

学校编码: 10384

分类号 \_\_\_\_\_ 密级 \_\_\_\_\_

学号: 24520121153121

UDC \_\_\_\_\_

# 厦 门 大 学

## 硕 士 学 位 论 文

### 右美托咪定在脑功能区癫痫手术麻醉中的 临床研究

#### Clinical research of Dexmedetomidine in epileptic resection of functional brain areas

王 玉 玺

指导教师姓名: 蔡铁良 副教授

专 业 名 称: 麻醉学

论文提交日期: 2015 年 4 月

论文答辩日期: 2015 年 5 月

答辩委员会主席: \_\_\_\_\_

评 阅 人: \_\_\_\_\_

2015 年 4 月

## 厦门大学学位论文原创性声明

本人呈交的学位论文是本人在导师指导下,独立完成的研究成果。本人在论文写作中参考其他个人或集体已经发表的研究成果,均在文中以适当方式明确标明,并符合法律规范和《厦门大学研究生学术活动规范(试行)》。

另外,该学位论文为( )课题(组)的研究成果,获得( )课题(组)经费或实验室的资助,在( )实验室完成。(请在以上括号内填写课题或课题组负责人或实验室名称,未有此项声明内容的,可以不作特别声明。)

声明人 (签名):

年 月 日

## 厦门大学学位论文著作权使用声明

本人同意厦门大学根据《中华人民共和国学位条例暂行实施办法》等规定保留和使用此学位论文，并向主管部门或其指定机构送交学位论文(包括纸质版和电子版)，允许学位论文进入厦门大学图书馆及其数据库被查阅、借阅。本人同意厦门大学将学位论文加入全国博士、硕士学位论文共建单位数据库进行检索，将学位论文的标题和摘要汇编出版，采用影印、缩印或者其它方式合理复制学位论文。

本学位论文属于：

(        )1.经厦门大学保密委员会审查核定的保密学位论文，于  
年 月 日解密，解密后适用上述授权。

(        )2.不保密，适用上述授权。

(请在以上相应括号内打“√”或填上相应内容。保密学位论文应是已经厦门大学保密委员会审定过的学位论文，未经厦门大学保密委员会审定的学位论文均为公开学位论文。此声明栏不填写的，默认为公开学位论文，均适用上述授权。)

声明人(签名)：

年 月 日

## 摘要

### 第一部分 右美托咪定和丙泊酚对癫痫病灶切除术中皮层脑电图的影响

**目的** 观察不同剂量右美托咪定和丙泊酚对癫痫病灶切除术中皮层脑电图 (electrocorticography, ECoG) 的影响。

**方法** ASA 级 I ~ II 择期行癫痫病灶切除术患者 100 例, 随机分为五组 (每组 20 例), 丙泊酚 1.5ug/ml 组 (C1 组)、5.0ug/ml 组 (C2 组)、右美托咪定 0.25ug·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup> 组 (D1 组)、0.5ug·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup> 组 (D2 组)、1.0ug·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup> 组 (D3 组)。丙泊酚组 (C1、C2 组) 持续输注丙泊酚, 在切开硬脑膜暴露脑皮质后, 将丙泊酚靶浓度分别调至为 1.5 (C1)、5.0ug/ml (C2) 稳定 15min 后观察描记脑电图。其余三组于皮层脑电图监测开始前 15min 停用丙泊酚, 静脉注射负荷量右美托咪定 0.5ug/kg, 维持剂量分别为 0.25ug·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup> (D1)、0.5ug·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup> (D2)、1.0ug·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup> (D3) 维持 30min 后观察描记脑电图至监测结束。五组患者术中持续靶控输注瑞芬太尼维持麻醉, 术中记录血压、心率及血气变化, 观察并分析 ECoG 变化特点。

