

右美托咪定在心血管手术麻醉中的应用

刘亮, 韩建阁

(天津市胸科医院麻醉科, 天津 300222)

摘要:右美托咪定是临床常用镇痛、镇静药物,其选择性高、耐受性好、不良反应少,现已广泛应用于多种插管及手术方案的镇静麻醉方案中。近年来,随着相关研究的不断深入,右美托咪定的作用机制逐渐明确,其应用范围也迅速扩展,其中,关于该药在心血管手术麻醉中的应用价值获得逐步证实。本文对右美托咪定在心血管手术麻醉中的应用进展进行综述,以供临床参考。

关键词:右美托咪定;心血管手术;麻醉;心肌缺血;血流动力学;应激反应

中图分类号:R614

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2022.11.017

文章编号:1006-1959(2022)11-0060-04

Application of Dexmedetomidine in Anesthesia of Cardiovascular Surgery

LIU Liang, HAN Jian-ge

(Department of Anesthesiology, Tianjin Chest Hospital, Tianjin 300222, China)

Abstract: Dexmedetomidine is a commonly used analgesic and sedative drug in clinical practice, with high selectivity, good tolerability, and few adverse reactions, which has been widely used in sedation and anesthesia for a variety of intubation and surgical procedures. In recent years, with the deepening of related research, the mechanism of dexmedetomidine has been gradually clarified, and its application scope has also expanded rapidly. Among them, the application value of dexmedetomidine in cardiovascular surgery anesthesia has been gradually confirmed. In this paper, the application progress of dexmedetomidine in cardiovascular surgery anesthesia was reviewed for clinical reference.

Key words: Dexmedetomidine; Cardiovascular surgery; Anesthesia; Myocardial ischemia; Hemodynamics; Stress response

右美托咪定(dexmedetomidine, DEX)是新一代高选择性 α_2 肾上腺素能受体激动剂,具有明显的镇静、镇痛作用,现已被欧盟批准用于ICU成人患者的镇静麻醉中^[1]。近年来,随着心血管病患者数量的不断增加,其外科手术实施率也日益提升,基于心血管手术的临床高风险,其麻醉方案的选择尤为关键,是影响患者手术安全及预后质量的重要因素^[2]。目前,已有研究证实^[3,4],右美托咪定在心血管手术麻醉领域具有重要价值,除去良好的镇静、镇痛效果外,该药物对患者围术期血流动力学、心律失常、心肌损伤及炎性状态均具有积极的改善作用。近年来,国内外关于心血管手术麻醉中应用右美托咪定的相关报道逐渐增多,现本文对右美托咪定在心血管手术麻醉中的应用进展做一综述,旨在提供用药参考。

1 右美托咪定的药理特征

右美托咪定属于G-蛋白偶联的 α_2 肾上腺素能激活剂。研究显示^[5], α_2 肾上腺素能受体包括 α_2A 、 α_2B 、 α_2C 三种亚型,广泛分布于中枢、外周神经系统及全身器官血管中,而右美托咪定可通过不同受体分型作用,发挥药效作用。 α_2A 主要分布于脑内,以蓝斑区域最为丰富,蓝斑作为调节觉醒与睡眠的关键部位,在伤害性神经递质的调整中具有重要作用。右美托咪定对 α_2A 具有较高选择性,可通过激活蓝斑核 α_2A 受体及内源性促睡眠通路而产生镇静催眠作用,促使患者维持在非快速眼动Ⅲ期自然睡眠状

态,且不产生呼吸抑制^[6]。同时,右美托咪定还可通过 α_2A 、 α_2C 受体介导,抑制P物质、谷氨酸等损伤性传递物质的释放,发挥镇痛作用^[7,8]。右美托咪定的临床作用主要为3种受体激动后产生的共同效应,其亲和力高,药效作用显著。

