

• 研究报告 •

右美托咪定对蛛网膜下腔出血介入栓塞治疗患者的心肌保护作用

江楠 肖亮灿 齐铁伟 郭少雷 梁丰 陈祯

【关键词】 右美托咪定； 蛛网膜下腔出血； 心肌损害

介入栓塞治疗因为创伤小、操作时间短等特点,是治疗脑动脉瘤(IA)急性期高风险患者的重要手段。脑动脉瘤蛛网膜下腔出血(IA-SAH)患者常伴有不同程度的心脏损害,不但对临床预后有重要的影响,也是手术麻醉需要重视的问题。因此,对 IA-SAH 患者围手术期应用保护心肌的药物和方法,监测心肌损害及心功能预后的敏感指标非常重要。右美托咪定是高选择性的 α_2 肾上腺素能受体激动剂,具有镇静、抗交感兴奋作用,与麻醉药物联用时能有效降低拔管时引起的心血管兴奋反应和血浆儿茶酚胺水平;当机体处于应激状态时,能明显抑制中枢交感神经活性,减慢心率,降低心肌耗氧,减少术后心血管事件的发生率^[1-5]。本研究拟通过观察 IA-SAH 患者全麻中应用右美托咪定后对围手术期血流动力学、血清肌钙蛋白 T(cTnT)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)及心血管并发症发生的影响,为临床应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究设计:本研究采用前瞻性研究方法,符合医学伦理学要求,得到医院伦理委员会批准,患者签署知情同意书。

1.2 一般资料:选择 2010 年 3 月至 2011 年 3 月在本院行介入栓塞治疗的 IA-SAH 患者 30 例,入选条件:经数字减影血管造影(DSA)或颅脑 CT 血管造影(CTA)检查确诊为 IA-SAH 患者;患者既往无脑血管及精神、神经病史,无器质性心血管病史,无肺、肝、肾疾病史,无

恶性肿瘤病史者;年龄 23~68 岁,按美国麻醉医师协会(ASA)分级 II~IV 级者。将患者按随机数字表法分为丙泊酚组(P 组)及右美托咪定联合丙泊酚组(D 组),每组 15 例,以同期 15 例因体检发现单纯 IA 而行介入栓塞治疗的患者作为对照组(C 组)。

1.3 给药方法:术前常规肌肉注射阿托品 0.5 mg、鲁米那 0.1 g,入手术室后建立上肢静脉输液通路,监测心率(HR)、心电图(ECG)、平均动脉压(MAP)、脉搏血氧饱和度(SpO₂)、呼气末二氧化碳分压(P_{ET}CO₂,应用惠普监护仪)及脑电双频指数(BIS,采用 ASPECT 监测仪)。丙泊酚 4.0 mg/L 靶控输注,顺阿曲库铵 0.2 mg/kg、芬太尼 2.0 μ g/kg 麻醉诱导,5 min 后 BIS 值为 55 以下,快速气管插管,术中静脉滴注(静滴)复方乳酸钠林格液与 6%羟乙基淀粉 130/0.4 (1:1)。D 组麻醉诱导前 15 min 静脉泵注 10 ml 右美托咪定 0.5 μ g/kg, P 组、C 组给予 10 ml 生理盐水。术中维持血压在术前基础值 \pm 20%,P_{ET}CO₂ 在 35~45 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa), BIS 值为 45~55,根据 BIS 值调控七氟醚吸入浓度。术中出现低血压予麻黄素纠正,出现窦性心动过缓予阿托品纠正。术后给予阿托品 0.5 mg/kg、新斯的明 1.0 mg/kg 进行肌松拮抗,待患者呼吸恢复、苏醒、反射恢复、吸空气 SpO₂ 不低于基础值的 5%后拔除气管导管,送重症监护病房(ICU)进行后续治疗。

1.4 观察指标:①记录患者麻醉前(T0)、气管插管时(T1)、术毕即刻(T2)、术后 1 d(T3)、3 d(T4)的血流动力学指标变化。②分别于 T0、T3、T4 采集外周静脉血,测定 cTnT、CK-MB 活性。③记录手术前后心电图异常、心肌梗死、心力衰竭、心室纤颤、心源性猝死等心血管并发症的发生情况。

