

· 基础研究 ·

磁刺激运动诱发电位量化慢性神经根损伤程度的实验研究

杨大志 肖德明 镇万新 王多 王坤正

【摘要】目的 研究神经根在慢性嵌压性损伤中,不同损伤程度的神经病理组织学改变与运动诱发电位(MEP)表现形式之间的对应关系。**方法** 建立神经根慢性嵌压伤的病理模型,用表面磁刺激 MEP 对损伤神经做动态观察,结合不同损伤程度的神经病理组织学改变情况,研究两者间的相关性。**结果** 神经的病理形态学改变在有髓神经首先出现髓鞘的变性。此时的 MEP 表现为潜伏期延长和波形离散。继而脱髓鞘的神经轴突发生变性、断裂及远侧的瓦勒氏变性。MEP 则表现为在潜伏期延长的同时伴有波幅降低,且 MEP 在不同程度的神经病理损伤中具有相应的特征性表现形式。**结论** 磁刺激 MEP 的检查指标与神经根慢性嵌压性损伤的程度具有相关性,其表现形式可作为判断神经病理损伤程度的量化指标。

【关键词】 神经根; 磁刺激; 运动诱发电位; 动物模型

Application of MEP induced by magnetic stimulation in the evaluation of severity of compressive nerve root injury in cat YANG Da-zhi, XIAO De-ming, ZHEN Wan-xin, WANG Duo, WANG Kun-zheng. Department of Spinal Surgery, The 2nd Affiliated Hospital of Jinan University Medical School, Shenzhen 518020, China

【Abstract】Objective To explore the relationship between pathological changes and motor evoked potential (MEP) in cat with chronic cervical nerve root compression. **Methods** The pathological models of chronic cervical nerve roots compression under was established, longitudinal observations of the changes of MEP evoked by magnetic stimulation (MS) and pathological manifestations of the nerve roots were conducted, and correlation between MEP and pathological changes was tested. **Results** The degeneration of myelin sheath was the initial pathological change of the myelinated fibers, which was corresponding to the latency prolongation and increased duration of MEP. Then the nerve root underwent axons degeneration, disruption, and distal Wallerian degeneration while the MEP manifested the prolonged latency and the decreased amplitude. **Conclusion** There was significant correlation between the MEP and the pathological changes of the nerve roots under chronic compression, indicating that MEP could be used to quantitate the severity of the nerve root compression.

【Key words】 Nerve root; Magnetic stimulation; Motor evoked potential; Compressive radiculopathy

脊柱退行性变等引起的神经根嵌压伤,是一个慢性损伤过程。确定神经损伤程度,对恰当选择治疗时机和方法至关重要。但目前尚无一种在无创条件下,确定神经根损伤程度的检测方法。近年来神经电生理技术的发展和临床应用表明,其能比影像学检查更直接、客观地反映神经本身的功能状态^[1,2]。本研究通过对照不同程度的神经病理组织学损伤模型的运动诱发电位(motor evoked potential, MEP)检测指标,研究 MEP 表现形式与病理组织学改变的相关性。为临床使用这种无创、无痛、安全经济的检查方法,简单、快捷地判断神经组织的损伤程度,正确选择治疗时机和方法提供依据。

材料与方法

一、模型的制作与观察

作者单位:518020 深圳,暨南大学医学院第二附属医院脊柱外科(杨大志、肖德明、镇万新、王多);西安交通大学第二医院骨科(王坤正)

收集成年健康杂种家猫 30 只,用牙髓钻破坏右侧 C₇/C₈、C₈/T₁ 椎间孔(C₇、C₈ 神经根出孔)周围骨皮质后,将咬除的棘突剪成 3 mm × 10 mm 的骨条,在中间处对折呈“V”形骨块,嵌压在 C₇/C₈、C₈/T₁ 椎间孔内。左侧做正常对照。30 只猫在造模术前均行双侧前肢 MEP 检测,获取正常值。造模术后的第 2、4、8、12、24 周时行 MEP 检测,每次检测后随机选 6 只取材,做双侧神经根和神经干病理学检查。

