因为燃料耗尽而不再可燃。然而，与补充燃料的需要不同，神经膜可兴奋性的丧失只是暂时性的，因为很快可以从 Na^+ 通道的失活中恢复过来。这发生在神经膜的不应期，如上所述。

尽管动作电位的传播只能通过主动膜过程的参与来实现，但其传播速度在很大程度上取决于轴突的被动特性。它取决于动作电位到达下一个触发动作电位的相邻位置的速度，而这反过来又依赖于从激活部位流到未激活部位的电荷流动。在无髓鞘神经纤维，电流强度在很大程度上取决于神经纤维的内阻，也就是取决于纤维的粗细。纤维越粗，电阻越小，电流越大，去极化速度和动作电位的传播越快。

在有髓鞘的轴突，膜周期性地在郎飞节暴露，随着动作电位从一个郎飞节跳到下一个郎飞节，动作电位的传播速度有相当大的提高（图 6，跳跃式传导）。在这种情况下，除了前面提到的神经纤维粗细之外，还有其他因素会影响到神经传导速度，这在临床诊断中尤为重要。

髓鞘的厚度是最为重要的因素。即使髓鞘很薄的轴突也完全与细胞外环境隔离，但仍存在经由电容的电流损耗。这与包括髓鞘在内的膜有关，它仍然构成一个得到充电的电容器。髓鞘层的厚度减小了电容（增加了电容“板”之间的距离）。这减少了郎飞节节点之间的电容电流损耗（见图 6），从而增加了传导速度。反之，去髓鞘会增加电流损耗，从而显著降低传导速度。这就是为什么传导速度可以被用作脱髓鞘疾病的重要诊断标志。

第二个重要的因素是郎飞节的宽度，在有髓纤维中，去极化电流集中于此。在神经元脱髓鞘疾病的发展过程中，郎飞节的宽度也会变大，从而降低电流密度。更重要的似乎是部分原来被髓鞘掩盖的 K^+ 通道会暴露出来，这些 K^+ 通道的活动对去极化具有抵消作用。

问题

(1) 在如下各种情况下，神经传导速度是如何变化的？为什么？

随着神经纤维变粗？

随着髓鞘厚度变薄？

随着郎飞节宽度变大？

(2) 人体神经纤维传导速度的最大值和最小值的近似值分别为多少？相应神经纤维的直径分别有多大？

(3) 根据传导速度和功能对神经纤维进行分类。根据 Erlanger & Grasser 和 Lloyd & Hunt 的标准，这些分类结果有啥不同？

(4) 推导出郎飞节之间的近似距离，并计算出在 50 m/s 的传导速度下，一个持续时间为 1 ms 的动作电位大约能越过多少个郎飞节。

4. 温度依赖性

In particular, the time constants of activation of voltage-dependent ion channels have a relatively high Q_{10} of 3, which means that with a temperature increase of 10°C , the ion channels open three times faster. 和其他所有生物过程一样，神经传导的速度受到温度的影响。在温暖的环境中，动作电位传播更快。这与上面提到的神经纤维的特性关系不大，但与主动膜过程的温度依赖性有关。特别是，电压依赖的离子通道激活的时间常数具有相对较高的 Q_{10} 值（等于 3），这意味着随着温度升高 10°C ，离子通道打开的速度将提高 3 倍。图 7 显示了在 SimNeuron 刺激中显示的神经元对去极化脉冲电流反应过程的温度依赖效应。

在较高的温度下，动作电位（左）显示出更早、更快的上升，更早达到峰值，复极化也更早。对于单个动作电位而言，差异似乎很小，但随着在各个郎飞节部位的重复，温度效应的叠加效果对神经传导的影响约为 $1.5\text{ m/s}/^{\circ}\text{C}$ 。

更明显的是动作电位形状随温度的变化。温度越高，动作电位持续时间越短，幅度越小。这是由于此时温度依赖的去极化 Na^{+} 电流和复极化 K^{+} 电流的激活都有所增加。在极端高温情况下，这可能导致动作电位在持续时间和幅度上的大幅度降低，以至于不再有传播。

