

咪达唑仑和丙泊酚诱导麻醉对继发性癫痫
术中皮层脑电图的影响

张兆斯 但 炜 王 刚 周 超 孙 超 谢延凤 石全红 詹 彦

【摘要】目的 探讨咪达唑仑与丙泊酚诱导麻醉对继发性癫痫术中皮层脑电图(ECoG)的影响。**方法** 2013 年 6 月至 2015 年 9 月收治非功能区占位性病变继发性癫痫 180 例,根据诱导麻醉方法分为咪达唑仑组(60 例; 0.2 mg/kg)、丙泊酚组(60 例; 2 mg/kg)和咪达唑仑+丙泊酚组[60 例; 咪达唑仑(0.05 mg/kg)+丙泊酚(1 mg/kg)]。打开硬膜后行第一次 ECoG 监护,病灶切除后行第二次 ECoG 监护。**结果** 从麻醉诱导至第一次监护的时间为(110.3±15.9)min。第一次 ECoG 监护显示,咪达唑仑组暴发抑制(BS)波形发生率(68.3%, 41/60)明显高于丙泊酚组(25.0%, 15/60; $P<0.05$)和咪达唑仑+丙泊酚组(28.3%, 17/60; $P<0.05$),后两组之间无统计学差异($P>0.05$)。麻醉诱导至第一次监护时间 ≤ 120 min 时,咪达唑仑组 BS 发生率均明显高于丙泊酚组($P<0.05$)和咪达唑仑+丙泊酚组($P<0.05$); >120 min 时, 3 组 BS 发生率无统计学差异($P>0.05$)。第二次 ECoG 监护显示,咪达唑仑组、丙泊酚组和咪达唑仑+丙泊酚组 BS 发生率分别为 5.0% (3/60)、3.3% (2/60)和 3.3% (2/30), 3 组之间无统计学差异($P>0.05$)。**结论** 继发性癫痫患者术前镇静类诱导麻醉用药宜选用小剂量咪达唑仑联合丙泊酚。

【关键词】 继发性癫痫;显微手术;麻醉诱导;咪达唑仑;丙泊酚;暴发抑制现象;皮层脑电图

【文章编号】 1009-153X(2016)05-0261-03 **【文献标志码】** A **【中国图书资料分类号】** R 742.1; R 651.1[†]

Effects of midazolam or propofol used for induction of anesthesia on intraoperative ECoG in patients with secondary epilepsy

ZHANG Zhao-si, DAN Wei, WANG Gang, ZHOU Chao, SUN Chao, XIE Yan-feng, SHI Quan-hong, ZHAN Yan. Department of Neurosurgery, The First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

【Abstract】 Objective To explore the option of sedating narcotics during the induction of anesthesia in patients with secondary epilepsy undergoing surgery. **Methods** One hundred and eighty patients with secondary epilepsy were divided into 3 groups of 60 patients each, i.e. group A in which midazolam (0.2 mg/kg) was intravenously injected, group B in which propofol (2 mg/kg) was intravenously injected and group C in which midazolam (0.05 mg/kg) and propofol (1 mg/kg) were intravenously injected before the surgery. The first electrocorticograph (ECoG 1) was detected before the resection of the lesion and the second ECoG (ECoG 2) was detected after the resection of the lesion. The rates of burst suppression (BS) occurrence during the different periods were compared among 3 groups. **Results** ①The BS occurrence rate (68.3%) in ECoG 1 was significantly higher in group A than those (25.0%) and (28.3%) respectively in group B and group C ($P<0.05$). ②The BS occurrence rate (74.5%, 38/51) within 2 hours after the beginning of detection of ECoG 1 was significantly higher in group A than those [(28.6%, 14/49) and (31.2%, 15/48) respectively] in groups B and C ($P<0.05$). There was insignificant difference in BS occurrence rate over two hours after the beginning of detection of ECoG 1 and after the beginning of detection of ECoG 2 ($P>0.05$). **Conclusions** The small dose of both midazolam and propofol for the induction of anesthesia should be selected in the patients with secondary epilepsy undergoing surgery.

