

接触性热痛诱发电位在偏头痛患者三叉神经感觉传导评定中的应用

闫国平 臧大维 李欣慧 王小霞 彭静静

【摘要】 目的 采用接触性热痛诱发电位(CHEP)检查先兆偏头痛患者头痛发作期间三叉神经小纤维功能,探讨 CHEP 在偏头痛患者三叉神经感觉传导评定中的价值。**方法** 共选取先兆偏头痛急性发作期患者 60 例,同时选取 60 例体检健康者纳入正常对照组。分别对上述对象左、右侧眉弓上方前额部位进行 CHEP 检测,热痛刺激温度设定为 51 ℃,记录其 CHEP 波形、潜伏期及波幅;同时嘱受试者采用视觉模拟评分法(VAS)于每次热痛刺激 3~5 s 后口头对刺激强度进行评分。**结果** 热痛刺激正常对照组右侧眉弓上方前额时,其 CHEP-N 波、P 波潜伏期、N-P 波幅分别为(348.56±14.52)ms,(490.29±23.11)ms 和(50.36±6.15)μV,与刺激左侧前额所得数据[分别为(348.68±14.55)ms,(490.37±23.15)ms 和(50.27±6.12μV)]间差异无统计学意义($P>0.05$);热痛刺激偏头痛组头痛侧眉弓上方前额时,其 N 波、P 波潜伏期、N-P 波幅分别为(307.78±11.75)ms,(476.72±20.12)ms 和(71.90±7.23)μV,与刺激非头痛侧前额所得数据[分别为(308.02±11.77)ms,(477.37±20.18)ms 和(72.03±7.31μV)]间差异无统计学意义($P>0.05$)。通过进一步组间比较发现,偏头痛组 N 波潜伏期[(307.89±11.76)ms]、P 波潜伏期[(476.81±20.16)ms]均较正常对照组[分别为(348.62±14.53)ms,(490.33±23.12)ms]显著缩短($P<0.05$),N-P 波幅[(71.96±7.28)μV]均较正常对照组[(50.32±6.13)μV]明显增大($P<0.01$)。热痛刺激偏头痛患者头痛侧及非头痛侧眉弓上方前额时,其疼痛 VAS 评分分别为(7.03±0.68)分和(6.89±0.63)分,其间差异无统计学意义($P>0.05$),但均显著高于正常对照组相应 VAS 评分($P<0.05$)。**结论** CHEP 是一种检查三叉神经小纤维感觉径路病变的可靠电生理方法,通过 CHEP 检查发现,先兆偏头痛患者在头痛急性发作期其三叉神经小纤维感觉径路兴奋性增高,眉弓上方前额皮肤存在痛觉过敏现象。

【关键词】 接触性热痛诱发电位; 先兆偏头痛; 三叉神经

Painful heating for evaluating trigeminal small nerve fiber function in patients with migraine Yan Guoping, Zang Dawei, Li Xinhui, Wang Xiaoxia, Peng Jingjing. Department of Neurology, the First Central Hospital of Tianjin, Tianjin 300192, China

Corresponding author: Yan Guoping, Email: yzh115588@163.com

【Abstract】 Objective To study any functional changes in the trigeminal nociceptive system in cases of migraine with aura (MWA) using painful heat-evoked potentials (CHEPs), and to explore the value of CHEP in evaluating the trigeminal small nerve fibers of patients with MWA. **Methods** Sixty patients with MWA were recruited as the MWA group, and 60 healthy persons were selected as a normal control group. Thermal stimulation at 51 ℃ was applied to the skin above the patients' right and left eyebrows. The N wave latencies and N-P amplitudes of the CHEPs were recorded at the vertex (Cz) of the head. The intensity of the stimulus was graded using a visual analogue scale (VAS). **Results** In the control group the stimulation produced no significant differences in the N550 or P750 latencies or in the N-P amplitudes. In the MWA group no significant differences were observed when the headache side was stimulated, but the N550 and P750 latencies were both significantly shorter than those of the control group and the N-P amplitude was significantly greater than that of the control group. The average VAS score on both sides in the patients with migraine was significantly higher than those of the control group. However, there was no significant difference in average VAS scores between the headache and non-headache sides of the patients with migraine. **Conclusions** CHEP is a reliable method for detecting any pathological changes in the trigeminal small nerve sensory pathway. Increased cutaneous allodynia in acute migraine attacks is detectable using CHEPs.

