

· 综述 ·

右美托咪定用于神经阻滞的研究进展

陈 琪, 刘 兴, 刘红亮 (重庆大学附属肿瘤医院/重庆市肿瘤研究所/重市市肿瘤医院, 重庆 400030)

[摘要] 右美托咪定(Dex)是一种高选择性的 α 肾上腺素能受体激动剂,目前作为局麻药的辅助用药在神经阻滞中取得了良好的临床效果,可缩短局麻药的起效时间、延长镇痛时效并减少术后镇痛药的使用,同其他局麻药辅助药物相比,右美托咪定可提供更优的镇痛效果和时程,以及较少的不良反应。

[关键词] 右美托咪定;神经阻滞;安全性;机制

[中图分类号] R971.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2018)04-0289-04

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2018.04.001

Research progress of dexmedetomidine in nerve block

CHEN Qi, LIU Xing, LIU Hongliang (Chongqing University Affiliated Cancer Hospital/Chongqing Cancer Institute/Chongqing Cancer Hospital, Chongqing 400030, China)

[Abstract] Dexmedetomidine(Dex) is a specific α -2-adrenergic agonist which was widely used in nerve blocks as an adjuvant to local anesthetic (LA) in order to shortening the onset time, prolonging the analgesic effect and reducing the postoperative analgesic consumption. When compared with other adjuvant to LA, Dex was effective in providing better analgesia efficacy with fewer side effects.

[Key words] dexmedetomidine; nerve block; safety; mechanism

右美托咪定作为一种高选择性 α 肾上腺素能受体激动剂被广泛地应用于临床,除在全身麻醉时发挥镇静镇痛的功效,作为局麻药辅助用药应用于神经阻滞时也有其独特的优点。现就右美托咪定用于区域神经阻滞的研究进展作一综述。

1 右美托咪定的药理作用

1.1 右美托咪定的中枢药理作用

右美托咪定是高选择性 α 肾上腺素能受体激动剂,对 α_2 和 α_1 的选择性为1620:1,有较好的镇静镇痛、抗焦虑、抗交感神经、降低应激反应等作用^[1]。右美托咪定主要作用于蓝斑,蓝斑处 α 受体密集分布, α 肾上腺素能受体的突触前激活抑制了去甲肾上腺素的释放,终止了伤害性信息的传播,同时突触后的激活可抑制交感神经兴奋,因此,右美托咪定有镇痛和减慢心率、降低血压的作用^[2]。右美托咪定

对蓝斑的激活,亦解除对腹外侧视前核的抑制,随后腹外侧视前核释放氨基丁酸到结节核,进一步抑制了促进前脑皮层觉醒的组胺释放,从而达到镇静的效果^[3]。

1.2 右美托咪定的外周药理作用

右美托咪定对 α 肾上腺素能受体的各亚型亲和力不同,对 α_2A 、 α_2B 、 α_2C 的 K_i 值分别为 (6.2 ± 2.4) 、 (4.0 ± 0.3) 、 (6.0 ± 2.6) ^[4]。目前动物实验表明 α 肾上腺素能受体所介导的血管收缩效果是通过 α_2A 亚型起作用^[5]。

2 右美托咪定在神经阻滞的应用

2004年,Turan等首次报道 $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}$ 右美托咪定加入1%利多卡因中用于静脉区域麻醉,可延长感觉和运动神经阻滞的时间,并有效减少止血带引起的疼痛不适^[6]。随后,右美托咪定开始被广泛运用于各种神经阻滞中。

2.1 上肢神经阻滞

臂丛神经阻滞技术在临床开展时间较长,技术成熟,但局麻药起效相对较慢。多篇临床随机对照试验显示,右美托咪定作为局麻药的辅助用药,用于臂丛神经阻滞(肌间沟入路,腋路)可显著缩短局麻药起效时间,并延长感觉和运动神经的阻滞时

[基金项目] 重庆市科学技术委员会重点项目(cstc2017jcyj BX0043)

