

• 临床研究 •

右美托咪定联合静脉麻醉药抑制止血带引起的高血压的临床观察

任志明¹, 周 峰^{2*}, 杨海涛²

1. 大连医科大学 研究生院, 辽宁 大连 116044

2. 大连医科大学附属第二医院 麻醉科, 辽宁 大连 116023

摘 要: **目的** 观察右美托咪定联合静脉麻醉药抑制止血带引起的高血压的临床疗效和安全性。**方法** 选择术中需止血带行下肢骨科手术患者 50 名, 随机分为对照组 (25 例) 和治疗组 (25 例), 对照组用丙泊酚复合瑞芬太尼维持麻醉, 治疗组用右美托咪定、丙泊酚复合瑞芬太尼维持麻醉。比较两组术中止血带相关性高血压出现时间及发生率、术中患者生命体征和术后不良反应。**结果** 对照组止血带相关性高血压出现时间早于治疗组, 止血带相关性高血压发生率高于治疗组 ($P < 0.05$)。治疗组术中血流动力学变化较对照组平稳。对照组术后不良反应发生率高于治疗组 ($P < 0.05$)。**结论** 右美托咪定联合静脉麻醉药可以在一定程度上抑制止血带引起的血压升高并降低止血带相关性高血压发生率, 减少术后不良反应的发生。

关键词: 右美托咪定; 静脉麻醉药; 止血带; 高血压**中图分类号:** R972 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2014)02-0169-05**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2014.02.015**Clinical observation of dexmedetomidine combined with intravenous anesthetics to suppress tourniquet-induced hypertension**REN Zhi-ming¹, ZHOU Feng², YANG Hai-tao²

1. The School of Graduate, Dalian Medical University, Dalian 116044, China

2. Department of Anesthesiology, Second Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116023, China

Abstract: **Objective** To observe the clinical effect and safety of dexmedetomidine combined with intravenous anesthetics in suppressing tourniquet-induced hypertension. **Methods** Patients (50 cases) who were undergoing orthopaedic surgeries of the lower extremities on tourniquet inflation were randomly divided into the treatment (25 cases) and control (25 cases) groups. In the control group, the patients were induced with propofol compound fentanyl to maintain anesthesia; while the patients in the treatment group were induced with dexmedetomidine, propofol compound fentanyl to maintain anesthesia. The rates of tourniquet-induced hypertension, the time point of developing to tourniquet-induced hypertension, the vital signs and adverse effects after surgery were compared between the two groups. **Results** The time point that patients developed to tourniquet-induced hypertension was earlier in the control group than that in the treatment group ($P < 0.05$), the rate that patients developed to tourniquet-induced hypertension was higher in the control group than that in the treatment group ($P < 0.05$). Intraoperative hemodynamic of the treatment group changed more smoothly than that in the control group. The incidence of postoperative adverse reaction in the control was higher than that in the treatment group ($P < 0.05$). **Conclusion** Dexmedetomidine combined with intravenous anesthetics could suppress the tourniquet to a certain extent caused by increased blood pressure, and could reduce the incidence of high blood pressure with tourniquet correlation, which could reduce the occurrence of postoperative adverse reactions.

Key words: dexmedetomidine; intravenous anesthetics; tourniquet; hypertension

骨科下肢手术中常用止血带加压达到术中视野清晰及减少出血量的目的, 但是止血带对肢体持续的加压以及在缺血缺氧环境下组织内产生酸性物质

的共同作用下, 可引起患者疼痛、血流动力学的变化以及缺血再灌注损伤。血流动力学的剧烈变化可能会对同时患有原发心血管系统疾病的患者造成严

收稿日期: 2013-06-06

作者简介: 任志明 (1980—), 男, 主治医师, 内蒙古包头市人, 大连医科大学 2010 级研究生。Tel: 18004724733 E-mail: 38739569@qq.com

*通信作者 周 峰, 教授, 硕士生导师, 辽宁省大连市人。Tel: 13942638716

重影响,同时血压的升高在加深麻醉和给予阿片类镇痛药物仍然难以达到理想的降压效果^[1]。 α_2 受体激动剂具有中枢镇静、镇痛及抑制交感神经活性和外周镇痛的作用,有研究发现术前应用 α_2 受体激动剂可乐定可在一定程度上抑制由于止血带加压而引起的疼痛和血压升高,但由于可乐定半衰期长、 α_2 受体选择性差、不良反应多,因而不适合术中持续输注^[2]。