【Key words】 Pain; Heat-evoked potentials; Migraine; Aura; Trigeminal nerves

偏头痛是一种常见的原发性头痛,人群中患病率约为 9.3%,其中有 38% 的患者因中到重度头痛需要治疗,对其工作、学习及日常生活均造成严重影响^[1]。目前关于偏头痛的发病机制尚未完全明确,较公认的是三叉神经血管反射学说,即认为三叉神经在偏头痛患者痛觉传导中具有关键作用,由于环绕血管周围的三叉神经末梢含有丰富的血管活性肽类物质(如 P 物质、降钙素基因相关肽、神经激肽 A 等),当硬脑膜、颅内血管壁上三叉神经末梢受刺激(如牵拉)时,能释放 P 物质、降钙素基因相关肽、神经激肽 A 等,从而引起神经源性炎症,使三叉神经致敏^[2-3]。

接触性热痛诱发电位(painful contact heat evoked potential, CHEP)检查能选择性刺激小的有髓 A δ 和无髓 C 神经纤维,并通过分析诱发电位从而了解受试者伤害性感觉通路传导情况,是一种较新的非侵入性检查痛觉传导通路的客观方法^[4-6]。Parson 等^[7]对 30 例糖尿病周围神经病患者进行 CHEP 检查,并与 31 例健康对照者的传统神经传导、定量感觉神经检测结果进行对比,结果表明 CHEP 是一种新的、非侵入性检测 A δ 和 C 神经纤维功能的电生理技术。刘娜等^[8]报道,采用热痛刺激作用糖尿病患者眉弓、前臂、小腿等部位,发现上述刺激点所诱发 N 波潜伏期延长, N-P 波波幅降低,提示 CHEP 检查能早期发现糖尿病患者小纤维病变,是客观评价脊髓丘脑束功能及三叉神经感觉传递功能的敏感电生理检查手段。Truini 等^[9]分别对三叉神经病变、延髓梗死患者及健康志愿者进行 CHEP 检查,发现健康志愿者在热痛刺激(51℃)时能记录到较一致的 N-P 波形,而双侧单纯三叉神经病变患者在热痛刺激(51℃)时未记录到 N-P 波形,延髓梗死患者在热痛刺激(51℃)患侧时亦未记录到清晰 N-P 波形,提示 CHEP 也是一种检查三叉神经外周及中枢感觉径路损伤的电生理方法。

目前应用 CHEP 技术探讨偏头痛患者三叉神经受累机制鲜见报道。为此,本研究采用 CHEP 技术探讨先兆偏头痛(migraine with aura, MWA)患者头痛急性发作期其三叉神经感觉径路小纤维受累情况,以进一步明确偏头痛患者的三叉神经小纤维受累机制,为改进偏头痛患者检查手段提供参考资料。

对象与方法

一、研究对象

共选取 2013 年 1 月至 2015 年 6 月期间在我院神经内科门诊治疗的 MWA 患者 60 例,患者纳入标准包括:①均符合 2004 年国际头痛学会制订的先兆偏头痛诊断标准^[10];②近 3 个月每月头痛发作次数均>2 次;③偏头痛病史超过 1 年;④患者对本研究知情同意并

签字认可。患者剔除标准包括:①合并心血管、肝、肾等重要脏器严重原发性疾病;②患有精神疾病;③合并三叉神经、副神经或脑干病变等;④近 4 周期间服用过预防偏头痛药物;⑤伴有言语及智力障碍;⑥孕妇或哺乳期妇女;⑦CHEP 刺激部位有皮肤感染、外伤或溃疡等。入选患者中共有男 17 例,女 43 例;年龄 18~63 岁,平均(32.7 \pm 6.8)岁;病程 1~12 年,平均(3.6 \pm 3.8)年;偏头痛先兆症状发生情况如下:视觉先兆 57 例,包括视物模糊 20 例、闪光 23 例、暗点 12 例、视野缺损 2 例;单侧偏身麻木 2 例;头晕伴视物成双 1 例;单侧头痛 53 例,双侧头痛 7 例;疼痛性质为搏动性跳痛 51 例,胀痛 9 例;中度疼痛 32 例,重度疼痛 28 例,恶心、呕吐 46 例,畏光 26 例,畏声 18 例,进行日常体力活动时头痛加重 51 例,有偏头痛家族史者 19 例。另外本研究同期选取 60 例体检健康者纳入正常对照组,年龄 19~62 岁,平均年龄(32.8 \pm 6.8)岁。2 组对象性别、年龄等一般资料经统计学比较,发现组间差异均无统计学意义($P>0.05$)。

