

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.21.020

网络首发 http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20191028.1400.024.html(2019-10-28)

心率变异性分析右美托咪啶对全身麻醉下迷走神经活动性的影响

杨思雨, 房 恂, 刘洪霞, 申 岱[△]

(天津医科大学口腔医院麻醉科 300070)

[摘要] **目的** 观察右美托咪啶对全身麻醉患者术中迷走神经活动性的影响。**方法** 选择静吸复合全身麻醉下行口腔颌面外科手术的患者 50 例, ASA I ~ II 级, 分为试验组(D 组)和对照组(C 组), 每组 25 例。D 组诱导前静脉泵注右美托咪啶 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 10 min, C 组泵注等量生理盐水。记录术前(T_0)、插管(T_1)、术中(T_2)时段的脑电双频指数(BIS)、平均动脉压(MAP)、心率(HR)及心率变异性(HRV)分析指标。**结果** 与 T_0 时比较, T_1 时两组 MAP、HR 均明显升高($P < 0.05$), T_1 时 D 组的 MAP、HR、BIS 均明显低于 C 组($P < 0.05$)。与 C 组相比, D 组在 T_1 时, 所有窦性 RR 间期的标准差(SDNN)、logLF、低频功率/高频功率(LF/HF)、散点图长轴(SD2)明显降低; T_2 时, 所有邻近窦性 RR 间期长度差异的均方根(RMSSD)、logHF、散点图短轴(SD1)、心率减速度(DC)明显升高($P < 0.05$), LF/HF 明显降低($P < 0.05$), logLF 无明显变化($P > 0.05$)。**结论** 右美托咪啶作为麻醉辅助药物对围术期自主神经活动有调控作用。

[关键词] 右美托咪啶; 心率变异性; 迷走神经; 全身麻醉**[中图分类号]** R614.2**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2019)21-3681-04

Effect of dexmedetomidine on vagal nerve activity under general anesthesia by heart rate variability analysis

YANG Siyu, FANG Yi, LIU Hongxia, SHEN Dai[△]

(Department of Anesthesiology, Stomatology Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China)

[Abstract] **Objective** To observe the effect of dexmedetomidine on the vagal nerve activity in the patients with general anesthesia. **Methods** A total of 50 patients with elective oral and maxillofacial surgery under intravenous-inhalation combined general anesthesia, the ASA grade I - II, were selected and divided into the experimental group (group D) and control group (group C), 25 cases in each group. Group D was given dexmedetomidine 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ by intravenous injection pump at 10 min before induction, while group C was intravenously pumped with the same amount of normal saline. BIS, MAP, HR and indicators of heart rate variability were recorded at preoperation (T_0), intubation (T_1) and intraoperation (T_2). **Results** The MAP and HR of the two groups were significantly increased at T_1 as compared with those at T_0 ($P < 0.05$). The MAP, HR and BIS at T_1 in group D were significantly lower than those in group C ($P < 0.05$). Compared with group C, the SDNN, logLF, LF/HF and SD2 in group D were significantly decreased at T_1 ; the RMSSD, logHF, SD1 and DC at T_2 were significantly increased at T_2 ($P < 0.05$), while LF/HF was significantly decreased ($P < 0.05$), and logLF had no significant change ($P > 0.05$). **Conclusion** Dexmedetomidin as an auxiliary drug of anesthesia has an regulatory effect on autonomic nervous activity in perioperation.

[Key words] dexmedetomidine; heart rate variability; vagus nerve; general anesthesia

右美托咪啶为新型高选择性 α_2 肾上腺素能受体激动药, 具有镇静、镇痛及抑制交感神经等作用而广泛应用于围术期。近来研究表明, 右美托咪啶还具有抗炎效应和器官保护等非麻醉作用^[1-3], 其机制可能与提升迷走神经活动性有关^[4-5]; 同时也有研究证实, 迷走神经活动性的降低是许多病理生理状况的原因^[6], 如心肌缺血、心律失常、心力衰竭与之密切相关。目前多数研究认为右美托咪啶可抑制交感神经兴奋引起的应激反应, 从而相对提高迷走神经活

