

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202002025

· 综述 ·

# 右美托咪定应用于上呼吸道手术麻醉的临床研究进展

薛娜, 兰忠平, 吴仲烨, 张二飞

(延安大学附属医院 麻醉科, 陕西 延安 716000)

**摘要:** 近年来,鼻咽喉等上呼吸道疾病发病率呈上升趋势,临床常采用内镜手术治疗,由于手术部位的特殊性,导致患者有极其不愉快的体验,影响预后。而一种有效的麻醉药对鼻、咽、喉手术及术后恢复十分重要。右美托咪定(DEX)具有独特的镇静、抗交感及镇静作用,本文就麻醉药的药理学特性、对机体的影响,以及在鼻、咽、喉手术麻醉中的应用进展作一综述,为提高患者麻醉舒适度、促进患者术后康复提供帮助。

**关键词:** 鼻咽喉手术麻醉;右美托咪定;临床研究

**中图分类号:** R762

## Progress of clinical research on the application of dexmedetomidine in anesthesia of rhinolaryngology surgery

XUE Na, LAN Zhongping, WU Zhongye, ZHANG Erfei

(Department of anesthesiology, the affiliated hospital of Yan'an University, Yan'an 716000, China)

**Abstract:** Lately, the incidence of nasal, pharyngeal, laryngeal and other upper respiratory tract patients is a rising trend. The patients are often treated by endoscopic surgery. Due to the particularity of the anatomical structure, patients have extremely unpleasant experience, which affects the prognosis. Therefore, an effective anesthetic is very important for the treatment and postoperative recovery of nasopharyngeal surgery. Dexmedetomidine has unique sedative, anti-sympathetic and analgesic effects. This article reviews the pharmacologic characteristics of dexmedetomidine, its impact on the body, and its application progress in the anesthesia of rhinolaryngology surgery. It is helpful to improve the comfort of anesthesia and promote the postoperative recovery of patients.

**Keywords:** Anesthesia for rhinolaryngology; Dexmedetomidine; Clinical research

近年来,随着鼻窦炎、鼻息肉及小儿鼾症、扁桃体肿大等疾病的患病率不断增加,要求在全麻下行鼻内镜手术治疗的例数也不断增加。但是,鼻腔手术野小,神经分布丰富,操作困难,且精细,为舒适化麻醉带来挑战。鼻部相关疾病如慢性鼻-鼻窦炎合并鼻息肉(CRSwNP)常与哮喘和变应性鼻炎有关。据报道哮喘发生占CRSwNP患者的26%~48%<sup>[2-3]</sup>。哮喘在鼻窦炎或者鼻息肉患者发病率的增加,为麻醉增加了风险。右美托咪定(dexmedetomidine, DEX)是一种具有镇静作用的高选择性 $\alpha_2$ -肾上腺素受体激动剂,具有镇痛和剂量依赖性镇静作用等优点<sup>[1]</sup>。本文对DEX应用于鼻内镜手术麻醉的临床研究进行相关综述。

### 1 DEX 的药理学特性

DEX是一种 $\alpha_2$ -肾上腺素受体激动剂,因其具有阻滞交感神经、镇静、最低呼吸抑制和血液动力学稳定性等特点而被引入临床麻醉。DEX对 $\alpha_2$ 有很高的选择性,其 $\alpha_2:\alpha_1$ 比值为1 620:1<sup>[1]</sup>。DEX的药代动力学性质:快速分布半衰期约6 min,消除半衰期约2 h。即使94%的蛋白结合,它也不会置换出其他药物,也不会影响血浆中促肾上腺皮质激素(ACTH)、皮质醇、催乳素、生长激素(GH)或葡萄糖的水平<sup>[4]</sup>。DEX通过肝脏的葡萄糖醛酸化和细胞色素P450转化使其非活性代谢物进入肝脏代谢,因此,对于肝功能受损的患者,应减少剂量谨慎使用。DEX及其代谢产物约95%通过肾脏排泄,4%通过粪便排泄<sup>[4]</sup>。DEX可以与3个亚型 $\alpha_2$ -Rs( $\alpha_2$ -A,  $\alpha_2$ -B and  $\alpha_2$ -C)进行结合,但主要是 $\alpha_2$ -A亚型发挥

