

· 临床研究 ·

右美托咪定经鼻腔给药对妇科全麻围拔管期应激反应的影响

尹加林 张勇 陈利海 王晓亮 徐亚杰 鲍红光

【摘要】 目的 观察不同剂量右美托咪定经鼻腔给药对妇科全麻围拔管期应激反应的影响,并探讨最佳剂量。**方法** 择期妇科手术患者 80 例,随机分为对照组(C 组)和不同剂量右美托咪定滴鼻组(D1 组、D2 组、D3 组)。手术结束前 30 min, D1、D2、D3 组分别经鼻滴注右美托咪定 0.6、1.2、1.8 $\mu\text{g}/\text{kg}$, C 组用生理盐水滴鼻。记录给药前即刻(T_1)、手术结束时(T_2)、患者可唤醒时(T_3)、拔管时(T_4)、拔管后 1 min(T_5)、5 min(T_6)、10 min(T_7)的 HR、MAP、SBP 与 HR 乘积(RPP);检测 T_1 、 T_2 、 T_4 、 T_6 时血浆去甲肾上腺素(NE)和皮质醇(Cor)浓度。记录患者术后恢复指标。**结果** 与 C 组比较, $T_3 \sim T_5$ 时 D1 组、 $T_2 \sim T_7$ 时 D2、D3 组 MAP 和 RPP 均明显降低, HR 明显减慢($P < 0.05$); T_4 、 T_6 时 D1 组、 T_2 、 T_4 和 T_6 时 D2、D3 组血浆 NE、Cor 浓度明显降低($P < 0.05$)。C 组、D1 组和 D2 组唤醒时间、拔管时间及 PACU 留观时间均明显短于 D3 组($P < 0.05$)。**结论** 手术结束前 30 min 给予右美托咪定 1.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 滴鼻可有效抑制全麻手术拔管期的应激反应,同时不影响术后恢复。

【关键词】 右美托咪定; 滴鼻; 围拔管期; 应激反应

Effects of dexmedetomidine by the intranasal route on the stress response during tracheal extubation after gynecological surgery YIN Jialin, ZHANG Yong, CHEN Lihai, WANG Xiaoliang, XU Yajie, BAO Hongguang. Department of Anesthesiology, Nanjing Hospital Affiliated to Nanjing Medical University Nanjing First Hospital, Nanjing 210006, China

Corresponding author: BAO Hongguang, Email: Hongguang_Bao@hotmail.com

【Abstract】 Objective To explore the influence of dexmedetomidine for nasal administration by three different concentrations on the stress response in patients with general anaesthesia during the peri-extubation period of gynecological surgery and to explore the optimized dosage. **Methods** Eighty patients undergoing general anaesthesia were randomly divided into four groups: control group (group C), and three different doses of intranasal dexmedetomidine, groups D1, D2, D3 receiving intranasal dexmedetomidine 0.6, 1.2 and 1.8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 30 min before the end of the operation, respectively. Group C was given the same volume of saline. Heart rate (HR), mean arterial pressure (MAP) and rate-pressure-product (RPP) were recorded immediately after intranasal administration (T_1), the end of the surgery (T_2), recovery time (T_3), extubation time (T_4), 1 min after extubation (T_5), 5 min after extubation (T_6) and 10 min after extubation (T_7). Blood samples were taken at T_1 , T_2 , T_4 and T_6 to detect the serum concentrations of norepinephrine (NE) and cortisol (Cor). Postoperative recovery outcomes were recorded. **Results** Compared with group C, MAP, HR and RPP at $T_3 \sim T_5$ in group D1 were reduced significantly ($P < 0.05$). In addition, those were all decreased in groups D2 and D3 at $T_2 \sim T_7$ ($P < 0.05$). Compared with group C, the serum concentrations of NE and Cor at T_4 and T_6 in group D1, at T_2 , T_4 and T_6 in groups D2, D3 were decreased obviously ($P < 0.05$). Awakening time, extubation time and PACU stay time were shortened significantly in groups C, D1 and D2 compared with group D3 ($P < 0.05$). **Conclusion** Intranasal administration of dexmedetomidine 30 min before the end of the operation could attenuate the extubation reaction and the adverse reaction of cardiovascular system during the peri-extubation period.

