右美托咪定用于功能性鼻内镜手术术中控制性降压有效性和安全性的Meta分析Δ

王　丽*，孙文冲，裴　凌#（中国医科大学附属第一医院麻醉科，沈阳　110001）

中图分类号　R765.9　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2020）05-0617-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2020.05.22

摘　要　目的：系统评价右美托咪定对比其他控制性降压药用于功能性鼻内镜手术术中控制性降压的有效性和安全性，为其临床应用提供循证参考。方法：计算机检索PubMed、EBSCO、Springer、Ovid、Cochrane图书馆、中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库、万方数据库获取相关文献，同时手工检索相关专业杂志并追溯纳入文献的参考文献，收集右美托咪定（试验组）对比其他控制性降压药物（对照组）用于鼻内镜手术术中控制性降压的有效性和安全性的随机对照试验（RCT）。对符合标准的文献进行资料提取，并采用改良Jadad质量记分法评价纳入文献的方法学质量后，采用Rev Man 5.3统计学软件进行Meta分析。结果：共纳入8项RCT，合计497例患者。Meta分析结果显示，与对照组比较，试验组降压药补充患者数比例[OR=0.37，95%CI（0.21，0.65），P=0.000 6]和术中出血量[MD=－77.74，95%CI（－99.52，－55.96），P<0.001]更少，拔管时平均动脉压[MD=－13.40，95%CI（－16.24，－10.56），P<0.001]和拔管时心率[MD=－30.13，95%CI（－33.40，－26.87），P<0.001]等血流动力学更稳定，Fromme术野质量评分更低[MD=－0.80，95%CI（－0.96，－0.65），P<0.001]，寒颤[OR=0.37，95%CI（0.18，0.75），P=0.006]和恶心呕吐[OR=0.28，95%CI（0.14，0.59），P=0.008]等不良反应发生率更低。结论：右美托咪定在鼻内镜手术术中控制性降压的效果和安全性具有一定优势。

关键词　右美托咪定；控制性降压；功能性鼻内镜手术；Meta分析

Effectiveness and Safety of Dexmedetomidine for Controlled Hypotension during Functional Nasal Endoscopic Surgery: A Meta-analysis

WANG Li, SUN Wenchong, PEI Ling (Dept. of Anesthesiology, the First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE: To systematically evaluate the effectiveness and safety of dexmedetomidine versus other controlled hypotension drugs for functional nasal endoscopic surgery, and to provide evidence-based reference for clinic. METHODS: Retrieved from PubMed, EBSCO, Springer, Ovid, Cochrane library, CJFD, VIP, Wanfang database, relevant journals and references of the included literature were also searched manually. RCTs about the effectiveness and safety of dexmedetomidine (trial group) versus other controlled hypotension drugs (control group) for functional nasal endoscopic surgery were collected. After data extraction of included literatures, quality evaluation with modified Jada quality scoring method, Meta-analysis was performed by using Rev Man 5.3 software. RERULTS: A total of 8 RCTs involving 497 patients were included. Meta-analysis results showed that compared with control group, the ratio patients of hypotensive drug supplement [OR=－0.37, 95%CI (0.21, 0.65), P=0.000 6] and the bleeding volume [MD=－77.74, 95%CI (－99.52, －55.96), P<0.001] of trial groups were lower; hemodynamics such as MAP during extubation [MD=－13.40, 95%CI (－16.24, －10.56), P<0.001] and heart rate during extubation [MD=－33.13, 95%CI (－33.40, －26.87), P<0.001] was more stable during extubation; quality score of Fromme surgical field was higher [MD=－0.80, 95%CI (－0.96, －0.65), P<0.001]; while the incidence of chill [OR=0.37, 95%CI (0.18, 0.75), P=0.006], nausea and vomit [OR=0.28, 95%CI (0.14, 0.59), P=0.008] were lower. CONCLUSIONS: Dexmedetomidine has a certain advantage than routine drugs for controlled hypotension during nasal endoscopic surgery, and with better safety.

