

右美托咪定对 Wilson 病继发脾功能亢进患者全身麻醉下脾切除术后躁动的影响[△]

张永志^{1,2*}, 张野^{1#}, 张丁², 季森²(1.安徽医科大学第二附属医院麻醉科,合肥 230601;2.安徽中医药大学第一附属医院麻醉科,合肥 230031)

中图分类号 R614.2¹ 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)32-4513-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.32.13

摘要 目的:观察右美托咪定对 Wilson 病继发脾功能亢进患者全身麻醉下脾切除术后躁动的影响。方法:选取某院 2016 年 1—12 月的全身麻醉下行脾切除术 Wilson 病继发脾功能亢进患者 60 例,按随机数字表法分为对照组和观察组,各 30 例。观察组患者麻醉诱导前 15 min 静脉恒速泵注右美托咪定 0.4 μg/kg,之后为 0.4 μg/(kg·h)维持至脾切除后;对照组患者给予等量的生理盐水,其余麻醉方案两组相同。观察两组患者开始泵注前(T₀)、插管前(T₁)、插管后 1 min(T₂)、拔管前(T₃)及拔管后 3 min(T₄)的平均动脉压(MAP)、心率(HR)和血氧饱和度(SpO₂),记录两组患者 T₃和 T₄时间点 Riker 镇静-躁动评分(SAS),比较两组患者麻醉后监测治疗室(PACU)停留时间及心动过缓发生情况。结果:T₀时,两组患者 MAP、HR、SpO₂水平比较,差异无统计学意义(P>0.05);T₁、T₂、T₃、T₄时,两组患者 MAP、HR 水平均显著降低,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义(P<0.05);但 SpO₂所有时间点均为 100%,组间比较,差异无统计学意义(P>0.05)。观察组患者 T₃、T₄时 Riker SAS 评分均显著低于对照组,差异均有统计学意义(P<0.05)。观察组患者心动过缓发生率为 26.67%,显著高于对照组的 3.33%,差异有统计学意义(P<0.05),但静脉注射阿托品后均得以纠正。观察组 PACU 停留时间显著短于对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。结论:右美托咪定能稳定 Wilson 病继发脾功能亢进患者术后血流动力学,降低躁动情况,并缩短 PACU 转出时间。

关键词 右美托咪定;术后躁动;Wilson 病;脾切除;全身麻醉

Effects of Dexmedetomidine on Agitation of Wilson's Disease Patients with Secondary Hypersplenism after General Anesthesia of Splenectomy

ZHANG Yongzhi^{1,2}, ZHANG Ye¹, ZHANG Ding², JI Miao²(1. Dept. of Anesthesiology, the Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601, China; 2. Dept. of Anesthesiology, the First Affiliated Hospital of Anhui University of TCM, Hefei 230031, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To observe the effects of dexmedetomidine (Dex) on postoperative agitation of Wilson's disease patients with secondary hypersplenism after general anesthesia of splenectomy. **METHODS:** A total of 60 Wilson's disease patients with secondary hypersplenism underwent general anesthesia of splenectomy during Jan.-Dec. 2016 were divided into control group and observation group according to random number table, with 30 cases in each group. Observation group was given intravenous

- 致重度过敏性休克 5 例[J]. 医药导报, 2008, 27(12): 1533-1534.
- [4] 苏强, 杨思芸, 潘昭平, 等. 低分子右旋糖酐氨基酸注射液致过敏性休克 1 例[J]. 中国药师, 2015, 18(12): 2132-2133.
- [5] 张莉, 段小菊, 王哲, 等. 低分子右旋糖酐氨基酸注射液致严重过敏性休克 1 例[J]. 中国药物应用与监测, 2016, 13(1): 56-57.
- [6] 赵常军, 贾东岗, 雷招宝. “超说明书用药”的现状、危害性及对策[J]. 医学理论与实践, 2012, 25(8): 984-986.
- [7] 兰琳, 陈艳. 低分子右旋糖酐氨基酸注射液致过敏性休克 1 例的抢救与护理[J]. 现代医药卫生, 2013, 29(14): 2239.
- [8] 黄娟, 李旭, 王平, 等. 质量管理工具在我院药品不良反应报告中的应用与体会[J]. 中国药房, 2015, 26(8): 1088-1091.