【Key words】 Dexmedetomidine; Intranasal administration; Peri-extubation period; Stress response

妇科全身麻醉围拔管期操作常使患者出现强

烈的心血管应激反应,增加了手术风险^[1]。本课题组前期研究发现,手术结束前 15 min 静脉输注右美托咪定 0.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 可有效抑制全麻患者围拔管期应激反应,优化围拔管期麻醉管理^[2]。右美托咪定

作者单位:210006 南京医科大学附属南京医院(南京市第一医院)麻醉科

通信作者:鲍红光,Email:Hongguang_Bao@hotmail.com

给药途径多样,而经鼻腔给药起效平缓,心动过缓和一过性高血压的发生率低,安全性更高,且应用简单、方便无创^[3~6]。本研究观察不同剂量右美托咪定经鼻腔给药对妇科全麻围拔管期应激反应的影响,并探讨最佳剂量。

资料与方法

一般资料 术前取得患者本人或家属知情同意。择期行全麻开腹妇科手术患者,年龄 18~60 岁,ASA I 或 II 级,既往无麻醉药物过敏史,无心肺疾患史,排除标准:有神经、精神疾病史及内分泌系统疾病者;已知有阿片类麻醉药物过敏史或高敏史;肥胖,困难气道,高血压者;术中出血量>800 ml;术前 15 d 内服用过单胺氧化酶抑制药物者。将患者随机分为四组。

麻醉方法 所有患者术前禁饮禁食 8 h,麻醉前 30 min 肌注阿托品 0.5 mg、苯巴比妥钠 0.1 g。入室后取平卧位,开放静脉,面罩吸氧,行 NBP、ECG、HR 和 SpO₂ 监测,左桡动脉穿刺置管监测有创血压。所有患者的麻醉监护及记录均由同一位主治医师和住院医师实施。麻醉诱导:静注咪达唑仑 0.04 mg/kg、罗库溴铵 0.6 mg/kg、丙泊酚 1.5 mg/kg、舒芬太尼 0.6 μg/kg,由同一麻醉医师经口插入气管导管机械通气, V_T 8 ml/kg, RR 10~12 次/分,维持 P_{ET}CO₂ 35~45 mm Hg。麻醉维持:瑞芬太尼 0.3 μg·kg⁻¹·min⁻¹、丙泊酚 4~6 mg·kg⁻¹·h⁻¹ 持续静脉微量泵泵注,维持 BIS 值在 40~50。D1、D2 和 D3 组在手术结束前 30 min 分别经鼻滴注右美托咪定 0.6、1.2、1.8 μg/kg(稀释至 2 ml),每侧鼻孔滴注 1 ml,滴注速度为 20 滴/分。C 组经鼻滴入等量生理盐水。所有患者在手术结束前 15 min 停止丙泊酚输注,瑞芬太尼维持至手术结束。

患者出 PACU 的标准:意识清醒,可行指令性动作;定向力恢复,能辨认出时间和地点;肌力恢复良好,平卧抬头持续至少 5 s 以上;咳嗽和吞咽反射恢复,通气功能正常,RR 12~20 次/分,在吸空气条件下,SpO₂ ≥ 95%、PaO₂ ≥ 70 mm Hg、PaCO₂ 在正常范围或达到术前水平;血流动力学稳定,ECG 无明显心律失常,ST 段和 T 波无明显改变。

观察指标 记录给予右美托咪定前即刻(T₁)、手术结束时(T₂)、患者可唤醒时(T₃)、拔管时(T₄)、拔管后 1 min(T₅)、5 min(T₆)、10 min(T₇)的 HR、MAP、SBP 与 HR 乘积(RPP);在 T₁、T₂、T₄ 和 T₆

时采集外周血标本 5 ml 置于预冷的肝素化试管中,低温离心分离血浆,-20℃ 保存,采用 ELISA 法测定血浆去甲肾上腺素(NE)和皮质醇(Cor)浓度。

记录唤醒时间、拔管时间和 PACU 留观时间。观察拔管质量评分^[7]:1 分,没有咳嗽;2 分,轻微咳嗽 1~2 次;3 分,中度咳嗽 3~4 次;4 分,严重咳嗽 5~10 次或屏气;5 分,剧烈咳嗽,咳嗽大于 10 次或喉痉挛。记录拔管后 5 min 的 Ramsay 镇静评分:1 分,焦虑躁动或不安静;2 分,平静合作,具有定向力;3 分,仅对指令有反应;4 分,入睡,轻叩眉间或大声呼唤反应敏捷;5 分,入睡,轻叩眉间或大声呼唤反应迟钝;6 分,对刺激无反应,呈深睡状或麻醉状态。