二、检查内容与方法

(一)影像学检查

造模术前、术后的不同时期分别随机取 2 只实验动物行 CT 检查,以确定实验处神经根通道的狭窄。

(二)MEP 检测方法

使用同一台丹麦产 Mag-2 型磁刺激器和 S70 单脉冲磁圈。最大输出磁场强度 3.3 T。用最大输出强度的 70% 分别在实验动物的脊髓 C₈T₁ 点(C₈T₁ 棘突之间)和 Erb's 点(臂丛点,在 T₁ 棘突与同侧前肢远端连线上

距 T_1 棘突 5 cm 处)给以刺激。双极表面电极记录,主电极置于小指展肌肌腹中心,参考电极在主电极远侧 2 cm 处,接地电极位于刺激点与记录点之间。信号经 Dantec-kepo 四导联诱发电位-肌电图仪放大,通带范围 20 Hz ~ 2 kHz。扫描速度 2.5 ms/D,灵敏度 1 mV/D。各点在获得最大反应位置重复刺激 3 次,待波形稳定后用电脑记录、贮存和打印。工作室温保持 23 ~ 25℃。

(三) 神经根和神经干的病理组织学检查

通过 HE 染色,在光镜下观察神经纤维轴突、髓鞘、雪旺氏细胞、神经膜等的改变程度。在碳酸锂-苏木素髓鞘特染条件下,观察髓鞘的变性程度,正常髓鞘呈深蓝色,变性后呈淡黄色。透射电镜下观察神经纤维、髓鞘在损伤过程中的超微结构变化。

(四) 计算机形态定量图像分析检查

单位面积髓鞘数:即神经髓鞘数/单位面积值(μm^2),用来反映单位面积内髓鞘的个数。平均灰度值:即灰度平均值/单位面积平均值,用来反映特染髓鞘的着色深度,灰度值越小,表明髓鞘染色越深,与基色反差越大;灰度值越大,髓鞘着色越淡,变性程度越重。

三、统计学分析

采用 SPSS 8.0 统计软件,统计数据均用($\bar{x} \pm s$)表示,做配对 t 检验进行统计学分析。

结 果

一、影像学检查结果

术后 2 周 CT 检查显示,植入骨块位于实验处椎间孔内,神经根管狭窄。术后 4 周,植入骨密度减低,而椎间孔周围骨密度增高。8 周后新生骨痂可显影并逐渐包绕替代植入骨块。至 12 周时,椎间孔周围出现明显的骨性增生,神经根管较对照侧明显狭窄。

二、神经病理损伤程度分类

本研究发现,即使神经受嵌压的时间相同,其病理损伤程度也并非完全一致;在同期所取的病理标本中,并存有几种不同程度的损伤。本研究只将具有相同或相似病理改变的神经进行归纳分类,按 Sunderland^[3]周围神经损伤程度病理分类标准,将损伤分为五度。

I 度损伤:损伤早期主要引起神经束膜、内膜及髓鞘的肿胀,部分无髓纤维变性,轴突结构与连续性正常(图 1)。

II 度损伤:神经外膜增厚,髓鞘肿胀加重,部分节段性脱髓鞘,轴突连续性正常,神经内膜完整(图 2)。电镜下可见髓鞘肿胀、迂曲,板层结构模糊。

III 度损伤:有髓纤维广泛脱髓鞘;轴突增粗、迂曲,部分出现断裂,远端发生瓦勒氏变性(图 3)。髓鞘特染下计算机形态定量分析显示,单位面积有髓纤维数为(32.2 ± 6.5)根,较正常数量减少近 1/2。电镜下轴

突肿胀,鞘板中有环形断裂带。扫描电镜下髓鞘溃解,形成“蚕食”样缺损。

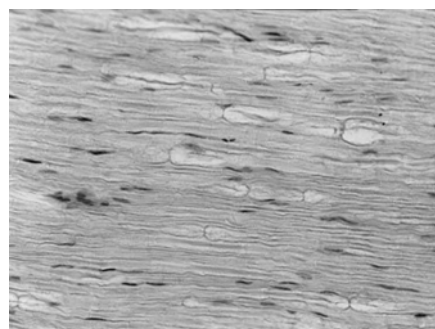


图 1 I 度损伤时神经纤维形态正常(HE × 40)

