

丙泊酚诱导意识消失的脑电机制

陶飞 顾卫东

【摘要】 脑电图可以实时连续地记录大脑区域内局部神经元自发的、有节律的电活动,评价大脑功能状态,是一种监测大脑活动的工具,广泛应用于心理学、认知功能以及意识状态等研究领域,为研究全麻药物的作用机制提供了一种新方法。丙泊酚在临床上应用广泛,分子机制已得到深入研究。丙泊酚诱导意识消失的神经脑网络机制目前尚未明确。本文回顾了常用全麻药物丙泊酚诱导意识消失的脑电特征性改变(包括功率谱、复杂度、微状态、功能连通性及脑网络拓扑特征改变)及相应的大脑功能变化,为进一步研究全麻药物的作用机制以及麻醉深度监测提供新思路。

【关键词】 脑电图;丙泊酚;意识消失;大脑功能

Electroencephalographic mechanisms of loss of consciousness induced by propofol TAO Fei, GU Weidong. Department of Anesthesiology, Huadong Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200040, China

Corresponding author: GU Weidong, Email: hdmz0800@163.com

【Abstract】 Electroencephalography can continuously record the spontaneous and rhythmic electrical activity of local neurons in the brain region in real time and evaluate the functional state of the brain, which is a tool for monitoring brain activity. It has been widely used in the research fields of psychology, cognitive function and consciousness, which provides a new approach to study the mechanism of action of general anesthetic drugs. Propofol is widely used in clinical practice, and its molecular mechanism has been deeply studied. The neural network mechanism of loss of consciousness induced by propofol is still unclear. This article reviews the changes of electroencephalogram characteristics (including power spectrum, complexity, microstate, the functional connectivity, and brain network topology characteristics change) and corresponding brain functional changes of loss of consciousness induced by propofol, the common general anesthetic, to provide a new idea for further research on the mechanism of action of anesthetic drugs and the depth of anesthesia monitoring.

【Key words】 Electroencephalography; Propofol; Loss of consciousness; Brain function

全麻药物作用于中枢神经系统,可逆性地引起意识、感觉和神经反射消失。意识消失作为全麻最重要的特征,机制目前仍未明确。丙泊酚具有起效快、苏醒迅速、术后恶心呕吐发生率低等优点,在临床上广泛使用,也常用于全麻机制的研究。丙泊酚与突触后膜的 γ -氨基丁酸 A 型(γ -aminobutyric acid type A, GABA_A)受体结合,引起氯离子内流,使突触后神经元超极化,介导神经元兴奋性降低。同时,丙泊酚对 N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartic acid receptor, NMDA)受体有轻度抑制作用。丙泊酚诱导意识消失的神经脑网络机制尚未明确,脑电图通过描记大脑神经元产生的生物电活

动,可以在一定程度上反映大脑的功能状态。麻醉药物诱导的意识状态改变可以引起相应的脑功能改变,呈现出差异化的脑电特征^[1-2]。研究意识消失的神经相关性机制不仅可以促进麻醉深度监测的发展,还有利于失眠症治疗以及神经疾病诊断的进步^[3]。

脑电功率谱改变

脑电图本身是一种时间序列信号,早期的时域分析主要是对脑电图信号的波形进行分析,关注脑电图振幅随时间推移发生的变化,但通过时域分析得到的信息较为单一,频域分析通过快速傅里叶变换,可以将时间函数转变为频率函数,描述脑电信号能量与频率之间的关系。

丙泊酚诱导意识消失期间,脑电图中可以观察到 δ 频段和 α 频段的功率增加。意识消失后 15

min, α 频段功率的增加主要集中于额区, δ 频段功率的增加则主要分布于颞区和顶区, 这些变化可随着意识的恢复而恢复^[4]。Akeju 等^[5]研究表明, 丙泊酚与右美托咪定诱导意识消失的机制均与慢波振荡有关, 与右美托咪定比较, 丙泊酚引起的慢波振荡的功率更明显, 这可能是丙泊酚可产生更深麻醉深度的原因。颜飞等^[6]研究表明, 当丙泊酚药物浓度改变时, 顶区 δ 功率谱没有明显变化, 但在相同药物浓度时, 意识状态从有到无的功率谱明显升高, 表明顶区 δ 功率谱可以表征意识水平的变化。