类似地，在非常低的温度下，例如当皮下组织接近 0°C 时，周围神经中的动作电位传播会被阻断。这可能与 Na^{+} 通道激活过程的变慢有关，从而使失活过程可能在动作电位被产生之前就开始了。然而，这些机制尚未得到充分解释。可以肯定的是，动作电位的无阻碍传播只能在相对较窄的温度范围内进行。

在离刺激部位较远的位置上进行的细胞外记录中，由于传导速度的改变，温度的变化会导致复合动作电位的延迟发生显著变化。但是对于胞内记录得到的动作电位并不能直接观察到其形状改变。在较高的温度下，单相电位可能幅度稍大而持续时间稍短。在双相记录下，幅度也可能降低。当传导速度的增加，导致连接到差分放大器反相和同相（负和正）输入的两个记录电极之间的时间延迟变短，就会发生这种情况。当两个记录电极靠近时（这也意味着减少了时间延迟）可以观察到类似的效应。

问题

(1) 决定神经传导速率的因素有哪些？这些因素如何受温度变化的影响？

(2) 如何解释胞内记录得到的动作电位的形状的温度依赖性变化？

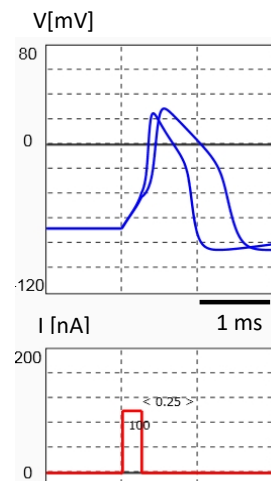


图 7：动作电位对温度的依赖性：随着温度的升高，离子通道开放更早，导致动作电位的起始时间越早，持续时间越短。

(3) 在皮肤温度为 27°C 的人体，测量到神经传导速度为 60 m/s ，如果温度上升到 32°C 时，此人的神经传导速度是多少？

5. 胞外刺激和记录的特征

5.1. 差分放大器-两极记录

生理学教科书解释了由胞内记录得到的动作电位。它是由离子电导的变化而产生的（见上文）。本实验中，由胞外记录到的复合动作电位，则是从一个分离的神经上记录到的，和胞内记录到的单个动作电位非常相像。但它还依赖于其他因素，并且高度依赖于记录条件，特别是记录电极的位置。这是因为它涉及通过所谓的“差分放大器”所测量的两极输入，即两点之间的电位差。