2 右美托咪定在心血管手术麻醉中的作用机制

2.1 维持血流动力学稳定 在心血管手术麻醉中,气管插管等步骤可刺激机体诱发应激反应,导致交感神经兴奋,引起血儿茶酚胺浓度水平增高,出现血压升高、心动过速等血流动力学改变,由此可导致心肌耗氧量增加,引起心肌缺血的发生^[9,10]。右美托咪定对人体血压指标的影响存在双相性,其给药剂量与速度是决定血压变化的重要前提^[11]。小剂量缓慢给药可减少中枢神经系统脑干蓝斑核交感神经兴奋性,同时增强其副交感神经的兴奋性,以便作用于突触前 α_2 肾上腺素能受体,抑制去甲肾上腺素(noradrenaline, NA)的释放,以此降低血液循环中儿茶酚胺(catecholamines)水平,促使血浆NA呈剂量依赖性下降,进而抑制交感神经活性,降低血压水平^[12]。大剂量较快输注时,可使药物作用于血管平滑肌上的 α_2 肾上腺素能受体,导致血管收缩,引起血压上升^[13]。此外,快速输注给药可在短时间内达到较高的药物浓度,当右美托咪定血浆浓度 $\geq 1.0 \mu\text{g/L}$ 时,可引起平均动脉压(mean artery pressure, MAP)水平的升高^[14]。综上,右美托咪定对血压水平的影响需依赖其给药剂量与速度,应用小剂量缓慢持续输注可产生较为稳定的血流动力学效应。

2.2 防治围术期心律失常 心律失常(arrhythmia)是心血管手术常见并发症之一,主要是由于窦房结激

作者简介:刘亮(1983.6-),男,天津人,硕士,主治医师,主要从事心血管外科麻醉工作

动异常,导致激动传导缓慢、阻滞或异常通道传导引起的心脏搏动异常情况^[15]。右美托咪定则可通过抑制交感神经,兴奋副交感神经,致使心率减慢,同时,该药可引起外周血管收缩,导致反射性心率下降,具有一定的负性心率作用^[16]。研究显示^[17],右美托咪定可延长窦性文氏周期长度、窦房结恢复时间及 PR 间期,这与其对窦房结及房室结功能的抑制作用存在一定相关。有研究认为^[18],右美托咪定可用于治疗先天性心脏病手术中的快速心律失常,能有效降低患儿心率,促使其转为窦性节律。基于此,临床可应用右美托咪定防治围术期快速心律失常的发生,但其应用机制尚需临床的进一步研究。

2.3 心肌保护 部分心血管外科手术属于心脏直视手术,术中需阻断循环,以提供无血术野,便于心内操作,在此期间,需通过体外循环建立临时循环系统,即体外循环(cardiopulmonary bypass, CPB)系统,以维持周身血液循环^[19]。但 CPB 期间机体内环境暴露可引起补体、单核/巨噬细胞的激活,同时,在强烈的手术刺激下,可诱发高应激反应及交感神经的过度兴奋,导致心肌氧供/氧耗状态的失衡,加重心肌缺血,甚至诱发心肌梗死^[20]。而右美托咪定可明显抑制应激反应与交感神经兴奋,降低心肌氧耗,有利心肌氧供/氧耗的平衡^[21]。此外,术中使用右美托咪定还可提供一定的心肌保护作用,通过跨壁血流的分布调节,促使心外膜血流向缺血的心内膜区域移动,保证心内膜心肌供血^[22]。同时,该药还可通过降低心率,延长心室舒张期,以此增加冠状动脉血流灌注,减少心内膜心肌缺血情况。据苏鸿莉等^[23]研究指出,将右美托咪定应用于小鼠心脏手术麻醉中,可通过 PI3K/AKT 信号通路的活化,抑制其心肌细胞凋亡,有利于减轻疼痛、发挥心肌保护作用。结合以上可知,右美托咪定在心血管外科手术麻醉中具有较好的心肌保护作用。

2.4 抗炎作用 在心血管手术中,其手术操作与体外循环系统的刺激,可诱发大量炎症反应,严重情况下可引起全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)的出现,对患者围术期器官功能具有较大影响^[24]。而研究证实^[25],右美托咪定具有一定的抗炎作用,可明显抑制炎症反应,但其抗炎机制尚不清楚。胡雅娟等^[26]就右美托咪定对体外循环下心脏手术患者术后认知功能及炎症因子、氧化应激介质的影响进行了探究,其结果显示,右美托咪定可明显降低患者围术期氧化应激及炎症指标,缓解术后认知功能损害,效果显著。同时,蒋洪宇等^[27]研究显示,右美托咪定可明显减少体外循环下心内直视手术患者的炎症反应。综上所述,右美托咪定在血管手术麻醉中具有较好的抗炎作用,可降低手