(收稿日期:2017-05-24 修回日期:2017-07-05)

(编辑:晏妮)

本栏目协办

上海交通大学医学院附属新华医院
国药控股凌云生物医药(上海)有限公司

△ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81471145)

* 主治医师, 硕士研究生。研究方向:临床麻醉。电话:0551-62850021。E-mail:304124028@qq.com

通信作者:主任医师, 博士生导师。研究方向:麻醉药理。电话:0551-62850063。E-mail:zhangye_hassan@sina.com

pump of Dex 0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ at constant speed 15 min before anesthesia induction, and then maintained at 0.4 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ till splenectomy completed. Control group was given constant volume of normal saline. Other anesthesia plans were same in 2 groups. Mean arterial pressure (MAP), heart rate (HR) and pulse oxygen saturation (SpO_2) of 2 groups were observed before pumping (T_0), before intubation (T_1), 1 min after intubation (T_2), before extubation (T_3), 3 min after extubation (T_4). Riker sedation-agitation score (SAS) were recorded in 2 groups at T_3 and T_4 . The duration of stay in postanesthesia intensive care unit (PACU) and the occurrence of bradycardia were compared between 2 groups. RESULTS: At T_0 , there was no statistical significance in MAP, HR or SpO_2 levels between 2 groups ($P>0.05$). At T_1 , T_2 , T_3 and T_4 , MAP and HR levels of 2 groups were decreased significantly, and the observation group was significantly lower than the control group, with statistical significance ($P<0.05$). SpO_2 were 100% at each time point, there was no statistical significance between 2 groups ($P>0.05$). Riker SAS scores of observation group was significantly lower than that of control group, with statistical significance ($P<0.05$). The incidence of bradycardia in observation group was 26.67%, which was significantly higher than 3.33% of control group, with statistical significance ($P<0.05$). But this symptom was corrected after intravenous injection of atropine. The duration of stay in PACU in observation group was significantly shorter than control group, with statistical significance ($P<0.05$). CONCLUSIONS: Dex can keep postoperative hemodynamics stable in Wilson's disease patients with secondary hypersplenism, reduce agitation and shorten the time of the patients transferring from PACU.

KEYWORDS Dexmedetomidine; Postoperative agitation; Wilson's disease; Splenectomy; General anesthesia

Wilson病(Wilson's disease)患者因体内铜代谢障碍,引起肝、肾、脑等广泛器官损害,常合并有神经系统受累、精神症状等一系列临床表现。对于合并脾功能亢进的患者,脾切除术可有效提高患者血小板和白细胞计数,改善其肝功能^[1]。本研究旨在探讨右美托咪定(Dexmedetomidine, Dex)在Wilson病继发脾功能亢进患者全身麻醉下脾切除术的辅助效果及对患者术后躁动的影响,以期为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准^[2]: (1)确诊为Wilson病; (2)B超、血常规、骨髓穿刺等检查,确诊合并脾肿大和脾功能亢进; (3)Child-Pugh分级A、B级; (4)体质量指数(BMI) <

30 kg/m^2 。

排除标准: (1)合并严重心、肺、肝、肾功能异常或障碍者; (2)心率 < 55 次/min; (3)有服用精神药物和 α 肾上腺素受体激动剂史者; (4)阿片类药物过敏者。

1.2 研究对象

选取某院2016年1—12月符合标准的择期全身麻醉下行脾切除术的Wilson病继发脾功能亢进患者60例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各30例。两组患者年龄、性别、身高、体质量、美国麻醉医师协会(ASA)分级、Child-Pugh分级、手术及拔管时间等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。本研究方案经医院医学伦理委员会批准,患者知情同意并签署知情同意书。

