

右美托咪定用于全髋关节置换术患者术中及术后自控镇痛效果观察

金海飞 王志广 雷龙

【摘要】目的 探讨右美托咪定辅助全身麻醉及术后联合舒芬太尼自控镇痛(PCA)用于全髋关节置换术(THR)患者的效果。**方法** 选取 80 例全身麻醉下行 THR 的患者,根据随机数字表法分为观察组与对照组,每组 40 例。两组患者均采用常规全身麻醉,观察组患者在麻醉诱导后静脉注射右美托咪定 0.5 μ g/kg(注射时间>10min),对照组使用等量 0.9%氯化钠溶液。术后 PCA 观察组予舒芬太尼/右美托咪定(1.5 μ g/6 μ g)配 0.9%氯化钠溶液至 100ml,背景剂量 1.5ml/h,锁定时间 10min;对照组未用右美托咪定,其余相同。比较两组患者手术期间舒芬太尼用量、生命体征、术后镇痛及镇静效果及并发症发生情况。**结果** 术后 2h 内,观察组患者消耗舒芬太尼量低于对照组患者($P<0.05$);两组患者术后 24h 内心率及平均动脉压(MAP)比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$);术后 24h 内,观察组患者静息状态与运动状态下视觉模拟评分(VAS)均低于对照组(均 $P<0.05$);术后 24h 内,两组患者镇静评分比较差异无统计学意义($P>0.05$);观察组患者术后并发症发生率为 35.0%低于对照组的 70.0%,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 右美托咪定辅助全身麻醉及术后联合舒芬太尼 PCA 可以有效起到镇痛作用,降低舒芬太尼用量,降低术后并发症发生率,且不影响患者手术期间生命体征。

【关键词】 右美托咪定 全身麻醉 全髋关节置换术 自控镇痛 镇静

全髋关节置换术(total hip replacement, THR)患者通常术后伴随着较强的疼痛感。因此,术后镇痛是 THR 术后管理的重要内容。阿片类药物通常用于术后镇痛的管理,其效果虽好但不良反应较多,包括呼吸抑制、药物成瘾、恶心和呕吐。因此,临床上一直在寻求联用现有镇痛药物来减少阿片类药物的不良反应,即多模式镇痛^[1]。舒芬太尼是一种阿片类 μ 受体激动剂,由于其达峰快、镇痛活性强、半衰期短,常用于患者自控镇痛(patient controlled analgesia, PCA)^[2-3]。为了降低舒芬太尼 PCA 的用量,许多研究聚焦于联用具有镇痛效果的非阿片类受体药物上。右美托咪定是一种高选择性的肾上腺素 α_2 受体激动剂,具有明显的镇痛、镇静和抗交感神经兴奋作用,可以减少术后患者阿片类药物的使用量^[4]。但其用于 THR 患者的全身麻醉及术后 PCA 效果如何,目前尚无明确结论,对此本研究进行了探讨,以期为该患者的手术麻醉及术后镇痛提

供更多的临床选择。

1 对象和方法

1.1 对象 选取我院 2017 年 2 月至 2018 年 1 月收治的全身麻醉下行 THR 治疗患者 80 例。纳入标准:(1)符合 THR 手术适应证;(2)年龄>65 岁。排除标准:(1)对右美托咪定过敏或者过敏体质患者;(2)长期使用麻醉镇痛药、镇静剂或非甾体抗炎药;(3)神经肌肉疾病、内分泌系统疾病、或精神疾病病史;(4)既往存在髋部手术史;(5)术前心率<50 次/min,收缩压<100mmHg, BMI>30kg/m², ASA 分级 III 级;(6)心电图检查无窦性心动过缓或心脏传导阻滞。根据随机数字表法分为观察组与对照组,每组 40 例。两组患者临床资料比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),见表 1。本研究经医院伦理委员会批准且患者及家属均签署知情同意书。

1.2 方法 患者入手术室后,监测患者心电图、血压、血氧饱和度、呼气末二氧化碳分压(P_{ET}CO₂)和双谱指数等基本生命体征。所有患者均行全身麻醉。(1)麻醉诱导:首先静脉麻醉诱导,给予咪达唑仑 0.03mg/kg、舒芬太尼 0.4~0.6 μ g/kg、丙泊酚 1.0~1.5mg/kg、罗库溴铵

DOI:10.12056/j.issn.1006-2785.2019.41.19.2018-3230

基金项目:嘉兴市科技计划项目(2017BY18051)

