

· 临床研究 ·

熵指数指导下右美托咪定、丙泊酚及依托咪酯
对脑功能区手术术中唤醒的影响

张学康 胡茜 吴琼 梁思思 赵鑫焱 方新华 刘志毅

【摘要】 目的 研究在熵指数指导下右美托咪定、丙泊酚及依托咪酯用于脑功能区手术术中唤醒的有效性及安全性。**方法** 选择择期行脑功能区手术且需术中唤醒患者 60 例,随机分为右美托咪定组(D组)、丙泊酚组(P组)和依托咪酯组(E组),每组 20 例。手术过程中调整右美托咪定、丙泊酚或依托咪酯的泵注剂量使反应熵(RE)维持在 40~60。记录唤醒时间、唤醒质量、唤醒期间不良反应的发生情况。**结果** D组唤醒时间明显短于 P、E 两组($P < 0.05$);D组唤醒质量明显优于 P、E 两组($P < 0.05$),P组唤醒质量明显优于 E组($P < 0.05$)。D组不良反应总发生率明显低于 P、E 两组($P < 0.05$)。**结论** 在熵指数指导下,右美托咪定、丙泊酚和依托咪酯联合瑞芬太尼麻醉用于脑功能区手术术中唤醒均是安全且有效的,但右美托咪定的唤醒质量最高,唤醒期间不良反应发生率最低。

【关键词】 熵指数;右美托咪定;丙泊酚;依托咪酯;术中唤醒

Effects of dexmedetomidine, propofol and etomidate on the intraoperative wake-up in the cerebral functional area under the guidance of entropy index ZHANG Xuekang, HU Qian, WU Qiong, LIANG Sisi, ZHAO Xinyan, FANG Xinhua, LIU Zhiyi. Department of Anesthesiology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China

Corresponding author: ZHANG Xuekang, Email: kang7139@163.com

【Abstract】 Objective To observe the efficacy and safety of dexmedetomidine, propofol and etomidate on brain functional areas in patients undergoing wake-up brain surgery under the guidance of entropy indices. **Methods** Sixty patients undergoing wake-up brain surgery on brain functional areas were enrolled, randomly divided into three groups: dexmedetomidine group (group D), propofol group (group P) and etomidate group (group E), $n=20$ in each. During the surgery, entropy index (RE) was maintained at 40 - 60 by adjusting the dose of dexmedetomidine, propofol or etomidate. The wake-up time, wake-up quality and adverse reaction in the wake-up period were observed. **Results** The wake-up time in group D was significantly less than that in groups P and E ($P < 0.05$), no difference between groups P and E. The wake-up quality in group D was significantly better than group P and group E ($P < 0.05$), group P was better than group E ($P < 0.05$). The incidence of adverse events in group D was lower than that in groups P and E ($P < 0.05$). **Conclusion** Under the guidance of entropy index, the anesthesia of dexmedetomidine, propofol and etomidate combined with remifentanyl can safely and effectively be used to the wake-up brain functional areas surgery, but the wake-up quality with use of dexmedetomidine is highest, and the incidence of adverse events is the lowest during wake-up period.

【Key words】 Entropy index; Dexmedetomidine; Propofol; Etomidate; Intraoperative wake-up

脑功能区手术术后极易产生视力、视野、嗅觉或听觉障碍及肢体运动障碍等严重神经功能损伤并发症。避免这些严重神经功能损伤目前最有效

的办法就是通过术中唤醒联合术中神经导航及皮质微电流刺激术(cortexelectrical stimulation, CES)实时监测脑功能区^[1]。但脑功能区手术术中唤醒麻醉需同时满足手术、电生理监测和麻醉本身三重要求,Rozet等^[2]认为术中唤醒麻醉的理想目标是:充分的氧合和通气,平稳的血流动力学,良好的合作状态,最佳的脑状况,完整的电生理学监

DOI:10.12089/jca.2018.12.010

基金项目:江西省卫生计生委科技计划项目(20161035)