[作者简介] 陈 琪,学士,主治医师,研究方向:超声在麻醉领域以及危重症的应用,Email:nicholas0518@foxmail.com

[通讯作者] 刘红亮,博士后,硕士生导师,研究方向:麻醉药物的神经毒性,Email:liuhl75@163.com

间^[7-10]。但相关 Meta 分析却表明,右美托咪定并不影响臂丛神经阻滞中局麻药的起效时间,但可延长感觉和运动神经的阻滞时间,以及延迟术后首次使用镇痛药的时间^[11]。因此,右美托咪定延长臂丛神经阻滞的镇痛效果得到证实,但是否能缩短局麻药起效时间仍存在争议,需要更多的研究加以佐证。

2.2 下肢神经阻滞

下肢神经阻滞种类较多,无论是坐骨神经、股神经还是胫后神经阻滞,辅助使用右美托咪定能延长感觉和运动阻滞时间的作用获得证实^[12-14],但是否缩短局麻药物起效的时间尚有争论。

2.3 腹部神经阻滞

腹部手术,特别是开腹手术术后疼痛是备受关注的问题,尽管多模式镇痛日新月异,但镇痛药物种类和剂量的选择仍旧很难把握。随着超声技术近几年的快速发展,腹横肌平面神经阻滞(TAP)、髂腹下与髂腹股沟神经阻滞(IHN)的广泛开展,可提高镇痛效果,同时减少阿片类等镇痛药物的使用及相关不良反应。但单次给药作用时间较短成为制约其进一步发展的重要因素。诸多临床研究表明,与单纯使用局麻药相比,加入右美托咪定可延长 TAP、IHN 的作用时间,减少术后镇痛补救用药量和恶心呕吐等不良反应,加快术后康复^[15,16]。

2.4 椎管内阻滞

随着在外周神经阻滞中的应用得到认可,右美托咪定逐渐被用于椎管内麻醉。相关 Meta 分析纳入了 5 篇右美托咪定辅助局麻药用于椎管内阻滞的研究,证实右美托咪定组感觉和运动神经的起效时间,较对照组相比明显缩短。右美托咪定组对感觉神经的阻滞时间,较对照组增加 150 min,提高了 72%;对运动神经的阻滞时间较对照组增加 132 min,提高了 88%;并延缓了术后首次使用镇痛药的时间达到 293 min,较对照组提高了 127%^[11]。

2.5 安全性

静脉注射后,右美托咪定的稳态分布容积为 1.3 L/kg,总清除率为 39 L/h,单次静脉注射分布半衰期和清除半衰期分别为 6 min 和 2 h,肌肉注射的生物利用度为 73%,经皮给药的生物利用度约为 51%。右美托咪定与白蛋白结合力为 94%,其 95% 的药物在肝脏经葡萄糖醛酸化,代谢产物中 95% 经尿液排泄,5% 经粪便排泄^[17]。作为局麻药的辅助用药用于神经阻滞时,进入血液较慢,且使用剂量较静脉给药剂量更小。右美托咪定应用于神经阻滞时全身不良反应主要包括:低血压、心动过缓以及过度镇静,心动过缓为一过性出现,且易被阿托品纠正,

而低血压的发生与右美托咪定的关系目前还有争议。因受使用剂量等因素的影响,有研究^[12]使用 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 右美托咪定作为 0.5% 罗哌卡因辅助用药用于胫后神经阻滞时发现,志愿者在给药后各个时段的血压均低于单纯使用局麻药组,且警觉-镇静评分(OAAS)也明显降低。

动物实验发现,25~40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 右美托咪定对外周神经轴突和髓鞘无毒副作用^[18]。但也有文献报道,当向大鼠的硬膜外腔注入 6.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的右美托咪定时,对白质的少突胶质细胞有轻度的脱髓鞘作用^[19]。右美托咪定应用于神经阻滞时,对神经纤维是否产生毒性作用尚无临床证据,而动物实验结果差异较大,可能是由于中枢神经与外周神经对右美托咪定的敏感性不同造成的^[20]。