术及体外循环引起的应激炎症反应,有利于患者预后效果的改善。

3 右美托咪定在心血管手术麻醉中的临床应用

3.1 心脏瓣膜置换术 心脏瓣膜置换术(heart valve replacement)是心脏瓣膜病的主要治疗方式,可通过人工瓣膜替换病变瓣膜达到治疗目的,但该手术引起的应激反应可导致心、肺、肾等器官损害,对患者预后生存具有重要影响,其麻醉方案尤为关键^[28]。薛国剑等^[29]就右美托咪定对心脏瓣膜置换术患者脑代谢影响及脑保护作用进行了探究,结果显示,右美托咪定可保持患者的术中颈静脉血氧饱和度,减少其动脉-颈内静脉血氧含量差及脑氧摄取率,降低体内血浆 S100- β 蛋白及神经元特异性烯醇化酶水平。由此可见,右美托咪定有利于心脏瓣膜置换术患者脑氧代谢情况的改善,可有效减少其术中脑缺血及缺氧状态,具有一定的脑保护作用。此外,廖益永等^[30]研究指出,右美托咪定用于 CPB 下心脏瓣膜置换术中,可稳定血流动力学,抑制炎症反应,进而降低手术对患者心、肺、脑及细胞免疫功能的影响。以上研究均说明,在心脏瓣膜置换术的麻醉过程中,右美托咪定镇痛效果理想,对患者血流动力学水平及围术期器官功能均具有较好的保护作用,可作为理想的麻醉辅助药物。

3.2 冠状动脉旁路移植术 冠状动脉旁路移植术(coronary artery bypass grafting, CABG)是心外科常见重大手术,也是现阶段治疗冠心病的最佳手段^[31]。该手术进行中,麻醉与手术刺激可造成机体儿茶酚胺与其他应激激素水平的上升,引起术中心率加快、血压升高等表现,导致患者心肌氧耗量增加,致使患者心肌缺血症状加重。袁素等^[32]人针对右美托咪定对全麻低温心肺转流下 CABG 围术期的心肌保护作用进行了分析,结果显示右美托咪定可缓解围术期心率及血压的下降,同时抑制血浆肌酸激酶同工酶(CK-MB)、心肌肌钙蛋白 T(cTnT)、肾上腺素(E)及去甲肾上腺素(NA)浓度的上升,降低围术期心肌缺血的发生风险,具有较好的心肌保护作用。殷亨明等^[33]就不同剂量右美托咪定对老年冠状动脉旁路移植术患者应激反应及心脑血管组织的保护作用进行了探究,结果指出,右美托咪定可显著降低老年冠状动脉旁路移植术患者的围术期应激反应,保护其心脑功能,其中,高剂量用药可明显减少患者的心动过缓与血压降低次数,同时降低术后 6 h 皮质醇、血管紧张素 II、S100- β 水平及脑氧摄取率,但苏醒时间相对较长。此外,王鹤昕等^[34]研究认为,右美托咪定可减少体外循环下老年 CABG 患者术后认知功能障碍的发生,具有一定的神经系统保护作用。结合以上研究可知,右美托咪定在冠状动脉旁路移植术麻醉中

