论著

DOI: 10.16016/j.1000-5404.201408119

颅内肿瘤继发癫痫患者术中镇静药物对皮层脑电的影响

胡铁戈[1],但 炜[1],熊伟茗[1],谢延风[1],石全红[1],詹 彦[1],王 刚[1],陆 波[1],唐晓宁[2] (400016 重庆,重庆医科大学附属第一医院:神经外科[1],麻醉科[2])

[摘要] **目的** 比较颅内肿瘤继发癫痫患者不同镇静方案对术中皮层脑电(electrocorticography, ECoG)的影响,探讨癫痫外科手术镇静药物的用法。**方法** 选择2012年9月至2014年1月100例伴癫痫发作的颅内肿瘤患者,分为4组,每组25例。A组:麻醉诱导静注丙泊酚(2 mg/kg)、舒芬太尼(0.5 μg/kg)、罗库溴铵(0.6 mg/kg);麻醉维持予1%七氟烷吸入,浓度控制在(0.80±0.20)最低肺泡有效浓度(minimal alveolar concentration, MAC),复合丙泊酚1.60~2.50 mg/(kg·h)持续静脉泵入,并持续泵注瑞芬太尼1 μg/(kg·h),间断应用罗库溴铵。ECoG监测(监测1)前约10 min停泵丙泊酚,监测时将七氟烷浓度控制在0.5 MAC以下。B组:麻醉诱导静注咪达唑仑0.1 mg/kg代替丙泊酚,其余同A组;C组:ECoG监测前不停泵丙泊酚,其余同A组;D组:监测时七氟烷吸入浓度控制MAC在0.5~1.0之间,其余同A组。病灶切除后行第2次ECoG监测(监测2),统计分析各组ECoG监测中暴发抑制(burst suppression,BS)发生数。**结果** ①A、B组间比较,A组BS发生数明显低于B组($P<0.05$);②A、C组间比较,BS发生数差异无统计学意义($P>0.05$);③A、D组间比较,A组BS发生数明显低于D组($P<0.05$);④监测2中仅B组有1例患者出现BS,在13例术中唤醒的患者静脉推注丙泊酚时,12例(92.31%)出现了BS。**结论** 在颅内肿瘤继发癫痫患者中推荐的镇静方案是:麻醉诱导予以丙泊酚(2 mg/kg)静脉推注,维持镇静采用1%七氟烷吸入复合丙泊酚1.60~2.50 mg/(kg·h)静脉泵入,ECoG监测前10~15 min停用丙泊酚,监测时将七氟烷吸入浓度控制在0.5 MAC之下,以减少其对ECoG的影响。

[关键词] 镇静方案;颅内肿瘤继发癫痫;暴发抑制;皮层脑电图
[中图法分类号] R614;R741.044;R742.1 [文献标志码] A

Effect of sedatives on electrocorticography during surgery for patients with secondary epilepsy caused by intracranial tumors

Hu Tieyi[1], Dan Wei[1], Xiong Weiming[1], Xie Yanfeng[1], Shi Quanhong[1], Zhan Yan[1], Wang Gang[1], Lu Bo[1], Tang Xiaoning[2] ([1] Department of Neurosurgery, [2]Department of Anesthesiology, the First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing, 400016, China)

[**Abstract**] **Objective** To compare the effect of different sedative plans on electrocorticography (EcoG) in patients with intracranial tumors, who were undergoing surgery for epilepsy, and discuss the selection of sedative plan suitable for epilepsy surgery. **Methods** One hundred of patients with secondary epilepsy caused by intracranial tumors from September 2012 to January 2014 were randomly divided into 4 groups (25 patients in each group). Group A underwent anesthesia induction by intravenous injection of propofol (2 mg/kg), sufentanil (0.5 μg/kg) and rocuronium (0.6 mg/kg), and anesthesia maintaining by inhalation of 1% sevoflurane while controlling the concentration at 0.80±0.20 times of minimal alveolar concentration (MAC), intravenous pumping of propofol 1.60–2.50 mg/(kg·h) and remifentanil 1 μg/(kg·h), and intermittent application of rocuronium. Propofol was stopped about 10 min before the first ECoG monitoring (monitoring 1), and the sevoflurane concentration was controlled at MAC<0.5 during monitoring.