作者单位:314000 嘉兴,浙江省荣军医院麻醉科

通信作者:金海飞, E-mail:fangyumeiy@163.com

表 1 两组患者临床资料的比较

组别	n	性别(男/女,n)	年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	ASA I/II (n,%)	手术时间(min)	麻醉时间(min)	PACU(min)
观察组	40	26/14	68.50 ± 8.47	26.67 ± 0.62	23(57.5)/17(42.5)	138.78 ± 3.48	164.54 ± 5.78	51.58 ± 8.57
对照组	40	30/10	67.58 ± 9.01	27.73 ± 0.47	25(62.5)/15(37.5)	136.47 ± 3.68	169.53 ± 4.75	52.67 ± 8.14
<i>t</i> / χ^2		0.268	0.326	0.305	0.278	0.409	0.226	0.325
<i>P</i> 值		0.605	0.746	0.762	0.598	0.684	0.822	0.746

注:PACU 指麻醉后护理室

0.8mg/kg。随后,行气管插管,机械通气,设置参数:潮气量为 8~10ml/kg,吸呼比 1:2,通气频率 12 次/min,维持 $P_{Et}CO_2$ 30~40mmHg。(2)麻醉维持:持续静脉输注丙泊酚 3~6mg/(kg·h)、舒芬太尼 0.10~0.20 μ g/(kg·min),吸入七氟醚 1.5%~2.5%维持麻醉深度。根据患者术中体液丢失情况给予林格液 4~6ml/(kg·h)。当平均动脉压(MAP)<60mmHg,静脉注射麻黄碱 6mg 治疗术中低血压,当心率<50 次/min,静脉注射阿托品 0.2mg 治疗术中心动过缓。观察组患者在麻醉诱导后静脉注射右美托咪定 0.5 μ g/kg(注射时间>10min),对照组静脉注射同等量的 0.9%氯化钠注射液(注射时间>10min)。术后待患者自主呼吸恢复后静脉注射新斯的明 0.02mg/kg 和阿托品 0.01mg/kg,待患者清醒具备拔管指征后拔出气管导管。两组患者转至 PACU 后开始行 PCA。PCA 方案观察组予舒芬太尼/右美托咪定(1.5 μ g/6 μ g)配 0.9%氯化钠溶液至 100ml,背景剂量 1.5ml/h,锁定时间 10min。对照组未用右美托咪定,其余相同。若患者处于休息状态时视觉模拟评分法(VAS)评分为 5 或更高,给患者静脉注射 0.1mg/kg 吗啡用于镇痛。

1.3 观察指标 (1)术中及术后生命体征比较:记录比较两组患者到达手术室(T_0),麻醉诱导结束(T_1),插管(T_2),插管后 30min(T_3),60min(T_4),拔管(T_5),术后 1、2、6、12 和 24h(T_6 ~ T_{10})的心率、MAP。(2)术后 1、2、

6、12 和 24h 的疼痛程度比较:采用 VAS 评分,满分 10 分,最低 0 分,分数越高表示疼痛程度越重。此外,于同一时间点记录两组患者静息状态下 VAS 评分与运动状态下 VAS 评分。(3)采用 5 级评分法评估患者镇静程度,评分标准如下:完全清醒计 0 分,昏昏欲睡,闭上眼睛计 1 分;睡着,但容易被轻触觉或简单的语言命令刺激唤醒计 2 分;睡着,只能被强烈的触觉刺激唤醒计 3 分;不能唤醒计 4 分。3 分则被定义为嗜睡。(4)并发症发生情况:记录恶心、呕吐、瘙痒、嗜睡、呼吸抑制(5min 内呼吸频率<8 次),心动过缓。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 21.0 统计软件。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者术中及术后生命体征比较 术后 2h 内对照组患者舒芬太尼用量为(46.89±4.82) μ g,观察组为(37.95±2.74) μ g,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者在麻醉诱导后均引起心率及 MAP 降低,插管后随即增加。观察组患者麻醉诱导后给予右美托咪定后,心率及 MAP 未见更明显降低。两组患者术后 24h 内心率及 MAP 比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),见表 2~3。