KEYWORDS　Dexmedetomidine; Controlled hypotension; Functional nasal endoscopic surgery; Meta-analysis

功能性鼻内镜手术被广泛应用于治疗鼻中隔偏曲、慢性鼻炎及鼻窦炎等鼻腔疾病，由于该手术术野小、鼻腔血运丰富易出血等因素的存在，给术者及麻醉医师带来一定的挑战[1]。控制性降压技术可以减少术中出血，可在鼻内镜手术中给术者提供清晰的术野[2]。目前，可用于术中控制性降压的药物很多，但因有各种各样的缺点至今没有一种药物可以达到理想标准。右美托咪定是α_2受体激动剂，可以降低血压、减慢心率、降低交感神经兴奋性[3-4]，近年来被广泛应用于术中控制性降压，但

Δ 基金项目：国家自然科学基金青年基金资助项目（No.81701121）

* 主治医师，博士研究生。研究方向：睡眠障碍。E-mail：424167017@qq.com

通信作者：教授，博士生导师。研究方向：围术期脏器保护。E-mail：lingpei49@vip.sina.com

在鼻内镜手术中的应用的研究样本量较少，且各研究的结论如能否延长苏醒时间等方面还存在争议，其在控制性降压方面有哪些优势还不是很明确，至今尚无关于其用于鼻内镜手术中控制性降压的数据分析。本文将收集以控制性降压为目的将右美托咪定应用于功能性鼻内镜手术的研究进行综合分析，系统评价其在该手术中控制性降压的应用价值，为其临床应用提供循证参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的右美托咪定用于鼻内镜手术中控制性降压的相关随机对照试验（RCT），语言类型设定为中文或英文。

1.1.2 研究对象 行功能性鼻内镜手术的患者，美国麻醉医师协会（ASA）评级为Ⅰ～Ⅱ级。患者年龄＞18岁，性别和种族不限。

1.1.3 干预措施 试验组患者术中应用右美托咪定行控制性降压，对照组应用常规方法降压（应用七氟烷、丙泊酚或瑞芬太尼等麻醉药加深麻醉，或者应用乌拉地尔、硝酸甘油、硝普钠等降压药）。

1.1.4 结局指标 ①术中降压药补充情况（使用降压药患者数占总例数的比例）；②术中出血量，拔管时血流动力学改变；③拔管时平均动脉压；④拔管时心率；⑤Fromme术野质量评分；⑥苏醒情况[a.拔管时间、b.清醒时间、c.出麻醉后监测治疗室（PACU）时间]；⑦术后不良反应发生率。其中③④为拔管时血流动力学改变。

1.1.5 排除标准 ①文献中无具体数据或仅以图表方式呈现结果的文献；②重复报道、报道信息少、试验样本选择特殊等无法利用的文献；③非RCT的文献。

1.2 检索策略

应用网络检索PubMed、EBSCO、Springer、Ovid、Cochrane图书馆、中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库、万方数据库，手工检索相关专业杂志并追溯纳入文献的参考文献。中文检索词包括“右美托咪定”“术中控制性降压”“鼻内镜手术”；英文检索词包括“Mexdemedetomidine”“Controlled hypotention”“Functional endoscopic sinus surgery”等。检索时限均为自建库起至2019年6月。

1.3 资料提取和质量评价

1.3.1 资料提取 按照纳入与排除标准分别阅读文献进行初筛，选出相关文献，由两位研究者进一步查找并阅读全文进行多次重复筛选，纳入符合标准的文献。提取纳入文献的基本信息、干预措施及结局指标。

1.3.2 文献质量评估 采用改良Jadad质量记分法评价纳入文献的方法学质量，根据是否采用了随机分配方法、是否进行了分配隐藏及方法、是否使用了双盲法进行评分。总分为1～7分，其中4～7分为高质量文献、1～3分为低质量文献。

1.4 统计学分析

采用Cochrane协作网提供的Rev Man 5.3软件进行Meta分析。连续性变量采用均数差（MD）为效应分析统计量，分类变量采用比值比（OR）为效应分析统计量，区间估计采用95%置信区间（CI）。采用χ^2检验对纳入研究进行异质性检验，若各研究结果间无统计学异质性（$P>0.05$或$I^2\leq50\%$），则采用固定效应模型进行Meta分析；反之，则采用随机效应模型进行Meta分析。亚组分析中，若异质性不统一，则同时采用两种模型进行分析，不影响结论的采用固定效应模型进行Meta分析。

2 结果

2.1 纳入研究基本信息

按照相应检索式进行检索，共检出文献332篇，按照纳入与排除标准进行筛选，结果共纳入8篇（项）RCT[5-12]，合计497例患者。文献筛选流程图见图1，纳入研究基本信息见表1。

