

右美托咪定辅助全麻对患者心脑血管缺血再灌注损伤的保护作用^Δ

黄厚刚*, 罗红霞[#](重庆医科大学附属永川医院麻醉科, 重庆 402160)

中图分类号 R614 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)32-4529-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.32.23

摘要 目的:考察右美托咪定辅助全麻对患者心脑血管缺血再灌注损伤的保护作用。方法:选择美国麻醉师协会(ASA)分级 I~II 级拟行气管插管的患者共 50 例,按随机数字表法分为右美托咪定组(D组)和对照组(C组),每组 25 例。D组患者于全麻前以 1 μg/kg 右美托咪定负荷剂量静脉泵注 10 min 后,再以 0.5 μg/(kg·h)维持剂量至手术结束;C组患者给予生理盐水,其余处理相同。监测两组患者手术开始时、切皮后 10 min、切皮后 30 min 以及手术结束时的心率(HR)、收缩压(SBP)、舒张压(DBP);分别于全麻诱导前(T₀)、手术结束时(T₁)、术后 6 h(T₂)、术后 12 h(T₃)、术后 24 h(T₄)、术后 48 h(T₅)6 个时点采集患者颈内静脉血,检测心肌钙蛋白 I(cTn I)、肾上腺素和去甲肾上腺素的水平。结果:D组患者手术过程各时点的 HR、SBP、DBP 水平与手术开始时比较差异无统计学意义($P>0.05$),且显著低于 C 组相应时点的测定值,差异有统计学意义($P<0.05$);D 组患者的 cTn I 质量浓度在 T₂~T₅ 时间点显著低于 C 组,差异有统计学意义($P<0.05$);D 组肾上腺素和去甲肾上腺素质量浓度在 T₁~T₅ 时点显著低于 C 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:右美托咪定辅助全麻能在一定程度上改善患者心脑血管缺血再灌注损伤。

关键词 右美托咪定;缺血再灌注损伤;心肌钙蛋白 I;肾上腺素;去甲肾上腺素

Protective Effects of Adjuvant General Anesthesia of Dexmedetomidine on Cardiac and Cerebral Ischemia-perfusion Injury

HUANG Hou-gang, LUO Hong-xia (Dept. of Anesthesiology, the Affiliated Yongchuan Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 402160, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the protective effects of adjunctive general anesthesia of dexmedetomidine on cardiac and cerebral ischemia-perfusion injury. METHODS: 50 patients, ASA physical status I - II, undergoing selective tracheal intubation, were randomly divided into dexmedetomidine group (group D) and control group (group C) with 25 cases in each group. The patients in group D received a loading dose of 1 μg/kg of dexmedetomidine by infusion pump before anaesthesia, 10 min later by a maintenance dose of 0.5 μg/(kg·h) till the end of surgery; whereas patients in group C received normal saline and same induction. HR, SBP and DBP of 2 groups were monitored at the beginning of operation, 10 min after incision, 30 min after incision, at the end of operation. Blood samples of vena jugularis interna were taken to determine the plasma levels of cardiac troponin I (cTn I), adrenaline and norepinephrine before anesthesia induction (T₀), at the end of surgery (T₁), 6 h after surgery (T₂), 12 h after surgery (T₃), 24 h after surgery (T₄), 48 h after surgery (T₅). RESULTS: There was no statistical significance in the levels of HR, SBP and DBP in group D between during operation and at the beginning of operation ($P>0.05$); those index were significantly lower than those of group C at corresponding time points, with statistical significance ($P<0.05$). The levels of cTn I in group D at T₂-T₅ were significantly lower than in group C, with statistical significance ($P<0.05$). The levels of adrenaline and norepinephrine at T₁-T₅ were significantly lower than group C, with statistical significance ($P<0.05$). CONCLUSIONS: Adjunctive general anesthesia of dexmedetomidine can improve cardiac and cerebral ischemia-perfusion injury to certain extent.

