

## 不同剂量右美托咪定对心肺转流风心瓣膜置换术患者心肌损伤的影响

符炜<sup>1,2</sup>,顾尔伟<sup>1△</sup>,王宏<sup>2</sup>,梅玫<sup>2</sup>,陈庆书<sup>2</sup>,赵浩<sup>2</sup>

(1.安徽医科大学第一附属医院麻醉科,合肥 230032;2.蚌埠医学院第一附属医院,安徽蚌埠 233000)

**摘要:**目的 比较不同剂量右美托咪定对心肺转流(CPB)风心瓣膜置换术患者围术期心肌损伤的影响。方法 随机、双盲将择期风心二尖瓣狭窄瓣膜置换术患者分为 3 组:对照组(C组)、低剂量右美托咪定组(DEX1组)、高剂量右美托咪定组(DEX2组)。3组患者分别于全身麻醉诱导前(T<sub>0</sub>)、CPB后 2 h(T<sub>1</sub>)、CPB后 24 h(T<sub>2</sub>)、CPB后 48 h(T<sub>3</sub>)、CPB后 72 h(T<sub>4</sub>)抽取患者中心静脉血,监测各时点血浆肌钙蛋白 I(cTnI)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)水平、平均动脉压(MAP)和心率(HR)的变化。并记录气管导管拔除时间、ICU 停留时间、术后 24 h 时心肌收缩力评分、术后 24 h 引流量、心脏自动复跳及心血管不良事件发生的情况。结果 与 T<sub>0</sub> 相比,DEX2 组 HR 在 T<sub>1</sub> 时间点明显降低。与 C 组相比,DEX1 组在 T<sub>1</sub> 时间点 HR、血浆 CK-MB 明显降低,术后 24 h 时心肌收缩力评分和心血管不良事件发生率显著降低(P<0.05),但心脏自动复跳率没有明显改善;DEX2 组在 T<sub>1</sub> 时间点 HR 显著减少,在 T<sub>1</sub> 和 T<sub>2</sub> 时间点血浆 CK-MB 值明显降低,在 T<sub>2</sub>~T<sub>4</sub> 时间点血浆 cTnI 值显著减少,心脏自动复跳率明显增加,术后 24 h 时心肌收缩力评分和心血管不良事件发生率明显降低(P<0.05);DEX1 组和 DEX2 组的气管导管拔除时间、ICU 停留时间和术后 24 h 引流量没有明显变化。结论 右美托咪定对风心瓣膜置换术患者围术期心肌损伤具有保护作用,负荷量 0.6 μg/kg 继之以 0.6 μg·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup> 输注的给药方法更佳。

**关键词:**风湿性心脏病;右美托咪定;心肌保护

中图分类号:R971.2

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2015)04-0492-03

### Effect of different doses of dexmedetomidine on myocardial injury on cardiopulmonary bypass in patients with rheumatic heart valve replacement surgery

Fu Wei<sup>1,2</sup>, Gu Erwei<sup>1△</sup>, Wang Hong<sup>2</sup>, Mei Mei<sup>2</sup>, Chen Qingshu<sup>2</sup>, Zhao Hao<sup>2</sup>