第一作者简介:薛娜,女,在读硕士研究生,住院医师。  
通信作者:兰忠平,Email:lzp1973919@163.com

作用<sup>[5]</sup>。DEX $\alpha$ 2受体被激活,可引起钾通道开放,促进K<sup>+</sup>外流和抑制钙离子通道。这导致细胞超极化,从而降低蓝斑神经元的放电率;这一过程是DEX发挥麻醉作用的主要机制<sup>[6-7]</sup>。老年人的身体脂肪含量增加,20~30岁男性脂肪含量从8%增加到20%,女性则从30%增加到50%<sup>[8]</sup>。脂溶性药物(如DEX)具有更大的分布容积(volume of distribution, VD),血浆蛋白浓度也随年龄增加而下降,进而增加高蛋白结合率的药物游离部分的浓度,即增加DEX的VD。

## 2 DEX对机体的影响

### 2.1 镇静作用

DEX的催眠和交感作用主要通过蓝斑 $\alpha$ 2受体的兴奋作用介导,蓝斑是脑合成去甲肾上腺素<sup>[9]</sup>的主要部位。DEX通过启动与自然睡眠相似的过程来诱导镇静。DEX趋近于内源性促睡眠通路,发挥其镇静作用<sup>[5]</sup>。DEX诱导了一种*c-Fos*(一种直接的早期基因产物)的表达模式,这种表达在质量上类似于睡眠期间发生的情况。此外,DEX增加了丘脑髓核的活动,而髓核具有调节注意力的能力,从而在患者配合下产生镇静状态<sup>[10]</sup>。

### 2.2 镇痛作用

DEX发挥镇痛作用主要是作用于脊髓后角的神经元,阻止疼痛信号向脑内传导,阻断延髓-脊髓传导通路。有证据表明,与静脉注射芬太尼相比,DEX静脉输入效果较好,能显著降低术后阿片类药物的需求。

### 2.3 对心血管的作用

DEX通过 $\alpha$ 2-B受体,导致外周血管收缩,因此,初始使用DEX可以使血压升高<sup>[4]</sup>。然而,主要作用于交感神经 $\alpha$ 2-A受体,保持围手术期血流动力学稳定。DEX不宜大剂量或快速注射,否则会引起高血压反射反应及心动过缓。DXM通过作用于心血管系统,使心肌前后负荷降低,从而起到保护心脏的作用。

### 2.4 对呼吸系统的作用

DEX已被证明可以缩短ICU患者机械通气的持续时间,从而缩短ICU的住院时间。此外,DEX不像阿片类药物那样影响呼吸动力,对呼吸的影响非常小,在某些情况下,使用DEX对于全静脉麻醉的具有潜在气道问题的患者,呼吸动力没有受到抑制。

## 2.5 对中枢神经系统的影响

DEX可激活颅内的 $\alpha$ 2-肾上腺能受体收缩血管,减少脑血流。在正常血压下,其对脑循环没有不良影响,DEX对颅内动脉的收缩作用弱于对颅内静脉的收缩作用,因此可以降低颅内压而不显著增加颅内血管阻力。DEX的神经保护作用主要通过上调抗凋亡蛋白Bcl-2,降低细胞内Ca<sup>2+</sup>浓度,降低谷氨酸的神经毒性<sup>[1]</sup>。此外,DEX降低了脑血流量以及脑对氧气和葡萄糖的代谢率,从而维持了脑血流量和代谢需求。值得注意的是,DEX比异丙酚和七氟醚更能降低大脑对葡萄糖的代谢率<sup>[11-12]</sup>。

