

右美托咪定心血管效应的机制

杨峰 林成新

【摘要】 右美托咪定是一种高选择性 α_2 肾上腺素受体和咪唑啉受体激动药,具有良好的抗焦虑、镇静、镇痛作用,但其会引起心血管效应,包括短暂性高血压、低血压和窦性心动过缓等。右美托咪定心血管效应的机制目前存在两种学说: α_2 肾上腺素受体学说和 I_1 咪唑啉受体学说。心血管效应可能是右美托咪定激动血管平滑肌的 α_2 肾上腺素受体和中枢 α_2 肾上腺素受体、 I_1 咪唑啉受体的综合作用导致的。本文就右美托咪定引起心血管效应的机制做一综述。

【关键词】 右美托咪定;心血管效应; α_2 肾上腺素受体; I_1 咪唑啉受体

Mechanism of cardiovascular effects of dexmedetomidine YANG Feng, LIN Chengxin. *the First Clinical Medical College of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China*

Corresponding author: LIN Chengxin, Email: lin.chx@163.com

【Abstract】 Dexmedetomidine is a highly selective drug of α_2 adrenoceptor and imidazoline receptor agonist, which has good anti anxiety, sedative and analgesic effects. However, dexmedetomidine can cause cardiovascular effects, including transient hypertension, hypotension and sinus bradycardia, etc. The mechanisms of these adverse reactions mainly include the α_2 adrenergic receptor theory and the I_1 imidazoline receptor theory. These cardiovascular effects may be due to the combined action of dexmedetomidine activating the α_2 adrenergic receptor in vascular smooth muscle, the central α_2 adrenergic receptor, and the central I_1 imidazoline receptor. This article reviews the mechanism of the cardiovascular effects of dexmedetomidine.

【Key words】 Dexmedetomidine; Cardiovascular effects; α_2 Adrenergic receptor; Imidazoline I_1 receptors

右美托咪定作为一种高选择性 α_2 肾上腺素受体和咪唑啉受体激动药,镇静镇痛效果好,对患者自主呼吸影响小,被广泛应用于临床麻醉、术后镇痛、ICU 患者镇静镇痛等。右美托咪定具有脑保护^[1]、心肌保护^[2]等器官保护作用,作为椎管内麻醉和区域神经阻滞的辅助药可以延长局麻药的神经阻滞时间^[3],给药途径也从单一静脉给药扩展到滴鼻^[4]、舌下含服、肌肉注射等。然而,右美托咪定的心血管效应(短暂性高血压、低血压、窦性心动过缓)仍是不可忽略的问题,有些患者使用右美托咪定后甚至出现窦性停搏^[5]。右美托咪定的心血管效应机制目前存在两种学说^[6]: α_2 肾上腺素受体学说和 I_1 咪唑啉受体学说,本文就其心血管效应的机制做一综述。

右美托咪定激动 α_2 肾上腺素受体

α_2 肾上腺素受体分型与分布 α_2 肾上腺素受体分为 α_{2A} 、 α_{2B} 、 α_{2C} 3 个亚型。激动 α_{2A} 受体可以产生镇静、镇痛和抗交感效应。激动 α_{2B} 受体可以引起血管收缩并触发抗寒颤机制。 α_{2C} 受体参与应激反应、调节肾上腺释放儿茶酚胺,

可作为抗高血压,调节心血管功能等药物的靶点。 α_2 肾上腺素受体的各个亚型在心血管中的分布不均。 α_{2A} 受体分布于中枢神经、血管壁, α_{2B} 受体分布于肝、肾、心脏、血管壁和肺脏, α_{2C} 受体分布于中枢神经和肾脏^[7]。

