

基于样本熵的乌拉坦麻醉大鼠脑电特征初步研究

高春芳¹ 张根葆² 李 田¹ 陆晓华³ 黄 磊¹ 徐晓燕¹ 张 娅²

(皖南医学院 1. 医学工程学教研室; 2. 病理生理学教研室; 3. 机能实验中心, 安徽 芜湖 241002)

【摘要】目的: 初步探究样本熵值在大鼠不同麻醉状态中的差异, 期望能用样本熵值描述麻醉深度。方法: SD 大鼠随机分为 3 组: 常规麻醉剂量组(S 组), 减半剂量伴小剂量追加给药组(HL 组), 常规剂量伴小剂量追加给药组(SL 组), 每组 7 只。用 RM6240 生物信号采集处理系统采集麻醉大鼠头皮脑电。应用 MATLAB 软件编写样本熵程序对不同组麻醉大鼠头皮脑电信号做非线性动力学样本熵分析。结果: S 组脑电样本熵均值从 2.8 降低到 2.4, 有明显的降低阶段, 但这个低熵值不能长期维持。HL 组样本熵均值从 3.8 降低到 2.6, 起始熵值较高且下降速度缓慢。SL 组脑电样本熵均值从 2.8 降低到 1.9, 在小剂量追加给药期间能长期维持低样本熵状态。在 3 组内每只大鼠低样本熵时段取 2 段脑电数据(每组共 14 段), 做组间样本熵值的单因素方差分析, $P < 0.01$, 有显著性差异。结论: 3 种给药情况下, 大鼠在行为学上都能够进入昏睡、尾部刺痛无明显应激反应的麻醉状态, 但脑电的样本熵值有显著性差异。提示样本熵值比行为学观察能更精细地监测大鼠麻醉深度。

【关键词】样本熵; 乌拉坦; 脑电; 麻醉深度

【中图分类号】R 614 **【文献标识码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2015.04.003

Pilot study on EEG feature extraction of urethane-anesthetized rats based on sample entropy

GAO Chunfang ZHANG Genbao LI Tian LU Xiaohua HUANG Lei XU Xiaoyan ZHANG Ya

Department of Medical Engineering, Wannan Medical College, Wuhu 241002, China

【Abstract】Objective: To preliminarily investigate the variation of sample entropy (SampEn) in rats in different anesthesia state for accurate definition of the anesthesia depth. **Methods:** Sprague-Dawley (SD) rats were randomized into 3 groups, namely: standard anesthetic dosing (group S), the first half dosage with incremental small dose of urethane (group HL) and standard dosage with adding small dose of urethane (group SL) ($n = 7$ for each). RM6240 apparatus was used to acquire the EEGs of rats, and MATLAB software to program the sample entropy for EEGs extracted in rats anesthetized with different dose of urethane. SampEn of EEG at individual time domain was calculated and analyzed based on non-linear dynamics. **Results:** Mean SampEn in group S was reduced to 2.4 from 2.8, with noticeably depressed time domain, yet it failed to sustain for long. Mean SampEn of group HL was declined to 2.6 from 3.8 and descended slowly from initiative higher value. Fall of mean SampEn was seen in group SL (1.9 from 2.8) and the SampEn was maintained low over a long period of time during small dosing increment. One-way ANOVA test showed significant difference between individual SampEn value with regard to the two EEG segments (total 14 segments in each group) in low entropy in the three groups ($P < 0.01$). **Conclusion:** The three dosing of urethane can drive the experimental rats into drowsy state and freedom of pain response to the needling at the tail. However, EEG SampEn varies a lot, suggesting that SampEn may be better measurement than behavioral observation in monitoring the depth of sedation.