性^[7]。但交感神经与迷走神经的活动并非总是此消彼长, 临床中常用的麻醉药物多数会对自主神经系统产生全面的抑制^[8]。因此, 交感神经被抑制后的迷走神经相对兴奋, 并不等同于迷走神经活动性的绝对提升。本研究通过心率变异性(Heart rate variability, HRV)分析右美托咪啶对全身麻醉手术中迷走神经活动的确切影响, 从自主神经系统的视角来探讨右美托咪啶的作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究已通过天津医科大学口腔医

院伦理委员会的批准,并与患者签署知情同意书。择期静吸复合全身麻醉下行口腔颌面外科手术的患者 50 例,年龄 18~66 岁,ASA I~II 级。排除标准:心律失常及自主神经功能异常者。根据麻醉诱导前是否静脉泵注右美托咪啶分为试验组(D 组)和对照组(C 组),每组 25 例。两组患者性别、年龄、身高及体重等差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 两组患者一般情况比较

组别	<i>n</i>	男/女 (<i>n/n</i>)	年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	身高 ($\bar{x}\pm s$,cm)	体质量 ($\bar{x}\pm s$,kg)
D 组	25	11/14	38.0±13.7	166.8±18.5	64.2±15.2
C 组	25	11/14	38.4±11.6	164.5±17.2	65.3±14.7

1.2 麻醉方法 患者入室后开放静脉通路,监测血压(BP)、心电图(ECG)、心率(HR)、脑电双频指数(BIS)及血氧饱和度(SpO₂)。D 组诱导前 10 min 静脉泵注右美托咪啶 1 μg/kg 10 min,C 组以同样的方法泵注等量生理盐水。麻醉诱导:咪达唑仑 0.05 mg/kg、依托咪啶 0.3 mg/kg、芬太尼 2 μg/kg 及维库溴铵 0.05 mg/kg 静脉推注,同时面罩加压给氧去氮 5 min,喉镜明视下行经鼻异型气管插管,置管后连接 GE9100 麻醉机进行机械通气,吸入 N₂O 及 O₂ 的浓度各为 50%,潮气量为 6~8 mL/kg,呼吸频率为 12 次/分,吸呼比为 1:2,维持呼气末二氧化碳分压(PetCO₂) 在 35~45 mm Hg。麻醉维持采用 Alaris @PK TCI 靶控泵的 Marsh 模型输注 1%丙泊酚,效应室浓度 2 μg/mL,每隔 1 小时追加维库溴铵 0.05 mg/kg。手术开始时,由外科医生给予 4%阿替卡因局部浸润麻醉。术中根据 BIS 值及血流动力学情况调节丙泊酚和芬太尼的用量。

1.3 观察指标 记录术前(T₀)、插管(T₁)、术中(T₂)的 HR、平均动脉压(MAP)及 BIS;入室后通过

Prince180D 快速心电检测仪连续采集心电信号并保存,应用 MATLAB R2010a 软件处理心电信号并剔除伪差和早搏,从中截取 T₀、T₁、T₂ 时段各 5 min 信号进行 HRV 分析。时域指标:所有窦性 RR 间期的标准差(SDNN)、所有邻近窦性 RR 间期长度差异的均方根(RMSSD);频域指标:总功率(TP)、低频功率(LF)、高频功率(HF)、低频功率/高频功率(LF/HF);非线性指标:散点图短轴(SD1)、散点图长轴(SD2);心率减速力(DC)^[9]。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间采用 *t* 检验,组内采用单因素方差分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者血流动力学指标和 BIS 值的比较 两组患者 MAP、HR 及 BIS 在 T₀ 时差异均无统计学意义($P>0.05$),T₁、T₂ 时 D 组的 MAP、HR、BIS 均明显低于 C 组($P<0.05$)。与 T₀ 比较,T₁ 时两组患者 MAP、HR 均明显升高($P<0.05$),T₂ 时 D 组 MAP、HR 均明显降低($P<0.05$),C 组 MAP 明显降低($P<0.05$);与 T₁ 时比较,两组患者 MAP、HR 在 T₂ 时均明显降低($P<0.05$),见表 2。

