·综述·

右美托咪定的药理作用及其在脑深部电刺激术中的应用

李津 李羽
四川大学华西医院麻醉科,成都 610041
通信作者:李羽,Email: biaojieli@tom.com

【摘要】 右美托咪定(dexmedetomidine, Dex)作为一种非 γ-氨基丁酸受体介导的新型镇静催眠药,为临床上需要镇静的患者提供了一种新的选择,目前已广泛应用于各类手术的临床麻醉实践中。文章总结分析了 Dex 在脑深部电刺激术(deep brain stimulation, DBS)中的应用新进展,并简述 Dex 对中枢和外周神经系统、呼吸系统和循环系统的药理作用,介绍其在 DBS 手术中应用的优势和推荐剂量。目前对 Dex 在 DBS 手术的应用仍在不断探索,由于其不干扰微电极记录和易唤醒的特点,其在此类手术中的应用前景广阔。未来,以 Dex 为主要镇静药物的清醒镇静麻醉可能成为 DBS 手术的首选麻醉方法。

【关键词】 右美托咪定; 脑深部电刺激术; 微电极记录
DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2019.11.017

Pharmacological action of dexmedetomidine and its application in deep brain stimulation surgery

Li Jin, Li Yu
Department of Anesthesiology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China
Corresponding author: Li Yu, Email: biaojieli@tom.com

【**Abstract**】 Dexmedetomidine (Dex), a new sedative agent that is not mediated by γ-aminobutyric acid (GABA) receptor, provides a new option for patients who need sedation in clinical practice, and has been widely used in clinical anesthesia of different types of surgeries. This review analyzes the recent progresses in the application of Dex in deep brain stimulation (DBS), summarizes the pharmacological effects of Dex on the peripheral nervous system, respiratory system and circulatory system, and introduces its advantageous and recommended doses in DBS surgery. Currently, the application of Dex in DBS is still being explored. Dex does not intervene microelectrode recording and Dex-treated patients are easy to be awakened, so this agent has good prospect for application in DBS. In the future, conscious sedation with Dex as the main sedative agent may become the first choice for DBS surgery.

【**Key words**】 Dexmedetomidine; Deep brain stimulation; Microelectrode recording
DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2019.11.017

右美托咪定(dexmedetomidine, Dex)作为高选择性 α_2 受体激动剂,为非 γ-氨基丁酸(γ-aminobutyric acid, GABA)受体介导的新型镇静催眠药,具有镇静、镇痛、催眠、抗焦虑和抗交感等作用,并且由于其对呼吸功能抑制较小、利于循环系统的稳定和几乎不影响术中微电极记录等特点,Dex 成为脑深部电刺激术(deep brain stimulation, DBS)中常用的麻醉药物。本文就 Dex 在 DBS 中的应用进行综述。

1 DBS

既往在运动障碍性疾病的治疗中,常采用神经核毁损等破坏深部结构的方法来改善患者的临床症状(如运动迟缓、震颤等)。但这些手术均引起不可逆损害[1]。1987 年,作为上述毁损手术的一种替代疗法,DBS 首次应用于帕金森病(Parkinson's disease, PD)患者以缓解其临床症状[2]。DBS 是将生物电极植入到患者颅脑内,运用电脉冲刺激大脑深部某些特定的神经核团,减轻相关神经症状,从而达到改善患者症状的目的[3]。

DBS 是一种耐受性好、安全有效的神经外科手术,经过 30 余年的发展,其适应证已经拓展至 10 余种疾病[3],如治疗药物难治性 PD、原发性震颤、

抽动秽语综合征、慢性疼痛、精神障碍等神经系统疾病[3-10]。

DBS 的疗效主要取决于刺激电极能否精确位于靶点。由于目标核团小且位置较深,除术前影像学定位外(如 MRI 或 CT),还需使用头架通过立体定向系统完成准确的电极放置。同时术中还使用微电极记录和宏刺激测试完成对电极的精确引导[3],通常这些要在术中患者清醒的状态下完成,以此确定电极的最佳位置,并验证临床症状的改善程度且使副作用最小[10]。