统计分析 采用 SPSS 13.0 统计学软件进行数据分析。正态分布计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组内比较采用重复测量方差分析,组间比较采用单因素方差分析,用 SNK 法进行两两比较。计数资料以百分率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

本研究共纳入 80 例患者,每组 20 例。所有患者均完成试验,四组患者年龄、体重、手术时间差异无统计学意义(表 1)。

表 1 四组患者一般资料的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄 (岁)	体重 (kg)	手术时间 (min)
C 组	20	41.3±12.6	50.4±5.7	79.1±14.2
D1 组	20	43.4±11.8	49.2±5.9	85.3±13.6
D2 组	20	42.1±12.2	53.9±6.4	84.0±12.8
D3 组	20	39.3±11.2	52.1±6.1	89.2±14.5

与 T₁ 时比较, T₂~T₅ 时 C 组、T₃~T₅ 时 D1 组 MAP 和 RPP 均明显升高,HR 明显增快($P < 0.05$); T₇ 时 D2 组、T₆ 和 T₇ 时 D3 组 MAP 和 RPP 明显降低,HR 明显减慢($P < 0.05$)。与 C 组比较, T₃~T₅ 时 D1 组 MAP 和 RPP 明显降低,HR 明显减慢($P < 0.05$); T₂~T₇ 时 D2 和 D3 组 MAP 和 RPP 均明显降低,HR 明显减慢($P < 0.05$)(表 2)。

与 T₁ 时比较, T₂、T₄、T₆ 时 C 组、T₄ 时 D1 组血浆 NE 和 Cor 浓度明显升高($P < 0.05$)。与 C 组

表 2 四组患者 MAP、HR 和 RPP 的比较($\bar{x} \pm s$)

指标	组别	例数	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	T ₅	T ₆	T ₇
MAP (mm Hg)	C 组	20	80±11	92±12 ^a	108±13 ^a	113±14 ^a	109±12 ^a	89±9 ^a	84±8
	D1 组	20	80±11	85±10	95±12 ^{ab}	101±10 ^{ab}	96±11 ^{ab}	78±9 ^b	73±10
	D2 组	20	80±10	82±10 ^b	85±13 ^b	87±11 ^b	84±10 ^b	76±9 ^b	70±10 ^{ab}
	D3 组	20	79±11	80±9 ^b	81±11 ^b	83±9 ^b	81±9 ^b	73±8 ^{ab}	68±7 ^{ab}
HR (次/分)	C 组	20	78±11	89±12 ^a	98±13 ^a	106±13 ^a	99±12 ^a	89±11 ^a	81±10
	D1 组	20	77±12	83±11	88±12 ^{ab}	93±11 ^{ab}	91±11 ^{ab}	83±10 ^b	70±11
	D2 组	20	80±10	71±10 ^b	76±9 ^b	79±10 ^b	78±10 ^b	75±9 ^b	67±9 ^{ab}
	D3 组	20	79±10	67±11 ^b	72±10 ^b	74±9 ^b	72±10 ^b	67±8 ^{ab}	64±8 ^{ab}
RPP (×10 ³)	C 组	20	9.8±2.8	11.8±2.9 ^a	12.9±2.8 ^a	14.1±2.9 ^a	14.3±3.0 ^a	12.7±2.8 ^a	11.0±2.6
	D1 组	20	10.1±2.8	11.0±2.7	11.8±2.6 ^{ab}	12.6±2.8 ^{ab}	12.4±2.7 ^{ab}	10.7±2.7 ^b	10.4±2.6
	D2 组	20	10.3±2.7	9.5±2.8 ^b	10.1±2.6 ^b	10.6±2.8 ^b	10.3±2.6 ^b	9.2±2.5 ^b	8.9±2.4 ^{ab}
	D3 组	20	10.0±2.6	9.1±2.7 ^b	9.8±2.6 ^b	10.3±2.8 ^b	10.1±2.6 ^b	9.1±2.5 ^{ab}	8.6±2.3 ^{ab}