**结果** 五组患者术中 ECoG 均有棘波出现。C2 组与其他四组比, ECoG $\alpha$  波、 $\beta$  波减少,  $\delta$  波增加, 棘慢波明显减少 ( $P < 0.05$ ), 但没有被完全抑制, 偶尔可见丙泊酚引起的爆发抑制。D1、D2、D3 组患者术中随着 Dex 剂量的增加, 术中 ECoG 棘波  $\alpha$  波逐渐减少,  $\beta$  波逐渐减少,  $\delta$  波逐渐增加, D3 组  $\beta$  波明显减少,  $\delta$  波明显增加, 有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。C2、D1 组较 D2、D3 组的 MAP、HR 差异具有显著性 ( $P < 0.05$ )

**结论** 丙泊酚对癫痫患者 ECoG 的影响呈剂量依赖性, 血药浓度 1.5ug/ml 时不影响 ECoG 对癫痫波的描记; 右美托咪定对 ECoG 监测定位、循环影响较丙泊酚小, 术中静脉输注剂量范围在 0.25~0.5ug·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup> 之间对癫痫波未产生明显抑制作用, 二者均可安全用于癫痫手术患者的麻醉。

## 第二部分 右美托咪定与丙泊酚在脑功能区术中唤醒麻醉中对应激反应的影响

**目的** 观察右美托咪定与丙泊酚用于脑功能区术中唤醒麻醉中对应激反应的影响。

**方法** ASA 级 I ~ II 择期行脑功能区手术且术中需唤醒以确定大脑皮层功能区位置的患者 22 例, 随机分为右美托咪定组 (A 组) 和丙泊酚组 (B 组), 每组各 11 例。两组均全麻诱导后, 经鼻明视下置入自行研制的食道鼻咽腔导管, 根据手术操作需调整丙泊酚血浆浓度 3~4ug/ml、瑞芬太尼效应室浓度 2~6ng/ml 维持麻醉。A 组于皮层脑电图监测开始前 15min 停用丙泊酚, 静脉注射负荷量右美托咪定 0.8ug/kg, 以 0.3ug/kg 持续静脉输注维持, 准备唤醒时右美托咪定输注速率调至 0.1ug/kg/h, 瑞芬太尼效应室浓度调至 1~1.5ng/ml。B 组持续输注丙泊酚, ~准备唤醒时丙泊酚血浆靶浓度调至 1~1.5ug/ml 之间, 瑞芬太尼效应室浓度调至 1~1.5ng/ml 之间, 行术中唤醒, 在清醒状态下通过皮质诱发电位监测及电刺激进行脑功能区定位和病灶切除, 然后再次实施全麻至手术结束。记录术前基础值 (T0)、气管插管 (T1)、打开颅骨 25min (T2)、唤醒中 15min (T3)、重新给药后 15min (T4) 五个时间点时的心率 (HR)、平均动脉压 (MAP) 并测定血清 IL-6、血糖、血浆皮质醇浓度; 术中血气变化; 唤醒期间躁动、呛咳、血管活性药物使用等情况, 术后随访术中知晓发生率及其他不良事件。

**结果** A 组 HR 唤醒中 15min (T3) 与 T0、T1 相比显著下降 ( $P < 0.05$ )。B 组 MAP 唤醒中 15min (T3) 显著升高 ( $P < 0.05$ )。AB 组 IL-6 随监测时间点 T0-T4 持续升高, 唤醒中 15min (T3)、重新给药后 15min (T4) 与 T0、T1、T2 相比显著升高 ( $P < 0.05$ ), B 组 IL-6 增加的幅度比 A 组大, 但两组患者组间各时间点两两比较, 均无统计学意义。两组患者的血糖、皮质醇组内、组间各时间点两两比较, 均无统计学意义。

**结论** 右美在脑功能区术中唤醒麻醉中可与丙泊酚达到同样的镇静效果, 且血流动力学较丙泊酚更稳定同时不影响脑电监测。右美托咪定与丙泊酚用于脑功能区术中唤醒麻醉对患者应激反应的影响比较仍需继续加大样本量观察。

**关键词：**右美托咪定；丙泊酚；应激反应；术中唤醒；癫痫；皮层脑电图

厦门大学博硕士学位论文摘要库

## Abstract

### Part one

### Comparison of the effects of dexmedetomidine and propofol on electrocorticography during epileptic resection

#### Objective

To investigate the effects of different doses of dexmedetomidine and propofol on electrocorticography (ECoG) during epileptic resection.