[基金项目] 重庆市卫生局重点课题(2012-1-008);国家临床重点专科建设项目([2011]170号)
[通信作者] 唐晓宁,E-mail: 1419868567@qq.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/j.1000-5404.201408119.html(2014-12-03)

Group B underwent the same treatment as group A except that intravenous injection of midazolam (0.1 mg/kg) was used for inducing anesthesia. Group C underwent the same treatment as group A except that propofol pumping was not stopped before monitoring. Group D underwent the same treatment as group A except that the concentration of sevoflurane was controlled at 0.5 – 1.0 times of MAC during monitoring. The second ECoG monitoring (monitoring 2) was performed after lesion resection, and the number of burst suppression (BS) in each group was statistically analyzed. **Results** The number of BS in group A was significantly less than that in group B, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference in the number of BS between group A and group C ($P > 0.05$). The number of BS in group A was significantly less than that in group D, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). There was one case with BS during monitoring 2 in group B. There were 13 patients undergoing intraoperative waken-up in this study, and when propofol was intravenously injected, 12 patients (92.31%) showed BS. **Conclusion** When the patients with secondary epilepsy caused by intracranial tumors undergo surgery, the suggested sedative plan is to choose intravenous injection of propofol (2 mg/kg) for inducing anesthesia, and 1% sevoflurane inhalation and propofol pumping [1.60 – 2.50 mg/(kg · h)] for maintaining anesthesia. Propofol should be stopped at 10 – 15 min before ECoG monitoring, and the concentration of sevoflurane is lower than 0.5 times of MAC during monitoring, in order to reduce the anesthetic impact on ECoG.

[**Key words**] sedative plans; secondary epilepsy caused by intracranial tumors; burst suppression; electrocorticography

Supported by the Key Project of Chongqing Municipal Health Bureau (2012-1-008) and the Project of National Clinical Key Specialty Construction (2011-170).
Corresponding author: Tang Xiaoning, E-mail: 1419868567@qq.com

癫痫外科手术的目的是最大程度控制癫痫发作，同时对患者造成最小损害，为此，准确定位致痫灶非常重要[1-2]。术中皮层脑电(electrocorticography, ECoG)监护是癫痫外科手术中识别致痫灶的重要方法[3]，致痫灶定位的准确与否直接关系到术后癫痫控制效果。目前很多镇静类麻醉药对脑电波形均有不同程度的影响[4]，可能干扰痫样放电组织范围的识别，尤其是镇静药物引起的暴发抑制(burst suppression, BS)易与颅内肿瘤引起瘤周脑组织间歇性暴发的痫样放电形式相混淆[5]。镇痛和肌松药物对脑电活动小，目前尚少见文献报道镇痛和肌松药物可以引起BS。丙泊酚或咪达唑仑是神经外科手术麻醉时通常采用的静脉推注进行诱导麻醉的镇静药物，维持麻醉常予以丙泊酚静脉泵入联合七氟烷吸入镇静，文献[6-8]报道这3种药物剂量较大时均有可能引起BS。

本课题组联合本院麻醉科共同设计试验方案，在不影响手术及麻醉整体效果的前提下，调整常用镇静药物的不同组合方式及剂量等因素，旨在研究不同镇静方案在ECoG监测中的BS发生数，探讨其利弊，以拟定适合癫痫手术的镇静药物使用方案。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准：①所有患者术前未使用苯二氮卓类镇静药；②美国麻醉医师协会分级(American society of anesthesiologists, ASA) Ⅰ ~ Ⅱ级；③患者年龄、性别构成及癫痫病程无统计学差异($P > 0.05$)。排除标准：①合并心、肺或脑血管疾患；②术前动态脑电图(AEEG)或视频脑电图(VEEG)示癫痫样放电与影像学病变不同侧；③术前头颅CT或MRI未见明显改变。选择符合纳入标准的2012年9月至2014年1月在本院神经外科住院并经头颅MRI诊断为颅内肿瘤继发癫痫的100例患者，其中男性55例，女性45例；年龄19~60(36.3±1.5)岁。本研究经过本院伦理委员会的批准，所有患者术前被告知术中行ECoG监护及麻醉药物使用情况，并签署知情同意书。

1.2 试验方法

1.2.1 麻醉方法 所有患者术前用药为阿托品0.5 mg肌注。入室后使用Datex-Ohmeda S/5(Ohmeda公司，美国)监测心率(HR)、脉搏氧饱和度(SpO_2)、呼气末二氧化碳分压($P_{ET}CO_2$)、平均动脉压(MAP)等麻醉科常规检测指标，麻醉诱导予静注丙泊酚2 mg/kg或咪达唑仑0.1 mg/kg，复合舒芬太尼(0.5 μg/kg)、罗库溴铵(0.6 mg/kg)；麻醉维持予1%七氟烷吸入，浓度控制在(0.80±0.20)最低肺泡有效浓度(minimal alveolar concentration, MAC)，复合丙泊酚1.60~2.50 mg/(kg·h)及瑞芬太尼1 μg/(kg·h)持续泵注，间断应用罗库溴铵。

