

右美托咪定在多模式镇痛中应用的研究进展

林 丽, 张瑞芹

哈尔滨医科大学第二附属医院 麻醉科, 黑龙江 哈尔滨 150086

摘 要: 围手术期镇痛的目的是缓解手术造成的疼痛及其带来的不良反应, 防止外周及中枢敏化的发生。近年来, 随着医疗行业的飞速发展和众多新型药物的不断出现, 常联合不同作用机制的镇痛药物, 或不同的镇痛措施, 通过多种机制产生镇痛作用, 即多模式镇痛以获得更好的镇痛效果, 而使药物副作用减到最低。右美托咪定是一种选择性 α_2 肾上腺素受体激动剂, 其镇痛作用已被证实可以作为麻醉剂佐剂应用于临床。可与局部麻醉药或阿片类药物配伍、可应用于静脉注射或应用于各种神经阻滞等方式达到多模式镇痛。对右美托咪定在多模式镇痛中的应用进行综述。

关键词: 右美托咪定; 镇痛; 多模式镇痛; 局部麻醉药; 阿片类药物

中图分类号: R **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2017)10 - 2042 - 05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.10.050

Research progress on application of dexmedetomidine in multimodal analgesia

LIN Li, ZHANG Rui-qin

Department of Anesthesia, the Second Affiliated Hospital of Haerbin Medical University, Haerbin 150086, China

Abstract: The purpose of perioperative analgesia is to relieve the pain and adverse reactions caused by the operation, and prevent the occurrence of peripheral and central sensitization. In recent years, with the rapid development of medical industry and many new drugs emerging, analgesic drugs combined with different mechanisms, or different measures of analgesia are often used. Analgesic effect by various mechanisms, namely multimodal analgesia is to obtain a better analgesic effect, and the side effects of the drug is reduced to the minimum. Dexmedetomidine is a selective α_2 adrenergic receptor agonist, and its analgesic effect has been shown to be used as an anesthetic adjuvant in clinical practice. It can be compatible with local anesthetics or opioids, and can be used in intravenous injection or in various nerve blocks to achieve multimodal analgesia. The application of dexmedetomidine in multimodal analgesia is summarized in the paper.

Key words: dexmedetomidine; analgesia; multimodal analgesia; local anesthetics; opioids

术后疼痛会对机体产生一系列不良影响: (1) 疼痛使交感神经兴奋, 增加机体氧耗; (2) 疼痛使心率加快, 加重心脏负荷, 使冠心病患者心肌缺血和心肌梗死患病敏感性增高; (3) 疼痛使呼吸浅快, 膈肌、肋间肌等僵硬导致通气量下降, 咳嗽无力, 无法排除呼吸道分泌物, 导致术后肺部并发症; (4) 疼痛刺激使胃肠蠕动减少并减慢、排气、排便、排尿恢复延迟, 导致尿潴留; (5) 肌张力增加, 肌肉痉挛, 使机体活动受限易导致下肢深静脉血栓的形成; (6) 术后应激反应增强, 引发机体高凝状态和中枢免疫性反应; (7) 疼痛影响患者感觉产生负面情绪, 影响患者进食, 同时会产生睡眠障碍, 不利

于患者术后恢复。因此, 进行术后镇痛非常必要, 临床麻醉常用术后镇痛药物有非甾体类抗炎药、阿片类药物、局部麻醉药和对乙酰氨基酚。近年来右美托咪定的镇痛已被证实可作为麻醉佐剂参与临床多模式镇痛, 多模式镇痛应用不同作用机制的药物, 其可叠加或相互协同, 从而减少每种药物的使用剂量, 副作用相应降低, 从而达到最大的效应/副作用比, 使镇痛更加完善; 麻醉医生可以根据手术的特殊情况、患者的个体化因素使用不同的镇痛方案, 能够减弱疼痛刺激和药物对机体心血管系统、神经内分泌、免疫等系统的影响, 维持机体内环境稳态, 降低术后并发症的发生率。