#### Methods

One hundred cases of ASA I - II epileptic patients undergoing epileptic resection were randomized into five groups (n=20 cases). The Propofol group were injected intravenously with target-controlled-infusion (TCI) of different concentrations respectively 1.5ug/ml (group C1), 5.0ug/ml (group C2); The Dexmedetomidine group were injected respectively  $0.25\text{ug}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$  (group D1),  $0.5\text{ug}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$  (group D2),  $1.0\text{ug}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$  (group D3). Three groups of intravenous loading dose within 15min. And then respectively with the rate  $0.25\text{ug}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ ,  $0.5\text{ug}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$  or  $1.0\text{ug}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$  until the end of monitoring by intravenous infusion. Record the changes of blood pressure, heart rate, blood gas and the characteristics of ECoG.

#### Results

Compared with the other four groups, the epileptic spike-wave,  $\alpha$  and  $\beta$  waves were significantly decreased while  $\delta$  wave was significantly increased. Sometimes burst-suppression patterns were recorded under propofol. By the dose of Dex increasing in D1, D2, D3, the epileptic spike-wave and  $\alpha$  wave gradually decreased, while  $\beta$  wave gradually decreased and  $\delta$  wave gradually increased. And there was statistical significance in the variance of wave frequency in D3 group ( $P < 0.05$ ). Compared with the D2 and D3 groups, MAP and HR were

significantly different in C2 and D1 groups ( $P<0.05$ ) .

## **Part two**

### **Comparison of the effects of dexmedetomidine and propofol on stress response during functional awake-up surgery**

#### **Objective**

To observe the effects of dexmedetomidine and propofol on stress response during functional awake-up surgery.

#### **Methods**

22 ASA I~II cases, who underwent selective brain functional region surgery and required intraoperative wake-up to identify the locations of their cerebral cortex functional areas, were enrolled and randomly divided into dexmedetomidine group (group A) and propofol group (group B), 11 cases for each group. After both groups received general anesthesia induction, self-developed esophageal nasopharyngeal catheters were intubated through the nasal cavity with direct vision. Anesthesia was maintained with propofol at a plasma concentration of 3~4ug/ml and remifentanyl at an effect-site concentration of 2~6ng/ml according to the operating conditions. For group A, propofol infusion was suspended 15min before cortical EEG monitoring, then dexmedetomidine was intravenously given at a loading dose of 0.8ug/kg (continuous intravenous infusion at 0.3ug/kg); to prepare for wake-up, the infusion rate of dexmedetomidine was set at 0.1ug/kg/h, and the effect-site concentration of remifentanyl was set at 1~1.5ng/ml. Group B received continuous infusion of propofol; to prepare for wake-up, the plasma target concentration of propofol was kept at 1~1.5ug/ml, and the effect-site concentration of remifentanyl at 1~1.5ng/ml. After intraoperative awakening, brain functional region location and lesion resection were performed in the waking state through cortical evoked potential monitoring and electrical stimulation, followed by general anesthesia until the operation was finished. Heart rate (HR) and mean arterial pressure (MAP) were recorded at the following five



time points: before operation (T0), upon tracheal intubation (T1), 25min after opening the skull (T2), 15min after wake-up (T3) and 15min after the second drug administration (T4). The concentrations of IL-6 in serum, blood glucose and plasma cortisol were measured. Agitation, bucking, use of vasoactive drugs, intraoperative awareness rate in follow-up and other adverse events were recorded.

### **Results**

The HR in group A at T3 was significantly lowered than those at T0 and T1 ( $P<0.05$ ). The MAP in Group B at T3 was significantly increased ( $P<0.05$ ). In both groups, IL-6 was constantly increased from T0 to T4, and IL-6 at T3 and T4 were much higher than those at T0, T1 and T2 ( $P<0.05$ ). The increase of IL-6 in group B was higher than that in group A, but the differences between the two groups at different time points had no statistical significance. There were no statistically significant differences in the blood glucose levels and cortisol levels of patients within and between groups.