1.2.2 ECoG监测时间及指标 打开硬脑膜后将16导或32导皮层电极置于术区行第1次ECoG监测(监测1)。病灶切除后行第2次ECoG监测(监测2)，记录有BS发生的病例数。

1.2.3 分组 术前采用随机数字表法将患者分为4组,每组25例。A组:麻醉诱导静注丙泊酚(2 mg/kg)、舒芬太尼(0.5 μg/kg)、罗库溴铵(0.6 mg/kg),麻醉维持予1%七氟烷吸入,浓度控制在(0.80±0.20)MAC,复合丙泊酚1.60~2.50 mg/(kg·h)持续静脉泵入,并持续泵注瑞芬太尼1 μg/(kg·h),间断应用罗库溴铵。ECoG监测(监测1)前约10 min停泵丙泊酚,监测时将七氟烷浓度控制在0.5 MAC以下,平均(0.41±0.04)MAC。B组:麻醉诱导静注咪达唑仑0.1 mg/kg代替丙泊酚,其余同A组;C组:ECoG监测前不停泵丙泊酚,其余同A组;D组:监测时七氟烷吸入浓度控制在0.5~1.0 MAC之间,其余同A组。所有患者监测2前约10 min停泵丙泊酚,监测时将七氟烷浓度控制在0.5 MAC以下,监测2完成后再次对痫样放电脑组织行皮层热凝术或痫样放电皮层切除术。

1.3 BS判别标准

BS是指各导联同步间歇的高幅快活动呈暴发性出现在电静息活动周围[9]。典型波形见图1。

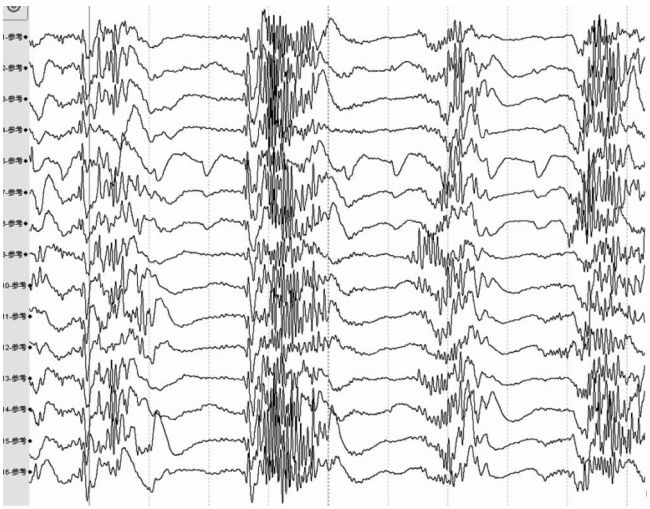


图1 颅内肿瘤继发癫痫患者术中ECoG监护记录的BS波形

1.4 统计学处理

采用SPSS 19.0统计软件,对计数资料行χ^2检验,检验水准$\alpha=0.05$。

2 结果

2.1 麻醉诱导药物咪达唑仑和丙泊酚的比较

A组诱导麻醉使用丙泊酚,B组诱导麻醉使用咪达唑仑;A、B组间比较,A组BS发生数(20.0%,5/25)明显低于B组(64.0%,16/25,$\chi^2=9.934$,$P<0.01$)。

2.2 维持麻醉药物的比较

A组在监测前约10 min停泵了丙泊酚,C组未停泵;A组BS发生数(20.0%,5/25)与C组(36.0%,9/25)间比较差异无统计学意义($\chi^2=1.587$,$P>0.05$)。

2.3 监测1时MAC<0.5和0.5<MAC<1.0的比较

A组监测时MAC<0.5,D组0.5<MAC<1.0;A组BS发生数(20.0%,5/25)明显低于D组(60.0%,15/25,$\chi^2=8.333$,$P<0.05$)。

2.4 监测1和监测2 BS发生数的比较

监测1中100例患者总共有45例(45.0%)出现BS。监测2中,100例患者仅B组有1例(1.0%)出现BS。监测1中BS发生数显著高于监测2($\chi^2=54.658$,$P<0.05$)。

2.5 术中唤醒患者ECoG分析

对13例肿瘤位于功能区的患者,我们进行了术中唤醒功能区定位,定位结束后静注丙泊酚(1 mg/kg),12例(92.31%)患者出现BS,持续5~10 min后消退;在BS发生前,可看到一过性癫痫样波的激化(图2)。

