·综　述·

激光诱发电位研究进展

乔志梅　罗　非　韩济生
(北京大学神经科学研究所,北京大学神经生物学系,北京 100083)

激光诱发电位是痛觉诱发电位的一种,它是指采用激光这种痛刺激形式来诱发神经系统的反应。痛觉诱发电位可以在整体水平研究中枢神经系统对痛觉的处理过程,是近年来发展起来的痛觉研究的有力工具。与功能性磁共振成像(functional Magnetic Resonance Imaging, fMRI)、正电子发射成像(positron emission tomography, PET)等脑功能成像技术相比,诱发电位技术最大的优势是它具有毫秒级的时间分辨率,非常适宜于研究大脑对事件加工处理的动态过程。激光是一种特殊的辐射热,由于其可以选择性地激活皮肤中的 Aδ和 C感受器,且操作方便,因此非常适合用于痛觉的研究。本文拟就近年来激光诱发电位的研究进展做一综述。

1. 激光诱发电位概述　激光诱发电位(laser evoked potentials, LEPs)是痛觉诱发电位(pain-related evoked potentials)的一种,痛觉诱发电位产生的神经生理学基础是:伤害性刺激引起伤害性感受器电位→周围神经动作电位→突触后电位→传导束电位。从感受器感受刺激转换成神经冲动后,要经过传入纤维(Aδ和 C纤维)、脊髓背角的神经元、脊髓丘脑束、丘脑的神经元和核团,形成痛觉诱发电位。可诱发痛觉相关电位的刺激形式很多,包括机械刺激、电刺激、化学刺激、激光刺激等。理想的疼痛刺激应是疼痛特异性的,可操作性强,且安全、可重复。在所有的刺激形式中,激光刺激引起的疼痛满足所有这些标准,因此近年来已经逐渐取代了其他的疼痛刺激方式。目前,可用于 LEPs研究的激光包括 CO_2、氩、钕 钇 铝 石榴红以及铥激光。这些不同类型的激光间的主要区别在于波长不同,因为波长这一参数决定皮肤的反射率、吸收率、散射率和透射率。目前在这几种激光中,CO_2 激光的应用最为广泛。CO_2 激光刺激具有以下特性:几乎完全被吸收;在热敏神经末梢穿透率低;感受器的激活具有高度同步性;人眼不可视;可调刺激参数的范围较大。其最大的缺点是高强度的刺激可引起皮肤轻度烧伤,导致皮肤局部红斑,但在短期内可完全愈合。皮肤的烧伤可以通过实验中轻微变换刺激位点来避免。采用 CO_2 激光刺激器发出的辐射热来诱发疼痛这种方法最早是在 1976年由 Carmon和 Mor开始的[1]。这种方式的热能可完全被浅层皮肤吸收,由于激光束事实上并不接触皮肤,因此只选择性的激活皮肤的感受伤害性感受器即小的有髓的 Aδ纤维和无髓的 C纤维。其上行的信号由 Aδ和 C纤维经脊髓内的脊丘束上传入大脑,产生痛觉。LEPs作为检测痛觉传导通路的一种无创方法,已经被越来越多地应用于基础和临床疼痛研究,成为客观地评价感受伤害及其传导通路的一个有用的工具。本文以下内容中所述的激光诱发电位是指 CO_2 激光诱发电位。

2. CO_2 激光刺激的参数　CO_2 激光刺激器发出的光属于红外射线,其波长为 10.6 μm。各个实验室采用的 CO_2 激光刺激的参数不太一致,这也是导致不同的实验室所得的 LEPs成分不尽相同的原因。因此有必要制定标准的刺激参数,以利于 LEPs的广泛应用。目前普遍采用的激光刺激参数:激光束的直径为 2 ～ 10 mm,刺激时程 10 ～ 50 ms, 3 ～ 10 s的刺激间隔,变换刺激点以避免敏化和烧伤,根据以上因素及实验的需要调节刺激强度。不同的实验室采用的刺激强度也不大相同,一般在 9 ～ 14 mJ / mm2之间。