2.2 两组患者 HRV 各项指标的比较 与 C 组相比,D 组在 T₁ 时 SDNN、logLF、LF/HF、SD2 明显降低;T₂ 时,RMSSD、logHF、SD1、DC 明显升高($P<0.05$),LF/HF 明显降低($P<0.05$),logLF 无明显变化($P>0.05$)。与 T₀ 比较,在 T₁ 时两组的 SDNN、logTP、LF/HF、SD2 均明显升高($P<0.05$);在 T₂ 时,C 组的 LF/HF 无明显变化($P>0.05$),两组的其余 HRV 指标均明显降低($P<0.05$),见表 3。

表 2 两组患者血流动力学指标和 BIS 值的比较($\bar{x}\pm s$)

指标	<i>n</i>	T ₀	T ₁	T ₂
MAP(mm Hg)				
D 组	25	87.00±9.17	97.33±11.40 ^{ab}	68.11±7.76 ^{abc}
C 组	25	89.05±10.27	101.95±10.72 ^b	82.20±7.28 ^{bc}
HR(次/分)				
D 组	25	73.52±9.69	81.08±14.57 ^{ab}	60.16±7.69 ^{abc}
C 组	25	71.92±9.63	106.92±14.65 ^b	69.24±7.82 ^c
BIS				
D 组	25	96.76±1.16	32.40±4.65 ^{ab}	45.44±6.36 ^{abc}
C 组	25	96.76±0.93	37.28±4.40 ^b	49.44±6.61 ^{bc}

^a: $P<0.05$,与 C 组比较;^b: $P<0.05$,与 T₀ 比较;^c: $P<0.05$,与 T₁ 比较

表 3 两组患者 HRV 各项指标的比较($\bar{x}\pm s$)

指标	<i>n</i>	T ₀	T ₁	T ₂
SDNN(ms)				
D 组	25	39.28±14.84	76.06±24.92 ^{ab}	13.65±5.34 ^{bc}
C 组	25	40.40±11.70	82.92±27.15 ^b	13.53±3.39 ^{bc}

续表 3 两组患者 HRV 各项指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	n	T ₀	T ₁	T ₂
RMSSD(ms)				
D 组	25	26.37±10.46	17.44±8.21 ^b	13.90±5.10 ^{ab}
C 组	25	26.92±8.15	16.33±6.81 ^b	10.51±3.04 ^{bc}
logHF				
D 组	25	2.22±0.37	1.61±0.42 ^b	1.46±0.38 ^{ab}
C 组	25	2.21±0.31	1.70±0.35 ^b	1.22±0.26 ^{bc}
logLF				
D 组	25	2.44±0.36	2.10±0.40 ^{ab}	1.32±0.43 ^{bc}
C 组	25	2.49±0.29	2.37±0.38	1.47±0.23 ^{bc}
logTP				
D 组	25	3.06±0.34	3.67±0.25 ^b	2.10±0.43 ^{bc}
C 组	25	3.12±0.25	3.73±0.35 ^b	2.15±0.24 ^{bc}
LF/HF				
D 组	25	1.87±1.07	3.72±2.58 ^{ab}	0.78±0.35 ^{abc}
C 组	25	2.27±0.81	5.48±3.04 ^b	2.02±1.39 ^c
SD1(ms)				
D 组	25	18.64±7.40	12.33±5.80 ^b	9.82±3.60 ^{ab}
C 组	25	19.03±5.77	11.55±4.82 ^b	7.43±2.15 ^{bc}
SD2(ms)				
D 组	25	51.97±20.59	106.76±35.43 ^{ab}	16.47±7.01 ^{bc}
C 组	25	53.71±16.10	116.64±32.58 ^b	17.56±4.58 ^{bc}
DC(ms)				
D 组	25	11.19±3.92	7.54±3.01 ^b	6.76±2.07 ^{ab}
C 组	25	11.20±3.29	6.50±2.43 ^b	5.17±1.40 ^b

