

右美托咪定在临床麻醉及基础实验中的 心肌保护研究进展

郝 倩 周红梅

摘 要 右美托咪定因其镇静、镇痛、抑制应激反应等作用被广泛应用于临床。研究表明,右美托咪定在多种病患手术(年少或年长、合并症与否、心脏手术或非心脏手术)及动物实验中均具有一定心肌保护作用。本文将对右美托咪定的心肌保护作用及其机制研究进展做一综述。

关键词 右美托咪定 临床研究 动物实验 心肌保护

中图分类号 R541

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.06.043

右美托咪定(dexmedetomidine, DEX)作为一种高选择性 α_2 肾上腺素受体激动剂,因其镇静、镇痛、抗交感、稳定血流动力学、抑制应激等作用在临床麻醉中被广泛应用。近年来随着DEX在临床手术中的应用范围逐渐扩展,基础实验的逐步深入,人们对其临床疗效及作用机制的认识也日益深入。

一、DEX在心血管手术中的研究现状

全身麻醉低温心肺转流(CPB)下行心血管手术,其心肌损害主要有心肺转流对心肌的损伤,以及围术期心肌氧供需失衡导致的心肌损伤两方面原因。DEX可通过抑制交感神经兴奋性及去甲肾上腺素释放有效控制应激反应,缓解心肌缺血,并通过抑制窦房结等传导系统功能而控制心率,从而延长冠状动脉在心脏舒张期的灌注时间而提高血氧供应,维持心肌血氧供需平衡,有效降低心律失常及心肌梗死风险。

1. DEX在先天性心脏病患儿心血管术中的应用:近年来,临床上低龄先天性心脏病发生率呈逐年增加趋势,患儿心肌发育多未成熟,自身免疫力及代偿能力低下,CPB术中对于心肌细胞的保护尤为重要。最新研究显示围术期应用DEX可降低先天性心脏病患儿心律失常的发生率,缩短术后ICU及特护病房的住院时间,肯定了其在先天性心脏病患儿术中应用的安全性^[1]。陈芳等^[2]选取CPB下行室间隔缺损修补术患儿60例,实验组在麻醉诱导前予以负荷量DEX 0.5 μ g/kg,随后以0.4 μ g/(kg·h)持续泵注至手术结束,结果显示实验

组心脏自动复跳时间明显低于对照组,而自动复跳率显著提高,且在复跳后1、6和12h这3个时间点的心脏指数(CI)、心搏指数(SI)及左心室做功指数(LC-WI)明显高于对照组,说明应用DEX有利于围术期患儿心功能的恢复,这可能与DEX作用于脑和脊髓的肾上腺素能受体,进而抑制神经元兴奋,降低交感神经活性,降低CPB期间炎症因子释放有关。Naguib等^[3]将CPB先心病患儿分组研究,发现与单纯高剂量芬太尼组(25 μ g/kg)比较,使用DEX联合小剂量芬太尼(10 μ g/kg)麻醉可更好抑制手术应激所致的炎症反应,同时达到较早拔管及术后镇痛更佳的效果,其抗炎机制可能与DEX抑制了炎症因子、环氧合酶-2、诱导型一氧化氮合酶的表达有关。目前,DEX作为先天性心脏病患儿麻醉辅助用药,其镇静、镇痛、维持血流动力学稳定及减少应激反应等效果逐渐为临床研究所证实,但其最大使用剂量、最适用药浓度及其相关安全性仍有待于进一步研究。

2. DEX在成人心血管术中的应用:心肺转流心肌损伤的机制主要涉及全身炎症反应及心肌缺血再灌注损伤两个方面。心肺转流时血液与氧合器、硅胶管道的接触,肝素、鱼精蛋白的使用及手术器械等异物引起了单核-吞噬细胞和补体等的激活,继而诱发大量炎症细胞因子,如TNF- α 、IL-8、IL-6等的产生和释放,引起机体炎症反应,导致靶器官的损伤。需行心血管手术的患者心脏耐受性差,已有研究发现,冠心病患者围术期心肌缺血的发生率较无冠心病患者增加9倍^[4]。对此类患者应强调维持血流动力学平稳及减少手术应激,维持内环境稳定,减少围术期不良心脏事件发生。Wang等^[5]将96例行心脏瓣

基金项目:浙江省卫生厅基金资助项目(2015KYB388)