右美托咪定是一种新型的 α_2 受体激动剂,具有半衰期短、 α_2 受体选择性强、不良反应少等优点,非常适合术中持续输注,而且有研究发现将其在局部静脉麻醉中应用可缓解止血带引起的疼痛从而延长止血带使用时间^[3]。也有研究发现全身麻醉下术中单次静脉推注该药可缓解止血带加压引起的血流动力学变化^[1]。本实验旨在研究右美托咪定联合静脉麻醉药对止血带引起的高血压的临床疗效。

1 资料和方法

1.1 临床资料

随机选择大连医科大学附属第二医院2012年10月—2013年9月术中需用止血带行下肢骨科手术患者50名,其中男32例,女18例,年龄26~50岁,平均年龄 (38 ± 13.54) 岁。选取标准:下肢骨折择期手术患者,从发病到手术小于24 h,ASA分级I~II级,心功能I~II级,年龄 <60 岁; $BMI \leq 25 \text{ kg/m}^2$;无心脑血管病史;无激素类药物、精神类药物服药史;无酗酒史;无下肢瘫痪或者肌无力病史。所有患者均签署知情同意书。

1.2 药物

盐酸右美托咪定注射液由江苏恒瑞医药股份有限公司生产,规格2 mL:200 μg ,产品批号12091734;丙泊酚注射液由北京费森尤斯卡比医药有限公司生产,规格50 mL:500 mg,产品批号20110057;依托咪酯脂肪乳注射液由江苏恩华药业股份有限公司生产,规格10 mL:20 mg,产品批号20121007;咪达唑仑注射液由江苏恩华药业股份有限公司生产,规格2 mL:10 mg,产品批号:20120901;注射用盐酸瑞芬太尼由宜昌人福药业有限责任公司生产,规格1 mg/支,产品批号6120603;注射用苯磺酸顺阿曲库铵由江苏恒瑞医药有限公司生产,规格10 mg/支,产品批号12091813。

1.3 分组和治疗方法

患者入室后随机分为对照组(25例)和治疗组(25例),对照组男17例,女8例,年龄26~49岁,平均年龄 (37.00 ± 11.90) 岁,治疗组男15例,女

10例,年龄27~50岁,平均年龄 (39.00 ± 12.26) 岁,两组患者年龄、性别构成、基础血压、BMI、下肢周径、入院时长等一般资料差异无统计学意义,具有可比性。对照组有2例患者血压升高大于170 mmHg (1 mmHg=133 Pa),1例患者手术时间大于90 min排除出研究;治疗组2例患者手术时间大于90 min排除出研究,两组术中止血带加压时间和手术时间比较差异无统计学意义。

所有患者均建立静脉通路,监测心电图、无创血压、血氧饱和度及脑电双频指数(BIS),测量患者的下肢周径,诱导静脉注射咪达唑仑0.05 mg/kg、依托咪酯脂肪乳0.25 mg/kg、顺苯磺酸阿曲库铵0.2 mg/kg、盐酸瑞芬太尼1 $\mu\text{g/kg}$,诱导后插入喉罩,纯氧机械通气,设定潮气量(VT)8~10 mL/kg,呼吸频率(RR)12次/min。插入喉罩后两组患者静脉微量泵输入丙泊酚和瑞芬太尼维持麻醉,丙泊酚起始剂量为3 mg/(kg·h),术中调节丙泊酚输入量使BIS值维持于45~55,瑞芬太尼维持剂量为0.3 $\mu\text{g/(kg·min)}$ 。治疗组插入喉罩后10 min内静脉微量泵输入0.5 $\mu\text{g/kg}$ 盐酸右美托咪定,并维持1 h,对照组输入相同剂量的生理盐水。

手术开始前对两组患者下肢股骨中上1/3处放置电动止血带,切皮前对患肢进行驱血并加压,压力限定为45 kPa,术中每5分钟循环测量无创血压,若术中患者的收缩压或舒张压高于基础值的30%,记录该患者已发生止血带相关性高血压,并记录此刻止血带加压时间。如果术中收缩压持续升高达170 mmHg,使用血管活性药物并排除出研究,手术时间大于90 min的患者也排除出此研究。手术结束后即刻停止静脉麻醉药物的输注,松止血带。拔除喉罩后BIS >85 时对患者进行视觉模拟评分(VAS),大于7分给予患者地左辛注射液5 mg静脉推注,恶心、呕吐患者给予雷莫司琼注射液0.3 mg静脉推注。