【Key words】 Induction of anesthesia; Midazolam; Propofol; Secondary epilepsy; Burst suppression; Electrocorticography

术中皮层脑电图(electrocorticography, ECoG)监护一直是癫痫外科手术识别致痫灶的最直观、最重要的方法。术中 ECoG 发现棘波、多棘波等癫痫样放电仍是术中判断致痫灶主要的电生理标志,致痫灶定位的准确与否直接关系到术后癫痫控制效果^[1]。很多镇静类麻醉药对脑电活动均有不同程度的影响

^[2],可能干扰痫样放电组织范围的判别,尤其是产生的暴发抑制(burst suppression, BS)和继发性癫痫产生的间歇性多棘波极为相似。神经外科手术常用的诱导麻醉药物如咪达唑仑或丙泊酚均能引起 BS^[3-4]。胡铁弋等^[5]研究显示,诱导麻醉使用咪达唑仑,即使 ECoG 监护前停止使用维持麻醉药物,仍然有相当一部分患者出现 BS,从而对术中 ECoG 产生影响。本研究比较咪达唑仑及丙泊酚对继发性癫痫患者术中 ECoG 的影响,为癫痫外科手术诱导麻醉药物选择提供帮助。

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2016.05.002
作者单位: 400016 重庆,重庆医科大学附属第一医院神经外科(张兆斯、但炜、王 刚、周 超、孙 超、谢延凤、石全红、詹 彦)

1 资料与方法

1.1 研究对象 纳入标准:①以癫痫为首发或主要症状;②术前影像学检查与脑电图显示病变同侧;③经重庆医科大学附属第一医院伦理委员会批准。排除标准为:①术前无癫痫发作;②慢性精神病。2013 年 6 月至 2015 年 9 月收治符合上述标准的非功能区占位性病变继发性癫痫 180 例,其中男 106 例,女 74 例;年龄 19~60 岁,平均(41.7±1.5)岁;部分性发作 87 例,全面性发作 93 例。术前美国麻醉医师协会分级为 I~II 级,无心、肺、脑血管疾患或特殊用药史。根据麻醉诱导方法将患者分为咪达唑仑组、丙泊酚组和咪达唑仑+丙泊酚组,每组 60 例。3 组患者一般资料均无统计学差异($P>0.05$),见表 1。

表 1 3 组患者一般资料

分组	年龄(岁)	身高(cm)	体重(kg)
咪达唑仑组	40.3±1.8	162.5±8.3	57.3±3.5
丙泊酚组	42.1±1.5	158.8±7.5	59.5±4.1
咪达唑仑+丙泊酚组	41.6±1.3	163.7±9.1	62.1±4.3

1.2 麻醉诱导方法 咪达唑仑组:术前静脉注射咪达唑仑(0.2 mg/kg);丙泊酚组术前静脉注射丙泊酚(2 mg/kg);咪达唑仑+丙泊酚组术前静脉注射咪达唑仑(0.05 mg/kg)+丙泊酚(1 mg/kg)。维持麻醉:吸入 1% 七氟醚+静脉泵入舒芬太尼[0.1~0.2 μg/(kg·h)]和丙泊酚[4~10 mg/(kg·h)],间断加入罗库溴铵。

1.3 术中 EcoG 监测 使用美国 Nicolet BMS-5000 监护仪,打开硬脑膜后,停用丙泊酚 5~10 min^[6],并将吸入麻醉药最低肺泡有效浓度(minimal alveolar concentration, MAC)控制在 0.5 以下(一般为 0.45~0.49),再将 16 导皮层电极置于术区行地毯式皮层脑电监护。根据麻醉诱导至第一次开始监护时间不同,每组再分为 3 亚组:≤90 min、91~120 min 和>120 min。病灶切除过程中不进行 ECoG 监护。病灶切除后,停用丙泊酚 5~10 min,行第二次 ECoG 监护。典型的 BS 波形见图 1。