【Key words】sample entropy; urethane; electroencephalogram; depth of anesthesia

乌拉坦是动物实验常用的全麻药, 因其麻醉速度快, 对动物的呼吸、血压等影响较小, 被广泛应用于动物麻醉中。已有的研究表明乌拉坦是长效麻醉药, 腹腔注射常规麻醉剂量 1000 mg/kg, 行为学观察其有效麻醉时间是 4 ~ 6 h^[1]。有文献指出, 乌拉

坦是剂量依赖性麻醉药, 即剂量依赖性加强抑制受体电流和抑制兴奋受体电流达到麻醉目的^[2-3]。在行为学观察的 4 ~ 6 h 较好的麻醉期间内, 药物在大鼠体内因代谢衰减有效剂量降低, 麻醉深度是否能够完好维持, 仅从大鼠行为学上观察是粗糙的, 也很

基金项目: 皖南医学院中青年科研基金项目(WK201419)

收稿日期: 2014-12-25

作者简介: 高春芳(1980-), 女, 讲师, (电话) 13866390568, (电子信箱) gcf1525@126.com;

张根葆, 男, 教授, 硕士生导师, (电子信箱) zgb858@163.com, 通讯作者。

少见报道关于剂量依赖性乌拉坦麻醉深度监测的方法。脑电活动的变化能比较直接地反映动物的麻醉状况。目前已有的脑电信号的麻醉深度监测分析方法有近似熵分析、脑电复杂度分析、脑电功率谱分析等^[4-6],但近似熵、复杂度的计算所需数据量大,在数据长度不足的情况下稳定性不是很好^[7]。样本熵是在近似熵的基础上做的改进,较少的数据长度能够获得较稳定的结果^[7-8]。本文将样本熵方法应用于乌拉坦不同剂量下麻醉大鼠头皮脑电的非线性动力学序列复杂度的分析中,寻找差异给药下脑电信号特异性特征,以期给麻醉深度更加精细的参数描述。

1 材料与方法

1.1 动物实验方法 清洁级 SD 大鼠,体质量(250 ± 30) g 21 只,雌性 11 只,雄性 10 只,购于苏州工业园区爱尔麦特科技有限公司,许可证号: SCXK(苏) 20140007。乌拉坦,国药集团化学试剂有限公司(批号: 20121016),配制浓度为 25%。21 只大鼠随机分为常规剂量给药组(S 组, n = 7):按常规剂量 1000 mg/kg 经腹腔注射一次性给药;减半剂量伴小剂量逐次追加给药组(HL 组, n = 7):首次按常规剂量的一半即 500 mg/kg 经腹腔注射给药,后续每隔 30 min 按 200 mg/kg 小剂量追加给药,追加 4 次;常规剂量伴小剂量逐次追加给药组(SL 组, n = 7):首次按常规剂量即 1000 mg/kg 经腹腔注射给药,后续每隔 30 min 按 200 mg/kg 小剂量追加给药,追加 4 次。RM6240 生物信号采集处理系统(成都仪器厂)采集各组大鼠给药后昏睡状态的头皮脑电信号,采样频率 1000 Hz,灵敏度 100 μV,高频滤波 30 Hz。

1.2 样本熵动态分析方法 样本熵是 2000 年由 Richman 等提出的一种非线性动力学序列复杂性测度方法,是在近似熵的基础上做的改进,具有更好的精度和更敏感的复杂度标识^[8]。样本熵值用 $SampEn(m, r, N)$ 表示, N 为数据长度, r 为相似容限值, m 为数据维数。具体算法如下: 设原始数据为 $x(1), x(2), \dots, x(N)$ 共 N 个点。

①按序号连续顺序组成一组 m 维矢量:

$$X_m(i) = [x(i), x(i+1), \dots, x(i+m-1)],$$

$$i = 1 \sim N - m + 1$$

②定义 $X_m(i)$ 与 $X_m(j)$ 之间的距离为 $d[X_m(i), X_m(j)]$ 第 i 组与第 j 组元素中差值最大的一个。即:

$$d[X_m(i), X_m(j)] = \max [|x(i+k) - x(j+k)|],$$

其中: $k = 0 \sim m - 1; i, j = 1 \sim N - m + 1; i \neq j$

③给定阈值 r , 统计 $d[X_m(i), X_m(j)] < r (i, j = 1 \sim N - m + 1; i \neq j)$ 的个数 $N^m(r)$, 计算此数目与距离总数 $N - m$ 的比值

$$B_i^m(r) = \frac{N^m(i)}{N - m}$$

④对 $B_i^m(r)$ 求平均值 $B^m(r)$:

$$B^m(r) = \frac{1}{N - m + 1} \sum_{i=1}^{N - m + 1} B_i^m(r)$$

⑤再将维数增加 1, 即对于 $m + 1$ 个矢量, 重复步骤

① ~ ④得到 $B^{m+1}(r)$, 即:

$$B^{m+1}(r) = \frac{1}{N - m} \sum_{i=1}^{N - m} B_i^{m+1}(r)$$

⑥该序列的样本熵为 $SampEn(m, r, N)$, 即:

$$SampEn(m, r, N) = \lim_{N \rightarrow \infty} \left\{ -\ln \left[\frac{B^{m+1}(r)}{B^m(r)} \right] \right\}$$