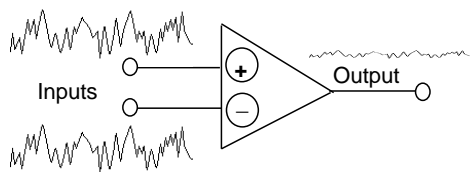


图 9：差分放大器的功能：消除干扰电压。当两个输入端的干扰电压变得相似时，它们将几乎被完全消除。

（未见图 8） Inputs：输入，
Output：输出

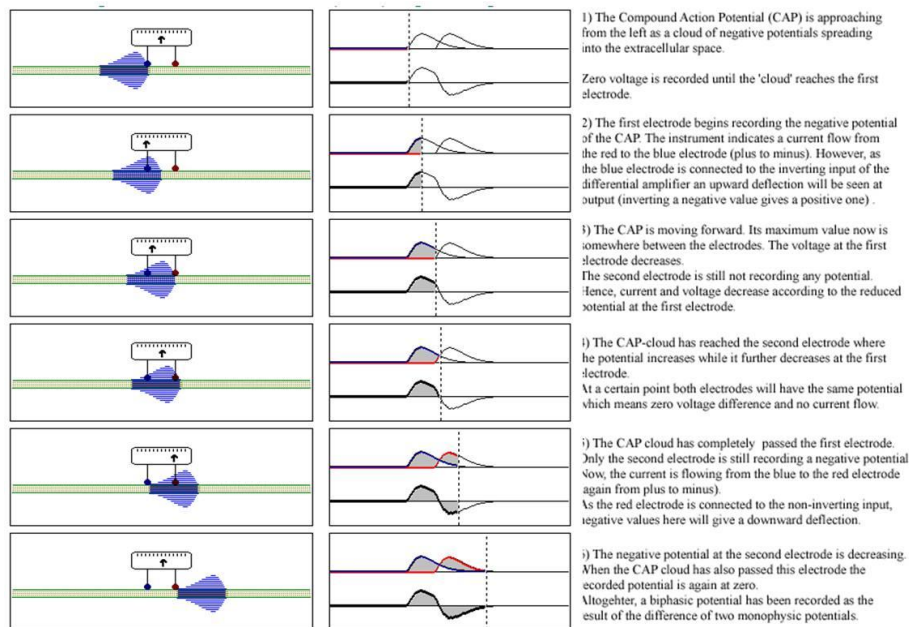
差分放大器产生两个记录电极之间的电压差。两个电极之一连接到同相（+）输入，另一个则连接到反相（-）输入。如果两个输入端同时传递相同的信号，则差分放大器的输出将为零。通过这种方式，差分放大器可以消除一直存在的干扰电位（或使其最小），尤其是电网噪声（见图 9）。正是因为这个原因，几乎所有电生理信号的测量（如肌电图、脑电图、心电图）都需要一个差分放大器。

如果差分放大器的两个输入具有相同的幅度，则输出信号也将确定为零。神经传导必须存在一定的不对称性，以便首先在一个电极上记录到复合动作电位，然后在一定的时间延迟之后在第二个电极上记录到这个信号。图 10 给出了复合动作电位各个阶段产生的示意图。

问题：

1. 如果电极（i）间距变得更近，（ii）间距变得更远，或（iii）位置互换，你认为复合动作电位会发生什么变化？—见实验 1.3。
2. 如果将神经固定在两个电极之间，复合动作电位会发生怎样的变化？—见实验 1.1？

图 10: 复合动作电位在作为胞外负性云（“去极化云”）（左）通过神经时呈现的不同相位，以及在差分放大器的反相（蓝色）和同相（红色）输入电极上的信号和输出信号的时间过程（右图中的轨迹）。



- (1) 复合动作电位始于左侧，形成一团负电位向细胞外空间扩散。在负电位到达第一个电极之前，只能记录到零电位。
- (2) 第一个电极开始记录到复合动作电位的负向电位。仪器显示自红色电极流向蓝色电极（从“+”到“-”）的电流。但是，由于蓝色电极连接到差分放大器的反相输入端，在输出端会看到向上的偏转（对负值进行反转会给出一个正向的偏转）。
- (3) 复合动作电位向前移动。其最大值现在出现在两个电极之间的某个位置。第一个电极处的电位有所降低。第二个电极仍然没有记录到任何电位。因此，由于第一电极处的电位降低，我们知道电流和电位有所降低。
- (4) 复合动作电位云已经到达第二个电极，此处电位上升，而在第一个电极处电位进一步降低。在某一时刻，两个电极具有相同的电位，这意味着电压差为零，因而没有电流。
- (5) 复合动作电位云已完全通过第一个电极。只有第二个电极仍然可以记录到负向的电位流。电流再次从蓝色电极流向红色电极（从正极流向负极）。由于红色电极连接到同相输入端，这里的

负值将产生向下偏转。

- (6) 第二个电极的负电位变小。当复合动作电位云也通过这个电极时，记录到的电位再次为零。总的来说，由于两个单向电位的差异，形成了可以被记录到的双相电位。

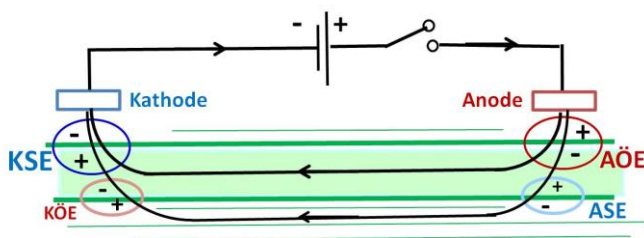
5.2. 胞外刺激的施加-“Pflueger 单收缩规则”

