

右美托咪啶与依托咪酯用于脑功能区手术术中唤醒麻醉的比较

沈社良, 胡双飞, 张运龙(浙江省人民医院, 杭州 310014)

摘要: 目的 比较右美托咪啶和依托咪酯用于脑功能区手术术中唤醒麻醉的有效性和安全性。方法 30 例择期脑功能区(运动区病灶)手术患者, 随机分为右美托咪啶组(D 组)和依托咪酯组(E 组)。麻醉诱导为丙泊酚(D 组, TCI, C_p $4 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)或依托咪酯(E 组, $0.1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)、顺苯磺酸阿曲库铵、瑞芬太尼(TCI, C_p $3 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$)。气管插管后 2 min, D 组丙泊酚 C_p 调整为 $2.5 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 瑞芬太尼 C_p 调整为 $2 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$, 先在 10 min 内缓慢静注右美托咪啶负荷量 $1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$, 然后以 $0.5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ 维持, 右美托咪啶负荷量输注结束时, 停止丙泊酚 TCI; E 组瑞芬太尼 C_p 也调整为 $2 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$, 依托咪酯以 $10 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 泵注维持。在要求唤醒前 10 min, 两组均将瑞芬太尼 C_p 减小为 $0.5 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$, D 组右美托咪啶减小为 $0.2 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$, E 组停止输入依托咪酯。患者自主呼吸恢复后, 若能按指令活动双手及双足, 即视其为清醒。在患者清醒配合下, 术者利用 CES 及 ECoG 定位病灶。在确定手术范围后重新麻醉。观察唤醒时间、唤醒质量、唤醒期间不良事件、围唤醒期生命体征以及术终即刻术者和术后第 2 天随访时患者对术中唤醒过程的满意度。结果 唤醒时间 2 组无差异($P>0.05$); 唤醒质量 D 组优于 E 组($P<0.05$); 唤醒期间不良事件平均发生率 D 组低于 E 组($P<0.05$); 术者及患者对术中唤醒实施过程的满意度 D 组均高于 E 组($P<0.05$)。结论 右美托咪啶和依托咪酯均可安全有效地应用于脑功能区手术术中唤醒麻醉, 比较而言, 右美托咪啶的唤醒质量更高, 唤醒期间不良事件发生率更低, 术者和患者对术中唤醒过程的满意度更高。

关键词: 右美托咪啶; 依托咪酯; 开颅术; 唤醒麻醉

中图分类号: R969.4

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2013)08-0890-07

Comparison of Dexmedetomidine and Etomidate in Providing Conscious Sedation for Awake Craniotomy on Cerebral Functional Area

SHEN Sheliang, HU Shuangfei, ZHANG Yunlong(Department of Anesthesiology, People's Hospital of Zhejiang Province, Hangzhou 310014, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To compare the efficacy and safety of dexmedetomidine and etomidate in providing conscious sedation for awake craniotomy on cerebral functional area. **METHODS** Thirty patients(ASA I-Ⅱ) scheduled for awake craniotomy on cerebral functional area were randomly divided into two groups: the dexmedetomidine group (group D, $n=15$) and the etomidate group (group E, $n=15$). After endotracheal intubation 2 min, in group D, dexmedetomidine $1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ was injected iv over 10 min, and then was infused at a rate of $0.5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$; in group E, etomidate was infused at a rate of $10 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$. Scalp nerve block and local infiltration of incision and dura mater were performed in both groups. Before expecting awake 10 min, in group D, the rate of dexmedetomidine was decreased to $0.2 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$; in group E, etomidate infusion was ceased. The time needed to arouse the patients, the quality of revival, the adverse events and MAP, HR, RE, SPO_2 , P_{ETCO_2} and OAA/S during revival, the degree of satisfaction of surgeons and patients to conscious sedation were observed. **RESULTS** The time needed to arouse the patients was not significant different in group D and group E($P>0.05$). The quality of revival was significantly better in group D than in group E($P<0.05$). The adverse events was significantly less in group D than in group E($P<0.05$). The degree of satisfaction of both surgeons and patients to conscious sedation were higher in group D than in group E($P<0.05$). **CONCLUSION** Compared with etomidate, in providing conscious sedation for awake craniotomy on cerebral functional area, dexmedetomidine can offer better quality of revival, less adverse events, higher degree of satisfaction of surgeons and patients to conscious sedation.