(1. Department of Anesthesiology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230032, China; 2. the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu, Anhui 233000, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the effect of different doses of dexmedetomidine on myocardial injury (in perioperative period) on cardiopulmonary bypass (CPB) in patients with rheumatic heart valve replacement surgery. **Methods** Patients undertook rheumatic heart valve replacement surgery with mitral stenosis were divided into three groups ( $n=20$ ) in randomized and double-blind method: control group (group C), dexmedetomidine 0.3 μg/kg group (DEX1 group), dexmedetomidine 0.6 μg/kg group (DEX2 group). Central venous blood was drawn respectively before anesthesia induction (T<sub>0</sub>), 2h after CPB (T<sub>1</sub>), 24 h after CPB (T<sub>2</sub>), 48 h after CPB (T<sub>3</sub>), 72 h after CPB (T<sub>4</sub>). Plasma muscle calcium protein I (cTnI) and creatine kinase (CreatineKinase MB, CK-MB) were measured and mean arterial pressure and heart rate were recorded at each time point. Furthermore, extubation time, ICU stay, postoperative inotropic score 24 h after operation, drainage 24 h after operation, cardio auto-resuscitation rates and adverse cardiovascular events were recorded. **Results** Compared with T<sub>0</sub>, HR was significantly lower in the T<sub>1</sub> time point in DEX2 group. Compared with group C, HR, plasma CK-MB, inotropic score 24 h after operation and cardiovascular adverse events was significantly reduced in the T<sub>1</sub> time points in DEX1 group ( $P<0.05$ ), but the heart auto-resuscitation rate did not significantly improved. HR at T<sub>1</sub>, plasma CK-MB values at T<sub>1</sub> and T<sub>2</sub>, and plasma cTnI values at T<sub>2</sub>-T<sub>4</sub> were significantly reduced; the heart resuscitation significantly increased, myocardial contraction power ratings 24 h after operation and the incidence of cardiovascular events was significantly lower in DEX2 group ( $P<0.05$ ). The extubation time, ICU stay time and drainage 24 h after operation did not change significantly in both groups. **Conclusion** Dexmedetomidine has a protective effect on perioperative myocardial injury in patients with rheumatic heart valve replacement surgery, and the effect would be better when the dexmedetomidine was infused at 0.6 μg·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup> after a loading dose of 0.6 μg/Kg continuously.

**Key words:** rheumatic heart disease; dexmedetomidine; cardiac protection

右美托咪定是 α<sub>2</sub> 受体高选择性激动剂。研究显示 α<sub>2</sub> 受体激动剂参与调节自主神经系统和心血管系统<sup>[1]</sup>。Ren 等<sup>[2]</sup>应用右美托咪定于不停跳冠状动脉搭桥术中,发现右美托咪定对心肌具有保护作用。本研究的目的是观察不同剂量右美托咪定对风心瓣膜置换术患者心肌损伤的影响。

#### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 本研究已获医院医学伦理委员会批准,并与患者或家属签署知情同意书。临床资料选择择期风心瓣膜置

换手术患者 60 例,年龄 50~70 岁,ASA II~III 级,心功能 II~III 级。患者均无严重肝肾衰竭、无麻醉药过敏史、无精神病史、无严重房室传导阻滞(阻滞小于 II 度)。将患者随机双盲分为 3 组,低剂量右美托咪定组(DEX1 组)、高剂量右美托咪定组(DEX2 组)和对照组(C 组),每组 20 例。

**1.2 方法** TCI 系统采用思路高公司的 TCI-I 型注射泵。BIS 监测采用 AspectTM Medical system BISXP 监测仪,额部电极采用 SpectTM BISXP Sensor。所有患者麻醉前 30 min 肌

内注射吗啡 0.1~0.2 mg/kg 和东莨菪碱 0.006 mg/kg。入室后面罩吸氧常规监测平均动脉压(MAP)、心率(HR)、ECG、SpO<sub>2</sub> 和 BIS,开放外周静脉通路,局部麻醉下行左侧桡动脉穿刺置管监测有创血压,诱导后置入中心静脉导管备静脉采样。血浆靶控输注丙泊酚 1.5~2.0 μg/mL,待患者入睡后舒芬太尼 0.6 ng/mL 血浆靶控输注和顺式阿曲库铵 0.2 mg/kg 行麻醉诱导,DEX1 组和 DEX2 组于气管插管成功后 10 min 分别开始静输右美托咪定(批号:20130301,江苏恩华药业有限公司) 0.3 μg/kg 或 0.6 μg/kg,输注时间 10 min,随后分别以 0.3 μg·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>,0.6 μg·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>持续输注至关胸。C 组静脉输注同等量生理盐水作对照,方法同 DEX1 组和 DEX2 组。麻醉维持:舒芬太尼 0.6 ng/mL 血浆靶控输注,丙泊酚 1.5~2.0 μg/mL 血浆靶控输注,术中调整血浆靶浓度维持 BIS 于 40~60,间断静脉注射顺式阿曲库铵 0.05 mg/kg。体外循环期间维持 ACT>480 s,MAP 50~80 mm Hg,复温开始时静脉输注多巴胺(4~10) μg·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup>。非体外循环期间维持 MAP 60~90 mm Hg,HR 70~100 次/分。当 MAP<60 mm Hg 时,静脉注射去氧肾上腺素 40~80 μg;当 MAP>90 mm Hg 时,静脉注射尼卡地平 0.01 mg/kg。当 HR<50 次/分时,静脉注射阿托品 0.3~0.5 mg;当 HR>100 次/分时,静脉注射艾司洛尔 0.5~1.0 mg/kg。

