

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.23.013

· 临床研究 ·

右美托咪定经鼻滴注对脊柱手术患者围术期血流动力学变化及镇静作用的临床研究*

王殊秀 孙焱芫[△] 王 异 闵昱源 刘婷婷

(第四军医大学西京医院麻醉科 陕西 西安 710032)

摘要 目的:观察右美托咪定经鼻滴注对脊柱手术患者围术期的镇静作用及对血流动力学变化的影响。**方法:**将 90 名 ASA I~III 级、18~65 岁、拟在全身麻醉下行脊柱手术、且术后须拔除气管导管的患者,随机分为三组:对照组(C 组)、右美托咪定 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 组(D1 组)和右美托咪定 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 组(D2 组), $n=30$ 。分别记录给药前(T0)、诱导前(T1)、插管前 1 min(T2)、插管后 1 min(T3)、手术开始即刻(T4)、术毕停全麻药时(T5)、拔管前 1 min(T6)、拔管后 3 min(T7)和入 PACU(T8)时患者的心率(HR)、平均动脉压(MAP)、氧饱和度(SPO_2),术毕停全麻药至拔除气管导管的时间、患者在术后恢复室停留时间、Ramsay 镇静评分。**结果:**T0 时 3 组患者 HR、MAP、 SPO_2 、Ramsay 镇静评分无统计学差异 ($P \geq 0.05$);与 C 组相比,D1 组和 D2 组各时间点 HR、MAP 明显降低,Ramsay 镇静评分提高($P \leq 0.05$), SPO_2 无明显变化($P \geq 0.05$);与 D1 组相比,D2 组各时间点 HR、MAP 明显降低,Ramsay 镇静评分提高 ($P \leq 0.05$), SPO_2 无明显变化 ($P \geq 0.05$);D1 组各时间点 HR、MAP、 SPO_2 、Ramsay 镇静评分无明显差异 ($P \geq 0.05$);D2 组 HR、MAP、 SPO_2 、Ramsay 镇静评分明显无差异($P \geq 0.05$)。C 组 T3、T4、T5、T6、T7、T8 各时间点 HR、MAP 均较 T1、T2 升高,Ramsay 镇静评分均明显提高($P \leq 0.05$), SPO_2 无明显变化($P \geq 0.05$)。**结论:**麻醉诱导前 40 min 右美托咪定经鼻滴注可有效抑制插管和拔管期反应,使血流动力学变化更加稳定,并显著降低降低患者术后躁动的发生率。

关键词:右美托咪定;滴鼻;镇静;躁动

中图分类号:R614;R681.5;R687 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)23-4462-04

Effects of Dexmedetomidine (DEX) Administered Nasal Drops on Hemodynamic Changes and Sedation in Patients with Spinal Surgery Perioperatively*

WANG Shu-xiu, SUN Yan-yuan[△], WANG Yi, MIN Yu-yuan, LIU Ting-ting

(Department of Anesthesiology, Xijing Hospital, the Fourth Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710032, China)

ABSTRACT Objective: To observe the dexmedetomidine by nasal drip on perioperative spinal surgery patients sedation and the effect of hemodynamic changes. **Methods:** 90 ASA grade I ~ III, years 18 to 65, and in general anesthesia spinal surgery, and postoperative patients have to extube the endotracheal, were randomly divided into three groups: control group (group C), the dexmedetomidine 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ group (D1) and dexmedetomidine 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ group (D2), ($n=30$). Record into the OR (T0), before the induction (T1), 1 min before intubation (T2), 1 min after intubation (T3), start surgery (T4), began to stop general anesthetics (T5), 1 min before extubation (T6), 3 min after extubation (T7), and into the PACU (T8). The patient's heart rate (HR), mean arterial pressure (MAP), oxygen saturation (SPO_2), finish operation from the general anesthetics to extube the endotracheal tube, stay time, patients in the postoperative recovery room Ramsay sedation scores. **Results:** Three groups of patients when T0 HR, MAP, SPO_2 , Ramsay sedation scores had no statistical difference ($P \geq 0.05$); Compared with group C, D1 and D2 group significantly lower each time point of HR, MAP, Ramsay sedation scores increase ($P \leq 0.05$), SPO_2 no significant change ($P \geq 0.05$); Each time point compared with group D1, D2 group HR, MAP, significantly decreased, Ramsay sedation scores increase ($P \leq 0.05$), SPO_2 no significant change ($P \geq 0.05$); D1 group HR, MAP, SPO_2 at each time point, Ramsay sedation scores have no obvious difference ($P \geq 0.05$); D2 group HR, MAP, SPO_2 , Ramsay sedation scores significantly difference ($P \geq 0.05$). Group C T3, T4, T5, T6, T7 has each time point, T8 HR, MAP, up from T1, T2, Ramsay sedation scores were significantly improved ($P \leq 0.05$), SPO_2 no significant change ($P \geq 0.05$). **Conclusions:** 40 min before anesthesia induction dexmedetomidine by nasal drip can effectively inhibit intubation and extubation reaction, make the hemodynamic changes is more stable, and significantly reduce the incidence of patients with postoperative agitation.