1.4 观察指标

记录各组排除及术中出现止血带相关性高血压的病例数,记录患者出现高血压时止血带加压时间,术后离开手术室前发生寒战及恶心呕吐患者的例数,记录患者插入喉罩后(T_0)、止血带加压时(T_1)、加压后30 min(T_2)、加压后45 min(T_3)、加压后60 min(T_4)、加压后70 min(T_5),松止血带时(T_6)、松止血带后5 min(T_7)的收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、平均动脉压(MAP)和心率(HR)以及术中静脉麻醉用药量,对以上各数值进行统计分析。

1.5 不良反应

严密观察两组患者术中的血压，防止术中出现收缩压大于 170 mmHg，防止术后出现严重的疼痛（VAS>7）及恶心、呕吐。

1.6 数据统计学分析

采用 SPSS 17.0 软件，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间比较采用 *t* 检验，组内比较采用多重方差分析，计数资料采用非参数检验。

2 结果

2.1 两组止血带相关性高血压发生情况比较

治疗组有 6 例出现止血带相关性高血压，发生率为 26.1%，平均出现时间为 (59.2 ± 3.7) min，与对照组相比，止血带相关性高血压发生率及平均出血时间差异均有统计学意义，见表 1。

表 1 两组止血带相关性高血压发生情况比较

Table 1 Comparison of tourniquet-induced hypertension between two groups

组别	n/例	发生例数/例	发生率/%	出现时间/min
治疗	23	6*	26.1*	$59.2 \pm 3.7^*$
对照	22	10	45.5	47.0 ± 5.3

与对照组比较：**P*<0.05

**P*<0.05 vs control group

2.2 两组术中血流动力学比较

两组在 *T*₁ 时 SBP、DBP 和 MAP 比较差异均有统计学意义，治疗组明显高于对照组（*P*<0.01）；*T*₅、*T*₆ 时对照组 SBP、MAP、DBP 明显高于治疗组（*P*<0.05，0.01）；两组 HR 在止血带加压期间都出现升高现象，*T*₅、*T*₇ 时治疗组明显低于对照组（*P*<0.05），见表 2。*T*₅、*T*₆ 时治疗组 SBP、MAP 较基础值升高幅度明显低于对照组，两组比较差异有统计学意义（*P*<0.05），见表 3。

2.3 两组不良反应比较

对照组有 13 例患者术后 VAS 大于 7，治疗组有 2 例；对照组有 7 例发生寒战，治疗组有 2 例；对照组有 3 例患者离室前出现恶心反应，治疗组有 1 例，不良反应发生率对照组明显高于治疗组，两组比较差异有统计学意义（*P*<0.05）。

3 讨论

止血带加压后对肢体神经的压迫及肢体缺血会对人体产生包括疼痛、血流动力学变化以及缺血再灌注损伤等不良影响^[4-5]。在清醒的患者中发现止血带对下肢进行加压后，肢体出现麻木、紧缩和烧灼样疼痛并伴随血压及心率的升高，止血带引起的疼痛常使患者难以忍受，从而影响患者的手术治疗^[4]。

表 2 两组各时间点生命体征比较

Table 2 Comparison of vital signs on each time points between two groups

组别	观察点	SBP/mmHg	MAP/mmHg	DBP/mmHg	HR/(次·min ⁻¹)
对照	<i>T</i> ₀	100.08±5.29	69.54±5.29	54.32±5.65	58.56±4.54
治疗		98.62±5.08	68.07±4.31	53.54±5.98	61.25±6.34
对照	<i>T</i> ₁	105.94±7.73	74.59±8.91	59.71±10.19	62.62±7.45
治疗		124.06±6.66**	87.56±7.52**	72.83±9.58**	58.85±7.22
对照	<i>T</i> ₂	132.92±15.99	96.38±14.60	80.54±14.54	66.08±7.90
治疗		132.23±10.10	95.46±8.31	81.92±11.01	62.46±7.47
对照	<i>T</i> ₃	138.85±16.45	101.94±14.13	85.29±15.93	67.92±8.93
治疗		134.23±13.18	99.33±8.70	83.62±10.97	65.54±8.40
对照	<i>T</i> ₄	147.85±12.71	107.08±15.24	92.18±15.97	70.00±8.62
治疗		138.46±11.08	100.38±8.05	84.31±9.28	66.31±10.09
对照	<i>T</i> ₅	151.94±9.55	111.07±8.86	94.18±9.69	72.38±10.94
治疗		138.31±7.23**	101.56±6.28*	85.00±9.08*	65.38±8.67*
对照	<i>T</i> ₆	155.24±8.47	112.23±8.69	93.08±13.26	71.15±10.70
治疗		143.00±10.93*	102.46±8.11**	85.23±7.97*	69.46±6.90
对照	<i>T</i> ₇	116.27±9.54	87.69±7.76	74.62±9.10	84.65±7.91
治疗		113.77±11.25	84.00±10.21	70.54±10.33	77.00±8.95*