^a: $P < 0.05$, 与 C 组比较; ^b: $P < 0.05$, 与 T₀ 比较; ^c: $P < 0.05$, 与 T₁ 比较

3 讨 论

围术期的各种刺激和创伤会造成交感神经系统过度兴奋,随之出现应激反应并可能引发各种并发症^[10-11]。通常人们应用麻醉药、麻醉镇痛药等来抑制交感神经做出的被动反应,但常常忽视了药物同时对副交感活动的抑制,而主要承担副交感神经功能的迷走神经才是呼吸、循环、消化、泌尿等脏器功能的主要调控者^[6]。因此,围术期保护迷走神经活动性,对于维护脏器功能稳定具有重要意义。

本研究发现,T₁ 时 BIS 值低于 40,T₂ 时 BIS 值稳定于 40~65,表明麻醉深度适当;且 T₁、T₂ 时 BIS 值试验组均低于对照组,说明右美托咪啶可明确加深麻醉。两组 MAP 和 HR 在 T₁ 时明显高于 T₀,试验组的 MAP 和 HR 波动明显小于对照组,且 T₂ 时试验组循环抑制深于对照组,说明插管时对两组均造成一定的血流动力学影响,但右美托咪啶能有效抑制插管应激反应,稳定血流动力学^[12]。加深麻醉、抑制应激反应、稳定血流动力学等上述作用表明,右美托咪啶是一种较好的麻醉辅助用药,这也与先前的大多数研究结论一致^[11,13]。

HRV 是指连续心搏间期的微小差异,可以反映心脏交感神经、迷走神经的活动性,是目前衡量自主神经系统功能最好的无创定量指标^[14]。目前常用的 HRV 分析指标中,RMSSD、HF、SD1、DC 反映迷走神经活动性,LF 是反映交感神经的指标,SDNN、TP、SD2 反映总体变化,其中交感神经活动居主导;LF/HF 反映交感神经和迷走神经平衡,是表达应激的敏感指标。

本研究结果显示,T₂ 和 T₀ 时相比,两组的 HRV 快变化指标 RMSSD、logHF、SD1、DC 明显降低,慢变化指标 SDNN、logLF、logTP、SD2 亦明显降低,这表明在全身麻醉期间自主神经系统受到麻醉药物的全面抑制。T₁ 时段两组 SDNN、LF/HF、logTP、SD2 均显著升高,但试验组的 SDNN、logLF、LF/HF、SD2 低于对照组,说明气管插管时的刺激会导致交感神经兴奋性增加,而右美托咪啶能有效抑制应激,这也与血流动力学的变化一致。与 C 组相比,D 组在 T₁ 时 SDNN、logLF、LF/HF、SD2 明显降低;T₂ 时,RMSSD、logHF、SD1、DC 明显升高($P < 0.05$),LF/HF 明显降低($P < 0.05$),logLF 无明显变化($P >$

0.05),说明术中迷走神经活动性得到了显著的提升,此时交感神经活性并没有明显差异,表明右美托咪啶可直接提高迷走神经活性,而并非是抑制交感后的相对提升。

右美托咪啶作为新型的 α_2 肾上腺素能受体激动药,其受体不仅高度分布于与镇静、镇痛相关的蓝斑核、脑桥、脊髓,在延髓的孤束核等迷走神经核团也均含有丰富的 α_2 -AR^[15]。所以其机制可能是右美托咪啶在激动了蓝斑核、脊髓等功能核团 α_2 -AR 的同时,也兴奋了迷走神经中枢。并且近年来有研究表明右美托咪啶的抗炎、脏器保护作用在切断迷走神经后消失^[4,16],这也从侧面证明了右美托咪啶可兴奋迷走神经。迷走神经作为副交感神经功能的主要承担者,其在自主神经系统活动中居于主导的角色通常被人们所忽视,因此保护迷走神经的活动性接近其生理水平,对于维护脏器功能稳定具有重要意义。