作者单位:314000 嘉兴市第二医院麻醉科

通讯作者:周红梅,主任医师,电子信箱:13867300139@163.com

置换术患者纳入研究,发现在气管插管后持续静脉输注 $0.5\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 的 DEX 直至手术结束前 30min,可以减轻术中及术后平均动脉压的波动,降低手术早期及术后 0、6 和 24h 的血清心型脂肪酸结合蛋白(H-FABP)、肌酸激酶(CK-MB)及肌钙蛋白 I(cTnI)浓度,同时降低术后 24h 心肌收缩乏力和术后 1 年心血管不良事件发生率。究其原因,可能与右美托咪定直接作用于缺血心肌组织,激活 α_2 受体而减少冠状动脉去甲肾上腺素水平及冠脉血流,从而起到缺血预处理的作用有关。也可能与其抑制了儿茶酚胺的释放,进而改变了心肌的氧供需平衡有关。有研究报道,心脏瓣膜置换术后早期心房颤动(以下简称房颤)的发生率为 40%,而术后早期房颤的发生将会导致这些患者病死率增加,相关并发症发生率增加,以及更长的住院时间和更高的医疗费用。Narisawa 等^[6]对 133 例心脏手术术后患者进行了研究,观察拔除气管导管后 2 天的夜间房颤发生率[DEX 组在 8:00pm 到 6:00am 给予 $0.2\sim 0.7\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 的 DEX,根据 RASS 评分调节],与对照组房颤发生率(34.5%)比较,DEX 组房颤发生率明显降低(6.3%),并认为 DEX 组房颤发生率的降低可能与其直接作用于脑干蓝斑核的 α_2-A 受体,增加迷走神经活性,影响心肌细胞 cAMP 转导途径及 L 型钙通道的钙离子内流,延长复极化时间及有效不应期有关。

二、DEX 在心肌细胞非心血管手术中的研究现状

目前,DEX 已在心血管手术中广泛应用,其心肌保护作用已基本为麻醉医生所认可。而在非心脏手术麻醉中应用 DEX 是否同样能够减少心肌损伤,亦是临床热点问题。对此,临床医生做了大量研究报道。

1. DEX 用于心脏病患者非心脏手术的研究:冠心病是临床上常见的心血管疾病,以冠脉狭窄、心肌供血不足为主要特点,手术应激会引起患者血流动力学改变,心脏负荷的增加会加重心肌细胞损伤,同时引起多种血管活性分子的变化。心钠肽(ANP)及脑钠肽(BNP)为存在于心房、心室肌内的血管活性物质,当心脏负荷增加,心肌细胞受到牵拉,BNP 及 ANP 生成增加。NT-proBNP 和 NT-proANP 是 BNP 及 ANP 生成过程的副产物,性质更稳定^[7]。RAAS 系统在维持血压、体液平衡中起重要作用,当心输出量减少时,RAAS 系统被激活,促进肾素合成并增加血管紧张素 II(AT-II)、醛固酮(ALD)分泌,进而促

进血管收缩、钠水潴留^[8]。曾凯辉^[9]对行腹部手术并合并冠心病的 104 例患者进行了研究,发现这些患者术后血清中 NT-proBNP、NT-proANP、AT-II、ALD 均明显升高,而诱导前给予右美托咪定泵注可明显降低上述血管活性分子上升的幅度,说明冠心病非心脏手术会不同程度引起心脏负荷增加,右美托咪定能够减轻术后心脏负荷,进而减轻心肌细胞损伤。此外,该研究还对分子通路进行了探讨,Nrf-2/ARE 通路是体内重要的抗氧化通路,氧自由基的大量生成可促使其代偿性激活,外周血中 Nrf-2 及 ARE 表达上调。DEX 组术后血清中 Nrf-2、ARE 表达量明显低于对照组,说明右美托咪定可减轻冠心病患者非心脏手术操作引起的氧化应激反应,进而发挥心肌保护作用。

2. DEX 用于胃肠道肿瘤治疗的研究:腹腔热灌注化疗(IPHC)是胃肠道肿瘤切除术后有效降低肿瘤腹腔内转移、复发的重要治疗手段。然而 IPHC 术中热灌注液持续刺激机体,可累及心血管系统,导致心脏泵血功能障碍、血管外周阻力减小及心肌酶水平改变等心肌损害后果。李建华等^[10]对此展开研究,将 48 例胃肠癌根治术后行腹腔热灌注化学治疗的患者随机分为高剂量 DEX 组、低剂量 DEX 组和对照组,前两组在泵注 DEX $0.5\mu\text{g}/\text{kg}$ 负荷量诱导后,分别泵注 DEX $0.5\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 和 $0.2\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$,统计分析血流动力学指标、心肌酶指标变化,结果提示 DEX 对腹腔热灌注化疗围术期具有心肌保护作用,且高剂量对心肌组织的保护效果更为明显,这可能与右美托咪定抑制交感神经活性,降低心率,延长冠状动脉灌注时间,从而改善心肌供血有关,也可能与右美托咪定直接作用于心肌细胞,降低心肌缺血再灌注时去甲肾上腺素分泌,进而发挥心肌保护作用有关。Dong 等^[11]对 74 例行胃癌根治术患者研究发现,与对照组比较,DEX 可维持血流动力学平稳,减少术中及术后 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、NF- κ B、CRP 的释放,增高 CD3⁺、CD4⁺ 所占比。研究认为 DEX 可有效减少胃癌根治术根治术患者炎症因子的释放,改善受损免疫功能,减少器官损害,推测 DEX 的抗炎作用或许通过下调 NF- κ B 的表达实现,但其明确作用机制仍需进一步研究。

