

先天性无痛症患者在纳洛酮影响下 “痛”诱发电与强刺激耐受阈的变化

蒙志和* 阎希威* 谭郁玲* 张 军* 许淑莲** 吴振云**
孙长华** 杜天龙[△] 韩济生^{△△} 谢翠微[△] 杨治良^{△△△}

内容提要 作者对2例先天性无痛症患儿与17名正常儿童进行临床与实验观察。发现(1)两患儿在纳洛酮影响下强刺激耐受阈都降低。例1大脑诱发电P₂波反应与正常儿童接近,例2P₂波在注射后5分钟时增大。(2)正常儿童注射纳洛酮1mg不影响耐痛阈,大脑诱发电P₂波在注射后5分钟幅下降。结果提示:先天性无痛可能与内啡素活动水平偏高有关。

疼痛是一个复杂的生理过程,又是一个复杂的心理问题。自从Hughes⁽¹⁾1975年发现脑内存在内源性吗啡样物质内啡素之后,对体内镇痛物质的研究日益增多。我国在针麻原理研究中也发现内啡素参与针刺镇痛^(2,3)。中枢内啡素功能异常可导致多种疾病。先天性无痛症属罕见病,有人认为它可能与内啡素过多有关⁽⁴⁾。本工作以大脑诱发电中与疼痛有关的P₂波和强刺激耐受阈为指标,研究了2例先天性无痛患儿对吗啡拮抗剂纳洛酮和镇痛剂芬太尼的反应,以探索先天无痛与内啡素的关系。

研究对象

例1,女,10岁,生后7~8个月手指灼伤并引起感染,无疼痛反应。以后多次烫伤及骨折,均无疼痛反应。6~7岁之后由于家长指导,学会避开危险刺激,未再发生重大外伤,而小伤时有发生,仍无痛觉。患儿能正常上学,成绩中下,数学稍差。1982年作脑电图检查正常,注射纳洛酮后,可见4~6次/秒 θ 波阵发性出现。

例2,男,13岁,生后半年确诊为无汗症。出生后经常嚼破舌头,毫无疼痛反应。2~3岁已在透视下发现陈旧性骨折。目前除遗留多处骨折外,还有髓关节陈旧性脱位。每次受伤均无痛苦表现,照常活动。患儿智力明显落后(相当5~6岁的智能水平)。对伤害性刺激无防御反应,亦无逃避行为。脑电图追踪3

年,1981年发现广泛中度异常:基本节律7~8.5次/秒,有变慢趋向, θ 波较多,有阵发性4次/秒慢波,额顶部有散在性阴性棘波。注射纳洛酮后可见4~6次/秒阵发性 θ 波。1982,1983年脑电图有改善,快波有所增加,调幅周期缩短,棘波和棘慢波出现频度变小,但仍属广泛中度异常。

另外选择年龄相当的9~14岁小学生17名作为对照组进行了痛刺激大脑诱发电位测试,其中5名参加纳洛酮实验。

方 法

1. 痛刺激引起大脑诱发电位的记录方法,沿用我们在针麻研究中使用的方法⁽⁵⁾。痛刺激是由刺激器产生方波脉冲经隔离输出,刺激右手中指。脉冲宽度为0.5ms,强度以受试者产生明确痛感,但可忍受为度。一般在100V左右。无痛患儿为160~200V,引起明显跳动感,并感到局部不适。用上述参数每秒1次,连续128次刺激迭加记录诱发电。记录方法是在躯体感觉I区手投射区的大脑皮层相应头皮上放置记录电极,双耳并联作参考电极,经脑电图机前置放大器后输入磁带记录仪或直接输入TQ19医用数据处理机,处理后以X-Y记录仪描记,进行波形测算。

* 北京市神经外科研究所

** 中国科学院心理研究所

[△] 北京市宣武医院

^{△△} 北京医学院

^{△△△} 华东师范大学

表 1 正常儿童与无痛患儿大脑诱发电

	潜伏期 (ms)			波幅 (μV)		
	P ₁	N ₁	P ₂	P ₁	N ₁	P ₂
正常儿童 (n=17)	56.90±10.53*	104.84±27.21	189.05±41.67	9.54±4.03	15.59±6.55	29.08±8.24
例 1	47.62	109.70	172.40	7.35	25.73	30.88
例 2	47.62	83.50	135.80	11.02	12.50	23.52

