

- [17] 孔瑛,张长杰.功能性电刺激对脊髓损伤患者肌肉泵活动的影响[J].国外医学·物理医学与康复学分册,2003,23(3):121—123.
- [18] Waters RL, Adkins RH. Motor and sensory recovery following incomplete tetraplegia[J]. Arch Phys Med Rehabil, 1994, 75(3):306—311.
- [19] Fouad K, Pearson K. Restoring walking after spinal cord injury[J]. Progress in Neurobiology, 2004, 73: 107—126.
- [20] Barbeau H, Michel Ladouceur, Mirbagheri MM, et al. The effect of locomotor training combined with functional electrical stimulation in chronic spinal cord injured subjects[J]. Brain Research Reviews, 2002, 40: 274—291.
- [21] Agarwal S, Triolo RJ, Kobetic R, et al. Long-term user perceptions of an implanted neuroprosthesis for exercise, standing, and transfers after spinal cord injury[J]. J Rehabil Res Dev, 2003, 40(3):241—52.
- [22] 明东.功能性电刺激技术在截瘫行走中的应用研究进展[J].生物医学工程学杂志,2007,24(4):932—936.
- [23] Field-Fote EC. Combined use of body weight support, functional electric stimulation, and treadmill training to improve walking ability in individuals with chronic incomplete spinal cord injury[J]. Arch Phys Med Rehabil, 2001, 82(6):818—24.
- [24] Ladouceur M, Barbeau H. Functional electrical stimulation-assisted walking for persons with incomplete spinal injuries: longitudinal changes in maximal overground walking speed[J]. Scand J Rehab Med, 2000, 32 (1):28—36.
- [25] Ladouceur M, Barbeau H. Functional electrical stimulation-assisted walking for persons with incomplete spinal injuries: changes in the kinematics and physiological cost of overground walking[J]. Scand J Rehab Med, 2000, 32(2): 72—79.
- [26] Didik Soetantoa, Chen-Yuan Kuob, Darko Babic. Stabilization of human standing posture using functional neuromuscular stimulation[J]. Journal of Biomechanics, 2001, 34(12): 1589—1597.
- [27] Barbeau H, Ladouceur M, Mirbagheri MM, et al. The effect of locomotor training combined with functional electrical stimulation in chronic spinal cord injured subjects: walking and reflex studies[J]. Brain Research Reviews, 2002, 40(1—3): 274—291.
- [28] Cikajlo I, Matjacic Z, Bajd T. Development of a gait re-education system in incomplete spinal cord injury[J]. J Rehabil Med, 2003, 35(5):213—216.
- [29] Field-Fote EC, Tepavac D. Improved intralimb coordination in people with incomplete spinal cord injury following training with body weight support and electrical stimulation[J]. Phys Ther, 2002, 82(7):707—715.
- [30] Postans NJ, Hasler JP, Granat MH, et al. Functional electric stimulation to augment partial weight-bearing supported treadmill training for patients with acute incomplete spinal cord injury: A pilot study[J]. Arch Phys Med Rehabil, 2004, 85(4): 604—610.

## ·综述·

# 诱发电位在脊髓损伤患者及动物模型中的应用

陶涛涛<sup>1</sup> 屠文展<sup>1</sup> 蒋松鹤<sup>1,2</sup>

近年来,随着诱发电位技术的发展,其应用也越来越广泛。诱发电位(evoked potentials, EPs),也称诱发反应(evoked response),是指给予神经系统(从感受器到大脑皮质)特定的刺激,或使大脑对刺激(正性或负性)的信息进行加工,在该系统和脑的相应部位产生的可以检出的、与刺激有相对固定时间间隔和特定位相的生物电反应,反映了神经系统的功能和结构状态,并与复杂的心理、生理因素相关。

## 1 诱发电位的分类

诱发电位的分类方法有多种,依据刺激通道分为听觉诱发电位、视觉诱发电位、体感诱发电位等;根据潜伏期长短分

为早潜伏期诱发电位、中潜伏期诱发电位、晚(长)潜伏期诱发电位和慢波。临床上实用起见,将诱发电位分为两大类:与感觉或运动功能有关的外源性刺激相关电位(stimulus-related potential, SRP)和与认知功能有关的内源性事件相关电位(event-related potentials, ERPs)。