3. DEX 用于重症患者镇静治疗的研究:临床中大量重症(如重度烧伤、脓毒血症等)患者多因多器官衰竭,特别是严重心肌功能损害导致其高病死率。而在对重症患者抢救过程中,各种有创操作放大机体

应激反应,导致病情恶化。那么,DEX 用于重症患者辅助用药有无心肌保护作用、能否减轻病情恶化也成为研究者研究热点。

彭晓恩等^[12]对 78 例重度烧伤患者进行研究,实验组在基础治疗基础上辅以 DEX 镇静治疗,实验结果显示使用 DEX 除可减轻重度烧伤患者暴躁、焦虑的情绪及维持血流动力学平稳外,可明显降低患者 SOD、MDA 活性,降低相关心肌酶指标(CK-MB、cTnI)及细胞炎性因子(TNF- α)等表达水平,通过改善微循环、减少氧自由基生成、抑制炎性应激反应而对心肌组织起到保护作用。这与 Xu 等^[13]的研究结果相似。而 Kawazoe 等^[14]探讨了 DEX 对需行机械通气的脓毒症患者病死率及脱机天数的影响,结果显示与对照组比较,右美托咪定组虽然镇静控制效果较好,但 28 天病死率及呼吸机脱机天数比较,差异无统计学意义。

4. DEX 用于 2 型糖尿病患者手术的研究:近年来,随着生活水平的改善,人口老龄化的增加,我国 2 型糖尿病(T2DM)患病率显著增加。大多数 T2DM 患者合并心脏自主神经病变(DCAN),以迷走神经损害为主,交感神经相对兴奋,术中刺激、气管插管等均可导致血流动力学改变,诱发心血管不良事件的发生。心率变异性(HRV)是指逐次心搏之间的微小差异,是检测 T2DM 患者早期 DCAN 的敏感方法。段忠心等^[15]探讨了 DEX 在 2 型糖尿病患者上腹部手术中的心肌保护效应,证明 DEX 可明显降低 2 型糖尿病患者围术期的心率变异性(HRV),维持围术期血流动力学的稳定,降低心血管事件发生率,其机制可能与 DEX 可使 HRV 降低,使得心脏植物神经对心血管调控能力增加,进而改善交感-迷走神经平衡状态有关。

三、DEX 在动物实验中的研究进展

临床心脏手术中常由于缺血再灌注导致严重心脏结构及功能障碍,即缺血再灌注损伤。为了减轻缺血再灌注所致心肌损害,麻醉医生在临床麻醉中做了大量工作,研究证实 DEX 不仅能减轻心脏手术应激反应,维持血流动力学稳定,在非心脏手术中同样发挥着明显的心肌保护作用,但其机制研究尚需深入。为深入研究 DEX 预处理对心肌缺血再灌注损伤的保护作用及其机制,研究人员通过大量动物实验进行不断的探索。

缺血再灌注所致心律失常是心肌缺血再灌注损伤的常见功能障碍。因此,维持心脏电生理稳定是预防再灌注性心律失常的重要措施。张凯强等^[16]探讨

了 DEX 对家兔缺血再灌注心肌组织电生理特性的影响,结果提示 DEX 能够延长心肌单相动作电位振幅(MAPD)、抑制心肌细胞复极不均一性,稳定缺血再灌注心肌组织电生理特性,进而发挥心肌保护作用。另有研究证实 DEX 干预冠心病大鼠可降低血浆 TXB₂、CK-MB、TnI 含量,而升高 6-k-PGF₁ α 水平,通过改善 TXB₂ 与 PGI₂ 不平衡状态抑制血小板聚集,保护冠心病受损心肌组织^[17]。