2 Dex 的药理作用

Dex 的化学名为 4-[(1S)-1-(2,3-二甲基苯基)乙基]-1H-咪唑,为美托咪定的右旋-对映体,是高度选择性的 α_2 肾上腺素受体激动药[11-12],对 α_2 受体的亲和力约是 α_1 受体亲和力的 1 600 倍[13]。临床上主要用于抗焦虑、镇静、催眠和镇痛等[14]。

2.1 Dex 的镇静催眠作用

Dex 通过抑制大脑的神经核团产生镇静作用,减轻精神焦虑、改变精神状态[14]。临床前研究表明,Dex 通过阻断脑桥蓝斑核去甲肾上腺素的释放[13,15],导致下丘脑腹外侧视前核去甲肾上腺素能神经递质释放减少。下丘脑腹外侧视前核的下游激活及其对中脑和桥脑兴奋中枢的抑制被认为是非快动眼睡眠和 Dex 诱导的脑状态启动的途径之一。因此,与其他麻醉科用药相比,Dex 诱导的镇静催眠作用更接近非快动眼睡眠[15]。镇静催眠作用呈剂量依赖性[16],并可缓解患者的焦虑情绪,提高患者的依从性,有助于减轻术中循环系统的波动[17]。Dex 诱导的睡眠几乎无呼吸抑制,类似自然睡眠状态[16]。

2.2 镇痛作用

α_2 受体除分布于中枢神经系统(脑桥、蓝斑、髓鞘、延髓尖端腹外侧),还分布于外周神经系统(如脊髓背侧角)。Dex 作用于这些部位,产生神经调节作用,呈现镇静、镇痛、血管舒张和心动过缓等作用,且几乎不影响呼吸,这也是 Dex 有良好安全性的原因。故 Dex 除镇静作用外,还具有镇痛作用,可减少阿片类药物的使用[18]。此外 Dex 还可通过调节痛觉传递,产生镇痛作用[16]。在临床上,Dex 还可与局部麻醉药联合使用或静脉注射以延长痛觉阻滞的时间[19-20]。

2.3 对呼吸系统的作用

Dex 的半衰期短,用于镇静时不产生呼吸抑制作用且易被唤醒[21]。在一项比较健康志愿者体内瑞芬太尼与 Dex 血药浓度的试验中,Dex 的血药浓度达到 2.4 μg/L,仍没有观察到 Dex 对呼吸的抑制作用[11]。与其他镇静催眠药物不同,Dex 用于镇静时,患者发生气道梗阻和低氧血症的情况比较少见[16]。即使在较高剂量也不抑制呼吸功能,而且不影响呼吸频率和气体交换,对呼吸的作用与深睡眠相似[22-23]。虽然 Dex 对呼吸功能几乎没有影响,但它在与其他麻醉药物合用时仍有可能导致气道梗阻风险[16]。

2.4 对心血管系统的作用

Dex 最常见的心血管不良反应是低血压和心动过缓,偶有高血压发生[16],这主要是由 Dex 激动心脏 α_2 受体,阻断交感神经导致的反射性心动过缓和低血压[23]。Dex 在用药初期出现血压升高,可能是由 Dex 作用于外周血管平滑肌的 α_1 受体导致血管收缩[16]。Dex 在用于静脉注射时,血浆药物浓度达到峰值可出现血压升高,同时伴有心率明显下降,此时血管阻力增加,被认为是由于外周血管收缩,血压升高,压力感受器传入冲动增多,反射增强,从而导致心迷走神经紧张加强,引起心率减慢[24]。当 Dex 血浆药物浓度降低时,血管收缩减弱,因 Dex 激动血管内皮细胞中的 α_2 受体,从而导致血管舒张,另外突触前膜 α_2 受体抑制交感神经儿茶酚胺的释放和增加迷走神经活性,也可导致血压下降[11]。