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81471140)

作者简介:王殊秀(1984-),女,硕士研究生,主治医师,研究方向:临床麻醉,电话:15249237366, E-mail: wangshuxiuzi@163.com

[△] 通讯作者:孙焱芫,女,副主任医师,硕士研究生导师,研究方向:临床麻醉、疼痛,电话:13572580722, E-mail: yysun@fmmu.edu.cn

(收稿日期:2017-03-04 接受日期:2017-03-30)

Key words: Dexmedetomidine; Intranasal; Sedation; Restlessness

Chinese Library Classification(CLC): R614; R681.5; R687 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)23-4462-04

前言

脊柱手术是对手术安全性要求较高、难度较大的一类手术;因其创伤较大、手术时间长、术中采取俯卧位、气管导管、尿管等的刺激,且术后疼痛强烈,使此类患者术后躁动的发生率增高^[1,2]。然而接受脊柱手术的患者中,高龄、合并心血管疾患的比例较大,因此寻找有效、安全、简便的苏醒期躁动预防措施具有十分重要的临床意义!

盐酸右美托咪定(DEX)是一种新型 2、高选择性的肾上腺素能受体激动剂,具有镇痛、镇静和抑制交感活性等作用。目前国内,术前经鼻滴入右美托咪定多用于小儿手术麻醉的术前辅助用药^[3],尚无用于成人的报道。本研究通过经鼻滴注的方法观察不同剂量右美托咪定对脊柱手术患者围手术期的镇静作用及血流动力学变化的影响。

1 材料与方法

1.1 一般资料

选择拟在全身麻醉下行脊柱手术患者 90 例,年龄 18~65 岁,ASA I~III 级,随机分为 3 组:对照组(C 组)、右美托咪定 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 组(D1 组)和右美托咪定 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 组(D2 组), $n=30$ 。本研究经过我院医学伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 麻醉方法 患者入室后,常规监测心率(HR)、平均动脉压(MAP)、脉搏氧饱和度(SPO_2)。麻醉诱导前 40 min, D1 组以右美托咪定 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 滴鼻, D2 组以右美托咪定 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 滴鼻, C 组给予等量生理盐水滴鼻。麻醉诱导采用咪达唑仑 0.04 mg/kg、芬太尼 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、丙泊酚 2 mg/kg、罗库溴铵 0.6 mg/kg 静脉注射,使用视频喉镜行气管插管,术中麻醉维持均采用七氟醚 2%~3%、瑞芬太尼 0.2~0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$,麻醉深度监测 Narcotrend 值维持在 40~60 之间。

1.2.2 观察指标 记录滴鼻前(T0)、入手术室(T1)、插管前 1 min(T2)、插管后 1 min(T3)、手术开始(T4)、术毕停全麻药时(T5)、拔管前 1 min(T6)、拔管后 3 min(T7)和入 PACU(T8)时患者的心率(HR)、平均动脉压(MAP)、氧饱和度(SPO_2),术毕

停全麻药至拔除气管导管的时间、患者在术后恢复室停留时间、Ramsay 镇静评分,(评分标准:1 分:清醒,烦躁不安;2 分:清醒,平静合作,定向力好;3 分:嗜睡,对指令有反应;4 分:入睡,对外界呼唤敏捷(轻叩眉间反应敏捷);5 分:入睡,对呼唤反应迟钝(轻叩眉间反应迟钝);6 分:深睡,对呼唤无反应(对刺激无反应))^[4]。