急性心肌缺血可导致心肌组织感觉神经末梢释放神经肽,如 P 物质(SP)、降钙素基因相关肽(CGRP)等,促发神经源性炎性反应,而上述神经肽可刺激肥大细胞释放炎性介质,诱导单核细胞分泌大量 TNF- α 、IL-6 等炎性介质,促进中性粒细胞迁移、黏附,进而促进内皮细胞分泌黏附分子等,炎性反应瀑布式爆发,最终加重心肌组织损害。吴志林等^[18]应用 DEX 预处理缺血再灌注 SD 大鼠,发现 DEX 预处理组血清炎性因子 TNF- α 、IL-6 及心肌组织丙二醛(MDA)明显降低,而超氧化物歧化酶(SOD)显著升高,推测 DEX 预处理通过减轻炎性反应、抑制氧化应激发挥心肌保护作用,且这种保护效果并不随 DEX 剂量增加而显著增强。而 Cheng 等^[19]通过检测血清 cTnI、CK-MB、MDA 及 SOD 评估缺血再灌注所致心肌损害,结果发现与对照组比较,DEX 缺血后处理组的大鼠心肌 p-AKT、p-GSK-3 β 表达增加,caspase-3、Bax 表达减少,Bcl-2/Bax 比率升高。因此,认为 DEX 缺血后处理通过 PI₃K/AKT 信号转导途径发挥缺血再灌注后心肌保护作用,其中机制可能与 GSK-3 β 的激活有关。

党旭云等^[20]研究发现 DEX 预处理后缺血再灌注大鼠心肌血管内皮生长因子(VEGF)表达显著增加,认为 DEX 或许通过促进侧支血管形成、增加心肌灌注发挥心肌保护作用,且与 DEX 剂量有关。Riquelme 等^[21]研究结果显示,DEX 作用于离体大鼠心肌组织,作用于内皮组织,激活 eNOS,促进 NO 生成,通过 eNOS/NO/PKG 信号转导途径减弱缺血再灌注损伤,促进左心室功能恢复。而 Behmenburg 等^[22]研究发现离体大鼠离体心脏经 DEX 预处理后,缺血再灌注损伤所致心肌坏死面积明显减少,且高剂量组(3~30nmol/L)比低剂量组(0.1~1.0nmol/L)更大程度地减少梗死面积;并且在心肌亚细胞水平、分子水平展开信号转导机制研究,发现 DEX 心肌保护效应与间隙连接蛋白(connexin-43)及其下游位于线粒体内膜的大电导钙敏感钾通道(BKCa 通道)的激

活有关。

此外,心肌缺血再灌注后通过线粒体途径导致心肌细胞凋亡是心肌损害的另一重要机制。线粒体是细胞内合成能量最主要的细胞器,是组织细胞存活的主要能量来源。近期研究显示大鼠心肌缺血再灌注后线粒体功能相关基因(PGC1- α 、Cs、Sod2)mRNA 表达明显减少,而应用 DEX 预处理可明显提高上述基因表达,促进线粒体氧化合成能力,减轻心肌细胞损害。已有研究证实 DEX 预处理可显著上调抗凋亡基因 Bcl-2mRNA 及下调促凋亡基因 Bax mRNA 的表达,而抗凋亡基因 Bcl-2 及其编码蛋白可通过抑制线粒体释放细胞色素 C,打破细胞凋亡早期环节,在细胞凋亡调控中发乎重要作用。

综上所述,DEX 作为一种高选择性 α_2 肾上腺素能受体激动剂在临床麻醉中的应用日益广泛,具有广阔的应用前景。随着多学科研究逐步深入,DEX 通过稳定血流动力学、抑制应激反应、抗炎等途径发挥着保护心肌组织的重要作用。但其发挥心肌保护作用的最佳给药剂量及时机仍需大量临床数据验证支持,对全身多系统的综合影响尚未明确。此外,应进一步深化研究,从分子水平通过基因转录调控、相关蛋白表达修饰及信号转导调控等方面明确 DEX 发挥心肌保护作用的具体机制,为 DEX 在临床中的精准应用提供坚实的理论基础。