### 1.1 外源性刺激相关电位

外源性刺激相关诱发电位的作用主要与感觉和运动功能相关,根据刺激和引导的方式不同可进一步分为:①运动诱发电位(motion evoked potential, MEP),是指用电或磁刺激脑运动区或其传出通路,在刺激点下方的传出路径及效应器-肌肉所记录到的电反应。根据所采用的刺激器的不同,

又可分为经颅电刺激(transcranial electric stimulation, TES)和经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)两种运动诱发电位<sup>[1]</sup>。②感觉诱发电位(sensory evoked potentials, SEP),包括视觉诱发电位、听觉诱发电位和体感诱发电位,其中体感诱发电位为目前临床测定脊髓损伤患者上行感觉通路受损程度的主要方法。体感诱发电位与运动诱发电位联合使用能完整、准确地反映脊髓神经功能情况,从电生理角度对SCI患者脊髓功能进行全面评估,为疗效及功能判断提供客观依据。

## 1.2 内源性事件相关电位(ERPs)

它与外源性刺激相关的EPs有明显的不同,首先ERPs是要求受试者清醒并能一定程度上参与试验。其次它要求有两个以上的刺激按研究目的的不同编成不同的刺激序列,使一个刺激与标准刺激产生偏离,以启动受试者的认知活动过程。ERPs据其与认知过程的关系主要可分为三大类:①与注意、记忆、思维有关,按启动方式分类的ERPs:启动与言语、文字有关的ERPs,启动与OB刺激序列或新奇刺激有关的ERPs和其他ERPs;②与选择和注意有关的ERPs:与注意有关、与不注意或被动注意有关或其他;③与准备状态和期待有关的ERPs:运动相关的ERPs、伴随副反应和指令后负变化等。总之,它与认知功能有关,反映了认知过程中大脑的神经电生理变化<sup>[2]</sup>。近年来,诱发电位技术迅猛发展,加上其客观性和敏感性都较好,目前已广泛应用于临床和动物实验的研究中。

## 2 诱发电位在脊髓损伤患者中的临床应用

### 2.1 体感诱发电位(SEP)在脊髓损伤患者中的应用

SEP在临床上的应用较早,是对神经系统自周围皮肤痛觉末梢至感觉皮质的浅感觉上行传导通路的功能进行客观检测的常用手段,除可对浅感觉障碍进行客观、量化的测定外,还具有较高的敏感度,其变化可早于临床症状出现,并迟于临床症状而恢复,是判断CNS受损后康复的良好预期指标,检查结果的重复性也较好<sup>[3]</sup>。SEP的改变能反映脊髓感觉传导通路的功能状态。有研究表明,SEP对急性脊髓损伤相当敏感,已被广泛用于脊髓损伤后和脊髓手术的术中监测,Quraishi NA等<sup>[4]</sup>对102例脊柱畸形的成人患者在接受脊柱手术的时候进行了术中神经电生理的监测,把它们与手术后神经病学的相关检查做比较,并对这些数据做了统计分析,他们认为在脊柱畸形矫形手术中监测SEP及MEP等神经电生理数据是一项可行的方法,而且这些神经电生理数据对预后的判断与手术后神经病学的相关检查做比较总的来说有将近100%的敏感度和84.3%的特异度。SEP在脊髓损伤患者的预后判断中也起到了至关重要的作用,它能够比较准确的判断患者的预后情况。刘英等<sup>[5]</sup>在探讨脊髓亚急性联合

变性(subacute combined degeneration of spinal cord, SCD)的临床与神经电生理特点时发现SCD组SEP异常率为75%,下肢异常率为100%,上肢异常率为33%,分析后认为SEP等神经电生理测定对SCD的诊断有重要价值,对病变所累及部位定位的了解及预后判断有重要帮助。任长乐等<sup>[6]</sup>在活性巨噬细胞移植对脊髓损伤修复的促进作用的研究中就把SEP作为一种重要的判断功能恢复的指标。刘雷等<sup>[7]</sup>对术中及术后皮质体感诱发电位(cortical somatosensory evoked potential, CSEP)对脊髓牵张性损害的监测作用作了相关的基础研究发现,CSEP对脊髓牵张性损害具有良好的监测作用,对脊髓神经功能和预后判断具有重要价值。