慢- δ 振荡是丙泊酚导致意识消失的标志性脑电变化^[2]。应用丙泊酚 1.5~2.5 mg/kg 进行麻醉诱导, 脑电图会在 10~30 s 内从清醒状态的高频低幅 β 振荡和 γ 振荡转变为高幅慢- δ 振荡^[2]。这种慢- δ 振荡的振幅可能是清醒状态下 β 振荡和 γ 振荡的 5~20 倍^[5]。抑制性 GABA 能神经元诱发慢- δ 振荡的机制可能涉及从脑干觉醒中枢到皮层兴奋性信号输入的中断^[7]。

α 振荡是丙泊酚导致意识消失的另一标志性脑电变化^[2]。清醒闭眼状态时, 在大脑枕部也可以记录到 α 振荡。但与清醒闭眼状态不同, 丙泊酚麻醉时的 α 振荡起源于额部, 在额部的振幅也更大, 这可能是因为丙泊酚能够引发丘脑和皮层高度同步的 α 振荡, 干扰丘脑皮层环路的信息传递, 导致意识消失, 随着丙泊酚浓度增加, α 振荡由额部扩展到大脑其他区域^[8]。当患者苏醒时, 慢- δ 振荡和 α 振荡逐渐被 β 和 γ 振荡取代^[4]。因此, 目前常用慢- δ 振荡和 α 振荡作为判断全麻意识消失和恢复的指标。

Guldenmund 等^[9]研究表明, α 振荡前部化与意识消失有关。在正常人清醒闭眼状态下, 枕区可以观察到中高度空间连贯的 α 振荡; 意识消失后, 枕区的 α 振荡前移至额区, α 振荡前部化表明大脑前后区连接减弱。额叶皮质与认知方面(如注意力及工作记忆等)密切相关, 额叶皮质与广泛的大脑区域存在连接。因此, 大脑前后区连接的减弱与意识水平下降具有相关性。

自然睡眠和全麻状态下均存在慢- δ 振荡, 但两种状态下的振荡存在一定差异^[10]。首先, 在正常睡眠状态下, 梭形波的功率在慢波正向斜率期间会增加, 这可能与睡眠中的记忆巩固过程有关。然而, 这种睡眠状态下梭形波与慢波之间的联系在丙泊酚麻醉时少见。其次, 丙泊酚慢波缺乏睡眠慢波的左右不对称性, 而且丙泊酚慢波的起源点更为分

散, 包括后颞叶和枕叶皮质等区域, 这可能是由于丙泊酚作用于整个大脑神经元上的 GABA 受体, 不能精确模拟睡眠时大脑的神经调节模式^[11]。

脑电复杂度改变

由于大脑活动存在固有的非线性特性, 属于复杂系统范畴。目前复杂度的相关指标主要采用信息理论及符号动力学理论的原理进行分析。

信息理论中, “熵” 常用来表示系统的非规则程度, 如近似熵。近似熵是一种用于量化时间序列波动的规律性和不可预测性的非线性动力学参数, 时间序列复杂性越大, 近似熵也越大。苏克阳等^[12]研究表明, 随着丙泊酚血浆浓度的升高, BIS 和脑电近似熵的值均降低, 脑电近似熵在改良镇静/警觉评分 0~1 分时仍有显著性差异, 而 BIS 无显著性差异, 提示近似熵在患者失去意识后仍能准确反映麻醉深度, 更适合表征丙泊酚麻醉的意识水平变化。