KEYWORDS Dexmedetomidine; Ischemia-perfusion injury; Cardiac troponin I; Adrenaline; Norepinephrine

术中的不良刺激如组织损伤和病原体侵入术中创伤,会引发外周炎症反应,从而导致机体应激。这些应激反应会导致组织代谢急剧改变,进而引起组织器官损伤^[1]。麻醉管理是调节术中及术后应激反应、减少手术对组织器官损伤作用的关键^[2]。右美托咪定是一种 α_2 肾上腺素能受体激动药,主要用于脑和脊髓的 α_2 肾上腺素能受体,曾被用作临床降压药。近

年来研究显示,它在辅助麻醉过程中能降低麻醉剂用量,改善术中血流动力学波动,具有明显的抗交感、镇痛作用^[3-4]。

心肌钙蛋白 I (cTn I) 是传统心血管损伤的重要指标之一,对心肌有高度特异性,能敏感地反映应激导致的心肌缺血再灌注损伤^[5]。儿茶酚胺是机体应激反应的重要指标。在手术过程中,全身应激状态会导致儿茶酚胺水平升高,过多的儿茶酚胺会加重脑组织缺血缺氧程度,从而加重脑损伤^[6-7]。研究表明,在脑缺血再灌注损伤模型中,血浆中儿茶酚胺浓度与神经细胞功能具有明确相关性^[6]。鉴于此,本研究通过比较应用右美托咪定辅助全麻患者与生理盐水对照患者的 cTn I 和儿茶酚胺水平,评价常规应用右美托咪定辅助全麻是否对

Δ 基金项目:重庆市永川区科技计划项目(No.Ycstc,2014rc9006)

* 主治医师,硕士。研究方向:麻醉学。电话:023-85381667。E-mail:hhg11112@163.com

通信作者:主治医师。研究方向:麻醉学。电话:023-85381667。E-mail:546137380@qq.com

心、脑缺血再灌注损伤具有保护作用。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择美国麻醉师协会(ASA)分级 I~II 级、拟行气管插管全麻下行择期手术的 18~60 岁患者共 50 例,按随机数字表法分为右美托咪定组(D组)和对照组(C组),各 25 例。两组患者性别、年龄、身高、体质量、手术时间和麻醉时间等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),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,患者或其家属均知情同意并签署知情同意书。

表 1 两组患者一般资料比较($\bar{x}\pm s, n=25$)

Tab 1 Comparison of general information between 2 groups ($\bar{x}\pm s, n=25$)

组别	性别(男/女),例	年龄,岁	身高,cm	体质量,kg	手术时间,min	麻醉时间,min
D组	14/11	65.6±7.6	159.3±11.5	55.9±7.8	110.4±31.2	121.5±30.3
C组	15/10	64.5±7.9	166.6±10.4	57.2±7.0	108.1±32.4	125.1±29.5

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:①ASA 分级 I~II 级;心功能 I~II 级。②无糖尿病、血液病及其他代谢障碍性疾病史;无高血压,无长期使用糖皮质激素、三环类抗抑郁药、抗菌药物史。③未服用维生素类药物。④无严重感染性疾病,肺功能及实验室检查基本正常,血常规检查中性粒细胞计数及分类数值均在正常范围。⑤术前未行放疗和化疗。⑥预计手术时间 ≥ 1 h 且 ≤ 4 h。

排除标准:①ASA 分级 III~V 级者;②患有严重的呼吸、循环和内分泌疾病者;③肝肾功能不全者;④神经系统疾病者。

1.3 麻醉方法

麻醉前开放上肢静脉通路,进行无创血压监测,指测血氧饱和度,进行心电监护等,以 10 ml/(kg·h)静脉滴注乳酸钠林格注射液。D 组患者于全麻前开始静脉泵注右美托咪定 1 μ g/kg 负荷剂量,持续泵入 10 min,随后给予 0.5 μ g/(kg·h)维持剂量至手术结束。C 组患者给予生理盐水,其余处理相同。两组患者麻醉诱导均采用丙泊酚 2 mg/kg、芬太尼 2 μ g/kg、咪达唑仑 0.02 mg/kg、维库溴铵 0.1 mg/kg,肌肉松弛后气管插管,接麻醉机,机控呼吸,持续监测维持呼气末二氧化碳分压(PETCO₂) 在 35~45 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa),维持血压波动在基础值 $\pm 20\%$ 范围内。术中静脉滴注丙泊酚 3~6 mg/(kg·h)、瑞芬太尼 7~9 μ g/(kg·h)维持麻醉,缝皮时停用丙泊酚和瑞芬太尼。两组患者麻醉深度尽量控制在同一水平。