表 2 两组患者术后 24h 内心率变化比较

组别	T_0	T_1	T_2	T_3	T_4	T_5	T_6	T_7	T_8	T_9	T_{10}
观察组	86.54 ± 9.58	54.69 ± 6.84	64.52 ± 7.85	62.85 ± 8.05	61.28 ± 8.68	80.69 ± 11.08	68.58 ± 7.68	72.65 ± 9.24	73.65 ± 9.34	74.68 ± 9.64	73.28 ± 11.65
对照组	85.28 ± 10.25	53.17 ± 7.02	64.84 ± 7.12	63.25 ± 7.95	62.54 ± 8.38	82.68 ± 10.25	70.35 ± 8.26	74.61 ± 9.13	75.72 ± 10.21	74.94 ± 9.86	72.37 ± 10.57
<i>t</i> 值	0.568	0.981	0.191	0.224	0.661	0.834	0.993	0.954	0.946	0.119	0.366
<i>P</i> 值	0.572	0.329	0.849	0.824	0.511	0.407	0.324	0.343	0.347	0.905	0.716

表 3 两组患者术后 24h 内 MAP 变化比较

组别	T_0	T_1	T_2	T_3	T_4	T_5	T_6	T_7	T_8	T_9	T_{10}
观察组	83.57 ± 10.84	52.71 ± 8.32	71.13 ± 9.52	67.25 ± 7.45	69.68 ± 7.64	81.77 ± 9.33	67.65 ± 9.11	78.44 ± 10.34	77.72 ± 9.55	78.63 ± 8.68	79.24 ± 9.57
对照组	81.97 ± 11.25	55.16 ± 8.94	72.34 ± 8.77	69.25 ± 7.27	72.46 ± 7.38	82.13 ± 10.21	71.65 ± 10.32	80.33 ± 9.69	79.56 ± 10.64	81.52 ± 9.04	81.11 ± 10.62
<i>t</i> 值	0.648	1.269	0.591	1.215	1.655	0.165	1.838	0.844	0.814	1.458	0.827
<i>P</i> 值	0.519	0.208	0.556	0.228	0.102	0.869	0.069	0.402	0.418	0.149	0.411

2.2 两组患者术后不同时间点的疼痛程度比较 术后 1、2、6、12 和 24h, 观察组患者静息状态下与运动状态下 VAS 评分均低于对照组(均 $P < 0.05$), 见表 4。

2.3 术后不同时间点的镇静程度比较 两组患者术后 24h 内均未出现嗜睡(镇静评分 > 3 分)现象。术后 1、2、6、12 和 24h, 两组患者镇静评分比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$), 见表 5。

2.4 两组患者术后并发症比较 观察组患者出现 6 例恶心、2 例呕吐、2 例皮肤瘙痒、6 例头晕, 并发症总发生率 35.0%(14/40)。对照组患者出现 13 例恶心、6 例呕吐、2 例皮肤瘙痒、7 例头晕, 并发症总发生率 70.0%(28/40)。观察组患者术后并发症发生率低于对照组且差异有统计学意义($\chi^2=9.825, P < 0.05$)。

3 讨论

本研究结果表明, 右美托咪定辅助全身麻醉且联合舒芬太尼 PCA 可显著降低舒芬太尼的需要量, 增强舒芬太尼的镇痛作用, 无临床相关性呼吸抑制或嗜睡现象。最近的临床试验报道, 术中使用右美托咪定加或不加负荷剂量均可增加术后阿片类药物镇痛效果, 并减少患者术后 PCA 中阿片类药物消耗, 减少术后恶心和呕吐并发症^[5]。在成人患者中右美托咪定辅助全身麻醉的初始负荷剂量为 $0.5 \sim 1 \mu\text{g}/\text{kg}$ ^[6]。右美托咪定具有剂量依赖性的镇静作用, 其镇静作用可能会因初始负荷剂量的增加而效果增强^[7]。因此, 在本研究中采用 $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}$ 右美托咪定作为初始负荷剂量。本研究中, 麻醉诱导结束后给予患者右美托咪定, 术中生命体征观察结果表明, 右美托咪定作为麻醉辅助药物在术中使用安全有效, 这与 Lee 等^[8]研究一致; 且临床报道右美托咪定作为全麻辅助药物可以改善患者术后认知功能。可能是右美托咪定在神经元分化、生长和神经营养中发挥重要作用^[9]。

老年 THR 患者术后创伤引发的疼痛较为强烈, 会增加机体耗氧量, 对缺血器官造成损伤; 增加下肢深静脉的血栓发生率; 增强神经内分泌的应激能力, 导致术后高凝状态^[10]。这样的术后高反应状态对患者术后髓

部功能的恢复极为不利。因此, 术后一定程度的镇痛、镇静对患者是所必需的, 也可以维持血液动力学稳定。PCA 已被广泛应用于术后镇痛。但是, 阿片类药物用于术后镇痛通常会导致恶心、呕吐和其它并发症。在多模式镇痛中, 在 PCA 中添加阿片类药物达到镇痛效果极为普遍。多模式镇痛的一个重要方面是 PCA 必须有较强的镇痛效果和最低的并发症发生率。