**1.3 观察指标** 于全身麻醉诱导前(T<sub>0</sub>)、CPB 后 2 h(T<sub>1</sub>)、CPB 后 24 h(T<sub>2</sub>)、CPB 后 48 h(T<sub>3</sub>)、CPB 后 72 h(T<sub>4</sub>)时抽取中心静脉血 5 mL 检测血浆肌钙蛋白 I(cTnI)和肌酸激酶同工酶(CK-MB)浓度,并记录各时点的 MAP 和 HR。记录气管导管拔除时间、ICU 停留时间、术后 24 h 时心肌收缩力评分、术

后 24 h 引流量、心脏自动复跳及心血管不良事件(包括非致死性心肌梗死、再次心肌梗死、卒中、充血性心力衰竭、微血管事件、猝死等)发生的情况。

**1.4 统计学处理** 应用 SPSS 10.0 软件进行统计分析,计量资料均以  $\bar{x} \pm s$  表示,组内比较采用单因素方差分析,组间比较采用配对 *t* 检验,计数资料比较采用  $\chi^2$  检验,*P*<0.05 为差异有统计学意义。

**2 结果**

3 组患者一般情况各指标、体外循环时间和主动脉阻断时间比较差异无统计学意义(*P*>0.05),见表 1。所有病例均安全完成了手术。60 例患者取得完整数据。

与 T<sub>0</sub> 时间点相比,C 组、DEX1 组和 DEX2 组 MAP 值在 T<sub>1</sub>~T<sub>4</sub> 时间点差异无统计学意义(*P*>0.05);与 C 组相比,DEX1 组和 DEX2 组 MAP 值在 T<sub>0</sub>~T<sub>4</sub> 各个时间点差异无统计学意义(*P*>0.05)。与 T<sub>0</sub> 时间点相比,DEX2 组 HR 在 T<sub>1</sub> 明显降低(*P*<0.05);与 C 组相比,在 T<sub>1</sub> 时间点 DEX1 组和 DEX2 组 HR 都显著减少(*P*<0.05),见表 2。

与 C 组相比,DEX1 组血浆 CK-MB 在 T<sub>1</sub> 时间点明显降低(*P*<0.05),术后 24 h 时心肌收缩力评分和心血管不良事件发生率显著降低(*P*<0.05),心脏自动复跳率、气管导管拔除时间和 ICU 停留时间没有显著改变。与 C 组相比,DEX2 组血浆 CK-MB 值在 T<sub>1</sub> 和 T<sub>2</sub> 时间点明显降低,血浆 cTnI 值在 T<sub>2</sub>~T<sub>4</sub> 时间点显著减少,心脏自动复跳率明显增加,术后 24 h 时心肌收缩力评分和心血管不良事件发生率明显降低(*P*<0.05),气管导管拔除时间、ICU 停留时间和术后 24 h 引流量没有明显改变(*P*>0.05)。见表 3、4。

表 1 3 组患者一般情况和术中各指标的比较(n=20)

组别	年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	性别 (男/女)	体质量 ( $\bar{x} \pm s$ , kg)	心胸比 ( $\bar{x} \pm s$ )	体外循环时间 ( $\bar{x} \pm s$ , min)	主动脉阻断时间 ( $\bar{x} \pm s$ , min)
C 组	45±8	10/10	60±7	0.61±0.06	101±12	70±8
DEX1 组	46±9	9/11	62±6	0.60±0.05	101±11	68±9
DEX2 组	48±7	10/10	58±7	0.61±0.06	100±14	68±6

表 2 3 组各时点血流动力学比较( $\bar{x} \pm s$ , n=20)

