

## · 实验研究 ·

## 乙琥胺对七氟醚诱发幼鼠躁动的抑制作用

文雯 曹波 沈峰岩 赵璇

**【摘要】 目的** 观察乙琥胺对七氟醚诱发幼年大鼠躁动的抑制作用。**方法** SD 大鼠, 9~11 日龄, 体重 17~23 g。取 12 只实验动物, 随机分为生理盐水组(100  $\mu$ l, 腹腔注射)和乙琥胺组(4 mg/100  $\mu$ l, 腹腔注射), 每组 6 只。持续吸入 1% 七氟醚, 每隔 2 分钟记录 1 次躁动评分(PAHBs 评分), 总观察时间为 10 min。另取 10 只实验动物, 同样分为生理盐水组(100  $\mu$ l, 腹腔注射)和乙琥胺组(4 mg/100  $\mu$ l, 腹腔注射), 每组 5 只。持续吸入 1% 七氟醚, 每隔 2 分钟监测 1 次额叶脑电功率谱强度值, 总监测时间为 10 min。**结果** 1% 七氟醚处理时 2、4、6、8 和 10 min 乙琥胺组 PAHBs 评分均明显低于生理盐水组( $P < 0.05$ ), 额叶脑电功率谱强度值明显低于生理盐水组( $P < 0.05$ )。**结论** 乙琥胺可以降低七氟醚诱发躁动幼年大鼠的额叶脑电功率谱强度值, 对七氟醚诱发的幼年大鼠躁动有明显的抑制作用。

**【关键词】** 七氟醚; 乙琥胺; 额叶; 脑电功率谱; 躁动;

**Inhibitory effect of ethosuximide on sevoflurane-induced emergence delirium in neonatal rats** WEN Wen, CAO Bo, SHEN Fengyan, ZHAO Xuan. Department of Anesthesiology and Critical care, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China

Corresponding author: ZHAO Xuan, Email: zhaoxuan0323@hotmail.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the inhibitory effect of ethosuximide, an antiepileptic drug, on sevoflurane-induced emergence delirium in neonatal rats. **Methods** Twelve SD rats (17-23 g) at postnatal day 9-11 were randomly divided into ethosuximide group (4 mg/100  $\mu$ l, intraperitoneal injection,  $n=6$ ) and saline group (100  $\mu$ l, intraperitoneal injection,  $n=6$ ). Then the pups were treated with 1% sevoflurane for 10 minutes and agitated behaviors was observed using PAHBs scoring method for every 2 minutes. Ten more pups were randomly divided into two groups as previously described. Then the pups were treated with 1% sevoflurane for 10 minutes and EEG power spectrum of frontal lobe was monitored for every 2 minutes. **Results** Both PAHBs scores and EEG power spectrum at 2 min, 4 min, 6 min, 8 min and 10 min were significantly decreased in ethosuximide group when comparing with saline group under 1% sevoflurane inhalation ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Ethosuximide can decrease frontal lobe EEG power spectrum in sevoflurane-induced agitated rats and inhibit sevoflurane-induced emergence delirium in neonatal rats.

**【Key words】** Sevoflurane; Ethosuximide; Frontal lobe; EEG power spectrum; Emergence delirium

苏醒期躁动是一种意识游离的状态,常发生在幼儿全麻手术后苏醒阶段。出现无法安慰、急躁易怒、语无伦次、哭喊打闹等兴奋过度的表现,并可导致患儿身体上的伤害,尤其是手术创面的损伤,同时也为术后安全管理带来了困难<sup>[1, 2]</sup>。

研究表明,全麻药可以引起人或动物发作样行

为以及脑电的改变<sup>[3]</sup>。Lim 等<sup>[4]</sup>更是通过对新生大鼠低浓度(1%)七氟醚处理,观察到持续的,类似全麻苏醒期躁动的行为学表现。乙琥胺被广泛应用于治疗癫痫失神小发作<sup>[5]</sup>,然而该药物与全麻药诱发躁动的相关研究报道较少。本文利用脑电图监测和躁动行为学评估等方法,探讨乙琥胺对七氟醚诱发幼年大鼠躁动的作用。

## 材料与方法

**实验动物** 幼年 SD 大鼠, 9~11 日龄, 体重 17~23 g。由华东师范大学脑功能基因组学研究所实验动物中心提供。

基金项目:国家自然科学基金委员会青年项目(81300962);复旦大学附属华山医院科研启动基金资助项目(2016QD04)

作者单位:200092 上海交通大学医学院附属新华医院麻醉与重症医学科(文雯、赵璇);华东师范大学脑功能基因组学教育部重点实验室 上海市脑功能基因组学重点实验室(曹波);复旦大学附属华山医院麻醉科(沈峰岩)