但SEP存在局限性,SEP主要经脊髓背索传导,不能直接反映脊髓下行运动传导系统的功能状态。有证据表明,SCI后SEP缺失者,损伤水平以下肢体并不一定丧失运动功能(假阳性率2%—6%)<sup>[8]</sup>,而SEP正常者也可能出现运动障碍,因此以SEP判断SCI后最为关键的运动功能恢复,作用有限。

### 2.2 MEP的产生机制及在临床中的应用

**2.2.1 MEP的产生机制及分类:**MEP目前已广泛应用于临床,自从1954年,Patton和Amassian<sup>[9]</sup>首次在猴和大鼠的大脑皮质表面进行刺激,结果从延髓锥体和皮质脊髓束记录到了多个阳性冲动而且彼此之间距离在1—2ms。这种刺激的第一波,被认为是直接刺激了运动细胞中的第一轴索节段,并将这些下行冲动的第一个波命名为“D”(direct)波,即直接波。随D波之后而来的一系列波称之为“I”(indirect),即间接波。随后,有学者经过大量研究证明,I波是由于相同的锥体细胞再兴奋的结果。皮质内刺激只产生I波,D波主要是由锥体束轴突起始段(或白质)兴奋传导而产生。如果切除大脑皮质或直接刺激皮质下白质,则仅可诱发出D波<sup>[10]</sup>。

根据刺激的方式不同MEP可分为经颅电刺激MEP和经颅磁刺激MEP。其中经颅电刺激MEP因有较高的电压,对人体的伤害性较大,检查时患者常常产生较为剧烈的疼痛感,临床上难以普遍开展。而经颅磁刺激MEP在头皮上产生的诱导电流很弱,不足以兴奋痛觉感受器,具有无损伤、无疼痛、稳定可靠等优点,目前在临床上得到广泛的应用。

**2.2.2 MEP在脊髓损伤患者中的应用:**MEP主要反映脊髓前索传导的运动功能,通过观察MEP的潜伏期和波幅的改变,可以对脊髓运动传导束的损伤程度以及运动功能障碍的预后情况做出判断。运动诱发电位,尤其是磁刺激诱发电位目前已广泛应用于临床。Jacobs MJ等<sup>[10]</sup>把MEP应用于胸腹主动脉动脉瘤修复术中,其在112例胸腹主动脉动脉瘤修复术患者手术过程中监测MEP的变化,分析得出术中监测MEP的变化是评价术中缺血的一项非常可靠的技术,能够显著减少手术所致的瘫痪率。Mikuni N<sup>[11]</sup>探讨了用运动诱发电位

和纤维束推算这两种方法对近锥体束的脑肿瘤评估,总结后认为在放射冠附近用纤维束推算法会产生并发症,并且认为做放射冠附近肿瘤切除术时应该在离锥体束一定距离的地方行MEP监测以此来代替纤维束推算。这都证明MEP作为一种高灵敏度、低损伤、低并发症的技术已越来越受到临床的重视,并有可能取代一些有较高并发症及较大危险性的监测技术。目前在临床上,MEP还将可能成为评定脊髓损伤患者功能和制定各种治疗方案的一项可靠的指标,章允志等<sup>[2]</sup>收集了12例高位颈髓损伤患者,用磁刺激运动诱发电位对其膈肌功能状态及呼吸功能预后的价值做了评定,统计分析后得出在脊髓损伤早期,皮质潜伏期较正常显著延长,提示患者膈肌功能障碍,出现呼吸衰竭的可能性大;损伤后期经颈刺激膈肌MEP潜伏期明显延长,提示患者只能长期依赖人工呼吸机辅助呼吸,可作为安装膈肌起搏器的可靠依据之一。