3 右美托咪定与其他辅助用药的比较

3.1 右美托咪定与可乐定

右美托咪定与可乐定同为 α 肾上腺素能受体激动剂,但右美托咪定对 α 受体的亲和力是可乐定的 8 倍。无论是临床 RCT 试验还是 Meta 分析均显示在神经阻滞麻醉中,使用右美托咪定较可乐定能缩短局麻药起效时间并延长其作用时间^[21,22]。

3.2 右美托咪定与肾上腺素

肾上腺素是最早被作为局麻药辅助用药用于神经阻滞的药物,最初是为了减少术区出血,但由于可收缩血管,延迟局麻药吸收,也被认为有延长局麻药时间的作用。在外周神经阻滞中,右美托咪定和肾上腺素^[23]均可延长局麻药对运动和感觉神经阻滞的时间以及术后首次感知疼痛的时间,但两者之间并没有明显差异。肾上腺素组的患者出现血压升高、心率增快以及心律失常的比率显著增加,而右美托咪定组对血压影响不大,只有极少数患者出现心动过缓,同时术中有更低的脑电双频谱指数(BIS)值,无需额外加镇静药物。因此,右美托咪定较肾上腺素作为局麻药的复合用药更为安全,有效。

3.3 右美托咪定与芬太尼

目前,右美托咪定与芬太尼的比较均集中于椎管内麻醉,右美托咪定较芬太尼能产生更久的感觉神经和运动神经阻滞时间,而两组的起效时间并无统计学差异。而在外周神经阻滞中的作用还需进一步研究^[24]。

4 右美托咪定用于神经阻滞的机制

4.1 直接作用

将 α 肾上腺素能受体激动剂用于神经阻滞的

实验研究要追溯到1972年,Starke等^[25]对蛙和大鼠的坐骨神经使用可乐定浸润,证实可产生直接的局麻药样作用。可乐定对坐骨神经动作电位产生浓度依赖且可逆的阻滞效果。2011年,Brummett^[26]将右美托咪定作为罗哌卡因的辅合用药,用于大鼠的坐骨神经阻滞麻醉,发现右美托咪定通过抑制超极化激活阳离子电流(Ih电流),增强细胞膜超极化,抑制随后动作电位的产生。此种作用在无髓鞘的C纤维较A- α 纤维更为明显^[27]。右美托咪定对Ih电流的阻滞效果可被毛喉素(超极化激活阳离子激动剂)逆转,而ZD7288(超极化激活阳离子阻滞剂)对右美托咪定的外周神经阻滞作用无明显影响^[18]。

4.2 间接作用

突触后的 α 和 α 肾上腺素能受体同时存在于外周血管平滑肌上,但在不同的动脉或者静脉其分布截然不同,在某些环境中 α 肾上腺素能受体的缩血管作用要强于 α 肾上腺素能受体^[19]。有动物实验表明,右美托咪定能通过激动 α 肾上腺素能受体的 α -2A亚型,增强利多卡因的局部麻醉效果并延长作用时间^[28]。

5 右美托咪定剂量的选择

过度镇静、心动过缓、低血压等不良反应虽然在右美托咪定用于神经阻滞中较少出现,但被认为跟剂量的选择有关。有研究^[29]就不同剂量右美托咪定混合罗哌卡因,用于臂丛神经阻滞的效果做出评价,证实联合用药能有效增强麻醉效果,且对右美托咪定存在剂量依赖性,当剂量达到 $0.75 \mu\text{g}/\text{kg}$ 时作用效果出现封顶效应。当其剂量达到 1 、 $1.25 \mu\text{g}/\text{kg}$ 时,部分患者可出现过度镇静及循环功能抑制。考虑到作用效果及不良反应, $0.75 \mu\text{g}/\text{kg}$ 的右美托咪定作为局麻药的辅助用药,用于臂丛阻滞是安全、有效的。也有观点认为对于外周神经阻滞来说, $100 \mu\text{g}$ 的右美托咪定是较为合理的剂量,使延长阻滞效果和出现血流动力学以及过度镇静的不良反应达到相对的平衡^[30]。因此,右美托咪定在神经阻滞中作为局麻辅助用药的最佳剂量还需进一步研究。