KEY WORDS: dexmedetomidine; etomidate; craniotomy; conscious sedation

基金项目: 浙江省医学会临床科研基金(2010ZYC-A04)

作者简介: 沈社良, 男, 副主任医师 Tel: (0571)85893299 E-mail: hz-ssl@163.com

脑功能区手术是神经外科临床工作的难题之一,该部位手术极易导致瘫痪、失语等严重并发症,避免该并发症最行之有效的办法,是术中通过神经电生理学试验实时监测脑功能区。目前在众多电生理学试验中,皮质微电流刺激术(cortex electrical stimulation, CES)被认为是确认脑功能区的金标准^[1]。脑功能区手术一般在全身麻醉下进行,而 CES 必须在患者完全清醒状态下才能完成。为此, Jones 等^[2]提出了术中唤醒麻醉(Asleep-Awake-Asleep)的概念。目前,术中唤醒麻醉已成为脑功能区手术术中神经功能诊断时最可靠^[3-4]的麻醉方式。

依托咪酯常被应用于术中唤醒麻醉^[5-6],但多位学者^[7-9]报道该药物用于唤醒麻醉有诸多缺陷。右美托咪啶^[10]是一种新型高选择性 α_2 受体激动剂,理论上非常适合于唤醒麻醉。笔者将右美托咪啶应用于脑功能区手术,并与依托咪酯进行比较,通过对唤醒时间、唤醒质量,唤醒期间不良事件、围唤醒期生命体征等的观察,比较两者应用于术中唤醒麻醉的有效性及其安全性。

1 资料和方法

1.1 病例选择和分组

择期脑功能区(运动区病灶)手术患者,病种为左额叶或右额叶脑胶质瘤,部分患者合并继发性癫痫。入选标准: ASA I 或 II 级;年龄 18~70 岁;无高血压病史;心肺功能良好;肝肾功能、电解质及心电图等各项检查均正常。排除标准:术前有意识、认知障碍;术前有运动功能障碍;术前有沟通交流障碍或对手术极度焦虑恐惧;术前颅内压较高;术前长期服用镇静药;病态肥胖(体重指数, BMI>35 kg·m²)。选择符合上述入选标准同时不符合上述排除标准的患者 30 例,采用随机数字表法将患者分为右美托咪啶组(D 组, n=15)和依托咪酯组(E 组, n=15)。

1.2 麻醉方法

30 例患者的麻醉由同一组麻醉医生完成。术前就唤醒麻醉的目的、方法和患者充分沟通,未用术前药。患者进入手术室后,接多功能监测仪(S/5TM Entropy Module Datex-Ohmeda Division)监测无创血压、心率(HR)、心电图、脉搏氧饱和度(SPO₂)、熵指数(反应熵 RE)。局麻下右颈内静脉和左桡动脉穿刺分别监测中心静脉压(CVP)和平均动脉压(MAP),以 10 mL·kg⁻¹·h⁻¹ 输注乳酸林格

氏液。

麻醉诱导 D 组为丙泊酚[TCI, Marsh 模型,血浆靶浓度(C_p)4 μg·mL⁻¹],顺苯磺酸阿曲库铵(先 0.2 mg·kg⁻¹ 静注继以 0.1 mg·kg⁻¹·h⁻¹ 泵注),瑞芬太尼[(remifentanyl), RF TCI(Minto 模型), C_p 为 3 ng·mL⁻¹]。E 组为依托咪酯 0.1 mg·kg⁻¹ 静注,顺苯磺酸阿曲库铵和瑞芬太尼同 D 组。咽喉镜暴露声门,以 2%丁卡因 3 mL 对声门周围及声门下表面麻醉后,经口插入加强型气管导管(导管前 1/3 外涂利多卡因凝胶)。机械通气,设定潮气量 8~10 mL·kg⁻¹,呼吸频率 10~12 次·min⁻¹,维持呼气末二氧化碳分压(P_{ET}CO₂)于 35~40 mmHg。气管插管完成后 2 min(T₁ 时间点),D 组丙泊酚 C_p 调整为 2.5 μg·mL⁻¹,瑞芬太尼 C_p 调整为 2 ng·mL⁻¹,同时给予右美托咪啶(先在 10 min 内缓慢泵入负荷量 1 μg·mL⁻¹,然后以 0.5 μg·kg⁻¹·h⁻¹ 维持,负荷量输注结束时,停止丙泊酚 TCI);E 组 T₁ 开始依托咪酯以 10 μg·kg⁻¹·min⁻¹ 维持,瑞芬太尼同 D 组。术中通过调整上述右美托咪啶或依托咪酯维持剂量维持 RE 于 40~60。术中控制血压波动小于基础值 30%,心率于 50~100 次·min⁻¹,必要时应用多巴胺或乌拉地尔控制血压,阿托品或艾司洛尔控制心率。

30 例患者的手术由同一组手术医生完成。由术者用 0.25%盐酸罗哌卡因行开颅侧头皮神经阻滞麻醉(眶上神经、耳颞神经前支、枕大神经、枕小神经)及脑科头架支持点局部浸润麻醉。安装好脑科头架后切皮前由术者用 0.25%罗哌卡因行切口全层浸润麻醉。所有局部麻醉罗哌卡因总量不超过 250 mg。锯开颅骨后将用 2%利多卡因浸湿的脑棉敷于硬脑膜行表面麻醉 10 min。手术开始时静脉注射地塞米松 10 mg、20%甘露醇 250 mL、托烷司琼 5 mg。

