DOI:10.16016/j.1000-5404.2004.16.023
第26卷第16期 第三军医大学学报 Vol. 26, No. 16
2004年8月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Aug. 2004

文章编号:1000-5404(2004)16-1479-03

论著

听觉诱发电位指数指导异丙酚靶控麻醉的可行性研究

陈 杰,汪玉林,陶国才 (第三军医大学西南医院手术麻醉科,重庆 400038)

提 要:目的 评价听觉诱发电位指数(auditory evoked potential index, AEP-index)指导靶控输注异丙酚维持麻醉的可行性。方法 16例择期手术病人,按随机对数表法随机分为对照组和听觉诱发电位(auditory evoked potential, AEP)指导组,每组8例。对照组仅凭临床经验来调节异丙酚的靶浓度值。AEP指导组则通过维持AEP-index值于15~30左右来调节异丙酚的靶浓度值。记录麻醉期间血流动力学及AEP-index的变化,及两组各麻醉药的用量。结果 ①两组血流动力学的变化无显著差异($P>0.05$)。②麻醉深度监测,AEP指导组AEP-index值明显高于对照组($P<0.05$)。③AEP指导组异丙酚的实际用量明显少于对照组($P<0.05$)。④AEP-index能够前瞻性的预测麻醉的减浅。结论 AEP-index通过为麻醉深度监测提供量化指标,可有效用于异丙酚靶控输注(target contorlled infusion, TCI)麻醉。

关键词:诱发电位;听觉;异丙酚;靶控输注
中图法分类号:R338.3;R614;R971.2 文献标识码:A

Feasibility of application of auditory evoked potential index in guiding target-controlled infusion of propofol

CHEN Jie, WANG Yu-lin, TAO Guo-cai (Department of Anesthesiology, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To assess the feasibility of application of auditory evoked potential (AEP) index to guide target-controlled infusion (TCI) of propofol. Methods Sixteen ASA Ⅰ—Ⅱ patients were randomly divided into ($n=8$) control and AEP-index ($n=8$, for each). Anesthesia was maintained with TCI of propofol. In the control group, the anesthesiologists were blind to the AEP-index value, and the concentration of plasma of propofol was administered according to the clinical experience. In AEP-index group, the anesthetics was titrated to maintain the AEP-index value between 15 to 30. Results ① There was no significant difference in hemodynamic responses in the two groups ($P>0.05$). ② The depth of anesthesia: the value of AEP-index in AEP-index group was significantly higher than that in control group ($P<0.05$). ③ The total dosage of propofol in AEP-index group was significantly lower than that in the control group ($P<0.05$). ④ The value of AEP-index could be used to predict the depth of anesthesia. Conclusion AEP-index monitoring is valuable in assessment of anesthetic depth during anesthesia with TCI of propofol.

Key words: evoked potential, auditory; propofol; target-controlled infusion

听觉诱发电位(auditory evoked potential, AEP),尤其是中潜伏期听觉诱发电位(middle latency auditory evoked potential, MLAEP)不仅反映皮层及皮层下脑电活动[1],且与多种麻醉药具有量效关系[2],是目前较好的麻醉深度监测指标。听觉诱发电位指数(auditory evoked potential index, AEP-index)是将听觉诱发电位波形经一系列数学处理后得到的一种量化形式,能如心率变异指数一样用简单的数值(0~100)来连续、实时、精确地反映镇静麻醉的深度。本研究旨在探讨通过AEP-index指导靶控输注(target contorlled infusion, TCI)异丙酚维持麻醉的可行性。

1 资料与方法

1.1 病理资料

选择我院2003年6月至2003年12月行单纯腹腔镜胆囊摘除择期手术的病人16例,年龄38~56岁,体质量51~78 kg,ASAⅠ~Ⅱ级,排除心血管和神经系统疾病史,随机分为对照组和AEP指导组两组,每组8例。

1.2 方法

两组病人均于术前30 min肌注鲁米那钠0.1 g、阿托品0.5 mg。两组麻醉诱导方法相同,依次静注:咪唑安定0.1 mg/kg,芬太尼3 μg/kg,依托咪酯0.3 mg/kg,维库溴铵0.1 mg/kg,3 min后气管插管。两组均采用阿斯利康公司的1%异丙酚维持麻醉,将患者的年龄、体质量及设定的效应部位浓度值输入ALARIS P6003(TCI+TIVA)泵,由其控制持续输注异丙酚。在对照组AEP-index背向麻醉医生,麻醉医生设定异丙酚初始的效应部位

