

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.011.009  
文章编号: 1005-8982 (2018) 011-0048-06

综述

## 右美托咪定在胸外科手术麻醉中的应用进展

杨玲玲, 丁文刚

(哈尔滨医科大学附属第二医院 麻醉科, 黑龙江 哈尔滨 150081)

**摘要:** 开胸、单肺通气及侧卧位, 会导致一系列的病理生理改变, 容易发生肺内分流、低氧血症; 同时, 由于吸入麻醉剂抑制了肺脏的缺氧性肺血管收缩机制, 进一步增加了低氧血症的发生率; 手术创伤导致肺的缺血再灌注损伤、术后疼痛继发肺不张等, 都是胸外科麻醉面临的问题。目前, 胸段硬膜外复合全凭静脉麻醉是胸外科较为理想的麻醉方式, 并联合椎管内应用吗啡进行术后镇痛, 但存在术中知晓和术后镇痛不全等不足。盐酸右美托咪定是一种新型  $\alpha_2$  受体激动剂, 对  $\alpha_2 : \alpha_1$  的选择性结合比为 1 620 : 1, 能高选择性激动中枢及外周的  $\alpha_2$  肾上腺素能受体, 对肺脏具有保护作用, 调节 HPV, 减少低氧血症的发生; 稳定循环, 避免血流动力学波动, 有效地抑制应激; 作为镇痛的一种新辅助用药完善术后镇痛; 顺行性遗忘作用与丙泊酚协同麻醉, 预防术中知晓; 改善术后的认知功能。论文对右美托咪定在胸外科麻醉中的作用机制及优势进行综述。

**关键词:** 右美托咪定; 肺脏保护; 应激反应; 术后镇痛; 术中知晓

**中图分类号:** R246.2

**文献标识码:** A

## Research progress in application of Dexmedetomidine in anaesthesia of thoracic surgery

Ling-ling Yang, Wen-gang Ding

(Department of Anaesthesiology, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang 150001, China)

**Abstract:** One-lung ventilation, lateral position and thoracotomy will bring a series of pathophysiologic changes that lead to pulmonary shunt and perioperative hypoxemia in the patients; meanwhile, the inhalation of anesthetics inhibits protective mechanism of hypoxic pulmonary vasoconstriction (HPV) in the lungs which further increases the incidence rates of hypoxemia and atelectasis. The patients will face significant problems of thoracotomy-induced lung ischemia-reperfusion injury and postoperative pain together with atelectasis. At present, thoracic epidural anesthesia combined with total intravenous anesthesia is an ideal anesthesia for thoracic surgery, Morphine is the main analgesic injected into the epidural space for postoperative analgesia, however, there are some deficiencies such as intraoperative awareness and postoperative insufficient analgesia. Dexmedetomidine is a new type of  $\alpha_2$ -receptor agonist, its binding rate with  $\alpha_2$  receptor is 1,620 times higher than that with the  $\alpha_1$  receptor, it can selectively activate the central and peripheral  $\alpha_2$  adrenergic receptors. Dexmedetomidine has protective effect on the lungs, can effectively improve the self-protection mechanism (HPV) of the lungs to reduce hypoxemia, maintain the stability of circulation, inhibit the stress responses; and as a new adjuvant analgesic, improve postoperative analgesia. Dexmedetomidine has the effect of anterograde amnesia, and is effective in preventing intraoperative awareness combined with Propofol and improving postoperative cognitive function. To summarize the mechanism and advantages of Dexmedetomidine will be elaborate to investigate the perioperative anesthesia managements of thoracic surgery.

**Keywords:** Dexmedetomidine; protection of lung function; stress response; postoperative analgesia; intraoperative awareness

收稿日期: 2017-07-03

[通信作者] 丁文刚, E-mail: dingwg999@163.com; Tel: 13936563265

盐酸右美托咪定 (dexmedetomidine, DEX) 是一种新型高效能的  $\alpha_2$  肾上腺素受体激动剂, 受  $\alpha_2A$  受体亚型的介导, 作用于突触前膜, 终止疼痛信号的传导; 作用于脊髓, 产生镇痛、镇静及抗焦虑的作用; 作用于突触后膜, 引起血压下降和心率减慢。它作为一种新型的麻醉药物应用广泛; 随着研究的深入, DEX 的一些特殊的作用机制逐渐被发现, 尤其是肺脏保护功能、缓解应激、预防术中知晓及辅助镇痛等作用, 能更有效地完善胸外科患者围手术期的麻醉管理, 本文对 DEX 在胸外科麻醉中的作用机制及优势进行综述。

