

· 临床研究 ·

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比较

张继如 陈敏 王志强 董楠 俞卫锋

【摘要】 目的 观察和比较右美托咪定和七氟醚对冠心病非心脏手术患者围术期心肌保护的效应。方法 选择择期合并冠心病的腔镜下胸腹部手术患者 135 例,男 90 例,女 45 例,年龄 45~82 岁,ASA II 或 III 级。采用随机数字表法将患者分为三组:对照组(C 组),右美托咪定组(D 组)和七氟醚组(S 组),每组 45 例。采用依托咪酯 0.2 mg/kg、丙泊酚 0.5 mg/kg、顺苯磺酸阿曲库铵 0.2~0.3 mg/kg 和芬太尼 5.0~6.0 μ g/kg 进行麻醉诱导和维持,D 组诱导前 10 min 开始至手术结束持续泵注右美托咪定。C 组给予等容量生理盐水。S 组从麻醉诱导后开始持续吸入七氟醚至手术结束前 30 min 停用。记录术中和术后 72 h 内心肌缺血的发生情况。**结果** 术中 C 组心肌缺血的发生率 [12 例(26.7%)] 明显高于 D 组 [3 例(6.7%)] 和 S 组 [4 例(8.9%)] ($P < 0.05$); 术后 72 h 内 C 组、D 组和 S 组心肌缺血的发生率分别为 6 例(13.3%)、4 例(8.9%) 和 4 例(8.9%), 差异无统计学意义。**结论** 右美托咪定和七氟醚均能通过改善心肌血氧供需平衡,降低冠心病非心脏手术患者心肌缺血的发生率。

【关键词】 右美托咪定;七氟醚;冠心病;非心脏手术

Comparison of dexmedetomidine versus sevoflurane to reduce perioperative myocardial ischemia in coronary heart disease patients undergoing noncardiac surgery ZHANG Jiru, CHEN Min, WANG Zhiqiang, DONG Nan, YU Weifeng. *Clinical Medical School of Soochow University, Department of Anesthesiology, Affiliated Hospital of Jiangnan University, Wuxi No.4 People's Hospital, Wuxi 215006, China*

Corresponding author: YU Weifeng, Email: ywf808@yeah.net

【Abstract】 **Objective** To investigate the effect of dexmedetomidine versus sevoflurane to perioperative myocardial ischemia in coronary heart disease patients undergoing noncardiac surgery. **Methods** A total of 135 patients (90 males, 45 females, aged 45-82 years, ASA grade II or III) with coronary heart disease, undergoing endoscopic thoracic and abdominal surgery, were divided into control group (group C), dexmedetomidine group (group D) and sevoflurane group (group S) by random number table. Anesthesia induction and maintenance were adopted by etomidate 0.2 mg/kg, propofol 0.5 mg/kg, atracurium sulfonate 0.2-0.3 mg/kg and fentanyl 5.0-6.0 μ g/kg. Dexmedetomidine was given the continuous injection from 10 min before the start of the operation to the end in group D. Equal volume of saline was given in group C. Sevoflurane was inhaled from the induction of anesthesia 30 min before the end of surgery. ST segment changes of electrocardiogram were recorded for diagnosis of myocardial ischemia during the operation and postoperative 72 hours. **Results** The incidence of myocardial ischemia in group C, group D and group S were 26.7% (12 cases), 6.7% (3 cases), 8.9% (4 cases) during the operation and 13.3% (6 cases), 8.9% (4 cases) and 8.9% (4 cases) postoperative 72 hours. **Conclusion** Dexmedetomidine and sevoflurane can improve the balance of blood oxygen supply and demand to reduce cardiovascular complications of noncardiac surgery in patients with coronary heart disease.