综上所述,诱发电位在脊髓损伤患者中的应用有着重要的作用,并且还有很大发展空间,随着人们对其应用的深入研究,诱发电位技术将给脊髓损伤患者带来更大的益处。但诱发电位技术对于脊髓损伤患者术前检查术中监测及术后评定等方面尚缺乏大样本随机对照研究,很多方面都没有统一的标准,有待深入研究探讨。

### 3 诱发电位在脊髓损伤动物实验中的应用

脊髓损伤是一种常见的,致死率较低,但致残率极高的疾病,其治疗及预后受到了人们更多的关注,这方面的实验室研究也在不断大量地进行着。诱发电位作为评价脊髓损伤的一个可靠、稳定的指标,已越来越多的应用于动物实验的研究之中。目前用于脊髓损伤大鼠实验研究的诱发电位大多为两种:①皮质体感诱发电位;②运动诱发电位,其中MEP在动物实验中通常会用到脊髓运动诱发电位(scMEP)和肌肉运动诱发电位(mMEP)这两种方式。一个正常的诱发电位应具备以下三点基本特征:①必须在特定的部位才能检测出来;②都有其特定的波形和电位分布;③诱发电位的潜伏期与刺激之间有较严格的锁时关系,在给予刺激时几乎立即或在一定时间内瞬时出现。

#### 3.1 脊髓损伤大鼠模型诱发电位的获取方法

综合大量文献<sup>[13-15]</sup>可知大鼠SEP及MEP的获取方法大同小异,现将其概述如下:首先将大鼠麻醉后,腹部朝下俯卧在手术台上,并使手术台温度保持在38℃左右。大鼠头部固定于脑立体定位仪平台,剪去颅顶毛,在前囟部位沿中线切开皮肤约1.5cm,钝性分离,充分暴露颅骨,清楚地暴露颅骨骨缝,在冠状缝后缘1—2mm、矢状缝旁开2—3mm,手持颅骨钻,用1.5mm左右球形颅骨钻缓缓琢磨颅骨,要求恰好钻到出现白色的、略带透明的骨皮质,用眼科镊轻轻挑起残余的

骨皮质,并小心剥离,即可暴露出完好的硬脑膜。然后将银球引导电极用万向夹固定于钻孔处,相当于皮质感觉运动区(额顶区)。刺激电极采用针电极,将其置于大鼠下肢腓肠肌中,阴阳电极距离约1cm,刺激动物下肢周围神经(坐骨神经、腓总神经、胫后神经等),刺激强度以后肢轻微抽动为度,接地电极位于记录电极和刺激电极之间的背部,将各电极与信号采集系统相连,观察电位潜伏期及波幅的变化。一般信号需要叠加才能获取较理想的诱发电位,根据不同的信号采集系统叠加的次数也会有差别。

mMEP的获取方法与SEP相似,引导电极置于胫前肌中份,阴阳两极相距1cm。刺激电极阳极置于上述钻孔处,阴极置于同一水平的切口处或置于硬膜下,记录电极与刺激电极之间背部皮下接地极,获取诱发电位时也要进行叠加来削弱干扰。而scMEP就是把mMEP的刺激电极从大脑皮质转移到了脊髓的硬脊膜上,其余同mMEP。SEP与MEP的主要观察指标均为潜伏期和波幅,但两者所代表的脊髓功能是不一样的,SEP主要观察脊髓背侧上行传导的感觉通路,而MEP则检查脊髓腹侧下行的运动传导通路的完整性,所以把两者联合应用显然能更全面地评价脊髓的功能状况<sup>[16]</sup>。