## 1 肺脏保护

手术创伤以及机械通气造成的肺损伤机制, 目前仍未能完全阐明, 可能与肺缺血再灌注损伤、炎症细胞因子激活等因素有关。首先, 对于造成肺的缺血/缺氧性的再灌注损伤, 1 个重要因素是活性氧 (reactive oxygen species, ROS), 它可以导致细胞的快速凋亡, DEX 可以抑制 ROS 的过度生成和肺缺血再灌注早期次黄嘌呤、丙二醇的产生, 从而起到了肺保护作用<sup>[1]</sup>; 脂多糖诱导的急性肺损伤, 导致肺泡上皮细胞凋亡和线粒体的功能障碍, DEX 通过抑制氧化应激反应, 改变肺组织细胞的线粒体膜电位, 改善细胞粘附与周期停滞, 提高肺泡上皮细胞的存活与增殖, 改善恶性的毛细血管通透性增加, 提升氧合指数<sup>[2]</sup>; 其次, 对于炎症递质和细胞因子导致的肺损伤, DEX 不仅改善严重肺挫伤大鼠的血流动力学, 缓解炎症细胞渗入肺泡腔, 并通过抑制核因子  $\kappa B$  激活, 从而降低血浆和肺泡液中肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 和白细胞介素 1beta (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ ) 的水平, 降低大鼠肺部组织的炎症反应, 对肺挫伤的大鼠起到肺保护作用<sup>[3]</sup>。再次, 右美托咪定可以减弱高压氧所致的肺损伤, 改善肺脏巨噬细胞的浸润和肺水肿, 并缓解高氧对中枢损害导致的精神错乱<sup>[4]</sup>。

吸入麻醉剂能够抑制缺氧性肺血管收缩机制 (hypoxic pulmonary vasoconstriction, HPV), 加重肺内分流和低氧血症的发生, 曾有学者建议胸外科应以全凭静脉麻醉为主, 一项关于吸入异氟烷结合静脉输注 DEX 的研究发现, DEX 可以提高患者的单肺通气时动脉血氧分压, 并能缓和动脉血氧分压的骤然变化, 有效的改善肺内分流, 减少异氟烷的需要量<sup>[5]</sup>。另有研究表明: DEX 可提升肺组织中血红素氧合酶 1 的表达和超氧化物歧化酶的活性, 减少肺癌患者麻醉期间

单肺通气所致的氧化应激反应和炎症, 从而改善肺内分流和低氧血症<sup>[6]</sup>。对于术前合并慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 实施手术肺癌的患者, DEX 同样起到了积极的保护作用, 它通过降低生理无效腔和改善肺的动态顺应性, 提高单肺通气期间及术后的氧合指数, 在一定程度上纠正了通气/血流比例失调, 改善 COPD 患者围手术期低氧血症<sup>[7]</sup>。DEX 的多种肺脏保护机制, 可能均与其激动了  $\alpha_2$  肾上腺素能受体有关。国内学者报道: DEX 可以改善开胸患者单肺通气期间的氧合、降低肺内分流及减小小血氧饱和度的下降; 以  $1 \mu\text{g/kg}$  为负荷量静脉泵注 10 min,  $0.5 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{h})$  维持输注与  $0.5 \mu\text{g/kg}$  为复合量,  $0.3 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{h})$  维持输注相比, 高剂量组可以改善肺内分流, 而低剂量组的围术期脑氧饱和度高于高剂量组, 并且术中脑氧饱和的数值更稳定<sup>[8]</sup>。何种剂量的应用适合于胸外科患者的麻醉, 既起到肺脏的保护的作用, 使氧的供需平衡, 又能维持循环稳定, 有待于进一步的研究。但一系列的研究证明, DEX 对肺脏具有多项保护作用, 可以优先用于胸外科的麻醉。