1.5 统计学方法:采用 SPSS 16.0 统计软件,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 *t* 检验,组内比较采用单因素方差分析;计数资料比较采用 χ^2 检验,*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况比较(表 1):3 组患者性别、年龄、体重、手术时间等一般情况比较差异无统计学意义(均 *P* > 0.05)。与 T0 比较,D 组 T1 时 HR、MAP 均显著降低(均 *P* < 0.05);与同时时间点 C、P 两组比较,D 组 T1 时 HR 显著降低(*P* < 0.05),而 MAP 差异无统计学意义。

2.2 心肌损伤指标比较(表 2):与 T0 比较,P 组 T3 时 cTnT 水平明显升高(*P* < 0.05),T4 时回落;D 组 T3 时 cTnT 水平轻度升高,但与 T0 比较差异无统计学意义(*P* > 0.05);C 组各时间点的变化不明显。与 C、D 两组比较,P 组 T3 时 cTnT 值明显增高(均 *P* < 0.05)。与 T0 比较,P 组各个时间点 CK-MB 活性均无明显变化,C、D 两组各时间点的 CK-MB 活性改变也不明显,组间比较差异也无统计学意义(均 *P* > 0.05)。

表 1 3 组 IA-SAH 患者手术前后一般情况比较

组别	例数	性别		年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	体重 ($\bar{x} \pm s$, kg)	血红蛋白 ($\bar{x} \pm s$, g/L)	术前合并症(例)				心电图异常(例) Hunt-Hess 分级(例)			手术时间 ($\bar{x} \pm s$, min)
		男	女				高血压	糖尿病	术前	术后	1 级	2 级	3 级	
C 组	15	6	9	49.13 \pm 13.55	56.23 \pm 5.49	117.13 \pm 6.76	2	1	2	2	13	2	0	73.53 \pm 9.40
P 组	15	6	9	54.33 \pm 12.89	53.87 \pm 5.92	114.27 \pm 6.25	2	0	8 ^a	6 ^a	0	11	4	72.53 \pm 16.71
D 组	15	5	10	53.33 \pm 11.87	51.50 \pm 5.01	113.13 \pm 6.21	4	2	6 ^a	5 ^a	0	12	3	73.20 \pm 13.50

注:IA-SAH,脑动脉瘤性蛛网膜下腔出血,C 组,对照组,P 组,丙泊酚组,D 组,右美托咪定联合丙泊酚组;与 C 组比较,^a*P* < 0.05

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2011.10.019

作者单位:510080 广东广州,中山大学附属第一医院麻醉科(江楠、肖亮灿、陈祯),神经外科(齐铁伟、郭少雷、梁丰)

通信作者:肖亮灿,Email:XiaoLC@21cn.com

表 2 3 组 IA-SAH 患者各时间点血流动力学及 cTnI、CK-MB 活性变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	HR(次/min)	MAP(mm Hg)	SpO ₂	cTnT($\mu\text{g/L}$)	CK-MB($\mu\text{g/L}$)
C 组	T0	15	80.93±7.95	92.73±7.94	0.977±0.008	0.0034±0.0008	2.65±0.33
	T1	15	74.93±8.46	89.13±6.07	0.995±0.005 ^a		
	T2	15	76.47±4.98	85.47±7.17 ^a	0.993±0.005 ^a		
	T3	15	79.40±5.49	86.60±6.93 ^a	0.972±0.009	0.0055±0.0043	2.75±0.33
	T4	15	80.40±4.26	85.87±8.50	0.972±0.007	0.0054±0.0043	2.73±0.54
P 组	T0	15	80.87±8.14	96.93±6.41	0.979±0.009	0.0046±0.0044	2.80±1.00
	T1	15	75.20±10.50	90.80±7.47	0.995±0.005 ^a		
	T2	15	82.80±6.96	90.33±6.02	0.995±0.005		
	T3	15	85.80±8.09	90.40±8.27	0.985±0.005	0.0269±0.0367 ^{ab}	3.41±1.42
	T4	15	84.13±7.01	91.73±10.04	0.971±0.007	0.0078±0.0118	3.40±1.30
D 组	T0	15	84.93±4.68	98.47±7.39	0.977±0.008	0.0049±0.0044	2.88±0.91
	T1	15	69.86±10.13 ^{abc}	87.40±8.12 ^a	0.993±0.005 ^a		
	T2	15	74.47±9.54 ^{bc}	93.00±8.06	0.993±0.005 ^a		
	T3	15	83.20±8.41	87.33±9.52 ^a	0.976±0.007	0.0068±0.0043 ^c	3.46±0.84
	T4	15	83.53±7.56	91.27±4.80	0.974±0.008	0.0066±0.0040	3.55±0.87