具有较高应用价值,可发挥理想的心肌保护作用及神经系统保护作用,对患者围术期应激反应、心脑功能及术后认知障碍均具有积极的改善意义。

3.3 小儿先天性心脏病手术 先天性心脏病患儿需及早手术,其年龄越大,预后越差,通过手术矫正可帮助其心脏解剖回到正常结构,以此达到治疗目的。但患儿大多年龄偏小,手术对其机体损伤较大,易出现严重的应激反应,可导致一定的脑损伤风险^[35]。已有研究证实^[36],右美托咪定应用于儿童心血管手术中,可抑制交感神经及窦房结功能,预防心率失常的发生,且无明显呼吸抑制作用,在围术期镇静及镇痛中具有良好效果。李渭敏等^[37]对右美托咪定骶管内注射用于小儿先天性心脏病手术中的镇痛作用进行了临床研究,结果显示,与吗啡组相比,右美托咪定组 Ramsay 镇静评分明显更高,面部表情加行为综合评分法(FLACC)疼痛评分则无较大差异,虽然两组术后 24、48 h 舒芬太尼消耗量、静脉镇痛泵有效按压次数并无统计学差异,但右美托咪定组恶心呕吐等不良反应发生率均明显低于吗啡组。由此可见,右美托咪定骶管注射用于小儿先天性心脏病手术镇痛效果良好,虽未减少舒芬太尼用量,但不良反应发生率相对较低,安全性高。且黎必万等^[38]研究指出,右美托咪定可提高全电视胸腔镜下小儿先天性心脏病手术患儿围拔管期血流动力学的稳定性,降低苏醒期躁动的发生,同时减轻术后疼痛,对患儿苏醒期安全性的保障具有重要意义。综上所述,右美托咪定在小儿先天性心脏病手术麻醉中具有理想的镇静、镇痛效果,可有效维持患儿血流动力学稳定,保证临床安全。

3.4 小儿心导管介入手术 心导管介入手术是指在数字减影血管造影技术(digital subtraction angiography, DSA)引导下,通过导管等特殊器材进入人体心脏及大血管内的心脏病治疗方式,该手术需在对呼吸无明显影响的前提下进行深度镇静,以保证临床操作的精确性与安全性。Ramkiran S^[39]对丙泊酚、氯胺酮联合右美托咪定在小儿心导管介入术中的应用价值进行了前瞻性研究,其结果发现,相较于丙泊酚联合氯胺酮麻醉方案,右美托咪定的加入可有效减慢患儿心率,同时降低苏醒时间与呼吸道支持比例,患儿局麻期间及围术期的体动行为明显减少,对其血流动力学的稳定维持具有重要作用。且 Goyal R^[40]研究认为,在先天性心脏病患儿介入手术中应用右美托咪定,可有效避免呼吸抑制的发生,大大保证了患儿的呼吸道通畅,通过脑电双频指数(Bispectral Index)监测进行剂量调整,有利于药效作用的维持与调节,大大提升患儿手术安全性。此外,研究证实^[41],右美托咪定在小儿心导管术麻醉维持中的效果理

想,且安全性高,可有效减少患儿的术后躁动,大大提升了患儿的术后苏醒质量。综合以上研究可知,右美托咪定可减少心导管介入手术患儿的呼吸抑制风险,维持其血流动力学稳定,对其术后苏醒质量的提升具有重要价值。

4 总结

右美托咪定的镇静、镇痛效果理想,其在心血管手术中具有稳定血流动力学、抗心律失常、心肌保护及抗炎等作用,通过右美托咪定在心脏瓣膜置换术、冠状动脉旁路移植术、小儿先天性心脏病手术及小儿心导管介入手术等麻醉方案中的应用研究可知,右美托咪定对此类心血管手术患者的手术安全及预后效果均具有积极的改善价值,其应用优势显著,前景广阔,但关于安全剂量及具体作用机制的明确,尚需临床的进一步探索证实。

参考文献:

- [1]Cervantes CE,Chi CL,Wulff L,et al.1365: Effect of dexmedetomidine on perioperative kidney function during cardiovascular surgery[J].Critical Care Medicine,2018,46(1):666.
- [2]Xin L,Zhang C,Di D,et al.Efficacy of dexmedetomidine in prevention of junctional ectopic tachycardia and acute kidney injury after pediatric cardiac surgery: A meta - analysis[J]. Congenital Heart Disease,2018,13(5):799-807.
- [3]Habibi V,Kiabi FH,Sharifi H.The Effect of Dexmedetomidine on the Acute Pain After Cardiothoracic Surgeries: A Systematic Review [J].Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery,2017,33(4):404-417.
- [4]柳磊,杜博英,李滨,等.右美托咪定对婴幼儿心脏手术后免疫功能及炎症因子的影响[J].河北医药,2017,39(7):1014-1016.
- [5]Elgebal AS,Sabry M.Sedation effects by dexmedetomidine versus propofol in decreasing duration of mechanical ventilation after open heart surgery[J].Annals of Cardiac Anaesthesia,2018,21(3):235-242.
- [6]朱金伟,刘聪,刘忠民,等.右美托咪定对体外循环术后患者的心脏保护作用的研究[J].医学信息,2019,32(8):4-7.
- [7]El Amrousy DM,Elshmaa NS,El-Kashlan M,et al.Efficacy of Prophylactic Dexmedetomidine in Preventing Postoperative Junctional Ectopic Tachycardia After Pediatric Cardiac Surgery [J].J Am Heart Assoc,2017,6(3):e004780.
- [8]曾智琴,王凯.盐酸右美托咪定在小儿体外循环心内直视手术快速通道麻醉中的应用 [J].临床合理用药杂志,2021,14(29):7-9.
- [9]Martin-Flores M,Sakai DM,Honkavaara J,et al.Hemodynamic effects of low-dose atipamezole in isoflurane-anesthetized cats receiving an infusion of dexmedetomidine [J].Journal of Feline Medicine & Surgery,2017,20(6):571-577.
- [10]罗伟,孙莹杰,刘晓宇,等.不同剂量右美托咪定对非体外循环冠状动脉旁路移植术中血流动力学的影响[J].医学研究生学报,2016,29(3):290-294.
- [11]王婧,奚望,殷亮,等.右美托咪定与丙泊酚对心脏瓣膜术后

机械通气患者镇静效果及血流动力学的影响[J].第二军医大学学报,2017,38(5):563-569.

[12]袁振武,杨昌明,王龙.右美托咪定用于小儿麻醉对血流动力学及对苏醒期躁动和术后疼痛的影响[J].中国医药导报,2018,15(7):94-97,106.

[13]史记,刘雅,张娜娜,等.盐酸右美托咪定对颅内动脉瘤介入手术患者术中及苏醒期血流动力学的影响[J].河北医药,2017,39(24):3719-3722.

[14]唐金清,潘佳美,韩明,等.右美托咪定对心脏瓣膜置换术患者麻醉诱导期血流动力学的影响[J].广东医学,2018,39(9):1297-1300.

[15]Öztürk E,Kafalı HC,Tamdır IC,et al.Early postoperative arrhythmias in patients undergoing congenital heart surgery[J].Turkish Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery,2021,29(1):27-35.

[16]陈硕,柳青青,许治华,等.右美托咪定对成人体外循环心脏术后心律的影响[J].实用医院临床杂志,2021,18(1):44-47.

[17]Demiri M,Antunes T,Fletcher D,et al.Perioperative adverse events attributed to α 2-adrenoceptor agonists in patients not at risk of cardiovascular events: systematic review and meta-analysis[J].British Journal of Anaesthesia,2019,123(6):795-807.

[18]武娟,姜晓瑞.右美托咪定复合小剂量丙泊酚麻醉诱导辅助全麻对老年右半直肠癌患者术中血压及心率变化的影响[J].中国药物与临床,2021,21(4):637-639.

[19]成雪梅,黄宁,张建,等.右美托咪定术后持续泵注对老年肺癌患者术后心律失常的影响[J].现代生物医学进展,2016,16(3):511-514.

[20]张继如,陈敏,王志强,等.右美托咪定和七氟醚改善冠心病非心脏手术患者围术期心肌缺血的影响[J].临床麻醉学杂志,2017,33(3):273-276.

[21]罗敏,陈昌林,李明兵,等.右美托咪定对心肌缺血再灌注大鼠模型心肌梗死面积、心肌细胞凋亡及凋亡相关蛋白表达的影响[J].临床和实验医学杂志,2019,18(18):1913-1916.

[22]赵峰,张雁.不同剂量右美托咪定对体外循环心脏瓣膜置换术患者心肌损伤及血流动力学的影响[J].中国循证心血管医学杂志,2016,8(5):567-570.