3. 激光诱发电位的成分　根据各个成分出现的峰潜伏期长短将 LEPs的成分分为早成分、晚成分和超晚成分。根据成分与物理和心理因素的关系可分为内源性成分和外源性成分。痛觉诱发电位的外源性成分主要与刺激的物理特性相关,比如刺激的性质、强度及时程等,而内源性成分主要反映了刺激的心理范畴,例如新奇、任务关联等。通常认为,潜伏期越长的成分则越可能为内源性成分。LEPs早成分:诱发电位的早成分是指潜伏期在 150 ms之内的成分。Valeriani等[2]采用空间定位任务的实验设计首次记录到了 CO_2 激光刺激 LEPs的早成分 eP (early positive response),其平均峰潜伏期约为 83 ms。此成分出现在刺激对侧的颞叶,该成分起源于次级体感皮层(secondary somatosensory cortex, SⅡ)和岛叶,作者认为此成分可能是 CO_2 激光刺激引起的感受伤害性传入沿脊丘束传入纤维到达大脑皮层

© 1994-2007 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

后产生的。LEPs晚成分:潜伏期在 150～400ms之间的成分称为晚成分。LEPs最易见到的两个晚成分是 N2和 P2,N2和 P2是 LEPs的主要成分,这两个成分的峰潜伏期随刺激部位与中枢神经系统的距离不同而不同。当刺激正常被试的手背皮肤时,N2和 P2的平均峰潜伏期分别为 200～240 ms和 300～360 ms,当刺激足背皮肤时,两者分别为 250～300 ms和 350～420 ms。一些研究通过测量两个不同刺激点之间的距离和从这两点所诱发的 LEPs晚成分的峰潜伏期之差,得出外周神经的传导速率为 9～15 m/s,这一传导速率在 Aδ纤维的传导速率范围(4 ～30 m/s) 之内,因此可以说 LEPs的晚成分由 Aδ纤维介导,与第一痛即快痛相关。

研究发现 P2的波幅与疼痛程度具有很好的相关性,且疼痛传导通路的神经疾病主要影响到这个正相成分,因此 P2具有特殊的临床意义。由于 P2出现在疼痛诱发的内源性 P300范围内,因此对于 P2的实质存在争论。为了鉴定疼痛相关诱发电位中的内源性和外源性成分,有些学者对此进行了研究。Towell和 Boyd认为[3],P2为一刺激相关的成分,其后跟有一潜伏期约为 620 ms的 P3样电位。另外一种说法认为,LEP正向成分可能是 P2和 P300的重叠[4]。为了证明 P2与 P300的关系,Siedenberg和 Treede[5]采用不同的实验方案来鉴别这两个成分。结果表明,P2为 LEPs的外源性成分,即只与刺激的物理特性相关。实验中将刺激间隔时间(inter-stimulus interval, ISI)由 10 s变为 6 s时,P2的波幅不变。Treede等[6]的研究表明刺激强度明显影响 P2的波幅,这也支持 P2为一外源性成分或刺激相关的成分这一推断。LEPs的内源性成分 P300被鉴定为 P570,当 ISI减少时,P570的波幅明显下降,这与 P300的波幅随 ISI的缩短而降低的特性是一致的,证明 P570即为内源性的 P300成分。在这个实验中,外源性的 P2和内源性的 P570这两个成分是在不同的实验机制下记录到的,P2反映了与刺激物理特性相关的感觉处理过程,而 P570反映了随后的意识加工,这两个成分只有在适宜的任务(distraction和 oddball)下才能分开,在通常的记录条件下两者是重叠在一起的。同一时期的另一个实验也发现了在 P2之后出现了一个峰潜伏期为 593 ms的成分,并证明此成分是与认知加工相关的成分,即痛觉的 P300成分,而 N2和 P2则为疼痛相关的成分,此实验与上述实验结果一致[7]。另外,在某些患者的 LEP研究中也发现了 LEPs的 P2成分与 P300成分是明显分开的[8]。总之,有足够的证据表明 LEPs的 P2和 P300不是同一个神经生理学现象,他们分别代表了痛觉相关诱发电位的外源性成分和内源性成分。