3 Dex 在 DBS 中的应用

3.1 DBS 的传统麻醉方法和不足

由于 DBS 手术中需进行微电极记录和宏刺激测试,通常需要患者在清醒配合的状态下完成手术。故而清醒开颅术是 DBS 手术常用的手术方法,其麻醉方法有:监测下的麻醉管理、局部麻醉、清醒镇静和全身麻醉等。清醒开颅手术的镇痛主要采用头皮神经阻滞和/或切口局部浸润麻醉,因此,确切而完善的镇痛是清醒开颅手术成功的关键。头皮神经阻滞通常选择眶上、滑车上、耳颞、颧颞、枕大和枕小神经的阻滞以达到镇痛目的[25]。麻醉医师除提供必要的镇痛外,通常还予以一定程度的镇静,这

既可提高患者的舒适度，又可缓解焦虑，避免循环系统波动。鉴于大多数DBS 在清醒状态下进行，并需要进行微电极记录和宏刺激测试，故而选择合适的麻醉药物和麻醉方法则至关重要[10]。

DBS 的关键愈后指标与患者主观症状的改善有关，因此，患者清醒时的测试对手术的成功至关重要[26-27]。但是，单纯使用局部麻醉作为 DBS 手术的麻醉方法，在手术的过程中，常伴有巨大的声响和对颅骨的震动，患者常常合并紧张焦虑和循环不稳定等状态，可能引起术后脑出血等并发症。因此，麻醉的主要目标即是：在不影响术中患者配合和电生理记录及电刺激测试、不增加麻醉药所致副作用的前提下，尽可能使患者处于舒适、合作的状态，安全、顺利地完成 DBS[10]。

故麻醉医师常复合镇静药物以减少手术刺激引起的血流动力学波动。而常见的镇静催眠药主要通过激活 GABA 受体来影响基底核的自发性放电和神经元的脉冲活动，如苯二氮䓬类药物、苯巴比妥类药物和丙泊酚等[10,28]。上述药物均能增强 GABA 在基底神经节内的抑制作用，并以此影响微电极记录结果。由于局部麻醉法缺少镇静，而全身麻醉下 DBS 虽然有适当的微电极记录，但不能监测到患者的刺激反应[10]，故清醒镇静现已成为 DBS 最常用的麻醉方法。

3.2 Dex 在 DBS 中应用的优势

清醒镇静作为 DBS 最常用的麻醉方法，其常用药物为丙泊酚、阿片类药物和 Dex[9]。清醒镇静麻醉既可保证患者在开颅钻孔期间和缝皮阶段处于安静舒适的状态[9]，又可使患者在清醒状态下配合宏刺激测试。

DBS 手术中需要对脑内核团进行微电极记录，通过直接记录细胞的自主活动和诱发活动，以此准确地引导电极植入并监测患者的各种不良反应。由于靶点核团的精确定位依靠单个细胞电活动和背景神经元放电，并且轴突无任何动作电位活动，故可借此从轴突束中辨别出神经元[9]。但对认知功能障碍及情感障碍的评估，还需在患者清醒的状态下进行，故术中患者需要对视觉或语言提示作出反应，以识别和保护脑的语言、感觉、运动功能[26]，从而有利于观察症状缓解情况，确定电极的最佳位置。因此需要选择既不干扰术中患者的配合和微电极记录且不引起麻醉所致副作用，又能减轻患者的焦虑，维持术中血流动力学平稳的麻醉药物。

丙泊酚是临床常用的全身麻醉药物，在较低剂量下即可达到镇静的目的。有临床研究表明，丙泊酚会显著降低丘脑底核神经元电活动，因此可能会干扰对核团定位，但神经元电活动会在停止给药后短时间内回到基线水平[29]。但有 1 篇文献报道了 1 例择期行丘脑底核脑深部电刺激植入术的患者，术中由丙泊酚诱发了运动障碍[30]。且有研究表明，丙泊酚可能引起运动障碍并且抑制震颤[31]。丙泊酚在功能神经外科中仍是经常使用的药物，但由于其并不具有镇痛作用，临床上常需和瑞芬太尼等阿片类药物合用，两者对呼吸的抑制具有协同作用[28]。这些对于术中气道控制、微电极记录和患者临床症状的不利影响使得在使用此药物时仍有很多顾虑。

