

右美托咪定应用于硬膜外阻滞时的量效分析

邓新波, 窦兴葵, 孙 臻, 陈建春, 胡 平[△]

(昆明医科大学第二附属医院麻醉科 650101)

[摘要] **目的** 分析硬膜外神经阻滞麻醉下不同剂量右美托咪定对患者镇静入睡的量效作用。**方法** 82 例行择期下肢手术患者(ASA I ~ II 级)在连续硬膜神经阻滞下(穿刺间隙 L₂₋₃, 药物为 1.00%利多卡因+0.33%罗哌卡因)分为 1 组(n=19)、2 组(n=22)、3 组(n=20)、4 组(n=21), 分别泵入右美托咪定 0.7、0.8、0.9、1.0 μg/kg 负荷剂量, 每组在 30 min 内泵完, 然后改为 0.7、0.8、0.9、1.0 μg·kg⁻¹·h⁻¹ 的速度持续剂量泵入, 如 4 个组中有患者在不到 30 min 就入睡停止负荷剂量转为该组的持续剂量泵入, 手术结束包扎创面时停药。记录 30 min 内患者是否入睡和右美托咪定泵入后的 10、30、60、90 min 4 个时点的平均动脉压、心率。采用 Probit 法计算右美托咪定 50%有效量(ED₅₀)和 95%有效量(ED₉₅)及 95%CI。**结果** 右美托咪定的 ED₅₀ 和 ED₉₅ 分别为 0.65 μg/kg(95%CI:0.36~0.73 μg/kg)、1.00 μg/kg(95%CI:0.90~1.74 μg/kg), 它可使心率减慢、血压升高。**结论** 虽然右美托咪定可使心率减慢、血压升高, 但在连续硬膜外神经阻滞下静脉给药患者可安静入睡, 未出现不适及疼痛。

[关键词] 剂量效应关系, 药物; 右美托咪定; 硬膜外阻滞**[中图分类号]** R614.4**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2015)14-1906-02**Analysis of dose-effect of dexmedetomidine used in epidural blocks**Deng Xinbo, Dou Xingkuai, Sun Zhen, Chen Jianchun, Hu Ping[△]

(Department of Anesthesiology, Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650101, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the dose-effects of different doses of dexmedetomidine for sedation and sleep of the patients under epidural nerve block anesthesia. **Methods** A total of 82 patients undergoing elective lower limbs surgery(ASA grade I - II) were randomly divided into 4 different doses of dexmedetomidine groups(group 1, n=19; group 2, n=22; group 3, n=20; group 4, n=21), under continuous epidural nerve block, the loading dose of dexmedetomidine 0.7, 0.8, 0.9, 1.0 μg·kg⁻¹·h⁻¹ was intravenously pumped for 30 min, then pumped at a rate of 0.7, 0.8, 0.9, 1.0 μg·kg⁻¹·h⁻¹ in the group 1, 2, 3 and 4 respectively. If any patient in 4 groups fell asleep at less than half an hour, the loading dose was stopped and the continuous dose was changed to pump, the drug administration was discontinued at wound dressing after operation. Whether the patient falling asleep was recorded, and the mean arterial blood pressure, heart rate at 4 time points of 10, 30, 60, 90 min after infusion of dexmedetomidine were also recorded. The 50% effective dose(ED₅₀), ED₉₅ and 95% confidence interval(CI) were calculated by using the Probit method. **Results** ED₅₀ and ED₉₅ of dexmedetomidine were 0.65 μg/kg(95% CI:0.36-0.73 μg/kg) and 1.00 μg/kg(95% CI:0.90-1.74 μg/kg), which could decrease the heart rate and increase the arterial blood pressure. **Conclusion** Although dexmedetomidine can decrease the heart rate and increase the arterial blood pressure, but the patients quietly fall asleep without discomfort and pain occurrence by the intravenous administration under continuous epidural nerve block.

