

右美托咪定联合硝酸甘油在经鼻微创垂体瘤切除术的应用效果

何平,朱德浩,韦鹏,王南海

[摘要] **目的:** 研究右美托咪定在经鼻微创垂体瘤切除术的临床应用,评价其有效性、安全性及实用性。**方法:** 将择期全麻经鼻微创垂体瘤切除术患者 40 例,随机均分成 D 组与 C 组。D 组为右美托咪定组,麻醉诱导前 10 min 微量注射泵静脉输注负荷剂量 $1 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot 10 \text{min}^{-1}$, 10 min 后以 $0.4 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 泵速维持;C 组为对照组,按照相同的方式输注 0.9% 氯化钠注射液。所有患者应用硝酸甘油,将平均动脉压维持于 60 ~ 70 mmHg;微量注射泵静脉输注丙泊酚,并在脑电双频指数监测下,调整泵注速度,维持脑电双频指数 40 ~ 50。观察患者不同时刻血压、心率的变化,记录术中 Fromme 术野质量评分、手术时间与出血量、丙泊酚及硝酸甘油平均用药量,记录术后患者自主呼吸恢复时间、苏醒时间、清醒拔管时间,拔管时、拔管后 1 h 及 2 h 的 Ramsay 镇静评分以及拔管后 2 h 内寒战、过度镇静的发生情况。**结果:** 与 C 组比较,D 组出血量少、Fromme 术野质量评分较低、手术时间缩短 ($P < 0.05 \sim P < 0.01$),且控制性降压期间的心率较低 ($P < 0.01$),气管插管、拔管时平均动脉压及心率波动小,血流动力学较平稳 ($P < 0.01$);D 组较 C 组的丙泊酚及硝酸甘油的平均用药量均显著降低 ($P < 0.01$);2 组术后苏醒时间及拔管时间差异均无统计学意义 ($P > 0.05$);D 组患者在拔管时刻的 Ramsay 镇静评分高于 C 组 ($P < 0.01$),拔管后 1 h 的 Ramsay 镇静评分低于 C 组 ($P < 0.05$),拔管后 2 h,2 组的 Ramsay 镇静评分差异无统计学意义 ($P > 0.05$);拔管后 2 h 内,D 组患者的寒战发生率低于 C 组 ($P < 0.05$)。**结论:** 右美托咪定联合硝酸甘油用于经鼻微创垂体瘤切除术,能显著改善术野评分,缩短手术时间;同时可有效维持血流动力学稳定,术后镇静效果好且无过度镇静现象,具有临床有效性、实用性与安全性。

[关键词] 右美托咪定;经鼻微创垂体瘤切除术;硝酸甘油**[中图分类号]** R 971.2**[文献标志码]** A**DOI:** 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2015.05.013

Application effect of dexmedetomidine combined with nitroglycerin minimally invasive resection of pituitary adenoma through nose

HE Ping, ZHU De-hao, WEI Peng, WANG Nan-hai

(Department of Anesthesiology, The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu Anhui 233004, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the clinical application of dexmedetomidine combined with nitroglycerin in minimally invasive resection of pituitary adenoma through nose, and assess its effectiveness, safety and practicality. **Methods:** Forty patients scheduled by minimally invasive resection of pituitary adenoma through nose were randomly divided into the D group and C group. The D group (dexmedetomidine group) were intravenously injected with a loading dose of dexmedetomidine ($1 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot 10 \text{min}^{-1}$) 10 min before anesthesia induction by micro-injection pump, following by a continuous infusion at a rate of $0.4 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, and the C group were injected with 0.9% sodium chloride injection in the same way. The mean arterial pressure of all patients were maintained for between 60 and 70 mmHg using nitroglycerin, and the propofol infusion speed was adjusted according to the bispectral index in order to maintain the bispectral index for between 40 to 50. The blood pressure and heart rate in all patients were observed, the intraoperative Fromme operative field quality score, operation time, blood loss, and average dose of propofol and nitroglycerin of all patients were recorded. The time of postoperative spontaneous breathing recovery, awakening and extubation were recorded. The Ramsay sedation scores at extubation and after 1 h and 2 h of extubation, the occurrence of shivering and over-sedation within 2 h after extubation were also recorded. **Results:** Compared with the C group, less blood loss, lower Ramsay score, short operation time and lower heart rate during the controlled hypotension period in D group were found ($P < 0.05$ to $P < 0.01$). Compared with the C group, the fluctuating of mean arterial pressure and heart rate and hemodynamics in D group were smaller and stabler at the moment of endotracheal intubation and extubation ($P < 0.01$). The average dose of propofol and nitroglycerin in D group were significantly lower than those in C group ($P < 0.01$). The differences of the time of awakening and extubation between two groups were not statistically significant ($P > 0.05$). The Ramsay sedation scores at extubation and after 1 h of extubation in D group were higher and lower than that in C group, respectively ($P < 0.01$).