收稿日期: 2017-07-30

作者简介: 林 丽 (1992—), 女, 硕士, 研究方向为右美托咪定与多模式镇痛。E-mail: 653771355@qq.com

*通信作者 张瑞芹 (1962—), 女, 教授, 研究方向为临床麻醉与术后镇痛、围术期器官功能保护。E-mail: Zhangruiqin2003@126.com

右美托咪定能够激活突触前膜 α_2 受体从而抑制去甲肾上腺素的释放, 终止疼痛信号的扩散; 作用于脊髓上和脊髓神经元, 直接刺激脊髓 α_2 受体, 调节中枢神经系统的伤害性信号的传递; 作用于蓝斑产生其主要的镇静、镇痛作用; 作用于脊髓背角, 抑制由周围 A δ 和 C 纤维刺激的伤害神经元的激动, 同时抑制了伤害性神经递质 P 物质的释放。右美托咪定通过作用于这些部位, 来减少伤害性刺激传递, 从而起到镇痛作用。右美托咪定镇痛作用机制: (1) 内向整流型 G₁ 蛋白门控钾离子通道激活, 导致细胞膜超极化, 降低中枢神经可兴奋细胞的激活; (2) α_2 肾上腺素能受体通过减少钙的细胞内传导, 从而抑制神经递质的释放。这种效应通过 N 型电压门控钙通道直接调节钙的进入, 与 cAMP 和蛋白质磷酸化无关, 它是由 G 蛋白介导的^[1]。右美托咪定可以与局部麻醉药配伍, 缩短其起效时间、增加作用时间, 使其作用效果更加完善; 也可与阿片类镇痛药协同作用, 减少阿片类药物的用量, 减少术后不良反应的发生率^[2]。右美托咪定使用方式较多, 可通过黏膜吸收、局部浸润、硬膜外阻滞、静脉注射等方式起作用。同时, 右美托咪定安全性较高, 不增加不良反应的发生率。

1 与局部麻醉药配伍

1.1 应用于硬膜外神经阻滞

右美托咪定与局部麻醉药配伍应用于硬膜外神经阻滞, 能够延长其术后镇痛持续时间和运动阻滞时间, 延长术后首次镇痛药要求时间, 降低术后镇痛药物用量。同时右美托咪定组脑电双频指数明显低于对照组, 但对感觉神经阻滞没有显著的影响。右美托咪定同时降低了术后恶心、呕吐和硬膜外术后寒战的发生率^[3]。

在单肺通气患者中, 右美托咪定能够激活血管内皮细胞 α_2 肾上腺素能受体, 产生一氧化碳, 一氧化碳能够降低肺通气区域局部血管阻力, 减少肺内分流, 从而改善氧合^[4]。在绵羊模型鞘内注射最大剂量的右美托咪定 (100 μg), 7 d 随访显示无研究动物的神经功能缺损^[5]。人硬膜外右美托咪定的剂量报道范围为 1.5~2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 。Kanazi 等^[6]发现鞘内注射右美托咪定剂量为 3 μg 时不与任何新出现背部、臀部或下肢疼痛或无力有关系。研究表明, 鞘内注射布比卡因 (12 mg) 与低剂量右美托咪定 (3 μg) 或可乐定 (30 μg) 明显缩短运动阻滞起效时间, 延长运动阻滞和感觉阻滞时间。其作用机制可能是

局部麻醉剂的作用和 α_2 受体激动剂作用的一个相加或协同。局部麻醉药的作用是阻断钠通道, 而 α_2 受体激动剂的作用是结合到突触前和突触后脊髓背角神经元 C 纤维。鞘内注射 α_2 肾上腺素受体激动剂可抑制递质释放和突触后纤维的背角神经元超极化从而产生镇痛。这种镇痛效果可以解释感觉阻滞的延长^[7-8]。