[Key words] dose-response relationship, drug; dexmedetomidine; epidural block

下肢手术多在硬膜外神经阻滞麻醉下进行, 在手术进程中多数患者需要安放止血带, 因此术中常给予辅助用药, 以吗啡类的哌替啶、芬太尼与氟哌利多组合和(或)咪达唑仑最为常见^[1], 目的是使患者产生浅睡眠, 消除一些不适感, 以及增强镇痛作用。但这是单次给药, 对于短小手术较为合适, 对于长时间手术特别是上止血带的手术就显得作用短暂, 如果多次反复使用患者会产生呼吸抑制、术后不醒, 甚至烦躁等不良反应。右美托咪定是一种新的镇静剂, 是作用于中枢的肾上腺素能 α₂ 受体激动剂, 能使患者在镇静的同时也有轻度的镇痛作用^[2-3]。本研究对长时间的下肢手术时应用右美托咪定, 进行量效分析和疗效观察, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究经医院伦理委员会批准, 患者或家属均签署知情同意书, 选择 82 例择期下肢手术患者, ASA I ~ II 级, 男 52 例, 女 30 例, 年龄 18~62 岁, 所有手术患者无严重高血压及心脏传导系统疾病, 轻度高血压者药物控制良好。患者入室, 先平卧在手术床上休息 10 min, 常规测血压、心电、氧饱

和度, 记录心率、平均动脉压作为基础值, 然后开通左上肢静脉, 输入乳酸林格液, 速度 8 mL·kg⁻¹·h⁻¹。

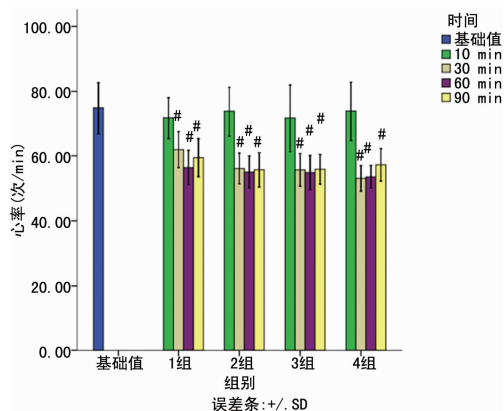
1.2 麻醉方法 采用连续硬膜外神经阻滞, 穿刺间隙 L₂₋₃, 药物为 1.00%利多卡因+0.33%罗哌卡因(阿斯利康), 吸氧 4 L/min。给予足量麻醉药物后, 麻醉平面为 T₁₀~S, 麻醉完善, 所有患者皆静脉泵入 0.004%的右美托咪定(江苏恒瑞医药股份有限公司), 按泵入的负荷剂量分为 1 组(n=19)0.7 μg/kg, 2 组(n=22)0.8 μg/kg, 3 组(n=20)0.9 μg/kg, 4 组(n=21)1.00 μg/kg 4 个组, 每组在 30 min 内泵完, 然后按 1 组 0.7 μg·kg⁻¹·h⁻¹, 2 组 0.8 μg·kg⁻¹·h⁻¹, 3 组 0.9 μg·kg⁻¹·h⁻¹, 4 组 1.00 μg·kg⁻¹·h⁻¹ 的速度持续剂量泵入, 如 4 个组中有患者在不到 30 min 就入睡停止负荷剂量转为该组的持续剂量泵入, 手术结束包扎创面时停药。连续硬膜外神经阻滞的再次给药时间多在首次足量给药后 60 min 左右, 量为首次的 1/3~1/2。记录 30 min 内患者是否入睡和右美托咪定泵入后的 10、30、60、90 min 4 个时点的平均动脉压、心率。心率小于 50 次/min 应给予阿托品 0.5 mg 纠正。入睡判断标准: 听到

患者发出轻微鼾声或经改良 OAA/S 镇静评分达 3 级者。排除标准：如发生术中麻醉效果欠完善辅助其他麻醉药物或麻醉方法者，手术时间不足 90 min 者。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件中的 Probit 法计算右美托咪定 ED₅₀ 和 ED₉₅ 及 95% CI, 平均动脉压、心率的检验采用单变量双因素方差分析, 以 P<0.05 为差异有统计学意义。