二、CHEP 检查

对本研究 2 组对象进行 CHEP 检查(其中先兆偏头痛患者于急性发作期进行 CHEP 检查),选用以色列产 TSA-II 型 Pathway 疼痛及感觉评估系统,该系统配置的圆形刺激器直径为 27 mm,面积 573 mm²,加热速度为 70℃/s,热刺激目标温度设定为 51℃,当刺激器从基线水平(即室温 32℃)加热至 51℃时发放可调节脉冲热刺激,单个刺激脉宽为 0.3 s,刺激间隔时间为 10 s,连续刺激 2~5 次。本研究受试者 CHEP 刺激部位为双侧眉弓上方前额处,检查过程中受试者取仰卧位、闭目放松,将刺激器紧贴刺激部位皮肤,并指导受试者采用视觉模拟评分法(visual analogue scale, VAS)于每次热痛刺激开始 3~5 s 后口头对刺激强度进行评分(分值范围 0~10 分),0 分表示无感觉,1 分表示轻微热觉,2 分表示轻度热觉,3 分表示中度热觉,4 分表示轻微疼痛,5 分表示轻度疼痛,6 分表示中度疼痛,7 分表示较强疼痛,8 分表示重度疼痛,9 分表示严重疼痛,10 分表示无法忍受的剧烈疼痛。

本研究同时采用 Keypoint 4 型肌电图仪同步记录 2 组受试者在接受热痛刺激时 CHEP 波形,该肌电图仪带通 0.1~100 Hz,扫描速度 100 ms/D,参照国际脑电图 10-20 系统将记录电极置于 Cz 部位,参考电极置于受试者前额处(Fpz),地线接前臂,取第 1 个负波为 N 波(即 Cz/N),第 1 个正波为 P 波(即 Cz/P),计算其峰潜伏期及 N-P 波幅。观察 2 组对象 N 波、P 波潜伏期、N-P 波幅及波形分化程度,满足以下任一条件者即判为 CHEP 异常:潜伏期>正常均

值+2.5 s 和(或)波幅<正常均值-2.5 s;波形分化不良或消失。

三、统计学分析

本研究所得计量数据以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 SPSS 15.0 版统计学软件包进行数据处理,组间计量资料比较采用 *t* 检验,计数资料比较采用卡方检验, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

结 果

一、正常对照组 CHEP 结果分析

采用热痛刺激(51℃)作用正常对照组双侧眉弓上方前额部位均能诱发出可辨析、稳定的 N-P 波形,引出率为 100%;进行热痛刺激时正常对照组疼痛 VAS 评分为(5.61±0.52)分;通过进一步分析发现,热痛刺激(51℃)作用正常对照组左侧、右侧眉弓上方前额时,所诱发 N 波、P 波潜伏期、N-P 波幅间差异均无统计学意义($P > 0.05$),具体数据见表 1。

表 1 热痛刺激作用正常对照组两侧眉弓上方前额时 CHEP 结果分析($\bar{x} \pm s$)

刺激侧别	例数	N 波潜伏期 (ms)	P 波潜伏期 (ms)	N-P 波幅 (μV)
右侧	60	348.56±14.52	490.29±23.11	50.36±6.15
左侧	60	348.68±14.55	490.37±23.15	50.27±6.12

二、热痛刺激作用偏头痛患者时疼痛 VAS 评分比较

当热痛刺激(51℃)作用偏头痛患者头痛侧眉弓上方前额时,患者疼痛 VAS 评分为(7.03±0.68)分,显著高于正常对照组 VAS 评分,组间差异具有统计学意义($P < 0.05$);当热痛刺激作用偏头痛患者非头痛侧眉弓上方前额时,患者疼痛 VAS 评分为(6.89±0.63)分,亦显著高于正常对照组 VAS 评分($P < 0.05$);进一步比较发现,热痛刺激作用头痛侧及非头痛侧眉弓上方前额时,所记录疼痛 VAS 评分间差异无统计学意义($P > 0.05$)。

三、热痛刺激作用偏头痛患者时 CHEP 结果比较

当热痛刺激(51℃)作用偏头痛患者头痛侧及非头痛侧眉弓上方前额时,所记录 CHEP-N 波、P 波潜伏期、N-P 波幅间差异均无统计学意义($P > 0.05$),具体数据见表 2。

表 2 热痛刺激偏头痛组患者头痛侧及非头痛侧眉弓上方前额时 CHEP 比较($\bar{x} \pm s$)

