

右美托咪定关胸前滴鼻对胸腔镜肺癌根治术患者苏醒期镇静镇痛的影响

王寅雪 赵洪伟

【摘要】 目的 评价右美托咪定滴鼻对胸腔镜下肺癌根治术患者苏醒期镇静镇痛的影响。方法 择期全麻下行胸腔镜下肺癌根治术患者 120 例,男 67 例,女 53 例,年龄 38~65 岁,BMI 18.9~24.6 kg/m²,ASA I 或 II 级,TNM 分期 II 或 III 期,采用随机数字表法将患者分为三组($n=40$):右美托咪定静脉组(DV 组)、右美托咪定滴鼻组(DN 组)和对照组(C 组)。DV 组于关胸前静脉泵注右美托咪定 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (生理盐水稀释为 10 ml,10 min 注完);DN 组于关胸前双侧鼻孔等量滴入右美托咪定 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (生理盐水稀释为 1 ml),滴速为 20 滴/分;C 组给予等量生理盐水滴鼻。术后患者均采用舒芬太尼 PCIA。于拔管后 5 min、用药后 1、2 h 记录 Ricker 镇静躁动评分(SAS 评分)和 VAS 疼痛评分,记录术后首次追加舒芬太尼时间,术后 24 h 舒芬太尼总用量和不良反应发生情况。**结果** 与 C 组比较,DN 组和 DV 组 SAS 评分在拔管后 5 min 和用药后 1 h 明显降低,拔管后 5 min VAS 评分明显降低,术后首次追加舒芬太尼时间明显延长,术后 24 h 内舒芬太尼总用量明显减少,出现呛咳反应、高血压和心动过速情况明显减少($P < 0.05$);与 DV 组比较,DN 组心动过缓发生率明显降低($P < 0.05$)。**结论** 右美托咪定静注和滴鼻可改善胸腔镜下肺癌根治术患者苏醒期镇静水平,减少术后阿片类药物使用,同时,滴鼻方式简便易行,临床安全性较高。

【关键词】 右美托咪定;滴鼻;镇静;镇痛

Effects of intranasal dexmedetomidine on sedation and analgesia of emergence undergoing thoracoscopic resection of lung cancer WANG Yinxue, ZHAO Hongwei. Department of Anesthesiology, Tianjin Medical University Cancer Institute & Hospital, National Clinical Research Center for Cancer, Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin 300060, China

Corresponding author: WANG Yinxue, Email: 344960961@qq.com

【Abstract】 **Objective** To evaluate the effects of intranasal dexmedetomidine on sedation and analgesia of emergence undergoing thoracoscopic resection of lung cancer. **Methods** A total of 120 patients, 67 males and 53 females, aged 38–65 years, with a BMI 18.9–24.6 kg/m², falling into ASA physical status I or II category, scheduled for thoracoscopic resection of lung cancer under general anesthesia, were equally and randomly assigned into 3 groups, groups DN, DV and C. Dexmedetomidine 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ diluted into 10 ml was infused in 10 min in group DV. Dexmedetomidine 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ was instilled into the bilateral nostrils before suture in group DN (20 drips/min), and normal saline were instilled in group C. Sufentanil was used in PCIA. Ricker sedation agitation scale (SAS) and visual analogue scale (VAS) were recorded at 5 min after extubation, 1 h and 2 h after administration. The first time of additional sufentanil, total amount of sufentanil in 24h after surgery, and adverse effects were recorded. **Results** Compared with group C, SAS was decreased at 5 min after extubation and 1 h after administration, the first time of additional sufentanil was prolonged, total sufentanil were reduced, and the rate of bucking, hypertension, tachycardia was decreased in group DN ($P < 0.05$). Compared with group DV, the rate of bradycardia was lower in group DN ($P < 0.05$). **Conclusion** Dexmedetomidine administered intranasally can improve the effect of sedation during emergence, reduce the total dose of opioid and is safer than iv administration.