作者单位:330006 南昌大学第一附属医院麻醉科

通信作者:张学康,Email: kang7139@163.com

测。目前临床上术中唤醒手术麻醉方案常是丙泊酚或依托咪酯联合瑞芬太尼,但均存在唤醒时间过长、唤醒质量不高等缺点。右美托咪定因其独特的“清醒镇静”且不干扰术中 CES 电生理监测等特性可用于脑功能区手术术中唤醒。本研究通过设定熵指数某一固定值作为唤醒的标准,评价右美托咪定用于术中唤醒麻醉中的效果,为临床应用提供参考。

资料与方法

一般资料 本研究由医院伦理委员会讨论并批准,所有患者均签署知情同意书。选择 2016 年 6 月至 2017 年 10 月择期行脑功能区手术且需术中唤醒患者,性别不限,年龄 18~60 岁,ASA I 或 II 级。排除标准:精神疾病史和长期镇静药服用史,术前交流障碍,运动功能障碍,颅内压高, BMI $> 35 \text{ kg/m}^2$ 。采用随机数字表法将患者分为三组:右美托咪定组(D 组)、丙泊酚组(P 组)和依托咪酯组(E 组)。

麻醉方法 术前访视就麻醉方案、目的与患者充分沟通,均未使用术前用药。患者入室后持续监测 ECG、HR、BP、 SpO_2 、反应熵(RE)。开放外周静脉通路,输注复方氯化钠 $4 \sim 6 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 。局麻下行右颈内静脉和左桡动脉穿刺分别监测 CVP 和 MAP。麻醉诱导:D 组、P 组为丙泊酚 1.5 mg/kg 、舒芬太尼 $0.4 \mu\text{g/kg}$ 、顺苯磺酸阿曲库铵 0.2 mg/kg ;E 组为依托咪酯 0.1 mg/kg 、舒芬太尼 $0.4 \mu\text{g/kg}$ 、顺苯磺酸阿曲库铵 0.2 mg/kg ,气管插管后机械通气,维持 $\text{P}_{\text{ET}}\text{CO}_2$ $35 \sim 40 \text{ mmHg}$ 。麻醉维持:瑞芬太尼 $0.1 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$,顺苯磺酸阿曲库铵 $0.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 。气管插管完成后 2 min(T_1),D 组泵注丙泊酚 $4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$,并给予右美托咪定负荷剂量 $1.0 \mu\text{g/kg}$,持续静脉滴注 10 min,然后以 $0.5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 维持,负荷量输注结束时,停止泵注丙泊酚。 T_1 时 P 组泵注丙泊酚 $4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$,E 组泵注依托咪酯 $10 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 。三组均泵注瑞芬太尼 $0.1 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 和顺苯磺酸阿曲库铵 $0.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 。手术过程中调整右美托咪定、丙泊酚或依托咪酯的泵注剂量使 RE 维持在 $40 \sim 60$ 。手术过程中控制 BP 波动幅度小于基础值的 30%,HR $50 \sim 100$ 次/分,必要时应用多巴胺或乌拉地尔控制 BP,阿托品或艾司洛尔控制 HR。