## 2 抑制应激反应

围手术期机体会产生强烈的应激反应, 导致体内促肾上腺素皮质激素和皮质醇大量分泌, 增加了心肺并发症的发生风险, 严重者会导致术后行为异常和心理障碍。一项关于静脉输注 DEX 与硬膜外腔注射罗哌卡因的对比研究发现: 经历开腹胃切除麻醉的患者, DEX 复合全静脉麻醉, 手术前 15 min 以  $0.6 \mu\text{g/kg}$  复合量泵入, 随即以  $0.4 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{h})$  的维持量直至腹膜关闭, 与硬膜外腔注射罗哌卡因复合全静脉麻醉相比, 血样检测血中肾上腺素、去甲肾上腺素、细胞因子 (TNF- $\alpha$ 、白细胞介素 6 和白细胞介素 10) 在插管、手术切开、腹腔探查及拔管时的数值基本接近, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 而 DEX 组避免了硬膜外腔穿刺的风险<sup>[9]</sup>。另一项 DEX 与瑞芬太尼对比研究: 两者分别复合低浓度的七氟烷, 用于耳科手术的深麻醉下拔管, 结果证实, 手术结束前 10 min 泵注直至拔管, 与  $0.03 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$  的瑞芬太尼相比较,  $0.7 \mu\text{g/kg}$  DEX 组拔管时循环更稳定、效果更佳, DEX 不增加苏醒的时间, 术后止痛剂需要量减少且恶心呕吐的发生率降低, 并无呼吸抑制, 深麻醉下拔管的成功率高于瑞芬太尼组<sup>[10]</sup>。总结目前的研究结果证实: DEX 对围手术期的应激反应能起到有效的抑制作用,

并且临床效果与其他方法相比略占优势。

双腔管置入时,机体产生强烈的应激反应导致血流动力学波动,增加了心血管事件的发生率。DEX 激动中枢神经突触后膜  $\alpha_2$  受体,抑制交感神经活性,使患者的迷走神经张力相对增高,通过调节儿茶酚胺的释放和皮质醇的水平,有效地缓解应激,并增强患者对大手术的耐受力<sup>[11]</sup>。利用 DEX 的作用特性,合理地应用在胸外科患者置入双腔管前,可有效地抑制应激。临床多用于插管前 10 ~ 20 min 进行负荷量 (0.5 ~ 1.0  $\mu\text{g/kg}$ ) 的泵入,减少血流动力学的波动,用于缓解双腔管所致的应激,因延长了诱导前期的等待时间,应用受到了一定程度的限制。诱导前,右美托咪定按 1 ~ 2  $\mu\text{g/kg}$  滴鼻,可以起到与静脉用药相似的作用效果<sup>[12]</sup>。DEX 的这种给药途径,可以作为麻前用药的一种新方式,虽然此方法用于胸外科患者的研究甚少,因不抑制呼吸、起效缓慢平稳及安全性高,可以应用在病房或者患者入手术室之前,为抑制双腔管置入所致的应激反应提供了研究前景。一项关于高血压患者双腔气管插管时应激反应的研究显示,诱导前给予 DEX 1  $\mu\text{g/kg}$ ,持续输注 10 min,在插管后血中儿茶酚胺的含量无升高,并在 5 min 内恢复到诱导前水平,测得插管前后各时间点儿茶酚胺数值均低于对照组<sup>[13]</sup>。证明 DEX 可以有效抑制高血压患者双腔气管插管时的应激反应。

与插管相比,全身麻醉苏醒期,双腔管同样可以导致呼吸、循环系统的多种并发症,严重者甚至可以危及生命。有学者测定,拔管的过程中血肾上腺素 5 min 内从 0.19 mol/kg 迅速上升到 1.4 mol/kg,与单腔管相比双腔管导致的应激反应更加强烈,拔管时心血管事件的发生率更高。一项关于 DEX 对老年人双腔管拔管反应影响的研究证实:关胸前 15 min 按 0.5  $\mu\text{g/kg}$  的剂量输注 DEX,于 15 min 内输完,可以有效地抑制老年人双腔管拔出时应激反应,并无血流动力学波动,证实 DEX 组的苏醒时间与对照组比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )<sup>[14]</sup>。根据一系列的研究结果证明,合理地应用 DEX 可以有效地抑制双腔管所致的应激反应,维持血流动力学的稳定。虽然在临床的实际应用中,用药时机、剂量尚无统一论,但 DEX 可以有效地抑制胸外科围手术期的应激反应这一理论值得肯定,具有应用优势。DEX 的抗炎作用机制是否会有益于双腔管置入期间所造成的气道局部炎性水肿,有待研究。