【Key words】 Dexmedetomidine; Intranasal; Sedation; Analgesia

胸腔镜下肺癌根治术是近年来手术切除肺部

肿瘤的可靠术式之一,具有创伤小、恢复快的优点,为加速康复外科提供有利条件。但是,拔管期患者不耐受双腔管可引起呛咳和伤口出血,增加血流动力学波动和苏醒期躁动的风险^[1]。另一方面,为避免拔管期不适当增加阿片类药物使用,使拔管时间

DOI: 10.12089/jca.2020.01.008

作者单位:300060 天津医科大学肿瘤医院麻醉科 国家肿瘤临床医学研究中心 天津市“肿瘤防治”重点实验室 天津市恶性肿瘤临床医学研究中心

通信作者:王寅雪,Email:344960961@qq.com

延长,恶心呕吐、呼吸抑制等不良反应发生率增加。研究表明,手术结束前小剂量静脉泵注右美托咪定可使患者麻醉苏醒期较为平稳度过,减少术后不良反应发生^[2],同时,右美托咪定滴鼻用于小儿手术镇静效果也较好^[3]。但右美托咪定滴鼻用于成人胸腔镜下肺癌根治术苏醒期的镇静镇痛效果尚未明确。本研究在关胸前应用右美托咪定滴鼻,探讨其对胸腔镜下肺癌根治术苏醒期镇静镇痛效果的影响,为临床用药提供参考。

资料与方法

一般资料 本研究已获本院伦理委员会批准(bc2019015),所有患者均签署知情同意书。选择本院 2019 年 4—9 月择期全麻下行胸腔镜下肺癌根治术患者,性别不限,年龄 38~65 岁, BMI 18.9~24.6 kg/m², ASA I 或 II 级, TNM 分期 II 或 III 期,无高血压病及糖尿病病史,无镇静镇痛药物长期滥用史,无窦性心动过缓病史。

分组与处理 采用随机数字表法将患者分为三组:右美托咪定静脉组(DV)、右美托咪定滴鼻组(DN组)和对照组(C组)。DV组于关胸前将右美托咪定 1 μg/kg 稀释成 10 ml(10 min 内泵注完毕);DN组于关胸前将右美托咪定 1 μg/kg 稀释成 1 ml 等分后滴入两侧鼻孔,滴注速度 20 滴/分,60~90 s 内滴注完毕,并于滴药后轻按两侧鼻翼;C组给予等量生理盐水滴鼻。

麻醉方法 所有患者术前禁食 8 h,禁水 4 h,麻醉前 30 min 肌肉注射阿托品 0.5 mg。入手术室后采用 SL300 型多功能检测仪监测 BP、ECG 和 SpO₂,并建立外周静脉通路,静脉输注复方乳酸钠 7 ml/kg。面罩给氧去氮 6 L/min,同时依次静注咪达唑仑 0.05 mg/kg、芬太尼 4.0 μg/kg、丙泊酚 1.5~2.5 mg/kg,待患者入睡后,静注罗库溴铵 0.6~0.9 mg/kg,肌松充分后双腔支气管插管,管径选择男性 37 号,女性 35 号,纤维支气管镜确定导管对位良好。双肺通气时 V_T 8~10 ml/kg, RR 10~

12 次/分;单肺通气时 V_T 6~8 ml/kg, RR 12~16 次/分, I:E 1:2, FiO₂ 100%, 氧流量 2 L/min, 维持 P_{ET}CO₂ 35~45 mmHg。术中 TCI 丙泊酚(血浆靶浓度 2~3 μg/ml)和瑞芬太尼(血浆靶浓度 2~5 μg/ml)维持麻醉,间断静注阿曲库铵 0.3 mg/kg 维持肌松,维持 BIS 在 40~60。术毕缝皮时停止静脉麻醉药,待患者自主呼吸和意识恢复后拔除气管导管。术后返回 PACU 观察 2 h。术毕即行 PCIA,舒芬太尼 3 μg/kg 加入生理盐水配成 100 ml 溶液,背景输注速度 1 ml/h,单次剂量 1 ml,锁定时间 15 min。当 VAS 评分>3 分时自控追加舒芬太尼 1 ml。