1.4 统计学处理 使用 SPSS 19.0 软件分析,计数资料

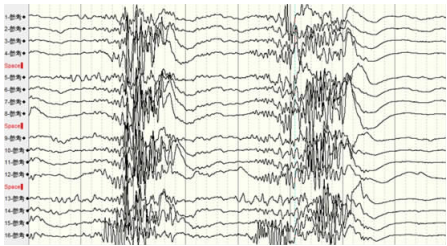


图 1 继发性癫痫患者术中皮层脑电监护所示的暴发抑制波形

采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病灶表现 术前影像学检查显示颅内病变位于额叶 56 例、颞叶 44 例、顶叶 51 例、枕叶 29 例。术后病理检查显示:胶质母细胞瘤 27 例(Ⅳ级),星形细胞瘤 35 例(Ⅱ级),少突胶质细胞瘤 26 例(Ⅱ级),脑膜瘤 83 例,胆脂瘤 5 例,颅内转移性肿瘤 4 例。

2.2 3 组 BS 发生率比较

2.2.1 BS 总发生率比较 咪达唑仑组 BS 发生率(68.3%, 41/60)明显高于丙泊酚组(25.0%, 15/60; $P<0.05$)和咪达唑仑+丙泊酚组(28.3%, 17/60; $P<0.05$),后两组之间无统计学差异($P>0.05$)。

2.2.2 诱导麻醉到开始第一次监护时间不同 BS 发生率变化 麻醉诱导至开始监护时间≤120 min 时(包括≤90 min 和 91~120 min 两亚组),咪达唑仑组 BS 发生率均明显高于丙泊酚组($P<0.05$)和咪达唑仑+丙泊酚组($P<0.05$)。当时间超过 120 min 时,3 组 BS 发生率无统计学差异($P>0.05$)。详见表 2。

2.2.3 病灶切除后 BS 发生率比较 咪达唑仑组、丙泊酚组和咪达唑仑+丙泊酚组 BS 发生率分别为 5.0%(3/60)、3.3%(2/60)和 3.3%(2/30),3 组之间无统计学差异($P>0.05$)。

3 讨论

继发性癫痫发生率在 30% 左右^[7]。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,为此精确定位致病灶非常重要^[8]。咪达

表 2 诱导麻醉药物对继发性癫痫患者术中皮层脑电图暴发抑制发生率的影响

诱导麻醉到第一次开始监护时间(min)	咪达唑仑组	丙泊酚组	咪达唑仑+丙泊酚组
≤90	83.3%(20/24)	39.1%(9/23)*	42.9%(9/21)*
91~120	66.7%(18/27)	19.2%(5/26)*	22.2%(6/27)*
>120	33.3%(3/9)	9.1%(1/11)	16.7%(2/12)

注:与咪达唑仑组相应值比,* $P<0.05$

唑仑具有镇静催眠、抗焦虑、抗惊厥、顺行性遗忘及中枢性的肌肉松弛等作用。咪达唑仑与其他静脉麻醉诱导药物有协同作用,对循环系统影响较轻微,因而在临床麻醉中得到广泛应用^[9]。但诱导麻醉时,给予较大剂量的咪达唑仑,病灶切除前行 ECoG 监护、BS 较为常见。丙泊酚具有起效和苏醒迅速,可控性强、无蓄积等优点;但其价格较贵,可抑制循环功能,降低颅内压、脑氧耗及脑血流量,对血流动力学的影响较大并且镇痛效果较弱,易引起注射部位的药物刺激性疼痛等^[10]。