刺激侧别	例数	N 波潜伏期 (ms)	P 波潜伏期 (ms)	N-P 波幅 (μV)
头痛侧	53	307.78±11.75	476.72±20.12	71.90±7.23
非头痛侧	53	308.02±11.77	477.37±20.18	72.03±7.31

四、偏头痛组与正常对照组 CHEP 潜伏期及波幅比较

由于热痛刺激作用偏头痛患者头痛侧及非头痛侧眉弓上方前额时其 CHEP 间差异均无统计学意义($P > 0.05$),另外热痛刺激作用正常对照组左侧及右侧眉弓上方前额时其 CHEP 间差异亦无统计学意义($P > 0.05$),因此本研究采用热痛刺激两侧眉弓上方前额时所得 CHEP 平均值进行组间比较,发现偏头痛组患者 N 波、P 波潜伏期均较正常对照组明显缩短($P < 0.05$),N-P 波幅均较正常对照组明显增大($P < 0.05$),具体数据见表 3。

表 3 偏头痛组与正常对照组 CHEP 结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	N 波潜伏期 (ms)	P 波潜伏期 (ms)	N-P 波幅 (μV)
偏头痛组	60	307.89±11.76 ^a	476.81±20.16 ^a	71.96±7.28 ^a
正常对照组	60	348.62±14.53	490.33±23.12	50.32±6.13

注:与正常对照组比较,^a $P < 0.05$

讨 论

相关神经解剖学研究发现,三叉神经主要通过三叉神经眼支到达硬脑膜^[11],故本研究将受试者眉弓上方前额处(即三叉神经眼支区域)作为热痛刺激点(51℃),发现偏头痛组及正常对照组受试者均能诱发出可辨析、稳定的 N-P 波形,引出率为 100%;另外本研究还发现,热痛刺激(51℃)偏头痛患者头痛侧及非头痛侧眉弓上方前额时,所得 N 波、P 波潜伏期、N-P 波幅间差异均无统计学意义($P > 0.05$)。上述结果表明热痛刺激(51℃)眉弓上方前额并于 Cz 处记录诱发电位是检测三叉神经小纤维传导功能的有效方法,并且热痛刺激偏头痛患者头痛侧及非头痛侧所得三叉神经径路感觉传导数据无显著差异。

偏头痛患者头痛发作与三叉神经传导通路激活有关,包括三叉神经纤维、三叉神经脊束核、丘脑及高级皮质中枢等^[12]。本研究结果发现,先兆性偏头痛患者头痛发作期其 CHEP-N 波、P 波潜伏期均较正常对照组明显缩短($P < 0.05$),N-P 波幅较正常对照组明显增大($P < 0.05$),提示先兆性偏头痛患者头痛发作期存在三叉神经传导通路激活。本研究结果与偏头痛患者经二氧化碳激光照射所诱发电位(laser-evoked-potentials, LEP)特征表现基本类似,如 Tommaso 等^[13]对 18 例偏头痛不伴先兆患者进行 LEP 检查,发现头痛期间于头痛侧眶上区记录的 P2 波幅明显增加,并且增加幅度与疼痛强度及频率显著相关;给予镇痛药能降低 P2 波幅,并且波幅降低幅度与症状缓解情况具有相关性;硝酸甘油可诱导偏头痛患者头痛发作,发作时 LEP 检查发现痛阈值降低、波幅增加。CHEP 刺激器与激

光刺激器相比无皮肤灼伤风险,且能使用较大面积热接触电极,能激活更多数量伤害性感受器,从而得到更精准数据。Lovati 等^[14-15]发现约 79% 偏头痛患者存在皮肤痛觉过敏;本研究观察到热痛刺激(51℃)入选偏头痛患者头痛侧及非头痛侧眉弓上方前额时,患者疼痛 VAS 评分均较正常对照组显著增高,进一步证实了先兆偏头痛患者在急性发作期存在皮肤痛觉过敏。