6 总结

右美托咪定作为局麻药的辅助用药,应用于区域神经阻滞中能获得更优的阻滞效果,更长的感觉神经和运动神经阻滞时间,但能否缩短局麻药起效时间目前还有争论。安全、对循环影响小,令患者术

中更舒适是右美托咪定的优点,但低血压及心动过缓的发生仍然值得重视。对其机制进一步的探索以及剂量更加精确的选择,将有助于右美托咪定在临床上更好的应用。

【参考文献】

- [1] DON SEBASTIAN, RAVI M, DINESH K. Comparison of dexmedetomidine and clonidine an adjuvant to ropivacaine in supraclavicular brachial plexus nerve blocks [J]. Journal of dental and medical science, 2015, 14(3): 2279-2861.
- [2] GERTLER R, BROWN HC, MITCHELL DH, et al. Dexmedetomidine; a novel sedative-analgesic agent [J]. Proc. (Bayl Univ Med Cent), 2001, 14(1): 13-21.
- [3] TALKE P, RICHARDSON CA, SCHEININ M, et al. Post-operative pharmacokinetics and sympatholytic effects of dexmedetomidine [J]. Anesth Analg, 1997; 85(5): 1136-1142.
- [4] TAJI K. Dexmedetomidine hydrochloride (Precedex), a new sedative in intensive care, its pharmacological characteristics and clinical study result [J]. Nippon Yakurigaku Zasshi, 2004, 124(3): 171-179.
- [5] DUKA I, GAVRAS I, JOHNS C, et al. Role of the postsynaptic $\alpha(2)$ -adrenergic receptor subtypes in catecholamine-induced vasoconstriction [J]. Gen Pharmacol, 2000, 34(2): 101-106.
- [6] TURAN A, MEMIS D, KAYA G, et al. The prevention of pain from injection of propofol by dexmedetomidine and comparison with lidocaine [J]. Can J Anaesth, 2005, 52(5): 548-549.
- [7] AGARWALS, AGGARWAL R, GUPTA P. Dexmedetomidine prolongs the effect of bupivacaine in supraclavicular brachial plexus block [J]. Anaesthesiol Clin Pharmacol, 2014, 30(1): 36-40.
- [8] DAR FA, NAJAR MR, JAN N. Dexmedetomidine Added to Ropivacaine Prolongs Axillary Brachial Plexus Block [J]. International Journal of Biomedical and Advance Research, 2013, 4(10): 719-722.
- [9] ZHANG Y, WANG CS, SHI JH, 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.
- [10] BHARTI N, SARDANA DK, BALA I. The analgesic efficacy of dexmedetomidine as an adjunct to local anesthetics in supraclavicular brachial plexus block: a randomized controlled trial [J]. Anesth Analg, 2015, 121(6): 1655-1660.
- [11] ABDALLAH FW, BRULL R. Facilitatory effects of perineural dexmedetomidine on neuraxial and peripheral nerve block: a systematic review and meta-analysis [J]. Br J Anaesth, 2013, 110(6): 915-925.
- [12] RANCOURT MP, ALBERT NT, CÔTÉ M, et al. Posterior tibial nerve sensory blockade duration prolonged by adding dexmedetomidine to ropivacaine [J]. Anesth Analg, 2012, 115