1.3 唤醒过程

唤醒过程见图 1。由术者在手术开始时拟定唤醒时间点(T₀ 时间点)。在 T₀ 前 40 min(T₂ 时间点)2 组均停用顺苯磺酸阿曲库铵;在 T₀ 前 10 min(准备唤醒时, T₃ 时间点)2 组瑞芬太尼 C_p 均减小为 0.5 ng·mL⁻¹,同时 D 组右美托咪啶减小为 0.2 μg·kg⁻¹·h⁻¹,E 组停用依托咪酯。停用顺苯磺酸阿曲库铵后 30 min,以手控呼吸代替机械通气,待自主呼吸恢复且 RE>80 时,每 30 s 大声呼唤患者姓名 1 次并要求其做握拳动作,然后令其活动双

足。若患者能按指令活动双手及双足，即视其为清醒(T_4 时间点)。如果 T_0 已到而 T_4 未到，请外科医生稍等。 T_4 后第 15 min 为 T_5 时间点。在患者清醒后配合下，术者应用 CES 定位病灶，对合并继发性癫痫者同时应用皮质脑电图(ECoG)以确定手术范围。在外科医生最终确定手术范围后(T_6 时间

点)再次麻醉，然后术者在显微镜下精确切除已定位的病灶。在 $T_3 \sim T_6$ 时间段若发生影响手术的呛咳或体动则每次静注丙泊酚 $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。手术结束，患者完全清醒后拔除气管导管送回病房。次日去病房随访患者对术中唤醒过程的记忆情况及对术中唤醒实施过程的满意度。

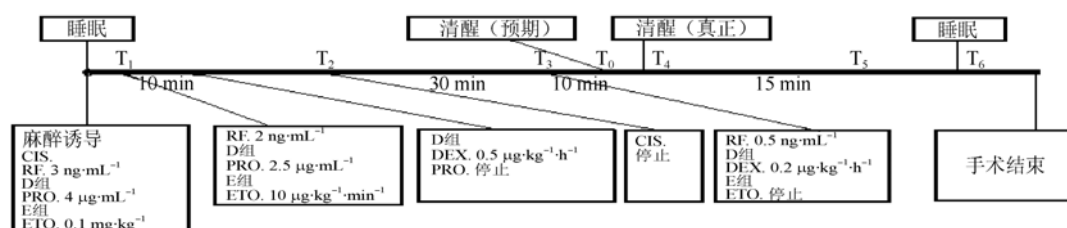


图 1 从麻醉诱导至手术结束药物和事件的时间轴

DEX-右美托咪啶; CIS-顺苯磺酸阿曲库铵; PRO-丙泊酚(C_p); RF-瑞芬太尼(C_p); ETO-依托咪酯

Fig 1 Time line of events and medications from induction to the end surgery

DEX-Dexmedetomidine; CIS-Cisatracurium Besilate; PRO-Propofol, RF-Remifentanyl

1.4 观察指标

1.4.1 一般资料 年龄、性别、体质量、身高、有无合并继发性癫痫、手术开始至准备唤醒(T_3)的时间、唤醒持续的时间($T_4 \sim T_6$)、麻醉时间(麻醉开始至手术结束的时间)、手术时间(手术开始至手术结束的时间)、术后清醒时间(手术结束至患者完全恢复清醒的时间)。根据体质量及身高计算 BMI。

1.4.2 唤醒时间 $T_3 \sim T_4$ 时间段定义为唤醒时间，即 D 组右美托咪啶减量、E 组依托咪酯停止用药(T_3)开始至患者能按指令活动双手及双足(T_4)的时间。

1.4.3 唤醒质量 $T_4 \sim T_6$ 时间段定义为唤醒期间，根据此期间患者对指令的反应状态将唤醒质量分为 4 级：I 级，有指令时能迅速、准确地活动四肢，无指令时无任何体动。II 级，有指令时能活动四肢，但较缓慢准确性较差，无指令时无任何体动。III 级，有指令时能较缓慢较不准确地活动四肢，无指令时有轻度不影响手术的体动。IV 级，不能按指令活动四肢，严重躁动影响手术进行。

1.4.4 唤醒期间不良事件 观察唤醒期间各组需要药物处理的高血压(血压 $\geq$ 基础值 130%)、低血压(血压 $\leq$ 基础值 70%)、心动过速(心率 $> 100 \text{ 次} \cdot \text{min}^{-1}$)、心动过缓(心率 $< 50 \text{ 次} \cdot \text{min}^{-1}$)、体动(非指令时影响手术的四肢及躯干活动或躁动或需用丙泊酚控制者)、影响手术的呛咳、颅内压升高或脑组织膨胀、呼吸抑制(自主呼吸吸纯氧时 $\text{SPO}_2 \leq 95\%$ 或/和 $\text{P}_{\text{ET}} \text{CO}_2 \geq 55 \text{ mmHg}$)之例数。此外，