注:IA-SAH,脑动脉瘤性蛛网膜下腔出血,cTnI,血清肌钙蛋白 T,CK-MB,肌酸激酶同工酶,HR,心率,MAP,平均动脉压,SpO₂,脉搏血氧饱和度,C组,对照组,P组,丙泊酚组,D组,右美托咪定联合丙泊酚组,T0,麻醉前,T1,气管插管时,T2,术毕即刻,T3,术后 1 d,T4,术后 3 d;与本组 T0 比较,*P<0.05;与 C 组比较,^bP<0.05;与 P 组比较,^cP<0.05;1 mm Hg=0.133 kPa;空白代表无此项

2.3 心血管并发症比较(表 1);与 C 组比较,P、D 两组术后心电图异常发生率增高(均 P<0.05);3 组术后均未发生明显的心血管不良事件。

3 讨论

蛛网膜下腔出血(SAH)主要由 IA 破裂引起,SAH 继发的心脏损害可影响患者脑供血供氧,使神经细胞缺氧加重,影响神经功能预后,且 SAH 继发心脏合并症可引起患者猝死^[6]。Kawasaki 等^[7]研究发现,在 122 例 IA-SAH 患者中,ECG 改变是重要的死亡预测因子,有 ECG 改变的患者比无改变者病死率增高。在 Sakr 等^[8]的研究中,严重的 SAH 时心脏异常发生率高达 49%~100%。Sakr 等^[9]对无缺血性心脏病 IA-SAH 患者进行回顾性分析发现,67%的患者发病 24 h 内有 ECG 异常,其中 83%的 ECG 异常为 T 波异常和 QT 间期延长的心肌复极异常。Kawahara 等^[10]以相似指标(ECG、cTnT、CK-MB、血儿茶酚胺等)评价这类患者心肌损伤的特征也得出了相似结论。临床上反映 SAH 后心肌损伤的指标还包括肌酸激酶(CK)、CK-MB、乳酸脱氢酶(LDH)以及 cTnT 等^[11]。在脑卒中早期,当心肌损伤时这些指标会相应升高,其中 cTnT 预测心肌损伤的特异性和敏感性较其他指标更高,且与患者的心电图 ST-T 抬高改变和左心室射血分数异常有较好的相关性^[12],有时甚至比临床指标和心电图的价值更大^[13-14]。

SAH 继发心脏损害的发生机制不完全清楚,目前比较公认的是植物神经功能障碍、电解质紊乱、中枢神经系统对心脏的直接调控作用以及患者性激素水平和心血管基础疾病有关^[15]。SAH 的量和动脉瘤的位置也影响 SAH 患者心脏损害的发生率,但研究提示,高血压病史与早期心脏损害的发生并无明显的相关性^[16]。因此,SAH 后的患者早期心肌组织可能处于无症状的亚临床病理状态,当因神经功能障碍程度加重或出血量增多出现迟发性的心肌损伤或因手术麻醉应激状态使恶性心血管事件明显增多时,可能导致病死率增加。早期识别和及时防治 SAH 引起的心肌损伤,可明显改善该类患者的预后。

右美托咪定对心血管系统的作用在中枢神经系统,它可抑制交感神经活性,降低去甲肾上腺素的代谢,显著降低循环中儿茶酚胺水平;也可激动延髓血管运动中枢,降低血压、HR 和心肌收缩性,减少心肌耗氧量;通过延长舒张期而增加左室冠状动脉(冠脉)血流,保证心内膜灌注,使心肌氧供和氧需趋于平衡,具有显著的抗心肌缺血作用。对围手术期心血管意外高风险者,如缺血性心脏病患者尤其获益。动物实验以及临床研究提示右美托咪定可显著减少心源性死亡^[17-18]。本研究显示,由于麻醉、手术创伤的应激反应,IA-SAH 患者的心肌损伤危险性增加,cTnT 明显增高;使用右美托咪定能使 IA-SAH 患者术后升高的

cTnI 降低,说明右美托咪定具有心脏保护作用。麻醉和手术前后 CK-MB 活性改变不明显,说明用 CK-MB 活性监测 IA-SAH 患者心肌损伤的敏感性较低;而 ECG 监测也是 IA-SAH 患者心肌损伤预后的重要指标。本研究中未出现恶性的 ECG 异常和不良心血管事件,可能与本研究的患者 Hunt-Hess 分级均在 3 级以上,病情严重程度较轻有关。本研究中采用右美托咪定 0.5 $\mu\text{g/kg}$ 的负荷剂量后,HR 和血压下降显著,但均在临床可接受的范围内或仅用一般的干预措施即可纠正,这与术中适度扩容、而且负剂量较小有关^[19-20]。

