

## 右美托咪定用于心血管手术的研究进展

龚湘玲<sup>1</sup>, 姚 滨<sup>2</sup>, 黄志勇<sup>2</sup>

(1. 南华大学, 湖南衡阳 421000; 2. 深圳孙逸仙心血管医院麻醉科, 广东深圳 518020)

**摘要:** 右美托咪定(dexmedetomidine, Dex)为高选择性 $\alpha_2$ 肾上腺素能受体激动剂,具有镇静、镇痛、交感抑制和抗焦虑等作用,引发并维持自然非动眼睡眠(NREM)。近年研究发现,Dex能减少各器官的缺血再灌注损伤、降低心律失常的发生率,抑制术后炎症反应等,对机体重要脏器功能具有保护作用。本文就Dex在冠状动脉旁路移植术、先天性心脏病手术、主动脉夹层手术中的应用进展作一综述。

**关键词:** 右美托咪定; 心血管手术; 心肌保护; 主动脉夹层

**中图分类号:** R654

**文献标志码:** A

**文章编号:** 1007-9688(2016)02-0237-04

在心血管手术,尤其是主动脉夹层手术中,如何避免血流动力学剧烈波动、减少体外循环及手术应激对患者重要器官的损伤,是手术麻醉的重点。右美托咪定(dexmedetomidine, Dex)为咪唑类衍生物,作用于脑干蓝斑核内的 $\alpha_2$ 肾上腺素能受体( $\alpha_2$ -AR),具有选择性强、起效快、半衰期短的特点。临床应用表明Dex能稳定血流动力学、减少阿片类药物用量、避免术后并发症,此外还有止涎、抗寒颤、降低眼内压及利尿等作用,是很好的麻醉辅助药物。本文就Dex的药代学特点及其在心血管手术中的应用现状作一综述,为未来进一步深入研究提供依据。

### 1 右美托咪定的药代动力学特点

Dex与 $\alpha_1$ 、 $\alpha_2$ 肾上腺素能受体选择性结合的比例为1:1 620,其亲和力约是可乐定(1:220)的8倍,且Dex的内在活性是可乐定的3倍<sup>[1,2]</sup>。给予成人静脉注射后,Dex的稳态分布容积约1.31 L/kg,总清除率约39 L/h<sup>[3]</sup>。Dex快速分布相的分布半衰期约6 min,终末消除半衰期约2 h,与可乐定相比明显缩短<sup>[4]</sup>。随着输注时间延长,Dex半衰期也延长,持续输注1 h后半衰期为25 min,输注4 h后半衰期可达8 h或更长<sup>[5]</sup>。一般静脉持续输注1 h后达到峰值浓度。其药代动力学特性未见年龄和性别差异。

Dex与血浆白蛋白和糖蛋白高度结合,平均蛋白结合率为94%,肝功能受损者结合率明显下降。体外研究发现芬太尼、茶碱、地高辛和利多卡因等不会影响Dex与血浆蛋白的结合率,同时华法林、普萘洛尔、地高辛等药物的蛋白结合能力也不会被Dex明显取代。Dex的主要代谢途径包括直接N-葡萄糖苷酸化、脂肪羟基化作用(主要由CYP2A6介导)、N-甲基化作用。其代谢产物95%经尿液、5%经粪便排出体外。

### 2 右美托咪定在心血管手术中的应用进展

#### 2.1 在冠状动脉旁路移植术中的应用

行冠状动脉旁路移植术(coronary artery bypass grafting,

CABG)的患者心脏耐受力差,术中剧烈的血流动力学波动以及手术应激会严重干扰机体内环境稳定,导致围术期心脏不良事件发生<sup>[6]</sup>。据统计,冠状动脉粥样硬化性心脏病(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<sup>[7]</sup>。恢复缺血心肌血供后引起的缺血-再灌注损伤以及术中心肺转流是导致CABG术后心肌损伤的主要原因之一,且这种缺血-再灌注损伤可能比缺血本身导致的损伤更严重<sup>[8]</sup>。因此,CABG术中应尽量减少手术应激、防止血流动力学的剧烈波动,维持心肌氧供需平衡,最大限度地减轻心肌缺血-再灌注损伤。Patel等<sup>[9]</sup>研究发现,麻醉诱导前泵注Dex,可以减少气管插管、切皮、劈胸骨时所造成的血流动力学波动。江岩等<sup>[10]</sup>在CABG手术麻醉诱导前15 min内按0.8  $\mu$ g/kg给予Dex复合小剂量舒芬太尼(0.5  $\mu$ g/kg),结果显示与单纯给予舒芬太尼相比,其气管插管前低血压发生率和气管插管后高血压与心动过速的发生率均降低。Ebert等<sup>[11]</sup>研究认为,Dex并不产生剂量依赖性的血流动力学效应,而是同时存在两种相反的血流动力学变化共同作用的结果:中枢的抗交感效应、降低血压;周围血管的收缩、升高血压。