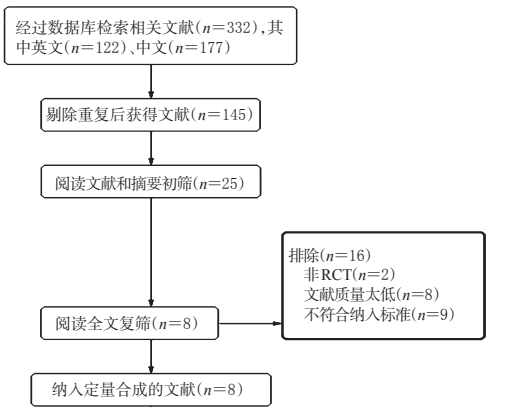


图1 文献筛选流程图

Fig 1 Flow chart of literature screening

2.2 方法学质量评价结果

8项RCT中，6项[6-11]合理使用了随机分配方法，5项[6-10]进行了分配隐藏，7项[5-9,11-12]恰当使用了双盲法。8项RCT的改良Jadad质量记分均大于3分，属于高质量研究，详见表2。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 术中降压药补充情况 4项RCT报道了术中降压药补充情况[5,7-9]，共248例患者，各研究之间无统计学异质性（$P=0.14$，$I^2=44\%$），采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示，试验组患者术中降压药补充情况少于对照组，两组比较差异有统计学意义[OR=0.37，95%CI（0.21，0.65），$P=0.000\,6$]，详见图2。

2.3.2 术中出血量 2项RCT报道了术中出血量[9,11]，共100例患者，各研究间无统计学异质性（$P=0.34$，$I^2=0$），采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示，试验组患者出血量显著少于对照组，两组比较差异有统计学意义[MD=－77.74，95%CI（－99.52，－55.96），$P<0.001$]，详见图3。

表1　纳入研究基本信息

Tab 1　General information of included studies

第一作者及发表年份	例数		年龄($\bar{x}\pm s$),岁		男性/女性,例		干预措施		结局指标
	试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组	
Rokhtabnak F(2017)[5]	28	29	26.30±9.48	25.60±7.10	27/1	28/1	诱导前10 min右美托咪定负荷量1 μg/kg,诱导后0.4～0.6 μg/(kg·h)维持	诱导前10 min硫酸镁40 mg/kg,诱导后10～15 μg/(kg·h)维持	①⑥a⑥c⑦
Bajwa SJ(2016)[6]	50	50	31.6±5.2	36.4±6.1	31/19	35/15	诱导前10 min右美托咪定负荷量1 μg/kg,诱导后0.5～1 μg/(kg·h)维持	诱导前艾司洛尔负荷量1 mg/kg持续1 min,诱导后0.5～1.0 mg/(kg·h)维持	⑥b⑦
Das A(2016)[7]	30	30	38.68±9.72	34.06±7.86	23/7	25/5	诱导前右美托咪定负荷量1 μg/kg,15 min后0.5 μg/(kg·h)维持	诱导前艾司洛尔负荷量1 mg/kg持续1 min,诱导后0.5 mg/(kg·h)维持	①⑤⑥c⑦
Das A(2016)[8]	33	33	37.3±8.1	38.8±7.3	15/18	17/16	诱导前15 min右美托咪定1 μg/kg溶于100 mL生理盐水中静脉滴注	诱导前15 min可乐定1.5 μg/kg溶于100 mL生理盐水中静脉滴注	①⑤⑥c⑦
Lee J(2016)[9]	32	34	45.5±12.1	39.8±17.4	16/16	18/16	诱导前右美托咪定负荷量1 μg/kg,诱导后0.4～0.8 μg/(kg·h)维持	诱导前瑞芬太尼负荷量1 μg/kg,诱导后0.2～0.4 mg/(kg·h)维持	①②⑦
Shames T(2013)[10]	20	20	34.8±9.4	36.1±8.8	未提及		诱导前右美托咪定负荷量1 μg/kg,诱导后0.5～1 μg/(kg·h)维持	诱导前艾司洛尔负荷量1 mg/kg持续1 min,诱导后0.4～0.8 μg/(kg·h)维持	⑥b⑥c⑦
李振威(2012)[11]	30	30	33±10	32±8	18/12	17/13	诱导前右美托咪定负荷量0.8 μg/kg,诱导后0.5 μg/(kg·h)持续泵注	插管后硝普钠0.5 μg/(kg·min)	②③④⑤⑥a⑦
高光洁(2012)[12]	24	24	39±13	34±15	9/10	10/10	诱导前15～30 min给予右美托咪定0.8 μg/kg,诱导后0.4 μg/(kg·h)维持至手术结束	七氟烷持续吸入直至达到目标血压	③④⑤⑥a⑥b⑦