右美托咪定是一种 α_2 受体激动剂, 随着右美托咪定的临床研究不断开展, 其逐渐成为局部麻醉药物和阿片类药物的辅助药物, 用于局部和全身镇痛。右美托咪定具有较长的镇痛作用, 血浆中半衰期较短(2~2.5h)。但是到目前为止, 右美托咪定镇痛作用机制尚不清楚^[11]。镇痛的几种可能机制包括: 右美托咪定与其镇静位置不同, $\alpha_2\text{AR}$ 依赖性下游机制是其镇痛发挥部位且呈现剂量依赖性; 右美托咪定延长其它镇痛药的镇痛作用; 减轻阿片类药物引起的痛觉过敏^[12-13]。有研究还指出右美托咪定与阿片类药物具有协同镇痛作用, 减轻疼痛的动机-情感成分^[14]。本研究结果支持上述观点。在观察组中, 术后 24h 内的镇痛作用均显著优于对照组, 降低术后舒芬太尼使用量及术后并发症发生率。因此, 右美托咪定是一种理想的多模式镇痛辅助药物。

右美托咪定镇静效果较好。在脑干蓝斑处存在大量的 α_2 肾上腺素受体; 右美托咪定作用于 α_2 肾上腺素受体来调节神经递质释放, 引起脑干蓝斑激活, 蓝斑在协调觉醒和睡眠上具有重要作用。因此, 右美托咪定术中或术后的使用可能造成患者嗜睡发生。另外, 右美托咪定可能也会造成血流动力学紊乱, 出现低血压, 心率过缓。尽管如此, 但是在本研究中均未观察到上述类似问题。两组患者术后 24h 内的镇静效果相当且均未出现嗜睡现象。这种益处可能来源于本次术后及术后剂量选择。但同时这也是本研究的局限性, 我们未进一步探讨不同剂量右美托咪定对患者术中及术后影响。另外, 我们对患者后期的随访时间较短, 未进一步观察患者术后恢复情况。

综上所述, 右美托咪定辅助全身麻醉及术后联合舒芬太尼 PCA 可以有效的起到镇痛作用, 降低舒芬太

表 4 两组患者术后静息 - 运动状态下 VAS 评分比较(分)

组别	n	静息状态下					运动状态下				
		术后 1h	术后 2h	术后 6h	术后 12h	术后 24h	术后 1h	术后 2h	术后 6h	术后 12h	术后 24h
观察组	40	2.15 ± 1.05	2.71 ± 1.12	2.14 ± 0.98	2.10 ± 0.89	2.11 ± 0.95	4.18 ± 1.11	3.97 ± 1.01	4.03 ± 1.12	3.86 ± 0.99	3.32 ± 1.02
对照组	40	3.28 ± 1.08	3.35 ± 1.35	3.24 ± 1.02	3.01 ± 1.09	2.98 ± 1.07	5.05 ± 1.21	4.83 ± 1.22	5.11 ± 1.37	4.71 ± 1.06	4.28 ± 1.11
t 值		4.754	2.308	4.918	4.093	3.845	3.351	3.434	3.862	3.706	4.028
P 值		0.000	0.024	0.000	0.000	0.000	0.001	0.001	0.000	0.000	0.000

表 5 两组患者术后镇静程度比较

组别	n	术后 1h	术后 2h	术后 6h	术后 12h	术后 24h
观察组	40	1.76 ± 1.13	1.70 ± 1.05	1.71 ± 1.06	1.06 ± 0.76	1.01 ± 0.68
对照组	40	1.75 ± 1.20	1.64 ± 1.12	1.59 ± 1.08	1.02 ± 0.88	0.98 ± 0.73
t 值		0.038	0.247	0.502	0.218	0.191
P 值		0.969	0.805	0.617	0.828	0.849