#### 3.2 脊髓损伤相关动物实验中诱发电位(SEP、MEP)的应用

SEP和MEP在脊髓损伤大鼠实验中已经成为了一种较被认可的检查方式,各种与脊髓损伤有关的研究大部分都有用到SEP或者MEP来做一个评价的指标。万虹<sup>[17]</sup>在做许旺细胞与PLGA共同移植于大鼠全横断脊髓损伤的实验研究时,其中作为实验结果评价的指标中就有一项是诱发电位。侯巍等<sup>[18]</sup>在探讨Nogo抗体应用于脊髓损伤动物模型中的疗效这个实验中也把SEP、MEP作为了一项重要的评价指标。在国外,也有大量的研究采用了诱发电位作为一种可靠的指标来评价实验的结果。Horn EM<sup>[19]</sup>在探讨交联透明质酸凝胶对脊髓损伤后神经的生长和修复中的影响作用时,其中交联透明质酸凝胶聚合物对神经再生的促进能力就是用MEP来衡量的。诸如此类的文章不胜枚举,也从另一方面反映了诱发电位技术已发展到了一个较成熟的阶段,成为了一种可靠、稳定的动物实验的检查手段之一。

### 4 诱发电位的主要影响因素

诱发电位是检查神经系统的一项重要的电生理技术,因此,任何对神经系统有影响的因素都会对诱发电位产生一定的影响。以下列举两点常见的并且与诱发电位的准确性有非常重要联系的影响因素。

#### 4.1 温度对诱发电位的影响

在动物实验中,必须重视对动物的保温,尤其在冬季进行动物实验时,因动物的体温对皮质诱发电位的检出率有很大的影响。马建军<sup>[20]</sup>等用不同温度体外循环的方法对兔的

体感诱发电位做了研究发现体外循环温度越低,对大脑皮质神经细胞体感皮质诱发电位的潜伏期和波幅抑制越明显。并且这一现象在人体身上也存在,Bouwes A<sup>[20]</sup>等人在研究心肺复苏后轻度低体温时的体感诱发电位时发现,他们所检查的77个患者中,其中有13个患者在低体温的情况下大脑皮质的N20波是无法记录的,而这13个患者在体温恢复后,其中有9个可以记录到重复的SSEP。由此我们也可以得出环境温度尤其是体温对诱发电位的重要性。为了得到理想的诱发电位,检测诱发电位时需做好体温的控制。

#### 4.2 麻醉对诱发电位的影响

全身麻醉是通过全麻药物广泛地作用于中枢神经系统,使意识和伤害性神经冲动传导受到抑制,皮质感觉中枢的电活动降低,产生临床上的麻醉效果,同时也导致皮质EP的明显改变。麻醉的深浅、麻醉给药的方式以及麻药的选择对诱发电位的影响很大,其中对听觉诱发电位的影响最为明显,这方面的研究也做得比较多。方浩等<sup>[21]</sup>把72只SD大鼠,随机分成12组,用不同剂量异丙酚和氯胺酮对各组大鼠进行麻醉,记录各组大鼠诱发电位,比较后认为5.6、16.8、56、168和560 $\mu\text{mol/L}$ (0.2 $\mu\text{l}$ )异丙酚对大鼠内侧膝状体腹侧核团中潜伏期听觉诱发电位(MLAEP)产生剂量依赖性的抑制作用,而18、54、180、540和1800 $\mu\text{mol/L}$ (0.2 $\mu\text{l}$ )氯胺酮对其无影响。段开明<sup>[22]</sup>在研究体感诱发电位与异氟醚吸入浓度的关系时发现体感诱发电位(LP15、LN20和CCT)与呼气末异氟醚浓度变化呈正相关关系( $P<0.05$ ),这说明了麻醉的深浅能直接影响到体感诱发电位的变化。所以我们在做诱发电位检测时一定要做好麻醉的方式、深度和麻醉药物的选择,做动物实验时也要做麻醉方面的预实验,选择一种能够获取稳定诱发电位的麻醉方法也是做好诱发电位相关实验的前提。

综上所述,在严格控制好外部条件的情况下才能够获取到理想的诱发电位,并且在脊髓损伤的研究中,要把SEP和MEP联合起来应用,才能够很好的发挥诱发电位的作用,为脊髓损伤的诊治和预后判断提供较为可靠的评价依据,并能为动物实验提供一项重要的电生理检查指标。