基于符号动力学的 Lempel-Ziv 复杂度是一种常用的非线性指标, 对噪声不敏感, 通过计算脑电图信号非冗余模式的数量, Lempel-Ziv 复杂度可反映序列的无序程度。与深麻醉状态比较, 清醒状态脑电更为复杂。Boncompagni 等^[13]研究表明, 丙泊酚引起的意识水平变化与 Lempel-Ziv 复杂度变化之间具有非线性关系, 在低剂量丙泊酚镇静状态下(丙泊酚效应室浓度为 0.6 g/ml), Lempel-Ziv 复杂度增加, 在额区最为明显。该研究结果与 Li 等^[14]研究结果相似, 在氯胺酮轻度镇静状态下, Lempel-Ziv 复杂度较清醒基线水平增加。这种复杂度变化可能与丙泊酚引起的反常兴奋相关, 即低剂量的丙泊酚可引起患者兴奋性增高, 临床上以情感控制丧失和癫痫样表现为特征。反常兴奋是一个进展迅速的过程, 症状的严重程度因人而异, 而且尚无确切的诊断标准^[15]。因此, 丙泊酚引起反常兴奋的机制尚未明确, 目前主要有以下几种解释: 丙泊酚可以使慢钾离子电流减小, 将神经元之间的同步状态去同步化^[16]; 低剂量丙泊酚可以加速钠通道激活, 麻醉加深时钠通道失活加速^[15]; 丙泊酚引起苍白球到丘脑的抑制性信号输入减少, 导致丘脑到皮质的兴奋性输入增加^[17]。

大脑微状态改变

微状态分析通过将脑电图的时间信息与空间信息结合, 并测量皮层电位地形图的动力学来研究大规模神经网络^[18]。脑电微状态分析是研究许多

认知过程神经特征的重要方法。脑电微状态是短时的拟稳定状态,在此期间全局地形图相对固定,典型的微状态有五种,即微状态 A、B、C、D 和 F。

Li 等^[19]研究表明,由清醒状态到丙泊酚镇静的过程伴随着微状态 A、B 和 F 能量增加,特别是在全脑 δ 频段、额叶 α 频段和 β 频段,提示丙泊酚镇静过程不仅涉及初级视觉和听觉网络,还有更高阶的网络发生了改变。除了分析微状态的基本特征,研究微状态的序列复杂度可以进一步获取不同意识状态下的全脑网络特征。Artomi 等^[20]研究表明,在丙泊酚轻度镇静时,微状态的持续时间缩短、出现频率和序列复杂度增加,随着丙泊酚剂量的增加,微状态的持续时间延长、出现频率及序列复杂度降低,形成一个独特的“U”形,这可能与低剂量丙泊酚引起的反常兴奋有关。该研究结果支持麻醉状态下大脑处于亚稳态的观点,即大脑在有序和混乱之间保持平衡,以便灵活地在两种状态之间相互转换。

脑网络功能连通性改变

全麻药物引起意识消失的研究开始关注功能性脑动力学和连接模式的改变^[1]。功能连接分为两种:一种是没有方向的无向连接,如基于相干或相位的相锁值、相位滞后指数等指标;另一种是有方向的特殊功能连接,也叫有效连接,如格兰杰因果关系和转移熵。

相干是指在特定频率下两个信号之间的相关程度,1 表示在该频率下两个信号完全相关,0 表示不相关^[5]。相位滞后指数是一种功能连接衡量指标,基本不受参考电极选择以及容积传导效应的影响。Duclos 等^[21]研究表明,在清醒基线和意识恢复时期,加权相位滞后指数在颞叶、顶叶和枕叶区域表现出最强的连通性。在轻度镇静期间,连通性有轻微的整体下降,但枕区连通性仍是最强。无意识期间沿大脑中线和颞下回区域的额叶和中央区连通性增加。

格兰杰因果关系是由著名经济学家格兰杰提出的一种因果分析方法,通过观察一个变量的历史值是否能够为另一变量的未来值提供有用信息,从而确定时间序列中存在的因果关系。在脑电中应用格兰杰因果关系可以研究某脑区信息是否对目标区域的脑电图序列有影响,但这方面的研究结果并不一致。Nicolaou 等^[22]通过研究格兰杰因果关系表明,前后扣带皮层之间的双向连接在 12~25 Hz 和 25~40 Hz 的频率范围内增强。而 Pullon 等^[23]研

究表明,所有频段的格兰杰因果关系均下降,在受试者失去反应时几乎下降到 0,尤其在 δ 频段最明显。造成这些差异的原因目前仍不清楚。转移熵通过计算两个变量之间信息熵的差值,得到信息净流出量及方向,来研究两者之间的因果关系。Zhao 等^[24]研究表明,深麻醉和浅麻醉时的归一化符号转移熵明显低于静息状态,表明在全麻药物的作用下,正常的信息流中断。而脑区之间的信息流是觉醒产生的必要因素^[23]。