记录 2 组在术后随访时对唤醒过程有记忆的患者例数。

1.4.5 围唤醒期生命体征 $T_1 \sim T_6$ 时间段定义为围唤醒期，记录各患者 $T_1 \sim T_6$ 共 6 个时间点的 MAP、HR、RE、 SPO_2 、 $\text{P}_{\text{ET}} \text{CO}_2$ 及 $\text{OAA/S}^{[12]}$ (警觉镇静评分：1 分为对轻度推摇无反应；2 分为仅对轻度的推摇肩膀有反应；3 分为仅对大声或反复呼名有反应；4 分为对正常语调的呼名反应冷淡；5 分为对正常语调的呼名反应迅速)。

1.4.6 满意度 手术结束后即刻外科医生对术中唤醒过程的满意度和术后第 2 天随访时患者对术中唤醒过程的满意度(0~100，最不满意为 0 分，最满意为 100 分)。外科医生满意度根据唤醒时间、质量及唤醒期间不良事件发生情况评价。患者满意度根据唤醒期间有无记忆评价。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 10.0 统计学软件进行分析，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间比较采用成组 t 检验，组内比较采用配对 t 检验。计数资料以百分率表示，采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

2 组患者的年龄、性别、BMI、合并癫痫例数、手术开始至准备唤醒(T_3)时间、唤醒持续时间、麻醉时间、手术时间、术后清醒时间等比较见表 1，组间比较各指标差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 两组一般情况比较($n=15$, $\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Comparative patient characteristics and surgical data($n=15$, $\bar{x} \pm s$)

组别	年龄/岁	性别 (男/女)	BMI/ $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$	合并癫痫/ 例(%)	手术开始至 T_1 时间/min	唤醒持续 时间/min	麻醉时间/ min	手术时间/ min	术后清醒 时间/min
D 组	50.5 $\pm$ 7.9	5/10	20.8 $\pm$ 1.3	4(26.7)	31.6 $\pm$ 3.2	28.8 $\pm$ 4.1	305 $\pm$ 29	287 $\pm$ 38	20.2 $\pm$ 5.6
E 组	48.3 $\pm$ 7.1	6/9	22.0 $\pm$ 1.3	3(20)	32.3 $\pm$ 3.7	29.7 $\pm$ 3.4	315 $\pm$ 38	298 $\pm$ 42	18.7 $\pm$ 4.8

2.2 唤醒时间及质量

2 组患者的唤醒时间及质量见表 2。唤醒时间 2 组无差异($P>0.05$); 唤醒质量 D 组明显优于 E 组(D 组 I 级加 II 级比例明显高于 E 组, $P<0.05$; III 级加 IV 级比例明显低于 E 组, $P<0.05$)。

2.3 唤醒期间不良事件

2 组唤醒期间高血压、低血压、心动过速、

心动过缓、体动、呛咳、颅内压升高或脑组织膨胀、呼吸抑制、术后随访时患者对唤醒过程有记忆的发生例数见表 3。不良事件平均发生率 D 组低于 E 组(6.67% vs 12.67%, $P<0.05$); 高血压、心动过速、体动、呛咳、恶心发生率 E 组高于 D 组($P<0.05$); 低血压、心动过缓发生率 D 组高于 E 组($P<0.05$)。

表 2 两组唤醒时间及唤醒质量比较($n=15$, $\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Comparative arouse time and quality of revival in awake period($n=15$, $\bar{x} \pm s$)

组别	唤醒时间/ min	唤 醒 质 量					
		I 级/例(%)	II 级/例(%)	III 级/例(%)	IV 级/例(%)	I 级加 II 级/例(%)	III 级加 IV 级/例(%)
D	11.5 $\pm$ 3.7	9(60) ¹⁾	5(33.3)	1(6.7) ¹⁾	0(0) ¹⁾	14(93.3) ¹⁾	1(6.7) ¹⁾
E	10.7 $\pm$ 3.2	6(40)	4(26.7)	4(26.7)	1(6.7)	10(66.7)	5(33.3)

注: 与 E 组比较, ¹⁾ $P<0.05$

Note: Compared with group E, ¹⁾ $P<0.05$

表 3 两组唤醒期间不良事件比较($n=15$)

Tab 3 Comparative adverse events in awake period($n=15$)