观察指标 记录用药前、用药后 10 min、拔管时、拔管后 5 min、用药后 1、2 h 的 HR、SBP、DBP。记录拔管后 5 min、用药后 1、2 h 的 SAS 评分和 VAS 评分。记录术后首次自控追加舒芬太尼时间及术后 24 h 内舒芬太尼总用量。记录不良反应发生情况,包括呛咳、恶心呕吐、低血压(SBP<90 mmHg)、高血压(SBP>180 mmHg)、心动过缓(HR<50 次/分)、心动过速(HR>120 次/分)、心律失常、呼吸抑制(RR≤8 次/分或 SpO₂<90%)。

统计分析 采用 SPSS 17.0 软件进行统计分析。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,两两比较用 SNK 法。计数资料以例(%)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 120 例患者均完成研究,每组 40 例。三组患者性别、年龄、BMI、ASA 分级、TNM 分期、手术时间、麻醉时间、苏醒时间、拔管时间差异无统计学意义(表 1)。

与用药前比较,DV 组在用药后 10 min、拔管后 5 min、用药后 2 h 的 HR 明显减慢($P < 0.05$),用药后 10 min 的 SBP、DBP 明显降低($P < 0.05$);DN 组

表 1 三组患者一般情况和手术情况的比较

组别	例数	男/女 (例)	年龄 (岁)	BMI (kg/m ²)	ASA I/ II 级(例)	TNM II/ III 期(例)	手术时间 (min)	麻醉时间 (min)	苏醒时间 (min)	拔管时间 (min)
DV 组	40	29/11	55.5±7.1	22.2±1.8	20/20	26/14	117.4±8.8	130.3±11.9	10.7±3.0	13.3±2.5
DN 组	40	28/12	57.2±8.1	23.7±1.9	22/18	25/15	120.7±9.5	139.6±13.1	11.6±2.8	14.6±2.0
C 组	40	26/14	56.7±7.2	22.9±1.7	21/19	21/19	112.6±8.3	133.0±12.9	11.4±2.3	13.7±2.4

在拔管后 5 min、用药后 1、2 h 的 HR 明显减慢 ($P < 0.05$); C 组在拔管时、拔管后 5 min、用药后 1、2 h 时 HR 明显增快, SBP、DBP 明显升高 ($P < 0.05$)。与 C 组比较, DV 组在用药后 10 min、拔管时、拔管后 5 min、用药后 1 h 时 HR 明显减慢, SBP、DBP 明显降低 ($P < 0.05$); DN 组在拔管时、拔管后 5 min、用药后 1、2 h 的 HR 明显减慢, SBP、DBP 明显降低 ($P < 0.05$)。与 DN 组比较, DV 组在用药后 10 min 的 HR 明显减慢, 用药后 1 h HR 明显增快 ($P < 0.05$) (表 2)。

与 C 组比较, 拔管后 5 min 和用药后 1 h, DV 和

DN 组 SAS 评分明显降低, 拔管后 5 min DV 和 DN 组 VAS 评分明显降低 ($P < 0.05$) (表 3)。

与 C 组比较, DV 和 DN 组拔管期出现呛咳、高血压和心动过速发生率明显减少 ($P < 0.05$); 与 DV 组比较, DN 组心动过缓发生率明显降低 ($P < 0.05$); 三组恶心呕吐发生率差异无统计学意义 (表 4)。低血压、心律失常、呼吸抑制未见发生。

与 C 组比较, DV 和 DN 组术后首次追加舒芬太尼时间明显延长, 术后 24 h 内舒芬太尼总用量明显减少 ($P < 0.05$); DV 和 DN 组差异无统计学意义 (表 5)。