参数	T <sub>0</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>	T <sub>4</sub>
MAP(mmHg)					
C 组	92±7	87±8	95±9	96±9	98±8
DEX1 组	93±6	92±7	97±8	102±8	99±7
DEX2 组	90±7	88±5	93±8	96±9	94±7
HR(次/分)					
C 组	77±8	79±9	78±8	81±5	80±7
DEX1 组	76±8	71±7	77±8	78±7	79±7
DEX2 组	78±6	68±7	75±7	79±6	76±6

表 3 3 组患者术中及术后各指标比较(n=20)

组别	心脏自动复跳率 (%)	气管导管拔出时间 ( $\bar{x} \pm s$ , h)	ICU 停留时间 ( $\bar{x} \pm s$ , h)	术后 24 h 引流量 ( $\bar{x} \pm s$ , mL)	术后 24 h 心肌收缩力评分( $\bar{x} \pm s$ , 分)	心血管不良事件发生率(%)
C 组	70	15.7±3.5	60±15	410±80	7.4±2.4	42
DEX1 组	75	15.3±2.7	55±12	432±65	5.5±2.0	28
DEX2 组	89	14.1±2.1	51±12	419±71	4.8±0.6	15

表 4 3 组各时间点 CK-MB 和 cTnI 比较( $\bar{x} \pm s, n=20$ )

参数	T <sub>0</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>	T <sub>4</sub>
CK-MB(ng/mL)					
C 组	2.67±0.87	41.87±15.58	35.13±17.58	25.41±11.13	15.67±3.87
DEX1 组	2.38±0.66	29.01±15.32	27.21±14.01	23.86±10.43	16.22±3.11
DEX2 组	2.49±0.97	26.96±13.62	21.08±10.76	19.22±10.32	15.68±3.46
cTnI(ng/mL)					
C 组	0.18±0.03	3.04±0.49	2.75±0.58	1.81±0.35	1.55±0.21
DEX1 组	0.19±0.06	2.98±0.61	2.66±0.42	1.78±0.31	1.47±0.27
DEX2 组	0.17±0.05	2.77±0.71	2.17±0.39	1.35±0.26	0.67±0.12

### 3 讨 论

本实验通过观察风心瓣膜置换手术患者应用右美托咪定对体外循环后心肌损伤的影响,结果发现在本研究计量范围内应用右美托咪定能剂量依赖性地抑制体外循环后心肌 cTnI 和 CK-MB 值的增加,心脏自动复跳率、术后 24 h 时心肌收缩力评分和心血管不良事件发生率明显改善,提示右美托咪定对体外循环后心肌损伤具有保护作用。

目前认为右美托咪定心肌保护效应可能通过多重机制发挥作用。研究已经显示短时间的缺血再灌注会对随后心肌长时间缺血再灌注损伤提供心肌保护作用,这即为缺血预处理效应。注射药物也可以产生缺血预处理的效应,这即为药物预处理。腺苷、二氮嗪和吸入麻醉药能诱发药物预处理的心肌保护作用<sup>[3-4]</sup>。由于缺血预处理通过复杂的信号级联介导,因此,单独的药物预处理并不能完全模拟缺血预处理效应<sup>[5]</sup>。然而,Okada 等<sup>[6]</sup>在大鼠心肌缺血再灌注前预注右美托咪定导致大鼠心肌缺血再灌注后梗死范围减小,预注  $\alpha_2$  受体拮抗剂育亨宾能取消这种保护作用。同时发现右美托咪定能显著减少冠状动脉血流量,注射育亨宾亦能逆转此效应。因此,单独注射右美托咪定发挥心肌保护作用可能通过激活  $\alpha_2$  受体减少冠状动脉血流量而模拟缺血预处理效应。与此实验相一致,新近研究表明<sup>[7]</sup>冠状动脉低灌注缺血预处理能导致心肌梗死范围减少。因此,提示在缺血再灌注损伤前使用右美托咪定具有心肌保护作用<sup>[8]</sup>。但是 Mimuro 等<sup>[9]</sup>在离体小鼠心脏缺血再灌注损伤后使用右美托咪定得出了相反的结论。其原因可能为缺血再灌注损伤后,冠状动脉对右美托咪定没有应答,因而冠状动脉血流没有变化,同时右美托咪定可能是通过  $\alpha_2$  受体的激活增加了梗死面积。