1.3 统计学方法

数据以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,应用 SPSS 17.0 统计软件对数据进行处理,组间比较采用 t 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

术前,各组患者年龄、性别、心率、平均动脉压、 SPO_2 和 Ramsay 镇静评分无差异($P \geq 0.05$)。T0 时间点, C 组、D1 组和 D2 组各组患者的 HR、MAP、 SPO_2 、Ramsay 镇静评分无差异,术后躁动发生率亦无统计学差异($P \geq 0.05$)(见表 1);血流动力学方面,与 C 组相比, D1 组和 D2 组各时间点的 HR、MAP 明显降低($P \leq 0.05$);与 D1 组相比, D2 组各时间点 HR、MAP 明显降低($P \leq 0.05$)(见图 1、图 2),本研究结果表明,术前给予右美托咪定 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 和 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 滴鼻,可有效减轻插管、拔管期患者心血管反应;镇静效果方面,与 C 组相比, D1 组和 D2 组各时间点 Ramsay 镇静评分提高($P \leq 0.05$), SPO_2 无明显变化($P \geq 0.05$),表明以右美托咪定 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 和 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 经鼻滴注具有显著镇静效果,对患者呼吸无影响;与 D1 组相比, D2 组各时间点 Ramsay 镇静评分提高($P \leq 0.05$), SPO_2 无明显变化($P \geq 0.05$),表明右美托咪定 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 可提高镇静效果,同时无呼吸抑制的发生; D1 组各时间点 HR、MAP、 SPO_2 、Ramsay 镇静评分无明显差异($P \geq 0.05$); D2 组 HR、MAP、 SPO_2 、Ramsay 镇静评分无明显差异($P \geq 0.05$); C 组 T3、T4、T5、T6、T7、T8 各时间点 HR、MAP 均较 T1、T2 显著提高, Ramsay 镇静评分均明显提高($P \leq 0.05$), SPO_2 无明显变化($P \geq 0.05$),本结果表明,右美托咪定经鼻滴注,可显著降低患者 HR、MAP,并提高 Ramsay 镇静评分,但对患者自主呼吸无影响,这一作用 D2 组较 D1 组更加显著。

表 1 三组患者镇静作用的比较($n=30, \bar{x} \pm s$)

Table 1 The comparison of sedation in three groups($n=30, \bar{x} \pm s$)

Groups	Time of from drug withdrawal to extubation(min)	Duration of stay in PACU (min)	Ramsay sedation score	Postoperative agitation rate
Group C	8.35 $\pm$ 1.26	35.44 $\pm$ 5.37	1.05 $\pm$ 0.04	3/30
Group D1	7.10 $\pm$ 1.02	20.92 $\pm$ 3.56*	2.11 $\pm$ 0.32*	0*
Group D2	8.80 $\pm$ 0.95	22.58 $\pm$ 4.10*	2.33 $\pm$ 0.28*	0*

Note: * $P<0.05$ vs. Group C.

3 讨论

全麻苏醒期躁动是麻醉苏醒期的一种不恰当的行为,在临

床上表现兴奋、躁动以及定向障碍等,可单独发生,但常常同时存在。这不仅使患者感到极度的不适和痛苦,更增加了意外事故的发生,甚至导致手术失败。其中,以心血管系统反应最为强