【Key words】 Dexmedetomidine; Sevoflurane; Coronary heart disease; Noncardiac surgery

流行病学研究表明,全球每年大约有 2 亿人次

经历了手术治疗,重大外科手术术后导致死亡等严重并发症发生率依然非常高,手术的安全性应该更加受到关注^[1]。一项多中心临床研究结果表明,具有心血管高危因素的非心脏手术患者术后 48 h 内心肌缺血的发生率超过 40%,术后 1 年重大心血管事件的发生率达 7%^[2]。另一项针对 45 岁以上非心

基金项目:无锡市卫生和计划生育委员会(MS201517);无锡市医院管理中心课题(YGZXY1307)

作者单位:215006 苏州大学临床医学院[张继如(现在江南大学附属医院 无锡市第四人民医院麻醉科)];江南大学附属医院 无锡市第四人民医院检验科(陈敏),胸外科(王志强),麻醉科(董楠);第二军医大学附属东方肝胆外科医院(俞卫锋)

通信作者:俞卫锋,Email: ywf808@yeah.net

脏手术的大型临床研究结果显示,合并有冠心病或者冠心病高危因素的患者,术后有 8% 的患者心肌钙蛋白增高,术后 48 h 内心肌梗死的发病率为 5%,且有 65.3% 的心肌梗死患者没有心肌缺血的临床症状表现,术后 30 d 心肌梗死患者死亡率达到 11.6%^[3]。因此,对于合并冠心病的手术患者来说,加强围术期的监测、维持术中血流动力学的稳定,对降低术后心血管事件等严重并发症的发生和促进术后康复具有十分重要的临床意义^[4]。

有研究表明,右美托咪定和七氟醚都对冠心病患者有心肌保护效应,能够明显降低心脏手术患者术后心肌梗死的发病率和死亡率^[5]。但也有研究认为,七氟醚不能减轻非心脏手术患者围术期心肌缺血和术后心血管事件的发生率^[6]。为了探索这两个药物对冠心病非心脏手术患者的心肌作用效果,本研究假设右美托咪定和七氟醚能够降低冠心病非心脏手术患者围术期心肌缺血和其他心血管不良事件的发生率。

资料与方法

一般资料 本研究经江南大学附属医院伦理委员会审核批准,所有患者均签署知情同意书。选择 2014 年 6 月至 2015 年 10 月择期合并冠心病行腔镜下胸腹部手术患者,性别不限,年龄 45~82 岁,体重 48~86 kg,ASA II 或 III 级,NYHA II 或 III 级,预计手术时间 > 2 h。所有患者均无近期上呼吸道感染病史和手术前禁食 8 h。排除对研究药物过敏、有严重心力衰竭、严重心律失常等合并症、处于妊娠或哺乳期、长期服用镇静药和精神不正常患者和近期内一直服用非甾体类抗炎药及激素类药物的患者。采用随机数字表法将患者分为对照组(C 组)、右美托咪定组(D 组)和七氟醚组(S 组)。

麻醉方法 所有患者麻醉前不使用任何镇静镇痛药。入室后常规监测 ECG、HR、SpO₂、MAP 和 BIS。开放右颈内静脉监测 CVP,输注复方氯化钠注射液 10 ml·kg⁻¹·h⁻¹,并行桡动脉穿刺置管,监测有创动脉压。静脉注射依托咪酯 0.2 mg/kg、丙泊酚 0.5 mg/kg、顺苯磺酸阿曲库铵 0.2~0.3 mg/kg 和芬太尼 5.0~6.0 μg/kg 麻醉诱导后,行气管插管,接麻醉机行机械通气,V_T 6~8 ml/kg,RR 12 次/分,I:E 1:2。机械通气 30 min 时,行血气分析,通过血气分析指标调整通气参数,维持 P_{ET}CO₂ 在 35~45 mm Hg。术中均采用静脉持续泵注丙泊酚 4.0~5.0 mg·kg⁻¹·h⁻¹、芬太尼

10.0~20.0 μg·kg⁻¹·h⁻¹ 和顺苯磺酸阿曲库铵 0.2 mg·kg⁻¹·h⁻¹。其中,D 组诱导前 10 min 泵注右美托咪定 0.5~1.0 μg/kg,继之麻醉维持右美托咪定 0.2~0.4 μg·kg⁻¹·h⁻¹ 直至手术结束。C 组给与等容量生理盐水。S 组从麻醉诱导后开始持续吸入 1%~3% 七氟醚至手术结束前 30 min 停用。所有患者麻醉均是根据监测 BIS 值调整泵注量或吸入麻醉药物浓度,维持 BIS 在 45~55。