右美托咪定激动 α_2 肾上腺素受体引起外周血管收缩,静脉使用右美托咪定时,右美托咪定主要激动外周血管平滑肌的 α_2 肾上腺素受体引起血管平滑肌收缩,且这种效应呈剂量依赖性。Talke 等^[8]研究表明,右美托咪定引起的血管收缩反应是由 α_2 肾上腺素受体介导的,而且这种血管收缩作用起效很快(平均起效时间 2.16 min,而 α_2 肾上腺素受体介导的其他作用例如镇静作用和交感神经抑制作用需要 10~15 min 才能达到高峰)。为了避免交感神经的影响,该研究者对健康志愿者实施了臂丛神经阻滞,血流动力学稳定后,使用计算机控制的输注泵注入右美托咪定 4 $\mu\text{g}/\text{ml}$,泵注后 15 min 达到 0.3 ng/ml 的血药浓度。采用光电容积脉搏波描记法评估手指血管中的血容量,模拟数字转换器(analogue-to-digital converter, ADC)测量值作为手指血管血容量和血管收缩程度的测量值,ADC 值随着血管的收缩而增大(ADC 值基线为 0)。结果表明,右美托咪定的血药浓度于输注开始后 2 min 达到最高(1.11 ng/ml),后逐渐下降。15 min 输注完后,测量志愿者实际血药浓度为 0.43 ng/ml 。ADC 值在第 3 分钟达到最高,值为 $(31 \pm 15)\%$,3 min 后 ADC

DOI: 10.12089/jca.2021.09.024

作者单位:530021 南宁市,广西医科大学第一临床医学院(杨峰);广西医科大学第一附属医院麻醉科(林成新)

通信作者:林成新,Email: lin.chx@163.com

值随着右美托咪定的血药浓度降低而下降。输注后 60 min 测得右美托咪定血药浓度为 0.09 ng/ml, ADC 值为 $(8 \pm 6)\%$, 提示志愿者的手指血管仍处于收缩状态。

上述试验表明, 右美托咪定通过激动手指血管平滑肌上的 α_2 肾上腺素受体引起血管收缩。但光电容积脉搏波描记法无法分辨收缩的是动脉血管还是静脉血管, 也无法检测到血管的收缩情况。Arun 等^[9] 研究表明, 哌唑嗪、育亨宾、维拉帕米均能减弱低浓度 (10^{-9} mmol/L) 和高浓度 (2×10^{-5} mmol/L) 右美托咪定对离体去内皮豚鼠动脉的收缩作用, 育亨宾的抑制作用强于哌唑嗪。因此, 血管壁上的 α_1 肾上腺素受体可能也参与右美托咪定的血管收缩效应, 提示右美托咪定对血管平滑肌的效应可能还取决于血管本身的类型。不同类型血管 α_1 和 α_2 肾上腺素受体分布情况不同, 同时右美托咪定对 α_2 肾上腺素受体的亲和力大约是 α_1 肾上腺素受体的 1 600 倍^[10], 提示 α_2 肾上腺素受体比 α_1 肾上腺素受体更加重要。右美托咪定引起的血管收缩效应涉及 Rho 激酶、蛋白激酶 C、磷酸肌醇 3-激酶介导的钙敏化机制^[11]。 α_2 肾上腺素受体激活时不仅能动员细胞内的钙离子还能增加细胞外钙离子内流。维拉帕米是钙离子通道阻滞剂, 能阻滞细胞外钙离子经 L 型钙通道内流, 抑制右美托咪定引起的血管收缩。Oc 等^[12] 研究表明, 右美托咪定能引起离体乳内动脉和隐静脉收缩, 与隐静脉比较, 乳内动脉的收缩程度更大, 提示右美托咪定对动脉血管的收缩效应要强于静脉血管。但上述试验没有在小动脉、小静脉中进行验证, 因此, 目前尚不明确右美托咪定在小动脉与大、中动脉之间, 小动脉与小静脉之间血管收缩作用的差异。