* $\bar{X} \pm SD$

2. 皮肤强刺激耐受阈的测定, 采用钾离子加方波脉冲法。于前臂内侧放置蘸有饱和氯化钾溶液的刺激电极, 通以方波脉冲串。波宽 1 ms 频率 10 Hz, 强度逐渐增加。正常儿童达到明确疼痛的电压值为强刺激耐受阈 (即耐痛阈)。无痛患儿缺乏疼痛主诉, 但因颤抖不能耐受, 这时的电压值为强刺激耐受阈。

实验程序

1. 测定 2 患儿及 17 名正常儿童大脑痛刺激诱发电。

2. 无痛患儿与 5 名正常儿童药物实验: 先测定强刺激耐受阈及记录大脑诱发电作为基础值, 然后注射药物, 注射后 5、15、25、40、60、90 分钟再记录诱发电, 并于 10、20、30、45、65、95 分钟再测强刺激耐受阈。

正常儿童(5例)纳洛酮 1mg 皮下注射。无痛患儿例 1 (体重 27 kg) 皮下注射纳洛酮 1 mg。静脉注射芬太尼 0.03 mg。例 2 (体重 45 kg) 皮下注射纳洛酮 2 mg。静脉注射芬太尼 0.04 mg。

结果

一、痛刺激大脑诱发电位:

正常儿童 17 例与无痛患儿痛刺激诱发电见表 1。例 1 与正常儿童相似, 例 2 诱发电 P₂ 波潜伏期稍短。

二、纳洛酮对 P₂ 波与强刺激耐受阈的影响:

见表 2 与图 1。

1. 正常儿童注射纳洛酮后 (表 2) P₂ 波潜伏期有缩短趋向, 波幅在注射后 5 分钟平均下降 20.61±8.31%, P<0.01。其他时间平均值低于基础平均值, 各例有升有降, 无统计

表 2 正常儿童注射纳洛酮后 P₂ 波变化百分率平均值 ($\bar{X} \pm SD$)

注射后时间 (min)	潜伏期 (ms)	波幅 (μV)
5	-7.16±10.48	-20.61±8.31*
15	-5.99±14.31	-11.83±49.38
25	-1.02±10.34	-21.19±19.76
40	-2.83±10.61	-1.99±10.73
60	-2.65±9.12	-14.66±20.16
90	-2.75±8.09	-22.71±38.08

* P<0.01

学意义。强刺激耐受阈比较稳定, 95 分钟内变化率平均值在 -1.2% 到 1.8% 之间。

2. 例 1 注射纳洛酮 1 mg 后 (结果见图 1) P₂ 波波幅持续下降, 40 分钟为最低点, 下降 51%, 然后回升。强刺激耐受阈 20 分钟为最低点, 下降 46%, 然后回升。在预备实验时注射 0.5 mg, P₂ 波在 15 分钟下降 11.9%, 27 分钟再注射 1 次, 注射后 15 分钟下降 26.1%。这两次注射变化趋向一致, P₂ 波都有下降。预备实验时测定热辐射耐受阈, 注射后耐受阈由 4.7 秒缩短到 2.4 秒, 与上述正式实验时对电刺激的强刺激耐受阈变化相似, 都提高反应的灵敏度。

3. 例 2 注射纳洛酮 2 mg (结果见图 1), 5 分钟后 P₂ 波波幅上升 52%, 15 分钟已下降到基础值以下。潜伏期不变。强刺激耐受阈 5 分钟已下降, 20 分钟进一步下降到最低点达 33% 然后回升。经过 11 个月后, 在相似实验条件下注射纳洛酮 2 mg, 5 分钟 P₂ 波上升 29.4%, 15 分钟下降 58.8%。说明例 2 在纳洛酮影响下, P₂ 波的变化可以重复。