### **Conclusions**

Dexmedetomidine can achieve the same sedative effect as propofol in intraoperative wake-up anesthesia in brain functional region surgery, and it brings more stable hemodynamics than propofol, without affecting ECG monitoring. The effects of dexmedetomidine and propofol in intraoperative wake-up anesthesia of the brain function area operations on patient's stress response still need observations on a larger sample size.

**Keywords:** Dexmedetomidine; Propofol; Stress; Wake-up; Epilepsy;

Electrocorticograph

# 目 录

中文摘要.....	I
英文摘要.....	IV
前 言.....	1
第一部分 右美托咪定和丙泊酚对癫痫病灶切除术中皮层脑电图的 影响.....	3
1.资料与方法 .....	3
2.结果 .....	6
3.讨论 .....	9
第二部分 右美托咪定与丙泊酚在脑功能区术中唤醒麻醉中对应激 反应的影响 .....	11
1.资料与方法 .....	11
2.结果 .....	16
3.讨论 .....	22
参考文献.....	25
中英文缩略词表 .....	28
综 述.....	29
致 谢.....	40

# Contents

<b>Abstract in Chinese</b> .....	<b>I</b>
<b>Abstract in English</b> .....	<b>IV</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>1</b>
<b>Part One Comparison of the effects of dexmedetomidine and propofol on electrocorticography during epileptic resection</b> .....	<b>3</b>
<b>1. Materials and Methods</b> .....	<b>3</b>
<b>2. Results</b> .....	<b>6</b>
<b>3. Discussion</b> .....	<b>9</b>
<b>Part Two Comparison of the effects of dexmedetomidine and propofol on stress response during functional awake-up surgery</b> .....	<b>11</b>
<b>1. Materials and Methods</b> .....	<b>11</b>
<b>2. Results</b> .....	<b>16</b>
<b>3. Discussion</b> .....	<b>22</b>
<b>References</b> .....	<b>25</b>
<b>Abbreviation Index</b> .....	<b>28</b>
<b>Review</b> .....	<b>29</b>
<b>Acknowledgements</b> .....	<b>40</b>

## 前言

癫痫是多种病因导致的具有发作性症状的脑病，一般分为原发性和继发性。原发性癫痫是指无大脑结构或代谢的异常，但有遗传因素的癫痫；继发性癫痫是由脑疾病或损伤，如创伤、肿瘤、脑炎、脑血管病或缺血缺氧等引起的以癫痫为主要症状的疾病<sup>[1]</sup>。药物治疗仍然是治疗癫痫患者的主要方法，但药物治疗无效的难治性癫痫或不能耐受药物副作用的局限性病灶患者则需要神经外科手术治疗。

治疗癫痫的神经外科手术主要分成三类：癫痫灶切除术、癫痫放电传导通路阻断术和提高癫痫放电阈值的手术<sup>[1]</sup>，以达到控制癫痫发作为目标，故术前准确定位致痫灶是非常重要的。临床可根据癫痫发作症状特点、电生理监测和影像学对致痫灶及功能区综合定位。神经电生理监测技术是神经外科术中监测神经功能状态的重要方法，可减少神经损伤、提高手术疗效。手术中需要脑电图监测和电刺激的手术主要是感觉、运动区的癫痫灶切除和前颞叶切除术，尤其当病变涉及语言功能区的精确定位，还需采用术中唤醒麻醉，又称麻醉-清醒-麻醉技术。尽管定位方法多样，但由于个体差异以及病变后脑组织的解剖移位，在唤醒和电生理监测下患者与医生进行交流是运动、感觉和语言区的术中定位的“金标准”。然而，麻醉药物和深度往往会干扰术中 ECoG 监测的效果和判读，而且在术中唤醒期间，手术操作、神经电生理监测、指令动作及环境等刺激均可诱发全身过度的应激反应，如何控制适度的应激反应，减少其不良反应也是围术期必须重视的问题。因此，麻醉药物的合理选择以及术中麻醉深度的调控是手术取得成功的首要条件。