表 2 三组患者不同时点 HR、SBP 和 DBP 的比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	组别	例数	用药前	用药后 10 min	拔管时	拔管后 5 min	用药后 1 h	用药后 2 h
HR (次/分)	DV 组	40	82±11	75±9 ^{ab}	80±8 ^b	80±7 ^{ab}	75±9 ^{ab}	84±8
	DN 组	40	84±12	85±11 ^c	83±9 ^b	82±9 ^{ab}	78±8 ^{ab}	77±9 ^{abc}
	C 组	40	80±10	81±9	94±11 ^a	89±8 ^a	84±8 ^a	83±7 ^a
SBP (mmHg)	DV 组	40	125±12	117±11 ^{ab}	124±9 ^b	120±11 ^b	118±8 ^b	124±11
	DN 组	40	127±13	125±11	126±10 ^b	124±9 ^b	120±7 ^b	122±9 ^b
	C 组	40	122±14	125±12	145±13 ^a	140±9 ^a	137±11 ^a	135±8 ^a
DBP (mmHg)	DV 组	40	73±9	66±11 ^{ab}	74±8 ^b	72±10 ^b	70±11 ^b	74±8
	DN 组	40	78±10	76±9	77±10 ^b	75±8 ^b	75±7 ^b	74±7 ^b
	C 组	40	76±8	78±7	89±11 ^a	87±7 ^a	85±9 ^a	82±7 ^a

注:与用药前比较, ^a $P < 0.05$; 与 C 组比较, ^b $P < 0.05$; 与 DV 组比较, ^c $P < 0.05$

表 3 三组患者术后不同时点 SAS 和 VAS 评分的比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

指标	组别	例数	拔管后 5 min	用药后 1 h	用药后 2 h
SAS 评分	DV 组	40	3.6±0.3 ^a	3.8±0.5 ^a	4.0±0.3
	DN 组	40	3.7±0.5 ^a	3.6±0.4 ^a	3.9±0.3
	C 组	40	4.4±0.4	4.3±0.3	4.3±0.2
VAS 评分	DV 组	40	2.5±0.6 ^a	3.4±0.5	3.5±0.5
	DN 组	40	2.4±0.5 ^a	3.5±0.6	3.6±0.5
	C 组	40	3.4±0.7	3.6±0.7	3.7±0.6

注:与 C 组比较, ^a $P < 0.05$

表 4 三组患者不良反应的比较 [例 (%)]

组别	例数	呛咳	恶心	呕吐	高血压	心动过缓	心动过速
DV 组	40	12(30) ^a	19(48)	12(30)	6(15) ^a	7(18) ^b	8(20) ^a
DN 组	40	14(35) ^a	18(45)	12(30)	8(20) ^a	2(5)	9(23) ^a
C 组	40	31(78)	20(50)	14(35)	15(38)	0(0)	19(48)

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

表 5 三组患者术后镇痛效果的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	首次追加 舒芬太尼时间(min)	舒芬太尼总用量 (μg)
DV 组	40	64.8 \pm 8.3 ^a	64.3 \pm 7.1 ^a
DN 组	40	72.5 \pm 7.9 ^a	61.8 \pm 6.8 ^a
C 组	40	32.9 \pm 8.1	71.4 \pm 7.5

注:与 C 组比较,^a $P < 0.05$

讨 论

右美托咪定滴鼻多用于患儿术前镇静及辅助短小手术麻醉,其分子量小,易通过鼻黏膜吸收,与静脉给药比较,滴鼻简便无创,吸收缓慢,可直接通过血脑屏障作用于中枢神经系统^[4]。研究表明,右美托咪定静脉给药起效时间为 10~15 min,达峰时间为 25~30 min,而滴鼻给药起效时间和峰值时间均延长,峰浓度值降低^[5]。在对右美托咪定滴鼻的预试验中显示,滴鼻吸收率也与药物容量有关,0.3~0.5 ml 滴鼻是合理的给药容量,可避免药物被吞咽影响吸收,因而本研究将右美托咪定稀释成 1 ml 后等分滴入两侧鼻孔。