关于Dex心肌保护机制的研究,Menda等<sup>[12]</sup>分析:Dex通过 $\alpha_2$ 受体抑制神经元的活性降低血儿茶酚胺浓度,心率减慢,舒张期延长,减少心肌氧耗的同时冠状动脉血流灌注得到改善,减轻了心肌损伤。但Okada等<sup>[13]</sup>在离体心脏缺血-再灌注模型中发现Dex兴奋 $\alpha_2$ 受体后能显著降低冠状动脉血流量,减少心肌梗死面积,且这些效应能被选择性 $\alpha_2$ 受体拮抗剂-育亨宾逆转。可能因为Dex引起冠状动脉血流减少导致短时间心肌灌注不足,触发了缺血预适应,相关促存活信号通路被激活,使蛋白激酶B(Akt)、细胞外信号调节蛋白激酶1/2(Erk1/2)和内皮细胞一氧化氮合酶(eNOS)的磷酸化水平增加,引发下游蛋白间反应,如增加表皮生长因子反式激活,改善心肌功能<sup>[14,15]</sup>。Mimuro等<sup>[16]</sup>在动物模型缺血-再灌注损伤后使用Dex反而增加了心肌梗死面积,且不同药物浓度之间梗死面积无差异,而使用拮抗剂育亨宾能显著减少梗死面积。可能因为缺血-再灌注损伤后冠状动脉对Dex无应答,冠状动

作者简介:龚湘玲(1989-),女,住院医师,研究方向为麻醉科。

脉血流无变化,而 $\alpha_2$ 受体或其他未知受体激活产生了有害作用使梗死面积增加。可见在缺血-再灌注损伤前使用Dex预处理才能更好地发挥其心肌保护作用。此外,Yoshit-omi等<sup>[17]</sup>研究显示:从猪冠状动脉直接注射不同剂量Dex能显著减少再灌注诱发的室性心律失常,通过激活心肌突触前 $\alpha_2$ 受体降低缺血心肌局部的去甲肾上腺素水平能直接发挥心肌保护作用,不必经中枢抗交感起作用。目前,关于Dex抗缺血-再灌注损伤的机制尚有许多争议,随着临床应用日益广泛,搜集更多临床应用经验和典型病例资料可能有助于其作用机制的进一步研究。

## 2.2 在小儿先天性心脏病手术中的应用

婴幼儿器官发育尚不成熟,自身免疫力和代偿能力低下,对心脏手术及麻醉的耐受性差<sup>[18]</sup>。手术应激所致炎症因子释放、体外循环所致高血糖和高乳酸血症等均可导致患儿重要器官功能损害甚至衰竭<sup>[19,20]</sup>。Naguib等<sup>[21]</sup>研究发现,与大剂量芬太尼(25  $\mu\text{g}/\text{kg}$ )相比,使用Dex联合小剂量芬太尼(10  $\mu\text{g}/\text{kg}$ )麻醉可有效抑制先天性心脏病患儿手术应激所致的炎性反应,镇痛效果好且无明显呼吸抑制作用。其抗炎机制可能是Dex抑制了环氧合酶-2、诱导型一氧化氮合酶、肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白细胞介素-6等的表达,也可能是抑制了凋亡蛋白半胱氨酸蛋白酶-3的表达<sup>[22,23]</sup>。此外,已有多项研究提示小儿心脏手术期间应用Dex可控制室性和室上性快速性心律失常的发生。Chrysostomou等<sup>[24]</sup>在小儿先天性心脏病矫正术中使用Dex后统计其室性和室上性心动过速发生率分别为0和6%,而对照组发生率为25%。在1例法洛氏四联症矫治术中使用Dex成功将患儿心律由交界性心动过速转为窦性心律<sup>[25]</sup>。另有报道1例对常规抗心律失常药物和心脏电复律均无效的先天性心脏病矫正术后患儿,应用Dex后其快速室上性心动过速得到控制,最终恢复为窦性心律<sup>[26]</sup>。Dex抗心律失常的具体机制尚不明确,有初步研究<sup>[27,28]</sup>显示其作用部位可能在窦房结或房室结,通过延长PR间期减慢心率,而QRS波无变化。未来研究可建立动物模型结合临床实验,从分子层面分析其抗炎和抗心律失常的具体作用位点及相关受体、信号通路等。