[23]苏鸿莉,张天花,李玲霞.右美托咪定对心脏手术小鼠术后疼痛和心肌细胞凋亡的影响及机制研究[J].临床和实验医学杂志,2021,20(18):1932-1936.

[24]曾凌竹,余云明.右美托咪定用于胸椎旁神经阻滞对老年开胸手术患者氧化应激及炎症反应的影响[J].现代中西医结合杂志,2017,26(32):3629-3632.

[25]Grest A,Kurmann J,Müller M,et al.Cardiovascular Safety of Clonidine and Dexmedetomidine in Critically Ill Patients after Cardiac Surgery[J].Critical Care Research and Practice,2020,2020:4750615.

[26]胡雅娟,杜雪江,石海霞,等.右美托咪定对体外循环下心脏手术患者术后认知功能及炎症因子、氧化应激介质的影响[J].疑难病杂志,2019,18(1):1-4,9.

[27]蒋洪宇,于晋,张玲.右美托咪定对心内直视手术患者炎性

反应和胰岛素抵抗的影响[J].临床麻醉学杂志,2016,32(7):642-644.

[28]叶永科.不同剂量右美托咪定对体外循环下心脏瓣膜置换术患者血流动力学的影响[J].解放军医药杂志,2017,29(12):96-99,112.

[29]薛国剑,郝建华,李平,等.右美托咪定对心脏瓣膜置换术患者脑代谢影响及脑保护作用[J].中华实用诊断与治疗杂志,2016,30(2):193-195.

[30]廖益永,黄典,袁鸿乾.右美托咪定对体外循环下心脏瓣膜置换术患者多脏器损伤及细胞免疫功能的影响[J].山东医药,2021,61(5):69-72.

[31]Zhu SJ,Wang KR,Zhang XX,et al.Relationship between genetic variation in the α 2A-adrenergic receptor and the cardiovascular effects of dexmedetomidine in the Chinese Han population[J].Journal of Zhejiang University Science B,2019,20(7):598-604.

[32]袁素,石佳,王古岩,等.右美托咪定对全麻低温心肺转流下冠状动脉旁路移植术围术期的心肌保护作用[J].临床麻醉学杂志,2015,31(5):432-435.

[33]殷亨明,王云,李祥,等.不同剂量右美托咪定对老年冠状动脉旁路移植术患者应激反应及心脑血管组织的保护作用[J].中华老年心脑血管病杂志,2018,20(12):1274-1277.

[34]王鹤昕,王洪武.右美托咪定对体外循环下老年冠状动脉旁路移植术患者术后认知功能的影响[J].中华老年心脑血管病杂志,2018,20(11):1164-1168.

[35]陈贤,黎必万,檀文好,等.盐酸右美托咪定对先天性心脏病快速通道麻醉患儿的脑保护作用[J].重庆医学,2016,45(23):3252-3255.

[36]李娜,李铁军,熊璐,等.右美托咪定对先天性心脏病患儿围手术期心肌及脑损伤的影响[J].儿科药学杂志,2020,26(10):11-14.

[37]李渭敏,仲吉英,李艳雪,等.右美托咪定骶管内注射用于小儿先天性心脏病手术镇痛的临床研究[J].中国医药,2018,13(1):39-43.

[38]黎必万,庞晓军,檀文好,等.盐酸右美托咪定对胸腔镜下治疗先天性心脏病的快速通道麻醉患儿苏醒质量的影响[J].医药导报,2014,33(12):1588-1592.

[39]Ramkiran S.BIS Targeted Propofol Sparing Effects of Dexmedetomidine Versus Ketamine in Outpatient ERCP: A Prospective Randomised Controlled Trial[J].J Clin Diagn Res,2015,9(5):7-12.

[40]Goyal R.Total intravenous anesthesia with dexmedetomidine and ketamine in children[J].Pediatric Anesthesia,2015,25(7):756-757.

[41]陈小莉,郭仲辉,魏利娟,等.丙泊酚或氯胺酮复合右美托咪定静脉麻醉在小儿先天性心脏病介入封堵术的效果比较[J].广西医科大学学报,2019,36(10):1647-1650.

收稿日期:2021-11-02;修回日期:2021-11-12

编辑/成森