术中 MAP 降低幅度超过基础值的 20% 时,静脉输注 130/0.4 羟乙基淀粉氯化钠注射液 100~200 ml 或静脉注射间羟胺 0.5 mg;MAP 升高幅度超过基础值的 20% 时,静脉注射乌拉地尔 0.2~0.5 mg/kg;发生心动过缓(HR < 50 次/分)时,静脉注射阿托品 0.5 mg;发生心动过速(HR > 100 次/分)时,静脉注射艾司洛尔 0.5~1.0 mg/kg。术中根据失血量或失血量补充相应的晶体、胶体或者血制品,并记录总量。

拔管指征:当患者需要使用气道保护,或需要使用机械通气的临床状况不再存在时,即可拔管。**拔管禁忌证:**患者的气道保护能力受损(如气道保护性反射消失)、或患者不能维持足够的自主呼吸(如存在持续呼吸肌无力、低氧血症、高碳酸血症),存在心脑血管不稳定、代谢紊乱或体温过低^[7]。

观察指标 心肌缺血诊断:分别在麻醉诱导前、气管插管即刻、拔即刻和术后 24、48、72 h 记录 II 导联心电图 ST 段,ST 段压低 ≥ 1 mm(J + 60 ms)持续超过 1 min 为确定心肌缺血的标准。心电图发现有心肌缺血后,立即抽取患者血液,采用电化学发光检测法检测高敏心肌肌钙蛋白 T(hs-cTnT)浓度,再根据临床症状分别由麻醉科和心内科各一位高年资医师一起商讨后综合判读作为心肌缺血的最终临床诊断结果。分别记录术中和术后 72 h 内心肌缺血和其他心血管不良事件的发生情况。

统计分析 采用 SPSS 18.0 统计学软件进行分析。正态分布的计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 Dunnett-t 检验;不同时点比较采用重复测量方差分析。计数资料比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

有 148 例患者纳入本研究,其中有 13 例患者因转院或放弃手术治疗等原因而被剔除,最终有 135

例患者入组。三组患者一般资料、既往病史和心功能指标差异无统计学意义(表 1)。术后第 3 天 C 组有 1 例患者死亡。

表 1 三组患者一般情况的比较

指标	C 组 (n=45)	D 组 (n=45)	S 组 (n=45)
男/女(例)	30/15	28/17	32/13
年龄(岁)	65.6±10.0	62.5±7.0	67.2±9.0
BMI(kg/m ²)	23.5±4.7	22.8±3.9	23.2±4.1
ASA 分级[例(%)]			
II 级	28(62.2)	26(57.8)	29(64.4)
III 级	17(37.8)	19(42.2)	16(35.6)
高血压[例(%)]	28(62.2)	27(60)	25(55.6)
糖尿病[例(%)]	10(22.2)	8(17.8)	10(22.2)
高血脂[例(%)]	25(55.6)	24(53.3)	21(46.7)
心绞痛[例(%)]	9(20.0)	11(24.4)	10(22.2)
心肌梗死[例(%)]	3(6.7)	2(4.4)	2(4.4)
房颤[例(%)]	8(17.8)	7(15.6)	9(20.0)
搭桥/支架[例(%)]	4(8.9)	4(8.9)	3(6.7)
ST-T 改变[例(%)]	20(44.4)	21(46.7)	22(48.9)
左室射血分数(%)	52.5±7.2	50.1±7.0	49.8±6.3
左室舒张功能不全 [例(%)]	2(4.4)	3(6.7)	2(4.4)

三组患者麻醉时间、拔管时间、PACU 停留时间、出血量、输液量、ICU 停留时间和总住院时间差异均无统计学意义(表 2)。

术中 D 组和 S 组心动过缓和低血压发生率明显高于 C 组($P < 0.05$),高血压、心动过速、心肌缺血和早搏发生率明显低于 C 组($P < 0.05$);S 组窦性心动过缓发生率明显低于 D 组($P < 0.05$)。术后 72 h 内 C 组、D 组和 S 组心肌缺血的发生率分别为 6 例(13.3%)、4 例(8.9%)和 4 例(8.9%),差异无统计学意义(表 3)。

讨 论

冠心病非心脏手术患者围术期心肌缺血频繁发生^[3]。围术期大约 30% 的并发症和 50% 的术后死亡与患者心肌缺血性损伤急剧加重而并发急性心肌梗死密切相关^[8]。本研究结果显示,对冠心病非心脏手术患者而言,相对于丙泊酚麻醉,右美托咪定和七氟醚麻醉均能保持血流动力学的相对稳定,降低心肌缺血和其他心血管不良事件的发生率。