Dex 由于其对微电极记录影响较小，镇静兼有辅助镇痛的作用，减少手术刺激引起的血流动力学波动等优势，很多医疗中心将其作为镇静药物用于 DBS 的麻醉。与前述药物不同，Dex 作为镇静药，其具有非 GABA 受体介导的特点，可产生类似自然睡眠状态，在临床常用剂量下患者易被唤醒且配合度高[32]，并允许临床医师进行认知评估；其镇静的安全性已得到证实[4]。除此之外，Dex 不掩盖 PD 等患者原发疾病的症状[33-35]，并且在小剂量输注时，还有不干扰 DBS 微电极记录的特点。以上优点使 Dex 成为清醒开颅术中优先选择的麻醉用药。清醒镇静麻醉虽可以为术中微电极记录和宏刺激测试提供最佳条件，但在微电极记录前需将所有药物停用至少 15 min 以上，才能确保提供最可靠、全面的数据，以便准确定位刺激电极的位置[10]。

麻醉医师的责任除保证患者充分的镇痛和镇静外，维持患者气道通畅，保证患者正常气道保护性反射也是非常重要的[20]。在 DBS 中，麻醉医师远离患者气道，并且通常患者佩戴立体定向头架，在紧急情况下难以立即控制患者气道，因此相比其他神经外科手术，DBS 患者的气道更加难以控制，这对麻醉医师在气道管理方面提出了挑战。

Dex 相较于传统的镇静催眠药物，对呼吸功能影响小。对于用丙泊酚与阿片类药物联合使用的患者，其呼吸抑制作用可能受药物协同作用的影响而加强[33]，故更容易发生呼吸系统并发症，而 Dex 对

呼吸功能无抑制的特点对于麻醉医师控制气道有积极的意义。

Dex 除上述优势外，还可提供良好的脑血流动力学稳定性，可防止插管和拔管期间的高血压[36]。除外其稳定循环的特点，尚有研究表明其具有神经保护作用[37]。上述特点和优势使 Dex 在 DBS 中得到越来越广泛的应用。

3.3 Dex 在 DBS 中应用的推荐方法和剂量

Dex 最常见的心血管不良反应是低血压和心动过缓，为避免术中血流动力学波动，可通过缓慢注射负荷量或不使用负荷量来预防[23]。为避免干扰术中微电极记录，通常在手术开始前 15 min 以上[38]，以 0.3~0.6 $mg \cdot kg^{-1} \cdot h^{-1}$ 的速度持续泵注[33]，并依据患者的 Ramsay 镇静评分和 VAS 评分调整药物用量，直至获得满意的镇静。在微电极记录开始前，需停止输注所有药物至少 15 min，以获得满意的记录[10]。当仅用 Dex 作为镇静药物时，其对呼吸功能几乎没有抑制，但由于立体定向手术头架对控制气道的限制，麻醉医师仍需连续监测和评估患者的呼吸功能，以避免低氧血症的发生。

4 结 语

Dex 除具有镇静、催眠、镇痛且对呼吸功能抑制小，有利于循环系统的稳定和几乎不影响术中微电极记录作用外，还可提供良好的脑血流动力学稳定性，使 Dex 广泛用于 DBS 中。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Miocinovic S, Somayajula S, Chitnis S, et al. History, applications, and mechanisms of deep brain stimulation [J]. JAMA Neurol, 2013, 70(2): 163-171. DOI:10.1001/2013.jamaneurol.45.

[2] Benabid AL, Pollak P, Louveau A, et al. Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease[J]. Appl Neurophysiol, 1987, 50(1-6): 344-346. DOI:10.1159/000100803.

[3] Lyons MK. Deep brain stimulation: current and future clinical applications [J]. Mayo Clin Proc, 2011, 86 (7): 662-672. DOI:10.4065/mcp.2011.0045.

[4] 刘清海, 王天龙. 右美托咪定镇静在脑深部电刺激术中的应用进展[J]. 北京医学, 2017, 39(6): 619-621. DOI:10.15932/j.0253-9713.2017.06.022.

[5] Jakobs M, Fomenko A, Lozano AM, et al. Cellular, molecular, and clinical mechanisms of action of deep brain stimulation -a systematic review on established indications and outlook on future developments[J/OL]. EMBO Mol Med, 2019, 11(4): e9575. DOI: 10.15252/emmm.201809575.