- (4); 958-962.
- [13] ABDULATIF M, FAWZY M, NASSAR H, *et al.* The effects of perineural dexmedetomidine on the pharmacodynamic profile of femoral nerve block; a dose-finding randomised, controlled, double-blind study [J]. *Anaesthesia*, 2016; 71(10); 1177-1185.
- [14] HELAL SM, ESKANDR AM, GABALLAH KM, *et al.* Effects of perineural administration of dexmedetomidine in combination with bupivacaine in a femoral-sciatic nerve block [J]. *Saudi J Anaesth*, 2016; 10(1); 18-24.
- [15] LUNDBLAD M, MARHOFER D, EKSBORG S, *et al.* Dexmedetomidine as adjunct to ilioinguinal/iliohypogastric nerve blocks for pediatric inguinal hernia repair; an exploratory randomized controlled trial [J]. *Paediatr Anaesth*, 2015, 25(9); 897-905.
- [16] ALMARAKBI WA, KAKI AM. Addition of dexmedetomidine to bupivacaine in transversus abdominis plane block potentiates post-operative pain relief among abdominal hysterectomy patients; A prospective randomized controlled trial [J]. *Saudi J Anaesth*, 2014, 8(2); 161-166.
- [17] KIVIST KT, KALLIO A, NEUVONEN PJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of transdermal dexmedetomidine [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 1994; 46(4); 345-349.
- [18] BRUMMETT CM, NORAT MA, PALMISANO JM, *et al.* Perineural administration of dexmedetomidine in combination with bupivacaine enhances sensory and motor blockade in sciatic nerve block without inducing neurotoxicity in rat [J]. *Anesthesiology*, 2008; 109(3); 502-511.
- [19] KONAKCI S, ADANIR T, YILMAZ G, *et al.* The efficacy and neurotoxicity of dexmedetomidine administered via the epidural route [J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2008, 25(5); 403-409.
- [20] ANDERSEN JH, GREVSTAD U, SIEGEL H, *et al.* Does dexmedetomidine have a perineural mechanism of action when used as an adjuvant to ropivacaine? A paired, blinded, randomized trial in healthy volunteers [J]. *Anesthesiology*, 2017; 126(1); 66-73.
- [21] HARSHAVARDHANA HS. Efficacy of dexmedetomidine compared to clonidine added to ropivacaine in supraclavicular nerve blocks; A prospective, randomized, double blind study [J]. *Int J Med Health Sci*, 2014, (3); 127-133.
- [22] SWAMI SS, KENIYA VM, LADI SD, *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.
- [23] SONG JH, SHIM HY, LEE TJ, *et al.* Comparison of dexmedetomidine and epinephrine as an adjuvant to 1% mepivacaine in brachial plexus block [J]. *Korean J Anesthesiol*, 2014, 66(4); 283-289.
- [24] MAHENDRU V, TEWARI A, KATYAL S, *et al.* A comparison of intrathecal dexmedetomidine, clonidine, and fentanyl as adjuvants to hyperbaric bupivacaine for lower limb surgery; A double blind controlled study [J]. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*, 2013, 29(4); 496-502.
- [25] STARKE K, WAGNER J, SCHÜMANN HJ. Adrenergic neuron blockade by clonidine: comparison with guanethidine and local anesthetics [J]. *Arch Int Pharmacodyn Ther*, 1972, 195(2); 291-308.
- [26] BRUMMETT CM, HONG EK, JANDA AM, *et al.* Perineural dexmedetomidine added to ropivacaine for sciatic nerve block in rats prolongs the duration of analgesia by blocking the hyperpolarization-activated cation current [J]. *Anesthesiology*, 2011, 115(4); 836-843.
- [27] BUTTERWORTH JF 5TH, STRICHARTZ GR. The α_2 -adrenergic agonists clonidine and guanfacine produce tonic and phasic block of conduction in rat sciatic nerve fibers [J]. *Anesth Analg*, 1993, 76(2); 295-301.
- [28] YOSHITOMI T, KOHJITANI A, MAEDA S, *et al.* Dexmedetomidine enhances the local anesthetic action of lidocaine via an α_2 -A adrenoceptor [J]. *Anesth Analg*, 2008, 107(1); 96-101.
- [29] 李金玉, 葛东建, 祁 宾, 等. 不同剂量右美托咪定混合罗哌卡因用于臂丛神经阻滞的效果 [J]. *中华麻醉学杂志*, 2013, 33(6); 711-713.
- [30] MARHOFER P, BRUMMETT CM. Safety and efficiency of dexmedetomidine as adjuvant to local anesthetics [J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2016; 29(5); 632-637.

[收稿日期] 2017-06-20 [修回日期] 2018-01-20

[本文编辑] 陈盛新