

# 伤害性刺激相关脑电特征的研究进展

牛睿童 魏昌伟 吴安石

**【摘要】** 通过对脑电图(EEG)数据的有效分析,客观监测伤害性感受的动态变化是近年研究的热点。中重度术后急性疼痛的发生率高,严重影响患者生理和心理健康,然而尚无客观衡量围术期伤害性刺激感受的金标准以指导围术期镇痛。目前有关伤害性刺激期间 EEG 变化特征的研究结果尚不一致。本文对不同性质的伤害性刺激的 EEG 特征进行总结,以期对未来研究提供参考。

**【关键词】** 脑电图;伤害性刺激;围术期;急性疼痛

**Research progress on the electroencephalogram characteristics of nociception** NIU Ruitong, WEI Changwei, WU Anshi. Department of Anesthesiology, Beijing Chaoyang Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100020, China

Corresponding author: WU Anshi, Email: wuanshi88@163.com

**【Abstract】** The effective analysis of electroencephalography (EEG) data to objectively reflect the changes of nociception has been a hot topic of research in recent years. The incidence of moderate to severe postoperative acute pain remains high. Postoperative acute pain seriously affects patients' physical and psychological health, yet there is no objective gold standard for measuring perioperative nociception to guide perioperative analgesia. The results of current studies on the characteristics of EEG changes during nociception are contradictory. This paper presents the EEG characteristics of nociception in order to provide a reference for future research design.

**【Key words】** Electroencephalography; Nociception; Perioperative; Acute pain

2020 年国际疼痛学会对“疼痛”的定义为:疼痛是一种与实际或潜在组织损伤相关的不愉快感觉和情绪情感体验,或与此相似的经历<sup>[1]</sup>。疼痛的本质是主观的,在全麻中无法监测,而机体的伤害性感受是可以识别的<sup>[2]</sup>。伤害性刺激指不同的刺激方式如热、冷、电、机械、化学物质等作用于伤害性感受器,产生伤害性感受,分为试验伤害性刺激和临床伤害性刺激。然而,尚无客观衡量伤害性感受的金标准以指导围术期镇痛药物的使用<sup>[3]</sup>。近年来,一些新型伤害性感受监测工具开始出现,如手术体积描记指数(surgical pleth index, SPI)、镇痛与伤害性刺激指数(analgesia nociception index, ANI)、瞳孔直径、皮肤电导(skin conductance, SC)、综合变异性指数(composite variability Index, CVI)、伤害性水平指数(nociception level index, NOL)等<sup>[4]</sup>,但其影响因素较多,准确性有待进一步证实,临床实践仍存在许多问题。脑电图(electroencephalography,

EEG)通过放置在头皮上的电极采集脑神经细胞的生物电活动,从而获得大脑电活动的动态变化,其主要优点是高时间分辨率。对 EEG 数据分析可以反映机体伤害性感受的动态变化<sup>[5]</sup>。但目前有关伤害性刺激期间 EEG 变化特征的研究结果尚不一致。本文对不同性质伤害性刺激的 EEG 特征进行总结,以期为未来的研究提供参考。

## 试验伤害性刺激

**冷加压刺激** 在外周,对冷刺激的感知由不同的皮肤温度感受器介导。冷刺激会激活 A $\delta$  纤维,而温暖、寒冷和触觉刺激会引起脊髓大多数背角神经元的反应<sup>[6]</sup>。在丘脑中,多数感觉中继神经元具有多模态特性。因此,人脑可以感知不同的冷刺激,并区分其强度。Hansen 等<sup>[7]</sup>研究表明,冷刺激增加了边缘系统区域  $\delta$ 、 $\theta$ 、 $\beta_1$ 、 $\beta_2$ 、 $\beta_3$  和  $\gamma$  频段的皮质活动,而在扣带回和中央前、后回  $\alpha_2$  频段的皮质活动减少,疼痛强度与扣带回  $\beta_2$ 、 $\beta_3$  和  $\gamma$  频段的活动相关,在疼痛评分较高的患者中,左额、中线中央、后颞导联  $\beta$  频段功率升高<sup>[8]</sup>。Chouchou 等<sup>[9]</sup>研究表明,冷刺激增强了双侧额颞区的  $\gamma$  频段功率,

DOI:10.12089/jca.2024.01.018

基金项目:首都卫生发展科研专项(首发 2022-2Z-2039)