三、芬太尼对患儿 P₂ 波与强刺激耐受阈

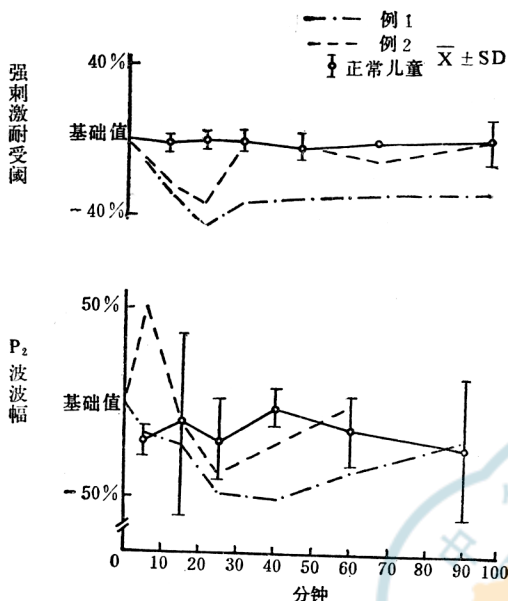
的影响 (图 2)。

讨 论

国内针麻研究, 曾经使用过痛刺激大脑诱发电 P₂ 波为指标⁽⁵⁾。本实验测算 17 名正常儿童诱发电与以往资料相似。因此我们仍以 P₂ 波作为反映疼痛的非特异性指标。对强刺激耐受阈来说, 患儿虽无痛知觉, 但它也是患儿对外来强刺激的一种主观判断, 口报数值在充分合作时还是稳定可靠的。

先天性无痛与脑内内啡素的关系, 国际上也有一些研究^(4,6)。我们实验中正常儿童注射纳洛酮后强刺激耐受阈变化很少 ($\pm 2\%$ 以内) 也就是说没有影响耐受阈, 而患儿注射后均有下降与文献记载相似。由于纳洛酮能对抗内啡素的镇痛作用, 据此推测患儿无痛可能与内啡素活动水平偏高有关。痛诱发电 P₂ 波在正常儿童注射纳洛酮后, 5 例都在注射后 5 分钟下降, 与文献报告结果相似。例 1 也有同样趋向。而例 2 相反是先迅速短暂上升, 然后下降, 经 11 个月后可重复。P₂ 波形成机理和生理意义尚未充分阐明, 有人认为与非特异性投射系统有关⁽⁷⁾。例 2 在纳洛酮影响下 P₂ 波迅速而短暂地增大, 提示患儿脑内过多的内啡素阻碍痛信息的传递; 正常儿童 P₂ 波不是增高而是降低, 至少提示正常人在基础情况下脑内并无大量内啡素释放, 与文献报告一致^(8,9)。

两患儿都缺乏生活上痛知觉⁽¹⁰⁾, 例 1 对实验性痛反应如对电刺激、冰水刺激时脉搏波明显缩小, 恢复时间与正常儿童相似, 在面部表情语调和动作反应上均表现不愉快感, 植物神经功能试验也接近正常, 脑电图也正常, 她的无痛可能是内啡素主要影响高级中枢对痛的整合作用。而例 2 是完全性无痛, 智力低下, 完全没有防御反应, 无汗, 并有植物神经功能异常, 脑电图表现为广泛中度异常, 基本节律慢, 有阵发性阴性棘波, 说明皮层与皮层下结构也存在电活动异常。据此至少可作两种推测: 第一, 脑内内啡素过多波及高级中枢以及较低级部位, 已影响大脑皮层功能。第二, 除内啡素因素外尚有其他神经发育缺陷存在, 有



注: 例 1 与正常儿童各注射纳洛酮 1 mg, 例 2 注射 2 mg, 55 分钟时强刺激耐受阈的 $\bar{X} \pm SD$ 应等于 10.17%

图 1 纳洛酮对大脑诱发电 P₂ 波幅及强刺激耐受阈的影响

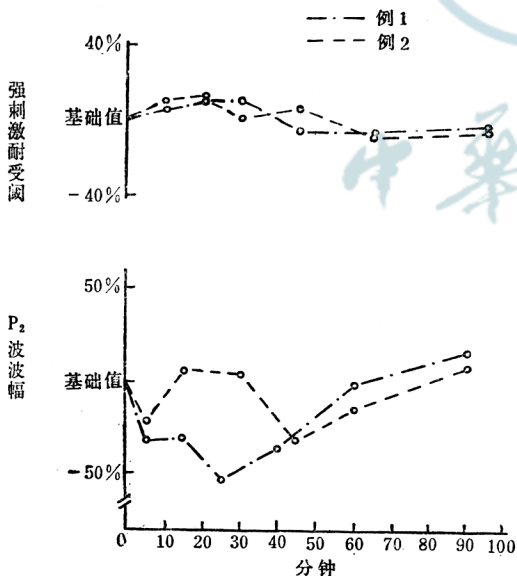


图 2 芬太尼对大脑诱发电 P₂ 波幅及强刺激耐受阈的影响

两患儿都表现为 P₂ 波下降, 例 1 下降 53%, 例 2 下降 22%。强刺激耐受阈都上升, 20 分钟时例 1 上升 11%, 例 2 上升 12% 后恢复。

待进一步研究。

患儿对外源性镇痛剂芬太尼的反应与正常人反应相似与文献报道一致。

本工作承蒙天坛医院麻醉科王恩真主任大力协作，特此致谢

参 考 文 献

1. Hughes J. Isolation of an endogenous compound from the brain with pharmacological properties similar to morphine. *Brain Res* 1975; 88:295.
2. 北京医学院基础部针麻原理研究组. 鸦片受体阻断剂纳洛酮对家兔指针镇痛的初步研究摘要. *中华外科杂志* 1977; 15:129.
3. 黄 晔, 等. 纳洛酮对氩电针镇痛作用的影响. *中华医学杂志* 1978; 58:193.
4. Dehen H, et al. Congenital insensitivity to pain

and the "morphine-like" analgesic system. *Pain* 1978; 5:351.