作者简介:陈 杰(1971-),男,四川省自贡市人,硕士,主治医师,讲师,主要从事麻醉药代动力学方面的研究。电话:(023)68765372
通信作者:陶国才,电话:(023)68754197
收稿日期:2004-03-05;修回日期:2004-05-27

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

浓度值为4 μg/ml，以后根据手术的刺激强弱来调节异丙酚的效应部位浓度值；而在AEP指导组，则通过维持AEP-index值于15～30来调节异丙酚的效应部位浓度值。麻醉维持期间，根据患者血流动力学的变化（心率或血压≥基础值20%，持续时间≥3 min）追加芬太尼1 μg/kg；患者出现皱眉或呛咳，则追加维库溴铵0.04 mg/kg，记录两组异丙酚、芬太尼和维库溴铵的用量。术毕随访患者有无术中觉醒或追忆。

1.3 监测

患者入室静卧10 min后，用Marquette EAGLE4000监测仪检测无创血压（BP），心率（HR），脉搏氧饱和度（SpO_2）；连接A-line无创麻醉深度监护仪（Danmeter公司），给患者双耳70 dB强度和持续1 ms的click声刺激，通过置于前额正中（正极）、左乳突（负极）和左前额（对照极）皮肤的3个电极测定AEP-index；分别于入室静卧10 min后（T_0），诱导后患者睫毛反应消失时（T_1），气管插管即刻（T_2），插管后3 min（T_3），腹部钻孔时（T_4），气腹（气源CO_2，压力1.6 kPa）平稳30 min时（T_5），术终患者改良镇静清醒评分[3]（OAA/S）≥4分时（T_6）检测并记录上述各项参数。

1.4 统计学方法

数据以$\bar{x}\pm s$表示，运用SPSS10.0统计软件进行t检验及均数间比较。

2 结果

2.1 一般情况比较

见表1。两组患者性别、年龄、体质量、手术时间等均无显著差异（$P>0.05$）。

2.2 两组患者麻醉用药量的比较

AEP组异丙酚的实际用量明显低于对照组（$P<0.05$），而芬太尼及维库溴铵的用量两组比较均无显著差异（$P>0.05$），见表2。

表1 两组患者一般情况比较（$n=8$，$\bar{x}\pm s$）

Tab 1 Comparison of the general conditions between AEP-index group and control group（$n=8$，$\bar{x}\pm s$）

	Male/Female	Age (year)	Weight (kg)	Operation time (min)
Control	4/4	44.6±4.7	63.1±9.1	62.6±10.4
AEP	3/5	45.5±5.6	64.4±7.0	65.1±9.7
t		0.33	0.24	0.64
P		0.75	0.81	0.54

表2 两组患者麻醉用药量（$n=8$，$\bar{x}\pm s$）

Tab 2 Total dosages of anesthetics used in AEP-index group and control group（$n=8$，$\bar{x}\pm s$）

Group	Propofol (mg)	Fentanyl (μg)	Norcuron (mg)
Control	337.38±36.72	287.5 ±64.09	9.88±1.25
AEP	247.25±37.11 *	306.25±49.55	11.5 ±1.77
t	5.02	0.81	1.80
P	0.002	0.44	0.12

*：$P<0.05$，*vs* control

2.3 两组各时点血流动力学变化和AEP-index变化的比较

入室后、麻醉诱导期与麻醉维持期两组血流动力学的变化无显著差异（$P>0.05$）。入室后与麻醉诱导期，两组AEP-index值无显著差异（$P>0.05$）；但在麻醉维持期，AEP组的AEP-index值明显高于对照组（$P<0.05$）。术毕随访两组均无1例患者出现术中知晓，见表3。

表3 两组各时相点血流动力学值和AEP-index值（$n=8$，$\bar{x}\pm s$）

Tab 3 Changes of hemodynamic responses and AEP-index in the two groups（$n=8$，$\bar{x}\pm s$）