样本熵的计算所需数据短, 抗干扰能力强。样本熵值大, 表示所测序列复杂, 序列的自我相似性低; 样本熵值小, 表示所测序列越简单, 序列的自我相似性越高。

2 结果

2.1 大鼠脑电时域波形 记录给药大鼠在行为学上进入昏睡、尾部刺痛无明显应激反应的麻醉状态的头皮脑电时域信号, 并经人工去除伪迹处理, 选取每组最稳定的波形, 如图 1 所示。S 组给药 30 min 后时域波形脑电波动幅度大一些; HL 组维持给药期间脑电波动幅度相对稳定, 这可能因小剂量的维持给药, 能更好地抑制大鼠中枢神经受体电流, 表现在脑电信号上波动幅度相对稳定; SL 组维持给药期间脑电波动幅度变化最小, 这可能与首次给药剂量足够, 让大鼠迅速进入深度麻醉, 后续小剂量维持给药, 弥补药物在大鼠体内新陈代谢衰减, 确保深度麻醉稳定保持下去。从时域波形图上来看, 常规剂量伴小剂量给药组能最好地抑制脑电波波幅变化。但上述时域图只能大概估计脑电波形变化幅度, 并不能用来精确分辨各组大鼠麻醉状态的差异。

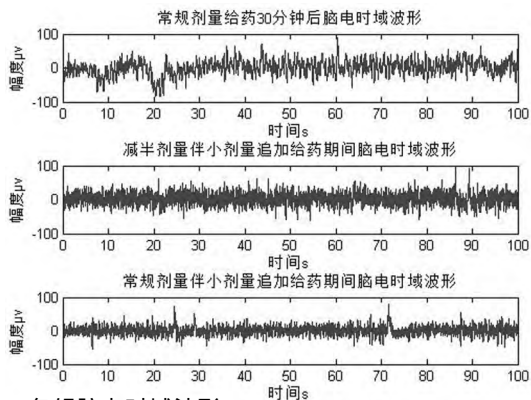
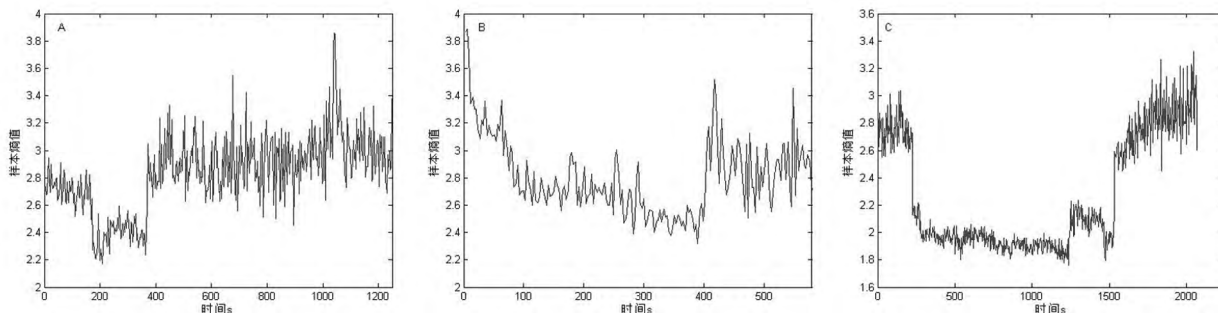


图1 各组脑电时域波形

2.2 脑电样本熵动态变化 对上述时域脑电信号进行样本熵计算,得到麻醉全过程样本熵动态变化曲线(见图2)。脑电的样本熵值大,表示脑电信号复杂度大;熵值小,表示脑电信号复杂度小。从图2可知,每组麻醉脑电的样本熵值都有显著降低阶段。