表1 两组患者一般资料比较

Tab 1 Comparison of general data of patients between 2 groups

组别	n	年龄($\bar{x}\pm s$),岁	性别(男/女),例	身高($\bar{x}\pm s$),cm	体质量($\bar{x}\pm s$),kg	ASA分级,例		Child-Pugh分级,例		手术时间($\bar{x}\pm s$),min	拔管时间($\bar{x}\pm s$),min
						II	III	A	B		
对照组	30	28.7 \pm 9.3	13/17	165.1 \pm 6.9	60.3 \pm 8.1	22	8	26	4	128.7 \pm 27.7	7.4 \pm 2.5
观察组	30	30.8 \pm 9.1	15/15	167.0 \pm 8.0	62.4 \pm 11.4	23	7	27	3	133.6 \pm 32.1	8.4 \pm 3.3
χ^2		-0.916	0.268	-1.005	-0.804	0.089		0.000		-0.629	-1.379
P		0.363	0.605	0.319	0.425	0.766		1.000		0.532	0.129

1.3 麻醉方法

两组患者均于术前常规禁食、禁饮,并于术前30 min给予注射用苯巴比妥钠(福建省闽东力捷讯药业有限公司,批准文号:国药准字H20057384,规格:0.1 g)0.1 g,肌内注射。入室后即刻开放静脉通路,监测心电图(ECG)、无创动脉血压(NIBP)、脉搏血氧饱和度(SpO_2)及脑电双频指数(BIS)。所有患者静脉输注乳酸钠林格注射液(中国大冢制药有限公司,批准文号:国药准字H12020009,规格:500 mL)500 mL,速度为8 mL/(kg·h)。面罩吸氧4 L/min,观察组于麻醉诱导前15 min恒速静脉泵注盐酸右美托咪定注射液[江苏恒瑞医药股份有限公司,批准文号:国药准字H20090248,规格:2 mL:200 μg (按Dex计)]0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$,之后改为0.4 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$,维持至脾切

除后停止,对照组患者给予等量的生理盐水。然后依次给予咪达唑仑注射液(宜昌人福药业有限责任公司,批准文号:国药准字H20067040,规格:2 mL:2 mg)0.03 mg/kg、枸橼酸舒芬太尼注射液(宜昌人福药业有限责任公司,批准文号:国药准字H20054171,规格:按 $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ 计1 mL:50 μg)0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、依托咪酯注射液(江苏恩华药业股份有限公司,批准文号:国药准字H32022992,规格:10 mL:20 mg)0.3 mg/kg,以及注射用苯磺顺阿曲库铵(江苏恒瑞医药股份有限公司,批准文号:国药准字H20060869,规格:按 $\text{C}_{53}\text{H}_{72}\text{N}_2\text{O}_{12}$ 计1 mg)0.15 mg/kg,3 min后经口行气管内插管,连接麻醉机进行机械通气。术中以注射用盐酸瑞芬太尼(宜昌人福药业有限公司,批准文号:国药准字H20030197,规格:

按C₂₀H₂₈N₂O₅计1 mg)和丙泊酚乳状注射液(西安力邦制药有限公司,批准文号:国药准字H19990282,规格:20 mL:200 mg)维持麻醉,术中维持BIS值在40~60以及呼吸末二氧化碳分压(PETCO₂)在35~45 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),按需追加注射用苯磺顺阿曲库铵。术毕停用注射用盐酸瑞芬太尼和丙泊酚乳状注射液,给予甲磺酸托烷司琼注射液[北京华素制药股份有限公司,批准文号:国药准字H20020564,规格:2 mL:4.48 mg(按C₁₇H₂₀N₂O₂计)]2 mg和氟比洛芬酯注射液(北京泰德制药股份有限公司,批准文号:国药准字H20041508,规格:5 mL:50 mg)1.5 mg/kg。患者吞咽反射恢复、自主呼吸频率>12次/min、潮气量>6 mL/kg、脱机后SpO₂>95%,且BIS值>90为拔除气管导管的标准。心率<50次/min者静脉注射硫酸阿托品注射液(上海禾丰制药有限公司,批准文号:国药准字H31021172,规格:1 mL:0.5 mg)0.25 mg。所有患者拔除气管导管后送麻醉后监测治疗室(PACU)观察。