烈,表现为短时间内体内儿茶酚胺分泌急剧增加,患者出现血压升高、心率加快、心肌耗氧量增加^[5]等临床症状,使心脑血管

意外事件的发生率大大增加。在接受脊柱手术的患者中,躁动的发生率较高。

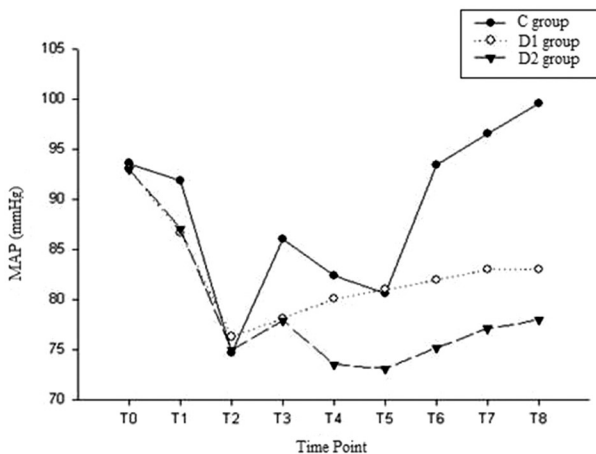


图1 三组患者平均动脉压的比较

Fig.1 The comparison of MAP in three groups

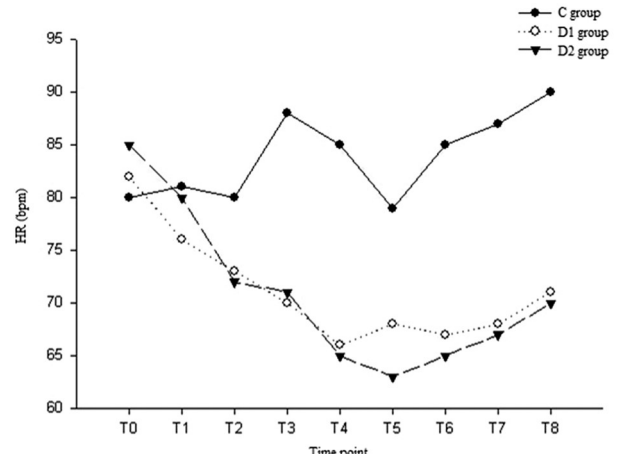


图2 三组患者心率变化的比较

Fig.2 The comparison of HR in three groups

右美托咪啶是美托咪啶的右旋异构体、咪唑类衍生物,一种2肾上腺素受体激动剂,对2受体有较高的选择性,并且具有镇静、镇痛和抗焦虑作用,且无呼吸抑制等不良反应^[6]。研究显示,右美托咪啶呈剂量依赖性使心率和血压降低。单次静脉注射、或者持续泵注右美托咪啶均可缓解患者的焦虑症状,改善患者术前应激反应、紧张状态和并抑制腺体分泌,还可明显降低全麻患者苏醒期躁动的发生率^[7,8],同时对减轻插管和拔管时的心血管反应,稳定血浆儿茶酚胺含量均有较为显著的作用^[9,10]。

静脉注射或微量泵注是右美托咪啶的主要给药方式,因其无色无味、无粘膜刺激,但是口服生物利用度很低,经颊粘膜给药却吸收良好,生物利用度可达82%^[11,12]。有研究显示,右美托咪啶经鼻滴入,可以避静脉用药引起的一过性血压升高、心率减慢等不良反应,并且可通过鼻腔粘膜吸收,无肝脏首过消除效应,无胃肠道刺激,有利于患者接受和配合^[13]。与其他药物相比,在儿童术前经鼻滴入可产生显著镇静作用,减少患儿对手术的恐惧^[14]。气管插管和拔管期,易于出现血压、心率等血流动力学波动,对于高龄和危重患者这些反应可能增加心血管意外事件的发生率,术前经鼻滴入右美托咪啶,可有效减轻心血管反应,提高患者舒适度,更保证了手术的安全性。研究显示,心血管手术后患者使用右美托咪啶可产生良好的镇静作用,使心血管功能的稳定,利于患者术后快速康复^[15]。Talon等报道术前30-40 min,患儿右美托咪啶2 μg/kg滴鼻可以产生与咪达唑仑0.5 mg/kg口服相似的镇静效果^[16,17]。Yuen等研究表明,右美托咪啶1 μg/kg术前1 h经鼻滴入产生的镇静效果明显优于0.5 mg/kg咪达唑仑^[12]。在本研究中,1 μg/kg右美托咪啶产生的镇静作用在滴鼻后45 min起效,并在90~150 min后作用达高峰,表明右美托咪啶滴鼻的起效时间与所使用的剂量呈正相关,临床中,可通过提高药物剂量的方式来加快起效时间^[18]。由于目前右美托咪啶的最大安全滴鼻剂量为2 μg/kg,更大剂量的安全性还有待进一步的研究。