## 2.6 利尿和肾脏保护作用

DXM作用于肾脏交感传出神经而产生利尿作用,抑制了抗利尿激素分泌和促进心房利钠肽的释放。肾功能不全患者与健康受试者相比,DEX药代动力学参数无统计学差异。通过6例肾功能不全患者(肌酐清除率<30 mL/min)和6例健康志愿者对比研究,结果显示多项指标差异无统计学意义<sup>[13]</sup>。但肾功能不全患者的消除相浓度降低且消除得更快,半衰期下降了17%( $P < 0.05$ )。高血浆蛋白结合率的阿芬太尼在肾功能不全患者中,其蛋白结合率从19%下降到11%<sup>[14]</sup>。故DEX的半衰期下降也可能是由于肾功能不全患者血浆蛋白结合率降低,导致进入消除相的药物增加。

## 3 DEX在上呼吸道手术中的应用

### 3.1 全麻诱导与插管

鼻咽喉等上呼吸道手术患者分为几个特殊人群,大多数儿童是因为腺样体或者扁桃体肥大,需要进行手术治疗。但是,几乎所有儿童进手术室因为恐惧、焦虑或者哭闹不能配合。研究显示,与其他药物相比,麻醉前鼻内使用DEX具有更令人满意的镇静作用,减少了患者对止痛药的需求,减少了鼻腔刺激和术后恶心呕吐的发生率<sup>[15]</sup>。麻醉诱导前30min给予DEX 1 $\mu$ g/kg滴鼻可以明显缓解小儿术前焦虑,达到镇静状态,便于麻醉诱导,减少了小儿心理的创伤及小儿术前哭闹使呼吸道分泌物增多的危险<sup>[16]</sup>。肥胖患者,大多有严重的睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS),口腔空间很小,术前有气短病史,麻醉诱导后,可能因为通气困难,出现低氧血症,最严重可能发生呼吸心跳骤停。术前需要有充分的准备,麻醉诱导可以选择清醒插管。理想的清醒插管镇静剂应使患者感到舒适,积极配合,术后

对插管无记忆,有稳定的血流动力学,而不引起呼吸抑制。研究显示,与其他传统镇静剂相比,DEX 有更好的镇静作用、更好的插管条件、更高的患者满意度评分、更低的缺氧和术后回忆。DEX 是耐受性良好和有效的清醒插管镇静剂。OSAHS 患者术前紧张、焦虑可产生应激反应,麻醉诱导前应用 DEX  $0.6 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{h})$  后,再按照以往慢诱导经鼻气管内插管,能有效降低气管内插管引起的应激反应,可唤醒而无呼吸抑制,提高患者经鼻气管插管的麻醉质量,提高了麻醉诱导的安全性,是一种很好的麻醉诱导新方法<sup>[17]</sup>。

### 3.2 全麻术中维持

上述小儿手术开始时,经常会使用张口器,口腔内神经分布丰富,此操作可能会引起咽部反射,造成心率过缓。鼻腔内血管丰富,手术刺激导致术中出血较多,影响外科医生的手术视野,因此,常需要辅助一些麻醉药物控制血压来保证术野清晰。多种药物可用于诱导术中低血压,包括血管扩张剂如硝普钠、硝酸甘油和胍屈嗪<sup>[18]</sup>,吸入麻醉药如异氟醚<sup>[19]</sup>和七氟醚,异丙酚等静脉麻醉药, $\beta$  肾上腺素拮抗剂如艾司洛尔<sup>[20]</sup>,咪噻吩、腺苷和  $\alpha 2$ -受体激动剂。据报道,使用这些药物的缺点包括对血管扩张剂的耐药性、使用硝酸甘油的快速耐受、使用硝普纳的氰化物毒性、使用大剂量吸入麻醉药的麻醉延迟恢复<sup>[21]</sup>以及艾司洛尔引起的心肌抑制作用。研究显示,DEX 围手术期用药可显著降低鼻窦内镜手术(FESS)中血压的波动,使血流动力学稳定,减少鼻出血<sup>[22]</sup>。研究显示,FESS 手术全身麻醉诱导后,10 min 内快速给予 DEX  $1 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 、 $0.5 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{h})$  持续泵注,结果显示出血明显减少( $P < 0.0001$ );此外,对阿片类药物( $P < 0.0001$ )和静脉麻醉药的需求显著降低( $P = 0.001$ )<sup>[23]</sup>。