5. 徐 维, 等. 大脑皮层与针刺镇痛关系. *中华神经精神科杂志* 1979; 12(2):68.
6. 柳田尚. 先天無痛覚症に対する Naloxone の効果——齒髓電気刺激誘発電位の考察. *麻醉* 1979; 28:3,284.
7. Goff WR. Distribution of cerebral somatosensory evoked responses in normal man. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1962; 14:697.
8. El-sobky A. Lack of effect of naloxone on pain perception in humans. *Nature* 1976; 263:783.
9. Grevert P, et al. Naloxone fails to alter experimental pain or mood in humans. *Science* 1978;199:1093.
10. 吴振云, 等. 两例先天性无痛症患者的心理生理特点研究 II. 对致痛性强刺激的知觉和反应. *心理学报* 1984; 3, 298.

(1983年9月8日收稿 1984年10月8日修回)

中华医学会在京举办《走向世界——医药卫生 科学技术新进展》讲座

受卫生部委托，在中国科协的指导和支持下，中华医学会于1984年8月1日至9月19日在北京科学会堂举办了《走向世界——医药卫生科学技术新进展》讲座，共11讲。报告人共32名，来自北京、上海、辽宁、黑龙江、广东、湖南、江苏、陕西、四川等9个省市。

1978年以来，卫生部门通过各种渠道向国外派遣了二千多名留学或考察人员，现已学成回国的有一千余名，这32位中青年科技人员就是从他们中间邀请的代表。他们的科研成果有的达到了国际先进水平，有的填补了国内某项研究工作的空白，促进了学科建设。如中国医学科学院微循环研究中心修瑞娟同志在微循环领域的研究成就具有世界先进水平；北京医学院生理教研组汤健同志提出了“心脏不仅是个循环器官，而且也是一个内分泌器官。心房在循环系统中不仅是一个血液循环的通道，而且主要起着感受器和内分泌的作用，心室则主要完成射血功能”的新观点，引起世界许多科学家的重视；中国预防医学中心病毒学研究所侯云德同志1981年去美国学习基因工程技术，回国后首次在我国建立了人干扰素基因无性繁殖素，以后与他人合作，采用新技术，使人干扰素基因在大肠杆菌中获得高效表达，达到了国际先进水平。中国预防医学中心病毒学研究所形态研究室洪涛同志回国不到一年，作出了两项具有世界领先水平的科研成果，即首次发现了肾病综合征出血热病毒的细胞内形态和新轮状病毒，并确定是我国大规模流行的成人腹泻的病原；上海市儿童医院曾溢滔同志1981年在美国乔治亚州医学院蛋白质实验室参加技术合作期间，学习了人的异常血红蛋白的结构分析，回国后，他把这项技术和过去自己在国内使用的分析技术结合起来，研制成一套具有国际先进水平的血红蛋白结构分析技术，使该院的血红蛋白研究工作提高到基因分析水平，从结构研究扩大到功能的研究。他们还开展了血红蛋白分子病的产前诊断，并着手治疗研究。在这项技术领域，他领导的实验室已跻身于世界先进行列。上海市中心血站的赵朝茂同志回国后带领实验室成员调查了全国十个省、市、地区六个民族的白细胞血型分布，使我国白细胞的分型研究工作进入国际先进行列，他还在世界上首次发现了两种新的白细胞血型，命名为“中国、上海一号”和“中国、上海二号”，并已被第九届国际组织相容性会议承认。

卫生部崔月犁部长参加了讲座的开幕式和闭幕式。他热烈祝贺这些为祖国赢得荣誉的中青年科学家，希望他们在今后的科研工作中发挥骨干作用，有计划地赶超国际先进医学水平。这次讲座深受首都医务界的欢迎，听众约四千余人，已摄制成录象及录音带，不久并将出版报告人的论文汇编，供全国发行。

(严良瑜)