1.4 观察指标

监测两组患者在手术开始时和切皮后 10、30 min 以及手术结束时的心率(HR)、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)。全麻诱导前(T₀)、手术结束时(T₁)、术后 6 h(T₂)、术后 12 h(T₃)、术后 24 h(T₄)、术后 48 h(T₅)采集患者颈内静脉血检测 cTn I、肾上腺素和去甲肾上腺素水平。

1.5 统计学方法

采用 Prism 6.0 软件对数据进行统计学分析。组间比较采用两独立样本 *t* 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者手术过程各时点血流动力学变化

两组患者手术开始时的 HR、SBP、DBP 比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。C 组患者在手术切皮后 10、30 min 的 HR、SBP、DBP 较手术开始时显著升高,差异有统计学意义

($P<0.05$),且显著高于 D 组患者相应时点的 HR、SBP、DBP 值,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者手术过程各时点血流动力学变化见表 2。

表 2 两组患者手术过程各时点血流动力学变化($\bar{x}\pm s, n=25$)

Tab 2 Haemodynamics change of 2 groups at each time point during operation ($\bar{x}\pm s, n=25$)

指标	组别	手术开始时	切皮后 10 min	切皮后 30 min	手术结束时
SBP, mm Hg	D组	102.4±8.1	106.7±9.5 [*]	115.9±9.3 [*]	110.6±7.5
	C组	98.3±7.6	126.4±10.7 [*]	138.5±11.3 [*]	101.7±7.8
DBP, mm Hg	D组	68.3±5.4	72.4±6.2 [*]	76.5±7.3 [*]	71.3±6.8
	C组	65.8±5.2	79.6±6.4 [*]	85.4±7.1 [*]	72.6±5.9
HR, 次/min	D组	72.4±4.6	78.5±5.4 [*]	79.1±6.3 [*]	73.4±5.5
	C组	68.7±4.8	82.5±6.2 [*]	89.4±6.7 [*]	74.6±6.3

注:与手术开始时比较,* $P<0.05$;与 C 组比较,* $P<0.05$

Note: vs. at the beginning of operation, * $P<0.05$; vs. group C, * $P<0.05$

2.2 两组患者手术过程各时点 cTn I 水平比较

与 T₀ 时比较,两组患者的 cTn I 水平从 T₁ 时即升高;在 T₂、T₃、T₄、T₅ 时点,C 组患者的 cTn I 水平较 D 组升高明显,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者手术过程各时点 cTn I 水平比较见表 3。

表 3 两组患者手术过程各时点 cTn I 水平比较($\bar{x}\pm s, n=25$)

Tab 3 Comparison of cTn I concentration between 2 groups at each time point during operation ($\bar{x}\pm s, n=25$)

组别	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	T ₅
D组	0.16±0.06	0.32±0.19 [*]	0.33±0.16 ^{**}	0.38±0.11 ^{**}	0.21±0.12 ^{**}	0.19±0.08 ^{**}
C组	0.18±0.08	0.42±0.21 [*]	0.49±0.24 [*]	0.56±0.16 [*]	0.45±0.18 [*]	0.32±0.12 [*]