综上所述,IA-SAH 患者经过麻醉手术过程,心肌损伤的危险性增加;围手术期采用右美托咪定加丙泊酚麻醉并动态监测 ECG 及 cTnT 等心肌损伤指标,有助于早期识别围手术期心肌损伤。

参考文献

[1] Coppadoro A, Citerio G. Subarachnoid hemorrhage, an update for the intensivist. *Minerva Anestesiologica*, 2011, 77, 74-84.
 [2] Arain SR, Ebert TJ. The efficacy, side effects, and recovery characteristics of dexmedetomidine versus propofol when used for intraoperative sedation. *Anesth Analg*, 2002, 95, 461-466.
 [3] Ebert TJ, Hall JE, Barney JA, et al. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology*, 2000, 93, 382-394.

- [4] Tanskanen PE, Kyttä JV, Randell TT, et al. Dexmedetomidine as an anaesthetic adjuvant in patients undergoing intracranial tumour surgery, a double-blind, randomized and placebo-controlled study. *Br J Anaesth*, 2006, 97, 658-665.
- [5] Yildiz M, Tavlan A, Tuncer S, et al. Effect of dexmedetomidine on haemodynamic responses to laryngoscopy and intubation, perioperative haemodynamics and anaesthetic requirements. *Drugs R D*, 2006, 7, 43-52.
- [6] Priebe HJ. Aneurysmal subarachnoid haemorrhage and the anaesthetist. *Br J Anaesth*, 2007, 99, 102-118.
- [7] Kawasaki T, Azuma A, Sawada T, et al. Electrocardiographic score as a predictor of mortality after subarachnoid hemorrhage. *Circ J*, 2002, 66, 567-570.
- [8] Sakr YL, Ghosn I, Vincent JL. Cardiac manifestations after subarachnoid hemorrhage, a systematic review of the literature. *Prog Cardiovasc Dis*, 2002, 45, 67-80.
- [9] Sakr YL, Lim N, Amaral AC, et al. Relation of ECG changes to neurological outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Int J Cardiol*, 2004, 96, 369-373.
- [10] Kawahara E, Ikeda S, Miyahara Y, et al. Role of autonomic nervous dysfunction in electrocardio-graphic abnormalities and cardiac injury in patients with acute subarachnoid hemorrhage. *Circ J*, 2003, 67, 753-756.
- [11] 王金高, 孔德全, 黄妍, 等. 心肺复苏中心肌损伤及心肌梗死的诊断与鉴别. *中国危重病急救医学*, 2009, 21, 333-336.
- [12] Apak I, Iltumur K, Tamam Y, et al. Serum cardiac troponin T levels as an indicator of myocardial injury in ischemic and hemorrhagic stroke patients. *Tohoku J Exp Med*, 2005, 205, 93-101.
- [13] 刘莹, 唐鸿漪. 肌钙蛋白 T 阳性的不稳定型心绞痛患者临床研究. *中国危重病急救医学*, 2002, 14, 231-232.
- [14] 郑群, 王维展, 张颖轩, 等. 肌钙蛋白 T 对急性非 Q 波心肌梗死早期诊断及近期预后的临床价值. *中国危重病急救医学*, 2004, 16, 179-181.
- [15] Sander D, Winbeck K, Klingelhöfer J, et al. Prognostic relevance of pathological sympathetic activation after acute thromboembolic stroke. *Neurology*, 2001, 57, 833-838.
- [16] Crago EA, Kerr ME, Kong Y, et al. The impact of cardiac complications on outcome in the SAH population. *Acta Neurol Scand*, 2004, 110, 248-253.
- [17] Talke P, Chen R, Thomas B, et al. The hemodynamic and adrenergic effects of perioperative dexmedetomidine infusion after vascular surgery. *Anesth Analg*, 2000, 90, 834-839.
- [18] Wijesundera DN, Naik JS, Beattie WS. Alpha-2 adrenergic agonists to prevent perioperative cardiovascular complications, a meta-analysis. *Am J Med*, 2003, 114, 742-752.
- [19] Venn RM, Bryant A, Hall GM, et al. Effects of dexmedetomidine on adrenocortical function, and the cardiovascular, endocrine and inflammatory responses in post-operative patients needing sedation in the intensive care unit. *Br J Anaesth*, 2001, 86, 650-656.
- [20] Martin E, Ramsay G, Mantz J, et al. The role of the alpha2-adrenoceptor agonist dexmedetomidine in postsurgical sedation in the intensive care unit. *J Intensive Care Med*, 2003, 18, 29-41.