1.4 观察指标

(1)参考2014年临床麻醉监测指南^[3],监测并记录两组患者开始泵注药物(Dex或生理盐水)前(T₀)、插管前(T₁)、插管后1 min(T₂)、拔管前(T₃)及拔管后3 min(T₄)的平均动脉压(MAP)、心率(HR)和SpO₂。(2)记录两组患者T₃和T₄时间点Riker镇静-躁动评分(SAS)。Riker SAS评分标准:不能唤醒计1分;非常镇静计2分;镇静计3分;安静合作计4分;躁动计5分;非常躁动计6分;危险躁动计7分。(3)记录两组患者手术结束至拔除气管导管时间和PACU停留时间(Riker SAS为4分且Steward苏醒评分≥4分即转出PACU),以及心动过缓(心率<50次/min)发生情况。Steward苏醒评分:清醒程度(完全清醒计2分,对刺激有反应计1分,对刺激无反应计0分);呼吸道通畅程度(可按医师吩咐咳嗽计2分,可自主维持呼吸道通畅计1分,呼吸道通畅需予以支持计0分);肢体活动程度(肢体能做有意识的活动计2分,肢体无意识活动计1分,肢体无活动计0分)。

1.5 统计学方法

应用SPSS 13.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用两独立样本 t 检验;计数资料以率或例数表示,采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组各时点MAP、HR、SpO₂水平比较

T₀时,两组患者MAP、HR、SpO₂水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);T₁、T₂、T₃、T₄时,两组患者MAP、HR水平均显著降低,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);但SpO₂所有时间点均为100%,组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表2。

表2 两组患者不同时点MAP、HR水平比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Comparison of MAP、HR levels between 2 groups at different time points($\bar{x} \pm s$)

指标	组别	<i>n</i>	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄
MAP, mmHg	对照组	30	87.4 ± 13.1	75.6 ± 11.9	94.8 ± 11.9	97.4 ± 11.2	92.4 ± 12.1
	观察组	30	88.2 ± 10.0	84.8 ± 8.9*	88.9 ± 9.9*	90.4 ± 10.4*	85.8 ± 9.8*
	<i>t</i>		0.988	1.373	2.076	2.481	2.242
	<i>P</i>		0.328	0.001	0.042	0.016	0.029
HR, 次/min	对照组	30	70.8 ± 8.6	70.2 ± 8.5	88.5 ± 5.3	90.5 ± 5.2	83.7 ± 5.4
	观察组	30	69.3 ± 8.0	61.4 ± 6.3*	69.2 ± 6.9*	71.5 ± 7.3*	64.2 ± 5.9*
	<i>t</i>		0.735	2.712	3.267	7.357	6.684
	<i>P</i>		0.465	0.008	0.002	0.001	0.001

注:与T₀时比较,* $P < 0.05$

Note: vs. at T₀, * $P < 0.05$

2.2 两组患者T₃、T₄时间点Riker SAS比较

观察组患者T₃、T₄时间点Riker SAS评分均显著低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表3。

表3 两组患者T₃、T₄时点Riker SAS评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

Tab 3 Comparison of Riker SAS scores between 2 groups at T₃ and T₄($\bar{x} \pm s$, score)

组别	<i>n</i>	T ₃	T ₄
对照组	30	5.0 ± 0.7	4.4 ± 0.5
观察组	30	4.3 ± 0.6	4.1 ± 0.3
<i>t</i>		4.484	2.408
<i>P</i>		<0.001	0.019

2.3 两组患者PACU停留时间和心动过缓发生情况比较

对照组患者PACU停留时间显著长于观察组,差异有统计学意义($P < 0.05$);对照组患者1例(3.33%)出现心动过缓,观察组患者8例(26.67%)心动过缓,组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$),使用阿托品后心率均回升,详见表4。