近年来，一种高选择性、特异性的  $\alpha_2$  肾上腺能受体激动剂右旋美托咪啉 (DEX) 用于临床，具有剂量依赖性镇静、镇痛、抗焦虑、抑制交感神经及脑保护等多种作用，无呼吸抑制，类似生理睡眠非快速动眼相 (NREM) 易唤醒，副作用少而轻<sup>[2-3]</sup>。2001年该药被 Bekker<sup>[4]</sup> 等首次成功的应用于唤醒麻醉，右美托咪啉和瑞芬太尼被认为是唤醒麻醉时最理想的药物组合，现已在唤醒麻醉中显现出独特的优点。

因此本文的主要目的是探讨观察右美托咪定在癫痫病灶切除术中对皮层脑电图的影响和在脑功能区术中唤醒麻醉中对应激反应的影响,为临床应用提供参考。根据研究内容的不同,将实验分为两部分。

第一部分:右美托咪定和丙泊酚对癫痫病灶切除术中皮层脑电图的影响;

第二部分:右美托咪定与丙泊酚在脑功能区术中唤醒麻醉中对应激反应的影响。

厦门大学博硕士论文摘要库

# 第一部分 右美托咪定和丙泊酚对癫痫病灶切除术中皮层脑电图的影响

手术切除癫痫病灶是治疗难治性癫痫的有效手段，术中常通过皮层脑电图 (electrocorticography, ECoG) 监测准确定位癫痫病灶范围以指导手术。然而，许多麻醉药物均对ECoG产生一定的影响。

右美托咪定是一种新型高选择性的 $\alpha_2$ 肾上腺受体激动药，通过激动中枢神经系统 $\alpha_2$ 受体最密集的区域脑干蓝斑核产生一种独特的、与自然睡眠相似的镇静作用，丙泊酚是神经外科手术麻醉中常用的镇静药。本研究拟观察不同剂量右美托咪定和丙泊酚对癫痫手术中ECoG监测的影响，探讨全麻手术下适宜皮层脑电图 (ECoG) 监测的适宜剂量范围，为临床应用提供参考，以求提高术中定位致病灶的准确性和手术效果。

## 资料与方法

### 1.1 一般资料

本研究已获本院医学伦理委员会批准，并与患者或家属签署知情同意书。ASA 级 I—II 择期行癫痫病灶切除术患者并排除严重心肺疾病者 100 例，男性 53 例，女性 47 例，年龄 18~45 岁，体重 40~74kg，采用随机数字表法，将其随机分为 5 组 (n=20)。丙泊酚 1.5ug/ml 组 (C1 组)、5.0ug/ml 组 (C2 组)，右美托咪定 0.25 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$  组 (D1 组)，0.5 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$  组 (D2 组) 和 1 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$  组 (D3 组)。术前所有患者均经过正规抗癫痫药物治疗 3 年以上，症状无法控制，多次脑电图发现局灶性棘波，且进行 24h 动态视频脑电图监测，明确致病灶位置，并常规行 CT 及 MRI 检查寻找癫痫病因。

### 1.2 主要仪器与药品

G.E Aespire 7900 麻醉工作站

威利方舟 TCI 双通靶控泵

舒芬太尼（湖北宜昌人福药业有限公司）

丙泊酚（德国贝朗医疗有限公司）

右美托咪定（江苏恒瑞医药股份有限公司）

瑞芬太尼（湖北宜昌人福药业有限公司）

顺阿曲库铵（江苏东英药业有限公司）

美国 Nicolet Bravo 视频脑电图仪

颅内皮层电极（北京华科恒生医疗科技有限公司）

### 1.3 麻醉前的准备

术前一天全面访视病人，了解病人既往病史、现病史和实验室生化检查情况。综合评估患者心肺功能，向符合本研究病例纳入标准的患者或家属详细告知麻醉过程中可能出现的各种风险，取得患者的配合，签署麻醉风险告知同意书。所有病人术前 1~2 天停用抗癫痫药，如发作频繁者，需改用苯巴比妥钠肌注。避免对术中皮层脑电图记录癫痫棘波的干扰，均不给予术前用药。所有患者术前常规禁食 8h、禁饮 4h。