#### 参考文献

- [1] 潘映福.临床诱发电位学[M].第2版.北京:人民卫生出版社,2000.10.
- [2] 周娜,吴子明,张素珍.不同刺激模式前庭诱发肌源性电位的反应特性[J].中华耳鼻咽喉科杂志,2004,39(8):483—485.
- [3] 胡晓晴,唐娜编译.体感诱发电位的基本原理[J].国外医学·物理医学与康复学分册,2005,25(2):53—55.
- [4] Quraishi NA, Lewis SJ, Kelleher MO, et al. Intraoperative multimodality monitoring in adult spinal deformity: analysis of a prospective series of one hundred two cases with independent evaluation[J].Spine,2009,34(14):1504—1512.
- [5] 刘英,邹艺,李素荣,等.脊髓亚急性联合变性20例患者的临床与神经电生理特点分析[J].临床神经电生理学杂志,2008,17(4):741—745.
- [6] 任长乐,吕德成,纪军,等.活性巨噬细胞移植促进脊髓损伤后功能恢复的实验研究[J].中华骨科杂志,2008,28(8):65—74.
- [7] 刘雷,裴福兴,周宗科,等.皮层体感诱发电位监测脊髓牵张性损害的实验研究[J].中华物理医学与康复杂志,2004,26(9):67—73.
- [8] 余科炜,李家顺,贾连顺.大鼠分级脊髓损伤对经颅电刺激运动诱发电位的影响[J].中华外科杂志,1998,35(7):417—420.
- [9] Patton HD, Asassian VE. Single and multiple-unit analysis of cortical stage of pyramidal tract activation[J].J Neurophysiol, 1954,17(4):345—363.
- [10] Jacobs MJ, Mess W, Mochtar B, et al. The value of motor evoked potentials in reducing paraplegia during thoracoabdominal aneurysm repair[J].J Vasc Surg,2006,43(2):239—246.
- [11] Mikuni N, Okada T, Nishida N, et al. Comparison between motor evoked potential recording and fiber tracking for estimating pyramidal tracts near brain tumors[J].J Neurosurg, 2007,106(1):128—133.
- [12] 章允志,周许辉,滕红林,等.磁刺激运动诱发电位对高位颈髓损伤膈肌功能的评定[J].中国骨伤,2006,16(1):22—24.
- [13] 马建军,闵苏,张光新,等.不同温度体外循环对兔皮层超微结构和体感皮层诱发电位的影响[J].重庆医科大学学报,2008,33(5):651.
- [14] 王莉,伍亚民,刘媛,等.神经干细胞、丙戊酸联合应用对大鼠脊髓损伤的修复作用[J].创伤外科杂志,2009,10(2):35—37.
- [15] 林栋,张学君,吴强,等.大鼠皮层诱发电位的实验方法探索[J].福建中医学院学报,2006,16(4):46—47.
- [16] 田伟,何达,赵兰峰.运动诱发电位与体感诱发电位的脊髓等电位图的实验研究[J].中华医学杂志,2003,83(17):1525.
- [17] 万虹,李德志,王身国,等.许旺细胞与PLGA共同移植于大鼠全横断脊髓损伤的实验研究[J].中华外科杂志,2007,45(12):65—74.
- [18] 侯巍,冯世庆,郭世媛,等.Nogo抗体治疗脊髓损伤的实验研究[J].中华骨科杂志,2007,27(8):73—75.
- [19] Horn EM,Beaumont M,Shu XZ,et al.Influence of cross-linked hyaluronic acid hydrogels on neurite outgrowth and recovery from spinal cord injury[J].J Neurosurg Spine,2007,6(2):93—96.
- [20] Bouwes A, Binnekade JM, Zandstra DF, et al.Somatosensory evoked potentials during mild hypothermia after cardiopulmonary resuscitation[J].Neurology,2009,73(18):1457—1461.
- [21] 方浩,蒋豪,姜帆,等.异丙酚和氯胺酮对大鼠内侧膝状体腹侧核团中潜伏期听觉诱发电位的影响[J].中华麻醉学杂志,2008,28(6):63—66.
- [22] 段开明,唐朝晖,欧阳文,等.体感诱发电位、数量化脑电图与异氟醚吸入浓度的关系[J].临床麻醉学杂志,2007,23(7):536—537.