有一些研究在 N2和 P2之前还记录到了 N1和 P1两个成分[6,9],它们的波幅较小,在一些被试可完全缺如。如 Valeriani等[10]发现,CO_2激光刺激正常被试手部所得 LEPs成分中,在 159 ms时记录到了 N1/P1复合波。N1成分见于颞侧电极位置,而 P1见于额中部电极位置。LEPs超晚成分:在传统的激光诱发电位记录方法中很难引出 LEPs超晚成分,要在健康被试引出稳定的 LEPs超晚成分,必须阻断有髓的 Aδ纤维的传导或采用非常细的激光束(照射面积 <0.25 mm^2)刺激皮肤,此时可记录到一峰潜伏期为 800～1500 ms的超晚成分。在 Aδ纤维损伤而 C纤维功能良好的患者也可以引出 LEPs超晚成分。一些研究测量到被激活的外周神经传入纤维的传导速率为 1.3 ±0.65 m/s,恰在 C纤维的传导速率范围(0.5 ～ 1.5 m/s)之内,因此可知此成分由 C纤维介导,与第二痛即慢痛相关。

4. LEPs起源分析(source analysis)研究　早在 1911年,Head和 Holmes提出痛觉在丘脑水平被处理和感知[11]。后来的研究发现丘脑决不是疼痛信号传导的终点站,大脑皮层非常活跃地参与痛觉的处理。fMRI研究发现,在实验性急性痛刺激时,大脑的多个区域都有激活[12]。偶极子分析(dipole analysis)是目前痛觉诱发电位起源分析最常用的方法,它是由头皮上记录到的诱发电位经过计算揭示出这些电活动的脑内起源的技术。经过大量的研究发现,采用诱发电位起源分析同样可以看到有多个脑区参与痛觉信息的处理。

(1) SII和 ACC: SII和前扣带回(anterior cingulate cortex, ACC)是公认的可以被痛刺激所激活的脑区。在大多 LEPs起源分析研究中都发现了这两个脑区的激活。脑电源分析(brain electrical source analysis, BESA)是一个用于计算多个空间-时间活动重叠的偶极子的软件,Tarkka和 Treede[13]采用 BESA软件对手部刺激的 LEPs模型进行了偶极子源分析,结果表明 LEPs在大脑有 4个偶极子源,包括双侧的 SII,刺激对侧的初级体感皮层(primary somatosensory cortex, SI)以及中央额叶皮层。Bromm和 Chen[14]采用痛性 CO_2激光刺激三叉神经记录到了长潜伏期的诱发电位,他们提出了包括刺激对侧和同侧的 SII,中央额叶皮层以及头顶下方的

© 1994-2007 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

深部皮层结构 (ACC)在内的 4个依次被激活的偶极子源。Valeriani等[10]对 CO_2 激光刺激手部诱发的 LEPs偶极子源进行了研究,他们提出伤害性刺激所激活的皮层区域主要包括三个部分: SII、ACC和前中央颞叶,在这几个偶极子中,最早被激活的偶极子位于 Sylvian裂上缘,而已知 SII位于 Sylvian裂的上缘,因此可以确定双侧的 SII最先被激活,随后激活的偶极子有一个定位相当于 ACC,另外两个偶极子对称分布于正中颞叶或前额叶,其中, SII参与对痛刺激的感知,而 ACC和前中央颞叶参与对痛刺激不愉快情绪的动机 情感系统。在 Valeriani等随后的研究中[15]证实了这种偶极子模型同样可用于解释足部刺激所诱发的 LEPs分布,而且最早激活的 Sylvian裂区偶极子定位并不因刺激部位的不同而发生改变,较晚激活的偶极子因手部和足部的不同而有部分的改变。总之,位于 SII的偶极子是能够分析出的最早被激活的偶极子,在手部刺激时开始于 140 ms,而面部刺激时开始于 100 ms,双侧激活,但是对侧早于同侧 6～20 ms被激活。SII的激活可能产生了在两颞侧头皮上记录到的 150～180 ms的 N1/P1成分。ACC的激活相对较晚,可能 ACC以及岛叶等脑区的活动产生了在头顶记录到的大的 N2/P2成分。