### 3 用于术后镇痛

胸外科术后,由于疼痛,限制了患者的呼吸深度,抑制了咳嗽与排痰,导致无效通气;开胸的患者由于肋间神经的直接切割损伤,术后疼痛的问题显著,并且疼痛可以持续 2 ~ 6 个月,严重影响患者术后的生活质量,直接关系到患者的康复时间。阿片类药物用于镇痛导致的呼吸抑制、痛觉过敏、恶心呕吐等一系列副反应,阻碍了术后患者肺功能的恢复。术中应用高剂量的瑞芬太尼可以导致患者术后的痛觉过敏,表现为痛阈降低、疼痛强度增加及止痛剂的需要剂量增加,DEX 可以有效地缓解高剂量的瑞芬太尼导致疼痛过敏现象<sup>[15]</sup>。有一项关于 DEX 用于肺癌的患者胸腔镜下的手术研究,在静吸复合的全身麻醉下,DEX 以 1.0  $\mu\text{g/kg}$  的剂量持续静脉输注 20 min,于手术结束前 20 min 输完,与对照组输注同等容量的盐水相比,DEX 组的术后镇痛问卷的满意度高,苏醒期的躁动、恶心呕吐、寒战的发生率均降低,并且通过检测术后第 1、2 天的肺功能发现,DEX 组的 1 s 用力呼气容积的数值及动脉血氧饱和度均高于对照组,并未见其他相关并发症<sup>[16]</sup>。另一项关于开胸肺部手术术后镇痛的研究发现,在常规 0.5% 罗哌卡因  $T_4 \sim T_7$  肋间神经阻滞,DEX 静脉输注复合阿片类药物作为术后镇痛的补充治疗,术后 48 h 的镇痛,结果显示:与对照组相比,DEX 组阿片类药物的消耗量降低 41%;对照组术后 6 ~ 16 h 经皮测定二氧化碳张力、呼吸频率高于右美组,证明有肺换气不足的存在;并发现心动过速与过缓均发生在对照组,而在伴随低血容量、术前应用  $\beta$  受体阻滞剂及败血症的患者,DEX 组容易导致低血压的发生;DEX 复合阿片类药物应用于胸外科患者的术后镇痛,增加了患者的舒适度、减少了阿片类药物的用量和副反应,深度镇静下并不抑制患者的呼吸,改善肺部手术患者术后的氧合<sup>[17]</sup>。对于术前存在尼古丁高剂量依赖行胸外科手术的患者,曾有研究证明,该类患者术后阿片类药物的需要量增加,由于长期尼古丁的吸入,导致的肺功能障碍,术后多需要在 ICU 进行肺部功能的恢复与治疗。一项研究显示,1  $\mu\text{g/kg}$  DEX 作为负荷量,以 0.5  $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{h})$  剂量维持直至关胸,观察术后 24 h 舒芬太尼的镇痛情况,发现 DEX 的应用可以使尼古丁高剂量依赖的患者术后舒芬太尼的需要量减少,术后安静与咳嗽时的疼痛评分降低<sup>[18]</sup>。对于该类患者,DEX 以 0.04  $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{h})$  剂量复合舒芬太尼用于术后镇痛的效果更理想,并能改善术后 48 ~ 72 h 肺功能评分<sup>[19]</sup>。在一项减肥的手



术中研究发现, 术后  $0.3 \text{ mcg}/(\text{kg} \cdot \text{h})$  的 DEX 与吗啡  $3 \text{ mg/h}$  分别持续输注, 对比术后 24 h 镇痛的效果, 两者无差异, DEX 可以减少全身麻醉后的副作用, 减少术后止痛剂的用量, 对肥胖患者呼吸无抑制作用, 与吗啡相比更安全<sup>[20]</sup>。