## 2.3 在主动脉夹层手术中的应用

主动脉夹层起病急、疼痛剧烈、围术期病死率高达30%,外科手术是最有效的治疗方法之一<sup>[29]</sup>。主动脉夹层患者围术期强调控制血压、维持血流动力学平稳、以及有效的镇痛。Dex与阿片类药物联合应用,镇痛完全且芬太尼类用量减少,不会发生呼吸抑制,非常适用于主动脉夹层患者。Dex调节血压和心率与用药剂量和给药速度相关,按Dex 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 快速给药直接激活血管平滑肌突触后 $\alpha_2$ 受体引起短暂性高血压和反射性心率减慢。然后Dex 0.5~1  $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 缓慢泵注通过中枢抗交感作用中度降低血压和心率。Dex对循环系统的双相调节功能及其抗心律失常作用有利于主动脉夹层患者围术期的血压控制和血流动力学平稳,具有很好的应用前景。

主动脉夹层外科手术很具挑战性,术程长,手术应激

剧烈,且需停循环。因此,术中加强心脑、脊髓、肝、肺、肾等器官保护,减少术后各系统并发症显得尤为重要。许多研究显示Dex对一定时间内脑缺血所致神经损伤具有保护作用,可能通过调控儿茶酚胺浓度、兴奋性神经递质谷氨酸盐或细胞凋亡起作用<sup>[30-32]</sup>。张玉辉等<sup>[33]</sup>研究显示,Dex能增加心脏瓣膜手术患者围术期的氧化应激指标丙二醛的含量,提升其氧化应激水平,同时升高脑氧代谢指标颈内静脉血氧饱和度( $\text{SjvO}_2$ )的表达水平、降低动静脉血氧含量差( $\text{Ca-jvO}_2$ )的表达水平,提高患者的脑氧保护作用。Chung等<sup>[34]</sup>发现,Dex可显著降低高迁移率族蛋白(high mobility group protein, HMGB)-1在外周血单核细胞的表达,阻滞HMGB-1相关炎症信号通路激活而发挥器官保护作用。HMGB是广泛存在于真核细胞中的经典损伤相关模式分子,与多种器官缺血再灌注损伤有特殊关联<sup>[35]</sup>。宋先荣等<sup>[36]</sup>研究Dex对主动脉夹层患者围术期的肾保护作用,结果显示,与对照组相比,Dex组血C-反应蛋白和HMGB-1的水平明显降低,尿素氮、肌酐和半胱氨酸蛋白酶抑制剂C等均下降。提示Dex可能抑制了主动脉夹层手术中各种炎症因子的释放,减轻了机体应激所致炎症反应,同时避免了缺血再灌注导致的急性肾损伤。

综上所述,Dex在主动脉夹层患者围术期器官保护,尤其心脑和神经保护方面具有很大潜能,但其具体作用机制及相关干扰因素的排除仍有待进一步的研究确认。

## 3 小结

Dex具有镇痛、镇静、交感抑制、稳定血流动力学、抗心律失常、抗炎症应激、减少缺血再灌注损伤等作用,在心脏及非心脏手术中均可减少术后并发症的发生率,作为麻醉辅助药物具有广阔的应用前景。目前,关于Dex在心血管手术中的应用临床资料较少,其应用价值有待进一步研究探讨。未来研究可深入分子水平探讨其器官保护作用的具体机制。也可通过动物实验联合不同受体阻滞剂,探索与其抗心律失常和抗缺血-再灌注损伤作用相关的确切受体。

## 参考文献:

- [1] IHMSEN H, SAARI T I. Dexmedetomidine. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics [J]. Anaesthetist, 2012, 61 (12): 1059-1066.
- [2] KHAN Z P, FERGUSON C N, JONES B M. Alpha-2 and imidazoline receptor agonists [J]. Anaesthesia, 1999, 54 (2): 146.
- [3] IIROLA T, VILO S, MANNER T, et al. Bioavailability of dexmedetomidine after intranasal administration [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2011, 67 (8): 825-831.
- [4] DYCK J B, MAZE M, HAACK C, et al. Computer-controlled infusion of intravenous dexmedetomidine hydrochloride in adult human volunteers [J]. Anesthesiology, 1993, 78 (5): 821-828.
- [5] IIROLA T, IHMSEN H, LAITIO R, et al. Population