右美托咪定是高选择性 α_2 肾上腺素能受体 (α_2 -AR) 激动药,激活中枢蓝斑突触前 α_2 -AR,通过负反馈抑制交感神经系统的活性,降低中枢和外周去甲肾上腺素的释放,减慢心率,延长冠状动脉在心脏舒张期的灌注时间而提高血氧供应,同时,降低心脏负荷,降低心肌耗氧,从而改善心肌的氧供需平衡^[9]。七氟醚虽然对心脏有轻度抑制,降低心脏做功,对心排量几乎影响甚微;但也扩张外周血管,降低心脏后负荷,对冠心病还有改善冠状动脉

表 2 三组患者术中和术后情况的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	麻醉时间 (min)	拔管时间 (min)	PACU 停留时间 (min)	出血量 (ml)	输液量 (ml)	ICU 停留时间 (h)	总住院时间 (d)
C 组	45	209.3±39.2	27.8±4.0	42.3±6.1	325.2±49.3	2 125.1±283.2	4.2±0.8	10.8±2.3
D 组	45	213.5±36.1	29.1±5.1	45.7±7.0	305.9±38.3	2 310.7±252.1	3.8±0.7	10.5±2.1
S 组	45	196.7±32.3	32.6±6.2	48.5±7.0	296.5±35.2	2 250.4±226.0	4.0±0.9	11.3±2.6

表 3 三组患者术中和术后 72 h 心血管不良事件发生率的比较[例(%)]

组别	例数	高血压	低血压	窦性心动过速	窦性心动过缓	心肌缺血	早搏	房颤
C 组	45	10(22.2)	6(13.3)	10(22.2)	6(13.3)	12(26.7)	10(22.2)	3(6.7)
D 组	45	4(8.9) ^a	12(26.7) ^a	1(2.2) ^b	32(71.1) ^b	3(6.7) ^b	3(6.7) ^b	0(0)
S 组	45	5(11.1) ^a	9(20.0) ^a	3(6.7) ^b	9(20.0) ^{bc}	4(8.9) ^b	3(6.7) ^b	0(0)

注:与 C 组比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$;与 D 组比较,^c $P < 0.01$

供血的作用效果,从而改善心肌的顺应性。然而, Zhao 等^[10]分别采用右美托咪定与氯胺酮和七氟醚与舒芬太尼对心脏手术患者进行麻醉,发现术后两组 cTnI 和 CK-MB 等反映心肌损伤的生物标志物变化不明显,也认为右美托咪定和七氟醚对减轻心肌缺血作用的差异不明显。但 Lindholm 等^[11]研究显示,七氟醚并不能减轻心肌缺血性损伤,本研究结果与其不一致,可能与疾病种类、手术方式、麻醉深度和样本量大小等有关。

Kabukçu 等^[12]研究显示右美托咪定麻醉可以减少室性心律失常和室上性心律失常的发生,使冠脉搭桥手术患者保持比较稳定的血流动力学状态。本研究结果显示,无论是术中还是术后,相对于丙泊酚麻醉,右美托咪定和七氟醚麻醉的患者血流动力学均较稳定,心血管并发症的发生率也都较低。这不但与右美托咪定激动突触前膜 α_2 受体,抑制了去甲肾上腺素的释放,改善心肌缺血的血氧供需平衡有关,还与右美托咪定通过激动突触前膜 α_2 受体终止疼痛信号的传导,有效抑制了手术创伤导致的有害应激反应有关^[9]。七氟醚不但具有麻醉效果,而且还有非常好的镇痛效果,能够有效抑制交感神经,减缓心率、抑制伤害性应激反应,减轻心肌氧化应激损伤^[13]。一项有关七氟醚和丙泊酚在心脏手术中心脏保护作用的 Meta 分析表明,七氟醚能明显降低严重心脏意外事件的发生率,主要考虑是抑制心肌细胞凋亡和抗氧化作用来减轻心肌缺血性损伤^[14]。Landoni 等^[15]研究表明,在经历高风险的心脏手术后,七氟醚并不比丙泊酚更具优势。本研究结果与其有一些差异,考虑与选择的疾病种类、手术大小和监测的时间长短等密切相关。