		T_0	T_1	T_2	T_3	T_4	T_5	T_6	F	P
SBP (mmHg)	Control	119.38±17.80	97.75±16.23	127.30±13.74	120.20±11.37	122.33±19.15	127.47±15.49	130.58±20.21		
	AEP	125.25±12.94	100.31±14.17	131.52±18.04	124.13±13.00	118.94±14.63	121.87±20.59	133.16±18.05	0.06	0.81
DBP (mmHg)	Control	74.63±9.65	63.16±11.21	75.92±10.26	71.33±14.38	74.69±15.78	76.18±8.57	74.79±12.38		
	AEP	70.63±13.24	57.88±8.55	73.26±9.14	69.30±10.66	71.13±17.68	74.49±10.48	78.73±16.34	0.53	0.48
HR (times/min)	Control	89.00±18.15	88.32±17.26	97.07±11.36	94.14±20.01	91.20±12.71	82.09±19.67	94.71±21.12		
	AEP	86.75±16.44	82.69±14.59	91.22±9.49	88.07±15.93	90.87±10.52	88.71±17.11	97.01±12.48	0.40	0.54
AEP-index	Control	86.00±8.57	19.75±7.17	20.13±6.90	23.38±8.37	21.25±4.06	20.75±3.41	74.50±8.42		
	AEP	85.00±9.32	22.38±7.91	21.88±5.94	18.25±4.17	28.50±6.19 *	28.00±5.66 *	78.50±10.01	0.02	0.88

*：$P<0.05$，*vs* control

3 讨论

AEP是声音刺激听觉传导通路后，从耳蜗至皮层的一段生物电活动。在接受刺激后10～100 ms内产生的一系列波称为中潜伏期听觉诱发电位（MLAEP），主要反映中间膝状体和原始听觉皮层的电活动[4]。在AEP中MLAEP个体间及个体本身差异很小，且在大多数麻醉药作用下呈剂量相关性变化。因此，MLAEP较AEP中其它成分更适于麻醉深度的判断，但是MLAEP原始波形的变化在临床监测中不易观察，且易受干扰。因此Mantzaridis等[5]首先提出了AEP-index这一概念，将MLAEP中有意义的潜伏期、振幅等变化以数学模型量化成0～100的指数，其数值越高，麻醉越浅或越清醒。通常认为AEP-index在60以上为清醒，40～60为睡眠状态，30～40为浅麻醉，30以下为临床麻醉状态。

本研究通过设立异丙酚TCI的AEP组与对照组发现，在异丙酚靶控输注麻醉时AEP-index随着剂量的增加进行性地降低，与既往的一些研究结果相似[6]；

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

同时在 AEP 组与对照组, 诱导期与麻醉维持期病人的血流动力学变化并无显著性差异。说明 AEP-index 可为异丙酚 TCI 麻醉的镇静、镇痛与神经反射抑制程度提供较为明确的量化指标, 用其监测异丙酚麻醉时的麻醉深度具有一定价值。本研究还表明在病人心率增快、血压上升或出现体动反应前几秒, AEP-index 值即升高, 说明 AEP-index 能够更敏感地预测麻醉的减浅, 预防术中知晓。另外还提示对照组 AEP-index 值偏小, 异丙酚的用量也明显高于 AEP 指导组, 说明 AEP-index 通过为麻醉深度监测提供量化指标, 可明显减少麻药的用量, 避免了通过盲目加深麻醉来弥补镇痛与肌松不足的倾向。我们还发现, 虽然异丙酚 TCI 麻醉时 AEP-index 随着累积剂量的增加进行性地降低, 但有时可有短暂的不明原因的瞬间突然升高, 甚至大于 40(发生率 30%~40%), 但术后随访并无术中觉醒与术后追忆。这种现象是说明麻醉深度不够或波动或监测方式有缺陷, 尚需今后进一步研究。

本研究结果显示, AEP-index 作为麻醉深度监测的一项新指标能够有效评价异丙酚 TCI 麻醉时病人的麻醉深度, 有助于指导麻醉用药、调控麻醉深度、避免术中知晓、减少并发症, 但对于 AEP-index 在不同年龄和不同麻醉方式中的变化规律需进一步研究。此外, 仪器抗干扰能力欠佳, 无法在使用电刀时测量 AEP-index, 也限制了它的临床应用。

参考文献:

[1] Doi M, Gajraj R T, Mantzaridis H, *et al*. Prediction of movement at laryngeal mask airway insertion: comparison of auditory evoked potential index, bispectral index, spectral edge frequency and median frequency[J]. Br J Anaesth, 1999, 82(2): 203—207.

[2] Stanski D R. Monitoring depth of anesthesia[A]. In: Lucy Evertt M D, Steward D J, Lerman J. Anesthesia[M]. 5th ed. New York: Churchill Livingstong, 2001. 1087—1116.

[3] Katoh T, Bito H, Sato S. Influence of age on hypnotic requirement, bispectral index, and 95% spectral edge frequency associated with sedation induced by sevoflurane[J]. Anesthesiology, 2000, 92(1): 55—61.