表4 两组患者PACU停留时间及心动过缓发生率比较

Tab 4 Comparison of the time of stay in PACU and the incidence of bradycardia between 2 groups

组别	<i>n</i>	PACU停留时间($\bar{x} \pm s$), min	心动过缓,例(%)
对照组	30	47.3 ± 10.6	1(3.33)
观察组	30	19.5 ± 4.7	8(26.67)
χ^2		13.139	4.706
<i>P</i>		<0.001	0.030

3 讨论

Wilson病又称肝豆状核变性,为一种常染色体隐性遗传性疾病,是先天性铜代谢障碍性疾病。临床上以肝、脑、肾脏的功能损害为最主要表现。而肝脏大多是本病首先受累部位,约80%的患者发生肝脏症状,多表现非特异性肝功能损害和肝硬化。其中,肝硬化所引起脾肿大、脾功能亢进及驱铜治疗均可引起血小板减少,从而导致患者出现明显的出血倾向,继而影响后续的驱铜治疗。对于该类患者,脾切除无疑是治疗脾亢进的有效手段。但Wilson病患者同时存在较广泛的神经系统损害,其中锥体系损害可出现腱反射亢进、病理反射和假性球麻痹等症状,这使得患者更易出现术后躁动,增

加患者的手术风险。因此,该类患者术中及术后的麻醉管理成为麻醉医师的棘手问题。

术后躁动的预防及阻断措施主要包括在术后适当停止吸入性麻醉药的供给以及适当的使用镇静镇痛药物。Dex为临床常用的麻醉镇静镇痛辅助药物,作用于脑干蓝斑核的 α_2 肾上腺素受体,具有类似于可乐定的抗交感神经兴奋的作用,且其对 α_2 肾上腺素受体的亲和力是可乐定的8倍^[4-5]。在接受Dex静脉滴注的健康志愿者或重病监护室中的手术后患者中,Dex显示出明显的镇静、镇痛和抗焦虑作用。同时,Dex是高选择性中枢 α_2 肾上腺素受体激动剂,其对 α_2 受体的亲和力是 α_1 受体的1 000多倍,可有效防止 α_1 受体兴奋所引起的交感样症状。Dex辅助全身麻醉可减少麻醉药的用量,增加患者在拔管期对气管导管的耐受性,减少躁动发生率,降低患者术后的不适感^[6-7]。另有研究认为,Dex静脉输注全身麻醉可有效抑制腹部手术应激反应,达到类似于硬膜外复合全身麻醉的效果^[8]。Dex联合氟比洛芬酯可有效抑制瑞芬太尼引起的术后痛觉过敏发生^[9],本研究中静脉注射Dex并在术毕使用氟比洛芬酯1.5 mg/kg,取得了良好的效果。

镇静剂量Dex可有效降低全身炎症反应引起的海马神经炎症反应和小神经胶质细胞4型Toll样受体(TLR-4)的过表达,并降低术后认知功能障碍(POCD)的发生率^[10]。另有研究表明,Dex不仅可降低POCD发生率,还能提高简易精神状态量表评分,主要归因于 α_2 肾上腺素受体激动剂的保护性作用^[11],有助于全身麻醉患者术后恢复。

Wilson病患者具有多种多样的临床表现,如潜在精神障碍发生^[12-13]。此类患者术毕拔管期躁动发生率可能会增加。本研究结果显示,观察组患者使用Dex,可有效稳定术中动脉血压及心率等血流动力学指标,改善患者全身麻醉后恢复质量,有效降低了拔管期躁动的发生率,并缩短PACU停留时间。观察组心动过缓发生率高于对照组,但静脉注射阿托品后均得到纠正,故静脉注射低剂量Dex是安全的^[14]。