注:与 T₀ 时比较,* $P<0.05$;与 C 组比较,* $P<0.05$

Note: vs. T₀, * $P<0.05$; vs. group C, * $P<0.05$

2.3 两组患者各时点肾上腺素和去甲肾上腺素水平比较

与 T₀ 时比较,两组患者的肾上腺素和去甲肾上腺素水平从 T₁ 时即升高;在 T₁、T₂、T₃、T₄、T₅ 时点,C 组患者的肾上腺素和去甲肾上腺素水平较 D 组升高明显,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者各时点肾上腺素和去甲肾上腺素水平比较见表 4。

表 4 两组患者各时点肾上腺素和去甲肾上腺素水平比较($\bar{x}\pm s, n=25$)

Tab 4 Comparison of adrenaline and norepinephrine between 2 groups at each time point during operation ($\bar{x}\pm s, n=25$)

指标	组别	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	T ₅
肾上腺素, ng/L	D组	132±41	145±46 ^{**}	138±48 ^{**}	135±45 ^{**}	133±43 ^{**}	134±44 [*]
	C组	134±48	203±61 [*]	186±58 [*]	177±48 [*]	163±42 [*]	149±49 [*]
去甲肾上腺素, ng/L	D组	377±66	468±62 ^{**}	439±61 ^{**}	408±56 ^{**}	387±67 ^{**}	380±60 [*]
	C组	388±57	592±68 [*]	575±64 [*]	526±60 [*]	439±62 [*]	412±68 [*]

注:与 T₀ 时比较,* $P<0.05$;与 C 组比较,* $P<0.05$

Note: vs. T₀, * $P<0.05$; vs. group C, * $P<0.05$

3 讨论

在全麻手术中,患者通常会因为手术刺激而产生全身应激反应,过度的应激反应会打破患者体内的内稳态平衡,产生血压波动、心率升高、微循环代谢障碍等血流动力学异常现象,从而引发心、脑等重要脏器的并发症^[8]。因此,在临床全麻

手术中维持组织稳定的血流灌注、保护内稳态平衡是手术能否顺利进行、术后能否良好恢复的关键^[9-10]。

右美托咪定是一种高选择性的 α_2 受体激动药,具有很强的镇静、镇痛、抗焦虑及交感阻滞作用。它可以通过以下途径对中枢神经、循环系统产生影响:(1)阻滞蛋白激酶A及其磷酸化;(2)活化钾通道和超极化细胞膜;(3)阻滞磺胺酸环化酶活化;(4)减少神经元活化和阻滞钙离子通道^[11-12]。

本研究中,两组患者的cTn I水平在术后均有一定程度升高,提示在围术期均发生了心肌损伤;但D组患者cTn I水平在T₂、T₃、T₄、T₅时点显著低于C组,提示右美托咪定对心脏有一定保护作用;两组患者在T₁时点的cTn I水平比较虽然无明显差异,但D组较C组有降低的趋势($P=0.084$),这可能与cTn I于心肌损伤6h后达峰有关。此外,D组患者的HR、SBP、DBP在手术过程中各时点无显著改变,且低于C组,据此推测右美托咪定可能在手术过程中通过稳定患者血流动力学、维持心肌组织灌注,一定程度上改善或预防了心脑血管缺血再灌注损伤,从而发挥了心脏保护作用。

右美托咪定还能通过调节机体外周循环肾上腺素和去甲肾上腺素浓度、抑制谷氨酸盐释放、抗凋亡等途径实现对脑缺血再灌注损伤的保护作用^[13-14]。本研究中,D组患者肾上腺素和去甲肾上腺素的水平在T₁、T₂、T₃、T₄、T₅时点均较C组降低,差异有统计学意义($P<0.05$),提示右美托咪定能有效控制术中术后应激反应程度,避免高浓度肾上腺素和去甲肾上腺素对神经功能的毒性作用,从而发挥脑缺血再灌注损伤的保护效应。但是,右美托咪定降低cTn I、肾上腺素及去甲肾上腺素水平的具体作用机制有待进一步研究,这是本研究的不足所在。

参考文献

[1] 徐华.手术应激反应引发机制与调控[J].人民军医,2008,51(2):120.
[2] Bekker A, Haile M, Kline R, et al. The effect of intraoperative infusion of dexmedetomidine on the quality of recovery after major spinal surgery[J]. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2013,25(1):16.
[3] 刘玲,纪凤涛,刘付宁,等.右美托咪定对老年患者腰-硬联合麻醉的镇静效应[J].临床麻醉学杂志,2011,27(1):

49.