The difference of Ramsay sedation score between two groups after 2 h of extubation was not statistically significant ($P > 0.05$). The incidence of shivering in D group was lower than that in C group ($P < 0.05$).

Conclusions: The clinical application of dexmedetomidine combined with nitroglycerin in minimally invasive resection of pituitary adenoma through nose can significantly improve the operative score, shorten

[收稿日期] 2014-07-16**[作者单位]** 蚌埠医学院第一附属医院 麻醉科,安徽 蚌埠 233000**[作者简介]** 何平(1987-),女,硕士研究生。**[通信作者]** 王南海,主任医师. E-mail: wnhbb@126.com

operation time, obtain better sedation effect and inhibit phenomenon of excessive sedation, which is effective, practicable and safe.

[Key words] dexmedetomidine; minimally invasive resection of pituitary adenoma through nose; nitroglycerin

经鼻微创垂体瘤切除术因视野小,可操作空间小,且鼻黏膜血供丰富,受损易出血,影响手术视野;右美托咪定为高效、高选择 α_2 肾上腺素受体激动剂,具有镇静、镇痛、抗交感及抗寒战等作用^[1]。本研究将右美托咪定辅助硝酸甘油控制性降压,用于经鼻微创垂体瘤切除术,观察术野出血、Fromme 术野质量评分,以及血流动力学的变化,评价右美托咪定在此类手术中的应用效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 ASA I ~ II 级且无心血管疾病,经鼻微创垂体瘤切除术患者 40 例,女 19 例,男 21 例,年龄 18 ~ 60 岁,体质量指数 18 ~ 25 kg/m²,随机分成 D 组(右美托咪定组)与 C 组(对照组),各 20 例。

1.2 麻醉方法 所有患者入手术室即开通静脉通路,首先静脉滴注乳酸林格液 5 ml/kg,局麻下行左桡动脉穿刺连续监测血压。D 组患者在麻醉诱导前,微量注射泵静脉输注(泵注)右美托咪定负荷量 $1 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot 10 \text{ min}^{-1}$,10 min 后按照 $0.4 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 维持,直至手术结束前 30 min, C 组按照相同的泵注方式给予相同剂量的 0.9% 氯化钠注射液。2 组麻醉诱导均给予咪达唑仑 0.05 mg/kg、维库溴铵 0.1 mg/kg、舒芬太尼 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 及依托咪酯 0.25 mg/kg 缓慢静脉注射,由同一名有经验的麻醉医生进行气管插管,插管成功后机控呼吸,调节潮气量为 8 ~ 10 ml/kg,呼吸频率为 10 ~ 12 次/分,术中维持呼气末二氧化碳分压 35 ~ 45 mmHg。所有患者静吸复合麻醉维持,吸入 1% 七氟烷,泵注瑞芬太尼 $0.1 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$,调节丙泊酚泵注速度 $1.0 \sim 3.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$,维持脑双频指数 40 ~ 50;应用 0.01% 硝酸甘油开始按 $0.5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 的速度泵注,根据降压效果,调节泵速,于 15 min 内将平均动脉压(MAP)降至 60 ~ 70 mmHg,但不低于 55 mmHg,降压完成后开始手术并维持至术毕。