综上所述,本研究发现右美托咪啶可直接提升迷走神经活动性,因此右美托咪啶就不仅仅局限于人们所熟知的麻醉辅助作用,它对迷走神经活动性的提升作用在维持基本生命活动中具有重要意义,其对围术期自主神经活动的调控作用,使其具有区别于多数麻醉药物的独特价值。

参考文献

[1] MAHMOUD M, MASON K P. Dexmedetomidine: review, update, and future considerations of paediatric perioperative and periprocedural applications and limitations [J]. *Br J Anaesth*, 2015, 115(2):171-182.

[2] ROMAGNOLI S, AMIGONI A, BLANGETTI I, et al. Light sedation with dexmedetomidine: a practical approach for the intensivist in different ICU patients [J]. *Minerva Anestesiol*, 2018, 84(6):731-746.

[3] WU C YU, LU Y F, WANG M L, et al. Effects of dexmedetomidine infusion on inflammatory responses and injury of lung tidal volume changes during One-Lung ventilation in thoracoscopic surgery: a randomized controlled trial [J]. *Mediators Inflamm*, 2018, 2018:2575910.

[4] BOROVIKOVA L V, IVANOVA S, ZHANG M, et al. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin [J]. *Nature*, 2000, 405(6785):458-462.

[5] 邹艳清, 项辉, 李建国. 右美托咪啶的非镇静作用——抗炎及器官保护 [J]. *微循环学杂志*, 2016, 26(3):74-78.

[6] 房恂, 张婷婷, 张文敬, 等. 围手术期迷走神经保护 [J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2017, 38(12):1128-1132.

[7] TARVAINEN M P, GEORGIADIS S, LAITIO T, et al. Heart rate variability dynamics during low-dose propofol and dexmedetomidine anesthesia [J]. *Ann Biomed Eng*, 2012, 40(8):1802-1813.

[8] MÄ E M, PENTTILÄ J, LAITIO T, et al. The effects of surgical levels of sevoflurane and propofol anaesthesia on heart rate variability [J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2007, 24(7):626-633.

[9] 房恂, 申岱. 相位整序信号平均技术用于全麻术中自主神经功能的评价 [J]. *临床麻醉学杂志*, 2017, 33(1):15-18.

[10] BISWAS S, MANDAL S, MITRA T, et al. A prospective randomized comparative study to compare the hemodynamic and metabolic stress response due to endotracheal intubation and i-gel usage during laparoscopic cholecystectomy [J]. *Middle East J Anaesthesiol*, 2015, 23(3):315-320.

[11] PRIEBE H J. Pharmacological modification of the perioperative stress response in noncardiac surgery [J]. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2016, 30(2):171-189.

[12] MAHAJAN L, KAUR M, GUPTA R, et al. Attenuation of the pressor responses to laryngoscopy and endotracheal intubation with intravenous dexmedetomidine versus Magnesium sulphate under bispectral index-controlled anaesthesia: A placebo-controlled prospective randomised trial [J]. *Indian J Anaesth*, 2018, 62(5):337-343.

[13] LI Y, WANG B, ZHANG L L, 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.

[14] MONTANO N, PORTA A, COGLIATI C, et al. Heart rate variability explored in the frequency domain: a tool to investigate the Link between heart and behavior [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2009, 33(2):71-80.

[15] SANTIAGO F E, FIOR-CHADI D R, CARRETTIERO D C. Alpha2-adrenoceptor and adenosine A1 receptor within the nucleus tractus solitarius in hypertension development [J]. *Auton Neurosci*, 2015, 187(1):36-44.

[16] XIANG H, HU B, LI Z F, et al. Dexmedetomidine controls systemic cytokine levels through the cholinergic anti-inflammatory pathway [J]. *Inflammation*, 2014, 37(5):1763-1770.

(收稿日期:2019-05-21 修回日期:2019-07-02)