神经动作电位的产生主要是由于电压依赖的钠通道的开放，而钠通道的开放又依赖于足够程度的膜电位去极化。

关于电流的流动，当电路闭合时，阴极（负电极）发生膜去极化：细胞外正电荷被转移到细胞内。这导致**阴极闭合兴奋（CCE）**。

而阳极的情形则正好相反。电流使神经纤维产生超极化。然而在超极化范围内，先前失活的钠通道现在进入了可激活状态，并且可以在膜发生去极化时打开。当电流被切断时，这种相对去极化现象就会出现——如果有足够数量的先前失活的通道被打开，则会最终导致**阳极断电兴奋（AOE）**。

因此，AOE 可以明显地与 CCE 区别开来，因为它总是与刺激的结束有关，并且只有当刺激持续几毫秒时才会出现。这是因为从失活中恢复（正如在不应期发生的）需要一定的时间。此外，复合动作电位的 AOE 很难达到 CCE 的幅度，这可能是因为并非所有的纤维都有足够多的 Na^+ 通道在低于静息膜电位的超极化发生之后可以被激活以产生动作电位。相比之下，在单纤维的细胞内记录中，在超极化刺激结束时产生的动作电位通常比直接由去极化诱导的动作电位大，这仅仅是因为额外的 Na^+ 电流可以被激活并对动作电位有贡献。



在一定的条件下，可以观察到胞外刺激诱导的动作电位的另外两个组成部分。这就是所谓的“阳极闭合”兴奋（ACE）和“阴极断电”兴奋（COE）。胞外刺激诱导的神经兴奋的这些成分的出现与离子通道动力学关系不大，但与神经纤维总体的胞外兴奋过程中诱发的特定电流有关（见图 11）。

除了沿着单纤维流动进入阳极并从阴极流出的主体电流外，部分电流只是穿过神经，即从阳极流出，最终重新进入阴极。对于电流刺激的这些部分，阴极变成了**虚拟阳极**，而阳极变成了虚拟阴极。

显然，由于只有部分通过阳极进入纤维的电流也离开纤维，所以诱导 ACE 所需电流要比诱导 COE 的更大。因此，只有当常规的由阴极诱导的复合动作电位被阻断，或阳极明显比阴极更接近记录电极时，才能观察到 ACE。

阴极断电兴奋 (COE) 更难实现；这实际上是阳极电位，除了足够的电流强度外，它还需要足够的时间以便通过延长的刺激从失活中恢复。

1859 年，Eduard Pflüger 在测量神经激活所诱导的肌肉抽搐后建立了以下相对强度关系，现在称为“Pflüger 单收缩规则”（见图 12）：

$$CCE > AOE > ACE > COE$$

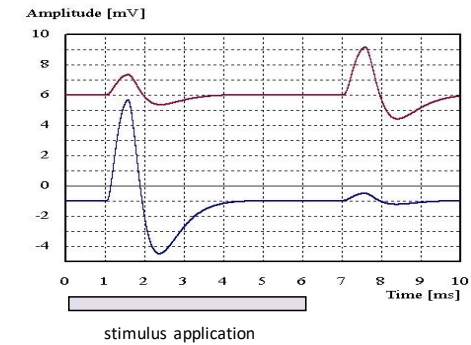


图 12：阴极（CCE，COE）（蓝色曲线）和阳极（AOE，ACE）电位的记录，电流方向相反，刺激电极之间的神经传导被阻断。设定足够时间（6 ms）的明显高于阈值的刺激，以诱发开启刺激。基线设置为 -1 mV（蓝色曲线），记录时，红色曲线的基准移动到 +6 mV。