[4] Kaga K, Hink R F, Shinoda Y, *et al*. Evidence for a primary cortical origin of a middle latency auditory evoked potential in cats[J]. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1980, 53(3-4): 254—266.

[5] Mantzaridis H, Kenny G N. Auditory evoked potential index: a quantitative measure of changes in auditory evoked potentials during general anaesthesia [J]. Anaesthesia, 1997, 52(11): 1030—1036.

[6] Gajraj R T, Doi M, Mantzaridis H, *et al*. Comparison of bispectral EEG analysis and auditory evoked potentials for monitoring depth of anaesthesia during propofol anaesthesia[J]. Br J Anaesth, 1999, 82(5): 672—678.

(编辑　薛国文)

(上接 1478 页)

2　结果

2.1　反义 HSP70 的重组腺病毒的重组穿梭质粒的鉴定

用 *Hind* Ⅲ和 *Eco* Ⅴ 双酶切重组质粒 pTrack-CMV-ASHSP70, 0.75%琼脂糖凝胶电泳可见释放 2.5 kb 的片段, 与目的片段大小一致。

2.2　细菌中重组腺病毒质粒的产生和鉴定

Pme Ⅰ 线性化 pTrack-CMV 和 pTrack-CMV-HSP70 后和 pAdEasy-1 共转化 Bj5183 感受态细菌, 在该受体菌中二者的同源序列之间同源重组, 重组后的质粒由原来的氨苄西林抗性(pAdEasy-1)变为卡那霉素抗性, 因此只有重组体 pAdEasyGFP-ASHSP70 或 pTrack-CMV 和 pTrack-CMV-HSP70 才具有卡那霉素抗性。抽提质粒 0.75%琼脂糖电泳根据大小鉴定出重组体。用酶切的方法进一步鉴定用 *Pac* Ⅰ 酶切重组体可释放一个 4.5 kb 的片段。

2.3　感染人喉癌细胞 Hep-2 观察 GFP 的表达

用滤过的重组腺病毒以 MOI 为 1∶10 感染 Hep-2 细胞, 3 d 后荧光显微镜下几乎全部细胞均有 GFP 表达。

3　讨论

反义基因治疗是指应用反义核酸在转录或翻译水平阻断某些异常基因的表达, 使肿瘤细胞进入正常分化轨道或导致瘤细胞凋亡。复制缺陷型腺病毒是目前基因治疗最常用载体之一, 具有安全性高, 感染细胞范围广, 滴度高, 且感染可在细胞周期任何时段的优点, 因此被广泛应用于遗传病和肿瘤的基因治疗中, 但它仍存在许多不足, 重组过程复杂是其中之一。由于哺乳动物细胞内同源重组的效率低, 需要多次空斑纯化, 故重组病毒产生的周期较长而限制了腺病毒载体的广泛应用。本系统应用细菌中高效的同源重组机制代替哺乳动物细胞, 用含抗菌素的平板筛选重组子而大大简化了筛选过程, 同时利用在同源重组时由穿梭质粒 pTrack-CMV 整合入腺病毒骨架质粒 pAdEasy-1 的 GFP 可以直接观察转染与感染的效率, 解决了传统方法在空斑或细胞病变出现前, 不能早期要了解和证实腺病毒产生的难题, 使腺病毒的重组、筛选和纯化更方便、快捷。整个过程可在 3 周内完成, 速度大大加快。

HSP70 在许多癌组织中高表达, 并与许多癌症的预后有关。本研究应用美国 FDA 批准使用 E1 缺陷的重组腺病毒, 为进一步探索反义 HSP70 在肿瘤区基因转染后抑制肿瘤细胞生长作用研究打下了坚实的基础。

关键词: 反义热体克蛋白 70; 重组; 腺病毒
中图法分类号: R394-33　　文献标识码: B

参考文献:

[1] Lazaris A C, Theodoropoulos G E, Davdari P S, *et al*. Heat shock protein 70 and HLA-DR molecules tissue expression prognostic implication in colorectal cancer[J]. Dis Colon Rectum, 1995, 38(7): 739—745.

[2] Huot J, Roy G, Lambert H, *et al*. Increased survival after treatments with anticancer agents of Chinese hamster cells expressing the human Mr 27 000 heat shock protein[J]. Cancer Res, 1991, 51(19): 5245—5252.

[3] He T C, Zhou S, daCosta L T, *et al*. A simplified system for generating recombinant adenoviruses[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1998, 95(5): 2509—2514.

(编辑　陈聪连)

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net