1.2 应用于外周神经阻滞

右美托咪定+罗哌卡因应用于腋路臂丛神经阻滞, 其作用效果与应用于硬膜外神经阻滞相同^[9]。外周神经右美托咪定+布比卡因或罗哌卡因应用于大鼠坐骨神经阻滞, 其镇痛持续时间的增加是剂量相关性的, 其影响是外周性的, 即不是由中枢或全身镇痛引起的^[10]。

其他研究提示在大鼠坐骨神经阻滞中, 右美托咪定可延长布比卡因麻醉和神经阻滞的镇痛时间, 且不造成神经损伤。在对照组和右美托咪定+布比卡因组中神经组织轴突和髓鞘的组织病理学检查均正常^[11]。另有研究比较了右美托咪定与可乐定在外周神经阻滞中的效果。结果右美托咪定组镇痛持续时间长于可乐定组, 差异有统计学意义。右美托咪定组 80% 患者神经阻滞的质量为 IV 级, 即无任何辅助镇静或镇痛的良好阻滞, 可乐定组 40% 例达到 IV 级质量。这种改进的阻滞质量可能是各种神经传导阻滞机制共同作用的结果, 如超极化、降低动作电位和钠泵电压门的抑制^[12]。

以上实验结论证实了右美托咪定在镇痛方面的作用明显优于可乐定。右美托咪定与局部麻醉药配伍, 能够完善患者的术后镇痛效果, 减少局部麻醉药的用量, 提高患者对术后镇痛的满意度。

2 与阿片类药物联合

右美托咪定 (200~500 μg) 联合阿片类药物应用于术后镇痛, 可以降低阿片类药物的用量, 降低阿片类药物不良反应的发生率提高患者对术后镇痛的满意度^[13]。

研究比较了右美托咪定+阿片类药物和单独使用阿片类药物在静脉镇痛泵中的应用效果。结果显示, 术后 0~24 h 阿片类药物用量减少 36%。右美托咪定组患者术后疼痛评分明显降低, 恶心、呕吐、瘙痒等不良反应发生率下降。同时右美托咪定应用于男性患者较女性患者有更好的阿片类药物保留效应, 这可能与雌激素减少 α_2 受体介导的镇痛作用有关^[14]。大剂量应用右美托咪定能够产生瞬时高压,

其机制是：(1) 通过激活位于阻力血管平滑肌细胞的 α_2 受体；(2) 抑制心交感神经引起的低血压和心动过缓。该研究中没有一项研究显示在观察过程中有需要治疗的严重低血压或心动过缓^[15]。

结果表明，不同种类、不同作用机制镇痛药的多模式镇痛策略可提高疼痛缓解率，减少术后副作用的同时不增加不良反应的发生率。

3 静脉注射联合硬膜外神经阻滞

右美托咪定静脉注射联合硬膜外阻滞其术后镇痛作用效果明显，在硬膜外自控镇痛中右美托咪定组术后阿片类镇痛药需求量明显减少，术后 24 h 视觉模拟量表评分显著降低。全麻术后右美托咪定输注可提供无呼吸抑制的术后镇痛^[16]。

在犬的实验研究中，布鲁尔等^[17]发现，高剂量右美托咪定 (20 $\mu\text{g}/\text{kg}$) 比 1 个最低肺泡有效浓度 (MAC) 的异氟醚所造成的呼吸驱动损伤要小，并且未造成任何血气异常。右美托咪定可降低异氟醚 MAC 的值，其虽不能替代局部麻醉药剂量，但其术后镇痛辅助作用不容忽视^[18]。Gurbet 等^[19]的发现也支持上述研究结论。术中给予右美托咪定有特定的镇痛特性，能够有效的缓解内脏疼痛。在腹部手术中，麻醉诱导期间静脉注射右美托咪定 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ，手术过程中以 0.5 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 持续输注，减少了全子宫切除术后 48 h 吗啡的用量，同时减少了吗啡的相关副作用，并且不影响患者拔管时间。这与相关动物研究结果相同，右美托咪定能够显著降低七氟醚麻醉用量^[20]。动物热痛模型实验同时表明，可乐定与右美托咪定全身给药具有显著的镇痛作用^[21]。