右美托咪定在引起外周血管收缩的同时, 还会激动血管内皮细胞的 α_2 肾上腺素受体, 增加一氧化氮合酶介导的一氧化氮释放, 从而在一定程度上抑制血管收缩^[13]。因此, 右美托咪定作用于内皮功能受损的血管时能引起更加强烈的收缩。一氧化氮合酶抑制剂 (如亚硝基左旋精氨酸甲酯)、内皮型一氧化氮合酶磷酸化抑制剂 (如脂肪乳剂) 在内皮细胞功能正常的血管中也能增强右美托咪定的血管收缩效应^[14]。

α_2 肾上腺素受体激动剂的中枢降压机制 脑干是 α_2 肾上腺素受体激动剂的重要作用部位。延髓中含有重要的心血管调节中枢, 其中延髓头端腹外侧部 (rostral ventrolateral medulla, RVLM) 是整合心血管反射的兴奋区域, 分布有心交感神经元和交感缩血管神经元, 即心交感中枢和交感缩血管中枢。RVLM 的神经元直接投射到脊髓的交感神经节前纤维, 支配交感神经的活动, 在维持交感神经和心交感神经紧张性活动中发挥作用, 也被称为缩血管区。RVLM 接收来自于孤束核、延髓尾部腹外侧核、疑核、中脑导水管周围灰质细胞群等部位的兴奋或抑制的传入信息, 杏仁核、下丘脑外侧区也有投射至 RVLM 的神经纤维。在脑室内注射右美托咪定可导致 RVLM 的神经元活性降低, 反映为儿茶酚胺氧化电流降低与平均动脉压的相应降低。

位于延髓尾端腹外侧部 (caudal ventrolateral medulla,

CVLM) A1 区的去甲肾上腺素能神经元在兴奋时可通过 GABA 能中间神经元抑制 C1 区神经元活动, 导致交感缩血管紧张性活动减弱、血管舒张、血压下降。可乐定的交感神经抑制作用主要是通过激动 CVLM 的 α_2 肾上腺素受体导致 GABA 能中间神经元抑制性传入增加从而降低 RVLM 的兴奋性^[15]。但是, 目前还没有右美托咪定 CVLM 内微注射的药理学研究, 虽然右美托咪定与可乐定同属 α_2 肾上腺素受体激动剂, 在结构上也有相似之处, 但其对 α_1 和 α_2 肾上腺素受体的亲和力不同, 因此, 不能直接通过可乐定的研究结果外推右美托咪定的中枢作用。

蓝斑是右美托咪定的靶点, 是脑内去甲肾上腺素能神经元聚集的主要核团, 参与机体的唤醒与警戒。右美托咪定激动蓝斑核的 α_2 肾上腺素受体时, 可降低血清肾上腺素和去甲肾上腺素浓度, 从而抑制中枢交感神经活动^[16]。其效应为抑制血管收缩, 特别抑制是由警觉性相关刺激引起的血管收缩^[17]。

右美托咪定激动 RVLM 区域的突触前 α_2 肾上腺素受体导致去甲肾上腺素分泌到自主神经系统减少, 激动突触后 α_2 肾上腺素受体导致神经细胞膜超极化, 改变神经元放电从而降低交感神经活性, 激动蓝斑 α_2 肾上腺素受体减低血浆儿茶酚胺浓度, 激活延髓被盖部的网状结构中的疑核副交感神经, 增加迷走神经的活动^[18]。

综上, 右美托咪定通过激动神经中枢不同部位的 α_2 肾上腺素受体导致心动过缓和血管扩张性低血压。

右美托咪定激动 I_1 咪唑啉受体

咪唑啉受体的分型及作用 咪唑啉受体早期的发现、发展与 α_2 肾上腺素受体激动剂可乐定有着密切联系^[6]。咪唑啉受体广泛存在于人体的各个组织器官中, 目前可分为 I_1 、 I_2 、 I_3 三个亚型。