近年来, 椎管内应用 DEX 的报道日渐增多, 动物实验结果表明: 硬膜外腔注射大剂量的 DEX, 可以使神经鞘膜发生改变, 而  $1 \mu\text{g/kg}$  的 DEX 仅会造成神经髓鞘水肿, 停药后可自行恢复, 低剂量椎管内应用相对安全<sup>[21]</sup>。DEX 椎管内注射后可以迅速吸收入脑脊液并与脊髓的  $\alpha_2$  受体结合, 从而发挥镇痛、抑制交感神经系统活性等效应<sup>[22]</sup>。一项动物研究显示, 神经鞘内注射 DEX, 可以抑制脊髓的疼痛传导通路, 产生强大的镇痛作用, 而且该实验证明鞘内注射未对脊髓产生病理影响, 而对利多卡因造成的神经细胞的死亡具有潜在的保护作用, 神经鞘膜内注射 DEX 无论单独用药还是作为局部麻醉药的一种佐剂都可以起到缓解疼痛的作用<sup>[23]</sup>。鞘内一次性注射 DEX  $3 \mu\text{g}$  与  $10 \mu\text{g}$  的剂量对大鼠的脊髓与神经根无损害<sup>[24]</sup>。目前人类椎管内的应用尚存在争议, 但低剂量 DEX 作为椎管内用药的一种佐剂, 延长局部麻醉药的作用时间, 减少术后吗啡的用量, 并没有明显副反应这一理论在临床的实验中早已得到多次证实。在一项腹部手术的研究发现, DEX 与吗啡分别复合  $0.125\%$  左布比卡因用于持续硬膜外镇痛, 对比两者镇痛效果, 术后镇痛评分与满意度两者无差异, 而 DEX 组的术后排气排便时间缩短, 利于患者早期进食, 一定程度上促进了患者的快速康复, 这一特性, 同样有益于胸外科术后的患者<sup>[25]</sup>。但胸外科手术椎管内应用 DEX 的报道甚少, 更缺少确切临床效果评估, 总结已知的研究结果, 患者神经鞘内注射 DEX 并无明显不良反应的报道。它特殊的疼痛调节机制改善了术后患者的肺部功能, 缓解阿片类停药的痛苦过敏、减少阿片类药物的消耗, 缩短了住院时间, 促进患者的快速康复。

在未来的胸外科术后镇痛的研究中, 无论是静脉还是椎管内用药, DEX 是否可以作为一种独立的镇痛药物, 逐步取代阿片类药物的主导地位或者成为多模式镇痛的一个重要的组成部分, 从而达到理想的镇痛效果, 仍需要进一步研究与证实, 但 DEX 作为术后镇痛的一种辅助药物优势显著, 其对呼吸的保护作用, 更适用于胸外科患者的术后镇痛。

#### 4 预防术中知晓与改善术后认知功能

研究显示, 术中知晓的发生率为  $0.0015\% \sim 0.2\%$ , 发生术中知晓可以引起高达  $30\% \sim 50\%$  创伤

后应激素紊乱综合征。目前术中知晓的发生机制尚未完全阐明, 除与患者本身的特殊因素有关以外, 手术创伤、肌松药的使用及麻醉深度不够等因素也与其直接相关。与其他作用于大脑皮层的镇静药物不同, DEX 作用于第四脑室旁的蓝斑核, 从而发挥稳定而持久的镇静作用。丙泊酚达到满意的麻醉状态时并不能抑制大脑皮层处理听觉信息, 对于胸科患者而言, 减少吸入麻醉剂的应用, 虽然避免对 HPV 的抑制, 却增加了术中知晓的风险, 又由于手术常牵拉刺激气道及挤压大血管, 麻醉深度难以掌控。现在, 无意识、无知晓、无术后回忆及主观舒适是麻醉领域更高的要求。DEX 是否可以有效地预防术中知晓, 值得关注。有研究结果显示, 麻醉前 20 min 静脉泵入  $0.7 \mu\text{g/kg}$  的 DEX, 术后随访发现对患者的记忆无影响, 对给药前图片的记忆率为  $95\%$ , 也有证明 DEX 对术中的遗忘作用不确切应联合应用咪达唑仑<sup>[26-27]</sup>。动物研究显示, 乙酰胆碱作为维持大脑觉醒的重要的神经递质, 咪达唑仑对其抑制更持久, 丙泊酚停药后抑制作用会即刻逆转, 而 DEX 对乙酰胆碱的释放抑制作用并不明显<sup>[28]</sup>。DEX 可以使苏醒期躁动率下降  $20\%$ , 当 DEX 血浆浓度达到  $0.66 \mu\text{g/ml}$ , 可以减少丙泊酚的用量  $40\% \sim 70\%$ <sup>[9]</sup>。与丙泊酚复合全静脉麻醉, DEX 可以减少全身麻醉药的用量、增强麻醉深度及降低脑电双频检测指数, 预防了术中知晓的发生, 同时减少全身麻醉药物所产生呼吸循环的抑制作用, 适用于胸科患者麻醉, 但 DEX 作为一种单独的镇静药物, 是否可以有效地预防术中知晓的发生, 仍无定论, 需要进一步的研究证实。