手术过程中每隔 40 min 追加维库溴铵 0.03 mg/kg;术中给予 5 mg 托烷司琼,预防术后恶心呕吐等不良反应;术中心率(HR) < 50 次/分或 > 100 次/分者,给予适量阿托品或艾司洛尔静脉注射;MAP < 55 mmHg 或因血压低引起 ST 段明显变化,在排除麻醉深度及手术异常出血等情况后,给予适量麻黄

碱。手术结束前约 30 min 停用右美托咪定以及肌松药,手术结束前约 15 min 停用七氟烷,手术结束同时停用丙泊酚、瑞芬太尼及硝酸甘油。术毕患者有自主呼吸时给予新斯的明 0.02 mg/kg 和阿托品 0.01 mg/kg 拮抗肌松药的残余作用。

1.3 观察指标 分别记录桡动脉穿刺成功后 5 min (T0),右美托咪定/0.9% 氯化钠注射液负荷量泵注完毕时(T1),气管插管即刻(T2),手术开始 15 min (T3),手术开始 30 min (T4),手术开始 45 min (T5),拔除气管导管即刻(T6),拔管后 10 min (T7) 的 MAP、HR;术中由同一手术医生在 T3、T4 和 T5 时间点,根据 Fromme 术野质量评分标准进行术野评分;记录手术时间、出血量、丙泊酚及硝酸甘油平均用量[药物平均用量 = 药物总使用量/(体质量 × 手术时间)]、术中血流动力学异常情况;术后自主呼吸恢复时间、苏醒时间、清醒拔管时间;拔管时及拔管后 1 h、2 h Ramsay 镇静评分以及拔管后 2 h 内寒战、过度镇静发生情况。

Fromme 术野质量评分表进行术野评分标准:1 分,术野轻微出血,不需要吸引;2 分,术野轻微出血,偶尔吸引,不妨碍术野;3 分,术野轻微出血,需经常吸引,停止吸引后几秒钟出血,妨碍术野;4 分,术野中度出血,需经常吸引,停止吸引后则妨碍术野;5 分,术野严重出血,需持续吸引,妨碍术野。Ramsay 镇静程度评分:1 分,不安静、烦躁;2 分,安静合作;3 分,嗜睡,能听从指令;4 分,睡眠状态,但可唤醒;5 分,呼唤反应迟钝;6 分,深睡状态,呼唤不醒。

1.4 统计学方法 采用方差分析和 q 检验, t 检验及 χ^2 检验。

2 结果

在 T3 ~ T5 的控制性降压期间, D 组不同时间点的 Fromme 术野质量评分均优于 C 组 ($P < 0.05$) (见表 1)。与 T0 比较, 2 组在控制性降压期间, MAP 均显著降低 ($P < 0.01$), 达到目标范围;控制性降压期间, D 组 HR 明显低于 C 组 ($P < 0.01$), D 组在 T2 及 T6 时 HR 及 MAP 均低于 C 组 ($P < 0.01$) (见表 2)。相较于 C 组, D 组出血量降低、手术时间缩短、硝酸甘油及丙泊酚的平均用量均降低 ($P < 0.01$); 2 组手术结束后的自主呼吸恢复时间、苏醒

时间、拔管时间差异均无统计学意义($P > 0.05$);拔管时刻 D 组患者 Ramsay 镇静评分高于 C 组($P < 0.01$),拔管后 1 h, Ramsay 镇静评分低于 C 组($P < 0.05$),拔管后 2 h, 2 组的 Ramsay 镇静评分差异无统计学意义($P > 0.05$)(见表 3)。术中, D 组患者使用阿托品例数多于 C 组($P < 0.05$);使用麻黄碱和艾司洛尔例数差异均无统计学意义($P > 0.05$);拔管后 2 h 内, D 组患者的寒战发生率低于 C 组