组别	高血压/ 例(%)	低血压/ 例(%)	心动过速/ 例(%)	心动过缓/ 例(%)	体动/ 例(%)	呛咳/ 例(%)	恶心/ 例(%)	颅内压升高或 脑组织膨胀/例(%)	呼吸抑制/ 例(%)	对唤醒过程 有记忆/例(%)	总例数/ 例	平均发 生率/%
D 组	1(6.7) ¹⁾	3(20) ¹⁾	0(0) ¹⁾	4(26.7) ¹⁾	0(0) ¹⁾	0(0) ¹⁾	1(6.7) ¹⁾	0(0)	0(0)	1(6.7)	10	6.67 ¹⁾
E 组	3(20)	1(6.7)	3(20)	1(6.7)	3(20)	2(13.3)	3(20)	1(6.7)	1(6.7)	1(6.7)	19	12.67

注: 与 E 组比较, ¹⁾ $P<0.05$

Note: Compared with group E, ¹⁾ $P<0.05$

2.4 围唤醒期生命体征

2 组患者 $T_1 \sim T_6$ 共 6 个时间点的 MAP、HR、RE、 SPO_2 、 PETCO_2 及 OAA/S 比较见表 4。除 D 组 $T_2 \sim T_6$ 的 HR 低于同组 T_1 及同时点 E 组($P<0.05$)外, 其余各指标各时间点组间比较差异均无统计学意义。

2.5 满意度

手术结束后即刻外科医生对术中唤醒过程的满意度 D、E 组分别为(96.8 $\pm$ 4.6)%和(89.8 $\pm$ 6.2)%($P<0.05$); 术后第 2 天随访时患者对术中唤醒过程的满意度 D、E 组分别为(94.7 $\pm$ 4.6)%和(90.3 $\pm$ 5.0)%($P<0.05$)。

3 讨论

脑功能区手术术中唤醒麻醉要同时满足手

术、电生理监测和麻醉本身三重要求, Rozet 等^[10]认为该麻醉的理想目标是: ①充分的氧合和通气; ②平稳的血流动力学; ③良好的合作状态(舒适、无痛、安静、不动); ④最佳的脑状况(不发生脑肿胀); ⑤完整的电生理学监测(不影响监测的连续性和准确性)。

瑞芬太尼是一种强效选择性 μ 受体激动剂, 半衰期短且与给药时间无关^[11](输注即时半衰期为常数)。由于瑞芬太尼具有血流动力学稳定、躁动和癫痫发生率低、停药或减量后恢复清醒速度快等优点, 瑞芬太尼目前被认为是最适合于唤醒麻醉的镇痛剂^[12], 而 TCI 被认为是其最佳给药方式(能在长期输注后预知清醒时间)。由于担心瑞芬太尼停药后镇痛作用迅速消失, 疼痛刺激短期内激增,

表 4 两组围唤醒期生命体征比较($n=15$, $\bar{x} \pm s$)

Tab 4 Comparative vital signs data in peri-awake period($n=15$, $\bar{x} \pm s$)

时间点	组别	MAP	HR	RE	SPO ₂	P _{ET} CO ₂	OAA/S
T ₁	D 组	100.5±7.6	89.3±6.6	42.2±2.1	99.5±0.5	40.2±4.1	0
	E 组	97.4±8.6	86.3±5.7	42.5±1.8	99.4±0.5	40.5±3.7	0
T ₂	D 组	91.3±7.2	62.1±5.3 ¹⁾²⁾	41.7±3.0	99.4±0.5	41.2±3.9	0
	E 组	93.8±6.7	76.7±8.7	45.3±2.7	99.6±0.3	42.3±2.8	0
T ₃	D 组	95.8±8.0	67.4±5.0 ¹⁾²⁾	90.8±7.5	97.8±1.2	43.3±3.2	0
	E 组	97.6±7.2	78.9±6.3	92.1±7.0	96.1±0.9	44.3±3.6	0
T ₄	D 组	96.2±8.0	74.3±5.8 ¹⁾²⁾	92.4±6.0	96.8±1.0	43.2±2.7	4.1±0.5
	E 组	97.7±7.6	90.3±9.0	93.0±5.2	96.6±1.3	45.0±2.7	4.2±0.3
T ₅	D 组	97.2±7.5	73.8±6.0 ¹⁾²⁾	92.3±5.2	96.3±2.1	42.8±2.9	4.1±0.5
	E 组	101.3±8.1	88.4±5.2	94.1±3.7	95.7±1.8	43.7±3.0	4.4±0.2
T ₆	D 组	99.2±7.2	72.8±6.0 ¹⁾²⁾	94.0±5.2	96.3±2.1	42.8±2.9	4.1±0.5
	E 组	100.1±8.3	87.3±5.9	93.9±6.3	95.8±1.6	44.5±3.1	4.2±0.3

注: 组内与 T₁ 比较, ¹⁾P<0.05; 与 E 组比较, ²⁾P<0.05

Note: Compared with T₁ in the same group, ¹⁾P<0.05; compared with group E, ²⁾P<0.05