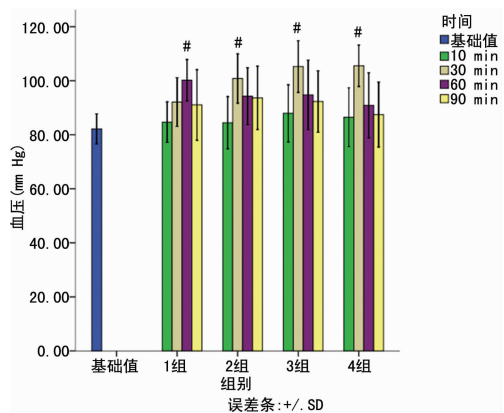
2 结果

82 例手术患者麻醉效果优良, 未使用其他麻醉药物或麻醉方法, 手术顺利, 统计资料皆纳入本研究中。应用 Probit 法计算 ED₅₀ 和 ED₉₅, 右美托咪定分别为 0.65 μg/kg (95% CI: 0.36~0.73 μg/kg)、1.00 μg/kg (95% CI: 0.90~1.74 μg/kg)。右美托咪定概率单位回归曲线呈 S 曲线。4 组患者心率 10 min 后都下降, 与基础值相比较差异有统计学意义 (P<0.05), 见图 1。第 1 组患者平均动脉压在 60 min 时升高; 其余 3 组患者平均动脉压在 30 min 时升高, 与基础值相比较差异有统计学意义 (P<0.05), 见图 2。4 组患者在手术过程中未出现止血带引起的不适及疼痛。



: P<0.05, 与基础值比较。

图 1 右美托咪定输注后心率的变化



: P<0.05, 与基础值比较。

图 2 右美托咪定输注后血压的变化

3 讨论

右美托咪定是有效的肾上腺素能 α₂ 受体激动剂, 其作用于脊髓和脑干蓝斑核的 α₂ 受体, 抑制神经元放电, 产生镇静镇痛和抗焦虑作用^[4]。右美托咪定对 α₂ 受体的亲和力是可乐定的 8 倍, 因此镇静作用更为强大, 在镇静过程中无呼吸抑制, 它选择性地与 α₂、α₁ 肾上腺素能受体结合的比例为 1 600 : 1, 在临床上如大剂量或快速使用患者会有血压升高、心率减慢的现象出现^[5]。

右美托咪定分布半衰期为 6 min, 消除半衰期为 2~3 h, 成

人镇静起效时间为 25 min^[6]。在神经阻滞麻醉下使用右美托咪定的资料远不及在全身麻醉下使用多见^[7], 神经阻滞麻醉特别是长时间的手术患者最后往往很难配合, 手术无法进行下去, 严重时致麻醉失败, 其原因一是镇静不足, 患者焦虑躺不住; 二是止血带引起的不适及疼痛, 因此为减轻患者的恐惧和焦虑, 区域阻滞时可进行轻度或中度的镇静^[8]。应用右美托咪定时其镇静镇痛和抗焦虑作用使手术患者镇静像自然睡眠一样无呼吸抑制且能被唤醒^[9], 即便右美托咪定剂量增加也未发生呼吸被抑制的事件^[10], 甚至那些未完全入睡的患者术中也能安静配合手术, 无止血带引起的不适及疼痛发生, 其效果显著。

既然右美托咪定作用于脊髓的 α₂ 受体, 那么对外周也一定能产生效用, 研究表明静脉注射右美托咪定能强化椎管内麻醉的作用, 使其麻醉平面上升, 镇痛作用时间延长^[11-12], 但本研究未设置对照组, 没有观察右美托咪定对椎管内麻醉作用的影响; 也未观察其对镇痛作用时间的影响, 这也是本研究的不足之处。

本研究也发现给予负荷剂量期间及随后的持续剂量期间出现血压升高、心率减慢的现象, 虽然血压升高没有达到高血压的水平, 但心率减慢足以引起重视, 尤其患者是老年或本身就存在心脏病变时。要使患者快速镇静入睡靠增加剂量是有风险的, 心血管不良事件发生率会增加, 因此, 必须复合其他药物^[13]。在静脉给予右美托咪定的情况下, 血压的变化呈双向变化, 一方面因给予负荷剂量时血压升高, 另一方面在使用维持剂量时因右美托咪定中枢抗交感作用表现为血压下降^[14]。下肢在硬膜外神经阻滞麻醉下本应该表现为血压的下降, 但随着止血带的使用和硬膜外再次给药后血压的变化就不单纯表现为血压下降, 如果静脉再给予右美托咪定负荷剂量和维持剂量时血压的改变更为复杂, 图 2 所示多为血压上升。心率的变化则较为简单, 使用右美托咪定后心率皆减慢。此外本研究发现使用右美托咪定后各组都有患者在一段时间后会从睡眠中自然苏醒, 几分钟后又入睡的现象, 这种自然睡眠术后患者都未述有不适的感觉。