($P < 0.05$)(见表 4)。

表 1 术中不同时间点 Fromme 术野评分($n_i = 20; \bar{x} \pm s$; 分)

分组	T3	T4	T5
D 组	2.2 ± 0.5	2.0 ± 0.7	2.0 ± 0.6
C 组	2.6 ± 0.6	2.5 ± 0.6	2.5 ± 0.6
<i>t</i>	2.29	2.43	2.64
<i>P</i>	<0.05	<0.05	<0.05

表 2 2 组血流动力学指标比较($n_i = 20; \bar{x} \pm s$)

分组	T0	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	<i>F</i>	<i>P</i>	<i>MS</i> _{组内}
MAP/mmHg											
D 组	95.7 ± 10.4	91.9 ± 9.8	74.5 ± 8.4 **	63.9 ± 2.7 **	64.4 ± 2.6 **	64.3 ± 2.4 **	85.5 ± 9.1 **	88.9 ± 7.4	66.75	<0.01	54.02
C 组	92.9 ± 9.5	91.9 ± 9.6	82.0 ± 7.2 **	65.2 ± 2.8 **	65.1 ± 2.7 **	65.4 ± 1.9 **	101.6 ± 14.7 **	93.6 ± 4.3	74.00	<0.01	60.95
<i>t</i>	0.89	0.00	3.03	1.49	0.84	1.61	4.16	2.46			
<i>P</i>	>0.05	>0.05	<0.01	>0.05	>0.05	>0.05	<0.01	<0.05			
HR/(次/分)											
D 组	75.6 ± 11.9	63.4 ± 7.7 **	69.3 ± 8.3	70.2 ± 10.0	70.5 ± 9.6	68.4 ± 16.1	79.6 ± 8.2	74.6 ± 9.3	4.57	<0.01	109.36
C 组	74.5 ± 10.8	74.2 ± 10.0	87.2 ± 15.8 *	85.7 ± 6.8 **	84.7 ± 9.4 **	86.8 ± 7.3 **	93.1 ± 14.0 **	79.9 ± 10.6	7.20	<0.01	120.32
<i>t</i>	0.31	3.83	4.49	5.73	4.73	4.65	3.72	1.68			
<i>P</i>	>0.05	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			

q 检验:与 T0 比较 ** $P < 0.01$

表 3 2 组患者平均用药量、出血量、手术时间和麻醉后恢复情况比较($n_i = 20; \bar{x} \pm s$)

分组	硝酸甘油平均用量/ ($\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)	丙泊酚平均用量/ ($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$)	出血量/ ml	手术 时间/min	自主呼吸恢复 时间/min	苏醒 时间/min	拔管 时间/min	Ramsay 评分/分		
								拔管时	拔管后 1 h	拔管后 2 h
D 组	1.2 ± 0.3	1.9 ± 0.2	103.0 ± 16.8	96.8 ± 8.3	7.0 ± 4.5	10.3 ± 4.5	13.4 ± 5.0	3.1 ± 0.6	2.4 ± 0.5	2.2 ± 0.4
C 组	1.9 ± 0.3	2.5 ± 0.3	125.4 ± 14.8	107.5 ± 10.7	6.8 ± 4.6	9.8 ± 5.0	13.2 ± 5.6	1.8 ± 1.1	2.9 ± 0.8	2.3 ± 0.4
<i>t</i>	7.38	7.44	4.47	3.53	0.14	0.33	0.12	4.81	2.37	0.79
<i>P</i>	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	>0.05	>0.05	>0.05	<0.01	<0.05	>0.05

表 4 2 组血流动力学异常情况处理及拔管后不良反应发生率比较(n)

分组	<i>n</i>	阿托品 处理例数	麻黄碱 处理例数	艾司洛尔 处理例数	拔管后 2 h 寒战例数
D 组	20	7	4	0	0
C 组	20	1	5	5	6
合计	40	8	9	5	6
χ^2	—	3.91	0.00	3.66	4.90
<i>P</i>	—	<0.05	>0.05	>0.05	<0.05