导致患者脑血管痉挛性收缩, 颅内灌注压降低甚至脑缺血, 笔者在唤醒过程中采用了小剂量(C_p 为 0.5 ng·mL⁻¹)维持的方法。

依托咪酯以其对循环功能影响轻、作用时间短、能通过收缩脑血管降低颅内压和脑氧代谢率、对缺氧引起的脑损害有保护作用等^[5]优势, 常被应用于脑功能区手术中唤醒麻醉, 但廖朝辉等^[7]报道该药可导致注射痛和肌阵挛; 滕煜等^[8]报道该药可阻碍肾上腺皮质产生可的松和其它皮质激素, 引起暂时性肾上腺功能不全, 从而出现水钠失衡、低血压甚至休克; 张日凤等^[9]报道该药可导致呼吸暂停、恶心、呕吐、不自主的肌肉活动、咳嗽、呃逆和寒战等不良事件。本试验 E 组唤醒质量Ⅲ级加Ⅳ级达 33.3%, 唤醒期间不良事件平均发生率 12.67%。综合上述报道及本研究, 显然, 依托咪酯和前述唤醒麻醉的理想目标, 尚有相当距离。

右美托咪啶^[10]是一种新型高选择性 α_2 受体激动剂, 2001 年 Bekker 等^[13]首次成功地将其应用于唤醒麻醉, Elizabeth 等^[12]认为右美托咪啶和瑞芬太尼是唤醒麻醉时最理想的药物组合。本试验 D 组唤醒时间与 E 组相当, 唤醒质量明显优于 E 组, 唤醒期间不良事件平均发生率明显低于 E 组, 手术结束后即刻外科医生对术中唤醒实施过程的满意度及术后第 2 天随访时患者对术中唤醒实施过程的满意度均明显高于 E 组。上述结果说明, 右美托咪啶用于唤醒麻醉, 无论是有效性还是安全

性, 均明显优于依托咪酯, 原因如下: ①特殊的镇静作用: 右美托咪啶主要作用于大脑内负责调节觉醒与睡眠的关键部位蓝斑, 因此可产生类似于自然睡眠的可唤醒的镇静; 同时由于其作用于皮层下, 不涉及 GABA 系统, 所以其镇静作用不损害患者认知功能, 甚至完全不影响语言交流^[14]。②温和的镇痛作用^[15]: 右美托咪啶不仅可明显减少围术期阿片类药物的用量, 延长镇痛时间, 而且可明显减轻由疼痛引起的不愉快情感体验^[14]。③良好的抗应激作用: 右美托咪啶可作用于突触前 α_2 受体, 负反馈调节肾上腺素释放及产生类似于外周神经节阻滞剂的作用, 从而减轻躯体不适、焦虑及躁动, 稳定循环系统。④无呼吸抑制作用: 虽在最初用药时可出现轻度的呼吸频率加快及 P_aCO₂ 升高, 但即使在深度镇静时, 右美托咪啶也无明显呼吸抑制作用^[16]。⑤不干扰术中 ECoG、CES 等神经电生理监测^[17]。

右美托咪啶在唤醒时的维持剂量, Souter 等^[17]报道 0.3~0.5 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ 维持时患者不能配合完成神经功能测试, 但减小到 0.2 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ 时能迅速恢复正常的 OAA/S 评分并完成测试; Bustillo 等^[18]报道 0.3~0.7 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ 维持时停药后方能进行测试; Bekker 等^[13]报道 0.2 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ 维持时患者不能进行语言测试, 但减小到 0.1 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ 后即顺利完成了测试。我们选择 0.2 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ 的维持剂量, 所有患者均在不停药的情况下顺利完成了测试, 其原因一是可能剂量比较适中, 二是可能本

组患者仅进行运动功能测试, 相对于语言功能测试, 其清醒要求较低。

右美托咪啶应用于唤醒麻醉也有不足之处。其一, 本研究 D 组低血压及心动过缓发生率明显高于 E 组, $T_2 \sim T_6$ 的 HR 亦明显低于同组 T_1 及同时点 E 组, 说明右美托咪啶可引起较明显的低血压和心动过缓, 尤其是后者, 原因是右美托咪啶使交感神经紧张度降低, 从而使副交感神经相对兴奋^[19]。低血压和心动过缓是右美托咪啶最常见的不良反应, 但一般均在可接受的范围内或者给予一般的干预措施如减小剂量或暂时停药即可恢复正常, 必要时可给予麻黄碱和阿托品等对症治疗。其二, 右美托咪啶可能导致某些癫痫患者产生癫痫样活动^[10]。其三, 右美托咪啶虽然不抑制呼吸, 但能松弛咽部肌肉张力从而可能导致气道梗阻^[20]。