作者单位:100020 首都医科大学附属北京朝阳医院麻醉科

通信作者:吴安石,Email: wuanshi88@163.com

降低了对侧中央区的  $\alpha$  频段功率。在冷痛恢复期,左侧额中央区域的  $\theta$  频段功率明显反弹,前额叶-体感网络的半球内和前额叶-顶叶的半球间  $\theta$  频段连接性同步增加, $\theta$ 、 $\alpha$  和  $\gamma$  震荡之间的相位-幅度耦合(phase-amplitude coupling, PAC)明显减少<sup>[10]</sup>。

**强直性热刺激** 强直性热刺激可激活 A $\delta$  和 C 纤维神经感受器,从而诱发接触热诱发电位(contact heat-evoked potentials, CHEP),产生较持久的疼痛感觉<sup>[11]</sup>。Giehl 等<sup>[12]</sup>研究表明,与强直性无痛热比较,在强直性热痛期间,中央区  $\alpha$  频段功率降低,右枕叶和右顶叶  $\delta$  功率升高。然而, Huishi 等<sup>[13]</sup>研究表明在低频范围内( $\delta$ - $\alpha$ )功率整体降低,其中  $\alpha$  频段的变化最为明显,且  $\alpha$  频段功率降低的程度与受试者报告的疼痛等级呈线性相关。Nickel 等<sup>[14]</sup>研究表明,在强直性热刺激期间  $\alpha$  频段振荡减少,这与对侧感觉运动皮层的  $\alpha$  和  $\beta$  频段的功能连接增加相关,且在  $\alpha$  频段上,对侧感觉运动皮层与内侧前额叶皮层的联系更强。Misra 等<sup>[15]</sup>研究表明,疼痛感受的增加与内侧前额叶皮层的  $\gamma$  和  $\theta$  频段功率的增加有关。且与对侧感觉运动皮层的  $\beta$  频段功率的降低有关。针对以上两种 EEG 信号特征可将疼痛程度划分为高痛和低痛,其准确率为 89.58%。

**辣椒素刺激** 辣椒素引起的疼痛常常快速出现且快速消失,与电刺激引起的疼痛比较,因其不具有平台期常被用于研究急性伤害性刺激的 EEG 变化。皮内注射或局部涂抹辣椒素可激活位于躯体和内脏初级感觉神经元末端的辣椒素受体,后由 C 类和部分 A $\delta$  类神经纤维介导,通过脊髓丘脑束传导到大脑皮层,从而产生机体伤害性感受<sup>[16]</sup>。在左前臂的中掌部涂抹辣椒素软膏引发疼痛时,受试者中央楔叶的  $\theta$  频段、左背外侧前额叶皮层的  $\alpha$  频段以及左楔叶和右岛叶的  $\beta$  频段功率较静息状态明显增加,且在皮质脊髓输出减少的受试者中,右侧初级运动皮层(M1)的  $\beta$  频段功率增加, $\beta$ M1-楔形体连通性增加<sup>[17]</sup>。Wang 等<sup>[18]</sup>研究表明,在疼痛和高认知负荷任务开始后,Fz(额中线)500~800 ms 的  $\delta$  和  $\theta$  振荡的峰值功率延迟。

**电刺激** 电刺激可通过皮肤表面和皮内组织诱发疼痛,既可以使单个神经纤维兴奋,也可以使神经纤维群兴奋,兴奋强度与刺激强度成比例,且 C 纤维比 A $\delta$  纤维具有更高的激活阈值<sup>[19]</sup>。电刺激增加了对侧半球的锁相  $\theta$ - $\gamma$  频段的反应,并减少了对同侧半球的锁相  $\beta$  频段的反应,此外,同侧额中央区域的非锁相  $\alpha$  频段反应降低<sup>[20]</sup>。Dufort 等<sup>[21]</sup>研

究表明,在电刺激后 180~500 ms,  $\theta$  频段发生了疼痛特异性爆发,源电流密度方法将该活动定位于双侧背外侧前额叶皮层(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC),且只有右侧 DLPFC 活动可预测主观疼痛强度的降低。

**高渗溶液刺激** 高渗盐溶液注射到肌肉中后,通过激活 C 类神经纤维产生深度弥散样疼痛。肌肉疼痛的强度和面积可通过改变注射量、刺激间隔和注射部位进行控制<sup>[19]</sup>。Le Pera 等<sup>[22]</sup>研究表明,与无痛振动刺激比较,注射高渗盐水引起的强直性肌肉疼痛可以使对侧顶叶  $\delta$  和  $\alpha_1$  频段功率持久增加。Chang 等<sup>[23]</sup>进一步研究表明,高深盐溶液引起反复肌肉疼痛期间  $\alpha_1$  和  $\alpha_2$  频段功率明显研究降低;与基线比较, $\alpha_1$  和  $\alpha_2$  频段功率在前两次刺激期间明显降低,在随后的 3 次刺激中逐渐恢复,但  $\beta_2$  频段功率在 5 次刺激中持续增加且与疼痛强度和皮肤疼痛面积相关。