综上所述, 本组患者使用硬膜外神经阻滞麻醉下应用右美托咪定时其 ED₅₀ 和 ED₉₅ 分别为 0.54 μg/kg (50% CI: 0.36~0.73 μg/kg)、1.00 μg/kg (95% CI: 0.90~1.74 μg/kg), 药物剂量是安全合适的, 但应注意患者心率的变化。

参考文献

- [1] 徐启明, 郭曲练, 姚尚龙, 等. 临床麻醉学[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2005.
- [2] 郝静, 马正良. α₂-受体激动剂在围术期中的应用进展[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2010, 31(3): 266-269.
- [3] 王志, 唐显玲. α₂ 肾上腺素能受体激动剂右美托咪定在围术期的应用进展[J]. 医学综述, 2010, 16(20): 3173-3175.
- [4] Bhana N, Goa KL, McClellan K. Dexmedetomidine. [J]. Drugs, 2000, 59(2): 263-268.
- [5] 胡宪文, 张野, 孔令锁, 等. 不同剂量右美托咪定抑制气管插管诱发患者心血管反应效应的比较[J]. 中华麻醉学杂志, 2010, 30(11): 1304-1306.
- [6] Kaygusuz K, Gokce G, Gursoy S, et al. A comparison of sedation with dexmedetomidine or propofol during shock-wave lithotripsy: a randomized controlled trial[J]. Anesth Analg, 2008, 106(1): 114-119.
- [7] 赵晓虹, 高成杰, 王建, 等. 右美托咪定对异丙酚靶控输注时瑞芬太尼抑制气管插管反应的半数(下转第 1910 页)

复发的危险因素之一。本研究也显示,贫血或营养不良是老年脊柱结核病灶清除和植骨融合术后的危险因素,进行多因素 Logistic 回归分析显示,贫血或营养不良是老年脊柱结核术后复发的独立危险因素之一。这进一步证实了相关文献报道的结果,提示营养和身体状况对老年脊柱结核术后复发具有重要影响,因此老年人群亦应注意营养均衡,提高身体素质。He 等^[7]报道合并糖尿病、心脑血管疾病的结核患者治疗后复发率明显高于无其他系统性疾病人群。本研究也进一步证实,合并系统性疾病是老年脊柱结核病灶清除和植骨融合术后的影响因素和独立危险因素之一。糖尿病本身就是结核感染的重要危险因素。大量研究证实,糖尿病患者结核感染风险明显增加。老年糖尿病或心脑血管疾病患者在脊柱结核治疗后,机体免疫力差,再次感染结核的风险明显高于未合并系统性疾病人群。宜对上述老年人群尽早进行基础疾病的防治,该类人群尤其应该注意规律饮食、增加锻炼频次以增加自身抵抗力,减少脊柱结核术后复发的风险。

综上所述,老年脊柱结核病灶清除和植骨融合术后复发与多种因素密切相关;术前抗结核治疗时间、手术清除病灶程度、术后规范治疗、骨外结核、耐药、术后制动时间、合并系统性疾病、贫血或营养不良与老年脊柱结核术后复发密切相关,为其独立危险因素。

参考文献

- [1] Zou MX, Li J, Lv GH, et al. Treatment of thoracic or lumbar spinal tuberculosis complicated by resultant listhesis at the involved segment[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2014, 125:1-8.
- [2] 郭华,许正伟,郝定均,等.合并窦道形成的复发性复杂脊柱结核的复发原因分析和临床治疗[J]. *中华骨科杂志*, 2014, 34(2):162-170.
- [3] Shi J, Tang X, Xu YQ, et al. Single-stage internal fixation for thoracolumbar spinal tuberculosis using 4 different surgical approaches[J]. *J Spinal Disord Tech*, 2014, 27(7):E247-257.
- [4] 许建中.规范脊柱结核治疗,为我国结核病防治做出更大贡献[J]. *中华骨科杂志*, 2014, 34(2):97-101.
- [5] Yang L, Liu ZH. Analysis and therapeutic schedule of the postoperative recurrence of bone tuberculosis[J]. *J Orthop Surg Res*, 2013, 8:47.
- [6] 白永权,姚志国,詹新立.脊柱结核术后复发的风险分析

[J]. *广西中医药大学学报*, 2014, 17(2):61-64.