本研究结果显示,麻醉诱导前30 min给予右美托咪啶1 μg/kg和1.5 μg/kg均可产生良好的镇静效果,在降低心率、平

均动脉压的同时,对呼吸无影响,无患者出现呼吸抑制的表现,并且可有效减轻插管反应,对高龄患者这甚为重要。此外,右美托咪啶对术后躁动的发生有一定的预防作用,明显减少脊柱手术患者术后躁动发生率,从而提高患者术后舒适度,缩短患者术毕在PACU停留时间,这有利于患者尽快返回病房,并加快PACU的周转,提高利用率。但进一步加大剂量是否会出现更好的效果,有待我们进一步验证。本研究结论:1)右美托咪啶经鼻滴注无创、简便、易行、生物利用度高,尤其适用于基层医疗单位;2)右美托咪啶(1-1.5 μg/kg)术前40 min经鼻滴注能有效抑制插管和拔管后的血压升高、心率增快,与对照组比较患者围术期血流动力学更稳定;3)右美托咪啶滴鼻不延长术后拔管时间;可显著降低患者术后躁动的发生,缩短术后PACU停留时间,防止意外事故发生,患者更加平稳、安全、舒适地渡过围术期。

参考文献(References)

- [1] 梁伟东,陈彦青. 右美托咪啶及舒芬太尼联合鞘内注射对CCI大鼠的镇痛效应[J]. 中国疼痛医学杂志, 2003, 19(6): 336-340
Liang Wei-dong, Chen Yan-qing. The analgesic effect of dexmedetomidine combined with sufentanil in CCI in rats by intrathecal inject [J]. Chinese journal of pain medicine, 2003, 19(6): 336-340
- [2] 陈红生,龚炎培,陈情忠,等. 右美托咪啶联合舒芬太尼用于断指再植术后镇静镇痛的临床研究 [J]. 中华手外科杂志, 2013, 29(3): 182-183
Chen Hong-sheng, Gong Yan-pei, Chen Qing-zhong, et al. The analgesic effect of dexmedetomidine combined with sufentanil after severed finger reunion operation [J]. Chinese Journal of Hand Surgery, 2013, 29(3): 182-183
- [3] Cimen ZS, Hanci A, Sivrikaya GU, et al. Comparison of buccal and nasal dexmedetomidine premedication for pediatric patients[J]. Paediatric Anaesth, 2013, 23(2): 134-138
- [4] 吴文娟,张银英. Narcotrend与Ramsay在机械通气患者镇静中的相关性研究[J]. 海南医学, 2012, 20(7): 96-98
Wu Wen-juan, Zhang Yin-ying. Narcotrend and Ramsay sedation in