术中唤醒 手术均由同一组医师完成,在气管插管后,使用 0.25%罗哌卡因行开颅侧头皮神经阻

滞及对脑外科头架固定钉部位局部浸润麻醉,然后安装脑外科头架,在切皮前用 0.25%罗哌卡因进行切口局部皮肤浸润麻醉,罗哌卡因总量不超过 250 mg。在颅骨打开后用 2%利多卡因棉片贴敷于硬脑膜 $15 \sim 20 \text{ min}$ 行表面麻醉。在手术开始后静脉注射地塞米松 10 mg、托烷司琼 5 mg,以及快速静滴 20%甘露醇 250 ml。唤醒前麻醉深度维持 RE $40 \sim 60$ 。拟定 RE 为 90 时为唤醒时间点(T_A),准备唤醒(T_3)前约 30 min 停用顺苯磺酸阿曲库铵(T_2), T_3 时三组均将瑞芬太尼减少为 $0.03 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$,D 组右美托咪定减少为 $0.2 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$,P 组停用丙泊酚,E 组停用依托咪酯。 T_3 后采用手控呼吸代替机械通气直至自主呼吸恢复且 RE > 80 时,每 30 秒大声呼唤患者姓名 1 次并要求其按照指令做握拳动作及活动双足,到达 T_A 后继续呼唤患者,若能按指令活动双手及双足,即清醒(T_4)。 T_A 已到而 T_4 未到时,请外科医师稍等。 T_4 后 15 min(T_5)在患者清醒配合下,术者利用 CES 及皮质脑电图(ECoG)定位病灶范围后再重新麻醉(T_6),然后精确切除病灶。如果在 $T_3 \sim T_6$ 期间发生呛咳或体动时静注丙泊酚 0.5 mg/kg 。大脑皮层功能区测试完成后,结束唤醒时停止右美托咪定输注并泵注丙泊酚、依托咪酯和瑞芬太尼及肌松药直至手术结束。手术结束后,送麻醉复苏室待患者完全清醒,符合拔管要求后再拔除气管导管送回病房。术后 24 h 对患者术中唤醒过程中的记忆情况及对术中唤醒过程的满意度进行随访,若患者对唤醒过程有记忆则追问记忆过程中有无疼痛感觉。

观察指标 记录手术开始至 T_3 时间、唤醒时间($T_3 \sim T_4$)、唤醒持续时间($T_4 \sim T_6$)、麻醉时间、手术时间、术后清醒时间;记录 $T_1 \sim T_6$ 时的 MAP、HR、RE、唤醒质量评级(表 1);记录唤醒期间低血压(BP $\leq$ 基础值 $\times 70\%$)、高血压(BP $\geq$ 基础值 $\times 130\%$)、心动过缓(HR < 50 次/分)、心动过速(HR > 100 次/分)、体动(非指令时影响手术的四肢及躯干活动或躁动或需用丙泊酚控制者)、呛咳、呼吸抑制(自主呼吸吸纯氧时 $\text{SpO}_2 \leq 95\%$ 和/或 $\text{P}_{\text{ET}}\text{CO}_2 \geq 55 \text{ mmHg}$)等不良反应发生例数及术后随访时对唤醒有记忆的例数。

统计分析 采用 SPSS 16.0 统计学软件进行分析。正态分布计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用单因素方差分析,组内比较采用重复测量设计的方差分析;计数资料以例数和百

分比(%)表示,采用 χ^2 检验。等级资料比较采用秩和检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 唤醒质量评分

分级	临床表现
1 级	有指令时可以快速准确地活动肢体,无指令无任何动作。
2 级	有指令时可以活动肢体,但速度较缓慢并且准确性较低,无指令时无任何动作。
3 级	有指令时能较缓慢较不准确活动肢体,无指令时有轻度不影响手术的动作。
4 级	有指令时不能按指令活动肢体,无指令时有严重躁动影响手术操作。

结 果

本研究共纳入患者 60 例,每组 20 例。三组患者性别、年龄、BMI、麻醉时间、手术时间、术后清醒时间差异无统计学意义(表 2)。

与 T_1 时比较, T_2-T_6 时 D 组 HR 明显减慢($P<0.05$);与 D 组比较, T_2-T_6 时 P、E 组 HR 明显增快($P<0.05$),MAP、RE 组间差异均无统计学意义(表 3)。

与 D 组比较,E、P 两组唤醒时间(T_3-T_A 、 T_A-T_4 及 T_3-T_4)明显增加($P<0.05$),唤醒质量明显降低($P<0.05$);与 E 组比较,P 组唤醒质量明显降低($P<0.05$)。三组手术开始至 T_3 时间、唤醒持续时间差异无统计学意义(表 4—5)。