以上实验结论支持多模式镇痛中不同镇痛方式的联合应用，可提高术后镇痛的效果，延长镇痛时间，减少不良反应的发生。

4 关节腔内给药联合全身或局部镇痛

右美托咪定在关节腔内镇痛作用的机制尚不明确，可能与关节腔内可乐定的镇痛机制相似。可乐定可根据 α_2 突触前受体和外周传入感受器抑制去甲肾上腺素的释放起到镇痛作用^[22]。也可能与联合阿片类药物镇痛途径有关。关节镜手术术后疼痛的原因可能是由于手术切口刺激了滑膜组织、前脂肪组织和关节囊中的游离神经末梢。

研究发现，关节腔内给予 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 右美托咪定能够最终减轻术后疼痛，减少术后镇痛药的需要量，同时延长术后首次追加镇痛药的时间。当静脉给予右美托咪定时这些有益的效果并不显著^[23]。右美托

咪定 (2 $\mu\text{g}/\text{kg}$) + 罗哌卡因应用于关节腔内，其术后镇痛时间可达到 10 h，使患者关节活动和肌肉运动时无痛、舒适，缩短康复时间，减少住院天数^[24]。

膝关节镜术后镇痛可依靠于右美托咪定的多模式镇痛：在关节腔内将右美托咪定加入吗啡或局部麻醉药或两者同时应用，联合应用全身镇痛或局部镇痛增强术后镇痛效果，为患者提供多种术后镇痛模式的选择。

5 静脉局部麻醉

右美托咪定加入利多卡因应用于静脉局部麻醉能够缩短感觉和运动阻滞起效时间，延长感觉阻滞时间，但对感觉和运动阻滞起效和消退时间没有影响。能够延长止血带耐受时间，提高患者麻醉质量。同时视觉模拟量表评分在术中及松止血带后 30 min，2、4、6 h 明显降低^[25]。

Esmaoglu 等^[26]在 30 s 的时间间隔使用 G 短斜面针头进行感觉阻滞评估。用于感觉测试点包括大鱼际、小鱼际 (正中神经) (尺神经) 和虎口 (桡神经)。结果发现右美托咪定组麻醉质量优于对照组，两组比较差异有统计学意义。术中和术后镇痛要求对照组高于右美托咪定组。右美托咪定静脉局部麻醉加入局部麻醉剂能够明显提高麻醉质量和降低镇痛要求，其机制可能为：(1) 引起疼痛部位周围血管收缩，延缓局部麻醉药吸收；(2) 阻滞周边小神经或神经末梢；(3) 近端神经干阻滞，阻断神经传导和运动终板功能；(4) 对神经干的压迫作用；(5) 初始效应^[27]。

6 黏膜给药

右美托咪定鼻腔黏膜给药的方式简单、方便，药物可通过血脑屏障进入中枢神经系统，也可通过鼻黏膜血管吸收进入静脉血从而达到更好的镇痛效果^[28]。术后应激反应和炎症因子的释放可直接引起疼痛。

有实验监测术后炎症因子和应激性激素的释放量，结果显示右美托咪定应用于鼻腔黏膜，术后炎症因子和应激性激素减少，可减轻患者术后疼痛，提高患者舒适度。右美托咪定鼻腔黏膜给药镇痛机制可能为：(1) 抑制炎症因子的释放；(2) 右美托咪定本身镇痛作用；(3) 辅助局部麻醉药，增强其局部镇痛作用；(4) 减轻术后应激反应。静脉注射右美托咪定与鼻腔内给药的镇痛作用尚无临床比较，因此可采用多模式镇痛来达到更好的术后镇痛作用^[29]。