### 临床伤害性刺激

全麻不能完全抑制中枢神经系统对手术刺激引起组织损伤的反应。在全麻状态下,机体对伤害性刺激的反应主要有以下方面:(1)躯体反应(脊髓反射导致肢体运动);(2)自主神经反应(脑干和下丘脑效应导致心率、换气频率、血管收缩和瞳孔变化);(3)认知唤醒和记忆形成(皮层下和中脑结构引起一般唤醒,通过前脑和皮层介导的注意力和记忆);(4)各种内分泌、凝血和免疫炎症反应<sup>[24]</sup>。对伤害性刺激的神经生理反应可以通过 EEG 监测。全麻药物诱导的无意识和镇痛作用可能存在协同关系,但疼痛/镇痛轴通常可以独立于唤醒/催眠轴来考虑。且越来越多的研究者意识到,年龄、患者认知和合并症等其他因素会影响术中 EEG 模式。假设手术刺激可以通过消除催眠药物的药效作用并引起过早醒来“唤醒患者”,这将导致 EEG 特征向意识相关特征变化,然而全麻下伤害性刺激也可能引发 EEG 的非典型变化。下文对全麻期间不同的伤害性刺激类型引发的各类 EEG 改变做出总结。

**静脉穿刺** Hartley 等<sup>[25]</sup>在接受七氟醚麻醉的患儿中观察伤害性刺激引发的大脑皮层活动,静脉穿刺置管会诱发  $\delta$  活动的明显增加,如果在穿刺前进行局麻,则无法观察到这种变化。此外,该研究还观察到  $\delta$  活动随刺激强度的增加而增加,临床静脉穿刺置管所诱发的  $\delta$  活动增加强于试验伤害性

刺激(针刺),而试验伤害性刺激所诱发的  $\delta$  活动增加强于试验性触觉刺激。上述现象的产生可能是由于当一连串的痛觉活动到达麻醉状态下患儿的丘脑时,更多的丘脑神经元被招募到皮质丘脑回路中,从而加强了  $\delta$  振荡。

气管插管/气管镜检查 Rundshagen 等<sup>[26]</sup>研究表明,在丙泊酚和芬太尼麻醉诱导后,气管插管导致  $\alpha$  和  $\beta$  频段功率增加,而  $\delta$  频段功率降低,其中双侧前颞区的  $\alpha$  频段增幅最明显。一项针对接受深部脑刺激手术的帕金森患者的研究表明,气管插管时丘脑底核(subthalamic nucleus, STN)的  $\beta$  频段功率明显增加,而额叶皮层上未观察到任何明显变化。此外,在麻醉期间 STN 中 2~80 Hz 的局部场电位(local field potentials, LFPs)幂律指数在气管插管后暂时减少,但仍高于清醒状态<sup>[27]</sup>。低频段的幂律指数反映了兴奋与抑制之间的平衡,而这种平衡在大脑神经元网络的功能中发挥重要作用<sup>[28]</sup>。

Stewart 等<sup>[29]</sup>一项关于接受机械通气和静脉镇静的成年术后 ICU 患者的痛觉-镇静监测的研究表明,在气管镜检查或胸腔穿刺前后,BIS、肌电图功率(electromyogram power, EMG)、平均血压变异性在 Richmond 躁动-镇静评分(Richmond agitation-sedation score, RASS)水平达到-4 和-3 时反应最一致,为需要深度镇静的机械通气患者的痛觉-镇静监测提供了新思路。

切皮 切皮刺激可能会激活各种兴奋性神经递质,从而导致丘脑-皮层系统去极化,在 EEG 信号中表现为皮层唤醒<sup>[30-32]</sup>。Sleigh 等<sup>[30]</sup>研究表明,切皮刺激与发作性额叶  $\alpha$  (episodic frontal alpha, EFA)振荡减少和低频变异指数(high frequency variability index, HFVI)有关,而该现象与麻醉维持的药物类型和麻醉深度无关。在此研究中还观察到约 15% 的患者在切皮后出现 BIS 下降,这可能会错误地诱导麻醉科医师减浅麻醉。Hight 等<sup>[31]</sup>研究表明伤害性刺激可导致  $\alpha$  脱落,这一现象在切皮 10 min 内的发生率更高,还与手术时间大于 3 h 明显相关。Hagihira 等<sup>[32]</sup>研究表明,切皮后  $\delta$  活动消失,而在芬太尼给药后  $\delta$  活动重新出现,这是否可以作为临床工作中评估镇痛充分程度提供依据仍需更多的研究证实。