与对照组比较：**P*<0.05 ***P*<0.01 (1 mmHg=133 Pa)

P*<0.05 vs control group *P*<0.01 (1 mmHg=133 Pa)

表 3 止血带加压期 $T_2 \sim T_6$ 血压升高百分数Table 3 Elevatory percents of blood pressures from T_2 to T_6 during tourniquet inflation

组别	观察点	SBP 升高百分数/%	MAP 升高百分数/%	DBP 升高百分数/%
对照	T_2	10.65 ± 5.25	8.49 ± 4.82	8.81 ± 3.67
治疗		11.80 ± 8.78	6.65 ± 3.89	15.22 ± 7.64
对照	T_3	22.56 ± 8.21	11.96 ± 5.74	20.87 ± 5.91
治疗		13.65 ± 5.59	10.56 ± 5.14	18.18 ± 3.13
对照	T_4	23.12 ± 7.14	20.65 ± 6.32	22.90 ± 5.65
治疗		17.20 ± 6.49	12.33 ± 6.62	23.06 ± 7.61
对照	T_5	26.10 ± 6.33	27.32 ± 5.97	27.15 ± 7.46
治疗		$18.08 \pm 9.76^*$	$19.33 \pm 5.09^*$	20.35 ± 7.71
对照	T_6	30.04 ± 6.05	26.77 ± 7.53	26.84 ± 8.02
治疗		$19.25 \pm 8.91^*$	$14.65 \pm 6.71^*$	18.83 ± 7.53

与对照组比较: $^*P < 0.05$ $^*P < 0.05$ vs control group

Valli 等^[6]研究发现在麻醉能够满足手术需要的情况下,应用止血带至少 1 h,常会出现收缩压或者舒张压高于基础值的 30%,将其定义为止血带相关性高血压,此后许多研究发现在全身麻醉下止血带加压 45~60min 出现血流动力学的剧烈变化^[1-2,7-8],进而出现止血带相关性高血压,在全身麻醉中发生率高达 53%~67%^[6]。一些研究发现,全身麻醉中增加麻醉深度及增加阿片类药物应用对止血带所引起的血压升高抑制并不理想^[1-2],多数研究认为是由于全身麻醉下临床常用剂量的阿片类药物对止血带引起的无髓鞘 C 纤维和 A δ 纤维传导的疼痛抑制并不理想,而且阿片类药物和缺血性疼痛并不呈现应有的量-效关系^[1,6,7,9],因此止血带加压期出现血流动力学变化时增加阿片类药物量并不理想^[1],止血带相关性高血压发生率较高。虽然瑞芬太尼术中持续输注 0.2 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 在临床常见手术中即可达到理想的镇痛作用,可使术中血流动力学维持稳定^[10]。但在此研究中发现对照组中瑞芬太尼的输入量达到 0.3 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$,血流动力学波动较治疗组剧烈,这可能是对照组中并没有达到理想的镇痛效果。如果全身麻醉下为了达到理想的镇痛效果来抑制止血带所引起的血流动力学的变化,进而持续增加阿片类药物的输注,那么使用超出临床常用剂量阿片类药物可导致止血带减压后出现对心功能的抑制作用,对于心脏功能差的患者可能会危及生命^[6],因此全身麻醉下应该考虑选择一种或几种药物在止血带加压期复合阿片类药物以达到在止血带加压下稳定血流动力学和减少阿片类药物使用的目的。

研究中对单一下肢驱血虽然可使循环血量增加约 15% 从而引起血流动力学出现暂时性的变化,但有研究证实驱血操作和止血带相关性高血压的出现并无必然联系^[7]; BIS 能够很好地监测全身麻醉中患者的镇静深度,将其控制在 45~55 的理想范围^[11],可以排除由于镇静深度不足而引起的血压升高。因此,治疗组血流动力学波动更加平稳、止血带相关性高血压发生时间延迟及发生率低的主要原因是右美托咪定联合丙泊酚及瑞芬太尼能够更好地控制由于止血带加压而引起的疼痛,因此在一定程度上能够抑制止血带加压所引起的血压升高。