表 2 三组患者一般情况的比较

组别	例数	男/女(例)	年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	麻醉时间(min)	手术时间(min)	术后清醒时间(min)
P 组	20	7/13	48.7±7.5	21.7±1.3	318.0±29.7	291.5±33.2	24.6±6.4
E 组	20	9/11	50.1±8.1	22.3±1.5	325.3±33.2	302.1±36.1	25.9±6.7
D 组	20	8/12	49.5±7.8	20.6±1.4	320.6±31.8	296.6±34.5	23.2±5.9

表 3 三组患者围唤醒期不同时点生命体征和 RE 的比较($\bar{x} \pm s$)

指标	组别	例数	T_1	T_2	T_3	T_4	T_5	T_6
MAP (mmHg)	P 组	20	97.5±7.9	92.7±6.9	95.5±8.3	99.2±8.4	99.7±8.0	100.2±8.3
	E 组	20	98.6±8.3	93.1±7.3	96.2±8.8	100.3±8.9	101.3±8.7	101.5±7.8
	D 组	20	99.8±8.7	91.6±7.1	94.7±7.5	98.0±7.8	98.3±7.6	99.3±8.4
HR (次/分)	P 组	20	88.6±6.3	79.8±6.9 ^a	81.2±7.1 ^a	87.8±6.7 ^a	84.7±6.3 ^a	79.7±6.7 ^a
	E 组	20	89.7±6.8	83.4±7.5 ^a	85.4±6.9 ^a	91.3±8.5 ^a	89.3±8.0 ^a	84.1±7.7 ^a
	D 组	20	89.6±7.3	61.4±5.6 ^b	64.5±6.0 ^b	71.8±6.2 ^b	69.5±5.9 ^b	67.3±6.0 ^b
RE(%)	P 组	20	43.1±1.9	42.7±1.7	79.6±4.2 ^a	93.7±4.8 ^a	94.7±5.4 ^a	93.9±4.9 ^a
	E 组	20	44.4±2.8	45.0±2.3	80.3±5.1 ^a	92.6±5.0 ^a	93.6±5.2 ^a	92.3±4.6 ^a
	D 组	20	42.6±2.4	41.9±2.5	78.3±4.5 ^a	94.0±5.5 ^a	95.3±5.7 ^a	94.7±5.1 ^a

注:与 D 组比较,^a $P<0.05$;与 T_1 比较,^b $P<0.05$

表 4 三组患者唤醒时间的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	手术开始至 T_3 时间 (min)	唤醒时间 (min)			唤醒持续时间(min)
			T_3-T_A	T_A-T_4	T_3-T_4	
P 组	20	71.1±6.2	12.7±3.1 ^a	2.9±1.4 ^a	15.6±4.4 ^a	29.5±4.4
E 组	20	69.8±5.9	13.0±3.6 ^a	3.2±1.3 ^a	16.2±4.7 ^a	28.4±3.7
D 组	20	72.6±6.7	9.5±2.8	1.8±0.7	11.3±3.5	28.7±4.0

注:与 D 组比较,^a $P<0.05$;与 E 组比较,^b $P<0.05$

表 5 三组患者唤醒质量的比较[例(%)]

组别	例数	1 级	2 级	3 级	4 级
P 组	20	8(40)	6(30)	5(25)	1(10)
E 组	20	6(30)	6(30)	6(30)	2(10)
D 组	20	12(60)	7(35)	1(5)	0(0)

三组唤醒期间高血压、心动过速、躁动、呛咳及呼吸抑制发生率差异无统计学意义,但 P、E 组不良反应总发生率明显高于 D 组 ($P < 0.05$) (表 6)。

讨 论

熵指数是当前较理想的监测麻醉深度的指标,即可监测镇静程度也可监测镇痛程度,它的数值变化能够反映全身麻醉药物的镇静催眠疗效,可准确监测脑电信号及时指导调控全麻深度,对患者意识变化情况的灵敏度高^[3],可预测麻醉减浅和意识恢复的时间。因此,熵指数可作为术中唤醒麻醉的一个可靠性指标。熵指数主要有 SE(状态熵)和 RE(反应熵)两部分组成,RE 是一个快反应指数,时间窗范围为 1.92~15 s,RE 值的变化比 SE 和 BIS 数值的变化早约 4 min。RE 的额面 EMG 信号对有害刺激特别敏感,并且反应迅速。RE 值的变化可以迅速反映气管插管等刺激引起的皮层下兴奋,并能反映某一时刻麻醉深度的即时变化^[4],故本研究采用 RE 作为术中唤醒的指标。