表2　纳入研究的方法学质量评分

Tab 2　Methodology quality score of included studies

第一作者及发表年份	随机分配方法	分配隐藏	盲法	失信/退出	改良Jadad质量记分
Rokhtabnak F(2017)[5]	不清楚	不清楚	恰当	描述	5
Bajwa SJ(2016)[6]	恰当	恰当	恰当	描述	7
Das A(2016)[7]	恰当	恰当	恰当	描述	7
Das A(2016)[8]	恰当	恰当	恰当	描述	7
Lee J(2016)[9]	恰当	恰当	恰当	未描述	6
Shames T(2013)[10]	恰当	恰当	不恰当	描述	5
李振威(2012)[11]	恰当	不清楚	恰当	未描述	5
高光洁(2012)[12]	不清楚	不清楚	恰当	未描述	4

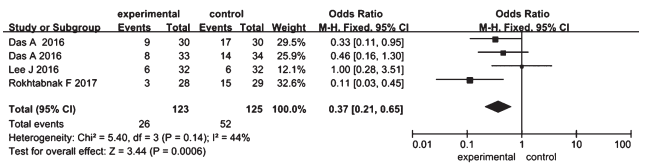


图2　术中降压药补充情况的Meta分析森林图

Fig 2　Forest plot of Meta-analysis of hypotensive drug supplement during operation

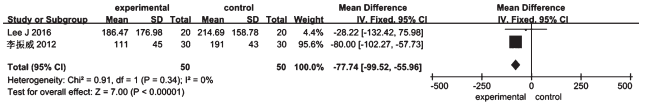


图3　术中出血量的Meta分析森林图

Fig 3　Forest plot of Meta-analysis of intraoperative bleeding volume

2.3.3　拔管时的血流动力学改变　①2项RCT报道了拔管时平均动脉压[11-12]，共108例患者，各研究之间虽存在统计学异质性，但进行敏感性分析后发现两种模型结果一致，最终采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示，试验组患者拔管时平均动脉压低于对照组，两组比较差异有统计学意义[MD=－13.40，95%CI(－16.24，－10.56)，P<0.001]。②2项RCT报道了拔管时的心率(HR)[11-12]，共108例患者，各研究之间无统计学异质性(P=0.21，I^2=35%)，采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示，试验组患者拔管时心率低于对照组，两组比较差异有统计学意义[MD=－30.13，95%CI(－33.40，－26.87)，P<0.001]，详见图4。

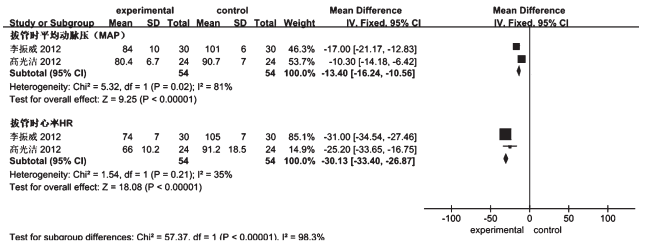


图4　拔管时的血流动力学改变的Meta分析森林图

Fig 4　Forest plot of Meta-analysis of hemodynamic stability during extubation

2.3.4　Fromme术野质量评分　4项RCT报道了Fromme术野质量评分[7-8,11-12]，共234例患者，各研究之间无统计学异质性(P=0.07，I^2=57%)，采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示，试验组患者Fromme术野质量评分显著低于对照组，两组比较差异有统计学意义[MD=－0.80，95%CI(－0.96，－0.65)，P<0.001]，详见图5。