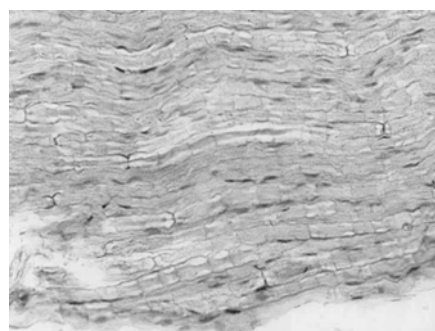


图 2 II 度损伤时受损神经的光镜观察(HE × 40)



图 3 III 度损伤时受损神经的光镜观察(HE × 40)

IV 度损伤:有髓纤维髓鞘大量变性、裂解,出现广泛的轴突断裂和瓦勒氏变性(图 4)。单位面积纤维数减少至(16.8 ± 4.1)根,不足正常的 1/3。神经内膜亦明显增厚、纤维化。电镜下变性的髓鞘变形,轴突中断。

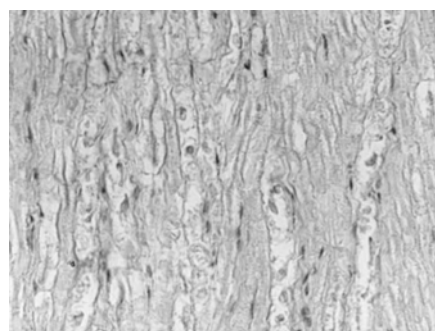


图 4 IV 度损伤时受损神经的光镜观察(HE × 40)

V 度损伤:神经纤维结构崩解、消失,碎片吸收形成空洞,结缔组织增生,神经干纤维化(图 5)。

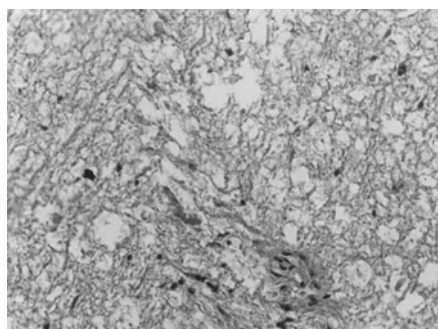


图 5 V 度损伤时受损神经的光镜观察 (HE $\times 40$)

髓鞘特染计算机图像分析结果显示,随着神经损伤程度的加重,单位面积内有髓神经纤维数依次减少,而灰度值逐渐增高(表 1,2)。

表 1 单位面积的有髓神经纤维数(根, $\bar{x} \pm s$)

侧 别	I 度 (n=7)	II 度 (n=8)	III 度 (n=7)	IV 度 (n=5)	V 度 (n=3)
实验侧	58.6 $\pm$ 4.7	57.4 $\pm$ 5.2	32.2 $\pm$ 6.5 *	16.8 $\pm$ 4.1 **	10.3 $\pm$ 3.2 **
对照侧	59.3 $\pm$ 6.0	60.5 $\pm$ 5.4	58.3 $\pm$ 6.2	57.8 $\pm$ 6.5	56.8 $\pm$ 4.8

注:与对照侧比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

表 2 单位面积的平均灰度值($\bar{x} \pm s$)

侧 别	I 度 (n=7)	II 度 (n=8)	III 度 (n=7)	IV 度 (n=5)	V 度 (n=3)
实验侧	1.02 $\pm$ 0.2	1.08 $\pm$ 0.4	1.88 $\pm$ 0.2 *	2.24 $\pm$ 0.1 **	2.28 $\pm$ 0.3 **
对照侧	1.03 $\pm$ 0.3	1.06 $\pm$ 0.2	1.08 $\pm$ 0.2	1.07 $\pm$ 0.2	1.10 $\pm$ 0.3