5.3. 不同电位的叠加

如果在每个刺激电极上激发并传输一个复合动作电位，那么当两个复合动作电位到达记录电极的时间完全或部分重叠时，可能会记录到一个复杂的复合动作电位波形。如果刺激持续时间较长而间隔相对较短，并且第一个由 ACE 诱导的复合动作电位和第二个由 COE 诱导的复合动作电位发生重叠，则可能发生这种情况（图 13，黑色迹线）。然后，现在较小的第二个 CCE（由蓝色曲线单独显示）的幅度将进一步减小，这是由于 AOE，神经纤维进入不应期（见单独红色曲线）。

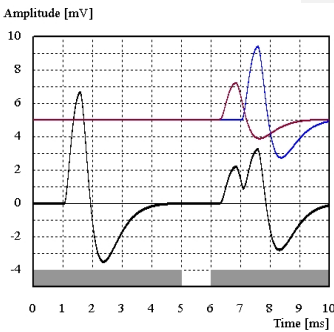


图 13：AOE（蓝色迹线）和第二个 CCE（红色迹线）的分开显示及其叠加效果（黑色迹线）。白色线段表示刺激脉冲。

5.4. 记录信号的变化取决于刺激强度

与胞内测得的动作电位不同，复合动作电位不是一个全或无的现象，而是随着刺激强度的增加而增加，因为越来越多的神经纤维受到刺激。

当所有神经纤维都受到刺激时，即为最大刺激阈值，然后，在此阈值基础上刺激强度的任何增加都只会产生相同的复合动作电位。超过最大刺激阈值的重复刺激导致持续产生基本相同的动作电位（见图 14，黑色迹线）。

当刺激强度低于最大阈值时，情形就完全不同了（蓝色和红色迹线，图 14）。在这种情况下，很大一部分神经纤维将刚好处于动作电位阈值附近，而神经纤维上发生的最小的、不受控制的变化，则可能引起动作电位也可能不引起动作电位。

因此，重复一个小于最大阈值的刺激将产生一系列相似但在波形上具有显著变化的复合动作电位。这种变异性在刺激强度未达到最大值前会增加，这是由于越接近最小刺激阈值，越少的神经纤维被激活。

这种复合动作电位的另一个特点是潜伏期增加，这是因为在低刺激强度下，膜电位去极化达到诱发动作电位的所需电位所需的时间更长。这种效应（见图 14）也可在动作电位的胞内测量中观察到（在 SimNeuron 中呈现，如图 15 所示）。

刺激开始施加和发生动作电位之间的延迟称为刺激-响应时间。在临床神经生理学测试中，如神经传导速度的测量中，刺激-响应时间必须保持在最小值。在这类测试中，重要的是要使用高于最大阈值的刺激，以尽量减少可能导致临床测量误差的额外延迟。

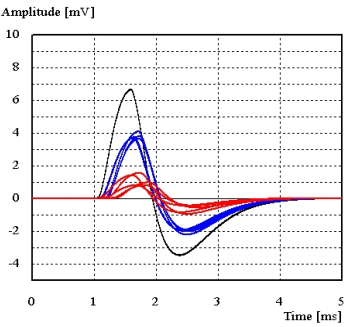


图 14: 在 3 种不同刺激条件下，重复施加相同刺激时记录到的复合动作电位（CAPs），**a**）高于最大刺激强度阈值（黑色），**b**）接近最小刺激强度阈值（红色），**c**）介于这两个阈值之间，大约一半的纤维被激活（蓝色）。

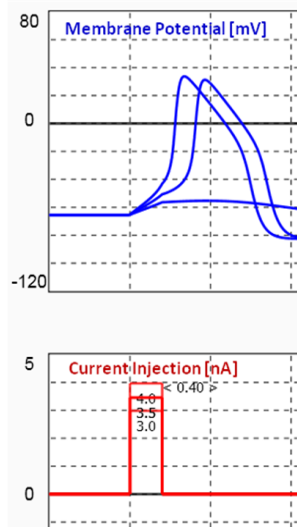


图 15: 不同强度刺激下胞内测得的动作电位迹线，随着刺激强度的降低，时延变长，直到只能观察到局部电位变化（来自 SimNeuron 的记录）。