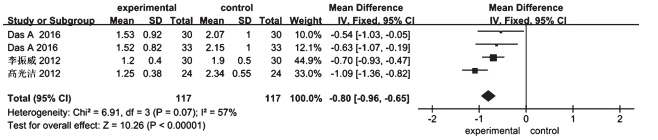


图5　Fromme术野质量评分的Meta分析森林图

Fig 5　Forest plot of Meta-analysis of quality score of Fromme surgical field

2.3.5　苏醒情况　①3项RCT报道了拔管时间[5,11-12]，共165例患者，各研究间无统计学异质性(P=0.65，I^2=0)，采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示，试验组患者拔管时间长于对照组，两组比较差异有统计学意义

[MD＝1.86，95％CI（0.82，2.89），P＝0.000 5]。②3项RCT报道了清醒时间[6,10,12]，共188例患者，各研究之间无统计学异质性（P＝0.24，I^2＝31％），故采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示，试验组患者清醒时间长于对照组，两组比较差异有统计学意义[MD＝3.17，95％CI（2.73，3.60），P＜0.001]。③4项RCT报道了出PACU时间[5,7-8,10]，共223例患者，各研究间存在统计学异质性（P＜0.000 01，I^2＝97％），采用随机效应模型进行Meta分析。结果显示，两组患者出PACU时间比较，差异无统计学意义[MD＝－0.15，95％CI（－5.72，5.42），P＝0.96]，详见图6。

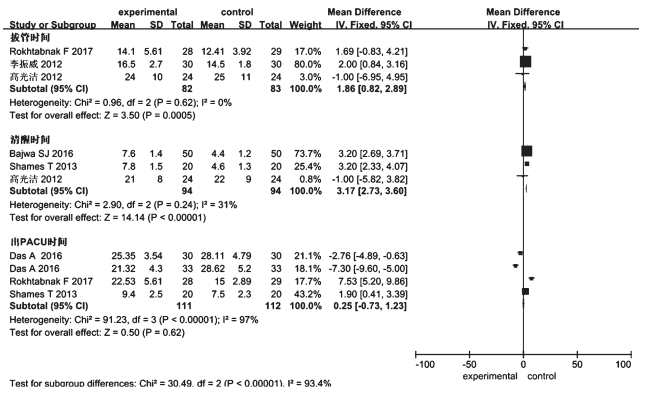


图6　术后苏醒情况的Meta分析森林图

Fig 6　Forest plot of Meta-analysis of postoperative recovery

2.3.6　术后不良反应发生率　将不同的不良反应指标分成不同的亚组进行分析，各研究之间无统计学异质性，故采用随机效应模型进行Meta分析。结果显示，试验组患者寒颤[5,6-8,10-12][OR＝0.37，95％CI（0.18，0.75），P＝0.006]、躁动[10-11][OR＝0.06，95％CI（0.00，1.15），P＝0.06]、恶心呕吐[5,6-8,10-12][OR＝0.28，95％CI（0.14，0.59），P＝0.000 8]的发生率均低于对照组；两组患者心动过缓[5,7-9,12]发生率比较，差异无统计学意义[OR＝1.11，95％CI（0.56，2.20），P＝0.76]，详见图7。

2.4　发表偏倚分析

对各指标进行发表偏倚分析，倒漏斗图均存在不对称的情况，提示本Meta分析存在发表偏倚的可能性较大。其中选取Fromme术野质量评分、术中出血量等指标为例展示各倒漏斗图的不对称情况，详见图8、图9。

3　讨论

本Meta分析共纳入8项RCT研究，共计497例鼻内镜手术患者。结果显示，在鼻内镜手术中应用右美托咪定行控制性降压时，Fromme术野质量明显优于对照组，术中需要补充降压药的患者数占比明显降低，术中出血量明显减少，降压达标时间无明显差异，拔管时血流动力学更加稳定；苏醒期患者拔管时间和清醒时间与对照组相比较长，但PACU停留时间两组基本相当；术后寒颤、恶心呕吐的发生率较低，但躁动、心动过缓的发生率