与传统肺癌根治术比较,胸腔镜下肺癌根治术具有创伤小、恢复快的优势,但术后留置管的刺激、低氧血症、二氧化碳蓄积、瑞芬太尼痛觉过敏等引起术后躁动、疼痛等因素仍存在^[6]。研究表明,术中应用右美托咪定可促进大脑处于自然睡眠状态,降低老年患者术后谵妄躁动等情况发生^[7]。本研究中,右美托咪定滴鼻可降低患者苏醒期交感神经活性,提高患者对双腔管刺激的耐受性,降低躁动和创面出血风险,改善苏醒期镇静水平。

右美托咪定作用于中枢神经元 α_{2A} 受体,可产生轻中度镇痛作用。研究表明,右美托咪定 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 滴鼻用于功能性鼻内镜术中,术后 12 h 内患者 VAS 评分较对照组显著降低^[8]。本研究结果显示右美托咪定 1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 滴鼻可减少胸腔镜下肺癌根治术患者术后阿片类药物用量,为加速康复外科提供有利条件。

右美托咪定静脉给药的不良反应主要为心动过缓和低血压,其发生率分别为 23% 和 54%^[9],而

滴鼻可激动血管平滑肌细胞 α_{2B} 受体,使血管收缩,延缓药物吸收,减少不良反应发生^[10]。本研究结果表明,右美托咪定滴鼻对患者苏醒期镇静镇痛影响与静脉组比较差异无统计学意义,且滴鼻组不良反应减少。

综上所述,右美托咪定滴鼻和静注均可改善胸腔镜下肺癌根治术患者苏醒期镇静水平,减少术后阿片类药物使用,同时,滴鼻方式简便易行,心动过缓发生率较静脉组降低,临床安全性较高。

参 考 文 献

- [1] 王丽君,顾连兵,蒋大明,等. 胸科手术患者单肺通气前氯胺酮雾化吸入对肺保护的效果. 中华医学杂志, 2013, 93(11): 832-836.
- [2] 吴新民,薛张纲,马虹,等. 右美托咪定临床应用专家共识(2018). 临床麻醉学杂志, 2018, 34(8): 820-823.
- [3] 朱蕾,冯丽. 右美托咪定术前滴鼻在小儿斜视手术中的应用. 中国斜视与小儿眼科杂志, 2017, 25(2): 33-35.
- [4] Jia JE, Chen JY, Hu X, et al. A randomised study of intranasal dexmedetomidine and oral ketamine for premedication in children. Anaesthesia, 2013, 68(9): 944-949.
- [5] Iiro T, Vilo S, Manner T, et al. Bioavailability of dexmedetomidine after intranasal administration. Eur J Clin Pharmacol, 2011, 67(8): 825-831.
- [6] 肖纯,卢波,姚娟,等. 右美托咪定对瑞芬太尼所致术后痛觉过敏与急性疼痛的影响. 中华医学杂志, 2013, 93(1): 44-47.
- [7] Su X, Meng ZT, Wu XH, et al. Dexmedetomidine for prevention of delirium in elderly patients after non-cardiac surgery: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet, 2016, 388(10054): 1893-1902.
- [8] Tang C, Huang X, Kang F, et al. Intranasal dexmedetomidine on stress hormones, inflammatory markers, and postoperative analgesia after functional endoscopic sinus surgery. Mediators Inflamm, 2015, 2015: 939431.
- [9] Boyce K, Dillon EC, Perrott J, et al. Drug-use evaluation comparing dexmedetomidine use at 3 health authority sites relative to manufacturer's recommended directions (DECODE Study). Can J Hosp Pharm, 2014, 67(5): 379-386.
- [10] 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.

(收稿日期:2019-04-14)