### 3.3 全麻术后拔管与苏醒

全麻气管拔管风险极高,由于对导管的不耐受、伤口疼痛的刺激及麻醉变浅,可引起患者心率加快,血压升高、呛咳或者严重的喉痉挛,患者出现苏醒期躁动。FESS 手术部位特殊,术中鼻腔出血,或者鼻内分泌物进入口腔,引起刺激,术毕需要常规填塞膨胀海绵以压迫止血,增加了患者的不适,拔管时吸痰操作对患者刺激增加,可能引起喉痉挛,拔管后还可能发生反流误吸,导致患者风险增高。虽然腭垂、腭咽成形术(uvulopalatopharyngoplasty, UPPP)扩张咽腔,可以改善上呼吸道阻塞,但咽腔常常伴有水肿、狭窄、出血、咽部分泌物增多、咽气道保护性反射降低<sup>[24]</sup>。

因此,患者在麻醉恢复过程中容易发生气道再阻塞和呼吸暂停。在接受腺扁扁桃体切除术的儿童中,在避免咳嗽、抽搐、憋气、氧饱和度降低和喉头痉挛的同时,顺利拔管一直是一项具有挑战性的任务。我们的研究表明,接受扁桃腺切除术和低浓度的七氟烷麻醉的儿童患者,DEX 静脉泵注( $2 \mu\text{g}/\text{kg} > 10 \text{ min}$ ,  $0.7 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{h})$  至手术结束前 5 min)可安全顺利进行气管拔管,可有效阻止麻醉后躁动的出现<sup>[25]</sup>。

### 3.4 全麻术后镇痛

FESS 术后疼痛应积极管理,越早治疗镇痛效果越好<sup>[26-27]</sup>。研究表明,FESS 术后疼痛主要是由于手术本身的刺激所致。手术创伤导致释放的炎症介质来自免疫细胞和周围的非神经元细胞,直接导致疼痛<sup>[28]</sup>。促炎细胞因子,如白细胞介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )是一种重要的炎症介质,导致疼痛敏感<sup>[25,29]</sup>。其机制是对痛觉感受器增敏的外围效应,一方面,其中一部分被传递到较高级的神经中枢,在脊髓和皮质上产生反应,最终形成疼痛体验;另一方面,部分外周伤害性刺激可直接导致中枢敏化和超反应性,引起更严重的疼痛<sup>[30]</sup>。因此,术前开始的全身或局部镇痛方案既可防止外周致敏,又可防止中枢致敏,从而减弱术后痛觉放大<sup>[26,30-31]</sup>。术后疼痛主要发生在术后 24 h,即鼻腔充盈期<sup>[32]</sup>。止血填充物拔除后疼痛可缓解或消失。鼻腔填塞是鼻内镜手术后止血的重要手段,然而,鼻腔填塞不可避免地会产生一些不良反应,如眼压升高、吞咽困难等。此外,长时间的张口呼吸会导致术后咽喉痛,影响患者的睡眠及情绪,导致疼痛敏化加重。研究表明,在 FESS 开始前鼻内使用 DEX 可以显著减少患者术后不适。