早期的一些偶极子源分析采用的都是标准的球形头颅模型 (spherical head model),但球形模型不能反映出个体解剖差异,比如说头颅的厚度等,而这些解剖因素是影响电信号向头皮传导的非常重要的因素。为了消除被试头颅间的个体差异,后来的一些研究开始采用从被试头颅的解剖像获得的头颅形状作为头颅模型来进行痛觉诱发电位的偶极子定位研究。Bentley等[16]采用实际头颅模型 (realistic head model)对 CO2激光刺激正常被试右前臂背侧诱发的 LEPs进行了偶极子源定位分析研究,研究证实了 LEPs的 P2成分起源于扣带回,在 5个被试中,有 4个人的 P2定位于右侧 ACC尾部边缘 (Brodman 24/32区)。

(2) SI是否参与痛觉处理?:大部分研究对 SII、ACC及参与感受伤害的处理这一观点比较一致,但对于 SI是否也参与感受伤害的处理却有所争议,因为在很多痛觉诱发电位实验中并没有观察到 SI的激活。只有个别的偶极子定位研究发现了 SI与 SII同时激活或紧跟 SII后被激活。关于在实验性痛刺激时 SI区是否被激活, Valeriani等[15]对 CO_2 激光刺激手部和足部诱发的 LEPs的脑电地形图和偶极子源进行的研究发现, SI并没有在 SII激活前首先被激活,由于激光刺激只激活 Aδ和 C纤维而不激活 Aβ纤维,作者认为以前的研究所得出的 SI参与感受伤害性信息处理的结论是由于所采用的刺激形式同时也激活了 Aβ纤维,而触觉的辨别是在 SI区进行处理的,因此作者提出 SI不参与痛刺激的中枢处理过程。但在后来采用脑磁图进行的研究中[17],起源分析发现刺激对侧 SI参与痛觉信息处理,并且 SI与 SII同时被激活。Kenshalo等认为[18],大多数痛觉诱发电位研究中并没有观察到 SI的激活,如果就此得出 SI不参与痛觉处理这个结果,很可能会低估了 SI在痛觉传入早起处理中的作用,因为 SI区伤害感受细胞的数量可能不足以产生可被鉴别出的表面诱发电位。Bushnell等认为[19],以前的研究之所以对 SI是否参与痛觉处理的结果不一致,是由以下几个因素导致的: (1)有证据表明 SI的激活受包括注意及先前经验在内的认知因素的高度调节,而这些因素可以影响对痛的感知; (2)由于 SI具有精确的躯体定位组构,因此当在被试间平均数据时,可能会由于被试间解剖位置的差异导致小范围的 SI激活不能被显示出来; (3)在不同的实验机制下,混合在一起的兴奋性和抑制性感受伤害传入到达 SI后可能有完全不同的表现。作者总结,当将以上因素都考虑在内时,有大量的证据强烈支持 SI在疼痛的感觉方面 (包括定位和疼痛强度的辨别)发挥着显著的和高度的调制作用。结合目前的神经解剖学、神经生理学以及脑功能成像学研究的结果来看,很有可能痛觉信息在 S和 SI是平行处理的,然后到达岛叶、扣带回、杏仁核以及海马等处。

(3)其他源:除了以上几个源外,有些研究中还提到了一些其他的源。Bentley等[16]的研究发现,除了发现 ACC的激活外,还发现 5个被试都出现了定位于右侧 PCC (31区)中心的偶极子,另外,在 5个被试中,有 4个人的 P2同时定位于右侧 ACC尾部边缘 (Brodman 24/32区)及左侧后 PCC (Brodman 23/31区)。痛觉的脑功能成像学研究证实无论在急性实验痛刺激还是在临床疼痛时,扣带回的多个区域参与了痛觉的处理。在有些研究中,还观察到了位于岛叶、杏仁核以及前额叶皮层的偶极子。虽然其他的实验证实这些脑区确实参与了痛觉的处理,但是它们在各个研究中出现的一致性远不如上面提到的 SII、ACC和 SI。

5. 结语　激光诱发电位由于具有特异性地激

© 1994-2007 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

活外周伤害感受器、高度的时间分辨率等优势，目前也被广泛的应用于疼痛的临床和基础研究中，具有一定的应用价值。该技术与 PET和 fMRI等脑功能成像技术相结合，可进一步深入地研究参与痛觉处理的大脑皮层区域及各个区域的功能，它不仅能加深我们对疼痛机制的理解，而且对更多疼痛治疗方法的产生具有重要意义。

参 考 文 献

1 Carmon A, Dotan Y, Sarne Y. Correlation of subjective pain experience with cerebral evoked responses to noxious thermal stimulations. Exp Brain Res, 1978, 33◇ 445～453.