### 1.4 麻醉方法

选用气管内插管全身麻醉，采取全凭静脉麻醉。入室后开放静脉，予复方电解质注射液静滴 10~15ml/kg。诱导：丙泊酚 2~2.5mg/kg + 顺式阿曲库铵 0.2mg/kg + 舒芬太尼 0.4~0.6ug/kg 顺序静注，经鼻行气管内插管，同时行机械控制通气（潮气量 8~10 ml/kg，吸呼比 1:2，呼吸频率 12~16 次/min）；锁骨下静脉穿刺置管监测 CVP，足背动脉穿刺监测 MAP。维持：靶控输注丙泊酚血浆靶浓度为 3ug/ml，瑞芬太尼效应室浓度 2~6ng/ml，顺式阿曲库铵 0.1~0.2mg/kg.h。

丙泊酚组（C1、C2 组）持续输注丙泊酚，在切开硬脑膜暴露脑皮质后，将丙泊酚靶浓度分别调至为 1.5 ug/ml（C1）、5.0ug/ml（C2），稳定 15min 后观察描记脑电图，必要时使用心血管系统活性药物维持血流动力学稳定。D1、D2 和 D3 三组均于脑电监测开始前 15min 停用丙泊酚，先静脉输注右美托咪定负荷剂量 0.5ug/kg，然后分别以 0.25ug·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>、0.5ug·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup> 或 1ug·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup> 速率静脉输注右美托咪定维持，维持 30min 后观察描记脑电图至监测结束。

术中行皮质脑电图 (ECoG) 监测定位致痫灶范围, 进行手术治疗。两组患者均以四个成串刺激(TOF)监测肌松。维持 T4/T1<25%, 调节呼吸率及潮气量维持  $P_{ET}CO_2$  25~30 mmHg,  $SpO_2$  100%, 术中根据 CVP 值调整液体出入量平衡, 期间要根据手术步骤和脑电生理监测及时的调整麻醉用药、剂量和麻醉深度。术毕入麻醉复苏室 (PACU), 待患者自主呼吸恢复潮气量 >6 ml/kg, 呼吸频率 >12 次/min, 吸空气  $SpO_2$  维持在 95% 以上, 吞咽反射恢复, 呼之睁眼后, 吸出气道及口腔分泌物, 拔出气管导管。面罩吸氧观察 30 min 无特殊后转至病房。

### 1.5 监测指标

用多功能监护仪连续监测平均动脉压 (MAP)、心率 (HR)、心电图及呼气末二氧化碳分压 ( $P_{ET}CO_2$ )、血氧饱和度 ( $SpO_2$ ); 术中监测并记录中心静脉压 (CVP)、血气、尿量等。待术中打开颅骨骨片, 切开硬膜暴露脑皮质后, 用标有序号的皮层电极置于脑皮层表面, 从原发灶向外周, 从前向后排放描记 ECoG。记录术中 ECoG 波形变化特点及不良反应的发生情况。选择基线稳定、无干扰的 10S 描记图为统计对象, 由专业的脑电生理专家计算各脑电波形的出现数量。

### 1.6 统计学分析

所有数据用 SPSS13.0 软件进行统计学处理, 计量资料以均数±标准差 ( $\bar{x}\pm s$ ) 表示, 组内比较采用单因素方差分析, 组间比较采用  $t$  检验, 计数资料比较采用  $\chi^2$  检验,  $P<0.05$  为差异具有统计学意义。



Degree papers are in the “[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)”.

Fulltexts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to [etd@xmu.edu.cn](mailto:etd@xmu.edu.cn) for delivery details.