中老年人术后的认知功能障碍 (post operative cognitive dysfunction, POCD) 发生率高达  $41.4\%$ , 此外, 脑组织作为麻醉药物的靶器官, 麻醉药物和手术创伤造成患者的生理变化都会使大脑发生损伤, 导致 POCD 发生, 有一部分患者的中枢神经元会发生永久性的不可逆改变, 最终发展为阿尔茨海默症。有报道, DEX 的抗焦虑作用可以有效地改善大鼠创伤后的应激反应综合征, 改善应激反应导致的 POCD, 起到防止病情发展、缓解和改善症状的作用<sup>[29]</sup>。在一项关于 DEX 改善老龄大鼠早期 POCD 研究发现, 由于麻醉和手术创伤, 会使患者在海马回部产生过多细胞因子 ( $\text{IL-1}\beta$ 、 $\text{TNF-}\alpha$ 、 $\text{Bax}$  和  $\text{Caspase-3}$ ), 导致脑神经细胞的快速凋亡, DEX 作为高选择性  $\alpha_2$  受体激动剂, 可以转换该病理改变的发生, 对脑神经起到保护作用, 但实验表明, 充分的干预老龄大鼠脑细胞的快速凋亡,

DEX 的有效剂量达  $25 \mu\text{g/kg}$ <sup>[30]</sup>。国内一项关于不同剂量 DEX 对食管癌患者 POCD 的影响的研究证实：以  $1 \mu\text{g/kg}$  的剂量从切皮即刻开始输注，随即以  $0.5 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{h})$  的剂量持续输注至术毕，可以有效地改善食管癌患者围手术期认知功能，也证实其机制与降低氧化应激损伤与炎症因子的水平有关<sup>[31]</sup>。目前多项研究均证实，DEX 对老年患者术后认知功能的恢复起到保护作用，增加了手术麻醉的安全性。

## 5 给药途径的作用差异

哪种给药途径更能发挥 DEX 在胸外科麻醉中的作用优势，值得关注。外周静脉、椎管内、区域阻滞及滴鼻 4 种不同的给药途径在临床研究中各有报道。有研究报道：DEX 的硬膜外应用与静脉输注具有相同的药理作用；一项动物研究显示， $10 \mu\text{g/kg}$  外周静脉给药可以达到最大镇痛效应，而硬膜外仅需  $3.3 \mu\text{g/kg}$ ，而且镇痛时效更长<sup>[32]</sup>。硬膜外腔注射能够达到与外周静脉给药相同的作用效果，因椎管内用药量更少，对循环的影响更轻微，看似更安全，但因 DEX 是否存在神经毒性，鞘内注射的安全性尚未完全肯定，在一定程度上限制了椎管内应用的临床效果评估。国外一项 Meta 分析显示，静脉与鞘内注射 DEX 同样可以延长椎管内麻醉的感觉和运动平面的阻滞时间，在椎管内注射 DEX 的患者，术后两周内并未发现神经毒性反应，但两种给药途径的作用差异并未报道<sup>[33]</sup>。同样，在静脉注射与外周神经阻滞应用的对比研究证明，两者的作用效果相似<sup>[34]</sup>。滴鼻是 DEX 一种特殊的给药方式，可以直接进入血脑屏障，避免肝脏的首过消除效应，不刺激呼吸道黏膜并能减少呼吸道的分泌物，起效平缓，作用时间长，镇静的开始时间是  $45 \sim 60 \text{ min}$ ， $90 \sim 105 \text{ min}$  达高峰，无创、简便易行更适合小儿应用，DEX  $1 \mu\text{g/kg}$  滴鼻与  $1 \mu\text{g/kg}$  静脉用药相比，滴鼻的副反应更弱，没有突发的低血压与苏醒延迟的发生，滴鼻同样可以减少术后止痛剂的需要量，成人  $2 \mu\text{g/kg}$  可以达到较好的应用效果<sup>[12]</sup>。DEX 与罗哌卡因混合液用于臂丛神经阻滞，与静脉给药相比同样可以延长臂丛神经的阻滞时间<sup>[35]</sup>。然而对于开胸的患者，椎旁神经阻滞用于镇痛，与硬膜外相比具创伤小、副反应少的优势，目前在临床中，已经成为一种新的镇痛趋势，但因局部麻醉药的代谢时限而影响镇痛效果。基于前面的阐述，DEX 与局部麻醉药物联合应用，是否适用于开胸患者椎旁神经阻滞，而发挥在术后镇痛的积极作用，目前未见报道。何种给药