参考文献

- 1 Liu Y,Bian W,Liu P,*et al.* Dexmedetomidine improves the outcomes in paediatric cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2018, 26(5): 852-858
- 2 陈芳,杨琰,凌智娟,等. 右美托咪定对婴儿体外循环心脏手术围手术期心功能的影响[J]. *广东医学*, 2016, 37(1): 37-39
- 3 Naguib A,Tobias J,Hall M,*et al.* The role of different anesthetic techniques in altering the stress response during cardiac surgery in children: a prospective, double-blinded, and randomized study[J]. *Pediatric Crit Care Med*, 2013, 14(5): 481-490
- 4 Worster A,Devereaux P,Heels-Ansdell D,*et al.* Capability of ischemia modified albumin to predict serious cardiac outcomes in the short term among patients with potential acute coronary syndrome[J]. *CAMJ*, 2005, 172(13): 1685-1690
- 5 Wang Z,Chen Q,Guo H,*et al.* Effects of dexmedetomidine on H-FABP, CK-MB, cTnI levels, neurological function and near-term prognosis in patients undergoing heart valve replacement[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(6): 5851-5856
- 6 Narisawa A,Nakane M,Kano T,*et al.* Dexmedetomidine sedation during the nighttime reduced the incidence of postoperative atrial fibrillation in cardiovascular surgery patients after tracheal extubation[J]. *J Intensive Care*, 2015, 3(1): 26.

- 7 Schoonbeek RC,Pieper PG, Van Slooten YJ,*et al.* NT-proBNP and exercise capacity in adult patients with congenital heart disease and a prosthetic valve: a multicentre PROSTAVA study[J]. *Neth Heart J*, 2016, 24(11): 653-665
- 8 Miura M,Sugimura K,Sakata Y,*et al.* Prognostic impact of loop diuretics in patients with chronic heart failure-effects of addition of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and β -blockers[J]. *Circ J*, 2016, 80(6): 1396-1403
- 9 曾凯辉. 右美托咪定复合七氟醚对冠心病患者非心脏手术后心肌损伤及氧化应激反应的影响[J]. *海南医学院学报*, 2017, 23(18): 2468-2471
- 10 李建华,赵广平,赵宏娟,等. 右美托咪定对胃肠道肿瘤患者腹腔热灌注化疗围术期的心肌保护作用研究[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2015, 23(10): 75-78
- 11 Dong W,Chen MH,Yang YH,*et al.* The effect of dexmedetomidine on expressions of inflammatory factors in patients with radical resection of gastric cancer[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(15): 3510-3515
- 12 彭晓恩,王宇. 盐酸右美托咪定对重度烧伤患者心肌的保护作用[J]. *实用医学杂志*, 2017, 33(15): 2562-2565
- 13 Xu L,Hu Z,Shen J,*et al.* Does dexmedetomidine have a cardiac protective effect during non-cardiac surgery? A randomised controlled trial[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2014, 41(11): 879-883
- 14 Kawazoe Y,Miyamoto K,Morimoto T,*et al.* Effect of dexmedetomidine on mortality and ventilator-free days in patients requiring mechanical ventilation with sepsis[J]. *JAMA*, 2017, 317(13): 1321-1328
- 15 段忠心,吴小慧. 右美托咪定对 2 型糖尿病患者上腹部手术心率变异性的影响[J]. *湖北民族学院学报:医学版*, 2015, 32(1): 30-32
- 16 张凯强,高鸿,刘军,等. 右美托咪定对家兔离体心脏缺血-再灌注时心肌单相动作电位及跨室壁复极离散度的影响[J]. *临床麻醉学杂志*, 2016, 32(2): 161-165
- 17 潘晨,章玲宾,张宁,等. 右美托咪定对冠心病大鼠血小板功能的影响及心肌保护作用[J]. *浙江中西医结合杂志*, 2017, 27(7): 565-621
- 18 吴志林,褚淑娟,姚尚龙,等. 不同剂量右美托咪定预处理对大鼠心肌缺血再灌注损伤以及炎症反应的影响[J]. *华中科技大学学报:医学版*, 2015, 44(4): 445-447
- 19 Cheng XY,Gu XY,Gao Q,*et al.* Effects of dexmedetomidine postconditioning on myocardial ischemia and the role of the PI3K/Akt dependent signaling pathway in reperfusion injury[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14(1): 797-803
- 20 党旭云,蔚俊星,李静. 右美托咪定对缺血再灌注损伤大鼠心肌 VEGF 表达的影响[J]. *山西医科大学学报*, 2015, 46(10): 959-961
- 21 Riquelme JA,Westemeier F,Hall AR. Dexmedetomidine protects the heart against ischemia-reperfusion injury by an endothelial eNOS/NO dependent mechanism[J]. *Pharmacol Res*, 2016, 103: 318-327
- 22 Behnenburg F,Pickert E,Mathes A,*et al.* The Cardioprotective effect of dexmedetomidine in rats is dose-dependent and mediated by BKCa channels[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2017, 69(4): 228-235

(收稿日期:2018-07-16)

(修回日期:2018-08-22)