- patients with mechanical ventilation correlation studies. *HaiNan Medicine*, 2012, 20(7): 96-98
- [5] Nelsonle, LU J, Gun T. The alpha2- adrenoceptor agon ist dexmedetomidine converges on an endogenous sleep promoting pathway to ex-eriits sedative effects[J]. *Anesthesiology*, 2003, 98(2): 428-436
- [6] ChrysestomouC, SchmittCG. Dexmedetomidine: sedation, analgesia and beyond[J]. *Expert Opin Drag Metah Toxicol*, 2008, 4(5): 619-627
- [7] 范慧慧, 徐礼鲜, 张惠, 等. 右美托咪定在颌面外科围术期的临床研究[J]. *第四军医大学学报*, 2012, 15(6): 526-533
Fan Hui-hui, Xu Li-xian, Zhang Hui, et al. Clinical research of dexmedetomidine in maxillofacial surgery perioperative period [D]. *Journal of the fourth military medical university*, 2012, 15 (6): 526-533
- [8] 肖雪琴. 右美托咪定对全身麻醉患者气管拔管期应激反应的临床观察[J]. *中国煤炭工业医学杂志*, 2013, 16(12): 1935-1936
Xiao Xue-qin. The clinical observation of stress reaction of dexmedetomidine in tracheal extubation period in patients with general anesthesia[J]. *China's coal industry medical journal*, 2013, 16(12): 1935-1936
- [9] Yuen VM, Irwin MG, Haack TW, et al. A double-blind, crossover assessment of the sedative and analgesic effect of intranasal dexmedetomidine[J]. *Anesth Analg*, 2007, 105(2): 374-380
- [10] Zhang X, Bai X, Zhang Q, et al. The safety and efficacy of intranasal dexmedetomidine during electrochemotherapy for facia vascular malformation: a double-blind, randomized clinical tria [J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2013, 71(11): 1835-1842
- [11] Anttila M, PenttilJ, Helminen A, et al. Bioavailability of dexmedetomidine after extrascular doses in healthy subjects [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2013, 56(6): 691-693
- [12] Yuen VM, Hui TW, Irwin MG, et al. A comparison of intranasal dexmedetomidine and oral midazolam for premedication in pediatric anesthesia: a double-blinded randomized controlled trial [J]. *Anesth Analg*, 2011, 106(6): 1715-1721
- [13] Hyun Jung Kim, Woo Jong Shin, Suin Park, et al. The sedative effects of the intranasal administration of dexmedetomidine in children undergoing surgeries compared to other sedation methods: A systematic review and meta-analysis[J]. *Journal of Clinical Anesthesia*, 2017, 38 (5): 33-39
- [14] Carly Peterson, Micheal Hill. Dexmedetomidine Sedation Should Be Used Routinely for All Post-Cardiac Surgical Patients in the Intensive Care Unit [J]. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 2016, 30(5): 1419-1421
- [15] Cohen-Salmon D. Perioperative psychobehavioural changes in children[J]. *Ann Fr Anesth Reanim*, 2010, 29(4): 289-300
- [16] Wang SS, Zhang MZ, Sun Y, et al. The sedative effects and the attenuation of cardiovascular and arousal responses during anesthesia induction and intubation in pediatric patients: a randomized comparison between two different doses of preoperative intranasal dexmedetomidine[J]. *Paediatr Anaesth*, 2014, 24(3): 275-281
- [17] Nooh N, Sheta SA, Abdullah WA, et al. Intranasal atomized dexmedetomidine for sedation during third molar extraction [J]. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2013, 42(7): 857-862
- [18] Ambi US, Joshi C, Ganeshnavar A, et al. Intranasal dexmedetomidine for paediatric sedation for diagnostic magnetic resonance imaging studies[J]. *Indian J Anaesth*, 2012, 56(6): 587
- (上接第 4451 页)
- [19] Wang J, Han D, Sun M, et al. A Combination of Remote Ischemic Perconditioning and Cerebral Ischemic Postconditioning Inhibits Autophagy to Attenuate Plasma HMGB1 and Induce Neuroprotection Against Stroke in Rat [J]. *Journal of Molecular Neuroscience*, 2016, 58(4): 424-431
- [20] Shi R, Weng J, Zhao L, et al. Excessive autophagy contributes to neuron death in cerebral ischemia [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2012, 18(3): 250-260
- [21] Lulu Li, Jin Tan, Yuyang Miao, et al. ROS and Autophagy: Interactions and Molecular Regulatory Mechanisms[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2015, 35: 615-621
- [22] Watanabe T, Yuki S, Egawa M, et al. Protective effects of MCI-186 on cerebral ischemia: possible involvement of free radical scavenging and antioxidant actions [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1994, 268 (3): 1597-1604
- [23] Yang J, Cui X, Li J, et al. Edaravone for acute stroke: Meta-analyses of data from randomized controlled trials[J]. *Dev Neurorehabil*, 2015, 18(5): 330-335
- [24] Watanabe T, Tahara M, Todo S. The novel antioxidant edaravone: from bench to bedside[J]. *Cardiovasc Ther*, 2008, 26(2): 101-114
- [25] Yoshida H, Metoki N, Ishikawa A, et al. Edaravone improves the expression of nerve growth factor in human astrocytes subjected to hypoxia/reoxygenation[J]. *Neuroscience Research*, 2010, 66(3): 284-289
- [26] Wen J, Watanabe K, Ma M, et al. Edaravone inhibits JNK-c-Jun pathway and restores anti oxidative defense after ischemia-reperfusion injury in aged rats[J]. *Biol Pharm Bull*, 2006, 29(4): 713-718
- [27] Duan WJ, Li YF, et al. A SIRT3/AMPK/autophagy network orchestrates the protective effects of trans-resveratrol in stressed peritoneal macrophages and RAW264.7 macrophages [J]. *Free Radical Biology and Medicine*, 2016, 95: 230-242