途径应用于胸外科患者，能更好地发挥 DEX 的作用优势，仍需研究与总结。

## 6 结语与展望

DEX 作为麻醉领域的一种新辅助用药，对它的认识仍处于初级阶段，它的优势与不足尚不能完全阐明，综合目前的研究结果：DEX 的肺脏保护、抑制应激及预防术中知晓的特性，未来可以为拓宽胸外科麻醉适应证、降低麻醉风险提供一份保障；特殊的镇痛机制促进患者术后肺功能的快速康复；改善患者术后认知功能，有推进胸外科快速康复体系临床实践的前景；多种给药途径，安全性较为可靠，使它的应用不仅仅局限于手术间，胸外科围手术期可以为 DEX 提供多种应用机会，相信通过不断的研究与总结，DEX 在胸外科领域的应用会更广泛、安全，多种应用优势，有待于研究发现。

### 参考文献：

- [1] 李远强, 王志刚. 右美托咪定对肺脏保护作用的研究进展 [J]. 中国医师杂志, 2014, 16(5): 705-706.
- [2] FU C, DAI X, YANG Y, et al. Dexmedetomidine attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury by inhibiting oxidative stress, mitochondrial dysfunction and apoptosis in rats[J]. Mol Med Report, 2017, 15(1): 131-138.
- [3] WU X, SONG X, LI N, et al. Protective effects of dexmedetomidine on blunt chest trauma-induced pulmonary contusion in rats[J]. J Trauma Acute Care Surg, 2013, 74(2): 524-530.
- [4] ZHANG Q, WU D, YANG Y, et al. Effects of dexmedetomidine on the protection of hyperoxia-induced lung injury in newborn rats[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(6): 6466-6473.
- [5] XIA R, YIN H, XIA Z Y, et al. Effect of intravenous infusion of dexmedetomidine combined with inhalation of isoflurane on arterial oxygenation and intrapulmonary shunt during single-lung ventilation[J]. Cell Biochem Biophys, 2013, 67(3): 1547-1550.
- [6] GAO S, WANG Y, ZHAO J, et al. Effects of dexmedetomidine pretreatment on heme oxygenase-1 expression and oxidative stress during one-lung ventilation[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(3): 3144-3149.
- [7] LEE S H, KIM N, LEE C Y, et al. Effects of dexmedetomidine on oxygenation and lung mechanics in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease undergoing lung cancer surgery: A randomised double-blinded trial[J]. Eur J Anaesthesiol, 2016, 33(4): 275-282.
- [8] 孟昀, 张华, 夏智群, 等. 不同剂量右美托咪定对单肺通气患者脑氧饱和度及肺内分流的影响 [J]. 天津医药, 2016, 44, (5): 602-604.
- [9] LI Y, WANG B, ZHANG L L, et al. Dexmedetomidine combined with general anesthesia provides similar intraoperative stress response reduction when compared with a combined general and