[6] Hell F, Palleis C, Mehrkens JH, et al. Deep brain stimulation programming 2.0: future perspectives for target identification and adaptive closed loop stimulation [J/OL]. Front Neurol, 2019, 10: 314. DOI:10.3389/fneur.2019.00314.

[7] Casagrande SCB, Cury RG, Alho EJL, et al. Deep brain stimulation in Tourette's syndrome: evidence to date [J/OL]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2019, 15: 1061-1075. DOI:10.2147/NDT.S139368.

[8] 张金, 李永华, 张学春, 等. 脑深部电刺激术治疗抽动秽语综合征 1 例[J]. 中国临床神经外科杂志, 2019, 24(4): 196. DOI:10.13798/j.issn.1009-153X.2019.04.002.

[9] James E Cottrell, Piyush Patel. 神经外科麻醉学[M]. 韩如泉, 周建新, 译. 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 336-344.

[10] Grant R, Gruenbaum SE, Gerrard J. Anaesthesia for deep brain stimulation: a review [J]. Curr Opin Anaesthesiol, 2015, 28(5): 505-510. DOI:10.1097/ACO.0000000000000230.

[11] Weerink MAS, Struys MMRF, Hannivoort LN, et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexmedetomidine[J]. Clin Phamacokinet, 2017, 56(8): 893-913. DOI:10.1007/s40262-017-0507-7.

[12] Wang Y, Han R, Zuo Z. Dexmedetomidine post-treatment induces neuroprotection via activation of extracellular signal -regulated kinase in rats with subarachnoid haemorrhage [J]. Br J Anaesth, 2016, 116(3): 384-392. DOI:10.1093/bja/aev549.

[13] Correa-Sales C, Rabin BC, Maze M. A hypnotic response to dexmedetomidine, an α_2 agonist, is mediated in the locus coeruleus in rats[J]. Anesthesiology, 1992, 76(6): 948-952. DOI: 10.1097/00000542-199206000-00013.

[14] Tarıkçı Kılıç E, Aydın G. Effects of dexmedetomidine infusion during spinal anesthesia on hemodynamics and sedation[J/OL]. Libyan J Med, 2018, 13 (1): 1436845. DOI:10.1080/19932820.2018.1436845.

[15] Akeju O, Kim SE, Vazquez R, et al. Spatiotemporal dynamics of dexmedetomidine -induced electroencephalogram oscillations[J/OL]. PLoS One, 2016, 11 (10): e0163431. DOI:10.1371/journal.pone.0163431.

[16] Nguyen V, Tiemann D, Park E, et al. Alpha-2 agonists[J]. Anesthesiol Clin, 2017, 35 (2): 233-245. DOI:10.1016/j.anclin.2017.01.009.

[17] Kulikov A, Lubnin A. Anesthesia for awake craniotomy [J]. Curr Opin Anaesthesiol, 2018, 31 (5): 506-510. DOI:10.1097/ACO.0000000000000625.

[18] Zhao LH, Shi ZH, Chen GQ, et al. Use of dexmedetomidine for prophylactic analgesia and sedation in patients with delayed

extubation after craniotomy: a randomized controlled trial [J]. J Neurosurg Anesthesiol, 2017, 29 (2): 132-139. DOI:10.1097/ANA.0000000000000260.

[19] El-Boghdadly K, Brull R, Sehmbi H, et al. Perineural dexmedetomidine is more effective than clonidine when added to local anesthetic for supraclavicular brachial plexus block: a systematic review and Meta-analysis[J]. Anesth Analg, 2017, 124(6): 2008-2020. DOI:10.1213/ANE.0000000000002014.

[20] Garavaglia MM, Das S, Cusimano MD, et al. Anesthetic approach to high-risk patients and prolonged awake craniotomy using dexmedetomidine and scalp block [J]. J Neurosurg Anesthesiol, 2014, 26(3): 226-233. DOI:10.1097/ANA.0b013e3182a58aba.

[21] Li LQ, Wang C, Xu HY, et al. Effects of different doses of intranasal dexmedetomidine on preoperative sedation and postoperative agitation in pediatric with total intravenous anesthesia undergoing adenoidectomy with or without tonsillectomy[J/OL]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(39): e12140. DOI:10.1097/MD.0000000000012140.