本研究还有许多不足之处。由于是单中心研究,样本选择数量较少,观察指标较为单一和对术后监测的时间比较短等,可能会对所得结论造成偏倚,更准确的结论有待于多中心、大样本的前瞻性研究进一步加以证实。另外,术后患者的生存状态应该受到更长时间的关注,以提高患者的生存率,这也是下一步研究努力的方向。

综上所述,腔镜下胸腹部手术时采用丙泊酚和芬太尼麻醉时,复合右美托咪定和七氟醚均能通过改善心肌血氧供需平衡,降低冠心病非心脏手术患者心肌缺血的发生率。

参 考 文 献

[1] Weiser TG, Regenbogen SE, Thompson KD, et al. An esti-

- mation of the global volume of surgery: a modelling strategy based on available data. *Lancet*, 2008, 372 (9633): 139-144.
- [2] Lurati Buse GA, Schumacher P, Seeberger E, et al. Randomized comparison of sevoflurane versus propofol to reduce perioperative myocardial ischemia in patients undergoing non-cardiac surgery. *Circulation*, 2012, 126(23): 2696-2704.
- [3] Devereaux PJ, Xavier D, Pogue J, et al. Characteristics and short-term prognosis of perioperative myocardial infarction in patients undergoing noncardiac surgery: a cohort study. *Ann Intern Med*, 2011, 154(8): 523-528.
- [4] AJ kealey. Coronary artery disease and myocardial infarction in pregnancy: a review of epidemiology, diagnosis, and medical and surgical management. *Can J Cardiol*, 2010, 26(6): e185-e189.
- [5] 王先学, 潘道波, 邓恢伟, 等. 右美托咪定对体外循环心脏手术病人心肌缺血再灌注损伤的影响: meta 分析. *中华麻醉学杂志*, 2016, 36(2): 136-139.
- [6] Zangrillo A, Testa V, Aldrovandi V, et al. Volatile agents for cardiac protection in noncardiac surgery: a randomized controlled study. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2011, 25(6): 902-907.
- [7] Ortega R, Connor C, Kim S, et al. Endotracheal Extubation. *N Engl J Med*, 2014, 370: 1266-1268.
- [8] Friess U, Stark M. Cardiac markers: a clear cause for point-of-care Testing. *Anal Bioanal Chem*, 2009, 393 (5): 1453-1462.
- [9] Ji F, Li Z, Nguyen H, et al. Perioperative dexmedetomidine improves outcomes of cardiac surgery. *Circulation*, 2013, 127 (15): 1576-1584.
- [10] Zhao J, Wang F, Zhang Y, et al. Sevoflurane preconditioning attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury via caveolin-3-dependent cyclooxygenase-2 inhibition. *Circulation*, 2013, 128 (11 Suppl 1): S121-129.
- [11] Lindholm EE, Aune E, Norén CB, et al. The anesthesia in abdominal aortic surgery (ABSENT) study: a prospective, randomized, controlled trial comparing troponin T release with fentanyl-sevoflurane and propofol-remifentanyl anesthesia in major vascular surgery. *Anesthesiology*, 2013, 119(4): 802-812.
- [12] Kabukçu HK, Sahin N, Temel Y, et al. Hemodynamics in coronary artery bypass surgery: effects of intraoperative dexmedetomidine administration. *Anaesthesist*, 2011, 60 (5): 427-431.
- [13] 王丹, 吕志平, 李双凤, 等. 七氟醚后处理对体外循环下心脏瓣膜置换术患者心肌氧化应激损伤的影响. *中华麻醉学杂志*, 2011, 31(5): 547-549.
- [14] Li F, Yuan Y. Meta-analysis of the cardioprotective effect of sevoflurane versus propofol during cardiac surgery. *BMC Anesthesiol*, 2015, 15(1): 1-12.
- [15] Landoni G, Guarracino F, Cariello C, et al. Volatile compared with total intravenous anaesthesia in patients undergoing high-risk cardiac surgery: a randomized multicentre study. *Br J Anaesth*, 2014, 113(6): 955-963.

(收稿日期: 2017-01-19)