腹腔冲洗 手术刺激通常会导致脑电活动的激活。但在麻醉药不足且伤害性刺激过强时可能会导致 EEG 的抑制,这种现象被称为“悖论性唤醒(paradoxical arousal, PA)”,部分学者认为称为 PA

是不准确的,由于此时的 EEG 表现为向低频的  $\delta$  波转移,因此,应当更准确地称之为“delta 反应”<sup>[30]</sup>。当腹腔冲洗时,这种突发性刺激事件可能足以诱发“delta 反应”。Morimoto 等<sup>[33]</sup>研究表明,在用生理盐水冲洗腹腔后,BIS 和 95% 频谱边缘频率(95% spectral edge frequency, SEF<sub>95</sub>)明显下降,若在冲洗前给予芬太尼,则 BIS 和 SEF<sub>95</sub> 无明显变化。麻醉科医师应注意此类现象,以避免在这种情况下不当地减少麻醉药的使用。

## 小 结

本文总结了不同性质的伤害性刺激的 EEG 特征,试验伤害性刺激研究多在健康志愿者中进行,不受麻醉药物的影响,刺激的强度、持续时间、频率和部位都是可控的。而临床伤害性刺激研究虽然受到许多混杂因素的影响,但其本身反映围术期伤害性感受变化,更能指导临床实践。尽管不同性质伤害性刺激的 EEG 变化存在差异,但 EEG 仍具有作为伤害性感受的生物标志物的潜力,在未来仍需要更多研究证明其作为围术期伤害性感受/抗伤害性感受平衡系统监测指标的可行性。在未来的研究中,研究者应设计更完善的试验方案,控制潜在的偏倚风险,以期发现确切的伤害性刺激相关 EEG 特征,实现临床转化。

## 参 考 文 献

- [1] Raja SN, Carr DB, Cohen M, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*, 2020, 161(9): 1976-1982.
- [2] Ledowski T. Objective monitoring of nociception: a review of current commercial solutions. *Br J Anaesth*, 2019, 123(2): e312-e321.
- [3] Davis KD, Aghaeepour N, Ahn AH, et al. Discovery and validation of biomarkers to aid the development of safe and effective pain therapeutics: challenges and opportunities. *Nat Rev Neurol*, 2020, 16(7): 381-400.
- [4] 陈黎明,于布为. 全身麻醉术中伤害性刺激监测的研究进展. *上海交通大学学报(医学版)*, 2020, 40(2): 271-275.
- [5] 孔昊,张鸿. 术中伤害性刺激及镇痛水平监测的研究进展. *临床麻醉学杂志*, 2020, 36(6): 612-615.
- [6] Hadjileontiadis LJ. EEG-based tonic cold pain characterization using wavelet higher order spectral features. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2015, 62(8): 1981-1991.
- [7] Hansen TM, Mark EB, Olesen SS, et al. Characterization of cortical source generators based on electroencephalography during tonic pain. *J Pain Res*, 2017, 10: 1401-1409.
- [8] De Pascalis V, Scacchia P, Papi B, et al. Changes of EEG band