注:与 T₁ 比较,^a $P<0.05$;与 C 组比较,^b $P<0.05$ 表 3 四组患者 NE 和 Cor 浓度的比较($\bar{x} \pm s$)

指标	组别	例数	T ₁	T ₂	T ₄	T ₆
NE (pg/ml)	C 组	20	330.1±92.1	399.2±99.7 ^a	478.8±113.6 ^a	443.3±101.8 ^a
	D1 组	20	343.7±92.9	376.9±98.6	426.5±101.7 ^{ab}	376.5±98.9 ^b
	D2 组	20	349.2±91.8	349.5±90.7 ^b	351.7±97.6 ^b	340.5±95.3 ^b
	D3 组	20	335.7±95.4	336.4±91.6 ^b	340.8±93.5 ^b	323.7±90.8 ^b
Cor (ng/ml)	C 组	20	155.7±36.5	182.3±39.7 ^a	229.5±40.6 ^a	209.7±39.5 ^a
	D1 组	20	152.7±36.8	170.1±37.8	187.3±39.4 ^{ab}	170.6±36.6 ^b
	D2 组	20	153.8±35.7	161.3±32.9 ^b	166.9±33.1 ^b	160.6±32.3 ^b
	D3 组	20	152.6±34.3	154.5±33.7 ^b	157.4±32.3 ^b	150.1±31.4 ^b

注:与 T₁ 比较,^a $P<0.05$;与 C 组比较,^b $P<0.05$

比较, T₄、T₆ 时 D1 组、T₂、T₄ 和 T₆ 时 D2、D3 组血浆 NE 和 Cor 浓度明显降低($P<0.05$)(表 3)。

C 组、D1 组和 D2 组唤醒时间、拔管时间及 PACU 留观时间均明显短于 D3 组($P<0.05$)。D1、D2 和 D3 组拔管质量评分明显低于 C 组, Ramsay 评分明显高于 C 组($P<0.05$)(表 4)。

讨 论

妇科手术常较短小,全身麻醉拔管期由于麻醉迅速减浅,咽喉和气管内感受器受到刺激而引起短暂而强烈的应激反应,主要表现为交感神经系统兴奋、高循环动力学反应、Cor 浓度升高。因此,减弱和控制围拔管期的应激反应十分重要。

右美托咪定是一种高选择性 α_2 受体激动药,具有抑制应激反应、减少麻醉药及阿片类药物用量的作用^[8]。本课题组前期研究发现,手术结束前 15 min 静脉输注右美托咪定 0.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 可有效抑制全麻患者围拔管期应激反应,优化围拔管期麻醉管理^[2]。右美托咪定给药途径多样,在健康志愿者中的研究发现,右美托咪定滴鼻与静脉给药药效大致相同,经鼻给药效果确切、可控性强、管理方便简洁、生理干扰小且绝对生物利用度高^[9, 10]。目前临床试验中,右美托咪定围手术期滴鼻给药应用主要集中在小儿的术前镇静和成人短小手术的镇静镇痛。Nooh 等^[11]给予右美托咪定 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 滴鼻给药,患者术中镇静良好,安全性高。还有研究者采

表 4 四组患者术后恢复指标的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	唤醒时间 (min)	拔管时间 (min)	PACU 留观时间 (min)	拔管质量评分 (分)	Ramsay 评分 (分)
C 组	20	4.0±2.1	5.3±3.3	26.7±5.6	3.9±0.7	1.5±0.8
D1 组	20	4.5±2.2	5.9±3.5	27.2±5.8	3.3±0.6 ^a	2.4±0.7 ^a
D2 组	20	5.5±2.1	7.0±3.8	29.7±7.0	2.1±0.5 ^a	2.7±0.6 ^a
D3 组	20	10.3±4.3 ^a	13.9±4.7 ^a	40.9±6.5 ^a	1.8±0.6 ^a	3.5±0.7 ^a