- pharmacokinetics of dexmedetomidine during long-term sedation in intensive care patients[J]. *Br J Anaesth*, 2012, 108(3): 460-468.
- [6] PIRAT A, AKPEK E, ARSLAN G. Intrathecal versus IV fentanyl in pediatric cardiac anesthesia[J]. *Anesth Analg*, 2002, 9(55): 1207-1214.
- [7] WORSTER A, DEVEREAUX P J, 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.
- [8] 党培, 王准, 边卫, 等. 右美托咪啶对非体外循环冠状动脉旁路移植术患者心肌损伤的影响[J]. *中华麻醉学杂志*, 2011, 31(5): 550-552.
- [9] PATEL C R, ENGINEER S R, SHAH B J, et al. Effect of intravenous infusion of dexmedetomidine on perioperative haemodynamic changes and postoperative recovery: a study with entropy analysis[J]. *Indian J Anaesth*, 2012, 56(6): 542-546.
- [10] 江岩, 王世端, 刘爱杰, 等. 右美托咪啶复合小剂量舒芬太尼对非体外循环冠状动脉旁路移植术患者麻醉诱导期间血液动力学的影响[J]. *中华麻醉学杂志*, 2011, 31(9): 1093-1094.
- [11] EBERT T J, HALL J E, BARNEY J A, et al. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans[J]. *Anesthesiology*, 2000, 93(2): 382-394.
- [12] MENDA F, KONER O, SAYIN M, et al. Dexmedetomidine as an adjunct to anesthetic induction to attenuate hemodynamic response to endotracheal intubation in patients undergoing fast-track CABG[J]. *Ann Card Anaesth*, 2010, 13(1): 16-21.
- [13] 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.
- [14] HAUSENLOY D J, YELLON D M. Reperfusion injury salvage kinase signalling: taking a RISK for cardioprotection[J]. *Heart Fail Rev*, 2007, 12(3-4): 217-234.
- [15] KARAKAYA KABUKCU H, SAHIN N, TEMEL Y, et al. Hemodynamics in coronary artery bypass surgery: effects of intraoperative dexmedetomidine administration[J]. *Anaesthesist*, 2011, 60(5): 427-431.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] 高东艳, 陈丽, 张建文, 等. 舒芬太尼对小儿心脏手术麻醉中血流动力学和应激反应的影响[J]. *中国药物与临床*, 2009, 9(2): 146-147.
- [19] MANTZ J, JOSSERAND J, HAMANAD S. Dexmedetomidine: new insights[J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2011, 28(1): 3-6.
- [20] 张玉龙, 李仲智, 李晓峰, 等. 甲泼尼龙对小儿体外循环心脏术全身炎症反应的影响[J]. *中国体外循环杂志*, 2010, 8(3): 141-143, 151.
- [21] NAGUIB A N, TOBIAS J D, HALL M W, 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]. *Pediatr Crit Care Med*, 2013, 14(5): 481-490.
- [22] LAI Y C, TSAI P S, HUANG C J. Effects of dexmedetomidine on regulating endotoxin-induced up-regulation of inflammatory molecules in murine macrophages[J]. *J Surg Res*, 2009, 154(2): 212-219.
- [23] QIAO H, SANDERS R D, MA D, et al. Sedation improves early outcome in severely septic Sprague Dawley rats[J]. *Crit Care*, 2009, 13(4): R136.
- [24] CHYRSOSTOMOU C, SANCHEZ-DE-TOLEDO J, WEARDEN P, et al. Perioperative use of dexmedetomidine is associated with decreased incidence of ventricular and supraventricular tachyarrhythmias after congenital cardiac operations[J]. *Ann Thorac Surg*, 2011, 92(3): 964-972.
- [25] LERIGER M, NAGUIB A, GALLANTOWICZ, et al. Dexmedetomidine controls junctional ectopic tachycardia during Tetralogy of Fallot repair in an infant[J]. *Ann Card Anaesth*, 2012, 15(3): 224-228.
- [26] OHSUGI E, NAGAMINE Y, OHTSUKA M. The effect of dexmedetomidine in a child with intractable supraventricular tachyarrhythmia after total cavopulmonary connection[J]. *Masui*, 2011, 60(4): 493-495.
- [27] CHAR D, DROVER D R, MOTONAGA K S, et al. The effects of ketamine on dexmedetomidine-induced electrophysiologic changes in children[J]. *Paediatr Anaesth*, 2013, 23(10): 898-905.
- [28] 王振红, 史宏伟, 魏海燕, 等. 右美托咪啶对心肺转流下冠状动脉旁路移植术后心脏同步化运动的影响[J]. *临床麻醉学杂志*, 2015, 31(6): 525-529.
- [29] 牛兆倬, 池一帆, 侯文明, 等. 应用孙氏手术对 Stanford A 型主动脉夹层的治疗体会[J]. *心肺血管病杂志*, 2014, 33(1): 25-27.
- [30] DAHMANI S, ROUELLE D, GRESSENS P, et al. Characterization of the postconditioning effect of dexmedetomidine in mouse organotypic hippocampal slice cultures exposed to oxygen and glucose deprivation[J]. *Anesthesiology*, 2010, 112(2): 373-383.
- [31] SATO K, KIMURA T, NISHIKAWA T, et al. Neuroprotective effects of a combination of dexmedetomidine and hypothermia after incomplete cerebral ischemia in rats[J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2010, 54(3): 377-382.
- [32] 吴启胜, 杨开花, 黄品婕. 小剂量右美托咪啶预处理抑制舒芬太尼诱发的呛咳[J]. *实用医学杂志*, 2015, 31(1): 122-124.