瑞芬太尼为芬太尼类 μ 型阿片受体激动药,在组织和血液中被迅速水解,故起效快,半衰期短且与给药时间无关^[5]。瑞芬太尼具有对循环稳定影响较小、停药或减量后患者易清醒且对呼吸影响小、不易引发躁动和癫痫等优点,故瑞芬太尼被认为是目前作为术中唤醒麻醉最合适的镇痛药^[6]。但是,

瑞芬太尼停药后镇痛作用迅速消失,疼痛刺激短期内激升,导致患者脑血管痉挛性收缩,颅内灌注压降低甚至脑缺血,故需联合其他麻醉药物。丙泊酚起效快,苏醒迅速并且具有一定的脑保护功能,曾经被认为是脑功能区手术术中唤醒麻醉较理想的药物^[7],但在实际应用中,常出现麻醉深度过深、唤醒延迟^[6]、呛咳、躁动、高血压及呼吸抑制等不良反应发生。依托咪酯具有对循环功能影响小、作用持续时间短、并且能通过收缩脑血管降低颅内压与脑氧代谢率、对缺氧引起的脑损害具有保护作用等优势^[8],目前也有不少学者将其用于脑功能区手术术中唤醒麻醉。但依托咪酯可导致注射部位痛和肌阵挛^[9];并且依托咪酯长时间输注可抑制肾上腺皮质功能,引起暂时性肾上腺皮质功能不全,从而引起水钠电解质失衡、低血压,严重可导致休克;依托咪酯还可以导致术后恶心呕吐、呃逆、肌震颤等不良反应的发生。本研究结果表明,依托咪酯用于唤醒麻醉并不理想。

右美托咪定为高选择性的 α_2 肾上腺素能受体激动药,具有中枢性抗交感作用、同时具有镇静和镇痛作用,且呼吸抑制很轻微,易觉醒^[10]。右美托咪定主要作用于皮层下,不涉及 γ -氨基丁酸(GABA)系统,不损害认知功能,不干扰术中 CES、ECOG 等神经电生理监测^[11]。右美托咪定具有剂量依赖性的镇静、镇痛作用,其独特的“清醒镇静”,类似于自然睡眠的非快速动眼相,患者在无外界刺激的情况下处于睡眠状态,但易被言语刺激唤醒,并与医护人员进行合作与交流,刺激消失后很快又进入睡眠状态,而且对呼吸几乎无抑制作用。正因为这些特性,右美托咪定已被多数学者用于脑功能区手术术中唤醒的麻醉。本研究与 Forest 等^[6]研究结果一致,右美托咪定和瑞芬太尼是唤醒麻醉时最理想的药物组合。虽然右美托咪定用于唤醒麻醉时不抑制呼吸,但其可使交感神经的紧张度降

表 6 三组患者唤醒期间不良反应发生率的比较[例(%)]

组别	例数	高血压	低血压	心动过速	心动过缓	躁动	呛咳	呼吸抑制	对唤醒有记忆	合计
P 组	20	3(15)	2(10)	2(10)	3(15)	2(10)	1(5)	2(10)	1(5)	16(10) ^a
E 组	20	4(20)	1(5)	4(20)	1(5)	4(20)	3(15)	1(5)	1(5)	19(12) ^a
D 组	20	1(5)	4(20)	0(0)	5(25)	0(0)	0(0)	0(0)	1(5)	11(7)