注:与对照侧比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

三、MEP 检查结果

当神经的各种病理组织学损伤程度不同时,MEP 指标的改变也具有相同或相似的特征性表现(表 3, 图 6)。

I 度损伤时各点 MEP 指标均未表现出异常。II 度损伤 MEP 改变形式有:①脊髓刺激点(C_8T_1)的潜伏期延长,平均可达(3.90 $\pm$ 0.21) ms;②Erb's 刺激点在正常的潜伏期后,出现一个延长的 F 波,可延长 1.3 ~ 1.9 ms,平均(1.6 $\pm$ 0.3) ms;③各点的波幅正常。III 度损伤 MEP 表现为:① C_8T_1 刺激点的潜伏期延长,达 4.30 ~ 5.07 ms,平均(4.70 $\pm$ 0.37) ms;②Erb's 刺激点电位波幅下降,该期具有特殊意义的表现是电位波形时限延长,分化不清或出现双峰波形。IV 度损伤 MEP 特征为:①各刺激点的潜伏期明显延长,Erb's 点延长,范围为 3.0 ~ 3.8 ms,平均(3.40 $\pm$ 0.37) ms, C_8T_1 点延长,达 5.0 ~ 5.3 ms,平均(5.18 $\pm$ 0.14) ms。② C_8T_1 刺激点的波幅大幅度下降是 IV 度损伤的突出特征。可由正常的(1.10 $\pm$ 0.62) mV 下降到 0.2 ~ 0.5 mV,平均(0.34 $\pm$ 0.15) mV。统计结果显示差异有显著性意义。③F 波的潜伏期延长,达 9.6 ~

10.2 ms,平均(10.0 $\pm$ 0.3) ms,且波幅低平。V 度损伤时引出各刺激点诱发电位十分困难。尤其是 C_8T_1 点的波幅多在 0.1 mV 以下。在能诱发有效波幅的电位中,其潜伏期亦显著延长。Erb's 点为 3.4 ~ 3.9 ms,平均(3.60 $\pm$ 0.30) ms; C_8T_1 为 6.0 ~ 6.6 ms,平均(6.30 $\pm$ 0.30) ms。

表 3 不同损伤程度下的双侧 MEP 值比较($\bar{x} \pm s$)

损伤程度	刺激点	潜伏期(ms)		波幅(mV)	
		对照侧	实验侧	对照侧	实验侧
I 度 (n=7)	Erb	2.56 $\pm$ 0.11	2.57 $\pm$ 0.11	1.17 $\pm$ 0.62	1.17 $\pm$ 0.68
	C_8T_1	3.21 $\pm$ 0.61	3.35 $\pm$ 0.23	1.24 $\pm$ 0.93	1.10 $\pm$ 0.17
II 度 (n=8)	Erb	2.50 $\pm$ 0.10	2.75 $\pm$ 0.22 *	1.53 $\pm$ 0.95	1.31 $\pm$ 0.67
	C_8T_1	3.00 $\pm$ 0.23	3.90 $\pm$ 0.21 **	1.39 $\pm$ 0.68	1.24 $\pm$ 0.77
III 度 (n=7)	Erb	2.50 $\pm$ 0.16	3.10 $\pm$ 0.32 **	1.14 $\pm$ 0.53	0.84 $\pm$ 0.70
	C_8T_1	3.31 $\pm$ 0.17	4.70 $\pm$ 0.37 **	1.28 $\pm$ 0.62	0.57 $\pm$ 0.69
IV 度 (n=5)	Erb	2.56 $\pm$ 0.11	3.40 $\pm$ 0.37 **	1.24 $\pm$ 0.75	0.50 $\pm$ 0.30
	C_8T_1	3.30 $\pm$ 0.24	5.18 $\pm$ 0.14 **	1.10 $\pm$ 0.62	0.34 $\pm$ 0.15 *
V 度 (n=3)	Erb	2.60 $\pm$ 0.10	3.70 $\pm$ 0.26 *	1.13 $\pm$ 0.83	0.13 $\pm$ 0.15
	C_8T_1	3.33 $\pm$ 0.12	6.33 $\pm$ 0.29 **	1.27 $\pm$ 0.64	0.03 $\pm$ 0.06 *