通信作者:赵璇, Email: zhaoxuan0323@hotmail.com

**行为学分析** 取实验动物 12 只,随机分为生理盐水组和乙琥胺组,每组各 6 只。行为学评估前,首先从每组各取 1 只幼鼠,分别给予腹腔注射生理盐水 100  $\mu$ l 和乙琥胺 4 mg/100  $\mu$ l。10 min 后,同时放入 1% 七氟醚预充满的麻醉箱,持续注入 1% 七氟醚,每隔 2 分钟记录 1 次躁动评分(PAHBs 评分),总观察时间为 10 min。行为学评估选用 Lim 等<sup>[4]</sup>制定的幼年大鼠 PAHBs 评分:0 分,无异常行为;1 分,全身不定时抖动;2 分,反复摇头或刻板样运动;3 分,单侧肢体的阵挛;4 分,双侧肢体的阵挛;5 分,左右侧身翻滚;6 分,无目的性游走。选取最高分作为基础评分,并根据出现行为学的强度和持续时间追加分数(0 分,轻度;0.5 分,中度;1 分,重度),满分为 7 分。

**幼鼠脑电监测** 另取 10 只实验动物,同上随机分为两组,每组 5 只。记录前先将幼鼠头部套入自制面罩中,并固定于在体电生理记录台上。随后对两组幼鼠分别进行腹腔注射生理盐水 100  $\mu$ l 和乙琥胺 4 mg/100  $\mu$ l。10 min 后,持续吸入 1% 七氟醚,每隔 2 分钟监测 1 次额叶脑电功率谱强度值,总监测时间为 10 min。数据采集所使用胞外放大器为 Model 3000,高低通滤波分别设定为 0.1 Hz 和 0.1 kHz。脑电功率谱强度值通过 NeuroExplorer 软件分析得到。

**统计分析** 采用 Sigmapstat 3.5 软件进行统计分析。正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示。组间比较采用两因素方差分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 结 果

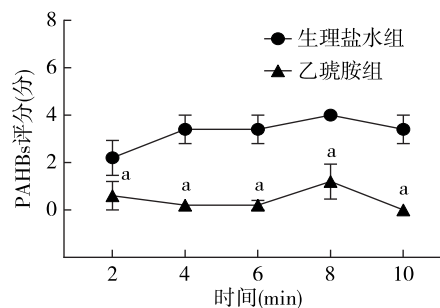
1% 七氟醚处理时 2、4、6、8 和 10 min 乙琥胺组 PAHBs 评分明显低于生理盐水组( $P < 0.05$ ) (图 1)。

1% 七氟醚处理时 2、4、6、8 和 10 min 乙琥胺组额叶脑电功率谱强度值明显低于生理盐水组( $P < 0.05$ ) (图 2)。

## 讨 论

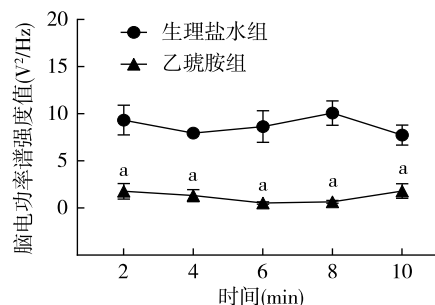
本研究结果显示,乙琥胺可以降低七氟醚诱发躁动幼年大鼠的额叶脑电功率谱强度值,对七氟醚诱发的幼年大鼠躁动有明显的抑制作用。

以往临床研究猜测,苏醒期躁动可能是由低浓度麻醉药物引发的异常活动<sup>[2]</sup>。Lim 等<sup>[4]</sup>更是通过对新生大鼠低浓度(1%)七氟醚处理,观察到持续



注:与生理盐水组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$

图 1 两组大鼠不同时点 PAHBs 评分的比较



注:与生理盐水组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$

图 2 两组大鼠不同时点额叶脑电功率谱强度值的比较

的,类似全麻苏醒期躁动的行为学表现,因此本研究以 Lim 等建立的模型为依据,探讨乙琥胺对七氟醚诱发幼年大鼠躁动的作用。

额叶包含初级运动皮层,辅助运动区等多个与运动相关的脑区,对肌肉收缩,自主运动,协调运动发挥着重要功能<sup>[6]</sup>。有研究揭示了发育早期前额叶皮层 GABA 的去极化兴奋作用是发生躁动的启动因素<sup>[4]</sup>。Edwards 等<sup>[3]</sup>研究发现,GABA 去极化兴奋作用同样是七氟醚诱发幼年大鼠大脑皮层(包括额叶)癫痫样脑电改变的关键,说明躁动可能与大脑运动调控中枢的过度兴奋相关。

以往研究中,虽然通过布美他尼给药逆转 GABA 的去极化作用,可以抑制七氟醚麻醉苏醒期躁动以及脑电的改变<sup>[3, 4]</sup>,但布美他尼可能诱发代谢异常,从而引起低血钾症及高尿酸血症等症状<sup>[7]</sup>。另外,动物研究表明,布美他尼反复给药能够产生神经发育障碍<sup>[8]</sup>。

乙琥胺作为  $Ca^{2+}$  通道抑制剂,抑制  $Ca^{2+}$  内流,可降低神经元的兴奋性,是癫痫失神小发作的主要治疗药物,且毒性较小,因此被广泛应用于小儿抗癫痫治疗。癫痫作为有病理学改变、反复发作且病程迁延的疾病,同无明显病理学基础,一过性、短暂