[4] 万永灵,陈学钧,林涛,等.右美托咪定联合地佐辛对剖胸手术后拔管期血流动力学及镇痛镇静的影响[J].中国药房,2013,24(38):3 616.
[5] Donnelly R, Millar-Craig MW. Cardiac troponins: IT upgrade for the heart[J]. *Lancet*, 1998,351(9 102):537.
[6] Eser O, Fidan H, Sahin O, et al. The influence of dexmedetomidine on ischemic rat hippocampus[J]. *Brain Res*, 2008,1 218:250.
[7] 李煜,张永福,赖国忠,等.右美托咪定对腹腔镜手术围术期儿茶酚胺及血流动力学的影响[J].中国微创外科杂志,2011,11(2):119.
[8] Chrousos GP, Gold PW. The concepts of stress and stress system disorders; overview of physical and behavioral homeostasis[J]. *Jama*, 1992,267(9):1 244.
[9] 张瑜.麻醉深度对体外循环脑损伤的影响[D].大连:大连医科大学,2011.
[10] 郭荣,程芮.右美托咪定对脑缺血性损伤的保护作用[J].中国新药与临床杂志,2012,31(4):197.
[11] Afonso J, Reis F. Dexmedetomidine: current role in anesthesia and intensive care[J]. *Rev Bras Anesthesiol*, 2012,62(1):118.
[12] Khan ZP, Ferguson CN, Jones RM. Alpha-2 and imidazoline receptor agonists.Their pharmacology and therapeutic role[J]. *Anaesthesia*, 1999,54(2):146.
[13] Kan MC, Wang WP, Yao GD, et al. Anticonvulsant effect of dexmedetomidine in a rat model of self-sustaining status epilepticus with prolonged amygdala stimulation[J]. *Neurosci Lett*, 2013,543:17.
[14] Dahmani S, Rouelle D, Gressens P, et al. Characterization of the postconditioning effect of dexmedetomidine in mouse organotypic hippocampal slice cultures exposed to oxygen and glucose deprivation[J]. *Anesthesiology*, 2010,112(2):373.

(收稿日期:2014-12-23 修回日期:2015-05-29)

(编辑:胡晓霖)

健康暖心扶贫基金捐赠仪式在京举行

本刊讯 2015年10月17日是中国第2个扶贫日,为发展壮大健康暖心扶贫基金,动员更多社会力量参与健康暖心工程,扎实推进卫生计生扶贫工作,10月19日,在国家卫生和计划生育委员会财务司的指导下,中国人口福利基金会在北京远望楼宾馆举行了健康暖心扶贫基金捐赠仪式。国家卫生和计划生育委员会副主任王培安、国务院扶贫办副主任洪天云、中国人口福利基金会理事长赵炳礼出席捐赠仪式。国家卫生和计划生育委员会财务司监察专员何锦国致辞。

捐赠仪式上,回顾总结了健康暖心工程实施情况,对为健康暖心工程作出贡献的15家爱心单位和22名爱心志愿者进

行了表彰和鸣谢,现场募集项目资金1亿元。其中,中国医学科学院肿瘤医院、华中科技大学同济医学院附属协和医院、华中科技大学同济医学院附属同济医院、中南大学湘雅医院、中南大学湘雅二医院、山东大学齐鲁医院等6家预算管理医院累计向“健康暖心”扶贫基金捐赠1 800万元。“健康暖心——基层医疗装备联心助医计划”项目向四川省、河南省、浙江省、吉林省和榆林市基层医疗机构捐赠医疗设备价值7 700余万元。同时启动了“万名乡村医生资助计划”。最后,王培安副主任、洪天云副主任、赵炳礼理事长等与会领导共同为健康暖心工程的标识揭牌。