注:与 C 组比较,^a $P < 0.05$

用右美托咪定 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 于手术前 45 min 经鼻喷雾,结果发现有利于患者围术期血流动力学稳定,且不影响苏醒时间^[12]。然而,右美托咪定经鼻给药对妇科全麻患者围拔管期的应激反应的影响及安全性,目前尚未见文献报道。考虑右美托咪定经鼻单次给药的起效时间,为确保右美托咪定在手术结束时起效,在围拔管期作用达到高峰,本试验手术结束前 30 min 经滴鼻给药。

本研究结果提示,右美托咪定 0.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 滴鼻不足以抑制围拔管期的应激反应,1.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 抑制应激反应效果较好,而 1.8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 导致拔管后 5 min 的 MAP、RPP 显著降低,HR 明显减慢。此外,右美托咪定 0.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 和 1.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 经鼻给药不延长患者的唤醒时间、拔管时间和 PACU 留观时间,而右美托咪定 1.8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 产生了与剂量依赖性相关的镇痛、镇静和催眠作用。

围拔管期由于麻醉减浅、吸痰和拔管等相关操作可刺激神经内分泌系统,产生应激反应。其中 NE 和 Cor 是反映应激反应最为敏感的指标。本研究结果提示,右美托咪定 1.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 和 1.8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 滴鼻可使血浆 NE 和 Cor 浓度明显降低,有效降低血浆儿茶酚胺浓度,充分镇静抗焦虑,减少心肌氧耗,起到心脏保护作用,而 0.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 没有观察到类似效果。

综上所述,全麻患者手术结束前 30 min 给予右美托咪定 1.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 滴鼻,可有效抑制围拔管期的应激反应,不影响术后恢复,且操作简单方便、无创、安全,可在临床推广应用。

参 考 文 献

[1] Bruder N, Stordeur JM, Ravussin P, et al. Metabolic and hemodynamic changes during recovery and tracheal extubation

in neurosurgical patients: immediate versus delayed recovery. *Anesth Analg*, 1999, 89(3): 674-678.

- [2] 尹加林,戴琼艳,谢欣怡,等.三种不同剂量右美托咪定对全麻鼻内镜手术围拔管期应激反应的影响. *临床麻醉学杂志*, 2014, 30(10): 353-355.
- [3] 姚敏,张兆平,房宁宁,等.关节腔内给予右美托咪定对膝关节术后镇痛的影响. *临床麻醉学杂志*, 2012, 28(9): 896-898.
- [4] Bajwa SJ, Bajwa SK, Kaur J, et al. Dexmedetomidine and clonidine in epidural anaesthesia: a comparative evaluation. *Indian J Anaesth*, 2011, 55(2): 116-121.
- [5] Esmaoglu A, Yegenoglu F, Akin A, et al. Dexmedetomidine added to levobupivacaine prolongs axillary brachial plexus block. *Anesth Analg*, 2010, 111(6): 1548-1551.
- [6] Zhang X, Bai X, Zhang Q, et al. The safety and efficacy of intranasal dexmedetomidine during electrochemotherapy for facial vascular malformation: a double-blind, randomized clinical trial. *J Oral Maxillofac Surg*, 2013, 71(11): 1835-1842.
- [7] Yuen VM, Irwin MG, Hui TW, et al. A double-blind, crossover assessment of the sedative and analgesic effects of intranasal dexmedetomidine. *Anesth Analg*, 2007, 105(2): 374-380.
- [8] 过伟,张兆平,房宁宁,等.不同剂量右美托咪定对琥珀胆碱气管插管时眼内压的影响. *临床麻醉学杂志*, 2013, 29(1): 19-21.
- [9] Iirola T, Vilo S, Manner T, et al. Bioavailability of dexmedetomidine after intranasal administration. *Eur J Clin Pharmacol*, 2011, 67(8): 825-831.
- [10] Cimen ZS, Hanci A, Sivrikaya GU, et al. Comparison of buccal and nasal dexmedetomidine premedication for pediatric patients. *Pediatric Anesth*, 2013, 23(2): 134-138.
- [11] Nooh N, Sheta SA, Abdullah WA, et al. Intranasal atomized dexmedetomidine for sedation during third molar extraction. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2013, 42(7): 857-862.
- [12] 林宏凯,黄锡强,吴立新,等.右美托咪定经鼻喷雾在老年开腹手术患者麻醉苏醒中的应用效果观察. *中国医药科学*, 2014(8): 87-89, 99.

(收稿日期:2017-06-17)