A: 常规麻醉剂量组; B: 减半剂量伴小剂量追加给药组; C: 常规剂量伴小剂量追加给药组

图2 各组大鼠脑电样本熵动态变化曲线

2.3 各组低样本熵值统计学分析 图2中的不同给药组脑电样本熵有显著降低,将这些低样本熵值在不同给药组间作统计学分析。在S组、HL组、SL组内每只大鼠低样本熵时段取2段脑电信号片段,每组共14段脑电信号进行不同剂量组样本熵值的单因素方差分析,结果如表1所示, $P < 0.01$, 3组脑电信号的低样本熵值有显著性差异。

表1 不同给药组麻醉大鼠脑电低样本熵值统计分析

组别	脑电数据片段	样本熵值 ($\bar{x} \pm s$)	F	P
S组	14	2.4107 ± 0.1124	163.536	<0.01
HL组	14	2.1565 ± 0.0385		
SL组	14	1.9221 ± 0.0348		

3 讨论

乌拉坦麻醉大鼠在行为学麻醉昏睡状态的全过程中,经脑电样本熵分析,发现有明显的样本熵值降

A图是常规剂量组脑电样本熵均值从2.8下降到2.4左右,且能维持较短一段时间。B图是减半剂量伴小剂量追加给药组脑电样本熵从3.8逐渐下降到2.6,且下降过程缓慢。初始熵值3.8显著高于常规剂量组的最初值2.8,这可能是由于首次剂量减半,大鼠麻醉程度较浅,后续缓慢下降,提示大鼠进入麻醉状态的速度与首剂量有关。C图是常规剂量伴小剂量追加给药组脑电样本熵从均值2.8很快下降到均值1.9,且能够维持较长时间的低样本熵状态,这是因为首剂量给足,大鼠很快进入深度麻醉状态,后续逐次小剂量追加给药弥补了乌拉坦在体内的代谢衰减,期间脑电样本熵能很好地维持低值状态,可推测小剂量追加给药维持大鼠麻醉深度是必要的,这与乌拉坦的剂量依赖性麻醉药的机理非常吻合。

低阶段,且不同给药组别大鼠的样本熵低值具有显著性差异。脑电的样本熵越低,表示脑电复杂度越低,麻醉深度越深。在SL组,亦即追加剂量最高组,其样本熵值是最低的,可推测该组麻醉深度最深;HL组追加剂量最低,其样本熵值是最高的,可推测该组麻醉深度最浅。说明在行为学上不容易判别的大鼠麻醉深度,其脑电样本熵值是有差异的,可以用样本熵值来精细描述大鼠的麻醉深度。究其原因,乌拉坦的麻醉机理是剂量依赖性地加强抑制受体和抑制兴奋受体电流^[2-3],对于差异给药情况下,麻醉全过程中不同剂量对中枢神经细胞电活动的抑制不同,大鼠麻醉深度应该是不同的。已有的文献报道麻醉在很大程度上减少了群体神经元的独立放电,麻醉加深,群体神经元的独立放电性差,脑电序列信号复杂度降低^[9]。样本熵是对脑电序列复杂度的

(下转第321页)

[14] 杨彦, 鲁衍强, 芮欣忆, 等. 镇江市汉族女性 MTHFR 和 MTRR 基因多态性分布研究[J]. 南京医科大学学报: 自然科学版, 2012, 32(9): 1250 - 1253.

[15] 王维鹏, 鲁衍强, 芮欣忆, 等. 湖北省汉族女性亚甲基四氢叶酸还原酶和甲硫氨酸合成酶还原酶基因多态性分布研究[J]. 中国妇幼保健, 2013, 28(1): 140 - 143.

[16] 高利洁, 鲁衍强, 芮欣忆, 等. 惠州市汉族女性亚甲基四氢叶酸还原酶和甲硫氨酸合成酶还原酶基因多态性分布研究[J]. 中山大学学报: 医学科学版, 2013, 34(1): 140 - 143.

[17] 颜珠苗, 鲁衍强, 李瑛, 等. 琼海市汉族女性 MTHFR 和 MTRR 基因多态性分布研究[J]. 海南医学院学报, 2013, 19(1): 18 - 20.

[18] 郑晓玲, 叶晓舸, 王粤. 2001 ~ 2010 年成都市郫县围产儿出生缺陷监测分析[J]. 中国计划生育与妇产科, 2011, 3(3): 25 -

28.