本研究咪达唑仑组单独使用较大剂量咪达唑仑,丙泊酚组单独使用较大剂量丙泊酚,咪达唑仑+丙泊酚组使用较小剂量咪达唑仑联合丙泊酚;结果显示,使用丙泊酚作为诱导麻醉用药时 BS 发生率显著低于使用较大剂量咪达唑仑。我们考虑,这可能与咪达唑仑和丙泊酚的代谢时间有关。从药代动力学可知,咪达唑仑的半衰期为 2~3 h;而丙泊酚半衰期较短,为 0.5~1 h。本研究从诱导麻醉开始至开始 ECoG 监护的时间为 (110.3±15.9)min。咪达唑仑的半衰期长于本研究第一次开始 ECoG 监护所需的时间,此时咪达唑仑的血药浓度仍处于一个相对较高的水平,故 BS 发生率较高。丙泊酚半衰期短于本研究第一次开始 ECoG 监护所需的时间,此时血药浓度已经很低。本研究发现较小剂量咪达唑仑联合丙泊酚用于诱导麻醉时,BS 发生率与单独使用丙泊酚时无明显统计学差异。我们考虑是因为这两种药物联合使用时咪达唑仑用量较小,ECoG 监护时,咪达唑仑的血药浓度处于较低水平,尚不足以明显增加 BS 发生率。

考虑到药物代谢,我们再进行亚组分析,根据诱导麻醉到第一次开始监护所用的时间,各组分 3 个亚组,即≤90 min、91~120 min 和>120 min;结果显示,≤90 min 和 91~120 min 两亚组(即 2 h 之内)的患者中,咪达唑仑组 BS 发生率显著高于丙泊酚、咪达唑仑+丙泊酚两组($P<0.05$),即在时间小于咪达唑仑半衰期的患者中,使用较大剂量咪达唑仑,BS 发生率显著高于使用较大剂量丙泊酚或较小剂量咪达唑仑联合丙泊酚;而>2 h 的患者中,3 组 BS 发生率差异无统计学意义。这些结果提示经过长时间代谢后,咪达唑仑血药浓度已经很低,对 ECoG 的影响很小。

通过对 3 组镇静类诱导麻醉用药方案的比较,我们发现,小剂量咪达唑仑联用丙泊酚,既对术中 ECoG 影响较小,又能充分发挥咪达唑仑起效迅速、

平稳、无静脉刺激等优点,而且加强麻醉镇痛药和肌松药的作用效果,从而减少这些药物的用量,使麻醉诱导及苏醒恢复期更趋平缓,提供更良好的镇静程度^[11];又能避免丙泊酚单独应用时对血流动力学影响较大、遗忘作用弱及易产生脂代谢紊乱等缺点。

因此,继发性癫痫行癫痫外科手术时,诱导麻醉用药宜选用小剂量咪达唑仑联用丙泊酚。

【参考文献】

[1] Shamji MF, Fric-Shamji EC, Benoit BG. Brain tumors and epilepsy: pathophysiology of peritumoral changes[J]. Neurosurg Rev, 2009, 32(3): 275-284.

[2] Shetty A, Pardeshi S, Viraj M, et al. Anesthesia considerations in epilepsy surgery [J]. Int J Surg, 2015, pii: S1743-9191(15)00368-4.

[3] Soriano SG, Eldredge EA, Wang FK, 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.

[4] 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.

[5] 胡铁弋,但 炜,熊伟茗,等. 颅内肿瘤继发癫痫患者术中镇静药物对皮层脑电的影响[J]. 第三军医大学学报, 2015,37(2):150-153.

[6] Herrick IA, Craen RA, Gelb AW, et al. Propofol sedation during awake craniotomy for seizures: electrocorticographic and epileptogenic effects [J]. Anesth Analg, 1997, 84(6): 1280-1284.

[7] 王忠诚. 神经外科手术学[M]. 北京:科学出版社,2005. 1042,1043.

[8] Tripathi M, Garg A, Gaikwad S, et al. Intra-operative electrocorticography in lesional epilepsy [J]. Epilepsy Res, 2010, 89: 133-141.

[9] 嵇富海,薛张纲,蒋 豪. 咪唑安定预先给药对青年和老年病人异丙酚闭环靶控镇静的影响[J]. 中华麻醉学杂志,2004,24(8):588.

[10] 刘俊杰,赵 俊. 现代麻醉学[M]. 第 2 版. 北京:人民卫生出版社,1997. 295,328.

[11] 张正迪,蔡铁良. 咪达唑仑对全凭静脉麻醉镇静程度的影响[J]. 临床军医杂志,2014,42(2):173-179.

(2015-11-14 收稿,2016-01-06 修回)