7 结语

右美托咪定作为单一镇痛剂不足以提供足够的疼痛控制,但通过协同机制,通过 α_2 肾上腺素能受体通路,能够在多模式镇痛中发挥重要作用。多模式镇痛即联合使用不同作用机制的镇痛药物,或不同的镇痛方法联合,通过多种机制产生镇痛作用,以获得更好的镇痛效果,使药物副作用减少。右美托咪定已被证实可作为佐剂参与临床镇痛,因其独特的镇痛机制可与多种镇痛药物联合应用。但其在多模式镇痛中的应用尚需要广泛的临床实验来提供确切的指导,其发挥镇痛作用的机制需要更多的实验来研究,右美托咪定的使用剂量也需要进一步的实验观察,使其镇痛作用能够得到更好的发挥,为患者提供多种镇痛模式的选择,可以更好地将其应用于临床工作。

参考文献

- [1] Gertler R, Brown H C, Mitchell D H, et al. Dexmedetomidine: a novel sedative-analgesic agent [J]. *Proc(Bayl Mniv Med Cent)*, 2001, 14(1): 13-21.
- [2] 夏小萍,朱蓓蓓,梁 樱,等. 右美托咪定静脉输注联合罗哌卡因局部浸润在腹腔镜妇科手术镇痛的效果[J]. *临床麻醉学杂志*, 2014, 30(10): 973-976.
- [3] Bajwa S J, Gupta S, Kaur J, et al. Reduction in the incidence of shivering with perioperative dexmedetomidine: a randomized prospective study [J]. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*, 2012, 28(1): 86-91.
- [4] Elhakim M, Abdelhamid D, Abdelfattach H, et al. Effect of epidural dexmedetomidine on intraoperative awareness and post-operative pain after one-lung ventilation [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2010, 54(6): 703-709.
- [5] Eisenach J C, Shafer S L, Bucklin B A, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intraspinal dexmedetomidine in sheep [J]. *Anesthesiology*, 1994, 80(6): 1349-1359.
- [6] Kanazi G E, Aouad M T, Jabbour-Khoury S I, et al. Effect of low-dose dexmedetomidine or clonidine on the characteristics of bupivacaine spinal block [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2006, 50(2): 222-227.
- [7] Eisenach J C, De Kock M, Klimscha W. α_2 -Adrenergic agonists for regional anesthesia [J]. *Anesthesiology*, 1996, 85(6): 655-674.
- [8] Smith M S, Schumbra U B, Wilson K H, et al. α_2 -Adrenergic receptor in human spinal cord: specific localized expression of mRNA encoding α_2 -adrenergic receptor subtypes at four distinct levels [J]. *Brain Res Mol Brain Res*, 1995, 34(1): 109-117.
- [9] Marhofer D, Kellner S C, Marhofer P, et al. Dexmedetomidine as an adjuvant to ropivacaine prolongs peripheral nerve block: a volunteer study [J]. *Br J Anaesth*, 2013, 110(3): 438-442.
- [10] Erdogan M A, Polat A, Yucel A, et al. Effects of perineural administration of dexmedetomidine in combination with levobupivacaine in a rat sciatic nerve block [J]. *Curr Ther Res Clin Exp*, 2013, 74: 74-78.
- [11] Agarwal S, Aggarwal R, Gupta P. Dexmedetomidine prolongs the effect of bupivacaine in supraclavicular brachial plexus block [J]. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*, 2014, 30(1): 36-40.
- [12] Swami S S, Keniya V M, Ladi S D, et al. Comparison of dexmedetomidine and clonidine (α_2 agonist drugs) as an adjuvant to local anaesthesia in supraclavicular brachial plexus block: a randomised double-blind prospective study [J]. *Indian J Anaesth*, 2012, 56(3): 243-249.
- [13] 于星鹏,王春香,杨艳秋,等. 不同剂量右美托咪定复合舒芬太尼对普外科术后自控静脉镇痛效果的观察[J]. *现代药物与临床*, 2014, 29(7): 799-803.
- [14] Li Y Y, Ge D J, Li J Y, et al. Sex differences in the morphine-sparing effects of intraoperative dexmedetomidine in patient-controlled analgesia following general anesthesia: a consort-prospective, randomized, controlled clinical trial [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(18): e3619.
- [15] Peng K, Liu H Y, Wu S R, et al. Effects of combining dexmedetomidine and opioids for postoperative intravenous patient-controlled analgesia: a systematic review and meta-analysis [J]. *Clin J Pain*, 2015, 31(12): 1097-1104.
- [16] 徐 辉,李梅娜,史 潇,等. 腰硬联合麻醉下术中静脉右美托咪定对术后硬膜外镇痛的影响 [J]. *现代生物医学进展*, 2013, 13(36): 7039-7042.
- [17] Bloor B C, Abdul-Rasool I, Temp J, et al. The effects of medetomidine, an α_2 -adrenergic agonist, on ventilatory drive in the dog [J]. *Acta Vet Scand Suppl*, 1989, 85: 65-70.
- [18] Acevedo-Arcique C M, Ibancovich J A, Chavez J R, et al. Lidocaine, dexmedetomidine and their combination reduce isoflurane minimum alveolar concentration in dogs [J]. *PLoS One*, 2014, 9(9): e106620.
- [19] Gurbet A, Basagan-Mogol E, Turker G, et al. Intraoperative infusion of dexmedetomidine reduces perioperative analgesic requirements [J]. *Can J Anaesth*, 2006, 53(7): 646-652.
- [20] Fragen R J, Fitzgerald P C. Effect of dexmedetomidine on the minimum alveolar concentration (MAC) of sevoflurane in adults age 55 to 70 years [J]. *J Clin Anesth*, 1999, 11(6): 466-470.
- [21] Hall J E, Uhrich T D, Barney J A, et al. Sedative, amnestic,