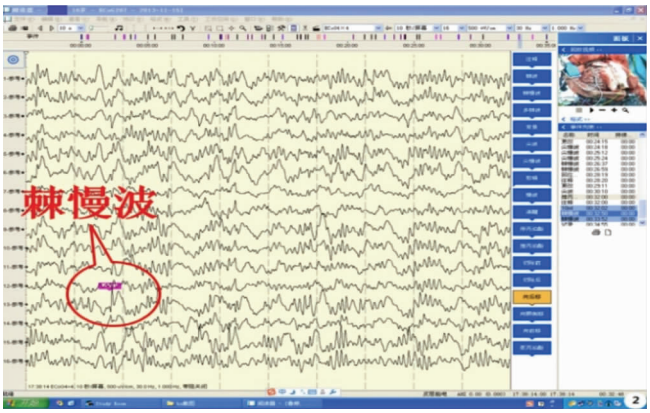


图2 对肿瘤位于功能区的患者推注丙泊酚后约1 min出现癫痫波的激化

3 讨论

咪达唑仑、丙泊酚、七氟烷是癫痫外科手术常用的镇静药物,且都可能引起BS[10]。选用何种镇静方案既能保证满意的麻醉效果,又能最低程度影响ECoG波形,是神经外科医师和麻醉师共同关注的问题。文献[6-8]报道在癫痫外科手术的麻醉过程中,对脑电活动有影响的主要是镇静药。肌松剂主要是对诱发电位有所影响,目前尚少见镇痛和肌松药物引起BS的报道。本课题组着眼镇静药物对ECoG的影响,设计出4组方案,分别探讨咪达唑仑、丙泊酚、七氟烷对ECoG的影响。本研究手术过程中停用丙泊酚和降低七氟烷吸入浓度时,均在麻醉科医师协助下适度增加了肌松及镇痛药物的剂量,以保持患者麻醉状态的稳定。

咪达唑仑是苯二氮卓类镇静催眠药,其麻醉可能的机制是刺激上行网状激活系统的抑制性递质γ-氨基丁酸(GABA)受体,从而增强皮质和边缘系统觉醒的抑制和阻断。丙泊酚是烷基酚类的短效静脉全麻药,通过激活GABA受体、氯离子复合物,常规剂量时

增加氯离子的传导,大剂量时使 GABA 受体脱敏,从而抑制中枢神经系统。它们代谢时间差异较明显,咪达唑仑半衰期 2 ~ 3 h,丙泊酚半衰期 10 ~ 15 min[11]。本研究从诱导麻醉开始到打开硬脑膜行监测 1 的时间是(135.2 ± 25.5) min。结果 2.1 中,A 组 BS 发生数显著低于 B 组($P < 0.05$),可能是因为麻醉诱导时静脉推注的咪达唑仑血药浓度在监测 1 时还维持在较高的水平;而诱导静脉推注的丙泊酚血药浓度已经降低所致。

麻醉师进行麻醉诱导时,一般习惯选用咪达唑仑,因其麻醉效果平稳,价廉,对心功能影响相对较小;但其半衰期较长,对脑电影响较为明显。丙泊酚是一种短效麻醉药,其代谢快,对脑电活动的影响较小,但其麻醉深度波动较咪达唑仑大,使用过程中需要麻醉师实时监控静脉泵入的速度,且价格较贵,对于心功能不好的患者,会增加患者心脏负荷。本研究在设定纳入、排除标准时,已排除了这部分患者。基于上述特点,我们认为在癫痫外科手术中选择丙泊酚进行麻醉诱导更有利于术中 ECoG 波形的观察及判读。

从本研究结果可以看出:A 组 BS 发生数低于 C 组,差异无统计学意义,说明 ECoG 监测前停或不停泵丙泊酚对 BS 发生的影响不大,可能是由于丙泊酚在静脉持续泵入的时候,血药浓度处于稳定的水平,不易引起 BS[7];术中唤醒的 13 例患者再次静脉推注丙泊酚后 12 例(92.31%)出现 BS,持续 5 ~ 10 min 消退,可能是因为静脉推注丙泊酚时,其瞬时血药浓度升高所致[7];也说明了丙泊酚引起的 BS 持续时间短,在监测 1 很难捕捉到。我们观察到 BS 发生前一过性癫痫源性棘波的激化[12],与文献[13 - 14]的研究结果一致。监测 2 中出现的 1 例 BS 可能是因为该例患者切除肿瘤耗时短,咪达唑仑血药浓度仍较高所致。