[19] 朱海燕, 罗克嫫. 叶酸缺乏研究综述[J]. 中华临床医药, 2003, 4(7): 59 - 60.

[20] Chango A, Boisson F, Barbe F, et al. The effect of 677C/T and 1298A/C mutations on plasma homocysteine and 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase activity in healthy subjects[J]. British Journal of Nutrition, 2000, 83: 593 - 596.

[21] Zhu H, Wicker NJ, Shaw GM, et al. Homocysteine remethylation enzyme polymorphisms and increased risks for neural tube defects[J]. Mol Genet Metab, 2003, 78(3): 216 - 221.

[22] 劳海红, 贺宪民. 海南省汉族和黎族妇女亚甲基四氢叶酸还原酶和甲硫氨酸合成酶还原酶基因多态性分布研究[J]. 中国计划生育学杂志, 2011, 19(11): 655 - 657.

(上接第 316 页)

一种精准测度, 亦即对麻醉深度有更精细的描述, 样本熵值越低对应脑电序列复杂度也越低, 相应的麻醉深度越深。近年来, 样本熵应用在麻醉深度的监测中, 如通过比较脑电样本熵与脑电 BIS 指数对镇静深度的评价, 发现样本熵能更有效地预测麻醉镇静深度^[10]; 将样本熵用于局部场电位的麻醉深度监测中, 可快速、准确地反映大鼠麻醉深度^[11]。有学者将样本熵用于麻醉状态和海洛因注射即刻、海洛因戒断状态的脑电序列复杂度分析, 发现麻醉状态与正常对照组比较样本熵显著降低^[12]。样本熵作为麻醉深度监测的一个新指标值得深入研究, 后续实验会继续研究在麻醉全过程中样本熵值降低的起始时间、维持时间等具体的时间标注。

感谢教研室胡慧娴、徐争元老师在实验、数据处理过程中提供的帮助!

【参考文献】

[1] 张栋. 不同麻醉药对大鼠麻醉效果比较[J]. 实验动物学, 2007, 24(1): 19 - 20.

[2] 杨黎黎, 李叔清. 乌拉坦麻醉动物的病理生理学作用[J]. 微循环学, 2011, 21(1): 59 - 61.

[3] Hara K, Harris RA. The anesthetic mechanism of urethane: the

effects on neurotransmitter-gated ion channels [J]. Anesth & Analg, 2002, 94(2): 313 - 318.

[4] 徐进, 郝崇勋, 和卫星. 基于脑电近似熵分析的麻醉深度监测研究[J]. 航天医学与医学工程, 2004, 17(3): 205 - 209.

[5] 封洲燕, 郑筱祥. 不同麻醉深度下大鼠脑电复杂度和功率谱的变化过程[J]. 中国生物医学工程学报, 2004, 23(1): 87 - 91.

[6] 徐进, 郝崇勋, 刘雪良, 等. 不同麻醉深度下大鼠脑活动的复杂性分析[J]. 西安交通大学学报, 2006, 40(6): 738 - 741.

[7] 李立, 曹锐, 相洁. 脑电数据近似熵与样本熵特征对比研究[J]. 计算机工程与设计, 2014, 35(3): 1021 - 1026.

[8] Richman JS, Moonman RJ. Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy [J]. American Journal of Physiology: Heart and Circulatory Physiology, 2000, 278(6): 2039 - 2049.

[9] Kreuzer M, Harald H, Autkowiak B, et al. Cross-approximate entropy of cortical local field potentials quantifies effects of anesthesia—a pilot study in rats [J]. BMC Neuroscience, 2010, 11: 122.

[10] 何欣, 高鲁渤, 岳辉, 等. 脑电样本熵与双频谱指数在异丙酚麻醉诱导期间对镇静深度评价的相关研究[J]. 天津医科大学学报, 2011, 17(2): 263 - 266.

[11] 师黎, 魏贯军, 李晓媛. 基于局部场电位样本熵分析的麻醉深度监测[J]. 中国组织工程研究, 2012, 16(48): 9114 - 9120.

[12] 黄磊, 潘群皖, 朱再满. 麻醉和海洛因依赖状态下大鼠前额联络皮层脑电特征提取[J]. 皖南医学院学报, 2014, 33(4): 295 - 298.