本研究存在不足之处:研究对象均为18~50岁患者,高龄患者的用药剂量、有效性及安全性需进一步评估,且Dex抑制患者术后躁动的最佳剂量也需进一步探讨;麻醉维持中使用了丙泊酚,其同样具有一定的镇静作用,无法证明患者停止麻醉药吸入后产生的镇静作用是Dex自身产生或是增强了丙泊酚的镇静作用。

综上所述,Wilson病继发脾功能亢进患者全身麻醉下行脾切除术中使用Dex,术毕拔管期血流动力学稳定,躁动评分明显降低,并缩短了患者术后PACU停留时间,但其确切机制有待进一步研究。

参考文献

[1] Li LY, Yang WM, Chen HZ, *et al.* Successful splenectomy for hypersplenism in Wilson's disease: a single center ex-

perience from china[J]. *PLoS One*, 2014, 10(4): 1245-1269.

[2] Cao H, Chen Y, Fan J. Wilson's disease: from clinical practice to guidelines[J]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*, 2014, 22(8): 570-572.

[3] Dittrich T, Tschudin-Sutter S, Widmer AF, *et al.* Risk factors for new-onset delirium in patients with bloodstream infections: independent and quantitative effect of catheters and drainages-a four-year cohort study[J]. *Ann Intensive Care*, 2016, 6(1): 104.

[4] Kūçūkebe OB, Özyeybek D, Abdullayev R, *et al.* Effect of dexmedetomidine on acute lung injury in experimental ischemia-reperfusion model[J]. *Rev Bras Anesthesiol*, 2017, 67(2): 139-146.

[5] Wu XH, Cui F, Zhang C, *et al.* Low-dose dexmedetomidine improves sleep quality pattern in elderly patients after noncardiac surgery in the intensive care unit: a pilot randomized controlled trial[J]. *Anesthesiology*, 2016, 125(5): 979-991.

[6] 王红仙,张野,李云,等.右美托咪定对胃癌根治术中瑞芬太尼复合丙泊酚全身麻醉药量及麻醉效果的影响[J]. *安徽医科大学学报*, 2014, 49(1): 88-91.

[7] 熊言顺,蔡铁良,张正迪,等.右美托咪定辅助全身麻醉在肩关节镜手术中的临床应用价值[J]. *安徽医科大学学报*, 2014, 49(11): 1650-1653.

[8] Li Y, Wang B, Zhang LL, *et al.* Dexmedetomidine combined with general anesthesia provides similar intraoperative stress response reduction when compared with a combined general and epidural anesthetic technique [J]. *Anesth Analg*, 2016, 122(4): 1202-1210.

[9] Yu Z, Wu W, Wu X, *et al.* Protective effects of dexmedetomidine combined with flurbiprofen axetil on remifentanyl-induced hyperalgesia: a randomized controlled trial [J]. *Exp Ther Med*, 2016, 12(4): 2622-2628.

[10] Yamanaka D, Kawano T, Nishigaki A, *et al.* Preventive effects of dexmedetomidine on the development of cognitive dysfunction following systemic inflammation in aged rats[J]. *J Anesth*, 2017, 31(1): 25-35.

[11] Zhou C, Zhu Y, Liu Z, *et al.* Effect of dexmedetomidine on postoperative cognitive dysfunction in elderly patients after general anaesthesia: a meta-analysis[J]. *J Int Med Res*, 2016, 44(6): 1182-1190.

[12] Karadag N, Tolan K, Samdanci E, *et al.* Effect of copper staining in wilson disease: a liver explant study[J]. *Exp Clin Transplant*, 2016, doi: 10.6002/ect.2015.0319.

[13] 李佳蔓,周军.右美托咪定对小儿七氟烷全身麻醉术后躁动的预防作用[J]. *中国药房*, 2016, 27(32): 4549-4552.

[14] Yu JM, Lu Y, Dong CS, *et al.* Effect of intravenous dexmedetomidine-midazolam on fentanyl-induced cough[J]. *Ir J Med Sci*, 2014, 183(3): 513.

(收稿日期:2017-02-07 修回日期:2017-05-19)

(编辑:黄欢)