(1) I_1 咪唑啉受体。特异性 I_1 咪唑啉受体结合位点的表达较为普遍, 主要表达于中枢神经、消化、内分泌、心血管系统和脂肪组织。激动中枢神经的咪唑啉受体可以通过抑制交感神经而导致动脉压降低和心率减慢, 使用激动 I_1 咪唑啉受体的药物 (包括右美托咪定) 具有拮抗肾上腺素引起的心率失常的作用。 I_1 咪唑啉受体还与糖代谢、降低胰岛素抵抗、脂肪酸代谢有关。

(2) I_2 咪唑啉受体。 I_2 咪唑啉受体最初通过与阿米洛瑞亲和力的不同而划分为 I_{2A} 型受体和 I_{2B} 型受体, I_2 咪唑啉受体也存在于人体各个器官当中, 在亚细胞水平, I_2 咪唑啉受体主要位于线粒体外膜, 被认为是 MAO_A 和 MAO_B 的新变构结合位点。 I_2 咪唑啉受体与机体的疼痛 (化学刺激性疼痛, 神经病理性疼痛、炎性疼痛、慢性疼痛) 有关, 激动 I_2 咪唑啉受体还与机体的神经保护、体温调节有关。因此, 近年来 I_2 咪唑啉受体在麻醉与镇痛领域近也受到了关注。

(3) I_3 咪唑啉受体。早期人们发现咪唑啉受体可能与胰岛素释放有关, 但其作用机制不同于 I_1 和 I_2 咪唑啉受体, 于是, 人们提出可能存在一种 I_3 咪唑啉受体, 其可能与胰岛

素的释放有关,但作用机制尚不明确。

I₁ 咪唑啉受体参与 α₂ 肾上腺激动药的中枢降压作用 α₂ 肾上腺素受体激动剂不仅能与中枢的 α₂ 肾上腺素受体结合,还能与 RVLM 上的 I₁ 咪唑啉受体结合,共同介导中枢降压作用。关于 α₂ 肾上腺素受体激动剂的降压作用是以激动中枢 α₂ 肾上腺素受体为主还是以激动中枢咪唑啉受体为主尚不明确。研究^[19-20]表明,选择性 α₂ 肾上腺受体阻滞剂能逆转右美托咪定的镇静、抗交感神经效应、心血管作用和口干效应,提示 α₂ 肾上腺素受体激动剂的降压作用以激动中枢 α₂ 肾上腺素受体为主。在 RVLM 注射 SKF-86466 不能逆转可乐定引起的低血压效应,而注射与 I₁ 咪唑啉受体结合的 α₂ 肾上腺素受体阻滞剂咪唑克生却可以逆转低血压效应,说明 I₁ 咪唑啉受体参与可乐定的中枢降压效应,α₂ 肾上腺素受体激动剂的降压作用以激动中枢咪唑啉受体为主。随着第二代中枢降压药利美尼定和莫索尼定的出现,激活 I₁ 咪唑啉受体后的降压作用得到了广泛应用。在 RVLM 上 I₁ 咪唑啉受体与 α₂ 肾上腺素受体可能呈串联状态,位于去甲肾上腺素神经元突触前部,α₂ 肾上腺素受体的位置更靠近突触,因此,应用 α₂ 肾上腺素受体激动药可以同时激动 RVLM 上的 α₂ 肾上腺素受体和 I₁ 咪唑啉受体^[21],但 I₁ 咪唑啉受体的激活可能只参与 α₂ 肾上腺素受体激动剂的降压效应,右美托咪定的负性频率效应仍由 α₂ 肾上腺素受体介导^[22-23]。

小 结

右美托咪定具有收缩外周血管平滑肌和中枢抗交感效应,其血管收缩效应取决于不同部位、不同类型血管的 α 肾上腺素受体的分布情况。右美托咪定激动血管内皮细胞 α₂ 肾上腺素受体使一氧化氮生成增多,抑制了右美托咪定的血管收缩效应。RVLM 是心血管调控的重要区域,右美托咪定通过激动中枢 α₂ 肾上腺素受体和 I₁ 咪唑啉受体抑制交感神经活动、增强迷走神经活动,导致心率减慢、血压降低。静脉使用临床剂量的右美托咪定会引起患者血压的双相改变,即外周血管收缩引起的一过性高血压和中枢抑制引起的低血压。自主神经活性的改变使患者心率减慢,增强迷走神经反射。因此,临床使用右美托咪定应重视评估患者状态、了解患者相关病史,特别是患者是否有传导阻滞、窦性心动过缓、异位节律病史等。