(收稿日期: 2011-04-08)

(本文编辑: 李银平)

• 科研新闻速递 •

失血性休克复苏过程中新鲜血浆对多配体蛋白聚糖的调节作用

已有研究证明, 尽快使用新鲜冰冻血浆治疗失血性休克患者可以改善生存率, 但其保护作用机制还不清楚。所以, 美国研究人员对此进行了研究, 他们首先假设新鲜冰冻血浆可以修复内皮完整性, 减少多配体蛋白聚糖的脱落。研究中, 被观察的严重创伤导致失血性休克患者的伤后多配体蛋白聚糖水平显著升高至 $(554 \pm 93) \mu\text{g/L}$, 经过复苏后多配体蛋白聚糖水平下降至 $(187 \pm 36) \mu\text{g/L}$, 但仍显著高于正常水平 $[(27 \pm 1) \mu\text{g/L}]$ 。 γ -干扰素、趋化因子 CX3 和白细胞介素- 1β (IL- 1β) 促炎因子与脱落的多配体蛋白聚糖无关, 但抗炎因子 IL-10 与脱落的多配体蛋白聚糖有关。以上细胞因子在维护内皮完整性方面都发挥着重要作用。另外, 研究人员通过内皮损伤的体外模型研究了新鲜冰冻血浆和乳酸钠林格液两种治疗方式对内皮通透性的影响, 结果显示, 休克或内皮损伤破坏了内皮完整性并且增加了通透性, 而新鲜冰冻血浆可以改善这一状况, 但乳酸钠林格液无此治疗作用, 且内皮细胞通透性的改变是与多配体蛋白聚糖脱落相关的。表明急救血浆可以保护内皮多配体蛋白聚糖、维护内皮完整性, 一定程度上解释了新鲜冰冻血浆抗失血性休克的作用机制。

钟毓贤, 编译自《PLoS One》, 2011-08-19(电子版); 胡森, 审校

主动脉血管内气囊阻塞技术治疗失血性休克猪的效果优于开胸主动脉夹闭术

现代战场上, 失血时由于缺少更有效的压迫止血措施常常会导致本可避免的死亡发生。因此, 美国研究人员在失血性休克猪模型上对主动脉气囊阻塞(BO)和开胸主动脉夹闭(CO)两种止血方法进行了比较研究。实验将 18 只猪分成不进行主动脉血流阻断组(NO 组)、CO 组、BO 组 3 组, 每组 6 只。NO 组在创伤处直接进行临时血管分流处理, 而 CO 组和 BO 组则在血管分流前分别进行相应的主动脉血流阻断术。收集并记录相关的血流动力学指标和生理学指标。结果显示: CO 组和 BO 组的中心动脉压、颈动脉血流量以及脑部氧合作用水平均显著高于 NO 组(均 $P < 0.05$)。在复苏过程中, 与 CO 组比较, BO 组动物的酸中毒程度(pH 值: 7.35 比 7.24)、血浆乳酸盐水平($\mu\text{g/L}$: 4.27 比 6.55)和二氧化碳分压(PCO_2 (mm Hg): 43.5 比 49.9, 1 mm Hg = 0.133 kPa)均显著降低, 且所需复苏液体量(ml: 667 比 2 166)和去甲肾上腺素量(μg : 0 比 52.1)亦均显著减少(均 $P < 0.05$)。结论: 对于失血性休克猪模型的止血救治, BO 法可以有效提高中心动脉压, 并且所需的生理学干预要显著少于 CO 法。因此, BO 止血法值得深入研究并推广。

钟毓贤, 编译自《Surgery》, 2011, 150: 400-409; 胡森, 审校