发作且有自限性的苏醒期躁动是有本质区别的。但两者发作时都出现神经元过度兴奋,并伴随肢体阵挛与不自主运动<sup>[9, 10]</sup>。因此,能够降低神经元兴奋性,对癫痫发作有改善效果的乙琥胺,同样有可能抑制术后躁动的发生。

综上所述,本研究表明乙琥胺可以降低七氟醚诱发躁动幼年大鼠的额叶脑电功率谱强度值,对七氟醚诱发的幼年大鼠躁动有明显的抑制作用。而该药是否真正能够应用于临床术后躁动的防治,仍需进一步更为严格和系统的临床研究探讨。

### 参 考 文 献

- [1] 吴佳腾,崔晓光. 小儿全身麻醉苏醒期躁动的研究进展. 实用药物与临床, 2017, (03): 357-360.
- [2] Moore AD, Angheliescu DL. Emergence delirium in pediatric anesthesia. Paediatr Drugs, 2017, 19(1): 11-20.
- [3] Edwards DA, Shah HP, Cao W, et al. Bumetanide alleviates epileptogenic and neurotoxic effects of sevoflurane in neonatal rat brain. Anesthesiology, 2010, 112(3): 567-575.
- [4] Lim BG, Shen FY, Kim YB, et al. Possible role of GABAergic depolarization in neocortical neurons in generating hyper-

excitatory behaviors during emergence from sevoflurane anesthesia in the rat. ASN Neuro, 2014, 6(2).

- [5] Brigo F, Igwe SC. Ethosuximide, sodium valproate or lamotrigine for absence seizures in children and adolescents. Cochrane Database Syst Rev, 2017, 2: Cd003032.
- [6] Mendoza G, Merchant H. Motor system evolution and the emergence of high cognitive functions. Prog Neurobiol, 2014, 122: 73-93.
- [7] Lemonnier E, Villeneuve N, Sonie S, et al. Effects of bumetanide on neurobehavioral function in children and adolescents with autism spectrum disorders. Transl Psychiatry, 2017, 7(3): e1056.
- [8] Wang DD, Kriegstein AR. Blocking early GABA depolarization with bumetanide results in permanent alterations in cortical circuits and sensorimotor gating deficits. Cereb Cortex, 2011, 21(3): 574-587.
- [9] Cuspidada-Bravo ER, Martinez-Montes E, Farach-Fumero M, et al. Improving electroencephalographic source localization of epileptogenic zones with time-frequency analysis. Clin EEG Neurosci, 2015, 46(2): 153-168.
- [10] 李志华, 马明轩, 李云林. 内侧额叶癫痫发作的症状学和致痫灶定位. 临床神经外科杂志, 2013, (2): 123-125.

(收稿日期: 2017-03-20)

## · 读者 · 作者 · 编者 ·

### 《临床麻醉学杂志》可直接使用缩略语的词汇

美国麻醉医师学会(ASA)  
酶联免疫吸附试验(ELISA)  
 $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)  
效应室靶浓度( $C_e$ )  
血红蛋白(Hb)  
收缩压(SBP)  
红细胞计数(RBC)  
平均动脉压(MAP)  
心肺转流(CPB)  
潮气量( $V_T$ )  
患者自控硬膜外镇痛(PCEA)  
动脉血二氧化碳分压( $P_aCO_2$ )  
间歇正压通气(IPPV)  
静脉血二氧化碳分压( $P_vCO_2$ )  
听觉诱发电位指数(AAI)  
四个成串刺激(TOF)  
丙氨酸氨基转移酶(ALT)  
磁共振成像(MRI)  
伊红染色(HE)

聚合酶链反应(PCR)  
N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)  
血浆靶浓度( $C_p$ )  
肿瘤坏死因子(TNF)  
血压(BP)  
红细胞压积(Hct)  
心率与收缩压乘积(RPP)  
体重指数(BMI)  
脉搏血氧饱和度( $SpO_2$ )  
患者自控静脉镇痛(PCIA)  
呼气末二氧化碳分压( $P_{ET}CO_2$ )  
呼气末正压(PEEP)  
静脉血氧分压( $P_vO_2$ )  
脑电双频指数(BIS)  
重症监护病房(ICU)  
天门冬氨酸氨基转移酶(AST)  
警觉/镇静状态评定(OAA/S)  
羟乙基淀粉(HES)  
术后认知功能障碍(POCD)

美国纽约心脏病协会(NYHA)  
吸入氧浓度( $FiO_2$ )  
白细胞介素(IL)  
心率(HR)  
血小板(Plt)  
舒张压(DBP)  
白细胞计数(WBC)  
中心静脉压(CVP)  
靶控输注(TCI)  
呼吸频率(RR)  
患者自控镇痛(PCA)  
动脉血氧分压( $P_aO_2$ )  
最低肺泡有效浓度(MAC)  
视觉模拟评分法(VAS)  
麻醉后恢复室(PACU)  
心电图(ECG)  
核因子(NF)  
计算机断层扫描(CT)  
急性呼吸窘迫综合征(ARDS)