右美托咪定通过激活上述受体产生相应的心血管效应,但 GABA 受体、NMDA 受体可能也参与右美托咪定的心血管效应。CVLM 可通过 GABA 能中间神经元抑制 RVLM 活动,RVLM 上的 NMDA 受体激活也可以使血压升高。因此,右美托咪定的心血管效应机制还需相关进一步研究。

参 考 文 献

[1] 张燕,田婕,何振洲,等. 右美托咪定预处理减轻脑缺血-再灌注后的脑局部炎症反应. 临床麻醉学杂志, 2018, 34(6): 592-596.

[2] Ren J, Li C, Liu Y, et al. Protective effect of dexmedetomidine against myocardial ischemia-reperfusion injury in rabbits. *Acta Cir Bras*, 2018, 33(1): 22-30.

[3] Abdallah FW, Dwyer T, Chan VW, et al. IV and perineural dexmedetomidine similarly prolong the duration of analgesia after interscalene brachial plexus block: a randomized, three-arm, triple-masked, placebo-controlled trial. *Anesthesiology*, 2016, 124(3): 683-695.

[4] 张慧文,马涛,赵丽,等. 右美托咪定滴鼻对患儿扁桃体腺样体切除术后恢复的影响. 临床麻醉学杂志, 2019, 35(6): 556-559.

[5] Aikaterini A, Ioannis D, Dimitrios G, et al. Bradycardia leading to asystole following dexmedetomidine infusion during cataract surgery: dexmedetomidine-induced asystole for cataract surgery. *Case Rep Anesthesiol*, 2018, 2018: 2896032.

[6] Bousquet P, Hudson A, García-Sevilla JA, et al. Imidazoline receptor system: the past, the present, and the future. *Pharmacol Rev*, 2020, 72(1): 50-79.

[7] 关开行,王文景,李子健,等. 肾上腺素受体与心血管疾病. *中国科学: 生命科学*, 2020, 50(8): 791-801.

[8] Talke P, Anderson BJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexmedetomidine-induced vasoconstriction in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*, 2018, 84(6): 1364-1372.

[9] Arun O, Taylan SB, Duman I, et al. In vitro vasoactive effects of dexmedetomidine on isolated human umbilical arteries. *Bratisl Lek Listy*, 2019, 120(1): 40-45.

[10] Weerink M, Struys M, Hannivoort LN, et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexmedetomidine. *Clin Pharmacokinet*, 2017, 56(8): 893-913.

[11] Ok SH, Kwon SC, Baik J, et al. Dexmedetomidine-induced contraction involves CPI-17 phosphorylation in isolated rat aortas. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(10).

[12] Oc B, Arun O, Taylan SB, et al. The effects of dexmedetomidine on human internal mammary artery and saphenous vein grafts under hypothermia and normothermia. *Bratisl Lek Listy*, 2019, 120(5): 380-385.

[13] Nong L, Ma J, Zhang G, et al. Dexmedetomidine inhibits vasoconstriction via activation of endothelial nitric oxide synthase. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2016, 20(5): 441-447.

[14] Lee SH, Ok SH, Ahn SH, et al. Lipid emulsion enhances vasoconstriction induced by dexmedetomidine in the isolated endothelium-intact aorta. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(7).

[15] Alves TB, Totola LT, Takakura AC, et al. GABA mechanisms of the nucleus of the solitary tract regulates the cardiovascular and sympathetic effects of moxonidine. *Auton Neurosci*, 2016, 194: 1-7.