## 4 总结

DEX 是目前麻醉与 ICU 广泛使用的一种药物,由于其显著的镇痛镇静效果,深得麻醉医生的喜爱。对于鼻咽喉手术来说,这无疑是比较理想的药物,适用于鼻内镜下手术治疗鼻中隔偏曲、鼻窦炎及鼻骨骨折,也适用于鼾症患者清醒插管及小儿口腔内各类手术。其独特的镇静、抗交感及镇痛作用,为手术提供了稳定的血流动力学条件,有助于患者术后快速康复。

### 参考文献:

[1] Farag E, Argaliou M, Sessler DI, et al. Use of  $\alpha(2)$ -agonists in

- neuroanesthesia: an overview[J]. *Ochsner J*, 2011, 11(1): 57 - 69.
- [2] Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012[J]. *Rhinol Suppl*, 2012, 23(3): 1 - 298.
- [3] Promsopa C, Kansara S, Citardi MJ, et al. Prevalence of confirmed asthma varies in chronic rhinosinusitis subtypes[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2016, 6(4): 373 - 377.
- [4] Maurtua MA, Cata JP, Martirena M, et al. Dexmedetomidine for deep brain stimulator placement in a child with primary generalized dystonia: case report and literature review[J]. *J Clin Anesth*, 2009, 21(3): 213 - 216.
- [5] Nelson LE, Lu J, Guo T, et al. The alpha2-adrenoceptor agonist dexmedetomidine converges on an endogenous sleep-promoting pathway to exert its sedative effects[J]. *Anesthesiology*, 2003, 98(2): 428 - 436.
- [6] Owesson CA, Seif I, McLaughlin DP, et al. Different alpha(2) adrenoceptor subtypes control noradrenaline release and cell firing in the locus coeruleus of wildtype and monoamine oxidase-A knockout mice[J]. *Eur J Neurosci*, 2003, 18(1): 34 - 42.
- [7] Khan ZP, Ferguson CN, Jones RM. alpha-2 and imidazoline receptor agonists. Their pharmacology and therapeutic use[J]. *Anaesthesia*, 1999, 54(2): 146 - 165.
- [8] Sear JW, Higham H. Issues in the perioperative management of the elderly patient with cardiovascular disease[J]. *Drugs Aging*, 2002, 19(6): 429 - 451.
- [9] Weerink MAS, Struys MMRF, Hannivoort LN, et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexmedetomidine[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2017, 56(8): 893 - 913.
- [10] Coull JT, Jones ME, Egan TD, et al. Attentional effects of noradrenaline vary with arousal level: selective activation of thalamic pulvinar in humans[J]. *Neuroimage*, 2004, 22(1): 315 - 322.
- [11] Drummond JC, Dao AV, Roth DM, et al. Effect of dexmedetomidine on cerebral blood flow velocity, cerebral metabolic rate, and carbon dioxide response in normal humans[J]. *Anesthesiology*, 2008, 108(2): 225 - 232.
- [12] Laaksonen L, Kallioinen M, Långsjö J, et al. Comparative effects of dexmedetomidine, propofol, sevoflurane, and S-ketamine on regional cerebral glucose metabolism in humans: a positron emission tomography study[J]. *Br J Anaesth*, 2018, 121(1): 281 - 290.
- [13] De Wolf AM, Fragen RJ, Avram MJ, et al. The pharmacokinetics of dexmedetomidine in volunteers with severe renal impairment[J]. *Anesth Analg*, 2001, 93(5): 1205 - 1209.
- [14] Chauvin M, Lebrault C, Levron JC, et al. Pharmacokinetics of alfentanil in chronic renal failure[J]. *Anesth Analg*, 1987, 66(1): 53 - 56.
- [15] 高燕春, 谢言虎, 柴小青, 等. 右美托咪定滴鼻对小儿七氟烷麻醉术前焦虑和术后躁动的影响[J]. *江苏医药*, 2012, 38(7): 831 - 833.
- [16] Zhou LJ, Fang XZ, Gao J, et al. Safety and efficacy of dexmedetomidine as a sedative agent for performing awake intubation: a meta-analysis[J]. *Am J Ther*, 2016, 23(6): e1788-e1800.