[22] Venn RM, Hell J, Grounds RM. Respiratory effects of dexmedetomidine in the surgical patient requiring intensive care [J]. Crit Care, 2000, 4(5): 302-308. DOI:10.1186/cc712.

[23] Afonso J, Reis F. Dexmedetomidine: current role in anesthesia and intensive care [J]. Rev Bras Anestesiol, 2012, 62 (1): 118-133. DOI:10.1016/S0034-7094(12)70110-1.

[24] 王庭槐. 生理学[M]. 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 132.

[25] Potters JW, Klimek M. Local anesthetics for brain tumor resection: current perspectives[J/OL]. Local Reg Anesth, 2018, 11: 1-8. DOI:10.2147/LRA.S135413.

[26] Warnke PC. Deep brain stimulation surgery under general anaesthesia with microelectrode recording: the best of both worlds or a little bit of everything?[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2014, 85(10): 1063. DOI:10.1136/jnnp-2014-307745.

[27] Chen SY, Tsai ST, Lin SH, et al. Subthalamic deep brain stimulation in Parkinson′s disease under different anesthetic modalities: a comparative cohort study [J]. Stereotact Funct Neurosurg, 2011, 89(6): 372-380. DOI:10.1159/000332058.

[28] Ronald D.Miller. 米勒麻醉学[M]. 邓小明, 曾因明, 黄宇光, 译. 8 版. 北京: 北京大学医学出版社, 2016: 1991-1992.

[29] Raz A, Eimerl D, Zaidel A, et al. Propofol decreases neuronal population spiking activity in the subthalamic nucleus of Parkinsonian patients [J]. Anesth Analg, 2010, 111 (5): 1285-1289. DOI:10.1213/ANE.0b013e3181f565f2.

[30] Deogaonkar A, Deogaonkar M, Lee JY, et al. Propofol-induced dyskinesias controlled with dexmedetomidine during deep brain stimulation surgery[J]. Anesthesiology, 2006, 104(6): 1337-1339. DOI:10.1097/00000542-200606000-00029.

[31] Venkatraghavan L, Manninen P, Mak P, et al. Anesthesia for functional neurosurgery: review of complications[J]. J Neurosurg Anesthesiol, 2006, 18(1): 64-67. DOI:10.1097/01.ana.0000181285.71597.e8.

[32] Jakob SM, Ruokonen E, Grounds RM, et al. Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: two randomized controlled trials [J]. JAMA, 2012, 307(11): 1151-1160. DOI:10.1001/jama.2012.304.

[33] Chakrabarti R, Ghazanwy M, Tewari A. Anesthetic challenges for deep brain stimulation: a systematic approach [J]. N Am J Med Sci, 2014, 6(8): 359-369. DOI:10.4103/1947-2714.139281.

[34] Rozet I. Anesthesia for functional neurosurgery: the role of dexmedetomidine[J]. Curr Opin Anaesthesiol, 2008, 21(5): 537-543. DOI:10.1097/ACO.0b013e32830edafd.

[35] Rozet I, Muangman S, Vavilala MS, et al. Clinical experience with dexmedetomidine for implantation of deep brain stimulators in Parkinson′s disease [J]. Anesth Analg, 2006, 103 (5): 1224-1228. DOI:10.1213/01.ane.0000239331.53085.94.

[36] Naaz S, Ozair E. Dexmedetomidine in current anaesthesia practice-a review[J/OL]. J Clin Diagn Res, 2014, 8(10): GE01-GE04. DOI:10.7860/JCDR/2014/9624.4946.

[37] Bekker A, Sturaitis MK. Dexmedetomidine for neurological surgery [J]. Neurosurgery, 2005, 57 (1 Suppl): 1-10. DOI:10.1227/01.NEU.0000163476.42034.A1.

[38] Kaur M, Singh PM. Current role of dexmedetomidine in clinical anesthesia and intensive care[J]. Anesth Essays Res, 2011, 5(2): 128-133. DOI:10.4103/0259-1162.94750.

（本文编辑：孙婷）