尼使用量,降低术后并发症发生率,但是这一结果需要更大样本量、前瞻性及多中心研究来证实。

4 参考文献

- [1] Elia N, Lysakowski C, Tramèr MR. Does multimodal analgesia with acetaminophen, nonsteroidal antiinflammatory drugs, or selective cyclooxygenase-2 inhibitors and patient-controlled analgesia morphine offer advantages over morphine alone? Meta-analyses of randomized trials[J]. *Anesthesiology*, 2005, 103(6):1296-1304. DOI:10.1097/00000542-200512000-00025.
- [2] Sedighinejad A, Haghighi M, Naderi Nabi B, et al. Magnesium sulfate and sufentanil for patient-controlled analgesia in orthopedic surgery[J]. *Anesth Pain Med*, 2014, 4(1):e11334. DOI:10.5812/aapm.11334.
- [3] Perivoliotis K, Sarakatsianou C, Georgopoulou S. Thoracic epidural analgesia (TEA) versus patient-controlled analgesia (PCA) in laparoscopic colectomy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Colorectal Dis*, 2019, 34(1):27-38. DOI:10.1007/s00384-018-3207-3.
- [4] Nie Y, Liu Y, Luo Q, et al. Effect of dexmedetomidine combined with sufentanil for post-caesarean section intravenous analgesia: a randomised, placebo-controlled study[J]. *Eur J Anaesth*, 2014, 31(4):197-203. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000011.
- [5] Zhao JN, Kong M, Qi B, et al. Comparison of the morphine-sparing effect of intraoperative dexmedetomidine with and without loading dose following general anesthesia in multiple-fracture patients[J]. *Medicine*, 2016, 95(33):e4576. DOI:10.1097/MD.00000000000004576.
- [6] Mahmoud M, Mason KP. Dexmedetomidine: review, update, and future considerations of paediatric perioperative and periprocedural applications and limitations[J]. *Br J Anaesth*, 2015, 115(2):171-182. DOI:10.1093/bja/aev226.
- [7] Lee S, Kim BH, Lim K, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous dexmedetomidine in healthy Korean subjects[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2012, 37(1):689-703. DOI:10.1111/j.1365-2710.2012.01357.
- [8] Lee C, Lee J, Lee G, et al. Pregabalin and Dexmedetomidine Combined for Pain After Total Knee Arthroplasty or Total Hip Arthroplasty Performed Under Spinal Anesthesia[J]. *Orthopedics*, 2018,41(6):365-370. DOI:10.3928/01477447-20181023-04.
- [9] 解康杰,方军,连燕虹,等.右美托咪定改善术后认知功能障碍的机制及进展[J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2017, 38(10):925-929. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2017.10.014.
- [10] 李明峡,胡宪文,张琪,等.右美托咪定复合舒芬太尼在下肢骨折患者术后静脉自控镇痛中的应用[J]. *安徽医科大学学报*, 2015, 50(6):850-854. DOI:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2015.06.032.
- [11] Wei F, Hong X, Yong S, et al. Dexmedetomidine Improves Postoperative Patient-Controlled Analgesia following Radical Mastectomy[J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8:250. DOI:10.3389/fphar.2017.00250.
- [12] Zhang X, Bai X. New therapeutic uses for an alpha2 adrenergic receptor agonist--dexmedetomidine in pain management[J]. *Neuroscience Letters*, 2014, 561(9):7-12. DOI:10.1016/j.neulet.2013.12.039.
- [13] Zheng YG, Cui SQ, Liu Y, et al. Dexmedetomidine prevents remifentanyl-induced postoperative hyperalgesia and decreases spinal tyrosine phosphorylation of N-methyl-D-aspartate receptor 2B subunit[J]. *Brain Res Bull*, 2012, 87(4-5):427-431. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2012.01.009.
- [14] Lin TF, Yeh YC, Lin FS, et al. Effect of combining dexmedetomidine and morphine for intravenous patient-controlled analgesia[J]. *Br J Anaesth*, 2009, 102(1):117-122. DOI:10.1093/bja/aen320.
(收稿日期:2018-12-25)
(本文编辑:严玮雯)

(上接第 2091 页)

supra-sternal Doppler (ultrasound cardiac output monitor) during general anaesthesia: effects of scan quality, flow volume, and increasing age[J]. *Br J Anaesth*, 2013, 111(6):907-915. DOI: 10.1093/bja/aet254.

- [19] Patel N, Dodsworth M, Mills JF. Cardiac output measurement in newborn infants using the ultrasonic cardiac output monitor: an assessment of agreement with conventional echocardiography, repeatability and new user experience[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2011, 96(3):206-211. DOI: 10.1136/adc.2009.170704.

- [20] Dey I, Sprivulis P. Emergency physicians can reliably assess emergency department patient cardiac output using the USCOM continuous wave Doppler cardiac output monitor[J]. *Emergency Medicine Australasia*, 2005, 17(3):193-199. DOI:10.1111/j.1742-6723.2005.00722.x.

(收稿日期:2018-10-08)

(本文编辑:严玮雯)