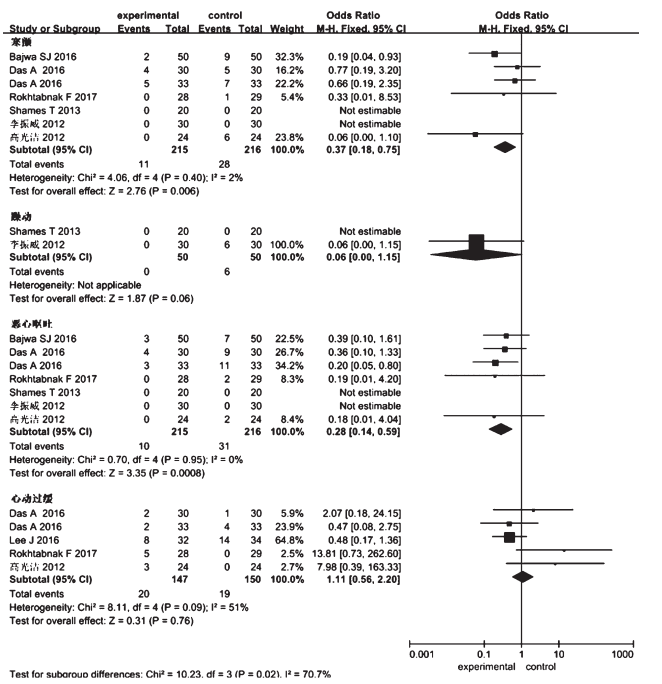


图7　术后不良反应发生率的Meta分析森林图

Fig 7　Forest plot of Meta-analysis of the incidence of postoperative ADR

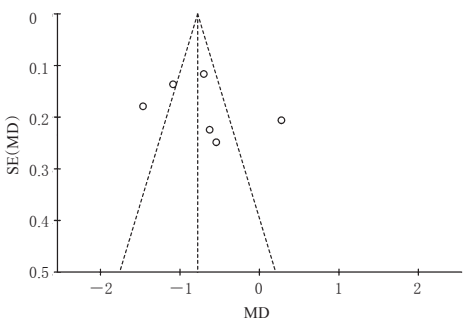


图8　Fromme术野质量评分的倒漏斗图

Fig 8　Invert funnel plot of Fromme operation filed quality score

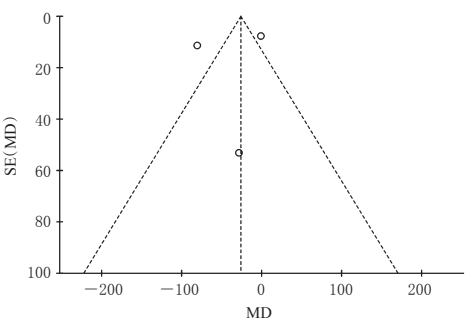


图9　术中出血量的倒漏斗图

Fig 9　Invert funnel plot of bleeding volume during operation

两组相当。

有研究表明，减慢心率可能减少术中出血[13]，这可能是试验组术野较清晰及出血量少的一个原因；右美托咪定具有镇静作用，可能有利于维持拔管期间的血流动

力学稳定，同时可能导致拔管时间及清醒时间较长；右美托咪定的应用不影响自主呼吸恢复并能减少术中麻醉药用量[14]，可能不影响出PACU时间，同时可以解释术后较少的寒颤等不良反应发生的原因。有文献报道右美托咪定心动过缓发生率较高[15]，本研究发现心动过缓的发生率并未增加，这可能与右美托咪定应用方法和剂量有关。

本Meta分析存在一定的局限性，体现在以下几个方面：(1)由于纳入文献数量较少，部分文献质量较差，未给出具体数据，部分数据仅以图表的形式描述结果，无法提取数据进行合并分析，特别是血流动力学指标；(2)纳入文献中有些指标的采集分析，如术中降压药补充情况及术后不良反应，各研究结果存在异质性，可能与文献报道结果偏差较大，各报道的患者性别比例及体质量指数差异、用药量及用药方法的不同有关，得到的分析结果可能偏差较大；(3)1项研究[4]报道的用药方法与其他文献差别较大。

此外，由于各研究针对控制性降压后血压反跳的标准不一[16]，本文选择拔管时的血流动力学指标进行分析，结果可能存在偏差。有些少见不良反应（如嗜睡、扩张性头痛）仅1篇[12]报道，其结果可信度不高。对于右美托咪定控制性降压对内环境及应激反应的影响研究较少，本文未进行分析。纳入的文献中右美托咪定多为辅助用药，其术中单独使用进行控制性降压是否存在优势还有待进一步研究。

综上所述，右美托咪定用于鼻内镜手术患者术中控制性降压不仅可以提供更清晰的术野，减少出血量，在使患者平稳地术后苏醒及减少术后并发症方面也存在较大优势。

参考文献

[1] JAHANSHAHI J, HASHEMIAN F, PAZIRA S, et al. Effect of topical tranexamic acid on bleeding and quality of surgical field during functional endoscopic sinus surgery in patients with chronic rhinosinusitis: a triple blind randomized clinical trial[J]. *PLoS One*, 2014.DOI: 10.1371/joumal.pon0.0104477.