- epidural anesthetic technique[J]. *Anesth Analg*, 2016, 122(4): 1202-1210.
- [10] FAN Q, HU C, YE M, et al. Dexmedetomidine for tracheal extubation in deeply anesthetized adult patients after otologic surgery: a comparison with remifentanyl[J]. *BMC Anesthesiol*, 2015, 15(1): 106-107.
- [11] WANG X W, CAO J B, LV B S, et al. Effect of perioperative dexmedetomidine on the endocrine modulators of stress response: a meta-analysis[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2015, 42(8): 828-836.
- [12] WU X, HANG L H, WANG H, et al. Intranasally administered adjunctive dexmedetomidine reduces perioperative anesthetic requirements in general anesthesia[J]. *Yonsei Med J*, 2016, 57(4): 998-1005.
- [13] 李建立, 王蓓, 朱喜春, 等. 右美托咪定对高血压患者双腔气管插管应激反应的影响[J]. *中国新药与临床杂志*, 2013, 32(5): 368-371.
- [14] 叶伟光, 王天龙. 右美托咪定对老年胸科患者拔管期血流动力学的影响[J]. *北京医学*, 2015, 37(8): 739-741.
- [15] LEE C, KIM Y D, KIM J N. Antihyperalgesic effects of dexmedetomidine on high-dose remifentanyl-induced hyperalgesia[J]. *Korean J Anesthesiol*, 2013, 64(4): 301-307.
- [16] LEE S H, LEE C Y, LEE J G, et al. Intraoperative dexmedetomidine improves the quality of recovery and postoperative pulmonary function in patients undergoing video-assisted thoracoscopic surgery: a consort-prospective, randomized, controlled trial[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(7): DOI: 10.1097/MD.00000000000002854.
- [17] RAMSAY M A, NEWMAN K B, LEEPER B, et al. Dexmedetomidine infusion for analgesia up to 48 hours after lung surgery performed by lateral thoracotomy[J]. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*, 2014, 27(1): 3-10.
- [18] CAI X, ZHANG P, LU S, et al. Effects of intraoperative dexmedetomidine on postoperative pain in highly nicotine-dependent patients after thoracic surgery: a prospective, randomized, controlled trial[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(22): DOI: 10.1097/MD.00000000000003814.
- [19] REN C, ZHANG X, LIU Z, et al. Effect of intraoperative and postoperative infusion of dexmedetomidine on the quality of postoperative analgesia in highly nicotine-dependent patients after thoracic surgery: a consort-prospective, randomized, controlled trial[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(32): DOI: 10.1097/MD.0000000000001329.
- [20] ABU-HALAWEH S, OBEIDAT F, ABSALOM A R, et al. Dexmedetomidine versus morphine infusion following laparoscopic bariatric surgery: effect on supplemental narcotic requirement during the first 24h[J]. *Surg Endosc*, 2016, 30(8): 3368-3374.
- [21] 陈骏萍, 李晓瑜. 右美托咪定在椎管内应用研究进展[J]. *现代实用医学*, 2014, 26(6): 651-652.
- [22] NAAZ S, OZAI R. Dexmedetomidine in current anaesthesia practice- a review[J]. *J Clin Diagn Res*, 2014, 8(10): DOI: 10.7860/JCDR/2014/9624.4946.
- [23] ZHANG H, ZHOU F, LI C, et al. Molecular mechanisms underlying the analgesic property of intrathecal dexmedetomidine and its neurotoxicity evaluation: an in vivo and in vitro experimental study[J]. *PLoS One*, 2013, 8(2): DOI: 10.1371/journal.pone.0055556.
- [24] ERDIVANLI B, ALTUN M, SEZEN O K, et al. Antinociceptive, analgesic and pathohistological effects of intrathecal dexmedetomidine and bupivacaine in rats[J]. *Braz J Anesthesiol*, 2013, 63(2): 183-187.
- [25] ZENG X Z, LU Z F, LV X Q, et al. Epidural co-administration of dexmedetomidine and levobupivacaine improves the gastrointestinal motility function after colonic resection in comparison to co-administration of morphine and levobupivacaine[J]. *PLoS One*, 2016, 11(1): DOI: 10.1371/journal.pone.0146215.
- [26] 王春艳, 谢丹, 曾星, 等. 麻醉前使用右美托咪定或咪达唑仑临床效果的比较[J]. *临床麻醉学杂志*, 2013, 29(6): 548-550.
- [27] 王两忠, 王雄, 邓磊. 盐酸右美托咪定术中遗忘作用探讨[J]. *重庆医学*, 2015, 44(3): 376-378.
- [28] NEMOTO C, MURAKAWA M, HAKOZAKI T, et al. Effects of dexmedetomidine, midazolam, and propofol on acetylcholine release in the rat cerebral cortex in vivo[J]. *J Anesth*, 2013, 27(5): 771-774.
- [29] JI M H, JIA M, ZHANG M Q, et al. Dexmedetomidine alleviates anxiety-like behaviors and cognitive impairments in a rat model of post-traumatic stress disorder[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2014, 5(4): 284-288.
- [30] QIAN X L, ZHANG W, LIU M Z, et al. Dexmedetomidine improves early postoperative cognitive dysfunction in aged mice[J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 74(6): 206-212.
- [31] 张伟, 张加强, 孟凡民. 不同剂量右美托咪定麻醉对食管癌根治术患者术后认知功能的影响[J]. *山东医药*, 2013, 53(7): 15-18.
- [32] ZENG X Z, XU Y M, CUI X G, et al. Low-dose epidural dexmedetomidine improves thoracic epidural anaesthesia for nephrectomy[J]. *Anaesth Intensive Care*, 2014, 42(2): 185-190.
- [33] NIU X Y, DING X B, GUO T, et al. Effects of intravenous and intrathecal dexmedetomidine in spinal anesthesia: a meta-analysis[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2013, 19(11): 897-904.
- [34] ABDALLAH F W, DWYER T, CHAN V W, et al. IV and perineural dexmedetomidine similarly prolong the duration of analgesia after interscalene brachial plexus block: a randomized, three-arm, triple-masked, placebo-controlled trial[J]. *Anesthesiology*, 2016, 124(3): 683-695.
- [35] ZHANG Y, WANG C S, SHI J H, et al. Perineural administration of dexmedetomidine in combination with ropivacaine prolongs axillary brachial plexus block[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2014, 7(3): 680-685.

(李科 编辑)