右美托咪定改善心肌氧平衡可能与右美托咪定心肌保护机制有关。有文献报道右美托咪定通过增加缺血心肌/非缺血心肌的血流比率改善心肌氧平衡和维持局部缺血心脏的氧平衡<sup>[10]</sup>。有研究也发现右美托咪定能维持山羊和猪非缺血心脏心肌的氧平衡<sup>[11]</sup>。右美托咪定减少儿茶酚胺释放导致心肌氧需的降低也可能是右美托咪定心肌保护的另—机制。Yoshitomi 等<sup>[12]</sup>观察右美托咪定对猪心肌缺血再灌注损伤的效应,发现冠状动脉内注射右美托咪定显著减少再灌注后心肌室性心律失常的发生率,显著改善再灌注心肌收缩力的恢复,同时发现冠状动脉内注射右美托咪定显著抑制心肌缺血区冠状静脉内去甲肾上腺素释放的增加,提示右美托咪定对缺血再灌注心肌具有保护作用,这种保护作用可能与抑制心肌再灌注后血浆去甲肾上腺素的增加有关。

总之,试验证实了在本观察剂量范围内右美托咪定持续输注剂量依赖性地抑制心肌缺血再灌注损伤,对风心瓣膜置换术损伤心肌具有保护作用。

### 参考文献:

[1] Chrysostomou C, Schmitt CG. Dexmedetomidine; Seda-

tion, analgesia and beyond[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2008, 4(7): 619-627.

- [2] Ren J, Zhang H, Huang L, et al. Protective effect of dexmedetomidine in coronary artery bypass grafting surgery[J]. *Exp Ther Med*, 2013, 6(2): 497-502.
- [3] Pain T, Yang XM, Critz SD, et al. Opening of mitochondrial K(ATP) channels triggers the preconditioned state by generating free radicals[J]. *Circ Res*, 2000, 87(5): 460-466.
- [4] Piriou V, Chiari P, Knezynski S, et al. Prevention of isoflurane-induced preconditioning by 5-hydroxydecanoate and gadolinium: possible involvement of mitochondrial adenosine triphosphate-sensitive potassium and stretch-activated channels[J]. *Anesthesiology*, 2000, 93(8): 756-764.
- [5] Yellon DM, Downey JM. Preconditioning the myocardium: from cellular physiology to clinical cardiology[J]. *Physiol Rev*, 2003, 83(20): 1113-1151.
- [6] Okada H, Kurita T, Mochizuki T, et al. The cardioprotective effect of dexmedetomidine on global ischaemia in isolated rat hearts[J]. *Resuscitation*, 2007, 74(3): 538-545.
- [7] Ibacache M, Sanchez G, Pedrozo Z, et al. Dexmedetomidine preconditioning activates pro-survival kinases and attenuates regional ischemia/reperfusion injury in rat heart[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1822(4): 537-545.
- [8] Hausenloy DJ, Yellon DM. Reperfusion injury salvage kinase signalling: taking a RISK for cardioprotection[J]. *Heart Fail Rev*, 2007, 12(3/4): 217-234.
- [9] Mimuro S, Katoh T, Suzuki A, et al. Deterioration of myocardial injury due to dexmedetomidine administration after myocardial ischaemia[J]. *Resuscitation*, 2010, 81(12): 1714-1717.
- [10] Willigers HM, Prinzen FW, Roekaerts PM, et al. Dexmedetomidine decreases perioperative myocardial lactate release in dogs[J]. *Anesth Analg*, 2003, 96(7): 657-664.
- [11] Lawrence CJ, Prinzen FW, de Lange S. Hemodynamic and coronary vascular effects of dexmedetomidine in the anesthetized goat[J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1997, 41(9): 830-836.
- [12] Yoshitomi O, Cho S, Hara T, et al. Direct protective effects of dexmedetomidine against myocardial ischemia-reperfusion injury in anesthetized pigs[J]. *Shock*, 2012, 38(1): 92-97.

(收稿日期: 2014-10-08 修回日期: 2014-11-26)