- and analgesic properties of small dose dexmedetomidine infusions [J]. *Anesth Analg*, 2000, 90(3): 699-705.
- [22] Gentili M, Juhel A, Bonnet F. Peripheral analgesic effect of intraarticular clonidine [J]. *Pain*, 1996, 64(3): 593.
- [23] Alipour M, Tabari M, Faz R F, *et al*. Effect of dexmedetomidine on postoperative pain in knee arthroscopic surgery; a randomized controlled clinical trial [J]. *Arch Bone Jt Surg*, 2014, 2(1): 52-56.
- [24] Panigrahi R, Roy R, Mahapatra A K, *et al*. Intra-articular adjuvant analgesics following knee arthroscopy: comparison between single and double dose dexmedetomidine and ropivacaine a multicenter prospective double-blind trial [J]. *Orthop Surg*, 2015, 7(3): 250-255.
- [25] Memis D, Turan A, Karamanlioğlu B, *et al*. Adding dexmedetomidine to lidocaine for intravenous regional anesthesia [J]. *Anesth Analg*, 2004, 98(3): 835-840.
- [26] Esmaoglu A, Mizrak A, Akin A, *et al*. Addition of dexmedetomidine to lidocaine for intravenous regional anaesthesia [J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2005, 22(6): 447-451.
- [27] Mizrak A, Gul R, Ganidagli S, *et al*. Dexmedetomidine premedication of outpatients under IVRA [J]. *Middle East J Anaesthesiol*, 2011, 21(1): 53-60.
- [28] Cheung C W, Ng K F, Liu J, *et al*. Analgesic and sedative effects of intranasal dexmedetomidine in third molar surgery under local anaesthesia [J]. *Br J Anaesth*, 2011, 107(3): 430-437.
- [29] Tang C, Huang X, Kang F, *et al*. Intranasal dexmedetomidine on stress hormones, Inflammatory markers, and postoperative analgesia after functional endoscopic sinus surgery [J]. *Mediators Inflamm*, 2015, 939431.