综上所述,本研究应用 CHEP 探讨先兆偏头痛患者头痛急性发作期其三叉神经感觉径路小纤维受累情况,发现偏头痛组及正常对照组均能诱发出可辨析、稳定的 N-P 波形,引出率为 100%,提示热痛刺激(51℃)眉弓上方前额(三叉神经眼支)并于 Cz 处记录诱发电位是检查三叉神经小纤维传导功能的可靠方法;先兆偏头痛患者头痛发作期间其 CHEP-N 波、P 波潜伏期均较正常对照组明显缩短($P<0.05$),N-P 波幅较正常对照组明显增大($P<0.05$),提示先兆偏头痛患者在头痛期间存在三叉神经传导通路激活;另外热痛刺激(51℃)偏头痛患者头痛侧及非头痛侧眉弓上方前额时,其疼痛 VAS 评分均较正常对照组显著增高,表明先兆偏头痛在急性发作期间存在皮肤痛觉过敏。

参 考 文 献

- [1] Liu R, Yu S, He M, et al. Health-care utilization for primary headache disorders in China: a population-based door-to-door survey [J]. *J Headache Pain*, 2013, 14(1): 135-142. DOI: 10.1186/1129-2377-14-47.
- [2] Goadsby PJ. Recent advances in understanding migraine mechanisms, molecules and therapeutics [J]. *Trends Mol Med*, 2013, 13(1): 39-44. DOI: 10.1016/j.molmed.2006.11.005.
- [3] Teodoro FC, Junior MFT, Zampronio AR, et al. Peripheral substance P and neurokinin-1 receptors have a role in inflammatory and neuropathic orofacial pain models [J]. *Neuropeptides*, 2013, 47(3): 199-206. DOI: 10.1016/j.npep.2012.10.005.
- [4] Beese LC, Putzer D, Osada N, et al. Contact heat evoked potentials and

habituation measured interictally in migraineurs [J]. *J Headache Pain*, 2015, 16(1): 1-12. DOI: 10.1186/1129-2377-16-1.

- [5] Kramer JL, Haefeli J, Jutzeler CR, et al. Improving the acquisition of nociceptive evoked potentials without causing more pain [J]. *Pain*, 2013, 154(2): 235-241. DOI: 10.1016/j.pain.2012.10.027.
- [6] 闫国平, 张琪, 李欣慧. 接触性热痛诱发电位在急性脊髓炎中的应用 [J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2015, 37(3): 214-218. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0354-1424.2015.03.017.
- [7] Parson HK, Nguyen VT, Orciga MA, et al. Contact heat-evoked potential stimulation for the evaluation of small nerve fiber function [J]. *Diabetes Technol Ther*, 2013, 15(2): 150-157. DOI: 10.1089/dia.2012.0202.
- [8] 刘娜, 张哲成, 李倩, 等. 接触性热痛诱发电位对糖尿病患者颅神经脊神经小纤维功能的评价 [J]. *中华老年医学杂志*, 2013, 32(5): 507-509. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2013.05.013.
- [9] Truini A, Galeotti F, Pennisi E, et al. Trigeminal small-fibre function assessed with contact heat evoked potentials in humans [J]. *Pain*, 2007, 132(1): 102-107. DOI: 10.1016/j.pain.2007.01.030.
- [10] McAbee GN, Morse AM, Assadi M. Pediatric Aspects of Headache Classification in the International Classification of Headache Disorders-3 (ICHD-3 beta version) [J]. *Curr Pain Headache Rep*, 2016, 20(1): 7. DOI: 10.1007/s11916-015-0537-5.
- [11] Noseda R, Burstein R. Migraine pathophysiology: anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, CSD, sensitization and modulation of pain [J]. *Pain*, 2013, 154(S1): 44-53. DOI: 10.1016/j.pain.2013.07.021.
- [12] Stankewitz A, Aderjan D, Eippert F, et al. Trigeminal nociceptive transmission in migraineurs predicts migraine attacks [J]. *J Neurosci*, 2011, 31(6): 1937-1943. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4496-10.2011.
- [13] de Tommaso M, Libro G, Guido M, et al. Nitroglycerin induces migraine headache and central sensitization phenomena in patients with migraine without aura: a study of laser evoked potentials [J]. *Neurosci Lett*, 2004, 363(3): 272-275. DOI: 10.1016/j.neulet.2004.04.029.
- [14] Lovati C, Giani L, Castoldi D, et al. Osmophobia in allodynic migraineurs: cause or consequence of central sensitization [J]. *Neurol Sci*, 2015, 36(S1): 145-147. DOI: 10.1007/s10072-015-2141-1.
- [15] Guven H, Gilliler AE, Comoglu SS. Cutaneous allodynia in patients with episodic migraine [J]. *Neurol Sci*, 2013, 34(8): 1397-1402. DOI: 10.1007/s10072-012-1249-9.

(修回日期: 2015-12-23)

(本文编辑: 易 浩)