[33] 张玉辉, 高亚坤, 肖连波, 等. 右美托咪定对心脏瓣膜手术围术期氧化应激和脑氧代谢的影响[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2015, 18(1): 70-73.

[34] CHUNG K Y, PARK J J, KIM Y S. The role of high-mobility group box-1 in renal ischemia and reperfusion injury and the effect of ethyl pyruvate [J]. Transplant Proc, 2008, 40 (7): 2136-2138.

[35] 梁悦, 侯长春, 黄宏, 等. 高迁移率族蛋白 B1 结合高级糖基化终产物受体可增加人支气管上皮细胞肿瘤坏死因子 A 的表达[J]. 实用医学杂志, 2014, 30(20): 3213-3215.

[36] 宋先荣, 程兆云, 刘富荣, 等. 右美托咪定对 A 型主动脉夹层手术患者肾脏缺血再灌注损伤的影响[J]. 心肺血管病杂志, 2015, 34(9): 701-705.

(收稿日期: 2016-01-27)

## 第 18 届中国南方国际心血管病学术会议国内代表注册须知

### ★会议信息

日期: 2016 年 4 月 08-10 日

地点: 广州白云国际会议中心

地址: 广州市白云区白云大道南 1039-1045 号

### ★会议重要活动安排

会议重要活动安排-开幕式

地点: 广州白云国际会议中心 2 号楼 4 楼广东大会堂

时间: 2016 年 4 月 08 日上午 10:30-12:00

### ★注册费用:

注册类型	住宿宾馆	现场注册
参会代表注册费(含学习班、住宿)	白云国际会议中心 万达希尔顿酒店 鸣泉居度假村 卡丽皇家金煦酒店	¥2500
非住宿参会代表注册费(含学习班)	不含住宿	¥800
学生/住院医师/护士(含学习班) (凭工作证和学生证注册)	不含住宿	¥300

※国内参会代表于 4 月 07-09 日 09:00-20:00 到广州白云国际会议中心 3 号楼一楼第 18 届南方会注册处现场注册。

### ★交费方式

1. 参会代表注册时只接受现金缴费。

日期	时间	地点
2016 年 4 月 07-09 日	09:00~20:00	广州白云国际会议中心会议注册处

2. 企业团队可通过现金缴费或汇款两种方式进行注册缴费(具体请联系组委会)。

### ★注册方式及步骤:

1. 注册日期、时间和地点;
2. 注册并缴费后, 领取会议资料并办理住宿。

### ★酒店住宿

秘书处将为参会代表提供以下住宿酒店:

酒店名称	星级	电话	地址
白云国际会议中心	准五星	(020)88800888	广州市白云区白云大道南 1039-1045 号
万达希尔顿酒店	五星	(020)66600666	广州市白云区云城东路 515-517 号
鸣泉居度假村	准五星	4008225123	广州市白云区白云大道南 1068 号
卡丽皇家金煦酒店	准五星	(020)61139288	广州市白云区广园中路 388 号

第 18 届中国南方国际心血管病学术会议组委会