3 讨论

垂体瘤是神经外科最常见的颅内良性肿瘤,外科手术为主要治疗方法。经鼻微创垂体瘤切除术,以其创伤小、脑组织保护好、术后并发症少、恢复快等优点成为首选术式^[2]。鼻黏膜血供丰富以及手术

操作可以引起强烈的应激反应,容易导致出血,而经鼻入路可操作空间小、手术视野小,不易止血;因此,手术视野清晰是手术顺利进行的基础。故在维持适当麻醉深度和稳定循环的情况下,如何减少鼻黏膜出血量,确保术野清晰是本研究的重点。

经鼻微创垂体瘤切除术 Fromme 术野质量评分与鼻黏膜血流量有关,血压、HR 是影响鼻黏膜血流量的两个重要因素,适当的低血压可降低黏膜血管压力差,进而减少黏膜出血量。研究^[3]表明手术中患者 MAP 降至 50 ~ 60 mmHg,可明显减少出血量,使手术清晰。Nair 等^[4]研究发现,在同等压力下,HR 对视野评分的影响是明显的,较低 HR 可明显提高术野质量。

硝酸甘油为常用的控制性降压药物,通过舒张全身小静脉与小动脉,以舒张静脉为主,降低心脏前

后负荷,发挥降压作用;然而单纯硝酸甘油降低血压的同时会引起反射性 HR 增快,导致心肌做功量、耗氧量增加,有发生急性心肌缺血的危险性^[5-6]。HR 增快同时增加心输出量与鼻黏膜血流量,使黏膜血管处于“低压力-高灌注”状态,甚至收缩压降至 70 mmHg,仍可以加重术中黏膜出血^[7],对控制手术视野不利。另外,有研究^[8]表明硝酸甘油控制性降压过程中,除了引起反射性 HR 升高外,MAP 也有回升趋势,影响控制性降压效果。

右美托咪定具有降低应激反应、剂量依赖性降低血压与 HR 的作用^[9-10]。本研究将右美托咪定联合硝酸甘油控制性降压期间,发现 D 组 HR 明显低于 C 组,出血量减少,手术 Fromme 术野质量评分降低。机制可能为右美托咪定降低循环中儿茶酚胺的含量,有效降低硝酸甘油引起的反射性 HR 增快,降低心输出量,从而使鼻黏膜血流量降低,使鼻黏膜血管处于“低压力-低灌注”状态,减少术野出血量,提高术野清晰度,利于手术操作,缩短手术时间及降低手术风险,减少并发症。本研究中 D 组 T2 及 T6 时间点 MAP、HR 明显低于 C 组,证明右美托咪定可以降低机体对气管插管及拔管的应激反应,使血流动力学更加稳定。这与右美托咪定通过 α_2 受体抑制腺苷酸环化酶活性,减少儿茶酚胺类的释放,降低儿茶酚胺反应有关^[11-12]。

国内外研究^[13-15]证实,右美托咪定不仅能降低丙泊酚的使用量,还能降低阿片类药物的使用量。本研究中右美托咪定既降低了丙泊酚的平均用药量,还降低了硝酸甘油的平均用药量,这可能与右美托咪定能够产生剂量依赖性降低血压的作用^[10],辅助硝酸甘油降压,减少硝酸甘油的使用量有关;同时,右美托咪定抗交感神经作用,预防及控制硝酸甘油降压导致的反射性 HR 升高,可能对减少硝酸甘油的使用也起到一定作用。

右美托咪定在本研究中的麻醉苏醒期镇静效果好,无过度镇静现象,并且降低术后寒战发生率,提高麻醉苏醒期质量。其抗寒战机制可能是通过抑制大脑体温调节中枢,降低寒战阈值,在脊髓水平抑制体温传入信息,从而抑制了寒战的发生^[16]。