[2] SARKAR C, BHATTACHARYYA C, SAMAL R, et al. Effectiveness of dexmedetomidine in reducing blood loss during middle ear surgery under general anaesthesia: a randomized controlled trial[J]. *J Soc Anesthesiol Nepal*, 2016, 3(2): 57-63.

[3] GUPTA P, CHOUDHARY R, OJHA T, et al. Dexmedetomidine as an adjuvant for hypotensive anaesthesia during functional endoscopic sinus surgery (FESS) [J]. *IOSR J Dent Med Sci*, 2016, 15(11): 143-146.

[4] 李亚丽，罗耀文，王琦，等.不同剂量右美托咪定抑制FESS术后拔管期不良反应的效果观察[J].中国药房，2014，25(30)：2829-2831.

[5] ROKHTABNAK F, DJALALI MOTLAGH S, GHODRATY M, et al. Controlled hypotension during rhinoplasty: a comparison of dexmedetomidine with magnesium sulfate[J]. *Anesth Pain Med*, 2017, 7(6): e64032.

[6] BAJWA SJ, KAUR J, KULSHRESTHA A, et al. Nitroglycerine, esmolol and dexmedetomidine for induced hypotension during functional endoscopic sinus surgery: a comparative evaluation[J]. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*, 2016, 32(2): 192-197.

[7] DAS A, MUKHERJE A, CHHAULE S, et al. Induced hypotension in ambulatory functional endoscopic sinus surgery: a comparison between dexmedetomidine and clonidine as premedication: a prospective, double-blind, and randomized study[J]. *Saudi J Anaesth*, 2016, 10(1): 74-80.

[8] DAS A, CHHAULE S, BHATTACHARYA S, et al. Controlled hypotension in day care functional endoscopic sinus surgery: a comparison between esmolol and dexmedetomidine: a prospective, double-blind, and randomized study[J]. *Saudi J Anaesth*, 2017, 10(3): 276-282.

[9] LEE J, KIM Y, PARK C, et al. Comparison between dexmedetomidine and remifentanil for controlled hypotension and recovery in endoscopic sinus surgery[J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2013, 122(7): 421-426.

[10] SHAMES T, EL BAHNASAWE NS, ABU-SAMRA M, et al. Induced hypotension for functional endoscopic sinus surgery: a comparative study of dexmedetomidine versus esmolol[J]. *Saudi J Anaesth*, 2013, 7(2): 175-180.

[11] 李振威，张诚章，彭健泓，等.右美托咪定在全麻鼻内镜手术控制性低血压中的应用[J].国际麻醉与复苏，2012，33(7)：466-469.

[12] 高光洁，徐迎阳，王兵，等.右美托咪定辅助七氟醚控制性降压在鼻内镜手术中的应用[J].解放军医学杂志，2012，37(1)：45-48.

[13] NAIR S, COLLINS M, HUNG P, et al. The effect of beta-blocker premedication on the surgical field during endoscopic sinus surgery[J]. *Laryngoscope*, 2004, 114(6): 1042-1046.

[14] SU S, REN C, ZHANG H, et al. The opioid-sparing effect of perioperative dexmedetomidine plus sufentanil infusion during neurosurgery: a retrospective study[J]. *Front Pharmacol*, 2016.DOI: 10.3389/fphar.2016.00407.

[15] KANG WS, KIM SY, SON JC, et al. The effect of dexmedetomidine on and adjuvant propofol requirement and intraoperative hemodynamics during remifentail based anesthesia[J]. *Korean J Anesthesiol*, 2012, 62(2): 113-118.

[16] SHIN S, LEE JW, KIM SH, et al. Heart rate variability dynamics during controlled hypotension with nicardipine, remifentanil and dexmedetomidine[J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2014, 58(2): 168-176.

（收稿日期：2019-10-07　修回日期：2019-12-20）
（编辑：刘明伟）