气管插管前将丁卡因用于声门周围和声门下表面麻醉以及在气管导管前 1/3 端外涂利多卡因凝胶, 理论上有助于增强患者清醒时的耐管, 本试验 2 组仅 1 例发生唤醒时呛咳, 说明该方法确实行之有效。Cottschalk 等^[21]研究表明, 局部麻醉药和阿片类药物存在协同作用, 我们选用效果好、不良反应小、作用时间长的罗哌卡因作为局部麻醉剂, 将头皮神经阻滞麻醉、切口全层浸润麻醉及硬脑膜行表面麻醉 3 种局部麻醉措施联合应用于患者, 同时唤醒期间瑞芬太尼减量后持续给药, 最大限度地减少了患者唤醒期间的疼痛刺激, 从而为成功实施唤醒麻醉提供了基础保障。

本研究有 2 个局限, 第一是样本量偏小, 如果样本量更大, 也许可以发现右美托咪啶和依托咪酯在唤醒时间方面的差异。第二是外科医生和患者满意度的评价指标比较主观, 这可能会对结果的精确性产生影响。

综上所述, 在诸项局部麻醉辅助下, 联合瑞芬太尼, 右美托咪啶和依托咪酯均可安全有效地应用于脑功能区手术术中唤醒麻醉。比较而言, 右美托咪啶的唤醒质量更高, 唤醒期间不良事件发生率更低, 术者及患者对术中唤醒过程的满意度更高。

REFERENCES

- [1] THARIN S, GOLBY A. Functional brain mapping and its applications to neurosurgery [J]. *Neurosurgery*, 2007, 60(4 Suppl 2): 185-202.
- [2] JONES H, SMITH M. Awake craniotomy [J]. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain*, 2004, 4(6):

189-192.

- [3] IMANI F, JAFARIAN A, HASSANI V, et al. Propofol-alfentanil vs propofol remifentanil for posterior spinal fusion including wake-up test [J]. *Br J Anaesth*, 2006, 96(5): 583-586.
- [4] ERICKSON K M, COLE D J. Anesthetic considerations for awake craniotomy for epilepsy [J]. *Anesthesiol Clin*, 2007, 25(3): 535-555.
- [5] YANG C Y, SUN Z T, MA F L, et al. Effect of isoflurane and etomidate on serum levels of Bcl-2 in patients with myasthenia gravis thymectomy [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药学), 2011, 28(8): 774-776.
- [6] WU J B, XIAO J M, WANG P. Awake craniotomy in eloquent cortex surgery: a comparison of etomidate and propofol [J]. *J Shangdong Univ(Heath Sci)*(山东大学学报: 医学版), 2008, 46(9): 904-906.
- [7] LIAO Z H, XING B, SHEN X W, et al. Effect of midazolam and fentanyl on etomidate-induced myoclonus [J]. *J Clin Anesthesiol*(临床麻醉学杂志), 2010, 26(2): 129-131.
- [8] TENG Y, CHEN N. Advances on the use of etomidate emulsion for injection in general anaesthesia [J]. *Acta Acad Med*(武警医学院学报), 2011, 20(1): 79-81.
- [9] WANG C Y, SUN Z T, MA F L, et al. Effect of isoflurane and etomidate on serum levels of Bcl-2 in patients with myasthenia gravis thymectomy [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药学), 2011, 28(8): 774-776.
- [10] ROZET I. Anesthesia for functional neurosurgery: the role of dexmedetomidine [J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2008, 21(5): 537-543.
- [11] MARTORANO P P, ALOJ F, BAIETTA S, et al. Sufentanil-propofol vs remifentanil-propofol during total intravenous anesthesia for neuro-surgery: a multicentre study [J]. *Minerva Anesthesiol*, 2008, 74(6): 233-243.
- [12] ELIZABETH A M, LEO H D. Anesthesia in the patient for awake craniotomy [J]. *Cur Opin Anaesthesiol*, 2007, 20(4): 331-335.
- [13] BEKKER A Y, KAUFMAN B, SAMIR H, et al. The use of dexmedetomidine infusion for awake craniotomy [J]. *Anesth Analg*, 2001, 92(5): 1251-1253.
- [14] 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.
- [15] ARAIN S R, EBERT T J. The efficacy, side effects, and recovery characteristics of dexmedetomidine versus propofol when used for intraoperative sedation [J]. *Anesth Analg*, 2002, 95(2): 461-466.
- [16] HSU Y W, CORTINEZ L I, ROBERTSON K M, et al. Dexmedetomidine pharmacodynamics: part I : crossover comparison of the respiratory effects of dexmedetomidine and remifentanil in healthy volunteers [J]. *Anesthesiology*, 2004, 101(5): 1066-1076.
- [17] SOUTER M J, ROZET I, OJEMANN J G, et al. Dexmedetomidine sedation during awake craniotomy for seizure resection: effects on electrocorticography [J]. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2007, 19(1): 38-44.
- [18] BUSTILLO M A, LAZAR R M, FINCK A D, et al. Dexmedetomidine may impair cognitive testing during endovascular embolization of cerebral arteriovenous malformations: a retrospective case report series [J]. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2002, 14(3): 209-212.
- [19] KLAMT J G, ANDRADE VICENTE W V, GARCIA L U, et al. Effects of dexmedetomidine-fentanyl infusion on blood

- pressure and heart rate during cardiac surgery in children [J]. Anesthesiol Res Pract, 2010, 19(8): 311-316.
- [20] JOHN L, ARD J R, ALEX Y. Dexmedetomidine in awake craniotomy: a technical note [J]. Surg Neurol, 2005, 63(2): 114-117.
- [21] GOTTSCHALK A, FREITAG M, BURMEISTER M A, et al.