- [17] 薛雷. 右美托咪定在鼾症患者清醒经鼻腔气管插管中的镇静作用[D]. 青岛: 青岛大学, 2013.
- [18] Srivastava U, Dupargude AB, Kumar DJ, et al. Controlled hypotension for functional endoscopic sinus surgery: Comparison of esmolol and nitroglycerine[J]. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*, 2013, 65(2): 440 - 444.
- [19] Mandal P. Isoflurane anaesthesia for functional endoscopic sinus surgery[J]. *Indian J Anaesth*, 2003, 47(1): 37 - 40.
- [20] Degoute CS. Controlled hypotension: a guide to drug choice. *Drugs*, 2007, 67(7): 1053 - 1076.
- [21] Shams T, El Bahnasawe NS, Abu-Samra M, et al. Induced hypotension for functional endoscopic sinus surgery: A comparative study of dexmedetomidine versus esmolol[J]. *Saudi J Anaesth*, 2013, 7(2): 175 - 180.
- [22] Ke J, Pen X. The effect of dexmedetomidine on post-operative blood pressure after controlled hypotension in endoscopic sinus surgery[J]. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*, 2013, 27(10): 478 - 480.
- [23] Gousheh SMR, Olapour AR, Nesioonpour S, et al. The effect of intravenous infusion of dexmedetomidine to prevent bleeding during functional endoscopic sinus surgery: a clinical trial[J]. *Anesth Pain Med*, 2017, 7(4): e12682.
- [24] Frölich MA, Zhang K, Ness TJ. Effect of sedation on pain perception[J]. *Anesthesiology*, 2013, 118(3): 611 - 621.
- [25] Patel A, Davidson M, Tran MC, et al. Dexmedetomidine infusion for analgesia and prevention of emergence agitation in children with obstructive sleep apnea syndrome undergoing tonsillectomy and adenoidectomy[J]. *Anesth Analg*, 2010, 111(4): 1004 - 1010.
- [26] Gottschalk A, Ochroch EA. Preemptive analgesia: what do we do now[J]. *Anesthesiology*, 2003, 98(1): 280 - 281.
- [27] Kempainen TP, Tuomilehto H, Kokki H, et al. Pain treatment and recovery after endoscopic sinus surgery[J]. *Laryngoscope*, 2007, 117(8): 1434 - 1438.
- [28] Julius D, Basbaum AI. Molecular mechanisms of nociception[J]. *Nature*, 2001, 413(6852): 203 - 210.
- [29] Grosu I, Lavand'homme P. Continuous regional anesthesia and inflammation: a new target[J]. *Minerva Anestesiol*, 2015, 81(9): 1001 - 1009.
- [30] Kissin I. Preemptive analgesia[J]. *Anesthesiology*, 2000, 93(4): 1138 - 1143.
- [31] Pipolo C, Bussone G, Leone M, et al. Sphenopalatine endoscopic ganglion block in cluster headache: a reevaluation of the procedure after 5 years[J]. *Neuro Sci*, 2010, 1: S197 - 199.
- [32] Eliashar R, Gross M, Wohlgelemler J, et al. Packing in endoscopic sinus surgery: is it really required[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2006, 134(2): 276 - 279.

(收稿日期: 2019-05-10)

本文引用格式: 薛娜, 兰忠平, 吴仲辉, 等. 右美托咪定应用于上呼吸道手术麻醉的临床研究进展[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2020, 26(2): 209 - 212. DOI: 10.11798/j.issn.1007-1520.202002025

Cite this article as: XUE Na, LAN Zhongping, WU Zhongyue, et al. Progress of clinical research on the application of dexmedetomidine in anesthesia of rhinolaryngology surgery[J]. *Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg*, 2020, 26(2): 209 - 212. DOI: 10.11798/j.issn.1007-1520.202002025