注:与对照侧比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

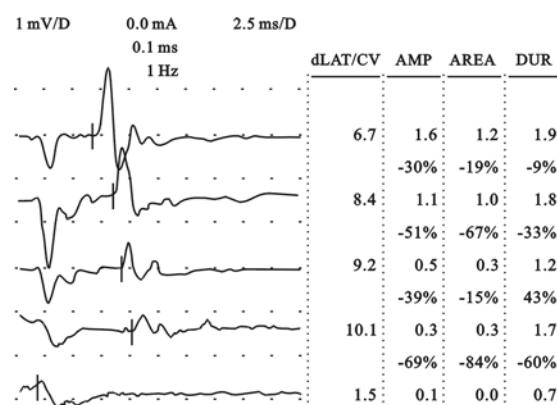


图 6 不同程度受损神经的 MEP 和 F 波表现

讨 论

本研究结果显示,无论嵌压作用时间的长短,凡具有相同病理损伤的神经组织,其 MEP 指标也表现出极为相似。这表明 MEP 的改变形式和程度可以在一定范围内反映神经的病理损伤程度。

一、神经病理损伤程度影响 MEP 指标的机制

慢性嵌压伤对神经根的损害过程,在形态学上首先是临近受压处无髓纤维变性;对有髓纤维则先造成髓鞘的损害。继而使脱髓鞘的轴突发生变性,而后神经远端发生瓦勒氏变性及结缔组织增生,最终神经干纤维化。已有神经电生理学研究证实^[4,5],有髓纤维数量在神经干中所占比例与诱发电位的潜伏期有关,而波幅大小与神经干内参与冲动传导的总纤维数有关。因此,神经在慢性损伤过程中的不同阶段,其冲动传导的电生理指标也表现出不同的特征^[6]:①肿胀、

炎症的髓鞘使神经轴突过度兴奋,包括异位兴奋、自体兴奋和神经元间的接触传递,这些异常兴奋可产生一些症状、体征及功能障碍,但 MEP 还不足以表现这些异常兴奋;②传导减慢,由于脱髓鞘区原有的“跳跃”传导变为局部传导,使传导速度减慢,使 MEP 潜伏期延长;③冲动传导的离散,传导冲动的神经纤维受损程度不等,冲动传导速度不同步,出现波形分化不清、时限延长;④快速连续的脉冲刺激传导障碍,与脱髓鞘纤维的不应期延长有关;⑤传导阻滞,由于郎飞氏结旁区脱髓鞘,使局部电容增高,钠通道激活阈值升高,正常神经冲动不能激活病变部位的钠通道,导致冲动传导阻滞;⑥轴突受损主要影响 MEP 的波幅,部分受损时表现为波幅降低;全部受损则使 MEP 消失。

二、MEP 指标量化神经损伤程度的标准

I 度损伤时的 MEP:神经在受嵌压的早期由于暂时的缺血及血管-神经屏障的破坏^[7],表现为单纯的髓鞘肿胀和部分无髓细纤维的变性。形态定量学检测显示:单位面积有髓神经纤维的数量和单位面积的平均灰度值与正常比较,差异没有显著性意义。在此期,从对动物的一般观察中发现,实验侧前肢呈屈曲位,行走时不负重,推测可能有某种感觉异常^[8]。但 MEP 指标均未显异常。

II 度损伤时的 MEP:神经根在病理改变上,髓鞘肿胀明显加重,范围扩大,伴有部分有髓纤维节段性脱髓鞘。但轴突的结构和连续性正常,内膜未受损。形态定量分析结果显示,单位面积有髓神经纤维数量和灰度值有异常趋势,但差异尚无显著性意义。其 MEP 的改变特征为:① C_8T_1 刺激的潜伏期延长;②在 Erb 点正常的潜伏期后出现一个延长的 F 波;③波幅、波形均正常。这提示冲动在经过脱髓鞘区时,由于传导速度的减慢而使潜伏期延长。Erb's 点的潜伏期正常,表明距损伤处较远的神经尚未发生变性。但其 F 波因在反射过程中,传入和传出时经过受损区而导致其潜伏期被延长^[9]。此时神经轴突未受损故波幅正常。