综上,右美托咪定应用于经鼻微创垂体瘤切除术,能够减少术野出血量,提高术野质量,缩短手术时间;降低气管插管及拔管的应激反应,减少丙泊酚与硝酸甘油的平均用药量,不影响术后苏醒时间与拔管时间,同时减少麻醉以及术后并发症,不会引起术后的过度镇静,因此具有可行性及实用性。

[参 考 文 献]

- [1] Deutsch E, Tobias JD. Hemodynamic and respiratory changes follow dexmedetomidine administration during general anesthesia: sevoflurane vs desflurane [J]. *Paediatr Anaesth*, 2007, 17 (5): 438 - 444.
- [2] 罗勇, 王凡, 陈治军, 等. 经鼻蝶入路垂体瘤切除术 90 例临床分析 [J]. *中外医疗*, 2013 (2): 49 - 51.
- [3] 叶卫东, 金国光, 李铁建, 等. 硝酸甘油复合乌拉地尔控制性降压在鼻内镜下手术中应用 [J]. *中国医药*, 2011, 6 (8): 992 - 993.
- [4] Nair S, Collins M, Hung P, et al. The effect of betablocker premedication on the surgical field during endoscopic sinus Surgery [J]. *Laryngoscope*, 2004, 114 (6): 1042 - 1046.
- [5] Yui H, Imaizumi U, Beppu H, et al. Comparative effects of verapamil, nicardipine and nitroglycerin on myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. *Anesthesiol Res Pract*, 2011, 2011: 521084.
- [6] 孙强, 潘熊熊, 俞燕, 等. 硝酸甘油联合瑞芬太尼在老年患者上颌骨切除术控制性降压中的应用 [J]. *临床麻醉学杂志*, 2011, 27 (11): 1907 - 1908.
- [7] Jacobi KE, Bohra BE, Riekaner AJ, et al. Moderate controlled hypotension with sodium nitroprusside does not improve surgical conditions or decrease blood loss in endoscopic sinus surgery [J]. *J Clin Anesth*, 2000, 12 (3): 202 - 207.
- [8] 林子波. 艾司洛尔复合硝酸甘油控制性降压的效果观察 [J]. *广东医学*, 2004, 25 (5): 581 - 582.
- [9] Kang WS, Kim SY, Son JC, et al. The effect of dexmedetomidine on the adjuvant propofol requirement and intraoperative hemodynamics during remi-fentanyl based anesthesia [J]. *Korean J Anesthesiol*, 2012, 62 (2): 113 - 118.
- [10] 杨鲍勃, 康熙赞, 斯妍娜, 等. 右美托咪定的实验研究和临床应用 [J]. *临床麻醉学杂志*, 2011, 27 (10): 1034 - 1040.
- [11] 杨自娟, 张兴安. 右美托咪定的临床应用研究 [J]. *中国药物与临床*, 2013, 13 (2): 189 - 191.
- [12] Wong ES, Man RY, Vanhoutte PM, et al. Dexmedetomidine induces both relaxations and contractions, via different α_2 -adrenoceptor subtypes, in the isolated mesenteric artery and aorta of the rat [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2010, 335 (3): 659 - 664.
- [13] 范国祥, 张卉颖, 耿明倩, 等. 持续输注右美托咪啉对丙泊酚复合瑞芬太尼静脉麻醉用药量的影响 [J]. *医学研究生学报*, 2014, 27 (3): 268 - 271.
- [14] 徐威, 方浩, 叶鹏程, 等. 右旋美托咪定在老年人腹腔镜胆囊切除术的超前镇痛作用 [J]. *中国临床医学*, 2011, 18 (1): 121 - 125.
- [15] Arain SR, Ruehlow RM, Uhrich TD, et al. The efficacy of dexmedetomidine versus morphine for postoperative analgesia after major inpatient surgery [J]. *Anesth Analg*, 2004, 98 (1): 153 - 158.
- [16] Usta B, Gozdemir M, Demircioglu RI, et al. Dexmedetomidine for the prevention of shivering during spinal anesthesia [J]. *Clinics (Sao Paulo)*, 2011, 66 (7): 1187 - 1191.