Patient controlled thoracic epidural infusion with ropivacaine 0.375% provides comparable pain relief as bupivacaine 0.125% plus sufentanil after major abdominal gynecologic tumor surgery [J]. Reg Anesth Pain Med, 2002, 27(4): 367-373.

收稿日期: 2012-11-23

他克莫司血药浓度与肾病综合征的临床疗效相关性研究

兰顺, 叶冬梅, 莫广艳(广西壮族自治区人民医院, 南宁 530021)

摘要: 目的 研究他克莫司治疗肾病综合征(NS)的临床疗效与其血药浓度的相关性。方法 34例 NS患者服用他克莫司达稳态血药浓度后, 用酶增强免疫分析法(EMIT)测定他克莫司全血谷浓度, 对患者进行随访, 观察药物的治疗效果及不良反应, 并应用统计学软件 SPSS 13.0 分析他克莫司血药浓度与临床疗效的相关性。结果 完全缓解(CR)组的血药浓度为 $(8.11 \pm 3.23) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, 部分缓解(PR)组的血药浓度为 $(6.08 \pm 1.15) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, 无反应(NR)组为 $(3.25 \pm 0.96) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, 缓解率82.4%。他克莫司血药浓度与临床疗效进行 Spearman 等级相关系数分析, $r_s = 0.611 > 0.5 > 0$, $P < 0.01$, $t(\alpha/2) = 0.01$, 呈正相关, 相关性密切。结论 他克莫司治疗肾病综合征的临床疗效与血药浓度密切相关, 他克莫司全血谷浓度在 $4.88 \sim 11.34 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 内, 可达到满意的治疗效果。

关键词: 他克莫司; 肾病综合征; 血药浓度; 临床疗效

中图分类号: R969.1

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2013)08-0896-05

Investigation on the Relationship between Tacrolimus Blood Concentration and Clinical Efficacy in Treatment of Nephrotic Syndrome Patients

LAN Shun, YE Dongmei, MO Guangyan(People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the relationship between tacrolimus blood concentration and clinical efficacy in treatment of nephrotic syndrome patients. **METHODS** The blood valley concentration of tacrolimus in 34 cases of nephrotic syndrome patients was detected by enzyme multiplied immunoassay technique after tacrolimus plasma-drug concentration reached to steady state, then the therapeutic efficacy and adverse reactions were observed. The relationship between tacrolimus blood concentration and clinical efficacy was evaluated by SPSS 13.0. **RESULTS** The tacrolimus blood concentration was $(8.11 \pm 3.23) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ in group of CR, $(6.08 \pm 1.15) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ in group of PR, and $(3.25 \pm 0.96) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ in group of NR respectively. Remission rate was 82.4%. The relationship between clinical efficacy and tacrolimus blood concentration was analyzed by Spearman correlation coefficients showed that it was positively correlated, and the correlation was closely [$r_s = 0.611 > 0.5 > 0$, $P < 0.01$, $t(\alpha/2) = 0.01$]. **CONCLUSION** The clinical efficacy of tacrolimus in the treatment of nephrotic syndrome is correlate to the blood concentrateion intimately, and in the range of $4.88 \sim 11.34 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ of tacrolimus blood concentrateion, it can achieve satisfactory therapeutic efficacy to nephrotic syndrome patients.

KEY WORDS: tacrolimus; nephritic syndrome; blood concentration; clinical efficacy

肾病综合征(nephritic syndrome, NS)多发病于40岁以上患者, 男女比例约为2:1。对于激素抵抗的NS患者, 单用糖皮质激素无效, 专家建议予激素联合免疫抑制剂或单用免疫抑制剂治疗^[1]。他

克莫司(tacrolimus, TAC, 又名FK506)是从筑波链霉菌属中分离出的发酵产物, 其化学结构属23元大环内酯类抗菌药物, 为一种强力的新型免疫抑制剂, 主要通过与其FKBP12结合形成KF506-

项目基金: 广西医疗卫生重点科研课题(桂卫重 2012105)

作者简介: 兰顺, 男, 副主任药师

Tel: (0771)2186350

E-mail: lanshun889@sohu.com