脑网络拓扑特征改变

大脑并非是一个完全的随机网络或规则网络,而是一个具有“经济性”的小世界网络,其特征路径长度 L 更短,聚类系数 C 更大^[25]。图论主要用于描述和分析由点、线构成的网络的局部及整体特征,作为一种重要的数学工具,目前主要应用于复杂网络分析领域,可以定量描述大脑组织的连接性,因此成为复杂脑网络研究的热点。大脑中的各个神经区域代表“点”,而区域之间的关系代表“边”。

解剖和功能连接的网络特性能够揭示大脑平衡功能分离和全局整合的效率,丙泊酚诱导意识消失的核心网络特征为信息整合效率降低。然而,在丙泊酚给药期间,即使局部功能连接发生了明显变化,全局小世界特性似乎未被破坏,其中机制目前尚未明确。同样, Lee 等^[26]研究表明,即使在全麻期间意识水平降低,大脑网络连接也发生了一些局部改变,但是大脑会发生网络的重构,以维持一个全局无标度组织,在该网络中大部分“普通”节点的连接不多,而少数“热门”节点拥有很多连接,即存在枢纽节点(具有最高度中介性和中介中心性的节点)。Lee 等^[27]研究表明,丙泊酚输注后,平均路径长度、集群系数以及模块度增加,提示丙泊酚麻醉使全局信息传递效率降低、大脑功能发生改变,与功能连通性比较,以上拓扑特性指标与意识水平的相关性更高;同时,枢纽节点的位置也由顶叶向额叶发生前移。枢纽结构类似于一个机场系统,是大脑小世界网络的特征,能保证信息以最经济的方式来传递。枢纽结构的适应性重构表明,丙泊酚可使大脑信息传递能力下降,但功能脑网络仍旧保持着全局整合与局部分离之间的平衡。

小 结

随着神经认知科学的不断发展,脑电图等技术在全麻中枢神经机制的研究中作用愈发重要。全

麻状态下的脑电图变化可以在一定程度上反映大脑的抑制水平,脑电衍生指标如 BIS 及熵指数在临床上广泛用于麻醉深度的评估。丙泊酚不仅可以引起脑电慢- δ 和 α 振荡等频谱特征改变,而且会对脑网络微状态、复杂度、功能连通性及拓扑特征产生影响。大脑是一个高效的复杂网络,与麻醉药物分子机制比较,功能脑网络的研究才处于起步阶段。人工智能技术快速发展,机器学习算法可用于自动提取数据特征,对信息进行分类,也开始在全麻机制研究中应用。随着脑电分析技术的日趋完善,将有助于进一步阐明全麻药物的作用机制,同时为麻醉深度监测仪器的研发提供新的依据。