III 度损伤的 MEP:此时由于神经广泛的脱髓鞘改变,并伴有部分轴突中断,远端发生瓦勒氏变性,且在脱髓鞘病变中,各束间的病损程度轻重不一,周边重而中央较轻。形态定量分析显示:有髓神经纤维数量明显减少,仅为正常的 1/2;平均灰度值增高。表明大量髓鞘发生变性。MEP 在此期改变的特征是:①Erb's 点、 C_8T_1 刺激的潜伏期都出现异常;②在波幅降低的同时,出现波形分化不清,或出现“双峰”波。这些改变表明:受损程度不同的神经纤维在冲动传导时不同步,受压区远端的周围神经开始受累变性。部分轴突中断使参与传导冲动的纤维数减少,而导致低波幅。

IV 度损伤的 MEP:此时的病理特征为大量髓鞘变

性、裂解,广泛的轴突断裂及瓦勒氏变性。形态学图像分析显示:单位面积有髓纤维数比对照侧减少了 71%,单位面积平均灰度值显著增高。其相应的 MEP 表现为各点的潜伏期进一步延长,尤以 C_8T_1 刺激点潜伏期延长最为明显。此期突出特征是低波幅改变。

V 度损伤时神经干已出现广泛的纤维化,束内神经纤维结构消失,形成由结缔组织包绕的空洞。形态学定量分析发现,有髓纤维数量已不足正常的 1/6;平均灰度值显著增高。此时已很难引出电位,神经几乎丧失传导功能。

因此,若受损神经出现某种感觉障碍和异常,而 MEP 表现正常时,可提示 I 度病理损伤的存在。单纯的潜伏期延长,包括 F 波的延长,表明神经的损伤程度为 II 度。在此基础上出现波幅下降,尤其是出现波距加宽,波形分化不清时,神经损伤已达 III 度。IV 度损伤的突出特征是波幅低平,同时潜伏期进一步延长。V 度损伤时多有 MEP 消失或部分电位成分消失。作者认为:上述量化标准提示,在临床检测中,MEP 表现为神经 I 度或 II 度损伤时,可选择保守治疗,消除神经水肿,控制炎症反应,促进神经功能恢复;当出现 III 度损伤表现时,应采取积极措施,解除神经嵌压,以防止损伤进一步加重;IV 度和 V 度损伤时神经功能有部分或完全不可逆损伤的可能。

参 考 文 献

- 1 李支援,吴宗耀. 磁刺激运动诱发电位有关参数及其生理评价研究. 国外医学物理医学与康复学分册, 2003, 23: 164-166.
- 2 刘宏亮,侯岷,尹清,等. 脊髓损伤神经电生理评定的实验研究. 中华物理医学与康复杂志, 2003, 25: 315.
- 3 Sunderland E, Mackinnon A, Lee Dellon. Surgery of the peripheral nerve. New York: Thieme, 1988. 20-25.
- 4 Abe M, Kurihara T, Han W, et al. Changes in expression of voltage-dependent ion channel subunits in dorsal root ganglia of rats with radicular injury and pain. Spine, 2002, 27: 1517-1524.
- 5 汤小芙. 神经肌肉疾病的电生理诊断原理及应用. 中华神经精神杂志, 1993, 5: 305-307.
- 6 潘映福,孙相如,李兴启,等. 临床诱发电位学. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2000. 147-149.
- 7 Shapiro S. Medical realities of cauda equina syndrome secondary to lumbar disc herniation. Spine, 2000, 25: 348-352.
- 8 张纛,岳寿伟,钱会利,等. 兔腰神经根慢性炎性压迫后的行为学改变及超短波疗效观察. 中华物理医学与康复杂志, 2002, 24: 726-728.
- 9 Cornefjord M, Olmarker K, Otani K, et al. Effects of diclofenac and ketoprofen on nerve conduction velocity in experimental nerve root compression. Spine, 2001, 26: 2193-2197.

(修回日期: 2004-03-05)

(本文编辑: 熊芝兰)