- oscillations to tonic cold pain and the behavioral inhibition and fight-flight-freeze systems. *Personal Neurosci*, 2019, 2: e12.
- [9] Chouchou F, Perchet C, Garcia-Larrea L. EEG changes reflecting pain: is alpha suppression better than gamma enhancement. *Neurophysiol Clin*, 2021, 51(3): 209-218.
- [10] Rustamov N, Sharma L, Chiang SN, et al. Spatial and frequency-specific electrophysiological signatures of tonic pain recovery in humans. *Neuroscience*, 2021, 465: 23-37.
- [11] Savignac C, Ocay DD, Mahdid Y, et al. Clinical use of electroencephalography in the assessment of acute thermal pain: a narrative review based on articles from 2009 to 2019. *Clin EEG Neurosci*, 2022, 53(2): 124-132.
- [12] Giehl J, Meyer-Brandis G, Kunz M, et al. Responses to tonic heat pain in the ongoing EEG under conditions of controlled attention. *Somatosens Mot Res*, 2014, 31(1): 40-48.
- [13] Huishi Zhang C, Sohrabpour A, Lu Y, et al. Spectral and spatial changes of brain rhythmic activity in response to the sustained thermal pain stimulation. *Hum Brain Mapp*, 2016, 37(8): 2976-2991.
- [14] Nickel MM, Ta Dinh S, May ES, et al. Neural oscillations and connectivity characterizing the state of tonic experimental pain in humans. *Hum Brain Mapp*, 2020, 41(1): 17-29.
- [15] Misra G, Wang WE, Archer DB, et al. Automated classification of pain perception using high-density electroencephalography data. *J Neurophysiol*, 2017, 117(2): 786-795.
- [16] 夏晨, 陈红云, 周庆辉. 辣椒素在建立人类疼痛模型中的应用. *世界临床药物*, 2020, 41(4): 307-311.
- [17] Martel M, Harvey MP, Houde F, et al. Unravelling the effect of experimental pain on the corticomotor system using transcranial magnetic stimulation and electroencephalography. *Exp Brain Res*, 2017, 235(4): 1223-1231.
- [18] Wang K, Cai G, Huang S, et al. Performance of healthy persons under pain in different cognitive load tasks: an event-related potential study on experimental pain individuals. *Brain Behav*, 2020, 10(8): e01713.
- [19] 长孙东亭, 罗素兰. 人类疼痛实验模型方法及评价研究进展. *神经药理学报*, 2013, 3(5): 13-26.
- [20] Babiloni C, Babiloni F, Carducci F, et al. Human brain oscillatory activity phase-locked to painful electrical stimulations: a multi-channel EEG study. *Hum Brain Mapp*, 2002, 15(2): 112-123.
- [21] Dufort Rouleau R, Lagrandeur L, Daigle K, et al. Significance of non-phase locked oscillatory brain activity in response to noxious stimuli. *Can J Neurol Sci*, 2015, 42(6): 436-443.
- [22] Le Pera D, Svensson P, Valeriani M, et al. Long-lasting effect evoked by tonic muscle pain on parietal EEG activity in humans. *Clin Neurophysiol*, 2000, 111(12): 2130-2137.
- [23] Chang PF, Arendt-Nielsen L, Graven-Nielsen T, et al. Psychophysical and EEG responses to repeated experimental muscle pain in humans: pain intensity encodes EEG activity. *Brain Res Bull*, 2003, 59(6): 533-543.
- [24] García PS, Kreuzer M, Hight D, et al. Effects of noxious stimulation on the electroencephalogram during general anaesthesia: a narrative review and approach to analgesic titration. *Br J Anaesth*, 2021, 126(2): 445-457.
- [25] Hartley C, Poorun R, Goksan S, et al. Noxious stimulation in children receiving general anaesthesia evokes an increase in delta frequency brain activity. *Pain*, 2014, 155(11): 2368-2376.
- [26] Rundshagen I, Schröder T, Heinze J, et al. Topographic electroencephalography: endotracheal intubation during anaesthesia with propofol/fentanyl. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 2005, 40(11): 633-639.
- [27] Huang Y, Hu K, Green AL, et al. Dynamic changes in rhythmic and arrhythmic neural signatures in the subthalamic nucleus induced by anaesthesia and tracheal intubation. *Br J Anaesth*, 2020, 125(1): 67-76.
- [28] Gao R, Peterson EJ, Voytek B. Inferring synaptic excitation/inhibition balance from field potentials. *Neuroimage*, 2017, 158: 70-78.
- [29] Stewart JA, Särkelä M, Wennervirta J, et al. Novel insights on association and reactivity of Bispectral Index, frontal electromyogram, and autonomic responses in nociception-sedation monitoring of critical care patients. *BMC Anesthesiol*, 2022, 22(1): 353.
- [30] Sleight JW, Leslie K, Voss L. The effect of skin incision on the electroencephalogram during general anesthesia maintained with propofol or desflurane. *J Clin Monit Comput*, 2010, 24(4): 307-318.
- [31] Hight DF, Gaskell AL, Kreuzer M, et al. Transient electroencephalographic alpha power loss during maintenance of general anaesthesia. *Br J Anaesth*, 2019, 122(5): 635-642.
- [32] Hagihira S. Changes in the electroencephalogram during anaesthesia and their physiological basis. *Br J Anaesth*, 2015, 115 Suppl 1: i27-i31.
- [33] Morimoto Y, Matsumoto A, Koizumi Y, et al. Changes in the bispectral index during intraabdominal irrigation in patients anesthetized with nitrous oxide and sevoflurane. *Anesth Analg*, 2005, 100(5): 1370-1374.

(收稿日期:2023-01-24)