[16] Zhang H, Yan X, Wang DG, et al. Dexmedetomidine relieves formaldehyde-induced pain in rats through both α₂ adrenoceptor and imidazoline receptor. *Biomed Pharmacother*, 2017, 90: 914-920.

[17] Mohammed M, Kulasekara K, Ootsuka Y, et al. Locus coeruleus noradrenergic innervation of the amygdala facilitates alerting-in-

duced constriction of the rat tail artery. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2016, 310(11): R1109-R1119.

[18] Nguyen V, Tiemann D, Park E, et al. Alpha-2 agonists. *Anesthesiol Clin*, 2017, 35(2): 233-245.

[19] Ballesteros JJ, Briscoe JB, Ishizawa Y. Neural signatures of α_2 -adrenergic agonist-induced unconsciousness and awakening by antagonist. *Elife*, 2020, 9.

[20] Hamajima K, Hamamura K, Chen A, et al. Suppression of osteoclastogenesis via α_2 -adrenergic receptors. *Biomed Rep*, 2018, 8(5): 407-416.

[21] Holstein GR, Friedrich VL Jr, Martinelli GP. Imidazoleacetic acid-ribotide in vestibulo-sympathetic pathway neurons. *Exp Brain Res*, 2016, 234(10): 2747-2760.

[22] Boblewski K, Lehmann A, Sańczewski F, et al. Circulatory effect of TCS-80, a new imidazoline compound, in rats. *Pharmacol Rep*, 2016, 68(4): 715-719.

[23] Sato N, Saiki C, Tamiya J, et al. Imidazoline I receptor activation preserves respiratory drive in spontaneously breathing newborn rats during dexmedetomidine administration. *Paediatr Anaesth*, 2017, 27(5): 506-515.

(收稿日期:2020-12-08)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《临床麻醉学杂志》可直接使用缩略语的词汇

美国麻醉医师学会(ASA)	聚合酶链反应(PCR)	美国纽约心脏病协会(NYHA)
酶联免疫吸附试验(ELISA)	N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)	吸入氧浓度(FiO ₂)
γ -氨基丁酸(GABA)	血浆靶浓度(C _p)	白细胞介素(IL)
效应室靶浓度(C _e)	肿瘤坏死因子(TNF)	心率(HR)
血红蛋白(Hb)	血压(BP)	血小板(Plt)
收缩压(SBP)	红细胞压积(Hct)	舒张压(DBP)
红细胞计数(RBC)	心率与收缩压乘积(RPP)	白细胞计数(WBC)
平均动脉压(MAP)	体重指数(BMI)	中心静脉压(CVP)
心肺转流(CPB)	脉搏血氧饱和度(SpO ₂)	靶控输注(TCI)
潮气量(V _T)	患者自控静脉镇痛(PCIA)	呼吸频率(RR)
患者自控硬膜外镇痛(PCEA)	呼气末二氧化碳分压(P _{ET} CO ₂)	患者自控镇痛(PCA)
动脉血二氧化碳分压(PaCO ₂)	呼气末正压(PEEP)	动脉血氧分压(PaO ₂)
间歇正压通气(IPPV)	静脉血氧分压(PvO ₂)	最低肺泡有效浓度(MAC)
静脉血二氧化碳分压(PvCO ₂)	脑电双频指数(BIS)	视觉模拟评分法(VAS)
听觉诱发电位指数(AAI)	重症监护病房(ICU)	麻醉后恢复室(PACU)
四个成串刺激(TOF)	天门冬氨酸氨基转移酶(AST)	心电图(ECG)
丙氨酸氨基转移酶(ALT)	警觉/镇静状态评定(OAA/S)	核因子(NF)
磁共振成像(MRI)	羟乙基淀粉(HES)	计算机断层扫描(CT)
伊红染色(HE)	术后认知功能障碍(POCD)	急性呼吸窘迫综合征(ARDS)