右美托咪定作用于脑桥及延髓的 α_2 受体,使其激动后抑制交感神经信号在脑内的传递产生镇静催眠和抑制交感神经的作用,激动脊髓后角 α_2 受体,当突触前膜 α_2 受体激动后负反馈调节肾上腺素和去甲肾上腺素的释放,突触后膜 α_2 受体激动后可使细胞超极化抑制疼痛信号的传递和交感神经活动,从而达到术中降低血浆儿茶酚胺的浓度^[3,12]。右美托咪定具有 α_2 受体高亲和力和高脂溶性的特点,能够很快作用于外周 A δ 和 C 纤维 α_2 受体使神经元超极化,抑制神经冲动传导^[3,13],因此右美托咪定可以抑制由于止血带加压而引起的 A δ 和 C 纤维兴奋从而产生外周镇痛作用,可以很好地缓解止血带引起的疼痛从而延长止血带的使用时间;右美托咪定虽然与阿片类药物在镇痛机制上不同,但两者有协同作用,二者合用不但可以增强镇痛效果、稳定血流动力学,而且可以减少阿片类药物的使用剂量^[14]。另外,治疗组术后发生明显疼痛、寒战、恶心、呕吐等不良

反应的发生率明显低于对照组,从而减少了患者术后镇痛、止吐药物的应用,减轻了患者的经济负担。因此,右美托咪定联合静脉麻醉药可以降低止血带相关性高血压的发生率,延迟其出现时间,同时可以稳定患者的血流动力学,降低不良反应发生率,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] Allee J, Muzaffar A R, Tobias J D, *et al.* Dexmedetomidine controls the hemodynamic manifestations of tourniquet pain [J]. *Am J Ther*, 2011, 18(2): e35-e39.
- [2] Honarmand A, Safavi M R. Preoperative oral dextromethorphan vs. clonidine to prevent tourniquet-induced cardiovascular responses in orthopaedic patients under general anaesthesia [J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2007, 24(6): 511-515.
- [3] Ramadhyani U, Park J L, Carollo D S, *et al.* Dexmedetomidine: clinical application as an adjunct for intravenous regional anesthesia [J]. *Anesthesiol Clin*, 2010, 28(4): 709-722.
- [4] Hagenouw R R, Bridenbaugh P O, van Egmond J, *et al.* Tourniquet pain: a volunteer study [J]. *Anesth Analg*, 1986, 65(11): 1175-1180.
- [5] Riquelme A, Avellana M, Vigil D, *et al.* Ischemia-reperfusion challenge in human skeletal muscle: study in knee arthroplasty surgery [J]. *J Anesthe Clinic Res*, 2011, 2: 1-7.
- [6] Valli H, Resonberg P H, Kytta J, *et al.* Nurminen. Arterial hypertension associated with the use of a tourniquet with either general or regional anaesthesia [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1987, 31(4): 279-283.
- [7] Girardis M, Milesi S, Donato S, *et al.* The Hemodynamic and metabolic effects of tourniquet application during knee surgery [J]. *Anesth Analg*, 2000, 91(3): 727-731.
- [8] Zalunardo M P, Serafino D, Szelloe P, *et al.* Preoperative clonidine blunts hyperadrenergic and hyperdynamic responses to prolonged tourniquet pressure during general anesthesia [J]. *Anesth Analg*, 2002, 94(3): 615-618.
- [9] Coderre T J, Bennett G J. A hypothesis for the cause of complex regional pain syndrome-type I (reflex sympathetic dystrophy): pain due to deep-tissue microvascular pathology [J]. *Pain Med*, 2010, 11: 1224-1238.
- [10] 吴新民, 叶铁虎, 岳云, 等. 国产注射用盐酸瑞芬太尼有效性和安全性的评价 [J]. *中华麻醉学杂志*, 2003, 23(4): 245-248.
- [11] Turan A, Kasuya Y, Govinda R. The Effect of aminophylline on loss of consciousness, bispectral index, propofol requirement, and minimum alveolar concentration of desflurane in volunteers [J]. *Anesth Analg*, 2010, 110(2): 449-454.
- [12] Seyrek M, Halici Z, Yildiz O, *et al.* Interaction between dexmedetomidine and α -adrenergic receptors: emphasis on vascular actions [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2011, 25(5): 856-862.
- [13] Cheung C W, Ng K F, Choi W S, *et al.* Evaluation of the analgesic efficacy of local dexmedetomidine application [J]. *Clin J Pain*, 2011, 27(5): 377-382.
- [14] Blaudszun G, Lysakowski C, Nadia E, *et al.* Effect of perioperative systemic α_2 agonists on postoperative morphine consumption and pain intensity [J]. *Anesthesiology*, 2012, 116(6): 1312-1322.