- [7] He M, Xu H, Zhao JM, et al. Anterior debridement, decompression, bone grafting, and instrumentation for lower cervical spine tuberculosis[J]. *Spine J*, 2014, 14(4):619-627.
- [8] Li L, Xu J, Ma Y, et al. Surgical strategy and management outcomes for adjacent multisegmental spinal tuberculosis: a retrospective study of forty-eight patients[J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2014, 39(1):E40-48.
- [9] Zhang HQ, Lin MZ, Li JS, et al. One-stage posterior debridement, transforaminal lumbar interbody fusion and instrumentation in treatment of lumbar spinal tuberculosis: a retrospective case series[J]. *Arch Orthop Trauma Surg*, 2013, 133(3):333-341.
- [10] 蓝旭,许建中,罗飞,等.脊柱结核术后复发原因分析及再手术疗效观察[J]. *中国骨伤*, 2013, 26(7):536-542.
- [11] Wibaux C, Moafo-Tiatsop M, Andrei I, et al. Changes in the incidence and management of spinal tuberculosis in a French university hospital rheumatology department from 1966 to 2010[J]. *Joint Bone Spine*, 2013, 80(5):516-519.
- [12] Arora S, Sabat D, Maini L, et al. Isolated involvement of the posterior elements in spinal tuberculosis: a review of twenty-four cases[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2012, 94(20):e151.
- [13] Zhang HQ, Li JS, Zhao SS, et al. Surgical management for thoracic spinal tuberculosis in the elderly: posterior only versus combined posterior and anterior approaches[J]. *Arch Orthop Trauma Surg*, 2012, 132(12):1717-1723.
- [14] Mak KC, Cheung KM. Surgical treatment of acute TB spondylitis: indications and outcomes[J]. *Eur Spine J*, 2013, 22(4):603-611.
- [15] He B, Hu ZM, Hao J, et al. Posterior transpedicular debridement, decompression and instrumentation for thoracic tuberculosis in patients over the age of 60[J]. *Arch Orthop Trauma Surg*, 2012, 132(10):1407-1414.
- [16] Balkan II, Albayram S, Ozaras R, et al. Spontaneous intracranial hypotension syndrome may mimic aseptic meningitis[J]. *Scand J Infect Dis*, 2012, 44(7):481-488.

(收稿日期:2014-12-12 修回日期:2015-02-18)

(上接第 1907 页)

- 有效血浆浓度的影响[J]. *重庆医学*, 2012, 41(10):959-960.
- [8] 庄心良,曾因明,陈伯鑫.现代麻醉学[M].3版.北京:人民卫生出版社,2003.
- [9] 梁永新,古妙宁,王世端,等.硬膜外麻醉下妇科手术患者右美托咪定和咪达唑仑镇静效果的比较[J]. *中华麻醉学杂志*, 2010, 30(7):887-888.
- [10] Ebert TJ, Hall JE, Barney JA, et al. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans[J]. *Anesthesiology*, 2000, 93(2):382-394.
- [11] 曾海波,佟华丽.右旋美托咪啶和咪达唑仑对罗哌卡因腰部麻醉作用的影响[J]. *重庆医学*, 2012, 41(35):3715-

3717.

- [12] Saadawy I, Boker A, Elshahawy MA, et al. Effect of dexmedetomidine on the characteristics of bupivacaine in a caudal block in pediatrics[J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2009, 53(2):251-256.
- [13] Sichrovsky TC, Mittal S, Steinberg JS. Dexmedetomidine sedation leading to refractory cardiogenic shock[J]. *Anesth Analg*, 2008, 106(6):1784-1786.
- [14] Potts AL, Anderson BJ, Holford NH, et al. Dexmedetomidine hemodynamics in children after cardiac surgery[J]. *Paediatr Anaesth*, 2010, 20(5):425-433.

(收稿日期:2014-12-08 修回日期:2015-02-16)