七氟烷在突触后通过增强 GABA 和甘氨酸激活的配体门控离子通道,在突触外通过增强 GABA 受体漏出电流,在突触前通过增加 GABA 的基础释放量起到增强抑制性突触传递的作用;通过减少突出前谷氨酸释放和抑制突触后谷氨酸激活的离子受体起到抑制兴奋性突触传递的作用。文献[15]报道七氟烷吸入浓度 >1 MAC 时,较易引起 BS; <1 MAC 时,BS 发生率相对较低。本研究预试验阶段观察到吸入浓度在 0.5 ~ 1.0 MAC 时,仍有部分患者出现 BS,于是我们设计 0.5 < MAC < 1.0(D 组)和 MAC < 0.5(A 组)进行对比,结果显示,A 组 BS 发生数显著低于 D 组。说明 MAC < 0.5 时七氟烷对 ECoG 影响更小。

镇静方案的选择需考虑麻醉平稳程度、患者耐受、对手术的影响等多方面因素,对于颅内肿瘤继发癫痫术前评估心功能可以耐受的患者本研究推荐的镇静方案是:诱导麻醉镇静予丙泊酚(2 mg/kg)静脉推注,维持镇静采用 1% 七氟烷吸入及丙泊酚 1.60 ~ 2.50 mg/(kg · h)静脉泵入,ECoG 监测前 10 ~ 15 min 停用丙泊酚,监测时将七氟烷吸入浓度控制在 0.5 MAC 以下,以减少其对 ECoG 的影响。

参考文献:

[1] Shorvon S D. The etiologic classification of epilepsy[J]. Epilepsia, 2011, 52(6): 1052 - 1057.
[2] Tonini C, Beghi E, Berg A T, *et al*. Predictors of epilepsy surgery outcome: a meta-analysis[J]. Epilepsy Res, 2004, 62(1): 75 - 87.
[3] 高登科, 姚一. 皮层脑电监测在癫痫外科手术中的应用[J]. 中国临床神经外科杂志, 2014, 19(6): 375 - 378.
[4] Walder B, Tramer M R, Seeck M. Seizure-like phenomena and propofol: a systematic review[J]. Neurology, 2002, 58(9): 1327 - 1332.
[5] 李世绰. 现代临床脑电图学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 615.
[6] Nishida M, Sood S, Asano E. *In-vivo* animation of midazolam-induced electrocorticographic changes in humans[J]. J Neurol Sci, 2009, 287(1/2): 151 - 158.
[7] Al-Ghanem S S, Al-Oweidi A S, Tamimi A F, *et al*. Anesthesia and electrocorticography for epilepsy surgery: a Jordanian experience[J]. Middle East J Anesthesiol, 2009, 20(1): 31 - 37.
[8] Pilge S, Jordan D, Kreuzer M, *et al*. Burst suppression-MAC and burst suppression-CP50 as measures of cerebral effects of anaesthetics[J]. Br J Anaesth, 2014, 112(6): 1067 - 1074.
[9] Henry C E, Scoville W B. Suppression-burst activity from isolated cerebral cortex in man[J]. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1952, 4(1): 1 - 22.
[10] Bindra A, Chouhan R S, Prabhakar H, *et al*. Comparison of the effects of different anesthetic techniques on electrocorticography in patients undergoing epilepsy surgery a bispectral index guided study[J]. Seizure, 2012, 21(7): 501 - 507.
[11] Ravussin P, Strebel S. Propofol for neuroanesthesia[J]. Anaesthesist, 1995, 44(6): 405 - 409.
[12] Zijlmans M, Huiskamp G M, Cremer O L, *et al*. Epileptic high-frequency oscillations in intraoperative electrocorticography: the effect of propofol[J]. Epilepsia, 2012, 53(10): 1799 - 1809.
[13] Soriano S G, Eldredge E A, Wang F K, *et al*. The effect of propofol on intraoperative electrocorticography and cortical stimulation during awake craniotomies in children[J]. Paediatr Anaesth, 2000, 10(1): 29 - 34.
[14] 熊伟茗, 但炜, 王超, 等. 丙泊酚对癫痫发作患者致痫灶激化作用的研究[J]. 第三军医大学学报, 2013, 35(15): 1570 - 1573.
[15] Akeson J, Didriksson I. Convulsions on anaesthetic induction with sevoflurane in young children[J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2004, 48(4): 405 - 407.

(**收稿**:2014-08-17;**修回**:2014-10-17)
(编辑 王小寒)