注:与 D 组比较,^a $P < 0.05$

低,导致副交感神经的相对兴奋,从而产生心动过缓和低血压等,故术中应严密观察,可给予麻黄碱和阿托品等对症治疗。

本研究表明,右美托咪定唤醒时间明显少于丙泊酚和依托咪酯,其唤醒质量也是最好的,而丙泊酚的唤醒质量优于依托咪酯。同时,右美托咪定的预期清醒时间至完全清醒时间极短,只有 1.8 min 左右,有利于术中唤醒进行功能定位,说明右美托咪定后期苏醒速度更快,更适合脑功能区手术术中唤醒麻醉。

在唤醒麻醉中,为避免患者在唤醒过程中出现体动和呛咳,成功实施唤醒麻醉,我们采用作用时间长的罗哌卡因行开颅侧头皮神经阻滞,并行脑科头架支持点及切口全层局部浸润麻醉,最大限度地减少了患者唤醒期间的疼痛刺激。尽管如此,从本研究的不良反应可以看出,P、E 两组唤醒时仍有躁动和呛咳发生,可能与疼痛和强烈刺激有关;而 D 组则无一例发生,这可能与右美托咪定特殊的镇静作用^[12]、温和的镇痛作用^[13]及良好的抗应激作用等特性有关。

综上所述,熵指数可准确监测脑电信号,及时反映意识恢复状况,指导唤醒麻醉。在局部麻醉辅助和熵指数指导下,右美托咪定、丙泊酚和依托咪酯联合瑞芬太尼麻醉用于脑功能区手术术中唤醒均是安全且有效的,但右美托咪定的唤醒质量最高,唤醒期间不良反应发生率最低。

参 考 文 献

- [1] Tharin S, Golby A. Functional brain mapping and its applications to neurosurgery. *Neurosurgery*, 2007, 60(4 Suppl 2): 185-201.
- [2] Rozet I. Anesthesia for functional neurosurgery: the role of dexmedetomidine. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2008, 21(5): 537-543.
- [3] Wen P. Consciousness, EEG and depth of anaesthesia monitoring. *Australas Phys Eng Sci Med*, 2012, 35(4): 389-392.
- [4] 程宏霞, 王晓冬, 邱颀. 熵指数在麻醉深度监测中的临床应用. *内蒙古医科大学学报*, 2015, 37(2): 211-214.
- [5] Martorano PP, Aloj F, Baietta S, et al. Sufentanil-propofol vs remifentanil-propofol during total intravenous anesthesia for neurosurgery. A multicentre study. *Minerva Anesthesiol*, 2008, 74(6): 233-243.
- [6] Forest EA, Booi LH. Anesthesia in the patient for awake craniotomy. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2007, 20(4): 331-335.
- [7] Hans P, Bonhomme V. Why we still use intravenous drugs as the basic regimen for neurosurgical anaesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2006, 19(5): 498-503.
- [8] 杨春要, 孙振涛, 马风雷, 等. 异氟醚和依托咪酯对重症肌无力患者胸腺切除术 Bcl-2 的影响. *中国现代应用药理学*, 2011, 28(8): 774-776.
- [9] 廖朝辉, 幸标, 沈炳文, 等. 咪唑安定和芬太尼对依托咪酯所致肌阵挛的影响. *临床麻醉学杂志*, 2010, 26(2): 129-131.
- [10] 高鹏, 古妙宁, 蔡铁良, 等. 右美托咪定对全麻下脑语言功能区手术术中唤醒的影响. *临床麻醉学杂志*, 2015, 31(1): 60-62.
- [11] Souter MJ, Rozet I, Ojemann JG, et al. Demedetomidine sedation during awake craniotomy for seizure resection: effects on electrocorticography. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2007, 19(1): 38-44.
- [12] Cai X, Zhang P, Lu SF, et al. Effects of intraoperative dexmedetomidine on postoperative pain in highly nicotine dependent patients after thoracic surgery. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(22): e3814.
- [13] Wang X, Liu W, Xu Z, et al. Effect of dexmedetomidine alone for intravenous patient-controlled analgesia after gynecological laparoscopic surgery: a consort-prospective, randomized, controlled trial. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(19): e3639.

(收稿日期:2018-01-08)