参 考 文 献

- [1] Mashour GA, Hudetz AG. Neural correlates of unconsciousness in large-scale brain networks. *Trends Neurosci*, 2018, 41(3): 150-160.
- [2] Purdon PL, Sampson A, Pavone KJ, et al. Clinical electroencephalography for anesthesiologists: part I: background and basic signatures. *Anesthesiology*, 2015, 123(4): 937-960.
- [3] Casey CP, Tanabe S, Farahbakhsh Z, et al. Distinct EEG signatures differentiate unconsciousness and disconnection during anaesthesia and sleep. *Br J Anaesth*, 2022, 128(6): 1006-1018.
- [4] Purdon PL, Pierce ET, Mukamel EA, et al. Electroencephalogram signatures of loss and recovery of consciousness from propofol. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(12): E1142-E1151.
- [5] Akeju O, Pavone KJ, Westover MB, et al. A comparison of propofol and dexmedetomidine-induced electroencephalogram dynamics using spectral and coherence analysis. *Anesthesiology*, 2014, 121(5): 978-989.
- [6] 颜飞, 张云, 王昱博, 等. 丙泊酚药物浓度对意识状态相关脑电图特征影响的研究. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2021, 42(10): 1030-1035.
- [7] Weber F, Dan Y. Circuit-based interrogation of sleep control. *Nature*, 2016, 538(7623): 51-59.
- [8] Pullon RM, Warnaby CE, Sleight JW. Propofol-induced unresponsiveness is associated with a brain network phase transition. *Anesthesiology*, 2022, 136(3): 420-433.
- [9] Guldenmund P, Gantner IS, Baquero K, et al. Propofol-induced frontal cortex disconnection: a study of resting-state networks, total brain connectivity, and mean BOLD signal oscillation frequencies. *Brain Connect*, 2016, 6(3): 225-237.
- [10] 朱婉婷, 张宇, 刘程曦, 等. 丙泊酚麻醉与自然睡眠状态皮层脑电图的异同. *临床麻醉学杂志*, 2019, 35(2): 199-201.
- [11] Murphy M, Bruno MA, Riedner BA, et al. Propofol anesthesia and sleep: a high-density EEG study. *Sleep*, 2011, 34(3): 283A-291A.
- [12] 苏克阳, 曾景阳, 谢文钦, 等. 近似熵在脑电监测麻醉深度中的应用. *中国医学物理学杂志*, 2019, 36(1): 117-120.
- [13] Boncompte G, Medel V, Cortínez LI, et al. Brain activity complexity has a nonlinear relation to the level of propofol sedation. *Br J Anaesth*, 2021, 127(2): 254-263.
- [14] Li D, Mashour GA. Cortical dynamics during psychedelic and anesthetized states induced by ketamine. *Neuroimage*, 2019, 196: 32-40.
- [15] Xiao J, Chen Z, Yu B. A potential mechanism of sodium channel mediating the general anesthesia induced by propofol. *Front Cell Neurosci*, 2020, 14: 593050.
- [16] McCarthy MM, Brown EN, Kopell N. Potential network mechanisms mediating electroencephalographic beta rhythm changes during propofol-induced paradoxical excitation. *J Neurosci*, 2008, 28(50): 13488-13504.
- [17] Boisgontier J, Beccaria K, Saitovitch A, et al. Case report: zolpidem's paradoxical restorative action: a case report of functional brain imaging. *Front Neurosci*, 2023, 17: 1127542.
- [18] Zhang K, Shi W, Wang C, et al. Reliability of EEG microstate analysis at different electrode densities during propofol-induced transitions of brain states. *Neuroimage*, 2021, 231: 117861.
- [19] Li Y, Shi W, Liu Z, et al. Effective Brain state estimation during propofol-induced sedation using advanced EEG microstate spectral analysis. *IEEE J Biomed Health Inform*, 2021, 25(4): 978-987.
- [20] Artoni F, Maillard J, Britz J, et al. EEG microstate dynamics indicate a U-shaped path to propofol-induced loss of consciousness. *Neuroimage*, 2022, 256: 119156.
- [21] Ducloux C, Maschke C, Mahdid Y, et al. Differential classification of states of consciousness using envelope and phase-based functional connectivity. *Neuroimage*, 2021, 237: 118171.
- [22] Nicolaou N, Hourris S, Alexandrou P, et al. EEG-based automatic classification of 'awake' versus 'anesthetized' state in general anesthesia using Granger causality. *PLoS One*, 2012, 7(3): e33869.
- [23] Pullon RM, Yan L, Sleight JW, et al. Granger causality of the electroencephalogram reveals abrupt global loss of cortical information flow during propofol-induced loss of responsiveness. *Anesthesiology*, 2020, 133(4): 774-786.
- [24] Zhao X, Wang Y, Zhang Y, et al. Propofol-induced anesthesia alters corticocortical functional connectivity in the human brain: an EEG source space analysis. *Neurosci Bull*, 2021, 37(6): 563-568.
- [25] Desowska A, Berde CB, Cornelissen L. Emerging functional connectivity patterns during sevoflurane anaesthesia in the developing human brain. *Br J Anaesth*, 2023, 130(2): e381-e390.
- [26] Lee U, Oh G, Kim S, et al. Brain networks maintain a scale-free organization across consciousness, anesthesia, and recovery: evidence for adaptive reconfiguration. *Anesthesiology*, 2010, 113(5): 1081-1091.
- [27] Lee H, Mashour GA, Noh GJ, et al. Reconfiguration of network hub structure after propofol-induced unconsciousness. *Anesthesiology*, 2013, 119(6): 1347-1359.

(收稿日期:2023-05-25)