2 Valeriani M, Restuccia D, Le Pera D, et al. Unmask- ing of an early laser evoked potential by a point localization task. Clin Neurophysiol, 2000, 111◇ 1927～1933.

3 Towell AD, Boyd SG. Sonsory and cognitive components of the CO_2 laser evoked potentials. Electroenceph Clin Neurophysiol, 1993, 88◇ 237～239.

4 Becker DA, Yingling CD, Fein G. Identification of pain, intensity and P300 components in the pain evoked potential. Electroenceph clin Neurophysiol, 1993, 88◇ 290～301.

5 Siedenberg R, Treede RD. Laser-evoked potentials: exogenous and endogenous components. Electroenceph clin Neurophysiol, 1996, 100◇ 240～249.

6 Treed R. D, Kief S, Holzer T, et al. Late somatosensory evoked cerebral potentials in response to cutaneous heat stimuli. Electroenceph clin Neurophysiol, 1988, 70◇ 429～441.

7 Kanda M, Fujiwara N, Xu X, et al. Pain-related and cognitive components of somatosensory evoked potentials following CO_2 laser stimulation in man. Electroenceph clin Neurophysiol, 1996, 100◇ 105～114.

8 Lorenz J, Kunze K, Bromm B. Differentiation of conversive sensory loss and malingering by P300 in a modified oddball task. Neuroreport, 1998, 9◇ 187～191.

9 Xu X, Kanda M, Shindo K, et al. Pain-related somatosensory evoked potentials following CO_2 laser stimulation of foot in man. Electroenceph clin Neurophysiol, 1995, 96◇ 12～23.

10 Valeriani M, Rambaud L, Mauguiere F. Scalp topography and dipolar source modeling of potentials evoked by CO2 laser stimulation of the hand. Electroenceph clin Neurophysiol, 1996, 100◇ 343～353.

11 Head H, Holms G. Sensory disturbances from cerebral lesions. Brain, 1911, 34◇ 102～254.

12 Peyron R, Laurent B, Garcia-Larrea L. Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis (2000), Neurophysiol Clin, 2000, 30◇ 263～288.

13 Tarkka M, Treed RD. Equivalent electrical source analysis of pain-related somatosensory evoked potentials elicited by a CO2 laser. J Clin Neurophysiol, 1993, 10◇ 513～519.

14 Bromm B, Chen CAN. Brain electrical source analysis of laser evoked potentials in response to painful trigeminal nerve stimulation. Electroenceph clin Neurophysiol, 1995, 95◇ 14～26.

15 Valeriani M, Restuccia D, Barba C, et al. Sources of cortical responses to painful CO2 laser skin stimulation of the hand and foot in the human brain. Clin Neurophysiol, 2000, 111◇ 1103～1112.

16 Bentley DE, Youell PD, Jones AKP. Anatomical localization and intra-subject reproducibility of laser evoked potential source in cingulate cortex, using a realistic head model. Clin Neurophysiol, 2002, 113◇ 1351～1356.

17 Kanda M, Nagamine T, Ikeda A, et al. Primary somatosensory cortex is actively involving in pain processing in humans. Brain Res, 2000, 853◇ 282～289.

18 Kenshalo DR, Douglass DK. The role of the cerebral cortex in the experience of pain. In: Bromm B, Desmedt JE, editors. Pain and the brain: from nociception to cognition, New York: Raven Press, 1995. pp. 21～34.

19 Bushnell MC, Duncan GH, Hofbauer RK, et al. Pain perception: Is there a role for primary somatosensory cortex? Proc Natl Acad Sci USA, 1999, 96◇ 7705～7709.

© 1994-2007 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net